【要約】

Time-dependent change in cartilage repair tissue evaluated by magnetic resonance imaging up to 2 years after atelocollagen-assisted autologous cartilage transplantation

（アテロコラーゲンを用いた自家培養軟骨移植術後２年までのMRIによる軟骨修復組織の経時的変化について）

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

（主任：大鳥精司教授）

篠原　将志

関節軟骨は、II 型コラーゲンとプロテオグリカンの細胞外マトリックス、軟骨細胞、および湿重量の 70～80%を占める水分から構成されている。関節軟骨は細胞密度が非常に低く、血管、神経、リンパ管も欠如しているため、自己修復能力が低く、損傷時の組織修復機構は起こりにくい。自家軟骨細胞移植術（ACI）は、4cm^{2}を超える軟骨損傷を硝子軟骨様組織で修復することが修復可能であり、良好な臨床成績が報告されている。移植組織が平均 12 ヶ月でヒアルロン酸様軟骨に成熟するという報告や修復組織が 12 ヶ月では線維軟骨様のまま、平均 19.8 ヶ月でヒアルロン酸様軟骨に成熟するとの報告がある。移植組織の成熟の過程と時間経過について解明されていないのが現状である。ACI 後の移植組織の状態を把握することは、治療効果の評価や長期予後の予測に役立つと考えられる。移植組織の状態を解析するためのゴールドスタンダードは侵襲的ではあるが、関節鏡評価と生検である。一方で MRI は軟骨損傷と修復を形態学的に評価する非侵襲的な方法である。標準的な 2 次元シーケンスやより高度な等方性 3 次元（3D）MRI を用いた膝関節プロトコルは、詳細な構造的評価が可能である。また、T1rho および T2 マッピングにより、質的評価が可能である。T1rho マッピングは関節軟骨のグリコサミノグリカン（GAG）濃度や水分量を評価することができ、T2 マッピングはコラーゲン配列や水分量を評価することができる。MRI の結果は関節鏡の評価を反映し、関節鏡や生検といったより侵襲的な手段を代替できるとする報告もあるが、これにはまだ議論の余地がある。
本研究では、アテロコラーゲンを用いた ACI 後の MRI による形態的・質的予後の時間経過を明らかにすること、関節鏡評価と MRI による転帰との関連を検討することを目的としている。
千葉県内における多施設共同研究である CaTCh study（Cartilage Treatment in Chiba）登録施設において 2016 年 1 月から 2018 年 4 月までに手術を施行し、24 ヵ月以上経過観察できた 21 例 21 膝を対象とした。また、年齢、性別、BMI、診断（外傷性軟骨損傷または離断性骨軟骨炎）、膝あたりの病変数、膝あたりの軟骨損傷の合計サイズ、病変部位などの患者背景を医療記録から調査した。MRI（1.5/3T）による構造的評価（3-D MOCART、MOCART2.0）および質的評価（T2、T1rho マッピング）を術後 6、12、24 ヶ月に実施した。3-D MOCART は移植組織および軟骨下骨の状態について Defect fill、Cartilage interface、Bone interface、Surface、Structure、Signal intensity、Subchondral lamina、Chondral osteophyte、Bone marrow edema、Subchondral bone、Effusion の 11 項目で詳細に記述して評価した。MOCART2.0 は Volume、Integration、Surface、Structure、Signal intensity、Bony defect/over growth、Subchondral changes の 7 項目を総合して 100 点満点で合計点数を評価した。
個人差、MRI 撮像条件の影響を除外するために Global T2 または T1rho index（移植組織の T2 値または T1rho 値を正常軟骨の T2 値または T1rho 値で割ったもの）を算出した。関節鏡によるセカンドルック評価は術後 12 ヶ月と 24 ヶ月にそれぞれ 4 膝と 15 膝で施行した。関節鏡視像は ICRS-CRA を用いて評価し、移植組織の充填率、正常組織との境界、表面の 3 項目を 12 点満点で評価した。12 点を GradeⅠ:normal、11～8 点を GradeⅡ:nearly normal、7～4 点を GradeⅢ: abnormal、3～0 点を GradeⅣ: severely abnormal と評価した。

