

INTERVIEW

早期変形性膝関節症の 病態解明による診療の変遷

2019年7月10日(水) 於・順天堂大学

順天堂大学大学院医学研究科 整形外科・運動器医学

主任教授 **石島旨章** 先生

超高齢社会を迎え、運動器疾患に対する早期からの治療や予防の重要性が認識されるようになった。腰痛と並ぶ代表的な運動器疾患である変形性膝関節症は、有病率が高く、日常生活に支障をきたす。最近では、特に「早期変形性膝関節症」の病態概念が注目されている。早期変形性膝関節症は、X線では病態変化が捉えられない段階でも関節構造に何らかの変化が生じ、膝の痛みを認める状態が存在することが明らかになってきたことと関連している。こうした病態がさらに解明されることで、新たな視点から従来の治療についても見直しが図られてきている。



科研製薬株式会社

高い有病率、 誰にも起こり得る早期膝OA

—— 最近、変形性膝関節症(knee osteoarthritis, 以下、膝OA)の中で、特に「早期膝OA」という病態が注目されています。「早期膝OA」の概念について教えてください。

石島 「早期膝OA」という概念の定義については、現時点で国際的なコンセンサスが得られているわけではありません。一般的には、「初期膝OA」が現在の膝OAの定義の標準である単純X線を用いたKellgren-Lawrence分類のグレード2を指すのに対し、「早期膝OA」はKellgren-Lawrence分類グレード0および1を指します。そして従来は膝OAではないと考えられてきた段階でも、膝の痛みがあり、単純X線写真で異常がみられないものの、軟骨の変性や亀裂、欠損、あるいは軟骨下骨の変化、半月板の位置異常や変性や損傷、滑膜の炎症等の関節構造物に何らかの構造的変化をきたしている状態が存在することが明らかとなってきたことと関連します。

—— 早期膝OAという概念が注目されているのはどうしてでしょうか。

石島 大きな理由は長寿化です。社会全体が健康寿命延伸を目標に掲げ、介護予防に取り組む中で、多くの人が運動器疾患予防の重要性を認識するようになったことが大きいと思います。特に膝OAは、疫学データで高い有病率が示され¹⁾、膝OAは誰にでも起こり得る疾患であることが判明したことで、健康寿命延伸のためには膝OA対策が喫緊の課題となっています。そこに、「早期」という概念が特に加わった理由は、ここ最近、病態メカニズムが解明されつつあることによって、従来より早期から治療を開始することで、発症や進行の予防の可能性を高めることができなかと考えられ始めているためだと思います。

—— 膝OAの疫学データについて教えてください。

石島 東京大学の大規模疫学研究であるROAD Studyでは、わが国には単純X線で評価した場合、膝OAを呈する人が2,000万~2,500万人存在し、さらに、80歳を超える女性の約8割、男性では約5割が膝OAを有し(図1)、40歳以上の約780万人が痛みを伴う膝OAを患っている可能性が指摘されています¹⁾。この数字は、Kellgren-Lawrence分類2以上の患者数で、一般的には、

「初期膝OA」以上の患者数になります。ここで重要なのは、推定患者数以上に有病率の高さです。初期膝OA以上の有病率がこれほど高いということは、その前段階である早期膝OAの潜在的な有病率の高さが容易に想像されます。膝OA、特に早期膝OAは、日本人の長寿化に伴って、誰の膝にも起こり得る疾患といえます。

—— 膝OAの有病率がこれほど高い理由を教えてください。

石島 膝にある軟骨や半月板は、それぞれ膝にかかる応力を緩衝する機能と1カ所に集中させない分散化機能があります。日常生活のなかでさまざまな力が何十年も繰り返し膝関節にかかる、軟骨や半月板が少しずつ傷み始めます。このような変化に伴い、5年前や10年前と同じ動作を行っても、以前は感じなかった膝の痛みを感じるようになります。膝OAの有病率がこれだけ高い理由はまだわからないですが、大きな外傷歴がないと思っても、それが膝OA発症の引き金になる可能性があるのです。

