

変形性膝関節症に対する関節内補充薬

Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee (Clinical Therapeutics)
NEJM, March 12, 2015

H27.4 西伊豆病院早朝カンファレンス 仲田和正

著者:

David J. Hunter, M.B., B.S., Ph.D, シドニー大学リウマチ科、
Royal North Shore Hospital and Kolling Institute

NEJM, March 12, 2015 に変形性膝関節症に対する関節内補充薬、つまりヒアルロン酸注入の総説 (Clinical Therapeutics) がありました。アルツ、スベニール、サイビスクなどの注入のことです。

最大のポイントは「ヒアルロン酸関節注入は metaanalysis では良くてそこそこの効果 (small treatment benefit)、悪くてプラセボ (生食) と変わらない」です。
色々なガイドライン、例えば 2010 OARSI (Osteoarthritis Research Society International)、AAOS (米国整形外科学会、American Academy of Orthopedic Surgeon) では OA の治療にヒアルロン酸注入は推奨していません。

ただ 2012 ACR (アメリカリウマチ学会、American College of Rheumatology) では初期治療としては推奨しませんが、「Acetaminophen や NSAIDs が無効なら」という条件付きで tramadol (トラマール)、duloxetine (サインバルタ)、ヒアルロン酸注入使用などを勧めています。

OA にサインバルタというのはちょっと驚きました。小生、シビレに対してサインバルタの良く効くのに驚いています (シビレに対してやっとう武器を持たれた感じ)
OA に使おうと思ったことはありませんでした。
ただし下記の ACR の OA ガイドラインでは、サインバルタを OA に使うとは言っても、疼痛に対する効果は NNT6 (Number needed to treat : 6 人に使用して 1 人に有効)、機能的には NNT9 (9 人に使用して 1 人に有効) 程度の話です。

https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Osteoarthritis%28Members_Only%29/
(ACR の OA ガイドライン)

「ヒアルロン酸関節注入の効果ははっきりしない」のですが、米国でも整形外科医、リウマチ医によって使われてはいます。OA に対しては余り保存治療の選択肢がないし注射ですからプラセボ効果はあるのでしょう。

「ヒアルロン酸注入の効果はその程度である」ことを承知した上で使用する必要があります。

ヒアルロン酸(hyaluronan)って一体どうやって合成しているんだろうと調べてみたのですが、動物組織から抽出する場合と、何と細菌から作る場合があります現在では後者が主流となりつつあるようです。

動物組織では雄鶏のとさか(rooster comb)やヒト臍帯から抽出することが多く、Phizer, Genzyme, Pharmacia, Diosynth などの製薬会社はこれらから作っているそうです。とさかのことを comb と言うとは知りませんでした。動物由来のヒアルロン酸は免疫原性のあることがあります。細菌由来の方が免疫原性が少ないようです。

以前、長女が家でピアノを引いていたら庭にウグイスがやってきてショパン「葬送」1 楽章の「タタタ、タタ、タタタ、タタ」に合わせて競い合うように長いこと鳴いていて大変驚きました。

鳥のさえずりは、いくつかの小節をいかに複雑に組み合わせるかによって雌鳥の関心を引くのだそうです。複雑に組み合わせる雄鳥が「生きる力がある」とみなされるのです。

クラスで、スポーツ万能の男子が女の子にもてるのと全く同じだなあと思いました。

そういう男子が「生きる力がある」とみなされるのです。

庭に雉(きじ)が来ることもありますがかんな大きな鳥に庭をウロウロされると少し怖いのです。

西伊豆も鳥が鳴き桜も咲き始めて美しい季節となりました。

以前、桜の時期に京都東山を家族で歩きました。東山に行くたび思いだすのが謡曲熊野(ゆや)の清水への花見に訪れる次の下りです。

「誰か言ひし春の色。げにのどかなる東山。四条五条の橋の上。四条五条の橋の上。老若男女貴賤都鄙(ろうにやくなんによきせんとひ)。色めく花衣(はなごろも)袖を連ねて行末の、雲かと見えて八重一重。さく九重の花ざかり。名に負ふ春のけしきかな、名に負ふ春のけしきかな。」

何百年も前から日本人は老若男女、東山で桜を愛でていたのだなあと思うと感動です。花見はもはや日本人の DNA に組み込まれているように思います。

また徒然草第三十二段の月見の場面も感動です。九月二十日、夜明けまで月見に歩き、香の立ちこめる露の降りた庭のある家の主人が戸を開けて月を見ていた情景です。月を愛でる習慣は今やほとんど無くなってしまいました。

「九月(ながづき)二十日の頃、ある人に誘はれ奉りて、明くるまで月見歩く事侍りしに、思し出づる所ありて、案内(あない)せさせて入り給ひぬ。荒れたる庭の露しげきに、わざとならぬ匂ひしめやかにうち薫りて、忍びたるけはひ、いと物あはれなり。

よきほどにて出で給ひぬれど、猶ことさまの優に覺えて、物のかくれよりしばし見居たるに、妻戸を今少しおしあけて、月見るけしきなり。」

ヒアルロン酸を細菌から抽出する場合は、何と Group A や C の Streptococcus や Bacillus subtilis、Pastorella multocida などから抽出するのだそうです。連鎖球菌のカプセルにヒアルロン酸が含まれるのです。Capsule は防御、接着、コロニー形成に関与します。特に Group C の Streptococcus だとヒト病原性がないのです。細菌由来のヒアルロン酸を作っている製薬会社は Q-Med、Lifecore biomedical、Genzyme などだそうです。これからはグラム染色で Streptococcus pn. の capsule を見る目が変わりそうです。

