

第41回日本関節病学会  
中外製薬株式会社共催ランチョンセミナー 6

# 整形外科外来における 関節疾患治療のコツ

2013年11月3日(日)  
愛知県産業労働センター  
ウイングあいち B会場

2013年11月2～3日、第41回日本関節病学会  
(会長:藤田保健衛生大学医学部医学科整形  
形外科学 教授 山田治基先生)が開催され  
た。本誌では3日に行われたランチョンセミ  
ナー「整形外科外来における関節疾患治療  
のコツ」(中外製薬株式会社共催)をレポート  
する。

## 座長

宗圓 聰 先生

近畿大学医学部奈良病院 整形外科・リウマチ科 教授

## 演者

松野 博明 先生

松野リウマチ整形外科 院長  
東京医科大学 客員准教授

記載されている薬剤の使用にあたっては、各製品の添付文書をご参照ください。



中外製薬株式会社

Roche ロシュ グループ

# 整形外科外来における 関節疾患治療のコツ



松野リウマチ整形外科 院長  
東京医科大学 客員准教授  
松野 博明 先生

## 欧米ガイドライン改訂のエビデンスを検証

### ■ AAOSガイドラインの変更点

米国整形外科学会(American Academy of Orthopaedic Surgeons; AAOS)は2013年6月4日、変形性膝関節症(膝OA)治療に関する臨床診療ガイドラインの改訂版を発表した。2009年版AAOSガイドラインからの主な変更点は2点であった。

1点目はアセトアミノフェンの推奨用量が4000mg/日から3000mg/日に減量されたことで、2009年以降にFDAがアセトアミノフェン使用者全般に対して変更したことによるもので、日本人にとっても同意できると思われる。

2点目はヒアルロン酸(HA)の関節内注射は膝OA治療法として推奨されないということである。この事項の推奨度は「強」であることから、HA関節内注射は膝OAに対して「行ってはいけない治療」と位置付けられたと言える。これを言葉通りに受け取ると、今後われわれの外来治療が成り立たなくなるため、今回の改訂のエビデンスを検証することにした。

今回のAAOSガイドライン改訂の基盤となったのは、プラセボ対照試験14報のメタ解析と分子量の異なるHA比較試験8報である。

プラセボ対照試験では痛みに関する指標で37のアウトカムが検討され、プラセボと比較してHAの臨床評価は12のアウトカムで有意な改善を示したが、meaningfully important difference: MID 0.5を満たさなかったため、AAOSはHAの有効性に対して否定的な見解となった。この理由として、前回のガイドラインで使用されていたAHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)からのシステマティックレビューが除外されたことが要因と考えられる。

### ■ OARSIGガイドライン案にみられる変更点

2013年9月3日に国際変形性関節症学会(OARSIG:

Osteoarthritis Research Society International)がOARSIG Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis案に対してパブリックコメントを募集した。このガイドライン案の評価方法は13名の委員が2009年2月~2012年8月までの論文(meta-analysis, systematic reviews, randomized controlled trials)を基に各治療法の妥当性を採点し、同時にRisk scoreとBenefit scoreの採点も行った。ちなみにcost effective analysisは評価から排除している。「膝OAのみ」、「膝OAで合併症あり」、「多関節OA(膝以外に少なくとも1関節にOAあり)」、「多関節OAで合併症あり」の4群のHA関節注射の推奨度は、「膝OAのみ」および「膝OAに他の合併症あり」はuncertainで、「多関節OA」および「多関節OAで他の合併症あり」はNot appropriateという結論であった(図1)。

一方で、2010年に発表されたOARSIG勧告では、「膝OA」としてひとくくりにして評価していたが、保存療法の各effect sizeを見てみると、図2のように水中運動や体重減少はsmallで、NSAIDsはsmallに近いmoderate、COX-2阻害薬がmoderateの中程度、HA関節内注射は高めのmoderateと評価されている。また、オピオイドはlarge effect sizeに近いmoderateという評価であった<sup>1)</sup>。

なぜOARSIGのHA関節内注射に対する評価が今回は低下したのか。それはOARSIGがRisk scoreとBenefit scoreの評価を同時に行ったこと、つまりは有効性だけではなく安全性を非常に重視して評価しているためと考えられる。

