

令和 4 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

半月板修復再建用医療機器
審査 WG 報告書

令和 5 年 3 月

審査 WG 座長 吉矢 晋一
西宮回生病院

報告書目次

1. 本 WG の目的と方向性	1
2. 委員名簿.....	6
3. 調査報告	
(1) 力学的評価	9
(2) 動物実験	19
(3) 臨床試験のデザイン（40 歳未満）	61
(4) 臨床試験のデザイン（40 歳以上）	73
(5) 臨床評価	87
(6) 画像評価	121
(7) 吸収性材料の承認申請書に規定すべき項目について.....	143
4. 参考資料	
(1) 第一回～第四回班会議議事概要	145
(2) 合同検討会報告資料	167

本 WG の目的と方向性

西宮回生病院 吉矢晋一

はじめに

今回の半月板修復再建用医療機器審査 WG の目的や方向性を考えるためには、まず、これまでの半月板損傷に対する治療の歴史や動向を知り、それに基づいて今回の評価指標の対象となる医療機器の必要性や使用意義を明らかにする必要がある。そのような観点から、本稿では半月板損傷に対する治療について概説し、そのうえで本 WG の目指すところを考察した。

1. 半月板損傷に対する治療の歴史と動向

半月板は膝関節内の大腿骨と脛骨の間隙に介在する線維軟骨でできた弾力性のある組織であり、膝に加わった荷重の衝撃吸収、関節の安定化やスムーズな動きの誘導などの重要な機能がある。この半月板に外力が加わって損傷が起こると、損傷部が関節間隙に挟まったり、ずれたりする際に痛みや引っ掛かりといった症状が出現し、諸動作の障害の原因となる。その治療に関しては、薬剤や関節内注射、リハビリテーションなどからなる保存的治療もあるが、機械的障害をとともう症状に対して、手術を要する例も多い。

半月板損傷に伴う症状の原因となっているのは損傷部における異常な動きであり、手術については、可動性を有する損傷部の切除（半月板切除術）もしくは縫合による修復（半月板縫合術）のいずれかが選択される。手術法を選択するうえで問題となるのは、半月板は組織内の血行が乏しく、また実質内の細胞の治癒能が低いため、その自己修復・治癒能に限界があるという点である。1980 年代の Arnoczky らの研究^{2,3)}により、半月板組織にはその外周縁の関節包付着部から 10–25%程度の領域にしか血管が存在しないことや、血行の存在しない部分の断裂は治癒しないことが、明らかになっている。縫合を行っても治癒の望みがたい部位や形態の損傷に対しては、部分切除術が選択される。実臨床で手術の対象となる半月板損傷には、血行の存在しない部位を含んで生じているものや、組織内の変性を伴っているものも多く、そのため従来、半月板手術の大半は、損傷部で異常可動性を持った部分を関節鏡で見ながら切除する鏡視下部分切除術であった。過去の手術統計の報告でも、2000 年から 2010 年代の半月板損傷に対する手術総数の 90%以上は（部分）切除術であったとされている^{4,5)}。

一方、その後の研究で、半月板機能の重要性と、部分切除術に伴う半月板機能喪失の問題点（術後の変形性関節症の進行や機能的予後の不良⁶⁻⁸⁾）が明らかになってきている。また加齢に伴う変形性膝関節症は、我が国における有病者数は 2,500–3,000 万人との報告があり、社会的にも大きな問題とされているが⁹⁾、この変形性膝関節症の進行においても、半月板の機能低下、喪失が重要な影響因子であると指摘されている¹⁰⁾。そのような状況のもと、半月板手術についても、できる限り半月板組織の温存を図ることの重要性が強調さ

れてきている。その結果、我が国での半月板手術に関する統計においては、2011 年以前は縫合術の割合は 10%以下に過ぎなかったが、半月板手術の厚生労働省「レセプト情報・特定健診等情報データベース」に基づく公表統計表（NDB オープンデータ）に基づく片野らの報告¹¹⁾では、2014 年から 2016 年度の 3 年間で、縫合術の占める割合が 19%、24%、29%と増加してきている。日本整形外科学会の行っている手術登録システムにおける登録公表データでも、2020 年度に行われた半月板（部分）切除術の手術件数は 13,285 件、縫合術は 9,770 件で、全手術件数のうち縫合術は 42%となっている。

しかし、前述したような半月板組織の治癒能の限界もあり、血行のない部の損傷や複数の損傷形態の合併した複合損傷例、半月板実質部のダメージの強いものなど、切除を余儀なくされるケースも多い。

2. 半月板切除後の機能再建手術の試み

半月板切除により欠損した部分に半月板移植手術を行って機能再建を図る手術については、以前からいろいろなアプローチから試みられてきている。自家組織の移植については、1993 年、Kohn は自家膝蓋腱を用いた半月板再建術について報告しており¹²⁾、その後も自家ハムストリング腱や骨膜の移植も試みられているが¹³⁾、機能的な半月板組織の再生には至らず、広く臨床で行われる術式とはなり得ていない。

半月板切除後の欠損に対する同種半月板を用いた全半月板移植術は、1980 年代の初期の報告以来、海外では数多くの臨床経験が積み重ねられ、その結果に基づいて、治療成績向上のための適応や術式の改善や最適化が行われてきている。現時点の実臨床では、新鮮凍結保存半月板が用いられることが多く、変形や進行した軟骨障害のない例では、長期経過においても良好な成績が報告されている¹⁴⁾。しかし我が国においては、同種半月板組織の入手には困難があり、臨床での使用には限界がある。

上述の問題点に基づいて、半月板移植術における人工材料や生体材料の開発や使用についても、1990 年代以降、様々な材料が試みられ、基礎的研究、動物実験、臨床研究に関する報告がある^{15,16)}。そのなかで、Collagen Meniscal Implant など、すでに臨床で使用されて、長期成績の報告されているものもある。我が国でもこれまでにいくつかのインプラントが半月板部分切除後の欠損部への移植材料として、開発、臨床使用されているが、半月板修復再建用医療機器として市販認可を受け、広く臨床で使用されているものはない現状である。

3. 本 WG の目的と方向性

現在、国内の複数の研究者グループで、半月板切除後の組織欠損部に対する移植術を目的とした新たな人工材料が開発、試験中であり、動物実験、臨床的治験、臨床研究など、各段階での検証が行われつつある。あらたな医療機器の承認申請においては、それらの結果が報告されて、有効性、安全性などの評価を受けるわけであるが¹⁷⁾、その審査を行う上で、コンセンサスの得られた定まった評価基準がない、という問題点がある。本 WG の目

的は半月板修復再建用医療機器に関する非臨床試験、および臨床試験における審査時の論点を抽出、議論し、WG としての評価指標案を作成することである。

本 WG の対象とする医療材料について、材料の種類としては合成高分子（ポリマー）、生体由来材料（コラーゲンなど）などを含むが、培養細胞などを用いた再生医療等製品は対象としない。また、使用される機器の形態については、1. 半月板欠損部に移植された後、自家組織侵入の足場（スキヤフォールド）となり徐々に組織に置換されていくもの、2. 半月板組織の間隙をゲル状の製剤で充填するもの、3. 移植された医療材料が自家組織による置換や吸収をうけることなく、そのままインプラントとして機能し続けるもの、などがあるが、本年度の WG での検討対象は 1. に相当するものとした。

文献

- 1) 宗田大. 半月板損傷の保存的治療. 半月板のすべて. 宗田大、関谷一郎、古賀英之編. 東京：メジカルビュー社；2019. P278-287.
- 2) Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *Am J Sports Med.* 1982 Mar-Apr;10(2):90-5.
- 3) Arnoczky SP, Warren RF. The microvasculature of the meniscus and its response to injury. An experimental study in the dog. *Am J Sports Med.* 1983 May-Jun;11(3):131-41.
- 4) Kopf S, Beaufile P, Hirschmann MT, Rotigliano N, Ollivier M, Pereira H, Verdonk R, Darabos N, Ntangiopoulos P, Dejour D, Seil R, Becker R. Management of traumatic meniscus tears: the 2019 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Apr;28(4):1177-1194.
- 5) Bradley KE, Cevallos N, Jansson HL, Lansdown DA, Pandya NK, Feeley BT, Ma CB, Zhang AL. Younger Patients Are More Likely to Undergo Arthroscopic Meniscal Repair and Revision Meniscal Surgery in a Large Cross-Sectional Cohort. *Arthroscopy.* 2022 Oct;38(10):2875-2883.
- 6) Baratz ME, Fu FH, Mengato R. Meniscal tears: the effect of meniscectomy and of repair on intraarticular contact areas and stress in the human knee. A preliminary report. *Am J Sports Med* 1986 Jul-Aug;14(4):270-5.
- 7) Mononen ME, Jurvelin JS, Korhonen RK. Effects of radial tears and partial meniscectomy of lateral meniscus on the knee joint mechanics during the stance phase of the gait cycle--A 3D finite element study. *J Orthop Res.* 2013 Aug;31(8):1208-17.
- 8) McDermott ID, Amis AA. The consequences of meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Dec;88(12):1549-56.
- 9) Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009 Sep;17(9):1137-43.
- 10) Xu D, van der Voet J, Waarsing JH, Oei EH, Klein S, Englund M, Zhang F, Bierma-Zeinstra S,

- Runhaar J. Are changes in meniscus volume and extrusion associated to knee osteoarthritis development? A structural equation model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Oct;29(10):1426-1431.
- 11) 片野尚子. 半月板手術の統計情報. 半月板のすべて. 宗田大、関谷一郎、古賀英之編. 東京：メジカルビュー社；2019. P102-114.
 - 12) Kohn D. Autograft meniscus replacement: experimental and clinical results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1993;1(2):123-5.
 - 13) Rönnblad E, Rotzius P, Eriksson K. Autologous semitendinosus tendon graft could function as a meniscal transplant. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022 May;30(5):1520-1526.
 - 14) A Cavendish P, DiBartola AC, Everhart JS, Kuzma S, Kim WJ, Flanigan DC. Meniscal allograft transplantation: a review of indications, techniques, and outcomes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Nov;28(11):3539-3550.
 - 15) Kohli S, Schwenck J, Barlow I. Failure rates and clinical outcomes of synthetic meniscal implants following partial meniscectomy: a systematic review. *Knee Surg Relat Res*. 2022 Jun 13;34(1):27.
 - 16) Kluyskens L, Debieux P, Wong KL, Krych AJ, Saris DBF. Biomaterials for meniscus and cartilage in knee surgery: state of the art. *J ISAKOS*. 2022 Apr;7(2):67-77.
 - 17) Maher SA, Rodeo SA, Potter HG, Bonassar LJ, Wright TM, Warren RF. A pre-clinical test platform for the functional evaluation of scaffolds for musculoskeletal defects: the meniscus. *HSS J*. 2011 Jul;7(2):157-63.

令和３年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会（厚生労働省）／
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会

半月板修復再建用医療機器審査ワーキンググループ 委員名簿

座 長：吉矢晋一 西宮回生病院 顧問
 兵庫医科大学 名誉教授
副座長：眞島任史 日本医科大学大学院医学研究科 整形外科 教授
 日本医科大学医学部 整形外科 主任教授

委 員（五十音順）：
石島旨章 順天堂大学医学部 整形外科 主任教授
佐粧孝久 千葉大学予防医学センター 運動器等疾患学 教授
藤江裕道 東京都立大学システムデザイン学部 機械システム工学科 教授
古松毅之 岡山大学病院 整形外科 講師

厚生労働省：
中山智紀 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
西川玄希 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 主査
黒澤壮平 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 主査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：
矢花直幸 医療機器審査第二部 部長
奥田大樹 医療機器審査第二部 審査役
横山敬正 医療機器審査第二部 主任専門員
椎名俊介 医療機器審査第二部 審査専門員
井上円加 新薬審査第四部 審査専門員（臨床医学担当）
小野寺陽一 医療機器調査・基準部 部長
郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課長

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：
山本栄一 医療機器部長
岡本吉弘 医療機器部 性能評価室長
迫田秀行 医療機器部 第二室 主任研究官

経済産業省 商務情報政策局 商務・サービスグループ（オブザーバー）：

加藤二子	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
重藤 元	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
伴 知晃	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係長
仲條麻美	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係長

日本医療研究開発機構（オブザーバー）：

友安弓子	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 課長代理
新木和孝	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
交久瀬善隆	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
桜井智也	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
森内将貴	医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主査
河野 健	創薬事業部 規制科学推進課 課長
栗原宏之	創薬戦略部 規制科学推進課 調査役
堀切陽介	創薬戦略部 規制科学推進課 主幹
大浦由樹子	創薬戦略部 規制科学推進課 主幹

調査報告

調查報告(1)

力学の評価

力学的評価

東京都立大学 藤江裕道

はじめに

新規医療機器（移植材料）の臨床応用に向けての審査では，その機器の安全性や有効性を証明するために，いくつかの段階を経た評価が必要になる．この項では，そのなかで最も基本的な非臨床試験における力学的評価について述べる．

力学的評価では，評価対象の移植材料（以下，インプラントとする）について，生体内試験（動物実験や臨床試験）の前段階として，生体外試験を実施しインプラントの材料特性・構造特性等の力学的特性を評価する．その目的は，生体外試験の特徴を生かして，純化された環境のもとでインプラントの基本的な力学的特性を定量的に把握し，評価することである．また，試験において可能な限り生体内に近い擬似生体内環境を設定し，生体内試験では獲得不可能な力学的特性について，定量的把握・評価を行うことも求められる．その目的を果たすために必要とされる力学試験のデザインや，評価結果等について考察，提案する．

1. 過去の半月板インプラントの力学的評価の報告

1) 圧縮試験

材料を直方体状あるいは円柱状に切り出し，材料試験機に設置して平板状圧子を押す付け，力-変形関係の変化から応力-ひずみ関係等を求める試験が行われている¹⁻⁴⁾．合成材料や生体由来材料を対象とし，弾性率が求められている．

2) 引張試験

材料をダンベル型や円柱状等に切り出し，材料試験機の固定具で把持し，力-変形関係の変化から応力-ひずみ関係等を求める試験が行われている^{2,4,8)}．合成材料，生体由来材料，ハイドロゲルを対象とし，弾性率が求められている．

3) 圧縮クリープ・緩和試験

材料を直方体状あるいは円柱状に切り出し，一定力（一定応力）をあたえて変位の変化を調べるクリープ試験や，一定変位（一定ひずみ）をあたえて反力の変化を調べる緩和試験が行われている^{5,6)}．生体由来材料を対象とし，弾性率が求められている．

4) インデンテーション試験

材料を円柱状に切り出し，平面部分に球状圧子を押し込むインデンテーション試験が行われている⁶⁾．生体由来材料を対象とし，剛性が求められている．

5) 動的粘弾性試験

材料を円柱状に切り出し，動的粘弾性試験機に設置してくり返し圧縮をあたえ，力-変形関係から粘弾性特性を求める粘弾性試験が行われている⁶⁾．生体由来材料を対象とし，貯蔵弾性率，損失弾性率，損失係数が求められている．

6) 摩擦試験

材料を正常軟骨と摩擦させる摩擦試験が行われている⁷⁾。ハイドロゲルを対象とし、摩擦係数が求められている。

2. 実験デザインで考慮すべき点と評価指標

1) 力学試験の選択

1で示した力学的評価方法を、材料に対する負荷方向で大別すると、①圧縮特性に関する試験（圧縮試験、圧縮クリープ・緩和試験）、②引張特性に関する試験（引張試験）、③圧縮特性が主だが引張特性も関係する試験（動的粘弾性試験）、および④摩擦特性に関する試験（摩擦試験）の4つとなる。これらのうち、どの試験を用いるかは、インプラントの3次元構造と、使用箇所・用途・手術方法を考慮して決定されるべきだが、材料としての基礎的な特性把握のためには①と②は必要と考える。また、インプラントが生体内で受ける負荷状態を考慮すると、③や④も検討すべきであろう。

移植後のインプラントには、半径方向と円周方向には引張力と摩擦力が作用し、厚さ方向には圧縮力が働く。したがって、構造的・力学的異方性を有するインプラントの場合は、試験における負荷の作用方向を検討することが重要である。この点も考慮して、力学試験サンプルや試験条件を選択する必要がある。

2) 生体内環境の再現

生体内環境を考慮すると、試験結果へ影響する条件として、湿潤環境と温度環境が考えられる。インプラント移植時の湿潤環境に最も近いのは関節液の浸漬状態であるが、関節液はそもそも組成が複雑で準備することが困難である上、長期の力学試験では変化・腐敗が生じて化学的特性を保つことが困難である。そのため、リン酸緩衝生理食塩水または生理食塩水を用いるのが妥当であろう。また、温度環境は37°Cに保つことが望ましい。

3) 生体内負荷条件

生体内負荷環境として考慮すべき条件としては、インプラント埋植時に想定される負荷と同様の負荷をあたえることである。また、全置換型インプラントのように、下肢荷重の大半がインプラントに作用すると考えられる場合は、くり返し負荷の影響を調べる必要があるであろう。その際の繰返し数は移植後の特性回復が起こると想定されるまでの回数程度とする必要がある。ただし、周波数や作用荷重については、試験の実現性の観点から、生体内におけるこれらの条件を高めた加速条件にて実施することが実用的であると考えられる。

3. 力学的評価で実施すべき試験

1) 力学評価として必須の試験

力学試験としての観点から、必須と思われる評価を以下のように提案する。なお、①圧縮試験と②引張試験は、材料の基本特性を規定するために両方が必要だと考える。

① 圧縮試験

一定以上の性能を有する材料試験機等を用い、用途に応じた大きさの円筒形状試料または直方体形状試料の圧縮試験を実施する。その際、使用するサンプルは事前に 37℃の生理食塩に浸漬させておき、十分に吸水されたサンプルを用いることが望ましい。37℃に保たれた生理食塩水環境下で試験を行うことが望ましいが、試験環境の影響がないことの根拠を示すことができる場合は、室温・空气中で実施しても良い。また、材料に異方性が認められる場合は、材料を移植する状態を想定し、圧縮箇所・方向に圧縮をあたえる必要がある。試験データを解析して圧縮弾性率を求め、材料の用途等に応じて自ら設定した基準に照し、圧縮特性について評価を行う。さらに、材料が破断するまで試験を行って圧縮強度や圧縮破断ひずみを求め、破断面観察を行って評価指標に加えることが望ましい。

② 引張試験

一定以上の性能を有する材料試験機等を用い、用途に応じた大きさのダンベル型試料の引張試験を実施する。その際、使用するサンプルは事前に 37℃の生理食塩に浸漬させておき、十分に吸水されたサンプルを用いることが望ましい。37℃に保たれた生理食塩水環境下で試験を行うことが望ましいが、試験環境の影響がないことの根拠を示すことができる場合は、室温・空气中で実施しても良い。また、材料に異方性が認められる場合は、材料を移植する状態を想定し、引張箇所・方向に引張をあたえる必要がある。試験データを解析して引張弾性率を求め、材料の用途等に応じて自ら設定した基準に照し、引張特性の評価を行う。さらに、材料が破断するまで試験を行って引張強度や引張破断ひずみを求め、破断面観察を行って評価指標に加えることが望ましい。

③ マイクロ構造観察と含水率計測

Micro-CT や SEM などによるマイクロ構造の観察を行い、また湿潤時の飽和含水率を計測する。これにより構造的特性と組成を明らかにし、①や②の力学的特性の結果と総合して材料の特性を把握し、評価する。

2) 力学的評価の項目として望ましい試験

力学試験としての重要性の観点から、評価に必須ではないが、実施することが望ましい評価項目を以下のように提案する。

④ くり返し圧縮・引張試験

圧縮試験および引張試験をくり返し負荷条件下で実施し、疲労特性について評価する。その際、くり返し負荷回数は、移植後の特性回復が起こると想定されるまでの回数程度とし、最大応力は材料の用途等に応じて自ら設定する。周波数は試験実現性の観点から加速条件を許容してもいい。材料に異方性が認められる場合は、材料を移植する状態を想定し、圧縮または引張が作用する箇所・方向に荷重をあたえる。試験後に圧縮試験や引張試験を破断まで行って弾性率や強度を求め、材料の用途等に応じて自ら設定した基準に照し、くり返し負荷による特性変化について評価する。さらに、試験後に破断面観察を行って評価指標に加える。

⑤ 動的粘弾性試験

一定以上の性能を有する動的粘弾性試験機等を用い、用途に応じた大きさの円柱状型試

料の動的粘弾性試験を実施する。その際、使用するサンプルは事前に 37℃の生理食塩に浸漬させておき、十分に吸水されたサンプルを用いることが望ましい。37℃に保たれた生理食塩水環境下で試験を行うことが望ましいが、試験環境の影響がないことの根拠を示すことができる場合は、室温・空気中で実施しても良い。また、材料に異方性が認められる場合は、材料を移植する状態を想定し、引張箇所・方向に引張をあたえる必要がある。試験データを解析して貯蔵弾性率、損失弾性率、損失係数を求め、材料の用途等に応じて自ら設定した基準に照し、動的粘弾性の評価を行う。

4. 今後の検討課題

2023 年度の検討対象である「全置換タイプ」は、2022 年度の検討対象である「スキャフォールドを用いた部分置換タイプ」と同様の材料素材が使用されると予想されることから、力学試験も同様の手法が適用できると思われる。一方で、もうひとつの 2023 年度検討対象の「接着剤タイプ」は材料素材が異なる可能性があり、力学試験についても別途、検討が必要と思われる。

文献

1. Murakami T., Otsuki S., Nakagawa K., Okamoto Y., Inoue T., Sakamoto Y., Sato H., Neo M. Establishment of novel meniscal scaffold structures using polyglycolic and poly-L-lactic acids. *J. Biomater. Appl.* 2017;32:150–161. doi: 10.1177/0885328217713631.
2. Abpeikar Z., Moradi L., Javdani M., Kargozar S., Soleimannejad M., Hasanzadeh E., Mirzaei S.A., Asadpour S. Characterization of Macroporous Polycaprolactone/Silk Fibroin/Gelatin/Ascorbic Acid Composite Scaffolds and In Vivo Results in a Rabbit Model for Meniscus Cartilage Repair. *Cartilage*. 2021:19476035211035416.
3. Welsing R.T., van Tienen T.G., Ramrattan N., Heijkants R., Schouten A.J., Veth R.P., Buma P. Effect on tissue differentiation and articular cartilage degradation of a polymer meniscus implant: A 2-year follow-up study in dogs. *Am. J. Sports Med.* 2008;36:1978–1989. doi: 10.1177/0363546508319900.
4. Bodin A., Concaro S., Brittberg M., Gatenholm P. Bacterial cellulose as a potential meniscus implant. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007;1:406–408. doi: 10.1002/term.51.
5. Stein S.E.C., Von Luebken F., Warnecke D., Gentilini C., Skaer N., Walker R., Kessler O., Ignatius A., Dürselen L. The challenge of implant integration in partial meniscal replacement: An experimental study on a silk fibroin scaffold in sheep. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2019;27:369–380. doi: 10.1007/s00167-018-5160-7.
6. Warnecke D., Stein S., Haffner-Luntzer M., de Roy L., Skaer N., Walker R., Kessler O., Ignatius A., Dürselen L. Biomechanical, structural and biological characterisation of a new silk fibroin scaffold for meniscal repair. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018;86:314–324. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.06.041.

7. Kobayashi M. A study of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) artificial meniscus in vivo. *Biomed. Mater. Eng.* 2004;14:505–515. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.08.028.
8. Grogan S.P., Chung P.H., Soman P., Chen P., Lotz M.K., Chen S., D’Lima D.D. Digital micromirror device projection printing system for meniscus tissue engineering. *Acta Biomater.* 2013;9:7218–7226. doi: 10.1016/j.actbio.2013.03.020.



TOKYO METROPOLITAN UNIVERSITY

東京都立大学

一次世代医療機器評価指標作成事業一

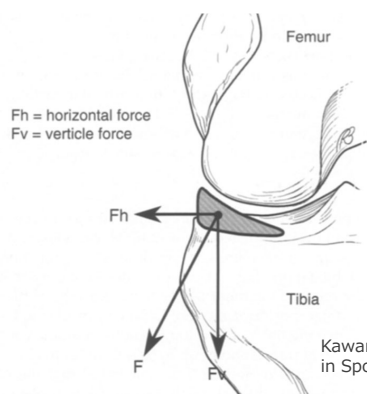
人工半月材料の力学特性評価

1. 基本力学特性
2. 浸漬の影響
3. くりかえし負荷の影響
4. 生体内の影響

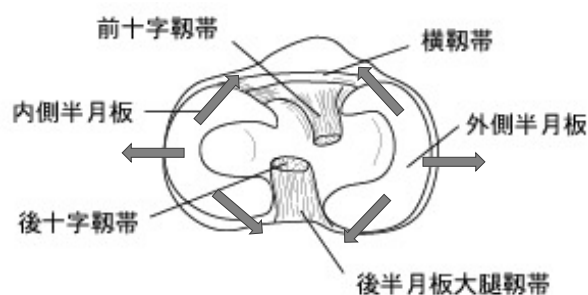
東京都立大学
藤江 裕道

1. 基本力学特性

半月板への負荷

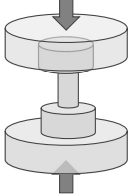
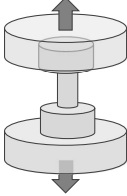
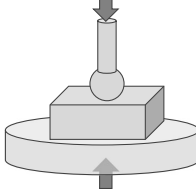


圧縮

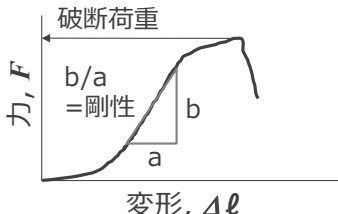
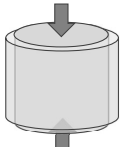
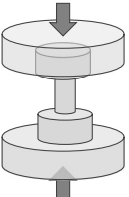
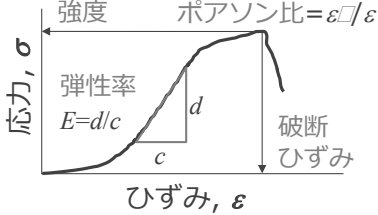


引張

1. 基本力学特性

	1.圧縮試験	2.引張試験	3.インデンテーション試験
・ 試料と 負荷方法	 (ダンベル型)試料	 ダンベル型試料	 元形状試料
・ 解析項目	弾性率・ポアソン比 強度・破断ひずみ	弾性率・ポアソン比 強度・破断ひずみ	弾性率
・ 仮定	応力・ひずみ均一	応力・ひずみ均一	ヘルツ接触・等方弾性体
・ 試験機	材料試験機 400～600万円	材料試験機 400～600万円	インデンテーション試験機 動的粘弾性試験機 200万円～500万円

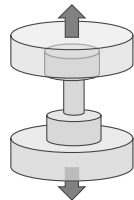
1. 基本力学特性

	1.圧縮試験 Unconfined compression test	計測結果 	Cf: Confined compression test 
・ 試料と 負荷方法	 (ダンベル型)試料	$\sigma = F/A_0$ $(A_0: \text{断面積})$ $\epsilon = \Delta l / l_0$ $\epsilon_{\square} = \Delta d / d_0$	$\epsilon_{\square} = 0 \text{ とする圧縮試験}$
・ 解析項目	弾性率・ポアソン比 強度・破断ひずみ	解析結果 	軟骨や半月は薄いので、圧縮時に横方向の変形がほとんど生じない。その状態を模擬した試験。 $\epsilon = \frac{(1-2\nu)(1+\nu)\sigma}{1-\nu} \frac{1}{E}$
・ 仮定	応力・ひずみ均一		
・ 試験機	材料試験機 400～600万円		

1. 基本力学特性

2. 引張試験

・ 試料と 負荷方法



ダンベル型試料

・ 解析項目

弾性率・ポアソン比
強度・破断ひずみ

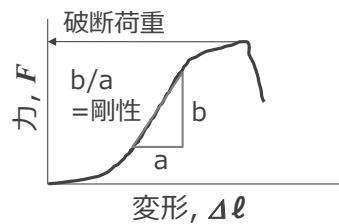
・ 仮定

応力・ひずみ均一

・ 試験機

材料試験機
400～600万円

計測結果

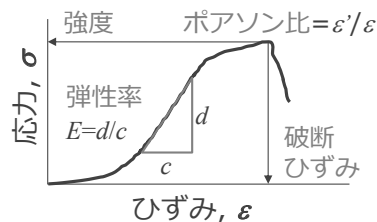


$$\sigma = F/A_0 \quad (A_0: \text{断面積})$$

$$\varepsilon = \Delta l / l_0$$

$$\varepsilon' = \Delta d / d_0$$

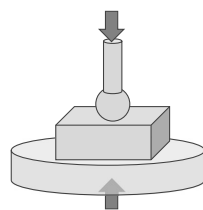
解析結果



1. 基本力学特性

3. インデンテーション試験

・ 試料と 負荷方法



元形状試料

弾性率

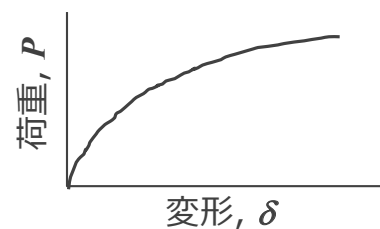
・ 解析項目

ヘルツ接触・等方弾性体

・ 仮定

・ 試験機

インデンテーション試験機
動的粘弾性試験機
200万円～500万円



$$\delta^3 = \frac{9}{16} \frac{1}{R} \left(\frac{1 - \nu^2}{E} \right)^2 P^2$$

ヘルツ接触の式

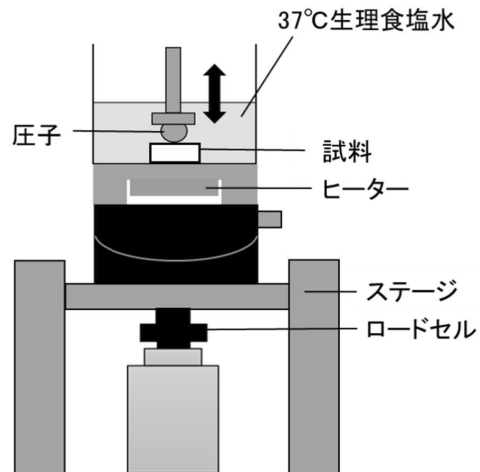
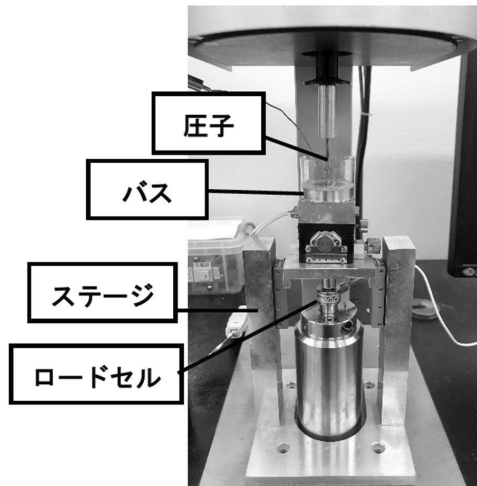
$$p^3 = \frac{6}{\pi^3} \frac{1}{R^2} \left(\frac{1 - \nu^2}{E} \right) P$$

R : 圧子半径
 ν : 材料のポアソン比
 E : 材料の弾性率
 p : 材料に生じる最大圧力

2. 浸漬の影響

3. くりかえし負荷の影響

インデンテーション試験の場合



動的粘弾性試験機 (TAインスツルメンツ)

佐藤, 都立大卒論, 2020

2. 浸漬の影響

3. くりかえし負荷の影響

疲労試験

高分子エラストマ・コレステロール脂質液中

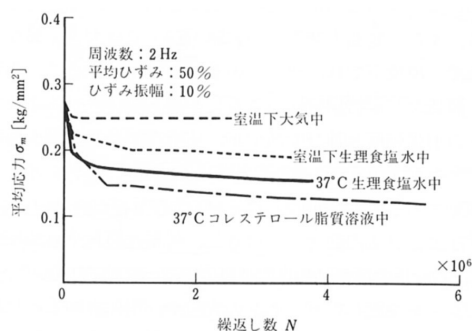


図 1・62 セグメント化ポリウレタン(東洋紡績 TM5)の疲労特性に及ぼす各種雰囲気の影響⁸⁹⁾

Hayashi, et al, J Biomed Mat Res, 1985

生体材料学. 日本機械学会編, 1992

試験回数・時間

期間	回数	10倍加速試験 時間
1日	3,000	2.4時間
1ヶ月	3,000×30=90,000	3日
1年	90,000×12=1,080,000	1.2ヶ月
10年	1,080,000×10 =10,800,000	1年

注意事項

- ・温度制御
- ・溶液管理

4. 生体内の影響

ポリエステル人工血管
生体内移植後の引張試験

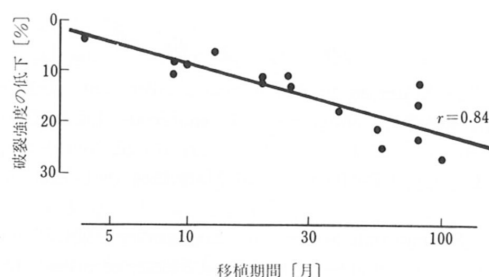
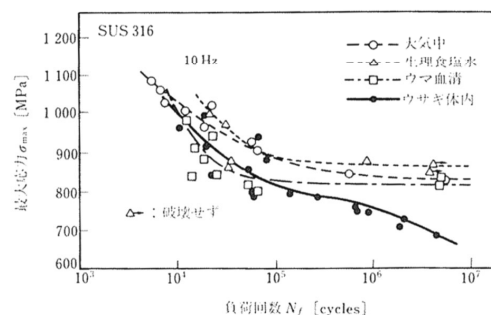
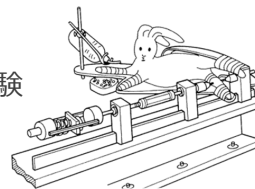


図 1・64 臨床移植されたポリエステル人工血管の強度の低下¹⁰²⁾

King, et al, ASTM, 1985

生体材料学, 日本機械学会, 1992

SUS316L
家兔脛腓骨内疲労試験



笹田, 塚本, 馬淵

バイオトライボロジー, 産業図書, 1988

力学特性評価試験の提案（たたき台）

1. 圧縮・引張試験

試料の状態 : 切り出し
試験方向 : 圧縮試験 : 移植する際の厚さ方向, 引張試験 : 移植する際の面方向
環境 : 37℃生理食塩水浸漬
解析項目 : 弾性率, 強度
注意 : 切り出し方向の決め方, 切り出しの影響, 引張試験の把持方法

2. インデンテーション試験

試料の状態 : 元試料
試験方向 : 表面に垂直方向
環境 : 37℃生理食塩水浸漬, 浸漬+繰り返し負荷数日後
解析項目 : 弾性率, 圧縮部の損傷・破壊確認
注意 : 切り出し不要で簡便かつ外乱少, 圧縮と引張の影響混在, 強度評価困難

3. 生体内影響評価（インデンテーション試験）

試料の状態 : 組織検討で用いる動物の部分移植部
試験方向 : 表面に垂直方向
環境 : 37℃生理食塩水浸漬
解析項目 : 弾性率, 圧縮部の損傷・破壊確認
注意 : 2 と比較可能, 切り出し不要で簡便かつ外乱少, 強度評価困難

調査報告(2)

動物実験

動物実験

西宮回生病院 吉矢晋一

はじめに

新規医療機器（移植材料）の臨床応用に向けての審査では、その機器の安全性や有効性を証明するために、いくつかの評価を実施する必要がある。この項では、その過程中的の非臨床試験の一つである動物実験について述べる。

動物実験では、当該する移植材料（以下、インプラントとする）を生体内に移植して、その条件下での生体親和性や自家組織による治癒・成熟過程の検討を行うが、そこで得られた結果が、臨床試験という次のステップに進むための基礎となる。その目的を果たすために必要とされる動物実験のデザイン（評価指標）の構築や、証明すべき事項について、以下考察、提案する。

1. 過去の動物実験の報告

1) CMI[®]

ウシアキレス腱由来コラーゲンから合成された半月板置換用インプラントであり、1992年にイヌを用いた動物実験結果が Stone ら¹⁾により報告されている。実験群は半月板（80%）部分切除後インプラント移植群、部分切除のみ、部分切除後自家半月板移植を行った群である。生物学的および生化学的観察で、異物反応や免疫・拒絶反応がなかったこと、インプラント内に線維軟骨細胞が侵入していたことや、インプラント実質内に半月板の基質成分である proteoglycan が存在していたことを報告している。

2) Actifit[®]

Polycaprolactone-polyurethane 製の半月板置換用インプラントであり、2008年にイヌを用いた動物実験結果が Welsing ら²⁾により報告されている。実験群は、半月板切除後インプラント移植群、切除のみ、非手術群である。肉眼・組織学的観察、免疫組織化学検査、力学試験が行われ、インプラントは周囲組織と癒合し異物反応は軽度であったが、一方で術後に関節軟骨変性が認められたと報告している。

3) NUsurface[®]

Polycarbonate urethane 製の半月板置換用インプラントであり、2015、2017年にヤギを用いた動物実験の結果が Vrancken ら^{3,4)}により報告されている。実験群は半月板切除後インプラント移植群、切除後同種組織移植群、sham 手術群である。組織学的観察に加え MRI/CT による半月板の3次元的形態評価、関節液中の wear particle 解析も行われている。

以上3種類のインプラントは、海外では臨床的に使用され、その成績も報告されているものである。それに加え、国内で製作され、動物実験結果の報告や臨床試験が行われているインプラントには、以下のものがある。

4) PLA/caprolactone コーティング polyglycolic acid 製インプラント

大阪医科歯科大学のグループにより研究が進められているもので、2019年にミニブタを用いた動物実験の結果が大槻ら⁵⁾により報告されている。実験群は半月前節 10 mm 切除後インプラント移植群、部分切除のみの群である。組織学的観察に加え、MRI 検査が行われている。

5) アテロコラーゲン (Atelocollagen) 製インプラント

大阪大学のグループにより研究が進められているもので、2018年にミニブタを用いた動物実験が報告されている⁶⁾。実験群は半月板実質に形成した 3×8 mm の組織欠損部にインプラントを移植した群と移植無しの放置群である。組織学的に、癒合や組織再生の状態、滑膜の炎症などの観察が行われている。

