

記事

軟骨下骨病変を伴う変形性膝関節症の治療戦略:体外衝撃波療法と再生医療の併用療法

中里 伸也^{1,2,3,*}, 阿漕孝治⁴, 三岡智規², 妻木範行^{2,5}, 寺村岳士⁶, 熊井 司^{2,7}

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 高知大学整形外科

⁵ 大阪大学組織生化学

⁶ 近畿大学高度先進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

要約

変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: OA) は、治療成績を予測する骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) を伴う関節全体の疾患である。本後ろ向き非無作為化研究は、BML を有する膝 OA に対し、体外衝撃波治療単独(extracorporeal shockwave therapy: ESWT)、自己タンパク溶液併用 ESWT (autologous protein solution and ESWT: APS)、関節内間葉系間質細胞併用 ESWT (MSC-A)、および関節内・骨内併用間葉系間質細胞と ESWT (MSC-B) を比較した。我々は、併用療法が進行例においてより優れた、かつ早期の治療効果をもたらすと仮定した。主要評価項目は、3か月および6か月時点における Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) の変化であった。

受付日: 2025年9月14日

改定日: 2025年10月27日

受理日: 2025年10月29日

公開日: 2025年10月31日

結果として、ESWT は有効であったが、それは関節面の陥没を認めない症例に限られた (KOOS IV (治療前-6か月) = 18.6 ± 13.9 vs. 陥没あり 4.4 ± 6.5)。APS は、骨下板 (subchondral bone plate: SBP) 断裂を伴わない症例において早期改善を示した (KOOS IV (治療前-3か月) = 18.4 ± 12.7 vs. ESWT 12.0 ± 14.0)。SBP 断裂を伴う症例に対する MSC-A は、早期に有意な改善を示した (KOOS IV (治療前-3か月) = 13.9 ± 10.1) が、6か月時点での効果は頭打ちとなった。陥没を認めない症例に対する MSC-B は、6か月時点での有意な改善を示した (KOOS IV (治療前-6か月) = 15.8 ± 8.6) が、陥没例では効果を示さなかった (KOOS IV (治療前-6か月) = -4.4 ± 7.7)。

以上より、ESWT は有効であり、APS は早期効果をもたらし、MSC-B は進行した SBP 断裂症例に有望であるが、関節面の陥没はすべての治療法において有効性を制限する要因である。

キーワード (日本語訳) KOA (変形性膝関節症) BML (骨髓異常病変) 膝障害および変形性関節症アウトカムスコア (KOOS スコア) 軟骨下骨プレート Kellgren-Lawrence (KL) グレード4 間葉系間質細胞 (MSC) 自己タンパク質溶液 (APS) 併用療法 関節内投与 骨内投与

1. はじめに

変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: knee OA) は、かつては軟骨の摩耗や劣化に起因する単純な軟骨疾患とみなされていた。しかし近年の研究により、膝 OA は軟骨に限らず、骨下骨、滑膜、靭帯、筋肉を含む複数の構造に影響を及ぼす包括的な関節疾患であり、生体力学的負荷、炎症過程、免疫応答が複雑に相互作用することが明らかとなっている [1,2]。Aso ら [3] は磁気共鳴画像 (MRI) 研究において、骨下骨骨髄病変 (bone marrow lesions: BMLs)、関節液貯留を伴う滑膜炎、軟骨欠損、骨棘、半月板逸脱が膝 OA 疼痛と関連することを報告し、特に BML および滑膜炎が独立して疼痛と関連することを示した。

BML は膝 OA の進行および疼痛における重要な因子として注目されている。かつては骨髄浮腫や壊死を反映すると考えられていたが、現在では局所的な微小骨折、骨梁リモデリングの破綻、骨代謝活性の亢進を示す病態であると理解されている [4]。Zanetti らの組織学的研究 [5] によれば、BML は骨髄壊死、脂肪髄、リモデリングされた骨梁、浮腫、血管漏出など多様な組織変化の混在として特徴づけられる。さらに Aso ら [6] は、骨下骨 BML において神経成長因子の発現増加および破骨細胞密度の上昇が認められることを報告した。また Li ら [7] は、BML がマトリックス断片による病的刺激、軟骨欠損を介した不均一な荷重伝達、滑液の浸潤による骨下囊胞形成、骨下骨支持構造の崩壊と関連することを示した。

BML は疼痛および膝 OA の構造的進行に深く関与している。Koushesh ら [8] は骨関節症骨スコア (osteoarthritis bone score: OABS) を提唱し、囊胞形成、線維化、血管新生、骨梁肥厚、tidemark の破綻、炎症細胞浸潤といった BML 組織特性が OA 疼痛の媒介因子であることを明らかにした。これらの知見は、BML が膝 OA における疼痛および構造変化の重要な治療標的であることを強調している。

BML に対する治療は多岐にわたる。薬物療法としてはビスホスホネート [9] があり、再生医療としては多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP)、自己タンパク溶液 (autologous protein solution: APS)、間葉系間質細胞 (mesenchymal stromal cells: MSCs)、骨髄濃縮液 (bone marrow aspirate concentrate: BMAC) などの生物学的製剤が用いられている。さらに、FGF-2 や BMP-7 といった成長因子の局所投与も検討されている。物理的治療としては、体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) が BML の改善に寄与し、骨下骨リモデリングや疼痛軽減に有効である可能性が報告されている [10]。外科的治療としては、高位脛骨骨切り術や BML 減圧術が検討されている [11]。

当院 (N Clinic) は 2009 年の開設以来、関節内ヒアルロン酸注射や理学療法といった保存的治療を行ってきた。しかし、手術適応には至らないものの改善が得られない難治性疼痛症例に対しては、有効な治療選択肢が限られていた。2018 年には、骨軟骨損傷 (osteochondral defects: OCDs) やアスリートの疲労骨折に対する有効性が報告されたことを契機に ESWT を導入し、骨壊死および BML を伴う膝 OA 症例 (40 歳男性) において有効性を確認した。その後、ヒアルロン酸注射に反応しない BML に対して ESWT を推奨してきたが、必ずしも全例に有効ではなかった。特に滑膜炎を伴う BML に対しては、ESWT と APS の併用を試みたが、満足すべき結果は得られなかつた。さらなる有効性を求め、2023 年には関節内 MSC 投与と ESWT の併用を導入したが、APS+ESWT との比較において約 3 倍のコストを正当化する有意な効果は認められず、同年に中止した。近年、PRP や MSC の関節内および骨内併用投与が治療効果を高める可能性が報告されており [12,13]、ESWT との併用により BML 修復が促進される可能性も示唆されている [14]。これを踏まえ、当院では 2024 年より関節内および骨内 MSC 投与と ESWT の併用を導入した。

BML は膝 OA 進行における早期構造変化を反映する重要な病態である。単なる骨髄浮腫信号ではなく、骨下骨構造の破綻や不可逆的な関節面変形と密接に関連していることが病理学的および画像学的研究により示されている [15,16]。骨下板 (subchondral bone plate: SBP) 断裂は、骨下骨支持の喪失を示す重篤な病変であり、軟骨損傷や疼痛悪化に直接寄与する。また、関節面の陥没は荷重分散能の喪失、骨梁リモデリング、骨硬化といった進行性変化と関連し、治療反応性や長期予後を規定する重要な指標となる [1,17]。これらの構造的特徴を包括的に評価することにより、BML の重症度や病態の多様性をより正確に理解でき、個別化治療戦略の構築に資する。Aso ら [3] は、SBP 断裂を伴う BML において炎症細胞浸潤、線維芽細胞増殖、血管新生、破骨細胞活性、異常軟骨形成が有意に増加し、OABS が上昇することを報告している (Figure 1a,b)。

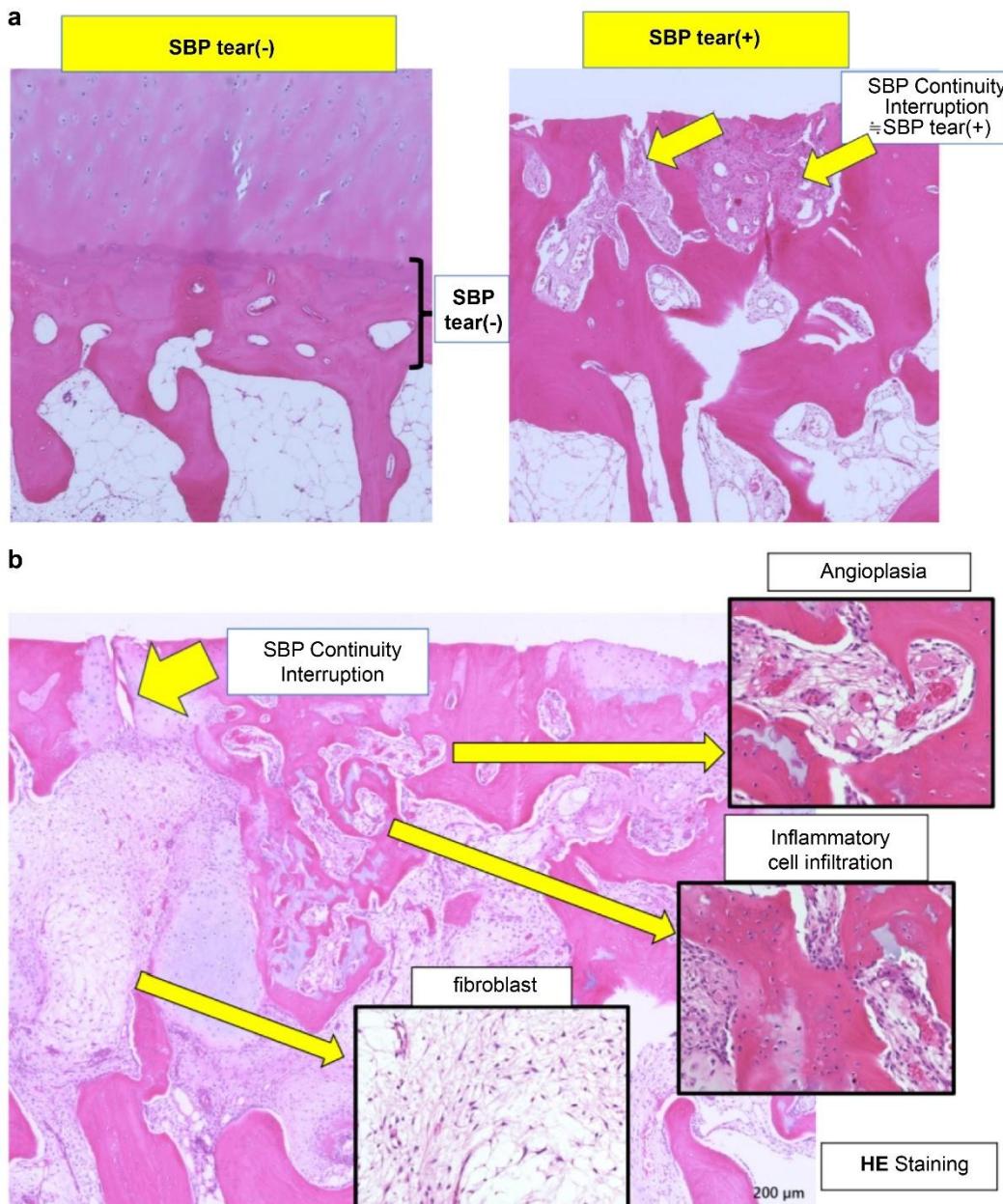


Figure 1. 軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂および SBP 断裂部位における骨髓異常病変 (bone marrow lesion: BML) の組織学的評価 (提供: 阿漕孝治)。 (a) ヘマトキシリン・エオシン (hematoxylin and eosin: HE) 染色による代表的組織像を示す。SBP が保たれている標本 (左) では、軟骨下骨の SBP は連続性を維持し、平滑で明瞭な構造を呈している。これに対し、SBP 断裂標本 (右) では、黄色矢印で示すように SBP の連続性が明らかに途絶し、構造的破綻および断裂が認められる。SBP: subchondral bone plate。 (b) SBP 断裂 (+) 部位の HE 染色組織像を示す。黄色矢印で示すように SBP の連続性は明らかに途絶している。骨髓領域には病理学的变化が認められ、高倍率像では新生血管形成 (右上)、炎症性細胞浸潤 (右下)、線維芽細胞増殖 (左下) が確認される。これらの所見は、SBP 断裂部位における骨リモデリング、炎症反応、修復性線維化の進行を示唆する。SBP: subchondral bone plate ; HE: hematoxylin and eosin. These findings indicate that SBP tear plays a decisive role in BML severity and pain mechanisms, suggesting its importance as a pathological marker in designing knee OA treatment strategies based on BMLs. Consequently, in our conservative treatment strategies targeting subchondral bone, we have prioritized the presence or absence of SBP tear and joint surface collapse (Figures 2a,b and 3a,b).

