

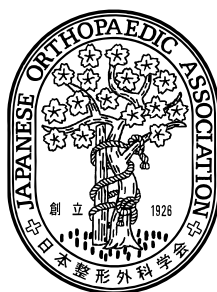
変形性膝関節症 診療ガイドライン 2023

監修

日本整形外科学会

編集

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



南江堂

変形性膝関節症診療ガイドライン 2023 策定組織

監 修

日本整形外科学会

編 集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会

変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会

診療ガイドライン 2023 策定組織

<日本整形外科学会>

理事長 中島 康晴 九州大学 教授

<日本整形外科学会診療ガイドライン委員会>

担当理事 齋藤 貴徳 関西医科大学 教授

委員長 石橋 恭之 弘前大学 教授

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

<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 島根大学 教授

副委員長 石島 旨章 順天堂大学 教授

委員 池内 昌彦 高知大学 教授

池川 志郎 理化学研究所 骨関節疾患研究チームリーダー

石橋 恭之 弘前大学 教授

大森 豪 新潟医療福祉大学 教授

志波 直人 久留米大学病院 病院長

千田 益生 岡山大学 教授

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

田中 栄 東京大学 教授

津村 弘 大分大学 教授

出家 正隆 広島市立広島市民病院 副院長

遠山 晴一 北海道大学 教授

吉村 典子 東京大学 教授

アドバイザー 中島 康晴 九州大学 教授

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

<作成協力者> (五十音順)

阿漕 孝治
金子 晴香
佐竹 哲典
寺西 裕器

池田 朋大
川口 航平
杉村 夏樹
平川 雅士

乾 桑田 洋
桑田 久和 卓
多松 松瀬 紘志
松瀬 博夫

岡上 裕介
河野 賢一
武富 修治
山神 良太

鹿毛 智文
佐々木 英嗣
田渕 幸祐
和田 紘幸

<構造化抄録作成協力者> (五十音順)

赤木 將男
厚井 薰
池田 浩宣
伊藤 光一
今上 耕太
大内 洋
大橋 暁
奥田 真義
金野 章浩
河野 俊介
絹笠 友則
黒河内 和俊
小松田 辰郎
斎藤 充
笹生 正人
佐藤 寛一
下川 孝一郎
鈴木 博治
関矢 謙篤
高木 秀樹
高橋 領宏
田崎 暢之
伊達 中
津村 嘉新
塚島 卓司
中村 立文
中村 衆卓
西野 輔
橋本 大樹
浜田 寛二
平岩 英作
福田 敬彰
藤本 彰彦
洞口 祐一郎
前山 祐一
松山 孝友
丸山 裕嗣
峯津 諭史
森山 智志
山口 泰宏
本谷 泰一

赤木 龍一郎
阿部 里見
石川 正和
伊藤 正明
内島 崇紀
内田 宗志
大澤 貴弘
大橋 聡司
落合 卓幸
金子 崎保
神崎 充彦
久保 竜一
下条 徳浩
五味 誠人
西良 徳久
佐々木 剛智
野司 崇彰
庄木 謙二
鈴木 吾郎
副島 孝昭
高木 悦男
高橋 正晃
田島 介
中佐 康寛
川中 誠祐
瀬村 浩朗
中山 久忠
森本 芳志
橋本 博彦
濱岡 秀一
平岡 裕正
藤井 浩行
原内 志成
島田 基
三浦 晋
村松 佑
森山 横
山口 矢
横田 和

赤松 泰
阿部 信寛
石田 一成
稲葉 裕二
佐田 潤良
内田 平覚
大関 賢
岡崎 信広
加来 誠明
川久保 泰子
木島 綾英
窪田 英司
古賀 孝司
近藤 孝久
坂井 粧浩
野宮 誠昌
神鈴 是則
曾田 祐治
高澤 正哲
高橋 卓誠
田島 隆司
塚原 史人
寺中 敦雄
中川 正照
前村 久浩
仁木 正裕
野崎 雅文
長谷川 成記
濱田 秀二
平井 任史
藤崎 吾爾
堀部 泰一
眞島 美和
松永 敏彦
三舩 一朗
持田 淳也
柳下 吉
山下 渡辺

秋山 武徳
新井 祐志
石堂 康弘
井上 雅之
岩崎 倫政
榎田 誠郎
大谷 俊恭
小川 寛次
加藤 健介
手井 圭司
熊井 弘一
小谷 博
紺野 忠毅
酒井 和陽
佐藤 義雄
柴田 康文
数面 昌勝
須田 勉
園高 泰隆
瀬澤 仁英
田代 惠彰
中田 二亮
正川 夫
長村 康久
中村 和志
二木 裕之
萩原 尚
畑山 毅
早川 達康
福井 素和
藤松 秀城
古井 慎
前本 猛
松内 義
水武 雄
官望 邦
安田 英
山吉 敏

安池 達
池井 槿
井今 井
岩堀 本
榎大 楓
小川 藤
加藤 川
畑村 熊
北熊 林
小田 齋
井藤 酒
清水 永
末藤 尾
須高 橋
高武 田
立花 花
田屋 土
柄木 佐
中村 中
村圭 一
西口 雄
橋里 次
濱原 健
福藤 重
星野 良
前田 祐
松浦 朗
松本 哲
三谷 知
村原 之
柳澤 茂
山本 樹
米倉 真
渡邊 宣

伸浩 夫二
浩栄 晋介
二裕 宏之
晋宏 周平
介宏 宗紀
之宏 有英
伸之 信人
明正 伸之
良知 明正
哉宏 良哉
卓直 卓直
史樹 啓昌
廣人 敦芳
明成 陽美
弘樹 明弘
幸英 智幸
一洋 一郎
宏郎 次郎
健吾 健吾
重紀 重紀
良祐 良祐
朗也 朗也
之弥 之弥
司樹 司樹
也幸 也幸
彦宣 彦宣

日本整形外科学会診療ガイドライン策定にあたって

診療ガイドラインとは、「医療者と患者が特定の臨床状況において、適切な診療の意思決定を行うことを支援する目的で系統的に作成された文章」である。わが国では、厚生省(当時)の医療技術評価推進検討会(1998～1999年)の報告書を踏まえて、科学的根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)を普及させるためのひとつの方策として、エビデンスに基づく診療ガイドラインの策定が推進された。

日本整形外科学会においては2002年に、運動器疾患診療におけるガイドラインの作成対象として、日常診療で遭遇する頻度の高い疾患および重要性が高いと思われる疾患の計11疾患を選定し、診療ガイドラインの作成を開始した。その後、対象とする疾患を増やし、18疾患の診療ガイドラインが出版あるいは公開されている。

診療ガイドラインの策定時には、最新のエビデンスを含めた客観性および信頼性の高い診療に資する情報が記載される。一方で、医療は日々進歩しているため診療ガイドラインはひとたび出版・公開された直後から、その内容が徐々に古くなっていく。診療ガイドラインは、最新の診断・治療そして医療制度に迅速かつ適切に対応することが求められており、またその策定方法自体も進化するため、定期的な改訂が必要である。

日本整形外科学会では、運動器疾患診療に携わる他学会とも連携して、診療ガイドライン委員会ならびに各診療ガイドライン策定委員会の主導のもと、出版・公開された診療ガイドラインの改訂作業を順次進めてきた。本ガイドラインの改訂も、多くの先生方のご尽力により完成にいたった。本ガイドラインが運動器診療の質のさらなる向上やEBMの実践・推進をもたらし、最適な治療法の選択に役立つことを祈念する。

2023年5月

日本整形外科学会理事長
中島 康晴

運動器疾患ガイドライン策定の基本方針

2011年2月25日

日本整形外科学会診療ガイドライン委員長

1. 作成の目的

本ガイドラインは運動器疾患の診療に従事する医師を対象とし、日本で行われる運動器疾患の診療において、より良い方法を選択するためのひとつの基準を示し、現在までに集積されたその根拠を示している。ただし、本書に記載されていない治療法が行われることを制限するものではない。主な目的を以下に列記する。

- 1) 運動器疾患の現時点で適切と考えられる予防・診断・治療法を示す。
- 2) 運動器疾患の治療成績と予後の改善を図る。
- 3) 施設間における治療レベルの偏りを是正し、向上を図る。
- 4) 効率的な治療により人的・経済的負担を軽減する。
- 5) 一般に公開し、医療従事者間や医療を受ける側との相互理解に役立てる。

2. 作成の基本方針

- 1) 本ガイドラインはエビデンスに基づいた現時点における適切な予防・診断と適正な治療法の適応を示すものとする。
- 2) 記述は可能な限りエビデンスに基づくことを原則とするが、エビデンスに乏しい分野では、従来の治療成績や理論的な根拠に基づいて注釈をつけた上で記述してもよい。
- 3) 日常診療における推奨すべき予防・診断と治療法をエビデンスに基づいて検証することを原則とするが、評価が定まっていない、あるいはまだ普及していないが有望な治療法について注釈をつけて記載してもよい。

3. ガイドラインの利用

- 1) 運動器疾患を診療する際には、このガイドラインに準拠し適正な予防・診断・治療を行うことを推奨する。
- 2) 本ガイドラインは一般的な記述であり、個々のケースに短絡的に当てはめてはならない。
- 3) 診療方針の決定は医師および患者のインフォームド・コンセントの形成の上で行われるべきであり、特に本ガイドラインに記載のない、あるいは推奨されていない治療を行う際は十分な説明を行い、同意を得る必要がある。
- 4) 本ガイドラインの一部を学会方針のごとく引用し、裁判・訴訟に用いることは本ガイドラインの主旨ではない。

4. ガイドライン普及のための工夫

- 1) 本ガイドラインは書籍として出版する。
- 2) 本ガイドラインは関係各ホームページに掲載する。

例) 日本整形外科学会、日本医療機能評価機構 (Minds)、各関係学会・研究会

5. 改訂

本ガイドラインは、運動器疾患診療の新たなエビデンスの蓄積に伴い随時改訂を行う。

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。その主たる疾患のひとつである変形性膝関節症は、約800万人が疼痛を有しており、X線学的な関節症変化は約2,500万人に存在し、40歳以上で有病率が約55%、有症状者が1,800万人に達するといわれ、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。

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70万人にのぼ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、私たち整形外科医がどう責任を果たしていくか、今、その役割を問われていると考えます。

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国際変形性関節症学会（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2版が公開されました。以降、改訂が待たれるなか、日本整形外科学会は2019年に新たに変形性膝関節症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。

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、「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・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。

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、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て、臨床的文脈全体のなかで益と害のバランスを勘案して推奨を提示しています。

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せう、心よりお願い申し上げます。

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、吉田雅博先生（Minds）にはご多用のなか、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、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理事 志波直人先生、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をお寄せいただいた学会会員の皆様に感謝いたします。

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。

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。

2023年5月

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

目次

前文	1
第1章 疫学	23
Background Question 1	変形性膝関節症の自然経過はどのようなものか 23
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 25
Background Question 3	変形性膝関節症のリスク因子は存在するか 27
第2章 病態	29
Background Question 4	変形性膝関節症による疼痛の原因は何か 29
Background Question 5	変形性膝関節症と他疾患との関連はあるか 31
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 33
Background Question 7	変形性膝関節症の発症機序はどのようなものか 35
第3章 診断	37
Background Question 8	単純 X 線撮影検査は変形性膝関節症の診断に有用か 37
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 38
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 39
	(1) 画像 (単純 X 線撮影検査, MRI, 超音波検査を含む)..... 39
	(2) バイオマーカー 41
	(3) バイオメカニクス 42
第4章 治療 (保存療法)	43
治療概要	43
Clinical Question 1	変形性膝関節症に教育プログラムは有用か 45
Clinical Question 2	変形性膝関節症に運動療法は有用か 50
Clinical Question 3	変形性膝関節症に体重減少は有用か 54
Clinical Question 4	変形性膝関節症に物理療法は有用か 59
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 65
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 69
Clinical Question 7	変形性膝関節症にアセトアミノフェンは有用か 76
Clinical Question 8	変形性膝関節症に NSAIDs 内服は有用か 80
Clinical Question 9	変形性膝関節症に NSAIDs 外用は有用か 83
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液含有 製剤内服は有用か 86

Clinical Question 11	変形性膝関節症に弱オピオイドは有用か	89
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) は有用か	92
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	94
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	97
第5章 治療（手術療法）		
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	101
Background Question 11	変形性膝関節症に膝周囲骨切り術は有用か	105
Background Question 12	変形性膝関節症に人工膝関節内(外)側置換術・膝単顆置換術は有用か	109
Background Question 13	変形性膝関節症に人工膝関節全置換術は有用か	111
Background Question 14	人工膝関節全置換術の周術期疼痛管理は有用か	113
Background Question 15	人工膝関節全置換術の周術期リハビリテーション医療は有用か	115
参考資料		
1.	サプリメントにかかわる資料集成結果と解説	119
2.	多血小板血漿 (PRP) 療法にかかわる資料集成結果と解説	131
巻末資料		
1.	日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準	137
2.	Lysholm Knee Scoring Scale	139
3.	疾患特異的・患者立脚型変形性膝関節症機能尺度評価	140
4.	日本語版 Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)	142
索引		145



前 文

はじめに

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ひとつである。健康長寿の延伸を目指す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、使命のひとつと考える。

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、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。

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 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。特に 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った。2008年、国際変形性関節症学会 (Osteoarthritis Research Society International : OARSI) は2006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化作業を行い、ホームページ上に発表した (2015年に第2版)。

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、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⁾。European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)⁶⁾、米国リウマチ学会/関節炎財団 (American College of Rheumatology/Arthritis 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年版が最新となっている。これらは2018年までの MEDLINE, PubMed, EMBASE, Google Scholar, Cochrane 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 Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group が作成した GRADE system を用いて、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、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、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委員会を新たに設置し、委員会活動を開始させた。

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⁾。

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。
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づけられることが望ましい。
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ができる。
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。

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：IOM）は下記のように言及している¹⁰⁾。

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。
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。
3. 患者のなか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。
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。
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さの両方を段階づける。
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。

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 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、その具体的作成方法を述べる。

1. 作成組織・作成主体

A. 作成組織

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、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.ii). 構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 230 名から協力を受けた (p.iii). 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 Information Center : IMIC) に置いた。

B. 作成過程

1) 作成方針

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するを委員会で確認した。

2) 使用上の注意

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 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、医療者は治療方法の選択に対して中立的で治療法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、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」を意味する。

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、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者間で討論して治療法が決められるべきである。

3) 利益相反

・利益相反の申告

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) 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 COI に大別される。clinical question に対する推奨文に直接かわる申告をされた企業はなかった。推奨度決定の投票の際には、各委員の COI を考慮した。

・利益相反への対策

意見の偏りを最小限にする目的で、すべ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、全体のコンセンサスを重視した。

4) 作成資金

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、その他の組織、企業からの支援は一切受けていない。

5) 組織編成

p.ii～iii に示した。

6) 作成工程

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。これは国際的に現時点で公開されている GRADE system, The Cochrane Collaboration, AHRQ (Agency for 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 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ュ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、軟骨下骨組織や靱帯、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、靱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疼痛が出現する。また、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。

多く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。外側大腿脛骨関節が主座となる外側型では外反膝を呈する。膝関節に腫脹、膝蓋跳動を認める。局所熱感はある。大腿筋萎縮（特に内側広筋）や骨性隆起を認める。圧痛点は内・外側関節裂隙や内・外側大腿骨顆部にあって、膝窩内側部に腓腹筋内側頭と半膜様筋間の滑液包炎〔Baker 嚢胞（腫）〕を触れることがある。膝蓋大腿関節の変形性関節症では同部に圧痛や屈伸時にクリックを触れる。膝関節可動域は伸展、屈曲方向に制限があって、大腿周径は患側では1 cm 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め、薄黄色・透明で曳糸性がある。

3) 疫学的特徴

変形性膝関節症は、約800万人が疼痛を有しており、X線学的な関節症変化は約2,500万人に存在し、40歳以上で有病率が約55%、有症状者が1,800万人に達するといわれ、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じるロコモティブシンドロームの代表的疾患である。

4) 疾患トピックの診療の全体的な流れ

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、軟骨下骨の骨硬化、骨棘などを認める。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）を認める。MRIでは軟骨の菲薄化や消失、半月板・靱帯の変性断裂を呈する。本症に対して選択される治療は、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、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。

B. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

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ション（Clinical Question：CQ）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～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案の見直しを行った。疫学、病態、診断などの疫学および臨床的特徴に関してはCQとはならないため、バックグラウンドクエスション（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15のBQと、治療法における15のCQとした。

C. システマティックレビューに関する事項

1) 文献検索と結果

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

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				
地理的条件				
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				

表 2 Cochrane 文献検索式

ID	Search	Hits	
#1	[mh "osteoarthritis, knee"] or ([mh ^osteoarthritis] and knee:ti) or (osteoarthrit* 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 (osteoarthrit* 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	7,009	
#5	#3 OR #4	7,063	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	5,091	
#8	#6 OR #7	5,136	最新 10 年

表 3 MEDLINE

a: 疫学

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:26:58 ON 11 OCT 2019			
L1	S (856513 OR 2019044 OR 19054828 OR 18280757 OR 20559829 OR 25447976 OR 27151074 OR 28447140 OR 14705235 OR 3381825 OR 26778626)/DN	11	A: 変形性膝関節症
L2	S OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEOARTHRITIS?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27,622	A × キー文献
L3	S L1 AND L2	11	
L4	S NATURAL?(3A)(COURSE? OR HISTORY)	56,161	① A × 自然経過
L5	S L2 AND L4	208	
L6	S (LIFE? OR VITAL? OR SURVIV? OR MORTALIT?)(3A)PROGNOS? AND L2	3	
L7	S L2 AND OSTEOARTHRITIS, 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 2,255 件)
L11	S L2 AND ("QUALITY OF LIFE"+NT/CT OR QUALITY(2W)LIFE/TI OR QOL/TI OR HRQOL/TI)	539	② A × 生命予後
L12	S L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10 OR L11	848	③ A × 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 *OSTEOARTHRITIS+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	163,774	④ A × 有病率、要介護 (メジャー、タイトル限定) 限定しないと 735 件
L15	S L2 AND L14	309	
L16	S L5 OR L12 OR L13 OR L15	1,738	
L17	S L16/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	1,513	症例報告除く
L18	S L17 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	1,505	症例報告除く
L19	S L18 AND (KNEE? OR OSTEOARTH?)/TI	1,331	タイトル (膝、関節症) 限定
L20	S L1 AND L19	9	A × キー文献 11 件中 9 件が含まれる
L21	S L17 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/UP	1,086	最新 10 年
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	1,079	症例報告除く
L23	S L22 AND (KNEE? OR OSTEOARTH?)/TI	953	タイトル (膝、関節症) 限定
L24	S L1 NOT L20	2	

に関する 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 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 (図 1)。その後, システマティックレビューで新たに 105 論文を追加した。

2) 構造化抄録の作成と文献の評価

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の理事・評議員 230 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。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採択し, レビューの記載とメタ解析を行った。

表 3 MEDLINE

b : 病態

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:37:42 ON 11 OCT 2019			
L1	S (26474770 OR 23973128 OR 22135156 OR 24928319 OR 21320321 OR 23973128 OR 20567866 OR 20517696 OR 26028139 OR 11281736 OR 30187274 OR 27085969 OR 20418016 OR 24351516 OR 26554395 OR 28900748 OR 19568689 OR 31053729 OR 29997112 OR 28513082)/DN	19	23973128 が重複
L2	S (23948979 OR 30583096 OR 23925995 OR 26543059 OR 21385807 OR 28300652 OR 30797945 OR 25042550 OR 24213218 OR 15640800 OR 17384641 OR 28899407 OR 30664745 OR 28899407 OR 30448532 OR 24553908 OR 25450853 OR 24782446 OR 23041436 OR 11448282)/DN	19	28899407 が重複
L3	S (16508930 OR 16868968 OR 17393449 OR 17393450 OR 18512777 OR 15731292 OR 10558850 OR 25266961 OR 22932918 OR 25278068 OR 26318660 OR 23529645 OR 26318658 OR 25488799 OR 22956600 OR 19762366 OR 19877101 OR 20421344)/DN	18	
L4	S (L1 OR L2 OR L3)	56	キー文献
L5	S OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEOARTHRIT?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27,622	A: 変形性膝関節症
L6	S L4 AND L5	51	A × キー文献
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)(ETIOLOG? OR CAUS? OR INDUC? OR SENSITIV? OR SENSITIZ?)	829,795	
L8	S L5 AND L7 AND ((PAIN? OR SWELL? OR RANGE(2A)MOTION? OR JOINT?(4A)FLEXIBILI? OR SYMPTOM?)/TI OR *OSTEOARTHRITIS+NT/CT(L)(PA OR PP)/CT)	1,750	
L9	S L5 AND (PAIN? OR SWELL? OR RANGE(2A)MOTION? OR SYMPTOM?)/TI AND KNEE?/TI AND OSTEOARTH?/TI	1,798	
L10	S L8 OR L9	2,849	① A × (疼痛, 腫脹, 可動域制限) の原因
L11	S OSTEOPOROSIS+NT/CT OR OSTEOPORO?/TI	59,458	
L12	S L5 AND L11	155	② A × 骨粗鬆症
L13	S L5 AND COMORBIDITY+NT/CT	344	③ A × 併存疾患
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	308	④ A × (合併症の原因・リスク)
L15	S L5 AND (OSTEOARTHRITIS+NT/CT(L)GENETICS/CT OR MUTATION+NT/CT OR (GENET? OR POLYMORPH? OR MUTAT?)/TI)	791	⑤ A × 遺伝子 (変異)
L16	S L5 AND (DISEASE? OR OSTEOARTHRIT?)(4A)(MECHANIS? OR MECHANICS OR PRECURSOR? OR DEVELOP? OR PROGRES?) /TI	645	
L17	S L16 AND (PA OR PP)/CT	369	
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	405	
L19	S L17 OR L18	752	⑥ A × 発症機序
L20	S L10 OR L12 OR L13 OR L14 OR L15 OR L19	4,831	① + ② + ③ + ④ + ⑤ + ⑥
L21	S L20/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	3,835	
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	3,745	症例報告除く
L23	S L22 AND (KNEE OR OSTEOARTHRIT?)/TI	3,390	タイトル (膝, 関節症) 限定
L24	S L6 AND L23	28	A × キー文献 51 件中 28 件が含まれる
L25	S L21 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/UP	2,782	最新 10 年
L26	S L25 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	2,736	症例報告除く
L27	S L26 AND (KNEE OR OSTEOARTHRIT?)/TI	2,485	タイトル (膝, 関節症) 限定
L28	S L4 NOT L24	28	

表 3 MEDLINE

c: 診断

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:46:09 ON 11 OCT 2019			
L1	S (21905003 OR 28232012 OR 14972335 OR 26467570 OR 21320321 OR 23973128 OR 28921609 OR 27296323 OR 27343253 OR 21396468 OR 22689318 OR 16733093 OR 3068365 OR 16078330 OR 13498604 OR 15766999 OR 8250610 OR 3198672 OR 5905334 OR 27053003)/DN	20	キー文献
L2	S OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEOARTHRT?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27,622	A: 変形性膝関節症
L3	S L1 AND L2	12	A × キー文献
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?)	16,271	
L5	S L2 AND L4	1,124	
L6	S L5 AND (STANDING? OR WEIGHTBEAR? OR WEIGHT?(W)BEAR? OR ROENTGENO? OR XRAY? OR X(W)RAY? OR RADIOGRAPH?)/TI	292	① A × 立位 X 線検査
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?) OR (PATIENT? OR PEOPLE? OR DOCTOR? OR INVESTIGATOR? OR PRACTITIONER?)(2W)(INITIAT? OR BASE? OR REPORT? OR RATE? OR ASSESS?))/TI	41,358	
L8	S L2 AND L7	400	② A × 臨床症状評価
L9	S BIOMARKERS+NT/CT OR BIOMARKER? OR BIOLOG?(1W)MARKER?	848,158	
L10	S L2 AND L9	1189	
L11	S (BIOMARKER? OR MARKER?)/TI AND L10	325	③ A × バイオマーカー
L12	S L2 AND DIAGNOSTIC IMAGING+NT/CT AND (XRAY? OR X OR ROENTGENO? OR RADIOGRAPH? OR MRI OR MAGNETIC? OR ULTRASO? OR ECHOG? OR IMAG?)/TI	1,912	
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 (EVALUAT? OR ASSESS? OR DIAGNOS? OR PREDICT?)/TI)	956	
L14	S L13 AND KNEE?(4A)OSTEOARTHRT?/TI	387	④ A × 画像
L15	S L2 AND (MECHANICS? OR BIOMECHANICS?)/TI	182	⑤ A × メカニクス
L16	S L6 OR L8 OR L11 OR L14 OR L15	1,497	① + ② + ③ + ④ + ⑤
L17	S L16/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	1,280	
L18	S L17 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	1,270	症例報告除く
L19	S L18 AND (KNEE? OR OSTEOARTH?)/TI	1,094	タイトル (膝, 関節症) 限定
L20	S L19 AND L3	9	A × キー文献 12 件中 9 件が含まれる。
L21	S L17 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/UP	921	最新 10 年
L22	S L21 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	913	
L23	S L22 AND (KNEE? OR OSTEOARTH?)/TI	769	
L24	S L1 NOT L20	11	

表 3 MEDLINE

d: 保存療法

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 10:38:05 ON 25 NOV 2019			
L1	S OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEOARTHRIT?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27,954	A: 変形性膝関節症
L2	S PATIENT EDUCATION AS TOPIC+NT/CT OR (LIFE(W)STYLE OR LIFESTYLE)(3A)(INTERVENT? OR CHANG? OR MODULAT?) OR TELEREHABIL? OR SELF(W)MANAGEMENT?(3A)PROGRAM? OR EDUCAT? OR CARE(3A)INSURANCE? OR HEALTHSERVICE? OR HEALTH(2A) SERVICE?	1,374,402	
L3	S COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY+NT/CT OR COGNIT?(3A) BEHAVIOR?	53,399	
L4	S L1 AND (L2 OR L3)	1,225	① A × 教育・生活指導
L5	S EXERCISE+NT/CT OR EXERCISE THERAPY+NT/CT OR *MUSCLE STRENGTH+AUTO/CT OR STRENGTH?(3A)(MUSCLE? OR TRAINING?) OR (WATER OR LAND OR AEROBIC?)(3W)EXERCISE? OR TAI JI+AUTO/CT OR (T(W)AI OR TAI)(2A)(CHI OR JI) OR TAIJI OR EXERCIS?/TI	321,866	
L6	S L1 AND L5	3,658	② A × 運動療法
L7	S WEIGHT LOSS+AUTO/CT OR WEIGHT REDUCTION PROGRAMS+NT/CT OR WEIGHT?(2A)LOSS? OR (WEIGHT? OR WAIST?)/TI	216,135	
L8	S L1 AND L7	599	
L9	S DH/CT OR DIET THERAPY+NT/CT OR DIET?/TI	242,098	
L10	S L1 AND L9	188	
L11	S L8 OR L10	712	③ A × 体重減少
L12	S PHYSICAL THERAPY MODALITIES+NT/CT OR ELECTROSTIMULAT? OR ELECTRIC?(2A)STIMULAT? OR ELECTROTHERAPEUT? OR TENS OR ULTRASONIC THERAPY+NT/CT OR ACUPUNCTURE THERAPY+NT/CT OR (ACUPUNCTUR? OR ULTRASONIC?)/TI	426,124	
L13	S L1 AND L12	2,214	④ A × 物理療法
L14	S ORTHOPEDIC EQUIPMENT+NT/CT OR SHOES? OR CRUTCHE? OR BRACE# OR CANE# OR STICK? OR FOOT?(3A)SUPPORT? OR INSOLE? OR ORTHOTIC?(3A)(DEVICE? OR FOOT?) OR HIP?(3A)PROTECT?	139,380	
L15	S L1 AND L14	1,104	⑤ A × 装具療法
L16	S (DRUG THERAPY+NT/CT AND L1) OR (DT/CT AND L1)	3,648	
L17	S L16 AND (CONSERV? OR NONSURG? OR NON(W)SURG? OR PHARMACOL?)/TI	69	
L18	S (1ST OR FIRST OR OPTIMAL?)(3A)(CHOOS? OR CHOICE?) AND L16	11	
L19	S L16 AND AGED+NT/CT AND (AGE? OR OLD? OR ELDER? OR GERIATRIC?)/TI	60	
L20	S L17 OR L18 OR L19	136	⑥ A × 薬物療法 × 第一選択
L21	S DIETARY SUPPLEMENTS+NT/CT OR CHONDROITIN+NT/CT OR GLUCOSAMINE+NT/CT OR VITAMIN D+NT/CT OR (SUPPLEMENT? OR CHONDROITIN? OR GLUCOSAMIN? OR VITAMIN?(W)D)/TI OR (NGF OR NERVE(W)GROWTH(W)FACTOR?)(3A)ANTIBOD?	195,739	
L22	S L1 AND L21	713	⑦ A × サプリメント (コンドロイチン, グルコサミン, ビタミン D, 抗 NGF 抗体等)
L23	S ACETAMINOPHEN+NT/CT OR (ACETAMINOPHEN? OR PARACETAMOL?)/TI	18,991	
L24	S L1 AND L23	171	⑧ A × アセトアミノフェン
L25	S ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL+NT/CT OR (NSAID? OR NONSTEROID? OR NON(W)STEROID?)/TI	201,539	
L26	S ADMINISTRATION, CUTANEOUS+NT/CT OR (TOPICAL? OR DERMAL? OR CUTANEOUS? OR SKIN? OR TRANSDERMAL? OR PATCH?)/TI	289,054	
L27	S L1 AND L25 AND L26	83	⑨ A × NSAID × 外用
L28	S ADMINISTRATION, ORAL+NT/CT OR ORAL?/TI	284,894	
L29	S L1 AND L25 AND L28	92	
L30	S CYCLOOXYGENASE 2 INHIBITORS+NT/CT OR (?COXIB? OR (COX2 OR COX(W)2 OR CYCLOOXYGENASE(W)2)(2A)INHIBITOR?)/TI	12,806	
L31	S L1 AND L30	203	
L32	S L29 OR L31	275	⑩ A × NSAID × 経口
L33	S HYALURONIC ACID+NT/CT OR HYALURON?/TI	26,315	

L34	S INJECTIONS, INTRA-ARTICULAR+NT/CT OR (INTRAARTICUL? OR INTRA(W)ARTICUL?)	23,655	
L35	S L1 AND L33 AND L34	821	⑪ A × ヒアルロン酸 × 関節内注射
L36	S STEROIDS+NT/CT OR ADRENAL CORTEX HORMONES+NT/CT OR ?STEROID?/TI	952,266	
L37	S L1 AND L36 AND L34	382	⑫ A × ステロイド × 関節内注射
L38	S ANALGESICS, OPIOID+NT/CT OR OPIOD? OR MORPHIN? OR FENTANYL? OR BUPRENORPHIN? OR TRAMADOL? OR CODEIN? OR OXYCODON?	159,506	
L39	S L1 AND L38	279	⑬ A × オピオイド
L40	S "SEROTONIN AND NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITORS"+NT/CT OR DULOXETIN? OR MILNACIPRAN? OR VENLAFAXIN? OR SNRI OR SEROTONIN?(3A)NORADRENALIN?(3A)INHIBITOR?	7,717	
L41	S L1 AND L40	42	⑭ A × SNRI
L43	S L1 AND L42	0	⑮ A × ノイロトロピン
L44	S L4 OR L6 OR L11 OR L13 OR L15 OR L20 OR L22 OR L24 OR L27 OR L32 OR L35 OR L37 OR L39 OR L41 OR L43	8,575	
L45	S L44/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	6,968	
L46	S L45 AND (KNEE? OR OSTEOARTH?)/TI	5,862	タイトル (膝, 関節症) 限定
L47	S L46 AND (EDUCAT? OR LIFE? OR ?REHABIL? OR SELF? OR INSURANCE? OR HEALTH(2A)SERVICE? OR COGNIT? OR CBT)/TI	429	タイトル : 非薬物療法全般
L48	S L46 AND (EXERCISE? OR STRENGTH? OR (T(W)AI OR TAI)(2A)(CHI OR JI) OR TAIJI)/TI	778	タイトル : 運動療法
L49	S L46 AND (WEIGHT? OR WAIST? OR DIET? OR ?PHYSICAL? OR ELECTRO? OR ELECTRIC? OR TENS OR ULTRASONIC? OR ACUPUNCTURE?)/TI	841	タイトル : 運動療法以外
L50	S L46 AND (ORTHOPEDIC? OR ORTHOTIC? OR DEVICE? OR EQUIPMENT? OR PROTECT? OR SHOES? OR CRUTCHE? OR BRACE# OR CANE# OR STICK? OR FOOT?(3A)SUPPORT? OR INSOLE?)/TI	224	タイトル : 装具療法
L51	S L46 AND (CONSERV? OR NONSURG? OR NON(W)SURG? OR PHARMACOL? OR ?SUPPLE? OR CHONDROITIN? OR GLUCOSAMIN? OR VITAMIN? OR NGF OR NERVE(W)GROWTH?)/TI	487	タイトル : 保存的治療 ; 薬物療法
L52	S L46 AND (ACETAMINOPHEN? OR PARACETAMOL? OR NSAID? OR NON(W)STEROID? OR ?STEROID? OR HYALU? OR INTRA(W)ARTICUL? OR OPIOID? OR TRAMADOL? OR OXYCODON? OR CODEIN?)/TI	710	
L53	S L46 AND (SEROTONIN? OR SNRI OR COX? OR ?COXIB? OR DULOXETIN? OR MILNACIPRAN? OR VENLAFAXIN? OR NEUROTROPIN? OR INFLAM?(3A)RABBIT?(3A)SKIN?(3A)VACCIN?)/TI	128	
L54	S L47 OR L48 OR L49 OR L50 OR L51 OR L52 OR L53	3,116	タイトル (介入内容) 限定
L55	S L54 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20191031/UP	2,163	最新 10 年
L56	S L55 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	2,146	症例報告除く

表 3 MEDLINE

e: 手術療法

FILE 'MEDLINE' ENTERED AT 09:49:19 ON 11 OCT 2019			
L1	S (25503775 OR 17636743 OR 30663004 OR 27387307 OR 15581761 OR 1516311 OR 18450624 OR 25995491 OR 31079765 OR 27189005 OR 24997747 OR 29455938 OR 31065018 OR 28089187 OR 26768606 OR 30306337 OR 26488691 OR 30792179 OR 30782341 OR 22800770 OR 21239114)/DN	21	
L2	S (18784100 OR 28490431 OR 30262336 OR 26080045 OR 27440192 OR 23506518 OR 18784099)/DN	7	
L3	S L1 OR L2	28	キー文献
L4	S OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT OR (OSTEOARTHRITIS+AUTO/CT AND KNEE?/TI) OR OSTEOARTHRITIS?(3A)KNEE? OR KNEE?(2A)OA	27,622	A: 変形性膝関節症
L5	S L3 AND L4	22	A × キー文献
L6	S (OSTEOARTHRITIS, KNEE+NT/CT(L)SU/CT OR ARTHROPLASTY, REPLACEMENT, KNEE+NT/CT OR OSTEOTOMY+NT/CT) AND ARTHROSCOP?	1,447	
L7	S ARTHROSCOP?(3A)(SURGER? OR OPERAT? OR MENISCECTOM? OR DEBRIDE? OR MICROFRACTUR?)	6,718	
L8	S L4 AND (L6 OR L7)	931	
L9	S L8 AND (ARTHROSCOP? OR SURGER?)/TI	474	① A × 鏡視下手術
L10	S L4 AND (OSTEOTOMY+NT/CT OR OSTEOTOM?) AND (KNEE(4A) AROUND? OR CWHO OR OWHO OR HTO OR HIGH?(1W)TIBIA?)	959	
L11	S L10 AND OSTEOTOM?/TI	801	② A × 膝周囲骨切り術
L12	S (ARTHROPLASTY, REPLACEMENT, KNEE+NT/CT OR KNEE?(3A) (ARTHROPLAST? OR REPLACE?)) AND (UKA OR UNICOMPARTMENT? OR UNICONDYLAR?)	2,143	
L13	S L4 AND L12	1,132	
L14	S L13 AND (KNEE?(3A)(REPLACE? OR ARTHROPLAST?) OR UKA OR UNICOMPART? OR UNICONDYLAR?)/TI	971	③ A × 人工膝関節単顆置換術
L15	S TOTAL?(3A)KNEE?(3A)(ARTHROPLAST? OR REPLACE?)	24,291	
L16	S (ARTHROPLASTY, REPLACEMENT, KNEE+NT/CT OR KNEE?(3A) (ARTHROPLAST? OR REPLACE?)) AND (TKA OR TOTAL?(2A)KNEE)	24,998	
L17	S L4 AND (L15 OR L16)	6,668	
L18	S L17 AND (TOTAL?(3A)KNEE?(3A)(ARTHROPLAST? OR REPLACE?) OR TKA)/TI	4,522	
L19	S (META ANALYSIS OR SYSTEMATIC REVIEW)/DT OR (META(1W)ANALY? OR METAANAL? OR METANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)REVIEW?)/TI	224,143	
L20	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT OR (RANDOM? OR RCT)/TI	572,848	
L21	S L18 AND (L19 OR L20)	812	④ A × 人工膝関節全置換術 × 試験デザインで限定
L22	S PERIOPERATIVE PERIOD+NT/CT OR PERIOPERATIVE CARE+NT/CT OR PERIOPERAT? OR INTRAOPERAT? OR POSTOPERAT? OR PREOPERAT? OR (PERI OR INTRA OR PRE OR POST)(W)(OPERAT? OR SURGE? OR SURGI?)	1,163,224	
L23	S PAIN+NT/CT OR PAIN?	825,367	
L24	S L4 AND L22 AND L23	2,423	
L25	S L24 AND (PAIN?/TI OR ANALGESI? OR PAIN?(3A)RELIEF?)	644	⑤ A × 疼痛管理
L26	S RH/CT OR REHABILITATION+NT/CT OR ?REHABILI?	620,184	
L27	S POSTOPERAT? OR (AFTER? OR POST)(2A)(OPERAT? OR SURGE? OR SURGI? OR ARTHROPLAST? OR REPLACE? OR TKA OR UKA OR OSTEOTOM?)	1067,305	
L28	S L4 AND L26 AND L27	1,178	
L29	S ?REHABILI?/TI AND L28	124	⑥ A × リハビリ
L30	S L9 OR L11 OR L14 OR L21 OR L25 OR L29	3,497	
L31	S L30/HUMAN AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA NOT EPUB?/FS	2,923	
L32	S L31 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	2,821	症例報告除く
L33	S L5 AND L32	21	A × キー文献 22 件中 21 件が含まれる.
L34	S L32 AND (KNEE? OR OSTEOARTHRITIS?)/TI	2,222	タイトル (膝, 関節症) 限定

