

## 変形性膝関節症に対するインドメタシン ファルネシル及び防已黄耆湯の併用療法 の有効性についての臨床的検討

なが み はる ひこ  
長 見 晴 彦

キーワード：関節内水腫，変形性膝関節症，インドメタシンファルネシル，  
防已黄耆湯，併用療法

### 要 旨

関節内水腫をともなう変形性膝関節症86例に対し，インドメタシンファルネシルと防已黄耆湯併用療法を試み投与開始16週後の改善度を評価した結果，著明改善28例（32.6%），改善46例（53.5%）と全体の86.0%に有効であった。特に罹患期間が3年未満，年齢が65歳未満，重症度が軽症以上においてその効果が顕著であった。今回の検討での薬剤性副作用については一部の症例で消化器症状の出現が認められたが，いずれも胃粘膜保護剤の投与により軽快した。今回，症例呈示とともに文献的考察を加え報告する。

### はじめに

一般臨床医家にとって日常診療で高齢者はもとより成壮年の変形性膝関節症（OA）に遭遇する機会が多い。本症の大部分は臨床症状として疼痛，関節腫脹，可動域制限が主であり，関節内水腫を伴う事が多い。その治療には通常，理学療法，運動療法，関節穿刺及びヒアルロン酸の関節内注入や非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤（NSAIDs），漢方薬投与などによる対症療法がまず試みられるが，症例の重症度によっては外科的治療の対象

となるケースも少なくない。今回，関節内水腫を伴う変形性膝関節症症例に対してNSAIDsとしてインドメタシンファルネシル（インフリー®）を，漢方薬として防已黄耆湯の併用療法を行いその有効性について臨床的に検討したので報告する。

### 対 象

2002年11月から2008年3月までに当院へ1) 歩行時の膝関節の疼痛を有し，一次性膝関節症である症例。2) 膝蓋骨跳動にて水腫が認められる症例。3) 消化性潰瘍の既往歴を認めないものあるいは既往歴はあったが現在は消化性潰瘍薬を内服していない症例。4) 重篤な血液，肝障害，腎障害，心機能障害を認めない症例。5) アスピリン

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

喘息を認めない症例。6) 妊婦もしくは妊娠している可能性のない症例。以上の条件を満たす症例でさらに過去にヒアルロン酸関節内注入を8週間以上施行していない症例を対象とした。また来院時(薬剤投与開始時)及び追跡期間16週間の間、関節内水腫をきたした場合はその都度疼痛が強ければ関節穿刺した。また16週目にも関節穿刺して関節内液量を測定した。

また86例中12例は両側の膝関節症であり、この12例については症状の強度な患肢を対象とした。

### 薬剤及び投与方法

インフリー®は1カプセル中インドメタシンファルネシルとして200 mgを含有し、1回カプセル1日2カプセル朝夕、食後に経口投与した。一方、防己黄耆湯は1日7.5 gを3回に分け食前または食間に投与した。いずれの薬剤も観察期間は16週間としてこの間は投与薬剤の用量は変更しないこととし、また外来受診時には理学療法は患者の意思に任せ施行したが、局所麻酔剤、ステロイド剤やヒアルロン酸の関節内注入は原則として施行しなかった。なお、胃部不快感などの消化器症状を訴えた場合は消化器用薬剤を投与した。また既往歴で内服している薬剤は現行通り内服させた。

