

## 原 著 家兎を用いた自家腱による膝半月板部分再建術

## —骨孔位置の差異による比較検討—

1) 昭和大学医学部整形外科学講座

2) 昭和大学医学部生化学講座

3) 日本鋼管病院

齊藤 佑樹\*<sup>1)</sup> 石川 大樹<sup>1,3)</sup> 福原 大祐<sup>2,3)</sup>岡村 博輝<sup>1)</sup> 藤巻 良昌<sup>1)</sup> 雨宮 雷太<sup>1)</sup>稲垣 克記<sup>1)</sup>

抄録：半月板亜全摘術後に進行した外側型変形性膝関節症に対する世界的な標準治療は同種半月板移植であるが、本邦では施行が難しくわれわれは自家腱を用いた半月板再建術を施行してきた。しかし術中に半月板後節が残存している症例も存在するため、今後は遺残半月板を温存する半月板部分再建術の開発が合理的である。本研究は実臨床で半月板部分再建術を行うことを目的として、家兎を用いて関節側骨孔開口部位置の異なる半月板部分再建モデルを作成し術後の移植腱と関節軟骨に関して比較検討を行った。日本白色家兎15羽を用いて、両膝の内側半月板に部分欠損を作成し、骨孔を介して半月板欠損部に移植腱を留置した。半月板中後節部の骨孔開口位置を右膝は脛骨関節面より作成し関節面群とし、左膝は非荷重部である脛骨の内側角より作成し関節面外群とした。術後2, 4, 8, 12, 18週で屠殺し、移植腱の組織学的評価および関節軟骨の肉眼的評価を行った。関節面群では術後4週から移植腱の変性を認め、大腿骨内側顆部には骨棘形成を認めた。関節面外群では術後18週まで脛骨関節軟骨が温存されていたが、関節面群では軟骨損傷が生じた。関節面群はその骨孔位置により、移植腱が力学的負荷を受け変性し、軟骨損傷が進行しやすい環境にあると考えた。臨床において半月板部分再建術を施行する際の骨孔は関節面外に作成するのが適切であることが示唆された。

キーワード：部分半月板再建術, 骨孔位置, 自家移植腱, 組織学的評価, 日本白色家兎

## 緒 言

半月板は膝関節において多様な力学的負荷を受け、荷重分散や衝撃吸収などの機能を担う重要な構造体である<sup>1,2)</sup>。半月板全摘や亜全摘は関節症性変化を高率に進行させることが報告され、さらに外側半月板切除による軟骨損傷は内側に比べて大きいことが報告されてきた<sup>3,4)</sup>。そのため、若年者の外傷性外側半月板損傷や円板状半月板損傷に対しては、縫合術や形成術による温存が重要である<sup>5,6)</sup>。しかし、変性の著しい症例や辺縁部で複雑な断裂形態を呈する症例では亜全摘を余儀なくされることがある。若くして変形性膝関節症へと進行した場合の世界的標準治療は同種半月板移植であり良好な臨床成績が報告されているが<sup>7)</sup>、本邦ではさまざまな問題

があり施行が困難である。

自家腱を用いた半月板再建術はKohnらが報告して以降、臨床成績等が報告されてきた<sup>8-11)</sup>。われわれもそれらの報告を参考に、先行研究において日本白色家兎を用いた半月板再建術モデルにおける移植腱の組織学的検討を行い<sup>12)</sup>、症例を選んで半月板再建術を施行してきた<sup>13)</sup>。この術式では半月板前角と後角付着部に作成した骨孔を介して半腱様筋腱を関節面の全周性に半月板様に移植固定するため、半月板が残存していても一度郭清してから再建術を行う必要がある。しかし、実際には半月板後節が十分に残存している症例も存在しており、今後は自家半月板を温存した半月板部分再建術の開発が必要と考えた。本術式においては移植腱を固定するために骨孔が必要となるが、その位置に関する報告はこれまで

\*責任著者

にない。

そこで本研究では家兎を用いて2種類の異なる骨孔作成法により部分半月板再建モデルを作成し、移植腱や関節軟骨の経時的な評価を行うことにより、いずれの骨孔作成方法が手術に適するかを検討した。

