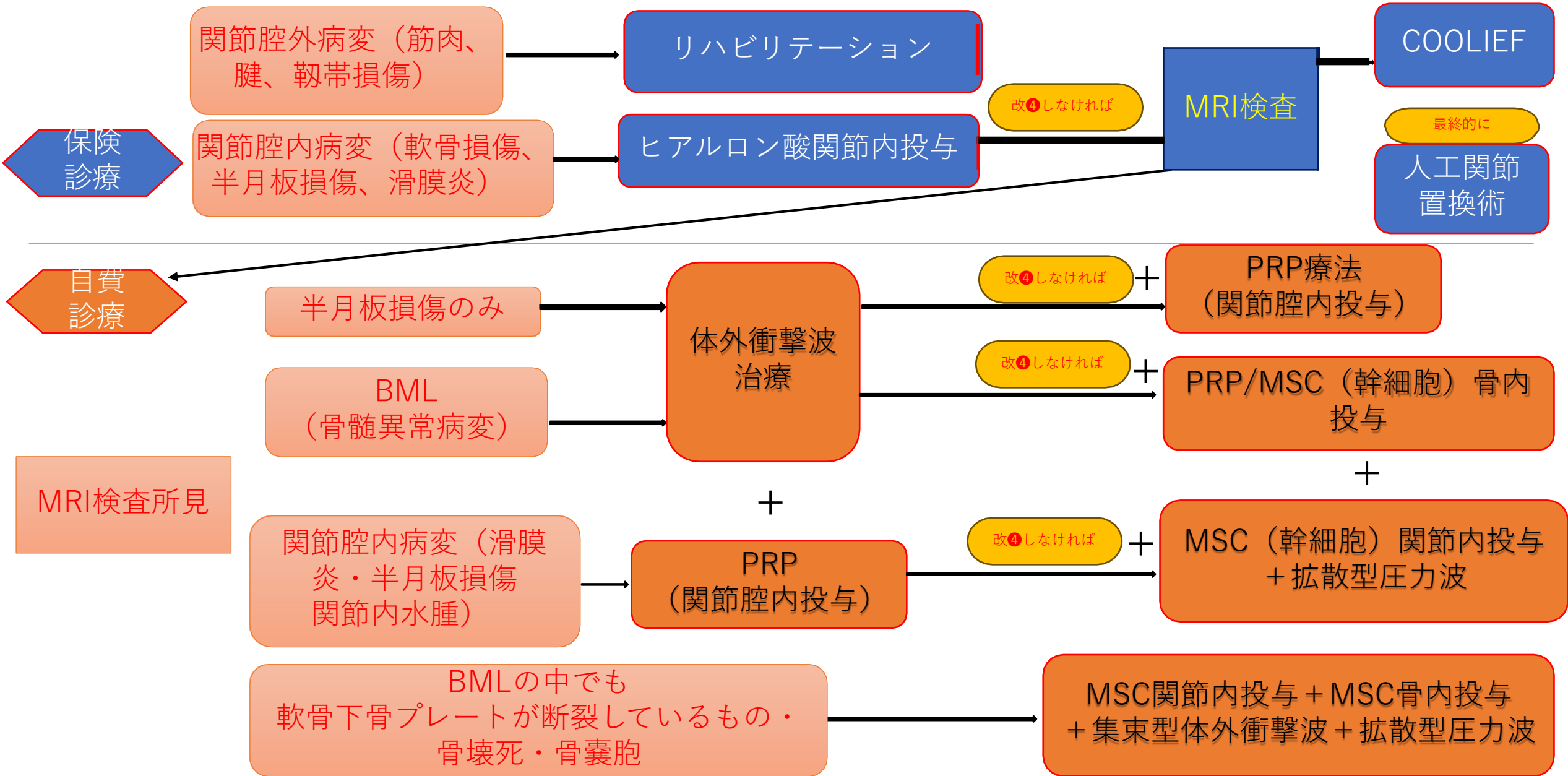


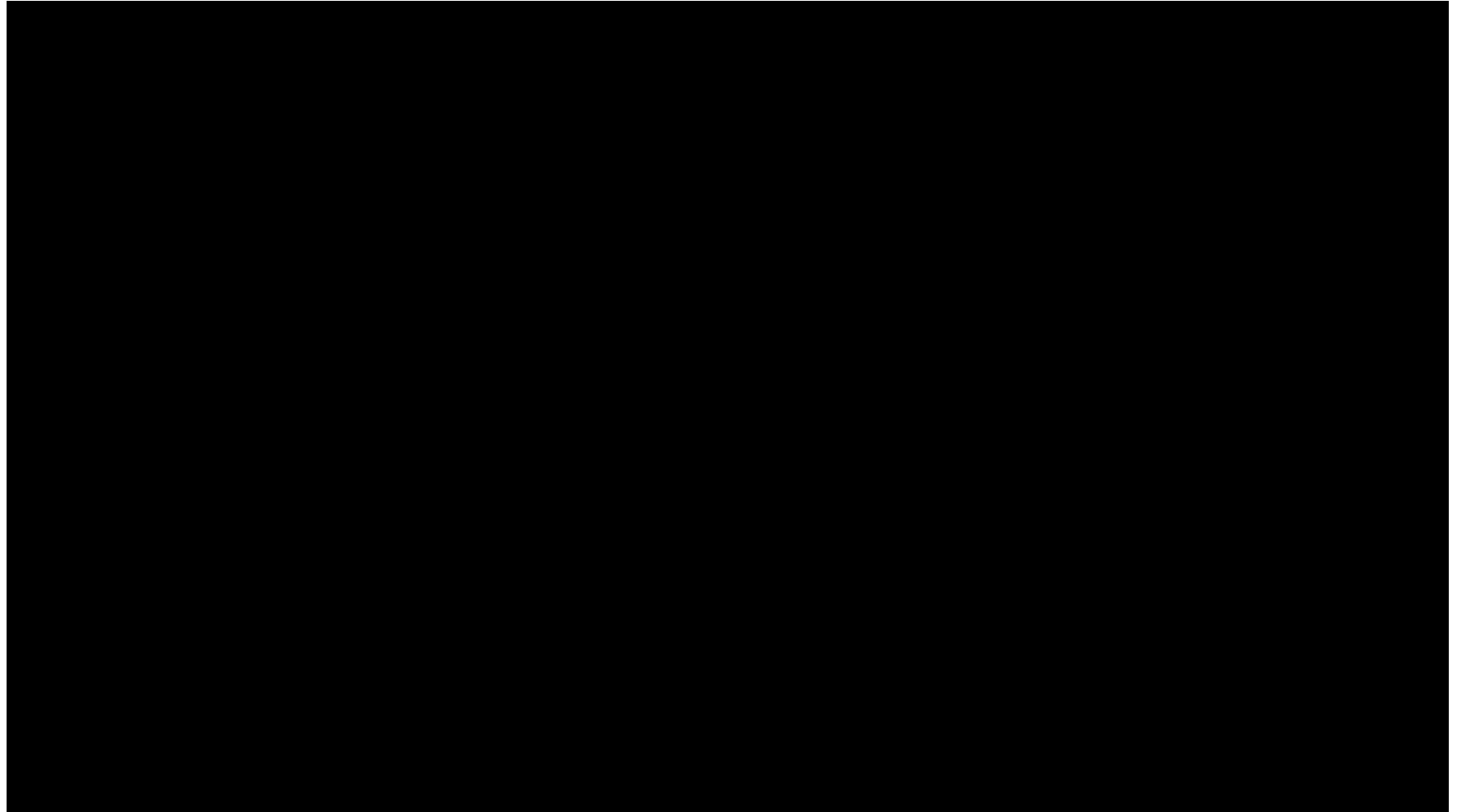
# 変形性膝関節症の場合（フローチャート）



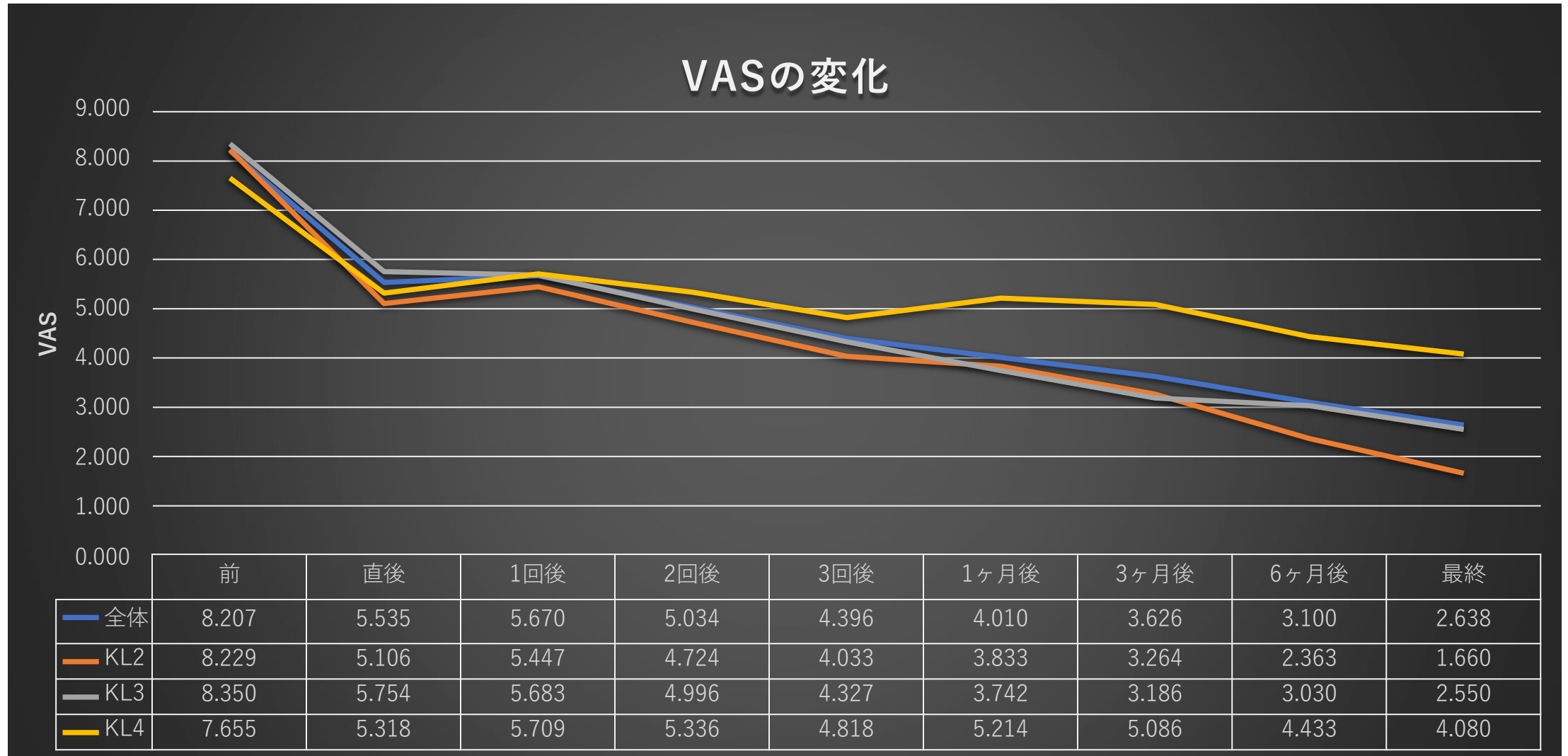
# 【 膝OAのBMLに対するESWT 】

集束型体外衝撃波 DUOLITH SD1(STORZ MEDICAL : スイス)

- 変形性膝関節症(膝OA)のBone marrow lesion(BML)に対して体外衝撃波治療(ESWT)が有効であるという報告が年々増加
- f-ESWTは軟骨下骨の異常病変の治療方法