### 調査項目

#### 1) 臨床症状

自覚症状、他覚的所見の程度を診察日ごとに観察し、その程度を高度、中等度、軽度、正常の4段階で判定した。

#### 2) 全般改善度

研究開始から終了時までの各臨床症状の推移を総合して6段階評価(著明改善, 改善, やや改善,

不変, 悪化, 判定不能)で判定した。

#### 3) 副作用

随伴症状および臨床検査値の異常変動のうち、本剤による副作用と認められるものについてはその内容、発現日、程度、原因、処置、転帰を調べた。

4) 全般改善度および副作用を総合して6段階(極めて有用, 有用, やや有用, 不変, 有用でない, 判定不能)のいずれかに評価判定した。

## 結 果

#### 1) 患者背景

全症例86例の患者背景を表1に示す。年齢分布は43歳から87歳で65~74歳代が42名と最も多く次いで75歳以上であった。

また男女比では女性が51名と男性を上回っていた。罹病期間については1年以上3年未満が24例、3年以上5年未満が22例、5年以上、3ヶ月~1年までがそれぞれ15例であった。合併症については表1に示す如くであり、高齢者になるほど合併疾患も多く、また他疾患に罹患中のため他剤内服薬数も多かった。

#### 臨床所見及び他覚所見

##### 1) 疼痛の推移

###### a) 自発痛

投与前においては高度(12/86:13.9%), 中等度(44/86:51.1%), 軽度(30/86:35.0%)の割合であったが最終観察時には高度・症例なし, 中等度(12/86:14%), 軽度(54/86:62.8%), 症状なし(20/86:23.2%)であった。

###### b) 膝圧痛

投与前に高度(26/86:30.2%), 中等度(42/86:48.8%), 軽度(18/86:21.0%)であったの

項目	層別内容	症例数	構成比(%)
性別	男	35	40.7
	女	51	59.3
年齢別	44~49歳	2	2.3
	50~64歳	14	16.3
	65~74歳	42	48.8
	75歳以上	28	32.6
区分	外来	86	100.0
診断名	変形性膝関節症	86	100.0
罹病期間	3ヵ月未満	8	9.3
	3ヵ月~1年未満	16	18.6
	1年~3年未満	24	27.9
	3年~5年未満	22	25.6
	5年以上	16	18.6
重症度	軽症	10	11.6
	中等症	48	55.8
	重症	28	32.6
合併症	なし	18	20.9
	あり	68	79.1
使用薬剤	循環器疾患 46 脳血管疾患 20 肝疾患 8 胃腸疾患 24 呼吸器疾患 6 泌尿器疾患 14 皮膚疾患 10 腰椎疾患 28		
	降圧剤, 利尿剤, 強心剤 48 抗不整脈剤 24 去痰剤 18 胃腸薬 46 ビタミン剤 24 泌尿器系薬剤 28 肝庇護剤 12 眠剤 28 抗不安剤 24 骨粗鬆症薬剤 46		
併用療法	なし	86	100.0
	あり	0	0.0

表 1

全症例86例の患者背景を示す。年齢分布は43歳から87歳で、65~74歳が42名と最も多く次いで75歳以上であった。男女比は女性が男性を上回っていた。罹病期間は1年以上3年未満が多い。また、合併症については、高齢になるほど多く、他剤内服薬数も多かった。

が最終観察時には高度 (4/86 : 4.7%), 中等度 (12/86 : 14.0%), 軽度 (60/86 : 69.7%), 症状なしで (10/86 : 11.6%) であった。

c) 関節腫脹

投与前は高度 (24/86 : 27.9%), 中等度 (35/86 : 41.9%), 軽度 (26/86 : 30.2%) であったが、投与後は高度 (4/86 : 4.7%), 中等度 (8/86 : 9.3%), 軽度 (59/86 : 68.6%), 症状なし (15 : 17.4%) であった。

d) ADL 障害

投与前は高度 (8/86 : 9.3%), 中等度 (46/86 :

53.5%), 軽度 (32/86 : 37.2%) であった。投与後は中等度 (14/86 : 16.3%), 軽度 (58/86 : 67.4%), 症状なし (14/86 : 16.3%) であった。

e) ペインテスト

痛みの程度を患者より問診し、10段階のスケールを用いて記録したところ投与前の疼痛を10点とした場合、16週後の疼痛は4.3±2.1 (Mean±SD) と低下した (図1)。

