



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

ZimmerBiomet APS webinar

Webinar for APS user
開業医からみたAPSの
有効活用方法

10月28日（火） 20:00-21:00

変形性膝関節症に対するAPS療法と 体外衝撃波治療の組み合わせ療法

Nクリニック 本町Nクリニック
早稲田大学スポーツ科学研究科(リサーチフェロー)

中里伸也



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

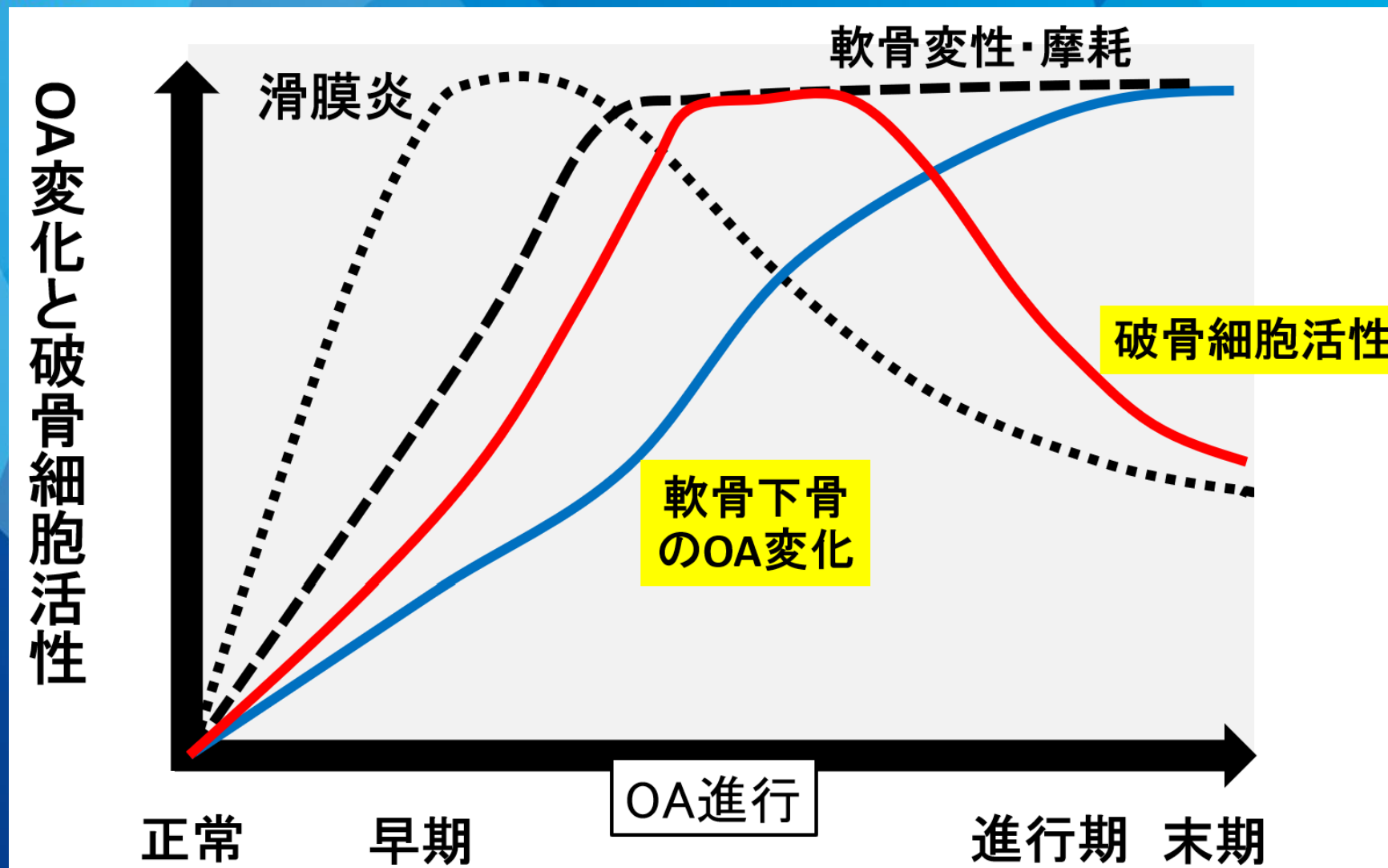
変形性膝関節症(膝OA)に対する治療戦略

- 膝OAの、
- 自然史を考慮に入れて
- それぞれの治療がどの部位をターゲットにしているのか？
- 直接的に或いは間接的に患部に働きかけているのか？
- その治療はいったい何を目的で行っているのか？

を理解したうえで行わなければならない。

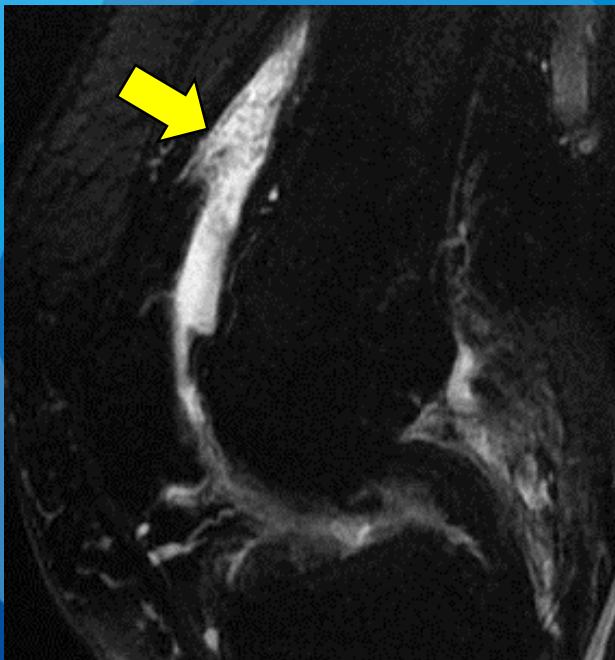
膝OAの自然史(阿漕2019)

(半月板切除誘発ラット膝OAモデルのOA変化進行)

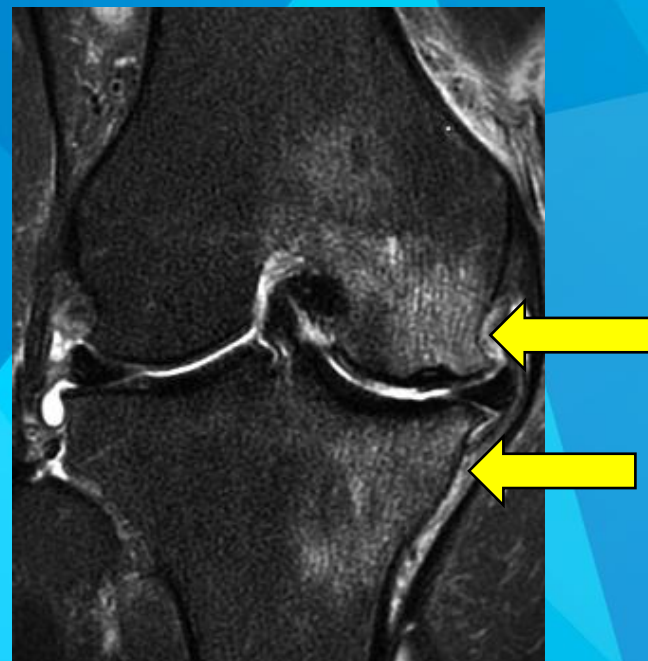


膝OAの痛みの病態（阿漕）

滑膜炎/水腫



軟骨下骨のBML



BMLは滑膜炎/水腫とは独立して痛みに関与



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

WOMAC painに関するMRI所見

Osteoarthritis initiativeデータ1412例用いた解析結果

	Spearman's r	P	B ₁ (95% CI)	P	B ₂ (95% CI)	P
BML score	0.33	<0.001**	0.09 (0.06-0.13)	<0.001**	0.05 (0.01-0.09)	0.02*
軟骨形態	0.32	<0.001**	0.05 (0.03-0.08)	<0.001**	0.003 (-0.03-0.04)	0.86
Hoffa's synovitis score	0.17	<0.001**	0.29 (0.14-0.45)	<0.001**	0.08 (-0.09-0.26)	0.35
滑膜炎・水腫	0.24	<0.001**	0.28 (0.16-0.40)	<0.001**	0.15 (0.02-0.29)	0.03*
内側半月板逸脱	0.20	<0.001**	0.19 (0.08-0.29)	0.001**	0.06 (-0.06-0.18)	0.36

