



2022年4月発行

臨床雑誌 整形外科 (Voi.73 No.4) に

リウマチ科部長

福居 顕宏 先生の

論文が掲載されましたので

お知らせ致します。



関節リウマチにおける手関節痛に対する トリアムシノロンアセトニドの注入効果 —— 後ろ向き統計学的検討*

福居 顯宏 山田 秀樹 吉井 尚**

【整形外科 73 巻 4 号 : 313~317, 2022】

はじめに

関節リウマチ (RA) における手関節障害に対して、一般的に滑膜切除や関節形成術などが施行されている。本研究では、手関節痛を訴えるが手術を希望しない症例に対し、片側にトリアムシノロンアセトニド 20 mg と 1% リドカイン塩酸塩 5 ml を関節内に注入し、注入による除痛効果と安全性の検討を行った。

われわれはすでに手・肩・肘・足関節においてトリアムシノロンアセトニドの関節内注入が痛みを軽減する結果を報告した¹⁾。本研究では手関節痛の症例数を増やして抗リウマチ薬、トリアムシノロンアセトニド、生物学的製剤の使用組み合わせによる X 線像における手関節の変化を調査した。

対象および方法

2009 年 11 月～2017 年 12 月の期間中に手関節痛を訴えるが手術を希望しない RA 例に、トリアムシノロンアセトニド 20 mg と 1% リドカイン塩酸塩 5 ml を注入後 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。全例とも抗リウマチ薬を服用している。

トリアムシノロンアセトニド注入、生物学的製剤の有無を組み合わせた症例は 118 例 179 関節で内訳は女性 104 例、男性 14 例であった。Larsen 分類²⁾で grade I 32 例 49 関節、grade II 30 例 44 関節、grade III 33 例 50

関節、grade VI 23 例 36 関節であった。

全例の罹病期間は平均 8.9 (2~20) 年で、注入時の年齢は平均 64 歳 (27~85) 歳であった。全例に糖尿病、緑内障の合併症はなかった。

生物製剤を使用していたのは 42 例で、エタネルセプト 20 (grade I 3, grade II 6, grade III 7, grade IV 4) 例、インフリキシマブ 7 (grade I 2, grade II 1, grade III 2, grade IV 2) 例、アダリムマブ 3 (grade I 1, grade III 1, grade IV 1) 例、アバタセプト 6 (grade I 1, grade II 2, grade IV 3) 例、トシリズマブ 5 (grade II 1, grade III 3, grade IV 1) 例、ゴリムマブ 4 (grade I 2, grade III 1, grade IV 1) 例、セルトリズマブ 1 (grade III 1) 例であった (薬剤の重複を含む)。

検討項目として、① Larsen 分類 grade 別各関節の注入回数、② 生物学的製剤の非使用、使用での注入回数、③ visual analogue scale (VAS) による疼痛軽減の有無、④ トリアムシノロンアセトニド注入による皮下や伸筋腱における副作用の有無、⑤ 手関節単純 X 線像 100 例 165 関節を下記の A~D 群に分類し、注入前と調査終了時の X 線像変化を調査した。

- ・ A 群：トリアムシノロンアセトニド注入と生物学的製剤の使用なし (35 例 53 関節)
- ・ B 群：トリアムシノロンアセトニド注入と生物学的製剤の使用 (21 例 33 関節)
- ・ C 群：抗リウマチ薬のみ服用 (23 例 46 関節)

Key words : RA, wrist pain, triamcinolone acetonide, synovitis, biologics

* Effect of intra-articular triamcinolone acetonide injections for wrist pain in rheumatoid arthritis patients : a retrospective study
要旨は第 36 回日本臨床リウマチ学会において発表した。

** A. Fukui(部長) : 西の京病院リウマチ科 (☎ 630-8041 奈良市六条町 102-1 ; Dept. of Rheumatology, Nishinokyo Hospital, Nara) ; H. Yamada(院長) : 二上駅前診療所内科 ; T. Yoshii(特任部長) : 済生会中和病院整形外科。

[利益相反 : なし.]