# 【BMLを有する膝OAに対するESWT VASの変化（KL分類別）】

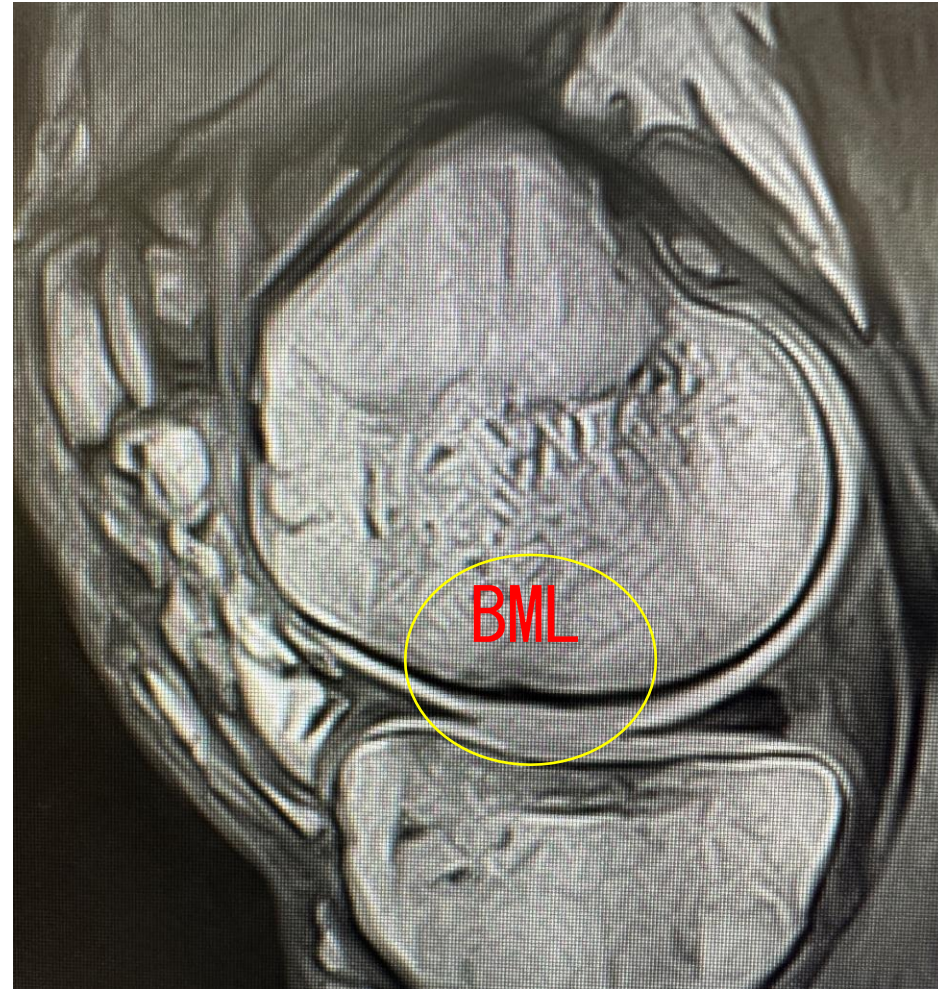


重症度にかかわらず照射後すぐに効果が表れる 3回程度まで一様に痛みが改④される KL4では頭打ちになる

照射前



12か月に13回 ESWT照射後



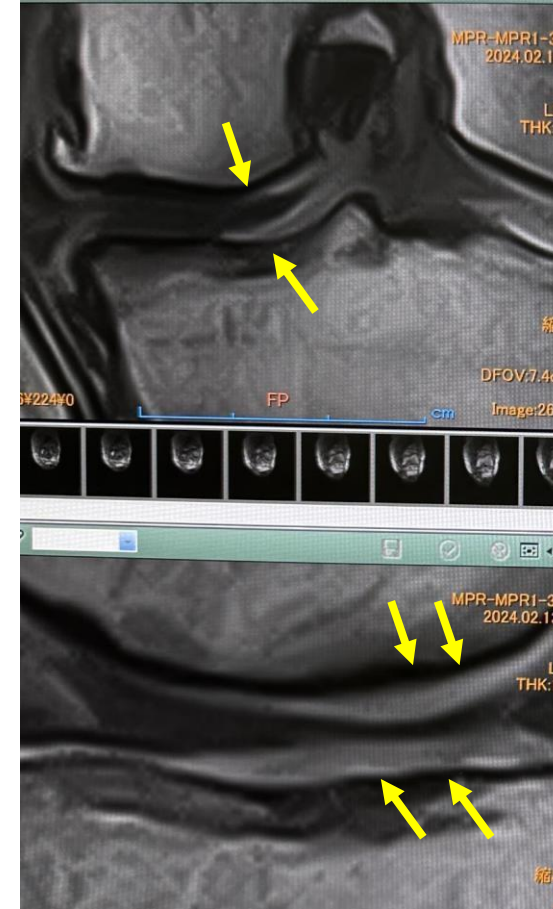
BMLの縮小 軟骨層の拡大！？

# 1か月に1回の頻度で50回のESWTずっと続けて 軟骨層の拡大？

2022/4/19

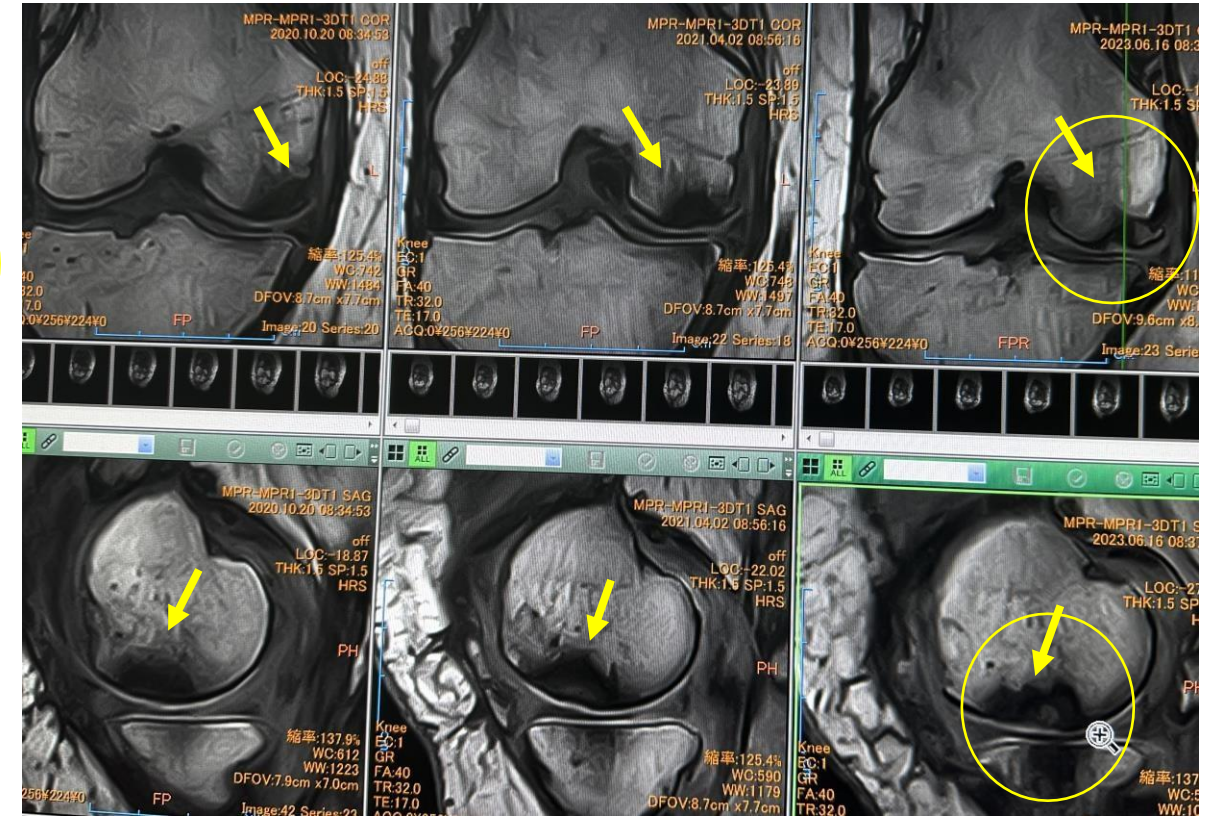
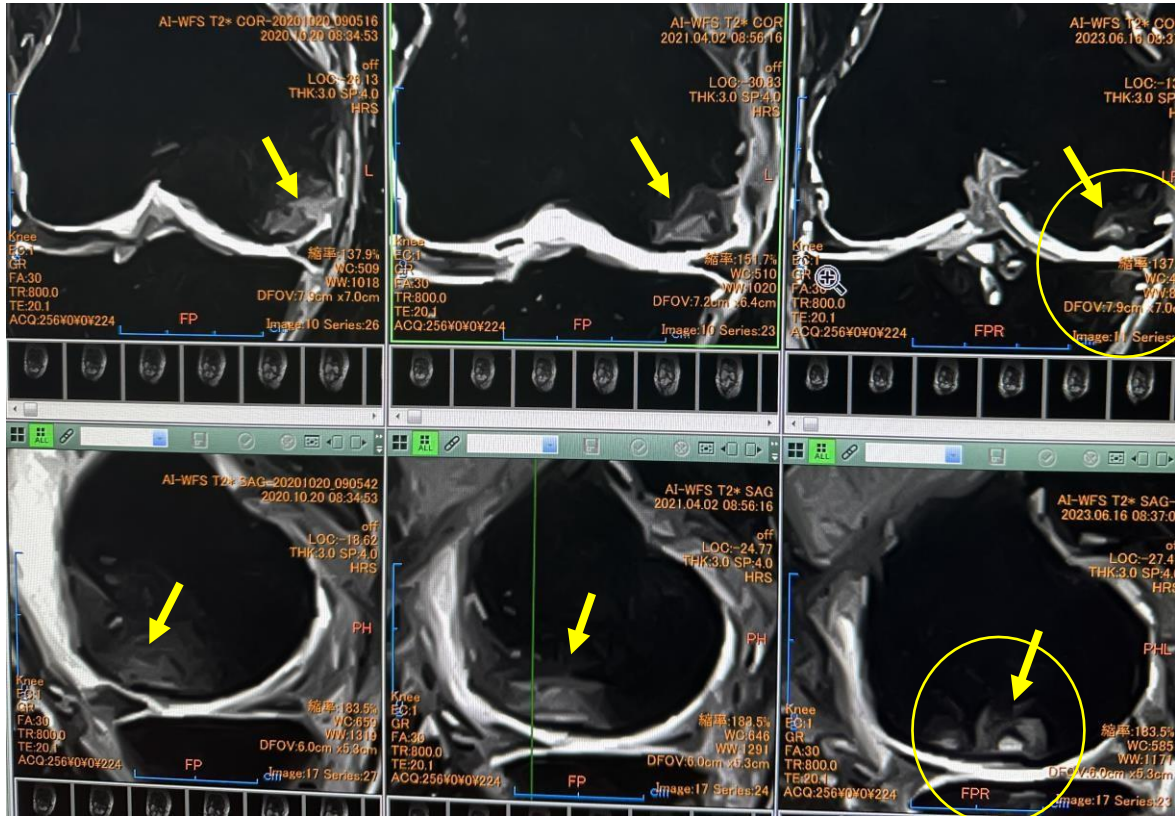
→

2024/2/13



Increase chondrocyte activity, reduce cartilage fissuring, and inhibit chondrocyte apoptosis  
軟骨細胞の活性を高める 軟骨裂孔を減らし、軟骨細胞のアポトーシスを阻害する

