

話 題

変形性関節症の病態

— Joint as a organ, joint as a tissue and joint as a metabolic unit —

広 谷 速 人

変形性関節症は全身各関節にみられる非炎症性、進行性の病変であって、今日整形外科医の最も深い興味と関心を集める疾患の1つである。本症は旧石器時代の Neanderthal 人、中生代の恐竜などにも発見されており、決して新しい病気ではない。

本症の病変の主体をなすものは関節軟骨の変性 deterioration と、それに対する修復機転である。

変性の初期には関節軟骨は表面不整, tangential zone の軟骨細胞死滅など regressive changes と呼ばれる変化がみられるが、やがて表面は幼若結合組織である pannus によっておおわれる。

Pannus は血管に豊み、変性軟骨を関節表面あるいは関節周縁から侵食するが、一方その厚さをまして深部から軟骨組織、さらには骨組織へ化生する。また表面に亀裂 cleft を生じ、不規則な房状を呈する。さらに軟骨下骨組織から血管を伴った幼若結合組織 vascular buds が tidemark を越えて侵入、変性軟骨を置換する。

軟骨細胞は変性の初期においてはむしろ肥大して chondroblast 様となり、あるいは集合して cluster を形成する。³⁵S や同位元素標識アミノ酸による autoradiography, 透過電顕所見から、この時期の軟骨細胞の代謝は亢進していることが確められている。DNA 合成も例外ではなく、³H-thymidine-³H autoradiography によって cluster formation は mitosis によることも明らかになっている。しかし終末期においては全層に亘って細胞密度は低下し、遂には軟骨細胞は消失する。

Safranin O 染色のような組織化学的方法を用いると、変性軟骨基質の glycosaminoglycans (GAG) の減少を知ることができる。基質内 GAG は変性の進行とともに表層から減少して深層に及ぶが、軟骨細胞周囲の基質 interterritorial matrix では相当末期まで safranin O 染色は陽性である。基質 GAG の半減期を従来信じられていたように約8日ではなく、200~300日と考えると、この現象を説明しやすい。

このように GAG の減少は変性関節軟骨の最も顕著な生化学的变化であるが、その主体が chondroitin sulfate か Kerato sulfate か、あるいは両者の減少であるかは未だ意見の一致をみない。さらに GAG の低分子化 (depolymerization), 側鎖の短縮, 硫酸化の増加などの質的变化が報告されている。Proteoglycons (PG) については正常の関節軟骨のそれとは異った抽出態度を示し、より低分子で galactosamine/glucosamine 比の高い、すなわち幼若関節軟骨に存在するものに類似した PG 認められている。Collagen の量的減少はみられないとされるが、最近の研究によれば変性

“Pathologic, Biochemical and Metabolic Aspects of Osteoarthritis” HAYATO HIROTANI, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kyoto University School of Medicine

京都大学医学部整形外科教室

関節軟骨が骨では正常関節軟骨にみられる〔 $\alpha 1(\text{II})$ 〕₂だけでなく、皮膚、腱に証明される〔 $\alpha 1(\text{I})$ 〕₂ $\alpha 2$ のような β components がみられ、これには lysosomal enzymes が関与するといわれる。

すなわち変性関節軟骨においては基質の変性が亢進するだけでなく、基質合成能も変化し、ことに幼若な形での合成が行なわれることがわかる。

変性関節軟骨の DNA および GAG 合成能は形態学的変化が進むとともに亢進するが、ある点を越えると急激に低下する。すなわち “point of no return” が存在する。いま関節軟骨を1つの代謝系 metabolic unit と考え細胞相と基質相とに分けると、変性という刺激が成熟完了後 “off” となっていた細胞の DNA 合成スイッチを “on” に切りかえ、細胞は chondroblastic となるとともに、細胞分裂により細胞密度を一定に維持しようとする。一方基質相においては GAG の減少が起るが、その合成は幼若関節軟骨のそれに近い様相の下に亢進し、基質維持に貢献する。すなわちともに catabolism と anabolism との間に feedback system が存在する。病変が進行して “point of no return” を越えるとこの feedback system によって支えられた関節軟骨自体の修復、維持機構は消滅し、変性は進行の一途をたどることになるとされる。

このような関節軟骨の変性がいかなる機転によって発生するかということは、古くから議論的になってきた。今日広く支持される説によれば、機械的あるいは代謝的要因によって関節軟骨の合成能は正常のまま基質の変性 degradation がまず発現するためである。

この関節軟骨基質の degradation は軟骨細胞の lysosomal enzyme(s) によって起ることは諸家の一致した見解であって、ことに cathepsin D が関与していることは、ここ10年来の研究から明らかになってきた。しかしごく最近の研究によれば生理的条件において degradation に関与するものは関節軟骨に含まれるある種の neutral protease であるという。

この方面の研究はさらに精細に関節軟骨の degradation の機転を明らかにして行くものと考えられるが、いずれにせよ autolytic degradation によって軟骨基質は少なくとも化学的構成の量的な変化をきたす。さらに上述の feedback system によってその化学的構成は質的にも変化が起る。このような化学的構成の変化は関節軟骨の硬度 stiffness、弾性 elasticity の異常を招き biomechanical な作用によって形態学的変化を結果する。形態学的変化による軟骨細胞の破壊は lysosomal enzymes の放出を促す。変形性関節症の成立と進展はこの vicious cycle によると考えられる。

変形性関節症にみられる形態学的変化に対して関節軟骨自体に自ら修復する能力はないが、pannus, vascular budsによる置換、修復、さらにこれら幼若結合組織による線維軟骨、硝子様軟骨（完全な関節軟骨ではない）、骨組織への化生などの現象がみられる。すなわち関節軟骨は関節の機能を可能な限り維持すべく remodeling を行なっているといえることができる。

従って変形性関節症の治療に際しては、関節を器官としてとらえ (joint as a organ)、その remodeling を促進するような方策をとるべきことは言をまたない。その方策の可能性と合理性を追究するためには、その病像 (joint as a tissue) と病態 (joint as a metabolic unit) との理解と究明が不可欠であることは当然であろう。

本論文に関する文献は

広谷速人：関節軟骨の形態と病態Ⅲ、関節軟骨の修復と変性。整形外科, 26, 1975. (掲載予定)

広谷速人：関節軟骨の変性。整形外科基礎科学, 2, 1975. (掲載予定)
を参照されたい。