

〈総説〉

膝前十字靭帯再建術後の採取後半腱様筋腱・ 薄筋腱の再生に関するレビュー

倉持 梨恵子

Hamstring tendon regeneration after harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: An overview.

Rieko KURAMOCHI

Abstract

Background: It has been demonstrated that the medial hamstring tendons (semitendinosus and gracilis) regenerate in patients following harvesting for anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. This study aimed to summarize the current literature regarding hamstring tendon regeneration rate, the time course of regeneration, and histologic properties of the neo-tendon.

Methods: A search of the PubMed database, up to September 2016, was performed to identify relevant articles. A study was eligible if it met the following inclusion criteria: tendons were harvested, regeneration at the harvest site was assessed, and a full-text article was available.

Results: In total, 39 publications met the inclusion criteria, covering 600 patients observed. The overall regeneration rate was 80.9% (490/586) for the semitendinosus and 82.1% (185/235) for the gracilis, with similar values shown in most studies regardless of the basis for assessment. Most of the hamstring tendon regeneration had occurred by 1 month. Mature, regenerated tendon was examined after 2 years for histologic features. In long-term follow-up studies, regenerated tendon was found to regain a histological appearance similar to that of the non-harvested contralateral tendon.

Conclusions: Hamstring tendons regenerated in the majority of patients after ACL reconstruction. There is a need for further investigation of the effects of postoperative care and the surgical approach used during the regeneration process.

1) 緒言

1980年代初頭から行われている半腱様筋腱 (ST)・薄筋腱 (G) を自家移植腱として用いた膝前十字靭帯 (ACL) 再建術は、解剖学的

二重束再建術の開発により本邦でも広く普及している。移植する ST・G は、驚足部に停止する遠位端から筋腱移行部を越えてほぼ全長が採取されるため、その機能は残存するほかのハムストリングに依存し、膝屈曲筋力低下の可能性

も免れないと考えられてきた。しかしながら、その後「採取したST・Gが再生する」ことが報告された。それらが正常な性質を備え、機能を果たすとすれば、「再断裂後の再再建術の材料に使える」、「術後の機能低下を抑制できる」という臨床的な利点が考えられる。

そこで本研究ではST・Gを用いたACL再建術において、採取後の腱が再生するか否かに関する研究成果をレビューし、再生腱の臨床における活用、意義について検討する。

2) 方法

①文献検索

文献検索にはPubMedを使用した。2016年9月19日に「anterior cruciate ligament」、「regeneration」に加えて「hamstring」もしくは「semitendinosus」というキーワードにて検索を行ったところ、それぞれ82件、78件の文献が該当し、重複する論文を除外すると132件となった。

②文献採用基準

該当した132件のうちタイトルと抄録の内容から(1)STもしくはGの採取によるACL再建術もしくは動物実験を行っているもの、(2)採取した腱の再生を評価しているもの、(3)そのうち原著論文全文が入手可能であった文献を採用した。また、除外条件を(1)レビュー論文、(2)英語以外の言語で出版されているもの(中国語、ドイツ語、フランス語、イタリア語)とした。さらにこれらの文献で紹介された参考文献のうち、分析対象とすべき内容の文献を適宜採用した。

③分析項目

人を対象とした研究においては、研究デザイン、評価時の年齢、再生腱の評価手法、術後期間、などの基本情報をまとめ、特に術後期間による再生腱の変化について検討した。

腱の再生の有無について、人を対象とした前向き研究、後ろ向き研究、症例シリーズ研究の

結果をまとめ、ST・Gそれぞれの再生率について検討した。

再生腱の形態的な特徴として、停止部位(関節裂隙からの距離、膝内側の軟部組織への癒着の有無)、太さ、長さ(筋腱移行部まで)について検討した。

さらに再生腱の特性として、動物実験の報告を中心に、組織画像、生化学的組成、力学的強度などについて検討し、再生した腱が再度自家腱移植の材料として用いることができるか否かを検討した。

