

膝軟骨損傷におけるアテロコラーゲン包埋自家軟骨移植後の 評価：T2 map と dGEMRIC による初期検討 [大会長賞記録]

林 貴史¹, 内田幸司¹, 中村 恩¹, 和田昭彦¹,
土江洋二¹, 吉廻 毅¹, 北垣 一¹, 蓼沼 拓²,
内尾祐司², 尾崎史郎³, 原 真司³, Hasnine Haque⁴,
野崎 敦⁴

¹島根大学医学部放射線医学講座 ²同整形外科科学講座 ³同附属病院放射線部
⁴GE 横河メディカルシステム株式会社

緒 言

関節軟骨は、細胞増殖、血流に乏しい組織であり、修復能は低い。このため、自然治癒の可能性は低く、放置しておくことと損傷は増悪する。そして、損傷の悪化に伴い、関節の機能障害を来し、患者の QOL 低下を招く。

このことから、様々な軟骨修復法が考案されているが、いまだにゴールドスタンダードはないのが現状である。その中で単層培養を利用した培養自家細胞軟骨移植 (ACI) は良好な成績が報告され、世界各国で行われている。

単層培養による培養自家軟骨細胞移植は、骨膜でパッチした欠損部に培養軟骨細胞を浮遊液の状態で移植する方法である。

しかしながら、ACI の問題点として、①移植された軟骨細胞は三次元的空間である軟骨欠損部に均一に分布せず、偏在する可能性が高いこと、②移植された軟骨細胞は骨膜縫合部の隙間から漏出し得る可能性があること、③再生組織に最も必要な足場が存在しないことが挙げられる。

これらの問題点を克服する方法の一つとして、アテロコラーゲン包埋自家軟骨移植術がある。単層培養を用いた ACI の問題を克服する

ためには軟骨細胞移植ではなく、軟骨細胞と基質とで三次元的に構築された軟骨様組織を移植する方が有利である。

本法は、アテロコラーゲンゲルを軟骨細胞増殖の足場とし、軟骨細胞をゲルに包埋・培養し、軟骨細胞と基質からなる組織を欠損部に移植する。アテロコラーゲン包埋移植は組織学的に良好なヒアリン軟骨によって修復されることが証明されている。

単層培養自家軟骨移植において dGEMIC を用いた移植部の評価は既に報告があるが^{1),2)}、本法についての報告はまだない。

アテロコラーゲンを担体とする本法は単層培養 ACI とは組織学的に異なる手法で、dGEMIC および T₂ により、移植部を評価することは臨床的に意義がある。

目 的

今回、我々はアテロコラーゲン包埋自家軟骨移植後患者について、膝軟骨移植部と健常部における造影後 T₁ 緩和時間 (T_{1post}) と T₂ 緩和時間 (T₂) を測定し、両者を比較検討した。

キーワード cartilage, MR imaging, Gadolinium-enhanced, T₂ map, autologous chondrocyte implantation

対象と方法

1. 対象

対象は、外傷、変形性膝関節症による関節軟骨欠損でアテロコラーゲン包埋自家軟骨移植を施行した患者4例(年齢:21~44歳. 男性1例, 女性3例. 移植後2~8年経過)である. 移植部位は大腿骨内顆および膝蓋骨である.

2. 方法

撮像機種は、1.5T MR装置(Gyroscan, Philips社製), および3T MR装置(Signa HDx, GE社製)である. 撮像条件は、1.5T MRIについては、プロトン密度強調画像(2D-FSE) TR/TE=2000/18 ms, slice/gap=3.0/0.3 mm, FOV=16×14 cm, matrix 512×512, NEX=2 T₁ map (2D-FSEIR): TR/TE=760/11.9 ms, TI=100, 300, 500, 1000, 1500 ms slice/gap=3.0/1.0 mm, FOV=16×16 cm, matrix=256×160, NEX=1.0 T₂ map (2D-FSE): TR/TE=760/11.9 ms, slice/gap=5.0/0.0 mm, FOV=23×23 cm, matrix=256×256, NEX=2. 3.0T MRIについては、プロトン密度強調画像(2D-FSE) TR/TE=3500/21 ms, slice/gap=4.0/1.0 mm, FOV=15×15 cm, matrix 384×256, NEX=2 T₁ map (2D-SEIR): TR/TE=3000/11.9 ms, TI=#1/#2, slice/gap=3.0/1.0 mm, FOV=16×16 cm, matrix=256×160, NEX=1.0 (TI=#1; 50, 100, 300, 500, 1500 ms #2; 100, 300, 500, 1000, 1500 ms) T₂ map (2D-FSE): TR/TE=1000/7.7~61.9 ms, slice/gap=3.0/1.0 mm, FOV=15×15 cm, matrix=256×160, NEX=2. 撮像断面は、大腿骨は矢状断像, 膝蓋骨は横断像で撮像した.