L35	S L34 AND L5	14	A × キー文献 22 件中 14 件が含まれる.
L36	S L32 AND 2009-2019/PY AND 20090101-20190630/UP	2,038	最新 10 年
L37	S L36 NOT (CASE REPORT?/DT OR CASE(2A)REPORT?/TI)	2,038	症例報告除く
L38	S L37 AND (KNEE? OR OSTEOARTHRI?)/TI	1,595	タイトル (膝, 関節症) 限定
L39	S L3 NOT L34	14	

表 4 医中誌

a : 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)	23,726	A: 変形性膝関節症
#2	自然経過 /AL or 自然歴 /AL or "NATURAL COURSE"/AL or "NATURAL HISTORY"/AL	5,934	
#3	#1 and #2	48	① A × 自然経過
#4	生命予後 /AL or 死亡 /TH or 生存率 /TH or ((予後 /TH or SH= 予後 or 予後 /AL) and (死亡 /AL or 生存 /AL)) or 予後 /TI	243,781	
#5	健康寿命 /TH or 健康寿命 /al or 健康余命 /al or "health expectan"/al or healthspan/al or "healthy life expectan"/al or "healthy span"/AL or "health span"/al or "health life expectan"/al or "healthy longevity"/al	3,366	
#6	生活の質 /MTH 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	② A × (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 /AL or "RISK FACTOR"/AL	106,462	
#9	#1 and #8	396	③ A × リスク因子
#10	有病率 /TH or 有病率 /al or 要介護者 /TH or 要介護 /al	34,095	
#11	#1 and #10	208	④ A × 有病率, 要介護
#12	#3 or #7 or #9 or #11	1,006	① + ② + ③ + ④
#13	((#12 and CK= ヒト) or (#12 not (CK= イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, 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	B: 症例報告除く
#16	#13 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/6/30	748	最新 10 年に限定
#17	(#16) and (PT= 会議録除く)	497	会議録除く
#18	#17 not pt= 症例報告	483	C: 症例報告除く
#19	#15 and (膝 /ti or 関節症 /ti)	419	B × タイトル (膝, 関節症) 限定
#20	#18 and (膝 /ti or 関節症 /ti)	301	C × タイトル (膝, 関節症) 限定

表 4 医中誌

b: 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)	23,726	A: 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 病因 /AL or 成因 /AL)	2,179	
#3	#2 and (因子 /TI or 要因 /TI or 原因 /TI or 病因 /TI or 成因 /TI)	358	① A × (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 膝 /TI	219	② A × 骨粗鬆症
#6	#1 and SH= 合併症 and 膝 /TI and (合併 /TI or 併発 /TI or 併存 /TI)	150	③ A × 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 ; 遺伝学 /TH	277,294	
#8	#1 and #7	101	④ A × 遺伝子 (変異)
#9	発症機序 /AL or 発症メカニ /AL or 発生機序 /AL or 発生メカニ /AL or メカニ /TI or 機序 /TI or MECHANI/TI	125,451	
#10	#1 and #9	234	⑤ A × 発症機序
#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= イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, 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	症例報告除く

表 4 医中誌

c: 診断

#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)	23,726	A: 変形性膝関節症
#2	立位 X/AL or 立位レントゲン /al or 立位レ線 /AL or ((X 線診断 /TH or SH=X 線診断) and (荷重位 /AL or 立位 /AL))	2,406	
#3	#1 and #2	337	
#4	#3 and (立位 /TI or x 線 /ti or レ線 /ti or 荷重 /TI or 撮影 /TI or 検査 /ti or 診断 /ti)	95	① A × 立位 X 線検査
#5	立脚型 /AL or 医師主導型 /AL or 患者主導型 /AL or 症状評価 /TH or 症状評価 /al or 症状の評価 /al or 臨床症状 /AL	30,701	
#6	#1 and #5 and 評価 /TI	122	② A × 臨床症状評価
#7	#1 and 画像診断 /TH and 画像 /TI	229	
#8	#1 and 進行予測 /AL	12	
#9	#1 and (診断 /TI or 検査 /TI) and (画像 /TI or 単純 X 線 /ti or MRI/TI or 超音波 /ti or echo/ti or エコー /TI)	209	
#10	#1 and (BIOMARKER/AL or バイオマーカー /TH or バイオマーカー /AL)	223	
#11	#1 and (mechanics/ta or メカニクス /ta or 生体力学的現象 /TH and (mechanics/al or メカニクス /al))	87	
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	654	③ A × (画像, バイオマーカー, メカニクス)
#13	#4 or #6 or #12	850	① + ② + ③
#14	((#13 and CK= ヒト) or (#13 not (CK= イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, 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	826	
#15	(#14) and (PT= 会議録除く)	475	会議録除く
#16	#15 not pt= 症例報告	465	症例報告除く
#17	#14 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/6/30	616	最新 10 年に限定
#18	(#17) and (PT= 会議録除く)	333	会議録除く
#19	#18 not pt= 症例報告	326	症例報告除く

表 4 医中誌

d: 保存療法

#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)	23,890	A: 変形性膝関節症
#2	患者教育 /TH or 教育 /TI or 指導 /TI or 生活指導 /AL or 患者教育 /AL or telerehabili/al or テレリハビリ /al or 遠隔リハビリ /al or 認知行動療法 /AL or 認知療法 /TH	282,855	
#3	自己簡易プログラム /al	0	
#4	教育プログラム /AL or 自己管理プログラム /al or 自己管理 /TH	47,516	
#5	介護保険 /TH or 介護保険 /AL or healthservice/al or "health service"/al or ヘルスサービス /al or @ 保健医療サービス /TH	40,148	
#6	#1 and (#2 or #3 or #4 or #5)	350	① A × (教育プログラム, テレリハビリ, 認知行動療法, 介護保険 (ヘルスサービス) 等)
#7	運動療法 /TH or @ 身体運動 /TH or 運動療法 /AL	99,262	
#8	筋力増強 /AL or エアロビ /AL or エクササイズ /AL or 陸上運動 /AL or 水中運動 /AL or 有酸素 /AL or 太極拳 /AL or トレーニング /AL or EXERCIS/AL or TRAINING/AL or AEROBI/AL	56,664	
#9	#1 and (#7 or #8)	2,180	A × 運動療法
#10	#9 and (運動 /ti or 筋力 /ti or 増強 /ti or トレーニング /ti or エアロビ /ti or 有酸素 /TI or エクササイズ /ti or 陸上 /ti or 水中 /TI or 太極拳 /ti or training/ti or exercis/ti or aerobi/ti)	1,010	② A × 運動療法 (タイトル限定)
#11	体重減少 /TH or 体重減少 /AL or 体重管理 /AL or 減量 /AL or 食事療法 /TH or 食事療法 /AL or 食事管理 /al or ダイエット /AL or SH= 食事療法	97,323	
#12	#1 and #11	195	③ A × 体重減少
#13	理学療法 /TH or 理学療法 /al or 物理療法 /AL or 鍼療法 /TH or 鍼療法 /al or 鍼治療 /al or 針治療 /al or 鍼 /TI or 電気刺激療法 /TH or electrotherap/al or 電気刺激 /al or 超音波療法 /TH or 超音波療法 /al or 超音波治療 /al or 超音波刺激 /al	274,774	
#14	#1 and #13	4,293	A × 物理療法
#15	#14 and (物理 /ti or 鍼 /ti or 理学 /ti or 電気 /ti or ten/ti or 超音波 /ti)	759	④ A × 物理療法 (タイトル限定)
#16	装具 /TH or 保護具 /TH or 補助具 /TH or 補助具 /AL or 杖 /al or 靴 /al or 装具 /al or インソール /al or 足底 /AL	68,315	
#17	#1 and #16	1,468	A × 装具療法
#18	#17 and (装具 /ti or 補助 /ti or 歩行 /ti or 杖 /ti or 靴 /ti or 足底 /ti or インソール /ti)	716	⑤ A × 装具療法 (タイトル限定)
#19	(薬物療法 /TH or sh= 薬物療法 or 薬物療法 /al or 薬物治療 /al) and #1	2,562	
#20	#19 and (薬物療法 /TI or 保存療法 /TI or 保存の治療 /TI or 非外科 /TI or 非手術 /TI or 薬物治療 /TI)	152	
#21	#19 and (第一選択 /AL or 第一選択 /al or 薬物選択 /al or 薬剤選択 /al)	15	
#22	#19 and (高齢者 /TH or 老年学 /TH or (CK= 高齢者 (65 ~), 高齢者 (80 ~)) or 高齢 /AL or 老人 /AL or 老年 /AL or 高年 /AL or 高齢 /al) and (有用 /al or 有効 /al or 選択 /al)	276	
#23	#20 or #21 or #22	427	⑥ A × 第一選択
#24	ビタミンD/AL or "VITAMIN D"/AL or Cholecalciferol/TH or コレカルシフェロール /AL or CHOLECALCIFEROL/AL or Chondroitin/TH or chondroitin/al or コンドロイチン /al or Glucosamine/TH or glucosamin/al or グルコサミン /al	34,311	
#25	抗 NGF/AL or 抗神経成長因子 /al or "nerve growth factor antibod"/al or "ngf antibod"/al	66	
#26	サブリ /AL or 栄養補助食品 /TH or 栄養補助食品 /AL or 健康補助食品 /AL or 保健機能食品 /TH	17,582	
#27	#1 and (#24 or #25 or #26)	273	⑦ A × サブリ (コンドロイチン, グルコサミン, ビタミンD, 抗 NGF 抗体等)
#28	(Acetaminophen/TH or アセトアミノフェン /al or acetaminophen/al or paracetamol/al or パラセタモール /al) and #1	94	⑧ A × アセトアミノフェン (経口に限定せず)
#29	(NSAID/AL or ノンステロイド /al or 非ステロイド /AL or 非ステロイド系炎症剤 /TH or nonsteroid/al or non-steroid/al) and #1	900	
#30	(経皮投与 /TH or テープ /al or パッチ /al or 経皮 /al or 外用 /al or 外用 /al or 塗布 /al or 局所投与 /al or 貼付 /al or 皮膚適用 /al) and #29	138	⑨ A × NSAID × 外用
#31	(経口投与 /TH or 経口 /al or 服用 /al or 服薬 /al or 内服 /al or 内用 /al) and #29	183	

#32	"Cyclooxygenase 2 Inhibitors"/TH or COX-2 阻害 /al or COX2 阻害 /al or "cox-2 inhibi"/al or "cox2 inhibi"/al or シクロオキシゲナーゼ-2 阻害 /al or Cyclooxygenase-2 阻害 /al or COX-2 選択的阻害 /al or シクロオキシゲナーゼ 2 阻害 /al or Cyclooxygenase2 阻害 /al or COX2 選択的阻害 /al or "cyclooxygenase-2 inhibi"/al or "cyclooxygenase2 inhibi"/al or COXIB/AL or コキシブ /AL	3,488	
#33	#1 and #32	115	
#34	#31 or #33	263	⑩ A × NSAID × 経口
#35	("Hyaluronic Acid"/TH or hyaluron/al or ヒアルロン /al) and #1	817	
#36	(関節内注射 /TH or 関節内注 /al or 関節内投与 /al or 関節 /al or 注射 /al or 注入 /al) and #35	536	⑪ A × ヒアルロン酸 × 関節内注入
#37	#1 and (副腎皮質ホルモン /TH or Steroids/TH or steroid/al or ステロイド /al) and (関節内注射 /TH or 関節内注 /al or 関節内投与 /al or 関節 /al or 注射 /al or 注入 /al)	248	⑫ A × ステロイド × 関節内注入
#38	オピオイド系鎮痛剤 /TH or opioid/al or オピオイド /al or tramadol/al or codein/al or ترامadol /al or コデイン /al or OXYCODON/AL or オキシコドン /AL or MORPHIN/AL or FENTANYL/AL or BUPRENORPHIN/AL or モルヒネ /AL or フェンタニル /AL or ブプレノルフィン /AL	37,733	
#39	#1 and #38	177	⑬ A × オピオイド
#40	"Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors"/TH or SNRI/al or ((serotonin/al or セロトニン /al or SNRI/al) and (noradrenalin/al or norepinephrin/al or ノルアドレナリン /al or ノルエピネフリン /al or NRI/al)) or デュロキセチン /al or Duloxetine/al or milnacipran/al or venlafaxin/al or ミルナシブラン /al or ペンラファキシン /al	5,207	
#41	#1 and #40	42	⑭ A × SNRI
#42	Neurotrophin/TH or neurotrophin/al or ノイロトロピン /al or "ERV Polysaccharide"/al or Nabutopin/al or Nolport/al or ナブトピン/al or ノルポート /al or (ワクシニア /al and 家兎 /al and 炎症 /al and 皮膚 /al)	1,300	
#43	#1 and #42	22	⑮ A × ノイロトロピン
#44	#6 or #10 or #12 or #15 or #18 or #23 or #27 or #28 or #30 or #34 or #36 or #37 or #39 or #41 or #43		① + ② + ③ + ④ + ⑤ + ⑥ + ⑦ + ⑧ + ⑨ + ⑩ + ⑪ + ⑫ + ⑬ + ⑭ + ⑮
#45	((#44 and CK= ヒト) or (#44 not (CK= イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, 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=//:2019/10/31		
#46	#45 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/10/31		最新 10 年に限定
#47	(#46) and (PT= 会議録除く)		会議録除く
#48	#47 not PT= 症例報告		症例報告除く
#49	#48 and (膝 /ti or 関節症 /ti)		タイトル (膝, 関節症) 限定

表 4 医中誌

e: 手術療法

#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)	23,726	A: 変形性膝関節症
#2	鏡視下手術 /AL and #1	151	
#3	#1 and (外科手術 /TH or sh= 外科的療法 or 術 /TA or 外科 /TA or 切除 /TA)	14,833	
#4	#3 and (関節鏡法 /MTH or 鏡視下 /TI or 関節鏡下 /TI)	432	
#5	郭清 /AL or デブリドマン /AL or debridemen/al or マイクロフラクチャ /al or microfractur/al or 骨髄刺激 /AL or 骨穿孔 /al	42,163	
#6	#3 and #5	171	
#7	#2 or #4 or #6	567	① A × 鏡視下手術 (デブリドマン, マイクロフラクチャー含む)
#8	#1 and (骨切り術 /TH or 骨切 /AL or osteotomy/al or コルチコトミー /al or オステオトミー /al) and (AROUND/AL or 膝周囲 /AL or 膝関節周囲 /AL or HTO/AL or "HIGH TIBIA"/AL or 高位脛骨 /AL)	2,078	
#9	#8 and (骨切 /TI or TOMY/TI or トミー /ti or HTO/TI)	1,966	② A × 膝周囲骨切り術
#10	膝関節置換術 /TH or 膝関節置換 /AL or arthroplast/al	29,531	
#11	(膝関節単顆置換 /AL or 膝単顆置換 /AL or uka/ti) and #1	733	
#12	(uka/ta or 単顆 /AL or unicompartmental/al or Unicondylar/al) and #1 and #10	887	
#13	#11 or #12	905	
#14	#13 and (UKA/TI or UNICO/TI or 単顆 /TI)	814	③ A × 人工膝関節単顆置換術
#15	TKA/TA or 全置換 /AL or 全人工 /AL	26,298	
#16	#1 and #10 and #15	5,792	
#17	#1 and (膝関節全置換 /al or 全膝関節置換 /AL or 全人工膝関節置換 /AL or "total arthroplast"/al or "total replace"/al)	2,287	
#18	#16 or #17	5,834	
#19	#18 and (tka/ti or 全 /TI or TOTAL/ti)	4,630	④ A × 人工膝関節全置換術
#20	(周術期管理 /TH or 周術期管理 /AL) and #1	677	
#21	疼痛 /TH or 疼痛 /AL or 鎮痛 /AL or 痛み /AL or pain/al or analgesi/al	267,273	
#22	#20 and #21	117	
#23	周術期 /AL or 術前 /AL or 術中 /AL or 術後 /AL	810,209	
#24	#1 and #23 and (疼痛管理 /AL or 疼痛対策 /Al or 鎮痛 /AL)	148	
#25	#1 and #21 and #23	1,512	
#26	#25 and 痛 /TI	354	
#27	#22 or #24 or #26	468	⑤ A × 周術期疼痛管理
#28	(rehabili/ta or リハビリ /ta or @リハビリテーション/TH or SH=リハビリテーション) and #1	3,017	
#29	#28 and (術後 /AL or 術前後 /AL or tka 後 /AL or osteotomy 後 /AL or tka 施行後 /AL or osteotomy 施行後 /al or uka 後 /al or uka 施行後 /al)	1,185	
#30	#3 and #28 and 後 /TI	938	
#31	#29 or #30	1,221	⑥ A × 術後リハビリ
#32	#7 or #9 or #14 or #19 or #27 or #31	8,298	① + ② + ③ + ④ + ⑤ + ⑥
#33	((#32 and CK=ヒト) or (#32 not (CK=イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, 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	8,252	
#34	(#33) and (PT= 会議録除く)	4,140	会議録除く
#35	#34 not pt= 症例報告	3,389	症例報告除く
#36	#35 and (膝 /ti or 関節症 /ti)	2,157	タイトル (膝, 関節症) 限定
#37	#33 and DT=2009:2019 and PDAT=2009/01/01:2019/6/30	5,901	最新 10 年に限定
#38	(#37) and (PT= 会議録除く)	2,863	会議録除く
#39	#38 not pt= 症例報告	2,320	症例報告除く
#40	#39 and (膝 /ti or 関節症 /ti)	1,406	タイトル (膝, 関節症) 限定

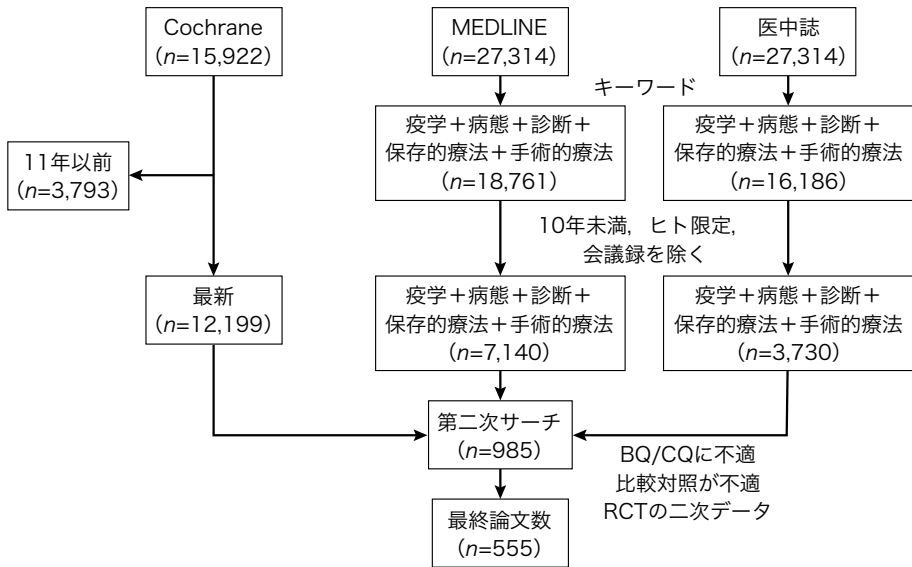


図 1 エビデンス（文献）収集

The screenshot shows a '文献情報' (Literature Information) form. It includes fields for '文献情報' (Literature Information), '構造化抄録欄' (Structured Abstract Section), and '文献評価欄 (バイアスリスク評価欄)' (Literature Evaluation Section (Bias Risk Evaluation Section)). The '構造化抄録欄' is divided into '介入研究' (Intervention Study) and '観察研究' (Observational Study). The '文献評価欄' includes a table for 'バイアスリスク評価' (Bias Risk Evaluation) with columns for '項目' (Item) and '評価' (Evaluation).

図 2 構造化抄録フォーム

3) エビデンスの強さ・推奨の強さ

ひとつの CQ に対して収集し選択したすべての論文を、アウトカムごとに横断的に評価し、[図 3](#) および [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「エビデンス総体」を決定した。この後、各 CQ に対する推奨文を作成し、推奨の強さは [表](#)

【バイアスリスク評価：介入研究】

Question	選択肢	評価内容
Q1：選択バイアス ランダム化	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：ランダム化 ・ランダム配列の生成 ・ランダム系列生成：患者の割付けがランダム化されているか、さらにランダム化の方法が乱数表やコンピュータランダム化など適正なものについて詳細に記載されているかを検討する（Kjaergard 2001）。 ・Chalmers ら（1983）の 145 件の急性心筋炎の RCT を検討した報告では、割付けを盲検化した RCT では死亡率が 8.8%であったのに対し、患者を盲検化しなかった RCT では 24.4%、ランダム化が行われなかった試験では 58.1%であったとされている。 ・ベースラインの不均衡 ・症例登録時にアウトカムに影響を与える患者属性（年齢、重症度、病期など）に比較する群間で差がないかを検討する。これらの情報は、patient's profile の表にまとめられていることが多い。
Q2：選択バイアス 割り付けの隠蔽（コンシールメント）	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：割り付けの隠蔽（コンシールメント） ・患者を組み入れる担当者に組み入れる患者の隠蔽化がなされているかを検討する。介入現場での割付けではなく登録センターや中央化などの方法が有用である（Kuntz 2007；Herbison 2011；Nuesch 2009a；Wood 2008；Pildal 2007；Shulz 1995）。 ・Herbison ら（2011）は、389 件の RCT を解析した結果、「double blind」の記載があっても、割付けの隠蔽化が不明瞭な場合はバイアスリスクが高く、pooled ratios of odds ratios (RORs) は 0.86 (95% CI: 0.78 ~ 0.96) であったと報告している。 ・観察研究の場合は比較される群のアウトカムに影響を与えうる背景因子がそろっているかを評価する。また、傾向係数を用いた解析（プロペンシティ解析）が行われているかを評価する。 ・診断法の研究の場合は実臨床でその診断法が実施される群が対象になっているか（single-gate study）、任意に集められた群が比較されているか（two-gate study）を評価する。
Q3：実行バイアス 参加者と医療提供者の盲検化	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇参加者と医療提供者の盲検化 ・比較される群で介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じるバイアス（Armijo-Olivo 2017；Krogh 2015；Gurusamy 2009）。 ・例：ランダム化比較試験で割り付けがわかってしまい、医療提供者がケアを変えてしまう、あるいは患者が他の治療を受けてしまうなどによってアウトカムに差が出る。 ・介入群が非介入群か、あるいはどの介入が行われているのかを、患者からわからなくする（単盲検）ことに加えて、医療提供者のバイアスを排除することを目的とする。 ・盲検化されていない場合は、それが結果に及ぼす影響を評価する。
Q4：検出バイアス アウトカム測定者の盲検化	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：アウトカム測定者の盲検化 ・比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアス（Hrobjartsson 2012；Liu 2011）。 ・例：ランダム化比較試験で測定者が割り付けを知ってしまい、新しい治療法に有利な測定結果を出してしまう。 ・アウトカム測定者が盲検化されているかどうかを評価する。 ・盲検化されていない場合は、それが結果に及ぼす影響を評価する。
Q5：症例減少バイアス ITT 解析非実施	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：ITT 解析非実施 ・ITT 解析は治療企図分析のことで、RCT の統計解析において、脱落例やプロトコル非合致例を無効例あるいは何らかの方法で補完されたアウトカムの例として割り付けどおりに解析することである。評価統合する報告が RCT の場合は ITT 解析が行われていない場合には、バイアスが生じている可能性を疑う。
Q6：症例減少バイアス 不完全アウトカムデータ	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：不完全アウトカムデータ ・症例の減少した分の症例はアウトカムが不明であると考えられるので、不完全アウトカムデータとして捉えられる。 ・例：患者が通院をやめてしまい脱落症例となる。副作用により治療を中断し脱落症例となるような場合、アウトカムのデータが不完全となるが、その程度が比較する群で異なり、それが群間のアウトカム評価の差に影響する。
Q7：その他 選択的アウトカム報告	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：選択的アウトカム報告 ・測定された複数のアウトカムのうち一部しか報告されていない場合、効果の大きい都合のよい結果だけが報告されるという報告バイアスを生じる可能性がある（Bialy 2014；Norris 2012；Ioannidis 2011；Dwan 2010；Kirkham 2010；Kyzas 2005；Chan 2004b；Chan 2004a）。 ・登録された研究プロトコル（研究計画書）に記載されたアウトカムがすべて報告されているかどうかを評価する。
Q8：その他 早期試験中止バイアス	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：早期試験中止バイアス ・中間解析が計画されたデザインでないにもかかわらず、あるいは適切に計画された adaptive study design でないにもかかわらず、当初計画されたサンプルサイズを満たす前に効果が証明されたとして中止された臨床試験の場合、効果が過大評価されるバイアスが生じる可能性がある（Bassler 2013；Schou 2013；Hughes 1992）。 ・あらかじめ多段階の試験が計画されたかどうかを評価する。 ・Obrien-Fleming 法、ベジアン解析などの方法が採用されているかどうか評価する。
Q9：その他のバイアス (COI (利益相反) など)	低リスク 中 / 疑い 高リスク	◇項目：その他のバイアス ・上記のバイアス以外のバイアスの可能性。 ・COI (利益相反) とは、教育・研究に携わる専門家としての社会的責任と、産学連携活動に伴い生じる利益などが衝突・相反する状態である。COI の開示・管理などの記載から、結果が COI から影響を受けていないか評価する。 ・多変量解析により交絡因子の調整が行われているかを評価する。 ・その他のバイアスがありうるかを評価する。たとえば、単施設での臨床試験は多施設の臨床試験と異なり (Inaba 2009)、前者でより過大評価になるバイアスも報告されている (Unverzagt 2013；Bafeta 2012)。また、営利組織から資金提供を受けた臨床試験はポジティブな結果が多いことが報告されている (Als-Nielsen 2003)。

図 3 バイアスリスク評価

表 5 評価シート
a：介入研究

【評価シート 介入研究】																					
診療ガイドライン		変形性膝関節症診療ガイドライン																			
対象介入		* 各項目の評価は"高 (-2)"、"中/疑い (-1)"、"低 (0)" の3段階 まとは"高 (-2)"、"中 (-1)"、"低 (0)" の3段階でエビデンス 総体に反映させる																			
対照																					
アウトカム		各アウトカムごとに別紙にまとめる * ご担当CQの採用アウトカムごとに、介入研究/観察研究のシートを複製して記入してください。 * アウトカム/研究デザインで絞り込むと該当文献数が0件となる場合、当該研究デザインのシートは作成不要です。																			
個別研究		バイアスリスク*																			
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	非直接性*			リスク人数 (アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシ ダ メ ン ト	盲検 化	盲検 化	ITT	アウ ト カ ム 不 完 全 カ ム 報 告	アウ ト カ ム 不 完 全 カ ム 報 告	早期 中止	その 他の ま と め	対象介入	対照介入	アウト カム ま と め	対照 群 分 母	対照 群 分 子	介入 群 分 母	介入 群 分 子	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間	文献情報

表 5 評価シート
b：観察研究

【評価シート 観察研究】																						
診療ガイドライン		変形性膝関節症診療ガイドライン																				
	対象介入対照	*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は“高 (-2) ”、“中/疑い (-1) ”、“低 (0) ”の3段階 まとは“高 (-2) ”、“中 (-1) ”、“低 (0) ”の3段階でエビデンス総体に 反映させる ** 上昇要因 各項目の評価は“高 (+2) ”、“中 (+1) ”、“低 (0) ”の3段階 まとは“高 (+2) ”、“中 (+1) ”、“低 (0) ”の3段階でエビデンス総 体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																				
アウトカム																						
個別研究		バイアスリスク*																				
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	例減少バイアス	その他	上昇要因**			非直接性*												
		遺失バイアス	不完全バイアス	検出バイアス	例減少バイアス	その他																
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	不適切なアウトカム測定	不十分な交絡調整	その他のバイアス	まとも	盲検関係	反効果	効果大	結果の 結 き さ	まとも	対象介入	対照介入	アウトカム まとも	対照群 分母	対照群 分子	介入群 分母	介入群 分子	効果指標 (種類)	効果指標(値)	信頼区間	文献情報

表 5 評価シート
c：エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイア スリス ク*	非一貫 性*	不精確 性*	非直接 性*	その他 (出版バ イアス など)*	上昇要 因(観察 研究)*	対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)	効果指 標(種類)	効果指 標(値)	信頼区 間	エビデ ンスの 強さ**	重要性 ***

6 の定義に従い、委員会メンバーによる投票により決定した。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、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、投票結果を示したうえで十分な議論を行ったあと、再投票を行った。7 割以上の同意が得

表 6 エビデンスの強さ

- ☐ A (強い)：効果の推定値に強く確信がある
- ☐ B (中程度)：効果の推定値に中程度の確信がある
- ☐ C (弱い)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- ☐ D (非常に弱い)：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

一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 ー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。 ー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） ー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。 ー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」とされる可能性がある。 ☐ 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 ー価値観や好みに確実性（一致性）があるか？ ー逆に、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 ー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：

られるまで討論と投票を繰り返した。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・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。

D. 推奨決定から最終化、導入方針まで

本診療ガイドライン案に対して外部評価（パブリックコメント）を募集し、のべ16件のパブリックコメントが寄せられた。ひとつひとつのコメントに対して委員会で検討し、内容に反映させたいうえで、最終化を行った。なお、パブリックコメントは以下の学会に依頼した。

- ・日本整形外科学会（募集期間：2023年2月1～20日）
- ・日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会（募集期間：2023年2月3～20日）
- ・日本リハビリテーション医学会（募集期間：2023年2月17～20日）
- ・日本臨床整形外科学会（募集期間：2023年1月27日～2月20日）
- ・日本臨床スポーツ医学会（募集期間：2023年1月27日～2023年2月20日）

- ・ 日本整形外科スポーツ医学会（募集期間：2023 年 2 月 3 ～ 20 日）
- ・ 日本臨床バイオメカニクス学会（募集期間：2023 年 2 月 6 ～ 20 日）
- ・ 日本人工関節学会（募集期間：2023 年 2 月 3 ～ 20 日）
- ・ 日本リウマチ学会（募集期間：2023 年 2 月 1 ～ 20 日）
- ・ 日本 Knee Osteotomy and Joint Preservation 研究会（募集期間：2023 年 2 月 1 ～ 20 日）

文献

- 1) Pendleton A, et al. Ann Rheum Dis. 2000; 59(12): 936-44.
- 2) Conaghan PG, et al. BMJ. 2008; 336(7642): 502-3.
- 3) Zhang W, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16(2): 137-62.
- 4) Brown GA. J Am Acad Orthop Surg. 2013; 21(9): 577-9.
- 5) Brophy RH, et al. J Am Acad Orthop Surg. 2022; 30(9): e721-9.
- 6) Kucharz EJ, et al. Rheumatol Int. 2019; 39(7): 1117-23.
- 7) Kolasinski SL, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(2): 220-33.
- 8) Bannuru RR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27(11): 1578-89.
- 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
- 10) Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Graham R, et al. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 11) Eddy DM. JAMA. 1990; 263(22): 3077, 3081, 3084.

第1章 疫学

Background Question 1

変形性膝関節症の自然経過はどのようなものか

要約

- 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、中年以降では変形性膝関節症（膝OA）と診断されていたものはほぼすべて進行することがわかっている。膝OAと診断さ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の結果から新たに膝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。

○解説○

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。

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持つ中年（35～54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年のうちにKellgren-Lawrence(KL)グレード1以上^{注1)}の膝OAに移行すると報告した¹⁾。さらにベースライン時に膝OAであった67例では、95%が進行した¹⁾。

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線像上の変化は年々悪化することが報告された²⁾。

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⁾。

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⁾。

注1) Kellgren-Lawrence 分類：単純 X 線像上の重症度分類。関節裂隙狭小化，骨棘，軟骨下骨骨硬化および辺縁の骨変形によって4段階に分類される。グレード1は関節裂隙の狭小化が疑わしく，骨棘の可能性のあるものの，軟骨下骨骨硬化や骨変形がないものとされる。（参照：標準整形外科学，第15版，医学書院，p.693-5，2023）

文献

- 1) Thorstensson CA, et al. Ann Rheum Dis. 2009; **68**(12): 1890-3.
- 2) Hernborg JS, et al. Clin Orthop Relat Res. 1977(123): 130-7.
- 3) Odenbring S, et al. Clin Orthop Relat Res. 1991(266): 152-5.
- 4) Higano Y, et al. J Orthop Sci. 2016; **21**(2): 166-71.
- 5) Muraki S, et al. Mod Rheumatol. 2014; **24**(6): 966-73.

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

要約

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

○解説○

膝 OA の予後, 特に生命予後に関する報告は多くないが, 今回は 3 本の論文を採用し得た. これらは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.

Mendy らは, 1988~1994 年と 1999~2010 年に実施された北米の National Health and Nutrition 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 の有無を自己申告^{注1)}と X 線診断による Kellgren-Lawrence (KL) グレード 2 以上でそれぞれ判定したところ, 自己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, RKOA は心血管障害 (ハザード比 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) による死亡リスクをそれぞれ有意に高めていたが, 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⁾.

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 RKOA, 膝痛のみはいずれも総死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.

Wang らは, Osteoarthritis Initiative 研究の参加者 4,796 例を (1) 症候性膝 OA [RKOA (KL 2 度以上) と膝痛], (2) 膝痛のみ, (3) RKOA のみ, (4) RKOA も膝痛もなしの 4 グループに分けて 96 か月追跡し, 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 (0.6~1.4), RKOA のみ 2.0 (1.4~2.9) となり, 膝痛の有無にかかわらず, RKOA は死亡リスクを有意に上げていた³⁾.

Cleveland らの報告では痛みを伴う RKOA の死亡への影響が示唆されていたが, Wang らの報告では痛みの有無にかかわらず RKOA 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 RKOA は死亡リスクを上げる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.

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) を介した間接的影響が示唆されると報告されている³⁾.

さらに, 英国の 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⁴⁾。

注 1) 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。

文献

- 1) Mendy A, et al. Int J Epidemiol. 2018; **47**(6): 1821-9.
- 2) Cleveland RJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; **27**(4): 593-602.
- 3) Wang Y, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; **73**(4): 566-73.
- 4) Kluzek S, et al. Ann Rheum Dis. 2016; **75**(10): 1749-56.

Background Question 3

変形性膝関節症のリスク因子は存在するか

要約

- 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、糖代謝異常や認知症など全身性疾患との関連性も指摘されている。

○解説○

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主として欧米およ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、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 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靱帯損傷の危険度はオッズ比で 4.2、前十字靱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 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 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（growth differentiation factor 5）のみとされる²⁵⁾。

文献

- 1) Anderson JJ, et al. Am J Epidemiol. 1988; **128**(1): 179-89.
- 2) Hart DJ, et al. Arthritis Rheum. 1999; **42**(1): 17-24.
- 3) Sudo A, et al. J Orthop Sci. 2008; **13**(5): 413-8.

- 4) Omori G, et al. J Orthop Sci. 2016; **21**(4): 463-8.
- 5) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2006; **16**(1): 24-9.
- 6) Yoshimura N, et al. J Rheumatol. 2004; **31**(1): 157-62.
- 7) Silverwood V, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015; **23**(4): 507-15.
- 8) Poulsen E, et al. Br J Sports Med. 2019; **53**(23): 1454-63.
- 9) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2009; **61**(6): 779-86.
- 10) Muraki S, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011; **19**(7): 840-6.
- 11) Muraki S, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011; **19**(11): 1301-6.
- 12) Yoshimura N, et al. Osteoporos Int. 2015; **26**(1): 151-61.
- 13) Culvenor AG, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; **69**(5): 649-58.
- 14) Sharma L, et al. JAMA. 2001; **286**(2): 188-95.
- 15) Higano Y, et al. J Orthop Sci. 2016; **21**(2): 166-71.
- 16) Takagi S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018; **26**(9): 2607-14.
- 17) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2012; **64**(5): 1447-56.
- 18) Nishimura A, et al. Int Orthop. 2011; **35**(6): 839-43.
- 19) Krych AJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(2): 383-9.
- 20) Golightly YM, et al. Arthritis Rheum. 2011; **63**(8): 2276-83.
- 21) Yoshimura N, et al. BMJ Open. 2012; **2**(6): e001520.
- 22) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2017; **27**(1): 1-7.
- 23) Oka H, et al. J Orthop Sci. 2009; **14**(6): 687-92.
- 24) Muraki S, et al. Mod Rheumatol. 2014; **24**(2): 236-42.
- 25) Miyamoto Y, et al. Nat Genet. 2007; **39**(4): 529-33.

