

ならば

ESWTとMSC療法との組み合わせもっともっと
有効ではないか!?



2023年NクリニックにMSC療法（関節内投与）
を導入

なぜMSCとESWTを組み合わせたのか？

The role of ultrasound in enhancing mesenchymal stromal cell-based therapies (Daniel D Liu et al. Stem Cells Transl Med , 2020 Aug.)

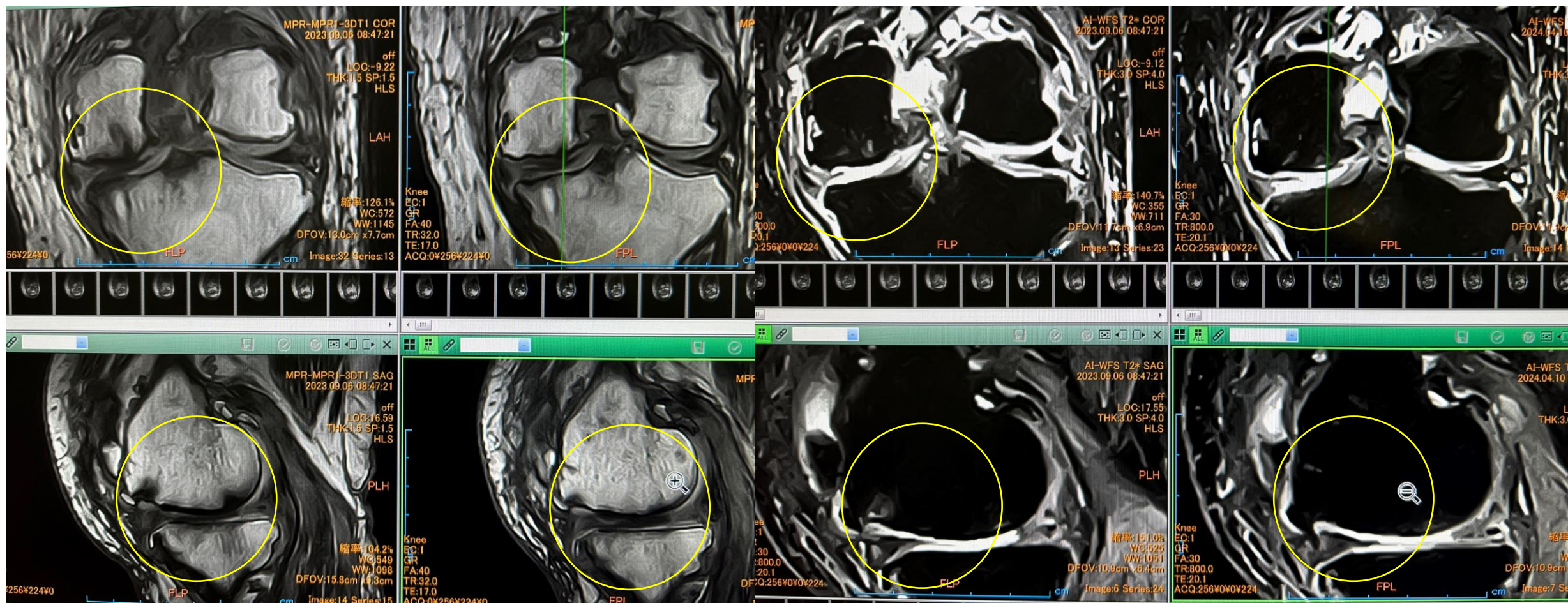
- MSCの「**ホーミング効果（現象）**」：MSCにはもともと損傷部位に集積する性質がある（パラクライン効果）
- 培養により増殖させた外因性のMSCはシグナルを発している患部に集積することにより、内因性の幹細胞に働きかける。
- 変形性膝関節症の患部は慢性的な病巣部でそのシグナルが少なくなっており、せいぜい3～5 %程度しかホーミングしない。
- **ESWTを患部に照射することにより、MSCのホーミング現象を増強させられる**

Autologous Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Combined with Shockwave Therapy Synergistically Ameliorates the Osteoarthritic Pathological Factors in Knee Joint

Jai Hong Cheng ら Pharmaceuticals 2021, 14(4),318 台湾の衝撃波医学及び組織工学センター

- OAラットの膝関節で、脂肪由来MSCとESWTの併用は骨量、骨梁の厚さ、及び骨梁数を大幅に増加させる
- MSCとESWTの併用療法は、OA関節の変形性関節症の病理学的因子を改善する相乗効果がある

67歳女性 左膝OAに対してMSC + ESWT



- MSC前
- 67歳女性 KL4の症例に MSC1億セルを関節内に注入注入直前と2週間に1回のペースでESWT
- 4か月でBMLの縮小し痛みもほぼ消失

MSC + ESWTの組み合わせ療法

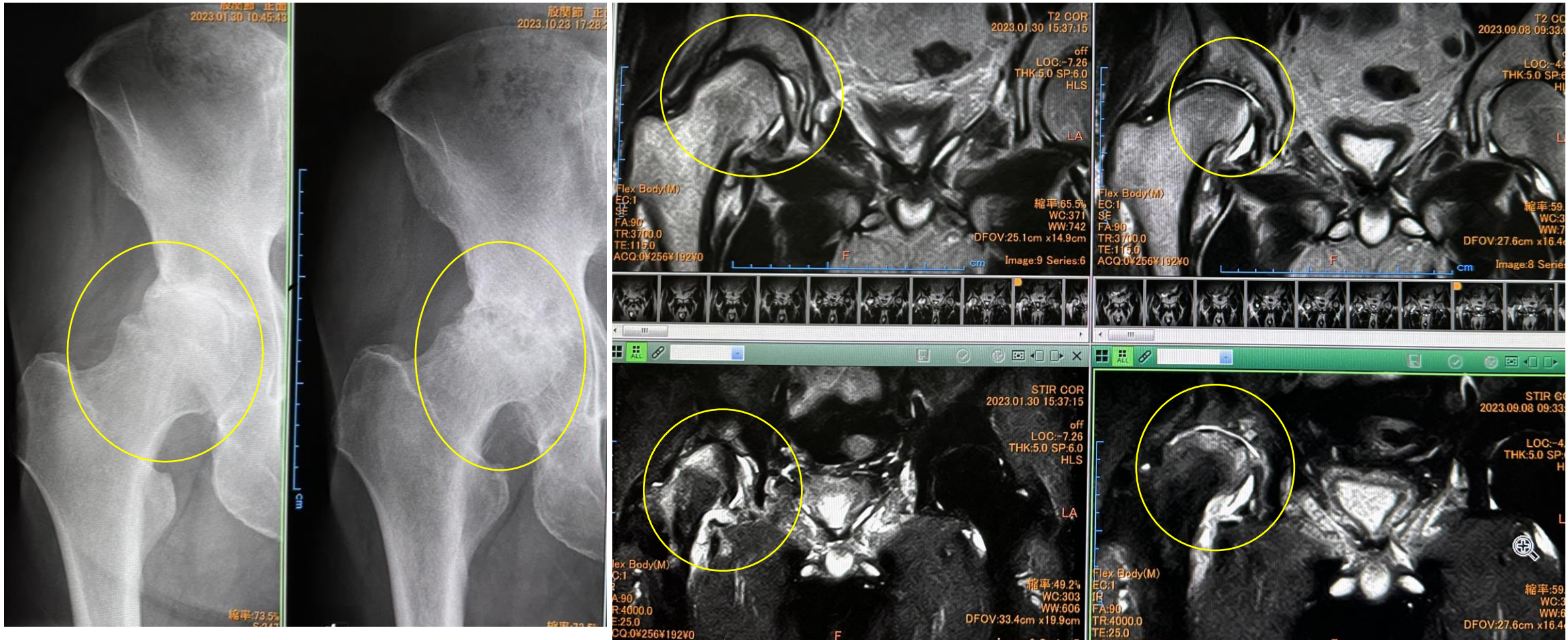
- しかしながらすべての症例でこのように劇的な効果が得られたわけではない（症例数が少ないが）

