

で、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。これはバッ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 そうだとも思います。似たような成分のものにもかぶれますし、まったく組成が別な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、パ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あるのかを、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 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。

正直にいきますと、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けば、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、これでだ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、かぶれの原因探しが、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、私たちも、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ょ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、けっして少なくありません。

また、患者さんの趣味さうかがうことも大事です。春、三月からふえるのが、西洋萩草によるかぶれです。咲き終わった花からや黄ばんだ葉を、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、パツと見てすぐわかるというものですが、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、わかつて、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、ファ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、西洋萩草

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。一度そうなるたびに、私たちのリンパ球はかぶれたことをほぼ一生覚えていきますから、つぎに接触にふれると、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って、「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のだと、どのくらいでかぶれの症状がでるかというところ、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ですから、ぶだんはなんともなかつたのに、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、熱心に行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少なくなってきたとおもいます。

ただ、水でもじんまし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はいけなかつたのですが、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、使ったら必ず栓をするというのも、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。

は、数日間、内服してもらい、それでなければ、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、かゆみが強いつきは、抗ヒスタミン薬をのんでもらうし、炎症が強いつきは、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、ウルシなどもっともひどいでしょう。だいたい一週間目くらいがもっ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。

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？ という質問をチェックして、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、ぼしつと早く治す、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酸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。

そういうふうにもニユ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

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は、そうして何が原因なのかかわかれば、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。日にあたらないければいいわけで、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、その日焼け止めで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ってから、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、金歯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ぶくまれるラテックスのアレルギーです。職業柄、医師や看護士に多いのですが、主婦にもあります。

天然ゴムの手袋をつくる時に、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。

ます。そうして、手袋をするとし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、

全身症状はない。

3 のどが詰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

もいいましたが、私は、かぶれの治療で悩んでいる軟膏を疑います。クスリでかぶれるのは、けっ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、使えるものを探するというテストをします。右と左、ちがうクスリを塗って、い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。

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。

アトピー性 皮膚炎

竹原 和彦

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おります

Chapter V

Autologous Culture Expanded Bone Marrow Stromal Cell Transplantation for Cartilage Repair

Shigeyuki Wakitani,^{1,} Hajime Ohgushi², Hiroko Machida¹, Hiroyuki Nakaya¹, Narumichi Murakami¹, Hiroshi Yamasaki¹, Hiroyuki Kato¹, Amu Kawaguchi¹, Takahiro Okabe¹ and Keiji Tensho¹*

^{*} Shinshu University Medical School, Matsumoto, Japan

²Research 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 1.3×10^7 . 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 1.3×10^7 . 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.

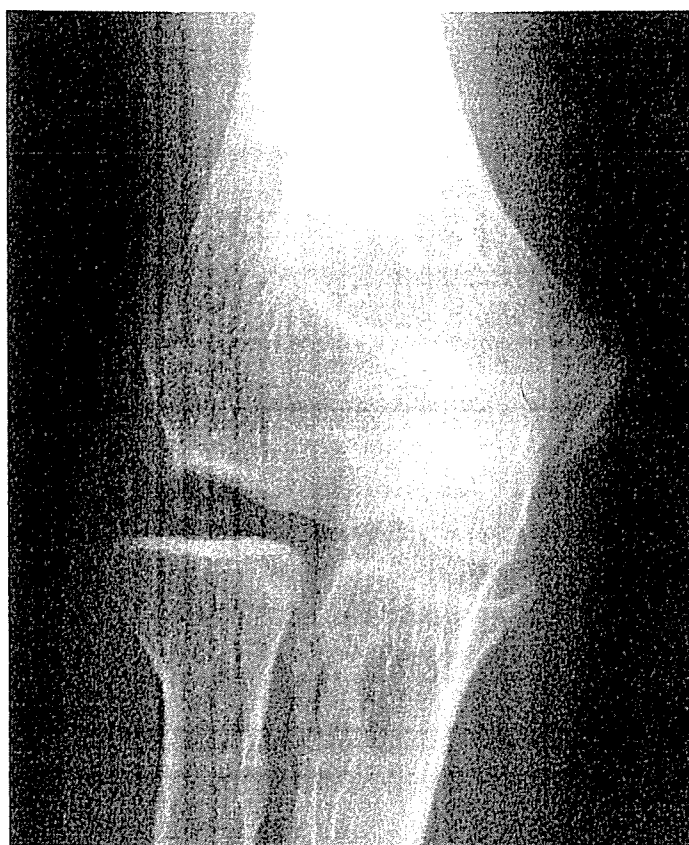


Figure 1. Antero-posterior photograph of the elbow joints (45 degree flexed) of 14 year-old boy. Osteochondritis dissecans could be observed in humeral capitulum. We performed autologous BMSC transplantation into the osteochondral defect.

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.