negative binomial regression models

B1:年齢、性別、BMI調整後

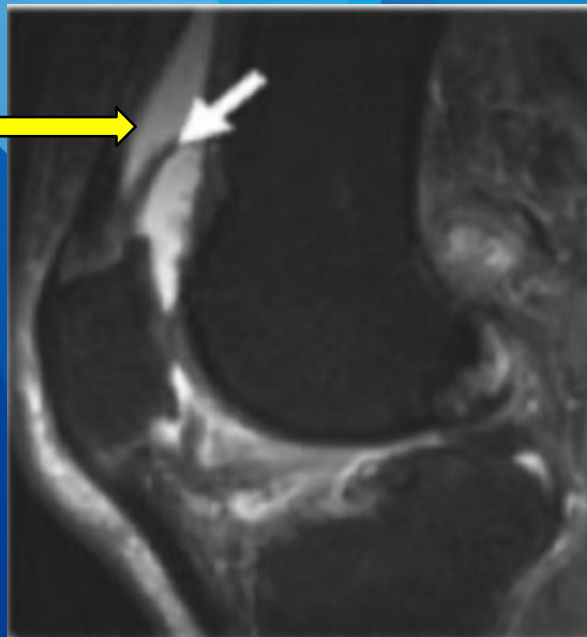
B2:年齢、性別、BMI、他のMRI所見およびACL損傷調整後

膝OAの痛みの原因(阿漕2019)

滑膜炎／水腫と骨髄異常病変(BML)があり
それぞれが独立して痛みに関与

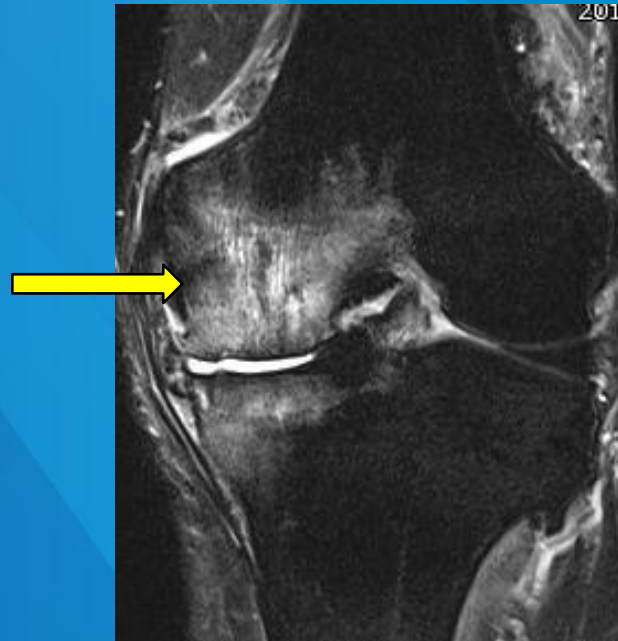
関節腔内病変

滑膜炎・水腫



軟骨下骨病変

Bone marrow lesion(BML)



関節腔外病態

筋力低下、柔軟性低下

関節腔外の病態は
軟骨下骨病変や
関節腔内の病態と
複雑に関連して痛みと関与

- 膝OAの痛みの治療を考慮する際には個々の痛みの病態を理解し、それぞれに対して適切なアプローチを行うことが重要



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

滑膜炎に対する治療

- 関節内注射：HA、PRP、**APS**、MSC
- 拡散型圧力波（RPW）は滑膜炎に有効!?（現在研究中）
- その他、SIS（高電磁波誘導器）やUS（超音波治療器）も効果が期待できる

NクリニックではAPSは滑膜炎や関節水腫に対して効果的であるので好んで行っている



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™



APS blocks OA
exacerbation factors

APS



- APS : autologous protein solution 自己蛋白質溶液の略で PRP をさらに凝縮して加工したもの

OAにおいて炎症性サイトカインであるIL-1 β （インターロイキン）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にはそれらの炎症性サイトカインの働きをブロックする成分(IL-1raなど)が含まれており、きわめて抗炎症効果が高い。滑膜炎による関節水腫に特に有効



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

滑膜炎に対する拡散型圧力波(RPW)

