

## 【第124回生涯教育講座】

## 膝スポーツ傷害に対する治療の現状と課題

うち お ゆう じ  
内 尾 祐 司

キーワード：膝関節，関節軟骨，半月板，スポーツ傷害，再生医療

## 要 旨

近年，運動・スポーツの頻度や強度が増加する中，成長期の膝関節軟骨・半月板傷害（外傷と障害）の発症は多く，その克服は運動器疾患における喫緊の課題の一つである。代表疾患である離断性骨軟骨炎に対する保存療法の有効性は年齢に影響され，骨穿孔術のそれは限定的である。同疾患の病巣部や骨軟骨骨折に対する骨軟骨片固定術は接合固定材料に課題が残されている。一方，軟骨損傷に対する骨髄刺激法は限定的である一方，骨軟骨柱移植術は早期復帰ができ有効であるものの，適応面積に限界がある。また，培養自家軟骨細胞移植術は二期的手術を必要とし，合併症や再手術のリスクがある。さらに，半月板全・亜切除術後に生じる有痛性膝関節障害は軟骨への過負荷が生じており放置すれば変形性膝関節症を招来する危険性が高い。今後，これらの課題を克服し，高い有効性と安全性をもち，低侵襲性である生物学的膝再建を目指した治療法の確立が望まれる。

## はじめに

若年者の膝スポーツ傷害は，骨，関節軟骨，半月板，および腱・靭帯への外傷あるいは障害によって様々な病態を形成する。骨軟骨病変では骨・軟骨骨折，軟骨損傷，骨端線離開，離断性骨軟骨炎，Osgood-Schlatter 病，有痛性分裂膝蓋骨などが，半月板傷害では半月板損傷，円板状メニスクスなどが，腱・靭帯では，腱・靭帯損傷，腸脛靭帯炎，鷲足炎，ジャンパー膝などが，滑膜

炎ではタナ障害，膝蓋下脂肪体炎などがある。これらのうち，関節軟骨・半月板障害は比較的多く，的確な治療が行われないと変形性膝関節症 osteoarthritis (OA) を招来する危険性が高い。本稿では，膝スポーツ傷害のうち骨軟骨病変および軟骨病変に対する生物学的膝再建をめざした治療の現状を概説し，その課題について考察する。

## 1. 骨軟骨病変の治療

## 1) 膝離断性骨軟骨炎 osteochondritis dissecans (OCD)

一般に本症の予後は骨端線閉鎖前で病巣部が小さく，非分離・非荷重部であれば良好とされる。

Yuji UCHIO

島根大学医学部整形外科教室

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部整形外科教室

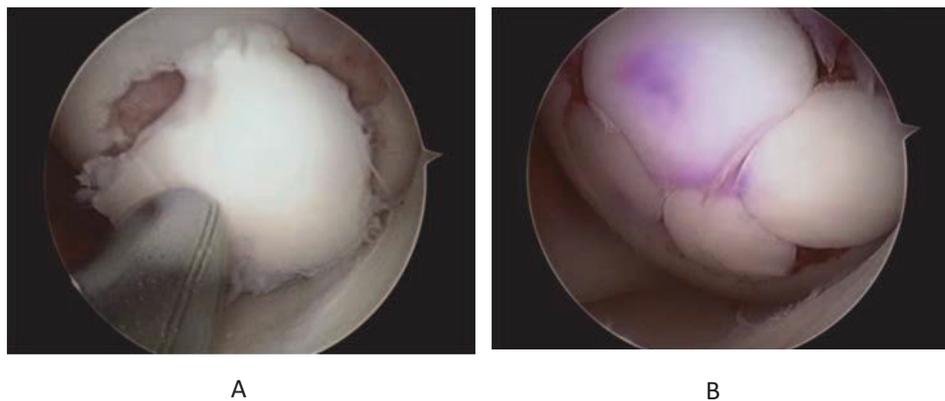


図1 左膝離断性骨軟骨炎

29歳，女性。A. 離断した骨軟骨片，B. 骨軟骨柱移植移植術

なかでも年齢は重要で，骨端線が閉鎖した成人型 adult OCD は殆ど手術が必要である<sup>1)</sup>。保存療法には安静，免荷歩行やギプス固定などがあるものの，不明な医学的根拠や不適切な評価法，ばらつき大きい治癒率など，一概に保存療法の有効性を論ずることはできない<sup>2)</sup>。また，保存療法では患者のコンプライアンスが悪ければ治癒に導くことは困難で，病変部が不安定型となれば保存療法の効果はない。

