

—特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して!—自由診療を中心に (3)]—



変形性膝関節症の病態と治療方針 —多血小板血漿による自由診療を含めて

大島 康史 眞島 任史

日本医科大学整形外科・リウマチ外科

変形性膝関節症

(osteoarthritis of the knee : 膝 OA)

膝 OA とは加齢などによって関節軟骨の変性や摩擦を生じ、軟骨下骨の硬化や増殖性変化、関節包滑膜の炎症をきたす疾患で、本邦の有病者数は 2,500 万人、有症者数は 800 万人以上である¹。

明らかな原因のない 1 次性と、関節リウマチ、膝関節特発性骨壊死、代謝性疾患、外傷などによる 2 次性があり、1 次性が多い。危険因子としては年齢、性別、体重過多、遺伝的素因と、関節不安定性、関節外傷、関節の過度な力学的ストレスなどの局所的要因があげられる。

症状は膝関節痛や膝関節可動域制限などであり、初期には立ち上がりや動作開始時の膝関節の痛み、正座困難などを訴えることが多い。一般的に膝の内側が主に障害される内側型膝 OA が多く、病期の進行とともに O 脚変形をきたす。末期には日常生活の活動性 (activity of daily living : ADL) や生活の質 (quality of life : QOL) の低下をもたらすことから、健康寿命の延伸のためにも早期診断、早期治療が重要である。

診断は単純 X 線像で関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、骨棘の形成などを評価し、Kellgren-Lawrence (KL) 分類で、grade 0 (正常)、grade I (早期)、grade II (初期)、grade III (進行期)、grade IV (末期) の病期分類を行う²。

膝 OA に対する治療方針

日本整形外科学会 変形性膝関節症 診療ガイドライン 2023 を指標とし、まず保存的治療を開始し、ADL や QOL が低下する場合には外科的治療を考慮する。

膝 OA の治療のポイントは、疼痛緩和や関節機能の維持、ADL と QOL の改善である。そこで、膝 OA に対する病態や治療方針など、ただ単に加齢性変化で患者説明を済ませるのではなく、患者教育を十分に行うことが重要である。関節への負担の軽減と体重過多では減量を基本とし、イスとベッドを使用する生活様式

に変更し、自己管理と患者主体の治療を心がける。

膝 OA の保存的治療

非薬物療法の基本は体重コントロールであり、体重過多では、減量を指導する。また、減量もかねて、疼痛を誘発しない範囲で、定期的な有酸素運動や大腿四頭筋などの筋力強化、関節可動域訓練を行う。杖や歩行器、膝関節装具、足底挿板は疼痛を緩和し、膝安定性を改善し、転倒リスクを低下させるため有効である。

薬物療法としては、早期から初期にはアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬、選択的 cyclooxygenase-2 阻害薬を使用する。また経皮用剤は経口薬への追加または代替薬として有効である。さらに近年では、神経障害性疼痛治療薬やオピオイド鎮痛薬などが開発され、進行期を含めた慢性疼痛に対する新たな選択薬として用いられている。

これらの薬物療法に併用してヒアルロン酸やステロイドの関節内注射を行う。ヒアルロン酸は、プロスタグランジン E2 の関節液中への蓄積抑制や、interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 や tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインの産生抑制などの抗炎症作用と³、軟骨破壊作用を持つ matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 13 の分泌抑制、アグリカナーゼ 1 の発現抑制、軟骨細胞増殖、II 型コラーゲンやアグリカンの産生増強などの軟骨保護作用⁴⁻⁶ が報告されている。まずは週 1 回投与を 5 週続け、症状緩和に有効であれば 2~4 週に 1 回行う。またステロイド注射は関節炎症状に対する抗炎症効果が著明である。しかし、ヒアルロン酸の漫然とした長期継続や、ステロイドの頻回使用は、化膿性関節炎や関節軟骨破壊を生じる危険性があり、行うべきではない。

膝 OA の外科的治療

保存的治療は、一時的な症状緩和の効果はあるが、症状の原因である関節軟骨を含めた関節内組織の変性・変化を修復するものではなく、治療中も徐々に病

期は進行する。そこで、これらの保存的治療では疼痛コントロールが困難な症例や、ADLやQOLの低下をきたす症例には外科的治療を行う。手術法は、膝周囲骨切り術 (around the knee osteotomy : AKO), 人工膝関節単顆置換術 (unicompartmental knee arthroplasty : UKA), および人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty : TKA) がある。

