

新しい変形性膝関節症の治療ガイドライン

宮原 寿明 国立病院機構九州医療センター リウマチ・膠原病センター

(2013年 第14回博多リウマチセミナー)

変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告：OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン(日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版)

OARSI: Osteoarthritis Research Society International

OA の予防と治療に関する研究・教育・情報発信に特化した国際的学会組織，機関誌：Osteoarthritis and Cartilage

変形性関節症(OA)は最も頻度の高い関節疾患であり，世界中の高齢者の慢性疼痛および運動障害の主要な原因となっている．医学文献に記載されている，股・膝関節 OA に対する非薬物療法，薬物療法，および外科的療方は 50 種を超える．治療法のガイドラインは，それぞれの国または地域ごとに数多く策定されているが，国際的に承認され，普遍的に適用可能なガイドラインはこれまで検討されてこなかった．OARSI は 2005 年 9 月に国際的な専門委員会を設置し，股・膝関節 OA 管理に関する最新の情報を盛り込んだ，エビデンスに基づくコンセンサス勧告の策定を開始した．

OARSI ガイドライン策定委員会は，欧州および北米の 6 カ国(米国，英国，フランス，オランダ，スウェーデン，カナダ)の 4 つの医療分野(プライマリケア医 2 名，リウマチ専門医 11 名，整形外科専門医 1 名，EBM 研究者 2 名)の 16 名のエキスパートにより構成され，股・膝関節 OA 治療に関する既存ガイドラインの体系的レビューをおこなった．それぞれの治療・管理法に関して，デルファイ法による評価と，推奨の強さ(SOR)に関する検討を経て，コンセンサスに基づく推奨事項を策定した．

推奨の強さ(SOR)

それぞれの推奨事項の SOR は，該当する治療法の有効性，安全性，および費用対効果に関するエビデンス，ならびにガイドライン策定委員会メンバーの臨床専門知識(該当する治療法の忍容性，受容性，および遵守に関するエキスパートの経験と認識，治療の施行に伴うロジスティックな問題に対する専門知識など)を考慮に入れた，ガイドライン策定委員会の見解に基づいている．

日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による検討

日本整形外科学会内に設けられた変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会において OARSI ガイドラインを日本語化するとともに，日本における診療実態と一致しない部分についての適合化作業が行われた．適合化作業は変形性股関節に関する部分の削除，日本での未承認薬部分の削除などを含んでいる．医療保険の診療範囲を反映するように努めたことから，医師からみた適正ガイドラインとなり，医療類似行為については考慮していない．OARSI ガイドラインは変形性股・膝関節症を対象とするものであったが，すでに日本整形外科学会変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会から変形性股関節症診療ガイドラインが公表されており，これとの重複を避ける目的で膝関節に関わる部分のみで構成されている．それぞれの推奨事項について，推奨の強さと 95%CI を原本での値と併記する形で表示した．既存ガイドラインの批判的評価，調査エビデンスの体系的レビュー，および諸専門分野からなる国際的な専門委員会のコンセンサスが得られた見解に基づき，慎重に文言を選んだ 25 件の推奨事項のうち 22 件が適合化された．

委員は全員整形外科医であり，わが国での変形性膝関節症の診療実態に一致し，わが国の治療における独自性が反映されている．必要項目について独自に各項目に対する SOR を求め併記してある．日本語化作業に当たり，日本整形外科学会から発表されている他のガイドラインとの整合性を取る目的で推奨グレードを SOR に加えて記載している．推奨グレードは SOR とは異なり，項目に記載された治療法に対する推奨度として決定されている．

このガイドラインは，一般整形外科医，もしくは運動器疾患治療に従事する医師全般の治療に提供されることを前提として作成されている．原文に記載のあった項目のうち非薬物療法では鍼灸療法が，薬物療法ではアセトアミノフェン(パラセタモール)，オピオイドは委員会での議論の上，わが国での使用実態に適合しないとの理由で削除されている．今後わが国において医療保険での適応が得られた段階で実績を踏まえて追加検討課題とするとされている．

【全般】

1. OAの至適な管理には、非薬物療法と薬物療法の併用が必要である。

SOR：96% (95%CI 93~99)

日整会 SOR：94% (95%CI 87~99) 推奨度：A

非薬物療法と薬物療法の併用は実地臨床では高頻度実施されており、膝関節 OA 治療に関する既存ガイドラインにおいても 12 件中 12 件 (100%) で推奨されている。デルファイ法による評価でも 100% のコンセンサスが得られ、SOR も高かった。

【非薬物療法】

2. すべての膝関節 OA 患者に対して、治療の目的と生活様式の変更，運動療法，歩調，歩行速度の調整，減量，および損傷した関節への負担を軽減する方法に関する情報を提供し，教育を行う。最初は医療従事者により提供される受動的な治療ではなく、自己管理と患者主体の治療に重点をおき，その後，非薬物療法の積極的な遵守を奨励する。

SOR：97% (95%CI 95~99)

日整会 SOR：97% (95%CI 94~99) 推奨度：A

2 件の MA (LoE Ia) により支持されているが、疼痛緩和に対する ES は小さく、教育プログラムの個々の構成要素の有効性は評価されていない。最初は、医療従事者により提供される受動的な治療でなく、自己管理と患者主体の治療に重点をおくべきであるという勧告は、エキスパートの見解、一般的な認識、および経済的な考察のみ (LoE IV) に基づいている。しかし、その後は非薬物療法の遵守を奨励すべきであるという勧告については、運動療法に関する一連の RCT から得られたエビデンス (LoE Ib) によって裏付けられている。

3. 膝関節 OA 患者への定期的な電話指導は，患者の臨床症状の改善に有効。

SOR：66% (95%CI 57~75)

日整会 SOR：58% (95%CI 52~64) 推奨度：C

膝関節 OA 患者の自己管理の推進を目的とした、専門外の担当者による月 1 回の電話指導は、最長 1 年間にわたり関節痛を緩和し、身体機能を改善させる可能性があるというエビデンスが、439 例を対象とした RCT から得られた。しかし、疼痛緩和および身体機能の維持に対する全体的な ES はきわめて小さいものと考えられる。疼痛緩和に対する ES は小さく、有意な効果は得られないことが示された。

4. 症候性の肢関節 OA 患者においては、疼痛緩和および身体機能を改善するための適切な運動療法について，理学療法士による評価と指示・助言を受けさせることが有益である。これにより、杖および歩行器などの補助具の適切な提供につながる。

