

関節痛に対するコンドロイチンおよびグルコサミンの有効性

Effects of glucosamine or chondroitin in patients with knee osteoarthritis

和田佳子¹，和田侑子¹，石井文由^{1*}

はじめに

平成25年に閣議決定された日本再興戦略に、「薬局を地域に密着した健康情報の拠点とした薬剤師によるセルフメディケーションの推進」が記載されたことを受け、厚生労働省は、平成27年6月より、健康情報拠点のあり方に関する検討会を開催し、健康情報拠点としてふさわしい薬局の名称を「健康サポート薬局」とし、具体的な要件を、同年9月に公開された最終報告書において明記した。この「健康サポート薬局」の要件の1つとして、健康に関する相談を幅広く受け付け、応需することが掲げられている。

さて、平成22年国民生活基礎調査¹⁾によると、病気やけが等で自覚症状のある者（有訴者）の上位を占めるのは腰痛（男性の2位，女性の1位），肩痛（男性の1位，女性の2位）に続き，手足の関節痛であり，男性では第5位（4.1%），女性では第3位（7.1%）である。この中で，要介護の原因となることで特に問題視されるのが，股関節および膝関節痛である。膝関節痛は，主に関節内の炎症に因るが，この原因は関節リウマチや痛風に起因する炎症，細菌感染による炎症，変形性などがある。40歳以上の男女1,175名を対象とした調査²⁾によると，63.0%が膝の痛みを抱えており，発症平均年齢は平均56.4歳であった。膝痛のある者のうち，76.9%が病

院には行かず，「病院に行くほどでもない」，「我慢できる痛みだから」等の理由で，自己流で対処していることが報告されている。対処は「何もしない」と答えた人が22.7%，対処する方法（複数回答可）としては多い順から「サポーターをつける」（22.7%），「市販薬を使う」（16.8%），「安静にしている」（15.9%），「温める」（15.5%），「鍼灸・マッサージに行く」（10.5%）であった。また，膝痛の原因として最も多いと考えられる「変形性膝関節症」については，病名および病気の内容まで知っている人は27.2%と少数であった。この調査結果からも明らかであるように，中高年以上の6割以上が抱える膝関節痛に対して国民の多くは正しい知識が無く，適切な対処を行えていない現状がある。地域の健康情報拠点である「健康サポート薬局」では，このような膝関節痛の悩みに対し，適切な情報提供を行わなければならない。

そこで本総説では，これまでに報告された変形性膝関節症に対しての有効な各対処方法を紹介し，その中でも特にコンドロイチンおよびグルコサミンの有効性に焦点を当てて詳解してみたい。

¹ 明治薬科大学
〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1
E-mail : fishii@my-pharm.ac.jp

1. 変形性関節症に対する 各治療法/対処法の有効性

変形性関節症とは、慢性の関節炎を伴う関節疾患であり、関節の構成要素の退行変性により、軟骨の破壊と骨および軟骨の増殖性変化を来たす疾患である。この変化により二次的（続発性）に関節炎を引き起こす。関節の仕組みと関節症における変化について図1に示す。図1(a)

は正常な関節であるが、加齢による筋力低下や体重による関節への負担等様々な要因により関節の軟骨の変性、摩耗を生じ、関節裂隙が狭くなる（図1(b)）。また滑膜の炎症が併発し、加重刺激による疼痛を引き起こし、さらに関節可動域が制限されるようになる。最終的に軟骨が減少して図1(c)のように骨どうしが直接ぶつかり、持続的な疼痛を引き起こす。さらに骨棘形成が進行すると可動域がさらに制限される³⁾。

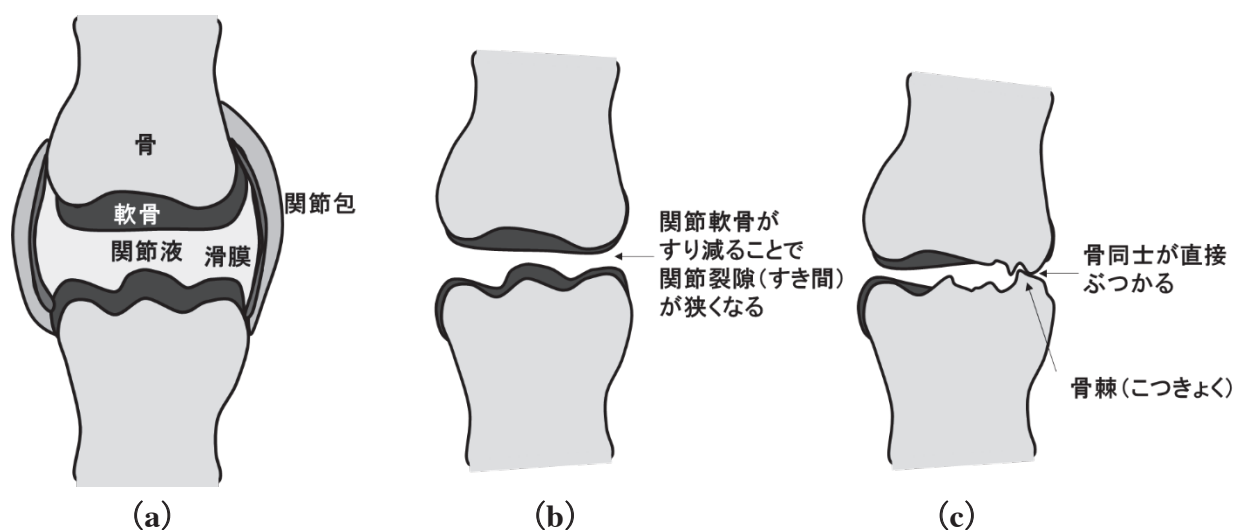


図1 関節の仕組みと関節症における変化

- (a) 正常な関節 (b) 軟骨がすり減った状態
(c) 骨同士がぶつかり骨の変形や骨棘形成が進んだ状態

日本整形外科学会の変形性膝関節症診療ガイドライン⁴⁾が参照する国際変形性関節症学会 (Osteoarthritis Research Society International, 以下OARSIと略す)の治療ガイドライン⁵⁾には、膝あるいは股関節の変形性関節症に対する各治療法/対処法とその有効性が、各研究結果の効果量 (effect size) として示されている。これをまとめて表1に示す。効果量とは、介入群の平均値と対照群(プラセボ群)の平均値の差を、標準偏差で割ったもので表され、測定単位に

