

## 第4章 骨・関節疾患

### 4—A 変形性関節症

#### 1 概要

#### 2 変形性関節症の病態に関する基礎知識

#### 3 変形性関節症におけるサプリメント療法

- 1) コンドロイチン
- 2) デビルズクロウ
- 3) グルコサミン
- 4) SAmE(サムイー)
- 5) サメ軟骨
- 6) 西洋シロヤナギ樹皮
- 7) カプサイシン
- 8) キャッツクロー

#### 4 ケーススタディ

解答

#### 5 テスト

※ WEBサイト上にて、ご確認ください

#### 6 参考文献

#### ☆ Break Time

- 1) アロマセラピー
- 2) 関節炎のネットルのハーブ

## 2 変形性関節症に関する基礎知識

### 変形性関節症とは?

変形性関節症 (osteoarthritis[OA]) は世界で最も多い慢性関節疾患である。Degenerative joint disease としても知られ、軟骨が喪失しているのが関節腔喪失の X 線所見から分かり、骨が関節縁で過成長することで骨棘が生じる。変形性関節症は生物力学的な力だけでなく、炎症性の生化学的および免疫的な成分が関わっている。

### 軟骨とは?

軟骨は関節が正常な場合、骨端を被う硬いゴム状の物質である。主な機能は、関節で生じる摩擦を少なくして「衝撃吸収材」の役割を果たすことである。

軟骨はコラーゲン、プロテオグリカン、水分、軟骨細胞の 4 つの物質で構成されている。

- ◆ コラーゲン: 蛋白質で構成され、軟骨に強度を与える。軟骨の他の成分を收容する枠組みを作る。
- ◆ プロテオグリカン: グリコサミノグリカン (GAG) 側鎖、主にコンドロイチン硫酸とケラチン硫酸を含む蛋白質骨格で構成されている。コラーゲンの周囲とこれを通り抜けて織り込まれていることで軟骨が圧迫されると変形する。軟骨に水分を閉じこめ、この水分は動作時に再び分散する。
- ◆ 水分: 健康な軟骨は 70% を超える水分を含んでいる。水分は「衝撃吸収材」として機能し、軟骨を滑らかにし、栄養を与える。
- ◆ 軟骨細胞: 軟骨で新しいコラーゲンとプロテオグリカンを作る細胞である。また、老化したコラーゲンとプロテオグリカンを破壊、処分するのに助ける酵素を放出する。

### 変形性関節症の原因は?

正常な関節では新しいコラーゲンとプロテオグリカンがバランス良く産生され、老化した分子は破壊される。変形性関節症ではこうしたバランスが崩れ、古い成分は破壊される。軟骨細胞が軟骨を破壊する酵素を放出しても、喪失分を補充するだけの十分なコラーゲンとプロテオグリカンが新たに作られない。

このようなバランスの崩壊によって関節の軟骨が硬く、弾力性を失い、傷つきやすくなる。軟骨は長期にわたり一部、磨耗することがあり、衝撃吸収力が大きく低下する。軟骨が磨耗すると腱と靭帯が伸びて疼痛が起きる。この状態が悪化すると骨は互いに擦れ合い、疼痛が起きる。

生体力学的には、変形性関節症の重症度は軟骨から GAG が喪失する量と相関関係がある。何が軟骨の劣化を惹起するのかわからないが力学的応力の可能性が考えられ、これが軟骨の微小破壊、周囲組織への応力増加、さらに蛋白質分解酵素の増加につながり、関節構造にとって破壊的となる。このプロセスはいったん開始すると半永久的に続く。骨への応力が増加すると骨棘の形成につながり、骨が硬く大きくなる。これは変形性関節症の臨床的特徴である。

罹患することが最も多い関節は手と荷重関節、即ち、膝、股関節、足である。軟骨の消耗によって骨は自由に擦れ合い、痛みが生じる。変形性関節症の疼痛は通常、関節が使われた時に強くなり、安静時に改善する。炎症反応はわずかである。調べてみると関節に多少の局所的な圧痛と関節縁に硬い腫脹 (骨棘) がみられることがある。関節を動かした時の碎けるような音や擦れ合う音、また朝のこわばりがよくみられる。膝への波及がある患者は不安定性や屈曲 (buckling) を訴えることがある。

変形性関節症の危険因子としては、肥満、高齢、関節の損傷および先天性異常がある (VI 型コラーゲンを作る遺伝子の欠損があると変形性関節症の発症率が高い)。

### 3 変形性関節症におけるサプリメント療法

#### 1) コンドロイチン Chondroitin sulfate

コンドロイチン硫酸塩 (galactosaminoglucuronoglycan sulfate) はコンドロイチン-4 硫酸、コンドロイチン-6 硫酸などの多硫酸化グリコサミノグリカン (GAG) 群のことを示す。構造的にはヘパリノイドに類似している。通常、ウシやブタの軟骨由来である。

##### 作用メカニズム

コンドロイチン硫酸塩は体内の軟骨合成で使用されるムコ多糖類である。その潜在的な軟骨保護特性は、新しい軟骨を合成するのに欠かせない要素の一つとしての役割や、軟骨劣化の一因となる炎症性酵素の白血球エラスターゼを阻害することで軟骨分解を防ぐことで生じる。

##### 摂取方法

分子が大きいため経口した場合の吸収は悪く、バイオアベイラビリティは8～18%である。臨床試験におけるコンドロイチン硫酸塩の用量は800～1500mg/日であった。一般的な摂取量は400mgの1日3回である。これより高用量(最大2000mg/日)でも同様の有効性は維持しているとみられる。変形性関節症の治療では十分な効果が生じるまで数週間を要することがある。推奨量は確定されていない。

##### 副作用

耐容性は良好とみられる。長期摂取の安全性データは限られている。副作用として軽度の胃腸障害（上腹部痛、下痢、便秘）がある。

##### 使用上の注意

- ◆ コンドロイチンはウシ原料から調製されることからBSE（狂牛病）の問題がある。
- ◆ 前立腺癌：腫瘍進行促進との関連が研究で示されている。  
**NEW**（予備的研究によると硫酸コンドロイチンは前立腺癌の拡張・再発させることが、Cancer Res. 1999 May 15;59(10):2324-8. Elevated levels of peritumoral chondroitin sulfate are predictive of poor prognosis in patients treated by radical prostatectomy for early-stage prostate cancer.にて報告されている。また、糖たんぱくである「コンドロイチン硫酸プロテオグリカン バーシカン」においては、がん細胞が前立腺間質に侵入するのを促進することがCancer Res. 2003 Aug 15;63(16):4786-91.で報告されている。）
- ◆ 出血性疾患：ヘパリンと構造的に類似しているため、これらの患者では慎重に使用しなくてはならない。
- ◆ 妊娠・授乳：影響が未知であるため使用を避ける。ヘパリンは妊娠中、禁忌である。
- ◆ 18歳未満の人：この集団を対象とした評価は行われていない。