MSC + ESWTの効果はAPS + ESWTの効果より（特に改善までの時間が）良かったが

値段の違い（3倍）ほどの効果の違いは？

むしろ次の股関節OAの症例が決定的に方針変更を余儀なくさせられた

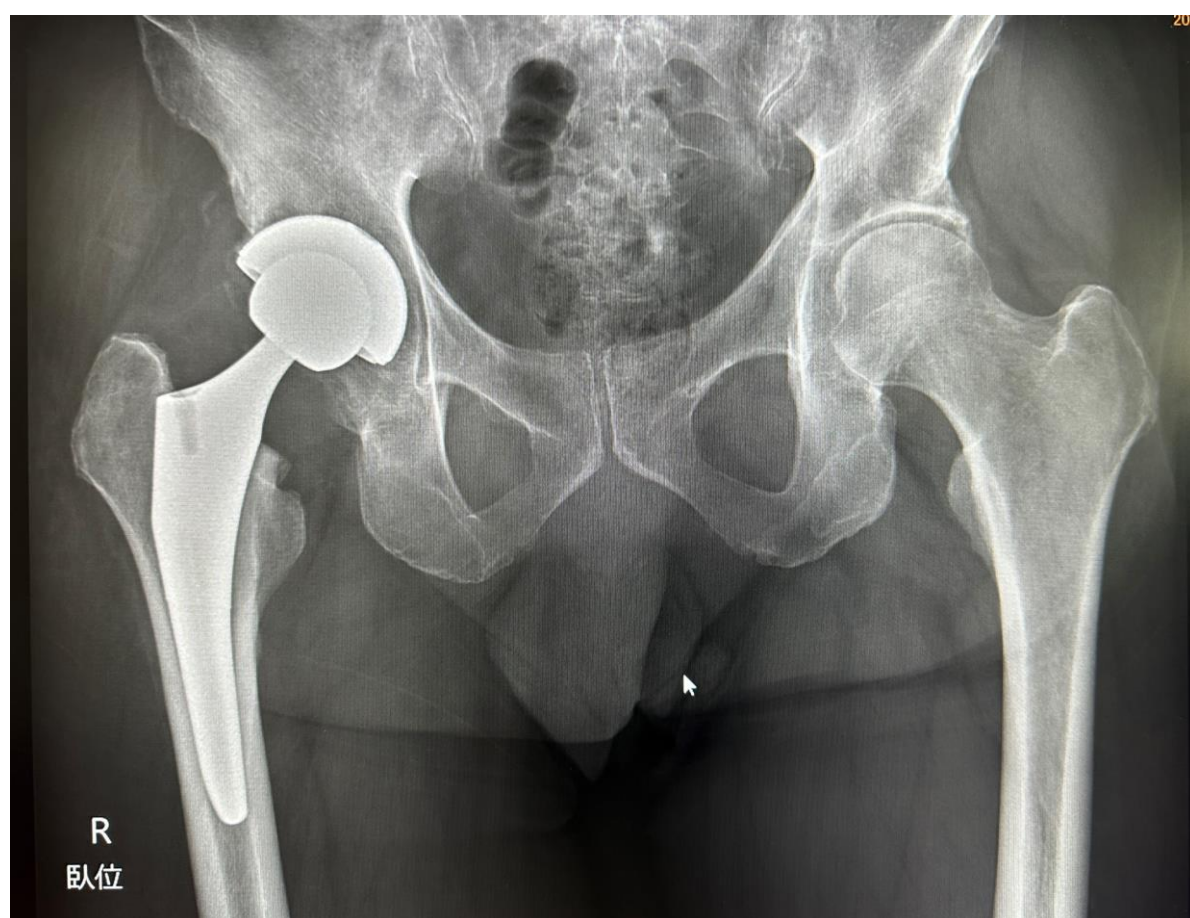
変形性股関節症（64歳男性）に対するMSC+ESWT



- 64歳男性 MSC注入2023年5月 注入前5か月後のレントゲン、4か月後のMRI画像

急速進行性OAのような形でみるみる変形が進んだ
関節面を整える方向に行ったが、MSC後強い痛みが続き耐えられなくなって最終的には

THAを行った→MSC + ESWTの反省点・課題



- 適応の問題：そもそもMSCをしてはいけない症例にMSC注入？
- リハビリの問題？：MSC注入後の荷重制限などリハビリの方法にも問題があった？
- しかしMSCはすごいパワーがある
と思い知らされた症例



- MSC治療にはしっかりとした適応や荷重制限が必要！

一方で

BMLを有する膝OA症例にESWTをずっと続けて来たがESWTだけでは成績不良の症例がある

→ESWTだけでは改善不可能なBMLが存在するのでは？

→どのようなBMLにESWTは有効なのか？

BMLの形態の問題？その他の要素の問題？

- はじめはBMLの輪郭が鮮明であるかどうかが重要と思っていたが・・・

なぜ鮮明になるのかを考慮していたら

- **軟骨下骨プレートに着目することが重要**（赤木先生から指摘）

関節内液が軟骨の少しの損傷部分から**軟骨下骨プレート**の**断裂**を引き起こしその結果**骨髓内**に**関節液**が入り込む

- 軟骨下骨プレートは軟骨層と骨層を遮る最後の砦
- Theory(骨嚢胞ができる説) 軟骨下骨プレートの断裂

- **軟骨下骨プレート (SBP) が断裂すると関節液が骨髓内に侵入してくる**

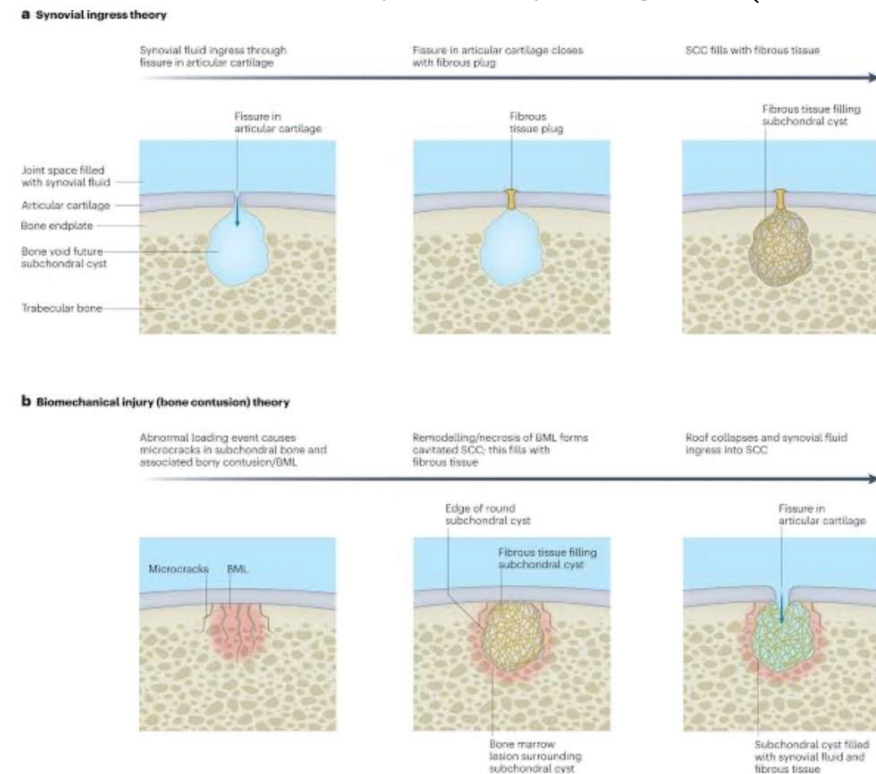
- Effective joint space theory(Thomas P. Schmalzried 1997)

