



松永 佳世子 (まつなが かよこ)

略歴

- 昭和26年 生まれ
- 昭和51年 名古屋大学医学部卒業
- 昭和52年 名古屋大学医学部皮膚科入局
- 昭和53年 名古屋保健衛生大学医学部皮膚科助手
- 昭和55年 名古屋大学医学部付属病院医員
- 昭和56年 同分院医員
- 平成3年 藤田保健衛生大学医学部皮膚科講師
- 平成12年 藤田保健衛生大学医学部教授

なにかに触れたことが原因で  
起こる皮膚の炎症が、かぶれ

問 接触皮膚炎というのは、どういう病気なのでしょう  
か。

答 いわゆる「かぶれ」のことで、外から皮膚につ  
いたものが原因で起こった皮膚炎です。原因になるの  
は、ふつう分子量が1000未満の、ハプテンと総称  
される化学物質ですが、もっと分子量の大きなタンパ  
ク質でもかぶれます。たとえば、エビとかカニにさわ  
ったとたん痒くなって、腕をみるとじんましんのよう  
なものが出ているというのも、かぶれの中にいれて、「  
接触じんましん」と呼んでいます。とにかく、外界  
の物質が皮膚にふれて炎症を起こしたものとお考え下  
さい。

なぜ、その物質の分子量を問題にするのかとい  
うと、かぶれの起こり方からいって、分子量がある程度  
以上に大きいと、皮膚についたとき、くっついたまま  
で何もせず、中にも入らないけれど、分子量が小さく  
なれば皮膚の中にも入っている、そして入ってきた

ものは体にとっては異物ですから、外に出さなくては  
いけないというので、炎症という元にもどそうとする  
反応が起きる、というのが普通だからです。この炎症  
が接触皮膚炎、つまりかぶれですから、もし分子量の  
大きなタンパク質でかぶれたなら、もう一つ、侵入を  
はばんでいる皮膚のバリアが障害されていたなど、別  
の要因があると考えなくてははいけません。

問 こういう反応は、すぐに起こるのですか。

答 すぐ起こるものと、そうでないものがありま  
す。かぶれといっても、いろいろなものがありますの  
で、私たちは今のところ、二つのもので分類をしてい  
ます。

その一つが、反応が起こるまでの時間による分類で  
す。すぐに反応が起こるのは即時型といい、肥満細胞  
から放出されたヒスタミンなどが働いて、皮膚の症状  
としては「じんましん」というかたちをとります。ま  
た、そのものにふれた翌日とか翌々日に起こるものは  
遅延型といい、症状は「湿疹」で、T細胞リンパ球な  
ど、細胞性免疫といわれるものが関わっています。

問 じんましんと湿疹は、どういうところがちが  
うのですか。

答 かゆくて赤くて細かな、せいぜい2、3ミリのブツブツが皮膚一面にでるのが湿疹です。一方、かゆいみみずばれができ、そこが扁平で境いめのはつきりした赤い斑点になり、一時間から数時間、長くても翌日には消えてしまうのがじんましんで、膨疹ともいいます。

そのほかかぶれの分類として、アレルギーかそうでないかという、体質による分け方もありますし、原因のなかの光による分類もできます。皮膚は外界に面していますから、触るものに、光、なかでも紫外線が加わって起こるかぶれがあるからです。

問 すいぶんいろいろなタイプがあるのですね。

答 そうなのです。そこで、ふつう次の六つに分けて考えています。

一つが、よくある刺激性接触皮膚炎、誰でもさわったら反応が起こるというもので、二つ目が、ある特定の人にくつつくと湿疹がでるアレルギー性接触皮膚炎です。それに光が関係しているのが三つ目の、あるものにさわったあと光にあたってはじめて日焼けのような症状が出る光毒性接触皮膚炎で、そこにアレルギーが関係するのが四番目の光アレルギー性接触皮膚炎で

す。ここまでが遊延型の湿疹です。それ以外に即時型のじんましんがあつて、五番目が、触ると誰でもヒスタミンという物質が遊離してじんましんがでる非アレルギー性接触じんましん、六番目がIgE抗体という特別な抗体をもっている人だけにじんましんを出すアレルギー性接触じんましんです。

問 まず、刺激性接触皮膚炎から教えていただけますか。

答 刺激性接触皮膚炎には急性と慢性の二つがあつて、たとえば濃い塩酸が皮膚につくと、熱傷のようにぶるつとむけるというようなひどい反応を起こすものは、急性の刺激性接触皮膚炎ですが、慢性の代表は、主婦湿疹ともいう、主婦の手あれでしょう。水仕事で使う洗剤の刺激は、そう強くありません。しかし、弱い洗剤でも、毎日毎日、刺激され脱脂をくりかえしていると、手あれがでてくる、こういうのを慢性刺激性接触皮膚炎といいます。

こういう具合で、刺激性接触皮膚炎は、起こり方はきわめて簡単ですが、中身は非常に複雑で、正式には刺激性接触皮膚炎症候群という名前がついています。というのも、どのように皮膚をいためているかという

一つをとつても、刺激するものによつて、細胞膜をいためるもの、細胞の中の代謝をいためるものなどさまざままで、これからしつかり研究していかななくてはいけない分野だからです。

問 ウルシでかぶれたというのは、刺激性接触皮膚炎でしょうか。

答 ウルシ科の植物の葉や樹液などにふれると、そこが赤くなって腫れて痒くて、ブツブツができて、そのうち体液がじくじくとにじみでるようになります。ほとんどの人がそうなるので、刺激性接触皮膚炎と思われるかもしれませんが、これはアレルギー性の接触皮膚炎で、単純な刺激性接触皮膚炎ではありません。ほとんどの人がウルシに対する感作リンパ球をもち、過敏な反応をする状態になっているからです。

問 光が関係している皮膚炎というのは、具体的にどういうふうにして起こるのでしょうか。

答 バックというのでしょうか、シミをきれいにしようとして、レモンやオレンジの皮を貼つて、日に当たると、皮を貼つたところだけ真っ赤になつて、そのあと真っ黒になります。真っ赤になつたのをサンバーン、黒くなるのをサンタンといいます。要するに、シミ

をとりとうとオレンジの皮を貼つたところに強い日焼けが起こつたわけで、これが典型的な光毒性接触皮膚炎です。クロレラを大量にのんで日光にあたり、ひどい日焼けになつた人もいます。

光アレルギー性接触皮膚炎も、よく似ているのですが、原因は、光を吸収してアレルギーを起こしやすい物質です。ケトプロフェンなどが代表で、これはよく湿布剤に使われています。たとえばテニスをして肩と太ももがいたくなる、湿布を貼る、翌日は湿布をはずしてテニスをする、そうすると湿布の貼つてあつた肩は光が当たつてブツブツができたけれど、おなじように貼つていても、隠れていた太ももはなんともないというのが、光アレルギー性接触皮膚炎です。ですから、この場合、貼つたものにそういう物質が入っていなかったかということ、そこに光が当たつたかどうか、診断のうえでは重要になります。

かぶれには個人差や性差があつて、似たものでもかぶれる

問 一度何かでかぶれると、一生それでかぶれるの

ですか。

答 はい。リンパ球が感作された、つまり過敏な反応をする状態が記憶されてしまったわけで、このリンパ球の記憶は一生消えません。

たとえば、ヘアタイでかぶれる美容師さんが、たくさんいらつしやる。「少し休めば治りますか」と聞かれるけれど、そんなことはありません。残念ですが、もう一生かぶれます、としかお答えできません。

