

変形性膝関節症の組織学的研究

牧 野 賤 夫

信州大学医学部整形外科教室 (主任：藤本憲司教授)

Histological Study on Osteoarthritis of the Knee Joint

Shizuo MAKINO

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director : Prof. K. FUJIMOTO)

第1章 緒 言

変形性関節症は関節構成体に慢性の退行性および増殖性的変化があいついで起る病変であるといわれる。本症の成因や病態に関する研究方法としては、職業ならびに生活環境と関節症の発生頻度との関連を追求する疫学的方法、動物実験による研究、さらに関節液の分析を主とする臨床的研究その他があげられるが、本症が病理形態的变化として把握されているところから、本症の軟骨、骨、滑膜に関する形態学的研究も数多い。Eckner (1843) は関節軟骨の老人性萎縮および過度の磨損による変性を考えたという。Weichselbaum (1872) 以来、Pommer (1913)、Lang (1934)²¹⁾、Trueta (1953)³⁹⁾、Rutishauser (1954)、Burckhardt (1932)、Rössler (1955)³³⁾³⁴⁾、Fischer-Wasels (1953)⁹⁾、Otte (1955)²⁸⁾、Bernbeck (1950)⁵⁾、Schmitz (1955)³⁵⁾、Rütt (1957)³¹⁾ などが、対象、方法などの相違はあるが、変形性関節症の形態学的あるいは組織学的研究を行なっている。

変形性関節症の形態的变化と臨床症状とが必ずしも平行しないという事実から、炎症の関与をめぐって今日でも多くの議論がある。Hackenbroch (1957)¹⁴⁾ は形態的变化のみで、炎症性病変を伴わないものを Praeearthrose といい、他方炎症性病変の付加によって腫脹、疼痛などの臨床症状を現わすものを Reizzustand として、両者を区別している。児玉(1960)¹⁹⁾ は Roentgenologico-deformans と Clinico-deformans という表現をしている。われわれの教室の研究でも¹¹⁾、集団検診の結果、臨床症状を伴わない Roentgenologico-deformans が10.2%にも存在することが確められている。

このように臨床症状がないものにも、骨、軟骨の退行変性や、増殖性変化が証明されるが、同様の変化は正常老化現象としても認められることは、Beitzke

(1912)⁸⁾、Heineら (1926)¹³⁾ によって指摘されている。Parker ら (1934)³⁰⁾ は人体膝関節の経年的変化を組織学的に追求している。また Bennett ら (1942)⁴⁾ は死亡前に関節症状を有しない63例の屍体膝関節の観察を行ない、Rütt も39例の観察から、軟骨の変性は10才代に始まり、年とともに進行し、40才以後には変化が著明となると述べている。わが国でもすでに山極・山本ら(1918)⁴⁶⁾ が老人の膝関節について詳細な研究を発表し、変形性関節症は老人性退行変化に他ならないから、Arthropathia deformans senilis とよぶべきであるとしている。

一方、Baud (1955)⁷⁾ は70才以上の14例のレ線検査の結果から、変形性股関節症と老人の股関節の間には多くの相違点があるところから、変形性関節症は別個に発生するものであると述べている。

多数の研究の結果、変形性関節症の概念は明瞭になって来たとはいえ、上述のように臨床症状と形態的变化が平行しないこと、軟骨の変性が関節症の初期変化であるということは一致した見解であるが、引き続いて起る諸変化の程度に関して、老人性変化と明らかな画線を引けないところに問題がある。

著者は屍体膝関節を形態学的に追求することにより、関節軟骨および滑膜の経年的変化を明らかにし、他方変形性膝関節症患者について、関節鏡検査と生検を行ない、本症患者の軟骨および滑膜の組織学的変化を前記の経年的変化と比較検討した。

第2章 研究方法

膝関節の経年的変化を追求するために、病理解剖時に切除した右膝関節64例を用いた(表1)。いずれも生前、膝関節の愁訴の有無については不明である。年令は3才から87才にわたっている。関節軟骨は大腿骨下端関節面及び膝蓋骨を用い、前者は Schallock ら³⁶⁾

(図1)の指摘した荷重面, 非荷重面を考慮し, 主として大腿骨外側果部より, 滑膜は膝蓋骨上外側部より採取したものを肉眼的, 組織学的に検索した。

表1 経年的変化の研究資料

| 年 令 | 関 節 |
|----------|------|
| 0 ~ 10 才 | 5 関節 |
| 11 ~ 20 | 8 |
| 21 ~ 30 | 4 |
| 31 ~ 40 | 10 |
| 41 ~ 50 | 12 |
| 51 ~ 60 | 12 |
| 61 ~ 70 | 10 |
| 71 ~ 80 | 1 |
| 81 ~ 87 | 2 |

計 64 関節

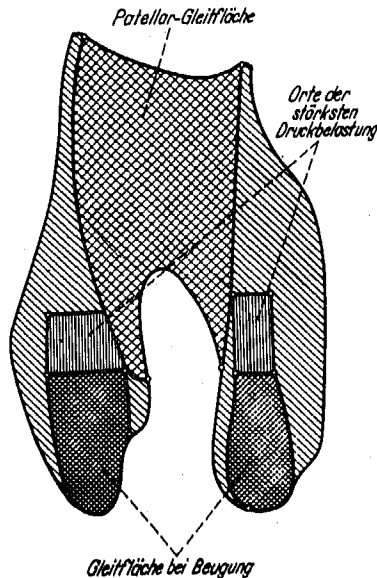


図1. Schallcock らの指摘した大腿骨下端関節面の荷重状態を示す模型図 (Mohing による)

他方臨床的に変形性膝関節症と診断された77例の患者につき, 高木式19号あるいは21号関節鏡を用いて, 膝関節の肉眼的所見を観察した後に鏡視下にて, または盲目的に, 主として膝蓋骨軟骨, 大腿骨外側果部軟骨の一部と滑膜の一部を採取し, 組織学的に検索した。

固定液は10%ホルマリン及びCarnoy液を用いた。Carnoy液を用いたものは主としてPAS染色を施した。脱灰はPlank & Rychloの迅速脱灰法あるいは

電気脱灰法を用い, 包埋にはパラフィンを主とし, 必要に応じツェロイジンを使用した。

染色法は, ① Hematoxylin-Eosin (H-E), ② van Gieson (v-G), ③ Azan-Mallory, ④ pH2.5及びpH7.0でのToluidine-Blue (T-B), ⑤ PASなどであり, T-B染色は大野らの方法により, PAS染色はLillie法に従った。

第3章 膝関節の経年的変化

第1節 関節軟骨の経年的変化

第1項 肉眼的所見

10才代—軟骨表層は平滑で, 光沢があり, 白色を呈している。軟骨層は比較的厚く弾力にとんでいる。大腿骨下端の荷重面と非荷重面に差は認められない(図2)。

20才代—10才代にくらべ著変は認められない。しかし20才代後半には軟骨全体にわたり軽度の黄色調を呈しているものがみられる。

30才代—軟骨は部分的に不透明となり, 光沢を失ない黄色調をおびてくる。とくに膝蓋骨は平滑さを失ない, 縦走る浅い線状溝がみられるようになる。このような変化は大腿骨膝蓋面にも強く, 軟骨層がその厚さを減弱したようにみえる。この年代では肉眼的には荷重面と非荷重面で変化の差は認められない。

40才代—軟骨の色調は全例とも黄色調であり, 透明度も減少する。軟骨面の粗糲化, 線状溝, 小潰瘍などの変化が明らかにみられる。全体に軟骨の厚さは減少するが, 軟骨欠損による骨組織の裸出はみられない。このような変化はとくに膝蓋骨関節面, 大腿骨果部荷重面および膝蓋面に必発している(図3)。

50才以上—上記変化が全例に著明になり(図4), 年齢が進むにつれ軟骨消失までの変化がみられるようになる。このような諸変化が混在してはいるが, 変化の程度は症例により異なる。従って50才以上では明らかな年齢的画線を引けないが, 年齢が進むにつれて高度となる傾向は否定できない。しかし例外的に80才代になっても軟骨の黄色調, 不透明, 粗糲化はみられるが, 比較的よく軟骨の温存されているものもあった。

