

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1983.08) 11巻8号:3299～3603.

高分子量ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)の変形性膝関節症に対する注射療法

小野沢敏弘, 村田正明

# 高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の変形性膝関節症に 対する注射療法

旭川医科大学 整形外科

(教授：竹光義治)

小野沢 敏 弘

深川市立総合病院 整形外科

村 田 正 明

## 緒 言

整形外科領域において、変形性関節症、腰痛症などの疼痛に対する保存的治療法としてステロイド剤や鎮痛・抗炎症剤が使用される機会は極めて高い。しかしながら安全性の面からこれらの薬剤をみると、ステロイド剤の場合には長期連用による関節軟骨の破壊<sup>1,2)</sup>、鎮痛・抗炎症剤では胃腸障害、皮疹などの副作用が問題となっている。疼痛、特に運動時痛を主訴とする変形性関節症のような慢性疾患の治療にあたっては投薬期間も長期にわたるため、有効性もとより、より安全性の高い薬剤が望まれてきた。

高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) 製剤は変形性関節症の治療を目的として生化学工業(株)により開発された関節腔内注射剤で、これまでの薬剤にはみられない特徴を有している。

すなわち、ヒアルロン酸は結合組織に普遍的に存在しており、関節においては粘稠な関節液の一主要成分として関節の潤滑<sup>3)</sup>、機械的衝撃の緩和、関節軟骨表層の保護<sup>4)</sup>などの重要な機能を果たしている。SPH 製剤はヒアルロン酸のこれらの機能に加え、発痛物質の捕捉作用を有し<sup>5)</sup>、生理的な機序による臨床症状の改善をもたらすことが期待される薬剤である。

SPH 製剤の変形性膝関節症に対する臨床効果および安全性に関してはすでに大島ら<sup>6)</sup>による一般臨床試験、七川ら<sup>7,8)</sup>による多施設臨床比較試験において検討され、運動時痛に対して高い改善が認められること、副作用の発現率が極めて低いことなどが明らかにされている。

今回、この SPH 製剤を生化学工業(株)より提供を受け、変形性膝関節症を対象としてその有用性を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

**Intra-articular Injection Therapy of High Molecular Weight Sodium Hyaluronate (SPH) on Osteoarthritis of the Knee**

T. Onozawa *et al.*: Department of Orthopedic Surgery, Asahikawa Medical College *etc.*

表 1 自・他覚症状および日常動作障害度の評価尺度

	評価項目	評価尺度
自・他覚症状	安静時痛 歩行時痛 階段昇降時痛 屈曲・伸展時痛 圧痛（終始同一部位で評価する） 腫 脹 膝蓋跳動	0：症状なし 1：症状が少しある 2：症状が中等度にある 3：症状が著しい
	関節液排液量（ml） 膝関節可動域（伸展～屈曲）（°）	実測値
日常動作の障害度	10分くらい歩く 階段の昇り降り 床のものをひろうためしゃがむ 畳や床の上に座る	0：普通の人と同じにできる 1：なんとか1人ででき、あまり不便を感じない 2：なんとか1人でできるが、不便を感じる人が多い 3：人に助けってもらうことが必要 4：全くできない

## I 試験方法

### 1 対象患者

昭和57年11月から58年3月の間に旭川医科大学整形外科および深川市立総合病院整形外科において変形性膝関節症と診断された外来あるいは入院患者を対象とした。ただし、試験開始前2週間以内にステロイド剤、その他の薬剤の関節腔内注射を受けた患者、重篤な合併症を有する患者および過去に薬物アレルギーを生じたことのある患者などは対象から除外した。また、関節裂隙の狭小化や内外反の変形が著しい患者および関節液の貯留が著しい患者はできるだけ避けた。なお、試験開始前に口頭による患者の同意を得た。

### 2 試験薬剤および投与方法

高分子量ヒアルロン酸ナトリウム（SPH）の1.0%溶液（1アンプル2.5ml中にSPH 25mgを含む）を試験薬剤とし、この1アンプルを週1回、連続5回罹患膝関節腔内に注射した。注射間隔は7日を原則とし、必要に応じ穿刺、排

