

変形性膝関節症に対する 自己脂肪由来間葉系幹細胞の 関節内投与の臨床成績

Short-term Clinical Outcomes of Intraarticular Injection of Autologous
Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell for Knee Osteoarthritis

山神 良太
Ryota Yamagami

東京大学医学部附属病院整形外科 特任講師／お茶の水セルクリニック
Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo (Assistant professor) / Ochanomizu Cell Clinic

KEYWORD ▶

間葉系幹細胞

変形性膝関節症

MRI

受理日:2025年7月3日

はじめに

01

変形性膝関節症(knee osteoarthritis、膝OA)は、加齢や関節への慢性的な機械的負荷による、関節軟骨の摩耗と関節構造の変化を主体とする進行性の疾患である。本症は中高年に多く発症し、本邦における膝OAの有病率は40歳以上でみると、男性42.6%、女性62.4%と報告されている¹⁾。有病率は年齢とともに上昇し、特に70歳以上の高齢女性では7-8割が罹患しているといわれ¹⁾、日常生活動作(activity of daily living, ADL)に支障をきたす主要な原因のひとつとなっている。

関節軟骨は骨端を覆う弾力性に富んだ組織で、関節運動の際に摩擦を軽減し、荷重を分散する役割を果たしている。しかし、膝OAでは加齢、肥満、関節のアライメント異常、外傷歴などの要因により軟骨が変性・消失し、骨同士の接触が生じ、関節内に炎症を伴う疼痛や腫脹が発現する。また、軟骨の摩耗に伴い、関節周囲の骨硬化、骨棘形成、滑膜炎の炎症、半月板変性なども進行し、関節全体の構造的破綻を来す。病態が進行するにつれ、可動域制限、関節不安定性、変形(特に内反変形、いわゆる「O脚変形」)などが顕著となり、生活の質(quality of life, QOL)の低下を招く。これらの病態は主にX線画像、MRI、関節液所見、臨床所見などから評価される。

膝OAに対する治療は重症度に応じて段階的に行われる。変形性膝関節症ガイドライン2023に基づく標準的治療では、まず軽症から中等症の患者には、患者教育(減量など)、運動療法などの非薬物療法が第一選択として推奨されている。特に大腿四頭筋の筋力強化や有酸素運動が有効とされる。これらに加えて、外用非ステロイド性消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)は疼痛緩和に有効であり、必要に応じて内服NSAIDsも考慮される。一方、重度に進行した症例では、保存療法の継続に加え、関節内ステロイド注射が一時的な症状緩和に

有効であり、なおも日常生活に支障をきたす場合は人工関節置換術などの手術療法が推奨される。特にADLに著しい支障をきたす症例では、外科的介入がQOL改善に直結する。ガイドラインでは、治療の選択にあたり、併存疾患の有無や患者の希望を考慮した個別化医療の重要性が強調されている。

しかしながら実際の臨床では、ガイドライン通りに治療方針を進めることが困難なケースも多い。たとえば、関節変形が中等度であっても保存療法では疼痛が十分に軽減されず、かといって手術を行うには早期すぎると判断される症例がある。また、高齢や重度の併存疾患、社会的背景、あるいは患者本人の希望などにより、明らかに手術適応と考えられる症例であっても、外科的治療が実施困難な場合もある。こうした背景のもと、従来の保存療法と手術療法の間を補完する、新たな保存的治療手段の確立が求められており、疼痛制御因子や生体材料の応用を含むさまざまな研究が進められている。その中でも特に注目されているのが、間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC)を用いた細胞治療である。これまで細胞治療を含む再生医療分野には統一的な法的枠組みが存在しなかったが、2014年11月に「再生医療等安全性確保法」が施行され、安全性と迅速な臨床応用を両立させるための制度が整備された。この法整備は、国内における再生医療の普及と研究促進において重要な転機となり、とりわけ自己脂肪組織などを由来とするMSCの関節内投与が、膝OAに対する治療法として注目される契機となった。

MSCは中胚葉性組織に由来する体性幹細胞の総称であり、自己複製能と骨・軟骨・脂肪などへの多分化能を有する。in vitroでは骨や軟骨細胞への分化が可能であることから、当初はtissue engineeringの分野での活用が期待されていた。2003年には、MSCをやぎのOAモデルに関節内投与したところ軟骨変性の抑制効果が認められたとする報告がなされ²⁾、これを皮切りにヒト膝OAへの応用が進められるようになった。