これに対して，骨穿孔術は8割に良好な成績が得られるものの，治癒にはX線像では約6か月，MRIでは約7か月が必要である。安定型で骨端線閉鎖前であれば8～9割の治癒率がある。一方，不安定型で骨端線閉鎖後では治癒率は半減し<sup>1)</sup>，骨硬化は治癒阻害因子であって，骨穿孔術は骨硬化例の転帰を変えないとする見解もある<sup>3)</sup>。

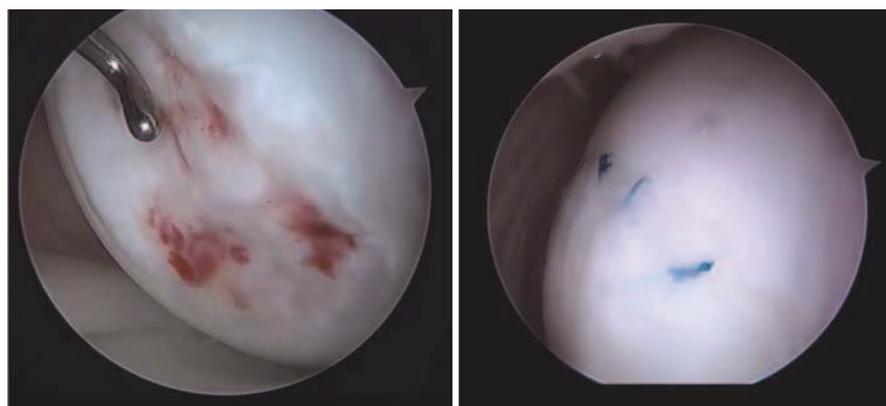
一方，骨釘や生体吸収性固定材料による骨軟骨片固定術は治癒率が7～9割と報告されている<sup>3)</sup>。しかし，生体吸収材料の吸収には長期間が必要で，異物反応やゆるみ，ピンの逸脱や周辺軟骨への傷害が指摘されている<sup>4)</sup>。

また，骨軟骨柱移植術 osteochondral autograft transplantation (OAT) については良好な短期成績が報告されている<sup>5)</sup>。これを複数採取

して移植する方法は Mosaicplasty や OATS と呼ばれる (図1)。マイクロフラクチャーとの無作為比較試験 randomized comparative study (RCT) では OATS の方が臨床成績，MRI 評価とも優れている<sup>6)</sup>。採取部位は関節切開のため，一旦筋力低下が生じるものの，1年で9割が回復し，2年では OA 変化なく，MRI で4割は完全に被覆されたと報告されている<sup>7,8)</sup>。

さらに，1994年に発表された培養自家軟骨細胞移植術 autologous chondrocyte transplantation (ACI) は少量の軟骨片から軟骨細胞を単離し培養・移植する方法<sup>9)</sup>で，cell based ACI，第1世代 ACI と呼ばれている。2012年の4年にわたる多施設試験では，臨床上，85%が良好であったというものの，35%に追加手術がされ，Failure が2割にあったという<sup>10)</sup>。2018年の systematic review では ACI は85%の良好な成績を得ることが報告され<sup>11)</sup>，12年に亘る長期においても良好な成績を維持するという<sup>12)</sup>。

これに対して当科前教授越智光夫先生は軟骨細胞をアテロコラーゲンに包埋し培養軟骨を組織工学的に作製して移植する方法を考案した<sup>13)</sup>。これは細胞基質も移植する第2世代 ACI で，軟骨細胞の形質の維持<sup>14,15)</sup>，細胞分布の均一性<sup>15)</sup>，漏出



