

— 原著 —

顎関節症患者に対する  
ヒアルロン酸ナトリウム注入療法の評価

高 木 律 男, 小 林 龍 彰, 福 田 全 孝  
野 澤 佳世子, 小 野 和 宏, 大 橋 靖

新潟大学歯学部口腔外科学第二講座  
(主任: 大橋 靖教授)

Clinical Evaluation of the Intra-articular Injection of Sodium  
Hyaluronate for the Patients Suffering from  
Internal Derangement with Persistent Pain.

Ritsuo Takagi, Tatsuaki Kobayashi, Masataka Fukuda  
Kayoko Nozawa, Kazuhiro Ono, Yasushi Ohashi

*2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University School of Dentistry.  
(Chief Prof. Yasushi Ohashi)*

**Key word:** 顎関節内障 (internal derangement of TMJ) 関節腔内注射 (intra-articular injection)  
ヒアルロン酸ナトリウム (sodium hyaluronate) 顎関節部痛 (temporomandibular joint pain)  
ビジュアル・アナログ・スケール (visual analogue scale)

**Abstract:** We performed the clinical evaluation of intra-articular injections of sodium hyaluronate for 18 patients with painful internal derangement of TMJ.

Eighteen patients, 2 men and 16 women, with an average of 53.3 years old, were composed of 4 cases with type III and 14 cases with type IV, according to the classification of the Japanese Association on TMJ.

Sodium hyaluronate was weekly injected to the superior joint space for each patient under local anesthesia, and it was regularly continued for 4 or 5 weeks.

The degree of pain at each out-coming was evaluated with use of visual analogue scale, and the degree of dysfunction was observed by maximum opening range and some other indexes.

The rate of pain release was 77.8% and improvement rate of dysfunction was also 77.8%. Besides, there was no complication due to drug and/or puncture procedure to the superior joint space of the TMJ. Therefore, this strategy was extremely useful for patients with a persistent pain of the TMJ.

抄録: 今回私達は、顎関節症症例に対し、ヒアルロン酸ナトリウムの関節腔内注入療法を試みたので、その方法ならびに治療効果について評価した。

対象はアルツの提供が可能となった平成3年11月以降の患者で、それまでに施行した保存療法にても、顎関節部の疼痛に改善の認められなかった18例(男性2例, 女性16例), 平均年齢53.3歳(21~82歳)で、顎関節学会提唱の症型分類ではIIIb型4例, IV型14例であった。

投与方法は上関節腔に対し週一回, 4~5週の連続投与を原則とした。

評価方法は、各診療日および予後判定日の Visual Analogue Scale, 疼痛点数, 開口量, 関節雑音, X線写真による骨形態変化などについてその推移を評価した。

その結果、開口量、疼痛などの改善が14例(77.8%)、不変が4例に認められた。

以上より、本療法は頑固な痛みの持続する顎関節症症例に対し、疼痛の寛解を目的に行うにあたり、関節腔内穿刺という侵襲的治療である点を差し引いても、その除痛効果は十分に期待でき、穿刺に伴う偶発症も少なく、外来で比較的容易に行いうる有効な治療法であると考えられた。

## 結 言

関節腔内への薬物注入療法は、1951年の Holländer の報告<sup>1)</sup>以来、ステロイド剤が最も劇的に鎮痛効果をもたらすとされ、顎関節領域でも繁用されてきた。しかし、ステロイド剤の長期使用は関節軟骨の変性促進、骨萎縮、骨壊死などの危険性がある<sup>2-4)</sup>とされ、その使用にあたっては、十分な経過観察を要するため、近年ステロイド剤に代わる薬剤の開発が進められてきた。

その一つであるヒアルロン酸ナトリウムは代表的なグリコサミノグリカンで、哺乳動物では生体内に広く分布しており、特に関節では関節液や関節軟骨表面の輝板の主成分として重要な役割を果たしている。本剤の関節疾患に対する応用は、既に1970年代から獣医学領域において試みられており、1980年代後半には整形外科領域での治験も終了し、膝関節、肩関節に対する関節腔内注入療法として臨床応用されている。

この様な状況下で、顎関節症に対しても薬物療法の1つとして、高分子量ヒアルロン酸ナトリウム剤の使用が検討されている。今回は科研製薬株式会社（製造元：生化学工業株式会社）から提供されたヒアルロン酸ナトリウム剤アルツ®（以下ヒアルロン酸）による顎関節腔内注入療法を試みたので、その投与方法ならびに臨床効果について報告する。

