

1 変形性膝関節症診療ガイドライン 2023 策定組織

2

3 監修

4 日本整形外科学会

5

6 編集

7 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会

8 変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会

9

10 診療ガイドライン 2023 策定組織

11 <日本整形外科学会>

12 理事長 中島 康晴 九州大学 教授

13

14 <日本整形外科学会診療ガイドライン委員会>

15 担当理事 齋藤 貴徳 関西医科大学 教授

16 委員長 石橋 恭之 弘前大学 教授

17 アドバイザー 吉田 雅博 国際医療福祉大学 教授, 日本医療機能評価機構 客員研究主幹

18

19 <変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会>

20 委員長 内尾 祐司 島根大学 教授

21 副委員長 石島 旨章 順天堂大学 教授

22 委員 池内 昌彦 高知大学 教授

23 池川 志郎 理化学研究所 骨関節疾患研究チームリーダー

24 石橋 恭之 弘前大学 教授

25 大森 豪 新潟医療福祉大学 教授

26 志波 直人 久留米大学病院 院長

27 千田 益生 岡山大学 教授

28 竹内 良平 さいわい鶴見病院関節外科センター センター長

29 田中 栄 東京大学 教授

30 津村 弘 大分大学 教授

31 出家 正隆 広島市立広島病院 副院長

32 遠山 晴一 北海道大学 教授

33 吉村 典子 東京大学 教授

34 アドバイザー 中島 康晴 九州大学 教授

35 作成方法論担当委員 吉田 雅博 国際医療福祉大学 教授, 日本医療機能評価機構 客員研究主幹

36

37 <作成協力者> (五十音順)

38 阿漕 孝治 池田 朋大 乾 洋 岡上 裕介 鹿毛 智文 金子 晴香

39 川口 航平 桑田 卓 河野 賢一 佐々木英嗣 佐竹 哲典 杉村 夏樹

40 多久和紘志 武冨 修治 田淵 幸祐 寺西 裕器 松瀬 博夫 山神 良太

41 和田 紘幸

1	<構造化抄録作成協力者> (五十音順)								
2	赤木 将男	赤木龍一郎	赤松 泰	秋山 武徳	安達 伸生	厚井 薫			
3	阿部 里見	阿部 信寛	新井 祐志	池田 浩夫	池田 浩	石川 正和			
4	石田 一成	石堂 康弘	井樋 栄二	伊藤 宣	伊藤 正明	稲葉 裕			
5	井上 雅之	今井 晋二	今田 光一	入内島崇紀	岩佐 潤二	岩崎 倫政			
6	岩堀 裕介	上松 耕太	内田 宗志	内田 良平	榎田 誠	榎本 宏之			
7	大内 洋	大澤 貴志	大関 覚	大谷 俊郎	大槻 周平	大橋 暁			
8	大橋 弘嗣	岡崎 賢	小川 寛恭	小川 宗宏	奥田 真義	落合 聡司			
9	加来 信広	加藤 公	加藤 有紀	金森 章浩	金子 卓男	川久保 誠			
10	川手 健次	川畑 英之	河野 俊介	神崎 至幸	木島 泰明	北 圭介			
11	北村 信人	絹笠 友則	久保 充彦	窪田 綾子	熊井 司	熊橋 伸之			
12	黒河内和俊	下条 竜一	古賀 英之	小谷 明弘	小林 正明	小松田辰郎			
13	五味 徳之	近藤 英司	紺野 慎一	齋田 良知	斎藤 充	西良 浩一			
14	坂井 孝司	酒井 忠博	酒井 宏哉	笹生 豊	佐々木誠人	佐粧 孝久			
15	佐藤 和毅	佐藤 卓	佐藤 正人	佐野 徳久	澤野 浩	柴田 陽三			
16	清水 直史	下川 寛一	庄司 剛士	神宮司誠也	数面 義雄	末永 直樹			
17	鈴木 孝治	鈴木 智之	鈴木 昌彦	須田 康文	湊藤 啓広	関矢 一郎			
18	副島 崇	曾田 是則	園田 昌毅	高尾 昌人	高木 博	高木 理彰			
19	高澤 祐治	高瀬 勝己	高橋 敦	高橋 謙治	高橋 謙二	高橋 正哲			
20	瀧澤 勉	武田 芳嗣	田崎 篤	田島 吾郎	田島 卓也	田代 泰隆			
21	立花 陽明	伊達 秀樹	田中 孝昭	田中 誠人	田中 康仁	田中 美成			
22	田中 領	帖佐 悦男	塚原 隆司	津田 英一	土屋 明弘	津村 暢宏			
23	寺内 正紀	寺本 篤史	天正 恵治	栃木 祐樹	鳥塚 之嘉	中川 晃一			
24	中川 滋人	中川 泰彰	中佐 智幸	中島 新	中瀬 順介	中前 敦雄			
25	長嶺 隆二	中村 英一	中村 卓司	中村 俊康	中村 憲正	中村 博亮			
26	中村 洋	中村 立一	中山 寛	仁木 久照	二木 康夫	西田圭一郎			
27	西野 衆文	西森 誠	野崎 正浩	萩原 嘉廣	橋口 宏	橋本 卓			
28	橋本 祐介	長谷川正裕	畑山 和久	濱里雄次郎	浜田 大輔	濱田 浩朗			
29	濱田 雅之	早川 和恵	原藤 健吾	平岩 秀樹	平岡 久忠	平中 崇文			
30	福井 尚志	福田 亜紀	福田 寛二	藤井 裕之	藤井 康成	藤田 裕			
31	藤巻 良昌	藤本 英作	藤原 浩芳	舟崎 裕記	古松 毅之	星野 祐一			
32	洞口 敬	堀内 博志	堀部 秀二	前 達雄	前田 朗	前山 彰			
33	間島 直彦	眞島 任史	松井 康素	松浦 哲也	松下 雄彦	松田 秀一			
34	松永 大吾	松本 和	松本 知之	丸山祐一郎	三浦 裕正	三嶋 真爾			
35	水内 秀城	三谷 玄弥	峯 孝友	箕田 行秀	美舩 泰	宮武 慎			
36	村上 祐司	村津 裕嗣	村松 孝一	持田 勇一	望月 猛	桃原 茂樹			
37	森 諭史	森 成志	柳下 和慶	安田 義	柳澤 真也	山口 智志			
38	山口 基	山下 敏彦	山田 邦雄	山本 宣幸	山本 泰宏	横矢 晋			
39	吉村 一朗	吉村 英哉	米倉 暁彦	米谷 泰一	和田 佑一	渡辺 淳也			
40	渡邊 敏文	渡邊 宣之							

1	目次
2	
3	序文
4	
5	前文
6	
7	第1章 疫学
8	Background Question 1 変形性膝関節症の自然経過は
9	Background Question 2 変形性膝関節症は QOL, 健康寿命, 生命予後に影響するか
10	Background Question 3 変形性膝関節症のリスク因子は存在するか
11	
12	第2章 病態
13	Background Question 4 変形性膝関節症による疼痛の原因は何か
14	Background Question 5 変形性膝関節症と他疾患との関連は
15	Background Question 6 変形性膝関節症の発症や進行に遺伝子変異は関与するか
16	Background Question 7 変形性膝関節症の発症機序は
17	
18	第3章 診断
19	Background Question 8 立位 X 線検査は変形性膝関節症の診断に有用か
20	Background Question 9 変形性膝関節症の臨床症状評価に有効な評価法は何か
21	Background Question 10 変形性膝関節症の診断, 臨床評価, 進行予測に有用な方法はあるか
22	(1) 画像 (単純 X 線, MRI, 超音波を含む)
23	(2) バイオマーカー
24	(3) バイオメカニクス
25	
26	第4章 治療 (保存療法)
27	治療概要
28	Clinical Question 1 変形性膝関節症に対し, 教育プログラムは有用か
29	Clinical Question 2 変形性膝関節症に運動療法は有用か
30	Clinical Question 3 変形性膝関節症に体重減少は有用か
31	Clinical Question 4 変形性膝関節症に物理療法は有用か
32	Clinical Question 5 変形性膝関節症に装具療法 (歩行補助具を含む) は有用か
33	Clinical Question 6 高齢者の変形性膝関節症の薬物療法の第一選択には何が有用か
34	Clinical Question 7 変形性膝関節症にアセトアミノフェンは有用か
35	Clinical Question 8 変形性膝関節症に NSAIDs 内服は有用か
36	Clinical Question 9 変形性膝関節症に NSAIDs 外用は有用か
37	Clinical Question 10 変形性膝関節症にワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出含有製剤内服は
38	有用か
39	Clinical Question 11 変形性膝関節症に弱オピオイドは有用か
40	Clinical Question 12 変形性膝関節症にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) は
41	有用か

- 1 Clinical Question 13 変形性膝関節症にヒアルロン酸関節内注射は有用か
- 2 Clinical Question 14 変形性膝関節症にステロイド関節内注射は有用か
- 3
- 4 第5章 治療（手術療法）
- 5 Clinical Question 15 変形性膝関節症に鏡視下半月板切除や鏡視下デブリドマンは有用か
- 6 Background Question 11 変形性膝関節症に膝周囲骨切り術は有用か
- 7 Background Question 12 変形性膝関節症に人工膝関節単顆置換術は有用か
- 8 Background Question 13 変形性膝関節症に人工膝関節全置換術は有用か
- 9 Background Question 14 人工膝関節全置換術周術期疼痛管理は有用か
- 10 Background Question 15 人工膝関節全置換術周術期リハビリテーション医療は有用か
- 11
- 12 参考資料 サプリメントに関わる資料集成結果と解説
- 13

1 序文

2

3 日本は老年人口比率が 2007 年に 21%を超え、今や 3 割に達しようとする超高齢社会となっていま
4 す。超高齢社会の到来は疾病構造を変化させ、運動器疾患では運動器障害による移動機能低下-ロコモ
5 ティブシンドロームに日本は直面しています。その主たる疾患の一つである変形性膝関節症は、約 800
6 万人が疼痛や硬さ、腫れなど何らかの症状を有しており、X 線学的な関節症変化は約 2500 万人に存在
7 し、40 歳以上で有病率が約 55%、有症状者が 1800 万人に達するといわれ、要介護への移行リスクが約
8 6 倍あることが指摘されています。変形性膝関節症は個人の日常生活のみならず、社会の経済活動や医
9 療・福祉政策に多大な影響を与えており、その克服は日本の喫緊の課題といえます。

10 一方、平均寿命は 2050 年には女性で 90 歳、男性で 84 歳に達し、100 歳以上の高齢者は約 70 万人に
11 上ると予想されています。今後、日本は年少人口や生産人口が半減する人口減少社会が到来し、活力あ
12 る高齢者の社会参画が必要とされる時代が迫っています。日本国政府は人生 100 年時代を掲げ、健康な
13 アクティブシニアの積極的な社会参画による、活力ある社会を目指すとしています。その日本の未来に、
14 私たち整形外科医がどうコミットしていくか、今、その役割を問われていると考えます。

15 このような社会的要請に対して公益社団法人 日本整形外科学会は、2002 年に運動器疾患診療におい
16 て日常診療で遭遇する頻度および重要性が高いと思われる 11 疾患を選定し、診療ガイドラインの作成
17 に着手しました。変形性膝関節症に対しては、2008 年に上梓された変形性膝関節症に関する
18 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 勧告をベースとし、変形性膝関節症診療ガイドラ
19 イン策定委員会（当時）がエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドラインとして日本語化
20 と日本の診療実態と一致しない部分の適合作業を行い、2010 年に公開しました。その後 2015 年に第
21 2 版が公開されました。以降、改訂が待たれる中、日本整形外科学会は 2019 年に新たに変形性膝関節症
22 診療ガイドライン策定委員会を設置し、2019 年 3 月から委員会活動を開始しました。

23 一般に、診療ガイドラインとは「健康に関する重要な課題について医療利用者と提供者の意思決定を
24 支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案
25 して、最適と考えられる推奨を提示する文書」〔公益財団法人 日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガ
26 イドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0〕とされます。したがって、本ガイドラインでも変形性膝関節
27 症の診療において、治療に限らず、疫学、病態、診断、疼痛、リハビリテーションなどの分野も網羅し、
28 「医療利用者」は「患者」だけでなく、その家族や一般市民に対する啓発教育も含む内容となっていま
29 す。また、「提供者」は医師や看護師などの医療系有資格者に限らず、医療・保健・介護・福祉などの行
30 政担当者なども想定しています。一方、その目的は「支援 (assist)」であって、「規制 (regulate)」や「命
31 令 (order)」ではなく、「病気に向き合う医療者、患者・家族を力づけ、励ます情報源」(京都大学大学
32 院 中山健夫先生)となっています。そして、ガイドラインは大多数の医療利用者 (60~95%) に対して
33 適応とされるものの、個々の利用者の状態や環境は様々であるため、治療法の選択においてはその益・
34 害を医療利用者と提供者間で討論して治療法が決められるべきです。

35 本ガイドラインでは変形性膝関節症に関する国内外の文献を渉猟し、ランダム化比較試験のような質
36 の高い研究データを、出版バイアスのようなデータの偏りを限りなく除き、分析を行いました。そして、
37 複数の益と害についてシステマティックレビューを行い、それぞれのエビデンスの確実性を明らかにし
38 て、臨床的文脈全体の中で益と害のバランスを勘案して推奨を提示しています。

39 第 1 回変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会の開催から 4 年の歳月が流れ、ここに変形性膝関
40 節症診療ガイドラインを上梓することができました。読者の皆様が、本策定委員会委員の真意と労苦を
41 汲み取っていただき、本ガイドラインを有効に活用してくださいますよう、心よりお願い申し上げます。

変形性膝関節症診療ガイドライン

1 なお、本ガイドライン策定に際して本策定委員会委員とアドバイザーの諸先生には、新型コロナ禍の
2 只中においても綿密な策定作業や 13 回に及ぶ委員会審議で大変お世話になりました。とりわけ、吉田
3 雅博先生（Minds）にはご多用の中、本ガイドライン策定方法に対して多くの適切な助言をいただきま
4 した。また、構造化抄録の作成には、日本関節病学会および日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会の
5 理事・評議員の先生方のご協力をいただきました。さらに、日本整形外科学会元理事長 山崎正志先生、
6 同前理事長 松本守雄先生、現理事長 中島康晴先生、同診療ガイドライン委員会担当前理事 志波直人
7 先生、現理事 齋藤貴徳先生、同委員会委員長 石橋恭之先生のご支援がなければ本ガイドラインは完成
8 しませんでした。改めて各位に厚く御礼申し上げます。加えて、パブリックコメントに建設的な意見
9 お寄せいただいた学会会員の皆様に感謝いたします。

10 最後に、膨大な文献検索や策定業務など実務作業を忍耐強くかつ緻密にこなしていただいた国際医学
11 情報センター 逸見麻理子氏に、刊行に関しては（株）南江堂 枳穀智哉氏に深謝申し上げます。

12 本ガイドラインが変形性膝関節症に苦しむ多くの患者さんやご家族にとって福音となり、超高齢人口
13 減少社会・日本の健康長寿延伸に貢献できますように祈ってやみません。

14

15 令和 5 年 1 月

16

17

18

19

日本整形外科学会
変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会
委員長 内尾 祐司

1 前文

2

3 はじめに

4 変形性膝関節症は、ロコモティブシンドロームの主たる疾患の一つである。健康長寿の延伸を目指す
5 超高齢人口減少社会・日本の医療に対して、変形性膝関節症診療ガイドラインの策定は公益社団法人
6 日本整形外科学会に課せられた社会的要請であり、使命の一つと考える。

7 1990年代までの診療ガイドラインは、根拠とする文献の選択・入手法や評価法、勧告（推奨）の決定
8 法などに明確な方法論がなく、“GOBSAT (good old boys sitting around the table)”と称されるように、
9 限られた主導的臨床医の意見（opinion）の集合体として作成されることが一般的であった。1990年代
10 には、ランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）中心のエビデンスが重視され、ガイド
11 ラインは特定の臨床状況のもとで、臨床家と患者との意思決定をする目的で系統的に作成された文書と
12 して認識されるようになった。2000年代からは、患者の多様性・個別性と、臨床家の熟練/専門性、お
13 よび医療機関の特性や医療の行われる場など、すべてを考慮する系統的レビューと学際的メンバーによ
14 る総意形成の統合によってガイドラインを作成する方向に発展していった。

15 変形性膝関節症については、2000年、欧州リウマチ学会議（European Alliance of Associations for
16 Rheumatology: EULAR）がエビデンスに基づいた専門家のコンセンサスとしての最初の診療ガイドライ
17 ンを上梓した¹⁾。一方、英国では国民保健サービス（National Health Service: NHS）のマネジメントを
18 入れたNational Institute for Clinical Excellence (NICE)²⁾によるガイドラインの作成が行われた。とくに
19 NHSの保健サービスは税金で賄われるものであり、医療政策上においてガイドラインの策定は重要であ
20 った。2008年、国際変形性関節症学会（Osteoarthritis Research Society International: OARSI）は2006
21 年までのメタ解析を作成委員会が集約しながら勧告文を作成して、その支持率を推奨度とするガイ
22 ドラインを作成した³⁾。日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン作成委員会（当時）は2010
23 年にこのOARSIのガイドラインをベースに日本語化および日本の診療実態と一致しない部分の適合理化
24 作業を行い、ホームページ上に発表した（2015年に第2版）。

25 一方、米国整形外科学会（American Academy of Orthopaedic Surgeons: AAOS）ガイドラインは初版
26 ではOARSIガイドラインをベースにしていたが、2013年の第2版ではOARSIや他のガイドラインの
27 システマティックレビューを除外してminimum clinically important improvement (MCII)を設定し、
28 これを超える治療法を推奨するとした⁴⁾。AAOSガイドラインは2021年に第3版が上梓されている⁵⁾。
29 European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal
30 Diseases (ESCEO)⁶⁾、米国リウマチ学会/関節炎財団（American College of Rheumatology/Arthritis
31 Foundation: ACR/AF）⁷⁾、OARSI⁸⁾はそれぞれ診療ガイドラインを上梓・改訂し、2019年版が最新と
32 なっている。これらは2018年までのMEDLINE, PubMed, EMBASE, Google Scholar, Cochrane
33 Databasesなどのデータベースから質の高い407~536論文を抽出し、Grading of Recommendations
34 Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Groupが作成したGRADE systemを用い
35 て、投票委員会で70~75%以上のコンセンサスを得た治療法を推奨している。このGRADE systemは、
36 臨床疫学的知見を包括的に取り入れた、透明性の高い診療ガイドライン作成方法として評価を受けてい
37 る方法である。このような近年の諸外国ならびに国際的学会の診療ガイドラインの改訂の動きに対して、
38 日本においては10年にわたりその改訂がなされていない状況にあった。変形性膝関節症に対する社会
39 的認識の高まりやその病態や治療に対する新知見の蓄積により、日本においても変形性膝関節症診療ガ
40 イドラインの改訂が切に望まれた。2019年、日本整形外科学会は変形性膝関節症診療ガイドライン策定
41 委員会を新たに設置し、委員会活動を開始させた。

1 診療ガイドラインは広くわが国の医療全体に貢献するものでなければならない。具体的には、次の診
2 療、教育、研究、そして医療政策の領域で活用される必要がある⁹⁾。

3 1. 診療：医療利用者と医療提供者の協働意思決定の基礎資料となることが診療ガイドラインの最
4 も重要な役割である。また、活用される診療ガイドラインであるためには、あらゆる職種、あらゆる
5 施設、あらゆる立場においても有用で実際に活用されるものでなければならない。

6 2. 教育：診療ガイドラインは医学・医療の学習教材として適しており、診療ガイドラインを活用
7 した学習をそれぞれの職種の学習カリキュラム、専門教育および生涯教育の教材として位置付けら
8 れることが望ましい。

9 3. 研究：臨床課題に対して推奨を作成する診療ガイドラインの作成過程においては課題解決のため
10 の不足点が明らかになる。したがって、ここから今後の取り組むべき研究課題を明らかにすること
11 ができる。

12 4. 医療政策：厳密に作られた診療ガイドラインはエビデンスに基づく医療政策の基盤として活用
13 されるために、社会における人員・施設・費用などの資源の利用負担や地域や世代間の公平性、現場
14 での実現可能性などを踏まえたものでなければならない。

15 そして、そのような診療ガイドラインの策定要件については、米国医学研究所 (Institute of Medicine :
16 IOM) は下記のように言及している¹⁰⁾。

17 1. 既存のエビデンスのシステマティックレビューに基づく。

18 2. 専門家や関連組織の代表者など知識のある学際パネルによって作成される。

19 3. 患者の中で特に重要な患者グループや患者の希望を考慮している。

20 4. 歪曲や偏り、利益相反を最小化する明示的で透明性の高い過程に基づく。

21 5. ケアの選択肢とアウトカムを論理的・明示的に説明しエビデンスの質の高さと推奨の高
22 さの両方を段階付ける。

23 6. 重要な新エビデンスが現れたら適宜、推奨の更新を考慮する。

24
25 以上の理念や要件を満たすために、変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会では、GRADE system
26 に準拠し、臨床疫学的知見を包括的に取り入れた、透明性の高い診療ガイドライン作成方法として評価
27 を受けている Minds の作成方法を採用し、本診療ガイドラインを作成した。以下に、その具体的作成方
28 法を述べる。

30 1. 作成組織・作成主体

31 A. 作成組織

32 変形性膝関節症診療ガイドラインは、公益社団法人 日本整形外科学会の診療ガイドライン委員会内
33 に設置された変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会によって作成された。委員会は委員長 1 名、
34 副委員長 1 名、委員 12 名、アドバイザー 1 名、および作成方法論担当委員 1 名で構成された (p.1)。構
35 造化抄録作成は日本関節病学会および日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会の理事・評議員のべ 232
36 名から協力を受けた (p.1~2)。システマティックレビューは本診療ガイドライン策定委員会委員が行っ
37 た。ガイドライン策定事務局は、一般財団法人 国際医学情報センター (International Medical
38 Information Center : IMIC) に置いた。

39 B. 作成過程

40 1) 作成方針

41 一般に、診療ガイドラインとは「健康に関する重要な課題について医療利用者と提供者の意思決定を

1 支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案
 2 して、最適と考えられる推奨を提示する文書⁹⁾とされる。したがって、本診療ガイドラインでも変形性
 3 膝関節症の診療において、治療に限らず、疫学、病態、診断、疼痛、リハビリテーションなどの分野も
 4 網羅することとした。また、日本における生活環境や医療・経済状況および医療制度を踏まえたものと
 5 することを委員会で確認した。

6 2) 使用上の注意

7 1990年、デューク大学健康政策学教授で、世界保健機関(WHO)のdirectorであったEddyはJAMA
 8 に、optionとguidelineとstandardの相違を明示している¹¹⁾。それによればoptionとは、医療者は治
 9 療方法の選択に対して中立的で治療の有効性と安全性について医療利用者に情報提供を行うものの、
 10 その選択は医療利用者に任せられるものである。一方、guidelineとは柔軟であって、大多数の医療利用
 11 者に対しては使用されるものの、個々の利用者の状態や環境によって変わるので、各治療法の功罪を患
 12 者と討論して治療法を決めるべきとされる。一方、standardは、厳格であり例外を許さないルール、規
 13 制である。したがって、optionとは半数の患者をカバーするのに対して、guidelineは60~95%の患者
 14 をカバーする。一方、standardは95%以上の患者をカバーするもので、日本語の「標準治療」を意味す
 15 る。

16 本診療ガイドラインの目的は「支援(assist)」であって、「規制(regulate)」や「命令(order)」では
 17 ない。すなわち、本診療ガイドラインは大多数の医療利用者(60~95%)に対して適応とされるものの、
 18 個々の利用者の状態や環境は様々であるため、治療法の選択においてはその益・害を医療利用者と提供
 19 者間で討論して治療法が決められるべきである。

20 3) 利益相反

21 ・利益相反の申告

22 本診療ガイドライン策定委員会全員の自己申告により利益相反(COI)の状況(2019~2022年度)を
 23 確認した。COIは、知的COI(個人の専門性や好みなど)、職業上の利害(昇進、キャリア形成など)
 24 が関係するアカデミックCOIと、特定の企業/団体との経済的関係、研究費取得などが関係する経済的
 25 COIに大別される。clinical questionに対する推奨文に直接関わる申告をされた企業はなかった。推奨
 26 度決定の投票の際には、各委員のCOIを考慮した。

27 ・利益相反への対策

28 意見の偏りを最小限にする目的で、全ての推奨決定は各章の担当者ではなく、委員会全員の投票とし、
 29 全体のコンセンサスを重視した。

30 4) 作成資金

31 本ガイドラインの作成に要した資金は、すべて日本整形外科学会により拠出されたものであり、その
 32 他の組織、企業からの支援は一切受けていない。

33 5) 組織編成

34 p.1~2に示した。

35 6) 作成工程

36 本ガイドラインは、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017・2020に則って作成された。これは
 37 国際的に現時点で公開されているGRADE system, The Cochrane Collaboration, AHRQ (Agency for
 38 Healthcare Research and Quality's), Oxford EBM Centerほかが提案する方法を参考に、本邦において
 39 望ましいと考えられる方法を提案した手引きである。このマニュアルでは、「エビデンス総体(body of
 40 evidence)」の重要性が強調されている。診療ガイドラインの作成にあたっては、システマティックレビ
 41 ユーという確立した方法によって、研究論文などのエビデンスを系統的な方法で収集し、採用されたエ

ビデンスの全体をエビデンス総体として評価し統合することが求められる。また、マニュアルでは、「益と害 (benefit and harm) のバランス」の重要性が強調されている。診療ガイドラインでは、ある臨床状況で選択される可能性がある複数の介入方法 (診断, 治療, 予防, 介護など) を比較して、最善と考えられる方法を推奨するが、その際に、介入の有効性と同等に、介入がもたらす有害面にも注意を払うべきという点を強調したものである。

具体的な作成工程は以下のとおりである。

- ① 作成目的の明確化
- ② 作成主体の決定
- ③ 事務局・診療ガイドライン作成組織の編成
- ④ スコープ作成
- ⑤ システマティックレビュー
- ⑥ 推奨作成
- ⑦ 診療ガイドライン草案作成
- ⑧ 外部評価・パブリックコメント募集
- ⑨ 公開

なお、診療ガイドラインの公開後は普及・導入・評価を行い、適宜改訂を検討する。

2. スコープ

A. 疾患トピックの基本的特徴

1) 変形性関節症の定義

AAOS によれば、「変形性関節症は関節軟骨だけでなく、軟骨下骨組織や靭帯、関節包、滑膜、関節周囲筋を含めた関節全体に影響を及ぼすもので、臨床的には関節痛、圧痛、可動域制限、軋轢音や関節水症、全身症状を伴わない局所の炎症を呈する疾患」と定義される。一方、OARSI では、「変形性関節症は、関節への微小外傷あるいは外傷による細胞へのストレスとマトリックスの崩壊が特徴的であって、自然免疫の前炎症過程を伴うが、修復過程は不十分であるために、分子レベルの代謝異常から解剖学的・生理学的破綻 (軟骨変性、骨リモデリング、骨棘、関節炎、関節機能低下) が生じて本症が招来される」と定義している。

2) 臨床的特徴

変形性膝関節症は、膝関節に生じる変形性関節症であって、原疾患のない一次性と、原疾患に続発して発症する二次性とに大別される。一次性がほとんどを占め、遺伝的素因などの全身的要因に膝関節への機械的ストレスが加わり、関節軟骨や半月板、軟骨下骨、靭帯などの関節構成体が変性して生じる。一方、二次性では骨折、感染、骨壊死、脱臼などの原疾患や外傷で生じた前関節症変形に加齢変化が加わり進行する。

主症状は膝痛であるが、初期にはだるさや鈍重感、こわばりとして表現され、しゃがむ、起立などの荷重動作時に疼痛が生じる。病態の進行とともに自発痛、夜間痛が加わる。階段昇降時や坐位からの起立時に膝蓋骨および膝蓋骨周囲に疼痛が出現する場合は膝蓋大腿関節症を考える。急に疼痛や引っかかり感を伴って可動域制限が生じれば半月板損傷や関節内遊離体の合併を疑われる。患肢接地時、疼痛を避けるように歩く疼痛回避性跛行を呈し、関節破壊が重度であれば歩行荷重時に膝関節が側方に動揺する横ぶれ(thrust)を生じる。

ほとんどが内反膝を呈し両大腿骨内側顆間距離(intercondylar distance)が2横指を超える。膝関節に腫脹、膝蓋跳動を認める。局所熱感はほとんどない。大腿筋萎縮 (とくに内側広筋) や骨性隆起を認め

1 る。圧痛点は内・外側関節裂隙や内・外側大腿骨顆部にあつて、膝窩内側部に腓腹筋内側頭と半膜様筋
2 間の滑液包炎 [Baker 嚢胞 (腫)] を触れることがある。膝関節可動域は伸展, 屈曲方向に制限があつ
3 て、大腿周径は患側では 1cm 以上の筋萎縮を認める。関節穿刺では通常 3.5 ml 以上の滑液の貯留を認
4 め、薄黄色・透明で曳糸性がある。

5 3) 疫学的特徴

6 変形性膝関節症は、約 800 万人が疼痛や硬さ、腫れなど何らかの症状を有しており、X 線学的な関節
7 症変化は約 2500 万人に存在し、40 歳以上で有病率が約 55%、有症状者が 1800 万人に達するといわれ、
8 要介護への移行リスクが約 6 倍あることが指摘されている。本症は運動器障害による移動機能低下を生
9 じるロコモティブシンドロームの代表的疾患である。

10 4) 疾患トピックの診療の全体的な流れ

11 問診や身体所見から膝痛をきたす原因や病態のリストアップを行い、必要に応じて画像検査や関節液
12 検査を実施する。膝関節単純 X 線像 (立位前後面, 側面, 軸射撮影) では関節裂隙の狭小化, 消失, 軟
13 骨下骨の骨硬化, 骨棘等を認める。Rosenberg 撮影は早期の関節裂隙の狭小化を明らかにできる。下肢
14 全長立位前後面像を撮影しアライメントを確認し大腿脛骨角 (FTA) の増大 (内側型) や減少 (外側型)
15 を認める。MRI では軟骨の菲薄化や消失, 半月板・靭帯の変性断裂を呈する。本症に対して選択される
16 治療は、患者教育・生活指導, 運動指導, 薬物療法, 物理療法, 装具療法, 運動療法などの保存療法や,
17 関節鏡視下手術, 膝周囲骨切り術, 人工関節置換術などの手術療法がある。

18 B. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

19 本ガイドラインの疫学, 病態, 診断, 治療に関するクリニカルクエスチョン (clinical question : CQ)
20 について、本委員会委員で表 1 の形式に従って草案を作成した。当初、委員から 147 の CQ 案が提出さ
21 れ、類似項目を統合して 30 の CQ 案とした。一方、日本整形外科学会に依頼し、2019 年 10 月 15 日～
22 2020 年 2 月 29 日まで、「変形性膝関節症について何が知りたいか」との質問形式でパブリックコメン
23 トを、学術集会での会員へのアンケートを行うとともに、ホームページ上で一般市民から意見・要望事
24 項を募った。学会員および一般市民から 30 件の質問・要望事項を受け、それを勘案して CQ 案の見直
25 しを行った。疫学, 病態, 診断などの疫学のおよび臨床の特徴に関しては CQ とはならないため、
26 background question (BQ) として解説を加えた。最終的には疫学, 病態, 診断, 治療に関する 16 の BQ
27 と、治療法における 14 の CQ とした。

28 C. システマティックレビューに関する事項

29 1) 文献検索と結果

30 Minds の協力のもと、まず表 2～4 に示した検索式を用いて、2009～2019 年の変形性膝関節症に関す
31 る Cochrane 15,922 論文, MEDLINE 27,314 論文, 医中誌 27,314 論文から、疫学, 病態, 診断, 保存
32 療法, 手術療法におけるキーワード, 10 年未満での発表, ヒトに限定し, 会議録は除いた。さらに BQ/CQ
33 や比較対照が不適, RCT の二次データなどを除外して、重要な臨床課題に即した 555 論文を抽出した
34 (図 1)。その後、システマティックレビューで新たに 82 論文を追加した。

35 2) 構造化抄録の作成と文献の評価

36 本診療ガイドライン策定委員会委員と日本関節病学会および日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
37 の理事・評議員 232 名によって構造化抄録を作成し、それぞれの論文の評価を行った。構造化抄録のフ
38 ォームは、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 を参考に、図 2 のようなフォームを作成した。
39 作成した構造化抄録をもとに、各 BQ, CQ の担当委員が設定したアウトカムについて記載のある論文を
40 採択し、レビューの記載とメタ解析を行った。

41 3) エビデンスの強さ・推奨の強さ

1 ひとつの CQ に対して収集し選択した全ての論文を、アウトカムごとに横断的に評価し、図 3 および
2 表 5 にしたがってバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスなどを評価して「エビデ
3 ンス総体」を決定した。その後、各 CQ に対する推奨文を作成し、推奨の強さは表 6 の定義に従い、委
4 員会メンバーによる投票 (GRADE grid) により決定した。益と害のバランスでは、益が害を上回るか
5 評価したうえで、負担、費用も併せて、益と不利益 (害、負担、費用) のバランスを考慮した。さらに、
6 患者の価値観や希望、費用対効果についてもできる限り検討した (表 7)。投票では 7 割以上の同意の集
7 約をもって全体の意見 (推奨決定) としたが、7 割以上の同意が得られなかった場合には、投票結果を
8 示した上で十分な討論を行った後、再投票を行った。7 割以上の同意が得られるまで討論と投票を繰り
9 返した。推奨文作成にあたっては、医師や看護師などの医療系有資格者に限らず、医療・保健・介護・
10 福祉などの行政担当者にも理解しやすいように配慮した。

11 D. 推奨決定から最終化、導入方針まで

12 本診療ガイドラインの草案を各協力学会のウェブサイトで公開し、パブリックコメントを募集した上
13 で、最終化を行う方針である。なお、パブリックコメントは以下の学会に依頼を予定している。

- 14 ・日本整形外科学会
- 15 ・日本関節病学会
- 16 ・日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会
- 17 ・日本リハビリテーション医学会
- 18 ・日本運動器科学会
- 19 ・日本運動療法学会
- 20 ・日本臨床整形外科学会
- 21 ・日本臨床スポーツ医学会
- 22 ・日本整形外科スポーツ医学会
- 23 ・日本臨床バイオメカニクス学会
- 24 ・日本人工関節学会
- 25 ・日本リウマチ学会
- 26 ・日本 Knee Osteotomy and Joint Preservation 研究会

27
28 文献

- 29 1) Pendleton A, et al. Ann Rheum Dis. 2000; 59(12):936-44.
- 30 2) Conaghan PG, et al. BMJ. 2008; 336(7642):502-3.
- 31 3) Zhang W, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16(2):137-62.
- 32 4) Brown GA. J Am Acad Orthop Surg. 2013; 21(9):577-9.
- 33 5) Brophy RH, et al. J Am Acad Orthop Surg. 2022; 30(9):e721-9.
- 34 6) Kucharz EJ, et al. Rheumatol Int. 2019; 39(7):1117-23.
- 35 7) Kolasinski SL, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(2):220-33.
- 36 8) Bannuru RR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27(11):1578-89.
- 37 9) 公益財団法人 日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0
- 38 10) Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice
- 39 Guidelines. Graham R, et al. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 40 11) Eddy DM. JAMA. 1990; 263(22):3077, 3081, 3084.

41

表1. クリニカルクエスチョンの形式

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別				
年齢				
疾患・病態				
地理的要件				
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1			点	
O2			点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
作成したCQ				



1
2

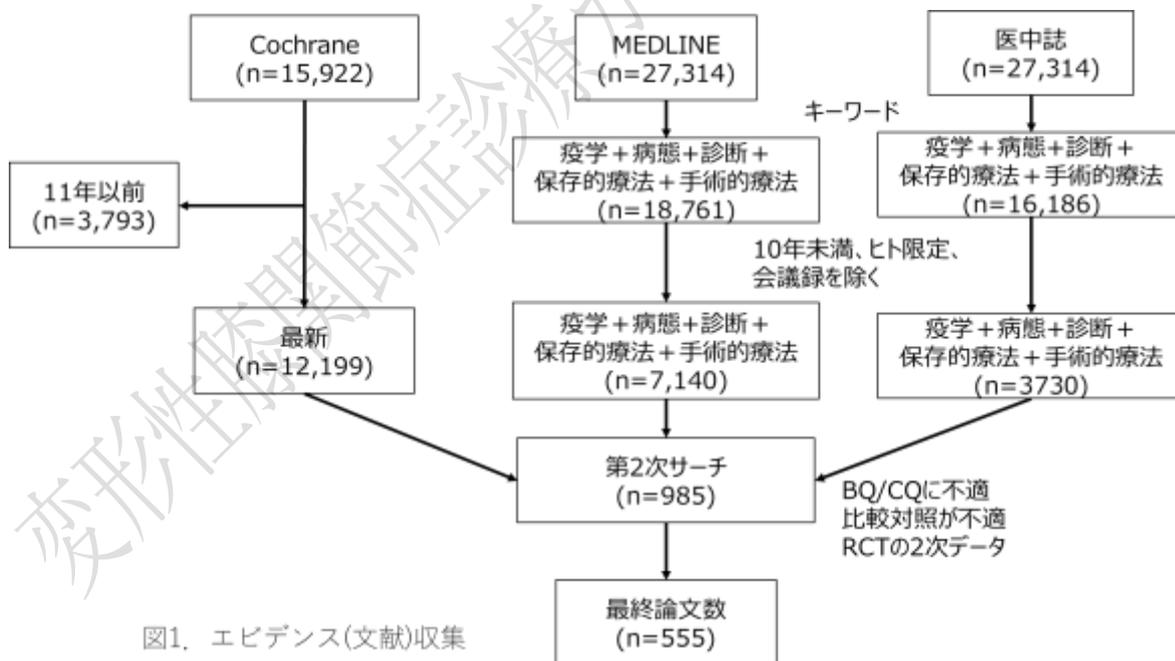


図1. エビデンス(文献)収集

3

表2. Cochrane文献検索式

ID	Search	Hits
#1	[mh "osteoarthritis, knee"] or ([mh "osteoarthritis] and knee:ti) or (osteoarthritis* near/3 knee or knee near/2 oa):ti,kw,ab	9,188 変形性膝関節症:MESH+フリーKW(タイトル、キーワード、抄録)
#2	[mh "osteoarthritis, knee"] or ([mh "osteoarthritis] and knee:ti) or (osteoarthritis* near/3 knee or knee near/2 oa):ti	6,804 変形性膝関節症:MESH+フリーKW(タイトル)
#3	#1 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Jun 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special collections	54
#4	#1 with Publication Year from 2009 to 2019, in Trials	7009
#5	#3 OR #4	7063 最新10年
#6	#2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Jun 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special collections	45
#7	#2 with Publication Year from 2009 to 2019, in Trials	5091
#8	#6 OR #7	5136 最新10年

1

表3-1. MEDLINE 疫学

L1	FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:26:58 ON 11 OCT 2019 S (856513 OR 2019044 OR 19054828 OR 18290757 OR 20559829 OR 25447976 OR 27151074 OR 28447140 OR 14705235 OR 3381825 OR 26778626)/DN	キーワード 11A:変形性膝関節症
L2	S OSTEARTHRTIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRTIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEARTHRTIT?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27622A×キーワード
L3	S L1 AND L2	11
L4	S NATURAL?(3A)(COURSE? OR HISTORY)	56161①A×自然経過
L5	S L2 AND L4	208
L6	S (LIFE? OR VITAL? OR SURVIV? OR MORTAL?) (3A)PROGNOS? AND L2	3
L7	S L2 AND OSTEARTHRTIS, KNEE+NT/CT(L)MORTALITY/CT	65
L8	S L2 AND (PROGNOSIS+NT/CT OR PROGNOS?) AND (SURVIVAL ANALYSIS+NT/CT OR SURVIVAL+NT/CT OR MORTALITY+NT/CT OR (SURVIV? OR MORTALIT?)/TI) AND KNEE?/TI	212
L9	S L2 AND PROGNOS?/TI AND KNEE?/TI	54
L10	S L2 AND (HEALTH OR HEALTHY)(2W)(SPAN# OR LIFESPAN# OR EXPECTAN? OR LONGEVIT?)	3メジャー、タイトル限定(限定しないと2255件)
L11	S L2 AND (**QUALITY OF LIFE"+NT/CT OR QUALITY(2W)LIFE/TI OR QOL/TI OR HRQOL/TI)	539②A×生命予後
L12	S L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10 OR L11	848③A×リスク因子
L13	S L2 AND (RISK?(3A)FACTOR?/TI) OR (RISK FACTORS+NT/CT AND RISK?/TI) OR (RISK?(3A)FACTOR?/AB AND *OSTEOARTHRTIS+NT/CT(L)ETIOLOGY/CT)) AND KNEE?/TI	423
L14	S *PREVALENCE+AUTO/CT OR PREVALENCE?/TI OR NEEDS ASSESSMENT+AUTO/CT OR CARE(3A)(NEED? OR REQUIR? OR RECIPIEN?)/TI	④A×有病率、要介護(メジャー、タイトル限定) 163774限定 限定しないと735件
L15	S L2 AND L14	309
L16	S L5 OR L12 OR L13 OR L15	1738
L17	S L16/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	1513症例報告除く
L18	S L17 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	1505症例報告除く
L19	S L18 AND (KNEE? OR OSTEARTH?)/TI	1331タイトル(症、関節症)限定
L20	S L1 AND L19	9A×キーワード11件中9件が含まれる
L21	S L17 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/UF	1086最新10年
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	1079症例報告除く
L23	S L22 AND (KNEE? OR OSTEARTH?)/TI	953タイトル(症、関節症)限定
L24	S L1 NOT L20	2

2

表3-2. MEDLINE 病態

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:37:42 ON 11 OCT 2019	
L1	S (20474779 OR 23973128 OR 22135394 OR 24929319 OR 21320321 OR 23973128 OR 20567868 OR 20517660 OR 20026139 OR 11281736 OR 20182774 OR 27085069 OR 20418016 OR 24321516 OR 26554395 OR 28900748 OR 19568680 OR 31053729 OR 29997111 OR 385130625/DN)
L2	S (23948919 OR 30583091 OR 23925995 OR 20543059 OR 21385801 OR 28300602 OR 30797945 OR 25042320 OR 24213218 OR 15640800 OR 17384641 OR 26899407 OR 30664745 OR 28899407 OR 30448532 OR 24552908 OR 25450853 OR 24782446 OR 23041436 OR 114482825/DN)
L3	S (10508930 OR 10608908 OR 17393449 OR 17393450 OR 18512777 OR 15731292 OR 10588850 OR 25206961 OR 22932918 OR 25278088 OR 26318660 OR 23529645 OR 26318658 OR 25488799 OR 22956600 OR 19762366 OR 19877101 OR 20421340/DN)
L4	S (L1 OR L2 OR L3)
L5	S OSTEoARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEoARTHRITIS(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA
L6	S L4 AND L5
L7	S PAIN+NT/CT(L)ETIOLOGY/CT OR (PAIN? OR SWELL? OR RANGE OF MOTION, ARTICULAR+NT/CT OR RANGE(2A)MOTION? OR JOINT?(4A)FLEXIBILI? OR SYMPTOM?(5A)ETIOLOGY? OR CAUSE? OR INDUC? OR SENSITIV? OR SENSITIZ?)
L8	S L5 AND LT AND (PAIN? OR SWELL? OR RANGE(2A)MOTION? OR JOINT?(4A)FLEXIBILI? OR SYMPTOM?(5A)ETIOLOGY? OR CAUSE? OR INDUC? OR SENSITIV? OR SENSITIZ?)
L9	S L5 AND (PAIN? OR SWELL? OR RANGE(2A)MOTION? OR SYMPTOM?(5A)ETIOLOGY? OR CAUSE? OR INDUC? OR SENSITIV? OR SENSITIZ?)
L10	S L8 OR L9
L11	S OSTEOPOROSIS+NT/CT OR OSTEOPOROSIS?/TI
L12	S L5 AND L11
L13	S L5 AND COMORBIDITY+NT/CT
L14	S L5 AND ((COMPLICATIONS/CT AND ETIOLOGY/CT) OR (COMPLICATIONS/CT AND (RISK?/TI) OR RISK FACTORS+AUTO/CT)) AND (COMPLICAT? OR ASSOCIAT? OR MORBID?/TI)
L15	S L5 AND ((OSTEOARTHRITIS+NT/CT(L)GENETICS/CT OR MUTATION+NT/CT OR (GENET? OR POLYMORPH? OR MUTAT?/TI)
L16	S L5 AND ((X)SEASE? OR OSTEoARTHRITIS?(4A)MECHANIS? OR MECHANICS OR PRECURSOR? OR DEVELOP? OR PROGRESS?/TI)
L17	S L16 AND (PA OR PP)/CT
L18	S L5 AND OSTEoARTHRITIS+NT/CT(L)(PA OR PP)/CT AND (KNEE JOINT+NT/CT OR CARTILAGE, ARTICULAR+AUTO/CT(L)(PA OR PP)/CT AND (DAMAGE? OR PATHOLOG? OR CHANGE?/TI)
L19	S L17 OR L18
L20	S L10 OR L12 OR L13 OR L14 OR L15 OR L19
L21	S L20/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)
L23	S L22 AND (KNEE OR OSTEoARTHRITIS?/TI)
L24	S L5 AND L23
L25	S L21 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/LP
L26	S L25 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)
L27	S L26 AND (KNEE OR OSTEoARTHRITIS?/TI)
L28	S L4 NOT L24