A B  
**図2 アテロコラーゲン包埋自家軟骨細胞移植術**  
 16歳，男性。右大腿骨内側顆離断性骨軟骨炎。  
 A. 術前，B. 術後8か月

の危険性の低さ<sup>15)</sup>，基質産生<sup>16)</sup>，被覆骨膜に対する影響の低さ<sup>17)</sup>などの点で第1世代ACIと比して優れている。当科で行った術後5年以上経過した14例では骨化した1例を除き，9割に良好な結果であった。この方法は日本の民間企業に技術移転され，全国どこからも自家培養軟骨ができるシステムが構築され日本の6施設で治験が行われた。その結果，臨床評価および再鏡視による軟骨修復も良好で，有害事象も少ないことが判明した<sup>18)</sup>。平成25年4月に本法は保険適応を得，日本でもACIが認定施設でできるようになっている（図2）。

## 2) 骨軟骨骨折

骨軟骨骨折は関節内骨折である点で接合材料の制約が生じる。金属製スクリューではねじ山が関節面に出ていけば使えないことやサイズ不適合の問題をもっている。また，骨釘は脆弱で挿入時骨折する危険性がある。さらに，生体吸収性素材は長期残留し，骨には置換されず異物反応がある<sup>19)</sup>。そこで，この課題を克服するために患者の自家骨から手術室内環境で骨製スクリューを作製して固定する方法を考案した<sup>20)</sup>。実際の骨加工では金属加工と異なり鋳型でネジをつくることはできない

ため，骨を切削してネジを切り出す加工技術が必要である。しかし，方向によって骨のオステオン・ラメラ構造が異なるため力の負荷方向によって骨の硬さが異なる<sup>21,22)</sup>。また，切削刀の方向によって骨の削られ方も異なり，axial や circumferential に切削刀が入ると，オステオン・ラメラに添ってクラックが生じ，本来の切削深度以上に削られる<sup>21,22)</sup>。さらに，手術室内で使用するために滅菌可能・100V電源でコンピュータ制御・油不要で静音という条件をクリアする超小型精密旋盤の開発を行った。この骨加工プログラムを変えることで種々の骨製スクリューを作製できる



**図3 骨製スクリュー**

(図3)。

一方、精密骨加工が骨固定強度を上げることや骨製スクリューの良好な生体適合性をウサギやブタ膝関節で確認し経時的に引き抜き強度が増強することなどを明らかにした<sup>23,24)</sup>。また、スクリューのねじ山形状を変化させて引き抜き強度が上がることやウサギ関節内骨折モデルでは骨製スクリュー刺入部の軟骨修復が良好であることも判明した<sup>25-27)</sup>。さらに、骨を採取した部位の強度も有限要素法で測定するとともに、破断実験も行い、安全な採取範囲を確認した。以上の研究を基礎に、当大学医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得て、臨床応用を開始した。

これまでに偽関節・関節内骨折例など12例に臨床応用を行った。平均年齢は34歳、男性10名、女性2名で、手の舟状骨骨折後偽関節が7例、膝蓋骨脱臼骨折が2例、手根骨不安定症、第一足指の骨折後偽関節、ヘバーデン結節が各1例であった。1年以上経過観察し得た11例の結果では、1～2本の骨製ネジの作製には30～60分必要とした。術後に発症した関節リウマチ例を除いて概ね良好な結果を得た<sup>28-30)</sup>。

本法は患者には抜釘不要で異物反応を回避できること、医療従事者には設置コストがかからず手術室に持ち込み可能であること、さらに医療経済の観点では低コストであることなどの意義があると考えられる。しかし、今後、さらなる技術開発と長期に亘る、慎重な有効性と安全性の検討が必要である。