ヘアタイは手袋をしてやりますからまだいいのですが、パーマ液でかぶれた美容師さんは大変です。液をかけながら髪を巻いていきますが、手袋をしてはうまく巻けない、ですから、パーマ液にかぶれるようになった美容師さんは、それでやめなくてはならないことが多いのです。その点、ヘアタイでかぶれる人には、「うまくならない」とアドバイスすればすみません。うまくなれば、ヘアタイは他の人に任せることができるでしょう。ですから、店主になると、ほとんどかぶれません。しかし、若い子が何かの都合でやめてしまって、自分がシャンプーやヘアタイをするようになると、またかぶれます。

問 その感作を、どうにかすることはできないので

あります。そのとき、細胞の遺伝子との相性で、かぶれるかどうかが決まります。ですから、当然、かぶれるかどうかにも個人差や性差があるのです。かぶれるかどうかには、一つはかぶれさせる抗原側の問題と、もう一つは、かぶれる私たち人間側にも要因があつて、この二つの組み合わせで決まるわけです。

問 男性と女性でかぶれ方もちがうのですか。

答 ええ、そこで面白いのが金です。私たちはいま金のアレルギーを研究しているのですが、たとえば金のピアスでかぶれるのは、圧倒的に女性です。男性はピアスをしないので、金歯で男女をしらべましたが、金歯でもかぶれているのは圧倒的に女性だし、感作実験といって、マウスを金でかぶれさせると、メスはオスより必ず強く反応していました。そこで、メスにタモキシフェンという性ホルモンを抑制する物質を投与しておなじように実験すると、こんどはオスメスほぼ同じくらいの割合になりました。つまり、かぶれにも性ホルモンが関係しているものがあることが実証されたのです。

問 性ホルモンが影響しているというものは、金のほかにもありますか。

しょうか。

答 漆芸の世界で、昔から伝わっている方法があります。職人が漆にかぶれていたら、仕事になりませんよね。そんなとき、漆の葉をかむ。すると、アレルギーのもと、つまりアレルギーが口から入って、皮膚から入ったアレルギーを抑えるリンパ球がふえるのです。そして、皮膚で、アレルギーを起こすリンパ球と闘うようになるから、症状がうんと弱くなります。これをトランス、寛容現象といいます。

問 はじまりは経験的なことだったかもしれませんが、医学的にも正しいことなのですね。その感作されるされないというのは、みんなおなじなのでしょう。それとも体質などが関係するのでしょうか。

答 ものによるとおもいます。ジニトロクロロベンゼンという物質は、元気な人なら百発百中かぶれるけれど、免疫力がおちてきたり、免疫力が障害されている人はかぶれません。ですから、細胞性免疫の力をみるための検査で使われているのです。

その一方で、めったにかぶれないというものも、たくさんあります。こういうものは皮膚にくっただけではかぶれなくて、皮膚のなかに入っていく必要が

答 はい、いろいろな金属があります。たとえば、金、ニッケル、水銀は、マウスで実験をしても、人間の統計をとつても、あきらかに女性がかぶれる頻度の高い金属です。以前は、女性がピアスをしたり、装飾品として身につけることが多いからだ、といわれていましたが、それは明らかに誤りとわかりました。

逆に、クロムは男性の頻度が高い金属です。以前は、セメントに入っていてそれがかぶれることが多かったから、そういう仕事についている人に多いといわれていたのですが、実験すると、オスの反応がつかい、つまりクロムのかぶれにも性ホルモンが影響していたわけです。

問 金のアレルギーは、ピアスが原因で起こることが多いのですか。

答 金は塩酸と硝酸を合わせた王水にしか溶けないと、学校で習ったでしょう。実際、少々酸ではまったく溶けません。しかし、ピアスの軸が短くて皮膚をはさんだり、ななめに刺して皮膚に傷がつくと、組織液が出てきます。ピアスに使うのは十八金で、銅なども入っている、すると、イオン化が起こって、電位が生まれ、ごく弱い電流が流れるようになり、金が溶け

て、組織液の中に入るわけです。このイオン化は口の中でも発生しますから、金菌でもおなじようなことが起こりますが、指輪やネックレスでは、イオン化しにくいいため、まず起こりません。アレルギーとしては、日本人は7パーセントが陽性です。

原因として多い金属は、コバルト、ニッケル、クロム、水銀でしょう。これはバツクルなどにも使われていて、夏など、皮膚に直接ふれたところがかぶれるのは、よくある話ですし、ポケットにいれた十円玉でもかぶれた人がいます。

問 かぶれやすい人は、一つだけでなく、いろいろなものでかぶれるのでしょうか。

答 そうだともいいます。似たような成分のものにもかぶれますし、まったく組成が別のものにもかぶれるようになって、どんどん原因がふえて厄介なことになっていきます。いい例が手あれの人ですね。荒れた手は、よけいなものが入ってこないようにしている皮膚の防御の仕組みが、湿疹のためにこわれていますから、ふつうは体の中に入らないものでも入ってきて、それでさらにかぶれることになります。

似たものでかぶれるのを交差反応といいます。ここ

でいう似たものとは、化学式や、いわゆる亀の甲といわれる構造式のことです。ヘアダイでかぶれる人は、パラフェニレンジアミンでかぶれたわけですが、局所麻酔薬のなかにもよく似た構造式のものがあるし、バラベンという食べても安全な防腐剤も、構造が似ています。すると、最初はヘアダイだけにかぶれていたのが、そういうものにもかぶれるようになって、かぶれる原因がどんどんふえてくるわけです。

ですから、いま以上に原因物質をふやさないようにしなければいけません。食べ物の添加物などは、ふつうならかぶれるの原因にはなりません。いろいろなものにかぶれるようになった人は、防腐剤が入っている味噌やしょう油でもかぶれる可能性があります。こうなると大変ですから、かぶれたというだけで片づけないうで、どういうことに注意がいるのかを、医師から必ず聞いておくことが大切です。

### 原因をつきとめるために大事な な詳しい問診とパッチテスト

問 すると、真っ赤に腫れたりブツブツができたり

した患者さんがみえたとき、まずどういうことをなされるのでしょうか。

答 何によるかぶれか、原因を見つけることが大事ですから、まずは問診、患者さんのお話をよくうかがいます。

正直にいますと、私たち皮膚科医には、患部を見たらわかる、という病気が多いのです。臨床経験を積んでいれば、ウルシかぶれなら、患者さんが前に座っただけでわかります。なぜかという、ウルシにかぶれるのは、野山でウルシの葉や枝にふれたからで、そういうものがふれそうな腕などに、非常に強い水ぶくれができて、汁が出そうになっている、これは一瞬でわかります。

こういう症状を出すのは、ウルシ科の植物がいちばん頻度が高いから、「海とか山に行きませんでしたか?」とか、「お庭にこういう木はありませんか?」と聞いて、図鑑や写真を見せる。肯定する答が返ってきたら、それで診断はついたわけです。かぶれの患者さんは、こういうことが非常に多いです。

しかし、顔がかゆくて真っ赤になっていて、「最近調子がわるいんです」という女性の患者さんでは、お

なじような症状を出すものがたくさんありますから、鑑別には注意を払います。そのときもお話をよくうかがってから、湿疹やかぶれが、からだのどこにいちばん強くあるかを見せてもらいます。そして、どうやらファンデーションをぬっているところだけだというのなら、化粧品かなと考えて、「いつごろから痒いのですか」とか、「症状が出たのはいつですか」「化粧品を最近変えましたか」などと聞いていきます。

化粧品が原因なら、これでいたいわかりますが、化粧品もまったく変えていないし、「最近目のまわりやほつぺたが痒いんです」ということだと、それが二月とか三月なら、スギ花粉症の可能性もあるし、七月なら、日光に弱い人がいますから、光過敏性アレルギーかもしれません。そういうふうには、季節も診断の要素の一つです。また、光が疑われるときには、あごの下をよく見せてもらいます。光が関わっているときは、そこには症状が出ていません。