関係無く、標準化された効果の大きさを表す。

OARSIの治療ガイドラインにおいて効果量0.2は小さい効果、0.5は中程度の効果、0.8は大きい効果だと考えられることが示されている。なお、表1において効果量が0.5以上つまり中程度以上を示す対処法としては、有酸素運動、温熱あるいは寒冷療法、オピオイド系鎮痛剤、関節内ステロイド注入、関節内ヒアルロン酸注入、グルコサミン硫酸塩摂取、コンドロイチン硫酸塩摂取が挙げられる。

表1 膝あるいは股関節の変形性関節症に対する各治療法/対処法とその効果量⁵⁾
(2009年1月までに報告されたエビデンス)

種類	関節	効果量 (ES)			必要回数
		痛み に対する効果	運動機能 に対する効果	凝り に対する効果	
セルフマネジメント	膝・股	0.06	0.06	0.01	
電話	膝・股	0.12	0.07		
教育	膝・股	0.06	0.06		
強化	膝	0.32	0.32		
	股関節	0.38			
有酸素運動	膝	0.52	0.46		
水中エクササイズ	膝・股	0.19	0.26	0.17	
スパ/サウナ	膝・股	0.46			
減量	膝	0.20	0.23	0.36	
超音波	膝・股	0.06			
温熱/寒冷	膝	0.69	1.03	0.83	
マッサージ	膝	0.10			
鍼	膝	0.35	0.35	0.41	4
電気	膝	0.16	0.33		
アセトアミノフェン	膝・股	0.14	0.09	0.16	3
NSAIDs (経口剤)	膝・股	0.29			
Cox-2 阻害薬	膝・股	0.44			
NSAIDs(外用剤)	膝	0.44	0.36	0.49	3
オピオイド	全て	0.78	0.31		4
関節内ステロイド注入	膝	0.58	0.20	0.25	5
関節内ヒアルロン酸注入	膝	0.60	0.61	0.54	7
グルコサミン硫酸塩	膝・股	0.58	0.07	0.06	5
グルコサミン塩酸塩	膝	-0.02			
コンドロイチン硫酸塩	膝	0.75			5
ジアセレイン	膝・股	0.24	0.14		
アボカド大豆不けん化物	膝・股	0.38	0.45		6
ローズヒップ	膝・股	0.37			6
S-アデノシルメチオニン (SAM-e)	膝	0.22	0.31		

2. コンドロイチンおよびグルコサミンの 関節痛および関節裂隙に対する改善効果

表1に示したとおり、OARSIの治療ガイドライン⁵⁾では、グルコサミン硫酸塩摂取、コンドロイチン硫酸塩摂取効果量が中程度以上であると報告する研究論文を紹介している。しかし同時に、グルコサミン硫酸塩あるいはコンドロイチン硫酸塩の摂取による関節痛に対する有効性に関する多くの研究報告の結果に一貫性が無いことを問題点として挙げている。グルコサミンは、世界の既存ガイドライン10件中6件で推奨されており、欧州、アジアおよび南米の多くの国で変形性関節炎治療の医薬品として承認されている。コンドロイチン硫酸塩は7件中2件でしか推奨されておらず、有効性に関しては依然として議論が続いている。

我が国では、関節痛の治療薬としてコンドロイチン硫酸塩を含有する一般用医薬品が認可されており、多数の商品が販売されている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が運営する一般用医薬品・要指導医薬品情報検索ページ⁶⁾にて2015年12月現在、コンドロイチン硫酸塩を含有し、適応に関節痛のある医薬品は71製品であった。各医薬品の名称とメーカー名を表2に示す。また、コンドロイチンやグルコサミンを含有するサプリメントも数多く販売されている。公益社団法人日本通信販売協会サプリメント部会による2013年の調査資料⁷⁾によれば、取り扱いのある成分で最も多かった成分はグルコサミンであり、60%(120社)の企業が取り扱っている。

以上のデータは、わが国においてコンドロイチンとグルコサミンに対するニーズが高いことを示しており、関節痛に対する対処法として知名度が高く身近な手段となっている。

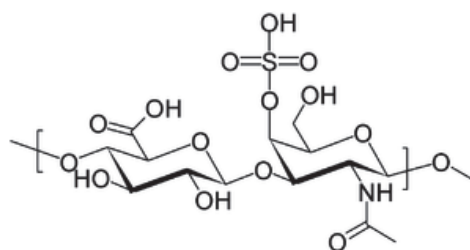


図2 コンドロイチン4硫酸の構造

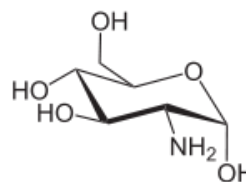


図3 グルコサミンの構造

2015年12月現在、米国国立医学図書館の医学分野の文献データベースPubMedにおいて、タイトルに関節痛およびコンドロイチンあるいはグルコサミンを含むメタ解析の報告は、11報であった。この11報の研究対象と有効性について、関節の痛みあるいは関節裂隙狭窄の抑制効果の大きさを示す効果量（95%信頼区間（以下95% CIと略す）をまとめて表3に示す。各効果量の大きさの解釈として、OARSIの治療ガイドラインの効果量の目安（0.2は小さい効果、0.5は中程度の効果、0.8は大きい効果だと考えられる）に従った解釈を括弧内に示した。

