

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01419

研究課題名(和文) 脊椎器械固定術後の血液マーカーによる簡易骨癒合診断システムの開発

研究課題名(英文) Development of the bone union diagnosis using blood marker system after instrumented spinal fixation

研究代表者

村上 秀樹 (Murakami, Hideki)

岩手医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：20285604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脊椎器械固定術後の骨癒合を定量的に診断するために、フッ素の血清マーカーとして有用性について検討した。器械使用群と非使用群を比較したところ、使用群で術後3ヶ月までフッ素濃度が上昇し、骨と金属の微細な摩擦で骨中フッ素が漏出したためと考えられた。その後のフッ素濃度低下は骨癒合の過程で骨と金属が制動化されたことを示しており、骨癒合を反映している可能性が示唆された。更に、脊椎器械固定術後のMRIアーチファクトに関して検討した。長さ50mm、径5.5、6.0mmの純Ti、Ti合金、CoCrのロッドのアーチファクトを測定したところ、純Ti、Ti合金で有意に小さく、径別や撮像周波数別では有意差なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の骨癒合判定は、画像診断により実施されているが、X線被曝による侵襲性を伴う。また、診断のための画像は形態学的であり、実際の骨癒合を正確に診断することは容易ではない場合も多い。一方、血清バイオマーカーによる骨癒合判定は、採血のみで低侵襲かつ高頻度実施でき、定量的に評価できるものと考えられる。検査の高頻度化、定量化は、骨癒合診断の正確性向上に寄与し、器械固定術後の骨癒合の診断管理法を大きく刷新できる可能性がある。また、脊椎器械固定術後は、矯正や除圧を評価する上でMRIが必須となるが、撮像時の金属アーチファクトが懸念される。アーチファクト低減について検討した本研究は、将来有用な情報になると考える。

研究成果の概要(英文)：Bone union after spinal fusion surgery with instrumentation has been determined only with imaging studies. Therefore, we evaluated the usefulness of the serum ionic fluoride (SIF) concentration as a biomarker of the bone union status. We enrolled 25 patients who underwent spinal surgery, and we divided patients into three groups with and without instrumentation (G1, G2, and G3). We collected the fasting serum level preoperatively and on 1 day, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months, and 6 months postoperatively, and measured SIF concentrations. SIF concentrations in groups with instrumentation (G2 and G3) increased between 2 weeks and 3 months postoperatively and decreased at 6 months postoperatively. A SIF concentration that is higher postoperatively than preoperatively may indicate unstable bone union, whereas a lower SIF concentration postoperatively than preoperatively may indicate stable bone union. We concluded that the SIF concentration may be useful for diagnosing bone union.

研究分野：脊椎脊髄病外科学

キーワード：脊椎器械固定術 骨癒合 フッ素 MRI アーチファクト

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

近年、金属インプラントを用いた脊椎器械固定術が急速に普及している。脊椎疾患に対する器械固定術において器械固定部位には骨移植を施行し、この移植骨が脊椎と癒合することで矯正位を安定した状態維持することが可能である。この骨癒合の確認は非常に重要であるが、画像診断（単純 X 線、CT、MRI）などの形態学的な情報により総合的に骨癒合の状況を判断しているのが現状である。また、X 線画像撮影には被曝による侵襲性があり、多種にわたる画像検査を多数回行わなければならないため医療費の高騰が大きな問題となっている。この様な画像検査に代わって、定量的に骨癒合判定することが可能なバイオマーカーがあれば、骨癒合の進行を経時的に把握することができ、臨床への治療方針決定に際して非常に重要である。フッ素は硬組織と関連の深い元素である。骨芽細胞の増殖を促進して骨形成を促進し、骨吸収を抑制する作用を有することが示唆されている。血清イオン性フッ化物（SIF）濃度は、骨代謝の変化を直接反映していると示唆されている。我々は脊椎器械固定術後に骨癒合が獲得されない場合には椎体と cage 間の摩擦により、骨中のフッ素が血液中に放出され、SIF 濃度が上昇するものと考え、SIF 濃度が骨癒合判定マーカーとして利用できるのではないかと考えた。本研究では、脊椎固定術前後の SIF 濃度を経時的に測定し、画像評価を交え骨代謝・骨癒合との関連について検討した。

