

《 原著論文 》

日本人の変形性膝関節症に対するグルコサミン塩酸塩および
N-アセチルグルコサミンの効果：二重盲検プラセボ対照
ランダム化比較試験のメタアナリシス

波多江 崇, 石田好宏, 伊東真知, 大島沙紀, 藤森可純, 猪野 彩
田内義彦, 竹下治範, 辰見明俊, 森口紗里, 濱口常男

Effects of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine on Japanese
patients with knee osteoarthritis: meta-analysis of double-blind,
randomized, placebo-controlled trials.

Takashi Hatae, Yoshihiro Ishida, Machi Ito, Saki Oshima, Kasumi Fujimori, Aya Ino,
Yoshihiko Tauchi, Harunori Tateshita, Akitoshi Tatsumi, Tsuneo Hamaguch

We conducted a meta-analysis on the effects of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine (both of which are used as supplements in Japan) on knee osteoarthritis (KOA). The database searches were performed to identify articles written in Japanese and English in which efficacy was assessed in Japanese patients using the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score among articles relating to double-blinded, randomized controlled trials (RCT) conducted using glucosamine hydrochloride or N-acetylglucosamine with placebo using the Ichushi web (Japan Medical Abstracts Society), Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic (J-stage), Google Scholar and PubMed. Among these analyses, only articles with a quality scoring system (Jadad) score of ≥ 3 for RCT were used for the present meta-analysis. Three articles of RCT using glucosamine hydrochloride and two for N-acetylglucosamine were identified. The results of the meta-analysis on glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine effects on KOA symptoms in Japanese patients showed two different effects: 1) there was no significant improvement with glucosamine hydrochloride and 2) N-acetylglucosamine significantly improved the overall JOA score. The results suggested that intake of

Takashi Hatae, Yoshihiro Ishida, Machi Ito, Saki Oshima, Kasumi Fujimori, Aya Ino, Yoshihiko Tauchi,
Harunori Tateshita, Akitoshi Tatsumi, Tsuneo Hamaguch 神戸薬科大学薬学臨床教育センター
連絡先：神戸薬科大学薬学臨床教育センター 波多江崇
〒658-8558 兵庫県神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
Email: t-hatae@kobepharma-u.ac.jp

N-acetylglucosamine improves KOA symptoms in Japanese patients. However, to provide N-acetylglucosamine as effective supplement for knee osteoarthritis, more studies with a larger number of patients are required in the future.

Key words; glucosamine hydrochloride, N-acetylglucosamine, Japanese patients, knee osteoarthritis, meta-analysis, JOA score

Received January 14, 2016; Revised May 16, 2016; Accepted May 17, 2016

1. 緒言

変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: KOA) は、年齢と共に増加し、本邦において、自覚症状を有する者は約1000万人、潜在的な患者 (X線診断による患者数) は約3000万人と推定されている¹⁾。KOAは重症化すると歩行が困難になることから、運動器の障害により要介護になるリスク要因の1つとされている²⁾。そのことから、超高齢化社会となった本邦では、医療費および介護費用の急激な増加を抑制するだけでなく、国民の健康寿命の延伸のためにも、KOAの予防および治療は重要な課題となっている。KOAの予防および治療法としては、大腿四頭筋強化訓練、関節可動域改善訓練などの運動器リハビリテーション、非ステロイド性消炎鎮痛薬の内服薬あるいは外用薬の使用、ヒアルロン酸の膝関節内への注射などがある。また、膝や腰の関節痛に対するサプリメントとしてグルコサミンが広く一般に認知されている。グルコサミンの市場規模は、2011年度に200億円を超えている³⁾。消費者庁は、平成24年の「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告⁴⁾において、グルコサミンによるKOAの症状改善を評価し、公表した。評価方法は、専門家で構成される評価パネルによる科学的根拠レ

ベルの総合評価を行い、最も評価の高いA「機能性について明確で十分な根拠がある (Convincing)」～最も評価の低いF「機能性について否定的な根拠があるあるいは、根拠情報と見なせるものがほとんどない」の6段階で判定されている。その中でグルコサミンによるKOAの症状改善の評価は、Bの「機能性について肯定的な根拠がある (Probable)」と判定されている。判定理由として、肯定的論文は多いが、否定的論文も見受けられ、一貫性が十分ではないことが明記されている。Vlad⁵⁾らは、KOAおよび変形性股関節症に対するグルコサミンの二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験のメタアナリシスの結果、グルコサミン塩酸塩に効果がなかったと報告している。また、Wandel⁶⁾らは、グルコサミン、コンドロイチンおよびその組み合わせによるKOAの痛みに対する効果についてVASスケールを用いて評価した論文を対象に、ネットワークメタアナリシスを行ったところ、10報の論文、3803例の患者の結果を統合したところ、有意な痛みの改善は認められなかったと報告している。

