

変形性股関節症に対する PRP 関節内注射療法の疼痛改善効果に関する臨床研究

高知大学整形外科

岡上 裕介 團 隼兵 池内 昌彦

はじめに

近年、整形外科領域において、スポーツ傷害からの早期復帰を目的とした多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP) 療法の臨床応用がなされ、本邦でも広がりを見せている。PRP は自己末梢血由来の産物でありその中には組織修復に関わる様々な成長因子・接着因子が含まれる。PRP を損傷した組織に注射することで自然治癒過程を活性化させ、治癒・再生速度を上げることが可能とされている¹。また、患者自身の血液成分だけを用いた治療であるため、免疫反応が起きにくいという点も大きなメリットである。PRP 療法はその有効性がすでに国内外で多数の報告がなされており、近年、変形性関節症 (OA) に対する新たな保存治療として PRP 関節内注射療法の疼痛軽減・関節機能改善効果が報告されてきている²⁻⁵が、その多くが膝 OA に対するものであり、変形性股関節症に対する報告は少なく、国内での報告は未だ存在しない。また、海外の報告はいずれも単回投与⁴⁻⁵であり、複数回投与の報告は存在しない。日本人における変形性股関節症の多くは、寛骨臼形成不全を起因としたアライメント異常が起因となる場合が多いこと⁶、また人種によって血小板機能に差があること⁷も示唆されており、日本人に対する本治療の有効性を明らかにする必要がある。

本研究の目的は、疼痛スコアを主要項目として、ヒアルロン酸 (HA) 関節内注射と比較

検証することにより、変形性股関節症に対する PRP 療法の安全性・有効性を明らかにすることである。

対象および方法

本研究は、特定認定再生医療等委員会の承認 (PB6180006) を経て厚生労働省から認可を得て行った。

対象は ACR 基準を満たす変形性股関節症患者で Kellgren and Lawrence grade 1-3 に該当する症例 40 例である。ランダムに PRP 投与群、HA 投与群の 2 群間に割り付けを行い、それぞれ 20 例ずつとした。盲検化のため 2 群ともに約 90cc の採血を行い、PRP の精製は富士ソフト ティッシュエンジニアリングに委託した。細胞加工施設にて double spin 法で血液を 20 倍濃縮し、4.5mL の PRP 精製を行った。生成される PRP は白血球をほとんど含まない LP-PRP であり、精製後、各検査 (無菌検査、血小板濃度、EGF 濃度) 用に 1.5mL 使用し、投与用に 1.0 mL × 3 本を使用時まで遮光バイアル瓶で冷凍保存した。HA 群に関しては検査のみで残った血液は破棄した。各群、計 3 回の注射を 2 週毎にエコーガイド下に施行 (PRP 群: PRP1ml + 1% キシロカイン 1ml、HA 群: HA2.5ml) し、1 回目投与から 8 週、12 週、16 週、24 週に評価を行った。評価は、WOMAC スコアに加え、Pain VAS、医師立脚型、患者立脚型の股関節機能評価として、日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA スコア)、Harris Hip Score、日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ)、Oxford Hip Sc

ore とした。

結果

最終観察まで行うことのできた 38 例において、主要評価項目である WOMAC-pain スコア改善率は、PRP 群平均 58%、HA 群平均 26%であった。それぞれの評価項目の投与前及び投与後 24 週の値は、Pain VAS が、PRP 群平均 60mm→17mm、HA 群平均 58mm→39mm、JOA スコアが PRP 群平均 61.7 点→85.6 点、HA 群平均 63.0 点→78.1 点、Harris Hip Score が PRP 群平均 61.6 点→75.8 点、HA 群平均 58.8 点→66.9 点、JHEQ が PRP 群平均 31.9 点→52.3 点、HA 群平均 32.3 点→45.8 点、Oxford Hip Score が PRP 群平均 27.8 点→18.9 点、HA 群平均 27.3 点→24.5 点であった。