以後、ヒトを対象としたMSCの関節内投与に関する症例報告

やケースシリーズ^{3, 4)}、さらにはランダム化比較試験⁵⁾も報告されており、いずれの研究でもVisual analogue scale (VAS)やWestern Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)スコアにおいて疼痛の改善が示されている。さらに最近のシステマティックレビューにおいても、投与後6-12カ月間にわたる疼痛軽減効果が示されている⁶⁾。

一方で、関節軟骨の体積には有意な変化が認められなかった⁷⁾との報告や、疼痛抑制効果が5年にわたり持続したにもかかわらず、単純X線所見では膝OAの進行がみられた⁸⁾とする報告もあり、疼痛軽減と構造的変化との間に乖離がある可能性が示唆されている。MSCの作用機序や中長期成績、治療適応や標準化手順に関しては、依然として確立されておらず、現時点では自由診療における治療として行われているのが現状である。したがって、本治療の実施に際しては、研究的治療であることを理解したうえで、慎重な適応判断と十分なインフォームド・コンセントが求められる。

本稿では、東京大学がCPC株式会社と共同開発した培養幹細胞を用いて、お茶の水セルクリニックで実施している膝OA患者に対する細胞治療の実際とその臨床成績について紹介する。

治療の実際

02

2-1. 治療対象患者の実際

基本的には前医などで十分な保存療法を受けたにもかかわらず疼痛の改善が得られない膝OA患者を対象としている。特にKellgren-Lawrence (KL)分類でgrade 4に相当する末期OA患者に対しては、手術療法が現在の標準治療であることを十分に説明し、患者の理解と同意が得られたうえで治療を行っている。重症OA症例では後述のとおり治療効果が限定的であり、疼痛の持続によってADL低下が既に進行している場合には、外科的治

療によるQOL改善の機会を逃さないよう、適応の判断には特に注意を払っている。

著者らが2019年～2022年に治療を行った内反型膝OA患者の重症度を治療前の画像所見をもとにMRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) 軟骨スコア^{9, 10)}を用いて評価した結果を図1に示す。MOAKSでは軟骨損傷の面積と深さに応じてスコアが0～6点で評価され、5-6点はKL分類のgrade 4に相当する重度OAとされる。解析の結果、患者群の約半数が重度OA、残りの半数が軽度および中等度OAでおおよそ半々に分布していた。

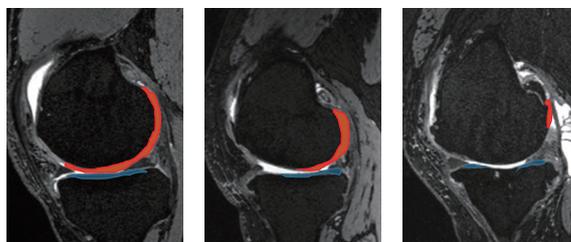
2-2. 治療に用いるMSCの実際

1) MSCの細胞ソース

これまでに最も多く研究されてきたのは骨髄由来MSCである。しかしながら、骨髄由来MSCの採取には骨髄穿刺が必要であり、患者への侵襲が大きい。そのため、日常診療に導入するにはハードルが高い。その代替として、皮下脂肪をソースとする脂肪由来MSC (adipose-derived mesenchymal stem cell, ASC) は比較的低侵襲かつ豊富な供給源があることから、近年多くの研究および臨床応用が進んでいる。筆者らのグループでもこのASCを用いて膝OA治療を行っている。その他では、関節内の滑膜にもMSCが存在し、軟骨への分化能が高く軟骨再生医療に有用性が高いことが報告されている¹¹⁾が、採取のためには関節鏡下や超音波下での関節穿刺が必要で、ASCの採取に比べるとやや侵襲度が高くなる。

2) 皮下脂肪の採取

脂肪採取は局所麻酔下に臍周囲に約5 mmの小切開を加え、専用のデバイスを用いて行う(図2)。このデバイスは生検針の構造を応用しており、安全かつ効率的な脂肪組織の採取が可能である。採取量は米粒2-3個程度の体積であり、処置全体は30分以内で完了する。合併症としては皮下出血や疼痛が報告されているが、いずれも軽微で自然軽快することが多い。