# しかしながらすべての症例で有効なわけではない！体外衝撃波だけを2年半続けてきた72歳女性 KL3症例



照射前

照射6か月後

照射32か月後

照射前

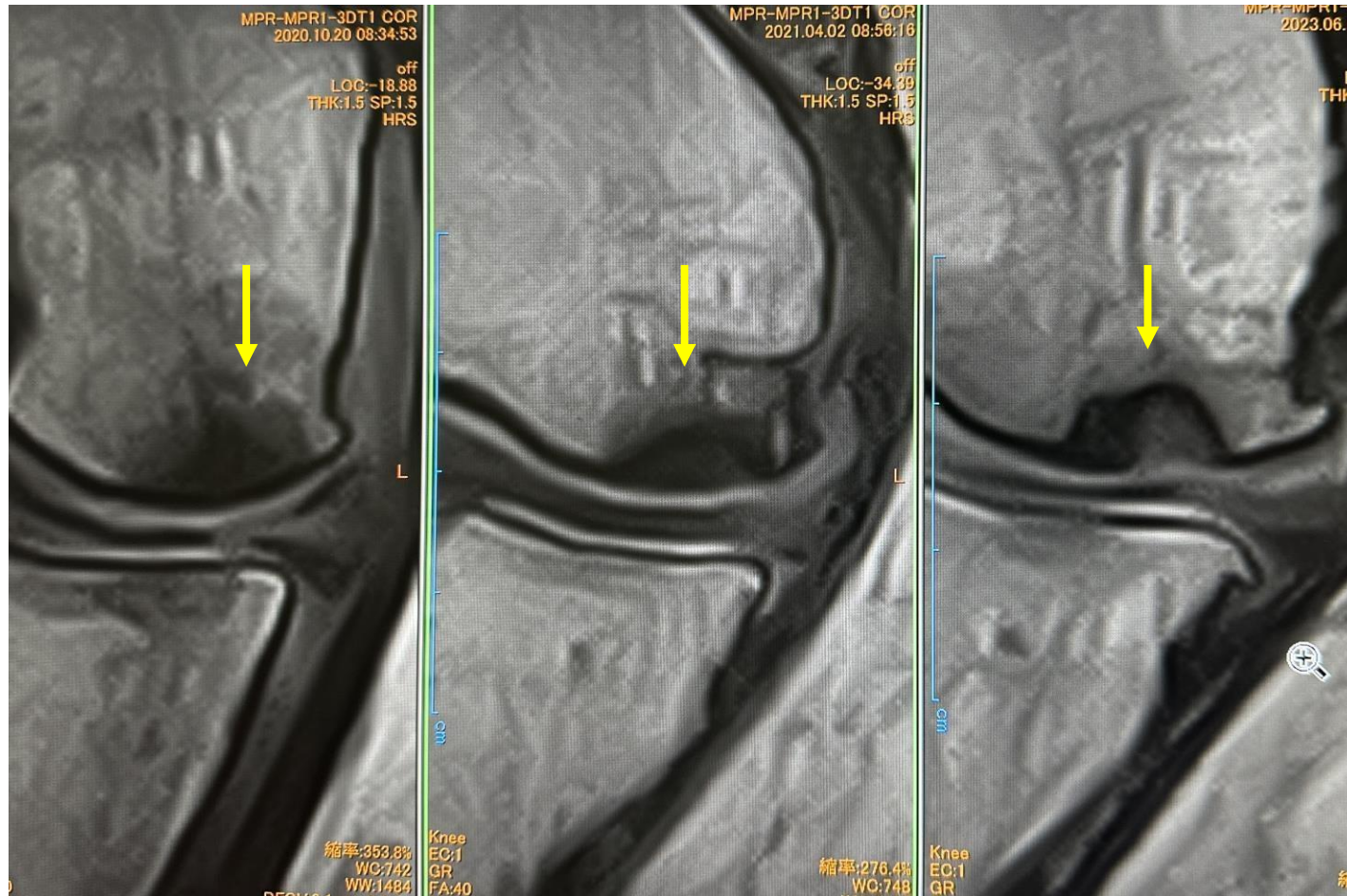
照射6か月後

照射32か月後