##### 相互作用

- ◆ Bワルファリン：出血リスクを高める可能性がある。

## 臨床エビデンス

### 変形性関節症におけるコンドロイチン硫酸塩単独使用 メタアナリシス

Leeb BF ら 2000

経口コンドロイチン硫酸塩に関するランダム化二重盲検比較研究で、客観的な転帰結果判定表に関する特定の基準を満たした研究のみを検討した。股関節と膝の変形性関節症を有する患者の疼痛スコアを visual analogue scale (VAS) を用いて評価し、コンドロイチン硫酸塩群とプラセボ群の間に明らかな有意差が見られた。コンドロイチン硫酸塩を摂取した患者の 55~65% にプラセボを摂取した患者より大きな効果が得られた。対象とされた試験すべての報告を見ると、コンドロイチン群の方で鎮痛薬併用が大きく減少したが、鎮痛薬を完全に中止できた患者はなかった。研究者は、コンドロイチン硫酸塩と鎮痛薬の併用はコンドロイチン単独より有効であると仮定した。

### コンドロイチン硫酸塩とグルコサミン硫酸塩の併用

Leffler CT ら 1999

第一義的転帰は変形性膝関節症の重症度の Lequesne 指数 (ISK) とされた。軽症ないし中等症の変形性関節症患者の 4 カ月目の変形性膝関節症の ISK がプラセボに比べ、有意に改善した ( $p=0.003$ )。重症変形性関節症患者は使用した指数法のいずれにおいても有意な改善を示さなかった。この試験で使用された用量は他の臨床試験でよく使用される用量より高用量であった (1 日量としてグルコサミン 1500mg/コンドロイチン硫酸塩 1200mg ではなくグルコサミン 2000mg/コンドロイチン硫酸塩 1600mg)。

## 全体的結論

エビデンスは軽症ないし中等症の変形性関節症の症状にコンドロイチン硫酸塩を使用することを支持するのに十分である。グルコサミン同様、症状の軽減は非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の鎮痛用量の場合と類似しているように思われ、有害事象は少ないという特徴がみられた。

グルコサミン硫酸塩とコンドロイチン硫酸塩の併用が、いずれか一方を単独で使用した場合を超える付加的または相乗的効果が生じたかどうかを明らかにするには、情報が不足している。

## 2) デビルズクロウ *Harpagophytum procumbens* Devil's Claw



デビルズクロウ (*Harpagophytum procumbens*) はアフリカ原産のゴマ科の植物の塊茎で関節炎と筋肉痛に対する鎮痛抗炎症薬として使用されている。

### 作用メカニズム

主要な有効成分は harpagoside で in vitro 研究および動物を用いた研究の両方で抗炎症特性を示すことが明らかにされている。COX-2 阻害を介して作用するとみられている。

### 摂取方法

胃酸によって活性成分が分解されるという懸念があるため、腸溶性製剤の方が有効かもしれない。

抽出物を生産するための用量に関し、製造業者が用いている規格は国によってまちまちであった。ヨーロッパでは European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) が harpagoside 含量を 1.2%以上とするよう義務付けている。抽出液や茶は、1.1~3.6%の harpagoside を含んでいる。

変形性関節症には:

生エキス 2~9 グラム/日あるいは等量の抽出物。

錠剤ならば 600~1200mg (規格では harpagoside 50~100mg を含有) を 1 日 3 回経口摂取。

### 副作用

ハーブエキスは概ね、治療用量で最大 8~12 週間の摂取ならば無毒で安全と考えられているが、長期使用の影響を立証する文献はない。臨床研究のほとんどでは軽症の胃腸の不調の症例が時折、報告されたのを除き、副作用の報告はなかった。患者 1 例が拍動性の前頭部頭痛、耳鳴、食欲不振、味覚喪失のため研究から脱落した。これらの症状がデビルズクロウによるものであったかどうかは不明である。

### 使用上の注意

- ◆ 消化性潰瘍: デビルズクロウは「苦い」ハーブで、胃酸を刺激すると考えられている。
- ◆ 妊娠: デビルズクロウは動物で分娩促進(子宮収縮)効果を及ぼすことから早産を引き起こすかもしれない。
- ◆ 妊娠・授乳: この集団を対象とした安全性評価は行われていない。
- ◆ 糖尿病: デビルズクロウは低血糖効果を及ぼす可能性がある。
- ◆ 胆嚢: 胆石を有する患者には、デビルズクロウが胆嚢を刺激する可能性のあることを警告する。
- ◆ 心臓病: デビルズクロウは陰性の変時作用または変力作用を及ぼす。

### 相互作用

- ◆ B 抗不整脈薬、降圧薬、強心薬: 相加効果につながる可能性がある。
- ◆ B 抗凝固薬/抗血小板薬: ワルファリンを服用している患者 1 例に紫斑(打ち身)が生じた。
- ◆ B 経口血糖降下薬/インスリン: デビルズクロウは相加的な低血糖作用を引き起こす可能性がある。
- ◆ C 制酸薬、H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬: デビルズクロウは胃酸分泌を促進するため、効果を弱める可能性がある。
- ◆ B CYP2C9 基質薬: デビルズクロウは CYP2C9 阻害があるため、ジクロフェナク、イブプロフェン、ピロキシカム、アミトリプチリン、ロサルタなどの作用増強、副作用発現の可能性はある。
- ◆ B CYP2C19 基質薬: デビルズクロウは CYP2C19 阻害があるため、オメプラゾール、ランソプラゾール、ジアゼパム、シクロフォスファミド、フェニトインなどの作用増強、副作用発現の可能性はある。
- ◆ B CYP3A4 基質薬: デビルズクロウは CYP3A4 阻害があるため、ロバスタチン、ケトコナゾールなどの作用増強、副作用発現の可能性はある。
- ◆ C P 糖タンパク基質薬: デビルズクロウは P 糖タンパク阻害があるため、エトポシド、パクリタキセル、ビンクリスチン、ケトコナゾール、エリスロマイシン、シメチジンなどに影響がでる可能性がある。

