

脂肪由来MSCの骨内と関節内同時投与 と体外衝撃波治療の組み合わせ療法の 短期臨床成績

中里伸也^{1,2,3}

三岡智規²

妻木範行^{2,4}

阿漕孝治⁵

寺村岳士^{2,6}

熊井 司^{2,3,7}

1 Nクリニック

2 本町Nクリニック

3 早稲田大学スポーツ科学研究科

4 大阪大学組織生化学

5 高知大学整形外科

6 近畿大学 高度先端総合医療センター 再生医療部

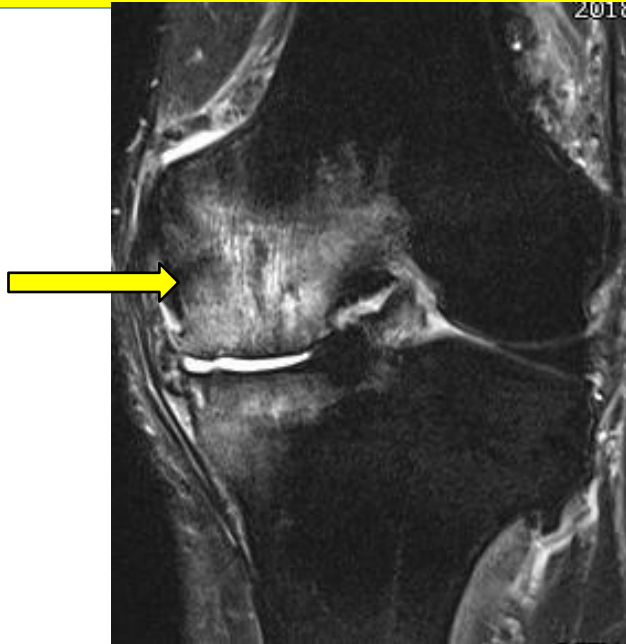
7 早稲田大学スポーツ科学学術院

演題発表に関連し、開示すべき
COI関係にある企業等はありません

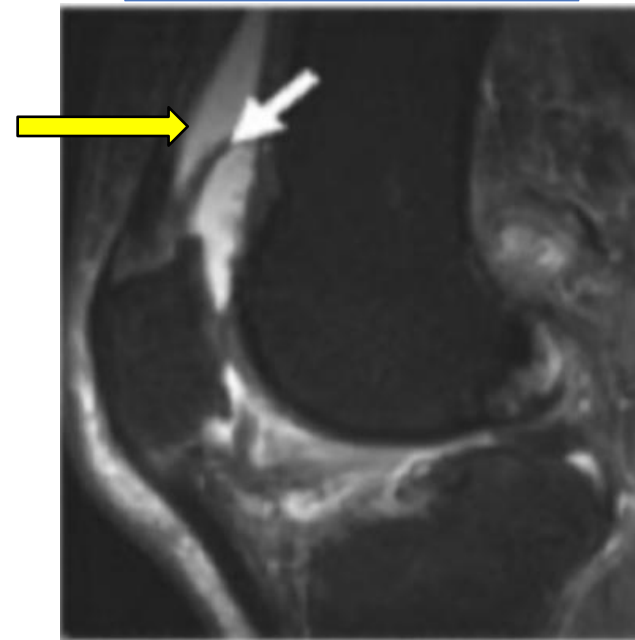
膝OAの痛みの原因

- 骨髄異常病変(BML)と滑膜炎・水腫があり、独立して痛みに関与

Bone marrow lesion(BML)



滑膜炎・水腫



- 膝OAの痛みの治療を考慮する際には個々の痛みの病態を理解し、それぞれに対して適切なアプローチを行うことが重要

MSCの骨髄内投与の必要性

MSCの関節内投与の場合、ほとんどが滑膜で吸収され、軟骨損傷部への定着性は低く、また、骨髄内病変に作用しない



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



両方の同程度の膝OAを有する片方の膝に骨髓濃縮間葉系幹細胞 (BMAC) を骨内に注入、もう片方は関節内に注入し、15年後に人工膝関節置換術 (TKA) に至った率を追跡した研究

骨内にBMACを注入した症例の15年後のTKAに至る率が関節内にBMACを入れた症例より有意に低かった

ESWTを追加する意義

膝OAに対してESWT単独でも疼痛緩和効果が認められる。
MSC投与直前にESWT:MSCのホーミング効果を増強(プレコンディショニング)(2018 Moya Dら)
薬理的アプローチとは異なり、移植細胞への影響を最小化できる。

膝OAのBMLに対する体外衝撃波治療 (ESWT)