第2章 病態

Background Question 4

変形性膝関節症による疼痛の原因は何か

要約

- 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変の関与が報告されている。また社会心理的な問題の関与も指摘されている。そのほか、変性断裂した半月板や関節内遊離体による機械的な因子も疼痛の原因になりうる。

○解説○

関節痛はわが国における愁訴として最も多いもののひとつであり、膝関節痛は膝 OA の症状である^{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⁾、大腿四頭筋筋力低下³⁾、膝外傷歴¹⁾、などがある。従来、膝 OA の痛みと半月板損傷との関連が示唆されてきたが、近年の疫学研究により、キャッチングやロッキングを除くと、中高年者の半月板損傷と膝関節痛との関連は低いことが示されている⁴⁾。一方、Muraki ら³⁾は男女ともに大腿四頭筋筋力の低下が膝痛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。

また画像所見としては、変形の程度を示す Kellgren-Lawrence (KL) グレード^{1,3,5)}、MRI における骨髄病変 (bone marrow lesion : BML)⁶⁾、滑膜炎⁷⁾ の存在と膝痛との関係が指摘されている。Muraki ら⁸⁾は、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あることを報告している。Felson ら⁶⁾は膝 OA 患者において、疼痛のある膝 OA 患者では 77.5% に BML 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 との関連を指摘している。Neogi ら⁷⁾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。一方、関節水症、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 TS との関係はみられなかったとしている⁷⁾。MRI 所見と病理所見との比較を行った Yusup ら⁹⁾の研究では、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ていた。一方で Liu ら¹⁰⁾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 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としている。

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 (interleukin 6) の血清中濃度と早期膝 OA (KL グレード 2) における疼痛との関連⁵⁾、さらに MMP-3 (matrix metalloproteinase-3)、

COX-2 (cyclooxygenase-2), IL-1 β と膝 OA の重症度との関係が報告されている¹¹⁾。また Ishijima ら¹²⁾ は早期膝 OA において軟骨マーカーである sCP II の低下, sC2C/sCPII, uCTX-II/sCP II, sHA^{注1)} の増加が認められること, KL グレード 1 の患者であっても疼痛のある患者では同様のマー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る可能性が示唆される。

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) 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¹³⁾。

- 注 1) sCP II : serum cartilage type II procollagen carboxy propeptide
sC2C : serum cartilage type II collagen cleavage by collagenase
uCTX-II : urinary cartilage type II collagen C-telopeptide
sHA : serum hyaluronic acid

文献

- 1) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2012; **64**(5): 1447-56.
- 2) Felson DT. Osteoarthritis Cartilage. 2013; **21**(1): 10-5.
- 3) Muraki S, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2015; **16**: 305.
- 4) Englund M, et al. N Engl J Med. 2008; **359**(11): 1108-15.
- 5) Shimura Y, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013; **21**(9): 1179-84.
- 6) Felson DT, et al. Ann Intern Med. 2001; **134**(7): 541-9.
- 7) Neogi T, et al. Arthritis Rheumatol. 2016; **68**(3): 654-61.
- 8) Muraki S, et al. Arthritis Rheum. 2011; **63**(12): 3859-64.
- 9) Yusup A, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015; **23**(11): 1858-64.
- 10) Liu L, et al. Clin Rheumatol. 2010; **29**(10): 1185-90.
- 11) Ning L, et al. Int Orthop. 2011; **35**(6): 831-8.
- 12) Ishijima M, et al. Arthritis Res Ther. 2011; **13**(1): R22.
- 13) Shimura Y, et al. Clin Rheumatol. 2017; **36**(12): 2781-7.

Background Question 5

変形性膝関節症と他疾患との関連はあるか

要約

- 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いたる危険性が高いことが指摘されている。

○解説○

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。

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%（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 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 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⁾。

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 1.15～1.26 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シンドロームについて、ROAD study 3 年間の追跡報告から、高血圧、肥満症、高脂血症、耐糖能異常からなるメタボリックシンドローム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)}。

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されている⁸⁾。

膝 OA と死亡率との関連性については、米国において 65 歳以上の白人で肥満（BMI ≥ 30 ）と膝 OA による膝痛を合併する場合、心血管疾患による死亡率が 21～65%であることが報告されている⁹⁾。また、膝 OA もしくは股関節 OA では死亡危険度が 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、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 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⁾。

文献

- 1) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 2009; **27**(5): 620-8.
- 2) Yoshimura N, et al. Mod Rheumatol. 2017; **27**(1): 1-7.
- 3) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 2014; **32**(5): 524-32.
- 4) Rahman MM, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; **65**(12): 1951-8.
- 5) Yoshimura N, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2012; **20**(11): 1217-26.
- 6) Hsu PS, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017; **25**(7): 1026-31.
- 7) Turkiewicz A, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; **27**(6): 848-54.
- 8) King LK, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; **70**(1): 71-9.
- 9) Cleveland RJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; **27**(4): 593-602.
- 10) Nuesch E, et al. BMJ. 2011; **342**: d1165.
- 11) Kluzek S, et al. Ann Rheum Dis. 2016; **75**(10): 1749-56.

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

要約

- 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、目下のところ GDF5 (growth differentiation factor 5) のみである。

○解説○

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⁾のアスボリンの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²⁾が報告した GDF5 以外は、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 (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) 候補遺伝子アプローチ

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ボリンをよい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高速度大量タイピングシステムを基盤にアスボリンの相関解析を行った。393 例の膝 OA 群と 394 例のコントロール群について相関を調べた結果、アスボリンのアスパラギン酸 (D) の繰り返し配列 (D-repeat) 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) を持つものが多かった。アスボリンは 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^{3,4)}。in vitro の機能解析実験で、この TGF- β を抑制する作用が D14 を持つアスボリンで特異的に強いことが示された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でアスボリンと膝 OA の相関の再現を報告した⁵⁾。しかし、その後の GWAS 研究では相関は再現されなかった。また、in vivo で D14 アスボリンの機能を示す研究はない。

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 に存在する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP), rs143383 に有意な相

関を同定した²⁾。rs143383は*GDF5*の転写調節に関係し、*GDF5*の発現低下が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異なる人種間でも再現されている^{6,7)}。

2) GWAS

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ィ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SNP、rs7775228とrs10947262が同定された。この2つのSNPはHLAクラスII/III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、その後の他人種でのGWASでこれらのSNPの相関は再現されていない。

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とのみ相関を示したSNPは5つだけであった。*TGFB1*、*FGF18*、*CTSK*、*IL11*など治療に結びつきそうな遺伝子がみつかった座位内に存在していた。

文献

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

Background Question 7

変形性膝関節症の発症機序はどのようなものか

要約

- 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。また滑膜炎や骨髄病変（bone marrow lesion : BML）、軟骨下骨摩耗（subchondral bone attrition : SBA）などといった 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。

○解説○

1) MRI 所見

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見、そして半月板や軟骨の病変など、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)}。半月板後根損傷も、半月板逸脱を誘発することで膝 OA と関連することが示されている¹²⁾。

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・進行のリスク因子である可能性が示されている¹³⁾。Minten らは縦断研究において、滑膜組織の病理学的な検討から、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、この結果は MRI の結果を裏づけるものである¹⁴⁾。興味深いことにこの論文では滑膜線維化と膝 OA 進行との負の相関を示している¹⁴⁾。

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 との関連が指摘されている^{1, 2, 15, 16)}。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 の出現リスクを高める¹⁾。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¹⁵⁾。また 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¹⁵⁾。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⁾。

2) 下肢アライメント

下肢アライメントと膝 OA との関係が報告されている^{17, 18)}。Sharma らは、内反アライメントは内側型膝 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（オッズ比 4.89）ことを報告している¹⁷⁾。また 5° 以上のアライメント異常が両膝にあると、18 か月後の運動機能は有意に障害されていたと報告している¹⁷⁾。一方、Hunter らは高齢や肥満が膝 OA 発生の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¹⁹⁾。しかしこの研究では膝 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がある¹⁹⁾。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^{15, 16)}。

3) その他

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^{7,19)}。Driban らは膝関節外傷歴が急速な膝 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年以内の膝関節外傷は両者に関係すると報告している⁷⁾。

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、中等度の非一貫性（inconsistency）が存在した点は注意すべきである²⁰⁾。

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している²¹⁾。

文献

- 1) Englund M, et al. Ann Rheum Dis. 2010; **69**(10): 1796-802.
- 2) Roemer FW, et al. Ann Rheum Dis. 2013; **72**(6): 942-8.
- 3) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006; **54**(3): 795-801.
- 4) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006; **54**(8): 2488-95.
- 5) Sharma L, et al. Arthritis Rheum. 2008; **58**(6): 1716-26.
- 6) Wenger A, et al. Arthritis Rheum. 2013; **65**(7): 1804-11.
- 7) Driban JB, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; **66**(11): 1673-9.
- 8) Guermazi A, et al. BMJ. 2012; **345**: e5339.
- 9) Gale DR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1999; **7**(6): 526-32.
- 10) Emmanuel K, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016; **24**(2): 262-9.
- 11) Hada S, et al. Arthritis Res Ther. 2017; **19**(1): 201.
- 12) Bhatia S, et al. Am J Sports Med 2014; **42**(12): 3016-30.
- 13) Atukorala I, et al. Ann Rheum Dis. 2016; **75**(2): 390-5.
- 14) Minten MJM, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; **27**(1): 71-9.
- 15) Neogi T, et al. Ann Rheum Dis. 2010; **69**(5): 841-4.
- 16) Neogi T, et al. Arthritis Rheum. 2009; **61**(11): 1539-44.
- 17) Sharma L, et al. JAMA. 2001; **286**(2): 188-95.
- 18) Brouwer GM, et al. Arthritis Rheum. 2007; **56**(4): 1204-11.
- 19) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2007; **56**(4): 1212-8.
- 20) Oiestad BE, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2015; **23**(2): 171-7.
- 21) Englund M, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016; **24**(2): 270-3.

第3章 診断

Background Question 8

単純 X 線撮影検査は変形性膝関節症の診断に有用か

要約

- 膝 OA の診断およびアライメント評価において、単純 X 線撮影検査は有用な検査である。しかし、骨髄病変、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。

○解説○

膝 OA の診断は従来単純 X 線撮影検査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。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生じていることから、屈曲位撮影のほう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、立位単純 X 線撮影法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。

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 と定義した有病率調査が行われている⁴⁾。たとえば ROAD study では、本邦での膝 OA 有病率を上記の定義により男性 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 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 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、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。

文献

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

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

要約

- 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を組み合わせることが望ましい。

○解説○

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、日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準（JOA スコア）、Lysholm Knee Scoring Scale が多く用いられている。患者立脚型評価としては Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）¹⁾ や Japanese Knee Osteoarthritis Measure（JKOM）¹⁾ が用いられている。また Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）は痛み、症状、日常生活動作、スポーツ、QOL と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 Committee（IKDC）スコアや Knee Society Score 2011³⁾ がある。スポーツ活動性の評価には Tegner 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 minimal clinically important differences（MCID）³⁾ がよい指標となる。MCID 以上のスコア改善をもっ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。

文献

- 1) Akai M, et al. J Rheumatol. 2005; **32**(8): 1524-32.
- 2) Roos EM, et al. Health Qual Life Outcomes. 2003; **1**: 64.
- 3) Nakamura N, et al. J Orthop Sci. 2011; **16**(5): 516-23.

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

(1) 画像（単純 X 線撮影検査，MRI，超音波検査を含む）

要約

- 単純 X 線撮影検査では，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 や超音波検査では軟骨，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 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。そして，単純 X 線像にて関節の変化が認められない，もしくは軽度の場合でも，MRI など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認められる。したがって，単純 X 線撮影検査による診断と臨床症状との間に乖離を認めた場合は，費用なども考慮した可能な範囲にて，単純 X 線撮影検査に加え MRI や超音波検査を用いることが有用である。

○解説○

単純 X 線撮影検査は，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，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，半月板，靱帯，滑膜などが存在する。単純 X 線撮影検査に加え MRI や超音波検査を用いると，これらの変化をより正確に捉えることができる。21 世紀に入りこれら MRI や超音波検査を用いた臨床研究が加速化し，膝 OA の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，靱帯損傷，滑膜炎などの変化を半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。

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 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とが明らかになっている^{4～6)}。

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 線像では膝 OA を認めない段階，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% に膝 OA 病変が存在する⁷⁾。これらの MRI で認められる膝 OA 病変が増悪すると膝 OA の発症リスクが高まる⁸⁾。

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 線像単独では膝 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 の発症リスク因子が明らかになってきている^{9～11)}。

MRI や超音波検査により，今までできなかった解析が可能となることも期待できる。たとえば，

膝 OA の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、関節軟骨摩耗のリスクが高まることが示されている¹²⁾。

超音波検査の利点として、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げられる。近年、膝 OA の重要な病態のひとつであることが明らかになってきた MME については、膝 OA の重症度が進むほど荷重による MME の程度が増すこと¹³⁾、単純 X 線像による膝関節内側関節裂隙狭小化と MME の程度が関連することなどが示されている¹⁴⁾。

文献

- 1) Sharma L, et al. Ann Rheum Dis. 2016; **75**(9): 1630-6.
- 2) Kawaguchi K, et al. Arthritis Rheum. 2012; **64**(1): 173-80.
- 3) Chiba D, et al. Clin Rheumatol. 2017; **36**(11): 2557-64.
- 4) Okada K, et al. J Orthop Sci. 2019; **24**(1): 121-7.
- 5) Peterfy CG, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2004; **12**(3): 177-90.
- 6) Hada S, et al. Arthritis Res Ther. 2017; **19**(1): 201.
- 7) Sharma L, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017; **25**(7): 1068-75.
- 8) van Oudenaarde K, et al. Rheumatology (Oxford). 2017; **56**(1): 113-20.
- 9) Guermazi A, et al. BMJ. 2012; **345**: e5339.
- 10) Hunter DJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011; **19**(8): 990-1002.
- 11) Englund M, et al. N Engl J Med. 2008; **359**(11): 1108-15.
- 12) Roemer FW, et al. Ann Rheum Dis. 2013; **72**(6): 942-8.
- 13) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006; **54**(3): 795-801.
- 14) Hunter DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006; **54**(8): 2488-95.

(2) バイオマーカー

要約

- 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 に特異的なバイオマーカーは確立されていない。

○解説○

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 の特異的なバイオマーカーは確立されていない。

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⁾。BIPED 分類による各カテゴリーは当初、① burden of disease（重症度）、② investigative（研究）、③ prognostic（予後）、④ efficacy of intervention（介入効果判定）、⑤ diagnostic（診断）の5つであった。その後、⑥ safety of intervention（介入の安全性）を加えて BIPEDS 分類とした²⁾。

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）（BIPEDS 分類：B, P, D）と血清 COMP（cartilage oligomeric matrix protein）（BIPEDS 分類：B, P, D）、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-I（N-telopeptide type-I collagen）（BIPEDS 分類：D）が有力視されており、そのなかでも尿中 CTX-II 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必要であることが指摘されている⁸⁾。

文献

- 1) Bauer DC, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2006; **14**(8): 723-7.
- 2) Kraus VB, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2011; **19**(5): 515-42.
- 3) Ishijima M, et al. Arthritis Res Ther. 2011; **13**(1): R22.
- 4) van Spil WE, et al. Ann Rheum Dis. 2013; **72**(1): 29-36.
- 5) Kraus VB, et al. Ann Rheum Dis. 2017; **76**(1): 186-95.
- 6) Golightly YM, et al. Arthritis Rheum. 2011; **63**(8): 2276-83.
- 7) Shimura Y, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013; **21**(9): 1179-84.
- 8) Kraus VB, et al. Ann Rheum Dis. 2017; **76**(1): 179-85.

(3) バイオメカニクス

要約

- 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。

○解説○

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および力学環境の変化と膝 OA の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 の進行に影響することが示唆されている⁴⁾。

文献

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

第4章 治療（保存療法）

治療概要

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、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。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型治療法である。

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ている診断法である単純 X 線像を用いた場合、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 線像にて関節の変化が認められない、もしくは軽度の場合でも、MRI など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認められるためである。したがって、単純 X 線像による診断と臨床症状との間に乖離を認めた場合は、可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 の治療の原則は、他の疾患と同様に正確な診断が最も重要である。

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や治療法などに自らも積極的にい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などによるキャッチングやロック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、早期に関節鏡視下手術などを行うべきである。

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、患者の身体機能低下およ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 患者が痛みを感じることの病態についても、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。

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十分な理由となる。膝 OA に対する外科的治療法については、良好な術後成績が得

られている。現時点では、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得ない状態の患者も存在する。運動器の機能低下は、運動器を使うということではかその機能を回復させることができないという特徴がある。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。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あることから、それは明らかである。

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 が、中高年者の移動機能低下に与える影響は大きいことも近年明らかになっている。一人ひとりの患者の膝 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見えてくるものと考ええる。

Clinical Question 1

変形性膝関節症に教育プログラムは有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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。	1	87%	B

【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】

■ 1：強い（実施することを推奨する）

○解説○

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どがある。英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)、米国整形外科学会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons: AAOOS) や国際変形性関節症学会 (Osteoarthritis Research Society 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 治療の核心に位置づけられている。

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導、電話・インターネットによる教育指導などがあり、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、あるいは無処置であった。

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

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 $[SMD -0.52 (-0.76, -0.24)]^{1 \sim 3)}$ 、6 か月以降、介入効果は $SMD -0.37 (-0.46, -0.28)$ と低下し^{1 \sim 3, 6, 9 \sim 15)}、1 年では $SMD -0.24 (-0.38, -0.12)$ となった (図 2)^{2, 9 \sim 11)}。

また、ADL/QOL の改善効果については、短期 (6 週まで)²⁾ や長期 (1 年) においても有意な改善効果はなかった [1 年で $SMD -14 (-0.27, -0.00)]$ (図 3)^{2, 10, 11)}。

コスト面では、教育プログラムにかか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なかった $[SMD -1.94 (-27.10, 23.22)]$ (図 4)¹⁵⁾。

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)。

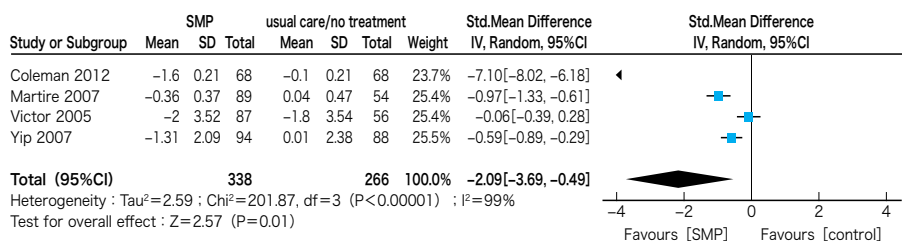


図1 鎮痛効果

a: 6 週まで

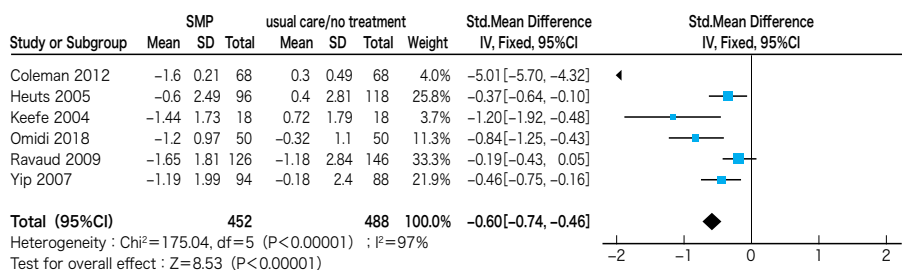


図1 鎮痛効果

b: 6 週から 6 か月まで

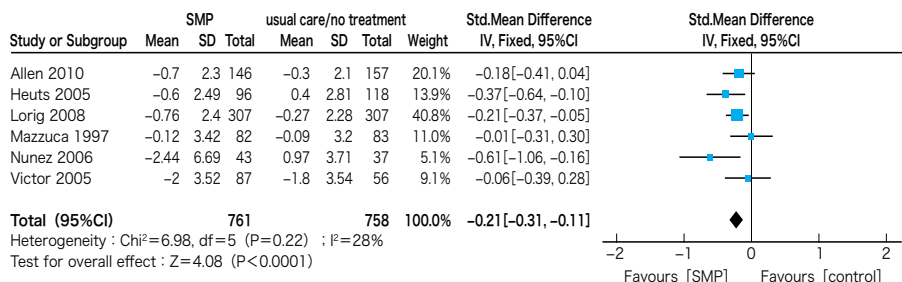


図1 鎮痛効果

c: 6 か月以降

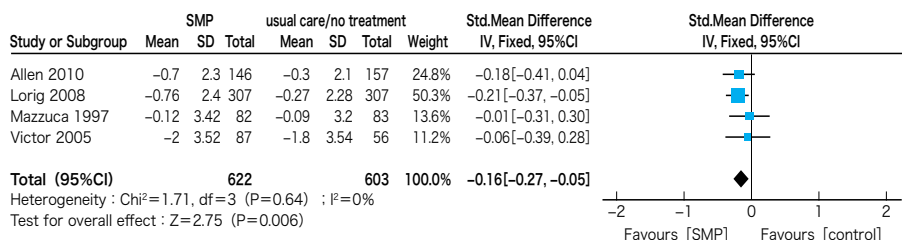


図1 鎮痛効果

d: 1 年

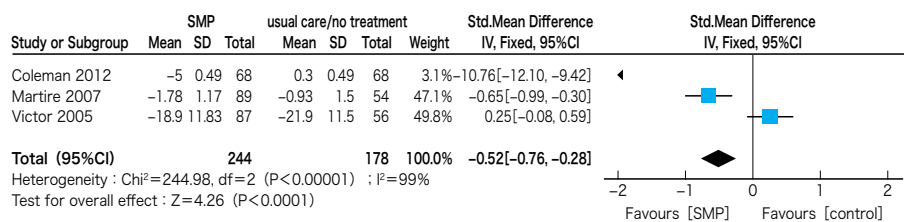


図 2 機能改善効果

a: 6 週まで

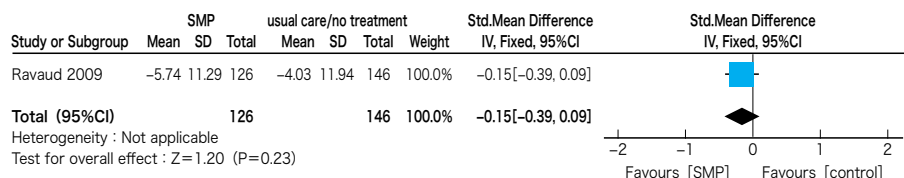


図 2 機能改善効果

b: 6 週から 6 か月まで

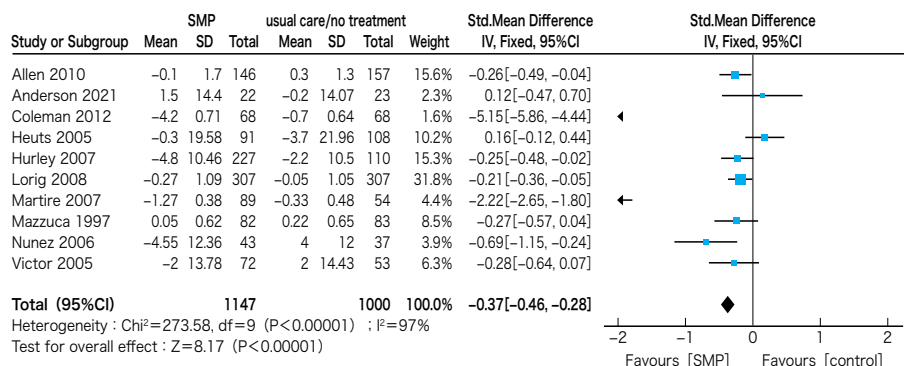


図 2 機能改善効果

c: 6 か月以降

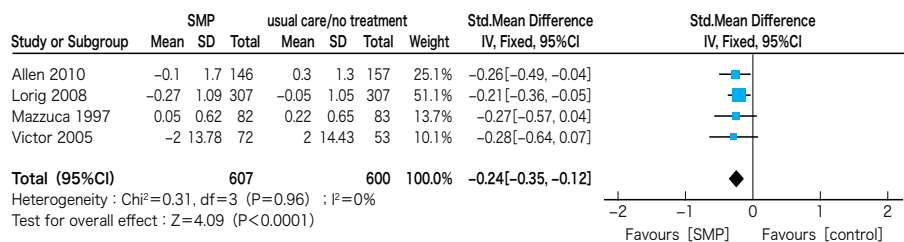


図 2 機能改善効果

d: 1 年

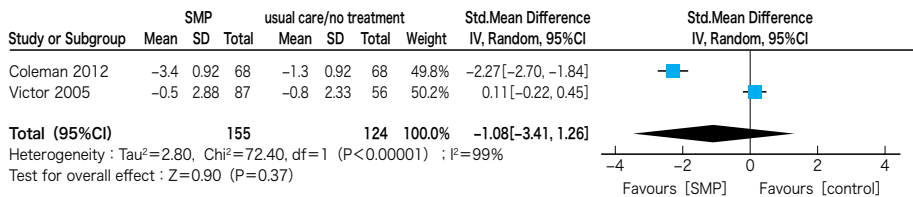


図 3 ADL/QOL の改善効果
a : 6 週まで

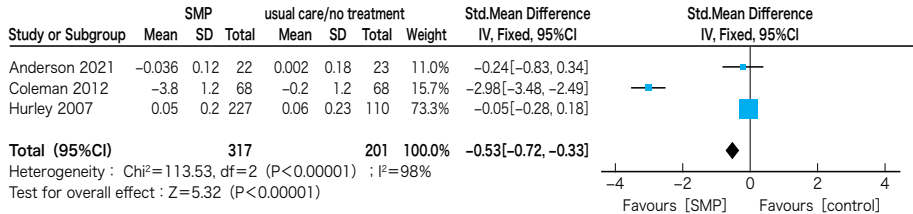


図 3 ADL/QOL の改善効果
b : 6 週から 6 か月まで

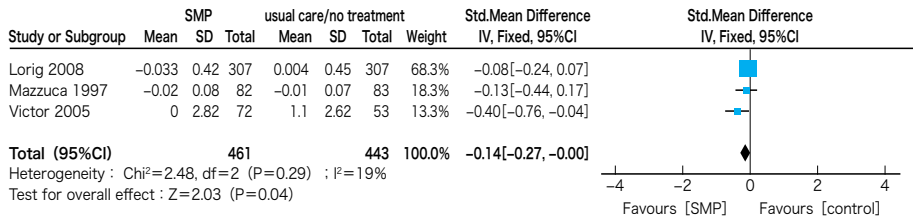


図 3 ADL/QOL の改善効果
c : 1 年

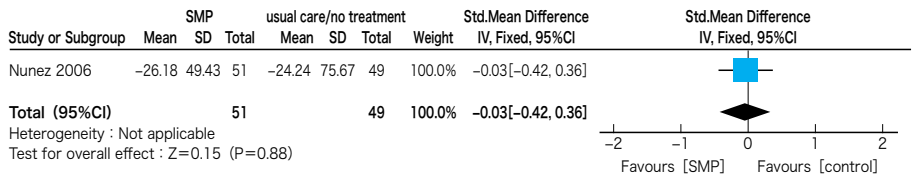


図 4 コスト

なお、途中脱落例は介入群 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, 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）}。

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。

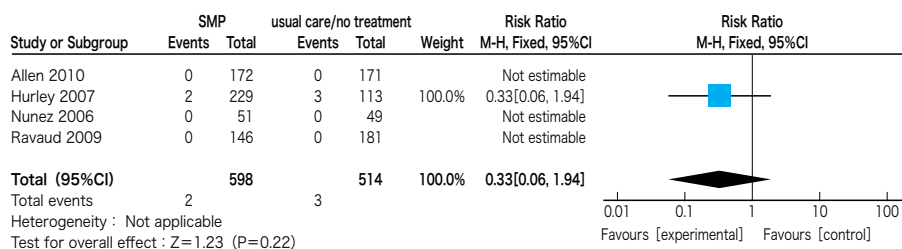


図 5 有害事象

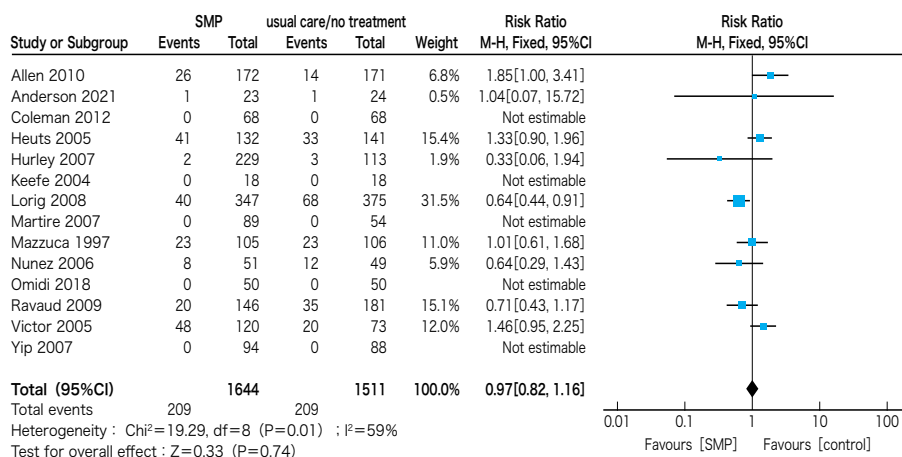


図 6 途中脱落

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。

文献

- 1) Coleman S, et al. Arthritis Res Ther. 2012; **14**(1): R21.
- 2) Victor CR, et al. Clin Rheumatol. 2005; **24**(4): 358-64.
- 3) Martire LM, et al. Rehabil Psychol. 2007; **52**(3): 121-32.
- 4) Yip YB, et al. Patient Educ Couns. 2007; **65**(1): 113-21.
- 5) Claassen Aniek AOM, et al. BMC Fam Pract. 2018; **19**(1): 82.
- 6) Heuts PH, et al. J Rheumatol. 2005; **32**(3): 543-9.
- 7) Keefe FJ, et al. Pain. 2004; **110**(3): 539-49.
- 8) Omid A, et al. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2018; **8**(7): 1035-40.
- 9) Allen KD, et al. Ann Intern Med. 2010; **153**(9): 570-9.
- 10) Lorig KR, et al. Arthritis Rheum. 2008; **59**(7): 1009-17.
- 11) Mazzuca SA, et al. J Clin Rheumatol. 2004; **10**(6): 315-22.
- 12) Ravaud P, et al. BMJ. 2009; **338**: b421.
- 13) Anderson AM, et al. BMJ Open. 2021; **11**(7): e045389.
- 14) Hurley MV, et al. Arthritis Rheum. 2007; **57**(7): 1211-9.
- 15) Nuñez M, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2006; **14**(3): 279-85.

Clinical Question 2

変形性膝関節症に運動療法は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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。	1	82%	C

【エビデンスの強さ】

■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

【推奨の強さ】

■ 1：強い（実施することを推奨する）

○解説○

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、日常生活動作（ADL）改善効果、有害事象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中運動の有用性についても検討した。

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でともに運動療法による効果を認めた（図1）。

身体機能についてはKOOS, WOMAC, SF-36, chair stand test, stair climbing test, Timed Up & Go test (TUG), 6分間歩行テスト, 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 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であったWOMACとSF-36の身体機能評価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体機能の改善効果を認めた（図2a）。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（図2b）。

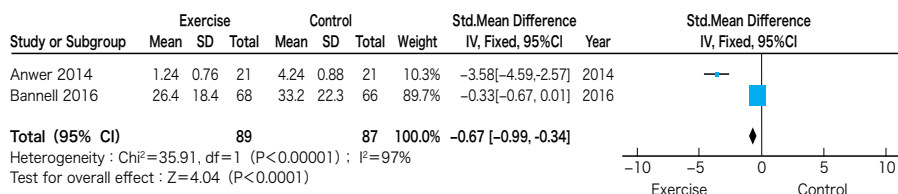


図 1 鎮痛効果
a : NRS, VAS

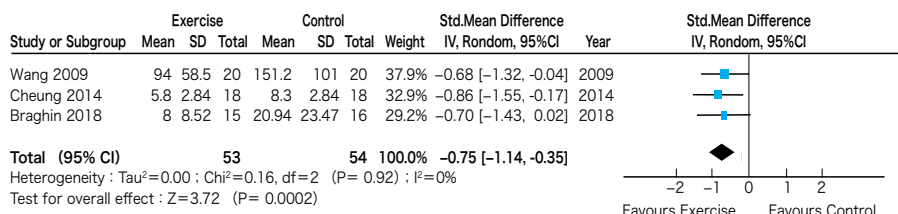


図 1 鎮痛効果
b : WOMAC pain

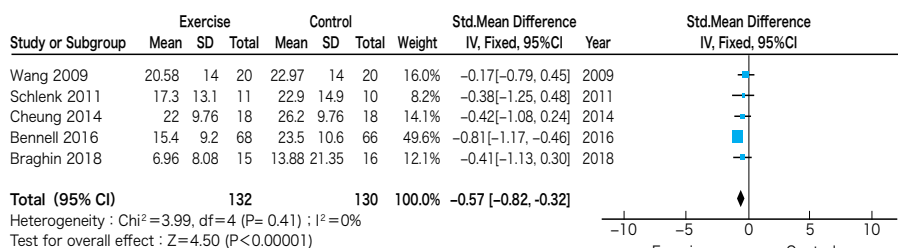


図 2 身体機能 (WOMAC physical function, SF-36 physical function) 改善効果
a : 介入後改善効果

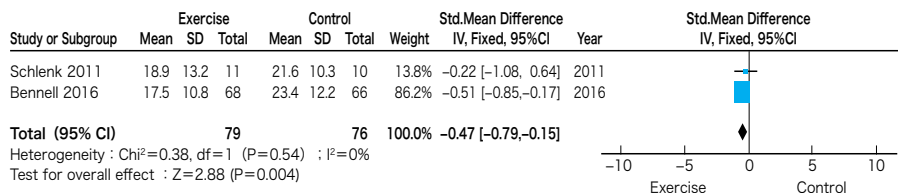


図 2 身体機能 (WOMAC physical function, SF-36 physical function) 改善効果
b : 介入後長期 (6 か月, 20 週) 改善効果

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ていた。鎮痛効果、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、運動療法によって WOMAC の改善効果を認めた (図 3)。

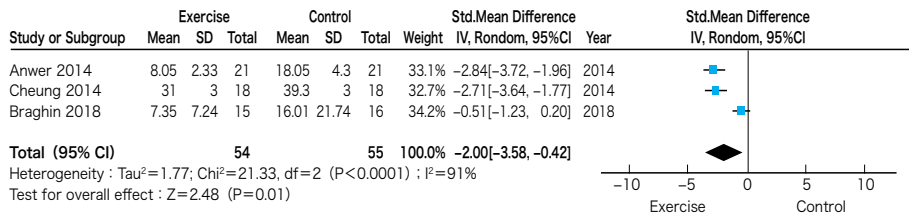


図 3 ADL (WOMAC) 改善効果

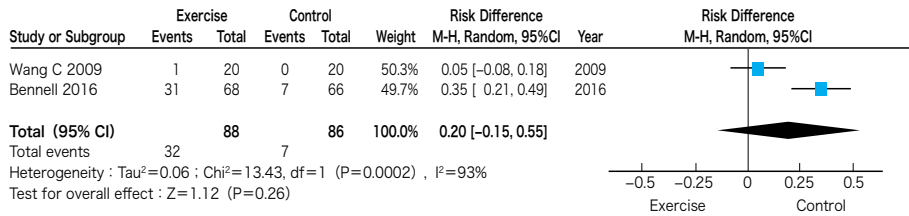


図 4 有害事象

表 1 膝 OA 基準と対象年齢

Anwer S, et al. ¹⁾	Kellegren-Lawrence < 3	介入群：平均 54.9 (SD 7.7) 対照群：平均 56.0 (SD 6.8)
Bennell KL, et al. ²⁾	膝 OA 症状	介入群：平均 62.7 (SD 7.9) 対照群：平均 63.0 (SD 7.9)
Wang C, et al. ⁴⁾	Kellegren-Lawrence > 2	介入群：平均 63 (SD 8.1) 対照群：平均 68 (SD 7.0)
Braghin RMB, et al. ³⁾	Kellegren-Lawrence 1 ~ 3	介入群：平均 59.4 (SD 8.1) 対照群：平均 60.2 (SD 9.3)
Cheung C, et al. ⁵⁾	膝 OA 症状	介入群：平均 71.9 (95%CI : 69.3, 74.6) 対照群：平均 71.9 (95%CI : 69.0, 75.0)
Schlenk EA, et al. ⁶⁾	膝 OA 症状	全体：平均 63.2 (SD 9.8)

有害事象に関しては、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 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 (図 4)。また、有害事象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かった。

以上より、運動療法是鎮痛効果、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ある。さらに、解析した研究対象の膝 OA の条件および年齢は一定しておらず (表 1)、特に Kellegren-Lawrence グレード 4 や 90 歳以上の超高齢者に本解析結果を当てはめるには注意が必要である。

膝 OA に対する主なガイドラインである OARSI、ACR、Ottawa panel、EULAR で運動療法是

推奨され、core treatment のひとつとされている。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 に対する運動療法による直接的な効果以外にも有益である。

前述のように今回のメタ解析の結果、鎮痛効果、身体機能改善効果、ADL 改善効果において運動療法は有用であった。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まれなかった。また運動内容はすべて異なっており、運動時間、頻度、期間も一定でなく、長期効果評価も介入後12～40 週と一定でなかった。

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。また、運動療法を8～12 週間実施しても効果が得られない場合や経過中に症状が増悪する場合は、実施している運動療法の内容の見直しや中止を検討すべきである。

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(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。

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(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はない」、「しっかりとした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。

文献

- 1) Anwer S, et al. J Phys Ther Sci. 2014; **26**(5): 745-78.
- 2) Bennell KL, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; **68**(5): 590-602.
- 3) Braghin RMB, et al. J Bodyw Mov Ther. 2018; **22**(1): 76-82.
- 4) Wang C, et al. Arthritis Rheum. 2009; **61**(11): 1545-53.
- 5) Cheung C, et al. BMC Complement Altern Med. 2014; **14**: 160.
- 6) Schlenk EA, et al. RNJ. 2011; **36**(1): 32-42.
- 7) Imoto AM, et al. Rheumatol Int. 2019; **39**(7): 1159-79.
- 8) Beckwée D, et al. J Nutr Health Aging. 2019; **23**(6): 494-502.
- 9) de Labra C, et al. BMC Geriatr. 2015; **15**: 154.
- 10) Nagao M, et al. Clin Calcium. 2017; **27**(1): 25-30.
- 11) Barrow DR, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2019; **20**(1): 610.