## 臨床エビデンス

### オープン試験/症例集積研究

Wegner2003

股関節または膝の変形性関節症を有する患者 75 例を対象にデビルズクロウの有効性を評価するため、対照を置かない多施設薬剤疫学研究を約 12 週間行い、報告した。評価には WOMAC 指数と 10cmVAS 疼痛スケールを使用した。WOMAC の各サブスケールとすべての指標について有意な改善が観察され、疼痛サブスケール 23.8%、弾性サブスケール 22.2%、身体機能サブスケール 23.1%であった。WOMAC 総スコアは 22.9%低下した。VAS 疼痛スコアは実際の疼痛が 25.8%、最悪の疼痛が 25.2%、疼痛総スコアが 24.5%低下した。

### 二重盲検プラセボ比較試験

Frerick 2001

変形性股関節症患者 46 例を対象に 20 週間のランダム化プラセボ比較試験を行った。患者にはデビルズクロウの根の 60%エタノール乾燥抽出物を含む錠剤を 1 日 2 錠 (480mg, 薬物対抽出物の比率は 4.4~5.0:1) またはプラセボ錠が与えられた。両群ともイブプロフェンの 1 日量は同量で段階的に減量したものを与えられた。最初の 8 週間は 800mg/日、その後の 8 週間は 400mg/日、研究最後の 4 週間は何も与えられなかった。有効性評価が WOMAC 指数を用いて行われた。イブプロフェンを減量したにも関わらず、両群とも研究期間中、WOMAC スコアが低下した。最後のイブプロフェンを与えない期間では、疼痛スコアの 20%以下という増加は臨床的関連性がある奏効率とみなされた。この基準を満たした患者はデビルズクロウ群の 71%、プラセボ群のわずか 41%であった ( $p=0.04$ )。イブプロフェンを与えなかった期間中に救援治療を用いることなく研究を終了できた患者の割合はデビルズクロウ群 52%、プラセボ群 36%であった。

### 二重盲検プラセボ比較試験

Chantre 2000

多施設ランダム化二重盲検並行研究を実施し、膝または股関節の変形性関節症を有する患者 122 例 (30~79 歳) に対し、ハルパゴサイドまたはジアセルヘイン 57mg に相当するデビルズクロウ 2610mg を 4 カ月間、1 日 100mg 与えた。デビルズクロウ群はジアセルヘイン群に比べ、鎮痛薬と NSAID を投与する必要性が統計学的に有意に減少した。

### 二重盲検プラセボ比較試験

Schmelz 1997

様々なリウマチ病を有する患者 100 例を対象に 30 日間の比較研究を行い、デビルズクロウの根の乾燥抽出物を 2460mg の 1 日量で与えた場合とプラセボを与えた場合の疼痛緩和効果を比較評価した。10 日後にデビルズクロウ群で好ましい効果が観察された。

## 全体的結論

変形性関節症 (degenerative joint disease または osteoarthritis) に関連した疼痛の短期管理においてデビルズクロウが安全かつ有益であり、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) などの薬物療法と同程度有効とみられること、または一部の患者でこれらの薬剤を減量できるかもしれないことを示唆する科学的エビデンスが増えつつある。しかし、利用可能な研究の多くは小規模であったり、方法上の制約があるなど、デビルズクロウの有効性、作用機序、および長期的 (8~12 週間) な安全性を明らかにするにはさらなる試験が必要である。

### 3) グルコサミン (硫酸塩・塩酸塩)      Glucosamine Sulfate / Hydrochloride

グルコサミンは体内に自然に存在するアミノ糖で軟骨形成に不可欠である。

#### 作用メカニズム

グルコサミンは軟骨グリコサミノグリカン(GAG)の主な前駆物質である。体内では加齢に伴ってグルコサミンの合成が減少し(グルコースとグルタミンをグルコサミンに変換する酵素の濃度低下)、滑液は薄くなり、関節を滑らかにする効果がなくなる。軟骨再生するためのブロックを作ることが、変形性関節症にグルコサミンを使用する理論的根拠である。

#### 摂取方法

グルコサミンは2つの塩類の形で利用可能である。その塩酸塩の重量は硫酸塩より多い。研究のほとんどが硫酸塩に関するものであるため、硫酸塩の方が利点が多い可能性があると考えられている。これはグルコサミン塩酸塩を検討したヒトでの唯一の研究(カナダ)であり、プラセボと比較した場合の有効性は示されていない。

通常、カプセル剤、錠剤(500~1500mg)、粉剤、液剤がある。グルコサミンの摂取源は合成または甲殻類の外骨格(キチン質)から得るかのいずれかである。1日推奨摂取量は1500mg(1日1回または分割)である。サプリメントとして摂取した場合、有用な品質が観察されるまで通常、最大1カ月かかる。

#### 副作用

通常、グルコサミンは耐容性が良好である。副作用の可能性としては、軽度の胃腸の不快感(胸焼け、下痢)、頭痛およびアレルギー反応がある。この物質は、体内で自然に分泌されるため毒性はほとんどない。研究において最大3年間の耐容性は良好であることが示されている。

#### 使用上の注意

- ◆ 糖尿病: グルコサミンはグルコース、グルタミン酸、アミノ酸で構成されるアミノ単糖類であることから理論上、糖のコントロール障害を引き起こす可能性があり、ヘキソサミン経路を介してインスリン抵抗性を誘発する可能性がある(グルコサミンはこの経路の産物)。近年の研究ではインスリン値や血糖コントロールに有意な影響を及ぼさないことを示している。しかし、この点に関しては意見が分かれたままである。
- ◆ 妊娠・授乳: 使用についての評価は行われていない。
- ◆ 甲殻類アレルギー: グルコサミンはエビ、カニおよび他の甲殻類由来なので、甲殻類アレルギーを有する人は避けなければならない。合成誘導体を使用すれば問題はない。甲殻類アレルギーは一般に外骨格に対するアレルギーというより、魚肉へのアレルギーである。しかし、安全性を考えてこの集団ではグルコサミンの使用を避ける。
- ◆ 18歳未満の人: 使用についての評価は行われていない。

#### 相互作用

- ◆ Aワルファリン: 出血のリスクがある。症例が数多く報告されており、WHOにも20以上の症例でワルファリン服用患者が併用したことでINRが上昇したことを警告している。Concomitant use of glucosamine may potential the effect of warfarin. The Uppsala Monitoring Centre. Available at: [www.who-umc.org/graphics/9722.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/9722.pdf) (Accessed 28 April 2008).
- ◆ C経口血糖降下薬/インスリン: グルコサミンがインスリン抵抗性を増し、インスリン生成を減らす可能性がある。
- ◆ Bエトポシド、ドキシソルピシン: 薬剤のトポイソメラーゼII阻害作用を抑制する可能性があるため