MOAKS 軟骨スコア	0	1-2	3-4	5-6
	Non-OA 0%	Mild OA 27%	Moderate OA 25%	Severe OA 48%

図1 著者らが自己脂肪由来間葉系幹細胞治療を行った内反型膝OA患者の重症度割合内側コンパートメントにおける軟骨の障害の程度をMOAKS軟骨スコアにより分類した。赤色、青色はそれぞれ残存した大腿骨関節軟骨、脛骨関節軟骨を表す。

3) ASCの培養

採取した脂肪組織は直ちに細胞培養加工施設に搬送され、無菌下で処理・培養される。筆者らは脂肪片を置くだけでASCが遊走・増殖する特殊なコーティングを施した不織布を開発し、細胞の単離に使用している。培養は、1~4%の自己血清を添加したオリジナルの最適化培地を用い、37°C、5% CO₂の条件下3~4週かけて行う。目標細胞数は約1×10⁸個とし、患者1人あたり単回投与分として確保される。なお、2016年に発表されたランダム化比較試験では、1×10⁸個の投与群は1×10⁷個群に比べて疼痛VASの改善度が投与早期において有意に大きかったと報告されており⁵⁾、本治療における細胞数設定の根拠となっている。

4) ASCの関節内投与

培養されたASCは、最終的に2.5 mLの細胞懸濁液に調製されたうえで、23G注射針を用いて関節内に単回投与される。注入部

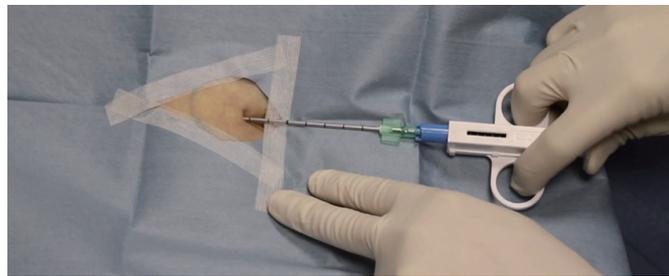


図2 皮下脂肪採取の様子

表1 患者背景

平均年齢(歳)	67.0歳(37-93歳)
性別	女性98例、男性51例
Body mass index (kg/m ²)	24.5 kg/m ² (18.0-33.8 kg/m ²)

位は、主要な病変コンパートメント(内反型膝OAでは内側、外反型では外側)を標的とし、病変部に直接作用することを意図して関節裂隙に穿刺して投与される。投与後は約15分間の安静を勧めているが、それ以降は運動制限や日常生活上の制限は設けていない。これにより患者への負担が軽く、日常生活への早期復帰が可能となっている。

2-3. 治療成績の実際

ASCの関節内投与後は、原則として投与後1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年のタイミングでフォローアップを行い、患者自身によるアンケート評価(いわゆる「患者立脚型評価」)や、MRIなどの画像評価を行っている。ここでは筆者らが行った治療成績の調査¹²⁾について紹介する。

この調査では、内反型膝OAに対してASCの関節内投与を行い12ヵ月以上フォローアップができた症例のうち、特発性内顆骨

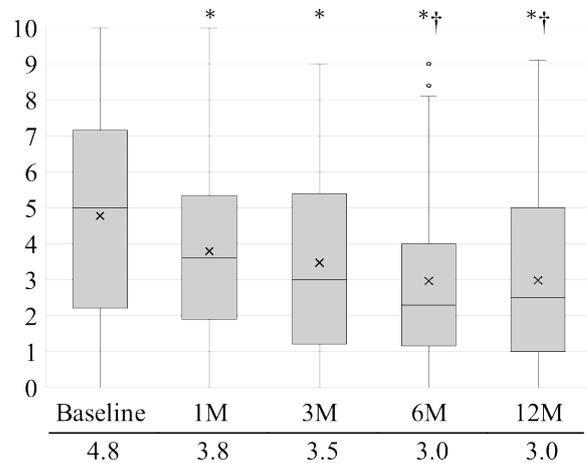


図3 膝OAに対するASC投与後のVASの推移
*投与前との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.001)
†投与後1ヵ月との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.001)