## 対象および方法

当科において本療法を開始したのは、ヒアルロン酸の提供が可能となった平成3年11月であるが、対象患者はそれ以前より顎関節症として治療中で、その時点でそれまでの保存療法<sup>5-8)</sup>にても顎関節部の疼痛に改善が認められず、本剤の使用に対し本人の了解が得られた18名で、性別は男性2名、女性16名、年齢は21歳から82歳、平均52.3歳。顎関節学会提唱の症型分類ではIIIb型4例、IV型14例であった(表1)。なお、対象患者の当科受診までの病悩期間は平均9.5か月、本治療開始までのクローズドロック期間は平均10.7か月、顎関節部痛に関する病悩期間は平均8.3か月、当科受診後本療法開始までの平均期間は3.4か月であった。

ヒアルロン酸の投与方法は、大村らの報告<sup>9)</sup>に従い週1回、4～5週の連続投与を原則とした。注入方法の実際は、21ゲージ針にて関節窩前上縁から上関節腔に穿刺

し、数回のパンピングを行うことで、上関節腔内に針先が達していることを確認した後、ヒアルロン酸を注入した。注入量は各関節腔でパンピングにより確認できた腔の容積よりも、若干少な目とした。薬剤注入直後は薬液の漏出の防止ならびに開口量の増加を目的に5分ほど強制開口位を維持した。最終的に咬合挙上床を装着後帰宅させた。

評価方法は、各診療日のビジュアルアナログスケール、以下VAS(Visual Analogue Scale)<sup>10)</sup>、開口量、関節雑音について記録し、それらの変化について検討した。また、痛みに関しては大開口時痛、咬合時痛、安静時痛、咀嚼筋部痛に分類し、それぞれ5段階表示で点数の変化を検討した。

効果判定は、本療法の主たる目的である疼痛の改善には、VASの変化により著効、有効、不変、悪化の4段階に分類した。すなわち、治療前のVASの値に比較して60%以上の改善が認められた場合を著効、30～60%までの場合を有効、30%以下の場合を不変、痛みがひどくなっ

表1 対象症例一覧

症例	年齢(歳)	性別	症型分類
1	52	F	IV
2	52	F	IV
3	71	F	IV
4	63	F	IV
5	60	F	IV
6	82	F	IV
7	45	F	IV
8	25	M	III b
9	33	F	IV
10	39	M	IV
11	58	F	III b
12	62	F	IV
13	59	F	IV
14	62	F	IV
15	56	F	IV
16	21	F	III b
17	63	F	IV
18	38	F	III b
平均	52.3	* 1	* 2