上記以外の半月板インプラントで、臨床成績の報告はないが、動物実験の結果が報告されているものもあり、これらも含めた動物実験モデルの概要を表に示す。

インプラント	動物種	実験群	評価項目
1. CMI ¹⁾	イヌ	部分切除後移植 自家半月移植、切除のみ	光顕、生化学
2. Actifit ²⁾	イヌ	切除後移植 切除のみ、非手術	光顕、コラーゲン組成 力学特性 (圧縮)
3. NUsurface ^{3,4)}	ヤギ	切除後移植、同種移植 切除のみ、Sham 手術	光顕、電顕、摩耗紛解析、MRI、CT
4. PLA/caprolactone コーティング PGA ⁵⁾	ミニブタ	部分切除後移植 部分切除のみ	光顕、MRI
5. Atelocollagen ⁶⁾	ミニブタ	欠損部に移植 欠損形成のみ	光顕
6. Polymer fiber- reinforced polymer + collagen/hyaluronate ^{7,8)}	ヒツジ	切除後移植、切除のみ	光顕、コラーゲン組成 力学試験 (圧縮、引 張テスト)
7. Polyvinyl alcohol ⁹⁾	ヒツジ	切除後移植、同種移植 Sham 手術、非手術	光顕、MRI、 力学試験 軟骨評価

2. 実験デザインの構築と評価指標

1) 動物種の選択

Chevrier ら¹⁰⁾の研究では、ウサギ、ヒツジ、ヒトの半月板組織を比較して、実質内の細胞数や線維配列、血行分布の点で、ヒツジとヒトには類似性があるがウサギでは特性が異なっていた、との結果が報告されている。また、Horie ら¹¹⁾の半月板部分切除モデルの研究では、ラットにおいて (ヒトでは認められない) 半月板切除部の組織再生が認

められている。これらの点から、インプラントの周囲組織との治癒や成熟過程について、ウサギやラットと大動物やヒトの間には違いがあり、小動物での研究結果をそのままヒトに当てはめることには留意を要すると考える。

2) 実験群の設定

臨床での使用法に準じて（部分）切除を行った後、欠損部に半月板インプラントを移植する群と、対照群としての切除のみ群の2群は必要である。移植群と切除群を比較することで、インプラント移植術の安全性・有効性や意義の検討が行われることとなる。

それに加えて、関節切開の影響を見るための sham 手術群や、他の治療選択肢としての切除後同種移植群も比較対照群となり得る。

3) 手術方法

臨床では関節鏡視下での手術が行われることになるが、動物実験ではサイズや設備の面で鏡視下手術は困難であり、過去の報告でも関節切開をして直視下での手術が行われている。関節切開での手術も、その内容は鏡視下と同じであり、この点は許容できるものとする。ただ、手術内容に関しては、移植するインプラントのサイズや部位の面で、動物実験の手術モデルと実臨床での手術との違いがあることがあり、動物実験結果の臨床への適用に関して考慮すべき問題点となる。

なお、関節内の環境での自家組織との癒合や成熟過程を観察するために、半月板実質に欠損を作成し、そこにインプラントを移植する動物実験モデルがある。臨床での手術とは異なる術式であるが、これは以前から確立された半月板組織治癒の実験モデルであり¹²⁾、インプラントの治癒能に関し、臨床試験への移行の基礎となるデータを提供するものとなり得る。

4) 成績評価法

インプラント周囲や実質内の組織反応（異物反応を含む）に対する肉眼的、および光学顕微鏡的観察は必須の評価である。またインプラント移植術の目的は切除によって術後二次的に生じる軟骨の変性や損傷の軽減であることから、関節軟骨の肉眼的および光学顕微鏡的観察も必要となる。これらの観察における評価法としては、何らかの定量的な評価を行うことが望ましい。関節軟骨変性・障害の定量的な組織学的評価においては、Mankin ら¹³⁾の提案したスコアリングシステムが標準的評価法として用いられている。一方、半月板インプラントの治癒過程に関する評価としては、Ishida ら¹⁴⁾、Nakagawa ら¹⁵⁾の研究で提案、適用された評価法（スコア）が、その後のいくつかの研究で使われているが、いまだ確立された評価基準はない。

上記の評価に加えて、MRI による半月板形状・位置や実質内の信号変化の観察、CT を用いた半月板形態評価、免疫組織化学検査によるコラーゲンタイプ解析、基質成分の生化学的解析、力学試験による力学的特性の評価も行うことで、より詳細な評価が可能となる。

5) サンプル数と評価までの術後期間

従来の実験結果の報告では、個々の評価期間での各群のサンプル数は5-10である。これが安全性や有効性の統計学的証明のために十分なサンプルサイズであるかどうかについては、それぞれの実験において、結果のばらつきを考慮して、検討されるべきものである。

術後評価までの期間については、これまでの報告内容からも、術後早期の反応や治癒過程を観察するために1-3ヶ月、その後の経過での反応や成熟過程をみる目的で6-12ヶ月という設定が妥当であると考えられる。ただ、インプラントは1-2年の経過でもすべてが自家組織に置き換わっているものではないと報告されており、1年以上の経過観察結果もあることが望ましい。

3. 動物実験で実証すべき事項

臨床試験へと段階を進めるために動物実験で実証すべき内容として、以下の項目が挙げられる。

1) 安全性、耐久性

- ・周囲組織に、問題となるようなレベルの異物反応や免疫反応を惹起しない。
- ・関節内の環境でインプラントの破損や摩耗が生じない。

2) 治癒能

- ・インプラントが周囲の自家組織と癒合し、新生組織の侵入により自家再生組織に置き換わっていく。
- ・移植後の治癒・成熟過程を経て、正常半月板に類似した組織所見や生物学的特性を獲得する。

3) 有効性、機能

- ・治癒・成熟過程を経て半月板としての形態や位置が再現できている。
- ・正常半月板組織に類似した生物学・力学的特性を獲得する。
- ・切除群に比べて術後の関節軟骨の変性が軽減できる（軟骨保護効果の確認）。

文献

- 1) Stone KR, Rodkey WG, Webber R, McKinney L, Steadman JR. Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds. In vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, and biochemically. Am J Sports Med. 1992 Mar-Apr;20(2):104-111.
- 2) Welsing RT, van Tienen TG, Ramrattan N, Heijkants R, Schouten AJ, Veth RP, Buma P. Effect on tissue differentiation and articular cartilage degradation of a polymer meniscus implant: A 2-year follow-up study in dogs. Am J Sports Med. 2008 Oct;36(10):1978-1989.
- 3) Vrancken AC, Madej W, Hannink G, Verdonchot N, van Tienen TG, Buma P. Short Term Evaluation of an Anatomically Shaped Polycarbonate Urethane Total Meniscus Replacement in a Goat Model. PLoS One. 2015 Jul 20;10(7):e0133138
- 4) Vrancken ACT, Hannink G, Madej W, Verdonchot N, van Tienen TG, Buma P. In Vivo

- Performance of a Novel, Anatomically Shaped, Total Meniscal Prosthesis Made of Polycarbonate Urethane: A 12-Month Evaluation in Goats. *Am J Sports Med.* 2017 Oct;45(12):2824-2834.
- 5) Otsuki S, Nakagawa K, Murakami T, Sezaki S, Sato H, Suzuki M, Okuno N, Wakama H, Kaihatsu K, Neo M. Evaluation of meniscal regeneration in a mini pig model treated with a novel polyglycolic acid meniscal scaffold. *Am J Sports Med.* 2019 Jul;47(8):1804-1815.
 - 6) 横井裕之, 武靖浩, 前達雄, 下村和範, 大堀智毅, 橘優太, 米谷泰一, 吉川秀樹, 中田研. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復過程. *JOSKAS (JOSKAS)* 2017;42:579-583.
 - 7) Patel JM, Ghodbane SA, Brzezinski A, Gatt CJ Jr, Dunn MG. Tissue-engineered total meniscus replacement with a fiber-reinforced scaffold in a 2-year ovine model. *Am J Sports Med.* 2018 Jul;46(8):1844-1856.
 - 8) Merriam AR, Patel JM, Culp BM, Gatt CJ Jr, Dunn MG. Successful total meniscus reconstruction using a novel fiber-reinforced scaffold: A 16- and 32-week Study in an ovine model. *Am J Sports Med.* 2015 Oct;43(10):2528-2537.
 - 9) Kelly BT, Robertson W, Potter HG, Deng X-H, Turner AS, Lyman S, Warren RW, Rodeo SA. Hydrogel meniscal replacement in the sheep knee: preliminary evaluation of chondroprotective effects. *Am J Sports Med* 2007 Jan;35(1):43-52.
 - 10) Chevrier A, Nelea M, Hurtig MB, Hoemann CD, Buschmann MD. Meniscus structure in human, sheep, and rabbit for animal models of meniscus repair. *J Orthop Res.* 2009 Sep;27(9):1197-203.
 - 11) Horie M, Sekiya I, Muneta T, Ichinose S, Matsumoto K, Saito H, Murakami T, Kobayashi E. Intra-articular Injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. *Stem Cells.* 2009 Apr;27(4):878-887
 - 12) Arnoczky SP, Warren RF, Spivak JM. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1988 Sep;70(8):1209-1217
 - 13) Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am.* 1971 Apr;53(3):523-537.
 - 14) Ishida K, Kuroda R, Miwa M, Tabata Y, Hokugo A, Kawamoto T, Sasaki K, Doita M, Kurosaka M. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng.* 2007 May;13(5):1103-1112.
 - 15) Nakagawa Y, Fortier LA, Mao JJ, Lee CH, Goodale MB, Koff MF, Uppstrom TJ, Croen B, Wada S, Carballo CB, Potter HG, Rodeo SA. Long-term evaluation of meniscal tissue formation in 3-dimensional-printed scaffolds with sequential release of connective tissue growth factor and TGF- β 3 in an ovine model. *Am J Sports Med.* 2019 Sep;47(11):2596-2607.

半月板損傷治療と人工半月板

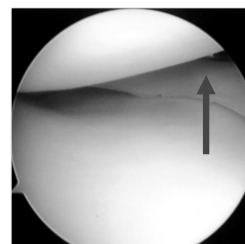
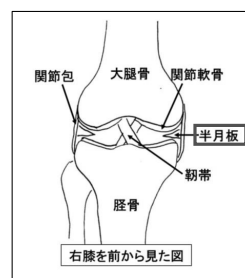
2022. 7. 6 第 1 回会議資料

西宮回生病院

吉矢 晋一

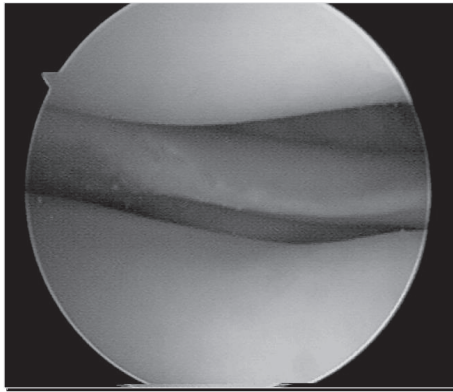
半月板の機能と解剖

- 荷重の伝達(衝撃吸収)
- 関節の安定化
- 関節運動の誘導
- 潤滑

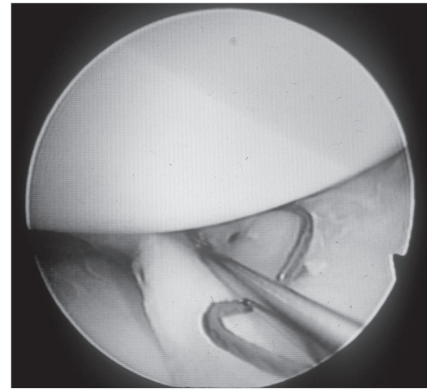


自験例

半月板損傷に対する手術



部分切除術

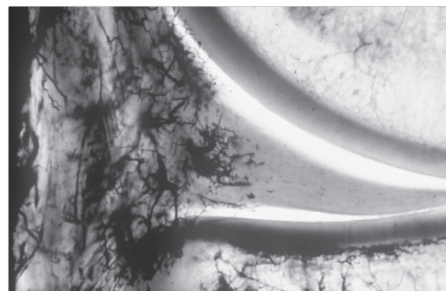
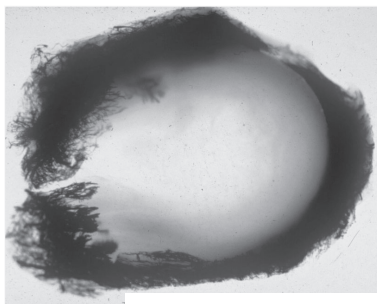


自験例

修復(縫合)術

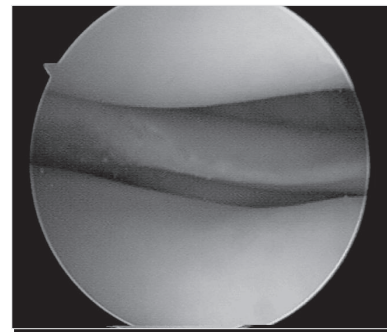
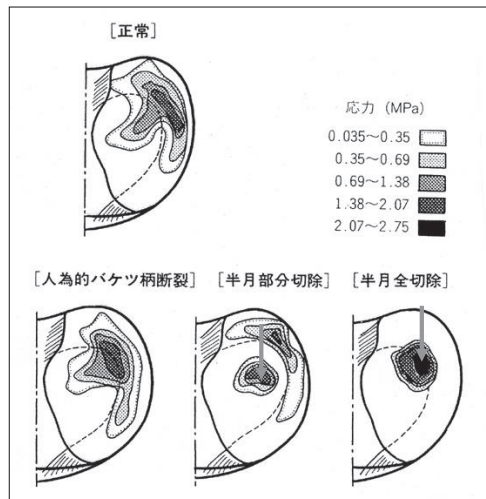
半月板修復術 -適応-

- 半月・滑膜移行部に近い部(血管野)の断裂
(1cm長以上)
- 体部の変性を伴わない



(Arnoczky SP et al. Am J Sports Med 1982;10:90)

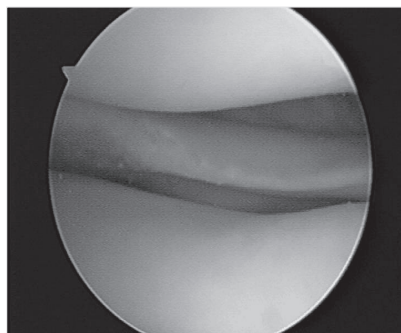
半月板の荷重機能



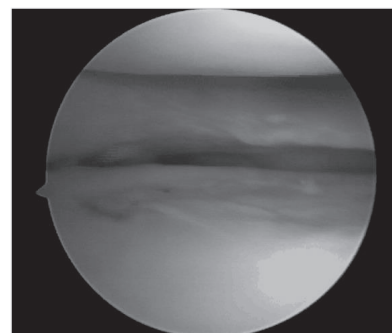
自験例

(Ahmed AM et al. J Biomech Eng 1983;105:216、一部改変)

半月板部分切除後の二次的な軟骨損傷



初回手術直後



自験例

術後7ヶ月再鏡視時

17歳 男子

半月板部分切除後5年での関節症性変化

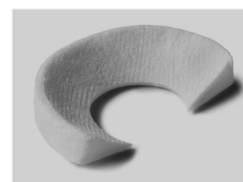


自験例

25歳男性 サッカー 術後5年

半月板再建術

- 自家腱・骨膜などの自家組織移植
- 同種半月板移植 (Allograft)
- 人工半月板

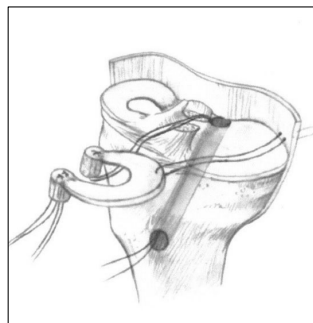
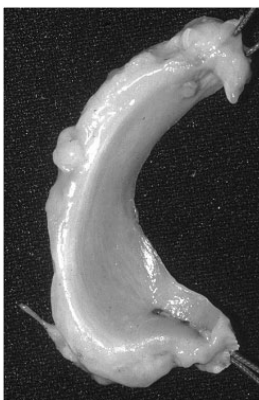


(Stone Clinic のHPより)

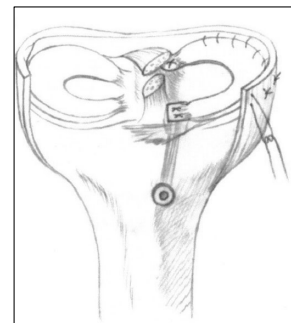
自家組織による半月板再建術

- 膝蓋腱 (Kohn 1992)
- 半腱様筋腱、大腿四頭筋腱
(Horibe, Kohn, Li 1999, 2000, 2017)
- 膝蓋下脂肪体 (Kohn 1997)
- (軟)骨膜組織 (Bruns 1998, Walsh 1999)
- 脱細胞同種腱使用の試みもあり

同種半月板移植術



外側



内側

(Noyes FR et al. J Bone Joint Surg 2005;Suppl 1:149)

同種半月板移植術 － 歴史 －

- ・1984年、Milachowski (Germany) の報告が最初.
1989年に22例の成績が報告.
2002年に長期(14年)成績が報告.
- ・米国における最初の臨床例の報告は1991年、
Garrettの発表.
- ・靱帯再建、軟骨再生、骨切り術などと併用.

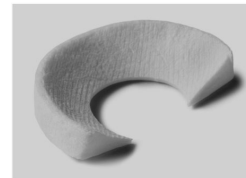
同種半月板移植術 － 臨床成績 －

- ・新鮮凍結保存半月板が使用されることが多い.
- ・活動レベルが低い、進行した軟骨障害や不安定性、変形の無い例が対象.
- ・術式の改良、合併するpathologyの認識と適応選択により成績改善(10年で70%以上の生存率)

(2020 systematic review)

半月板再建術

- 自家腱・骨膜などの自家組織移植
- 同種半月板移植 (Allograft)
- 人工半月板



(Stone Clinic のHPより)

人工半月板

- 人工材料によるImplant -

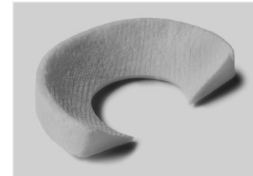
- ・ Teflon net (Toyonaga 1983)
- ・ Polyester carbon fiber (Wood 1990)
- ・ Polyvinyl alcohol (Kobayashi, Oka 2005)
- ・ Hydrogel + fibrous mesh (Kelly 2007)
- ・ Silk derived scaffold (Mandal 2011)
- ・ Hyaluronic acid + polylactide (Kon 2012)

Collagen Meniscal Implant (CMI)

- ウシ、アキレス腱より生成 (Type 1 collagen)

- Porous 構造 scaffold タイプ

- 部分切除後の欠損部 辺縁部に縫着



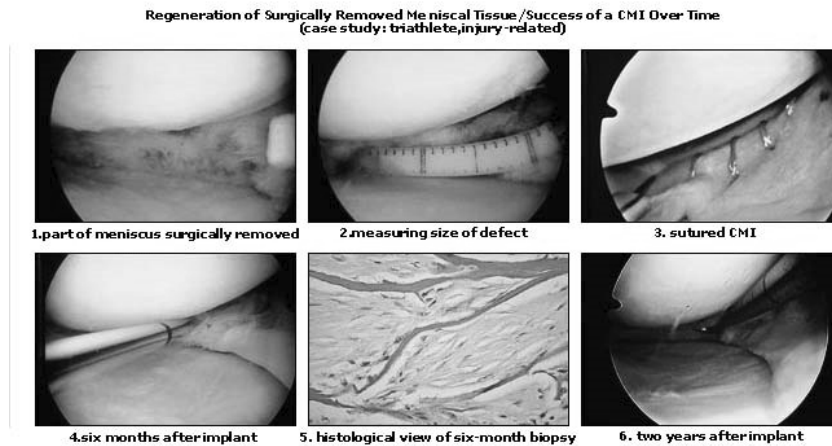
(Stone Clinic のHPより引用)

- 適応：半月板1/4幅以上の欠損、辺縁残存

CMI 開発・臨床応用の歴史

- 基礎実験、動物実験の結果を発表(1992)
- First clinical trial (1997)
Phase II study (1999)
- Prospective Randomized study (2008)
(16施設、半月切除例との比較)
- FDA, Conformité Européenne 認可
- 10年までの長期成績の報告(2007,11,15)

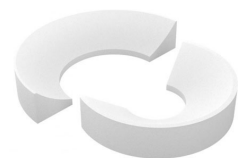
CMIの臨床使用例



(米国 Alpha Clinic HPより引用)

人工材料による半月板Implant (Actifit)

- Polyurethane + polycaprolactone
- Porous構造, Scaffold
- Biodegradable (4－6年)
- 適応：部分切除後の欠損に移植



(Orteq Sports Medicine のHPより引用)

Actifit開発・臨床応用の歴史

- 多くの基礎実験、動物実験
(2006, 2008, 2010)
- 9施設での2年, 52例の臨床成績の報告
(2011, 2012)
- 155例、5年以上の欧州での多施設研究
過去のAllograftと同等の成績 (2020)
- FDA, Conformité Européenne 認可

人工材料による半月板Implant (NUsurface)

- Polyethylene 補強 polycarbonate urethane
- 半月板切除膝に対する置換用 implant
- 半月板に類似した力学的特性を持つ
- 臨床使用例では固定なしで挿入する



(Active Implants のHPより引用)

NU surface開発・臨床応用の歴史

- デザインや力学的特性に関する基礎研究
(2010, 2015)
- ヒツジ、ヤギを用いた動物実験
(2010、2017)
- 臨床面：国際的な多施設研究が進行中
Preliminary resultsの報告 (2020)
- 欧州の数か国で臨床使用
FDA: Investigational device

ポリマー製人工半月板 (NU surface)

The NUsurface® Meniscus Implant is a meniscus replacement in patients with persistent knee pain following medial meniscus surgery. Meniscus replacement has the potential to fill the gap between minimally invasive meniscus repair and total knee replacement. The implant is made from polycarbonate-urethane (PCU) – a medical grade plastic. As a result of its unique materials and composite structure and design, it does not require fixation to bone or soft tissues. The NUsurface Implant mimics the function of the natural meniscus and redistributes loads transmitted across the knee joint.

The NUsurface® Meniscus Implant has been used in Europe under CE Mark since 2008 and Israel since 2011. The SUN and VENUS U.S. clinical trials completed enrollment in June 2018, and Active Implants is expecting to file for regulatory approval in the U.S. in the next two years.

(Active Implants のHPより引用)

半月板修復再建用医療機器の開発

- 非臨床試験
力学的特性
生物学的特性
動物実験（モデルと評価）
- 臨床試験
試験デザイン
評価方法・期間

半月板インプラントに関する動物実験

Reviewと問題点

2022. 9. 5 第2回会議資料

西宮回生病院

吉矢晋一

動物実験 - CMI -

- ウシアキレス腱由来コラゲン (1992 Stone, Rodkey)
イヌ、3, 6, 9, 12か月(ブタでの実験も行っている)
内側半月80% 切除、インプラント、自己半月板移植群
の比較 (各群 N:6-7)
肉眼・組織学的観察 生化学的解析

インプラントに線維軟骨細胞侵入 (組織再生を示唆)
実質内にproteoglycanの存在
免疫拒絶反応、異物反応認めず

動物実験 - Actifit -

- Polycaprolactone-polyurethane (2008 Welsing, Tienen)
イヌ、6, 24か月
外側半月切除と全置換、非手術の比較 (各群 N:6-7)
肉眼、組織学的観察、免疫組織化学、力学試験

Implantは周囲組織と癒合 異物反応経度のみ
圧縮下(4mm円柱)の力学特性はimplantと正常の中間
24か月でもimplant表面の非被覆領域残存
軟骨変性防止できず (切除例と差なし)

動物実験 - NUsurface -

- **Polycarbonate urethane (2015, 2017 Vrancken)**

ヤギ、3, 12か月 内側半月

全置換、同種移植、切除、shamの4群（各群 N:6-7）

軟骨変性の組織学的観察、MRI/CTによる3-D形態評価

走査電顕、関節液中のwear particle解析

Implantの摩耗はminimal、軽度形態変化、extrusion+
関節軟骨変性にsham以外の3群間に差なし

→有効な治療法となる可能性あり

動物実験 - 大阪医歯大（大槻Dr） -

- **Polyglycolic acid coated with PLA/caprolactone (2019)**

ミニブタ 4, 8, 24週

内側半月前節10mm切除→移植と切除群の比較（N:6）

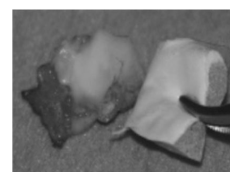
組織学的観察、MRI

Implant の力学的特性の評価（正常半月と比べ）

組織学的に4～24週で治癒（吸収）

切除群と比べ関節軟骨変性少ない

MRIでimplant実質内信号、正常半月に近づく



(Otsuki S et al. Am J Sports Med 2019;47:1804)

動物実験 - 大阪大(中田Dr) -

- アテロコラーゲン (2018)

ミニブタ 6ヶ月

内側半月前節3×8mm 長方形欠損

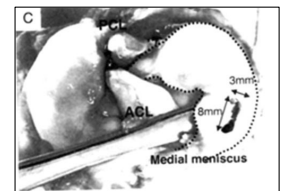
←移植縫合、移植無し群と比較(N:8, 4)

組織学的評価

切除群に比べ移植群では修復組織再生

両群とも軟骨損傷、滑膜炎を認めず

移植群で切除群より良好な修復



(横井裕之ほか JOSKAS 2017;42:579)

動物実験 - 臨床報告なし -

- Tyrosine-derived polymer+collagen/hyaluronic acid (2015, 18)

Polymer fiber-reinforced scaffold Dr.Dunnらのグループ

ヒツジ、16, 32週、1, 2年

半月切除と全置換 (2019に部分置換モデルの論文)

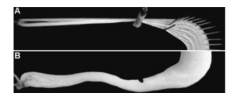
引っ張りと圧縮力学試験 (N: 4 or 6)

引っ張りテストでのtensile load, stiffness

(付着部の骨付き半月20mmをclampして長軸方向に引っ張り)

圧縮テスト(4mm円柱)でのcompressive modulus

光顕(定量的解析)、免疫組織化学、損傷関節軟骨面積の測定



(Merriam AR et al. Am J Sports Med. 2015;43:2528)

動物実験 - 臨床報告なし -

- **Polycaprolactone/silk fibroin scaffold (2020 Li)**
3-D printingにて作製 細胞誘導物質も付加
ウサギ、6週 内側半月切除と全置換 (N: 6)

肉眼、光顕的観察 免疫組織化学

走査電顕 (軟骨評価)

関節液中のIL-1、TNF- α 定量 (炎症反応)

力学的試験：圧縮・引っ張り荷重テスト

成長因子や細胞を付加したscaffoldの動物実験

- **3-D printed polycaprolactone (2019 Nakagawa)**
成長因子(connective tissue growth factor など)を付加
ヒツジ 6, 24か月の動物実験 半月全置換
肉眼、光顕、MRI
- **Electrospinning によるscaffold (2019 Shimomura)**
培養滑膜由来幹細胞でscaffoldを被覆した複合体
ウサギ 4, 8, 12週の動物実験
内側半月 幅5mmの欠損 移植・縫合
肉眼、光顕 定量的評価

過去の動物実験 合併症

- Teflon骨膜複合材料（1994 Messner）

ウサギ、3か月

内側半月板自家移植と比較

周囲関節包と治癒はしていたものの萎縮・変形
骨との付着部は再現されず（自家移植半月板も）
Teflon紛による異物反応、滑膜炎

過去の動物実験 合併症

- Polyvinyl alcohol hydrogel（2007 Kelly）

ヒツジ、2, 4, 12か月

外側半月切除(N:14) 同種移植(17)、sham(4)、非手術

半月切除よりも軟骨変性軽減

非手術例よりも4か月以降、高度の軟骨変性

同種移植と2か月で差なし、4か月で劣る

12か月で全例 横断裂、軟骨変性進行

Implant	動物種	調査期間	研究群	手術
CMI	イヌ	3,6,9,12ヶ月 (N: 6)	切除後移植、切除 自己半月移植	内側半月縁2mm残し切 除移植、放置
Actifit	イヌ	6,24ヶ月 (N: 6-7)	切除後全置換、切除 非手術	外側半月全切除後移植、 放置
NUsurface	ヤギ	3, 12ヶ月 (N: 6-7)	切除後全置換、同種移植 切除、sham手術	内側半月全切除後移植、 放置、sham
Polyvinyl alcohol hydrogel	ヒツジ	2, 4, 12ヶ月 (N: 14)	切除後全置換、同種移植 切除、sham	外側半月全切除後移植、 放置、sham
Tyrosine-derived polymer +collagen	ヒツジ	4, 7.5ヶ月 (N: 8, 2)	切除後全置換、切除	外側半月全切除後移植、 放置
大槻ら	ミニブタ	1, 2, 6ヶ月 (N: 6)	切除後移植・縫合、切除	内側半月前節10mm切除 移植縫合、放置
中田ら	ミニブタ	6ヶ月 (N: 8, control:4)	長方形欠損(3 × 8mm) 移植＋とー	内側半月前中節 移植縫合、放置

Implant	動物種	生物学的評価	力学的評価
CMI	イヌ	肉眼、光顕、生化学	なし
Actifit	イヌ	光顕、免疫組織化学	圧縮ストレス下での特性評価
NUsurface	ヤギ	光顕、走査電顕、Wear解析 MRI(extrusion) CT3D形態	なし
Polyvinyl alcohol hydrogel	ヒツジ	光顕	なし
Tyrosine-derived polymer +collagen	ヒツジ	光顕、免疫組織化学 定量的解析	圧縮ストレス下での特性評価 引っ張り強度
大槻ら	ミニブタ	光顕、MRI	Implantの力学特性（圧縮・ 引っ張り）
中田ら	ミニブタ	光顕	なし

動物実験・問題点 1

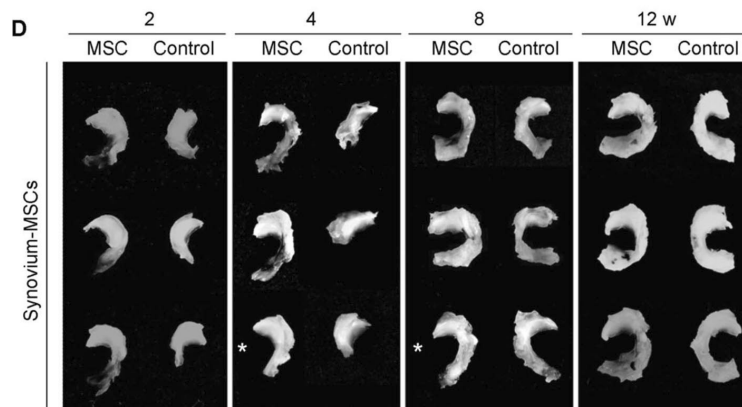
動物種

- 過去の研究では、イヌ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ
- ウサギよりヒツジのほうが生物学的特性評価においてヒトとの類似性が高い（Chevrier 2009）
- ラットの内側半月板前方2分の1切除モデル：8週で肉眼的に半月板再生（医科歯科大からの報告 Horie 2009）

ヒト・ヒツジ・ウサギの半月板 組織・形態の比較（Chevrier 2009）

- 成熟 New Zealand White rabbit
Suffolk-Dorset sheep (2.9才)
Human cadaver (平均 54才)
- 部位別に組織学的観察（光顕・電顕）、免疫組織学（collagenタイプ）、サイズ、血行
- ウサギでは実質内細胞数多い(修復機転に関与？)
- ウサギでは血行5%以下 ヒツジとヒトは10ー15%
- 走査電顕での線維配列もヒトとヒツジで類似

半月板部分切除モデルでの半月板再生



ラットにおける内側半月板前方1/2切除後の再生(2-12週)
(MSC:幹細胞関節内注入群とControl群)

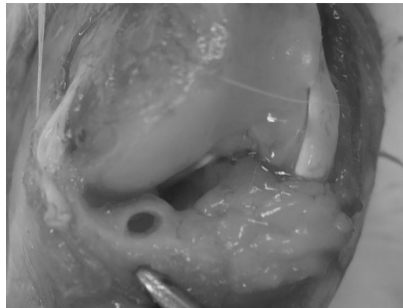
(Horie M et al. Stem Cell 2009;27:878)

動物実験・問題点 2

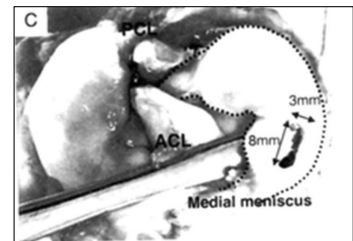
手術モデル

- 過去の研究では鏡視手術でなく、多くは関節切開による直視下手術（側副靱帯切離で視野確保）
- Implant移植群に対する比較群としては、半月切除のみ、もしくは切除後の再縫合、同種移植群
- 過去からの半月板再生に関する動物実験では、半月板の無血行領域にパンチで円柱状の欠損を作るモデルも確立された実験モデル

半月組織治癒動物実験における欠損モデル



(Okuno N et al. J Orthop Res. 2021;39:165-176)



(横井、中田 2018)

内側半月板前節の無血管領域
パンチで円筒形の欠損 自然治癒し難い.
1988年Arnoczkyの報告以来確立されたモデル
(2021大阪医科薬科大 2021広島大)

長方形の欠損モデル

動物実験・問題点 3

成績評価

- 期間：1か月から最長2年
- 肉眼的観察 MRI CTでの形態観察
- 組織学的観察
組織新生・成熟、関節軟骨変性、異物反応
免疫組織化学
- 生化学的観察
- 力学的評価：圧縮、引っ張りテスト

半月板インプラントに関する動物実験

2022. 10. 17 第3回会議資料

西宮回生病院

吉矢晋一

半月板インプラントに関する動物実験 審議のポイント

1. 動物実験の目的（なにを明らかにすべきか）
2. 動物種の選定
3. 手術モデル
4. 評価期間
5. 評価方法

動物実験の目的

生体内でのインプラントの挙動を調べる

- 生体親和性（異物反応や免疫反応）
- 生体内での劣化や吸収過程
- 生体内での治癒過程（組織の新生と成熟）
- 治癒過程におけるインプラントの機能

動物種を選択

- 過去の研究では、イヌ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ
- ウサギよりヒツジの方が細胞数、血行分布、線維配列においてヒトとの類似性が高い。（Chevrier 2009）
- ラットの内側半月板前方2分の1切除後の治癒
8－12週で肉眼的に半月板再生。（Horie 2009）

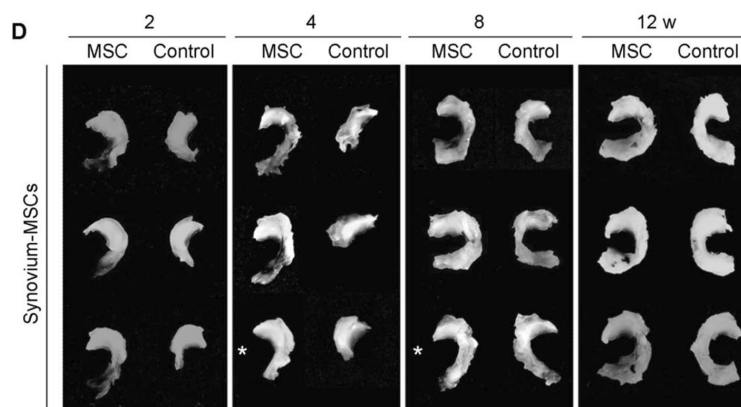


半月板組織の治癒過程を考慮すると、ウサギやラットよりも大きな動物種の選択が望ましい

ヒト・ヒツジ・ウサギの半月板 組織・形態の比較 (Chevrier 2009)

- 成熟 New Zealand White rabbit
Suffolk-Dorset sheep (2.9才)
Human cadaver (平均 54才)
- 部位別に組織学的観察（光顕・電顕）、免疫組織学（collagenタイプ）、サイズ、血行
- ウサギでは実質内細胞数多い(修復機転に関与?)
- ウサギでは血行5%以下 ヒツジとヒトは10-15%
- 走査電顕での線維配列もヒトとヒツジで類似

半月板部分切除モデルでの半月板再生



ラットにおける内側半月板前方1/2切除後の再生(2-12週)
(MSC:幹細胞関節内注入群とControl群)

(Horie M et al. Stem Cell 2009;27:878)

手術モデル

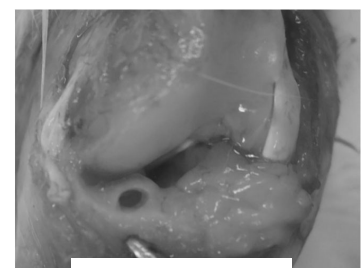
- 動物での鏡視下手術は関節のサイズや設備の問題で現実的には困難（過去の実験ではすべて関節切開手術）
- 内側、外側いずれもあり.
- 視野を得るために内側靱帯切離することもあり.
- インプラントタイプに応じた手術（部分置換、全置換）



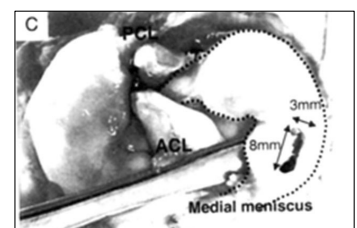
- 臨床的には鏡視下手術となるが、関節切開手術も可
- 術後の固定や荷重制限は現実的に困難という問題

半月組織治癒動物実験における欠損モデル

- 内側半月板前節の無血管領域にパンチで円筒形の欠損. 自然治癒し難い.
1988年Arnoczky（イヌで2mm径）の報告以来確立された実験モデル
（2021大阪医科薬科大 2021広島大）
- 臨床での手術とは異なるが、インプラントの生体親和性、治癒・吸収過程をみるには有効なモデル



(Okuno N 2021)



（横井、中田 2018）

実験デザイン

- 切除群、自己半月板移植群、同種半月板移植群 sham手術群 が過去の研究で比較対照群として設定
- 評価期間は6－12か月までが多い（最長2年）.
- 各群、各評価期間のサンプルサイズは4－8が多い.



- 臨床的意義を考えると切除群との比較は必要
- 評価期間は6－12か月で許容か（臨床例では長期経過例でのfailureや異物反応の報告もあり）
- N: 4－8が十分かどうかは個々の実験で検討が必要

生物学的評価

- 肉眼的評価（関節内の炎症、縫合部の治癒、インプラントの状態、関節軟骨の変性・損傷）
- 顕微鏡による観察（インプラント実質内、境界部、滑膜、関節軟骨）
- 免疫組織化学的観察（コラーゲンのタイプ）
- 生化学的評価（基質組成）、炎症性サイトカイン測定



- 肉眼・顕微鏡評価では定量的評価が望ましい.
- 関節軟骨変性はICRSやMankin scoreによる評価がある.

