

---

---

原 著

---

---

持続他動運動による滑膜関節軟骨切除部分の  
修復に関する実験的研究

—特に荷重部と非荷重部における修復の比較—

新潟大学医学部整形外科学教室（主任：田島達也教授）

田中英城

Healing of Full-Thickness Articular Cartilage Defects in the Synovial  
Joint by Application of Continuous Passive Motion  
—Comparison of the Healing on the Weight  
Bearing vs. Non-Weight Bearing Portion—

Hideki TANAKA

*Department of Orthopaedic Surgery, Niigata  
University School of Medicine  
(Director: Prof. Tatsuya TAJIMA)*

Healing of full thickness articular defects (1mm in diameter, 4mm in depth) on the weight bearing vs. non-weight bearing portion of the knee joints of adolescent rabbits by application of CPM (Continuous Passive Motion) was investigated in comparison with that by post-operative intermittent active motion or immobilization.

The shape of the surface and nature of the reparative tissue between tidemark and the articular surface were assessed by light microscopy weekly up to 4 weeks after creation of cartilage defects.

The following results were obtained

1. Knee joint cartilage defects on the weight bearing portion after application of CPM for 4 weeks were usually repaired with fibrous tissue. The repaired surface left slight depression from the adjacent articular surface.

There was no significant difference in the nature of the reparative tissue histologically examined after having been treated with CPM, intermittent active motion or im-

---

Reprint requests to: Hideki TANAKA,  
Department of Orthopaedic Surgery,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部整形外科教室

田中英城

bilization.

2. 47% of the defects which were made on 4 different non-weight bearing portions, in the same model as that of Salter, were repaired with hyaline cartilage after application of CPM for 4 weeks.

There was no statistically significant difference between this and Salter's result.

3. The repair of the cartilage defects on the patellofemoral portion of the femur were statistically better than that on the weight bearing cartilage of the femur.

In summary, healing of full thickness articular cartilage defects on the weight bearing portion is poorer than that on the non-weight bearing portion of the knee joints of adolescent rabbits by application of CPM.

Key words: articular cartilage repair, weight bearing cartilage, non-weight bearing cartilage, continuous passive motion  
関節軟骨, 荷重部, 非荷重部, 持続他動運動

## I. 緒 言

損傷を受けた関節軟骨の自然修復の良し悪しはその関節の機能的予後を決定する。損傷軟骨の修復は、動物の成熟度、損傷形態、損傷の大きさや深さ、損傷部位、損傷後の後療法などの種々の条件により影響されるが<sup>3)5)7)20)21)</sup>、軟骨の再生能力にはかなり限界があることが知られており<sup>2)3)7)18)</sup>、これまで損傷軟骨の自然修復を向上させるべく種々の試みがなされてきた<sup>11)20)22)24)</sup>。その中で Salter は、間葉系組織から成り立つ骨や関節軟骨などの損傷部の自然修復は安静を保つより運動負荷する方が治癒が促進されるという概念に基づき<sup>15)</sup>、1970年台から持続他動運動 (Continuous Passive Motion: CPM) という新しい方法を提唱した<sup>11)13)14)</sup>。これは術直後より関節に持続的他動運動を負荷することにより、関節軟骨の損傷部の修復能を高める方法で、近年、臨床的にも広く行われるようになってきた<sup>16)23)</sup>。

Salter は未成熟家兎の大腿膝関節面の軟骨損傷 (膝蓋大腿関節面、内顆前方部、内顆及び外顆の中央部における直径 1 mm、深さ 4 mm の軟骨全層欠損) が術直後から CPM を負荷した結果、3週で52%が硝子軟骨で修復され、術後放置群の9%、固定群の8%よりも優れた成績が得られたと報告した<sup>11)</sup>。

しかし、Salter は主に非荷重部の軟骨損傷の修復については検討したが、最も重要な大腿膝関節面の荷重部の修復に関しては検討していない。したがって彼が行ったような非荷重部の修復に関する結果からだけでは、特に荷重部の修復が問題になる人間の膝関節軟骨の損傷の修復を予測することには問題があり、荷重部の修復と非

荷重部のそれとは区別して考える必要がある。

そこで、われわれは CPM を負荷した荷重部と非荷重部の修復の差について実験的に検討した。

## II. 実験材料及び方法

### A. 実験材料

実験動物: 2.0~2.8kg の未成熟日本白色家兎85羽の両膝関節を用いた。

家兎は膝を屈曲して生活するために、大腿脛骨関節面の荷重部は内顆及び外顆の後方部と見なされる (Fig. 1,a)。一方、非荷重部はそれ以外、すなわち内顆及び外顆中央及び前方部、膝蓋大腿関節面などになる。そのうち荷重部と同じ顆部にありながら、ほぼ完全に免荷される内顆及び外顆の前方部を非荷重部に指定して実験することにした (Fig. 1,b)。

CPM machine (Fig. 2,a): 家兎の両膝関節に持続的に屈伸運動を負荷する CPM machine を試作した。この machine はモーターの回転を直線運動に変換することにより家兎の膝関節に伸展 $-20^{\circ}$ ~屈曲 $120^{\circ}$ まで屈伸運動を負荷するもので、運動速度は Salter が最適であると提唱した<sup>16)</sup> 1サイクル45秒で作動する (Fig. 2,b)。

### B. 実験方法

#### 1. 麻酔及び手術操作 (Fig. 3)

セラクター 0.15ml/kg と Ketalar 50mg/kg の混筋注により麻酔した後、両後肢を脱毛し、ヒビテンアルコールで消毒した。

未成熟家兎 77羽の左膝関節に medial 及び lateral incision を加え medial 及び lateral condyle の後部

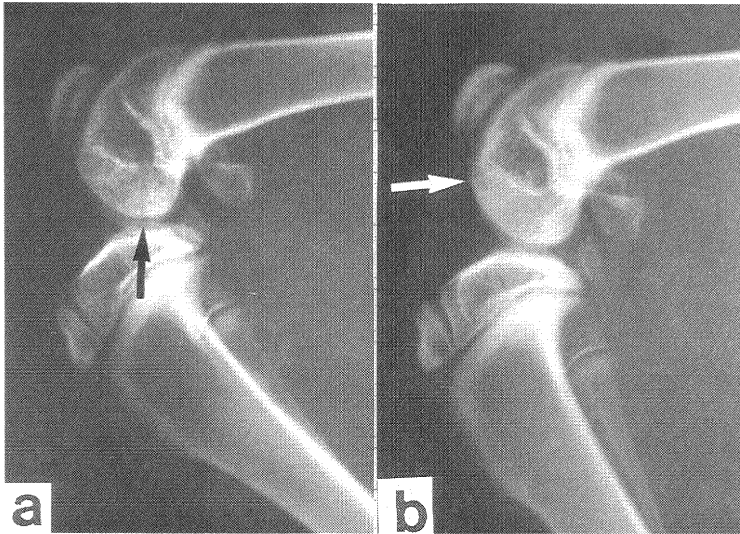


Fig. 1 家兎膝関節における荷重部と非荷重部

- a. 荷重部: 家兎の膝関節は荷重時に屈曲位にあり、この肢位で脛骨関節面と接する大腿骨内顆及び外顆後方が荷重部(矢印)とみなされる。
- b. 非荷重部: 大腿骨内顆及び外顆前方が非荷重部(矢印)とみなされる。

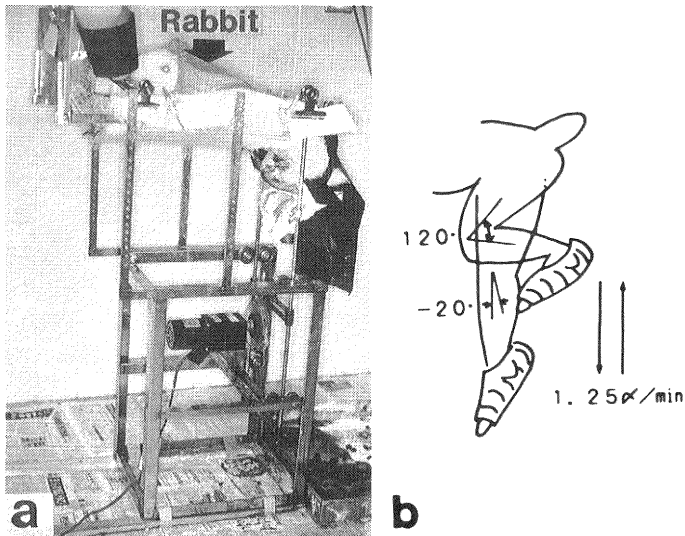


Fig. 2 使用した CPM machine

- a. CPM machine に装着された家兎。
- b. CPM machine は膝関節に1サイクル45秒のスピードで、 $-20^{\circ}$  から  $120^{\circ}$  まで屈伸運動を負荷する。