膝OAのBMLに対するESWTの効果
短期 (3か月) のKOOS平均値の変化

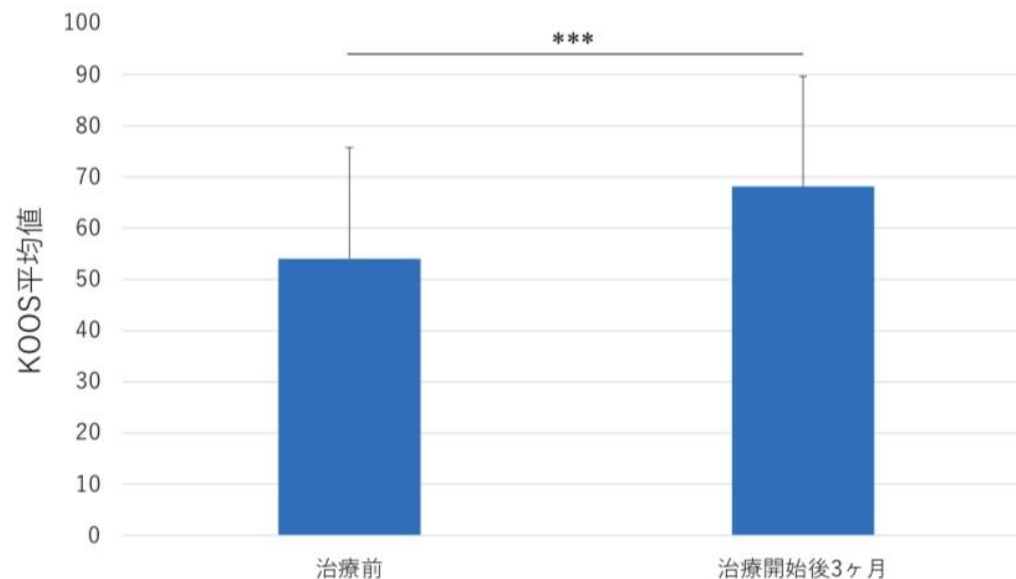


図1. 全症例 (n=31) のKOOS平均値の変化。治療前と治療開始3か月後の間に有意な改善を認めた (対応のあるt検定、*** : p<0.001)。

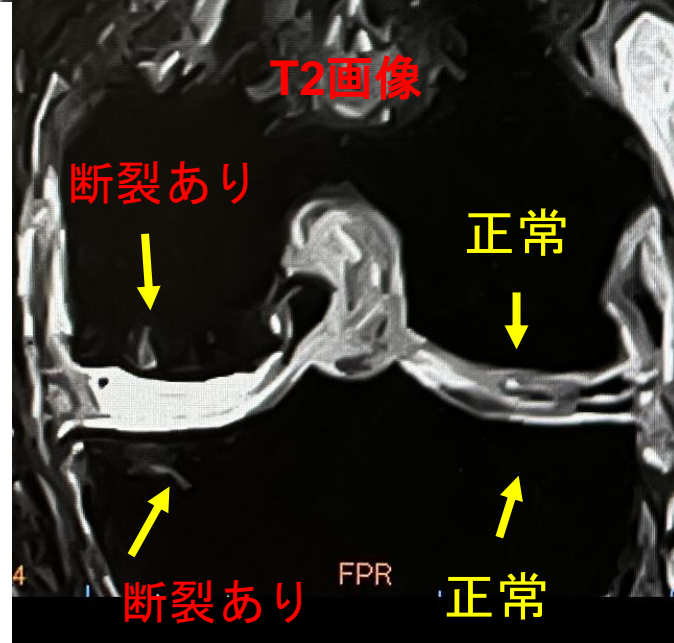
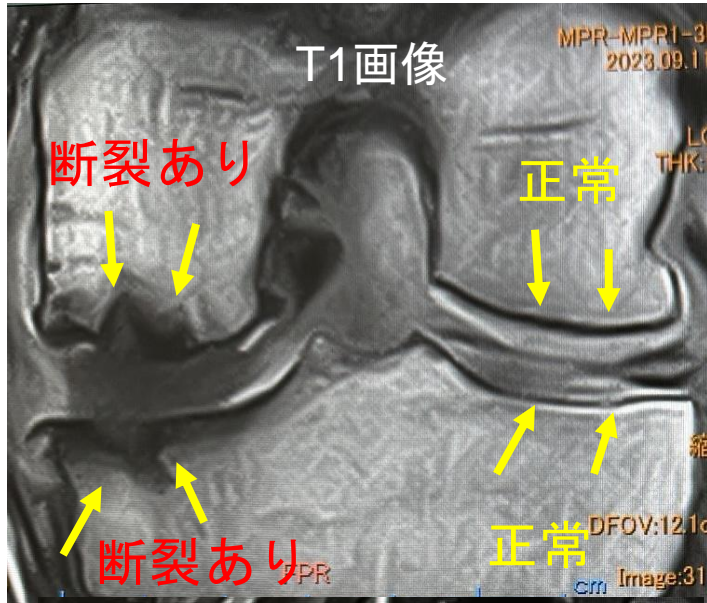
病的な自由神経終末の破壊
による疼痛改善効果

