



12-31-2016

Using Objective Ultrasonographic Findings and Subjective Self-reported Measures to Evaluate the Effectiveness of a Novel Single Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report

ShengHui Tuan

IHsiu Liou

MinHui Li

YunJeng Tsai

YinHan Chen

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Tuan, ShengHui; Liou, IHsiu; Li, MinHui; Tsai, YunJeng; Chen, YinHan; Liao, TinYun; Hung, ChiaLing; Huang, HungYa; and Sun, ShuFen (2016) "Using Objective Ultrasonographic Findings and Subjective Self-reported Measures to Evaluate the Effectiveness of a Novel Single Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 44: Iss. 2, Article 3.

DOI: [https://doi.org/10.6315/2016.44\(2\)03](https://doi.org/10.6315/2016.44(2)03)

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol44/iss2/3>

This Original Article is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

Using Objective Ultrasonographic Findings and Subjective Self-reported Measures to Evaluate the Effectiveness of a Novel Single Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report

Authors

ShengHui Tuan, IHsiu Liou, MinHui Li, YunJeng Tsai, YinHan Chen, TinYun Liao, ChiaLing Hung, HungYa Huang, and ShuFen Sun

原著

使用客觀超音波量測之指標及主觀式自填式量表評估新型單針劑型玻尿酸用於膝退化性關節炎之療效：初步報告

段生輝¹ 劉亦修¹ 李敏輝^{1,2} 蔡昀錚¹ 陳音翰³ 廖庭昀¹ 洪佳翎¹
黃虹雅¹ 孫淑芬^{1,4}

高雄榮民總醫院復健醫學部¹ 國防醫學院航太及海底醫學研究所²
埔里基督教醫院復健科³ 國立陽明大學醫學系⁴

目的：退化性關節炎是全球最常見的肌肉骨骼系統疾病，其中又以膝退化性關節炎最常見，並且是造成老年人口失能之主要原因。膝關節腔內玻尿酸注射已被證實能夠改善膝退化性關節炎病人之疼痛、功能以及生活品質，然而過去大多之研究皆使用中低分子量之玻尿酸，且使用主觀式自填式量表進行評估。本研究旨在探討新型化學交叉技術製成之單針劑型玻尿酸 HYAJOINT Plus 於臨床之效益，除了使用過去研究常見的主觀式自填式量表之外，並使用超音波量測當作追蹤之客觀性指標。

方法：本研究為一前瞻性 6 個月追蹤期之設計，於單一醫院中心進行，收錄 39 位符合膝退化性關節炎定義且 Kellgren-Lawrence 分級在 1 到 3 級之病人。所有符合收案條件之受試者皆接受單次單針 3 毫升 HYAJOINT Plus (20 mg/ml) 的注射，並於注射當天、注射後 1、3 以及 6 個月進行常規之評估。使用之評估項目包括 1. 疼痛視覺類比量表 (Visual Analog Scale for pain, VAS pain); 2. 西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)：包含疼痛、僵硬、生理功能三大類別及總分；3. Lequesne's Index；4. 注射膝側的大腿腿圍；5. 超音波量測之股四頭肌厚度；6. 超音波量測之股骨髁間軟骨厚度。

結果：共有 37 名受試者完成測試，使用單因子重覆量數變異數 (one-way repeated measure ANOVA) 分析發現於 6 個評估項目中注射前後皆出現統計上顯著差異 ($p < 0.001$)。進行事後檢定發現 1. 在疼痛視覺類比量表以及西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表之疼痛類別上，接受玻尿酸注射一個月/三個月/六個月後與注射前之比較都有顯著之進步 (p 值分別為 < 0.001 / < 0.001 / < 0.001 ； 0.009 / < 0.001 / < 0.001)；2. 在西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表之生理功能及總分、超音波量測之股四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度方面，接受玻尿酸注射三個月後/六個月後與注射前之比較都有顯著之進步 (p 值分別為 0.004 / < 0.001 ； 0.001 / < 0.001 ； < 0.001 / < 0.001 ； 0.002 / 0.039)；3. 在西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表之僵硬類別、Lequesne's Index、大腿腿圍方面，接受玻尿酸注射六個月後與注射前比較出現顯著之進步 (p 值分別為 0.01 、 0.008 及 0.009)。所有受試者皆未出現感染、過敏等嚴重之不良反應。

結論：新型單針劑型玻尿酸 HYAJOINT Plus 於膝退化性關節炎病人之注射是有效且安全的，除了病患主觀的自填式測試量表之進步外，客觀超音波量測之股四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度也顯著增加，且其臨床效益可以維持六個月。(台灣復健醫誌 2016；44(2)：81-92)

關鍵詞：膝退化性關節炎 (knee osteoarthritis)，玻尿酸 (hyaluronic acid)，西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)，疼痛視覺類比量表 (visual analogue scale of pain)、超音波 (sonography)

投稿日期：105 年 10 月 4 日 修改日期：106 年 2 月 24 日 接受日期：106 年 3 月 7 日

通訊作者：孫淑芬醫師，高雄榮民總醫院復健醫學部，高雄市 813 左營區大中一路 386 號

電話：(07) 3422121 轉 4210 E-mail：sfsun.tw@yahoo.com.tw, pj73010@hotmail.com doi: 10.6315/2016.44(2)03

前言

退化性關節炎(osteoarthritis, OA)是全球最常見的肌肉骨骼系統疾病，患有退化性關節炎的人口當中有80%出現關節活動度受限，25%無法執行主要的日常生活活動。^[1]在老年族群當中最常見的退化性關節炎為膝退化性關節炎，盛行率約為30~40%，^[2-3]膝退化性關節炎是致使老年人失能的主要疾病之一，並造成龐大的社會負擔。^[4]

疼痛、膝功能障礙以及關節僵硬為膝退化性關節炎最常見之症狀，進而造成失能並影響生活品質。治療的目標以減輕疼痛、改善關節活動度與功能以及提升生活品質為主。不同程度的關節炎有不同的治療方式，臨床治療包括復健(如運動治療、物理儀器、輔具應用等)、自我健康管理(如減重)、局部關節內注射(如類固醇、玻尿酸、或高濃度血小板血漿等)及手術治療。^[5-6]