膝関節は、膝蓋大腿関節と内側および外側脛骨大腿関節で構成されるが、片側の脛骨大腿関節のみに病変が限局していれば、活動性の高い比較的若年者にはAKO、膝蓋大腿関節の変形が軽度な高齢者にはUKAが有効である。

手術手技や骨切り後の骨を固定するプレートとスクリュー、人工関節インプラントの進歩、さらにはコンピュータナビゲーションやロボティックテクノロジーが導入され、近年では外科的治療の術後10~20年の良好な成績も報告されている。本邦における年間のTKA症例数は8万例と報告されており、今後、さらに高齢者の増加とともに膝OAに対する手術数が増えることが予想されている。当院では2021年からロボティックテクノロジーを導入して正確で安全なTKAやUKAを目指している。

多血小板血漿

(platelet rich plasma : PRP) 療法

膝OAの外科的治療は有効であるが、手術にいたるまでの保存的治療の選択肢が少ないことが問題であった。本邦において、画像上で膝OAを認める患者は55歳頃から急増し、70代では男性48.2%、女性71.9%、80歳以上では男性51.6%、女性80.7%、このうち1/3が症状を有していると報告されていることから、手術適応の症例は非常に多いと考えられる¹。しかし、手術はできれば受けたくない、高齢なので希望しない、といった患者が多数おり、痛みを我慢しながら生活していることも多い。

そこで、近年、新たな選択肢の1つとして保険適用外ではあるが間葉系幹細胞治療やPRP療法などのバイオセラピーと呼ばれる治療法が開発された。バイオセラピーは、従来の保存的治療では効果が少ないが現段階ではまだ手術までは考えていない、症状が強く保存的治療では効果が少ないが、手術が必要なほどには膝の変形が進行していない、などの患者に対し適応がある。

PRP療法は、患者自身の血液から血小板成分を選択的に濃縮して使用し、血小板に含まれる成長因子の働きにより、患部の疼痛の軽減や、損傷した組織の修復

を目的とする治療である^{7,8}。1990年代に口腔外科の治療法として研究が開始され、われわれも膝関節組織の再生医療への応用を試みてきた^{9,10}。現在では、主に美容外科やスポーツ医学を中心とした分野での再生医療として知られている。

血小板は血液1μLに10~40万個含まれ、血液全体の1%以下である。血小板には軟骨細胞増殖や血管形成の促進など、組織修復能のある血小板由来成長因子 (platelet derived growth factor : PDGF), 形質転換成長因子 (transforming growth factor β : TGF-β), 血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF), 線維芽細胞成長因子 (fibroblast growth factor : FGF), インスリン様成長因子 (insulin like growth factor : IGF) などの成長因子が含まれている。そこで、スポーツ医学においては、野球選手の肘靭帯損傷の治療薬などとして使用されており、良好な効果が報告されている。さらに組織再生の観点から、近年、変形性関節症 (osteoarthritis : OA) に対しても試みられており、ヒアルロン酸注射より関節機能の改善や疼痛の軽減効果が強いと報告されている^{11,12}。

PRP療法は保険診療の適用外のため自費診療であるが、治療自体は厚生労働省で許可されている。当院でのPRP療法は、日本先進医療医師会特定認定再生医療等委員会、厚生労働省再生医療等提供計画 (PB3190043)、日本医科大学付属病院倫理委員会 (30-7-960) で承認されている。現在、様々な企業からPRPが販売され、また医療施設によっては独自で作成したPRPを使用していることもあり、PRPの含有成分、投与回数や治療費用などは統一されていない。また、白血球には炎症性サイトカインや抗炎症性サイトカインが含まれていることから、PRPに白血球を含有するかどうかで効果や合併症に影響することが考えられているが、いまだ一定の見解はない。

現在、日本医科大学整形外科・リウマチ外科 膝関節外来では、血小板由来因子濃縮物 凍結乾燥 (platelet-derived factor concentrated-freeze dry : PFC-FD, CellSource, Tokyo, Japan) と、自己タンパク質溶液 (autologous protein solution : APS, Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA) の2種類のPRP療法を施行している¹³⁻¹⁵。