液後注射した。

### 3 併用療法

併用療法については下記を原則とした。

- ① 試験期間中はステロイド剤、その他の薬剤の関節腔内注射は行わない
- ② 鎮痛・抗炎症剤（外用剤を含む）は新たに併用しない。ただし、試験開始前より投与している鎮痛・抗炎症剤（外用剤を含む）は臨床症状が一定しており、本試験の評価に重要な影響を及ぼさないと判断された症例では量を変えずに併用してよい
- ③ 理学療法は試験開始2週間以前より行っているものに限り治療内容を変更せずに継続してよいが、試験期間中は新たに開始しない

### 4 評価項目および評価方法

#### 1) 臨床評価

自・他覚症状および日常動作障害度の評価項目ならびにその評価尺度を表1に示した。それぞれの評価項目につき、各評価時（毎回投与時および試験終了時）に、自・他覚症状のうち安静時痛から膝蓋跳動までの各項目は「症状な

し」から「症状が著しい」の4段階に評価した。関節液排液量および関節可動域についてはその実測値を記録した。日常動作の障害度は「普通の人と同じにできる」から「全くできない」の5段階に評価した。

2) 患者の印象

患者の印象は、各評価時に医師が問診により試験開始前と比較して「非常に良くなった」から「非常に悪くなった」の7段階に評価した(表2)。

3) 有効性の評価

各評価時に自・他覚症状や日常動作の改善度、患者の印象などから有効性を総合的に判断し、全般改善度として「著明改善」から「著明悪化」の7段階に評価した(表2)。

4) 安全性の評価

副作用が発現した場合には、症状の種類、程度、発現日、処置、転帰、薬剤との因果関係を

記録し、できるかぎり追跡調査することとした。

臨床検査は一般血液検査(赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、血沈)、血清生化学検査(GOT、GPT、Al-P、ク

表2 全般改善度および患者の印象の評価尺度

全般改善度	患者の印象
1: 著明改善	1: 非常に良くなった
2: 中等度改善	2: かなり良くなった
3: 軽度改善	3: 少し良くなった
4: 不変	4: 変わらなかった
5: 軽度悪化	5: 少し悪くなった
6: 中等度悪化	6: かなり悪くなった
7: 著明悪化	7: 非常に悪くなった

表3 総合評価評価尺度

総合評価項目	評価段階	評価尺度
最終全般改善度	7段階	1: 著明改善 2: 中等度改善 3: 軽度改善 4: 不変 5: 軽度悪化 6: 中等度悪化 7: 著明悪化
概括安全度	3段階	1: 副作用はなかった 2: 副作用を認めたが継続投与できた 3: 副作用のため投与を中止した
有用度	7段階	1: 極めて有用 2: かなり有用 3: やや有用 4: どちらともいえない 5: やや好ましくない 6: かなり好ましくない 7: 極めて好ましくない

表 4 患者の背景

背景要因		症例数	背景要因		症例数	
性別	男	4	併用療法	抗炎症剤	なし あり	16 9
	女	21		外用抗炎症剤	なし あり	22 3
年齢(歳)	~39	1			理学療法	なし あり
	40~49	0		軽度		3
	50~59	7				中等度
	60~69	11		重度	0	
	70~	6	X線所見 重症度	軽度	7	
外来・入院	外来	21		中等度	17	
	入院	4		重度	1	
罹病期間	3ヵ月未満	4	関節液排水量 (ml)	0	11	
	3ヵ月以上1年未満	7		1~10	10	
	1年以上	14		11~	4	
現症状の 持続期間	3ヵ月未満	4	前治療	ステロイド剤	なし あり	25 0
	3ヵ月以上1年未満	12		なし あり	25 0	
	1年以上	9				

レアチニン, BUN), 尿検査(蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣)を試験開始時および試験終了時に実施した。

### 5 総合評価

試験終了時に総合評価として最終全般改善度, 概括安全度および有用度の評価を行った。最終全般改善度は各週ごとの全般改善度の推移を総合的に判断して「著明改善」から「著明悪化」の7段階に, 概括安全度は副作用および臨床検査値の異常の有無などを考慮して「副作用はなかった」「副作用を認めたが継続投与できた」「副作用のため投与を中止した」の3段階に評価した。有用度は最終全般改善度および概括安全度から総合的に判断し, 「極めて有用」から「極めて好ましくない」の7段階に評価した。これら総合評価の評価尺度を表3に示した。

