



Title	腰椎椎体間固定術後に生じる椎体骨髄浮腫の臨床的意義に関する研究
Author(s)	長谷川, 裕一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15912号
Issue Date	2024-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k15912
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92169
Type	theses (doctoral)
File Information	HASEGAWA_Yuichi.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

腰椎椎体間固定術後に生じる椎体骨髄浮腫の臨床的意義に関する研究

(Studies on clinical significance of vertebral bone marrow edema after lumbar
interbody fusion surgery)

2024 年 3 月

北海道大学

長谷川 裕一

学 位 論 文

腰椎椎体間固定術後に生じる椎体骨髄浮腫の臨床的意義に関する研究

(Studies on clinical significance of vertebral bone marrow edema after lumbar
interbody fusion surgery)

2024 年 3 月

北海道大学

長谷川 裕一

目 次

発表論文目録および学会発表目録	・ ・ ・ ・ ・ 1 頁
要旨	・ ・ ・ ・ ・ 2 頁
略語表	・ ・ ・ ・ ・ 4 頁
緒言	・ ・ ・ ・ ・ 5 頁
対象と方法	・ ・ ・ ・ ・ 8 頁
結果	・ ・ ・ ・ ・ 14 頁
考察	・ ・ ・ ・ ・ 17 頁
結論	・ ・ ・ ・ ・ 20 頁
謝辞	・ ・ ・ ・ ・ 22 頁
利益相反	・ ・ ・ ・ ・ 23 頁
引用文献	・ ・ ・ ・ ・ 24 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の学術誌に掲載された。

Yuichi Hasegawa, Masahiro Kanayama, Fumihiro Oha, Yukitoshi Shimamura, Takeru Tsujimoto, Tomoyuki Hashimoto, Norimasa Iwasaki.

Patterns of Vertebral Bone Marrow Edema in the Normal Healing Process of Lumbar Interbody Fusion: Baseline Data for Diagnosis of Pathological Events.

Spine (Phila Pa 1976) 48 (5): 358-363, 2023

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yuichi Hasegawa, Masahiro Kanayama, Fumihiro Oha, Yukitoshi Shimamura, Takeru Tsujimoto, Katsuro Ura, Hisataka Suzuki, Tomoyuki Hashimoto

Bone marrow edema after lumbar interbody fusion and its clinical relevance

48th International Society for the Study of the Lumbar Spine, Boston Marriott Copley Place, Boston, USA. May 9-13, 2022. (General Poster Session)

2. 長谷川 裕一, 金山 雅弘, 大羽 文博, 嶋村 之利, 辻本 武尊, 田中 将, 釜場 大介, 橋本 友幸, 岩崎 倫政

腰椎椎体間固定術正常経過例の術後早期の MRI 画像の検討

第 51 回日本脊椎脊髄病学会, パシフィコ横浜, 横浜市, 2022 年 4 月 21 日-23 日(ポスター)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 長谷川 裕一

学 位 論 文 題 名

腰椎椎体間固定術後に生じる椎体骨髄浮腫の臨床的意義に関する研究

(Studies on clinical significance of vertebral bone marrow edema after lumbar interbody fusion surgery)

【背景と目的】骨髄浮腫は magnetic resonance imaging (MRI)を用いて評価され、脊椎領域に関しては骨髄炎、椎体骨折、椎間板変性、腫瘍、骨癒合不全などの脊椎病変に対する診断的価値を有している。椎体の骨髄浮腫は局所的な炎症反応や海綿骨の微小骨折の結果生じる浸出液や出血を反映すると報告されている。MRIにおける椎体の骨髄浮腫の定義はT1強調画像における低信号域かつ脂肪抑制T2強調画像における高信号域、またはT1強調画像における低信号域かつshort-tau inversion recovery (STIR)画像における高信号域と定義される。

椎体の骨髄浮腫はまた、骨癒合過程を評価する指標でもある。骨粗鬆症性椎体骨折において、骨髄浮腫は受傷1ヶ月で最大となり、その後時間経過とともに縮小する。経時的な骨髄浮腫の縮小は骨癒合の進行を反映し、その消失は骨癒合過程の終盤に至ったことを示唆する。

腰椎椎体間固定術は腰椎変性疾患に対して広く行われてきた固定術の一型であるが、椎体間の骨癒合が得られない場合は遺残腰痛や臨床成績不良につながるため、骨癒合不全は臨床克服すべき課題となっている。同手術の術後の骨癒合過程の評価は骨代謝マーカーを用いて行うことができるが、この方法以外にも汎用性のある評価手法の登場が期待されている。また、同手術における深刻な手術関連合併症として手術部位感染や椎体骨折があるが、早期診断には難渋することも多く、診断能に寄与する他覚的所見が求められている。

骨折癒合とは異なり、腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫の知見は欠落している。骨癒合過程の評価や腰椎椎体間固定術の術後病変を評価するには、正常患者よりなる基礎データが必要となる。本研究の目的は、腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫の特徴を調べることである。

【対象と方法】本研究は函館中央病院における腰椎椎体間固定術後の前向きデータベースを用いた後方視的研究である。2020年4月から2021年12月までに腰椎変性疾患に対して1椎間または2椎間の腰椎椎体間固定術を施行され、当院診療プロトコルに沿って術後の定期検査をうけ、かつ術後正常治癒過程を経た患者225名(女性144名、平均年齢69.7歳)を対象とした。

手術手技は腰椎後方椎体間固定術 (posterior lumbar interbody fusion; PLIF) または経椎間孔的腰椎椎体間固定術 (transforaminal lumbar interbody fusion; TLIF) で行った。PLIFは椎体間中央の両側にボックスケージを1つずつ、TLIFは椎体間前方にブーメランケージを1つ挿入して行った。TLIFを施行された150人がシングルケージ群に、PLIFを施行された75人がデュアルケージ群に分けられた。

骨髄浮腫は術後3週で撮影されたMRI画像をもとに評価された。骨髄浮腫の定義はMRI画像の椎体正中矢状断像におけるT1強調画像低信号域かつiterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL)法を用いたT2強調画像高信号域とした。IDEAL法はインプラントア

一チファクト低減に優れた脂肪抑制法である。骨髄浮腫領域を椎体全体の面積で除して骨髄浮腫割合(%)を計算した。骨髄浮腫の出現様式に応じて骨髄浮腫型を分類した。骨髄浮腫割合および骨髄浮腫分布型をシングルケージ群とデュアルケージ群で比較した。