## 2. 軟骨病変

骨髄刺激法 (マイクロフラクチャー microfracture: MF) は骨梁構造の破壊が招く軟骨下骨の骨硬化や中心部の骨棘、骨嚢胞が出現することが

報告されている<sup>31)</sup>。良好な臨床成績を得るためには40歳未満で罹患期間が12か月未満、大きさが4.0cm<sup>2</sup>未満でBMIが30kg/m<sup>2</sup>未満、術前活動性が高いことなどが必要とされる<sup>32)</sup>。

一方、OATは約10年の経過観察では9割の良好な成績が得られること、採取部位痛は5%であって、1割にOAが軽度進行したとされ、本法は4cm<sup>2</sup>以下の軟骨損傷には有用な治療法であると結論され<sup>33)</sup>、MFとのRCTではOATの方が臨床成績が良く、FailureやOAの進展が少なく、活動レベルを維持できたという<sup>34)</sup>。しかし、11年以上の経過観察では、50%にOAが進行し、OCDより軟骨欠損症例が術後成績が不良であったと報告されている<sup>35)</sup>。

これに対して、第1世代ACIの多施設研究では約8割が良好であって半数がスポーツ可能であったものの、半数に何らかの追加手術がされ、5%以上の有害事象があったという<sup>36)</sup>。2016年のsystematic reviewでは11年後、約8割が良好な臨床成績を得る一方、Failureが約2割、再手術が約4割あったとし<sup>37)</sup>、2017年の20年に亘る長期成績ではsurvival rateは63%で、5例は術後1.7年でrevision ACIを、4例は人工関節を術後約6年で受けていると報告されている<sup>38)</sup>。

当教室の第2世代ACIでは術後8年で約9割が良好であり<sup>39)</sup>、生検では約7割が硝子軟骨で修復されていた<sup>40)</sup>。5年以上経過した患者の移植軟骨のMRIによる質的評価では、グルコサミノグリカン濃度は同等である一方、コラーゲン組成は未だ粗であった<sup>41)</sup>。

## 3. 半月板全・亜全切除術後膝関節軟骨損傷

本邦では2007年から8年間で約8万件の半月板手術が行われ、半月板温存の重要性は周知されて

いるといえども、約8割に切除術が行われている<sup>42)</sup>。時に半月板全・亜全切除術を余儀なくされ、その後の疼痛を生じる有痛性膝関節障害が存在する。半月板の代替として、自家半腱様筋腱やウシコラーゲンから作製したインプラントや滑膜幹細胞などがあるものの、臨床的には確立されているとは言い難い<sup>43)</sup>。

本症に対して、当科では同種半月板移植術を計画し、島根大学医学部医の倫理委員会の承認および中国厚生局の認可のもと、東海骨バンクおよび愛知骨軟部組織移植振興財団から承認を受け行った。術後1年以上の4症例において短期であるものの良好な成績を得ている<sup>44,45)</sup>。一旦、半月板が完全に消失すればOAへ進行は不可避であり、人工関節のできない若年者、青・壮年における生物学的膝再建 Biological Knee Reconstruction の一法と考える。

## おわりに

若年者膝スポーツ傷害に対する治療の現状と課題を述べた。日本の将来を担う次世代の健康を守るのは専門家としての使命である。より高い有効性と安全性および低侵襲性をもつ生物学的膝再建法の開発が望まれる。

## 謝辞

本研究に対して多大なるご支援・ご協力をいただいた、株式会社ナノ 前社長 故林亮様、前島根大学理工学部准教授大谷 忠先生、前同産業連携センター堀江修二様、島根大学生物資源科学部前教授板村裕之先生、島根県産業技術センター・センター長 吉野勝美先生、東海骨バンク・愛知骨軟部組織移植振興財団の各位に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の一部は、経済産業省、(国研) 科学技術振興機構、(公財) テルモ科学技術振興財団、(独) 日本学術振興会、(公財) 日本スポーツ治療医学研究会、島根県産業振興課の研究助成を受けた。合わせて感謝申し上げます。