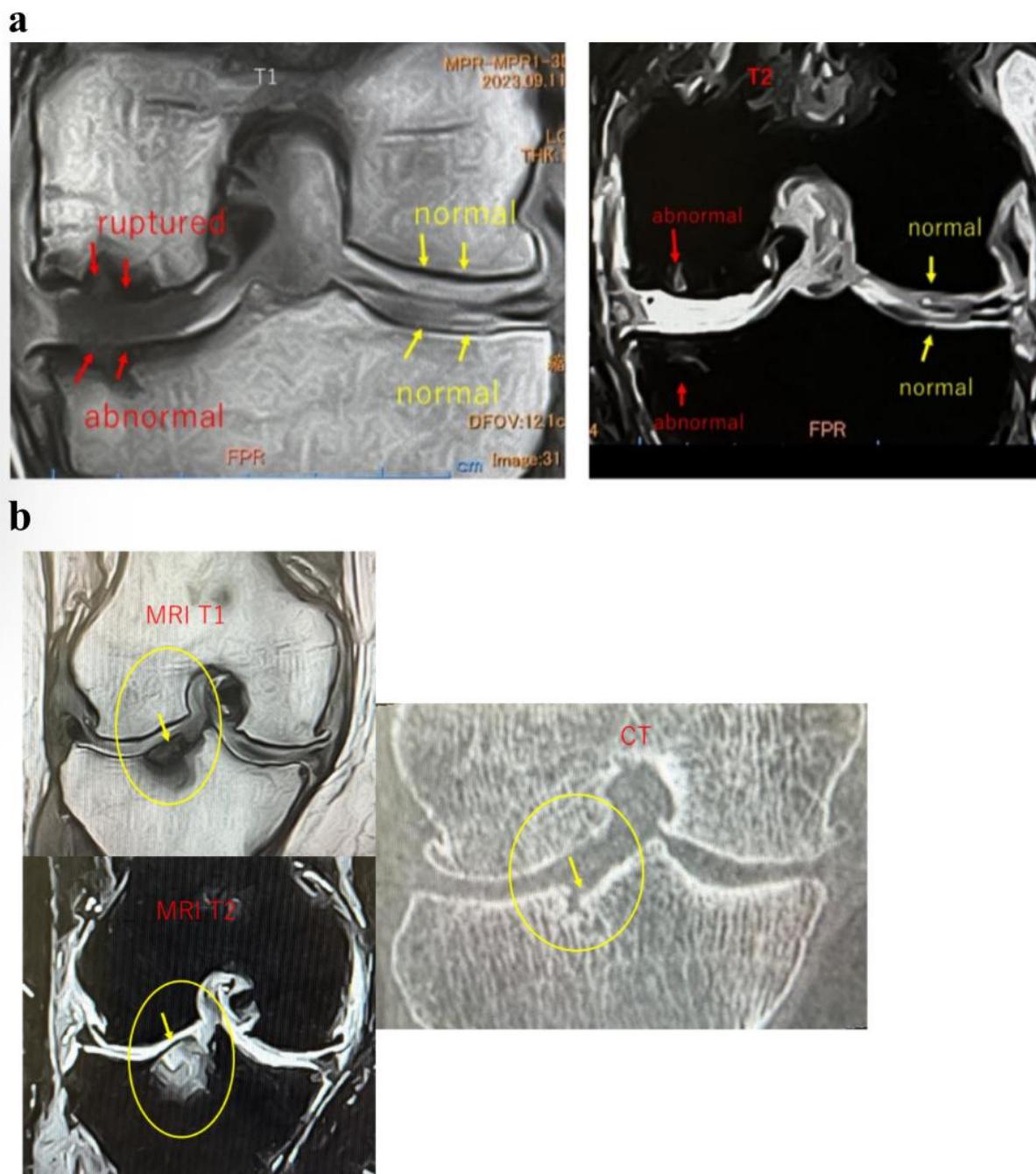


Figure 2. 正常および断裂した軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) の画像所見 (SBP-断裂)。 (a) 正常および断裂した SBP の磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) 所見を示す。膝関節の冠状断像を T1 強調像 (左) および T2 強調像 (右) で提示する。SBP は皮質骨と同様に低信号帯として描出される。黄色矢印で示す正常 SBP は連続性が保たれ、平滑で明瞭な輪郭を呈している。これに対し、赤色矢印で示す部位では SBP の明らかな不連続性および不整が認められる。特に T2 強調像では、関節液信号が骨髓腔内へ進展する所見が SBP 断裂を示唆する。 (b) MRI およびコンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) による SBP 断裂の評価を示す。左上は T1 強調 MRI 像、左下は T2 強調 MRI 像、右は冠状断 CT 像である。MRI 像において、黄色矢印で示す部位は SBP の連続性が明らかに消失しており (SBP-断裂)、特に T2 強調像では関節液信号とのコントラストにより断裂がより明瞭に描出される。MRI で SBP 断裂の検出が困難な場合、CT 画像により SBP 皮質の断裂をより明確に可視化できる。 **a**

b

a

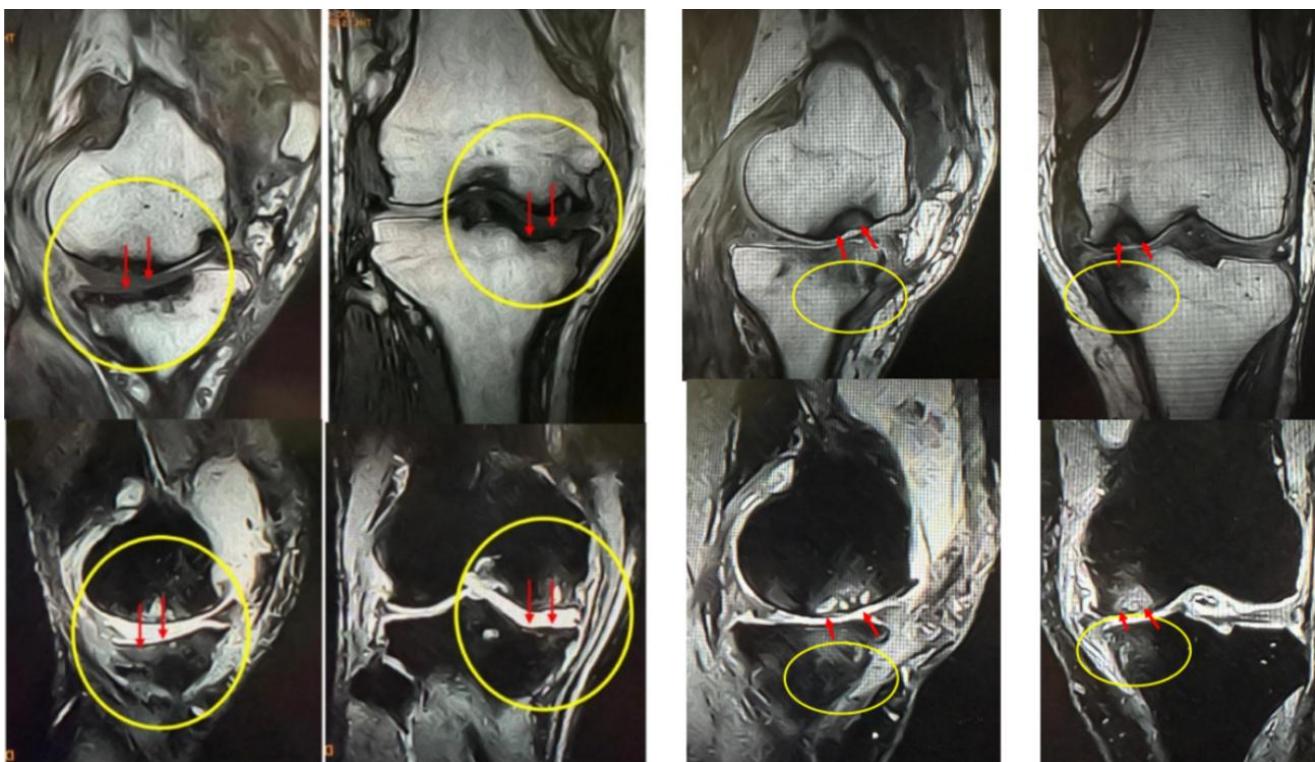


Figure 3. 膝関節における(a) 大腿骨関節面の崩壊および(b) 脛骨関節面の崩壊に関する MRI 所見。 (a) T1 強調像および T2 強調像（冠状断および矢状断）の代表的 MRI 画像を示す。黄色円で示す領域では、関節面に著明な不整が認められ、軟骨の連続性が消失している。赤色矢印で示す部位では、軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) の断裂および皮質骨の崩壊が明らかであり、関節面の構造的破綻を示している。さらに、T2 強調像では関節液信号が骨髓内へ進展しており、骨髓病変 (bone marrow lesions: BML) および軟骨下骨内の浮腫性変化の存在を示唆する。 (b) 脂骨関節面の崩壊を示す MRI 所見。冠状断および矢状断の T1 強調像および T2 強調像を提示する。黄色円で囲んだ領域では脛骨関節面に著明な不整が認められ、赤色矢印で示す部位では SBP の連続性が明らかに消失し、皮質骨の陥凹および関節面の崩壊が認められる。T2 強調像では高信号の関節液が骨髓内へ進展しており、BML およびそれに伴う浮腫性変化の存在を示唆する。

これらの知見は、当院における体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) を中心とした保存的治療の経験に基づくものである。我々は、ESWT がすべての骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) 症例に普遍的に有効であるわけではなく、特に軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂を伴う重度 BML に対しては効果が限定的であることを認識した。しかしながら、長期的かつ反復的に ESWT を施行することで、疼痛の軽減や BML 縮小といった構造的改善が得られた症例も多数観察された。予後不良例の MRI 画像を再評価したところ、多くの症例において初診時あるいは治療経過中に関節面の崩壊が認められた。このことから、関節面の崩壊の有無は治療選択および予後評価における重要な構造的指標であると結論づけられる。

2. Subjects 主題 と方法

2.1. Subjects

我々は、3種類の治療を受けた患者を対象に評価を行い、治療前および治療後 3か月・6か月において Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) を測定した。対象とした治療は、体外衝撃波治療単独 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT)、自己タンパク溶液併用 + ESWT (autologous protein solution + ESWT: APS)、および関節内間葉系間質細胞投与併用 ESWT (MSC-A) である。ESWT 群には 3か月以内に治療を完了した患者を含め、APS 群および MSC-A 群には 6か月間の追跡データを有する患者のみを含めた。治療前後の KOOS を用いて、各治療群内での変化を解析するとともに、群間比較を行い、さらに骨髓病変 (bone marrow lesion:

BML) の重症度、すなわち軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂および関節面の崩壊の有無に基づく治療効果を検討した。3群間の一貫した比較を確保するため、本解析は SBP 断裂を有するが関節面の崩壊を認めない症例のみに限定して実施した。

2.2. ESWT 単独

2.2.1. 患者と適応

関節内ヒアルロン酸注射に反応を示さず、MRI にて骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) が確認された変形性膝関節症 (knee OA) 患者を ESWT の適格症例とした。本研究には、2020 年 9 月から 2022 年 3 月の間に 3 回以上の体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) を受けた 40 例 (41 膝；男性 15 例、女性 25 例；平均年齢 65.4 ± 9.2 歳) が含まれた (初期治療膝数 : 72 膝)。KOOS 評価は治療前、3か月後、6か月後に実施した。Kellgren-Lawrence (KL) 分類の内訳は、KL2 : 8 膝、KL3 : 20 膝、KL4 : 13 膝であった。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂は 13 膝に認められ、28 膝では認められなかった。関節面の崩壊は 6 膝に認められ、35 膝では認められなかった。これらのうち、21 膝 (KL2 : 2 膝、KL3 : 12 膝、KL4 : 7 膝—SBP 断裂あり : 8 膝、なし : 13 膝—関節面の崩壊あり : 3 膝、なし : 18 膝) については、治療前、3か月後、6か月後のすべての時点で KOOS 評価が実施された。

2.2.2. ESWT 治療手順

治療は、大腿骨頸または脛骨プラトーにおいて MRI で同定された骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) に対応する疼痛部位を標的とした。使用機器は DUOLITH SD1 (STORZ MEDICAL, Tägerwilen, Switzerland) である。MRI により BML 部位を特定した後、患者の膝関節を最大屈曲位とし、超音波プローブを用いて軟骨菲薄化部位を確認し、照射標的を決定した。ハンドピースは垂直に保持し、出力は患者の疼痛許容範囲内で最大 0.25 mJ/mm^2 まで増加させ、病変全体を三次元的に照射した。標準プロトコルは、4 Hz で 2500 発を照射し、2 週間間隔で少なくとも 3 セッション施行するものであった。改善が不十分な場合には、2~4 週間ごとに追加セッションを行った。平均施行回数は、3か月追跡例で 4.4 回 (± 1.3)、6か月追跡例で 6.0 回 (± 2.4) であった。

2.3. APS + ESWT

2.3.1. 患者と適応

関節内ヒアルロン酸注射を 5 回施行しても改善を認めず、MRI にて滑膜炎および骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) が確認された患者を対象とした。2020 年から 2023 年にかけて、自己タンパク溶液 (autologous protein solution: APS) と体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) の併用療法を受け、治療前、3か月後、6か月後に KOOS 評価を実施した 47 例 (54 膝；男性 12 例、女性 35 例；平均年齢 69.8 ± 10.2 歳) を解析対象とした。Kellgren-Lawrence (KL) 分類の内訳は、KL2 : 9 膝、KL3 : 15 膝、KL4 : 30 膝であった。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂は 30 膝に認められ、24 膝では認められなかった。関節面の崩壊は 8 膝に認められ、46 膝では認められなかった。

2.3.2. APS の準備と投与手順

自己タンパク溶液 (autologous protein solution: APS) は、nSTRIDE APS キット (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA) を用いて以下の手順で調製した。

1. 採血 : 55 mL の血液を抗凝固剤 (citrate dextrose solution A, Citra Labs, Braintree, MA, USA) 4 mL と混合した。
2. 遠心分離 : nSTRIDE セルセパレーターを用い、3200 rpm で 15 分間遠心し、約 6 mL の多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP) を分離した。

3. **濃縮**：得られた PRP を nSTRIDE コンセントレーター (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA) に移し、ポリアクリルアミドビーズで処理後、2000 rpm で 2 分間遠心し、2–3 mL の APS を得た。

APS 調製中には、体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) を 3500 発施行した。APS 調製後は、超音波ガイド下で関節内に注入した。関節液貯留が認められる場合には、事前に穿刺吸引を行った。ESWT は標準プロトコルに従い、2 週間間隔で少なくとも 3 回施行した。APS 投与後の ESWT 施行回数は平均 7.0 回 (± 3.2) であった。

2.4. MSC-A + ESWT

2.4.1. 患者と適応

APS+ESWT を上回る治療効果を追求する目的で、2023 年 4 月から 12 月にかけて MSC-A+ESWT を実施した。22 膝のうち、6か月間の追跡データを有する 12 例 (16 膝；男性 5 例、女性 7 例；平均年齢 72.2 ± 10.6 歳) を解析対象とした。Kellgren-Lawrence (KL) 分類の内訳は、KL2 : 1 膝、KL3 : 4 膝、KL4 : 11 膝であった。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂は 14 膝に認められ、2 膝では認められなかった。関節面の崩壊は 4 膝に認められ、12 膝では認められなかった。

