

鼎談 患者立脚型の評価尺度を用いた 貼付剤の有用性評価

—変形性膝関節症における貼付剤と経口剤の無作為化比較試験—

《平成18年4月1日 Medical Academy News（薬事日報社発行）第969号より》

出席者

岩谷 力氏（国立身体障害者リハビリテーションセンター更生訓練所所長）

星野 雄一氏（自治医科大学整形外科教授）

藤野 圭司氏（藤野整形外科医院院長）



変形性膝関節症は高齢者に多く見られる疾患で、痛みとともに歩行を中心とした運動機能に制限が生じ、日常生活に大きな障害をもたらし、閉じこもりや寝たきりの原因となることが懸念されている。そのため軽度、中等度の変形性膝関節症の治療には、物理療法、運動療法、薬物療法、装具療法などが行われてきた。これら保存療法の中心として非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の経口剤や貼付剤が用いられている。今般、臨床上的治療効果と有用性の評価を目的として「変形性膝関節症患者の患者立脚型疾患特異的QOL評価尺度（Japanese Knee Osteoarthritis Measure：JKOM）」（日本整形外科学会、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科医会により開発）を用い、貼付剤の効果について経口剤を対照としたランダム化比較試験（RCT）が実施された。その結果、貼付剤と経口剤はほぼ同等の効果が得られた。今回、この比較試験にか

かわった岩谷力氏（国立身体障害者リハビリテーションセンター更生訓練所所長、日本運動器リハビリテーション学会理事長）、星野雄一氏（自治医科大学整形外科教授、日本運動器リハビリテーション学会副会長）、藤野圭司氏（藤野整形外科医院院長、日本臨床整形外科医会副理事長）にお集まりいただき、貼付剤のEBMについて語っていただいた。

変形性膝関節症の 実態と薬物治療

岩谷 変形性膝関節症は非常に一般的な疾患であると言えます。50歳以上で700万人、予備軍を含めると2000万人とも言われています。特に変形性膝関節症患者は45歳以降に急増し、女性で有病率が高い傾向にあります。

国際的に見たわが国の変形性膝関節症有病率は、65歳以上で約20%程度、その発生頻度は男性で約20%、女性では約55%とのデータがあります。また50歳を過ぎると急激に変形性膝関節症が増加し、60歳以上になると人口の80%以上に何らかのレントゲン上の変化が見られるとされ、そのうち40%が膝関節症状を有し、約10%が日常生活に支障を来しているとの成績が報告されています。

このように、高齢化社会においては、変形性膝関節症は非常に多く見られる疾患で、そのことが日常生活にかなりの影響を及ぼしていることが分かります。わが国のヘルスケア・プランにおいて「健康寿命の延伸」が重要な位置を占めるようになりました。その視点で変形性膝関節症を考えてみますと、変形性膝関節症に伴う生活上の不自由さは、買い物、交通機関の利用、重量物の持ち運び等、移動や立位に対する活動制限に特徴があると言えます。

