



肩関節周囲炎の治療

—最近の話題—

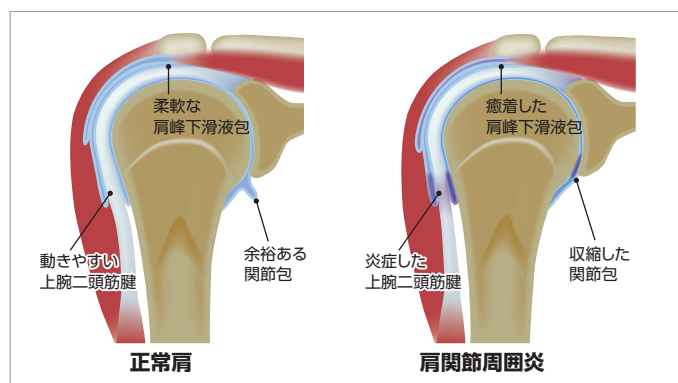
久留米大学医療センター 整形外科・関節外科センター

准教授 後藤 昌史 先生

知っているようでつかみにくい “肩関節周囲炎”の実体

肩関節周囲炎は50代を中心とした中高年に多発する整形外科疾患の一つである。一般に広く浸透している「五十肩」と同義とされる身近な疾患であるにもかかわらず、明確な定義は決まっていない。古くには、転倒による外傷や腱板断裂、石灰沈着性腱炎といった器質的損傷に起因する疼痛と可動域制限も肩関節周囲炎として扱われていたが、近年では、明らかな器質的損傷を伴わない炎症性病変のみを指すようになってきている。

その病態は、肩甲上腕関節を覆う関節包内に生じた炎症により、関節包が肥厚・短縮し、肩関節組織に癒着することで形成される(図1)。加齢に伴い肩関節包を構成する骨や軟骨、靭帯の組織が脆弱化することに起因するのではないかと考えられているが、肩関節の軟部組織に生じた微小な損傷に起因するのであれば再発の可能性も想定される。しかし、腱板断裂などの器質的損傷に起因しないケースでの再発は稀であることから、発症機序はいまだ不明である。



後藤先生作図

図1：肩関節周囲炎の病態

●肩関節周囲炎の診断

初診時における患者さんの主訴は肩の痛み(疼痛)であり、経時的に可動域制限が進行するケースが多いが、初診時から両方を訴えられる方もいる。

診察では問診や可動域制限の程度を調べるとともに、X線やMRI、超音波(エコー)を用いた画像検査で器質的損傷や頸椎疾患の合併の有無を確認する。なお、肩関節周囲炎は炎症性疾患だが血液検査では炎症反応が確認されないため、基本的には生化学的検査は行わない。ただし、リウマチのような全身性の炎症性疾患が疑われる場合には例外的に実施することがある。

ヒアルロン酸ナトリウムの 関節内注射に求める効果とは

肩関節周囲炎はその病態により、疼痛を主体に、徐々に可動域が制限されていく炎症期(疼痛期)、可動域が著しく制限される拘縮期、疼痛および可動域制限が治まっていく回復期の3つの病期に分類される。

治療の方針は病期によって異なり、症状が最も強い疼痛期はまずは安静にし、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の内服や外用剤の貼付、ヒアルロン酸ナトリウム(HA)やステロイド剤の関節内注射といった薬物療法により可能な限りの炎症の抑制を目指す。運動療法を併用することもあるが、疼痛の緩和を目的とした愛護的なリハビリとする。

●久留米大学医療センターにおけるHA関節内投与と方法

内服薬、外用剤では疼痛コントロールが不十分な場合、久留米大学医療センター 整形外科・関節外科センター(以下、当科)では、抗炎症作用を目的としたHAの関節内注射を先行する。週に1回、連続5回注射しても奏効を得られない場合にはステロイド注射を検討している。

HAの投与部位は病期や疼痛の性質などを考慮して決定する。注射部位には肩峰下滑液包内(SAB)が一般的ではあるが、夜間痛や安静時痛といった炎症性疼痛が顕著な場合、当科では肩関節包に投与することが多い。注射する位置はエコーで確認し、正確に注入する。当科では多くの症例に対し、関節包への後方からのHA投与を行っているが、腱板疎部に強い炎症が起きているような場合、前方から穿刺することもある。HAに限らず、関節内注

射時には厳重な無菌的操作のもとで行う必要がある。糖尿病を併発している患者さんでは特に、穿刺に伴う感染症リスクに注意している。

HAの効果は主に夜間時痛の程度で確認している。疼痛期に生じる夜間時痛は炎症を主体とした強い痛みであり、睡眠に悪影響を及ぼすなど、患者さんの生活に支障を来す大きな原因となる。可能な限り炎症を抑制することは、疼痛期における治療のポイントの一つと考えている。