Clinical Question 3

変形性膝関節症に体重減少は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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。	2	100%	C

【エビデンスの強さ】

■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

【推奨の強さ】

■ 2：弱い（実施することを提案する）

○解説○

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解析を行った。

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編が抽出できた^{1~5)}。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）^{1~5)}。運動介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かった（図2）^{2~4, 6)}。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）^{1, 4, 6, 7)}。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いた。Messierら⁸⁾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%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

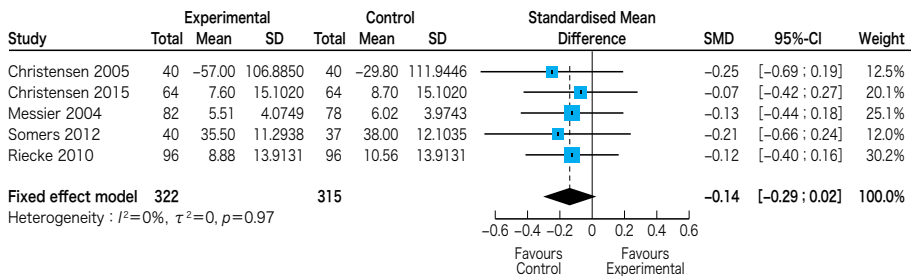


図1 鎮痛。コントロール vs. 減量介入

5 RCT が抽出された。差を認めなかった。コントロールのほうがよい傾向。

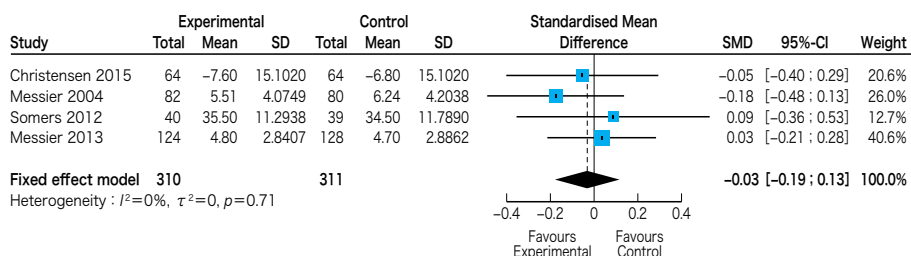


図 2 鎮痛. 運動介入 vs. 減量介入
4 RCT が抽出された. 差を認めなかった.

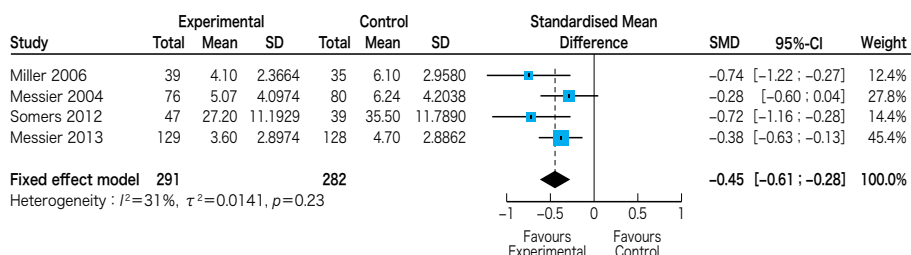


図 3 鎮痛. 運動介入 vs. 運動介入+減量介入
4 RCT が抽出された. 運動介入+減量介入のほうが, 運動介入のみに比較して鎮痛効果は高かった.
Heterogeneity 31% (異質化は少しあり, 50 未満なので)

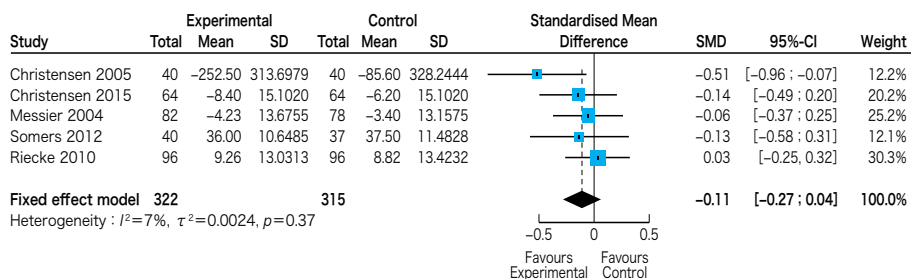


図 4 機能改善. コントロール vs. 減量介入
5 RCT が抽出された. 差を認めなかった.

少を認めた群では疼痛が明らかに減少し, 機能改善効果も明らかであったと報告した. Riecke ら⁵⁾, Christensen ら²⁾ も 10%以上の体重減少は肥満の膝 OA に効果的であったと述べている.

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 編あった^{1~5)}. 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なかった (図 4)^{1~5)}. 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動介入と体重減少介入では差を認めなかった (図 5)^{2~4, 6)}. 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, 運動介入に体重減少介入を加えたほ

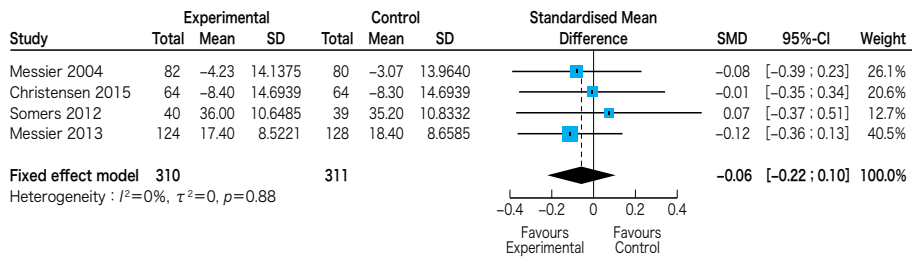


図5 機能改善. 運動介入 vs. 減量介入

5 RCT が抽出された. 差を認めなかった.

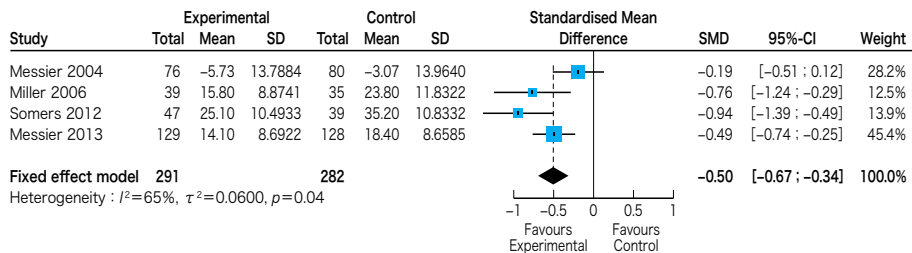


図6 機能改善. 運動介入 vs. 運動介入+減量介入

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)

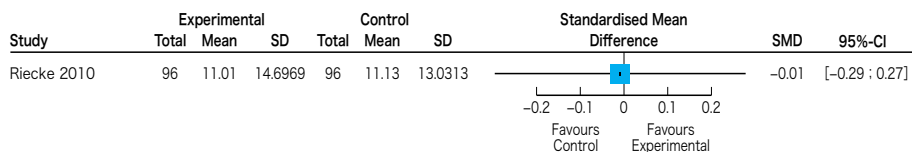


図7 ADL. コントロール vs. 減量介入

1 RCT が抽出された. 差を認めなかった.

うが運動介入のみの群に比較して機能改善効果は良好であった (図6)^{3, 4, 6, 7}. 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⁶⁾ は 55 歳以上の肥満の膝 OA に対して, 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) 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.

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)⁵⁾.

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, 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. 体重減少介入を行った群で合併症 (骨密度減少) の危険性は高かった (図8, 図9)⁹⁾.

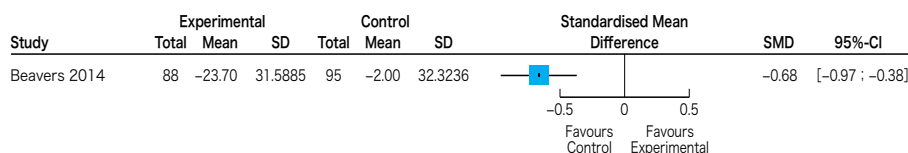


図 8 合併症（骨密度）. 運動介入 vs. 減量介入

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。

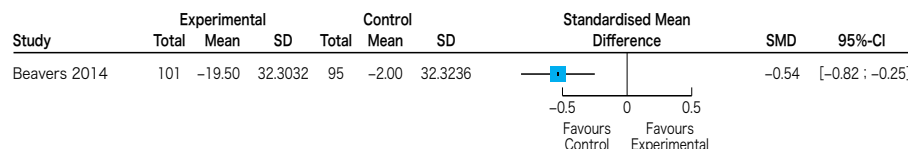


図 9 合併症（骨密度）. 運動介入 vs. 運動介入+減量介入

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。

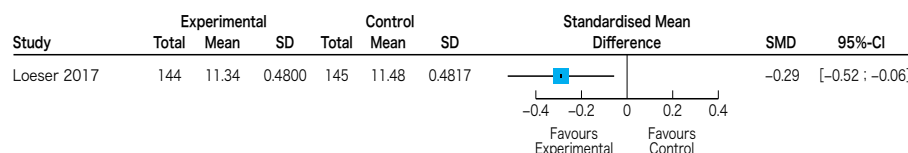


図 10 OA 発症リスク (Log C1M). 運動介入 vs. 減量介入

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。バイオマーカーが低かった。

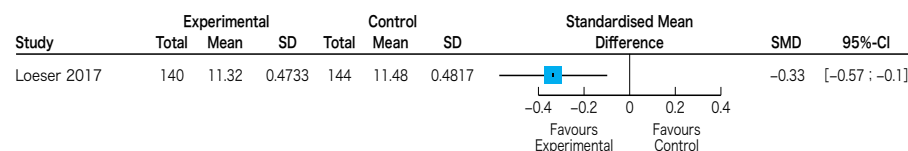


図 11 OA 発症リスク (Log C1M). 運動介入 vs. 運動介入+減量介入

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。バイオマーカーが低かった。

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 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、体重減少介入のほうが、運動介入より膝 OA 発症リスクは低かった (図 10)¹⁰⁾。また運動介入群と運動介入に体重減少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 C1M が低く、OA 発症リスクは低かった (図 11)¹⁰⁾。

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%)、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。

十分な議論ののち、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%)

であった。

文献

- 1) Christensen R, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2005; **13**(1): 20-7.
- 2) Christensen R, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; **67**(5): 640-50.
- 3) Messier SP, et al. Arthritis Rheum. 2004; **50**(5): 1501-10.
- 4) Somers TJ, et al. Pain. 2012; **153**(6): 1199-209.
- 5) Riecke BF, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010; **18**(6): 746-54.
- 6) Messier SP, et al. JAMA. 2013; **310**(12): 1263-73.
- 7) Miller GD, et al. Obesity. 2006; **14**(7): 1219-30.
- 8) Messier SP, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; **70**(11): 1569-75.
- 9) Beavers DP, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2014; **22**(6): 726-33.
- 10) Loeser RF, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017; **25**(11): 1822-8.
- 11) Hall M, et al. Semin Arthritis Rheum. 2019; **48**(5): 765-77.

Clinical Question 4

変形性膝関節症に物理療法は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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く、推奨される治療法は限定的である。	2	本文参照	C

【エビデンスの強さ】

■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

【推奨の強さ】

[経皮的電気神経刺激（TENS）]

■ 2：弱い（実施することを提案する）

[超音波治療]

■ 2：弱い（実施することを提案する）

[鍼治療]

■ 2：弱い（実施しないことを提案する）

[灸治療]

■ 2：弱い（実施しないことを提案する）

○解説○

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、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。また物理療法の種別として、経皮的電気神経刺激（transcutaneous electrical nerve stimulation：TENS）、超音波治療、灸、鍼についての RCT を抽出し解析を行った。

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, 6～9, 11, 12）}。

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 編が抽出できた。機能改善効果の評価項目は WOMAC（function）、Timed Up & Go test（TUG）であり、7 編の RCT から物理療法群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 2）^{1, 2, 4, 7, 8, 11, 12）}。

1）経皮的電気神経刺激（TENS）

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群と比較して弱い鎮痛効果を認めた（図 3）^{1, 7, 12）}。Vance ら^{7）}は、膝 OA 患者 75 例に対して、高周波 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

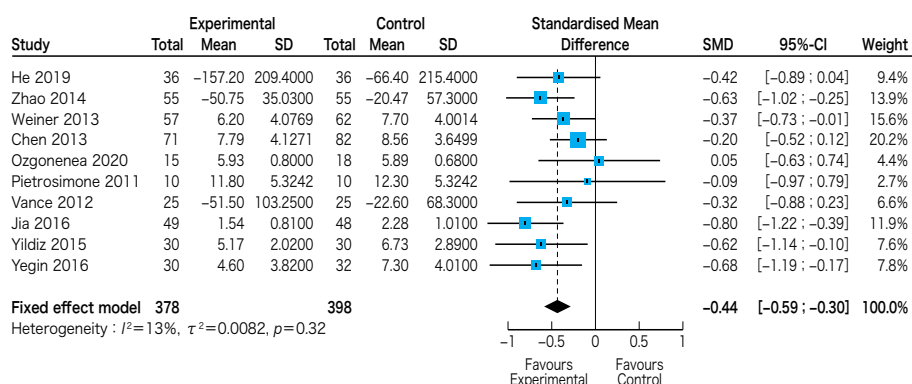


図1 鎮痛。Control: プラセボ, Experimental: 物理療法 (TENS, 超音波, 灸, 鍼)
 評価項目: WOMAC (pain), pressure pain threshold, VAS
 ※ He 2019, Zhao 2014, Vance 2012 は変化率を評価

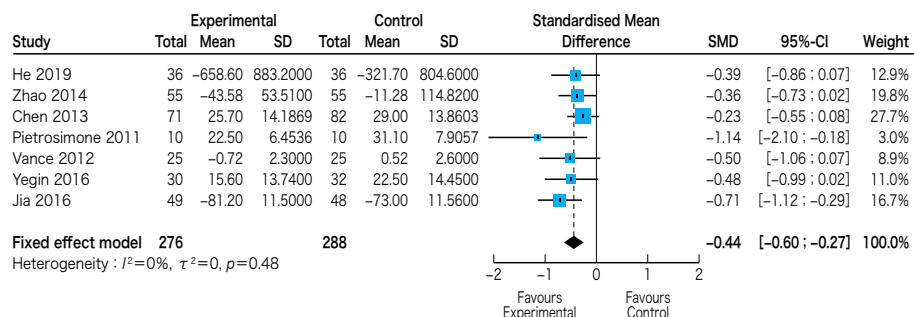


図2 機能改善。Control: プラセボ, Experimental: 物理療法 (TENS, 超音波, 灸, 鍼)
 評価項目: WOMAC (function)
 ※ He 2019, Zhao 2014, Vance 2012, Jia 2016 は変化率を評価

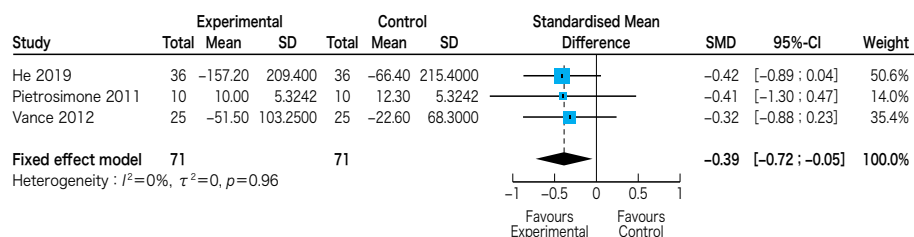


図3 鎮痛。Control: プラセボ, Experimental: TENS
 評価項目: WOMAC (pain), pressure pain threshold
 ※ He 2019, Vance 2012 は変化率を評価

を行った。その結果, pressure pain threshold (PPT) が高周波 TENS, 低周波 TENS とともに増加し, プラセボでは変化を認めなかったと報告した。

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ロール群と比較して弱い鎮痛効果を認めた (図 4)^{1,7,12)}。

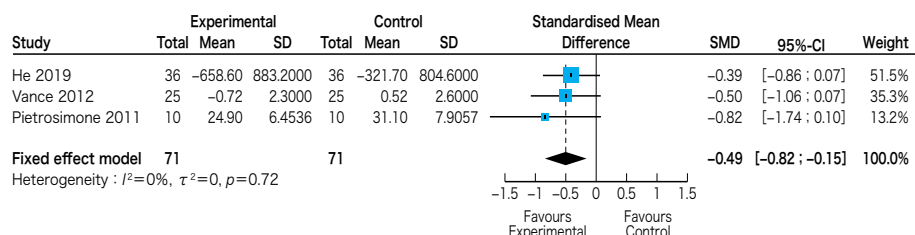


図 4 機能改善. Control : プラセボ, Experimental : TENS

評価項目 : WOMAC (function), TUG

※ He 2019, Vance 2012 は変化率を評価

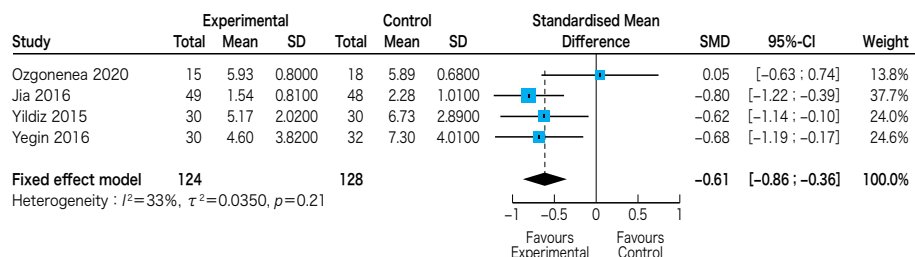


図 5 鎮痛. Control : プラセボ, Experimental : 超音波

評価項目 : WOMAC (pain), VAS

※ Jia 2016 のみ VAS

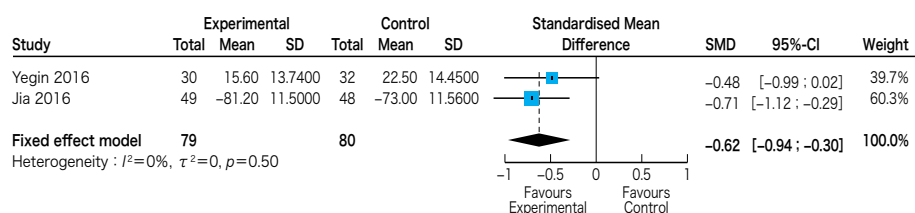


図 6 機能改善. Control : プラセボ, Experimental : 超音波

評価項目 : WOMAC (function)

※ Jia 2016 は変化率を評価

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。

2) 超音波治療

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トロール群と比較して中等度の鎮痛効果を認めた（図 5）^{6, 8, 9, 11}。Yildiz ら⁹⁾ は、両側膝 OA 患者 90 例に関して continuous ultrasound 群（30 例）、pulsed ultrasound 群（30 例）、プラセボ群（30 例）を週 5 日、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、関節可動域が改善したと報告した。

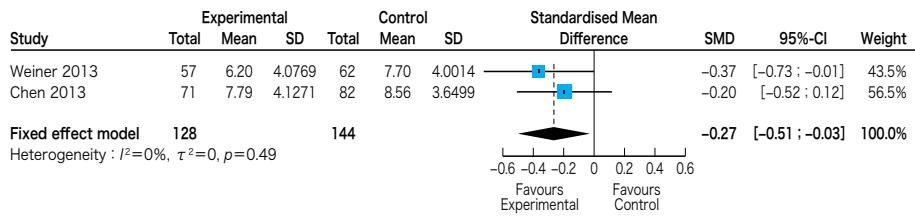


図7 鎮痛. Control：プラセボ, Experimental：鍼
評価項目：WOMAC (pain)

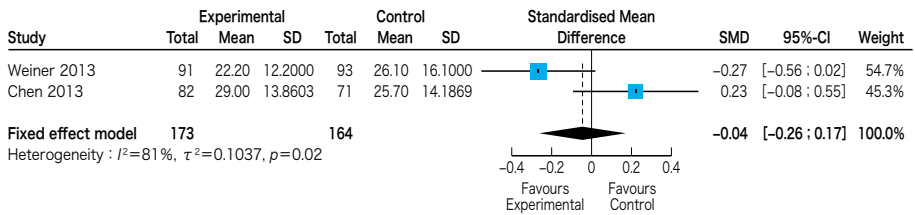


図8 機能改善. Control：プラセボ, Experimental：鍼
評価項目：WOMAC (function)

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ロール群と比較して、中等度の機能改善効果を認めた（図6）^{8,11)}。

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（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るが1名（7%）であり、推奨の決定はなされなかった。

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いことを弱く推奨（提案）するが1名（9%）であった。

3) 鍼治療

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ール群と比較して弱い鎮痛効果を認めた（図7）^{3,4)}。鍼治療に関してプラセボをコントロールとしたRCTが少なく、質の高いRCTは認められなかった。

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8）^{3,4)}。

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性を判断することは難しい。

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。

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（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

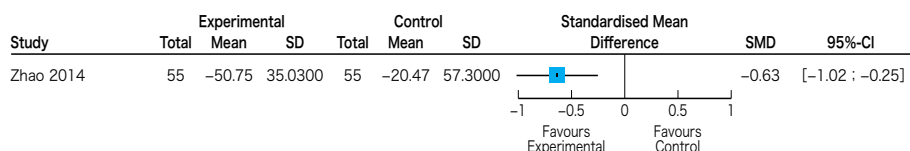


図9 鎮痛. Control：プラセボ, Experimental：灸

評価項目：WOMAC (pain)

※変化率を評価

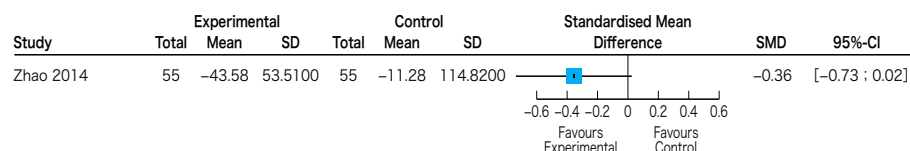


図10 機能改善. Control：プラセボ, Experimental：灸

評価項目：WOMAC (function)

※ Zhao 2014 は変化率を評価

のがない』との理由で棄権した。

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った。

4) 灸治療

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9）²⁾。

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ロール群と比較して弱い機能改善効果を認めた（図10）²⁾。

膝OAに対する灸治療に関して，質の低い1編のRCTしかなく，有用性を判断することは難しい。

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「実施しないことを弱く推奨する」とした。

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』との理由で棄権した。

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%），行わないことを強く推奨する者が1名（9%）であった。

文献

- 1) He DP, et al. . 2019; 25(2): 30-4.

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

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

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●変形性膝関節症に対する膝装具，外側楔状足底挿板を用いた装具療 法は鎮痛および機能改善に関して，その有用性は弱く推奨される．	2	91%	B

【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○

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者および医師のみならず，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，外側楔状足底挿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．

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，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効果に高い異質性が示され，膝装具^{1～3)}と外側楔状足底挿板^{4～8)}は大きな効果を認め，靴と一本杖は有意の効果が認められなかった．

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 (physical function)，KOOS (ADL function)，Lequesne score，Edinburgh Knee Functional Scale による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)}と外側楔状足底挿板^{4～8)}は大きな効果を認め，靴と一本杖は有意の効果が認められなかった．

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 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 (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 に対する有意な効果を認めなかった^{2,7～11)}．

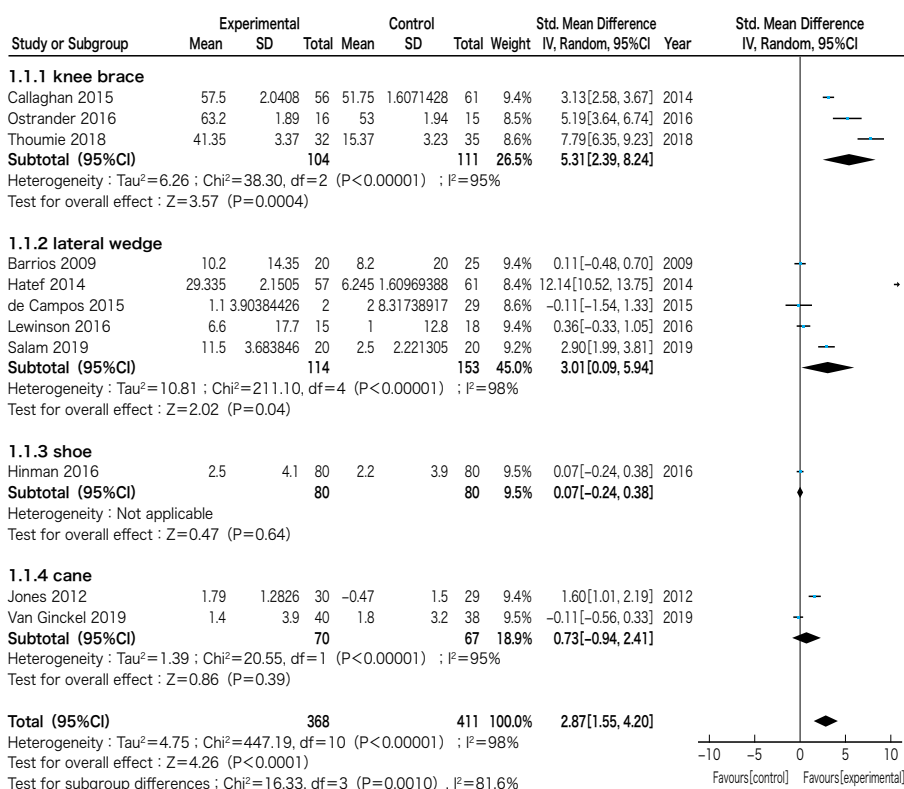


図1 鎮痛効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析

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法の RCT は外側楔状足底挿板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，客観的歩行能力の評価（6 分間歩行テスト）では有意な改善効果が認められなかった（図 4）。

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すると考えられ，副作用は他の薬物療法，物理療法，手術療法に比し対処が容易であり，推奨度への影響は低いと考えられた。

以上より膝 OA に対する膝装具，外側楔状足底挿板を用いた装具療法は鎮痛および機能改善に関して大きな効果を有し，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，膝装具，外側楔状足底挿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与えている可能性が高いため，膝装具，外側楔状足底挿板を用いた装具療法は治療法としては弱く推奨される。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。

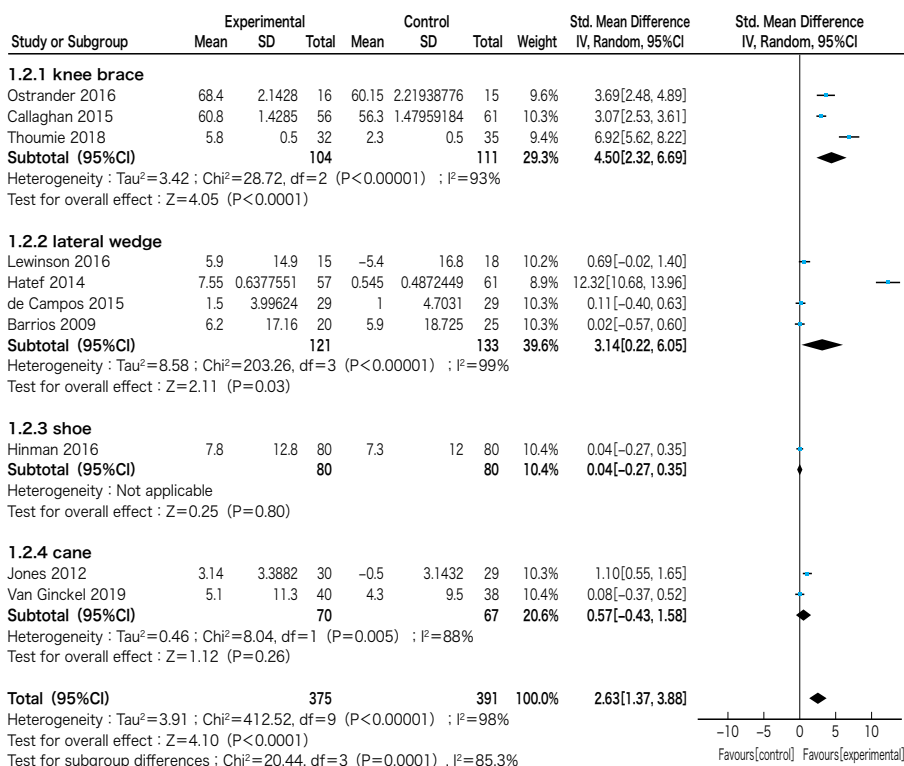


図 2 機能改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析

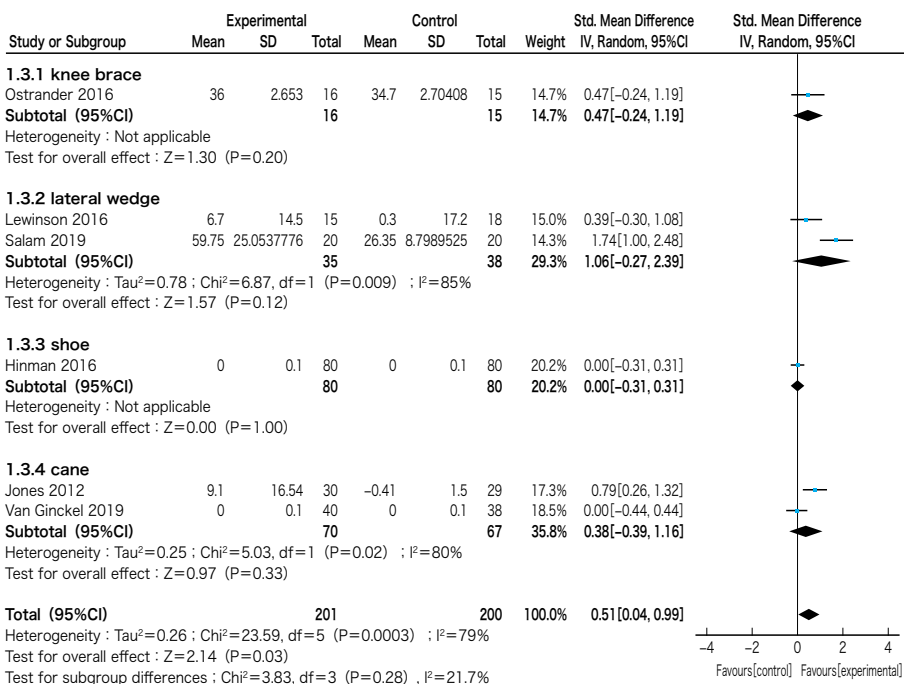


図 3 QOL 改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析

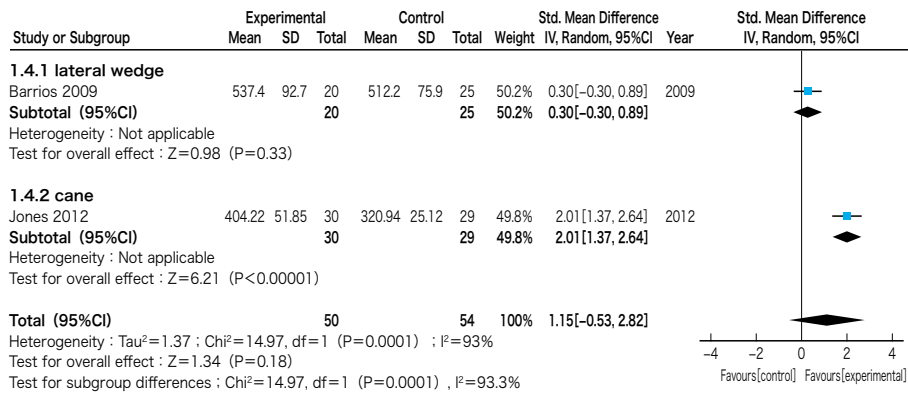


図4 客観的歩行能力の改善効果に関する装具療法のメタ解析および使用装具によるサブグループ解析

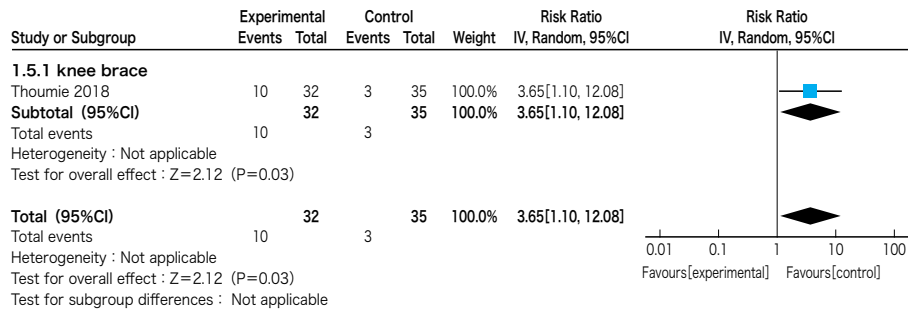


図5 副作用発生率に関する装具療法のメタ解析

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推奨にはならないのでは」との意見があった。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%）、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。

文献

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

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

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
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 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。 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射を第一選択薬として推奨する。 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射を第一選択薬として推奨する。 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推奨する。			本文参照

【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する）】

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、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、ステロイド関節内注射、デュロキシセチン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、トラマドールなどの鎮痛効果、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（高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015）^{注1)} ために、これを踏まえて、Osteoarthritis Research Society 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心血管障害リスク、および④腎障害リスクの4群^{注1)}に分けて、各薬剤について9名の委員の出席のもと、投票を行った。

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%以上の場合を 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、“強く推奨しない”が50%以上の場合を 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”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 とした。投票における最上位階層、すなわち level 1A を第一選択薬とした。

^{注1)}：日本老年医学会・日本医療開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班（編）. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 2016.