その他、症例報告や腱再生を促すための術式開発に関する報告から得られた知見について検討した。

3) 結果

①採用文献

文献検索条件に該当した132件のうち、採用基準を満たした文献は38件であった。採用された論文は1992年から2016年に発表されたものであった。これに加え、1997年に報告されたSimonianら¹⁾の論文を加えることとした。これは本研究が扱う課題に一致する初期の報告であり、タイトルおよび抄録において「regeneration」という単語を用いて現象を表現していないため、文献検索条件に該当しなかったと考えられる。しかしながら、その後の報告における引用が多くなされ、分析対象とすべき内容と判断したため採用した。したがって、本研究では39件の文献を分析対象とした。また、分析対象とはしていないが、研究課題を概観するために、5件のレビュー論文^{2~6)}を参照した。

39件のうち人を対象とした報告が35件^{7~41)}(表1)、動物を対象とした報告が4件^{42~45)}であった(表2)。人を対象とした報告全てにおいてACL再建術後の患者を対象としており、そのうち6件が症例報告^{15,18,20,25,39)}、1件が屍体を対象¹⁶⁾としていた(表3)。

再生腱の評価手法としてはMRIを用いた報告が最も多かった。その他に3D-CTを用いた

表 1 人を対象とした分析論文一覧

年	著者	文献番号	再生腱の評価方法	被験者数	年齢	評価時期(月)	術後期間	ST再生	G再生
1997	Simonian et al.	1	MRI	9	28	36~48	長期	67(6/9)	100(9/9)
1999	Eriksson et al.	12	MRI	11	24	0.5~12	短~中期	73(8/11)	
2000	Papandrea et al.	30	US	40	28	0.5~24	短~中期	100(40/40)	
2001	Eriksson et al.	13	MRI、組織	16	26	6~12	中期	75(12/16)	
2001	Eriksson et al.	14	MRI、組織	6	25	7~24	中期	83(5/6)	100(6/6)
2001	Rispoli et al.	31	MRI	20	37	0.5~32	短~長期	100(20/20)	
2004	Nakamura et al.	26	MRI、3D-CT	8	24	27~47	長期	63(5/8)	
2004	Tadokoro et al.	35	MRI	28	22	24~84	長期	79(22/28)	46(13/28)
2004	Williams et al.	38	MRI	8	19	4~9	短~中期	50(4/8)	88(7/8)
2005	Nakamae et al.	24	3D-CT	29	28	6&12	中	100(20/20)	
2006	Makihara et al.	21	MRI	16	23	12~43	中~長期	100(16/16)	
2006	Nishino et al.	27	MRI	23	22	12~43	中~長期	91(21/23)	
2006	Okahashi et al.	29	組織	11	23	27~47	長期	82(9/11)	
2006	Takeda et al.	36	MRI	11	20	7~32	中~長期	100(11/11)	82(9/11)
2012	Ahlen et al.	7	MRI	19	23	72~132	長期	89(17/19)	95(18/19)
2012	Choi et al.	10	MRI	45	33	24&36	長期	80(36/45)	76(34/45)
2012	Murakami et al.	22	MRI	20	23	1~15	短~中期	100(16/16)	
2012	Nakamae et al.	25	3D-CT	39	28	6&12	中期	97(38/39)	
2012	Snow et al.	33	MRI	10	33	108~132	長期	80(8/10)	
2013	Bedi et al.	9	US	15	27	2~60	短~長期	50(9/18)	
2013	Janssen et al.	17	MRI	22	28	0.5~12	短~中期	64(14/22)	100(22/22)
2013	Stevanovic et al.	34	US、組織	50	25	1~24	短~中期	72(18/25)	
2014	Ahlen et al.	8	US、組織	18	23	77~129	長期	89(16/18)	
2014	Sasahara et al.	32	MRI	36(16/20)	27/33	6~24	短~中期	100(36/36)	
2015	Nomura et al.	28	MRI	24	21	12~72	中~長期	88(21/24)	
2015	Tsifountoudis et al.	37	MRI	47	28,31	3~24	短~中期	85(40/47)	87(41/47)
2015	Zaccherotti et al.	40	MRI	20	26	1~24	短~中期	70(14/20)	70(14/20)
2016	Konrath et al.	19	MRI	20	29	24~48	長期	40(8/20)	60(12/20)

