

原著

# 変形性膝関節症の重症度は 体外衝撃波の短期治療効果に影響を与える

医療法人 N クリニック

中里 伸也

近畿大学医学部 整形外科学教室

赤木 将男

## 抄 録

**目的**：本研究の目的は変形性膝関節症（膝 OA）の重症度が体外衝撃波治療（ESWT）の短期治療効果に与える影響を明らかにすることである。

**方法**：対象は2020年9月～2021年3月に bone marrow lesion が認められた膝 OA に対し当院で ESWT を行った65例72膝のうち、治療前と治療開始後3か月において Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) アンケートに回答した28例31膝を対象とした。膝 OA 重症度は Kellgren-Lawrence (KL) 分類を用いて評価した。

**結果**：31膝全体の KOOS 平均スコアは治療前の54.0 (±21.8) から3か月後の68.1 (±21.5) へと有意に改善した (対応のある *t* 検定,  $n=31$ ,  $P<0.001$ )。KL 分類別では, KL2 では52.0 (±23.1) から76.3 (±15.9) へ, KL3 では49.2 (±19.8) から64.8 (±23.6) へ, KL4 では59.3 (±23.4) から67.4 (±22.3) へと改善した (対応のある *t* 検定, それぞれ,  $n=6, 12, および, 13$  すべて  $P<0.01$ )。KL 分類別のスコア改善平均値は, KL2 では24.2 (±15.8), KL3 では16.7 (±14.2), KL4 では8.1 (±10.5) であり, 重症度が高くなると治療によるスコア改善が小さくなる傾向が認められた (一元配置分散分析,  $P<0.05$ )。

**結論および考察**：ESTW による KOOS の改善効果は, OA 重症度の低いものがより高い傾向があった。しかし, KL3 あるいは4でも改善率の高いものがあり, ESWT の KOOS 改善効果に影響を与える他の因子についてさらなる調査検討が必要と思われる。

## はじめに

近年, MRI が膝関節痛の診断に用いられるようになり, 軟骨下骨の骨髄内病変について詳細な観察が可能となった。そして, 変形性膝関節

症 (膝 OA) に見られる骨髄内の輝度変化である bone marrow lesion (BML) は膝関節痛と強い相関があることが示されている<sup>1)</sup>。また, この BML は過剰なメカニカルストレスによる微小骨折の集積とそれに対する異常な骨リモデリ

**Keywords**: 変形性膝関節症 (膝 OA), 骨髄異常病変 (BML: bone marrow lesion), 体外衝撃波治療 (ESWT: Extracorporeal shock wave therapy), KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), KL 分類 (Kellgren-Lawrence 分類)

(受付: 2022.11.15 受理: 2023.8.7)

ングを反映すると考えられている。すなわち、軟骨下骨における微小骨折が、過剰なメカニカルストレスにより治癒機転が十分に働くことなく癒合不全として集積してしまったものがBMLであると考えることができる<sup>2)</sup>。

一方、膝 OA に対する体外衝撃波治療 (extracorporeal shock wave therapy : ESWT) は、2005 年に獣医の Revenaugh が馬の膝 OA に対して用いたのが最初である<sup>3)</sup>。2013 年には Zhao<sup>4)</sup>らが人の膝 OA に対して初めて ESWT を実施し、照射のターゲットは明確ではないものの Kellgren-Lawrence (KL) 分類<sup>5)</sup>グレード 2 と 3 の膝 OA には有効であると報告した。その後、Gao ら (2015 年)<sup>6)</sup>や Sansone ら (2016 年)<sup>7)</sup>が膝 OA に対する ESWT の成績を報告している。彼らは、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効果的で信頼できる非侵襲的治療法であると結論付けている。その後 2018 年に Kang らは膝 OA の BML を ESWT のターゲットにした膝 OA 治療の最初の報告をしている<sup>8)</sup>。この治療方法の根拠としては、ESWT による骨髄に対する物理的な刺激が上記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が推測されている<sup>8)</sup>。