3. 撮像手順

撮像手順は以下のとおりである.

- ① 形態画像(プロトン密度強調画像)撮像.
- ② 造影前 T₁ map を撮像
- ③ Gd-DTPA²⁺ 造影剤 (2倍量, 0.2 mmol/kg)

を静注(肘窩静脈).

④ 歩行運動(ドレッドミルにて3 km/hourの設定で10分間施行).

⑤ 静注2時間後 T_{1post} map を撮像.

4. T₁, T₂値の測定

T₁, T₂の測定は、アテロコラーゲンゲルおよび健常軟骨, 移植部について行った.

T₁ map は、GEYMS より提供された DT₁ map で作成した (Fig. 1a). T₂ map については、Cartigram (Functool ver 4.4, GE社製) で作成した (Fig. 1b).

また、健常軟骨は手術、関節鏡の所見を参考に健常と判断した非荷重部軟骨とし、移植部は、手術所見、プロトン密度強調画像を参考に部位を決定した.

これらに ROI (円形, 2~3 mm²) を設定し、T₁, T₂値の測定を行った.

結 果

アテロコラーゲンゲルについては、T₁ (1.5T/3T)=2262/2437 ms, T₂ (1.5T/3T)=341/409 ms であった. 健常部および移植部について、T₂は、39±2.3 (32~43) ms, 53±4.1 ms (41~58) であった. T_{1post} は、平均 397±38 ms (324~487 ms), 平均 417±30 ms (366~498 ms) であった.

対応のある t 検定で、T_{1post} については両者間に有意な差は認められなかった (Fig. 2a). T₂ に関しては、健常部と移植部との間に有意差 (p=0.0006) を認め、健常部に比べ移植部の T₂ は延長傾向にあった (Fig. 2b).

考 察

関節軟骨の T₂ は、軟骨内の含水量やコラーゲン線維のネットワークを反映しているといわれている^{3)~5)}. 軟骨損傷で、膠原線維ネット

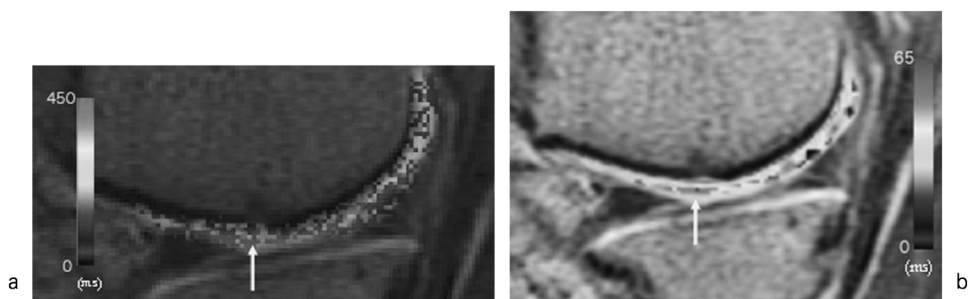


Fig. 1. 44-years-old woman with ACI

a) T_{1post} map (dGEMRIC)

b) T₂ map

T_{1post} map (a) and T₂ (b) maps for a 44-year-old female with autologous chondrocyte implantation. According to the T_{1post} map, the reparative tissue (arrow) has a GAG level comparable to that of normal tissue, while T₂ makes it possible to distinguish reparative tissue (arrow) from adjacent tissue. An elevated T₂ level is therefore believed to relate to an incomplete collagen network in the graft.