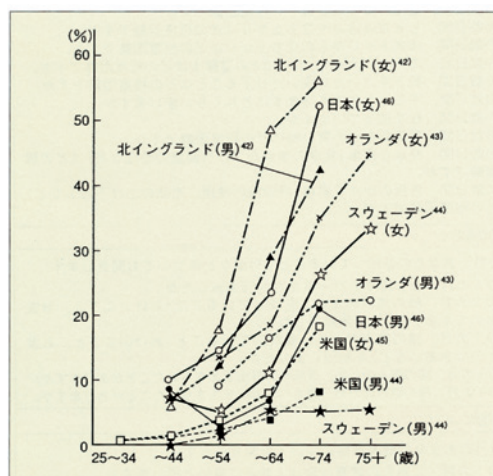
健康寿命の延伸という立場から、高齢者の変形性膝関節症を治療する必要があるわけで

すが、一般診療所の診療現場の実感として、変形性膝関節症の患者さんはどのぐらいいらっしゃるのか、藤野先生、いかがでしょうか。

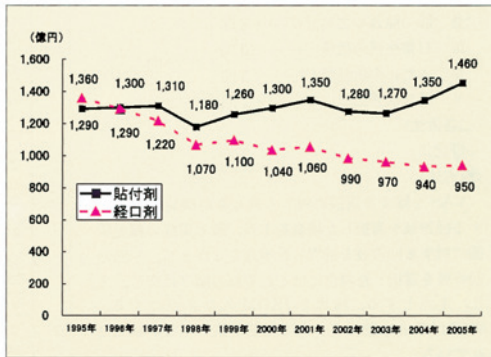
藤野 日常診療から見て、変形性膝関節症と腰痛の患者さんが多いことは確かですね。

岩谷 変形性膝関節症に使用されている薬剤としてはNSAIDsが一般的です。平成17年の医療費から見たNSAIDs売り上げ推移を見ますと、経口剤が約950億円、貼付剤が約1460億円となっていて、今では経口剤よりも貼付剤の方が多く使われています。NSAIDsを処方する医師が、なぜ貼付剤を使うのでしょうか。

藤野 実際に患者さんは経口剤を嫌がる人が多いですね。やはり痛みを軽減する効果とともに、胃腸障害の副作用を避ける意味で貼



膝 OA (Kellgren の grade II 以上) の発生頻度



非ステロイド鎮痛・消炎 貼付剤 VS 経口剤売り上げ推移 (薬価ベース)

付剤を使うのではないのでしょうか。

岩谷 経験的に外用剤の効果についてはどうですか。

藤野 日本臨床整形外科医会 (JCOA) が医師に対して行ったアンケート調査によると、多くの医師が貼付剤の効果に手応えを感じているとの回答が得られています。



岩谷力氏

岩谷 患者さんに聞いてみますと、高齢になればなるほど、経口剤に抵抗を感じる方が多いと思います。その点、貼付剤に対する患者さんの満足度は、医師が考えている以上に高い

なのでしょうね。

特に胃や腎臓が悪かったり、精神的に不安定な患者さんには非常に多く処方されていますが、一般診療所の先生にとって貼付剤は必須の薬剤と言えるのでしょうか。

藤野 われわれの調査結果を見ても、変形性膝関節症に貼付剤を処方した結果、症状が「改善した」「やや改善した」と感じている医師が96.6%に上っていることから、日常診療の場で使いやすい薬剤として定着していると思います。

岩谷 大学病院の立場から見て、星野先生はどうお考えですか。



星野雄一氏

星野 私も貼付剤は安心感の高い薬剤だと思っています。患者さんも自分で貼ることにより、治療の実感を得ることができます。貼付剤を貼ると、スーッとしたり、ホカホカし

たり、様々な反応を感じることはできますが、それが患者さんの満足につながっていると思います。もし副作用で発赤、かぶれなどが出ても目で見て分かるので、すぐに投与を中止することができる意味で安心感もあるのではないのでしょうか。

岩谷 変形性膝関節症に対して通常行われる治療はいくつかあると思います。一つの薬剤だけで変形性膝関節症が治療できるということではありません。もちろん、主な治療としてNSAIDs経口剤の投与があり、その他にヒアルロン製剤注射薬、運動療法、物理療法、装具、足底板を使った方法があると思います。これらの治療法をどのように使い分けるか、先生方のご意見をお聞かせいただけますか。



藤野圭司氏

藤野 治療法の決定は、痛みの程度と年齢によると思いますね。例えば、最初から貼付剤だけをもらいに病院に来る方はいません。やはり痛みがあって受診するわけですから、

速やかに痛みを取ってあげる必要があります。最も早く痛みを取るためにはステロイドの注射薬が有効ですが、そこに合わせて貼付剤を処方します。

リハビリテーションで痛みを取るという考えもありますが、痛みがあると患部を動かすことができませんから、現実的な治療方法としては、痛みを取りながらリハビリテーションを行うことになると思います。そのときにNSAIDsを処方するわけですが、患者さんの希望で最も多いのが貼付剤なのです。