30才以上の47関節では明らかに退行性変化と認められる肉眼的所見をみたが, その変化の部位別頻度をみると(表2), 大腿骨では膝蓋面に変化がもっとも多く, 果部では内側果部に多く, さらに内外果部とも, 非荷重面におけるよりも荷重面に多くみられる。膝蓋骨では(図5. a, b, c), その関節面を内・外・中央部の3区域にわけると, 中央部に変化が多くみられる。膝蓋骨と大腿膝蓋面の対応する部分に変化のあ

表 2 大腿骨果部・膝蓋骨における変化の部位別頻度
(30才以上の47関節)

| 大 腿 骨 | | 膝 蓋 骨 | | 膝 蓋 面 | 膝 蓋 骨 | | |
|----------------|------|----------------|------|----------------|----------------|-------|-------|
| 内 側 果 | | 外 側 果 | | | 内 側 部 | 中 央 部 | 外 側 部 |
| 荷 重 面 | 非荷重面 | 荷 重 面 | 非荷重面 | | | | |
| 39 | 27 | 26 | 11 | 40 | 12 | 14 | 7 |
| 39 (82.9 %) | | 26 (55.3 %) | | 40 (91.4 %) | 33 (70.2 %) | | |

る、いわゆる mirror lesion を呈していたものは33例(70.2%)であった。

第2項 組織学的所見

10才代—関節面表層と滑膜の移行部は線維軟骨様組織で被われ、肥厚しており、比較的多数の血管を伴っている。軟骨細胞は小さく多数あり、比較的規則正しい配列を示している。基質は一樣に eosin で淡染されているが、細胞領域では hematoxylin で濃染され、区画されており、これは深層に行くに従って著明となる。基質は一樣に metachromasia を呈しているが、表層部では帯状の orthochromasia を示す(図6. a)。軟骨細胞は細胞嚢を除き、metachromasia 陰性である。一般に中層および深層の hematoxylin でいく分濃染されている細胞領域では、比較強い metachromasia を呈している。細胞内には強い、PAS 陽性の顆粒がみられる。唾液消化試験によりこの顆粒は glycogen と同定された。基質の PAS 反応は表層では強陽性、中層では弱陽性、深層では強陽性を示している(図6. b)。

20才代—20才代前半は10才代とくらべて差はみられない。20才代初期ではとくに軟骨細胞は三層とも規則正しい配列をしている。20才代後半では膝蓋骨の一部、大腿骨膝蓋面、大腿骨内果荷重面の一部に、表層の T-B による orthochromasia を呈する幅が大となり、同部の PAS 反応が強く、また eosin 好性も増強している部分がみられる。

30才代—肉眼で黄色不透明にみえる部分は、組織学的には表層の eosin 好性の増強、T-B による metachromasia 陰性部の幅の増大、細胞領域の縮小、細胞嚢の形成、表層細胞の空胞化、細胞数の減少、細胞配列の不規則化がみられる。また浅い線状溝のみられる膝蓋骨では、表層の線維化がみられる。これらの変化は年令とは必ずしも平行しない。部位的には、大腿骨内果荷重面、膝蓋面、膝蓋骨に多くみられるが、その他の部位は大部分正常の組織像を示している。

40才代—表層から深層へ1/2の厚さまでの metachromasia は減弱し(図7. a)、細胞領域は縮小ないし

消失するが、深層では metachromasia 陽性部を保持している。PAS 反応は一見 metachromasia とは反対に表層部がいく分強くなっている(図7. b)。その他細胞嚢形成、表層の剝離、線維化、空胞形成など軟骨層に局限した変化がみられるが(図8)、軟骨下組織の変化は少なく、骨髓の限局性の線維化、軟骨層への血管を伴った線維性結合組織の侵入が膝蓋骨の一部でみられたのみである。

50才以上—細胞配列の不規則化、細胞嚢の形成、空胞化、表層剝離、metachromasia の減少ないし不均一化、軟骨欠損による軟骨下骨層の硬化裸出、軟骨下嚢胞の形成、骨棘や骨縁堤形成がみられる(図9, 10, 11, 12, 13)。

第2節 関節滑膜の経年的変化

滑膜はその部位による差を考慮して、膝蓋骨上外側部から採取し、滑膜被覆細胞密度と被覆細胞下の組織を Key (1932) の分類に従い、areolar type, fibrous type, adipose type の3型に分類してその経年的変化を検索した。

第1項 肉眼的所見

10才代までの滑膜は、平滑で、青白色を呈し、全体に異常皺壁を認めない。膝蓋下脂肪体は、10才代では軟く、黄色調をおびており、20才代でその大きさが最大に達する。20才代後半になると膝蓋上窩に小さな皺壁が多数みられるようになる。30才代から膝蓋上窩に波状の皺壁が形成され、毛ばだったようになり、内外側壁にも小さな皺壁がみられるようになる。40才代になると滑膜全体が黄色調をおび、全体的に肥厚したようになる。膝蓋下脂肪体は硬くふれ、その大きさが一見小さくなったようになる。さらに年令が進むと滑膜全体にたるみができるようになり、色調も不透明、帯黄灰白色をおびる。膝蓋下脂肪体は硬い部分と軟かい部分が混在して先端には裂け目がみられる。

第2項 組織学的所見

64例の滑膜の組織学的所見を表3に示す。滑膜被覆細胞密度は、若年者では比較的密であり、青年期以後

表 3 滑膜の経年的変化の組織学的所見
(64例)

| 年 令 別 例 数 | | 0~20才 | 21~30 | 31~40 | 41~50 | 51~60 | 61~70 | 71~ |
|--------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| | | 13 | 4 | 10 | 12 | 12 | 10 | 3 |
| Areolar type | 粗 | 5 | | 4 | 2 | 1 | 1 | |
| | 密 | 6 | 3 | | | | | |
| Fibrous type | 粗 | 2 | 1 | | 8 | 7 | 7 | 2 |
| | 密 | | | 5 | | 2 | 1 | 1 |
| Adipose type | 密 | | | | 2 | 2 | | |
| | 粗 | | | 1 | | | | |
| 絨毛増生 | | | | 1 | 3 | 4 | 2 | |
| 血管の変化 | | | | 2 | 1 | 2 | 1 | |
| 線維化 | | | | | | 3 | 3 | 2 |

では粗となる。滑膜被覆細胞下の組織は、若年者では areolar type が多く (図14, a, b), 30才代から fibrous type が多くなり (図15), 40才以降は adipose type も示すようになる (図16)。絨毛の軽度の増生が30才以降にみられ (図17), 血管周囲の線維化, 血管壁の肥厚 (図18), 内腔の器質化が年令の進むにつれ散見され, 血管周囲の細胞浸潤もみられることもあるが少数であり, 明らかな炎症像はみられない。さらに滑膜下組織の線維化が40才以上では比較的著明となる。

第3節 小 括

病理解剖時に切除した膝関節64例につき, 関節軟骨および滑膜の経年的変化を肉眼的, 組織学的に検索し, つぎの知見を得た。

(1) 関節軟骨の老人性変化は組織学的には20才代より, 肉眼的には30才初期より明らかにみられるが, その程度は部位により異なる。また年令と完全に平行するという規則性は認められないが, 年令が進むにつれ高度となり, 50才以上では全例に変化が認められる。

(2) 関節軟骨の変化は肉眼的には, 光沢, 厚さ, 弾性の減少, 黄色調の増加, 平滑さの欠如, 線状溝, 皸裂, 潰瘍状欠損, 軟骨の完全消失などである。組織学的には表層の剝離, 基質の線維化, 細胞巣形成, 空胞化, 染色性の差, metachromasia の減少および不均一化などの所見である。

(3) 変化の初発部位は膝蓋骨, 大腿骨膝蓋面にみられた。また同部では軟骨欠損の傾向がつよく mirror lesion を呈する。大腿骨果部では一般に荷重面に変化

が早期にみられ, 程度も強い。しかし高令者でも部位によっては正常軟骨面が比較的良く残存していることがある。

(4) 骨棘ないし骨縁堤形成, 軟骨下骨組織の変化は軟骨層の変化にくらべて少なく, 嚢胞形成は膝蓋骨以外にはみられなかった。

(5) 滑膜の変化も年令的な差異は認められたが, 明らかな炎症所見はみられなかった。また軟骨にみられるような多様な変化はみられなかった。軟骨の変化が著しいからといって, それに相応した著明な変化はみられず, 軟骨の変化との間に平行関係は認められなかった。