2) 関節液量の推移

来院時治療開始前の関節液量の平均は23.4±11.9 ml (Mean±SD) であり薬物治療後には17.0

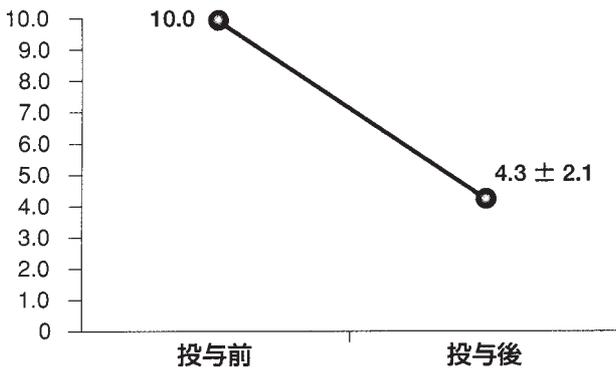


図1

痛みの程度を患者より問診し、10段階のスケールを用いて記録したところ、投与前の疼痛を10点とした場合、16週後の疼痛は4.3±2.1 (Means ±SD) と低下した。

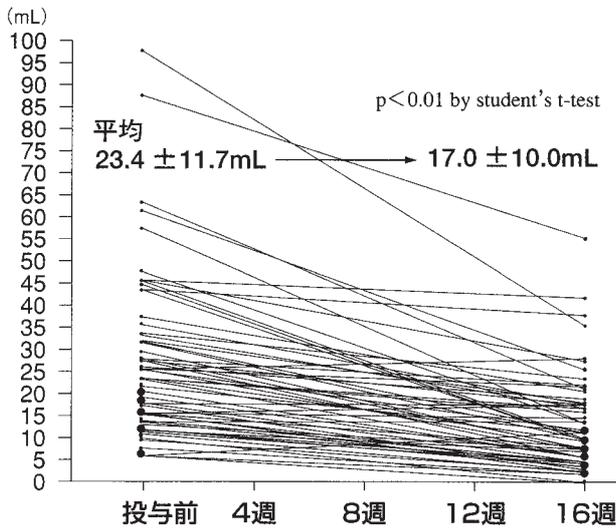


図2

来院時、治療開始前の関節液量の平均は23.4±11.9 ml (Mean ±SD) であり、薬物治療後には17.0±10 ml (Mean ±SD) と有意に低下した。また、24例は治療終了後の関節液量は5 ml 未満であった。

±10.0 ml (Mean ±SD) と有意に低下した。また24例は治療終了後の関節液量は5 ml 未満であった (図2)。

### 3) 罹病期間別にみた改善度

全症例を罹病期間別に3年未満と3年以上に分類し薬剤による治療前後の改善度を図3に示す。

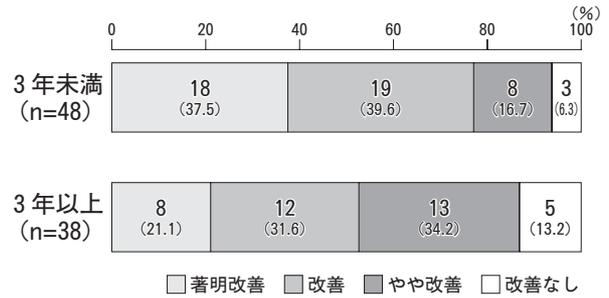


図3

全症例を罹病期間別に3年未満と3年以上に分類し、薬剤による治療前後の改善度を示す。

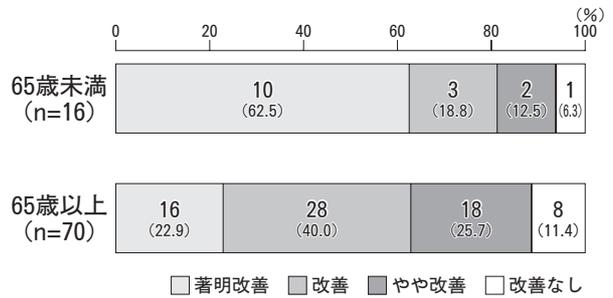


図4

65歳未満の症例では16例中10例 (62.5%) の症例において著明改善が認められた。65歳以上において著明改善は70例中16例 (22.9%) と65歳未満に比べ改善率は低下した。

