

MSCの骨内 + 関節内投与 + ESWTの臨床経過

中里伸也^{1 2 4} 熊井 司^{2 3} 三岡智規²
妻木範行^{2 5} 寺村岳士^{1 2 6} 赤木将男^{1 2}

¹N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学術院

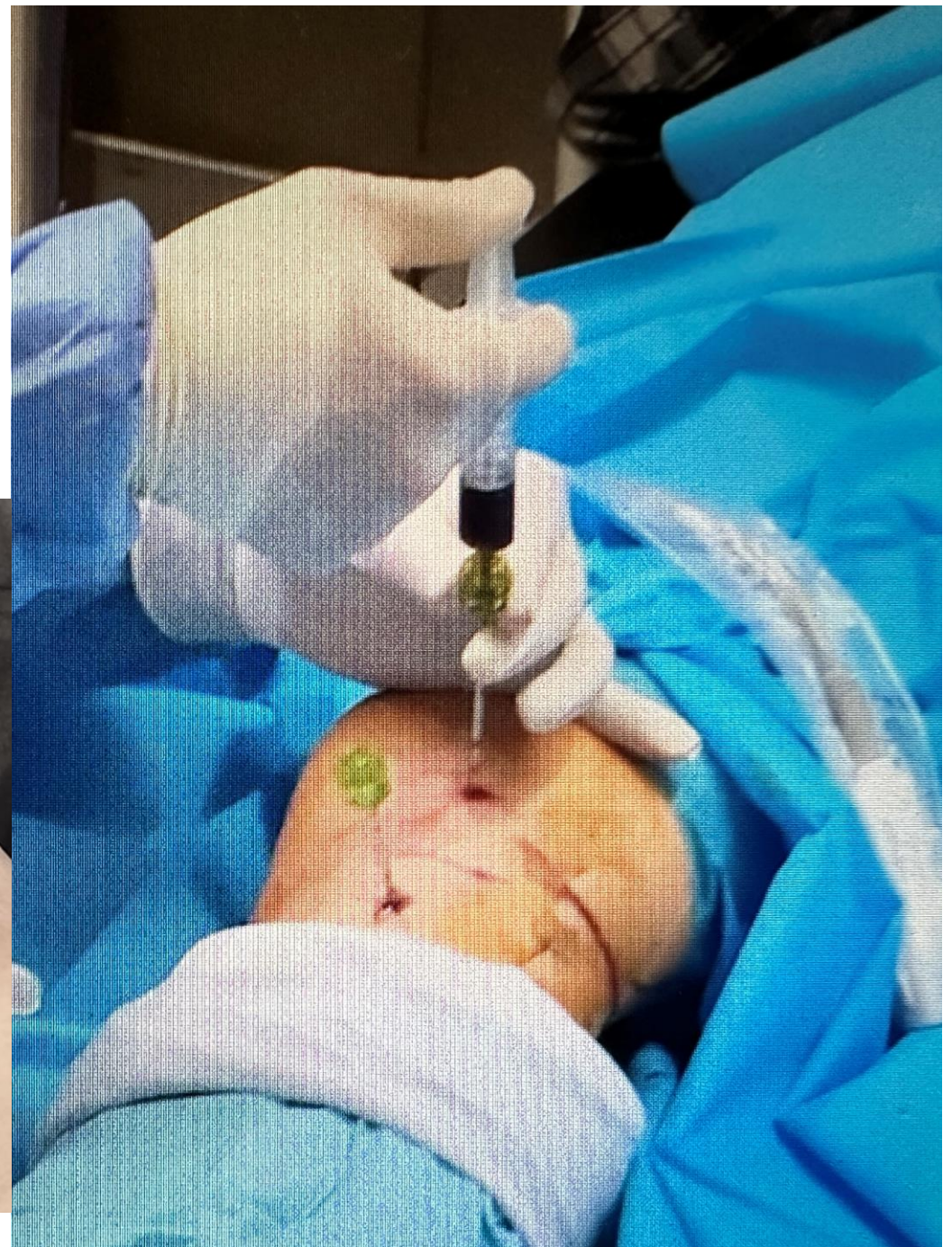
⁴早稲田大学スポーツ科学研究科

⁵大阪大学組織生化学

⁶近畿大学 高度先端総合医療センター 再生医療部

NクリニックでのMSCの 関節内投与 + 骨内投与 開始（2024年春から）

- MSCの関節内注入 ↓ 骨内投与 →

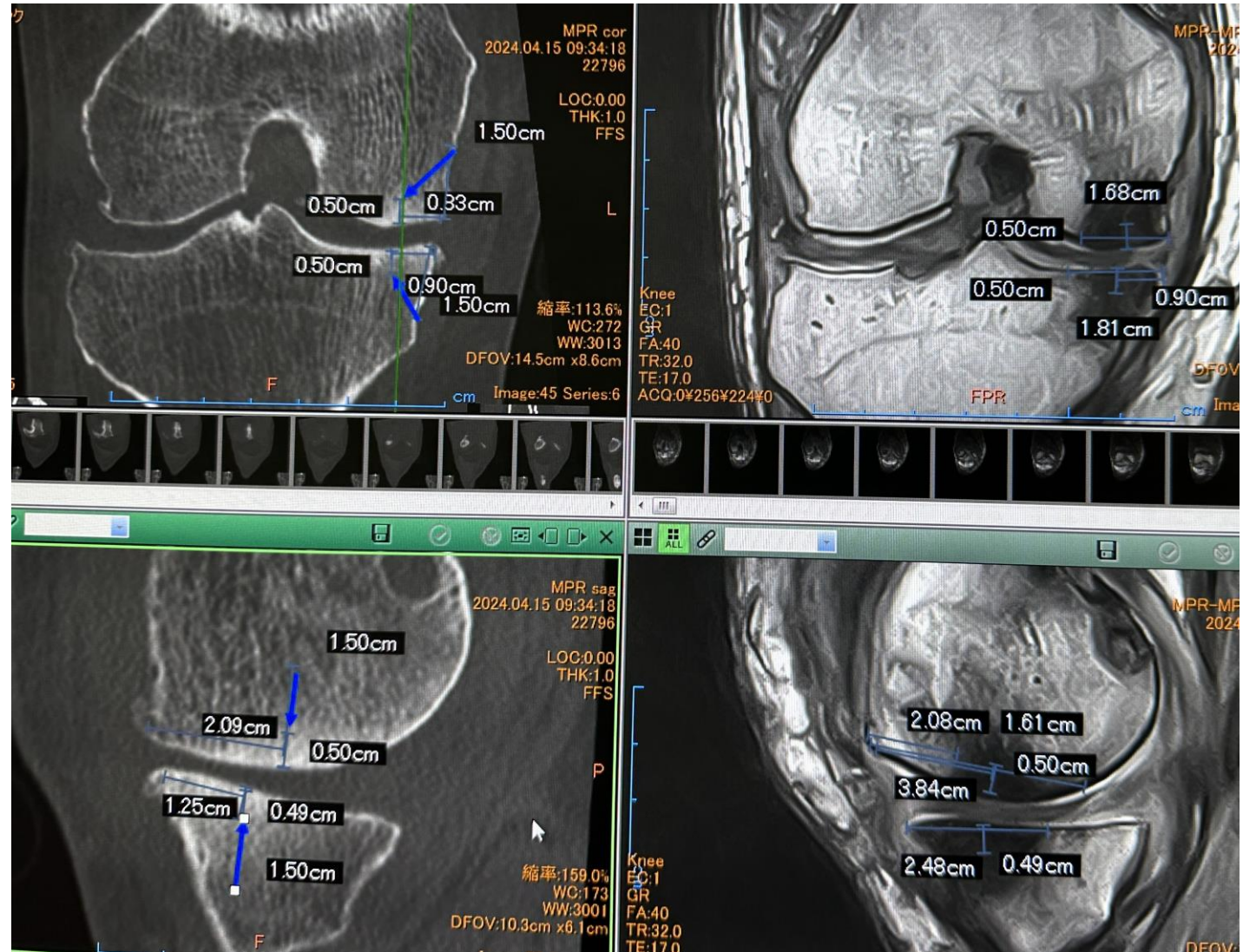


膝OAの難治性BMLに対する MSCの関節内投与 + 骨内投与（国内第1例目）

- 70歳男性 右膝内側型KL4
- 5回のHAでも改善せず
- ESWTを行うも痛みの軽減は限定的
- MSCの関節内投与 + 骨内投与（国内骨内投与第1例目）

針の刺入部位とターゲットが重要

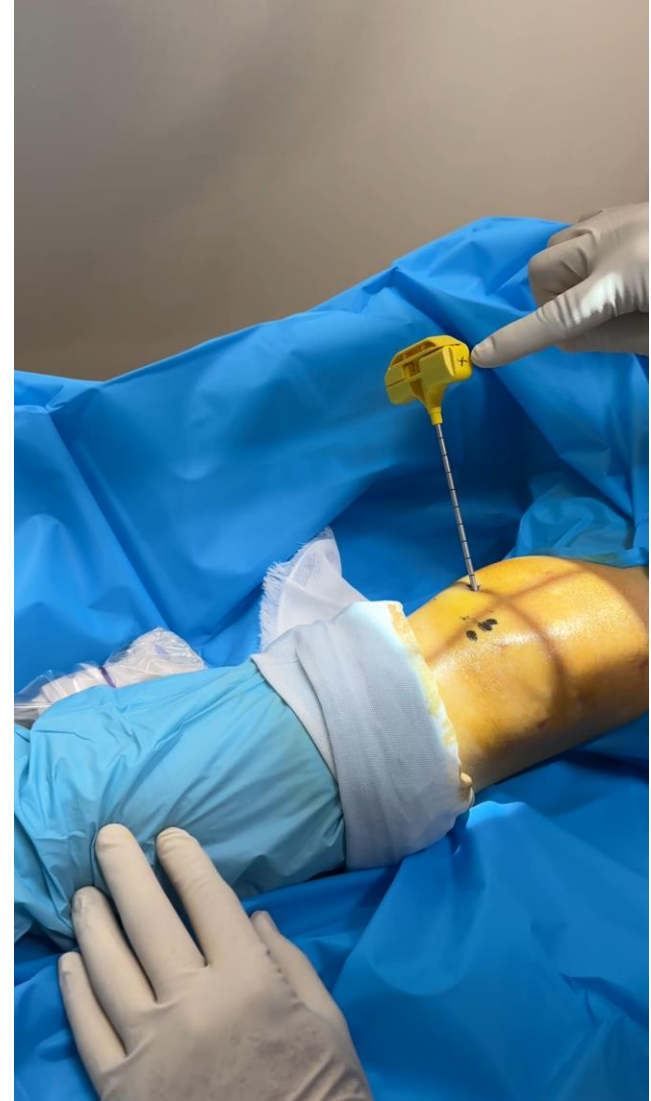
術前の詳細な計画が必要！



針刺入

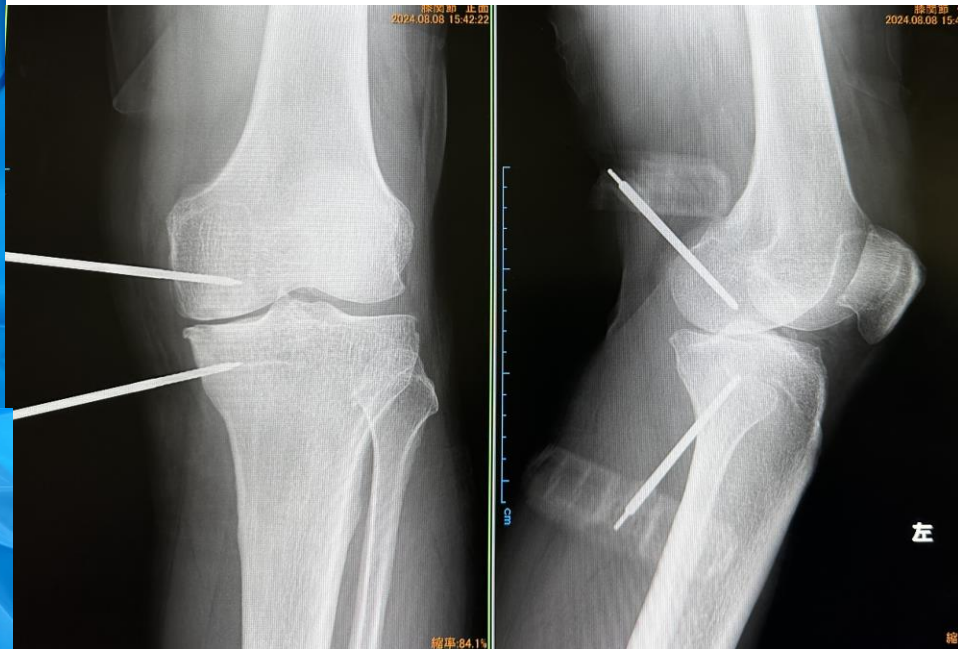
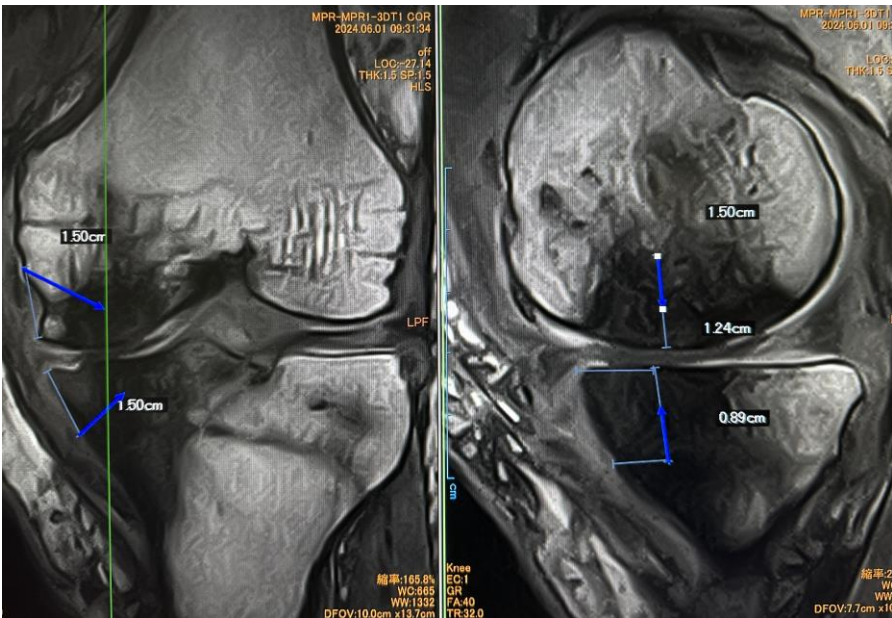


