

## 4. 骨関節疾患の疼痛に対する薬物治療の最近の進歩

New developments in pharmacological treatment for pain in osteoarthritis

関口 剛美・石田 高志・川真田樹人

Takemi Sekiguchi(大学院生), Takashi Ishida(助教), Mikito Kawamata(教授) / 信州大学医学部麻酔蘇生学教室

### key words

変形性関節症  
 NGF  
 IL-1 $\beta$   
 PRP  
 MTX

変形性関節症の疼痛に対してNSAIDsやオピオイドの投与が行われてきた。しかし、これらの薬では疼痛コントロールが困難な場合や副作用により継続できない場合があり、新しい治療薬が望まれている。近年、抗NGF(nerve growth factor)抗体やinterleukin-1レセプターアンタゴニストが続々と開発され、変形性関節症の疼痛管理は大きな転換期を迎えつつある。本稿では変形性関節症の痛みのメカニズムを踏まえ、新しい疼痛治療薬について概説する。

### はじめに

骨関節疾患の中でも、変形性関節症は国内では1,000万人の患者がおり、痛みの有訴者率が高く、慢性疼痛患者の20%を占める。また、変形性関節症は移動時に痛みが増強するため、移動機能障害を招き、患者のADL (activities of daily living)とQOL (quality of life)を著しく低下させるため、社会的損失も大きい。現在、変形性関節症の疼痛治療として、まずは薬物療法、神経ブロック、理学療法などが行われているが、痛みがコントロールできない場合には人工関節置換を行わざるを得ない。したがって、手術を回避するためにも、薬物療法による痛みの長期コントロールが重要である。これまで、薬

物療法としてNSAIDsやオピオイドが用いられてきたが、十分な鎮痛が得られない場合も多く、腎機能障害や消化管出血などの副作用も懸念された。そして2014年にOARSI (Osteoarthritis Research Society International)から示されたガイドライン<sup>1)</sup>ではNSAIDsの長期使用は、消化管出血、心血管イベント、腎機能障害を増加させるため、NSAIDsの投与量、投与期間を適正化すべきであると述べられている。そこで今後は、骨関節疾患における有効かつ安全な鎮痛薬の開発が必要と思われる。本稿では、骨関節疾患の代表疾患として、変形性関節症を取り上げ、本関節症の痛みのメカニズムを概説し、最近の新規薬物治療を紹介する。

### 変形性関節症の痛みメカニズム

#### 1. 炎症性サイトカイン

変形性関節症では、滑膜線維芽細胞や軟骨細胞からのIL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ )やTNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )の放出が重要な役割を担っている<sup>2)</sup> (図1)。IL-1 $\beta$ やTNF $\alpha$ は滑膜線維芽細胞、滑膜マクロファージや軟骨細胞を活性化し、さまざまな炎症性サイトカインやプロスタグランジンE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>: PGE<sub>2</sub>)の産生が促され、変形性関節症の痛みの原因となる。同時に炎症性メディエーターが放出され、関節内に存在する侵害受容体の活性化および末梢性感作が起こり、痛みを増強する(図2)。