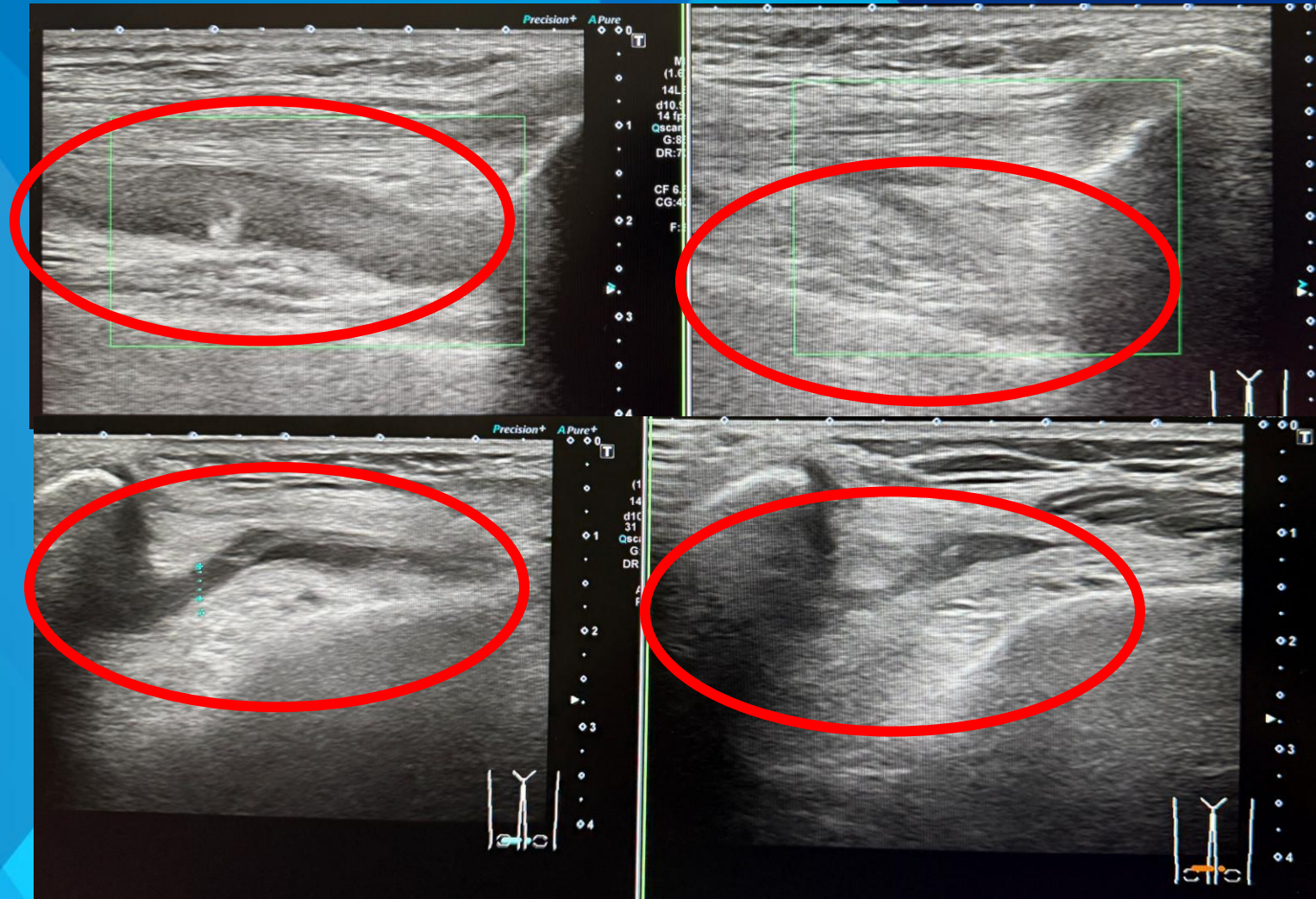


膝OA滑膜炎に対する 拡散型圧力波(RPW)

ZIMMER BIOMET
Moving you forward.
拡散型圧力波治療器(RPW : Radial Pressure
Wave/ EMS SWISS DOLORCLAST®)



治療前 治療後のエコー所見



6回の滑膜炎に対するRPW照射で痛みも水腫もほぼ消失

週に2回 3週にわたり合計6回のRPW



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

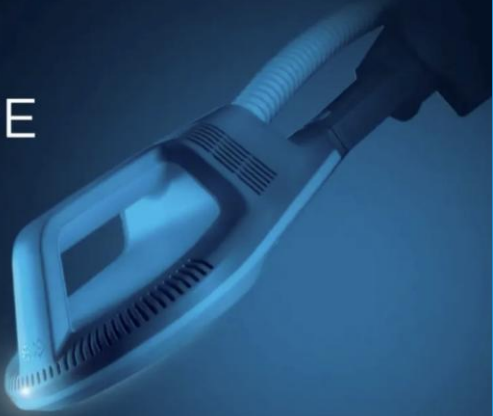
滑膜炎に対する高電磁波誘導器(SIS)



BTL-6000 SIS(高電磁波誘導器)による大腿四頭筋 の筋モビライゼーション及びトレーニングモード

ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

BTL SUPER
INDUCTIVE
SYSTEM



高電磁波で筋や神経を脱分極させて筋収縮させる機器



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

組み合わせ療法の背景

- Evans CH et al., 2014 (Arthritis Res Ther)
 - 関節内投与は滑膜から速やかに吸収され、軟骨下骨への到達は限定的。
- Sekiya I et al., 2015 (Stem Cells Transl Med)
 - MSCは主に滑膜に局在し、深層組織への直接効果は乏しい。
- Boffa A et al., 2022 (J Clin Med)
 - BML（骨髄病変）は関節内治療の標的ではない。
- Yin W et al., 2020 (Arthroscopy)
 - 軟骨下骨の治療には骨内へのアプローチが必要。



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

問題提起

APSやPRPなどのOrthobiologicsの関節
内投与はどこで吸収されるのか？

- ほとんどが関節内の滑膜で吸収される
- 一部の軟骨下骨プレートの断裂している症例を除いて、そのほとんどが滑膜にしか作用しないことが分かってきている
- つまり滑膜から吸収されたものは軟骨下骨病変には作用しない（治療の独立性）



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

軟骨下骨病変に対する治療

- 従来の方法：
- **インソール**や外側ウェッジ
- 手術：**骨切り術（HTO）**
- これらはBMLのある関節面にかかる荷重ストレスを間接的に軽減
- 直接的にBMLに働きかける治療方法
- LIPUS（低出力パルス超音波）
- **ESWT（体外衝撃波治療）**
- **MSCの骨内投与**
- 手術：骨軟骨移植やBMLに人工骨充填

BML（骨髄異常病変）を無視した 治療ではOAの進行を止められない

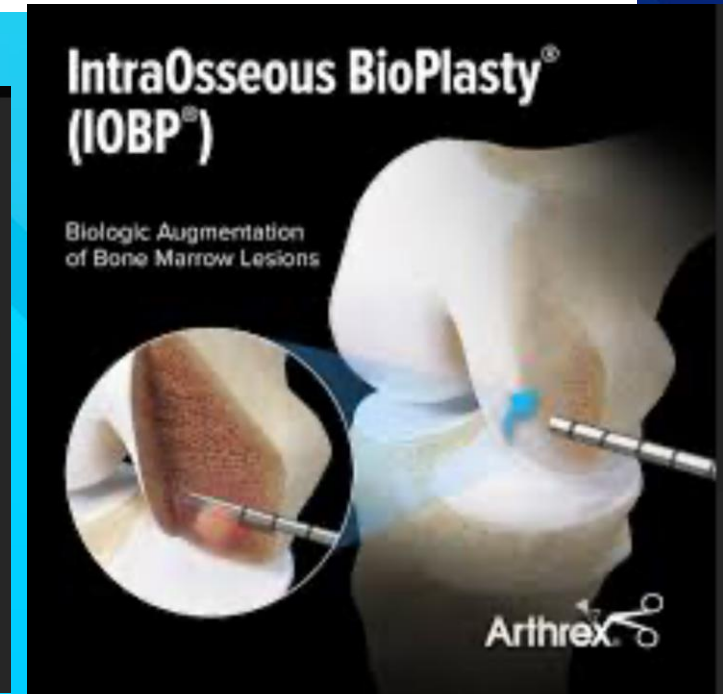
- ・膝OAでは66～91%にBMLを認める（KL $\geq$ 2では約9割）。
→ BMLは疼痛・構造進行の中心病変。
- ・PRPやAPSは関節内投与であり、滑膜で吸収され軟骨下骨に到達しにくい。
- ・BMLはsubchondral boneのmicrodamageとremodeling failureによる病変。
- ・したがって、BMLを伴うOAでは
→ 骨内投与やESWTなど、骨リモデリング促進療法が必須。
- ・軟骨下骨病変にアプローチしない治療は、疾患進行を抑制できない。