問 推理小説で犯人を見つけていくときのようですね。

答 まさにその通りです。犯人というか、かぶれの原因探し、治療に直結します。そうやって意識的に

探さないかぎり、また疑わないかぎり、原因は見つかりません。その意味でも、患者さんのお話はすごく大事です。いつから、どこがかゆいか、ここに来るまでどんなクスリを塗っていたか……、というのも、化粧品ですこしかぶれたのだけれど、塗ったクスリでさらにかぶれた、ということもありますからね。

問 クスリもかぶれの原因になるのですか。

答 治療のためのクスリでかぶれたという場合は、けっこうあるし、しばしば見逃されてしまいます。内科からもクスリを出していたりしますから、私達も、気がつかないで、「どうして治らないんだろう」と首をひねることもあります。ですから、治療のために患者さんが塗っていたり、医師からもらったクスリのこと、細かく聞きます。

問 どういうものでかぶれるのですか。

答 たとえば、リンデロンV G軟膏などステロイドの軟膏で、アミノグリコシド系の抗生物質がいつしよに入っているものがあります。リンデロンV Gにはゲンタマイシンという抗生物質が入っているし、ベトネベートNにはネオマイシンが入っています。このようなアミノグリコシド系の抗生物質は、かなり高い頻度

でアレルギーを起こしますが、それに気がつかないで使っていて、湿疹がなかなか治らないという人は、けっこうして少なくありません。

また、患者さんの趣味をうかがうことも大事です。春、三月からふえるのが、西洋桜草によるかぶれです。咲き終わった花がらや黄ばんだ葉を、手入れして取りますが、右利きの人は、つまんだものを左手で握りしめて掃除などをするでしょう。だから、左の手のひらにまずブツブツができ、そんな手で顔などにふれると、そこにもブツブツができるという症状を出します。ですから、お花はどういうものを植えていますかというのも、大事な質問です。

結局、私のなかに、たくさんの「質問箱」があるのです。そして、目の前の患者さんのお話や症状をみながら、箱を選んで質問をしていく、これが診察の順序です。いちばん能率がいいのは、バツと見てすぐわかるというのですが、そのときも「私の知らないものもあるかもしれない箱」を用意して、原因をしぼるような質問をしていきます。

たとえば、どう見てもウルシ科の植物のかぶれで、家業が漆屋というなら、あるいは庭にウルシがあるな

ら、それ以上の検査はいらないでしょう。ただ、漆と同じようなかぶれを起こすものに、マンゴーやイチジク、カシューナッツなどがありますから、そういうものにふれたり食べたりしませんでしたかと、患者さんに確認することも必要です。

問 どうも化粧品のアレルギーのようだという場合、どの化粧品かもわかるのですか。

答 化粧品の場合は、わかっても、いろいろな種類の化粧品に同じ成分が入っていますから、そのなかのどれなのかを見つけないと、どの化粧品なら使えるかわかりません。そんなときには、アレルギーの検査をします。

それは、日本人がかぶれやすいアレルギーの原因物質や、ふだんつかっている製品を薄めたものを、患者さんの背中に貼って反応をみるパッチテストです。ですから、どうも原因は化粧品らしいという人には、ふだんつかっている化粧品を持ってきていただきます。

問 具体的には、どういうふうにするのですか。

答 パッチテスト・ユニットという、アルミの皿をつけた絆創膏とか、プラスチックの皿に濾紙を置いたものがありまして、フアンデーションにはワセリンを

混ぜたり、化粧水は濾紙の上から垂らしたり、そういうふうにしたものを二日間背中に貼って、アレルギーを起こしているかどうか、判定するのです。

問 どうなっていれば、それがアレルギーの原因だと判定できるのですか。

答 国際接触皮膚炎研究班の判定基準が、紅斑、丘疹、小水疱とありまして、紅斑はあかくなるもの、丘疹はブツブツになるものです。この丘疹が、さらに水を持っているようにみえるというのが明らかなアレルギーで、小水疱です。

問 パッチテストで注意することはありますか。

答 シャンプーやリンスが疑われるとき、原液をそのまま貼ったのでは、界面活性剤が濃いから、どんな人でも赤く腫れる刺激性の接触皮膚炎を起こします。適切な貼布濃度がとても大事で、私たちはシャンプーなら1パーセントの水溶液にするし、リンスは1から10パーセントまで、いろいろな意見がありますが、とにかく適当な濃度に薄めて貼るとするのが、パッチテストでは大事です。

もう一つ大事なことは、このテストで新たなアレルギーを作らないということです。たとえば、西洋桜草

の葉をそのまま密封して二日間も貼ると、かぶれなかつた人でもかぶれるようになります。一度そうなる、私たちのリンパ球はかぶれたことをほぼ一生覚えていますから、つぎに桜草にふれると、かぶれてしまいます。というわけで、パッチテストでは貼り方と濃度が、とても大事なのです。

問 接触じんましんの場合はどうするのですか。

答 ブリックテストという検査をして、接触じんましんに間違いないということ突き止めておくことが、なにより重要です。これは、原因とおもわれるものを針で皮膚のなかに入れて、反応をみるテストで、十五分たつたあと、どのくらい大きな膨疹ができるかで、原因になっているアレルゲンかどうかというのと、その強さもわかります。

### 対策はつきとめた原因物質を 排除できるものは排除する事

問 原因物質がわかったら、つぎの対策は、なんでしょう。

答 原因をちゃんとつきとめて、排除できるものは

排除することです。まずはかぶれの場所が大事な情報で、たとえばまぶたが腫れているのなら、疑わしいのは化粧品のアイシャドウとかアイライナー、そしてビューラーでしょう。それは、先ほどのような質問で、だいたいわかりますから、「もうそれは使わないでください」ということになります。原因を見つけて、それをすばつとやめてもらつて、「よかつたですね。これからは無事に暮らせますよ」というわけで、いちばんすつきりしています。

問 比較的新しく使いだしたもので、かぶれる可能性は、高いのですか。

答 化粧品の場合は、そうですね。感作力の非常にあるものだと、どのくらいでかぶれの症状がでるかという、十日から二週間くらいです。しかし、そんなにかぶれやすいものは、商品として許されていませんから、ふつうは使いはじめて一カ月くらいでかぶれた、というのが多いですね。もちろん、以前にかぶれたものを使つたら、二日以内に症状が出ます。

問 すぐに症状が出るとは限らないわけですね。

答 そうです。これが、かぶれの原因を突き止めることを難しくしています。昨日つかつたものなら、あ

あこれかとわかりますが、一週間以上前のものが原因だと、なかなかわかりません。そういうことで、質問をするにも、ある種の経験とコツがいます。

また、荒れた皮膚ではかぶれも当然起こりやすいため、ふだんはなんともなかったのに、疲れていて肌荒れのときに使つたらかぶれたということも、充分ありえます。

問 化粧品のなかには、かぶれる成分が多いのでしょうか。

答 二〇〇一年の四月から、日本では化粧品の全成分表示が義務づけられました。そして、濃度の濃いものから水まで記載するようになりましたから、自分は何でかぶれるかを知っていることが、化粧品を選ぶ上で、すごく有益な方法になっています。そして日本は、化粧品の中のかぶれる成分を改良して取り除いていくということを、熱心にやっている国の一つです。ですから、昔よりは、ひどいかぶれの人はいなくなつてきているとおもいます。

