

グルコサミン含有乳飲料の変形性膝関節患者の症状と軟骨代謝マーカーに対する効果

Evaluation of the effect of milk beverage containing glucosamine hydrochloride on the symptoms and cartilage metabolism in patients with knee osteoarthritis

- 1) 順天堂大学大学院医学研究科生化学・生体防御学
- 2) 株式会社明治
- 3) 株式会社 TTC

長岡 功¹⁾・伊藤 裕之²⁾
糸 晃智²⁾・山口 英世³⁾

Key words

機能的食品, グルコサミン, 変形性関節症,
II型コラーゲン, バイオマーカー

要約

D-グルコサミン塩酸塩(以下、グルコサミン)を含む乳飲料を試験食品として使用し、膝関節痛を有する被験者に対する疼痛改善効果(自覚症状および他覚所見)、さらに軟骨代謝マーカーの変化に対する効果を検討した。

そのため膝関節痛を有する56歳から68歳までの男女12名を対象に、オープン試験を実施した。試験食品に含まれる1日あたりの成分含有量は、グルコサミン1,500mgであった。膝症状改善効果の評価は日本版変形性膝関節症患者機能評価(JKOM)、自己記入式のVAS(Visual Analogue Scale)スコアおよび日本整形外科学会膝OA治療成績判定基準(JOA)に基づいて行い、各種軟骨代謝マーカーの評価には、II型コラーゲン(CII)分解マーカー(血清C2C、尿CTX-II)およびCII合成マーカー(血清CPII)の比(C2C/CPII、CTX-II/CPII)を用いた。

その結果、膝症状改善効果において、JKOMでは「痛みの程度」や「JKOM合計スコア」などすべての評価項目において、スコアの変化量が摂取後、有意な低下(改善)を示し、VAS評価では、「歩行時」および「昇降時」においてスコアの変化量が有意に低下(痛みの緩和)することがわかった。また、JOA評価においても、

「疼痛・歩行能」、「疼痛・階段昇降能」および「合計スコア」で改善傾向が認められた。さらに、軟骨代謝マーカーにおいては、摂取前のCIIの分解と合成の比が平均値以上の(相対的にCII分解が高い、あるいはCII合成が低い)被験者を対象とした解析では、C2C/CPII比あるいはCTX-II/CPII比が摂取後、有意に低下したが、分解と合成の比が平均値以下の(CII分解、合成があまり亢進していない)被験者では有意な変化はみられなかった。また、臨床検査値の異常変動および有害事象は認められなかった。

以上の結果から、本試験食品は膝関節の症状を改善する効果を示すこと、および安全性の点で問題ないことが確認された。さらに、CII分解が相対的に高い(あるいはCII合成が相対的に低い)被験者に対して、より有効なCII代謝改善効果、すなわち軟骨保護効果を及ぼす可能性が示唆された。

はじめに

変形性関節症(OA)は、軟骨破壊によって局所の痛みと慢性的に増強する運動機能制限をきたす疾患であり、とりわけ変形性膝関節症(膝OA)が多

Isao Nagaoka¹⁾, Hiroyuki Itoh²⁾, Akinori Kume²⁾, Hideyo Yamaguchi³⁾:

1) Department of Host Defense and Biochemical Research, Juntendo University, Graduate School of Medicine

2) Meiji Co., Ltd. 3) TTC Co., Ltd.

〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西1-20-2 西武信用金庫恵比寿ビル6F TEL: 03-5459-5329³⁾

い¹⁾。OAの症状を緩和するのに最もよく施行されるのが、筋力訓練や薬物による保存療法である。薬物療法に用いられる非ステロイド性抗炎症薬やステロイド薬は消炎鎮痛作用を発揮する。しかし、これらの薬剤は軟骨破壊を亢進させ、OAの進行を加速させることが示されている²⁾。そのため、軟骨代謝を改善してOAの進行を抑制する構造修飾効果 (structure-modifying effect) または軟骨保護効果 (cartilage protecting effect) をもつ新たな治療法が期待されている。その有力な候補としてグルコサミンやコンドロイチン硫酸をはじめとして幾つかの食品成分が注目され、OAにおける有用性が検討されている³⁾。

