

The Combination Therapy of APS and ESWT for Knee Osteoarthritis

重症度の高い変形性膝関節症に対するAPSとESWTの併用療法

中里伸也¹ 熊井司² 三岡智規³ 松村健一³ 赤木将男³

¹Medical Corporation N Clinic, Osaka, Japan

²Faculty of Sport Sciences Waseda University, Tokyo, Japan

³Medical Corporation Honmachi N Clinic, Osaka, Japan



OA（変形性関節症）の現在のパラダイム （OAの定義OARSI 2015）

a purely mechanical disease

OAは以前は機械的な病気＝単なる軟骨の変性疾患

→a complex biological response connecting biomechanics, inflammation, and the immune system

現在はバイオメカニクス、炎症、免疫系をつなぐ複雑な生物学的応答
＝軟骨、軟骨下骨、滑膜に関連する複雑な関節代謝障害



膝OAの治療の目的は、単に解剖学的異常を改善させるだけでなく、代謝異常や生理学的異常を改善させることにも注目されてきた

代謝疾患として注目されたのが・・・

- PRP療法（Platelet-Rich Plasma療法）
 - 第2世代のPRP療法であるAPS療法（Autologous Protein Solution療法）
 - ESWT療法（体外衝撃波療法）
 - MSC療法：Mesenchymal Stem Cell（間葉系幹細胞）
 - エクソソーム（細胞外小胞）など
- それらの治療の目的：疼痛改善（抗炎症効果）→軟骨再生！？

The major lesions of the pain in the Knee OA
(A Fukui 2019) :histologically
膝OAの痛みの主な病変（組織学的）

- Subchondral bone lesions 軟骨下骨病変
= BMLs : Bone marrow lesion 骨髓病変
- Synovitis (fluid) 滑膜炎 (関節内水腫)

Mechanism of pain in knee OA

膝OAの痛みのメカニズム(Aso K 2021)

軟骨下骨の病変であるBMLの存在は、病気の構造的進行の危険因子

**滑膜炎や関節水腫の存在は、痛みと疾患の進行と密接に関連する
BMLとは別の病態である**

APS (Autologous protein solution : 自己蛋白質溶液)

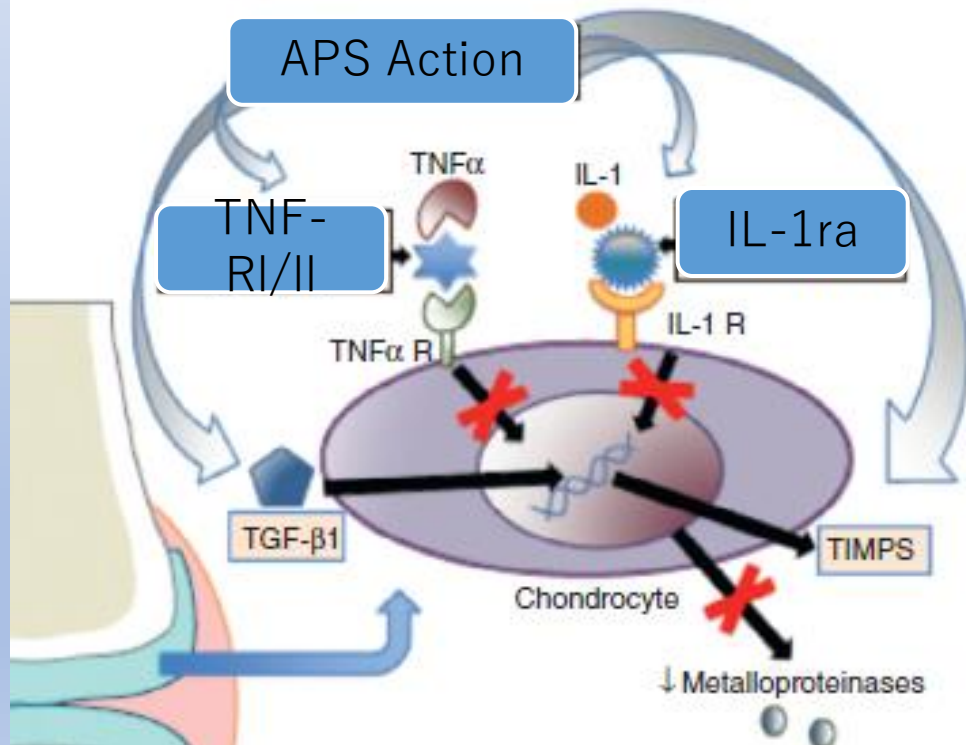
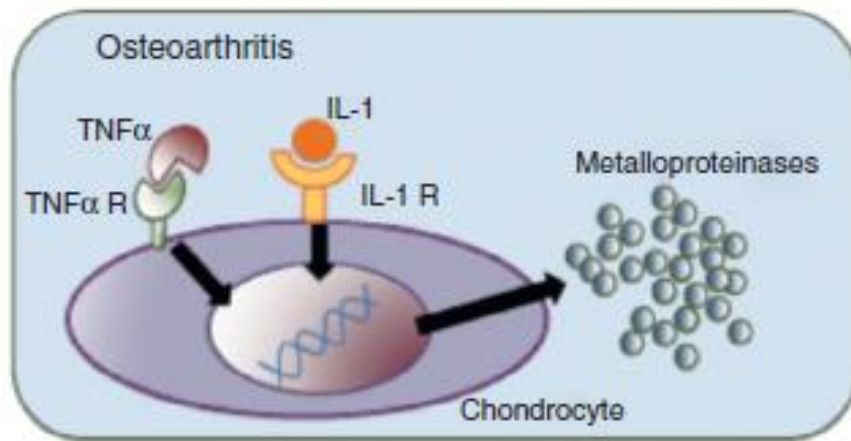
APS is a novel orthobiologic approach created with the aim of treating OA by targeting the inflammatory pathways mediated by IL-1 β and TNF α