ただ、水でもしんましんがでる人がいるように、安全なものに変えても、それにもアレルギー反応を起こす人が、必ず出てくるのです。ですから、かぶれるア

レルギー反応を起こさないものはないと考えたほうがいいでしょう。

問 天然のものでできた化粧品なら、いいのではないのでしょうか。

答 いいえ、天然とか自然というものも、どんなところでどんなふうに育てていつ収穫したかで、成分の濃度が違ってきますから、さらにわかりません。かぶれに関しては、天然だから安全ということは、まったくありません。アロエやプロポリスをぬつたところがかぶれたという話は、よく聞きます。

問 しかし、いろいろなものでかぶれるようになった人なら、天然品とか、合成の防腐剤が入っていないものならいいかもしれないとおもうでしょうね。

答 ほんとうは、そうなる前に、きちんと治療しなければいけなかったのですが、ただ、そこまで極端に制限しなくてはいけない人は少ないですね。

それに、防腐剤などをどうして化粧品で使うようになったかも理解してほしいのです。以前、アイシャドウのなかで緑膿菌という細菌が繁殖したことがあつて、失明までしたことがありました。そういうことを防ぐために、防腐剤が使われるようになったのです。

水で薄めれば防腐剤などが薄くなるだろうと工夫されている方もいます。しかし、保存などの管理をよほどきつちりしないといけません。台所洗剤やシャンプーが肌をいためるからと、うすめて使っている人がいますが、これも感心しません。なぜなら、もともとの商品には、ぎりぎりの防腐剤しか入れていませんから、水を混ぜたら一週間くらいで腐るし、なかの油脂も酸化して細菌も繁殖します。実際に、くさったシャンプーで頭の地肌がただれてしまった人もいます。

また、紫外線の当たるところに化粧品をおかないとか、使ったら必ず塗をするというのも、ちゃんと守ったほうがいいですね。

### ステロイドを使って早く治す

#### か薬を使わずに様子をみるか

問 治療はクスリになりますか。

答 原因がわかれば、おおよそのメドが立ちますから、患者さんには松竹梅のような治療コースを用意して、ご説明した上で、選んでいただきます。

あなたは、すぐに治りたいですか？ ステロイドを使つていいですか？ 使えますか？ という質問をすエックして、お願いしますとなつたら最短の松コースです。ステロイドをのんでもらつて、ばしつと早く治す、そうすると色も残りにくいし、不愉快な期間が短くてすみます。

あるいは、もうクスリなんか塗りたいくないとか、これをやめれば治るなら、なにもしないで頑張ります、という人なら、最長の梅コースです。クスリを使わないので一カ月くらいかかりますが、多少シミが多くなつたり、皮膚にシワシワがでたりする期間もあります。

真ん中の竹コースは、糖尿病があつたり、ステロイドをのんでもらうと尿糖などがでたりする人で、そういうときには塗り薬、つまり外用薬だけで攻めます。ただ、のみ薬よりも、多少、時間がかかります。

そういうふうメニューが出せるというのも、これまでの経験があるからです。ですから、経験が少なければ出来ないかもしれません。

ステロイドは、症状をらくにするための対症療法です。ですから、ひどいかぶれや早く治したいかぶれ

は、数日間、内服してもらい、そうでなければ、皮膚の状態に合わせたランクの外用薬を、きちんと決めた量、決めた期間、ぬってもらいます。また、かゆみが強いときは、抗ヒスタミン薬をのんでもらうし、炎症が強いときは、抗アレルギー薬をつかうこともあります。

問 治療をすると、どのくらいで治りますか。

答 治療日数がかかる強いかぶれの代表は、湿疹を治すために外用している、ある種のステロイド軟膏がかぶれたときと、金のかぶれでしょう。それでも、きちんと原因を除いて治療すれば、だいたい一カ月くらいで治ります。ただ、金のピアスがかぶれた場合、耳たぶにアレルギー性肉芽腫というのができて、ゴムマリのようには腫れ上がります。そういうときには手術をしないと治らないことがあります。

ふつうのかぶれでは、ウルシなどがもつともひどいでしょう。だいたい一週間目ぐらいがもつとも症状が激しいですが、それでも三週間ほどで治ります。

問 もし、一カ月たつても治らなかつたときにはどうしたらいいのでしょうか。

答 アレルギーが関係していることが疑われます。

ですから私は、診察のときに、パッチテストをおすすめするのです。そうして何が原因なのかがわかれば、それに代わるようなものを使うようにすれば、いいわけですね。

とにかく、自分がきれいにみえることが元気の素ですから、化粧もしたいというお気持ちはよくわかります。私たちは使えるものをさがしてあげたいのです。

問 光が原因の場合は、どうすればいいのですか。

答 これは、ふつうのかぶれより有利な面があります。日にあたらなければいいわけで、日焼け止めをぬることが予防になります。ただ、気をつけてほしいのが、その日焼け止めがかぶれないことです。そして、かぶれたら、ステロイドを中心にしたおなじような治療になります。

問 金のアレルギーをふせぐには、どうしたらいいのでしょうか。

答 まず最初のピアスを、チタンなどの、金でないもので開けて、孔の部分にきちんと上皮が張つてから、金のピアスにすることですね。そして、軸がちゃんと太くて、いいピアスを選ぶこと。軸の長さは自分の耳たぶの厚さより長いものにする、孔をあける

ときは、ちゃんと医師の手でやってもらうこと、そして皮膚に対して直角に開けてもらうことです。孔が斜めになってしまうと、いくら軸が長くても危険があります。

また、鼻などにはしないこと。もし金アレルギーになると、金菌でもアレルギー症状が出ることになりま

ショックが起きたり、全身がかぶれたら直ちに救命処置を

問 かぶれが、命にかかわるようなことはあるのでしょうか。

答 ありますよ。たとえばゴム製品にふくまれるラテックスのアレルギーです。職業柄、医師や看護師に多いのですが、主婦にもあります。

天然ゴムの手袋をつくるときに、水溶性のタンパク質が残っていることがあります。手袋をすると、なかで汗をかいて、皮膚がふやけます。そんなふやけたところからは、分子量の大きなものも入っていきますから、その水溶性のタンパク質も皮膚の中に入っていきます。

全身症状はない。

3 のどがつまって息苦しくなったり、下痢などの症状がでる、しかし血圧までは下がっていない。

4 ショック。

ショックを起こすと、血圧も下がって尿失禁を起したり意識がなくなります。峰にさされて亡くなるというのも、このアナフィラキシーショックです。

もう一つ、注意しなくてはいけないのは、全身がかぶれたような場合です。エポキシ樹脂を扱う仕事の方が、まちがってかなり広範囲に樹脂がついて、クスリによる熱傷のようになったときです。こんなときにも、点滴など全身の処置がいきます。

問 ほかにも注意しなくてはいけないかぶれはありますか。

答 もう一つ、慢性的につづいているかぶれがあります。これには原因がわかっているときと、わかっていないときがありますし、原因が取り除ける場合とそうでない場合があります。

たとえば、菊栽培農家でその人だけかぶれるというときは、原因を取り除くことはなかなか出来ません。また、原因がわからないままかぶれているとき、前に

ます。そうして、手袋をするとじんましんがでるようになった人が、あまり気にしないで、そのまま使っていると、ある日突然、皮膚のじんましんのほかに、気道の粘膜がむくんでのどが詰まり、呼吸が出来なくなったり、急に血管が開くために血圧が下がって、ショックを起こしたりします。これをアナフィラキシーショックといい、すぐに適切な救命処置をとらないと、そのまま亡くなってしまいます。

医学的には、「接触じんましんからのアナフィラキシー」というのですが、ラテックスだけでなく、歯磨き粉でも起こるし、トリートメント剤でも起こります。いずれにしても、こうなったらすぐ救急車です。助けるには、ほんとうに時間を争いますから、のどが詰まったりとか、急にじんましんが全身にひろがるようなかぶれになったときは、要注意です。