本試験は、グルコサミン塩酸塩、コラーゲンペプチドおよびビタミンC等を含む乳飲料を膝関節痛のある男女に16週間連続摂取させ、疼痛などに対する改善効果 (自覚症状、他覚所見)、軟骨代謝マーカーに対する効果、さらに摂取中の安全性を併せて評価することを目的として実施した。

1. 方法

1. 研究対象者

今回の研究に参加した被験者は12名 (男性3名/女性9名) であり、年齢は 61.3 ± 5.3 歳であった。そして、摂取前の身長、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数等は標準的もしくは正常な値であった。また、リウマチ因子は陰性であり、Kellgren-Lawrence分類⁴⁾のグレードが主として1~2の、そして、どちらか一方の膝の痛みがVASで20 mm以上の膝関節痛を有する方達であった。

2. 介入食品

試験食品は、1日摂取量 (1瓶100 mlあたり) としてグルコサミン塩酸塩1500 mgの他に、コラーゲンペプチド300 mg、ビタミンC80 mgを含む株式会社明治社製の乳飲料 (軽快グルコサミン) であった。

3. 試験スケジュール

試験デザインとしてはオープン試験を行い、摂取期間は16週間であった。試験の開始前および試験中の4時点 (4, 8, 12, 16週) において、評価項目として、症状の改善を、JKOM (日本変形性膝関節症患者機能評価表)、JOA (日本整形外科学会膝OA治療成績

判定基準) スコアで、また、膝疼痛についての自覚症状をVASで評価した。

また、軟骨代謝への効果を評価するために、II型コラーゲン分解マーカーの尿CTX-II (Urine CartiLaps EIA, Immunodiagnostic Systems社製) と血清C2C (Collagen Type II ELISA, IBEX Pharmaceutical社製)、およびII型コラーゲン合成マーカーの血清CPII (Procollagen II C propeptide ELISA, IBEX Pharmaceutical社製) を測定した⁵⁾。さらに、II型コラーゲンの分解と合成の比 (CTX-II/CP II比およびC2C/CP II比) を指標として評価した。なお、CTX-IIは早朝2番尿を用いて測定し、尿クレアチニン値で補正して解析した。

なお、結果はすべて、試験開始前からの変化量の差で示した。データは平均±標準偏差で示し、スコアについてはWilcoxon検定、マーカーについてはt-検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

2. 結果

1. JKOMスコアに及ぼす効果

試験食品のJKOMスコアに対する効果を調べたところ、「膝の痛みの程度 (VAS)」、「膝の痛みやこわばり」、「日常生活の状態」、「ふだんの活動など」、「健康状態について」および、それらの合計である「JKOMスコア」が、摂取期間の経過とともに減少、すなわち疼痛の緩和およびQOLの向上が認められ、いずれの項目においても遅くとも摂取12週目から摂取前と比べて有意に減少することがわかった (図1)。

2. VASに及ぼす効果

VASによる膝関節痛に対する試験食品の効果を調べたところ、「安静時」において摂取16週目で摂取前と比べて減少傾向を、また、「歩行時」は摂取12週目から、「昇降時」は4週目から摂取前と比べて有意な減少、すなわち疼痛の緩和が示された (図2)。

3. JOAスコアに及ぼす効果

さらに、JOAスコアに対する試験食品の効果を調べたところ、5つの評価項目のうち「疼痛・歩行能」は摂取期間の経過とともにスコアが増加し、摂取12, 16週目で摂取前に比べて有意な増加、すなわち症状の緩和が認められた (data not shown)。また、「疼痛・