関節軟骨変性の定量的評価 (Modified Mankin Score)

Criteria	Score	Histological finding
Structure	0	Smooth intact surface
	1	Slight surface irregularities
	2	Pannus/surface fibrillation
	3	Clefts into transitional zone
	4	Clefts into radial zone
	5	Clefts into calcified zone
Cells	6	Total disorganization
	0	Uniform cell distribution
	1	Diffuse cell proliferation
	2	Cell clustering
Toluidin staining	3	Cell loss
	0	Uniform staining
	1	Minor discoloration
	2	Moderate discoloration
	3	Severe discoloration
Tidemark integrity	4	Total discoloration
	0	Intact
	1	Vascularity

(Research Gate web siteより引用)

力学的学的評価

- CMIやNUsurfaceに関する研究では行われていない.
- Actifitでは4mm径円柱試料に対して圧縮テスト.
- その他のインプラントでは圧縮テストと引っ張りテストを行った研究もあり (Patel 2018).
- 屍体膝実験では荷重負荷下での評価も行われている.



- 何らかの力学的評価が行われることが望ましい.
- テストの手法として確立されたものはない (困難?)
- Indentation testも一つの方法 (藤江先生より)

その他の評価（画像など）

- MRI
インプラント実質内の信号評価 (Otsuki 2019)
関節外へのextrusion (Actifit Vrancken 2017)
- CTによるインプラントの3次元的形態計測.
- インプラントのwear particle解析、走査電顕でのインプラント表面形状の観察. (Actifit Vrancken)



- 半月板の位置や形状変化についての評価も考慮すべき
- 生体内での劣化（吸収）過程の観察・評価は？

半月板インプラントに関する動物実験

評価指針

2022. 12. 5 第4回会議資料

西宮回生病院

吉矢晋一

半月板インプラントに関する動物実験

1. はじめに
2. 過去の動物実験の報告
3. 実験デザインの構築と評価指標
4. 実験で実証すべき事項
5. 文献

動物実験 - CMI -

- ウシアキレス腱由来コラーゲン (1992 Stone, Rodkey)

イヌ

3, 6, 9, 12か月(ブタでの実験も行っている)

内側半月80% 切除、インプラント、自己半月板移植群

各群 N:6-7

肉眼・組織学的観察 生化学的解析

動物実験 - Actifit -

- Polycaprolactone-polyurethane (2008 Welsing, Tienen)

イヌ

6, 24か月

外側半月切除と全置換、非手術群

各群 N:6-7

肉眼、組織学的観察、免疫組織化学、力学試験

動物実験 - NUsurface -

- Polycarbonate urethane (2015, 2017 Vrancken)

ヤギ 3, 12か月

全置換、同種移植、切除、sham手術の4群

各群 N:6-7

軟骨変性の組織学的観察、MRI/CTによる3-D形態評価

走査電顕、関節液中のwear particle解析

動物実験 - 大阪医歯大（大槻Dr） -

- Polyglycolic acid coated with PLA/caprolactone (2019)

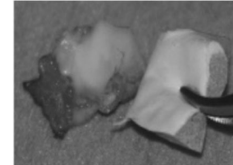
ミニブタ 4, 8, 24週

内側半月前節10mm切除→移植と切除群

各群 N:6

組織学的観察、MRI

Implant の力学的特性の評価（正常半月と比べ）



(Otsuki S et al. Am J Sports Med 2019;47:1804)

動物実験 - 大阪大（中田Dr） -

- アテロコラーゲン (2018)

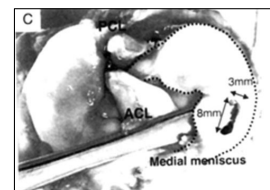
ミニブタ 6ヶ月

内側半月前節に3×8mm の長方形欠損

→移植縫合と移植無し群

N:8, 4

組織学的評価



(横井裕之ほか JOSKAS 2017;42:579)

動物種を選択

- 過去の研究では、イヌ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ
- ウサギよりヒツジの方が細胞数、血行分布、線維配列においてヒトとの類似性が高い。（Chevrier 2009）
- ラットの内側半月板前方2分の1切除
術後8－12週で肉眼的に半月板再生。（Horie 2009）



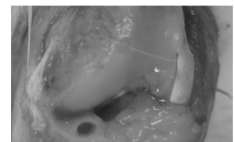
半月板組織の治癒過程を考慮すると、ウサギやラットよりも大きな動物種を選択が望ましい。

実験群の設定

- 臨床での使用に準じて（部分）切除後の欠損部に半月板インプラントを移植する群と、成績比較をすべき対照群として切除のみ群の2群は必要。
- 関節切開の影響を見るためのsham手術群や、他の治療選択肢としての切除後同種移植群も比較対象群となり得る。

手術方法

- 臨床では鏡視下手術であるが過去の動物実験では関節切開下の直視下での手術が行われている。サイズや設備の問題で、この点は許容可と考える。
- 半月板実質に作成した欠損にインプラントを移植する動物実験モデルは以前から確立された半月板組織治癒の実験モデルであり、臨床試験への移行の基礎となるデータを提供できるものと考ええる。



(Okuno N 2021)

成績評価法

- 肉眼、光顕でのインプラント周囲組織や実質内の観察は必須。
- 関節軟骨変性・損傷の肉眼、光顕的観察も必要。
- 組織の観察では定量的評価が望ましい。
- MRI、CT、免疫組織化学、生化学的解析、力学的特性の評価を加えることで、より詳細な評価が可能となる。

関節軟骨変性の定量的評価 (Modified Mankin Score)

Criteria	Score	Histological finding
Structure	0	Smooth intact surface
	1	Slight surface irregularities
	2	Pannus/surface fibrillation
	3	Clefts into transitional zone
	4	Clefts into radial zone
	5	Clefts into calcified zone
	6	Total disorganization
Cells	0	Uniform cell distribution
	1	Diffuse cell proliferation
	2	Cell clustering
	3	Cell loss
Toluidin staining	0	Uniform staining
	1	Minor discoloration
	2	Moderate discoloration
	3	Severe discoloration
	4	Total discoloration
Tidemark integrity	0	Intact
	1	Vascularity

(Research Gate web siteより引用)

サンプル数 評価までの術後期間

- 過去の報告でのサンプル数は各時期でN:5-10.
- 十分なサンプルサイズであるかどうか、power calculationでの検討も考慮か.
- 術後評価までの期間は術後早期の反応や治癒過程を観察するために1-3ヶ月、その後の経過での反応やその後の成熟過程をみる目的で、6-12ヶ月という設定が妥当. より長期の観察もあればよい.

実験で実証すべき事項

- 安全性、耐久性
異物反応や免疫反応 インプラントの破損・摩耗
- 治癒能
自家組織との癒合や組織の再生、成熟
- 有効性、機能
正常半月板の生物学・力学的特性の再現・獲得
術後の軟骨変性・損傷の予防

参考文献

1. Chevrier A, Nelea M, Hurtig MB, Hoemann CD, Buschmann MD. Meniscus structure in human, sheep, and rabbit for animal models of meniscus repair. J Orthop Res. 2009;27(9):1197-203.
2. Horie M, Sekiya I, Muneta T, Ichinose S, Matsumoto K, Saito H, Murakami T, Kobayashi E. Intra-articular Injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. Stem Cells. 2009 ;27(4):878-87
3. Stone KR, Rodkey WG, Webber R, McKinney L, Steadman JR. Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds. In vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, and biochemically. Am J Sports Med. 1992;20(2):104-11.
4. Welsing RT, van Tienen TG, Ramrattan N, Heijkants R, Schouten AJ, Veth RP, Buma P. Effect on tissue differentiation and articular cartilage degradation of a polymer meniscus implant: A 2-year follow-up study in dogs. Am J Sports Med. 2008;36(10):1978-89.

参考文献

5. Vrancken AC, Madej W, Hannink G, Verdonshot N, van Tienen TG, Buma P. Short Term Evaluation of an Anatomically Shaped Polycarbonate Urethane Total Meniscus Replacement in a Goat Model. PLoS One. 2015;10(7):e0133138
6. Vrancken ACT, Hannink G, Madej W, Verdonshot N, van Tienen TG, Buma P. In Vivo Performance of a Novel, Anatomically Shaped, Total Meniscal Prosthesis Made of Polycarbonate Urethane: A 12-Month Evaluation in Goats. Am J Sports Med. 2017;45(12):2824-2834.
7. Patel JM, Ghodbane SA, Brzezinski A, Gatt CJ Jr, Dunn MG. Tissue-engineered total meniscus replacement with a fiber-reinforced scaffold in a 2-year ovine model. Am J Sports Med. 2018;46(8):1844-1856.
8. Merriam AR, Patel JM, Culp BM, Gatt CJ Jr, Dunn MG. Successful total meniscus reconstruction using a novel fiber-reinforced scaffold: A 16- and 32-week Study in an ovine model. Am J Sports Med. 2015;43(10):2528-37.

参考文献

9. Otsuki S, Nakagawa K, Murakami T, Sezaki S, Sato H, Suzuki M, Okuno N, Wakama H, Kaihatsu K, Neo M. Evaluation of meniscal regeneration in a mini pig model treated with a novel polyglycolic acid meniscal scaffold. Am J Sports Med. 2019 Jul;47(8):1804-1815.
10. 横井裕之, 武靖浩, 前達雄, 下村和範, 大堀智毅, 橘優太, 米谷泰一, 吉川秀樹, 中田研. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復過程. JOSKAS (JOSKAS) 2017;42:579-583.
11. Arnoczky SP, Warren RF, Spivak JM. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. J Bone Joint Surg Am. 1988;70(8):1209-17.
12. 加納利哉, 石川正和, 井上忠, 井上佳一郎, 川端慎吾, 亀井豪器, 中佐智幸, 味八木茂, 亀井直輔, 安達伸生. シルクエラスチンを用いた半月板修復の組織像の検討. 日整会誌 (基礎学術集会抄録集) 2021;95(8):S1493.

調査報告(3)

臨床試験のデザイン（40歳未満）

臨床試験のデザイン（40 歳未満）

日本医科大学大学院医学研究科整形外科学 眞島 任史

1. はじめに

新規医療機器（移植材料）の臨床応用に向けて承認申請をする際は、基本的には臨床試験が必須であると考えられる。ここでは臨床試験における対象年齢の選択、インプラント等使用手術の適応対象（損傷の形態、部位、血行）、靱帯・軟骨損傷合併症例に対する併用手術例の扱い、リハビリテーションの統一化、対象群の設定についてまとめる。なお半月板損傷は年齢によって若年者の外傷による断裂と中高齢者の半月板変性による断裂では病態が異なるので、本稿では 40 歳未満の半月板損傷に限定して述べる。

2. 対象年齢の選択

日本における半月板損傷の頻度は、National Data Base オープンデータ（2014～2017）によると、半月板単独手術件数として年間ほぼ 3 万 5000 件で、そのうち縫合術は 29% (2016) である。手術時年齢は 10 歳代後半にピークがあり、その半分以上が縫合術である。さらに 40～70 歳代までゆるやかで裾野が広い第 2 のピークがあり、縫合術は 2 割で、8 割が切除術である。このピークは半月板損傷の原因が年齢により異なるからと推測される。すなわち若年者（40 歳未満）はスポーツ損傷が多い。若年者の半月板損傷は膝前十字靱帯（ACL）損傷の合併が多く、放射状断裂、縦断裂が多い^{1,2)}。円板状半月板損傷は、その原因は解剖学的な破格による形態異常であることから通常の半月板損傷と分けて考えなければならない。40 歳以上の半月板損傷は変性を基盤とした損傷で、この適応に関しては次の項目にゆずる。

3. インプラント等使用手術の適応対象（損傷の形態、部位、血行）

半月板の辺縁 1/3 は血管支配を受けており縫合術で治癒の可能性が高い。そのほかの部位は関節液から栄養を受けており、治癒率は低いと報告されている³⁾。

臨床試験における対象患者は、損傷の形態、部位、血行などから、半月板の縫合術では治癒率が低いと考えられる症例を対象とすることが望ましい。具体的には、バケツ柄状断裂、横断裂、水平断裂、無血行領域まで進展した断裂などが考えられる。サイズ、場所や内側半月板・外側半月板などについては、申請者に目指すところを明確にしたうえで、その性能が評価されているプロトコルを検討する必要がある。「内側・外側半月板」の成績への影響については、部分切除後の膝の力学的研究では、外側の脛骨関節面形状のために力学的条件が内側より過酷と言われている。円板状半月板断裂にインプラントを適応する場合は、他の成績と分けて評価することを考慮すべきである。

以下に海外の半月板修復再建用医療機器（Actifit、CMI）の適応対象を論文から抜粋し改変してまとめた⁴⁾。

Implant	Paper	Inclusion and exclusion criteria
Actifit	Leroy et al.	Inclusion : 18～50 歳 過去に半月板部分切除 辺縁と半月板の前角と後角が保たれている
		Exclusion : 長下肢立位 Xp で 5 度以上の内反 ICRS 3 または 4、もしくは 2 mm ² 以上の軟骨損傷
	Dhollander et al.	Inclusion : 16～50 歳 修復不能な内側もしくは外側半月板損傷もしくは部分欠損で辺縁が保たれている ICRS 3 未満
		Exclusion : 半月板完全欠損もしくは部分的に辺縁が不安定な損傷 後根損傷 Single scaffold で修復できない multiple tear ICRS >3
	Toanen et al.	Inclusion : 16～50 歳 修復不能な内側もしくは外側半月板損傷もしくは部分欠損で辺縁が保たれている ICRS 3 未満
		Exclusion : 半月板完全欠損もしくは部分的に辺縁が不安定な損傷 後根損傷 Single scaffold で修復できない multiple tear ICRS >3
	Monllau et al.	Inclusion : joint line が保たれている 辺縁が保たれている
		Exclusion : 半月板完全欠損 内反もしくは外反 5 度以上のアライメント異常
	Filardo et al.	Inclusion : 骨成長が終了している 半月板欠損が 25%以上 前方と後方の半月板付着部が正常 辺縁が保たれている
		Exclusion : 膝変形や不安定性 ポリウレタンアレルギー 大腿骨顆部骨壊死

Leroy A, Beaufls P, Faivre B, Steltzlen C, Boisrenoult P, Pujol N (2017) Actifit® polyurethane meniscal scaffold: MRI and functional outcomes after a minimum follow-up of 5 years. *Orthop Traumatol Surg Res* 103(4):609–614. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.02.012>

Dhollander A, Verdonk P, Verdonk R (2016) Treatment of painful, irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold: midterm clinical outcomes and survival analysis. *Am J Sports Med* 44(10):2615–2621. <https://doi.org/10.1177/0363546516652601>

Toanen C, Dhollander A, Bulgheroni P, Filardo G, Zafagnini S, Spalding T, Monllau JC, Gelber P, Verdonk R, Beaufls P, Pujol N, Bulgheroni E, Asplin L, Verdonk P (2020) Polyurethane meniscal scaffold for the treatment of partial meniscal deficiency: 5-year follow-up outcomes: a European Multicentric Study. *Am J Sports Med* 48(6):1347–1355. <https://doi.org/10.1177/0363546520913528>

Monllau JC, Poggioli F, Erquicia J, Ramírez E, Pelfort X, Gelber P, Torres-Claramunt R (2018)

Magnetic resonance imaging and functional outcomes after a polyurethane meniscal scaffold implantation: minimum 5-year follow-up. *Arthroscopy* 34(5):1621–1627. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.12.019>

Filardo G, Kon E, Perdisa F, Sessa A, Di Martino A, Busacca M, Zaffagnini S, Marcacci M (2017) Polyurethane-based cell-free scaffold for the treatment of painful partial meniscus loss. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 25(2):459–467. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4219-6>

Implant	Paper	Inclusion and exclusion criteria
CMI	Zaffagnini et al.	Inclusion : 半月板欠損が 25%以上 前方と後方の半月板付着部が正常 辺縁が 1 mm 以上 intact 15~60 歳 ACL 不全は修復済み
		Exclusion : PCL 不全 Outerbridge grade IV 大腿骨顆部骨壊死 アナフィラキシーの既往
	Steadman et al.	Inclusion : 半月板の 1/3 以上の欠損 辺縁が 1 mm 以上 intact 膝不安定性がないまたは同時に修復
		Exclusion : 半月板完全欠損 Grade IV (全層性) の軟骨欠損 膝内反変形
	Zaffagnini et al.	Inclusion : 修復不能な内側半月板損傷 膝不安定性がないまたは同時に修復 変性半月損傷を含む
		Exclusion : 記載なし
	Bulgheroni et al.	ACL 再建との合併手術 Inclusion : ACL 完全断裂に修復不能な内側半月板損傷 以前の半月板部分切除
		Exclusion : 記載なし
	Bulgheroni et al.	Inclusion : 修復不能な内側半月板損傷で 25%以上の切除を必要とする症例
		Exclusion : Grade IV (全層性) の軟骨欠損 60 歳以上
	Monllau et al.	Inclusion : 前方と後方の半月板付着部が正常で辺縁が保たれている ACL 損傷がある場合は同時に再建
		Exclusion : XP で Ahlbäck II 以上の OA 内側半月版の完全消失 Grade IV (全層性) の軟骨欠損 5 度以上の内外反変形

Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Lopomo N, Bruni D, Giordano G, Ravazzolo G,

Molinari M, Marcacci M (2011) Prospective long-term outcomes of the medial collagen meniscus implant versus partial medial meniscectomy: a minimum 10-year follow-up study. *Am J Sports Med* 39(5):977–985. <https://doi.org/10.1177/0363546510391179>

Steadman JR, Rodkey WG (2005) Tissue-engineered collagen meniscus implants: 5- to 6-year feasibility study results. *Arthroscopy* 21(5):515–525. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.01.006>

Zafagnini S, Giordano G, Vascellari A, Bruni D, Neri MP, Iacono F, Kon E, Presti ML, Marcacci M (2007) Arthroscopic collagen meniscus implant results at 6 to 8 years follow up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 15(2):175–183. <https://doi.org/10.1007/s00167-006-0144-4>

Bulgheroni E, Grassi A, Bulgheroni P, Marcheggiani Muccioli GM, Zafagnini S, Marcacci M (2015) Long-term outcomes of medial CMI implant versus partial medial meniscectomy in patients with concomitant ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 23(11):3221–3227. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3136-9>

Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P (2010) Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee* 17(3):224–229. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.08.011>

Monllau JC, Gelber PE, Abat F, Pelfort X, Abad R, Hinarejos P, Tey M (2011) Outcome after partial medial meniscus substitution with the collagen meniscal implant at a minimum of 10 years' follow-up. *Arthroscopy* 27(7):933–943. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.02.018>

4. 靱帯・軟骨損傷合併症例に対する併用手術例の扱い

ACL 単独損傷は多くなく、50%に半月板損傷が合併する⁵⁾。ACL 損傷では43%に軟骨損傷を合併するとも報告されているので、軟骨損傷に対する処置を同時におこなうことがある⁶⁾。さらに ACL 不全はさらなる半月板損傷や軟骨損傷のリスクが高くなるので、ACL 再建と半月板修復もしくは部分切除や軟骨修復術が同時におこなわれることが多い^{7,8)}。

以上の点から靱帯損傷や軟骨損傷を合併した症例も対象とせざるを得ない。ただし、臨床試験の評価では半月板単独損傷と分けて評価する必要がある。同様に、靱帯再建術や骨切り術を併用する症例も対象とする場合は半月板単独損傷と分けて評価する必要がある。

5. リハビリテーションの統一化

臨床試験においてはリハビリテーションを統一する必要がある。半月板縫合術のリハビリテーションを基本とするのが適当である。具体的には1W～部分荷重、2W～可動域訓練、3W～全荷重、4W～90 度以上の屈曲、12W までに全可動域の回復、28W～スポーツ復帰と

することが妥当である⁹⁾。

6. 対象群の設定

半月板切除術は中・長期で問題が生じることが報告されており、これを対照群とすることは慎重に考慮すべきである¹⁰⁾。部分切除と修復術では、修復術のほうが10年成績で優れているが、修復術に再手術率が高いとの報告もある¹¹⁾。若年者の半月板損傷例であれば、スポーツ選手などでは半月板切除による治療を行うこともあり、切除術を対照群にすることもあり得る。その場合、リハビリテーションのプロトコルが統一できないという問題は考慮しなければならない。

縫合術だけでは治癒が困難と考えられる症例を対象とするならば、縫合術を対照群とすることも適切ではない可能性がある。その場合は、文献値を基に達成基準を設定した単群試験は縫合術のデータと比較し、少なくともそれと同等の改善率を示すことが現実的と考える。過去の報告ではバケツ柄状断裂に対する鏡視下縫合が行われた17編のsystematic reviewでは癒合不良のfailure rateは14.8%と報告されている¹²⁾。

参考文献

- 1) Bryan G Adams, Megan N Houston, Kenneth L Cameron: The Epidemiology of Meniscus Injury. Sports Med Arthrosc Rev. 2021 Sep 1;29(3):e24-e33.)
- 2) Greis PE, Bardana DD, Holmstrom MC, Burks RT: Meniscal injury: I. Basic science and evaluation. J Am Acad Orthop Surg. 2002 May-Jun;10(3):168-76.
- 3) S P Arnoczky, R F Warren: Microvasculature of the human meniscus. Am J Sports Med. 1982 Mar-Apr;10(2):90-5.
- 4) Suraj Kohli, Jonas Schwenck, Ian Barlow: Failure rates and clinical outcomes of synthetic meniscal implants following partial meniscectomy: a systematic review. Knee Surgery & Related Research (2022) 34:27 <https://doi.org/10.1186/s43019-022-00155-1>
- 5) Ashraf EL Mansori, Timothy Lording, Antoine Schneide, Raphael Dumas¹, Elvire Servien, Sebastien Lustig: Incidence and patterns of meniscal tears accompanying the anterior cruciate ligament injury: possible local and generalized risk factors. International Orthopaedics (2018) 42:2113–2121
- 6) Maffulli N, Binfield PM, King JB: Articular cartilage lesions in the symptomatic anterior cruciate ligament-deficient knee. Arthroscopy. 2003 Sep;19(7):685-90.
- 7) Mehl J, Otto A, Baldino JB, Achtnich A, Akoto R, Imhoff AB, Scheffler S, Petersen W: The ACL-deficient knee and the prevalence of meniscus and cartilage lesions: a systematic review and meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Jun;139(6):819-841
- 8) Shelbourne KD, Jari S, Gray T: Outcome of untreated traumatic articular cartilage defects of the knee: a natural history study. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A Suppl 2:8-16.
- 9) スキル関節鏡視下手術アトラス 膝関節鏡視下手術 越智光夫監修 吉矢晋一編、p67-76, 2010、文光堂、東京
- 10) M. Englund, L. S. Lohmander: Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-

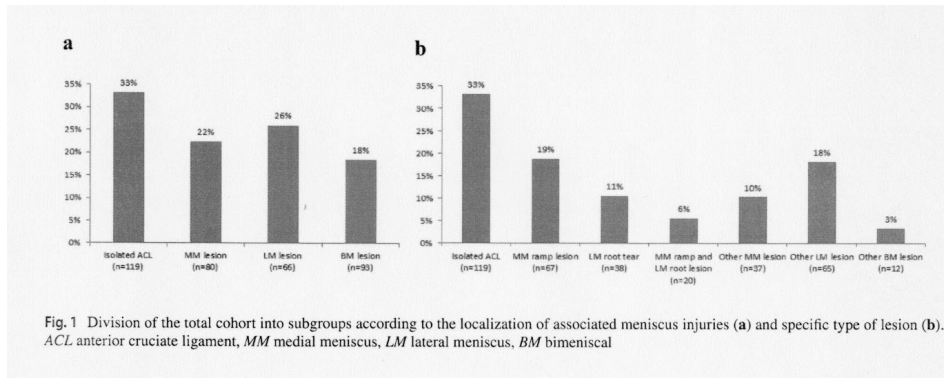
two years after meniscectomy. *Arthritis & Rheumatology* 50: 2811-2819. 2004

- 11) E Scott Paxton, Michael V Stock, Robert H Brophy: Meniscal repair versus partial meniscectomy: a systematic review comparing reoperation rates and clinical outcomes. *Arthroscopy*. 2011 Sep;27(9):1275-88
- 12) Giuseppe Gianluca Costa, et. al. What Is the Failure Rate After Arthroscopic Repair of Bucket-Handle Meniscal Tears? A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2022 May;50(6):1742-1752.

Medial meniscus ramp and lateral meniscus posterior root lesions are present in more than a third of primary and revision ACL reconstructions

Amanda Magosch, Caroline Mouton, Christian Nührenbörger, Romain Seil
Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (2021) 29:3059–3067

- 358 cases of ACL primary and revision reconstruction surgeries
- Age at surgery (years) 26 (20–34)
- BMI (kg/m²) 24 (22–26)



Incidence and patterns of meniscal tears accompanying the anterior cruciate ligament injury: possible local and generalized risk factors

Ashraf EL Mansor, et. al.,

International Orthopaedics (2018) 42:2113–2121

- A retrospective cohort study.
- total of 362 consecutive patients.
- Older age, male sex, increased BMI, and prolonged TFI were significant factors for the development of MM tears.

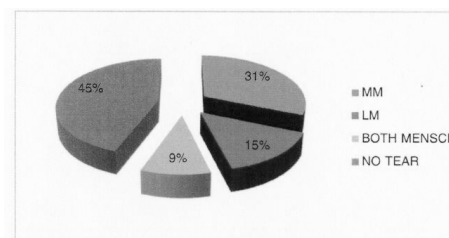
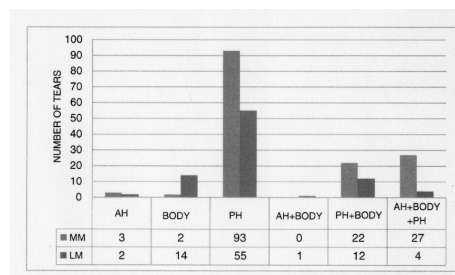


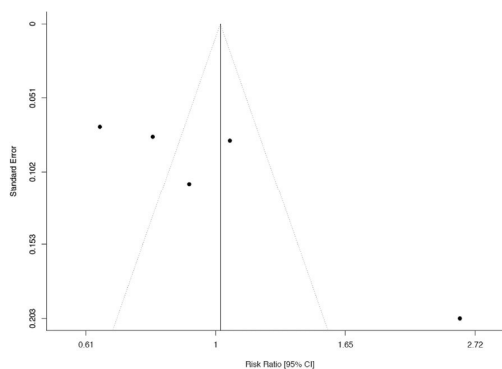
Fig. 4 Incidence of meniscal tears. MM medial meniscal tears, LM lateral meniscal tears



The ACL-deficient knee and the prevalence of meniscus and cartilage lesions: a systematic review and meta-analysis (CRD42017076897).

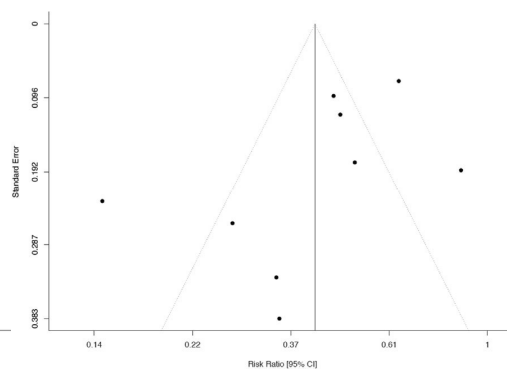
Mehl J, et. al., Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Jun;139(6):819-841.

ACL不全は受傷6か月で内側半月板損傷のリスクが上がる。



Analysis of the rate of any meniscus injury less and more than 6 months after ACL rupture. mo months; Inj number of meniscus injuries, Tot total number of patients

ACL不全は受傷12か月で軟骨損傷のリスクが上がる。



Analysis of the rate of any cartilage injury less and more than 12 months after ACL rupture. mo months; Inj number of cartilage injuries, Tot total number of patients

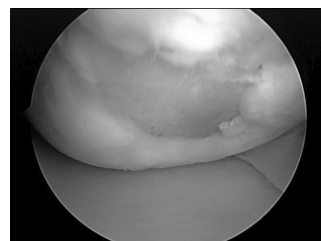
ACL損傷に合併する軟骨損傷

Articular cartilage lesions in the symptomatic ACL deficient knee
Maffulli et. al, Arthroscopy
2003

- 1978scopy 中378 ACL 損傷：ACL損傷の43%に Outerbridge Grade II以上の軟骨損傷
- 軟骨損傷のうち71%に半月損傷
- 受傷後期間の長い例ほど軟骨損傷の程度も大きかった

Outcome of untreated traumatic articular cartilage defects of the knee: a natural history study
Shelbourne et. al, 2003 JBJs

- 125/2770 ACL損傷に半月板損傷を合併しない Outerbridge grade III以上の軟骨損傷
- ACL再建術後平均6.3年のF-U
- 軟骨損傷のある例は明らかにIKDC scoreが劣っていた
- 患者の79%はjumping, pivoting, twisting sportsに復帰した



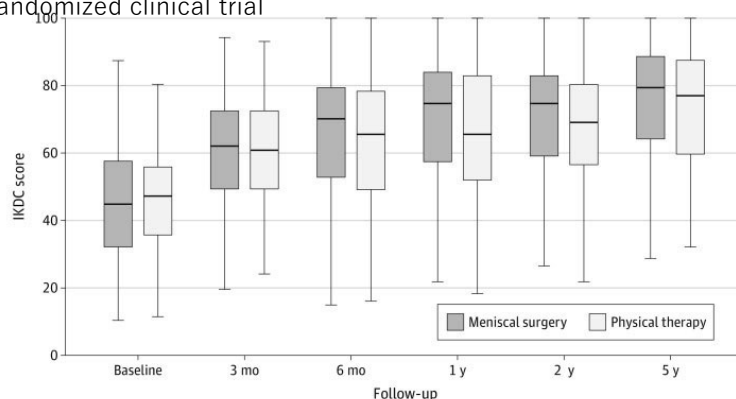
自験例

Effect of Physical Therapy vs Arthroscopic Partial Meniscectomy in People With Degenerative Meniscal Tears

Noorduyn JC, et. al. JAMA Netw Open. 2022 Jul;

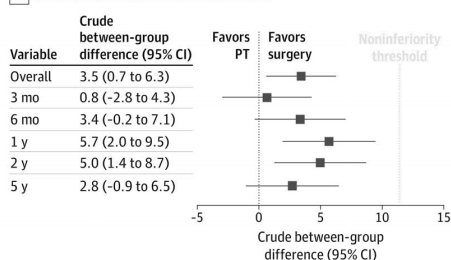
5(7): e2220394.

- Is exercise-based physical therapy noninferior to arthroscopic partial meniscectomy during a 5-year follow-up period in patients aged 45 to 70 years with a degenerative meniscal tear?
- A total of 321 patients aged 45 to 70 years with a degenerative meniscal tear
- Randomized clinical trial

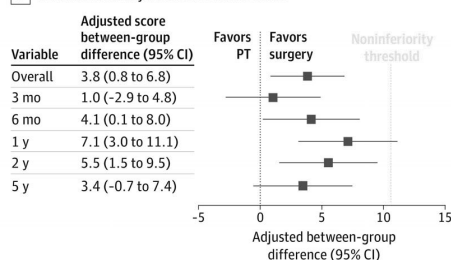


No clinically meaningful difference between physical therapy and surgery was observed.

A Knee function: crude intervention effect



B Knee function: adjusted intervention effect



REVIEW ARTICLE

Open Access

Failure rates and clinical outcomes of synthetic meniscal implants following partial meniscectomy: a systematic review

Suraj Kohli, Jonas Schwennck* and Ian Barlow

Failure rate
Actifit: 18% (6.3–31.8%)
CMI: 6.5% (0–11.8%)
NUsurface: 16.9%

Follow up period
Actifit: 66.8 months
CMI: 97.1 months
NUsurface: 12 months

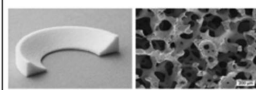
 Source: stryker.com	Stryker CMI implant	- made from type 1 collagen - Aims to re-enforce soft tissue and provides scaffold for patient's own soft tissue
 Source: orteq.com	Actifit Meniscal implant	- Synthetic polymer made of poly-e-caprolactone acid and poly-urethane. - Highly porous structure aims to encourage tissue regeneration and integration from meniscal wall through cell migration
 Source: activeimplants.com	Active Implants NUsurface	- made of polycarbonate-urethane - Designed as artificial meniscus - Aims to replace damaged or deteriorating meniscus

Fig. 1 Summary and photographs of meniscal implants

Inclusion and exclusion criteria

Implant	Paper	Inclusion and exclusion criteria
Actifit	Leroy et al.	Inclusion : 18~50歳 過去に半月板部分切除 辺縁と半月板の前角と後角が intact Exclusion : 長下肢立位Xpで5度以上の内反 ICRS 3または4、もしくは2mm ² 以上の軟骨損傷
	Dhollander et al.	Inclusion : 16~50歳 修復不能な内側もしくは外側半月板損傷もしくは部分欠損で辺縁が intact ICRS3未満 Exclusion : 半月板完全欠損もしくは部分的に辺縁が不安定な損傷 後根損傷 Single scaffoldで修復できない multiple tear ICRS > 3
	Toanen et al.	Inclusion : 16~50歳 修復不能な内側もしくは外側半月板損傷もしくは部分欠損で辺縁が intact ICRS3未満 Exclusion : 半月板完全欠損もしくは部分的に辺縁が不安定な損傷 後根損傷 Single scaffoldで修復できない multiple tear ICRS > 3
	Monllau et al.	Inclusion : joint line が保たれている 辺縁が intact Exclusion : 半月板完全欠損 内反もしくは外反5度以上のアライメント異常
	Filardo et al.	Inclusion : 骨成長が終了している 半月板欠損が25%以上 前方と後方の半月板付着部が正常 辺縁が intact Exclusion : 膝変形や不安定性 ポリウレタンアレルギー 大腿骨顆部骨壊死

Leroy A, Beaufls P, Faivre B, Steltzlen C, Boisrenoult P, Pujol N (2017) Actift® polyurethane meniscal scaffold: MRI and functional outcomes after a minimum follow-up of 5 years. *Orthop Traumatol Surg Res* 103(4):609–614. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.02.012>

llander A, Verdonk P, Verdonk R (2016) Treatment of painful, irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold: midterm clinical outcomes and survival analysis. *Am J Sports Med* 44(10):2615–2621. <https://doi.org/10.1177/0363546516652601>

Toanen C, Dhollander A, Bulgheroni P, Filardo G, Zafagnini S, Spalding T, Monllau JC, Gelber P, Verdonk R, Beaufls P, Pujol N, Bulgheroni E, Asplin L, Verdonk P (2020) Polyurethane meniscal scaffold for the treatment of partial meniscal deficiency: 5-year follow-up outcomes: a European Multicentric Study. *Am J Sports Med* 48(6):1347–1355. <https://doi.org/10.1177/0363546520913528>

Monllau JC, Poggioli F, Erquicia J, Ramírez E, Pelfort X, Gelber P, Torres-Claramunt R (2018) Magnetic resonance imaging and functional outcomes after a polyurethane meniscal scaffold implantation: minimum 5-year follow-up. *Arthroscopy* 34(5):1621–1627. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.12.019>

Filardo G, Kon E, Perdisa F, Sessa A, Di Martino A, Busacca M, Zafagnini S, Marcacci M (2017) Polyurethane-based cell-free scaffold for the treatment of painful partial meniscus loss. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 25(2):459–467. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4219-6>

Inclusion and exclusion criteria

Implant	Paper	Inclusion and exclusion criteria
CMI	Zaffagnini et al.	Inclusion : 半月板欠損が25%以上 前方と後方の半月板付着部が正常 辺縁が1mm以上intact 15~60歳 ACL不全は修復済み
		Exclusion : PCL不全 Outerbridge grade IV 大腿骨顆部骨壊死 アナフィラキシーの既往
	Steadman et al.	Inclusion : 半月板の1/3以上の欠損 辺縁が1mm以上intact 膝不安定性がないまたは同時に修復
		Exclusion : 半月板完全欠損 Grade IV (全層性) の軟骨欠損 膝内反変形
	Zaffagnini et al.	Inclusion : 修復不能な内側半月板損傷 膝不安定性がないまたは同時に修復 変性半月損傷を含む
		Exclusion : -
	Bulgheroni et al.	ACL再建との合併手術 Inclusion : ACL完全断裂に修復不能な内側半月板損傷 以前の半月板部分切除
		Exclusion : -
	Bulgheroni et al.	Inclusion : 修復不能な内側半月板損傷で25%以上の切除を必要とする症例
		Exclusion : Grade IV (全層性) の軟骨欠損 60歳以上
	Monllau et al.	Inclusion : 前方と後方の半月板付着部が正常で辺縁がintact ACL損傷がある場合は同時に再建
		Exclusion : XPでAhlbäck II以上のOA 内側半月版の完全消失 Grade IV (全層性) の軟骨欠損 5度以上の内外反変形

Zafagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Lopomo N, Bruni D, Giordano G, Ravazzolo G, Molinari M, Marcacci M (2011) Prospective long-term outcomes of the medial collagen meniscus implant versus partial medial meniscectomy: a minimum 10-year follow-up study. *Am J Sports Med* 39(5):977–985. <https://doi.org/10.1177/0363546510391179>

Steadman JR, Rodkey WG (2005) Tissue-engineered collagen meniscus implants: 5- to 6-year feasibility study results. *Arthroscopy* 21(5):515–525. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.01.006>

Zafagnini S, Giordano G, Vascellari A, Bruni D, Neri MP, Iacono F, Kon E, Presti ML, Marcacci M (2007) Arthroscopic collagen meniscus implant results at 6 to 8 years follow up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 15(2):175–183. <https://doi.org/10.1007/s00167-006-0144-4>

Bulgheroni E, Grassi A, Bulgheroni P, Marcheggiani Muccioli GM, Zafagnini S, Marcacci M (2015) Long-term outcomes of medial CMI implant versus partial medial meniscectomy in patients with concomitant ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 23(11):3221–3227. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3136-9>

Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P (2010) Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee* 17(3):224–229. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.08.011>

Monllau JC, Gelber PE, Abat F, Pelfort X, Abad R, Hinarejos P, Tey M (2011) Outcome after partial medial meniscus substitution with the collagen meniscal implant at a minimum of 10 years' follow-up. *Arthroscopy* 27(7):933–943. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.02.018>

調査報告(4)

臨床試験のデザイン（40 歳以上）

臨床試験のデザイン（対象者：40 歳以上）

石島旨章

順天堂大学大学院医学研究科整形外科・運動器医学

1. はじめに

半月板損傷に対する「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験は、移植材料を含めた新規医療機器の承認申請には、基本的に必須であると考えられる。本稿では、半月板損傷に対する新規材料についての臨床試験における過去の報告、対象年齢の選択、インプラント等使用手術の適応対象（損傷の形態、部位、血行）、靱帯・軟骨損傷合併症例に対する併用手術例の扱い、リハビリテーションの統一化、対象群の設定についてまとめる。