本項にて取り上げる研究論文は全てメタ解析（meta-analysis）による研究であるが、これは過去に独立して行われた複数の臨床研究のデータを統合してより客観的かつ質の高い見地から分析する統計解析である。また、根拠に基づいた医療（EBM）においては、ランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスが最も質の高い根拠であると考えられていることから、このメタ解析報告を紹介しながら、変形性関節症に対するコンドロイチンおよびグルコサミンによる有効性について解説する。

表2 コンドロイチン硫酸塩を含有する一般用医薬品製剤

製品名	製造販売元/販売元	剤形	有効成分の1日量 (コンドロイチン硫酸エステルナトリウム)
Vワンライフ	明治製薬(株)	カプセル	900mg
アイエース	常盤薬品工業(株)	液剤	900mg
アイビタエース	常盤薬品工業(株)	液剤	900mg
アインCG錠	小林薬品工業(株)	錠剤	900mg
アインゴールド内服液	小林薬品工業(株)	錠剤	450mg
アクテージAN錠	武田薬品工業(株)	錠剤	800mg
アスラック	ホシエヌ製薬(株) 第一三共ヘルスケア(株)	カプセル	900mg
アンメルシンコンドロパワー錠	牛津製薬(株)	錠剤	900mg
ウエルボーン・B錠	牛津製薬(株) 日邦薬品工業(株)	錠剤	900mg
オキシピタンDX内服液ゴールド	大和合同製薬(株) 日邦薬品工業(株)	液剤	180mg
オキシピタンDXカプセル	米田薬品工業(株)	カプセル	240mg
オキシピタンDXゴールド	日邦薬品工業(株) 米田薬品工業(株)	カプセル	450mg
カルディナAN錠	小林薬品工業(株)	錠剤	900mg
キューピーコーワコンドロイザー	興和新薬(株) 興和(株)	錠剤	800mg
クミアイビタエース「ゴールド」錠	全国農業協同組合連合会 協同薬品工業(株)	錠剤	900mg
グルコロイチンV	牛津製薬(株) (株) 東洋新薬	錠剤	900mg
グルコロマン	(株) リフレ (株) 廣貴堂	カプセル	900mg
グルコンEX錠	(株) 日本薬師堂 (株) 陽進堂	錠剤	200mg
グルビタEX錠	協同薬品工業(株) (株) 三昧生活	錠剤	300mg
ケロリンコンドロDXα	内外薬品(株)	カプセル	450~900mg
ケンラク内服液	金陽製薬(株) テイコクファルマケア(株)	液剤	400mg
コンドリンプラス	内外薬品(株)	錠剤	450~900mg
コンドロイチンZS錠	ゼリア新薬工業(株)	錠剤	1560mg
コンドロチンSP	内外薬品(株)	錠剤	450~900mg
コンドロハイ900	ゼリア新薬工業(株)	液剤	900mg
コンドロハイ900ゼリー	ゼリア新薬工業(株)	ゼリー	900mg
コンドロバランスDXα	第一薬品工業(株) 内外薬品(株)	カプセル	450~900mg
コンドロパワーEX錠	皇漢堂製薬(株)	錠剤	800mg
コンドロビーEX	ゼリア新薬工業(株)	錠剤	900mg
コンドロミンG	薬王製薬(株)	散剤	900mg
ソクツー	第一薬品(株) テイカ製薬(株)	錠剤	800mg
デルクス内服液	滋賀県製薬(株)	液剤	180mg
ノイビタコンドロ錠	京都薬品工業(株) 第一三共ヘルスケア(株)	錠剤	900mg
パイルズ内服液Si	小林薬品工業(株)	液剤	400mg