【結果】450 椎体のうち 389 椎体 (86.4%) に骨髄浮腫が認められた。骨髄浮腫はすべて椎体終板と接して現れた。骨髄浮腫割合は $32.7 \pm 1.0\%$ であった。骨髄浮腫分布は以下 4 つの分布様式に分類された。浮腫なし型 (13.6%), 前方隅角型 (36.6%), ケージ周囲限局型 (48.0%), びまん型 (1.8%)。すべての骨髄浮腫は椎体の中央部から前方部に位置し、後方に限局した骨髄浮腫は観察されなかった。デュアルケージ群よりもシングルケージ群で骨髄浮腫の出現率は有意に高かった (92.0% 対 75.3% , $P < 0.0001$, Fisher の正確確率検定)。シングルケージ群では、浮腫なしが 8.0%, 前方隅角型が 42.6%, ケージ周囲限局型が 47.7%, びまん型が 1.7% の頻度で出現した。デュアルケージ群では、浮腫なしが 24.7%, 前方隅角型が 24.7%, ケージ周囲限局型が 48.7%, びまん型が 2.0% の頻度であった。浮腫なし型はデュアルケージ群でシングルケージ群より有意に出現頻度が高かった (24.7% 対 8.0% , $P < 0.0001$, Fisher の正確確率検定)。前方隅角型は、デュアルケージ群よりもシングルケージ群で有意に頻度が高かった (42.6% 対 24.7% , $P = 0.0002$, Fisher の正確確率検定)。骨髄浮腫割合は、シングルケージ群の方がデュアルケージ群よりも有意に大きかった ($36.9 \pm 1.2\%$ 対 $24.2 \pm 1.8\%$, $P < 0.0001$, Student の t 検定)。

【考察】本研究は腰椎椎体間固定術後の正常な治癒過程における骨髄浮腫の出現率、分布型および割合に関する骨髄浮腫プロフィールを明らかにした初めての研究である。腰椎椎体間固定術後の正常な治癒過程においても、86.4% の患者に骨髄浮腫が認められた。骨髄浮腫の分布型は、前方隅角型が 36.6%, ケージ周囲限局型が 48.0% の頻度で出現した。これら限局性の骨髄浮腫は、ケージ周囲の応力分布を反映していると考えられた。びまん型の出現頻度は 1.8% と低く、正常治癒過程においてはまれであった。前方隅角型の骨髄浮腫の出現頻度はシングルケージ群で有意に高かった。この結果はシングルケージ群とデュアルケージ群のケージ設置位置の違いに起因していると考えられた。限局性の骨髄浮腫はすべて椎体の前方から中央にかけて出現した。過去の生体力学研究における椎体応力分布は前方に集中しており、本研究における椎体の骨髄浮腫分布が前方に集中する傾向があるという点で類似性がある。骨髄浮腫の出現率および割合は、シングルケージ群よりもデュアルケージ群で有意に低かった。これはデュアルケージが終板との接地面積が広く応力分散能が高いことによるものと思われる。また、本研究において、浮腫なし型はデュアルケージ群に有意に高頻度で出現した。骨髄浮腫がケージからの応力に影響されることを考えると、骨髄浮腫がないことは、椎体が術後にケージからの過度の応力を回避できていることを表している可能性がある。この結果は応力分散においてデュアルケージがシングルケージより有利であることを示唆している。

【結論】本研究は腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫のベースラインデータを初めて明らかにした。骨髄浮腫は 4 型に分類することができ、それぞれの型の出現頻度は、浮腫なし型は 13.6%, 前方隅角型は 36.6%, ケージ周囲限局型は 48.0%, びまん型は 1.8% であった。正常な治癒過程では前方隅角型とケージ周囲限局型が多く、びまん型はまれであった。前方隅角型の骨髄浮腫の出現頻度はシングルケージ群で有意に高かった。この結果はシングルケージ群とデュアルケージ群の手術手技の違いに由来している可能性がある。骨髄浮腫の出現率はシングルケージ群よりデュアルケージ群で有意に低く、骨髄浮腫割合はデュアルケージ群でシングルケージ群より有意に低かった。これらの結果は、デュアルケージの荷重分散能が高いことによるものと思われる。これらの知見は腰椎椎体間固定術の術後病変をより良く判別できる可能性を示唆する。

略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CT	computed tomography
IDEAL	iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation
MR	magnetic resonance
MRI	magnetic resonance imaging
PEEK	Poly-Ether-Ether-Ketone
PLIF	posterior lumbar interbody fusion
STIR	short-tau inversion recovery
TLIF	transforaminal lumbar interbody fusion

諸言

骨髄浮腫という概念は 1988 年に Wilson らにより提唱され、診断不能な難治性の関節痛の評価のために骨髄における Magnetic Resonance Imaging (MRI)画像上の信号変化と組織学的変化を比較検討したことに端を発する (Wilson *et al*, 1988). この研究において骨髄は部分的に T1 強調画像における低信号域かつ T2 強調画像における高信号域を呈しており、含水量が高いことを示唆したが、組織学的には転移と壊死との関連が否定できたのみで骨髄浮腫という言葉は概念の域を出なかった. しかしながらこれを機に手根骨、大腿骨、脛骨などを中心として画像上の骨髄の浮腫性変化と病理学的変化との関連性が研究され、現在では浸出液、血腫 (Dudli *et al*, 2016; Eustace *et al*, 2001), 炎症 (Jimenez-Boj *et al*, 2007), 血管新生 (Dalbeth *et al*, 2009), 壊死 (Zanetti *et al*, 2000)との関連が指摘されている. 脊椎領域においては Modic らが先駆けて 1988 年に椎間板変性の評価のため、MRI 画像上の椎体の信号変化と組織学的変化とを比較検討し毛細血管新生、繊維芽細胞との関連を指摘した. 現在ではこの信号変化は局所的な炎症反応や海綿骨の微小骨折の結果生じる浸出液や出血を反映すると報告され、骨髄浮腫と称される (Brinckman *et al*, 2015; Voormolen *et al*, 2006). MRI における椎体の骨髄浮腫の定義は脂肪と水分の判別をよりよく行えるよう変遷し、現在では T1 強調画像における低信号域かつ脂肪抑制 T2 強調画像における高信号域 (2012; Sălcianu *et al*, 2014; Takahashi *et al*, 2017), または T1 強調画像における低信号域かつ short-tau inversion recovery (STIR)画像における高信号域と定義されることが多い (Jimenez-Boj *et al*, 2007; Takahashi *et al*, 2017; Voormolen *et al*, 2006; Zhang *et al*, 2021). 椎体の骨髄浮腫は骨髄炎 (Breuninger *et al*, 2020; Kanayama *et al*, 2017; Maamari *et al*, 2022; Modic *et al*, 1985), 椎体骨折 (Takahashi *et al*, 2017; Voormolen *et al*, 2006; Zhang *et al*, 2021), 椎間板変性 (Modic *et al*, 1988), 腫瘍 (Hanrahan & Shah, 2011; Sălcianu *et al*, 2014), 骨癒合不全 (Ryu *et al*, 2009), そして脊椎関節炎 (Jimenez-Boj *et al*, 2007) に対する診断的価値を有し、臨床上大きな役割を担っている.