## 利益相反

本研究に関する利益相反は下記の通りである。

共同研究：(株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

奨学寄付：アステラス製薬(株)、旭化成ファーマ(株)、中外製薬(株)、第一三共(株)、ファイザー(株)、科研製薬(株)、日本臓器製薬(株)、生化学工業(株)、大正富山医薬品(株)、帝人ファーマ(株)

講演等：アステラス製薬(株)、あゆみ製薬(株)、エーザイ(株)、久光製薬(株)、科研製薬(株)、持田製薬(株)、日本イーライリリー(株)、塩野義製薬(株)、大正富山医薬品(株)、帝人ファーマ(株)、オリンパステルモバイオマテリアル(株)、ヤンセンファーマ(株)

開発助成：経済産業省、(国研) 科学技術振興機構、(独) 日本学術振興会、(公財) 日本スポーツ治療医学研究会、(財) テルモ科学技術振興財団

寄付講座：なし

## 文 献

- 1) Accadbled F, Vial J, Sales de Gauzy J. Osteochondritis dissecans of the knee. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018 Feb; 104(1S): S97-S105.
- 2) Andriolo L, Candrian C, Papio T, Cavicchioli A, Perdisa F, Filardo G. Osteochondritis Dissecans of the Knee-Conservative Treatment Strategies: A Systematic Review. *Cartilage.* 2018 Feb 1: 1947603518758435. [Epub ahead of print]
- 3) Hefti F, Beguiristain J, Krauspe R, Möller-Madsen B, Riccio V, Tschauer C, Wetzel R, Zeller R. Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. *J Pediatr Orthop B.* 1999 Oct; 8(4): 231-45.
- 4) Kocher MS, Czarnecki JJ, Andersen JS, Micheli LJ. Internal fixation of juvenile osteochondritis dissecans lesions of the knee. *Am J Sports Med.* 2007 May; 35(5): 712-8.
- 5) Imade S, Kumahashi N, Kuwata S, Iwasa J, Uchio Y. Effectiveness and limitations of autologous osteochondral grafting for the treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Jan; 20(1): 160-5.
- 6) Gudas R, Simonaityte R, Cekanaukas E, Tamosiunas R. A prospective, randomized clinical study of osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondritis dissecans in the knee joint in children. *J Pediatr Orthop.* 2009 Oct-Nov; 29(7): 741-8.
- 7) Nishimura A, Morita A, Fukuda A, Kato K, Sudo A. Functional recovery of the donor knee after autologous osteochondral transplantation for capitellar osteochondritis dissecans. *Am J Sports Med.* 2011 Apr; 39(4): 838-42.
- 8) Iwasaki N, Kato H, Kamishima T, Suenaga N, Minami A. Donor site evaluation after autologous osteochondral mosaicplasty for cartilaginous lesions of the elbow joint. *Am J Sports Med.* 2007 Dec; 35(12): 2096-100.
- 9) Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6; 331(14): 889-95.
- 10) Cole BJ, DeBerardino T, Brewster R, Farr J, Levine DW, Nissen C, Roaf P, Zaslav K. Outcomes of autologous chondrocyte implantation in study of the treatment of articular repair (STAR) patients with osteochondritis dissecans. *Am J Sports Med.* 2012 Sep; 40(9): 2015-22.
- 11) Sacolick DA, Kirven JC, Abouljoud MM, Everhart JS, Flanagan DC. The Treatment of Adult Osteochondritis Dissecans with Autologous Cartilage Implantation: A Systematic Review. *J Knee Surg.* 2018 Nov 5. doi: 10.1055/s-0038-1675568. [Epub ahead of print]
- 12) Beck JJ, Richmond CG, Tompkins MA, Heyer A, Shea KG, Cruz AI Jr. What's New in Pediatric Upper Extremity Sports Injuries? *J Pediatr Orthop.* 2018 Feb; 38(2): e 73-e 77.
- 13) Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 May; 84(4): 571-8.
- 14) Uchio Y, Ochi M, Matsusaki M, Kurioka H, Katsube K. Human chondrocyte proliferation and matrix synthesis cultured in Atelocollagen gel. *J Biomed Mater Res.* 2000 May; 50(2): 138-43.
- 15) Katsube K, Ochi M, Uchio Y, Maniwa S, Matsusaki M, Tobita M, Iwasa J. Repair of articular cartilage defects with cultured chondrocytes in Atelocollagen gel. Comparison with cultured chondrocytes in suspension. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000; 120(3-4): 121-7.
- 16) Iwasa J, Ochi M, Uchio Y, Katsube K, Adachi N, Kawasaki K. Effects of cell density on proliferation and matrix synthesis of chondrocytes embedded in atelocollagen gel. *Artif Organs.* 2003 Mar; 27(3): 249-55.
- 17) Kajitani K, Ochi M, Uchio Y, Adachi N, Kawasaki K, Katsube K, Maniwa S, Furukawa S, Kataoka H. Role of the periosteal flap in chondrocyte transplantation: an experimental study in rabbits. *Tissue Eng.* 2004 Mar-Apr; 10(3-4): 331-42.