わが国でも 2001 年に高橋らが膝 OA への体外衝撃波の治療効果を報告しているが、そのターゲットは関節包や靭帯、腱の付着部であり、骨や軟骨ではなかった<sup>9)</sup>。

今回の研究では、BML をターゲットとして当院にて ESWT を実施した膝 OA 症例を用いて膝 OA の重症度が ESWT の短期治療効果に与える影響について検討した。

### 対象と方法

当院では、内反型膝 OA の診断のもとヒアルロン酸関節内注入療法を行うも症状の改善が得られず、MRI で BML を認めたものを ESWT の適応としている。照射部位は BML が認められる大腿骨内顆部と脛骨内側高原の両方、あるいはいずれかで、痛みが感じられる部位とした。本研究では、2020 年 9 月～2021 年 3 月の間に 3

回以上の ESWT を実施した 65 例 72 膝の中で、患者立脚型評価法である Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) を用いて治療効果を評価できた 28 例 31 膝を対象とした。照射開始時の平均年齢は 62.1 歳 (50～84 歳) 男性 10 例、女性 18 例であった。膝 OA の重症度は初診時単純 X 線写真における KL 分類を用いて評価した。治療前、治療開始後 3 か月に KOOS 評価ができたのは 28 例 31 膝であった。また、KL 分類内訳は、KL2 が 6 例 6 膝、KL3 が 12 例 12 膝、KL4 が 11 例 13 膝であった。

衝撃波の照射は DUOLITH<sup>®</sup> SD1 (STORZ MEDICAL, Tägerwilten, Switzerland) を用いて実施した。まず、MRI で大腿骨内顆部および脛骨内側高原の BML が認められる部位を確認した。患者の膝を最大屈曲とし、超音波プローブを BML が存在すると思われる部位に向け、軟骨の菲薄化した部位を同定した。同部を BML 存在部位と考え、照射ターゲットの位置を決定した。そのターゲットに対してフリーハンドでハンドピースを垂直に把持して照射を開始、徐々に出力レベルを上げて患者の疼痛に耐えうる限界までレベルを上げた。最大出力は 0.25 mJ/mm<sup>2</sup>までとした。同じ部位の照射を継続していると痛み刺激が弱くなり消失してくるので、被検者の痛みの程度を細かく聞きながら、多方向から病巣全体に立体的に照射できるように努めた。ESWT は 2,500shots を 4 Hz で 2 週間ごとに最低 3 回照射するのを原則とした。その後、症状の改善が不十分な場合には 3 か月後のアンケートまで 2～4 週に 1 回の照射を続けた。1 膝の平均照射回数は 4.5 回 (3～8 回) であった。

治療開始後 3 か月の時点で症状の改善により治療を終了した症例が 35.5% (31 膝中 11 膝) あり、KL グレード別では KL2 が 50.0% (6 膝中 3 膝)、KL3 が 16.7% (12 膝中 2 膝)、KL4 が 46.2% (13 膝中 6 膝) あった。改善がなかったため 3 か月以内に治療を終了したものが全体で 2 膝 (6.5%) あり、いずれも KL4 の症例であった。

