関節痛と薬物・サプリメント**

中 村 洋*

HIROSHI NAKAMURA

中高年にみられる関節痛のもっとも多い原因が変形性関節症osteoarthritis (OA)である。保存的治療として、安静、保温、運動療法に加えて、薬物治療が行われる。

アセトアミノフェンは容易に購入できる鎮痛薬で、本邦では一日1.5gまで使われる。痛みが強い場合は非ステロイド性消炎鎮痛薬nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)であるインドメタシン、ジクロフェナック、ロキソプロフェンといった薬を使用するが、上部消化管障害などの副作用に注意が必要である。これらの薬剤はシクロオキシゲナーゼcyclooxygenase (COX)を抑えることによって、痛みや炎症の原因となるプロスタグランジンE₂ (PGE₂)の産生を抑制して効果を発揮する。近年、胃腸障害を軽減するため、COX-2選択的阻害薬が使われるようになってきた。

関節内へ薬剤を直接注入する治療法も医療機関では行われている。ステロイド剤は即効性があり、効果も劇的であるが、副作用を避けるため頻回に用いないほうがよい。ヒアルロン酸はその物理的性質と抗炎症作用により、OAの症状を軽減するとされている。副作用が少なく、定期的に注入して効果をあげている。

現在販売されているサプリメントにはさまざまな種類があるが、グルコサミンはその作用が科学的に議論されている唯一の物質である。グルコサミンのOA治療への歴史は1960年代のドイツにさかのぼる。その後、1990年代後半から北アメリカで大ブームを巻き起こし、いくつもの臨床治験が行われた。有効性を示す研究結果があるが、否定的な意見もある。一方、グルコサミンの基礎的研究は盛んに行われており、抗炎症作用、軟骨分解酵素の抑制作用が明らかにされ、OAの症状を軽減するだけでなく、進行を抑制する可能性が強く示唆されている。

キーワード：変形性関節症、鎮痛薬、NSAID、ヒアルロン酸、グルコサミン

はじめに

関節痛の原因としてさまざまな疾患がある。若年者では外傷による関節捻挫、半月板損傷や靭帯損傷が中心となる。一方、中高年では変形性関節症osteoarthritis (OA)や関節リウマチによる関節痛が多くみられるようになる。OAは関節軟骨や軟骨細胞の加齢現象、力学的負荷および遺伝的要因によって、軟骨が磨耗、消失して発症する疾患である。膝関節が侵される頻度が高く、63歳以上の高齢者の約1/3にX線写真上OAの所見がみられ、関節痛などの症状を伴うものは約10%とされる¹⁾。OAには、ときどき痛みを感じずの軽症から、歩行や起立が困難となる重症までさまざまな病態が存在する。初期の段階では、歩行や階段昇降で痛みが誘発される程度であり、保温、安静などの日常生活の工夫や、鎮痛薬の使用で対処可能である。進行したOAでは手術が必要な場合もあるが、治療の中心は薬物治療をはじめとした保存治療である。本稿では、現在行われている薬物治療について概説するとともに、最近

話題のサプリメントについても述べる。

鎮 痛 薬

古くから使用されてきた鎮痛薬はアセトアミノフェンである。薬局の店頭販売over the counter (OTC)でも容易に購入でき、非ステロイド性消炎鎮痛薬nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)より上部消化管障害などの副作用が少ないとわれている²⁾。本邦では一日1.5gまでとされているが、欧米では一日4gくらいまで使われているようである³⁾。しかし、副作用として肝機能障害があるため、大量投与や長期連用はしないのが望ましい。痛みが強く、アセトアミノフェンではコントロールできない場合、NSAIDを使用する。NSAIDは、シクロオキシゲナーゼcyclooxygenase (COX)を抑えることによってプロスタグランジンE₂ (PGE₂)の産生を抑制する。PGE₂は炎症部位で産生され、炎症や痛みをさらに増強することが知られている。アスピリンは古典的なNSAIDでOTCでも購入できるが、医療機関ではより抗炎症・鎮痛効果の強力なインドメタシン、ジクロフェナック、ロキソプロフェンといった薬が処方される。これら薬