全血液を1回遠心分離して作製する従来のPRPと比べ、PFC-FDやAPSはさらに遠心分離などの追加処理を加えることで、高濃度の成長因子や抗炎症性サイトカインが抽出できることから、従来法より効果の増強や持続などが期待されている。患者に対して施行する処置は採血と膝関節注射であり、従来のPRP療法と同

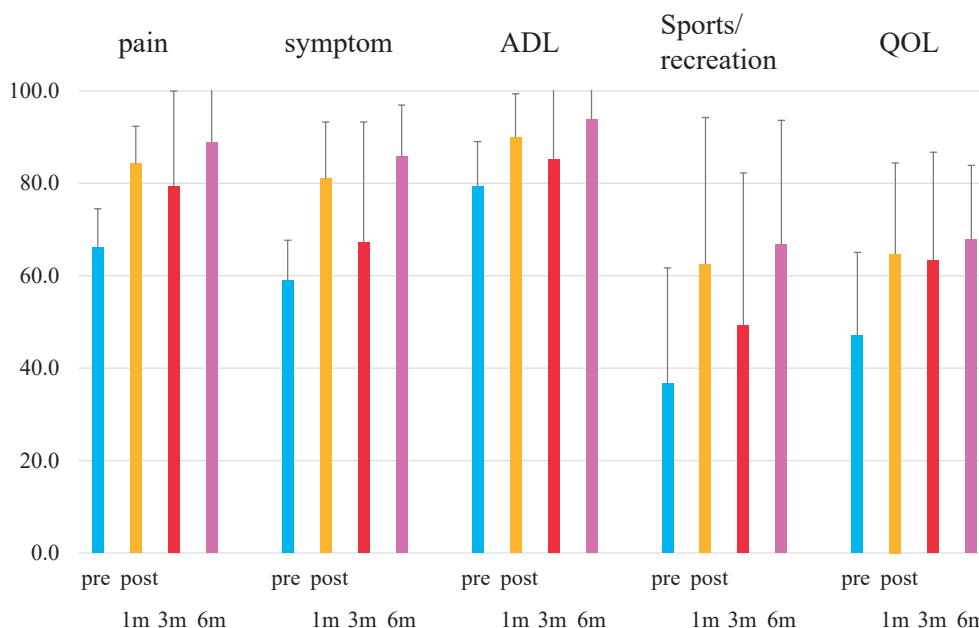


Fig. 1 KL分類 grade II の KOOS の変化

KOOS の pain, symptom, ADL, sports/recreation, QOL の全 5 項目において、投与前と比較し 1 カ月で改善し、6 カ月まで維持されていた (n=6).

KL 分類: Kellgren-Lawrence 分類, KOOS: the Knee injury and Osteoarthritis

Outcome Score, pre: 投与前, post: 投与後, 1 m: 1 カ月, 3 m: 3 カ月, 6 m: 6 カ月

様である。PRP 療法の適応や PFC-FD と APS の選択などは、当院膝関節外来 (月曜日、水曜日) で病状を判断し、決定している。

PFC-FD 療法

通常の採血方法で静脈から約 60 mL の血液を採取し、院外の専門施設で作製する。まず、全血液を遠心分離し、従来の PRP を採取する。次に、もう 1 回遠心分離して PRP を濃縮し、フィルター濾過によって無細胞化した後、凍結乾燥し PFC-FD を作成する。そして、初回採血から 4 週後に、通常の関節腔内注入と同じ手技で外来処置として行う。従来の PRP と比べ、PDGF-BB, TGF- β , VEGF, 上皮成長因子 (epidermal growth factor: EGF), インターロイキン-1 受容体拮抗物質 (interleukin 1 receptor antagonist: IL-1ra) などの成長因子やサイトカインが高濃度に含有されている¹³。

膝 OA に PFC-FD 単回投与を行い 12 カ月経過観察した研究では、62% で症状の改善が報告されている。ただし、40% 近くでは効果はなく、また KL 分類 grade I および II に対しては高率で効果が期待できるが、grade IV では効果のない症例が多いのが現状である¹⁶。

APS 療法

通常の採血方法で静脈から約 55 mL の血液を採取し、当院内の専用施設で作製する。まず、全血液を遠心分離し、従来の PRP を採取する。次に、もう 1 回遠心分離して脱水、濾過操作を加えることで、PRP から高濃度の成長因子を採取する。同時に、白血球を含有しており、IL-1ra, soluble IL-1 receptor II (sIL-1RII), soluble tissue necrotic factor receptor I (sTNF-RI, sTNF-RII) などの炎症性サイトカインを高濃度含んだ APS が得られる。このため、従来の PRP と比べ、高濃度の成長因子による効果に加え、抗炎症作用も期待できる。血液採取から 1~2 時間で作製できるため、同日に、採血から関節腔内注入を外来処置として行う^{14,15}。

