ORIGINAL

変形性膝関節症に対する Arteparon 関節注入量の検討

—— 多施設二重盲検比較試験 ——

石川 浩一郎^{*1} 北川 敏夫^{*1} 栗谷 典量^{*2}
大谷 靖世^{*2}

(受付: 1981 年 2 月 25 日)

Double Blind Trial for the Optimal Dose of the Intra-articular Injection of Arteparon for Osteoarthritis of the Knee Joint

Koichiro ISHIKAWA^{*1} Toshio KITAGAWA^{*1}
Norikazu KURIYA^{*2} and Yasuyo OTANI^{*2}

^{*1} Department of Orthopaedic Surgery, Kumamoto University Medical School

^{*2} Inatsuki Social Insurance Hospital

In order to examine whether 50 mg mucopolysaccharide polysulfuric acid esters (MPS) is the optimal dose for osteoarthritis of the knee, a double blind comparative study was carried out. A total of 101 patients were divided into three groups; 32 patients treated with 25 mg MPS, 34 patients with 50 mg, 35 patients with 100 mg. Intra-articular injections were given five to ten times at about weekly intervals. No statistical difference between the three groups was noted in the degree and the incidence of side effects. The rates of usefulness were 53.1% in the 25 mg group, 67.6% in the 50 mg and 54.3% in the 100 mg, while there was no statistically significant difference among the three. An improvement of score is superior in the order of concentration. The effect of ten-times injection was superior to that of five. In conclusion, 50 mg MPS seems to be an appropriate therapeutic dose, and ten-times injection is recommended for osteoarthritis of the knee.

^{*1} 熊本大学医学部整形外科学教室

^{*2} 社会保険稲築病院薬剤部

別刷請求先: 栗谷典量

〒820-2 福岡県嘉穂郡稲築町大字岩崎 1098

Key words : Arteparon (mucopolysaccharide polysulfuric acid esters), osteoarthrosis of the knee joint, clinical evaluation, optimal dose

変形性膝関節症は整形外科領域において、日常多く遭遇する疾患であるが、その発症および進展機序は未だ十分には解明されていない¹⁾。しかし、初期変化の一つとして軟骨基質の glycosaminoglycans が減少し²⁾、それに伴う軟骨の creep modulus の低下により変形性変化が進展することが知られている³⁾。

Arteparon は Luitpold-Werk 製薬会社 (München) で開発されたもので、その主成分はウシの新鮮な臓器 (気管軟骨を含む肺臓) から抽出したムコ多糖を多硫酸化したものである (mucopolysaccharide polysulfuric acid esters)。関節構成体に及ぼす Arteparon の作用について Greiling ら⁴⁾、Baici ら⁵⁾、Stančiková ら⁶⁾らはライソゾーム系酵素活性の抑制作用を認めており、Detmer⁷⁾、Gallachi⁸⁾、Richter⁹⁾らは Arteparon が変形性関節症患者の軟骨基質へ移行することを証明し、変性軟骨の基質補強作用を有することを示唆している。また、Adam ら¹⁰⁾は Arteparon が変形性関節症患者の軟骨における proteoglycan 合成を促進させることを明らかにしており、Greiling¹¹⁾は滑膜細胞のヒアルロン酸合成を促進すると報告している。

Arteparon の変形性関節症患者に対する応用は 1960 年 Eylau¹²⁾により紹介され、現在、世界 20 数カ国において臨床的に使用されている。その効果はやや遅効性であるが、ステロイド剤と比較して効果が持続する傾向にあると報告されている⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。我国においても Fujimoto ら¹⁶⁾が open trial による良好な成績を報告し、Ishikawa ら¹⁷⁾、津山ら¹⁸⁾は多施設二重盲検試験により Arteparon 50 mg/ml 製剤の有用性を確認している。しかし、変形性膝関節症に対する至適 1 回投与量に関する十分な検討はなされておらず、経験的に 50 mg 投与が行われている。我々は、Arteparon 50 mg 1 回投与量が変形性膝関節症に対して妥当なものであるか否かを検討する目的で低濃度 25

mg/ml と高濃度 100 mg/ml を対照として、三濃度投与による効果、副作用を二重盲検法により比較検討した。

試験方法

1) 試験実施施設

本試験の参加施設、担当者は Tab. 1 に示す通りである。

2) 対象

昭和 54 年 11 月より昭和 55 年 9 月までに当該施設に来院した変形性膝関節症患者で、寺山ら¹⁹⁾の膝関節機能評価表 (Tab. 2) による得点が 40~80 点のものを対象とした。性および年齢は制限しなかった。なお、試験に先立ち本試験の目的を十分に説明したのち承諾の得られた患者を対象とした。

3) 除外基準

下記の患者は対象から除外した。

①出血性素因を有する患者。

②妊娠中、授乳中あるいは試験期間内に妊娠の可能性のあるもの。

③試験開始 1 週間以内に corticosteroid 剤の投与を受けたもの。

④その他本試験の目的に不適当なもの。

4) 脱落基準

下記の患者は脱落とした。

①薬剤の投与が 5 回未満のもの。

②試験規約違反。

5) 試験形式

二重盲検群間比較法。

6) 試験薬剤

Arteparon 注射液 1 ml 中にムコ多糖体多硫酸エステルを 25 mg, 50 mg および 100 mg 含有する三種。

7) 割り付け

試験薬剤は 1 症例分を右・左用に分け、各 10 アンブル、計 20 アンブルを用意した。割り付けは栗

Tab. 1 共同研究者

1. 試験責任者		
熊 本 大 学 医 学 部	整形外科	北 川 敏 夫
2. 研究施設および試験担当者 (50音順)		
荒 尾 市 民 病 院	整形外科	外 間 祥 介
		高 橋 洋
植木町国民健康保健植木病院	整形外科	近 藤 正 雄
		江 島 恒 郎
内 田 病 院	整形外科	内 田 徳 郎
回 生 会 病 院	整形外科	鬼 木 泰 博
熊 本 赤 十 字 病 院	整形外科	米 満 引 之
		中 根 惟 武
熊本大学医学部附属病院	整形外科	北 川 敏 夫
		石 川 浩 一 郎
熊 本 託 麻 台 病 院	整形外科	堀 尾 慎 彌
健康保健八代総合病院	整形外科	稲 毛 正 明
国 立 熊 本 病 院	整形外科	水 岡 二 郎
		野 村 一 俊
国 立 戸 馳 療 養 所	整形外科	荘 明 勝
国 立 療 養 所 再 春 荘	整形外科	市 原 厚 佳
後 藤 整 形 外 科 医 院	整形外科	後 藤 賢 治
清 水 整 形 外 科 医 院	整形外科	清 水 寛
高千穂町国民健康保険病院	整形外科	宜野座治男
成 尾 整 形 外 科 病 院	整形外科	成 尾 政 圀
		小 柳 英 一
		浦 門 操
西 整 形 外 科 医 院	整形外科	西 一 徳
水 俣 市 立 病 院	整形外科	沼 田 亨
山 鹿 市 立 病 院	整形外科	原 口 光
労働福祉事業団熊本労災病院	整形外科	林 泰 雄
3. 計画, 管理および解析		
社 会 保 険 稲 築 病 院	薬 剤 部	栗 谷 典 量
		大 谷 靖 世

谷 (コントローラー) が乱数表を用いて無作為に行い, その割り付け表を保管し, 開票後のデータ不変更を確認した。

各薬剤の外観および包装, また開封および投与時の識別不能性は栗谷ら(panel 5名)が確認した。

容量および含量等の製剤試験は大阪大学薬学部物理分析学教室・柊井雅一郎教授に依頼し, 試験に適することを確認した。

8) 投与量および投与法

投与は, 原則として1~2週間間隔で1回1アンプル (1 ml) を関節腔内に注入, 10回投与を原則とし, 5回投与を必須とする。関節液が貯留している場合は, 関節液を穿刺排液後, 試験薬剤を投