問 急に全身にじんましんがでるのですか。

答 はい、ショックをおこすようなときは全身に出ます。この接触じんましんの重症度にはステージ1から4まであって、

- 1 さわったところだけじんましんがでる。
- 2 さわったところをこえてじんましんが出るが、

もいいましたが、私は、かぶれの治療でぬっている軟膏を疑います。クスリでかぶれるのは、けつして珍しいことではないのです。

なかでもステロイドの軟膏です。アトピー性皮膚炎などでは、長いこと湿疹があるから、十年も二十年もステロイド軟膏を使っています、そういう人の一割くらいは、軟膏そのものでかぶれています。ステロイドでもかぶれるし、入っている抗生物質でもかぶれます。ときには軟膏の中に入っているラノリンやアルコールでかぶれている人もいます。

ですから、そんな慢性の湿疹のときには、ステロイドの外用薬を腕の内側に貼って、使えるものを探すというテストをします。右と左、ちがうクスリを塗って、いほうを使うわけですね。これは、かぶれない化粧品を選ぶときにも有効な方法です。

問 そんなテストは、患者さん自身でもできますね。

答 やれます。そのときには五日間くらい、ずっと塗りつづけて下さい。そうして、かぶれない軟膏で治療するのが、慢性のかぶれを治すいちばんの方法です。

接触皮膚炎 (かぶれ)



# アトピー性 皮膚炎

竹原 和彦

注意してほしいのは、いまステロイド恐怖症の人がいるために、よく非ステロイド系の軟膏を出すことがあります。これがあまり効果がないのに、ステロイド以上によくかぶれます。このことも、よく知っておく必要があるでしょうね。

体質に環境の中の悪化させる要因が重なって起こる 207

多くは成長し環境が変われば治まる 209

根治を目指さずとも、症状のコントロールができれば充分 212

九〇年代のあやまったステロイド叩きが混乱を生んだ 214

治療の根本は、症状に応じた強さのステロイドを、適量ぬること 219

顔の症状を効果的に抑える免疫抑制剤の軟膏 224

汗は早く流し、乾燥を防いで、寝不足や深酒を避ける 227

落丁乱丁などがありましたらいつでもお取りかえいたします

新・病気とからだの読本 第六卷

平成十七年六月十九日 定価（本体二三八一円十税）

著者 南 和文 松野丈夫 中村 茂 中村利孝 山本博

司 福田宏明 埜中征哉 松永佳世子 竹原和彦

島田眞路 松尾聿朗 相馬良直 伊藤雅章 南光弘

子 原田敬之 日野治子 本田まりこ 川島 眞

溝口昌子 渡辺晋一 大塚藤男 波利井清紀

監修者 岩田 誠 織田敏次 小坂樹徳 杉本恒明

長野 昭 溝口昌子

発行者 大橋鎮子

発行所 暮しの手帖社 東京都新宿区北新宿一ノ三五ノ二〇

印刷者 北島義俊

印刷所 大日本印刷株式会社 東京都新宿区市谷加賀町一ノ一

定価はカバーに表示してあります

---

## Autologous Culture Expanded Bone Marrow Stromal Cell Transplantation for Cartilage Repair

---

*Shigeyuki Wakitani,<sup>1,\*</sup> Hajime Ohgushi<sup>2</sup>, Hiroko Machida<sup>1</sup>, Hiroyuki Nakaya<sup>1</sup>, Narumichi Murakami<sup>1</sup>, Hiroshi Yamasaki<sup>1</sup>, Hiroyuki Kato<sup>1</sup>, Amu Kawaguchi<sup>1</sup>, Takahiro Okabe<sup>1</sup> and Keiji Tensho<sup>1</sup>*

<sup>\*</sup> Shinshu University Medical School, Matsumoto, Japan

<sup>2</sup>Research Institute for Cell Engineering,

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST),  
Amagasaki site, Amagasaki, Japan

### Abstract

It has been reported that the stromal cells in bone marrow contain progenitor cells of mesenchymal tissues, such as bone, cartilage, fat and muscle. We speculated that these cells might be useful in repairing the osteochondral defects in joints.

First, we performed an experiment with rabbits. Autologous bone marrow stromal cells (BMSC) embedded in collagen gels were transplanted in a 6 mm x 3 mm, 3 mm depth osteochondral defect in rabbit medial femoral condyle. Two weeks after the transplantation, the whole area of the original defect was occupied by cartilage. Twenty-four weeks after the transplantation, subchondral bone was completely repaired without loss or alteration of the overlying articular cartilage, although the repair cartilage in the defect was slightly thinner than the adjacent normal cartilage. This procedure is easy to perform clinically because BMSC are easy to obtain and can be culture expanded without losing their capacity for differentiation.

To explore a new technique of repairing human articular cartilage defect, we used BMSC to repair articular cartilage defects in the patella of two patients, a 26-year-old

---

\* Correspondence: S. Wakitani, M.D., Ph.D., Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University Medical School; Asahi 3-1-1, Matsumoto 390-8621, Japan; Phone: 81-263-37-2659 Fax: 81-263-35-8844; E-mail; wakitani@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

female and a 45-year-old male. Adherent cells from bone marrow blood were culture expanded for about 3 weeks and embedded in type I acid soluble collagen, placed on a collagen sheet and gelated. The collagen gel with the cells was placed and covered with autologous periosteum with the cambium layer facing the bone marrow. One year after the transplantation, histological findings of the tissue looked like fibrous cartilage. Seven years after the transplantation of the first patient and after five years for the second patient, they can walk without pain and are satisfied with the outcome of the surgery.

As the next step, 24 patients with medial uni-compartmental osteoarthritis who underwent a high tibial osteotomy were the objectives in this study. The mean age was 63 (range 49 - 70). Twelve knees received BMSC transplantation and 12 knees were designated as cell-free controls. BMSC were prepared in the same manner as the former two cases. The mean transplanted cell number was  $1.3 \times 10^7$ . The mean size of the abraded area was 14 mm x 35 mm. The mean follow-up period was 16 months. The arthroscopical and histological regeneration of articular cartilage defects was promoted. Recently, we applied this technique in articular cartilage defects of patello-femoral joints and humeral capitellum, and the results were good.

We suggest that this procedure may offer a new technique for repairing injured articular cartilage.

**Key Words:** articular cartilage defect, marrow stimulation technique, autologous cylindrical osteochondral transplantation, autologous chondrocyte implantation, autologous bone marrow stromal cells

## Introduction

Articular cartilage is histologically hyaline cartilage. It consists of three layers, superficial, middle and deep layer. Cells in the superficial layer show flat and produce lubricin. Those in the middle layer are arranged in a perpendicular line and produce type II collagen and aggrecan, which form dense intercellular matrix. Because this intercellular matrix shows no structure, it is called hyaline cartilage. Those in the deep layer are large and round and produce type X collagen and alkaline phosphatase [1]. There are neither vessels nor nerves in articular cartilage.

Articular cartilage has a weak capacity for repair as reported by Hunter W [2]. However, the cartilage repair responses are different for different aged individuals and different species of animals, and depend upon the physiological status of the animal and nature and extent of the injury. It is generally accepted that injuries that do not penetrate the subchondral bone (partial thickness defects) are not repaired, while those that penetrate the subchondral bone (full-thickness defects) are repaired with a variety of tissues. However, the reparative tissue, even histologically hyaline-like cartilage, lacks the biochemical capabilities to express some cartilage-specific molecules, and its biomechanical durability is substantially inferior to that of age-matched normal articular cartilage [3].