膝 OA の APS 単回投与は、KL 分類 grade II および III に投与すると、70% 以上の患者で症状の緩和が得られ、3 年間効果が持続するとの報告もある¹⁴。

当院での APS の治療経験

当院で導入初期に APS 療法を施行した 12 症例に対し患者立脚型評価法である the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) で検討した。対象は当院で APS 単回投与した男性 5 例、女性 7 例で、投与時平均年齢 67.8 ± 9.8 歳、投与時 KL 分類では

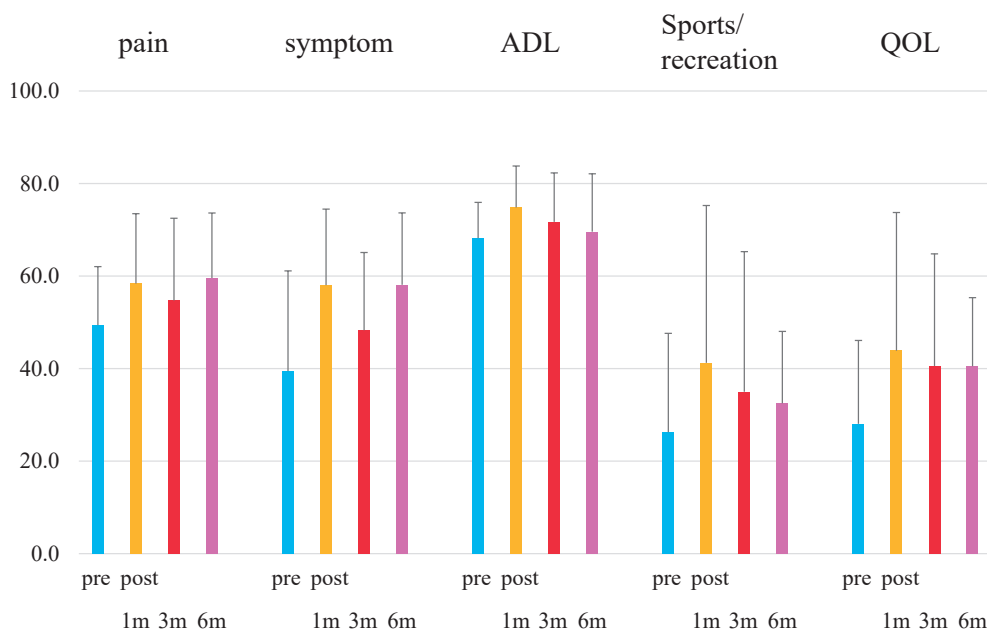


Fig. 2 KL分類 grade III の KOOS の変化
Grade II 同様に KOOS は全 5 項目で改善した (n=4).