• 32か月に計15回のESWT（5回ESWTの後1年のインターバルのち10回ESWT）

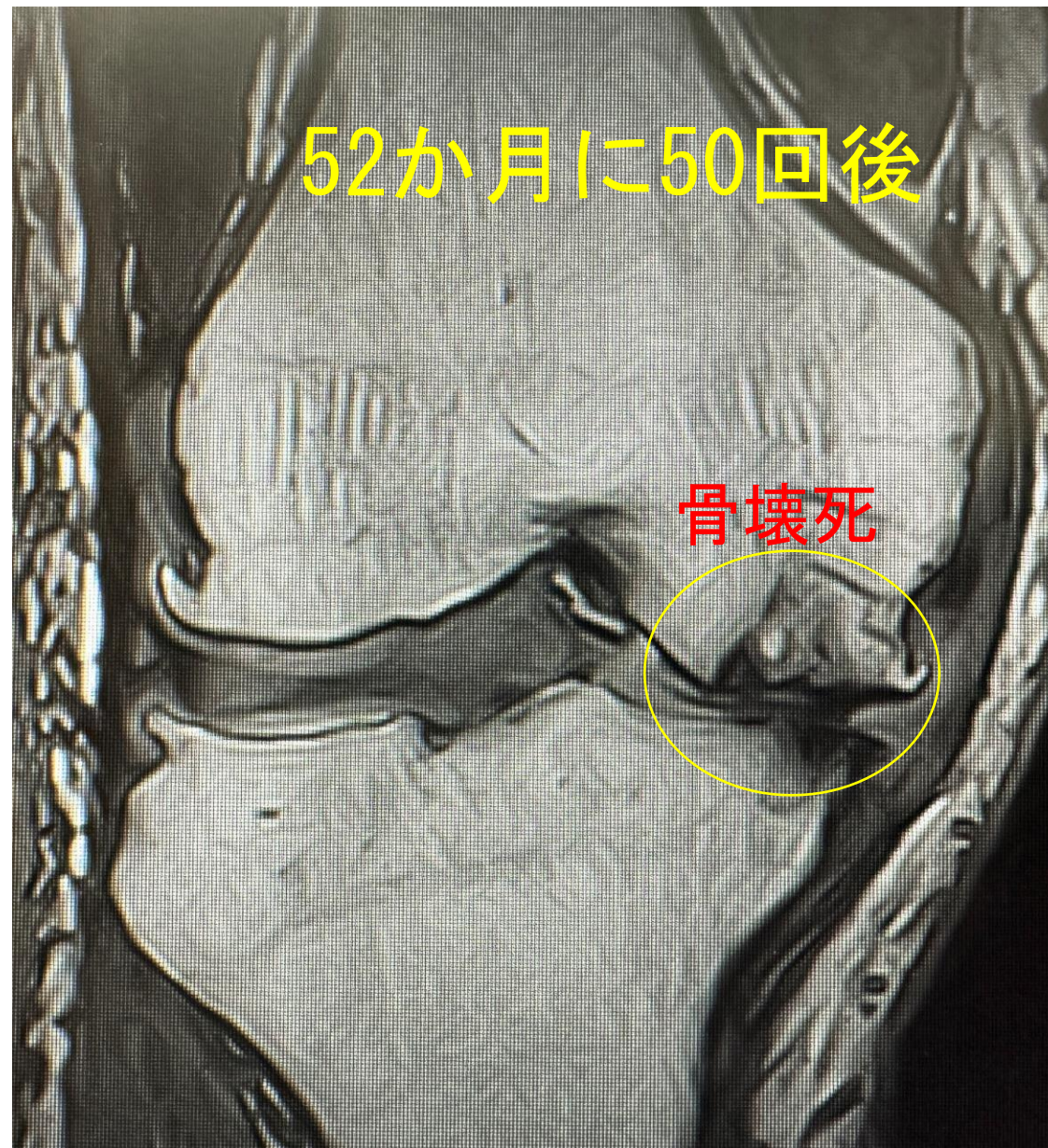
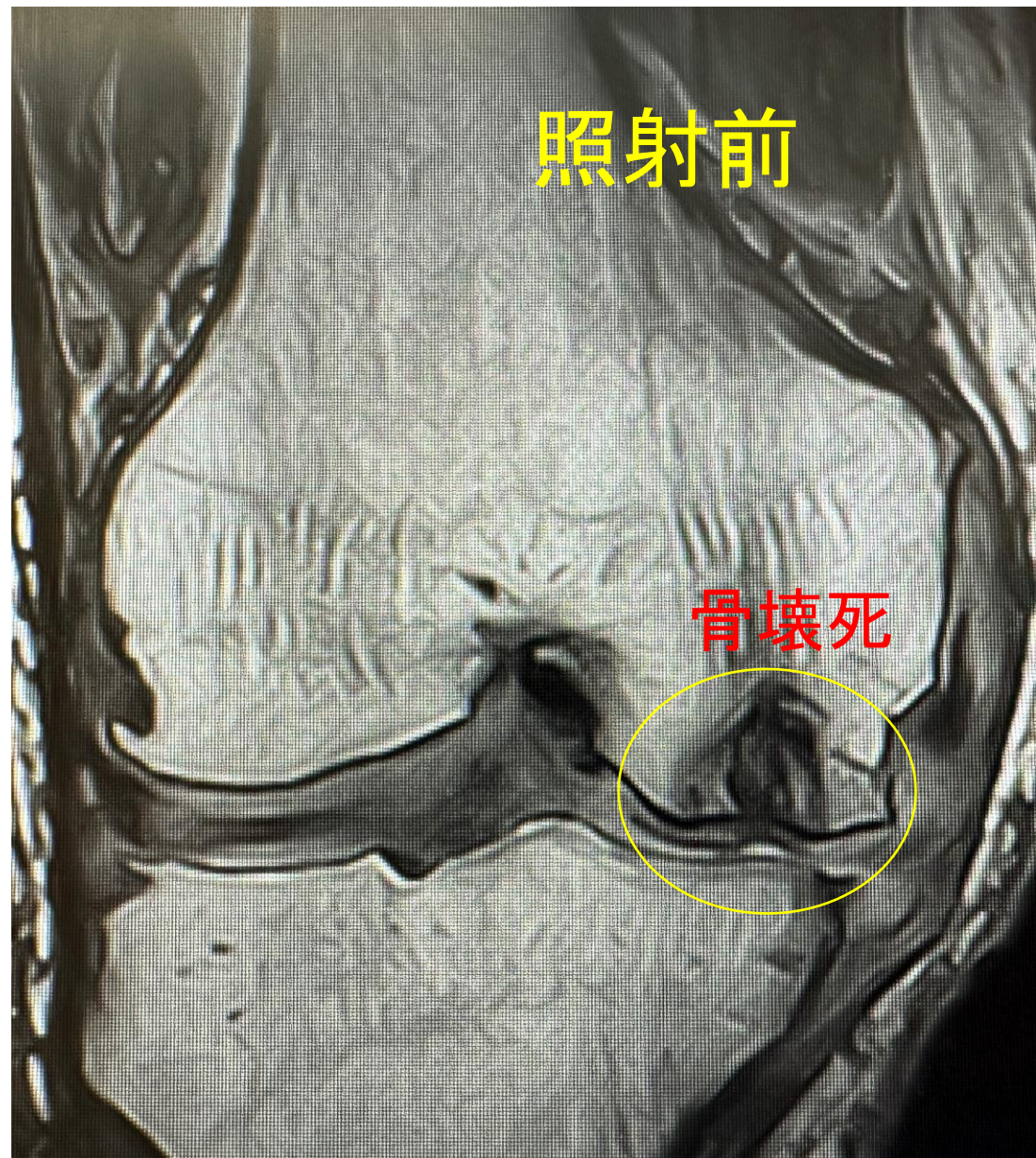
• **痛みの軽減が一旦得られて痛みの再現があったので再開したがBMLは拡大**