SOR：89% (95%CI 82~96)

日整会 SOR：86% (95%CI 82~90) 推奨度：B

主としてエキスパートの見解 (LoE IV) に基づく。理学療法士への紹介については専門委員会の全員 (100%) が強く推奨しており、理学療法に関する既存ガイドラインでも 5 件中 5 件で取り上げられている。症候性の膝関節 OA 患者に理学療法を推奨するという勧告は、3 件の RCT によって裏付けられている。このうちの 1 件の試験では、理学療法により疼痛、身体機能および健康関連 QOL が、短期間 (8 週間) ではあるものの有意に改善することが示された。別の試験では、理学療法士による 4 週間の治療プログラムにより、最長 1 年間にわたり WOMAC スコアが改善することが報告された。さらにもう 1 件の試験では、在宅運動療法プログラムを上回る臨床効果が認められた (LoE Ib)。

5. 膝関節 OA 患者には、定期的な有酸素運動、筋力強化訓練および関節可動域訓練を実施し、かつこれらの継続を奨励する。

SOR : 96% (95%CI 93~99)

日整会 SOR : 94% (95%CI 88~100) 推奨度 : A

膝関節 OA 患者には、定期的な有酸素運動および在宅での大腿四頭筋の筋力強化訓練の実施を奨励すべきであるという勧告は、21 件中 21 件の既存ガイドラインで中心的に取り上げられている勧告であり、13 件の RCT を対象とした体系的レビューおよび MA (LoE Ia) により裏付けられている。疼痛緩和に対する pooled ES は、有酸素運動 (0.52) および筋力強化訓練 (0.32) とも中等度であった。

6. 体重過多の膝関節 OA 患者には、減量し、体重をより低く維持することを奨励する。

SOR : 96% (95%CI 92~100)

日整会 SOR : 96% (95%CI 93~98) 推奨度 : A

ガイドライン策定委員会の全員が強く推奨しており (100%)、既存ガイドラインでも 14 件中 13 件で中心的に取り上げられているコアとなる勧告である。2006 年 1 月 31 日以前のエビデンスに対する体系的レビューを完了した時点で、この勧告は質の高い 2 件の RCT (LoE Ib) によって裏付けられた。膝関節 OA 患者における低エネルギー食開始 8 週後の疼痛緩和、硬直に対する ES および身体機能に対する ES は低度~中等度であり、WOMAC スコアの >50% の低下に対する NTT は 3 (95%CI 2~9) であった。この勧告は、計 454 例の膝関節 OA 患者を対象とした 4 件の RCT の体系的レビューおよび MA によってさらに裏付けられた (LoE Ia)。平均 6.1kg (4.7~7.6kg) の減量による、疼痛緩和および身体機能に対する pooled ES はいずれも小さいことが確認されている (それぞれ 0.20, 0.23)。また、メタ回帰分析の結果から、5%以上または 0.24%/週以上の減量により身体機能が有意に改善されることが示された。

7. 歩行補助具は、膝関節 OA 患者の疼痛を低減する。患者には、対側の手で杖/ステッキを最適に使用できるよう指示を与えること。両側性の疾患を有する患者には、フレームまたは車輪付き歩行器が望ましい。

SOR : 90% (95%CI 84~96)

日整会 SOR : 94% (95%CI 91~97) 推奨度 : A

歩行補助具の使用を支持する RCT はないが、歩行補助具は膝関節 OA 患者の疼痛を緩和する可能性があり (LoE IV)、また、患者には、対側の手で杖/ステッキを最適に使用できるよう指示を与えるべきであるという勧告については、100% のコンセンサスが得られている。このことは、膝関節 OA 患者が対側の手でステッキを使用した場合の膝関節における力のモーメントに関する運動学的研究により支持されている。データによると、膝関節 OA 患者の最大 40% が杖を所有しており、症候性の膝関節 OA 患者においては 11 件中 11 件の既存ガイドラインで杖またはステッキの使用が推奨されている。

8. 軽度~中等度の内反または外反がみられる膝関節 OA 患者において、膝関節装具は、疼痛を緩和し、安定性を改善し、転倒のリスクを低下させる。

SOR : 76% (95%CI 69~83)

日整会 SOR : 76% (95%CI 72~79) 推奨度 : B

膝関節装具の使用により、疼痛、硬直、身体機能が改善するというエビデンスは、Cochrane レビュー (LoE Ia)、ならびに外反変形用装具の使用+薬物療法とネオプレンスリーブ+薬物療法および薬物療法単独とを比較した 1 件の RCT から得られた。6 ヶ月時点の評価において、WOMAC スコアはネオプレンスリーブよりも外反変形用装具の使用により有意に改善した。膝関節装具については、9 件中 8 件の既存ガイドラインで推奨されている。

9. 膝関節 OA 患者には、履物について適切な助言を与えること。膝関節 OA 患者では、足底板により疼痛を緩和し、歩行運動の改善が得られる。膝関節内顆の OA を有する患者の一部においては、外側楔状足底板が症状緩和に有効である。

SOR : 77% (95%CI 66~88)

日整会 SOR : 81% (95%CI 76~85) 推奨度 : B

膝関節内顆の OA を有する患者における外側楔状足底板の使用については、13 件中 12 件の既存ガイドラインで推奨されている。外側楔状足底板は膝関節内顆の OA を有する患者の症状緩和に有効であり、また膝関節

における lateral thrust の軽減にも効果があるという推奨事項については、3 件の観察的研究では支持されたものの、3 件の RCT ではエビデンスが得られなかった。膝関節内側部の OA を有する 156 例を対象とした外側楔状足底板に関する前向き RCT において、6 ヶ月時点では 50 例、2 年時点では 51 例で WOMAC の疼痛、硬直、および身体機能スコアに基づく症状改善効果が認められなかった。ただし、治療群で NSAIDs の使用量が減少したことから、この所見は臨床効果を裏付けるエビデンスとして承認され、体系的レビューでもその有効性が確認されている (LoE Ia)。なお、2 年時点で構造を保護する効果は認められなかった。膝関節 OA 患者に履物について適切な助言を与えるべきであるという勧告は、エキスパートの見解のみ (LoE IV) に基づいている。衝撃を吸収する靴ないしスポーツシューズが膝関節 OA の症状軽減に役立つというエビデンスはない。