1

表3-3. MEDLINE 診断

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:46:09 ON 11 OCT 2019	
L1	S (21905003 OR 28222012 OR 14972335 OR 26447570 OR 21320321 OR 23973128 OR 28921609 OR 27296323 OR 27343253 OR 21396468 OR 22689318 OR 16733093 OR 3868395 OR 16078330 OR 13498604 OR 15766998 OR 8250610 OR 3198672 OR 5905334 OR 27053003/DN)
L2	S OSTEoARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEoARTHRITIS(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA
L3	S L1 AND L2
L4	S ((STANDING? OR WEIGHTBEAR? OR WEIGHT?(W)BEAR?) AND (DG/CT OR RADIOGRAPHY+NT/CT OR ROENTGENO? OR XRAY? OR X(W)RAY? OR RADIOGRAPH?))
L5	S L2 AND L4
L6	S L5 AND ((STANDING? OR WEIGHTBEAR? OR WEIGHT?(W)BEAR? OR ROENTGENO? OR XRAY? OR X(W)RAY? OR RADIOGRAPH?/TI)
L7	S *SYMPTOM ASSESSMENT+NT/CT OR ((SYMPTOM? OR OUTCOME? OR FUNCION? OR (HEALTH? OR CLINICAL?)(3A)STATUS? OR STATE?)(3A)EVALUAT? OR ASSESS? OR MEASUR?/TI) OR (PATIENT? OR PEOP? OR DOCTOR? OR INVESTIGATOR? OR PRACTITIONER?(2W)INITIAT? OR BASE? OR REPORT? OR RATE? OR ASSESS?/TI)
L8	S L2 AND L7
L9	S BIOMARKERS+NT/CT OR BIOMARKER? OR BIOLOG?(1W)MARKER?
L10	S L2 AND L9
L11	S BIOMARKER? OR MARKER?/TI AND L10
L12	S L2 AND DIAGNOSTIC IMAGING+NT/CT AND ((XRAY? OR X OR ROENTGENO? OR RADIOGRAPH? OR MRI OR MAGNETIC? OR ULTRASO? OR ECHO? OR IMAG?/TI)
L13	S L12 AND ((DIAGNOSTIC IMAGING+NT/CT OR *OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT(L)(DG OR DI OR PA)/CT) AND (DISEASE PROGRESSION+NT/CT OR MT/CT OR IEVALUAT? OR ASSESS? OR DIAGNOS? OR PREDICT?/TI)
L14	S L13 AND KNEE?(4A)OSTEOARTHRITIS?/TI)
L15	S L2 AND (MECHANICS? OR BIOMECHANICS?/TI)
L16	S L5 OR L8 OR L11 OR L14 OR L15
L17	S L16/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS
L18	S L17 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)
L19	S L18 AND (KNEE? OR OSTEoARTHRITIS?/TI)
L20	S L19 AND L3
L21	S L17 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/LP
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)
L23	S L22 AND (KNEE? OR OSTEoARTHRITIS?/TI)
L24	S L1 NOT L20

2

表4-1. 医中誌 疫学

#1	変形性膝関節症/TH or 変形性膝関節症/AL or 変形性膝関節炎/AL or 膝OA/AL or 膝骨関節炎/AL or "knee osteoarthritis"/AL or "OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE"/AL or (KNEE/TI) and OSTEOARTHRIT/TI	23,726A:変形性膝関節症
#2	自然経過/AL or 自然史/AL or "NATURAL COURSE"/AL or "NATURAL HISTORY"/AL	5,934
#3	#1 and #2	48 ①A × 自然経過
#4	生命予後/AL or 死C/TH or 生存率/TH or (予後/TH or SH=予後 or 予後/AL) and (RC/AL or 生存/AL) or 予後/TI	243,781
#5	健康寿命/TH or 健康寿命/al or 健康寿命/al or "health expectant"/al or healthspan/al or "healthy life expectant"/al or "healthyspan"/AL or "health span"/al or "health life expectant"/al or "healthy longevity"/al	3,386
#6	生活の質/ALTH or qol/TI or "Quality of Life"/TI or クオリティオブ/TI or クオリティ・オブ/TI or 生活の質/TI	38,524
#7	#1 and #4 or #5 or #6	435 ③A × (生命予後 QOL, 健康寿命)
#8	危険因子/TH or 危険因子/AL or リスク因子/AL or リスクファクター/AL or "RISK FACTOR"/AL	106,462
#9	#1 and #8	996 ③A × リスク因子
#10	有病率/TH or 有病率/al or 罹患率/TH or 罹患率/al	34,895
#11	#1 and #10	256 ③A × 有病率, 罹患率
#12	#5 or #7 or #9 or #11	1,096 ①A+②+③+④
#13	((#12 and CK=ヒト) or (#12 not (CK=イス,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物))) and DT=//:2019 and PDAT=//:2019/6/30	994
#14	(#13) and (PT=会議録除く)	657 会議録除く
#15	#14 not pt=症例報告	634 症例報告を除く
#16	#13 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/6/30	748 最新10年に限定
#17	(#15) and (PT=会議録除く)	487 会議録除く
#18	#17 not pt=症例報告	483 症例報告を除く
#19	#15 and (種/TH or 関節症/TH)	415 B × タイトル(種, 関節症)限定
#20	#18 and (種/TH or 関節症/TH)	361 C × タイトル(種, 関節症)限定

1

表4-2. 医中誌 病態

#1	変形性膝関節症/TH or 変形性膝関節症/AL or 変形性膝関節炎/AL or 膝OA/AL or 膝骨関節炎/AL or "knee osteoarthritis"/AL or "OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE"/AL or (KNEE/TI) and OSTEOARTHRIT/TI	23,726A:変形性膝関節症
#2	#1 and (疼痛/MTH or 関節可動域/MTH or 腫脹/MTH or 疼痛/AL or 症状/AL or 腫脹/AL or 可動域/AL) and (因子/AL or 要因/AL or 原因/AL or 誘因/AL or 成因/AL)	2,179
#3	#2 and (因子/TI or 要因/TI or 原因/TI or 誘因/TI or 成因/TI)	358 ①A × (疼痛 OR 症状 OR 腫脹 OR 可動域制限) × 原因
#4	骨粗鬆症/TH or 骨粗しょう症/AL or 骨粗鬆症/AL or OSTEOPOROS/AL	52,921
#5	#1 and #4 and 併/TI	219 ②A × 骨粗鬆症
#6	#1 and SH=合併症 and 併/TI and (合併/TI or 併発/TI or 併存/TI)	150 ③A × 合併症
#7	変異/TH or 遺伝子変異/AL or 遺伝子/TI or 変形性膝関節症:遺伝子/TH	277,294
#8	#1 and #7	101 ④A × 遺伝子(変異)
#9	炎症機序/AL or 炎症メカニ/AL or 炎症機序/AL or 炎症メカニ/AL or メカニ/TI or 機序/TI or MECHAN/TI	125,451
#10	#1 and #9	234 ⑤A × 炎症機序
#11	#3 or #5 or #6 or #8 or #10	1,042 ①+②+③+④+⑤
#12	((#11 and CK=ヒト) or (#11 not (CK=イス,ネコ,ウシ,ウマ,ブタ,ヒツジ,サル,ウサギ,ニワトリ,鶏,モルモット,ハムスター,マウス,ラット,カエル,動物))) and DT=//:2019 and PDAT=//:2019/6/30	973
#13	(#12) and (PT=会議録除く)	483 会議録除く
#14	#13 not PT=症例報告	412 症例報告を除く
#15	#12 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/6/30	661 最新10年に限定
#16	(#15) and (PT=会議録除く)	321 会議録除く
#17	#16 not PT=症例報告	280 症例報告を除く

2

表5-3. エビデンス総体の評価シート

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアス リスク*	不一致性*	不精確性*	異質性*	その他有 益/害/イ アス など*	上乗率 目録 研究*	対照群 n	対照群 n (%)	介入群 n	介入群 n (%)	効果相 対差 95%CI	効果相 対差 95%CI	信頼区 間	エビデ ンスの 強さ**	重要性 ***

表6. エビデンスの強さ

4. エビデンスの強さ (A、B、C、D)

- A: 効果の推定値に強く確信がある
- B: 効果の推定値に中程度の確信がある
- C: 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D: 効果の推定値がほとんど確信できない

表7. 推奨の強さに影響する因子

—明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする

5-1. アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

—全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
—逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

- 1: はい
- 2: いいえ

説明:

5-2. 益と害とのバランスが確実 (コストは含めない)

—望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。

—正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高い。

- 1: はい
- 2: いいえ

説明:

5-3. 患者の価値観や好み、負担の確実さ

—価値観や好みに確実性 (一致性) があるか?
—逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が弱いとされる可能性が高くなる。

- 1: はい
- 2: いいえ

説明:

5-4. 正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか

—コストに見合った利益があると判定できるか? (コストに関する報告があれば利用する)

- 1: はい
- 2: いいえ

説明:

1

2

3

4

1 第1章 疫学

2

3 Background Question 1 変形性膝関節症の自然経過は

4

5 要約

6 欧米での10年以上の長期の追跡報告から、サンプルサイズは大きくないものの、中年以降では変形
7 性膝関節症（膝OA）と診断されていたものはほぼ全て進行することがわかっている。膝OAと診断さ
8 れていないものでも、膝痛を持っているものはほぼすべて膝OAに進展する。日本においては地域住
9 民を対象に21年の長期追跡を実施した松代膝検診の結果から、61%に新たに膝OAの発生が認められ
10 たとの報告がある。また、3年と短期の追跡ではあるが地域住民コホートROAD studyの結果から新
11 たらに膝OAの発生が1割にみられ、2割が悪化したとの報告がある。

12

13 解説

14 膝OAの自然経過を観察するためには、一般住民あるいは膝OA患者のコホートを長期に追跡する
15 という困難があるため、報告は少なく、また対象集団のサンプルサイズも大きくないものが多い。

16 まずThorstenssonらは、膝OAと診断されていないが3か月以上持続する膝痛をもつ中年(35~54
17 歳)男女143例を12年追跡し、ベースライン時に膝OAではなかった76例のうち86%は12年のうち
18 にKellgren-Laurence (KL) グレード1以上の膝OAに移行すると報告した¹⁾。さらにベースライン時
19 に膝OAであった67例では、95%が進行した¹⁾。

20 次に1950~1958年に画像診断にて膝OAと診断された2,195例をレビューしたHernborgらの報告
21 ²⁾では、60歳以上の高齢者の初期膝OA患者71例94膝の10~18年の追跡結果から、膝のX線像上
22 の変化は年々悪化することが報告された²⁾。

23 内側型膝OA患者157例189膝を16年追跡したOdenbringらの報告では、14年後の段階で、85膝
24 が脛骨骨切り術を、33膝が関節置換術を実施され、major surgeryが必要でなかった71膝の患者も大
25 多数は生活活動レベルが低下し、予後が悪いことが報告された³⁾。

26 日本人を対象とした報告では、1979年の地域住民の膝X線調査を実施した松代検診参加者におい
27 て、その21年後の再調査にも参加した736例の膝を読影したところ、61%に新たにOAの所見が認め
28 られた(early OA 48%, advanced OA 13%)との報告がある⁴⁾。2005~2007年に2,262例の膝X線
29 像を撮影した中高年からなる地域住民コホートROAD studyにおいて3.3年の追跡結果から、KLグレ
30 ード2以上の膝OAの発生率は総数9.7% (男性6.9%, 女性11.9%)、ベースライン時からの膝OA変
31 化の進行は21.1% (男性17.8%, 女性22.3%)にみられることが報告された⁵⁾。

32

33 文献

34 1) Thorstensson CA, et al. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1890-3.

35 2) Hernborg JS, et al. Clin Orthop Relat Res. 1977(123):130-7.

36 3) Odenbring S, et al. Clin Orthop Relat Res. 1991(266):152-5.

37 4) Higano Y, et al. J Orthop Sci. 2016;21(2):166-71.

38 5) Muraki S, et al. Mod Rheumatol. 2014;24(6):966-73.

1 Background Question 2 変形性膝関節症は QOL, 健康寿命, 生命予後に影響するか

2

3 要約

4 画像診断による膝 OA (radiographic knee OA, RKO) は心血管障害, 糖尿病および腎障害による生命
5 予後に関与するとの報告がある. 膝痛を伴う膝 OA は死亡のリスクを上げるとする報告もある. この
6 作用は肥満によりさらに強調される^{1,2)}. したがって, 症候性膝 OA または RKO は総死亡リスクを
7 上げるといえる.

8

9 解説

10 膝 OA の予後, 特に生命予後に関する報告は多くない. 今回は 3 本の論文がヒットした. これらは
11 いずれも北米の報告であるが, 大規模なデータを追跡して死亡率をアウトカムとして解析している.

12 Mendy らは, 1988~1994 年と 1999~2010 年に実施された北米の National Health and Nutrition
13 Examination Surveys の参加者 51,938 例を 2011 年まで追跡し (中間値 13.6 年), 膝 OA の有無を自己
14 申告(注釈参照)と X 線診断による Kellgren-Laurence (KL) 2 度以上でそれぞれ判定したところ, 自己
15 申告でありとされた膝 OA は死亡率に影響していなかった. 一方, RKO は心血管障害 (ハザード比
16 1.43, 95%信頼区間 1.32-1.64), 糖尿病 (2.04, 1.87-2.23), 腎障害 (1.14, 1.04-1.25) 患者の死亡リスク
17 を有意に上げていたが, 癌死亡のリスクは低減していた (0.88, 0.80- 0.96). 肥満者はさらにリスクが
18 大きくなった (心血管障害 1.89, 1.56-2.29, 糖尿病 3.42, 3.01-3.88)¹⁾.

19 Cleveland らは, African American と Caucasian の 45 歳以上の男女 4,182 例からなる住民コホート
20 を 14.6 年 (中間値) 追跡し 1,822 例の死亡を確認した. 痛みを伴う RKO, 膝痛のみはいずれも総死
21 亡リスクを有意に上げていた²⁾. この影響は肥満 (BMI 30 以上) があるとさらに増強された.

22 Wang らは, Osteoarthritis Initiative 研究の参加者 4,796 例を (1) 症候性膝 OA [RKO (KL 2 度以
23 上) と膝痛], (2) 膝痛のみ, (3) RKO のみ, (4) RKO も膝痛もなしの 4 グループに分けて 96 か月
24 追跡し, 282 例の死亡を確認した. 膝 OA の総死亡への影響について(4)群を reference として各グル
25 ープで比較したところ, グループ(1)のハザード比は 2.2 (95%信頼区間 1.6-3.1), 膝痛のみ 0.9 (0.6-
26 1.4), RKO のみ 2.0 (1.4-2.9) となり, 膝痛の有無に関わらず, RKO は死亡リスクを有意に上げてい
27 た³⁾.

28 Cleveland らの報告では痛みを伴う RKO の死亡への影響が示唆されていたが, Wang らの報告では
29 痛みの有無に関わらず RKO が総死亡に影響したと報告されているため, 痛みの評価については今後
30 のさらなるエビデンスの集積を待たなければならない. いずれにしても RKO は死亡リスクを上げる
31 方向に働くことが示唆される. さらに肥満がこの傾向を加速するといえる.

32 膝 OA の QOL や健康寿命への影響については報告が少なく評価できない. しかし Wang らの報告
33 では, 症候性 KOA の総死亡への影響は disability や QOL 評価指標 (physical component score) を介
34 した間接的影響が示唆されると報告されている³⁾.

35

36 注釈: ここでいう自己申告(self-reported)とは, 自分では膝 OA があると思っている (あるいは診断さ
37 れている) が X 線像上で確認されたものではない膝 OA のことをいう.

38

39 文献

40 1) Mendy A, et al. Int J Epidemiol. 2018;47(6):1821-9.

41 2) Cleveland RJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(4):593-602.

1 3) Wang Y, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;73(4):566-73.

2

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Background Question 3 変形性膝関節症のリスク因子は存在するか

2

3 要約

4 膝 OA には複数のリスク因子が存在し、これまでに肥満（過体重）、女性、高齢、膝関節外傷の既
5 往、膝関節に負荷をかける活動性（職業）が明らかとなっている。また、膝アライメントや筋力、歩
6 行時スラストなど機械的因子の影響も報告されている。さらに、高血圧、脂質異常、糖代謝異常や認
7 知症など全身性疾患との関連性も指摘されている。

8

9 解説

10 変形性膝関節症（膝 OA）は多因子疾患のため複数のリスク因子が存在する。これらのリスク因子は
11 主として欧米及び本邦の大規模コホートを対象とした疫学研究により報告されている。これまでの複数
12 の研究で共通して明らかにされたリスク因子として、肥満（過体重）、女性、高齢、膝関節外傷の既往、
13 膝関節に負荷をかける活動性（職業）があげられている¹⁻⁶。これらのリスク因子の危険度は解析方法
14 によって異なるが、近年の大規模レビューによればオッズ比での危険度は過体重 1.98, 肥満 2.66, 女性
15 1.68, 膝関節外傷 2.83 と報告されている⁷。また、膝関節外傷については前十字靭帯損傷の危険度はオ
16 ヅズ比で 4.2, 前十字靭帯と半月板の合併損傷では 6.0 とされ、職業や活動性については農業、林業、漁
17 業は事務職や技術職より膝 OA および変形性腰椎症の危険性が高いことや、正座やしゃがみ込み動作は
18 膝関節の骨棘形成や関節裂隙狭小化に影響することが示されている⁸⁻¹⁰。骨粗鬆症の影響については
19 BMD (bone mineral density) およびビタミン D をパラメータとした研究では弱い関連性もしくは関連性
20 なしという結果であり、膝 OA のリスク因子かどうかは現時点で明らかではない^{3,11,12}。一方、膝 OA
21 では機械的因子（メカニカルファクター）の影響が大きいとされ、内外反アライメント、膝伸展筋力低
22 下、歩行時スラスト現象、脛骨関節面内方傾斜、可動域制限、内側半月板変性が膝 OA のリスク因子で
23 ある可能性が指摘されている^{4,13-19}。また、膝 OA と全身性疾患や栄養摂取を含めた生活習慣の関連性
24 についても報告がみられる。いわゆるメタボリックシンドロームの病態とされる過体重、高血圧、脂質
25 異常、糖代謝異常はいずれも膝 OA との関連性が指摘され、合併数が増加するにつれて発症・進行の危
26 険度も増すことが示されている²⁰。さらに、認知障害も膝 OA に影響し軽度認知障害から運動不足、過
27 体重、高血圧を経て膝 OA を発症する危険度はオッズ比で 4.19 と報告されている^{21,22}。喫煙習慣につ
28 いては女性で膝 OA と無関係とする報告がある一方、大規模レビューではオッズ比で 0.9 と予防的な因
29 子であるという結果が示されている^{2,7}。微量栄養素であるビタミン K も膝 OA の予防的因子の可能性
30 が指摘されている^{23,24}。膝 OA と遺伝子の関連性については発症や進行に関与する遺伝子、遺伝子多型
31 が報告されているが、現時点で病因性を十分に証明するような機能解析のデータを持つのは *GDF5*
32 (growth differentiation factor 5) のみとされる²⁵。

33

34 文献

35 1) Anderson JJ, et al. Am J Epidemiol. 1988;128(1):179-89.

36 2) Hart DJ, et al. Arthritis Rheum. 1999;42(1):17-24.

37 3) Sudo A, et al. J Orthop Sci. 2008;13(5):413-8.

38 4) Omori G, et al. J Orthop Sci. 2016;21(4):463-8.

39 5) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2006;16(1):24-9.

40 6) Yoshimura N, et al. J Rheumatol. 2004;31(1):157-62.

41 7) Silverwood V, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(4):507-15.

- 1 8) Poulsen E, et al. Br J Sports Med. 2019;53(23):1454-63.
- 2 9) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2009;61(6):779-86.
- 3 10) Muraki S, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(7):840-6.
- 4 11) Muraki S, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(11):1301-6.
- 5 12) Yoshimura N, et al. Osteoporos Int. 2015;26(1):151-61.
- 6 13) Culvenor AG, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(5):649-58.
- 7 14) Sharma L, et al. JAMA. 2001;286(2):188-95.
- 8 15) Higano Y, et al. J Orthop Sci. 2016;21(2):166-71.
- 9 16) Takagi S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018;26(9):2607-14.
- 10 17) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2012;64(5):1447-56.
- 11 18) Nishimura A, et al. Int Orthop. 2011;35(6):839-43.
- 12 19) Krych AJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(2):383-9.
- 13 20) Golightly YM, et al. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2276-83.
- 14 21) Yoshimura N, et al. BMJ Open. 2012;2(6): e001520.
- 15 22) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2017;27(1):1-7.
- 16 23) Oka H, et al. J Orthop Sci. 2009;14(6):687-92.
- 17 24) Muraki S, et al. Mod Rheumatol. 2014;24(2):236-42.
- 18 25) Miyamoto Y, et al. Nat Genet. 2007;39(4):529-33.
- 19

1 第2章 病態

2
3 Background Question 4 変形性膝関節症による疼痛の原因は何か4
5 要約

6 膝 OA の主症状は疼痛である。膝 OA による疼痛の原因としては、疾患の進行に伴う滑膜炎や骨髄病
7 変が関与している。また社会心理的な問題の関与も指摘されている。

8
9 解説

10 関節痛はわが国における愁訴として最も多いものの一つであり、膝関節痛は膝 OA の主たる症状であ
11 る^{1,2)}。膝 OA 患者において疼痛との関連が指摘されている因子としては、性別（女性）^{1,3)}、肥満³⁾、大
12 腿四頭筋筋力低下³⁾、膝外傷歴¹⁾、などがある。Muraki ら³⁾は男女ともに大腿四頭筋筋力の低下が膝痛
13 と有意に相関すると報告している。一方握力との関連はみられなかった。

14 また画像所見としては、変形の程度を示す Kellgren-Lawrence (KL) grade^{1,3,4)}、MRI における骨髄病
15 変 (bone marrow lesion : BML)⁵⁾、滑膜炎⁶⁾の存在と膝痛との関係が指摘されている。Muraki ら⁷⁾は、
16 単純 X 線像における内側最小関節裂隙幅が疼痛と負の相関を有し、骨棘の面積が身体機能障害と関連が
17 あることを報告している。Felson ら⁵⁾は膝 OA 患者において、疼痛のある膝 OA 患者では 77.5%に BML
18 が存在したのに対し、疼痛のない患者では 30%と有意に少ないことから、膝痛と BML との関連を指摘
19 している。Neogi ら⁶⁾は疼痛を時間的加重 (temporal summation : TS, 中枢性疼痛修飾系の機能指標)お
20 よび膝蓋骨部での圧痛閾値 (pressure pain threshold : PPT)で定量し、MRI 病変との関連を調べた。ベ
21 ースラインの MRI 所見で 60%に滑膜炎が存在し、66%に関節水症、79%に BML が存在した。滑膜炎
22 の存在は PPT の低下と有意に相関しており、経時的な低下 (疼痛感受性の増加)がみられた。また関節
23 水症、BML とベースラインの PPT、経時変化との関連は認めなかった。またいずれの MRI 所見も
24 TS との関係はみられなかったとしている⁶⁾。MRI 所見と病理所見との比較を行った Yusup ら⁸⁾の研究
25 では、進行期膝 OA では MRI における BML や滑膜炎などが組織学的な滑膜炎スコアと有意に関連し
26 ていた。一方で Liu ら⁹⁾は人工膝関節全置換術を受ける末期膝 OA 患者において、ガドリニウム造影
27 MRI で評価した滑膜炎は組織学的な滑膜炎所見と相関していたが、術前疼痛との相関はみられなかった
28 としている。

29 バイオマーカーとしては、炎症性サイトカインである IL-6 の血清中濃度と早期膝 OA (KL grade 2)
30 における疼痛との関連⁴⁾、さらに MMP-3, COX-2, IL-1 β と膝 OA の重症度との関係が報告されている
31 ¹⁰⁾。また Ishijima ら¹¹⁾は早期膝 OA において軟骨マーカーである sCPII の低下、sC2C/sCPII, uCTX-
32 II/sCPII, sHA の増加が認められること、KL grade 1 の患者であっても疼痛のある患者では同様のマ
33 カーの変化がみられることを報告している。また逆に膝関節痛が膝 OA 進行のリスク因子であることも
34 報告されている¹⁾。これらの結果からは、軟骨変性に伴う滑膜炎の増悪、そして炎症滑膜からのプロテ
35 アーゼや炎症性サイトカインの産生が膝 OA における疼痛の原因であり、膝 OA の進行とも関係してい
36 る可能性が示唆される。

37 社会心理的な問題の関与も指摘されており、約半数の膝 OA 患者で self-rating depressive scale (SDS)
38 が 40 以上とうつ状態を示しており、血清中 IL-6 レベルと SDS スコアに関連が認められた¹²⁾。

39
40 文献

41 1) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2012;64(5):1447-56.

- 1 2) Felson DT. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(1):10-5.
- 2 3) Muraki S, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:305.
- 3 4) Shimura Y, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1179-84.
- 4 5) Felson DT, et al. Ann Intern Med. 2001;134(7):541-9.
- 5 6) Neogi T, et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68(3):654-61.
- 6 7) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3859-64.
- 7 8) Yusup A, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(11):1858-64.
- 8 9) Liu L, et al. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1185-90.
- 9 10) Ning L, et al. Int Orthop. 2011;35(6):831-8.
- 10 11) Ishijima M, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R22.
- 11 12) Shimura Y, et al. Clin Rheumatol. 2017;36(12):2781-7.
- 12

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (第)

1 Background Question 5 変形性膝関節症と他疾患との関連は

2

3 要約

4 膝 OA は変形性腰椎症との合併率が高いが、骨粗鬆症との合併率は明らかでない。また、膝 OA に
5 よる活動性の低下から高血圧や糖尿病を発症し心血管疾患の合併により死亡に至る危険性が高いこと
6 が指摘されている。

7

8 解説

9 膝 OA では、他部位の変形性関節症、全身性疾患、死亡率との関連性が指摘されている。

10 本邦における変形性関節症の大規模疫学研究である ROAD study では、膝 OA の有病率は 54.6%
11 (男性 42%, 女性 61.5%), 変形性腰椎症は 70.2% (男性 80.6%, 女性 64.6%), 変形性股関節症は
12 15.7% (男性 18.2%, 女性 13.2%) であり、膝 OA と変形性腰椎症の合併率は 42%, 膝 OA と変形性
13 股関節症の合併率は 7.2%と報告されている。また、骨粗鬆症については有病率が 11%程度とされる
14 が、膝 OA との合併率については明らかでない^{1,2)}。さらに、介護予防に関する本邦の大規模住民コホ
15 ート研究 (LOCOMO study) では膝痛の有症状率は 32.7% (男性 27.9%, 女性 35.1%), 腰痛は
16 37.7% (男性 34.2%, 女性 39.4%), 膝痛と腰痛の合併では 12.2% (男性 10.9%, 女性 12.8%) であ
17 り、関連する因子として高齢、女性、高 BMI、地方在住があげられている³⁾。

18 全身性疾患との関連では、膝関節を含めた変形性関節症全般と心血管疾患合併の危険度は 1.15~
19 1.26 倍との報告がある⁴⁾。さらに、心血管疾患の原因となる動脈硬化の危険因子であるメタボリック
20 シンドローム (メタボ) について、ROAD study 3 年間の追跡報告から、高血圧、肥満症、高脂血症、
21 耐糖能異常からなるメタボの構成要素の罹患数が膝 OA の発生と進行のリスクを高めることが報告さ
22 れている。また、軽度認知障害の存在が膝 OA の発生リスクを高めることも指摘されている^{2,5)}。

23 膝 OA の影響については活動性の低下から肥満となり高血圧、糖尿病、心血管疾患および脳血管疾患
24 を合併する危険性が指摘されている^{2,6,7)}。また、活動性の根幹をなす歩行機能は、高齢、女性、肥満に
25 加え膝関節と股関節の変形性関節症の罹患関節数や糖尿病、心血管疾患の合併に影響されることが報告
26 されている⁸⁾。

27 死亡率との関連では、米国の 65 歳上の白人で肥満 (BMI \geq 30) と膝痛を有する場合の死亡率が 21~
28 65%であり、死因は心血管疾患が多いことが指摘されている⁹⁾。また、膝 OA もしくは股関節 OA では
29 死亡危険度が 1.55 倍高く、特に心血管疾患や認知症関連の死亡危険度はさらに増加することが示され、
30 下肢の変形性関節症が歩行能力に与える影響が大きいことが報告されている¹⁰⁾。さらに、英国の
31 Chingford study では 23 年間の長期研究から有症状の膝 OA では死亡危険度が 1.97 倍高く、心血管疾
32 患合併による死亡危険度は 3.53 倍に増加することが示されている¹¹⁾。

33

34 文献

35 1) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 2009;27(5):620-8.

36 2) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2017;27(1):1-7.

37 3) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 2014;32(5):524-32.

38 4) Rahman MM, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(12):1951-8.

39 5) Yoshimura N, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(11):1217-26.

40 6) Hsu PS, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(7):1026-31.

41 7) Turkiewicz A, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(6):848-54.

- 1 8) King LK, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(1):71-9.
- 2 9) Cleveland RJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(4):593-602.
- 3 10) Nuesch E, et al. BMJ. 2011;342:d1165.
- 4 11) Kluzek S, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(10):1749-56.
- 5

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Background Question 6 変形性膝関節症の発症や進行に遺伝子変異は関与するか

2 3 要約

4 相関解析に基づき、膝 OA の発症や進行に関与する遺伝子、遺伝子多型が数多く報告されている。し
5 かし、異なる人種で相関が再現され、病因性を十分に証明するような機能解析のデータを持つのは、目
6 下のところ *GDF5* (growth differentiation factor 5) のみである。

7 8 解説

9 ゲノム科学の急速な進展に伴い、2000 年前後から症例対照相関解析による OA の疾患感受性遺伝子
10 の検索が世界中で始まった。2000 年代前半は、費用、サンプル収集の労力、遺伝子型決定実験の容量の
11 制限から、既知の事実から有望と考えられた遺伝子に絞って相関を調べる候補遺伝子アプローチがとら
12 れ、限られた数の遺伝子、遺伝子多型が調べられた。その最初の成功例が、Kizawa ら¹⁾のアスポリンの
13 相関の同定であった。2000 年代後半までは候補遺伝子アプローチによる報告が続いたが、検体数の不足
14 による解析力の低い研究や、対象の定義に問題のある研究が多く、Miyamoto ら⁵⁾が報告した *GDF5* 以
15 外は、追試で相関の再現性が確認された遺伝子はなかった。2000 年代後半からはゲノムワイド相関解析
16 (genome-wide association study : GWAS) が行われるようになり、主に西ヨーロッパのグループから
17 非常に多くの遺伝子、遺伝子多型が報告されてきた。しかし、現在までに異なる人種で相関の再現性が
18 確認されているのは *GDF5* のみである。目下、国際協力研究で世界中の集団、人種での GWAS データ
19 のメタ解析が行われようとしており、より精度の高いデータが得られることが期待される。1) 候補遺
20 伝子アプローチ

21 Kizawa らは OA 患者の関節軟骨に豊富に発現する細胞外マトリックス成分であるアスポリンをよい
22 候補遺伝子と考え評価した¹⁾。理化学研究所・遺伝子多型研究センターで収集した遺伝子多型データと
23 高速度大量タイピングシステムを基盤にアスポリンの相関解析を行った。393 例の膝 OA 群と 394 例の
24 コントロール群について相関を調べた結果、アスポリンのアスパラギン酸(D)の繰り返し配列(D-repeat)
25 に有意な相関を同定した。膝 OA 群では、D-repeat のうち D14 (D の 14 回の繰り返し) を持つものが
26 多かった。アスポリンは TGF- β と軟骨細胞に共存しており、TGF- β との結合により TGF- β 作用を
27 抑制し、それにより軟骨細胞の分化、基質産生を抑制する作用を持つ軟骨代謝のモデュレーターである
28 ^{2,3)}。 *in vitro* の機能解析実験で、この TGF- β を抑制する作用が D14 を持つアスポリンで特異的に強い
29 ことが示された¹⁾。Nakamura らは、候補遺伝子アプローチによる相関解析のデータを用いたメタ解析
30 でアスポリンと膝 OA の相関の再現を報告した⁴⁾。しかし、その後の GWAS 研究では相関は再現され
31 なかった。また、*in vivo* で D14 アスポリンの機能を示す研究はない。

32 *GDF5* は BMP-TGF β super-family に属する細胞成長因子で、強い軟骨形成能を持つ。Miyamoto ら
33 はまず日本人の股関節 OA、次いで膝関節 OA で *GDF5* の相関を調べ、*GDF5* 遺伝子の 5' UTR に存
34 在する SNP, rs143383 に有意な相関を同定した⁵⁾。rs143383 は *GDF5* の転写調節に関係し、*GDF5* の
35 発現低下が OA の病態と関係すると考えられる。rs143383 と OA との相関は、その後の多くの研究で
36 異なる人種間でも再現されている^{6,7)}。

37 2) GWAS

38 2000 年代後半からは、GWAS による包括的、網羅的な相関の探索が行われるようになった。その最
39 初の成功例が Nakajima らの日本人の膝 OA 906 例と対照 3,396 例を用いた GWAS である⁸⁾。患者は全
40 例、専門医により臨床所見と X 線像をもとに診断されていた。対照は、文部科学省の個別化医療リーデ
41 イングプロジェクトの OA 関連疾患を持たない被験者、および大阪御堂筋ロータリークラブのボランテ

1 ィアであった。解析の結果、膝関節 OA 感受性に関連する 2 つの一塩基多型(single nucleotide
2 polymorphism : SNP), rs7775228 と rs10947262 が同定された。この 2 つの SNP は HLA クラス II / III
3 遺伝子を含む領域にあり、免疫学的メカニズムの OA の病因への関与が示唆された。しかし、その後の
4 他人種での GWAS でこれらの SNP の相関は再現されていない。

5 UK バイオバンクのグループは、英国人集団 (OA 77,052 例と対照 378,169 例) で、OA の GWAS (ケ
6 ースコントロール相関解析) を行った⁹⁾。OA に関係する様々な表現型(膝 OA, 股関節 OA, 膝 OA お
7 よび/または股関節 OA, およびその他の OA, 人工関節置換術を受けたかどうかなど)について相関を
8 調べた結果、OA に関連する 64 のシグナルを同定し、そのうちの 52 は新規であった。ただし、膝 OA
9 とのみ相関を示した SNP は 5 つだけであった。TGFBI, FGF18, CTSK, IL11 など治療に結びつきそ
10 うな遺伝子がみつかった座位内に存在していた。

11

12 文献

- 13 1) Kizawa H, et al. Nat Genet. 2005;37(2):138-44.
- 14 2) Nakajima M, et al. J Biol Chem. 2007;282(44):32185-92.
- 15 3) Kou I, et al. J Biol Chem. 2007;282(44):32193-9.
- 16 4) Nakamura T, et al. Hum Mol Genet. 2007;16(14):1676-81.
- 17 5) Miyamoto Y, et al. Nat Genet. 2007;39(4):529-33.
- 18 6) Chapman K, et al. Hum Mol Genet. 2008;17(10):1497-504.
- 19 7) Southam L, et al. Hum Mol Genet. 2007;16(18):2226-32.
- 20 8) Nakajima M, et al. PLoS One. 2010;5(3):e9723.
- 21 9) Tachmazidou I, et al. Nat Genet. 2019;51(2):230-6.

22

1 Background Question 7 変形性膝関節症の発症機序は

2

3 要約

4 膝 OA は軟骨の変性、骨変形、滑膜炎などを特徴とする疾患である。その発生・進行のメカニズムと
5 して加齢、性別（女性）に加えて肥満などによる力学的負荷の増大が指摘されている。また滑膜炎や骨
6 髄病変（bone marrow lesion：BML）、軟骨下骨摩耗（subchondral bone attrition：SBA）などといった
7 MRI 所見、アライメント異常、外傷歴などが発生リスクになる可能性が示されている。

8

9 解説

10 1) MRI 所見

11 膝 OA の診断は臨床症状と単純 X 線像によって行うことが多いが、滑膜炎や関節水症などの炎症所
12 見、そして半月板や軟骨などの病変など、膝 OA の病態を詳細に描出できるという点で MRI は現在最
13 も優れた診断ツールである。近年、MRI 病変と膝 OA 発生・進行との関係が注目されている。膝 OA 発
14 生・進行に関連する MRI 所見として、半月板の障害は多くの論文で指摘されている^{1~10}。特に半月板
15 の逸脱については膝 OA との関連が強いとされている^{2~4,6,9~11}。

16 関節水症や滑膜炎などの炎症所見は膝 OA の結果として生じると考えられてきたが、膝 OA 発生・進
17 行のリスク因子である可能性が示されている¹²。Minten らは縦断研究において、滑膜組織の病理学的
18 な検討から、血管周囲の浮腫や血管新生などの滑膜の炎症所見と膝 OA の進行との関連を示しており、
19 この結果は MRI の結果を裏付けるものである¹³。興味深いことにこの論文では滑膜線維化と膝 OA 進
20 行との負の相関を示している¹³。

21 BML や関節面の平坦化や陥没を表す SBA などの MRI 上の骨・骨髄病変と膝 OA との関連が指摘さ
22 れている^{1,2,14,15}。BML の発生や拡大は膝 OA のリスクと考えられている。半月板病変の存在は BML の
23 出現リスクを高める¹。また SBA に関してはアライメント不良との関連も指摘されている¹⁴。また
24 Neogi らは SBA と全身の骨密度との関連を検討し、SBA と高骨密度との関連を示している¹⁴。

25 先行する軟骨障害はその後の軟骨喪失のリスクを増大させる²。

26 2) 下肢アライメント

27 下肢アライメントと膝 OA との関係が報告されている^{16,17}。Sharma らは、内反アライメントは内側
28 型膝 OA の進行をきたし(オッズ比 4.09)、外反アライメントは 5 倍の外側型膝 OA の進行をもたらす
29 (オッズ比 4.89)ことを報告している¹⁶。また 5° 以上のアライメント異常が両膝にあると、18 か月後
30 の運動機能は有意に障害されていたと報告している¹⁶。一方、Hunter らは高齢や肥満が膝 OA 発生の
31 リスクであるのに対して、膝アライメントと膝 OA 発生は関連しないことを報告している¹⁸。しかしこ
32 の研究では膝 OA 症例と対照とで過去の膝関節外傷歴に差があったことが交絡因子となっている可能性
33 がある¹⁸。アライメント異常は MRI 上の SBA 発生に関連することが報告されている^{14,15}。

34 3) その他

35 膝関節外傷歴が膝 OA 発生や進行リスクを高めることが報告されている^{7,18}。Driban らは膝関節外傷
36 歴が急速な膝 OA の進行に関係するものの、通常の膝 OA とは関連がないこと、しかし 1 年以内の膝関
37 節外傷は両者に関係すると報告している⁷。

38 膝関節伸展筋力低下が膝 OA のリスクを増大させるという研究結果もあるが、このメタ解析には含ま
39 れる論文が少なく(5 論文)、筋力低下や膝 OA の定義に関する異質性 (heterogeneity) が存在し、中等
40 度の非一貫性 (inconsistency) が存在した点は注意すべきである¹⁹。

41 Englund らは手指 OA と膝 OA との関連を示しており、膝 OA 発生における遺伝的因子の関与を指摘

- 1 している²⁰⁾。
2
3 文献
4 1) Englund M, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1796-802.
5 2) Roemer FW, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):942-8.
6 3) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(3):795-801.
7 4) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2488-95.
8 5) Sharma L, et al. Arthritis Rheum. 2008;58(6):1716-26.
9 6) Wenger A, et al. Arthritis Rheum. 2013;65(7):1804-11.
10 7) Driban JB, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(11):1673-9.
11 8) Guermazi A, et al. BMJ. 2012;345:e5339.
12 9) Gale DR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1999;7(6):526-32.
13 10) Emmanuel K, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(2):262-9.
14 11) Hada S, et al. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):201.
15 12) Atukorala I, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(2):390-5.
16 13) Minten MJM, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(1):71-9.
17 14) Neogi T, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):841-4.
18 15) Neogi T, et al. Arthritis Rheum. 2009;61(11):1539-44.
19 16) Sharma L, et al. JAMA. 2001;286(2):188-95.
20 17) Brouwer GM, et al. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1204-11.
21 18) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1212-8.
22 19) Oiestad BE, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(2):171-7.
23 20) Englund M, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(2):270-3.
24

1 第3章 診断

2
3 Background Question 8 単純X線検査は変形性膝関節症の診断に有用か4
5 要約

6 膝 OA の診断およびアライメント評価において、単純X線撮影は有用な検査である。しかし、骨髄
7 病変、軟骨病変、半月板病変、滑膜炎などの病変は検出できないことに注意が必要である。

8
9 解説

10 膝 OA の診断は従来単純X線撮影により行われており、これは依然ゴールドスタンダードである。
11 荷重と非荷重の撮影を比較することにより関節裂隙狭小化の検出力が上がるため、立位での撮影が推
12 奨されている¹⁾。立位撮影時の肢位としては伸展位と屈曲位が一般的に用いられている。いずれも有用
13 ではあるが、関節鏡視所見では30~60°屈曲位における大腿骨と脛骨の接触面の軟骨損傷が高頻度に
14 生じていることから、屈曲位撮影の方が大腿脛骨関節における最小関節裂隙幅をより正確に評価でき
15 ると考えられている²⁾。実際、関節鏡にて軟骨損傷を有する症例のX線像を比較すると、2mm以上の
16 関節裂隙狭小化の検出率は伸展位撮影の25%に対し屈曲位撮影では85%と高率であった²⁾。さらに、
17 立位単純X線撮影は下肢アライメント評価にも有用である。下肢全長撮影を行うことで詳細な下肢ア
18 ライメント評価が可能となる。治療前後の評価法としての汎用性は高い。

19 膝 OA の重症度評価にはKellgren-Lawrence (KL) 分類が広く用いられている。骨棘形成と関節裂
20 隙狭小化をもって、グレード0~4の5段階に評価する³⁾。多くの疫学調査でグレード2以上をOAと
21 定義した有病率調査が行われている⁴⁾。例えばROAD studyでは、本邦での膝OA有病率を上記の定
22 義により男性42.0%、女性61.5%と報告している⁵⁾。一方で、KL分類の検者内信頼性は相関係数
23 0.66-0.88、検者間信頼性は相関係数0.56-0.80と決して高くない⁶⁾。加えて、骨病変以外の病態を直接
24 的には描出できないことが問題点としてあげられる。KLグレード0のX線異常がない一般住民での
25 MRI検査を行うと69%に軟骨病変、52%に骨髄病変、37%に滑膜炎、24%に半月板病変が認められ、
26 全体では89%に何らかの異常所見がある⁷⁾。立位X線検査は有用な検査であるが、骨形態の変化以外
27 の病変の検出力はMRIに比べて低いことに注意が必要である。

28
29 文献

- 30 1) Ahlbäck S. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1968;Suppl 277:7-72.
31 2) Rosenberg TD, et al. J Bone Joint Surg Am. 1988;70(10):1479-83.
32 3) Kellgren JH, et al. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):494-502.
33 4) Lawrence JS, et al. Ann Rheum Dis. 1966;25(1):1-24.
34 5) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 2009;27(5):620-8.
35 6) Spector TD, et al. Ann Rheum Dis. 1993;52(11):790-4.
36 7) Guermazi A, et al. BMJ. 2012;345:e5339.

37

1 Background Question 9 変形性膝関節症の臨床症状評価に有効な評価法は何か

2

3 要約

4 膝 OA の臨床症状評価法として、患者立脚型評価と医師主導型評価に大別されるスコアリングシス
5 テムがある。膝 OA は多彩な症状を呈するので、多面的評価を行うために現状ではいくつかの評価法
6 を組み合わせることが望ましい。

7

8 解説

9 膝 OA の臨床症状は多彩である。痛みのみならず、膝機能や QOL 評価を含めて包括的な評価を行う
10 ことが望ましい。患者の臨床症状の把握や治療効果判定、長期経過観察での定期評価には膝症状評価
11 票を用いた評価が有用である。膝症状評価票は大きく医師主導型評価と患者立脚型評価に分けられ
12 る。術後評価としては後者の重要性が高まっている。医師主導型評価としては、Knee Society Score、
13 日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準 (JOA スコア)、Lysholm knee scoring scale が多く用いられ
14 ている。患者立脚型評価としては Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
15 (WOMAC) や Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM) ¹⁾ が用いられている。また Knee
16 Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) は痛み、症状、日常生活動作、スポーツ、QOL と
17 多面的な評価が可能であり、国際的にも多く用いられている ²⁾。KOOS は cross cultural adaptation に
18 より日本語版の妥当性検証もすでに行われており、信頼度が高く、かつ無料で使用できる ³⁾。医師主導
19 型と患者立脚型の両者の評価尺度を兼ね備えたスコアとして International Knee Documentation
20 Committee (IKDC) スコアや Knee Society Score 2011 がある。スポーツ活動性の評価には Tegner
21 activity scales や Marx activity level scale が使用されることが多く、活動性の高い患者には重要な評価
22 法である。これらの評価法は換算後の点数で比較可能である。さらに治療効果判定を行う際には
23 minimal clinically important differences (MCID) がよい指標となる。MCID 以上のスコア改善をもっ
24 て治療の有効性を判断することが可能となる。様々な治療法ごとに MCID が算出されている。

25

26 文献

27 1) Akai M, et al. J Rheumatol. 2005;32(8):1524-32.

28 2) Roos EM, et al. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:64.

29 3) Nakamura N, et al. J Orthop Sci. 2011;16(5):516-23.

30

1 Background Question 10 変形性膝関節症の診断, 臨床評価, 進行予測に有用な方法はあるか

2

3 (1)画像 (単純 X 線, MRI, 超音波を含む)

4 要約

5 単純 X 線では, 関節裂隙幅と骨棘, 骨硬化や下肢アライメントなどの評価が可能である. MRI や超
6 音波では軟骨, 軟骨下骨, 半月板, 滑膜炎などの変化をより詳細に捉えることができる. 近年, 膝 OA
7 では早期から膝関節構成体全体に変化をきたすことが明らかになっている. したがって膝 OA の診
8 断, 臨床評価, 進行予測には, 単純 X 線に加え MRI や超音波を用いることが有用である.

9

10 解説

11 単純 X 線は, 関節裂隙幅と骨棘, そして軟骨下骨の骨硬化といった罹患膝関節局所の評価に加え,
12 下肢アライメントも評価できる. しかし, 膝関節構成成分には関節軟骨や骨 (軟骨下骨) に加え, 半
13 月板, 靭帯, 滑膜などが存在する. 単純 X 線に加え MRI や超音波を用いると, これらの変化をより正
14 確に捉えることができる. 21 世紀に入りこれら MRI や超音波を用いた臨床研究が加速化し, 膝 OA の
15 病態解明が大きく進んでいる. 特に骨棘, 軟骨病変, 骨髄異常陰影, 軟骨下骨陥凹や軟骨下骨骨嚢腫
16 などの軟骨下骨病変, 損傷や位置異常 (逸脱) などの半月板病変, 靭帯損傷, 滑膜炎などの変化を半
17 定量化することにより, 客観的かつ経時的な解析が可能となっている^{1,2)}. その成果により, 膝 OA で
18 はこれらすべての関節構成体が早期から変化していることが明らかになってきた.