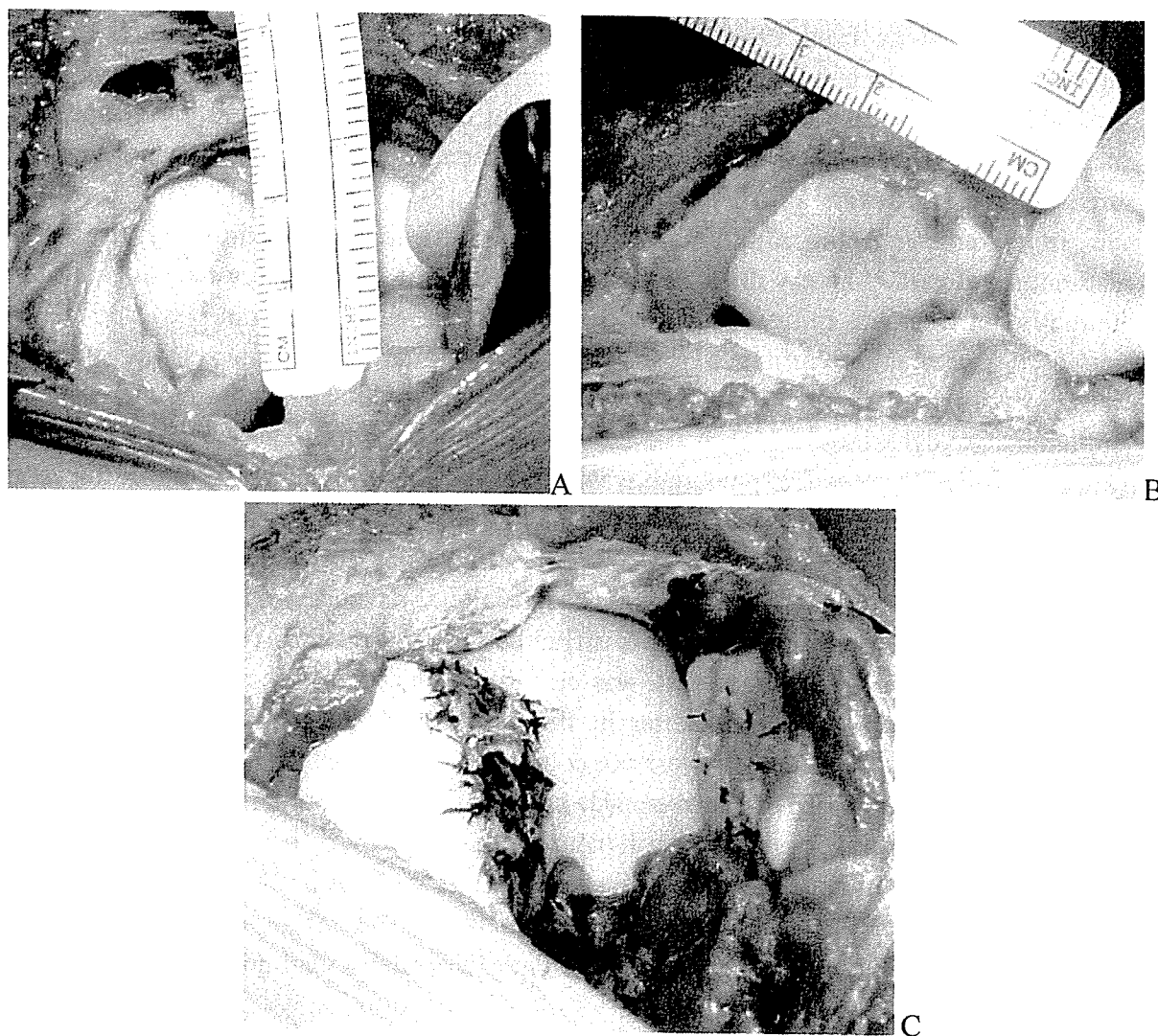


Figure 2. Macroscopic appearance from 31 year-old female. Articular cartilage both in femur (A) and in patella (B) was injured. We removed damaged articular cartilage, transplanted BMSC and covered with autologous periosteum in both defects (C).

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] Douthwaite, G.P., Bishop, J.C., Redman, S.N., Khan, IM., Rooney, P., Evans, D.J., Haughton, 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.