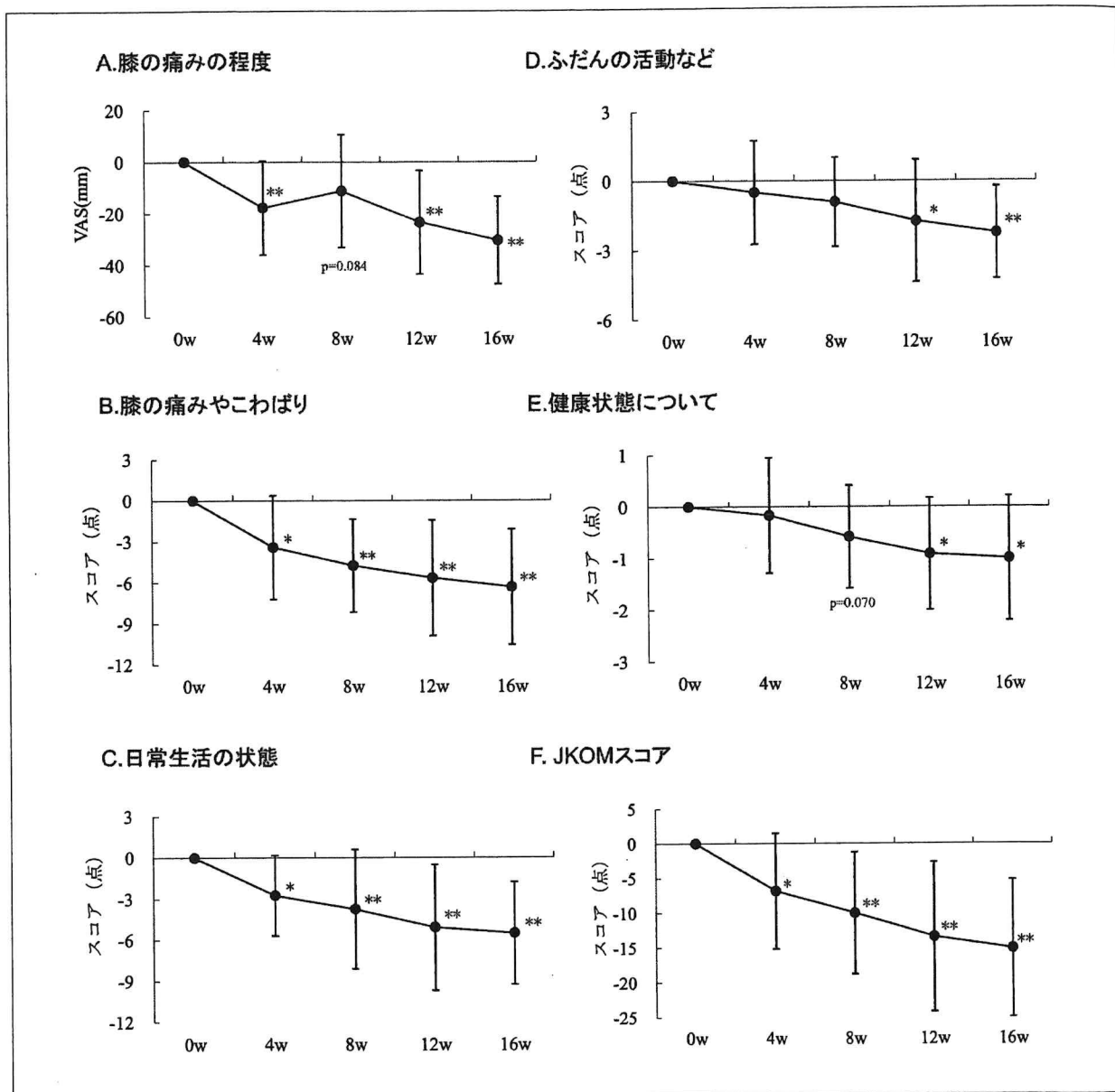


図1 JKOMスコアに及ぼすグルコサミン含有乳飲料の効果試験ご提供

膝 OA 患者に試験食品を 16 週間摂取させ、JKOMスコアの「膝の痛みの程度 (VAS)」(A)、「膝の痛みやこわばり」(B)、「日常生活の状態」(C)、「ふだんの活動など」(D)、「健康状態について」(E) および、それらの合計である「JKOMスコア」(F) に及ぼす効果を検討した。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ は摂取前から有意に変化したことを示す。