### 研究方法

実験は16週齢の日本白色家兎15羽(平均体重3.4±0.2 kg)の両膝(30膝)を用いて行った。

家兎への麻酔は耳介静脈よりソムノペンチルを30 mg/kg投与し、更にキシロカインを両膝前面の皮膚切開部に5 ml ずつ合計10 ml投与した。

手術方法はまず膝前面正中部の皮膚を縦切開し、長趾伸筋腱を大腿骨外側顆付着部と筋腱移行部で切離し、両端を各々ナイロン糸で縫合し移植腱とした。

次に内側側副靭帯(Medial Collateral Ligament: 以下MCL)を脛骨付着部から切離して反転させ、さらに膝蓋骨を外側へ脱臼させて関節内を露出させた。内側半月板(Medial Meniscus: 以下MM)は後節部を残してMCLの後縁より前方部を部分的に切除した。その後、MM欠損部の前方部と中後節部の2か所に骨孔を作成して移植腱を同部位に留置し再建した。前方の骨孔は両膝ともに脛骨関節面のMM前角付着部から脛骨内側骨皮質に向けて作成した。MM中後節部に作成する骨孔に関しては、

左右の膝で関節側の開口部位置に差異をつけた。右膝では脛骨関節面から作成し、左膝では非荷重部である脛骨の角から作成した。両膝ともに脛骨外側骨皮質に向けて作成した(図1)。この骨孔を介して半月板の欠損部に移植腱を再建し、両端の縫合糸を脛骨の前面で縫合した。切離したMCL、皮膚を順に縫合し創閉した。

術後は下肢の外固定は施さず、飼育ケージ内での運動に制限を設けなかった。

右膝を関節面群、左膝を関節面外群とし、術後2, 4, 8, 12, 18週の時点で3羽ずつ屠殺した。

移植腱に関しては各週数において水平断および中節部冠状断の切片標本を作製し、Masson-Trichrome染色を施し経時的に組織学的所見を評価した。

関節軟骨に関して肉眼的評価を行い、脛骨関節軟骨に関してはその損傷程度をmodified Outerbridge Grading System(表1)を用いてスコアリングし、各週数における平均値を評価した<sup>13)</sup>。

modified Outerbridge Grading System scoreに対する統計学的処理にはマンホイットニーU検定による有意差検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

本研究は昭和大学動物実験委員会の承認(承認番号04134)を得て動物実験実施指針に基づいて施行した。

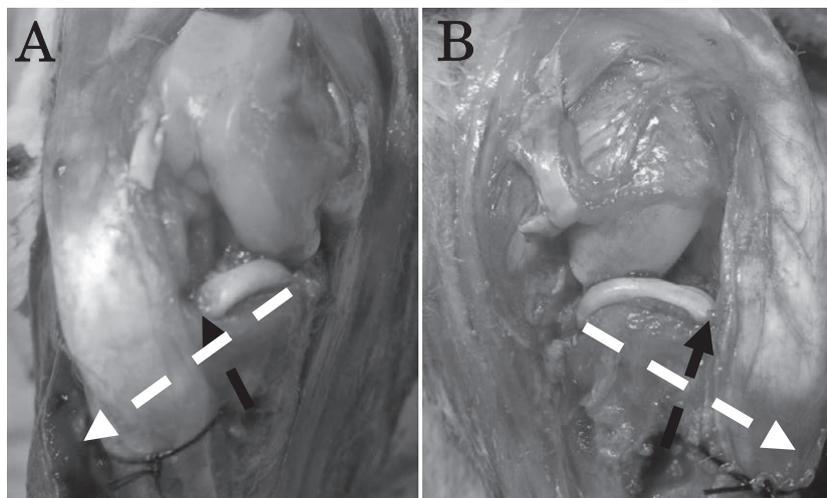


図1 半月板部分再建モデル  
A: 関節面群, B: 関節面外群  
矢印は骨孔ドリリング方向を示す。

表 1 modified Outerbridge Grading System

Grade 0	tissue completely healed with no evidence of prior injury
Grade 1	tissue displayed softening and swelling
Grade 2	tissue displayed fragmentation and fissuring in a small area
Grade 3	tissue displayed prominent and larger fragmentation and fissuring
Grade 4	any tissue with major cartilage erosion down to bone