arthrex骨内投与針→針の向きの調製可能



MSCの関節内投与 + 骨内投与





脂肪由来MSCを骨内に投与することの課題

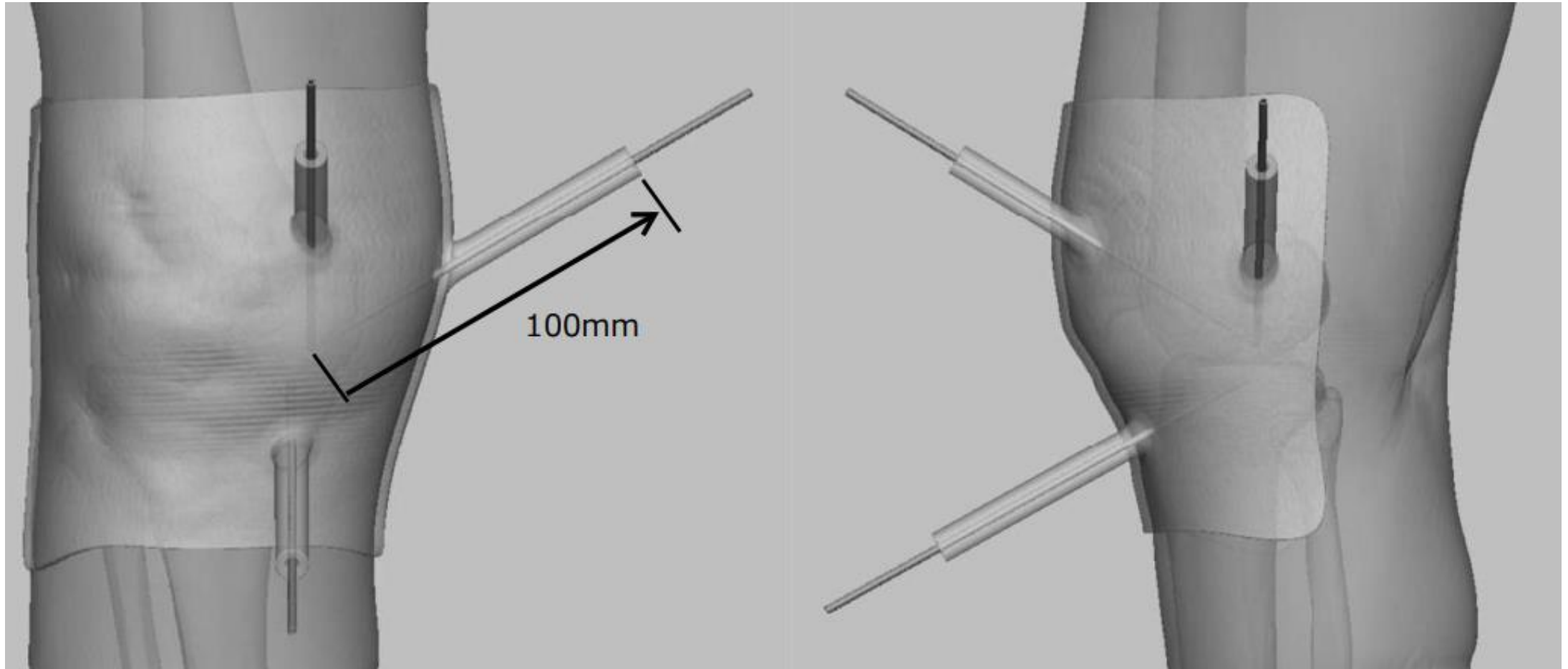
1億セルのMSCを、関節内と骨内に分けて注入しているが、必要な最低細胞数はどれほどであるか？

PRPやBMACでもよいのではないか？

より正確にBMLに注入する方が良いのか？（**イメージ（レントゲン透視装置）がない施設での針の刺入（赤木先生がBMLターゲットデバイスを開発中）**）

- 使用する針（先穴や横穴）の種類
- 適応：どの程度のどのタイプのBMLに注入するのが良いのか？

BMLターゲットデバイスby 赤木将男



イメージ（レントゲン透視装置）がない施設で、BMLに正確に針の刺入のためのターゲットデバイス3Dプリンター使用

膝OA患者に対する現在の MSCの関節内投与 + 骨内投与 + ESWT

- 対象は軟骨下骨プレートが断裂したBML
- 脂肪由来幹細胞（MSC）採取→培養施設（カネカ、バイオマスター）で培養
- 1億セルに達したら注入：あらかじめCPUで関節内5000万、骨内2か所分（2500万×2）に分けてもらう
- 注入直前にホーミングを増強するためESWT照射
- 骨内（2か所：大腿骨側と脛骨側）と関節内にMSC投与
- 投与翌日 体内のMSCを増殖させる目的でESWT
- その後2週に1回ESWTとRPWを交互に照射していく
- その後4週間に1回のペースでESWTを続ける

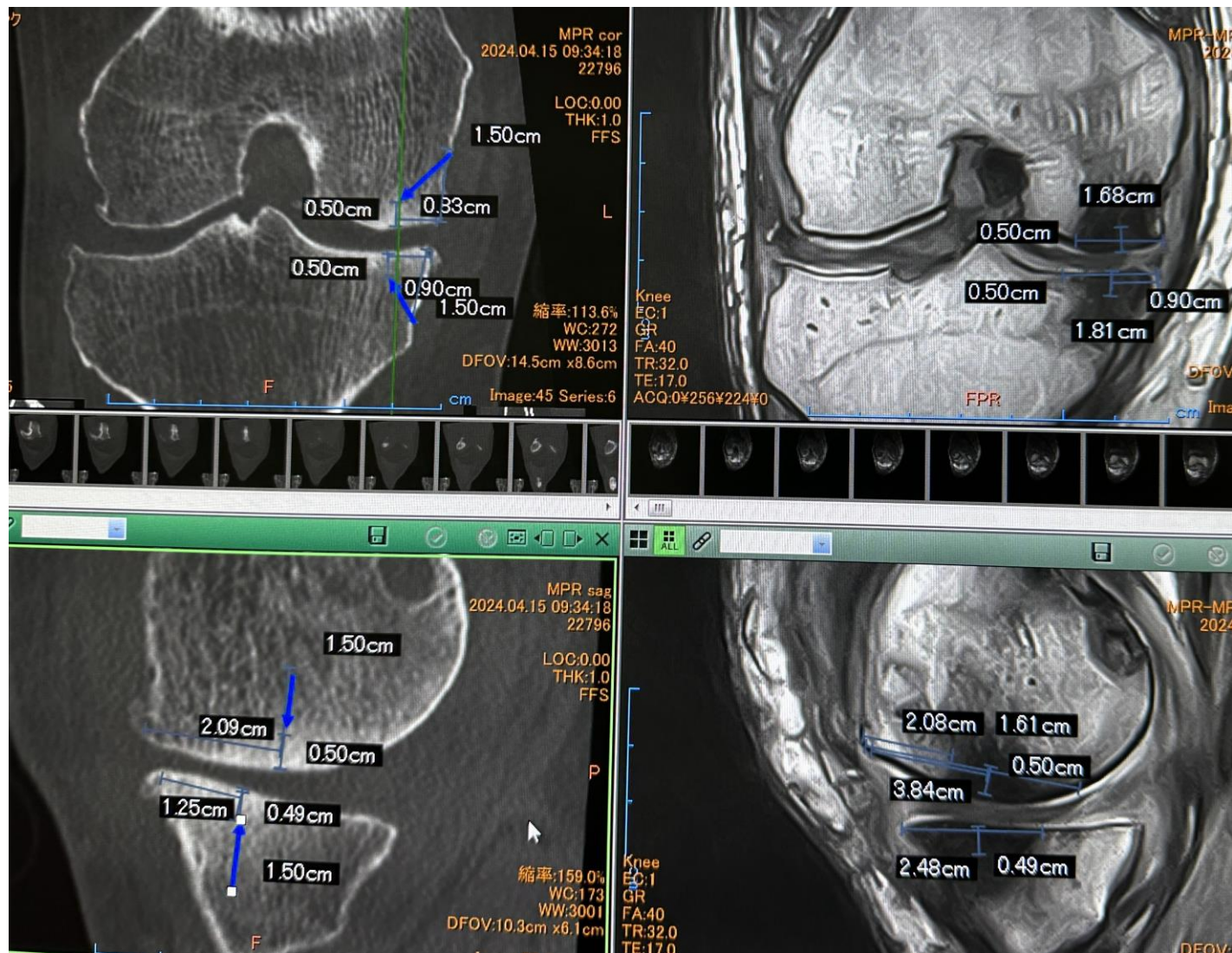
投与したMSCは骨髄内でどうなっている
のか？

Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, et al.
Reconstitution of the functional human hematopoietic
microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in
the murine bone marrow compartment.
Blood. 2006;107:1878–1887.

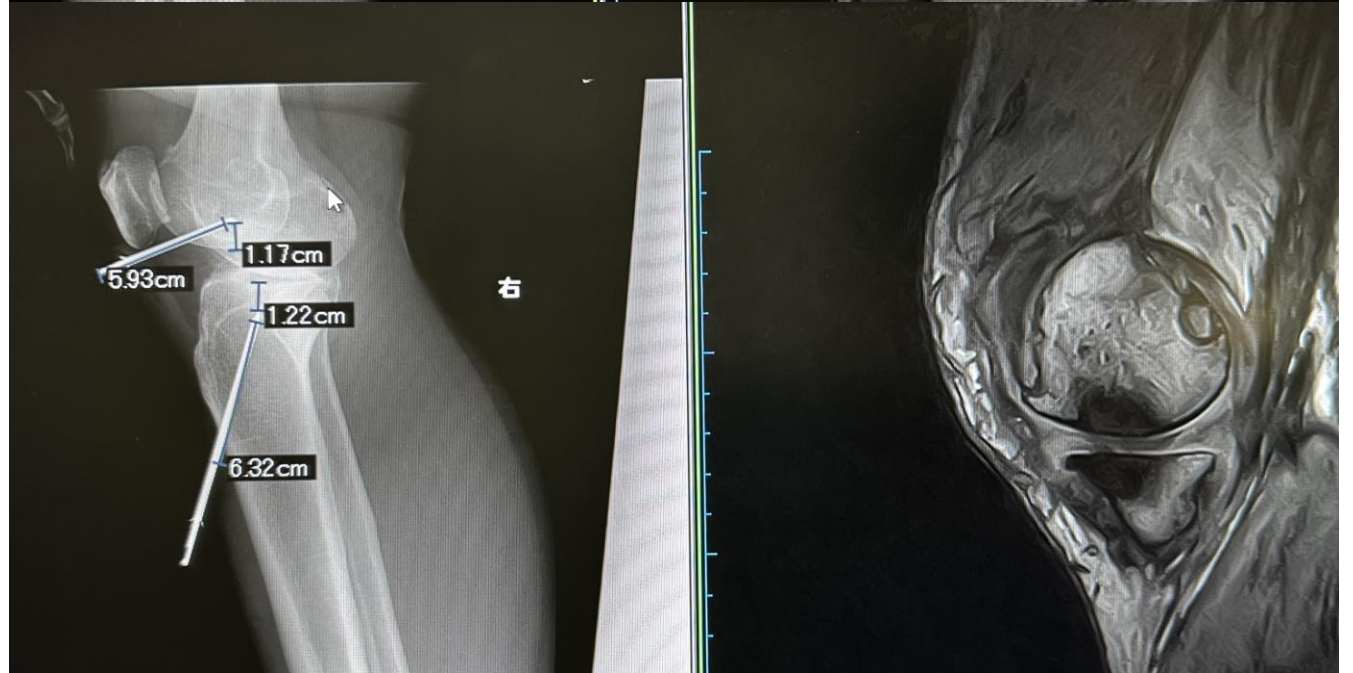
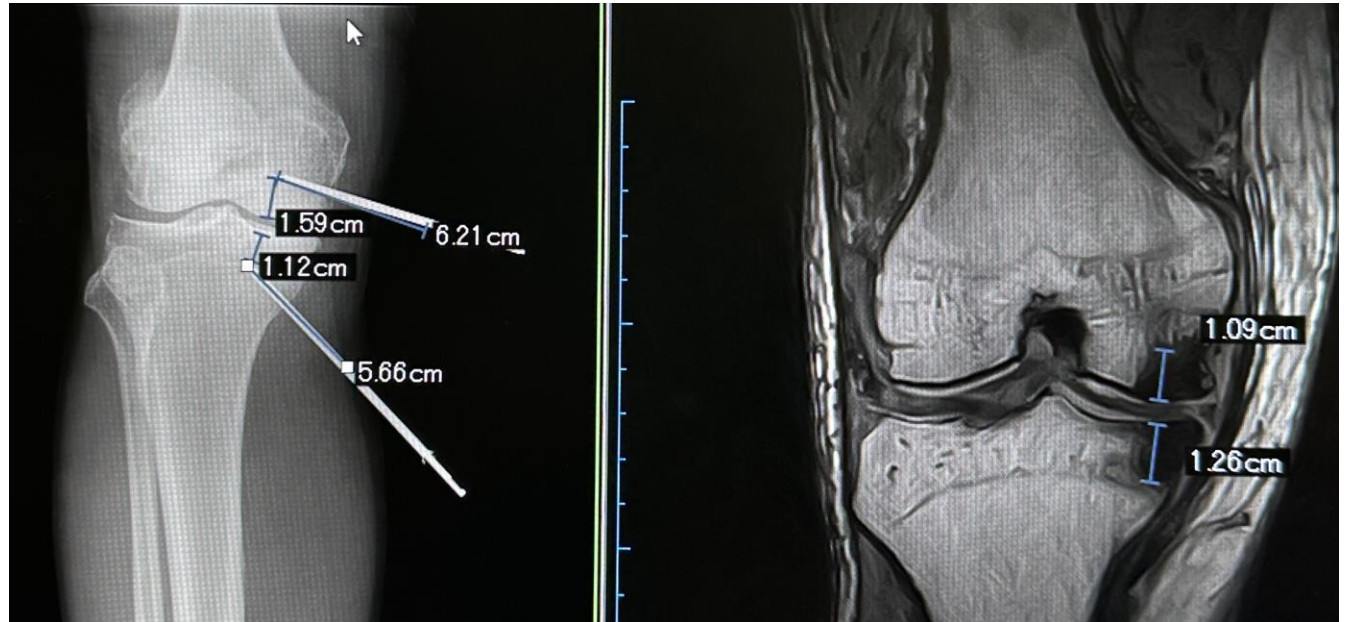
- MSC が骨髄微小環境において重要な役割を果たしているのは間違いない。
eGFP（蛍光）標識ヒト MSC を NOD SCID マウスに髄内移植すると、**MSC
はマウス骨髄微小環境に取り込まれ、宿主マウスにおけるヒト造血幹細
胞の活性が向上した。**
- MSCは生着して、骨芽細胞、骨細胞、血管内皮細胞、血管周囲細胞に分
化！
- 骨髄がMSCで活性化される！
- 骨髄内に投与したMSCは少なくとも10週間は生着、機能している