新生血管の増生による組織
修復効果

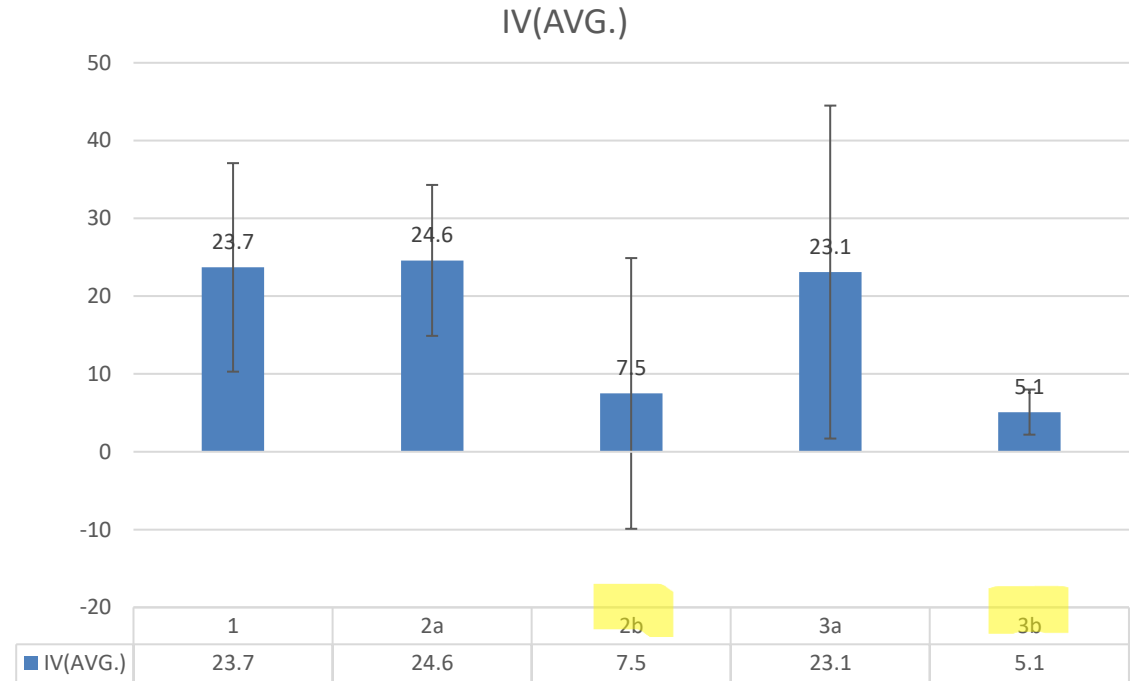
重症度の高いBMLを有する
膝OAには限定的

KOOS平均スコアは 治療前54.0 (±26.4) から
3か月後68.1 (±25.7) と3か月後に有意に改善

軟骨下骨プレート(SBP)の断裂を伴うBML



BMLを有する膝OAのどのTypeにESWTが有効かを調べた研究



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)