10. 温熱療法は、膝関節 OA 患者の症状緩和に有効である。

SOR : 64% (95%CI 60~88)

日整会 SOR : 63% (95%CI 54~71) 推奨度 : C

温熱/冷却療法は、OA 患者の管理に広く用いられている。温熱療法は、ジアテルミーや熱パック、温水/ワックス浴中浸漬などさまざまな手法により施行可能であるが、冷却療法は、通常、氷パックもしくは氷によるマッサージにより行う。既存のガイドラインでは、10 件中 7 件で 1~2 種類の温熱療法が推奨されている。裏付けとなるエビデンスは非常に限られている。1 件の体系的レビュー (LoE Ia) において、膝関節 OA 患者 100 例を対象に氷パックに関する検討を行った 1 件の RCT と、膝関節 OA 患者を 2 群に分けて氷パック (15 例) または短波ジアテルミー (17 例) を行った 1 件の RCT の計 2 試験が解析されている。その結果、1 回 20 分、1 週間に 5 回の氷によるマッサージを 2 週間行うと、大腿四頭筋の筋力が 29% 有意に改善するものの、移動範囲もしくは歩行に関しては有意な効果が得られないことが示された。週 3 回の氷パックを 3 週間行った場合は、いくらか疼痛が改善したものの、有意差は得られなかった。短波ジアテルミーについては 3 週間施行しても疼痛の改善は認められず、3 ヶ月時点で温熱療法が臨床効果をもたらすことを示唆するエビデンスは見出せなかった。

11. 経皮的電気神経刺激療法 (TENS) は、膝関節 OA 患者の一部で短期的な疼痛コントロールの一助となりうる。

SOR : 58% (95%CI 45~72)

日整会 SOR : 46% (95%CI 37~55) 推奨度 : C

TENS は、10 件中 8 件の既存ガイドラインにおいて疼痛の緩和に推奨されている。その有効性のエビデンスは、2000 年に発表された Cochrane レビューおよび 2004 年に発表された体系的レビューに要約されている (LoE Ia)。膝関節 OA 患者に対する 2~4 週間の短期 TENS による有意な疼痛緩和効果は、計 425 例を対象とした 7 件の RCT の体系的レビューおよび MA において再度確認されている。TENS の有効性をもたらす生理学的根拠としては、分節レベルの侵害受容伝達に対する用量依存性阻害が考えられており、TENS による重篤な副作用の発現は認められなかった。

【薬物療法】

12. 症候性の膝関節 OA 患者では、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を最小有効用量で使用すべきであるが、長期投与は可能な限り回避する。消化管 (GI) 障害リスクの高い患者では選択的 COX-2 阻害薬または非選択的 NSAIDs とともに消化管保護のためプロトンポンプ阻害薬もしくはミソプロストールを併用投与することを考慮する。ただし、CV リスク因子のある患者では、非選択的薬剤か選択的 COX-2 阻害薬かを問わず、NSAIDs は注意して使用する。

SOR : 93% (95%CI 88~99)

日整会 SOR : 92% (95%CI 90~95) 推奨度 : A

経口 NSAIDs と、消化管保護のための PPI またはミソプロストールの使用については 8 件中 8 件の既存ガイドライン、選択的 COX-2 阻害薬の使用については 11 件中 11 件のガイドラインで推奨されている。NSAIDs については、膝関節 OA 患者における疼痛緩和に有効であるというエビデンスが得られている (LoE Ia)。10,000 例を超える膝関節 OA 患者を対象に、2 つの選択的 COX-2 阻害薬を含む NSAIDs について検討した 23 件の短期プラセボ対照 RCT の MA (2004 年) では疼痛緩和に対する ES は 0.32 と推定された。疼痛緩和に関して NSAIDs がアセトアミノフェンより優れているというエビデンスは、RCT を対象とした MA (2004 年) により示されている (ES = 0.20)。奏効率はより高く (RR = 1.24)、アセトアミノフェンよりも NSAIDs を好む患者数はきわめて多かった (RR = 2.46)。しかし、これらの短期試験における疼痛緩和に対する ES は 0.4 未満と、臨床的意義はそれほど大きくないと考えられた。

一方、NSAIDs はアセトアミノフェンよりも副作用の発現頻度が高いことを示すエビデンスが、種々の短期試験において多数得られている。2004年のMAにおいて、NSAIDs はアセトアミノフェンよりもGI不快感を発現する頻度が高く(RR=1.35)、より最近の短期RCTを対象としたCochraneレビューにおいても確認された(RR=1.47)。さらに重要なことに、NSAIDs は消化性潰瘍、穿孔および出血(PUBs)といった重篤なGI合併症を引き起こすことがあり、このリスクは加齢や他剤併用により増大し、治療期間の延長によって上昇する可能性がある。4,431例を対象とした16件のプラセボ対照試験のMAでは、NSAIDsによる重症の上部消化管合併症のORは5.36と推定され、25,732例を対象とした23件の症例対照試験におけるPUBsのORも3.0と高かった。さらに、750,000人・年を超える薬物曝露に相当する9件のコホート試験におけるPUBsのpooled RRは2.7であった。GIリスクの高い患者では選択的COX-2阻害薬または非選択的NSAIDsとともに消化管保護のためPPIもしくはミソプロストールを併用投与することを考慮すべきであるという勧告は、約75,000例を対象とした112件のRCTのレビューにより裏付けられている(LoE Ia)。H2受容体拮抗薬による消化管保護のエビデンスは認められず、また、ミソプロストールは下痢の発現リスクを上昇させる(RR=1.81)。

CVリスク因子のある患者では、非選択的NSAIDsか選択的COX-2阻害薬かを問わず、NSAIDsは注意して使用するべきである。結腸直腸腺腫の予防的化学療法に関する試験において心筋梗塞および脳卒中を含む血栓性CV事象のRRが上昇したため、2004年に選択的COX-2阻害薬ロフェコキシブが中止されたのを受けて、選択的COX-2阻害薬および非選択的NSAIDsに関する多くのRCTおよび体系的レビューが実施された。ロフェコキシブによるCV事象の発現増加は確認されているが、セレコキシブまたはバレデコキシブによる同様の毒性発現については一貫した結果が得られておらず、CVリスクが従来の非選択的NSAIDsによるものに比べて有意に増大することはなかった(RR=1.19)。この結果は、2006年に発表された選択的COX-2阻害薬および非選択的NSAIDsによるアテローム性血栓合併症発現に関する体系的レビューおよびMAにおいて支持されている。選択的COX-2阻害薬投与患者における重篤なCV事象の年間発現率は1%であったのに対して、非選択的NSAIDs投与患者における同発現率は0.9%であった(RR=1.16)。ただし非選択的NSAIDsの種類によってばらつきがみられ、イブプロフェン(RR=1.51)およびジクロフェナク(RR=1.63)ではCVリスクがわずかに増大したが、ナプロキセン(RR=0.92)では上昇しなかった。