Risk scoreの根拠となった論文を確認すると、その内容は糖尿病、高血圧、心疾患、消化管出血、うつ病、身体障害(病的肥満を含む)をHAの副作用としており、さらには乳がん、悪性黒色腫などの5種類のがん、呼吸停止、心不全、急性腎不全などの重篤な疾病が副作用に含まれていた(図1)。これらがHAにより誘発されるとは考え難く、これらの重篤な疾病の誘因がHAであると考えられたことに対して疑問が残る。

OARSIがRisk scoreとBenefit scoreを同時に評価したことにより、推奨度が変更された例として水中運動と体重減少が挙げられる。2010年版ではsmall effect sizeであったが、今回appropriateに変更された。水中運動や体重減少の持つriskは小さいため、例え効果が低くても推奨度が高くなっていった(図3)。これはHAとは逆の現象であるが、今回のOARSIの評価方法のようにriskとbenefitを併せて評価しなければならない場合、副作用があるものは推奨度が低くなりやすい傾向があるということがわかる。

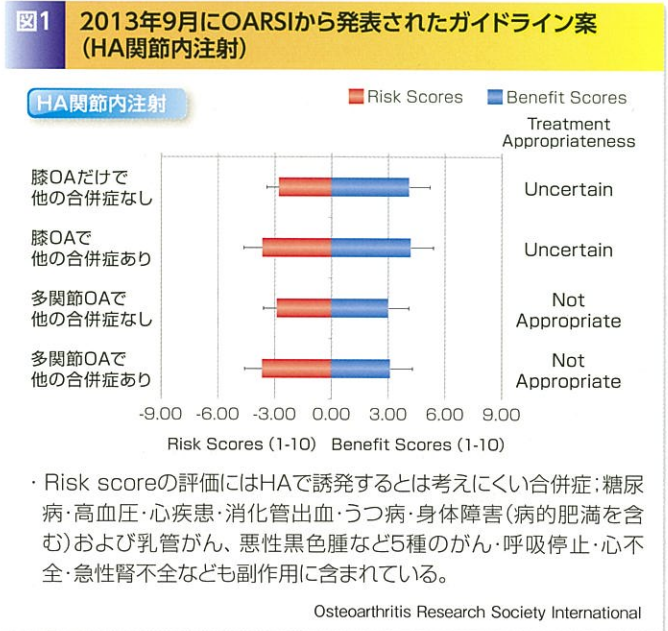
### ■ その他の治療法

NSAIDsとCOX-2阻害薬は、2010年版ではHAと同様にmoderate effect sizeの中等度に位置していたが、「膝OA」のみではappropriateに変わり、「多関節OA」の場合は患者の多くを占める高齢者へのリスクを考慮したためか、Not appropriateになっている(図4)。

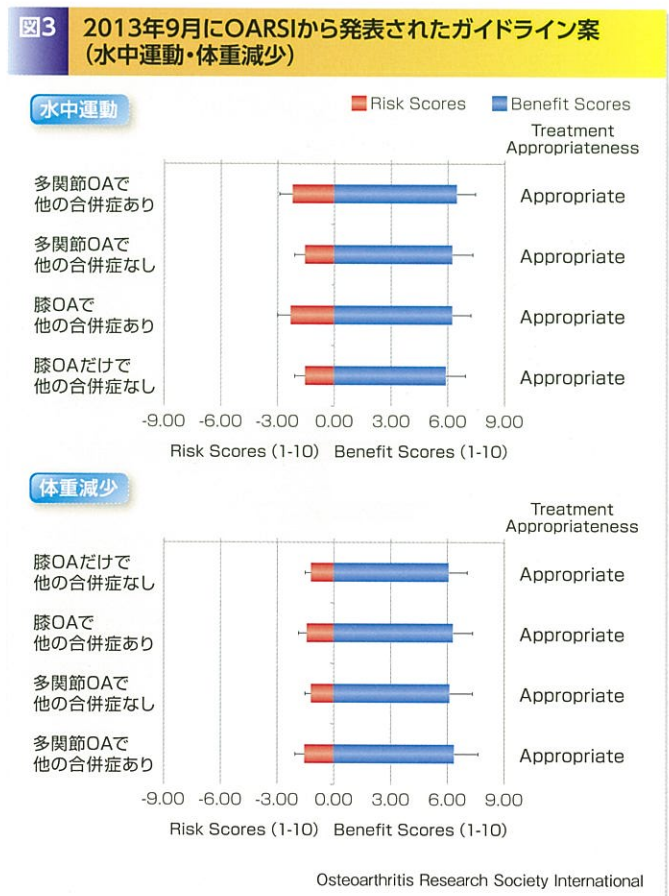
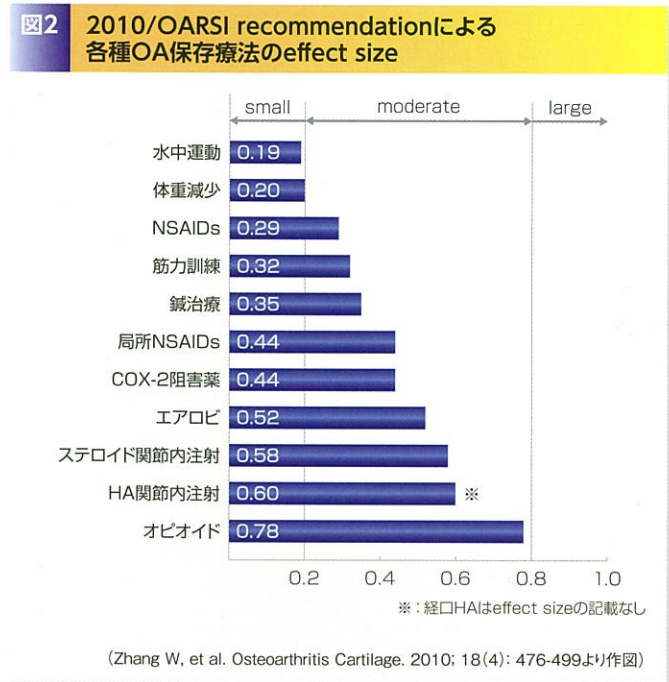
ステロイド関節内注射は2010年版のeffect sizeはmoderateで、HAに次ぐものであったが、今回の改訂では長期間でなければappropriateに評価されている(図5)。また、オピオイドは最も高いeffect sizeからuncertainに変わっているが、これはriskとなる副作用が多いためであろうと推測される。