骨棘と半月板に注目した 膝OAの新しい病態機構

—— 石島先生は、最近、骨棘と半月板の役割に注目して膝OAの新たな病態解明を試みていらっしゃいます。膝OAの近年の病態解明の流れについて教えてください。

石島 膝OAを単純X線撮影で診断する時代が長く続いてきましたが、早期膝OAの変化は単純X線撮影では捉えられないため、ここ数年で病態を正確に解析する試みが欧米を中心に起こってきました。具体的には、MRIを中心とした画像診断やバイオマーカーを用いた研究と疫学研究により、軟骨摩耗、半月板の変性や軟骨下骨の変化、滑膜炎、靭帯損傷など、関節構造体の変化の過程が明らかになることで、膝OAの発症や進行過程が少しずつ解明されてきています。これまで、膝OA発症は軟骨摩耗が最初に起こると考えられていましたが、軟骨以外の組織の損傷が軟骨摩耗を引き起こしている可能性を示唆する結果も得られています²⁾。つまり、膝OAの発症機構は長年信じられてきたものとは異なる可能性が高まってきています。

—— 先生がお考えになる骨棘と半月板に注目した膝OA発症機構について教えてください。

図1: 膝OAの有病率

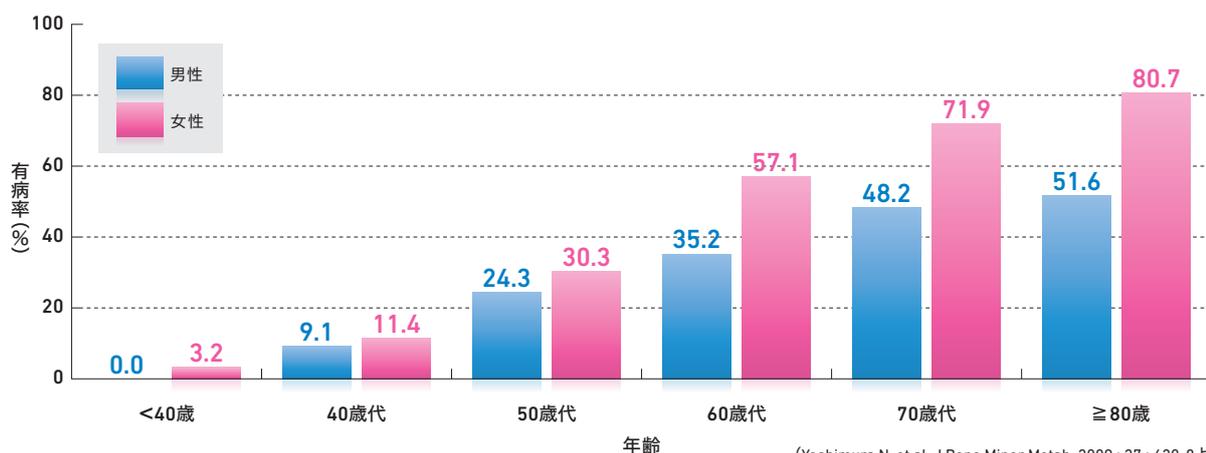
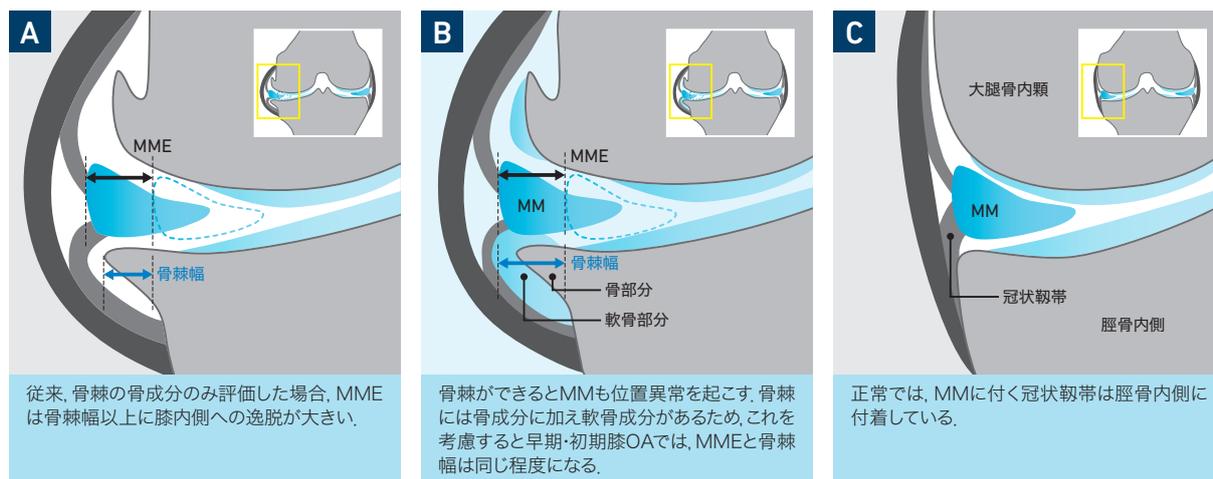