膝關節腔內玻尿酸(hyaluronic acid, HA)注射目前被廣泛使用來治療膝退化性關節炎，其被認為能夠提供關節液的黏彈性質(viscoelastic properties)，具有吸震與潤滑功能，^[7]並且有抗發炎(antiinflammatory)、止痛(antinociceptive)以及促進合成(anabolic effect)的能力。^[8-10]此外，體外實驗也發現玻尿酸可以連接到CD44和ICAM-1接受體上而減緩退化性關節炎內軟骨細胞之凋亡(apoptosis)，因此能調節軟骨基質(cartilage matrix)分解(degradation)的過程。^[11]美國風濕免疫學會(American College of Rheumatology)於西元2000年所發表的退化性關節炎治療指引，已建議玻尿酸用於其他傳統非藥物治療及一般止痛藥等無效、或不適合使用消炎止痛藥物的病人。^[12]

目前市面上有許多種關節內注射玻尿酸的選擇，它們的製程、分子量、濃度、注射時程以及可能的臨床效益不盡相同，早期研發的玻尿酸大都是由雞冠所萃取，需注射三到五針才能達到臨床成效，較新期研發的玻尿酸則著眼於使用較少的注射針數來達到臨床療效，以減少往返醫療院所時間及病人於注射時所產生的不適感。本研究使用的HYAJoint Plus是新型化學交聯技術(chemically cross-linked)製成的玻尿酸，黏彈性質較高，僅需注射單一次便可達到療效。^[13]

超音波於現今已是許多科別醫師不可或缺之診斷工具，Koca等人使用超音波量測膝退化性關節炎患者股四頭肌之厚度，發現其與Kellgren & Lawrence分級、視覺類比量表(Visual Analogue Scale, VAS)以及西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表(Western Ontario

and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)呈負相關，加上超音波可近性佳、不具輻射曝露、操作簡單，量測股四頭肌厚度被認為可以當作長期追蹤膝退化性關節炎的一項實用指標。^[14]Chen YJ等人透過超音波量測膝退化性關節炎病人的股骨髁軟骨(femoral condylar cartilage)，並利用厚度及缺損情形進行分級，他們發現此分級系統與視覺類比量表、西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表以及Lequesne's Index呈線性相關。^[15]另外，有研究發現膝退化性關節炎之病人接受三個月股四頭肌肌力訓練後於等長收縮狀態下所量測到的股四頭肌肌力，也和股骨髁間軟骨厚度呈現線性正相關。^[16]

過去對於退化性膝關節炎注射玻尿酸的療效，大多評估受試者主觀的1.疼痛改善，例如使用視覺類比量表、西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表、Lequesne's Index等；2.生活品質改善，例如使用SF-36生活品質等；3.行走能力的進步，較缺乏客觀的評量指標。本研究除了使用主觀量表評估之外，也使用客觀指標(大腿腿圍、超音波量測股四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度)，來評估新型單針劑型玻尿酸治療膝退化性關節炎之療效，以期作更周延性之效益評估。

材料與方法

一、研究對象

病患來源為高雄榮民總醫院復健醫學部的門診病患，收案期間為2014年9月至2015年8月，病患需符合下列條件：

1. 年齡介於40歲到85歲的病患，經診斷符合美國風濕病學會1986年提出膝退化性關節炎分類標準^[17]，症狀超過六個月以上，且使用其他保守療法包括止痛藥以及物理治療仍無效者，使用0到100mm視覺類比量表評估疼痛大於或等於30mm，若病患為雙側膝退化性關節炎，則選擇較嚴重側之膝蓋進行記錄。
2. 近六個月內患側膝蓋放射線檢查檢查Kellgren-Lawrence等級為一到三級。
3. 可以獨立執行起站及行走動作者。

排除條件：

1. 曾經接受過脊柱或下肢手術者。
2. 同時並存有髖關節或下肢其他退化性關節炎。
3. 臨床可見之膝關節積液或膝關節內外翻(varus/valgus)。
4. 已知對玻尿酸過敏者。

5. 過去六個月內曾接受任何關節腔內注射的治療。
6. 過去六個月內有發炎性膝關節炎的病史：如痛風、細菌性關節炎等。
7. 實驗進行期間有服用非類固醇消炎止痛藥、葡萄糖胺(glucosamine)、軟骨素(chondroitin)或有接受膝部復健治療者。
8. 其他會影響有效評估的情形，如中風、脊髓損傷、周邊神經病變、認知缺損等。

二、研究方法與工具

1. 疼痛視覺類比量表：使用0mm到100mm之視覺類比量表評估受試者疼痛指數，0mm表完全不痛，100mm表所能想像之最大疼痛。於每次測試時請受試者記錄過去一個禮拜內在膝蓋活動時的平均疼痛分數。^[18]
2. 西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表：為針對退化性髖、膝關節炎之患者功能評估的自填式問卷，共24個問題，包括疼痛(5個子問題)、僵硬(2個子問題)、功能活動(17個子問題)三個面向，以0~4分5級尺度代表嚴重度，滿分為96分，分數越高表失能程度越高。^[19-20]
3. Lequesne's Index：用來評估膝退化性關節炎之患者過去一周內膝蓋症狀的自填式問卷，評估項目包括疼痛、行走距離以及日常生活功能，滿分為24分，分數越高表失能程度越高。^[21]
4. 注射膝側的大腿腿圍：受試者仰臥於檢查床上，褪去下肢之衣物並使用毛毯覆蓋於其他無須檢查之區域，以捲尺於患側髌前上棘與髌骨上緣(upper pole of patella)連線之中點量測受試者之腿圍。^[14]
5. 超音波量測：超音波型號為LOGIQ e (General Electric Company, U.S.A., 2010)，使用頻率為12MHz之線性探頭，量測統一由一位具臨床超音波使用多年經驗之醫師，在相同參數之設定下完成，所有受試者皆於下午接受測量。進行測量之醫師不知道受試者之Kellgren-Lawrence等級、視覺類比量表、西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表以及Lequesne's Index的分數。量測之參數及方式如下：
 - (1) 股四頭肌厚度：受試者仰臥於檢查床上，欲量測側之下肢完全伸直，探頭放置於患側髌前上棘與髌骨上緣中點，以橫向平面(transverse plane)分別量測股中間肌(vastus intermedius muscle)與股直肌(rectus femoris muscle)最厚處並加總，測量兩次後取平均值記錄(圖 1-1、圖 1-2)。^[14]
 - (2) 股骨髁間(femoral intercondylar area)軟骨厚度：受試者仰臥於檢查床上，檢查側之膝關節盡可能