パスビタミンDX	常盤薬品工業 (株)	液剤	900mg
パス・スカル	福地製薬 (株) 大和合同製薬 (株)	液剤	180mg
パス・ビタミンEX	大和合同製薬 (株)	液剤	200mg
パナパップ内服液	金陽製薬 (株) テイコクファルマケア (株)	液剤	400mg
パピアセン	(株) 広貫堂 (株) 廣貫堂	カプセル	900mg
パピアセンG7	(株) 廣貫堂	カプセル	900mg
ヒトミタンf	佐藤薬品工業 (株) 北海道厚生農業協同組合連合会	カプセル	900mg
ビタオールL	日野薬品工業 (株)	液剤	450~900mg
ビタミンエンアクティブ	佐藤製薬 (株)	錠剤	400~600mg
ビタミンエンアクティブ	佐藤製薬 (株)	錠剤	400~600mg
ビタユニーCG錠	小林薬品工業 (株)	錠剤	900mg
ビタラッシュ内服液	グレートアンドグラント (株) 金陽製薬 (株)	液剤	400mg
ファンテユンケル3Bドリンク	佐藤製薬 (株)	液剤	180mg
フジニュー900	(株) 富士薬品	カプセル	900mg
フルタイムコンドロ錠	内外薬品 (株)	錠剤	450~900mg
フレックスパワー3000	ロート製薬 (株)	錠剤	800mg
フレックスパワーEX錠	ロート製薬 (株)	錠剤	800mg
ベルメイトパワーEX錠	皇漢堂製薬 (株)	錠剤	800mg
ペイトリオンV1	協和薬品工業 (株) 明治製薬 (株)	カプセル	300~900mg
ホルキス内服液	金陽製薬 (株) テイコクファルマケア (株)	液剤	400mg
ポリアニンコンドロDXα	内外薬品 (株)	カプセル	450~900mg
マイラックミン900ゴールド	ジャパンメディック (株)	カプセル	450~900mg
メルジンコンドロDXα	内外薬品 (株)	カプセル	450~900mg
メルジンコンドロDX	内外薬品 (株)	カプセル	450~900mg
モアーロング	全薬工業 (株) 日野薬品工業 (株)	液剤	450~900mg
ライフベース	日野薬品工業 (株)	液剤	450~900mg
ラスター内服液N	滋賀県製薬 (株)	液剤	180mg
リズミカルDA	ノーエチ薬品 (株) ジャパンメディック (株)	カプセル	300~900mg
リバイブ	堀井薬品工業 (株)	錠剤	112.5~225mg
リリービスト内服液	クラフト (株) 明治薬品 (株)	液剤	360mg
ルキナミンフレックスDX	(株) 新日本医薬	錠剤	900mg
ロコサミン	健康製薬 (株) ワダカルシウム製薬 (株)	錠剤	900mg
ロコフレックス	ワダカルシウム製薬 (株)	錠剤	900mg
ワコーリス内服液	滋賀県製薬 (株)	液剤	180mg
新ハイビタミンA	滋賀県製薬 (株)	液剤	180mg
新ヒトミタン錠	佐藤薬品工業 (株)	錠剤	900mg
新マイラックミンエース	ジャパンメディック (株)	カプセル	450~900mg

表3 コンドロイチンおよびグルコサミンの関節痛および関節裂隙狭窄に対する改善効果に関する各メタ解析報告結果

	被験者数[名]	研究期間	被検物質	関節の痛みに対する効果 効果量 (95%CI)	関節裂隙狭窄の抑制効果 効果量 (95%CI)	文献番号
McAlindon 2000	1710	4週以上	グルコサミン	0.44 (0.24, 0.64) *		8)
			コンドロイチン硫酸塩	0.78 (0.60, 0.95) *		
Reichenbach 2007	3846	52～104週	コンドロイチン	-0.03 (-0.13, 0.07) (効果無し～僅か)		9)
Hochberg 2008	1088	24～52週	コンドロイチン硫酸塩		0.26 (0.06, 0.45) * (効果小)	10)
			グルコサミン硫酸塩		0.078 (-0.116, -0.273) (1年) * 0.432 (0.235, 0.628) (3年) *	
Lee 2009	1502	1～3年	コンドロイチン硫酸塩		0.295 (0.000, 0.590) (1年) * 0.261 (0.131, 0.392) (2年) *	11)
			コンドロイチン硫酸塩		0.23 (0.11, 0.35) * (効果小)	
Hochberg 2010	1179	2年	コンドロイチン硫酸塩			12)
Wandel 2010	3808	6か月～10年以上	グルコサミン (硫酸塩or塩酸塩)	-0.17 (-0.28, -0.05) (効果無し～僅か)	-0.16 (-0.25, 0.00) (効果無し～僅か)	13)
			コンドロイチン (硫酸塩or塩酸塩)	-0.13 (-0.27, 0.00) (効果無し～僅か)	-0.08 (-0.25, 0.08) (効果無し～僅か)	
			コンドロイチングルコサミン合剤	-0.19 (-0.37, 0.00) (効果無し～僅か)	0.00 (-0.16, 0.16) (効果無し～僅か)	
Schneider 2012	588	3～6か月	コンドロイチン硫酸塩 (Structum)	0.51 (0.46, 0.55) * (効果中)		14)
Wu D 2013	3159		グルコサミン硫酸塩	-0.22 (-0.48, 0.04) (効果小)		15)
			グルコサミン塩酸塩	-0.03 (-0.14, 0.08) (効果無し～僅か)		
Eriksen P 2014	3458	3～156週	グルコサミン (Rottapham Madaus社製)	-0.27 (-0.43, -0.12) (効果小)		16)
			グルコサミン (その他)	-0.11 (-0.46, 0.24) (効果無し～僅か)		
Kongtharvonskul J 2015	2125	4週～3年	グルコサミン (硫酸塩塩酸塩混合)	-0.75 (-1.18, -0.32) (効果中)		17)
OARSI 2010 (W. Zhan)	3846		グルコサミン硫酸塩	0.58 (0.30, 0.87) * (効果中)		5)
			グルコサミン硫酸塩 (質の高い報告に限定)	0.15 (0.03, 0.27) * (効果無し～僅か)		
			グルコサミン塩酸塩	-0.02 (-0.15, 0.11) * (効果無し)		
			コンドロイチン	0.75 (0.50, 0.99) * (効果中)	0.26 (0.16, 0.36) * (効果小)	
			コンドロイチン (質の高い報告に限定)	0.005 (-0.11, 0.12) * (効果無し～僅か)		

効果量の数値に対してカッコ内の記述は、国際変形性関節症学会 OARSIの治療ガイドライン⁵⁾に示された、効果量 0.2：小さい効果，0.5：中程度の効果，0.8：大きい効果の記述に従い，0.2以下を効果無し～僅か，0.2～0.5を効果小，0.5～0.8を効果中，0.8以上を効果大と括弧内に記載した。