# 体外衝撃波だけを続けてきた72歳女性



- 左から照射前 (2020/10/20) 6か月後 (2021/4/2)  
照射32か月後 (2023/6/16) 合計15回のESWT

# 骨壊死の縮小も消失には至らず





膝OAの治療にはESWTだけでは改善しない症例がある

- ならば 軟骨下骨に対するESWTと滑膜炎に対するPRPを組み合わせたらどうか！

# PRP + ESWTの組み合わせ療法

Prospective clinical study on extracorporeal shock wave therapy combined with platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis (Su Wenzhenら2019)

- **膝OA**患者180名を**PRP群(A)**、**ESWT群 ( B )**、**PRP+ESWT群(C)**に分けて5回治療。
- Cのグループは疼痛においてA、Bよりも有意に改善。
- 膝関節のアクティビティについては大きく変化無し。

考察で

- 組み合わせ療法が効果的であった2つの理由:

- ① 体外衝撃波は膝関節の血液循環を促進し、PRPの吸収をより促進することができる。
- ② 体外衝撃波とPRPを組み合わせると、炎症性メディエーターの発現に相乗的に影響が及び、炎症症状が改善する。

# APSとESWTの組み合わせ療法

KL2やKL3ではそれぞれ単独で有効性が高い

→あえて重症度の高いKL4に対するAPS単独療法とAPS療法とESWTとの組み合わせ療法の 3か月後、6か月後のKOOSの比較



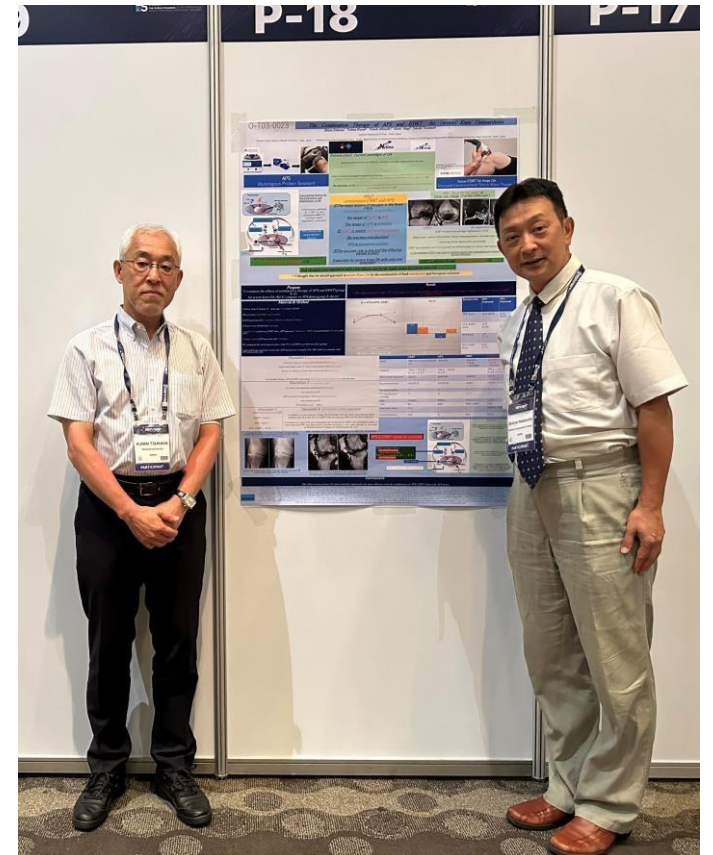
*applied sciences*

an Open Access Journal by MDPI

Combination Therapy of Autologous Protein Solution and  
Extracorporeal Shock Wave Therapy for Severe Knee Osteoarthritis

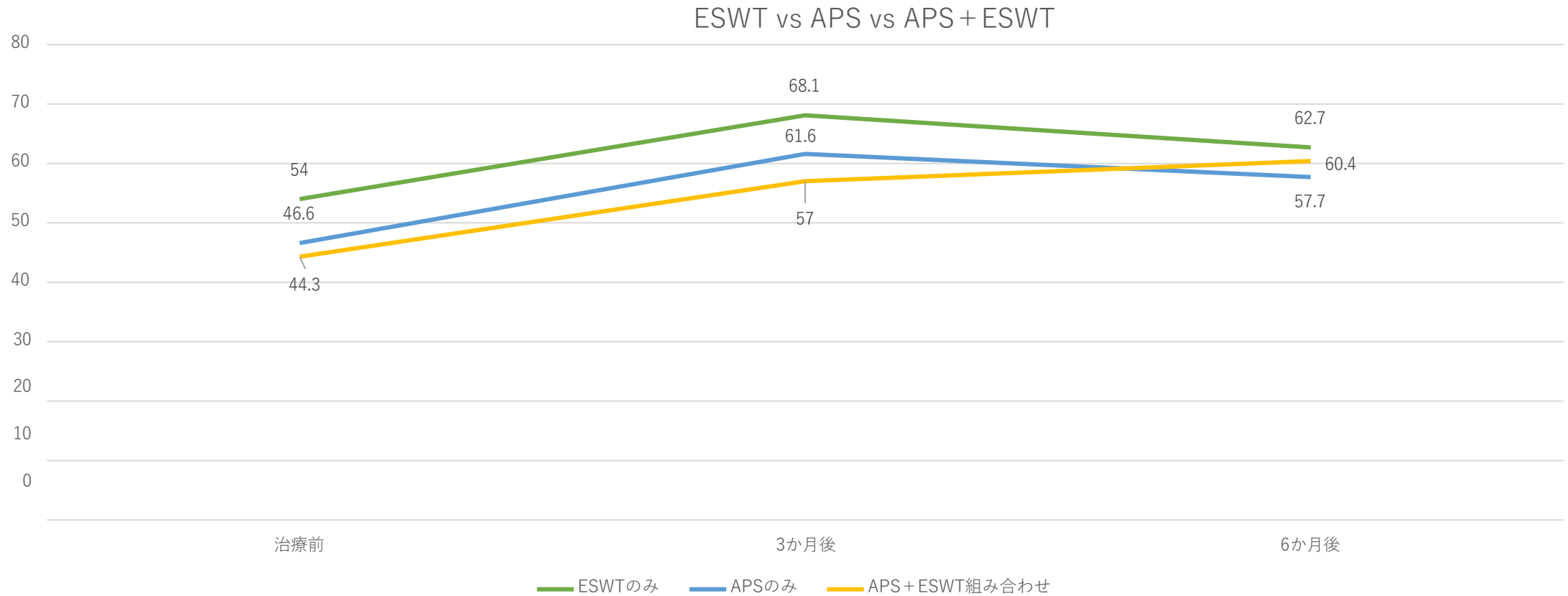
Shinya Nakasato; Tsukasa Kumai; Tomoki Mitsuoka; Takeshi Teramura; Masao Akagi