3年未満の症例において著明改善が18例認められたのに対し、3年以上のそれは8例であった。また3年以上の症例では5例において改善なしの症例があった。

### 4) 年齢別にみた症状の改善度

65歳未満の症例では16例中10例 (62.5%) の症例において著明改善が認められたが、1例において殆ど改善は認めなかった。

一方、65歳以上において著明改善は16例/86例 (22.9%) と年齢が65歳未満に比べ改善率は低下し8例 (11.4%) において改善なしが認められた (図4)。

### 5) 有効度についての検討

86症例中28例（32.6%）が極めて有効とし、46例（53.5%）が有効と全体の約86%が有効以上と評価した。（図5）

### 6) 重症度別にみた改善度

軽症、中等症例において著明改善が多くみられた。（図6）

### 7) 副作用

観察期間中に副作用は消化器症状のみであり、いずれも軽度であった。12例に認められたがいずれも症状は軽度であり、胃粘膜保護投与のみで軽快した。

## 考 察

変形性膝関節症の主訴の一つに関節内水腫があり、その症状は反復増悪していく場合も多い。関節内水腫に対しては関節穿刺後のヒアルロン酸製剤の関節内注入が一般的であるが、継続的に施行した場合にその習慣的使用により変形性膝関節症の自然経過を早める可能性も否定できないとの報告もあり<sup>1)</sup>、その長期投与に細心の注意を要する。今回、著者は1993年に糸満ら<sup>2)</sup>が関節内水腫を伴う変形性膝関節症に対しインフリー®を投与し、関節内水腫の軽減をみたとの有効性を報告例と関節内水腫を伴う変形性膝関節症に対し防已黄耆湯が有効であるとの報告<sup>3)</sup>の2報告例を鑑み当院を受診した変形性膝関節症に対して2剤併用を行い、その有効性について臨床的に検討した。一般に漢方薬の分野では本症の第一選択薬として防已黄耆剤が肥満傾向、汗かきで疲れ易く膝に水がたまり易い症例に繁用されているのが現状である。大谷ら<sup>4)</sup>は一次性変形性膝関節症と診断された外来患者137例に初診時同漢方薬を6ヶ月間投与し43%に疼痛の改善が認められ、NSAIDsが減量でき