*日本医科大学リウマチ科 准教授

**第21回都民公開講座 [Feb. 9, 2008 開催]

[Feb. 29, 2008 原稿受領]

剤の鎮痛効果は強力で、OA患者の50-80%に有効性を示す⁴⁾。NSAIDを使用するにあたって最も注意すべき副作用はNSAID潰瘍である。胃粘膜をはじめ腎臓などいくつかの組織では、正常の状態でもPGE₂が産生されており、胃粘膜の保護、腎血流の維持に寄与している。この生体組織の維持に必要なPGE₂産生に関与しているのはCOX-1と呼ばれる酵素である。これに対し、COX-2は炎症刺激によって誘導され、大量のPGE₂を産生する(図-1)。前述した、いわゆる従来型のNSAIDは、COX-1、COX-2ともに抑制するため、結果として胃腸障害や腎障害などの副作用を引き起こす。

とはいうものの、NSAIDはOA治療の鎮痛には欠くべからざる薬剤であるため、工夫して使わなければならない。食後に服用するようにしたり、胃粘膜保護剤を併用することによって胃腸障害を軽減できる。抗潰瘍薬の中でも、プロスタグランディン製剤であるミソプロストールは、NSAID潰瘍に効能が認められている。坐剤は、直接胃粘膜と接しないため胃腸障害が少ない。

近年、胃腸障害を軽減するため、COX-2のみ選択的に阻害し、炎症部位のPGE₂を抑制する薬剤、COX-2選択的阻害薬が使われるようになってきた。現在使用できるCOX-2選択的阻害薬は、エトドラク、メロキシカム、そしてcoxib系に分類されるセレコキシブがある。これらの薬剤は、従来のNSAIDに比べて胃腸障害を軽減することが報告されている⁵⁾。

図-1

COX-1とCOX-2 COX-1は定常状態で発現し、これによって産生されたPGE₂は胃粘膜の保護に働く。一方、COX-2は炎症時に誘導されて、炎症や痛みを増強する。

COX=シクロオキシゲナーゼ、PGE₂=プロスタグランジンE₂

関節内注射

内服薬が使えない、使いたくない、あるいは、内服薬では効果が得られない症例に関節内注射を行う。直接、関節内へ薬剤を注入するか、関節水腫があれば水腫を吸引したあとに薬剤を注入する。使用する薬剤にはステロイド剤とヒアルロン酸がある。ステロイド剤は、抗炎症と鎮痛効果を目的として用い、即効性があり効果も劇的であるが、シャルコー関節(神経病性関節症)や感染などの副作用を誘発する可能性があるため、頻回に用いてはならない。

ヒアルロン酸は、関節液や軟骨基質に含まれており、強い粘弾性を有している。ヒアルロン酸は、その物理的性質と抗炎症作用によりOAの症状を軽減するとされている⁶⁾。通常、週1回5週間を1クールとして治療するが、患者によっては、2-4週間ごとに定期的に注入して効果をあげている場合もある。

サプリメント

1. グルコサミン

最近、マスメディアで健康に対するサプリメントの広告が目につく。サプリメントとは、本来、身体に必要で、不足がちなビタミンやミネラルのことを指すが、現在わが国では、健康に良さそうな食品をサプリメントと総称している。これら、いわゆる“サプリメント”には、効能に科学的根拠が全くないものが多く、虚偽の宣伝文句や誇大広告が社会問題となっているが、その中でグルコサミンは、少なくとも、その作用機序が科学的に議論されている唯一の物質である。