図2: 早期・初期膝OAの膝内側のMMEと骨棘との関連



(Hada S, et al. Arthritis Res Ther. 2017; 19: 201より引用)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

石島 1990年代後半に内側半月板(MM:medial meniscal)が本来存在すべき位置から内側に移動して存在する内側半月板逸脱(MME:medial meniscus extrusion)が報告されました。このMMEが存在すると、膝OAの発症と進行のリスクが高くなることが明らかとなっています。また、単純X線検査で判断する膝OAの有無にかかわらず、中高年者においては加齢とともに半月板損傷の有病率が高くなることも明らかになりました。さらに、この半月板損傷は膝OAの痛みとは関連が少ないことも明らかとなっています。一方で、半月板損傷が膝OAの発症に大きく関与することも示されてきました。

そして現在、半月板が損傷される機序について、少しずつデータが蓄積されつつあります。関節軟骨摩耗と半月板損傷の関係についての結論はまだ得られていませんが、MMEが軟骨摩耗や軟骨下骨に影響を与える可能性については、エビデンスが多く集積されつつあり、一定のコンセンサスが得られつつあります³⁾⁻⁶⁾。

MMEが起こる原因としては、われわれは骨棘形成の関与を想定しています。骨棘は長管骨が形成するときと同様、内軟骨性骨化と同様の過程を経て形成されると考えられています。具体的には、関節軟骨辺縁付近の滑膜もしくは骨膜の間葉系幹細胞が軟骨細胞に分化することから始まります。その軟骨細胞が増殖しその後肥大化を経て形成されます。しかし、従来は骨棘の評価を単純X線のみで評価していたため、軟骨成分を正しく評価できず、骨棘を過小評価してきました。われわれは、軟骨成分を含めて骨棘を捉えたところ、脛骨骨棘幅とMMEの距離が重なることが判明しました(図2)⁷⁾。MMは構造的に冠状靭帯を介して脛骨内側皮質に強固に付着していることから、脛骨内側の骨棘形成によって冠状靭帯が引き伸ばされ、骨棘がMMを内側に押し出すことでMMEを引き起こすのではないかと仮説を立てています。

早期発見のポイントは、 立位によるX線撮影とMRI

—— 早期膝OAと通常の膝OAでは、診断方法にどのような違いがありますか。また、早期膝OAを早期発見するためのコツを教えてください。

石島 早期膝OAにおける関節構造の変化を単純X線撮影で把握することは難しく、通常、早期膝OAの診断には、MRI、関節鏡、超音波診断装置が必要になります。しかし、早期膝OAが誰にでも起こり得る病態であることを考えると、限られた施設で特殊な機械を使わなければ診断できないということは望ましくありません。単純X線撮影を用いた早期膝OAの診断のコツとして、立位での膝の撮影をお勧めします。臥位でX線撮影をされる先生方も多いと思いますが、立位で撮影すると、荷重によって膝OAの関節構造の変化が臥位より正確に捉えられます。また、最近MRIのオーダーシステムが整備されているので、MRIがない施設でもオーダーでMRI撮影が可能です。強い疼痛がある症例、疼痛が持続する症例では、MRI撮影をしていただきたいです。この2つがポイントです。