日本での追加項目

日本でのNSAIDs潰瘍に関する大規模な症例数を検討した報告は少ない。代表的な報告から推察すると日本においてもNSAIDs潰瘍が多発していることは明らかで、欧米での事情と大きな変化はないと考えられる。わが国においてもNSAIDsの使用に際しては十分にGI障害の予防に注意を払うべきである。わが国では上部消化管粘膜保護作用のある防御系薬剤や低用量H2ブロッカーの使用がNSAIDsによるGI障害予防法として一般的である。対象症例数は限られるが、一部の薬剤については有効性について無作為プラセボ対照試験の報告も存在し、一次予防効果が検証されている。その他に日本消化器病学会から出版されている「消化性潰瘍診療ガイドライン」が参考となる。しかし、この中でも保険診療との乖離が一部に存在しているが、防御系薬剤、低用量H2ブロッカーが推奨の評価を受けている。

13. 外用のNSAIDsおよびカプサイシン(トウガラシ抽出物)は、膝関節OA患者における経口鎮痛薬/抗炎症薬への追加または代替薬として有効である。

SOR : 85% (95%CI 75~95)

日整会 SOR : 82% (95%CI 78~87) 推奨度 : B

膝関節OA患者において外用NSAIDsは代替または補填療法として広く用いられており、9件中7件の既存ガイドラインで推奨されている。2004年に発表された、手関節および膝関節のOA患者計1,983例を対象とした13件のRCTのMAにおいて、外用NSAIDsはプラセボよりも疼痛、硬直、および機能の改善に優れることが示されている(LoE Ia)。疼痛緩和に関する有効性は治療開始2週間以内においてのみ認められ、ESは1週目で0.41、2週目で0.40であったが、治療を開始した最初の週における外用NSAIDsの効果は経口NSAIDsによる同効果よりも低いことが示されている。外用NSAIDsのNNTは3であったが、プラセボ効果が増大している可能性がある。硬直および機能の改善に対するESは、それぞれ0.49および0.36であったが、外用NSAIDsのベネフィットが過大評価されているバイアスが生じている可能性がある。このMAにより、膝関節OAにおける外用NSAIDsの長期使用を支持するエビデンスは得られなかった。より最近のMAでは、pooled ESにおいてわずかながら効果が認められている(ES疼痛=0.28)。外用NSAIDsは概して安全であり、プラセボと比べて副作用が増加することはない。GIリスクは経口NSAIDsよりも少ないと考えられ、大規模の症例対照試験において、外用NSAIDsが上部消化管穿孔または出血の原因となることを示すエビデンスは得られなかった。しかし、痒み、灼熱感、および皮疹のような局所反応の頻度は高い。

膝関節 OA 患者における外用カプサイシン (0.025% クリーム剤 × 1 日 4 回) の有効性に関するエビデンスは、慢性的な痛みに対する効果を検討した RCT の MA によって裏付けられている (LoE Ia). 外用カプサイシンによる治療の安全性は高いものの、患者の 40% が局所灼熱感、刺痛感、または紅斑に悩まされる。

14. **副腎皮質コルチコステロイド IA 注射は膝関節 OA の治療に使用してもよい。とくに、経口鎮痛薬/抗炎症薬が十分に奏効しない中等度～重度の疼痛がある場合、および滲出液などの局所炎症の身体兆候を伴う症候性膝関節 OA の患者において考慮する。**

SOR : 78% (95%CI 61~95)

日整会 SOR : 67% (95%CI 55~79) 推奨度 : C

コルチコステロイドの関節内 (IA) 注射は、膝関節 OA 患者の治療における補助療法として 50 年以上にわたり広く施行されており、既存ガイドラインにおいても 13 件中 11 件で推奨されている。膝関節 OA 患者におけるステロイド IA 注射の有効性は、2005 年の Cochrane レビューにより裏付けられている (LoE Ia)。IA 注射後 2~3 週目の疼痛緩和に対する ES は 0.72 と中等度であり、NNT は 4 であったが、有意な機能改善は得られなかった (ES=0.06)。さらに、IA 注射後 4 週目および 24 週目には疼痛緩和のエビデンスも消失した。一部の RCT では滲出液 (関節液貯留) を有する患者においてより良好なアウトカムが得られることが示されているが、炎症の臨床徴候または滲出液 (関節液貯留) の発現が良好な臨床的反応の予測因子にはなりえないことを示す RCT もあり、ステロイド IA 注射は炎症の身体的徴候および/または滲出液 (関節液貯留) を有する患者に限定すべきでない。炎症の徴候を示す 42 例の膝関節 OA 患者を対象に、トリアムシノロンヘキサアセトニド 20mg と酢酸ベタメタゾン/リン酸ベタメタゾンナトリウム 6mg とを比較した 1 件の RCT では、前者で IA 注射後 4 週目までの疼痛緩和の報告数がより増加した (RR=2)。異なるコルチコステロイド製剤間で 1 対 1 の比較を行っている試験はほとんどなく、特定の製剤の効果に関してエビデンスに基づく裏付けを行うことはできない。

28 件の対照試験に含まれた計 1,973 例の膝関節 OA 患者において、ステロイド IA 注射による重篤な有害事象は報告されていない。副作用としては、液貯留、高血圧または糖尿病の増悪といった全身性のコルチコステロイド作用のほか、注射後の疼痛増加、結晶滑膜炎、関節血症、関節敗血症、ステロイド関節軟骨萎縮などが発現する可能性がある。ベネフィットを最大限にし、脂肪壊死および傍関節組織萎縮などの副作用リスクを低減させるために、ステロイド IA 注射においては、従来、注射部位の重要性が強調されてきた。現在のところ、膝関節 OA 患者に対するステロイド IA 注射の安全性の程度を示すデータは限られている。ほとんどのエキスパートは、頻繁すぎる使用に関して注意を喚起しており、1 年に 4 回以上繰り返して行うことは一般的に推奨されていない。