表 1. 生物学的製剤の有無と grade 別注入回数

Larsen 分類	生物学的製剤 (-)			生物学的製剤 (+)			p 値
	手関節数	注入回数	平均注入回数	手関節数	注入回数	平均注入回数	
grade I	30	92	3.1±3.0	18	71	3.9±2.3	NS
grade II	29	118	4.1±4.4	17	73	4.3±4.6	NS
grade III	37	92	2.5±2.5	17	61	3.6±4.0	<0.05
grade IV	20	92	4.6±4.9	17	54	3.2±3.6	<0.05
計	116	394		69	259		



図 1. X線像でのCHR, RCDR, RRAの測定方法。手関節X線正面像で第3中手骨上の有頭骨と橈骨関節面との距離を第3中手骨長軸で除してCHR (b/a)を計測した。回転中心と橈骨長軸に平行で橈骨最橈側を通る直線との距離を第3中手骨長で除してRCDR (c/a)を計測した。第2中手骨骨幹部橈側接線と橈骨遠位関節面接線のなす角度であるRRA (α)を計測した(文献4より許諾を得て転載)。

・D群：トリウムシノロンアセトニド注入なしと生物学的製剤の使用(21例33関節)

X線像での手根骨破壊の指標としてcarpal height ratio (CHR), 尺側偏位の指標としてradio carpal distance ratio (RCDR) および手根骨の橈側回旋の指標としてradial rotation angle (RRA) の変化を調査した。Youmら³⁾を参考に, CHR, RCDR およびRRA の変化を計測した。手関節X線正面像で第3中手骨上の有頭骨と橈骨関節面との距離を第3中手骨長軸で除してCHR (b/a)

表 2. トリウムシノロンアセトニド注入前・後におけるVASの変動

Larsen 分類	VAS (mm)	
	注入前	注入後
grade I	81.3±19.3	8.4±9.3
grade II	72.9±19.5	11.6±16.1
grade III	71.0±24.1	15.3±16.1
grade IV	71.9±20.2	7.1±10.6

VAS : visual analogue scale

を計測した。Youmら³⁾を参考に回転中心と橈骨長軸に平行で橈骨最橈側を通る直線との距離を第3中手骨長で除してRCDR (c/a)を計測した。第2中手骨骨幹部橈側接線と橈骨遠位関節面接線のなす角度であるRRA (α)を計測し, Student *t* 検定で統計学的処理した(図1)。

また, 同時期に下記⑤のX線検査で検討するために抗リウマチ薬のみ, あるいは生物学的製剤のみの治療グループ44例79関節(Larsen分類grade IIIとIVのみ)を追加した。これら症例の内訳は女性36例, 男性8例でLarsen分類grade別ではgrade III 23例46関節, grade IV 21例33関節となり, ⑤のgrade IIIとIVのみの検討症例数は合計100例165関節となった。

結 果

1. Larsen 分類 grade 別, 生物学的製剤の非使用, 使用での各関節の注入回数

生物学的製剤非使用例において116関節に394回注入し, 生物学的製剤使用例では69関節に259回注入した。注入回数は, grade I, IIでの生物学的製剤非使用例と生物学的製剤使用例ではいずれも有意差はなかった。Grade III, IVでの生物学的製剤非使用例と生物学的製剤使用例ではそれぞれ有意差があった ($p < 0.05$)。全例において平均回数は5回以内であった(表1)。

2. VASによる疼痛軽減の有無

関節のVASは注入前/後ではすべてのgradeにおいてそれぞれ減少した(表2)。

表 3. 抗リウマチ薬、トリアムシノロンアセトニド、生物学的製剤使用別における CHR, RCDR, RRA の変化

a. A 群. トリアムシノロンアセトニド(+), 生物学的製剤(-)					b. B 群. トリアムシノロンアセトニド(+), 生物学的製剤(+)				
grade III+IV, n=35, 53 関節	注入前	注入後	標準偏差 両側検定	標準偏差 片側検定	grade III+IV, n=21, 33 関節	注入前	注入後	標準偏差 両側検定	標準偏差 片側検定
CHR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS	CHR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS
RCDR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS	RCDR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS
RRA	111.9±10.6	107.5±9.3	NS	p<0.05	RRA	111.2±10.6	107.5±9.3	NS	NS