Articular cartilage defect is a major clinical problem; however, presently there is no treatment that is widely accepted to regeneratively repair these lesions. Currently, there is no satisfactory clinical technique to repair articular cartilage defects. Current clinical practice usually involves bone marrow stimulation technique, which breaks subchondral bone to

facilitate cartilage repair from bone marrow derived cells and cytokines, and consists of multiple perforation [4], abrasion [5], and micro-fracture [6]. However, with this procedure, cartilage defects are more often repaired with fibrocartilage, which is known to be biochemically and biomechanically different from normal hyaline cartilage; degeneration usually ensues in the reparative tissue [7]. Recently, autologous cultured chondrocyte transplantation [8,9] and mosaic plasty [10,11] were explored. We can repair small articular cartilage defects using these techniques, although the effectiveness is still controversial. In the case of autologous chondrocyte implantation and mosaic plasty, there remained defects in articular cartilage in the normal articulation even if not in the main weight-bearing portion. In autologous chondrocyte implantation, we have to perform another surgery to obtain autologous cells.

It has been reported that cells isolated from postnatal mammalian bone marrow have the potential for differentiation into specific cells of mesenchymal tissues such as bone and cartilage when implanted *in vivo* [12,13], thus, adherent cells in bone marrow blood contain progenitor cells for bone and/or cartilage. It has been reported that cells isolated from human marrow aspirates could be induced to differentiate into other mesenchymal lineages, such as adipocytic, chondrocytic, or osteocytic lineages *in vitro* [14,15]. Furthermore, they are reported to differentiate into cells other than mesenchymal tissues, ectodermal (neurocyte) [16] and endodermal tissues (hepatocyte) [17] (transdifferentiation). Recently, these cells are considered to be a useful cell source to repair some kinds of tissues, such as bone, cartilage, tendon, muscle, heart, small vessels, liver, nerve, and so on.

We assumed that these cells were suitable to repair osteochondral defect of joints because these cells could differentiate into both bone and cartilage. Thus, we performed autologous culture-expanded bone marrow stromal cell (BMSC) transplantation in a rabbit model and reported that articular cartilage defects were repaired [18].

This procedure has some merits. First, it is easy to obtain autologous cells. We could aspirate bone marrow blood with local anesthesia, without few side effects. Another is that we can proliferate cells without losing their capacity for differentiation. We can apply this technique in large articular cartilage defects. Because of these merits, this procedure offers expedient clinical use. Thus, we performed this cell transplantation in human articular cartilage defects in several joints. In this paper, we introduce the repair of articular cartilage defect using these cell transplantations.

## **Transplantation of Autologous Culture Expanded BMSC in a Rabbit Model [18]**

It has been well documented that osteochondral progenitor cells are present in periosteal membrane or bone marrow. We assumed that these cells transplanted into the osteochondral defect could provide a practical source of autologous cells with appropriate chondrogenic and osteogenic potential. In other words, we expected that these cells can regenerate both bone and cartilage tissues in osteochondral defects. Since collagen gels have been successfully used as delivery vehicles in cell transplantation and are of low antigenicity, we embedded autologous osteochondral progenitor cells from periosteal membrane of long bone, or from

bone marrow into a collagen gel as a technique for the repair of articular cartilage defects. These cellular grafts were then transplanted into the large (3mm x 6mm x 3mm) full-thickness defect in the weight-bearing articular surfaces of rabbits.

Adherent cells from tibial bone marrow blood were used as BMSC. Enzymatically liberated periosteal cells were used as periosteal-derived stromal (PSC). These cells were mitotically expanded, loaded in collagen gels (type I from calf skin, final concentration=0.15%), and transplanted autologously into large (3mm x 6mm) full-thickness (3mm in depth) defect in the weight-bearing surface of the medial femoral condyles of rabbit right knees. In the other knee, the defect was filled with gelated collagen gels without cells, or the defect was left empty. Of the total of 68 animals (2.5 kg) in the study, 31 knees received BMSC, 37 received PSC, 49 served as empty controls, and 19 received the cell-less collagen delivery vehicle. The rabbits were sacrificed 2, 4, 12 and 24 weeks after surgery. The present investigation illustrates that unusually large, full-thickness defects of the weight-bearing region of articular cartilage were repaired with hyaline cartilage using autologous osteochondral progenitor cells isolated and mitotically expanded from bone marrow or periosteal tissue. As early as 2 weeks after the transplantation, the defect was mostly replaced with cartilage with the replacement of this repair cartilage in the deeper portion of the defects with vascularized bone. By 4 weeks after transplantation, the deeper portion of the defect had been almost completely replaced by bone, and 24 weeks after transplantation, subchondral bone was completely repaired without loss or alteration of the overlying articular cartilage. We assume that BMSC preparations rapidly and quantitatively differentiate into chondrocytes in the rabbit distal medial femoral condyle defect, as has been observed in subcutaneous implantation samples. We hypothesize that these donor chondrocytes and the cartilage tissue that they form is replaced by host derived vascular and bone forming cells up to the bone articular cartilage junction. In some cases, there were regions in which the articular cartilage remained separate from the surrounding host cartilage, but the underlying bone was always completely united with that of the host.

## **Repair of Articular Cartilage Defect in Patellae by Transplantation of Autologous Culture Expanded BMSC in Humans: Two Case Reports [19]**

Because the usefulness of BMSC transplantation in the repair of osteochondral defects was confirmed in the rabbit model, we thought that this technique could be applied in humans. However, we could not apply this technique in humans for a few years because there existed many difficult problems to establish a new clinical technique.

These two patients were presented in our clinic because their knee pain prevented them from walking normally. After thorough examination, we concluded that the knee pain was due to the injured articular cartilage because there was no other abnormality in their knees. There were no improvements of clinical symptoms by conservative treatments for a few months, and we decided to repair the defect with bone marrow stromal cell transplantation. Three weeks before transplantation, bone marrow was aspirated from the iliac crest of each

patient. After erythrocytes had been removed by the use of dextran, the remaining nucleated cells were placed in culture. When the attached cells had reached subconfluent, they were passaged to expand in culture. Adherent cells were subsequently collected, embedded in a collagen gel, and then transplanted into the articular cartilage defect in the patellae and covered with autologous periosteum.

Six months after transplantation, clinical symptoms (pain and walking ability) had greatly improved and the improvement has remained in effect for 7 years post-transplantation in one case and 5 years in the other. Both patients have been satisfied with the outcome. As early as two months after transplantation, the defects were covered with tissue that showed slight metachromatic staining. Two years after the first and one year after the second transplantation, arthroscopy was performed and the defects were repaired with fibrocartilage.

We confirmed that autologous BMSC transplantation was an effective approach in promoting the repair of articular cartilage defects.

## **Human Autologous Culture Expanded BMSC Transplantation for Cartilage Defect in Osteoarthritic Knees [20]**

In order to apply this technique to repair articular cartilage defects in human osteoarthritic knees, we transplanted autologous culture-expanded BMSC into the cartilage defect of osteoarthritic knee joints when the patients were performed high tibial osteotomy (HTO), and observed the repair tissue when they were performed removal surgery of the Steinmann's pins and staples which fixed the separated proximal tibia. Twenty-four patients with knee osteoarthritis who underwent HTO were the objective patients of this study. Fifteen were female and 9 were male. The patients' average age was 63 (range 49–70). Twelve received autologous bone marrow cells transplantation, and 12 were cell free control. All subjects enrolled in this research have given their informed consent, which has been approved by my institutional committee on human research, and they have found this protocol acceptable.