2.4.2. MSC の準備と投与手順

脂肪組織は採取後、冷蔵下で細胞加工施設 (カネカ バイオマスター社 CPU) に搬送され、酵素処理により幹細胞が分離され、その後継代培養により増殖させた。無菌試験に合格した細胞は回収後、凍結保存され、解凍・洗浄を経てシリンジに分注し使用した。本研究では、1 億個の細胞を調製し、超音波ガイド下で関節内に注入した。体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) は、MSC 投与直前および投与後 2 週間間隔で 3 回施行し、その後は 4 週間ごとに追加施行した。MSC 投与後の ESWT 施行回数は平均 7.5 回 (± 3.5) であった。

2.5. MSC の骨内と関節内同時投与と ESWT の組み合わせ療法 (MSC-B)

研究 I~III の結果を踏まえ、2024 年より新たに関節内および骨内への MSC 投与と体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) を併用する治療 (MSC-B+ESWT) を開始した (Figure 4)。この治療法を導入した背景は以下の通りである。(1) ESWT 単独では反応を示さない BML 症例が存在すること、(2) 滑膜炎などの関節関連病態と BML がそれぞれ独立して進行し、異なる介入を要すること、(3) 関節内 MSC 投与のみでは骨病変に対する効果が限定的であること、(4) MSC が軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂部位を介して骨内に浸潤し、ESWT との併用により SBP 損傷および骨病変の修復を促進する可能性があること、である [18,19]。Philippe Hernigou らは、骨内 MSC または骨髄濃縮液 (bone marrow aspirate concentrate: BMAC) の投与が長期的な軟骨下骨修復および疼痛軽減を支持することを報告しており [20]、一方で Diego Delgado らは関節内および骨内投与の併用の有用性を強調している [21]。これらの知見を踏まえ、当院では MSC-B+ESWT を導入した。



Figure 4. MSC 関節内および骨内投与と体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) の併用。左：MSC（脂肪由来間質細胞）の関節内注射。中央：MSC の骨内投与（骨髓腔内）。右：集束型 ESWT。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) に断裂が認められるが関節面の崩壊を伴わない場合、MSC と ESWT の併用により、内側および外側関節面から骨病変および SBP 断裂の修復が可能となる可能性がある。

MSC-B + ESWTの手順

術前 MRI により骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) 、骨囊胞、軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂部位をマッピングし、骨内 MSC 投与の穿刺点、角度、深度を決定した。手技は、まず BML 領域を標的とした前処置として体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT、3500 発) を施行し、その後、神経ブロック、局所麻酔、静脈麻酔を併用して開始した。内側型膝 OA においては、ドプラー超音波により内側上膝動脈および内側下膝動脈近傍の神経を同定し、局所麻酔を追加した。麻酔効果を確認後、計画した刺入経路に従い、先端および側孔を有する針 (Arthrex, Naples, FL, USA) を X 線透視下で挿入した。側孔を開節面側に向けて位置を確認した後、内筒を抜去し、約 5 分間骨内圧を減圧した。この間に、超音波ガイド下で関節内に MSC を投与し、その後、徐々に骨内へ MSC を注入した。MSC の骨内保持を確実にするため、Arthrex 社製トロンビンキットを用いた全血-トロンビン混合液を注入した。大腿骨頸および脛骨内側に BML を有する症例では、両部位に対して同様の処置を行った。注入後は穿刺部を圧迫して漏出を防止し、患者は約 1 時間安静を保った後に退院した。

翌日、創部を確認し、追加の ESWT (3500 発) を施行した。以降、骨内 MSC 投与後は標準プロトコルに従い、2~4 週間ごとに ESWT を施行した。

2.6. 統計分析

統計解析はすべて SPSS version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて実施した。連続変数は平均値±標準偏差 (SD) で示した。連続変数の正規性を検討し、その結果に基づきパラメトリック t 検定を行った。KOOS データの正規性は Shapiro-Wilk 検定により評価し、分散の等質性は Levene 検定により確認した。本研究における 2 群間比較 (非対応 t 検定) には、等分散を仮定した Student の t 検定を用いた。特定の時点間における改善度 (例：治療前から 3か月、3か月から 6か月) を評価するため、KOOS の変化を対応のある t 検定で解析した。群内比較 (Pre-3M、3M-6M、Pre-6M) は対応のある t 検定を用いて行った。群間における KOOS 改善値 (Improvement Values: IV) の差異 (Pre-3M、Pre-6M) は、一元配置分散分析 (ANOVA) を用いて評価し、多重比較による偽陽性のリスクを補正するため Bonferroni 法による事後検定を適用した。正規性の仮定が満たされない場合には、ノンパラメトリック検定 (Wilcoxon 符号付順位検定または Kruskal-Wallis 検定) を用いた。効果量は対応のある検定に対して Cohen's dz を算出した。 p 値 < 0.05 を統計学的有意と判定した。選択バイアスを最小化するため、軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂が陽性 (Y) で、かつ関節面の崩壊が陰性 (N) の患者を対象としたサブグループ解析を行った。

本研究は当院で実施された治療プロトコルに基づく後ろ向き観察研究であるため、前向き研究で通常行われる事前の形式的なサンプルサイズ計算は実施していない。

3. Results

3.1. すべての患者のベースライン特性 (表 1)

表 1 は本研究に含まれた全患者のデータを示す。ESWT 単独群は 40 例 (41 膝) 、APS+ESWT 群は 47 例 (54 膝) 、MSC-A+ESWT 群は 12 例 (16 膝) であった。平均年齢はそれぞれ 65.4 ± 9.2 歳、 69.8 ± 10.2 歳、 72.2 ± 10.6 歳であった。性別分布 (男性 : 女性) は、ESWT 単独群で 15 : 25、APS+ESWT 群で 12 : 35、MSC-A+ESWT 群で 5 : 7 であった。KL 分類 (2 : 3 : 4) の分布は、ESWT 単独群で 8 : 20 : 13、APS+ESWT 群で 9 : 15 : 30、MSC-A+ESWT 群で 1 : 4 : 11 で

あった。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂 (あり : なし) は、ESWT 単独群で 13 : 28、APS+ESWT 群で 30 : 24、MSC-A+ESWT 群で 14 : 2 であった。関節面の崩壊 (あり : なし) は、ESWT 単独群で 6 : 35、APS+ESWT 群で 8 : 46、MSC-A+ESWT 群で 4 : 12 であった。ESWT 施行回数は、ESWT 単独群で 3 か月間に 4.4 ± 1.3 回、APS+ESWT 群で 6 か月間に 6.0 ± 2.4 回、MSC-A+ESWT 群で 6 か月間に 7.5 ± 3.5 回であった。すべての治療群において、治療は 2~4 週間間隔で施行された。Table 1. Baseline characteristics of all patients.

Parameter	ESWT Alone	APS + ESWT	MSC-A + ESWT
Number of patients (knees)	40 (41)	47 (54)	12 (16)
Age (mean \pm SD)	65.4 ± 9.2	69.8 ± 10.2	72.2 ± 10.6
Sex (M: F)	15:25	12:35	5:7
KL grade (2:3:4)	8:20:13	9:15:30	1:4:11
SBP tear (present: absent)	13:28	30:24	14:2
Joint surface collapse (present: absent)	6:35	8:46	4:12
	4.4 ± 1.3		
ESWT sessions (mean \pm SD)	(3-month) 6.0 ± 2.4 (6-month)	7.0 ± 3.2 (6-month)	7.5 ± 3.5 (6-month)
Treatment duration	2~4-week intervals	2~4-week intervals	2~4-week intervals

年齢 男女, KL グレード, SBP tear, joint surface collapse, and ESWT 照射回数 a が治療毎に示されている。すべてのESWT治療は2~4週間間隔で実施されました。ESWT, Extracorporeal shockwave therapy; APS, Autologous protein solution; MSC, Mesenchymal stromal cells; SBP, Subchondral bone plate; SD, standard deviation.

3.2. ESWT 単独

3.2.1. 3 か月の評価 (n = 41)

全体の KOOS (平均値) は、治療前の 51.0 ± 17.3 から 3 か月後には 69.0 ± 19.5 へと改善し、その改善値 (IV, pre-3M) は 18.1 ± 16.6 であった。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂あり群 (n = 13) では、KOOS は治療前の 52.4 ± 19.8 から 3 か月後には 64.0 ± 18.7 へと有意に改善し (IV, pre-3M = 11.6 ± 16.4) 、統計学的有意差を認めた ($p = 0.024 < 0.05$)。一方、SBP 断裂なし群 (n = 28) では、KOOS は治療前の 50.3 ± 16.3 から 3 か月後には 71.3 ± 19.7 へと改善し (IV, pre-3M = 21.0 ± 16.1) 、高度に有意であった ($p = 0.00000002 < 0.001$)。SBP 断裂の有無による IV (pre-3M) の差は有意ではなかった ($p = 0.09 > 0.05$) (Figure 5a)。

関節面の崩壊あり群 (n = 6) では、KOOS は治療前の 58.2 ± 11.6 から 3 か月後の 59.4 ± 15.7 へと改善したが (IV, pre-3M = 1.3 ± 7.2) 、有意差は認められなかった。一方、関節面の崩壊なし群 (n = 35) では、KOOS は治療前の 49.7 ± 17.9 から 3 か月後の 70.7 ± 19.8 へと改善し (IV, pre-3M = 20.9 ± 16.1) 、統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。また、関節面の崩壊の有無による IV (pre-3M) の差は有意であり ($p = 0.0058 < 0.01$) 、関節面の崩壊の有無が治療効果に影響することが示された (Figure 5b)。

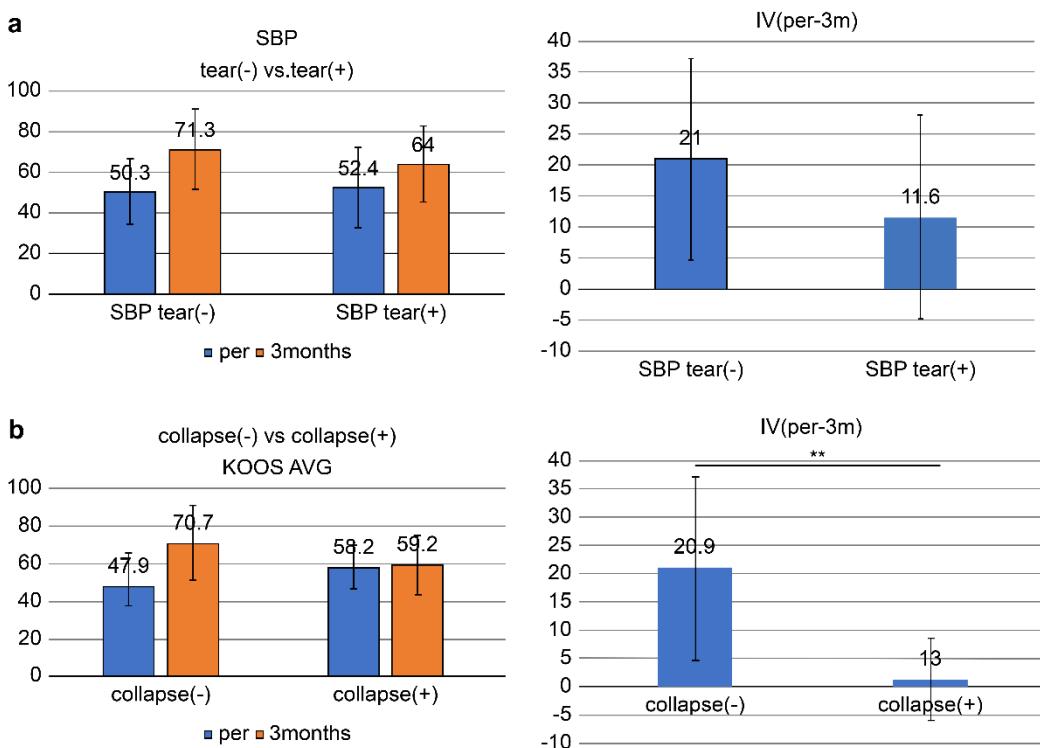


Figure 5. ESWT 施行 3 か月後の治療成績を、(a) 軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂の有無および(b) 関節面の崩壊の有無に基づいて比較した。 (a) 左図は、SBP 断裂 (-) 群および SBP 断裂 (+) 群における ESWT 前 (pre) より治療 3 か月後 (3 months) の平均スコアを示す。SBP 断裂 (-) 群では 50.3 から 71.3 へと大きな改善を示したのに対し、SBP 断裂 (+) 群では 52.4 から 64 への比較的小さな改善にとどまった。右図は 3 か月間の改善値 (improvement value: IV) を示しており、SBP 断裂 (-) 群の平均変化量は 21.0 であったのに対し、SBP 断裂 (+) 群は 11.6 であった。しかし、両群間の差は統計学的に有意ではなかった ($p = 0.0929 > 0.05$)。 (b) 左図は、関節面の崩壊 (-) 群および崩壊 (+) 群における KOOS の変化を、治療前 (pre) から 3 か月後 (3 months) まで示す。右図は同期間の改善値 (IV) を示している。関節面の崩壊 (-) 群では平均 20.9 の有意な改善を示したのに対し、崩壊 (+) 群では平均 1.3 と改善は限定的であり、両群間の差は統計学的に有意であった ($p = 0.0058 < 0.01$)。

KOOS AVG, mean KOOS Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score.