椎体の骨髄浮腫は臨床診断に寄与する他、骨癒合過程を評価する指標になると報告されている (Dansie *et al*, 2005; Ehrhart *et al*, 2008; McNally *et al*, 2000; Voormolen *et al*, 2006; Warwick *et al*, 2009). 骨粗鬆症性椎体骨折において、経時的な骨髄浮腫の縮小は骨癒合の進行を反映し、骨髄浮腫の消失は骨癒合過程の終盤に至ったことを示唆する (Zhang *et al*, 2021). 骨髄浮腫を表す MRI の信号変化は受傷 1 ヶ月で最大となり、その後徐々に減少し、良好な骨癒合過程を有する場合は受傷 4 ヶ月から 6 ヶ月の間に消失する (Baker *et al*, 1990; Cho *et al*, 1996; Takahashi *et al*, 2017). 信号変化の回復の遷延は椎体骨折の進行もしくは骨

癒合不全につながる (Cho *et al.*, 1996). 形態学的な指標としては、裂け目型の信号変化は骨癒合不全にいたり (Omi *et al.*, 2014), びまん型の骨髄浮腫は進行性骨折と関連する (Ahn *et al.*, 2016; 2017; Tsujio *et al.*, 2011).

腰椎椎体間固定術は腰椎変性疾患に対して行われる固定術の一型で、変性した椎間板を搔爬し椎間にケージと移植骨を充填し、後方にスクリューとロッドによる固定を行う術式である。古くから行われてきた腰椎椎体間固定術の術式として、腰椎後方椎体間固定術 (posterior lumbar interbody fusion; PLIF) と経椎間孔的腰椎椎体間固定術 (transforaminal lumbar interbody fusion; TLIF) があげられる。1953年に Cloward らにより初めて PLIF の報告がなされ(Cloward, 1953), 続いて1982年に Harms らにより TLIF の報告がなされた(Harms & Rolinger, 1982)。両者の大きな違いは、PLIF は両側から椎体間にケージをそれぞれ1つずつ挿入するのに対し、TLIF は片側から椎体間ケージを1つ挿入することにある (De Kunder *et al.*, 2017)。いずれの術式も脊椎すべり症、椎間孔狭窄症、脊椎不安定性を伴う腰部脊柱管狭窄症、腰椎椎間板ヘルニアなどに現在まで広く用いられ、スクリューとロッドによる固定のみを行う後方固定術と比べて、椎間高を回復できること、前方支柱の支持性を得られること、スクリューロッドにかかる負担を減らせること、広範囲に骨移植できることで良好な癒合率が得られることなどの利点がある (Brantigan *et al.*, 2000; Oda *et al.*, 2003)。PLIF は TLIF よりも生体力学的に椎間安定性に優れている(Chen *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2016; Sim *et al.*, 2010)が、TLIF は手術時間、出血量、神経合併症率に関して PLIF に対する優位性がある(De Kunder *et al.*, 2017; Lan *et al.*, 2018)。骨癒合率、患者満足度については PLIF と TLIF の間で有意な差がないと明らかになっている(De Kunder *et al.*, 2017; Lan *et al.*, 2018)。どちらの術式においても椎体間の骨癒合が得られない場合、遺残腰痛や臨床成績不良につながるため、骨癒合不全は臨床上克服すべき課題となっている (Kornblum *et al.*, 2004; Tsutsumimoto *et al.*, 2008)。骨癒合過程の評価が行えれば早期に適切な術後療法 (安静度の変更や腰椎装具の着用など) を選択し骨癒合不全を予防し得るが、現在までに腰椎椎体間固定術後の骨癒合過程を十分に評価できる方法としては百貫らが報告した骨代謝マーカーを指標とする方法以外にない (Hyakkan *et al.*, 2021)。ただし骨代謝マーカー測定は健康保険適応下では代謝性骨疾患を有する患者に限定されるという側面はあり、これ以外の骨癒合評価方法の出現も期待される。

手術関連合併症として手術部位感染や椎体骨折も臨床上克服すべき問題である。手術部位感染は脊椎手術の中で最も深刻な合併症の一つであり、脊椎固定術においては 17 の研究よりなるメタアナリシスによると発生率は 4.4% (95% CI, 2.8-6.8)と報告されている (Zhou *et al.*, 2020)。脊椎固定術後の感染はインプラント表層に生じるバイオフィルムにより免疫応答と抗菌薬浸透とが阻害され難

治性になりやすい (Ha *et al*, 2005; Kanayama *et al.*, 2017). 長期の感染はインプラントの緩み, 骨破壊, 骨癒合不全を誘発する (Gerometta *et al*, 2012; Zimmerli, 2010). 早期発見が手術部位感染の治療の鍵を握るが, 感染初期には特異的な症状や身体所見に乏しく確定診断を得るのに時間を要する (2006; Fujita *et al*, 2019; Lener *et al*, 2018). 早期診断に役立つ所見の報告が望まれる. 椎体骨折もまた重大な合併症の一つであり, 神経障害や重度腰痛を引き起こす (Saville *et al*, 2016). X線画像や computed tomography (CT)画像が診断に用いられるが, 骨折線の出現や椎体変形が出現するまでは診断に至らないという側面があり, 診断能向上のためにはこの他に診断に寄与する所見が求められる.

骨折癒合とは異なり, 腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫の情報は欠落している. 骨癒合過程の評価や腰椎椎体間固定術の術後病変を評価するには, 正常患者よりなる基礎データが必要となる. 本研究の目的は, 腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫の特徴を調べることである.