### 6 中止例

症状の増悪あるいは副作用により投与を中止した症例, あるいは軽快中止(治療中止を含む)の症例については, 中止時点で規定の臨床評価, 臨床検査および総合評価を行うこととした。

## II 試験成績

### 1 対象患者

あらかじめ設定した選択基準を満足し, 投与を開始した症例は25例であり, 脱落例はなく, 4回投与で治療のため投与を中止した例が1例あった。これら評価対象とした25例について患者の背景および症例一覧を表4および表5に示した。性別では男性4例, 女性21例であり, 年齢は32~79歳(平均62.8歳), 罹病期間は2週間~13年(平均2年8ヵ月)にわたっていた。

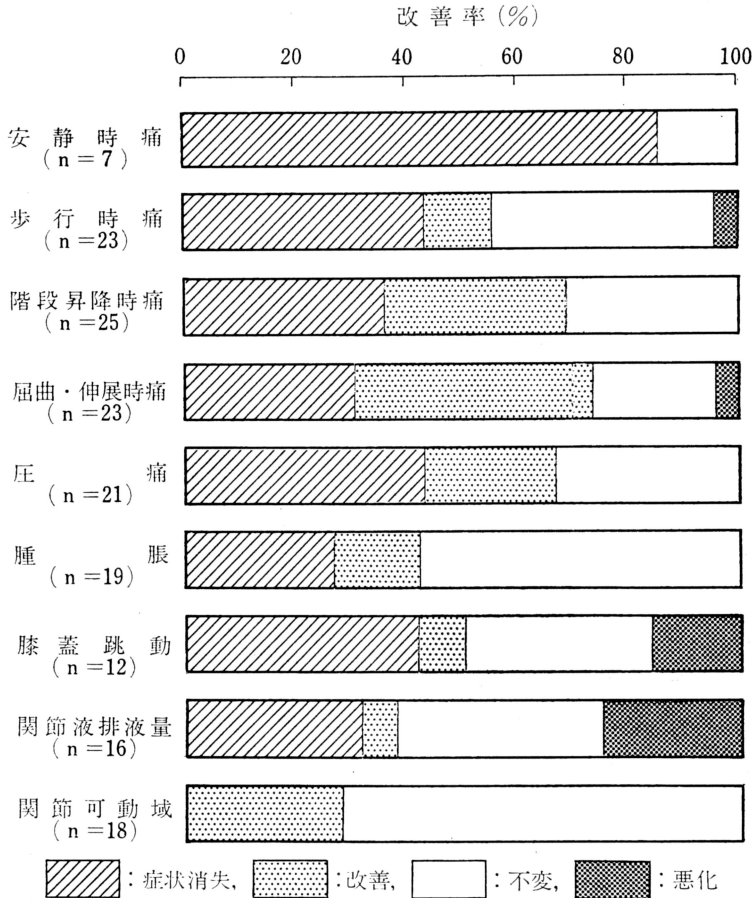


図1 自・他覚症状の改善率  
試験期間中症状のなかった症例を除いて改善率を求めた。詳細は本文参照

試験開始時の症状程度は「中等度」が大部分を占め22例、「軽度」は3例であり「重度」の症例はなかった。X線所見による重症度は「軽度」7例、「中等度」17例、「重度」1例であった。

## 2 臨床評価

### 1) 自・他覚症状の改善度

安静時痛から膝蓋跳動の各評価項目は、全試験期間を通じて症状のなかった症例を除き、改善度を各評価項目ごとに「改善」「不変」「悪化」の3段階に分けて図1に示した。なお、改善例のうち症状が消失した例についても同時に示した。関節液排液量は試験開始時の排液量と

比較して±5 ml 以内を「不変」、5 ml 以上の減少あるいは増加をそれぞれ「改善」「悪化」とした。また、関節可動域については±5°以内を「不変」、5°以上の増加あるいは減少をそれぞれ「改善」「悪化」とした。

各評価項目別にみると安静時痛 (6/7, 改善率: 85.7%), 屈曲・伸展時痛 (17/23, 73.9%), 階段昇降時痛 (17/25, 68.0%), 圧痛 (14/21, 66.7%), 歩行時痛 (13/23, 56.5%) において高い改善がみられ、安静時痛や運動時痛に対してSPHの高い臨床効果が認められた。