3D MOCART は記述統計で解析した。MOCART2.0、Global T2（T1rho）index は各タイムポイントにおいてマンホイットニーU 検定で解析した。ICRS-CRA グレード別の MOCART2.0、Global T2（T1rho）index は分散分析で解析した。
最初の手術では関節鏡下に 0.4g の健常軟骨が採取した。軟骨組織から軟骨細胞を分離し、アテロコラーゲンゲルに埋め込み、2 回目の手術で移植するまで 4 週間培養した。2 回目の手術では、各病巣から損傷した軟骨組織を除去し、未熟な軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを移植した。移植組織を自家骨膜パッチで覆い、スーチャーアンカーとナイロン縫合糸で固定した。
男性は 12 人、女性は 9 人で、手術時の平均年齢は 42.5±13.8 歳（範囲は 15〜59 歳）であった。外傷による軟骨損傷は 20 例、離断性骨軟骨炎は 1 例、平均 BMI は 23.4±3.8 であった。病変部位は、内側大腿骨顆 7 膝、外側大腿骨顆 14 膝、内側脛骨顆 2 膝、外側脛骨顆 4 膝、大腿骨 9 膝、膝蓋骨 3 膝であった。平均欠陥サイズは 8.4±3.4cm2（4-17 cm2）であった。
3D-MOCART では 12 ヵ月後より構造的評価が改善する症例が増加し、Defect fill、Cartilage interface、Surface、Structure、Signal intensity において改善がみられた。一方で術後 6 カ月より軟骨下骨の変性を示す症例が増加し、Chondral osteophytes、Subchondral bone において悪化がみられた。MOCART2.0 は術後 6 ヶ月から 24 ヶ月の間に 57.5 から 71 に改善した($p<0.02$)。T2 値は術後 6 ヶ月から 24 ヶ月の間に 50ms から 32.7ms に短縮した($p<0.001$)。T1rho 値は術後 6 ヶ月から 24 ヶ月の間に 69.3ms から 58ms に短縮した（$p<0.001$）。術後 6 ヶ月から 24 ヶ月にかけて Global T2 index は 1.7 から 1.1 へ短縮し（$p<0.001$）、健常軟骨と同等な値まで改善した。同様に Global T1rho index は 1.5 から 1.3 に短縮し($p<0.001$)、健常軟骨と同等な値まで改善した。
関節鏡評価は術後 12〜24 ヵ月で 19 例 37 ヵ所に施行した。ICRS-CRA グレードは、12 ヶ月と 24 ヶ月の時点でそれぞれ 86%と 93%の病変で正常またはほぼ正常であり、良好な関節鏡所見を認めた。ICRS-CRA と MOCART2.0 の分散分析では MRI 構造的評価が良好な症例は関節鏡評価が良好であった。一方で、ICRS-CRA と T2 index の分散分析では、MRI 質的評価と関節鏡所見は一致しなかった。同様に ICRS-CRA と T1rho index の分散分析においても MRI 質的評価と関節鏡所見は一致しなかった。
リミテーションとしては術前 MRI を解析していないこと、移植組織の生検を施行していないこと、損傷の部位と数が統一されていないことがある。併用手術が移植組織の成熟過程に影響した可能性があり、HTO や ACL 再建術などの併用手術が施行されていることもリミテーションの１つと考えられた。
アテロコラーゲンを用いた ACI では術後 24 ヶ月までに移植組織の充填、周囲との癒合が改善し、構造的成熟が得られることが考えられた。一方で軟骨内骨棘、嚢胞、肉芽組織といった軟骨下骨の変性は早期に出現する可能性が考えられた。関節鏡セカンドルックでは過去の報告と比べて遜色のない良好な再鏡視所見を認めた。術後 24 ヶ月まで経時的に T2 index、T1rho index は短縮し、正常組織と同程度の値となった。このことから、術後 24 ヶ月までに移植組織の水分含有量、コラーゲン配列、プロテオグリカン量が改善し、質的成熟が得ら

れることが示唆された。ICRS-CRA と MOCART 2.0 は傾向が一致したが、T2 index、T1rho index と傾向は一致しなかった。このことから MRI による構造的評価は関節鏡評価を反映する可能性があり、軟骨修復手術の術後縦断的な経過観察に有用であると考えられた。