また、3 か月後の時点で改善が乏しく照射を

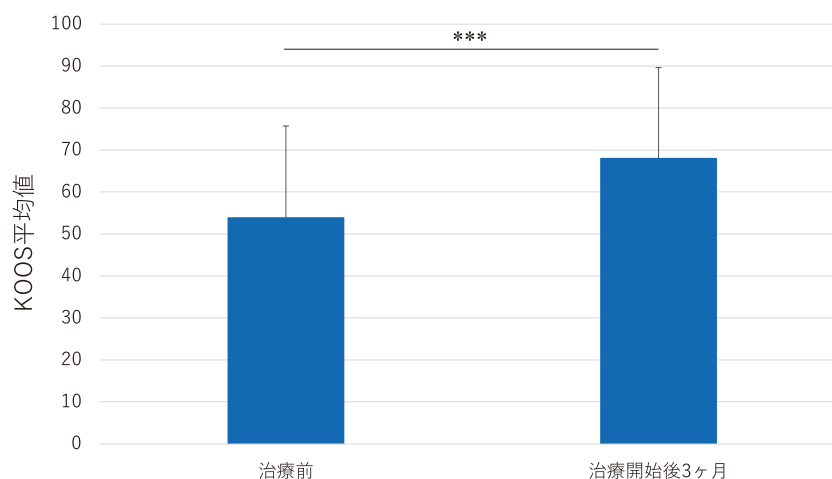


図1 全症例 (n=31) の KOOS の変化。治療前と治療開始 3 か月後の間に有意な改善を認めた (対応のある  $t$  検定, \*\*\*:  $P<0.001$ )。

継続した症例, または, 改善が認められるもののさらなる改善の余地があると考え照射を継続した症例が 31 膝中 18 膝 (KL2 が 3 膝, KL3 が 10 膝, KL4 が 5 膝) あった。

統計学的分析方法: ESWT 実施前後における KOOS スコアの比較には, 対応のある  $t$  検定を, KL 分類に従って 3 群に分けた KOOS スコア改善率の群間比較には一元配置分散分析, および, 対応のない  $t$  検定を用いた。統計学的有意水準は 5% 未満とし, 解析には Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp.Redmond, WA, USA) を用いた。

## 結 果

いずれの症例においても ESWT に起因すると思われる重篤な有害事象は認められなかった。28 例 31 膝全体の KOOS 平均スコアは治療前 54.0 (±21.8) から 3 か月後 68.1 (±21.5) と, 治療前と比較して 3 か月後には有意に改善した (対応のある  $t$  検定,  $n=31$ ,  $P<0.001$ , 図 1)。

KL 分類別では, KL2 では治療前 52.0 (±23.1) から 3 か月後 76.3 (±15.9) へ, KL3 では治療前 49.2 (±19.8) から 3 か月後 64.8 (±23.6) へ, KL4 では, 治療前 59.3 (±23.4) から 3 か月後 67.4 (±22.3) へと改善した (対応のある  $t$  検定, KL2, 3, 4 それぞれ,  $n=6$ ,  $P<0.05$ ,  $n=$

12,  $P<0.01$ , および,  $n=13$ ,  $P<0.05$ , 図 2)。すなわち, KL 分類によるどの重症度においても治療前と治療開始後 3 か月の間に有意な改善を認めた。

KL 分類別のスコア改善は, KL2 では 24.2 (±15.8), KL3 では 16.7 (±14.2), KL4 では 8.1 (±10.5) であり, 重症度が低くなると有意にスコア改善が大きくなる傾向が認められた (一元配置分散分析,  $P<0.05$ , 対応のない  $t$  検定, KL2 と KL4 で  $P<0.01$ , KL3 と KL4 で  $P<0.05$ , 図 3)。

## 考 察

本研究において, 膝 OA 重症度に関わらず 31 膝全体の 3 か月後 KOOS スコアが有意に改善したことは, BML を有する膝 OA に対して ESWT は有効であることを示している。この結果は, Zhao ら<sup>4)</sup>, Gao ら<sup>6)</sup> や Sansone ら<sup>7)</sup> の膝 OA に対する ESWT の有効性に関する報告を支持する。また Kang らの膝 OA の BML を ESWT のターゲットにした報告<sup>8)</sup> の結果とも一致するものであった。

今回の研究において, KL 分類によるどの重症度においても治療前と治療開始後 3 か月の間に KOOS の有意な改善を認めた。すなわち, ESWT は KL 分類による OA 重症度に関わらず