PRPを更に凝縮して加工したもので、OAのために開発された。OAにおいて、炎症性サイトカインであるIL-1 β やTNF α が軟骨破壊やOA進行の増悪因子といわれているが、APSにはそれらの働きをブロックする成分が含まれている。

Its objective is to reduce pain as well as to mitigate OA progression via a disease-modifying injection into the joint site, without systemic complications.

APSは膝の痛みを軽減させるだけではなく進行を予防する効果がある

特に滑膜由来の関節内水腫の軽減に効果的であるので水腫を有するOA患者には勧めている



Exacerbation factors for the progression and deterioration of OA

OAの悪化や進行を増悪させる因子

Inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α) are Stimulates MMP-13 (cartilage matrix degradase軟骨マトリックスを悪化させる) production

APS blocks OA exacerbation factors

APS Kit Usage Instructions



① Infusion of anticoagulant blood



② 15 minute centrifugation



③ Platelet-rich plasma (PRP) extraction



④ PRP injection



⑤ 2 minute centrifugation



⑥ APS
Extraction

エコーガイド下でのAPS溶液の注入



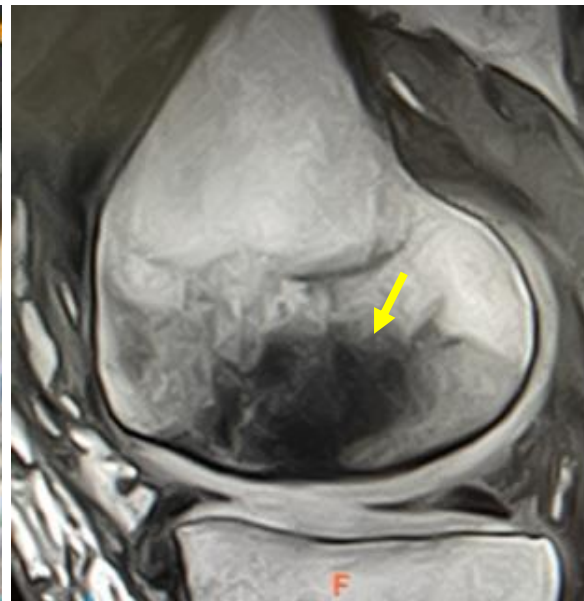
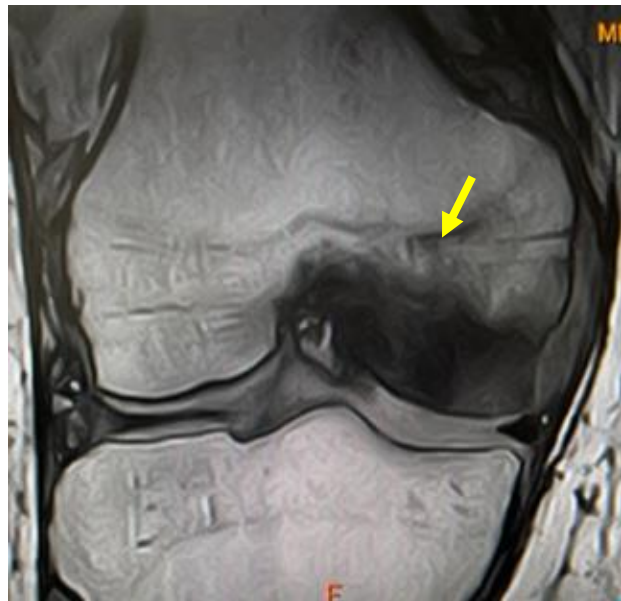


focus-ESWT for Knee OA
(focused Extracorporeal Shock Wave Therapy)