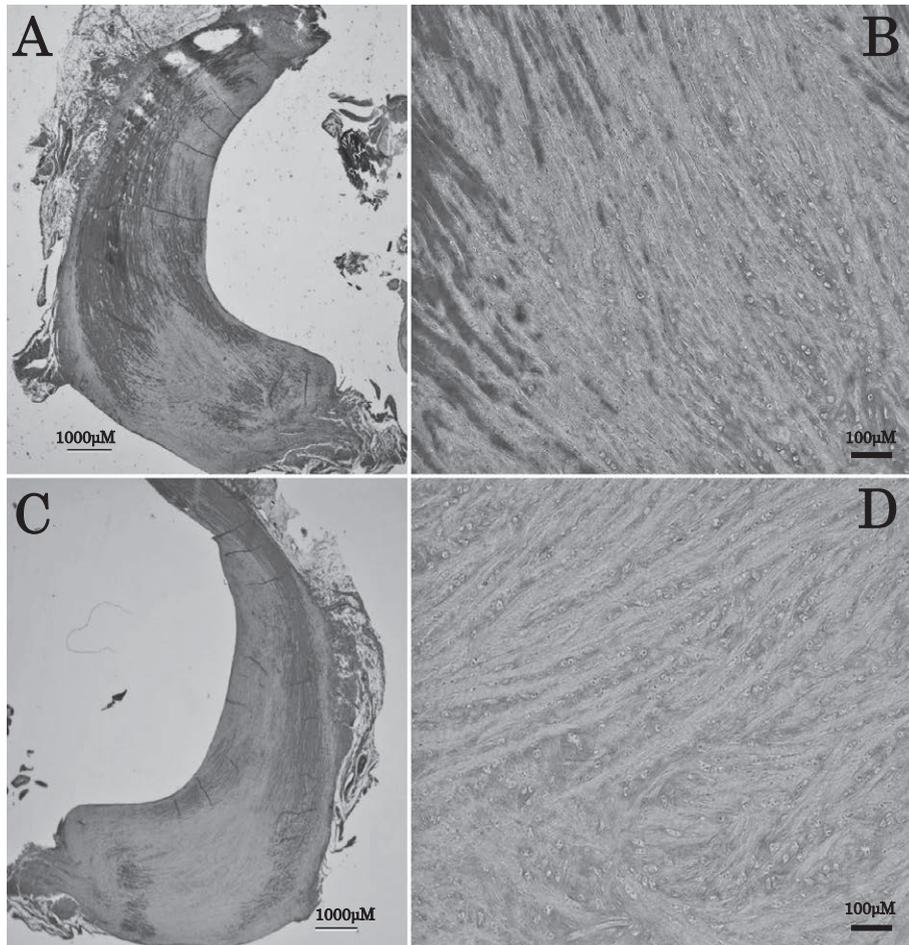


図 2 術後 2 週水平断および冠状断  
A：関節面群（×10），B：関節面群（×40）  
C：関節面外群（×10），D：関節面外群（×40）  
両群ともに腱組織の線維芽細胞間に軟骨様細胞の侵入を認める。