変形性膝関節症で痛みを訴えている場合は、まず痛みを取り除く必要がありますので、初期治療を貼付剤だけで行うことはありません。痛みが取れて2週間、1ヵ月と長く通っている患者さんに対して、貼付剤を使うことは多いですが、痛みが強いうちは貼付剤だけの治療というわけにはいきません。

岩谷 変形性膝関節症の治療は、運動療法、物理療法など、いろいろ組み合わせて行うわけですが、本当に痛いときに貼付剤では鎮痛効果が弱いかもしれません。しかし、それ以外の時期には必須の薬剤として貼付剤を使っているということですね。

藤野 そうです。

岩谷 他の治療法を進めながら、貼付剤を使っていくということですが、大学病院での治療法についてはいかがでしょうか。

星野 大学病院は、基本的に患者さんが紹介されて来ますから、いろいろ治療をやられて、最終的に半数ぐらいの方が手術を覚悟されて受診されるようなケースが多いですね。大学病院だけではなく、週に1回は市中の中小病院に外来を手伝いに行っていますが、やはり変形性膝関節症の患者さんは多いです。

ただ、私は藤野先生とは少し見方が違って、痛みの原因をはっきりさせると安心する患者さんが結構いますので、痛みを訴えていても貼付剤を処方することはあります。実際、1～2週間後にお話を聞いてみると、ずいぶん楽になったとおっしゃっていました。

多少は治療のアプローチによって違いはあるかもしれませんが、貼付剤がさまざまな手段として役に立っていることは確かです。

岩谷 そうすると、NSAIDsを経口で投与するケースは、どのような場合になるのでしょうか。

藤野 臨床医としての習慣かもしれませんが、痛みが強いつきは経口剤を投与することが多いです。

星野 それは同感ですね。本当に患者さんが歩けない程の痛みを訴えていて、日常生活に困っている場合はNSAIDsの注射もしますし、経口剤、貼付剤も処方します。経口剤を使うのは、こういった症状が強い段階ではないかと思います。

岩谷 患者さんが相当痛いときに経口剤を投与するということですが、最近はNSAIDs経口剤を使うと、副作用が多く見られます。特に胃潰瘍の大きな原因はNSAIDsの副作用とも言われ、さまざまなデータを見ると消化器症状の副作用は2～11%と報告されています。

また、最近の成績によると、COX-2阻害薬は心血管イベントが多くなることが報告されており、高齢者に対してはNSAIDs経口剤が使いにくくなっている状況にあります。

藤野 私は痛みが強いつきには経口剤を使うと言いましたが、今回行われたRCTで、本当に経口剤と貼付剤がほとんど同等の効果だと明らかになり、自信を持って患者さんに貼付剤の効果を説明できるようになれば、おそらく貼付剤の使用もさらに多くなると思います。

これまでは、貼付剤の消炎鎮痛効果に関して患者立脚型の評価尺度がなかったために経口剤を投与していたわけですが、医師が自信を持って貼付剤を勧めることができれば、患

2回、膝の痛む部位に1枚ずつ貼り、経口剤（ロキソプロフェン、ジクロフェナック、ザルトプロフェン）は常用量を服用しました。

4週間の治療後、独自に作成した質問票 JKOM および VAS（Visual Analogue Scale）を用いて治療効果を判定しました。100点が最重症、0点が無症状の JKOM による評価では、貼付剤群の治療前スコアは平均24.47点であり、これが4週間の治療後には15.06点に軽快していました。一方、経口剤群では治療前27.18点が4週後には19.71点に軽快し、両群ともほぼ同等の効果がみられました（図1）。

各個人の症状の改善率で両群の治療効果を比較してみましたが、この検討方法でも両群の効果は同等という結果でした（図2）。つまり貼付剤の治療効果は経口剤と同等であったという結果が得られたわけです。これは経口剤による胃腸障害等の副作用を考えると、