膝OAの難治性BMLに対する MSCの関節内投与 + 骨内投与

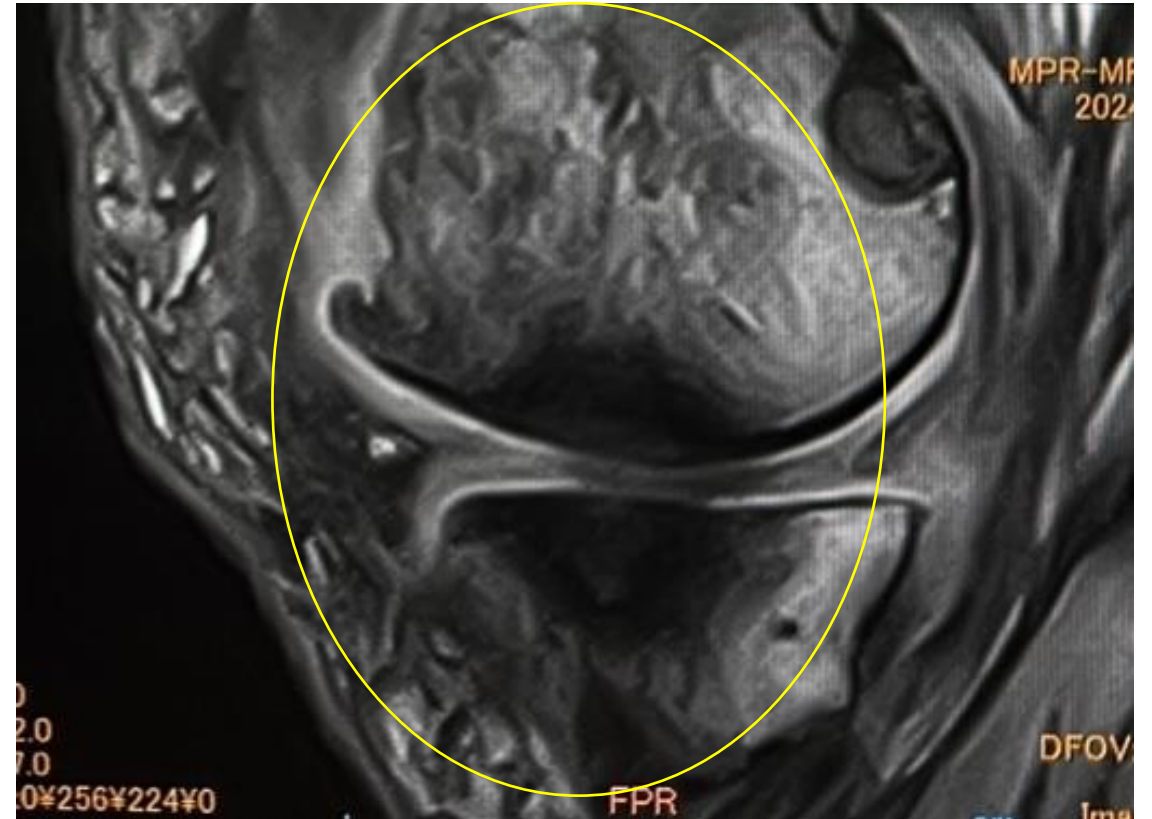
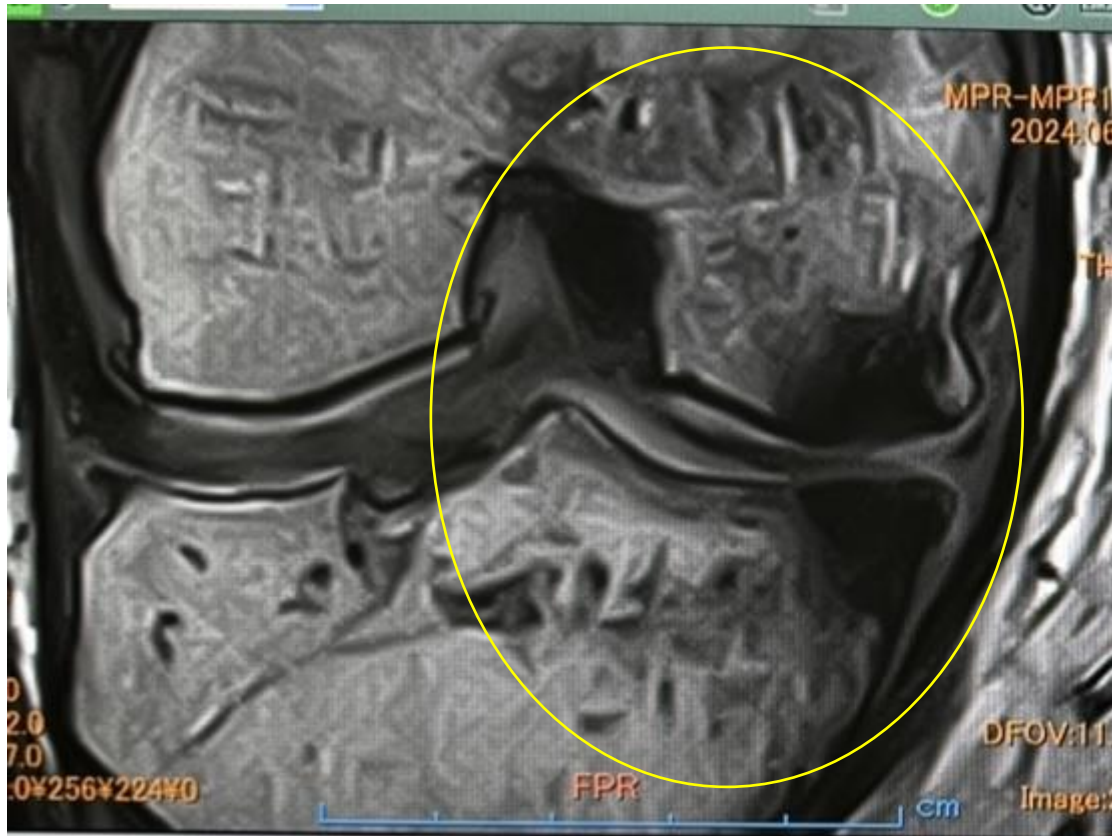
- 70歳男性 右膝内側型KL4
 - 5回のHAでも改善せず
 - MRI精査で軟骨下骨プレートの断裂を伴うBMLを大腿骨側、脛骨側の両方に認めた
 - ESWTを行うも痛みの軽減は限定的
 - MSCの関節内投与 + 骨内投与
(国内骨内投与第1例目)
- 針の刺入部位とターゲットが重要
術前の詳細な計画が必要！



MSCの骨内投与時

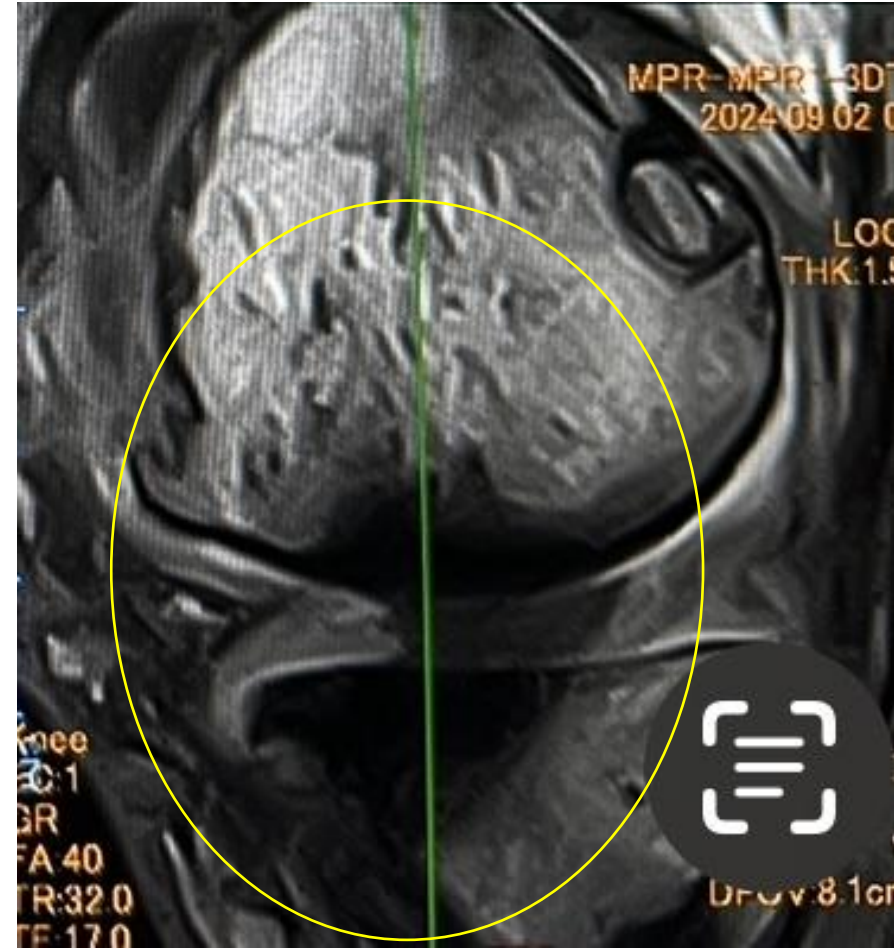
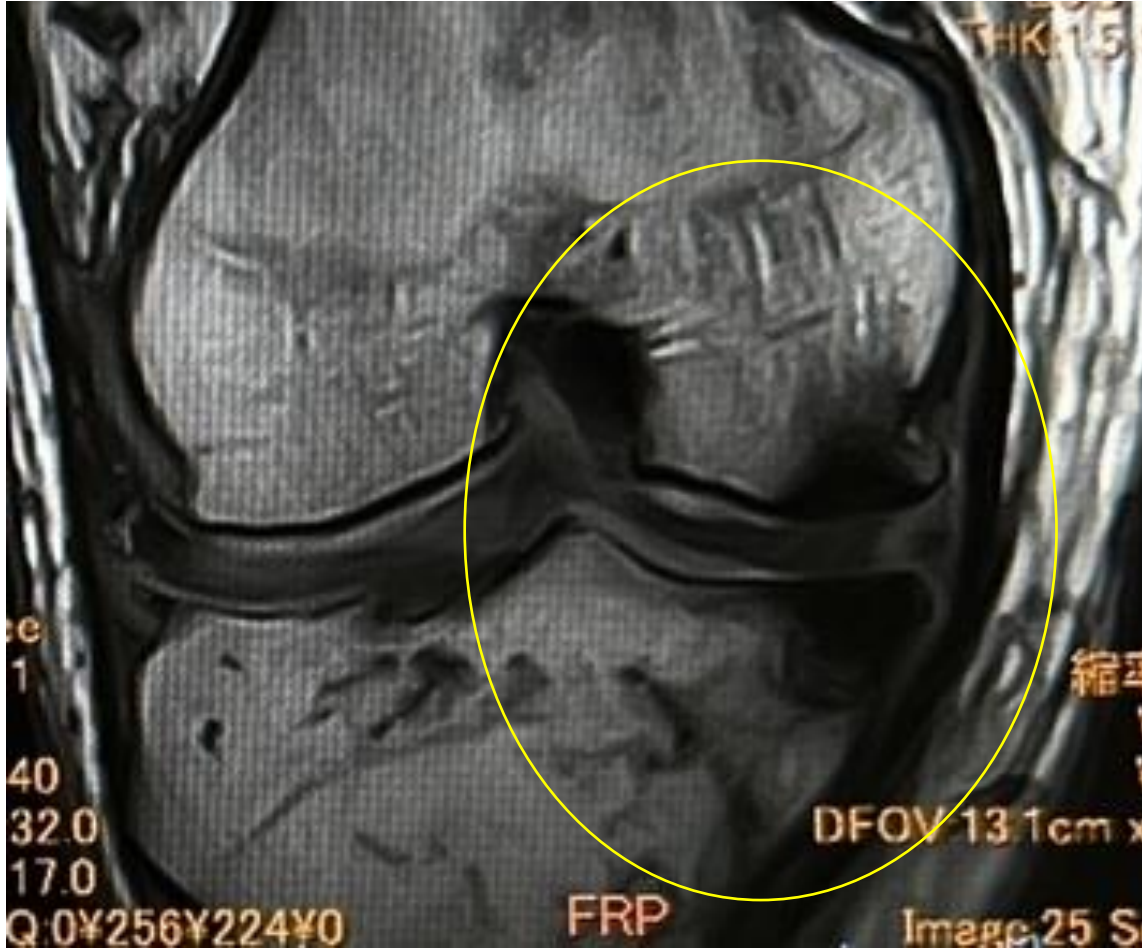