## 結 果

15羽全例において術後の創部感染や死亡などの有害事象は認めなかった。

移植腱に関して、術後2週から両群ともに腱組織の線維芽細胞間に軟骨様細胞の侵入を認めた（図2）。移植腱内部では術後週数を経るごとに軟骨様細胞と

膠原線維の増殖を認めた（図3）。しかし、関節面群では術後4週から移植腱の変性を認め、特に大腿骨関節面に接する領域で強かった（図4）。

移植腱の変性を認めた領域に接する大腿骨内側顆部は骨棘形成を認めた（図5）。

modified Outerbridge Grading Systemによる脛骨関節軟骨表面の肉眼的評価では、関節面外群が

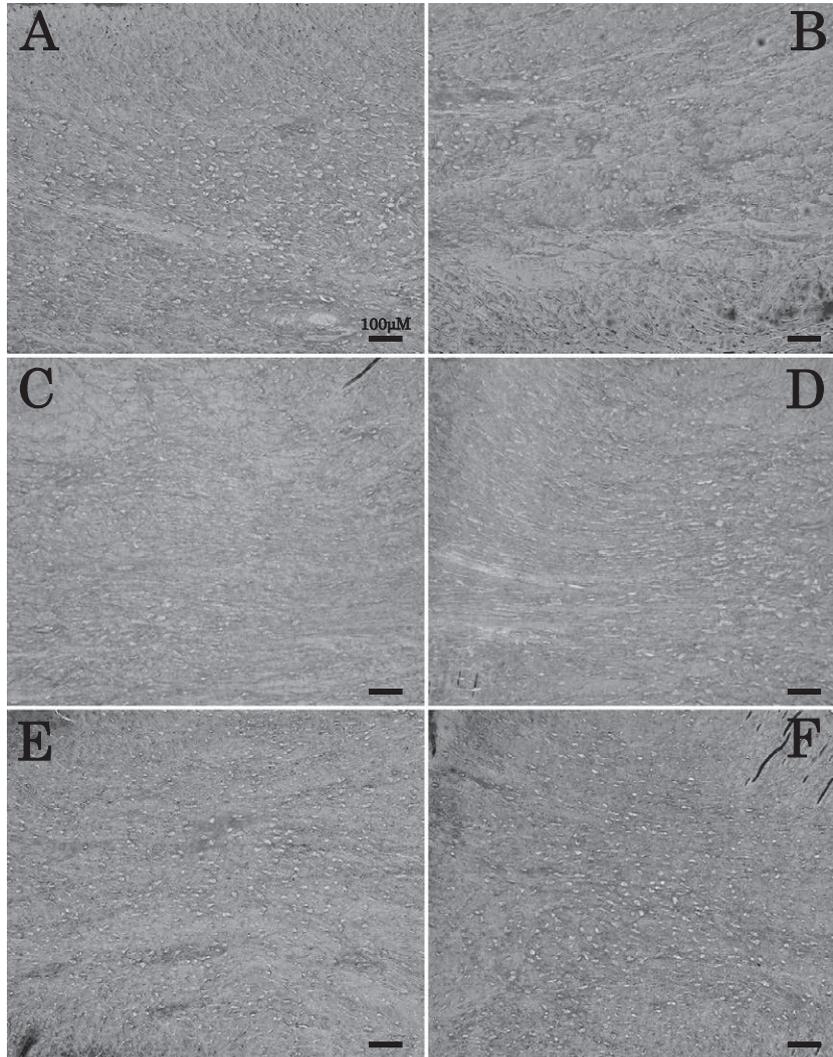


図3 術後2, 8, 18週冠状断中央領域

A: 関節面群2週 (×40), B: 関節面外群2週 (×40)

C: 関節面群8週 (×40), D: 関節面外群8週 (×40)

E: 関節面群18週 (×40), F: 関節面外群18週 (×40)

週数を経過するごとに両群とも移植腱中央領域に軟骨細胞および膠原線維の増生を認めた。

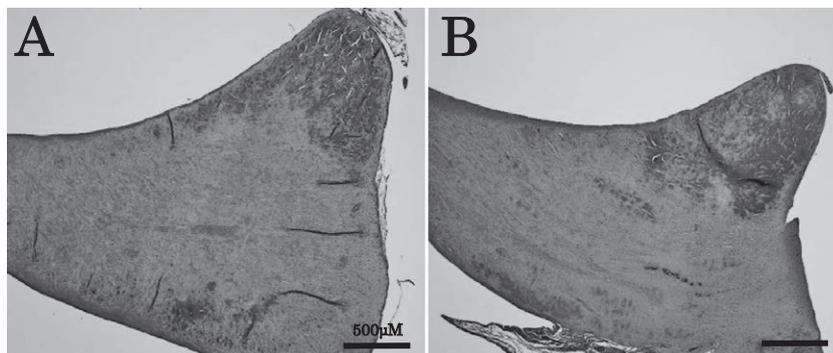


図4 関節面群における変性所見

A: 関節面群4週 (×20), B: 関節面群12週 (×20)

関節面群において大腿骨関節面と接する領域を中心に移植腱の変性所見を認める。

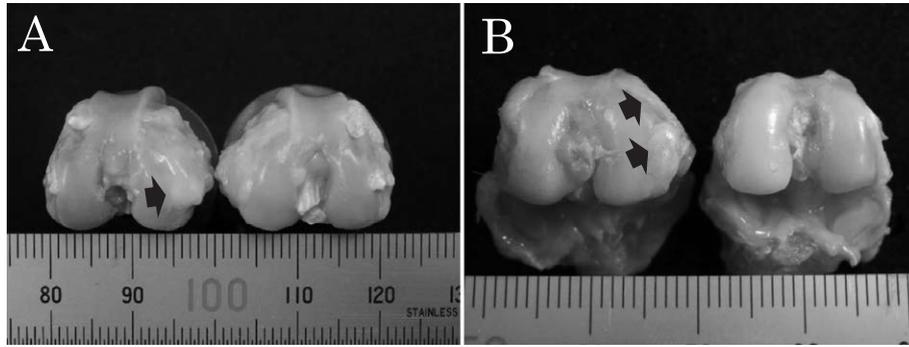


図 5 移植腱変性部に接する大腿骨内側顆部の骨棘

A：関節面群 4 週, B：関節面群 12 週

図内左の関節面群では移植腱と接する大腿骨内側顆部に骨棘形成を認める。矢印が骨棘.