## 臨床エビデンス

系統的レビュー **NEW**

Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikuluth W. ら 2005

膝 OA に対する経口グルコサミンの長期的治療を評価したランダム化二重盲検比較対照試験  
系統的レビュー

データを集めた結果、プラセボに比べ、グルコサミン硫酸は膝関節の隙間が減少するのを抑えるのに有効であった。疾患の悪化リスクは 54% 減少した (統合 RR0.46 ; 95% 信頼区間 0.28 から 0.73 ;  $p=0.0011$ )。治療必要例数は 9 であった (95% 信頼区間 6 から 20)。疼痛減少と機能改善の統合エフェクトサイズはグルコサミン硫酸がより効果的であると、それぞれ 0.41 (95% 信頼区間 0.21 から 0.60;  $p < 0.0001$ ) と 0.46 (95% 信頼区間 0.27 から 0.66;  $p < 0.0001$ ) であった。グルコサミン硫酸は、プラセボと比べ副作用の発現に有意差はなかった。結論として、現在利用できるエビデンスは、グルコサミン硫酸が安全かつ膝 OA の症状悪化に対して有効であることを示唆している。しかし、構造上の有効性と安全性に関するデータがより多く必要である。

*Ann Pharmacother.* 2005 Jun;39(6):1080-7.

### 系統的レビューとメタアナリシス

Richy ら 2003

変形性膝関節症患者におけるグルコサミン硫酸塩とコンドロイチン硫酸塩の比較試験について系統的レビューを行った。問題の転帰は関節腔狭窄、疼痛の visual analog scale、可動性、安全性および治療効果であった。著者は評価した転帰すべてについてグルコサミンの有意に高い効果を報告したが、検討された研究では利用可能な関節腔狭窄に関する結果は限られていた。

### 経口グルコサミンの比較試験(長期結果)

Reginster ら 2001

グルコサミンが変形性関節症による関節構造変化と症状の長期的な進行に与える影響について、3 年という時間枠を設定して評価した。生物学的効果の主要評価項目は内側脛大腿骨関節腔の幅の変化とされた。治療の意図による解析の結果、プラセボ群では関節窩が徐々に喪失した (平均 20mm) がグルコサミン群では関節腔の有意な喪失は観察されなかったことが証明された。Pavelka ら (2002) と Bruyere (2004) らによっても類似した結果が認められている。

### 系統的レビューとメタアナリシス

McAlindon ら 2000

膝および/または股関節の変形性関節症におけるグルコサミンを検討した臨床試験のメタアナリシスと系統的質評価を行った。評価された転帰は:罹患関節の全体的疼痛スコア、罹患関節の歩行時疼痛または罹患関節の歩行以外の活動時疼痛とされた。解析が蓄積され、グルコサミン硫酸塩の適度な治療効果が判明した。

### 経口グルコサミンの比較試験(短期結果)

いくつかの試験で最大 3 カ月の治療が調べられた。これらの短期研究の多くは有望な結果を示したが、その多くは研究内容に不備があった。

Qiu らは、グルコサミン硫酸塩 (500mg を 1 日 3 回) とイブプロフェン (400mg を 1 日 3 回) を比較し、ともに 2 週間と 4 週間の治療後に膝の疼痛と腫脹が有意に減少したことを明らかにした。イブプロフェン服用患者はグルコサミン服用患者に比べ、報告した有害事象が有意に多かった ( $p=0.01$ )。

### 併用療法(グルコサミン/コンドロイチン)の比較試験

Das ら

製造業者の依頼のもと、グルコサミン塩酸塩 1000mg、コンドロイチン硫酸塩 800mg およびアスコルビン酸マンガ 152mg の併用に関する 6 カ月間の評価を行った。第一義的転帰は変形性膝関節症重症度の Lequesne 指数(ISK)とされた。軽症ないし中等症の変形性関節症患者は 4 カ月めの時点で、プラセボに比べて変形性膝関節症の ISK の有意な改善を示した(p=0.003)。重症変形性関節症患者は使用したどの指数法も有意な改善を示さなかった。この試験では他の臨床試験でよく使用される用量より高用量が使用された(1 日量としてグルコサミン 1500mg/コンドロイチン硫酸塩 1200mg ではなくグルコサミン 2000mg/コンドロイチン硫酸塩 1600mg)。

### 全体的結論

経口グルコサミン硫酸塩はいくつかのランダム化比較試験において、軽症ないし中等症の変形性膝関節症の治療に有用であることが示されている。膝以外の部位の変形性関節症管理にグルコサミンを使用することを支持するエビデンスは乏しい。変形性膝関節症は他の骨関節炎関節より治療効果が高い傾向がある(膝関節の性質と構造が関係している可能性がある)。患者の大部分は治療中に可動性が着実に改善し、治療終了後 6~12 週間効果が持続した。グルコサミンはイブプロフェンと同程度有効であるが副作用は少ないと思われる。研究のほとんどはヨーロッパの製造業者(Rotta Research Laboratium)提供によるグルコサミンを使用しているため、異なる業者が販売しているグルコサミン製剤が同程度、有効であるかどうかは不明である。グルコサミンの製造業者と関係なく実施された質の高い研究が増えれば、グルコサミンの有効性を裏付ける根拠となる。

## 4) SAME(サムイー) S-adenosyl-L-methionine

SAME はあらゆる生体において自然発生する化合物であり、酵母細胞培養で生産されて市販されている。メチル基供与体であり、軟骨プロテオグリカンの産生を助けるメチル化反応において重要である。

### 作用メカニズム

SAME は関節軟骨細胞におけるプロテオグリカンの合成を促進することにより軟骨保護特性をもたらす可能性がある。また、関節疾患の病因に関与しているとされている炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) を阻害する可能性もある。

### 摂取方法

胃腸への影響を少なくするため、SAME の開始摂取量は 200mg の 1 日 1 回または 2 回という低用量で、その後、変形性関節症には 400~1600mg/日に達するまで 1、2 週毎に増量することができる。経口吸収が不良で、吸収改善のために製剤は腸溶コーティングが施されている。酵母発酵から合成されるため、1600mg など多量摂取は非常に費用がかかる。(カナダでは主な用途がうつ病であり、この疾患は自己診断してはならないため特定機関により処方されている)