*Appl. Sci.* 2024, Volume 14, Issue 4, 1498



# KL4のOAに対する治療のKOOSスコアの変化

## ESWTのみ vs APSのみ vs APS+ESWTの組み合わせ治療



ESWT及びAPS単独では3か月から6か月後に成績が低下したが、APSとESWTの組み合わせ療法ではむしろ成績が上昇

# KL4OAに対するAPS + ESWTの相乗効果 (仮説)

- KL4はKL2やKL3よりも滑膜炎 ↓↓ →炎症性サイトカインの発現 ↓↓
- APS（炎症性サイトカインを標的）は、KL4（重度の膝OA）に対して効果 ↓↓
- ESWT刺激→炎症性サイトカイン（TNF  $\alpha$  など）を一時的に増加→APSがTNF  $\alpha$  に応答して効果的に機能！？
- ESWTは偽炎症といった状態を引き起こした結果、抗炎症効果を引き起こしているのでは？
- =炎症性メディエーターの発現に相乗的に影響が及び、炎症症状が改善する。(Su Wenzhenら**2019**)

# MSC + ESWTの組み合わせ治療への期待

- ESWTを患部に照射することにより、幹細胞のホーミング現象を増強させられる
- また幹細胞に直接ESWTを照射することにより内因性幹細胞の増殖を増強する。
- つまり脂肪由来幹細胞関節内投与と体外衝撃波を組み合わせることによって

→ESWTの従来持っているBMLに有効であるだけでなく、MSC投与前にESWTを施すことにより幹細胞のホーミング現象を増強させ、MSC投与後もESWT照射を続けることにより内因性の幹細胞を増加させることが期待できる。つまり軟骨細胞の増加を期待できる！

→従来の幹細胞だけの治療よりもずっと効果的に幹細胞増殖を期待することができるのでは!?

# MSC（間葉系幹細胞）療法 + ESWT

- 脂肪由来の幹細胞（外因性の幹細胞）が滑膜内の内因性の幹細胞に働きかけて、軟骨に栄養を与えたり、軟骨組織の修復や軟骨細胞の増殖を助けるといわれている



PRPより高額なそして効果が高いといわれているMSCを関節内に投与してESWTを組み合わせればもっと効果的であると思いMSC+ESWTを行った

しかしながらMSC + ESWTの結果は

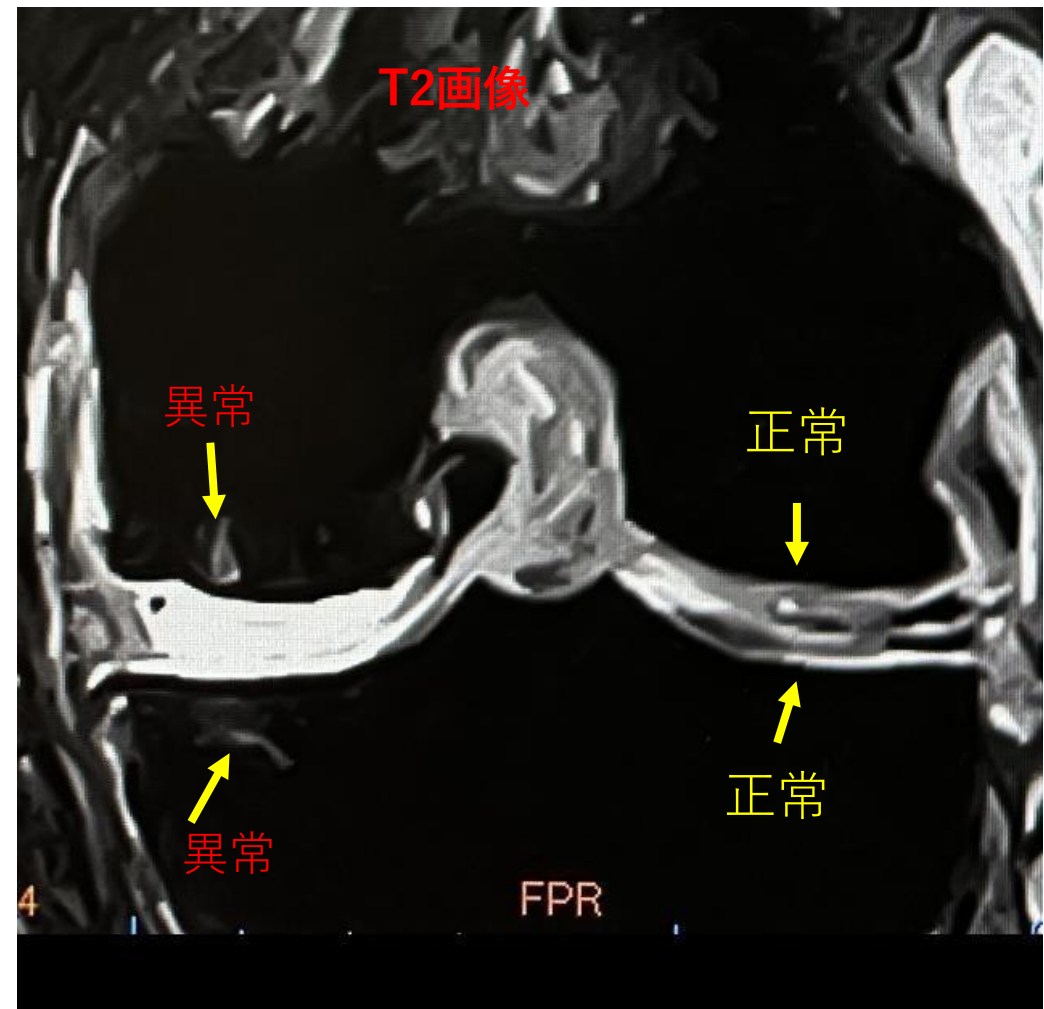
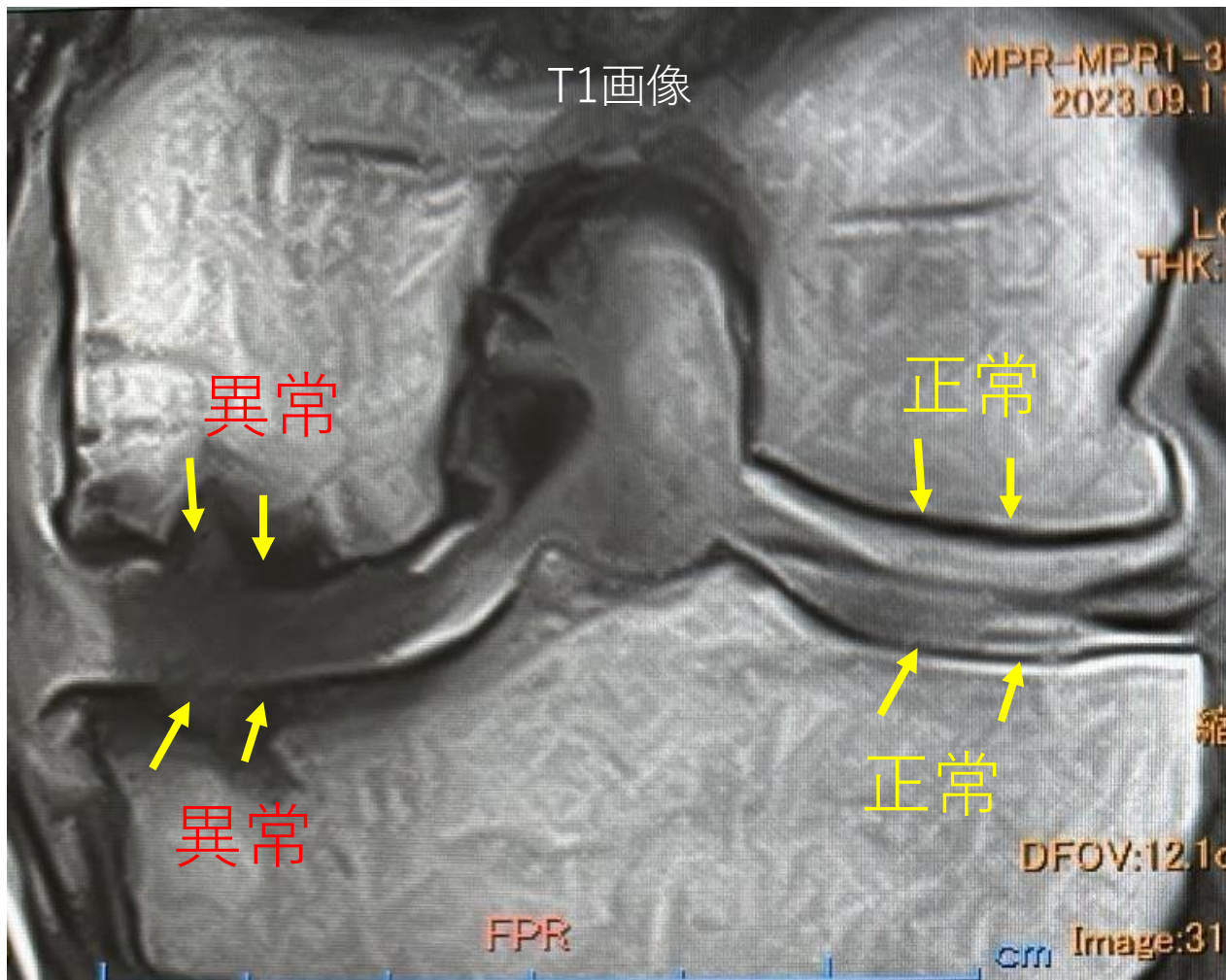
- 効果的であるがAPS + ESWTとあまり大きな違いはなかった
- 「関節内投与したPRPやMSCのほとんどが滑膜で吸収される」