注：\* 1；M（男性）= 2，F（女性）= 16

\* 2；III b型 = 4例，IV型 = 14例

（日本顎関節症学会症型分類）

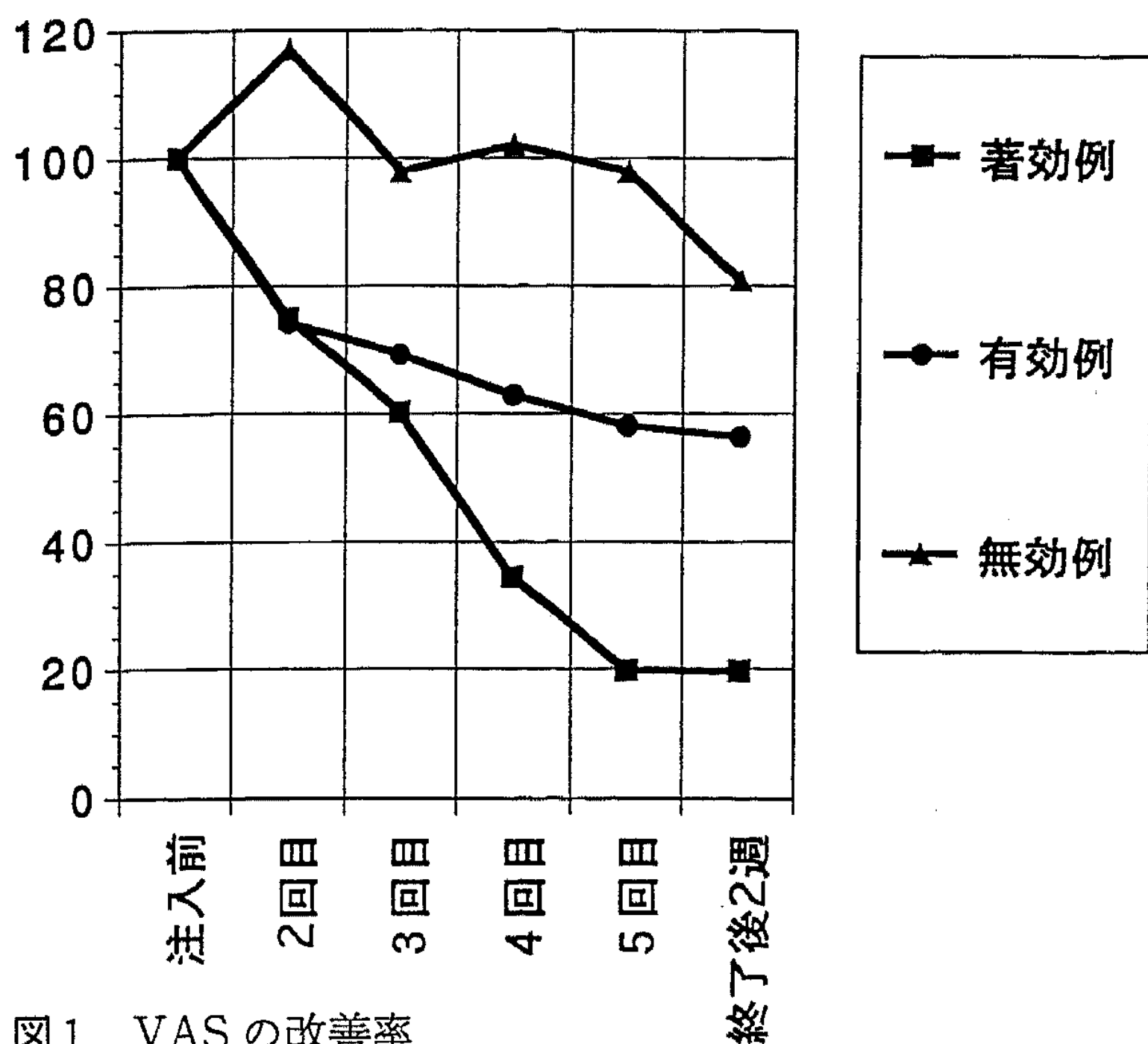


図1 VASの改善率

注入前のVAS値を100とした時の、各週のヒアルロン酸注入直前および連続注入の終了後2週のVASの割合

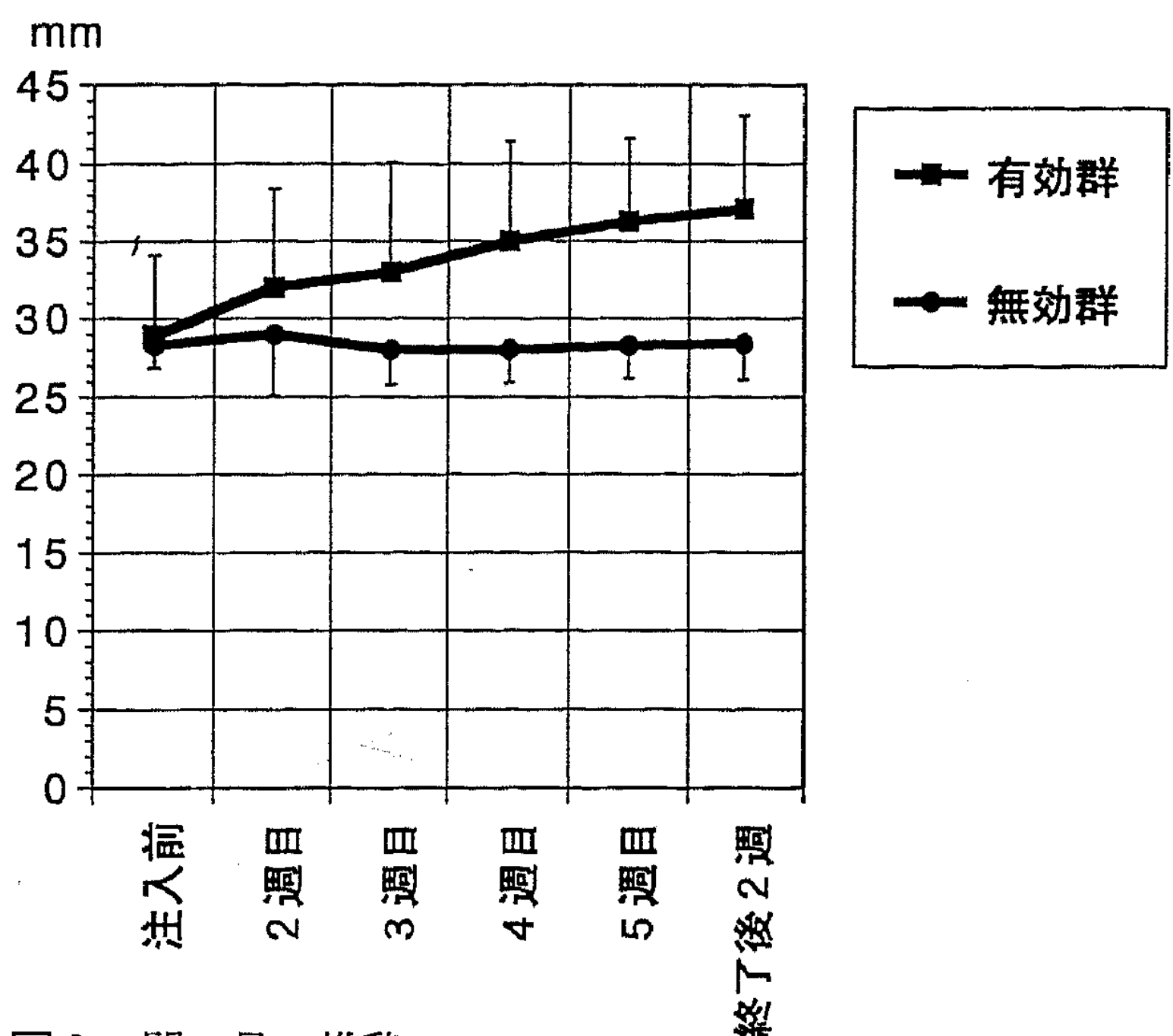


図3 開口量の推移

5 mm 以上改善の認められた有効群は14例(77.8%)で、平均増加量は7.4mmであった。

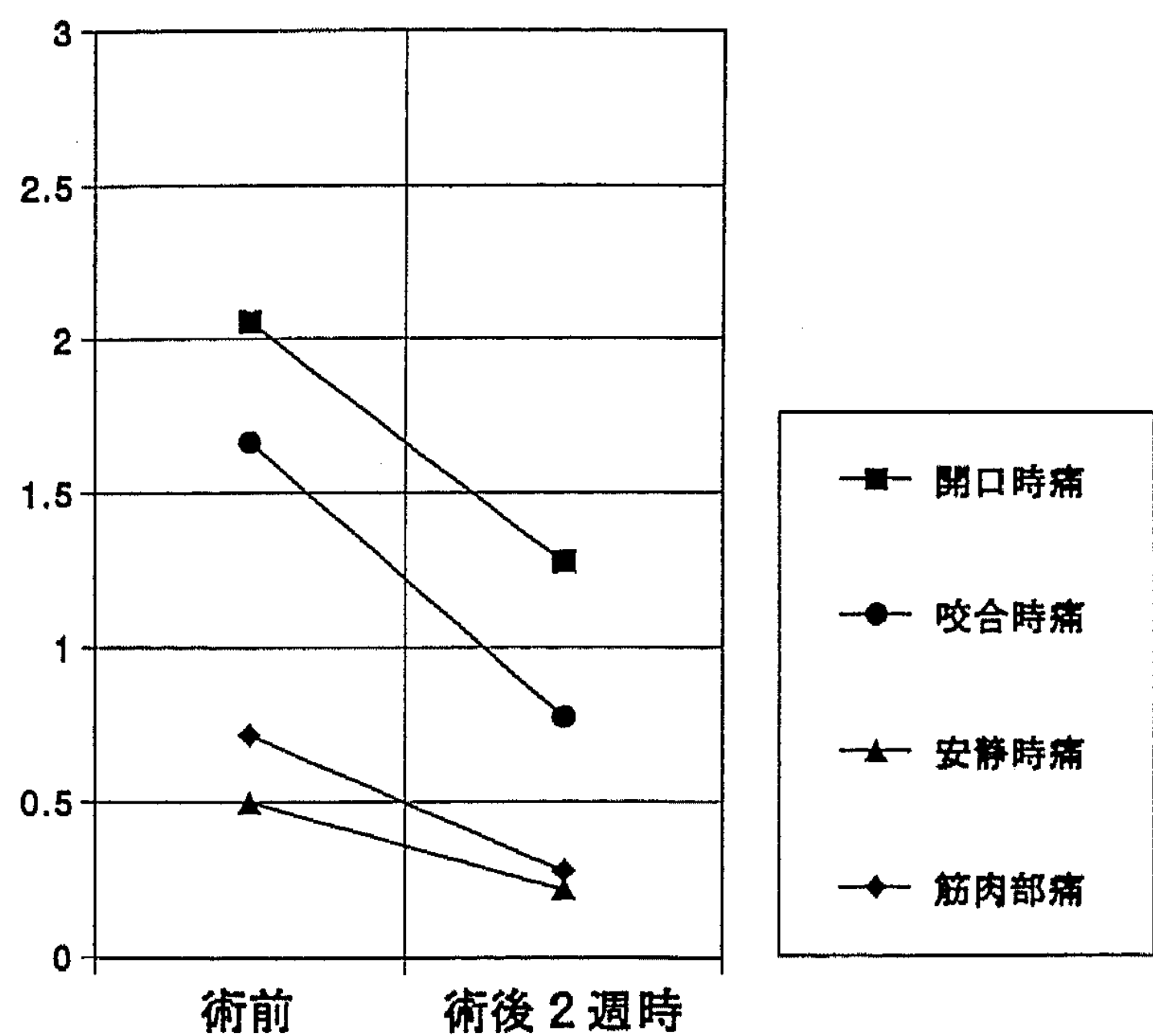


図2 痛みの種類別変化

各項目5点満点で術前と術後2週時の変化を観察した。

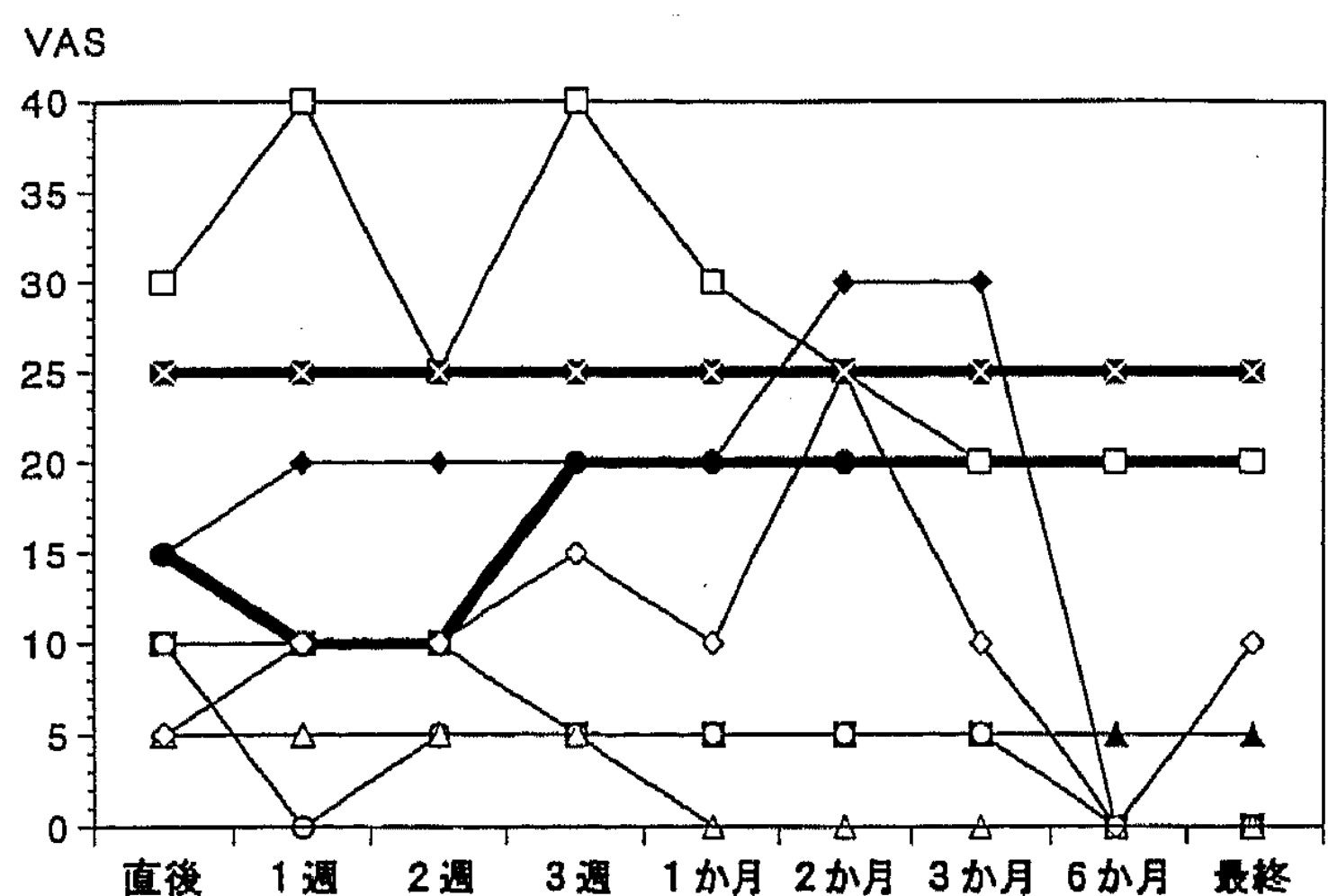


図4 終了直後VASが30以下の症例の長期経過

太線の2例では長期経過でもほとんど改善が認められていないが、VASの値としては著明な増加は見られなかった。

## 結 果

痛みの程度を示すVASの変化では、著効10例、有効4例で有効以上が計14例77.8%に認められ(図1)、有効症例のほとんどは注入療法開始後2回目または3回目から痛みが軽減していた。また、痛みの変化を種類別に比較すると、開口時痛、咬合時痛、自発痛、咀嚼筋痛ともに明らかに減少しており(図2)、特に咬合時痛の改善した症例が多かった。

