

変形性膝関節症の治療

—最近の話題—

京都市立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
教授 高橋 謙治 先生

膝OA発症メカニズムの認識が 変わりつつある

変形性膝関節症(膝OA)は、日本の中高年が多く罹患する common disease であり、痛みなどの自覚症状を有する患者は約800万人、潜在的な患者数^{*1}は約2,500万人と推定されている¹⁾。その診断には古くからKL(Kellgren-Lawrence)分類が用いられていて、X線検査により、膝関節裂隙の狭小化および骨棘形成が確認されるKL分類Grade II以上をもって膝OAと診断されている。

かねてより、膝OAは関節への過剰な力学的ストレスの繰り返し関節軟骨の変性・摩耗および骨の増殖性変化を生じさせ、最終的に関節全体の不可逆的な変形へと進行する退行性疾患と考えられてきた。しかし最近では、関節軟骨の変性に先立ち半月板の逸脱や変性、断裂または骨髄の病変などが生じ、最終的に関節軟骨の安定性の破綻につながって、病態が形成されるのではないかと、という研究報告も多くみられる²⁾。

形態変化が起きる前から 関節軟骨内には変化が生じている

関節軟骨に不可逆的な変化が生じるよりも早い段階、すなわち「早期膝OA」の状態から治療介入することで、疾患の進行を抑制できる可能性がある。

早期膝OAの定義はいまだ統一されていないが^{*2}、2012年のESSKA(欧州スポーツ外傷・膝・関節鏡学会会議)では「最近1年間で10日間以上続く膝関節痛のエピソードが2回以上あり、膝関節立位単純X線で(骨棘は認めてよいが)関節裂隙の狭小化を認めず、関節鏡あるいはMRIのどちらかで軟骨の変化を認めるもの」を早期膝OAとしている³⁾。また、2014年の第1回国際早期変形性膝関節症ワークショップでは、①KL分類Grade

0-I、②患者立脚型主観評価、膝外傷および変形性膝関節症転帰スコア:KOOS(Knee injury and osteoarthritis outcome score)で疼痛、自覚症状/こわばり、関節機能/日常生活、膝関節に関連するQOLの4評価のうち少なくとも2つが85%以下、③診察所見で関節裂隙の圧痛あるいは礫音がある、の3つの要素を満たす場合を早期膝OAとするコンセンサスが得られている⁴⁾。

どちらの定義にも共通することとして「膝関節の痛み」があり、「関節裂隙の狭小化が認められない」状態としている。つまりX線像で形態学的な変化が認められない状態でも膝関節内には何らかの変化が生じていることに注目しているといえる。

MRIは関節軟骨の形態および 質的变化の評価に有用

関節軟骨の評価にはMRI(Magnetic Resonance Imaging)が用いられる。軟骨のみならず、半月板や靭帯、Cyst(骨嚢腫)、髄内輝度なども観察できることから、関節を構成する組織全体の評価が可能である。

また、近年ではMR撮像技術の進歩により、軟骨の質的評価も可能となっている。

●MRIによる軟骨の質的評価

MRIを用いた軟骨の質的評価方法にはT1ρ緩和時間(T1ρ mapping)およびT2緩和時間(T2 mapping)などがある。いずれも造影剤が不要であり、前者は軟骨のグリコサミングリカン濃度や水分含有量の評価に、後者はコラーゲン配列および水分含有量の評価に有用である。

関節軟骨の細胞外基質であるプロテオグリカンは、水分を保持し軟骨の形態を保つ作用を持つ。軟骨中のプロテオグリカンが何らかの理由で減少した場合、保持されている水分子

*1 X線診断による患者数、*2 2021年12月時点

のプロトンが動きやすくなり、T1 ρ 値が延長する。また、関節軟骨中のコラーゲン配列も軟骨形態を保つ作用に関与する。関節軟骨の構造は、水を包含したプロテオグリカンが規則的な配列を有するコラーゲンのネットに閉じ込められることで維持される。そのため、コラーゲン配列に変性が生じた場合も水分子のプロトンが動きやすくなり、T2値の延長として確認することができる。

撮像の対象の違いから、T1 ρ mappingはT2 mappingよりも早期の変性に対する感度が高く、短期間における変化の評価にも有用と考えられる。ただし、T1 ρ mappingは特許が存在し使用に制限がある。また、撮像に時間がかかることやMRIの標準的機能ではないことから、現時点では研究目的での使用に限られている。