### 2) 日常動作の改善度

日常動作の各評価項目について、自・他覚症

表 5 症例一覧

No.	患者名	性別	年齢 (歳)	入院 ・ 外来	既往症	合併症	罹病期間	概括 重症度	X線所見 重症度	前
										ステロイ ド剤
1	M.S.	女	58	外	なし	なし	1年	軽	軽	なし
2	K.S.	女	58	外	高血圧, 白内障	糖尿病	8年	中	中	なし
3	H.T.	女	51	外	胆石	糖尿病	6年	中	中	なし
4	S.N.	女	61	外	腸の手術	帯状疱疹	5ヵ月	中	中	なし
5	K.H.	女	64	外	なし	なし	2年	中	中	なし
6	K.S.	女	58	外	なし	糖尿病	8年	中	中	なし
7	S.S.	女	62	外	痔の手術	心肥大	6年	中	中	なし
8	T.H.	女	74	外	なし	なし	8年	中	軽	なし
9	R.M.	男	77	外	なし	なし	2年4ヵ月	中	中	なし
10	H.W.	男	55	外	なし	なし	1年3ヵ月	中	中	なし
11	U.N.	女	50	外	なし	なし	1年6ヵ月	中	中	なし
12	T.D.	男	32	外	なし	なし	13年	中	重	なし
13	H.H.	女	63	外	多関節痛	なし	7ヵ月	中	中	なし
14	M.H.	女	73	外	左股人工関節	なし	2年	中	中	なし
15	H.T.	女	63	外	なし	なし	5ヵ月	中	中	なし
16	C.M.	女	72	外	なし	なし	10ヵ月	中	中	なし
17	S.I.	女	58	外	座骨神経痛	腰痛症	2年	中	中	なし
18	S.M.	女	66	入	なし	右片麻痺	5ヵ月	中	中	なし
19	Y.I.	女	65	入	変形性脊椎症	腰痛症	2年	中	中	なし
20	K.Y.	女	65	入	なし	右片麻痺	5ヵ月	中	中	なし
21	T.K.	女	60	外	なし	なし	3ヵ月	軽	軽	なし
22	K.F.	女	66	外	なし	なし	2週	軽	軽	なし
23	F.M.	女	75	入	なし	胃潰瘍	6週	中	軽	なし
24	A.T.	女	66	外	なし	なし	2週	中	軽	なし
25	A.M.	男	79	外	右大腿骨骨折	なし	2週	中	軽	なし

1) 総合評価評価尺度

最終全般改善度 : 1=著明改善 2=中等度改善 3=軽度改善 4=不変 5=軽度悪化 6=中  
 概括安全度 : 1=副作用はなかった 2=副作用を認めたが継続投与できた 3=副作用のため投  
 有用度 : 1=極めて有用 2=かなり有用 3=やや有用 4=どちらともいえない 5=や

治 療		併 用 療 法		副 作 用	総 合 評 価 <sup>1)</sup>		
抗炎症剤他	理学療法	抗炎症剤他	理学療法		最終全般 改善度	概 括 安全度	有用度
コランチル,クリノリル	なし	コランチル,クリノリル	なし	なし	3	1	3
コランチル,ナイキサン	なし	コランチル,ナイキサン	なし	なし	1	1	1
フェルデン,ナイキサン	湿 布	なし	なし	なし	4	1	4
モムホット	なし	なし	なし	なし	1	1	1
ナイキサン	なし	ナイキサン	なし	なし	2	1	2
コランチル,ナイキサン	なし	コランチル,ナイキサン	なし	なし	2	1	2
クリノリル,モビラート	なし	クリノリル,モビラート	なし	なし	2	1	2
クリノリル,モムホット	なし	クリノリル	なし	なし	2	1	2
フロベン	温熱療法	フロベン	なし	なし	3	1	3
ゼラップ	なし	ゼラップ	なし	なし	2	1	2
ナパノール,モムホット	なし	ナパノール,モムホット	なし	なし	2	1	2
なし	なし	なし	なし	なし	2	1	2
クリノリル	なし	クリノリル	なし	なし	3	1	3
フロベン,クリノリル他	なし	なし	なし	なし	1	1	1
クリノリル	湿 布	なし	なし	なし	4	1	4
インダシン, フロベン	湿 布	なし	なし	なし	3	1	3
フロベン, クリノリル	湿 布	なし	なし	なし	4	1	4
クリノリル	なし	なし	なし	なし	2	1	2
なし	低温療法	なし	なし	なし	3	1	3
なし	なし	なし	なし	なし	1	1	2
なし	なし	なし	なし	なし	1	1	1
なし	湿 布	なし	なし	なし	1	1	1
なし	湿 布	なし	湿布	なし	1	1	2
なし	湿 布	なし	なし	なし	1	1	1
インテバン軟膏	なし	なし	なし	なし	2	1	2