* 効果量はプラセボと介入群との差であるので，痛みがより減少，関節裂隙狭窄をより抑制していれば（効果があれば）マイナスの値をとるが，*の報告では、有効をプラスの値として掲載している。

(1) コンドロイチンによる 関節の痛み改善効果

コンドロイチンの関節痛改善効果について調査した4つの研究論文が、メタ解析によるコンドロイチンの効果量算出結果を報告している。コンドロイチンの痛み改善効果は、論文によって効果量 0.03 (効果無し～僅か) から 0.78 (効果中) を示し、大きな差があった。以下に4報の論文の内容を詳解する。

McAlindonら⁸⁾は、実施期間4週以上の膝関節炎もしくは股関節炎患者に対するコンドロイチン硫酸塩の投与群とプラセボ群の二重盲検ランダム化比較試験を対象として、9報の研究論文のメタ解析を行った。その結果、ファンネルプロットが有意な非対称性を示したことから、否定的な結果を得た研究が肯定的な結果を得た研究に比べて公表あるいは出版されにくい事により生じる偏り (出版バイアス) が存在することを明らかにした。コンドロイチンには大きな効果量 0.96 (95% CI, 0.63, 1.3) (効果大) が見られたが、試験間には統計的に有意な異質性 (研究間での結果のばらつき) があった。1報の研究論文がコンドロイチンの効果量4.6を報告しており、この値が他試験と比較して逸脱していた為、これを除いたところ異質性は有意ではなくなり、効果量は 0.78 (95% CI, 0.60, 0.95) (効果中) と小さくなった。ただし、エビデンスとしての質が高い研究あるいは大規模試験に限定して評価した場合には、さらに効果量が減少したことが報告されている⁸⁾。

Reichenbachら⁹⁾は、膝関節炎もしくは股関節炎の患者に対する、コンドロイチン400mg/日以上摂取とプラセボもしくは介入なしを比較したランダム化および準ランダム化試験を対象として、20報の研究論文 (被験者3846人) のメ

タ解析を行った。その結果、研究間で高い異質性が明らかにされた。サンプルサイズが小さい試験、2群の割り当てが不明瞭な試験、intent to treat (以下、ITTと略す) つまりランダム化された参加者すべてを解析にかける原則に従って解析を行っていない試験は、それ以外の試験と比較して大きな効果量を示した。そこで、サンプルサイズが大きいかつITTに基づいて行われた3報の研究論文に限定 (被験者の40%が該当) して解析した場合には、効果量は-0.03 (95% CI, -0.13, 0.07) (効果無し～僅か) であり、10 cmの視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale, 以下、VASと略す) の 0.6 mm の差に相当した。サンプルサイズが大きく、適切な方法で行われた試験において、コンドロイチンの有用性は少ないもしくは無いことが示された⁹⁾。

Schneiderら¹⁴⁾は、Structum という商品名のコンドロイチン硫酸塩製剤に限定して、膝関節炎患者に対する Structum を 1g/日以上 3～6 か月間処方とプラセボを比較した臨床試験をメタ解析した。588人の被験者が参加し、そのうち291人が Structum 群に、297人がプラセボ群にランダムに振り分けられた。介入前の活動中の痛みの強さは 100 mm VAS において 54～61 mm であった。介入後、VAS の-5.61 mm (95% CI, -9.50, -1.72) 減少をもって Structum の統計的に有意な改善 ($P=0.005$) を認め、効果量は 0.51 (95% CI, 0.46, 0.55) (効果中) であった。介入期間別に活動中の痛みへの効果は、3か月後では痛みの減少がみられたが、統計的な有意差はなかった (-3 mm vs プラセボ群)。しかし6か月では-5.4 mm の減少があり、統計的にも有意な差であった。

最後に OARSI (Osteoarthritis Research Society International) ガイドライン⁵⁾において記述されているメタ解析結果を紹介する。3846名の被験者を含む20試験のメタ解析では、コンド

ロイチン硫酸塩による痛み緩和効果は、効果量 0.75 (95% CI, 0.50, 0.99) (効果中) であり、中から大の効果を示した。しかしながら、この結果にはコンドロイチン硫酸塩の効果を引き上げてしまうような出版バイアスの証拠が確認され、また各結果には一貫性が無く不均質であった。高い質の試験に制限して解析した場合には、効果量が 0.005 (95% CI, -0.11, 0.12) (効果無し～僅か) となり、有意な痛み改善効果は無かったことが報告されている。

以上4報のメタ解析結果から、コンドロイチンは関節の痛みに対し、確実に効果があるとは言えないことが明らかにされた。

(2) コンドロイチンによる 膝関節裂隙狭窄の抑制効果

コンドロイチンの膝関節裂隙狭窄の抑制効果についてメタ解析を行った4つの研究論文より、効果量は0.08 (効果無し～僅か) から0.317 (効果小) を示し、大きな差があった。以下にその詳細を示す。

Hochbergら¹⁰⁾ は、膝関節炎患者の関節裂隙狭窄狭小化に対するコンドロイチンの効果をプラセボと比較した実施期間1年以上のランダム化試験を対象として、6報の研究報告に対しメタ解析を実施した。その結果、コンドロイチン処方群がプラセボ群と比較して、有意に ($P = 0.03$) 関節裂隙狭窄を0.07 mm/年 (95% CI, 0.01, 0.12) 抑えることが示され、効果量は 0.26 (95% CI, 0.06, 0.45) (効果小) であった。2年以上に渡り毎日800 mgのコンドロイチンを経口摂取すると、僅かではあるが有意に関節裂隙狭窄の進行を遅らせる効果を示した。