19 膝 OA の有病率は年齢とともに高まり, それと同様に半月板損傷の有病率も高まる³⁾. このことは
20 膝 OA の発症や進行に半月板損傷が大きく関与することを示唆する. さらに, 膝 OA の病態における
21 半月板病変として, 半月板損傷に加え半月板逸脱が重要であること, 特に最も頻度の高い内側型膝 OA
22 では内側半月板逸脱 (medial meniscus extrusion: MME) が膝 OA の発症と進行のリスク因子であるこ
23 とが明らかになっている^{4,5)}.

24 さらに, MRI を用いた解析は膝 OA の発症前段階の病態解明を可能とした. この膝 OA 発症前段階
25 を「早期」膝 OA と称し, 近年その病態解析が進んでいる. 立位膝関節単純 X 線では膝 OA を認めな
26 い段階, 具体的には Kellgren-Lawrence (KL) 分類グレード 0 の中高年者では, MRI を用いると 89%
27 に膝 OA 病変が存在する⁶⁾. これらの MRI で認められる膝 OA 病変が増悪すると膝 OA の発症リスク
28 が高まる⁷⁾.

29 一般的には, 膝 OA は緩徐ながらも進行性の疾患であると考えられている. 単純 X 線単独では膝
30 OA の発症や進行のリスク因子の同定は困難であったが, MRI を用いることで膝 OA の発症リスク因
31 子が明らかになってきている^{8~10)}.

32 MRI や超音波により, 今まででできなかった解析が可能となることも期待できる. 例えば, 膝 OA の
33 本質的な病態としては, 関節軟骨の摩耗が重要であると考えられてきたが, その機序は不明であっ
34 た. MRI を用いた解析により, 半月板病変や軟骨下骨病変など関節軟骨以外の病変により, 関節軟骨
35 摩耗のリスクが高まることが示されている¹³⁾.

36 超音波の利点として, MRI と同様に非侵襲的であることに加え, 動的な解析が可能であることがあ
37 げられる. 近年, 膝 OA の重要な病態の一つであることが明らかになってきた MME については, 膝
38 OA の重症度が進むほど荷重による MME の程度が増すこと¹¹⁾, 単純 X 線による膝関節内側関節裂隙
39 狭小化と MME の程度が関連することなどが示されている¹²⁾.

40

41 文献

- 1 1) Sharma L, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1630-6.
- 2 2) Kawaguchi K, et al. Arthritis Rheum. 2012;64(1):173-80.
- 3 3) Chiba D, et al. Clin Rheumatol. 2017;36(11):2557-64.
- 4 4) Okada K, et al. J Orthop Sci. 2019;24(1):121-7.
- 5 5) Peterfy CG, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(3):177-90.
- 6 6) Sharma L, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(7):1068-75.
- 7 7) van Oudenaarde K, et al. Rheumatology (Oxford). 2017;56(1):113-20.
- 8 8) Guermazi A, et al. BMJ. 2012;345:e5339.
- 9 9) Hunter DJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(8):990-1002.
- 10 10) Englund M, et al. N Engl J Med. 2008;359(11):1108-15.
- 11 11) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(3):795-801.
- 12 12) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2488-95.
- 13 13) Roemer FW, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):942-8.
- 14

1 (2) バイオマーカー

2

3 要約

4 バイオマーカーは膝 OA の診断や進行予測に有効な検査として期待されているが、現時点では、尿
5 中 CTX-II、血清 COMP、血清 HA、尿中 NTX-I、IL-6 が有力視されているものの、膝 OA に特異
6 的なバイオマーカーは確立されていない。

7

8 解説

9 バイオマーカーは膝関節構成体（骨、軟骨、滑膜など）の代謝変動を捉えることにより膝 OA の早期
10 診断および発症後の進行予測、さらに膝 OA 治療薬の効果判定に有用であることが期待されている。こ
11 れまでに様々なバイオマーカーの存在が報告されているが、臨床的に有用性・汎用性が高い膝 OA の特
12 異的なバイオマーカーは確立されていない。

13 現在、バイオマーカーは米国国立衛生研究所（National Institute of Health：NIH）が援助し設立され
14 た Osteoarthritis Biomarkers Network が提唱した BIPED 分類によるカテゴリーに集約されている¹⁾。
15 BIPED 分類による各カテゴリーは当初、①burden of disease（重症度）、②investigative（研究）、③
16 prognostic（予後）、④efficacy of intervention（介入効果判定）、⑤diagnostic（診断）の5つであった。
17 その後、⑥safety of intervention（介入の安全性）を加えて BIPEDS 分類とした²⁾。

18 これまでの報告では、軟骨代謝マーカーである尿中 CTX-II（C-terminal telopeptide type II collagen）
19（BIPEDS 分類：B, P, D）と血清 COMP（cartilage oligomeric matrix protein）（BIPEDS 分類：B, P, D）、
20 滑膜・関節液由来の血性 HA（hyaluronic acid）（BIPEDS 分類：B, P）、骨代謝マーカーである尿中 NTX-
21 I（N-telopeptide type- I collagen）（BIPEDS 分類：D）が有力視されており、その中でも尿中 CTX-II
22 が最も有用性が高いとされている^{3~6)}。また、膝 OA において滑膜炎の指標とされる炎症性サイトカイ
23 ンの血清 IL-6（interleukin 6）は早期膝 OA において病態との関連性が高いことが示されている⁷⁾。一
24 方で、NIH の OA Biomarkers Consortium Project による研究では、膝を含めた OA に対するバイオマ
25 ーカーは、性別や人種により reference interval（基準範囲）が異なる場合があり、解析や評価に注意が
26 必要であることが指摘されている⁸⁾。

27

28 文献

29 1) Bauer DC, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(8):723-7.

30 2) Kraus VB, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(5):515-42.

31 3) Ishijima M, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R22.

32 4) van Spil WE, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):29-36.

33 5) Kraus VB, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):186-95.

34 6) Golightly YM, et al. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2276-83.

35 7) Shimura Y, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1179-84.

36 8) Kraus VB, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):179-85.

37

1 (3) バイオメカニクス

2

3 要約

4 歩行運動は基本的な日常生活動作であり、膝 OA との関連性が研究されている。スラスト現象によ
5 る内反モーメントの増加、double knee action の低下による膝関節屈曲モーメント減少など膝関節運動
6 変化が力学環境に影響し、膝 OA の進行と関連することが示されている。

7

8 解説

9 歩行運動は最も基本的な日常生活動作であり、歩行時の膝関節運動及び力学環境の変化と膝 OA の
10 関連性が報告されている。運動解析では、歩行周期のうち立脚初期に膝関節の横ブレ現象であるスラ
11 ストが出現し、立脚中期に膝屈曲角の低下（double knee action の低下）が観察される。これらの運動
12 変化は膝 OA の進行度と関連することが示されている^{1,2)}。また、力学解析により、立脚初期には膝内
13 反モーメント(knee adduction moment: KAM)が増加し、KAM とスラストの間には相関関係があるこ
14 と、立脚中期の double knee action の低下と膝関節屈曲モーメントの減少に関連があることが報告され
15 ている^{2,3)}。さらに、MRI を用いた多施設研究では、スラストと大腿骨内顆の骨髄病変との関連が示さ
16 れ、スラスト出現による KAM の増加が膝関節内側コンパートメントの荷重負荷を増大させ、膝 OA
17 の進行に影響することが示唆されている⁴⁾。

18

19 文献

- 20 1) Omori G, et al. J Orthop Sci. 2016;21(4):463-8.
21 2) Favre J, et al. EFORT Open Rev. 2016;1(10):368-74.
22 3) Kuroyanagi Y, et al. Knee. 2012;19(2):130-4.
23 4) Wink AE, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(6):839-45.

24

1 第4章 治療（保存療法）

3 治療概要

5 現在の変形性膝関節症（膝 OA）治療法には、疾患の進行を遅延させることのできる保存的治療法や、
6 疾患そのものを改善させることができる外科的治療法など、いわゆる疾患修飾型治療法は存在しない。
7 医療機関を受診する患者は、基本的に日常生活に支障をきたすほどの機能障害を自覚している。その主
8 たる症状は、歩行を主とした移動時の膝の痛みである。また、時には夜間就寝時の痛みを自覚している
9 こともある。いずれにしても、現存する膝 OA に対して推奨されるすべての治療法は、この膝の痛みを
10 中心とした臨床症状の改善を目的としており、その効果についてのエビデンスが示されている症状改善
11 型治療法である。

12 上記のとおり、膝 OA 患者の主たる症状は、移動時の膝の痛みである。そして最も一般的に用いられ
13 ている診断法である単純 X 線を用いた場合、患者の訴えが強い場合でも、膝関節の形態的な膝 OA 変化
14 が軽度もしくは認められないことがある。このような場合に、症状が軽快することを期待して、単に経
15 過観察を指示することは推奨されない。その理由は、単純 X 線にて関節の変化が認められない、もしくは
16 は軽度の場合でも、MRI 等を用いると膝関節を構成する組織の損傷が相当進行している事例がしばしば
17 認められるためである。したがって、単純 X 線による診断と臨床症状との間に乖離を認めた場合は、可
18 能な範囲にて膝関節内で起きている変化を客観的に捉える試みが必要である。つまり、膝 OA の治療の
19 原則は、他の疾患と同様に正確な診断が最も重要である。

20 そのうえで、治療の原則は保存療法である。運動器疾患に限らず、いかなる疾患においても、患者は
21 自らが罹患している疾患の治療については、医師任せにするのではなく、自らも疾患についての理解を
22 深めることは、その疾患に対する向き合い方として有益な方法であることが示されている。膝 OA も例
23 外ではなく、この緩徐ながらも進行性の疾患に対しては、その病態を理解して、それに則した生活様式
24 や治療法などに自らも積極的にかかわることが大切である。そしてそれを患者に理解させることも、医
25 師の重要な役割である。ただし、病態の主体が半月板損傷や関節遊離体等によるキャッチングやロック
26 ングなど機械的機序に伴う疼痛や可動域制限であり、保存療法では十分な改善が期待できないと考えら
27 れる場合には、患者に外科的治療の効果を十分に説明し承諾を得たうえで、早期の関節鏡視下手術など
28 を行うべきである。

29 膝 OA による膝の痛みが持続することによる活動性の低下は、想像以上に早く患者の身体機能低下及
30 び精神的苦痛を与える。近年の膝 OA についての臨床研究の成果により、歩行をはじめとした移動時の
31 膝の痛みの病態が徐々に明らかになってきた。同時に、夜間痛のような、歩行など移動時以外にも膝 OA
32 患者が痛みを感じるものの病態についても、その機序の一端が理解されつつある。痛みの原因となる病
33 態を把握することに努め、その病態に則した治療を速やかに行うことが大切である。

34 歩行時の膝の痛みは、移動機能の障害を招く。膝 OA は、緩徐ながらも進行性の疾患である。医療機
35 関を受診した際にはすでに膝 OA が相当進行している状態に陥っているということもしばしば経験す
36 る。移動時の膝をはじめとした関節の痛みは、移動という行為そのものを控えるという行動を招くには
37 十分な理由となる。膝 OA に対する外科的治療法についても、極めて高い術後成績が得られている。現
38 時点では、移動機能の改善のためには外科的治療が最も適した治療法と考えざるをえない状態の患者も
39 存在する。運動器の機能低下は、運動器を使うということではしかその機能を回復させることができない
40 という特徴がある。外科的治療法、つまり手術のみではすぐに移動機能を改善させることはできない。
41 外科的治療後のリハビリテーションとしての運動療法のみではなく、保存的治療にも運動療法が有効で

- 1 あることから、それは明らかである。
- 2 超高齢社会を迎えた本邦では、健康寿命の延伸の実現が課題である。極めて高い有病率を示す膝 OA
- 3 が、中高年者の移動機能低下に与える影響は想像以上に大きいことも近年明らかになっている。一人ひ
- 4 とりの患者の膝 OA の病態を理解することに努め、移動機能の低下を最小限にとどめること、そして低
- 5 下してしまった移動機能を速やかに改善させることの積み重ねの先に、健康寿命延伸の実現への道筋は
- 6 見えてくるものとする。
- 7

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Clinical Question 1 変形性膝関節症に対し、教育プログラムは有用か

2

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対して教育と生活習慣についての指導プログラムは有用である。

5

6 エビデンスの強さ

7 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

8

9 推奨の強さ

10 ■ 1：強い（実施することを推奨する）

11

12 解説

13 膝 OA の治療目標は、疼痛などの症状緩和と関節機能回復を図り ADL 障害を改善させ QOL を向上
14 させることにある。OA に対する生活指導には患者教育、減量、運動指導、および定期的な電話指導な
15 どもがある。英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)、米国整形外科学会 (American
16 Academy of Orthopaedic Surgeons : AAOS) や国際変形性関節症学会 (Osteoarthritis Research Society
17 International : OARSI) などのガイドラインでも患者教育や運動ならびに減量指導が重要とされ、OA 治
18 療の核心に位置づけられている。

19 膝 OA に対して教育指導が鎮痛効果や機能改善および ADL 改善効果があるかを、コストも含めて検
20 証した。介入方法には、講師を用いる患者教育プログラムやグループ学習、配偶者の協力による教育指
21 導、電話・インターネットによる教育指導等があり、均一の確立された教育プログラムでの評価ではな
22 かった。対照群は通常診療における OA に関するリーフレットの簡単な説明と手渡し、あるいは無処置
23 であった。

24 鎮痛効果については、6 週まではその介入効果は高く [SMD -2.09 (-3.68, -0.49)]^{1~4)}、6 か月まで
25 は高く維持されるものの [SMD -0.6 (0.74, -0.46)]^{1,4~8)}、6 か月以降、介入効果は SMD -0.21 (-
26 0.31, -0.11) と低下し^{2,6,9~11)}、1 年では SMD -0.16 (-0.27, -0.05) となり^{2,9~11)}、臨床的意味はなくな
27 る傾向にあった(図 1)。

28 機能改善についても、鎮痛効果と同様に 6 週まではその介入効果は高いものの [SMD -0.52 (-0.76,
29 -0.24)]^{1~3)}、6 か月以降、介入効果は SMD -0.37 (-0.46, -0.28) と低下し^{1~3,6,9~15)}、1 年では SMD -0.24
30 (-0.38, -0.12) となった(図 2)^{2,9~11)}。

31 また、ADL/QOL の改善効果については、短期(6 週まで)や長期(1 年)においても有意な改善効果
32 はなかった [1 年で SMD -0.14 (-0.27, -0.00)] (図 3)^{2,10,11)}。

33 コスト面では、教育プログラムに関わる講師などへの費用がかかるものの、医療費としての有意差は
34 なかった [SMD -1.94 (-27.10, 23.22)] (図 4)¹⁵⁾。

35 有害事象についての報告は 4 論文しか明確に述べられていないものの^{9,12,14,15)}、598 例中 2 例に過ぎ
36 ず (0.3%)、筋力トレーニングでの疼痛増強であって、重篤な有害事象はないといえる(図 5)。なお、途
37 中脱落例は介入群 12.7%(209/1,644 例)に対して対照群 13.8%(209/1,511 例)で、危険率は 0.97 (0.82,
38 1.16) となり、介入によって脱落例が増えるわけではなかった(図 6)^{1~4,6~15)}。

39 以上より、膝 OA に対する教育と生活習慣についての指導プログラムは、短期には除痛・機能改善効
40 果があり、その効果は漸減するものの、合併症リスクはほとんどなく安全に行うことができ、コスト面
41 の大きな問題もないことから、日常診療において推奨できる。今後、どのような教育・指導プログラム

1 が有効か、また、持続した効果をもたらすものは何かなど、教育・指導プログラムの最適化の研究が必要である。

3 なお、本委員会での投票では、膝 OA に教育プログラムを強く推奨するが 13 名 (87%)、弱く推奨(提案)するが 2 名(13%)であった。

5

6 文献

7 1) Coleman S, et al. Arthritis Res Ther. 2012;14(1):R21.

8 2) Victor CR, et al. Clin Rheumatol. 2005;24(4):358-64.

9 3) Martire LM, et al. Rehabil Psychol. 2007;52(3):121-32.

10 4) Yip YB, et al. Patient Educ Couns. 2007;65(1):113-21.

11 5) Claassen Aniek AOM, et al. BMC Fam Pract. 2018;19(1):82.

12 6) Heuts PH, et al. J Rheumatol. 2005;32(3):543-9.

13 7) Keefe FJ, et al. Pain. 2004;110(3):539-49.

14 8) Omidi A, et al. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2018;8(7):1035-40.

15 9) Allen KD, et al. Ann Intern Med. 2010;153(9):570-9.

16 10) Lorig KR, et al. Arthritis Rheum. 2008;59(7):1009-17.

17 11) Mazzuca SA, et al. J Clin Rheumatol. 2004;10(6):315-22.

18 12) Ravaud P, et al. BMJ. 2009;338:b421.

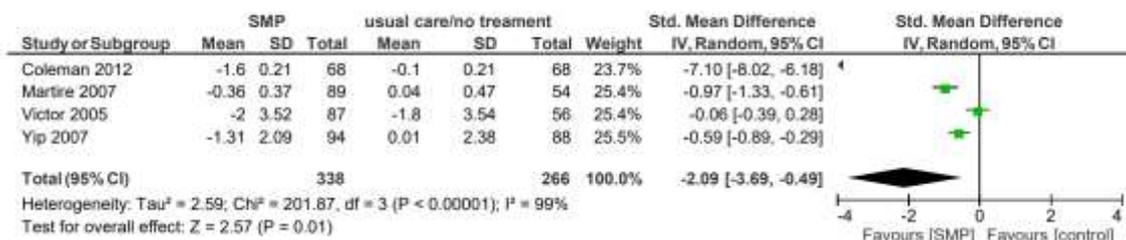
19 13) Anderson AM, et al. BMJ Open. 2021;11(7):e045389.

20 14) Hurley MV, et al. Arthritis Rheum. 2007;57(7):1211-9.

21 15) Nuñez M, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(3):279-85.

22

1.1 Pain short-term (<=6weeks)



23

24 図 1-1.鎮痛効果 (6 週まで)

25

2 SMP vs usual care

2.5 Pain intermediate term (6weeks< <6months)



26

27 図 1-2. 鎮痛効果 (6 週から 6 か月まで)

28

1.5 Pain long term (>6months)



図 1-3. 鎮痛効果 (6 か月以降)

3.5 Pain long term (>=1year)



図 1-4. 鎮痛効果 (1 年)

1.2 Function short-term



図 2-1. 機能改善効果 (6 週まで)

2.8 Function intermediate term (6weeks<<6,months)

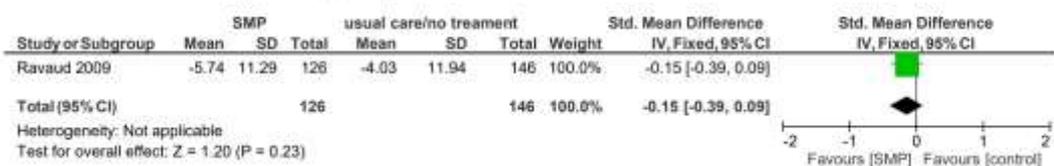


図 2-2. 機能改善効果 (6 週から 6 か月)

1.6 Function long term >=6M

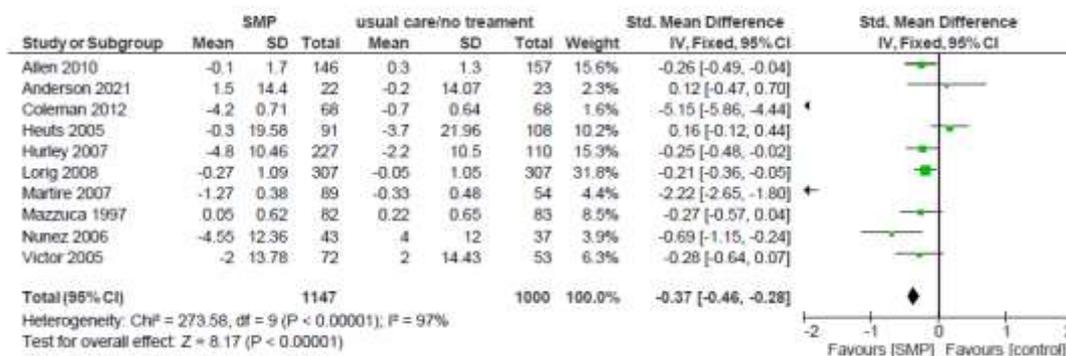


図 2-3. 機能改善効果 (6 か月以降)

2.6 Function long term 1year

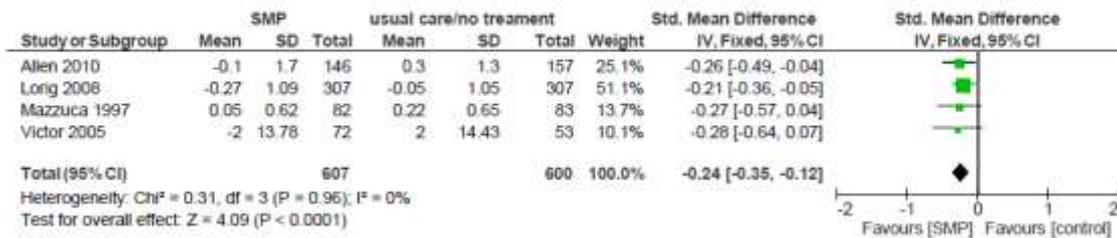


図 2-4. 機能改善効果 (1 年)

1.3 QOL short-term

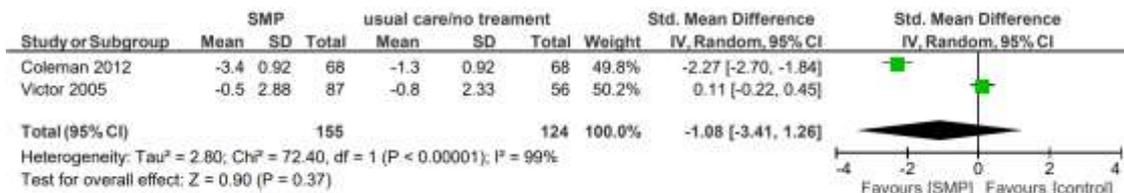


図 3-1. ADL/QOL の改善効果 (6 週まで)

1.7 QOL long term (6weeks< <=6M)

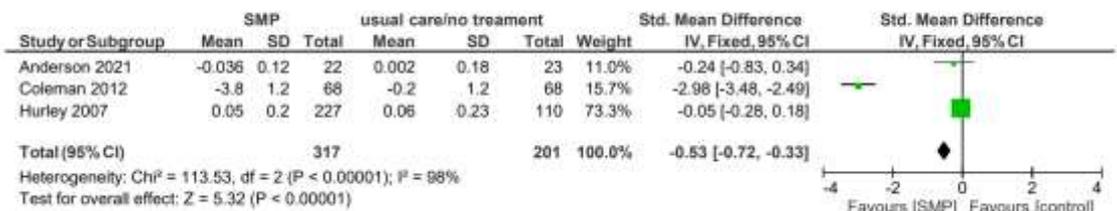


図 3-2. ADL/QOL の改善効果 (6 週から 6 か月まで)

2.7 QOL long term 1year

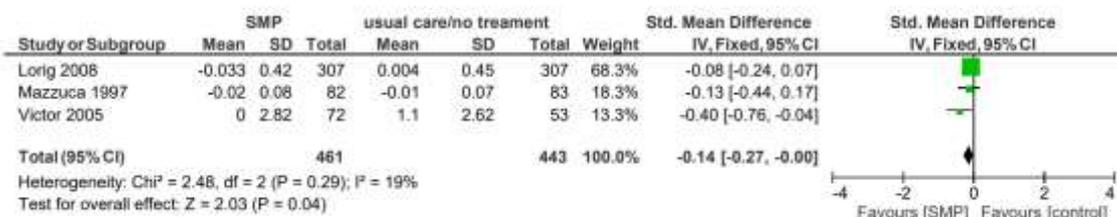


図 3-3. ADL/QOL の改善効果 (1 年)

2.8 Cost

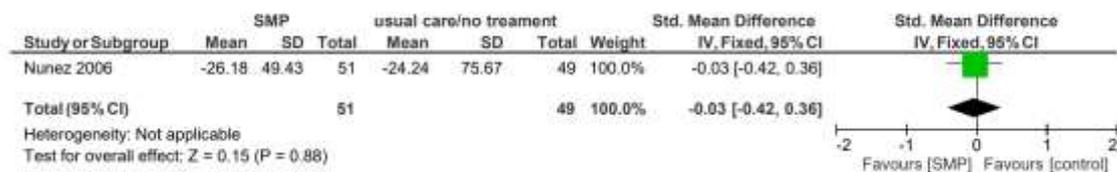
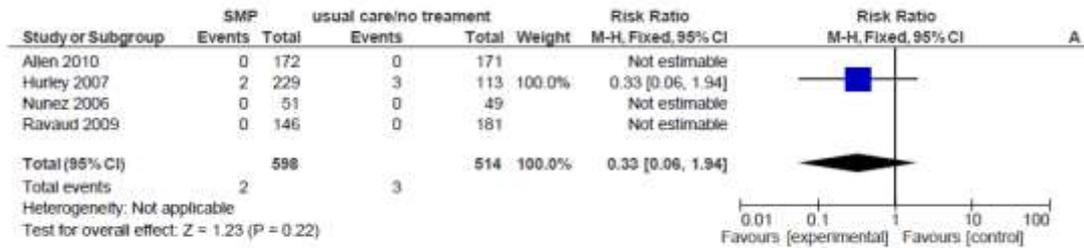


図 4. コスト

1.3 Adverse effects



Risk of bias legend

図 5. 有害事象

1.4 Withdraw

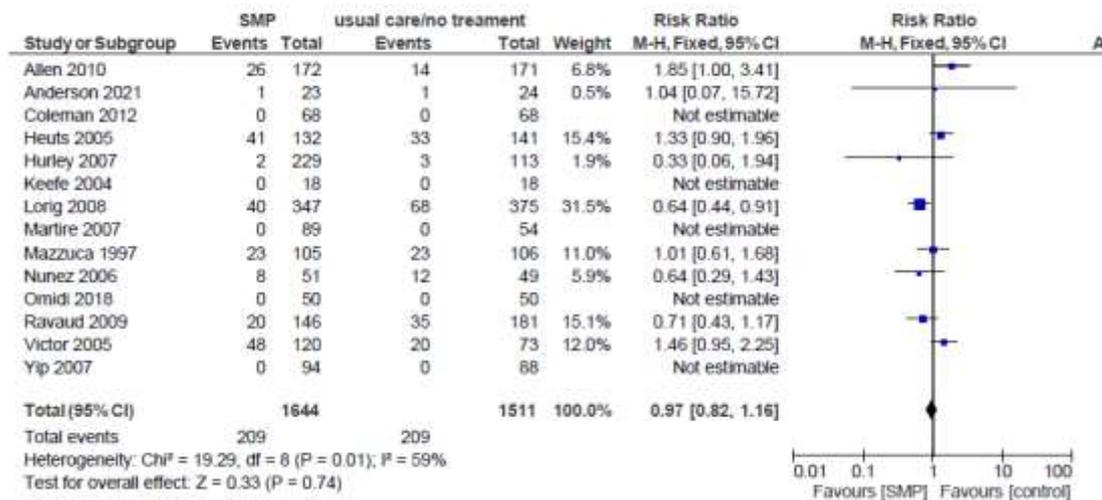


図 6. 途中脱落

1 Clinical Question 2 変形性膝関節症に運動療法は有用か

3 推奨文

4 運動療法は、鎮痛、身体機能改善効果、日常生活機能改善効果を認め有用である。

6 エビデンスの強さ

7 ■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

9 推奨の強さ

10 ■ 1：強い（実施することを推奨する）

12 解説

13 膝 OA に対する運動療法は、筋力増強トレーニング、エアロビックエクササイズ、陸上運動、水中
14 運動、太極拳など様々である。運動の種類は区別することなく鎮痛効果、機能改善効果、日常生活動
15 作（ADL）改善効果、合併症発生率に関して運動療法の有用性を検討した。また陸上運動に対する水
16 中運動の有用性についても検討した。

17 鎮痛効果については、VAS, NRS, KOOS pain, WOMAC pain など様々な評価が用いられていた。ま
18 た運動内容も様々であり、選択された文献の運動内容は筋力増強トレーニングを週 5 日、5 週間実施し
19 た RCT¹⁾、膝周囲と股関節外転筋力の筋力増強トレーニングと痛みに対する教育を週 4 日、12 週間実
20 施した RCT²⁾、筋力増強トレーニングとエアロビックエクササイズを組み合わせた運動を 50～60 分
21 間、週 2 日、8 週間実施した RCT³⁾、太極拳を週に 2 日、12 週間実施した RCT⁴⁾、週 1 日 60 分間のヨ
22 ガ教室を 8 週間実施した RCT⁵⁾であった。メタ解析の結果、NRS・VAS や WOMAC pain でともに運
23 動療法による効果を認めた。

24 身体機能については KOOS, WOMAC, SF-36, chair stand test, stair climbing test, timed up & go
25 test, 6 分歩行テスト、下肢筋力、ROM など様々な評価が用いられていた。また、鎮痛効果の解析と
26 同様に、運動内容はすべて異なっており、筋力増強トレーニングとエアロビックエクササイズを組み
27 合わせた運動を 50～60 分間、週 2 日、8 週間実施した RCT³⁾、太極拳を週に 2 日、12 週間実施した
28 RCT⁴⁾、週 1 日 60 分間のヨガ教室を 8 週間実施した RCT⁵⁾、下肢機能訓練に歩行運動を組み合わせた
29 理学療法プログラムを 6 か月間実施した RCT⁶⁾、膝周囲と股関節外転筋力の筋力増強トレーニングと
30 痛みに対する教育を週 4 日、12 週間実施した RCT²⁾であった。解析には、最も共通した身体機能評価
31 であった WOMAC と SF-36 の身体機能尺度を採用し解析した。メタ解析の結果、運動療法によって身
32 体機能の改善効果を認めた。また、前述した文献のうち運動介入後の長期効果に関しては 4 つの文献
33 で評価があり、いずれも有意な改善が報告されていた。対照群との比較が可能であったのは 2 つの文
34 献であり、介入後 6 か月目を評価した文献⁶⁾と 20 週目を評価した文献²⁾を解析した。メタ解析の結
35 果、運動療法によって介入後一定期間後に身体機能の改善効果を認めた。

36 ADL については、KOOS, WOMAC, SF-36, SF-12, AQoL-6D, PASE など様々な評価が用いられ
37 ていた。鎮痛、身体機能改善効果と同様に運動内容は様々であり、解析には、選択された文献で最も
38 多く採用されていた評価で患者立脚型評価法である WOMAC を採用した^{1,3,5)}。メタ解析の結果、運動
39 療法によって WOMAC の改善効果を認めた。

40 有害事象発生率に関しては、選択された 6 文献中 3 件に有害事象に関する記載があり、1 文献⁴⁾では
41 有害事象を認めなかった。有害事象発生に関する評価をしている 2 文献^{4,5)}では、対照群で 86 例中 7

1 件 (8.1%) に対し介入群は 88 例中 32 件 (36.4%) であったが、メタ解析の結果有意差はなかった。
2 また、イベントに重大イベントはなかった。また、水中運動と陸上運動を比較した文献は抽出されな
3 かった。

4 以上より、運動療法は鎮痛、身体機能改善効果、ADL 改善効果を認め有用であった。ただし、水中
5 運動を含め効果的な運動療法の種類に関するエビデンスは不明である。また、長期的な効果も不明で
6 ある。

7 膝 OA に対する主なガイドラインである OARSI, ACR, Ottawa panel, EULAR で運動療法は推奨さ
8 れ、core treatment の一つとされている。また、2019 年に報告された陸上運動による膝痛改善に効果
9 的な運動頻度と期間に関するシステマティックレビューでは、週 3 回、8~11 週または 12~15 週が有
10 用であると報告されている⁷⁾。さらに、膝 OA のリスクでもあるサルコペニア⁸⁾、フレイル⁹⁾、ロコモ
11 ティブシンドローム¹⁰⁾、肥満の体重管理¹¹⁾などに対する運動療法の効果も期待され、膝 OA に対する
12 運動療法による直接的な効果以外にも有益である。

13 前述のように今回のメタ解析の結果、鎮痛、身体機能改善効果、ADL 改善効果において運動療法は
14 有用であった。しかし今回の解析結果では、選択された RCT は 6 文献と少なく、日本人のデータは含
15 まれなかった。また運動内容は全て異なっており、運動時間、頻度、期間も一定でなく、長期効果評
16 価も介入後 12~40 週と一定でなかった。

17 以上から、エビデンスは限定的ではあるが、益と害とのバランスが確実であり、運動による健康増
18 進効果も期待されることから、「運動療法を実施することを強く推奨する」と判定した。ただし、適切
19 な運動を実施するためには画像評価を含む整形外科的評価を行うことが重要である。

20 なお、委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に運動療法を強く推奨するが 10 名
21 (66%)、弱く推奨(提案)するが 5 名(33%)であり、推奨の決定はなされなかった。

22 第 2 回目の投票では膝 OA に運動療法を強く推奨するが 9 名 (82%)、弱く推奨(提案)するが 2 名
23 (12%)であった。また、解説文の修正案として『「運動療法の科学的な (強い) エビデンスは明らかで
24 はない」、「しっかりと術前診断をしたうえで行う」旨を記載すべき』という意見があった。

25

26 文献

27 1) Anwer S, et al. J Phys Ther Sci. 2014;26(5):745-78.

28 2) Bennell KL, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(5):590-602.

29 3) Braghin RMB, et al. J Bodyw Mov Ther. 2018;22(1):76-82.

30 4) Wang C, et al. Arthritis Rheum. 2009;61(11):1545-53.

31 5) Cheung C, et al. BMC Complement Altern Med. 2014;14:160.

32 6) Schlenk EA, et al. RNJ. 2011;36(1):32-42.

33 7) Imoto AM, et al. Rheumatol Int. 2019;39(7):1159-79.

34 8) Beckwée D, et al. J Nutr Health Aging. 2019;23(6):494-502.

35 9) de Labra C, et al. BMC Geriatr. 2015;15:154.

36 10) Nagao M, et al. Clin Calcium. 2017;27(1):25-30.

37 11) Barrow DR, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):610.

38

1 Clinical Question 3 変形性膝関節症に体重減少は有用か

2

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対する体重減少は有用であるが、その効果は限定的である。

5

6 エビデンスの強さ

7 ■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

8

9 推奨の強さ

10 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

11

12 解説

13 変形性膝関節症に対する体重減少の効果について、変形性膝関節症患者に対する体重減少の鎮痛効
14 果、機能改善効果、ADL改善効果、合併症（骨密度減少）の危険性および膝 OA 発症リスクについて
15 解析を行った。16 鎮痛効果に関しては、体重減少介入を行った群と行わなかったコントロール群の RCT は 5 編が抽出
17 できた。5 編の RCT から、体重減少介入群とコントロール群では差を認めなかった（図 1）³⁾。運動介
18 入と体重減少介入を比較した RCT は 4 編あり、鎮痛効果では運動介入と体重減少介入では差を認めな
19 かった（図 2）^{3,4)}。運動介入のみの群と運動介入に体重減少介入を加えた群の RCT は 4 編あり、運動
20 介入に体重減少介入を加えたほうが運動介入のみの群に比較して鎮痛効果は良好であった（図 3）⁴⁾。
21 鎮痛効果では、運動介入のみに比較して運動介入と体重減少介入を合わせたほうが鎮痛効果は優れて
22 いた。Messier ら¹⁾は、体重減少の程度による差異を検討するために、肥満で膝 OA を認める 240 例を
23 対象にダイエットを施行し、18 か月の期間で体重減少が 5%未満群、5~10%群、10~20%群、20%
24 以上群の 4 群に分けて検討した。その結果、10%以上の体重減少を認めた群では疼痛が明らかに減少
25 し、機能改善効果も明らかであったと報告した。Riecke ら²⁾、Christensen ら³⁾も 10%以上の体重減
26 少は肥満の膝 OA に効果的であったと述べている。27 機能改善効果について、体重減少介入を行った群と行わなかったコントロール群での RCT は 5 編あ
28 った。5 編の RCT における検討では、体重減少介入群とコントロール群で機能改善効果には差を認め
29 なかった（図 4）^{2,3)}。また運動介入と体重減少介入を比較した RCT は 4 編あり、機能改善効果では運
30 動介入と体重減少介入では差を認めなかった（図 5）^{3,4)}。運動介入のみの群と運動介入に体重減少介
31 入を加えた群の RCT は 4 編あり、運動介入に体重減少介入を加えたほうが運動介入のみの群に比較し
32 て機能改善効果は良好であった（図 6）⁴⁾。鎮痛効果と同様に、機能改善効果は運動介入のみに比較し
33 て運動介入と体重減少介入を合わせたほうが優れていた。Messier ら⁴⁾は 55 歳以上の肥満の膝 OA に
34 対して、エクササイズ群（150 例）、ダイエット群（152 例）、ダイエット+エクササイズ群（152 例）
35 に 18 か月介入し、ダイエット群とダイエット+エクササイズ群でより体重減少が得られ、特にダイエ
36 ット+エクササイズ群で疼痛改善、機能改善を認めたと報告した。37 ADL の改善効果については、体重減少介入を行った群と行わなかったコントロール群での RCT 1 編
38 が抽出できた。体重減少介入群とコントロール群で機能改善効果には差を認めなかった（図 7）²⁾。39 合併症（骨密度減少）の危険性に関しては、体重減少介入群と運動介入群を比較した RCT が 1 編、
40 運動介入群と運動介入に体重減少介入を加えた群を比較した RCT が 1 編抽出された。体重減少介入を
41 行った群で合併症（骨密度減少）の危険性は高かった（図 8, 9）⁹⁾。

1 膝 OA 発症リスクに関して、体重減少介入群と運動介入群を比較した RCT が 1 編抽出された。膝
 2 OA の発症リスクとして、バイオマーカーである Log C1M を比較した。その結果、体重減少介入のほ
 3 うが、運動介入より膝 OA 発症リスクは低かった (図 10) ¹²⁾。また運動介入群と運動介入に体重減少
 4 介入を加えた群の比較でも、運動介入に体重減少介入を加えた群のほうがバイオマーカーである Log
 5 C1M が低く、OA 発症リスクは低かった (図 11) ¹²⁾。

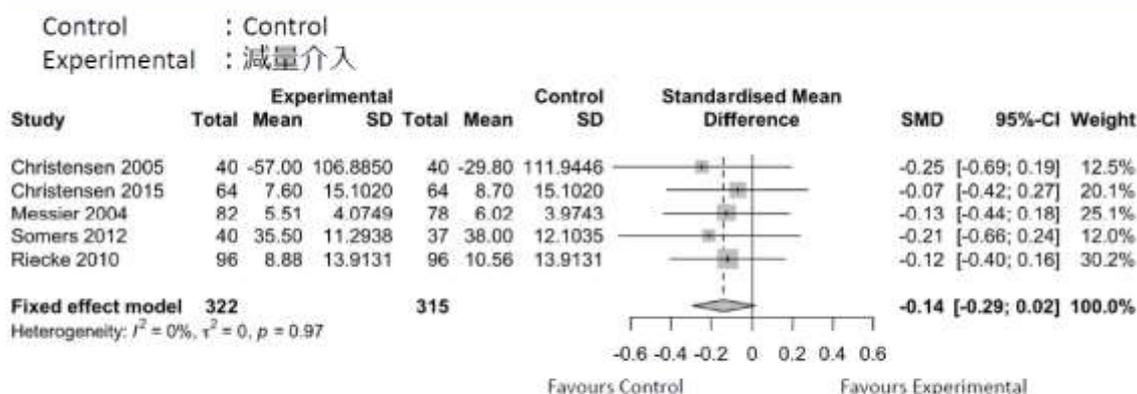
6 なお、委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に体重減少を強く推奨するが 7 名 (43%)、
 7 弱く推奨(提案)するが 8 名(53%)であり、推奨の決定はなされなかった。

8 十分な討議の後、第 2 回目の投票では膝 OA に体重減少を弱く推奨(提案)するが 11 名(100%)であ
 9 った。

11 文献

- 12 1) Messier SP, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1569-75.
- 13 2) Riecke BF, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(6):746-54.
- 14 3) Christensen R, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(5):640-50.
- 15 4) Messier SP, et al. JAMA. 2013;310(12):1263-73.
- 16 5) Sevvick MA, et al. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(6):1167-74.
- 17 6) Sadeghi A, et al. Reumatol Clin. 2019;15(2):73-6.
- 18 7) Messier SP, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(3):272-80.
- 19 8) Hunter DJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(7):1090-8.
- 20 9) Beavers DP, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(6):726-33.
- 21 10) Landsmeer ML, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(6):982-90.
- 22 11) Bartels EM, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(10):1641-6.
- 23 12) Loeser RF, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(11):1822-8.
- 24 13) Nelson AE, et al. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(6):701-12.
- 25 14) Hall M, et al. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(5):765-77.