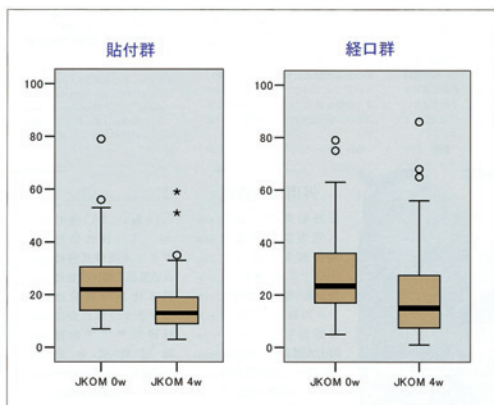


図1. 貼付群および経口群の JKOM スコアのベースライン値とエンドポイントにおける値を、Wilcoxon の符号付き順位検定（両側）にて比較した。両群共に、エンドポイントにおいて JKOM スコアは有意に低下した（両群共 $p < 0.001$ ）。JKOM スコアのベースライン値とエンドポイントにおける値の中央値の差の95%信頼区間は、貼付群は（6.0-11.0）、経口群は（5.5-10.0）であった。

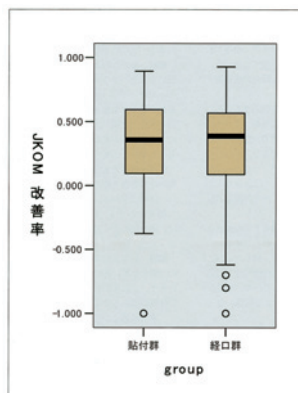


図2. JKOM スコアのエンドポイントにおけるベースライン値からの変化率を改善率とする。

JKOM の改善率は、Mann-Whitney の検定にて両群間で有意差はなかった（ $p = 0.850$ ）。

JKOM の改善率の中央値の差の95%信頼区間は、（-0.100-0.118）であった。

皮膚障害を生じない限り、貼付剤の方が治療薬として優れていると考えることもできる結果です。

患者立脚型の評価尺度を用いて、きちんと無作為化された優れた臨床研究による貼付剤の効果検証としては、おそらく世界で初めての結果ではないかと思っています。

岩谷 今回行われた RCT でもう一つ大事なことは、患者さんが自分で治療効果を評価したという patient-centered の臨床研究であったということです。最近の EBM の潮流のなかで、治療成果の判定に患者さんが自分の状態を良いと思うか、思わないかの判断が非常に重視されています。患者さんから見て、効いた、効かないの評価を求める研究が重要視されています。

これまでも治療成果を判定するいろいろな評価尺度がありましたが、それは治療者の立場からみた基準でした。医師が患者さんの状態を評価すると、どうしても治療者としてのバイアスがかかってしまいます。今回の RCT

では患者さんが医師から全く離れたところで評価を日誌に記入しています。

そういう意味では、患者さんの正直な評価をいただいているものと考えていいのではないかと思います。痛みがとれ、生活活動性が上がって、評価尺度での点数が良くなったと言えるわけで、そこが従来の RCT とは違う大きな特徴になっています。

藤野 今後、どのような解析結果が出てくるか分かりませんが、VAS と JKOM に関しては、痛みがとれるから生活の活動性が上がってくるのだと思います。以前は、痛みがとれなくても ADL が改善すると言われていましたが、それは違うのではないかと考えます。

岩谷 そういう意味では、痛みがとれたらもう NSAIDs を使わなくてもいいということになるでしょうか。

星野 それはどうでしょうか。疾患にもよりますが、痛みがとれる方もいれば、少し負担がかかったときに軽く痛みを感じる方もいますので、慢性的な膝の痛みを嫌がって、貼付剤を貼るという方もいらっしゃると思います。

岩谷 なぜこのようなお話をしたかと言いますと、ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル (BMJ) に、最近掲載された論文によると、局所用剤の疼痛緩和効果は 2 週間と述べられておりました。そういうことから考えても、貼付剤だけでずっと治療が続けられるのかという疑問が出てきます。しかし、変形性膝関節症の患者さんの痛みが極めて強いのは一時的ですから、そのほかの治療法とも組み合わせ、貼付剤をうまく使えば、副作用もなく長期間使っていけると考えています。