与する。なお, 穿刺液量は測定し記録する。

9) 併用療法

試験期間中 corticosteroid 剤の投与は禁止する。また, 効果判定に影響を及ぼす治療法は併用しないことを原則とする。

10) X線撮影および所見

投与開始時および投与終了時に膝関節の荷重時前後像および非荷重時左右像を撮影する。

評価は石川²⁰⁾の6段階判定基準により行う。

11) 臨床検査

投与開始時および投与終了時に一般血液検査 (赤血球数, 血色素, 白血球数, 血小板数, 白血球分画), 血清生化学検査 (クレアチニン, BUN,

Tab. 2 膝関節機能評価表

項 目	基 準	右	左
疼 痛	なし：時に疲労感，あるいは重苦しい感じはあるが，日常動作で痛みがない。	30	30
	軽 度：諸動作のはじめや，長距離歩行に際して軽度の痛みがある。	25	25
	中 等 度：歩行時常に痛みがあり，短時間の休息により消退する。	15	15
	強い疼痛：荷重時や諸動作によって，強い痛みがあり，安静時に軽快する。自発痛も時々ある。	5	5
	激しい疼痛：安静時，諸動作時にたえず強い痛みがある。	0	0
可 動 域	伸展制限5°以内，または屈曲140°以上	20	20
	伸展制限10°以内，または屈曲120°～139°	15	15
	伸展制限20°以内，または屈曲90°～119°	10	10
	伸展制限30°以内，または屈曲60°～89°	5	5
	伸展制限31°以上，または屈曲59°以下	0	0
関 節 液 量	0～5 ml 未満	10	10
	5～10 ml 未満	5	5
	10 ml 以上	0	0
	液 量	ml	ml
歩 行 能 力	正 常：日常活動に制限なく歩ける。速歩も可能。	20	
	軽度の障害：必要に応じて他の町内(約500m～1 km)まで歩行可能。	15	
	中等度の障害：必要があっても500m以上歩けない。 日常活動が自宅の周辺のみである。	10	
	高度の障害：なんとか歩けるが，屋内活動のみ。	5	
	歩行不能：屋内も歩けない。	0	
日 常 動 作 2：容 易 1：困 難 0：不可能	正 座	2	1 0
	あぐら・横ずわり（疼痛がある場合は困難とする）。	2	1 0
	和式トイレ動作（手の支えを要するものは困難とする）。	2	1 0
	階段	昇 り（一歩一歩，左右で昇れない場合は困難とする）。	2 1 0
		降 り（一歩一歩，左右で降りられない場合は困難とする）。	2 1 0
	いすからの立上り（両手を机におかないと立ち上れない場合は困難とする）。		2 1 0
	床(たたみ)上での立ちかがみ(手の支えを要するものは困難とする）。		2 1 0
	片脚立位（支えの要るものは困難とする）。		2 1 0
	かけあし（速歩のみ可能は困難とする）。		2 1 0
	乗 物（バス・電車など公共機関）。		2 1 0
合 計 点			
医師の評価(試験薬剤投与開始日とくらべて)		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	
患者の印象(試験薬剤投与開始日とくらべて)		1. とてもよかった 2. よかった 3. ややよかった 4. どちらともいえない 5. あまりよくなかった 6. よくなかった 7. 極めてよくなかった	

(注) 可動域：伸展制限，屈曲の評価に点差がある場合は低い方の点を評価点とする。

Tab. 3 症 例 数

165

群	総症例	実 症 例		実症例計	脱落例	検 定 直接確率(P ₀)
25mg	41	5～9回 10回	11 21	32	9	0.559
50mg	39	5～9回 10回	11 23	34	5	
100mg	41	5～9回 10回	9 26	35	6	
計	121	5～9回 10回	31 70	101	20	

Tab. 4 脱落例一覧表

群	薬 剤 番 号	投 回 回 数	試験期間中医師 の判断で中止			患者の都合により中止				患者の来院が不規則	投 与 間 隔 違 反
			症状の悪化のため	副作用発現のため	関節液が でたため 継続して 血性	再来院しな く なったため		自覚 症状が 改善したため	悪化したため 自覚 症状が		
						不 明	そ の 他				
25mg	095	3					○*				
	121	1		○							
	135	4					○*				
	151	3							○		○
	163	1							○		
	183	2	○								
	192	2				○					
	222	1							○		
	231	1								○	
計	9例		1	1	0	1	2	0	3	1	1
50mg	023	2						○			○
	085	1		○							
	096	3		○							
	174	1	○						○		
	191	3		○							
計	5例		1	3	0	0	0	1	1	0	1
100mg	042	1		○							
	081	2	○		○						
	103	1							○		
	195	1		○							○
	214	4	○						○		
	224	1	○						○		
計	6例		3	2	1	0	0	0	3	0	1
合 計	20例		5	6	1	1	2	1	7	1	3

*：症状改善のため

Tab. 5 背景因子

背景因子		群	25 mg	50 mg	100 mg	検 定	背景因子	群	25 mg	50 mg	100 mg	検 定
性	男	6	8	12	P ₀ =0.350 ^{a)}		体	～40	2	3	0	χ ² ₀ =16.671 ^{b)} df=14
	女	26	26	23				41～	7	4	2	
年	～40	0	0	2	χ ² ₀ =14.900 ^{b)} df=18	重	46～	4	4	6		
	41～	1	0	1			51～	9	3	5		
	46～	0	2	0			56～	4	9	8		
	51～	2	2	3			61～	4	5	5		
	56～	4	2	2			66～	1	3	6		
	61～	4	5	4			71～	1	3	3		
	66～	5	8	6			(kg)	$\bar{x}$	52.250	56.397	58.549	F ₀ =3.769 ^{c)}
	71～	6	10	10			S.D.	8.784	10.698	8.859	df=2,98	
年齢 (歳)	76～	8	3	6			25 : 50 t ₀ =1.715 df=64 ^{d)} 25< 100 t ₀ =2.919**df=65 50 : 100 t ₀ =0.911 df=67					
	81～	2	2	1			評価 関節	右	15	21	18	P ₀ =0.475 ^{a)}
	$\bar{x}$	68.813	67.853	67.114				F ₀ =0.224 ^{c)}	左	17	13	
	S.D.	10.703	8.822	11.460			df=2,98	合併症	有	17	17	19
身長 (cm)	～135	1	1	0	χ ² ₀ =13.569 ^{b)} df=16	既往歴	無	15	17	16	P ₀ =0.590 ^{a)}	
	136～	1	0	2			有	12	10	9		
	141～	3	4	5		ステロ イド 関注 回数	0	7	13	7	H ₀ =1.472 ^{e)} (不明例を除く)	
	146～	11	8	7			1～5	7	4	10		
	151～	11	8	9			6～10	2	5	4		
	156～	2	6	4			11～	15	12	14		
	161～	2	7	5		併用薬	不明	1	0	0	P ₀ =1.000 ^{a)}	
	166～	1	0	2			有	27	29	30		
年齢 (歳)	171～	0	0	1	理学 療法	無	5	5	5	P ₀ =0.359 ^{a)}		
	$\bar{x}$	150.916	152.732	153.180		F ₀ =0.790 ^{c)}	有	14	9		13	
	S.D.	7.163	7.309	8.611	df=2,98		無	18	25	22		