15. **ヒアルロン酸 IA 注射は膝関節 OA 患者において有用な場合がある。副腎皮質ステロイド IA 注射に比較して、その作用発現は遅いが、症状緩和作用は長く持続することが特徴である。**

SOR : 64% (95%CI 43~85)

日整会 SOR : 87% (95%CI 81~92) 推奨度 : B

ヒアルロン酸は、正常関節および OA 関節の滑膜液に含まれるグリコサミノグリカンの一種で分子量がきわめて大きい高分子物質である。平均分子量がそれほど高くない、もしくは低分子量のヒアルロン酸 (ヒアルロナン, HA) の IA 注射は広く施行されており、その有効性、費用対効果、およびベネフィット/リスク比に関してはいまだ議論が続いているにもかかわらず、膝関節 OA 患者に対する有用な関節内補充薬 (viscosupplement) または薬剤として 9 件中 8 件の既存ガイドラインで推奨されている。HA の IA 注射の有効性に関するエビデンスは、2003 年および 2005 年に発表された 2 件の体系的レビュー (LoE Ia) から得られた。22 件のプラセボ対照 RCT を対象とした体系的レビューにおいて、週 1 回の HA の IA 注射を少なくとも 3 回施行後 2~3 ヶ月目の疼痛緩和に対する pooled ES は 0.32 であった。しかし、試験によって不均一性がみられ、分子量の高い HA のほうがより有効であることを示す試験もあるなど、確定的なデータは得られなかった。一方、2005 年に発表された MA では、関節機能を評価項目として含めた 9 件のプラセボ対照 RCT において、機能改善のエビデンスは認められず (pooled ES=0.00)、IA 注射後のいずれの時点においても運動時の疼痛に対する効果は確認されなかった。膝関節 OA 患者における HA の IA 注射に関しては、さらに 2 件の体系的レビューが 2006 年に発表されている。WOMAC スコアまたは Lequesne 指数を用いてアウトカムが評価されている 7 件のプラセボ対照 RCT を対象とした MA では、Lequesne 指数はわずかながら有意に改善したが、自己申告による WOMAC 疼痛または機能スコアは IA 注射後 6 ヶ月まで改善を認めなかった。計 5 種類の市販 HA 製剤について検討を行っている 40 件のプラセボ対照試験を含む、より包括的な企業主導の Cochrane レビューでは、体重支持時の疼痛緩和について統計学的に有意な改善が認められたが、ベースラインから 5~13 週目までに認められた疼痛および機能に対する最大効果は、28%~54% および 9%~32% と製剤の種類により差がみられた。HA とコルチコステロイドの IA 注射を比較

した 10 件の試験では、注射後 4 週日には有意差がみられないものの、5～13 週目には一連の評価項目 (WOMAC OA スコア, Lequesne 指数, 疼痛, 屈曲範囲, レスポンダーの数)のうち、少なくとも 1 項目について HA がより有効であるとの結果が得られている。安全性に関する重大な問題は検出されなかったが、プラセボ対照試験では、注射部位における一過性の疼痛といった軽微な有害事象が HA 群でわずかながら多く観察された (RR = 1.08)。

日本での追加項目

ヒアルロン酸関節内投与については医療保険での適応症例の違いがある。米国では NSAIDs 無効の進行症例に対しての適応が認められている。このような進行例での有用性は低いとされている。日本での使用実態では早期から使用されており、欧米の事情とは乖離がある。逆に早期例での有用性はここに示されている有用性よりも高い可能性がある。残念なことにわが国での臨床研究データがないが、日本の医療保険での適応症例には早期例も含まれており、治療効果は高いと判断される。したがって日本の医療保険に認められた使用での有用性はより高いと判断される。

16. グルコサミンやコンドロイチン硫酸の投与は膝関節 OA 患者の症状を緩和させる場合がある。6 ヶ月以内に効果がみられなければ投与を中止する。

SOR : 63% (95%CI 44~82)

日整会 SOR : 41% (95%CI 32~49) 推奨度 : I

グルコサミンおよびコンドロイチン硫酸は、いずれも「栄養補助食品」として OA 患者に広く使用されている軟骨プロテオグリカンの天然成分である。グルコサミンの結晶性製剤は、欧州、アジアおよび南米の多くの国で OA 治療用の医薬品として承認されている。グルコサミンは 10 件中 6 件の既存ガイドラインで推奨されているが、コンドロイチン硫酸は 7 件中 2 件でしか推奨されておらず、有効性に関しては依然として議論が続いている。

グルコサミンの有効性に関するエビデンスは、主として 2005 年にアップデートされた Cochrane のレビューと MA ならびに 2003 年に発表された初期の MA (LoE Ia) から得られた。膝関節 OA 患者計 2,570 例を対象とした 20 件の RCT の MA では、プラセボと比較して 28% の疼痛緩和 (ES = 0.61), および Luquesne 指数における 21% の機能改善 (ES = 0.51) が示された。しかし、WOMAC の疼痛, 硬直, および機能スコアについては有意な変化が認められず、また、それぞれのアウトカムは試験によって異なり、不均一性がみられた。2006 年 1 月の体系的レビュー後に発表された 2 件の大規模な多施設 RCT, すなわち塩酸グルコサミンを用いた NIH 主導の Glucosamine / chondroitin Arthritis intervention Trial (GAIT), および硫酸グルコサミン 1,500mg/日を用いた Glucosamine Unum in Die Efficacy (GUIDE) 試験のデータを追加し、感度分析を行った結果、疼痛緩和に対する ES は有意に変化しなかった。

コンドロイチン硫酸が膝関節 OA 患者に症候性のベネフィットをもたらす可能性があることを裏付けるエビデンスも一致をみていない。コンドロイチン硫酸の有効性に関するエビデンスは、2000 年に発表された 2 件の MA および 2003 年における 3 つ目の MA (LoE Ia) により裏付けられた。計 755 例を対象とした 8 件の RCT の MA において、疼痛緩和に対する ES は 0.52 と中等度であった。しかし、GAIT 試験のデータを追加後の感度分析では、疼痛緩和に対する ES は有意に低下し (0.30), コンドロイチン硫酸はプラセボに比べて有意な効果を示さないことが示唆された。その後発表された体系的レビューおよび MA でも同様の結論が得られている。