そこで本研究では、日本人のKOAの症状改善効果に限定し、本邦で流通しているグルコサミンを含むサプリメントの成分であるグルコサミン塩酸塩およびN-アセチルグルコ

サミンを対象として、メタアナリシスの手法を用いて総合評価を行った。

2. 方法

2.1 論文の選択基準

メタアナリシスに用いる臨床研究の論文は、以下の基準によって選択した。(1) RCTであること、(2) 二重盲検法を用いていること、(3) 実験群がグルコサミン塩酸塩あるいはN-アセチルグルコサミンを摂取していること、(4) 比較対照群がプラセボを摂取していること、(5) 日本整形外科学会のKOA治療成績判定基準 (Japanese Orthopaedics Association score: JOA score) により、「疼痛・歩行能力 (30点満点)」、「疼痛・階段昇降能力 (25点満点)」、「屈曲角度および強直・高度拘縮 (35点満点)」、「腫脹 (10点満点)」の4項目の合計100点満点による総合評価を行っていること、(6) 言語が英語または日本語であること、(7) RCTの論文の質の評価の指標の1つであるJadad score⁷⁾を用い、「RCTと明記されている」、「ランダム割り付けの方法が明記され、かつ、適切な方法である」、「二重盲検と明記されている」、「二重盲検の方法が明記され、かつ、適切な方法である」、「投与中止および脱落について明記されている」の5項目中3項目以上に合致することである。論文の選択は、2名の研究者が独立して行った。

2.2 論文の抽出

2015年9月までの臨床研究の論文を、医中誌Web, Google Scholar, J-Stage, PubMedにて検索した。医中誌Webでは、検索式として、「グルコサミン, ランダム化およびランダム割り付け, 膝」を用いた。

2.3 データの統合

選択された論文を対象に、EZR⁸⁾ (自治医科大学附属さいたま医療センター) を用いてメタアナリシスを行った。統合結果の指標として、プラセボ群を対照としたグルコサミン塩酸塩あるいはN-アセチルグルコサミン投与後のJOA scoreの総合評価 (JOA score (総合)) の平均値差 (Mean Difference: MD) を用いた。その際、グルコサミン塩酸塩あるいはN-アセチルグルコサミンの投与量が複数ある場合は、投与量が最も多い群の結果を選択した。統合するデータの異質性の指標には I^2 値を使用し、 I^2 値が30%未満の場合を異質性なしと判断した。異質性を認めない場合は固定効果モデル (Fixed Effect Model) による統合結果を採用した。また、異質性を認める場合は変量効果モデル (Random Effects Model) による統合結果を採用した。なお、統合結果の有意性の検定は有意水準5%とした。本来であれば、出版バイアスの検証を行うべきだが、グルコサミン塩酸塩あるいはN-アセチルグルコサミン投与後のJOA scoreの総合評価を行ったRCTの論文数が少なかったため、検証できなかった。

3. 結果

3.1 論文の抽出と採用された論文の特徴

論文の検索を行った結果、39報が抽出された。そのうち、データベース間で重複して抽出された論文および選択基準に合致する論文を抽出し、最終的には、4報⁹⁻¹²⁾の論文が採用された (図1)。採用した論文のうち、グルコサミン塩酸塩に関するものは3報であった。そのうちの1報⁹⁾は、グルコサミン塩酸塩の投与量が1500mg/日であった。残

りの2報^{11,12)}は、グルコサミン塩酸塩の投与量が1200mg/日であった。採用された論文のうち、N-アセチルグルコサミンに関するものは2報であった。その2報^{10,12)}とも、