70歳男性MSC骨内 + 関節内MSC投与1か月後MRI



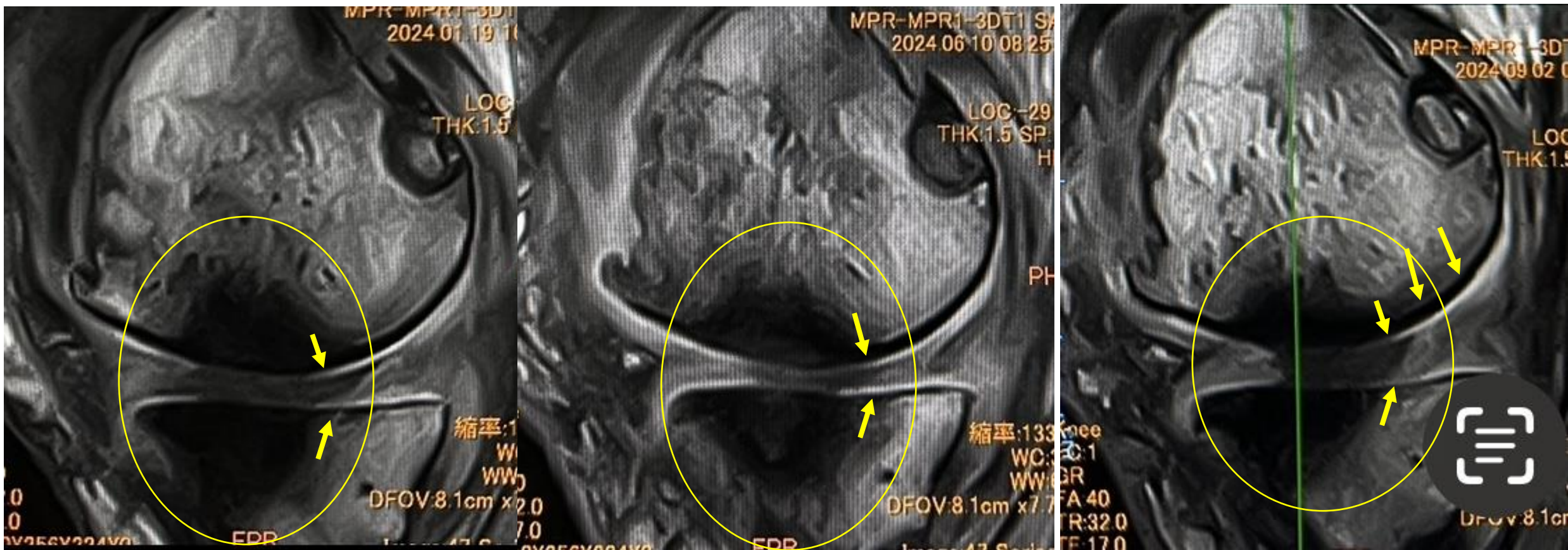
- 注入したMSCなのか内顆及び脛骨内側全体に広がりを見せる

70歳男性MSC骨内 + 関節内MSC投与4か月後MRI



- 注入したMSCなのかそれに対する反応なのか、まだ内顆及び脛骨内側全体に広がりを見せるがやや薄くなっている？

BMLの縮小は少し 軟骨層の拡大は？ 骨硬化？



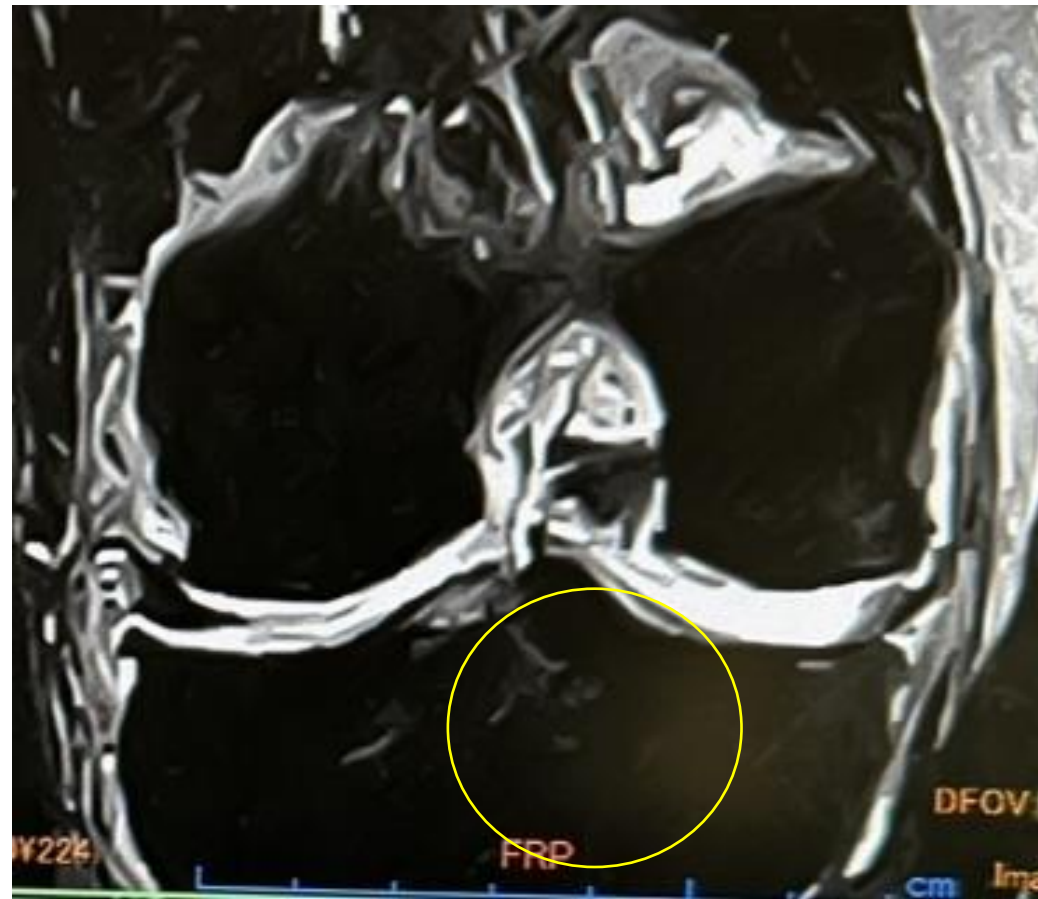
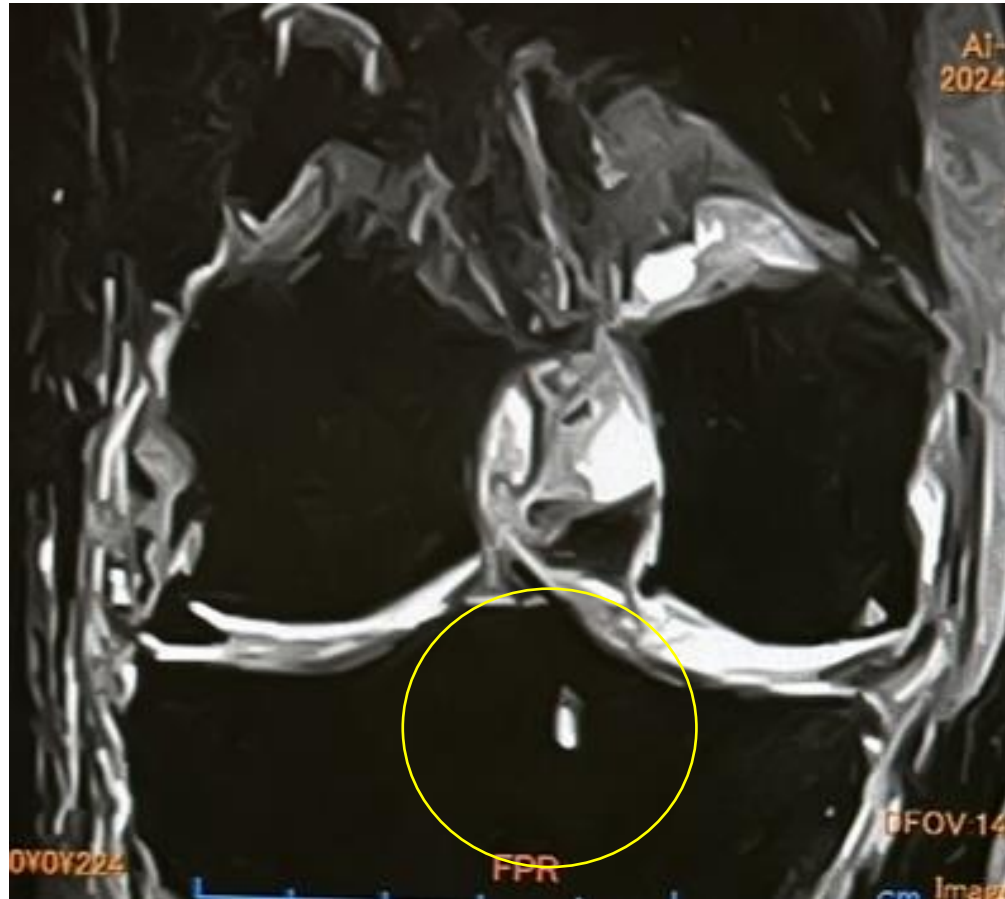
• MSC前