第4章 変形性膝関節症の関節鏡的ならびに組織学的所見

第1節 変形性膝関節症の関節鏡所見

著者は主として膝関節の外下部穿刺で観察を行ない, 必要に応じて他の穿刺部より行なった。外下部穿刺で, 膝上嚢, 膝蓋上窩, 膝蓋骨, 大腿骨果前方軟骨, 関節包内外側壁の観察が可能である。

第1項 軟骨の関節鏡所見

軟骨面の色調は主として光源との距離によるのであるが, 暗黄, 部分的に灰白あるいは暗紫色を呈する。表面は光沢を失ない, 凹凸不平で, 被膜を有し, ときには被膜形成のため軟骨面がみえないこともある。軟骨の皸裂化や潰瘍形成, 骨棘, 骨縁堤のみられることもある。膝蓋骨では全例に, 表面粗糙, ビロード状化, 軟骨欠損, 被膜形成, 骨縁堤ないし骨棘などの諸変化を認めた (表4)。大腿骨内外果部も荷重面に変化がより高度であった。

表 4 変形性膝関節症の軟骨の関節鏡所見
(77例)

| 関節鏡所見 | 膝蓋骨 | 大腿骨 |
|-------------|-----------|-----------|
| 光沢面を残しているもの | 0例(0%) | 6例(7.8%) |
| 粗 糙 面 | 20 (25.9) | 21 (27.2) |
| ビロード状化 | 30 (38.9) | 28 (36.3) |
| 関節面の浅い欠損 | 17 (22.7) | 14 (18.1) |
| 関節面の深い欠損 | 9 (11.6) | 15 (19.4) |
| 骨棘・骨縁堤形成 | 15 (19.4) | 13 (16.8) |
| 被膜形成 | 10 (12.9) | 8 (10.4) |

第2項 滑膜の関節鏡所見

主としてふさ状の絨毛の増生があり、血管を透見できるが、血管の著明な増加はなく、先端が薄くなり、ときに長大なしだれ柳のような絨毛もあり、視野をさえぎる。その他塊状、薄膜状、厚膜状絨毛のみられることもあり、ときには浮腫状の絨毛に充血を認めることもあるが、この変化は比較的限局的である。滑膜は全体として充血性であるが、軽度の滲濁を除き、出血、びらんなどはみられない。絨毛先端や軟骨面に壊死組織、被膜脱落片を認めることもある(表5)。

表 5 変形性膝関節症の滑膜の関節鏡所見
(77例)

| | |
|--------------|------------|
| 絨毛増生 | 53例(68.8%) |
| 発 赤 | 33 (42.8) |
| 腫 脹 | 21 (27.2) |
| 肥 厚 | 18 (23.3) |
| 滲 濁 | 15 (19.4) |
| 被膜形成 | 8 (10.4) |
| 壊死組織(小脱落組織片) | 17 (22.7) |

第2節 変形性膝関節症の組織学的所見

第1項 軟骨の組織学的所見

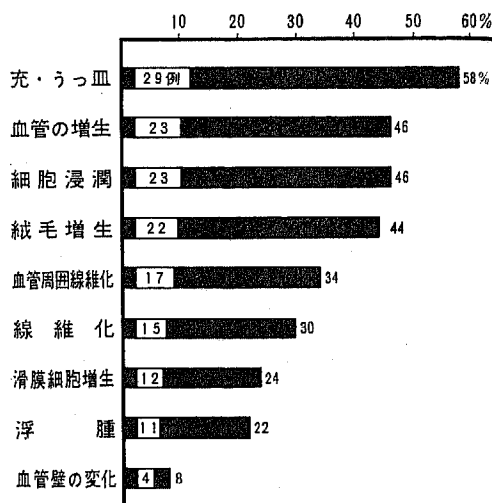
軟骨を採取し得た45例につき、組織学的所見をみると、関節鏡所見で黄色調が増強していても光沢を残存している軟骨には、表層の剝離、線維化はなく、正常に近い形態を残存しているが、表層はeosinでいく分濃染され、T-Bによるorthochromasiaの幅の増大、metachromasiaの減弱、PAS反応の増強などの染色性の差が認められる。表面が粗糙にみえるものは、表層の線維化、小剝離などの変化がみられた。

関節症患者の軟骨の組織学的変化は年齢とは関係なく、屍体膝関節軟骨で40才以上にみられた程度の諸変化が混在していた。すなわち細胞配列の不規則化、細胞巣形成、細胞の空胞化、消失、基質の線維化、metachromasiaの減少、不均一化、軟骨消失などが

みられ(図19. a, b, c, d), 軟骨下骨層を含めて採取された標本では、軟骨層への血管を伴った線維組織の侵入、囊胞形成(図19. e, f), 骨硬化がみられた。これらの変化は本質的に屍体膝関節の変化と異なるところはないが、その変化の程度はより高度である。大腿骨膝蓋面および大腿果部荷重面では、関節鏡で一見正常にみえても、組織学的には変化がみられた。

第2項 滑膜の組織学的所見

関節鏡視で細長、半透明にみえた絨毛は、組織学的には炎症はみられず、表層被覆細胞の増加を認める。丸味のあるやゝふくらんだ絨毛では浮腫が認められる。また不規則なふさ状の絨毛では表層被覆細胞の増加と充血、血管の増生、細胞浸潤などの炎症所見を呈するものもみられる。採取した滑膜全域について観察すると上述の諸変化は混在している。その発生頻度は表6のごとくであるが、充血、うっ血がもっとも頻度が高く、ついで血管増生、細胞浸潤、線維化などが多い(図20. a, b, c, d, e, f)。

表 6 変形性膝関節症の滑膜の組織学的所見
(50例)

第3節 小 括

臨床的に変形性膝関節症と診断された77例につき、関節鏡的ならびに組織学的に検索し、つぎの知見を得た。

(1) 関節鏡視では軟骨は光沢を失ない、表面粗糙、ビロード状、被膜形成、軟骨の皸裂、欠損、骨棘、骨縁堤形成の諸変化が混在している。膝蓋骨および大腿骨内外果部荷重面ではこれらの変化はより高度であった。