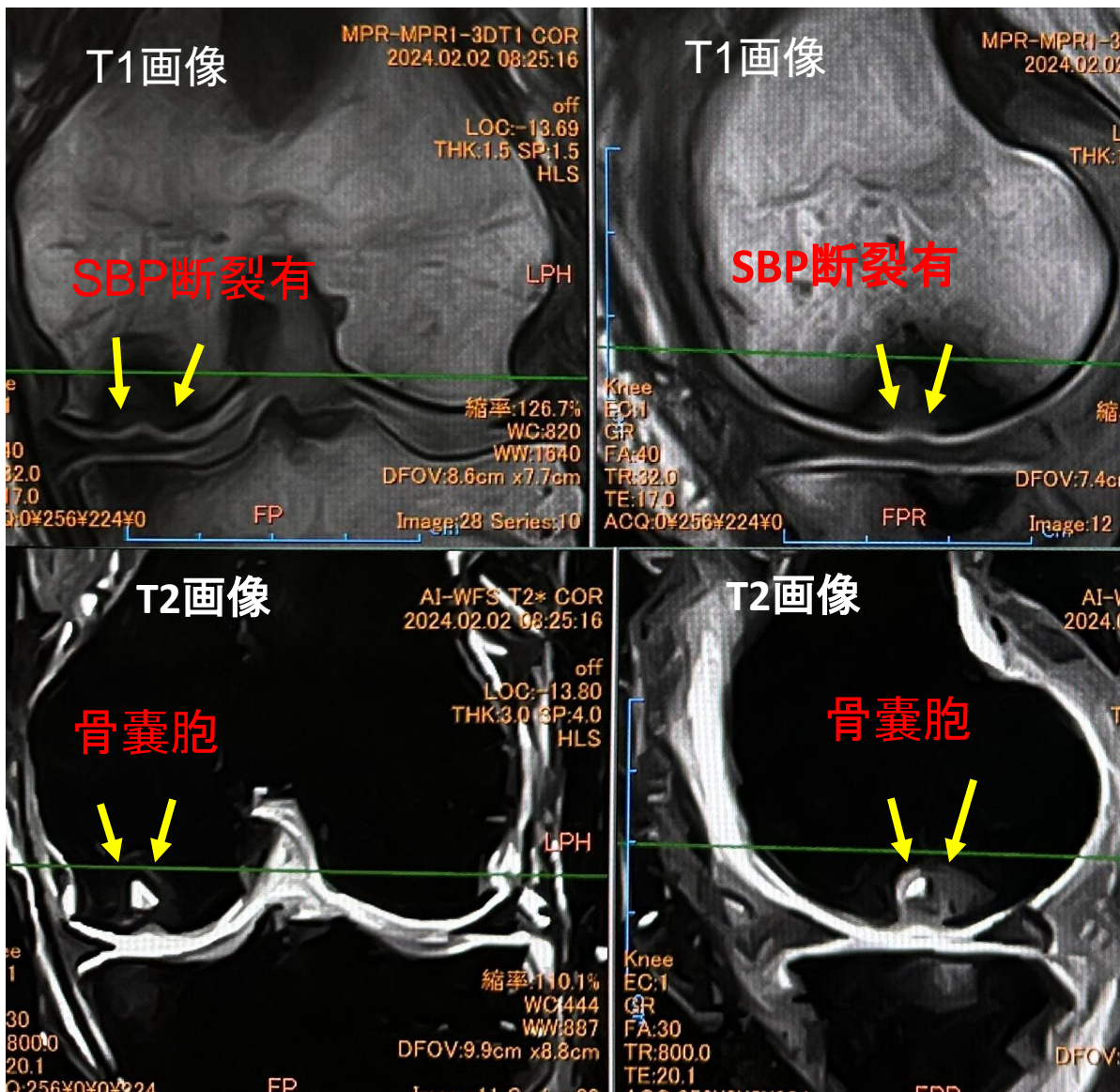
SBPの断裂を伴うBMLのESWTによる成績が有意に低かった

目的

- 脂肪由来MSCの骨内と関節内同時投与（第2種再生医療）の短期臨床成績を調査すること
- 同法と体外衝撃波治療(ESWT)の組み合わせ療法の有効性を検証すること

適応:

骨嚢胞や軟骨下骨プレート(SBP)断裂を伴う骨髄髄異常病変(BML)を有する難治性の変形性膝関節症(膝OA)