### 副作用

通常 SAME は耐容性は良好である。副作用は経口摂取では稀で、鼓腸、悪心、嘔吐、下痢、頭痛および不安神経症などがある。

### 使用上の注意

- ◆ 躁病または躁鬱病：躁病や軽躁が起きる可能性がある。
- ◆ 妊娠・授乳：安全性は確立されていない。

### 相互作用

- ◆ A 抗うつ薬、MAO 阻害薬：SAmE は中枢のセロトニン値を上昇させる可能性があるため、セロトニンの再取込みを阻害する他剤と併用すると相加効果を及ぼす可能性がある。こうした併用薬には三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、デキストロメトルファン、メペリジン、ペンタゾシン、トラマドール、およびセントジョンズワートなどのハーブである。SAmE とクロミプラミンを併用した患者 1 例で「セロトニン症候群」が報告されている。
- ◆ B デキストロメトルファン（メジコン）、メペリジン、ペンタゾシン、トラマゾール：セロトニン症候群のリスクを増強する可能性がある
- ◆ B レボドパ：パーキンソン症状を悪化させる可能性がある

### 臨床エビデンス

ランダム化二重盲検クロスオーバー比較対照試験 **NEW**

Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. 2004

ランダム化二重盲検クロスオーバー比較対照試験で SAmE (1200mg) とセレキシブ

(Celebrex200mg) を比較し、膝 OA の疼痛減少を評価した。膝 OA と診断された大人 61 名が試験に含まれ、56 名が 16 週間の試験を完了した。被験者は、痛み、機能性、心的状態、等尺性関節機能評価、副作用が検査された。

結果：第 1 相 1 ヶ月目は、セレキシブが SAmE と比べ有意に痛みを減少した ( $p=0.024$ )。第 1 相 2 ヶ月目は、両群において痛みの減少に関する有意差はみられなかった ( $p<0.01$ )。治療を行った期間、および治療期間と治療の種類における相互の影響は統計学的に有意であった ( $p<0.029$ )。両群はほとんどの機能性指標においてベースラインからの有意な改善を示したが、SAmE とセレキシブの間に有意差はみられなかった。等尺性関節機能評価は治療方法に係わらず試験の全期間を通して徐々に改善しているように思われる。

結論：SAmE の効果発現はセレキシブに比べて時間がかかるが、膝関節の変形性関節症の症状管理における有効性はセレキシブと同等である。SAmE の長期的有効性と至適用量を評価するにはより長期的な研究が必要である。

*BMC Musculoskelet Disord. 2004 Feb 26;5:6.*

1980 年代には多くの研究が行われ、SAmE がプラセボに比べて変形性関節症に関連した疼痛と硬直の改善に有用であることが分かった。しかし、これらの研究の多くはランダム化、盲検化がされておらず、対照も置かれていなかった。また、一部に統計学上の不備があった。

SAmE は変形性関節症症状の軽減に際し、NSAID およびセレキシブ (COX-2 阻害薬) に匹敵することを示唆する最近のエビデンスが多くある。(Hardy M ら 2002 および Najm WI ら 2004)

### 全体的結論

SAmE は NSAID と同程度、有効なことが多く、副作用の発生率が低いことを示すエビデンスがいくつかある。SAmE の使用に関心がある患者は非常に高価であると思うかもしれない。カナダでは処方薬としての入手に限られ、特別な使用プログラムに基づいて処方されている。

## 5) サメ軟骨 Shark Cartilage

サメ軟骨は主成分がコンドロイチン硫酸塩で、さらに代謝されてグルコサミンや他の最終生産物になる。豊富なカルシウム供給量を含んでいる(1日摂取量あたり最大600~780mgのカルシウム)。主に癌治療で血管新生抑制効果を得るために使用されている。

### 作用メカニズム

コンドロイチンとグルコサミンは変形性関節症について広く研究が行われてきたが、この適応での未加工サメ軟骨製剤の使用を支持するエビデンスはない。

### 摂取方法

サメ軟骨の調製・精製方法は規格化されていない。一般に、調製の工程では乾燥サメ軟骨を滅菌、粉碎し、粉末状にされる。

経口:

炎症性関節病には: 0.2~2g/kg/日を1日2~3回に分割

### 副作用

サメ軟骨は推奨摂取量では耐容性が良好である。最も多い副作用は軽症ないし中等症の胃腸の痛みと悪心である。

### 使用上の注意

- ◆ アレルギー: サメ軟骨、グルコサミンまたはコンドロイチンにアレルギーを示す人がいる。
- ◆ 創傷治癒: 血管新生が阻害されることで理論上は創傷治癒と手術または外傷からの回復が阻害される可能性がある。
- ◆ 心臓病患者: サメ軟骨には抗血管新生特性があるため、側副血行路の新規形成が理論上、阻害され、冠動脈疾患と末梢血管疾患を呈する患者では慎重に使用する。
- ◆ 腎臓: 一部のサメ軟骨製剤はカルシウムが多量に含まれるため、腎臓病患者で高カルシウム血症が生じるおそれがある。
- ◆ 食物(酸性果汁: りんご、オレンジ、ブドウ、トマト、クランベリー): サメ軟骨の吸収を低下させる可能性がある。

### 相互作用

- ◆ Cサイアザイド系利尿薬: カルシウムが多量に含まれる結果、高カルシウム血症の可能性がある。
- ◆ Bカルシウムサプリメント: 高カルシウム血症の可能性がある。

### 臨床エビデンス

サメ軟骨を鎮痛薬として、または炎症性関節疾患に使用した場合のヒトのデータは不足している。

サメ軟骨は *in vitro* 研究、動物研究の両方において炎症を軽減することが示されている(Fontenele JBら1996)。

コンドロイチン硫酸塩とグルコサミン硫酸塩は変形性関節症患者に有効ことが示されている。しかし、サメ軟骨製剤に含まれる濃度は臨床効果を得るには低過ぎることがあり、またこの適応でのサメ軟骨について評価は行われていない。

## 6 セイヨウシロヤナギ *Salix species* Willow Bark



セイヨウシロヤナギは *Salix alba*、*Salix daphnoides*、*Salix fragilis*、*Salix pentandra*、*Salix purpurea* などのヤナギ科の樹皮を使用する。ヨーロッパ・アフリカ・北アフリカなどで民間薬として解熱剤として使用されてきた歴史がある。

19世紀に有効成分のサリシンが分離され、体内でサリチル酸に代謝され、解熱作用が確認された。その後、合成のサリチル酸(アセチルサリチル酸)が開発された。

### 作用メカニズム

セイヨウシロヤナギの成分は、フラボノイド、タンニン、サリシンであり、有効成分はサリシンとされている。サリシンによる COX2 阻害によるものか、リポオキシゲナーゼ阻害によるもの、抗酸化作用によるものか研究されている段階である。

