

驚異の再生医療

変形性関節症に対する幹細胞治療

第三部

【講師】

青山レナセルクリニック整形外科部長 変形性関節症担当
那須 勇紀



一般社団法人輝実会

青山レナセルクリニック

Aoyama Renacell Clinic

Date : 2023 / 1 / 23



青山レナセルクリニック整形外科部長
変形性関節症担当

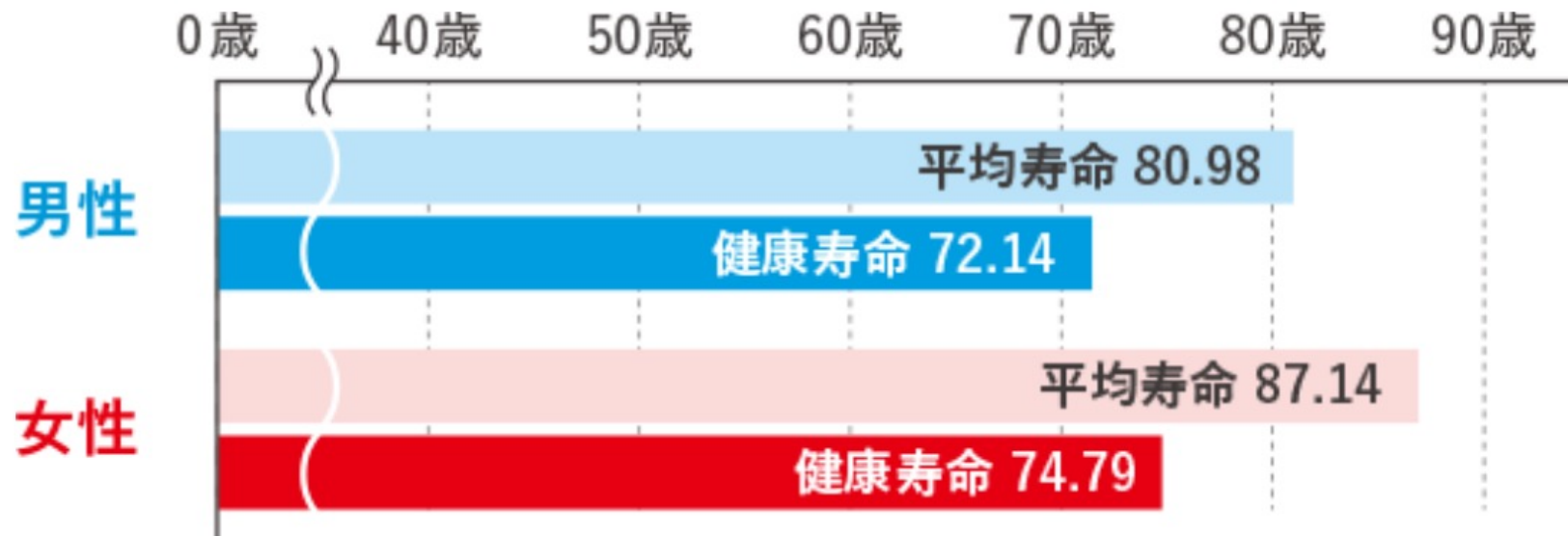
那須 勇紀

福岡大学医学部卒業。東京女子医科大学病院後初期研修医を経て、同院整形外科助教（現任）。
自家培養軟骨ジャック治療に参加する。2021年より、大手医療機関グループのイズム東京葛飾総合病院整形外科勤務。
2022年8月、青山レナセルクリニックの変形性関節症治療開始に伴い整形外科部門長就任。

2012年 福岡大学医学部医学科卒業
2020年 東京女子医科大学病院 整形外科助教
日本整形外科学会専門医

健康寿命＝健康で日常生活を送れる期間

平均寿命と健康寿命の差

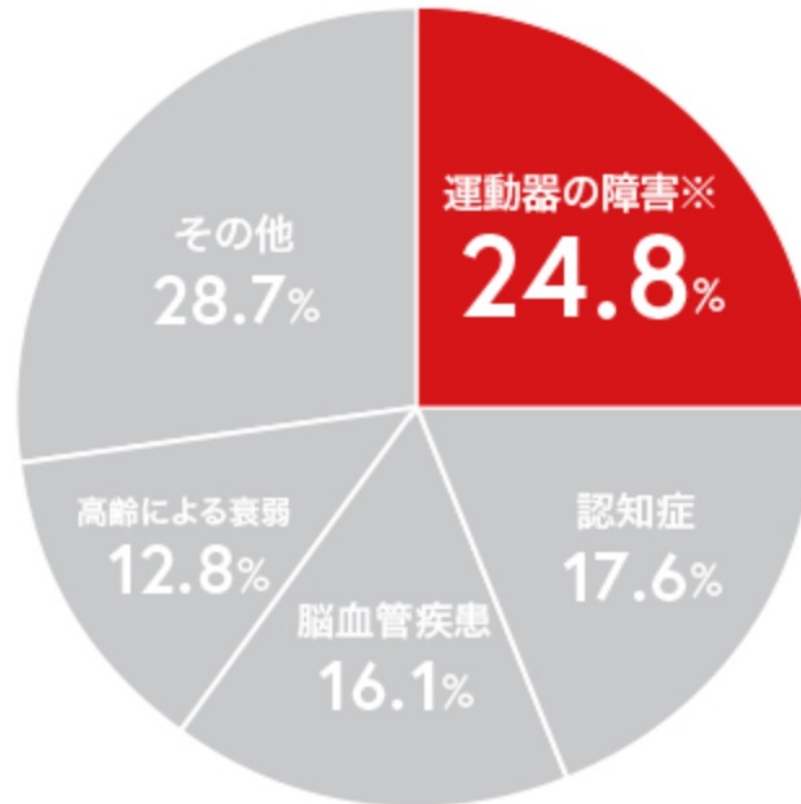


※平均寿命:厚生労働省 2016年 国民生活基礎調査

健康寿命:厚生労働省 2016年 簡易生命表をもとに作成

平均で約10年は何らかの支援や介護が必要な状態にある

要支援・要介護になった原因



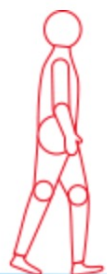
※運動器の障害：骨折転倒・関節疾患・脊髄損傷の合計

厚生労働省2019年国民生活基礎調査の概況より改変

要支援、要介護になる原因のトップは
転倒、骨折や関節の病気など運動器の故障である

運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態を

「ロコモティブシンドローム」 = ロコモ



骨

関節軟骨／椎間板

神経／筋肉

- ・骨粗鬆症
 - ・骨折
 - ・変形性関節症
 - ・変形性脊椎症
 - ・神経障害
 - ・サルコペニア
- 】・脊柱管狭窄症



痛み／痺れ^{しび}

関節可動域制限

柔軟性低下

姿勢変化

筋力低下／麻痺^{まひ}

バランス能力低下



移動機能の低下
(歩行障害)



生活活動制限
社会参加制限
要介護

※適切に対処すれば再び移動機能は向上します。

主な3大疾病

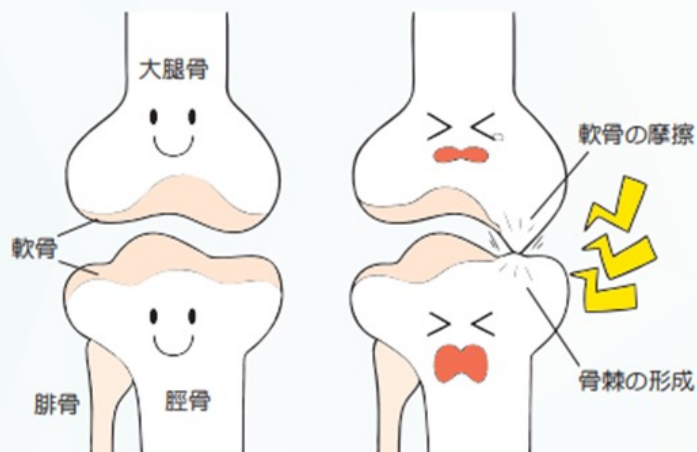
変形性関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の3つは、
□□モの原因となる主な運動器疾患です。