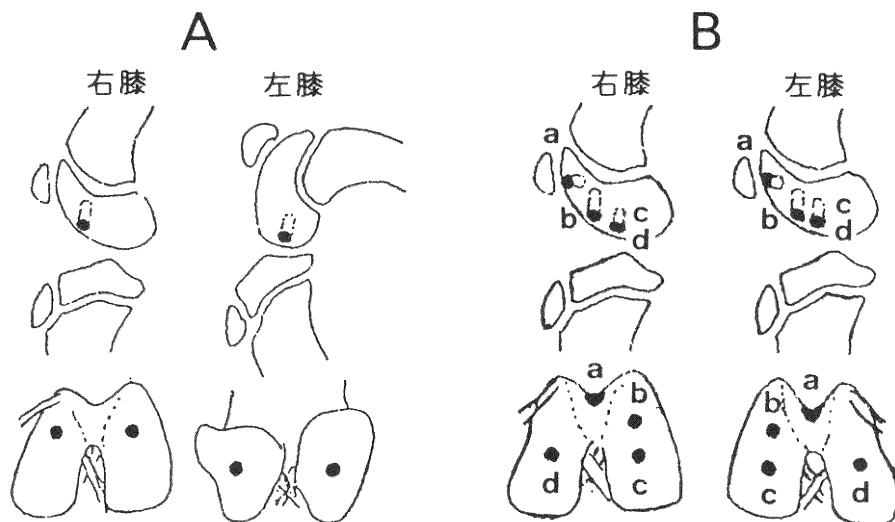


Fig. 3 膝関節軟骨欠損の作製部位

- A. 未成熟家兎77羽の大腿骨膝関節面の荷重部及び非荷重部に軟骨全層欠損を作製し、術後の CPM, 放置, 固定の違いによる損傷部の修復過程を術後4週まで毎週観察した。  
 右膝関節：非荷重部（大腿骨内顆及び外顆前方部）に直径1mm, 深さ4mmの軟骨全層欠損を作製。  
 左膝関節：荷重部（大腿骨内顆及び外顆後方部）に直径1mm, 深さ4mmの軟骨全層欠損を作製。
- B. 未成熟家兎8羽の両膝関節の非荷重部（a: 膝蓋大腿関節面, b: 大腿骨内顆前方, c: 内顆中央部, d: 外顆中央部）に直径1mm, 深さ4mmの軟骨全層欠損を作製し、術後4週まで CPM を負荷した（Salter の追試モデル）。

に達し、それぞれに直径1mm 深さ4mmの軟骨全層欠損を作成し、これを荷重部の軟骨損傷モデルとした。損傷部の周縁の軟骨を先刃刀で鋭利に削った後、抗生物質（SBPC 又は TB）入り生食で洗浄し、創を閉鎖した。

反対側の右膝関節に medial parapatellar incision を加え関節包を切開し、大腿骨内顆及び外顆の前方部に前述と同様に直径1mm, 深さ4mmの軟骨全層欠損を作成し、これを非荷重部の軟骨損傷モデルとした。

未成熟の8羽の家兎の両膝関節には Salter の追試として彼の作成したと同じ部位（膝蓋大腿関節面, 大腿骨内顆及び外顆中央部, 内顆前方部）, 同じサイズ（直径1mm, 深さ4mm）の損傷を作成し、術後4週間 CPM を負荷した。

## 2. 術後処置

術後より、以下の異なった環境下で飼育した3群を作成した。

CPM 群：CPM machine に固定するために踵骨に

1.2~1.5mm 直径の K-wire を刺入し、足部を銅線ごとギプスに巻き込んだ。その後 CPM machine に乗せ、膝関節が伸展 $-20^{\circ}$  から屈曲 $120^{\circ}$  までできるように足部を固定し、1日中休みなく屈伸運動を負荷しつつ飼育した（Fig. 2,a）。CPM の負荷期間は実験動物の栄養及び生存率から Salter と同様に4週までとした。

結局、CPM 中の死亡7羽、膝蓋骨脱臼4羽、創の感染2羽を省いた24羽、（Salter の追試モデルの5羽を含む）を検討に使用した。

放置群（非固定群）：30cm×48cm 四方の広さのケージ内で飼育した。飼育中の死亡1羽、膝蓋骨脱臼1羽を省く20羽を検討に使用した。

固定群：膝屈曲 $120^{\circ}$ 、足関節 $60^{\circ}$  背屈位で大腿から足までギプス固定した。飼育期間中の死亡2羽、膝蓋骨脱臼及び感染の各1羽を省く20羽を検討に使用した。

## 3. 検索方法

術後4週まで毎週継時的に屠殺し、体重及び膝関節可動域（ROM）の計測、肉眼的に膝関節内の癒着及び修



復組織の観察を行った。その後、HE 及びトルイジン青染色標本を作製した。

標本切り出し操作の失敗で損傷部の断面が得られなかった標本を省く64羽, 241損傷部 (Salter の追試モデル5羽, 36損傷部を含む) について修復過程の観察, 並びに

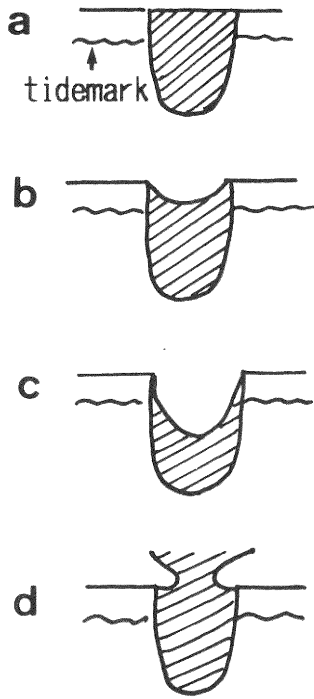


Fig. 4 関節軟骨欠損部の修復組織表面の形態分類  
 a. Flat  
 b. Slight depression: tidemark レベルより浅い陥凹  
 c. Deep depression: tidemark レベルより深い陥凹  
 d. Adhesion: 滑膜と軟骨欠損部修復組織との癒着

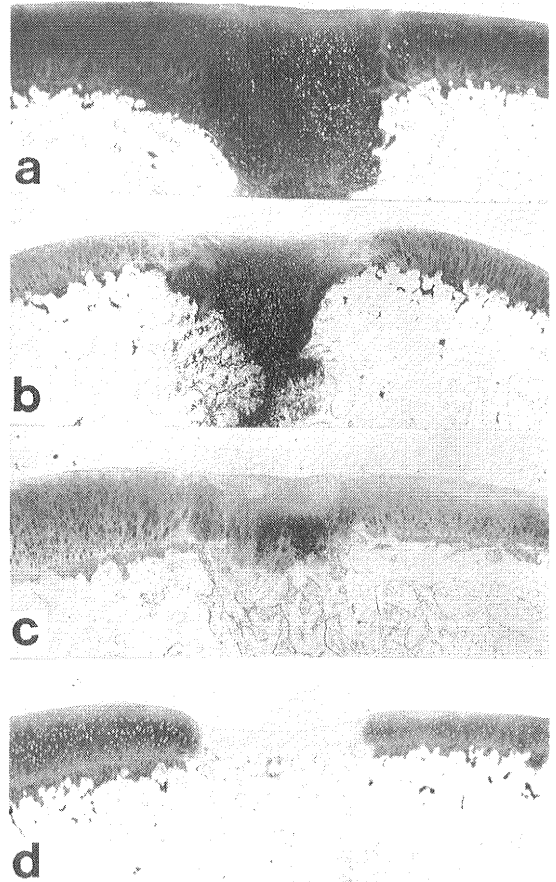


Fig. 6 関節軟骨欠損部の tidemark より表層に占めた修復組織の基質の Metachromasia の程度  
 a. Normal or Near-normal  
 b. Moderate c. Slight d. No

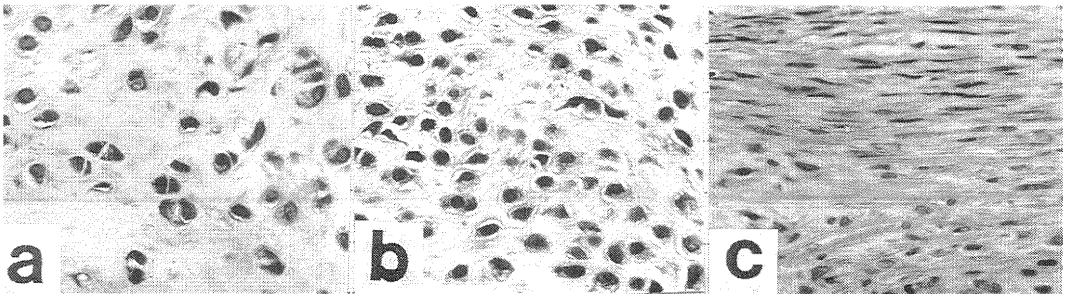


Fig. 5 関節軟骨欠損部の tidemark より表層に占めた修復組織の主要構成細胞  
 a. Hyaline cartilage lacunae に入り, 楕円形の二核を有する成熟した軟骨細胞からなる.  
 b. Immature cartilage 軟骨細胞に分化しつつある単核の円形細胞からなる.  
 c. Fibrous tissue

組織学的評価を行った。

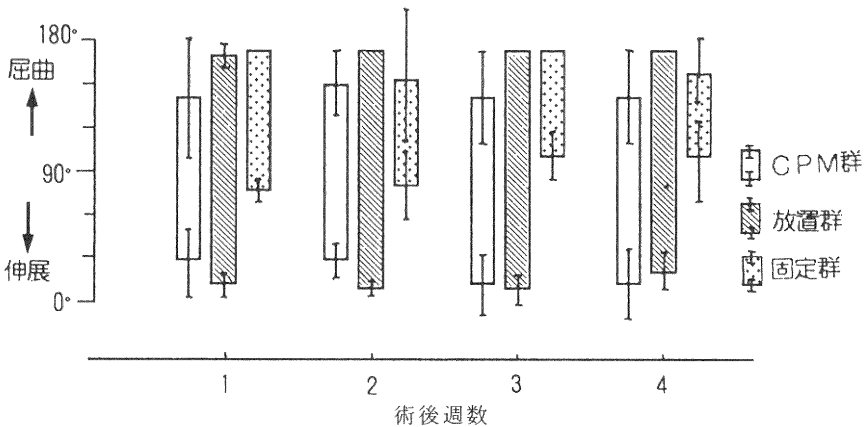
修復組織の組織学的評価は、1) 修復組織の表面の形態 (Fig. 4), 2) 関節軟骨欠損部の tidemark (非石灰化軟骨層と石灰化軟骨層との境界にあり、ヘマトキシリンに濃染する波状の線) より表層に占めた修復組織の主要構成細胞 (Fig. 5), 及び 3) 関節軟骨欠損部の tidemark より表層に占めた修復組織の基質の Metachromasia の程度 (Fig. 6) で行った。