なお、半月板損傷は、近年の疫学研究や臨床研究の成果より、若年者の外傷による断裂と中高齢者の半月板変性による断裂では病態が異なることが明らかになっている。従って、半月板損傷に対する知見においても、対象者の年齢層を考慮した試験の設定が必要かつ不可欠であるとする。本稿では 40 歳以上の半月板損傷についてまとめる。

2. これまでの会議での報告・検討結果のまとめ

Collagen meniscus implant (CMI)についての過去の論文を下記にまとめる

掲載誌	実施施設	内容
1) KSSTA 2012;20:135-146 (Systematic review)	Univ. of Louisville, KY, USA	・ 1995/1-2011/5 論文対象 ・ 11 論文, 520 名 (男 428/女 92, 平均 38.2 歳) ・ 321 名が CMI 実施, 平均 46.6 か月後の症状改善 ・ 試験の質が低いと指摘
2) Int Orthop 2014;38:1945-1953 (Systematic review)	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy	・ 11 論文, 396 名(平均 37.8 歳)が CMI 実施 ・ 合併手術: 48.8% ・ 症状改善: 6 ヶ月～10 年
3) KSSTA 2021;29:4270-4277 (Systematic review)	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy	・ 6 論文(RCT なし), 194 名(平均 37.7 歳)が CMI 実施 ・ 合併手術: 11-52% ・ MRI 評価: 時間経過とともに正常半月板に質的に近づく
4) KSSTA 2015;23:3228-3237	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy	・ 最低 20 年間の長期成績 ・ 対象: 8 名 ・ フォローアップ期間: 平均 21.5 年 ・ 第 1 例目: 術後 13 年後人工膝関節全置換術 (TKA)

		・第2例目：術後8年目高位脛骨骨切り術(HTO) ・第3例目：術後21年目前十字靱帯(ACL)再建術後の金属抜釘 ・CMIの長期成績は良好。しかし、適切な下肢アライメントと膝安定性の獲得が重要。それでも膝OAの進行は避けられない
--	--	--

3. スキャフォールドを用いた半月板部分置換術 臨床試験のデザイン (対象者：40歳以上)

3-1 対象年齢の選択

変形性膝関節症（膝OA）の発生率は、40歳を過ぎると急速に高まる⁵⁾。これに伴い、膝OAの発症者数も40歳以降65歳くらいまで増加の一途を辿る⁶⁾。その結果、膝OAの有病率も40歳以降上昇しはじめ、50歳を超えると急速に高まる^{6,7)}。本邦においても同様の傾向であり、40歳未満の膝OA有病率は、男性0%、女性3.2%であるが、40歳台では、男性9.1%、女性11.4%となり、以降は50歳台で男性が24.3%、女性が30.3%、60歳台で男性35.2%、女性57.1%、60歳台で男性48.2%、女性71.9%、70歳台で男性51.6%、女性80.7%と、80以上の女性では大部分が膝OAを呈するといつてよいほど有病率は高まり、結果として本邦の膝OA有病者数は約2,500万人にも達すると推定されている^{7,8)}。

膝OAの診断は、長きにわたり単純X線を用いて評価が行われてきた。単純X線による膝OAの評価は、下肢アライメント・関節裂隙幅・骨棘形成そして軟骨下骨の骨硬化などを主に評価することで重症度を評価する。膝OAの主たる病変と考えられている関節軟骨の摩耗は、単純X線では直接評価することはできず、関節裂隙幅の狭小化によって代償的に評価してきた。この単純X線による関節裂隙幅も、特に膝OAの早期や初期段階においては、関節軟骨の厚みよりも半月板逸脱の程度をより強く関連することが示されている⁹⁾。従って、単純X線では関節軟骨の厚みの評価の正確性は高くないことも明らかになりつつある。

単純X線に加えてMRIを用いた膝OAの疫学及び病態解析が進んだことで、膝OAの病態機序についての新しい知見が蓄積されてきている。その中でも、重要な知見のひとつに、半月板の機能異常と膝OAの関連である。MRI上の半月板損傷は、単純X線上の膝OAの有無に関わらず年齢層が上がるごとに半月板損傷の有病率も高まることが示されている¹⁰⁾。半月板損傷の有病率は、男性では50歳代が30%程度、60歳代では40%程度、70歳代では50%程度であり、女性では50歳代では15%程度、60歳代では30%程度、70%代では40%程度に上るとされている。そして中高年者以上の半月板損傷は、単純X線上の膝OAの有無に関係なく、膝痛との関連性は高くないことも示されている。

また、半月板は、損傷のみではなく位置異常（逸脱）を示すことも明らかとなっている。高齢者では、外反膝を除いた場合大部分(85%程度)が内側型膝OA呈し、内側半月板逸脱(MME)と内側半月板損傷はほぼ全例(>99%)に認められる¹¹⁾。そして年代別にMMEと内側

半月板損傷の有病率を検討すると、MME(3mm 以上)は 50 歳代にて 70.7%、60 歳代にて 74.1%、70 歳代にて 74.7%、80 歳代にて 79.9%に認められ、内側半月板損傷は、50 歳代にて 31.8%、60 歳代にて 40.0%、70 歳代にて 47.6%、80 歳代にて 52.2%に認められている。これらの研究は横断研究のため、半月板損傷と位置異常（逸脱）の因果関係については言及できない。

膝 OA の進行過程、特に形態的に正常の関節軟骨の摩耗の過程については、それが膝 OA の最初の現象ではないことが明らかになっている。膝 OA 早期、つまり形態学的には正常な関節軟骨が摩耗するリスク因子は、半月板損傷と MME そして軟骨下骨病変であることが示されている¹²⁾。

以上より、半月板損傷や逸脱は 40 歳以上の中老年者では世代が高くなるごとに有病率が高まり、半月板損傷や逸脱による半月板機能異常は、膝 OA の発症や進行過程に極めて重要な役割を担うこと、しかし、膝 OA による膝痛とは関連が強くなることが明らかになっている。そのため、「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験デザインについては、40 歳を境目とし、40 歳以上を対象とした試験においては、対象者の半月板損傷は、膝 OA の発症及び進行過程の一部としての変性損傷および断裂が発生しているものとの認識をもつことが重要である。

3-2 インプラント等使用手術の適応対象

単純 X 線上 Kellgren-Lawrence 分類(K/L)グレード 0 を呈する 50 歳以上の中老年者を対象に膝 MRI を行くと、約 9 割(89%)の対象者に、何らかの膝 OA 変化が認められることが示されている¹³⁾。そして、50 歳台にて最も発生頻度が高い MRI 上の膝 OA 病変は、骨棘であり、軟骨病変がその次となっている。

早期及び初期膝 OA を対象とした解析では、半月板損傷が認められない場合にも MME は認められ、さらに MME と最も関連する MRI による膝 OA 構造変化は、脛骨近位骨棘幅であることが示されている¹⁴⁾。

従って、40 歳以上を対象とした「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験デザインとしては、膝 OA の早期の変化が潜在的に存在しているという前提に立つことが重要である。そして適応対象としては、膝 OA が進行し重症化した段階は対象とせず、単純 X 線による膝 OA 重症度分類の K/L 分類グレード 2 までを臨床試験に組み込むことが適切であるものとする。また、K/L 分類グレード 3 とグレード 4 を対象とする試験デザインを組む場合には、進行期と末期の膝 OA に対する「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の効果を検討する別途の臨床試験を設定することが必要である。

3-3 靱帯・軟骨損傷合併症例に対する併用手術例の扱い

膝 OA の診療にあたり必要な病態の理解として、最も上位に位置する重要な因子は、「関節局所への過剰な力学的負荷」である。上述ように、力学的負荷の集中化を干渉させる作用を有する半月板の位置異常（逸脱）も損傷や断裂も機能異常を招くことで、関節軟骨や軟骨下骨局所への力学的負荷の集中化を招く。その結果生じた関節軟骨摩耗片により滑膜炎が

惹起される。滑膜炎により関節内には各種のサイトカインや成長因子などが放出され、残存している関節軟骨はさらに脆弱化することで、更に関節軟骨の摩耗が進み、軟骨下骨への力学的負荷も相対的に強くなる。このサイクルの繰り返しにより、膝 OA は緩徐ながらも進行していくことになる¹⁵⁾。

40 歳以上の半月板損傷に対する手術において、併用される可能性のある一般的な手術は、前十字靭帯再建術と膝周囲骨切り術である。前十字靭帯損傷に合併した半月板損傷も、膝 OA に合併する半月板損傷も、半月板損傷の原因に前十字靭帯損傷と膝 OA が大きく影響している。従って、評価指標の対象である「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の試験にあたっては、それぞれ「前十字靭帯再建術＋半月板切除術もしくは縫合術」と「膝周囲骨切り術＋半月板切除術もしくは縫合術」を対照群として設定する必要がある。

3-4 リハビリテーションの統一化

40 歳以上の半月板損傷に対する鏡視下手術の臨床試験では、対照群にリハビリテーションを設定している¹⁶⁻¹⁸⁾。従って、40 歳以上を対象とした「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験の実施にあたっては、対照群に「半月板縫合術」を設定した場合も、リハビリテーションがもつ効果の大きさを考慮して、試験群も対照群もリハビリテーションの統一化は必須である。

3-5 対象群の設定

40 歳以上の半月板損傷に対する鏡視下半月板切除術もしくは鏡視下デブルドマンを対象とした臨床試験には、極めて質の高い臨床研究が多く報告されており¹⁸⁻²¹⁾、それらを基にしたシステマティックレビューも報告されている²²⁾。そして現行の日本整形外科学会の膝 OA 診療ガイドラインにおいても、膝 OA に対する建設線上及び鏡視下デブルドマンに対する推奨度は低い²³⁾。従って、40 歳以上を対象とした「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験の実施にあたり、現時点の医療水準に照らし合わせた場合には、対照群を「鏡視下半月板（部分）切除術」とすることは推奨できない。

一方、近年半月板縫合術の技術力の向上が認められている。40 歳以上を対象とした半月板損傷に対する半月板縫合術は、中期及び長期成績のみならず短期成績もまだ確立されていない。しかし、「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」の臨床試験の実施にあたり、対照群は半月板縫合術が適切であると考ええる。

また、40 歳以上を対象者とした場合、その重症度に違いはあるが膝 OA が存在することを念頭に置くべきということは前述の通りである。この場合、半月板損傷のみならず半月板位置異常（逸脱）も存在している。そのため、スキャフォールドを用いた半月板部分置換術群のみならず、対照群（半月板縫合術群）においても、その半月板が機能していることを評価することも重要である。具体的には、立位や歩行の際に半月板に荷重がかかり、半月板が荷重を分散できていることを確認しておく必要があると考える。このことは、臨床試験の評価に MRI や関節鏡を用いた場合に、縫合術やスキャフォールドを用いた半月板部分置換術が、半月板として機能したうえで縫合部や部分置換術部が温存されているか否かを評価することが重要であるためである。これは、上述のとおり、前十字靭帯再建術や膝周囲骨切り術に併用した半月板処置においても同様である。

4. 次年度への課題

変形性膝関節症の早期の病態に注目が集まっている²⁴⁻²⁶⁾。そして変形性膝関節症は、従来考えられてきた以上に早期から、疼痛等の症状を呈することなく進むことが明らかになってきた。そして半月板の異常が、変形性膝関節症の早期の病態として極めて重要な役割を担うこともまた、明らかになってきた。半月板の異常とは、従来想定されてきた「半月板損傷」に加え、「半月板逸脱（位置異常）」も早期から出現し変形性膝関節症の病態に関与することもまた、明らかになってきた。

従って、半月板損傷に対する治療を考える場合には、その対象者の年齢を考慮することは必須である。その理由は、40 歳以上においては半月板の単独損傷の発生の頻度は少なく、変形性膝関節症の早期の病態の一環として、半月板は逸脱（位置異常）とともに損傷が発生していると考えられる必要があるためである。

半月板損傷に対する新規治療法の開発への期待は高い。その有病者数は、40 歳以上になるほど増加する。従って、40 歳以上への有効性を期待した新規治療手段の開発は今後も増加することが予測される。そのためには、変形性膝関節症の早期の病態への理解の促進と、それに則した治療法としての損傷した半月板や半月板損傷を防ぐための手段の開発とその評価が可能になるための体制づくりが課題である。

5. 参考文献

- 1) Harston A, Nyland J, Brand E, McGinnis M, Caborn DN. Collagen meniscus implantation: a systematic review including rehabilitation and return to sports activity. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 135-146.
- 2) Grassi A, Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Benzi A, Marcacci M. Clinical outcomes and complications of a collagen meniscus implant: a systematic review. *Int Orthop* 2014; 38: 1945-1953.
- 3) Lucidi GA, Grassi A, Al-Zu'bi BBH, Macchiarola L, Agostinone P, Marcacci M, et al. Satisfactory clinical results and low failure rate of medial collagen meniscus implant (CMI) at a minimum 20 years of follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021; 29: 4270-4277.
- 4) Zaffagnini S, Grassi A, Marcheggiani Muccioli GM, Bonanzinga T, Nitri M, Raggi F, et al. MRI evaluation of a collagen meniscus implant: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23: 3228-3237.
- 5) Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019; 393: 1745-1759.
- 6) Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 819-828.
- 7) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-628.
- 8) Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The

- research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005-2015. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 1-7.
- 9) Miura Y, Ozeki N, Katano H, Aoki H, Okanouchi N, Tomita M, et al. Difference in the joint space of the medial knee compartment between full extension and Rosenberg weight-bearing radiographs. *Eur Radiol* 2022; 32: 1429-1437.
 - 10) Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 2008; 359: 1108-1115.
 - 11) Kaneko H, Ishijima M, Aoki T, Negishi Y, Liu L, Arita H, et al. Prevalence of medial meniscus extrusion in elderly persons -The Bunkyo Health Study-. *Osteoarthritis Cartilage* 2020; 28: S295.
 - 12) Roemer FW, Felson DT, Wang K, Crema MD, Neogi T, Zhang Y, et al. Co-localisation of non-cartilaginous articular pathology increases risk of cartilage loss in the tibiofemoral joint--the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 942-948.
 - 13) Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012; 345: e5339-e5339.
 - 14) Hada S, Ishijima M, Kaneko H, Kinoshita M, Liu L, Sadatsuki R, et al. Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 201.
 - 15) 石島旨章, 金子晴香, 根岸義文, 百枝雅裕, 岡田保典, 金子和夫. 変形性膝関節症における慢性疼痛. *日本臨床* 2019; 77: 2027-2034.
 - 16) Siemieniuk RAC, Harris IA, Agoritsas T, Poolman RW, Brignardello-Petersen R, Van de Velde S, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017; 357: j1982.
 - 17) Noorduyn JCA, van de Graaf VA, Willigenburg NW, Scholten-Peeters GGM, Kret EJ, van Dijk RA, et al. Effect of Physical Therapy vs Arthroscopic Partial Meniscectomy in People With Degenerative Meniscal Tears: Five-Year Follow-up of the ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2220394.
 - 18) Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1675-1684.
 - 19) Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, Itala A, Joukainen A, Nurmi H, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013; 369: 2515-2524.
 - 20) Kise NJ, Risberg MA, Stensrud S, Ranstam J, Engebretsen L, Roos EM. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *Br J Sports Med* 2016; 50: 1473-1480.
 - 21) Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008; 359: 1097-1107.

- 22) Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, Lohmander LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ* 2015; 350: h2747.
- 23) 津村 弘. 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）. *日本内科学会雑誌* 2017; 106: 75-83.
- 24) 石島旨章, 羽田晋之介, 金子晴香, 劉立足, 青木孝子, 根岸義文, et al. 早期変形性膝関節症の臨床病態 -軟骨棘を加味した骨棘と半月板逸脱の関連-. *THE BONE* 2018; 32: 45-53.
- 25) 石島旨章, 羽田晋之介, 金子晴香, 根岸義文, 百枝雅裕, 岡田保典, et al. 変形性膝関節症の早期における半月板変性の機序. *整形・災害外科* 2020; 63: 519-529.
- 26) 羽田晋之介, 金子晴香, 石島旨章. MRI でみる早期変形性膝関節症の病態. *関節外科* 2021; 40: 695-702. *KSSTA* 2012;20:135-146.

次世代医療機器評価指標作成事業
「半月板修復再建用医療機器」審査WG

第1回WG会議：2022/
第2回WG会議：2022/9/5
第3回WG会議：2022/10/17
第4回WG会議：2022/12/5

石島 旨章

順天堂大学大学院医学研究科 整形外科・運動器医学

変形性関節症予防の観点から見た考察

第2回WG会議：2022/9/5

石島 旨章

順天堂大学大学院医学研究科 整形外科・運動器医学

次世代医療機器評価指標作成事業 「半月板修復再建用医療機器」審査WG
2022/9/5 第2回WG会議

➤ 問題点

部分切除後の変形性関節症進行の予防という観点から、臨床試験における対照群や評価期間、評価法など、試験デザインについてご見解をお願いします

1. 変形性膝関節症(膝OA)進行予防のため・・・

(1) 膝OAの現在の考え方

⇒「半月板：変性⇒損傷の機序」を知る

2. 半月板治療医療機器に求められること

(2) 半月板

⇒「機能すること」「機能し続けること」を評価する

➤ 膝OA

	現在	未来
有病率	加齢に伴い有病率高い	既知以上に有病率高い
半月板損傷	加齢に伴い有病率高い	膝OAの病態に早期から関与
半月板逸脱 (位置異常)	新知見	・損傷より先行 ・損傷原因の可能性あり

- 1.変形性膝関節症(膝OA)進行予防のため・・・
 - (1)膝OAの現在の考え方
 - ⇒「半月板:変性⇒損傷の機序」を知る
2. 半月板治療医療機器に求められること
 - (2) 半月板
 - ⇒「機能すること」「機能し続けること」を評価する

➤ 半月板

	現在	未来
損傷	・縫合 ・再検時:縫合部維持	・荷重+荷重分散機能確認
逸脱 (位置異常)		・位置整復 ・位置異常防止

➤ 問題点

部分切除後の変形性関節症進行の予防という観点から、
臨床試験における対照群や評価期間、評価法など、試験デザインについてご見解をお願いします

1. 対照群:年齢(+性別)を合わせる
 - ①20～30歳台 ②50歳台～
1. 評価期間:最低6ヶ月～1年
2. 評価法:MRI, 超音波, 関節鏡 等
 - ①物理的な連続性の有無
 - ②位置整復・荷重分散機能改善・維持の有無評価

次世代医療機器評価指標作成事業 「半月板修復再建用医療機器」審査WG

第3回WG会議：2022/10/17

石島 旨章

順天堂大学大学院医学研究科 整形外科・運動器医学

1. 臨床試験における対象年齢の選択
2. インプラント使用手術の適応対象(損傷の形態、部位、血行)
3. 除外項目として靱帯・軟骨損傷や変形性関節症の合併
4. 併用手術例の扱い
5. リハビリテーションの統一化
6. 対照群の設定：
 - [1] 半月板切除を対照とすることの可否
 - [2] 対照とする場合の取り扱い
 - [3] 単群試験デザインとした場合の達成基準

注：石島：40-50歳以降の中高齢者の変性損傷
眞島先生：それ以下の半月板損傷(円板状半月板含め)

1. 臨床試験における対象年齢の選択

➡①40～50歳は境界領域

②50歳以上は変形性膝関節症に伴う変性損傷と考え～40歳とは異なる検討が必要

注：石島：40-50歳以降の中高齢者の変性損傷

眞島先生：それ以下の半月板損傷（円板状半月板含め）

2. インプラント使用手術の適応対象（損傷の形態、部位、血行）

3. 除外項目として靱帯・軟骨損傷や変形性関節症の合併

➡変形性膝関節症がベースにあることは前提とし、

①Kellgren-Lawrence分類 ≤グレード2（K/L：なし/1/2）

➡前十字靱帯（ACL）損傷の有無をどう扱うか

②ACL損傷除外項目とはせず、明らかな2次性膝OAを除外？

注：石島：40-50歳以降の中高齢者の変性損傷

眞島先生：それ以下の半月板損傷（円板状半月板含め）

4. 併用手術例の扱い

- ➡[1]ACL再建術+半月板手術 と [2]骨切り術+半月板手術
- ① (2./3.を念頭に) ACL再建術+半月板手術は除外
 - ② 「骨切り術」の効果が圧倒的に強いため半月板手術の効果の評価困難

注:石島:40-50歳以降の中高齢者の変性損傷
眞島先生:それ以下の半月板損傷(円板状半月板含め)

5. リハビリテーションの統一化

- ➡リハビリテーションの統一化は理想的
- ①現実的に可能か否か
 - ②少なくとも「リハの有無」は統一する必要はあり

注:石島:40-50歳以降の中高齢者の変性損傷
眞島先生:それ以下の半月板損傷(円板状半月板含め)

6. 対照群の設定：

- [1] 半月板切除を対照とすることの可否
- [2] 対照とする場合の取り扱い
- [3] 単群試験デザインとした場合の達成基準

- ➡「半月板切除」は対照とならない
- ➡単群の場合,半月板が「機能している」ことの評価が必要
 - 縫合やcentralization術後:「追試時変化なし」は,半月板が「機能している」ことを示しているとは限らず

調査報告(5)

臨床評価

臨床評価

千葉大学 佐粧孝久

1. はじめに

半月板は膝関節の構成体のひとつであり、半月板損傷は膝関節機能の低下を生ずることになる。単独の半月板損傷の場合もあるが、靱帯損傷や軟骨損傷と合併損傷の場合も多い。半月板損傷はある程度特有の症状を呈し、半月板症状と称されることもあるが、必ずしも靱帯損傷、軟骨損傷（変性）、滑膜炎など他の膝関節構成体の異常に起因する症状と分離することは容易ではない。よって多くの場合は全般的な膝関節機能の低下として評価される。手術自体も靱帯や軟骨に対する（軟骨の変性に起因する変形性膝関節症を含む）手術と半月板の手術が同時に施行されることも比較的多い。これも膝機能を全般的に評価する方法が望まれるもう一つの要因となる。さらに考慮すべきは半月板損傷に至る原因として外傷、形態異常（円板状半月板）、変性（年齢を重ねることによる経年変化、微小損傷や無症状で経過した損傷が経年的に示す変化）などがあることである。変性の場合には半月板が接する大腿骨軟骨、脛骨軟骨の変性を伴い、変形性膝関節症として症状を呈することも考えられる。

以上より、半月板に対する介入の結果を評価するには膝機能全般として評価することが妥当と考えられる。膝機能の臨床評価法の多くは開発時には膝靱帯損傷や変形性膝関節症をなど特定の疾患を対象としていたが、徐々に対象を拡げて様々な膝関節の外傷・障害に対して応用使用されるようになってきている。

2. これまでの会議での報告・討議のまとめ

1) 第一回会議

国外においてすでに臨床使用されている半月板置換材料（あるいは半月板インプラント）の臨床成績をまとめた論文を渉猟し、その中で使用された臨床評価法と MRI 評価法についてまとめて報告した。参考とするために国内において半月板縫合術後の臨床評価法として用いられている評価法も調査報告した。

2) 第二回会議

第一回会議で選択された主要な 4 つの臨床評価法につき詳細に内容を紹介し、文献で引用された頻度を調査した。また minimal clinically important difference (MCID) と Patient-Acceptable Symptomatic State (PASS) が文献として報告されているかについても調査した。

3) 第三回、第四回会議

評価法として関節鏡による再鏡視の意義や施行の可能性について議論となるたたき台を作成した。また、評価施行時期についての参考とするために膝関節に対する各種手術の経時的な臨床経過を文献的に調査した。なお、第三回会議終了時に議論を進めやすくするために、今年度は評価対象を部分置換インプラントに絞るということが決定された。膝機能評価法については対象を絞らなくともあらゆる対象に適応可能と考えられる。一方で

後述する評価法としてのセカンドルック関節鏡の実施については対象により必要性が異なる可能性がある。よって関節鏡の項目については部分置換を念頭においた議論となっている。

1)から 3)をまとめたものを事項 3 に具体的に報告する。

3. 試験や評価に関して

1) 評価法の選択

新規半月板修復術あるいは置換術（あるいは半月板インプラント）に関する臨床的アウトカム評価につき、考慮すべき点は以下の通りと考えた。

1. 国内外において膝関節機能の評価法として一般的に用いられていること。広く膝関節疾患あるいは障害に対して使用できる汎用性の高い方法であること。
2. 国外で開発された評価法については日本語での Validation study がなされていること。
3. 患者立脚型評価法(patient reported outcome measures: PROMs)であること
- 4.すでに国外において臨床使用されている半月板インプラントCollagen Meniscal Implant (CMI Stryker Corporation, Kalamazoo, MI, USA), Actifit (Actifit, Orteq Ltd, London, UK)の2種に対する臨床評価法、あるいは国内で臨床試験がなされた半月板補填材に対する有効性評価に用いられた実績のある評価法であること。
5. minimal clinically important difference (MCID)の指標が存在すること
6. Patient-Acceptable Symptomatic State (PASS)の指標が存在すること

上記を勘案し以下の 3 つの膝機能評価法と一つの活動性レベルの評価法がピックアップされた。

- ① International knee documentations committee Subjective knee evaluation form (IKDC-SKF)
- ② Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)
- ③ Lysholm score (LS)

- ① Tegner scale (Visual analogue scale: VAS あるいは Numerical rating scale: NRS)

以下表 1 に特徴を示した。

表 1 選択された評価法の特徴

	Pubmed 引用数	日本語での Validation	PROMs	CMI or Actifit or 国内 臨床試験の評価実績	MCID	PASS
IKDC-SKF	2,923	○	○	○	○	○
KOOS	3,504	○	○	○	○	○
LS	4,720	×	○	○	○	×
Tegner	2,845	×	○	○	N.A.	N.A.

N.A.: not applicable

なお、Tegner scale についてはサッカーに偏重していることが、日本のスポーツ文化にそぐわないところであり、半月板損傷受傷前の活動性を 100 ないし 10 とした場合に現状がいくつに相当するかということを問う VAS 法または NRS 法で代替できるものと考えられる。

以上より、臨床的主要評価項目として IKDC-SKF または KOOS のいずれかあるいは両者を必須とし、LS はオプションとして使用しても良いと結論した。また、基本的には副次的評価項目となると考えられるが、活動性評価として Tegner または VAS のいずれかまたは両者を採用することが良いと結論した。副次的評価項目としては疼痛についての VAS、Patient's global assessment (PGA) などその他に使用実績にある評価法を採用することも可とした。

2) 評価期間

過去の膝手術についての臨床評価は術後 3 カ月時、6 カ月時、1 年時、最終経過観察時などに施行されていることが多い。この最終観察時期をいつに設定するのが適切であるのかを考慮するために、まずは膝関節に施行される各種手術後にどの程度で臨床成績が安定するかを調査した。選択されたのは①半月板修復術、②半月板インプラント（半月板を置換するもので国外のデータのみ存在）、③高位脛骨骨切り術 (High tibial osteotomy: HTO)、④前十字靱帯再建術 (Anterior-cruciate ligament reconstruction: ACLR)、⑤自家培養軟骨移植術 (Autologous chondrocytes implantation: ACI) である。③、④自体は半月板に対する手術ではないが、半月板損傷を合併していることもあり、半月板に対する手術も同時に施行されることも増えてきていることから採用した。⑤については半月板に対する同時介入は③、④と比較すると頻度が高くないが、今後増えてくることもあり得ることから取り上げた。

- ① 半月板修復：術後 1 年時と 2 年時を比較すると 2 年時に改善傾向（恐らくは有意差はなし）
- ② 半月板インプラント：Actifit, CMI とともに術後 6 ヶ月で術前と比較し有意に改善、以降も 2 年時まで改善傾向

後者では全 43 膝中、術後 1 年以内に 3 件、術後 1 年時から 2 年時に 3 件の Serious Adverse

Events の報告があった。必ずしもインプラントが直接的な原因となったものではないが、手術を受けた膝の膝蓋大腿関節の軟骨変性による症状の出現などが原因であったと想定されていた。

③ HTO: 術後 6 ヶ月で術前と比較し有意に改善、以降も 2 年時まで改善傾向

④ ACL 再建術: 術後 1 年時よりも 2 年時に有意差のある改善が KOOS などでも報告されていた。

⑤ ACI: 本邦からの報告で自家培養軟骨移植（ジャック）において、術後 1 年よりも 2 年時に改善していくことが報告されていた。

いずれの報告においても術後 1 年時よりも 2 年時において臨床スコアの改善がみられている。必ずしも有意な改善がすべての手術で得られているわけではないが、新規半月板修復術あるいは置換術に対する評価期間を考慮した場合、2 年とすることが望ましいと考えられた。adverse events が発現した時期もこの期間を支持する結果と考えられる。ただし、インプラントの特性によっては 1 年とすることも可能となる可能性は残している。

加えて新規半月板修復術あるいは置換術により変形性膝関節症の発症予防効果も判定できることが望ましく、軟骨評価用に特化した MRI 撮像を 1 年時あるいは 2 年時に加えることや、数年経過後のレントゲン評価が望まれる（画像評価については他項で別途取り扱うこととなっている）。

3) 関節鏡の施行について

3.1) 関節鏡の特性

関節鏡(Arthroscopy: AS)は侵襲性のある検査となるためこれを評価項目として必須とするのは容易ではない。ある程度は MRI で代用できるところもあり、実施の是非については委員間での意見の統一を得るに至っていない。そこで、AS と MRI について評価できることを私見ではあるが、表 2 にまとめた。

表 2 AS と MRI の比較

	インプラント			母床となる半月板		複合体としての機能	軟骨への影響
	量	厚み	質	Integration	変性	逸脱	損傷・変性の有無
AS	△	△	○～△	○	○～△	△	○
MRI	○	○	○～△	△～×	○	○	○～△
			注 1	注 2		注 3	

○：優れる、△：評価可能、×：評価困難

注 1：組織生検を施行するとは AS を施行することとなる。しかし不可逆的な侵襲を加える可能性があり実施困難と考えられる。弾性評価も AS では可能。

注 2：MRI では明らかな破綻があった場合にのみ評価可能

注 3：AS でも評価は可能だが定量性に優れるのは MRI

AS は埋植したインプラント製品と母床となる半月板の integration の評価に優れ、実際にインプラントと半月の間に癒合が得られているかを知ることができる。特に本年度の議論の対象が半月板部分置換インプラントであることを考慮すると integration が得られているか否かは重要ポイントとなると考えられる。

3.2) AS が施行しやすい条件

AS は実臨床においても HTO 後に骨切り部の骨癒合が完成した際に施行される内固定材料抜去術に同時に施行されることが多い。また、ACLR 後においても再建用グラフト固定に用いた固定材料の抜去術を施行している施設では同時に施行されている。いずれも多くは術後 1 年程度に行われる。従って、臨床試験の対象に HTO や ACLR 時に合併損傷としての半月板損傷に対し、半月板インプラントを併用手術として施行するシングルアーム試験やダブルアーム試験が組まれた場合には AS を施行することのハードルは下がる。ただし、下肢アライメント異常や ACL 損傷膝が対象として適切であるか否かは試験デザインの項目で議論されているところである。その一方で半月板単独損傷膝に対して半月板部分切除術を施行した場合、再評価を目的に AS が施行されることは実臨床でルーチンには行われてないため実施のハードルは高くなる。

3.3) AS の施行時期

HTO や ACLR では術後 1 年時に抜去術が施行されることが多いため、これと同時に施行することが適切かと思われる。ただし、半月板単独損傷に対して施行された半月板インプラントの場合、仮に AS を施行するとなった場合には術後 6 ヶ月で生着の程度を評価し、以降の ADL 制限をなくすなどの指標とすることはあり得ると思われる。

3.4) AS の代替手段

MRI は一定の役割を果たす。MRI との比較は 3.1) に記述した。その他に大型動物を用いた半月板インプラントの基礎実験においてヒト臨床試験において AS を不要とできるようなデータが示されている場合は AS を不要とすることも可能かと考えられる。

4. 次年度への課題

- 1) AS を施行することについてさらなる議論をすること。本年度は部分置換を念頭においたために AS の重要性が高いと考察したが、その他の材料の場合には論点が変わる可能性もある。すなわち、全置換型のインプラントあるいは半月板縫合時の治癒促進をするような介入材料に対して部分置換と同様の議論でよいか異なるものとするかを検討すること。
- 2) 評価時期について一律で 2 年を最終とするのが良いか、あるいはインプラントの特性、同時手術の有無、試験デザインによる差異により考慮すべきかについてさらに検討すること。

5. 参考文献

- 1) Kohli S et al. Failure rates and clinical outcomes of synthetic meniscal implants following partial meniscectomy: a systematic review. *Knee Surgery & Related Research* 2022; 234: 27
- 2) Winkler et al. Meniscal substitution, a developing and long-awaited demand. *Journal of Experimental Orthopaedics* (2020) 7:55
- 3) Lyman S, et al. Development and validation of a culturally relevant Japanese KOOS. *Journal of Orthopaedic Sci* 2019; 24: 514-520.
- 4) Genovese E, et al. Follow-up of collagen meniscus implants by MRI. *Radiol med* (2007) 112:1036–1048.
- 5) Yulish BS, Montanez J, Goodfellow DB, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT. Chondromalacia patellae: assessment with MR imaging. *Radiology* 1987; 164:763-6.
- 6) 佐藤世羅、横井裕之 ほか. 新規atelocollagen半月板補填材を用いた欠損半月板修復術 - ヒト臨床研究の有効性と安全性の中間評価- *JOSKAS* 2019 Vol44:713-717
- 7) Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; 198; 42-49.
- 8) Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*; 1998;28:88–96.
- 9) Irregang J, et al. Development and Validation of the International knee documentations committee Subjective knee evaluation form. *Am J Sports Med* 2001; 29(5):600-13.
- 10) Abram SGF, et al. *BMJ Open* 2017;7.
- 11) Kirkley A, Griffin S, Whelan D. The development and validation of a quality of life-measurement tool for patients with meniscal pathology: the Western Ontario Meniscal Evaluation Tool (WOMET). *Clin J Sport Med*. 2007;17(5):349–56.
- 12) Nakamura N, Takeuchi R, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) *J Orthop Sci*. 2011 Sep;16(5):516-23
- 13) Huang H, Nagao M, et al. Validation and defining the minimal clinically important difference of the Japanese version of the IKDC Subjective Knee Form. *J Orthop Sci*. 2021 Jan;26(1):149-155
- 14) Su L, Garcia-Mansilla I, et al. Clinical Outcomes of Meniscal Allograft Transplantation With Respect to the Minimal Clinically Important Difference. *Am J Sports Med*; 2021; 1-7.
- 15) Maheshwer B, Wong SE, et al. Establishing the Minimal Clinically Important Difference and Patient-Acceptable Symptomatic State After Arthroscopic Meniscal Repair and Associated Variables for Achievement. *Arthroscopy*. 2021;37(12):3479-3486.
- 16) 望月雄太ほか 自己多血小板血漿（PRP）を用いた半月板修復術 *関節外科*2018 37:81-6
- 17) Karl F. Schuttler et al. Improvement in outcomes after implantation of a novel polyurethane meniscal scaffold for the treatment of medial meniscus deficiency. *KSSTA* 2015

- 18) Zaffagnini S, et al. Two-Year Clinical Results of Lateral Collagen Meniscus Implant: A Multicenter Study. Arthroscopy 2015 ; 31 : 1269-78.
- 19) Nerhus TK, et al. No difference in time-dependent improvement in functional outcome following closing wedge versus opening wedge high tibial osteotomy. Bone Joint J 2017 99-B: 1157-66.
- 20) 上野ほか. Open wedge 高位脛骨骨切り術と人工膝関節全置換術の術後成績の比較 ―患者立脚型評価を用いて― 理学療法とやま2021 33:22-28.
- 21) 佐々木徹ほか ACL再建術後1,2年におけるForgotten Joint Score 12を含む患者立脚脚型評価の経時的変化 (JOSKAS2022, 会議録)
- 22) 小林雅彦ほか 膝軟骨損傷に対する自家培養軟骨移植（ジャック）の臨床成績は経時的に改善する JOSKAS2020 45:8-9

半月板人工材料

臨床の評価法/MRI評価法

千葉大学
佐粧孝久

Winkler et al. *Journal of Experimental Orthopaedics* (2020) 7:55
<https://doi.org/10.1186/s40634-020-00270-6>

Journal of
Experimental Orthopaedics

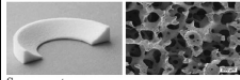
REVIEW PAPER

Open Access

Meniscal substitution, a developing and long-awaited demand



Philipp W. Winkler^{1,2}, Benjamin B. Rothrauff^{1,3}, Rafael A. Buerba¹, Neha Shah¹, Stefano Zaffagnini⁴, Peter Alexander³ and Volker Musahl^{1*}

 Source: stryker.com	Stryker CMI implant	- made from type 1 collagen - Aims to re-enforce soft tissue and provides scaffold for patient's own soft tissue
 Source: orteq.com	Actifit Meniscal implant	- Synthetic polymer made of poly-e-caprolactone acid and poly-urethane. - Highly porous structure aims to encourage tissue regeneration and integration from meniscal wall through cell migration

(Kohli S et al. *Knee Surgery & Related Research* 2022; 234: 27より)