—— 早期膝OAを見つけるために、問診では、どのような工夫が必要でしょうか。

石島 問診で大切なことは、膝が痛くなった原因について、患者さんから聞き出すことです。多くのエビデンスで、膝OAは外傷を契機に発症するケースが多いことが示されています²⁾。しかし、膝の痛みは中高年者では頻度が高く認められる事象であることから、膝が痛くなくても痛みが起こる状況避けることで対処してしまい、すぐには医療機関を受診しないことが多いと考えられます。したがって、患者さんが医療機関を受診することは、日常生活に支障をきたすほどの膝の痛みを認めると考えられます。したがって、問診時には、「X線でみる限り、問題はありません」と安易に断定することなく、患者さんの訴えを注意深く聞き、些細なエピソードにも疑いの目を向ける姿勢が大切です。膝の痛みのきっかけとなったエピソードはかなり以前に起きていて、患者さんが忘れてしまっていることもよくあり、場合によっては、繰り返し尋ねることも必要だと思います。

—— 半月板の変性に、生活習慣病がもたらす酸化ストレスが関与している可能性はあるでしょうか。

石島 あると思います。肥満が膝OAの危険因子であることは以前から知られていて⁸⁾、1つには体重超過が膝関節に負担を与えている可能性が考えられます。また、肥満による持続的な慢性炎症が関節軟骨の変性を招く可能性もあると思います。

半月板逸脱により半月板の衝撃吸収機能が機能しなくなること
で、関節軟骨への力学的負荷が増します。関節軟骨の変性は、より一層関節軟骨の摩耗の可能性を高めることとなります。関節軟骨の変性が、慢性炎症に起因するかなどまだ明確ではないですが、たしかに酸化ストレスも要因の1つではある可能性は考えられます。問診時に、肥満や糖尿病等の確認をすることも有用といえます。

—— 膝OAの早期診断は患者さんにどのようなメリットがありますか。

石島 痛みは膝OAを進行させる主要な危険因子の1つです。単純X線検査で変化が認められないのに痛みがあるということは、将来的に膝OAが進行する危険があるということになります。Kellgren-Lawrence分類0~1で単純X線写真では変化が認められなくても、強い痛みを伴う症例が少なからずあり、そうした症例はかなり高い確率で進行する可能性があります。早期診断によって病態の進行や重症化を未然に防ぐことができれば、患者さんにとってメリットは大きいと思います。

ヒアルロン酸関節内注射は 膝OAの合目的治療

—— 初期膝OAにおける一般的な治療法について教えてください。非薬物療法、薬物療法としては、どのような治療が推奨されますか。

石島 非薬物療法としては、患者教育と運動療法が推奨されます。具体的には、患者教育としては、今回の話のような、膝OAという疾患の発症リスクや進行過程、そしてその対策について、医師に任せすぎることなく、自ら学習することが有効です。さらに運動療法としては、特に膝周囲の筋力訓練が有効です。膝OAの発症や進行に膝周囲の筋力低下の関与が指摘されており、加齢による筋力低下を筋力強化で抑え、筋力を維持していくことが症状の進行抑制につながります。肥満がある人では減量も必要です。薬物療法は、痛みを速やかに和らげることが重要です。膝OAの痛みは、滑膜の炎症に起因し、薬剤としては、NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)やヒアルロン酸関節内注射などの抗炎症作用を有する治療が推奨されます⁹⁾。治療としては、非薬物療法と薬物療法の併用になります。治療を進める前提として、上記のように、患者さんに病態を十分に理解してもらうことも大切です。膝OAのような慢性疾患では、患者さんも治療を医師任せにするのではなく、病気について知識を深めることが高い治療効果につながります。

—— 早期膝OAの進行抑制に限れば、どのような治療が推奨されるでしょうか。

石島 膝OAは、本来、人間の体に備わっている応力の分散化が破綻して、局所に応力が集中してしまうことで病態が進展します。進行抑制のためには、できるだけ膝にかかる応力を分散化することが重要です。非薬物療法としての下肢筋力強化は、膝関節を安定化させて応力の分散化につながります。足底板や杖の使用も膝にかかる応力の集中化を和らげるうえで意味があります。薬物療法では、NSAIDsは抗炎症作用と疼痛軽減効果がありますが、膝の応力の分散化は期待できません。

一方、ヒアルロン酸は、もともと人間の体にある水分保持機能を有する成分で、膝OAで水分保持機能が低下し、膝の応力が集中化しやすい状態に、ヒアルロン酸関節内注射で関節内の衝撃吸収作用を補うことは合目的治療であり、歩行をはじめとした移動機能の改善を図るという膝OAの最も重要な課題に効果的だと思います。