MSC1か月後 + ESWT3回

MSC4か月後 + ESWT8回

MSC前

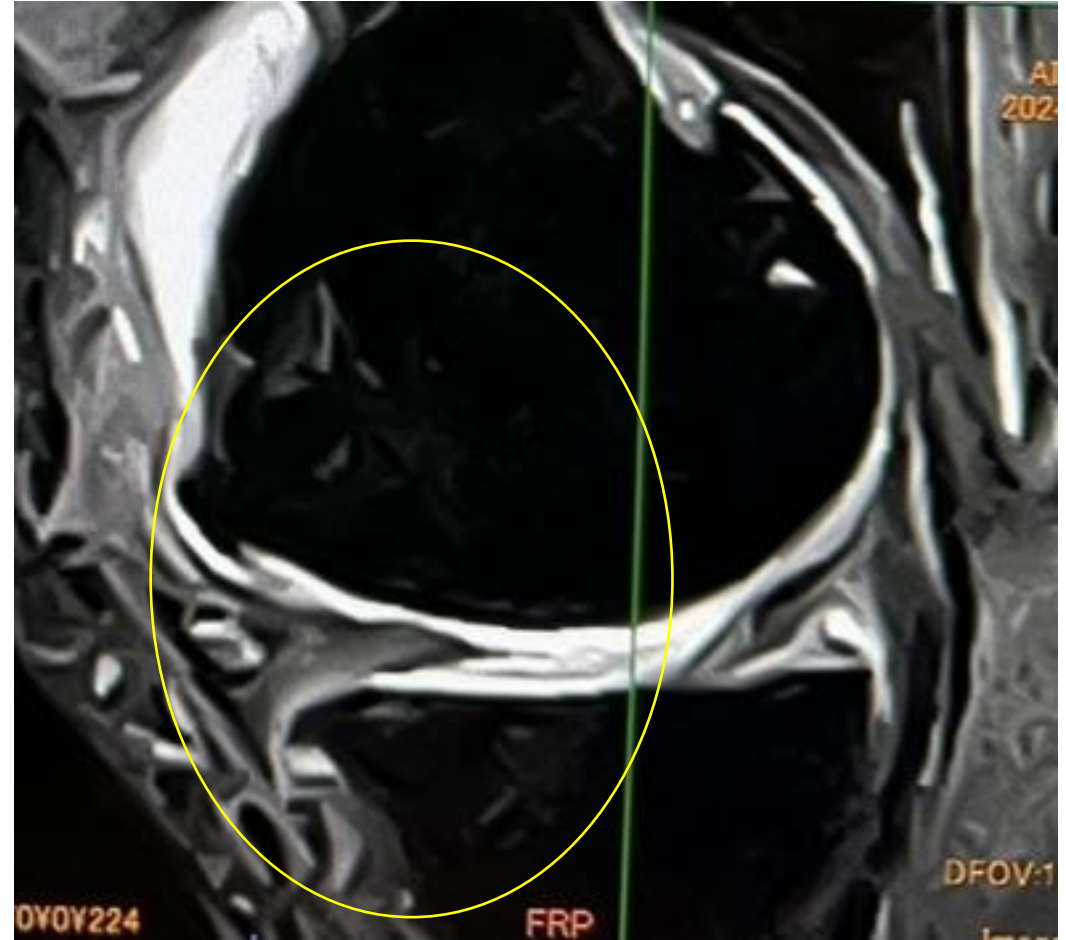
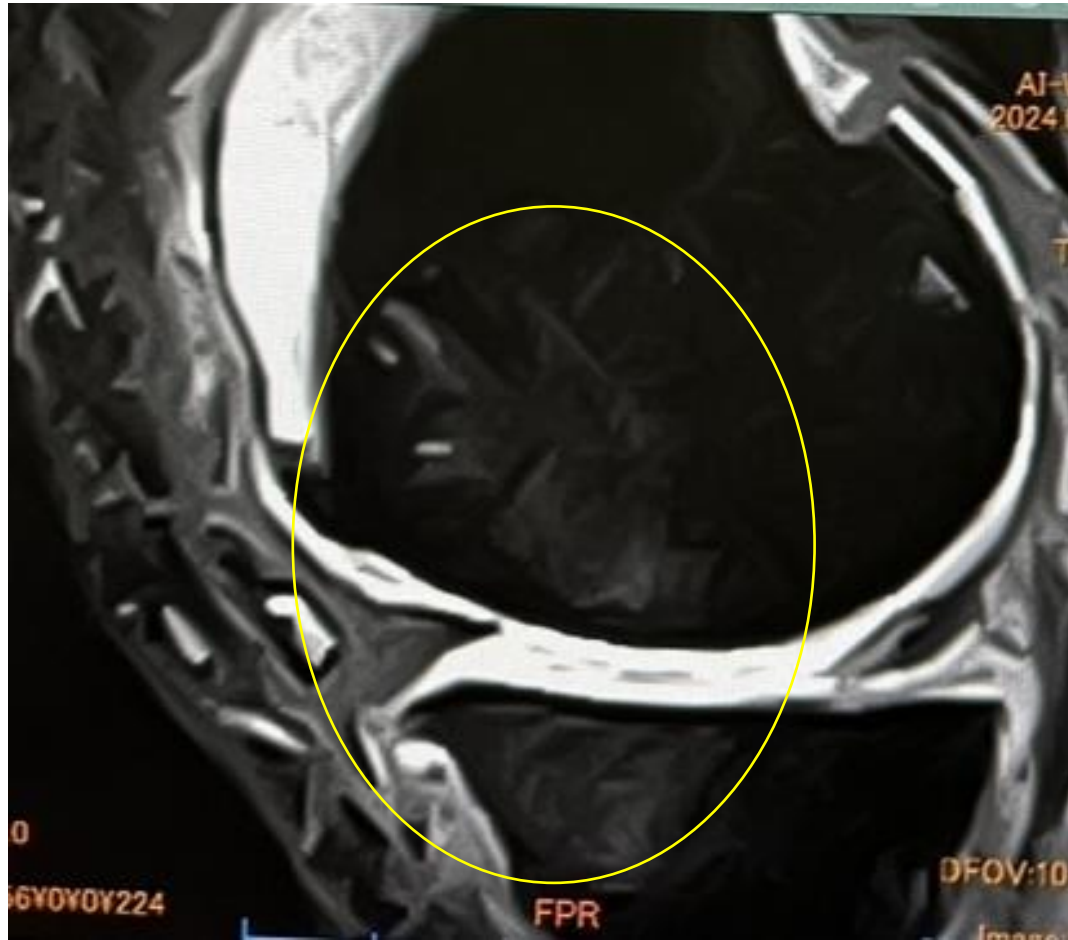
MSC4か月後 + ESWT8回



- T2 coronal

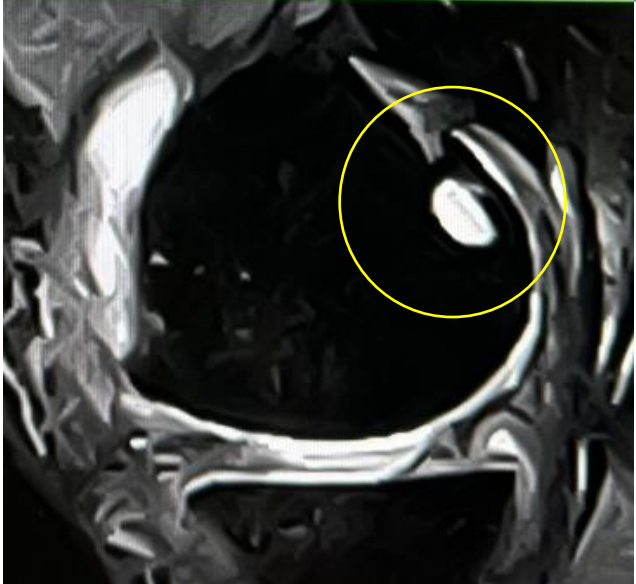
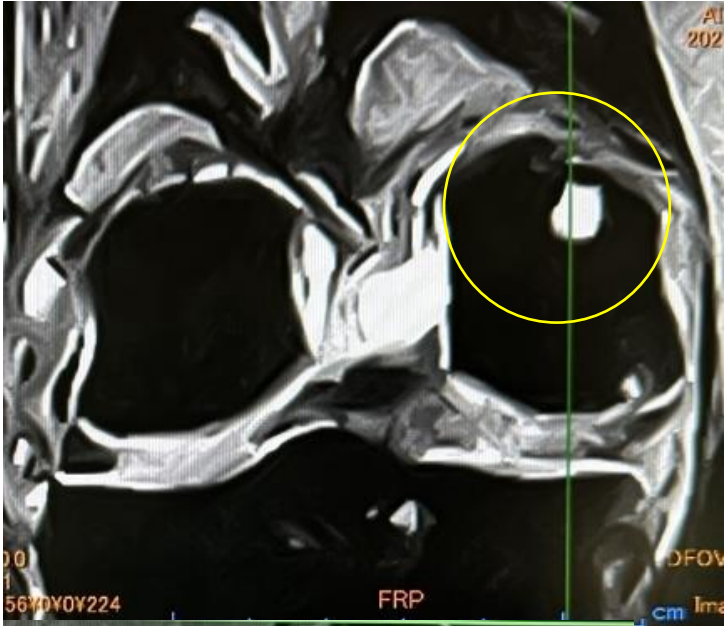
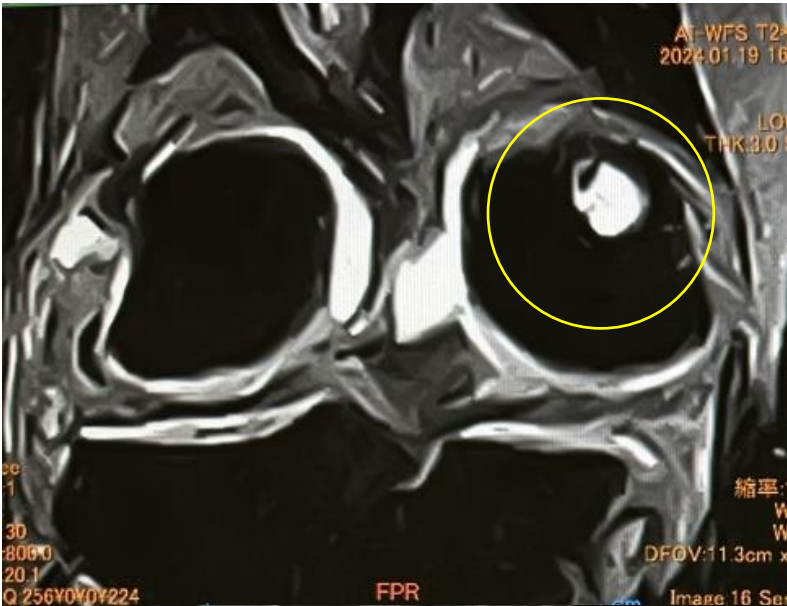
MSC前

MSC4か月後 (ESWT8回)