a) 直接確率

b) χ^2 検定

c) 分散分析

d) Student-t

e) Kruskal-Wallis 検定

Tab. 6 体重と有用度の関連（有用度に及ぼす体重の影響）

群	有用性 体重(kg)	極めて有用	有用	やや有用	どちらでもない	やや好まし	好ましくい	極めて好ま	合計	Kruskal-Wallis H検定 (H ₀)
25mg	～40		1		1				2	4.897
	41～	1	3	2			1		7	
	46～	1		2		1			4	
	51～	1	2	2	4				9	
	56～		3				1		4	
	61～	1	3						4	
	66～			1					1	
	71～		1						1	
	計	4	13	7	5	1	2	0	32	
50mg	～40	1	1		1				3	5.416
	41～		3	1					4	
	46～	1	1		1		1		4	
	51～	1	1	1					3	
	56～	1	5	2		1			9	
	61～	2	3						5	
	66～		2	1					3	
	71～		1	1	1				3	
	計	6	17	6	3	1	1	0	34	
100mg	～40								0	3.016
	41～	1			1				2	
	46～	1	2	2			1		6	
	51～		2	2	1				5	
	56～	2	5				1		8	
	61～	2		3					5	
	66～	2	1	2	1				6	
	71～		1	1	1				3	
	計	8	11	10	4		2	0	35	
合計	～40	1	2		2				5	8.593
	41～	2	6	3	1		1		13	
	46～	3	3	4	1	1	2		14	
	51～	2	5	5	5				17	
	56～	3	13	2		1	2		21	
	61～	5	6	3					14	
	66～	2	3	4	1				10	
	71～		3	2	2				7	
	計	18	41	23	12	2	5	0	101	

S-GOT, S-GPT, 総ビリルビン, アルカリフォスファターゼ, ナトリウム, LDH, カルシウム), 尿検査 (pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 潜血, ケトン体) および出血性因子 (出血時間, 血液凝固時間) の諸検査を可能な限り実施する。

評価は投与開始時と投与終了時ともに検査の行われた症例について, 検査項目ごとに行う。

12) 評価時期

評価は初回投与時と, 5 回および 10 回投与 1 週後の 3 回行うことを原則とし, 初回投与時と 5 回投与後を必須とする。

13) 評価項目, 評価判定基準

① 膝関節機能評価

膝関節機能評価表にて評価し, 両側罹患患者については, あらかじめ試験開始時に重症側関節を被検側とし, 全期間を通じこのデータを採用する。

Tab. 7 得点の平均値

		群	例 数	平均值	標準偏差	群 間 比 較	
						分散分析F ₀	Student-t I t ₀
5 回投与	投 与 前	25 mg	32	64.500	11.992	2.483 △ df=2,98	25> 50 2.096*
		50 mg	34	58.294	12.044		25 : 100 0.947
		100 mg	35	61.943	10.102		50 : 100 -1.396
	5 回	25 mg	32	72.969	15.959	1.404 df=2,98	25 : 50 1.033
		50 mg	34	69.324	12.605		25 : 100 -0.550
		100 mg	35	74.971	13.851		50< 100 -1.770△
	改 善 値	25 mg	32	8.469	10.719	1.793 df=2,98	25 : 50 -1.138
		50 mg	34	11.029	7.342		25< 100 -1.708△
		100 mg	35	13.029	11.087		50 : 100 -0.883
	群内比較 Student-t II t ₀	25 mg	4.469***				
		50 mg	8.760***				
		100 mg	6.953***				
10回投与	投 与 前	25 mg	21	64.143	11.753	1.749 df=2,67	25 : 50 1.680
		50 mg	23	58.261	11.462		25 : 100 1.479
		100 mg	26	59.560	9.779		50 : 100 -0.408
	10 回	25 mg	21	77.048	15.022	0.202 df=2,67	25 : 50 0.086
		50 mg	23	76.696	12.186		25 : 100 -0.464
		100 mg	26	78.962	13.214		50 : 100 -0.621
	改 善 値	25 mg	21	12.905	10.507	2.007 df=2,67	25 : 50 -1.645
		50 mg	23	18.435	11.677		25< 100 -1.893△
		100 mg	26	19.402	12.748		50 : 100 -0.293
	群内比較 student-t III t ₀	25 mg	5.628***				
		50 mg	7.571***				
		100 mg	7.785***				

②医師による評価

主治医が治療前後の得点の推移を勘案し、「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」の7段階で評価する。

③患者の印象

患者に投与前と比較した場合の印象を聞き、「とてもよかった」「よかった」「ややよかった」「どちらとも言えない」「あまりよくなかった」「よくなかった」「極めてよくなかった」の7段階で評価する。

④有用度評価

医師の評価、患者の印象、副作用の有無およびその程度、X線像の変化、臨床検査の成績から「極めて有用」「有用」「やや有用」「どちらとも言えない」「やや好ましくない」「好ましくない」「極めて好ましくない」の7段階で評価する。

14) 副作用観察および投与中止

副作用はその種類、発生日月、程度、処置の有無、経過について、できるだけ詳細に記録する。

投与中止の条件は次の4項目とする。

①患者の都合により来院しない場合。

②症状が悪化し、試験に耐え得ないと判断された場合（他治療への切り替えなど）。

③副作用のために試験を継続できない場合。

④その他、試験継続に支障を来たした場合。なお、投与を10回に至らずに中止した場合には、中

止年月日、被験薬投与回数、中止時の症状改善度、中止理由について、できるだけ詳細に記録することとし、可能な限り、追跡調査を行う。

15) 解析方針

本試験は薬剤の3濃度の比較が中心であるので帰無仮説は、 $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3$ 。とする検定を基本

Fig. 1 得点の平均値の推移。

Tab. 8 医師の評価

投与回数	群	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	計	Kruskal-Wallis H検定 (Ho)	改善率 (95%信頼限界)
5回	25 mg	6	6	8	10	2	0	0	32	1.1764	37.50% (21.80~54.68)
	50mg	2	13	15	4	0	0	0	34		44.12% (28.07~60.82)
	100mg	7	7	12	8	0	1	0	35		40.00% (24.61~56.48)
10回	25mg	3	8	4	5	1	0	0	21	1.9133	52.38% (31.45~72.88)
	50mg	6	9	6	2	0	0	0	23		65.22% (45.04~82.89)
	100mg	7	7	7	5	0	0	0	26		53.85% (34.87~72.26)

にする。

3群間の計量尺度の検定は、さきに分散分析により検討し差が有意の場合、さらに個々の群について Student の t 検定 (I), また対応のある計量尺度の群内比較には Student の t 検定 (II) を用いる。

3群間の順序尺度の検定は、さきに Kruskal-Wallis の H 検定により検討し差が有意の場合、さらに個々の群について Wilcoxon の 2 標本検定、また対応のある順序尺度の群内比較は Wilcoxon の 1 標本検定を用いる。

分類尺度における 2×2 , 2×3 分割表は直接確率, それ以上は χ^2 検定を用いる。

医師の評価は中等度改善以上を, 患者の印象ではよかった以上を改善とし, 有用度評価では有用以上を有用とする。なお有意水準は α を 0.1 とする。

試験結果

1. 症例の採択

総症例は 121 例であったが, key code 開封に先立ち, 各症例の調査表を検討し脱落症例を決定した。脱落は 25 mg 群 9 例, 50 mg 群 5 例, 100 mg 群 6 例で, 症例の片寄りはいみられなかった (Tab. 3)。脱落の投与回数および理由を Tab. 4 に示す。