対象と方法

対象患者

本研究は、社会福祉法人 函館厚生院 函館中央病院における腰椎椎体間固定術後の診療プロトコルに沿って実施された診療データを基に作成されている前向きデータベースを用いた非介入の後方視的研究である。本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行われ、取り扱った情報は匿名加工情報であり、説明と同意は省略した。本研究の内容は2020年6月30日に当院の倫理審査委員会によって承認された。

2020年4月から2021年12月までに腰椎変性疾患に対して腰椎椎体間固定術を受けた一連の患者を本研究の対象とした。選択基準は1) 脊椎すべり症、椎間孔狭窄症、脊椎不安定性を伴う腰部脊柱管狭窄症、腰椎椎間板ヘルニアに対して第一腰椎から仙椎までの範囲で1椎間または2椎間の腰椎椎体間固定術が行われた患者、2) 本施設のプロトコルに基づき術後3週目のMRI検査をうけた患者、3) 術後三ヶ月間にわたり治癒過程を臨床的および放射線学的にモニターされた患者とし、これら全ての基準を満たす者を適格とした。除外基準は1) 手術部位感染、インプラント支持機構の破綻（スクリュー引き抜け・転位、スクリューないしロッドの折損、スクリューとロッドとの締結破綻）、術後髄液漏、神経障害または耐え難い腰痛のある硬膜外血腫、手術部位の椎体骨折、その他術後合併症が生じた患者、2) 術後に再手術を行った患者とし、これらいずれかの基準を満たすものを不適格とした。合併症を早期に発見できるよう、体温、バイタルサイン、創部所見、Visual Analogue Scaleの形式での腰痛程度、神経症状を日々の診療録に記載した。本施設での腰椎椎体間固定術後早期の検査プロトコルは1) 術後1日、3日、1週、2週、3週、4週、12週での血液検査、2) 術後1週、2週、3週、4週でのX線検査、3) 術後3週でのMRI検査、4) 術後12週でのCT検査で構成される。血液検査は術後早期の手術部位感染を調べるために用いた。具体的には術後3日でのリンパ球分画割合低下（10%以下）（Iwata *et al.*, 2016; Takahashi *et al.*, 2006）、術後7日目での好中球分画割合の上昇（69%以上）（Inose *et al.*, 2019）、術後7日目でのC-reactive proteinの再上昇（術後3日目と比較して）（Fujita *et al.*, 2019）や明らかな血液学的炎症所見の悪化を指標として用いた。血液検査の他、体温上昇や創部の炎症所見、進行性腰痛、下肢神経症状などあれば肺炎や尿路感染症など手術部位以外の感染症の有無を確かめ（Fujita *et al.*, 2019）、これらが否定的であれば手術部位のMRI検査を行い、手術部位感染の可能性が高いと判断された場合は再手術を行った。手術部位感染の診断基準は米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)のガイドラインに準じた（Mangram *et al.*, 1999）。CDCガイドラ

インでは感染している部位に応じて感染の定義が異なり、浅層感染、深層感染、そして臓器/体腔感染に分けられるが、いずれかに該当したものを本研究では手術部位感染とした。浅層感染は術後 30 日以内に起こる表皮もしくは皮下組織の感染で、以下の 1 から 4 のいずれかを満たすことと定義される。1) 表層切開創からの排膿。2) 表層切開創から無菌的に採取された検体からの病原体分離。3) 2) には該当しないが、創部の局所疼痛ないし圧痛 and/or 局所腫脹 and/or 発赤 and/or 熱感があり、医師による創部開放が行われること。4) 医師による診断。深層感染は、インプラントが体内に留置されている場合には術後一年以内に起こる、手術と関連すると思われる筋膜や筋層などの深部軟部組織の感染で、以下 1 から 4 のいずれかを満たすことと定義される。1) 深層切開創からの深部軟部組織由来の排膿。2) 以下 3) を認めないが、感染徴候 (38°C以上の発熱 and/or 局所疼痛または圧痛) があり、創部離開または医師による創部開放が行われること。3) 膿瘍やその他深層感染の根拠となる直接的所見 (術中所見,組織学的診断,画像診断など)。4) 医師による診断。臓器/体腔感染は術後 1 年以内に起こる手術と関連すると思われる、深層切開創以外の部位に生じる全ての解剖学的部位の感染で、以下 1 から 4 のうちいずれかを満たすことと定義される。1) 臓器/体腔部に刺創により留置されたドレーンチューブからの排膿。2) 臓器/体腔部から無菌的に採取した検体からの病原体分離。3) 膿瘍やその他臓器/体腔部感染の根拠となる直接的所見 (術中所見,組織学的診断,画像診断など)。4) 医師による診断。本施設では放射線透視下での無菌的検体採取は行わず、感染が疑わしいときは手術を行い、手術時に得られる情報を以て手術部位感染を判定した。重度の腰痛や下肢神経障害の出現/増悪がある場合、定期的な X 線検査と術後 3 ヶ月での CT 検査により術後早期のインプラント支持機構の破綻や椎体骨折の有無を調べた。臨床症状や神経学的悪化が明らかな場合は、術後 3 週目に MRI を用いて髄液または硬膜外血腫を評価した。これらの過程を経て、術後 3 ヶ月間に前述の事象がなかった症例を正常治癒患者と定義した。

腰椎変性疾患に対して腰椎椎体間固定術を受けた患者 253 人のうち、15 人が選択基準を満たさなかった。その内訳は、追跡調査不能 6 人、撮影条件が診療プロトコルと異なる不完全な画像データ 3 人、MRI 検査非対応の心臓ペースメーカー 4 人、閉所恐怖症による MRI 施行不能 2 人であった。手術関連の合併症が生じた 13 人の患者は除外された。その内訳はインプラント支持機構の破綻 6 人 (スクリュー転位 5 人,スクリューとロッドの締結破綻 1 人)、手術部位感染 4 人 (深部感染 4 人)、椎体骨折 2 人、手術領域外の不慮の硬膜外膿瘍 1 人であった。スクリュー転位を呈した 5 人はより太い径の椎弓根スクリューへの置換を、スクリューとロッドの締結破綻を呈した者は再締結を行った。手術部位感