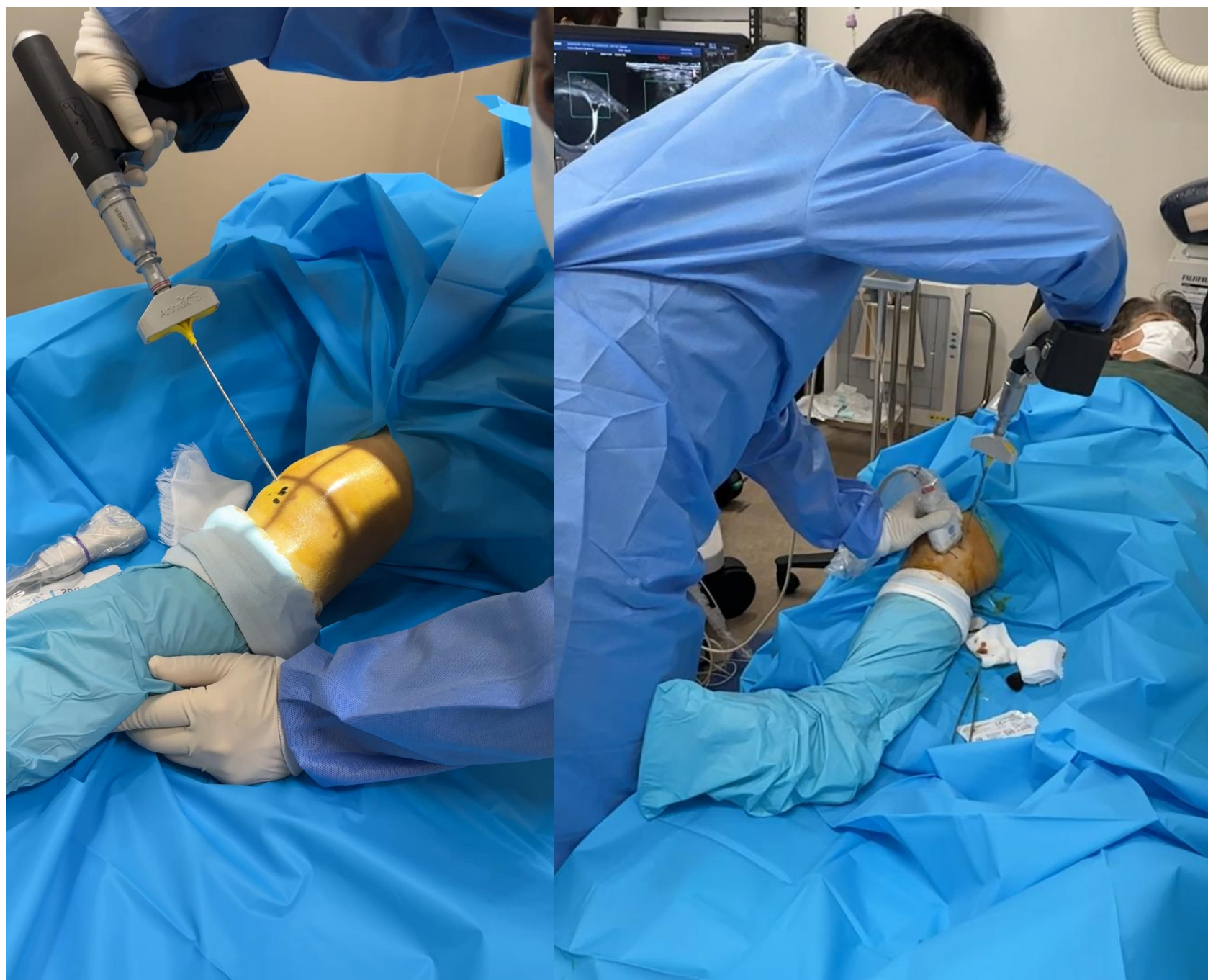
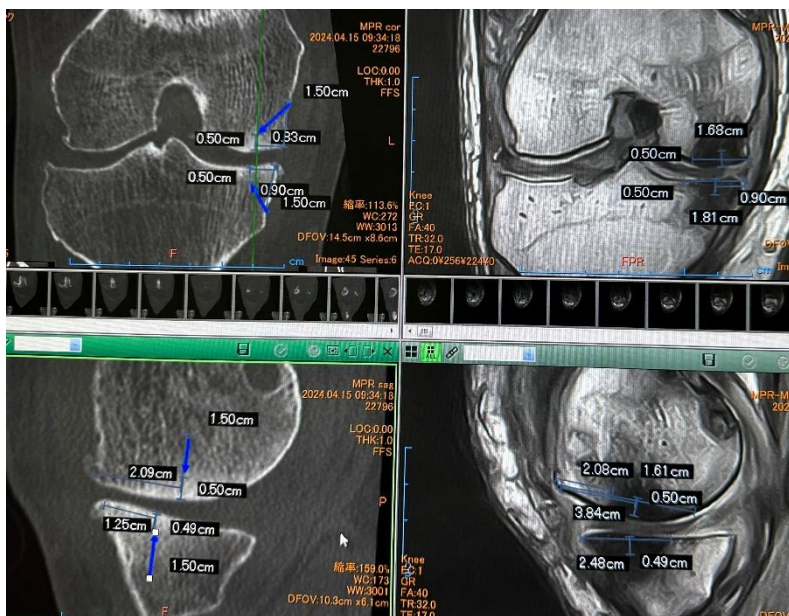