2. 背景因子の検討

3群間の性, 年齢, 身長, 体重, 評価関節 (左

Tab. 9 患者の印象

投与回数	群	とよかつた	よかつた	ややかつた	どと言えちもない	あよなまかりくた	よなかつた	極よなめかつた	計	Kruskal-Wallis H 検定 (Ho)	改善率 (95%信頼限界)
5 回	25mg	5	13	4	7	2	1	0	32	0.3379	56.25% (39.03~72.72)
	50mg	4	14	13	2	0	1	0	34		52.94% (36.31~69.24)
	100mg	6	10	12	5	2	0	0	35		45.71% (29.74~62.15)
10 回	25mg	4	10	2	3	2	0	0	21	1.5481	66.67% (45.61~84.72)
	50mg	6	12	5	0	0	0	0	23		78.26% (59.54~92.33)
	100mg	8	7	7	3	1	0	0	26		57.69% (38.60~75.66)

Tab. 10 有用度評価

群	極有用	有用	やや有用	どと言えちもない	ややしくない	好ましい	極好ましい	計	Kruskal-Wallis H 検定 (Ho)	有用率 (95%信頼限界)
25mg	4	13	7	5	1	2	0	32	1.4750	53.13% (35.99~69.89)
50mg	6	17	6	3	1	1	0	34		67.65% (51.23~82.09)
100mg	8	11	10	4	0	2	0	35		54.29% (37.85~70.26)

Tab. 11—① 項目別評価

171

疼 痛

投与回数	群	な し	軽 度	中等度	強い疼痛	激しい疼痛	計	Kruskal-Wallis H検定 (H ₀)
投与前	25mg	0	8	22	2	0	32	3.583
	50mg	0	7	19	8	0	34	
	100mg	0	5	22	8	0	35	
5 回	25mg	5	16	9	2	0	32	1.283
	50mg	3	16	12	3	0	34	
	100mg	5	18	10	2	0	35	
10 回	25mg	2	13	5	1	0	21	1.327
	50mg	5	11	7	0	0	23	
	100mg	6	15	4	1	0	26	

改善段階

投与 回数	群	+3	+2	+1	0	-1	-2	計	検 定		
									群内比較	群 間 比 較	
									Wilcoxon I (U ₀)	H検定(H ₀)	Wilcoxon II (U ₀)
5 回	25mg	0	5	8	19	0	0	32	3.566***	3.090	25 : 50 -0.494
	50mg	0	2	16	16	0	0	34	4.218***		25 : 100 -1.605
	100mg	2	2	20	10	1	0	35	4.382***		50 : 100 -1.318
10回	25mg	0	2	9	10	0	0	21	3.266**	5.520△	25 : 50 -1.098
	50mg	0	5	10	8	0	0	23	3.841***		25 < 100 -2.333*
	100mg	1	7	13	5	0	0	26	4.563***		50 : 100 -1.027

Tab. 11 — ②

可動域

投与回数	群	伸展制限 5°以内または 屈曲140°以上	10°以内 または 120°～139°	20°以内 または 90°～119°	30°以内 または 60°～89°	31°以上 または 59°以下	計	Kruskal-Wallis H検定(H ₀)
投与前	25 mg	11	15	6	0	0	32	4.144
	50 mg	6	17	9	2	0	34	
	100 mg	13	15	5	2	0	35	
5 回	25 mg	17	11	4	0	0	32	2.211
	50 mg	13	13	7	1	0	34	
	100 mg	15	17	3	0	0	35	
10 回	25 mg	16	4	1	0	0	21	2.607
	50 mg	13	7	2	1	0	23	
	100 mg	14	11	1	0	0	26	

改善段階

投与回数	群	+ 3	+ 2	+ 1	0	- 1	- 2	計	検 定	
									群内比較	群間比較
									Wilcoxon I (U _o)	H 検定 (H _o)
5 回	25 mg	0	1	6	25	0	0	32	2.551 [*]	0.487
	50 mg	0	2	7	25	0	0	34	2.933 ^{**}	
	100 mg	0	1	6	28	0	0	35	2.551 [*]	
10 回	25 mg	0	1	6	14	0	0	21	2.551 [*]	0.968
	50 mg	0	2	9	12	0	0	23	3.266 ^{**}	
	100 mg	1	2	8	15	0	0	26	3.266 ^{**}	

Tab. 11 - ③

関節液量

投与回数	群	0 ~ 5 ml 未満	5 ~ 10ml 未満	10ml 以上	計	Kruskal-Wallis H 検定 (H _o)
投与前	25 mg	22	3	7	32	1.081
	50 mg	20	7	7	34	
	100 mg	18	10	7	35	
5 回	25 mg	24	0	8	32	0.021
	50 mg	24	4	6	34	
	100 mg	23	12	0	35	
10 回	25 mg	15	2	4	21	3.910
	50 mg	21	0	2	23	
	100 mg	17	6	3	26	

改善段階

投与回数	群	+ 2	+ 1	0	- 1	計	検 定		
							群内比較	群 間 比 較	
							Wilcoxon I (U _o)	H 検定 (H _o)	Wilcoxon II (U _o)
5 回	25 mg	1	1	28	2	32	0.189	7.327 [*]	25 : 50 -1.194
	50 mg	1	4	28	1	34	1.556		25 < 100 -2.594 ^{**}
	100 mg	2	8	25	0	35	3.105 ^{**}		50 : 100 -1.541
10 回	25 mg	1	1	19	0	21	0.943	1.373	25 : 50 -1.053
	50 mg	2	3	18	0	23	2.087 [*]		25 : 100 -0.138
	100 mg	0	4	21	1	26	1.193		50 : 100 0.899

Tab. 11 — ④

歩行能力

投与回数	群	正 常	軽 障 害	中 等 障 害	高 障 害	歩 行 能	計	Kruskal-Wallis H 検定 (H_0)	Wilcoxon II (U_0)
投与前	25 mg	1	19	10	2	0	32	6.805 *	25 : 50 0.739
	50 mg	0	18	15	1	0	34		25 < 100 -1.706 Δ
	100 mg	1	28	5	1	0	35		50 < 100 -2.643**
5 回	25 mg	5	17	8	2	0	32	6.361 *	25 : 50 0.435
	50 mg	2	21	11	0	0	34		25 < 100 -1.691 Δ
	100 mg	5	28	1	1	0	35		50 < 100 -2.665**
10 回	25 mg	7	8	6	0	0	21	1.527	
	50 mg	3	15	5	0	0	23		
	100 mg	6	18	1	1	0	26		

改善段階

投与回数	群	+ 3	+ 2	+ 1	0	- 1	- 2	計	検 定	
									群内比較	群間比較
									Wilcoxon I (U_0)	H 検定 (H_0)
5 回	25 mg	0	0	7	24	1	0	32	2.043 *	0.169
	50 mg	0	0	8	26	0	0	34	2.750 **	
	100 mg	0	0	8	27	0	0	35	2.750 **	
10 回	25 mg	0	1	8	11	1	0	21	2.441 *	0.531
	50 mg	0	1	9	13	0	0	23	3.105 **	
	100 mg	0	0	9	17	0	0	26	2.933 **	

Tab. 11 — ⑤

日常動作

投与回数	群	評 価 点 数						Kruskal-Wallis H 検定 (H_0)	Wilcoxon II (U_0)
		20~18	17~13	12~8	7~3	2~0	計		
投与前	25 mg	3	10	13	5	1	32	2.624	25 : 50 1.382
	50 mg	1	7	17	9	0	34		25 : 100 0.251
	100 mg	2	9	20	4	0	35		50 : 100 -1.386
5 回	25 mg	7	9	10	6	0	32	4.718 Δ	25 : 50 0.604
	50 mg	2	12	17	3	0	34		25 : 100 -1.264
	100 mg	9	12	14	0	0	35		50 < 100 -2.254*
10 回	25 mg	5	8	7	1	0	21	1.360	25 : 50 0.851
	50 mg	5	5	12	1	0	23		25 : 100 -0.080
	100 mg	5	12	9	0	0	26		50 : 100 -1.116