ms : milliseconds

Arrow : the graft

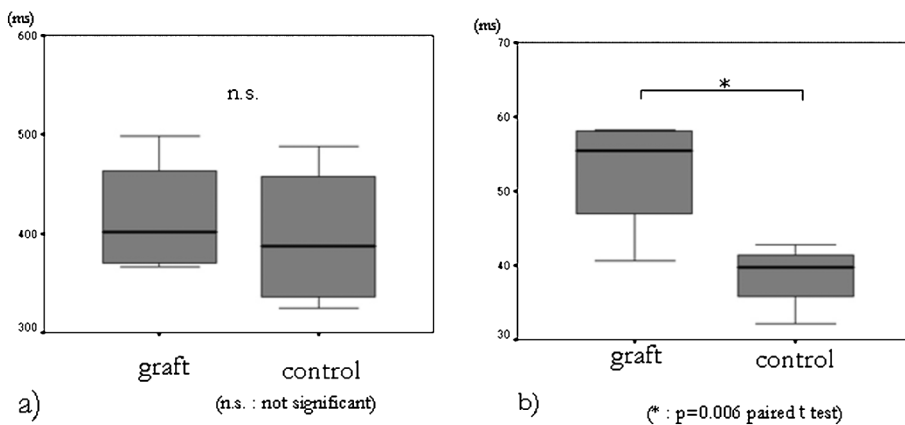


Fig. 2.

a) T_{1post} map (dGEMRIC)

b) T₂ map

The average T_{1post} values of graft and normal cartilage showed no significant difference (a). The average T₂ values showed a significant difference ($p=0.006$) (b).

ms : milliseconds

ワーク、三次元的層構造の消失や水分量の増加で、T₂は高値となる。

Glycosaminoglycan (GAG) は、プロテオグリカンの主成分で、軟骨の弾性力保持に重要な

成分である。T_{1post} (造影後の T₁ 短縮) とこの GAG 量とに一定の関係があると報告されている^{6)~8)}。また、軟骨損傷で、T_{1post} は短縮するとされている。軟骨内の GAG は、負の電荷を

有するため、健常な状態では負の電荷を有し、Gd-DTPA²⁻は相反する分布をとる。反対に損傷軟骨ではGAGは減少するため、Gdが分布するようになる。その結果、その領域のT₁短縮が生じる。

今回、T_{1post}については健常部と移植部の間に有意差がなく、両者GAG分布に差があるとはいえない。また、T₂に関しては、移植部の方が健常部よりもT₂は延長しており、軟骨の層構造、コラーゲン線維が健常部に比し乏しい、あるいは水成分が健常部に比し多いことが推定される。

以上の結果からは生検による組織所見（移植部は健常部に比べ、内部の三次元構造は異なるが、GAGの分布は近い）と類似したものとなっている。

今回の検討の問題点として、対象症例数が少ないこと、異なる磁場強度（3T, 1.5T）でのT₁値を一緒に評価していること、空間分解能等の撮像技術の問題、T₁の造影前後での変化については不詳であることが挙げられる。

今回の検討で1症例（39歳女性；3T MRIで撮像）のみであるが、造影前T₁緩和時間（T_{1pre}）を撮像していた。その症例のT_{1post}は健常部と移植間（428 ms, 428 ms）には差がなかったが、T_{1pre}については両者間（健常部：422 ms, 移植部：464 ms）で異なり、移植部のみで明らかなT₁短縮がみられた。

今回、軟骨細胞を包埋、増殖させた移植組織についてのT₁は未知であるが、アテロコラーゲンゲルのT₁の測定値から、移植組織の成熟度により健常軟骨との差は無視できないと思われた。

健常部と損傷軟骨のT₁にはほとんど差がなく、dGEMRICでは、時間の節約からT_{1pre}を省略し、T_{1post}のみを測定する^{9)~11)}。一方で、Watanabeらは、造影MRによるACI後の軟骨評価では、 ΔR_1 ($R_{1post} - R_{1pre}$)のみがGAGと相関しており、R_{1pre}, R_{1post}は相関がなかったと報告し、ACI後の評価には、 ΔR_1 が重要と

述べている²⁾。

以上のことから、今後は移植組織の成熟度を評価する観点から、アテロコラーゲン包埋自家軟骨移植でも、dGEMRIC (T_{1post}) に、T_{1pre}を追加する必要があると考えた。