開口量の変化については、5 mm 以上増加していた有効例が14例77.8%で、平均7.4mmの改善が認められた(図3)。一方、関節雑音に変化の認められた症例は5例で、このうち処置前8例に認められたクレピタスが4例

た場合を悪化とした。また、開口量については5mm 以上を有効、5mm 未満を無効とした。さらに、注入終了後の経過を、1週、2週、3週、1か月、2か月、3か月、6か月後および最終診察日のVAS、開口量の変化により評価するとともに、注入前と終了後3か月以上経過した時点での顎関節部単純X線像(側斜位経頭蓋法および眼窩下顎頭方向撮影法)をもとに処置前後の骨形態について評価した。なお、顎関節部の単純X線像による下顎頭骨形態変化については、処置前後の比較が可能であった11例を対象とした。これら11例の処置後のX線写真の撮影時期は、最終穿刺終了後平均3.8か月であった。





(1)関節軟骨に対しては、軟骨表面を被覆し、軟骨組織からのプロテオグリカンの遊出を抑制したり、損傷軟骨を修復する<sup>11,12)</sup>。(2)滑膜に対しては、滑膜細胞に直接作用してヒアルロン酸の分解を抑制したり、より高分子量のヒアルロン酸の産生を促進する<sup>11,12)</sup>。