そこでどのような症例にESWTが有効か？

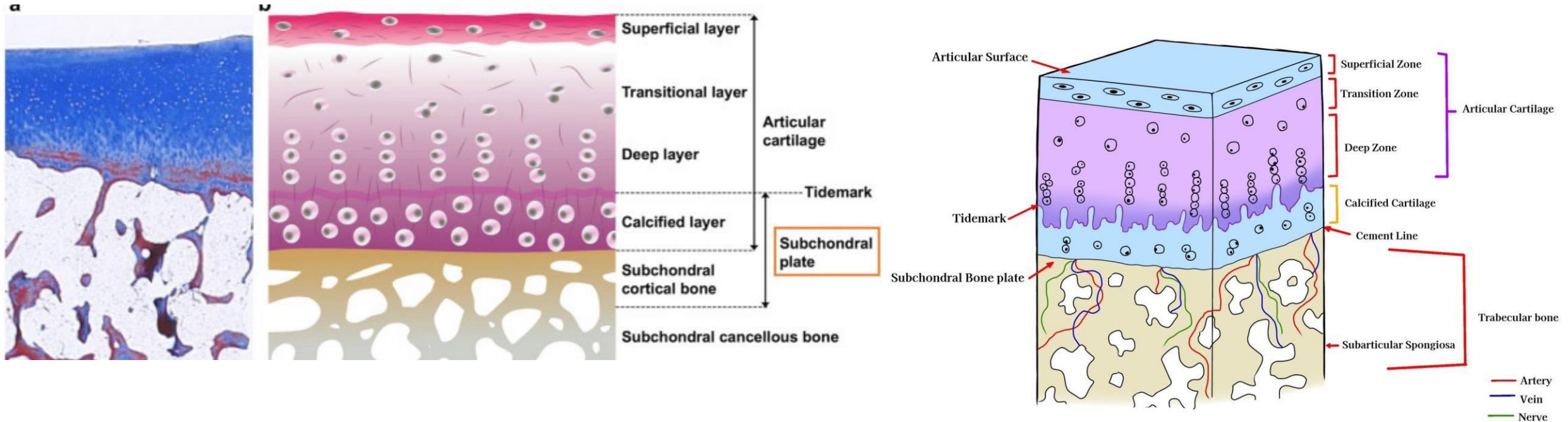
- 治療成績が悪いのは軟骨下骨病変が改<sup>④</sup>していないことに気づいた
- どのようなBMLが果たしてESWTが効果的であり、そして効果的でないのだろうか？

# 正常と断裂した異常な軟骨下骨プレート



- **T1画像**でBMLの存在部分の皮質骨同様のラインが鮮明に保たれているかどうかで判断
- 軟骨層が消失しているものはSBPが断裂していることが多い
- **T2画像**で骨髄内に水腫が入り込んでいるものはSBPが断裂しているものと判断