等度悪化 7=著明悪化

与を中止した

や好ましくない 6=かなり好ましくない 7=極めて好ましくない



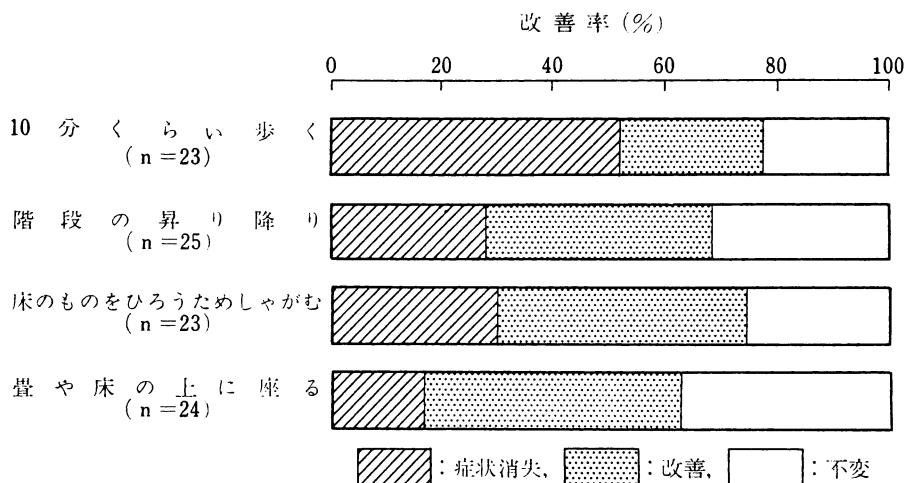


図 2 日常動作の改善率  
試験期間中症状のなかった症例を除いて改善率を求めた。詳細は本文参照

表 6 患者の印象の推移

評価時期	患者の印象							計	改善率 (%)	
	非常に良くなった	かなり良くなった	少し良くなった	変わらなかった	少し悪くなった	かなり悪くなった	非常に悪くなった		≥かなり良くなった	≥少し良くなった
1 週後	0	2 (8.0)	14 (56.0)	8 (32.0)	1 (4.0)	0	0	25	8.0	64.0
2 週後	0	8 (32.0)	11 (44.0)	6 (24.0)	0	0	0	25	32.0	76.0
3 週後	1 (4.0)	7 (28.0)	15 (60.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	25	32.0	92.0
4 週後	4 (16.0)	13 (52.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	25	68.0	92.0
5 週後	7 (28.0)	10 (40.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	0	0	0	25	68.0	92.0

( ) 内は%

状の場合と同様に「改善」「不変」「悪化」の3段階に分けて示したものが図2である。10分くらい歩くでは23例中18例が改善を示し(改善率:78.3%),同様に、床のものをひろうためしゃがむでは23例中17例(73.9%),階段の昇り降りは25例中16例(64.0%),畳や床の上に座るは24例中15例(62.5%)と、いずれの評価項目においても高い改善が認められた。

### 3 患者の印象

各評価時における患者の印象を表6に示した。「かなり良くなった」との印象をもった患者は4週後では68%に達し、「少し良くなった」以上は3週後~5週後にかけて92%と、大部分の患者が良い印象をもった。