- [20] Wakitani, S., Imoto, K., Yamamoto, T., Saito, M., Murata, N., Yoneda, M. (2002). Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis, Cart.*, 10, 199-206.
- [21] Fujisawa, Y., Masuhara, K., Shiomi, S. The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joint. *Orthop., Clin., North, Am.*, 10, 585-608.
- [22] Akizuki, S., Yasukawa, Y., Takizawa, T. Does arthroscopic abrasion arthroplasty promote cartilage regeneration in osteoarthritic knees with eburnation. A prospective study of high tibial osteotomy with abrasion arthroplasty versus high tibial osteotomy alone. *Arthroscopy*, 13, 9-17.
- [23] Nawata, M., Wakitani, S., Nakaya, H., Tanigami, A., Seki, T., Nakamura, Y., Saito, N., Sano, K., Hidaka, E., Takaoka, K. (2005). Use of bone morphogenetic protein-2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis Rheum.*, 52, 155-163.
- [24] Wakitani, S., Aoki, H., Harada, Y., Sonobe, M., Morita, Y., Mu, Y., Tamita, N., Nakamura, Y., Takeda, S., Watanabe, T., Tanigami A. (2004). Embryonic stem cells form articular cartilage, not teratomas, in osteochondral defects of rat joints. *Cell, Transplant.*, 13, 331-336.
- [25] Sekiya, I., Colter, D.C., Prockop, D.J: (2001). BMP-6 enhances chondrogenesis in a subpopulation of human marrow stromal cells. *Biochem., Biophys., Res., Commun.*, 284, 411-418.
- [26] Yamamoto, T., Wakitani, S., Imoto, K., Hattori, T., Nakaya, H., Saito, M., Yonenobu, K. Fibroblast growth factor-2 promotes repair of partial thickness defects of immature rabbits. *Osteoarthritis, Cart.*, 12, 636-641.
- [27] Nakamura, Y., Tensho, K., Nakaya, H., Okabe, T., Wakitani, S. (2005). Biphasic effects of fibroblast growth factor-2 during bone morphogenetic protein-2 induced ectopic bone formation. *Bone*, 36, 399-407.
- [28] Katayama, R., Wakitani, S., Tsumaki, N., Morita, Y., Matsushita, I., Gejo, R., Kimura, T. (2004). Repair of articular cartilage defects in rabbits using CDMP1 gene-transfected autologous mesenchymal cells derived from bone marrow. *Rheumatology (Oxford)*, 43, 390-395.
- [29] Ikeda, T., Kamekura, S., Mabuchi, A., Kou, I., Seki, S., Takato, T., Nakamura, K., Kawaguchi, H., Ikegawa, S., Chung, U. (2004). The combination of SOX5, SOX6, and SOX9 (the SOX trio) provides signals sufficient for induction of permanent cartilage. *Arthritis, Rheum.*, 50, 3561-3573.
- [30] Sakaguchi, Y., Sekiya, I., Yagishita, K., Muneta, T. (2005). Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: Superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum.*, 52, 2521-2529.
- [31] Martin, M. J., Muotri, A., Gage, F., Varki, A. (2005). Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat., Med.*, 11, 228-232.
- [32] Rubio, D., Garcia-Castro, J., Martin, M.C., de la Fuente, R., Cigudosa, J.C., Lloyd, A.C., Bernard, A. (2005). Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res.*; 65, 3035-3039.

- [33] Wakitani, S., Kimura, T., Hirooka, A., Ochi, T., Yoneda, M., Yasui, N., Owaki, H., Ono K. (1989). Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J. Bone, Joint, Surg., Br.*, 71, 74-80.
- [34] Ochi, M., Uchio, Y., Kawasaki, K., Wakitani, S., Iwasa, J. (2002). Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J. Bone, Joint, Surg., Br.*, 84, 571-578.

関節軟骨の再生医療

ティッシュエンジニアリング 2006

脇谷 滋之*

Regeneration of articular cartilage defect

関節軟骨欠損の治療法として、約1世紀前に同種骨軟骨移植、数十年前に骨髄刺激法、1990年代になりモザイクプラスティーおよび自己軟骨細胞移植が開発された。しかしながら、いまだに確立された軟骨修復法は存在せず、より有効な方法の開発が望まれている。

近年、前駆細胞、特に骨髄間葉系細胞が注目されている。筆者らが骨髄間葉系細胞移植でヒト関節軟骨欠損修復を行ったところ、修復は促進されたが完全な硝子軟骨による修復は得られなかった。骨髄間葉系細胞に成長因子投与、あるいは遺伝子を導入する研究が行われている。ほかにも、羊膜細胞、筋肉サテライト細胞、脂肪細胞、滑膜細胞、胚性幹細胞などからの軟骨再生研究が行われているが、臨床に応用できるものはいまだにごく少数である。

軟骨欠損修復の臨床的問題点としては、自然経過が明らかでないこと、あるいは評価方法が確立されていないことであり、これらを明らかにすることが重要である。

Shigeyuki Wakitani*

Key words : 軟骨欠損自然経過, 軟骨細胞移植, 前駆細胞移植, 成長因子, 遺伝子導入

関節軟骨は可動関節の相対する骨表面を覆い、軟骨下骨にかかる外圧を分散・吸収するショックアブソーバー、および関節表面の摩擦係数を低下させ滑動性をよくする役割を持っている。関節軟骨は疎な軟骨細胞と豊富な軟骨基質からなり、軟骨基質が無構造で硝子のものであることから組織学的に硝子軟骨とよばれる。関節軟骨は、血管、神経、リンパを欠く。軟骨基質は含水性に富み約70%が水分である。血管を持たない関節軟骨は関

節液からの拡散により栄養されており、荷重による関節軟骨圧縮時の関節液の移動により、関節軟骨細胞の栄養が促進される。

関節軟骨の修復能力は非常に弱い。その原因として血流が乏しいこと、細胞周囲に密度の高い基質が存在していること、あるいは軟骨細胞自体が高度に分化しておりほとんど分裂増殖しないこと、などが考えられている。

関節軟骨欠損の治療法として、約1世紀前に同種骨軟骨移植、数十年前に骨髄刺激法、自己軟骨移植が開発された。しかしながら、骨髄刺激法(marrow stimulation technique)以外はさまざま

*Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学講座