階段昇降能」と「合計スコア」については有意ではなかったが、改善傾向を示した (data not shown)。なお、残り 2 つの評価項目「屈曲角度」および「腫脹」については、今回の被験者の症状が摂取前から軽く、ほとんど変化が見られなかった。

4. 軟骨代謝マーカーに及ぼす効果

最後に、軟骨代謝マーカーに対する効果について、軟骨 II 型コラーゲンの分解と合成の相対的關係に着

目して層別解析を行った。すなわち、分解/合成比が高い群は相対的に II 型コラーゲン分解が高い、あるいは合成が低いことを示し、一方、比が低い群は相対的に II 型コラーゲン分解が低い、あるいは合成が高いことを示す。興味深いことに、C2C/CP II の比が平均値より高い群は試験食品の摂取によって C2C/CP II 比が有意に減少したが、平均値より低い群は有意な変化を示さなかった (図 3A)。

また、CTX-II /CP II においても、CTX-II /CP II 比

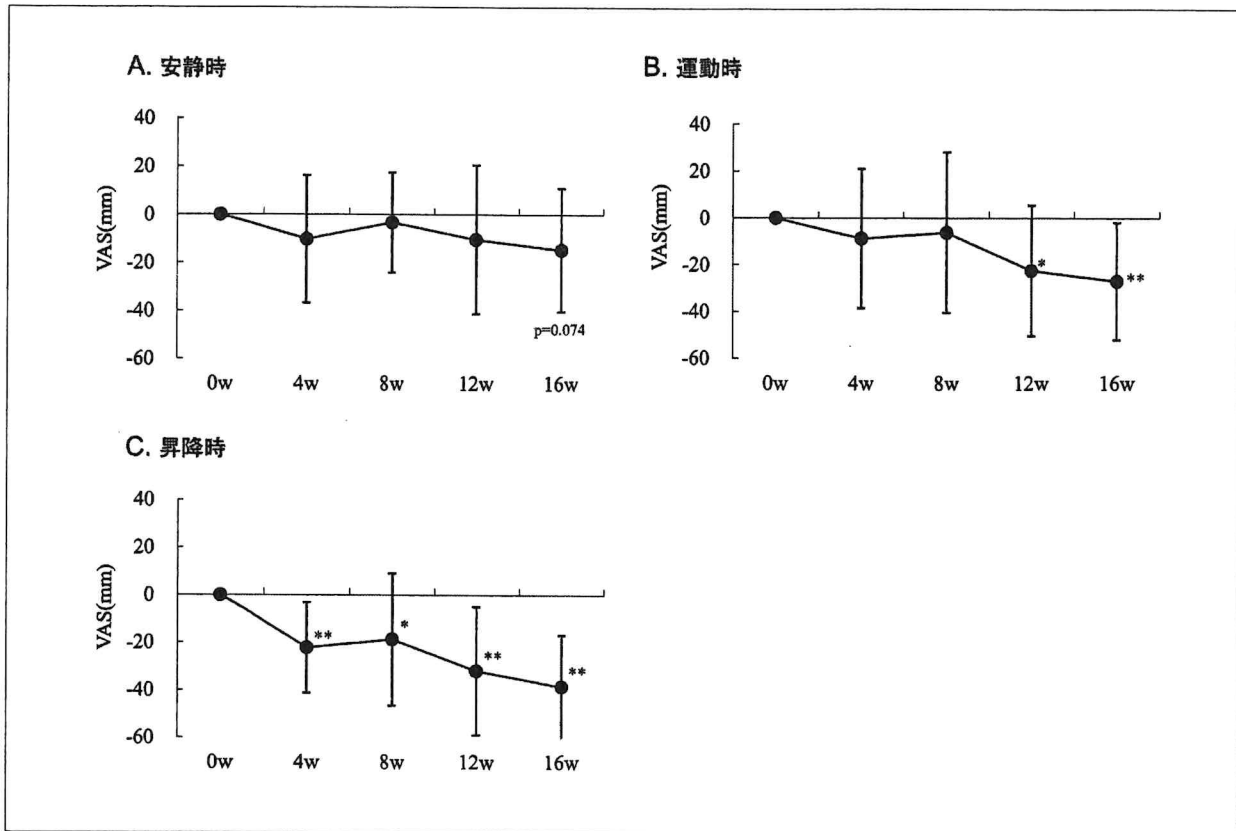


図2 VASスコアに及ぼすグルコサミン含有乳飲料の効果

膝 OA 患者に試験食品を 16 週間摂取させ、VAS スコアの「安静時」(A)、「運動時」(B)、「昇降時」(C) に及ぼす効果を検討した。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ は摂取前から有意に変化したことを示す。

が平均値より高い群は試験食品の摂取によって CTX-II / CP II 比が有意に減少したが、平均値より低い群はほとんど変化しなかった (図 3B)。これらの結果は、試験食品が、相対的に II 型コラーゲン分解が高い、あるいは合成が低い群に対して、より II 型コラーゲン代謝を改善させる、すなわち相対的に分解を抑制、あるいは合成を高める効果をもつことを示している。