なお、CPM 群では滑膜の組織学的変化についても観察した。

### III. 結 果

#### A. 関節可動域 (ROM)

##### 荷重部に軟骨損傷部を持つ左膝関節可動域



##### 非荷重部に軟骨損傷部を持つ右膝関節可動域

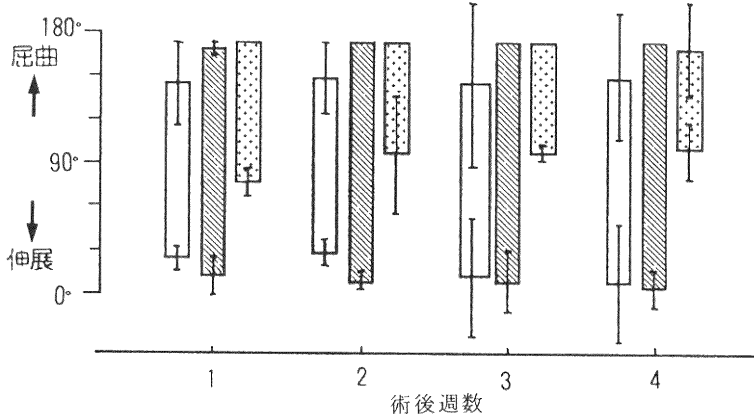


Fig. 7 CPM 群, 放置群, 固定群における膝関節可動域 (ROM) の推移  
左右の膝関節とも全経過を通じ放置群で ROM が最も良く維持され、CPM 群は放置群より劣り ( $p < 0.01$ ), さらに固定群は CPM 群より劣る ( $p < 0.01$ ).

1 週から 4 週までの全経過を通じて左右の膝関節とも放置群が最も良好で、ほぼ正常の ROM が維持された。CPM 群は放置群より劣り ( $p < 0.01$ ), さらに固定群は CPM 群より劣っていた ( $p < 0.01$ ). 固定群では固定期間が長くなるほど ROM が減少する傾向にあった (Fig. 7).

#### B. 関節内癒着の有無

CPM 群, 放置群: 荷重部及び非荷重部とも全経過を通じ癒着は無かった。

固定群: 右膝では増殖した滑膜が非荷重部の損傷部や十字靭帯と癒着し (Fig. 8), 週数が増すほど癒着が強かった。これに比し、左膝の荷重部の損傷部に癒着は無かった。

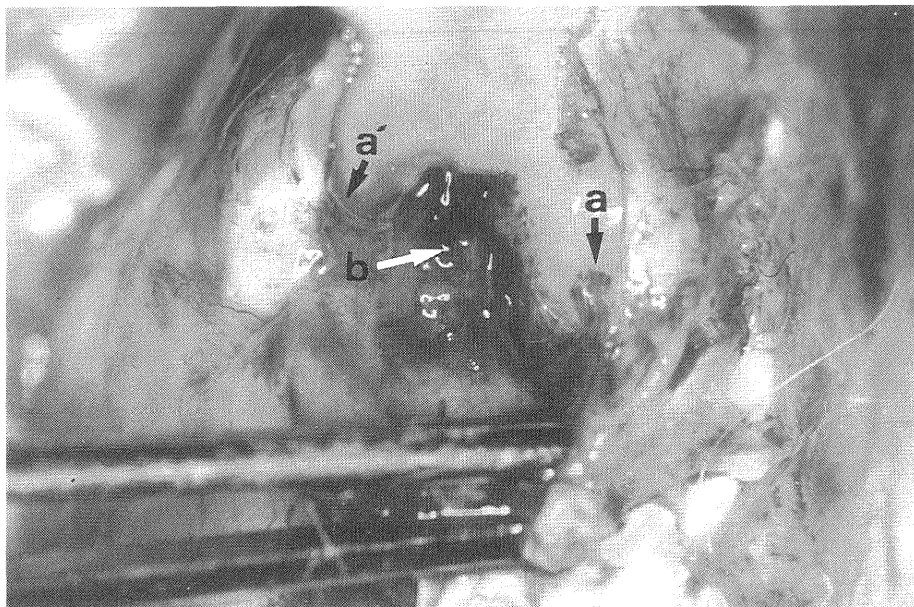


Fig. 8 4週固定後の右膝関節内肉眼所見

増殖した滑膜が滑膜内顆及び外顆前方部の損傷部 (a, a') や十字靭帯 (b) と癒着している。

### C. 損傷部の修復過程

#### 1. 肉眼所見

##### a. CPM 群, 放置群

いずれの群もほぼ同様の肉眼所見を呈した。

荷重部：1, 2週では陥凹が明瞭で、赤白色の修復組織が占めた。3週で浅い陥凹を呈し、4週でも陥凹するものは多いが、ほぼ平坦になるものもあった。修復組織は白色～半透明で正常の関節軟骨に近い色調を呈した。

非荷重部：1, 2週では明らかな陥凹を呈し、赤白色の修復組織が占めた。3週でもやや陥凹を呈するが、4週ではほぼ平坦となり色調も正常軟骨に近くなっていた。

##### b. ギプス固定群

荷重部：4週でも依然、陥凹するものが多く、色調も赤色～白赤色を呈し、正常軟骨とは異なるものが多かった。

非荷重部：4週までいずれも滑膜と癒着し、固定期間が長くなるほど癒着が高度であった (Fig. 8)。

#### 2. 組織学所見

##### a. CPM 群

荷重部：

1週；修復組織は壊死組織と細胞成分の乏しい線維性組織から成り、損傷部周辺の骨髄や骨梁の周辺に多数の未分化な間葉系の細胞を認めた (Fig. 9,a)。

2週；修復組織内に血管新生を伴う未分化間葉系細胞が見られるようになるが (Fig. 9,b), 中心部では壊死組織や線維性組織を認めた。

3週；未成熟な軟骨細胞が見られるようになり (Fig. 9,c), 深層の一部には硝子軟骨も見られた。深層では骨梁の新生が見られた。

4週；ほとんどの損傷部では深層に硝子軟骨が形成されるが (Fig. 9,d), 表層では線維性組織や未成熟な軟骨細胞が占めた (Fig. 11,a')。修復組織の中心部の壊死や cyst が約2割に見られた。

非荷重部：

1週；損傷部は壊死組織と細胞成分の乏しい線維性組織が占め (Fig. 10,a), 修復組織の底部に未分化な間葉系の細胞を認めた。

2週；修復組織は血管新生を伴う未分化間葉系細胞からなり (Fig. 10,b), 深層に軟骨組織が見られることもあった。

3週；修復組織中には軟骨組織が増加し、深層では分化した硝子軟骨が占めた (Fig. 10,c)。

4週；修復組織の表層は線維性組織、深層では軟骨組織が占めた (Fig. 11,b')。骨梁の新生は subchondral bone plate 付近まで進行した (Fig. 10,d, Fig. 11,b)。cyst を形成するものは無かった。