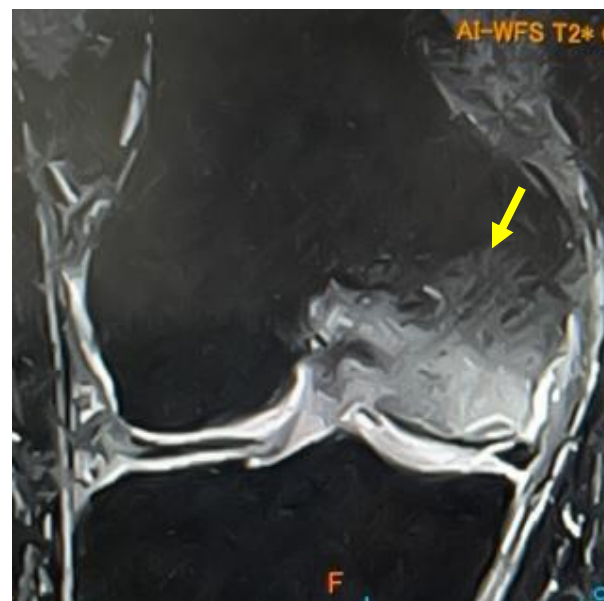
BML (Bone Marrow Lesion) : target of ESWT

BMLは変形性関節症の発症、進行の要因として近年注目され、
微小骨折や局所的な骨代謝回転の亢進などが存在しているといわれている

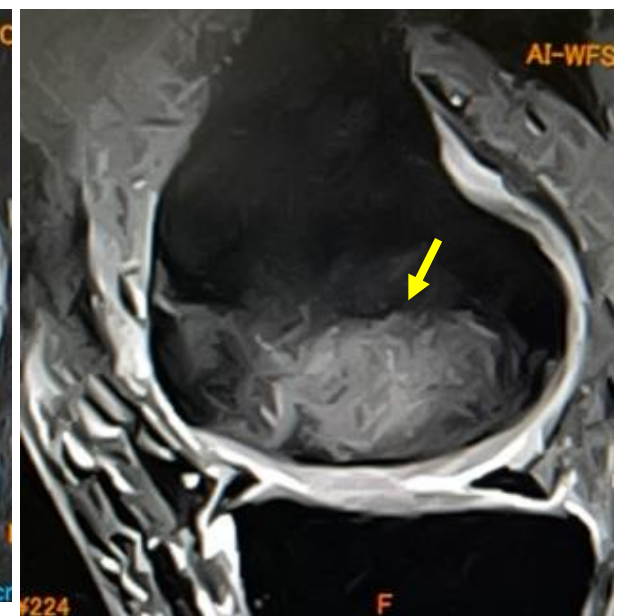
T1low~iso, T2high (Fuji film AIRIS Light 3 DT1 fat suppression image T2*)



3 DT1



fat suppression image T2*



BML (Bone marrow lesion)

- Knee osteoarthritis (OA) affects the joint beyond just the articular cartilage.
- Specifically, magnetic resonance imaging (MRI)-identified bone marrow lesions (BML) in the subchondral bone have both clinical and pathophysiological significance.
- Compared to joint space narrowing on traditional radiographs, **the presence of BMLs has been better correlated with severity of clinical symptoms as well as clinical deterioration.**
- **関節裂隙の狭小化（KL分類）に代わって、最近では臨床症状や病態悪化とBMLの有無が関与しているといわれている**
- Histochemical analysis of BMLs has shown increased levels of tumor necrosis factor alpha, matrix metalloproteinases (MMP) and substance P, thought to stimulate pain receptors in osteoarthritis.