変形性 膝関節症

膝関節の軟骨のすり減りなどが原因で、慢性的に膝に痛みが生じてしまう疾患です。

正常

変形性膝関節症

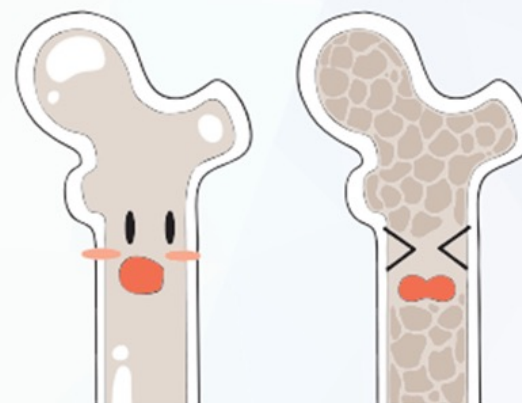


骨粗しょう症

骨密度が低下して、骨がもろくなってしまう疾患です。ちょっとした転倒で骨折してしまうリスクが生じてしまう。

正常な骨

骨粗しょう症の骨

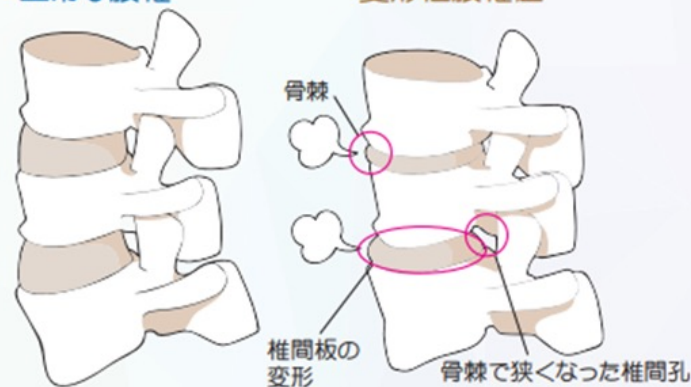


変形性腰椎症

椎間板や腰椎の変形が原因で、腰痛が起こる疾患です。神経が圧迫されると脚にしびれや痛みが伴う場合があります、脊柱管狭窄症といった病気の原因となります。

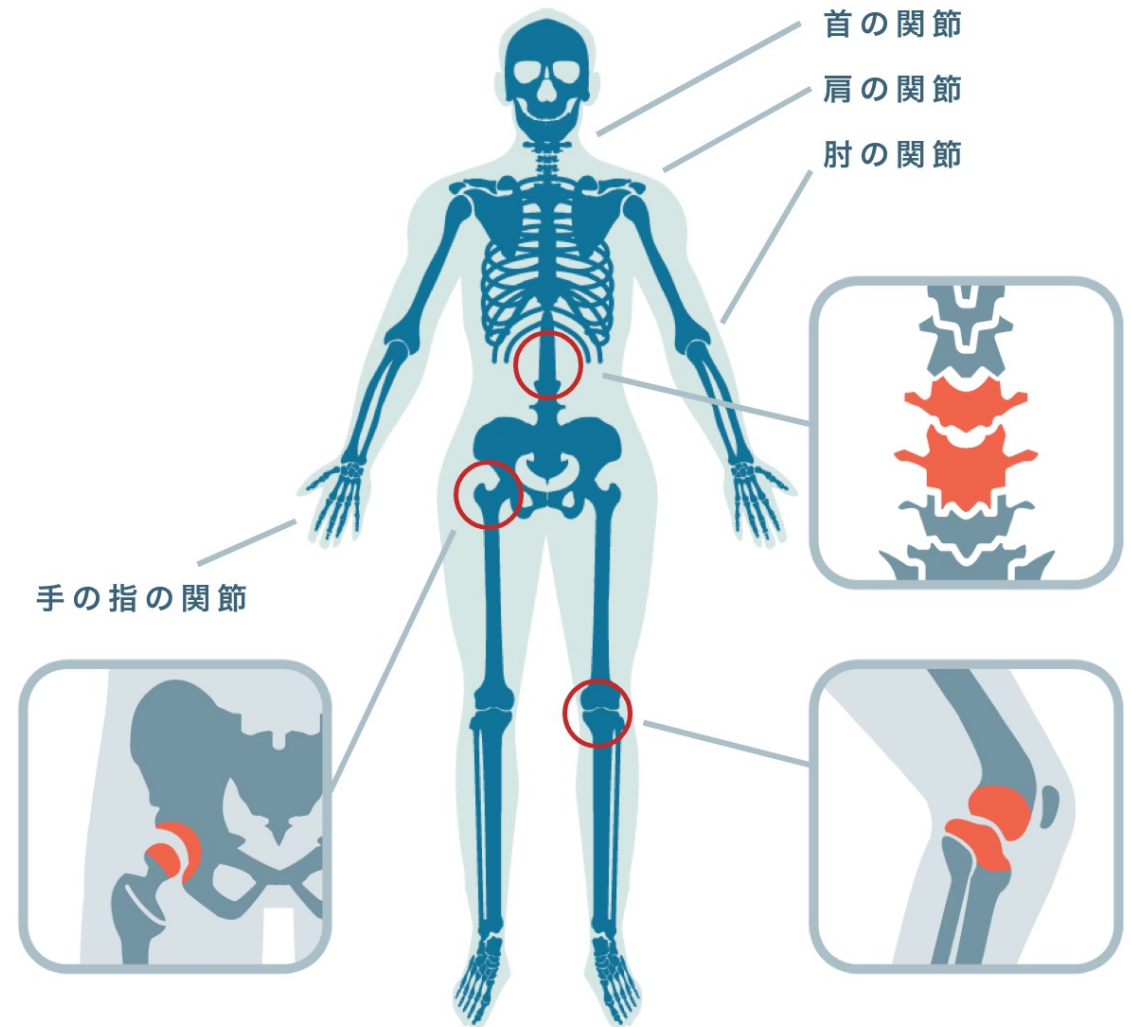
正常な腰椎

変形性腰椎症

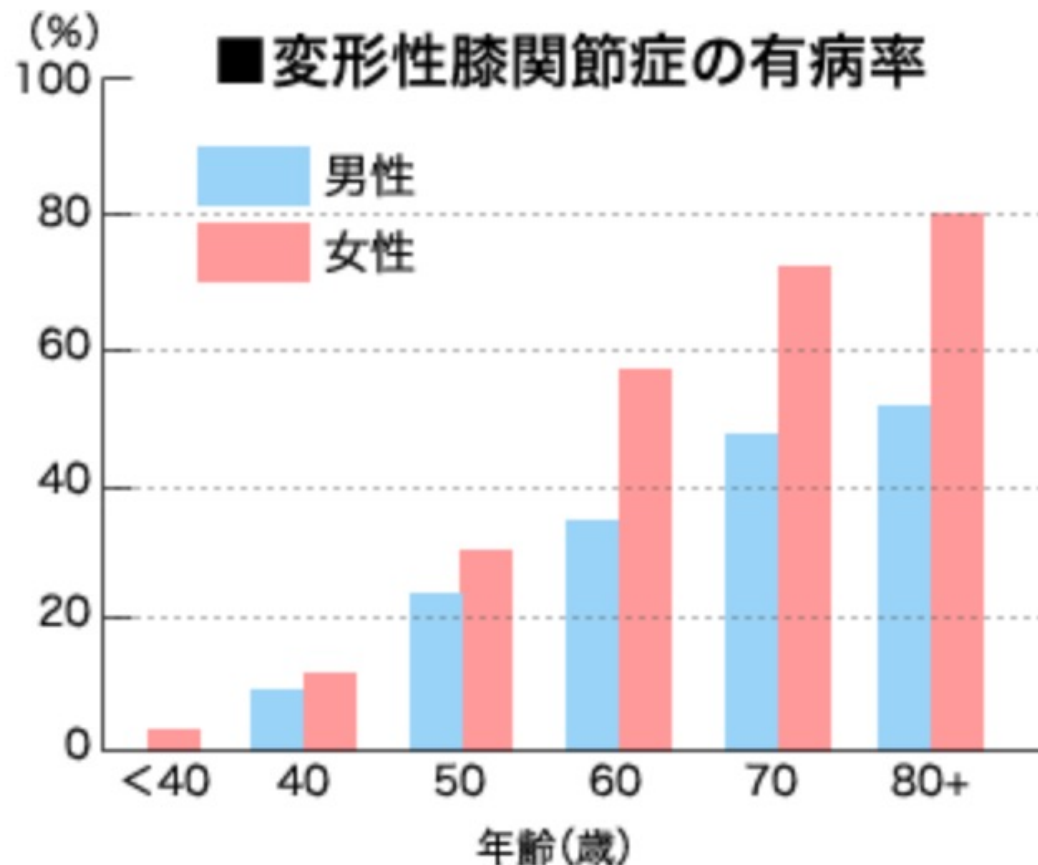


変形性関節症

- 関節を構成する骨の間にある軟骨が劣化
- 関節痛や腫れが生じ、最終的には関節の変形をきたす
- 背骨や膝や足の付け根、肘、肩などの関節



変形性関節症の患者数



50歳以降の男女比では、女性の方が男性よりも発症者が多く、
60歳以上の女性に至っては60%～80%の方が発症しています

膝や腰の変形性関節症の有病率を示すデータ
(Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metabol 27, 620-628, 2009 より)