図-2 ブドウ糖とグルコサミンの構造

グルコサミンは、ブドウ糖にアミノ基が結合した単純な構造をしたアミノ糖である(図-2)。ヒアルロン酸はグルクロン酸とN-アセチル-グルコサミンの二糖が多数結合してできた巨大分子で、分子量は600万にもおよぶ。また、N-アセチル-グルコサミンはガラクトースと結合して軟骨基質の成分であるケラタン硫酸を構成する。生体内ではグルコサミンはブドウ糖より生成され、N-アセチル-グルコサミンなどのアミノ糖に変換され、軟骨基質の原料となっている。

2. グルコサミンの臨床応用

グルコサミンのOA治療への歴史は古く、少なくとも1960年代のドイツにさかのぼる⁷⁾。その後、ヨーロッパを中心に使用されていたようであるが、1990年代後半から北アメリカで大ブームを巻き起こした。その火付け役になったのが、Theodosakis博士が著した“The Arthritis cure”という実用書である⁸⁾。この中で、Theodosakis博士は、OAを治療するために、減量、運動などの一般的注意事項に加えてグルコサミンを服用することを奨めている。その後、2000年にはMcAlindonらによるメタ解析が発表された⁹⁾。メタ解析は現在EBMで最も信頼のおけるエビデンスとされているが、その中で、それ以前に報告されたいくつかの臨床試験の結果を検証し、グルコサミンには中等度の有効性があると結論づけている。さらに、2001年にReginsterらによる3年間におよぶ二重盲検試験の結果がLancet誌に発表された¹⁰⁾。報告によると、膝OA患者217人をグルコサミン服用群とプラセボ服用群に無作為に割り付け、3年間服用させた。その結果、グルコサミンは痛みや機能障害を改善するだけでなく、レントゲンの進行も抑制することが明らかにされた。この論

文は米国の医学会に衝撃を与え、多くの感情的な反論が学会誌上に掲載された一方で、学会としてもその効用に科学的に取り組む姿勢を見せ始めたのである。その後、賛否双方の報告が交錯する中、国民健康への影響を重視した、公的組織であるNCCAM(national center for complementary alternative medicine)がスポンサーとなり、大規模な臨床研究が試みられた。これがGAIT(Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) studyである。この臨床研究では、1538人の膝OA患者にグルコサミン、コンドロイチン、グルコサミンとコンドロイチンの併用、セコキシブ(COX-2選択的阻害薬)、プラセボを無作為に割り付け、24週間にわたってこれら薬剤を投与した。WOMACと呼ばれるOA臨床評価スコアが20%以上改善した患者の割合をもとに比較検討が行われた。その結果、全体ではセコキシブ投与群でのみ統計学的に有意な改善が認められたが、投与前に症状が重い患者に限ってみると、グルコサミンとコンドロイチンの併用群のみ有意な改善を示していた。しかし、この研究の問題点として、通常の治験で30%前後であるはずのプラセボ効果が60%以上あることから、計画自体が妥当であったかとの疑念が残る、グルコサミンの有用性の真偽は未解決のままで今日に至っている¹¹⁾。

著者は、当初グルコサミンの効能に対し懐疑的ではあったが、海外での報告を知り、本邦でヒト膝OA患者に対する臨床試験を行った。膝OA患者に対し、グルコサミンサプリメントを服用した群としなかった群を比較したケースコントロールスタディーである。36人の患者にグルコサミン塩酸塩一日1500mgを投与し、何も投与しなかった対照群17人と比較した。対照群で変化がみられなかったのに対し、グルコサミンを服用した群は、日本整形外科学会膝関節治療成績判定基準(JOAスコア)、痛みのvisual analog scale(VAS)、気分をあらわすface scale

図-3 グルコサミンの変形性膝関節症に対する効果

投与前 (pre), 2週間後 (2W), 1ヵ月後 (1M), 3ヵ月後 (3M) のJOAスコア、痛みのvisual analog scale (VAS), face scale.