(図 1-6) PRP 投与群において、スコアの改善と EGF 濃度の相関は認めなかった。また、K-L grade 1 及び 2 の症例において K-L grade 3 の症例よりも効果が高い傾向にあった。注射施行に伴う合併症は、針刺入時の疼痛程度であり、大きな合併症は両群ともに認めなかった。

考察

今回、我々は変形性股関節症に対する PRP 関節内注射療法における、日本国内初の RCT を行い、短期ではあるがヒアルロン酸に比して WOMAC-pain スコア、Pain-VAS の有意な改善効果が得られた。症例の全てが寛骨臼形成不全を起因とした OA であり、アライメント異常があったとしても PRP 関節内注射療法は疼痛抑制効果があることが明らかになった。また、K-L grade 1 及び 2 の症例において K-L grade 3 の症例よりも効果が高い傾向にあり、早期 OA に対してより疼痛抑制効果が期待できると思われた。

変形性股関節症の治療は、薬物療法や運動療法等からなる保存的療法と、骨切り術や人工関節置換術等の観血的治療に大別される。薬物療法に関しては、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) が第一選択となることが多い。運動療法に関しては、股関節の安定化に寄与するとされる腸腰筋、股関節深層筋の筋力訓練や股関節周囲筋のストレッチング、体重コントロール (BMI < 25) が有効とされている⁸。しかしながら、これらの保存的治療は病期進行予防の効果に対するエビデンスは少なく、保存的治療に抵抗する症例も少なくない。保存的治療としての鎮痛に使用される NSAIDs には消化管障害や腎機能障害の副作用があり、またヒアルロン酸製剤やステロイド剤の関節内注射は効果が限定的であるため、それらに替わる新たな治療法として PRP 関節内注射療法が注目されている。

本研究の結果や欧米の臨床研究結果^{9,10}から股 OA に対する PRP 関節内注射療法により疼痛軽減効果、関節機能改善効果が示唆される。しかし、一方では効果が異なる報告も散見され、その理由の一つとして PRP の調整方法が一定でないことが挙げられる。PRP 調整方法の大きな違いは白血球含有の有無であり、関節内投与に際しては、白血球を含有することにより炎症を引き起こし関節に有害であるとする報告がある一方で、白血球より放出される分子や細胞の複合的な影響で軟骨細胞や滑膜細胞に良い効果があるとする報告もある。最近では、白血球含有の有無についての動物実験の報告がされ始めている。モノヨード酢酸を用いたラット OA モデルにて白血球を含まない PRP の方が軟骨変性、滑膜増生を抑制し疼痛抑制効果があるとの報告¹¹がある一方、マウスの外傷後 OA モデルでは、

軟骨保護効果に有意差はなかったとの報告¹²もあり、未だ不明な点が多い。今後、股 OA に対して有効な PRP 調整方法が明らかになれば、PRP の組成をより最適なものへと画一化することで保存療法の選択肢として確立させるのではないかと考えている。

謝辞

本研究は、財団法人日本股関節研究振興財団の令和元年度研究助成により行いました。財団法人日本股関節研究振興財団に深謝いたします。

参考文献

1. Zhu Y, et al.: Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarth Cart.* 21:1627-37, 2013
2. Cerza F, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intraarticular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 40:2822-7, 2012
3. Vaquerizo V, et al.: Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 29:1635-43, 2013
4. Dallari D, et al.: Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med.* 44:664-71, 2016
5. Di Sante L, Villani C, Santilli V, Viale M, Bologna E, Imperato L, et al. Intra-articular hyaluronic acid v
6. s platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason.* 18:463-8, 2016
7. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 (編) : 変形性股関節症診療ガイドライン 改訂第 2 版, 南江堂, 2016
8. Edelman LC et al. Racial differences in human platelet PAR4 reactivity reflect expression of PCTP and miR-376c. *Nat Med.* 19 (12) :1609-16, 2013
9. 岡上裕介, 他 : 診断と治療の ABC 114 慢性疼痛疾患: 205-21, 2016
10. M. Berney, et al. Platelet-rich plasma injections for hip osteoarthritis: a review of the evidence *Ir J Med Sci* Oct 5. 2020 doi: 10.1007/s11845-020-02388-z.
11. Tan J, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of 26 Randomized Controlled Trials *Arthroscopy.* Jan;37(1):309-325, 2021.
12. N. Araya, et al. Intra-articular Injection of Pure Platelet-Rich Plasma Is the Most Effective Treatment for Joint Pain by Modulating Synovial Inflammation and Calcitonin Gene-Related Peptide Expression in a Rat Arthritis Model. *Am J Sports Med.* 48:2822-7, 2012