星野 患者さんには OTC でも何らかの治療をしたいという気持ちがあると思います。これまで私は、そういう部分が貼付剤にはあるのではないかと考えていて、本当に効くかど

うか自信がありませんでした。しかし今回、RCT から経口剤と同等の効果が明らかになり、ドラッグデリバリーシステムに基づいた貼付剤の効果を実感しているところです。

岩谷 やはり、短時間で効果を失うとしても、そのような特徴を考慮した使い方をすればよいと思います。変形性膝関節症に対しては、様々な治療法がありますが、その中心的な薬剤として貼付剤は使いやすい薬剤と言えるでしょう。それを中心に運動療法、物理療法などをうまく組み合わせることで機能が改善するはずですが、いずれにしても、貼付剤だけで確かな効果が示されたことは、今回 RCT にかかわった私たちとしても意義があったと感じています。

藤野 私たちが自信を持って痛み止めとして経口剤と同等の効果があると説明すれば、もっと治療効果は上がるのではないのでしょうか。患者さんのなかには、未だに貼付剤を冷やし薬だと思っている方も多そうですね。

星野 確かにおっしゃる通りで、貼付剤には泥状パップの頃のイメージがあって、私も患者さんから冷やした方がいいか、温めた方がいいかと聞かれますが、貼付剤に対する誤解があるようです。

藤野 貼付剤イコール熱を取ることを思っているんですね。

星野 患者さんに対し、貼付剤は薬剤が浸透して効くということを説明すると納得してくれますが、まだ患者さんの理解も十分でないと思います。

岩谷 さて、貼付剤は以前から副作用もそれほど多くないと言われていました。実際にデータを見てみると、NSAIDs 含有貼付剤における副作用の発生率は、0.91~1.81%で、症状としてはかぶれが最も多く見られています。次いでかゆみ、発赤となっていますが、こ

した貼付剤の副作用に関して、ご意見はいかがでしょうか。

星野 かぶれなどの皮膚症状以外は、貼付剤を使用して胃腸障害が発生したという経験はありません。

藤野 私は喘息の副作用を1例だけ経験しました。

岩谷 稀なケースだと思いますが、喘息が起こるとなると、やはり注意が必要になります。

星野 逆に喘息が誘発されたということは、貼付剤がきちんと吸収されたことを意味するわけですから、しっかり注意していけば大きな問題にはならないのではないのでしょうか。

岩谷 貼付剤の副作用は、確かに経口剤と比べれば10分の1程度と少ないわけですが、それでも起こり得るということは知っていなければいけません。こうしたことを踏まえて、少し今後の貼付剤の方向についてお話いただければと思います。

藤野 以前はRCTからエビデンスを求めるときには、プラセボ群をなるべく排除する方向でした。今回は実薬同士の比較でしたが、現在はプラセボ群も含めた治療効果が認められています。

岩谷 RCTであっても、実際には痛みを訴える患者さんを前にして、明らかに何も効果がない状態にしておくことはできません。医療上の治療責任を負った環境でRCTを実施するわけですから、完全にプラセボ群と実薬群を比較する試験は、日本ではなかなか実施できないような気がします。

藤野 貼付剤が効果的だと思う一つの理由は、貼ってある状態が目に見えるからです。それだけでも患者さんに対する心理的な効果は違ってくるでしょうし、医師が経口剤と同じぐらい効くと説得力を持って説明することも、貼付剤の効果を後押しすると思います。

つまり、プラセボ効果の側面が結構あるのではないかということです。

岩谷 患者さんが前向きな気持ちになり、自然な形で痛みをとっていくことも重要です。それを私たちがうまく引き出す方法として、貼付剤は非常に有効な手段ではないかと思えます。