彎曲以求盡可能地曝露出股骨髁軟骨，探頭以橫向方式放置在髌骨上端(suprapatellar area)，與膝蓋表面皮膚垂直，檢查者動態地傾斜(tilting)探頭以取得觀察關節軟骨之最佳平面，量測該平面下關節軟骨於股骨髁間最厚處之距離並記錄(圖 2-1、圖 2-2)。^[15]

三、研究流程

本研究經過高雄榮民總醫院醫學倫理委員會審查通過，符合試驗條件的受試者在充分解釋與告知並簽署同意書後進行下列研究流程。受試者於完成各項評估測試後，患側膝部接受單一注射型玻尿酸HYAJoint Plus(3ml, 20mg/ml)注射，接著分別在注射日過後第1、3及6個月回診接受各項測試與評估，並在每次回診時詢問受試者是否有不良反應發生。其中，除超音波檢查由同一位醫師測量、大腿腿圍由固定評估者測量之外，其餘項目由病人自填，無法自填之受試者則由接受過訓練之醫療人員詢問並協助記錄。

四、統計分析

使用SPSS19.0 套裝軟體(Armonk, NY: IBM Corp)進行資料分析，以 $P < 0.05$ 為統計上有顯著差異，利用單因子重覆量數變異數(one-way repeated measure ANOVA)檢驗受試者在玻尿酸注射前，注射後第1、3與6個月對於各評估項目之成效。當初步分析交互作用有達到顯著差異時，再進一步使用Bonferroni test進行事後統計檢定(post hoc)，確定在玻尿酸注射前，注射後第1、3與6個月4個不同時間點之成效。

表 1. 受試者基本資料 (總個案數=37)

年齡(歲)	63.89 ± 8.61
性別	
男(人數,%)	7 (19.0%)
女(人數,%)	30 (81.0%)
身高(公分)	156.95 ± 7.87
體重(公斤)	58.75 ± 10.00
BMI 值(kg/m ²)	23.79 ± 3.23
症狀持續時間(年)	5.10 ± 5.94
Kellgren-Lawrence 分期	
第一期(人數,%)	4 (10.8%)
第二期(人數,%)	18 (48.6%)
第三期(人數,%)	15 (40.8%)

呈現方式為平均值±標準差

BMI：身體質量指數(body mass index)

表 2. 玻尿酸注射前後疼痛視覺類比量表評估結果

項目	注射前	注射後一個月	注射後三個月	注射後六個月	F 值	p 值 [#]
疼痛(mm)	55.14 ± 16.13	27.30 ± 23.05*	28.59 ± 21.02*	30.41 ± 21.90*	24.659	<0.001
與注射前比 p 值		<0.001	<0.001	<0.001		
與注射後一個月比 p 值			1.000	1.000		
與注射後三個月比 p 值				1.000		

呈現方式為平均值±標準差

#組間比較使用重複量數單因子變異數分析(repeated measure one-way ANOVA)，事後檢定使用 Bonferroni test

*與注射前比較 p 值<0.05

表 3. 玻尿酸注射前後西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表評估結果

項目	注射前	注射後一個月	注射後三個月	注射後六個月	F 值	p 值 [#]
疼痛(pain)	7.05 ± 3.60	4.70 ± 4.44*	3.76 ± 2.65*	3.38 ± 2.19*	16.18	<0.001
與注射前比 p 值		0.009	<0.001	<0.001		
與注射後一個月比 p 值			0.872	0.159		
與注射後三個月比 p 值				1.000		
僵硬 (stiffness)	2.86 ± 2.00	2.22 ± 1.72	2.22 ± 1.46	1.73 ± 1.10*	4.97	0.006
與注射前比 p 值		0.330	0.509	0.010		
與注射後一個月比 p 值			1.000	0.305		
與注射後三個月比 p 值				0.255		
生理活動 (physical function)	22.05 ± 13.10	19.4 ± 15.00	15.22 ± 11.22*	13.05 ± 8.50 ^{*/†}	10.22	<0.001
與注射前比 p 值		0.737	0.004	<0.001		
與注射後一個月比 p 值			0.163	0.017		
與注射後三個月比 p 值				0.634		
總分 (total)	31.97 ± 17.47	26.05 ± 20.24	21.19 ± 14.47*	18.16 ± 10.86 ^{*/†}	12.59	<0.001
與注射前比 p 值		0.182	0.001	<0.001		
與注射後一個月比 p 值			0.273	0.017		
與注射後三個月比 p 值				0.432		

呈現方式為平均值±標準差

#組間比較使用重複量數單因子變異數分析(repeated measure one-way ANOVA)，事後檢定使用 Bonferroni test

*與注射前比較 p 值<0.05，[†]與注射後一個月比較 p 值<0.05

表 4. 玻尿酸注射前後 Lequesne's Index 評估結果

項目	注射前	注射後一個月	注射後三個月	注射後六個月	F 值	p 值 [#]
疼痛 (pain)	10.46 ± 4.73	8.63 ± 5.47	8.10 ± 4.71	7.57 ± 5.22	6.11	0.001
與注射前比 p 值		0.133	0.052	0.008*		
與注射後一個月比 p 值			1.000	0.679		
與注射後三個月比 p 值				1.000		