ESWT for knee OA

- ESWT has become a novel conservative treatment for osteoarthritis. (Xinyu Zhang et al 2023)

ESWTは変形性関節症の新しい保存的治療法

- Relieve the patient's pain **患者の痛みを和らげる**
- Improve the patient's motor function **患者の運動機能を改善する**
- 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

- Promote osteocyte proliferation and make better tissue distributions among cortical bone, cancellous bone, and fibrous tissues

骨細胞の増殖を促進し、皮質骨、海綿骨、線維組織間の組織分布を改善

- 膝OAに対するESWTの成績 (2015 Gaoら 2016 Sansoneら)
- **ESWTは痛みに関連するMRI上のBMLを早期に縮小し膝機能を改善させる**
- 膝OAのBMLをESWTのターゲットにした膝OA治療の成績 (2018 Kang)
- ESWTによる骨髄に対する物理的な刺激がBMLの骨リモデリング異常を改善し微小骨折の治癒を促進する可能性
- **骨芽細胞の成長と分化、TGF β 1の発現を促進し軟骨下骨のリモデリングを制御し、骨梁を改善する**

Why combination APS and ESWT ?
なぜAPSとESWTを組み合わせるのか？

- **Autologous protein solution (APS)** are safe and tolerable injection therapy that may improve pain parameters and functionality for mild to moderate knee OA (Ajrawat et al 2019)
- **APS therapy** was performed for KL4 of knee OA, and the effective rate was 47.4% after 6 months of follow-up. (Ishihara et al. 2022)
- The efficacy of **extracorporeal shock wave therapy (ESWT)** for knee osteoarthritis (knee OA) especially to the BMLs were reported, however, ESWT is effective for only KL2 and KL3 knee OA. (Zhe Zhao et al. 2013)

→Both therapies were reported to have a low efficacy rate for the highly severe KL4 of the knee OA

- APS及びESWTそれぞれの単独の治療では、KL2やKL3のような軽度から中等度の膝OAには有効であるが、KL4のような重症度の高いOAには有効率が低く、持続期間が短いという報告であった

Target of the therapy

We have recommend to the patient with Knee OA

BML(+) → **ESWT** :the target of ESWT is mainly **BML** of the knee

ESWT → mainly **mechanical solution (& biological solution)** by
mechanotransduction

Synovitis (+) → **APS** :APS is absorbed into the **synovium** of the knee

APS → **biological solution**

BML(+) Synovitis (+) → **ESWT + APS combination**

BMLと滑膜炎は別の病態ととらえなければならない (阿漕)



BMLにはESWTを関節水腫 (滑膜炎) にはAPSを勧めてきた

Purpose目的

To examine the effects of combination therapy of autologous protein solution (APS) and extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on sever knee osteoarthritis (KL4).