T1 ρ mappingを用いてヒアルロン酸の膝関節内への反復投与効果を検討⁵⁾

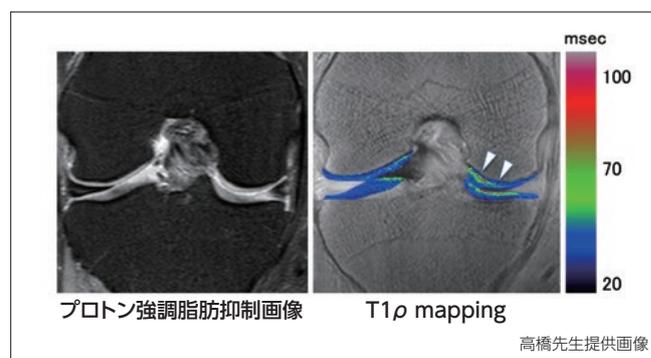
ヒアルロン酸の反復投与が関節軟骨に及ぼす効果について、T1 ρ mappingを用いた試験を行ったので紹介する。

同試験の被験者は膝の疼痛を有し、2010年1月から2016年2月の間にT1 ρ mappingでの撮像を2回行った患者60例(58.3 \pm 12.5歳)であった。すべての被験者がNSAIDsを服薬していて、週に1回のヒアルロン酸関節内注射(IAHA)を連続5回投与後に休薬し、3ヵ月以上経ってから注射を再開、または5回投与後に休薬をせず隔週で継続的な注射を行っていた。観察期間は平均7.6ヵ月であった。

T1 ρ 値の変化量をもとに、被験者を「悪化」「変化なし」「改善」の3つのカテゴリーに分類し、それぞれに属する被験者の特徴を評価した(図1)。

その結果、「改善」のカテゴリーの被験者の特徴として

「IAHA投与回数」「BMI」の2項目に有意な差が確認された。この結果により、IAHAを維持投与することで膝OAの軟骨の質(プロテオグリカンの濃度)を改善させる可能性が示された。一方で、定期的に外来を受診することで医師から生活指導を受ける機会が増加し、膝OAに対する正しい病識を持つなどの副次的な効果が影響している可能性も否定できない。また、半月板の異常や骨髄浮腫などが重度で症状が改善せず、手術に移行した被験者は脱落していることから、一概にIAHAの維持または頻回投与が有用とはいえないことに注意が必要である。



参考:2つの撮像方法による比較

●IAHAの効果を検討する意義

IAHAは膝OAに対する一般的な治療であり、日常診療では軽症から中等症の膝OAに対して1週間に1回、連続5回投与を基本に、症状によっては継続した投与が行われる。その効果に関し、動物実験では関節内での抗炎症作用⁶⁾や軟骨下骨の肥厚抑制作用および骨吸収抑制作用⁷⁾などの可能性が示唆されているが、作用機序の全貌はいまだ明らかではない。しかしながら、膝OAに対するIAHAは広く行われている治療であるため、効果の確認や作用機序の解明は引き続き非常に重要な課題である。

カテゴリー	悪化	変化なし	改善	p値
男性:女性	3:12	9:14	7:15	ns
年齢	62.4 \pm 9.53	56.1 \pm 11.5	57.9 \pm 15.2	ns
KL分類(Grade I:II:III:IV)	4:2:7:2	2:12:5:3	5:8:7:2	ns
BMI	24.8 \pm 3.43	24.4 \pm 4.18	21.9 \pm 3.14	.029
WORMS(内側半月板後角)	1.69 \pm 1.49	1.30 \pm 1.33	1.36 \pm 1.33	ns
Femoral-tibial angle(FTA)	178.1 \pm 2.17	178.0 \pm 1.89	178.2 \pm 2.53	ns
関節内ヒアルロン酸注射(回数)	5.80 \pm 7.49	8.39 \pm 7.19	15.5 \pm 21.3	.017
関節内ヒアルロン酸注射(投与期間)	5.69 \pm 4.62	6.14 \pm 5.43	13.40 \pm 15.97	ns
病変部面積の変化(%)				
前側	201 \pm 84.3	125 \pm 55.3	53.3 \pm 30.7	<.01
内側	190 \pm 98.1	118 \pm 46.4	53.6 \pm 21.6	<.01
後側	247 \pm 140	145 \pm 144	64.6 \pm 29.1	<.01

平均値 \pm SD ns; 有意差なし

【試験概要】 2010年1月から2016年2月の間にT1 ρ mappingでの撮像を2回行った被験者60例(58.3 \pm 12.5歳)を対象に、T1 ρ 値の変化量をもとに「悪化」「変化なし」「改善」の3つのカテゴリーに分類し、それぞれに属する被験者の特徴を評価した。

Futoshi Ikuta, Kenji Takahashi, Shinji Kiuchi, Atsuya Watanabe, Tomoyuki Okuaki 6, Yasushi Oshima, Hiroshi Watanabe, Sanshiro Hashimoto, Effects of repeated intra-articular hyaluronic acid on cartilage degeneration evaluated by T1 ρ mapping in knee osteoarthritis, Mod Rheumatol. 2021 Jul;31(4):912-918, pagination, by permission of Oxford University Press on behalf of Japan College of Rheumatology.