●肩関節周囲炎に対するHA関節内注射の効果¹⁾

肩関節周囲炎患者に対するHAの関節内注射の有効性は、国内における多施設共同無作為化群間比較試験で検証されている。同試験では肩関節周囲炎と診断された152例の患者をそれぞれ1%HA製剤投与群(S群)76例および0.01%HA製剤投与群(P群)76例に無作為に割り付けし、HA製剤をそれぞれ週1回、連続5回、肩関節(肩関節腔、SABまたは上腕二頭筋長頭腱鞘)内に2.5mLずつ投与した場合の効果、試験開始時、毎回投与時、最終投与1週後における全般改善度、自・他覚症状(夜間痛、運動時痛、圧痛)、日常動作、患者の印象で評価した。

その結果、試験終了後の最終全般改善度における「中等度改善」以上は、S群70.2%(47/67)、P群36.1%(26/72)とS群で有意に高かったことが報告された($z=3.91$, $p<0.01$, U検定)。また、自・他覚症状の改善率は「夜間痛」でS群79.7%(47/59)、P群44.4%(28/63) ($z=4.50$, $p<0.01$, U検定)、「運動時痛」でS群77.6%(52/67)、P群54.2%(39/72)とS群で有意に高かったが($z=3.22$, $p<0.01$, U検定)、「圧痛」はS群63.8%(37/58)、P群48.4%(31/64)と有意差はなかったことが示された。

なお、副作用としてS群、P群ともに注射時局所痛が2例ずつ発生した。発現率はS群2.7%(2/74)、P群2.6%(2/76)であり、有意差は認められなかった。

●肩関節周囲炎に対するHAの効果: *in vitro*^{2,3)}

肩関節周囲炎の病態形成には肩甲上腕関節滑膜/関節包線維芽細胞(glenohumeral synovial/capsular fibroblasts: GSCFs)が中心的な役割を果たすと考えられている。当科では、肩関節周囲炎と診断された7例から関節鏡視下に採取した関節包の組織を用いて、HAの作用を検討した。

採取した細胞は単層培養で2~3代継代を行った後、0、1.0、2.0、4.0mg/mLの濃度に調整したHAをそれぞれ添加して、24時間静置培養した。その後、それぞれの細胞に発現した癒着に関連する遺伝子のmRNA量を測定した。その結果、HAを添加された細胞では、TGF- β 、PDGF-A、PDGF-BといったサイトカインのmRNA量が濃度依存的に低下したことを確認した(図2)。また、癒着関連コラーゲンであるⅢ型プロコラーゲン遺伝子の増加およびHA添加による濃度依存的な発現量の低下が確認された。

肩関節周囲炎ではTGF- β およびPDGF類の産生増加が、関節包の線維化および癒着に関連する⁴⁾。HAの添加により、これらのサイトカインの産生抑制が示されたことから、HAは抗炎症作用および関節包の癒着防止作用、損傷した腱板やその周辺の軟部組織に対する修復作用などを有する可能性が考えられる。

それぞれの治療法への理解を深めることは 最適な疼痛抑制の提供につながる

肩関節周囲炎の治療の目的は、日常生活に支障を来さない程度まで症状を軽減させることであり、その到達点は患者さんによって異なる。そのため、診察を通して患者さんが困っていることとその程度を確認し、最適な治療を選択する必要がある。

肩関節周囲炎の多くは時間が経過するとともに自然治癒が望めるが、薬物治療や運動療法に抵抗性を示す難治症例が一部存在する。そういった症例に対して近年、「エコーガイド下ブロック注射後の愛護的非観血的関節授動術」が考案されている⁵⁾。