改善段階

投与回数	群	+ 3	+ 2	+ 1	0	- 1	- 2	計	検 定	
									群内比較	群間比較
									Wilcoxon I (U_0)	H 検定 (H_0)
5 回	25 mg	0	1	7	23	1	0	32	2.245*	3.679
	50 mg	0	0	13	21	0	0	34	3.566***	
	100 mg	1	4	11	18	1	0	35	3.441***	
10 回	25 mg	0	2	7	12	0	0	21	2.933**	1.278
	50 mg	0	3	10	10	0	0	23	3.566***	
	100 mg	2	2	11	11	0	0	26	3.841***	

Tab. 12 X線検査

	群	評価段階 (Grade)						計	群 間 比 較 Kruskal-Wallis H検定 (H_0)
		I	II	III	IV	V	VI		
投与前	25mg	7	7	4	1	3	0	22	1.038
	50mg	8	10	3	3	1	0	25	
	100mg	10	4	9	3	4	0	30	
投 与 終了時	25mg	7	7	3	4	1	0	22	0.393
	50mg	8	10	3	1	3	0	25	
	100mg	10	6	8	2	4	0	30	

右), 合併症および既往歴の有無, ステロイドの関
注回数, 併用薬および理学療法の有無についての
分布を Tab. 5 に示す.

背景因子 10 項目中, 体重に有意な片寄りを認め
たが, 他の項目ではいずれも有意差を認めなかつ
た. すなわち, 各群の平均体重と標準偏差は 52.
250±8.784, 56.397±10.698, 58.549±8.859 で,
分散分析の結果 $F_0=3.769$ で, 個々の比較では
25 mg 群と 100 mg 群とに有意差を認めた(t_0
=2.919). そこで体重の有用度評価に及ぼす影響を
各群別および全例について検討したところ, 有意
な影響は認められなかった (Tab. 6).

3. 膝関節機能評価得点の平均値の推移

1) 群内比較

Tab. 7, Fig. 1 のように三群とも投与前に比べ

て 5 回投与後, 10 回投与後ともに有意に上昇した.

2) 群間比較

Tab. 7 に示すように 5 回投与前の投与前にお
いて F 検定で傾向差を認めたので, それぞれの群
の比較を行なったところ 25 mg 群と 50 mg 群で
差がみられた (25 mg 群 > 50 mg 群).

5 回投与, 10 回投与で三群間に差はみられな
くなった.

4. 評価判定

1) 医師の評価

3 群の医師の評価と改善率を Tab. 8 に示す. 5
回投与後, 10 回投与後いずれも 3 群間に差は認め
られなかった.

2) 患者の印象

医師の評価と同様に, 3 群間に差は認められな

Tab. 13—① 臨床検査

検査項目	群 (mg)	例数	試験前値 $\bar{x} \pm SD$	試験後値 $\bar{x} \pm SD$	(前—後) $\bar{x} \pm SD$	Student-t II t_0
赤血球 ($10^4/\text{mm}^2$)	25	15	407.8 $\pm$ 33.6	406.1 $\pm$ 51.8	1.7 $\pm$ 36.7	0.176
	50	18	421.6 $\pm$ 42.0	407.7 $\pm$ 52.7	13.9 $\pm$ 48.2	1.228
	100	19	420.3 $\pm$ 57.6	417.0 $\pm$ 46.8	3.3 $\pm$ 31.7	0.449
血色素 (g/dl)	25	15	13.0 $\pm$ 1.2	12.9 $\pm$ 1.7	0.1 $\pm$ 1.0	0.511
	50	18	13.0 $\pm$ 1.4	12.4 $\pm$ 1.9	0.6 $\pm$ 1.3	2.112*
	100	17	13.2 $\pm$ 1.4	13.0 $\pm$ 1.1	0.2 $\pm$ 0.9	0.975
白血球 ($10^3/\text{mm}^2$)	25	15	56.1 $\pm$ 15.2	60.7 $\pm$ 18.6	-4.7 $\pm$ 12.0	-1.501
	50	18	52.0 $\pm$ 13.4	52.8 $\pm$ 13.5	-0.8 $\pm$ 7.8	-0.423
	100	19	60.7 $\pm$ 11.7	59.9 $\pm$ 20.5	0.8 $\pm$ 16.7	0.207
血小板 ($10^4/\text{mm}^2$)	25	6	23.7 $\pm$ 4.5	21.7 $\pm$ 3.8	2.0 $\pm$ 5.2	0.935
	50	10	20.2 $\pm$ 3.2	20.4 $\pm$ 4.9	-0.2 $\pm$ 3.8	-0.167
	100	12	19.8 $\pm$ 5.3	21.3 $\pm$ 5.9	-1.5 $\pm$ 6.1	-0.844
白血球 分画 (%)	好中球	25	52.2 $\pm$ 9.6	56.8 $\pm$ 14.2	-4.7 $\pm$ 10.4	-1.620
		50	61.6 $\pm$ 14.8	57.0 $\pm$ 11.1	4.6 $\pm$ 15.4	1.245
		100	61.6 $\pm$ 8.4	57.9 $\pm$ 10.4	3.7 $\pm$ 9.0	1.584
	好酸球	25	4.3 $\pm$ 3.4	3.5 $\pm$ 3.2	0.8 $\pm$ 2.9	1.059
		50	1.8 $\pm$ 1.7	2.6 $\pm$ 3.0	-0.8 $\pm$ 3.1	-1.026
		100	3.7 $\pm$ 2.3	3.5 $\pm$ 3.4	0.2 $\pm$ 4.0	0.192
	好塩基球	25	0.2 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.8	-0.2 $\pm$ 0.6	-1.000
		50	0.5 $\pm$ 1.2	0.4 $\pm$ 0.9	0.1 $\pm$ 1.0	0.489
		100	0.6 $\pm$ 0.9	0.1 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.7	2.779*
	リンパ球	25	41.1 $\pm$ 10.0	36.2 $\pm$ 11.5	4.8 $\pm$ 11.6	1.505
		50	34.0 $\pm$ 12.9	37.7 $\pm$ 10.4	-3.7 $\pm$ 13.3	-1.149
		100	32.0 $\pm$ 7.0	34.9 $\pm$ 9.3	-2.9 $\pm$ 8.6	-1.327
	単球	25	2.2 $\pm$ 2.5	3.3 $\pm$ 2.6	-1.2 $\pm$ 3.3	-1.275
		50	1.8 $\pm$ 2.4	2.4 $\pm$ 2.4	-0.6 $\pm$ 3.2	-0.753
		100	2.2 $\pm$ 2.8	2.7 $\pm$ 3.1	-0.5 $\pm$ 2.0	-0.890
クレアチニン (mg/dl)	25	12	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.2	0.368
	50	15	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	-0.0 $\pm$ 0.2	-0.467
	100	17	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.1	0.963
B U N (mg/dl)	25	11	17.7 $\pm$ 4.2	19.3 $\pm$ 6.4	-1.7 $\pm$ 4.4	-1.256
	50	15	17.0 $\pm$ 5.2	18.2 $\pm$ 5.0	-1.3 $\pm$ 6.6	-0.732
	100	15	17.4 $\pm$ 5.0	18.7 $\pm$ 6.3	-1.3 $\pm$ 4.0	-1.247
S-GOT (Karmen)	25	15	21.0 $\pm$ 8.4	18.4 $\pm$ 5.0	2.6 $\pm$ 6.2	1.634
	50	18	20.3 $\pm$ 6.7	19.8 $\pm$ 6.2	0.5 $\pm$ 7.2	0.282
	100	19	19.7 $\pm$ 6.9	19.6 $\pm$ 8.0	0.1 $\pm$ 8.2	0.053
S-GPT (Karmen)	25	15	11.2 $\pm$ 5.1	13.3 $\pm$ 5.6	-2.0 $\pm$ 6.6	-1.202
	50	18	14.1 $\pm$ 7.8	15.2 $\pm$ 9.4	-1.1 $\pm$ 9.6	-0.487
	100	19	13.8 $\pm$ 5.7	12.5 $\pm$ 9.0	1.3 $\pm$ 7.8	0.726
総ビリルビン (mg/dl)	25	11	0.50 $\pm$ 0.25	0.54 $\pm$ 0.27	-0.04 $\pm$ 0.15	-0.922
	50	14	0.55 $\pm$ 0.21	0.63 $\pm$ 0.21	-0.08 $\pm$ 0.15	-2.129
	100	12	0.53 $\pm$ 0.21	0.59 $\pm$ 0.21	-0.06 $\pm$ 0.12	-1.703
ナトリウム (mEq/l)	25	13	142.8 $\pm$ 5.6	140.2 $\pm$ 3.4	2.6 $\pm$ 8.0	1.175
	50	16	142.2 $\pm$ 2.2	143.0 $\pm$ 3.0	-0.8 $\pm$ 3.0	-1.070
	100	17	141.9 $\pm$ 2.0	142.2 $\pm$ 2.5	-0.3 $\pm$ 2.8	-0.436