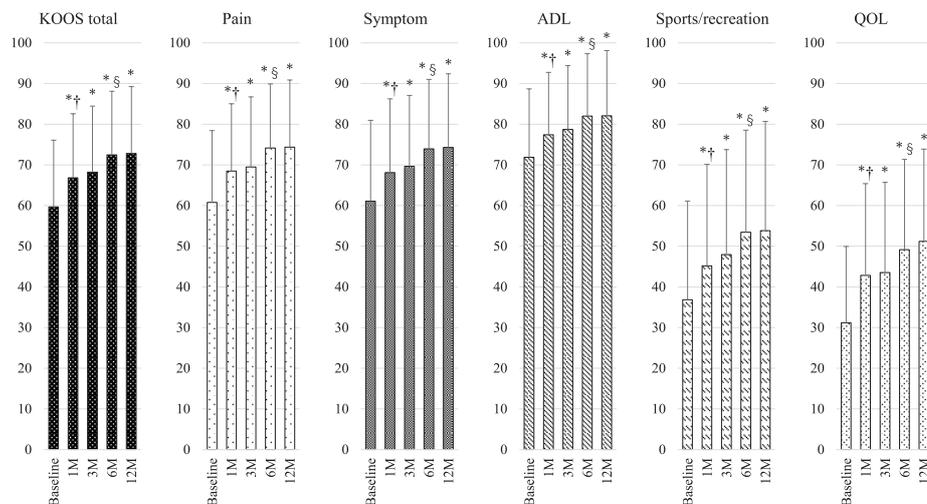


図4 膝OAに対するASC投与後のKOOSの推移
*投与前との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.05)
†投与後1ヵ月との比較で有意な改善あり(P<0.05)
§投与後3ヵ月との比較で有意な改善あり(P<0.05)
参考文献12) Yamagami R, et al. Regen Ther. 2024;28:227-234.より引用

壊死を伴う症例や、骨切り術後の症例、ASCを複数回投与した症例を除いた149例を対象とした。対象者の平均年齢は67.0歳、約3分の2が女性で、平均body mass index (体格指数, BMI) は24.5 kg/m²であった(表1)。

治療効果を評価する指標として、疼痛VASとKnee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)を用いた。VASは痛みの程度を0(痛みなし)~10(耐え難い痛み)のスケールで示すものである。また、KOOSは膝の痛みや生活機能に関する患者自身の評価を5つのサブスケール (Pain, Symptom, ADL, Sports/Recreation, QOL) から0~100点で測定する指標で、スコアが高いほど症状が少なく機能的に優れていることを示す。

図3に示すように、VASは治療前の平均4.8から、投与後6ヵ月には平均3.0まで改善し、投与後1年後もその効果が維持されていた。また図4では、KOOSのtotalスコアおよび5つの各サブスケールすべてにおいて、投与後6ヵ月までスコアが改善し、12ヵ月まで改善効果が持続しており、VASとほぼ同じ推移を示していた。

2-4. 治療成績に影響を与える因子

我々は、膝OAの重症度の程度が治療成績に与える影響を検討した。膝OAの重症度は、投与前のMRI画像に基づくMOAKS軟骨スコアを用いて評価^{9, 10)}し、膝OAの重症度ごとのKOOS totalスコアの推移を解析した(図5)。その結果、Severe OA群を含むいずれの群においても投与後6ヵ月まではスコアの改善が見られ、12ヵ月までその効果が維持されていた。しかし、軽度、中等度、重度とOAの重症度が高くなるにつれて改善幅は小さくなり、軽度や中等度の患者の方が治療効果を得やすい傾向が明らかとなった。また、Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI)基準¹³⁾に基づき、治療に反応した患者の割合(=治療反応率)を調査した(図6)。この基準はKOOSサブスケールのPainとADL functionスコアを用いて治療が「有効」と判断されるかを判定するものである。その結果、軽度および中等度OAの患者では、投与後12ヵ月時点での治療反応率は65.4%(78症例中51症例)であったのに対し、重度OA患者では35.2%(71症例中25例)と、有効と判定される割合が大きく低下していた。さらに図7に示すように、中等度OA患者では治