呈現方式為平均值±標準差

#組間比較使用重複量數單因子變異數分析(repeated measure one-way ANOVA)，事後檢定使用 Bonferroni test

*與注射前比較 p 值<0.05

表 5. 玻尿酸注射前後腿圍與超音波量測股四頭肌厚度/股骨髁間軟骨厚度結果

項目	注射前	注射後一個月	注射後三個月	注射後六個月	F 值	p 值 [#]
腿圍(公分)	48.98 ± 4.82	49.25 ± 4.67	50.18 ± 4.99	50.92 ± 4.78 ^{*/†}	7.789	<0.001
與注射前比 p 值		1.000	0.176	0.009		
與注射後一個月比 p 值			0.096	0.001		
與注射後三個月比 p 值				0.219		
股四頭肌厚度(公分)	2.53 ± 0.59	2.62 ± 0.42	3.12 ± 0.58 ^{*/†}	3.18 ± 0.56 ^{*/†}	26.57	<0.001
與注射前比 p 值		1.000	<0.001	<0.001		
與注射後一個月比 p 值			<0.001	<0.001		
與注射後三個月比 p 值				1.000		
股骨髁間軟骨厚度(公厘)	2.3 ± 0.65	2.48 ± 0.52	2.58 ± 0.55 [*]	2.58 ± 0.59 [*]	5.321	0.002
與注射前比 p 值		0.271	0.002	0.039		
與注射後一個月比 p 值			0.884	1.000		
與注射後三個月比 p 值				1.000		

呈現方式為平均值±標準差

[#]組間比較使用重複量數單因子變異數分析(repeated measure one-way ANOVA)，事後檢定使用 Bonferroni test

^{*}與注射前比較 p 值<0.05，[†]與注射後一個月比較 p 值<0.05



圖 1-1 使用超音波量測股四頭肌厚度之擺位

受試者仰臥於檢查床上，欲量測側之下肢完全伸直，探頭放置於患側髌前上棘與髌骨上緣中點，以橫向平面(transverse plane)進行量測。

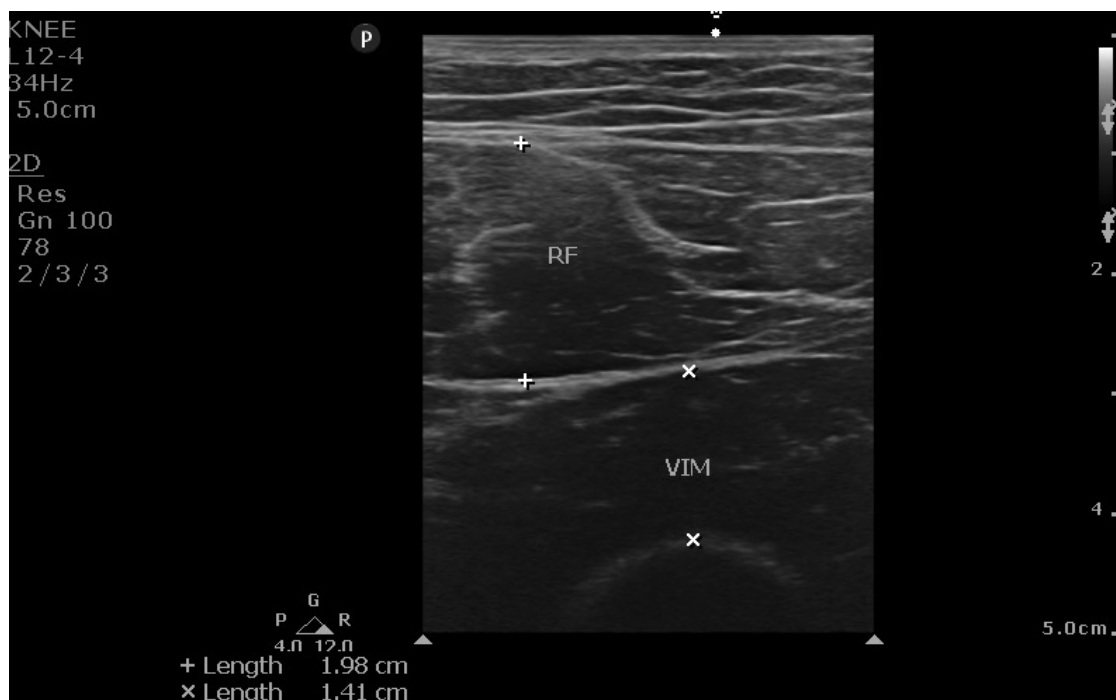


圖1-2 使用超音波量測股四頭肌厚度之影像

利用圖1-1之擺位及探頭放置位置得到之超音波影像如圖1-2。分別量測股中間肌(vastus intermedius muscle，圖中標示VIM)與股直肌(rectus femoris muscle，圖中標示RF)最厚處。本研究將兩者相加，測量兩次後取平均值記錄。



圖2-1 使用超音波量測股骨髁間軟骨厚度之擺位

受試者仰臥於檢查床上，檢查測之膝關節盡可能彎曲以求盡可能地曝露出股骨髁軟骨，探頭以橫向方式放置在髌骨上端 (suprapatellar area)，與膝蓋表面皮膚垂直。