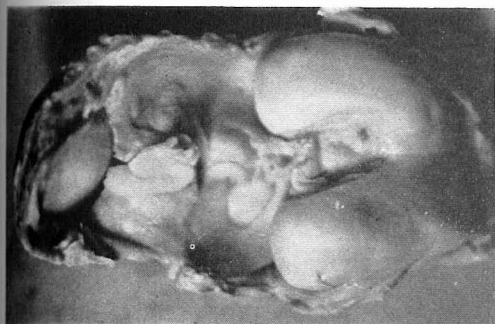


図2 17才, 男。正常な膝関節軟骨面。

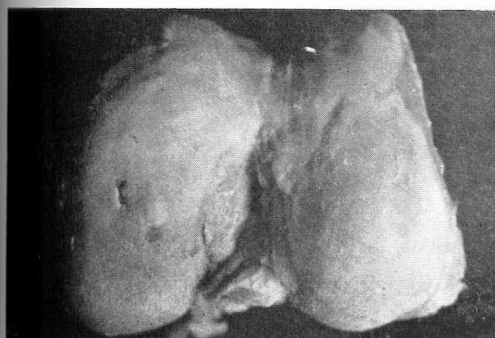


図3 46才, 男。大腿骨果部, 軟骨全体は不透明, 粗穢化, 軟骨小欠損がみられ, 変化は内果および膝蓋面に著しい。

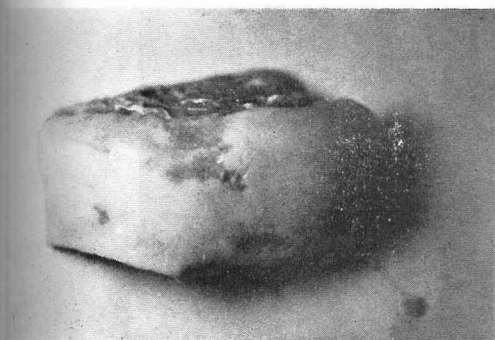


図4 63才, 男。大腿骨内果。粗穢化, 軟骨小潰瘍が荷重面に強い。

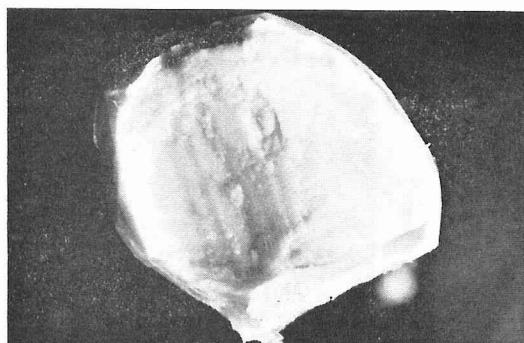


図5. a

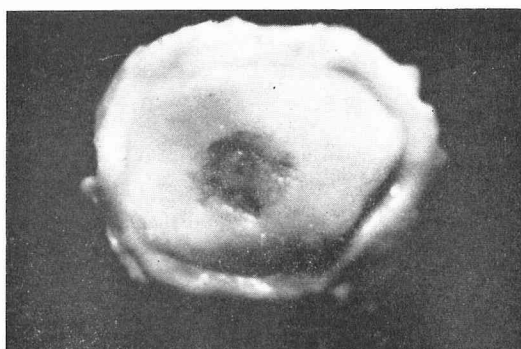


図5. b

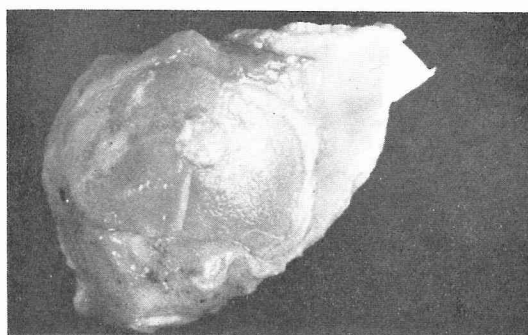


図5. c

図5. 膝蓋骨の変化。
膝蓋骨は一般に変化が著しく, 早期にあらわれる。

- a. 52才, 女。軟骨面は凹凸不平, 縦走する線状溝がみられる。
- b. 64才, 男。中央部に深い軟骨欠損。
- c. 81才, 男。軟骨は完全に消失, 硬化した骨が裸出している。

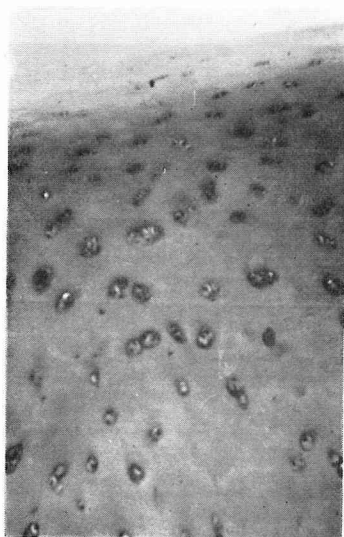


図 6. a (T-B, $\times 100$)

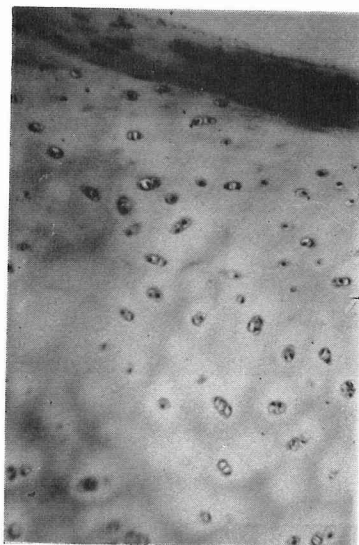


図 6. b (PAS, $\times 100$)

図 6. 10才代の軟骨層。

- a. 基質は一様に metachromasia を呈しているが、表層は orthochromasia を示す。
- b. PAS 反応は metachromasia と異なり表層に強く中層はやや弱い。



図 7. a (T-B, $\times 100$)

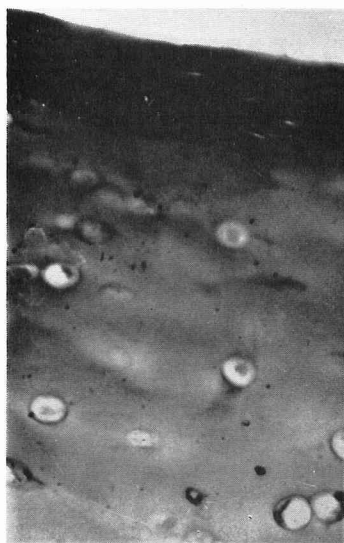


図 7. b (PAS, $\times 100$)

図 7. 40才代の軟骨層。

- a. 表層から深層へ $\frac{1}{3}$ の厚さまでの metachromasia の減弱がみられる。
- b. PAS 反応は反対に表層でかえって強くなっている。

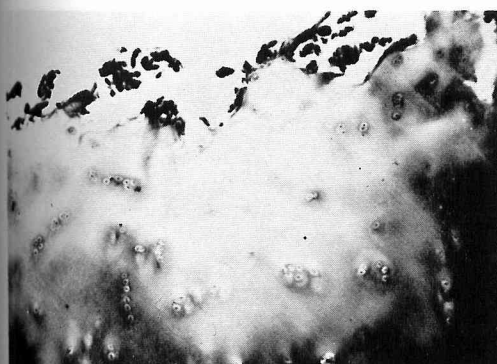


図8. 38才, 男。大腿骨外果荷重面。
metachromasia の減弱, 表層剝離, 細胞配
列の不規則化がみられる。(T-B, $\times 100$)

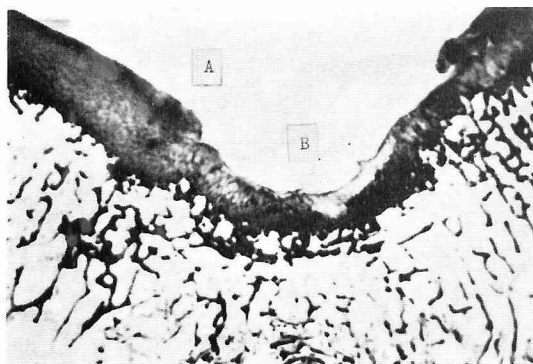


図9. 65才, 男。大腿骨膝蓋面の変化。
中心部では軟骨欠損傾向がつよい。
(H-E, $\times 15$)



図10. 図9. A部の拡大。(H-E, $\times 100$)



図11. 図9. B部の拡大。(H-E, $\times 100$)

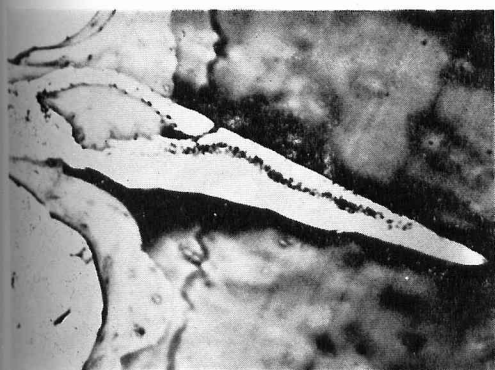


図12. 55才, 女。膝蓋骨軟骨の変化。
軟骨下骨梁骨折, 軟骨表層との交通はな
い。(H-E, $\times 100$)

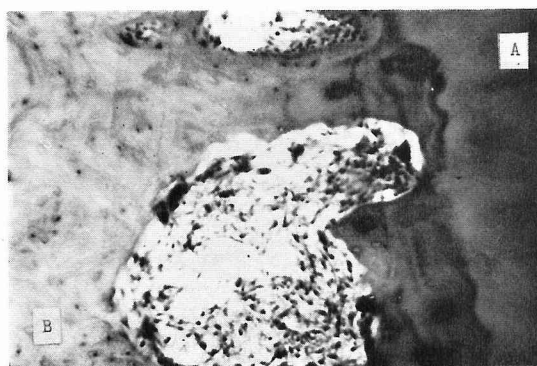


図13. 58才, 男。大腿骨内果非荷重面。
軟骨層へ骨髓より結合織の侵入。
(H-E, $\times 100$)
A. 軟骨層 B. 軟骨下骨層

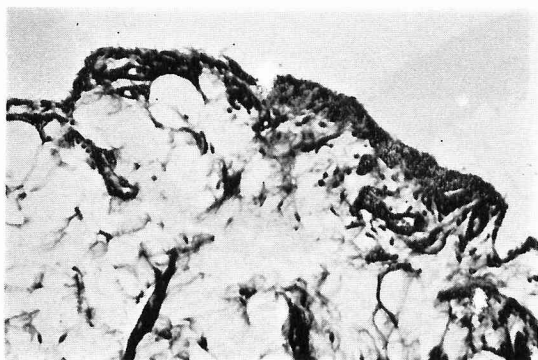


図14. a 10才, 男。



図14. b 17才, 女。

図 14. 若年者の滑膜。滑膜被覆細胞は密で, areolar type を示している。 (H-E, $\times 100$)