原因

- ・ 明らかな原因がないもの 「**一次性**」
- ・ 病気やケガなど原因が明らかなもの 「**二次性**」

一次性
加齢による退行性変化（関節軟骨のすり減りなど）に、肥満、下肢アライメント（通常、大腿骨と下腿骨の配列）、職業、遺伝、生活環境などが関係
二次性
炎症性疾患 関節リウマチ、化膿性関節炎
腫瘍性疾患 滑膜性骨軟骨腫症、色素性絨毛結節性滑膜炎
外傷 靱帯損傷、半月板損傷、骨折
壊死性疾患 大腿骨顆部壊死
その他 神経病性関節症、骨系統疾患、代謝・内分泌疾患

危険因子

加齢



女性



肥満



筋肉の衰え



膝への負担が大きい
生活や仕事



O脚など
下肢の変形



遺伝



変形性膝関節症の進行過程

正常



軽度



中等度



重度

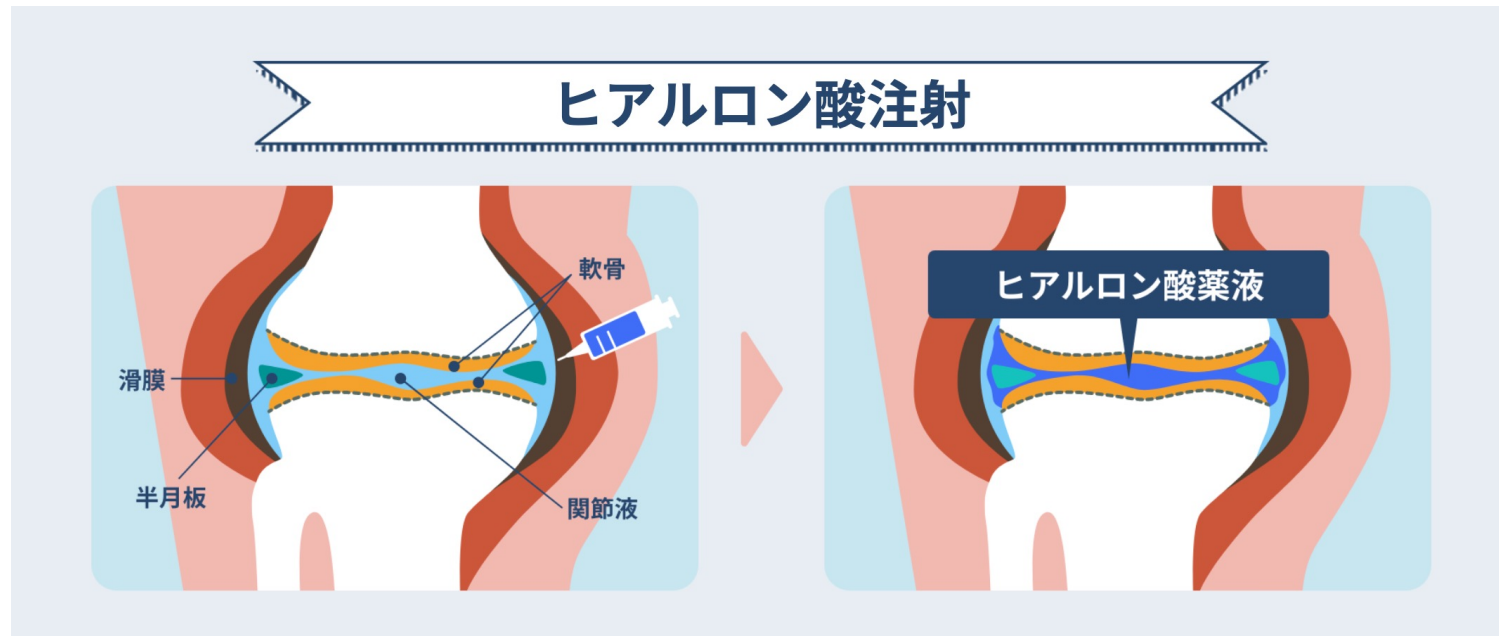


症状

- 立ち上がる時痛む
- こわばる
- 動き始めに痛む
- 正座しにくい
- 階段の上り下りで痛む
- 水がたまる
- じっとしていても痛む
- 曲げ伸ばしが困難
- 歩行時に横揺れ
- 歩行困難

「NHK健康チャンネル」より

初期～進行期における一般的な治療 ①



関節内にヒアルロン酸を注射し、クッション性を補います。

懸念点

- ・ 痛みを和らげる効果はあるが、その**作用は一時的**。
- ・ 炎症がおさまることはなく、**症状は進行**する。

初期～進行期における一般的な治療 ②

ステロイド注射



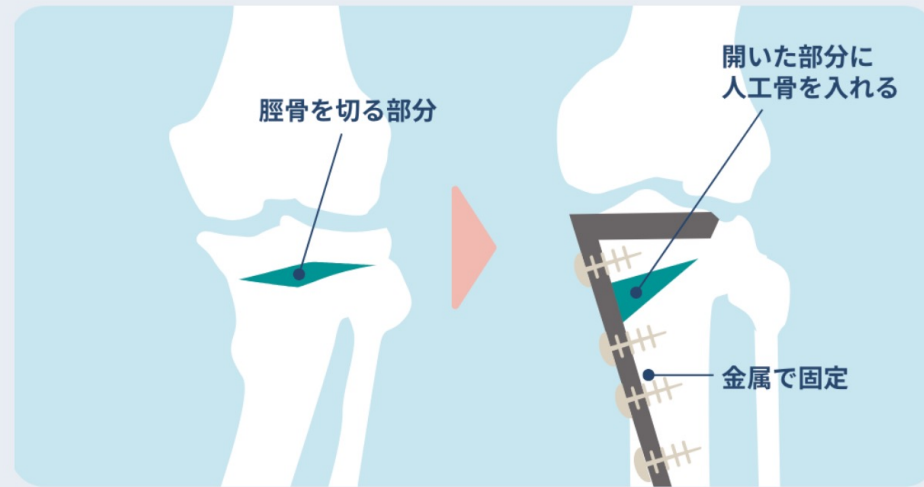
鎮痛効果の高いステロイド薬を注射することで、痛みを緩和させます。

懸念点

- ・ 骨への血流が阻害されることで**骨の組織が壊死**する危険性がある。
- ・ ステロイド薬の免疫抑制作用によって、**化膿性関節炎**になる危険性があります。
- ・ 大量に投与することでホルモン代謝に影響を与え、**骨粗鬆症**を引き起こす恐れがある。

中期～末期段階の一般的な治療

高位脛骨骨切り術(HTO手術)



脛骨に切れ込みを入れて開き、その間に人工の骨を詰め、金属の板で固定します。

懸念点

- メスを入れる為、体への負担が大きく**入院期間が2ヶ月程度**はかかる。
- 歩行の**リハビリ訓練**が必要で、**3～6カ月程度**の期間を要する。
- 骨がくっつくまでは、正座など**膝への負担がかかる動作や激しい運動を控える必要がある。**

手術治療

高位脛骨骨切り術



術前



術後

人工関節置換術



懸念点

- ・手術時の出血量が300～700mlに達し、体への負担が大きく、**3～4週間の入院**を要する。
- ・人工関節を固定する為の骨セメントには、**死亡に至る重篤な血圧低下、肺塞栓症などの健康被害が発生する可能性**があり、厚生労働省が注意喚起をおこなっている。
- ・人工関節は最新の物でも30年で寿命を迎える為、**再手術を行う必要**がある。
- ・正座ができない等、一定の**行動制限**が残る