01. 鎮痛

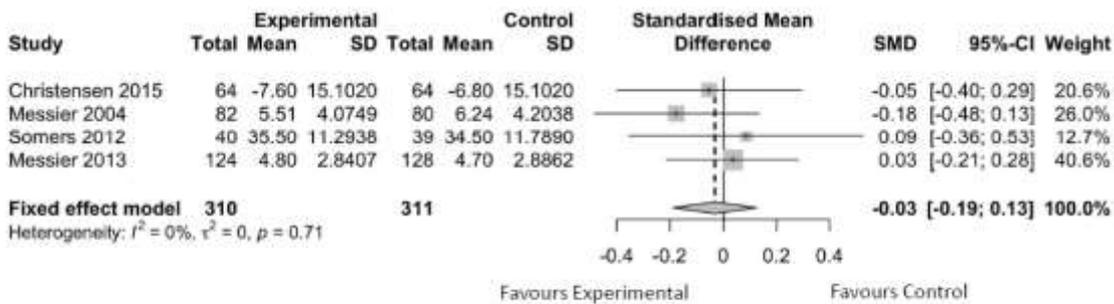


コントロール vs 減量介入
 5RCTが抽出された
 差を認めなかった。コントロールのほうが良い傾向。

図 1

01. 鎮痛

Control : 運動介入
 Experimental : 減量介入



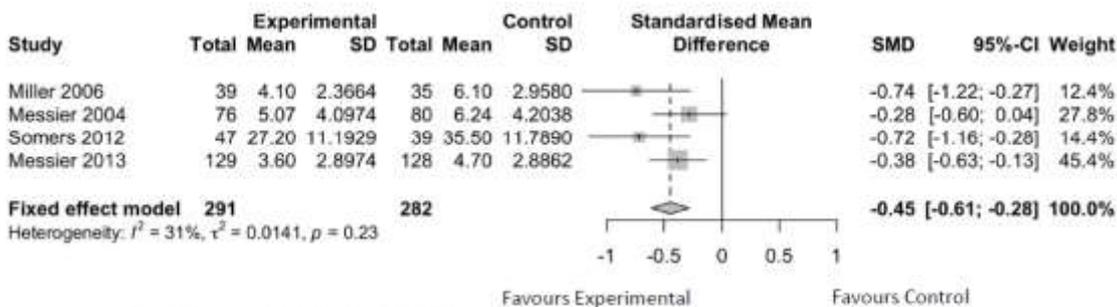
4 RCTが抽出された。
 差を認めなかった。

図 2

1

01. 鎮痛

Control : 運動介入
 Experimental : 運動介入 + 減量介入



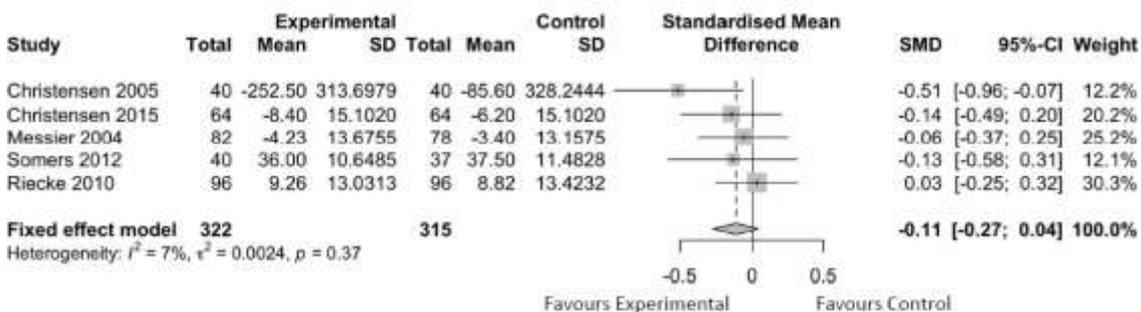
運動介入 vs 運動介入 + 減量介入
 4 RCTが抽出された
 運動介入 + 減量介入のほうが、運動介入のみに比較して鎮痛効果はよかった
 Heterogeneity 31% (異質性は少しあり 50未満なので)

図 3

2

02. 機能改善

Control : Control
 Experimental : 減量介入



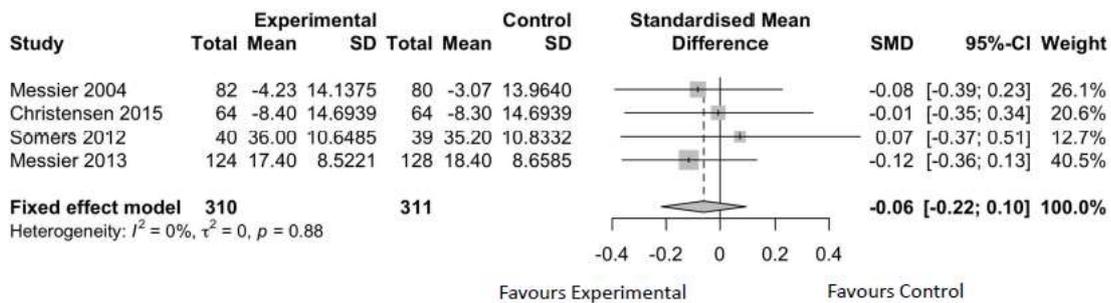
コントロール vs 減量介入
 5 RCTが抽出された。
 差を認めなかった。

図 4

3

02. 機能改善

Control : 運動介入
 Experimental : 減量介入



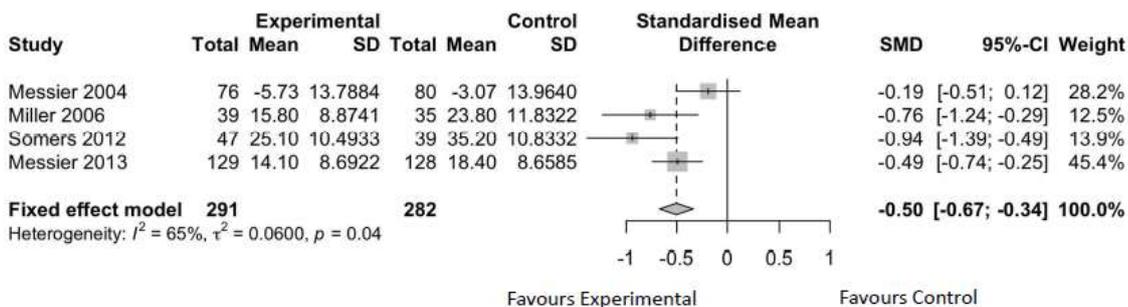
運動介入 vs 減量介入
 5 RCTが抽出された。
 差を認めなかった。

図 5

1

02. 機能改善

Control : 運動介入
 Experimental : 運動介入 + 減量介入



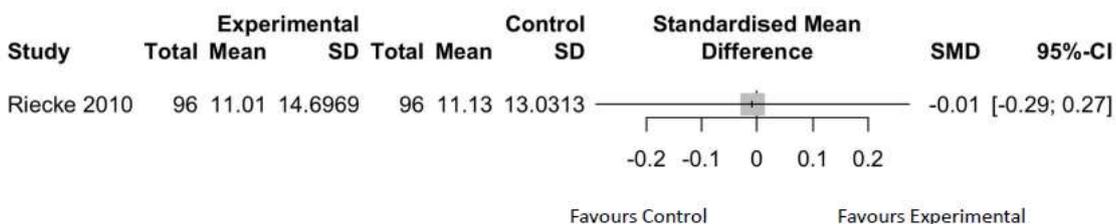
運動介入 vs 運動介入 + 減量介入 (WOMAC)
 5 RCTが抽出された
 運動介入 + 減量介入のほうが、運動介入のみに比較して機能改善はよかった
 Heterogeneity 65% (論文間のばらつきがある 注意が必要)

図 6

2

03. ADL

Control : Control
 Experimental : 減量介入



コントロール vs 減量介入
 1 RCTが抽出された。
 差を認めなかった。

図 7

3

04. 合併症（骨密度）

Control : 運動介入
 Experimental : 減量介入



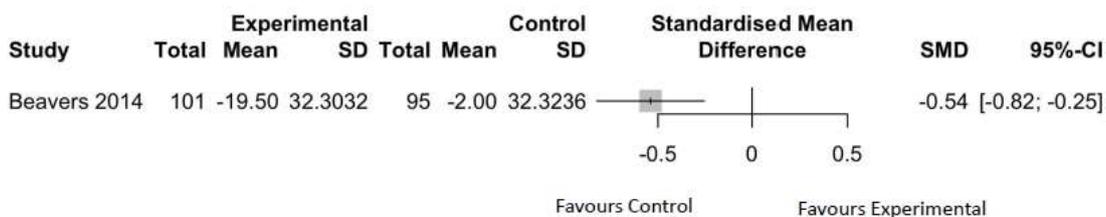
1 RCTが抽出された。
 運動介入のほうが、合併症（骨密度減少）は少なかった

図 8

1

04. 合併症（骨密度）

Control : 運動介入
 Experimental : 運動介入 + 減量介入



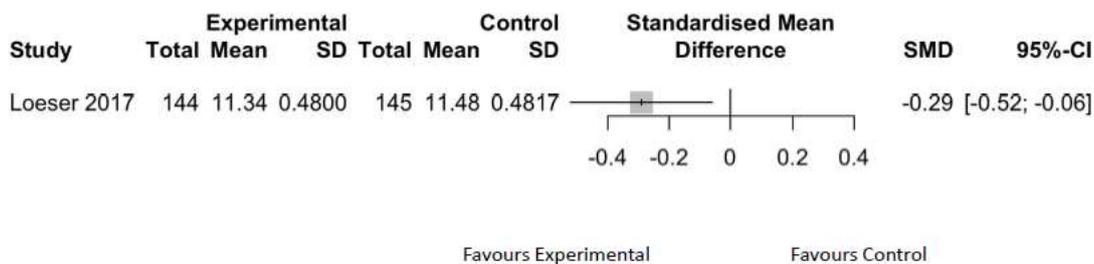
運動介入 vs 運動介入 + 減量介入
 1 RCTが抽出された。
 運動介入のほうが、運動介入 + 減量介入より合併症（骨密度減少）は少なかった

図 9

2

05. OA発症リスク（Log C1M）

Control : 運動介入
 Experimental : 減量介入



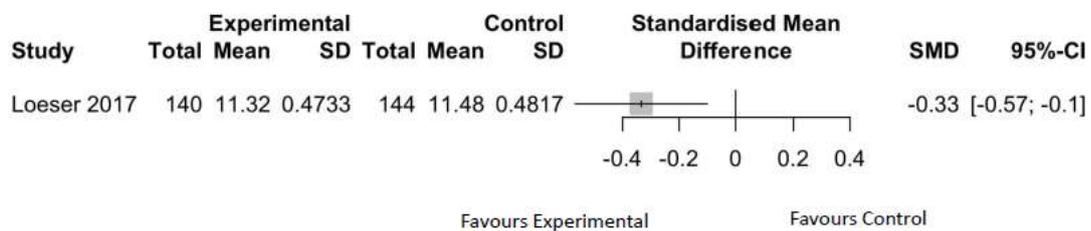
1 RCTが抽出された。
 減量介入のほうが、運動介入よりOA発症リスクは低かった
 Biomarkerが低かった

図 10

3

05. OA発症リスク (Log C1M)

Control : 運動介入
 Experimental : 運動介入+減量介入



運動介入 vs 運動介入+減量介入
 1 RCTが抽出された。
 運動介入+減量介入のほうが、運動介入よりOA発症リスクは低かった
 Biomakerが低かった

図 1 1

1
2

1 Clinical Question 4 変形性膝関節症に物理療法は有用か

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対する物理療法のなかには有用なものも存在する。しかし高品質な研究は少な
5 く、推奨される治療法は限定的である。

7 4. エビデンスの強さ

8 ■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

10 推奨の強さ

11 【経皮的電気神経刺激（TENS）】

12 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

14 【超音波治療】

15 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

17 【鍼治療】

18 ■ 2：弱い（実施しないことを提案する）

20 【灸治療】

21 ■ 2：弱い（実施しないことを提案する）

23 解説

24 膝 OA に対する物理療法の効果に関して、鎮痛効果、機能改善効果について検討した。鎮痛効果、
25 機能改善効果とも、物理療法を行っていないコントロール群に対して弱い効果を認めた。また物理療
26 法の種別として、経皮的電気神経刺激（TENS）、超音波、灸、鍼についての RCT を抽出し解析を行っ
27 た。

28 鎮痛効果に関しては、物理療法を行った群と行わなかったコントロール群の RCT は 10 編が抽出で
29 きた。10 編の RCT では鎮痛効果の評価項目は WOMAC (pain), pressure pain threshold, VAS であ
30 り、物理療法群とコントロール群の比較では物理療法群で弱い鎮痛効果を認めた (図 1)^{1-4,6-8,11}。

31 機能改善効果に関しては、物理療法を行った群と行わなかったコントロール群の RCT は 7 編が抽出
32 できた。機能改善効果の評価項目は WOMAC (function), TUG であり、7 編の RCT から物理療法群
33 とコントロール群を比較し、物理療法群で弱い機能改善効果を認めた (図 6)^{8,11}。

34 1) 経皮的電気神経刺激（TENS）

35 鎮痛効果については、TENS に関する RCT は 3 編抽出された。TENS を行っていないコントロール
36 群と比較して弱い鎮痛効果を認めた (図 2)^{1,2,4,7,8,11,12}。Vance ら⁷⁾は、膝 OA 患者 75 例に対して、高
37 周波 TENS (100Hz) 25 例、低周波 TENS (4Hz) 25 例を、プラセボ TENS 25 例と比較する RCT を
38 行った。その結果、pressure pain threshold (PPT)が高周波 TENS、低周波 TENS とも増加し、プラセ
39 ボでは変化を認めなかったと報告した。

40 機能改善効果に関しては、TENS に関する RCT は 3 編抽出された。TENS を行っていないコント
41 ール群と比較して弱い鎮痛効果を認めた (図 7)^{3,4)}。

1 なお、委員会での投票では、膝 OA に TENS を弱く推奨(提案)するが 11 名(73%)、TENS を行わな
2 いことを弱く推奨(提案)するが 3 名(20%)、行わないことを強く推奨するが 1 名(7%)であった。

3 2) 超音波治療

4 膝 OA の鎮痛効果に関して、超音波治療を行った RCT は 4 編あり、超音波治療を行わなかったコン
5 トロール群と比較して中等度の鎮痛効果を認めた(図 4)。Yildiz ら⁹⁾は、両側膝 OA 患者 90 例に関し
6 て continuous ultrasound 群(30 例)、pulsed ultrasound 群(30 例)、プラセボ群(30 例)を週 5 日、
7 2 週間施行する RCT を行った。両 ultrasound 群とも、プラセボ群に比較して有意に VAS、関節可動域
8 が改善したと報告した。

9 機能改善効果に関しては、超音波治療を行った RCT は 2 編あり、超音波治療を行わなかったコント
10 ロール群と比較して、中等度の機能改善効果を認めた(図 8)^{3,4)}。

11 なお、委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に超音波治療を弱く推奨するが 10 名
12 (67%)、超音波治療を行わないことを弱く推奨(提案)するが 4 名(27%)、行わないことを強く推奨す
13 るが 1 名(7%)であり、推奨の決定はなされなかった。

14 第 2 回目の投票では膝 OA に超音波治療を弱く推奨(提案)するが 10 名(91%)、超音波治療を行わな
15 いことを弱く推奨(提案)するが 1 名(9%)であった。

16 3) 鍼治療

17 膝 OA の鎮痛効果に関して、鍼治療では 2 編の RCT が抽出された。鍼治療を行わなかったコントロ
18ール群と比較して弱い鎮痛効果を認めた(図 5)^{8,11)}。鍼治療に関してプラセボをコントロールとした
19 RCT が少なく、質の高い RCT は認められなかった。

20 機能改善効果に関しては、鍼治療では、2 編の RCT が抽出された。鍼治療を行わなかったコントロ
21ール群と比較して機能改善効果をわずかに認めるも異質性が高かった(図 9)²⁾。

22 膝 OA に対する鍼治療に関しては、質の高い RCT がなく、わずかに認める効果も異質性が高く有用
23性を判断することは難しい。

24 膝関節に鍼治療を行うことにより、合併症として化膿性膝関節炎を発症した症例や異物が残存した
25症例を経験したという委員からの報告があった。膝関節に対して鍼治療を行うことは危険を伴う場合
26があり、推奨度としては「実施しないことを弱く推奨する」とした。

27 なお、委員会での投票では、第 1 回目の投票では、膝 OA に鍼治療を弱く推奨(提案)するが 2 名
28(14%)、鍼治療を行わないことを弱く推奨(提案)するが 8 名(57%)、強く推奨するが 4 名(29%)であ
29り、推奨の決定はなされなかった。投票に際して 1 名が『「推奨なし」にしたいが該当するものがな
30い』との理由で棄権した。

31 第 2 回目の投票では鍼治療を行わないことを弱く推奨(提案)するが 10 名(91%)、行わないことを強
32く推奨する者が 1 名(9%)であった。また、(膝 OA では)針治療は保険適用ではないという意見があ
33った。

34 4) 灸治療

35 膝 OA に対する鎮痛効果について、灸治療に関しては 1 編の RCT が抽出された。灸治療を行わな
36かったコントロール群と比較して中等度の鎮痛効果を認めた(図 4)^{1,7,12)}。

37 機能改善効果について、灸治療に関しては 1 編の RCT が抽出された。灸治療を行わなかったコント
38ロール群と比較して弱い機能改善効果を認めた(図 10)²⁾。

39 膝 OA に対する灸治療に関して、質の高くない 1 編の RCT しかなく、有用性を判断することは難し
40い。

41 膝関節に灸治療を行うことにより、合併症として火傷を認めたという委員からの報告があった。膝

1 関節に対して灸治療を行うことは危険を伴う場合があるとして、推奨度としては「実施しないことを
2 弱く推奨する」とした。

3 委員会での投票では、第1回目の投票では膝OAに灸治療を弱く推奨(提案)するが3名(21%)、灸治
4 療を行わないことを弱く推奨(提案)するが5名(36%)、強く推奨するが6名(43%)であり、推奨の決定
5 はなされなかった。投票に際して1名が『「推奨なし」にしたいが該当するものがない』との理由で棄
6 権した。

7 第2回目の投票では膝OAに灸治療を行わないことを弱く推奨(提案)するが10名(91%)、行わない
8 ことを強く推奨する者が1名(9%)であった。

9

10 文献

- 11 1) He DP, et al. . 2019;25(2):30-4.
- 12 2) Zhao L, et al. Arthritis Res Ther. 2014;16(3):R133.
- 13 3) Weiner DK, et al. Clin Ther. 2013;35(11):1703-20.e5.
- 14 4) Chen LX, et al. . 2013;19(6):308-16.
- 15 5) Tascioglu F, et al. J Int Med Res. 2010;38(4):1233-42.
- 16 6) Ozgonenel L, et al. . 2018;26(4):194-9.
- 17 7) Vance CG, et al. . 2012;92(7):898-910.
- 18 8) Jia L, et al. Sci Rep. 2016;6:35453.
- 19 9) Yildiz SK, et al. Turk J Med Sci. 2015;45(6):1187-91.
- 20 10) Altay F, et al. . 2010;25(3):116-21.
- 21 11) Yegin T, et al. . 2017;43(1):187-94.
- 22 12) Pietrosimone BG, et al. Clin Rehabil. 2010;24(12):1091-101.

23

01. 鎮痛

Control : プラセボ
Experimental : 物理療法 (TENS, 超音波, 灸, 鍼)

評価項目 : womac (pain) , pressure pain threshold, VAS
※He 2019, Zhao 2014, Vance2012は変化率を評価

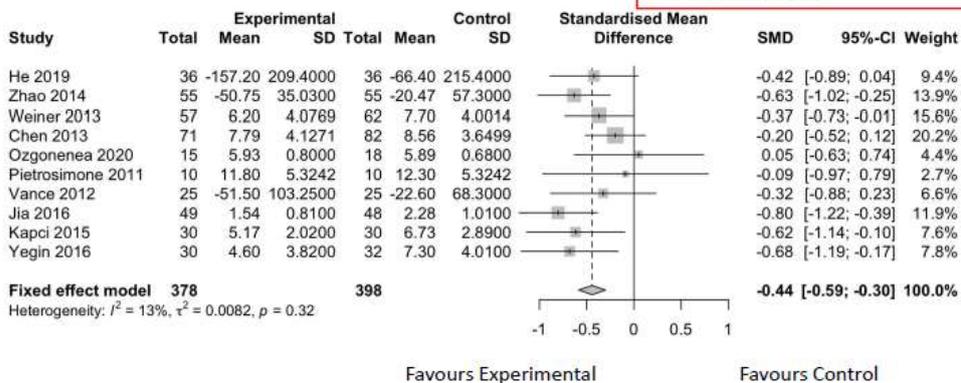


図 1

24

02. 機能改善

評価項目：womac (function)
 ※He 2019, Zhao 2014, Vance 2012, Jia 2016
 は変化率を評価

Control : プラセボ
 Experimental : 物理療法 (TENS, 超音波, 鍼)

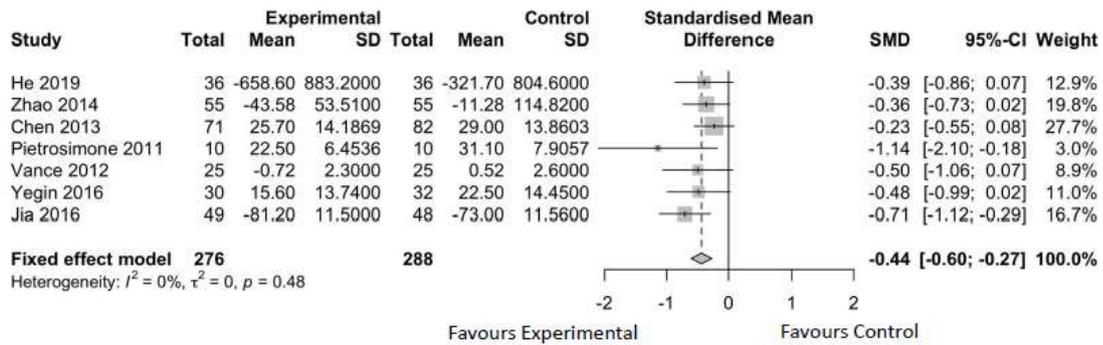


図 2

1

01. 鎮痛

Control : プラセボ
 Experimental : TENS

評価項目：womac (pain) , pressure pain threshold
 ※He 2019, Vance2012は変化率を評価

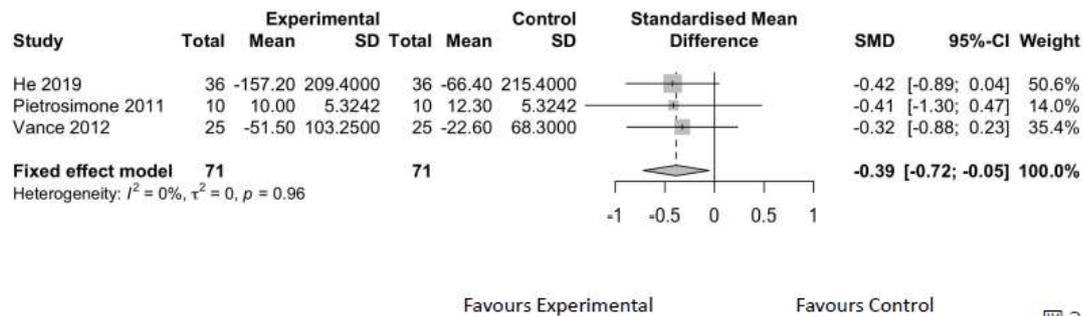


図 3

2

02. 機能改善

評価項目：womac (function) , TUG
 ※He 2019, Vance 2012は変化率を評価

Control : プラセボ
 Experimental : TENS

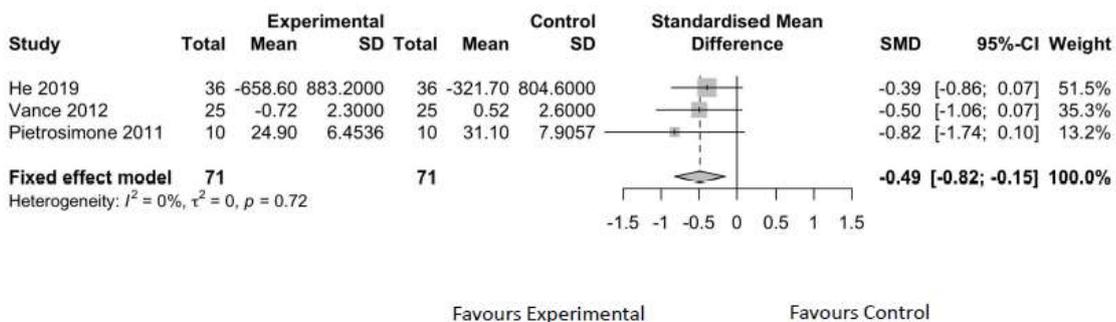


図 4

3

01. 鎮痛

評価項目：womac (pain) , VAS
※Jia 2016のみVAS

Control : プラセボ
Experimental : 超音波

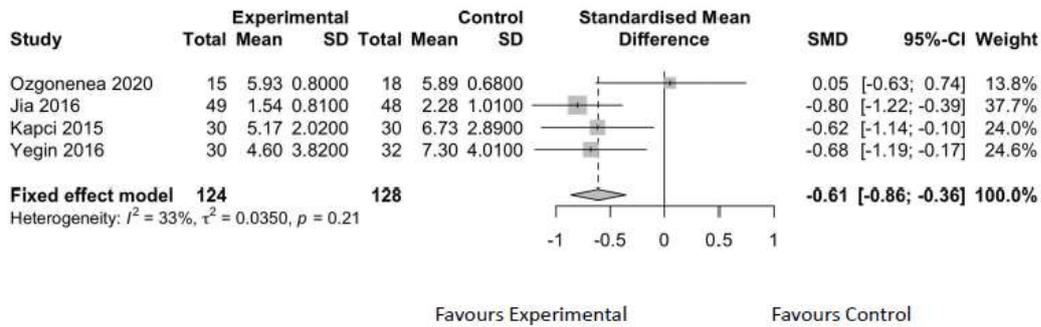


図 5

1

02. 機能改善

評価項目：womac (function)
※Jia 2016は変化率を評価

Control : プラセボ
Experimental : 超音波

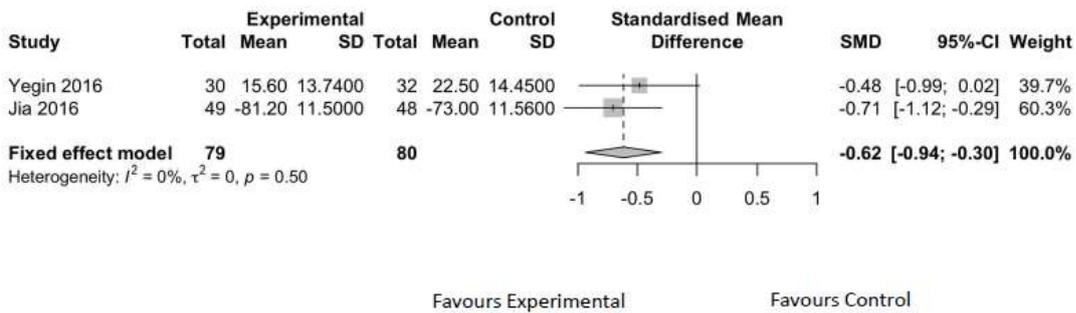


図 6

2

01. 鎮痛

Control : プラセボ
Experimental : 鍼

評価項目：womac (pain)

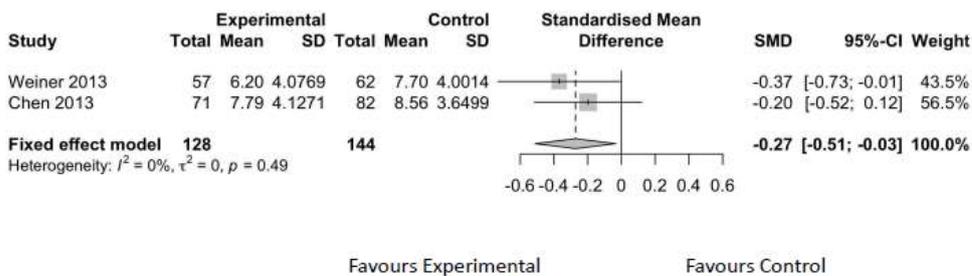


図 7

3

02. 機能改善

Control : プラセボ
 Experimental : 鍼

評価項目 : womac (function)

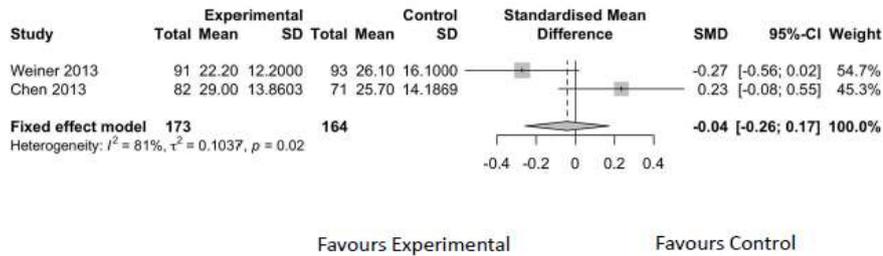


図 8

1

01. 鎮痛

Control : プラセボ
 Experimental : 灸

評価項目 : womac (pain)
 ※変化率を評価

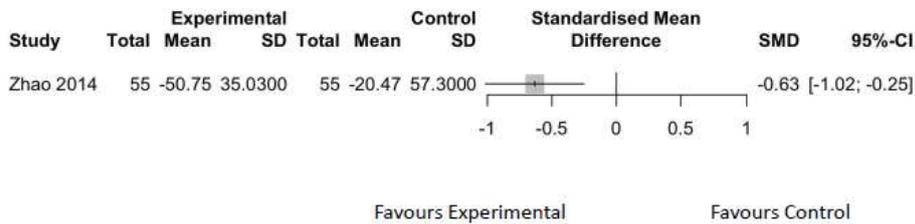


図 9

2

02. 機能改善

Control : プラセボ
 Experimental : 灸

評価項目 : womac (function)
 ※Zhao 2014は変化率を評価

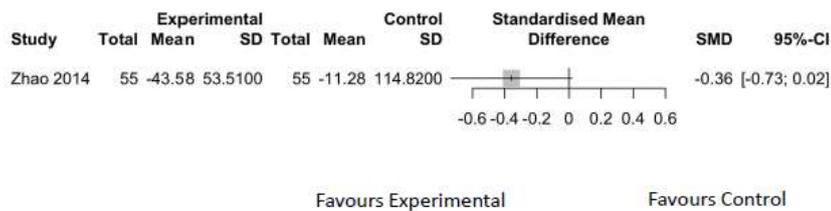


図 10

3

1 Clinical Question 5 変形性膝関節症に装具療法(歩行補助具を含む)は有用か

2

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対する膝装具, 外側楔型足底板を用いた装具療法は鎮痛および機能改善に関し
5 て, その有用性は弱く推奨される。

6

7 エビデンスの強さ

8 ■ B: 効果の推定値に中程度の確信がある

9

10 推奨の強さ

11 ■ 2: 弱い (実施することを提案する)

12

13 解説

14 膝 OA は超高齢社会を迎えた本邦において罹患率の高い疾患であり, 治療の最適化を図ることは患
15 者及び医師のみならず, 医療経済ならびに社会的にも重要である. そこで一本杖, 靴, 膝装具, 外側
16 楔型足底板の装具療法の有効性と安全性を検討した. さらに装具療法では使用する装具によりその有
17 効性と安全性が異なると考えられるため, 使用装具によるサブグループ解析も行った.

18 膝 OA による身体機能低下, QOL 低下, 歩行能力低下は疼痛および疼痛による身体活動量の低下に
19 起因することから, 装具療法において除痛効果は極めて重要な役割であると考えられる. したがっ
20 て, これまで報告されてきた RCT の装具療法の除痛効果に関するメタ解析を行った¹⁻¹¹⁾. その結果,
21 VAS, WOMAC(pain), KOOS(pain)による疼痛の評価では装具療法は大きな除痛効果を有することが
22 明らかになった (図 1). また, 使用装具によるサブグループ解析では使用する装具の種類によりその
23 効果に高い異質性が示され, 膝装具¹⁻³⁾と外側楔型足底板⁴⁻⁸⁾は大きな効果を認め, 靴と一本杖は有意の
24 効果が認められなかった.

25 膝 OA による身体機能低下は身体活動量を低下させ, 廃用による筋力低下や全身持久力の低下をも
26 たらし, 歩行能力の低下, さらには QOL の低下の原因となる可能性がある. そこで, これまで報告さ
27 れてきた RCT の装具療法の身体機能改善効果に関するメタ解析を行った¹⁻¹¹⁾. その結果, WOMAC
28 (physical function), KOOS (ADL function), Lequesne score, Edinburg Knee Functional Scale による
29 機能の評価では装具療法は大きな機能改善効果が認められた (図 2). 使用装具によるサブグループ解
30 析では, その効果に高い異質性が認められ, 膝装具¹⁻³⁾と外側楔型足底板⁴⁻⁸⁾は大きな効果を認め, 靴と
31 一本杖は有意の効果が認められなかった.

32 膝 OA をはじめとする種々の運動器の慢性疾患では健康関連 QOL が低下することが知られている
33 が, 装具療法がこれらの健康関連 QOL に与える効果は不明であった. そこでこれまで報告されてきた
34 RCT の装具療法の健康関連 QOL に与える効果に関するメタ解析を行った. その結果, KOOS
35 (QOL), Assessment of Quality of Life instrument による QOL の評価では中等度の QOL 向上効果が
36 認められた (図 3). しかし使用装具によるサブグループ解析では, 個々の装具の QOL に対する有意
37 の効果を認めなかった^{2,7-11)}.

38 疼痛, 身体機能, 健康関連 QOL などの主観的アウトカムに加えて, 膝 OA に対する装具療法の客観
39 的アウトカムに対する効果の検討は重要である. そこで, これまで報告されてきた RCT の装具療法の
40 客観的歩行能力に対する効果を検討した. その結果, 客観的歩行能力に対する効果を検討した装具療
41 法の RCT は外側楔型足底板⁴⁾と一本杖¹⁰⁾の 2 編のみであり, この 2 編のメタ解析では, 客観的歩行能

1 力の評価（6分間歩行テスト）では有意の改善効果が認められなかった（図4）。

2 一方、膝OAに対する装具療法の副作用に関しては、RCTによる発生率の比較は膝装具を用いた装
3 具療法の1編のみであり³⁾、膝装具群で10例に皮膚の刺激感や不快感などの合併症を認め、その副作
4 用発生リスク比は3.65とかなり高かった（図5）。しかし治療を中止するような副作用はなかったと
5 報告され、また一般的に装具療法で副作用が発生した場合、装具を着脱することにより副作用が改善
6 すると考えられ、副作用発生率は他の薬物療法、物理療法、手術療法に比し対処が容易であり、推奨
7 度への影響は低いと考えられた。

8 以上より膝OAに対する膝装具、外側楔型足底板を用いた装具療法は鎮痛および機能改善に関して
9 大きな効果を有し、膝装具では副作用発生率が高いものの対処が容易であるため、膝OAに対して、
10 膝装具、外側楔型足底板を用いた装具療法を行うことの有用性は高い。しかしながら、その効果には
11 高い異質性を報告間で認めており、使用する装具の差異や膝OAの進行度が装具療法の効果に影響を
12 与えている可能性が高いため、膝装具、外側楔型足底板を用いた装具療法は治療法としては弱く推奨
13 される。一方、膝OAに対する一本杖、靴を用いた装具療法の有用性は不明である。

14 委員会での投票では、第1回目の投票では膝OAに装具療法(歩行補助具を含む)を強く推奨するが4
15 名(27%)、弱く推奨(提案)するが9名(60%)、装具療法(歩行補助具を含む)を行わないことを弱く推
16 奨(提案)するが2名(13%)であり、推奨の決定はなされなかった。また、「装具の有効性はよいと思う
17 が、症例によって効果が分かれ、さらに使用する装具によっても効果や費用面の問題があるため強い
18 推奨にはならないのでは」との意見があった。

19 第2回目の投票では、膝OAに装具療法(歩行補助具を含む)を弱く推奨(提案)するが10名(91%)、
20 装具療法(歩行補助具を含む)を行わないことを弱く推奨(提案)するが1名(9%)であった。

21

22 文献

- 23 1) Callaghan MJ, et al. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1164-70.
- 24 2) Ostrander RV, et al. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2016;45(5):306-11.
- 25 3) Thoumie P, et al. Sci Rep. 2018;8(1):10519.
- 26 4) Barrios JA, et al. Knee. 2009;16(2):136-42.
- 27 5) Hatef MR, et al. Int J Rheum Dis. 2014;17(1):84-8.
- 28 6) Campos GC, et al. Sao Paulo Med J. 2015;133(1):13-9.
- 29 7) Lewinson RT, et al. Gait Posture. 2016;50:60-8.
- 30 8) Salam A, et al. JLUMHS. 2019;18(2):146-51.
- 31 9) Hinman RS, et al. Ann Intern Med. 2016;165(6):381-9.
- 32 10) Jones A, et al. Ann Rheum Dis. 2012;71(2):172-9.
- 33 11) Van Ginckel A, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27(9):1324-38.

34

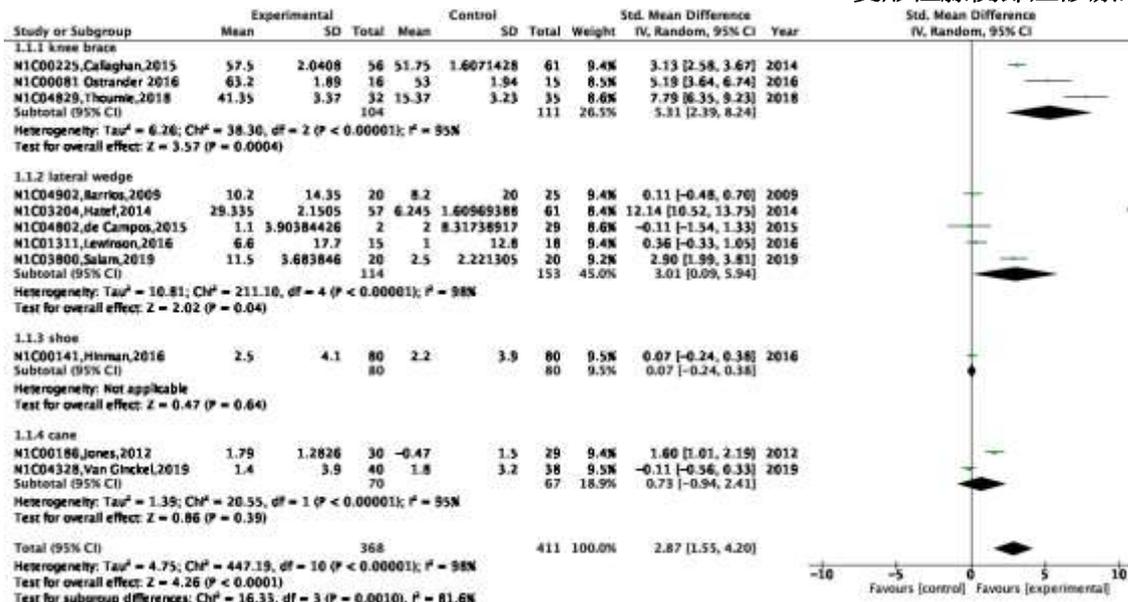


図1 鎮痛効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析

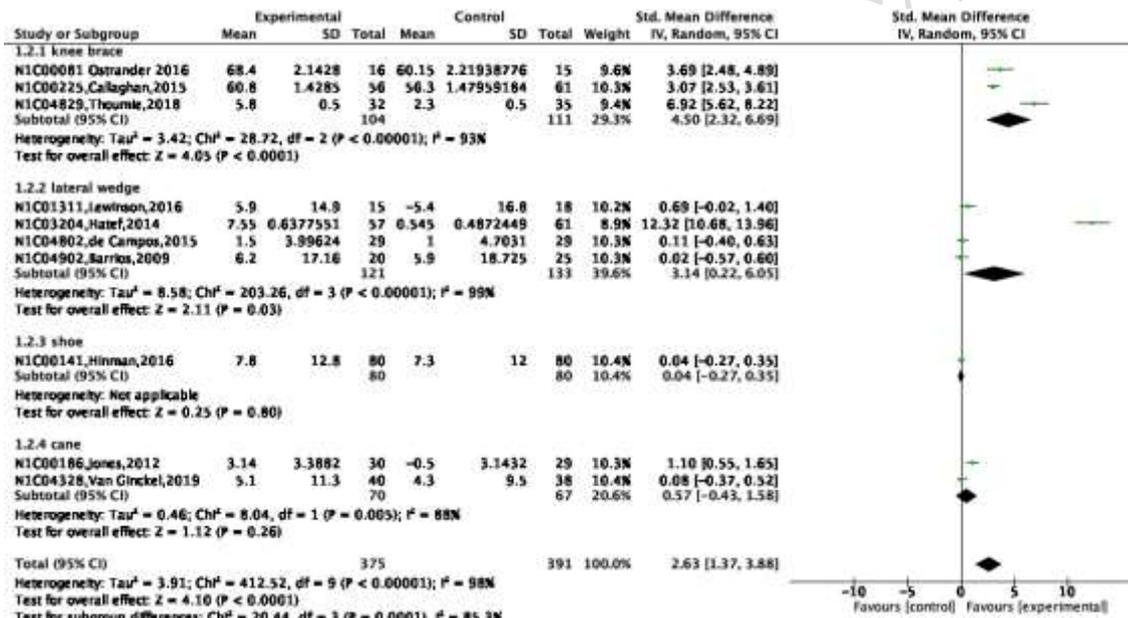
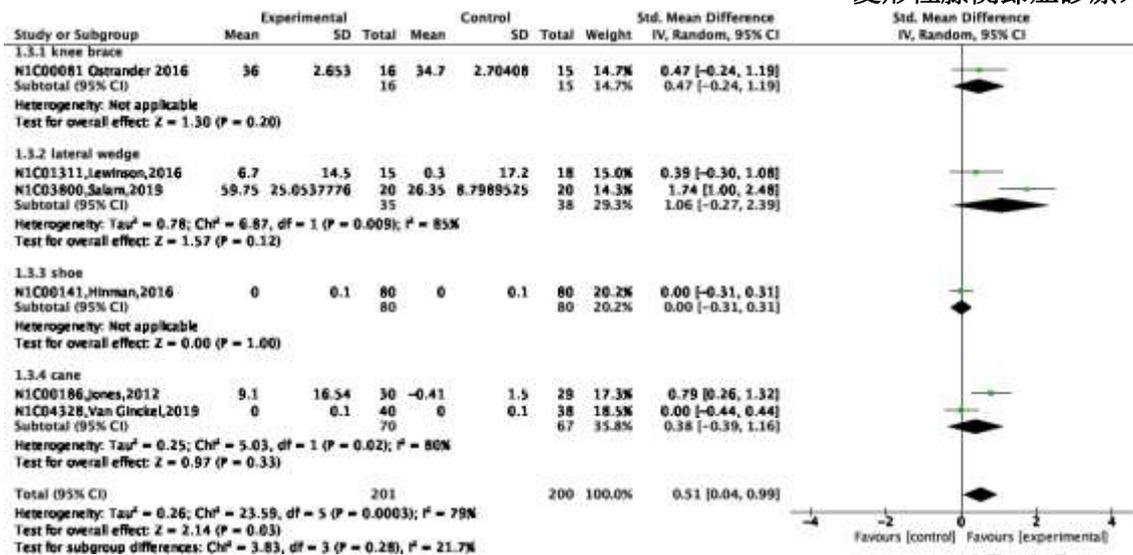
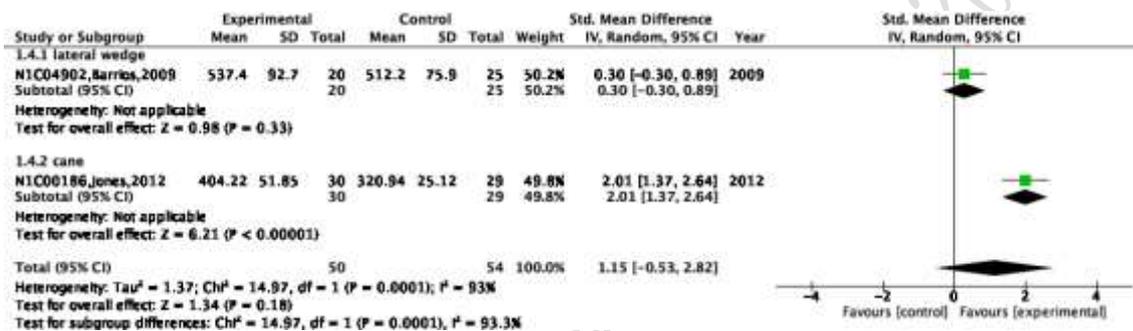


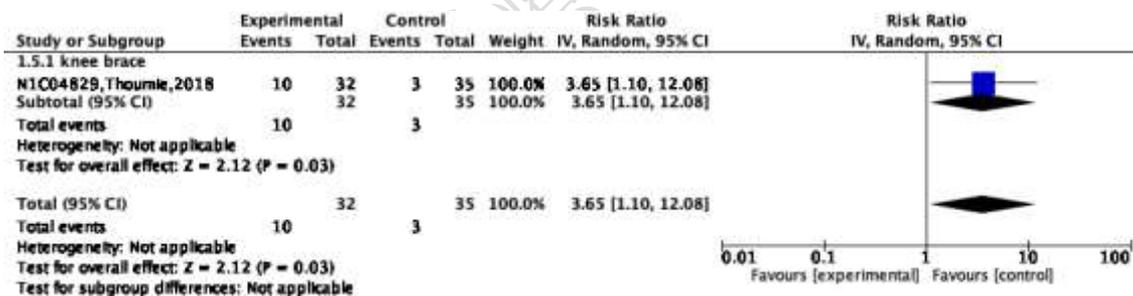
図2 機能改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析



1
2 図3 QOL改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析
3



4
5 図4 客観的歩行能力の改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析
6



7
8 図5 副作用発生率に関する装具療法のメタ解析
9

1 Clinical Question 6 高齢者の変形性膝関節症の薬物療法の第一選択には何が有用か

2
3 **推奨文**

- 4 1) 併存疾患がない場合、アセトアミノフェン、NSAIDs外用薬、非選択的NSAIDs内服薬、Cox-2
5 選択的阻害薬、ヒアルロン酸関節内注射を第一選択薬として推奨する。
6 2) 消化管障害リスクがある場合、アセトアミノフェン、NSAIDs外用薬、ヒアルロン酸関節内注
7 射を第一選択薬として推奨する。
8 3) 心血管障害リスクがある場合、アセトアミノフェン、NSAIDs外用薬、ヒアルロン酸関節内注
9 射を第一選択薬として推奨する。
10 4) 腎障害リスクがある場合、アセトアミノフェン、ヒアルロン酸関節内注射を第一選択薬として
11 推奨する。

12
13 **作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定
14 する）**

15 本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、まず変形性膝関節症患者に対するアセトアミノフェン、
16 NSAIDs 外用剤、非選択的 NSAIDs 内服薬、Cox-2 選択的阻害薬、ヒアルロン酸関節内注射、ステロイ
17 ド関節内注射、デュロキセチン、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出含有製剤、トラマドール等
18 の鎮痛効果、身体機能および ADL 改善効果、および合併症発生率を重要視し、プラセボとの比較を行
19 って、各薬剤の有用性を評価した。次に、高齢者における薬物療法には、併存する慢性疾患が多いため
20 長期に多剤を服用していることや、臓器予備能が小さいため過量投与となりやすいなどの留意点がある
21 （高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015）のために、これを踏まえて、Osteoarthritis Research Society
22 International (OARSI)2019 のガイドラインを参考にして、①併存疾患なし、②消化管障害リスク、③心
23 血管障害リスク、および④腎障害リスクの4群に分けて、各薬剤について投票を行った。

24 まず、方向性（すなわち、“推奨する”あるいは“推奨しない”）についての投票を行い、ついで推奨
25 の強さについて投票を行った。すなわち、75%以上の“推奨する”得票を得て、“強く推奨する”が50%以
26 上場合をlevel 1Aとし、50%未満をlevel 1Bとした。逆に、75%以上の“推奨しない”得票を得て、“強く推
27 奨しない”が50%以上場合をlevel 5とし、50%未満をlevel 4Aとした。また、方向性について、“推奨する”
28 が60～74%の場合をlevel 2、40～59%の場合をlevel 3とし、“推奨しない”が60～74%の場合をlevel 4Bと
29 した。投票における最上位階層、すなわちlevel 1Aを第1選択薬とした。

30
31 **エビデンスの強さ**

32 各薬剤のエビデンスの強さは表1のとおりである。

33
34 表1. 各薬剤のエビデンス

薬剤名	エビデンスの強さ
アセトアミノフェン	B：効果の推定値に中程度の確信がある
NSAIDs 内服薬	B：効果の推定値に中程度の確信がある
NSAIDs 外用剤	B：効果の推定値に中程度の確信がある
ワクシニアウイルス接種家兔炎症 皮膚抽出含有製剤	C：効果の推定値に対する確信は限定的である

弱オピオイド	B：効果の推定値に中程度の確信がある
SNRI	B：効果の推定値に中程度の確信がある
HA 関節内注射	B：効果の推定値に中程度の確信がある
ステロイド関節内注射	C：効果の推定値に対する確信は限定的である

1

2 **推奨の強さに影響する要因**

3 アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ、益と害とのバランス、患者の価値観や好み、負
 4 担の確実さ、正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか、以上の項目にしたがって、各薬
 5 剤の推奨の強さに対する影響を表2に示す。

6

7 表2. 各薬剤の推奨の強さに対する影響

薬剤名	アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い	益と害とのバランスが確実（コストは含めない）	患者の価値観や好み、負担の確実さ	正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか
アセトアミノフェン	はい	いいえ	はい	はい
NSAIDs 内服薬	いいえ	はい	いいえ	いいえ
NSAIDs 外用剤	いいえ	はい	はい	いいえ
ワクシニアウイルス 接種家兔炎症皮膚抽出含有製剤	いいえ	はい	はい	いいえ
弱オピオイド	はい	いいえ	はい	はい
SNRI	はい	はい	はい	はい
HA 関節内注射	いいえ	はい	はい	いいえ
ステロイド関節内注射	いいえ	いいえ	はい	—