染を呈した4人は搔爬洗浄術要し、うち1人はインプラント抜去を要した。

正常な治癒過程をたどった225名の患者が解析の対象となった。男性81名、女性144名で、平均年齢は69.7歳であった。171人が1椎間固定術を受け、54人が2椎間固定術を受けた。診断は脊椎すべり症141人、椎間孔狭窄症63人、不安定性を伴う腰部脊柱管狭窄症14人、腰椎椎間板ヘルニア7人であった。固定高位は、L1-2が4例、L2-3が10例、L3-4が64例、L4-5が141例、L5-S1が59例であった。TLIFを施行された患者はシングルケージ群に、PLIFを施行された患者はデュアルケージ群に分類した。150例がシングルケージ群に属し、75例がデュアルケージ群に属した。患者背景データとして年齢、性別、body mass index、喫煙、糖尿病、骨粗鬆症を表1に示す。骨粗鬆症の定義については日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準を用いた (Soen *et al*, 2013)。具体的には1) 椎体または大腿骨近位部のいずれかに脆弱性骨折がある場合、2) 骨密度が、20歳から44歳で構成される若年成人平均の80%未満かつ他の脆弱性骨折がある場合、または3) 骨密度が若年成人平均の70%以下または-2.5standard deviation以下の場合のいずれかを満たした者を骨粗鬆症とした。患者背景データは、性別を除いて、シングルケージ群とデュアルケージ群の間に有意差はなかった ($P = 0.02$, Fisher の正確確率検定)。

表 1. 患者背景

	総数	シングル ケージ 群	デュアル ケージ群	P 値
患者数	225	150	75	
平均年齢 (歳)	69.7±0.5	70.5±0.8	69.3±0.6	0.42
女性 (%)	64.0	58.7	74.6	0.02
Body Mass Index (kg/m ²)	24.6±0.2	24.8±0.2	24.4±0.2	0.78
喫煙 (%)	20.4	16.0	22.7	0.29
糖尿病 (%)	10.2	9.3	10.7	0.82
骨粗鬆症 (%)	32.4	36.0	30.7	0.45
1 椎間固定 (%)	76.0	74.7	78.7	0.61

手術方法

すべての手術手技は PLIF または TLIF の術式で行われ、同一の手術チーム (M.K., F.O., Y.S., T.T., Y.H.) で行った。患者は気管内挿管による全身麻酔下で腹臥位とされた。正中切開により棘突起を露出、傍脊柱筋は横突起の先端まで展開した。椎弓根スクリューを透視下に椎体に挿入した。神経根を除圧するために、片側または両側の椎間関節の全切除を行った。その後、リングキュレットを用いて椎間板搔爬を行った。骨移植のための自家骨は椎弓、椎間関節から採取した局所骨を用い、椎間板腔の前方部分に可能な限り密に充填した。PLIF では Poly-Ether-Ether-Ketone (PEEK) 素材でできた、同一製品のボックスタイプのケージを 2 個椎体間の中央に挿入した。この際ケージは D-CALIBER® (Robert Reid, Inc., Tokyo, Japan) もしくは O.I.C PEEK® (Stryker Howmedica Osteonics, Corp., Mahwah NJ, USA) を用いた。TLIF では PEEK 素材でできたブーメランケージを 1 個椎体間前方に挿入した。この際ケージは AVS Navigator® (Stryker Howmedica Osteonics, Corp., Mahwah NJ, USA) を用いた。ケージ内部にはハイドロキシアパタイト-コラーゲン複合体 (ReFit®; HOYA Technosurgical, Corp., Tokyo, Japan) を椎体間へ挿入する前に充填した。最後に、ロッドを椎弓根スクリューに設置しスクリュー間を圧縮しケージと移植骨に圧迫力をかけて本締結を行った。十分な固定性があることを確認した後、洗浄を行い、筋層下にドレナ

ージチューブを 1 本留置し、筋層縫合、皮下縫合を行い閉創した。

MRI

MRI 検査は 1.5 テスラ MR 装置 (Signa HDxt®, GE Medical Systems Information Technologies, Inc., Milwaukee WI, USA)を用いて術後 3 週で施行され、本施設のプロトコルに沿った条件で撮影された。撮影条件は、T1 強調画像 (繰り返し時間 500msec, エコー時間 10msec; スライス厚 5 mm; 間隔 1 mm; 励起数 2; エコートレイン 3), T2 強調画像 (繰り返し時間 4000msec, エコー時間 100msec; スライス厚 5 mm, 間隔 1 mm, 励起数 2, エコートレイン 24), iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL)法を用いた T2 強調画像 (Reeder *et al*, 2005) (繰り返し時間 4000msec, エコー時間 85msec; スライス厚 5 mm; 間隔 1 mm; 励起数 1; エコートレイン 16) である。IDEAL 法は脂肪抑制法の一つで、金属周囲の脂肪抑制効果が得られにくい箇所の歪みが少なく、金属周囲の磁場不均一によるアーチファクトの影響が少ない撮影法であり (Battleday *et al*, 2021; Kent *et al*, 1994; Kretschmar *et al*, 2015), 本施設では固定術後の脂肪抑制法として IDEAL 法を用いている。T1 強調画像と IDEAL 法を用いた T2 強調画像はインプラントが挿入された椎体の骨髄浮腫を評価するために用い、T2 強調画像は硬膜外血腫や硬膜外膿瘍などの術後合併症を除外するために補助的に用いた。骨髄浮腫は T1 強調画像正中矢状断像で低信号域かつ IDEAL 法を用いた T2 強調画像正中矢状断像で高信号域となった領域とした。1 椎間固定の患者においては椎弓根スクリューが挿入された 2 椎体を対象とし、2 椎間固定の患者では椎弓根スクリューが挿入された椎体のうち最頭側と最尾側の 2 椎体を対象とした。IDEAL 法を用いた T2 強調画像は患者の動作の影響を受けやすく明瞭な輪郭の描出が難しい場合があり (Huo *et al*, 2009), 骨髄浮腫領域は T1 強調画像をもとに測定した (図 1A)。骨髄浮腫割合は全椎体面積に占める骨髄浮腫領域の割合 (%) とした (図 1B) (Voormolen *et al*., 2006)。骨髄浮腫分布型もまた評価し分類された。