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 外用薬	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液含有製剤	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
ヒアルロン酸関節内注射	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

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 外用薬	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液含有製剤	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
ヒアルロン酸関節内注射	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	—

【エビデンスの強さ】

各薬剤のエビデンスの強さは表1のとおりである。

【推奨の強さに影響する要因】

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、各薬剤の推奨の強さに対する影響を表2に示す。

【推奨の強さ】

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。上記に従って、薬剤の推奨の強さを表3に示す。

○解説○

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 [American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR)¹⁾, Osteoarthritis Research Society International (OARSI)²⁾, および European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, 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

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 外用薬	強い
ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤	弱い
弱オピオイド	弱い
SNRI	弱い
ヒアルロン酸関節内注射	弱い
ステロイド関節内注射	弱い

受けている GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム <<http://www.gradeworkinggroup.org/>> を採用している。MEDLINE, PubMed などのデータベースや 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、アウトカムとエビデンスの評価が行われ、その後システマティックレビューデータに基づいて、投票委員会で 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。

推奨は、方向性 (“recommended” or “against”, “in favor” or “against”, “do” or “not do”) すなわち推奨す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 にまとめた。

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、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、コンドロイチンなどの内服、カプサイシン外用薬をあげている (表 4)。

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”) 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, 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” & $>50\%$ “strong” recommendation, level 1B は $\geq 75\%$ “in favor” & $>50\%$ “conditional” recommendation, level 2 は $60 \sim 74\%$ “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 5)。

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心血管障害リスクあり、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 内服薬を推奨している (表 4)。

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

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, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(2): 220-33.	Bannuru RR, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27(11): 1578-89.					Kucharz EJ, et al. Rheumatol Int. 2019; 39(7): 1117-23.				
年	2019	2019					2019				
対象文献	Ovid Medicine, PubMed, Embase, Cochrane Library	Medline, PubMed, Embase, Google Scholar, Cochrane Datanbases					Medline (via Ovid), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid Central), Cochrane Datanbases of Systematic Reviews (CDSR via Ovid)				
対象年	～ August 1, 2018	～ July 12th, 2018					2014ver, Updated, September 30, 2018				
論文数	536	407					NA				
方法	GRADE	GRADE					GRADE				
投票委員会	リウマチ学, 内科医, 産業医, 患者代表 (15 名)	疫学 2 名, 外傷 1 名, 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, 家庭医 2 名 (13 名)					リウマチ学, リハビリテーション, 臨床疫学, 内分泌学, 薬理学, 整形外科, 老年学, 公衆衛生学, 研究者, 患者代表 (18 名)				
コンセンサス	≥ 70%	≥ 75%					≥ 75%				
	recommended/against	in favor/against					'do' or 'do not'				
	strongly/conditional	strong/conditional					strong/weak				
併存疾患の有無	なし	併存疾患なし	GI リスク	CV リスク	フレイル	広範囲疼痛 / うつ状態	併存疾患なし	GI リスク	CV リスク	腎障害リスク	
第一選択薬	NSAIDs 内服薬 NSAIDs 外用薬 ステロイド関節内注射	NSAIDs 外用薬				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	グルコサミン硫酸・コンドロイチン硫酸, アセトアミノフェン, NSAIDs 外用薬				
第二選択薬	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 NSAIDs 内服薬 非選択的 NSAIDs 内服薬 + PPI COX-2 選択的阻害薬 コルチコステロイド関節内注射	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	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	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 NSAIDs 内服薬 非選択的 NSAIDs 内服薬 + PPI COX-2 選択的阻害薬	非選択的 NSAIDs 内服薬 + PPI	NSAIDs 内服薬の制限 セレコキシブ内服薬 30 日未満 非選択的 NSAIDs 内服薬 7 日未満	NSAIDs 内服薬禁忌		
							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				
第三選択薬	記載なし	ヒアルロン酸関節内注射	非選択的 NSAIDs 内服薬 + PPI	Non-selective NSAIDs, Non-selective NSAIDs + PPI, COX-2 選択的阻害薬	COX-2 選択的阻害薬, デュロキセチン	デュロキセチン, コルチコステロイド関節内注射, ヒアルロン酸関節内注射, NSAIDs 外用薬	短期弱オピオイド, デュロキセチン内服薬				

表5 Translating voting data into the treatment algorithm

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

表 6 薬剤の推奨投票結果 (1)

薬剤名	Q16：アセトアミノフェン			
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	88.9%	100%	88.9%	77.8%
推奨しない	11.1%	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

薬剤名	Q16：NSAIDs 外用薬			
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	100%	88.9%	88.9%	66.7%
推奨しない	0%	11.1%	11.1%	33.3%
強い	100%	55.6%	55.6%	
弱い	0%	44.4%	44.4%	
レベル	Level 1A	Level 1A	Level 1A	Level 2

薬剤名	Q16：非選択的 NSAIDs 内服薬			
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	88.9%	0%	11.1%	0%
推奨しない	11.1%	100%	88.9%	100%
強い	88.9%	100%	77.8%	100%
弱い	11.1%	0%	22.2%	0%
レベル	Level 1A	Level 5	Level 5	Level 5

薬剤名	Q16：COX-2 選択的阻害薬			
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	100%	88.9%	22.2%	22.2%
推奨しない	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

ン内服薬を推奨している (表 4)。

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。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。

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についてレビューを終えたあと、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)。この最上位階層を第一選択とした。

表6 薬剤の推奨投票結果（2）

薬剤名	Q16：ヒアルロン酸関節内注射			
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	100%	100%	100%	100%
推奨しない	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

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

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 $\geq 75\%$, 強さ $\geq 50\%$	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 $\geq 75\%$, 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液含有製剤		ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤	NSAIDs 外用薬 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤
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液含有製剤 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
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 $\geq 75\%$, 強さ $<50\%$			COX-2 選択的阻害薬	
level 5 推奨しない $\geq 75\%$, 強さ $\geq 50\%$		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

文献

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

Clinical Question 7

変形性膝関節症にアセトアミノフェンは有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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、処方することを提案する。	2	80%	B

【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○

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いるものの、その鎮痛効果はいまだ不明である。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：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。日本での添付文書においても、1日総量1,500mgを超える高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察することや高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましいとされている。

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、コストも含めて検証した。

介入方法は、アセトアミノフェン投与量が1,300、2,000、4,000mg/日と異なる方法であり、また評価期間が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。

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（-1.91, 0.12）で^{1,3,5~7)}、臨床的意味は限定的であった（図1）。

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）とほとんどなく^{1,3)}、12週まではSMD -1.09（-2.35, 0.17）で^{1,3,5~7)}、臨床的效果はなかった（図2）。

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、その改善効果は懐疑的である（図3）。

コスト面では、サプリメントとのRCT 1研究⁸⁾とヒアルロン酸やNSAIDsとの症例集積研究^{9,10)}しかなく、費用対効果は小さいと考えられるが、薬物療法のなかでは受容できるものと考えた。

有害事象についての報告は、RCT 7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

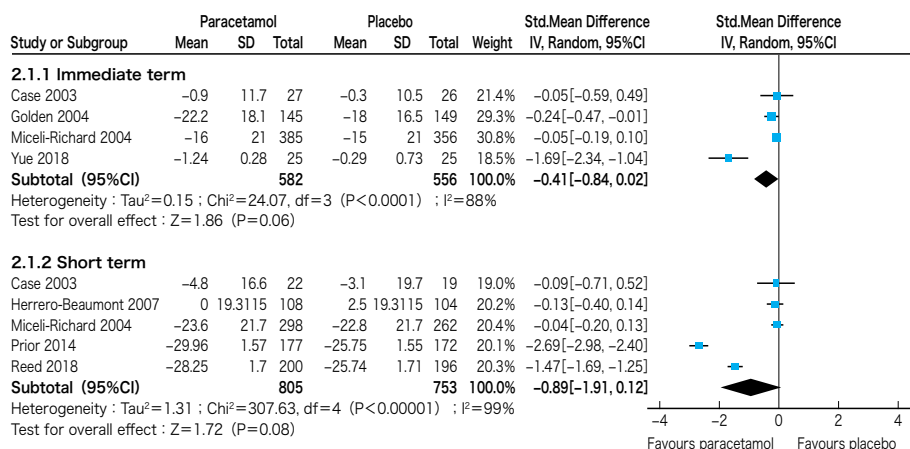


図 1 鎮痛効果

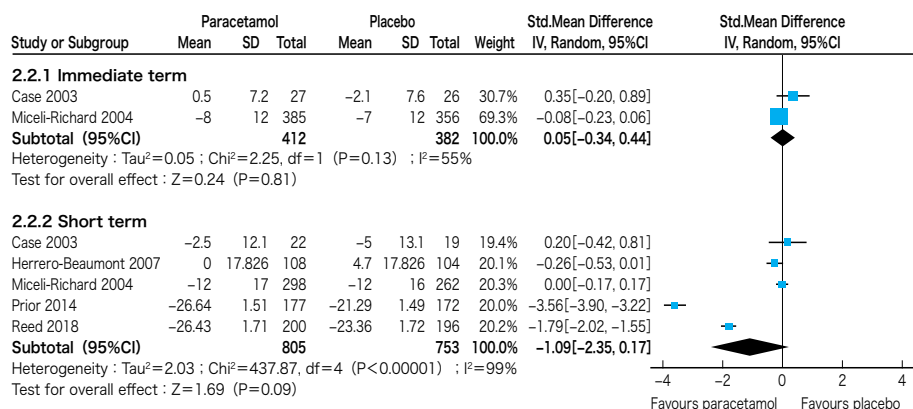


図 2 機能改善効果

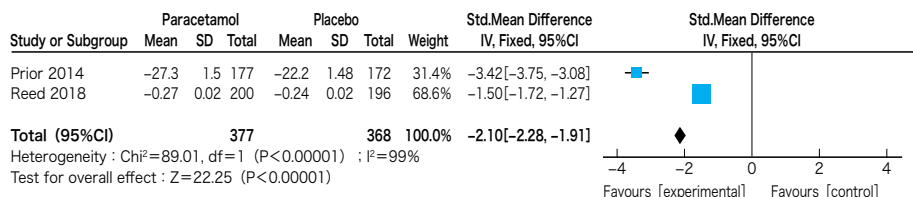


図 3 ADL/QOL 改善効果

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, 1.12) と有意ではなかった (図 4a)^{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 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

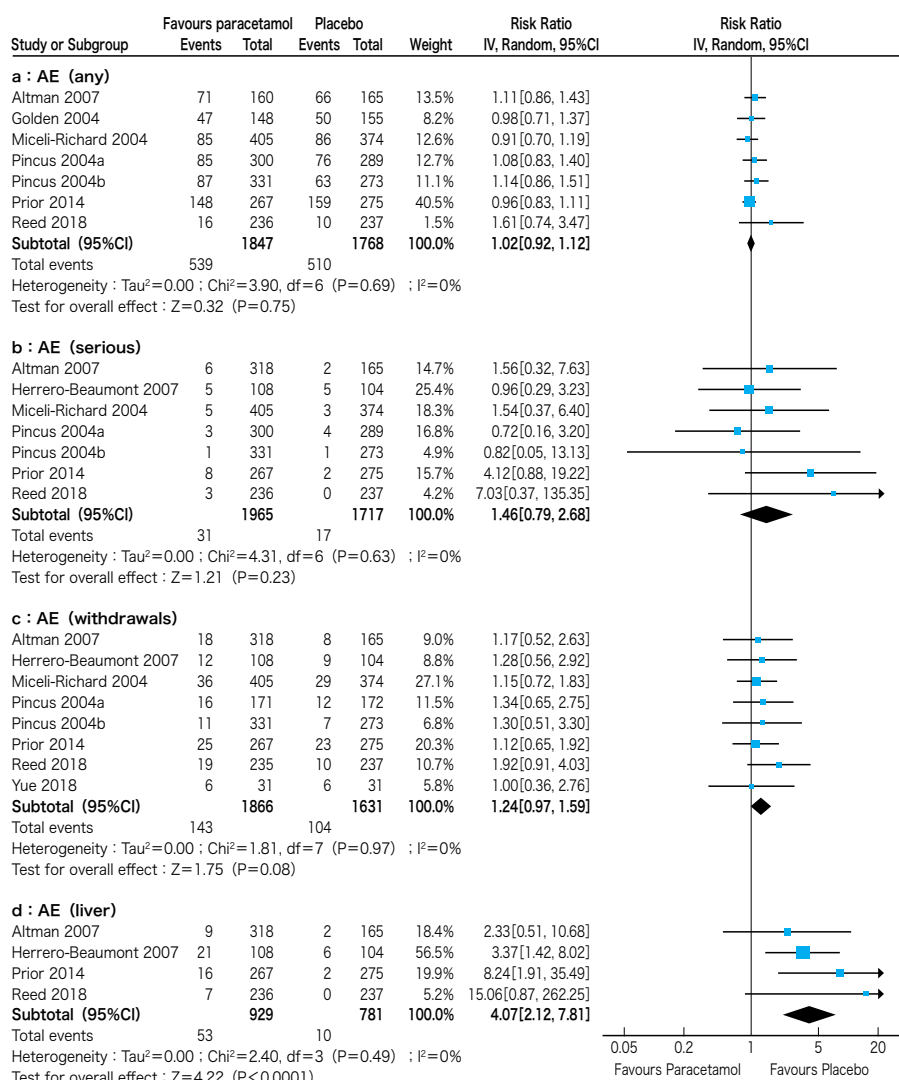


図4 有害事象および途中脱落例

(0.79, 2.68)とやや高い傾向にあった(図4b)^{3, 5 ~ 7, 11, 12}。特に、肝機能障害の発生はアセトアミノフェン群 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) と有意に高かった (図4d)^{5 ~ 7, 11}。

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4c)^{3 ~ 7, 11, 12}。

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る。

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) 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 名 (13%) あった。

文献

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

Clinical Question 8

変形性膝関節症に NSAIDs 内服は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
● NSAIDs 内服は、短期的な鎮痛およ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意する必要がある。	2	86%	B

【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○

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ひとつである。採択された 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。メタ解析の評価項目は、鎮痛効果が VAS あるいは WOMAC pain 7 論文^{1~7)}、機能改善が WOMAC function 4 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のリスクを認め、エビデンス総体の評価を B とした。

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、図 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、機能改善効果を認めるものが多かった。

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）。

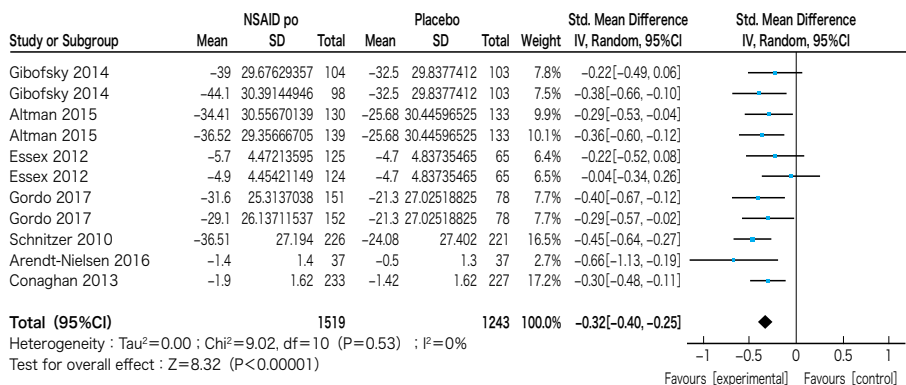


図 1 鎮痛

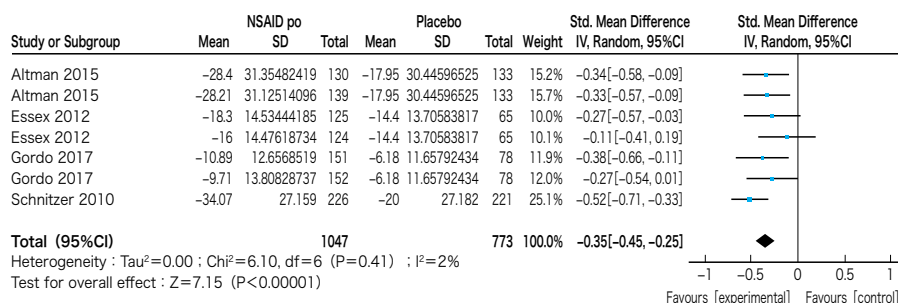


図 2 機能改善

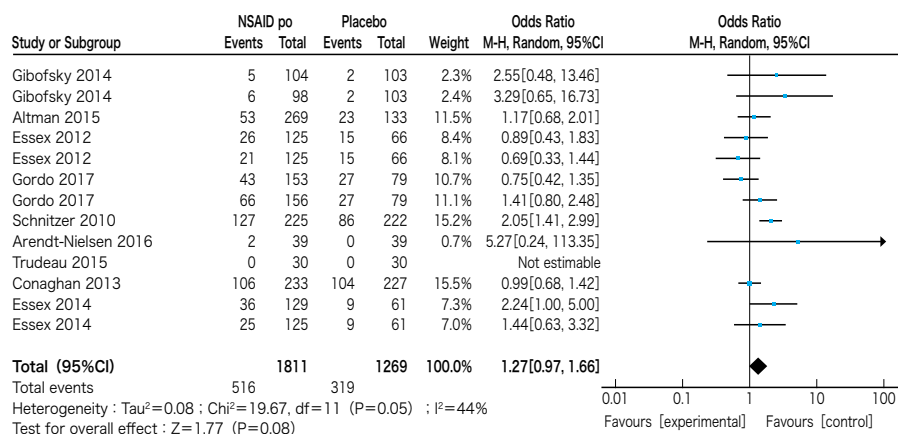


図 3 合併症（全般）

しかし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 年の American College of Rheumatology（ACR）や Osteoarthritis Research Society International（OARSI）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、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である。

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）するが 12 名（86%）であった。

文献

- 1) Gibofsky A, et al. Curr Med Res Opin. 2014; **30**(9): 1883-93.
- 2) Altman R, et al. Curr Med Res Opin. 2015; **31**(12): 2331-43.
- 3) Essex MN, et al. J Int Med Res. 2012; **40**(6): 2251-66.

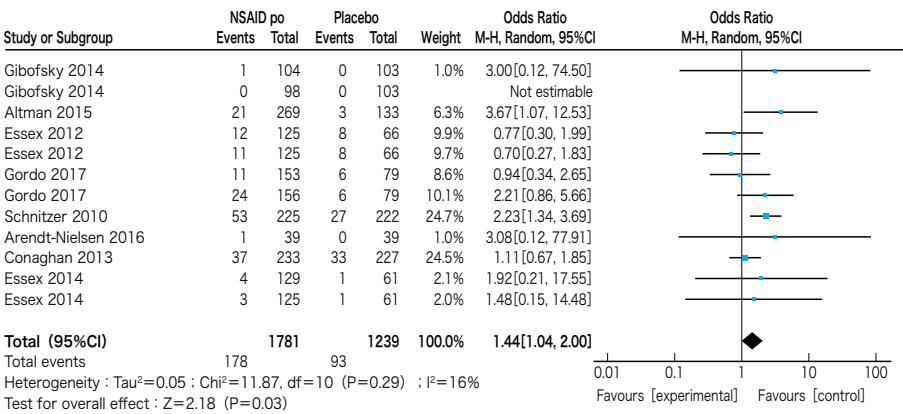


図 4 合併症（消化器）

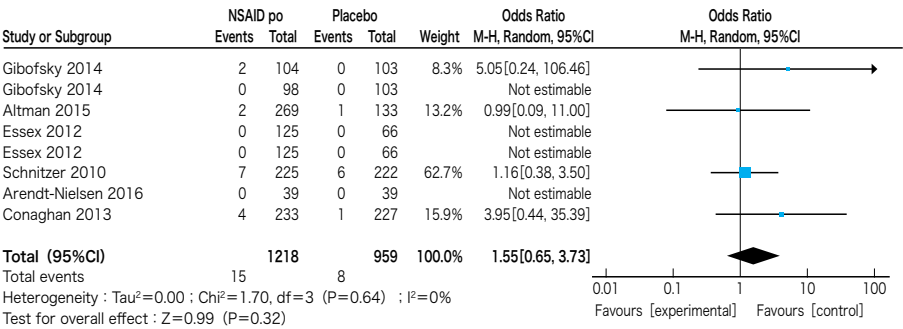


図 5 合併症（心血管）

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

Clinical Question 9

変形性膝関節症に NSAIDs 外用は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
● 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ある。	1	84%	B

【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】

■ 1：強い（実施することを推奨する）

○解説○

NSAIDs 外用は膝 OA の保存的治療のひと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 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。メタ解析の評価項目は、鎮痛効果が VAS あるいは WOMAC pain 7 論文^{1~7)}、機能改善が WOMAC function 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、無効 3 論文と非一貫性があったが、SMD -0.15、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 6 論文、無効 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

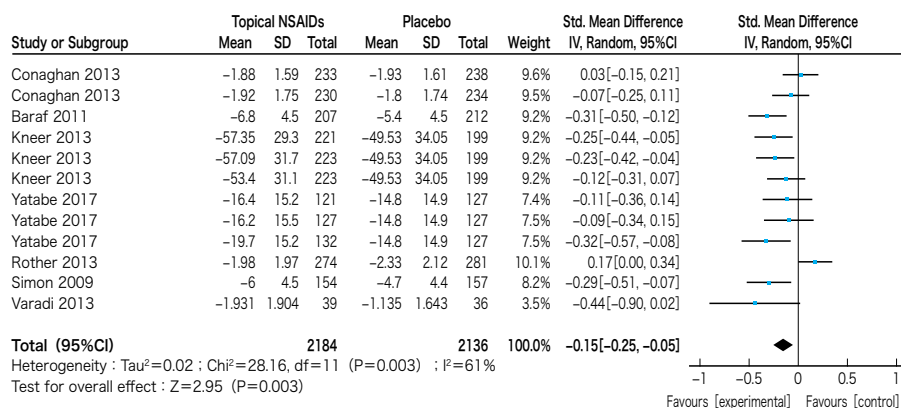


図 1 鎮痛

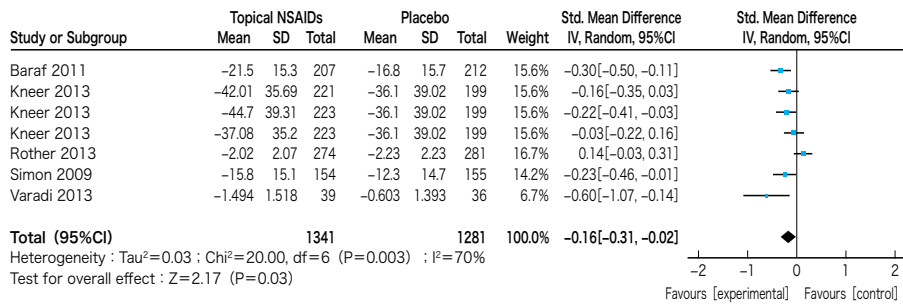


図2 機能改善

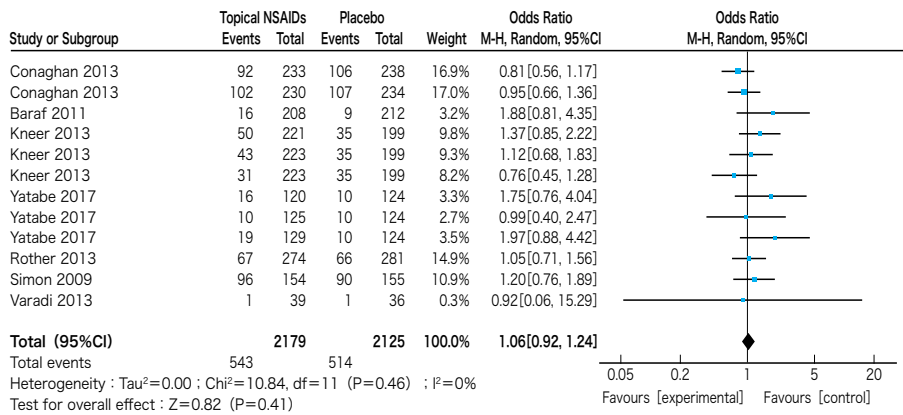


図3 合併症（全般）

果を認めた。

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、腎機能を考慮したうえで処方する必要がある。

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」とした。

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%）、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。

十分な討議ののち、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%）であった。

文献

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

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液含有製剤内服は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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液含有製剤の有用性はあり，処方することを提案する。	2	92%	C

【エビデンスの強さ】

■ C：効果の推定値に対する確信は限定的である

【推奨の強さ】

■ 2：弱い（実施することを提案する）

○解説○

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（商品名ノイロトロピン）は，日本で開発された薬剤であって，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あった．

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，合併症発生率およびコストも含めて検証した．

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/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，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）．安全性についてはワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤で有意に高かった（図1b）．また，有害事象発生率はインドメタシン内服で有意に高かった．

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

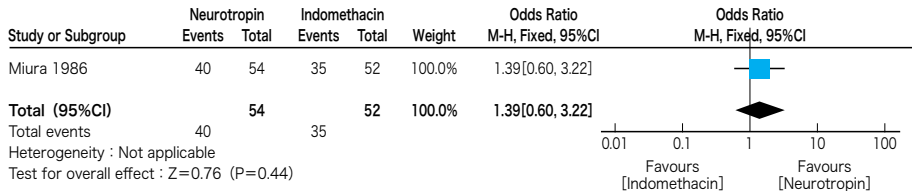


図1 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤内服（NT）vs. インドメタシン内服（IM）
a：鎮痛効果

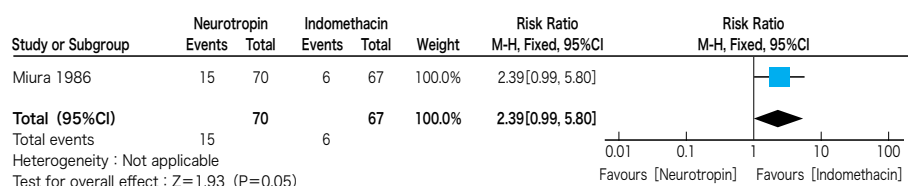


図 1 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤内服 (NT) vs. インドメタシン内服 (IM)

b : 有害事象

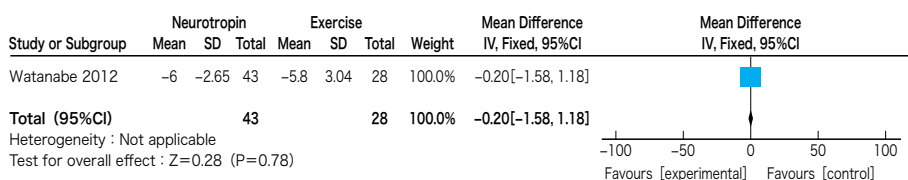


図 2 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤内服 (NT) vs. 運動療法
a : 鎮痛効果

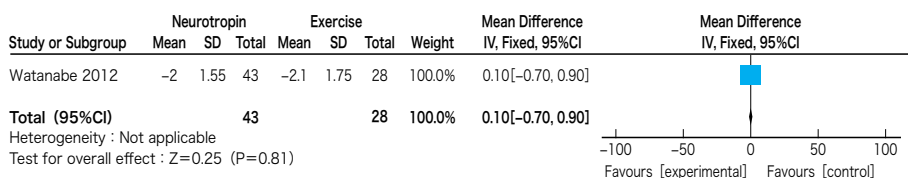


図 2 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤内服 (NT) vs. 運動療法
b : 身体機能改善効果

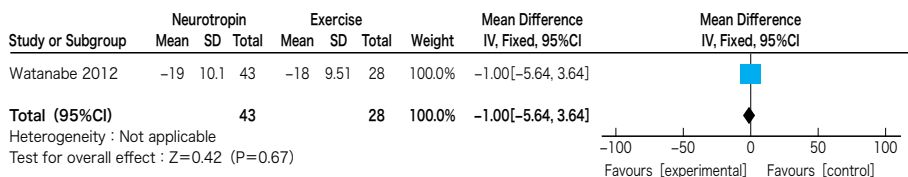


図 2 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤内服 (NT) vs. 運動療法
c : ADL/QOL 改善効果

害と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 ~ c)。また、MRI を用いた軟骨の輝度変化も有意差はなかった (図 2d)。

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 123 例 (75%)、機能改善は 184 例中 103 例 (56%)、QOL 改善は 205 例中 107 例 (52%)、

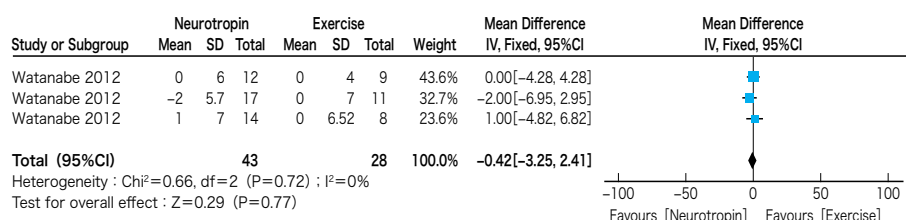


図2 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤内服（NT）vs. 運動療法
d：軟骨保護作用

満足度は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。

以上からワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤は短期では鎮痛効果や機能改善効果が認められるものの、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。今後のデータの集積が必要である。

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液含有製剤の服用を行うことを弱く推奨（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.

Clinical Question 11

変形性膝関節症に弱オピオイドは有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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。	2	93%	B

【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○

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しての使用が許可されている。

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 年に発表されている Cochrane review の結果も考慮した¹⁾。

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 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⁾。

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

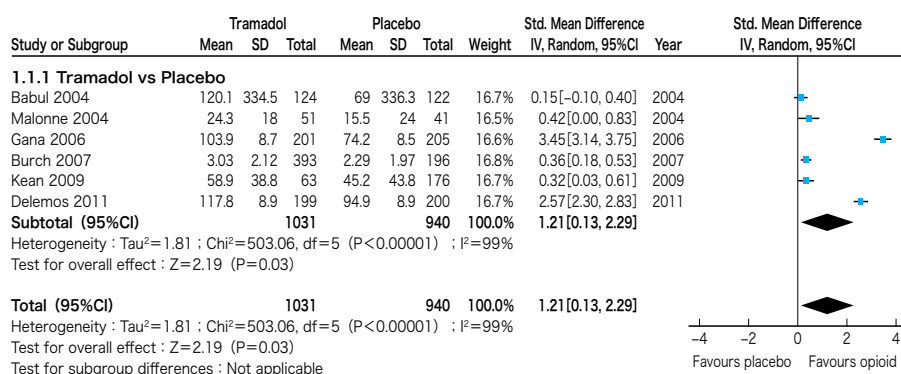


図 1 疼痛

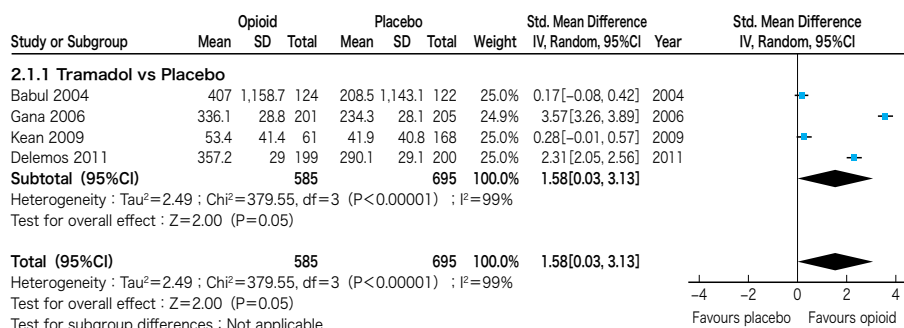


図2 機能

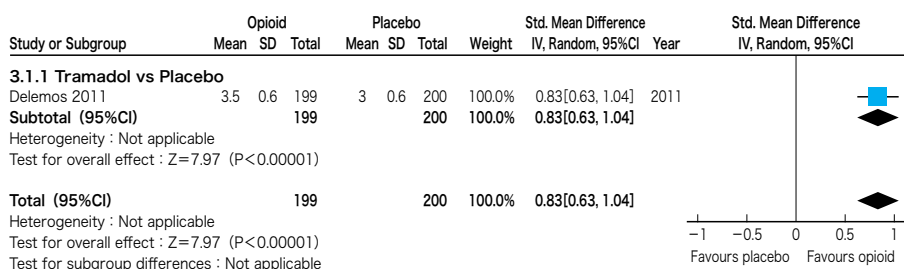


図3 ADL

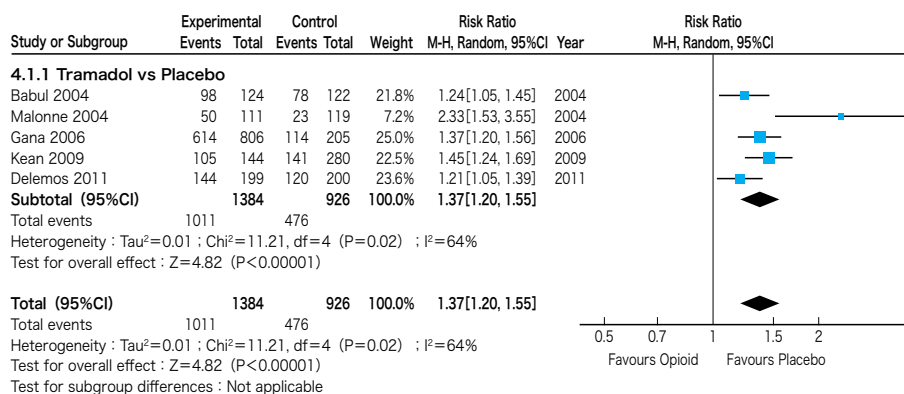


図4 合併症

率を21%程度認めた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、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⁾。

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⁾。

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、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つと思われる場合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。

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、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。

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。

十分な討議ののち、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%)、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。

文献

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

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）は有用か

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●変形性膝関節症に対する SNRI の使用は有用である。	2	92%	B

【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○

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込み阻害薬（serotonin noradrenalin reuptake inhibitor：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深くかか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 の鎮痛効果、身体機能改善効果、合併症発生率を検証した。

SNRI については、これまでも多くの RCT が行われている。主な研究は VAS 40mm 以上の慢性疼痛のある患者に 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。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、図 2）が、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。

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）}。副作用の種類は悪心、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）}。

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

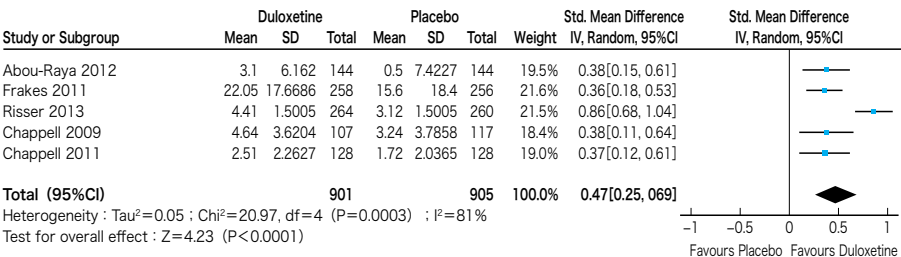


図 1 鎮痛

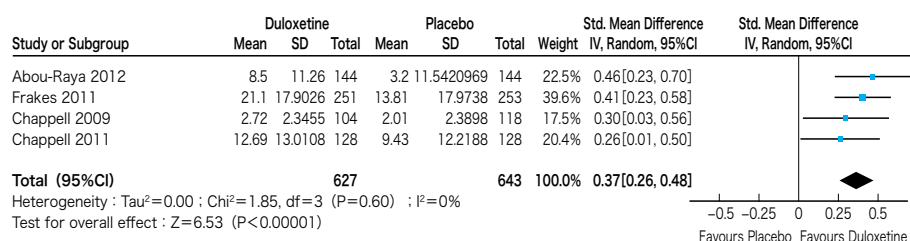


図 2 機能改善

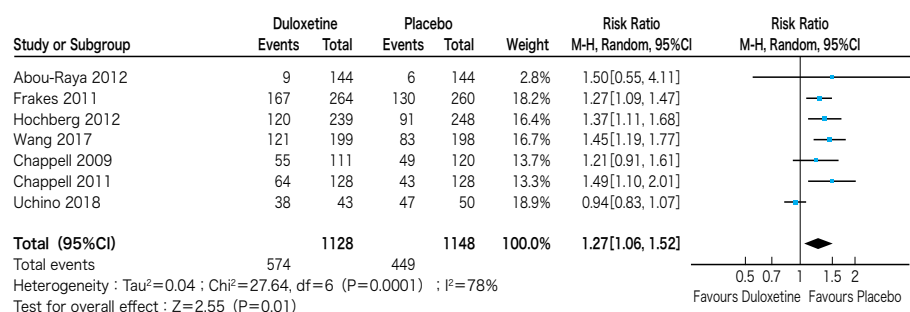


図 3 合併症

べ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あり、中枢感作を有する膝 OA 患者に SNRI の使用を提案する。

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 (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。

十分な討議ののち、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 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。

文献

- 1) Abou-Raya S, et al. Age Ageing. 2012; **41**(5): 646-52.
- 2) Frakes EP, et al. Curr Med Res Opin. 2011; **27**(12): 2361-72.
- 3) Risser RC, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013; **21**(5): 691-4.
- 4) Chappell AS, et al. Pain. 2009; **146**(3): 253-60.
- 5) Chappell AS, et al. Pain Pract. 2011; **11**(1): 33-41.
- 6) Hochberg MC, et al. J Rheumatol. 2012; **39**(2): 352-8.
- 7) Wang G, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017; **25**(6): 832-8.
- 8) Uchio Y, et al. J Pain Res. 2018; **11**: 1391-403.

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			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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。	2	93%	B

【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 の保存的治療のひとつとして臨床的に広く使用されている。ヒアルロン酸関節内注射は、膝 OA の病態である関節液の粘弾性低下、炎症と疼痛、軟骨破壊の病態に対し、滑膜、軟骨、軟骨下骨などに作用することで、関節局所への力学的負荷や炎症、関節破壊に対して防衛的に作用することが期待されている。

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、

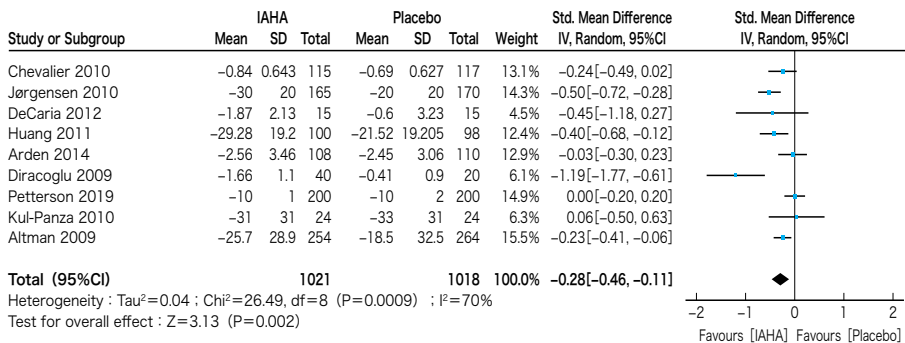


図 1 鎮痛効果

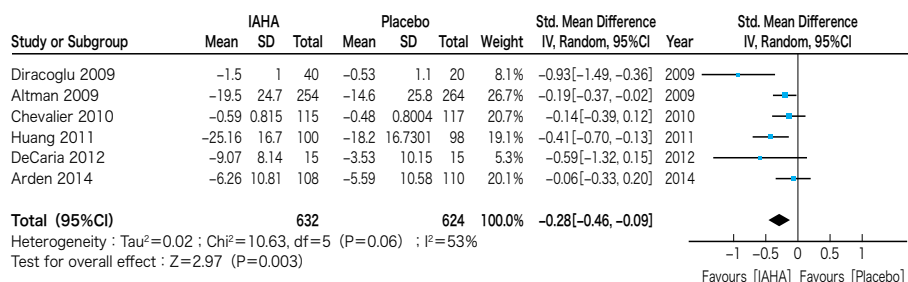


図 2 機能改善

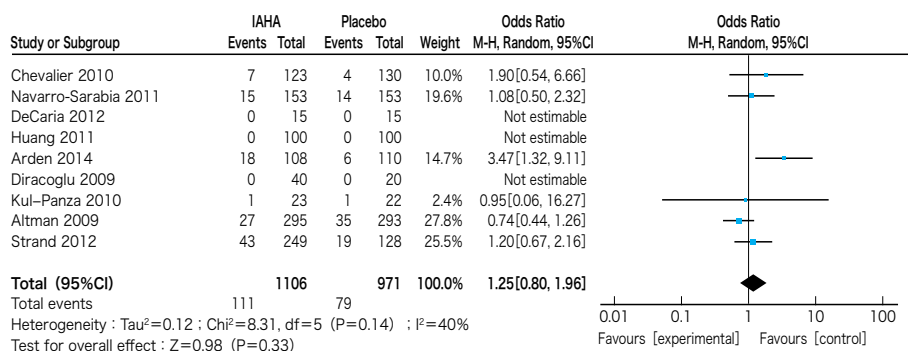


図 3 軽微な合併症

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 , 95%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。本邦で行われた多施設 RCT では，ヒアルロン酸関節内注射の鎮痛効果は，NSAIDs 内服に劣ることはないことが示されている¹²⁾。また，軟骨分解マーカーである C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) を用いた検討により，その鎮痛機序が NSAIDs とは異なる可能性を示唆する結果が示されている¹³⁾。

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。NSAIDs 内服との比較では，ヒアルロン酸関節内注射の有害事象は少ないことが報告されている¹²⁾。

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。

文献

- 1) Altman RD, et al. Semin Arthritis Rheum. 2009; **39**(1): 1-9.
- 2) Arden NK, et al. Curr Med Res Opin. 2014; **30**(2): 279-86.
- 3) Chevalier X, et al. Ann Rheum Dis. 2010; **69**(1): 113-9.