N-アセチルグルコサミンの投与量は500mg/日であった。また、Jadad scoreは、2報が3点、2報が4点であった(表1)。

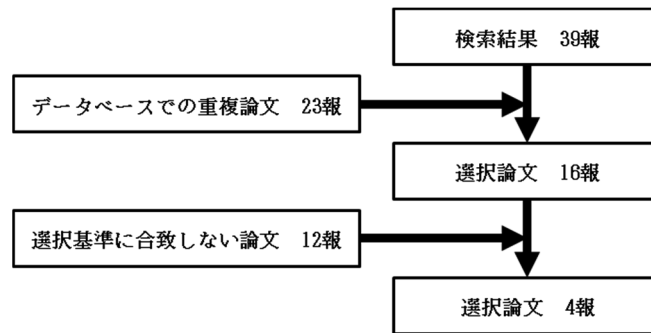


図1 論文の抽出と選択の過程

表1 メタアナリシスに用いた論文4報の特徴

筆頭著者	発行年	群・症例数	年齢 (平均±標準偏差)	投与成分	投与量	投与期間	Jadad score
速水 ⁹⁾ Hayamizu	2003	E: 11例 P: 9例	E: 72.2 ± 0.9 P: 63.3 ± 2.2	E: グルコサミン塩酸塩	E: 1500mg/日	8週間	3
梶本 ¹⁰⁾ Kajimoto	2003	E: 11例 P: 10例	E: 72.6 ± 8.7 P: 75.2 ± 8.1	E: N-アセチルグルコサミン	E: 500mg/日	8週間	4
梶本 ¹¹⁾ Kajimoto	2005	E: 12例 P: 11例	E: 74.4 ± 8.3 P: 74.8 ± 8.1	E: グルコサミン塩酸塩	E: 1200mg/日	12週間	4
横井 ¹²⁾ Yokoi	2013	E1: 17例 E2: 17例 P: 17例	E1: 50.9 ± 6.6 E2: 50.9 ± 7.7 P: 51.1 ± 8.3	E1: N-アセチルグルコサミン E2: グルコサミン塩酸塩	E1: 500mg/日 E2: 1500mg/日	12週間	3

略語: E = 実験群, P = プラセボ群

グルコサミン塩酸塩群として40例, N-アセチルグルコサミン群として28例, プラセボ群として47例の合計115例が対象となった。

3.2 JOA score (総合) に対するグルコサミン塩酸塩の効果

I^2 値が61.9%と3つの論文間で異質性が認められたことから、変量効果モデルによる統合結果を採用した。JOA score (総合) に対するグルコサミン塩酸塩の効果のメタアナリシスの結果、JOA score (総合) のMD (95%信頼区間: 95%CI) は1.96 (-2.04 to 5.96) と有意な効果を示さなかった(図2)。

3.3 JOA score (総合) に対するN-アセチルグルコサミンの効果

I^2 値が0%と2つの論文間で異質性が認められなかったことから、固定効果モデルによる統合結果を採用した。JOA score (総合) に対するN-アセチルグルコサミンの効果のメタアナリシスの結果、JOA score (総合) のMD (95%CI) は3.84 (1.33 to 6.36) と有意な効果を示した(図3)。