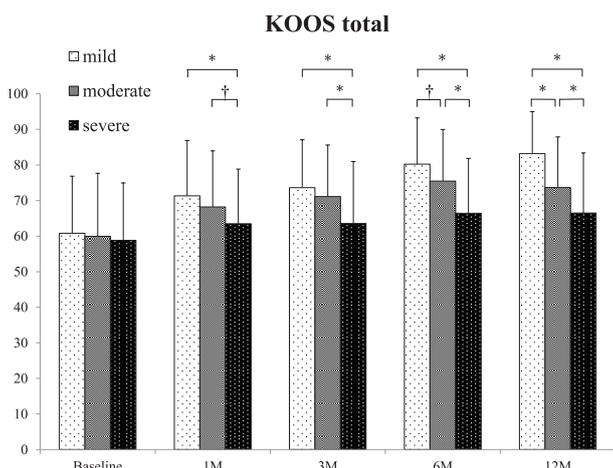


図5 膝OA重症度ごとにみたASC投与後のKOOS totalスコアの推移
*,P<0.001; †,P<0.01
参考文献12) Yamagami R, et al. Regen Ther. 2024;28:227-234.より引用

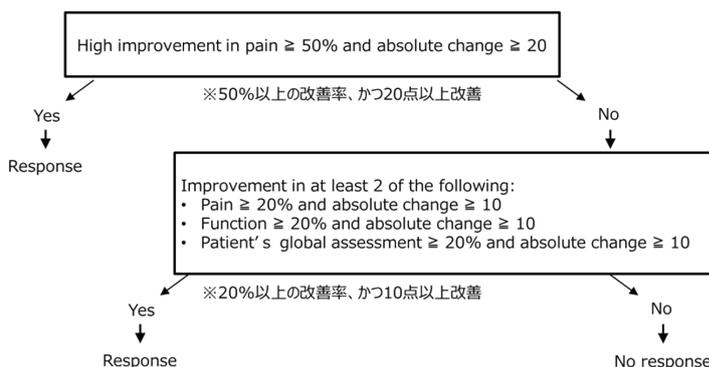


図6 OMERACT-OARSIの治療反応基準による治療反応率の判定¹³⁾

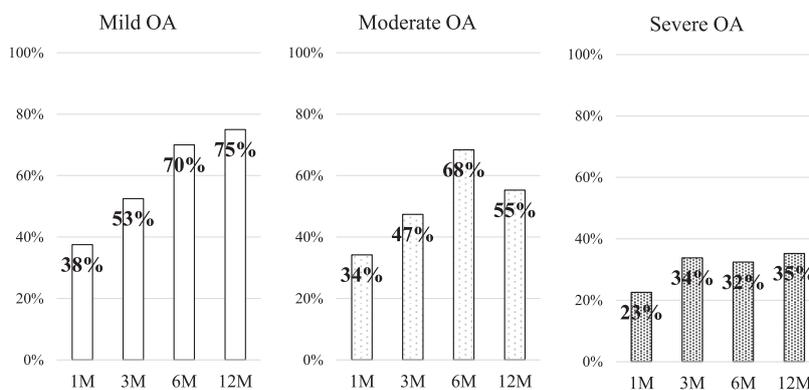


図7 膝OA重症度ごとのASC投与後の治療反応率の推移

療反応率は投与後6ヵ月時点でピークに達し、12ヵ月ではやや低下する傾向がみられた。このことは、OAの重症度以外にも治療成績に影響する要因が存在する可能性を示唆している(図7)。

そこでさらに我々は、治療反応率に影響をする因子を調べるため、投与後6ヵ月、12ヵ月時点での治療への反応の有無(OMERACT-OARSI基準の判定に基づく)を目的変数、投与前のMRI所見(OA重症度、滑膜炎や関節液貯留の程度、骨髓内病変(bone marrow lesion, BML)の程度、内側半月の逸脱所見)を説明変数として多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、治療に効果が得られにくいことに関連する要因としては、膝OAの重症度の他に、①投与前のMRIにおいて大腿骨内側顆に関節面の1/3を超える大きなBMLが存在すること、②内側半月板の逸脱が3mm以上であること、③年齢が高いこと、の3つが明らかとなった。BMLや半月逸脱は、これまでの研究でも膝OAの進行や疼痛と関連する因子として報告されている。今回の結果はそうした膝OA悪化に関わる因子が、ASC投与の効果にも影響を与える可能性があることを示している^{14, 15)}。