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

直接的にBMLに働きかける治療方法

- LIPUS（低出力パルス超音波）
- ESWT（体外衝撃波治療）
- PRPやBMACやMSCの骨内投与
- 手術：骨軟骨移植や人工骨充填



膝OAのBMLに対するESWT

ZIMMER BIOMET

Moving You Forward.™

集束型体外衝撃波

- 膝OAのBMLに対してESWTが有効であるという報告が年々増加

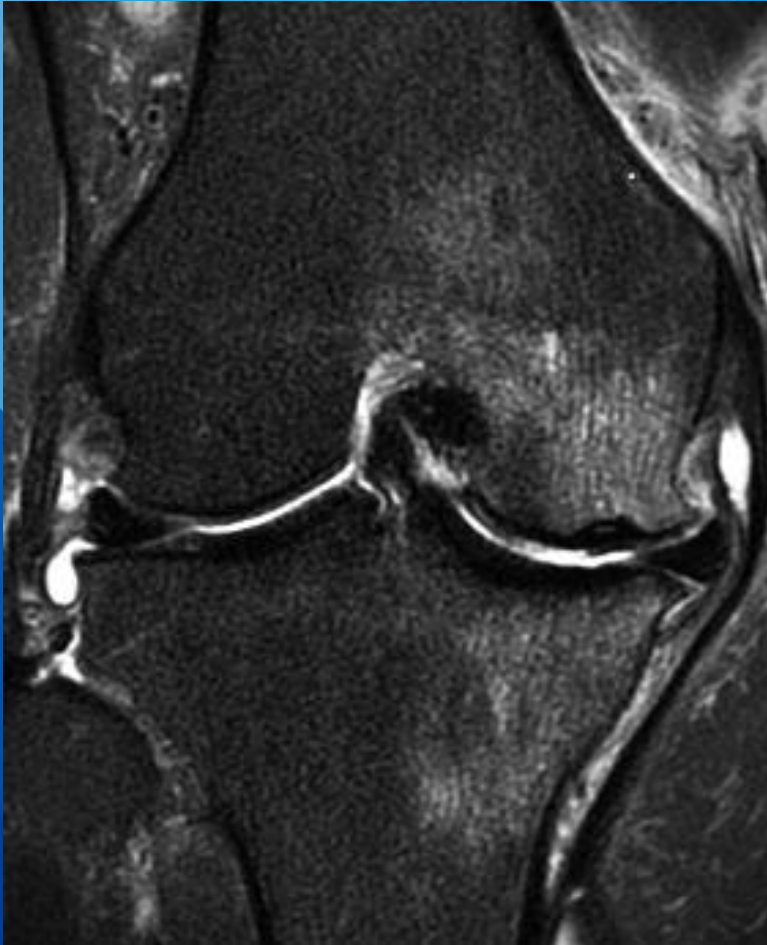


- ESWTはBMLに対する治療方法として世界的に認識されつつある



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.

BMLに対する体外衝撃波治療の有効性



集束型体外衝撃波 BTL-6000 FOCUS

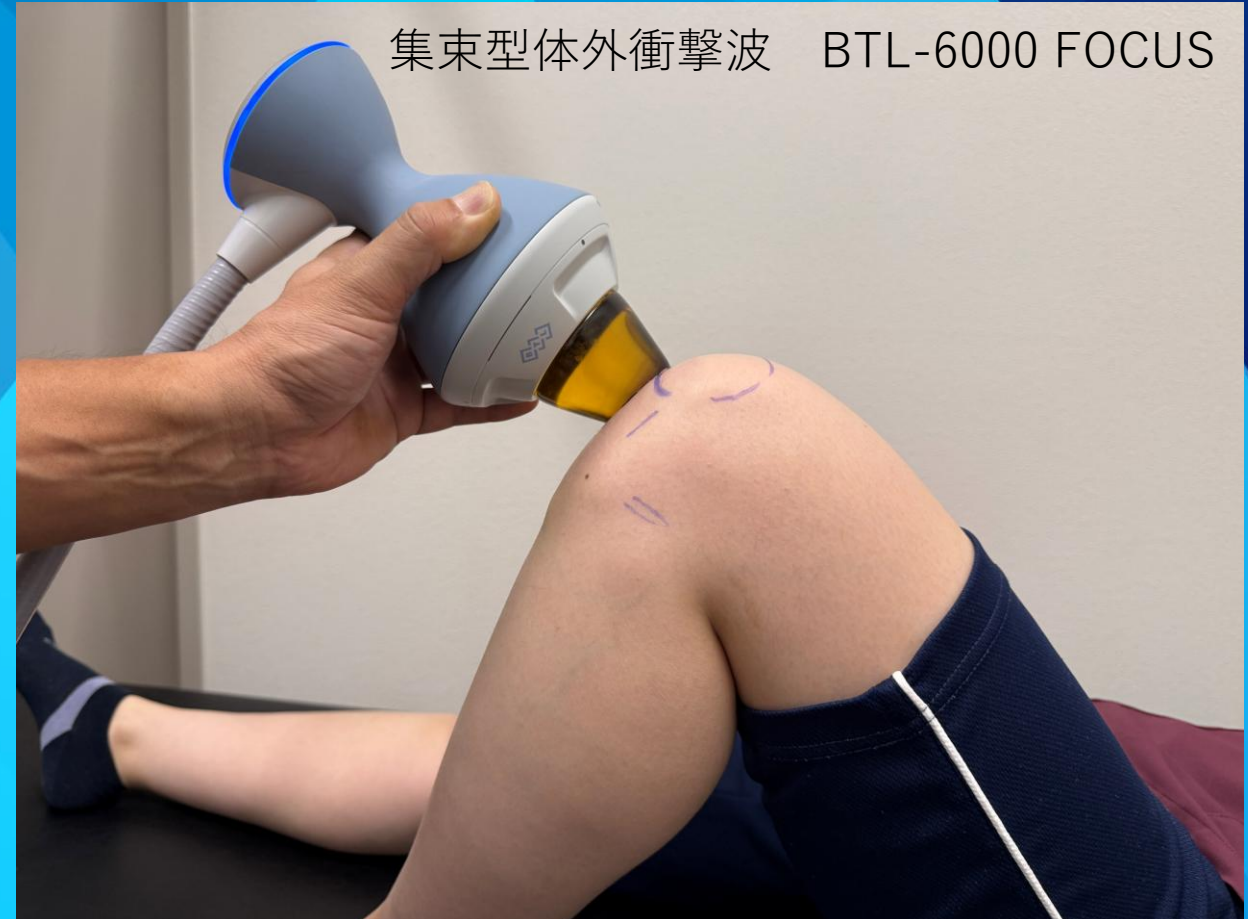
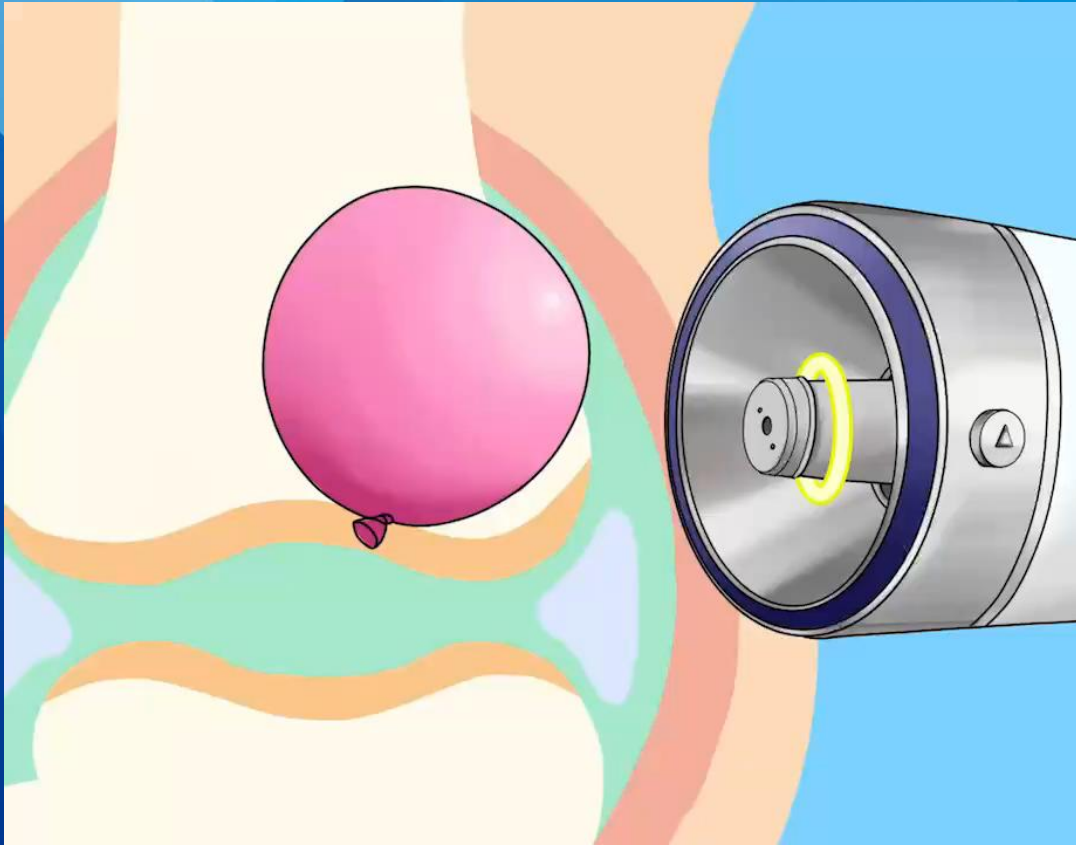