表 2 症例報告分析論文一覧

年	著者	文献番号	再生腱の評価方法	被験者数	年齢	術後期間
1992	Cross et al.	11	MRI、筋電	4		
2002	Ferretti et al.	15	US、組織	3	25	17
2003	Jarvinen et al.	18	MRI	1	24	12
2004	Yoshiya et al.	39	組織	1	21	8
2012	Nakamae et al.	22	MRI、3D-CT	2	22&17	12
2013	Macleod et al.	20	MRI	3	19	78
2002	Irie et al.	16	検体解剖、組織	6	81	-

表 3 動物を対象とした分析論文一覧

年	著者	文献番号	研究対象	再生腱の評価方法
2003	Leis et al.	42	ウサギ	MRI、組織
2004	Gill et al.	41	ウサギ	組織
2004	Turhan et al.	43	ヒツジ	組織
2013	Vourazeris et al.	44	ウサギ	組織

報告では形態の三次元的な描出がされた。超音波断層装置を用いた報告では再建術直後からの縦断的な再生過程に着目した報告がなされた。また、動物実験を中心に組織学的な分析が用いられ、再生腱の性質が報告された。

術後期間においては、手術後から半年までの経過を評価した短期成績、半年から2年間の中期成績、2年以上の長期成績のどの期間を含む

かについて予め整理し、その結果を検討した。

②再生腱の発見

ST・Gを用いたACL再建術後に腱が再生する可能性を最初に報告したのは、1992年Crossら¹¹⁾であった。Crossらは再建術を行った患者の膝窩採取部に腱様の組織が観察されることを発見し、当該施設で再建術を行った255

名の患者から4名を選出して詳細な検証を行った。体表からの評価では遠位部は膝窩内側部に扇状に広く停止し、近位部ではSTおよびGと筋腹との連続性が触診にて確認できたとした。前額断・矢状断でのMRI所見では遠位停止部の画像が明瞭でないものの、膝関節裂隙を越えて停止していると報告した。針筋電図を用いた膝関節屈曲時の両筋の筋活動の様子では、1名の患者で半腱様筋の活動の減弱が観察されたものの、その他3名では筋活動パターンが健側と同様であったと報告した。これらの結果を踏まえ採取した両筋の腱が再生し、膝窩部を越えて停止することで、膝屈曲機能に貢献する可能性が高いと報告した¹¹⁾。

③再生腱の遠位停止位置

腱の再生において重要な点は、再生した腱が解剖学的に正常な位置に停止するか否かである。Simonianら¹⁾はMRIを横断像で評価し、その停止高位を詳細に分析した。その結果、対象とした9名の患者全員において、遠位付着部は健側より近位に停止していることを確認した。STでは11～32mm(平均26.7mm)、Gでは17～72mm(平均47.1mm)であり、STに対しGではより近位で停止していた。さらにこのうち3名は膝関節裂隙よりも10mm近位で遠位断端部が消失していたため、再生不良とみなされた。その後の研究では、MRI像による付着部の観察でSTの停止部は膝関節裂隙よりも10～30mm程度遠位に伸び、鷲足付近に停止していたと報告された^{10,12,21,22,25*27,31,33,36,40)}。また、Simonianらの報告と同様、Gではより近位に停止^{1,11,21)}、または全例で関節裂隙よりも近位に停止していたとの報告もある²¹⁾。

また、Stevanovicら³⁴⁾は超音波断層診断装置によって術後2年を経過した50名の患者を評価し、72%再生したうちの83.3%で関節裂隙よりも遠位に停止部を確認した。Tsifountoudisら³⁷⁾は47名の対象者においてSTの再生が認められた30例のうち15例で、Gの再生が認められた17例のうち12例で鷲足に停止し、両方の腱がどちらも解剖学的位置に

再生した「full anatomic regeneration」は47例中5例(11%)であったと報告している。

さらに再建術後の屍体の解剖によると、12本のSTとGのうち6本が関節裂隙を越えていたが、残りの6本は膝窩筋膜と癒着して関節裂隙を越えずに停止していた¹⁶⁾。この結果は、解剖学的、機能的に正常な再生を疑問視させる。抜釘時あるいは再々建術時の再生腱の肉眼所見では、脛骨内側でGの背側^{13,39)}、または縫工筋の付着部より2～3cm近位内側¹⁵⁾に付着することが確認された。これらにより、ばらつきはあるもののMRI所見と同様、おおむね正常な位置である鷲足部近傍に停止しているものと考えられる。さらに肉眼所見においては付着部周辺の腱組織は肥大し、癒着組織となって周囲の組織との癒着がみられた^{14,15,29,39)}。動物実験においてもウサギのST、あるいはヒツジの長趾伸筋腱の採取後、ヒトと同様に正常近傍で癒着組織様の付着部を持った腱の再生が確認された^{41～44)}。