CMIとActifitの30論文の臨床成績についてまとめた 1997-2020のReview Paper

Table 1 Synopsis of clinical studies on scaffold-based meniscal substitutes (chronological order)												
Author	Year	N	Age[years]	♂ / ♀	FU[months]	Scaffold	M/L	A/C	Size[mm]	Assoc. Procedures[%]	Radiologic Outcomes	Clinical Outcomes
Toanen [67]	2020	155	34	109/46	60	Actifit*	101/54	14/141	39.4	HTO (28), ACLR (19), CS (4)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, LS, IKDC, KOOS, survival rate
Schenk [68]	2019	39	34	30/9	36	CMI	32/7	25/14	48	ACLR (62)	Genovese score, extrusion	VAS, LS, IKDC, Tegner, clinical failure
Monllau [69]	2018	32	41	25/7	70.8	Actifit*	21/11	N/A	40.9	ACLR (28), HTO (41), PCLR (3), CS (44)	Genovese score, extrusion, volume	LS, IKDC, KOOS, Tegner,
Leroy [70]	2017	15	30	8/7	72	Actifit*	6/9	0/15	N/A	ACLR (33), CS (7)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, IKDC, KOOS, failure rate
Dhollander [71]	2016	44	32	24/20	60	Actifit*	29/15	4/40	45.5	ACLR (9), HTO (9)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, IKDC, KOOS, survival rate
Filardo [72]	2016	16	45	9/7	72	Actifit*	12/4	N/A	N/A	ACLR (38), HTO (13), ME (94), CS (13), O (6)	Genovese score, extrusion	IKDC, Tegner
Schüttler [73]	2015	18	33	N/A	48	Actifit*	18/0	0/18	44.5	None	Genovese score, extrusion	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Faivre [74]	2015	20	29	N/A	24	Actifit*	8/12	0/20	N/A	Ligament reconstruction (20), CS (15)	Signal intensity, extrusion, cartilage coverage index	IKDC, KOOS
Martín-Hernández [75]	2015	10	31	4/6	24	Actifit*	9/1	0/10	N/A	None	Genovese score, extrusion	VAS, LS, KOOS
Schüttler [76]	2015	18	33	N/A	24	Actifit*	18/0	0/18	40.9	None	Genovese score, extrusion	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Baynat [77]	2014	18	20-46	13/5	24	Actifit*	13/5	0/18	N/A	ACL (56), HTO (56)	Genovese score, extrusion	LS, Histology
Gelber [78]	2014	30	51	40/20	31.2	Actifit*	60/0	0/60	40.3	HTO (100)	Radiographic evaluation of limb alignment and tibial slope	VAS, IKDC, Kujala, WOMET,
Bouaymane [79]	2014	54	28	37/17	24	Actifit*	0/54	0/54	43	ACLR (17), DFO (9)	N/A	VAS, IKDC, KOOS
Kon [80]	2014	18	45	11/7	24	Actifit*	13/5	1/17	N/A	ACLR (17), Osteotomy (22), CS (39), O (17)	Genovese score	IKDC, Tegner
De Coninck [81]	2013	26	35	12/12	24	Actifit*	18/8	N/A	43.2	ACLR (23), HTO (4), DFO (4), CS (4), MAT (4)	Meniscal rim thickness, extrusion	VAS, LS, IKDC, KOOS
Bulgheroni [82]	2013	20	33	17/2	24-46	Actifit*	17/3	0/20	43/37**	ACLR (47), HTO (37), DFO (5)	Genovese score	VAS, LS, Tegner, second-look
Hirschmann [83]	2013	67	36	47/20	12	CMI	55/12	42/25	N/A	ACLR (67), HTO (7), CS (4)	Genovese score, extrusion	VAS, LS, IKDC, Tegner, clinical failure
Zaffagnini [84]	2012	24	36	20/4	26	CMI	0/24	7/17	45.2	ACLR (17), CS (25), O (4)	Genovese score, Yulish score	VAS, LS, IKDC, Tegner, EQ-5D
Efe [85]	2012	10	29	8/2	12	Actifit*	10/0	0/10	39.2	None	Genovese score, bone bruise, ICRS, remaining meniscus	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Verdonk [86]	2012	52	31	39/	24	Actifit*	34/	2/46 (4 unknown)	47.1	ACLR (4)	ICRS	VAS, LS, IKDC,
Verdonk [55]	2011	52	31	39/13	12	Actifit*	34/18	2/46 (4 unknown)	47.1	N/A	Tissue ingrowth (DCE-MRI), ICRS	Pain, functionality, quality of life, Histology
Zaffagnini	2011	17	40	33/0	133	CMI	33/0	17/16	36	ACLR (12)	Genovese score, Yulish score, Radiographic evaluation	VAS, LS, IKDC, Tegner, SF-36
Monllau [87]	2011	25	29	20/5	133.2	CMI	25/0	20/5	48.2	ACLR (56), CS (4)	Genovese score, radiographic progression of OA	VAS, LS, failure rate,
Bulgheroni [88]	2010	34	39	25/9	60	CMI	34/0	6/28	45	ACLR (32), HTO (6), CS (3)	Genovese score, Yulish score, radiographic progression of OA	LS, Tegner, Histology
Rodkey [61]	2008	160	39	243/68	59	CMI	311/0	157/154	N/A	ACLR (27)	N/A	VAS, LS, Tegner, Histology
Linke [89]	2007	23	42	N/A	24	CMI	23/0	N/A	N/A	HTO (100)	N/A	VAS, LS, IKDC
Genovese [90]	2007	40	41	27/13	12-24	CMI	40/0	28/12	N/A	ACLR (40), HTO (3), CS (4)	Genovese score	N/A
Steadman [91]	2005	8	40	8/0	69.6	CMI	8/0	1/8	N/A	None	Signal intensity, interface, cartilage, bone marrow, radiographic OA	VAS, LS, IKDC, Tegner, Histology
Rodkey [92]	1999	8	40	N/A	24	CMI	8/0	1/7	42.5	None	Morphology, size, radiographic progression of OA	VAS, LS, Tegner, Histology
Stone [54]	1997	10	39	8/2	36	CMI	10/0	4/6	N/A	ACLR (20)	Signal intensity, interface, radiographic evaluation of OA	VAS, activity + performance score, overall knee rating, Histology

Winkler et al. *Journal of Experimental Orthopaedics* (2020) 7:55より

Table 1 Synopsis of clinical studies on scaffold-based meniscal substitutes (chronological order)												
Author	Year	N	Age[years]	♂ / ♀	FU[months]	Scaffold	M/L	A/C	Size[mm]	Assoc. Procedures[%]	Radiologic Outcomes	Clinical Outcomes
Toanen [67]	2020	155	34	109/46	60	Actifit*	101/54	14/141	39.4	HTO (28), ACLR (19), CS(4)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, LS, IKDC, KOOS, survival rate
Schenk [68]	2019	39	34	30/9	36	CMI	32/7	25/14	48	ACLR (62)	Genovese score, extrusion	VAS, LS, IKDC, Tegner, clinical failure
Monllau [69]	2018	32	41	25/7	70.8	Actifit*	21/11	N/A	40.9	ACLR (28), HTO (41), PCLR(3), CS (44)	Genovese score, extrusion, volume	LS, IKDC, KOOS, Tegner,
Leroy [70]	2017	15	30	8/7	72	Actifit*	6/9	0/15	N/A	ACLR (33), CS(7)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, IKDC, KOOS, failure rate
Dhollander [71]	2016	44	32	24/20	60	Actifit*	29/15	4/40	45.5	ACLR (9), HTO(9)	Genovese score, extrusion, ICRS	VAS, IKDC, KOOS, survival rate
Filardo [72]	2016	16	45	9/7	72	Actifit*	12/4	N/A	N/A	ACLR (38), HTO (13), ME (94), CS (13), O(6)	Genovese score, extrusion	IKDC, Tegner
Schüttler [73]	2015	18	33	N/A	48	Actifit*	18/0	0/18	44.5	None	Genovese score, extrusion	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Falvre [74]	2015	20	29	N/A	24	Actifit*	8/12	0/20	N/A	Ligament reconstruction (20), CS (15)	Signal intensity, extrusion, cartilage coverage index	IKDC, KOOS
Martin- Hernández [75]	2015	10	31	4/6	24	Actifit*	9/1	0/10	N/A	None	Genovese score, extrusion	VAS, LS, KOOS
Schüttler [76]	2015	18	33	N/A	24	Actifit*	18/0	0/18	40.9	None	Genovese score, extrusion	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Baynat [77]	2014	18	20-46	13/5	24	Actifit*	13/5	0/18	N/A	ACL (56), HTO(56)	Genovese score, extrusion	LS, Histology
Gelber [78]	2014	30	51	40/20	31.2	Actifit*	60/0	0/60	40.3	HTO (100)	Radiographic evaluation of limb alignment and tibial slope	VAS, IKDC, Kujala, WOMET,
Bouyarmane[79]	2014	54	28	37/17	24	Actifit*	0/54	0/54	43	ACLR (17), DFO (9)	N/A	VAS, IKDC, KOOS
Kon [80]	2014	18	45	11/7	24	Actifit*	13/5	1/17	N/A	ACLR (17), Osteotomy (22), CS (39), O(17)	Genovese score	IKDC, Tegner
De Coninck[81]	2013	26	35	12/12	24	Actifit*	18/8	N/A	43.2	ACLR (23), HTO (4), DFO(4), CS (4), MAT (4)	Meniscal rim thickness, extrusion	VAS, LS, IKDC, KOOS
Bulgheroni [82]	2013	20	33	17/2	24-46	Actifit*	17/3	0/20	43/37**	ACLR (47), HTO (37), DFO (5)	Genovese score	VAS, LS, Tegner, second-look
Hirschmann[83]	2013	67	36	47/20	12	CMI	55/12	42/25	N/A	ACLR (67), HTO (7), CS (4)	Genovese score, extrusion	VAS, LS, IKDC, Tegner, clinical failure
Zaffagnini [84]	2012	24	36	20/4	26	CMI	0/24	7/17	45.2	ACLR (17), CS (25), O (4)	Genovese score, Yulish score	VAS, LS, IKDC, Tegner, EQ-5D
Efe [85]	2012	10	29	8/2	12	Actifit*	10/0	0/10	39.2	None	Genovese score, bone bruise, ICRS, remaining meniscus	VAS, KOOS, KSS, UCLA
Verdonk [86]	2012	52	31	39/	24	Actifit*	34/	2/46 (4unknown)	47.1	ACLR (4)	ICRS	VAS, LS, IKDC,
Verdonk [55]	2011	52	31	39/13	12	Actifit*	34/18	2/46 (4unknown)	47.1	N/A	Tissue ingrowth (DCE-MRI), ICRS	Pain, functionality, quality of life, Histology
Zaffagnini	2011	17	40	33/0	133	CMI	33/0	17/16	36	ACLR (12)	Genovese score, Yulish score, Radiographic evaluation	VAS, LS, IKDC, Tegner, SF-36
Monllau [87]	2011	25	29	20/5	133.2	CMI	25/0	20/5	48.2	ACLR (56), CS (4)	Genovese score, radiographic progression of OA	VAS, LS, failure rate,
Bulgheroni [88]	2010	34	39	25/9	60	CMI	34/0	6/28	45	ACLR (32), HTO (6), CS (3)	Genovese score, Yulish score, radiographic progression of OA	LS, Tegner, Histology
Rodkey [61]	2008	160	39	243/68	59	CMI	311/0	157/154	N/A	ACLR (27)	N/A	VAS, LS, Tegner, Histology
Linke [89]	2007	23	42	N/A	24	CMI	23/0	N/A	N/A	HTO (100)	N/A	VAS, LS, IKDC
Genovese[90]	2007	40	41	27/13	12-24	CMI	40/0	28/12	N/A	ACLR (40), HTO (3), CS (4)	Genovese score	N/A
Steadman [91]	2005	8	40	8/0	69.6	CMI	8/0	1/8	N/A	None	Signal intensity, interface, cartilage, bone marrow, radiographic OA	VAS, LS, IKDC, Tegner, Histology
Rodkey [92]	1999	8	40	N/A	24	CMI	8/0	1/7	42.5	None	Morphology, size, radiographic progression of OA	VAS, LS, Tegner, Histology
Stone [54]	1997	10	39	8/2	36	CMI	10/0	4/6	N/A	ACLR (20)	Signal intensity, interface, radiographic evaluation of OA	VAS, activity + performance score, overall knee rating,

Winkler et al. Journal of Experimental Orthopaedics (2020) 7:55 より

30論文で採用された臨床評価

評価法	頻度
VAS	23
IKDC	18
LS	14
Tegner	12
KOOS	11
Histology	7
failure rate /survival rate	6
UCLA	4
KSS	3
Kujala	1
WOMET	1
EQ-5D	1
second-look	1
Pain	1
functionality	1
quality of life	1
SF-36	1
N/A	1
overall knee rating	1

ちなみに KOOSについて

Journal of Orthopaedic Science 24 (2019) 514–520



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Orthopaedic Science

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jos>



Original Article

Development and validation of a culturally relevant Japanese KOOS

Stephen Lyman ^{a,*}, Go Omori ^b, Norimasa Nakamura ^c, Toshiaki Takahashi ^d,
Harukazu Tohyama ^e, Naoshi Fukui ^f, Hiroshi Ikeda ^g, Takahisa Sasho ^h, Tomoyuki Saito ⁱ,
Yasuhisa Havashi ^j, Matsutaka Deie ^k

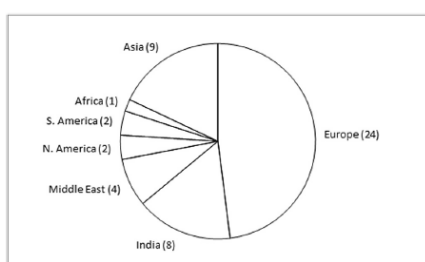


Fig. 1. Geographic distribution of KOOS language validations.

JOSKAS膝機能委員会から
JKOOS+が開発、公表されている

これまでに引用されたのは2論文

30論文の画像評価

	評価法	頻度	
MRI	Genovese score	19	
	extrusion	12	
	ICRS	7	
	Yulish score	4	
	Signal intensity	3	
	Tissue ingrowth (DCE-MRI)	2	
	bone bruise	2	
	volume	2	
	Cartilage coverage index	1	
	remaining meniscus	1	
	rim thickness	1	
X-p	radiographic OA	6	注：2011年以前の論文
	limb alignment	1	
	tibial slope	1	
	N/A	3	

Genovese score

Radiol med (2007) 112:1036–1048
DOI 10.1007/s11547-007-0204-y

MUSCULOSKELETAL RADIOLOGY
RADIOLOGIA MUSCOLOSCHETICA

Follow-up of collagen meniscus implants by MRI

Follow-up con RM di impianto di menisco collagenico (CMI)

E. Genovese¹ • M.G. Angeretti¹ • M. Ronga² • A. Leonardi¹ • R. Novario³ • L. Callegari¹
C. Fugazzola¹

Table 1 Direct criteria: morphological characteristics and signal intensity of the collagen meniscus implant (CMI)/residual meniscus complex

Characteristic	Type 1	Type 2	Type 3
Morphology and size	Totally resorbed CMI	Small CMI with regular and/or irregular morphology	CMI with identical shape and size to the normal meniscus
Signal intensity	Markedly hyperintense	Slightly hyperintense	Isointense relative to the normal meniscus (no signal)

Yulish score

Yulish BS, Montanez J, Goodfellow DB, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT

Chondromalacia patellae: assessment with MR imaging. Radiology 1987; 164:763-6

軟骨の評価

MR classification

Grade 0	Normal
Grade 1	Normal contour ± abnormal signal
Grade 2	Superficial fraying; erosion or ulceration of less than 50%
Grade 3	Partial-thickness defect of more than 50% but less than 100%
Grade 4	Full-thickness cartilage loss

国内の動向 雑誌JOSKASより

半月板補填材の臨床評価

佐藤世羅、横井裕之 ほか.
新規atelocollagen半月板補填材を用いた欠損半月板修復術
-ヒト臨床研究の有効性と安全性の中間評価-
JOSKAS 2019 Vol44:713-717

N=5
単独の半月手術

評価項目
臨床評価：採血、尿
VAS, LS, KOOS, Tegner, 2nd look AS (Horibe 分類)
画像評価：MRI(signal intensity, extrusion)

国内の動向 雑誌JOSKAS 2021-2017より

半月板縫合術後の臨床評価

8論文

発表施設	関東労災病院	済生会新潟病院	新潟大学	京都桂病院	春日井市民病院	大阪赤十字病院	小川赤十字病院	大阪市立大学
	46巻2号 266-267(2021.05)	46巻2号 258-259(2021.05)	46巻2号 256-257(2021.05)	46巻1号 36-37(2021.03)	45巻1号 36-37(2020.03)	44巻2号 322-323(2019.04)	43巻1号 212-213(2018.03)	42巻1号 78-79(2017.03)
評価法	Biodex system3 にて JOA 半月スコア, 60Deg/sec の角速度 KOOS, スポーツの活で、膝 0~90° の 動復帰状況、膝伸展および屈曲のピークトルク値		①膝関節可動域、② Lysholm score、③合併症の有無、④ X線によるOA 変化進行の有無、⑤MRI 所見（術前と比して縫合半月が改善 or 不変 or 悪化で判断）	Lysholm score, KOOS	Lysholm score	JOA score, Lysholm score	Lysholm score	Lysholm score

評価法	頻度
Lysholm score	5
KOOS	2
JOA score	2
MRI	2
筋力測定	1

まとめ

CMIとActifitを用いた臨床評価としてVAS, IKDC, LS, Tegner scale, KOOSが主要な評価法であった。

MRI評価としてはGenovese score, extrusion, ICRSが主に採用されていた。

本邦からは大阪大学から半月板補填材料の報告があり、VAS, LS, KOOS, Tegner, 2nd look AS (Horibe 分類)が採用されていた。

本邦の半月板縫合術後の成績についてはLSが最もよく採用されていた。

第二回半月板審査W/G

代表的な膝機能評価法

千葉大学

佐粧孝久

膝機能評価法として汎用されている評価法の特徴 (前回の報告でも頻度の高い方法として紹介)

Lysholm score

Tegner scale

KOOS

IKDC

Lysholm score

Tegner Y, Lysholm J.

Rating systems in the evaluation of **knee ligament injuries**

Clinical Orthopaedics and Related Research 1985; 198; 42-49.

特徴：Gradingを導入（スコアリング）

Pubmed “Lysholm score” 4720 papers

TABLE 1. Lysholm Knee Scoring Scale

Limp (5 points)	
None	5
Slight or periodical	3
Severe and constant	0
Support (5 points)	
None	5
Stick or crutch	2
Weight-bearing impossible	0
Locking (15 points)	
No locking and no catching sensations	15
Catching sensation but no locking	10
Locking	
Occasionally	6
Frequently	2
Locked joint on examination	0
Instability (25 points)	
Never giving way	25
Rarely during athletics or other severe exertion	20
Frequently during athletics or other severe exertion (or incapable of participation)	15
Occasionally in daily activities	10
Often in daily activities	5
Every step	0
Pain (25 points)	
None	25
Inconstant and slight during severe exertion	20
Marked during severe exertion	15
Marked on or after walking more than 2 km	10
Marked on or after walking less than 2 km	5
Constant	0
Swelling (10 points)	
None	10
On severe exertion	6
On ordinary exertion	2
Constant	0
Stair-climbing (10 points)	
No problems	10
Slightly impaired	6
One step at a time	2
Impossible	0
Squatting (5 points)	
No problems	5
Slightly impaired	4
Not beyond 90°	2
Impossible	0

Tegner scale

TABLE 3. Activity Score

10. Competitive sports Soccer—national and international elite	5. Work Heavy labor (e.g., building, forestry)
9. Competitive sports Soccer, lower divisions Ice hockey Wrestling Gymnastics	Competitive sports Cycling Cross-country skiing Recreational sports Jogging on uneven ground at least twice weekly
8. Competitive sports Bandy Squash or badminton Athletics (jumping, etc.) Downhill skiing	4. Work Moderately heavy labor (e.g., truck driving, heavy domestic work) Recreational sports Cycling Cross-country skiing Jogging on even ground at least twice weekly
7. Competitive sports Tennis Athletics (running) Motorcross, speedway Handball Basketball Recreational sports Soccer Bandy and ice hockey Squash Athletics (jumping) Cross-country track findings both recreational and competitive	3. Work Light labor (e.g., nursing) Competitive and recreational sports Swimming Walking in forest possible
6. Recreational sports Tennis and badminton Handball Basketball Downhill skiing Jogging, at least five times per week	2. Work Light labor Walking on uneven ground possible but impossible to walk in forest
	1. Work Sedentary work Walking on even ground possible
	0. Sick leave or disability pension because of knee problems

Pubmed “Tegner score” 2845 papers

KOOS score

Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD.

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): development of a self-administered outcome measure.

J Orthop Sports Phys Ther; 1998;28:88–96.

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)をベースにexpert panelにより作成された。

- 1) 旧来のいくつかのscoring法がclinical examinationを含んでいたのに対し、全てself-administer出来るscoreの開発
- 2) osteoarthritis scoreとあるが、幅広い年齢層や外傷例も含むスコアを目指した。

Pubmed “KOOS” 3504 papers

Scale	Raw Score = Sum of Values of the Following Items	Possible Raw Score Range
Pain	P1-P9	36
Symptoms	Sy1-Sy7	28
Activities of daily living	A1-A17	68
Sport/Rec	Sp1-Sp5	20
Knee-related quality of life	Q1-Q4	16

5つのドメインから成り、各々が4～17問、計42の質問からなっており、回答は5段階過去1週間の状態の回答が求められる。
5つのドメインを100分率で点数化する。

Pain	
P1. How often is your knee painful?	Never, monthly, weekly, daily, always
What degree of pain have you experienced the last week when...?	
P2. twisting/pivoting on your knee	None, mild, moderate, severe, extreme
P3. straightening knee fully	
P4. bending knee fully	
P5. walking on flat surface	
P6. going up or down stairs	
P7. at night while in bed	
P8. sitting or lying	
P9. standing upright	
Symptoms	
Sy1. How severe is your knee stiffness after first waking in the morning?	None, mild, moderate, severe, extreme
Sy2. How severe is your knee stiffness after sitting, lying, or resting later in the day?	
Sy3. Do you have swelling in your knee?	Never, rarely, sometimes, often, always
Sy4. Do you feel grinding, hear clicking, or any other type of noise when your knee moves?	
Sy5. Does your knee catch or hang up when moving?	
Sy6. Can you straighten your knee fully?	Always, often, sometimes, rarely, never
Sy7. Can you bend your knee fully?	
Activities of daily living	
What difficulty have you experienced the last week...?	
A1. Descending stairs	None, mild, moderate, severe, extreme
A2. Ascending stairs	
A3. Rising from sitting	
A4. Standing	
A5. Bending to floor/pick up an object	
A6. Walking on flat surface	
A7. Getting in/out of car	
A8. Going shopping	
A9. Putting on socks/stockings	
A10. Rising from bed	
A11. Taking off socks/stockings	
A12. Lying in bed (turning over, maintaining knee position)	
A13. Getting in/out of bath	
A14. Sitting	
A15. Getting on/off toilet	
A16. Heavy domestic duties (shoveling snow, scrubbing floors, etc.)	
A17. Light domestic duties (cooking, dusting, etc.)	
Sport and recreation function	
What difficulty have you experienced the last week...?	
Sp1. Squatting	None, mild, moderate, severe, extreme
Sp2. Running	
Sp3. Jumping	
Sp4. Turning/twisting on your injured knee	
Sp5. Kneeling	
Knee-related quality of life	
Q1. How often are you aware of your knee problems?	Never, monthly, weekly, daily, always
Q2. Have you modified your lifestyle to avoid potentially damaging activities to your knee?	Not at all, mildly, moderately, severely, totally
Q3. How troubled are you with lack of confidence in your knee?	Not at all, mildly, moderately, severely, extremely
Q4. In general, how much difficulty do you have with your knee?	None, mild, moderate, severe, extreme

International knee documentations committee Subjective knee evaluation form (IKDC-SKF)

ESSKAとAOSSMにより1987年にIKDCが設立された。

1995年にIKDC knee ligament standard evaluation formが完成

1997年generic knee problemの評価法へとシフト

その中のひとつとして

2000 IKDC Subjective knee evaluation form(IKDC-SKF)が完成

過去4週間の症状を問う

Pubmed “IKDC score” 2923 papers (IKDC-SKFとすると44 papers)

2000 IKDC SUBJECTIVE KNEE EVALUATION FORM

Name: Date:

Physician: Date of Injury:

SYMPTOMS*:

*Grade symptoms at the highest activity level at which you think you could function without significant symptoms, even if you are not actually performing activities at this level.

1. What is the highest level of activity that you can perform without significant knee pain?

- ☐ Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
☐ Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
☐ Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
☐ Light activities like walking, housework or yard work
☐ Unable to perform any of the above activities due to knee pain

2. During the past 4 weeks, or since your injury, how often have you had pain?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Never ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Constant

3. If you have pain, how severe is it?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No pain ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Worst pain imaginable

4. During the past 4 weeks, or since your injury, how stiff or swollen was your knee?

- ☐ Not at all
☐ Mildly
☐ Moderately
☐ Very
☐ Extremely

5. What is the highest level of activity you can perform without significant swelling in your knee?

- ☐ Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
☐ Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
☐ Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
☐ Light activities like walking, housework or yard work
☐ Unable to perform any of the above activities due to knee swelling

6. During the past 4 weeks, or since your injury, did your knee lock or catch?

- ☐ Yes ☐ No

7. What is the highest level of activity you can perform without significant giving way in your knee?

- ☐ Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
☐ Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
☐ Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
☐ Light activities like walking, housework or yard work
☐ Unable to perform any of the above activities due to giving way of the knee

SPORTS ACTIVITIES:

8. What is the highest level of activity you can participate in on a regular basis?

- ☐ Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
☐ Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
☐ Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
☐ Light activities like walking, housework or yard work
☐ Unable to perform any of the above activities due to knee

9. How does your knee affect your ability to:

	Not difficult at all	Minimally difficult	Moderately Difficult	Extremely difficult	Unable to do
a. Go up stairs	☐	☐	☐	☐	☐
b. Go down stairs	☐	☐	☐	☐	☐
c. Kneel on the front of your knee	☐	☐	☐	☐	☐
d. Squat	☐	☐	☐	☐	☐
e. Sit with your knee bent	☐	☐	☐	☐	☐
f. Rise from a chair	☐	☐	☐	☐	☐
g. Run straight ahead	☐	☐	☐	☐	☐
h. Jump and land on your involved leg	☐	☐	☐	☐	☐
i. Stop and start quickly	☐	☐	☐	☐	☐

FUNCTION:

10. How would you rate the function of your knee on a scale of 0 to 10 with 10 being normal, excellent function and 0 being the inability to perform any of your usual daily activities which may include sports?

FUNCTION PRIOR TO YOUR KNEE INJURY:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Couldn't perform ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ No limitation in daily activities

CURRENT FUNCTION OF YOUR KNEE:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Cannot perform ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ No limitation in daily activities

合計で100点となるように設計されている

考察 1

Lysholm score, KOOS, IKDCとも半月板機能の評価に特化したものでなく、いわば全般的な膝機能の評価法である。

For patients with meniscal tears, there is poor quality and incomplete evidence regarding the validity of the currently available PROMs. Further research is required to ensure these PROMs truly reflect the symptoms, function and quality of life of patients with meniscal tears.

(Abram SGF, et al. *BMJ Open* 2017;7)

WOMET

Kirkley A, Griffin S, Whelan D.

The development and validation of a quality of life-measurement tool for patients with meniscal pathology: the Western Ontario Meniscal Evaluation Tool (WOMET).

Clin J Sport Med. 2007;17(5):349–56.

特徴：半月板損傷膝に特化した評価法を目指して作られた
16の項目についてVAS法を採用

WOMETがLysholm, KOOS, IKDC subjective scoreよりもcontent validity(内容的妥当性)で優れていた。
(Abram SGF, et al. *BMJ Open* 2017;7)

Pubmed “WOMET” 28 papers

考察2

日本語版導入についてのvalidation study

Lysholm score: なし

Tegner scale: なし

Nakamura N, Takeuchi R, et al.

Cross-cultural adaptation and validation of **the Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)**

J Orthop Sci. 2011 Sep;16(5):516-23

対象はOA

Huang H, Nagao M, et al.

Validation and defining the minimal clinically important difference of **the Japanese version of the IKDC Subjective Knee Form**

J Orthop Sci. 2021 Jan;26(1):149-155

対象はACL

考察3

minimal clinically important difference (MCID)

Su L, Garcia-Mansilla I, et al.

Clinical Outcomes of Meniscal Allograft Transplantation With Respect to the Minimal Clinically Important Difference

AJSM. 2021; 1-7.

35論文のmeta-analysis

MCID reported by the AOSSM Outcomes Task Force

TABLE 4
Mean Improvement in PROMs for All Patients vs Previously Published MCID^a

PROM	No.		Mean		Variance	SD	Compared With	
	Studies	Patients	Follow-up, y	Improvement			MCID	MAT-Specific MCID
IKDC	16	657	3.34	22.245	6.663	2.58	Better, 16.7 ^b	Better, 9.9 ^b
Lysholm	30	1658	4.29	23.125	1.66	1.28	Better, 10.1 ^b	Better, 12.3 ^b
VAS pain	14	695	4.19	3.618	0.317	0.563	Better, 2.7 ^b	

^aIKDC, International Knee Documentation Committee; MAT, meniscal allograft transplantation; MCID, minimal clinically important difference; PROM, patient-reported outcome measure; VAS, visual analog scale.

^b $P < .001$.

考察3

MCIDとPASS

Maheshwer B, Wong SE, et al.

Establishing **the Minimal Clinically Important Difference** and **Patient-Acceptable Symptomatic State** After Arthroscopic Meniscal Repair and Associated Variables for Achievement

Arthroscopy. 2021;37(12):3479-3486.

術前後の差

MCID:10.9 for IKDC,
12.3 for KOOS Symptoms
11.8 for KOOS Pain
11.4 for KOOS ADL
16.7 for KOOS Sport
16.9 for KOOS QoL

術後の値

PASS: 69.0 for IKDC,
75.0 for KOOS Symptoms
80.6 for KOOS Pain
92.7 for KOOS ADL
80.0 for KOOS Sport
56.3 for KOOS QoL

まとめ

代表的（汎用されている）膝機能評価方法の特徴を紹介した。

いずれも本WGで採用すべきPROMsとして有力かつ認容できるものと思われる。

MCIDやPASSもinclusion criteriaやclinical evaluationに際し考慮しておく必要がある。（single armではより重要）

Tegner scaleは受傷前の活動レベルとの比較で代用できるのではないかとと思われる。

第3回半月板審査W/G

主要評価項目・
副次評価項目

千葉大学
佐粧孝久

1. 自覚症状や機能評価
2. 治癒・癒合状態の再鏡視での評価
(再鏡視を必須とするか)
3. 組織学的評価
4. 最低限必要な観察期間（術式、インプラント
製品コンセプトによって異なる？）

1. 自覚症状や機能評価

選択されるべき膝機能評価法

KOOS, IKDC > Lysholm score

日本語版のvalidationがなされている

半月板単独損傷が対象とは限らない

MCID, PASSの参考値がある

活動レベルの評価

Tegner scoreあるいはVAS (VRS)を用いる

（受傷前のスポーツレベルを100としていくつに
相当するかを問う、など）

2. 治癒・癒合状態の再鏡視での評価 (再鏡視を必須とするか)

MRI評価では不可能な癒合状態を評価できるのは関節鏡のみと言える。また、周囲軟骨損傷（変性）の評価にも優れる。しかし、評価だけのための侵襲的な検査は実施しにくい。

可能なのは

HTOの内固定材料の抜去時に施行

ACLのグラフト固定材料の抜去 + 2nd look関節鏡を
ルーチンとしている施設

→ 一般的には「必須」とはできない。

↔ 関節鏡視を主要評価項目とするよ
うな製品の場合は別

3. 組織学的評価

基本的には、実施するには関節鏡が必要なため、項目2と同等と考える。

細胞を用いた介入で、最終的に半月板組織へと置換していくというコン
セプトの製品に限っては必要か？

→ 動物実験で示されていれば、臨床的にはMRIを代替手段
として認めるかは議論が必要

4. 最低限必要な観察期間（術式、インプラント製品コンセプトによって異なる？）

半月単独

半月 + α (ACLR, HTO, ACI, etc)

各種手術で臨床成績が安定する時期

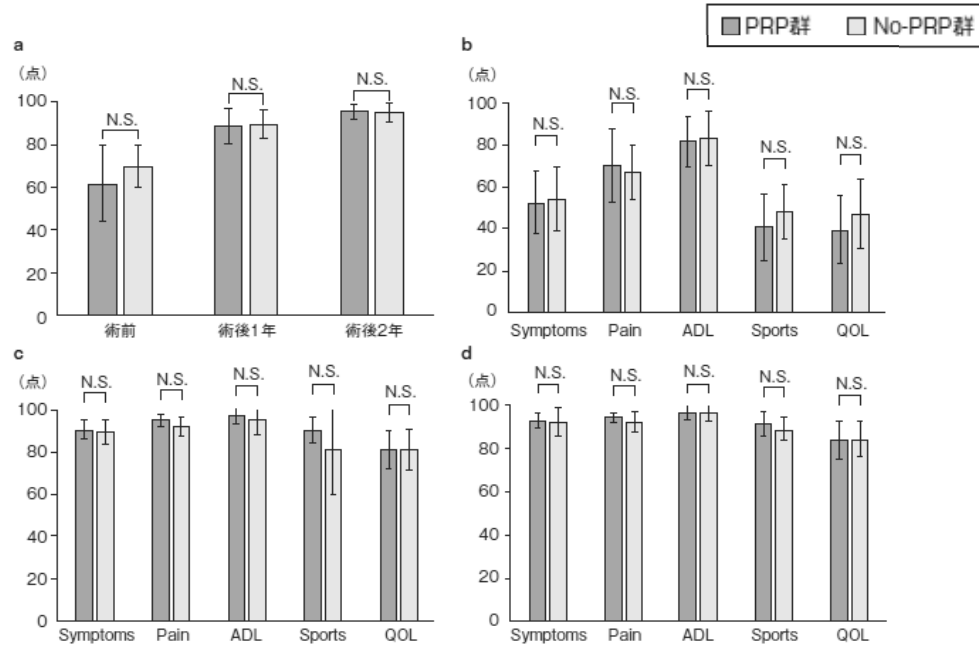
1. Meniscal repair
2. Meniscal implant
3. HTO
4. ACL reconstruction
5. JACC

自己多血小板血漿（PRP）を用いた半月板修復術

望月雄太ほか

関節外科2018 37:81-6

半月板単独損傷例 N=20, 29.9y/o
半月修復 vs 半月修復 + PRP



Improvement in outcomes after implantation of a novel polyurethane meniscal scaffold for the treatment of medial meniscus deficiency

Karl F. Schuttler et al. KSSTA 2015

対象：n=18 (32.5y/o, 17-49)

Chronic segmental MM deficiency
ActiFit™をUltra Fast-Fix™で固定
2 year FU (6, 12, 24 months)

方法：• KOOS

- KSS
- UCLA activity scale
- VAS for pain

- MRI (scaffold morphology, integration, additional joint injury, inflammation)

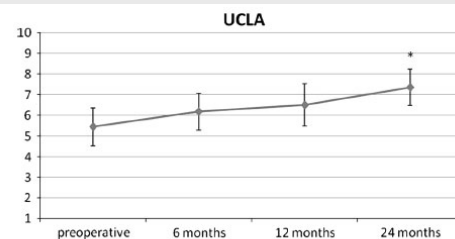
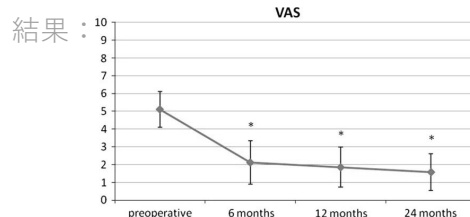
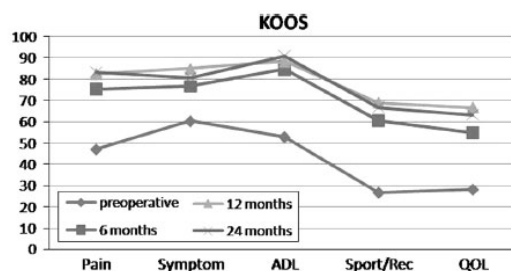


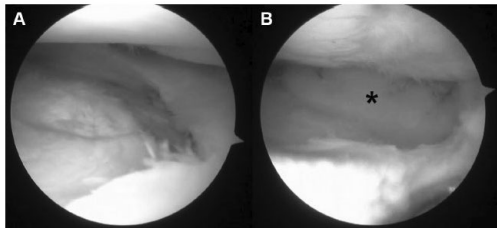
Fig. 1 UCLA (University of California Los Angeles) activity scale represented as the mean and SD. * $P < 0.05$ compared to baseline



Two-Year Clinical Results of Lateral Collagen Meniscus Implant: A Multicenter Study

Stefano Zaffagnini et al. *Arthroscopy* 2015

対象 : n=43 (30.1+/-12.0y/o) out of 49
LMtomy
Collagen Meniscus Implant (CMI)
をUltrabraidまたはFast-Fix™で固定
2 year FU (6, 12, 24mo)



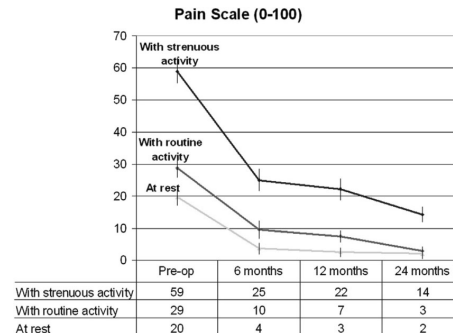
後療法 :

- -6w: knee brace
- CPM: 2-4w; 0-60°, 4-6w; 0-90°, 6w full passive
- NWB; 0-4w, progressive WB; 4w-
- 6M; unrestricted activity as tolerated

- 方法 :
- Lysholm, Tegner
 - Functional questionnaire
 - VAS for pain
 - Satisfaction

結果 :

20/43では合併手術 (Microfracture 7,
ACL recon 6, etc)
95% satisfied @ final FU



1/49でCMIを摘出
6/44でadverse event

Table 6. Serious Adverse Events During Follow-up Period, Relation With CMI Device, and Treatment

Description	Time After Surgery, days	Index Knee	Device Relation	Treatment
Avascular necrosis of hip	39	No	No; related to hip	Hip arthroscopy
Resorption of CMI	119	Yes	Probably; no infection	Explantation
Pain and swelling	139	Yes	Unknown; investigations (ELISA) not confirmed immune reaction	Debridement and synovectomy
Pain with light exercises, swelling	452	Yes	Possibly; no infection	Arthroscopy
Pain with work	471	Yes	No; PF chondral lesion	Arthroscopy
Pain with daily activities	546	Yes	No; TF chondral lesion	Arthroscopy

CMI, Collagen Meniscus Implant; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PF, patello-femoral; TF, tibio-femoral.

No difference in time-dependent improvement in functional outcome following closing wedge *versus* opening wedge high tibial osteotomy

Nerhus TK,et al.

Bone Joint J 2017 99-B:1157-66.