8

9 **推奨の強さ**

10 表2で示した4項目で「はい」の回答が多いと、推奨度が「強い」とされる。上記にしたがって、薬
 11 剤の推奨の強さを表3に示す。

12

13 表3. 各薬剤の推奨の強さ

薬剤名	推奨の強さ
アセトアミノフェン	弱い
NSAIDs 内服薬	弱い
NSAIDs 外用剤	強い
ワクシニアウイルス接種家 兔炎症皮膚抽出含有製剤	弱い

弱オピオイド	弱い
SNRI	弱い
HA 関節内注射	弱い
ステロイド関節内注射	弱い

1

2 解説

3 薬物療法の第一選択薬の決定方法について、2019年に上梓された最新の膝OAガイドライン
4 [American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR)¹⁾, Osteoarthritis Research Society
5 International (OARSI)²⁾, およびEuropean Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis,
6 Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)³⁾] をレビューした。これらは臨床疫学的知見を包
7 括的に取り入れた、透明性の高い診療ガイドライン作成方法としての評価を受けているGRADE
8 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム
9 <<http://www.gradeworkinggroup.org/>>を採用している。MEDLINE, PubMedなどのデータベースや
10 OARSI, ACRなどの会議録および系統的検索からPICOにマッチした400以上の論文を抽出し、アウトカ
11 ムとエビデンスの評価が行われ、その後システムティックレビューデータに基づいて、投票委員会で
12 70%あるいは75%以上のコンセンサスを基準として推奨される薬剤とその推奨度を決定している。

13 推奨は、方向性(“recommended” or “against”, “in favor” or “against”, “do” or “not do”)すなわち推奨す
14 るか推奨しないかとその強さ(“strong” or “conditional”, “strong” or “weak”)に分け、エビデンスに基づ
15 いて、voting panelによる投票が行われている。投票委員会の構成や併存疾患の有無などを表4にまとめ
16 た(表4)。

17 ACRガイドラインでは、患者の併存疾患の有無についての分類はなく、strongを第一選択薬、
18 conditionalを第二選択とし、第一選択薬はNSAIDs内服薬、NSAIDs外用薬、ステロイド関節内注射を推
19 奨し、第二選択ではアセトアミノフェン、トラマドール、デュロキセチン、コンドロイチン等の内服、
20 カプサイシン外用薬をあげている(表4)。

21 一方、OARSIでは患者を①併存疾患なし、②消化管障害リスクあり、③心血管障害リスクあり、④腎
22 障害リスクあり、⑤フレイル、⑥広範囲疼痛・うつ状態に分類して、方向性(“in favor” or “against”)
23 の%でlevel 1から5まで分けて、次に利益が合併症による危険性(不利益)を明らかに上回る場合をstrong、
24 不利益が上回る危険性があればconditionalとしている。すなわち、level 1Aは $\geq 75\%$ “in favor” & $>50\%$
25 “strong” recommendation, level 1Bは $\geq 75\%$ “in favor” & $>50\%$ “conditional” recommendation, level 2は
26 $60\sim 74\%$ “in favor”, level 3は $40\sim 59\%$ “in favor”, level 2~4はデフォルトでconditionalとしている(表
27 5)。

28

29 表5. Translating voting data into the treatment algorithm²⁾

Level	% in favor	% against	% Conditional/strong
Level 1A	75–100	0–25	>50 strong
Level 1B	75–100	0–25	>50 conditional
Level 2	60–74	26–40	conditional by default
Level 3	41–59	41–59	conditional by default
Level 4B	26–40	60–74	conditional by default
Level 4A	0–25	75–100	>50 conditional
Level 5	0–25	75–100	>50 strong

30

31

変形性膝関節症診療ガイドライン

1 その結果、併存疾患の有無による第一選択薬は、①併存疾患なし、②消化管障害リスクあり、③心
2 管障害リスクあり、④腎障害リスクあり、⑤フレイルではNSAIDs外用薬を推奨し、⑥広範囲疼痛・う
3 つ状態では非選択的NSAIDs内服薬、非選択的NSAIDs内服薬+PPI、Cox-2選択NSAIDs内服薬を推奨し
4 ている（表4）。

5 これに対して、ESCEOではまず第一選択としてグルコサミン硫酸・コンドロイチン硫酸、アセトアミ
6 ノフェン、NSAIDs外用薬が推奨され、症状が増悪すれば患者を①併存疾患なし、②消化管障害リスク
7 あり、③心血管障害リスクあり、④腎障害リスクありの4群に分け、リスクを回避する内服薬や関節注射
8 剤を第二選択薬とし、それでも効果がなければ短期弱オピオイド、デュロキセチン内服薬を推奨してい
9 る（表4）。

10 本委員会ではOARSIの患者の分類に準拠したが、⑤フレイル、⑥広範囲疼痛・うつ状態は除外した。
11 フレイルはロコモティブシンドロームの主因をなす膝OAとの区別が曖昧であるからである。また、広
12 範囲疼痛・うつ状態については、広範囲疼痛とうつ状態を同類にまとめるべきではなく、あくまでも心
13 因性疼痛は本症で生じる疼痛と区別すべきと考えるからである。

14 なお、広範囲疼痛や痛覚過敏を形成する疼痛感作^{4,5)}が膝OA患者に認められるものの、現状では本病
15 態の有無を同定するための明確な基準がないことから、本委員会では審議のうえ、これを併存疾患分類
16 には組み入れなかった。本委員会では日本の整形外科医療の現状に鑑みて、これまでの各薬剤の有用性
17 についてレビューを終えた後、高齢者の膝OAに対する薬物療法の第一選択について投票を行った。投
18 票率の詳細を表6に示す。それに基づき、本委員会が併存疾患の有無によって階層化した（表7）。この最
19 上位階層を第一選択とした。

20

21 表7. 併存疾患の有無による薬剤の推奨階層

level	併存疾患なし	消化管障害リスクあり	心血管リスクあり	腎障害リスクあり
level 1A 推奨する≧ 75%、強さ≧ 50%	アセトアミノフェン NSAIDs外用薬 非選択的NSAIDs内 服薬 Cox-2選択的阻害薬 ヒアルロン酸関節内 注射	アセトアミノフェン NSAIDs外用薬 ヒアルロン酸関節内注 射	アセトアミノフェン NSAIDs外用薬 ヒアルロン酸関節内 注射	アセトアミノフェン ヒアルロン酸関節内 注射
level 1B 推奨する≧ 75%、強さ <50%		Cox-2選択的阻害薬		
level 2 推奨する60~ 74%	ワクシニアウイルス 接種家兔炎症皮膚抽 出含有製剤		ワクシニアウイルス 接種家兔炎症皮膚抽 出含有製剤	NSAIDs外用薬 ワクシニアウイルス 接種家兔炎症皮膚抽 出含有製剤
level 3 推奨する41~ 59%	ステロイド関節内注 射 デュロキセチン トラマドール	デュロキセチン ワクシニアウイルス接 種家兔炎症皮膚抽出含 有製剤 トラマドール	デュロキセチン トラマドール	デュロキセチン トラマドール

変形性膝関節症診療ガイドライン

level 4B 推奨しない60 ~74%		ステロイド関節内注射	ステロイド関節内注射	ステロイド関節内注射
level 4A 推奨しない≧ 75%, 強さ <50%			Cox-2選択的阻害薬	
level 5 推奨しない≧ 75%, 強さ≧ 50%		非選択的NSAIDs内服薬	非選択的NSAIDs内服薬	非選択的NSAIDs内服薬 Cox-2選択的阻害薬

- 1
- 2 文献
- 3 1) Kolasinski SL, et al. Arthritis Rheumatol. 2020;72(2):220-33.
- 4 2) Bannuru RR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(11):1578-89.
- 5 3) Kucharz EJ, et al. Rheumatol Int. 2019;39(7):1117-23.
- 6 4) Arendt-Nielsen L. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 107(5):68-74.
- 7 5) Fingleton C, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(7):1043-56.
- 8

1 表4. 膝OAガイドラインの比較

	2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation	OARSI guidelines 2019	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)
文献	Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 5. Erratum in: <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2021 May;73(5):799. PMID: 31508153.	Bannuru RR, Osani MC, Vaysiroti EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31276907.	Kucuhaz EJ, Szántó S, Ivanova Goycheva M, et al. Endorsement by Central European experts of the revised ESCEO algorithm for the management of knee osteoarthritis. <i>Rheumatol Int</i> . 2019 Jul;39(7):1117-1123. doi: 10.1007/s00396-019-04332-6. Epub 2019 May 25. Erratum in: <i>Rheumatol Int</i> . 2019 Jun 20. PMID: 31129712.
年	2019	2019	2019
対象文献	OID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library	Medline, PubMed, EMBASE, Google Scholar, Cochrane Databases	MEDLINE (via Ovid), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS via Ovid).
対象年	~August 3, 2018	~July 12th, 2018.	2014ver. Updated, September 30, 2018
論文数	554	407	NA
方法	GRADE	GRADE	GRADE
投票委員会	リウマチ学、内科系、産業界、患者代表 (15名)	医学生2人、外傷1、リウマチ学基礎1名、リハビリテーション1名、リウマチ学3名、免疫薬理学1名、整形外科1名、理学療法1名、産業界2名。(13名)	リウマチ学、リハビリテーション、臨床工学、内分科学、薬理学、整形外科学、老年学、公衆衛生学、研究者、患者代表 (18名)
コンセンサス	≧70% recommended / against strongly / conditional	≧75% in favor / against strong / conditional	≧75% ‘do’ or ‘do not’ strong / weak
併存疾患の有無	なし	併存疾患無し 併リスタ CVリスタ プレイル	併存疾患なし 併リスタ CVリスタ 骨髄骨リスタ
第1選択薬	NSAID内服薬 NSAID外用薬 ステロイド関節内注射	NSAID外用薬	
第2選択薬	アセトアミノフェン トラマドール デュロキセチン	非選択的NSAID内服薬 COX-2選択的阻害薬 非選択的NSAID内服薬+PPI COX-2選択的阻害薬 ヒアルロン酸関節内注射 コルチコステロイド関節内注射	非選択的NSAID内服薬 非選択的NSAID内服薬+PPI COX-2選択的阻害薬 非選択的NSAID内服薬 非選択的NSAID内服薬+PPI COX-2選択的阻害薬 NSAID内服薬の制限 セレコキシブ内服薬 30日未満 非選択的NSAID内服薬7日未満 NSAID内服薬禁忌
第3選択薬	記載なし	ヒアルロン酸関節内注射 非選択的NSAID内服薬+PPI	ヒアルロン酸関節内注射/コルチコステロイド関節内注射 経関節オピオイド、デュロキセチン内服薬

1
3



1 表6. 薬剤の推奨投票結果

Q16 : アセトアミノフェン				
薬剤名	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
併存疾患				
推奨する	88.9%	100.0%	88.9%	77.8%
推奨しない	11.1%	0.0%	11.1%	22.2%
強い	55.6%	55.6%	66.7%	66.7%
弱い	44.4%	44.4%	33.3%	33.3%
レベル	Level 1A	Level 1A	Level 1A	Level 1A
Q16 : NSAIDs外用剤				
薬剤名	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
併存疾患				
推奨する	100.0%	88.9%	88.9%	66.7%
推奨しない	0.0%	11.1%	11.1%	33.3%
強い	100.0%	55.6%	55.6%	
弱い	0.0%	44.4%	44.4%	
レベル	Level 1A	Level 1A	Level 1A	Level 2
Q16 : 非選択的NSAIDs内服薬				
薬剤名	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
併存疾患				
推奨する	88.9%	0.0%	11.1%	0.0%
推奨しない	11.1%	100.0%	88.9%	100.0%
強い	88.9%	100.0%	77.8%	100.0%
弱い	11.1%	0.0%	22.2%	0.0%
レベル	Level 1A	Level 5	Level 5	Level 5
Q16 : Cox-2選択的阻害薬				
薬剤名	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
併存疾患				
推奨する	100.0%	88.9%	22.2%	22.2%
推奨しない	0.0%	11.1%	77.8%	77.8%
強い	88.9%	33.3%	33.3%	55.6%
弱い	11.1%	66.7%	66.7%	44.4%
レベル	Level 1A	Level 1B	Level 4A	Level 5
Q16 : ヒアルロン酸関節内注射				
薬剤名	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
併存疾患				
推奨する	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
推奨しない	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
強い	88.9%	77.8%	77.8%	77.8%
弱い	11.1%	22.2%	22.2%	22.2%
レベル	Level 1A	Level 1A	Level 1A	Level 1A

2
3

薬剤名	Q16：ステロイド関節内注射			
併存疾患	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
推奨する	55.6%	33.3%	33.3%	33.3%
推奨しない	44.4%	66.7%	66.7%	66.7%
強い				
弱い				
レベル	Level 3	Level 4B	Level 4B	Level 4B
薬剤名	Q16：デュロキセチン（SNRI）			
併存疾患	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
推奨する	55.6%	55.6%	55.6%	44.4%
推奨しない	44.4%	44.4%	44.4%	55.6%
強い				
弱い				
レベル	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
薬剤名	Q16：ノイロトロピン			
併存疾患	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
推奨する	66.7%	55.6%	66.7%	66.7%
推奨しない	33.3%	44.4%	33.3%	33.3%
強い				
弱い				
レベル	Level 2	Level 3	Level 2	Level 2
薬剤名	Q16：トラマドール			
併存疾患	[①併存疾患無し]	[②消化管障害リスク]	[③心血管障害リスク]	[④腎障害リスク]
推奨する	55.6%	55.6%	55.6%	44.4%
推奨しない	44.4%	44.4%	44.4%	55.6%
強い				
弱い				
レベル	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3

1 Clinical Question 7 変形性膝関節症にアセトアミノフェンは有用か

2

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対するアセトアミノフェンの有用性は一部限定的であるが認められるため、処方
5 することを提案する。

6

7 エビデンスの強さ

8 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

9

10 推奨の強さ

11 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

12

13 解説

14 アセトアミノフェンは100年以上前に発見され50年以上鎮痛薬として使用されてきたが、COX阻害
15 による抗炎症作用はなく、鎮痛機序については中枢の疼痛閾値上昇や下行性疼痛抑制作用が想定されて
16 いるものの、その鎮痛効果は未だ不明である。これまで鎮痛効果は大きくないものの、消化管障害の相
17 対リスクがNSAIDs単独より低いことから、欧米では鎮痛薬の第一選択薬として推奨されてきた。しか
18 し、急性肝機能障害が社会問題視され、2014年以降、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：
19 FDA）では錠剤の含有量や1日許容用量の規制が行われている。

20 膝OAに対してアセトアミノフェンに鎮痛効果や機能改善およびADL改善効果があるかを、コスト
21 も含めて検証した。

22 介入方法は、アセトアミノフェン投与量が1,300, 2000, 4,000mg/日と異なる方法であり、また評価期
23 間が4週未満から12週、6か月まで様々であった。対照はプラセボを用いたRCTをメタ解析した。

24 鎮痛効果については、介入効果は4週まではSMD -0.41 (-0.84, 0.02)¹⁻⁴⁾、12週まではSMD -0.89
25 (-1.91, 0.12)で^{1,3,5-7)}、臨床的意味は限定的であった(図1)。

26 機能改善についても、鎮痛効果と同様に介入効果は4週まではSMD -0.02 (-0.34, 0.44 0.02)とほ
27 とんどなく^{1,3)}、12週まではSMD -1.09 (-2.35, 0.17)で^{1,3,5-7)}、臨床的効果はなかった(図2)。

28 ADL/QOLの改善効果については、SMD -2.1 (-2.28, -1.91)と効果が大きい結果となったもの
29 の、RCTが2研究しかなく^{6,7)}、上記のように鎮痛・機能改善効果に乏しいことから、その改善効果は
30 懐疑的である(図3)。

31 コスト面では、サプリメントとのRCT1研究⁸⁾とヒアルロン酸やNSAIDsとの症例集積研究^{9,10)}しか
32 なく、費用対効果は小さいと考えられるが、薬物療法の中では受容できるものと考えた。

33 有害事象についての報告は、RCT7研究のメタ解析では有害事象全体ではアセトアミノフェン群
34 29.2%(1,847例中539例)に対してプラセボ群28.8%(1,768例中510例)にあり、危険率は1.02 (0.92,
35 1.12)と有意ではなかった(図4-1)^{2,3,6,7,11,12)}。しかし、重篤な有害事象の発生はアセトアミノフェン群
36 1.6%(1,965例中31例)に対してプラセボ群1.0%(1,717例中17例)にあり、危険率は1.45 (0.79,
37 2.68)とやや高い傾向にあった(図4-2)^{3,5-7,11,12)}。とくに、肝機能障害の発生はアセトアミノフェン群
38 5.7%(929例中53例)に対してプラセボ群1.3%(781例中10例)であり、危険率は4.07 (2.12, 7.81)
39 と有意に高かった(図4-4)^{5-7,11)}。

40 なお、途中脱落例はアセトアミノフェン群7.7%(1,866例中143例)に対してプラセボ6.4%(1,631例
41 中104例)であり、危険率は1.24 (0.97, 1.59)とアセトアミノフェンの忍容性はあると考えた(図4-3)³⁾

1 ~7,11,12).

2 以上より、膝 OA に対するアセトアミノフェンの鎮痛・機能改善効果は限定的であって、忍容性は
3 あり低コストであるものの、日常診療においてアセトアミノフェンを処方することを弱く提案すると
4 した。ただし、肝機能障害発生の危険リスクがプラセボに比して4倍あることには留意が必要であ
5 る。

6 委員会での投票では、膝 OA にアセトアミノフェンを強く推奨するが1名(7%)、弱く推奨(提案)
7 するが12名(80%)であった。また、「推奨なし」もしくは「明確な推奨はできない」という意見が2
8 名(13%)あった。

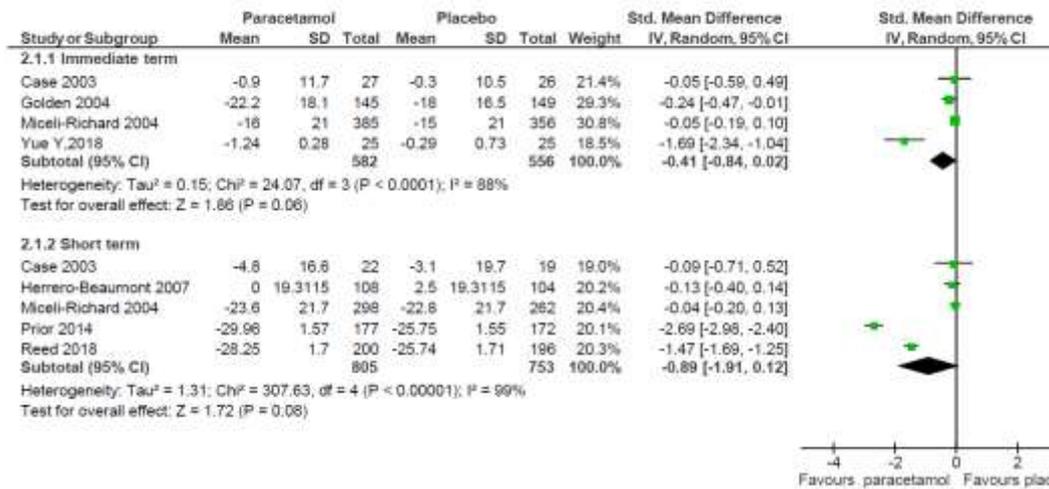
9

10 文献

- 11 1) Case JP, et al. Arch Intern Med. 2003;163(2):169-78.
- 12 2) Golden HE, et al. Am J Ther. 2004;11(2):85-94.
- 13 3) Miceli-Richard C, et al. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):923-30.
- 14 4) Yue Y, et al. Pain Med. 2018;19(2):355-67.
- 15 5) Herrero-Beaumont G, et al. Arthritis Rheum. 2007;56(2):555-67.
- 16 6) Prior MJ, et al. Curr Med Res Opin. 2014;30(11):2377-87.
- 17 7) Reed K, et al. Curr Med Res Opin. 2018;34(4):689-99.
- 18 8) Scholtissen S, et al. Int J Clin Pract. 2010;64(6):756-62.
- 19 9) Migliore A, et al. Clinicoecon Outcomes Res. 2019;11:453-64.
- 20 10) Katz J N, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(3):409-18.
- 21 11) Altman RD, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(4):454-61.
- 22 12) Pincus T, et al. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):931-9.

23

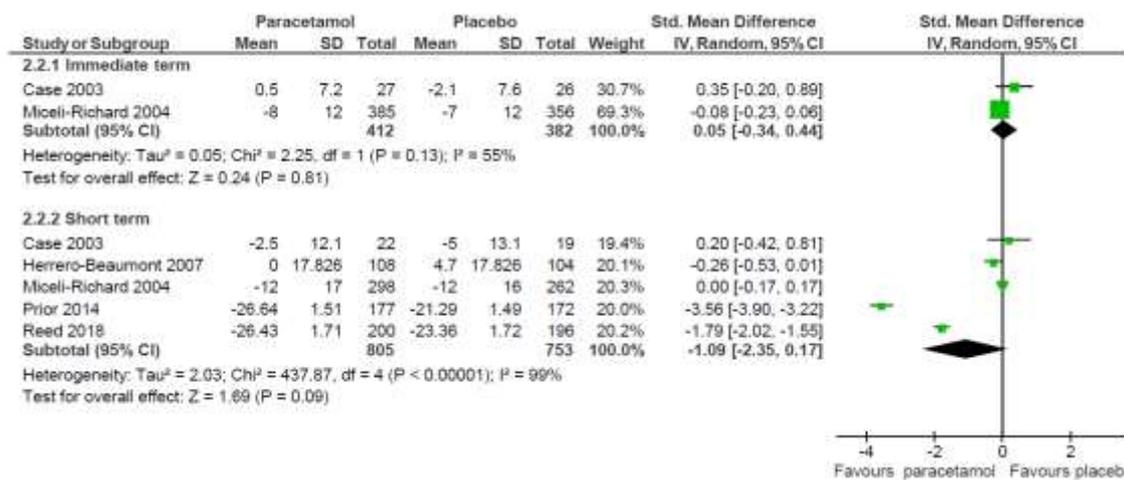
2.1 Pain intensity



1
2 図 1. 鎮痛効果

3

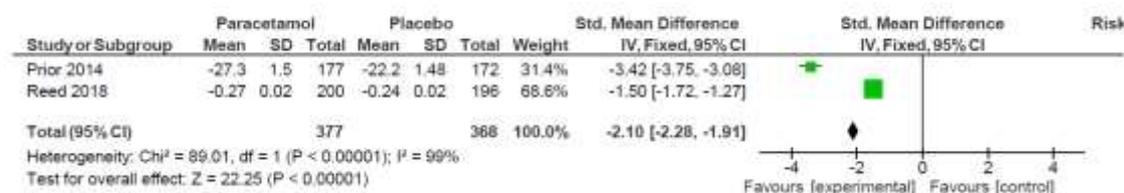
2.2 Physical function (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)



4
5 図 2. 機能改善効果

6

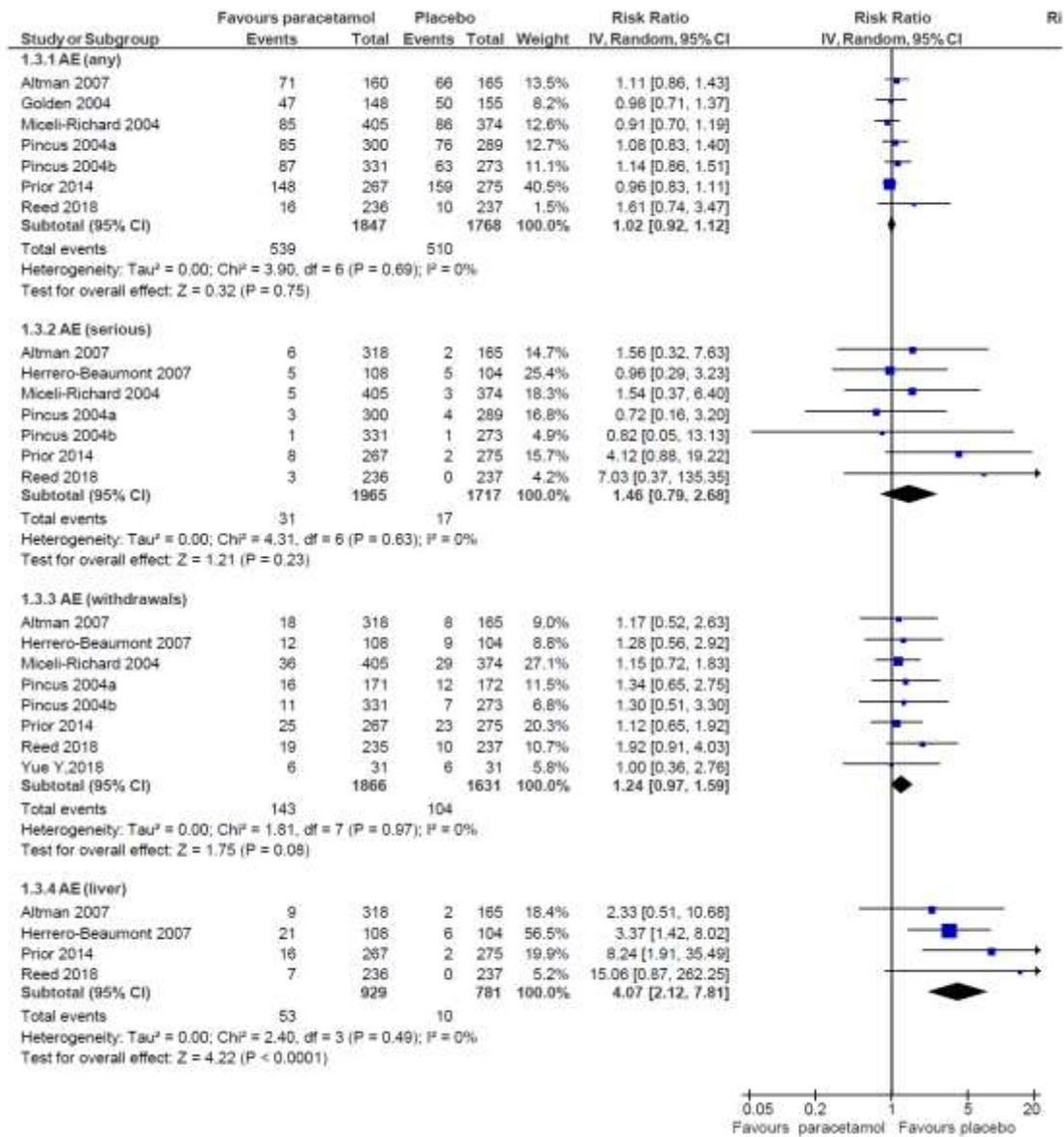
2.4 QOL



7
8 図 3. ADL/QOL 改善効果

9

1.3 Adverse events (AE)



1
2 図 4. 有害事象および途中脱落例
3

1 Clinical Question 8 変形性膝関節症に NSAIDs 内服は有用か

2

3 推奨文

4 NSAIDs 内服は、短期的な鎮痛及び機能改善効果を認め有用であるが、長期間の使用は合併症に留
5 意する必要がある。

6

7 エビデンスの強さ

8 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

9

10 推奨の強さ

11 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

12

13 解説

14 膝 OA に対し、NSAIDs 内服による疼痛コントロールは広く行われている治療法の一つである。採択
15 された 22 論文のうち、対照がプラセボであり、PICO が合致した RCT を選択しメタ解析を行った。メ
16 タ解析の評価項目は、鎮痛効果が VAS あるいは WOMAC pain7 論文^{1~7)}、機能改善が WOMAC function4
17 論文^{2~5)}、合併症 9 論文^{1~9)}とした。各論文間で、膝 OA の病期、NSAIDs の種類や投与量、投与期間
18 が異なっており、非直接性の問題を認めた。また、製薬会社からの資金提供や、症例減少バイアスなど
19 のリスクを認め、エビデンス総体の評価を B とした。

20 メタ解析の結果、非一貫性があり、短期間(13 週間)の結果ではあるものの、NSAIDs の有意な鎮痛効
21 果(SMD -0.32, 信頼区間-0.40, -0.25)、機能改善効果(SMD -0.35, 信頼区間-0.45, -0.25)を認めた(図 1,
22 2)。過去のメタ解析およびシステマティックレビュー^{10~15)}でも NSAIDs の有意な鎮痛、機能改善効果を
23 認めるものが多かった。

24 合併症に関しては、NSAIDs の合併症全般の頻度は統計学的に有意差を認めなかった(図 3)。しかし
25 消化器合併症に限定して比較すると、NSAIDs は有意に合併症が多かった(図 4)。過去のメタ解析およ
26 びシステマティックレビューでは、NSAIDs の副作用、特に消化器合併症が多いと報告されている。2019
27 年の American College of Rheumatology (ACR) や Osteoarthritis Research Society International (OARSI)
28 のガイドラインによると、消化器障害や心血管イベント、腎障害、薬物相互作用などの有害事象が懸念
29 されている。今回の結果は過去の報告と一部合致しなかったが(図 5)、評価期間が短いことや、合併症
30 の基準が一貫していないことなどが要因として考えられた。このため、過去の報告にもあるように、
31 NSAIDs 使用時には合併症に注意する必要がある、患者の基礎疾患や状態に応じて必要最小限とすべき
32 である。

33 委員会での投票では、膝 OA に NSAIDs の内服を強く推奨するが 2 名 (14%)、弱く推奨(提案)する
34 が 12 名(86%)であった。

35

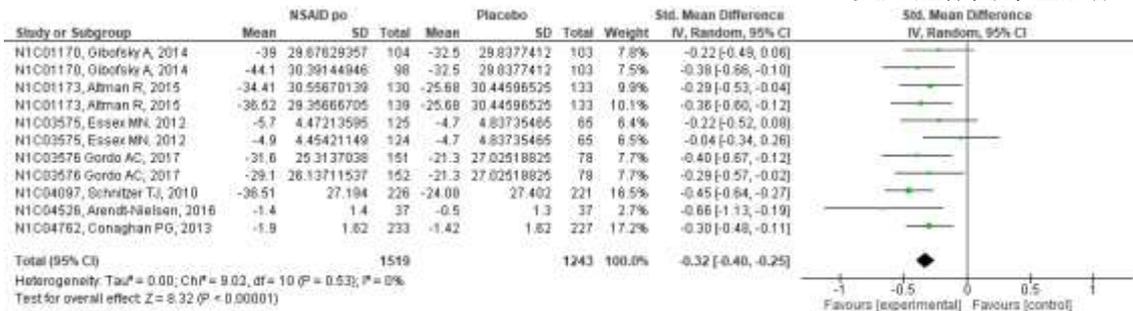


図 1. 鎮痛

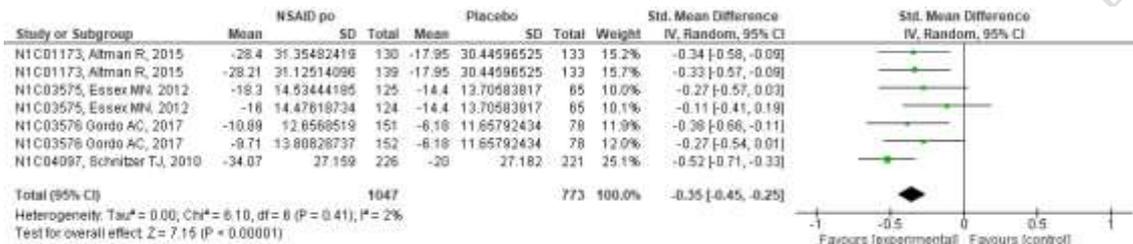


図 2. 機能改善

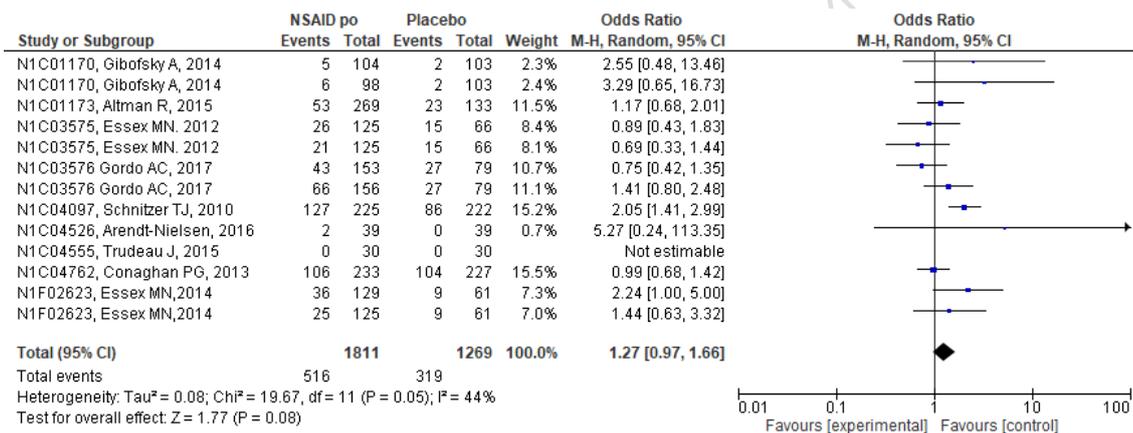


図 3. 合併症(全般)

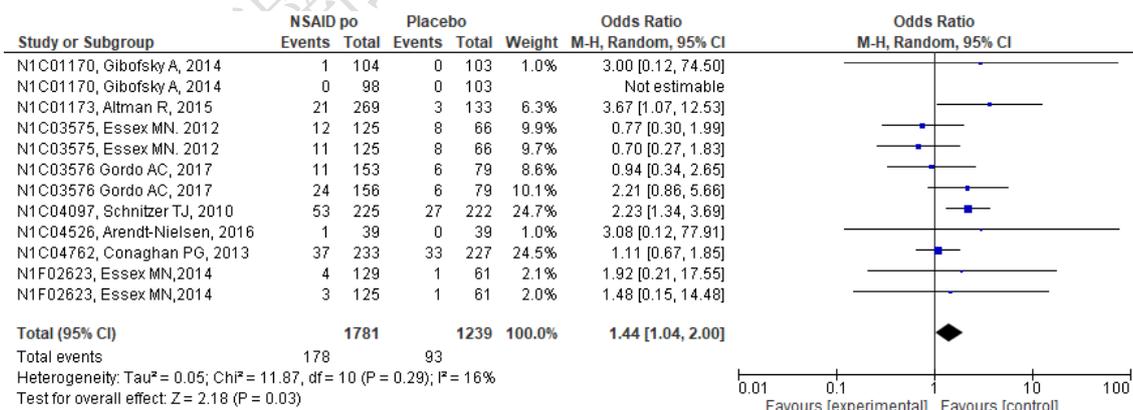
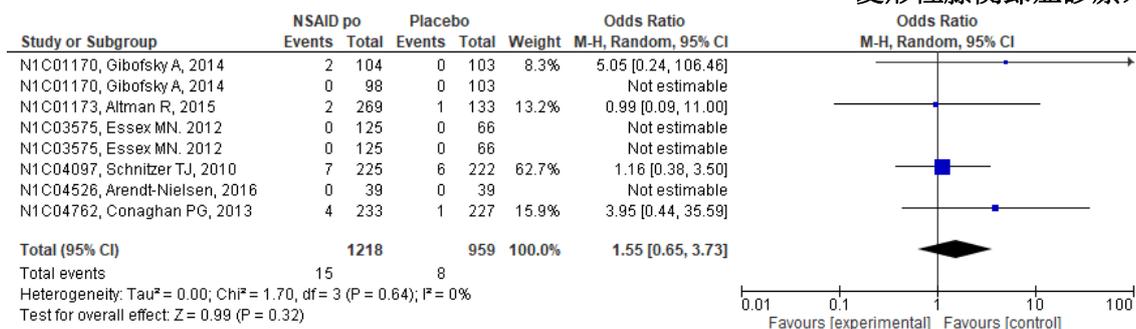


図 4. 合併症(消化器)



1
2 図 5. 合併症(心血管)

3
4 文献

5 1) Gibofsky A, et al. Curr Med Res Opin. 2014;30(9):1883-93.
 6 2) Altman R, et al. Curr Med Res Opin. 2015;31(12):2331-43.
 7 3) Essex MN, et al. J Int Med Res. 2012;40(6):2251-66.
 8 4) Gordo AC, et al. J Int Med Res. 2017;45(1):59-74.
 9 5) Schnitzer TJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(5):629-39.
 10 6) Arendt-Nielsen L, et al. Pain. 2016;157(8):1634-44.
 11 7) Conaghan PG, et al. Rheumatology (Oxford). 2013;52(7):1303-12.
 12 8) Trudeau J, et al. Pain Pract. 2015;15(3):247-55.
 13 9) Essex MN, et al. Int J Gen Med. 2014;7:227-35.
 14 10) Moore RA, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):374-9.
 15 11) Zeng C, et al. Sci Rep. 2015;5:10593.
 16 12) Bannuru RR, et al. Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.
 17 13) Kongtharvonskul J, et al. Eur J Med Res. 2015;20:24.
 18 14) Gregori D, et al. JAMA. 2018;320(24):2564-79.
 19 15) Jevsevar DS, et al. J Am Acad Orthop Surg. 2018;26(9):325-36.

1 Clinical Question 9 変形性膝関節症に NSAIDs 外用は有用か

2

3 推奨文

4 NSAIDs 外用は、変形性膝関節症に対して鎮痛、機能改善効果があり、重篤な合併症もなく有用で
5 ある。

6

7 エビデンスの強さ

8 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

9

10 推奨の強さ

11 ■ 1：強い（実施することを推奨する）

12

13 解説

14 NSAIDs 外用は膝 OA の保存的治療の一つとして臨床的に広く使用されている。鎮痛に関して採択さ
15 れた 11 論文のうち、対照がプラセボであり、PICO が合致した RCT を選択し、メタ解析を行った。メ
16 タ解析の評価項目は、鎮痛効果が VAS あるいは WOMAC pain7 論文^{1~7)}、機能改善が WOMAC function
17 5 論文^{2,3,5~7)}、合併症 7 論文^{1~7)}とした。各論文間で膝 OA の重症度、NSAIDs 外用の種類や用量、投
18 与期間は異なっており、非直接性の問題を認めた。また製薬会社からの資金提供や症例減少バイアスな
19 どのリスクを認め、エビデンス総体としての評価を B とした。

20 鎮痛効果に関するメタ解析の結果、有効 4 論文、無効 3 論文と非一貫性があったが、SMD-0.15、信
21 頼区間-0.25,-0.05 と有効性が示された（図 1）。機能改善に関するメタ解析の結果、有効 6 論文、無効
22 1 論文であり、SMD-0.16、信頼区間-0.31,-0.02 と有効性が示された（図 2）。長期間の研究はなく、短
23 期間（1～12 週）の結果ではあるものの、NSAIDs 外用の有意な鎮痛、機能改善効果を認めた。

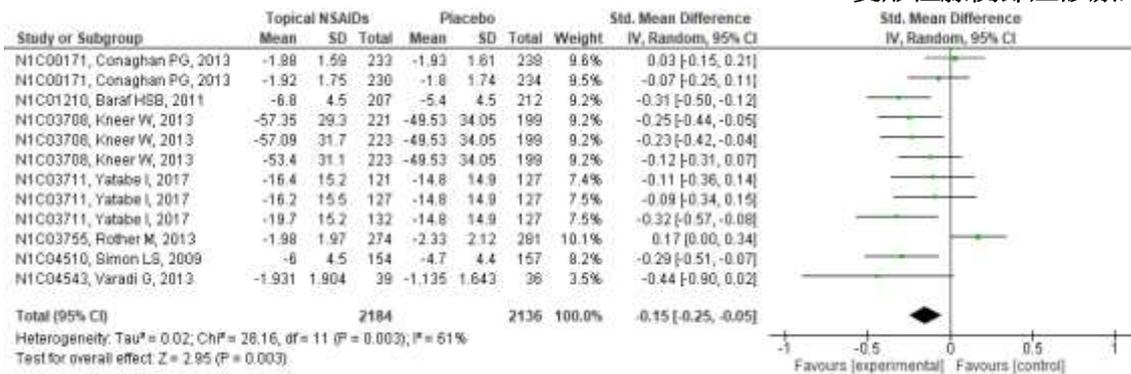
24 合併症に関しては重篤なものはなく、メタ解析に採用された 7 論文すべてで基材（プラセボ）と比較
25 し発現率に有意差はなかった（図 3）。しかし薬剤適用部位の光線過敏症や湿疹などの皮膚障害が頻度
26 の高い合併症として報告されており、使用にあたり注意を要する。また薬物の組織移行性が高いエスフ
27 ルルビプロフェン・ハッカ油製剤は、重篤な腎障害のある患者には禁忌となっており、腎機能を考慮し
28 たうえで処方する必要がある。

29 NSAIDs 内服は胃腸障害などの合併症のため投薬できない場合がある一方、外用は重篤な合併症がな
30 く使いやすい。以上より、NSAIDs 外用は害が少なく益が大きいため、「実施することを強く推奨する」
31 とした。

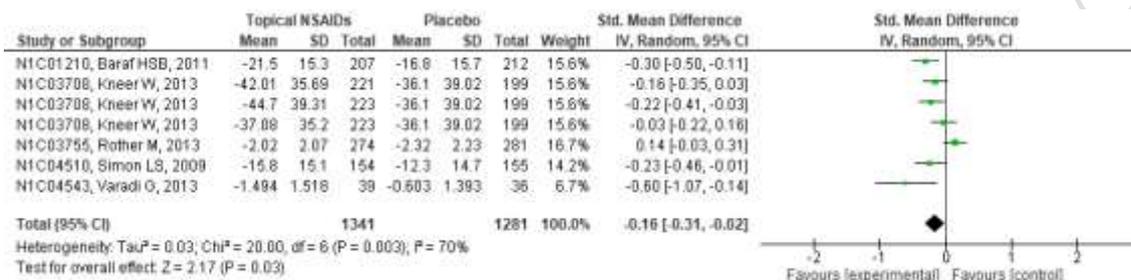
32 委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に NSAIDs の外用を強く推奨するが 7 名（50%）、
33 弱く推奨(提案)するが 7 名(50%)であり、推奨の決定はなされなかった。投票に際して 1 名が棄権した。

34 十分な討議の後、第 2 回目の投票では膝 OA に NSAIDs の外用を強く推奨するが 11 名（84%）、弱
35 く推奨(提案)するが 1 名(8%)、NSAIDs の外用を用いないことを弱く推奨(提案)するが 1 名(8%)であ
36 った。

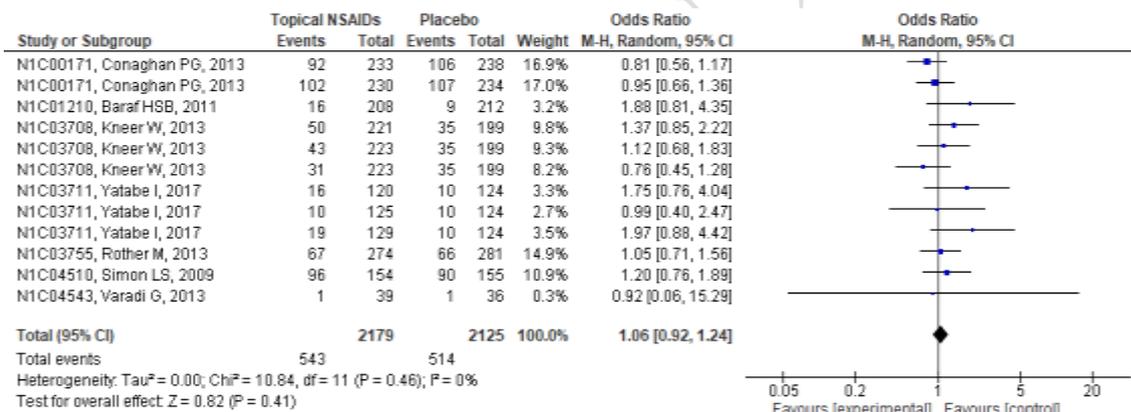
37



1
2 図 1. 鎮痛



4
5 図 2. 機能改善



7
8 図 3. 合併症(全般)

9
10 文献

- 11 1) Conaghan PG, et al. Ann Rheum Dis. 2013;71.
- 12 2) Baraf HSB, et al. Drugs Aging. 2011;28(1):27-40.
- 13 3) Kneer W, et al. J Pain Res.. 2013;6:743-53.
- 14 4) Yatabe I, et al. J Pain Res.. 2017;10:867-80.
- 15 5) Rother M, et al. J Rheumatol. 2013;40(10):1742-8.
- 16 6) Simon LS, et al. Pain. 2009;143(3):238-45.
- 17 7) Varadi G, et al. Pain Physician. 2013;16(6):E749-62.