- 4) DeCaria JE, et al. Arch Gerontol Geriatr. 2012; **55**(2): 310-5.
- 5) Diracoglu D, et al. J Back Musculoskelet Rehabil. 2009; **22**(1): 1-9.
- 6) Huang T-L, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2011; 12.
- 7) Jørgensen A, et al. Ann Rheum Dis. 2010; **69**(6): 1097-102.
- 8) Kul-Panza E, et al. Minerva Med. 2010; **101**(2): 63-72.
- 9) Navarro-Sarabia F, et al. Ann Rheum Dis. 2011; **70**(11): 1957-62.
- 10) Petterson SC, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019; **27**(6): 1992-2002.
- 11) Strand V, et al. Cartilage. 2012; **3**(4): 297-304.
- 12) Ishijima M et al. Arthritis Res Ther.2014; **16**(1): R18.
- 13) Ishijima M et al. Osteoarthritis Cartilage.2022; **30**(6): 852-61.

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

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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，頻回の投与や長期間の使用は避けるべきである。	2	79%	C

【エビデンスの強さ】

- C：効果の推定値に対する確信は限定的である

【推奨の強さ】

- 2：弱い（実施することを提案する）

○解説○

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。

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⁾，疼痛感受性⁹⁾，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高いが，長期的には効果は低いという報告がある^{1,3)}。

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 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）。

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優位性は示されなかった（図 3）。

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

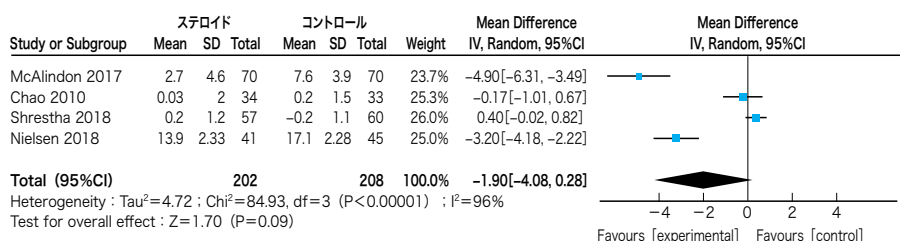


図 1 鎮痛

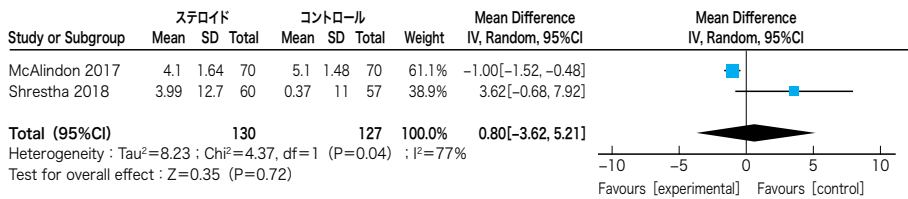


図2 機能評価

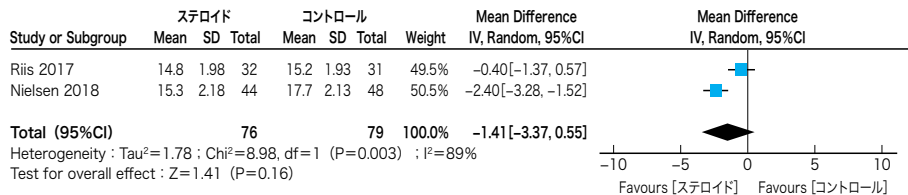


図3 日常生活動作

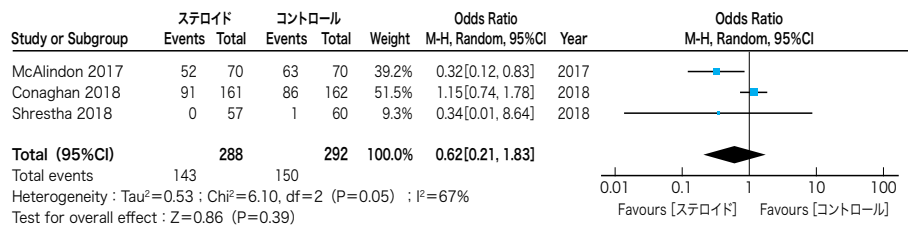


図4 合併症

圧などを認めた（図4）。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⁾。

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²⁾、注射後2年でステロイドは0.21 mm、プラセボは0.10 mmとステロイド関節内注射のほうに有意に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週で炎症の軽減を有意に認めた⁶⁾。

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。

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%）、強く推奨するが2名（13%）であり、推奨の決定はなされなかった。

十分な討議ののち、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（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。

文献

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



第5章 治療（手術療法）

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

推奨			
推奨文	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
●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，治療法としては行わないことを提案する。	2	92%	B

【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（実施しないことを提案する）

○解説○

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 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¹⁾．

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，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群と有意な差がないという結果であった（図 1，図 2）^{5~8)}．同様に術後 2 年の Lysholm Knee Scoring Scale において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，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いたっており，追加手術回避の点からは利点がなかったと結論づけられている¹⁰⁾．逆に鏡視下半月板部分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⁾．

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

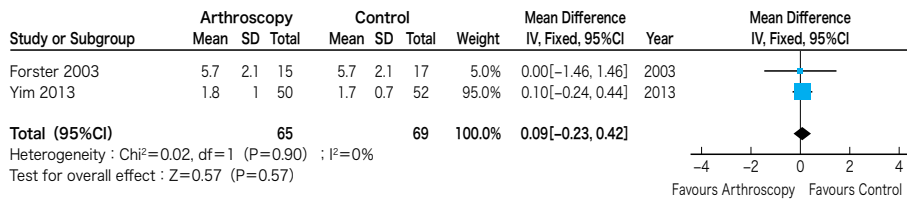


図1 VAS at > 1 year

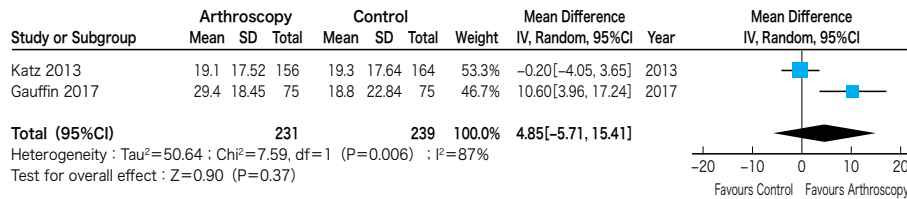


図2 KOOS Pain Subscale at 1 year

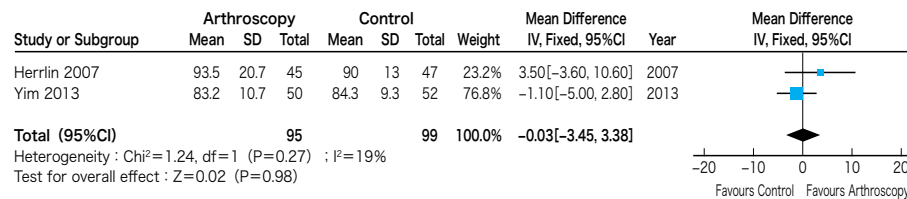


図3 Lysholm Knee Score at 2 years

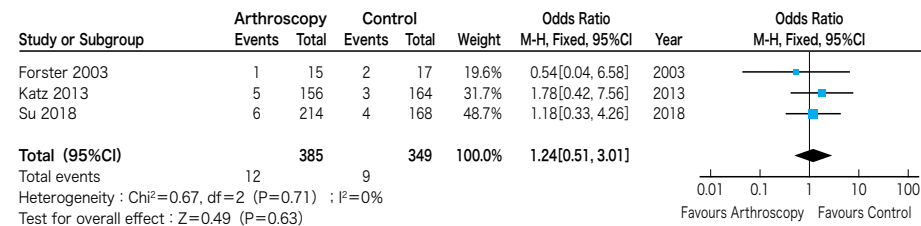


図4 Conversion to TKA at 1 year

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、運動療法を中心とした保存治療との差は認めなかった（図5、図6）^{5, 8, 12, 13)}。一方で他のシステマティックレビューでは、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る⁴⁾。

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

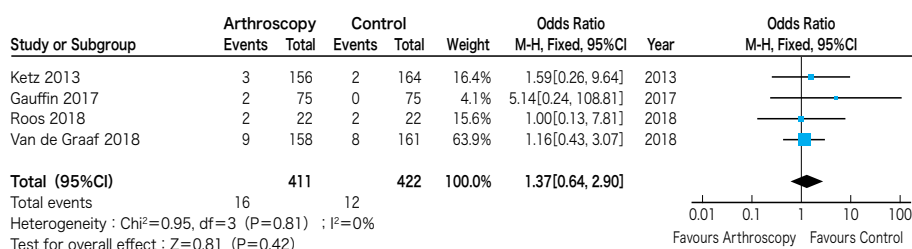


図5 Major Complications

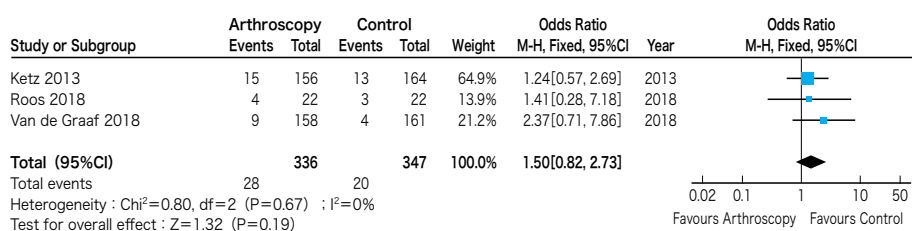


図6 Minor Complications

の面から膝 OA に対する通常診療で行うには適さないと結論づけられている¹⁴⁾。

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。

最近では、中高年者の変性しかつ損傷もしくは断裂した半月板を、切除ではなく、縫合および修復する試みが国内外で行われている¹⁵⁾。半月板後根損傷に対する半月板修復術¹⁶⁾や centralization 法¹⁷⁾などはその試みの一環である。これらの試みからは、従来の概念による膝 OA には該当しない段階においても、半月板の変性損傷や断裂が認められること、そしてそれらの外科的治療も、骨切り術の併用も含めて、より早期の介入が治療成績を向上させる可能性が示唆されてきている。一方、膝 OA の病態解明が進んできたことにより、膝 OA もより早期の診断と治療が重要であるとの認識が高まり、「早期膝 OA」の概念の提唱とその基準の設定も試みられている¹⁸⁾。今後は、中高年者の半月板変性と損傷および断裂の機序解明と、その早期発見と診断ならびに治療法の確立が求められる。

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) するであった。

文献

- 1) Potts A, et al. Am J Sports Med. 2012; **40**(6): 1247-51.
- 2) Spahn G, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013; **21**(7): 1553-61.
- 3) Brignardello-Petersen R, et al. BMJ Open. 2017; **7**(5): e016114.
- 4) Thorlund JB, et al. BMJ. 2015; **350**: h2747.
- 5) Gauffin H, et al. Am J Sports Med. 2017; **45**(9): 2077-84.
- 6) Forster MC, et al. Knee. 2003; **10**(3): 291-3.
- 7) Yim JH, et al. Am J Sports Med 2013; **41**(7): 1565-70.

- 8) Katz JN, et al. N Engl J Med 2013; **369**(7): 677-8.
- 9) Herrlin S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007; **15**(4): 393-401.
- 10) Su X, et al. Arthroscopy. 2018; **34**(3): 652-9.
- 11) Rongen JJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2017; **25**(1): 23-9.
- 12) Roos EM, et al. BMJ Open. 2018; **8**(2): e019461.
- 13) van de Graaf VA, et al. JAMA. 2018; **320**(13): 1328-37.
- 14) Rongen JJ, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2018; **26**(2): 184-94.
- 15) Ozeki N, et al. Life (Basel). 2022; **12**(4): 603.
- 16) Furumatsu T, et al. J Orthop Sci. 2022; **27**(1).181-9.
- 17) Koga H, et al. Arthrosc Tech. 2021; **10**(3): e639-45.
- 18) Mahmoudian A, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021; **17**(10): 621-32

Background Question 11

変形性膝関節症に膝周囲骨切り術は有用か

要約

●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 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。

- HTO は活動性が高く比較的若い年齢の患者に有用である。
- 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。
- 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 ～ 97.6%，15 年で 55 ～ 90.4%と報告間にばらつきがある。
- HTO と人工膝関節内（外）側置換術・膝単顆置換術（unicompartmental knee arthroplasty：UKA）は、適応症例が重なる部分が多いが、術後成績には有意差はない。
- 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がある。
- 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たとする報告がある。
- 下肢外反変形を伴った外側型膝 OA に対しては大腿骨遠位内反骨切り術の成績は良好であり、若い患者や活動性の高い患者には有効な手段である。
- double level osteotomy（DLO）や biological knee reconstruction に関しては、臨床エビデンスが十分でないことから、今後の臨床報告や RCT を待たなければならない。
- 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が課題となってきた。

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若い膝 OA 症例に特に有用と考えられる。

○解説○

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 wedge HTO（OWHTO）と closed wedge HTO（CWHTO）がある。また HTO とは異なるが脛骨粗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。

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⁾。2000年ごろを境にそれ以前はCWHO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。CWHO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CWHOと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Lysholm Knee Scoring Scale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においても、両者には臨床成績に有意差はなかった。

合併症に関しては、CWHO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¹¹⁾。一方、CWHO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。

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⁾。

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)}。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、さらには至適アライメントの確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。

HTOと人工膝関節内(外)側置換術・膝単顆置換術（unicompartmental knee arthroplasty：UKA）は適応症例が重なる部分が多く、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conversion後の成績はHTOがUKAよりもよいとの報告もある²¹⁾。

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、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ートであり、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くと変形が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る。

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、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。

1969年に Benjamin³⁰⁾ が DLO をはじめて論文で発表し、さらに 2002 年には Babis ら³¹⁾ が矯正角度の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からも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、今後の臨床報告や RCT を待たなければならない。

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。

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³⁴⁾。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 の進行を遅らせ TKA にいた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（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。

内反変形膝と外反変形膝との比は 76 : 24 との報告があり、外反変形は珍しくない。スポーツなどの外傷が原因で外側半月板損傷が起こると若年者でも外側型膝 OA が進行することが知られている。また外側半月板切除術を受けると進行がさらに加速し、将来 TKA 予備軍となる。外反変形した下肢アライメントを大腿骨遠位骨切り術で内反矯正すると症状が改善し、若い患者や活動性の高い患者には有効であるとの報告もある³⁶⁾。

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。

文献

- 1) Chiba K, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2017; **137**(3): 303-10.
- 2) Ishimatsu T, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019; **27**(4): 1299-309.
- 3) Nerhus TK, et al. Bone Joint J. 2017; **99-B**(9): 1157-66.
- 4) Schroter S, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2019; **139**(4): 519-27.
- 5) W-Dahl A, et al. Acta Orthop. 2012; **83**(3): 244-8.
- 6) Na YG, et al. Knee. 2018; **25**(5): 856-65.
- 7) Ekeland A, et al. Knee. 2017; **24**(2): 380-9.
- 8) Sterett WL, et al. Am J Sports Med. 2010; **38**(7): 1420-4.
- 9) Akizuki S, et al. J Bone Joint Surg Br. 2008; **90**(5): 592-6.
- 10) Takeuchi R, et al. Arthroscopy. 2009; **25**(1): 46-53.
- 11) Goshima K, et al. Arthroscopy. 2017; **33**(10): 1832-9.
- 12) van Wulfften Palthe AFY, et al. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018; **28**(7): 1381-9.
- 13) Yoon JR, et al. J Bone Joint Surg Am. 2019; **101**(9): 771-8.
- 14) Salzmänn GM, et al. Am J Sports Med. 2009; **37**(2): 312-8.
- 15) Saragaglia D, et al. Int Orthop. 2014; **38**(10): 2109-14.
- 16) Khoshbin A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(3): 887-94.
- 17) Huizinga MR, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(12): 3679-86.
- 18) W-Dahl A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(3): 902-9.

- 19) Song SJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019; **27**(4): 1310-9.
- 20) Santoso MB, et al. J Orthop Surg Res. 2017; **12**(1): 50.
- 21) Dettoni F, et al. Iowa Orthop J. 2010; **30**: 131-40.
- 22) Cao ZW, et al. J Arthroplasty. 2018; **33**(3): 952-9.
- 23) Han SB, et al. Medicine (Baltimore). 2017; **96**(50): e9268.
- 24) Oh KJ, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(3): 767-72.
- 25) Yim JH, et al. J Arthroplasty. 2013; **28**(2): 243-7.
- 26) Lee YS, et al. J Knee Surg. 2019; **32**(7): 686-700.
- 27) W-Dahl A, et al. Acta Orthop. 2016; **87**(4): 395-400.
- 28) Smith WB 2nd, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(3): 924-33.
- 29) Konopka JF, et al. J Bone Joint Surg Am. 2015; **97**(10): 807-17.
- 30) Benjamin A. J Bone Joint Surg Br. 1969; **51**(4): 694-9.
- 31) Babis GC, et al. J Bone Joint Surg Am. 2002; **84**(8): 1380-8.
- 32) Harris JD, et al. Knee. 2013; **20**(3): 154-61.
- 33) Schuster P, et al. Arthroscopy. 2015; **31**(7): 1279-88.
- 34) Becker R, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020; **28**(11): 3401-4.
- 35) Faucett SC, et al. Am J Sports Med. 2019; **47**(3): 762-9.
- 36) Sherman SL, et al. J Am Acad Orthop Surg 2018; **26**(9): 313-24.

Background Question 12

変形性膝関節症に人工膝関節内(外)側置換術・膝単顆置換術は有用か

要約

- 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、かつ前十字靱帯（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 の向上にも有用である。

○解説○

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 UKA の有用性については、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方向から判断される。

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。

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⁴⁾。

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)⁵⁾ が良好なことが多く、単純に比較することはできない⁶⁾。しかし、内側に局限した膝 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、再手術の有無、合併症の有無を調査した 75 歳以上の 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^{7,8)}。一方で、TKA は再手術や再置換は少ない傾向にあった^{2,9-12)}。

HTO との比較では、術後 3 年の短期では臨床成績に差がない¹³⁾、除痛効果や臨床成績は UKA のほうが優れている^{14,15)}、と異なる報告がある。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するものと考えられた。

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^{16,17)}。しかし年齢や長期成績、OA 重症度などが十分に考慮されていない可能性がある。

文献

- 1) Kendrick BJ, et al. Bone Joint J. 2015; **97-B**(2): 185-91.
- 2) Knif Sund J, et al. Knee. 2019; **26**(3): 768-73.
- 3) Gilmour A, et al. J Arthroplasty. 2018; **33**(7S): S109-15.
- 4) Liu CY, et al. Medicine (Baltimore). 2018; **97**(21): e10828.
- 5) Behrend H, et al. J Arthroplasty. 2012; **27**(3): 430-6.

- 6) Zuiderbaan HA, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(3): 681-6.
- 7) Lygre SHL, et al. J Bone Joint Surg Am. 2010; **92**(18): 2890-7.
- 8) Siman H, et al. J Arthroplasty. 2017; **32**(6): 1792-7.
- 9) Lum ZC, et al. Knee. 2018; **25**(1): 161-6.
- 10) Lyons MC, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012; **470**(1): 84-90.
- 11) Chawla H, et al. Knee. 2017; **24**(2): 179-90.
- 12) Ko Y, et al. Value Health. 2011; **14**(2): 322-8.
- 13) Yim JH, et al. J Arthroplasty. 2013; **28**(2): 243-7.
- 14) Cho WJ, et al. Int Orthop. 2018; **42**(10): 2357-63.
- 15) Karamitev SS, et al. Folia Med (Plovdiv). 2014; **56**(1): 11-9.
- 16) Burn E, et al. BMJ Open. 2018; **8**(4): e020977.
- 17) Konopka JF, et al. J Bone Joint Surg Am. 2015; **97**(10): 807-17.

Background Question 13

変形性膝関節症に人工膝関節全置換術は有用か

要約

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

○解説○

膝 OA に対する TKA の有用性については、数多くの臨床研究で良好な成績が示されている。TKA の有用性は疼痛の軽減、膝関節機能（関節可動域、支持性）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。

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 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ろう。

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、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るインプラントデザインの差や、前・後十字靱帯温存型、後十字靱帯温存型や両靱帯切除型の相違、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)}。

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 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が、臨床的な差はないと思われる¹²⁾。

さらに手術時のアライメントなどの決定方法では、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（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⁾。

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 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れる^{20～24)}。

文献

- 1) Pua YH, et al. Acta Orthop. 2019; **90**(2): 179-86.
- 2) Arendt-Nielsen L, et al. Eur J Pain. 2018; **22**(6): 1088-102.
- 3) Aunan E, et al. Acta Orthop. 2016; **87**(2): 158-64.
- 4) Chen K, et al. Int Orthop. 2013; **37**(6): 1075-83.
- 5) Breeman S, et al. J Bone Joint Surg Am. 2011; **93**(16): 1473-81.
- 6) Hamilton DF, et al. Bone Joint J. 2015; **97-B**(1): 64-70.
- 7) Scarvell JM, et al. J Arthroplasty. 2017; **32**(11): 3356-63.e1.
- 8) Kim YH, et al. J Bone Joint Surg Am. 2009; **91**(4): 753-60.
- 9) Verra WC, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10): CD004803.
- 10) Mahoney OM, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012; **470**(1): 33-44.
- 11) Poirier N, et al. Orthop Traumatol Surg Res. 2015; **101**(4 Suppl): S187-92.
- 12) Varela-Egocheaga JR, et al. Clin Orthop Relat Res. 2010; **468**(5): 1200-8.
- 13) Kim YH, et al. Clin Orthop Relat Res. 2018; **476**(1): 6-15.
- 14) Hernández-Vaquero D, et al. Clin Orthop Relat Res. 2011; **469**(12): 3436-42.
- 15) Todesca A, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(6): 1778-83.
- 16) Schotanus MGM, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2019; **27**(5): 1463-8.
- 17) Zuiderbaan HA, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017; **25**(3): 681-6.
- 18) Lygre SHL, et al. J Bone Joint Surg Am. 2010; **92**(18): 2890-7.
- 19) Siman H, et al. J Arthroplasty. 2017; **32**(6): 1792-7.
- 20) Lum ZC, et al. Knee. 2018; **25**(1): 161-6.
- 21) Knif Sund J, et al. Knee. 2019; **26**(3): 768-73.
- 22) Lyons MC, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012; **470**(1): 84-90.
- 23) Chawla H, et al. Knee. 2017; **24**(2): 179-90.
- 24) Ko Y, et al. Value Health. 2011; **14**(2): 322-8.

Background Question 14

人工膝関節全置換術の周術期疼痛管理は有用か

要約

- 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 (TKA) の周術期疼痛管理法である。

○解説○

1) 局所浸潤鎮痛 (LIA)

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、エビネフリン、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づけている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ことはないと報告されている^{6, 8, 10, 13)} が、対象症例数が限られており結論づけることは難しい。オーストラリアから、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る⁶⁾。

2) 末梢神経ブロック

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るが、大腿神経ブロックと腸骨筋膜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低下²⁰⁾ などが報告されている。

3) その他

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) の静脈内投与は有効である^{8, 21)}。

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績を改善しなかった²²⁾。

文献

- 1) Jung WH, et al. Arthroscopy. 2014; **30**(10): 1261-8.
- 2) Chen Y, et al. J Int Med Res. 2012; **40**(5): 2032-40.
- 3) Fu P, et al. Knee. 2009; **16**(4): 280-4.
- 4) Anonymous. J Med Assoc Thai. 2014; **97**(12): 1332-7.
- 5) Fan JC. Hong Kong Med J. 2018; **24**(2): 145-51.
- 6) Suthersan M, et al. J Orthop Surg (Hong Kong). 2015; **23**(2): 198-201.
- 7) Keijsers R, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015; **23**(7): 1956-63.
- 8) Rytter S, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017; **25**(1): 284-90.
- 9) Ikeuchi M, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014; **22**(7): 1638-43.
- 10) Kim TW, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015; **23**(3): 838-45.
- 11) Tammachote N, et al. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018; **28**(4): 667-75.
- 12) Zhao X, et al. J Orthop Surg Res. 2015; **10**: 75.
- 13) Uesugi K, et al. Knee. 2014; **21**(4): 848-52.
- 14) McMeniman TJ, et al. J Arthroplasty. 2010; **25**(8): 1246-9.
- 15) Kadic L, et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2009; **53**(7): 914-20.
- 16) Yao YY, et al. Medicine (Baltimore). 2019; **98**(13): e14991.
- 17) Hinarejos P, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; **24**(10): 3299-305.
- 18) Xie Z, et al. J Arthroplasty. 2012; **27**(5): 673-8.e1.
- 19) Rousseau-Saine N, et al. Anesth Analg. 2018; **126**(3): 1019-27.
- 20) Ilfeld BM, et al. Anesth Analg. 2009; **108**(4): 1320-5.
- 21) Koh IJ, et al. Clin Orthop Relat Res. 2013; **471**(9): 3010-20.
- 22) Morishita M, et al. J Arthroplasty. 2014; **29**(12): 2337-41.

Background Question 15

人工膝関節全置換術の周術期リハビリテーション医療は有用か

要約

- 変形性膝関節症に対する人工膝関節全置換術（TKA）の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。

○解説○

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した RCT が報告されている。RCT を検索した結果、TKA 術後にに関するものが 33 編、UKA 術後にに関するものが 2 編、HTO 術後にに関するものが 1 編、TKA・THA 術後が混在しているものが 2 編該当した。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 術後患者に絞った検証となった。

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

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⁾、太極拳による介入³⁾、筋力増強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増強訓練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 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 test, Timed Up & Go test (TUG), 6 分間歩行テスト, 筋力,

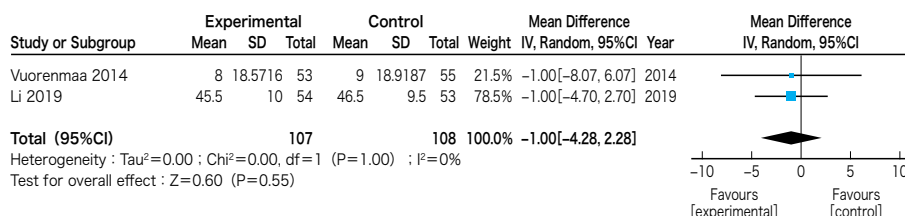
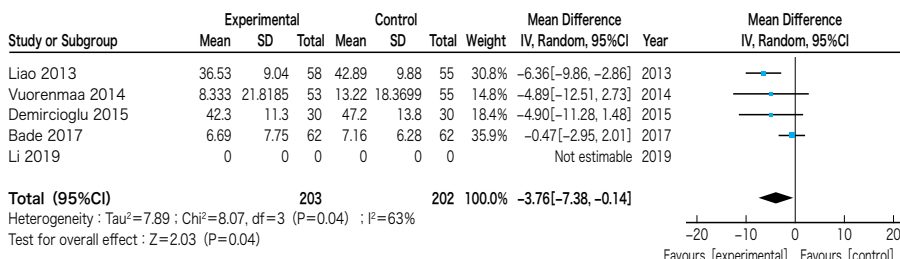
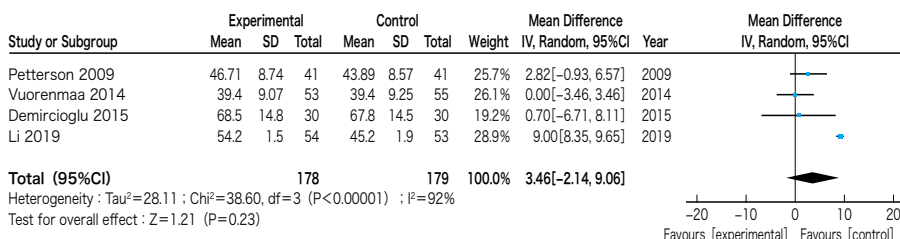


図 1 高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性（鎮痛効果）

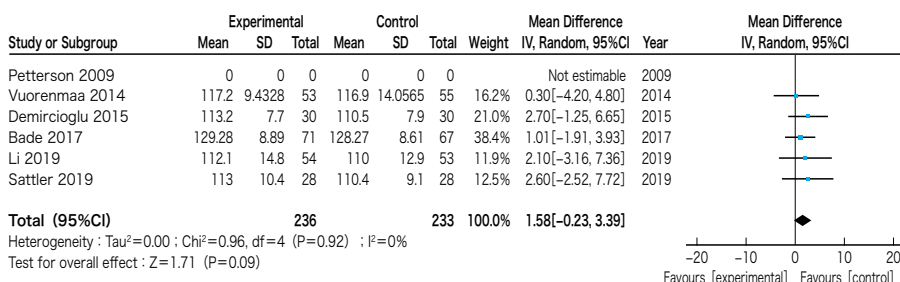
a : WOMAC total scale



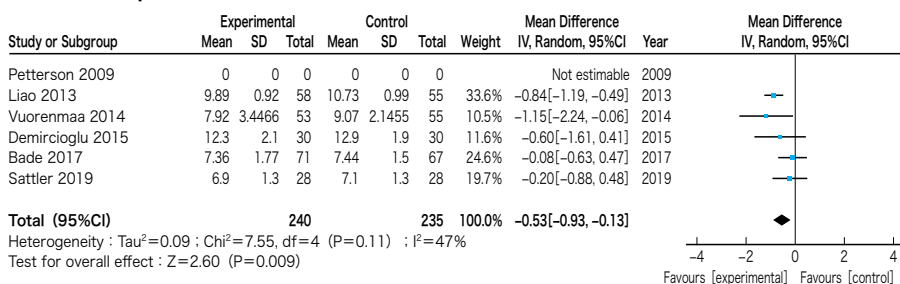
b : SF-36 PCS



c : Knee flexion ROM



d : Timed Up & Go test



e : 6分間歩行テスト

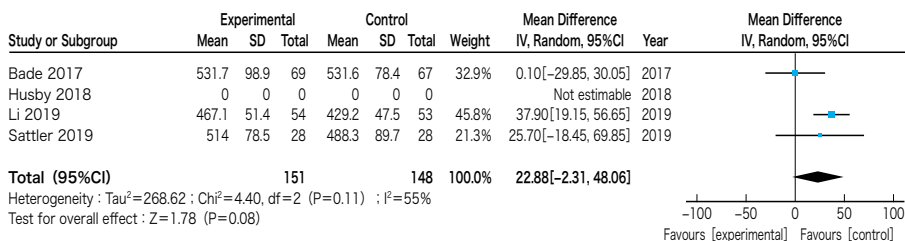


図2 高強度または特殊な訓練による術後リハビリテーションの有用性（機能改善効果）

ROM などが評価されており，介入による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 total, SF-36 PCS, knee flexion ROM, TUG, 6分間歩行テスト），メタ解析の結果から5項目中2項目（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編^{1, 3, 5)}であった．musculoskeletal injuries, knee ROM limitation, knee manipulation, or falls などについ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．

2) 術前リハビリテーションの有用性

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），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⁾．

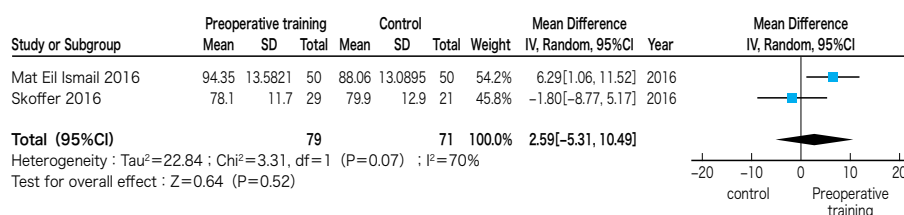
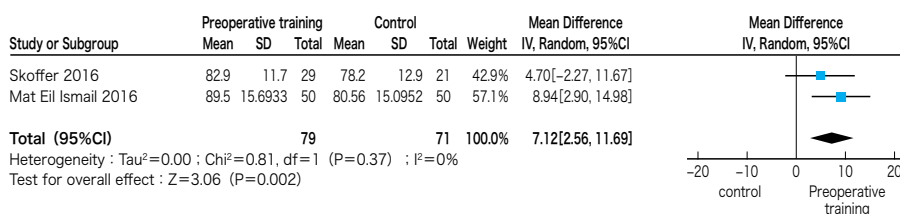


図3 術前リハビリテーションの有用性（鎮痛効果）. KOOS pain

a : KOOS daily living



b : Knee flexion ROM

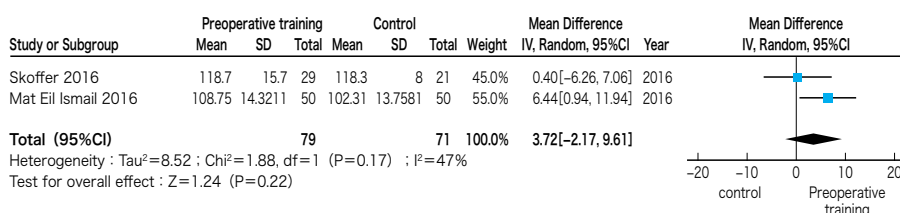


図4 術前リハビリテーションの有用性（機能改善効果）

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、機能改善については差が認められた。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った。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断した。

文献

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

参考資料

1. サプリメントにかかわる資料集成結果と解説

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、有効性および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井で宣伝され販売・使用されている食品と位置づけられる。

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もある。

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 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 Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)はsymptomatic 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 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。

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）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証した。

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、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年までと区別した。対照はプラセボを用いたRCTをメタ解析した。

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^{9,13~16)}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