BMSC were prepared in the same manner as the former two cases. The mean transplanted cell number was  $1.3 \times 10^7$ . HTO was performed using dome osteotomy, fixed with 2 pins with Charnley clump and 2 staples. In brief, the first pin was inserted at the proximal end of tibia parallel to the joint surface. At the time of HTO for osteoarthritis of the knee, we transplanted these cells embedded in collagen gels into the medial femoral condyle, where articular cartilage was lost and subchondral bone was eburnated. We abraded the eburnated subchondral bone, transplanted cells in collagen, and covered with autologous periosteum collected from antero-medial surface of tibia. The mean size of the abraded area was 14 mm x 35 mm. The mean follow-up period was 16 months.

Although the clinical improvement was not significantly different, the arthroscopic and histological grading score was better in the cell-transplanted group than in the cell-free control group. 6.3 weeks after transplantation, the defects were covered with white soft tissue, in which metachromasia was observed partially. 42 weeks after transplantation, the

defects were covered with white soft tissue which was much harder than 6–8 weeks repair tissue, but softer than the surrounding normal cartilage. Almost the entire area in the repair tissue, metachromasia was observed, and partially looked like hyaline cartilage.

Articular cartilage defects were repaired by the autologous culture-expanded BMSC transplantation. As early as 6.3 weeks after transplantation, the defects were covered with white soft tissue, in which metachromasia was observed partially, and 42 weeks after transplantation, the defects were covered with white soft tissue which was much harder than 6.3 weeks repair tissue, but softer than the surrounding normal cartilage. Almost the entire area in the repair tissue, metachromasia was observed, and partially looked like hyaline cartilage. Although the clinical improvement was not significantly different, the arthroscopic and histological grading score was better in the cell-transplanted group than in the cell-free control group.

This repair is much earlier and better than that reported in HTO only or HTO with abrasion [21,22]. The untreated tibial articular cartilage defects were not repaired at all.

The defect size of this paper, 14 mm x 35 mm is one of the biggest defects ever reported. Because of the high proliferation ability of these cells without losing their capacity for differentiation, we can apply this technique in large articular cartilage defects.

This procedure may propose a new technique for repairing the degenerated articular cartilage in osteoarthritic joints.



Figure 1. Antero-posterior photogram of the elbow joints (45 degree flexed) of 14 year-old boy. Osteochondritis dissecans could be observed in humeral capitellum. We performed autologous BMSC transplantation into the osteochondral defect.



## Present Transplantation

Recently, we applied this technique to repair osteochondral defects in 3 elbows (humeral capitellum) (Figure 1), and 5 knees (femur and patella) (Figure 2). Three 14-year-old boys were performed BMSC transplantation in humeral capitellum. All patients were throwing athletes and had been suffering from elbow pain during throughing motion. Range of motion was slightly restricted. As shown in X-ray film, separated bone fragment was observed in capitellum and diagnosed osteochondral dissecanse. Because the separated fragment was large, unstable, and divided into small pieces, we decided to remove the fragment and to transplant autologous BMSC. Clinical symptoms were improved greatly in all patients.

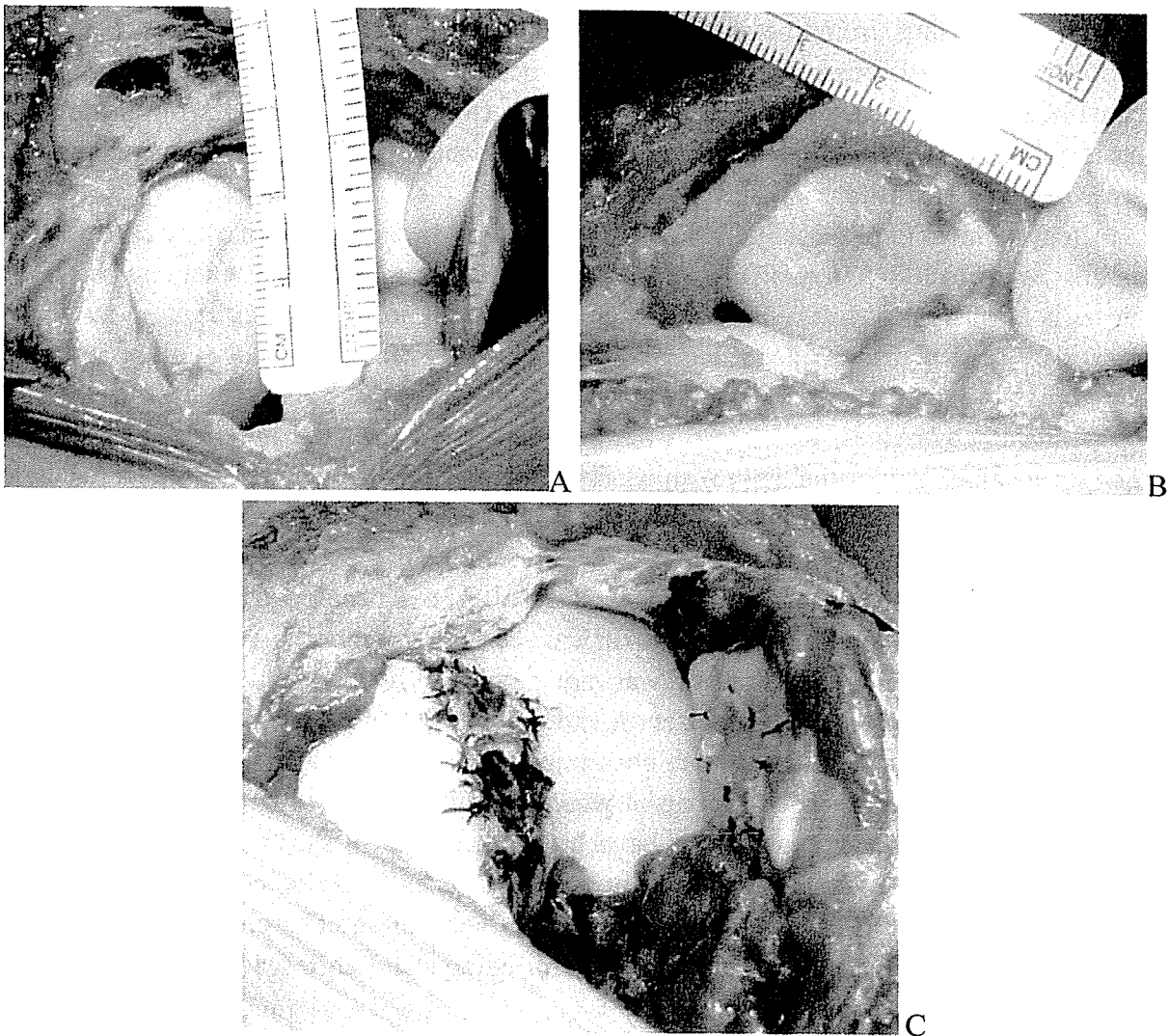


Figure 2. Macroscopic appearance from 31 year-old female. Articular cartilage both in femur (A) and in patella (B) was injured. We removed damaged articular cartilage, transplanted BMSC and covered with autologous periosteum in both defects (C).

A 31-year-old female (bilateral knees), a 46-year-old and a 42-year-old (bilateral knees) male were performed BMSC transplantation in patello-femoral joints. All patients had suffered from pain and click in patello-femoral joint on motion. Because magnetic resonance imaging revealed articular cartilage abnormality in patello-femoral joints, we performed

arthroscopy to confirm the lesion. After arthroscopy, we decided to transplant autologous BMSC. In the case of the 31-year-old female patient, we found articular cartilage damage in both femur (Fig.2-A) and patella (Fig.2-B). We removed damaged articular cartilage, transplanted BMSC embedded in collagen gel and sheet, covered with autologous periosteum (Fig.2-C). Improvement of clinical symptoms was obtained in all patients.