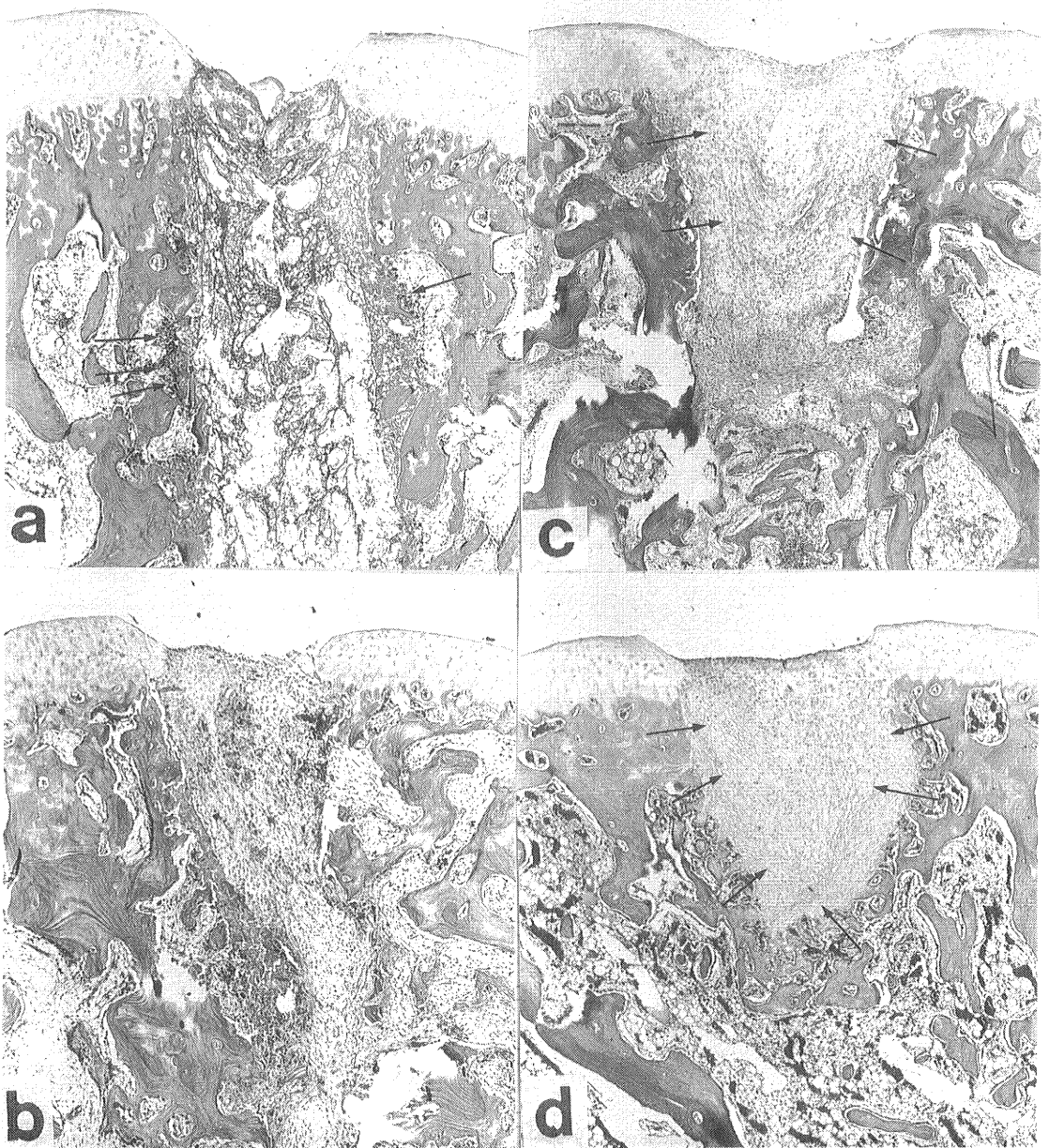


Fig. 9 CPM 負荷後の荷重部における関節軟骨損傷部の修復過程

- a. 1週：修復組織表面は陥凹し，損傷部は壊死組織と細胞成分に乏しい線維性組織からなり，損傷部周辺の骨髄，骨梁の周辺には多数の未分化間葉系細胞（矢印）が占める（H.E. 染色，×20）。
- b. 2週：修復組織内に未分化間葉系細胞が占める（H.E. 染色，×20）。
- c. 3週：修復組織内に未成熟な軟骨組織（矢印）を認める（H.E. 染色，×20）。
- d. 4週：修復組織の表面は陥凹し，tidemark の表層は主として線維性組織からなるが，深層はほぼ硝子軟骨（矢印）で満たされる（H.E. 染色，×20）。

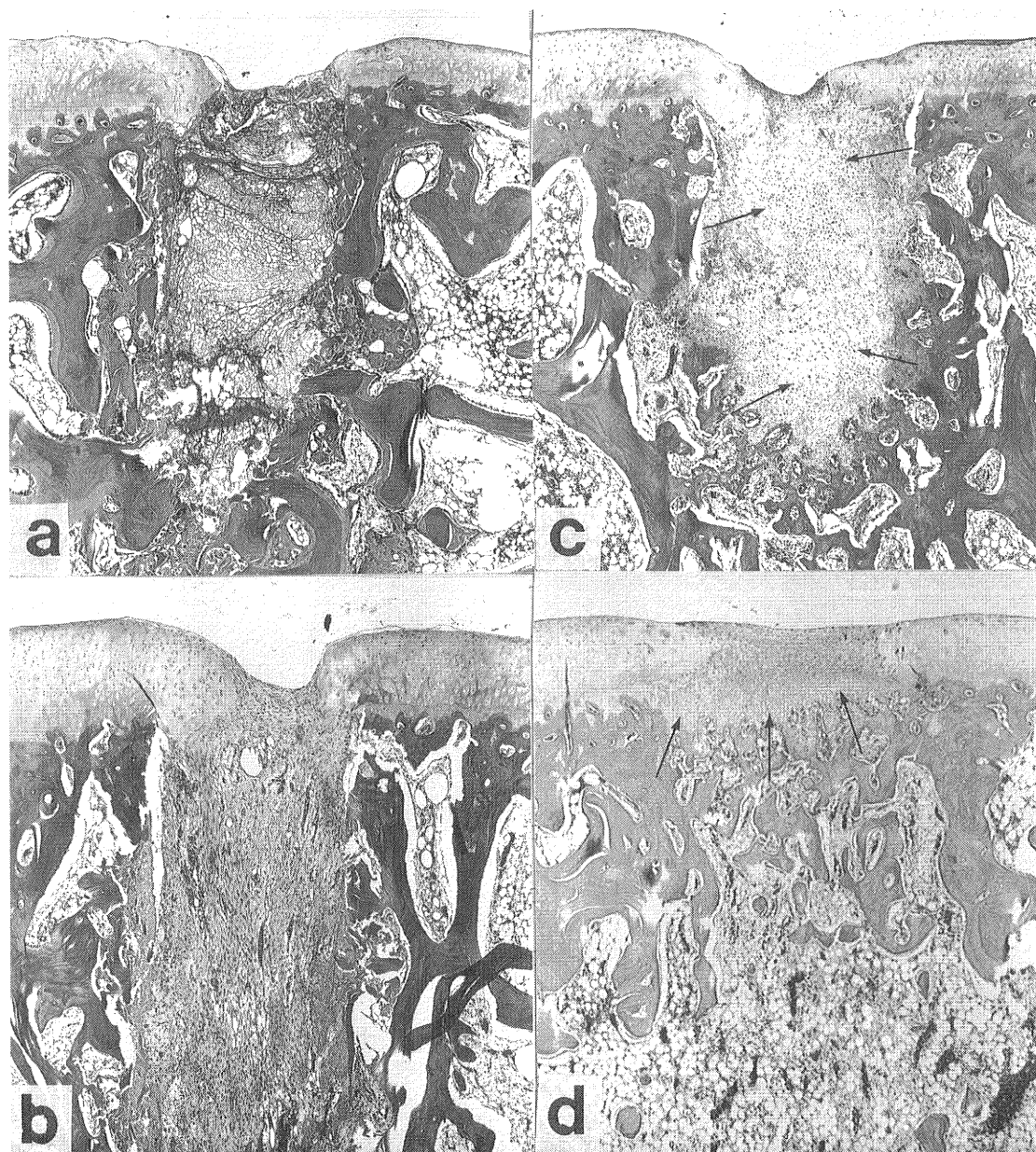


Fig. 10 CPM 負荷後の非荷重部における関節軟骨損傷部の修復過程

- a. 1週：損傷部は壊死組織と線維性成分からなる (H.E. 染色, ×20).
- b. 2週：修復組織内に多数の新生血管及び未分化間葉系細胞が占める (H.E. 染色, ×20).
- c. 3週：表層には線維性組織と未分化間葉系細胞が占めるが、深層では硝子軟骨(矢印)が見られる (H.E. 染色, ×20).
- d. 4週：修復組織表面はほぼ平坦になり、tidemark の表層は主として線維性組織が占め、下層では硝子軟骨組織(矢印)を認める. subchondral bone plate 付近まで骨新生が進行している (H.E. 染色, ×20).