N=35 (OWHTO) vs 35 (CWHTO)

49.4y/o vs 51.3y/o

KOOS etc. で臨床成績を比較

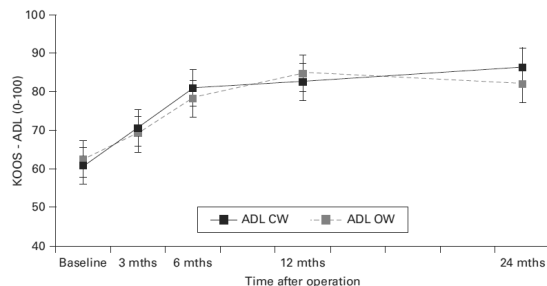


Fig. 2

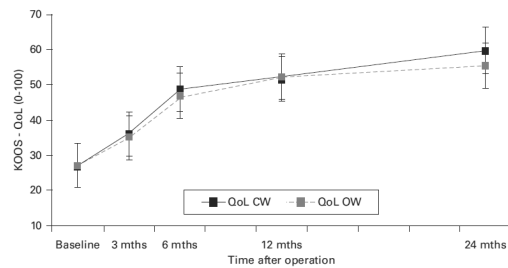


Fig. 5

Open wedge 高位脛骨骨切り術と人工膝関節全置換術の術後成績の比較 —患者立脚型評価を用いて—

上野他

理学療法とやま 2021 33:22-28

N=37 (OWHTO) vs 30 (TKA)

71.4y/o vs 74.6y/o

経時的なKOOSの評価

表2 各アウトカム指標の変化(mean ± SD)

KOOS		術前	3M	6M	1Y	2Y	主効果 p 値	交互作用 p 値
症状	OWHTO	60.9 ± 19.6	72.2 ± 14.7	77.9 ± 15.1 * 1	81.0 ± 14.4 * 1	83.2 ± 13.2 * 1 * 2	< 0.01	0.89
	TKA	53.1 ± 17.6	65.2 ± 15.7 * 1	70.0 ± 14.3 * 1	75.6 ± 18.3 * 1	75.4 ± 15.2 * 1		
						†		
疼痛	OWHTO	57.6 ± 19.4	70.7 ± 14.6 * 1	75.3 ± 14.2 * 1	83.6 ± 14.1 * 1 * 2	84.3 ± 14.1 * 1 * 2	< 0.01	0.52
	TKA	50.6 ± 12.2	67.9 ± 12.9 * 1	75.4 ± 17.2 * 1	79.8 ± 18.9 * 1 * 2	79.1 ± 16.6 * 1		
ADL	OWHTO	71.3 ± 16.3	77.7 ± 12.9	83.0 ± 10.6 * 1	86.8 ± 11.5 * 1 * 2	89.8 ± 8.0 * 1 * 2 * 3	< 0.01	0.04
	TKA	54.5 ± 13.7	69.4 ± 14.6 * 1	73.7 ± 14.5 * 1	74.5 ± 17.5 * 1	72.7 ± 17.9 * 1		
		†	†	†	†	†		
Sports	OWHTO	34.5 ± 25.7	37.8 ± 24.7	46.2 ± 25.1	61.2 ± 21.5 * 1 * 2	63.5 ± 24.2 * 1 * 2 * 3	< 0.01	0.01
	TKA	25.2 ± 18.7	32.5 ± 25.1	36.5 ± 26.8	38.8 ± 28.0	36.7 ± 28.2		
					†	†		
QOL	OWHTO	34.6 ± 19.3	48.1 ± 20.9 * 1	56.4 ± 20.0 * 1	66.0 ± 20.9 * 1 * 2	71.2 ± 20.3 * 1 * 2 * 3	< 0.01	0.03
	TKA	26.7 ± 15.7	43.3 ± 20.3 * 1	49.0 ± 24.7 * 1	52.9 ± 24.0 * 1	49.2 ± 21.4 * 1		
					†	†		

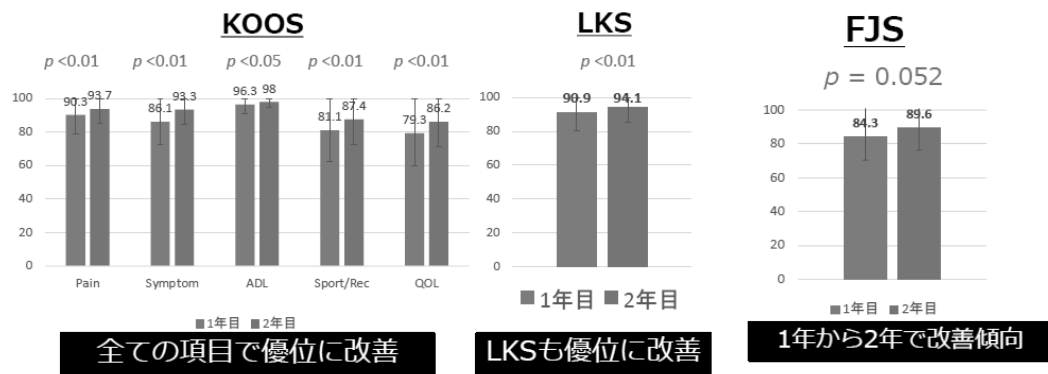
* 1: 術前と比較して p < 0.05 となったものを示す
 * 2: 術後3か月と比較して p < 0.05 となったものを示す
 * 3: 術後6か月と比較して p < 0.05 となったものを示す
 †: OWHTO と TKA との比較で p < 0.05 となったものを示す

ACL再建術後1,2年におけるForgotten Joint Score 12を含む患者立脚型評価の経時的変化

佐々木徹ほか

JOSKAS2022 ポスター発表

N=42, 26.8y/o 経時的な臨床成績評価



膝軟骨損傷に対する自家培養軟骨移植（ジャック）の臨床成績は経時的に改善する

小林雅彦ほか

JOSKAS2020 45:8-9

N=55, 46.1y/o 経時的な臨床成績評価

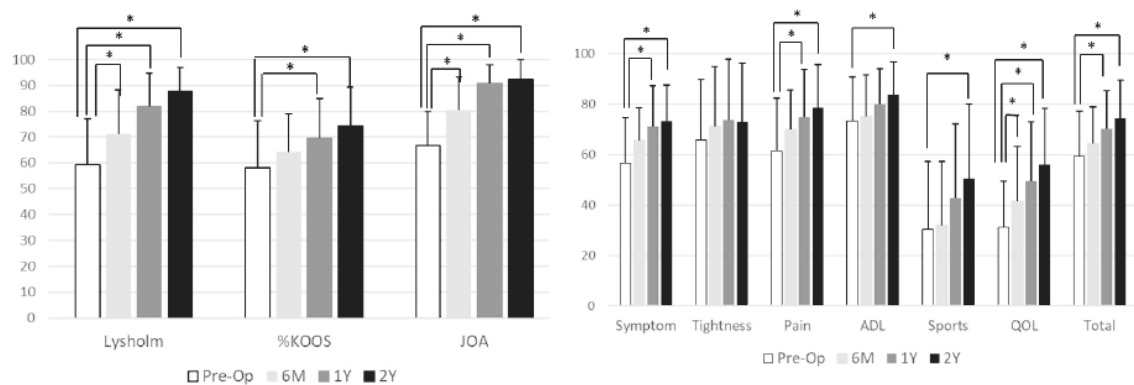


図1 臨床成績

図2 %KOOS ; 個々の要素

小括

多くの膝手術において、術後1年時に比べ（必ずしも有意差があるわけではないが）術後2年時に臨床成績の向上が認められている。

→ 術後2年時とするのが妥当ではないかと思われる。

↔ 鏡視所見を主要評価項目とする
1年時でも可
コントロール群をおいた2-armの試験

症例組み入れ時に単独の半月板損傷を半数程度は入れることが望ましい

まとめ

1. 膝機能評価としてはKOOSあるいはIKDCを必須とし、適宜LKSを加える
2. Activity levelの評価にTSあるいはVAS（VRS）も入れる
3. 評価項目としての「関節鏡」や「組織検査」は評価のためだけでは実施困難と思われるが、予め一般的な治療として2度目の手術が予定されているのであれば可能となる。
4. 試験が1-armの場合は観察期間は2年が望まれる。一方、関節鏡や組織検査を主要評価項目とする場合や、2-armの試験であれば1年とすることも可能と考えられる。

第4回半月板審査W/G

「スキャフォールドを用いた部分置換術」に対する臨床評価

千葉大学
佐粧孝久

採用すべき臨床評価法

1. KOOS
2. IKDC-SKF
3. Tegner scale

基本的には1 and/or 2 +3

Lysholm scoreはオプションとして併用可

Tegner scaleはVASあるいはNRSで代用可

本日の議論点

1. 2nd look関節鏡 の実施について
2. 試験群について

2nd look関節鏡 vs MRI

	インプラント			母床となる半月板		複合体としての機能	軟骨
	量	厚み/幅	質	integration	変性	逸脱	損傷／変性
AS	△	△	○~△	○	○~△	△	○
MRI	○	○	○~△	△~×	○	○	○~△
			注1	注2		注3	

注1：生検検査は実施不可か。弾性はASで評価、MRIでは輝度変化

注2：MRIでは明らかな破綻があれば判定可能

注2：ASでは定量法がない

→Integration についてはASのみで評価可能

2nd ASが許容される場合

Single arm	関節鏡の施行
インプラントのみ	×
インプラント+HTO	○抜去術と同時
インプラント+ACLR	△ルーチンに施行している施設では可
インプラント+ACI	×

Double arm	関節鏡の施行
インプラントのみ ／半月板切除	×
インプラント+HTO ／半月板無処置or切除+HTO	○抜去術と同時
インプラント+ACLR ／半月板無処置or切除+ACLR	△ルーチンに施行している施設では可
インプラント+ACI ／半月板無処置or切除+ACI	×

2nd ASについて考慮すべき点

インプラントの特性の影響

1. 無機的な性状のものも含め、欠損部に留まり半月板の機能を補完
(関節包に縫合するなどして固定か)
→そもそもintegrationを考慮していないもの(あり得る?)
→ASは不要
2. 徐々に正常な半月組織に置換あるいは周囲と癒合
→ASが必要

基礎研究データでの代替

1. 大型動物でintegrationが示されていれば、臨床試験では省略可で良いか?

2nd ASが必要とする場合（案）

Single arm	関節鏡の施行
インプラントのみ	必須
インプラント+HTO	○抜去術と同時
インプラント+ACLR	○ルーチンに施行してない施設でも施行
インプラント+ACI	必須

Double arm	関節鏡の施行
インプラントのみ ／半月板切除	W/Gの意見を求める
インプラント+HTO ／半月板無処置or切除+HTO	○抜去術と同時
インプラント+ACLR ／半月板無処置or切除+ACLR	○ルーチンに施行してない施設でも施行
インプラント+ACI ／半月板無処置or切除+ACI	W/Gの意見を求める

その他に検討すべき点

1. 内外側半月板損傷を合併した膝の組み入れ
2. ACLやHTOと同時にインプラント移植をする場合、臨床評価は移植をしなくとも大きく改善することが見込めるため、double armの試験を組んでもPROMsでは差別化できないことが想定される

まとめ

部分置換インプラントでは母床となる半月板とのintegrationが重要となると考えられ、その評価には関節鏡が優れている。

侵襲のある検査となる関節鏡を施行するにはHTOやACLRとの同時手術を対象者とするのが望まれる。しかし臨床評価ではインプラントを追加することの優位性を示すことが難しい。

組み入れ症例を半月板単独損傷として関節鏡を必須とするか、基礎研究のデータで代替するかを考慮しておく必要がある。

調査報告(6)

画像評価

画像評価

岡山大学病院 整形外科 古松毅之

1. 過去の報告のまとめ

第1回 半月板 WG (2022 年 7 月 6 日)

「内側半月板後根断裂の病態と治療に関する解説」

内側半月板後根断裂を放置すると短期間で膝関節機能が急速に低下することが明らかとなっている。早期診断と適応を見極めた早期治療が重要とされる。内側コンパートメントの膝関節軟骨が中等度以上に維持されている症例に対しては、関節鏡視下半月板プルアウト修復術が有効であり、その術後臨床成績は良好である。

第2回 半月板 WG (2022 年 9 月 5 日)

「補填材料・手技の有効性を画像により評価するための考察」

半月板修復術後の治癒やリモデリング過程を画像により評価する際、その評価法や評価時期については一定の見解が得られていない。一般的な手法による半月板修復術後、約 50% の症例で MRI 画像における完全治癒が確認される時期が 3 ヶ月であることから (Willinger et al. KSSTA 2019) ¹⁾、術後最初の画像評価時期は 3 ヶ月が適しているものと考えられる。また、縫合糸を用いた半月板修復では、半月板実質の幅を減少させてしまうとともに、半月板の位置を変化させ、半月板逸脱を引き起こす。そのため、2 次元 MRI 画像による評価では同一の断面を得ることが困難となる。3 次元 MRI 画像を用いた評価が必要であろう。

エコーを用いた半月板の動的評価や、膝関節軟骨への影響を単純 X 線や MRI T2 マッピングで評価することは短・中期的評価において有用でないと考えられる。短期的な膝関節への影響は、骨髄浮腫の状態・体積で評価するのが妥当であると考ええる。

第3回 半月板 WG (2022 年 10 月 17 日)

「半月板損傷に対する新規医療材料の有効性を画像でどう評価するか」

MRI 撮影条件・画像評価：

1.2~3-Tesla MRI 装置で proton density (PD) と T2*を撮像する。Coronal と sagittal 断面は統一する (Furumatsu et al. Int Orthop 2014) ²⁾。骨髄浮腫も同時に評価する (Sayyid et al. Skeletal Radiol 2019) ³⁾。半月板の位置と体積を評価するために 3 次元画像を作成する (SYNAPSE VINCENT, Fujifilm)。1~2 mm slice thickness が望ましい (Okazaki et al. KSSTA 2019) ⁴⁾。術直前、術後 3 ヶ月、術後 1 年で定量的評価を実施する。2 次元画像を用いた定性的評価も行う。

単純 X 線画像 (術前、術後 1 年、術後 2 年) を用いた変形性膝関節症の Kellgren-Lawrence grade 分類は副次評価項目が妥当と考える。

第4回 半月板 WG (2022 年 12 月 5 日)

評価指標の対象を「スキャフォールドを用いた半月板部分置換術」と想定して、画像評価項目について考察した。

必須と思われる評価項目として、以下の項目を提言した。

3D MRI : 半月板の体積、面積の定量的評価 (術前、術後 3 ヶ月、1 年)

2D MRI : 半月板治癒の定性的評価 (術前、術後 3 ヶ月、1 年)

治癒の状態 (5 段階程度 : Excellent, good, fair, poor, defect など)

半月幅の 1/2 を超える欠損を認めない などの項目も

必須ではないが望ましい評価項目として、以下の項目を提言した。

2D MRI : 骨髄浮腫の評価 (術前、術後 3 ヶ月、1 年)

単純 X 線 : Kellgren–Lawrence grade の進行なし (術前、術後 1 年、2 年)

2023 年度への課題として、①新規治療適応症例のアウトライン設定、②MRI 撮影マニュアルの作成、③定性的・半定量的評価項目の作成 (点数割振り) が必要と考えられる。

それぞれの新規医療材料に応じて登録する症例をいかに選定するかが、新規治療の優位性を証明するうえで大切な要因であると推察される。特に、半月板の治癒過程は、患者の年齢、体重、活動度、職業、アドヒアランスなどに依存することが予想される。また、従来の半月板縫合術だけでは治療することが困難と考えられる症例が対象となるであろうが、その治療成績は半月板修復の技術にも大きく左右される可能性がある。患者選択のアウトラインを大まかに設定しておくことが望ましいものとする。

2. WG での討議を踏まえた総合的な見解 「画像評価」

半月板修復再建用医療機器の使用に関する画像評価項目において、主要評価項目として必須と考えられる画像評価法は現段階では存在しないものとする。

臨床使用においては、術前・術後に単純 X 線・MRI を用いた画像評価を経時的に実施しておくことが望ましい。MRI 撮影においては、proton density (PD) と T2*を撮像し、coronal と sagittal 断面を統一しておくことが望ましい。半月板の欠損や連続性の有無、半月板逸脱、膝関節軟骨の状態、骨髄浮腫を評価することが可能となる条件で撮影しておくことが期待される。MRI データと 3 次元画像構築ソフトを利用して、半月板の体積や逸脱を定量的に評価することを考慮してもよい。

文献

- 1) Willinger L, Herbst E, Diermeier T, Forkel P, Woertler K, Imhoff AB, Achtenich A. High short-term return to sports rate despite an ongoing healing process after acute meniscus repair in young

- athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019 Jan;27(1):215-222. doi: 10.1007/s00167-018-5335-2. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30539307.
- 2) Furumatsu T, Miyazawa S, Tanaka T, Okada Y, Fujii M, Ozaki T. Postoperative change in medial meniscal length in concurrent all-inside meniscus repair with anterior cruciate ligament reconstruction. *Int Orthop.* 2014 Jul;38(7):1393-9. doi: 10.1007/s00264-013-2238-1. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24346514; PMCID: PMC4071489.
 - 3) Sayyid S, Younan Y, Sharma G, Singer A, Morrison W, Zoga A, Gonzalez FM. Subchondral insufficiency fracture of the knee: grading, risk factors, and outcome. *Skeletal Radiol.* 2019 Dec;48(12):1961-1974. doi: 10.1007/s00256-019-03245-6. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31250037.
 - 4) Okazaki Y, Furumatsu T, Yamaguchi T, Kodama Y, Kamatsuki Y, Masuda S, Okazaki Y, Hiranaka T, Zhang X, Ozaki T. Medial meniscus posterior root tear causes swelling of the medial meniscus and expansion of the extruded meniscus: a comparative analysis between 2D and 3D MRI. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Nov;28(11):3405-3415. doi: 10.1007/s00167-019-05580-6. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243505.

第1回 半月板 WG

内側半月板後根断裂

岡山大学病院 整形外科
古松毅之

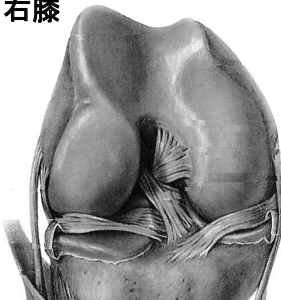
半月板 (meniscus) とは・・・

Messner K et al. J Anat 1998

内側半月板: Medial meniscus (MM)

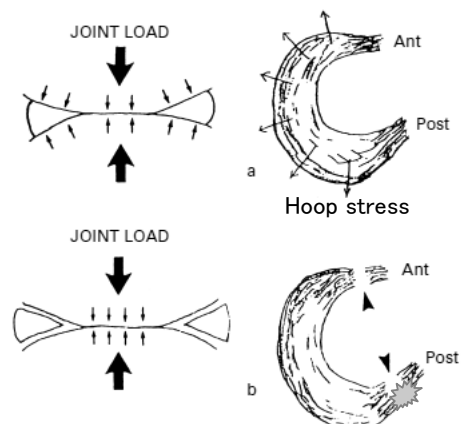
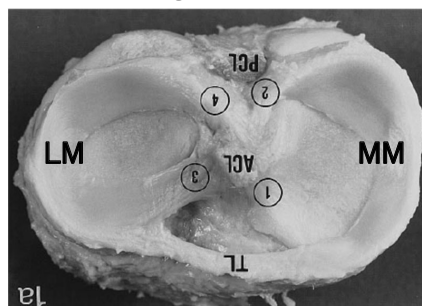
外側半月板: Lateral meniscus (LM)

右膝



1. Load distribution (荷重分散): Contact areaを大きく
Axial loadをhoop stressへ
2. Shock absorption (衝撃吸収)
3. Joint stabilization (関節安定性)
4. Joint lubrication (関節潤滑)

Anterior cruciate ligament (ACL)
Posterior cruciate ligament (PCL)
Transverse ligament (TL)



MMPRTを放置すると・・・

Marsh CA et al. Orthop J Sports Med 2014

膝関節のキネマティクスが変わってしまう・・・

内反膝＋関節裂隙減少

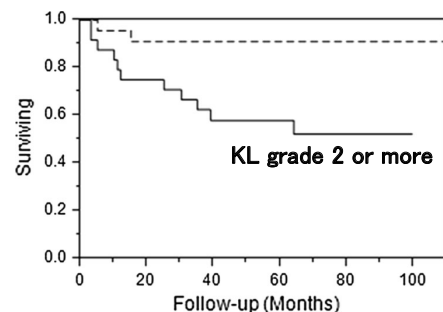
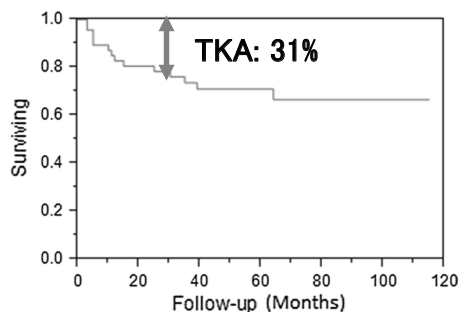
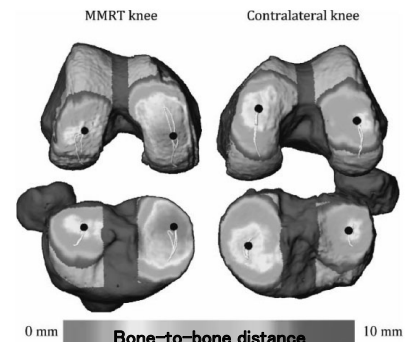
Krych AJ et al. KSSTA 2017

MMPRT: 52膝（平均58歳）

診断後平均30ヵ月で 31% がTKAに！

平均60ヵ月の経過観察で 87% がclinical failure

女性・KL grade 2以上: 臨床成績が不良で、TKAに至る危険性も高い



MMPRT と 膝軟骨下骨不全骨折(SIFK)

Hussain ZB et al. AJSM 2018 A systematic review: 26 studies

The high prevalence of MMPRTs in SONK patients

半月板断裂(特にMMPRT) or 半月板切除後 がSONK進行に関連する

名称を変更した方がよいのでは・・・

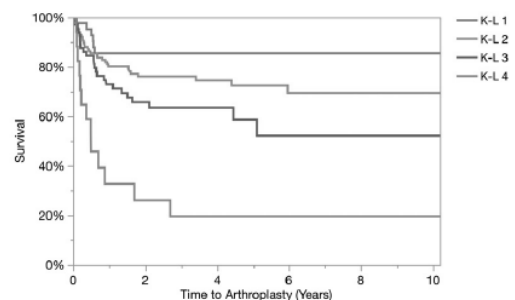
SONK → Subchondral insufficiency fracture of the knee (SIFK)

Pareek A et al. JBJS Am 2020

SIFKs commonly present with MMPRTs

SIFK(223膝)のうち 1/3はTKAに！

(平均経過観察4.4年)



Cinque ME et al. Br J Sports Med 2018

Meniscal root tears: a silent epidemic

半月板後根断裂: 静かなる疫病

MMPRT: 保存・切除・修復？

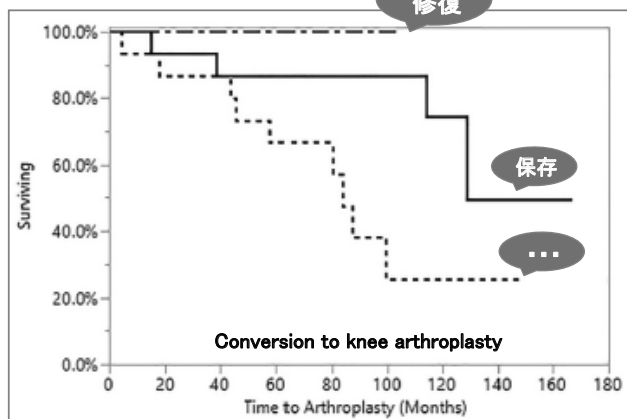
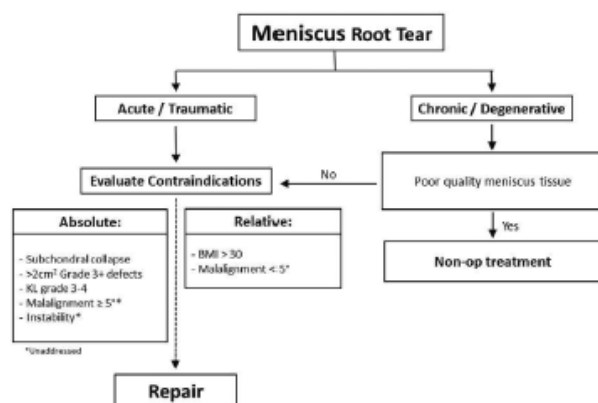
Bernard CD et al.

AJSM

2020

15 patient each (平均47歳 2005-2016の症例 平均74ヵ月経過観察)

Root repair: 2010年から開始 (0-FiberLink, 3 cinch loops, pullout固定)



	Nonoperative	Partial Meniscectomy	Root Repair	P Value
Age	47.3	48.8	46.1	.650
BMI	37.4	33.9	32.0	.134
Sex, F/M	10/5	10/5	10/5	.999

	Nonoperative	Partial Meniscectomy	Root Repair	P Value
Baseline K-L grade	1.3	1.2	1.6	.158
Most recent K-L grade	2.3	2.5	1.7	.037
Delta K-L grade	1.0	1.1	0.1	.001

✓ MMPRTに対して部分切除は絶対ダメ！ 修復術の適応であればpullout修復を！

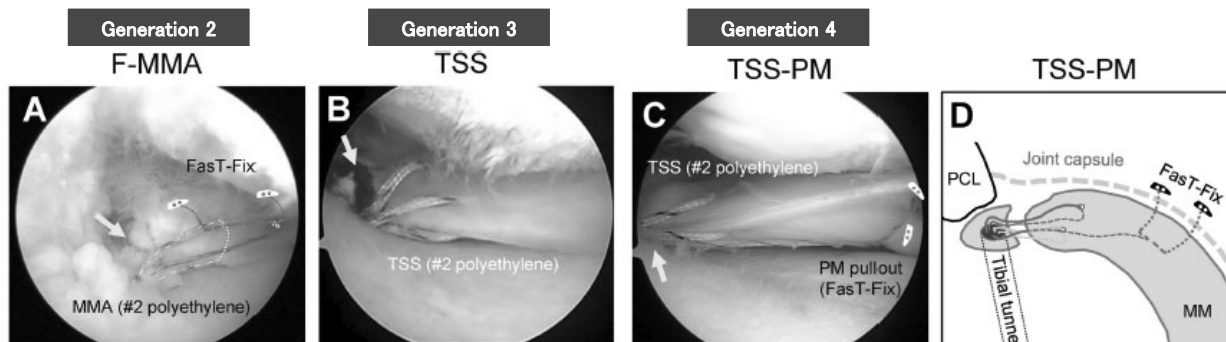
当科における MMPRT pullout修復術の変遷...

Furumatsu T et al.

J Orthop Sci

2021

83 knees: F-MMA (n = 28), TSS (n = 30), TSS-PM (n = 25)



Postoperative clinical scores.

	F-MMA (n = 28)	TSS (n = 30)	TSS-PM (n = 25)	P value
Lysholm knee score	85.2 ± 10.9	86.0 ± 7.5	88.1 ± 6.7	0.549
Tegner activity score	2.7 ± 1.0	3.0 ± 0.9	3.3 ± 0.7	0.138
Pain score (VAS)	11.3 ± 14.4	11.4 ± 11.3	10.9 ± 11.5	0.993
IKDC score	64.5 ± 15.3	65.2 ± 10.6	64.4 ± 11.1	0.973
KOOS				
Pain	83.2 ± 14.9	81.2 ± 13.7	86.3 ± 11.0	0.463
Symptoms	78.4 ± 15.5	79.1 ± 14.4	74.4 ± 13.8	0.541
ADL	86.4 ± 11.3	85.0 ± 14.6	86.9 ± 8.0	0.855
Sport/Rec	53.3 ± 25.4	49.8 ± 26.8	43.6 ± 29.0	0.505
QOL	56.4 ± 22.7	61.5 ± 22.4	64.3 ± 15.0	0.443
Meniscal healing score (0-10 points)	6.1 ± 1.6	6.7 ± 1.9	7.0 ± 1.2	0.142

術後平均14ヵ月の臨床成績・半月板治癒の状態に 3群間で有意差はなかった...

TSS-PM法で半月板治癒がやや良好な傾向あり

内側半月板後根断裂

膝関節をOA進行から守るためには…

やっぱり早期修復が大切 !!

- ✓ 経過観察だと痛みが続きますよお。
- ✓ 「Pullout修復と入院加療」で悪循環を断ち切る！
- ✓ 受傷後4ヵ月以内にpullout修復するのがお勧め…
- ✓ 骨孔の位置は正確に！
- ✓ 慣れれば、どなたにでも簡単にできちゃう！?

ちよちよいと…

- ✓ いつ、やるの？ 「今でしょ !!」

2022/ 9/ 5

第2回 半月板 WG

臨床試験における画像評価

岡山大学病院 整形外科
古松毅之

問題点：

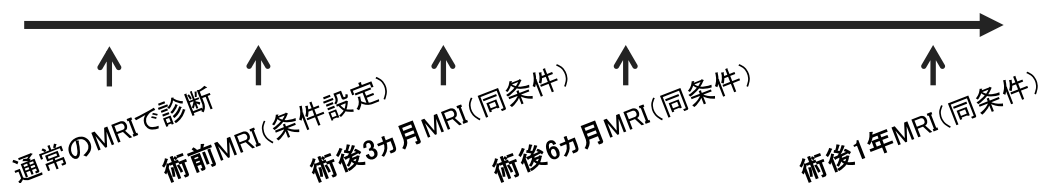
半月板の治癒やリモデリング過程を評価したい…けど、
画像の評価法・評価時期 が定まっていない…

半月板の質的評価、extrusionの程度、関節軟骨変性の
評価など…

どうすればいいか…？

補填材料・手技の有効性を評価するために…

✓ 術前 と 術後 で、どう変化しているかをはっきり
させなくちゃいけない…



術前の半月板は かなり摩耗している可能性あり…

損傷部位の形態・質的変化を半定量的に評価するのが困難

術中に部分切除もするはず…

損傷部位を評価しても仕方がない…

Scaffoldの生体内分解速度を考慮する必要あり…

MRI撮影のタイミングを変えなくちゃいけない…

半月板修復後の治癒過程

Willinger L et al. KSSTA

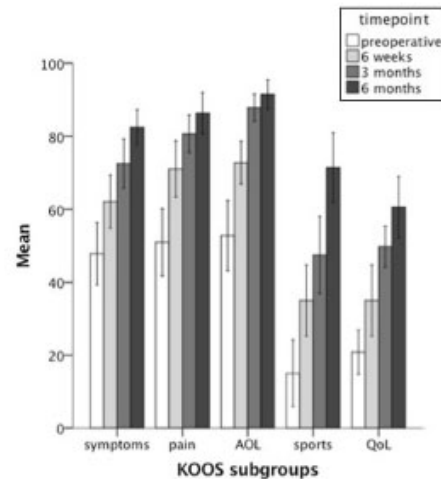
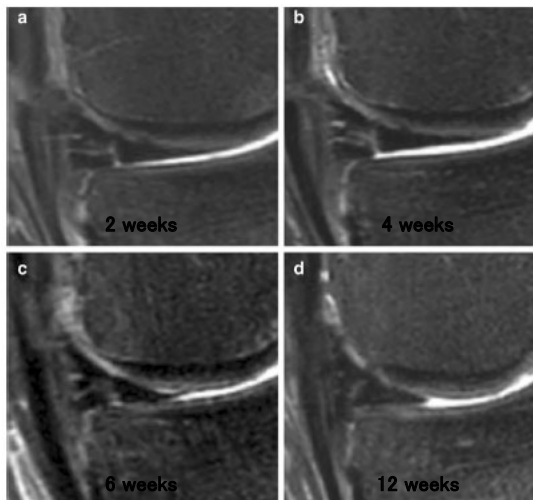
2019

最初の評価時期は3カ月かなあ？

MRI assessments

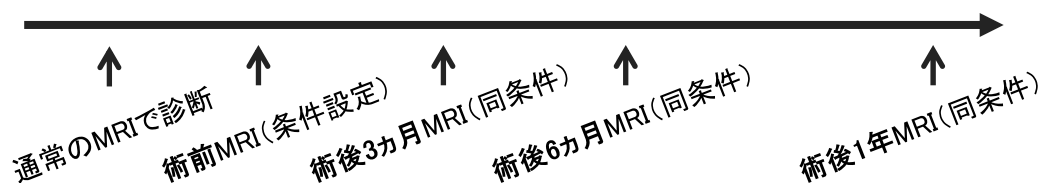
35 半月: MM(19)、LM(16) [ACL併用(16)]

Henning criteria	2 weeks (%)	4 weeks (%)	6 weeks (%)	3 months (%)	6 months (%)
Healing	34.3	44.1	48.5	51.5	55.9
Partial healing	31.4	29.4	33.3	36.4	35.3
Non-healing	34.3	26.5	18.2	12.1	8.8



補填材料・手技の有効性を評価するために…

- ✓ 術前 と 術後 で、どう変化しているかをはっきりさせなくちゃいけない…



半月板-scaffoldの連続性を評価することに特化するか？

内周・外周長、実質幅、断面積 の計測

半月板の位置・可動性が改善していることを評価するか？

横径・前後径・逸脱の計測 (膝屈曲による動きの評価？)

膝関節への負担が軽減していることを評価するか？

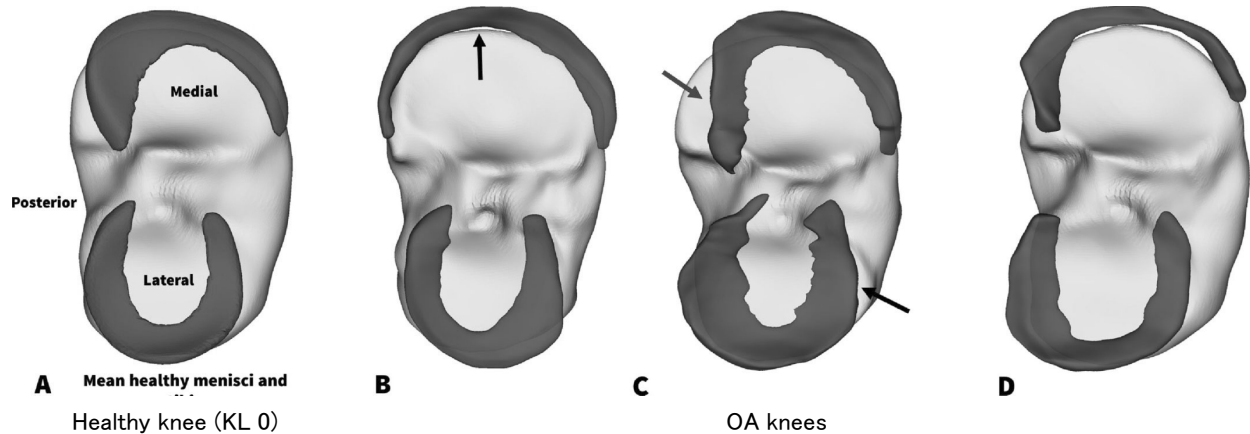
関節軟骨T2マッピング、骨髄浮腫の大きさ (骨棘・関節裂隙狭小化？)

Meniscus position, signal intensity, and shape – OA

Dube B et al.

Osteoarthritis Cartilage

2018



Xu D et al.

Osteoarthritis Cartilage

2021

A structural equation model: Data from the PROOF study

OA進行を防ぐためには、若いうちからBMIをコントロールするなど、MM volume/extrusionが増加しないようにすべきである…

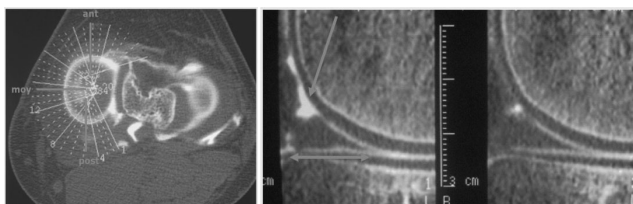
半月板修復後の形態変化

Pujol N et al.

AJSM

2008

A CT arthrography assessment 53 半月: MM(36)、LM(17) [ACLR併用(31)]



FasT-Fix and/or outside-in sutures

✓ **Meniscal width reduction/shrinkage**

縫合により半月板の幅が10-15%が減少する

後節では完全治癒と半月板幅減少に相関あり

断裂により広がっていた半月板幅が、半月板縫合により締め付けられたから…？

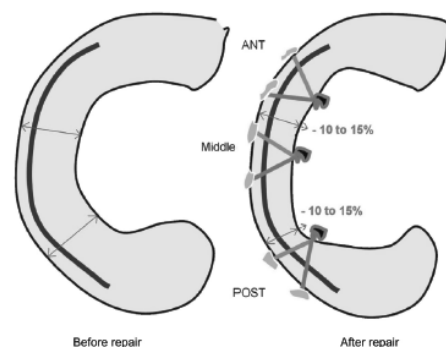


TABLE 2

術後6ヵ月 CT arthrography

Healing Rates by Meniscus Segment

	Complete Healing	Partial Healing >50%	<50% Healing	Total
	 58%	 24%	 18% failed	
Anterior segment	3	3	—	6
Middle segment	23	4	5	32
Posterior segment	23	8	11	42

後節はhealingに不利？

補填材料・手技の有効性を評価するために…

- ✓ 術前 と 術後 で、どう変化しているかをはっきりさせなくちゃいけない…



半月板-scaffoldの連続性を評価することに特化するか？

内周・外周長、実質幅、断面積 の計測

半月板の位置・可動性が改善していることを評価するか？

横径・前後径・逸脱の計測（膝屈曲による動的評価？）

膝関節への負担が軽減していることを評価するか？

関節軟骨T2マッピング、骨髄浮腫の大きさ（骨棘・関節裂隙狭小化？）

Meniscus position, signal intensity, and shape – OA

Wirth W et al.