Tab. 13—①のつづき

L D H	25	13	292.2± 99.8	288.9± 76.5	3.3 ±49.3	0.242
	50	15	286.8±138.9	292.7±122.4	- 5.9 ±72.9	-0.315
	100	15	322.0±101.0	308.9± 97.9	13.1 ±54.2	0.938
カルシウム (mg/dl)	25	12	9.5± 1.0	9.2± 0.6	0.3 ± 0.7	1.236
	50	15	8.9± 0.9	9.1± 0.5	- 0.2 ± 0.9	-0.992
	100	14	9.2± 0.7	9.1± 0.4	0.1 ± 0.7	0.485
pH	25	8	6.0± 0.9	6.4± 0.7	- 0.4 ± 1.1	-1.000
	50	10	6.3± 0.8	6.0± 0.5	0.3 ± 0.6	1.616
	100	12	6.3± 0.8	6.4± 0.7	- 0.0 ± 0.5	-0.266
出血時間 (Duke 法)分	25	7	2.5± 1.3	1.8± 0.9	0.6 ± 1.9	0.876
	50	8	2.7± 1.6	2.2± 1.9	0.5 ± 1.0	1.323
	100	8	2.4± 1.3	2.5± 1.1	- 0.1 ± 1.8	-0.218
血液凝固時間 (Lee-White 法)min	25	7	10.2± 2.7	9.8± 1.8	0.4 ± 2.3	0.430
	50	8	8.3± 2.1	8.6± 1.6	- 0.2 ± 0.6	-0.994
	100	7	8.3± 2.3	9.8± 3.1	- 1.5 ± 3.1	-1.279

かった (Tab. 9).

3) 有用度

有用率は 50 mg 群 67.65%, 100 mg 群 54.29%, 25 mg 53.13% の順であったが, 3 群間には差は認められなかった (Tab. 10).

5. 評価項目別の検討 (Tab. 11)

1) 群内比較

各項目別改善度は 5 回および 10 回投与後いずれも疼痛, 可動域, 歩行能力, 日常動作の項目で 3 群とも有意に改善した. 関節液量では 100 mg 群の 5 回後と, 50 mg 群の 10 回投与後で有意な改善が認められた.

2) 群間比較

歩行能力で投与前と 5 回投与後に有意差が, 日常動作の 5 回投与後で傾向差が認められた.

3) 改善段階の比較

5 回投与後では関節液量で有意差が認められた. 個々の検討では 100 mg 群が 25 mg 群より有意に改善していた. 10 回投与後では疼痛の項目のみ傾向差を認めた. 個々の検討では 100 mg 群が 25 mg 群より有意に改善していた.

6. X線像

全員に撮影を試みたが, 投与前後の立位前後撮影 X 線写真が得られた症例は 25 mg 群 22 例, 50 mg 群 25 例, 100 mg 群 30 例であった. X 線所見

の 6 段階判定は blind で石川が行った. 三群比較では投与前, 投与終了時いずれも差は認められなかった (Tab. 12).

7. 臨床検査および副作用

1) 臨床検査

検査 26 項目中, 血色素が 50 mg 群において, また好塩基球が 100 mg 群において投与後に有意に低下していたが, 平均値は正常範囲内で変動していた. その他の血清生化学検査, 一般血液検査, 尿検査, 出血性因子のいずれも正常の範囲内の変動であり, 特に異常と思われる項目はみられなかった (Tab. 13).

2) 副作用

脱落を含めた副作用の発生は 25 mg 群 13 例, 50 mg 群 8 例, 100 mg 群 12 例の計 33 例で, 副作用の発生率に差はみられなかった (Tab. 14). 副作用の種類と件数の一覧表を Tab. 15 に示す.

副作用発生例ごとの種類, 程度, 経過および処置などを Tab. 16 に示す.

8. 濃度, 回数の二元配置分散分析

10 回投与 70 例について濃度と回数の効果に対する影響を二元配置分散分析により検討した. 濃度を x 軸に改善点数を y 軸にとり, 各平均値をプロットすると Fig. 2 のようになった. 投与回数についてみれば 5 回より 10 回が平行して上位にあ

Tab. 13—②

			25mg				計	50mg				計	100mg				計		
			投 与 後					投 与 後					投 与 後						
			一	±	+	≠	一	±	+	≠	一	±	+	≠					
蛋 白	投 与 前	一 ± +	10		1		11	11	3	1		15	15			15			
		+			1		1	1		1		2	1	1		2			
		≠	2				2	1				1				0			
計			12	0	1	1	14	13	3	2	0	18	16	1	0	0	17		
群内比較 ^{注)}			-0.200					0.703					-0.000						
糖	投 与 前	一 ± +	13			1	14	18				18	17			17			
		+				0					0				0	0			
		≠				0					0				0	0			
計			13	0	0	1	14	18	0	0	0	18	17	0	0	0	17		
群内比較 ^{注)}			0.000					0.000					0.000						
ケ ト ン 体	投 与 前	一 ± +	11				11	15				15	14	1	1	16			
		+				0					0				0	0			
		≠				0					0				0	0			
計			11	0	0	0	11	15	0	0	0	15	14	1	1	0	16		
群内比較 ^{注)}			0.000					0.000					0.943						
潜 血	投 与 前	一 ± +	6	1	1		8	15		2		17	14			14			
		+	1			1					0			1		1			
		≠	2			1	3				0	1				0			
計			9	1	1	1	12	15	0	2	0	17	14	1	1	0	16		
群内比較 ^{注)}			0.214					0.943					-0.471						
ウ ロ ビ リ ノ ー ゲ ン			一	±	+	≠	≡		一	±	+	≠	≡		一	±	+	≠	≡
	投 与 前	一 ± +	2	1			3	2				2						0	
		+		11			11	1	10	2	1	14	17				0		
		≠					0		1		1	2				0	0		
計			2	12	0	0	0	14	3	11	2	1	1	18	0	17	0	0	17
群内比較 ^{注)}			0.000					0.889					0.000						

注): Wilcoxon の 1 標本検定

Tab. 14 副 作 用

群	あ り	な し	直接確率(P ₀)	副作用発生率 % (95%信頼限界)
25mg	13	28	0.526	31.7 (18.5~46.6)
50mg	8	31		20.5 (9.5~34.4)
100mg	12	29		29.3 (16.5~43.9)
計	33	88		27.3 (19.7~35.5)