ZIMMER BIOMET

Moving You Forward.™

膝OAに対するESWTの効果

- 病的な自由神経終末の破壊による疼痛改善効果
- 新生血管の増生による組織修復効果
- 骨髓内圧減圧効果



集束型体外衝撃波 BTL-6000 FOCUS

ZIM
Mo

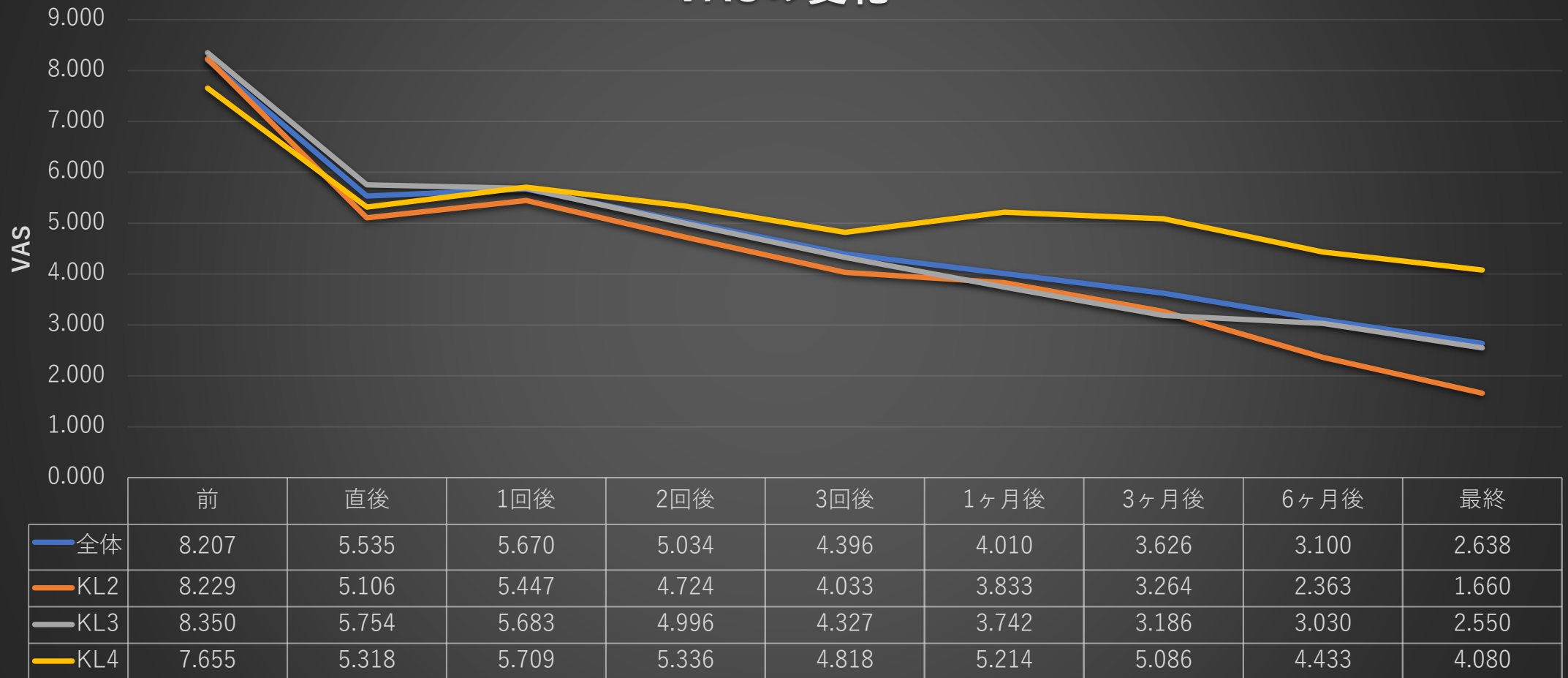


【BMIを有する膝OAに対するESWT VASの変化(KL分類別)】

ZIMMER BIOMET

Mov

VASの変化



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善される KL 4 では頭打ちになる

膝OAに対するESWTの短期治療成績

ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

【結果】短期（3か月）のKOOS平均値の変化

日関病誌, 42(4): 321~326, 2023.

321

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 整形外科教室

赤木 将男

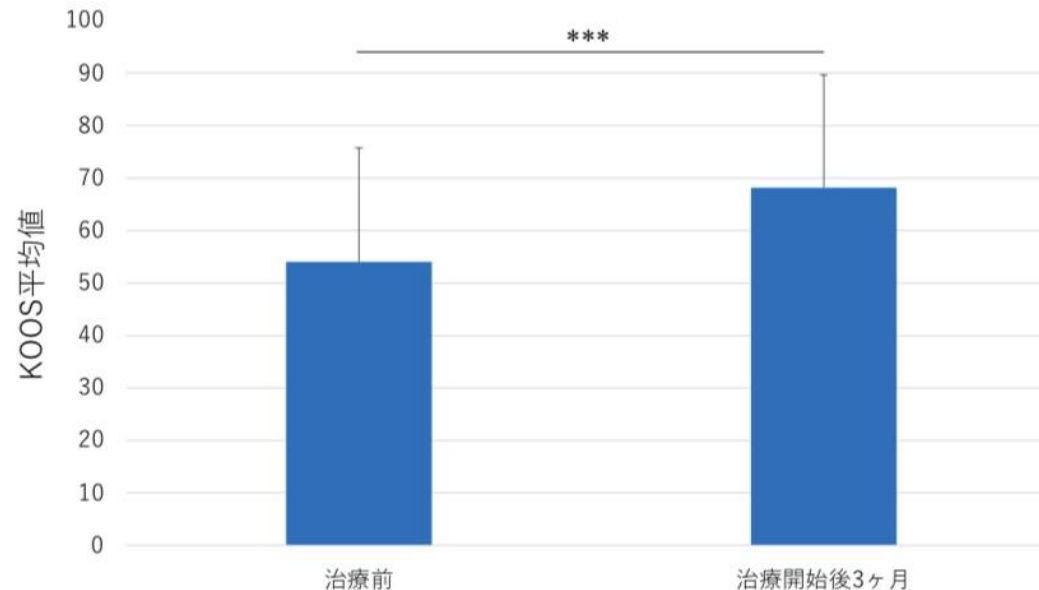


図1. 全症例 (n=31) のKOOS平均値の変化。治療前と治療開始3か月後の間に有意な改善を認めた (対応のあるt検定、***: $p<0.001$)。

- KOOSによる膝OAのBMLに対するESWTの短期治療効果を発表

KOOS平均スコアは

治療前54.0 (±26.4) → 3か月後68.1 (±25.7)