- SBCの成り立ち(Rebecca T. Hansen 2023)

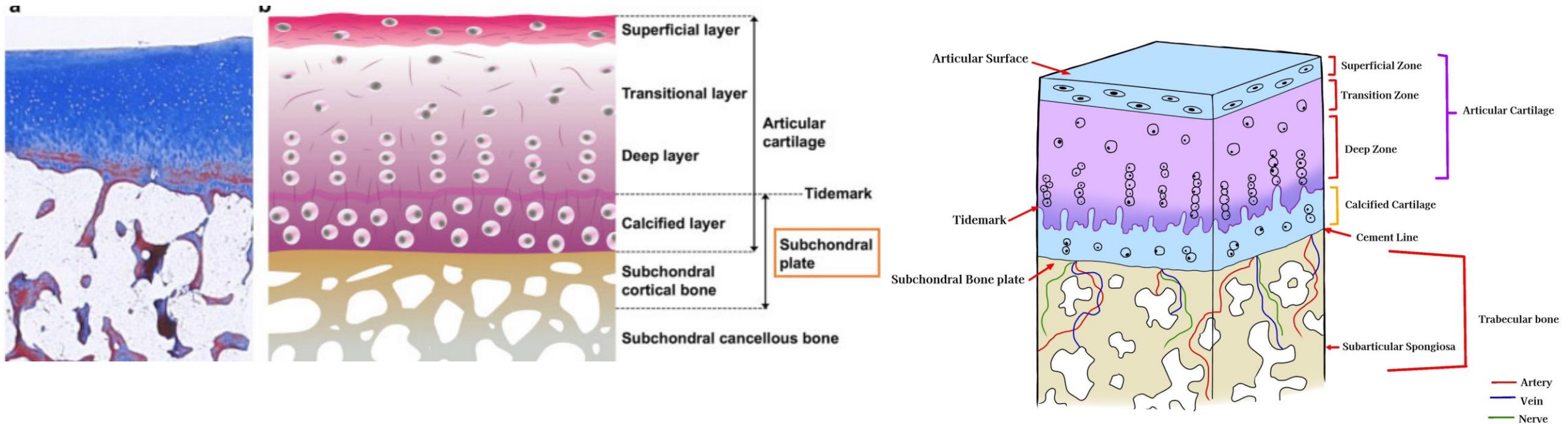
- Synovial ingress theory

- Biomechanical injury(bone contusion) theory

雨垂れ石を穿つ (うだつ)



軟骨下骨プレート Subchondral bone plate



Subchondral plate = Calcified layer + Subchondral cortical bone

軟骨下骨プレート（SBP）は石灰軟骨層と軟骨下皮質骨で構成されている

軟骨と軟骨下骨の間の軟骨下骨プレート（SBP）には連絡（血管やチャネル）が存在

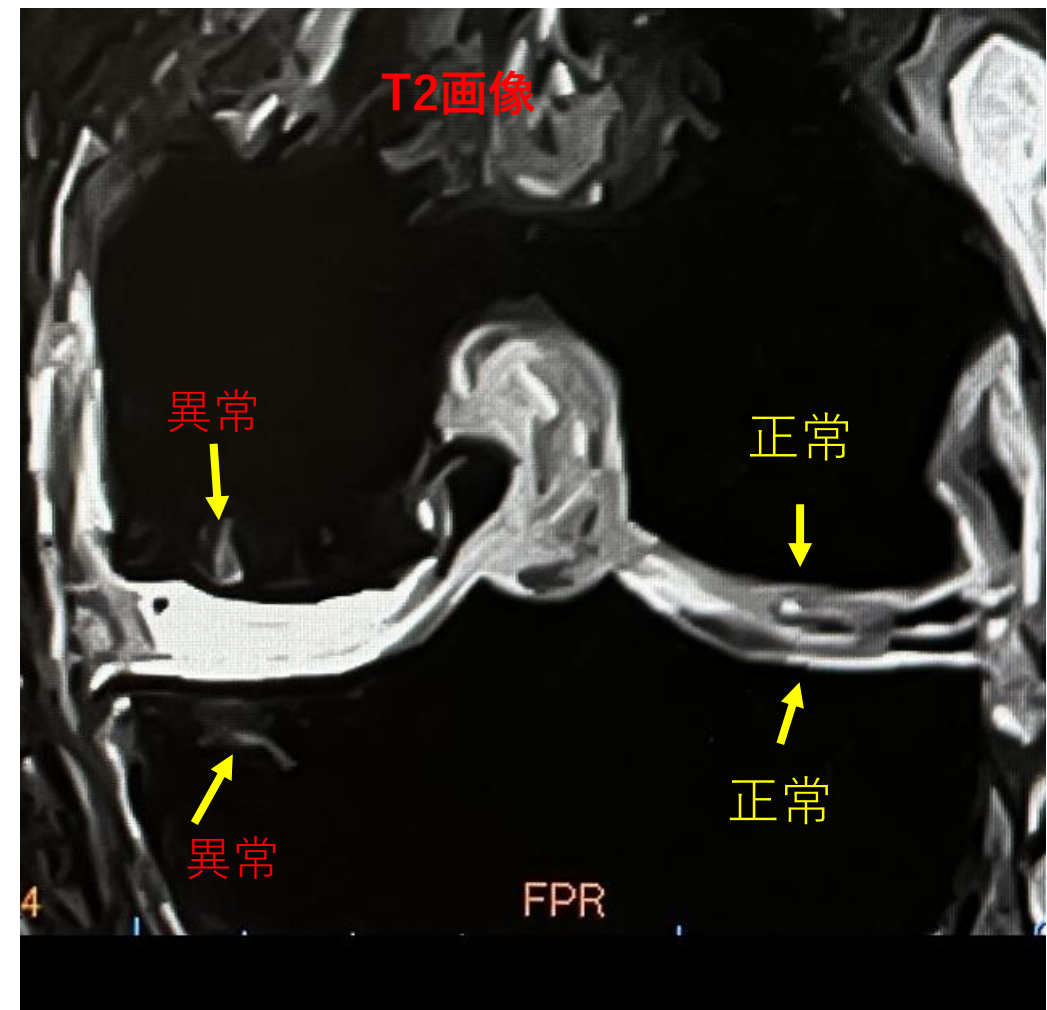
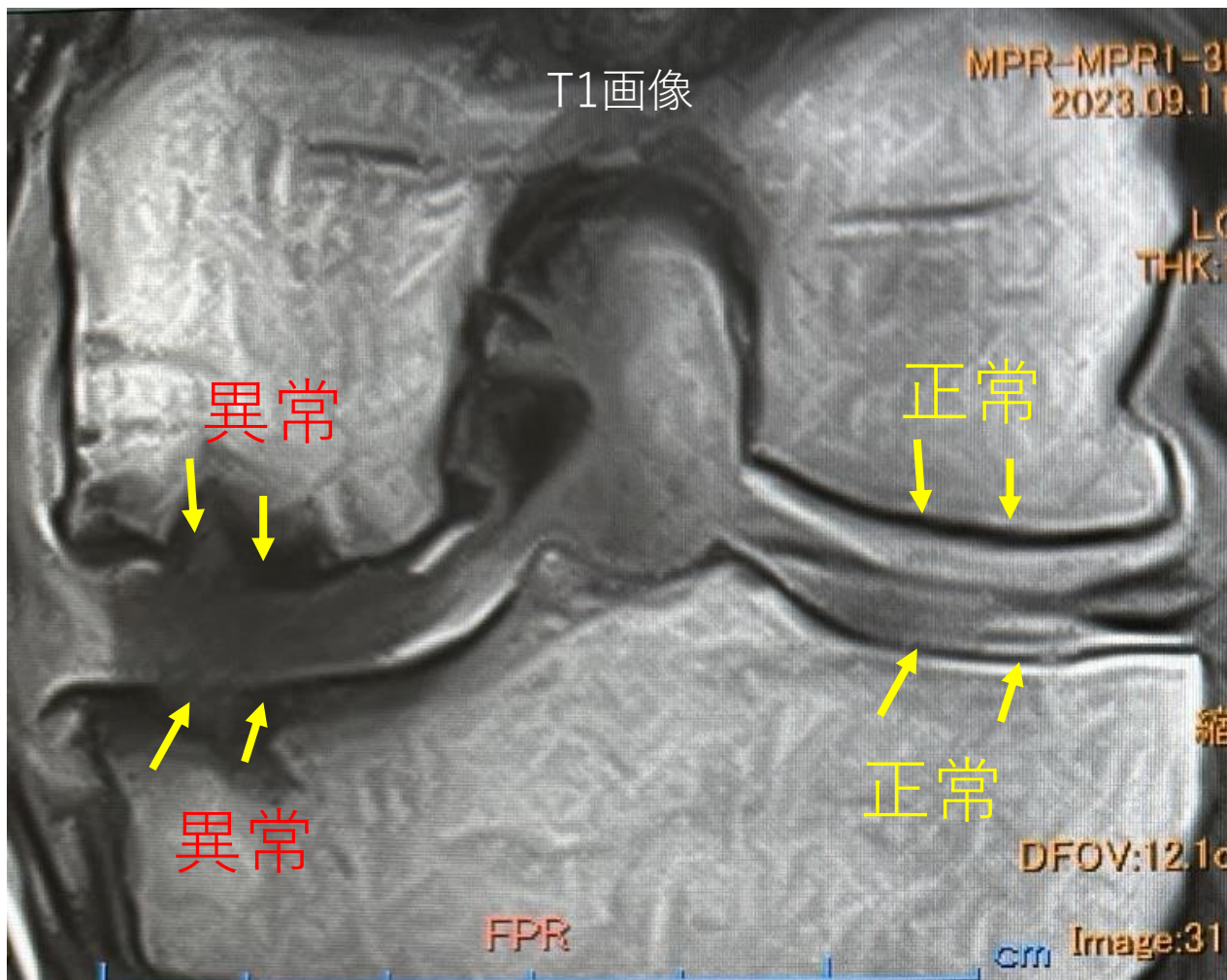
軟骨下骨プレートに着目