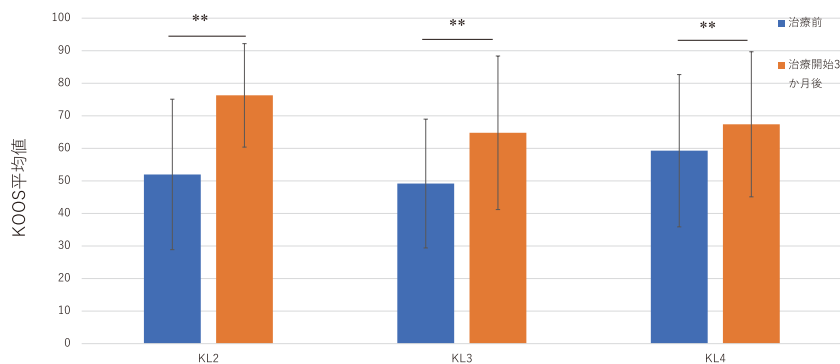


図2 KL 分類別 KOOS 平均値の変化。KL 分類によるどの重症度においても治療前と治療開始後 3 か月の間に有意な改善を認めた (対応のある  $t$  検定, \*\*:  $P < 0.01$ )。

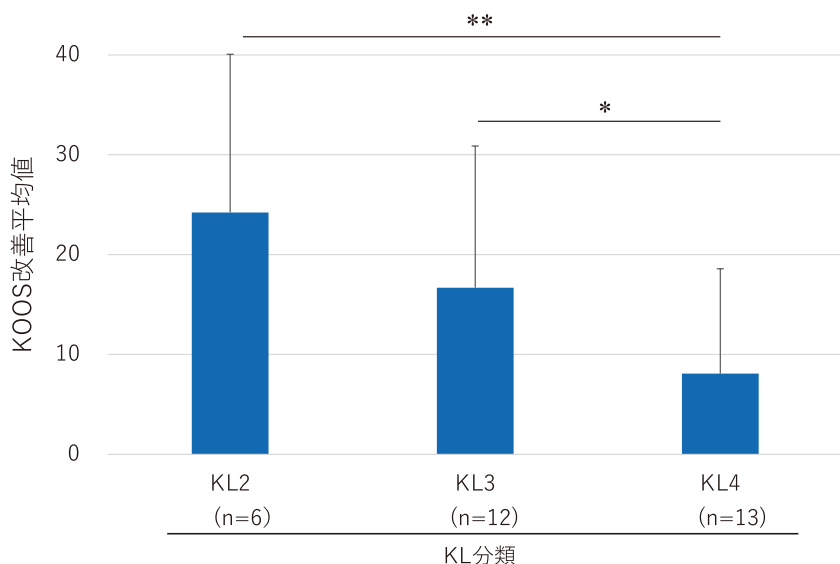


図3 KL 分類別の KOOS 改善平均値。OA 重症度が上がるに従い KOOS のスコア改善が不良となる傾向があり (一元配置分散分析,  $P < 0.05$ ), KL2 と KL4 の間, および, KL3 と KL4 の間に有意な差を認めた (対応のない  $t$  検定, \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ )。

一定の治療効果が得られる治療法であると思われる。しかし, KOOS のスコア改善の平均値を見ると, KL2 では 24.2, KL3 では 16.7, KL4 では 8.1 であり, 膝 OA の重症度の低いものはスコア改善が大きい傾向が認められ, 特に KL2 や KL3 では KL4 に比べて ESWT によるスコア改善効果が有意に大きかった。この結果は, Zhao らの KL2 と KL3 の膝 OA に ESWT が有効であるとの報告<sup>4)</sup>を支持するものである。以上より, MRI で BML の認められる KL 分類 2 あるいは

3 の膝 OA が ESWT の良い適応と思われる。

KL2 では KL3 および KL4 に比較して改善率が高く, 実際には 3 回程度の照射において症状が改善して治療を終了することが多かった。しかし, 2 膝において 3 か月以降も治療が継続されており, この 2 膝についてはスポーツ活動の継続が痛みの持続を引き起こした可能性がある。改善が不十分で治療を継続する例においてはスポーツ活動制限などの指導が重要と思われた。KL3 は 3 か月以降も治療を継続するものが