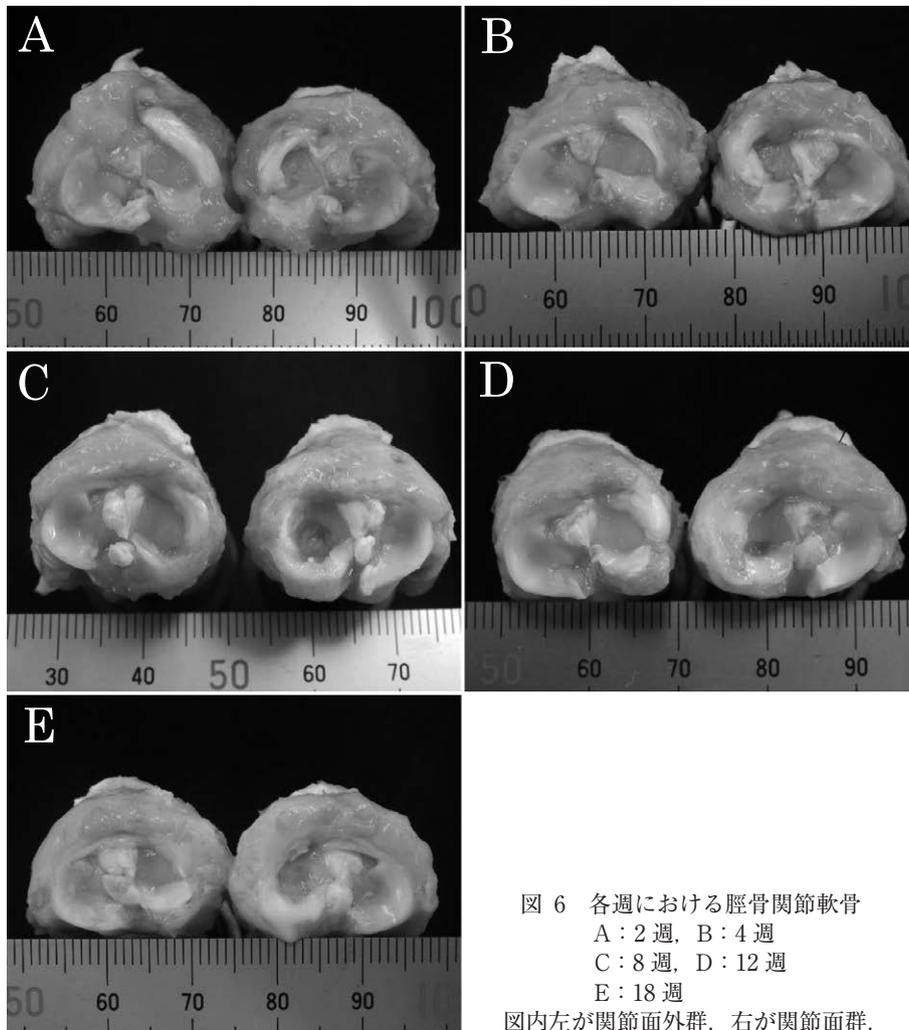


図 6 各週における脛骨関節軟骨

A：2 週, B：4 週

C：8 週, D：12 週

E：18 週

図内左が関節面外群, 右が関節面群.