## 2. 研究の目的

本研究は、脊椎器械固定術後の骨癒合の確認に有用な血液学的骨癒合マーカーの候補として、固定器械材料を構成する Ti、Co、Cr、Ni、V と、骨組織から血液中に放出される F と Sr に着目し、術後から骨癒合が得られるまでの間、これらの元素の血清中の濃度を測定し、マイクロモーションによる固定器械の擦れとの関連性、画像診断による骨癒合判定との相関性を明らかにし、骨癒合判定マーカーとしての可能性について提唱する。我々は特に脊椎固定術前後の血清フッ素イオン濃度の推移から骨代謝を推測し、骨癒合の状況との関連について評価し、臨床における骨癒合判定マーカーとしての意義について検討した。

また、前述のごとく近年の脊椎手術における金属インプラントの役割は大きく、手術成績の向上に大きな貢献をもたらしている。術後の矯正や除圧固定の状況を確認するために MRI は必須の画像検査となっているが、金属インプラントを使用した術後患者の MRI 検査においては、検査中の金属インプラントによる安全性の問題や画像アーチファクト発生などの課題が生じる。現在の臨床においては 1.5 Tesla (T) や 3T の magnetic resonance imaging (MRI) が多く使用されているが、MRI の静磁場強度があがる程、空間分解能が増し画質の向上をもたらすため、近い将来 7T 超高磁場 MRI が臨床導入される可能性がある。このため、追加研究として 7-T MRI で使用される撮像シーケンスを用いて脊椎インプラントに対するアーチファクトを定量化し、アーチファクトの各シーケンスの差異および減弱方法を検討した。

## 3. 研究の方法

岩手医科大学付属病院整形外科で脊椎手術を施行した患者 25 例を対象とした。男性 9 例、女性 16 例であり平均年齢は 62.8 歳 (32-82) であった。患者を以下の 3 群に分類した。固定金属器械を用いずに除圧手術を施行した群を Group 1 (G1)、1-2 椎間の

椎体間固定を施行した群を Group2 (G2), 3 椎間以上の椎体間固定かつ 5 椎間以上の後方固定を施行した群を Group3 (G3) とした. G1 は 6 例, G2, は 11 例, G3 は 8 例であった. 手術前および術後 1 日 (D1), 1 週間 (D7), 2 週間 (D14), 1 ヶ月 (D30), 3 ヶ月 (D90), 6 ヶ月後 (D180) の空腹時血液を 5ml 採取し, SIF 濃度はフッ化物イオン電極を検出器とするフローインジェクション分析装置を使用した. また入院翌朝の朝食前に血液を採取し, albumin (Alb), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine (Cre) を測定し 3 群間で比較した. 統計処理は 3 群間の差異の検討は一元配置分散分析を用い, 多重比較には Bonferroni 法を用いた. 各採血時間別 SIF 濃度と術前との差の比較には Dunnett 法, 採血時間別 SIF 濃度の差の比較には Tukey 法を用いた. 有意確率は両側 0.05 とした.

追加研究である 7-T MRI での脊椎インプラントに対するアーチファクトの定量化では, American Society for Testing and Materials (ASTM) が定めるガイドラインに基づいて撮像および計測を施行した. 測定装置は GE 社製の 7.0 T Discovery MR 950 および, Nova Medical 社製の Quadrature transmission and thirty-two channels receiver head coil を使用した. 測定対象は, 長さ 50 mm, 径 5.5 mm と 6.0 mm の純チタンおよびチタン合金, コバルトクロムのロッドをとした. ベジタブルオイルを満たしたアクリル製内に対象物を設置し, 以下の 5 つのシークエンスで撮像し, 発生したアーチファクトの距離と体積比を測定した. 撮像シークエンスは, 3D T1 強調 spoiled gradient echo (3D T1 SPGR), 3D T2\*強調 SPGR(3D T2\* SPGR), 3D T2 強調 fast spin echo (3D T2 FSE), zero echo time (ZTE), diffusion 強調 echo-planar imaging (DWI) とした. 周波数エンコード方向は上下・前後方向とした.