- 血管やチャネルは**成長因子や骨形成蛋白質として関節の恒常性に関与する分子の通過**を可能にしている
- 軟骨下骨から出ている**血管は、軟骨に重要な栄養源を供給**
- これらの軟骨と軟骨下骨の組織間のコミュニケーションは、関節と軟骨の恒常性維持に必須の部分である



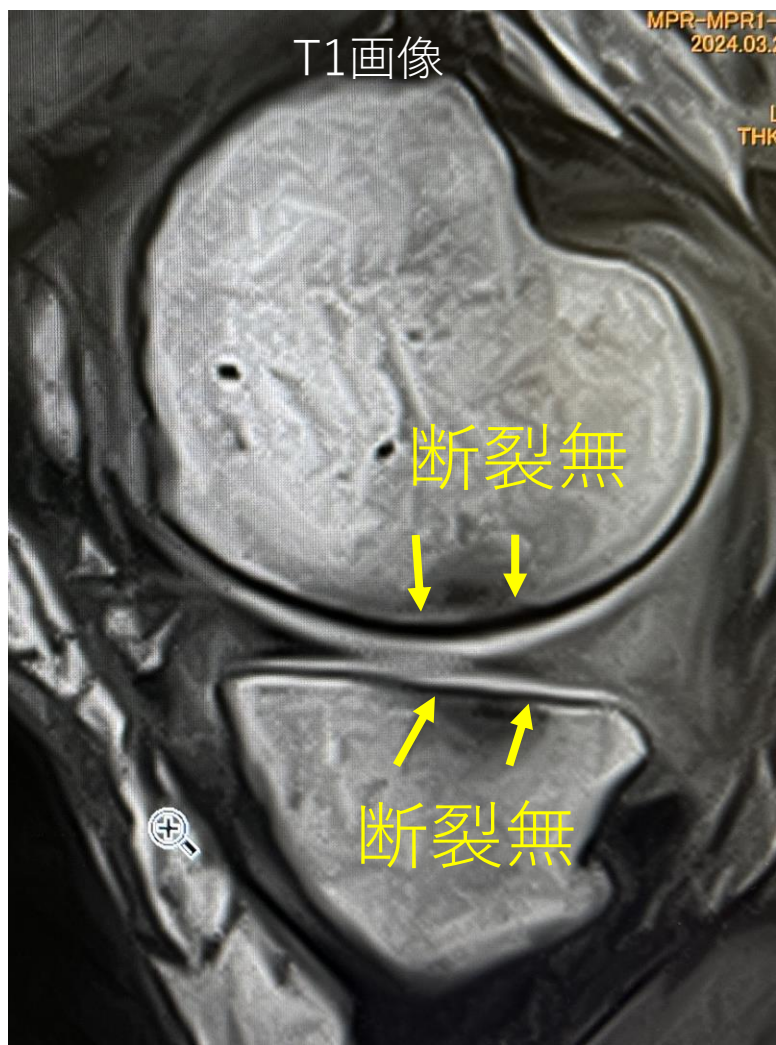
いずれにしても**軟骨下骨プレートは重要な部位**

正常と断裂した異常な軟骨下骨プレート

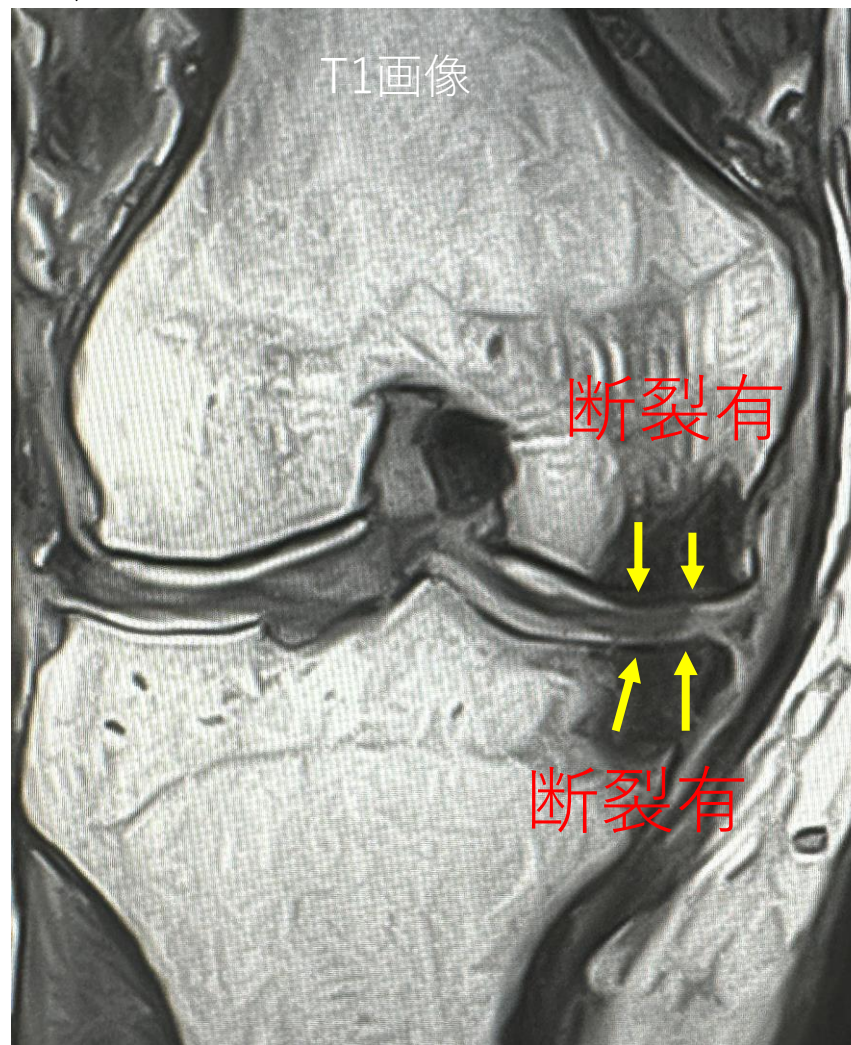


- **T1画像**でBMLの存在部分の皮質骨同様のラインが鮮明に保たれているかどうかで判断
- 軟骨層が消失しているものはSBPが断裂していることが多い
- **T2画像**で骨髄内に水腫が入り込んでいるものはSBPが断裂しているものと判断

SBP（軟骨下骨プレート）の断裂の有無の判定



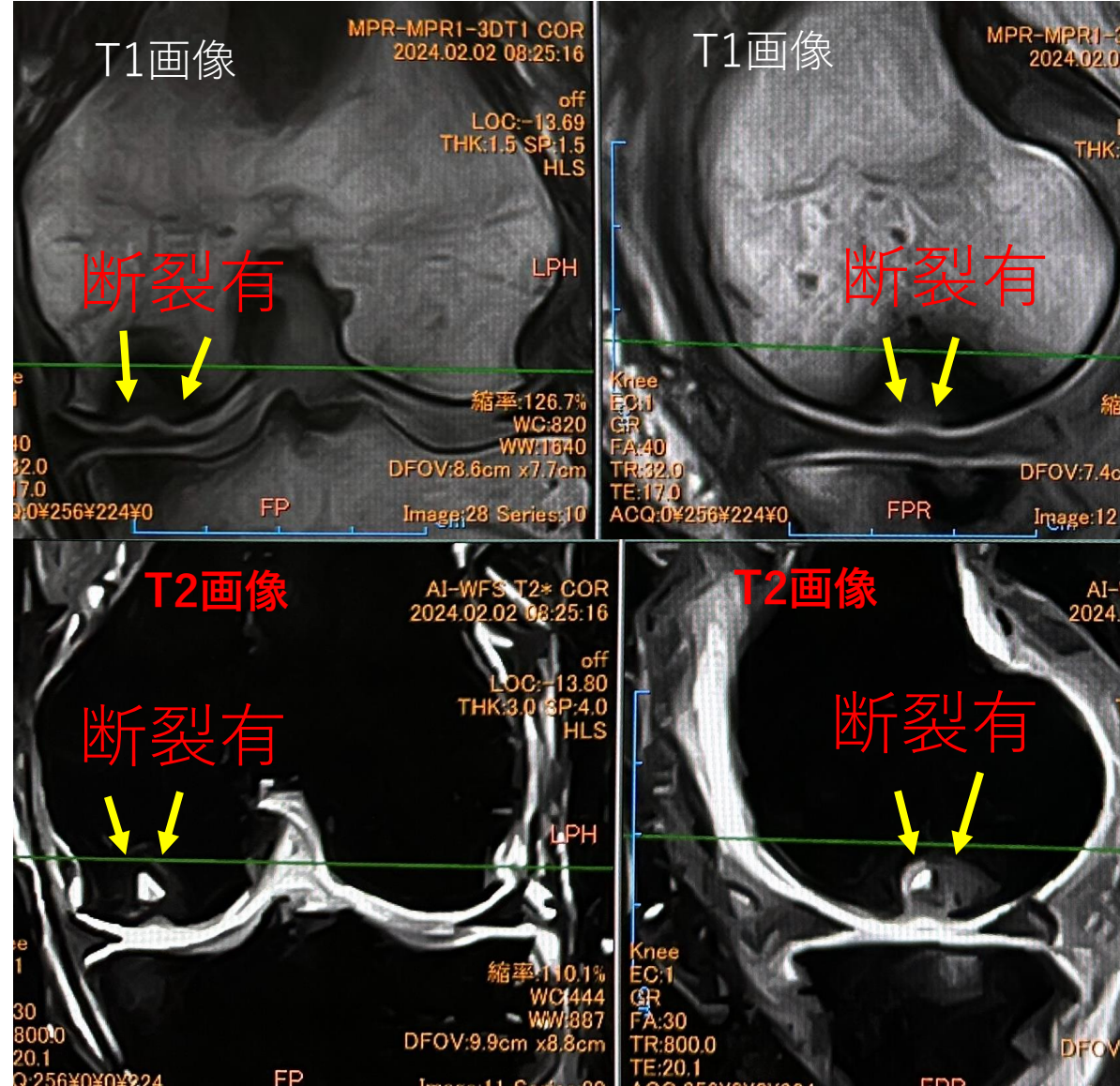
SBPの**断裂無**



SBPの**断裂有**

- **T1画像**でBMLの存在部分の皮質骨同様のラインが鮮明に保たれているかどうかで判断
- 軟骨層が消失しているものはSBPが断裂していることが多い

SBPの断裂の有無の判定



T2画像で骨髓内に水腫が入り込んでいるものはSBPが断裂しているものと判断

【BMLのType分類別で 照射前と3か月後のKOOSを比較】

Type1はBMLのみを認めるもの

Type2はBMLと軟骨下脆弱性骨折(SBIF)を認めるもの

Type3はBMLと軟骨下骨嚢胞(SBC)を認めるもの

Type2とType3のサブタイプとして、

aは軟骨下骨プレート(SBP)に断裂を認めないもの

bは軟骨下骨プレート(SBP)に断裂を認めるもの

Type1, Type2a, Type2b, Type3a, Type3bの5つのTypeに分類した

Type分類別でのESWT照射前と照射3か月後のKOOSの平均スコアを出して、KOOSスコア改善平均値 (IV : Improvement Value)を算出してIVを効果の尺度として比較検討