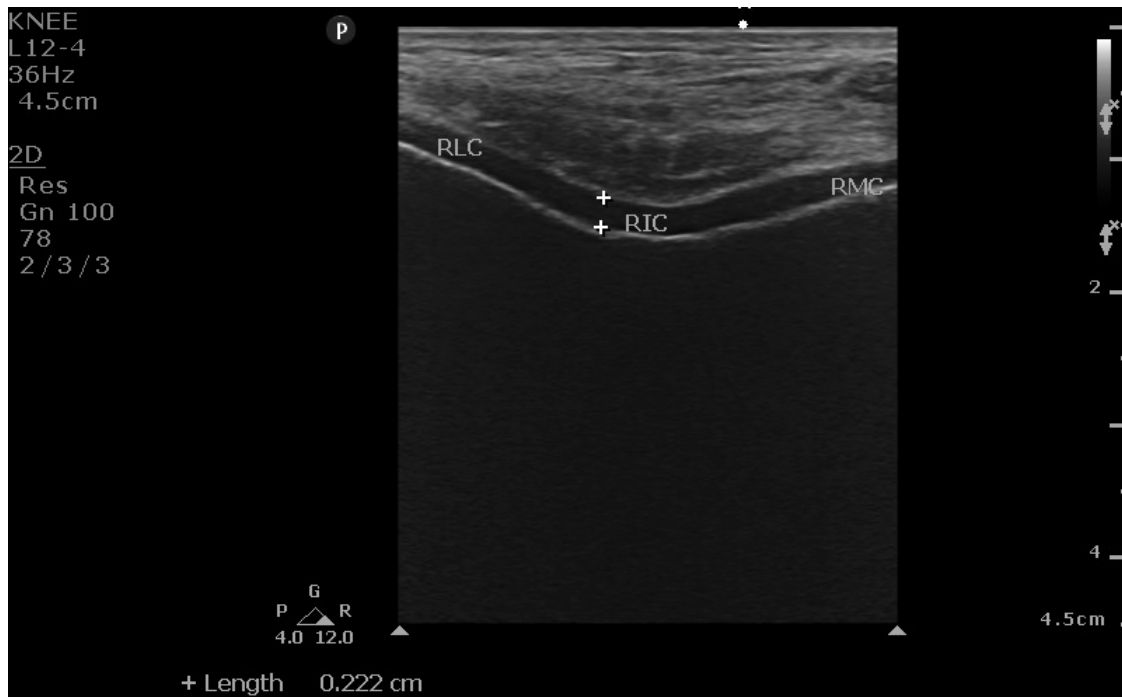


圖2-2 使用超音波量測股骨髁間軟骨厚度之影像

在圖2-1之擺位下，檢查者動態地傾斜探頭取得觀察關節軟骨之最佳平面如圖2-2，其中標示RLC處為右側股骨外髁(right femoral lateral condylar)之軟骨，標示RMC處為右側股骨內髁(right femoral medial condylar)之軟骨，標示RIC處為右側股骨髁間(right femoral intercondylar)之軟骨，本研究量測該平面下股骨髁間軟骨最厚處之距離。

結 果

共有 39 名受試者符合收案標準接受本研究，其中兩名因距離關係，未完成玻尿酸第 6 個月之評估，故最終共有 37 名個案(7 名男性及 30 名女性)完成全部的前後測評估。所有受試者在施打完玻尿酸後之追蹤，均無感染、過敏或其他重大不良反應產生，僅有 5 名受試者出現輕度之疼痛但皆於 2 天內自動緩解、1 名受試者出現注射側膝關節積液與疼痛，接受口服乙醯胺酚(Acetaminophen)治療，未進行關節液抽吸，於一周後以超音波追蹤發現積液消退。受試者之基本資料如表 1，平均年齡為 63.89 歲，平均身體質量指數(body mass index)為 23.79，經診斷為膝退化性關節炎到接受此研究的平均時間為 5.10 年。

膝蓋疼痛視覺類比量表評估結果如表 2，於玻尿酸注射前後出現統計顯著差異($p < 0.001$)。事後檢定發現，接受玻尿酸注射一個月、三個月、六個月後之疼痛指數皆比注射前有顯著之進步(p 值皆 < 0.001)，注射後三個月與注射後一個月之比較、注射後六個月與注

射後一個月或三個月之比較，則未出現統計上顯著之差異。

西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表評估結果如表 3，無論於疼痛、僵硬、生理功能或總分上，注射前後皆出現統計顯著差異(p 值分別為 < 0.001 、 0.006 、 < 0.001 、 < 0.001)。事後檢定發現，於疼痛類別上，接受玻尿酸注射一個月、三個月、六個月後與注射前之比較都有顯著之進步(p 值分別為 0.009 、 < 0.001 、 < 0.001)，而注射後三個月與注射後一個月之比較、注射後六個月與注射後一個月或三個月之比較，則未出現統計上顯著之差異。於僵硬類別分面，則只有接受玻尿酸注射六個月後與注射前之比較有顯著之進步(p 值為 0.01)。於生理功能方面，接受玻尿酸注射三個月、六個月後與注射前之比較有顯著之進步(p 值分別為 0.004 、 < 0.001)。於整體分數上，接受玻尿酸注射三個月、六個月後與注射前之比較以及注射後六個月與注射後一個月之比較，兩者皆有顯著之進步。(p 值分別為 0.001 、 < 0.001 、 0.017)。

Lequesne's Index 評估結果如表 4，注射前後出現統計上顯著差異($p = 0.001$)。事後檢定發現，接受玻尿

酸注射六個月後之疼痛指數比起注射前有顯著之進步($p=0.008$)，其餘不同評估時間點之比較則未出現統計上顯著之差異。大腿腿圍、超音波量測股四頭肌厚度與股骨髁間軟骨厚度結果如表 5，注射前後皆出現統計顯著差異(p 值分別為 <0.001 、 <0.001 、 0.002)。大腿腿圍方面，注射後六個月與注射前或注射後一個月之比較皆顯著增加(p 值分別為 0.009 、 0.001)。超音波量測股四頭肌厚度方面，注射後三個月與注射前或注射後一個月之比較、注射後六個月與注射前或注射後一個月之比較，皆有統計上顯著之增厚(p 值皆為 <0.001)。超音波量測股骨髁間軟骨厚度上，注射後三個月、注射後六個月與注射前之比較，皆發現有統計上顯著之增厚(p 值分別為 0.002 、 0.039)，其餘不同評估時間點之比較則未出現統計上顯著之差異。