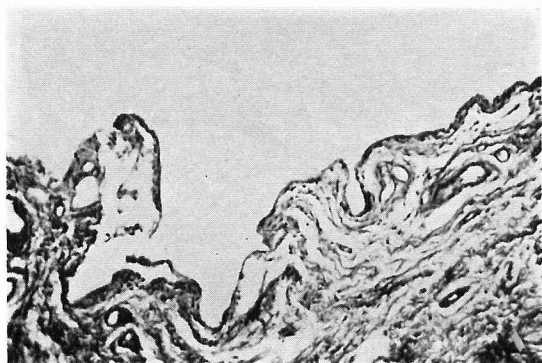


図15. 35才, 男。滑膜被覆細胞は粗で, fibrous type を示す。 (H-E, $\times 100$)

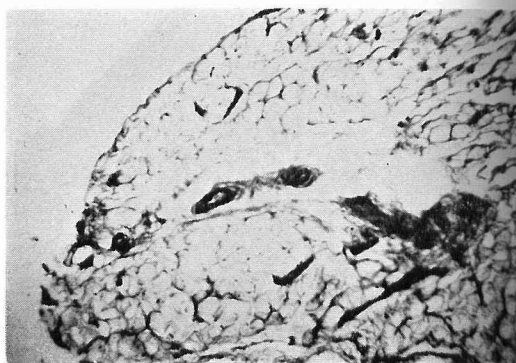


図16. 51才, 女。滑膜被覆細胞は粗で, adipose type を示す。 (H-E, $\times 100$)

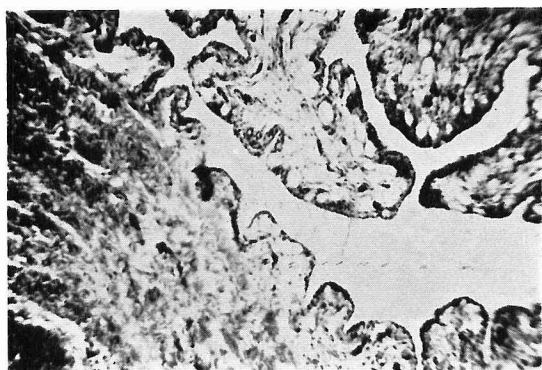


図17. 48才, 男。線維化と軽度の絨毛増生。 (H-E, $\times 100$)



図18. 58才, 男。血管壁の肥厚, 血管周囲の線維化などがみられる。 (H-E, $\times 100$)

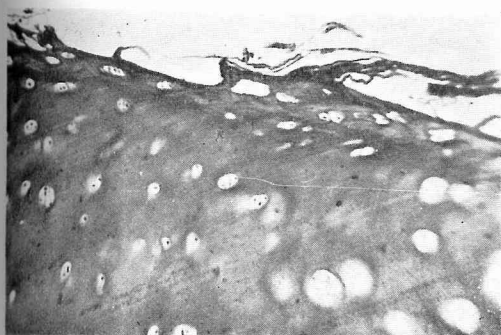
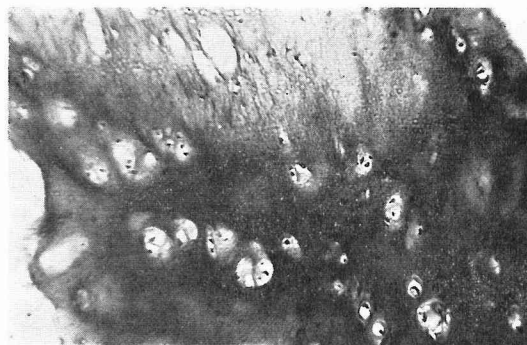
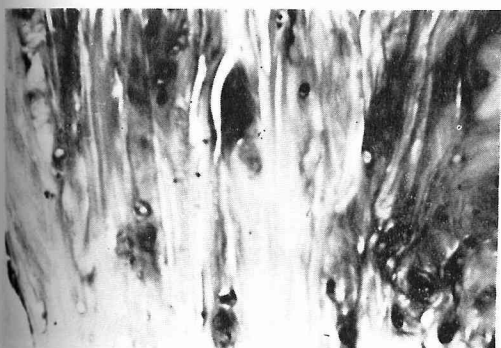
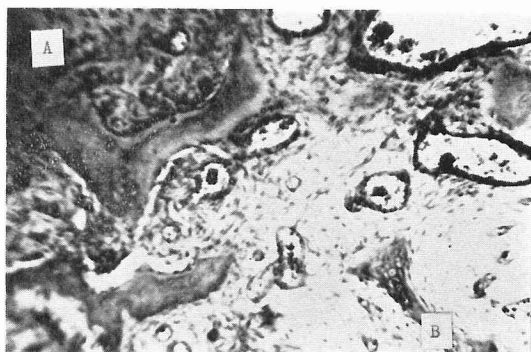
図19. a (H-E, $\times 100$)図19. b (Azan-Mallory, $\times 100$)図19. c (T-B, $\times 100$)図19. d (T-B, $\times 100$)図19. e (H-E, $\times 100$)図19. f (H-E, $\times 100$)

図 19. 変形性膝関節症の軟骨の組織学的所見。

- a. 48才, 女。表層の剝離, 細胞の空胞化, 基質は eosin でいく分濃染している。
- b. 58才, 男。基質の線維化, 軟骨細胞巣形成。
- c. 66才, 女。基質の線維化著明, metachromasia 不均一化。
- d. 55才, 男。軟骨の線維化, 皸裂, metachromasia の消失および不均一化。
- e. 45才, 男。軟骨下小嚢胞形成。(A: 軟骨層, B: 軟骨下骨層)
- f. 63才, 男。軟骨下骨層の血管を伴った線維組織の増生, 軟骨への侵入。
(A: 軟骨層, B: 軟骨下骨層)

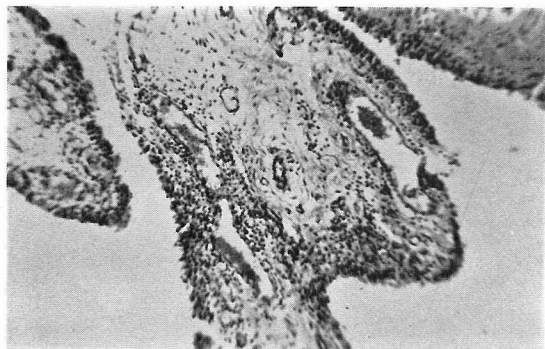


図20. a (H-E, $\times 100$)



図20. b (H-E, $\times 100$)

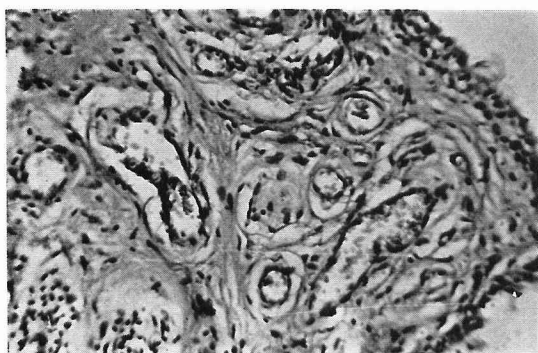


図20. c (H-E, $\times 100$)

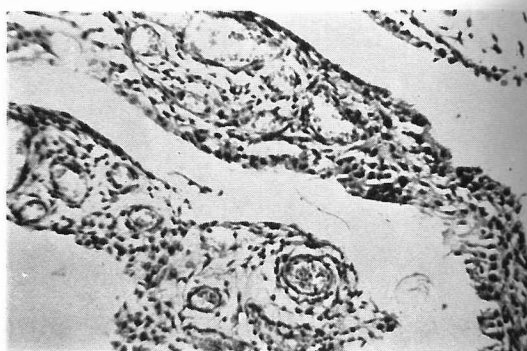


図20. d (H-E, $\times 100$)

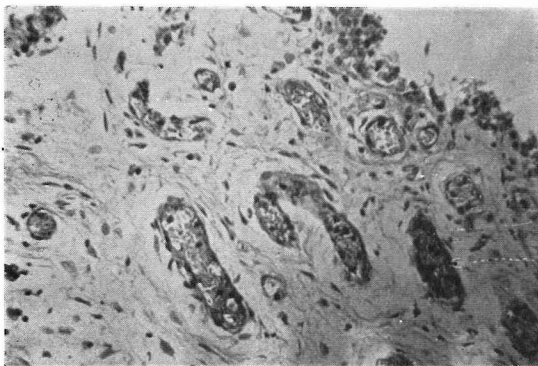


図20. e (H-E, $\times 100$)