図1 T1 ρ 値変化に基づくカテゴリーごとの特徴

早期膝OAの診断には 固定屈曲位撮影とエコー検査が有用

膝OAの診断に用いられるKL分類は、膝の立位X線画像所見をもとに決定される。軟骨の変性は、軽度屈曲位で大腿脛骨関節が接する部位から始まることから、正面からの立位撮影のみでは、関節に起こる初期の変化を評価することは困難である。

京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学(以下、当科)ではこの問題を解決すべく、固定屈曲位撮影(fixed flexion view; FFV)⁸⁾を必ず行っている(図2)。

つま先をそれぞれ10度ほど外側に開いた状態で大腿を前面のカセットに密着させ、水平に対して10度傾けた状態でX線を照射する。内側脛骨プラトーの前縁と後縁が重なる角度での照射により、二重像の描写を防ぐことができる。高い再現性が得られ、より詳細に関節裂隙の狭小化を評価することができる(図3)。

また、当科では半月板の位置異常を重視したエコー検査を行っている。特に、マックマレーテストで陽性の患者さんや関節裂隙に圧痛が認められる患者さんなど、半月板の損傷が疑われる症例に対しては必須としている。そしてエコー像から半月板の逸脱が疑われる場合、MRI検査を実施し、進行度やリス



図2 固定屈曲位撮影(fixed flexion view; FFV)

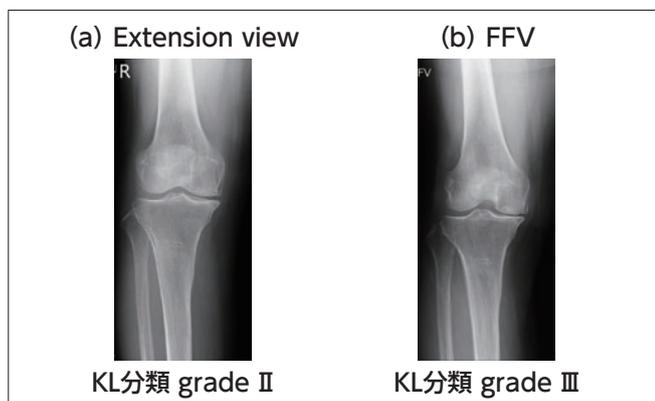


図3 撮像方法による関節裂隙の見え方の違い
(a)立位X線 (b)FFV

ク因子の有無を確認したうえで、それぞれに応じた治療方針を検討するようにしている。

早期膝OA治療の基本は 運動を中心とした保存的治療

KL分類Grade 0-Iといった早期膝OAに対する治療は運動療法などの保存療法である。中でも運動療法は筋力トレーニングなどを目的とした重要な治療法だが、患者さんのコンプライアンスは低く、筋力トレーニング以外にも楽にできるエクササイズが求められている。

●KL分類Grade II程度までは薬物療法を検討

早期膝OAには疼痛の程度に応じて外用剤や内服薬を処方することがある。ただし、エコーやMRI所見から骨髄病変や軟骨滑膜炎、半月板の位置異常といった進行のリスク因子が確認された場合、IAHAを開始している。

IAHAの主な目的は疼痛の軽減や軟骨変性の抑制であることから、対象となる患者さんはKL分類Grade II程度までであり、Grade III、IVまで進行していてリスク因子を有する患者さんには骨切り術、高齢の方であれば人工関節置換術を検討している。

これからの早期膝OA診療

超高齢社会と呼ばれる現在において、「歩けること」は健康寿命を維持するために非常に重要である。中でも、要介護に陥る原因疾患の一つである膝OAを早期から治療することは健康寿命の延伸に寄与するものと期待される。

膝OAを診療するにあたっては、疼痛対策のみならず減量、理学療法、装具の使用、手術などによる力学的な環境の改善も有用であり、今後はそれぞれの患者さんの関節の状態に適したオーダーメイドに近い治療法が求められていくものと想定される。

一方で、変性した軟骨は再生しないこと、進行した膝OAでは治療選択肢の幅が狭いこと、治療費の負担が増大することからも、早期膝OAの診断方法および進行を抑制するための治療方法の開発は非常に重要な課題であると考えている。

【参考】

- 1)吉村 典子. "骨粗鬆症及び変形性関節症の発症要因の解明:長期観察住民コホートの統合と追跡". 2008年度~2011年度 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)研究成果報告書, 平成24年.
- 2)Radin EL., et al. Arthritis Rheum. 1970; 13(4): 400-405.
- 3)Luyten FP., et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012; 20: 401-406.
- 4)第1回国際早期変形性膝関節症ワークショップ
- 5)Ikuta F., et al. Mod Rheumatol. 2021; 31(4): 912-918.
- 6)Ding M., et al. Bone. 2005; 36: 489-501.
- 7)Hiraoka N., et al. J Orthop Res. 2011; 29(3): 354-360.
- 8)Peterfy C., et al. Skeletal Radiol. 2003; 32(3): 128-132.