手術治療

人工関節置換術



満足度・再置換率

- 15～20%は満足していない

- 再置換率

THA（人工股関節置換術）

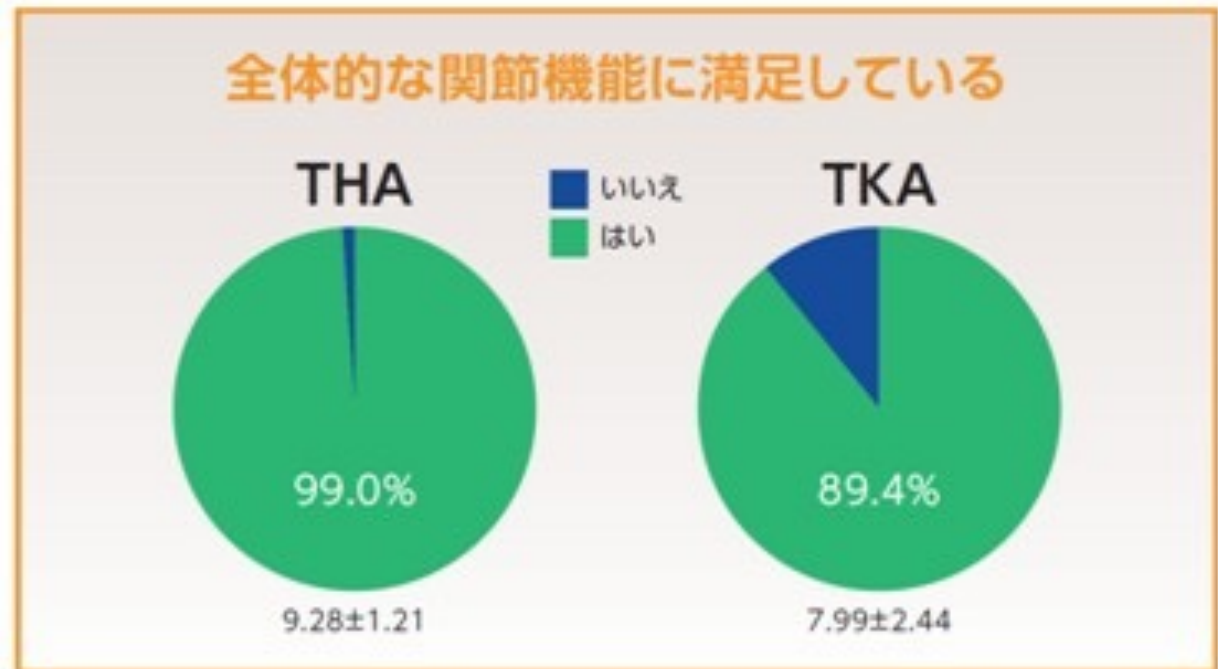
術後10年で約4%

20年で15%

TKA（人工膝関節置換術）

術後10年で約4%

20年で約10%



格谷義徳、人工膝関節置換術に残された問題点とその対策
第87回日本整形外科学会

再生医療と変形性関節症

再生医療は、怪我や病気で失われた体の細胞や機能を回復する医療です。
傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞から体外で作った
新しい正常な細胞・組織で、置き換えることを目指します。

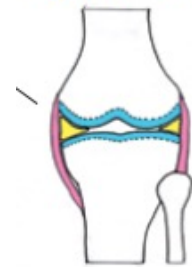


再生医療の研究が進んだことで、変形性関節症の治療は大きく進化！



再生医療実用化研究事業のもとで 研究開発支援中の臨床研究・治験の状況

関節・骨



関節軟骨損傷

京都大学 妻木 範行 教授

変形性膝関節症（軟骨・半月板）

東京医科歯科大学

関矢 一郎 教授

変形性膝関節症

東海大学 佐藤 正人 教授

軟骨損傷

九州大学 中島 康晴 教授

難治性骨折

神戸大学 黒田 良祐 教授

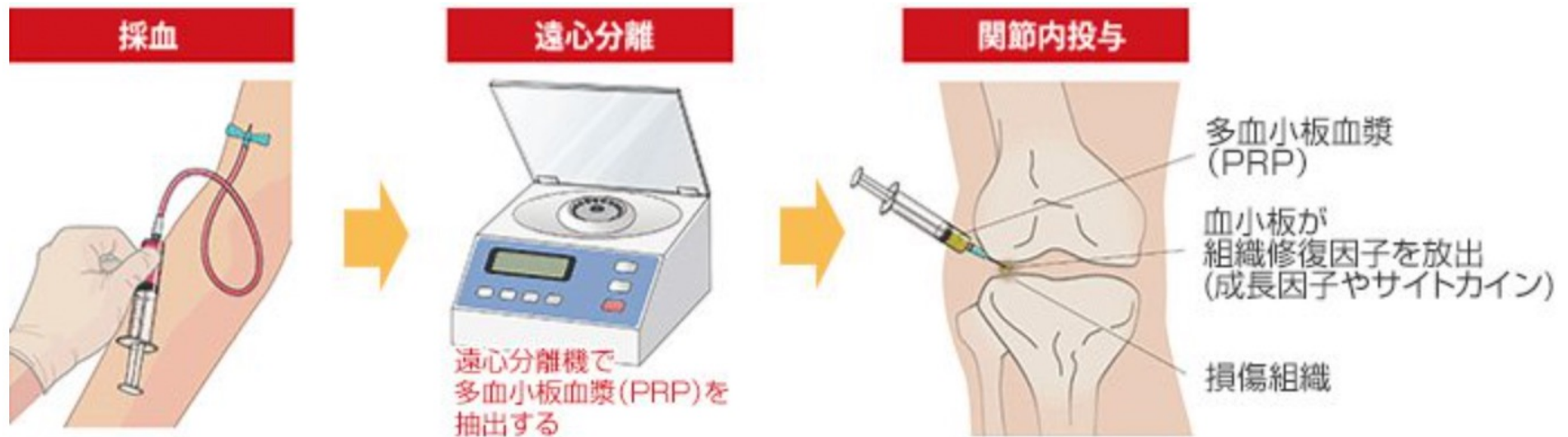
変形性膝関節症

広島大学 亀井 直輔 講師

安全性の高い最先端の再生医療

① 多血小板血漿（PRP）治療

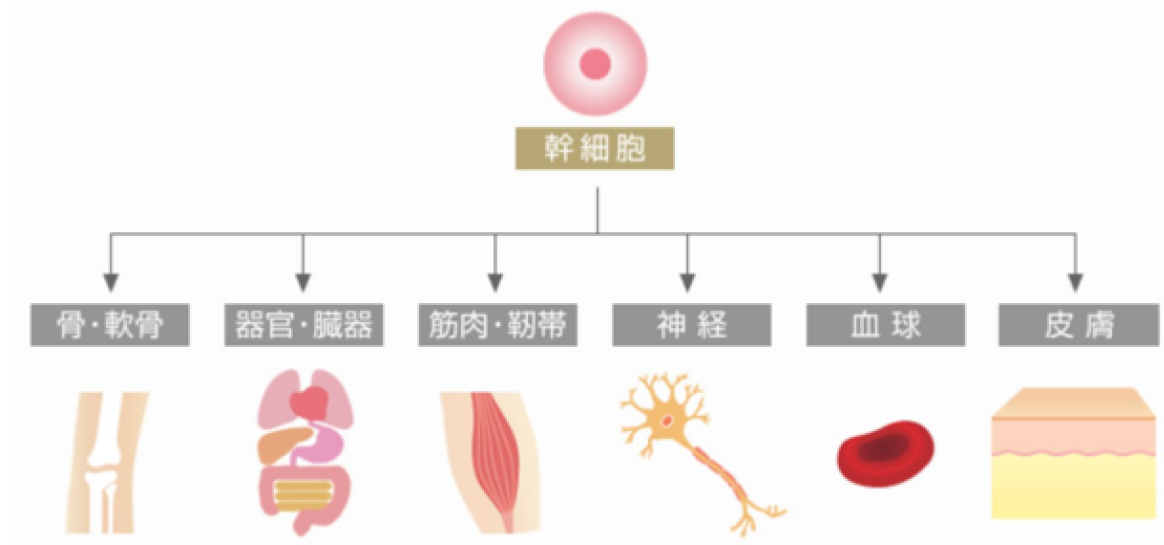
PRP療法は患者様から採取した血液を遠心分離し、組織の再生に関連する成分を抽出し、患部に投与する治療です。PRPには**多くの成長因子**が含まれる為、**損傷した組織の修復**を促したり、**炎症を抑制**する効果が期待できます。