Magn Reson Med

2010

11 normal knees (KL0, 52歳) vs. 20 OA knees (KL2 or 3, 57歳)

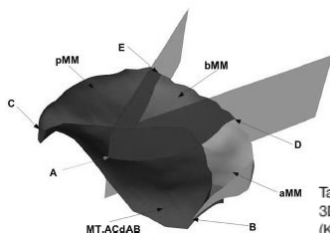


Table 2
3D Measures of Meniscal Shape: Mean and Standard Deviation (SD) in Healthy Knees (KL0) and in Knees With Radiographic OA (KL2 or 3)*

		KL0		KL2		KL3		P value: OA vs non-OA	Test-retest (RMS SD)
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
MM.V	mm ³	1770	287	1956	287	2261	294	0.008	118
aMM.V		468	126	427	111	587	143	0.433	131
bMM.V		493	95.8	580	113	670	93.2	0.003	70.9
pMM.V		809	185	949	171	1004	187	0.021	60.2
MM.mEx.Me		1.59	0.64	2.53	1.36	3.07	1.42	0.008	0.38
aMM.mEx.Me		1.97	0.88	2.29	0.67	2.78	0.98	0.072	0.60
bMM.mEx.Me		1.49	0.71	2.57	1.44	3.26	1.58	0.004	0.38
pMM.mEx.Me		1.40	0.71	2.43	1.88	2.59	2.00	0.113	0.53
MM.SI.Me		819	181	982	213	1127	203	0.011	27.7
aMM.SI.Me		765	216	819	141	966	240	0.279	30.4
bMM.SI.Me		738	191	903	172	1069	276	0.007	25.6
pMM.SI.Me		845	169	1069	274	1237	209	0.002	34.0

- ✓ OAが進行すると、MM volume, extrusion, signal intensityは増加する！

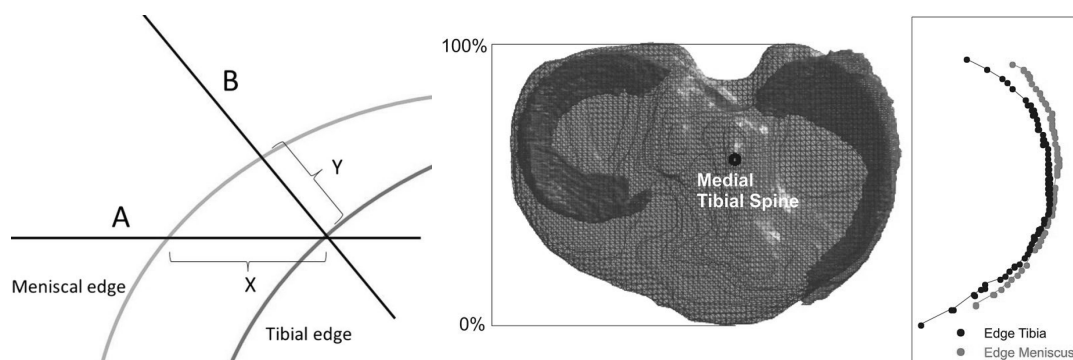
MM内側方逸脱の過大評価…

Jones LD et al.

KSSTA 2018

通常のcoronal imageではMMEを過大評価してしまう…

MTE apexを中心とした断面で評価すれば信頼性が高い



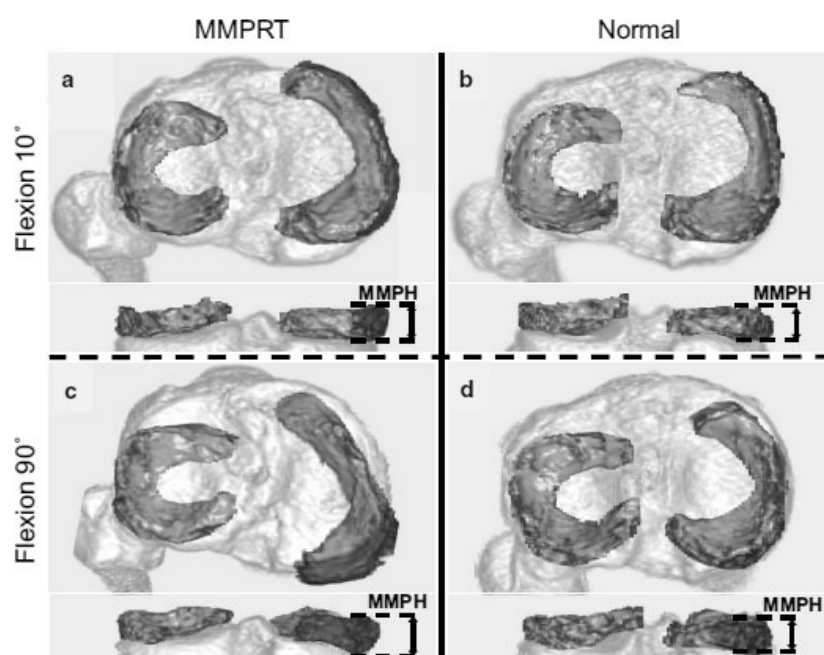
逸脱幅・断面積の計測:

おそらくMM中後節損傷が治療ターゲットになるだろうから、断面の設定が大変だろうなあ…

MMPRTにおける“MM後内方逸脱”

Okazaki Yo, Furumatsu T et al.

KSSTA 2019



MMPRTではMM体積が増加
MM後角の腫大が特徴的

✓ MM逸脱体積

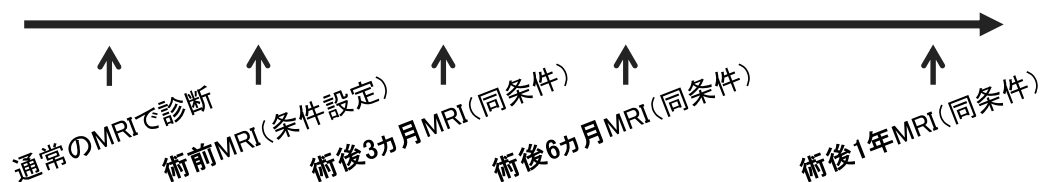
10°屈曲位: 0.76 cm³

90°屈曲位: 1.07 cm³

✓ MMPRTでは膝関節の屈曲に伴い、逸脱するMMの体積・割合が増加する！

補填材料・手技の有効性を評価するために…

- ✓ 術前 と 術後 で、どう変化しているかをはっきりさせなくちゃいけない…



半月板-scaffoldの連続性を評価することに特化するか？

内周・外周長、実質幅、断面積 の計測

半月板の位置・可動性が改善していることを評価するか？

横径・前後径・逸脱の計測（膝屈曲による動きの評価？）

膝関節への負担が軽減していることを評価するか？

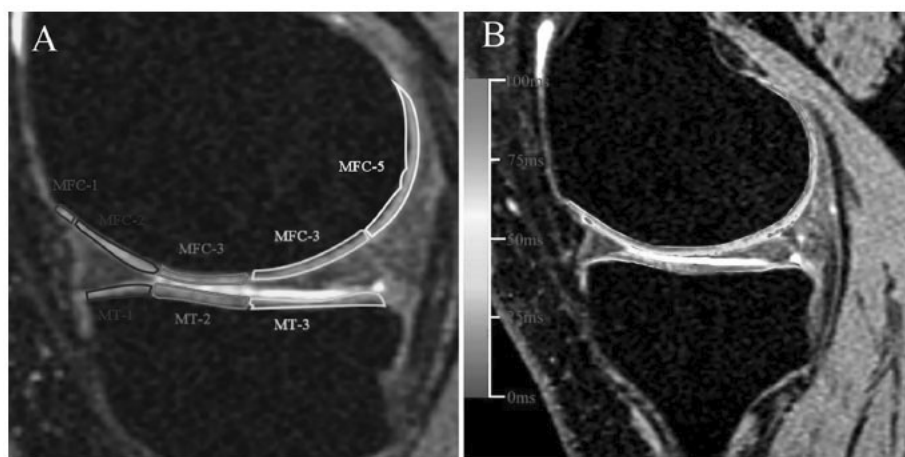
関節軟骨T2マッピング、骨髄浮腫の大きさ（骨棘・関節裂隙狭小化？）

膝関節軟骨への影響： T2 mapping ?

Su J et al.

Cartilage

2022



骨棘形成、K-L grade悪化、関節裂隙の狭小化を評価していたのでは、効果判定までの時間がかかりすぎる…

膝軟骨下骨不全骨折(SIFK)：MRI grade

Sayyid S et al.

Skeletal Radiol 2019

SIFK grading system based on MRI findings: 50 SIFK patients

	39/50 (78%) Low Grade		High Grade 11/50 (22%)	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Contusion of subchondrate plate	+	+	+	+
Subchondral fracture		+	+	+
Subchondral cystic changes			+	+
Early osteonecrosis +/- subchondral collapse				+



MMPRT と 骨髄浮腫(BME)

Krych AJ et al.

J Knee Surg 2019

Bone marrow edema (BME) patternを比較

MMPRT: 22 knees (a mean age of 61)

MM flap tear: 22 knees (a mean age of 57)

MMPRTで認められるBMEは、

More diffuse and central edema patternを呈する

✓ Femoral Outerbridge scores も悪い

✓ Tibial subchondral fractures も多い



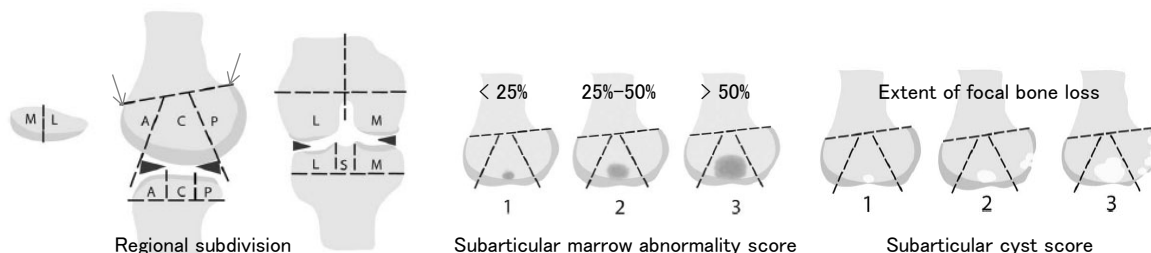
A case of MMPRT

✓ BMEの評価法

Peterfy CG et al.

Osteoarthritis Cartilage 2004

Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS)



問題点：

半月板の治癒やリモデリング過程を評価したい…けど、
画像の評価法・評価時期 が定まっていない…

半月板の質的評価、extrusionの程度、関節軟骨変性の
評価など…

どうすればいいか…？

✓ 3次元MRI画像を用いた評価（ランドマーク重ね合わせ）

半月板だけに狙いを定めた 2-mm slice撮影（PDのみ？）

常に同じ条件で（膝屈曲10度、大腿骨後顆接線を参照に）

断面積の計測は2次元画像で…

短期的な膝への影響は、骨髄浮腫の状態・体積で評価する…

2022/10/17

第3回 半月板 WG

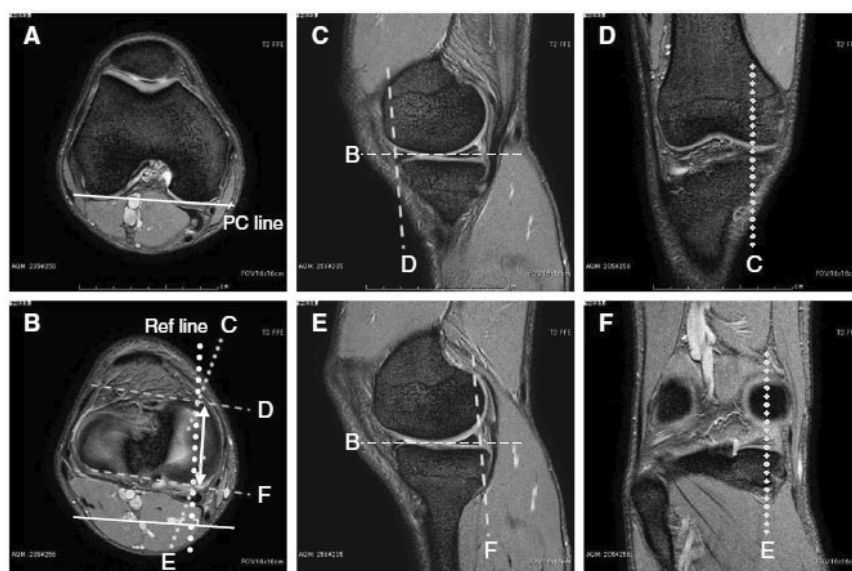
臨床試験における画像評価

岡山大学病院 整形外科
古松毅之

主要・副次評価項目など:

- ✓ MRI 撮像条件・画像評価・時期
- ✓ 単純X線 画像評価
- ✓ エコー 評価法・画像評価
- ✓ 最低限必要な観察期間

MRI撮影条件・画像評価



- ✓ 1.2~3-Tesla, proton density(PD)とT2*, 断面の統一

Furumatsu et al.

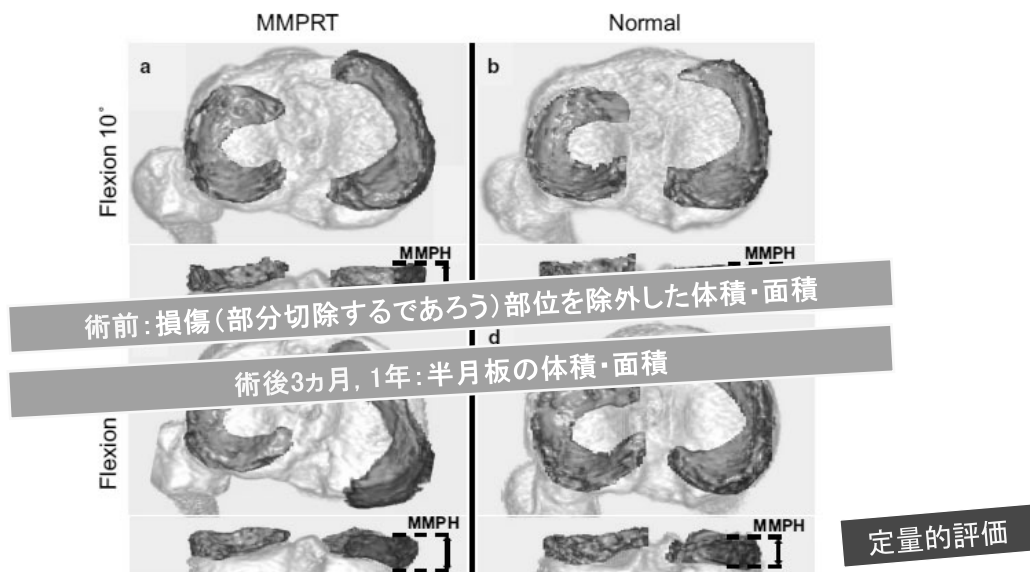
Int Orthop

2014

Kashihara, Furumatsu et al.

Acta Med Okayama 2017

MRI撮影条件・画像評価

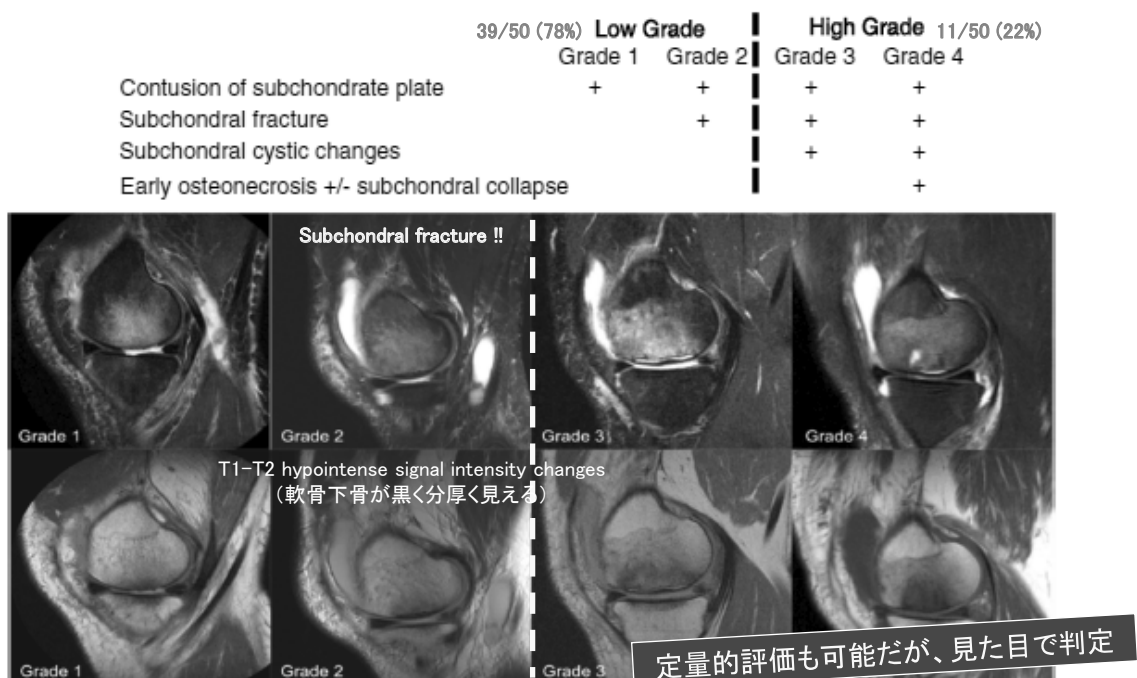


- ✓ 位置・体積を評価するための3D画像作成 (SYNAPSE VINCENT, Fujifilm)
- PD-weighted isotropic resolution fast spin-echo (FSE), 1-mm slice thickness

Okazaki Yo, Furumatsu T et al.

KSSTA 2019

MRI撮影条件・画像評価



骨髓浮腫の評価も同時にしておく？（副次項目？）

Sayyid S et al.

Skeletal Radiol

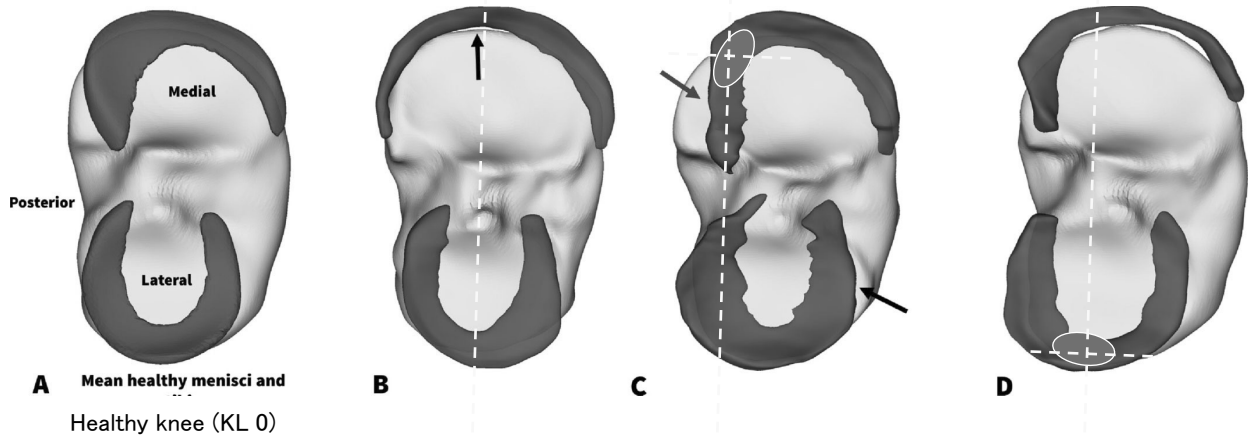
2019

MRI撮影条件・画像評価

2次元

Healing statusに応じて定性的に評価することは何とか可能

連続性の有無・欠損の程度・前後径であれば、ある程度 評価が可能



術後3ヵ月, 1年:半月板治癒の定性的評価

連続性の有無・欠損の程度・横径であれば、ある程度 評価が可能

Dube B et al.

Osteoarthritis Cartilage

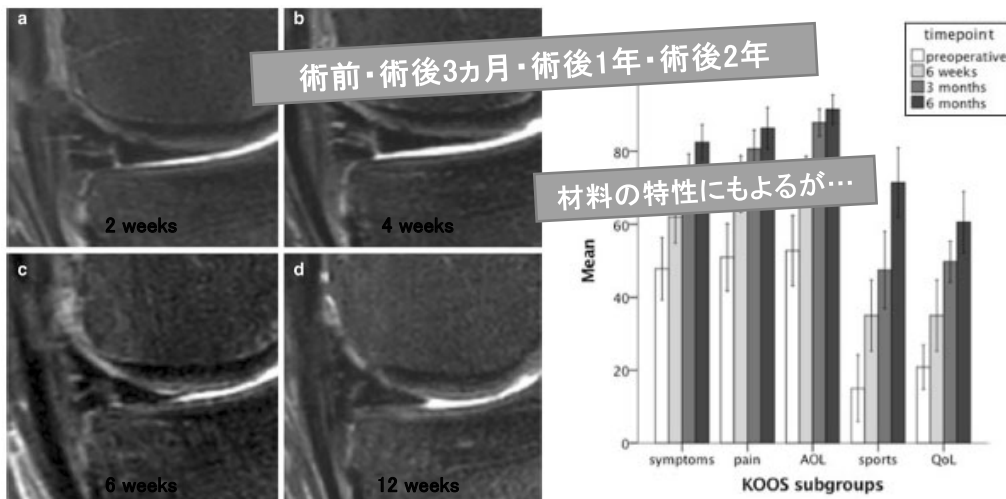
2018

MRI撮影時期

MRI assessments

35 半月: MM(19)、LM(16) [ACLR併用(16)]

Henning criteria	2 weeks (%)	4 weeks (%)	6 weeks (%)	3 months (%)	6 months (%)
Healing	34.3	44.1	48.5	51.5	55.9
Partial healing	31.4	29.4	33.3	36.4	35.3
Non-healing	34.3	26.5	18.2	12.1	8.8



Willinger L et al.

KSSTA

2019

単純X線：画像評価

変形性膝関節症（膝OA）病期分類

Kellgren and Lawrence Ann Rheum Dis 1957



Grade 0

1

2

3

4

正常

関節裂隙狭小化？
骨棘 +/-

狭小化 +/-
骨棘 +

狭小化 +
骨棘 ++

狭小化 ++
骨棘 +++

半月板損傷に対する 新規医療材料の有効性検討（画像評価）

主要評価項目

- ✓ 3D MRI: 半月板の体積、もしくは面積（術後3ヵ月, 1年） 定量的評価
- ✓ 2D MRI: 半月板治癒の定性的評価（術後3ヵ月, 1年）
治癒の状態（完全、かなり、まずまず、今一つ、ぜんぜん）
半月幅の1/2を超える欠損を認めない

副次評価項目

- ✓ MRI: 骨髄浮腫なし、もしくは改善（術後3ヵ月, 1年）
- ✓ 単純X線: KL gradeの進行なし（術後1, 2年）

点数化できれば半定量的な総合評価が可能となるかも…

（古松：私見…）

画像評価

スキャホールドを用いた半月板部分置換術

岡山大学病院 整形外科
古松毅之

内側半月板後根断裂

膝関節をOA進行から守るためには…

やっぱり早期修復が大切 !!

- ✓ 経過観察だと痛みが続きますよお。
- ✓ 「Pullout修復と入院加療」で悪循環を断ち切る！
- ✓ 受傷後4ヵ月以内にpullout修復するのがお勧め…
- ✓ 骨孔の位置は正確に！
- ✓ 慣れれば、どなたにでも簡単にできちゃう！?

ちよちよいと…

- ✓ いつ、やるの？ 「今でしょ !!」

補填材料・手技の有効性を評価するために…

問題点：

半月板の治癒やリモデリング過程を評価したい…けど、

画像の評価法・評価時期 が定まっていない…

半月板の質的評価、extrusionの程度、関節軟骨変性の評価など…

どうすればいいか…？

✓ 3次元MRI画像を用いた評価（ランドマーク重ね合わせ）

半月板だけに狙いを定めた 2-mm slice撮影（PDのみ？）

常に同じ条件で（膝屈曲10度、大腿骨後顆接線を参照に）

断面積の計測は2次元画像で…

短期的な膝への影響は、骨髄浮腫の状態・体積で評価する…

半月板損傷に対する 新規医療材料の有効性検討（画像評価）

主要評価項目

- ✓ 3D MRI: 半月板の体積、もしくは面積（術後3ヵ月、1年）
- ✓ 2D MRI: 半月板治癒の定性的評価（術後3ヵ月、1年）
治癒の状態（完全、かなり、まずまず、今一つ、ぜんぜん）
半月幅の1/2を超える欠損を認めない

定量的評価

副次評価項目

- ✓ MRI: 骨髄浮腫なし、もしくは改善（術後3ヵ月、1年）
- ✓ 単純X線: KL gradeの進行なし（術後1年、2年）

点数化できれば半定量的な総合評価が可能となるかも…

（古松：私見…）

スキャホールドを用いた半月板部分置換術 (画像評価)

評価指針に有用と思われる項目

- ✓ 3D MRI: 半月板の体積、面積の**定量的**評価(術前、術後3ヵ月、1年)
- ✓ 2D MRI: 半月板治癒の**定性的**評価(術前、術後3ヵ月、1年)
治癒の状態 (5段階程度:完全、かなり、まずまず、今一つ、全く)
半月幅の1/2を超える欠損を認めない などの項目も…
骨髄浮腫の評価(術前、術後3ヵ月、1年)
- ✓ 単純X線: KL gradeの進行なし(術前、術後1年、2年)

点数化できれば半定量的な総合評価が可能となるかも…

(古松:私見…)

次年度への課題

- ✓ 新規治療適応症例のアウトライン設定
- ✓ MRI撮影マニュアルの作成
- ✓ 定性的・半定量的評価項目の作成(点数割振り)

調査報告(7)

吸収性材料の承認申請書に規定すべき項目について

吸収性材料の承認申請書に規定すべき項目について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療機器ユニット 医療機器審査第二部

1. 背景

平成 26 年 11 月 20 日付薬食機参発 1120 第 1 号通知「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」に基づく、医療機器製造販売承認申請書の【性能及び安全性に関する規格】欄には、品質、安全性及び有効性の観点から、本品の要求事項として求められる設計仕様のうち、「形状、構造及び原理」に該当しない事項を記載する、とされている（なお、原材料の情報は原材料欄に規定する）。

これらの内容は、主に設計段階の検証により得られた製造販売する品目の品質、安全性及び有効性を保証した内容であり、品質、安全性（物理的・化学的・生物学的安全性を含む。）及び有効性（性能、機能）の観点から求められる規格等を設定する。

なお、*in vivo* 試験は設計検証の資料として提出を要求はするものの、試験の再現性の観点から、一般的には【性能及び安全性に関する規格】欄には規定していない。形状構造や原材料、製造方法及びその他の【性能及び安全性に関する規格】欄の項目を規定することで、間接的に性能及び安全性を担保している。

本 WG での議論の対象である今後の開発が期待される新規性のある半月板治療機器については、吸収性材料が原材料に使用される可能性があるが、そのような製品の吸収特性を【性能及び安全性に関する規格】等に設定するにあたり、従来の医療機器において、吸収特性をどのように保証、担保しているのか、参考情報として提供する。

2. 吸収性材料の吸収特性に関する【性能及び安全性に関する規格】について

整形外科領域で使用される医療機器として、吸収性材料を使用した製品には、内固定材を代表例とする（1）吸収性材料を使用した構成品に機械的強度が要求される場合と、骨補填材のような（2）吸収性材料を使用した構成品に機械的強度が要求されない場合が存在する。半月板治療機器に関連しないが、吸収性材料を使用した整形インプラント製品の吸収特性の規定に対する審査の考え方について、以下に記載する。

（1）吸収性材料を使用した構成品に機械的強度が要求される場合

吸収性体内固定用プレート、吸収性靱帯固定具等、体内埋植後に疾患部が治癒するまでの一定期間強度の維持が要求される製品については、初期（吸収分解開始前）の強度に加えて、吸収分解する過程での強度も保証する必要がある。例えば、加水分解によって吸収される製品の場合には、リン酸緩衝液等に一定期間浸漬させ分解が進んだ検体にて強度試験を実施し、その性能を担保している。ただし、*in vivo* と *in vitro* 環境では、材料が吸収分解に要する期間が必ずしも一致しないことが想定されるため、*in vitro* 試験で検体を浸漬させる期間

や温度等の条件設定の妥当性を説明する必要がある。また、どの程度分解が進んだ時点の評価対象とするかについても、製品のコンセプト（いつまで強度を保つ必要があるか）等に基づき説明する必要がある。

(2) 吸収性材料を使用した構成品に機械的強度が要求されない場合

β 型リン酸三カルシウム製の骨補填材を代表とするような非荷重環境で使用される吸収性骨再生用材料については、荷重部位に使用する場合には内固定材を併用する等の使用方法であることを前提に、骨置換する前の吸収分解する過程での製品に対して機械的強度は保証していない。一方で、多孔質構造にて吸収特性を再現している製品の場合には、関連 JIS 規格ⁱも参考に、その気孔構造（気孔率、気孔径等）の詳細を分析、数値化して規定することで、吸収特性を間接的に保証している。また、定性的な評価ではあるが、SEMⁱⁱ等の顕微鏡観察やマイクロ CT 撮影により得られた製品の表面や断面の拡大画像も申請書の【形状、構造及び原理】欄に規定している。

なお、前述の理由から、【性能及び安全性に関する規格】欄には規定しないものの、吸収分解過程や骨置換した後の新生骨に対する機械的強度等の経時変化の評価を目的とした *in vivo* 試験は設計検証の試験として提出を依頼している。

以上

ⁱ JIS T 0330-1 生体活性バイオセラミックスー第 1 部：多孔質バイオセラミックスの気孔構造の分析方法

ⁱⁱ Scanning Electron Microscope、走査電子顕微鏡

参考資料(1)

議事概要

令和4年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG 第1回会議
議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

1. 開催日時 令和4年7月6日（水）17:00～19:15
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル（事務所：2階）
オフィス東京 T3会議室（3階）
3. 出席者（敬称略、*印はWeb参加）
 - 座長 : 吉矢晋一*（西宮回生病院）
 - 副座長 : 眞島任史（日本医科大学）
 - 委員（50音順） : 石島旨章*（順天堂大学）、佐粧孝久*（千葉大学）、
藤江裕道（東京都立大学）、古松毅之*（岡山大学）
 - 欠席委員 : なし
 - 厚生労働省 : 中山智紀、安増孝太、黒澤壮平
 - 総合機構 : 金田悠拓、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー : 伴知晃（経済産業省）、
新木和孝*、森内将貴*（日本医療研究開発機構）
 - 事務局 : 山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行（国立衛研）
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
 - 資料3: 半月板修復再建用医療機器審査WG概要説明資料
 - 資料4: 現状の審査方針と課題（PMDA資料）
 - 資料5: これまでに用いられてきた半月板人工材料の到達点や問題（吉矢先生資料）
 - 資料6: 非臨床試験に規定・留意すべき項目（藤江先生資料）
 - 資料7: 臨床的評価法（佐粧先生資料）
 - 資料8: 半月板損傷と問題点についての現状（古松委員資料）
 - 資料9: 令和元年5月23日付け薬生機審発0523第2号通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添2「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」
 - 参考資料1: 生体由来原料基準 平成15年5月20日

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

厚生労働省、座長、副座長、委員の挨拶後、事務局よりその他の参加者の紹介があった。配布資料の確認後、資料3に基づき、本事業の概要について事務局より説明があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業は、審査の迅速化に資する評価指標案の作成を目的としている。
- ・ 様々な半月板修復再建用医療機器の開発が進められており、安全性、有効性及び臨床試験に関する評価項目を整理する必要がある。
- ・ 非臨床試験における留意点、臨床評価における留意点、併用治療の影響、臨床評価の方法などが論点として想定される。

5-2 総合討論

(1) 現状の審査方針と課題

資料4に基づき、PMDAより現状の審査方針と課題について説明があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板の修復に使用する医療機器の既承認品は、縫合手術キットのみであり、欠損部を修復する医療機器の承認前例やガイドライン等は存在しないため、評価指標の作成が望まれる。
- ・ どのような力学的負荷の負荷形態で、機械的安全性評価を行うべきか。
- ・ どのような動物モデルを用いるべきか。
- ・ 対象患者の年齢の違い、対象とする損傷形態の差異、合併症（靱帯損傷、変形性関節症等）の有無などについて、どのように取り扱うべきか。
- ・ 臨床試験における対照群の設定について、どのように考えるべきか。

(2) 生体由来材料を利用した医療機器に関する評価指標について

資料9に基づき、事務局より生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標について紹介があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ コラーゲンなどの材料だけでなく、脱細胞化組織も想定した内容となっている。
- ・ 非臨床試験についての記載もあるが、一般的な内容になっているため、半月板に特化した内容についてご議論頂きたい。

(3) 各委員からの情報提供

資料5に基づき、吉矢座長より半月板損傷治療と人工半月板について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板には、荷重伝達及び衝撃吸収、関節の安定化、関節運動の誘導、潤滑といった役割がある。

- ・半月板が損傷すると部分切除術や縫合術などの手術になることが多い。血流に乏しい部分が損傷した場合は、治癒能力に乏しいため、部分切除術の適応となる。しかし、二次的に軟骨損傷に至ることも多い。
- ・切除した部分を他の組織で補完する試みもあるが、広まっていない。
- ・半月板同種移植術は、一定の臨床成績が得られているが、材料供給の点で課題がある。
- ・人工半月板補填材料の 1 製品（CMI:タイプ 1 コラーゲンの多孔体構造）が FDA の認可を得ているが、臨床成績があまり良好でないため、使用実績は増加していない。他に、1 製品（Actifit：ポリウレタン+ポリカプロラクタンの多孔体構造）が CE マーキングを取得し、FDA のブレイクスルーデバイスに指定されている。また、もう 1 製品（NUsurface：ポリエチレン補強ポリカーボネートウレタンのソリッド構造）が、臨床試験を実施中である。

資料 6 に基づき、藤江委員より人工半月の非臨床試験にて規定・留意すべき項目について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・半月板には、周方向の引張と、関節面に水平及び垂直方向の圧縮が加わるため、それぞれの方向の弾性率や強度の評価が重要と思われる。
- ・その他には、動的粘弾性、透水性、摩擦特性などが、半月板の力学特性の評価方法として報告されている。
- ・疲労特性の評価も必要と考えられる。その場合は、試験温度や浸漬する溶液などが試験結果へ影響するので、適切な周囲環境を用いる必要がある。

藤江委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・現状、臨床使用に至っている製品は、生体組織に置換されるものが多い。→生体組織に置換される期間や、リハビリテーションの間の力学負荷なども考慮して、耐久性評価を行うことが必要なのではないか。
- ・臨床試験に試料を摘出して評価する試験方法はあるのか。→難しいと思われる。

資料 7 に基づき、佐粧委員より人工半月板材料 臨床的評価法／MRI 評価法について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・人工半月板の臨床成績に関する 30 報の論文をまとめた総説論文がある。これらの論文では、先行する 2 製品（CMI と Actifit）が対象となっている。
- ・臨床評価としては、Visual Analogue Scale（VAS）が最も多く、続いて、International Knee Documentation Committee（IKDC）のスコア、Lysholm score（LS）、Tegner Activity Score（Tegner）、Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）などが用いられている。関節鏡による術後観察が行われたのは 1 報のみであった。
- ・画像評価としては、MRI を用いた Genovese score が最も多く使用されている。続いて、内側半月板の亜脱臼量（Extrusion）、International Cartilage Research Society（ICRS）のスコア、Yulish score などが用いられている。単純 X 線を用いた評価法は、古い論文でのみ使

用されている。

- ・国内では、大阪大学からの1報があり、VAS、LS、KOOS、Tegner、関節鏡観察が行われていた。
- ・国内でも、半月板の縫合術に関する報告は多数あり、直近5年間に雑誌『JOSKAS』に掲載された8報では、LS、KOOS、日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準(JOASコア)などが用いられていた。

佐粧委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ **Genovese score** は、国内では一般的ではない。→主に欧州で使用されており、論文数としては多いが、偏りがある。
- ・ **LS** は古くから使用されており、項目数も少ないことから、現在でも広く使用されている。
- ・ 複数の指標を組み合わせるのが現実的と思われる。

資料8に基づき、古松委員より内側半月板後根断裂について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板には、関節荷重を **Hoop stress** に変換する機能があるが、内側半月板の後根が断裂すると、この機能が破綻する。内側半月板後根断裂により、関節軟骨への負荷は30%増加し、診断後30か月で30%が人工膝関節置換術に至る。
- ・ 内側半月板後根断裂に対する部分切除術の臨床成績は悪く、保存治療にも劣る。
- ・ 半月板の修復術を適切な時期に行えば、良好な臨床成績が得られる。
- ・ アテロコラーゲンや自己組織による補強、骨切り術の併用なども試みられているが、現状では、臨床成績の顕著な改善は認められていない。

古松委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板の変性や機能を反映する標準化されたMRIによる評価法はあるのか。→現状では、推奨される評価法はない。組織と人工材料の間の接合部の評価や、組織と置換される人工材料の場合は、その体積の評価などができるとう用と思われるが、それが可能な施設は限られる。
- ・ **Extrusion** の評価は、決まった方法があるのか。→だいたいのコンセンサスは得られているが、計測装置や計測者の違いにより、計測値に差が出る可能性はある。
- ・ 適切な時期を逸した症例などで、今後、人工材料を用いた再建が行われる可能性はあるか。→大いにあり得る。
- ・ 後根断裂の場合は、修復術が適しているが、断裂の種類により、適切な治療法は異なる。

これまでの報告に関連し、総合討論を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板治療の最終目的が、変形性関節症の予防であるならば、真のエンドポイントは変形性膝関節症の進行の有無という考え方も可能か。→5年、10年といった時間が必要な

ので、現実的ではない。→より短期の評価項目としては、再断裂率の報告もあるが、どうか。→再断裂は、数年後に起きることが多い。また、欠損部の補填に使用する人工材料の評価にはならないと思われる。→再断裂は、年単位で発生する事象であるため、臨床試験の項目に含めるのは現実的ではない。縫合術や補填物を用いた修復の成否であれば、1年以内の短期間で評価できる。

- 他に検討すべき論点はあるか。→前十字靭帯損傷を合併する症例や、高位脛骨骨切り術を併用した場合について、次回検討する。
- 半月板を完全に置換する製品だけでなく、欠損部を部分的に置換する製品も対象とする。半月板を縫合することを目的とした製品は、対象としない。→現在、臨床応用されている製品は、いずれも部分置換用で、残存している組織に縫い付けて使用する。現在開発中の製品も、同様と思われる。
- 今後のWGでの検討方針については、座長、副座長、PMDA、事務局で協議し、追って委員へ依頼事項等を連絡する。

5-3 その他

以下のとおり、次回の会議日程を確認し、閉会した。

- 第2回会議：令和4年9月5日（月）17:00-20:00（オフィス東京 T3 会議室）
- 第3回会議：令和4年10月17日（月）16:00-19:00（オフィス東京 T3 会議室）
- 第4回会議：令和4年12月5日（月）16:00-19:00（オフィス東京 T3 会議室）
- 第5回会議：令和5年1月16日（月）16:00-19:00（予備日、オフィス東京 T3 会議室）