(3)関節液に対する作用として、ヒアルロン酸の濃度、分子量および関節液の粘稠性を上昇させ、潤滑ならびにショック吸収能を向上させる<sup>11,12)</sup>。(4)鎮痛作用では、ヒアルロン酸が知覚受容器を被覆することにより、疼痛を抑制する<sup>12)</sup>、などがあげられており、関節部痛の除去および関節軟骨に対する作用が期待されると判断した。したがって、平均年齢は53.3歳で比較的高齢であった。これまでの本剤の報告では、顎関節部に限局する疼痛を有する症例を対象とした報告<sup>9)</sup>や、II, III, IV型を対象とした報告<sup>12)</sup>があり、Koppら<sup>13)</sup>は、6か月以上の保存療法に抵抗性を示した症例に対し、ステロイド剤とヒアルロン酸製剤との比較検討を行い、両者間に有意差はないものの、どちらも有意に症状の改善が認められ、特に症状を有する骨関節症に適應であろうとしている。これに対し Bertolami ら<sup>14)</sup>は、円板の転位と復位の有無、骨形態変化の有無の明らかな症例に対し、二重盲検法で効果を検討し、復位のある関節円板前方転位では6か月までの観察で有意差が認められたのに対し、復位のない円板前方転位においては注入終了後1か月時でのみ有意差があるものの、それ以上では有意差がなく、さらに骨形態の変化を伴う症例では対象群との間に全く有意差がなかったとしている。

