新しい薬学をめざして 43, 67-69 (2014).

話題　サプリメントの臨床的有用性を検証する　その4

ヒアルロン酸の臨床的有用性

廣田憲威

ヒアルロン酸とは

N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸（GlcNAcβ1-4GlcAβ1-3）の二糖単位が連結した構造をしている。極めて高分子量であり，分子量は100万以上になると言われている。コンドロイチン硫酸など他のグリコサミノグリカンと異なり，硫酸基の結合が見られず，またコアタンパク質と呼ばれる核となるタンパク質にも結合していない。

ヒアルロン酸は,関節・硝子体・皮膚・脳など広く生体内の細胞外マトリックスに存在している。とりわけ関節軟骨では，アグリカン，リンクタンパク質と非共有結合し，超高分子複合体を作って，軟骨の機能維持に極めて重要な役割をしている。ある種の細菌も同様な構造を持つ糖鎖を合成する。

ヒアルロン酸は，悪性胸膜中皮腫の腫瘍マーカーであり，胸水でヒアルロン酸が検出されることは，悪性腫瘍の可能性が示唆される。早老症では尿中ヒアルロン酸濃度が高くなる。肝硬変では血清中のヒアルロン酸濃度が上昇する。鶏冠（とさか），臍帯などから良質のヒアルロン酸が単離されるが，最近では,乳酸菌や連鎖球菌により大量生産されている。

医薬品としてのヒアルロン酸製剤

現在，以下の医療用製剤が発売されている。一般用医薬品としては，第3類医薬品として点眼薬が発売されている。

①注射薬

●アルツ関節注25mg（化研製薬）

【組成】1管（2.5ml）中に精製ヒアルロン酸ナトリウム25mg含有

【効能・効果】変形性膝関節痛，肩関節周囲炎，関節リウマチにおける膝関節痛

【販売開始】1993年2月

【薬価】1管2.5ml　1315円（GE　日医工　406円）

②外用薬

●ヒアレイン点眼薬（参天製薬）

【組成】1ml中に精製ヒアルロン酸ナトリウムを1mg（1%製剤），3mg（3%製剤）含有

【効能・効果】下記疾患に伴う角結膜上皮障害

シェーングレン症候群，スティーブンス・ジョンソン症候群，眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患

術後，薬剤性，外傷，コンタクトレンズ装用等による外因性疾患

【薬価】0.1%5ml　448.8 円

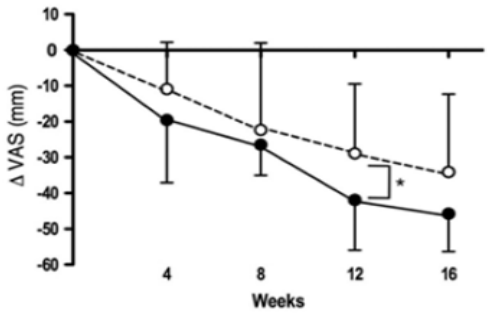
ヒアルロン酸の臨床的有用性

ヒアルロン酸は，循環器・呼吸器，消化器・肝臓，生殖・泌尿器，糖尿病・内分泌に対して生理活性を持たないことが報告されていないようである。脳・神経感覚器では，白内障治療の補助剤として，眼内注射は概ね有効と考えられている。米国では緑内障のフィルタリング手術に対する使用が認められている。

①ヒアルロン酸の有効性を一部示唆する論文

変形性膝関節症患者 38 名（試験群 18 名，日本）を対象とした二重盲検無作為プラセボ比較試験を実施した。筋力トレーニングと共に微生物発酵により製造した純度約 97%のヒアルロン酸（分子量約 90 万）を 200mg/日，12 ヵ月間摂取させたところ，70 歳以上では影響は認められず，70 歳以下（平均 63.6±0.9 歳，21 名）において，症状の評価（JKOM スコア）5 項目中 1 項目のみ改善が見られた（ＪＲ東京総合病院・整形外科の研究）。[1)]