3.2.2. 6 か月の評価 (n = 21)

全体の KOOS は、治療前の 54.1 ± 20.4 から 3 か月後には 64.9 ± 20.6 、6 か月後には 70.7 ± 16.2 へと改善した。改善値は、IV (pre-3 か月) = 10.9 ± 12.0 、IV (3-6 か月) = 5.7 ± 13.1 、IV (pre-6 か月) = 16.6 ± 14.0 であった。

SBP 断裂あり群 (n = 10) : 治療前 54.2 ± 21.4 、3 か月後 63.8 ± 10.3 、6 か月後 70.6 ± 16.5 。改善値は IV (pre-3 か月) = 9.6 ± 12.2 、IV (3-6 か月) = 6.8 ± 9.7 、IV (pre-6 か月) = 16.4 ± 14.2 。

SBP 断裂なし群 (n = 11) : 治療前 54.0 ± 20.5 、3 か月後 66.0 ± 22.6 、6 か月後 70.7 ± 16.8 。改善値は IV (pre-3 か月) = 12.0 ± 14.0 、IV (3-6 か月) = 4.7 ± 16.0 、IV (pre-6 か月) = 16.7 ± 14.5 。

両群間の差は、3 か月時点 ($p = 0.686 > 0.05$)、6 か月時点 ($p = 0.961 > 0.05$) ともに有意ではなかった。

関節面の崩壊あり群 (n = 3) : 治療前 55.5 ± 10.6 、3 か月後 56.0 ± 10.2 、6 か月後 59.9 ± 12.0 。改善値は IV (pre-3 か月) = 0.5 ± 6.1 、IV (3-6 か月) = 3.9 ± 1.8 、IV (pre-6 か月) = 4.4 ± 6.5 。

関節面の崩壊なし群 (n = 18) : 治療前 53.8 ± 21.8 、3か月後 66.4 ± 21.7 、6か月後 72.5 ± 16.4 。改善値は IV (pre-3か月) = 12.6 ± 13.0 、IV (3-6か月) = 6.0 ± 14.2 、IV (pre-6か月) = 18.6 ± 13.9 。

関節面の崩壊なし群では 6か月時点で有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。

Figure 6a (症例 1) : 膝関節の矢状断 MRI 像を示す。治療前には大きな BML が認められたが、1年間に 13 回の ESWT 施行後には BML 領域が著明に縮小した。さらに、断裂していた SBP は修復傾向を示し、関節軟骨層の厚みも増加した。これらの所見は、ESWT が軟骨下骨および関節軟骨に構造的改善をもたらす可能性を示唆する。

Figure 6b (症例 2) : 2019 年から月 1 回の頻度で合計 50 回の ESWT を施行した膝関節の MRI 像を示す。左は治療前の冠状断 MRI、右は 5 年間の治療後の MRI である。治療前には骨硬化が認められたが、長期治療後の画像では硬化の改善と、黄色矢印で示すように関節軟骨層の明らかな肥厚が確認された。これらの所見は、長期的な ESWT が軟骨保護および再生に寄与する可能性を示唆する。

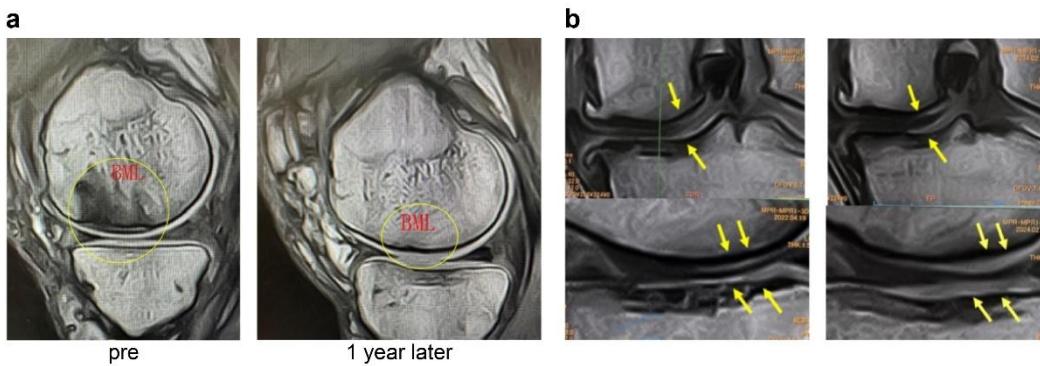


Figure 6. (a) 膝関節の MRI 画像 (症例 1) : 治療前と 1 年後の MRI 画像を比較すると、骨髓病変 (bone marrow lesion: BML) の縮小、軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂の修復、ならびに関節軟骨層の厚みの増加が認められる。BML, bone marrow lesion。

(b) 膝関節の MRI 画像 (症例 2) : 治療前と比較して、5 年後の MRI では骨硬化の改善および関節軟骨層の明らかな肥厚 (黄色矢印) が認められ、長期的な軟骨保護および再生の可能性が示唆される。

3.3. APS + ESWT (n = 54)

全体の KOOS は、治療前 45.4 ± 16.5 から 3か月後 59.4 ± 20.3 、6か月後 62.0 ± 20.7 へと改善した。改善値は、IV (pre-3か月) = 13.9 ± 13.5 、IV (3-6か月) = 2.7 ± 9.5 、IV (pre-6か月) = 16.6 ± 15.6 であった。

SBP 断裂あり群 (n = 30) : 治療前 42.0 ± 14.7 、3か月後 52.4 ± 19.1 、6か月後 55.0 ± 19.8 。改善値は IV (pre-3か月) = 10.4 ± 13.3 、IV (3-6か月) = 2.6 ± 9.7 、IV (pre-6か月) = 13.0 ± 15.2 。

SBP 断裂なし群 (n = 24) : 治療前 49.7 ± 17.9 、3か月後 68.1 ± 18.6 、6か月後 70.8 ± 18.6 。改善値は IV (pre-3か月) = 18.4 ± 12.7 、IV (3-6か月) = 2.7 ± 9.4 、IV (pre-6か月) = 21.1 ± 15.3 。

3か月時点では、SBP 断裂なし群が有意に大きな改善を示した ($p = 0.029 < 0.05$)。6か月時点では有意差を認めなかった。

関節面の崩壊あり群 (n = 8) : 治療前 34.8 ± 8.8 、3か月後 47.0 ± 12.1 、6か月後 47.8 ± 13.1 。改善値は IV (pre-3か月) = 12.2 ± 13.5 、IV (3-6か月) = 0.8 ± 14.3 、IV (pre-6か月) = 13.0 ± 17.4 。

関節面の崩壊なし群 (n = 46) : 治療前 47.3 ± 16.9 、3か月後 61.5 ± 20.7 、6か月後 64.5 ± 20.8 。改善値は IV (pre-3か月) = 14.2 ± 13.6 、IV (3-6か月) = 3.0 ± 8.6 、IV (pre-6か月) = 17.2 ± 15.4 。

関節面の崩壊の有無による差は、3か月および6か月のいずれにおいても有意ではなかった。

3.4. MSC-A + ESWT (n = 16)

全体の KOOS は、治療前 52.0 ± 18.3 から 3か月後 63.6 ± 19.5 、6か月後 61.3 ± 18.9 へと改善した。改善値は、IV (pre-3か月) = 11.6 ± 11.8 、IV (3-6か月) = -2.3 ± 9.0 、IV (pre-6か月) = 9.3 ± 12.5 であった。

SBP 断裂あり群 (n = 14) : 治療前 47.0 ± 12.5 、3か月後 60.9 ± 18.1 、6か月後 58.1 ± 17.9 。改善値は IV (pre-3か月) = 13.9 ± 10.1 、IV (3-6か月) = -2.8 ± 7.8 、IV (pre-6か月) = 11.1 ± 12.2 。

SBP 断裂なし群 (n = 2) : 治療前 87.4 ± 11.6 、3か月後 82.7 ± 24.5 、6か月後 84.1 ± 4.7 。改善値は IV (pre-3か月) = -4.7 ± 12.9 、IV (3-6か月) = 1.4 ± 19.8 、IV (pre-6か月) = -3.3 ± 6.9 。

3か月時点では、SBP 断裂あり群が有意に大きな改善を示した ($p = 0.032 < 0.05$)。6か月時点では有意差を認めなかった。

関節面の崩壊あり群 (n = 4) : 治療前 42.6 ± 12.8 、3か月後 47.5 ± 12.8 、6か月後 39.3 ± 9.8 。改善値は IV (pre-3か月) = 4.9 ± 7.4 、IV (3-6か月) = -8.2 ± 3.8 、IV (pre-6か月) = -3.3 ± 5.2 。

関節面の崩壊なし群 (n = 12) : 治療前 55.2 ± 19.2 、3か月後 69.0 ± 18.7 、6か月後 68.7 ± 15.0 。改善値は IV (pre-3か月) = 13.8 ± 12.4 、IV (3-6か月) = -0.3 ± 9.5 、IV (pre-6か月) = 13.5 ± 11.4 。

6か月時点では、関節面の崩壊なし群において有意に大きな改善を認めた ($p = 0.014 < 0.05$)。

3.5. 同じ条件下での3つのグループ (ESWT 単独、APS + ESWT、MSC-A + ESWT) の比較 (すべて SBP 断裂ありかつ関節面の崩壊なしの症例)

より厳密な比較を行うため、群 I, II, III の患者背景が一様ではないことを考慮した。そのため、解析は MRIにおいて「軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂を有し、かつ関節面の崩壊を認めない」という特定の基準を満たす症例に限定した。この層別化により、特定の病態に対する各治療の効果をより精緻に評価することが可能となった。

表 Table2 は、SBP 断裂を有し、関節面の崩壊を認めない患者のサブグループ解析を示す。このサブグループには、ESWT 単独群が 8 例 (8 膝)、APS+ESWT 群が 20 例 (22 膝)、MSC-A+ESWT 群が 7 例 (10 膝) 含まれていた。平均年齢はそれぞれ 64.1 ± 8.7 歳、 69.9 ± 8.1 歳、 71.1 ± 13.0 歳であった。性別分布 (男性 : 女性) は、ESWT 単独群で 4 : 4、APS+ESWT 群で 4 : 16、MSC-A+ESWT 群で 4 : 3 であった。KL 分類 (3 : 4) の分布は、ESWT 単独群で 4 : 4、APS+ESWT 群で 4 : 18、MSC-A+ESWT 群で 4 : 7 であった。本サブグループの全症例は SBP 断裂を有し、関節面の崩壊を認められなかった。6か月間の ESWT 施行回数は、ESWT 単独群で 6.5 ± 2.6 回、APS+ESWT 群で 4.8 ± 3.8 回、MSC-A+ESWT 群で 8.1 ± 3.8 回であった。すべての治療群において、治療は 2~4 週間間隔で施行された。

Table 2. サブグループのベースライン特性:SBP 断裂(+)かつ関節面崩壊(−)

Parameter	ESWT Alone	APS + ESWT	MSC-A + ESWT
Number of patients (knees)	8 (8)	20 (22)	7 (10)
Age (mean ± SD)	64.1 ± 8.7	69.9 ± 8.1	71.1 ± 13.0
Sex (M:F)	4:4	4:16	4:3

KL grade (3:4)	4:4	4:18	4:7
SBP tear (present: absent)	8:0	22:0	10:0
Joint surface collapse (present: absent)	0:8	0:22	0:10
ESWT sessions (mean \pm SD)	6.5 \pm 2.6 times (6-month)	4.8 \pm 3.8 times (6-month)	8.1 \pm 3.8 times (6-month)
ESWT treatment duration (post therapy)	2–4 weeks intervals	2–4 weeks intervals	2–4 weeks intervals

APS, autologous protein solution; ESWT, extracorporeal shockwave therapy; M, male; MSC-A,F, female; KL, Kellgren–Lawrence; mesenchymal stromal cell–intra-articular injection; SBP, subchondral bone plate; SD, standard deviation.

ESWT 単独群：治療前 50.0 ± 22.2 、3か月後 59.0 ± 18.6 、6か月後 65.8 ± 14.7 。改善値は IV (pre–3か月) = 9.0 ± 13.8 、IV (3–6か月) = 6.8 ± 11.0 、IV (pre–6か月) = 15.8 ± 16.0 であった。3か月時点での改善は有意ではなかった ($p = 0.107 > 0.05$) が、6か月時点では有意差を認めた ($p = 0.027 < 0.05$)。

APS+ESWT 群：治療前 44.6 ± 15.7 、3か月後 54.4 ± 21.0 、6か月後 57.6 ± 21.4 。改善値は IV (pre–3か月) = 9.7 ± 13.4 、IV (3–6か月) = 3.3 ± 7.7 、IV (pre–6か月) = 13.0 ± 14.7 であった。治療前と3か月後の間 ($p = 0.0027 < 0.01$)、および治療前と6か月後の間 ($p = 0.00047 < 0.001$) で有意差を認めた。

MSC-A+ESWT 群：治療前 48.8 ± 12.6 、3か月後 66.2 ± 17.6 、6か月後 65.6 ± 14.5 。改善値は IV (pre–3か月) = 17.5 ± 8.9 、IV (3–6か月) = -0.6 ± 8.1 、IV (pre–6か月) = 16.8 ± 8.9 であった。治療前と3か月後 ($p = 0.00016 < 0.001$)、治療前と6か月後 ($p = 0.00021 < 0.001$) の間で有意差を認めた。

Figure 7a 関節面の崩壊を伴わない SBP 断裂症例における KOOS の変化を示す。本図は、SBP 断裂を有するが関節面の崩壊を認めない患者における KOOS の経時的变化を示している。すべての群で治療後に改善を認めた。MSC-A+ESWT 群は3か月時点でも最も顕著な改善を示したが、その後6か月までの追加的な改善は限定的であった。これに対し、ESWT 単独群および APS+ESWT 群はより緩徐な改善を示し、6か月時点では MSC-A 群との差が縮小した。これらの所見は、MSC-A 投与が短期的には顕著な効果をもたらす一方で、中期的には他群との差が減少する可能性を示唆する。

Figure 7b 関節面の崩壊を伴わない SBP 断裂症例における各治療群間の改善値 (IV) の比較を示す。MSC-A+ESWT 群は3か月時点で最も大きな改善 (17.5 ポイント) を示したが、3~6か月間の追加的な改善は限定的であり、プラトードに達した。一方、ESWT 単独群および APS+ESWT 群はより緩徐な改善を示し、6か月時点での総改善値はそれぞれ 15.8、13.0、16.8 であり、3群間に有意差は認められなかった。これらの所見は、MSC-A 投与が短期的には顕著な効果をもたらす一方で、中期的には ESWT 単独群および APS+ESWT 群と同程度の改善に収束する可能性を示唆する。

SBP 断裂陽性かつ関節面崩壊陰性のサブグループにおいて、3か月および6か月の KOOS 改善値 (IV) に対して一元配置分散分析 (ANOVA) を行い、その後 Bonferroni 法による事後検定を実施した。3か月時点 (Pre–3M) では、APS 群 (IV = 18.4 ± 12.7) が ESWT 単独群 (IV = 12.0 ± 14.0) に比べて有意に大きな改善を示した ($p < 0.05$, Bonferroni 補正後)。6か月時点 (Pre–6M) では、ESWT 単独群、APS+ESWT 群、MSC-A+ESWT 群の間に有意差は認められず、長期的な有効性は同等であることが示された。