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ vs pre

(文献12より改変)

図-4 グルコサミンの変形性膝関節症のさまざまな痛みに対する効果

投与前, 2週間後 (2W), 1ヵ月後 (1M), 3ヵ月後 (3M) に安静時痛、圧痛、運動時痛を訴えた患者の割合。

(文献12より改変)

ともに投与2週間～1ヵ月後から有意に改善していた(図3)。また、安静時痛、圧痛、運動時痛についても、その発現率が減少していた¹²⁾(図4)。

これまでの臨床試験で使用されたグルコサミン服用量は1日1500mgである。この量を服用する限りにおいて、重大な副作用は報告されていない。グルコサミンを服用してもインスリン抵抗性や血管内皮障害をきたさなかったという報告¹³⁾、妊娠に影響がなかった¹⁴⁾との報告がみられている。100%安全というには情報が不足しているが、現在の使い方をしてる限り、そのほかの治療薬よりは安全であろう。

3. グルコサミンの基礎的研究

これらの臨床研究とは別に、グルコサミンの基礎的研究も盛んに行われている。現在、OAの関節破壊にはinterleukin-1 (IL-1) と呼ばれるサイトカイン、炎症性メディエーターである一酸化窒素(NO)、軟骨を分解するマトリックスメタロプロテアーゼmatrix metalloproteinase (MMP) が深く関与していることが知られている。IL-1は、軟骨細胞自身からも産生され、軟骨細胞からのNO、MMP、PGE₂の産生を増強する。NOは軟骨細胞からの基質産生を抑制するほか、軟骨細胞にアポトーシスを誘導する。PGE₂は痛みや炎症を増強する働きがある。MMPは、コラーゲンやプロテオグリカンの特異的に分解する蛋白分解酵素である。生体試料から軟骨細胞や滑膜細胞を分離培養し、これらをIL-1で刺激すると、NO、MMP、PGE₂の産生が増強するが、グルコサミンを添加することによってこの作用は軽減する¹⁵⁾¹⁶⁾。その他、グルコサミンは好中球を介した抗炎症作用、血小板凝集抑制作用を有している¹⁷⁾。このように、グルコサミンのOAに対する効能は、症状を軽減するだけでなく、OAの進行を抑制する効果も有している可能性が基礎的研究から強く示唆されている。

4. グルコサミン療法の注意点

患者さんがグルコサミンを使用するにあたっての注意点は、第一にOAの診断を確定することである。膝関節に痛みを生じる疾患として、OA以外にも関節リウマチや痛風などがあり、根本的に治療法が異なる。また、進行したOAでは、手術が適応になる場合が少なくない。診断に疑問があれば専門医に相談することが必要であろう。第二に、グルコサミンのみに頼らないことである。現在のところOAに対する特効薬は存在しない。減量や運動療法のほか、患部の保温、安静など、日常生活における注意事項を平行して行う必要がある。最後に、サプリメントの品質の問題である。現在市販されているサプリメントは、わが国では食品として分類されており、その品質が保障されているわけではない。消費者が身を守る方法としては、信頼

できるメーカーの製品をとりあえず購入することである。

5. そのほかのサプリメント

グルコサミン以外にもOAに対するサプリメントとして市販されているものがいくつかある。コンドロイチン硫酸は、軟骨基質を構成する成分である。体内では分子量6000から50000の巨大分子で、蛋白質と結合した複合体として存在している。コンドロイチン硫酸自体には、医薬品として症候性神経痛、腰痛、関節痛、肩関節周囲炎などの効能が認められているが、市販のコンドロイチンはブタ、サケ、イカを原料として抽出され、コラーゲンなど多くの蛋白質が含まれている¹⁸⁾。コンドロイチン硫酸がOAに有効か否かについては、有効であるとの臨床研究がある一方、否定的な意見もある¹⁹⁾。使用された製品の純度や分子量が明確でなく、結論は得られていない。