安全性の高い最先端の再生医療

② 脂肪由来幹細胞（ASC）治療

1. 多分化能	脂肪、骨や軟骨、筋肉、血管、神経などの細胞に分化する能力です。
2. 自己複製能	自分の分身を作り出す能力です。つまり、幹細胞は幹細胞を増やすことができるのです。

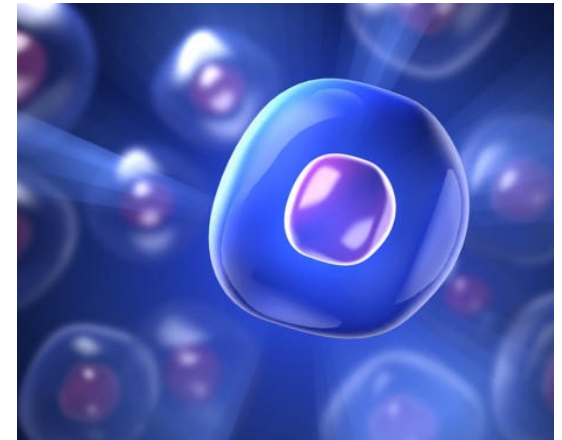


損傷した組織の
修復が期待できる

期待される効果

● 抗炎症作用

- ✓ 幹細胞が分泌する様々な因子（サイトカイン）が、炎症の原因となっている過剰な免疫反応を抑制する
- ✓ 炎症によって傷んだ組織についても、間葉系幹細胞によって活性化された様々な細胞群が組織修復に働きかけ、その効果は従来の治療に比べ持続性がある

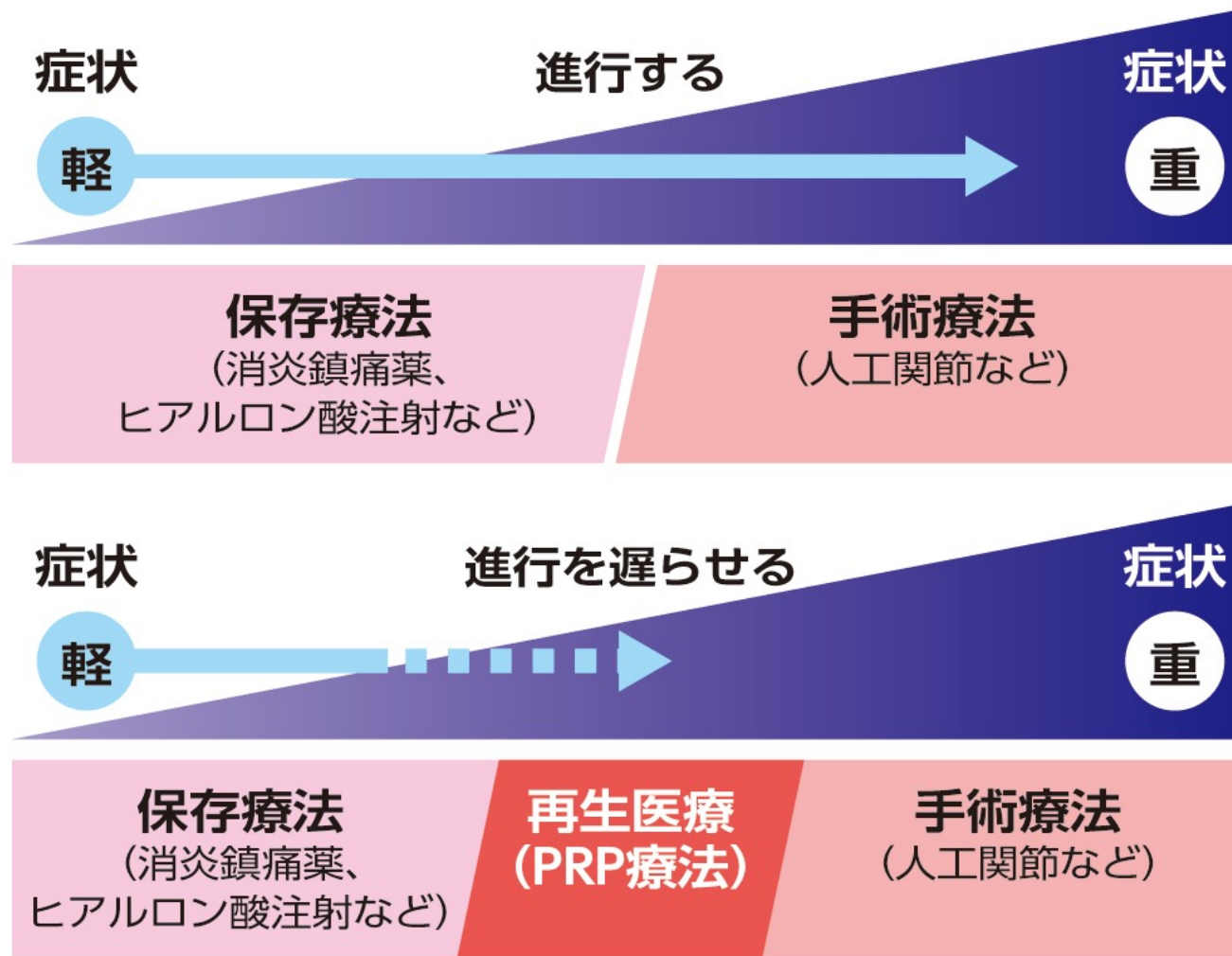


● 組織の修復促進

- ✓ 脂肪由来幹細胞（ASC）は骨・軟骨・脂肪組織や血管などへの分化能力があることがわかりつつあり、関節で失われた組織の回復が期待できる



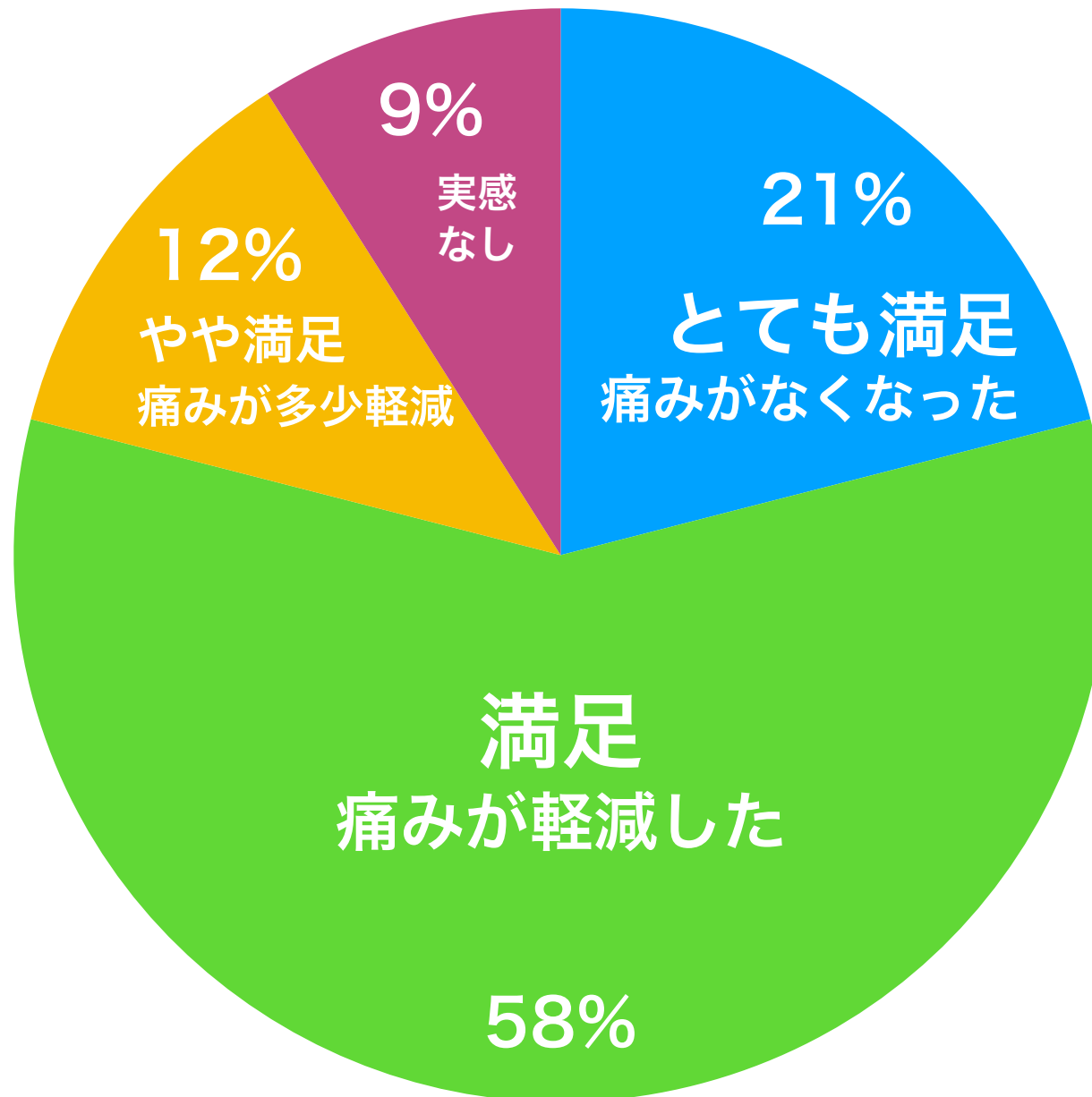
変形性膝関節症の再生医療の位置付け



(谷川英徳医師への取材を基に作成)