## 2) 関節腔内への注入方法

a)穿刺腔：ヒアルロン酸の注入には、上関節腔に穿刺したとする報告<sup>9,11,14)</sup>と下関節腔に穿刺したとする報告<sup>9,12)</sup>がある。これらの報告の間には、その有効率に大きな差が認められない。したがって、上下いずれの関節腔に注入しても効果に差がないのであれば、穿刺操作の容易な上関節腔を選択するのが良いと考え、当科では上関節腔穿刺を行った。

b)投与回数および投与間隔：ヒアルロン酸の投与回数については、これまで整形外科領域での報告<sup>15)</sup>に、1～2回の投与でも著効例がみられるが、多くの症例では投与回数を重ねるごとに有効率が高くなり、4～5回の投与ではほぼ一定の有効率を示したとされ、顎関節領域でもそれに従った報告が多く、1週ごとに1～4回関節腔内注入<sup>12)</sup>、1週間隔で4週間連続施行<sup>9)</sup>、週1回を3から4回連続<sup>11)</sup>としていた。一方、投与間隔については、<sup>14</sup>Cにてラベリングされたヒアルロン酸を兎関節腔内に投与した場合の滞留時間の検討で、投与後72時間で関節液中の放射活性の大部分は消失するが、軟骨や滑膜組織には1週間あまりにわたって放射活性が認められた<sup>15)</sup>、とする報告もある。以上より、当科でも週1回で4から5週の連続投与とし、比較的良好な結果が得られた。