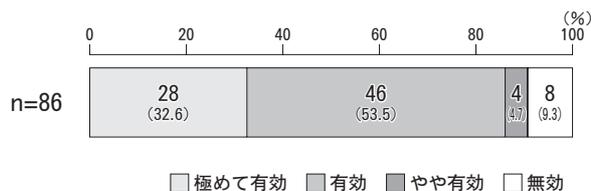


図5

86症例中28例（32.6%）が極めて有効とし、46例（53.5%）が有効と全体の約86%が有効以上と評価した。

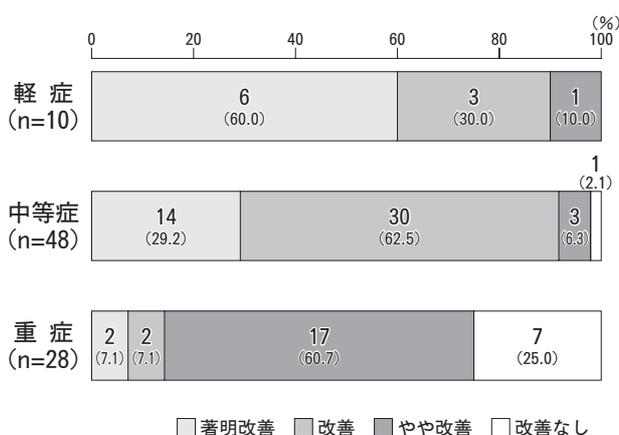


図6

軽症、中等症例では著明改善が多くみられたのに対し、重症例では著明改善はわずか2例（7.1%）であった。

る可能性がある」と報告し、この事象は『証』に関係なく同漢方薬の効果として高く評価されており、他にも同様な意見を主張するものも多い<sup>5)</sup>。また基礎的研究では構成生薬の防已に含まれる成分の sinomenine によるアジュヴァント関節炎モデルに対する有効性が報告されているが今のところその詳細は不明である<sup>6)</sup>。一方、佐藤らは NSAIDs 投与群、防已黄耆湯投与群、両者併用群の3群において1年以内に再投与を必要とした症例における治療終了から再投与までの期間を比較検討し、防已黄耆湯単独投与群では平均3.1ヶ月であり、NSAIDs 単独群の1.5ヶ月に比べ効果の持続性の

みならず 1) 膝関節の炎症改善, 2) 膝の温感, 3) 本症の発症に深い関わりのある肥満に対しても本剤が有効であるとしている<sup>7)</sup>。一方, インフリー®の変形性膝関節症に対する臨床的効果については糸満らが21例を対象に検討を行っており, インフリー®投与によって自覚症状, 他覚症状の改善を認め, さらに彼らは関節液量, 関節液内細胞数, 蛋白量を定量化しその効果を判定している。それによれば関節液量はインフリー®投与によって88.9%の症例で減少が認められたと報告しており, 総合的判断においての有効例は76.2%と好成績であったと論じている。今回の検討においては罹病期間が3年未満, 65歳未満, 膝関節症の重症度において軽症, 中等症例において薬剤の投与効果が良好に認められ, 86例中26例に著明な改善, 31例に改善が認められ, 全体の66%程度は満足の行く結果であった。また一番興味のある関節液量も16週間に貯留量が有意に低下した。この点からも本治療法の有効性が窺われる。但し, 注意すべ

きはこの検討期間において症状は改善したが, その後の経過観察において内服中であっても症状の急性増悪, あるいは症状の悪化, 再燃する症例もその症例数は極めて少ないが存在したという点である。これらはいずれもヒアルロン酸の関節注入により軽快したが, これら保存療法に反応せずに最終的に鏡視下手術あるいは膝関節人工関節置換術を施行した症例も存在した。

変形性膝関節症は受診時にその病期の進行度は個々の症例により様々であるが, 病態自体は進行性であり, 決して2剤投与によって病期が停止するわけでない。しかしながら病期進行を緩徐にするというよりも, 関節水腫を軽減させることにより他覚症状を軽減させることが可能であるという点において有効であると考えられた。

従って今回投与した2剤併用療法は変形性膝関節症の保存的治療を行う際に考慮しても良い治療法の一つである。

## 文 献

- 1) 石田哲也, 他. 変形性膝関節症に対する習慣的ヒアルロン酸の関節内注入によるレントゲン所見の変化. 臨床リウマチ 11: 109-112, 1999
- 2) 糸満盛憲, 他. 関節水腫を伴う変形性膝関節症に対するインフリーの臨床的効果の検討. 新薬と臨床 42: 167-174, 1993
- 3) 野口蒸治, 他. 水腫を伴う変形性膝関節症に対する防已黄耆湯の効果. 整形・災害外科 47: 999-1005, 2004
- 4) 大谷俊郎, 他. 変形性膝関節症に対する防已黄耆湯の臨床効果. 東京膝関節会誌 18: 31-33, 1997
- 5) 生田光徳, 他. 変形性膝関節症に対する防已黄耆湯の効果. 漢方診療 9: 46-50, 1990
- 6) Lit L, et al: Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine. Int J Immunopharmacol 18: 529-543, 1996
- 7) 吉田麻美, 他. 内臓肥満型糖尿病に対する防已黄耆湯の効果. 日本東洋医誌 49: 249-256, 1998