討 論

膝關節腔內玻尿酸注射對於膝退化性關節炎的治療效果在許多的臨床試驗當中都被證實。^[22]過去之研究大多使用中低分子量之玻尿酸，我國目前健保亦僅給付中低分子量之玻尿酸注射，然而中低分子量之玻尿酸通常需單周注射一劑，連續注射三至五周，才能達到臨床之療效，^[23]增加病人就醫次數、往返醫療院所的舟車勞頓及時間花費，並因需要多次注射而增加病人注射時之疼痛不適感。過去針對單針劑型玻尿酸運用於膝退化性關節炎之研究多使用 Synvisc-One (hylan G-F 20)，並發現單針劑型 Synvisc-One 與傳統中低分量玻尿酸具相似之臨床效果。^[13] HYAJOINT Plus 是由鏈球菌發酵，透過 1-4 丁二醇二縮水甘油醚 (1, 4-butanediol diglycidyl ether) 化學交聯技術製成之玻尿酸，此種新型製成方式，造成其抗分解、高濃度 (3ml, 2% of HA, 20 mg/ml) 之特性。Synvisc-One (6ml, 8mg/ml) 主成分是以雞冠為原料來源的 hylan A 及 hylan B 聚合物，和單針劑型 Synvisc-One 相比，HYAJOINT Plus 因為濃度較高，單支注射所需的體積較少，可減少病患在注射後之腫脹不適感，又因其為鏈球菌發酵製成，可以減少病患對於禽鳥類蛋白質過敏之風險。

本研究收案條件列入「可以獨立執行起站及行走動作者」是因為研究之群體設定為一般復健科門診常見之膝退化性關節炎病人，以期本研究之結果能廣泛用於門診病人。另外，因為本研究追蹤時間長達六個月，中間除打針該次之外，病人還需要至醫院三次，選擇可以獨立執行起站及行走動作者亦是為了此類病人大多可自行至醫院追蹤，以避免受試者於試驗中途退出(drop-out)之情形。而本研究收案條件排除「膝關

節積液」是因為膝關節積液可能會稀釋注射入膝關節之玻尿酸濃度而影響療效，另外本研究使用解剖上定位(anatomic landmark)的方式進行玻尿酸注射，故排除『膝關節內外翻』者可避免解剖定位上之誤差，以確保玻尿酸都有注射入膝關節內。

針對膝退化性關節炎，臨床上使用玻尿酸注射最主要的功能為疼痛之緩解，過去文獻發現於疼痛視覺類比量表上若減輕之幅度為基準值的 30% 以上便至少有中度之臨床意義(at least moderate clinically important differences)，^[24]我們的研究發現與注射前相比，注射後一個月、三個月及六個月之疼痛視覺類比量表平均減少分別為 27.84mm、26.55mm、24.73mm，疼痛減少幅度分別是基準值的 50.5%、48.2% 及 44.8%，皆具有臨床之意義。使用西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表中疼痛之子項來評估疼痛，過去研究則認為若減少之分數與基準值相比達 12% 到 18%，便視為有最小臨床重要差異 (minimum clinically important difference)，^[25]我們的研究發現與注射前相比，注射後 1、3 及 6 個月之疼痛類別分數減少比例分別為 33.3%、46.6%、52.1%，皆高出 18% 許多，代表玻尿酸注射後在每一個追蹤點之疼痛緩解皆具有臨床之意義。

文獻回顧發現，多數接受膝退化性關節炎保守性治療研究病人平均的 Lequesne's Index 介於 9 到 11 分之間，本研究之族群的 Lequesne's Index 亦在 9 分到 11 分之間，與過去文獻一致。當使用膝關節炎病人疼痛指數來分級時，5 到 8 分被區分為中度障礙(moderate handicap)，8 到 10 分則為嚴重障礙(severe handicap)，^[26]本研究受試者母群體於注射前屬於嚴重障礙，注射後六個月則進步到中度障礙。

目前常用來評估膝退化性關節炎生理功能的方式包括自填式測試(self-reported measure) 與功能表現測試(performance-based measure)，本研究所採用的疼痛視覺類比量表、西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表以及 Lequesne's Index 皆屬於自填式測試，但過去研究指出認為自填式問卷有過於主觀的缺點，易受天花板效應(ceiling effect)影響評估結果，^[27]故本研究除採用主觀的自填式測試外，也使用客觀之評估工具，包括注射膝側大腿腿圍、超音波量測之股四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度，這些於過去文獻中已被認為可以用來作為追蹤治療膝關節炎療效之指標。^[14-16]

本研究受試者於玻尿酸注射前之平均股四頭肌厚度(股中間肌與股直肌加總)為 2.53 公分，與 Irfan 等人於 2014 年針對土耳其膝退化性關節炎病人使用超音波量測股四頭肌厚度所得之 2.65 公分相近，該研究收案之病人平均年齡為 57.9 歲，較本研究病人平均歲

數 63.89 歲來的年輕，該研究病人 Kellgren-Lawrence 等級多為二、三級，^[14]與本研究相當。Powers CM 等人於 1996 年之研究發現因為膝退化性關節炎而產生膝關節疼痛之病人，其股四頭肌的活動性比起沒有疼痛的人會有明顯的減少，^[28]我們的研究發現疼痛於玻尿酸注射一個月後便有明顯之改善，但股四頭肌厚度的增加要於注射後三個月才開始有統計上之差異，因此我們推論本研究受試者股四頭肌厚度的增加可能是因為玻尿酸注射過後患側膝蓋疼痛明顯改善，讓受試者增加行走或其他使用到大腿肌群之活動量，漸漸產生神經肌肉適應(neuromuscular adaptation)的結果。