## 3) 注入療法終了後2週までの治療成績

a)顎関節部痛：今回の評価では、VASによる評価をより客観的なものとするために、30%以下の改善は、不変と評価した。その結果厳密な評価にもかかわらず、7割以上で満足できる結果が得られていた。この点に関して、顎関節部痛には、ほとんどの症例で有効であったとした報告<sup>9)</sup>、または中等度改善以上は50%前後とそれほど高くないものの、症例も少なく明らかなでなかった<sup>12)</sup>とする報告などがある。今回は、対象症例で述べた如く症例をある程度限定したことで良好な結果が得られたものと思われる。

また、改善した痛みの種類については、咬合痛が最も著明であった。大村らの報告<sup>9)</sup>でも閉口時痛に対しもっとも有効であったとしており、咬合時の痛みが関節円板後部の滑膜炎の程度と相関していたとする村上らの報告<sup>16)</sup>と考え合わせると、ヒアルロン酸の作用の一つとして、この部位の炎症の改善に役立っていることがうかがわれる。

b)開口量：疼痛の軽減に従い、徐々に開口量が増加する傾向にあり、数回にわたり局所麻酔下にヒアルロン酸の注入とマニピュレーション、強制開口を併用することで、ロックの解除されない症例でも、開口時痛、開口障害などの機能障害は改善されると思われる。この点に関して、斎藤らの報告<sup>12)</sup>では、初回注射後7日の短期的効果としては開口障害に最も高い有効率が得られたとしている。また、大村ら<sup>9)</sup>も開口量に関しては、施行直後に著明に改善するものの、1週間後で再度減少し、以後徐々に増大すると述べている。

c)関節雑音：注入前にクレピタスの認められた8例中4例と改善した症例が多かった。これまでも関節雑音の変化が報告されているが、雑音症例の約半数で軽減または消失が認められた<sup>9)</sup>とするもの、1か月以上の長期的効果では関節雑音(特にクリック)に高い有効率があった<sup>12)</sup>とするものなど、今回の報告同様に軽減傾向にあるとするものが多い。

## 4) 長期結果について

a)顎関節部痛：注入療法終了時に疼痛が改善した症例の中に、経過観察中に再度増悪した症例が2例に認められたものの、VASの値としては軽度の増加にとどまり、術前のVASの値を示すにはいたっていなかった。この点に関して、大村ら<sup>9)</sup>もVASの変化による評価にて、経過観察期間中に疼痛の再発した症例も認められたとしている。

また、注入療法終了時VASの値が50前後と比較的高かった6例のうち4例で6か月後にはVASの低下が認められ、2例では依然としてVAS値が50前後で改善が認められなかったため、このうち1例は疼痛・開口障害ともに強く、関節鏡視下剝離授動術を行った。この様な

治療の長引く症例では、むやみに治療期間を延長させるのではなく、外科的な処置も含め早期の除痛が必要と思われた。

b)下顎頭の骨形態：ヒアルロン酸の関節軟骨に対する作用<sup>11,12)</sup>として、軟骨表面を被覆し、軟骨組織からのプロテオグリカンの遊出を抑制し、損傷軟骨の修復<sup>11)</sup>をはかるとされるため、単純X線写真により、下顎頭の形態異常について検討した。しかし、骨形態に改善の認められた症例はわずかに2例のみで、逆に骨変化の進行していた症例が4例に認められた。これに対し、大村ら<sup>9)</sup>は注入前7例で認められた退行変性が5例で改善したとしている。この点に関しては、顎関節部の骨形態の変化が、単純に病態の悪化を示すと言うよりも、機能の回復に伴い適応してゆく段階の可能性もあり、X線写真での評価の時期が注入療法終了後平均3.8か月と比較的短期間であることを考え合わせると、今後も長期の観察が必要と思われた。