3か月後に有意に改善

KL分類(重症度)別の治療効果(KOOS変化と改善平均値)

ZIMMER BIOMET

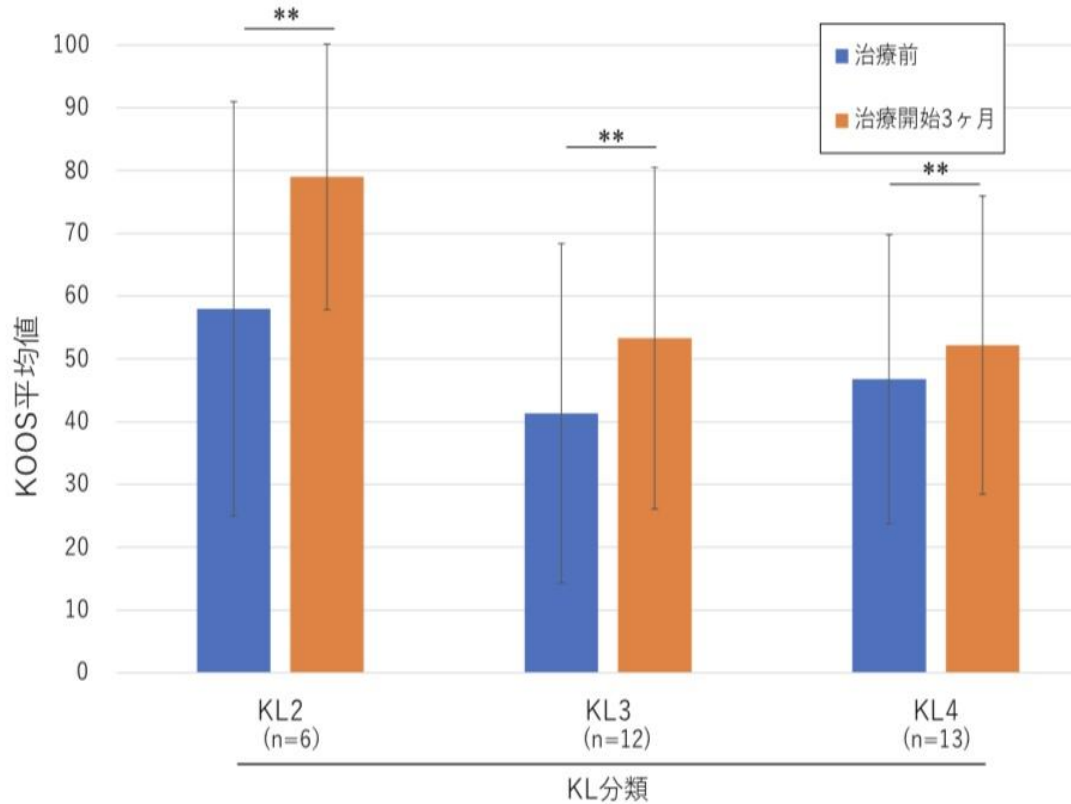


図2. KL分類別KOOS平均値の変化。KL分類によるどの重症度においても治療前と治療開始後3か月の間に有意な改善を認めた(対応のあるt検定、** : $p < 0.01$)。

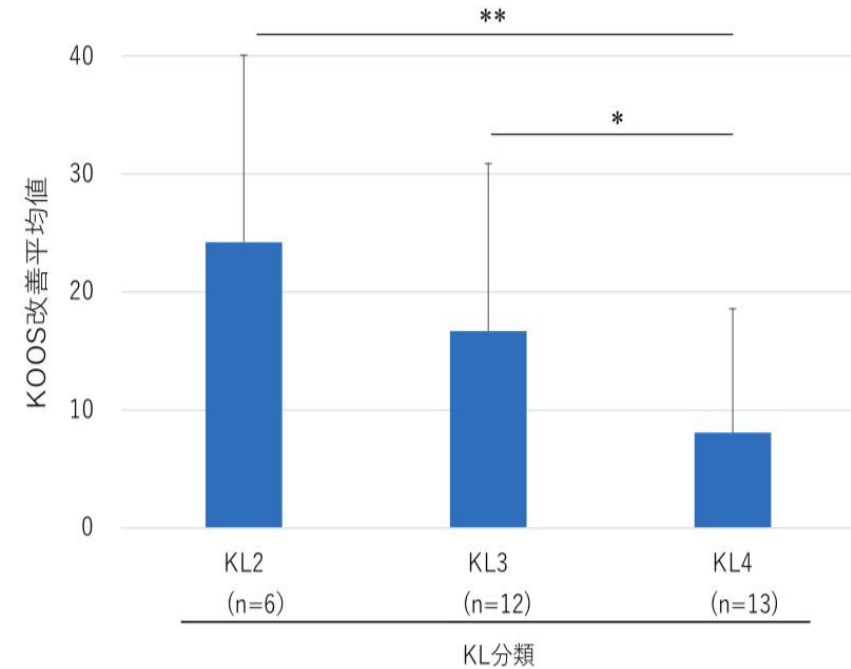


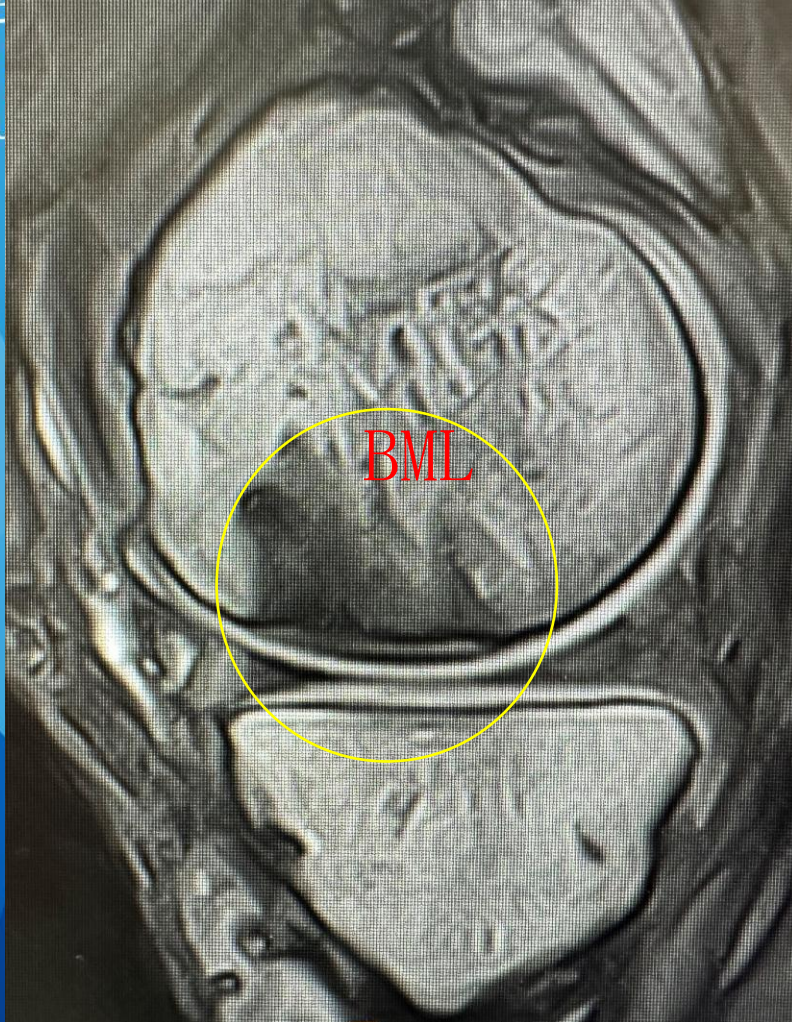
図3. KL分類別のKOOS改善平均値。OA重症度が上がるに従いKOOSのスコア改善が小さくなる傾向があり(一元配置分散分析、 $p < 0.05$)、KL2とKL4の間、および、KL3とKL4の間に有意な差を認めた(対応のないt検定、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$)。