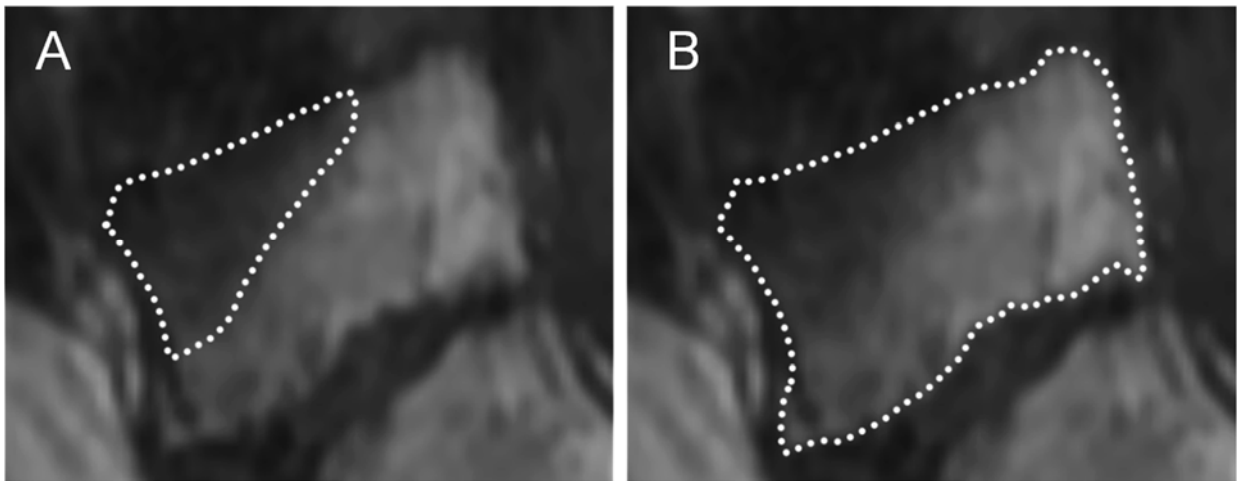


図1. 骨髄浮腫測定

(A) 骨髄浮腫面積：T1 強調画像正中矢状断像における椎体内部の低信号領域

(B) 全椎体面積：T1 強調画像正中矢状断像における全椎体面積

骨髄浮腫割合は全椎体面積に占める骨髄浮腫領域の割合（%）とした

データ解析

骨髄浮腫分布型および骨髄浮腫割合をシングルケース群とデュアルケース群で比較した。カテゴリー変数間の差の分析にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。連続変数の評価には Student の t 検定を用いた。データ解析は JMP statistical software for Windows (version 15.2; SAS, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。両側有意水準は $P < 0.05$ とした。連続変数は平均値 \pm 標準誤差の形式で記述した。

結果

概要

450 椎体のうち 389 椎体 (86.4%) に骨髄浮腫が認められた (表 2) . 骨髄浮腫はすべて椎体終板と接して現れた. 骨髄浮腫割合は $32.7 \pm 1.0\%$ であった. 図 2 に示すように, 骨髄浮腫分布は浮腫なし型, 前方隅角型, ケージ周囲限局型, びまん型の 4 型に分類された.

表 2. 骨髄浮腫の出現様式

	総数	シングル ケージ群	デュアル ケージ群	P 値
対象椎体数	450	300	150	
骨髄浮腫出現率 (%)	86.4 (389/450)	92.0 (276/300)	75.3 (113/150)	<.0001
分布型				
浮腫なし型 (%)	13.6 (61/450)	8.0 (24/300)	24.7 (37/150)	<.0001
前方隅角型 (%)	36.6 (165/450)	42.6 (128/300)	24.7 (37/150)	.0002
ケージ周囲限局型 (%)	48.0 (216/450)	47.7 (143/300)	48.7 (73/150)	.84
びまん型 (%)	1.8 (8/450)	1.7 (5/300)	2.0 (3/150)	1.0

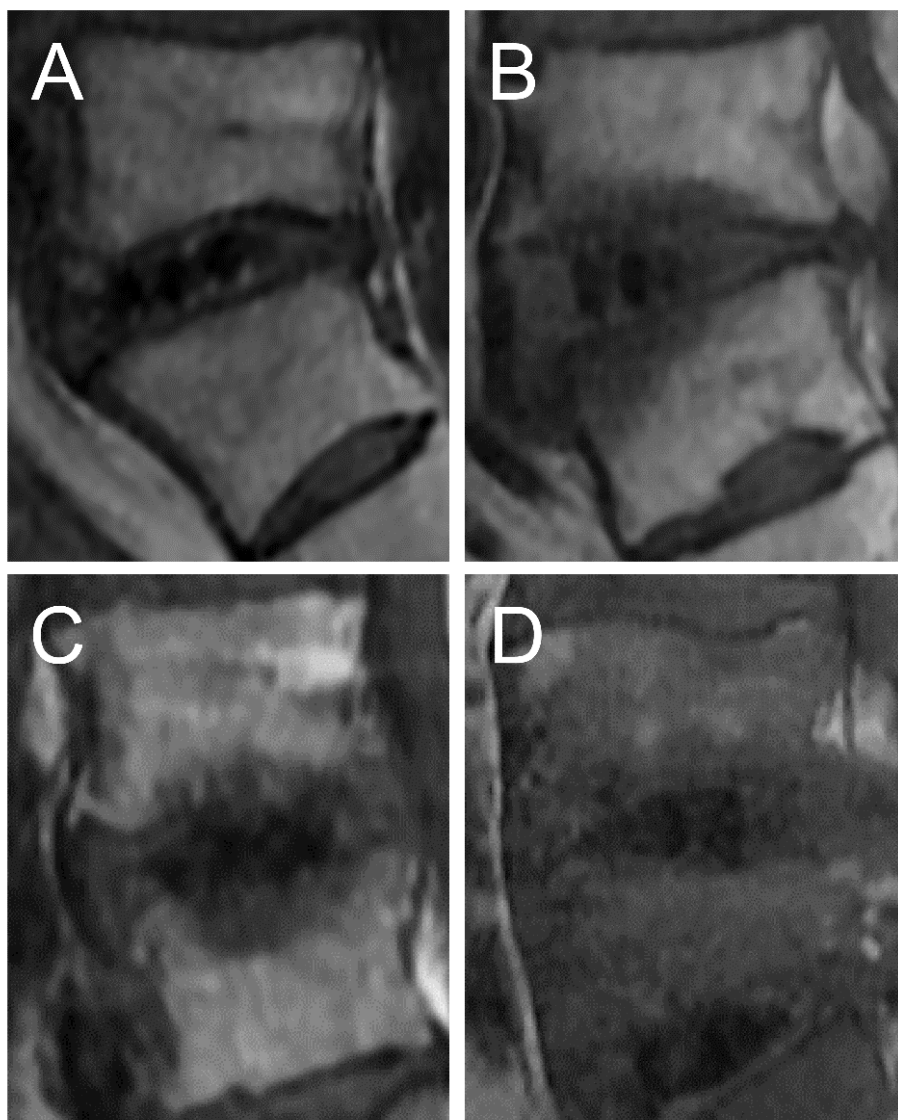


図 2. 骨髄浮腫の分布様式

- (A) 浮腫なし型
- (B) 前方隅角型
- (C) ケージ周囲限局型
- (D) びまん型

分布様式

表 2 に示すように、各々の型の出現頻度は、浮腫なし型が 13.6% (61/450 椎体)、前方隅角型が 36.6% (165/450 椎体)、ケージ周囲限局型が 48.0%