- 18) Tohyama H, Yasuda K, Minami A, Majima T, Iwasaki N, Muneta T, Sekiya I, Yagishita K, Takahashi S, Kurokouchi K, Uchio Y, Iwasa J, Deie M, Adachi N, Sugawara K, Ochi M. Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of chondral defects of the knee: a prospective multicenter clinical trial in Japan. *J Orthop Sci.* 2009 Sep; 14(5): 579-88.
- 19) Nagatani T, Mori R, Wang Y, Nakai T, Ozoe N, Uchio Y. Optimum predrilled hole size for bone screws used in osteochondral fixation: in vitro biomechanical study and clinical case. *J Orthop Sci.* 2010 Mar; 15(2).
- 20) 内尾祐司, 吉野勝美: 医学・健康・福祉—工学連携への道—骨の加工技術— 島根県産業技術センター研究報告第52号: 45-52, 2016.
- 21) Otani T, Mori R, Uchio Y, Hayashi A. Effect of microscopic tissue on bone machinability in cutting process. *International Conference on leading Edge Manufacturing in 21st Century*, 529-534, 2005.
- 22) Otani T, Nakai T, Mori R, Uchio Y. Self-Regenerative Ability of Bone and Micro Processing of Bone-Component Material in Orthopedic Surgery Healing. *Bone regeneration*, 2012, 267-282.
- 23) Imade S, Mori R, Uchio Y, Furuya S. Effect of implant surface roughness on bone fixation: the differences between bone and metal pegs. *J Orthop Sci.* 2009 Sep; 14(5): 652-7.
- 24) Imade S, Uchio Y, Ozoe N. Superior fixation of machine-made bone pegs over handmade bone pegs. *J Orthop Sci.* 2012 Sep; 17(5): 619-25.
- 25) Wang Y, Mori R, Ozoe N, Nakai T, Uchio Y. Proximal half angle of the screw thread is a critical design variable affecting the pull-out strength of cancellous bone screws. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2009 Nov; 24(9): 781-5.
- 26) Nagatani T, Mori R, Wang Y, Nakai T, Ozoe N, Uchio Y. Optimum predrilled hole size for bone screws used in osteochondral fixation: in vitro biomechanical study and clinical case. *J Orthop Sci.* 2010 Mar; 15(2): 245-50.
- 27) Kono M, Mori R, Uchio Y. Bone screws have advantages in repair of experimental osteochondral fragments. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Jul; 470(7): 2043-50.
- 28) Imade S, Mori R, Uchio Y. Treatment of scaphoid nonunion using an autologous bone screw. *J Hand Surg Eur Vol.* 2012 Nov; 37(9): 899-900.
- 29) Kumahashi N, Kuwata S, Imade S, Kono M, Takuwa H, Uchio Y. Fixation of osteochondral fractures of the patella using autologous bone screws when reconstructing the medial patellofemoral ligament after recurrent patellar dislocation: report of two cases. *J Orthop Sci.* 2014 Mar; 19(2): 359-364.
- 30) Imade S, Miyamoto W, Sanada H, Mori R, Uchio Y. Nonunion in proximal phalanx of great toe treated by grafting with precisely processed autologous bone PEG. *J Foot Ankle Surg.* 2011 Jul-Aug; 50(4): 449-52.
- 31) Fortier LA, Cole BJ, McIlwraith CW. Science and animal models of marrow stimulation for cartilage repair. *J Knee Surg.* 2012 Mar; 25(1): 3-8.
- 32) Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med* 37: 2053-63, 2009
- 33) Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, et al: Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 5: 262-7, 1997
- 32) Bobic V. Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions. *Orthopade* 28: 19-25, 1999
- 33) Hangody L, Dobos J, Baló E, et al: Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study. *Am J Sports Med* 38: 1125-33, 2010.
- 34) Gudas R, Gudaite A, Pocius A, Gudiene A, Cekanauskas E, Monastyreckiene E, Basevicius A. Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *Am J Sports Med.* 2012 Nov; 40(11): 2499-508.
- 35) Ekman E, Mäkelä K, Kohonen I, Hiltunen A, Itälä A. Favourable long-term functional and radiographical outcome after osteoautograft