- 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。
- OA重症度が上がるに従いKOOS改善が小さくなる傾向有り

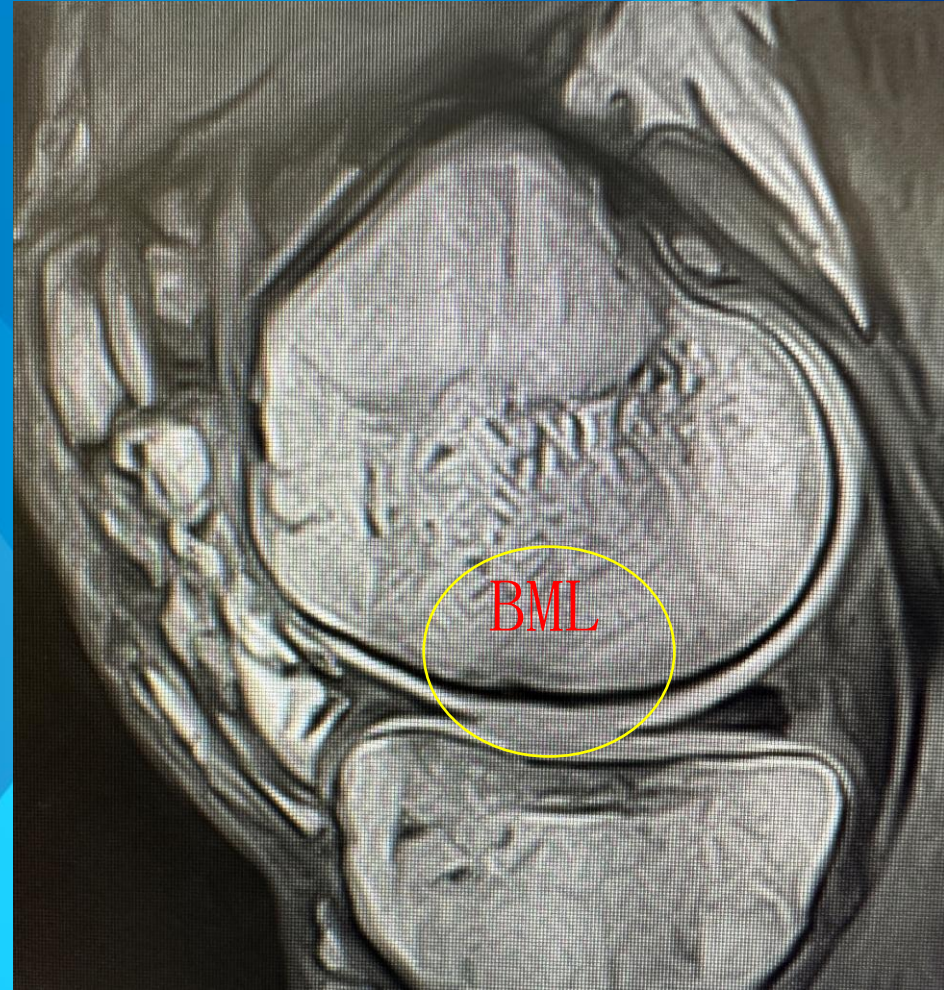


ZIMMER
Moving You

照射開始前と1年後のMRI



照射前



照射1年後

12か月に13回ESWT照射

BMLの縮小 軟骨層の拡大！



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

どのタイミングでどの治療を行うのか？

- 膝OAの自然史を考慮に入れて施すことが重要



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.

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 + ESWT

ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™



APS blocks OA
exacerbation factors



+



- APS : autologous protein solution 自己蛋白質溶液の略で PRP をさらに凝縮して加工したもの

OAにおいて炎症性サイトカインであるIL-1 β （インターロイキン）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にはそれらの炎症性サイトカインの働きをブロックする成分(IL-1raなど)が含まれており、きわめて抗炎症効果が高い。滑膜炎による関節水腫に特に有効



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

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

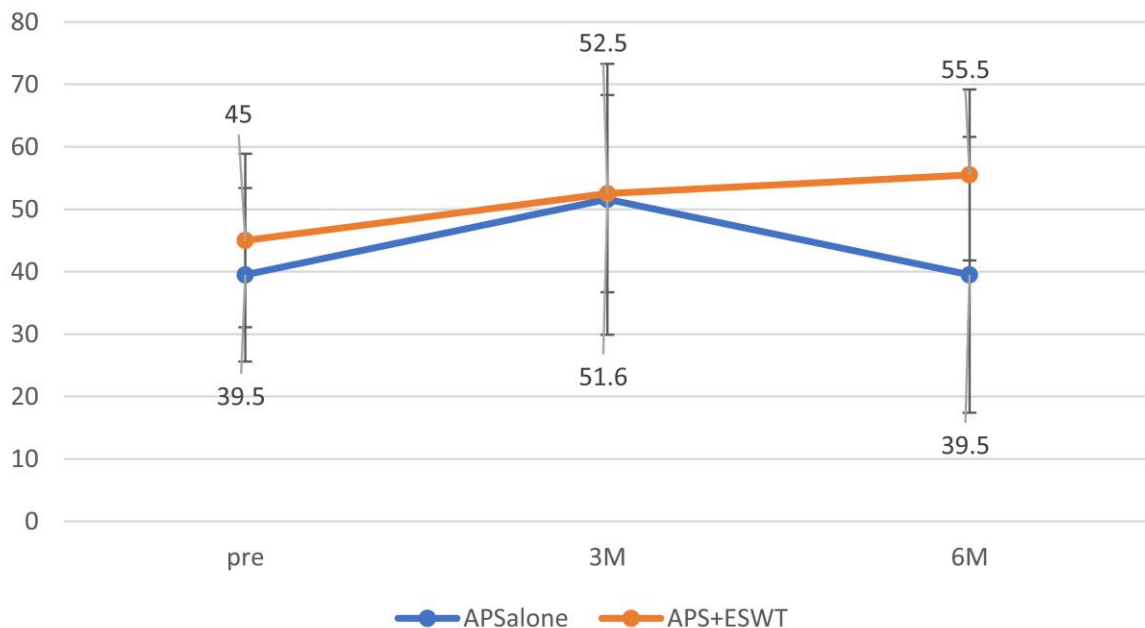
Shinya Nakasato; Tsukasa Kumai; Tomoki Mitsuoka; Takeshi Teramura; Masao Akagi