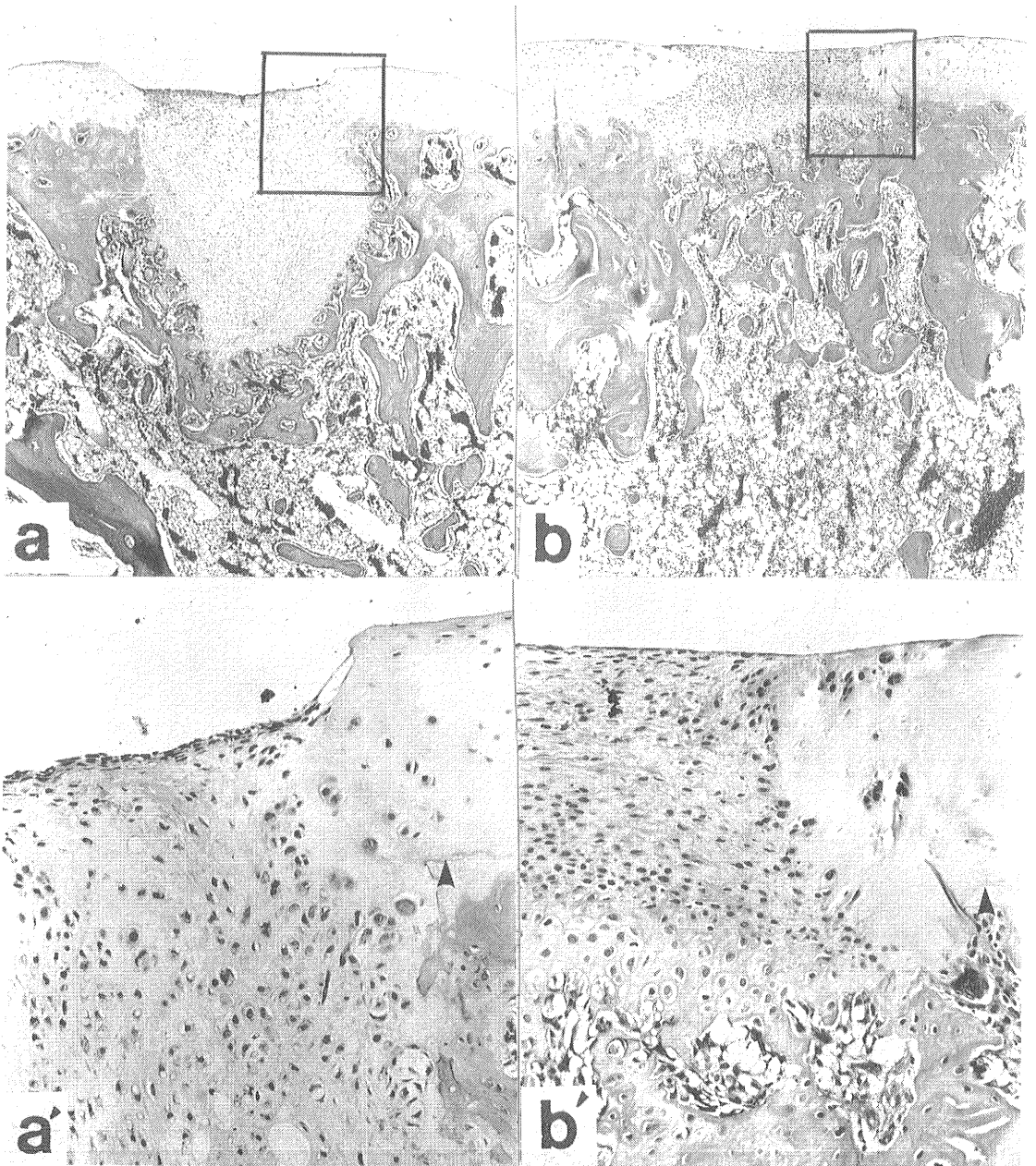


Fig. 11 4週 CPM 負荷後の修復組織像

- a. 荷重部：表面は陥凹し、修復組織はほぼ硝子軟骨が占める (H.E. 染色,  $\times 20$ ).  
 a'. 荷重部：tidemark (▲) の表層は主として線維性組織が占める (H.E. 染色,  $\times 100$ ).  
 b. 非荷重部：修復組織の表面はほぼ平坦になり、下層に硝子軟骨組織を認める。  
 subchondral bone plate 付近まで骨新生が進行している (H.E. 染色,  $\times 20$ ).  
 b'. 非荷重部：tidemark (▲) の表層は主として線維性組織が占める (H.E. 染色,  $\times 100$ ).

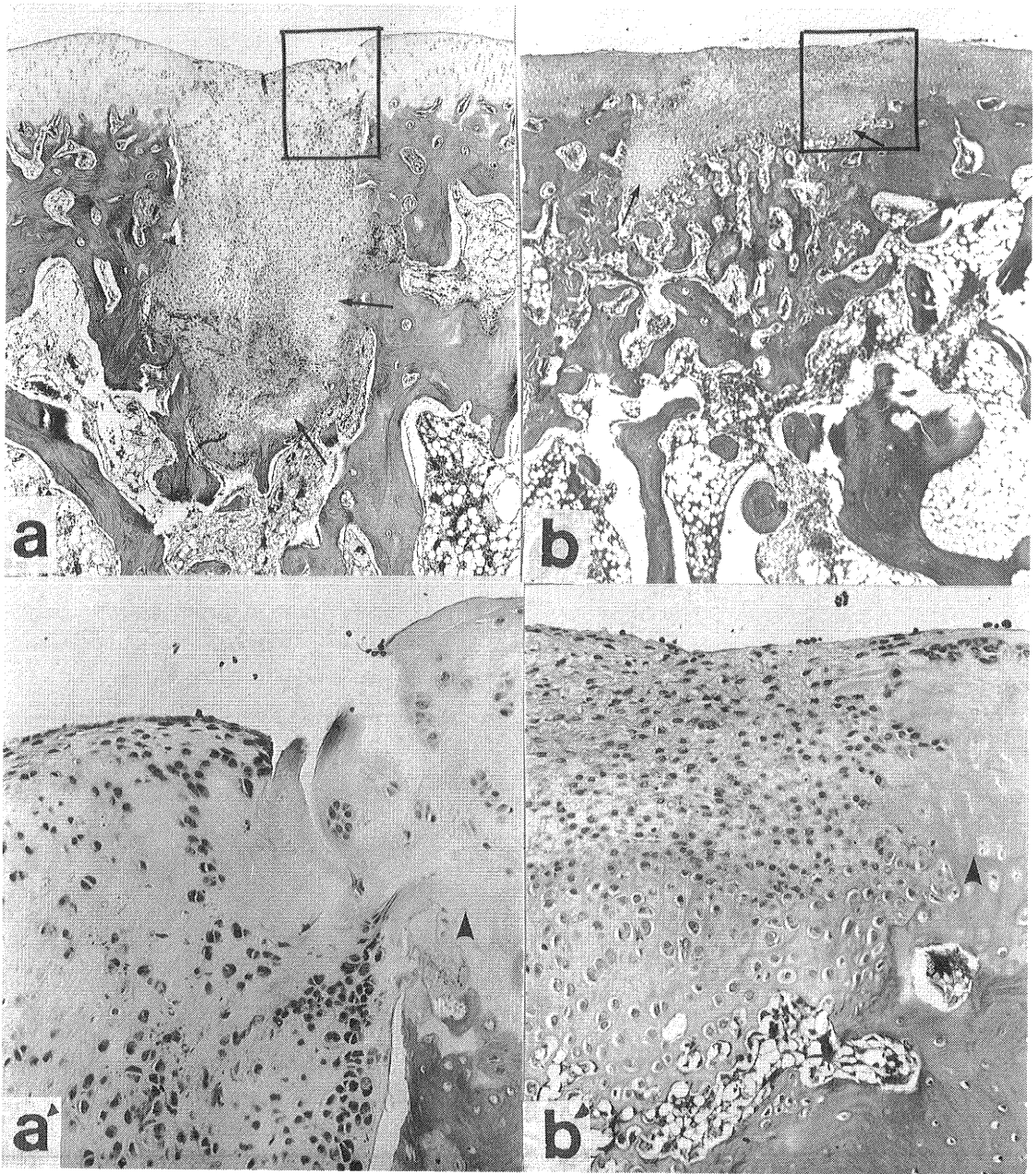


Fig. 12 4週放置後の修復組織像

- a. 荷重部：損傷部の表面は陥凹し、損傷部は種々の程度に分化した軟骨組織が占める。  
表層には未熟な軟骨組織を、深層には分化した硝子軟骨(矢印)を認める(H.E. 染色,  $\times 20$ ).
- a'. 荷重部：tidemark (▲)より表層は主として未成熟な軟骨細胞からなる(H.E. 染色,  $\times 100$ ).
- b. 非荷重部：修復組織の表層は平坦で、下層には硝子軟骨(矢印)を認める。  
骨新生が subchondral bone plate 付近まで進行している(H.E. 染色,  $\times 20$ ).
- b'. 非荷重部：tidemark (▲)より表層は主として未成熟な軟骨細胞が占める(H.E. 染色,  $\times 100$ ).

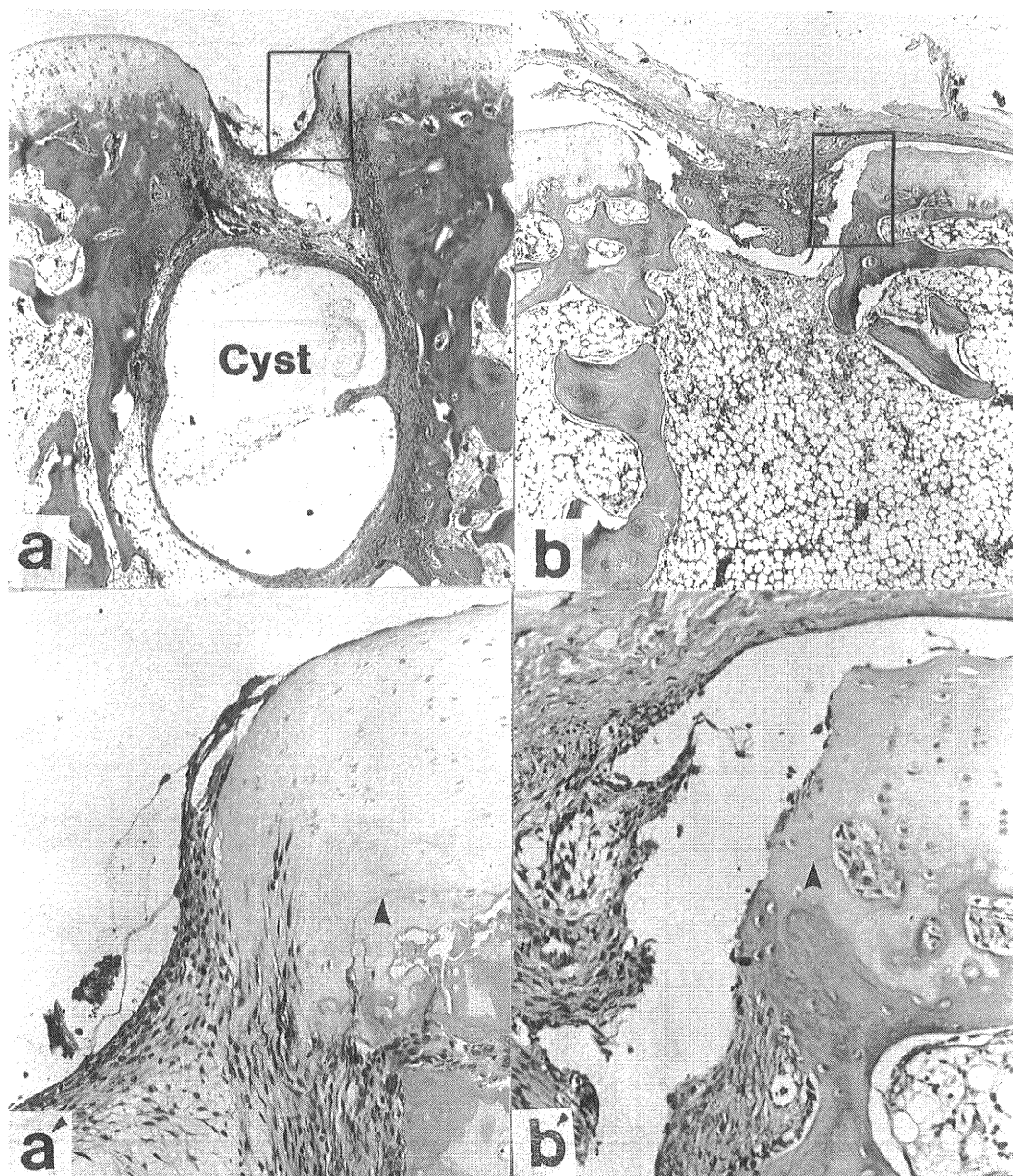


Fig. 13 4週固定後の修復組織像

- a. 荷重部：損傷部は深く陥凹し、深部に大きな cyst を形成している (H.E. 染色,  $\times 20$ ).  
 a'. 荷重部：tidemark (▲) より表層には損傷孔辺縁に付着した線維性組織を認める (H.E. 染色,  $\times 100$ ).  
 b. 非荷重部：滑膜と癒着する (H.E. 染色,  $\times 20$ ).  
 b'. 非荷重部：tidemark (▲) より表層は線維性の瘢痕組織からなる (H.E. 染色,  $\times 100$ ).