- transplantation surgery of the knee: a minimum 10-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Dec; 26(12): 3560-3565.
- 36) Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 331: 889-95, 1994
- 36) Zaslav K, Cole B, Brewster R, DeBerardino T, Farr J, Fowler P, Nissen C; STAR Study Principal Investigators. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. *Am J Sports Med* 37: 42-55, 2009.
- 37) Pareek A, Carey JL, Reardon PJ, Peterson L, Stuart MJ, Krych AJ. Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean
- 38) Ogura T, Mosier BA, Bryant T, Minas T. A 20-Year Follow-up After First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med.* 2017 Oct; 45(12): 2751-2761.
- 39) Takazawa K, Adachi N, Deie M, Kamei G, Uchio Y, Iwasa J, Kumahashi N, Tadenuma T, Kuwata S, Yasuda K, Tohyama H, Minami A, Muneta T, Takahashi S, Ochi M. Evaluation of magnetic resonance imaging and clinical outcome after tissue-engineered cartilage implantation: prospective 6-year follow-up study. *J Orthop Sci.* 2012 Jul; 17(4): 413-24.
- 40) Adachi N, Ochi M, Deie M, Nakamae A, Kamei G, Uchio Y, Iwasa J. Implantation of tissue-engineered cartilage-like tissue for the treatment for full-thickness cartilage defects of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Jun; 22(6): 1241-8.
- 41) Tadenuma T, Uchio Y, Kumahashi N, Fukuba E, Kitagaki H, Iwasa J, Ochi M. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage and T2 mapping for evaluation of reparative cartilage-like tissue after autologous chondrocyte implantation associated with Atelocollagen-based scaffold in the knee. *Skeletal Radiol.* 2016 Oct; 45(10): 1357-63.
- 42) Kawata M, Sasabuchi Y, Taketomi S, Inui H, Matsui H, Fushimi K, Chikuda H, Yasunaga H, Tanaka S. Annual trends in arthroscopic meniscus surgery: Analysis of a national database in Japan. *PLoS One.* 2018 Apr 3; 13(4): e 0194854.
- 43) Uchio Y: Meniscal allograft transplantation, still unaccepted treatment option in Japan? A review. *Japan Journal of Medicine* 1(3): 175-182, 2018
- 44) Uchio Y, Takuwa H, Kuwata S, Kumahashi N: Meniscal Allograft Transplantation Combined with Cartilage Repair in the Treatment of Large Cartilage Defects of the Meniscectomized Knee Joint: A Case Report and Literature Review. *Case Reports and Literature Review* 2(3): 1-8, 2018
- 45) 内尾祐司, 多久和紘志, 桑田卓, 熊橋伸之. 同種半月板移植術の現状と課題. *整形・災害外科* 61: 1579-1587, 2018.