T2画像で骨髄内に水腫が入り込んでいるものはSBPが断裂しているものと判断

術前計画と針刺入

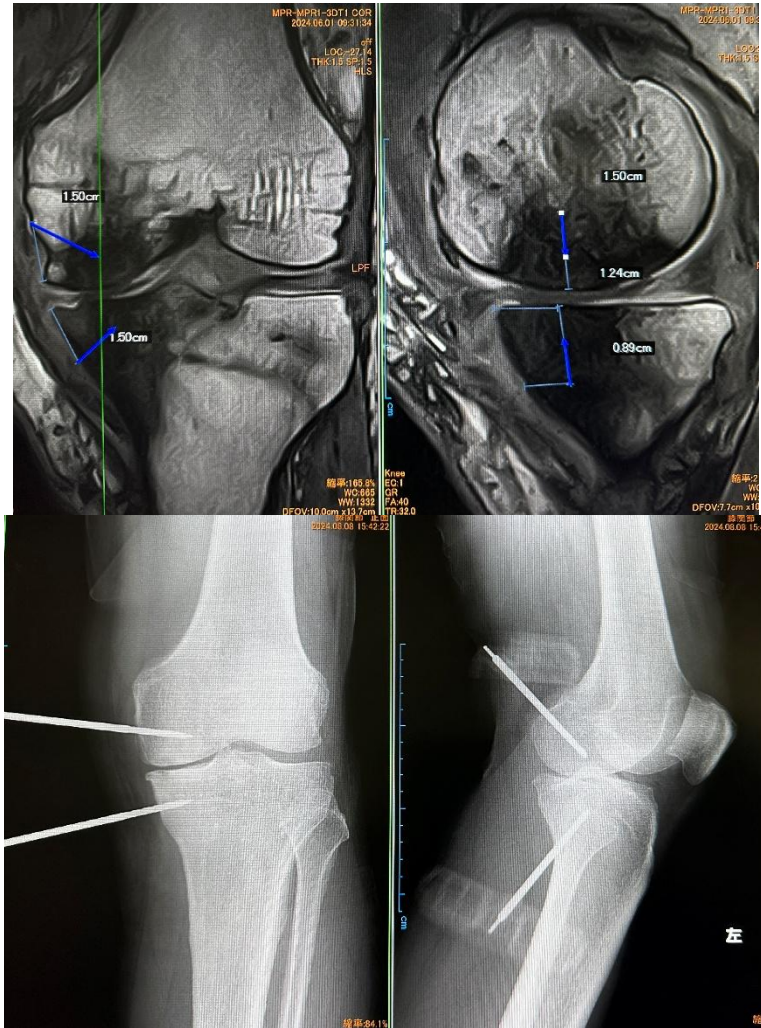
左: X線透視下

右: エコーガイド下



麻酔は神経伝達麻酔＋局所麻酔
(＋静脈麻酔)

レントゲンコントロールとMSCの 関節内投与＋骨内投与



骨髓内圧減圧中に



エコーガイド下関節穿刺後MSC注入

MSC骨内注入

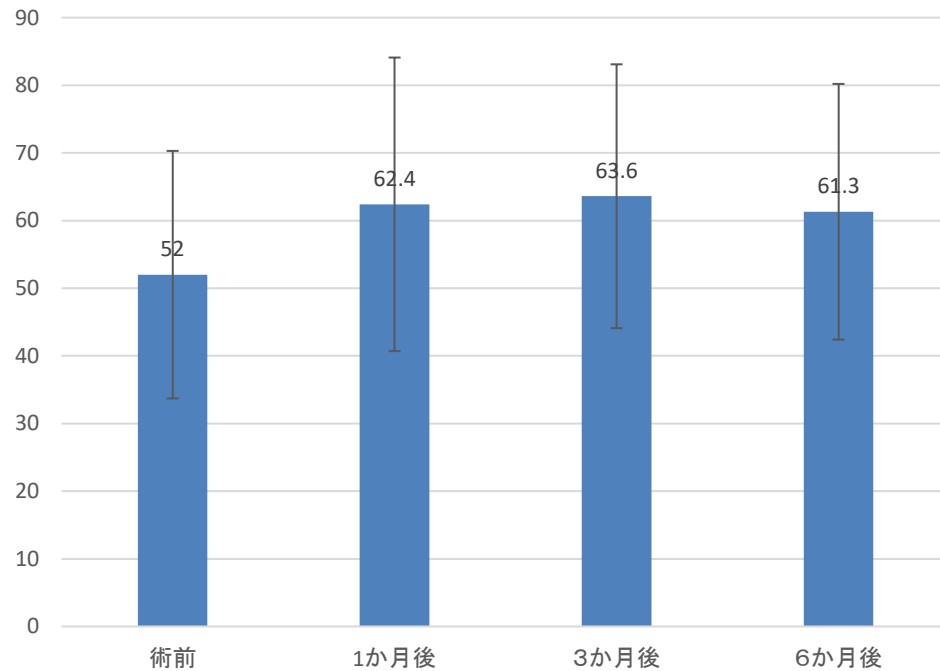


解析対象

- 術前、術後1か月、3か月、6か月KOOSのアンケートが得られた5例5膝
- 男性1例/女性4例 平均年齢 72.4 ± 11.0
- 全例KL4で骨嚢胞を伴うBMLやSBPの断裂を伴うBMLを有する難治性の膝OA