### 摂取方法

サリシン 120-240mg/日を含むエキス。

### 副作用

通常、セイヨウシロヤナギは耐容性が良好である。副作用としては、非ステロイド性消炎鎮痛剤と同じように胃腸障害を起こす可能性がある。アスピリンアレルギーがある場合は、痒み、皮疹などのアレルギー反応を引き起こす可能性がある。

### 使用上の注意

- ◆ アレルギー、アナフラキシー（アスピリン禁忌の場合）
- ◆ 喘息、胃潰瘍歴がある場合は使用を避ける。
- ◆ 妊娠中、授乳婦、小児は使用を控える。
- ◆ 長期的な摂取は、安全性が認められていない。（12週まで少量を摂取する場合は、安全である）
- ◆ 腎疾患患者：サリシンにより腎血流量が減少する可能性がある。
- ◆ 血清クレアチニン値が上昇する可能性がある。（サリシンにより）

### 相互作用

- ◆ A 抗凝結薬/血小板凝集抑制剤（アスピリンも含む）：相加作用（ただし、セイヨウシロヤナギは、アスピリンほどの血小板抑制作用は認められていない。）
- ◆ B サルサレート（国内未発売、関節炎治療薬）：相加作用

## ランダム化二重盲検試験 2 件

Biegert C ら 2004

セイヨウシロヤナギエキスの変形性関節症とリウマチに対する臨床的有効性と安全性について、腰か膝に変形性関節症を患っており、WOMAC の「痛み」要因の点数が最低 30mm の外来患者 127 例及び、リウマチの外来患者 26 例を対象に、6 週間のランダム化二重盲検試験と追加調査を 2 件実施した。

変形性関節症に対する試験で患者はセイヨウシロヤナギエキスをサリシン 240mg/日相当 (n=43)、ジクロフェナク 100mg/日 (n=43)、プラセボ (n=41) を使用する群とランダムに割り当てられた。主要結果基準は WOMAC 変形性関節症指数の「痛み」要因の点数とした。リウマチに対する試験では患者はセイヨウシロヤナギエキスをサリシン 240mg/日相当 (n=13)、もしくはプラセボ (n=13) を使用する群とランダムに割り当てられた。主要結果基準は 100mmVAS (視アナログ尺度) を使用した患者の評価とした。変形性関節症に対する試験ではセイヨウシロヤナギ群で WOMAC 点数が 8mm 減 (17%)、ジクロフェナク群で 23mm 減 (47%)、プラセボ群で 5mm (10%) であった。セイヨウシロヤナギエキスとプラセボの差は有意ではなかった (-2.8mm; 95%CI-12.1 から 6.4mm; p=0.55, ANCOVA) が、ジクロフェナクとプラセボの差は非常に有意であった (-18.0mm; 95%CI-27.2 から -8.8mm; p=0.0002, ANCOVA) リウマチに対する試験では、セイヨウシロヤナギ群で VAS の「痛み」減少の平均値は 8mm 減 (15%) であり、プラセボ群では 2mm 減 (4%) であった。両群の差は有意ではなかった (推定差違-8mm; 95%CI-20.9 から 19.3mm; p=0.93, ANCOVA)。変形性関節症における試験ではセイヨウシロヤナギエキスは変形性関節症患者に対して有意な効果を示していない。また、リウマチにおける試験でもリウマチ患者に対して有意な効果を示していない。

## ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

Schmid B ら 2001

セイヨウシロヤナギエキスの変形性関節症に対する臨床的有効性について、2 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照試験が行われ、240mg サリシン/日に相当するセイヨウシロヤナギエキスがプラセボと比較された。主要結果基準として WOMAC 変形性関節症指数の「痛み」要因が使用された。二次的な結果基準としては、WOMAC の「凝り」要因と「身体機能」要因、「痛み」と「身体機能」の日常的 VAS (Visual Analogue Scale: 視アナログ尺度)、そして、患者と調査官による最終評価が含まれていた。患者 78 例 (セイヨウシロヤナギ 39 例、プラセボ 39 例) を対象とした。WOMAC の「痛み」要因においてセイヨウシロヤナギ群とプラセボ群間に有意差がみられた (d=6.5mm, 95%CI=0.2-12.7mm, p=0.047)。2 週間後、積極的治療を受けたセイヨウシロヤナギ群は WOMAC の「痛み」要因はベースラインから 14%減に対し、プラセボ群では 2%増であった。患者の日常的 VAS はこの結果を追認した。また、患者と調査官の最終調査においてもプラセボに対するセイヨウシロヤナギの優勢な結果を示した (患者最終評価, p=0.0002; 調査官最終評価, p=0.0073)。セイヨウシロヤナギエキスは変形性関節症において中程度の鎮痛効果を示し、耐用性が良好であると思われる結論付けられた。

## 7) トウガラシ(カプサイシン) (局所クリーム) Capsicum

トウガラシは 20 種類以上ある。形、大きさ、色、辛味がかなり様々である。非常に辛く、鼻にくる刺激的なコショウはチリ唐辛子またはカイエンペッパーと呼ばれることが多い。エキスは通常、急性および慢性の疼痛症候群の局所痛覚脱失に用いられる。

## 作用メカニズム

コショウには配糖体およびビタミンはもとより 125 種を超える精油が含まれる。トウガラシの主成分はカプサイシノイド配糖体またはカプサイシンである。カプサイシンは痛み刺激に反応する侵害受容器の末梢端における受容器に作用する。受容器が刺激されると特定のイオンチャンネルが開放し、無髄 C 繊維を通して感覚入力伝達される。伝達された刺激は、痛みを媒介する感覚神経から神経ペプチド、サブスタンス P を放出する。カプサイシンによる刺激が何度も起きたり長期化すると、局所感覚神経末端で再蓄積されたサブスタンス P が枯渇し、この再蓄積が妨げられる。サブスタンス P は様々な疾患、例えば関節炎、乾癬、炎症性大腸炎などで痛みを伝達するプロセスに関連していると考えられている。

## 摂取方法

外用クリームには 0.025% または 0.075% のカプサイシンが含有されている。患者によっては最大 0.5% という高濃度に耐容性を示し、これを必要とする。クリームは 1 日数回適用する。多過ぎると皮膚を刺激して疼痛が起きるため、最初は少量あるいは希釈して用いる。