4. 考察

日本人のKOA患者を対象としたグルコサミンの改善効果の有無に関するメタアナリシ

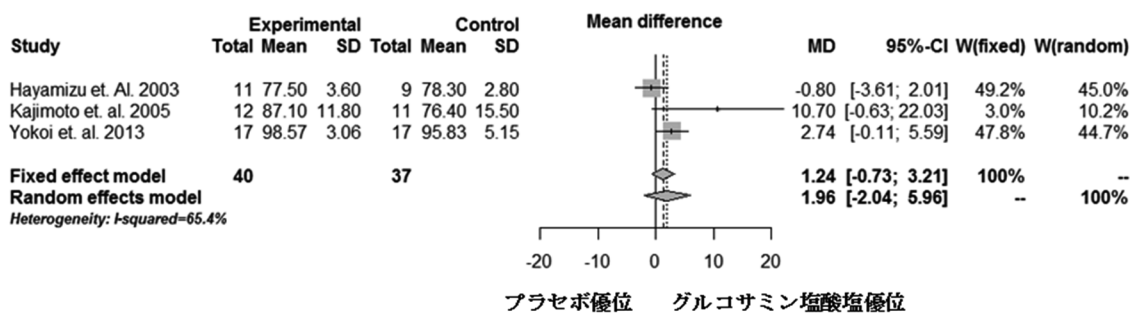


図2 JOA score（総合）に対するグルコサミン塩酸塩のメタアナリシス

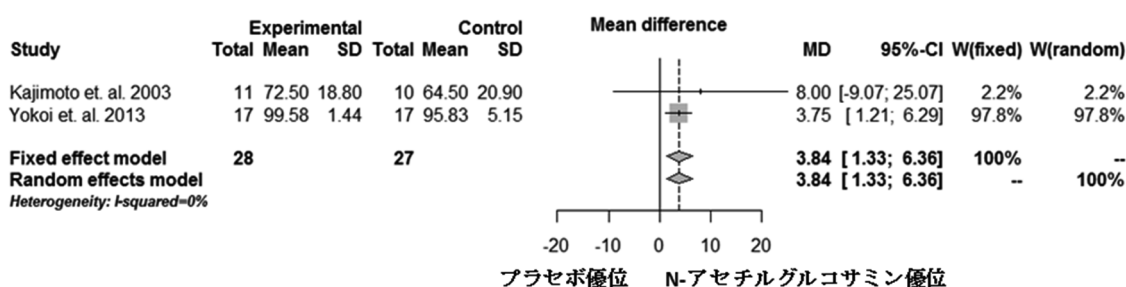


図3 JOA score（総合）に対するN-アセチルグルコサミンのメタアナリシス

スは報告されていないことから、本研究では、本邦で流通しているグルコサミンを含むサプリメントの成分であるグルコサミン塩酸塩およびN-アセチルグルコサミンを対象とし、日本人のKOA患者の改善効果について、メタアナリシスの手法を用いて総合評価を行った。

JOA score（総合）を用いたグルコサミン塩酸塩の改善効果の評価では、プラセボと比較して有意な効果は認められなかった。この結果は、KOAおよび変形性股関節症に対するグルコサミンの二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験15報のメタアナリシスの結果、グルコサミン塩酸塩に効果がなかったとのVladら⁵⁾の報告と一致した。メタアナリシスに採用した3つの論文^{9,11,12)}全てにおいて、グルコサミン塩酸塩摂取後のJOA score（総合）がプラセボ摂取後と比較して有意な改善が認められなかった。そのうち梶本ら¹⁰⁾の

論文では、グルコサミン塩酸塩摂取前後のJOA score（総合）でも有意な改善が認められなかったことから、メタアナリシスにおいてもプラセボと比較して有意な効果は認められなかったものと考えられた。

また、今回のグルコサミン塩酸塩のメタアナリシスでは、3つ論文間で異質性が認められた。この理由の1つとして、グルコサミン塩酸塩投与開始時点における対象者のKOAの重症度に違いがあったことが考えられた。JOA score（総合）は、「疼痛・歩行能力」、「疼痛・階段昇降能力」、「屈曲角度および強直・高度拘縮」、「腫脹」の4項目を対象に100点満点で評価し、いずれか1つが1段階悪化することで5点減点となる。グルコサミン塩酸塩の投与開始前のJOA score（総合）は、速水ら⁹⁾および梶本ら¹¹⁾の論文では対象者の平均が70点台であったのに対し、横井ら¹²⁾

の論文では対象者の平均が約95点と非常に高く、速水ら⁹⁾ および梶本ら¹¹⁾ の対象者と比較して軽症であった。

さらに、速水ら⁹⁾ および梶本ら¹¹⁾ の論文では対象者の平均年齢が60歳代～70歳代であったのに対して、横井ら¹²⁾ の論文では対象者の平均年齢が約50歳と10歳以上若かったことも結果に影響した可能性が考えられた。

JOA score (総合) を用いたグルコサミン塩酸塩の改善効果の評価では、出版バイアスの可能性が否定できなかった。この理由の1つとして、日本語で執筆された論文の質の低さが考えられた。論文の抽出と選択の過程において、データベース間で重複して抽出された論文を除くと16報が残ったが、そこから選択基準に合致する論文を抽出すると12報が除外され、残ったものは4報のみであった。

JOA score (総合) を用いたN-アセチルグルコサミンの改善効果の評価では、プラセボと比較して有意な効果が認められた。また、今回のN-アセチルグルコサミンのメタアナリシスでは、2つの論文間で異質性が認められなかった。メタアナリシスに採用した2つの論文のうち、梶本ら¹⁰⁾ の論文では、N-アセチルグルコサミン摂取前後でJOA score (総合) が有意に改善し、N-アセチルグルコサミン摂取後のJOA score (総合) がプラセボ摂取後と比較して有意に改善していた。横井ら¹²⁾ の論文では、N-アセチルグルコサミン摂取後のJOA score (総合) がプラセボ摂取後と比較して有意な改善は認められなかったが、N-アセチルグルコサミン摂取前後でJOA score (総合) が有意に改善した。梶本ら¹⁰⁾ の論文では、N-アセチルグルコサミン摂取後およびプラセボ摂取後のJOA score (総合) の変動係数が0.26, 0.32であったのに対