### 4 全般改善度

自・他覚症状改善度, 日常動作改善度および

表 7 全般改善度の推移

評価時期	全 般 改 善 度							計	有 効 率 (%)	
	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	軽 度 悪 化	中 等 度 悪 化	著 明 悪 化		≥ 中 等 度 改 善	≥ 軽 度 改 善
1 週後	0	1 (4.0)	11 (44.0)	13 (52.0)	0	0	0	25	4.0	48.0
2 週後	0	5 (20.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	0	0	0	25	20.0	72.0
3 週後	1 (4.0)	10 (40.0)	9 (36.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	25	44.0	80.0
4 週後	4 (16.0)	13 (52.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	25	68.0	88.0
5 週後	8 (32.0)	10 (40.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	25	72.0	92.0

( ) 内は%

表 8 最終全般改善度

最 終 全 般 改 善 度							計	有 効 率 (%)	
著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	軽 度 悪 化	中 等 度 悪 化	著 明 悪 化		≥ 中 等 度 改 善	≥ 軽 度 改 善
8 (32.0)	9 (36.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	0	0	0	25	68.0	88.0

( ) 内は%

表 9 概括安全度

概 括 安 全 度			計	副 作 用 発 生 率 (%)
副 作 用 は な か っ た	副 作 用 を 認 め た が 継 続 投 与 で き た	副 作 用 の た め 投 与 を 中 止 し た		
25 (100)	0	0	25	0

( ) 内は%

表 10 有用度

有 用 度							計	有 用 率 (%)	
極 め て 有 用	か な り 有 用	や や 有 用	ど ち ら と も い え な い	や や 好 ま し く な い	か な り 好 ま し く な い	極 め て 好 ま し く な い		≥ か な り 有 用	≥ や や 有 用
6 (24.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	0	0	0	25	68.0	88.0

( ) 内は%

表 11 臨床検査値

No.	患者名	性別	検査時期	一般血液検査						血	
				赤血球数 ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	ヘモグロ ビン量 (g/dl)	ヘマトク リット値 (%)	血小板数 ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	血 沈 (mm/h)	GOT (U)	GPT (U)
1	M. S.	女	前後	417 424	5200 4500	12.4 12.6	37.2 37.8	23 24	8	15 11	14 15
			前後	374 401	5700 5200	12.5 13.2	36.3 38.4	15 19	13	10 15	10 18
3	H. T.	女	前後	440 463	4900 4900	12.7 13.1	38.4 39.4	16 15	8	22 18	29 22
			前後	434 422	7700 4600	14.4 13.2	41.6 39.2	23 19	15 7	18 20	18 20
5	K. H.	女	前後	402 414	7400 8300	13.1 13.2	38.0 39.7	17 19	13 25	34 15	30 14
			前後	401 394	5200 5400	13.2 12.5	38.4 36.6	19 17	13 18	15 10	18 8
7	S. S.	女	前後	395 387	5600 4700	11.9 11.7	35.2 34.8	21 21	16 20	14 13	14 10
			前後	423 438	4600 4700	12.6 13.0	36.0 37.9	21 19	12 8	14 21	17 12
9	R. M.	男	前後	478 471	5000 6300	15.5 15.1	44.8 43.6	17 17	8 17	17 19	14 8
			前後	464 484	6200 6600	14.9 16.0	43.8 46.2	15 17	6 1	35 23	42 24
11	U. N.	女	前後	433 439	4000 4500	13.7 13.7	39.3 40.3	26 28	10 13	14 15	11 11
			前後	517 516	8100 8400	15.3 15.3	45.9 45.7	19 19	4 3	12 11	8 10
13	H. H.	女	前後	439 404	5800 4400	13.2 12.2	39.9 37.3	24 15	10 7	16 15	16 14
			前後	415	5400	13.7	39.5	22.8		39	35
15	H. T.	女	前後								
16	C. M.	女	前後								
17	S. I.	女	前後	399 436	3600 5100	12.6 14.2	36.0 40.0	19.5 19.2		14 19	10 18