17. 症候性の膝関節 OA 患者では、グルコサミンやコンドロイチン硫酸が軟骨保護作用を示す場合がある。

SOR : 41% (95%CI 20~62)

日整会 SOR : 31% (95%CI 23~40) 推奨度 : D

硫酸グルコサミン 1,500mg/日が膝関節 OA 患者において構造的な修飾作用を示す可能性があるというエビデンスは、414 例を対象とした 2 件のプラセボ対照試験ならびに 2 件の体系的レビューと MA (LoE Ia) により裏付けられている。そのうち 1 件のプラセボ対照試験では、投与 3 年後の X 線所見で大腿骨顆部における関節裂隙の狭小化がみられなかった (平均値 -0.06mm, 95%CI -0.22~0.09) のに対し、プラセボ群では進行性の狭小化 (平均値 -0.31mm, 95%CI -0.48~-1.3) がみられたことが示されている。2 件のプラセボ対照試験における pooled ES は 0.24 (95%CI 0.04~0.43) であった。

一方、コンドロイチン硫酸 800mg/日も構造的な修飾作用を示す可能性があることが 5 件のプラセボ対照 RCT の MA により示唆されている。投与 2 年後に、コンドロイチン群でわずかながら有意な効果が示され、同群における最小 JSW は 0.16mm (95%CI 0.08~0.24), 平均 JSW は 0.23mm (95%CI 0.09~0.37) であった (LoE Ia)。

【外科的療法】

18. 非薬物療法と薬物療法の併用によって十分な疼痛緩和と機能改善が得られない膝関節 OA 患者の場合は、人工関節置換手術を考慮する。保存療法を行っているにもかかわらず健康関連 QOL の低下を伴う重篤な症状や機能制限を有する患者に対しては、関節置換術が有効かつ費用対効果の高い手段である。

SOR : 96% (95%CI 94~98)

日整会 SOR : 94% (95%CI 92~98) 推奨度 : A

膝関節置換術(TKA)は、14 件中 14 件の既存ガイドラインにおいて推奨されており、非薬物療法と薬物療法の併用により十分な疼痛緩和および機能改善が得られない膝関節 OA 患者における機能を回復させ、健康関連 QOL を改善するとされている。倫理的および方法論的考慮により、RCT による評価はなされていないため、有効性を裏付けるエビデンスは、多数の非対照観察試験、および標準的医療とのアウトカムの比較が行われた少数のコホート試験(LoE III)に基づく。すべての研究で疼痛および身体機能の実質的な改善が示されたが、精神的な健康および社会的機能に対する効果はばらつきがみられた。疼痛スコアは身体機能よりも急速かつ劇的に改善し、最初の 3~6 ヶ月で最大の改善がみられた。単顆、2 部位および 3 部位の膝関節形成術後の機能改善に関する MA では、術後 4~6 年のそれぞれで平均 63%、93%および 100%であり、疼痛と機能および可動域を含む包括的な膝関節スコアの改善が示された。

多くの試験で、THA 後の QOL は、術後 1 年で、年齢および性別がマッチした集団のものとはほぼ同等になることが示された。全体的に THA は TKA よりも OA 患者の機能回復に有効であり、年齢は効果に影響を及ぼす障害とはならない。しかし、より高齢、より重度の術前の疼痛、腰痛などの筋骨格併存症および非手術股関節における OA は THA 後の不良なアウトカムの予測因子である。より重度の疼痛、機能制限、低い精神的健康スコアおよび内科的疾患も TKA 後の不良なアウトカムの因子となることが示された。手術施行後の SF-36 および WOMAC スコアを用いた評価によると、身体および社会的機能が、より大きく有意に改善することが示されている。TKA は膝関節 OA の管理のためには、現状の薬物療法より費用対効果が高い治療法であることが示された。最近のデータでは、TKA により得られた QALY 当たりの費用(13,995 ユーロ)は THA によるもの(6,710 ユーロ)の 2 倍であることが示唆されている。

19. 単顆膝関節置換術は、膝関節の内または外側どちらかに限定された膝 OA 患者に有効である。

SOR : 76% (95%CI 64~88)

日整会 SOR : 77% (95%CI 69~85) 推奨度 : C

膝関節 OA を有する約 3 分の 1 の患者が、疾患部位は主に単一部位に限定されている。単一部位の膝関節 OA を有するこれらの患者の罹患部の約 30%は内側顆であり、3%は外側顆、69%は主として膝蓋骨-大腿骨関節に関係している。単一部位に限られた膝関節 OA 患者における単顆膝関節置換術(UKA)の有効性を裏づけるエビデンスは、UKA と TKA とを比較した 9 件の試験の体系的レビューで示されている。UKA および TKA の術後 5 年の膝関節の疼痛および機能は同等であったが、可動域は UKA のほうがより良好であった。合併症の頻度は両手術とも同様であったが、10 年後の人工関節の生存率は UKA が 85~90%であったのに対して、TKA では >90%であった。

20. 身体活動性が高く、内側膝 OA による症状が著しい若年患者では、高位脛骨骨切り術の施行により関節置換術の適応を約 10 年遅らせることができる場合がある。

SOR : 75% (95%CI 64~86)

日整会 SOR : 83% (95%CI 77~88) 推奨度 : B

骨切り術は膝関節 OA の治療に関する既存ガイドライン 10 件中 10 件で推奨されている。脛骨高位骨切り術は、1960 年代に膝関節 OA の治療法として開始された。内反変形の矯正により、内側部への荷重を健全な外側部へと分散させ、内側の負荷を軽減させる。関節置換術の施行を約 10 年遅らせることができる代替治療となりうることは、19 件の非対照コホート試験(LoE I)における 2,406 例の骨切り術の MA により、ある程度支持されている。より少ない疼痛および歩行能力の改善および良好または非常に良好なアウトカムは、術後 60 ヶ月で 75%、100 ヶ月で 60%の患者において達成された。10 年目の全体的な failure は 25%であったが、脛骨高位骨切り術から TKA を行うまでの平均期間は 6 年であった。

21. 膝関節 OA における関節洗浄および関節鏡視下デブリドマンの効果は意見が分かれる。いくつかの研究で短期的な症状緩和が示されているが、他の研究では症状緩和はプラセボ効果に起因する可能性があることが示されている。