Tab. 15 副作用の種類

群	疼 痛	腫 脹	関 節 血 腫	血 性 関 節 液	関 節 水 腫	熱 感	膝 の こ わ ば り	関 節 の 緊 迫 感	関 節 液 の 混 濁	局 所 の 発 赤	件数(例数)
25mg	10	5	1		1	2	1			1	21(13)
50mg	8	2	1	1						1	13(8)
100mg	8	5		2		2		1	1		19(12)

り、また濃度が高くなるにつれ改善点数が上昇しているのがわかる。分散分析の結果、因子A（濃度）のF値は3.349（ $P < 0.05$ ），因子B（回数）のF値は10.520（ $P < 0.001$ ）といずれも有意であった。しかし交互作用は認められなかった。すなわち濃度、回数ともに改善点数に有意な影響を及ぼしたといえる。

考 察

変形性膝関節症に対する治療法として多くの保存的療法があるが²¹⁾、簡便でかつ効果が著明なcorticosteroid 剤の関節腔内注入療法は広く一般に応用されている。しかし、種々の問題点も指摘されており、とりわけ、同剤のproteoglycan 合成阻害作用²²⁾²³⁾が一因とみなされている関節破壊、いわゆるsteroid arthropathy の発生^{20)22)~27)}が問題視されている。また、同剤の細菌に対する生体の防御能の低下作用²⁸⁾により誘発される化膿性関節炎も無視できない。それゆえ、corticosteroid 剤の関節腔内注入療法は著明な除痛効果を有するすぐれた治療法ではあるものの、その効果が多くの場合一過性²⁹⁾であるため、頻回注入に陥りやすく、デメリットがメリットを大幅に上回る危険性を有する両刃の剣といえる。

Arteparon は関節病変の進展に対して抑制的に作用する可能性を有し^{4)7)~11)30)31)}、二重盲検試験で50 mg 製剤の変形性膝関節症に対する有用性が確認されていることから、臨床的应用が十分に期待できる。しかし、変形性膝関節症に対する1回注入量は経験的に50 mg とされており、至適

濃度については検討の余地が残っていた。

そこでArteparon の適切な濃度の検討をするために多施設二重盲検試験を行った。50 mg 投与群の評価点数の推移は、寺山らの行った二重盲検試験¹⁹⁾の結果とはほぼ一致したことから（Fig. 3）、50 mg を1回投与量としたArteparon 注入療法の再現性がうかがえた。また、各群の副作用の発生に明らかな差は認められなかった。有用率では25 mg 群53.1%、50 mg 群67.6%、100 mg 群54.3%であったが、三群間に有意差は得られなかった。一方、濃度と投与回数の膝関節機能評価得点の改善に対する影響を二元配置分散分析で検討した結果では、Fig. 2 に示す如く濃度、投与回数ともに評価得点の改善に有意の影響を及ぼした。すなわち、Arteparon は5回投与より10回投与が好ましいことが判明した。しかし、それ以上投与回数を増加した場合の効果については予測できず、この点は今後の課題である。

次に投与量と改善点数との関係を調べるため本試験のデータに、プラセボ投与時の成績を加え、各投与量における改善点数の推測を曲線回帰分析を用いて検討した。プラセボの成績は¹⁹⁾、同時比較試験によるものではないが、本試験と同一判定基準によるものである。得られた推定式は投与量をXmgとし、改善点数を $\hat{Y}$ とするとき

$$\hat{Y} = -2.1486 Xmg^{\frac{1}{2}} + 0.652 Xmg - 0.0034 Xmg^2 + 9.4545$$

となった。本式から求めた推測値と実測値との相関は $R_o = 0.316$ （ $F_o = 12.215^{***}$ $dF = 1, 110$ ）であった。この式から得られた推定曲線をFig. 4に

Tab. 16 副作用発生例

群	薬剤 番号	副作用の種類	程 度	発 生 時 期	処 置 お よ び 経 過
25 mg	015	疼 痛	軽 度	毎 回 注 射 後	特別に処置せず
	041	膝のこわばり	軽 度	第 2 回目注射後	特別に処置せず
	121*	疼痛, 腫張, 関節血腫	高 度	第 1 回目注射後	注射翌朝腫張と疼痛発生, 血腫 (約40ml) の穿刺 排除後, デキサメタゾン 5 mg 注入, 数日後投 与前に復す
	141	腫張, 熱感	軽 度	第 3 回目注射後	特別に処置せず, その後は特別副作用なし
	143	腫張, 熱感, 疼痛	中等度	第 1 回目注射後	氷のうで冷湿布, その後副作用なし
	151*	疼痛, 発赤	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過は良好
	152	疼 痛	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過は良好
	163*	疼 痛	中等度	第 1 回目注射後	1 週間後穿刺, 10 日後位には軽快
	164	腫 張	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 注射後腫張, 2 回目で降経過良好
	172	疼痛, 腫張	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 1 週間後に消退
	183*	関節水腫, 疼痛	中等度	第 1 回目注射後	穿刺および湿布, 悪化傾向は認められなかったが 関節水腫, 疼痛が持続した
	185	疼 痛	軽 度	第 1 ~ 5 回目 注射後	特別に処置せず, 注射後 3 日位まで疼痛持続した が, 次第に軽減, 第 3 回目より当日だけ痛みがあ った
	222*	疼 痛	中等度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過は良好
50 mg	014	疼 痛	軽 度	第 1 ~ 3 回目 注射後	特別に処置せず
	045	疼 痛	中等度	第 2 回目注射後	特別に処置せず, 経過は良好
	085*	疼痛, 血腫	高 度	第 1 回目注射後	注射後約 5 時間で疼痛発生, 穿刺排液後止血剤注 入, 翌日再度穿刺, 生理食塩水で関節内洗浄, そ の後ステロイド注入にて軽快
	096*	疼痛, 腫張, 血性関節液, 発赤	高 度	第 3 回目注射後	両膝に注射 2 ~ 3 時間後, 右膝に疼痛, 腫張, 局 所発赤, 冷却法指示, 翌日血性関節液を排出, 左 膝には変化なし
	174*	疼痛, 腫張	高 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 注入後腫張, 疼痛 3 日間続く, 患者の希望で中止, 約 2 ヶ月後再来時には回復
	182	疼 痛	軽 度	第 1 ~ 3 回目 注射後	特別に処置せず, 経過良好
	184	疼 痛	軽 度	第 1 ~ 3 回目 注射後	特別に処置せず
	191*	疼 痛	高 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず
100 mg	012	疼痛, 腫張	中等度	第 1 回目注射後	冷あん法 2 日間, 初回のみ
	042*	疼痛, 腫張	中等度	第 1 回目注射後	特別に処置せず

Tab. 16 のつづき

100 mg	081*	腫張, 熱感, 血性関節液	高 度	第 1 回目注射後	穿刺, 貯留液増加および血性関節液のため中止
	086	注入関節の 緊迫感	高 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過良好
	103*	疼 痛	高 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過良好
	144	腫張, 熱感	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず
	154	疼 痛	軽 度	第 1 ~ 3 回目 注射後	特別に処置せず, その後の注入には特に疼痛も認めず
	166	疼 痛	軽 度	第2回, 第3回目 注射後	特別に処置せず, その後全く疼痛なし
	175	疼痛, 腫張, 関節液混濁	高 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 注射後疼痛, 腫張あり, 翌日軽減, 3 回目注射頃より関節液の混濁を生じてきたため 7 回中止
	195*	血性関節液	高 度	第 2 回目注射後	入院, 穿刺排液, 止血剤投与
	224*	疼 痛	中等度	第 1 回目注射後	(リドカイン 2 ml, オルガドロン 2.5mg) 関節内注入, 経過良好
	251	疼 痛	軽 度	第 1 回目注射後	特別に処置せず, 経過良好

* : 脱落例

Fig. 2 二元配置 (濃度, 回数) 分散分析.