Saarakkala S 等人 2012 年發表之研究，利用超音波量測外側股骨髁、股骨髁間和內側股骨髁三處之軟骨厚度變化、關節軟骨介面(cartilage interfaces)以及軟骨超音波回音性(echogenicity)將膝退化性關節炎病人作一半定量之分級(semiquantitative ultrasonographic grading system)，之後比較利用超音波分級與關節鏡下所看到關節軟骨受損嚴重度之相關性，發現綜合敏感度(sensitivity)、特異度(specificity)、陽性預測值(positive predictive rate)、陰性預測值(negative predictive rate)等因素之後，以超音波量測股骨髁間軟骨之診斷勝算比(diagnostic odds ratio)為最高，^[29]是故本研究選擇量測膝退化性關節炎病人股骨髁間之軟骨厚度。此外，過去研究也發現，隨著老化以及膝退化性關節炎之發生，股骨髁間軟骨厚度會呈現線性之減少，^[30]這些研究大多使用電腦斷層或核磁共振之影像來計算股骨髁間軟骨之厚度，而且所量測之區域以及計算方法皆有所不同。超音波為現今復健科常見之工具，其具有可近性佳、不具輻射暴露、可移動、檢查價格較便宜等優點，且若由經過訓練之醫師操作，相較於電腦斷層及核磁共振可以節省許多檢查時間。目前使用超音波量測膝退化性關節炎患者股骨髁軟骨之研究，多數利用超音波下之影像將膝退化性關節炎分級來作探討，並發現其分級與疼痛視覺類比量表、西安大略及麥可麥司特大學關節炎量表以及 Lequesne's Index 皆呈線性相關。^[15]然而目前缺少直接利用超音波測量膝退化性關節炎患者股骨髁間軟骨厚度之研究，Kilic G 等人於 2015 年針對 70 位平均年齡介於 30 到 32 歲之健康成年人之研究發現，其平均股骨髁間軟骨厚度於下午時為 2.53 公厘，^[31]本研究受試者平均年齡為 63.89 ± 8.61 歲，受試者接受超音波量測時間皆為下午，受試者於注射玻尿酸前平均之股骨髁間軟骨厚度為 2.30 公厘，呼應股骨髁間軟骨厚度可能會受到老化以及退化性關節炎之影響而減少。^[30]

Tuna S 等人於 2016 年針對 40 位膝退化性關節炎

患者進行股四頭肌等長肌力訓練之研究發現，在訓練 1 個月過後，股骨髁間軟骨厚度比訓練前未出現顯著增加，然而訓練 3 個月後厚度則出現顯著之提升，他們認為軟骨厚度在訓練 3 個月之後才出現顯著增加的原因是因為軟骨細胞的再生(regeneration)，^[16]我們的研究也發現類似之現象，在玻尿酸注射三個月過後，受試者之股骨髁間軟骨厚度與注射前相比開始出現顯著之增加，故推測膝關節玻尿酸注射亦可能具有促進股骨髁間軟骨再生之效果。

本研究有 5 名受試者(佔所有受試者 13.5%)出現輕度疼痛、1 名受試者(佔所有受試者 2.7%)出現注射側膝關節積液，但皆自動緩解。Yan CH 等人針對香港膝退化性關節炎病人，進行單一劑型玻尿酸(Hylan G-F 20)療效之研究，該研究發現膝關節內玻尿酸注射常見的不良反應為疼痛及膝蓋腫脹，比例分別為 12.8% 以及 1.8%，^[32]本研究之結果與其發現相似。

本研究有以下的限制。第一，缺少控制組，雖然在自填式量表之比較上，受試者於注射後的進步幅度都超過過去研究所認定最小臨床重要差異，但因為無法與安慰效應(placebo effect)做比對，仍可能出現誤差；另外，在客觀性之測量方面，因為評估者知道所有評估之對象皆為接受玻尿酸注射之受試者，亦可能出現偵測性偏差(detection bias)。第二，收案之對象為 Kellgren-Lawrence 第一到第三級之病人且受試者只有 37 名，雖然在自填式量表、超音波量測之股四頭肌厚度與股骨髁間軟骨厚度之結果與過去研究相近，但仍可能無法完全反映所有 Kellgren-Lawrence 等級膝退化性關節炎病人之狀況。第三，超音波之股骨髁間軟骨厚度量測可能受到許多因素，包括病人膝蓋彎曲之角度、^[15]測量之時間、^[31]甚至是雄性賀爾蒙^[33]等影響，雖然我們讓測量皆在下午進行，所有病人皆盡可能以屈膝之姿勢進行量測，並由同一位醫師進行超音波量測，仍可能出現誤差。是故，日後仍有待更大型且具控制組之隨機分派設計之研究，以更加確定單針劑型玻尿酸之臨床效益以及使用客觀性超音波量測數據來當作介入後追蹤指標之可行性。

結 論

我們的研究發現針對膝退化性關節炎之治療，新型單針劑型玻尿酸 HYAJOINT Plus 是有效且安全的，除了病患主觀的自填式測試量表之進步外，客觀注射膝側大腿腿圍、超音波量測之股四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度也有顯著之提升，而且其臨床效益可以維持至少六個月。未來之研究可以利用超音波量測股

四頭肌厚度以及股骨髁間軟骨厚度當作追蹤成效之指標之一，另外有待更大型之盲性隨機分派試驗，並比較 HYAJoint Plus 與傳統型玻尿酸之成本效益 (cost-effectiveness)，以期讓膝退化性關節炎病人在膝關節注射之治療上有更新、更具效益之選擇。

參考文獻

1. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:573-7.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: National clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
3. vanSaase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:271-80.
4. Chou CL, Lo YT, Liu FW, et al. The therapeutic effects of intra-articular hyaluronic acid on the physical functioning of patients with knee osteoarthritis: a preliminary report. *Tw J Phys Med Rehabil* 2012;40:77-83.
5. Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, Schenck RC, Dennis DA, Coutts RD. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *ClinOrthop*. 2001;385:36-45.
6. Chou CL, Sung WH, Liu FW et al. The effect of health promotion with physical therapy and intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Tw J Phys Med Rehabil* 2013;41:39-49.
7. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Disorders of the Knee. Helfet AJ, ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1974;p63-75.
8. Castellacci E, Polieri T. Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey. *Drugs Exp Clin Res*. 2004 Feb;30: 67-73.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272644>
9. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthr Res Ther*. 2003;5:54-67.
10. Vitanzo PC Jr, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? *Am J Orthop*. 2006;35:421-8.
11. Lisignoli G, Grassi F, Zini N et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan: evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 1800-7.
12. Altman RD. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
13. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P et al. Intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:113-9.
14. Koca I, Boyaci A, Tutoglu A, Boyaci N, Ozkur A. The relationship between quadriceps thickness, radiological staging, and clinical parameters in knee osteoarthritis. *Journal of Physical Therapy Science*. 2014;26:931-936.
15. Chen YJ, Chen CH, Wang CL, Huang MH, Chen TW, Lee CL. Association between the severity of femoral condylar cartilage erosion related to knee osteoarthritis by ultrasonographic evaluation and the clinical symptoms and functions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:837-44.
16. Tuna S, Balci N, Özçakar L. The relationship between femoral cartilage thickness and muscle strength in knee osteoarthritis. *ClinRheumatol*. 2016;35:2073-7.
17. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49.
18. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2: 1127-31.
19. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and