④腱の再生率

採取された腱の再生に関しては、一定の割合で再生不良群の存在が報告されてきた。ACL再建術のためにSTとGの両者を用い、両者の再生について報告しているもの、STのみを用い、再生について報告しているものの両者が存在する。

動物実験および症例報告を除く文献から、STとGの採取と再生の数を抽出し、再生する割合を算出すると、STでは586例中490例(80.9%)で、Gでは235例中185例(82.1%)で再生が認められた。STのみの採取による報告では351例中313例(85.8%)で再生したが、STG法によりGとともに採取した場合のSTの再生は235例中177例(67.2%)と低かった。

⑤腱の再生過程

これまでの検討から多くの症例において、採取した腱がほぼもとどおりの形態に再生することが明らかとなった。次に、腱の全長を採取した後の再生過程について検討を行った。術後の

再生過程を縦断的に評価するには非侵襲的な手法に限られる。術後2週間のMRI横断像では、浮腫像のみで再生の徴候はみられなかった^{12,31)}。超音波による縦断の評価では、術後2週では再生の徴候はみられず、術後4週で低輝度の再生像が正常な停止位置にて確認され、2～3ヶ月後の評価では腱が肥厚していた^{17,30)}。その後、腱の低輝度化が進むとともに形態的には徐々に小さくなり、12ヶ月後には正常な腱とほぼ同じ形態の再生腱が確認できた。さらに18ヶ月後¹⁷⁾、24ヶ月後においても12ヶ月後と同様であった。再生過程は術後2～3ヶ月の時点でピークを迎え、その後徐々に成熟しているものと推測される。ただし超音波画像による評価では、腱の形態の正確な評価、停止部の同定などに限界がある。一方、非常に明瞭な画像から再生腱の形態が評価できる3D-CTを用いた画像評価では、29例全例において術後1ヶ月で再生腱の確認ができなかったが、6ヶ月以降では再生不良の2例以外で明確な再生像が確認できた²⁴⁾。さらに、再生腱の形態評価で最も頻繁に用いられているMRIによる術後初期の縦断評価による報告は1件のみで、術後1か月でおおよそ解剖学的位置に再生が確認され、6か月、24ヶ月後の評価では信号の高輝度変化以外の形態的な変化は認められなかった⁴⁰⁾。これらの結果より、術直後から1か月ほどで再生腱の停止位置やルートが決まり、その後3か月頃までは肥大化傾向を示し、徐々に健側の形態に近似する。

一方、リハビリテーション中に再生腱の損傷に至った症例報告によると、術後2、3、4週、通常歩行中や大腿部の筋力強化中に大腿部後面に鋭い痛みが走り、MRIでSTの走行部位に浮腫像が認められ、その後再生不良像となった^{18,23)}。これらの症例報告より、再生途中の腱が力学的にも脆弱であり、損傷した可能性が考えられる。