Lee ら¹¹⁾ は、関節裂隙狭窄狭小化に対するコンドロイチンの効果をプラセボと比較したランダム化試験を対象として、4報の研究報告

に対してメタ解析を実施した。2年間のコンドロイチン摂取により、最小および平均関節裂隙の狭小化を抑制する効果が示された。最小関節裂隙の狭小化に対し、有意な抑制効果 ($P = 0.001$) を示し、効果量 (SMD) は0.317 (95% CI, 0.136, 0.497) (効果小) であった。また平均関節裂隙の狭小化に対し、有意な抑制効果 ($P < 0.001$) を示し、効果量 (SMD) は、0.236 (95% CI, 0.148, 0.386) (効果小) であった。さらに摂取期間による有効性について検討した結果、摂取1年後ではコンドロイチン群とプラセボ群の間に有意差は見られなかった ($P = 0.050$) が、2年後には小さいが有意な ($P < 0.001$) 最小関節裂隙の狭小化抑制効果が見られた。このとき効果量は、1年後にSMD 0.295 (95% CI, 0.000, 0.590) (効果小) 2年後にSMD 0.261 (95% CI, 0.131, 0.392) (効果小) であった。したがって、最低2年間800 mgのコンドロイチン経口投与は、膝関節軟骨組織の減少を遅らせる可能性が示唆された。

Hochbergら¹²⁾ は、コンドロイチン硫酸塩の膝関節炎患者の関節裂隙狭窄狭小化に対する効果を、プラセボと比較した介入期間2年のランダム化試験を対象として、メタ解析を行った。その結果、コンドロイチン硫酸塩摂取群は、プラセボ群と比較して、2年で有意に関節裂隙の狭小化を抑制し、平均差は 0.13 mm (95% CI, 0.06, 0.19) であり、効果量は 0.23 (95% CI, 0.11, 0.35) (効果小) であったことを報告した。

Wandelら¹³⁾ は、関節裂隙狭窄狭小化に対する効果について、硫酸あるいは塩酸コンドロイチンとプラセボを比較した4つの研究に対しメタ解析を行った。研究期間は6か月～10年以上であった。コンドロイチンでは -0.1 mm (95% CI, -0.3, 0.1mm)、コンドロイチンとグルコサミンとの組み合わせでは 0.0 mm (95% CI, -0.2, 0.2mm) で、対応する効果量は -0.08 (95% CI,

-0.25, 0.08) (効果無し~僅か), 0.00 (95% CI, -0.16, 0.16) (効果無し~僅か) であった。

また, OARSI (Osteoarthritis Research Society International) ガイドライン⁵⁾において記述されているメタ解析結果より, 846名の被験者を含む20の研究報告に対し行われたメタ解析の結果, コンドロイチン硫酸塩摂取群はプラセボ群と比較して関節裂隙狭窄割合の穏やかだが有意な減少がみられ, 効果量は0.26 (95% CI, 0.16, 0.36) (効果小) であった。この結果は研究間で一貫性があった。

以上のメタ解析結果より, Wandelら¹³⁾の解析結果以外では, コンドロイチンの関節裂隙狭窄狭小化に対する有用性を示した。Wandelらの報告は, コンドロイチンの塩酸塩と硫酸塩の両方を併せて解析しており, 他研究は硫酸塩のみを対象としていることから, コンドロイチン塩酸塩より硫酸塩の効果が大きい可能性が考えられる。硫酸塩のみを対象とした研究は一貫して有効性(効果量小)を示していることから, 効果量は小さいが, 有効性は確かであると考えられる。

(3) グルコサミンによる 関節の痛み改善効果

グルコサミンの膝関節裂隙狭窄の抑制効果についてメタ解析を行った7つの研究論文より, 0.03 (効果無し~僅か) から0.75 (効果中) を示し, 大きな差があった。以下にその詳細を示す。

McAlindonら⁸⁾は, 実施期間4週以上の膝関節炎もしくは股関節炎患者に対するグルコサミン硫酸塩あるいはグルコサミン塩酸塩投与群とプラセボ群の二重盲検ランダム化比較試験を対象として, 6の研究論文のメタ解析を行った。その結果, ファンネルプロットが有意な非

対称性を示したことから, 出版バイアスが存在することを明らかにした。グルコサミンの関節の痛みに対する有効性を示す効果量は0.44 (95% CI, 0.24, 0.64) (効果小) であった。しかし, 質が高い研究あるいは大規模試験に限定して解析した場合には, 効果量が小さくなった。

Wuら¹⁵⁾は, 関節炎による痛みに対する各種グルコサミン製剤による効果をプラセボと比較したランダム化試験を対象として, 19の試験(被験者3159名)を対象としてメタ解析を実施した。その結果, 試験間において大きな異質性が認められた。グルコサミン硫酸塩の痛みに対する効果量(SMD)は-0.22 (95% CI, -0.48, 0.04) (効果小), グルコサミン塩酸塩の痛みに対する効果量(SMD)は-0.03 (95% CI, -0.14, 0.08) (効果無し~僅か) であった。グルコサミン塩酸塩および硫酸塩には膝関節炎患者の痛みを改善する効果は見られなかった。

Eriksenら¹⁶⁾は, 関節痛に対するグルコサミンの効果を評価する研究において観察される矛盾が, 研究スポンサー, 薬工場, グルコサミンのブランド, バイアスのリスクに因るものかどうか確認する為に, 25の研究(被験者3458人)を解析対象としてメタ解析を実施した。グルコサミンは効果量(SMD) -0.51 (95% CI, -0.72, -0.30) (効果中) を示し, 痛みを軽減する効果が認められたが, 試験間に大きな非一貫性が観察された。非一貫性に最も大きく影響している原因は商品のブランドであった。12の試験(被験者1437人)は, Rottapharm Madaus(以下, RM)社製の製品を評価しており, 有意な痛み改善結果を示し, 効果量(SMD)は-1.07 (95% CI, -1.47, -0.67) (効果大) であった。しかしながら, RM製品を使ったバイアスリスクの低い3つの研究に感度分析を行った場合には, 効果量(SMD)は-0.27 (95% CI, -0.43, -0.12) (効果小) となった。また, RM製以外の製剤