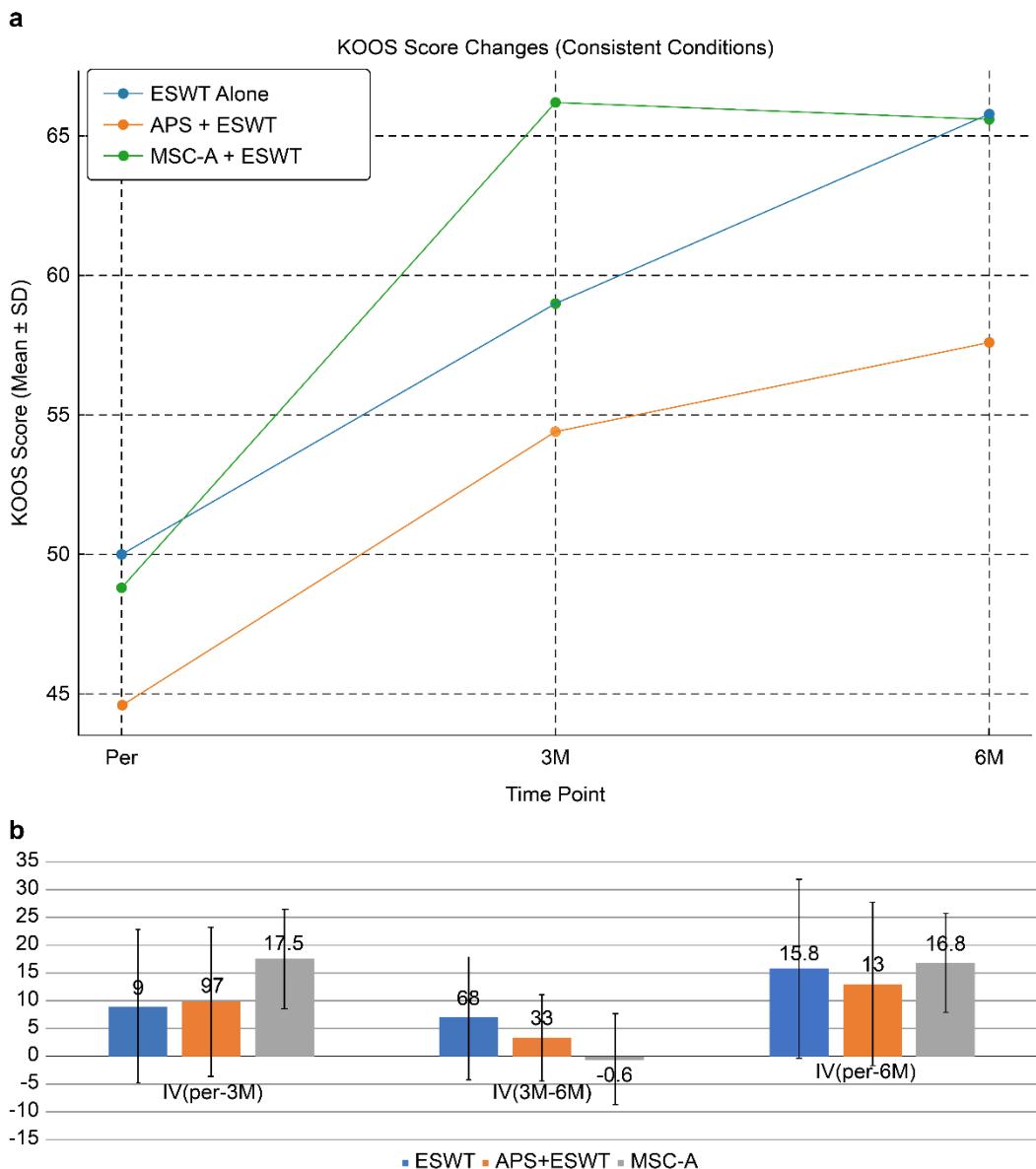


Figure 7. (a) サブグループにおける KOOS の変化。軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂を有するが関節面の崩壊を認めない症例では、すべての群で KOOS の改善が認められた。MSC-A + ESWT 群は 3 か月時点で最も大きな改善を示したが、その後の改善は限定的であった。これに対し、ESWT 単独群および APS+ESWT 群はより緩徐な改善を示し、6 か月時点では MSC-A 群との差が縮小した。APS+ESWT, autologous protein solution+extracorporeal shockwave therapy ; ESWT, extracorporeal shockwave therapy ; MSC-A + ESWT, intra-articular mesenchymal stromal cell administration+extracorporeal shockwave therapy ; KOOS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score。

(b) 群間における改善値 (improvement value: IV) の比較。MSC-A + ESWT 群は 3 か月時点で最も大きな改善を示したが、6 か月時点では ESWT 単独群および APS+ESWT 群との間に有意差は認められなかった。APS+ESWT, autologous protein solution+extracorporeal shockwave therapy ; ESWT, extracorporeal shockwave therapy ; MSC-A, intra-articular mesenchymal stromal cell administration ; IV, improvement value。

3.6. MSC-B + ESWT の短期臨床成績

MSC-B は KL4 膝 OA 症例に適用された。KOOS を用いて、18 例 19 膝（男性 4 例、女性 14 例、平均年齢 72.1 ± 8.7 歳）を 6 か月間、9 例 9 膝（男性 2 例、女性 7 例、平均年齢 71.1 ± 8.5 歳）を 12 か月間追跡した。全症例において軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂が認められ、さらに関節面の崩壊は前者の群で 19 膝中 6 膝、後者の群で 9 膝中 4 膝に認められた。

MSC-B 全体のコホート（n = 9）では、KOOS は治療前 45.7 ± 16.7 から 3 か月後 57.3 ± 16.3 、6 か月後 56.9 ± 18.6 、12 か月後 59.8 ± 17.3 へと推移した。改善値は IV (pre-3M) = 11.6 ± 15.4 、IV (3M-6M) = -0.4 ± 8.6 、IV (pre-6M) = 11.2 ± 16.8 、IV (6M-12M) = 2.9 ± 7.9 、IV (pre-12M) = 14.0 ± 12.2 であった。

関節面の崩壊あり群（n = 4/9）では、KOOS は治療前 43.8 ± 11.3 から 3 か月後 51.7 ± 10.4 、6 か月後 48.5 ± 12.9 、12 か月後 48.5 ± 12.9 へと推移した。改善値は IV (pre-3M) = 7.9 ± 15.6 、IV (3M-6M) = -3.2 ± 7.6 、IV (pre-6M) = 4.7 ± 13.0 、IV (6M-12M) = 0.5 ± 5.6 、IV (pre-12M) = 5.2 ± 8.4 であった。

関節面の崩壊なし群（n = 5/9）では、KOOS は治療前 47.2 ± 21.4 から 3 か月後 61.8 ± 19.9 、6 か月後 63.6 ± 21.0 、12 か月後 68.4 ± 18.4 へと推移した。改善値は IV (pre-3M) = 14.6 ± 16.4 、IV (3M-6M) = 1.8 ± 9.5 、IV (pre-6M) = 16.4 ± 19.0 、IV (6M-12M) = 4.8 ± 9.6 、IV (pre-12M) = 21.1 ± 10.2 であった。症例数が少ないため統計学的有意差の検出は困難であったが、崩壊なし群ではより顕著な改善傾向を示した。また、一部の患者ではゴルフ、テニス、バスケットボール、エアロビクスなど、以前は制限されていた活動を再開できるようになった。

関節面の崩壊あり群（n = 6/19）では、KOOS は治療前 49.8 ± 14.1 から 3 か月後 47.0 ± 10.4 、6 か月後 45.3 ± 13.3 へと推移した。改善値は IV (pre-3M) = -2.8 ± 5.6 、IV (3M-6M) = -1.6 ± 5.9 、IV (pre-6M) = -4.4 ± 7.7 であった。

関節面の崩壊なし群（n = 13/19）では、KOOS は治療前 49.1 ± 18.1 から 3 か月後 62.1 ± 18.8 、6 か月後 64.9 ± 18.9 へと推移した。改善値は IV (pre-3M) = 13.0 ± 11.2 、IV (3M-6M) = 2.8 ± 8.5 、IV (pre-6M) = 15.8 ± 8.6 であった。

症例報告

症例 3 (Figure 8) : 70 歳男性。ベースラインの MRI では、関節軟骨層の消失と、内側大腿顆および脛骨プラトーにおける骨髓病変（bone marrow lesion: BML）を伴う軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂が認められた。治療 1 か月後には、BML 周囲にモザイク状の高信号領域が広がっていた。4 か月後には、モザイク状領域の存在と BML の縮小が確認された。7 か月後には、関節軟骨層の改善は認められなかったものの、骨硬化領域が拡大して関節面を覆うようになり、骨修復の進行を示唆する所見が得られた。修復過程は依然として進行中であると考え

られた。

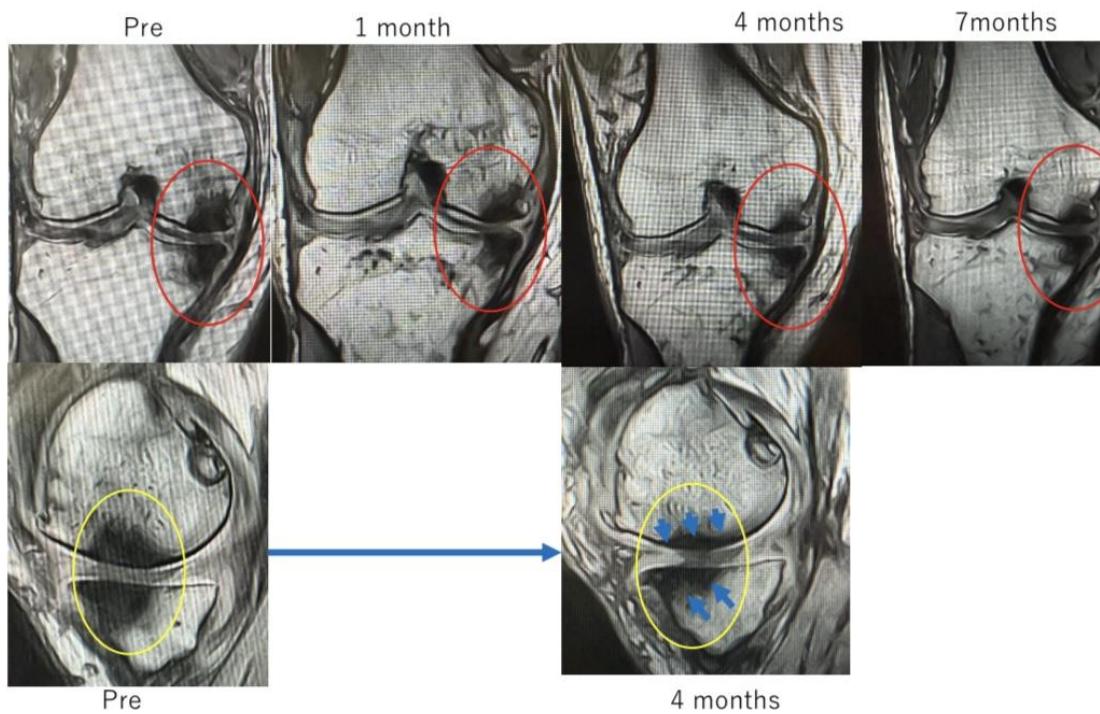


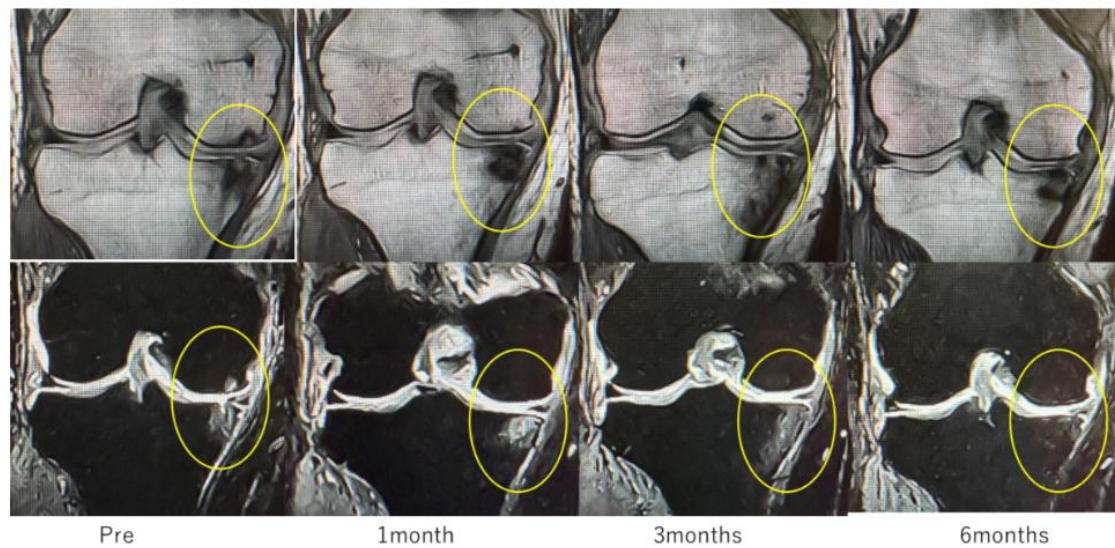
Figure 8. 治療後の MRI 経時的変化：ベースラインでは、内側大腿顆および脛骨プラトーにおいて、関節軟骨層の消失を伴う骨髓病変（bone marrow lesion: BML）および軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂が認められた。治療 1 か月後には、BML 周囲にモザイク状の高信号領域が広がった。4 か月後には、BML の縮小とモザイク状変化が確認された。7 か月後には、関節軟骨層の回復は認められなかったものの、骨硬化領域が拡大して関節面を覆うようになり、骨修復の進行を示唆する所見が得られた。