18

1 Clinical Question 10 変形性膝関節症にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤内服は有
2 用か

3

4 推奨文

5 変形性膝関節症に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤の有用性はあり，処方
6 することを提案する。

7

8 エビデンスの強さ

9 ■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

10

11 推奨の強さ

12 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

13

14 解説

15 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤（商品名ノイロトロピン）は，日本で開発され
16 た薬剤であって，実験的にはノルアドレナリン下行性疼痛抑制系を賦活化して脳への侵害刺激の伝達
17 を用量依存的に抑制することが報告されている¹⁾。本剤に対する臨床研究は本邦で行われたもののみで
18 あった。

19 本委員会では，膝 OA に対して本剤の鎮痛効果，身体機能および ADL 改善効果があるかを，合併症
20 発生率およびコストも含めて検証した。

21 解析には 4 論文を新たに追加引用し，2 つの RCT が抽出された。インドメタシン内服薬（75mg/
22 日，分 3）との RCT²⁾では，4 週間での鎮痛効果，機能改善効果については有意差がなかったものの，
23 層別解析では罹患期間 6 か月以上，薬物治療歴あり群でより有効であった（図 1a）。安全性については
24 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤で有意に高かった（図 1b）。また，有害事象発生率
25 はインドメタシン内服で有意に高かった。

26 運動療法との 12 週間の RCT³⁾では，両群とも WOMAC A の痛み，B のこわばり，C の ADL 障害と
27 も介入前と比較して有意に低下し，両群間では有意差がなかった（図 2a,b,c）。また，MRI を用いた軟
28 骨の輝度変化も有意差はなかった（図 2d）。

29 一方，観察研究⁴⁻⁶⁾はいずれもシングルアーム研究で，日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判
30 定基準（JOA スコア）と患者主観の満足度を用いて有効性を評価しているが，疼痛改善は 163 例中
31 123 例（75%），機能改善は 184 例中 103 例（56%），QOL 改善は 205 例中 107 例（52%），満足度は
32 184 例中 103 例（56%）で，有害事象発生例は 256 例中 13 例（5%）であった。

33 以上からワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤は短期では鎮痛効果や機能改善効果が
34 認められるものの，長期では不明である。RCT が 2 研究と極めて少なく，そのエビデンスは弱い。今
35 後のデータの集積が必要である。

36 委員会での投票では，膝 OA にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出含有製剤の服用を行うこ
37 とを弱く推奨(提案)するが 12 名(92%)で，服用を行わないことを弱く推奨(提案)するが 1 名(8%)であ
38 った。投票に際して 2 名が棄権し，学術的/経済的 COI と，本 CQ は単一の薬剤に対する評価である
39 ことから他の CQ での薬剤に対する評価とは異なることや，参考文献からは使用の有無の推奨につい
40 て判断できないためとの意見があった。またエビデンスが少なく，あっても質が低く古い研究である

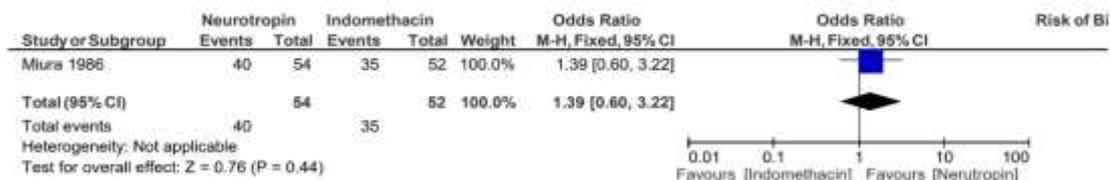
との意見があり、今後新たなエビデンス（鎮痛メカニズムを含めた）が本剤に求められる。さらに効果が認められない場合は投与の中止を検討する必要があるとの意見もあった。

文献

- 1) Okai H, et al. Life Sci. 2015;136:79-86.
- 2) 三浦隆行, ほか. 基礎と臨. 1986;20(17):9089-118.
- 3) 渡辺淳也, ほか. 新薬と臨. 2012;61(4):836-41.
- 4) 福林 徹, ほか. 新薬と臨. 1992;41(9):2153-64.
- 5) 清水和也, ほか. 新薬と臨. 1992;41(5):1055-67.
- 6) 本間哲夫, ほか. 医と薬学. 1990;23(2):445-53.

38 NT vs IM

38.1 Pain

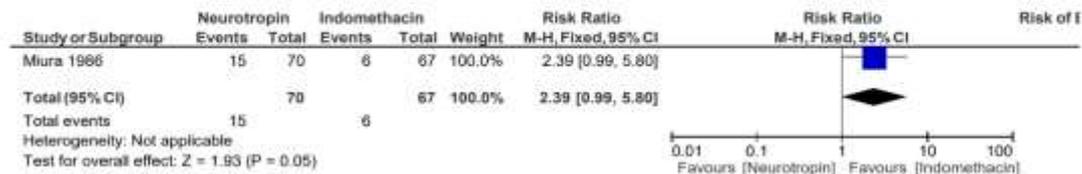


Risk of bias legend

図 1a. 鎮痛効果

38 NT vs IM

38.4 Adverse Effects



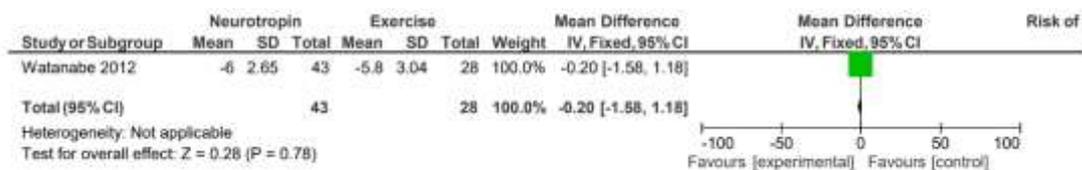
Risk of bias legend

図 1b. 有害事象

図 1. ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出含有製剤内服 (NT) vs. インドメタシン内服 (IM)

37 NT vs Exercise

37.1 WOMAC-A Pain

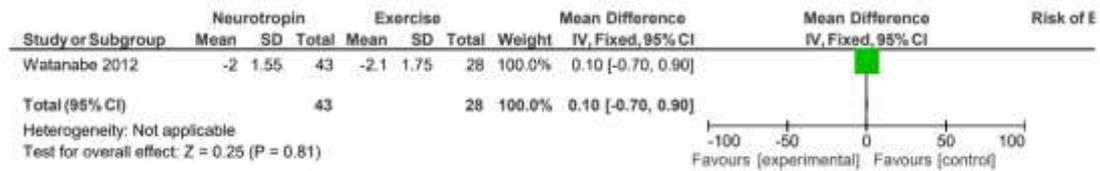


Risk of bias legend

図 2a. 鎮痛効果

37 NT vs Exercise

37.2 WOMAC-B Function



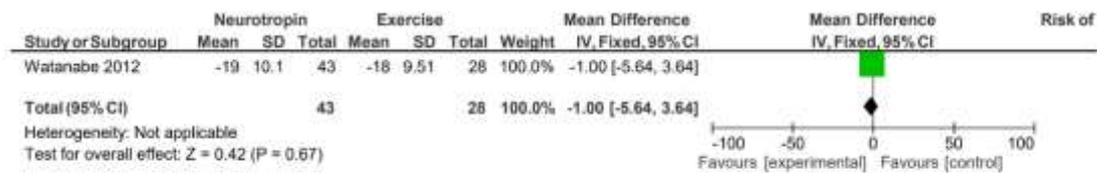
Risk of bias legend

1
2 図 2b. 身体機能改善効果

3

37 NT vs Exercise

37.3 WOMAC-C ADL



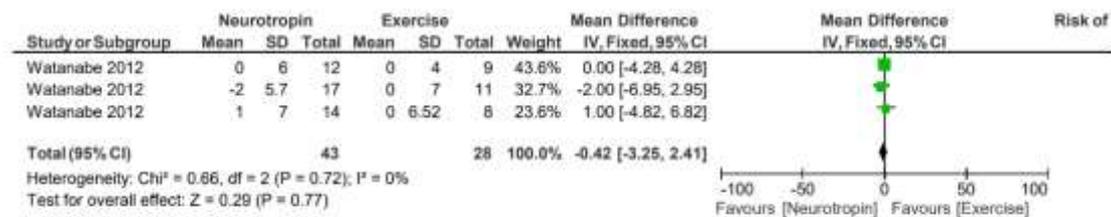
Risk of bias legend

4
5 図 2c. ADL/QOL 改善効果

6

37 NT vs Exercise

37.4 MRI



Risk of bias legend

7
8 図 2d. 軟骨保護作用

9 図 2. ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出含有製剤内服 (NT) vs. 運動療法

10

11

1 Clinical Question 11 変形性膝関節症に弱オピオイドは有用か

2

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対する弱オピオイドの使用は有用である。

5

6 エビデンスの強さ

7 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

8

9 推奨の強さ

10 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

11

12 解説

13 膝 OA の持続する慢性疼痛に対し適応のある弱オピオイドはトラマドールとトラマドール・アセトア
14 ミノフェンの合剤である。これらの薬剤は膝 OA に対して非オピオイド系鎮痛薬の無効な慢性疼痛に対
15 しての使用が許可されている。

16 弱オピオイドの鎮痛効果、身体機能および ADL 改善効果、合併症発生率を検証した。2019 年に発表
17 されているコクランレビューの結果も考慮した¹⁾。

18 トラマドールについては、これまでも多くの RCT やメタ解析が行われている。多くは、VAS 40 mm
19 以上の慢性疼痛のある患者にそれまでの前投薬の休薬期間をおいてから解析されていた。1 日 1 回の長
20 時間作用型や 1 日複数回投薬するもの、増量方法に関しては RCT により解析に差があったが、弱オピ
21 オイドは膝 OA の鎮痛、機能改善、ADL に有意に効果があった（図 1～3）ものの、その改善の幅は小
22 さかった²⁻⁷⁾。NSAIDs と比較すると痛みの改善度は有意ではなかった¹⁾。

23 また、副作用発生は 7 割と多く、プラセボの 5 割と比較しても有意に多かった（図 4）²⁻⁶⁾。副作用の種
24 類は悪心・嘔吐、めまい、倦怠感、便秘が多く認められた¹⁻⁶⁾。それら副作用による離脱率を 21%程度
25 認めた¹⁾。NSAIDs と比較すると、副作用全体の発生率は NSAIDs のほうが少なかった¹⁾。一方、弱オ
26 ピオイドのほうが NSAIDs に比べ胃腸障害や腎機能障害が少ないと考えられているが、RCT は少なく、
27 NSAIDs と比べ重大な副作用は少ないと報告されている例もあるもののエビデンスレベルは低い¹⁾。

28 トラマドール・アセトアミノフェン合剤は、トラマドールと同等の効果と副作用を認めた¹⁾。

29 一方、強オピオイドである医療用麻薬に該当しないブプレノルフィン貼付剤や医療用麻薬であるモル
30 ヒネやフェンタニルも慢性疼痛に使用可能である。副作用としては、トラマドールと同様に悪心・嘔吐、
31 便秘、眠気のほかに呼吸抑制やせん妄、排尿障害もみられることがあり、プラセボより副作用発現率が
32 高い⁸⁾。ほかに有効な治療手段・薬物がなく、オピオイド鎮痛薬の効果が副作用に勝ると思われる場合
33 に使用を考慮されるが、乱用・依存の危険性も指摘されている。禁断症状の発現は強オピオイドにおい
34 てプラセボより有意に高く注意が必要である⁸⁾。膝 OA は疼痛に対する薬物療法以外の手術をはじめと
35 する治療手段があり、総合的に使用を検討する必要がある。

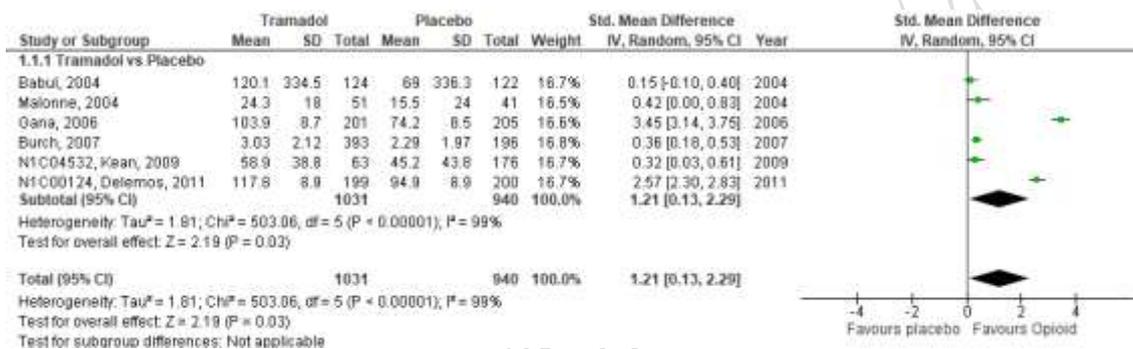
36 以上より、弱オピオイドは膝 OA に対して鎮痛・機能改善効果、ADL/QOL の改善効果はあるが、
37 有害事象の発生率はプラセボと比べ有意に高く、使用においては有害事象を超えて鎮痛効果の必要な
38 強い痛みの持続する患者に適応があるといえる。したがって、日常診療においては非オピオイド系鎮
39 痛薬に効果のない強い痛みの持続する膝 OA 患者に弱オピオイドの使用を推奨する。

40 委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に弱オピオイドを強く推奨するが 3 名（20%）、弱
41 く推奨(提案)するが 10 名(71%)、弱オピオイドを用いないことを強く推奨するが 1 名(7%)であり、推

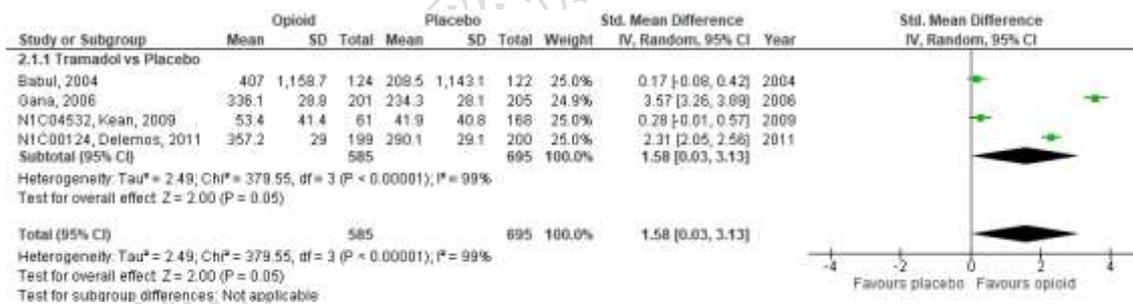
1 奨の決定はなされなかった。また、投票に際しては経済的 COI を理由に 1 名が棄権した。
 2 十分な討議の後、第 2 回目の投票では膝 OA に弱オピオイドを弱く推奨(提案)するが 13 名(93%)、
 3 弱オピオイドを用いないことを弱く推奨(提案)するが 1 名(7%)であった。

4
 5 文献

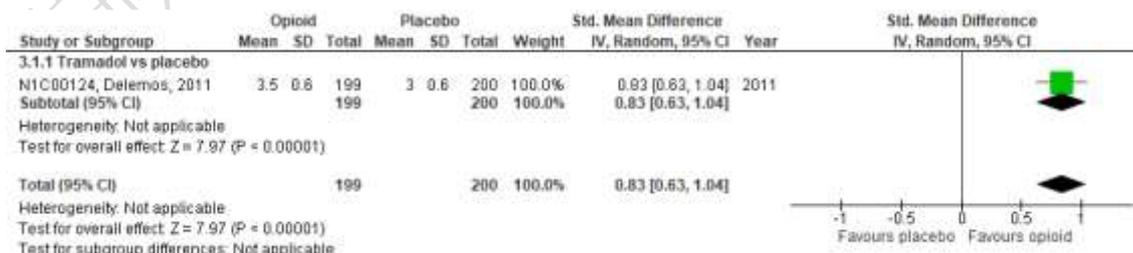
- 6 1) Toupin April K, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019(5):CD005522.
 7 2) DeLemos BP, et al. Am J Ther. 2011;18(3):216-26.
 8 3) Kean WF, et al. Pain Med. 2009;10(6):1001-11.
 9 4) Babul N, et al. J Pain Symptom Manage. 2004;28(1):59-71.
 10 5) Malonne H, et al. Clin Ther. 2004;26(11):1774-82.
 11 6) Gana TJ, et al. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1391-401.
 12 7) Burch F, et al. J Pain Symptom Manage. 2007;34(3):328-38.
 13 8) da Costa BR, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014(9):CD003115.



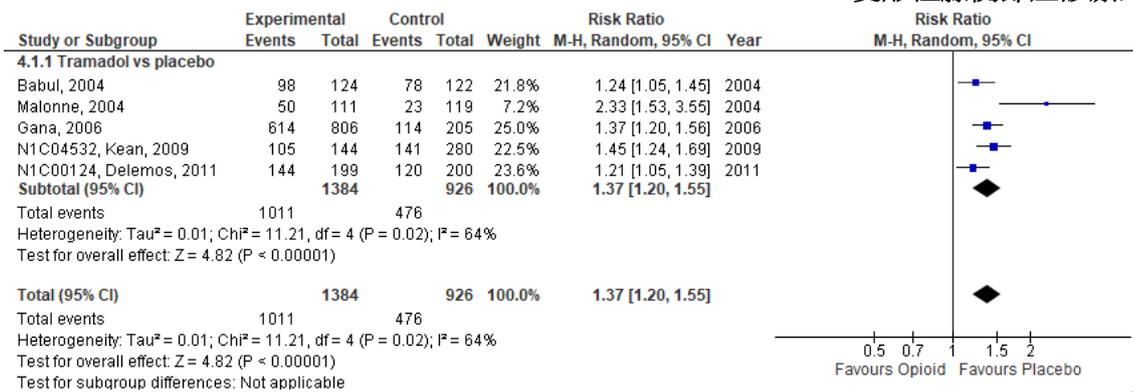
15 図 1. 疼痛



18 図 2. 機能



21 図 3. ADL



1
2 図4. 合併症
3

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Clinical Question 12 変形性膝関節症にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) は
2 有用か

4 推奨文

5 変形性膝関節症に対する SNRI の使用は有用である。

7 エビデンスの強さ

8 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

10 推奨の強さ

11 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

13 解説

14 近年、膝 OA の慢性疼痛に中枢感作が関係しているとされる。セロトニン・ノルアドレナリン再取り
15 込み阻害薬(SNRI)は、うつ病の薬として開発されたが、セロトニンやノルアドレナリンは痛みの抑制に
16 深く関わる下行性疼痛抑制系を賦活（活性化）し、この働きにより鎮痛効果が期待でき、糖尿病性神経
17 障害や線維筋痛症、慢性腰痛症に加え OA への鎮痛効果が示されている。本委員会では、SNRI の鎮痛
18 効果、身体機能改善効果、合併症発生率を検証した。

19 SNRI については、これまでに多くの RCT が行われている。主な研究は VAS 40 mm以上の慢性疼痛
20 のある患者に NSAIDs やパラセタモール(アセトアミノフェン)を定期および併用して解析されていた。
21 研究により用量に差があった。SNRI は、膝 OA の鎮痛、機能改善に有意に効果があった(図 1, 2) が、
22 その経過観察期間は短く短期の結果であり¹⁻⁵⁾、エビデンスとしては不十分である。

23 また副作用の発生率は 5 割と、プラセボの 4 割に対し有意に高かった(図 3)^{1,2,4-8)}。副作用の種類は嘔
24 気、便秘、倦怠感などであり、プラセボと差がないとの報告もあった⁴⁾。

25 以上より SNRI は、膝 OA に対し鎮痛・機能改善効果はあるが、有害事象の発生はプラセボと比べ
26 軽度であるが有意に多く、使用においては有害事象を超えて鎮痛効果の必要な強い痛みを有する患
27 者、中枢感作が生じている患者に適応があるといえる。したがって、日常診療においては強い疼痛で
28 あり、中枢感作を有する膝 OA 患者に SNRI の使用を提案する。

29 委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA に SNRI を強く推奨するが 3 名 (21%)、弱く推奨
30 (提案)するが 10 名(71%)、SNRI を用いないことを弱く推奨(提案)するが 1 名(7%)であり、推奨の決
31 定はなされなかった。投票に際しては経済的 COI を理由に 1 名が棄権した。

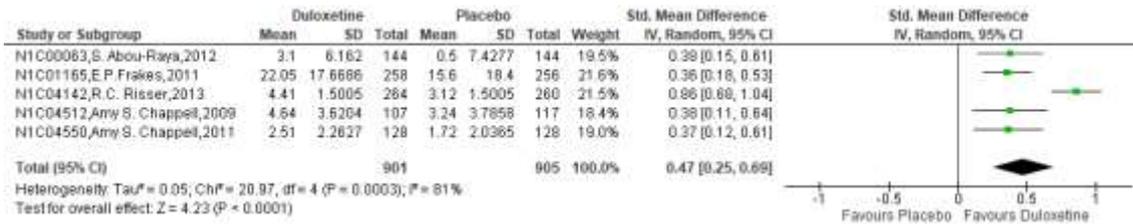
32 十分な討議の後、第 2 回目の投票では膝 OA に SNRI を弱く推奨(提案)するが 12 名(92%)、SNRI
33 を用いないことを弱く推奨(提案)するが 1 名(8%)であった。投票に際して 1 名が棄権した。

35 文献

- 36 1) Abou-Raya S, et al. Age Ageing. 2012;41(5):646-52.
- 37 2) Frakes EP, et al. Curr Med Res Opin. 2011;27(12):2361-72.
- 38 3) Risser RC, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(5):691-4.
- 39 4) Chappell AS, et al. Pain. 2009;146(3):253-60.
- 40 5) Chappell AS, et al. Pain Pract. 2011;11(1):33-41.
- 41 6) Hochberg MC, et al. J Rheumatol. 2012;39(2):352-8.

- 1 7) Wang G, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(6):832-8.
- 2 8) Uchio Y, et al. J Pain Res. 2018;11:1391-403.

3



4

図 1. 鎮痛

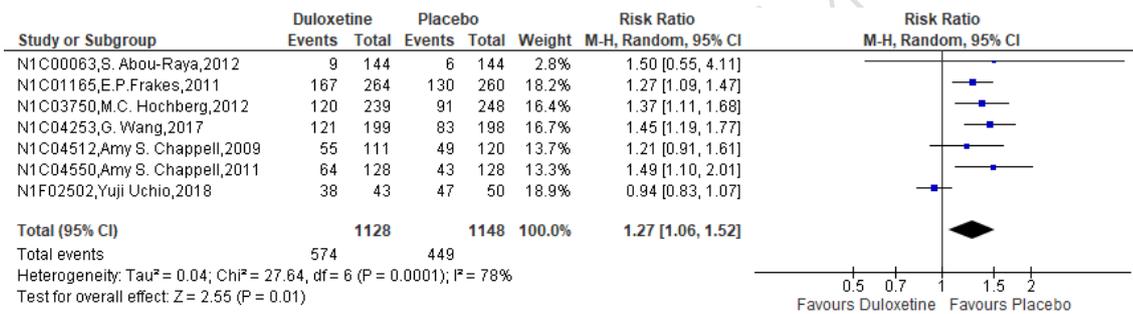
5



7

図 2. 機能改善

8



10

図 3. 合併症

11

12

13

Clinical Question 13 変形性膝関節症にヒアルロン酸関節内注射は有用か

推奨文

ヒアルロン酸関節内注射は、変形性膝関節症に対して有用である。

エビデンスの強さ

■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

推奨の強さ

■ 2：弱い（実施することを提案する）

解説

ヒアルロン酸関節内注射は膝 OA の保存的治療の一つとして臨床的に広く使用されている。鎮痛に関して採択された 12 論文のうち、対照がプラセボであり、PICO が合致した RCT を選択しメタ解析を行った。メタ解析の評価項目は、鎮痛効果が VAS あるいは WOMAC pain(9 論文)、機能改善が WOMAC function(6 論文)、合併症(9 論文)とした。各論文間で膝 OA の重症度、ヒアルロン酸関節内注射の種類や用量、投与期間は異なっており、非直接性の問題を認めた。また製薬会社からの資金提供や、症例減少バイアスなどのリスクを認め、エビデンス総体としての評価を B とした。

鎮痛効果に関するメタ解析の結果、有効 4 論文^{1~4)}、無効 5 論文^{5~9)}と非一貫性があったが、SMD-0.28、信頼区間-0.25,-0.05 と有効性が示された(図 1)。機能改善に関するメタ解析の結果、有効 3 論文^{3,5,6)}、無効 3 論文^{1,2,7)}と非一貫性があったが、SMD-0.16、信頼区間-0.31,-0.02 と有効性が示された(図 2)。ヒアルロン酸関節内注射の有意な鎮痛、機能改善効果を認めた。

重篤な合併症はなく、注射部位の発赤、腫脹、痛みなど軽微な合併症に関しては 9 論文中 1 論文⁵⁾で有意差を認めたが、8 論文^{1~3,6~8,10,11)}でプラセボと比較し発現率に有意差はなく、9 論文のメタ解析ではオッズ比 1.25 (0.80, 1.96) であった(図 3)。しかし注射自体による穿刺部の痛み、出血、こわばりなどは注射をしなければ起こらない有害事象であることには注意を要する。

委員会での投票では、膝 OA にヒアルロン酸関節内注射を強く推奨するが 1 名 (7%)、弱く推奨(提案)するが 14 名(93%)であった。

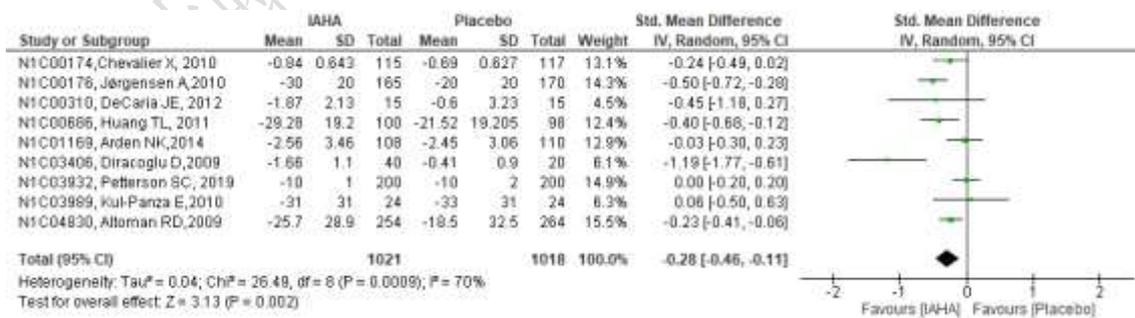
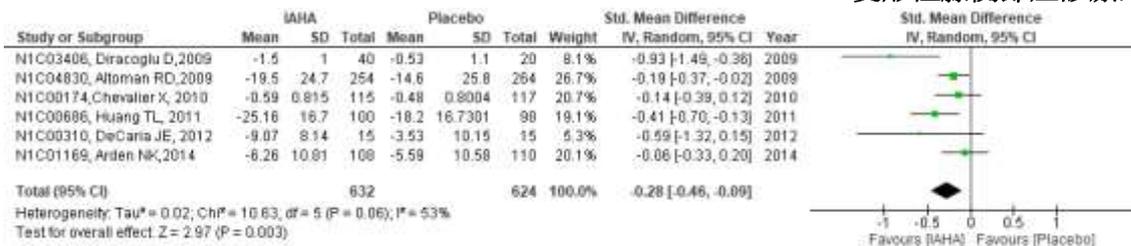
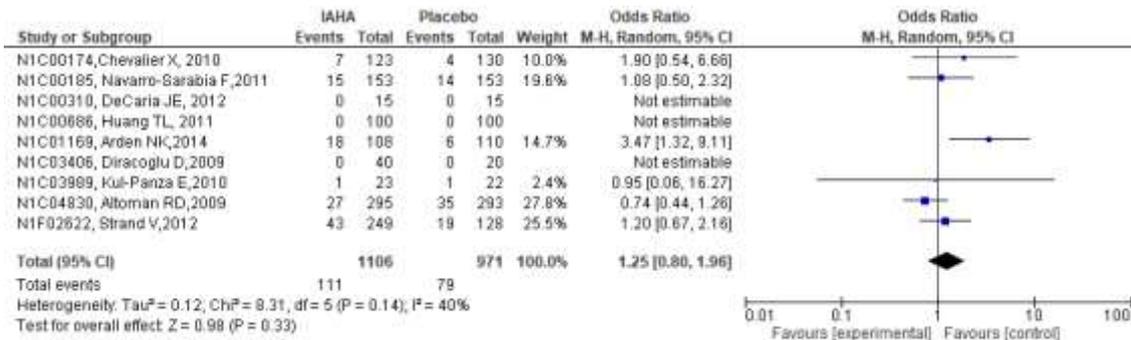


図 1. 鎮痛効果



1
2 図2. 機能改善



4
5 図3. 軽微な合併症

6
7 文献

- 8 1) Altman RD, et al. Semin Arthritis Rheum. 2009;39(1):1-9.
- 9 2) Arden NK, et al. Curr Med Res Opin. 2014;30(2):279-86.
- 10 3) Chevalier X, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):113-9.
- 11 4) DeCaria JE, et al. Arch Gerontol Geriatr. 2012;55(2):310-5.
- 12 5) Diracoglu D, et al. J Back Musculoskelet Rehabil. 2009;22(1):1-9.
- 13 6) Huang T-L, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12.
- 14 7) Jørgensen A, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1097-102.
- 15 8) Kul-Panza E, et al. Minerva Med. 2010;101(2):63-72.
- 16 9) Navarro-Sarabia F, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1957-62.
- 17 10) Petterson SC, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019;27(6):1992-2002.
- 18 11) Strand V, et al. Cartilage. 2012;3(4):297-304.

1 Clinical Question 14 変形性膝関節症にステロイド関節内注射は有用か

3 推奨文

4 変形性膝関節症に対するステロイド関節内注射は有用であるが短期的効果のみであり、頻回の投与
5 や長期間の使用は避けるべきである。

7 エビデンスの強さ

8 ■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

10 推奨の強さ

11 ■ 2：弱い（実施することを提案する）

13 解説

14 膝 OA において、軟骨損傷の進行に伴って関節内の炎症が発生することは広く知られており、炎症
15 を抑制するためにコルチコステロイドの関節内注射が行われている^{1,2)}。しかし、ステロイド関節内注
16 射とプラセボ関節内注射を比較し今回採択された論文は少数であった。

17 ステロイド注射の除痛効果に関しては、評価項目が疼痛 VAS, WOMAC pain^{2~4)}, KOOS Pain⁵⁾, 疼
18 痛感受性⁹⁾弱オピオイドは有用かと多岐にわたっていたが、ステロイド関節注射の優位性を示す報告と
19 プラセボ注射と同等であるという報告が混在し、ステロイド関節内注射はプラセボ関節内注射に対す
20 る優位性は示されなかった（図 1）。除痛については、注射後数週間はプラセボ関節内注射より有意に
21 高いが、長期的には効果は低いという報告がある^{1,3)}。

22 機能改善に関するメタ解析では、評価項目として WOMAC function^{2,4)}が用いられ、経過観察期間が
23 2年²⁾, 12週⁴⁾と差はあるが、ステロイド関節内注射の優位性は示されなかった（図 2）。

24 ADL に関するメタ解析では、評価項目として KOOS ADL^{5,6)}が用いられ、ステロイド関節内注射の
25 優位性は示されなかった（図 3）。

26 合併症に関しては 3 論文^{2,4,7)}が該当し、注射部位の痛み、腫脹、紅斑、および顔面紅潮、高血圧など
27 を認めた。糖尿病の発生に関しては注射前後の HbA1c 値を比較し、糖尿病の合併症は認めなかった
28 ²⁾。ステロイド関節注射による化膿性関節炎やステロイド関節症の報告があるが、RCT で行われるよ
29 うな単回および数回の注射ではその報告例は化膿性関節炎で 29 RCT 中 1 例であった⁸⁾。

30 ステロイド関節内注射に対する評価として、上記の臨床評価に加え、形態学的な評価も必要であ
31 る。非常に少数ではあるが、MRI を用いて評価している^{2,6)}。関節内注射後の軟骨容量の減少を評価し
32 ²⁾、注射後 2 年でステロイドは 0.21mm、プラセボは 0.10mm とステロイド関節内注射のほうが有意に
33 軟骨容量の減少を認めた(p=0.01)。滑膜炎評価では、ステロイド関節内注射後 14 週と 26 週で炎症の
34 軽減を有意に認めた⁶⁾。

35 以上よりステロイド関節内注射による除痛効果、膝関節機能、ADL の改善効果は炎症の鎮静化や短
36 期の除痛などに限定される。合併症リスクはプラセボと比較して高くはなかったが、ステロイド関節
37 内注射による軟骨損傷、変形性膝関節症進行の危険性がある。したがって、日常診療においてステロ
38 イド関節内注射を頻回に行うことや間隔を空けずに使用すること、長期に行うことは推奨されず、合
39 併症に注意し、炎症の鎮静化や短期の除痛に限った使用にすべきである。

40 委員会での投票では、第 1 回目の投票では膝 OA にステロイド関節内注射を弱く推奨(提案)するが 3
41 名(20%)、ステロイド関節内注射を行わないことを弱く推奨(提案)するが 10 名(67%)、強く推奨する

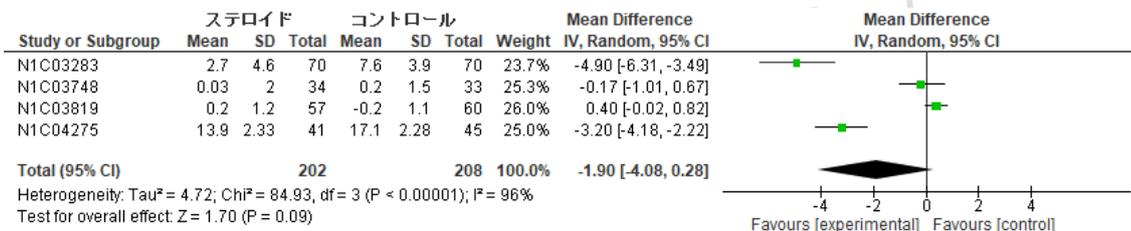
1 が2名(13%)であり、推奨の決定はなされなかった。

2 十分な討議の後、第2回目の投票では膝OAにステロイド関節内注射を弱く推奨(提案)するが11名
3 (79%)、ステロイド関節内注射を行わないことを弱く推奨(提案)するが3名(21%)であった。

4
5 文献

- 6 1) Jüni P, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):CD005328.
7 2) McAlindon TE, et al. JAMA. 2017;317(19):1967-75.
8 3) Chao J, et al. J Rheumatol. 2010;37(3):650-5.
9 4) Shrestha R, et al. KUMJ. 2018;16(62):175-80.
10 5) Nielsen FK, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26(7):895-902.
11 6) Riis RGC, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(4):481-91.
12 7) Conaghan PG, et al. J Bone Joint Surg Am. 2018;100(8):666-77.
13 8) Bannuru RR, et al. Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.
14 9) Soriano-Maldonado A, et al. PLoS One. 2016;11(2):e0149168.

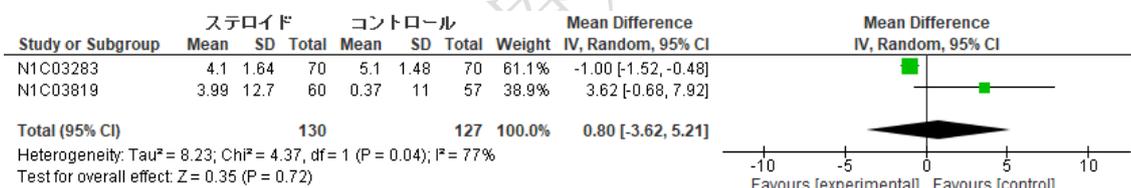
15



16

17 図1. 鎮痛

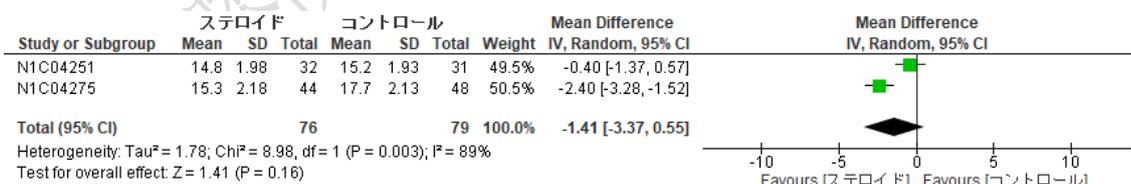
18



19

20 図2. 機能評価

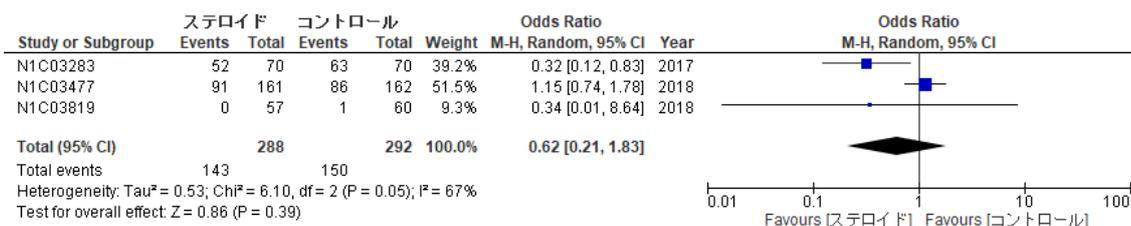
21



22

23 図3. 日常生活動作

24



25

26 図4. 合併症

27

1 第5章 治療（手術療法）

2

3 Clinical Question 15 変形性膝関節症に鏡視下半月板切除や鏡視下デブリドマンは有用か

4

5 推奨文

6 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板部分切除や鏡視下デブリドマンの有用性は限定的であり，治
7 療法としては行わないことを提案する。

8

9 エビデンスの強さ

10 ■ B：効果の推定値に中程度の確信がある

11

12 推奨の強さ

13 ■ 2：弱い（実施しないことを提案する）

14

15 解説

16 膝 OA は疼痛と機能障害を伴う退行性疾患であるため，その治療介入においては適切な効果が得ら
17 れる治療法の選択が必要とされる．膝 OA における半月板変性断裂に対しては保存治療としてヒアル
18 ロン酸関節内注射やリハビリテーションが行われてきた．一方で外科治療としては鏡視下半月板部分
19 切除や鏡視下デブリドマンなどの関節鏡視下に処置を行う鏡視下手術が行われてきたが，American
20 Board of Orthopaedic Surgery database への登録数によるとその施行数は 2004 年以降減少傾向にある
21 ¹⁾。22 膝 OA に対する鏡視下手術の効果を検証した RCT は多いが，評価項目が一致しておらず一定の見解
23 が得られていない．短期から中期にかけては良好な成績が得られるというシステマティックレビュー
24 もある一方²⁾，治療効果が少なく推奨しないとするものもある^{3,4)}．除痛効果に関するメタ解析では，
25 術後 1 年以上の VAS および術後 1 年時の KOOS pain においていずれもヒアルロン酸注射や運動療法
26 群と有意な差がないという結果であった(図 1,2)⁵⁻⁸⁾．同様に術後 2 年の Lysholm knee score において
27 も筋力訓練との差がなかったことが示された(図 3)^{7,9)}．術後 1 年での人工膝関節置換術への移行率も，
28 3 編の RCT から行ったメタ解析では鏡視下手術の優位性は示されなかった(図 4)^{6,8,10)}．術後 5 年間の
29 長期観察を行った RCT においても運動療法群の 17.9%と鏡視下手術群の 15.0%が人工関節置換術に至
30 っており，追加手術回避の点からは利点がなかったと結論付けられている¹⁰⁾．逆に鏡視下半月板部分
31 切除を行うことで人工膝関節全置換術（TKA）リスクが 3 倍になったとの観察研究もある¹¹⁾。32 合併症に関しては，鏡視下手術に関連する合併症として死亡，肺血栓塞栓症，下肢深部静脈血栓
33 症，感染，半月板追加切除，関節腫脹，膝痛，皮神経障害，皮膚障害などが報告されていた⁴⁾．メタ解
34 析の結果から重篤な合併症と軽微な合併症の発生率はそれぞれ 3.9，8.3%と算出され，運動療法を中心
35 とした保存治療との差は認めなかった(図 5，6)^{5,8,12,13)}．一方で他のシステマティックレビューでは，
36 時に重篤な合併症発生リスクがあることから中高齢者への鏡視下手術を行うべきではないとされてい
37 る⁴⁾。38 コストに関しては，Osteoarthritis Initiative のデータから治療開始 9 年後までに要するコストは鏡視
39 下手術で 21,345±841 ユーロ，保存治療で 16,284±855 ユーロと大きく異なり，費用対効果の面から
40 膝 OA に対する通常診療で行うには適さないと結論付けられている¹⁴⁾。

41 以上より，鏡視下手術による除痛効果，膝関節機能改善効果は少なく，TKA への移行を抑制する効

1 果も認められなかった。合併症リスクは高くはなかったが、コスト面の問題があることから日常診療
 2 において鏡視下手術を行うことは推奨されないと考えられた。

3 委員会での投票では、1名(8%)が膝OAに鏡視下半月板切除や鏡視下デブリドマンを弱く推奨(提
 4 案)し、12名(92%)が鏡視下半月板切除や鏡視下デブリドマンを行わないことを弱く推奨(提案)する
 5 であった。

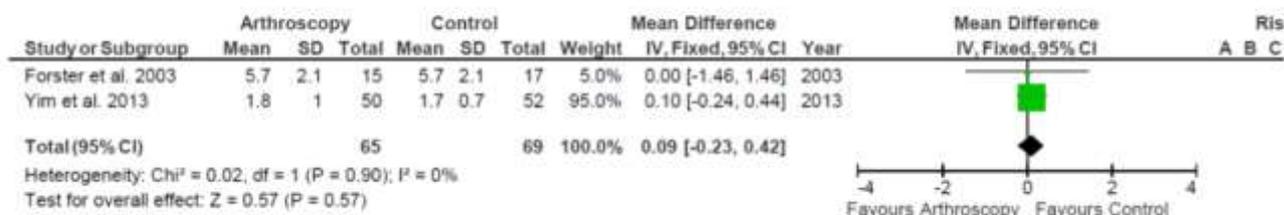
6

7 文献

- 8 1) Potts A, et al. Am J Sports Med. 2012;40(6):1247-51.
- 9 2) Spahn G, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013;21(7):1553-61.
- 10 3) Brignardello-Petersen R, et al. BMJ Open. 2017;7(5):e016114.
- 11 4) Thorlund JB, et al. BMJ. 2015;350:h2747.
- 12 5) Gauffin H, et al. Am J Sports Med. 2017;45(9):2077-84.
- 13 6) Forster MC, et al. Knee. 2003;10(3):291-3.
- 14 7) Yim JH, et al. Am J Sports Med 2013;41(7):1565-70.
- 15 8) Katz JN, et al. N Engl J Med 2013;369(7):677-8.
- 16 9) Herrlin S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007;15(4):393-401.
- 17 10) Su X, et al. Arthroscopy. 2018;34(3):652-9.
- 18 11) Rongen JJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(1):23-9.
- 19 12) Roos EM, et al. BMJ Open. 2018;8(2):e019461.
- 20 13) van de Graaf VA, et al. JAMA. 2018;320(13):1328-37.
- 21 14) Rongen JJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26(2):184-94.

22

図1 VAS at > 1 year



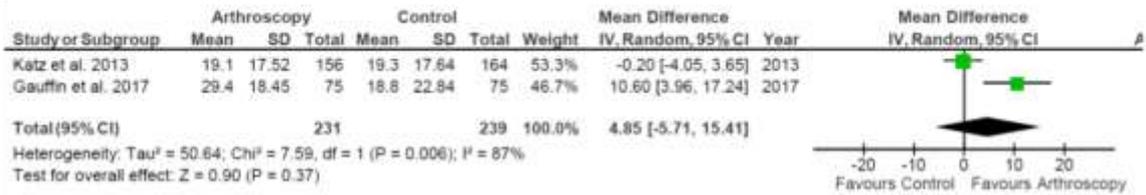
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

23

24

図2 KOOS Pain Subscale at 12 months

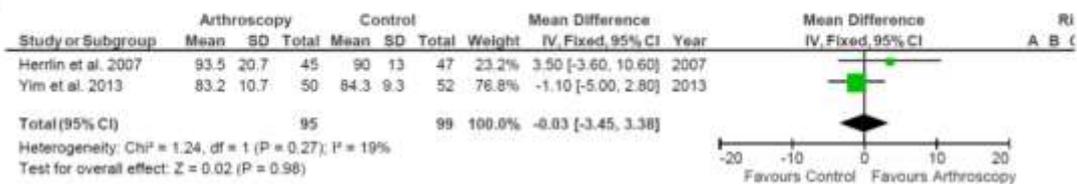


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

1
2

図3 Lysholm Knee Score at 2 years



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

3
4

図4 Conversion to TKA at 1 year

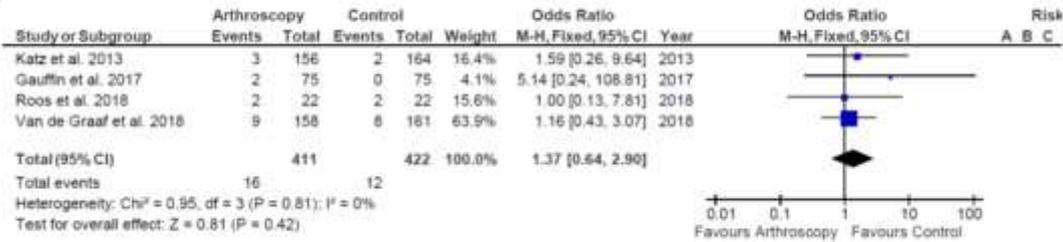


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

5
6

図5 Major Complications

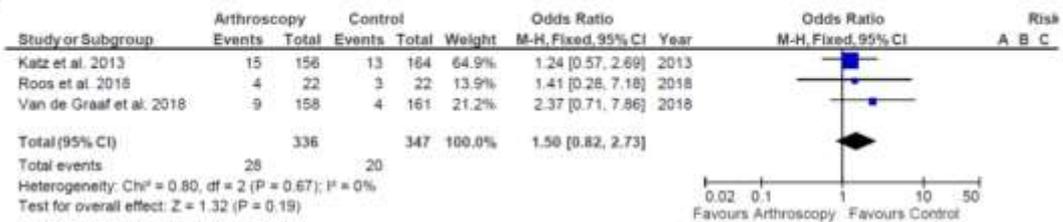


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

1
2

図6 Minor Complications



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

3
4

変形性膝関節症診療ガイドライン

1 Background Question 11 変形性膝関節症に膝周囲骨切り術は有用か

2

3 要約

- 4 膝周囲骨切り術には複数の術式があり評価が困難であるが、最も一般的な高位脛骨骨切り術 (high
5 tibial osteotomy : HTO) は術後の疼痛、関節可動域、臨床成績などが術前に比して有意に改善する。
6 ・HTO は活動性が高く比較的若い年齢の患者に有用である。
7 ・HTO の術後成績に影響を与えるリスク因子としては、高齢者、女性、BMI、糖尿病などがある。
8 ・HTO の生存率は、TKA 施行をエンドポイントとした場合、5年で91.2~97%、10年で68~
9 97.6%、15年で55~90.4%と報告間にばらつきがある。
10 ・HTO と人工膝関節内 (外) 側置換術 (unicompartmental knee arthroplasty : UKA) は、適応症例が
11 重なる部分が多いが、術後成績には有意差はない。
12 ・医療経済的な観点では、初回手術の HTO は UKA や TKA と比較して費用対効果がよいとする報告
13 がある。
14 ・HTO 術後に 85.5%の患者がもとのスポーツに復帰でき、79.5%が術前と同レベルの活動性が得られ
15 たとする報告がある。
16 ・double level osteotomy (DLO)や biological knee reconstruction に関しては、臨床エビデンスが十分
17 でないことから、今後の臨床報告や RCT を待たなければならない。
18 ・内側半月板 (後根) 損傷は、膝 OA が進行し TKA の件数が増えるため早期の修復と骨切り術の併用
19 が課題となってきた。
20 以上を考慮すると、膝周囲骨切り術は身体活動性が高い、あるいは比較的年齢の低い膝 OA 症例に
21 特に有用と考えられる。

22

23 解説

24 膝周囲骨切り術には高位脛骨骨切り術 (high tibial osteotomy : HTO) に代表される脛骨近位骨切り
25 術、大腿骨遠位の変形を矯正する大腿骨遠位骨切り術 (distal femoral osteotomy : DFO)、大腿骨遠位
26 と脛骨近位の両方で変形を矯正する double level osteotomy (DLO) などがある。HTO には open
27 wedge HTO (OWHTO) と closed wedge HTO (CWHTO) がある。また HTO とは異なるが脛骨粗
28 面遠位で骨切りを行う open wedge distal tuberosity tibial osteotomy (OWDTO)、さらには膝関節の適
29 合性を骨性に矯正する tibial condyle valgus osteotomy (TCVO) など複数の術式があり^{1~4)}、人工膝関
30 節全置換術 (total knee arthroplasty: TKA) に比べるとその臨床的意義の評価は複雑になる。

31 脛骨近位骨切り術後の疼痛、可動域、臨床成績などは術前に比べて大きく改善することが多くの論
32 文により報告されている^{5~9)}。特に本邦における OWHTO の進歩は著しく、骨切り部に人工骨を使用
33 するなど術式の改良により早期荷重が可能となりリハビリテーション期間も大幅に短縮された¹⁰⁾。
34 2000年ころを境にそれ以前は CWHTO に関する報告がほとんどであったが、以降では矯正角度を術
35 中に調整可能で、腓骨骨切りまたは切除の必要がない OWHTO の報告が増えてきた。しかし、
36 CWHTO と OWHTO の成績を比較した RCT は極めて少なく、今回渉猟しえた論文は CWHTO と
37 OWHTO との術後2年成績の報告にとどまる³⁾。この論文では、KOOS、Oxford Knee Score や
38 Lysholm score などの臨床評価は両術式間に有意差はなかった。また、本報告以外の後ろ向き研究報告
39 においても、両者には臨床成績に有意差はなかった。

40 合併症に関しては、CWHTO では腓骨神経麻痺や偽関節などの発症が報告されている。また、膝
41 蓋・大腿関節の変形性関節症 (PFOA) に関しては、OWHTO 後に進行することも報告されている

1 11). 一方, CWHTO 後には膝蓋・大腿関節の適合性が改善するという報告もあり²⁾, いずれの術式も
2 甲乙つけがたい. また, 高齢者, 女性, BMI, 糖尿病などの合併症がリスク因子とされる^{12,13)}. 本邦
3 では術後の PFOA の進行を予防しうる OWDTO を行うケースが近年増えている.