CHR : carpal height ration, RCDR : radiocarpal distance ratio, RRA : radial rotation angle

c. C 群. トリアムシノロンアセトニド(-), 生物学的製剤(-)					d. D 群. トリアムシノロンアセトニド(-), 生物学的製剤(+)				
grade III+IV, n=23, 46 関節	注入前	注入後	標準偏差 両側検定	標準偏差 片側検定	grade III+IV, n=21, 33 関節	注入前	注入後	標準偏差 両側検定	標準偏差 片側検定
CHR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS	CHR	0.4±0.1	0.4±0.1	NS	NS
RCDR	0.4±0.1	0.4±0.0	NS	NS	RCDR	0.4±0.0	0.4±0.0	NS	NS
RRA	109.8±10.4	136.2±159.2	NS	NS	RRA	107.9±7.8	107.9±7.8	NS	NS

3. トリアムシノロンアセトニド注入による皮下や伸筋腱への影響

確実に関節内に注入し、皮下および関節に問題はみられなかった。

4. 単純 X 線正面像での CHR, RCDR および RRA の変化

A 群ではトリアムシノロンアセトニド注入と生物学的製剤使用なしで、CHR の注入前/後では手根骨圧潰の有意差はなかった。RCDR の注入前/後では尺側偏位の有意差はなかった。RRA の注入前/後では片側検定で手根骨の桡側回旋の有意差があった ($p<0.05$) が、両側検定で有意差はなかった。

B 群ではトリアムシノロンアセトニド注入と生物学的製剤使用で、CHR, RCDR, RRA の注入前/後で有意差はなかった。

C 群では抗リウマチ薬のみでは CHR, RCDR, RRA の注入/後で、すべて有意差はなかった。

D 群ではトリアムシノロンアセトニド注入なしと生物学的製剤使用で、CHR, RCDR, RRA の注入前/後ですべて有意差はなかった (表 3)。

考 察

最近では生物製剤の投与により RA のコントロールが可能となってきた。しかし、生物学的製剤が投与されているにもかかわらず関節痛や腫脹を訴えるが手術を希望しない症例を多く経験する。これらの症例に対し、痛みや腫脹の軽減を目的として片側手関節にトリアムシノロンアセトニド 20 mg と 1% リドカイン塩酸塩 5 ml を注入し、その有用性と安全性を報告した⁴⁾。

ステロイド性関節症はステロイドの注入が原因とされ、わが国ではステロイドの関節内注入を頻回に行うことは一般化されていない。その理由として膝関節におけるステロイド性関節症、また弾発指治療後の腱断裂⁵⁾、腱鞘炎や肘外顆炎における注入後の皮下萎縮や色素脱失が報告され注意喚起されている。

しかしステロイドの関節内注入の報告は以前から多くあるが、Chandler ら⁶⁾の報告や臨床研究の結果、膝関節内ステロイド注入の回数と関節破壊とは直接関係がないことが報告されている^{7,8)}。Ostergaard ら⁹⁾はトリアムシノロンアセトニドの注入間隔は 6 週間とし、1 年で 3~4 回までと報告している。Koski ら¹⁰⁾はステロイドの手関節内注入した結果、3 ヶ月後において 68% は臨床的に正常な状態を維持でき、超音波検査において 20% の症例では滑膜の状態が正常であり関節内の滑膜を抑制したことを報告している。2000 年初期から欧米では RA 患者の治療として、ステロイドを手関節内注入し、その有用性が報告されている^{11~13)}。また現在使用されている即放性トリアムシノロンアセトニドより徐放性トリアムシノロンアセトニドのほうが疼痛緩和において有意に改善したことが実験的¹⁴⁾、臨床的^{15,16)}に報告されている。しかし、わが国では手関節痛に対する関節内ステロイド注入の長期間の報告例はみられない。