⑥再生腱の組織学的評価

MRIなどの非侵襲的な手段は、腱の再生過程の縦断的な追跡には有効であるが、組織学的

な成熟度に関する情報は不十分である。再生腱の組織学的成熟度については、Erikssonらをはじめいくつかの報告^{14,15,29,39)}で、術後6～28ヶ月後に対象者の再生腱の生検が実施された。最も短い術後6ヶ月では、わずかな血管とコラーゲン線維しか確認できず、組織学的には未成熟であった¹⁵⁾。しかし、7ヶ月の時点において線維芽細胞は確認できた¹⁴⁾。その後術後12ヶ月まで、肉眼所見では正常な腱組織に酷似し、停止部はほぼ正常腱と同様、太さは個人差があるものの概して肥厚し、周辺組織との癒着がみられた²⁹⁾。組織学的には顕微鏡下で波状の線維芽細胞と細胞核が認められ、さらに電子顕微鏡ではコラーゲン線維が正常腱に比べて有意に小さかった。このため、術後12ヶ月では正常腱と同様の組織とはいえず、成熟過程の途中であると考えられた^{29,39)}。18ヶ月以降では腱の辺縁部と中心部の組織像が明確に分離でき、中心部ではより太い線維組織が縦方向に延びて整列していたことから、正常な腱組織に近づいていると考えられた^{14,15,34)}。さらに、免疫学的組織検査では、タイプIコラーゲンが主な成分であり、正常な腱の成分と同様であることが確認された¹⁴⁾。また、筋腱移行部の筋の部分においても術前もしくは健側と筋線維割合が同程度であることが報告された^{8,13)}。さらに術後6年以上、平均8.4年経過した患者を対象に健患差を比較し、細胞充実度、血管分布、グリコサミノグリカンなどに差はなく、12例のうち3例において線維構造の欠落が認められたものの、ほぼ健側同様の再生が認められた⁸⁾。

⑦再生腱の再々建術への利用

再生した腱を再び移植靭帯に使用できるか否かを判断するには、再生腱が正常な組織・強度であるかどうかの詳細な検討が必要である。ACL再建患者が対象の場合、侵襲的な検査を伴う組織学的評価や力学的評価は困難なことから、動物モデルを用いて検討されてきた^{41～44)}。Leisら⁴²⁾はウサギのSTを採取し、その後の再生過程を追跡した。3ヶ月後のMRI像からは波状の再生腱が大腿遠位部まで

しか確認できなかったが、6ヶ月後には輝度の低い再生腱が脛骨遠位端から2cm近位の正常付着部に停止していた。彼らはこの現象を「とかげのしっぽ現象」と名付け、筋が起源となって腱が再生したと考察した¹⁵⁾。ただし、ヒトにおける再生過程においては、明確に近位から遠位に向けて再生が進むことは確認されていない。動物とヒトとの再生のプロセスが一致するか否かについてはより詳細な検討が必要である⁴⁾。

ウサギの組織学的研究においては、16週の時点でコラーゲン配列が正常に近づき、28週ではほぼ正常と同様であった⁴²⁾。一方、力学的実験では破断強度が16週では正常の23%、28週では68%まで上昇したが、この時点で再建術に用いるのは危険であると考察された。同様にGillら⁴¹⁾もウサギのST再生過程を調査した。採取後9～12ヶ月で再生したのは31匹中26匹(84%)、肉眼的な再生腱のサイズはさまざまであったが、遠位付着部は正常よりも表層で関節裂隙付近に広がって停止していた。この結果はこれまでの報告と同様であった。しかしながら、組織学的な分析においてタイプIコラーゲンの存在は確認できたが、その配列は正常とは異なり、特に骨との接合部は未成熟であった。その他にも正常の腱と異なる点をいくつか列挙する。まず、正常腱で10 μ m四方の切片に観察される内皮細胞は5個であるのに対し、再生腱では78であり、血管の過剰増生が確認された。さらに、電子顕微鏡でコラーゲン線維のサイズを測定したところ、正常では126nmを中心に様々な径の線維が混在していたが、再生腱のコラーゲン線維の径は平均42nmと顕著に小さく、ほぼ均一な大きさの線維群で構成されていた。ヒトの再生腱でもこれと同様の報告が見られ³⁹⁾、力学的強度の低下につながる重要な情報である。生化学分析においては、ヒアルロン酸やコラーゲンの主要な成分であるグリコサミノグリカンやヒドロキシプロリンが正常腱に比べて有意に低値を示した。これらの結果よりGillら⁴¹⁾は再生腱の構造が瘢痕組織に近いとし、その脆弱性との関連を指

摘した。実際、力学的破断強度(最大許容負荷)は筋腱移行部で正常の25%、腱実質部においても32%と低かった。ヒトと動物は単純に比較できないが、再建材料としての再生腱の有用性には疑問が残るとした。一方、近年では術後の長期経過における組織学的評価が行われ、ほぼ健側同様の再生が認められるとする報告もある。今後長期成績における人の再生腱の破断強度など、引き続き慎重な検討が必要である^{8,34)}。