さらに、投与後の関節の状態についてもMRIで評価した。投与から平均10ヵ月後に撮像したMRIを解析したところ、関節液貯留が改善した症例は33.7%、大腿骨および脛骨内側顆のBMLが改善した症例はそれぞれ24.2%、18.1%であった。しかし、内側半月の逸脱や軟骨被覆面積の改善はほぼ見られず、膝関節内の構造的な修復については、なお課題が残る結果となった。

安全性に関しては、治療後に軽度の副作用が一部の患者にみられた。具体的には、関節液の貯留が11.5%、痛みが9.6%、熱感が1.9%の患者に発生したが、その多くは投与後1ヵ月以内に自然に改善していた。また、投与後の感染症の発生は1例も見られず¹⁶⁾、本治療の安全性は比較的高いと考えられる。

の継続が求められる。

参考文献

1. N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009, 27, 620-628.
2. J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 3464-3474.
3. C.J. Centeno, D. Busse, J. Kisiday, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician.* 2008, 11, 343-353.
4. M. Emadedin, N. Aghdami, L. Taghiyar, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2012, 15, 422-428.
5. J. M. Lamo-Espinosa, G. Mora, J. F. Blanco, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med.* 2016, 14, 246.
6. S. H. Kim, Y. P. Djaja, Yong-Beom Park, et al. Intra-articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2020, 48, 2839-2849.
7. C. H. Jo, J. W. Chai, E. C. Jeong, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2017, 45, 2774-2783.
8. Kang-Il Kim, Woo-Suk Lee, Jun-Ho Kim, et al. Safety and Efficacy of the Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritic Knee: A 5-Year Follow-up Study. *Stem Cells Transl Med.* 2022, 11, 586-596.
9. D. J. Hunter, A. Guermazi, G. H. Lo, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011, 19, 990-1002.
10. S. M. Eijgenraam, A. S. Chaudhari, M. Reijman, et al. Time-saving opportunities in knee osteoarthritis: T2 mapping and structural imaging of the knee using a single 5-min MRI scan. *Eur Radiol.* 2020, 30, 2231-2240.
11. T. Tanimoto, K Endo, Y. Sakamaki, et al. Human synovial mesenchymal stem cells show time-dependent morphological changes and increased adhesion to degenerated porcine cartilage. *Sci Rep.* 2022, 12, 16619.
12. R. Yamagami, T. Terao, T. Kasai, et al. Baseline magnetic resonance imaging findings associated with short-term clinical outcomes after intraarticular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regen Ther.* 2025, 28, 227-234.
13. T. Pham, D. van der Heijde, R. D. Altman, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004, 12, 389-399.
14. D. T. Felson, J. Niu J, T. Neogi, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016, 24, 458-464.
15. A. Guermazi, F. Eckstein, D. Hayashi, et al. Baseline radiographic osteoarthritis and semi-quantitatively assessed meniscal damage and extrusion and cartilage damage on MRI is related to quantitatively defined cartilage thickness loss in knee osteoarthritis: the Multicenter Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015, 23, 2191-2198.
16. J. Higuchi, R. Yamagami, T. Matsumoto, et al. Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regen Ther.* 2020, 14, 332-340.

まとめ

03

今回紹介した我々の研究結果では、膝OA患者に対するASCの関節内単回投与が、短期的には疼痛の軽減や日常生活機能の改善といった臨床的効果を示すことが確認された。治療効果は特に軽度から中等度のOA症例で高く、疾患の重症度やMRI所見に基づいて治療反応をある程度予測できる可能性も示された。BMLの大きさや半月板の逸脱、患者の年齢などが治療効果に影響を及ぼす要因として特定され、今後の適応選択に有用な知見となると考える。

一方で、軟骨被覆面積や半月板逸脱の改善といった構造的修復は多くの症例で認められず、OA進行を明確に抑制する根拠もまだ十分とはいえない。重度OAでは症状の改善が限定的であることから、ASC治療はあくまで手術に代わる手段ではなく、保存療法と外科的治療の中間に位置する補完的な治療選択肢と捉えるべきである。今後は、中長期的な有効性及び構造改善効果の検証、さらに作用機序の解明と治療標準化に向けた臨床研究