BML : Bone Marrow Lesion 骨髄異常病変

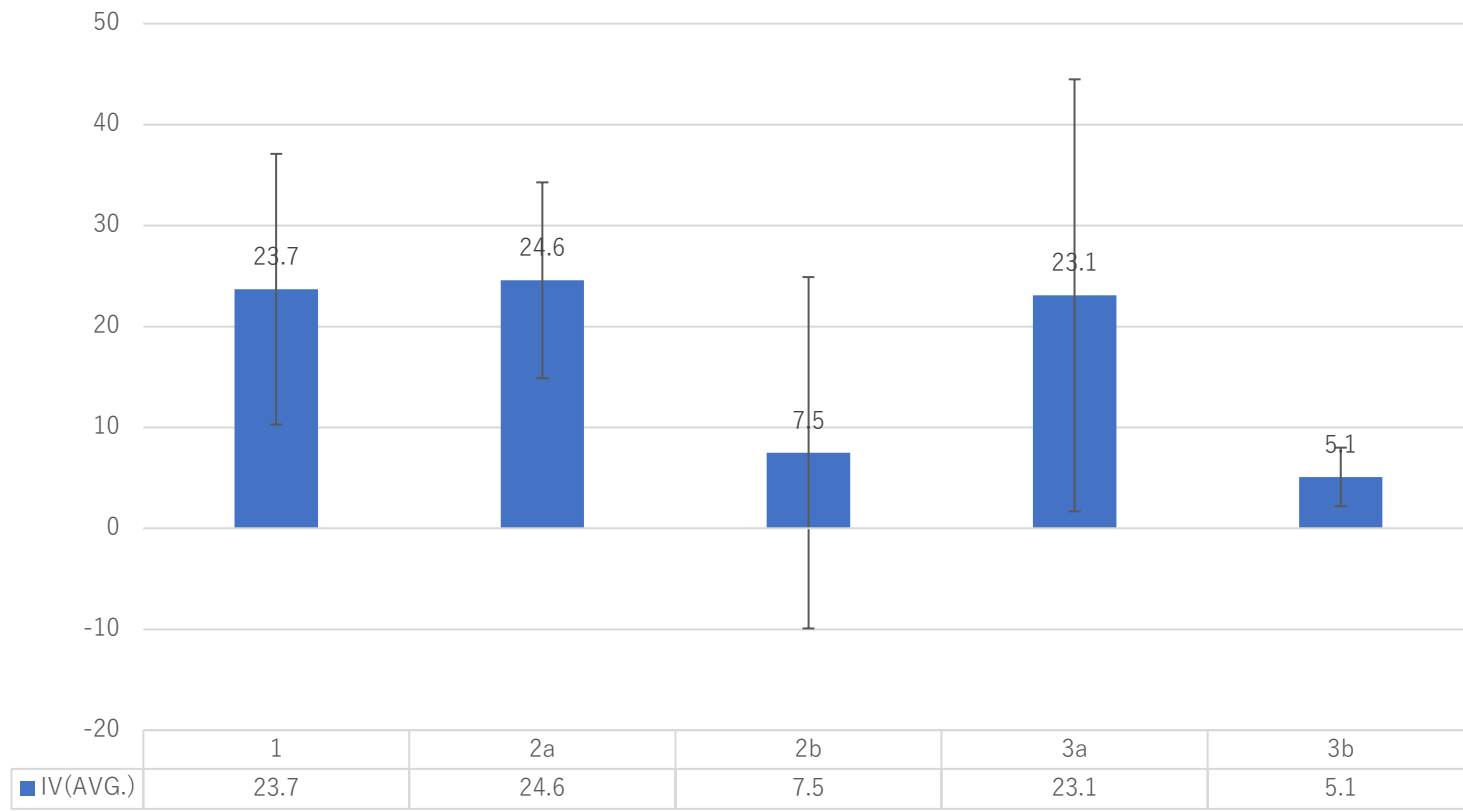
SBIF : Subchondral Bone Insufficiency Fracture 軟骨下不全骨折 (SIFK)

SBC : Subchondral Bone Cyst 軟骨下骨嚢胞

SBP : Subchondral Bone Plate 軟骨下骨プレート

【結果】 IV (Improvement Value) KOOSのスコア改善平均値

IV(AVG.)



Type1 (BMLのみ)

Type2a (BML + SBIFでSBPに断裂無)

Type2b (BML + SBIFでSBPに断裂有)

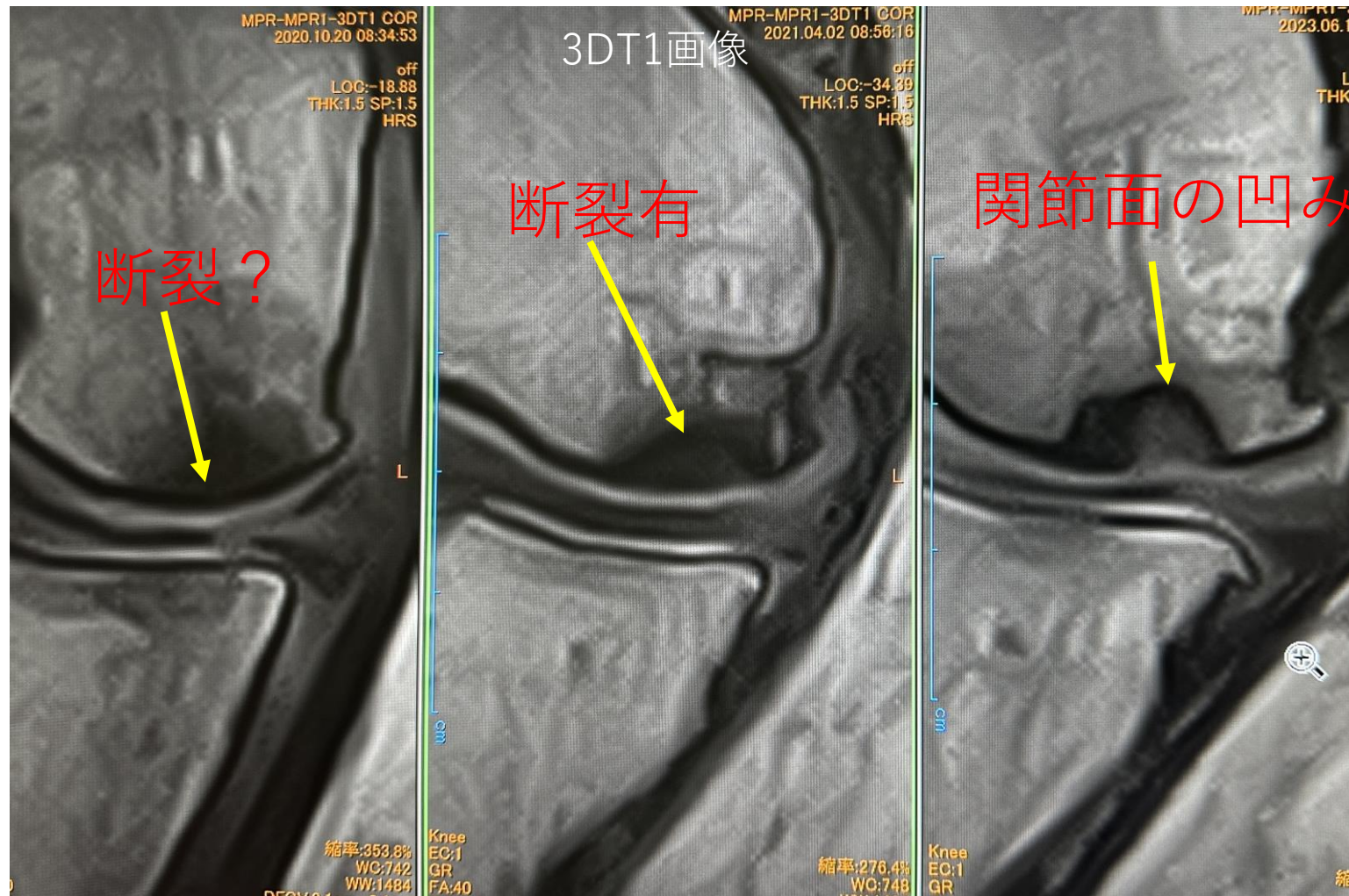
Type3a (BML + SBCでSBPに断裂無)