時事メディカルより

幹細胞再生治療を受けた患者様の満足度



変形性関節症における治療比較

	痛みの軽減	持続効果	副作用・リスク
ヒアルロン酸注射	○	×	◎
ステロイド注射	◎	×	×
人工関節置換術	○	○	×
高位脛骨骨切り術	○	○	×
PRP治療	○	△	◎
幹細胞培養上清	○	△	◎
幹細胞再生治療	◎	◎	◎

培養上清、幹細胞再生治療ともに、
患部にメスを入れる必要がない為、極めて**安全性が高く、長期に渡って効果を発揮**する。

また、幹細胞再生治療は自身の細胞を用いた治療なので、
がん化のリスクや拒絶反応の心配もありません。

当院の提供する変形性関節症治療の特徴・優位性

① 高い生細胞率を誇る幹細胞を1回あたり5,000万個投与

- ・ **1回あたり5,000万個**の幹細胞を投与（業界標準：1,000～3,000万個）
- ・ 高い生細胞率（生存率95%前後）

② 価格競争力

- ・ 幹細胞1,000万個あたりの価格が**国内最安値水準**
- ・ **無償で培養上清治療（エクソソーム療法）**を付与

③ 「Value Plan」（同一料金で幹細胞の点滴治療も併用可）

- ・ 幹細胞を局所に注射するだけでなく、点滴を通じて全身にも投与することで、**関節周囲の炎症抑制効果を最大化**

④ 培養上清治療（エクソソーム療法）との併用により治療効果を極大化

- ・ **独自の乳歯歯髓由来幹細胞培養上清を局所に注射**することで、投与された幹細胞の働きを活性化させ、治療効果を極大化

治療の流れ

1

問診（カウンセリング）・術前採血

2

脂肪採取及び培養上清の投与

3

幹細胞の培養

4

幹細胞の投与（1回目）

5

培養上清の投与

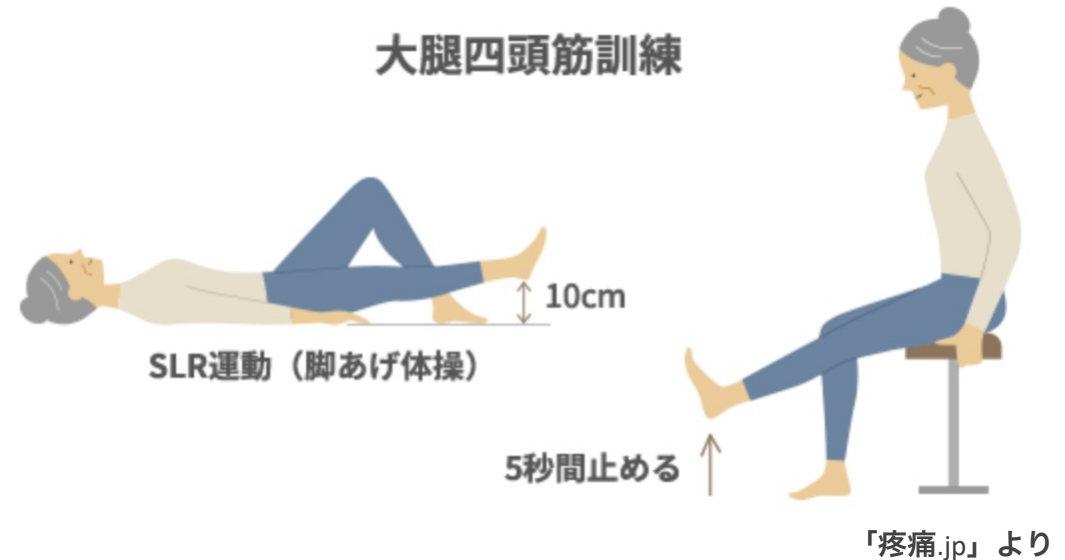
6

幹細胞の投与（2回目）

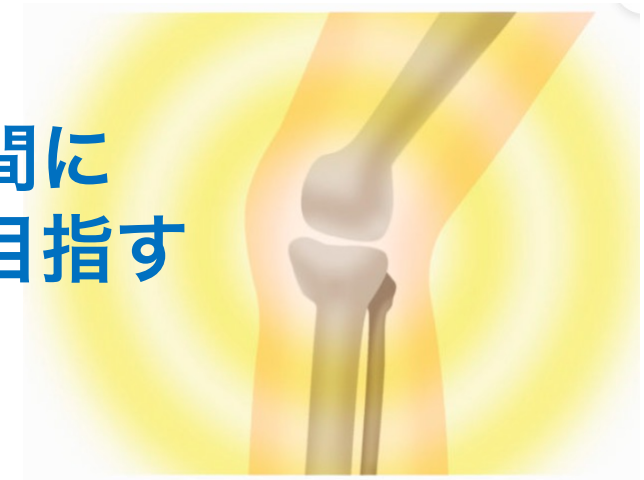


幹細胞投与後

注入すればそれだけで組織が修復するわけではなく、組織がきちんと形成されるには「**その場所を保護する必要性**」を体に伝える必要がある



抗炎症作用によって痛みが軽減されている間にリハビリを行うことで効果的に組織の修復を目指す



脂肪由来幹細胞の関節内注入は軟骨量を改善するか？ —VINCENT を用いた 3D-MRI 軟骨定量評価—

福島 崇¹⁾, 桑沢綾乃¹⁾, 丸木千陽美¹⁾, 仁平高太郎¹⁾

脂肪由来幹細胞の関節内注入は軟骨量を改善するか？
—VINCENT を用いた 3D-MRI 軟骨定量評価—

福島 崇¹⁾, 桑沢綾乃¹⁾, 丸木千陽美¹⁾, 仁平高太郎¹⁾

はじめに

脂肪組織由来間葉系幹細胞(adipose-derived stem cells: ASC)療法は幹細胞のパラクリン効果による抗炎症作用や組織修復作用から変形性関節症(膝 OA)の治療に用いられる。当院では変形性膝関節症に対して ASC 療法を行い、同時に軟骨修復を評価するため、MRI 三次元画像解析ソフト SYNAPS VINCENTTM(Ver.5.4, 富士フイルム, 東京, 日本)を用いて注射前後の軟骨定量評価を行っている。ASC 療法での軟骨体積、軟骨欠損面積の改善の有無と臨床成績との関係を検証した。

対象と方法

2018 年 4 月から 2020 年 9 月に ASC 療法を行い、VINCENT で構築した 3D 画像で軟骨欠損領域の周囲に軟骨が存在し、欠損面積が測定可能であった KL 分類 2/3 の膝 OA 28 膝(両側 9 例, 片側 10 例)である。性別による体型の違いを考慮し、全例女性の症例とした。平均年齢 66.1(±9.4)歳, 平均 BMI

24.7(±4.3), 平均 FTA 178.8°(±3.7), OA 重症度は KL 2:14 膝, KL 3:14 膝である。ASC 療法施行前, 施行後 6 カ月で KOOS(Symptom, Pain, ADL, Sports, QOL)を測定, 3.0T MRI を撮影した。VINCENT を用いて, 大腿骨・脛骨の軟骨体積と軟骨欠損面積を定量解析した。検討項目は KOOS・国際変形性関節症学会の臨床試験反応基準(OMERACT-OARS)での有効率, 施行前・施行後 6 カ月での大腿骨・脛骨の軟骨体積, 体積の変化量が 3%以上の増加・不変・3%以上の減少の 3 群に分けた割合, 軟骨欠損面積, 体積と欠損面積の変化量と KOOS Pain との相関の有無とした。統計学的解析には JUMP Ver.11 を使用して相関分析, 平均値の差については paired t-test を行い, $p < 0.05$ を有意水準とした。