## 副作用

局所使用によって最初の数日は疼痛が増し、ヒリヒリする感じが起きる。数日あるいは最大 14 日で、サブスタンス P が枯渇し、痛みが和らぐ。

## 使用上の注意

- ◆ 眼と粘膜を激しく刺激：付着しないようにする。適用後はよく手を洗い、眼の中や周囲に誤って付着しないようにする。
- ◆ アレルギー：コショウに対してアレルギーを示す患者もいる。

## 相互作用

- ◆ 局所使用に伴う報告はない。

## 臨床エビデンス

### メタアナリシス

Zhang ら 1994

疼痛を伴う疾患におけるカプサイシンについて患者計 991 例を対象に検討されたランダム化二重盲目プラセボ対照試験 13 件を評価した。糖尿病性神経障害に関し、計 309 例を対象とした試験 4 件のうち有意な効果を示したのは 2 件のみであった。変形性関節症に関し、患者計 382 例を対象とした試験 3 件のうち 0.025% または 0.075% のカプサイシンを使用した試験は 1 件のみで、プラセボに比べて有意な疼痛除去効果が示されたが関節腫脹、握力または関節機能に改善はみられなかった。

## 全体的結論

局所カプサイシンのクリームとオイルは温覚とヒリヒリする感じをもたらす。何度も適用するうち不快感が軽減し、鎮痛効果の方が勝ってくる。

## 8) キャッツクロー *Uncaria tomentosa*, *Uncaria guianensis* Cat's claw



キャッツクローはアマゾン熱帯雨林や他の中南米熱帯に自生するアカネ科の植物である。Uncaria 属の植物は木のような蔓で幹には特徴的な曲がったとげをもち、これが猫の爪に似ている。西側諸国で薬として最も広く使用されている種は *Uncaria tomentosa* であるが、関連種の *Uncaria guianensis* も用いられる。他の種はアジアでよく知られている。キャッツクローは癌、関節炎、炎症、消化器疾患、潰瘍の治療と創治癒の促進に伝統的に使用されてきた。今日では抗炎症薬、免疫促進剤、癌療法および抗ウイルス薬として使用されている。

### 作用メカニズム

樹皮の水抽出物は TNF- $\alpha$  の産生と、それほどではないが PGE2 の産生を抑制して炎症反応を阻害する。このことは *in vitro* 研究および臨床研究のどちらにおいても示されている。

### 摂取方法

キャッツクローは1回の摂取量に3%のアルカロイドと15%の総フェノール類を含むよう規格化されている。

経口:

成人:

変形性膝関節症: フリーズドライタイプのキャッツクロー水抽出物 100mg を毎日

慢性関節リウマチ: Krallendorn®カプセル剤(5環系オキシンドールアルカロイドを 14.7mg/g 含み4環系オキシンドールアルカロイドを含まない *Uncaria tomentosa* [Willd.]根 20mg) が総1日量 60mg として1日3回使用されている。

一般:

250~1000mg を1日1~3回、カプセル剤で9個まで、あるいは500~600mg を1日1回。

従来の製剤: (スライスした根の樹皮約 20g を、1L の水で45分間茹でて静かに注ぎ、元の量になるよう水を加えたもの)10日間与えるとオキシンドールアルカロイドを1日約4mg 摂取できることになる。

小児(18歳未満):

効果と安全性を示すエビデンスが不足。自然薬品開業医のなかには、小児は湯 20ml と茶 20ml を合わせたものを、朝に摂取するよう推奨している者もいる。

### 副作用

キャッツクローは一般に忍容性が良好—しかしデータは限られている。ヒトを対象とした研究は少ないが、副作用は報告されていない。ヨーロッパの研究者によって軽度のリンパ球増加、赤血球増加、便秘、下痢および高尿酸血症が経験に基づき、報告されている。

### 使用上の注意

◆妊婦: 避妊薬や中絶誘発剤として伝統的に使用されたことから、妊娠している、あるいは妊娠を望んでいる女性は避ける。

◆移植患者: キャッツクローは免疫促進剤である。

◆腎臓病患者: キャッツクローは腎毒性を及ぼす可能性がある。

◆自己免疫疾患患者: 多発性硬化症、全身性エリテマトーデス—キャッツクローは免疫促進特性を有する可能性がある。

### 相互作用

- ◆C 抗凝血薬・抗血小板薬：出血リスクの増加。キャッツクローに含まれるリンコフィリンは血小板凝集を阻害する可能性がある。
- ◆C 不整脈治療薬：ヒルスチンというインドールアルカロイド成分は抗不整脈活性を有することが *in vitro* で示されている。
- ◆B 降圧薬：リンコフィリンは血圧を低下させ、心拍数を減少させる可能性がある。
- ◆C コレステロール降下薬：リンコフィリンは血中コレステロールを低下させる可能性がある。
- ◆C 利尿薬：キャッツクローのミトラフィリンという成分は利尿特性を有し、電解質平衡異常につながる可能性がある。
- ◆C エストロゲンとプロゲステロン薬剤：血清エストロゲンおよびプロゲステロン濃度がキャッツクローの摂取後に低下する可能性がある。
- ◆B CYP3A4 基質薬：キャッツクローは CYP3A4 阻害があるため、ロバスタチン、ケトコナゾールなどの作用が増強し、副作用のリスクが高まる可能性がある。
- ◆B 免疫抑制薬：キャッツクローは免疫に影響を与える可能性がある。

### 臨床エビデンス

#### ランダム化二重盲検プラセボ比較試験

Mur E ら 2002

活動性の慢性関節リウマチに対してスルファサラジンまたはヒドロキシクロロキンによる治療を受けた患者 40 例を 52 週間の 2 期から成るランダム化比較研究に組み入れた。第 1 期 (24 週間の二重盲検プラセボ比較) では、患者に *Urtica tomentosa* 抽出物またはプラセボを投与した。第 2 期 (28 週間の非盲検非プラセボ) では、患者全員に *Urtica tomentosa* [Willd.] 根 20mg 入り Krallendorn®カプセル剤 (5 環系オキシインドールアルカロイドを 14.7mg/g 含み 4 環系オキシインドールアルカロイドを含まない) を与えた。抽出物による 24 週間の治療によって疼痛がある関節がプラセボに比べて減少した (53.2%対 24.1%;  $P=0.044$ )。第 2 期のみこの抽出物の投与を受けた患者は 24 週間プラセボを投与した後の値に比べ、疼痛関節数の減少 ( $P=0.003$ )、腫脹関節数の減少 ( $P=0.007$ )、Ritchie Index の減少 ( $P=0.004$ ) が生じた。この研究は小規模であるが、活動性の慢性関節リウマチが認められ、スルファサラジンまたはヒドロキシクロロキンを服用している患者において、5 環系化学型の *Urtica tomentosa* の高度に精製された抽出物の相対的な安全性と控えめな効果を証明している。