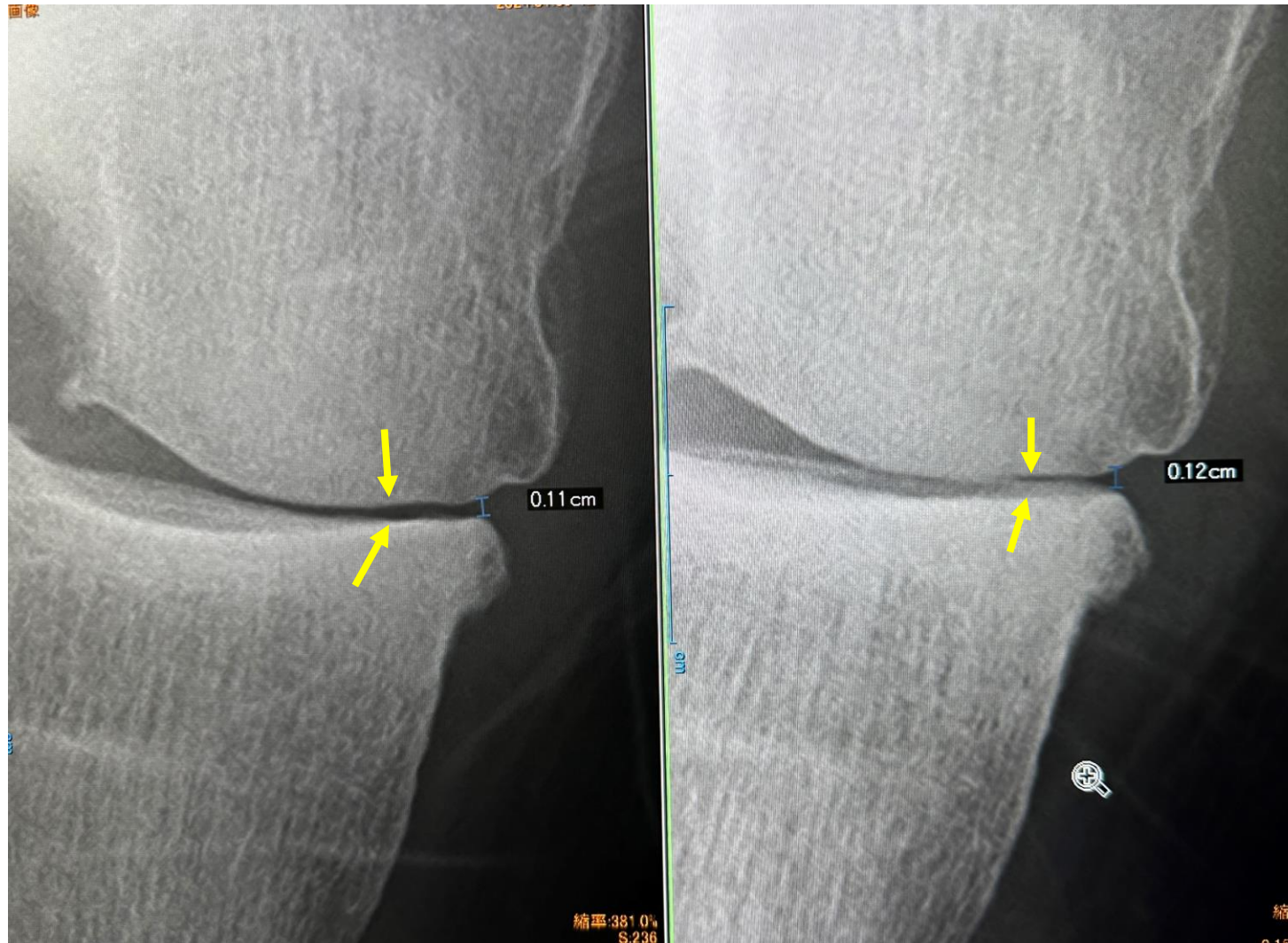


- T2 sagittal

骨嚢胞の縮小（MSC前、4か月後）



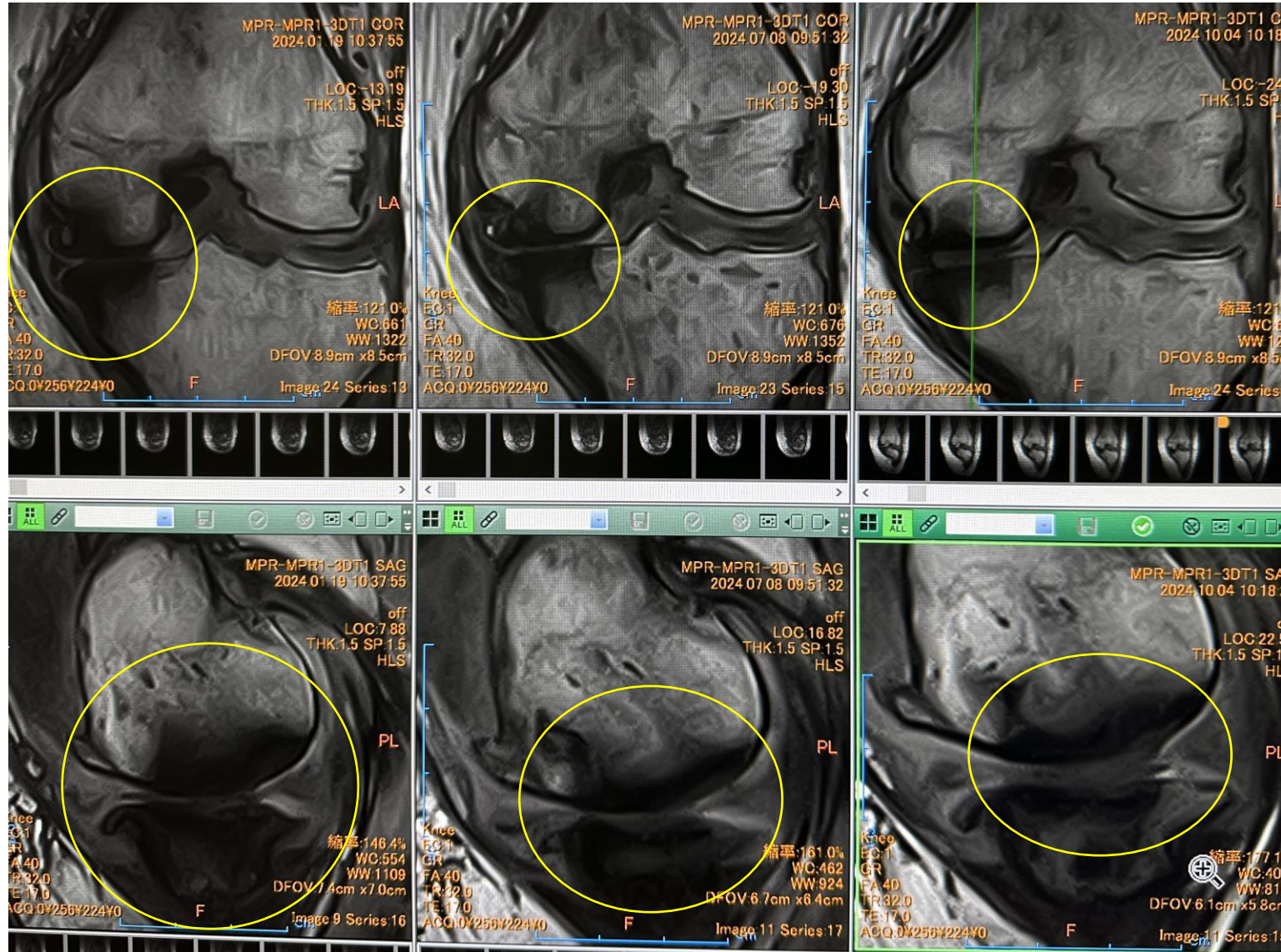
70歳男性MSCの骨内投与後の画像変化 X線 ローゼンバーグ



• 術前

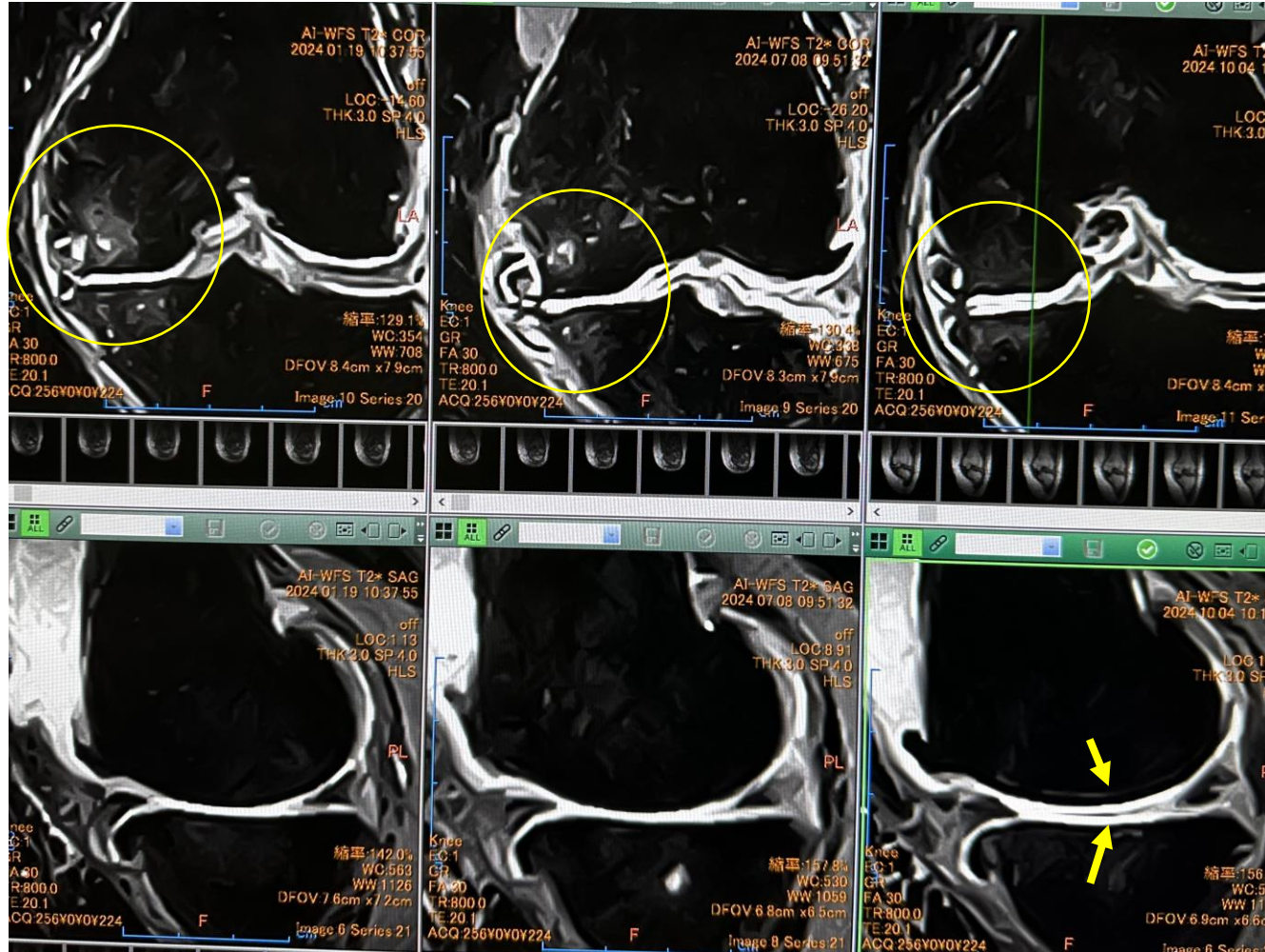
術後4か月

57歳女性 MSCの骨内 + 関節内投与 + ESWT



- 術前、術後1か月、術後4か月のMRI

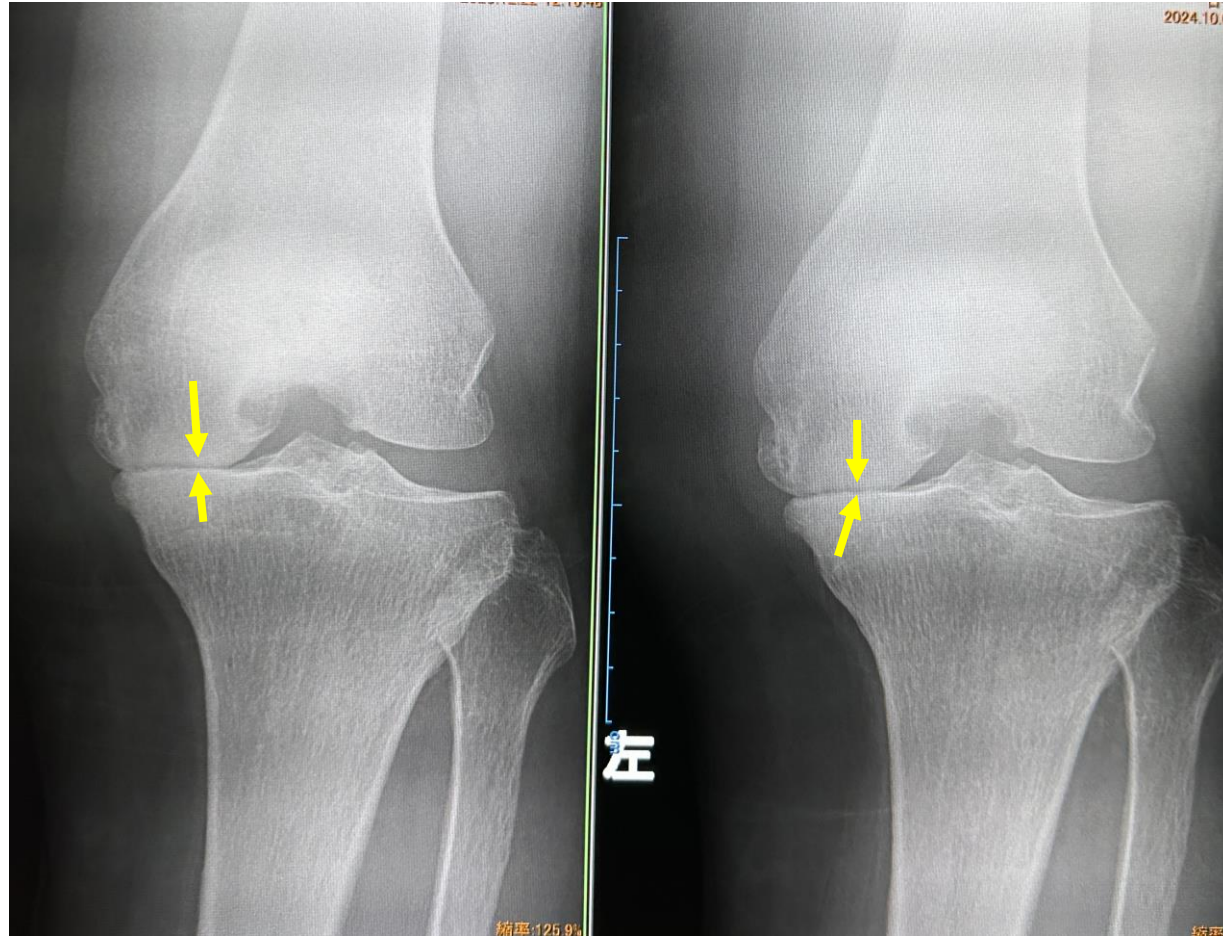
57歳女性 MSCの骨内 + 関節内投与 + ESWT



• 術前 1か月後 4か月後

57歳女性 MSCの骨内＋関節内投与＋ESWT

- 術前及び術後4か月の 立位正面 レントゲン



関節裂隙の開大！？

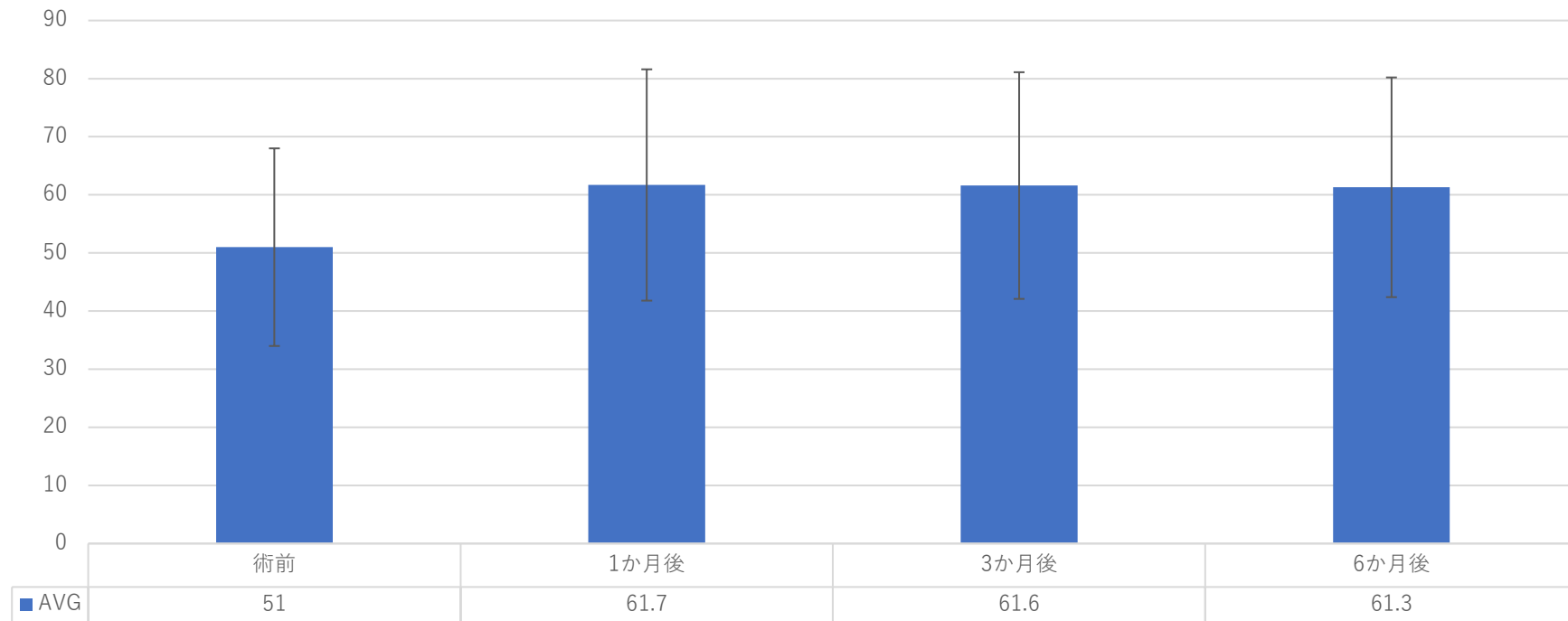
MSCを骨内に投与することにより

- MSC或いはMSCによる反応であるモザイク状の領域が4か月後も骨髄内に残っている（浮腫様所見？活性化？）
→ESWTを照射すれば改善効果が期待できる
- BMLの縮小や骨硬化などが認められる