⑧ 腱再生を促すための積極的介入

これまで、採取後のST・Gにおいて概ね8割程度の患者で確認されたものの、一定の割合で再生不良の症例が認められることも明らかになっている。再生不良の症例では膝屈曲筋力の回復において健側に対して10～15%程度の低下を示すことから^{1,12)}、近年再生不良による機能低下を防ぐための積極的な介入が試みられている。Nakamaeら²⁵⁾は術直後の膝関節の固定期間がST腱の再生や筋腱移行部の近位シフトにおよぼす影響について評価した。その結果術後3日間の固定と14日間の固定における再生の度合、筋腱移行部の変化などに違いは認められなかった。Murakamiら²²⁾は、採取後のSTの部位に再生を誘導するためのピンを埋め込み、再生を促すルートを確保する試みを行った。その結果、腱の再生度合いは良好だったものの、機能低下の抑制にはつながらなかった。さらにSasaharaら³²⁾は移植腱としてSTを全て採取する一般的な方法に対して、一部の腱を残存させる方法を用いて採取した。その結果、全摘出群では腱の長さが36mm長くなったのに対し、部分摘出群では8mmとなり、筋の短縮が抑えられ、筋力低下も防ぐことができた。そもそも腱の再生と機能との間に関連があるかについては慎重にレビューする必要があるが、STを用いたACL再建術による一つのデメリットが解消され、よりよいパフォーマンスの回復のための方策として期待できる。

4) まとめ

本研究の結果より、おおよそ国際的に承認されていることとして、① ACL 再建術後に解剖学的、組織学的にも正常に近い ST・G が 8 割程度の確立で再生する、②遠位付着部ならびに筋腱移行部は近位方向にシフトする、③術後 2 週間では再生組織は確認できず組織学的な成熟は 2 年以上の期間を要することが明らかになった。

一方、真実とおもわれていたが、実は疑わしいことの一つとして、動物実験において腱再生はとかけのしっぽのように近位から遠位に向けて起こるとする報告があるが、ヒトにおける術後初期からの画像評価において、遠位から近位までほぼ同様の変化が確認されており、組織全体が均一に再生している様子が伺えることである。これを説明するメカニズムとして、採取後に筋切除部から出血が起こり、損失した部位に血液が充満することで幹細胞などが作用し、その部位の組織が均一に再生されるような変化を起こしていると推測される。30 cm 近い腱の全長を採取したにも関わらず、ダイナミックに再生するこの現象の機序を考察することは、再生医療の観点からも重要な知見である。

また、議論の余地があるものの、今後の重要な研究課題になることとして、①再生腱は術後 2～3 ヶ月後に急激な再生過程を迎える可能性が高いが、それを証明するためには術直後からの縦断的な成熟度評価が必要であること、②コラーゲン配列は 2 年以上経過すると正常に近づくこととされるが、コラーゲン線維の太さや、力学的強度などの性状についてはさらに変化が続く可能性があり、動物だけでなく、ヒトの再生腱に対してもさらなる評価をすることで、再々建術に用いることができるかどうかの基準を明確にすること、③再生不良が起こる原因として、再生腱が未成熟な状態で負荷が加わると腱や筋が容易に損傷する可能性があるが、そのような視点からの症例検討を重ねてその機序を明らかにすること、④腱再生を促す方法を模索し、確立すること、⑤腱の再生度合いと機能に関連が

あるかを明確にすること、などがあげられる。

膝前十字靭帯の損傷は競技復帰にあたって再建術が余儀なくされる代表的なスポーツ傷害である。靭帯再建のため、移植する自家組織の損失は致し方ないが、採取した腱が再生し、実質的に組織を失わずに復帰し、その機能が補償されれば、患者にとっても有益な情報となるであろう。