結果

KOOS は施行前(Symptom: 53.4, Pain: 26.9, ADL: 60.5, Sports: 23.7, QOL: 18.8), 施行後 6 カ月(Symptom: 68.6, Pain: 53.7, ADL: 74.2, Sports: 36.2, QOL: 39.4)と改善し, 有効率は 75%(21/28)であった。

軟骨体積量(平均±SD)は, 全体(大腿骨+脛骨)で 12.51±2.73→12.73±2.84 ml と有意に増加した($p = 0.0474$)。大腿骨は 9.17±1.84→9.31±1.97 ml で有意差はなかった($p = 0.0937$)。脛骨は 3.34±0.95→3.42±0.93 ml で有意に増加した($p = 0.0118$)。全体で体積が 3%以上増加したのは 13 膝(46.4%), 不変 11 膝(39.3%), 減少 4 膝(14.3%)であった。軟骨欠損面積は 262.5(±323.8)→288.6(±302.0)mm²と減少したが有意差はなかった($p = 0.1961$)。欠損面積変化は改善群(欠損縮小)で 10 膝

(35.7%), 悪化群(欠損増大)で 13 膝(46.4%), もともと欠損がなく不変であった群は 5 膝(17.9%)であった。体積変化量と KOOS Pain の変化量, 欠損面積変化量と KOOS Pain の変化量の分布を示す(図 1)。相関係数はそれぞれ $r = 0.24$, $r = 0.25$ で相関はなかった。

症例供覧

54 歳, 女性, KL 2, FTA 171°の外反 OA である。5 年前より続く右膝痛が 1 年前より悪化し, ASC 療法を行った。施行後 1 カ月で著効し, 施行後 6 カ月での KOOS Pain は 0→56 と改善した。VINCENT で作成した施行前・6 カ月後の軟骨 3D 画像を示す(図 2)。軟骨体積は 13.39→14.69 ml と増加し, 荷重面の欠損面積は 155→34 mm²と改善している。

考察

変形性膝関節症患者の軟骨は年間 4~6%ずつ減少すると報告されているが¹⁾, 今回の報告では半年で 12.51→12.73 ml と有意に増加した。ASC 療法で軟骨体積が増加したとの報告は Lu らによる半定量的解析があるが, 検者の主観が含まれる可能性もあり, 定量的解析で軟骨量増加が示され修復の可能性が示された意味は大きい²⁾, 今回の VINCENT による解析は, ソフトが自動で軟骨量を算出するため, 客観性が高いという点がある。

また, 欠損の変化を報告した Lee らの報告では ASC 群と生食群の半年後の比較で, 生食群は欠損が増悪したが ASC 群では欠損に変化はなかったとした³⁾, 今回の調査でも欠損は数値的には悪化しているが有意ではないこと, 欠損の縮小した例も 10 膝あり, 条件によって欠損部の改善もありうると考えている。

今回 KL2/3 の軟骨欠損限局例では有効率が 75%と高く, 桑沢らの KL2-4 の有効率 50%の報告と比べ良好な結果であり, KL2/3 の軟骨欠損限局例は ASC 療法の良い適応と考える⁴⁾, しかし, 軟骨体積, 欠損面積の変化と臨床成績には関連性はなく, 今後さらなる解析が必要と考えている。

まとめ

KL2/3 の軟骨欠損限局例に限定した ASC 療法の



図 2 症例 1

組織修復作用を臨床成績と VINCENT を用いた定量的解析で検討した。有効率は 75%, 軟骨量も有意に増加し軟骨修復の可能性を示唆した。

文 献

- 1) Eckstein F, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis(OA): morphological assessment. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14 Suppl A: A46-A75.
- 2) Lu L, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. Stem Cells Trans Med 2019; 10(1): 143.
- 3) Lee WS, et al. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Stem Cells Trans Med 2019; 8(6): 504-511.
- 4) 桑沢綾乃ほか, 変形性膝関節症に対する脂肪由来幹細胞を利用した cell therapy, 関節外科 2020; 38(9): 928-938.

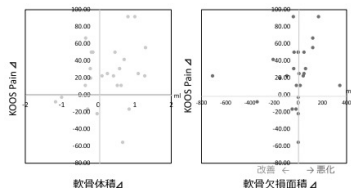
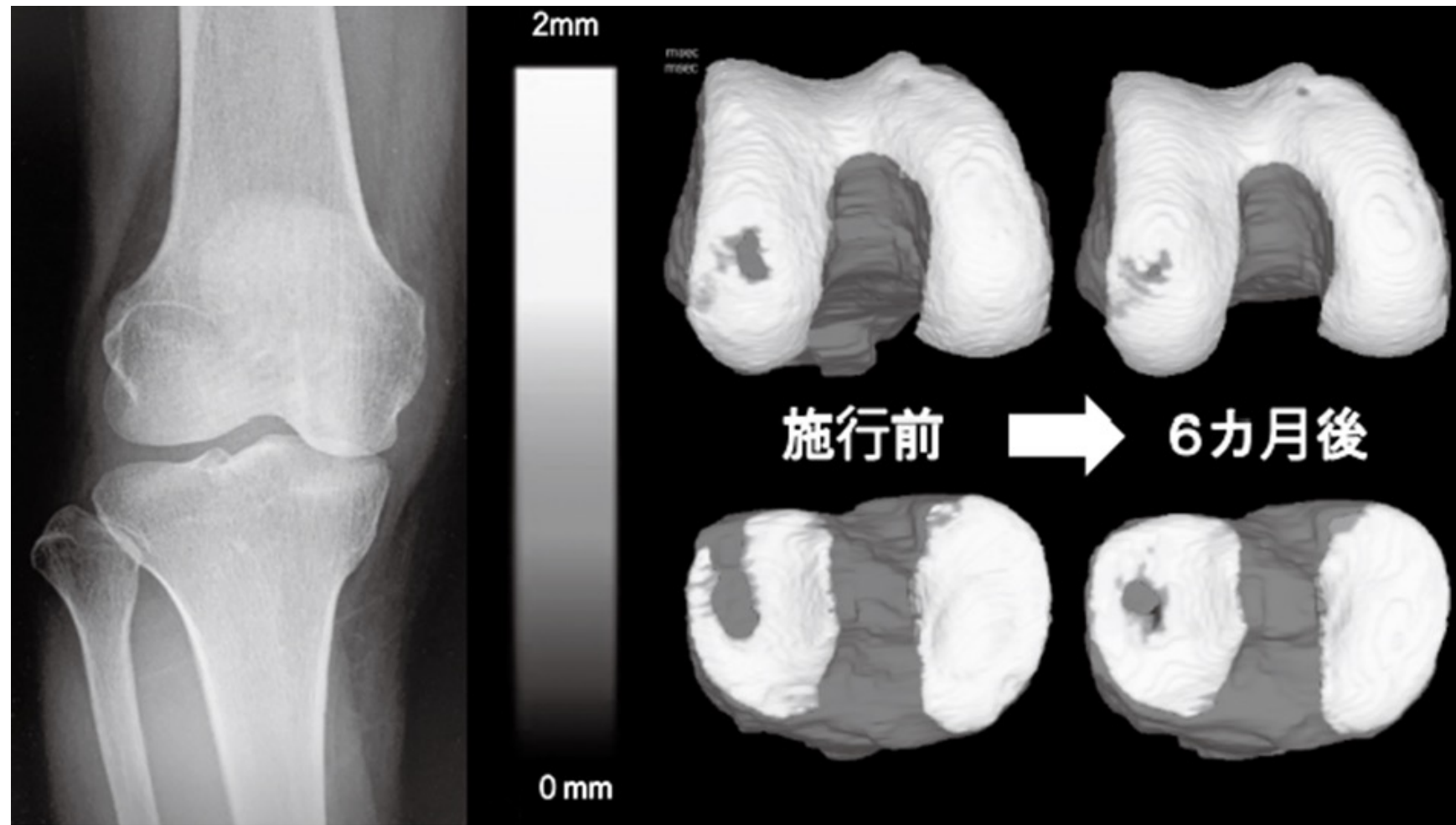