重度の膝OA（KL4）に対するAPSとESWTの併用療法の効果をAPS単独と比較することにより検討することである

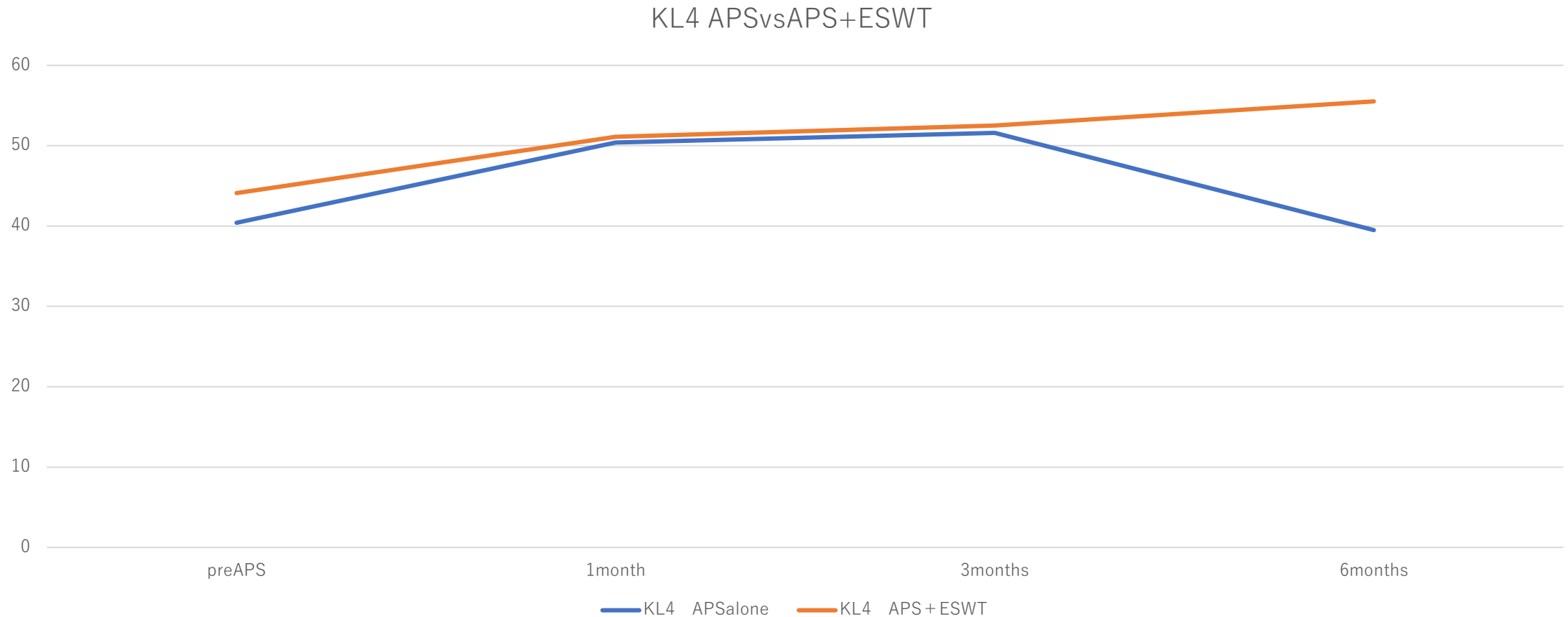
Material

- patients (33 knees) who visited our clinic from December 2019 to November 2022 and were diagnosed Knee OA were enrolled this study:
- male :8 knees, female :25 knees
- a mean age of 71.6 years (53-89)
- All cases have both BML and synovitis. BMLと滑膜炎の両方を有する
- All cases were assessed with KOOS questionnaire at the follow-up period of 3 months, however, only 19 knees could be assessed at the follow-up period of 6 months.
- Kellgren-Lawrence (KL) classification was used to determine the severity of knee OA.

Method

- 33 膝を2つの群に分けた:
- A+E群 (APS 注入後にESWT照射を続けた) 20 膝
- A単独群(APS 注入だけ) 13 膝
- In Group A+E, ESWT was performed 3.9 (1-12) times after APS.
- ① 両群のAPS前、APS3か月後、APS6か月後のKOOS平均スコアを調査
- ② 成功率の調査 20%改善した数の率 50%改善した数の率を3か月後6か月後で調査
- ③ A + E群 (APS注射後ESWTを続けた) とA単独群 (APSのみ) のKOOSスコアの平均改善値 (IV) を注入前から3か月後まで (IVpre-3M)と3か月後から6か月後まで(IV 3-6M)の2つの期間で比較検討した。(統計学的有意水準は5%未満)

Results K00S score (A alone vs A+E)



A単独群 (APSalone) では3か月後から6か月後で減少していたが、
A+E群 (APS+ESWT) では増加していた

Results

Success Rate成功率 KOOS score for Knee OA

Success rate	50% improved	20% improved
APS单独 3mos(3か月)	5/13 38.5%	6/13 46.2%
APS+ESWT 3mos (3か月)	4/20 20.0%	11/20 55.0%
APS单独 6mos (6か月)	1/7 14.3%	2/7 28.6%
APS+ESWT 6mos (6か月)	5/12 35.7%	7/12 58.3%