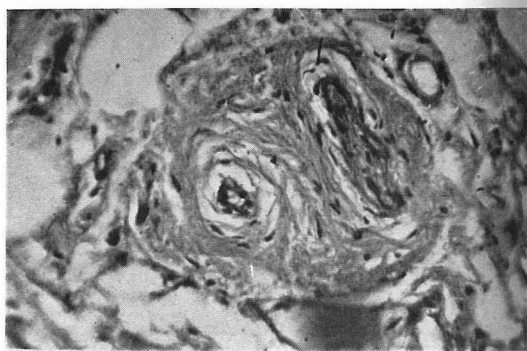


図20. f (H-E, $\times 100$)

図 20. 変形性膝関節症の滑膜の組織学的所見。

- a. 48才, 男。滑膜被覆細胞の増生, 血管拡張, 細胞浸潤。
- b. 55才, 男。細胞浸潤が著明。
- c. 63才, 女。血管増生, 充, うっ血。
- d. 65才, 男。充, うっ血, 軽度の細胞浸潤。
- e. 42才, 女。うっ血, 浮腫。
- f. 66才, 男。血管周囲の線維化, 閉塞。

(2) 滑膜には著明な絨毛増生がある。細長型絨毛が多く、内部の血管を透見でき、辺縁は淡黄白色を呈している。絨毛先端に乱れがみられることが多い。塊状、厚膜状、薄膜状の絨毛をみることがある。絨毛の一部には軽度の発赤や浮腫もみられる。本来は変化の少ない膝蓋上嚢にも絨毛増生がみられ、また膝蓋上窩には比較的強い変化がみられる。

(3) 関節症患者の軟骨の組織学的変化は年齢と関係なく、屍体膝関節軟骨において40才代以上にみられた程度の変化が混在していた。これらの変化は本質的に膝関節軟骨の経年的変化と異なるところはないが、その変化の程度はより高度である。

(4) 滑膜の変化は膝蓋上窩に著明で、充血、うっ血がもっとも頻度が高く、ついで血管の増生、細胞浸潤、線維化などが多く、いわゆる滑膜炎の所見を呈するものが多い。

(5) 関節軟骨の変化と滑膜の変化との関連性をみると、軟骨変化のつよい膝蓋骨周囲は脂肪絨毛でとりかこまれ、絨毛増生もなく、組織学的にも変化に乏しい。部位的な差異はあるが、その他の関節面では軟骨の変化が高度になるにつれ、滑膜はその変化の程度を増し、本来変化の少ない膝蓋上嚢にも絨毛増生、浮腫などの変化があらわれる。

第5章 考 按

第1節 関節軟骨の変化

関節軟骨の退行変性、関節症様変化の頻度については、部位別、性別により、また報告によっても差があることが Heine, Kellgren & Lawrence (1956)¹⁸⁾, Jaffrey (1960)¹⁵⁾らにより指摘されている。Kreuz (1927)¹⁷⁾は297人中51.1%に、Watermann (1955)⁴⁵⁾の3,200人についての調査では、変形性関節症様変化のあるもの25%、部位別では膝関節33%、腰椎27%、頸椎17%、股関節12%、第1足指基関節8%、その他3%であるといい、Mohing (1966)²⁵⁾は28,987人中、膝関節26.7%で、膝関節に多いという。また部位別により退行変性の発現時期、進行の速さに差があり、膝関節では他の関節にくらべて比較的早期に変化が現れるといわれている。Heine は15~19才、Bennett, Rütt, Abrams (1960)¹⁾, Turek (1959)⁴⁰⁾, Collins (1949)⁸⁾らは10才代に、Parker らは30才代の初期、山極らは14才の女子の1例に、高橋(1964)⁴²⁾はレ線15~19才に膝蓋骨の尖鋭化と下腿骨内果の硬化像を指摘している。著者の屍体膝関節でも20才代に退行性変化の現れているのをみている。従って膝関節軟骨では20才代初期には変性が始まるものといえよう。

初期変化の発現部位として Heine, Bennett, Waine & Bauer, Turek, Abrams らは膝蓋骨をあげており、Collins はまず膝蓋骨と大腿骨膝蓋面、ついで半月板で被われていない脛骨果部、大腿骨内果および外果に進行するという。山極らは初期変化の局在については触れていないが、日本人の膝関節の特異な点として膝蓋骨内半、大腿骨内果内縁に変化の著しいことを指摘している。高橋は上記のごとく膝蓋骨を、木村ら(1966)²⁰⁾も変形性膝関節症のレ線検索から膝蓋骨と大腿骨間の関節に初発すると結論している。著者の観察でもすべての標本に膝蓋骨と大腿骨膝蓋面に変化が著しいことを認め、さらに膝蓋骨、大腿骨膝蓋面、大腿内果荷重面などに初期変性像が20才代で発現することを認めた。また関節症群では全例に膝蓋骨に変化をみている。故に膝蓋骨および大腿膝蓋面が膝関節の軟骨変性の初発部位であろうと考えられる。

Wiberg (1941), Macnab (1952)²³⁾, Fürmaier (1953)¹⁰⁾, Schneider (1962)³⁷⁾, Outerbridge (1964)²⁰⁾, 新野(1959)²⁶⁾らは膝関節の構造とその機能上、大腿四頭筋の筋力、あるいは体重の増加により、膝蓋骨、大腿骨膝蓋面に加わる圧迫力が増強することを認めており、また Owre (1936)²⁷⁾, Schneider らは膝を屈曲すると膝蓋骨は外側に移動し、膝蓋骨の外側面に圧が加わり、伸展するときには大腿四頭筋とくに内側広筋の作用で膝蓋骨の内面により強い力が加わるといふ。

一方 Linzbach, Rütt, Grueter (1959)¹²⁾らは、bradytrophes Gewebe である軟骨の厚さが増大するのに反して栄養血管の数が増加しないことに着目し、軟骨の栄養経路である滲透の距離が遠くなることにより、中心部から栄養障害におちいって変性を起すといっている。膝蓋骨は他の部位にくらべて軟骨の厚さは平均7mmと厚い(その他の部位は平均3mm—Turek)。従って屍体標本で観察された膝蓋骨軟骨の著明な変化は軟骨面に加わる機械的過負荷および軟骨の栄養条件の不利という膝蓋骨の解剖学的特性に由来するものと考えられる。

屍体標本と関節症患者からの標本を比較すると関節症群の関節鏡所見では、屍体標本の30才以上の肉眼的所見と一致した変化がみられ、その変化の部位も屍体膝関節で著しい変化のみられた部位に一致している。関節鏡検査時に採取できる軟骨は少量であるが、その組織学的所見も本質的には屍体標本で認められた所見と大差はみられない。しかし屍体標本における変化は明らかに年齢が進むにつれて著明になるのに反し、関節症患者から採取した軟骨では年齢による差が認められない。また屍体標本では主として退行変性が主体で

あり、増殖性変化が比較的少ないのに反し、関節症群では骨棘ないし骨縁堤形成、血管を伴った線維性組織の軟骨内侵入など増殖性変化が著しい。

骨棘・骨縁堤などは変形性関節症に特有な所見といわれる。その形成の機序について Trueta らは、修復過程として血管新生が起り、軟骨内に侵入することを重視し、De Palma (1957) は Benninghoff (1925) により解明された軟骨線維構造と機能の結びつきから、関節軟骨周辺部に張力が常に強く働くことを重視している。一方 Heine によれば骨縁堤形成は20才代で9%, 30才代で48%, 70才以上では100%にみられたという。故に骨棘形成が関節症に特有な所見であるというよりは、むしろ増殖性変化が関節症に著明であるということにはかならない。

変形性股関節症では、形態上、レ線および組織学的に軟骨下骨層に嚢胞形成がみられることが特長とされ、その頻度も大きい。これに反して膝関節症ではレ線上、明らかな嚢胞形成とみられる所見は少なく、高橋も本症の詳細なレ線検査につき報告しているが、嚢胞所見についての記載はない。著者は組織学的に膝蓋骨関節面の軟骨下に小嚢胞を観察しているが、変形性膝関節症患者のレ線像に、ときにみられる膝蓋骨関節面の不規則な小嚢胞状陰影に対応する所見と考えられる。