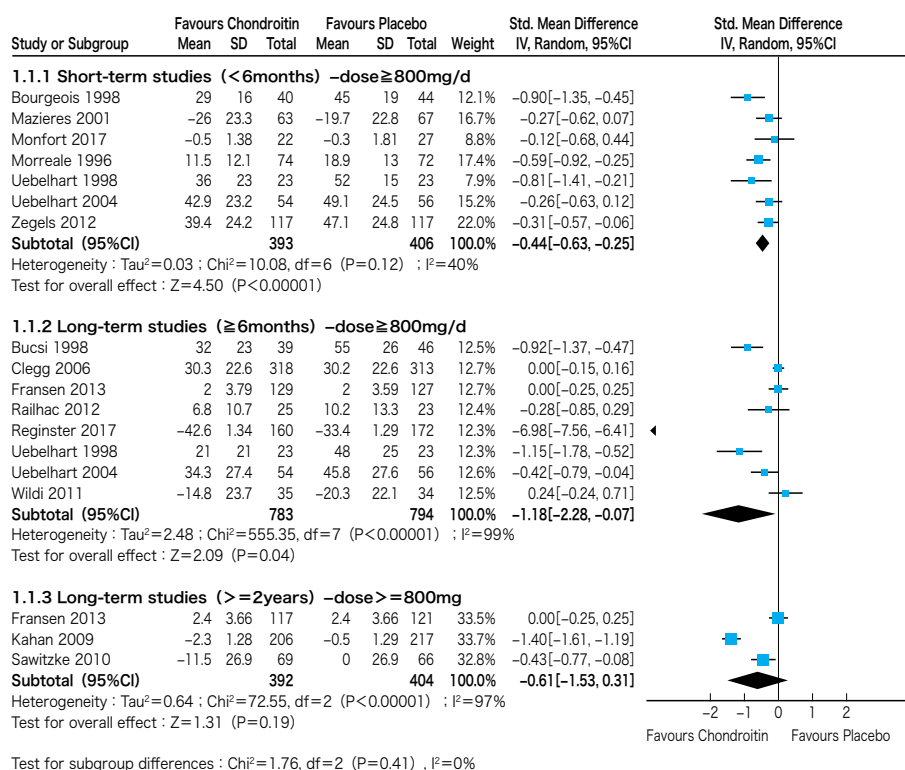


図1 コンドロイチン

a: 鎮痛効果

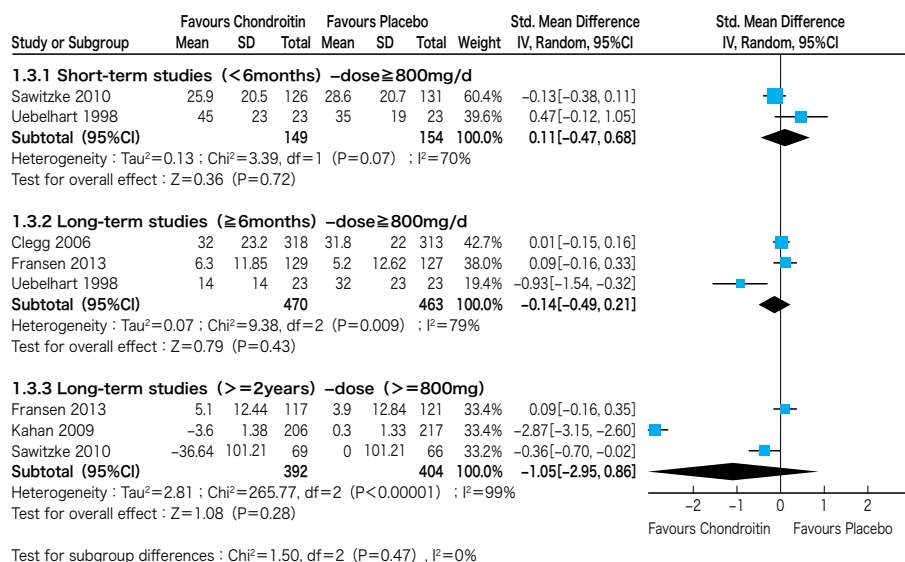


図1 コンドロイチン

b: 身体機能改善効果

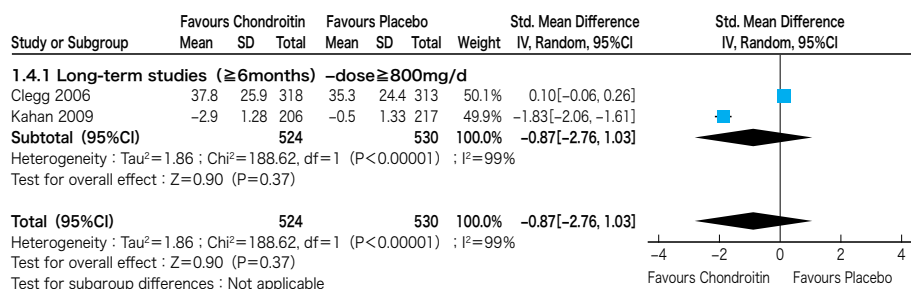


図 1 コンドロイチン
c: ADL/QOL 改善効果

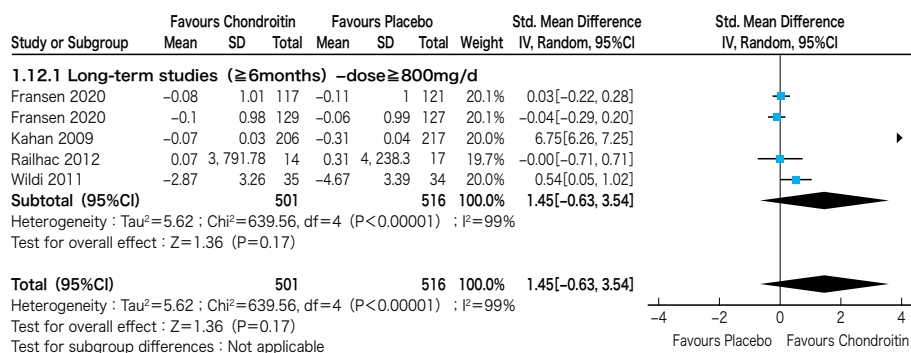


図 1 コンドロイチン
d: 軟骨保護作用

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った。

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)}。

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、機能改善、および ADL/QOL の改善効果はなかった^{13, 14, 18, 27 ~ 32)}。

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 ~ 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。

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、高度の異質性を示し、鎮痛、機能改善、ADL/QOL 改善効果、関節軟骨保護作用を判断することはできなかった^{38 ~ 41)}(図 4a ~ 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)。

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

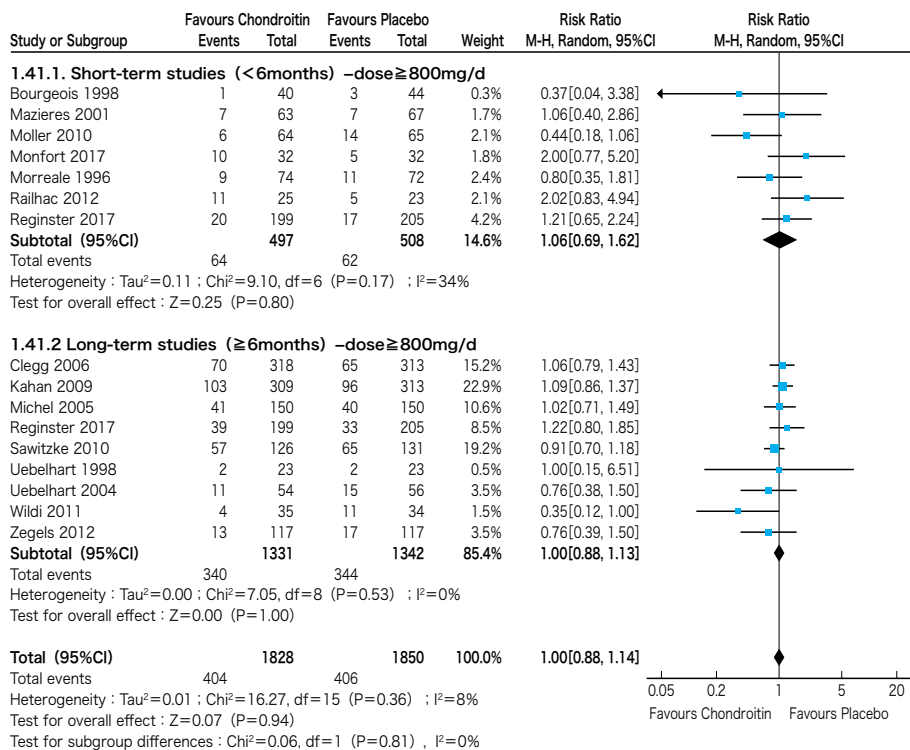


図 1 コンドロイチン
e: 全脱落例

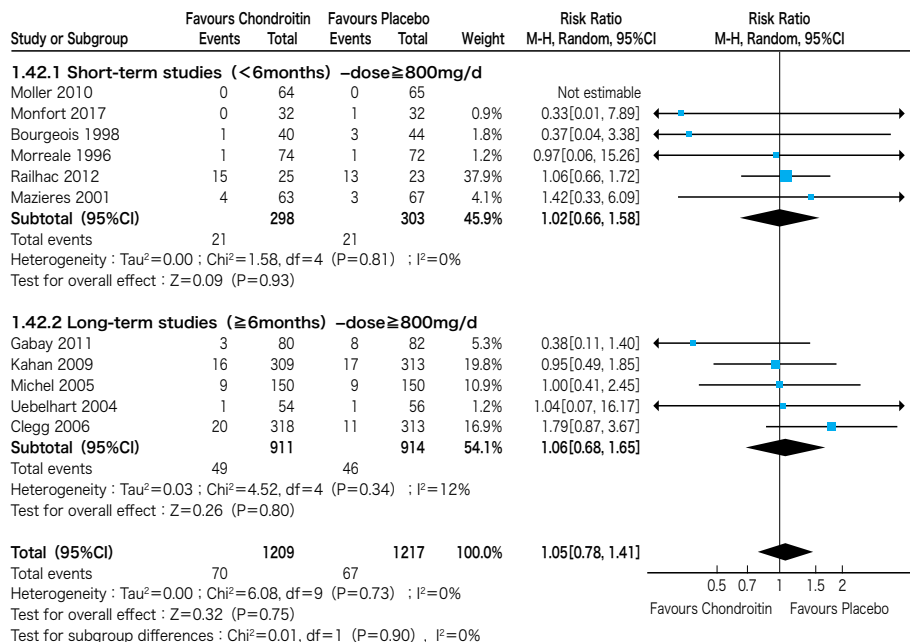


図 1 コンドロイチン
f: 有害事象による脱落例

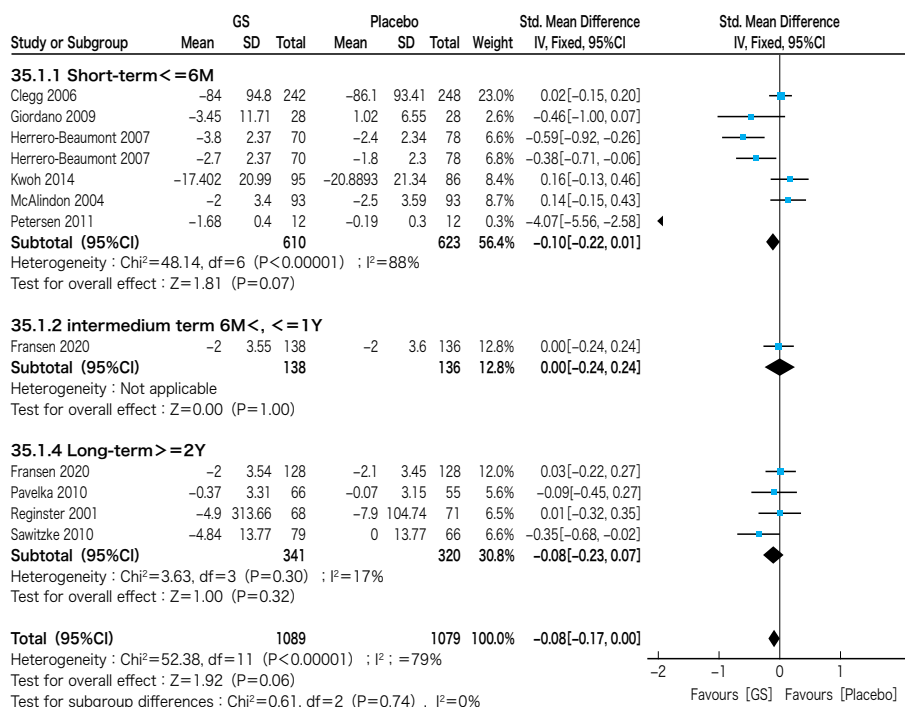


図2 グルコサミン
a: 鎮痛効果

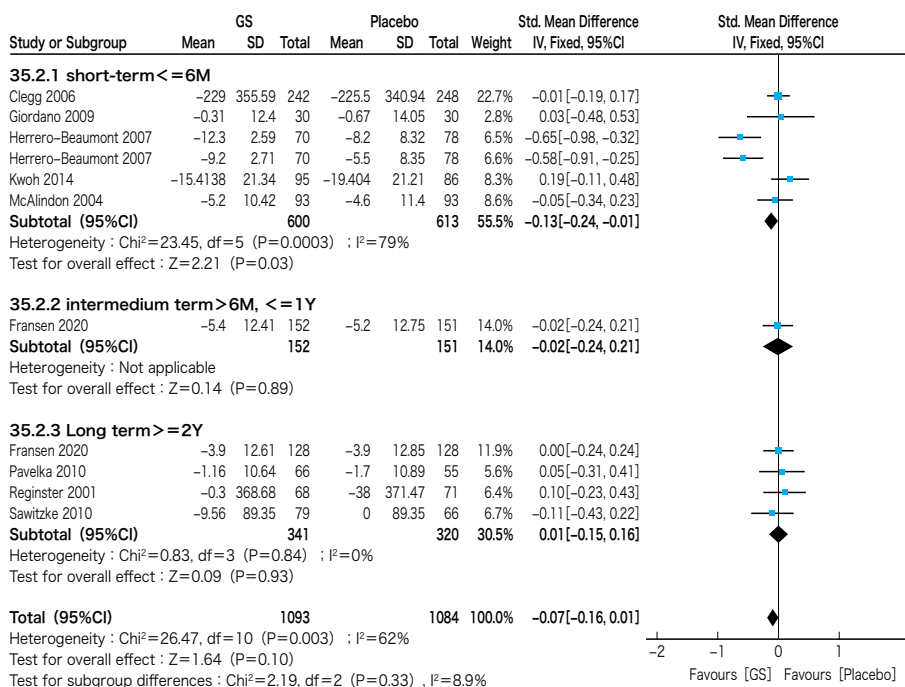


図2 グルコサミン
b: 身体機能改善効果

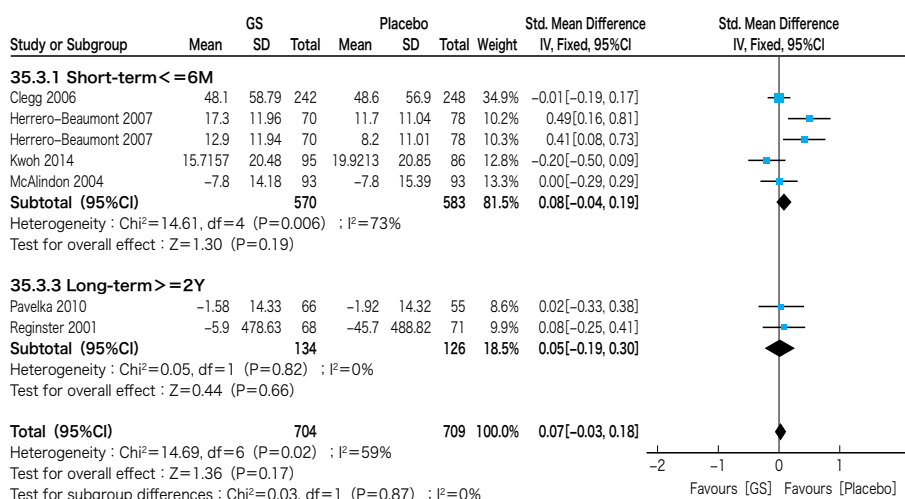
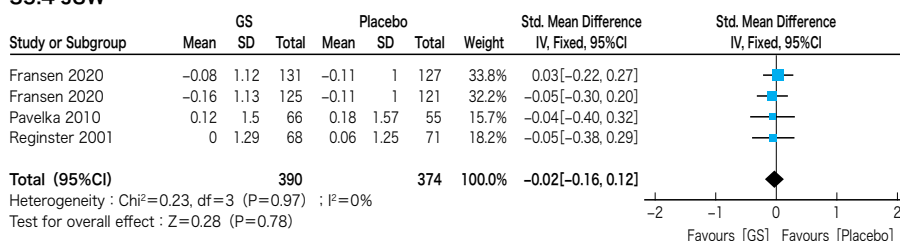


図2 グルコサミン
c: ADL/QOL 改善効果

35.4 JSW



35.7 OA worsening

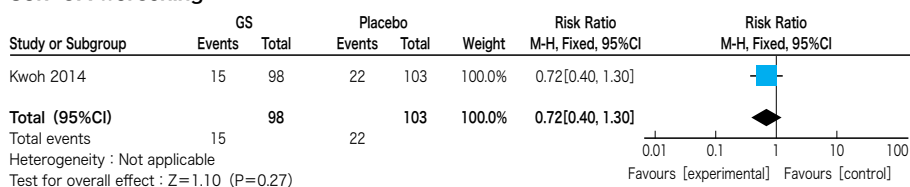


図2 グルコサミン
d: 軟骨保護作用 [関節裂隙幅の変化 (上) と OA 進行例数の比較 (下)]

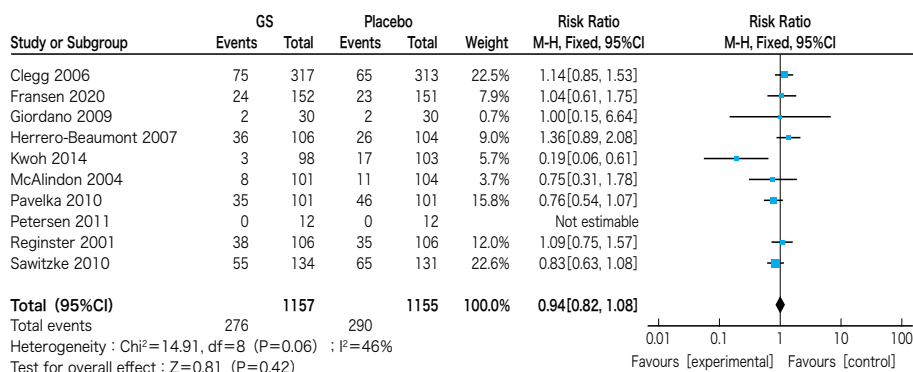


図2 グルコサミン
e: 全脱落例

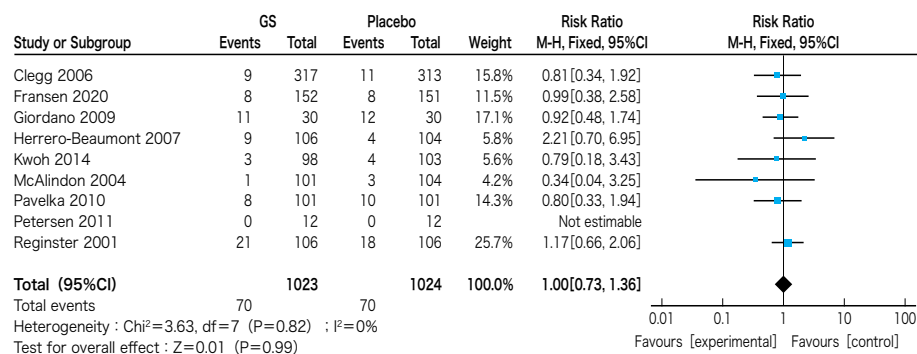


図2 グルコサミン
f: 有害事象による脱落例

コ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容できるものとはいえないと考える。

文献

- 1) Reginster JY, et al. Lancet. 2001; **357**(9252): 251-6.
- 2) Kolasinski SL, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; **72**(2): 220-33.
- 3) Bruyere O, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016; **45**(4 Suppl): S3-11.
- 4) American Academy of Orthopaedic Surgeons. <<https://www.aaos.org/OAK3CPG>. 2021.>
- 5) Bourgeois P, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998; **6** Suppl A: 25-30.
- 6) Mazieres B, et al. J Rheumatol. 2001; **28**(1): 173-81.
- 7) Monfort J, et al. Med Clin (Barc). 2017; **148**(12): 539-47.
- 8) Morreale P, et al. J Rheumatol. 1996; **23**(8): 1385-91.
- 9) Uebelhart D, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2004; **12**(4): 269-76.

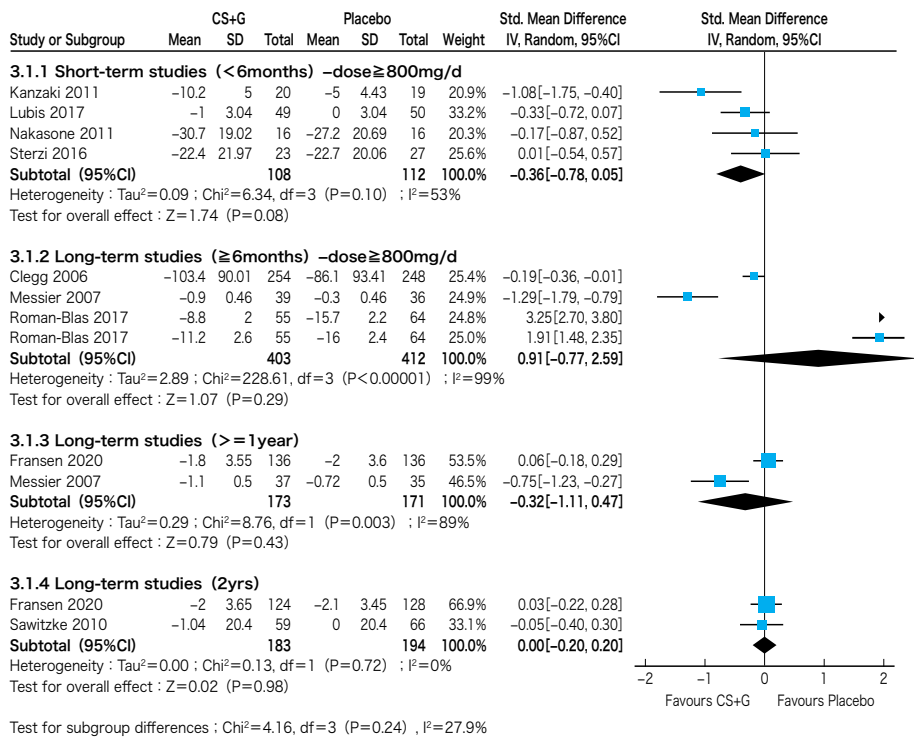


図3 グルコサミン+コンドロイチン併用

a: 鎮痛効果

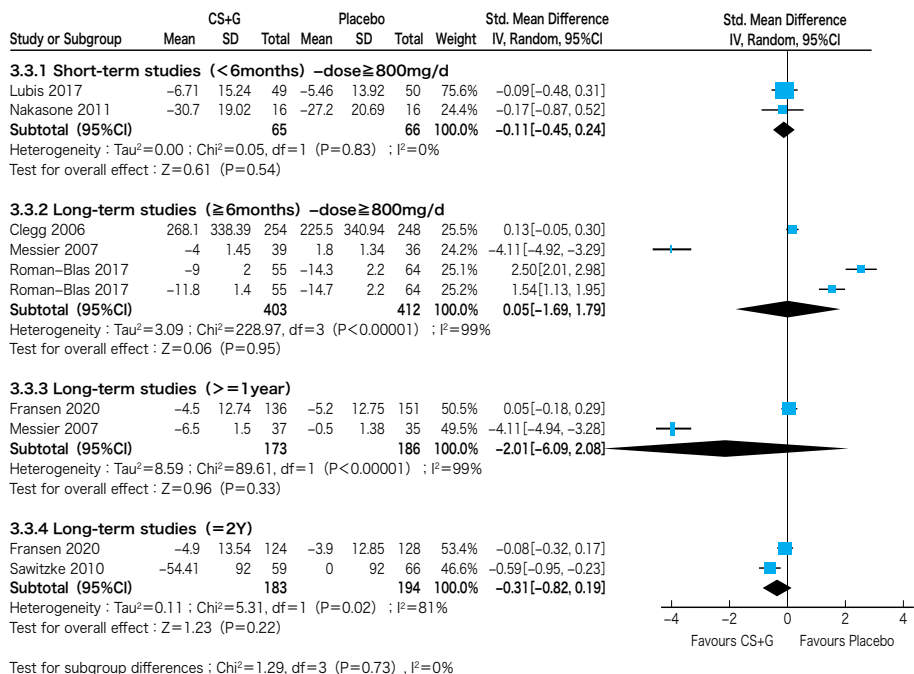


図3 グルコサミン+コンドロイチン併用

b: 身体機能改善効果

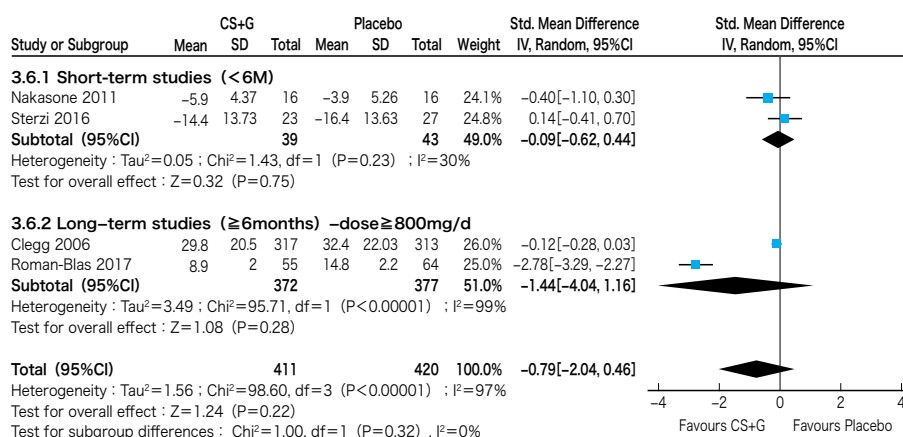


図3 グルコサミン+コンドロイチン併用
c: ADL/QOL 改善効果

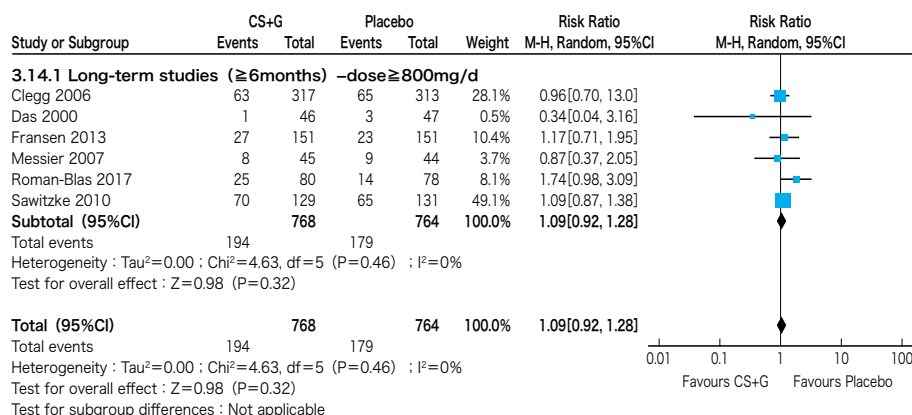


図3 グルコサミン+コンドロイチン併用
d: 全脱落例

- 10) Uebelhart D, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998; **6** Suppl A: 39-46.
- 11) Zegels B, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2013; **21**(1): 22-7.
- 12) Bucci L, et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998; **6** Suppl A: 31-6.
- 13) Clegg DO, et al. N Engl J Med. 2006; **354**(8): 795-808.
- 14) Fransen M, et al. Ann Rheum Dis. 2015; **74**(5): 851-8.
- 15) Rialhac JJ, et al. Clin Rheumatol. 2012; **31**(9): 1347-57.
- 16) Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis. 2017; **76**(9): 1537-43.
- 17) Kahan A, et al. Arthritis Rheum. 2009; **60**(2): 524-33.
- 18) Sterzi S, et al. Eur J Phys Rehabil Med. 2016; **52**(3): 321-30.
- 19) Sawitzke AD, et al. Ann Rheum Dis. 2010; **69**(8): 1459-64.
- 20) Wildi LM, et al. Ann Rheum Dis. 2011; **70**(6): 982-9.
- 21) Giordano N, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2009; **70**(3): 185-96.
- 22) Herrero-Beaumont G, et al. Arthritis Rheum. 2007; **56**(2): 555-67.
- 23) Kwoh CK, et al. Arthritis Rheumatol. 2014; **66**(4): 930-9.

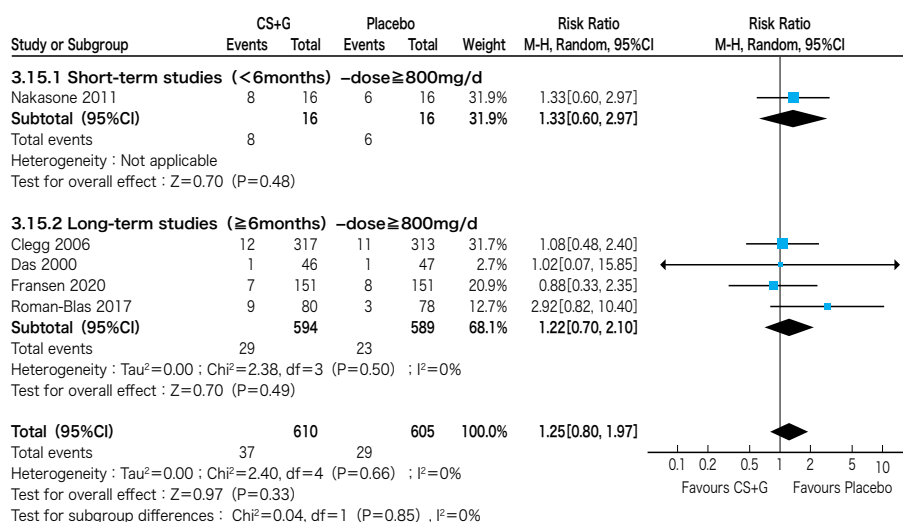


図3 グルコサミン+コンドロイチン併用

e: 有害事象による脱落

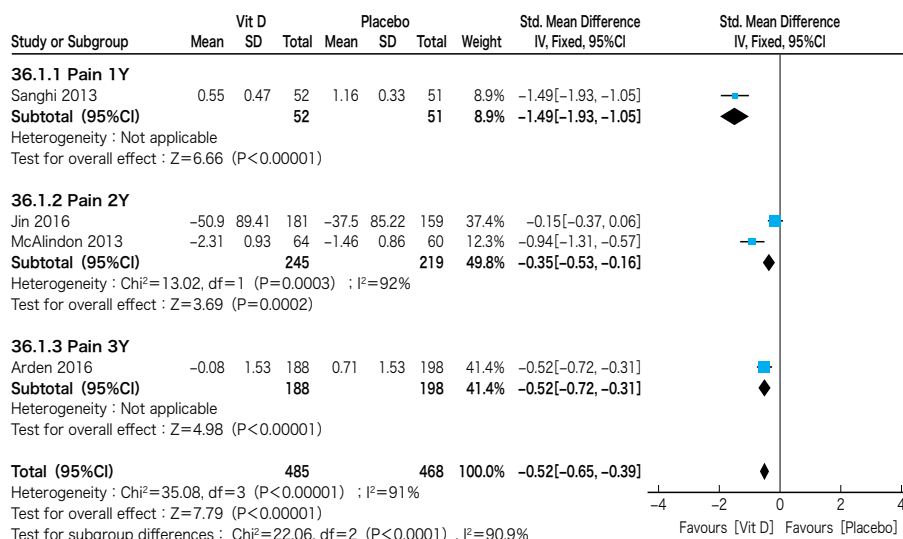


図4 ビタミンD

a: 鎮痛効果

- 24) McAlindon T, et al. Am J Med. 2004; **117**(9): 643-9.
- 25) Petersen SG, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2011; **92**(8): 1185-93.
- 26) Pavelká K, et al. Arch Intern Med. 2002; **162**(18): 2113-23.
- 27) Kanzaki N, et al. J Sci Food Agric. 2012; **92**(4): 862-9.
- 28) Lubis AMT, et al. Acta Med Indones. 2017; **49**(2): 105-11.
- 29) Nakasone Y, et al. Exp Ther Med. 2011; **2**(5): 893-9.
- 30) Messier SP, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2007; **15**(11): 1256-66.

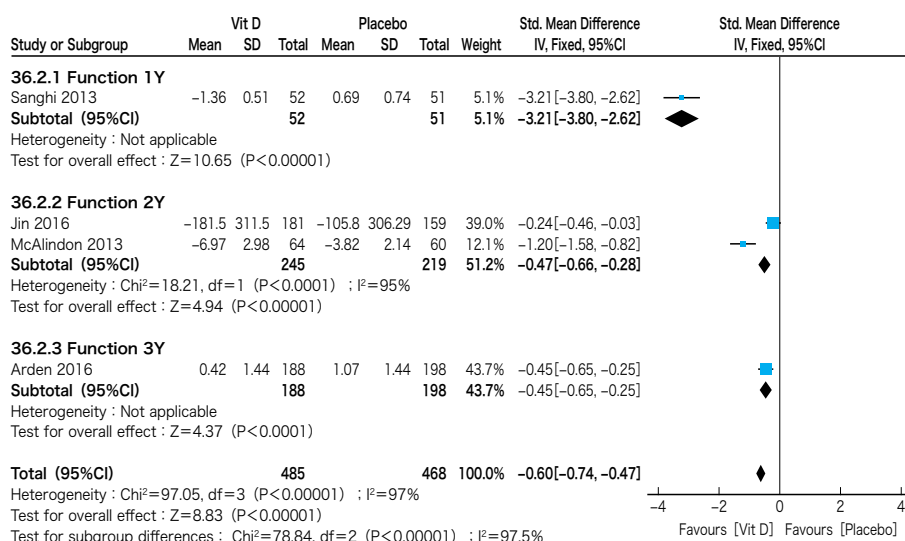


図 4 ビタミン D
b: 身体機能改善効果

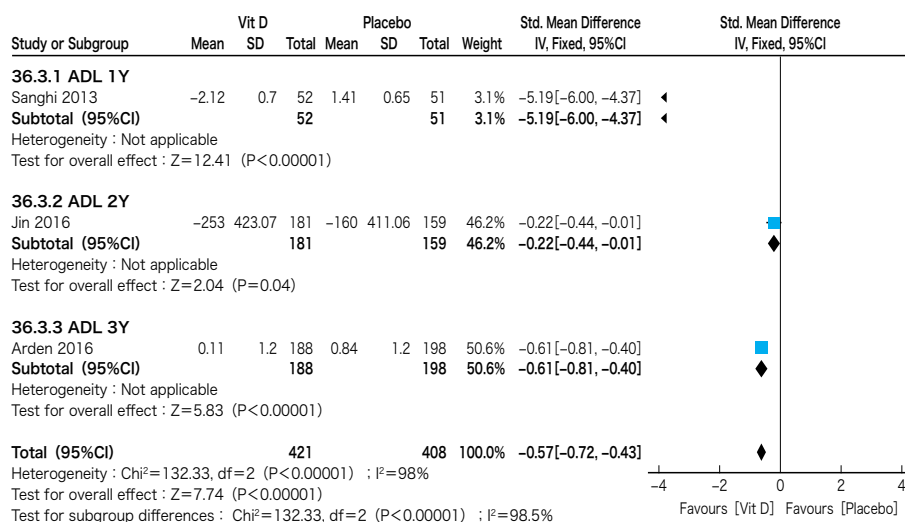


図 4 ビタミン D
c: ADL/QOL 改善効果

- 31) Roman-Blas JA, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; **69**(1): 77-85.
- 32) Das A Jr, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2000; **8**(5): 343-50.
- 33) Möller I, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2010; **18** Suppl 1: S32-40.
- 34) Michel BA, et al. Arthritis Rheum. 2005; **52**(3): 779-86.
- 35) Monfort J, et al. Med Clin (Barc). 2017; **148**(12): 539-47.
- 36) Giordano N, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2009; **70**(3): 185-96.
- 37) Black C, et al. Health Technol Assess. 2009; **13**(52): 1-148.

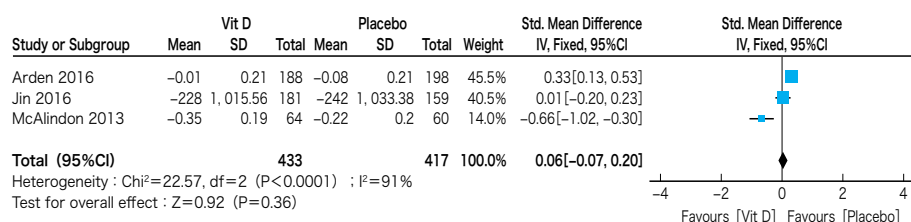


図 4 ビタミン D
d : 軟骨保護作用

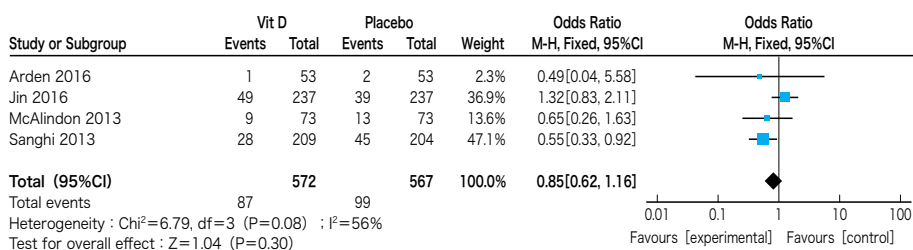


図 4 ビタミン D
e : 全脱落例

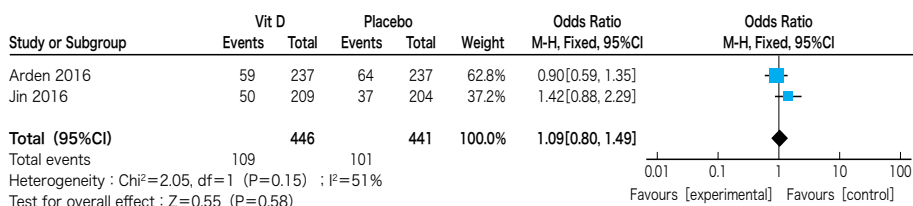


図 4 ビタミン D
f : 有害事象による脱落

- 38) Sanghi D, et al. Clin Orthop Relat Res. 2013; **471**(11): 3556-62.
- 39) Jin X, et al. JAMA. 2016; **315**(10): 1005-13.
- 40) McAlindon T, et al. JAMA. 2013; **309**(2): 155-62.
- 41) Arden NK, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016; **24**(11): 1858-66.