MSC後の臨床成績

MSC関節内投与 + ESWT

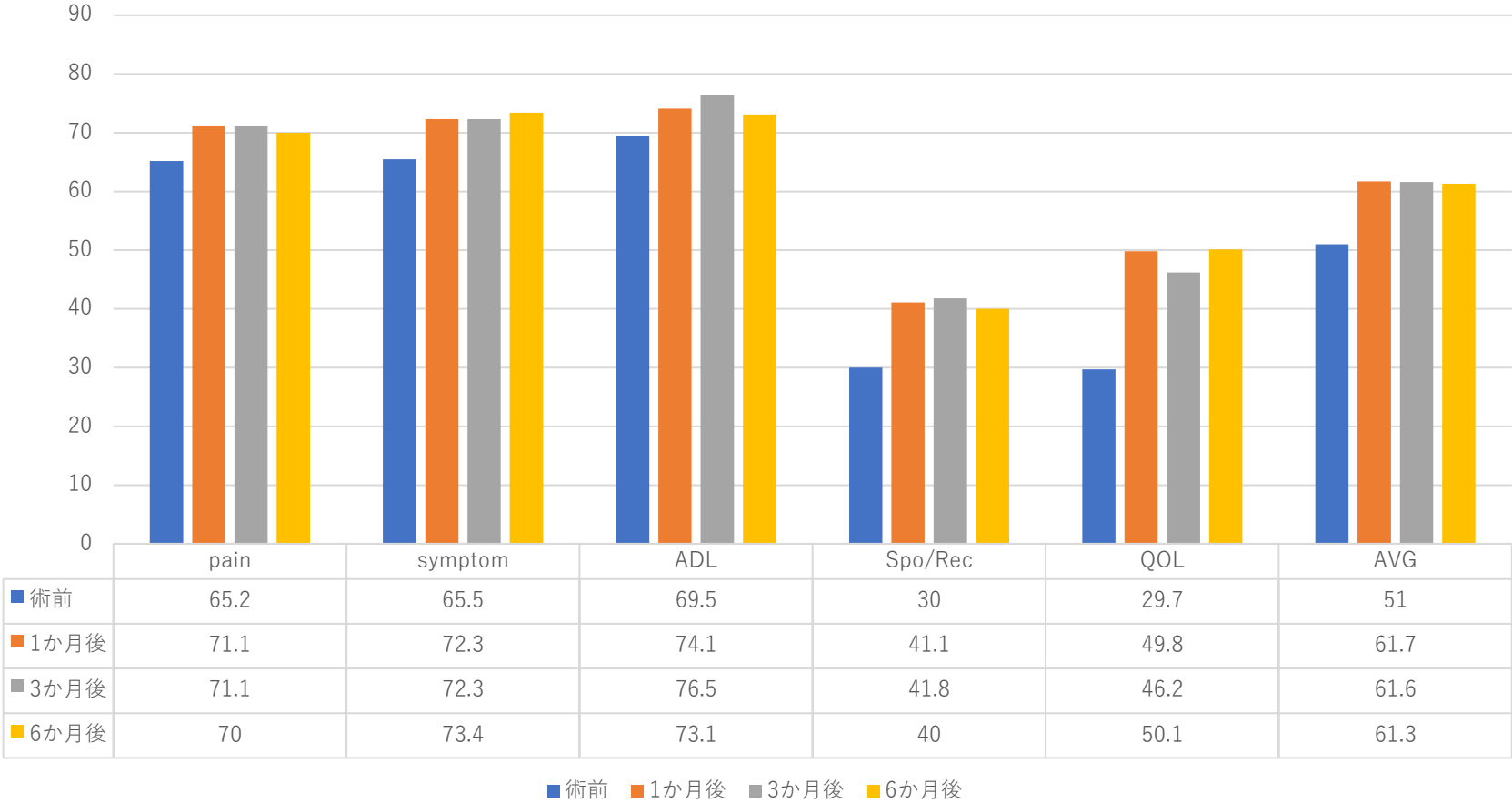
MSC関節内注 + ESWT KOOS AVG



- KL2 1膝 KL3 5膝 KL4 16膝 合計22膝にMSCの関節内投与
- 3か月でドロップアウト KL3 1膝 KL4 2膝
- 1か月後以降 スコアの改善はあまり得られていない

MSC関節内投与 + ESWTのKOOSの変化（項目別） （19膝の6か月）

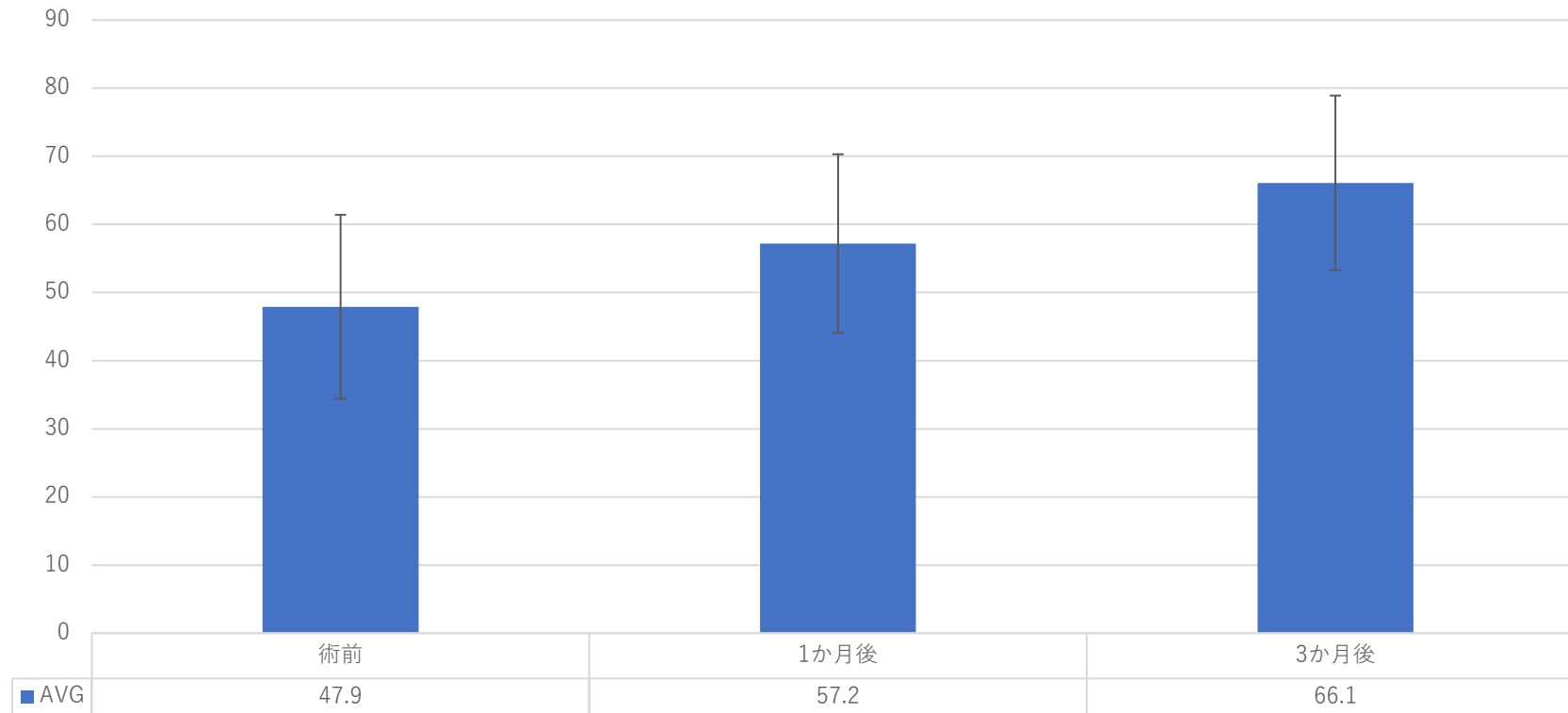
MSC関節内投与KOOS



MSC（骨内＋関節内）投与＋ESWTの KOOSの変化（3か月）

（骨内＋関節内）MSC投与＋ESWT

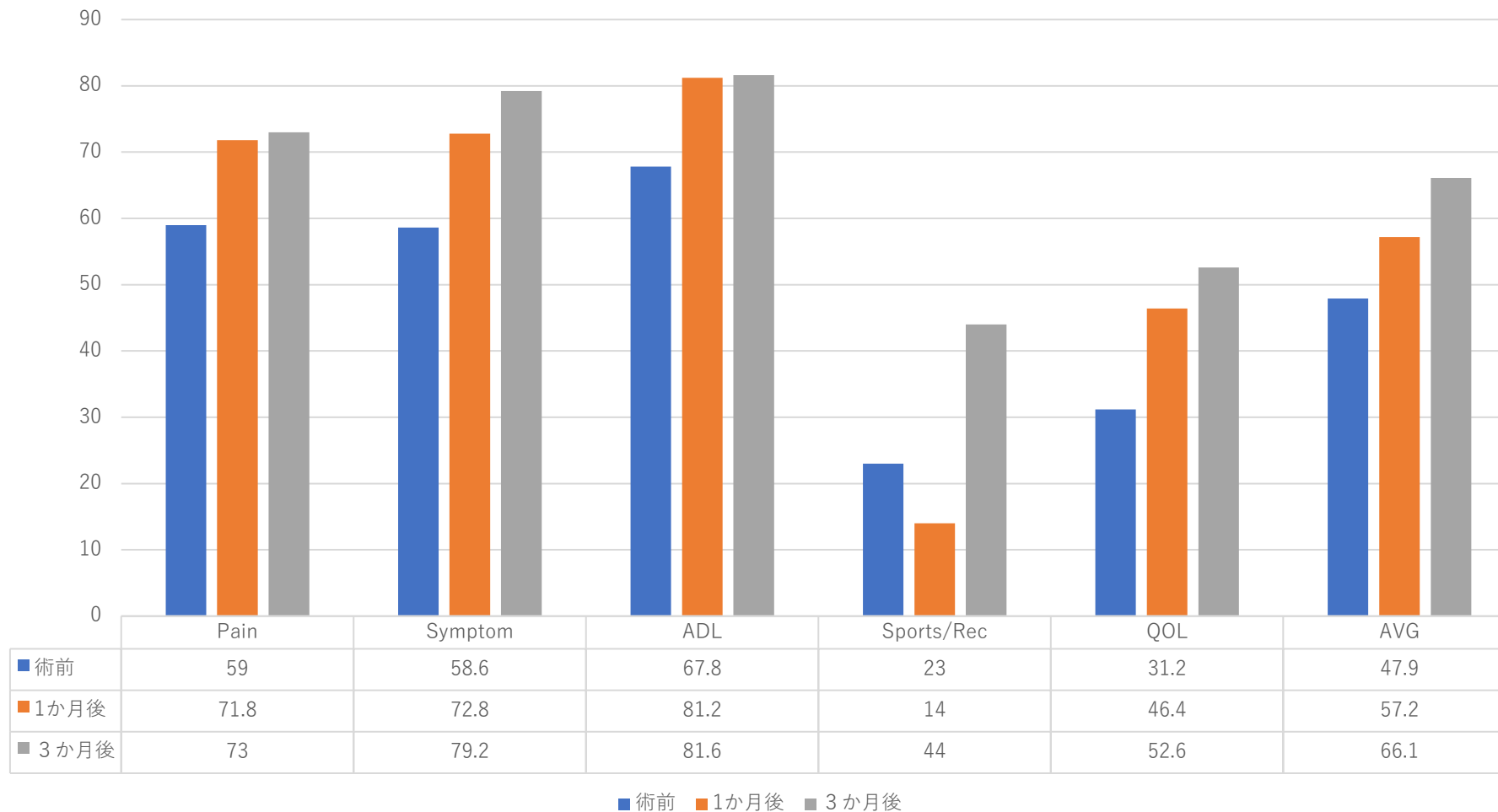
KOOS AVG



- 3か月後まで順調にスコアの改善が得られている（初めの5例）

MSC (骨内 + 関節内) 投与 + ESWTのKOOSの変化 (5膝の3か月)