清生化学検査			尿 検 査						
AL-P	クレアチニン (mg/dl)	BUN (mg/dl)	蛋白	糖	ウロビリ ノーゲン	沈 渣			
						上 皮	赤血球	白血球	円 柱
5.5 6.0	0.6 0.8	15 13	±	-	±			1/5~6	
5.7 5.9	0.9 0.9	17 20	-	-	±	扁平少数	5~10/F		
4.6 5.0	0.6	18	-	-	±		1/2~3	1/2~3	
6.6 6.4	0.8 0.9	28 20	-	-	±	-	-	-	-
5.8 6.0	0.7 0.7	16 15							
5.9 5.9	0.9 0.8	20 11	-	-	±	扁平少数 扁平	5~10/F 5~6/F	1/3~4F	
9.5 9.4	0.6 0.9	9 10	± -	± ±	± ±	扁平少数 扁平	1/3~4F 1/3~4F	1/5~6F	細菌(+)
5.9 6.4	0.6 0.5	10 10	± -	- -	± ±		1~2/F	1~2/F	扁平, 円形
4.4 5.3	1.0 1.0	14 17	-	-	±	扁平少数 扁平少数	1/5~6	2~5/F 1~2/5~6	
6.7 6.9	0.8 0.9	15 13	-	-	±				
4.5 5.0	0.6 0.6	12 18	-	-	±	扁平, 円形 扁平	1~2/F 1/2~3	5~10/F 6~7/1	細菌(+)
10.8 7.2	0.7 0.9	10 13	-	-	±		2~3/F		
9.8 8.4	0.9 0.9	14 17	-	-	±	扁平	1/2~3 1~2/1~2	1/3~4 1/5~6	
9.9	0.8	21.1	-	-	±	2~3	0~1	0~1	
4.4 6.8	0.6 0.7	20.5 14.7	-	-	±	1~2 -	0~1 -	1~2 -	-

表 11 つづき

No.	患者名	性別	検査時期	一般血液検査						血	
				赤血球数 ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	ヘモグロ ビン量 (g/dl)	ヘマトク リット値 (%)	血小板数 ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	血 沈 (mm/h)	GOT (U)	GPT (U)
18	S. M.	女	前後	358	4500	11.0	32.5	24.7		11	8
			前後	330	3100	9.8	29.5	22		12	9
19	Y. I.	女	前後	380	4600	11.7	33.5	30.2	36	23	35
			前後	391	4200	12.0	35.5	24.8		18	11
20	K. Y.	女	前後	370	3400	12.4	35.5	19.4		41	31
			前後	442	4400	14.4	42.5	20.2		13	5
21	T. K.	女	前後	395	4000	13.0	38.0	18.0		19	17
22	K. F.	女	前後	458	7300	14.2	40.0	23.9		19	21
23	F. M.	女	前後								
24	A. T.	女	前後								
25	A. M.	男	前後	413	6200	13.1	39.5	19.5		22	12

患者の印象から総合的に判断した全般改善度の推移を表7に示した。投与を重ねるに従って有効率が高くなり、4～5回の投与によりほぼ一定の有効率（約70%）が得られた。

### 5 総合評価

#### 1) 最終全般改善度

試験終了時に全般改善度の推移（表7）から総合的に判定した最終全般改善度を表8に示した。「中等度改善」以上は25例中17例（有効率：68.0%）であり、「軽度改善」以上では22例（88.0%）とほぼ9割近い患者に軽度以上の改善が認められた。なお、悪化例は1例もなかった。

#### 2) 概括安全度

副作用および臨床検査値の異常の有無を考慮して判定した概括安全度を表9に示した。評価対象25例中副作用を認めた例はなく、SPHの高い安全性が示された。

#### 3) 有用度

最終全般改善度および概括安全度から総合的に判定した有用度を表10に示した。25例中「極めて有用」は6例（有用率：24.0%）、「かなり有用」以上は17例（68.0%）であり、「やや有用」までを含めると22例（88.0%）と高い有用性が認められた。

#### 6 副作用および臨床検査

評価対象25例中副作用を認めた症例はなく、また、大部分の症例につき実施した臨床検査において、SPHに起因すると考えられる検査値の異常は認められなかった。各症例についての臨床検査値を表11に示した。

## III 考 察

変形性膝関節症は関節の運動痛を主訴とする慢性疾患であり、その発生は加齢変化に何らかの慢性的な異常負荷が加わることによると考え

清 生 化 学 検 査			尿 検 査						
AL-P	クレアチニン (mg/dl)	BUN (mg/dl)	蛋白	糖	ウロビリノーゲン	沈 渣			
						上 皮	赤 血 球	白 血 球	円 柱
4.5	0.8	20.9	—	—	±	1~2	0~1	0~1	
11.3	0.7	20.8	—	—	±	—	—	4~5	
7.7	1.1	21.8	—	—	±	3~4	—	1~2	—
5.8	1.3	19.5	—	—	±	—	—	—	—
6.2	0.8	18.8	—	—	±	5~6	—	1~2	
	0.7	17.8	—	—	±	0~1	—	—	
5.8	0.7	11.8	—	—	±	0~1	0~1	0~1	
7.3	0.6	16.1	±	—	±	1~2		0~1	
7.2	0.8	16.6							