b. 放置群

荷重部：

1 週；修復組織は壊死組織と細胞成分の乏しい線維性組織から成り，修復組織の底部に未分化な間葉系の細胞を認めた。

2 週；未分化間葉系細胞が多くなるが，中心部に壊死組織や cyst を形成するものもあった。

3 週；主に未成熟な軟骨組織から成り，深層では一部に硝子軟骨も見られた。

4 週；修復組織内に硝子軟骨を形成するもの (Fig. 12, a, a') は 6 割あったが，残りには硝子軟骨を認めなかった。3 割に cyst の形成を認めた。

非荷重部：

1 週；修復組織表層では壊死組織と細胞成分の乏しい線維性組織を認め，深層では血管新生と多数の未分化間葉系の細胞を認めた。

2 週；血管新生を伴う未分化間葉系細胞が占め，一部では軟骨組織も見られた。

3 週；表層では線維性組織や未分化な軟骨細胞が占め，深層では分化した硝子軟骨が占めた。盛んな骨梁新生が見られた。

4 週；表層では線維性組織や未成熟な軟骨組織が，深層では硝子軟骨を認めた。骨新生は subchondral bone plate 付近まで進行していた (Fig. 12, b, b')。

c. 固定群

荷重部：

1 週；表層には出血や壊死組織を認めた。修復組織の大半は細胞成分の乏しい線維性組織が占め，底部では未分化な間葉系細胞を認めた。

2 週；細胞成分が多くなり，骨組織との境界部には盛

んな血管新生を認めたが，修復組織の中心部には壊死組織が残存していた。

3 週；主として線維性組織が占め，軟骨組織は認めなかった。

4 週；修復組織の大半は線維性組織で，一部に軟骨組織を認めるものもあった。半数に cyst を形成していた (Fig. 13, a, a')。

非荷重部：

1 週；損傷部には出血や壊死組織とともに多数の間葉系細胞と新生血管の増生を認めた。

2 週；表層は線維性組織が占め，滑膜と癒着していた。骨梁の新生が盛んで，深部には時に軟骨様組織を認めた。

3 週及び 4 週；損傷部は線維性組織が占め，滑膜と癒着していた (Fig. 13, b, b')。軟骨組織及び，cyst は認められなかった。

3. 修復組織の評価

a. 修復組織の表面の形状 (Table 1, Table 4)

(1) CPM 群

荷重部：3 週まではいずれも陥凹し，4 週でも浅い陥凹を残すものが 9 損傷中 6 (66%) で，残りは平坦であった。

非荷重部：2 週から平坦になり始め，4 週では 10 損傷中 6 (60%) が平坦になった。

Salter の追試モデル：損傷部が平坦に修復されたのは，膝蓋大腿関節面で 10 損傷部中 8 と最も良好で (Fig. 14, a)，大腿骨内顆前方部では 7 損傷部中 3，内果中央部では 10 損傷部中 7，外顆中央で 9 損傷部中 4 で，総合すると 36 損傷中 22 (61%) であった。

(2) 放置群

荷重部：4 週でも陥凹するものが多く，深い陥凹も 3

Table 1 後療法及び経過期間の差による修復組織の表面の形態

経過期間 後療法 部位 表面形態	1 週			2 週			3 週			4 週															
	CPM		放置	CPM		固定	CPM		放置	固定	CPM		放置	固定											
	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷											
Flat					2	1			2	3	1			6	3	6	2		1						
Slight Depression	5	4	6	7	6	4	7	10	5	8	2	5	6	9	7	6		4	4	6	3	5	1	8	
Deep Depression		4	4	3		5			1	2		4	1		2		4						3		1
Adhesion					4						7						9								6

数値は損傷部数を示す

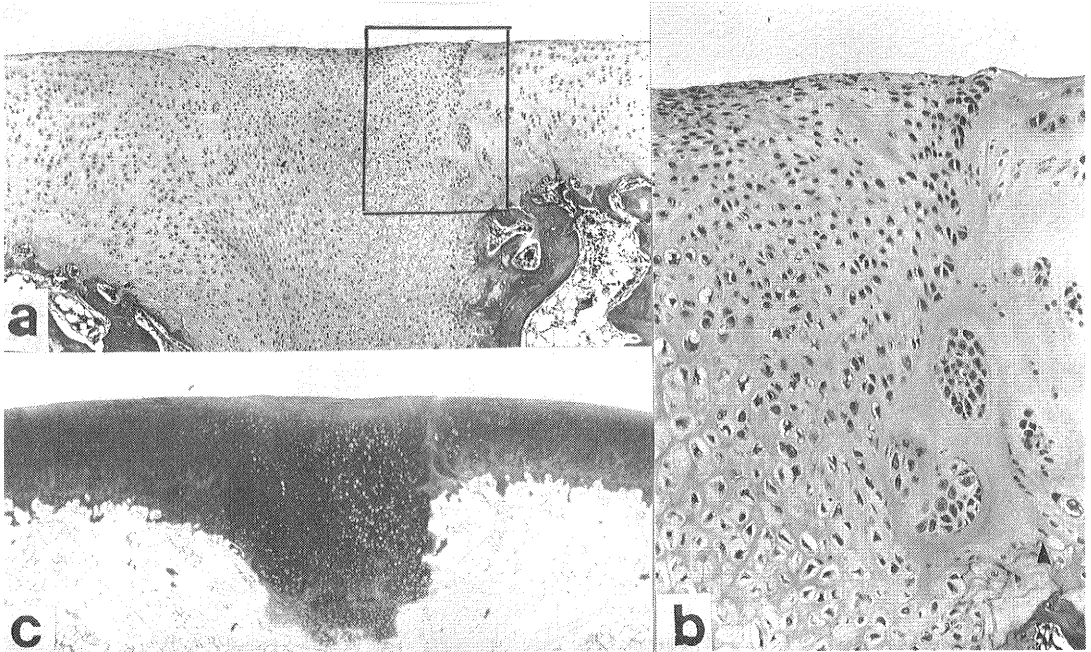


Fig. 14 4週 CPM 負荷後の膝蓋大腿関節面損傷部の修復組織像

- a. 修復組織の表面は平坦で、健全軟骨部との接合は良好である (H.E. 染色, × 30).
- b. tidemark (▲)より表層の修復組織は硝子軟骨からなる (H.E. 染色, × 100).
- c. 修復組織の基質はほぼ正常な metachromasia を呈する (H.E. 染色, × 20).

Table 2 後療法及び経過期間の差による関節軟骨欠損部に占めた修復組織 (tidemark より表層) の主要構成細胞

細胞形態	経過期間		1 週		2 週		3 週		4 週															
	後療法		固定		固定		固定		固定															
	部位	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷													
Hyaline Cartilage										2	1		1											
Immature Cartilage					1	3			3	2	6		1	1	2	3	2	2						
Fibrous Tissue	6	6	10	10	10	9	8	9	4	10	9	9	6	7	4	9	9	7	7	6	6	7	7	8

数値は損傷部数を示す

(30%) あり、平坦に修復されたのは10損傷中2 (20%) にすぎなかった。

非荷重部：徐々に平坦化し、4週では9損傷中6 (67%) が平坦になった。

(3) 固定群

荷重部：3週でまではいずれも陥凹し、4週でも10損

傷中9 (90%) が陥凹し、わずか1損傷部 (10%) が平坦となった。

非荷重部：全経過を通じ滑膜との癒着を認めた。

b. tidemark より表層に占める修復組織の主要構成細胞 (Table. 2, Table 4)

荷重部, 非荷重部：全経過を通じ、いずれの群におい

でも fibrous tissue が多くを占めた。4 週で hyaline cartilage の占める割合は CPM 群の非荷重部10損傷中 2 (20%)、同じく荷重部 9 損傷中 1 (11%) 及び放置群の荷重部10損傷中 1 (10%) のみで、各群間での有意の差は無かった。

Salter の追試モデル：hyaline cartilage で修復されたのは膝蓋大腿関節面で10損傷部中7と最も良好 (Fig. 14,b) で、大腿骨内顆前部で7 損傷部中3、内顆中央部では10損傷部中4、外顆中央で9 損傷部中3で、総合すると36損傷部中17 (47%) であった。残りは immature cartilage による修復が 6 (17%)、fibrous tissue が13

(36%) であった (Table 4)。

c. tidemark より表層の修復組織の基質の metachromasia の程度 (Table 3, Table 4)

荷重部, 非荷重部：全経過を通じ、いずれの群でも正常の metachromasia を呈したものは無かった。

Salter の追試モデル：ほぼ正常な metachromasia を呈したのは膝蓋大腿関節面で10損傷部中6と最も良好 (Fig. 14,c) で、大腿骨内顆前部では7 損傷部中2、内顆中央部では10損傷部中3、外顆中央では9 損傷部中3で、総合すると36損傷部中14 (39%) であった。