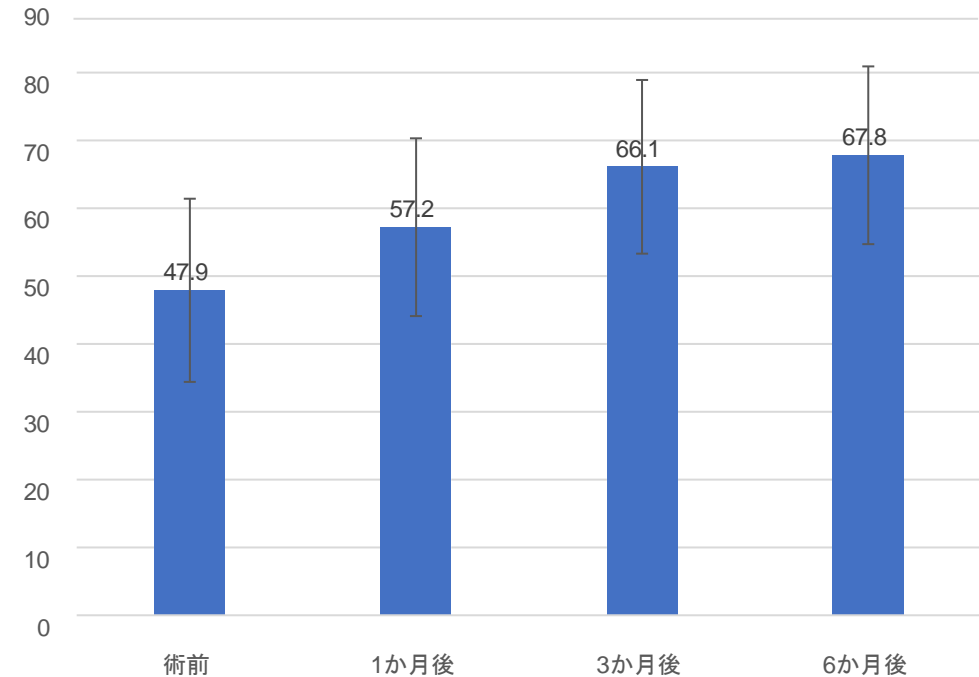
MSCの投与部位の違いによる臨床成績の比較

当院のMSC関節内投与 KOOS AVG



KL2:1膝 KL3:5膝 KL4:16膝 n=22

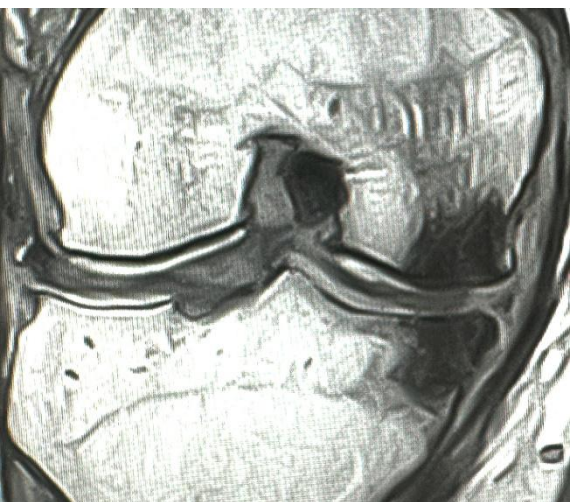
MSC骨内+関節内投与 KOOS AVG



すべてKL4 n=5

- 関節内投与（過去に当院で実施していたもの）では、一定の有効性は認められるものの、個人差が大きい傾向にあった。
- **骨内+関節内投与では、3か月以降でも安定した効果が認められた**