生物学的製剤の発売前の時代に永野ら¹⁷⁾は手関節形成術施行後に追跡調査を行い、滑膜切除のみ施行した 45 例中 18 例に再発を生じ、その一方、Sauvé-Kapandji 法では 90 関節中 2 関節に再発を生じたが程度が軽かったと報告した。その後、筆者らは手術方法を改良した Sauvé-Kapandji 変法を 40 例に施行し、術後 33 ヶ月目の CHR,

RCDR, RRA では変化が認められなかったことより、滑膜切除と関節形成術を同時に行うことの重要性を報告した¹⁸⁾。本法の有用性は Kawabata ら¹⁹⁾も下橈尺関節障害に適用できると報告している。

本研究の追跡調査で grade 別、生物学的製剤の使用、非使用での各関節の注入回数では平均5回以内であった。注入前/後での単純 X 線像では手関節の骨破壊はトリアムシノロンアセトニドの注入と生物学的製剤非使用群において片側検定で RRA に有意差があったが ($p < 0.05$)、両側検定では有意差はなかった。しかし、トリアムシノロンアセトニドの注入と生物学的製剤使用群においては有意差がなく、トリアムシノロンアセトニド注入による RRA の変化は少ないと考える。一方、抗リウマチ薬単独の投与群でも CHR, RCDR, RRA の変化を認めないことを照らし合わせると、手関節の破壊進行が生じるには長期間かかると考えている。また、膝関節は荷重関節であるが手関節は非荷重関節につき手関節への負担が少ないためであろう。

Larsen 分類 grade III, IV において生物製剤投与例は滑膜の増殖が抑制されているが関節破壊による痛みが残存するため、痛みを抑制するにはトリアムシノロンアセトニドの関節注入が有効なことと理解している。抗リウマチ薬単独投与では関節破壊はあるが関節痛は耐えうる状態で注入を希望しないと考えている。

自験例は罹病期間が平均 8.9 年、注入時の年齢も平均 64 歳と高齢で、生物製剤の発売 (2003 年から) 以前から発症の症例が多く、すでに手関節症を生じていた。すでに進行した変形性関節症 (OA) 例における関節痛や腫脹を抑制するためにはトリアムシノロンアセトニドの手関節内への注入は有効な方法であり、筆者らはこの調査開始以降、現在にいたるまで手関節疼痛や腫脹に対してまったく手術は行わず注入で対応できている。現在では RA 発症時から生物学的製剤を使用することにより OA 進行を抑制できる時代になってきた。2020 年欧州リウマチ学会 (EULAR)²⁰⁾では、感染を生じないよう関節内へのステロイド注入を注意深く行うことを推奨している。筆者は注入部位をポビドンヨード消毒のみで施行しているが、感染を経験していないので、注入技術さえ習得すれば注入も容易にできるであろう。

近年 RA の評価法においても医師と患者の違いが報告されている。すなわち医師は関節の腫脹を主症状ととらえ、患者は関節の痛みを訴えている。この評価法の不一致をなくそうと Paul ら²¹⁾は shared decision making が

大切であると報告している。今後は基本的な治療のもとで患者の疼痛や滑膜腫脹を軽減することが一番重要と考える。

ま と め

1) RA における手関節痛を訴えるが手術を希望しない症例に対してトリアムシノロンアセトニドを注入した結果、生物学的製剤使用の有無にかかわらず平均注入回数は 5 回以内であった。