SOR : 60% (95%CI 47~82)

日整会 SOR : 75% (95%CI 66~84) 推奨度 : C

関節鏡視下デブリドマンは、関節洗浄、遊離体、破片、可動性断片、不安定な断裂半月板および衝突性骨棘の除去などを含む手技であり、70年以上にわたって膝関節 OA の治療に用いられてきた。関節洗浄は、3件中3件の既存ガイドラインにおいて有用な治療として推奨されている。しかし、膝関節 OA におけるこれらの手技の有効性および適応に関する議論は続いている。膝関節 OA における関節鏡視下関節洗浄およびデブリドマンの有効性のエビデンスは非対照コホート試験 (LoE III) における臨床的アウトカムに基づくものであった。そのような研究では概ね、患者の 50~80% で疼痛の軽減が 1~5 年間持続することが示されている。内側部の膝関節 OA を有する 76 例におけるデブリドマンと関節洗浄単独を比較した 1 件の RCT では、デブリドマン群の 80% および洗浄群の 14% が術後 1 年において無痛で、デブリドマン群の 59% および洗浄群の 12% が術後 5 年間疼痛が抑制された状態を維持していた (LoE Ib)。もう 1 件の前向き比較試験では、70 例において関節鏡視下デブリドマンと内科的療法の比較が行われた。術後 2 年の HSS 膝関節評価スコアを用いた評価では、手術患者の 75% および内科的に治療した患者の 16% が改善した。膝関節洗浄と標準的薬物療法、関節洗浄+理学療法と理学療法単独を比較した RCT では、術後 3 ヶ月において洗浄群で疼痛の統計学的に有意な低減が示された。後者の試験では、術後 1 年においてもこの効果は持続していた (LoE Ib)。しかし、膝関節 OA を有する 180 例を関節鏡視下デブリドマン、関節鏡下洗浄または皮膚切開を伴うプラセボ手術を受けるように無作為に割り付けた良質のプラセボ対照 RCT において、術後 24 ヶ月の主要エンドポイントまたはいずれかの時点の疼痛および機能のアウトカム尺度はどの群間においても有意差は示されなかった。これはプラセボ手術が行われた外科手術手技の非常に少ない RCT である。手術は強力なプラセボ効果を有し、プラセボ効果を過小評価すべきでない。最近のレビューで、OA 患者における半月板断裂の関節鏡視下デブリドマンおよび低グレードの膝関節 OA の関節鏡視下デブリドマンの有用性は限られたものであると結論された (LoE III)。

22. 関節置換術により奏効が得られなかった膝 OA 患者では、救援処置として関節固定術を考慮してもよい。

SOR : 68% (95%CI 57~82)

日整会 SOR : 55% (95%CI 43~68) 推奨度 : C

膝関節固定術は、既存ガイドラインにおいて関節置換術が失敗した場合の救済処置として推奨されている。膝関節固定術後のアウトカムのエビデンスは、主として非対照後ろ向きコホート試験 (LoE III) に基づくものである。膝関節固定術を受けた 9 例の OA 患者と primary TKA を受けた 9 例を対象とした 1 件の小規模比較において、関節置換術により治療した患者の身体機能のスコアはより高かったが、疼痛、健康、活力、社会的および情動的状态に関する SF-36 スコアは両群で同様であった。関節置換術は、可動性および身体的活動が向上し、AIMS も良好であった。関節固定術を受けた患者は疼痛スケール上でより良好なスコアが示されていた。一般的に膝関節固定術後の患者は安定した疼痛の抑制が期待できるが、階段の昇降および劇場や飛行機での着席などで、ある程度の機能上の制限を有する。

日本整形外科学会変形性膝関節症委員会による治療に対する推奨度

(OARSI の推奨事項より治療法のみを抜き出し、それに評価を加えたものである)

	エビデンスのレベル (LoE)	OARSI による SOR(%) (95%CI)	日整会による SOR(%) (95%CI)	日整会ガイドライン策定委員会による治療に対する推奨度
全般				
1 OAの至適な管理目的の非薬物療法と薬物療法の併用療法	IV	96 (93-99)	94 (87-99)	A
非薬物療法				
2 すべての膝関節OA患者に対する、治療の目的と生活様式の変更、運動療法、生活動作の適正化、減量、および損傷した関節への負担を軽減する方法に関する情報の提供と教育	Ia	97 (95-99)	97 (94-99)	A
3 膝関節OA患者への定期的な電話指導(これに類似する接触密度の低い激励などの行為)	Ia	66 (57-75)	58 (52-64)	C
4 症候性の膝関節OA患者に対する疼痛緩和および身体機能を改善するための適切な運動療法、杖および歩行器などの補助具の適切な処方	IV	89 (82-96)	86 (82-90)	B
5 膝関節OA患者に対する定期的な有酸素運動療法、筋力強化訓練および関節可動域訓練の継続的实施	Ia	96 (93-99)	94 (88-100)	A
6 標準体重を超過する膝関節OA患者に対する減量、低下した体重の維持		96 (92-100)	96 (93-98)	A
7 歩行補助具の膝関節OA患者の疼痛を低減するための使用(片側性では対側の手で杖/松葉杖使用、両側性ではフレームまたは車輪付き歩行器)		90 (84-96)	94 (91-97)	A
8 軽度～中等度の内反がみられる膝関節OA患者に対する膝関節装具療法	Ia	76 (69-83)	76 (72-79)	B
9 膝関節OA患者に対して疼痛を緩和、歩行(運動)能力の改善を目的として足底板使用(膝関節内側OAでは、一部に外側楔状足底板が有効)	Ia	77 (66-88)	81 (76-85)	B
10 膝関節OA患者の疼痛緩和目的の温熱療法	Ia	64 (60-68)	73 (54-71)	C
11 膝関節OA患者の短期的な疼痛コントロール目的の経皮的電気神経刺激療法(TENS)	Ia	58 (45-72)	46 (37-55)	C
薬物療法				
12 症候性の膝関節OA患者に対する最小有効用量かつ可及的短期間の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)使用(消化管障害(GI)リスクの高い患者では選択的COX-2 阻害薬または非選択的NSAIDとともに消化管保護のためプロトンポンプ阻害薬もしくはミズロストールの併用投与。CVリスク因子のある患者では、非選択的薬剤か選択的COX-2 阻害薬かを問わず、NSAIDs は注意して使用)	Ia	93 (88-99)	92 (90-95)	A
13 膝関節OA患者における経口鎮痛薬/抗炎症薬への追加または代替薬として外用の NSAIDs およびカプサイシン(トウガラシ抽出物)	Ia	85 (75-95)	82 (78-87)	B
14 経口鎮痛薬/抗炎症薬が十分に奏効しない中等度～重度の疼痛がある場合、および滲出液などの局所炎症の身体兆候を伴う症候性膝関節に対する副腎皮質コルチコステロイド関節内注射の使用	Ia	78 (61-95)	67 (55-79)	C
15 膝関節OA患者に対するヒアルロン酸関節内注射の使用(副腎皮質ステロイド IA 注射と比較して、その作用発現は遅いが、症状緩和作用は長く持続することが期待できる)	Ia	64 (43-85)	87 (81-92)	B
16 膝関節OA患者の症状を緩和目的のグルコサミンやコンドロイチン硫酸の投与(6 ヶ月以内に効果がみられなければ投与を中止する)	Ia	63 (44-82)	41 (32-49)	I
17 症候性の膝関節OA患者の軟骨保護作用を目的としたグルコサミンやコンドロイチン硫酸の使用	Ib	41 (20-62)	31 (23-40)	D