- measurement properties. *Arthritis Care Res* 2001;45:453-61.
20. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important relevant patient outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
21. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee: validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85-9.
22. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:506-17.
23. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162:292-8.
24. Dworkin DH, Turk DC, Wyrwich KW et al. Consensus statement: interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105-21.
25. Angst F, Aeschlimann A, Michel BA, Stucki G. Minimal clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *J Rheumatol* 2002;29:131-8.
26. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:779-81.
27. Terwee CB, van der Slikke RM, van Lummel RC, et al. Self-reported physical functioning was more influenced by pain than performance-based physical functioning in knee-osteoarthritis patients. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:724-31.
28. Powers CM, Landel R, Perry J. Timing and intensity of vastus muscle activity during functional activities in subjects with and without patellofemoral pain. *Phys Ther.* 1996;76:946-55.
29. Saarakkala S, Waris P, Waris V et al. Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:376-81.
30. Karvonen RL, Negendank WG, Teitge RA, Reed AH, Miller PR, Fernandez-Madrid F. Factors affecting articular cartilage thickness in osteoarthritis and aging. *J Rheumatol.* 1994;21:1310-8.
31. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S: Ultrasonographic assessment of diurnal variation in the femoral condylar cartilage thickness in healthy young adults. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94: 297-303.
32. Yan CH, Chan WL, Yuen WH et al. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J.* 2015;21:327-32.
33. Cicuttini FM, Wluka A, Bailey M et al. Factors affecting knee cartilage volume in healthy men. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:258-62.

Using Objective Ultrasonographic Findings and Subjective Self-reported Measures to Evaluate the Effectiveness of a Novel Single Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report

Sheng-Hui Tuan,¹ I-Hsiu Liou,¹ Min-Hui Li,^{1,2} Yun-Jeng Tsai,¹ Yin-Han Chen,³ Tin-Yun Liao,¹
Chia-Ling Hung,¹ Hung-Ya Huang,¹ Shu-Fen Sun^{1,4}

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ²Graduate Institute of Aerospace and Undersea Medicine, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; ³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Puli Christian Hospital, Nantou; ⁴School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei.

Purpose: Osteoarthritis (OA) is the most common musculoskeletal disease worldwide. Knee OA is the most common type of OA and is the main cause of disability in elderly people. Intra-articular (IA) injection of hyaluronic acid (HA) has been widely proven to improve pain, physical function, and quality of life among patients with knee OA. However, most of the previous studies have used low-to-moderate molecular weight (MW) HA and have evaluated the clinical benefits by using subjective self-reported measures. In this study, we evaluated the efficacy of a single IA injection of a novel cross-linked HA (HYAJoint Plus) through objective ultrasonographic assessment of the thickness of quadriceps and femoral intercondylar cartilage (FIC) in addition to subjective self-reported measures.

Methods: In this prospective trial with 6-month follow-up, 39 patients with knee OA (Kellgren-Lawrence grades 1 to 3) were recruited from a single medical center. These patients received one IA injection of 3 mL HYAJoint Plus (20 mg/mL). All patients were assessed at baseline and 1, 3 and 6-months after HA injection. The outcome measures were (1) Visual Analog Scale for pain (VAS Pain); (2) Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), which generates three subscale scores (pain, stiffness, and physical function) and a total score; (3) Lequesne's Index, (4) thigh circumference at the injected knee site, (5) thickness of quadriceps under ultrasonography, and (6) thickness of FIC under ultrasonography.

Results: A total of 37 patients completed the 6-month follow-up. One-way repeated measure analysis of variance revealed that compared with the baseline, VAS Pain, WOMAC, Lequesne's index, thigh circumference, ultrasonographic thickness of quadriceps and FIC improved significantly after HA injection by using one-way repeated measure ANOVA ($p < 0.001$ for all). Post-hoc analysis revealed the following results. First, compared with the baseline, VAS Pain and WOMAC-pain subscale score improved significantly 1, 3, and 6 months after HA injection (VAS Pain: $p < 0.001$, < 0.001 , and < 0.001 and WOMAC-pain subscale score: $p = 0.009$, < 0.001 , and < 0.001 , respectively). Second, WOMAC-physical function subscale score, WOMAC-total score, and ultrasonographic thickness of quadriceps and FIC improved significantly 3 and 6 months after HA injection (WOMAC-physical function subscale score: $p = 0.004$ and < 0.001 ; WOMAC-total score: $p = 0.001$ and < 0.001 ; quadriceps thickness: $p < 0.001$ and < 0.001 ; and FIC thickness: $p = 0.002$ and 0.039 , respectively). Third, compared with the baseline, WOMAC-stiffness subscale scores, Lequesne's index, and thigh circumference improved significantly 6 months after HA injection ($p = 0.01$, 0.008 , and 0.009 , respectively). No serious adverse events occurred following injections.

Conclusion: A single IA injection of a novel cross-linked HA, HYAJoint Plus, is effective and safe for 6 months in patients with knee OA. This study demonstrated the clinical benefits of HYAJoint Plus through not only subjective self-reported measures but also objective measures comprising thigh circumference, and ultrasonographic thickness of quadriceps and FIC. (Tw J Phys Med Rehabil 2016; 44(2): 81 - 92)

Key Words: knee osteoarthritis, hyaluronic acid, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Visual Analog Scale for Pain, ultrasonography

Correspondence to: Dr. Shu-Fen Sun, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kaohsiung Veterans General Hospital, No.386, Dazhong 1st Road., Zuoying District, Kaohsiung, Taiwan.

Tel : (07) 3422121 ext 4210 E-mail : sfsun.tw@yahoo.com.tw, pj73010@hotmail.com doi: 10.6315/2016.44(2)03