以上

令和4年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG 第2回会議
議事概要（案）

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

1. 開催日時 令和4年9月5日（月）17:00～20:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル（事務所：2階）
オフィス東京 T3会議室（3階）
3. 出席者（敬称略、*印はWeb参加）
 - 座長：吉矢晋一（西宮回生病院）
 - 副座長：眞島任史（日本医科大学）
 - 委員（50音順）：石島旨章（順天堂大学）、佐粧孝久*（千葉大学）、
藤江裕道*（東京都立大学）、古松毅之*（岡山大学）
 - 欠席委員：なし
 - 厚生労働省：黒澤壮平
 - 総合機構：金田悠拓、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー：重藤元*、伴知晃（経済産業省）、
栗原宏之*、新木和孝*、森内将貴*（日本医療研究開発機構）
 - 事務局：山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行（国立衛研）
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
 - 資料3: 第1回会議議事概要（案）
 - 資料4: 吸収特性の規定に関する審査の考え方（PMDA資料）
 - 資料5: CMI手技書
 - 資料6: CMI関係FDA510(k)資料
 - 資料7: 半月板インプラントに関する動物実験（吉矢先生資料）
 - 資料8: 変形性関節症予防の観点から見た考察（石島先生資料）
 - 資料9: 臨床試験のデザイン（眞島先生資料）
 - 資料10: 代表的な膝機能評価法（佐粧先生資料）
 - 資料11: 臨床試験における画像評価（古松委員資料）
5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長挨拶、配布資料の確認後、資料 3 に基づき、前回会議議事概要（案）の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) CMI の米国承認状況

資料 5、6 に基づき、コラーゲン製の半月板用製品である CMI の米国における承認状況について、PMDA より紹介があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ CMI は後発医療機器として承認されている。手術用メッシュなど雑多なものが、先行品として挙げられている。
- ・ 後発品としての承認であるが、半月板部分切除術を対照とした臨床試験が行われている。
- ・ 米国において、材質や使用用途が異なる製品を先行品として承認された経緯は不明である。本邦において、同様の方針で承認してよいかは、議論が必要である。

(2) 各委員からの情報提供

資料 7 に基づき、吉矢座長より半月板インプラントに関する動物実験について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板用のインプラントを対象とした動物試験は、ヒツジ、ヤギ、ミニブタといった、比較的大きな動物が用いられることが多い。他には、イヌやウサギの使用例がある。
- ・ 生物学的特性評価において、ウサギよりヒツジの方がヒトとの類似性が高いとの報告や、ラットにおいて人では生じないとされる半月板再生の報告があることから、ラットやウサギより大動物を用いる方が望ましいと思われる。
- ・ 動物試験のほぼ全例が関節切開で行われている。確立したモデルの一つとして、無血管領域にパンチで円筒形の欠損を作製する方法がある。
- ・ 3 か月から 6 か月の時点で治癒しているかどうかの評価、1 年から 2 年程度で軟骨への影響や長期的な影響の評価が行われている傾向がある。評価法は、肉眼的な観察や組織学的な観察が主であるが、力学的評価が行われている事例もある。

吉矢座長の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 力学的評価が行われていない事例もある。力学的評価をどの程度求めるか、議論が必要と思われる。→例えば、部分置換を目的とした製品では、引張試験は困難と思われる。圧縮試験なら、比較的小さな試験片で評価できるのではないかと。→少なくとも、埋植前の製品の評価は必要と思われる。→生体中での分解速度も、評価する必要があるのではないかと。
- ・ 半月板に発生する応力を生体内で評価することは現実的か。→半月板の形状も考慮して評価することは困難と思われる。インデンテーション試験は、試料を切り出す必要がなく、最も現実的な評価法と思われる。

資料 8 に基づき、石島委員より変形性関節症予防の観点から見た考察について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 変形性膝関節症の治療として、半月板の部分切除術は有効ではないことが、明確に示されている。
- ・ 変形性膝関節症を発症していない 50 代以上の健常者の多くで、半月板の損傷が観察されている。半月板の損傷や位置の異常により関節荷重の分散化ができなくなると、軟骨に摩耗が生じ、その結果、変形性膝関節症が進行すると考えられる。
- ・ 半月板修復再建用医療機器では、半月板の位置の異常を防ぎ、その機能を維持できるかも重要であり、その評価もできることが望ましい。
- ・ 20 代、30 代のスポーツ外傷で生じる半月板損傷と、50 代以上の変形性膝関節症と関連する半月板損傷では、分けて評価する必要がある。

引き続き資料 9 に基づき、眞島副座長より臨床試験のデザインについて報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板損傷は、若年者のスポーツ損傷と、中高齢者の変性損傷に分けられる。
- ・ 前十字靱帯損傷は、高い頻度で半月板損傷を合併し、後年に変形性膝関節症を発症する。
- ・ 若年者では靱帯再建術、中高齢者では骨切り術が、併用手術として行われることが多い。半月板用インプラントの厳密な評価を行うためには、これらの手術を併用する症例や、変性が原因で発症している中高齢者は対象としない方がよいと思われる。

石島委員、眞島副座長の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 中高齢者を対象としないと、対象患者が少なくなるため、現実的でない可能性があるが、若年者と中高齢者では、病態が全く異なるので、分けるべきである。
- ・ 靱帯再建術や骨切り術は、併用されることが多いので、対象とせざるを得ないのはいか。症例によっては、骨切り術を併用しないのは、患者にとって不利益になる。その場合、併用手術の有無で分けて評価するべきと思われる。
- ・ 靱帯損傷を合併する半月板損傷と、半月板単独の損傷も分けるべきではないか。→合併損傷がない若年者の症例を集めることは現実的か。→簡単ではないが、可能だと思われる。少なくとも、合併損傷の有無で分けて評価すべきと思われる。
- ・ 切除術は有効ではないことが明らかになっているため、対照群にはできない。単群試験も検討する必要があるかもしれない。
- ・ 変形性膝関節症を発症していても早期の患者を組み入れることで、併用手術がない群を設定できる可能性がある。→その場合は、切除術は有効ではないというエビデンスがあるため、縫合術を対照群するべきと思われる。
- ・ 観察期間は、医学的には最低 2 年である。→2 年が理想であるが、医療機器の治験期間を 2 年とすることは困難であり、最低 1 年は必要である。

資料 10 に基づき、佐粧委員より代表的な膝機能評価法について報告があった。主な内容

は以下の通りである。

- ・ 主な臨床評価法として、Lysholm score (LS)、Tegner Scale (Tegner)、Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、International Knee Documentation Committee (IKDC) のスコアなどが用いられている。これらは、半月板の機能に特化したものではなく、膝関節の機能を評価するものになっている。
- ・ KOOS と IKDC は、日本語版があり、検証研究もされている。
- ・ 臨床的に意義のある最小変化量 (Minimal clinically important difference: MCID) や、患者が容認できる症状状態 (patient acceptable symptom state: PASS) といった概念も提唱されており、選択基準や臨床評価において考慮する必要がある。また、単群試験となる場合は、特に重要である。

佐粧委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 近年は、ここに紹介されたような、患者報告アウトカム尺度 (Patient-Reported Outcome measures: PROMs) が重視される傾向がある。
- ・ PASS が資料に掲載されている値に達している場合は、膝関節の機能が外科治療の対象にならない程度であると考えてよい。→概ねそうであると思われる。
- ・ 単群試験を行う際の治験の達成基準として、MCID は医学的なコンセンサスやエビデンスはあるのか。→副次的な評価法として考えるべきと思われる。→近年は、有意差だけでなく、MCID も重視される傾向にある。

資料 11 に基づき、古松委員より臨床試験における画像評価について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 半月板の治癒やリモデリング過程の評価法や評価時期は定まっていない。
- ・ インプラント材料の分解速度にも依存するが、半月板の治癒過程を考慮すると、最初の観察は術後 3 か月が目安になると思われる。
- ・ 評価項目としては、半月板とインプラントの連続性、半月板の位置や可動性、膝関節への負荷の程度などが考えられる。

古松委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 3 次元の MRI 画像を構築するには、普通の MRI に比べ撮像時間が長くないか。→トレーニングを積んだ撮影技師なら、あまり変わらない。
- ・ 画像評価は、第三者機関が行うのがよいと思われる。
- ・ 撮像条件により輝度は変わるので、半定量評価になる。
- ・ 半月板の線維が置き換わるのに要する期間が、6 から 8 週なので、3 か月で評価するのは適当と思われる。
- ・ 関節鏡での評価は定性的になるが、MRI より明確に観察できる。→内部の組織は、MRI でしか観察できない。

- ・関節鏡検査の際に力学的評価を行うことも考えられるが、まだ、一般的に確立された試験法となっていない可能性がある。

(3) 吸収性材料の承認申請書に規定すべき項目について

資料 4 に基づき、PMDA より吸収特性の規定に関する審査の考え方について説明があった。主な内容は以下の通りである。

- ・吸収性材料を使用した機械的強度が要求されるインプラント製品に関しては、吸収分解する過程での強度の規格を設定している。試験条件や試験期間の妥当性については、申請者に説明を求めている。
- ・機械的強度が基本的に要求されない医療機器では、吸収分解過程での強度の評価は求めている。ただし、吸収速度に影響を与えと考えられる、気孔構造、気孔率、気孔径などの規定を申請書に求めている。

PMDA の説明に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ In vitro の分解吸収試験と動物試験との相関は確認するのか。→説明は求めるものの、in vitro の環境を in vivo と合わせるのは難しいため、先行品の in vitro 試験の結果と比較することが多いように思われる。
- ・ 特に高分子材料では、含水によっても影響を受ける。

5-3 その他

以下のとおり、次回の会議日程を確認し、閉会した。

- ・ 第 3 回会議：令和 4 年 10 月 17 日（月）16:00-19:00（オフィス東京 T3 会議室）
- ・ 第 4 回会議：令和 4 年 12 月 5 日（月）16:00-19:00（オフィス東京 T3 会議室）
- ・ 第 5 回会議：令和 5 年 1 月 16 日（月）16:00-19:00（予備日、オフィス東京 T3 会議室）

以上

令和4年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG 第3回会議
議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

1. 開催日時 令和4年10月17日（月）16:00～19:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル（事務所：2階）
オフィス東京 T3会議室（3階）
3. 出席者（敬称略、*印はWeb参加）
 - 座長：吉矢晋一（西宮回生病院）
 - 副座長：眞島任史（日本医科大学）
 - 委員（50音順）：石島旨章（順天堂大学）、佐粧孝久*（千葉大学）、
藤江裕道*（東京都立大学）、古松毅之*（岡山大学）
 - 欠席委員：なし
 - 厚生労働省：西川玄希
 - 総合機構：横山敬正、椎名俊介*、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー：重藤元*、伴知晃（経済産業省）、
栗原宏之*、新木和孝*、森内将貴*（日本医療研究開発機構）
 - 事務局：山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行（国立衛研）
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
 - 資料3: 第2回会議議事概要（案）
 - 資料4: 人工半月材料の力学特性評価（藤江先生資料）
 - 資料5: 半月板インプラントに関する動物実験（吉矢先生資料）
 - 資料6: 中高齢者の変性損傷を対象とした臨床試験（石島先生資料）
 - 資料7: 若年者の半月板損傷を対象とした臨床試験（眞島先生資料）
 - 資料8: 臨床評価法（佐粧先生資料）
 - 資料9: 臨床試験における画像評価（古松委員資料）
 - 参考資料1: 現状の審査方針と課題（PMDA資料、第1回会議資料4）
5. 議事内容
 - 5-1 開会にあたり

配布資料の確認後、資料3に基づき、前回会議議事概要（案）の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) 各委員からの情報提供

資料4に基づき、藤江委員より人工半月材料の力学特性評価について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・半月板には圧縮と同時に引張の負荷も加わる。その評価方法として、圧縮試験、引張試験、インデンテーション試験が考えられる。
- ・圧縮試験では、弾性率、ポアソン比、強度、破断ひずみが得られる。側面を拘束しない試験法と、拘束する試験法がある。
- ・引張試験では、ダンベル型試験片が必要で、また、試験片を適切に把持する必要がある。弾性率、ポアソン比、強度、破断ひずみが得られる。
- ・インデンテーション試験は、試験片の形状の制限が少なく、試験機もより安価である。試験自体は簡便で、等方弾性体の場合は弾性率が得られる。試験片には、圧縮と引張の負荷が同時に加わるため、実際の半月板に近い条件で試験ができるが、応力状態が複雑であるため、等方弾性体以外の場合は、力学的パラメータの算出は難しい。
- ・浸漬の影響を評価するために使用する溶液としては、生理食塩水やウマ血清等が考えられる。また、温度を37℃とする必要がある。
- ・環境の影響を受ける可能性があるため、疲労試験は生体中を模擬した溶液中で行うことが望ましい。試験回数は、想定される使用期間に加え、試験の実施可能性も考慮して決定する必要がある。

藤江委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・正常半月板の圧縮・引張特性の値は報告されているのか。→されている。ただし、異方性も考慮して報告されているかは、確認が必要である。
- ・インデンテーション試験機は、多くの施設にあるものか。→材料試験機ほどは一般的ではないが、より安価である。
- ・圧縮・引張試験の試験方法は標準化されているのか。→あまりされていないと思われる。
- ・繰り返しの負荷ではなく、浸漬による影響のみを検討した報告はあるか。→その方が現実的な試験になると思われる。→疲労試験の必要性については、議論が必要ではないか。→動物試験や臨床試験でも評価できるとと思われる。
- ・過酷試験により疲労試験の加速は可能か。→周期を短くすることで加速可能である。高い応力を加えることも考え得る。
- ・動物試験や臨床試験には、個体差の影響が含まれる。耐久性を評価するよい *in vitro* 試験法を構築できないか。→置換型の材料の場合は困難な点がある。非置換型の材料の場合は、長期の使用を想定した評価が必要と思われる。
- ・柔らかい材料の試験も可能か。→個々の材料の力学特性に応じて適したセンサーを用いることで可能と思われる。

- ・現状の審査では、降伏荷重で評価していることが多いが、降伏荷重と破断荷重のどちらで評価すべきか。→金属材料のような延性材料では、降伏荷重と破断荷重が大きく異なるため、降伏荷重で評価すべきであるが、半月板に適用される材料の場合、両者はほぼ同一で、降伏荷重の検出が難しいと予想されるため、その場合は破断荷重を用いても差し支えないと思われる。

資料 5 に基づき、吉矢座長より半月板インプラントに関する動物実験について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・動物試験の目的として、生体親和性(異物反応や免疫反応)、生体内での劣化や吸収過程、生体内での治癒過程(組織の新生と成熟)、治癒過程におけるインプラントの機能等の評価が考えられる。
- ・比較的安価であるため、イヌの使用例が多いが、近年は、ヒツジ、ヤギ、ミニブタといった、より大きな動物が用いられる傾向がある。
- ・ヒトやヒツジと、ウサギの間では、半月板内の細胞数や血行分布で差異がある。ラットでは、ヒトでは生じない半月板再生の報告がある。従って、より大型の動物の使用が望ましい。
- ・動物試験のほぼ全例が関節切開で行われている。インプラントの使用方法に応じて、部分置換する方法と、全置換する方法がある。その他に、円筒形や長方形の欠損を作製する方法がある。
- ・これまでの文献では、対照群として、切除しただけの群、切除後に縫合した群、同種移植した群、シャム手術群などが用いられていた。
- ・評価法としては、肉眼的評価、光学顕微鏡観察、免疫組織化学的観察、生化学的評価などが行われている。肉眼的評価や光学顕微鏡観察では、定量的評価が行われる傾向がある。また、関節軟骨変性評価も行われている。多くはないが、力学的評価が行われている事例もある。
- ・MRI や X 線 CT を用いた事例も報告されている。非置換型のインプラントでは、インプラントの損傷や摩耗の解析も報告されている。

吉矢座長の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・イヌは大動物に分類されるのか。→試験の目的にもよると思われる。例えば、循環器分野で、特にヒトの体重に合わせた動物が望ましい場合は、ウシやヒツジで実施することが望ましいと思われる。
- ・組織観察による半月板再生の評価法はあるか。→定量的な評価法を構築し、用いた経験はあるが、一般的に標準化された方法はないと思われる。
- ・動物試験の目的、動物試験で評価すべき項目が何なのかを明確にしたい。また、動物試験で評価が難しい点については、臨床試験で評価することになると思われる。→次回までに検討する。
- ・使用を模擬した試験は必要か。→臨床における有用性を評価するためには、手術を模擬したような実験モデルが必要と思われる。

- ・組織切片等の光学顕微鏡観察で定量性を高めるというのは、必要か。→近年は、できるだけ定量的な評価を行う方向に向かっている。→三次元的な評価は必要か。→臨床では、通常、二次元的な評価を行っている。

資料 7 に基づき、眞島副座長より臨床試験のデザインについて報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・若年者と中高齢者では、病態が異なるため、対象者は、40 歳以上とそれ未満で分けるのが望ましいと思われる。また、円板状半月板は対象外とするのが望ましい。
- ・臨床試験における対象患者は、損傷の形態、部位、血行などから、半月板の縫合術では治癒率が低いと考えられる症例を対象とすることが望ましいと思われる。具体的には、バケツ柄状断裂、横断裂、水平断裂、無血行領域まで進展した断裂などが考えられる。
- ・靱帯損傷や軟骨損傷を合併した症例も対象とせざるを得ない。ただし、半月板単独損傷と分けて評価する必要がある。同様に、靱帯再建術や骨切り術を併用する症例も対象とせざるを得ないと思われる。
- ・リハビリテーションを統一化する必要がある。半月板縫合術のリハビリテーションを基本とするのが適当ではないか。
- ・半月板切除術は有効でないことが明らかになっているため、これを対照群とすることはできない。また、縫合術だけでは治癒が困難と考えられる症例を対象とするならば、縫合術を対照群とすることも適切ではない。その場合は、文献値を基に達成基準を設定した単群試験とならざるを得ないと思われる。

引き続き資料 6 に基づき、石島委員より臨床試験のデザインについて報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・50 歳を超えると変形性関節症の有病率が上昇する。また、X 線像では正常な膝であっても、MRI 撮影を行うとほとんどの人で骨棘や軟骨病変など、何らかの異常が認められる。高齢者では、ほとんどの人で半月板の断裂や逸脱が生じている。従って、若年者と中高齢者の半月板損傷は、分ける必要がある。
- ・前十字靱帯損傷を合併する症例は、分けて考察する必要があるが、除外することができるかは、検討が必要と思われる。
- ・前十字靱帯の再建術や、骨切り術が併用される症例は多い。変形性膝関節症に対する効果は、半月板の修復より骨切り術の方が強いということを考慮する必要がある。
- ・半月板の手術を行うのと、適切なリハビリテーションのみを行うのとでは、効果に差がないとされている。リハビリテーションの影響を過小評価してはならない。リハビリテーションの統一化を行うのが理想的であるが、現実的には難しいと考えられる。可能な限り管理する必要がある。
- ・部分切除術は有効ではないことが明確に示されているため、対照群にはならない。単群試験となる場合は、半月板が逸脱せず機能しているかについても評価する必要があると思われる。

眞島副座長、石島委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 膝蓋大腿関節の変形性関節症の有無も考慮すべきと思われる。
- ・ 対照群を用いた治験を実施することが望ましいと考えられるが、どうしても単群試験とならざるを得ない場合に、治験の観察期間が1年だとすると、それと比較可能なデータはあるのか。→縫合術のデータがよいのではないか。→リハビリテーションの効果が高いといっても、手術に付随するリスクを加味した上でのことであり、差は小さい。→縫合術を好む医師と、そうでない医師がおり、インプラントを使用するのは後者であるため、縫合術を対照とするのは、現実的ではない可能性もある。→若年者の半月板損傷例であれば、切除術を対照群にすることもあり得るのではないか。→スポーツ選手などでは、切除することもあり、対照群とすることはあり得る。→その場合、リハビリテーションのプロトコルが統一できないという問題はある。

資料8に基づき、佐粧委員より臨床評価法について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 自覚症状や機能評価としては、Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) や、International Knee Documentation Committee (IKDC) のスコアが、日本語版の検証がされており、臨床的に意義のある最小変化量 (Minimal clinically important difference: MCID) や、患者が容認できる症状状態 (patient acceptable symptom state: PASS) の参考値も報告されているため、有用と思われる。歴史的な比較が可能という点で、Lysholm score (LS) も追加の選択肢となり得る。活動性の評価としては、Tegner Scale (Tegner) や Visual analog scale (VAS) がある。
- ・ 関節鏡でしかできない評価があるが、侵襲性を考慮すると評価のためだけに実施することは難しい。一方、主要評価項目が、半月板の癒合状態といった関節鏡でしか評価できないものである場合は、実施せざるを得ない。組織学的評価についても、関節鏡を用いることになるため、同様に、主要評価項目になる場合を除き、実施は難しいと思われる。
- ・ 多くの半月板手術や膝関節手術において、臨床成績は1年から2年にかけて改善する傾向が見られるため、観察期間は、基本的には2年とするのが望ましいと思われる。試験デザインによっては、1年とすることも考えられる。

引き続き資料9に基づき、古松委員より臨床試験における画像評価について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ MRI の撮像条件は、施設間で統一することが望ましい。評価する断面を統一することで、経時的な評価や、施設間の比較も可能になる。
- ・ 撮像時期としては、術後3か月と1年は必須と思われる。
- ・ 3次元のMRIであれば、面積や体積などを算出し、定量的に評価することが可能である。
- ・ 通常の2次元のMRIの場合は、定性的評価になるとと思われる。
- ・ 骨髄浮腫の状態や半月板の治癒の程度も評価可能である。
- ・ 単純X線像は、術前、術後1年、2年での評価が適当と思われる。撮像時の姿勢で見え

方が変わるので、統一することが望ましい。

佐粧委員、古松委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 本 WG の対象は、インプラントだけと考えていいのか。→開発動向も加味して検討したい。→スキャフォールドのようなものも研究されている。→再生医療製品に該当する製品は別建てとしたい。→縫合部分を糊付けするような製品も含めて検討して頂けるとよい。→範囲を広げすぎると、まとめるのが難しくなる可能性もある。対象範囲が多少狭くても、評価指標として十分に価値があると思われる。
- ・ 患者の活動性の違いは、どのように考慮すべきか。→臨床試験の実施者の考え方次第と思われる。
- ・ 再鏡視の実施について、どう考えるか。→複数回の実施は難しいと思われる。
- ・ 3 次元の MRI は、多くの施設で実施可能か。→高価なソフトウェアではないため、多くの施設で実施可能と思われる。→必須とすることは可能か。→それほどハードルは高くないと思われる。
- ・ インプラントの吸収過程を評価可能か。→素材にも依存する。写りやすいものであれば、ある程度評価できると思われる。
- ・ 探索的試験であれば画像評価を主要評価項目にすることも考えられるが、検証的試験の場合は、機能や症状を主要評価項目とすべきと考えるがどうか。→探索的試験と検証的試験について、一度整理して頂きたい。

5-3 その他

議論の進捗を鑑み、第 5 回会議は実施しないこととした。以下のとおり、次回の会議日程を確認し、閉会した。

- ・ 第 4 回会議：令和 4 年 12 月 5 日（月）16:00-19:00（オフィス東京 T3 会議室）

以上

令和4年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
半月板修復再建用医療機器審査WG 第4回会議
議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

1. 開催日時 令和4年12月5日（月）16:00～19:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル（事務所：2階）
オフィス東京 T3会議室（3階）
3. 出席者（敬称略、*印はWeb参加）
 - 座長：吉矢晋一（西宮回生病院）
 - 副座長：眞島任史（日本医科大学）
 - 委員（50音順）：石島旨章（順天堂大学）、佐粧孝久*（千葉大学）、
藤江裕道*（東京都立大学）、古松毅之*（岡山大学）
 - 欠席委員：なし
 - 厚生労働省：黒澤壮平*
 - 総合機構：横山敬正*、椎名俊介*、井上円加、郭宜*
 - オブザーバー：伴知晃*（経済産業省）、
大浦由樹子*、森内将貴*（日本医療研究開発機構）
 - 事務局：山本栄一、岡本吉弘、迫田秀行（国立衛研）
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 半月板修復再建用医療機器審査WG参加者名簿
 - 資料3: 第3回会議議事概要（案）
 - 資料4: 人工半月材料の力学特性評価（藤江委員資料）
 - 資料5: 半月板インプラントに関する動物実験（吉矢座長資料）
 - 資料6: 中高齢者の変性損傷を対象とした臨床試験（石島委員資料）
 - 資料7: 若年者の半月板損傷を対象とした臨床試験（眞島副座長資料）
 - 資料8: 臨床評価法（佐粧委員資料）
 - 資料9: 臨床試験における画像評価（古松委員資料）
 - 資料10: PMDA 資料
5. 議事内容
 - 5-1 開会にあたり

配布資料の確認後、資料3に基づき、前回会議議事概要（案）の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) 各委員からの情報提供

資料10に基づき、PMDAより臨床評価に関する現状のまとめについて報告があった。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 本WGの検討対象としては、欠損部を補填する基材、縫合部に用いる接着剤、半月板を置換するもの、の3種類が考えられる。本年は補填材について検討するのがいいと思われる。
- ・ 対象疾患としては、現状の治療で切除の対象になるものや縫合では成績が悪いと想定されるものが考えられるが、具体的な範囲は、さらなる検討が必要と思われる。
- ・ 有効性評価としては、半月板と膝関節の状態や疼痛、機能が考えられる。コンセンサスが得られている指標を用いる必要がある。
- ・ 副次評価項目としては、修復組織の構造の評価や活動性などが考えられる。関節鏡評価やMRIによる評価は、コンセンサスが得られている評価方法が存在しない点も課題である。
- ・ 検証的治験では、対照群の設定方法、有効性の評価方法等が課題である。

PMDAの報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 今年度対象としている欠損部を補填する基材について、スキャフォールドという用語を充てるのはどうか。→用語の説明を記載する。
- ・ 新しい素材を用いた製品は想定しなくてよいのか。→全く新しい素材を想定することは困難であるため、高分子材料を想定しておけばいいと思われる。

資料4に基づき、藤江委員より人工半月板材料の力学特性評価について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 必須の試験方法としては、圧縮試験が考えられる。圧縮方向は、臨床での使用状態と一致させる。また、材料のミクロ構造の評価も必要と考えられる。
- ・ 必須とすることは難しいものの、実施が望ましい試験としては、引張試験や繰り返し圧縮試験などが考えられる。
- ・ 半月板を置換するような製品でも、同様の試験方法が適用可能と考えられる。一方、接着剤のような製品では、異なる試験法を別途検討する必要がある。

藤江委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 溶液への浸漬時間や繰り返し圧縮試験の試験回数などは、個別の製品の特長に応じて申請者が適切に設定することが望ましいと思われる。

- ・引張試験は、適切な試験片を作製することが困難と考えられることから、必須の項目とはしていない。→動物試験などで評価が困難である項目であるため、非臨床試験での実施が望ましいのではないかと。→製品をそのまま評価することは困難であり、高い精度での試験も難しいと思われるが、評価項目としてはあった方が望ましいと考えられる。
- ・溶液に浸漬したものの評価があれば、浸漬していない状態の製品の評価は不要なのではないか。
- ・合否基準を設定することは難しいのではないかと。→その通りである。申請者が設定し、判断するものである。力学特性評価には、材料の特性が初期から変化していないことを担保するという目的もある。

資料 5 に基づき、吉矢座長より半月板インプラントに関する動物実験について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ラットやウサギでは、生物学的な特性や再生能力がヒトと大きく異なるため、大動物を用いることが望ましい。
- ・対照群としては、切除群が必須になると思われる。
- ・関節軟骨変性評価も必須と思われる。定量的な評価法が確立されている。
- ・サンプル数は、各群 5-10 が適当と思われる。
- ・評価期間は、半年から 1 年程度が適当と思われる。必須とする必要はないものの、より長期の評価もあると望ましい。
- ・安全性、耐久性の評価として、異物反応や免疫反応、インプラントの破損の有無の評価が必要と思われる。親和性や治癒能の評価として、組織との癒合や、組織の成熟を評価する必要があると思われる。有効性の評価としては、軟骨の変性や損傷の評価が必須と思われる。

吉矢座長の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・サンプル数は目安と考えてよいのか。また、その中でばらつきがないことが前提とあってよいのか。→その通りである。→プロトコルをどのように決めたかの説明は必要になるため、考え方の記載があると望ましい。→定量的な評価ができる場合は、サンプル数の妥当性について検証可能だが、定量的な評価が難しい場合もある。→評価指標では、サンプル数を具体的に記載しない。
- ・適用する場所や欠損の大きさは、成績に影響しないのか。→手技上の問題で、動物実験で適用可能な場所は限られる。→実臨床との差異があるのであれば、報告書で触れておくのが望ましい。

資料 7 に基づき、眞島副座長より若年者の半月板損傷を対象とした臨床試験について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・円板状半月板を対象とすべきか、議論が必要である。
- ・臨床試験における対象患者は、損傷の形態、部位、血行などの状況から、半月板の縫合

術では治癒率が低いと想定される症例を対象とすることが望ましいと考えられる。一方で、断裂の大きさだけで決定することも考え得る。

- ・ 半月板切除術は有効でないことが明らかになっているため、これを対照群とすることは適切でない。スポーツ選手などで、早期復帰を目的に切除術を行う場合もあるが、リハビリテーションのプログラムが異なること、切除術は中長期で問題が起こり、短期成績は良好である点を考慮する必要がある。
- ・ また、縫合術だけでは治癒が困難と考えられる症例における検証を実施する場合は、縫合術を対照群とすることも適切ではない。その場合は、文献値を基に達成基準を設定した単群試験もあり得るのではないか。

引き続き資料 6 に基づき、石島委員より中高齢者の変性損傷を対象とした臨床試験について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 既存の半月板インプラントの 20 年を超える臨床成績は良好であるが、変形性膝関節症の進行を防ぐことは難しいことが示唆されている。
- ・ 半月板の断裂だけでなく、逸脱も問題となっている。半月板がきちんと荷重されているかも重要と思われる。
- ・ 中高齢者では、高い頻度で変形性膝関節症が進行している。対象を半月板単独症例のみに限定するならば、Kellgren-Lawrence 分類のグレード 0 と 1 を対象とすべきであるが、症例数が限られるため、変形性膝関節症として扱われるグレード 2 も含めざるを得ないと思われる。変形性膝関節症を併発した症例も含めて評価する場合は、グループ分けして評価すべきと思われる。
- ・ 前十字靱帯の再建術や、骨切り術が併用される症例は多いが、変形性膝関節症に対する効果は、半月板修復より強いと考えられることに留意が必要である。併用術を行った症例も対象に含める場合は、例えば、前十字靱帯再建術と人工半月板による治療を行った試験群に対して、前十字靱帯再建術と半月板の切除術または縫合術を行った症例を対照群として比較することが考えられる。
- ・ 中高齢者では、変形性膝関節症を合併し、半月板の逸脱も多く存在する。従って、試験群、対照群のいずれも、半月板が正常に機能しているかの評価も重要となる。

眞島副座長、石島委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 円板状半月板を対象とするならば、別のグループとして評価する必要がある。
- ・ 新鮮か陳旧かでも分ける必要があるのではないか。→新鮮例では縫合術でも治癒し易い印象がある。陳旧例がインプラントを用いた治療のよい対象になる可能性がある。→グループを増やすと、各グループの症例数が少なくなることが懸念される。
- ・ 変形性膝関節症が進行した症例を対象とする場合は、病名が半月板損傷ではなく、変形性膝関節症になると思われる。その場合、半月板のみを治療することはないため、併用術を伴うことになる。→Kellgren-Lawrence 分類により、グループ分けして解析することが必要になるのではないか。
- ・ Kellgren-Lawrence 分類のグレード 2 の症例を除くと、症例数が少ないため臨床試験が進

みにくくなる可能性がある。一方、グレード2を含めると症例数は増えるが、試験成績が悪くなる可能性がある。→グレード2は、世界的にも変形性膝関節症として扱われる。従って、その場合には、適応が変形性膝関節症となるのではないか。→臨床試験の対象や製品の適応をどの範囲にするかは、申請者の判断であり、本WGで決定する必要はない。臨床試験の対象範囲により、どのような影響があるのか、留意点について検討頂きたい。

資料8に基づき、佐粧委員より臨床評価法について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 関節鏡による評価は、侵襲性が高いものの、インプラントと半月板組織の間の癒合状態を評価するためには必須である。また、周囲軟骨の状態の評価にも有用である。併用術を伴う症例では、追加の侵襲とはならない場合がある。
- ・ 単群試験の場合は、関節鏡による評価を行った方が良いと考える。

引き続き資料9に基づき、古松委員より臨床試験における画像評価について報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 通常の2次元MRIは定性的評価になるが、3次元MRIでは面積や体積などを算出でき、定量的評価が可能である。従って、3次元MRIを必須の項目とするのが望ましいのではないか。
- ・ 次年度は、推奨するMRIの撮像条件や、半定量的な評価項目も提案できれば良いと思う。

佐粧委員、古松委員の報告に対して質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 関節鏡による評価は必要か。→MRIでもある程度代替できる。関節鏡でしか評価できない項目があるが、必須としなくてもよいのではないか。→望ましい程度の記載として、申請者が判断するのがよいのではないか。→軟骨再生を目的とした臨床試験では、関節鏡を行っている事例は多い。
- ・ 併用術がない症例で関節鏡による評価を行う場合は、どのタイミングが適切か。→動物試験の結果を参考にすることも考えられる。半年から1年程度と思われる。→癒合状態は半年程度でも評価できるが、変性や萎縮を評価するためには、長い期間をあけた方が良いと思われる。→他に、関節の可動域や水腫の有無なども評価項目として考えられる。
- ・ 3次元MRIは、等方性ボクセルで撮像するのか。それとも、通常の2次元MRIから3次元構築するのか。→通常のMRI撮像から構築する。→多くの病院でできることか。→大病院でなくても可能である。定量的評価ができるので、群間の差異を出しやすい評価法と思われる。
- ・ 評価期間は2年が望ましいが、現実的には難しい場合もあると思われる。最低でも1年は必須である。

その他、全体的な議論として、以下のような意見があった。

- ・変形性膝関節症が進行した患者を対象に加えた場合、変形性膝関節症の治療を行わずに半月板単独の手術を行う危険性があるのではないか。
- ・対象者を年齢で区切るべきか、さらなる議論が必要ではないか。→ヨーロッパの学会（ESSKA）でコンセンサスを出していたと思われるので、参考にできる可能性がある。
- ・臨床試験でインプラントの力学評価を実施することは不可能ではないが、必須事項とする必要はないと思われる。

5-3 その他

報告書の原稿として、文書にまとめたものと、これまでの WG 会議で使ったプレゼンテーションファイルをまとめたものを提出して頂くこととした。以下のとおり、報告書原稿の提出締め切りを確認し、閉会した。

- ・報告書原稿提出締め切り：令和 5 年 1 月 23 日（月）

以上

参考資料(2)

合同検討会報告資料

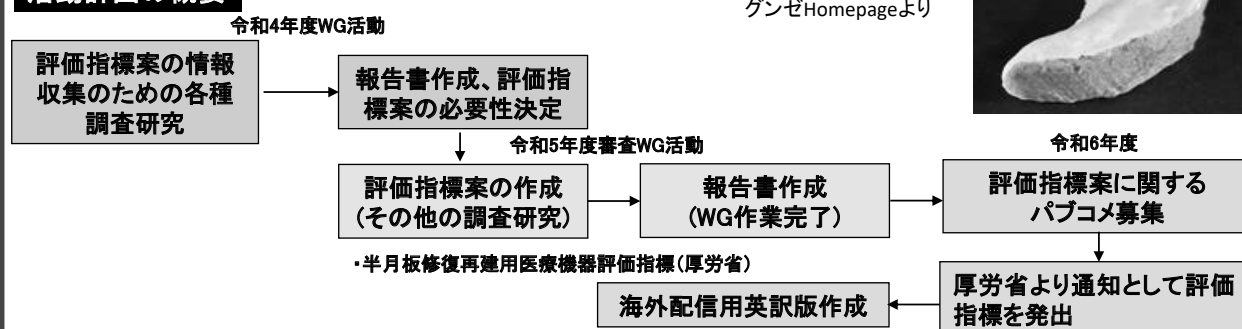
委員構成

座長 吉矢 晋一 西宮回生病院 顧問
副座長 眞島 任史 日本医科大学 整形外科 主任教授
委員
石島 旨章 順天堂大学 整形外科 主任教授
佐粒 孝久 千葉大学予防医学センター 教授
藤江 裕道 東京都立大学 機械システム工学科 教授
古松 毅之 岡山大学 整形外科 講師

厚生労働省 医療機器審査管理課
PMDA 医療機器審査部、医療機器調査・基準部
事務局 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

学会連携 日本整形外科学会

活動計画の概要



半月板WGの目標

本研究班では、半月板修復再建用医療機器として開発が進められている製品について、開発状況や海外での使用状況、成績等を調査するとともに、審査で想定される論点を抽出し、論点に関する検討を実施する。評価指標の作成時に有用な、主要な論点について情報を取りまとめ、報告書として公表することを目的とした。



半月板再生基材
グンゼHomepageより

令和4年度 活動内容の要約

第1回(7/6)

審査方針、課題の説明(PMDA)
関連評価指標の紹介
委員からの情報提供

第2、3回会議(9/5、10/17)

各論点に関する報告と討議

第4回会議(12/5)

報告書内容案の確認

2022年1月23日

2022年度報告書各種原稿/脱稿

2022年2月上旬

編集

研究班校閲

2022年2月末

編集

2022年度報告書提出

【会議のポイント】

審査における課題・論点

- どのような非臨床試験を実施する必要があるか
←生食等への浸漬した影響の確認は必要
←経時的影響も考慮が必要
←スキャホールド材は構造の規定が必要
- 動物実験はどのようなモデルで実施すべきか、その際留意すべき点は何か
←動物種、四足歩行の影響等
- 年齢の影響:若年者のスポーツ活動による損傷や変性損傷等の違い
←OAの影響等
- 適切な有効性・安全性の評価項目
←評価指標の特徴および留意点の確認
←関節鏡による確認の必要性
- 対象とする製品
←基本的には、スキャホールド材による部分置換
- 対象疾患(除外基準)
- 併用薬、併用療法
←鎮痛薬、PRP、ヒアルロン酸等の併用
←関節手術や前十字靱帯再建の影響
- リハビリテーションの統一化の必要性

令和4年度 報告書構成

WGで検討した結果を反映し、以下の項目の現状調査と留意点等を取りまとめる

1. 審査における課題
2. 動物実験
3. 非臨床試験で規定、留意すべき項目
4. 臨床試験のデザイン
5. 40歳以上を対象とする場合の留意点
6. 臨床的有効性評価
7. 画像評価

次年度計画

半月板再建修復用医療機器評価指標案

1. はじめに
2. 本評価指標案の対象と定義
3. 評価指標案の位置づけ
4. 評価時の留意すべき事項
 - (1) 一般的な留意事項とその説明
 - (2) 非臨床試験
 - (3) 動物実験
 - (4) 臨床評価

- ・ 本年度の報告書の内容に基づき、次年度に評価指標案を作成
- ・ MRI活用時の留意点については、継続検討