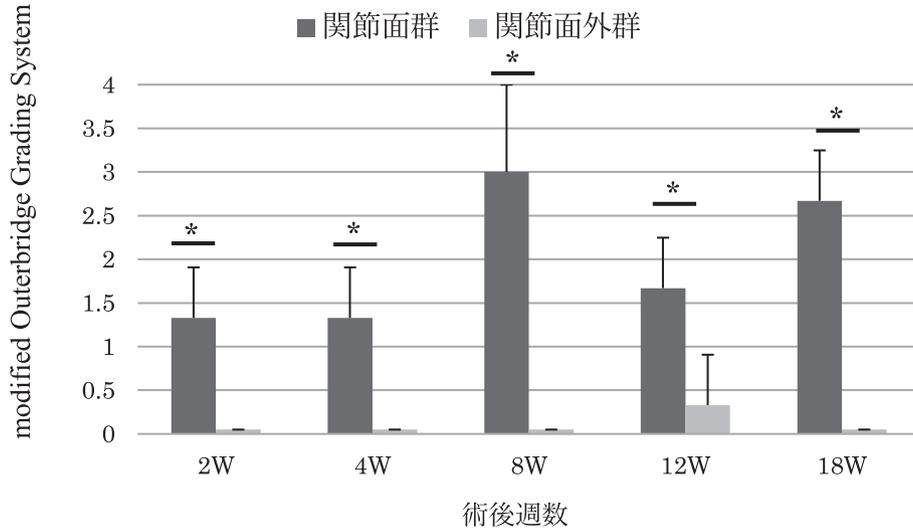


図 7 modified Outerbridge Grading System  
 全ての週数で modified Outerbridge Grading System score は関節面外群において関節面群に比し統計学的に優位に低かった。

ずれの週数においても関節面群よりも優位に平均 score が低かった ( $P < 0.05$ )。また、関節面外群では 18 週まで関節軟骨が温存されていたが、関節面群では軟骨損傷が増悪していく傾向がみられた (図 6, 7)。

### 考 察

本研究は臨床において若年性の外側型変形性膝関節症に対して自家腱組織を用いた半月板部分再建術を行うことを目的とし、家兎を用いて手術モデルを作成して異なる骨孔作成法につき比較検討した。

臨床において関節鏡視下で手術する際には移植腱を安定させるために骨孔が必須であると考え、われわれは骨孔による移植腱固定を行った。Ozeki らはラットを用いて半月板の部分欠損モデルを作成し、欠損部にアキレス腱や幹細胞を移植したが<sup>14,15)</sup>、移植腱の固定法は関節包に糸で縫着するのみであった。骨孔作成による半月板部分再建術についての報告はこれまでにない。

本研究では組織像で移植腱の中央領域において関節面群、関節面外群ともに腱組織には存在しない軟骨様細胞が認められ、過去の報告同様にいわゆる移植腱の tendon-meniscus 化が認められた<sup>8)</sup>。しかし、関節面外群では 18 週までその形態を維持していたのに対し、関節面群では 4 週以降で大腿骨関節面と

接する領域の変性所見が認められた。

半月板は特に荷重位にて膝関節屈伸に伴い関節面との接触面積を変えて移動することが知られている<sup>16-18)</sup>。また楔型の半月板に対する軸圧は、半月板を外に押し出す負荷となる。半月板の圧迫に対する剛性はおよそ 0.15 Mpa であり<sup>19,20)</sup>、圧迫に対して変形しやすい特徴を持ちこれにより荷重を分散させ関節軟骨を保護している。腱組織の圧迫に対する剛性に関する報告は乏しく得えなかったため、移植腱が関節内でどの時期に半月板様に変形していくかは不明である。また腱組織の断面は楔型を呈しておらず、移植時には半月板の形状を完全に再現することは困難である。さらに骨孔固定により移植腱の可動性が低下することにより、関節面群では荷重時に大腿骨内側顆部と移植腱が衝突し力学的負荷が加わっていった結果、移植腱の変性が生じていくと考える。人体における半月板再建術後の MRI 評価で、移植腱の中節部は外方変位を起こすと報告されていることや<sup>11)</sup>、本研究でみられた大腿骨内側顆辺縁部の骨棘形成はこれを示唆する所見であると考えられる。一方で関節面外群は移植腱の初期固定の段階で関節面群よりわずかに外方変位を来した状態であるように思われる。しかし、これが関節面とのサイズマッチングにおいて適切に作用し、移植腱への荷重による力学的負荷を回避した可能性がある。半月板

の外方変位は変形性膝関節症の進行に相関するとの報告があるが<sup>21, 22)</sup>、本研究において関節面外群において脛骨関節面から明らかに逸脱している所見は認めず、関節軟骨も18週まで温存されていることから関節面外に骨孔を作成することに問題はないと考える。

また、関節面外群において脛骨関節軟骨は関節面群に比し保たれていた。関節面群と関節面外群の決定的な違いは、関節面に骨孔が開いているか否かである。前十字靭帯再建術後の骨孔拡大の要因として骨孔と移植腱との間のバンジー効果のような力学的負荷や、ドリリングによる非特異的サイトカイン性の炎症や熱壊死が報告されているが<sup>23-25)</sup>、半月板部分再建術における骨孔と移植腱にも同様のストレスが生じている可能性がある。従って関節面外群では関節面にその影響は波及しないが、関節面群では脛骨関節面の骨孔開口部に力学的負荷や熱壊死が生じ関節軟骨損傷が進行したと考えられた。