#### 5) 偶発症

ヒアルロン酸注入療法に伴う偶発症は、関節腔穿刺に伴うものと薬剤自体によるものに分けられるが、今回の使用にあたって薬剤によるとと思われる異常経過や穿刺に伴う顔面神経麻痺、血腫形成、感染などの偶発症は1例も認められなかった。しかし、これまでに偶発症に関する報告が全くないわけではなく、注射部位の違和感または鈍痛（少数例で2～3日）<sup>9)</sup>、および穿刺総数37回中、2例で一過性の脳貧血様症状、1例に一過性の三叉神経麻痺症状が認められた<sup>12)</sup>など、関節腔への穿刺に伴うものが報告されている。一方、薬剤自体に起因すると考えられる偶発症は報告されていない。

### ま と め

顎関節症のうち、関節円板の位置異常や骨形態の変化を伴う症例に対し、関節腔内ヒアルロン酸反復注入療法を行い、その効果について臨床的に検討した。その結果、病悩期間、lock 期間、運動痛の継続期間、注入量等と予後の間に明らかな相関関係は認められなかった。しかし、本療法はこれまでの保存療法のみでは、顎関節部の頑固な痛みの持続する症例に対し、疼痛の寛解を目的に行うにあたり、関節腔内穿刺という侵襲的治療である点を差し引いても、その除痛効果は十分に期待でき、穿刺に伴う偶発症も少なく、外来で比較的容易に行いうる有効な治療法であると考えられた。

なお、本論文の要旨は平成6年新潟歯学会総会において報告した。

稿を終えるに臨み、本研究遂行に必要な薬剤を提供いただいた科研製薬株式会社（製造元：生化学工業株式会社）に深謝いたします。

### 参 考 文 献

- 1) J. L. Holländer, E. M. Brown, Jr., R. A. Jessar, et al: Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. JAMA, 147: 1629-1635, 1951.
- 2) 石川浩一郎: Corticosteroid 剤関節腔内注入療法による関節障害に関する研究(第一報)ー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.
- 3) 石川浩一郎: Corticosteroid 剤関節腔内注入療法による関節障害に関する研究(第二報)ー関節障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.
- 4) 中川洋一, 土居保良, 大坪和則, 他: 関節腔内ステロイド剤注射を契機とすると思われる顎関節癒着症の一例. 日口外誌, 28: 300-305, 1982.
- 5) 成 辰熙, 高木律男, 大橋 靖: 症型分類(顎関節研究会提案)からみた顎関節症患者の臨床的検討. 日口外誌, 35 (12): 2958-2963, 1989.
- 6) 成 辰熙, 高木律男, 小松賢一, 他: クローズドロックを呈する顎関節症患者に対する保存治療の評価. 日口科誌, 38: 283-291, 1989.
- 7) 高木律男, 上路敬一, 成 辰熙, 他: クローズドロック症例(非ロック解除例)における臨床所見の推移について. 日口外誌, 39: 1314-1319, 1993.
- 8) 松下 健, 高木律男, 成 辰熙, 他: クローズドロック症例(非ロック解除例)に対する開口練習の効果. 日顎誌, 7: 57-66, 1995.
- 9) 大村欣章, 木野孔司, 泉 祐幸, 他: 顎関節症に対するヒアルロン酸ナトリウム(アルツ)関節腔内注入療法. 日顎誌, 4(2): 38-48, 1992.
- 10) 栗和田しづ子, 笹野高嗣, 三条大助: 歯痛の定量に関する研究. 日歯保34(6): 1755-1762, 1991.
- 11) 田口望: 顎関節症IV型の考え方と治療法ー高分子ヒアルロン酸の顎関節腔内注入療法ー: 顎関節症治療のポイント50, 歯界展望別冊, 175-182, 1990.
- 12) 斉藤浩一, 峰野泰久, 田口 望, 他: 顎関節症に対するヒアルロン酸ナトリウムの関節腔内注入療法に関する検討. 歯界展望, 77(6): 1467-1472, 1991.
- 13) S. Kopp, B. Wenneberg, T. Haraldson, et al: The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. J Oral Maxillofac Surg, 43: 429-435, 1985.
- 14) C. N. Bertolami, T. Gay, G. T. Clark, et al: Use of

- Sodium Hyaluronate in Treating Temporomandibular Joint Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg, 51 : 232-242, 1993.
- 15) 大島良雄, 東 博彦, 並木 脩, 他: 変形性膝関節症に対する高分子量ヒアルロン酸ナトリウム (S P H) の関節腔内注射療法—多施設共同研究による臨床第II相試験. 薬理と治療, 11(6) : 2253-2267, 1983.
- 16) 村上賢一郎, 瀬上夏樹, 森家祥行, 他: 顎関節内障クローズドロック症例における関節鏡視所見と関節疼痛の関連性について. 日口外誌37 : 456-462, 1991.