コラーゲンおよびコラーゲンペプチドがOA治療に有効であるとする明確な臨床的エビデンスは今のところないが、ある種のコラーゲン由来のペプチドが、細胞に対して生理作用を示すとの基礎的研究や、動物実験で軟骨の修復に働くという報告がある²⁰⁾。

ショウガエキ스는、OAに対して効果があったとするいくつかの論文があるが、まだ確立したものではない。

ま と め

OAの薬物治療には、痛み止めとしてアセトアミノフェン、NSAIDがある。NSAIDの重要な副作用として上部消化管障害があり、注意を要する。近年、副作用を軽減を目的にCOX-2選択的阻害薬が開発されている。関節内に直接薬剤を注入する治療法があり、薬剤としてステロイド剤あるいはヒアルロン酸が使われる。ヒアルロン酸は関節の成分であり、副作用が比較的少ない。

OAに対するグルコサミンは、現在市販されているサプリメントの中でもっとも科学的エビデンスのある物質である。OAの症状を軽減するだけでなく、進行を遅くする可能性が、臨床的研究でも基礎的研究でも明らかにされつつある。その効能や使い方についてはいまだ議論のあるところではあるが、副作用が少なく、OA治療の一貫として使用できそうである。

OA治療では、薬物やサプリメントに頼るだけでなく、減量や運動療法、局所の保温と安静などの治療法も併用することも大事である。

文 献

- 1) Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al: The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis

- Rheum, 1987 Aug; **30**: 914~918.
- 2) Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, *et al*: Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. J Rheumatol, 2004; **31**: 344~354.
 - 3) Golden HE, Moskowitz RW, Minic M: Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. Am J Ther, 2004; **11**: 85~94.
 - 4) 小松原良雄, 前田 晃, 水島 哲也, 他: 変形性膝関節症に対するロキソニンの高齢者を対象とした臨床的検討 多施設共同研究. 臨床医薬, 1990; **6**: 195~207.
 - 5) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al*: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA, 2000; **284**: 1247~1255.
 - 6) Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE: Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. Clin Orthop Relat Res, 2007; **455**: 113~122.
 - 7) Vetter G: Glucosamine in the therapy of degenerative rheumatism. Dtsch Med J, 1965; **16**: 446~449.
 - 8) Theodosakis J, Adderly B, Fox B: The Arthritis Cure. St. Martin's Press, New York, 1997.
 - 9) McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, *et al*: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA, 2000; **283**: 1469~1475.
 - 10) Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, *et al*: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet, 2001; **357**: 251~256.
 - 11) Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, *et al*: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med, 2006; **354**: 795~808.
 - 12) Nakamura K, Nishioka K: Effects of Glucosamine/Chondroitin supplement on Osteoarthritis: Involvement of PGE2 and YKL-40. 日本リウマチ整形外科雑誌, 2002; **21**: 175~184.
 - 13) Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, *et al*: Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. Diabetes, 2006; **55**: 3142~3150.
 - 14) Sivojelezova A, Koren G, Einarson A: Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. J Womens Health (Larchmt), 2007; **16**: 345~348.
 - 15) Nakamura H, Shibakawa A, Tanaka M, *et al*: Effects of glucosamine hydrochloride on the production of prostaglandin E2, nitric oxide and metalloproteases by chondrocytes and synoviocytes in osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol, 2004; **22**: 293~299.
 - 16) Hua J, Sakamoto K, Kikukawa T, *et al*: Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. Inflamm Res, 2007; **56**: 432~438.
 - 17) 長岡 功: グルコサミンの細胞機能. グルコサミン研究, 2007; **3**: 74~79.
 - 18) 西川 正純: コンドロイチン硫酸の機能について. グルコサミン研究, 2007; **3**: 68~72.
 - 19) Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, *et al*: Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. Ann Intern Med, 2007; **146**: 580~590.
 - 20) Hashida M, Miyatake K, Okamoto Y, *et al*: Synergistic effects of D-glucosamine and collagen peptides on healing experimental cartilage injury.