(216/450 椎体)、びまん型が 1.8% (8/450 椎体) であった。びまん型は正常な治癒過程ではまれなパターンであった。すべての骨髄浮腫は椎体の中央部から前方部に位置し、後方に限局した骨髄浮腫は観察されなかった。

群間比較

シングルケージ群では、デュアルケージ群よりも骨髄浮腫の出現率が有意に高かった (92.0% 対 75.3%, $P < 0.0001$, Fisher の正確確率検定)。

シングルケージ群では、浮腫なしが 8.0%、前方隅角型が 42.6%、ケージ周囲限局型が 47.7%、びまん型が 1.7% の頻度で出現した。デュアルケージ群では、浮腫なしが 24.7%、前方隅角型が 24.7%、ケージ周囲限局型が 48.7%、びまん型が 2.0% の頻度であった。浮腫なし型はデュアルケージ群でシングルケージ群より有意に頻度が高かった (24.7% 対 8.0%, $P < 0.0001$, Fisher の正確確率検定)。前方隅角型は、デュアルケージ群よりもシングルケージ群で有意に頻度が高かった (42.6% 対 24.7%, $P = 0.0002$, Fisher の正確確率検定)。両群とも、半数の患者にケージ周囲限局型の骨髄浮腫がみられた。

図 3 に示すように、骨髄浮腫割合は、シングルケージ群の方がデュアルケージ群よりも有意に大きかった ($36.9 \pm 1.2\%$ 対 $24.2 \pm 1.8\%$, $P < 0.0001$, Student の t 検定)。

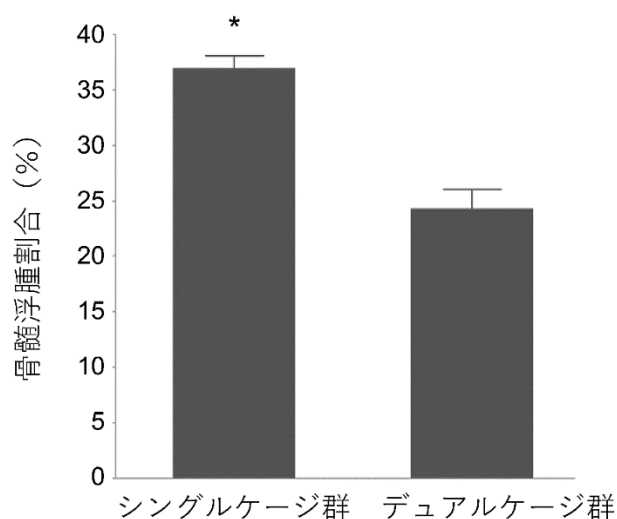


図 3. 骨髄浮腫割合

骨髄浮腫割合はデュアルケージ群よりもシングルケージ群の方が大きかった ($36.9 \pm 1.2\%$ 対 $24.2 \pm 1.8\%$, $*P < .0001$, Student の t 検定)

考察

椎体の骨髄浮腫は、椎体骨折および骨折後の骨癒合に関して多数の研究報告がある (Baker *et al.*, 1990; Cho *et al.*, 1996; Dansie *et al.*, 2005; Takahashi *et al.*, 2017; Voormolen *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2021). しかしながら、脊椎術後においては正常な治癒過程における椎体の骨髄浮腫に関する情報は少なく、その特徴について述べた文献はわずかであった. Van らは、術後正常な治癒過程にある骨髄浮腫割合は、手術部位感染の場合よりも軽度であると述べている (Van Goethem *et al.*, 2002). また、正常治癒過程における骨髄浮腫は、術後期間、術式や手術侵襲によって異なると述べている. 一方で Mazine らは手術部位感染患者と正常治癒過程患者においては、骨髄浮腫割合が類似しているため骨髄浮腫による両者の区別は困難と主張している (Mazine *et al.*, 2014). この見解の相違は正常治癒過程における骨髄浮腫の出方に関する知識不足が一因となっている. そこで我々は、正常な治癒過程における骨髄浮腫の出現率、分布型、そして割合について検討した. 我々の知る限り、本研究は腰椎椎体間固定術後の正常な治癒過程における骨髄浮腫の出現率、分布型および割合に関する骨髄浮腫プロフィールを明らかにした最初の研究である.

腰椎椎体間固定術後の正常な治癒過程においても、86.4%の患者に骨髄浮腫が認められた. 前方隅角型が 36.6%、ケージ周囲限局型が 48.0%の出現頻度であり、骨髄浮腫型の大部分を占めていた. また、これら限局性の骨髄浮腫は、ケージ周囲の応力分布を反映していると考えられた.

前方隅角型の骨髄浮腫は、シングルケージ群では 42.6%、デュアルケージ群では 24.7%にみられ、その頻度はシングルケージ群で有意に高かった. この結果はシングルケージ群とデュアルケージ群のケージ設置位置の違いに起因していると考えられる. 椎体間ケージはシングルケージ群では前方に、デュアルケージ群では中央に設置されるため、骨髄浮腫の部位はシングルケージ群では前方に限局していた.

限局性の骨髄浮腫はすべて椎体の前方から中央にかけて出現した. デュアルケージ群であっても、骨髄浮腫が後方部に限局した症例はなかった. 腰椎椎体間固定術モデルに関する有限要素解析において、軸方向への静的荷重 (Jalil *et al.*, 2017; Kim, 2007; Lee *et al.*, 2004), 反復荷重 (Fan *et al.*, 2019; Fan & Guo, 2020; Guo & Wang, 2020)のどちらの荷重においてもケージ応力は前方に集中すると報告されている. 加えて、屍体を用いた腰椎椎体間固定術モデルの生体力学的研究においても、軸方向への静的荷重により椎体間ケージの前方に応力が集中することが明らかになっている (Sengupta *et al.*, 2013). この応力分布の偏在はスクリューとロッドによる後方固定部の高い剛性による応力遮蔽効果に由来すると

考えられる (He *et al*, 2021; Kim, 2007). 本研究における椎体の骨髄浮腫分布と過去の生体力学研究における椎体応力分布は前方に集中する傾向があるという点で類似性がある.