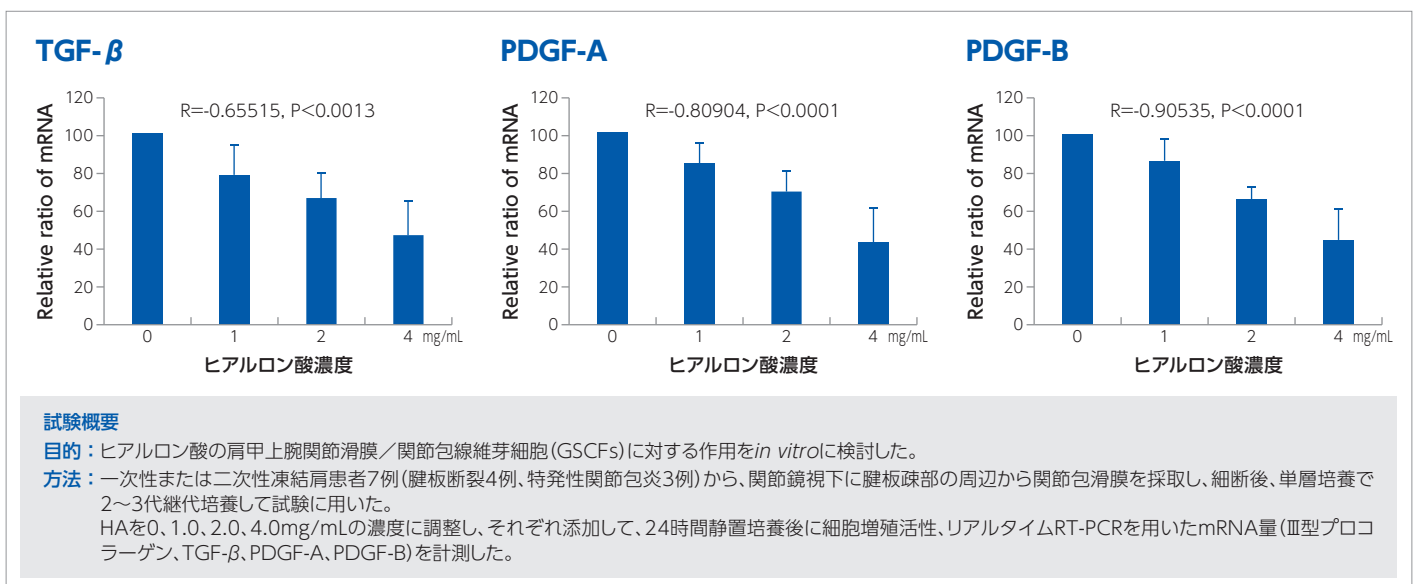


図2: HA添加による癒着関連遺伝子発現への影響

その名の通り、エコーガイド下に第5・第6頸髄神経根（C5・C6）を同定してブロック注射を行ったのち、20～30分程静置し、患者さんが痛みを感じていないことを確認したうえでマニピュレーションを行うという手法である（図3）。授動術実施時に関節包の断裂音がほとんどしないことから、同術式における授動術は考案者の皆川によって、「サイレント・マニピュレーション（Silent Manipulation：SM）」とも呼ばれている⁵⁾。

●拘縮肩に対するサイレント・マニピュレーションの治療成績⁶⁾

肩関節周囲炎の中でも特に肩が固まった症例は拘縮肩（凍結肩）とも呼ばれる。当科にて拘縮肩症例26肩に対して実施したSMの治療成績を紹介する。

エコーでC5・C6神経根を描出し、神経根周囲に局所麻酔薬を注射し、約20分後、皆川の方法に準じて愛護的に授動術を施行した⁷⁻⁹⁾。術翌日より、それぞれの患者さんに適した可動域訓練を行った。

図4に外転可動域の推移を示す。術前の外転可動域は平均 $96\pm 38.8^\circ$ であったが、術直後、1週間、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月時点における外転の平均可動域はそれぞれ $179\pm 3.2^\circ$ 、 $126.6\pm 38.1^\circ$ 、

$136.5\pm 31.2^\circ$ 、 $146.3\pm 23.6^\circ$ 、 $152.9\pm 23.9^\circ$ と有意な改善が認められた（ $p<0.05$ ，対応のあるT検定、Mann-WhitneyのU検定）。

●最後に

従来、肩関節周囲炎の難治症例に対しては全身麻酔を伴う関節鏡下手術が行われていたが、SMが可能になったことで、より早期からの可動域改善や疼痛の軽減が期待できるようになった。また、同術式はブロック注射を併用することから外来でも実施可能であること、従来は手術対象にならなかった患者さんも網羅できることに大きな意義があると考えている。

肩関節周囲炎の治療を行ううえで最も大切なことは、可能な限り疼痛を抑制することである。まずは炎症性疼痛の十分な抑制により苦痛を軽減し、場合によってはSMという新たな治療選択肢の提供も有効であると考え。一方で、肩関節周囲炎に対しHA関節内注射などの既存治療も十分に活用されているとはい切れない。