4 HTO は高い身体活動性の維持が可能な手術であり, HTO 後のスポーツ復帰に関する報告もある
5 14). Dominique らは 83 例の患者が骨切り術を受け (OWHTO 62 例, DLO 21 例), 術後に 85.5% の
6 患者がもとのスポーツに復帰でき, 79.5% が術前と同レベルの活動性が得られたと報告している¹⁵⁾.

7 膝 OA は加齢とともに進行するため, HTO 施行によりよいアライメントを獲得しても将来疼痛が再
8 発して TKA の施行を余儀なくされることもある. TKA 施行をエンドポイントとした HTO の生存率
9 は 5 年で 91.2~97%, 10 年で 68~97.6%, 15 年で 55~90.4% と報告間にばらつきがある^{9,12,16~19)}.
10 これらのばらつきは術者の熟練度, 手術方法, 骨切り部の固定方法, さらに至適アライメントの確
11 保や術後合併症のみならず, 患者の既往症の有無などに起因するものと考えられる.

12 HTO と人工膝関節内 (外) 側置換術 (unicompartmental knee arthroplasty: UKA) は適応症例が重
13 なる部分が多く, 臨床成績に関して両者を比較したシステマティックレビューを含む多くの報告があ
14 る^{19,20~25)}. いずれの報告でも術後成績には有意差はないが, HTO の利点は膝関節の可動域が UKA よ
15 りもよい点である. また前述した合併症のリスクが欠点とされる. UKA の利点は術後早期から疼痛改
16 善が得られ機能回復も早い点があげられる. また両手術ともに TKA への revision surgery の頻度に有
17 意差がないとする報告が多いが, 55 歳より若い患者に UKA を行うと TKA への revision rate が高いと
18 の報告や²³⁾, 術後 12 年までは HTO のほうが生存率はよいが, それ以降は UKA のほうがよいとの報
19 告もある¹⁹⁾. UKA から TKA への conversion は loosening が原因であることが多く, 大きな骨欠損が
20 懸念される²⁶⁾, 一方, HTO からは問題となることは少ないとされる²⁷⁾. 手術適応として HTO は活
21 動性が高い若い患者に, UKA は高齢者に行うことを推奨する論文が多い. さらに TKA への
22 conversion 後の成績は HTO が UKA よりも良いとの報告もある²¹⁾.

23 日本人の膝 OA 症例の多くは大腿骨が外弯し脛骨関節面が内反, さらに脛骨近位は外方に捻じれ,
24 正面からみると脛骨粗面が中央より外側に変位した例が散見される. 一方, 欧米人の脛骨はストレ
25 トであり, 内側だけを置換する UKA は欧米人の脛骨には適するが, 内反変形膝に対して行うと変形が
26 残存するため長期成績や患者満足度に影響が出ることが懸念される. 今後は膝周囲骨切り術と UKA と
27 の臨床成績および TKA への revision rate を比較した多くの RCT が必要である. しかし, 実際の臨床
28 の場において, 膝周囲骨切り術と UKA に無作為割り付けを行うことは日本では困難なことが予想され
29 る.

30 医療経済的な観点から論じた論文が 2 つある. コンピュータシミュレーションにおいて 60 歳以下,
31 または 50~60 歳の患者をそれぞれ対象とした. 初回の手術で HTO を行うと UKA や TKA を行う場
32 合に比べて将来的な費用対効果が優ることが報告された^{28,29)}. 国によって診療報酬や健康保険制度は
33 異なるが, これらの報告は一定の支持が得られると考える.

34 1969 年に Benjamin³⁰⁾ が DLO を初めて論文で発表し, さらに 2002 年には Babis ら³¹⁾ が矯正角度の
35 大きな症例に対して HTO を行うと脛骨関節面の外方傾斜角度が増大し, 関節面に発生する剪断応力
36 の影響で良好な長期成績が得られないとした. 矯正角度が大きな症例や大腿骨遠位関節面角に異常が
37 存在する症例では DLO を選択すれば脛骨近位の関節面は地面と平行となり, バイオメカニクスの観点
38 から理にかなった手術であり, 適応を選べば良好な成績が得られると考えられる. 短期成績ではあ
39 るがよい臨床成績が得られたとの報告がある⁴⁾. DLO については現在のところ症例数が少なく, 今後
40 の臨床報告や RCT を待たなければならない.

1 最近では biological knee reconstruction と称して HTO 手術に軟骨再生や半月板移植などの技術を追
2 加すると成績が向上するという報告も散見される^{8,32,33}。これから先、膝周囲骨切り術と軟骨再生や半
3 月板修復技術などの併用手技が臨床成績に与える効果を RCT により明らかにすることも必要である。

4 近年、内側半月板(後根)損傷を放置すると膝 OA を進行させる結果となることが問題とされている
5³⁴。内側半月板(後根)損傷が起こると半月板のフープ機構は破綻して関節面から逸脱し、OA の進行を
6 早め将来的に TKA が増えるとされる。一方、早期に内側半月板(後根)修復を行うと OA の進行を遅
7 らせ TKA に至る数も減り経済効果があるとされている³⁵。しかし、下肢内反変形を合併した症例に対
8 する半月板単独手術の効果は乏しく、脛骨近位骨切り術の併用効果が期待されている。内側半月板
9 (後根)損傷を合併した内側型膝 OA に対して、膝周囲骨切り術に内側半月板(後根)修復術の併用
10 効果は短期的にも明らかでなく、今後の長期的検討を含めて待たれる。

11 将来、本邦においては定年の延長による高齢者就労人口の増加や健康寿命維持のためにスポーツの
12 継続を望む患者の増加が予想される。したがって、身体活動性の高い高齢者の増加と再生医療の発展
13 とも相まって膝周囲骨切り術の臨床的意義がさらに増えることが予想される。

14

15 文献

- 16 1) Chiba Ko, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2017;137(3):303-10.
- 17 2) Ishimatsu T, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019;27(4):1299-309.
- 18 3) Nerhus TK, et al. Bone Joint J. 2017;99 - B(9):1157-66.
- 19 4) Schroter S, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2019;139(4):519-27.
- 20 5) W-Dahl A, et al. Acta Orthop. 2012;83(3):244-8.
- 21 6) Na YG, et al. Knee. 2018;25(5):856-65.
- 22 7) Ekeland A, et al. Knee. 2017;24(2):380-9.
- 23 8) Sterett WI, et al. Am J Sports Med. 2010;38(7):1420-4.
- 24 9) Akizuki S, et al. J Bone Joint Surg Br. 2008;90(5):592-6.
- 25 10) Takeuchi R, et al. Arthroscopy. 2009;25(1):46-53.
- 26 11) Goshima K, et al. Arthroscopy. 2017;33(10):1832-9.
- 27 12) van Wulfften Palthe AFY, et al. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018;28(7):1381-9.
- 28 13) Yoon JR, et al. J Bone Joint Surg Am. 2019;101(9):771-8.
- 29 14) Salzmänn GM, et al. Am J Sports Med. 2009;37(2):312-8.
- 30 15) Saragaglia D, et al. Int Orthop. 2014;38(10):2109-14.
- 31 16) Khoshbin A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):887-94.
- 32 17) Huizinga MR, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(12):3679-86.
- 33 18) W-Dahl A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):902-9.
- 34 19) Song SJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019;27(4):1310-9.
- 35 20) Santoso MB, et al. J Orthop Surg Res. 2017;12(1):50.
- 36 21) Dettoni F, et al. Iowa Orthop J. 2010;30:131-40.
- 37 22) Cao ZW, et al. J Arthroplasty. 2018;33(3):952-9.
- 38 23) Han SB, et al. Medicine (Baltimore). 2017;96(50):e9268.
- 39 24) Oh KJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):767-72.
- 40 25) Yim JH, et al. J Arthroplasty. 2013;28(2):243-7.
- 41 26) Lee YS, et al. J Knee Surg. 2019;32(7):686-700.

- 1 27) W-Dahl A, et al. Acta Orthop. 2016;87(4):395-400.
- 2 28) Smith WB 2nd, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):924-33.
- 3 29) Konopka JF, et al. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(10):807-17.
- 4 30) Benjamin A. J Bone Joint Surg Br. 1969;51(4):694-9.
- 5 31) Babis GC, et al. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(8):1380-8.
- 6 32) Harris JD, et al. Knee. 2013;20(3):154-61.
- 7 33) Schuster P, et al. Arthroscopy. 2015;31(7):1279-88.
- 8 34) Becker R, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020;28(11):3401-4.
- 9 35) Faucett SC, et al. Am J Sports Med. 2019;47(3):762-9.
- 10

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Background Question 12 変形性膝関節症に人工膝関節単顆置換術は有用か

2

3 要約

4 人工膝関節単顆置換術（UKA）は、病変が内側あるいは外側大腿脛骨関節に局限し、かつ前十字靭
5 帯（ACL）機能に問題ない膝 OA 症例には、疼痛の軽減、ADL の改善に有効で、QOL の向上にも有
6 用である。

7

8 解説

9 病変が局限し ACL 不全のない比較的変形の軽度な膝 OA に対する人工膝関節単顆置換術（UKA）の
10 有用性については、数多くの臨床研究で良好な成績が示されている。UKA の有用性は疼痛の軽減、関
11 節可動域などの膝関節機能の改善、ADL および QOL の改善、合併症の発症率、医療コストなどの多
12 方向から判断される。

13 インプラントデザインの差や、インサートがモバイルタイプかフィックスタイプかなど様々な相違
14 があるが、機種間での明確な臨床成績の差は示されていない。セメント固定とセメントレス固定の比
15 較では、モバイルタイプの機種での報告で、術後 2 年でセメントレス固定では脛骨透亮像がみられ
16 ず、セメント固定では 24% にみられた¹⁾。5 年までの短期成績もセメントレス固定のほうが再置換率
17 が低かった²⁾。手術手技に関しては、通常の jig-based とロボットアシストの比較では、臨床成績には
18 差がなかった³⁾。今後、生存率も含めた長期成績が必要である。

19 保存療法との比較では、UKA は HTO や TKA と同じく、疼痛や機能改善で有用性が示されている
20 ⁴⁾。

21 その他の手術との比較では、HTO や TKA との比較が多くなされている。TKA と UKA との比較で
22 は、UKA 症例は TKA 症例に比べて術前より臨床スコアや Forgotten Joint Score (FJS) が良好なこと
23 が多く、単純に比較することはできない⁵⁾。しかし、内側に局限した膝 OA に対して UKA と TKA を
24 実施した場合、再置換をエンドポイントとした生存率、再手術の有無、合併症の有無を調査した 75 歳
25 以上の UKA 患者では、TKA 患者と比較して術後機能改善が早く、屈曲可動域に優れていた^{6,7)}。一方
26 で、TKA は再手術や再置換は少ない傾向にあった^{2,8~11)}。

27 HTO との比較では、術後 3 年の短期では臨床成績に差がなく¹²⁾、除痛効果や臨床成績は UKA のほ
28 うが優れており^{13,14)}報告により異なる。これは適応となる年齢や活動性などの患者背景の違いに起因
29 するものと考えられた。

30 診療コストに関しては、費用対効果は TKA より優れ、HTO には劣るとされる^{15,16)}。しかし年齢や
31 長期成績、OA 重症度などが十分に考慮されていない可能性がある。

32

33 文献

34 1) Kendrick BJ, et al. Bone Joint J. 2015;97 - B(2):185-91.

35 2) Knif Sund J, et al. Knee. 2019;26(3):768-73.

36 3) Gilmour A, et al. J Arthroplasty. 2018;33(7S):S109-15.

37 4) Liu CY, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10828.

38 5) Zuiderbaan HA, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(3):681-6.

39 6) Lygre SHL, et al. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(18):2890-7.

40 7) Siman H, et al. J Arthroplasty. 2017;32(6):1792-7.

41 8) Lum ZC, et al. Knee. 2018;25(1):161-6.

- 1 9) Lyons MC, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(1):84-90.
- 2 10) Chawla H, et al. Knee. 2017;24(2):179-90.
- 3 11) Ko Y, et al. Value Health. 2011;14(2):322-8.
- 4 12) Yim JH, et al. J Arthroplasty. 2013;28(2):243-7.
- 5 13) Cho WJ, et al. Int Orthop. 2018;42(10):2357-63.
- 6 14) Karamitev SS, et al. Folia Med (Plovdiv). 2014;56(1):11-9.
- 7 15) Burn E, et al. BMJ Open. 2018;8(4):e020977.
- 8 16) Konopka JF, et al. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(10):807-17.
- 9

変形性膝関節症診療ガイドライン2023 (案)

1 Background Question 13 変形性膝関節症に人工膝関節全置換術は有用か

3 要約

4 人工膝関節全置換術（TKA）は、高齢者の内側及び外側に進行した変形性膝関節症症例には疼痛の
5 軽減、ADL の改善に有効で、QOL の向上にも有用である。

7 解説

8 膝 OA に対する人工膝関節全置換術（total knee arthroplasty: TKA）の有用性については、数多くの
9 臨床研究で良好な成績が示されている。TKA の有用性は疼痛の軽減、膝関節機能（関節可動域、支持
10 性）の改善、ADL および QOL の改善、合併症発症率、医療コストなどの多方向から判断される。

11 TKA 症例の術後成績には術前のパラメータが影響すると考えられている¹⁾。術前に疼痛域値が低い
12 ものは TKA 後の痛みが強いことが報告されている。OA 症例の保存療法や放置例との比較では、TKA
13 術後は疼痛の改善度が大きく、機能改善で有用性が示されている²⁾。術後のリハビリテーションプロトコ
14 ールに関しては早期より積極的に荷重や関節運動を行う後療法と、低強度で荷重を漸増的に行う後療
15 法では、術後の機能や疼痛に関する差は明らかでないが、社会復帰などは今後の検討が必要である
16 う。

17 TKA の手術方法で、インプラント固定をセメントか非セメントか、膝蓋骨の置換か非置換かなど検
18 討すべきことはあるが、膝蓋骨を置換することで再手術のリスクは減少し、患者立脚型評価で疼痛や
19 症状、QOL で置換群が有意に優れているとの報告もある^{3,4)}。現時点では総じて両者には機能成績、
20 再手術率、トータルのコストなどで明らかな差があるとはいえない⁵⁾。また TKA には各開発企業によ
21 るインプラントデザインの差や、前・後十字靭帯温存型、後十字靭帯温存型や両靭帯切除型の相違、
22 インサートをモバイルタイプかフィックスタイプにするかなど機種間の相違はあるが、TKA 手術が施
23 行されるようになって 50 年以上が経過し、使用される人工膝関節の改良も加えられてきたことによ
24 り、現在使用されているレベルの機種やデザインでは有意な差はないといえる⁶⁻¹¹⁾。

25 手術の際の軟部組織展開の方法は筋肉に切開を加える方法に違いがあり、parapatellar 進入法より
26 mid vastus 法のほうが筋力の回復が早く、術後早期での筋力回復などで有利であるとの報告もある
27 が、臨床的な差はないと思われる¹²⁾。

28 さらに手術時のアライメント等の決定方法では、通常の jig-based TKA と比較して、ナビゲーション
29 やコンピュータ支援による術後成績の差はなく、implant survival、合併症にも差はなかった¹³⁾。一方
30 で、アライメントの正確性の向上や outlier は少なくなることが報告されている^{14,15)}。患者特異的器具
31 (PSI) と従来の方法での検討で臨床成績に差はないと思われる¹⁶⁾。

32 その他の人工関節との比較では、patello-femoral arthroplasty (PFA) との比較は現状ではできな
33 い。TKA と UKA との比較では、UKA 症例は TKA 症例に比べて術前より臨床スコアや Forgotten
34 Joint Score (FJS) が良好なことが多く、単純に比較することはできない¹⁷⁾。しかし、内側に限局した
35 膝 OA に対して UKA と TKA を実施した場合、再置換をエンドポイントとした生存率、再手術の有
36 無、合併症の有無を調査した論文があり、75 歳以上の UKA 患者では TKA 患者と比較して術後機能改
37 善が早いと思われる^{18,19)}。一方で、TKA は UKA に比べて再手術や再置換は少ない傾向にあると思わ
38 れる²⁰⁻²⁴⁾。

40 文献

41 1) Pua YH, et al. Acta Orthop. 2019;90(2):179-86.

- 1 2) Arendt-Nielsen L, et al. Eur J Pain. 2018;22(6):1088-102.
- 2 3) Aunan E, et al. Acta Orthop. 2016;87(2):158-64.
- 3 4) Chen K, et al. Int Orthop. 2013;37(6):1075-83.
- 4 5) Breeman S, et al. J Bone Joint Surg Am. 2011;93(16):1473-81.
- 5 6) Hamilton DF, et al. Bone Joint J. 2015;97 - B(1):64-70.
- 6 7) Scarvell JM, et al. J Arthroplasty. 2017;32(11):3356-63.e1.
- 7 8) Kim YH, et al. J Bone Joint Surg Am. 2009;91(4):753-60.
- 8 9) Verra WC, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD004803.
- 9 10) Mahoney OM, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(1):33-44.
- 10 11) Poirier N, et al. Orthop Traumatol Surg Res. 2015;101(4 Suppl):S187-92.
- 11 12) Varela-Egocheaga JR, et al. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(5):1200-8.
- 12 13) Kim YH, et al. Clin Orthop Relat Res. 2018;476(1):6-15.
- 13 14) Hernández-Vaquero D, et al. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(12):3436-42.
- 14 15) Todesca A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(6):1778-83.
- 15 16) Schotanus MGM, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2019;27(5):1463-8.
- 16 17) Zuiderbaan HA, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017;25(3):681-6.
- 17 18) Lygre SHL, et al. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(18):2890-7.
- 18 19) Siman H, et al. J Arthroplasty. 2017;32(6):1792-7.
- 19 20) Lum ZC, et al. Knee. 2018;25(1):161-6.
- 20 21) Knifund J, et al. Knee. 2019;26(3):768-73.
- 21 22) Lyons MC, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(1):84-90.
- 22 23) Chawla H, et al. Knee. 2017;24(2):179-90.
- 23 24) Ko Y, et al. Value Health. 2011;14(2):322-8.
- 24

1 Background Question 14 人工膝関節全置換術周術期の疼痛管理は有用か

2

3 要約

4 局所浸潤鎮痛 (local infiltration analgesia: LIA) や末梢神経ブロックは、有用な人工膝関節全置換術
5 周術期疼痛管理法である。

6

7 解説

8 1) 局所浸潤鎮痛 (LIA)

9 LIA が TKA の術後急性痛に対して有効であることは、プラセボ対照 RCT^{1~4)}、観察研究^{5,6)}および
10 メタ解析⁷⁾で報告されており一貫性がある。機能改善効果に関しては、TKA 術後急性期において自動
11 下肢伸展挙上 (SLR) や屈曲 90° を達成するまでの期間が短縮するとの報告がある^{2,3,6,8)}が、中長期的
12 な効果は確認されていない。LIA は局所麻酔薬単独よりもステロイド、オピオイド、エピネフリン、
13 NSAIDs、塩酸クロニジンなどを加えた混合液 (カクテル) のほうがより効果が高い^{9~11)}。ステロイド
14 追加効果に関するメタ解析では、鎮痛効果だけでなく機能回復が早く入院期間も短くなると結論付け
15 ている¹²⁾。カクテルによる LIA の鎮痛効果は末梢神経ブロック (大腿神経+坐骨神経ブロック) と同
16 等である¹³⁾。LIA の周術期合併症として目立ったものはなく、手術創トラブルや感染症を増加させる
17 ことはない^{6,8,10,13)}が、対象症例数が限られており結論付けることは難しい。オース
18 トラリアから、LIA によって入院期間が短縮する結果、TKA で要する入院費が低減したとの報告があ
19 る⁶⁾。

20 2) 末梢神経ブロック

21 末梢神経ブロックも TKA の術後急性痛に対して有効である。大腿神経ブロック^{14~16)}、大腿神経と
22 坐骨神経ブロックの組み合わせ¹⁷⁾、大腿神経、閉鎖神経、外側大腿皮神経の組み合わせ (腸骨筋膜下
23 ブロック¹⁴⁾ や 3 in 1 ブロック¹⁸⁾ などが行われている。どの手技が最も優れているのかは不明であ
24 るが、大腿神経ブロックと腸骨筋下ブロックは鎮痛効果に関して同等¹⁴⁾である。また、近年行われる
25 ようになった内転筋管ブロックでは大腿四頭筋運動枝を温存できるため鎮痛効果に加えて機能回復が
26 早いことが特徴である¹⁹⁾。カテーテルを留置して行う持続的神経ブロックの有用性については明らか
27 になっていない²⁰⁾。末梢神経ブロックによる TKA の中長期的機能改善効果は確認されていない。合併
28 症に関しては、大腿神経ブロックによる異常感覚¹⁴⁾や持続大腿神経ブロックによる大腿四頭筋の筋力
29 低下²⁰⁾などが報告されている。

30 3) その他

31 TKA の術後急性痛に対して、ステロイド薬 (メチルプレドニゾロンやデキサメタゾン) の静脈内投
32 与は有効である^{8,21)}。

33 TKA 術中に多血小板血漿 (PRP) を術野に散布することは、鎮痛、機能改善、出血量の点で術後成
34 績を改善しなかった²²⁾。

35

36 文献

37 1) Jung WH, et al. Arthroscopy. 2014;30(10):1261-8.

38 2) Chen Y, et al. J Int Med Res. 2012;40(5):2032-40.

39 3) Fu P, et al. Knee. 2009;16(4):280-4.

40 4) Anonymous. J Med Assoc Thai. 2014;97(12):1332-7.

41 5) Fan JC. Hong Kong Med J. 2018;24(2):145-51.

- 1 6) Suthersan M, et al. J Orthop Surg (Hong Kong). 2015;23(2):198-201.
- 2 7) Keijsers R, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015;23(7):1956-63.
- 3 8) Rytter S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(1):284-90.
- 4 9) Ikeuchi M, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(7):1638-43.
- 5 10) Kim TW, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015;23(3):838-45.
- 6 11) Tammachote N, et al. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018;28(4):667-75.
- 7 12) Zhao X, et al. J Orthop Surg Res. 2015;10:75.
- 8 13) Uesugi K, et al. Knee. 2014;21(4):848-52.
- 9 14) McMeniman TJ, et al. J Arthroplasty. 2010;25(8):1246-9.
- 10 15) Kadic L, et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53(7):914-20.
- 11 16) Yao YY, et al. Medicine (Baltimore). 2019;98(13):e14991.
- 12 17) Hinarejos P, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016;24(10):3299-305.
- 13 18) Xie Z, et al. J Arthroplasty. 2012;27(5):673-8.e1.
- 14 19) Rousseau-Saine N, et al. Anesth Analg. 2018;126(3):1019-27.
- 15 20) Ilfeld BM, et al. Anesth Analg. 2009;108(4):1320-5.
- 16 21) Koh IJ, et al. Clin Orthop Relat Res. 2013;471(9):3010-20.
- 17 22) Morishita M, et al. J Arthroplasty. 2014;29(12):2337-41.

18

1 Background Question 15 人工膝関節全置換術周術期リハビリテーション医療は有用か

2

3 要約

4 変形性膝関節症に対する人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty: TKA) の周術期リハビリテー
5 ションは一般的に有用と考えられている。

6 近年の RCT では、従来の方法より頻度や強度を高めたリハビリテーション、特殊な訓練内容を追加
7 するリハビリテーション、そして術前リハビリテーションの有用性が報告されている。

8

9 解説

10 膝 OA に対する周術期リハビリテーションは一般的に有用と考えられている。近年、高強度または
11 特殊な介入を行いその有用性を従来の方法と比較した RCT や術前リハビリテーションの有用性を検証
12 した RCT が報告されている。RCT を検索した結果、TKA 術後に関するものが 33 編、UKA 術後に関
13 するものが 2 編、HTO 術後に関するものが 1 編、TKA・THA 術後が混合しているものが 2 編該当し
14 た。しかしながら、TKA 以外の数が少ないため TKA の 33 編のみに絞って検証した。それらの文献を
15 ①高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性に関するもの、および②術前リハ
16 ビリテーションの有用性に関するものに分け、鎮痛効果、機能改善効果、合併症発生リスクの面より
17 メタ解析を行った。手術方法、評価時期・評価内容が一致するものを抽出した結果、TKA 術後患者に
18 絞った検証となった。

19 1) 高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性

20 以下の RCT が検索された。高頻度・高強度の介入¹⁾、バランス訓練を追加した介入²⁾、太極拳によ
21 る介入³⁾、筋力訓練を最大筋力で行う介入⁴⁾、管理指導下に行われる自宅訓練⁵⁾、アプリ支援下の筋力
22 訓練⁶⁾、電気刺激を追加した介入^{7,8)}、ペダル漕ぎ運動を追加した介入⁹⁾。鎮痛効果については VAS
23 pain, NRS, KOOS pain subscale, WOMAC pain subscale などの項目が使用されており、内側広筋へ
24 の電気刺激を追加した RCT においてのみ有意な鎮痛効果がみられた⁸⁾。鎮痛に関する共通のスコアが
25 同じ時期にとられているものは 2 編 (術後 3 か月以降における WOMAC pain subscale)^{3,5)}あり、メタ
26 解析で差は認めなかった (図 1)。機能改善効果については KOOS, WOMAC, SF-36, stair climbing
27 test, timed up & go test (TUG), 6 分歩行テスト, 筋力, ROM などが評価されており、介入による
28 効果があるとするものが散見された。同時期に行われた共通の評価項目は 5 項目あり (WOMAC
29 total, SF-36 PCS, knee flexion ROM, TUG, 6 分歩行テスト), メタ解析の結果から 5 項目中 2 項目
30 (WOMAC total, TUG) において介入群が良好であった (図 2)。合併症に関する記載があるものは 3
31 編^{1,3,5)}であった。musculoskeletal injuries, knee ROM limitation, knee manipulation, or falls などについ
32 て記載されていたが、メタ解析では介入によるリスク比の差は認めなかった。

33 2) 術前リハビリテーションの有用性

34 6 編の RCT が検索され、いずれも術前 4~6 週間に介入を行っているものであった。有意な鎮痛効
35 果を示したものはなかった (図 3)。機能改善に関しては KOOS, WOMAC, 階段昇降, TUG, 筋力
36 などが評価されており、介入群が対照群に比較して良好とするものが多かった^{10~14)}。メタ解析が可能
37 であった評価項目は 2 項目あり (KOOS daily living, knee flexion ROM: いずれも術後 3 か月),
38 KOOS daily living において介入群が良好であった (図 4)。合併症に関しては、術前リハビリテーショ
39 ンによる合併症発生リスクの増加や特有の合併症の発生を示したものはなかった。コスト面において
40 は「介入群で医療費、入院期間を短縮した (機能改善や疼痛に差なし) 結果」が示されていた¹⁵⁾。

1 以上のメタ解析より、①高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーション、および②術前リ
 2 ハビリテーションのいずれの介入も従来の方法と比較して鎮痛効果に関して差を認めなかったが、機
 3 能改善については効果が認められた。一方、介入による明らかな合併症発生リスクの増加はなかつ
 4 た。現状では各論文の介入方法が多様であるためにCQとして検証するにはエビデンスが十分ではな
 5 く、今後RCTが増えエビデンスが蓄積された場合にCQとして検証を行う余地があると委員会では判
 6 断した。

7

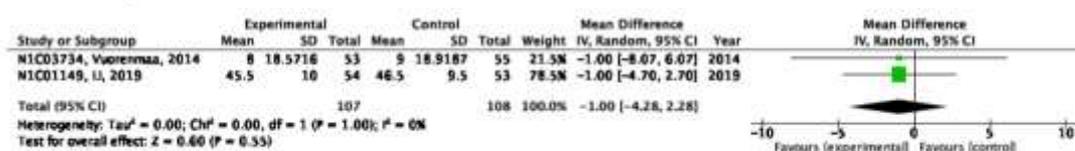
8 文献

- 9 1) Bade MJ, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(9):1360-8.
- 10 2) Liao CD, et al. Clin Rehabil. 2013;27(8):697-709.
- 11 3) Li L, et al. Complement Ther Clin Pract. 2019;35:121-5.
- 12 4) Husby VS, et al. Eur J Phys Rehabil Med. 2018;54(3):371-9.
- 13 5) Vuorenmaa M, et al. J Rehabil Med. 2014;46(2):166-72.
- 14 6) Hardt S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018;26(11):3429-37.
- 15 7) Petterson SC, et al. Arthritis Rheum. 2009;61(2):174-83.
- 16 8) Demircioglu DT, et al. J Phys Ther Sci. 2015;27(8):2501-6.
- 17 9) Sattler LN, et al. J Bone Joint Surg Am. 2019;101(8):688-95.
- 18 10) Skoffer B, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(9):1239-51.
- 19 11) Swank AM, et al. J Strength Cond Res. 2011;25(2):318-25.
- 20 12) Jahic D, et al. Med Arh. 2018;72(6):439-43.
- 21 13) Mat Eil Ismail MS, et al. Singapore Med J. 2016;57(3):138-43.
- 22 14) Gstoettner M, et al. Knee. 2011;18(4):265-70.
- 23 15) Huang SW, et al. Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98(3):259-64.

24

図1 高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性（鎮痛効果）

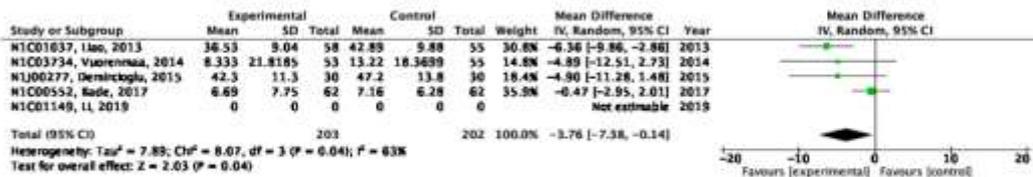
WOMAC pain subscale



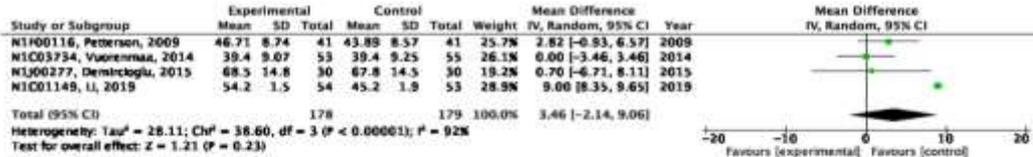
25

図2 高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性 (機能改善効果)

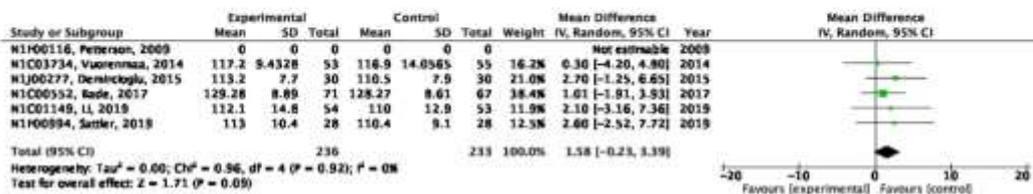
WOMAC total scale



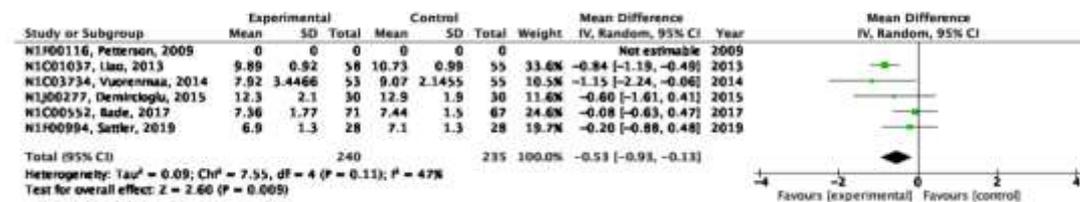
SF-36 PCS



knee flexion ROM



Timed Up & Go test

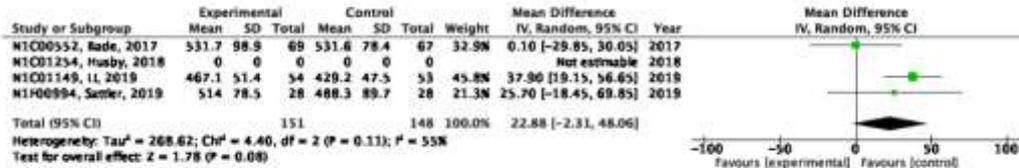


1

2
3



6-min walk test



1

図3 術前リハビリテーションの有用性（鎮痛効果）

KOOS pain

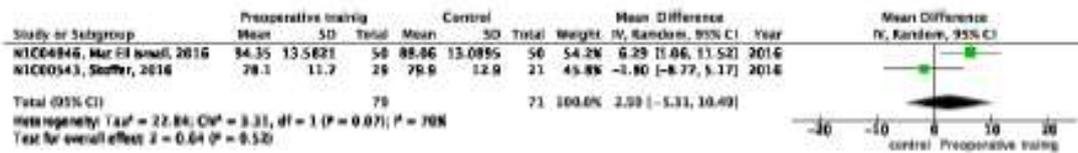
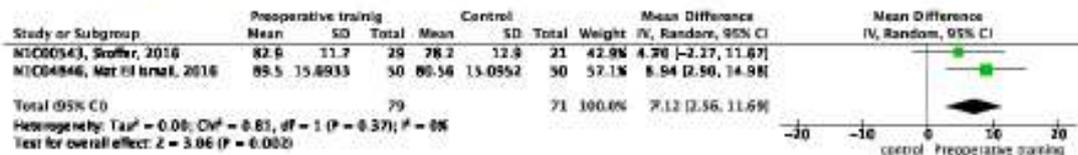
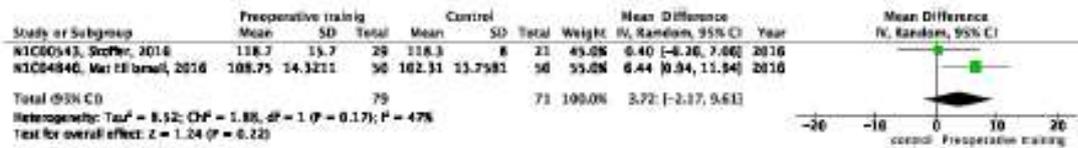


図4 術前リハビリテーションの有用性（機能改善効果）

KOOS daily living



knee flexion ROM



2
3

変形性膝関節症診療

1 参考資料 サプリメントに関わる資料集成結果と解説

2

3 日本ではサプリメントについての明確な法的定義はない。医薬品、医療機器等の品質、有効性及び
4 安全性の確保等に関する法律および食品衛生法によって口から摂取されるものは医薬品と食品の2区
5 分に大別されており、食品は保健機能食品と一般食品に分類される。さらに保健機能食品は保健機能
6 食品制度によって科学的根拠を提出し表示の許可を得た特定保健用食品（トクホ）と特定の栄養素を
7 含み基準を満たし表示が可能となった栄養機能食品とに分類されている。したがって、いわゆる健康
8 食品やサプリメントは保健機能食品を除く食品のうち一般的に健康の保持増進に資するものとして市
9 井で宣伝され販売・使用されている食品と位置付けられる。

10 そのため、いわゆる健康食品やサプリメントは健康補助食品、栄養補助食品、栄養強化食品、栄養
11 調整食品、健康飲料など様々な名称で呼ばれている。これらは食品に分類されるため一般小売店でも
12 販売可能であって、法律上、その効能・効果を謳うことは許されない。しかし、種々のマスメディア
13 で日々喧伝される膝 OA に対する健康食品やサプリメントの広告には上記に抵触する疑いのあるもの
14 もある。

15 グルコサミン、コンドロイチン、およびグルコサミンとコンドロイチンの併用の有効性を論じた報
16 告で大きな影響を与えたのが 2001 年に Lancet に掲載された Reginster らの論文である¹⁾。その報告以
17 来、これらのサプリメントの有用性については多くの RCT が行われてきた。Arthritis Foundation and
18 American College of Rheumatology は手の OA にコンドロイチンを限定的に推奨したり²⁾、European
19 Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) は symptomatic
20 slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) としてグルコサミン、コンドロイチンなどのサプリメ
21 ントを推奨したりしている³⁾。一方、米国整形外科学会 (American Academy of Orthopaedic
22 Surgeons : AAOS) ではエビデンスが限定的で推奨に否定的であって⁴⁾、これらのサプリメントの有効
23 性や安全性、および推奨については学会によって見解が分かれている。

24 外来診療では患者からこの問題について相談を受けることも多いため、本委員会では膝 OA に対
25 してサプリメント（グルコサミン、コンドロイチン、およびグルコサミンとコンドロイチンの併用）
26 の鎮痛効果、身体機能および ADL/QOL 改善効果があるかを、合併症発生率およびコストも含めて検
27 証した。

28 メタ解析には Cochrane review および PubMed Central® (PMC) から 27 論文を新たに追加引用し
29 た。多くの RCT がそれぞれの投与方法およびタイミングを用いて解析を行っていたため、投与方法、
30 観察期間によって介入効果を検証した。介入方法では、コンドロイチン量が 800mg/日以上、グルコサ
31 ミン量が 1,500mg/日以上を対象とした。評価期間が 6 か月まで、1 年、2 年以上 3 年までと区別し
32 た。対照はプラセボを用いた RCT をメタ解析した。

33 コンドロイチンについては、RCT 18 研究のメタ解析から、6 か月未満では鎮痛効果はなく^{5~11)}、6
34 か月から 2 年まではわずかにあるものの^{2,9,10,12~16)}、2000 年以降の質の高い RCT 5 研究に限れば<sup>9,13~
35 16)</sup>鎮痛効果はほとんどなく、以降 3 年まですべての期間で有意な効果はなかった^{14,17,18)}。また、機能改
36 善^{10,13,14,17,19)}や ADL/QOL の改善効果^{13,17)}、および軟骨保護作用^{14,15,17,20)}はすべての期間を通じてなか
37 った。

38 また、グルコサミンに関する RCT 11 研究のメタ解析によれば、すべての期間を通じて鎮痛・機能改
39 善および ADL/QOL の改善効果および軟骨保護作用はなかった^{1,13,14,19,21~26)}。

40 さらに、グルコサミンとコンドロイチン併用に関する RCT 12 研究のメタ解析結果では、鎮痛効果、
41 機能改善、および ADL/QOL の改善効果はなかった^{13,14,18,27~32)}。

1 一方、各種とも全体の有害事象や途中脱落例の発生リスクはプラセボと変わらなかった^{5,6,8~11,13,15,16,19~}
2 ^{23,25,31,33~36)}(図 1e,f, 図 2e,f, 図 3d,e). なお、コストについては的確な RCT はなく、英国 NHS からの
3 システマティックレビュー³⁷⁾や AAOS のガイドライン⁴⁾も RCT がいないことから費用対効果は不明とし
4 ているが、臨床的有効性がない以上、コストは受容できるものではないと結論した。

5 なお、ビタミン D の膝 OA に対する有用性については RCT 4 研究と少なく、長期経過では鎮痛、機
6 能改善、ADL/QOL 改善効果は漸減し軽度で、メタ解析では関節軟骨保護作用はなかった^{38~41)}(図
7 4a,b,c,d). なお全体の有害事象や途中脱落例の発生リスクはプラセボと変わらなかった(図 4e,f).

8 以上より、変形性膝関節症に対するサプリメント(グルコサミン、コンドロイチン、およびグルコ
9 サミンとコンドロイチンの併用およびビタミン D) の鎮痛・機能改善効果、ADL/QOL の改善効果は
10 認められず、軟骨保護作用も明らかでなく、これらの有効性はすべて否定的である。有害事象の発生
11 はプラセボと有意な差はないものの、臨床的改善が見込まれない以上、そのコストは患者にとって受
12 容できるものとはいえないと考える。

13

14 文献

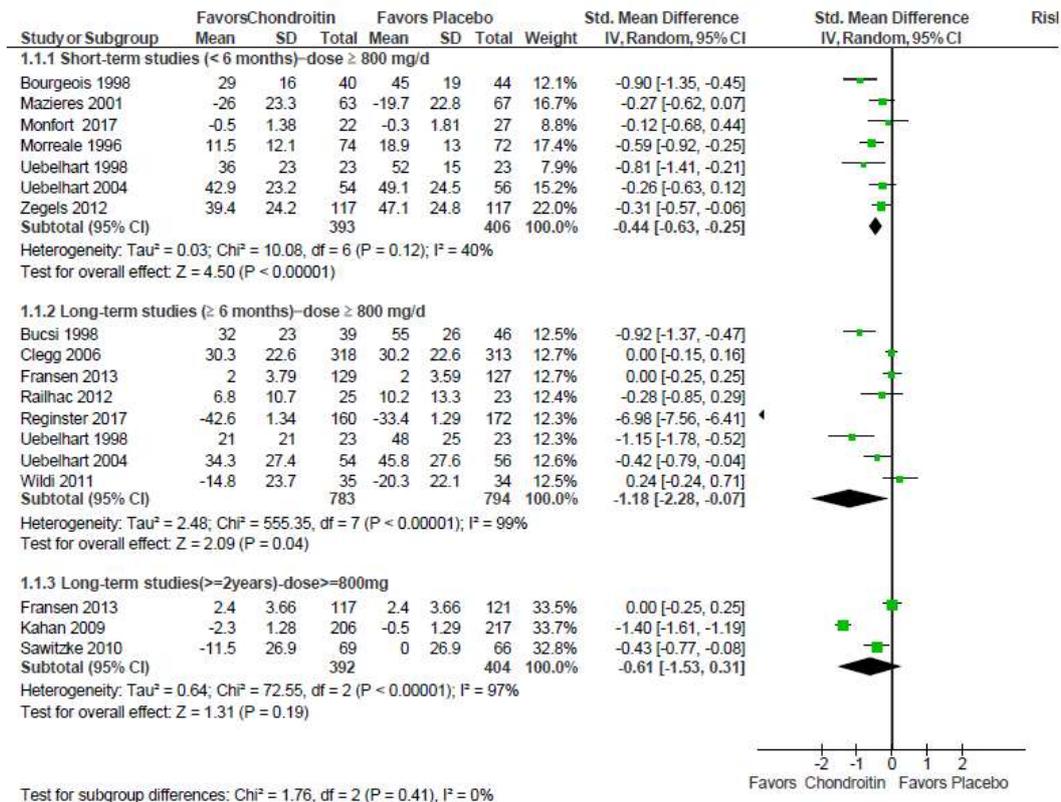
- 15 1) Reginster JY, et al. Lancet. 2001;357(9252):251-6.
- 16 2) Kolasinski SL, et al. Arthritis Rheumatol. 2020;72(2):220-33.
- 17 3) Bruyere O, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4 Suppl):S3-11.
- 18 4) American Academy of Orthopaedic Surgeons. <<https://www.aaos.org/OAK3CPG>. 2021.>
- 19 5) Bourgeois P, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6 Suppl A:25-30.
- 20 6) Mazieres B, et al. J Rheumatol. 2001;28(1):173-81.
- 21 7) Monfort J, et al. Med Clin (Barc). 2017;148(12):539-47.
- 22 8) Morreale P, et al. J Rheumatol. 1996;23(8):1385-91.
- 23 9) Uebelhart D, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(4):269-76.
- 24 10) Uebelhart D, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6 Suppl A:39-46.
- 25 11) Zegels B, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(1):22-7.
- 26 12) Bucsi L, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6 Suppl A:31-6.
- 27 13) Clegg DO, et al. N Engl J Med. 2006;354(8):795-808.
- 28 14) Fransen M, et al. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):851-8.
- 29 15) Railhac JJ, et al. Clin Rheumatol. 2012;31(9):1347-57.
- 30 16) Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1537-43.
- 31 17) Kahan A, et al. Arthritis Rheum. 2009;60(2):524-33.
- 32 18) Sterzi S, et al. Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52(3):321-30.
- 33 19) Sawitzke AD, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1459-64.
- 34 20) Wildi LM, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):982-9.
- 35 21) Giordano N, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2009;70(3):185-96.
- 36 22) Herrero-Beaumont G, et al. Arthritis Rheum. 2007;56(2):555-67.
- 37 23) Kwok CK, et al. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):930-9.
- 38 24) McAlindon T, et al. Am J Med. 2004;117(9):643-9.
- 39 25) Petersen SG, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(8):1185-93.
- 40 26) Pavelká K, et al. Arch Intern Med. 2002;162(18):2113-23.
- 41 27) Kanzaki N, et al. J Sci Food Agric. 2012;92(4):862-9.