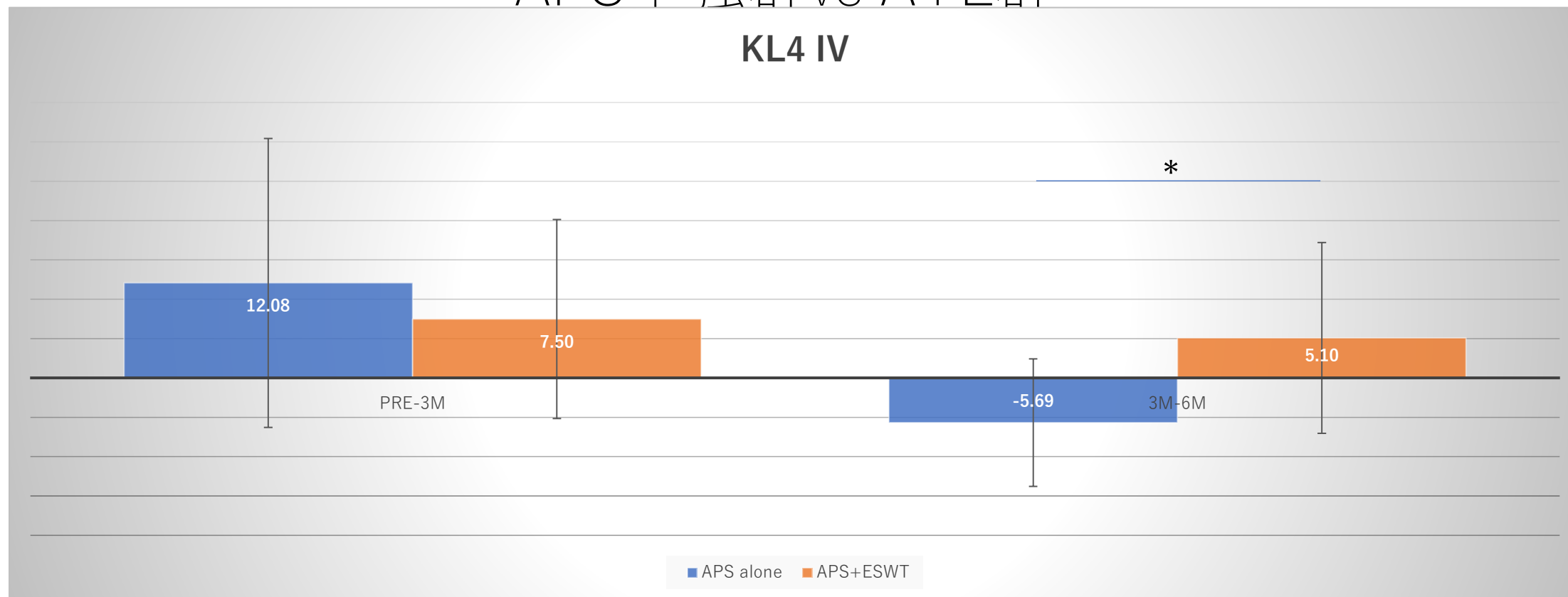
成功率

From pre APS to 3 months or 6 months

50%改善も20%改善も、6か月後にはAPS单独よりA+E群の方が成功率が高かった。
APS单独群では3か月後の方が高かったが、A+E群では6か月後の方が高かった

Results

Improvement Value(IV) KOOS平均スコアの差 APS単独群vs A+E群



持続期間 IV(improvement value) : KOOS平均スコアの差

IVは、3か月後から6か月後の期間（3 M-6M）でA+E群の方がA単独よりも統計学的に有意に高かった。

Resultsまとめ

KOOS 平均score

- A単独群: 注入前 39.5 ± 13.9 、3か月後 51.6 ± 21.7 、6か月後 39.5 ± 22.1
- A+E群: 注入前 45.0 ± 13.9 、3か月後 52.5 ± 15.8 、6か月後 55.5 ± 13.7

A単独群では3か月後から6か月後で減少していたが、A+E群では増加していた

成功率

50%改善も20%改善も、6か月後にはA単独よりA+E群の方が有効率が高かった。

単独群では3か月後の方が高かったが、A+E群では6か月後の方が高かった

持続期間 IV(improvement value) : KOOS平均スコアの差

- A単独群: (Pre-3M) 12.1 ± 18.4 ,(3-6M) -5.6 ± 8.1
- A+E群: (Pre-3M) 7.5 ± 12.6 (3-6M) 5.1 ± 12.1
- The improvement value of Group A+E is statistically superior to that of Group A-alone in the period of (3-6M). ($p=0.026 < 0.05$)
- IVは、3か月後から6か月後の期間でA+E群の方がA単独よりも統計学的に有意に高かった。

Discussion 1

Discussion 1 **better results & longer duration**

- KOOS Score : Group A+E > Group A alone at 6M after APS **better results**
 - 3か月後から6か月後の期間でA + E群のKOOSスコアは増加
 - 成功率もA + E群は3か月後より6か月後の方が高かった
 - IV(Improvement Value): Group A+E > Group A alone period of (3-6M) **longer duration**
 - Success rate : Group A+E > Group A alone period of (pre-6M) **better results**
- ↓
- The combination therapy of APS and ESWT could provides **better results & longer duration of action** than APS alone
 - APS後にESWTを続けた方が効果の持続期間や成功率の向上につながると考えられた

Discussion 2 anti-inflammatory effect (仮説)

Discussion 2 anti-inflammatory effect

- KL4 shows less inflammation(cytokines)than KL2 or KL3
→less effective by APS

重症度の高いKL4のOAでは炎症性サイトカインであるTNF α が少ない

- ESWT stimulate the production of TNF α (pseudoinflammation?)
→more effective by APS