5) 参考文献

1. Simonian PT. , et al. (1997) . Assessment of morbidity of semitendinosus and gracilis tendon harvest for ACL reconstruction. Am J Knee Surg. Spring 10 (2) :54-59.
2. Carofino B and J. Fulkerson (2005) . Medial hamstring tendon regeneration following harvest for anterior cruciate ligament reconstruction: fact, Myth, and Clinical Implication. Arthroscopy. 21(10):1257-1265.
3. Janssen R. P. and S. U. Scheffler (2014). Intra-articular remodelling of hamstring tendon grafts after anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 22 (9) : 2102-2108.
4. Nikolaou, V. S., et al. (2007) . Hamstring tendons regeneration after ACL reconstruction: an overview. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15 (2) : 153-160.
5. Papalia, R., et al. (2015) . Hamstring Tendon Regeneration After Harvest for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. Arthroscopy 31 (6) : 1169-1183.
6. Suijkerbuijk, M. A., et al. (2015) . Hamstring Tendon Regeneration After Harvesting: A Systematic Review. Am J

- Sports Med 43 (10) : 2591-2598.
7. Ahlen, M., et al. (2012) . Bilateral magnetic resonance imaging and functional assessment of the semitendinosus and gracilis tendons a minimum of 6 years after ipsilateral harvest for anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med 40 (8) : 1735-1741.
 8. Ahlen, M., et al. (2014) . Histological Evaluation of Regenerated Semitendinosus Tendon a Minimum of 6 Years After Harvest for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Orthop J Sports Med 2 (9) : 2325967114550274.
 9. Bedi, A., et al. (2013) . Structural and functional analysis of the semitendinosus tendon after harvest for soft tissue reconstructive procedures: a dynamic ultrasonographic study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 21 (3) : 606-614.
 10. Choi, J. Y., et al. (2012) . Relationships among tendon regeneration on MRI, flexor strength, and functional performance after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring autograft. Am J Sports Med 40 (1) : 152-162.
 11. Cross, M. J., et al. (1992) . Regeneration of the semitendinosus and gracilis tendons following their transection for repair of the anterior cruciate ligament. Am J Sports Med 20 (2) : 221-223.
 12. Eriksson, K., et al. (1999) . Semitendinosus tendon regeneration after harvesting for ACL reconstruction. A prospective MRI study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 7 (4) : 220-225.
 13. Eriksson, K., et al. (2001) . Semitendinosus muscle in anterior cruciate ligament surgery: Morphology and function. Arthroscopy 17 (8) : 808-817.
 14. Eriksson, K., et al. (2001) . The semitendinosus tendon regenerates after resection: a morphologic and MRI analysis in 6 patients after resection for anterior cruciate ligament reconstruction. Acta Orthop Scand 72 (4) : 379-384.
 15. Ferretti, A., et al. (2002) . Regeneration of the semitendinosus tendon after its use in anterior cruciate ligament reconstruction: a histologic study of three cases. Am J Sports Med 30 (2) : 204-207.
 16. Irie, K. and T. Tomatsu (2002) . Level of the semitendinosus and gracilis muscle stumps following tendon harvesting: a cadaveric study. Arch Orthop Trauma Surg 122 (8) : 459-461.
 17. Janssen, R. P., et al. (2013) . Regeneration of hamstring tendons after anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 21 (4) : 898-905.
 18. Jarvinen, T. L., et al. (2003) . Failed regrowth of the harvested semitendinosus tendon: a rare complication of tendon harvest after anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy 19 (4) : E31.
 19. Konrath, J. M., et al. (2016) . Morphologic Characteristics and Strength of the Hamstring Muscles Remain Altered at 2 Years After Use of a Hamstring Tendon Graft in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Am J Sports Med. 44 (10) :2589-2598.