以上の3つの評価基準のいずれにおいても優れたもの

Table 3 後療法及び経過期間の差による関節軟骨欠損部に占めた修復組織 (tidemark より表層) の基質の Metachromasia

経過期間 後療法 部位 Meta- chromasia	1 週						2 週						3 週						4 週						
	CPM		放置		固定		CPM		放置		固定		CPM		放置		固定		CPM		放置		固定		
	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	非荷	荷	
Normal ~ Near-normal																									
Moderate															1						1	2		2	1
Slight								1	1						3	3	2	2		1	1	5	1	3	1
No	6	6	10	10	10	9	9	9	6	10	9	9	8	9	7	7	9	7	8	2	8	5	7	8	

数値は損傷部数を示す

Table 4 Salter の追試モデルにおける CPM4 週負荷後の修復組織の組織学的評価結果

修復組織の評価	損傷部	膝蓋大腿 関節面 n = 10	内顆前方 n = 7	内顆中央 n = 10	外顆中央 n = 9	合計 n = 36
表面の形態						
Flat		8	3	7	4	22 (61%)
Slight Depreunion		2	3	3	5	13
Deep Depression		0	1	0	0	1
主要構成細胞						
Hyaline Cartilage		7	3	4	3	17 (47%)
Immature Cartilage		1	0	3	2	6
Fibrous Tissue		2	4	3	4	13
Metachromasia の程度						
Normal or Near-normal		6	2	3	3	14 (39%)
Moderate		3	1	2	1	7
Slight		0	2	3	3	8
No		1	2	2	2	7

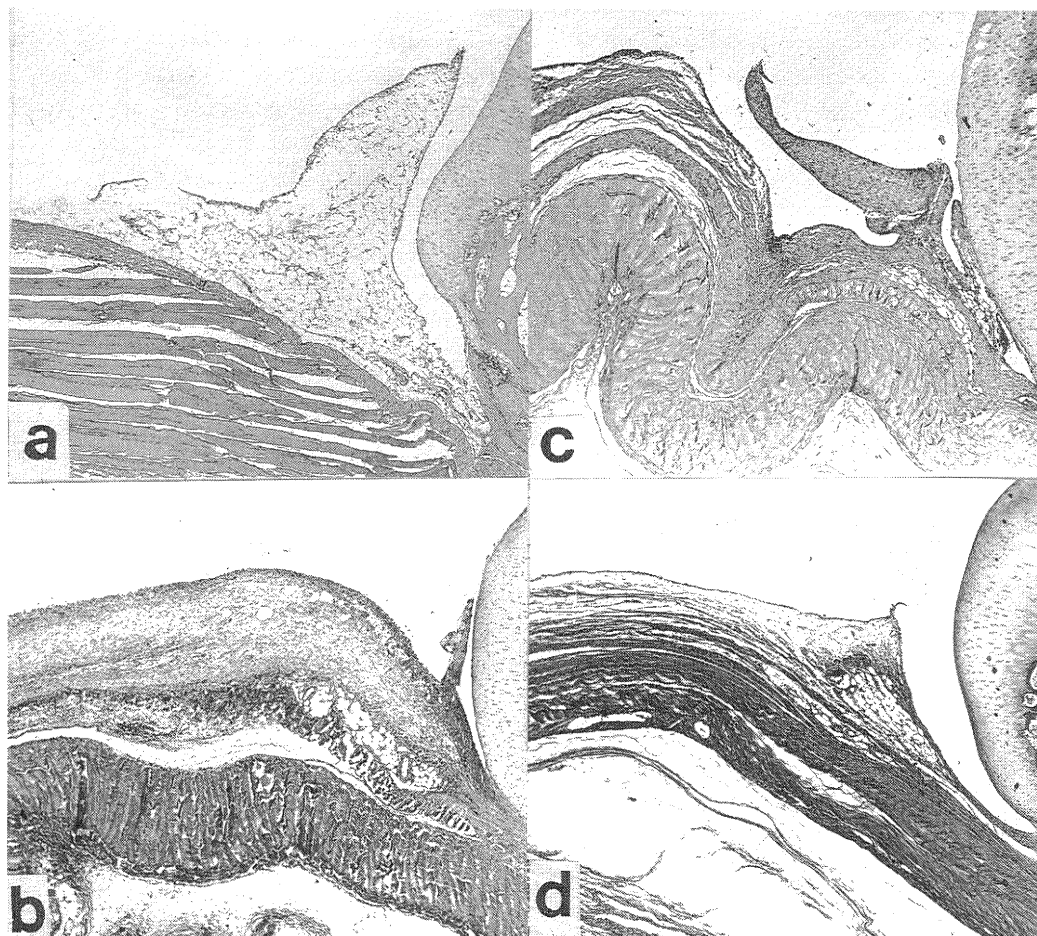


Fig. 15 CPM 負荷後の右膝関節の滑膜組織所見

- a. 正常の滑膜組織像 (H.E. 染色,  $\times 20$ ).
- b. CPM 1週: 滑膜の浮腫, 滑膜細胞の著しい増加及び血管の増生を認める (H.E. 染色,  $\times 20$ ).
- c. CPM 2週: 滑膜の肥厚, 滑膜細胞の増加を認める (H.E. 染色,  $\times 20$ ).
- d. CPM 4週: 血管及び線維成分の若干の増生を認める (H.E. 染色,  $\times 20$ ).

は Salter の追試実験においては全損傷部の33%を占めていた。しかし、荷重部及び非荷重部の損傷部の中にはこのように3つとも優れていたのは全く存在しなかった。

#### 4. CPM 群における滑膜の組織所見

1週では滑膜の浮腫, 滑膜細胞の著しい増加, 血管増生を認めた (Fig. 15,b)。2週では浮腫は消退し (Fig. 15,c), 4週で軽度の滑膜の肥厚を認めた (Fig. 15,d)。

### IV 考 察

#### A. 関節運動が損傷軟骨の修復に及ぼす影響について

術後に関節を固定せず, 自由な運動を許した方が損傷

軟骨の修復が良いことは Wigren<sup>17)</sup>, Hohl<sup>6)</sup>, 衣川<sup>20)</sup>, 榊田<sup>21)</sup> らの報告に見られるようにほぼ意見の一致を見ている。さらに Salter は術直後から関節に持続他動運動 (CPM) を負荷する方が術後放置群 (非固定群) や固定群よりも優れた修復が得られることを証明した<sup>11)</sup>。

著者も Salter と同様の軟骨損傷モデルに CPM を負荷した結果, 彼と有意の差の無い成績を得た。

ところで, Salter は軟骨損傷の種々の条件の違いによる CPM の効果について次のような実験結果を報告している。

1) 成熟度の違いについて: 3週間の CPM 負荷により未成熟家兎では52%が, 成熟家兎ではやや劣るもの

の44%が硝子軟骨で修復され、成熟度にかかわらず CPM の効果がある<sup>11)</sup>。

2) 損傷部の深さに関して：軟骨全層欠損では深さの差は修復に影響しない<sup>13)</sup>。

3) 損傷部の大きさに関して：直径 3.5mm の比較的大きな欠損では CPM を負荷しても硝子軟骨による修復は得られない<sup>10)</sup>。

しかし、Salter は膝関節という荷重関節において非荷重部に属する 4 カ所の軟骨全層欠損の修復について報告したが、最も重要な荷重部の損傷の修復については述べていない。

### B. 荷重部と非荷重部の修復の差について

Salter が行ったような非荷重部の修復に関する結果からだけでは、特に荷重部の修復が問題になる人間の膝関節における損傷軟骨の修復を予測することには問題があり、部位による修復の差を知る必要がある。

そこで著者は荷重部と非荷重部に分けて修復に違いがあるか否かを検討した。

その結果、CPM を負荷した Salter の追試モデルの成績は彼の成績と有意の差が無く、損傷部位別では膝蓋大腿関節面の修復が最も良かった。しかし、荷重部の修復は Salter の追試モデルの成績より有意に ( $p < 0.01$ ) 劣っていた。

すなわち、CPM を負荷しても損傷部位によって修復は異なり、膝蓋大腿関節面の修復は良く、荷重部の修復は悪いことがわかった。

荷重部の修復が悪かった原因については、いずれの 3 群とも荷重部の修復には差がないことから術後の荷重が修復を悪くしたというより、むしろ、荷重部という解剖学的部位の特異性によると考えられる。

このような修復の差を生ずる解剖学的差異を明確に特定することはできなかったが、以下の要因が考えられる。

修復が最も良好であった膝蓋大腿関節面の損傷部は常に膝蓋骨関節面からの圧迫や摩擦を受けている。一方、大腿骨顆部も脛骨関節面との接触はあるが、半月板や滑膜などとの接触も多く、膝蓋大腿関節とは環境が異なる。すなわち、損傷軟骨の修復には膝蓋大腿関節面のような関節軟骨面から直接に反復摩擦や圧迫が加わる環境の方が有利であることが推察される。

Hohl は猿の膝関節軟骨の損傷実験で関節運動中に摩擦と圧迫がかかる部位で硝子軟骨への分化が見られると報告した<sup>6)</sup>。また Bassett は組織培養実験から圧迫と低酸素分圧環境が軟骨組織の形成を誘導することを報告しており<sup>1)</sup>、mechanical stress は軟骨修復には必要と考