を用いた13の試験（被験者1963名）では、首尾一貫して痛みの改善を証明することが出来ず、効果量(SMD)が -0.11 (95% CI, $-0.46, 0.24$) (効果無し～僅か)であったことが報告されている¹⁶⁾。

Kongtharvonskulら¹⁷⁾は、ジアセレイン(骨関節炎治療薬IL-1阻害)、グルコサミン、プラセボ摂取によるVASおよび関節症指標としてのWestern Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (以下、WOMAC)を比較した研究を対象として、メタ解析を行った。グルコサミン摂取群は、プラセボ群と比較して痛みのWOMACスコアにおいて有意な改善を示し、効果量は -0.75 (95% CI, $-1.18, -0.32$) (効果中)であった。ジアセレイン摂取群はプラセボ群と比較してVASスコアを有意に改善し、効果量は -2.23 (95% CI, $-2.82, -1.64$) (効果大)であった。ジアセレインとグルコサミンは膝関節炎の痛み緩和に同等の効果がみられるが、ジアセレインの方がグルコサミンと比べて副作用の頻度が高いことが示された。

またOARSIガイドライン³⁾において記述された846名の被験者を含む20の研究報告に対し行われたメタ解析の結果、グルコサミン硫酸塩の痛み改善効果は、効果量 0.58 (95% CI, $0.30, 0.87$) (効果中)であり、グルコサミン塩酸塩は -0.02 (95% CI, $-0.15, 0.11$) (効果無し～僅か)であった。しかし、研究結果には有意な異質性と出版バイアスが確認された。グルコサミン塩酸塩の試験結果が一貫性を示した一方で、グルコサミン硫酸塩の試験結果には一貫性が無く、有意な出版バイアスが認められた ($p=0.009$, egger test analysis)。グルコサミン塩酸塩を使ったランダム化試験の報告は少なく ($n=3$) 解析することができなかった。グルコサミン硫酸塩の質の高いランダム化試験に限定して試験解析を行った場合には、効果量が 0.29

(95% CI, $0.003, 0.57$) (効果小)となり、出版バイアスは確認されなかったが、一貫性には乏しかった。質の低い研究と並外れて大きな効果量を示した1つの研究を除いた場合、グルコサミン硫酸塩の試験結果は一貫性を示した。しかし効果量は大幅に減少し、 0.15 (95% CI, $0.03, 0.27$) (効果無し～僅か)となった。

以上のメタ解析結果から、グルコサミンは関節の痛みに対し、確かな有効性があるとは言えないことが判明した。Eriksenら¹⁶⁾の研究では、特定の会社の製品を使った試験で大きな効果が得られていることが指摘されており、今後正しい手順で行われた質の高い試験に限定し、更なる解析を行う必要があるが、今のところグルコサミンの痛みの改善効果に関しては疑いを持つ必要があると考える。

(4) グルコサミンによる 膝関節裂隙狭窄の抑制効果

グルコサミンの膝関節裂隙狭窄の抑制効果についてメタ解析を行った2つの研究論文より、 0.078 (効果無し～僅か) から 0.432 (効果小)を示し、大きな差があった。以下に2つのメタ解析結果を紹介する。

Leeら¹¹⁾は、膝関節炎患者の関節裂隙狭窄狭小化に対するグルコサミンの効果をプラセボと比較したランダム化試験を対象とした2つの研究に対しメタ解析を実施した。グルコサミン摂取1年後および3年後の効果量を調査したところ、1年後では最小関節裂隙に対する投与群とプラセボ群で有意な改善は見る事が出来ず ($P=0.429$)、効果量は 0.078 (95% CI, $-0.116, -0.273$) (効果無し～僅か)であった。しかし、3年後にグルコサミン群には有意な改善 ($P < 0.001$) が見られ、小さく穏やかな効果量 0.432 (95% CI, $0.235, 0.628$) (効果小)を示した。

以上の結果から、3年以上に渡る1500 mgのグルコサミン経口投与は、膝関節軟骨組織の減少進行を遅らせる可能性が示唆された。

Wandelら¹³⁾は、グルコサミン硫酸塩とプラセボとを比較した6報の研究、およびグルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸塩およびそれらのコンビネーション、さらにプラセボを比較した1報の研究に対し、ネットワークメタ解析を実施した。ただしグルコサミン硫酸塩とプラセボの比較研究の6報のうち1報は、グルコサミン硫酸塩工場の供給が止まってしまったことが原因で、研究の途中でグルコサミン硫酸塩からグルコサミン塩酸塩に変えることを余儀なくされた。結果より、プラセボと比較した介入群の関節裂隙狭窄に対する効果は、グルコサミンでは -0.2 mm (95% CI, $-0.3, 0.0 \text{ mm}$)、グルコサミンとコンドロイチンとの合剤では 0.0 mm (95% CI, $-0.2, 0.2 \text{ mm}$) の変化が観察され、対応する効果量は -0.16 (95% CI, $-0.25, 0.0$) (効果無し～僅か)、 0.00 (95% CI, $-0.16, 0.16$) (効果無し～僅か) であった。