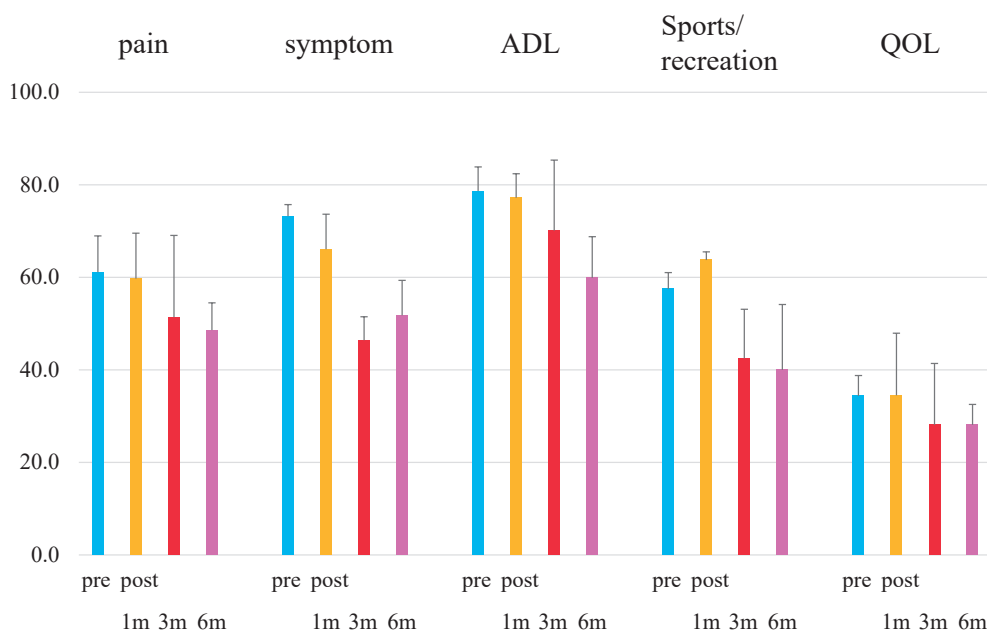


Fig. 3 KL分類 grade IV の KOOS の変化
明らかな KOOS の改善は認めなかった (n=2).

grade II 6 例, grade III 4 例, grade IV 2 例であった。投与前および投与後 1 カ月, 3 カ月, 6 カ月で KOOS を評価した。

その結果, KOOS の pain, symptom, ADL, sports/recreation, QOL の検討項目において, grade II (Fig. 1) および grade III (Fig. 2) では投与 1 カ月で改善し, 6 カ月間維持されていた。しかし, grade IV の 2

例では症状の改善は認めなかった (Fig. 3)。症状改善が grade II~III の 14 例で得られたため, 初期から中期での膝 OA に対し APS は効果が期待できる。しかし, grade IV の 2 例では症状は改善せず, そのうち 1 例は, 投与 1 年後に TKA を施行したことから, 末期膝 OA に対しては PRP 療法の効果は少ないと考えた。

まとめ

膝 OA の病態と、保存的治療から外科的治療、さらに当院において自由診療で行っている PRP 療法について概説した。

本邦は 2007 年に 65 歳以上の人口が 21% を超え、超高齢社会となった。また 2009 年から総人口が減少し、平均寿命の延伸とともに、高齢者は 2040 年代には 35% になると推測されている¹⁷。これと同時に、今後、膝 OA 患者もさらに増加すると予想できるが、関節疾患は要介護・要支援の主な原因疾患の 1 つであることから¹⁸、膝 OA の適切な治療が重要である。

PRP 療法は、膝 OA に対する従来の保存的治療と外科的治療の間に位置する新たな治療法であるが、近年、インターネットなどの情報から、過度な期待を抱いている患者も多い。初期から進行期の膝 OA に対し、一定期間の症状緩和効果は期待できるが、治療効果のない症例があることや、関節軟骨の変性が根本的に再生することはないことなどを十分に説明した上で、慎重に適応を判断する必要がある。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし。

文献

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-628.
2. Kellgren JH, Lawrence JS: Osteoarthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 388-397.
3. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y: Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol* 1998; 61: 125-135.
4. Ehlers EM, Behrens P, Wünsch L, Kühnel W, Russlies M: Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. *Ann Anat* 2001; 183: 13-17.
5. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T: Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 516-525.
6. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et al: Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1051-1058.
7. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27: 158-167.
8. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, et al: IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010; 44: 1072-1081.
9. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 Jun; 85: 638-646.
10. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al: Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215: 837-845.
11. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J: Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* 2017; 33: 659-670.
12. O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL: The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019; 376: 143-152.
13. Araki J, Jona M, Eto H, et al: Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods* 2012; 18: 176-185.
14. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, Nehrer S, Filardo G: Autologous Protein Solution Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: 3-Year Results. *Am J Sports Med* 2020; 48: 2703-2710.
15. Woodell-May J, Steckbeck K, King W: Potential Mechanism of Action of Current Point-of-Care Autologous Therapy Treatments for Osteoarthritis of the Knee-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2726.
16. Ohtsuru T, Otsuji M, Nakanishi J, et al: Freeze-dried noncoagulating platelet-derived factor concentrate is a safe and effective treatment for early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2023. doi: 10.1007/s00167-023-07414-y. Online ahead of print.
17. 総務省統計局 : <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html> Accessed Oct 10 2023.
18. 厚生労働省 : <https://www.mhlw.go.jp/index.html> Accessed Oct 10 2023.

(受付 : 2023 年 10 月 16 日)

(受理 : 2023 年 11 月 7 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。