20. Macleod, T. D., et al. (2013) . Early regeneration determines long-term graft site morphology and function after reconstruction of the anterior cruciate ligament with semitendinosus-gracilis autograft: a case series. *Int J Sports Phys Ther* 8 (3) : 256-268.
21. Makihara, Y., et al. (2006) . Decrease of knee flexion torque in patients with ACL reconstruction: combined analysis of the architecture and function of the knee flexor muscles. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14 (4) : 310-317.
22. Murakami, H., et al. (2012) . Inducement of semitendinosus tendon regeneration to the pes anserinus after its harvest for anterior cruciate ligament reconstruction-A new inducer grafting technique. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol* 4 (1) : 17.
23. Nakamae, A., et al. (2012) . Unsuccessful regeneration of the semitendinosus tendon harvested for anterior cruciate ligament reconstruction: report of two cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 98 (8) : 932-935.
24. Nakamae, A., et al. (2005) . Three-dimensional computed tomography imaging evidence of regeneration of the semitendinosus tendon harvested for anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison with hamstring muscle strength. *J Comput Assist Tomogr* 29 (2) : 241-245.
25. Nakamae, A., et al. (2012) . Effects of knee immobilization on morphological changes in the semitendinosus muscle-tendon complex after hamstring harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: evaluation using three-dimensional computed tomography. *J Orthop Sci* 17 (1) : 39-45.
26. Nakamura, E., et al. (2004) . Three-dimensional computed tomography evaluation of semitendinosus harvest after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 20 (4) : 360-365.
27. Nishino, A., et al. (2006) . Knee-flexion torque and morphology of the semitendinosus after ACL reconstruction. *Med Sci Sports Exerc* 38 (11) : 1895-1900.
28. Nomura, Y., et al. (2015) . Evaluation of hamstring muscle strength and morphology after anterior cruciate ligament reconstruction. *Scand J Med Sci Sports* 25 (3) : 301-307.
29. Okahashi K., et al. (2006) . Regeneration of the hamstring tendons after harvesting for arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a histological study in 11 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14 (6) : 542-545.
30. Papandrea, P., et al. (2000) . Regeneration of the semitendinosus tendon harvested for anterior cruciate ligament reconstruction. Evaluation using ultrasonography. *Am J Sports Med* 28 (4) : 556-561.
31. Rispoli, D. M., et al. (2001) . Magnetic resonance imaging at different time periods following hamstring harvest for anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 17 (1) : 2-8.
32. Sasahara, J., et al. (2014) . Partial harvesting technique in anterior cruciate ligament reconstruction with autologous semitendinosus tendon to

- prevent a postoperative decrease in deep knee flexion torque. *Knee* 21 (5) : 936-943.
33. Snow, B. J., et al. (2012) . Evaluation of muscle size and fatty infiltration with MRI nine to eleven years following hamstring harvest for ACL reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 94 (14) : 1274-1282.
34. Stevanovic, V., et al. (2013) . Semitendinosus tendon regeneration after anterior cruciate ligament reconstruction: can we use it twice? *Int Orthop* 37 (12) : 2475-2481.
35. Tadokoro, K., et al. (2004) . Evaluation of hamstring strength and tendon regrowth after harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 32 (7) : 1644-1650.
36. Takeda, Y., et al. (2006) . Hamstring muscle function after tendon harvest for anterior cruciate ligament reconstruction: evaluation with T2 relaxation time of magnetic resonance imaging. *Am J Sports Med* 34 (2) : 281-288.
37. Tsifountoudis, I., et al. (2015) . The natural history of donor hamstrings unit after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective MRI scan assessment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 4.
38. Williams, G. N., et al. (2004) . Muscle and tendon morphology after reconstruction of the anterior cruciate ligament with autologous semitendinosus-gracilis graft. *J Bone Joint Surg Am* 86-a (9) : 1936-1946.
39. Yoshiya, S., et al. (2004) . Revision anterior cruciate ligament reconstruction using the regenerated semitendinosus tendon: analysis of ultrastructure of the regenerated tendon. *Arthroscopy* 20 (5) : 532-535.
40. Zaccherotti, G. and M. Olmastroni (2015) . Muscle strength recovery versus semitendinosus and gracilis tendon regeneration after harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction. *J Sports Sci* 33 (20) : 2149-2156.
41. Gill, S. S., et al. (2004) . Semitendinosus regrowth: biochemical, ultrastructural, and physiological characterization of the regenerate tendon. *Am J Sports Med* 32 (5) : 1173-1181.
42. Leis, H. T., et al. (2003) . Hamstring regrowth following harvesting for ACL reconstruction: The lizard tail phenomenon. *J Knee Surg* 16 (3) : 159-164.
43. Turhan A. U., et al. (2004) . Tendon regeneration: an anatomical and histological study in sheep. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 12 (5) : 406-410.
44. Vourazeris, J. D., et al. (2013) . Semitendinosus muscle fatty infiltration following tendon harvest in rabbits. *J Orthop Res* 31 (8) : 1234-1239.