以上のメタ解析結果から、グルコサミンは関節裂隙狭窄に対して、効果量は小さいが有効であると考えられる。さらに、有意な効果を得るためには、摂取期間は3年以上継続することが必要であると推察される。

最後に

以上のように、グルコサミンとコンドロイチンの関節痛に対する有効性について総説してきたが、複数のメタ解析で語られているバイアスリスクの高さから、現段階ではグルコサミンとコンドロイチンによる痛みの改善効果は疑わしいと言える。一方で、両成分は関節裂隙狭窄を抑制する効果を有し、ある期間以上、一定量以上の摂取では、効果量は小さいものの有

効であると考えられた。両成分の関節痛改善効果は、多くの研究においてプラセボ群においても改善が見られており、プラセボ効果が大きく影響していることも理解しておきたい。

本説の冒頭において、膝痛のある者のうち7割以上が病院には行かず自己流で対処していることを述べたが、健康サポート薬局は、このような自己対処あるいはセルフメディケーションを行う地域住民に対し、正しい知識、情報提供を行うことによりこれを支援しなければならない。当然のことながら、主訴の状況に応じて適切な判断のもと、医師への受診を推奨することは基本であり、必要に応じてセルフメディケーションを支援する場合には、医薬品だから効果がある、あるいはサプリメントだから効果がない、といったエビデンスのない判断だけでは専門的なアドバイスとは言えない。したがって本総説で解説したように、その効果がどれ程の大きさか、どれくらいの期間で、どの程度の効果が期待できるかを示す適正な結果検証がなされたエビデンスを取得し、好ましくは費用対効果も含めた情報提供を行う必要があると考える。また種々の手段手法とそれぞれの効果の情報を提供することにより、より効果的な方法の選択と実践を支援することが可能となる。つまり、表1に示すように各治療法あるいは対処法について、それぞれの効果量を理解しておくことも重要である。

医療費高騰が社会問題となり、また高齢化により健康寿命の延伸、つまりは要支援介護の予防が求められる現在において、健康サポート薬局の健康情報拠点としての機能、地域の健康を支援する機能が一層期待されている。薬剤師の先生方が薬局における健康サポートを実施する上で必要な情報として、あるいは薬局から地域住民に提供する情報として、本総説が貢献できれば幸いである。

参考文献

- 1) 平成 22 年 国民生活基礎調査 厚生労働省ホームページ,
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/>, 2015 年 12 月 5 日アクセス
- 2) 中科研製薬株式会社「ひざの健康に関するアンケート調査,
www.kaken.co.jp/nr/release/nr20071019.pdf, 2015年12月5日アクセス
- 3) 日本整形外科学会ホームページ「変形性関節症の原因と病態」,
<https://www.joa.or.jp/jp/public/sick/condition/osteoarthritis.html>, 2015 年 12 月 5 日アクセス
- 4) 日本整形外科学会 変形性膝関節症診療ガイドライン,
<http://www.joa.or.jp/jp/joa/member.html>, 2015 年 12 月 5 日アクセス
- 5) W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz, S. Abramson, R.D. Altman, N.K. Arden, S. Bierma-Zeinstra, K.D. Brandt, P. Croft, M. Doherty, M. Dougados, M. Hochberg, D.J. Hunter, K. Kwoh, L.S. Lohmander, P. Tugwell, OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009
Osteoarthritis Cartilage, 2010; 18: 476-499
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 一般用医薬品・要指導医薬品情報検索ページ,
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/otcSearch/>, 2015 年 12 月 5 日アクセス
- 7) 公益社団法人日本通信販売協会サプリメント部会 サプリメント登録制調査資料,
http://www.jadma.org/pdf/2013/supplement_chousa_shiryuu_201303.pdf, 2015 年 12 月 5 日アクセス
- 8) T.E. Mcalindon, M.P. Lavalley, J.P. Gulin, D.T. Felson, Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis A Systematic Quality Assessment and Meta-analysis, *JAMA*, 2000; 283: 1469-1476
- 9) S. Reichenbach, R. Sterchi, M. Scherer, S. Trelle, E. Burgi, U. Burgi, P. A. Dieppe, P. Juni, Meta-analysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip, *Ann Intern Med*. 2007; 146: 580-590.
- 10) M. C. Hochberg, M. Zhan, P. Langenberg, The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials of chondroitin sulfate, *CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION*, 2008; 24: 3029-3035
- 11) Y. H. Lee, J. Woo, S. J. Choi, J. D. Ji, G. G. Song, Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis, *Rheumatol Int*, 2010; 30: 357-363
- 12) M.C. Hochberg, Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration, *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010; 18: S28-S31
- 13) S. Wandel, P. Juni, B. Tendal, E/ Nuesch, P. MVilliger, N. J. Welton, S. Reichenbach, S. Trelle, Effects of glucosamine, chondroitin, or

- placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis, *BMJ*, 2010; 341: c4675
- 14) H. Schneider, E. Maheu, M. Cucherat, Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis : A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum, *The Open Rheumatology Journal*, 2012; 6: 183-189
- 15) Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W, Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2013; 67:58594
- 16) P. Eriksen, E. M. Bartels, R. D. Altman, H/ Bliddal, C/ Juhl, R. Christensen, Risk of Bias and Brand Explain the Observed Inconsistency in Trials on Glucosamine for Symptomatic Relief of Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials, *Arthritis Care & Research*, 2014; 66: 1844–1855
- 17) J. Kongtharvonskul, T. Anothaisintawee, M. McEvoy, J. Attia, P. Woratanarat, A. Thakkinstian, Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis, *European Journal of Medical Research*, 2015; 20:24