図表

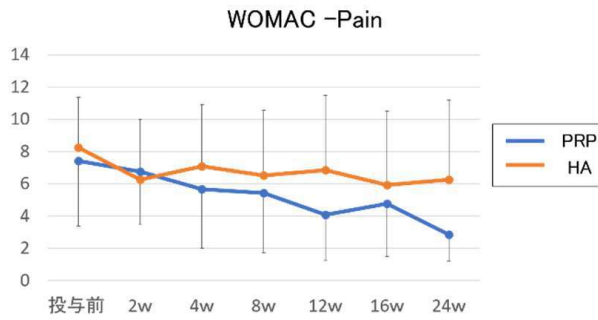


図1 WOMAC-pain scoreの推移

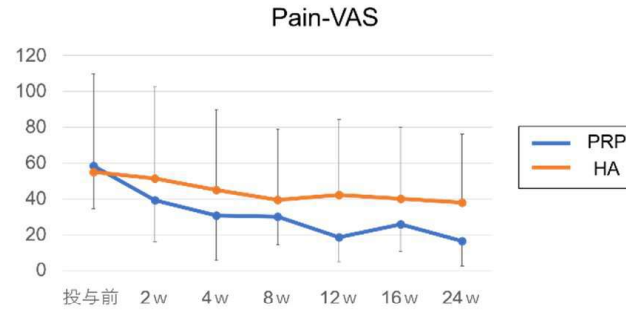


図2 Pain-VASの推移

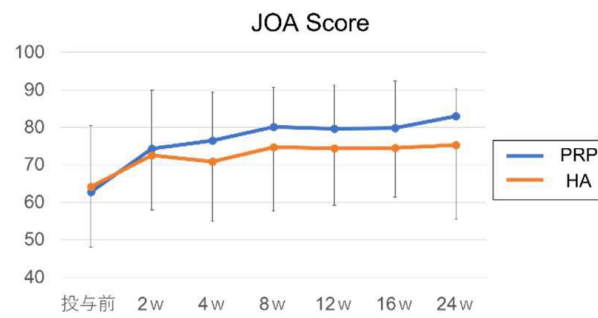


図3 JOAスコアの推移

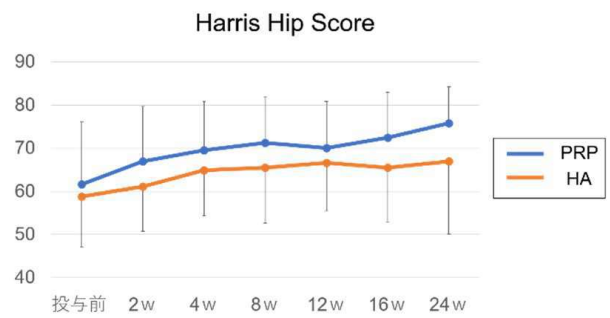


図4 Harris Hip Scoreの推移



図5 JHEQの推移

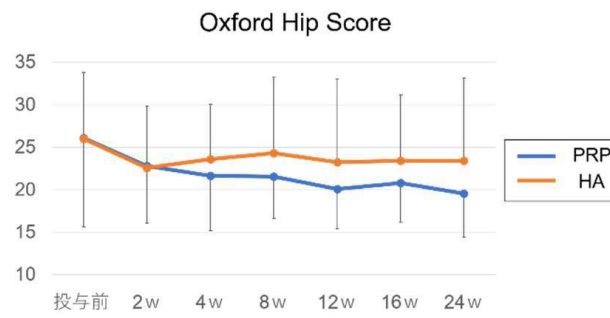


図6 Oxford Hip Scoreの推移