膝関節では、股関節にくらべ嚢胞形成の少ないことは、大腿骨と脛骨間の関節では半月板の存在により軟骨面同士が直接に接触していないという構造上の特性によるものか、または日常みられる膝関節症は一次性的のものが大部分であり、Jonasch (1959)¹⁶⁾その他が指摘しているごとく一般に膝関節症ではレ線上の変化が軽度であるものが多い故かとも考えられる。

第2節 滑膜の変化

滑膜被覆細胞が部位により種々なる形態を示すことはすでに Soubbotine (1880), Hammer (1894), Franseschini (1944), 滝内 (1923)³⁸⁾, 渡辺 (1933)⁴³⁾, 朴 (1941)⁹⁾ などにより指摘されている。青木ら (1966)²⁾ はさらに年令的に差のあることを指摘している。すなわち滑膜被覆細胞は扁平細胞型、上皮様細胞型および移行型とに分類でき、若年者では上皮細胞型が多く、青年期以降では扁平細胞型を示すといい、年令的影響によるものとみなしている。また20才代より滑膜の血管に動脈硬化が認められたこと、臨床症状がなくとも、その滑膜に炎症所見の存在すること、滑膜被覆細胞にアミロイドの沈着、ヘモジデリンの貪食などがみられたという。著者は屍体滑膜標本で、滑膜被覆細胞

の粗密度ならびに滑膜被覆細胞下組織に年令的差異のあることを観察した。しかし30才以上で動脈硬化などの変化はみられたが、炎症所見はみられず、年令に相応した被覆細胞下組織の線維化および軽度の絨毛増生がみられたに過ぎない。これに反し関節症群の滑膜では、充血、うっ血の頻度が大きく、ついで血管増生、細胞浸潤、浮腫などいわゆる滑膜の刺激状態ないし滑膜炎の所見を呈するものが多くみられた。

Lang, Pommer らは、関節症では軟骨、骨の変化に比して滑膜の変化は少なく、二次的な炎症像もみられるが、それは関節症の病像とは関連性が少なく、高度の関節症にのみ比較的強い炎症性変化がみられたと述べている。

Sievers, Heine, Hall らは、関節症の滑膜内の動脈壁に肥厚、狭小化をみているが、これは関節症の結果であり、原因ではないと考えている。Rütt³²⁾も動脈の器質的变化はみられないといい、Kling (1930) も滑膜の血管の変化と関節軟骨との病変の間には関連性を見出し得ないと述べている。著者の検索でも血管変化と関節軟骨の変化との間には明らかな関連性はみられなかった。

Lloyd-Roberts (1953)²²⁾は壊死におちいった軟骨の崩壊物が関節内に遊離し、それが滑膜に吸収されて、滑膜の炎症、引き続いて線維化が起ることが関節症の発現機序であると述べている。この線維化した滑膜、関節包が関節症の症状、経過を左右するといひ、関節症25例中、23例に軟骨小片が滑膜直下に見出されたと報告している。著者の観察では、関節鏡検査時、関節内を生理的食塩水で洗浄する際に、症例によっては比較的多量の壊死物の流出および絨毛先端に壊死物の付着しているのを観察している。しかし組織学的に軟骨小片が滑膜内に吸収されている所見はみられなかった。滑膜の線維化は炎症像にくらべて頻度も少なく、また経年的変化としての線維化は屍体標本では明らかであるが、やはり軟骨小片の吸収像は認められなかった。

関節鏡を用いての変形性膝関節症の検索はすでに渡辺 (1954)⁴⁴⁾, 武田 (1960)⁴¹⁾ らによって詳細な報告がなされている。関節滑膜絨毛は関節鏡的に種々なる形態があり、部位により異なる。膝蓋上嚢は絨毛にとぼしく、進行した症例を除き、絨毛の増生はみられない。また膝蓋骨周囲では脂肪絨毛が多く、膝蓋骨軟骨に変化がみられても、絨毛に変化がみられない。これに反して膝蓋上窩には各種の形態の絨毛が分布している。またこの部位の絨毛は著明な変化を現わすので診断的価値の高い場所である。関節症患者の多くでは、この

部位に明らかな炎症所見が認められた。

一方屍体膝関節では、軟骨の変化がみられても滑膜炎の認められないこと、関節症群では軟骨変化とある程度の関連性のあるところから、関節症における滑膜炎は関節軟骨の変性に続発するものであり、この滑膜炎が臨床症状の発現に関与しているものと考えられる。

第3節 変形性膝関節症の組織学的所見と

臨床症状の関連性

臨床経験上、症状とレ線像とは必ずしも平行しないことが知られている。その一つの原因は病変がまだ軟骨にとどまっていることであろうが、ステロイド剤などで症状の軽快することなどからも症状発生には炎症が関与することは明らかである。組織学的研究でも、関節症における炎症性変化の存在は疑う余地がないようである。三木(1964)²⁴⁾も膝関節の場合は滲出を伴うこと、ステロイド剤の有効なことから発痛機転など臨床症状の解釈は滑膜炎から可能であると述べている。

著者は変形性膝関節症の滑膜所見と臨床経過を、治療期間、関節水腫の程度、再発の有無について検討してみた。治療期間は1カ月以内に軽快したもの、2カ月～6カ月を要したもの、7カ月以上を要したものに分け、関節液貯溜量は10ml以上と10ml以下の2群に分けた。滑膜所見は総合的に軽度の刺激状態ないし軽度の炎症像を呈するもの、著しい炎症像を呈するもの、線維化のみで炎症像の認められないものに分類した。例数が少ないので明らかな相関関係を見出すことはできないが、1カ月以内に軽快したものは軽度の炎症像を呈していたもの、および線維化のみで炎症像の認められないものであり、2～6カ月、7カ月以上を要したものは、関節水腫の増多、再発を起したものは、炎症所見の著しいものに多い傾向がみられた(表7)。従って臨床症状の強弱、治療期間の長短は、骨、軟骨

の変化の程度のみならず、滑膜の炎症が大きな役割を占めていることは明らかである。

第6章 結 論

著者は、屍体膝関節を形態学的に追求することにより、関節軟骨および滑膜の経年的変化を明らかにし、他方変形性膝関節症患者について、関節鏡検査と生検を行ない、本症患者の軟骨および滑膜の組織学的変化を、経年的変化と比較検討し、つぎの知見を得た。

(1) 関節軟骨の経年的変化すなわち退行変性は20才代よりみられ、部位、程度により差はあるが50才以上では全例に認められる。変性の初発部位は膝蓋骨関節面であり、大腿骨果部軟骨では荷重面が非荷重面に比して変性発現も早く、程度も強い。膝蓋骨および大腿骨膝蓋面では軟骨欠損傾向が大きく、mirror lesionを呈する頻度が高い。軟骨の退行性変化は、肉眼的には光沢の減少、黄色調の増加、不透明、表面粗糙、亀裂、潰瘍形成から軟骨の完全欠損にいたる種々の段階がみられる。組織学的には軟骨基質の metachromasia の減少と不均一化、線維化、細胞巣形成、軟骨細胞の空胞化、表層剝離、軟骨下骨層の囊胞形成、血管を伴った線維性組織の軟骨内侵入、骨硬化などの諸変化である。

(2) 滑膜にも滑膜被覆細胞の粗密度ならびに被覆細胞下組織に明らかな経年的変化が認められた。若年者では滑膜被覆細胞が密で、青年期以後は粗となる。滑膜被覆細胞下の組織は若年者では areolar type が多く、30才代から fibrous type が多くなり、40才以後では adipose type もみられる。年齢が進むにつれ、線維化、絨毛の増生がみられるが軽度である。

(3) 関節症群の軟骨、滑膜を屍体標本と比較すると、関節症群では、屍体標本の30才以上にみられた諸変化がみられる。その部位も、屍体膝関節で著しい変化のみられた部位と一致しており、組織学的所見も本質的には屍体標本でみられた所見と差はみられない。