多く、すなわち、KL3ではKL2に比べて改善が遅れる傾向があると思われる。KL4においては改善幅が小さく、KL2やKL3に比べてKL4ではESWTの治療効果が低いと思われた。以上の結果に関しては、ESWTの作用機序を考えれば理解可能であろう<sup>8)</sup>。すなわち、OA重症度は経時的に進行するため、KL2はKL3に比べて、また、KL3はKL4に比べてBMLが形成されてからの期間が短いと考えられる。ESWTにより骨組織に与えられる衝撃波のエネルギーには限界があるため、骨量が増加し骨硬化が生じたBMLに衝撃波を照射しても微小骨折の治癒を促進し骨リモデリング異常を改善することができなくなるものと思われる。また、衝撃波を照射しBMLの微小骨折の治癒促進を試みても、スポーツ活動の継続などでBMLに対する過剰なメカニカルストレスが持続すれば、その治癒が妨げられることは十分に考えられる。

しかし、今回の研究では、KL4においても、まったく効果がなかった4膝を除く9膝で何らかの治療効果が認められた。今後、照射回数や継続期間、照射後の後療法を工夫することによりESWTの治療成績を改善させることができるかもしれない。また、KL分類以外に治療効果に影響を与える因子を見出すことができれば、適応を工夫することによりさらに高い治療効果を得ることができるであろう。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は症例の登録期間の間にKOOSアンケートに協力してくれた患者のみを対象としている点が挙げられる。すなわち、評価できた膝は研究期間にESWTを実施したもののうち43%のみである。したがって、選択バイアスが生じている可能性があり、本研究の結果の解釈には注意が必要である。また、解析の対象となった症例数全体が少なく、その結果、KL分類別の症例数が少なくなった。しかし、それに関わらず、統計学的な解析結果はKL分類が進むと治療効果が不良となる傾向を示していた。第二に、治療開始半年後、一年後の結果が得られていない点が挙げられる。治療開始後3か月で改善が認められたものが、半年後、一年

後にもその成績を維持できているのかは、今後の追跡調査の結果を待ちたい。さらに、今回の研究結果は、KL分類に関わらずKOOS改善効果が大きいもの、改善がまったく見られないものもあることを示している。KOOSの改善に影響を与える他の因子についても、今後、調査検討を行って行きたいと考えている。最後に、本シリーズにおいては衝撃波の強さ、照射時間、照射回数が患者により一定ではないことが挙げられる。本来ならば、これらを一定にすべきであると考えられるが、実際には衝撃波実施中および実施後の患者の反応を見ながら患者と相談し、衝撃波の強さ、照射時間、照射回数を決定せざるを得ない。これも治験などとは異なる、実際の治療による研究の限界であると考えられる。

## 結 論

膝OA重症度はESWTによるKOOS改善効果に影響を与え、膝OA重症度のより低い症例においてKOOS改善効果がより大きかった。しかし、重症度の高い症例でもESWTが有効なものがあり、KL分類以外にも治療効果に影響を与える因子に関してさらなる調査検討が必要と考えられた。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al: The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 541-549.
- 2) Donell S: Subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev.* 2019; 4: 221-229.
- 3) Revenaugh MS: Extracorporeal shock wave therapy for treatment of osteoarthritis in the horse: clinical applications. *Vet. Clin North Am Equine Pract.* 2005; 21: 609-625.
- 4) Zhao Z, Jing R, Shi Z, et al: Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Surg Res.* 2013; 185: 1-6.

- 5) Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16: 494.
- 6) Gao F, Sun W, Li Zirong, et al: Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of primary bone marrow edema syndrome of the knee: a prospective randomized controlled study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2015; 16: 379.
- 7) Sansone V, Romeo P, Lavanga V: Extracorporeal shock wave therapy is effective in the treatment of bone marrow edema of the medial compartment of the knee: a comparative study. *Med Princ Pract.* 2017; 26: 23-29.
- 8) Kang S, Gao F, Han J, et al: Extracorporeal shock wave treatment can normalize painful bone marrow edema in knee osteoarthritis: A comparative historical cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e9796.
- 9) 高橋謙二, 西須 孝, 和田佑一, 他: 変形性膝関節症に対する低出力体外衝撃波療法の除痛効果: 日整会誌. 2001; 75: S351.
- 10) Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, et al: Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998; 28: 88-96.