—— 初期膝OAに対するヒアルロン酸関節内注射の有効性について伺います。ヒアルロン酸関節内注射が、海外に比べて国内で長年広く使用されてきたのは、どのような理由からでしょうか。

石島 日本と欧米の医療環境の違いからだと思います。欧米は、医療機関へのアクセスが悪く、患者は頻繁に通院することができません。セルフマネジメントがシステムとして確立されていて、自分で市販の鎮痛薬を買って対処します。そして注射という痛みを伴う方法を定期的に継続するという治療法は、患者も医療制度上も好まれません。

したがって、医療機関受診時には、外科的治療の適応に近いケースが多くなります。そうした状態では、ヒアルロン酸関節内注射で効果を得られる可能性は低くなります。一方、日本では、注射を繰り返すという方法も、高齢者を中心に受け入れられやすい環境にあります。また、患者は比較的軽症で医療機関を受診できるため、ヒアルロン酸関節内投与が、症状改善効果が得られやすいのかもしれない。

海外でも見直されつつある 早期からの膝OA治療

—— 今後、海外でもヒアルロン酸関節内注射が積極的に推奨される可能性はありますか。

石島 ここ数年、膝OAの病態についての理解が進んできたことで、世界の趨勢として、「膝OAは、まず、膝関節局所で解決することを考えるべき」という考え方が主流になりつつあります。そして局所での治療が難しい場合に全身的な治療に移行するという考えで、日本で長年行われてきた治療のアルゴリズムに近い考え方になってきています。事実、最近アップデートされたOARSI(Osteoarthritis Research Society International)の非手術療法に対する治療ガイドライン2019でも、ヒアルロン酸関節内注射療法を再評価する内容での改定が行われています¹⁰⁾。今後、膝OAの病態解明が進み、関節構造物の変化の機序が明らかになれば、その順序を考慮した治療が行われるようになることが予想されますが、膝関節局所から治療を開始するという方向性は変わらないと思います。したがって、ヒアルロン酸関節内注射は、合目的治療として海外でも推奨度が高まっています。

—— ヒアルロン酸の作用機序および膝OAに対する有効性について教えてください。

石島 ヒアルロン酸についての*in vitro*の研究によると、軟骨細胞に作用して軟骨変性を促進させるコラゲナーゼやアグリカナナーゼの産生を抑制する作用や、滑膜細胞に作用し、滑膜の炎症を抑える作用が示されています。さらに、内因性ヒアルロン酸の産生を改善し、関節液の粘弾性を改善させる作用も報告

されています¹¹⁾⁻¹³⁾。ヒアルロン酸の関節内注射は抗炎症、疼痛抑制作用と膝関節への応力を分散させる生体力学的な作用を併せ持つ可能性が考えられます。膝OA患者に対するヒアルロン酸関節内注射の有効性と安全性については、Kellgren-Lawrence分類1～3の疼痛のある膝OA患者200名を対象に、ヒアルロン酸(25mg/回)関節内注射群とNSAIDs60mg/錠1日3回食後服用群に分けて比較したところ、ヒアルロン酸関節内注射の膝OA症状改善効果は、NSAIDsに対して非劣性であることを示した報告があります¹⁴⁾。

—— 石島先生は、長年の膝OAの臨床経験で、ヒアルロン酸の安全性についてどのように評価されていますか。

石島 膝関節内に注射することから、感染を危惧されている先生方が多いものと思われます。しかし、国内で実地医家の先生方が長年使われてきた経験からも、滅菌処理も施されたヒアルロン酸を、無菌的操作のもと投与することで、感染のリスクはきわめて低いことが示されています。