以上の如く、本研究の結果からは臨床において半月板部分再建術を施行する際には、中後節部の脛骨関節面から骨孔を作成するよりも非荷重部である脛骨の内側角から骨孔を開口させる方が術後経過において移植腱と関節軟骨を温存できることが示唆された。さらに先行研究により移植腱に骨膜を被覆すると血管新生が促され、移植腱の変性を抑制することが分かっているため<sup>12, 13)</sup>、これを半月板部分再建術にも取り入れることで更なる術後経過の改善が見込まれる可能性があると考えている。

本研究にはいくつかの制限がある。移植腱の物理学的性質評価や動作時の移植腱性状解析が行えていない点が挙げられる。移植腱や半月板の物性を評価することにより移植腱の選択に幅が広がり、また腱組織以外の自家組織を移植する可能性も考慮することができると考える。また、実際の荷重や屈伸運動下で移植腱がどのように機能しているかに関して3次元的评价を行うことにより術式の問題点を改善する事ができるとも考えている。

将来的には本邦でも半月板移植や再生医療が発展し臨床応用され、半月板機能不全に続発する変形性膝関節症に対する治療の選択肢が広がっていくものと考えられる。しかし、現時点で治療に難渋している症例に対して、自家腱を用いた半月板再建術は特別な施設でなくても施行可能であり、その愁訴を改

善させうる有用な治療選択肢の一つであると考え、今後は症例を吟味して残存半月板を温存する半月板部分再建術を臨床応用し、その臨床成績を評価していく必要があると考えている。

謝辞 昭和大学動物実験施設長の泉崎雅彦先生および関係者各位に感謝申し上げます。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Cameron HU, Macnab I. The structure of the meniscus of the human knee joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;89:215-219.
- 2) Zhu W, Chern KY, Mow VC. Anisotropic viscoelastic shear properties of bovine meniscus. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;306:34-45.
- 3) Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br.* 1948;30B:644-670.
- 4) Walker PS, Erkman MJ. The role of the menisci in force transmission across the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1975;109:184-192.
- 5) Adachi N, Ochi M, Uchio Y, et al. Torn discoid lateral meniscus treated using partial central meniscectomy and suture of the peripheral tear. *Arthroscopy.* 2004;20:536-542.
- 6) Ahn JH, Lee SH, Yoo JC, et al. Arthroscopic partial meniscectomy with repair of the peripheral tear for symptomatic discoid lateral meniscus in children: results of minimum 2 years of follow-up. *Arthroscopy.* 2008;24:888-898.
- 7) Cole BJ, Dennis MG, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of allograft meniscus transplantation: a minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2006;34:919-927.
- 8) Kohn D, Wirth CJ, Reiss G, et al. Medial meniscus replacement by a tendon autograft. Experiments in sheep. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:910-917.
- 9) Johnson LL, Feagin JA Jr. Autogenous tendon graft substitution for absent knee joint meniscus: a pilot study. *Arthroscopy.* 2000;16:191-196.
- 10) Pressel T, V Lewinski G, Kohn D, et al. Meniscus replacement with quadriceps tendon: a long-term analysis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2005;143:42-47.
- 11) 堀部秀二, 田中美成, 天野 大, ほか. 腱組織による半月板再建. *Bone Joint Nerve.* 2014;4:121-125.