## Discussion

Autologous culture-expanded BMSC transplantation was shown to be effective in repairing articular cartilage defects. The important advantages of these techniques described herein are obvious from the data provided. Although these progenitor cells are in low abundance, we have been able to mitotically expand them in culture. These approaches have considerable relevance to the treatment of human cartilage defects and provide the starting basis for the refinement of a repair technology capable, in principle, of regenerating large areas of articular cartilage.

Improvement of clinical symptoms, mainly pain, was remarkable in every case. However, estimation of pain is a very difficult problem because the mechanism of feeling pain in joint tissue is not clarified. Injury itself in articular cartilage causes no pain because there are no nerves in the articular cartilage. How do patients with articular cartilage injury feel pain in the joints? It is considered that injury in articular cartilage makes chondrocytes secrete some inflammatory cytokines, which make the nerves in synovium and meniscus hypersensitive. These sensitized nerves feel pain with weak stimuli that would be usually under threshold or without pain. Pain differs in each individual. It also differs in each psychiatric condition even in the same individual. For these reasons, the usefulness of this procedure should not depend on clinical symptoms only. To evaluate the results, it is necessary to set controls, but in clinical trials, especially in surgery, it is difficult. We set up controls in our clinical trial [20]. Although the clinical improvement was not significantly different, the arthroscopic and histological grading score was better in the cell-transplanted group than in the cell-free control group. The repair tissues were not completely hyaline cartilage. Theoretically, hyaline cartilage is preferable, it is controversial whether hyaline cartilage is necessary for cartilage repair or not. Further investigations have been performed in the world to repair articular cartilage defect with hyaline cartilage using some other kinds of cells [23,24], cytokines [25,26,27] and gene transfection [28,29]. Alternatively, these cells could be driven *in vitro* into the chondrogenic lineage and the resultant autogenetic chondrocytes transplanted into cartilage defects [30].

We usually add fetal calf serum (FCS) into medium when we culture cells. In the case of BMSC culture, we had added FCS before 2001. Recently, cows with bovine spongiform encephalopathy (BSE) were found in the USA. Thus, some investigators use FCS from Australia. Although they were not found in Australia, it is possible that in the future they will be. If possible, we should not use FCS when we culture human cells for transplantation. After we had confirmed that BMSC could be multiplied with autologous serum, we have been using autologous serum, not FCS in human cell culture for transplantation. Another problem was pointed out. It has been reported that nonhuman molecules (silica acid Neu5Gc) were

expressed on human embryonic stem cells when cultured with animal-derived serum replacement on mouse feeder layers, and that antibodies specific for this molecule killed the cells [31]. This report indicated that it was possible that cultured human cells express molecules from animals when they were in contact with animal-derived materials. Not only FCS but also collagens that are sometimes used as delivery vehicles are possible to evoke the same phenomenon.

Recently, it has been reported that human adult stem cell from fat tissues were transformed after long-term culture [32]. To our knowledge, this is the first report of the transformation of cultured mesenchymal cell from an adult human. Transformation of cultured cell is a major problem in cell therapy. We have never observed tumor formation in our huge number of animal experiments or in clinical cases in BMSC transplantation. Human somatic cells have limited capacity of cell division. The possibility cannot be denied, but the transformation of cultured adult human BMSC were considered to be rare.

Articular chondrocyte transplantation is one of the most promising techniques to restore articular cartilage defects in humans. However, the source of chondrocyte is one of the most difficult problems to be solved. In the case of autologous chondrocyte transplantation, it is difficult to obtain enough chondrocytes, because of the limitation of the amount of collected normal articular cartilage [33]. In the case of allogeneic chondrocyte transplantation, it is difficult to obtain allogeneic cartilage in Japan [34]. The technique to multiply chondrocytes *in vitro* without losing their phenotypic expression is needed. When chondrocytes are cultured in monolayer, they proliferate but also lose their chondrogenic phenotype rapidly. When they are cultured in a three-dimensional condition, such as in collagen gel, they maintain their phenotypic expression but they do not proliferate rapidly. Three dimensional culture conditions with some growth factors may resolve this problem. It has been reported that there was no significant difference in macroscopic or histological results between autologous chondrocyte implantation and microfracture, and there was no association between the histological findings and the clinical outcome at two years time-point [7]. Effectiveness of autologous chondrocyte implantation should be re-estimated.

## References

- [1] Dowthwaite, G.P., Bishop, J.C., Redman, S.N., Khan, IM., Rooney, P., Evans, D.J., Houghton, L., Bayram, Z., Boyer, S., Thomson, B., Wolfe, M.S., Archer, C.W. (2004) The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J., Cell, Sci.*, 117, 889-897.
- [2] Hunter, W. (1743). Of the structure and disease of articular cartilages. *Philosophical Transactions London*, 42, 514-521. Hunziker, E.B. (2002) Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospective. *Osteoarthritis Cart.*, 10, 432-463.
- [4] Pridie, K.,H. (1959). A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J., Bone, Joint, Surg., Br.*, 41, 618-619.
- [5] Johnson, L.,L. (1986): Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy*, 2, 54-69.

- [6] Steadman, J.R., Briggs, K.,K., Rodrigo, J.,J., Kocher, M.,S., Gill, T.,J., Rodkey, W.G. (2003). Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*, 19, 477-484.
- [7] Knutsen, G., Engebretsen, L., Ludvigsen, T.C., Drogset, J.O., Grontvedt, T., Solheim, E., Strand, T., Roberts, S., Isaksen, V., Johansen, O. (2004). Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J. Bone, Joint, Surg., Am.*, 86, 455-464.
- [8] Grande, D.A., Pitman, M.,I., Peterson, L., Menche, D., Klein, M. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J. Orthop., Res.*, 7, 208-218.
- [9] Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., Peterson, L. (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 331, 889-895.
- [10] Matsusue, Y., Yamamuro, T., Hama, H. et al. (1993). Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy*, 9, 318-321.
- [11] Hangody, L., Rathonyi, G.K., Duska, Z., Vasarhelyi, G., Fules, P., Modis, L. (2004). Autologous osteochondral mosaicplasty. Surgical technique. *J. Bone, Joint, Surg., Am.*, 86, 65-72.
- [12] Ashton, B.A., Allen, T.D., Howlett, C.R., Eaglesom, C.C., Hattori, A., Owen, M. (1980). Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clin., Orthop.*, 151, 294-307.
- [13] Goshima, J., Goldberg, V.,M., Caplan, A.,I. (1991). The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calcium phosphate ceramic blocks. *Clin., Orthop.*, 262, 298-311.
- [14] Johnstone, B., Hering, T.,M., Caplan, A.,I., Goldberg, V.,M., Yoo, J.,U: In vitro chondrogenesis of bone marrow mesenchymal progenitor cells. *Exp., Cell, Res.*, 238, 265-272.
- [15] Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M.A., Simonetti, D.W., Craig, S., Marshak, D.R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284, 143-147.
- [16] Kopen, G.C., Prockop, D.J., Phinney, D.G. (1999). Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brain. *Proc., Natl., Acad., Sci., USA*, 96, 10711-10716.
- [17] Petersen, B.E., Bowen, W.C., Patrene, K.D., Mars, W.M., Sullivan, A.K., Murase, N., Boggs, S.S., Greenberger, J.S., Goff, J.P. (1999). Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 284, 1168-1170.
- [18] Wakitani, S., Goto, T., Pineda, S.J., Young, R.G., Mansour, J.M., Caplan, A.I., Goldberg, V.M. (1994). Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg., Am.*, 76, 579-592.
- [19] Wakitani, S., Mitsuoka, T., Nakamura, N., Toritsuka, Y., Nakamura, Y., Horibe, S. (2004). Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: Two case reports. *Cell, Transplant.*, 13, 595-600.