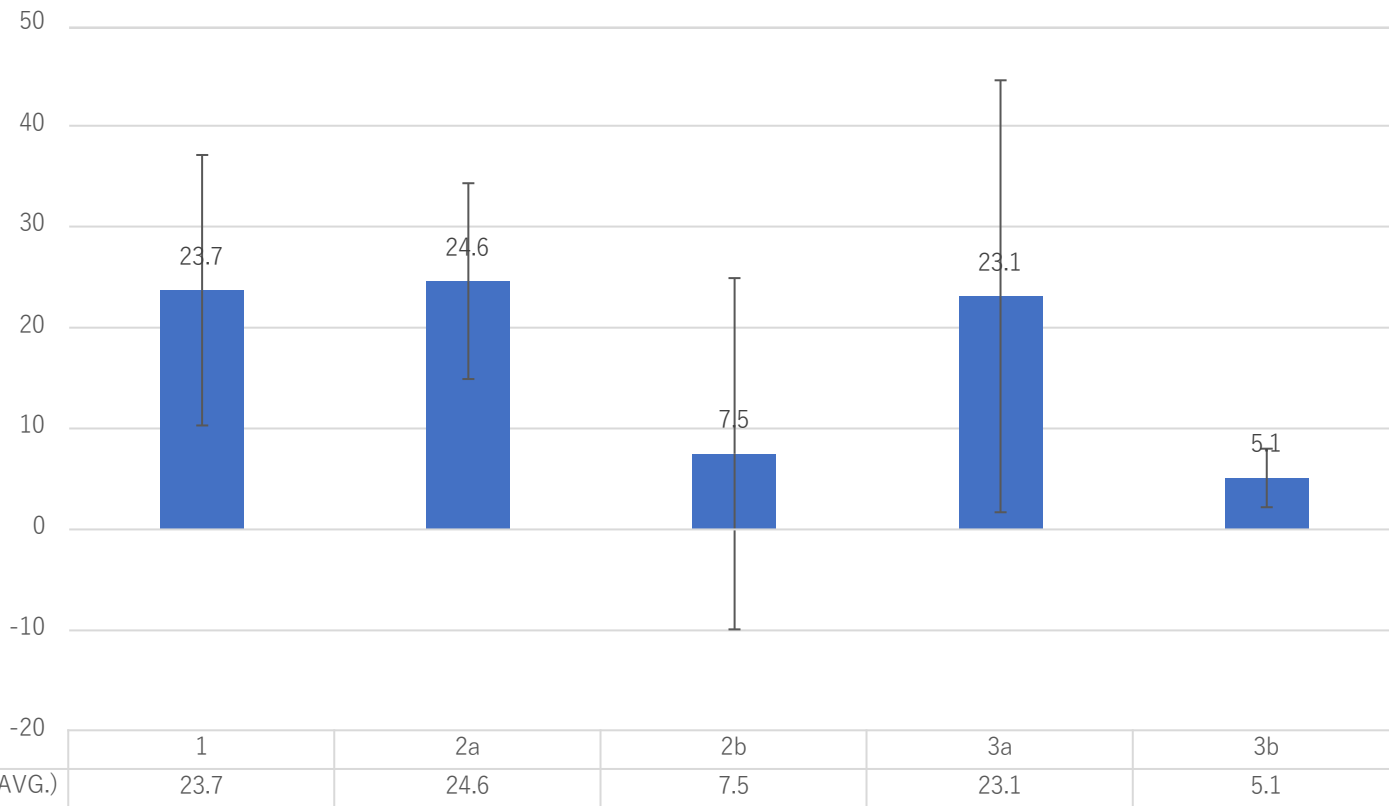
# 軟骨下骨プレート Subchondral bone plateに着目



**Subchondral plate = Calcified layer + Subchondral cortical bone**  
軟骨下骨プレート (SBP) は石灰軟骨層と軟骨下皮質骨で構成されている  
軟骨と軟骨下骨の間の軟骨下骨プレート (SBP) には連絡 (血管やチャネル) が存在

# 軟骨下骨プレートの断裂の有無による ESWTによるKOOSのスコア改善平均値

IV(AVG.)



Type1 (BMLのみ)

Type2a (BML + SBIFでSBPに断裂無)

Type2b (BML + SBIFでSBPに断裂有)

Type3a (BML + SBCでSBPに断裂無)

Type3b (BML + SBCでSBPに断裂有)

**MRIによるBMLのType分類が膝OAに対するESWTの短期の成績の改④を予測できる可能性がある**  
**軟骨下骨プレートの断裂の有無が成績に影響を与える**と思われた

一元配置の分散分析において各群のIVに統計学的に有意差を認めた  
( $p=0.04 < 0.05$ )

ならば軟骨下骨プレート (SBP) の修復が必要では！

ESWTで修復しないBMLやSBPの断裂を修復するには？



- ところで考えたのが**投与経路の違い**
- **Orthobiologics**を関節内に入れるだけでは、ほとんどが滑膜で吸収されるのでいつまでも骨の中を改④させることができないのでは？

→**軟骨下骨 (BML) やSBPをターゲットにするには orthobiologicsを骨内投与を追加する必要がある**

- 次の2つの論文が強烈な後押しになった


# ①変形性膝関節症に対する骨髄濃縮間葉系幹細胞の軟骨下注入と関節内注入の検討： 15年後の人工膝関節置換術を先延ばしにする方法とは？ 無作為研究

International Orthopaedics (2021) 45:391–399  
<https://doi.org/10.1007/s00264-020-04687-7>

ORIGINAL PAPER



Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study

Philippe Hernigou<sup>1</sup>  · Charlie Bouthors<sup>2</sup> · Claire Bastard<sup>1</sup> · Charles Henri Flouzat Lachaniette<sup>1</sup> · Helene Rouard<sup>3</sup> · Arnaud Dubory<sup>1</sup>

Received: 12 April 2020 / Accepted: 26 June 2020 / Published online: 2 July 2020  
© SICOT aisbl 2020

間葉系幹細胞が含まれた骨髄溶液を用いた変形性膝関節症  
(OA) の治療において

**関節内への注入**と**軟骨下骨への注入**の治療効果を比較した  
前向き無作為比較試験

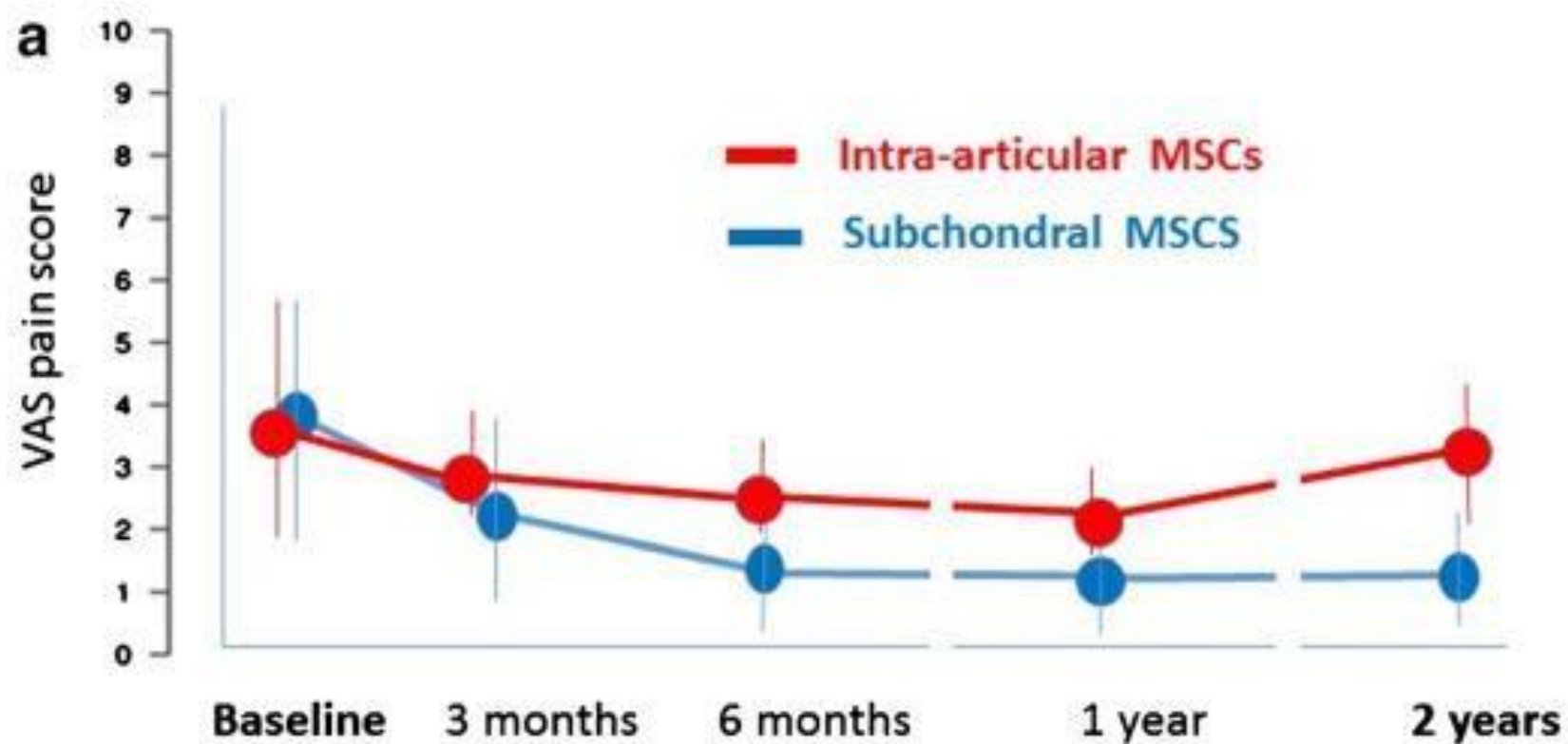
# 研究の概要



**対象：**有痛性両膝変形性関節症患者60名の120膝（両膝）

**方法：**平均 5727 MSCs/mL（2740 から 7540 の範囲）を含む 40 mL の骨髄濃縮液を 2 等分して無作為化した後、一方（20 mL）を片膝の関節内に注入（**関節内投与群**）、もう一方（20mL）を対側膝の大腿骨および脛骨の軟骨下に注入した（**軟骨下骨注入群**）。

# 術後2年までのフォローアップ：痛みの改④



2年後のフォローアップでは、軟骨下骨注入群の方が関節内投与群より痛みの改④がより高かった。