#### 4. 研究成果

##### ・脊椎固定術前後の SIF 濃度

1. 3 群間において, Alb に有意差があったが ( $p=0.031$ ), 収縮期血圧, 拡張期血圧, AST, ALT, および eGFR の統計学的有意差はなかった.
2. 術前の SIF 濃度は 3 群間でほとんど差はなく  $0.811\sim 0.826\ \mu\text{mol/l}$  の範囲であった.
3. G1 では, D1 で  $0.789\ \mu\text{mol/l}$ , D7 および D14 で  $0.863\ \mu\text{mol/l}$ , D30 で  $0.837\ \mu\text{mol/l}$ , D90 で  $0.784\ \mu\text{mol/l}$  および D180 で  $0.563\ \mu\text{mol/l}$  であった. D1 でわずかに減少し, D7 および D14 でわずかに増加し, D30 から D180 に減少した. D180 の SIF 濃度は, D7 ( $p=0.026$ ), D14 ( $p=0.024$ ), および D30 ( $p=0.05$ ) のレベルより有意に低かった.
4. G2 では, D1 で  $0.668\ \mu\text{mol/l}$ , D7 で  $0.795\ \mu\text{mol/l}$ , D14 で  $0.847\ \mu\text{mol/l}$ , D30 で  $0.953\ \mu\text{mol/l}$ , D90 で  $0.890\ \mu\text{mol/l}$ , および D180 で  $0.700\ \mu\text{mol/l}$  であった. D1 および D180 の SIF 濃度は, D30 (それぞれ  $p=0.011$  および  $p=0.042$ ) および D90 ( $p=0.010$  および  $p=0.037$ ) より有意に低かった.
5. G3 では, D1 で  $0.811\ \mu\text{mol/l}$ , D7 で  $0.663\ \mu\text{mol/l}$ , D14 で  $0.847\ \mu\text{mol/l}$ , D30 で  $0.905\ \mu\text{mol/l}$ , D90 で  $0.963\ \mu\text{mol/l}$ , D180 で  $0.763\ \mu\text{mol/l}$  であった. D1 は術前と同レベルであり, D7 の SIF 濃度は  $0.151\ \mu\text{mol/l}$  減少し, D14 から D90 までそれぞれ  $0.0369\ \mu\text{mol/l}$  および  $0.151\ \mu\text{mol/l}$  に増加し, D180 で  $0.0463\ \mu\text{mol/l}$  に減少した. D7 の SIF 濃度は D90 よりも有意に低かった ( $p=0.034$ ).

6. 固定金属を使用しない G1 では SIF 濃度は術後 D30 と D180 の間で減少したが、固定金属器械を使用した G2, G3 では D14 と D90 の間で増加し、D180 では減少した。

固定金属器械を使用した群で術後に SIF 濃度が上昇したことは、骨と金属の摩擦により血中へ骨中フッ素が漏出し、SIF 濃度の低下は骨癒合の過程で次第に骨と金属が制動化したことを示している可能性がある。これは SIF 濃度が骨癒合の状況を反映している可能性を示しており、今後さらなる研究が必要である。

#### ・7-T MRI での脊椎インプラントに対するアーチファクト

1. 材質別のアーチファクトの距離は、純チタンとチタン合金がコバルトクロムと比較し有意に小さかった ( $p < 0.01$ , Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction). 径別では、純チタンで径 5.5mm より径 6.0mm が有意におおきかった ( $p < 0.05$ , Wilcoxon signed rank test) が、チタン合金、コバルトクロムでは差はなかった ( $p = 0.067, 0.103$ , Wilcoxon signed rank test). 設置方向別では、チタン合金では静磁場方向に対して垂直に設置時の方が、水平に設置したときよりアーチファクトが大きかった ( $p < 0.05$ , Wilcoxon signed rank test) が、純チタン、コバルトクロムでは差はなかった ( $p = 0.112, 0.086$  Wilcoxon signed rank test). シークエンス別では、純チタンとチタン合金では、 $ZTE = 3D T2 FSE < 3D T1 SPGR < 3D T2^* SPGR$  であった (Steel-Dwass test). コバルトクロムでは、 $ZTE < 3D T2 FSE$ ,  $ZTE < 3D T1 SPGR$  であったが、 $3D T2 FSE$  と  $3D T1 SPGR$  で有意差はなかった (Steel-Dwass test).
2. アーチファクトの体積比は純チタン、チタン合金がコバルトクロムと比較し有意に小さかった。 ( $p < 0.01$ , Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction). 径別では、いずれの金属でも有意差はなかった ( $p = 0.182-0.836$ , Wilcoxon signed rank test). 設置方向別では、全ての材質で、静磁場方向に対して垂直にロッドを設置した方がアーチファクトは小さかった ( $p < 0.01$ , Wilcoxon signed rank test). シークエンス別では、チタン合金では、純チタンとチタン合金では  $ZTE$  と  $3D T2 FSE$ ,  $3D T2 FSE$  と  $3D T1 SPGR$  間に有意差はなかったが、 $ZTE$  は  $3D T1 SPGR$  より有意にアーチファクトは小さかった。また、 $3D T2^* SPGR$  は他のシークエンスと比較して有意にアーチファクトが大きかった。コバルトクロムでは、 $ZTE$  は、 $3D T1 SPGR$ ,  $3D T2 FSE$  より有意にアーチファクトが小さく、 $3D T1 SPGR$ ,  $3D T2 FSE$  間に有意差はなかった。