早期膝OAには正確な診断と理にかなった治療の選択が効果的

—— 最後に、今後の展望についてお話をお願いいたします。

石島 最近、早期膝OAの治療に対する患者さんの期待が非常に高まっていると感じます。裏返せば、この期待は現在の膝OAに対する診療に改善の余地があることを意味すると考えます。問診の重要性についてお話ししましたが、患者さんの訴えは、医療者側が思っている以上に的を射たものであることが多く、われわれは患者さんの訴えに耳を澄ませ、患者さんの膝関節で何が起きているかを正確に把握することで、患者さんの期待に応えていく必要があります。つまり、今後、われわれが行うべきことは、膝OAが中高年者では誰にでも起こり得るという認識のもとに、正確な診断と理にかなった効果的な治療を行うことが重要です。その場合、外科的治療法も、日本を含めた世界の整形外科医が長い時間をかけて確立してきており、近年の医療技術の進歩で、人工関節置換術も、高位脛骨骨切り術をはじめとした骨切り手術も、膝局所への応力の分散化を可能にする手段として膝OAによる移動機能改善については大変よい成績が出ています¹⁵⁾¹⁶⁾。膝OAの病態がより詳細に明らかとなってきたことで、移動機能の維持という膝OAの治療では最も重要な目標の達成のためには、外科的治療法の適応とタイミングについてのコンセンサス作りも同時に重要と考えられます。日本整形外科学会では現在、本邦の医療事情に則した、保存的治療法と外科的治療法の双方を含めた、本邦初の独自の膝OAの診療ガイドライン作りが始まっています。今までお話ししてきた膝OAをめぐる最近の発展と患者さんのニーズを反映したガイドラインを今後作りあげていくことで、超高齢社会においてきわめて有病率が高い代表的運動器疾患の1つである膝OAの診療により、健康寿命の延伸に寄与することができるようになることを願っています。

—— 本日は、ありがとうございました。

References

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women : the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009 ; 27 : 620-8.
- 2) Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis : population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ.* 2012 ; 345 : e5339
- 3) Emmanuel K, Quinn E, Niu J, et al. Quantitative measures of meniscus extrusion predict incident radiographic knee osteoarthritis--data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 ; 24 : 262-9.
- 4) Gale DR, Chaisson CE, Totterman SM, et al. Meniscal subluxation : association with osteoarthritis and joint space narrowing. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999 ; 7 : 526-32.
- 5) Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB, et al. The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 ; 54 : 795-801.
- 6) Crema MD, Roemer FW, Felson DT, et al. Factors associated with meniscal extrusion in knees with or at risk for osteoarthritis : the Multicenter Osteoarthritis study. *Radiology.* 2012 ; 264 : 494-503.
- 7) Hada S, Ishijima M, Kaneko H, et al. Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 ; 19 : 201.
- 8) Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, et al. Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis : Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 ; 70 : 1569-75.
- 9) 日本整形外科学会,「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)」第2版一部修正. 2015.
- 10) Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 ; pii : S1063-4584 (19)31116-1.
- 11) 並木 脩. ウサギ固定関節に対する分子量の異なるヒアルロン酸ナトリウムの影響. *関節外科.* 1996 ; 15 : 1173-9.
- 12) Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, et al. Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1998 ; 25 : 1813-9.
- 13) 並木 脩, 秋山文世, 長谷川 清, 他. 変形性膝関節症関節液とヒアルロン酸代謝. *膝.* 1983 ; 9 : 69-73.
- 14) Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, et al ; Research Group of Cartilage Metabolism. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis : a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther.* 2014 ; 16 : R18.
- 15) 村上勝彦, 角南勝利. EVOLUTION Medial-Pivot Knee Systemの短期成績. *整形外科と災害外科.* 2014 ; 63 : 447-9.
- 16) 丸山盛貴, 田島吾郎, 菅原 敦, 他. 若年性変形性膝関節症に対する高位脛骨骨切り術症例の検討. *東北膝関節研究会誌.* 2018 ; 27 : 51-5.

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

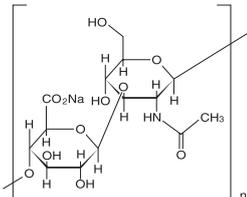
有効成分	アルツ関節注25mgは1アンプル(2.5mL)中、アルツディスポ関節注25mgは1シリンジ(2.5mL)中に日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
製剤の性状	無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。
pH	6.8~7.8
浸透圧比	1.0~1.2(生理食塩液に対する比)

※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： $(C_{12}H_{20}NNaO_{11})_n$
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)にはほとんど溶けない。
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) 関節腔外に漏れる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の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)} 、Al-P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頻度不明の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グク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グク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滅菌済みのため、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