それぞれの治療方法に期待される効果への理解を深め、最適な治療法へと発展させることが重要である。

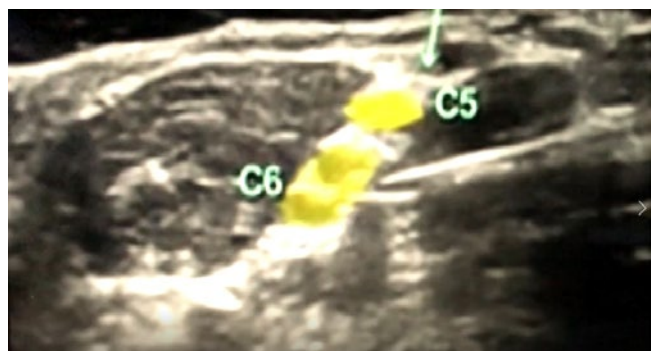


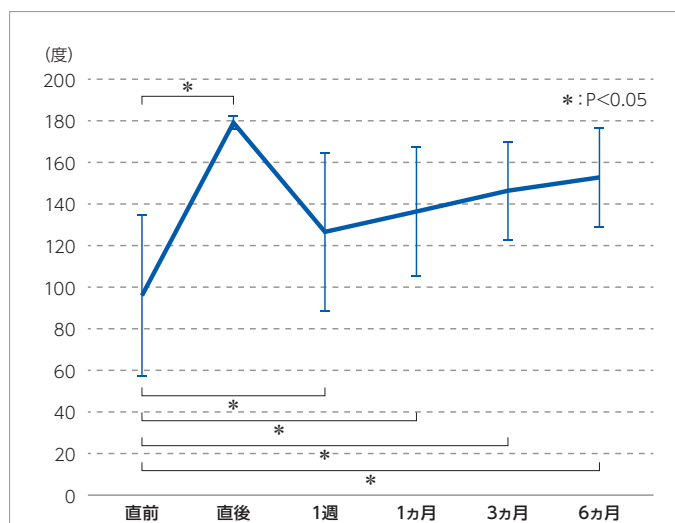
図3-1：エコーガイド下におけるC5・C6ブロック注射



図3-2：ブロック注射後のマニピュレーション

後藤先生提供

図3：エコーガイド下ブロック注射後の愛護的非観血的関節授動術



試験概要

目的：拘縮肩に対するサイレント・マニピュレーション(SM)の治療成績を検討した。

対象：拘縮肩症例26肩(他動挙上 140° 以下、下垂位外旋 30° 以下、内旋可動域が第4腰椎棘突起レベル以下の3項目のうち、2項目の他動可動域制限を認める症例とした)

方法：C5・C6神経根にブロック注射を行い、約20分後に麻酔の効果が出たことを確認したうえで、皆川らの方法に準じてSMを施行した。術前、術直後、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後の時点における可動域(屈曲、外転、外旋、内旋)およびJOASコア、UCLASコア、VASを測定し、評価を行った。

古賀 唯礼ほか、整形外科と災害外科。2019; 68(3): 540-3.

図4：SM前後における外転可動域の変化

【参考文献】

- 1)山本龍三ほか。臨床薬理。1988; 19(4): 717-33.
- 2)Nago M., et al. J Orthop Res. 2010; 28(6): 726-31.
- 3)白地功ほか。肩関節。2009; 33(3): 789-92.
- 4)Rodeo SA. et al., J Orthop Res. 1997; 15(3): 427-36.
- 5)皆川 洋至。Orthopedics. 2012; 25(11): 93-8.

- 6)古賀 唯礼ほか。整形外科と災害外科。2019; 68(3): 540-3.
- 7)皆川洋至。整形外科の超音波診療-凍結肩-MSD VIDEO/DVD LIBRARY 2013.
- 8)皆川洋至。DVD「五十肩の超音波診療」。東京:日本シグマックス 2014.
- 9)皆川洋至。DVD「凍結肩の超音波診療」。東京:日本シグマックス 2014.

関節機能改善剤 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

※※※日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アルツ[®]関節注25mgアルツ[®]ディスポ[®]関節注25mg **キット製剤**ARTZ[®]25mg・ARTZ Dispo[®]25mg(貯法)室温保存
(使用期限)3年6ヵ月(外箱及びアンプル又はシリンジに表示)

日本標準品分類番号	873999	
	アルツ関節注25mg	アルツディスポ関節注25mg
承認番号	21800AMX10773000	21800AMX10774000
薬価収載	2006年12月	
販売開始	1987年3月	1993年2月
効能追加	1989年12月 2005年5月	2005年5月
再審査結果	1995年3月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※組成・性状

有効成分	アルツ関節注25mgは1アンプル(2.5mL)中、アルツディスポ関節注25mgは1シリンジ(2.5mL)中に日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
製剤の性状	無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。
pH	6.8~7.8
浸透圧比	1.0~1.2(生理食塩液に対する比)