膝関節痛を有する 43 名（試験群 21 名，平均 62.4±12.5 歳，日本）を対象とした二重盲検無作為化プラセボ比較試験を実施した。鶏冠抽出物を 630mg/日（ヒアルロン酸約 60mg/日含有，「健康食品」の皇潤），16 週間摂取させたところ，運動療法と併用した者 22 名（試験群 11 名，平均 66.9±14.3 歳）においてのみ，階段昇降機能や膝の痛みの改善が認められた（順天堂大学と㈱エバーライフ：皇潤の製造販売元）との共同研究）。[2)]



○：プラセボ　●：ヒアルロン酸（皇潤）
VAS（痛みスコア）は，プラセボでも低下している。12 週の観察値においてのみ，プラセボとの間で統計学的有意差を示している。

②ヒアルロン酸の有効性を一部否定する論文

2009 年 2 月までを対象に，5 つのデータベースで検索できた無作為比較試験 7 報について検討したメタ分析において，変形性膝関節症患者による 2 週間のヒアルロン酸の関節内注入は，副腎皮質ステロイド注入に比べ,効果が認められなかったが，4 週間，12 週間，26 週間投与では，痛みの減少が認められた。[3)]

国立健康・栄養研究所（NIH）のヒアルロン酸に対する評価

①安全性

経口摂取の安全性については信頼できる十分なデータが見当たらない。外用および非経口摂取では，適切に用いれば，概ね安全と思われる。妊娠中の経口摂取の安全性については信頼できる十分なデータが見当たらないので使用を避けることが望まれる。外用および非経口摂取は，

適切に用いれば安全性は示唆されている。授乳中は非経口摂取でも危険性が示唆されている。ヒアルロン酸が母乳中に分泌されるか否かは不明であるため，経口・非経口での使用を避けることが望まれる。

注射製剤の関節内投与の副作用として，発赤，激しい痛みが起こることがある。アレルギー反応が起こることがある。アナフィラキシーはごくまれであり，ヒアルロン酸との因果関係は明らかになっていない。

②有効性

経口摂取によるヒトでの有効性については，信頼できるデータは見当たらない。外用で口腔粘膜の炎症の治療や，眼内注射の白内障治療の補助剤としては，概ね有効と思われる。関節内投与で，骨関節炎の治療や，眼内注射の白内障治療の補助剤としては，概ね有効と思われる。

分子量が 50 万以上もあるヒアルロン酸が経口摂取により,関節内で利用されることは理論上も信じがたい。しかし，医療用として認められている外用薬の製剤については，一定の EBM はある。

「健康食品」である「皇潤」の実態について

「皇潤」は，㈱エバーライフ（本社：福岡市）の主力商品であり，ヒアルロン酸を売りにしている。しかし，皇潤のホームページを見ても，皇潤の中にヒアルロン酸がいくら含有されているかはどこにも表示されていない。表示されている内容は，1 日 6 粒を摂取すると，エネルギー：6.52Kcal，炭水化物：0.74g，ビタミン D：4.1μg，ナトリウム：31.14mg，脂質：0.04mg，蛋白質：0.8g とあるだけである。

皇潤のホームページより

原料はヒアルロン酸含有鶏冠抽出物，デキストリン，卵由来の卵黄ペプチド，エビ・カニ由来のキトオリゴ糖，結晶セルロース，乳酸カルシウム，ショ糖脂肪酸エステル，VB_1，VB_6，プロポリスエキス，VE，ピロリン酸，第 2 鉄，VD_3，セラック，VB_{12} となっているが，それぞれの含有量は示されていない。

前述した順天堂大の研究論文からすると，皇潤の 1 粒にはヒアルロン酸が 10mg 程度含有しているのかもしれない。これらの情報を見ても,「健康食品」がいかに怪しいものかが理解できると思われる。

文献

1) The Scientific World Journal,Vol.2012,1-8(2012)
2) Exp Ther Med,Vol.2010(5),817-827(2010)
3) Arthritis Rheum,Vol.61(12),1704-1711(2009)

ひろた　のりたけ　(㈲大阪ファルマ・プラン)