#### 〈引用文献〉

- ① Gruber HE, Baylink D: The effects of fluoride on bone. Clin Orthopaedics and Related Res, 267: 264 -277, 1991.
- ② Sato H, Tanno K, Murooka G, Serum Ionic Fluoride Concentrations Are Significantly Decreased After Treatment With Alendronate in Patients With Osteoporosis. Clinical Chemical Act 2011 2011 Nov 20;412:2146-2149
- ③ Tsukimura I, Murakami H, Sasaki M, et al. Assessment of magnetic field interactions and radiofrequency - radiation - induced heating of metallic spinal implants in 7 T field. J Orthop Res. 2017; 35: 1831-1837.

- ④ Moser E, Stahlberg F, Ladd ME, Trattnig S. 7-T MR—from research to clinical applications? *NMR Biomed.* 2011; 25: 695-716.
- ⑤ American Society for Testing and Materials (ASTM). ASTM F2119 - 07 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants. West Conshohocken: ASTM International; 2013.
- ⑥ Madio DP, Irving JL. Ultra - fast imaging using low flip angles and fids. *Magn Reson Med.* 1995; 34: 525-529.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oikawa R, Fujita Y, Murakami, Endo H, Yamabe D, Chiba Y, Abe Y, Doita M.	4. 巻 484
2. 論文標題 Evaluation of the serum ionic fluoride concentration as a biomarker of bone metabolism post-spinal fusion surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 132-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2018.05.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Chiba, Hideki Murakami, Makoto Sasaki, Hirooki Endo, Daisuke Yamabe, Daichi Kinno, Minoru Doita	4. 巻 2(3): e1064
2. 論文標題 Quantification of metal induced susceptibility artifacts associated with ultrahigh field magnetic resonance imaging of spinal implants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOR Spine	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jsp2.1064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 及川諒介、村上秀樹、藤田友嗣、遠藤寛興、山部大輔、土井田稔
2. 発表標題 血清中フッ素イオン濃度による脊椎固定術後の骨代謝に関する検討
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 及川諒介、村上秀樹、藤田友嗣、遠藤寛興、山部大輔、土井田稔
2. 発表標題 血清中フッ素イオン濃度による脊椎固定術後の骨代謝に関する検討
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Oikawa R, Murakami H, Endo H, Yamabe D, Doita M
2. 発表標題 Bone Metabolism after Spinal Fusion Surgery Using Serum Ionic Fluoride Concentration
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Chiba, Murakami H, Endo H, Yamabe D, Doita M
2. 発表標題 Ultra high-field magnetic resonance imaging and the quantification of metal-induced susceptibility artifacts associated with spinal implants at 7T
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉佑介, 村上秀樹、遠藤寛興、山部大輔、土井田稔
2. 発表標題 7T MRI撮像時のzero echo timeによる脊椎インプラントアーチファクト低減の検討
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉佑介, 村上秀樹、遠藤寛興、山部大輔、土井田稔
2. 発表標題 脊椎インプラントの超高磁場MRIにおける金属アーチファクトの定量的検討
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山部 大輔  (Yamabe Daisuke)  (30767512)	岩手医科大学・医学部・助教   (31201)	
研究分担者	土井田 稔  (Doita Minoru)  (60237170)	岩手医科大学・医学部・教授   (31201)	
研究分担者	遠藤 寛興  (Endo Hirooki)  (60458172)	岩手医科大学・医学部・講師   (31201)	