- 12) 谷川直昭, 石川大樹, 前田慎太郎, ほか. 半月板再建術における移植腱の組織学的検討 骨膜被覆が移植腱に及ぼす影響. *理療科*. 2014;29:569-572.
- 13) 石川大樹, 大野拓也, 堀之内達郎, ほか. 半腱様筋腱と骨膜を併用した半月板再建術の基礎研究と臨床. *JOSKAS*. 2015;40:202-203.
- 14) Lyon R, Liu XC, Kubin M, *et al*. Does extracorporeal shock wave therapy enhance healing of osteochondritis dissecans of the rabbit knee?: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:1159-1165.
- 15) Ozeki N, Muneta T, Koga H, *et al*. Transplantation of Achilles tendon treated with bone morphogenetic protein 7 promotes meniscus regeneration in a rat model of massive meniscal defect. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2876-2886.
- 16) Ozeki N, Muneta T, Matsuta S, *et al*. Synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration augmented by an autologous Achilles tendon graft in a rat partial meniscus defect model. *Stem Cells*. 2015;33:1927-1938.
- 17) Vedi V, Williams A, Tennant SJ, *et al*. Meniscal movement. An in-vivo study using dynamic MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:37-41.
- 18) Yao J, Lancianese SL, Hovinga KR, *et al*. Magnetic resonance image analysis of meniscal translation and tibio-menisco-femoral contact in deep knee flexion. *J Orthop Res*. 2008;26:673-684.
- 19) Thompson WO, Thaete FL, Fu FH, *et al*. Tibial meniscal dynamics using three-dimensional reconstruction of magnetic resonance images. *AM J Sports Med*. 1991;19:215-216.
- 20) Joshi MD, Suh JK, Woo SL, *et al*. Interspecies variation of compressive biomechanical properties of the meniscus. *J Biomed Mater Res*. 1995;29:823-828.
- 21) Sweigart MA, Zhu CF, Burt DM, *et al*. Intraspecies and interspecies comparison of the compressive properties of the medial meniscus. *Ann Biomed Eng*. 2004;32:1569-1579.
- 22) Berthiaume MJ, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, *et al*. Meniscal tear and extrusion are strongly associated with progression of symptomatic knee osteoarthritis as assessed by quantitative magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:556-563.
- 23) Lee DH, Lee BS, Kim JM, *et al*. Predictors of degenerative medial meniscus extrusion: radial component and knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:222-229.
- 24) Clatworthy MG, Annear P, Bulow JU, *et al*. Tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective evaluation of hamstring and patella tendon grafts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1999;7:138-145.
- 25) Hoher J, Moller HD, Fu FH. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction: fact or fiction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1998;6:231-240.

PARTIAL MENISCUS RECONSTRUCTION WITH AUTOLOGOUS TENDON GRAFT  
IN RABBITS: A COMPARISON ANALYSIS OF DIFFERENT BONE TUNNEL  
POSITION MODELS

Yuki SAITO<sup>1)</sup>, Hiroki ISHIKAWA<sup>1, 3)</sup>, Daisuke FUKUHARA<sup>2, 3)</sup>,  
Hiroki OKAMURA<sup>1)</sup>, Yoshimasa FUJIMAKI<sup>1)</sup>, Raita AMEMIYA<sup>1)</sup>  
and Katsunori INAGAKI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Orthopedic Surgery, Showa University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Biochemistry, Showa University School of Medicine

<sup>3)</sup> Nippon Koukan Hospital

**Abstract** — Meniscus reconstruction using an autologous tendon graft is recently performed for patients with progressive knee osteoarthritis who underwent subtotal lateral meniscectomy, because meniscus allograft transplantation, the standard treatment throughout the world, is not allowed in Japan. However, the posterior body of meniscus is intact in some cases at the time of surgery, and thus it may be reasonable to reconstruct only the absent part of the meniscus. The purpose of this study was to evaluate the influence of bone tunnel position on postoperative change of grafts as well as articular cartilage in a rabbit model. We made partial defects of medial meniscus in both knees of fifteen Japanese white rabbits, then reconstructed the defect using autologous tendons secured through the bone tunnels. The aperture of bone tunnels were created in two different positions for comparison. The bone tunnel aperture was positioned at the articular surface of tibia in the right knee (articular group) and at the medial outer edge of tibia in the left knee (extra-articular group). The tendon grafts and surrounding cartilage were evaluated histologically and morphologically at 2, 4, 8, 12, and 18 weeks after surgery (n=3). Tendon grafts became degenerated and osteophyte was seen in medial femoral condyle from 4 weeks in the articular group. Articular cartilage of the tibia in the extra-articular group was maintained until 18 weeks, however that in the articular group was progressively damaged. Creating a bone tunnel on the articular surface may lead to excessive mechanical stress for the graft, hence degenerative change of the graft and progressive damage of the cartilage were observed in the articular group. Our result suggested that the bone tunnel aperture should be created at the extra-articular edge of the tibia when performing partial meniscus reconstruction to avoid mechanical stress to the graft.

**Key words:** partial meniscus reconstruction, bone tunnel position, autologous tendon graft, histological examination, Japanese white rabbit

〔受付：12月17日，受理：12月28日，2018〕