2) 平均追跡期間 5.9 年では投与薬剤の有無にかかわらず X 線像では手関節の著明な変化はなかった。

3) 副作用として関節や皮膚などに異常は認められず、トリアムシノロンアセトニドの注入で手術をしなくても関節痛や腫脹を軽減できた。

本論文執筆にあたり、日本リウマチ財団リウマチケア看護師・森貴子氏の協力を深謝する。

文 献

- 1) 福居顕宏ほか. 関節リウマチにおける手・足・肩・肘関節痛に多雨するトリアムシノロンアセトニドの注入効果. 整形外科. 2016; **67**: 1225-31.
- 2) Larsen A et al. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radio Diagn. 1977; **18**: 481-91.
- 3) Youm Y et al. Kinematics of the wrist: I: an experimental study of radial-ulnar deviation and flexion-extension. J Bone Joint Surg. 1978; **60-A**: 423-3.
- 4) Fukui A et al. Effect of intra-articular injection of triamcinolone acetonide wrist pain in rheumatoid arthritis patients: a statistical investigation. J Hand Surg Asian Pac Vol. 2016; **21**: 239-45.
- 5) Fitzgerald BT et al. Delayed flexor digitorum superficialis and profundus rupture in a trigger finger after a steroid injection: a case report. J Hand Surg. 2005; **30-A**: 479-82.
- 6) Chandler GN et al. Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. Lancet. 1958; **2**: 661-3.
- 7) Salter RB et al. Hydrocortisone arthroplasty: an experimental investigation. CMAJ. 1967; **97**: 374-7.
- 8) 石川浩一郎. Corticosteroid 剤関節腔内による関節傷害に関する研究 (第 1 報): 変形性膝関節症に対する臨床的検討. 日整会誌. 1978; **52**: 359-74.
- 9) Ostergaard M et al. Intra-articular glucocorticoid injections in joint diseases. Ugeskr Laeger. 1999; **161**: 582-6.
- 10) Koski JM et al. Intra-articular glucocorticoid treatment of the rheumatoid wrist: an ultrasonographic study. Scand J Rheumatol. 2001; **30**: 268-70.
- 11) Haugeberg G et al. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and

- generalized bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheuma Dis.* 2011 ; **70** : 154-7.
- 12) Hetland ML et al. CIMESTRA study group : aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis second year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheuma Dis.* 2008 ; **67** : 815-22.
 - 13) Hetland ML et al. CIMESTRA study group : short and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis : impact of joint area, repeated injections, MRI findings, and CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis.* 2012 ; **71** : 851-6.
 - 14) Kumar A et al. Sustained efficacy of a single intra-articular dose of FX006 in a rat model of repeated localized knee arthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 ; **23** : 151-60.
 - 15) Bodick N et al. An intra-articular extended release formulation of triamcinolone acetonide prolongs and amplifies analgesic effect in patients with osteoarthritis of the knee : a randomized clinical trial. *J Bone J Surg.* 2015 ; **97-A** : 877-88.
 - 16) Kraus VB et al. Synovial and systemic pharmacokinetics (PK) of triamcinolone acetonide (TA) following intra-articular (IA) injection of an extended-release microsphere-based formulation (FX006) or standard crystalline suspension in patients with knee osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 ; **26** : 34-42.
 - 17) 永野龍生ほか. 関節リウマチにおける手関節手術後の再発例について. *中部整災誌.* 2006 ; **49** : 891-2.
 - 18) 福居顕宏ほか. 関節リウマチにおける Sauvé-Kapandji 変法後のギブス固定は必要か? *口手会誌.* 2008 ; **24** : 1030-4.
 - 19) Kawabata A et al. Sauvé-Kapandji procedure for rheumatoid wrists : a long-term study with a minimum follow-up of 5years. *Mod Rheumatol.* 2014 ; **124** : 426-9.
 - 20) Uson J et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Am Rheum Dis.* 2021 ; **80** : 1299-305.
 - 21) Paul S et al. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012 ; **64** : 2814-23.

* * *

INFORMATION 投稿論文は E-mail でも受け付けています!

- 小誌臨床雑誌『整形外科』は、読者の先生方の明日からの臨床に役立つことを目的に73年前の創刊時より毎月多数のオリジナル投稿論文の掲載を続けております。また同時に、これまでの実績により全国の先生方の目にふれる発表の場として機能しております。
- 投稿論文は E-mail でも受け付けています。メール本文にご氏名、ご所属施設名・住所、論文タイトル、添付ファイルの内容を明記のうえ、論文のファイルを添付してお送りください。なお、論文体裁につきましては、本誌巻末の「寄稿のさだめ」をご確認ください。

南江堂『整形外科』編集室
E-mail : pub-jo@nankodo.co.jp