症例 4 (Figure 9) : 63 歳男性。関節内および骨内への MSC 投与と ESWT を併用した治療後の MRI 経時的変化を評価した。ベースラインでは、関節面の不整および軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）の断裂が認められた。治療 1 か月後には修復の初期所見が明らかとなり、3 か月後には構造的修復のさらなる進展が確認された。6 か月後には、関節面および SBP のほぼ完全な再構築が達成された。これらの所見は、MSC 投与と ESWT の併用による相乗効果が、関節軟骨および軟骨下骨の再生に寄与する可能性を示唆する (Figure 9a)。

Figure 9b Figure 10a に示した T2 強調画像から抽出した関節面の拡大像を示す。治療前には、骨髓病変（bone marrow lesion: BML）および関節面の破綻が認められた。治療 1 か月後および 3 か月後には修復の進行が確認され、6 か月後には関節面および軟

骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) のほぼ完全な再構築が明らかとなった

a



b

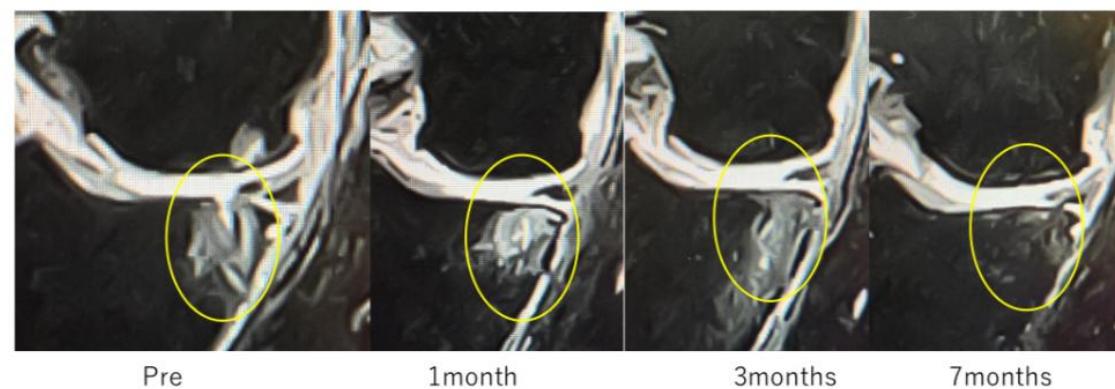


Figure 9. (a) 63歳男性における関節内および骨内 MSC 投与と ESWT 併用後のMRI変化。T1強調冠状断像（上段）およびT2強調冠状断像（下段）を治療前、1か月、3か月、6か月で示す。黄色円で示した領域では、6か月後に関節面および軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) のほぼ完全な再構築が認められた。

(b) T2強調画像における病変部の詳細観察。Figure 10aに示したT2強調画像から抽出した関節面の拡大像を示す。治療前に認められた骨髄病変 (bone marrow lesion: BML) および関節面の破綻は、治療1か月後および3か月後に修復の進行を示し、6か月後にはほぼ完全な再構築が達成された。

Figure 10 (Case 5) shows T2-weighted MRI findings at 1 and 4 months after intraosseous MSC administration. In sagittal and coronal views, progressive subchondral bone collapse and depression of the articular surface were observed, which became more pronounced between 1 and 4 months. These morphological changes were accompanied by alterations in joint congruity, suggesting ongoing structural compromise that may predispose to secondary osteoarthritic changes.

Particularly in cases with extensive BML located adjacent to the articular surface, MSC administration may increase bone fragility, indicating the need for careful rehabilitation and load management.

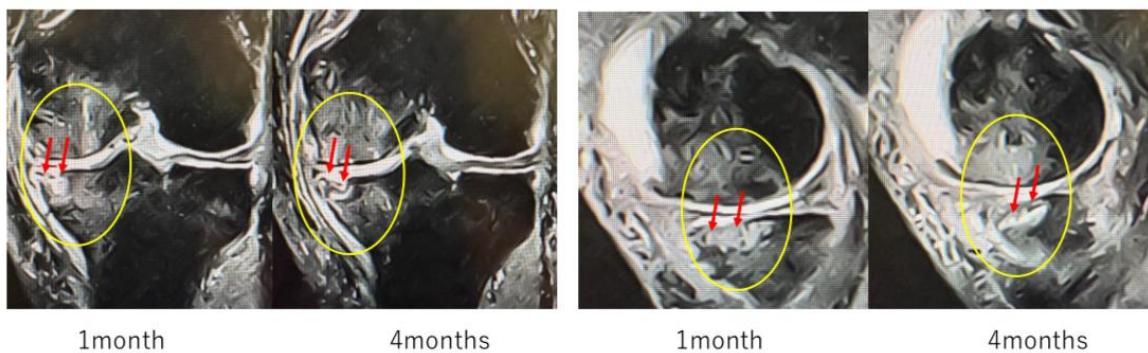


Figure 10 (症例 5) 関節内骨内 MSC 投与後 1 か月および 4 か月における T2 強調 MRI 所見を示す。矢状断および冠状断像において、軟骨下骨の進行性の崩壊および関節面の陥凹が認められ、これらの変化は 1 か月から 4 か月の間にさらに顕著となった。これらの形態学的变化は関節適合性の変化を伴い、二次性変形性関節症変化を来す可能性のある構造的破綻の進行を示唆した。特に、関節面に隣接する広範な骨髄病変 (bone marrow lesion: BML) を有する症例では、MSC 投与が骨脆弱性を増大させる可能性があり、慎重なリハビリテーションおよび荷重管理の必要性が示唆された。

3.7. MSC-Bと他の治療法との比較

Table 3 は、軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂を有し、かつ関節面の崩壊を認めない症例における各群の KL3 および KL4 膝の数を示す。MSC-B 群には、より重症かつ難治性の症例が多く含まれていた。

Figure 11 は、治療前 (pre) 、3 か月後 (3M) 、6 か月後 (6M) の KOOS の比較を示す。ベースラインにおけるスコアは、ESWT 単独群で 50.0、APS + ESWT 群で 44.6、MSC-A + ESWT 群で 48.8、MSC-B + ESWT 群で 49.1 であった。3 か月後にはすべての群で有意な改善が認められ、特に MSC-A + ESWT 群 (66.2) および MSC-B + ESWT 群 (62.1) が最も大きな改善を示した。6 か月後には、MSC-A + ESWT 群は改善がプラトーに達した (66.2 から 65.6) が、MSC-B + ESWT 群は改善が持続し (62.1 から 64.9) 、この差は MSC が骨内により深く浸透し、マクロファージを介した骨形成を促進した可能性によると考えられた [7,22] 。これらの所見は、MSC の関節内および骨内併用投与が ESWT と組み合わせることで、より持続的かつ優れた臨床的改善をもたらす可能性を示唆する。

MSC-B + ESWT 群のうち関節面の崩壊を認めない症例では、平均 KOOS 改善値 (Pre-6M) は 15.8 ± 8.6 であり、治療前と比較して有意な改善を示した ($p < 0.05$)。一方、関節面の崩壊を有する症例では改善は認められず (KOOS IV (Pre-6M) = -4.4 ± 7.7)、この結果は他の治療群の所見とも一致した。

Figure 11b は、治療前 (pre) 、3 か月後 (3M) 、6 か月後 (6M) における各治療群の平均 KOOS (KOOS AVG) の変化を示す。すべての群で 3 か月時点までに有意な改善が認められた。特に MSC-B 群では 3 か月から 6 か月にかけて改善が持続する傾向がみられ、MSC 投与経路の違いによって治療効果の持続性が影響を受ける可能性が示唆された。

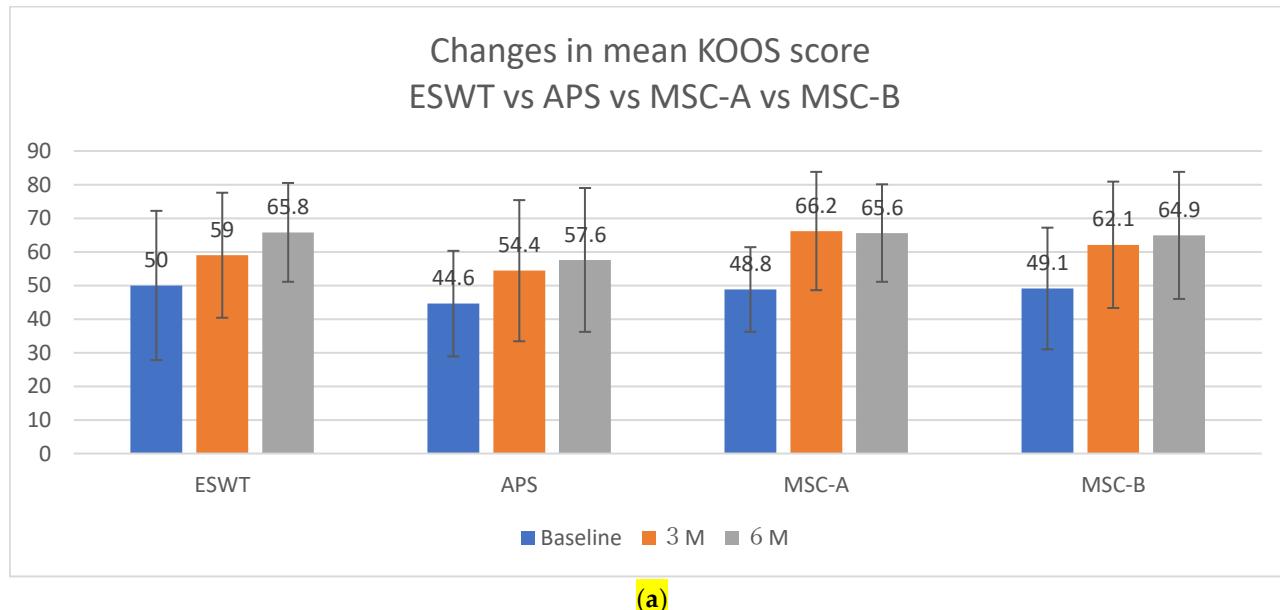
Table 3. SBP tear(+) collapse(-) number of patients by KL classification and change in mean KOOS for each therapeutic modality.

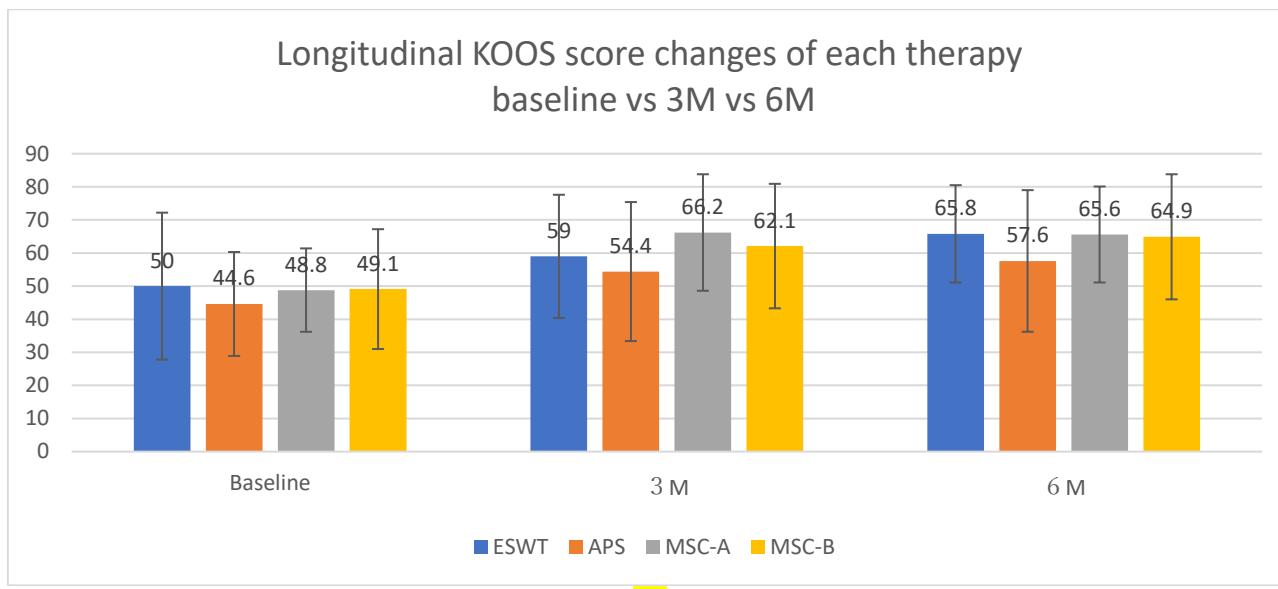
KOOS AVG	KL3-n	KL4-n	Baseline	3M	6M
ESWT (n = 8)	4	4	50.0	59.0	65.8
APS (n = 22)	4	18	44.6	54.4	57.6
MSC-A (n = 11)	4	7	48.8	66.2	65.6
MSC-B (n = 19)	0	19	49.1	62.1	64.9

Table 3 は、関節面の崩壊を伴わない軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂症例における各治療法後のベースライン、3か月、6か月時点での平均 KOOS の変化を示す。MSC-B 群には ESWT 単独療法に抵抗性を示した症例が含まれ、かつ全例が KL グレード 4 であったが、この群では KOOS がベースラインの 49.1 から 6か月後には 64.9 へと著明に改善した。MSC-B 群における改善の大きさは、ESWT 群や APS 群で観察されたものよりも大きく、ベースラインの重症度が高いにもかかわらず MSC-A 群と同等であった。これらの所見は、ESWT 後に MSC を関節内および骨内に併用投与することにより、進行例や治療抵抗性の膝関節症においても優れた臨床的効果が得られる可能性を示唆する。

Figure 11a 関節面の崩壊を伴わない軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂症例における各治療法のベースライン、3か月、6か月時点での平均 KOOS を示す。MSC-B 群は、KL グレード 4 かつ ESWT 抵抗性症例のみを含んでいたにもかかわらず、全治療群の中で最も大きな改善を達成し、ESWT 後の MSC 療法による付加的かつ相乗的效果を示した。

Figure 11b 各治療群における KOOS の経時的推移を示す。ESWT および APS は中等度の改善をもたらしたが、MSC-A 群および MSC-B 群は 6 か月まで持続的かつより大きな KOOS の改善を示した。特に MSC-B 群は、より重症かつ難治性の症例を含んでいたにもかかわらず、3か月から 6か月にかけて改善が持続し、進行した SBP 断裂関連膝 OA における MSC-B と ESWT の併用療法の優位性を支持する結果となった。