Fig. 3 寺山ら¹⁹⁾および今回の試験における 50 mg 投与群の得点推移の比較.

Fig. 4 投与量と推定改善点数.

示す。Fig. 4 からわかる通り、投与量が 15 mg 位までと、70 mg 以上では改善点数の上昇はほとんどないが、15 mg 位から 55 mg 位までは、投与量が 10 mg 増す毎に改善点数が約 2.2 点の割合で増加している。

従来、我々は変形性膝関節症患者に対して 50 mg 製剤の 10 回投与を中心に臨床的使用を行い、その手応えとして適当な濃度と投与回数ではないかと考えていたが、今回の試験結果からそれが大きな誤りではないという十分な感触が得られた。

結 語

Arteparon はムコ多糖体多硫酸エステル (mucopolysaccharide polysulfuric acid esters) 50 mg を含有し、変形性膝関節症に有用であることが確認されている。我々は 1 回注入量として 50 mg が適切か否かを検討する目的で多施設二重盲試験を行った。解析対象症例は 101 例で、25 mg 群 32 例、50 mg 群 34 例、100 mg 群 35 例であった。副作用の程度と発生率に三群間で明らかな差は認められなかった。また、有効率は 25 mg 群 53.1%、50 mg 群 67.6%、100 mg 群 54.3%であったが、三群間に有意差は得られなかった。一方、濃度と投与回数の膝関節機能評価得点に及ぼす影響を二元配置分散分析で検討した結果、濃度の F 値は 3.349 ($P < 0.05$)、投与回数の F 値は 10.520 ($P < 0.001$) といずれも有意であった。また、10 回投与で 25 mg 群と 50 mg 群の改善点数の差は、50 mg 群と 100 mg 群の差より大きかった。

文 献

- 1) Ali, S. Y. and Evans, L. : Enzymic degradation of cartilage in osteoarthritis. *Fed. Proc.*, **32** : 1494-1498 (1973).
- 2) Mathews, B. F. : Composition of articular cartilage in osteoarthritis. *Br. Med. J.*, **2** : 660-661 (1953).
- 3) Kempson, G. E. et al. : Correlations between stiffness and the chemical constituents of cartilage on the human femoral head. *Biochem. Biophys. Acta*, **215** : 70-77 (1970).
- 4) Greiling, H. and Kaneko, M. : Die Hemmung lysosomaler Enzyme durch einen Glykosaminoglykanpolysulfat. *Arzneim. Forsch.*, **23** : 593-597 (1973).
- 5) Baici, A. et al. : Inhibition of human elastase from polymorphonuclear leucocytes by a glycosaminoglycan polysulphate (ARTEPARON). *Biochem. Pharmacol.*, **29** : 1723-1727 (1980).
- 6) Stancikova, M. et al. : The effect of anti-rheumatic drugs on collagenolytic activity of cathepsin B₁. *Biochem. Pharmacol.*, **26** : 2121-2124 (1977).
- 7) Dettmer, N. : Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus von Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureestern am arthrotischen Knorpel. *Z. Rheumaforsch.*, **25** : 122-130 (1966).
- 8) Gallacchi, G. et al. : Die Einlagerung intramuskular applizierten Glykosaminoglykanpolysulfats im menschlichen Gelenkknorpel. *Akt. Rheumatol.*, **4** : 145-151 (1979).
- 9) Richter, A. : Beitrag zur Therapie von Gelenkerkrankungen experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem Mukopolysaccharidpolyschwefelsäureester. *Med. Monatsschr.*, **24** : 121-125 (1970).
- 10) Adam, M. et al. : Contribution to the mode of action of glycosaminoglycan polysulphate (GAGPS) upon human osteoarthrotic cartilage. Biochemical study of the collagen and proteoglycan turnover. *Arzneim. Forsch.*, **30** : 1730-1732 (1980).
- 11) Greiling, H. : Biochemische Untersuchungen zur Wirkungsweise des Arteparon. Dettmer, N., Greiling, H. and Sensch, K. H. (Ed.) : Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon, EULAR Verlag, Basel, pp. 11-18 (1980).
- 12) Eylau, O. : Zur Pathogenese und causalen Behandlung der Kniegelenkarthrosen. *Med.*

- Klin., 55 : 2367-2370 (1960).
- 13) Lechten, K. A. : Zur nichtoperativen Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen. Z. ärztl. Fortbild., 55 : 888-894 (1966).
 - 14) Maurer, K. und Wirtz, H. : Über die spezifische Wirkung saurer Mucopolysaccharide und Glucocorticoide in der Arthrosebehandlung. Orthop. Praxis, 2 : 61-66 (1966).
 - 15) Hofer, H. und Zimmerebner, O. : Spätergebnisse der medikamentösen lokalen Langzeittherapie bei Arthrosen. Wien Klin. Wochenschr., 84 : 190-196 (1972).
 - 16) Fujimoto, K. und Ueno, R. : Die intraartikuläre Behandlung der Arthrosis deformans des Kniegelenks mit einem Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester. Z. Orthop., 111 : 310-314 (1973).
 - 17) Ishikawa, K. et al. : Clinical evaluation of the intra-articular injection of glycosaminoglycanpolysulphate for osteoarthritis of the knee joint : A multicentric double blind controlled study. (in preparation).
 - 18) 津山直一, 他 : 変形性膝関節症に対するアルテパロンの関節注入療法—二重盲検法試験. 臨床薬理, 12 : 39-50 (1981).
 - 19) 寺山和雄・他 : 変形性膝関節症に対する関節注入剤アルテパロンの多施設二重盲検試験. 臨床薬理, 12 : 23-38 (1981).
 - 20) 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 : 359-374 (1978).
 - 21) Moskowitz, R. W. : Treatment of osteoarthritis. Hollander, J. (Ed.) : In Arthritis and Allied Conditions, Lea and Febiger, Philadelphia, p. 1054 (1976).
 - 22) Behrens, F. et al. : Alteration of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. J. Bone and Joint Surg., 57-A : 70-76 (1975).
 - 23) Ishikawa, K. : Effect of intra-articular corticosteroid on meniscus ; a histological and histochemical study in rabbit knees. J. Bone and Joint Surg., in press.
 - 24) Salter, R. B. et al. : Hydrocortisone arthropathy ; an experimental investigation. Can. Med. Assoc. J., 97 : 374-377 (1967).
 - 25) Moskowitz, R. W. et al. : Experimentally induced corticosteroid arthropathy. Arthritis Rheum., 13 : 236-243 (1970).
 - 26) Chandler, G. N. and Wright, V. : Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. Lancet, 2 : 661-663 (1958).
 - 27) 石川浩一郎 : Corticosteroid 剤膝関節腔内注入による関節傷害に関する研究(第2報)—関節傷害の進展に影響を及ぼす諸因子の検索. 日整会誌, 52 : 1761-1781 (1978).
 - 28) Schurman, D. J. et al. : Knee joint infections with staphylococcus aureus and micrococcus species ; influence of antibiotics, metal debris, bacteremia, blood and steroids in a rabbit model. J. Bone and Joint Surg., 57-A : 40-49 (1975).
 - 29) Hollander, J. L. : Intrasynovial corticosteroid therapy in arthritis. Maryland State Med. J., 19 : 62-66 (1970).
 - 30) Ueno, R. : Ergebnisse der Behandlung mit einem Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester bei der experimentellen Arthrose des Kniegelenks. Z. Orthop., 111 : 886-892 (1973).
 - 31) Iwata, H. et al. : Uptake of glycosaminoglycan polysulfate by articular and meniscus cartilage ; A biochemical and autoradiographic investigation. Clin. Orthop., 153 : 265-272(1980).