外科的療法

18	非薬物療法と薬物療法の併用によって十分な疼痛緩和と機能改善が得られない膝関節OA患者の場合は、人工膝関節置換術による治療(健康関連QOLの低下を伴う重篤な症状や機能制限を有する場合、有効かつ費用対効果が高い)	III	96 (94-98)	94 (92-98)	A
19	膝関節の内または外側どちらかに限定された膝OA患者に対する単顆膝関節置換術	II b	76 (64-88)	77 (69-85)	C
20	身体活動性が高く、内側膝OAによる症状が著しい若年患者に対する高位脛骨骨切り術(関節置換術の適応を遅らせる可能性を含む)	IIb	75 (64-86)	83 (77-88)	B
21	膝関節OAにおける関節洗浄および関節鏡視下デブリドマンの実施	Ib	60 (47-82)	75 (66-84)	C
22	膝関節置換術不成功の救済処置としての関節固定術の実施	IV	69 (57-82)	55 (43-68)	C

推奨 Grade

Grade	内容
A	行うように強く推奨する
B	行うよう推奨する
C	行うことを考慮してよい
D	推奨しない
I	委員会の設定した基準を満たすエビデンスがない、あるいは複数のエビデンスがあるが結論が一様でない。

NSAIDs および予防戦略に伴うGI有害事象の相対リスク

治療内容*	有害事象	RR/OR (95%CI)(95%CI)	エビデンス
アセトアミノフェン	GI 不快感	0.80(0.27, 2.37)	RCT の MA
	GI 穿孔/出血	3.60(2.60, 5.10)	CC
	GI 出血	1.2(0.8, 1.7)	CC の MA
NSAIDs	GI 穿孔/潰瘍/出血	5.36(1.79, 6.10)	RCT の MA
		2.70(2.10, 3.50)	CC の MA
		3.00(2.70, 3.70)	CC の MA
NSAIDs 外用	GI 事象	0.81(0.43, 1.56)	RCT の MA
	GI 出血/穿孔	1.45(0.84, 2.50)	CC
H2 受容体拮抗薬+ NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な GI 合併症	0.33(0.01, 8.14)	RCT の MA
	症候性潰瘍	1.46(0.06, 35.53)	
PPI + NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な GI 合併症	0.46(0.07, 2.92)	RCT の MA
	症候性潰瘍	0.09(0.02, 0.47)	
ミソプロストール+ NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な GI 合併症	0.57(0.36, 0.91)	RCT の MA
	症候性潰瘍	0.36(0.20, 0.67)	
	下痢	1.81(1.52, 2.61)	RCT の MA
COX-2 阻害薬 (NSAIDs との比較)	重篤な GI 合併症	0.55(0.38, 0.80)	RCT の MA
	症候性潰瘍	0.49(0.38, 0.62)	

RR: 相対リスク; OR: オッズ比; CI: 信頼区間; GI: 消化管; NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬;
H2 受容体拮抗薬: ヒスタミン2型受容体拮抗薬. *特に断りがないものはプラセボ/非曝露との比較

選択的 COX-2 阻害薬および非選択的 NSAIDs に伴う CV および腎有害事象の相対リスク

治療内容 *	有害事象	RR/OR (95%CI)(95% CI)	エビデンス
アセトアミノフェン	腎不全	0.83 (0.50, 1.39)	CS
		2.5 (1.7, 3.6)	CC
NSAIDs	心筋梗塞	1.09 (1.02, 1.15)	CS の MA
H2 受容体拮抗薬 + NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な CV または腎事象	0.53 (0.08, 3.46)	RCT の MA
PPI + NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な CV または腎事象	0.78 (0.10, 6.26)	RCT の MA
ミソプロストール + NSAIDs (NSAIDs との比較)	重篤な CV または腎事象	1.78 (0.26, 12.07)	RCT の MA
COX-2 阻害薬			
コキシブ系薬剤(NSAIDs との比較)	重篤な CV または腎事象	1.19 (0.80, 1.75)	RCT の MA
セレコキシブ	心筋梗塞	2.26 (1.0, 5.1)	RCT の MA
		0.97 (0.86, 1.08)	CS および CC の MA
ロフェコキシブ	心筋梗塞	2.24 (1.24, 4.02)	RCT の MA
		1.27 (1.12, 1.44)	CS および CC の MA
バレデコキシブ	CV 事象	2.3 (1.1, 4.7)	RCT の MA

CV: 心血管; OR: オッズ比; * 特に断りがないものはプラセボ/非曝露との比較

文献

- 1) Zhang W, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 981-1000.
- 2) Zhang W, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 137-162.
- 3) Zhang W, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18: 476-499.
- 4) 日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会. 変形性膝関節症の管理に関する OARS 勧告, OARS によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン, (日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版) 日本整形外科学会ホームページ 2012;
- 5) Roddy E, et al. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 544-548.
- 6) Christensen R, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66 :433-439.
- 7) Bjordal JM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritis knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004, 329: 1317-1320.
- 8) Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Eng J Med* 2006, 354: 795-808.