(b)

Figure 11. (a) 各治療の平均 KOOS の変化。(b) ベースライン、治療後 3 か月、および 6 か月の各治療における縦断的な KOOS 変化。

3.8. MSC-B の 1 年経過 ($n = 9$)

Figure 12 関節面の崩壊を認めない症例 (Collapse -) では、12 か月まで継続的な改善が認められた。一方、関節面の崩壊を有する症例 (Collapse +) においても、より重症なベースライン条件にもかかわらず臨床的改善が維持された。すべての症例において、6 か月以降も月 1 回の ESWT およびリハビリテーションが継続された。

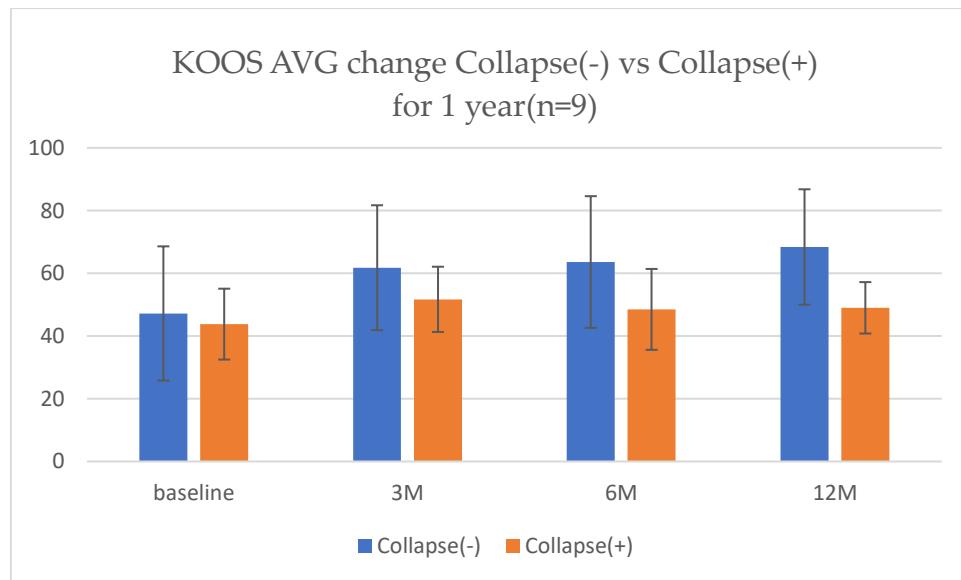


Figure 12. Figure 12 の説明文として適切な日本語訳を以下に示します。MSC-B+ESWT 治療後の KOOS 平均値の経時的变化を、関節面崩壊の有無で分類して示す内容です。

Figure 12 MSC-B+ESWT で治療した初期 9 症例の 12 か月追跡結果を示す。KOOS はベースラインおよび 6 か月時点と比較して 12 か月時点でさらに改善を示した。関節面の崩壊を認めない症例では、ベースラインから 12 か月にかけて KOOS が持続的に上昇し、疼痛および機能の進行性回復を示した。一方、関節面の崩壊を有する症例においても、6 か月時点で得られた臨床的改善は 12 か月時点まで維持され、併用療法の持続的効果が示唆された。すべての症例において、6 か

月以降も月1回のESWTおよびリハビリテーションが継続されており、長期的な効果維持に寄与した可能性がある。

4. 議論

ESWT、APS+ESWT、MSC-A+ESWTを比較した結果、治療成績は関節面の崩壊および軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂の有無に大きく依存することが明らかとなつた。ESWT単独療法では、治療前から3か月時点にかけてKOOSの顕著な改善が認められ、6か月時点でも改善が持続した。しかし、関節面の崩壊を伴う症例では治療効果は乏しく、有意な改善は崩壊を認めない症例に限られた。

病理組織学的に観察されるSBPの不連続性は、MRI上の断裂として表現されることが多いが、これは単なる構造的破綻ではなく、局所的な微小骨折、骨代謝活性の亢進、炎症反応を伴うより重度の病態を反映していると考えられる。ESWTの作用機序は、骨髄病変（bone marrow lesion: BML）内の微小骨折の修復、血管新生の促進、骨代謝回転の正常化に基づくため、すでに関節面が構造的に破綻している場合には十分な効果を発揮しにくいと推察される。

Kangら[23]は、膝OA患者に対してESWTを施行した結果、6か月時点でMRIにより骨髄浮腫（bone marrow edema: BME）の有意な減少または消失が確認されたと報告している。これに対し、Zangら[24]のメタ解析では、ESWTは疼痛および機能の改善をもたらすものの、これらの臨床的利益は必ずしも骨髄病変（bone marrow lesion: BML）の縮小や画像所見の改善と一致しないことが示されており、本研究の所見とも一致する結果であった。

APSはPRPと比較して抗炎症性サイトカイン（interleukin-1 receptor antagonistなど）を高濃度に含有しており、滑膜炎および炎症関連疼痛の抑制に特に有効である[25]。本研究において、APS+ESWT群は3か月時点で有意な疼痛および機能改善を示し、その効果は6か月時点まで持続した。特に、軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂を認めない症例では、3か月時点で著明な改善率が確認され、APSによる炎症の早期制御がESWTによる骨修復能を増強した可能性が示唆された。

関節面の崩壊の有無による影響は群間で明確な差を示さなかつたが、崩壊を有する症例においても一定の改善が認められた。このことは、APSが滑膜炎を標的とすることにより、進行した骨構造損傷を伴う症例においても疼痛を軽減し得る可能性を示している。

関節内MSC投与とESWTを併用した群では、3か月時点で最も大きなKOOS改善（IV pre-3 months = 17.5 ± 8.9）が得られたが、その後6か月時点では改善が頭打ちとなった。MSCは軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂部位に移行し、早期の組織修復を促進した可能性がある。しかし、MSCは関節腔内から比較的速やかにクリアランスされるため、その長期的效果は限定的であった。

関節面の崩壊を有する症例では、KOOSが低下傾向を示した。これは、MSC誘導性の骨形成過程において一時的に軟骨下骨が脆弱化し、機械的ストレス下で崩壊が助長された可能性がある。この所見は、MSCによる骨再生が周囲組織環境に影響を受けることを示した動物実験の報告[26]とも一致する。

関節面の崩壊を伴わない軟骨下骨プレート（subchondral bone plate: SBP）断裂症例における3群比較では、APS+ESWT群およびMSC-A+ESWT群は、ESWT単独群と比較して3か月時点であり早期の改善を示した。しかし、6か月時点ではAPS+ESWT群とMSC-A+ESWT群の間に有意差は認められなかつた。この結果は、MSCの高コストにもかかわらず、費用対効果の観点から得られる利点が限定的である可能性を示唆する。

Huangら[27]のレビューによれば、装具、電磁療法、ビスホスホネートなどの保存的治療は骨髄病変（bone marrow lesion: BML）の改善に一定の有効性を示す。しかし、体外衝撃波治療（extracorporeal shockwave therapy: ESWT）を基盤とした理学療法とバイオロジクスの併用は、より迅速かつ持続的な臨床的改善をもたらす可能性がある。

本研究は、膝OAにおけるBML症例に対する治療選択において、「関節面構造評価」が重要な指標であることを強調した。BML陽性で関節面の崩壊を伴わない症例では、ESWT単独またはAPS併用が有効であり、MSCは短期的改善を目的とした慎重な症例選択において有用な戦略となり得る。

今後の課題としては、MRI による BML の大きさおよび位置の定量化、疼痛バイオマーカーの測定、炎症および神経新生マーカーとの相関解析を組み合わせた治療予測モデルの開発が挙げられる [28]。

近年、体外衝撃波治療 (extracorporeal shockwave therapy: ESWT) は、特に骨髄病変 (bone marrow lesion: BML) を伴う膝 OA に対する有効な治療法として認識されつつある。系統的レビューにおいても、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)、visual analog scale (VAS)、関節可動域 (ROM) スコアに基づき、ESWT が疼痛および機能を有意に改善し、副作用が最小限であることが示されている [29]。当施設では 2018 年以降、関節内注射に反応しなかった患者に対し、MRI で BML の存在を確認したうえで ESWT を適用してきた。その結果、疼痛の軽減、MRI 上での BML 縮小、軟骨下骨ユニットの状態改善が得られ、先行報告と一致する所見が得られた [30,31]。

Aso ら (2013) は、膝 OA における疼痛は BML と滑膜炎からそれぞれ独立して生じ得ることを報告しており、両者には異なる治療アプローチが必要であると指摘している [32]。この知見に基づき、本研究では BML と滑膜炎を併発する症例に対し、滑膜炎抑制効果が従来型よりも高いとされる第 2 世代多血小板血漿 (autologous protein solution: APS) を ESWT と併用した。その結果、疼痛および機能改善は 3 か月時点では ESWT 単独と同等であったが、6 か月時点では有意に優れた効果を示した [33]。

一方、MSC と ESWT を併用するプロトコル (MSC-A+ESWT) を導入したところ、APS の約 3 倍のコストがかかるにもかかわらず、臨床的利益は顕著に優れてはいなかった。この理由として、関節内に投与された MSC が滑膜により速やかに吸収され、骨組織への滞留および送達が制限されることが考えられる [34,35]。

この限界を克服するため、2024 年より、関節内および骨内への MSC 同時投与と ESWT を組み合わせた改良プロトコル (MSC-B+ESWT) を導入した。Hernigou ら (2021) は、骨内 BMAC 投与が長期的な臨床効果を維持することを示し、Delgado ら (2022) は PRP を骨内および関節内に投与することで MSC の増殖および臨床成績が向上することを報告している [35,36]。本研究においても、MSC-B アプローチは KOOS および MRI 所見を改善し、MSC が骨へより直接的に送達されることによる修復効果が示唆された。

変形性膝関節症 (OA) の早期進行は、軟骨変化に先行して骨代謝活性の亢進、血管新生、神経新生を特徴とし、BML はその早期指標となる [33]。そこで本研究では、SBP 断裂の有無が疾患重症度および治療反応性に影響するかを検討した。その結果、ESWT 単独療法は SBP 断裂例においても有効であったが、先行研究では関節面の崩壊が存在する場合、治療効果が著しく低下することが報告されている。国際体外衝撃波治療学会 (International Society for Medical Shockwave Treatment: ISMST) のガイドラインにおいても、離断性骨軟骨炎 (OCD) や骨壊死に対する ESWT は関節破綻を伴わない症例に限定して推奨されており、関節破綻を伴う症例は適応外とされている。これを踏まえると、BML を伴う膝 OA に対する ESWT も、関節破綻を認めない症例において最も適応があると考えられる [37,38]。

MSC-B 群における軟骨下骨プレート (subchondral bone plate: SBP) 断裂症例では、関節内および骨内の両側から MSC の効果が期待される患者において、KOOS の改善および MRI で確認された病変修復が認められた。これらの所見は、MSC-B が MSC-A と比較して骨内における MSC 濃度をより高めることにより、修復過程を加速させた可能性を示唆する。さらに、関節内および骨内への PRP 併用投与が MSC の増殖およびストレス耐性を増強することが報告されており [39,40]、本研究の観察結果を支持するものである。ただし MSC 投与直後には骨が一過性に脆弱化し、関節面崩壊のリスクが生じるため、一定期間の荷重制限が必要である。MSC-B 群では 3 か月から 12 か月にかけて改善が持続する傾向が認められたが、特に 12 か月時点の症例数が少なく、統計解析には限界があった。今後の研究課題としては、ブースタードーズの検討、MSC 品質の向上、長期追跡が挙げられる。

しかしながら、MSC-B+ESWT 療法の 12 か月成績は、軟骨下骨病変を伴う膝 OA 患者において持続的な有益性を示した。関節面崩壊を認めない症例では、持続的な骨リモデリング、血流改善、長期的な鎮痛効果が示唆された。また、崩壊を有する症例においても臨床的改善が維持され、構造的に損傷した軟骨下骨であっても、再生細胞療法と衝撃波によるメカノトランスダクションを相乗的に応用することで症状の安定化が得られる可能性が示された。

さらに、初期治療後も継続された月1回のESWTは、骨代謝および局所微小循環の維持に寄与し、組織恒常性を支えたと考えられる。これらの所見は、MSC-B+ESWTプロトコルが、軟骨下骨崩壊やSBP断裂を伴う進行例や治療抵抗性膝OAに対しても、1年間にわたり持続的な症状緩和と機能回復を達成し得る有効な治療戦略であることを示している。さらに、MSC-B群で6か月以降も改善が持続したことは、本療法が長期的な再生効果を発揮し、1年以上にわたる安定した転帰をもたらす可能性を示唆する。

Zhenら[41]は、膝OAの将来的な治療戦略として、オルソバイオロジクスや成長因子を骨および関節腔内に適切に送達し、さらに体外衝撃波治療(extracorporeal shockwave therapy: ESWT)などの物理的モダリティを組み合わせることにより、軟骨下骨の微小環境を修復・調節できる可能性があると報告している。

本研究には、結果を解釈する際に考慮すべきいくつかの限界が存在する。第一に、本研究は後ろ向き観察研究であり、既存の臨床データに基づく症例集積であるため、形式的なサンプルサイズ計算は行われていない。そのため、治療群間の微細な差異を検出する統計的検出力が制限されている可能性がある。さらに、非ランダム化による群分けおよび追跡脱落(特にESWT単独群における脱落)は、選択バイアスのリスクを伴う。加えて、脱落理由(任意の中止など)が必ずしも明確に把握できなかつたことも、さらなるバイアスを導入する可能性がある。

第二に、研究プロトコルは治療割付に対して盲検化されていなかった。KOOS質問票の解析は治療手技に関与しない臨床助手が行ったものの、アウトカム評価者は治療割付を認識していた。KOOSのような患者自己申告型アウトカムにおいて盲検化が欠如していることは、検出バイアスの潜在的リスクを伴い、患者や評価者の期待によって治療効果が過大評価される可能性がある。

第三に、MSC-B+ESWT群の症例数は6か月追跡で19膝、1年追跡では9膝にとどまった。さらに、関節面崩壊群などの定義されたサブグループの症例数も少なく、統計解析の頑健性が制限される。特に、母集団分布を仮定するパラメトリック検定や多重比較を行う際には、慎重な解釈が必要である。

最後に、Kellgren-Lawrence分類、SBP断裂、関節面崩壊といった重要なベースライン特性は考慮されたものの、Body Mass Indexや罹病期間といった膝OAの既知の交絡因子に関するデータは全例で均一に得られていなかった。この情報欠如は群間の完全な比較可能性を妨げ、後ろ向き解析に内在する追加的な限界を構成する。

5. 結論

軟骨下骨病変(bone marrow lesion: BML)を有する症例においては、病態に応じた治療選択が重要である。SBP断裂を伴わない症例では、体外衝撃波治療(extracorporeal shockwave therapy: ESWT)単独で十分な治療効果が期待できる。滑膜炎を伴う症例では、APS+ESWTが早期改善に有効である。SBP断裂を有する症例では、MSC-B+ESWTが有望な選択肢となり得る。

本研究は、膝OAにおけるBML治療に対して病態特異的かつ個別化された治療戦略の開発に貢献するものである。特に、MSC-BはSBP断裂を伴うBML症例において、関節内投与と比較してより良好な長期改善の可能性を示唆した。しかし、関節面崩壊を伴う症例においてはその適応が制限される。したがって、最適な使用基準を確立するためには、より大規模な症例数と長期的な臨床・画像解析を伴う研究が必要である。

Author Contributions: Conceptualization, S.N.; methodology, S.N.; software, S.N.; validation, T.K., T.T. and T.M.; formal analysis; investigation, S.N.; resources, S.N., T.K., T.T. and T.M.; data curation, S.N.; writing—original draft preparation, S.N.; writing—review and editing, S.N., K.A., N.T. and T.K.; visualization, S.N.; supervision, T.K.; Project administration, T.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Waseda University (Application No.: 2024-529).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available owing to ethical and privacy restrictions.

