

論文内容の要旨

Evaluation of the serum ionic fluoride concentration as a biomarker of bone metabolism post-spinal fusion surgery

(バイオマーカーとしての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)

(及川諒介, 村上秀樹, 藤田友嗣, 遠藤寛興, 山部大輔, 千葉祐介, 安部悠一郎, 土井田稔)

(Clinica Chimica Acta 484 巻, 2018 年 9 月掲載)

I. 研究目的

脊椎器械固定術においては画像診断のみでは正確に骨癒合を診断することが困難な場合もあり, 単純 X 線の他にも CT, 断層撮影, MRI などの所見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. そのため, 被験者の被曝や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の医療費の高騰などが大きな問題となっている. フッ素は骨などの硬組織と関わりの深い生体元素の 1 つであり, 血清中フッ素イオン [Serum Ionic Fluoride (SIF)] 濃度は骨代謝の変化を直接反映することが示唆されている. 我々は脊椎固定術前後の SIF 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.

II. 研究対象ならび方法

2016 年 3 月から 2016 年 12 月までに, 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 Group 2 (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 Group 3 (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.

III. 研究結果

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。

IV. 結 語

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。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

副査 教授 土井田 稔 (整形外科学講座)

副査 教授 西村 行秀 (リハビリテーション医学科)

フッ素は骨などの硬組織と関わりの深い元素の1つであり、血清中フッ素イオン [Serum Ionic Fluoride (SIF)] 濃度は骨代謝の変化を直接反映することが示唆されている。本研究論文は腰椎疾患を要する 25 例の脊椎固定術前後の SIF 濃度を、従来法より感度の高いフローインジェクション分析装置を用いて測定し、その推移から骨代謝の変化を推測し、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ものである。その結果、固定金属器械を使用した群で術後に SIF 濃度が上昇し、術後 6 ヶ月時に 3 群ともにおいて SIF 濃度の低下を認めた。以前から、骨と金属との摩擦の関係が報告されており、術後早期には摩擦によって血中へ骨中フッ素が漏出したものと考えられ、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唆され、有益な知見を得ることができた。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

骨代謝におけるフッ素の役割、フローインジェクション分析装置を用いたフッ素の測定原理、脊椎固定術前後における血中フッ素濃度の測定の意義について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

1) Assessment of magnetic field interactions and radiofrequency-radiation-induced heating of metallic spinal implants in 7 T field: Ultrahigh-field effects on metallic implants (7 T 磁場における金属脊柱インプラントの磁場相互作用と高周波放射誘起加熱の評価) (月村悦子, 他 6 名と共著)

Journal of Orthopaedic Research 35 巻, 8 号.

2) Evaluation of Water Retention in Lumbar Intervertebral Disks Before and After Exercise Stress With T2 Mapping (T2 マッピングを用いた運動ストレス前後の腰椎椎間板における保水性の評価) (張簡鴻宇, 他 6 名と共著) Spine 41 巻, 7 号.