## 欧米ガイドライン改訂への対応

前項で紹介したとおり、AAOSおよびOARSIの両ガイドラインが共にHA関節内注射の推奨度を下げたとしても、改



訂のエビデンスとなった文献や評価方法により評価が異なってくるため、現在われわれが行っている治療を安易に変更する必要はないと考える。次回の両ガイドライン改訂時にはHAに対する評価も変わるのではないかと思う。

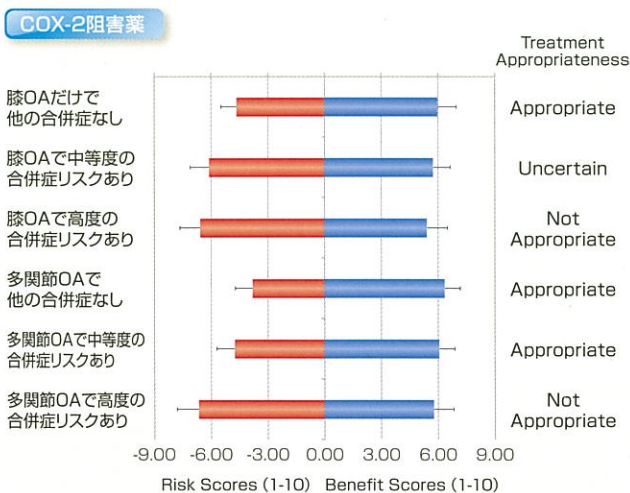
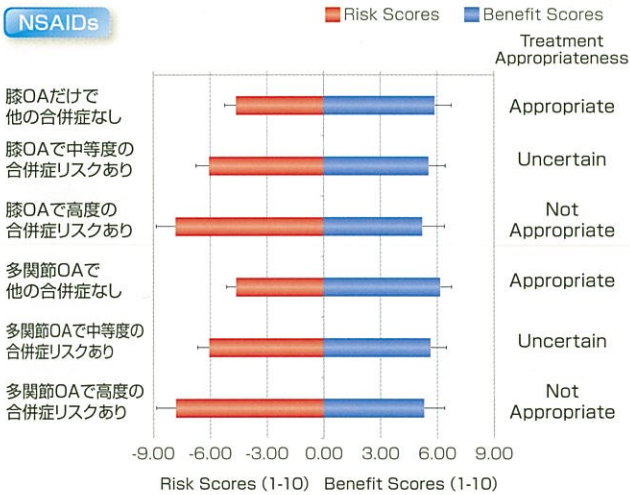