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

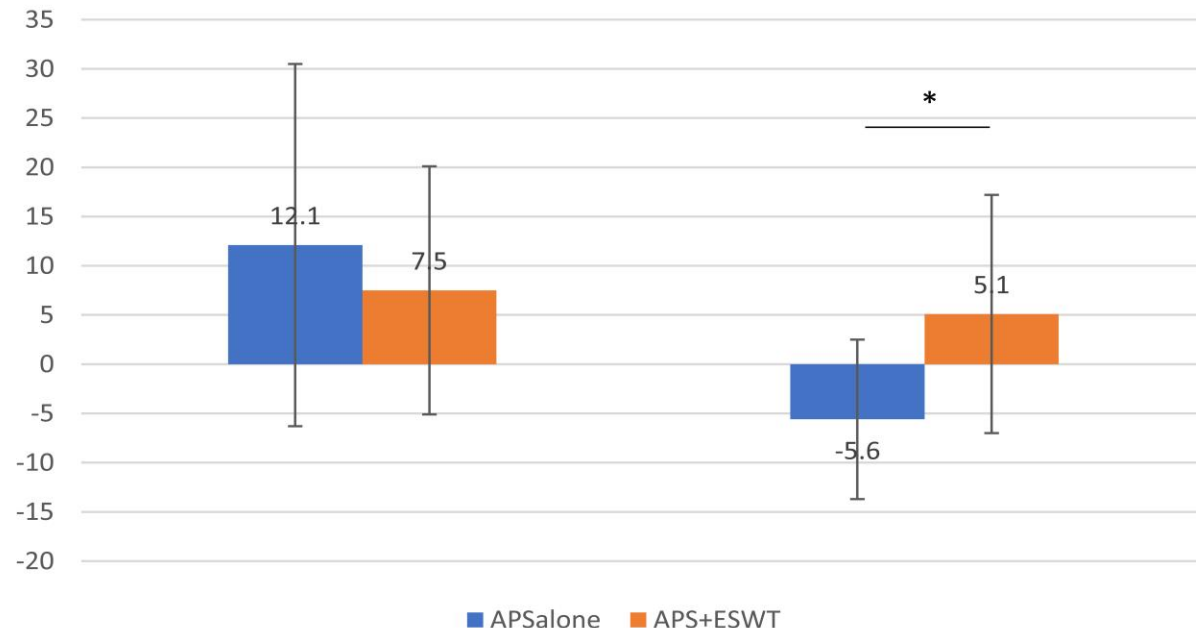


KL4 KOAに対する APS 単独 vs APS+ESWT

KOOS AVG. APSvsAPS+ESWT



IV APSvsAPS+ESWT



3か月までは効果が両群の効果はほぼ同等であったが、
6か月後には組み合わせ療法の方が有意に効果が高かった

KL4OAに対するAPS + ESWTの相乗効果

- 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 α など）を一時的に増加 → APSがTNF α 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）



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

現在の仮説

- BMLと滑膜炎は病態だけではなく治療に関しても独立
⇒ BMLに対するESWT(集束型)と滑膜炎に対するAPSの効果は相乗効果ではなく相加効果

滑膜炎に対するAPS+RPW(拡散型圧力波)は相乗効果！？

⇒ **APS+ESWT+RPWが最強な組み合わせ療法！？**

つまりBMLに対してはESWT(集束型体外衝撃波)
滑膜炎に対しては APS+RPW(拡散型圧力波)



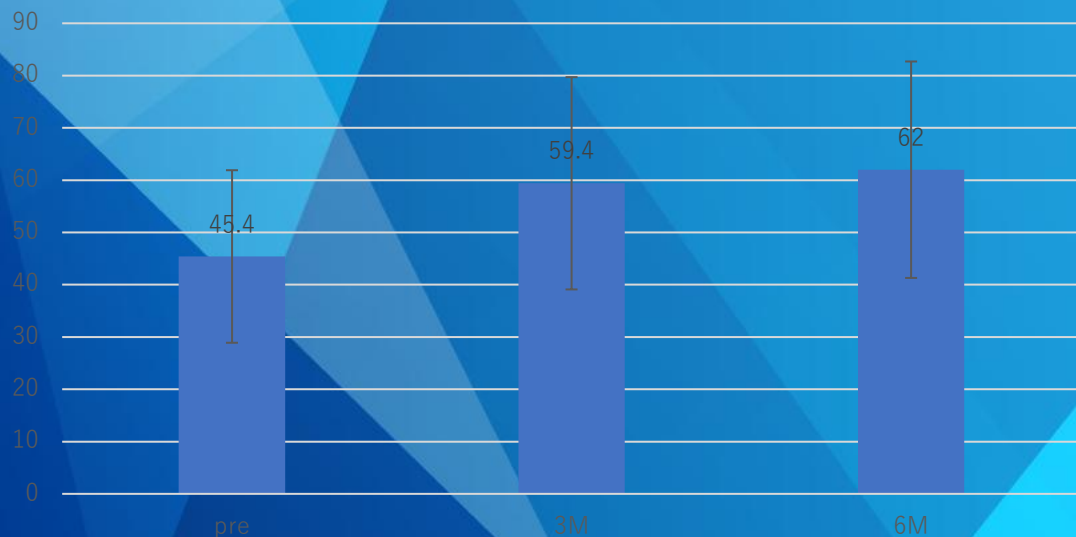
さらなる治療効果を求めて

ZIMMER BIOMET
Moving you forward

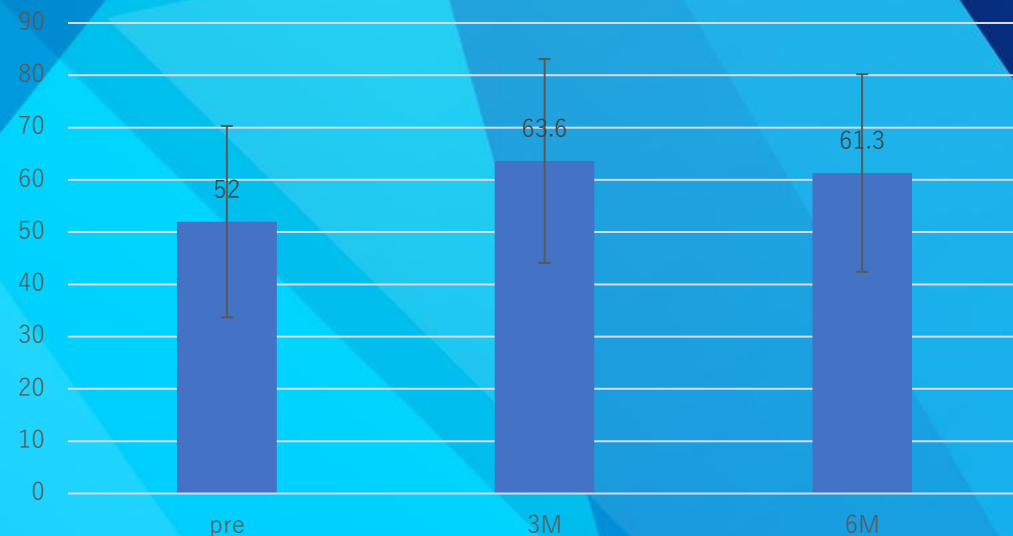
MSC関節内投与 + ESWT開始(2023)

APS + ESWT VS MSC関節内 + ESWT

APS KOOS AVG



MSC関節内KOOS AVG



MSC関節内投与治療効果はあるものの治療費用の差（約3倍）ほどの治療効果はなかった⇒費用対効果を考慮すればAPS + ESWTに軍配！



ZIMMER BIOMET
Moving You Forward.™

結語

(Take Home Message)

- 滑膜炎を有する膝OAに対するAPSは有効である
- BMLを有する症例に対してはAPSにESWTを組み合わせた方が治療効果が期待できる
- APSに集束型体外衝撃波(ESWT)でもRPW(拡散型圧力波)を組み合わせることで更なる治療効果が期待できる

ご清聴ありがとうございました

Moving



School of Sport Sciences, Waseda University



当院のyoutubeチャンネルはこちら