Type3b (BML + SBCでSBPに断裂有)

MRIによるBMLのType分類が膝OAに対するESWTの短期の成績の改善を予測できる可能性がある
軟骨下骨プレートの断裂の有無が成績に影響を与えると思われる

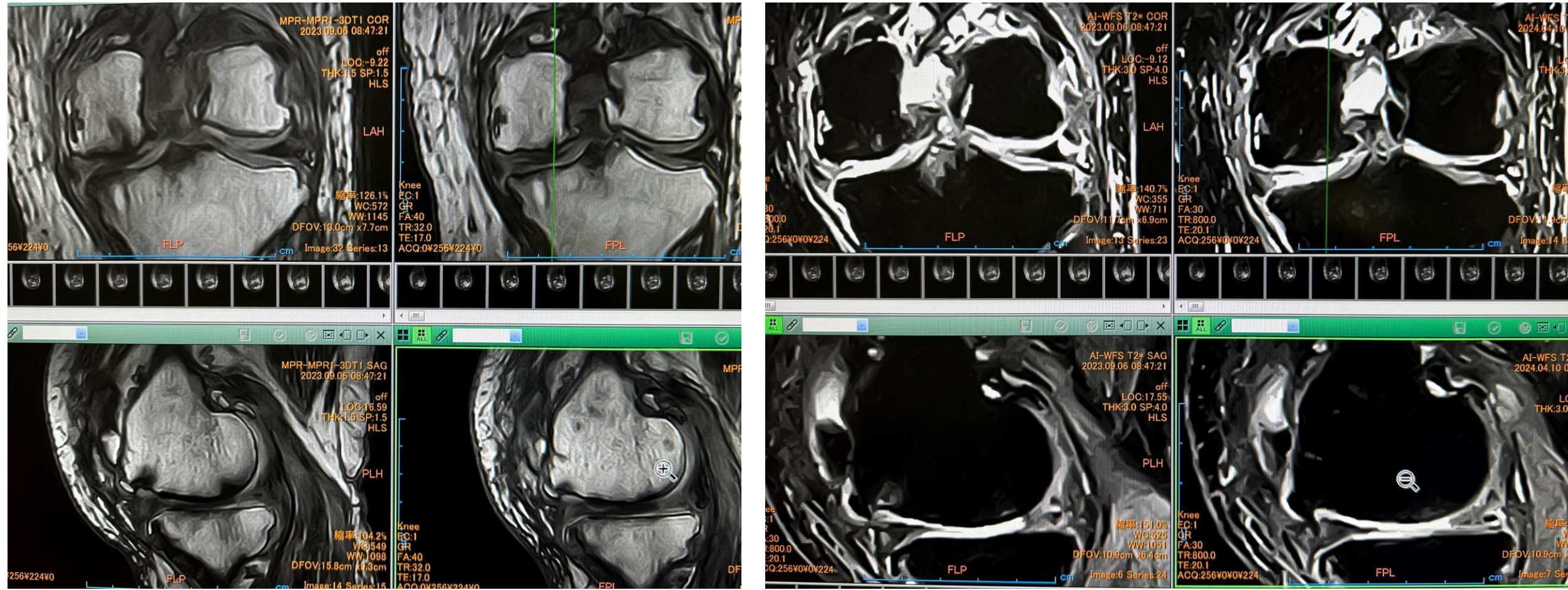
一元配置の分散分析において各群のIVに統計学的に有意差を認めた
($p=0.04 < 0.05$)

SBPが断裂していたのに体外衝撃波だけが続けてきた72歳女性



- 左から照射前（2020/10/20） 6か月後（2021/4/2） 照射32か月後（2023/6/16） 合計15回のESWT
- 関節面が凹んでしまった

左膝OAに対して関節内MSC投与 + ESWTの成功例



- 67歳女性 KL4の症例に MSC1億セルを関節内に注入 注入直前と2週間に1回のペースでESWT
 - 4か月でBMLの縮小（左MSC前、右4か月後MRI）し痛みもほぼ消失している
 - 注入前は軟骨下骨プレートが断裂
- 関節内に入れたMSCがたまたま軟骨下骨プレートの断裂部から骨髓内にMSCが侵入してBMLが修復？

PRPやMSCなどの**関節内への投与だけでは不十分な症例があるのでは？**（投与経路の問題？）

- 関節内に幹細胞やAPSを注入してもほとんどが滑膜に吸収されて骨髓内に届かない？
- 軟骨下骨プレートが断裂していれば骨髓内に入っていくが・・・たまたま

→**軟骨下骨（BML）をターゲットにするには骨内投与を追加する必要がある**

- 次の論文が強烈な後押しになった

変形性膝関節症に対する骨髄濃縮間葉系幹細胞の軟骨下注入と関節内注入の検討： 15年後の人工膝関節置換術を先延ばしにする方法とは？ 無作為研究

International Orthopaedics (2021) 45:391–399
<https://doi.org/10.1007/s00264-020-04687-7>

ORIGINAL PAPER



Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study

Philippe Hernigou¹  • Charlie Bouthors² • Claire Bastard¹ • Charles Henri Flouzat Lachaniette¹ • Helene Rouard³ • Arnaud Dubory¹

Received: 12 April 2020 / Accepted: 26 June 2020 / Published online: 2 July 2020
© SICOT aisbl 2020