## HAの持つ薬理作用

私は高分子量HA関節内注射(270万HA)の研究<sup>2)</sup>で、HAが関節軟骨保護効果および抗炎症効果を有することを報告している。日本人の関節リウマチ患者を対象として、0.01%HA-リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を関節内に注射した対照群に比較し1%高分子量HAを投与したHA治療群はコンドロイチン6硫酸およびコンドロイチン4硫酸が減少していた(図6)。これは軟骨から基質成分の流出が止まったためと考えられ、HAは関節軟骨の修復効果を有する可能性が示された。また、タンパク濃度の低下や粘度の上昇がみられたことから、HAは抗炎症作用を有することも認められた。

以上、膝OA治療について考察を行った。本講演内容が日常の外来診療の一助になれば幸いである。

図4 2013年9月にOARSIIから発表されたガイドライン案 (NSAIDs・COX-2阻害薬)



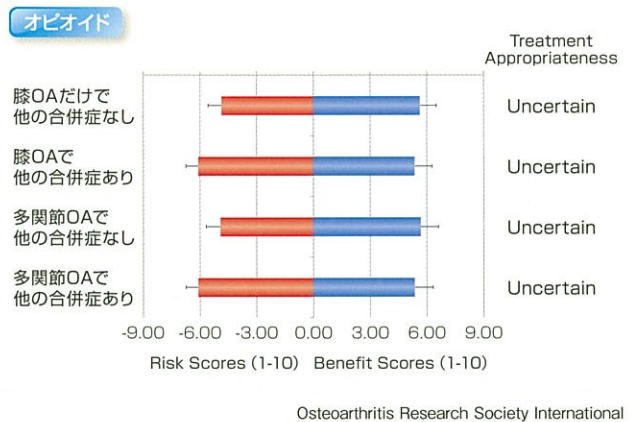
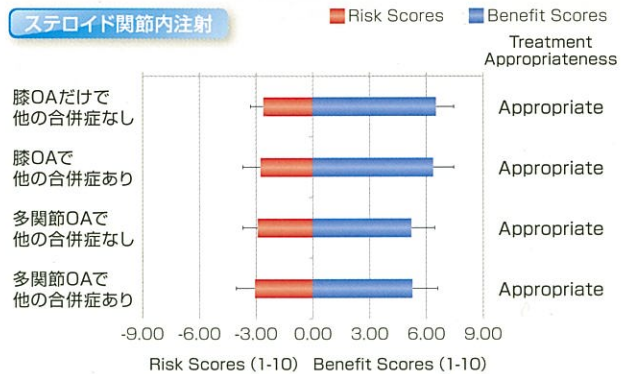
Osteoarthritis Research Society International

## 参考文献

American Academy of Orthopaedic Surgeons  
Osteoarthritis Research Society International

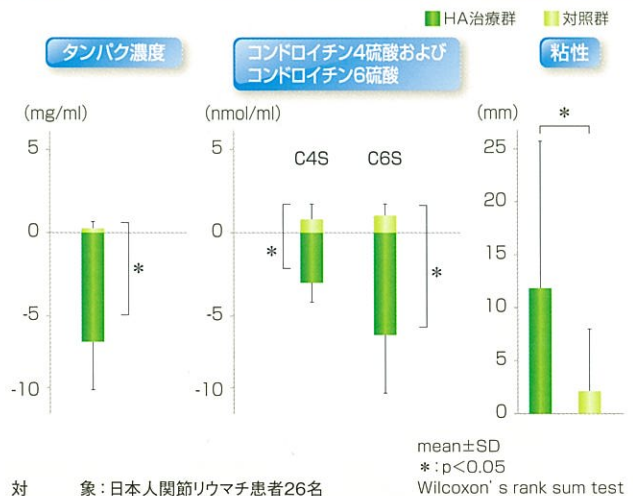
- 1) Zhang W, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18(4): 476-499
- 2) Matsuno H, et al. Inflamm Res. 1999; 48(3): 154-159

図5 2013年9月にOARSIIから発表されたガイドライン案 (ステロイド関節内注射・オピオイド)



Osteoarthritis Research Society International

図6 高分子量HA(270万HA)の持つ薬理作用:関節液分析



対象: 日本人関節リウマチ患者26名

試験デザイン: 二重盲検化試験

方法: 週1回5週間にわたり、13名に0.01%HA-PBSを関節内注射し(対照群)、13名に1%高分子量HAを関節内注射した(HA治療群)。

安全性: 試験期間中、両群ともに副作用は認められなかった。

Matsuno H, et al. Inflamm Res. 1999; 48(3): 154-159