Acknowledgments: ChatGPT was used for language polishing, reference formatting, and drafting figure captions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

APS	autologous protein solution
BMAC	bone marrow aspirate concentrate
BME	bone marrow edema
BML	bone marrow lesion
CT	computed tomography
ESWT	extracorporeal shockwave therapy
HE	hematoxylin and eosin
IV	improvement value
KL	Kellgren–Lawrence
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
MRI	magnetic resonance imaging
MSC	mesenchymal stromal cell
MSC-A	intra-articular mesenchymal stromal cell administration
MSC-B	intra-articular and intraosseous mesenchymal stromal cell administration
OA	osteoarthritis
OABS	osteoarthritis bone score
OCD	osteochondral defect
PRP	platelet-rich plasma
SBP	subchondral bone plate
SD	standard deviation

References

1. References Loeser, R.F.; Goldring, S.R.; Scanzello, C.R.; Goldring, M.B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* **2012**, *64*, 1697–1707. <https://doi.org/10.1002/art.34453>.
2. Hunter, D.J.; Bierma-Zeinstra, S. *Osteoarthritis. Lancet* **2019**, *393*, 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
3. Aso, K.; Shahtaheri, S.M.; McWilliams, D.F.; Walsh, D.A. Association of subchondral bone marrow lesion localization with weight-bearing pain in people with knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res. Ther.* **2021**, *23*, 35. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02422-0>.
4. Mont, M.A.; Jones, L.C.; Hungerford, D.S. Bone marrow lesions in osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2011**, *37*, 429–438.
5. Zanetti, M.; Bruder, E.; Romero, J.; Hodler, J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: Correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology* **2000**, *215*, 835–840. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.3.r00jn05835>.
6. Aso, K.; Sugimura, N.; Wada, H.; Deguchi, S.; Ikeuchi, M. Increased nerve growth factor expression and osteoclast density are associated with subchondral bone marrow lesions in osteoarthritic knees. *Osteoarthr. Cartil. Open* **2024**, *6*, 100504. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2024.100504>.
7. Li, G.; Yin, J.; Gao, J.; Cheng, T.S.; Pavlos, N.J.; Zhang, C.; Zheng, M.H. Subchondral bone in osteoarthritis: Insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res. Ther.* **2013**, *15*, 223. <https://doi.org/10.1186/ar4405>.

8. Koushesh, S.; Shahtaheri, S.M.; McWilliams, D.F.; Walsh, D.A.; Sheppard, M.N.; Westaby, J.; Haybatollahi, S.M.; Howe, F.A.; Sofat, N. The osteoarthritis bone score (OABS): A new histological scoring system for the characterisation of bone marrow lesions in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **2022**, *30*, 746–755. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.01.008>.
9. Yao, L.; Yip, A.L.; Shrader, J.A.; Mesdaghinia, S.; Volochayev, R.; Jansen, A.V.; Miller, F.W.; Rider, L.G. Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* **2016**, *55*, 441–449. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev344>.
10. Zhang, Y.; Min, L.; Lu, M.; Wang, J.; Wang, Y.; Luo, Y.; Zhou, Y.; Duan, H.; Tu, C. Three-dimensional-printed customized prosthesis for pubic defect: Prosthesis design and surgical techniques. *J. Orthop. Surg. Res.* **2020**, *15*, 261. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01766-8>.
11. Sanders, T.L.; Kremers, H.M.; Bryan, A.J.; Kremers, W.K.; Stuart, M.J.; Krych, A.J. Procedural intervention for arthrofibrosis after ACL reconstruction: Trends over two decades. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **2017**, *25*, 532–537. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3799-x>.
12. Sánchez, M.; Delgado, D.; Sánchez, P.; Muñoz-López, E.; Paiva, B.; Granero-Moltó, F.; Prósper, F.; Pompei, O.; Pérez, J.C.; Azofra, J.; et al. combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma for severe knee osteoarthritis: A pilot study. *Biomed Res. Int.* **2016**, *2016*, 4868613. <https://doi.org/10.1155/2016/4868613>.
13. Danieli, D.; Coccè, V.; Giannasi, C.; Brini, A.T.; Gianni, A.B.; Magatti, M.; Klinger, F.G.; Parolini, O.; Pessina, A. Mesenchymal Stem Cells and Shock-Wave Therapy Synergistically Promote Osteochondral Regeneration. *Stem Cells Int.* **2021**, *2021*, 8871645. <https://doi.org/10.1155/2021/8871645>
14. Fujino, A.; Fuchimoto, Y.; Baba, Y.; Isogawa, N.; Iwata, T.; Arai, K.; Abe, M.; Kanai, N.; Takagi, R.; Maeda, M.; et al. First-in-human autologous oral mucosal epithelial sheet transplantation to prevent anastomotic re-stenosis in congenital esophageal atresia. *Stem Cell Res. Ther.* **2022**, *13*, 35. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02710-9>.
15. Hayashi, D.; Roemer, F.W.; Guermazi, A. Imaging for osteoarthritis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **2016**, *59*, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.12.003>.
16. Bansback, N.; Marra, C.A.; Finckh, A.; Anis, A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2009**, *23*, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.11.005>.
17. Karim, A.R.; Cherian, J.J.; Jauregui, J.J.; Pierce, T.; Mont, M.A. Osteonecrosis of the Knee: Review. *Ann. Transl. Med.* **2015**, *3*, 6. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13>.
18. Hernigou, P.; Flouzat Lachaniette, C.H.; Delambre, J.; Zilber, S.; Duffiet, P.; Chevallier, N.; Rouard, H. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: A case-controlled study. *Int. Orthop.* **2014**, *38*, 1811–1818. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2391-1>.
19. Madry, H.; Kon, E.; Condello, V. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee joint: Review of pathophysiology and therapeutic implications. *Cartilage* **2020**, *11*, 465–483. <https://doi.org/10.1177/1947603519832327>.
20. Hernigou, P.; Auregan, J.C.; Dubory, A.; Flouzat Lachaniette, C.H.; Chevallier, N.; Rouard, H. Subchondral Bone or Intra-Articular Injection of Bone Marrow Concentrate for Treating Knee Osteoarthritis: 15-Year Follow-Up of a Randomized Prospective Study. *Int. Orthop.* **2021**, *45*, 365–373. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04629-9>.
21. Kumar, S.; Kumar, A.; Kumar, M.; Kumar, A.; Arora, R.; Sehrawat, R. Feasibility of telemedicine in maintaining follow-up of orthopaedic patients and their satisfaction: A preliminary study. *J. Clin. Orthop. Trauma* **2020**, *11* (Suppl. S5), S704–S710. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.07.026>.
22. Sanchez, M.; Delgado, D.; Sanchez, P. Combining intraosseous and intraarticular biologic therapies for knee osteoarthritis: Mechanistic insights and clinical outcomes. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, *10*, 947231. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.947231>.
23. Kang, S.; Gao, F.; Han, J.; Mao, T.; Sun, W.; Wang, B.; Guo, W.; Cheng, L.; Li, Z. Extracorporeal shock wave treatment can normalize painful bone marrow edema in knee osteoarthritis: A comparative historical cohort study. *Medicine* **2018**, *97*, e9796. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009796>.
24. Zang, X.; Ma, Y.; Wu, J.; Zhang, Y.; Ma, J. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for bone marrow lesions and pain in knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Pain Res. Manag.* **2024**, *11970530*. <https://doi.org/10.1155/2024/11970530>.
25. Jo, Y.H.; Lee, C.H. Ultrasonic properties of a stone architectural heritage and weathering evaluations based on provenance site. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 1498. <https://doi.org/10.3390/app12031498>.
26. Wang, R.; Jiang, W.; Zhang, L.; Xie, S.; Zhang, S.; Yuan, S.; Jin, Y.; Zhou, G. Intra-articular delivery of extracellular vesicles secreted by chondrogenic progenitor cells from MRL/MpJ superhealer mice enhances articular cartilage repair in a mouse injury model. *Stem Cell Res. Ther.* **2020**, *11*, 93. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01594-x>.

27. Huang, Y.; Huang, H.; Yan, Z.; Xu, D.; Chen, L. Conservative treatments for bone marrow lesions in knee osteoarthritis: A systematic review. *J. Rehabil. Med.* **2023**, *55*, jrm00328. <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.14699>.
28. Aso, K.; Shahtaheri, S.M.; McWilliams, D.F.; Walsh, D.A. Association of subchondral bone marrow lesion localization with weight-bearing pain in people with knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res. Ther.* **2021**, *23*, 35. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02422-0>.
29. Ko, N.Y.; Chang, C.N.; Cheng, C.H.; Yu, H.K.; Hu, G.C. Comparative Effectiveness of Focused Extracorporeal versus Radial Extracorporeal Shockwave Therapy for Knee Osteoarthritis—Randomized Controlled Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 9001. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159001>.
30. Avendaño-Coy, J.; Comino-Suárez, N.; Grande-Muñoz, J.; Avendaño-López, C.; Gómez-Soriano, J. Extracorporeal shockwave therapy improves pain and function in subjects with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Surg.* **2020**, *82*, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.07.055>.
31. Li, X.; Williams, P.; Curry, E.J.; Choi, D.; Craig, E.V.; Warren, R.F.; Gulotta, L.V.; Wright, T. Trabecular bone microarchitecture and characteristics in different regions of the glenoid. *Orthopedics* **2015**, *38*, e163–e168. <https://doi.org/10.3928/01477447-20150305-52>.
32. Murata, M.; Yudoh, K.; Shimizu, H.; Beppu, M.; Nakamura, H.; Kato, T.; Masuko, K. Layilin, a talin-binding hyaluronan receptor, is expressed in human articular chondrocytes and synoviocytes and is down-regulated by interleukin-1 β . *Mod. Rheumatol.* **2013**, *23*, 478–488. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0686-x>.
33. Nakasato, S.; Kumai, T.; Mitsuoka, T.; Teramura, T.; Akagi, M. Combination therapy of autologous protein solution and extracorporeal shock wave therapy for severe knee osteoarthritis. *Appl. Sci.* **2024**, *14*, 1498. <https://doi.org/10.3390/app14041498>.
34. Pascullo, R.M.; Kenyon, C.D.; Berrigan, W.A.; Mautner, K.; Hammond, K.; Jayaram, P. Mesenchymal stem cells for subchondral bone marrow lesions: From bench to bedside. *Rep. Bone Rep.* **2022**, *17*, 101630. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101630>.
35. Hernigou, P.; Bouthors, C.; Bastard, C.; Flouzat Lachaniette, C.H.; Rouard, H.; Dubory, A. 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. *Int. Orthop.* **2021**, *45*, 365–373. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04687-7>.
36. Ganguly, P.; Fiz, N.; Beitia, M.; Owston, H.E.; Delgado, D.; Jones, E.; Sánchez, M. Effect of combined intraosseous and intraarticular infiltrations of autologous platelet-rich plasma on subchondral bone marrow mesenchymal stromal cells from patients with hip osteoarthritis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3891. <https://doi.org/10.3390/jcm11133891>.
37. Alkhawashki, H.M.; Al-Boukai, A.A.; Al-Harbi, M.S.; Al-Rumaih, M.H.; Al-Khawashki, M.H. The use of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in treating osteonecrosis of the femoral head (AVNFH): A retrospective study. *Int. Orthop.* **2023**, *47*, 2953–2960. <https://doi.org/10.1007/s00264-023-05904-9>.
38. International Society for medical shock wave treatment. Consensus statement on indications and contraindications for extracorporeal shock wave treatment (ESWT): Osteochondritis dissecans and avascular necrosis without articular derangement only (ISMST guidelines). In *ISMST; ISMST Office: Naples, Italy*, 2016; pp. 1–5.
39. Artamonov, M.Y.; Sokov, E.L. Intraosseous versus MSCA: Enhanced subchondral bone MSC abundance and repair potential following intraosseous plus intraarticular administration. *J. Rege Bone Res.* **2024**, *12*, 45–56.
40. Xue, Y.; Zhang, L.; Xu, H.; Ma, T.; Ma, J. Combined intraosseous and intraarticular platelet-rich plasma injection for the treatment of hip osteoarthritis: Effects on subchondral bone marrow mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Translat.* **2022**, *34*, 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.004>.
41. Hu, Y.; Chen, X.; Wang, S.; Jing, Y.; Su, J. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone Res.* **2021**, *9*, 20. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00147-z>.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.