※有効成分に関する理化学的知見

一般名:Purified Sodium Hyaluronate
(精製ヒアルロン酸ナトリウム)分子式:(C₁₂H₂₀NNaO₁₁)_n

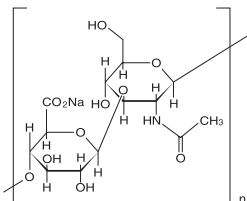
分子量:平均分子量50万~120万

性状:本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

構造式:



効能・効果

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛(下記(1)~(4)の基準を全て満たす場合に限り)
 - 1) 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - 2) 全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - 3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - 4) 膝関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合

※用法・用量

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
通常、成人1回1アンプル又は1シリンジ(精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間ごとに連続5回膝関節腔内又は肩関節(肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘内)に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mL(1アンプル又は1シリンジ、精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。

本剤は関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害の既往歴のある患者においてAST(GOT)、ALT(GPT)異常値例がみられた。]
 - (3) 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者[本剤は関節腔内に投与するため。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので、**炎症症状を抑えてから**本剤を投与することが望ましい。
 - (2) 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、**投与後の局所安静**を指示するなどの措置を講ずること。
 - (3) 関節腔外に漏れと疼痛を起こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与**すること。
 - (4) 関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。
 - 2) 抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛がある場合、当該膝関節腔内に投与すること。
 - 3) 膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
 - 4) 関節リウマチでは膝関節の器質的変化が高度なものも有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
3. 副作用

総症例9,574例中、副作用が報告されたのは50例(0.52%)73件であった。また、臨床検査値には一定傾向の変動は認められなかった。

変形性膝関節症については、7,845例中にみられた副作用45例(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、腫脹14件(0.18%)、関節水腫3件(0.04%)であった。

肩関節周囲炎については、1,729例中にみられた副作用5例(0.29%)5件の主なものは、局所疼痛4件(0.23%)であった。

(アルツ再審査終了時:承認申請資料及び再審査申請資料)

(1) 重大な副作用

ショック

ショック症状(頻度不明^[注1])があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{[注1]、[注2]}
過敏症 ^[注3]			蕁麻疹等の発疹、そう痒感	浮腫(顔面、眼輪等) ^[注1] 、顔面発赤 ^[注1]
投与関節		疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹	水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ	関節周囲のしびれ感 ^[注2]
肝臓				AST(GOT)上昇 ^[注2] 、ALT(GPT)上昇 ^[注2] 、ALP上昇 ^[注2] 、LDH上昇 ^[注2]
血液				好酸球増多 ^[注2] 、ヘマトクリット低下 ^[注2] 、白血球増多 ^[注2]
その他				嘔気・嘔吐 ^[注1] 、発熱 ^[注1] 、倦怠感 ^[注2] 、蛋白尿 ^[注2] 、尿沈渣異常 ^[注2] 、動悸 ^[注2] 、ほてり ^[注2] 、総蛋白低下 ^[注2] 、BUN上昇 ^[注2]

注1)自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注2)関節リウマチにおける膝関節痛適用をもつ類薬により認められている副作用のため頻度不明。

注3)発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているのに注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ウサギ)では催奇形性は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1) 本剤は膝関節腔内又は肩関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。
- 2) 症状の改善が認められない場合は、5回を限度として投与を中止すること。
- 3) 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。

(2) その他

【アルツ関節注25mg】

- 1) 血管内へは投与しないこと。
- 2) 眼科用には使用しないこと。
- 3) 本剤は粘稠なため、18~20G程度のための注射針を用いて注射筒に吸引し、22~23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 4) 本剤は粘稠なため、アンプルの頭部に注射液が付着することがあるので、アンプルを振り、付着した注射液をアンプルの底部に流下させ、ゆっくりと注射筒へ吸入すること。
- 5) 本剤は、ワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 6) 本剤は、殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクワロヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【アルツディスポ関節注25mg】

- 1) 血管内へは投与しないこと。
- 2) 眼科用には使用しないこと。
- 3) 本剤は粘稠なため、22~23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 4) 本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。
- 5) 本剤は、殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクワロヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

取扱い上の注意

【アルツ関節注25mg】

- (1) 本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部の青マークを上にして、反対方向に折り取る。
- (2) 本品はガラス製品のため、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

【アルツディスポ関節注25mg】

- (1) プリスター包装内は減菌済みのため、使用前に開封すること。開封後はすみやかに使用すること。
- (2) プリスター包装が開封していたり、破損している場合、またはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (3) 本品は、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

包装

アルツ関節注25mg:1%2.5mL 10アンプル、20アンプル
アルツディスポ関節注25mg:1%2.5mL 10シリンジ キット製剤

資料請求先

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室