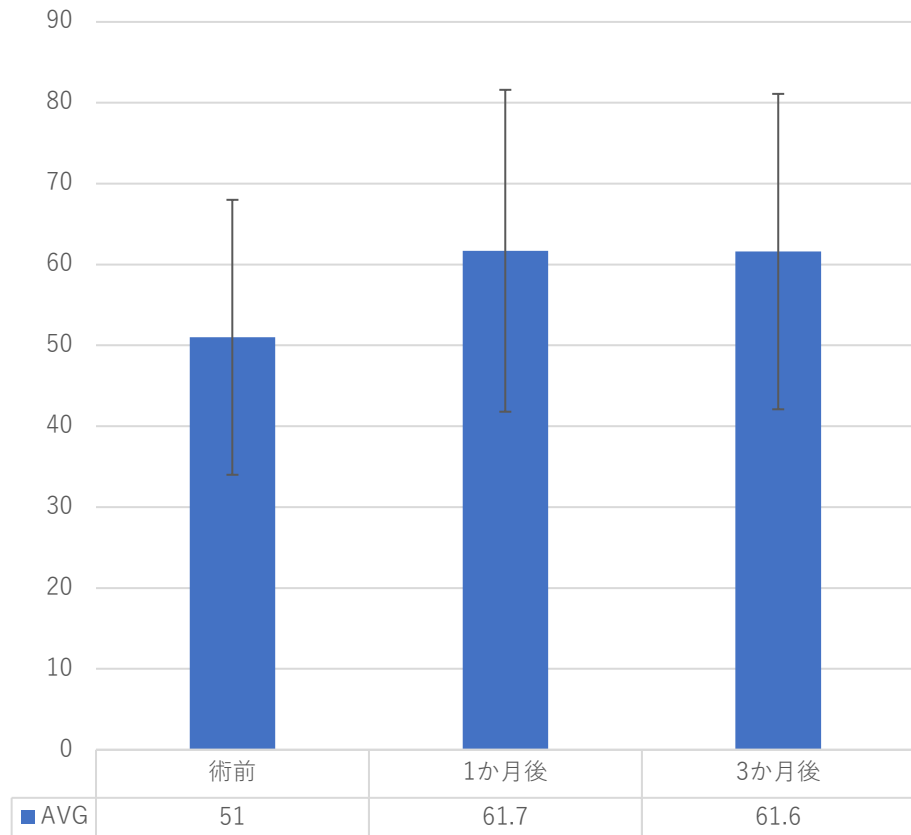
術前 1か月後 3か月後のKOOSの変化



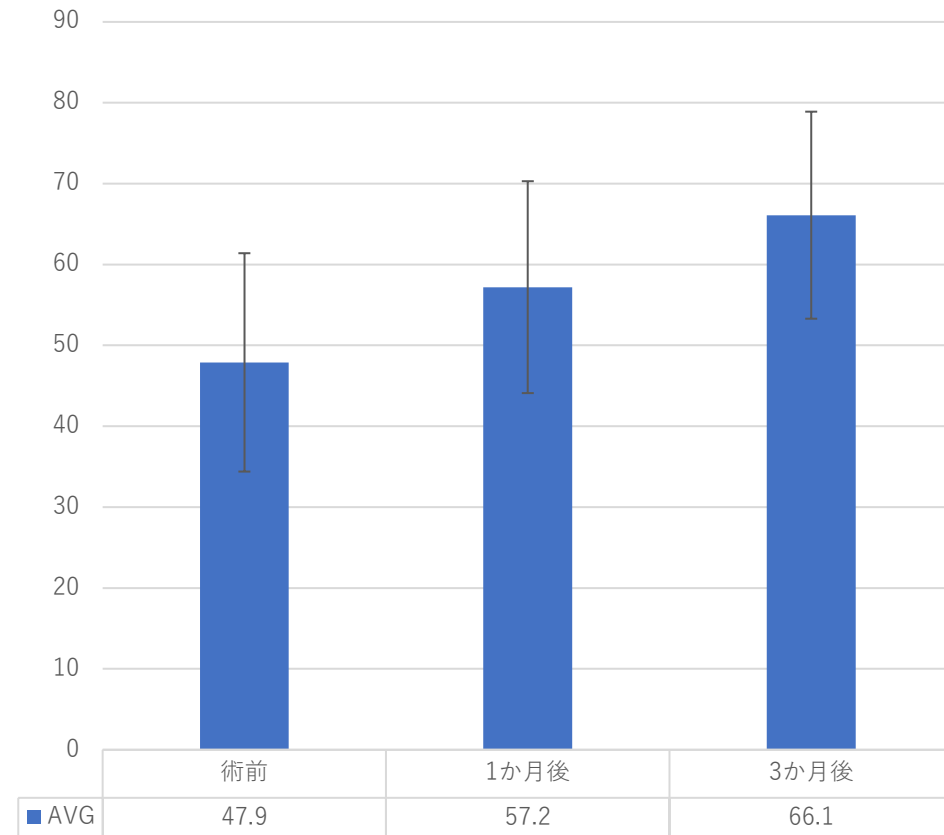
MSC関節内投与 + ESWT VS 骨内 + 関節内投与 + ESWT

3か月までの短期効果

MSC関節内投与 + ESWT
KOOS AVG



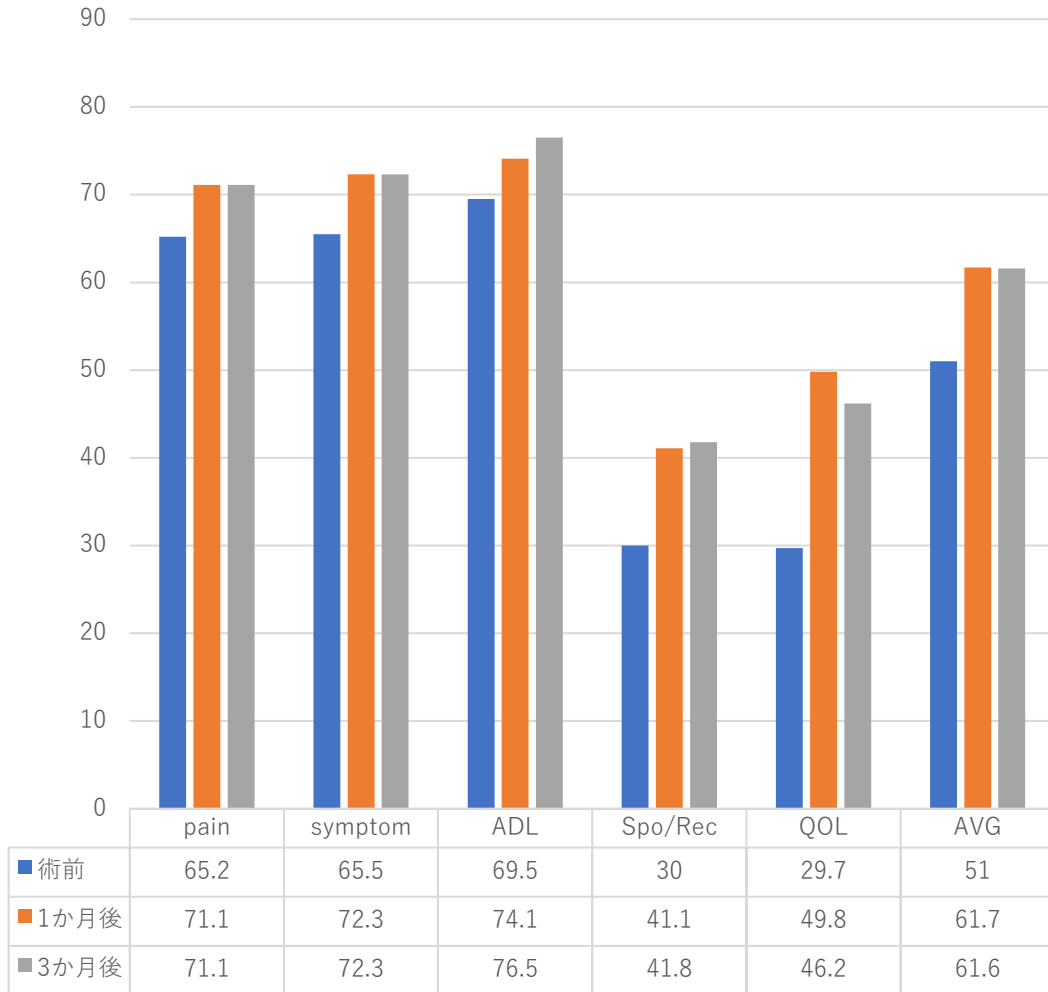
(骨内 + 関節内) MSC投与 + ESWT
KOOS AVG



最初の5例 MSC + トロンビン 針は先のみ

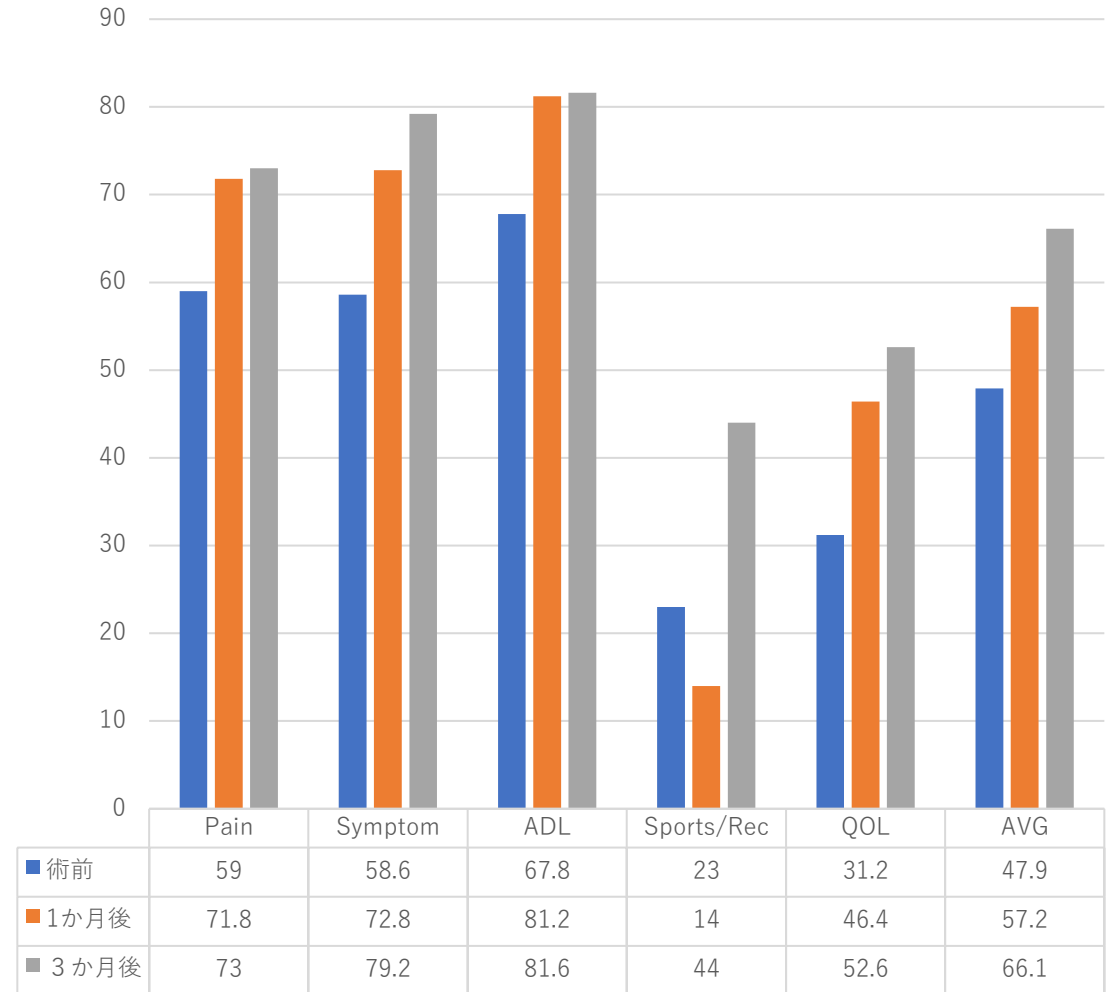
MSC関節内投与 + ESWT VS 骨内 + 関節内投与 + ESWT (項目別)

MSC関節内投与



■ 術前 ■ 1か月後 ■ 3か月後

術前 1か月後 3か月後のKOOSの変化



■ 術前 ■ 1か月後 ■ 3か月後

MSC関節内投与 + ESWT VS 骨内 + 関節内投与 + ESWT
(3か月までの短期効果)

- MSCを関節内だけに投与するより、骨内と関節内の両方に投与した方が1か月後以降（3か月後）の成績が良い