#### ランダム化二重盲検プラセボ比較試験

Piscoya J ら 2001

変形性膝関節症患者 45 例が集められた。4 週間にわたり、30 例にはフリーズドライタイプの *Urtica guianensis*、15 例にはプラセボが投与された。活動に関連した疼痛、患者の評価、および医学的評価はプラセボよりキャッツクローの方を有意に支持するものであったが、膝の安静時痛、夜間の疼痛、膝囲に影響はなかった。治療はプラセボに比べて血液や肝機能に好ましくない影響を与えず、重大な副作用は生じなかった。

### 全体的結論

実験および動物を用いた研究は、キャッツクローが炎症を軽減する可能性があることを示唆している。ヒトを対象とした研究は 2 件しかなく、1 件は活動性慢性関節リウマチ患者における *Urtica tomentosa* の影響、もう 1 件は変形性膝関節症における *Urtica guianensis*

の影響を検討したものである。これらの試験はいずれも多少の効果を示しているため、結論を出す前にキャツクロー単独とプラセボの影響を比較するさらなる研究を行う根拠となる。

## 6 参考文献

Biegert C, Wagner I, Ludtke R, et al. Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J Rheumatol* 2004;31:2121-30.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC ら. グルコサミン硫酸塩は変形性膝関節症を有する閉経後の女性で変形性関節症の進行を軽減:3年間の研究2件で得られたエビデンス。 *Menopause* 2004;11:138-43.

Chantre P, Cappelaere A, Leblan D ら. 変形性関節症治療におけるデビルズクロー (*arpagophytum procumbens*) とジアセルヘインの有効性及び耐容性の比較。 *Phytomedicine* 2000;7(3):177-183.

Das A, Jr., Hammad TA. 変形性膝関節症の管理における FCHG49 グルコサミン塩酸塩と TRH122 低分子コンドロイチン硫酸ナトリウム、アスコルビン酸マンガンの併用の有効性。 *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(5):343-350.

Frerick H, Biller A, Schmidt U. Stufenschema bei Coxarthrose. *Der Kassenarzi* 2001; 5(34):41.

Fontenele JB, Viana GS, Xavier-Filho J ら. サメ軟骨由来の水溶性画分の抗炎症作用と鎮痛作用。 *Braz J Med Biol Res* 1996;29(5):643-646.

Hardy M, Coulter I, Morton SC ら. うつ病、変形性関節症および肝臓病の治療における S-アデノシル-L-メチオニンエビデンス報告/技術評価 No. 64 医療・研究品質調査機構。米保健社会福祉省 2002。AHRQ 公布番号 02-E033 メリーランド州ロックビル閲覧サイト:  
<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/sametp.htm>

Leeb BF, Schweitzer H, Montag K ら. 変形性関節症の治療におけるコンドロイチン硫酸塩のメタアナリシス。 *J Rheumatol* 2000;27(1):205-211.

Leffler ST, Philippi AF, Leffler SG ら. 膝と腰部の変形性関節疾患に対するグルコサミン、コンドロイチンおよびアスコルビン酸マンガン:ランダム化二重盲検プラセボ比較パイロット研究。 *Mil Med* 1999;164(2):85-91.

McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP ら. 変形性関節症の治療におけるグルコサミンとコンドロイチン:系統的な質評価とメタアナリシス。 *JAMA* 2000;283(11):1469-1475.

Mur E, Hartig, Eibl G ら. 慢性関節リウマチ治療における 5 環系アルカロイド化学型の *Uncaria tomentosa* の抽出物に関するランダム化二重盲検試験。 *J Rheumatol* 2002;29(4):678-681.

Najm WI, Reinsch S, Hoehler F ら. 変形性関節症症状の治療における S-アデノシルメチオニン (SAME) とセレコキシブの比較二重盲検クロスオーバー試験。 *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:6.

Natural Standard Research Collaboration、閲覧サイト:<http://naturalstandard.com>

Natural Medicines Comprehensive Database、閲覧サイト:<http://naturaldatabase.com>

Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M ら. グルコサミン硫酸塩の使用と変形性膝関節症の進行遅延:3年間のランダム化プラセボ比較二重盲検研究。 *Arch Int Med* 2002;162(18):2113-2123.

Piscoya J, Rodriguez Z, Bustamante SA ら. 変形性膝関節症におけるフリーズドライタイプのキャットクローの効果ならびに安全性: *Uncaria guianensis* という種の作用機序. *Inflamm Res* 2001;50(9):442-448.

Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikuluth W. 膝 OA に対する経口グルコサミンの長期的治療を評価したランダム化二重盲検比較対照試験系統的レビュー *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1080-7.

Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G ら. 変形性膝関節症患者におけるグルコサミン硫酸塩とイブプロフェンの有効性および安全性比較. *Arzneimittelforschung*1998;48(5):469-474.

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC ら. グルコサミン硫酸塩が変形性関節症の進行に与える長期的影響:ランダム化プラセボ比較試験. *Lancet* 2001;357(9252):251-256.

Richy F, Bruyere O, Ethgen O ら. 変形性膝関節症においてグルコサミンとコンドロイチンが構造および症状に及ぼす有効性:包括的なメタアナリシス. *Arch Int Med* 2003;163(13):1514-1522.

Rotblatt M, Ziment I. Evidence-Based Herbal Medicine, Hanley and Belfus Inc. Philadelphia, PA 2001.

Schmelz H, Haemmerle HD, Springorum HW. Analgetische Wirksamkeit eines Teufelskrallenwurzel-Extraktes bei verschiedenen chronisch-degenerativen Gelenkerkrankungen. *Gelenkerkrankungen*. In:Chrubasik S, Wink M, editors. *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Stuttgart:Hippokrates, 1997:86-89.

Schmid B, Ludtke R, Selbmann HK, et al. Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis:randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother Res* 2001;15:344-50.

Wegener T, Lupke NP. 股関節または膝の関節症を有する患者に対するデビルズクロウ (*Harpagophytum procumbens* DC)抽出液を用いた治療. *Phytotherapy Res* 2003;17(10):1165-1172.

Zhang WY, Li Wan PoA. カプサイシン局所適用の有効性. メタアナリシス *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-522.