藤野 科学的ではありませんが、もともと痛みとはそういう部分があります。患者さんが治ったと言え、それで治ったことになる。そういうことは現実にあるんですね。

星野 近い将来を含めて、私は病院、診療所といった医療機関での治療法として、貼付剤はぜひ残しておきたい手段の一つだと考えます。貼付剤は副作用が少ないことから、OTC販売にしてもいいのではないかと考え方も現実にはありますが、医師が貼付剤をうまく使うことで治療効果が一層上がると思います。その意味でも貼付剤は必要ですし、医療機関で使えなくなるのは困ります。

岩谷 私たちがRCTを行うに当たっては、写真付きの分かりやすい説明書、日誌を作り、インフォームド・コンセントを得て、しかも患者さんに日誌を渡して貼付剤の使用量を記載し、痛みの評価を付けていただきました。こうした医師と患者さんとの密接な関係で治療が行われたわけです。今回、確かに貼付剤が効くといったエビデンスが得られましたが、おそらく貼付剤だけで効くということではなく、患者さんと医師との間で、しっかりした信頼関係を築き、治療環境を整えて貼付剤を使ったときに初めて効くということだと思います。

星野 貼付剤をOTC化して使うという考えはコストの面ではあり得ます。ただ、貼付剤は診療行為のなかで使う重要な手段の一つであり、どういう患者さんに使うかという判断

が重要なのです。医師が貼付剤を使わなくなって、全て薬局で販売されるようになると、いつ根拠のない効果を謳う商品が出てこないとも限りません。

せっかく貼付剤の科学的根拠が部分的に示されたわけですから、そのエビデンスを背景にきちんと説明していく必要があります。やはり疾患の病態やステージを分かっているのは医師ですから、全てのステージに適した治療手段として重要であることは確かだと思います。

藤野先生が言われたように、貼付剤は目で見て、臭いを感じて治療を実感することができるわけです。そういった特徴を総合的に考えると、本当に科学的に効果のある治療法しか使ってはいけないということではなく、整形外科医がうまく治療を進めていくための重要な手段という部分は変わらないと思っています。

岩谷 確かに貼付剤は、ただ渡すものではないですね。患者さんに使い方をちゃんと説明して、信頼関係のもとで使うのが最も効果的だと思います。その結果、副作用も少なく安全に使うことができ、結果的に医療に貢献する部分も大きいものがあると思われまます。そういった意味でも、貼付剤の RCT は私たちにとって非常に意義深い経験になったと感じていますし、期待通りの結果が得られてきていることは嬉しい限りです。

星野 将来的に見ると、貼付剤の利便性をさらに向上させる必要があると思っています。

岩谷 今回は変形性膝関節症で比較試験を行いました。例えば腰痛の試験で腰に貼るとなった場合、うまく貼ることができるかどうかという問題がありますね。

星野 背中に貼れないから、ゲル状の塗り薬が欲しいと言ってこられる患者さんもいます。

岩谷 そのへんはぜひ改善して欲しいですね。さて、いろいろお話いただきましたが、以前の治療は関節軟骨を元に戻したり、炎症を抑えることが目的とされていました。しかし現在、健康寿命という視点で考えれば、活動的な生活を送ることができ、かつ疾患が進行しないように痛みをコントロールできている方がいいのではないかと思います。

藤野 痛みは、止めるではなくコントロールするという考え方はとてもよいですね。

岩谷 最善の治療とは、痛みをコントロールし、QOL を上げていくことと考えます。そのため的手段として貼付剤は安全で使いやすい薬剤であり、今回行われた RCT のデータを多くの整形外科医に伝え、貼付剤の有用性を理解していただければと思います。

本日はありがとうございました。

文 献

整形外科クルズス-改訂第4版 南江堂
変形性膝関節症の保存的治療ガイドブック
メディカルレビュー社

信頼性の統計学-信頼区間および統計ガイドライン

M.J. Gardner (著)、D.G. Altman (著)、舟喜光一、折笠秀樹サイエンティスト社；
ISBN：4914903741；(2001/02)

Statistics With Confidence Gardner (著)、
Altman (著)、BMJ Books；ISBN：0727913751
；2ed 版 (May15, 2000)