図 1 KOOS Pain と軟骨体積変化, 軟骨欠損面積変化の分布

Increasing or not increasing knee cartilage volume by an adipose-derived mesenchymal stem cell injection: Takashi FUKUSHIMA et al.(Department of Orthopaedic Surgery, Saitama Kyodo Hospital)

1) 埼玉協同病院整形外科

Key words: ASC, Knee, 3D-MRI



福島ら，脂肪由来幹細胞の関節内注入は軟骨量を改善するか？—VINCENT を用いた 3D-MRI 軟骨定量評価—，JOSKAS Vol 46：326～327，2021



Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis

Junya Higuchi ^a, Ryota Yamagami ^a, Takumi Matsumoto ^{a, b}, Tomohiro Terao ^d, Keita Inoue ^d, Shinsaku Tsuji ^d, Yuji Maenohara ^a, Tokio Matsuzaki ^c, Ryota Chijimatsu ^b, Yasunori Omata ^{a, b}, Fumiko Yano ^b, Sakae Tanaka ^a, Taku Saito ^{a, *}

^a Orthopaedic Surgery, Sensory and Motor System Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^b Bone and Cartilage Regenerative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

^c Japan Biodesign Program, Department of Cardiac Surgery, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^d Avenue Cell Clinic, Tokyo, Japan

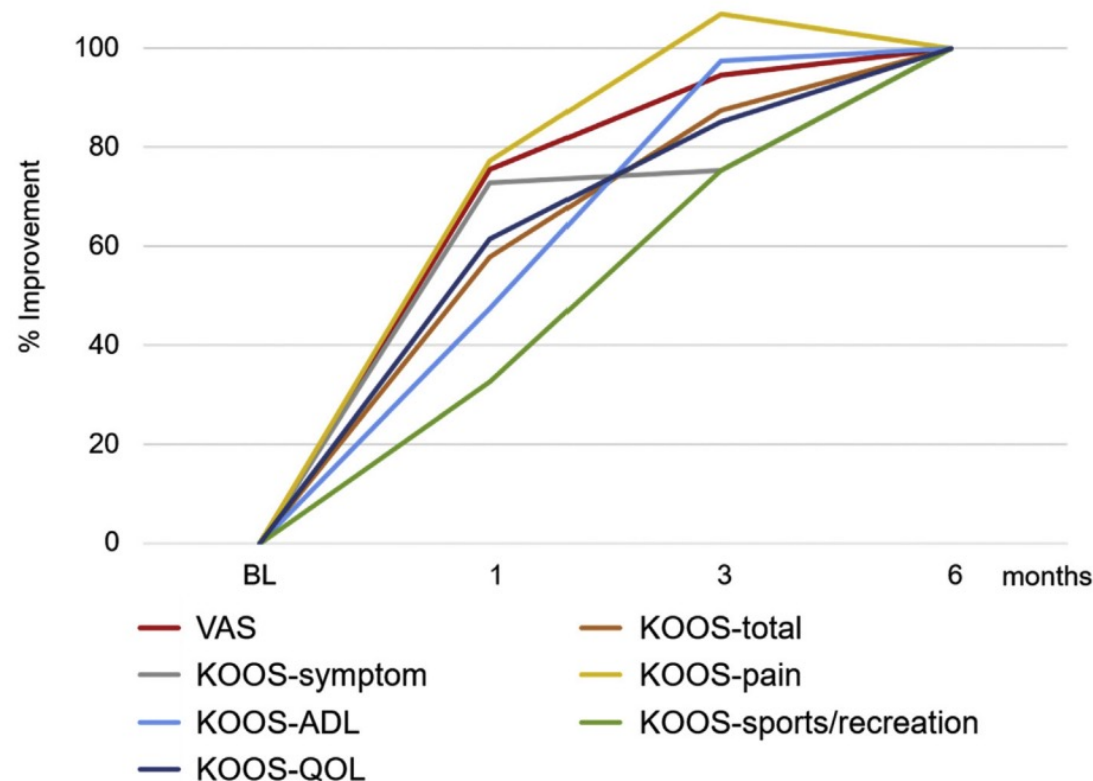


Fig. 2. Improvement rates of clinical scores during the 6 months after injection.



Does intra-articular injection of adipose-derived stem cells improve cartilage mass? A case report using three-dimensional image analysis software in knee osteoarthritis

Ayano Kuwasawa* and Kotaro Nihei

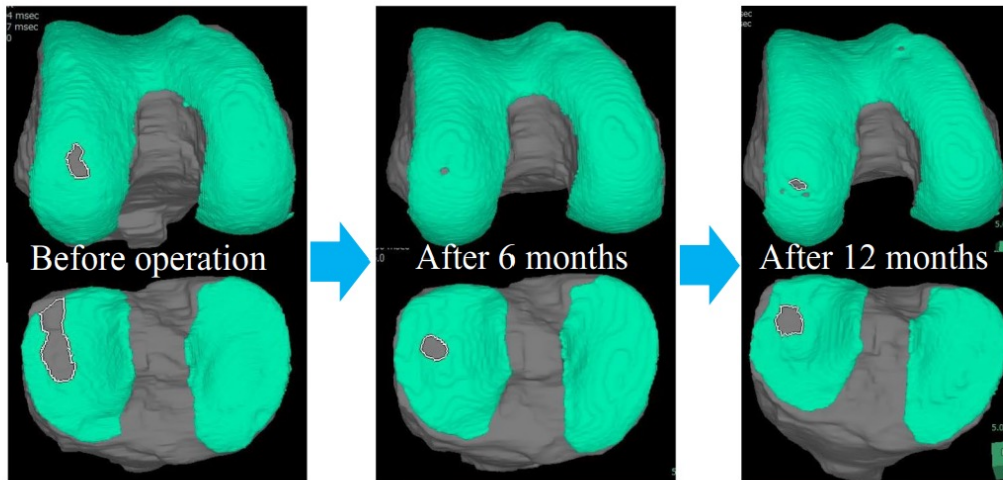


Fig. 2 Clinical course of cartilage area evaluated by MRI (3D image rendered by SYNAPSE VINCENT)

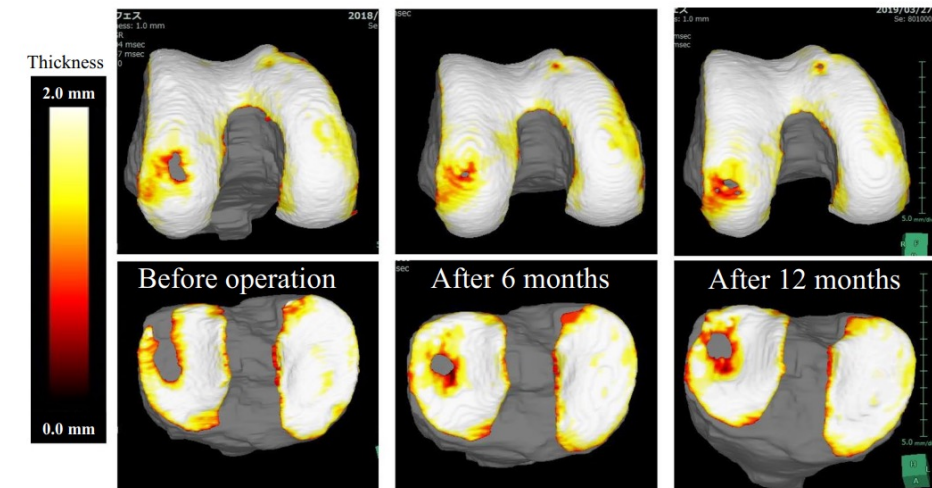


Fig. 3 Clinical course of cartilage thickness evaluated by MRI (3D image rendered by VINCENT)

まとめ

- ✓ 変形性関節症は**健康寿命を短くする**一つの原因である。
- ✓ **既存の治療法**としては保存療法（対症療法）と外科的手術に大別され、いずれも**根治は期待できない**。
- ✓ **幹細胞再生治療**は変形性関節症に対して優れた効果をもたらし、合併症のリスクも少ない、極めて安全性の高い治療法である上、**根治も期待できる**。
- ✓ 当院の幹細胞再生治療は細胞の質、量及びコストパフォーマンス面で、**国内最高水準**である。
- ✓ 幹細胞再生治療の**効果を最大限に引き出す**為に、当院では**乳歯歯髓由来幹細胞培養上清治療(エクソソーム療法)**を併用する。