変形性膝関節症にアルツのような低分子量(500kDa-730kDa)よりスベニールなどの中分子量(800-1500kDa)が優れていたという metaanalysis がありますが高分子量と中分子量で効果に差はなかったという trial もあり、製品による差はわからないとのことです。

関節に 2, 3 回注入後の感作で 1-3% で pseudoseptic reaction、炎症腫脹を起こすことがあります。この Pseudoseptic reaction は高分子製剤が多い (RR2.04; 95%CI1.18-3.53) と言われています。また 1-33% で注入局所痛。1-30% で関節痛、腫脹。3-21% で局所皮膚反応を起こします。

実際の OA 治療はまず減量、運動、ブレース、杖、鎮痛剤が重要で最後に手術です。これらが軽視されていることが多いのです。局所治療は局所 NSAIDs、カプサイシン、ステロイド・ヒアルロン酸注入です。トライアルでは 65 歳以上で関節裂隙狭小化した進行例では利点はありません。65 歳以上の進行性 OA にヒアルロン酸注入の効果は期待しない方がよさそうです。

関節液がある場合は濃度が薄まるので排液してから注入します。またヒアルロン酸を局麻と混合すべきではありません。膝蓋骨上極外側から 22G 針で 45 度斜めに関節中心に注入することを勧めています。注入後 48 時間強い運動を避けます。改善が期待されるのは注入後 5 から 13 週、24 週後でも多少効果残るといっていますが、小生、そんなに効いたと思った例はありません。大抵の方はせいぜい数日の効果で、たまに 2 週間ぐらい効いたという方がいます。

FDA は繰り返しの注入を認めています。保険では 6 カ月空けることになっています。製剤により注入は毎週、計 3 回から 5 回ほどとしています。

最後に要点の怒涛の反復です！
「ヒアルロン酸関節注入は metaanalysis では良くてそこそこの効果 (small treatment benefit)、悪くてプラセボ(生食)と変わらない」

NEJM 総説「変形性膝関節症に対する関節内補充薬」の要点は以下の 36 点です。

西伊豆病院 仲田和正

.....
変形性膝関節症に対する関節内補充薬

Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee (Clinical Therapeutics)

NEJM, March 12, 2015

Pathophysiological aspects of osteoarthritis and the effect of therapy

1. OA 罹患は家族歴、加齢、人種、栄養 (Vitamin D、K 欠乏)、女性が多い。
2. 変形性股関節症は米国白人に多く中国人に少ない。
3. Hyaluronate (ヒアルロン酸) は軟骨、滑液成分。
4. β -D-glucuronic acid と β -D-N-acetylglucosamine の繰り返す polysaccharide
5. ヒアルロン酸の分子量は 6500 から 10,900kDa。
6. OA では滑液 hyaluronate は正常より早く depolymerize される。
7. 正常関節で hyaluronate の半減期は 20 時間、炎症があると 11 から 12 時間。
8. hyaluronate 合成は細菌の発酵または雄鶏のとさか (rooster comb) などから抽出。
9. 関節内注入により潤滑 (lubrication)、抗炎症、鎮痛、軟骨保護作用もある？

Clinical Evidence

10. 多くの trial があるがその効果ははっきりしない。
11. プラセボ効果も大きい。
12. 膝 OA に低分子量 (500kDa-730kDa) より中分子量 (800-1500kDa) が優れていた。
13. 高分子量と中分子量で効果に差はなかったという trial もある。
14. ヒアルロン酸注入は良くてそこそこ (modest) の効果、悪くてプラセボ (生食) と変わらず。

Clinical Use

15. OA 治療はまず減量、運動、ブレース、杖、鎮痛剤が重要で最後に手術。
16. 局所治療は局所 NSAIDs、カプサイシン、ステロイド・ヒアルロン酸注入。
17. ヒアルロン酸の製剤による優劣ははっきりしない。
18. トライアルでは 65 歳以上で関節裂隙狭小化した進行例では利点はない。
19. 関節液がある場合は濃度が薄まるので排液してから注入。
20. ヒアルロン酸を局麻と混合すべきでない。
21. 膝蓋骨上極外側から 22G 針で 45 度斜めに関節中心に注入。
22. 注入後 48 時間強い運動を避ける。
23. 改善が期待されるのは注入後 5 から 13 週、24 週後でも多少効果残る。
24. FDA は繰り返しの注入を認めているが保険では 6 カ月空ける。
25. 製剤によるが注入は毎週、計 3 回から 5 回ほどとしている。

Adverse Effects

26. 1-33%で注入局所痛。1-30%で関節痛、腫脹。3-21%で局所皮膚反応。
27. 2, 3回注入後の感作で1-3%で pseudoseptic reaction、炎症腫脹。
28. Pseudoseptic reaction は高分子製剤が多い(RR2.04;95%CI1.18-3.53)。

Areas of Uncertainty

29. ヒアルロン酸注入の効果ははっきりしない。
30. Metaanalysis では良くてそここの効果 (small treatment benefit)。
31. 現在のコンセンサスはヒアルロン酸使用は推奨しない。
32. しかし整形外科医、リウマチ科医に使われている。

Guidelines

33. 2010-OARSI (Osteoarthritis Research Society International) では推奨しない。
34. AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeon) では推奨しない。
35. 2012 ACR (American College of Rheumatology) は初期治療として推奨しない。
36. Acetoaminophene, NSAIDs が無効なら条件付きで tramadol, duloxetine, ヒアルロン酸注入使用。