られている。保存的療法としては理学療法や十分な生活指導を行うことももちろん重要な方法であるが、日常生活において患者が最も苦痛を強いられている疼痛を適切な薬剤を使用することにより取り除いたり、軽減することができれば良好な doctor-patient relationship が保たれ、治療効果もあがると考えられる。

今回、使用する機会をえた SPH 製剤は、これまでのステロイド剤や鎮痛・抗炎症剤とは異なり、生理的な機序による改善が期待できるという点でユニークな薬剤と考えられた。

対象患者の選択にあたっては、症状程度が主に「中等度」であり、関節の変形・変化や関節液の貯留が著しい症例はできるだけ避けるというかなり限定された条件を設定したため症例数は25例と少なかったが、それなりに厳密な試験を行いえたと考えている。

自・他覚症状や日常動作の各評価項目別にみ

ると、全般的に腫脹や関節液貯留量においては特にめだつた改善は得られなかったが、図1に示したように安静時痛、階段昇降時痛、屈曲・伸展時痛、圧痛、歩行時痛において高い改善が認められた。これら疼痛、特に運動時痛に関する評価項目において高い改善がみられたことは、ひいては総合的な日常動作の改善につながり、歩行能力、動作開始時に膝関節に大きな負担のかかる階段昇降、畳や床の上に座るといった動作の改善が著しかった。

試験終了時における患者の印象では約90%の患者が「少し良くなった」以上の印象を持ったが、これは自・他覚症状や日常動作の改善を反映しているものであろう。

SPH の有効性を総合的に評価した最終全般改善度においては25例中17例が「中等度改善」以上であり（有効率：68.0%）、「軽度改善」以上では22例（88.0%）と高い有効性が認められ

た。

本試験において、副作用および臨床検査値の異常は認められず、また、臨床効果についても満足すべき成績が得られたことから SPH は変形性膝関節症の治療に有用であり、膝関節にとどまらず他の変形性関節症に対しても適用できると考えられる。

### 結 語

25名の変形性膝関節症患者を対象として高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) 製剤の臨床効果および有用性を 1.0% SPH 溶液を試験薬剤として検討した。SPH は特に運動時痛に対して有効であることが認められ、副作用および臨床検査値の異常も認められないことから変形性膝関節症の治療薬として有用であると考えられた。

### 文 献

- 1) 松本 淳：まだあるステロイドの濫用，リウマチ **23**: 83 (1983)
- 2) 石川浩一郎：Corticosteroid 剤関節腔内注入による関節傷害に関する研究（第1報）—変形性膝関節症患者に対する臨床的検討—，日整会誌 **52**: 359 (1978)
- 3) 塚本行男：変形性関節症のすべて（山本 真，杉岡洋一，二ノ宮節夫編），医歯薬出版(1982)，p.152
- 4) Balazs E.A., Bloom G.D. & Swann D.A.: Fine structure and glycosaminoglycan content of the surface layer of articular cartilage, *Fed. Proc.* **25**: 1813 (1966)
- 5) 宮崎匡輔，後藤幸子，山口敏二郎ほか：SPH（ヒアルロン酸ナトリウム）の鎮痛抗炎症作用について，日本薬学会第103年会講演要旨集，(1983)，p.336
- 6) 大島良雄，東 博彦，並木 脩ほか：変形性膝関節症に対する高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の関節腔内注射療法—多施設共同による臨床第Ⅱ相試験—，薬理と治療 **11**: 2253 (1983)
- 7) 七川敏次，五十嵐三都男，菅原幸子，岩崎由雄：変形性膝関節症に対する高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (SPH) の臨床評価—多施設臨床比較試験—，臨床薬理（投稿中）
- 8) 七川敏次，前田 晃，小川暢也：変形性膝関節症に対するヒアルロン酸ナトリウムの薬効検定，リウマチ **23**: 282 (1983)