おわりに

今回の研究からグルコサミン塩酸塩を含む乳飲料の摂取により、以下の結果が得られた。① JKOM において「痛みの程度」や「JKOM 合計スコア」などすべての評価項目において有意な低下 (改善) が認められた。② VAS において「歩行時」および「昇降時」において有意な低下 (痛みの緩和) が認められた。③ JOA においても「疼痛・歩行能」、「疼痛・階段昇降能」および「合計スコア」で改善傾向が認められた。④ 軟骨代謝マーカーについては、CII 分解が相対的に

高い (あるいは合成が相対的に低い) 被験者に対してより CII の代謝改善効果を示す可能性が得られた。⑤ データは示さないが、臨床検査値の異常変動および有害事象は認められなかった。以上の結果から、試験食品は、軽度の膝関節痛を有する男女成人に対して膝関節の疼痛を緩和し、QOL を向上させるとともに、安全に摂取できる食品であることが確認され、加えて、軟骨保護作用も兼ね備えていることが示唆された。

OA は軟骨の合成と分解の不均衡から生じると考えられることから、両者のプロセスを同時に捉えるようなバイオマーカーの使い方が OA の病態評価や進行予知、さらには治療法の評価に適していると考えられている⁹⁾。この考え方に基づいて、II 型コラーゲンの分解マーカー / 合成マーカー比を示標とする方が、各マーカーを独立した示標とするよりも、膝 OA 進行とより良く関連することが示されている⁹⁾。本研究において、試験食品が、相対的に II 型コラーゲン分解が高い、あるいは合成が低い群に対して、II 型