結 語

アテロコラーゲン包埋自家軟骨移植術後の軟骨評価について、dGEMRIC, T₂ mapを用いた初期検討を報告した。

文 献

- 1) Gillis A, Bashir A, Mckeon B, et al. : Magnetic resonance imaging of relative glycosaminoglycan distribution in patients with autologous chondrocyte transplants. Invest Radiol 2001 ; 36 : 743-748
- 2) Watanabe A, Wada Y, Obata T, et al. : Delayed gadolinium-enhanced MR to determine glycosaminoglycan concentration in reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation : preliminary results. Radiology 2006 ; 239 : 201-208
- 3) Nieminen MT, Rieppo J, Silvennoinen J, et al. : Spatial assessment of articular cartilage proteoglycans with Gd-DTPA-enhanced T₁ imaging. Magn Reson Med 2002 ; 48 : 640-648
- 4) Williams A, Gillis A, McKenzie C, et al. : Glycosaminoglycan distribution in cartilage as determined by delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) : potential clinical applications. AJR Am J Roentgenol 2004 ; 182 : 167-172
- 5) Bashir A, Gray ML, Hartke J, et al. : Nondescriptive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. Magn Reson Med 1999 ; 41 : 857-865
- 6) Fragonas E, Mlynárik V, Jellús V, et al. : Correlation between biochemical composition and magnetic resonance appearance of articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 1998 ; 6 : 24-32
- 7) Xia Y, Moody JB, Burton-Wurster N, et al. :

- Quantitative *in situ* correlation between microscopic MRI and polarized light microscopy studies of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001 ; 9 : 393-406
- 8) Xia Y, Moody JB, Alhadlaq H : Orientational dependence of T₂ relaxation in articular cartilage : a microscopic MRI (microMRI) study. *Magn Reson Med* 2002 ; 48 : 460-469
- 9) Bashir A, Gray ML, Burstein D : Gd-DTPA₂- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 665-673
- 10) Bashir A, Gray ML, Boutin RD, et al. : Glycosaminoglycan in articular cartilage : *in vivo* assessment with delayed Gd(DTPA)₂-enhanced MR imaging. *Radiology* 1997 ; 205 : 551-558
- 11) Tiderius CJ, Olsson LE, Leander P, et al. : Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in early knee osteoarthritis. *Magn Reson Med* 2003 ; 49 : 488-492

Delayed Gadolinium-enhanced MR to Evaluate Reparative Cartilage after Autologous Chondrocyte Implantation [Presidential Award Proceedings]

Takafumi HAYASHI¹, Kouji UCHIDA¹, Megumi NAKAMURA¹,
Akihiko WADA¹, Youji TSUCHIE¹, Takeshi YOSHIKAWA¹,
Hajime KITAGAKI¹, Taku TADENUMA², Yuji UCHIO²,
Shiro OZAKI³, Shinji HARA³, Haque HASNINE⁴,
Atsushi NOZAKI⁴,

¹*Department of Radiology, ²Department of Orthopedics, Shimane University Faculty of Medicine
89-1 Enya, Izumo, Shimane 693-8501*

³*Department of Radiology, Shimane University Hospital*

⁴*GE Yokogawa Medical Systems*

Delayed gadolinium (Gd)-enhanced T₁ and T₂ values reflect the glycosaminoglycan (GAG) content and collagen network integrity in cartilage.

We evaluated graft integrity after autologous chondrocyte implantation (ACI) with atelocollagen by measuring T₁ and T₂ relaxation time after intravenous injection of contrast medium.

We examined 4 patients (aged 21 to 44 years) with ACI, using 1.5- and 3.0-tesla magnetic resonance (MR) scanners. Contrast medium containing Gd-DTPA was administered intravenously at double doses, subjects were made to exercise their knee joint for 10 min, and MR images were taken 2 hours after contrast injection. T₁- and T₂-calculated images were produced, and the regions of interest (ROI) were set in the reparative tissue and normal cartilage in each knee.

The average postcontrast T₁ values (T_{1post}) of graft and normal cartilage were 417 ± 30 ms and 397 ± 38 ms, which were not significantly different. The average T₂ values were 53 ± 4.1 ms and 39 ± 2.3 ms, which were significantly different (*P* = 0.006).

The results suggest that the grafts had an almost normal GAG content, but not a normal collagen network in the cartilage.

However, we think that the maturation or integrity of the graft should be interpreted based on both the T_{1post} value and the precontrast T₁ (T_{1pre}) value of the reparative tissue because the T_{1pre} value of reparative tissue may vary with the degree of maturation or integrity.

Delayed gadolinium-enhanced MR imaging using T₁ and T₂ measurements is therefore considered a useful, noninvasive method to evaluate the graft after ACI with atelocollagen.