2. 多血小板血漿（PRP）療法にかかわる資料集成結果と解説

多血小板血漿（platelet-rich plasma：PRP）療法は、患者の血液を採取し、遠心分離処理後、血小板を多く含む血漿部分層を PRP として採取し、これを患部に注射する治療である。末梢血を遠心分離し培養せずに用いる医療技術であるが、関節腔内等の血流の乏しい組織への投与では相同利用に該当しないことから、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）では、「第二種再生医療等技術」に該当する。このため、再生医療等を提供しようとする病院または診療所の管理者は、厚生労働省令で定めるところにより、あらかじめ再生医療等の提供に関する計画を「再生医療等委員会」の意見を聴いたうえで厚生労働大臣に提出しなければならない。

外来診療では患者からこの療法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 に対して PRP の鎮痛効果、身体機能および ADL/QOL 改善効果があるかを、脱落例・有害事象発生率およびコストも含めて検証した。

メタ解析には PubMed Central®（PMC）から 12 論文を新たに追加引用した。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、観察期間によって介入効果を検証した。対照は生理食塩水を用いた RCT をメタ解析した。

PRP の鎮痛効果のメタ解析では、3、6、12、24 か月では研究間の異質性 I^2 が 90% 以上、60 か月では異質性 I^2 が 84% であって、75% 以上の高度の異質性を示し、有意にばらつきが高い結果であった^{1～11)}（図 1）。そのため信頼性を欠き、PRP の鎮痛効果を判定することはできなかった。身体機

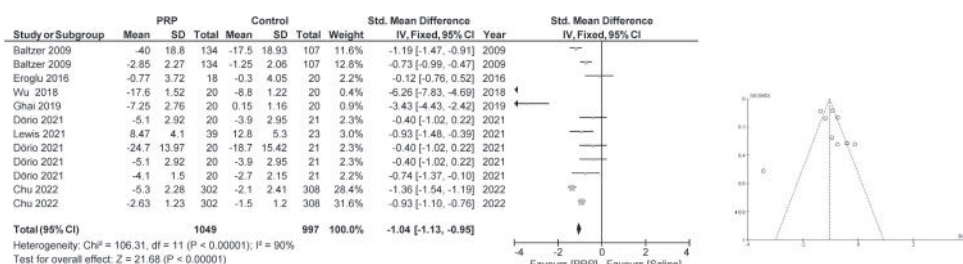


図 1 疼痛緩和効果
a：3 か月

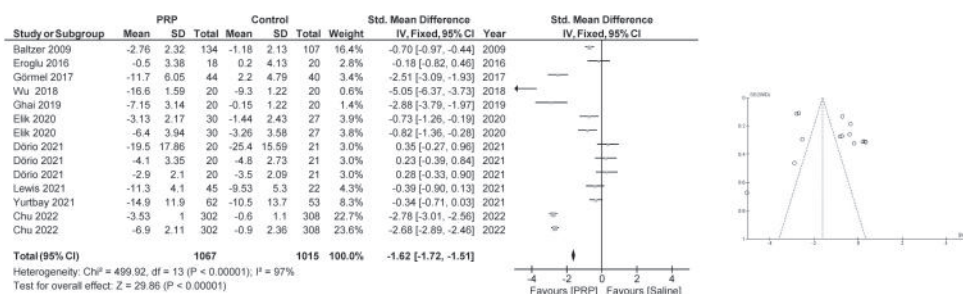


図 1 疼痛緩和効果
b：6 か月

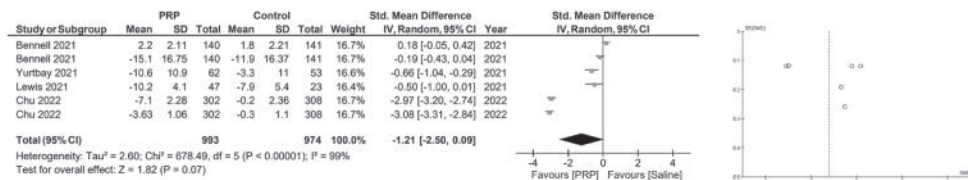


図 1 疼痛緩和効果
c: 12 か月

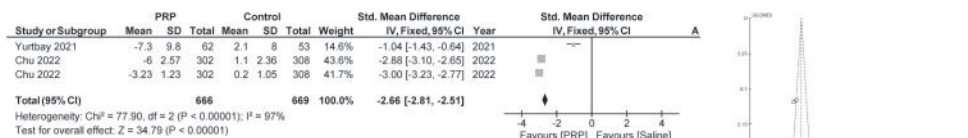


図 1 疼痛緩和効果
d: 24 か月

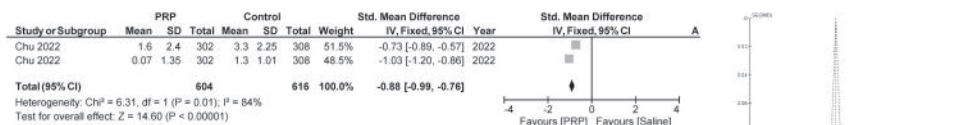


図 1 疼痛緩和効果
e: 60 か月

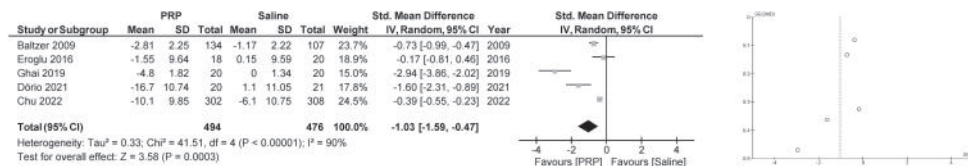


図 2 機能改善効果
a: 3 か月

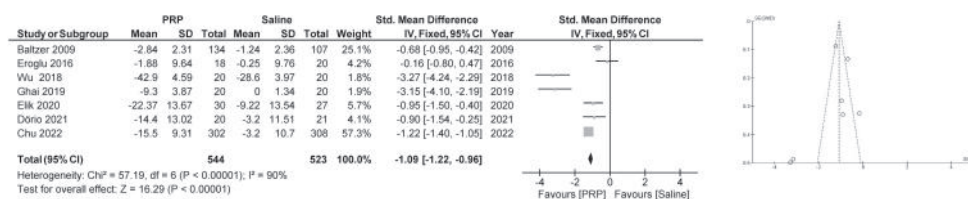


図 2 機能改善効果
b: 6 か月

能改善のメタ解析においても 3, 6, 12 か月では研究間の異質性 I^2 が 90% 以上, 24, 60 か月では報告例が少なく, 異質性 I^2 が同定できなかった^{1~8, 10)} (図 2). このため, PRP の身体機能改善に

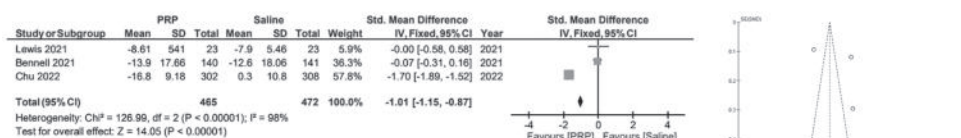


図2 機能改善効果
c: 12 か月

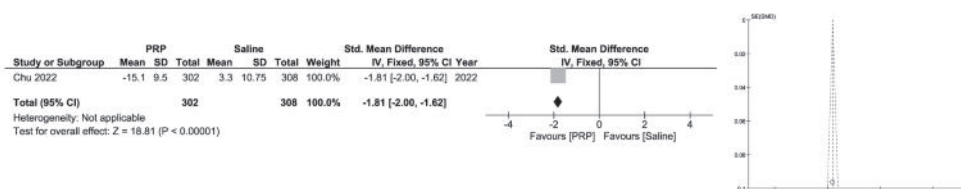


図2 機能改善効果
d: 24 か月

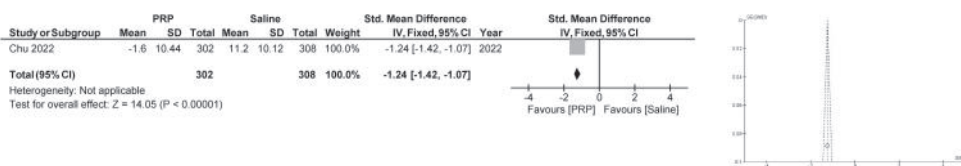


図2 機能改善効果
e: 60 か月

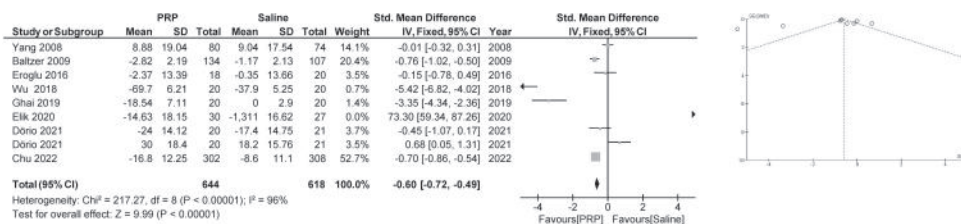


図3 ADL/QOL 改善効果
a: 3 か月

対する信頼に足る効果判定はできなかった。ADL/QOL 改善効果も同様であって、信頼に足る判定はできなかった^{1~5,7,8,10,12)} (図3)。

この研究間の高い異質性には、PRP の調整方法や用量などの相違、対象となる膝 OA の重症度割合の相違などが影響している可能性がある。国立研究開発法人 日本医療研究開発機構では、本法が自由診療として実施されている実態があり、再生医療実用化研究事業とするためには、当該治療の標準化、細胞加工物の品質検査体制の構築、対象疾患および対象患者の絞り込み、適切な有効性指標の選定および評価方法の標準化、レスポnderおよびノンレスポnderに関する評価方法の開発など、「有効性・妥当性を検証する臨床研究または医師主導治験」を開始するための研究が必要であることを示している¹³⁾。膝 OA は早期から進行期まで種々の病期・重症度があり、本法に

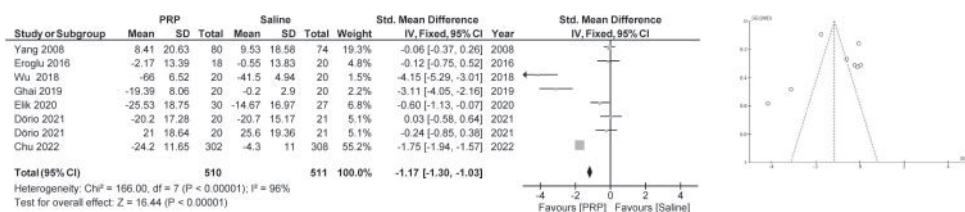


図 3 ADL/QOL 改善効果
b : 6 か月

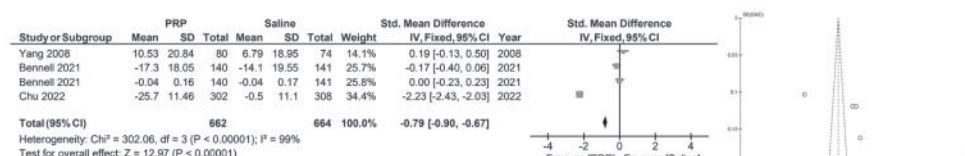


図 3 ADL/QOL 改善効果
c : 12 か月

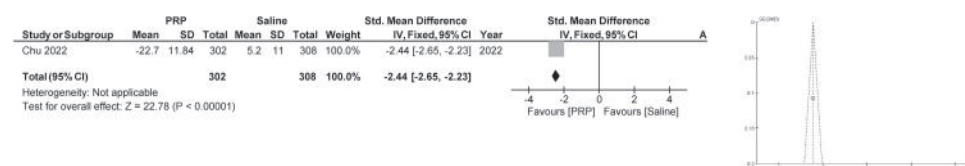


図 3 ADL/QOL 改善効果
d : 24 か月

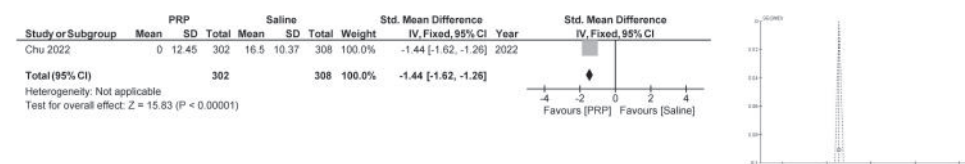


図 3 ADL/QOL 改善効果
e : 60 か月

よるレスポナーおよびノンレスポナーが想定され、層別解析により有効性を検証することも必要であることから、治療に用いる PRP の品質特性解析等が必要であって、堅牢性のある品質試験法が確立していることが重視されている¹³⁾。

また、メタ解析した論文での研究期間中の脱落の危険率は、PRP 療法は生理食塩水に比して 0.95 [95% CI 0.66, 1.36] で対照群と同等であった (図 4)。一方、PRP 療法の有害事象発生率については対照群に比して 1.05 [95% CI 0.90, 1.22] であったが、異質性 I^2 が 60% と大きな異質性を示し、PRP 療法が安全であることに信頼に足る判定をすることはできなかった (図 5)。さらに、軟骨修復・再生作用に対するメタ解析では PRP の効果を示すことはできなかった¹⁴⁾。

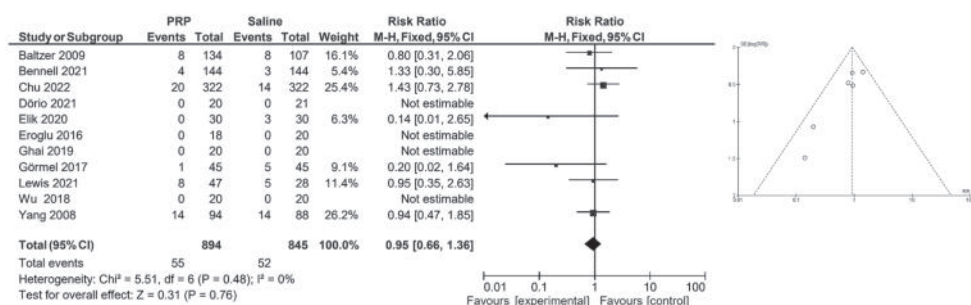


図4 脱落例

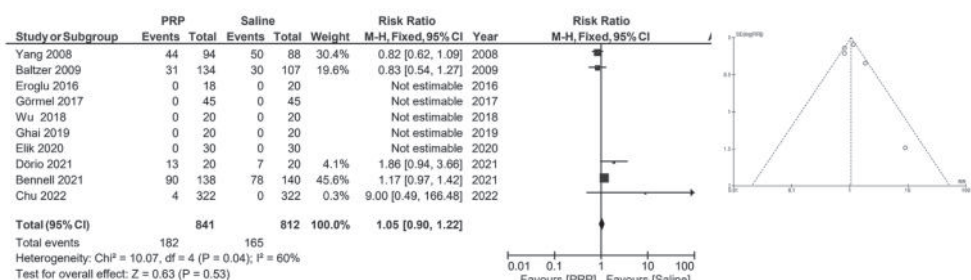


図5 有害事象

以上から、膝 OA に対する PRP の鎮痛効果および身体機能・ADL/QOL 改善効果に対する信頼に足る効果判定はできなかった。また、有害事象の発生率は少ないとされるものの、調整法によっては発生することが報告されており^{5~7)}、本解析では PRP 療法が安全であることに信頼に足る判定をすることはできなかった。PRP 療法の軟骨修復・再生作用は明らかでなく¹⁴⁾、その生物学的効果についていまだ不明な点が多い。本邦では PRP 療法は自由診療であるために、PRP 療法のコストは高額となっている。そのコストが膝 OA の鎮痛効果、身体機能および ADL/QOL 改善効果および病態改善の有効性に見合うものであるか否かについては、今後とも詳細な検討が必要と考える。

文献

- 1) Baltzer AW, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2009; **17**(2): 152-60.
- 2) Eroglu, et al. Turkish J Sport Med 2016; **51**(2): 34-43.
- 3) Wu YT, et al. Am J Phys Med Rehabil 2018; **97**(4): 248-54.
- 4) Ghai B, et al. Braz J Anesthesiol 2019; **69**(5): 439-47.
- 5) Dório M, et al. BMC Musculoskelet Disord 2021; **22**(1): 822.
- 6) Lewis E, et al. Bone Joint J 2022; **104-B** (6): 663-71.
- 7) Bennell KL, et al. JAMA. 2021; **326**(20): 2021-30.
- 8) Chu J, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2022; **30**(12): 4063-71.
- 9) Görmeli G, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017; **25**(3): 958-65.
- 10) Elik H, et al. J Back Musculoskelet Rehabil 2020; **33**(1): 127-38.
- 11) Yurtbay A, et al. Arch Orthop Trauma Surg. 2022; **142**(10): 2755-68.
- 12) Auw Yang KG, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2008; **16**(4): 498-505.
- 13) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 令和 4 年度公募要領 再生医療実用化研究事業
<https://www.amed.go.jp/content>
- 14) Prodromidis AD, et al. Osteoarthritis Cartilage. 2022; **4**(4): 100318.



卷末資料

1. 日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準

変形性膝関節症治療成績判定基準

術前・術後 病院名： _____ 記入者氏名： _____ 記入： ____年__月__日
カルテ番号： _____ 患者氏名： _____ 手術名： _____ 手術年月： ____年__月__日
性別：男・女 年齢： ____歳 体重： ____kg 住 所： _____ TEL： _____

		右	左	特 記 事 項				
疼痛・歩行能	1km 以上歩行可, 通常疼痛ないが, 動作時たまに疼痛あってもよい	30	30					
	1km 以上歩行可, 疼痛あり	25	25					
	500m 以上, 1km 未満の歩行可, 疼痛あり	20	20					
	100m 以上, 500m 未満の歩行可, 疼痛あり	15	15					
	室内歩行または 100m 未満の歩行可, 疼痛あり	10	10					
	歩行不能 起立不能	5 0	5 0					
疼痛・階段昇降能	昇降自由・疼痛なし	25	25					
	昇降自由・疼痛あり, 手すりを使い・疼痛なし	20	20					
	手すりを使い・疼痛あり, 一步一步・疼痛なし	15	15					
	一步一步・疼痛あり, 手すりを使い一步一步・疼痛なし	10	10					
	手すりを使い一步一步・疼痛あり	5	5					
	出来ない	0	0					
屈強直・曲角・高度および拘縮	正座可能な可動域	35	35					
	横座り・胡座可能な可動域	30	30					
	110°以上屈曲可能	25	25					
	75° //	20	20					
	35° //	10	10					
	35°未満の屈曲, または強直, 高度拘縮	0	0					
腫脹	水腫・腫脹なし	10	10					
	時に穿刺必要	5	5					
	頻回に穿刺必要	0	0					
総 計								
患者の満足度	とてもよかった	右	左	右	左	右	左	X線所見
	よかった	右	左	右	左	右	左	
	よかった人にすめる	右	左	右	左	右	左	
	よかった人にすめるほどではない	右	左	右	左	右	左	
	わからない	右	左	右	左	右	左	
	やらないほうがよかった	右	左	右	左	右	左	
		右	左	右	左	右	左	
		右	左	右	左	右	左	
								特 記 事 項
								右 左
								疼 痛 無, 軽, 中, 激 無, 軽, 中, 激
								実測角度
								可 動 域 ° ~ ° ° ~ °
								強 直 ° °
								自動伸展不全 ° °
								内・外反
								動 揺
								側 方
								前 後
								大腿周径
								5cm cm cm
								10cm cm cm
								装 具
								時 々
								常 用
								一本杖 二本杖 車椅子
								時 々
								常 用
								10m 歩行速度 秒
								右 左
								立位 FTA
								臥位 FTA
								関 節 裂 隙 狭小, 消失 狭小, 消失
								骨 棘
								骨 硬 化
								垂 脱 臼
								骨 欠 損
								患 者 の 印 象

相関係数 0.813

変形性膝関節症治療成績判定基準記入要綱

疼痛・歩行能

- ・歩行はすべて連続歩行（休まずに一気に歩ける距離）を意味する。
- ・疼痛は歩行時痛とする（疼痛は鈍痛，軽度痛，中等度痛をふくむ）。
- ・ある距離までしか歩けないが，その範囲では疼痛ない時は，その１段上のクラスの疼痛・歩行能とする。
- ・ある距離で激痛が現れる時，その１段下のクラスの疼痛・歩行能とする。
- ・「通常疼痛ないが，動作時たまに疼痛あってもよい」は買物後，スポーツ後，仕事後，長距離歩行後，歩き初めなどに疼痛がある状態をいう。
- ・「1km 以上の歩行」はバスの 2～3 停留所間隔以上歩ける，あるいは 15 分以上の連続歩行可能をいう。
- ・「500m 以上，1 km 未満の歩行」は買物が可能な程度の連続歩行をいう。
- ・「100m 以上，500m 未満の歩行」は近所づきあい程度の連続歩行をいう。
- ・「室内歩行または 100m 未満の歩行」は室内または家の周囲，庭内程度の連続歩行をいう。
- ・「歩行不能」は起立できるが歩けない，歩行出来ても激痛のある場合をいう。

疼痛・階段昇降能

- ・疼痛は階段昇降時痛をいう。
- ・疼痛は鈍痛，軽度痛，中等度痛をいう。
- ・激痛がある時はその１段下のランクとする。
- ・筋力低下などで「出来ない」状態であるが疼痛のない時は「手すりを使い一步一步（１段２足昇降）で疼痛あり」とする。

屈曲角度および強直・高度拘縮

- ・「110°以上屈曲可能」は 110°以上屈曲可能であるが，正座，横座り，胡座は出来ない状態をいう。
- ・「75°以上屈曲可能」は 75°以上 110°未満の屈曲可能をいう。
- ・「35°以上屈曲可能」は 35°以上 75°未満の屈曲可能をいう。
- ・「高度拘縮」は肢位の如何にかかわらず arc of motion で 35°以下をいう。

腫 脹

- ・「時に穿刺必要」：最近時に穿刺を受けている，または時にステロイドの注入を受けている，など。
- ・「頻回に穿刺必要」：常に水腫がある。

（日整会誌 1992; 66: 1214-5. より引用）

2. Lysholm Knee Scoring Scale

Lysholm Knee Scoring Scale

跛行 (5 点) なし=5 軽度の跛行もしくは時おり跛行あり=3 重度の跛行もしくは常に跛行あり=0	疼痛 (25 点) なし=25 活動中不定期にわずかに生じる=20 激しい活動中に明らかである=15 2km 以上の歩行中もしくは歩行後に明らかである=10 2km 以下の歩行中もしくは歩行後に明らかである=5 常にみられる=0
支持 (5 点) なし=5 杖もしくは松葉杖=2 荷重不可=0	腫脹 (10 点) なし=10 激しい活動で生じる=6 通常の活動で生じる=2 常にみられる=0
ロッキング (15 点) ロッキングや引っかかり感はない=15 引っかかり感はあるがロッキングはない=10 時おり、ロッキングあり=6 しばしばロッキングあり=2 検査時にロッキング状態=0	階段 (10 点) 問題なし=10 わずかに困難=4 1 度に 1 段しか上れない=2 不可能=0
不安定性 (25 点) 膝くずれなし=25 運動中、もしくは他の活動時まれに生じる=20 運動中、もしくは他の活動中しばしば生じる (もしくは参加できない)=15 日常動作で時々生じる=10 日常動作でしばしば生じる=5 毎回生じる=0	しゃがみ込み (5 点) 問題なし=5 わずかに困難=4 90°以上はできない=2 不可能=0
点数表	
優 : 95 ~ 100 良 : 84 ~ 94 可 : 65 ~ 83 不可 : <64	

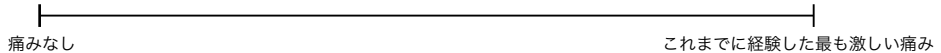
(Tegner Y, et al. Clin Orthop Relat Res. 1985(198): 43-9. より引用)

3. 疾患特異的・患者立脚型変形性膝関節症機能尺度評価

お膝の状態についての質問票

I 膝の痛みの程度

次の線は痛みの程度をおたずねするものです。左の端を「痛みなし」、右の端をこれまでに経験した「最も激しい痛み」としたときに、この数日間のあなたの痛みの程度はどのあたりでしょうか。線の上でこのあたりと思われるところに×印をつけてください。



II 膝の痛みやこわばり

この数日間のあなたの膝の状態についてお聞きます。
あてはまる回答を一つ選び、□に✓をつけてください。

- | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. この数日間、朝、起きて動き出すとき膝がこわばりますか。 | こわばりはない | 少しこわばる | 中程度こわばる | かなりこわばる | ひどくこわばる |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. この数日間、夜中、睡眠中に膝が痛くて目がさめることがありますか。 | 全くない | たまにある | ときどきある | しばしばある | 毎晩ある |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. この数日間、階段を昇るときに膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. この数日間、階段を降るときに膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. この数日間、しゃがみこみや立ち上がりのとき膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか。 | 全く痛くない | 少し痛い | 中程度痛い | かなり痛い | ひどく痛い |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

III 日常生活の状態

この数日間のあなたの日常生活の状態についてお聞きます。
あてはまる回答を一つ選び、□に✓をつけてください。

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. この数日間、階段の昇りや降りはどの程度困難ですか。 | 困難はない | 少し困難 | 中程度困難 | かなり困難 | 非常に困難 |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. この数日間、しゃがみこみや立ち上がりはどの程度困難ですか。 | 困難はない | 少し困難 | 中程度困難 | かなり困難 | 非常に困難 |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. この数日間、洋式トイレからの立ち上がりはどの程度困難ですか。 | 困難はない | 少し困難 | 中程度困難 | かなり困難 | 非常に困難 |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 12. この数日間、ズボン、スカート、パンツなどの着替えはどの程度困難ですか。 | 困難はない | 少し困難 | 中程度困難 | かなり困難 | 非常に困難 |
| | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

13. この数日間、靴下をはいたり脱いだりすることはどの程度困難ですか。
 困難はない ☐ 少し困難 ☐ 中程度困難 ☐ かなり困難 ☐ 非常に困難 ☐
14. この数日間、平らなところを休まずにどれくらい歩けますか。
 30分以上歩ける ☐ 15分ぐらい歩ける ☐ 家のまわりを歩ける程度 ☐ 家の中を歩ける程度 ☐ ほとんど歩けない ☐
15. この数日間、杖を使っていますか。
 全く使わない ☐ たまに使う ☐ とときどき使う ☐ しばしば使う ☐ 必ず使う ☐
16. この数日間、日用品などの買い物はどの程度困難ですか。
 困難はない ☐ 少し困難 ☐ 中程度困難 ☐ かなり困難 ☐ 非常に困難 ☐
17. この数日間、簡単な家事（食卓の後かたづけや部屋の整理など）はどの程度困難ですか。
 困難はない ☐ 少し困難 ☐ 中程度困難 ☐ かなり困難 ☐ 非常に困難 ☐
18. この数日間、負担のかかる家事（掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど）はどの程度困難ですか。
 困難はない ☐ 少し困難 ☐ 中程度困難 ☐ かなり困難 ☐ 非常に困難 ☐

IV ふだんの活動など

この1か月、あなたのふだんしていることや外出などについてお聞きます。
 あてはまる回答を一つ選び、□に✓をつけてください。

19. この1か月、催し物やデパートなどへ行きましたか。
 週に2、3回以上行った ☐ 週に1回程度行った ☐ 2週に1回程度行った ☐ 月に1回行った ☐ 全く行かなかった ☐
20. この1か月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいこごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか。
 困難はない ☐ 少し困難 ☐ 中程度困難 ☐ かなり困難 ☐ 非常に困難 ☐
21. この1か月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいこごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか。
 制限しなかった ☐ 少し制限した ☐ 半分ほど制限した ☐ かなり制限した ☐ 全くやめていた ☐
22. この1か月、膝の痛みのため、近所への外出をあきらめたことがありますか。
 ない ☐ 1～2回あった ☐ 数回あった ☐ よくあった ☐ ほとんどあきらめていた ☐
23. この1か月、膝の痛みのため、遠くへの外出をあきらめたことがありますか。
 ない ☐ 1～2回あった ☐ 数回あった ☐ よくあった ☐ ほとんどあきらめていた ☐

V 健康状態について

この1か月のあなたの健康状態についてお聞きます。
 あてはまる回答を一つ選び、□に✓をつけてください。

24. この1か月、ご自分の健康状態は人並みに良いと思いますか。
 全くそう思う ☐ そう思う ☐ 良いとも悪いとも言えない ☐ そう思わない ☐ 全然そう思わない ☐
25. この1か月、お膝の状態はあなたの健康状態に悪く影響していると思いますか。
 全く影響はないと思う ☐ 少し悪い影響があると思う ☐ 中程度悪い影響があると思う ☐ かなり悪い影響があると思う ☐ ひどく悪い影響があると思う ☐

ご記入もれがないか、もう一度ご確認ください。

(赤居正美, ほか. 日整会誌. 2006; 80(5): 307-15. より引用)

4. 日本語版 Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)

膝外傷と変形性関節症評価点数 (J-KOOS)

調査個人データ

苗字															名															
性別	女															男														
生年月日	年	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	日																
記入日	年	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	日																

説明：この調査では、あなたの膝の状態についてお尋ねします。この情報は、あなたが膝の状態をどのように感じるか、そしてどの程度日常生活をおこなえるかについて、経過を見るのに役立ちます。
全ての質問に答えて四角のマス (□) にチェックを入れてください。どの質問についても、最も当てはまる項目を1つだけ選び、チェックを入れてください。答えに迷う場合は、最も近いと思うものをお選びいただくよう、お願いします。

症状：これらの質問では、ここ1週間の膝の症状についてお答えください。

- S1. 膝に腫れ（はれ）がありますか？
 まったくない □ まれにある □ ときどきある □ ひんぱんにある □ いつもある □
- S2. 膝を動かしたとき軋み（きしみ）を感じたり、ひっかかる音が聞こえたり、その他の雑音が聞こえたりしますか？
 まったくない □ まれにある □ ときどきある □ ひんぱんにある □ いつもある □
- S3. 動いている最中に膝が引っかかったり、動かなくなったりしますか？
 まったくない □ まれにある □ ときどきある □ ひんぱんにある □ いつもある □
- S4. 膝を完全に伸ばすことができますか？
 いつもできる □ たいいていできる □ ときどきできる □ ほとんどできない □ まったくできない □
- S5. 膝を完全に曲げることができますか？
 いつもできる □ たいいていできる □ ときどきできる □ ほとんどできない □ まったくできない □

こわばり：

以下の質問はここ1週間のあなたの膝のこわばりについての質問です。こわばりとは膝を動かした時に制限を感じたり、ゆっくりとしか動かせない状態です。

- S6. 朝起きた時にどの程度の膝のこわばりがありますか？
 まったくない □ すこしある □ あるていどある □ かなりある □ ひどい □
- S7. 午後や夕方、座ったり、横になったり、休んだ後にどの程度の膝のこわばりがありますか？
 まったくない □ すこしある □ あるていどある □ かなりある □ ひどい □

痛み：

- P1. 膝の痛みの頻度はどのくらいですか？
 まったくない □ 月に1, 2回 □ 週に1, 2回 □ 日に1, 2回 □ いつも □
- ここ1週間に、以下の動作をした時にどの程度の膝の痛みがありましたか
- P2. 膝をひねったり回したりする時
 まったくいたくない □ すこしいたい □ あるていどいたい □ すごくいたい □ ものすごくいたい □
- P3. 膝を完全に伸ばす時
 まったくいたくない □ すこしいたい □ あるていどいたい □ すごくいたい □ ものすごくいたい □

P4. 膝を完全に曲げる時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐
P5. 平らな場所を歩く時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐
P6. 階段を上り下りする時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐
P7. 夜、寝ている時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐
P8. 座っている時や、横になっている時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐
P9. まっすぐ立っている時 まったくいたくない ☐	すこしいたい ☐	あるていどいたい ☐	すごくいたい ☐	ものすごくいたい ☐

機能

日常生活：

以下の質問では、あなたの身体機能についてお尋ねします。これは、あなたの動作や身の回りのことを行う能力のことを指します。以下のそれぞれの活動について、ここ1週間、あなたの膝が原因で感じた困難の程度をお答えください。

A1. 階段を下りる時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A2. 階段を上る時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A3. 座った状態から立ち上がる時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A4. 立っている時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A5. 身をかがめて、床に落ちたものを拾う時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A6. 平らな場所を歩く時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A7. 車の乗り降り まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A8. 買い物に行く時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A9. 靴下やストッキングをはく時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A10. ベッドから起き上がる時 まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐
A11. 靴下やストッキングを脱ぐとき まったく不自由を感じない ☐	すこし困難である ☐	ある程度困難である ☐	とても困難である ☐	ほとんどできない ☐

A12. ベッドに横たわっている時（寝返りをうつなど）					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
A13. 浴槽に入る / 浴槽から出る時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
A14. イスに座っている時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
A15. 洋式トイレを使う時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
A16. 大変な家事を行う時（重い箱を動かす、床を拭くなど）					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
A17. 簡単な家事を行う時（料理、ちりやほこりを払うなど）					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	

機能

スポーツおよびレクリエーション活動：

以下の質問では、より高いレベルでの活動を行った際のあなたの身体機能についてお尋ねします。

以下のそれぞれの活動について、ここ1週間、あなたの膝が原因で感じた困難の程度をお答えください。

SP1. シャガむ時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
SP2. 走る時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
SP3. ジャンプする時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
SP4. 悪い方の膝をひねったり、回したりする時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	
☐	☐	☐	☐	☐	
SP5. ひざまずく時					
まったく不自由を感じない	すこし困難である	ある程度困難である	とても困難である	ほとんどできない	

生活の質

Q1. どのくらいの頻度で自分の膝の問題を自覚しますか？

まったくない	月に1, 2回	週に1, 2回	日に1, 2回	いつも
☐	☐	☐	☐	☐

Q2. 膝によくない行動を避けるために、生活様式を変えましたか？

まったく変えてない	すこし変えた	ある程度変えた	かなり変えた	完全に变えた
☐	☐	☐	☐	☐

Q3. 膝に自信を持ってないことで、どの程度困っていますか？

まったく困っていない	すこし困っている	ある程度困っている	かなり困っている	非常に困っている
☐	☐	☐	☐	☐

Q4. 全体的に、どのくらい膝について困難を感じますか？

まったくない	すこし困難である	ある程度困難である	かなり困難である	非常に困難である
☐	☐	☐	☐	☐

質問にお答えいただきありがとうございました。

(中村憲正, ほか. 日整会誌. 2011; 85(11): 892-8. より引用)

索引

欧文

B

bone marrow lesion (BML) 35
bone mineral density (BMD) 27

C

closed wedge high tibial osteotomy (CWHTO) 105
COX-2 選択的阻害薬 69

D

distal femoral osteotomy (DFO) 105
double knee action 42
double level osteotomy (DLO) 105

G

growth differentiation factor 5 (GDF5) 27, 33

H

high tibial osteotomy (HTO) 105

I

interleukin 6 (IL-6) 29
International Knee Documentation Committee (IKDC) スコア 38

J

Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM) 38
JOA スコア 38

K

Kellgren-Lawrence 分類 24, 37
knee adduction moment (KAM) 42
Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) 38, 142
Knee Society Score 38

L

local infiltration analgesia (LIA) 113
Lysholm Knee Scoring Scale 38, 139

M

Marx activity level scale 38

medial meniscus extrusion (MME) 39
minimal clinically important differences (MCID) 38
MRI 39

N

NSAIDs 外用 69, 83
NSAIDs 内服 69, 80

O

open wedge distal tuberosity tibial osteotomy (OWDTO) 105
open wedge high tibial osteotomy (OWHTO) 105

P

platelet-rich plasma (PRP) 131
pressure pain threshold (PPT) 29

Q

quality of life (QOL) 25

R

radiographic knee OA (RKO) 25

S

serotonin noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI) 92
subchondral bone attrition (SBA) 35

T

Tegner activity scales 38
temporal summation (TS) 29
tibial condyle valgus osteotomy (TCVO) 105
total knee arthroplasty (TKA) 105, 111, 113, 115
transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) 59

U

unicompartmental knee arthroplasty (UKA) 105

W

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) 38

和文

あ

アセトアミノフェン 69, 76
圧痛閾値 29

い

遺伝子変異 33

う

運動療法 50

え

疫学 23

か

外側楔状足底挿板 65
下肢アライメント 35, 37
滑膜炎 35
関節水症 35

き

灸治療 63
教育プログラム 45
鏡視下デブリドマン 101
鏡視下半月板切除 101
局所浸潤鎮痛 113

く

グルコサミン 119

け

経皮的電気神経刺激 59
健康寿命 25

こ

高位脛骨骨切り術 105
骨髄病変 35
コンドロイチン 119

さ

サプリメント 119

し

時間の加重 29
自然経過 23

疾患特異的・患者立脚型変形性膝関節症機能尺度評価 140

弱オピオイド 89

周術期疼痛管理 113

周術期リハビリテーション 115

手術療法 101

人工膝関節全置換術 105, 111, 113, 115

人工膝関節内(外)側・膝単顆置換術 105, 109

す

ステロイド関節内注射 97

せ

生命予後 25

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 92

そ

装具療法 65

た

体重減少 54
大腿骨遠位骨切り術 105
多血小板血漿療法 131
単純X線撮影検査 37, 39

ち

超音波検査 39
超音波治療 61

と

疼痛 29
トラマドール 89

な

内側半月板逸脱 39
軟骨下骨摩耗 35

に

日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準 38, 137

は

バイオマーカー 41
バイオメカニクス 42
発症機序 35
鍼治療 62

ひ

ヒアルロン酸関節内注射 69, 94

膝周囲骨切り術 105

膝装具 65

膝内反モーメント 42

ビタミン D 121

肥満 31

ふ

物理療法 59

へ

変形性腰椎症 31

ほ

保存療法 43

ま

末梢神経ブロック 113

り

リスク因子 27

リハビリテーション 115

臨床症状評価 38

わ

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製
剤 86

変形性膝関節症診療ガイドライン 2023

2023 年 5 月 25 日 発行

監修者 日本整形外科学会
編集者 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会
発行者 小立健太
発行所 株式会社 南 江 堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
☎(出版) 03-3811-7236 (営業) 03-3811-7239
ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>
印刷・製本 日経印刷

Japanese Orthopaedic Association (JOA) Clinical Practice Guidelines on the Management of Osteoarthritis of the Knee
© The Japanese Orthopaedic Association, 2023

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-20702-2

本書の無断複製を禁じます。

JCOPY (出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写, スキャン, デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学, 病院, 企業等の内部において, 業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても, 代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。