し、横井ら¹²⁾ の論文では、N-アセチルグルコサミン摂取後およびプラセボ摂取後のJOA score (総合) の変動係数が0.014, 0.053と小さかったことから、メタアナリシスにおいて横井ら¹²⁾ の結果に97.8%の重み付けがなされていることから、プラセボと比較して有意な改善効果が認められたものと考えられた。

ただし、今回の結果は、わずか2報によるメタアナリシスであるため、今後、日本人のKOA患者を対象とした質の高いRCTが蓄積されることで、より精度の高いメタアナリシスの実施により更なる検討を行う必要がある。

今回、メタアナリシスの対象となった論文が少ない理由として、検索を行った論文のKOAの評価方法として、JOA scoreだけでなく、痛みのVisual Analog Scale (VAS) と5段階の評定尺度からなる25問の評価表で構成されるKOA患者機能評価尺度 (Japanese Knee Osteoarthritis Measure : JKOM)¹³⁾、痛みのVAS, Lequesneら¹⁴⁾ のKOA重症度指数など様々な評価方法が用いられていたことが挙げられる。このことは、KOAという1つの疾患に対して、様々な評価方法が存在することで、同一患者に対するグルコサミン塩酸塩およびN-アセチルグルコサミンの改善効果の評価の際、どの評価方法を使用するかで結果が異なる可能性があることを示している。

以上のことから、JOA score (総合) を用いた日本人のKOA患者に対して、グルコサミン塩酸塩は改善効果が期待できず、N-アセチルグルコサミンは改善効果が期待できる可能性が示唆された。ただし、グルコサミン塩酸塩あるいはN-アセチルグルコサミン投与後のJOA scoreの総合評価を行ったRCTの論文数が少なかったため、出版バイアスの

検証ができなかった。そのため、KOAに対するN-アセチルグルコサミンの効果に関する信頼性の高い結果を得るためには、今後、多くの研究と多くの症例数が必要である。

参考文献

- 1) 厚生労働省：「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会」。介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について（平成20年7月公開），<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0701-5a.pdf>。（平成27年9月15日アクセス）
- 2) 川口浩：〈シンポジウム2：高齢者フレイルティに迫る〉3. ロコモティブシンドローム，日老医誌，2014；51：123-125。
- 3) 株式会社矢野経済研究所：健康食品市場に関する調査結果 2011（2012年1月16日公開），<http://www.yano.co.jp/press/pdf/897.pdf>（平成27年9月15日アクセス）。
- 4) 消費者庁：「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告（平成24年4月25日），<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin915.pdf>（平成27年9月15日アクセス）。
- 5) Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT : Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ?, *Arthritis Rheum*, 56, 2267-77, 2007.
- 6) Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S.: Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis, *BMJ*, 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
- 7) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. : Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, *Control Clin Trials*, 1996; 17: 1-12.
- 8) Kanda Y. : Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics, *Bone Marrow Transplant.*, 2013; 48: 452-458, .
- 9) 速水泰彦, 七川歆次 : 変形性膝関節症患者に対するグルコサミン塩酸塩, サメ軟骨抽出物及び西洋イラクサ根エキス配合食品の有用性, *臨牀と研究*, 2003; 80: 1403-1411.
- 10) 梶本修身, 又平芳春, 菊地数晃, 坂本朱子, 梶谷祐三, 平田洋 : 天然型 N-アセチルグルコサミン含有ミルクの変形性膝関節症に対する治療効果, *新薬と臨牀*, 2003; 52: 301-312.
- 11) 梶本修身, 宮林紀子, 中川聡史, 梶本佳孝 : 変形性膝関節症に対するグルコサミン配合食品の有用性, *新薬と臨牀*, 2005; 54: 167-179.
- 12) 横井香里, 藤本祐三 : N-アセチルグルコサミン含有食品の膝関節痛および軟骨代謝マーカーに対する効果, *新薬と臨牀*, 2013; 62: 1758-1768.
- 13) 日本整形外科学会, 日本運動器科学会, 日本臨床整形外科学会 : 変形性膝関節症患者機能評価尺度, http://www.jsmr.org/documents/QA_JKOM02.pdf（平成27年9月15日アクセス）。
- 14) Lequesne MG. : The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis, *J Rheumatol.*, 1997; 24: 779-781.