えられる。

人間の場合も家兎の実験結果を参考にすると、大腿膝蓋関節面の損傷に CPM を負荷することにより良好な修復を期待し得る。

しかし、人間の場合、荷重部は大腿骨内顆及び外顆中央部であり、その修復は術後の CPM、非固定、固定にかかわらず不良であることが予測される。

### C. 修復組織の転帰について

Michell は成熟家兎の膝関節に直径 1 mm の軟骨全層欠損を多数作製し、術後よりケージ内で飼育した結果 3 カ月で hyaline cartilage で修復されたが、1 年後には collagenous tissue になったと報告した<sup>9)</sup>。

大久保は未成熟ラットの関節軟骨の修復を電顕的に観察した結果、損傷後 12 週で修復組織は正常軟骨と酷似するが、48 週では修復組織の細胞内のグリコーゲン沈着、空胞形成、基質の変化などの変性所見が見られたと報告した<sup>18)</sup>。

また、Furukawa は成熟家兎の膝蓋大腿関節面の軟骨全層欠損の修復組織の生化学組成の分析を行った結果、経過とともに collagen content が増加し、hexosamine や proteoglycan が減少し、collagen は 1 年経過しても Type 1 collagen が 10% 混在しており、長期的にも正常軟骨とは性状が異なることを報告した<sup>4)</sup>。

しかし、Salter は術後 3 週間の CPM の負荷によりできた修復組織が 1 年後も良く保持されたと報告している<sup>12)13)</sup>。長期に保持された理由については、CPM によって硝子軟骨による修復が得られたこと、損傷部位が力学的負荷の少ない非荷重部であったことなどが推察される。

著者の実験では荷重部の損傷は術後 4 週間 CPM を負荷しても修復組織の表層は陥凹し、線維性組織からなるものが多かったことから、術後 4 週ではまだ荷重負荷に耐えられないと考えられる。今後、さらに長期間 CPM を負荷した場合の修復や、CPM を終了した後の修復がどう行われるのかなどに関して長期的観察を要する。

### D. 実験動物の CPM 療法に対する耐久性について

CPM の負荷期間中の死亡率について、Salter は未成熟家兎 100 羽中 2 羽 (2%) と報告したが<sup>8)</sup>、著者の実験では、37 羽中 7 羽 (19%) と高率であった。これは動物の種の違いや健康状態、飼育環境、実験施設などの影響が考えられる。

また Salter は CPM 負荷期間中の家兎の状態は“comfortable”に見え、体重も増加すると述べた<sup>11)</sup>。

しかし、著者の実験では CPM 中の家兎の体重は不変か、むしろ減少しており、術後放置群の体重増加と比較し有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。一方、固定群の体重の推移とは差が無かった。

今後は全身的な束縛を加えずに CPM が負荷できる実験モデルを考案することも必要であろう。また、より長期間の CPM 療法が有効なことが立証されれば、臨床例においてそれを実施することは可能である。

## V. 結 語

1. Salter の家兎膝関節を用いた実験報告では明確にされていない CPM を負荷した荷重部と非荷重部の関節軟骨修復の差について検討する目的で以下の実験を行った。

2. 未成熟家兎の膝関節の荷重部と非荷重部の軟骨全層欠損 (直径 1 mm, 深さ 4 mm) が術後の CPM, ケージ内放置, 固定とではどう異なるかを以下の指標により観察した。

- 1) 修復組織の表面の形態
- 2) 関節軟骨欠損部の修復組織 (tidemark より表層) の主要構成細胞
- 3) 関節軟骨欠損部の修復組織 (tidemark より表層) の基質の metachromasia の程度

### 3. 結 果

(1) 荷重部では CPM を 4 週負荷しても損傷部の多くは陥凹し、線維性組織が多かった。

(2) 荷重部の修復は CPM 群、放置群及び固定群で差は無かった。

(3) 非荷重部 (大腿骨内顆及び外顆の前方部) の修復は CPM により 4 週までに約 6 割の損傷部が平坦に修復されたが、tidemark より表層は線維性組織が占めた。放置群でも同様の組織所見であった。一方、固定群では滑膜と癒着し、軟骨組織は形成されなかった。

(4) Salter の追試モデル (大腿骨内顆及び外顆中央部、内顆前方部、膝蓋大腿関節面に作製した直径 1 mm, 深さ 4 mm の軟骨全層欠損) に術後 4 週間 CPM を負荷した結果、47% が hyaline cartilage, 39% がほぼ正常の metachromasia を呈し、Salter の成績と有意の差はなかった。部位別では、膝蓋大腿関節面の修復が最も良好であった。

4. 以上の結果から荷重部の損傷に CPM を術後 4 週まで負荷しても荷重負荷に耐えることはできないと考えられる。

今後、より長期間 CPM を負荷した場合の修復や、

CPM を終了した後の修復組織の継時的変化などに関して、長期的観察が必要である。

(本研究の一部は第 3 回日本整形外科基礎学術集会上において発表した。)

## 謝 辞

稿を終えるにあたり御指導いただきました田島達也教授に深謝いたします。また、実験に御協力いただきました教職員各位、錦織新一、赤沢秀喜、斉藤昌文各技官に御礼申しあげます。さらに、CPM machine の製作に御協力いただいた広川製作所の社員の方々に感謝の意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) Bassett, C.A.L.: Current concepts of bone formation. *J. Bone Joint Surg.*, **44-A**: 1217~1244, 1962.
- 2) Campbell, C.J.: The healing of cartilage defects. *Clin. Orthop.*, **64**: 45~63, 1969.
- 3) Convery, F.R., Akeson, W.H. and Keown, G.H.: The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horse. *Clin. Orthop.*, **82**: 253~262, 1972.
- 4) Furukawa, T., Eyre, D.R., Koide, S. and Glimcher, M.J.: Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J. Bone Joint Surg.*, **62-A**: 79~89, 1980.
- 5) Ghadially, F.N., Thomas, I., Oryschak, A.F. and Lalonde, J.M.: Long-term results of superficial defects in articular cartilage: A scanning electronmicroscope study. *J. Pathol.*, **121**: 213~217, 1977.
- 6) Hohl, M. and Luck, V.: Fracture of the tibial condyle. *J. Bone Joint Surg.*, **38-A**: 1001~1018, 1956.
- 7) Mankin, H.J.: The response of articular Cartilage to mechanical injury. *J. Bone Joint Surg.*, **64-A**: 460~466, 1982.
- 8) Kumar, A., Wong, D.A., Johnson, R.G., Herbert, M.A. and Salter, R.B.: The restraint of rabbits in a special sling. *Lab. Animal Sci.*, **29**: 512~514, 1979.
- 9) Michell, N. and Shepard, M.: The resurfacing

- of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J. Bone Joint Surg.*, **58-A**: 230~233, 1976.
- 10) **O'Driscoll, S.W. and Salter, R.B.**: The repair of major osteochondral defects in joint surface by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal graft stimulated by continuous passive motion. *Clin. Orthop.*, **208**: 131~140, 1986.
- 11) **Salter, R.B., Simmonds, D.F., Malcolm, B.W., Rumble, D.J., MacMichael, Douglas and Clements, N.D.**: The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit. *J. Bone Joint Surg.*, **62-A**: 1232~1251, 1980.
- 12) **Salter, R.B., Minster, R.R., Clements, N., Bogoch, B. and Bell, R.S.**: Continuous passive motion and the repair of full-thickness articular cartilage defects—A one year follow-up. *Orthop. Trans.*, **6**: 266~267, 1982.
- 13) **Salter, R.B., Harris, D.J. and Bogoch, E.R.**: Further studies in continuous passive motion. *Orthop. Trans.*, **2**: 292~293, 1978.
- 14) **Salter, R.B. and Hattis, D.J.**: The healing of intra-articular fractures with continuous passive motion. *AAOS Lecture Series*, **28**: 102~117, 1979.
- 15) **Salter, R.B.**: Motion vs rest: why immobilize joints? Presidential address to the Canadian Orthopedic Association. *J. Bone Joint Surg.*, **64-B**: 251~254, 1982.
- 16) **Salter, R.B., Hamilton, H.W., Wedge, J.H., Tile, M., Torode, I.P., O'Driscoll, S.W., Muruaghan, J.J. and Saringer, J.H.**: Clinical application of basic research on continuous passive motion of disorders and injuries of synovial joints: A preliminary report of a feasibility study. *J. Orthop. Res.*, **1**: 325~342, 1984.
- 17) **Wigren, A., Falk, J. and Wik, O.**: The healing of cartilage injuries under the influence of joint immobilization and repeated hyaluronic acid injections. *Acta orthop. Scand.*, **49**: 121~133, 1978.
- 18) 大久保俊一： ラット関節軟骨損傷後の修復過程における電子顕微鏡学的研究. *日整会誌*, **57**: 167~185, 1983.
- 19) 沖 永明： 関節骨折の修復に関する実験的研究, *日整会誌*, **36**: 55~65, 1962.
- 20) 衣川弘昭： 早期運動の関節軟骨損傷の修復に及ぼす影響に関する実験的研究, *京都府医大誌*, **91**: 87, 1982.
- 21) 榊田喜三郎： 関節軟骨損傷を伴う関節部骨折, *日整会誌*, **61**: 1305~1321, 1987.
- 22) 拓殖 洋, 佐々木鉄人, 須々田幸一, 阿部和厚： ウサギ培養軟骨細胞の軟骨損傷部内同種移植—損傷関節軟骨の修復に関する実験的研究—. *日整会誌*, **57**: 837~848, 1983.
- 23) 田中英城, 関 利明, 斎藤英彦, 田島達也： 手の外科における Sutter cpm 5000 の使用経験, サッター cpm 研究会記録, 武田薬品工業株式会社医療機器部, 大阪, 4~8, 1988.
- 24) 西本裕俊： 同種関節軟骨移植に関する実験的研究—組織学および免疫学的検索を中心として—, *中部整災誌*, **26(6)**: 1963~1977, 1983.

(平成元年2月8日受付)