間葉系幹細胞が含まれた骨髄溶液を用いた変形性膝関節症
(OA) の治療において

関節内（滑液への）注入と軟骨下骨への注入の治療効果を
比較した前向き無作為比較試験

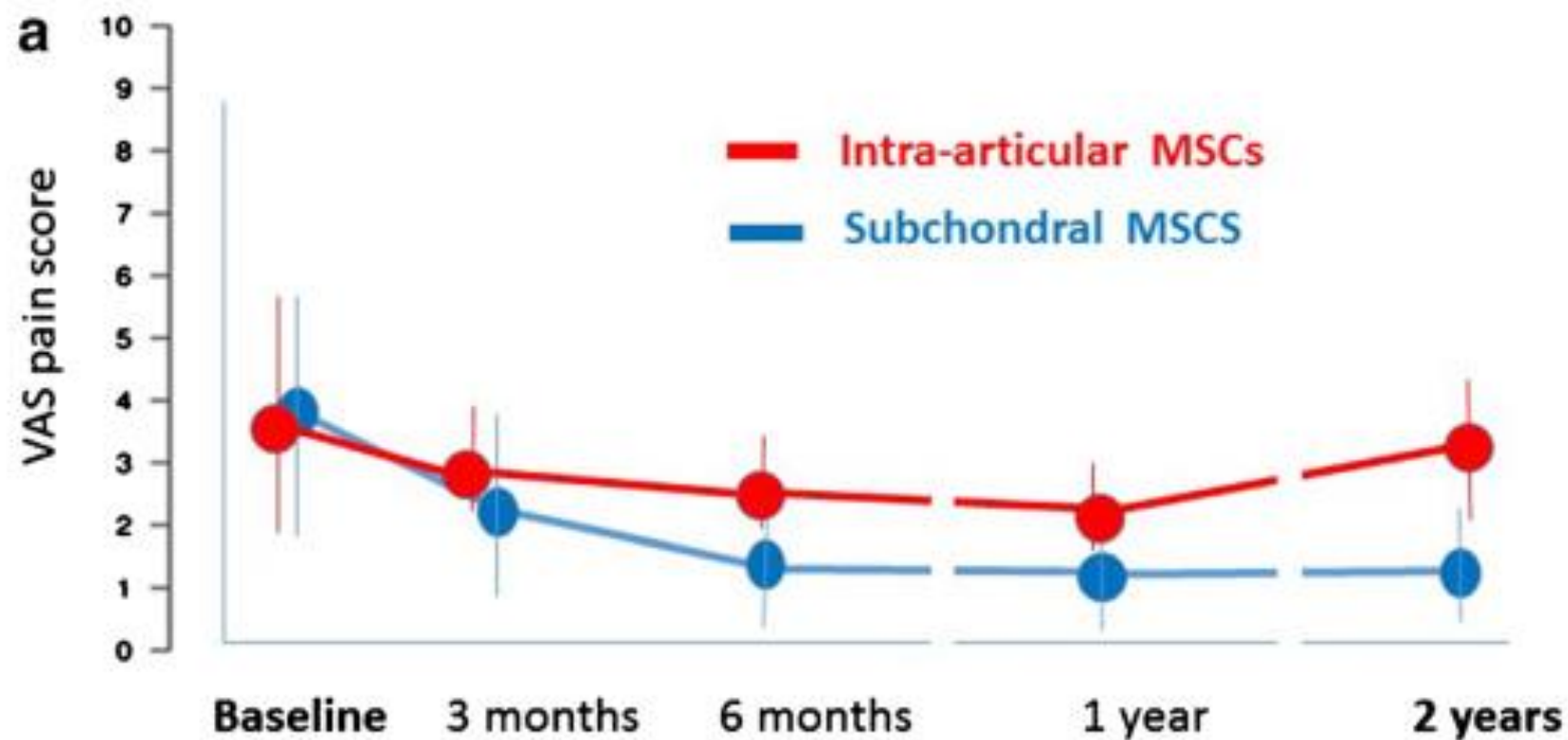
研究の概要



対象：有痛性両膝変形性関節症
患者60名の120膝（両膝）

方法：平均 5727 MSCs/mL
（2740 から 7540 の範囲）を
含む 40 mL の骨髄濃縮液を 2
等分して無作為化した後、
一方（20 mL）を片膝の関節内
に注入（**関節内投与群**）、もう
一方（20mL）を対側膝の大腿
骨および脛骨の軟骨下に注入し
た（**軟骨下骨注入群**）。

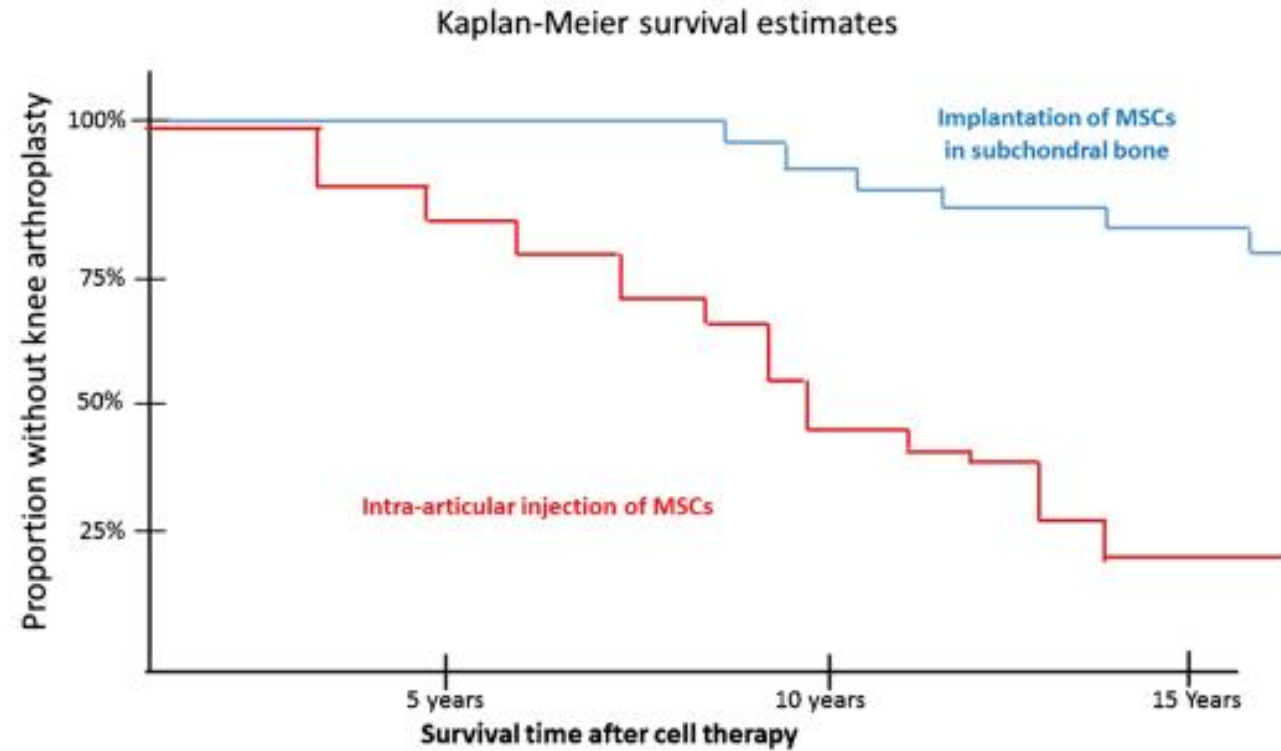
術後2年までのフォローアップ：痛みの改善



2年後のフォローアップでは、**軟骨下骨注入群**の方が**関節内投与群**より痛みの改善がより高かった。

術後15年までのF/U：全膝関節置換術（TKA）へのsurvival rate

Fig. 4 Arthroplasty-free survival knees (red line) with intra-articular injection of MSCs compared with arthroplasty-free survival knees (blue line) with MSC implantation in the subchondral bone



平均15年（13～18年）の追跡調査：**軟骨下骨注入群**では60膝中12膝（**20%**）が**TKA**（Total Knee Arthroplasty；人工膝関節全置換術）が施行されたが、**関節内細胞療法を行った側（関節内投与群）**では60膝中42膝（**70%**）が**TKA**を行った。

膝OAに対するPRPの骨内注射の現在の概念current concepts in intraosseous Platelet-Rich injections for knee osteoarthritis (2019 Diego Delgado)

- ・ 関節内への投与はOAの病因の重要な要素である軟骨下骨のより深い層には到達しない

効果を高めるには、軟骨だけではなく、軟骨下骨などの他の組織も含めた関節全体を対象として、OAの病態にアプローチする必要がある

- ・ **関節内投与と骨内投与の組み合わせ**により、組織の生物学的プロセスが調製され、炎症環境が軽減され、異常な細胞の行動を引き起こす生体分子の過剰発現が調製される

・