関節機能改善剤 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

**日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アルツディスポ®関節注25mg

ARTZ Dispo®25mg

キット製剤

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	アルツディスポ関節注25mg 21800AMX10774000
薬師収載	2006年12月
販売開始	1993年2月
効能追加	2005年5月
再審査結果	1995年3月

〈貯法〉室温保存
 〈使用期限〉外箱及びシリンジに表示

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

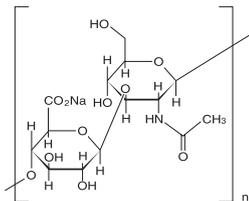
組成・性状

有効成分	1シリンジ(2.5mL)中に日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
製剤の性状	無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。
pH	6.8-7.8
浸透圧比	1.0-1.2(生理食塩液に対する比)

有効成分に関する理化学的知見

一般名: Purified Sodium Hyaluronate
 (精製ヒアルロン酸ナトリウム)

構造式:

分子式: $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量: 平均分子量50万~120万

性状: 本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は水にやや溶けにくく、エタノール

(99.5)にはほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

効能・効果

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛(下記(1)~(4)の基準を全て満たす場合に限り)
 - (1) 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - (2) 全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - (3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - (4) 膝関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合

用法・用量

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
通常、成人1回1シリンジ(精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間ごとに連続5回膝関節腔内又は肩関節(肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘)内に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mL(1シリンジ、精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。

本剤は関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 肝障害又はその既往歴のある患者
[肝障害の既往歴のある患者においてAST(GOT)、ALT(GPT)異常値例がみられた。]
 - (3) 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者
[本剤は関節内に投与するため。]
- 重要な基本的注意
 - (1) 変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので、**炎症症状を抑えてから**本剤を投与することが望ましい。
 - (2) 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、**投与後の局所安静**を指示するなどの措置を講じること。
 - (3) 関節腔外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与**すること。
 - (4) 関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。
 - 2) 抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛がある場合、当該膝関節腔内に投与すること。
 - 3) 膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
 - 4) 関節リウマチでは膝関節の器質的変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。

3. 副作用

総症例9,574例中、副作用が報告されたのは50例(0.52%)73件であった。また、臨床検査値には一定傾向の変動は認められなかった。変形性膝関節症については、7,845例中にみられた副作用45例(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、腫脹14件(0.18%)、関節水腫3件(0.04%)であった。肩関節周囲炎については、1,729例中にみられた副作用5例(0.29%)5件の主なものは、局所疼痛4件(0.23%)であった。

(アルツ再審査終了時: 承認申請資料及び再審査申請資料)

- (1) **重大な副作用**
ショック
ショック症状(頻度不明^{注1)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **その他の副作用**
以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)、注2)}
過敏症 ^{注3)}	0.1~5%未満	蕁麻疹等の発疹、そう痒感	浮腫(顔面、眼輪等) ^{注1)} 、顔面発赤 ^{注1)}
投与関節	0.1~5%未満	疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹、局所の重苦しさ	関節周囲のしびれ感 ^{注2)}
肝臓	0.1~5%未満		AST(GOT)上昇 ^{注2)} 、ALT(GPT)上昇 ^{注2)} 、ALP上昇 ^{注2)} 、LDH上昇 ^{注2)}
血液	0.1~5%未満		好酸球増多 ^{注2)} 、ヘマトクリット低下 ^{注2)} 、白血球増多 ^{注2)}
その他	0.1~5%未満		嘔気、嘔吐 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注2)} 、蛋白尿 ^{注2)} 、尿沈渣異常 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、ほてり ^{注2)} 、総蛋白低下 ^{注2)} 、BUN上昇 ^{注2)}

注1) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注2) 関節リウマチにおける膝関節痛適用をもつ類薬により認められている副作用のため頻度不明。

注3) 発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[動物実験(ウサギ)では催奇形性は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

- (1) **注射時の注意**
 - 1) 本剤は膝関節腔内又は肩関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。
 - 2) 症状の改善が認められない場合は、5回を限度として投与を中止すること。
 - 3) 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。
- (2) **その他**
 - 1) 血管内へは投与しないこと。
 - 2) 眼科用には使用しないこと。
 - 3) 本剤は粘稠なため、22~23℃程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
 - 4) 本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。
 - 5) 本剤は、殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロロヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

取扱い上の注意

- (1) プリスター包装内は滅菌済みのため、使用直前に開封すること。開封後はすみやかに使用すること。
- (2) プリスター包装が開封していたり、破損している場合、またはシリンジにひび、破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (3) 本品は、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

包装

1%2.5mL・10シリンジ キット製剤

文献請求先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
 〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8