- 1 28) Lubis AMT, et al. Acta Med Indones. 2017;49(2):105-11.
- 2 29) Nakasone Y, et al. Exp Ther Med. 2011;2(5):893-9.
- 3 30) Messier SP, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(11):1256-66.
- 4 31) Roman-Blas JA, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):77-85.
- 5 32) Das A Jr, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2000;8(5):343-50.
- 6 33) Möller I, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18 Suppl 1:S32-40.
- 7 34) Michel BA, et al. Arthritis Rheum. 2005;52(3):779-86.
- 8 35) Monfort J, et al. Med Clin (Barc). 2017;148(12):539-47.
- 9 36) Giordano N, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2009;70(3):185-96.
- 10 37) Black C, et al. Health Technol Assess. 2009;13(52):1-148.
- 11 38) Sanghi D, et al. Clin Orthop Relat Res. 2013;471(11):3556-62.
- 12 39) Jin X, et al. JAMA. 2016;315(10):1005-13.
- 13 40) McAlindon T, et al. JAMA. 2013;309(2):155-62.
- 14 41) Arden NK, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(11):1858-66.
- 15

1. コントロイチン

1 Chondroitin versus Placebo

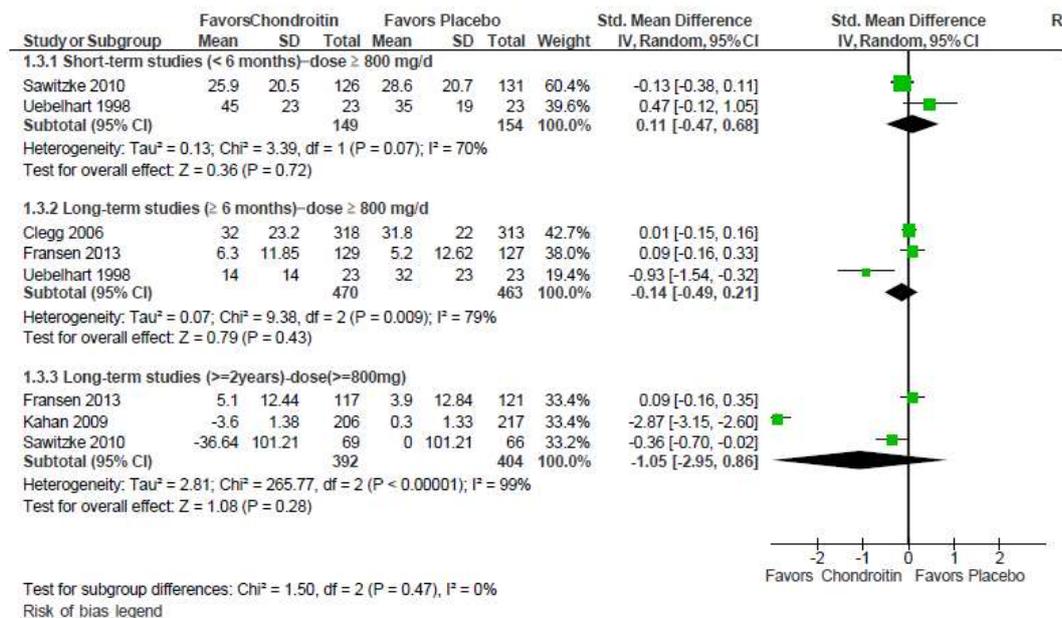
1.1 Pain on a 0 to 100 scale



2
3 図 1a. 鎮痛効果

1 Chondroitin versus Placebo

1.3 Physical Function on a 0 to 100 scale

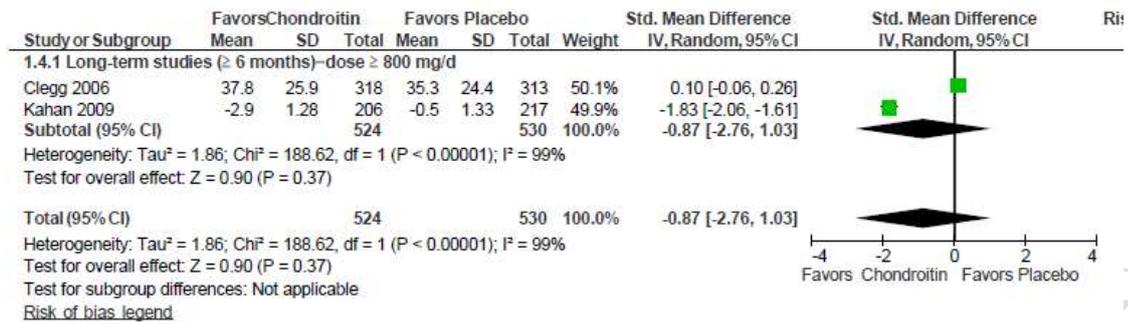


5
6 図 1b. 身体機能改善効果

7

1 Chondroitin versus Placebo

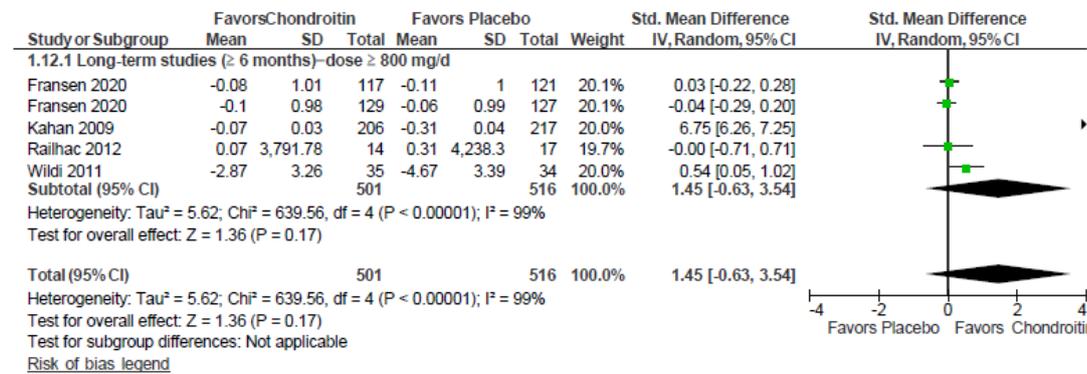
1.4 WOMAC ADL/QOL on a 0 to 100 scale



1
2 図 1c. ADL/QOL 改善効果

1 Chondroitin versus Placebo

1.12 Cartilage Volume Loss (global)

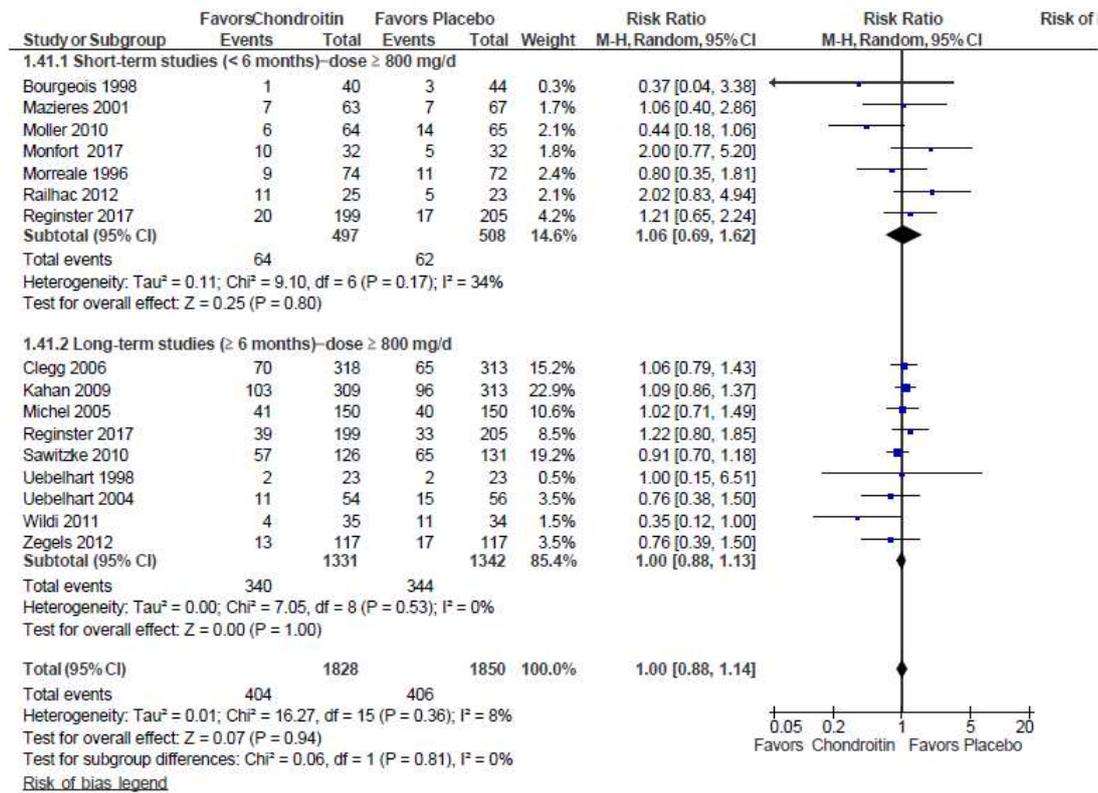


4
5 図 1d. 軟骨保護作用

6

1 Chondroitin versus Placebo

1.41 All withdrawals

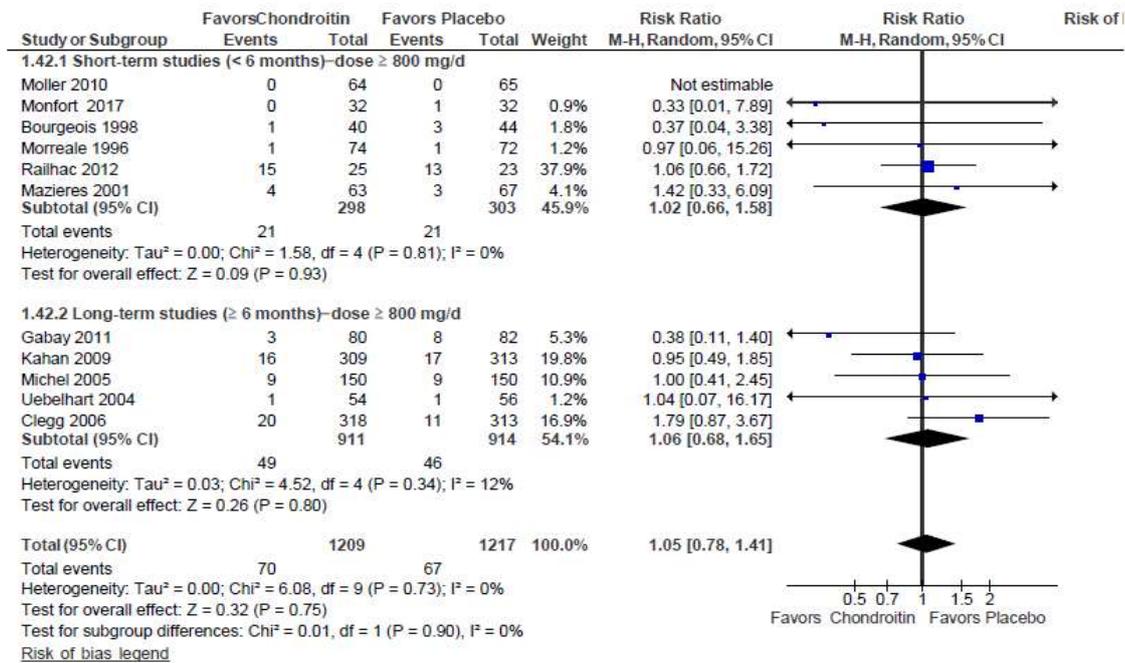


1
2 図 1e. 全脱落例

3

1 Chondroitin versus Placebo

1.42 Withdrawals due to adverse events



4
5 図 1f. 有害事象による脱落例

6 図 1. コンドロイチン

7

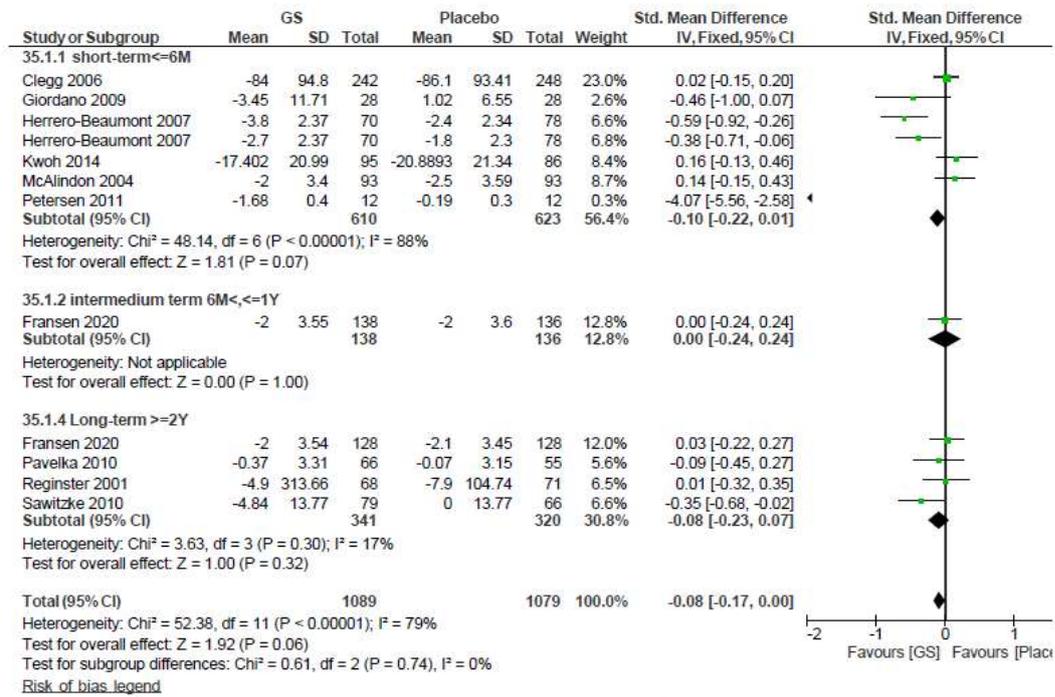
8

1 2. グルコサミン

2

35 Glucosamine versus Placebo

35.1 Pain



3

4 図 2a. 鎮痛効果

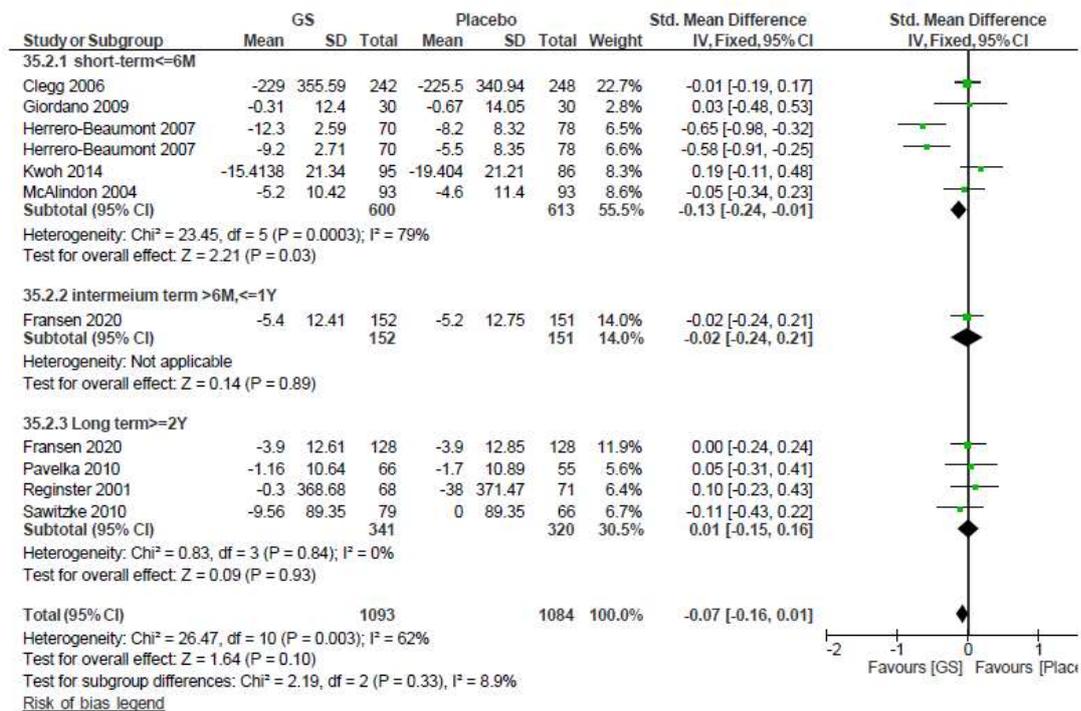
5

6

7 図 2b. 身体機能改善効果

35 Glucosamine versus Placebo

35.2 Function

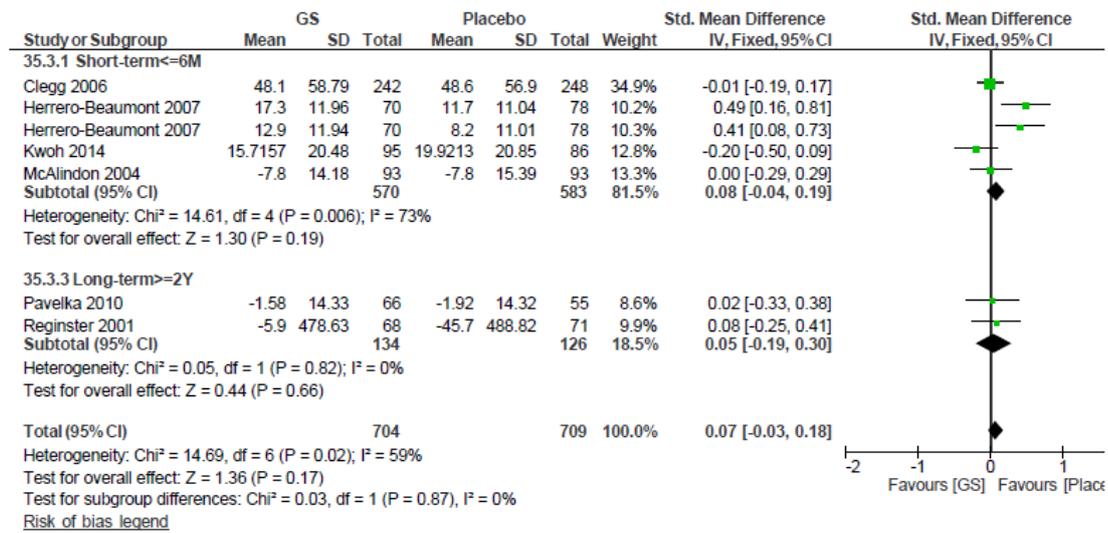


8

9

35 Glucosamine versus Placebo

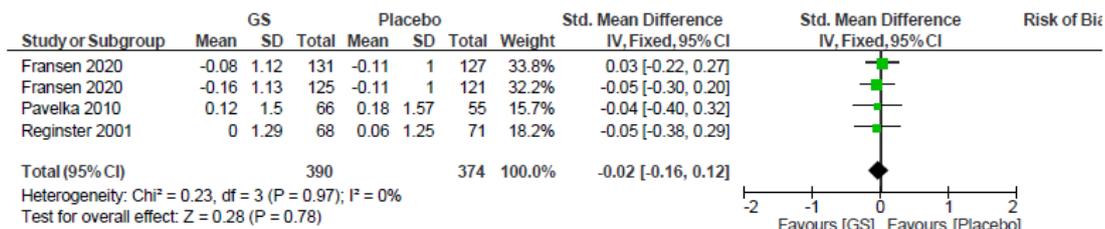
35.3 ADL/QOL



1
2 図 2c. ADL/QOL 改善効果

35 Glucosamine versus Placebo

35.4 JSW



4 Risk of bias legend

35 Glucosamine versus Placebo

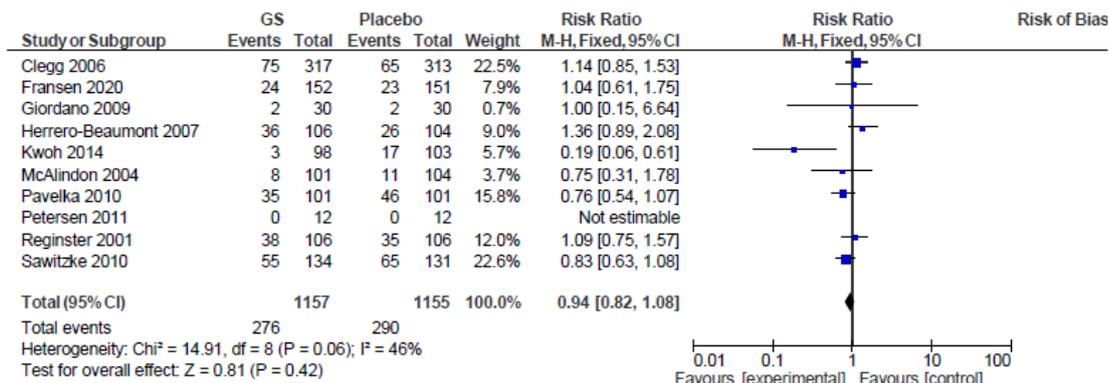
35.7 OA worsening



5
6 図 2d. 軟骨保護作用 [関節裂隙幅の変化(上)と OA 進行例数の比較(下)]

35 Glucosamine versus Placebo

35.5 Withdraw

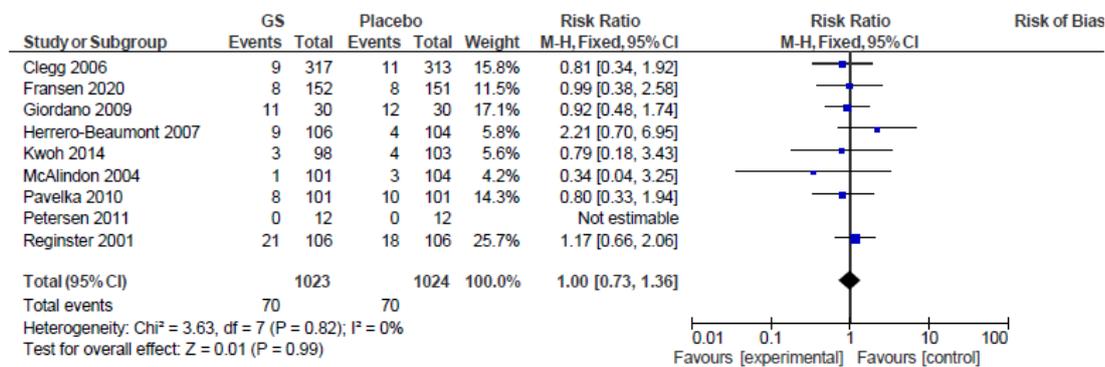


[Risk of bias legend](#)

- 1
- 2 図 2e. 全脱落例
- 3

35 Glucosamine versus Placebo

35.6 Adverse Effects

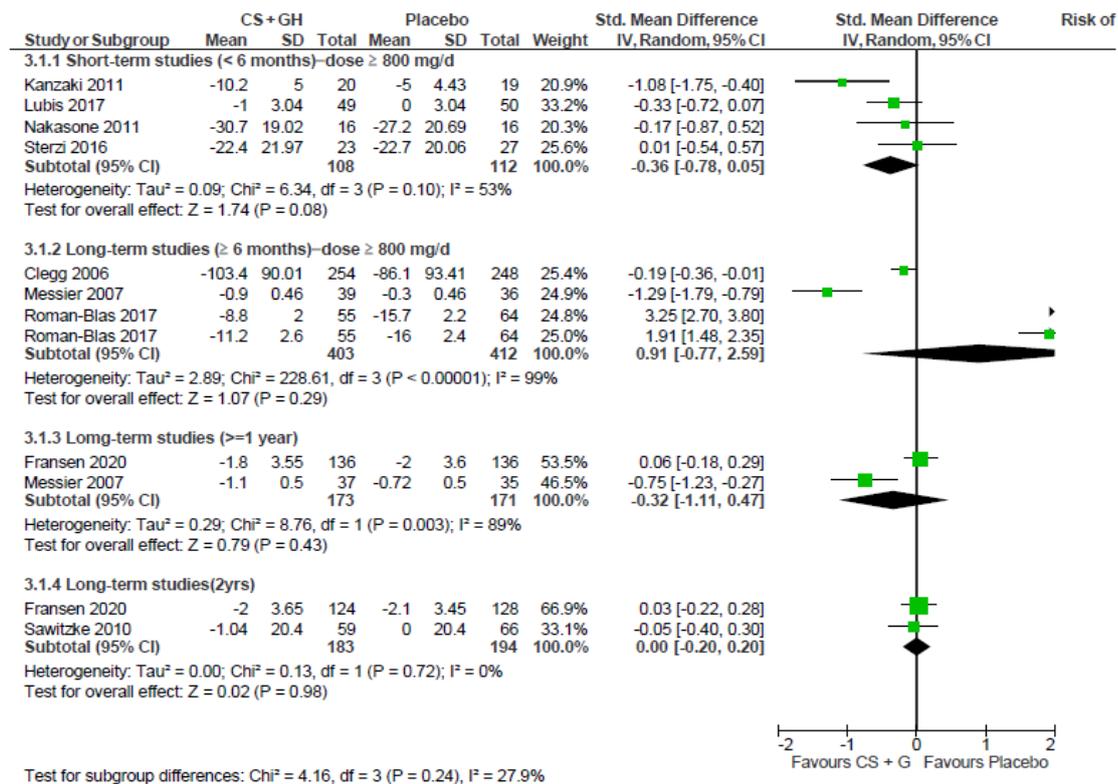


[Risk of bias legend](#)

- 4
- 5 図 2f. 有害事象による脱落例
- 6 図 2. グルコサミン
- 7
- 8 3. グルコサミン+コンドロイチン併用
- 9

3 Chondroitin sulfate + Glucosamine versus Placebo

3.1 Pain on 0 to 100 scale



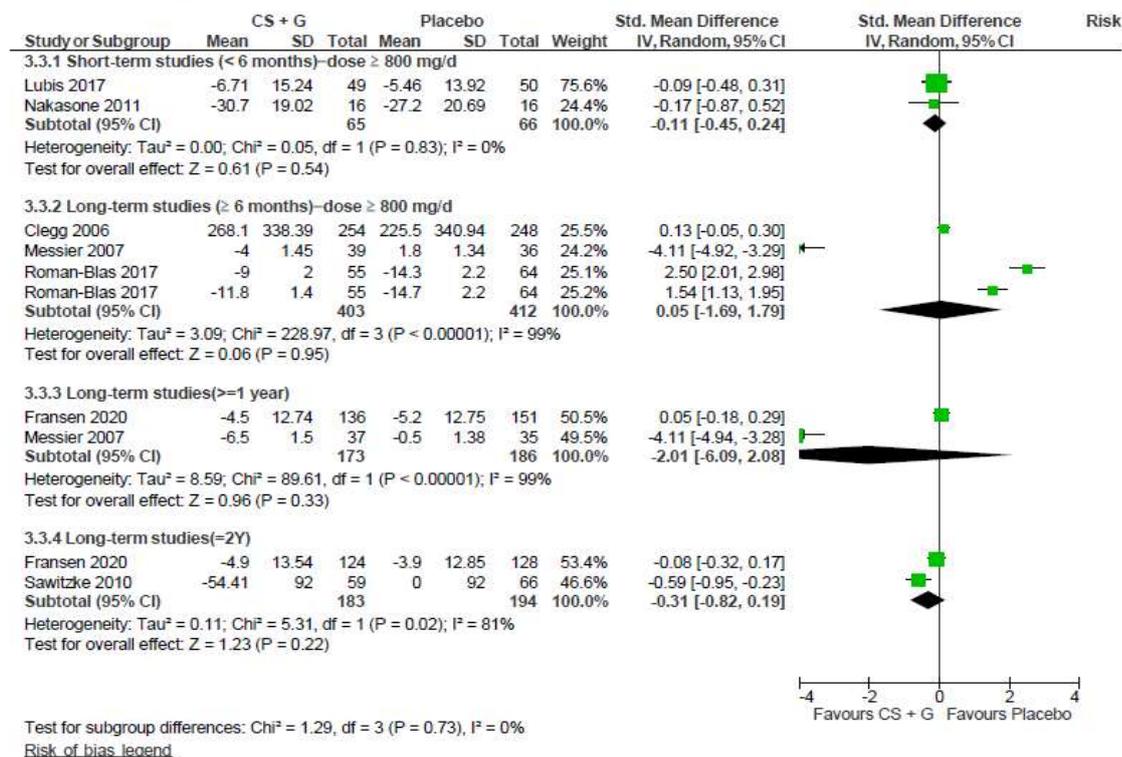
Test for subgroup differences: Chi² = 4.16, df = 3 (P = 0.24), I² = 27.9%

Risk of bias legend

図 3a. 鎮痛効果

3 Chondroitin sulfate + Glucosamine versus Placebo

3.3 Physical Function on a 0 to 100 scale



Test for subgroup differences: Chi² = 1.29, df = 3 (P = 0.73), I² = 0%

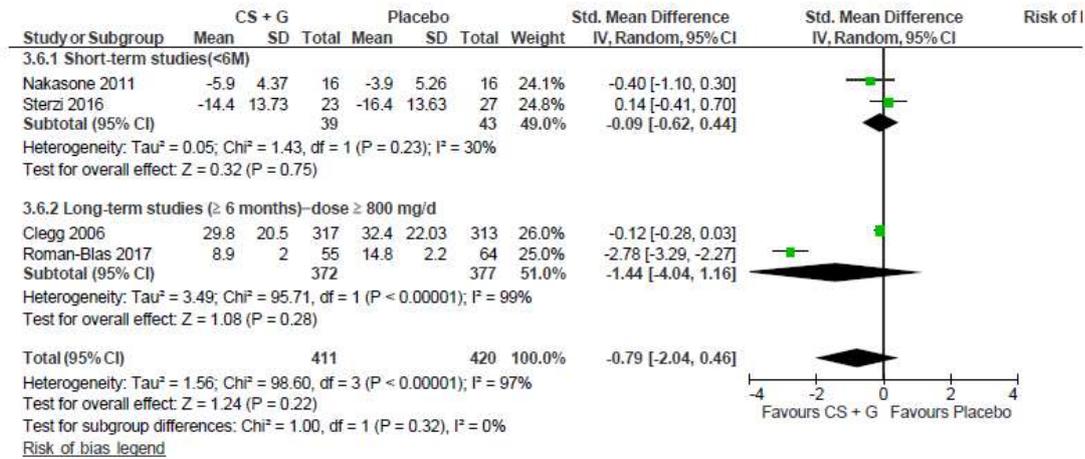
Risk of bias legend

図 3b. 身体機能改善効果

1

3 Chondroitin sulfate + Glucosamine versus Placebo

3.6 WOMAC Total



2

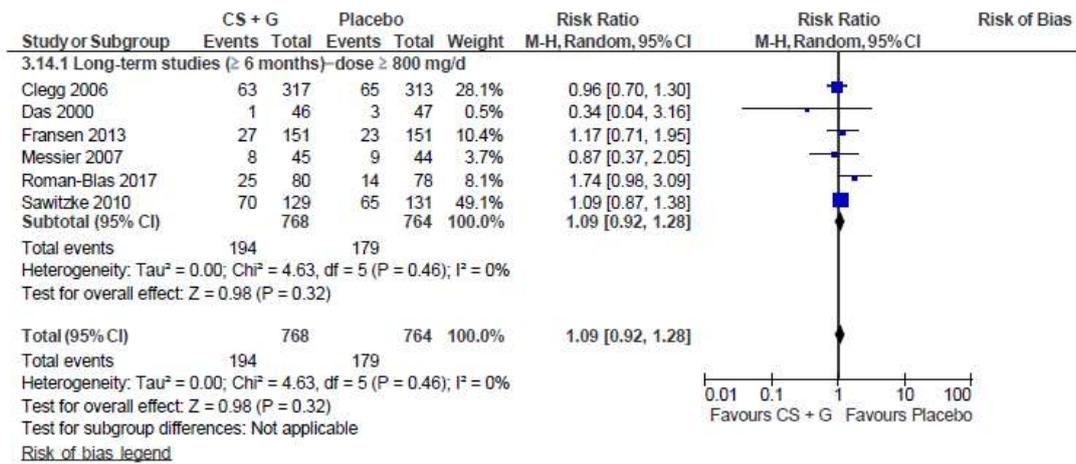
3

図 3c. ADL/QOL 改善効果

4

3 Chondroitin sulfate + Glucosamine versus Placebo

3.14 All withdrawals



5

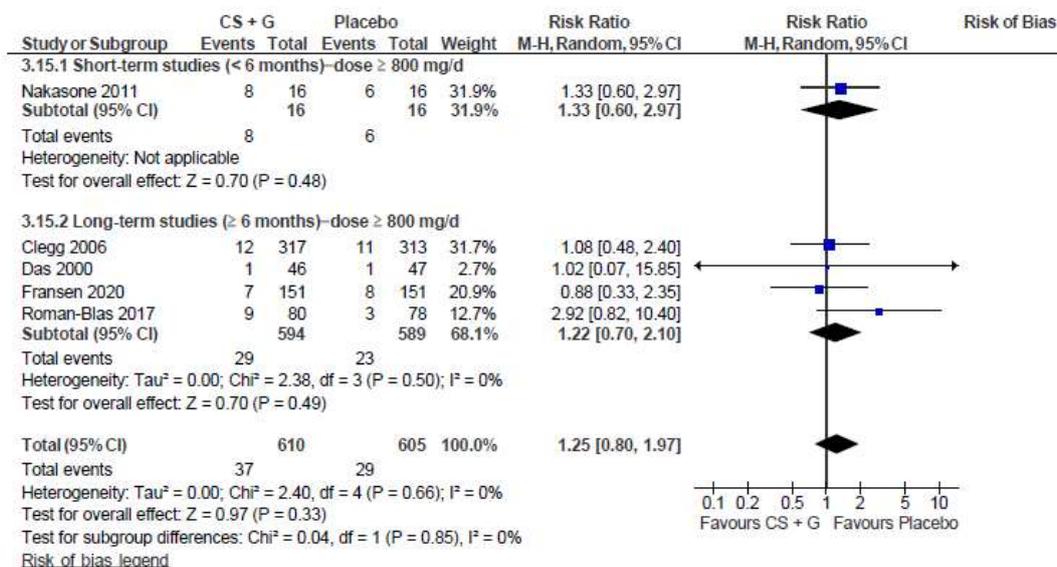
6

図 3d. 全脱落例

7

3 Chondroitin sulfate + Glucosamine versus Placebo

3.15 Withdrawals due to adverse events

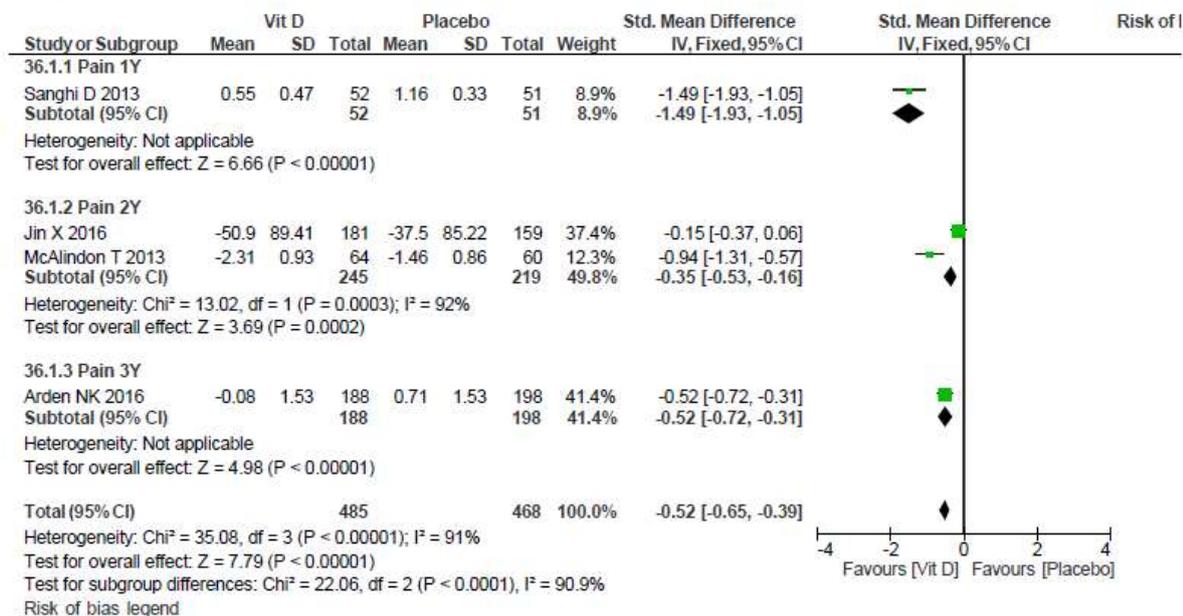


- 1
- 2 図 3e. 有害事象による脱落
- 3 図 3. グルコサミン+コンドロイチン併用

- 4
- 5 4. ビタミン D
- 6

36 Vit D versus Placebo

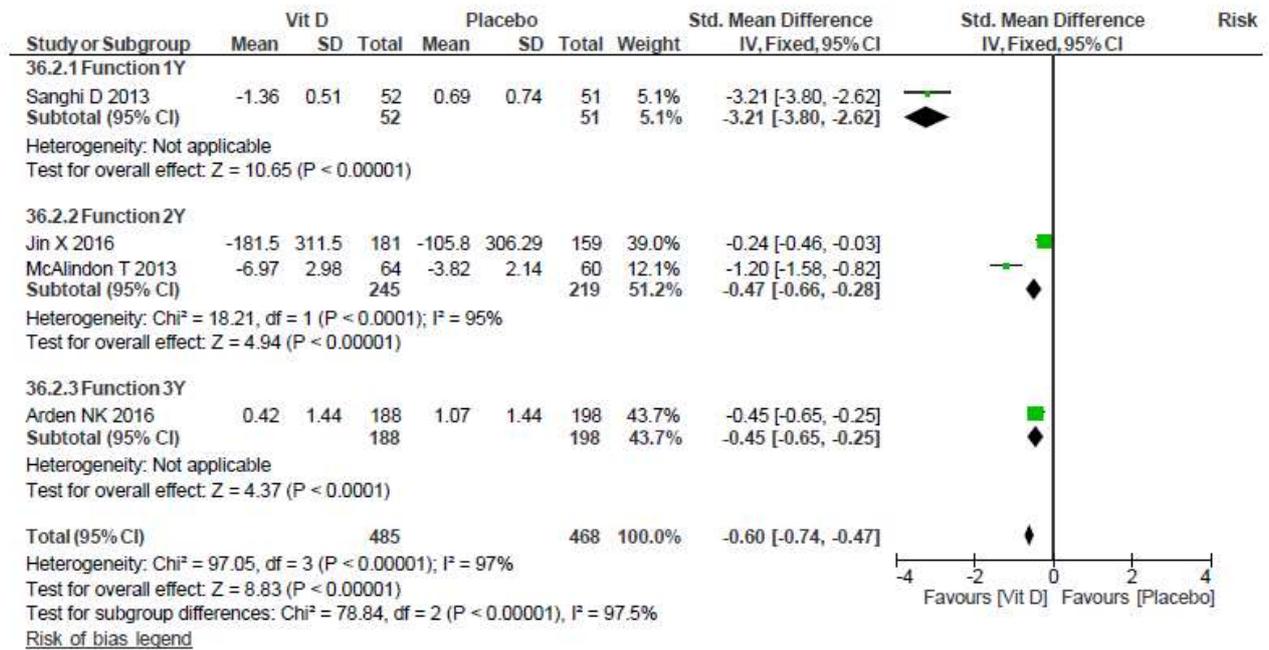
36.1 Pain



- 7
- 8 図 4a. 鎮痛効果
- 9

36 Vit D versus Placebo

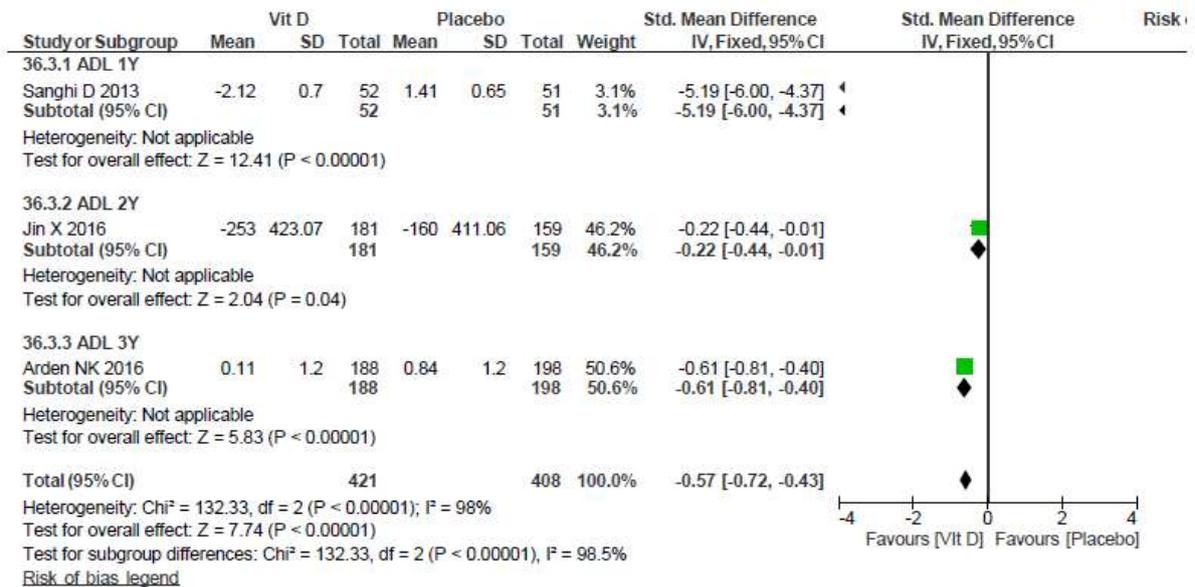
36.2 Function



1
2 図 4b. 身体機能改善効果
3

36 Vit D versus Placebo

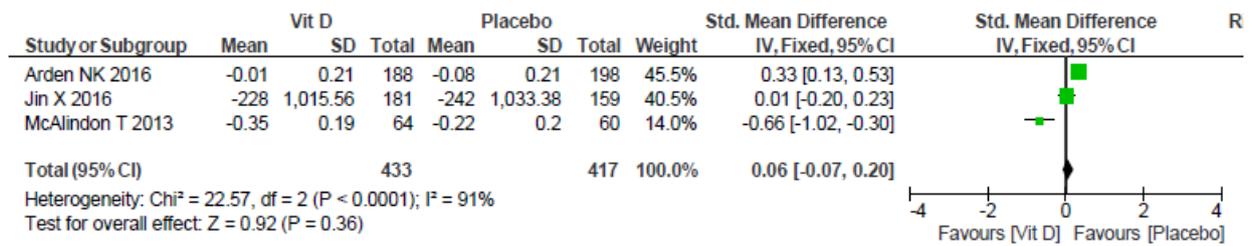
36.3 ADL/QOL



4
5 図 4c. ADL/QOL 改善効果
6

36 Vit D versus Placebo

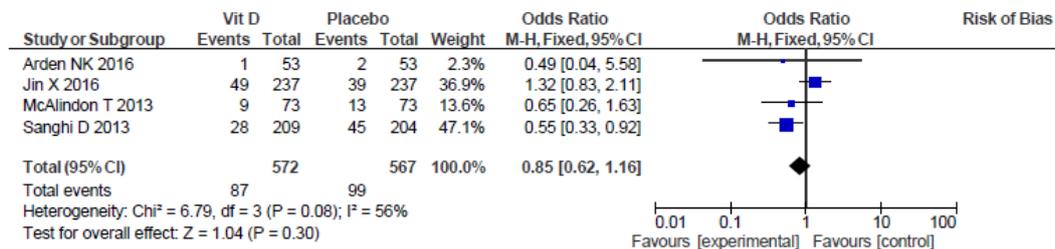
36.6 JSW narrowing



1 [Risk of bias legend](#)
2 図 4d. 軟骨保護作用

36 Vit D versus Placebo

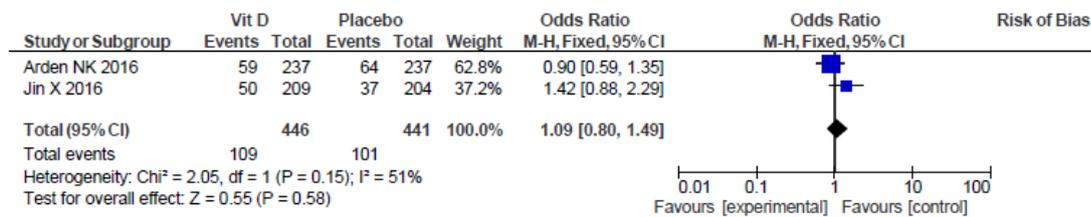
36.4 Withdraw



4 [Risk of bias legend](#)
5 図 4e. 全脱落例

36 Vit D versus Placebo

36.5 Adverse Effects



7 [Risk of bias legend](#)
8 図 4f. 有害事象による脱落
9 図 4. ビタミンD