表 7 滑膜の組織学的所見と臨床経過

| 臨床症状経過 組織学的所見 | 治 療 期 間 | | | 関 節 水 腫 | | 再 発 の 有 無 | | |
|---------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | 1 月 以内 | 2～6月 | 7 月 以上 | 10ml以上 | 10ml以下 | 再発なし | 再 発 | 不 明 |
| 著明な炎症像を呈していたもの 30例 | 5例 (16.6%) | 15 (50.0) | 10 (33.3) | 12 (40.0) | 18 (60.0) | 5 (16.6) | 18 (60.0) | 7 (23.3) |
| 軽度の炎症・刺激状態を呈していたもの 16例 | 8 (50.0) | 7 (43.8) | 1 (6.2) | 4 (25.0) | 12 (75.0) | 10 (62.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) |
| 線維化のみ、炎症所見のないもの 4例 | 1 (25.0) | 3 (75.0) | | | 4 (100.0) | 3 (75.0) | 1 (25.0) | |

しかし屍体標本の変化は明らかに年齢が進むにつれ著明になるのに反し、関節症群では年齢による差が認められない。屍体標本では退行変性が主体であり、増殖性変化が比較的少ないのに反し、関節症では増殖性変化が著しい。

(4) 関節症では明らかな滑膜炎の所見がみられ、これはある程度軟骨の変化と平行している。滑膜炎は軟骨変化に伴う続発的变化であり、変形性膝関節症の臨床症状発現の主役は、滑膜の炎症であるといえるようである。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師藤本憲司教授に深甚なる感謝の意を表します。なお本研究に多大の御協力をいただいた整形外科学教室寺山和雄講師、組織標本につき御指導いただいた元信大、現東京医歯大病理学教室石井善一郎教授、信大中央検査室丸山講師、整形外科学教室間宮講師ならびに資料を提供して下さった信大第一、第二病理学教室に深く感謝いたします。

文 献

- Abrams, N. P.: In "Arthritis and Allied Conditions" (ed. by J. L. Hollander) 6th ed., pp. 811-846, 1960, Lea & Febiger, Philadelphia.
- 青木虎吉・松浦義和: 関節滑膜組織の年齢的推移. 日整会誌, 40 : 593, 1966.
- Beitzke, H.: 21) Lang, F. J.: Henke-Lubarsch'sches Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. 1X/2 S. 273, 1934. より引用.
- Bennett, G. A. et al.: 1) Abrams, N. P.: In "Arthritis and Allied Conditions" (ed. by J. L. Hollander) 6th ed., pp. 816-823, Lea & Febiger, Philadelphia. より引用.
- Bernbeck, R.: Zur Pathogenese der jugendlichen Hüftkopfnekrose. Arch. Orthop. Unfall-Chir., 44 : 164, 1950.
- 朴 鍾源: 正常並びに病的関節壁の組織学的研究. 日整会誌, 16 : 68, 1941.
- Baud, B.: Über das röntgenologische Bild der Hüfte im Alter. Z. Orthop., 86 : 24, 1955.
- Collins, D. H.: The Pathology of Articular and Spinal Disease. pp. 74-114, 1949, Edward Arnold, London.
- Fischer-Wasels, J.: Ergebnisse metachromatischer Färbungen bei der Arthrosis deformans. Verh. Dtsch. Orthop. Gesel., 41 : 267, 1953.
- Fürmaier, A.: Beitrag zur Mechanik der Patella und des Gesamtkniegelenkes. Arch. Orthop. Unfall-Chir., 46 : 78, 1953.
- 藤本憲司・寺山和雄: 変形性関節症の成因について. 整形外科の進歩, 8集, 1, 1964. 南江堂.
- Grueter, H.: Untersuchung zum Patellahinterwandschaden. Z. Orthop., 91 : 486, 1959.
- Heine, J.: Über die Arthritis deformans. Virchows Arch. path. Anat., 260 : 521, 1926.
- Hackenbroch, M.: Beiträge zur Arthrosis deformans. Beilageheft zur Z. Orthop., 89, 87, 1957.
- Jaffrey, M. R.: The Waning Joint. Am. J. Med. Sci., 239 : 104, 1960.
- Jonasch, E.: Zur Klassifizierung der Arthrose im Kniegelenk. Verh. Dtsch. Orthop. Gesel., 92 : 579, 1959.
- Kreuz, L.: 25) Mohing, W.: Die Arthrosis deformans des Kniegelenkes. S. 29, 1966, Springer, Berlin. より引用.
- Kellgren, J. H. & Lawrence, J. S.: 15) Jaffrey, M. R.: The Waning Joint. Am. J. Med. Sci., 239 : 105, 1960. より引用.
- 児玉俊夫: 変形性関節症の分類について. 中部整災誌, 3 : 168, 1960.
- 木村央夫・入沢柏氏・添田勝教・佐藤喜三郎: 臨床像からみた変形性膝関節症の病因に関する2・3の考察. 東北整災紀要, 8 : 280, 1965.
- Lang, F. J.: Henke-Lubarsch'sches Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. 1X/2, S. 252, 1934.
- Lloyd-Roberts, G. C.: The Role of Capsular Change in Osteoarthritis of the Hip Joint. J. Bone Joint Surg., 35-B : 627, 1953.
- Macnab, I.: Recurrent Dislocation of the Patella. J. Bone Joint Surg., 34-A, 957, 1952.
- 三木威勇治: 変形性股関節症の病態生理. 整形外科の進歩, 8集, 90, 1964. 南江堂.
- Mohing, W.: Die Arthrosis deformans des Kniegelenkes, S. 29, 1966, Springer, Berlin.
- 新野 徳: 膝関節運動の力学的解析. 日整会誌, 35 : 485, 1961.
- Owre, A.: Chondromalacia Patellae. Acta Chir. Scand., 77, suppl. 41, 1936.
- Otte, P.: Die Regenerationsunfähigkeit des

- Gelenkknorpels. Z. Orthop., 90 : 299, 1958.
- 29) Outerbridge, R. E. : Further Studies on the Etiology of Chondromalacia Patellae. J. Bone Joint Surg., 46-B : 179, 1964.
- 30) Parker, F. : Histologic Change in the Knee Joint with Advancing Age : Relation to Degenerative Arthritis. Arch. Path., 17 : 516, 1934.
- 31) Rütt, A. : Beiträge zur Arthrosis deformans. Beilageheft zur Z. Orthop., 89, 1957.
- 32) Rütt, A. : Histologische Befunde der Gelenkkapsel und der periartikulären Weichteile bei der Arthrosis deformans. Z. Orthop., 89 : 180, 1957.
- 33) Rössler, H. : Neuere Erkenntnisse über die Biologie der Mesenchymerkrankungen und ihre praktische Bedeutung für die Orthopädie, Beilageheft zur Z. Orthop., 86, 4, 1955.
- 34) Rössler, H. : Untersuchungen über die Struktur des Gelenkknorpels als Voraussetzung für seine funktionelle Leistungsfähigkeit. Z. Orthop., 94 : 595, 1961.
- 35) Schmitz, F. : Neue histologische Befunde bei der Arthrosis deformans des Hüftgelenkes. Z. Orthop., 86 : 360, 1955.
- 36) Schalloock, G. : Kausale und formale Genese der Osteoarthrosen, in "Die Osteoarthrosen", Darmstadt, D. Steinkopf, 1956.
- 37) Schneider, P. G. : Die Früharthrose im Femoropatellargelenk des Leistungssportlers. Arch. Orthop. Unfall-Chir., 54 : 401, 1962.
- 38) 滝内秋治 : 関節滑液膜及び滑液の研究. 大阪医会誌, 22 : 859, 1923.
- 39) Trueta, J. et al. : Osteoarthritis of the Hip : A Study of the Nature and Evolution of Diseases. J. Bone Joint Surg., 35-B, 598, 1962.
- 40) Turek, S. L. : Orthopaedics. p. 667, 1959, Lippincott, Philadelphia.
- 41) 武田 栄 : 滑膜の関節鏡的所見と組織学的所見の関係について. 日整会誌, 34 : 373, 1960.
- 42) 高橋康昭 : 変形性膝関節症に関する研究. 日整会誌, 37 : 887, 1964.
- 43) 渡辺雅男 : 上皮様組織球に関する研究. (第2編) 関節滑液膜の組織学的研究. 日新医学, 22 : 7, 1933.
- 44) 渡辺正毅 : 変形性関節症を中心とする関節鏡的臨床, 日整会誌, 28 : 462, 1954.
- 45) Watermann, H. : 25) Mohing, W. : Die Arthrosis deformans des Kniegelenkes. S. 29. 1966, Springer, Berlin. より引用.
- 46) 山極勝三郎・山本利平 : 老人性膝関節端の変化に就て. 東京医学会誌, 23 : 1099. 1918.

(昭和43年9月4日 受付)