ESWTによりTNF α が刺激されKL4に偽炎症が誘発されたならAPSが効きやすくなるのでは？

- APS provides IL-1 β ↓ TNF α ↓

Discussion 3 synergistic effect

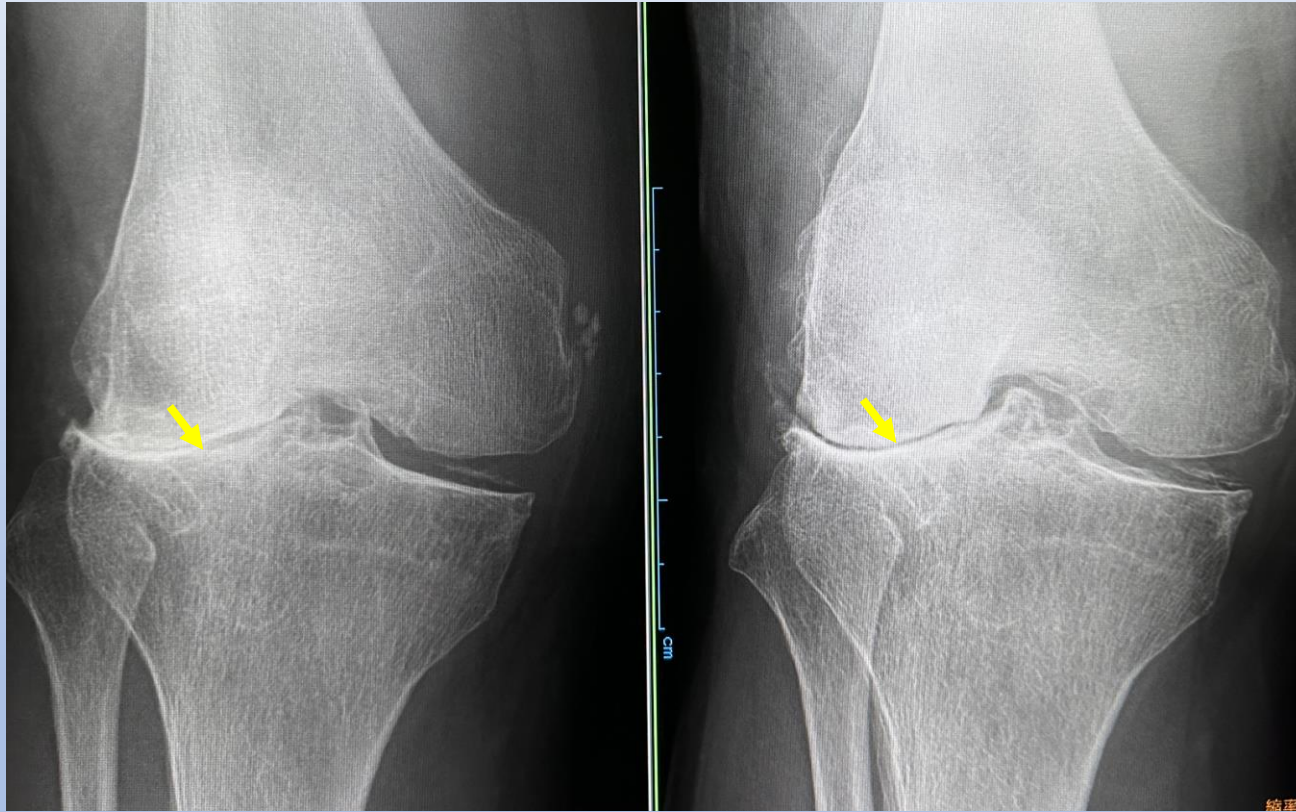
Discussion 3 synergistic effect

- In addition, as the severity of knee OA increases, KL4 has more pathological nerve endings than KL2 and KL3, so ESWT that can destroy them can be more effective.
- 進行したOA膝関節では病的な自由神経終末の増加が、慢性疼痛の発生機序を考えるとうえで重要
- → 広い範囲の或いは古いOAのBMLには多くの病的な自由神経終末があり、破壊には多くのESWTの照射回数を要すると考えられる
- If endogenous stem cells are stimulated and increased by ESWT, the synergistic effect of stem cells and PRP may have led to a further increase in stem cells, leading to improved symptoms and an increase in chondrocytes