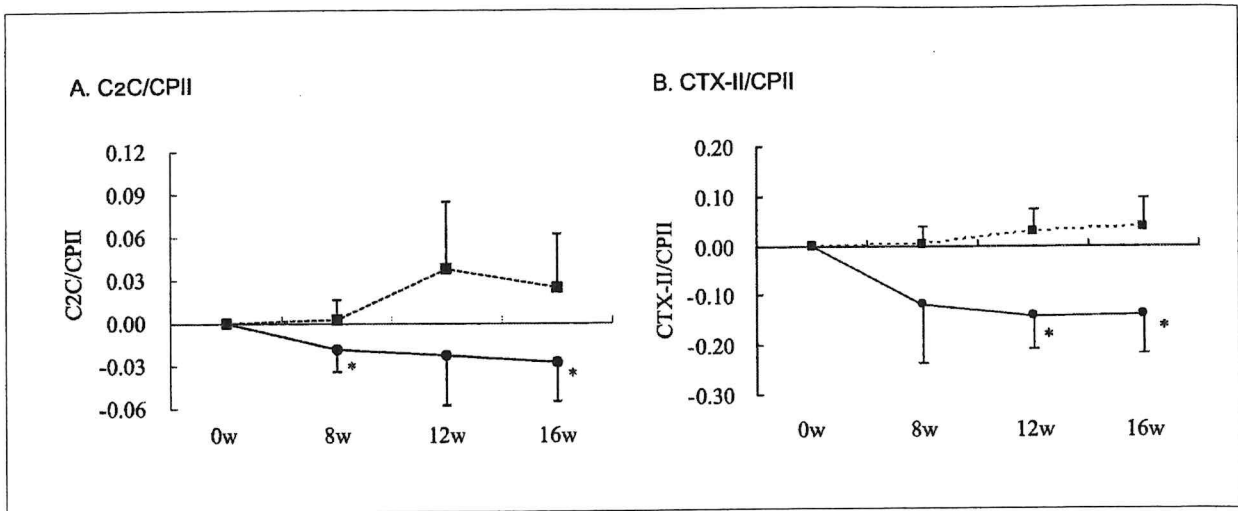


図3 軟骨代謝マーカーに及ぼすグルコサミン含有乳飲料の効果

膝 OA 患者に試験食品を 16 週間摂取させ、軟骨代謝マーカーである II 型コラーゲンの分解マーカー CTX-II あるいは C2C と合成マーカー CP II との比に及ぼす効果を、C2C/CP II 比が平均値以上の群 (-) と以下の群 (--) において (A)、また、CTX-II/CP II 比が平均値以上の群 (-) と以下の群 (--) において (B) 比較層別解析を行った。* $p < 0.05$ は摂取前から有意に変化したことを示す。

コラーゲン代謝を改善させる、すなわち相対的に分解を抑制、あるいは合成を高める効果を示したことから、試験食品は OA 軟骨の代謝バランスを改善して軟骨保護的に働く可能性が考えられる。なお、今までの研究によって、グルコサミンが抗炎症作用を有することが示されている⁷⁾。さらに、グルコサミンがコラーゲン分解酵素の発現を低下させ、II 型コラーゲンの分解を抑制する一方、II 型コラーゲンの合成を高めることが報告されている⁸⁾。おそらく、グルコサミンは、このような作用を介して II 型コラーゲンの代謝を改善することによって軟骨保護作用を示すものと思われる。

しかし、試験食品にはグルコサミンの他に、コラーゲンペプチドやビタミン C 等の成分が含まれている。コラーゲンペプチドは軟骨細胞による II 型コラーゲン合成を促進することによって OA における疼痛を改善すると考えられており⁹⁾、また、ビタミン C は正常なコラーゲン合成に必須の因子であることから、試験食品で認められた効果が、グルコサミン、コラーゲンペプチド、ビタミン C 等の成分の相乗あるいは相加的なものなのか、それとも特定の成分によるもののかについては今後の検討を要すると思われる。

文献

- 1) Yoshimura N, Oka H, Muraki S, *et al.*: Epidemiology of osteoarthritis in Japan. *J Jpn Orthop Assoc* 2007; 81: 17-21.
- 2) Rashad S, Revell P, Hemmingway A, *et al.*: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 2 (8662) : 519-22.
- 3) Clayton JJ: Nutraceuticals in the management of osteoarthritis. *Orthopedics* 2007; 30: 624-9.
- 4) Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1956; 16: 494-502.
- 5) Garnero P, Delmas PD: Biomarkers in osteoarthritis. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 346-56.
- 6) Cahue S, Sharma L, Dunlop D, *et al.*: The ratio of type II collagen breakdown to synthesis and its relationship with the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 819-23.
- 7) Nagaoka I, Igarashi M, Hua J, *et al.*: Recent aspects of the anti-inflammatory actions of glucosamine. *Carbohydrate Polymers* 2011; 84: 825-30.
- 8) Derfoul A, Miyoshi AD, Freeman DE, *et al.*: Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 646-55.
- 9) Bello AE, Oesser S: Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2221-32.