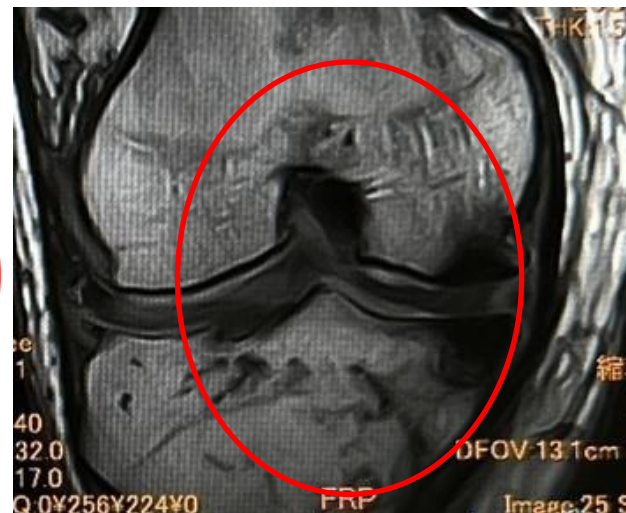
70歳男性 術前



1か月後



4か月後

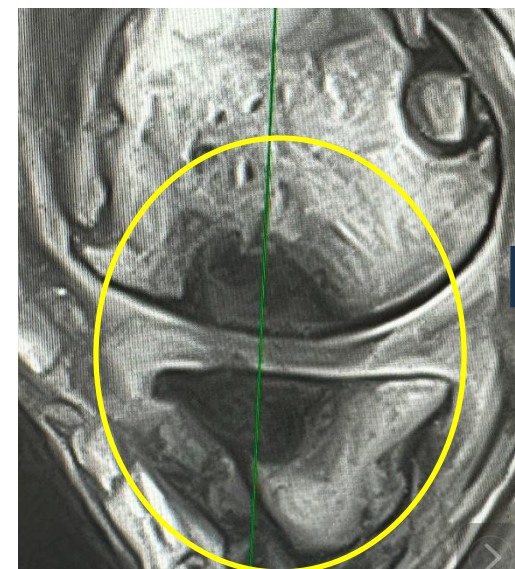


7か月後

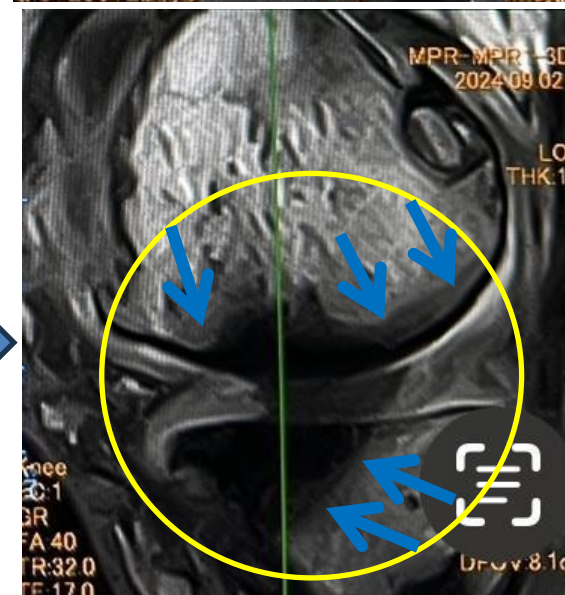


注入したMSCなのか注入した
反応なのか内顆及び脛骨内側
全体にモザイク状の領域の広が
りを見せるが経過とともに
やや輝度が低くなっている

まだモザイク状の領域が
残存



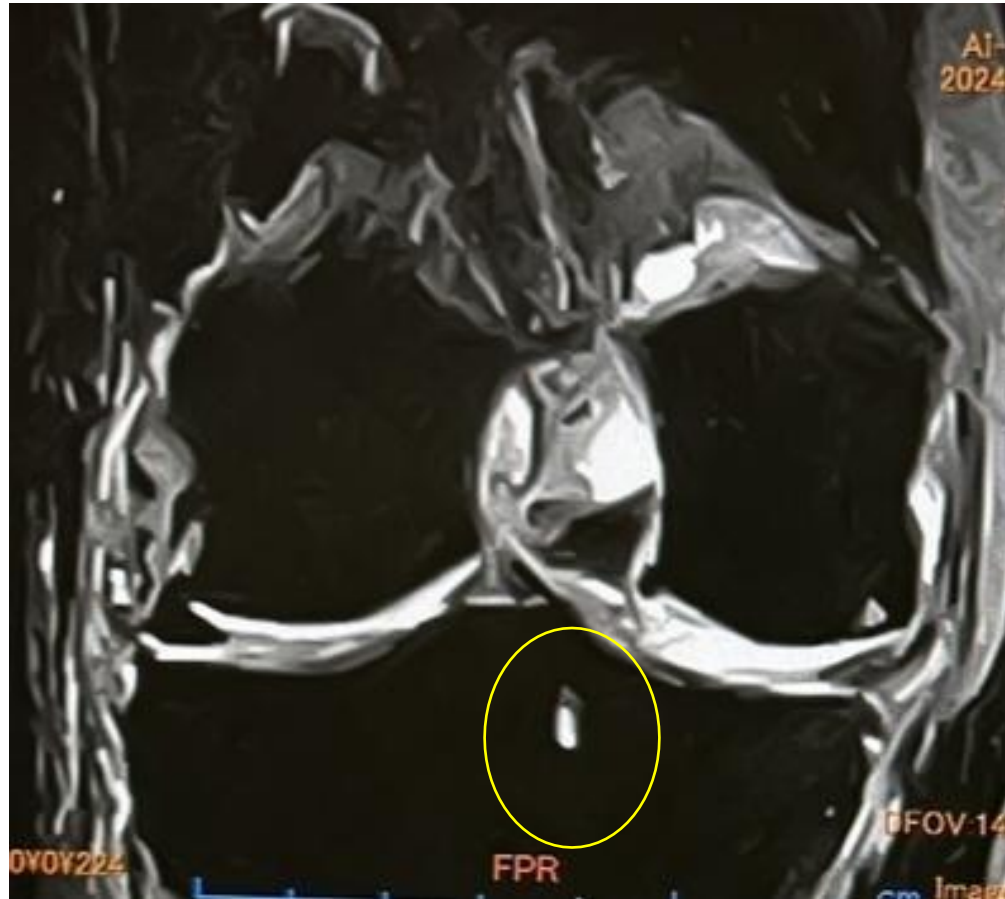
術前



4か月後

BMLは縮小し骨硬化と
思われる領域が増えた

70歳男性 骨嚢胞の縮小や消失も認められる



MSC前



MSC4か月後 (ESWT8回)

• T2 coronal

MSCを骨内に投与することによる画像変化

- モザイク状の領域が7か月後も骨髄内に残存（骨代謝の活性化領域？）
- BML/ 骨嚢胞の縮小や骨硬化など画像上の改善が認められた

Limitations

- ・症例数が少なく経過観察期間が短いこと
- ・軟骨下骨の破損が大きい症例では効果が弱い症例も認められた

今後の課題点

- ・症例数を多くして長期間の調査を行いたい
- ・同法の適応など検討する必要がある

結論

- 全症例を通し、有害事象や疼痛増悪はない。
- 6か月の短期で症例数は少ないが、膝OAに対するMSC骨髄内投与の有効性が確認された。
- ESWTは副作用や患者への追加負担が少なく、細胞治療への悪影響も小さい。併用療法として有効であると考えられる。

MSC骨髄内投与のテクニカルノート(本学会ポスター発表)