症例供覧

69歳女性 KL4外側型の膝OA

Change in X-ray imaging findings after combined treatment with APS and ESWT

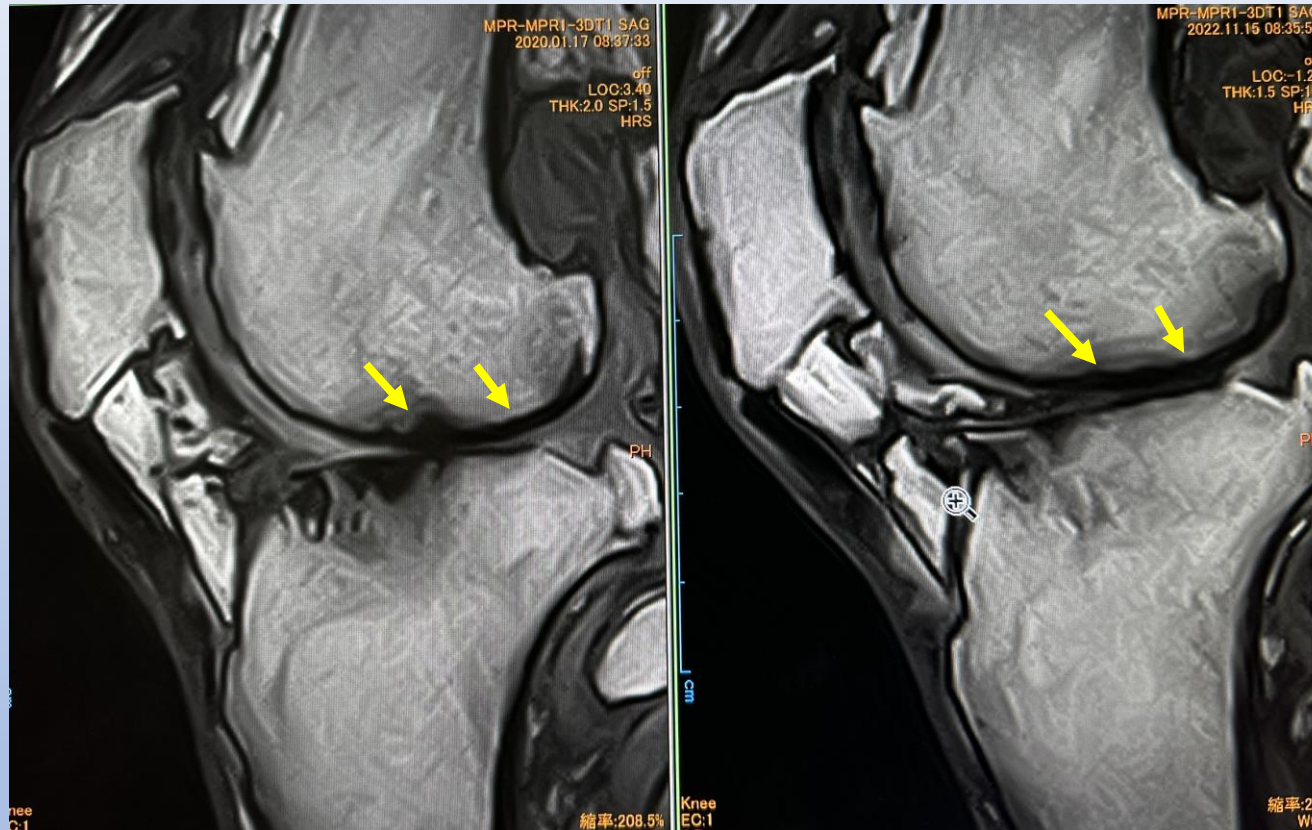


Lateral KL4 Knee OA X-ray findings slightly enlarged ? joint dehiscence after 26 months

APS注入後約1か月に1回程度ESWTを続けた→関節裂隙の開大？

69-year-old woman KL4 knee OA continued ESWT after APS for 34 months

- BML reduction and increase in cartilage layer on MRI after 34 months?



Isn't ESWT stimulating endogenous stem cells and increasing cartilage tissue due to the combination of the effects of PRP?

もし内因性の幹細胞がESWTにより刺激され増加したなら、その幹細胞とPRPの相乗効果で幹細胞がさらに増加し、症状の改善や軟骨細胞の増加につながった可能性はある

conclusion

- 重症度の高い膝OAの6か月後の効果ではAPS単独の治療に比べてAPS+ESWTの組み合わせ治療の方が効果的であると思われた。
- The effect of severe knee OA after 6 months appeared to be more effective with the combination of APS+ESWT than with APS alone.

Thank you for attention!



- 膝OAに対するF-ESWTのワークショップを本町Nクリニックで行っております。
- OAに対するESWTや再生医療との組み合わせ（幹細胞と体外衝撃波との組み合わせなど）にご興味がある方は中里にお声掛けください。