骨髄浮腫の出現率および割合は, シングルケージ群よりもデュアルケージ群で有意に低かった. これはデュアルケージの応力分散能が高いことに由来すると思われる. デュアルケージは, ケージと終板との総接触面積がシングルケージより大きいため, ケージにかかる応力は小さくなる (Abbushi *et al*, 2009; Closkey *et al*, 1993; Kumar *et al*, 2005). Xu らの有限要素解析を用いた生体力学的研究によると, 腰椎動作による最大ミーゼス応力は, シングルケージでは 77.2MPa, デュアルケージでは 49.8MPa とシングルケージの応力はデュアルケージよりも高いことが示されている (Xu *et al*, 2013). また, 本研究において, 浮腫なし型はデュアルケージ群に有意に出現頻度が高かった. 骨髄浮腫がケージからの応力に影響されることを考えると, 骨髄浮腫がないことは, 椎体が術後にケージからの過度の応力を回避できていることを表している可能性がある. この結果は応力分散においてデュアルケージがシングルケージより有利であることを示唆している.

びまん型骨髄浮腫は 1.8%の症例にしか観察されなかった. びまん型骨髄浮腫は, 骨折部位の周囲に炎症や血腫, 線維血管織が広範囲に広がった結果であると考えられている (Zhang *et al*, 2021). これまでの研究で, びまん型骨髄浮腫は術後椎体炎 (Kanayama *et al*, 2017) や骨粗鬆症性椎体圧迫骨折の指標になることが示されている (Ahn *et al*, 2008; Kanchiku *et al*, 2014; Takahashi *et al*, 2017; Zhang *et al*, 2021).

本研究にはいくつかの限界がある. 第一に, 本研究で対象となった患者集団は, 手術関連合併症を有する患者を除外している. 手術関連合併症として, インプラント支持機構の破綻は 6 人, 手術部位感染は 4 人, 椎体骨折は 2 人であった. 正常な治癒過程を持つ患者と病的な事象を有する患者との統計学的比較を行うためには, 病的な事象を有する患者を十分に集める必要がある. 第二に, この観察研究は腰椎椎体間固定術の術後早期に焦点を当てたものである. 術後 3 ヶ月間の追跡期間しかないため, 偽関節や遅発性感染症などの晩期合併症を今回のコホートから除外することはできなかった. 今回の基礎データは, 手術部位感染や椎体骨折の初期段階を評価する参考にはなり得るが, 遅発性感染症の診断には適用できない. 加えて, 本研究のデータが骨癒合状態の評価に役立つかどうか判断できなかった. 第三に, 本研究では骨髄浮腫の経時的変化を追跡していない. 信号変化の変遷をたどるためにフォローアップ MRI を実施すれば, 骨治癒過程との関連を考察することが可能となる. 最後に, 臨床的転帰を評価するには 3 ヶ月の追跡期間は短すぎたため, 本研究では臨床転帰に関するデ

一タは提示できなかつた. 今後の研究では, 十分な追跡期間のもとで, 骨髄浮腫型と臨床的転帰の関係を明らかにすることが期待される.

結論

① 本研究から得られた新知見

- 我々は本研究で腰椎椎体間固定術後の正常治癒過程における骨髄浮腫のベースラインデータを初めて明らかにした。
- 骨髄浮腫は 4 型に分類することができ、それぞれの型の出現率は、浮腫なし型は 13.6%、前方隅角型は 36.6%、ケージ周囲限局型は 48.0%、びまん型は 1.8%であった。
- 正常な治癒過程では前方隅角型とケージ周囲限局型が多く、びまん型はまれであった。
- 前方隅角型の骨髄浮腫の出現頻度はシングルケージ群で有意に高かった。この結果はシングルケージ群とデュアルケージ群の手術手技の違いに起因している可能性がある。
- 骨髄浮腫出現率と骨髄浮腫割合は、いずれもシングルケージ群よりデュアルケージ群で有意に低かった。これらの結果は、デュアルケージの荷重分散能が高いことに由来すると思われる。

② 新知見の意義

これらの知見は腰椎椎体間固定術後の術後合併症をより良く判別できる可能性を示唆する。

③ 今後の研究の展望

骨髄浮腫の臨床的意義を明らかにする。

- 術後早期の骨髄浮腫の臨床事象に対する診断能・予測能を明らかにするため、骨髄浮腫の出現率、分布型、割合と、以下の項目との関連を検討すること。ケージ関連合併症、椎体間骨癒合、臨床成績。本研究では骨髄浮腫がケージ周囲の応力分布を反映していると考えられ、ケージ沈下、ケージ脱出と関連する可能性がある。また骨髄浮腫がないことは椎体が術後にケージからの過度の応力を回避できている可能性が本研究で示唆され、浮腫がないことが、ケージ関連合併症が少ないことや良好な骨癒合過程と関連する可能性がある。正常治癒過程においてびまん型骨髄浮腫の出現はまれであり、手術関連合併症や骨癒合不全と関連するか調べる価値がある。
- 骨髄浮腫の性質をよりよく知るため、術後に短い間隔で繰り返し MRI 検査を実施し、画像の経時的な信号変化の変遷を明らかにすること。
- 骨髄浮腫が椎体間骨癒合の評価指標となるか検証するため、フォローアップ MRI 撮影を計画し骨癒合過程との経時的な相関を比較検討すること。

- 骨髄浮腫が術後の稀な合併症を評価しうるか検討するため、十分な数の手術合併症を渉猟し、正常治癒過程の骨髄浮腫と比較を行うこと.

謝辞

本論文は、北海道大学大学院医学研究科 医学専攻 機能再生医学講座 整形外科学分野博士課程臨床医学コースの在学中に行った研究です。本研究の骨子についてご指導賜りました北海道大学大学院医学研究院機能再生医学講座整形外科学教室教授 岩崎倫政先生，函館中央病院名誉院長・北海道大学客員教授 橋本友幸先生に深謝いたします。常に高い質の診療と手術加療を提供し続けてくださった函館中央病院の諸先生方，献身的に患者様に寄り添い看護に当たってくださった病院看護師の皆様方におかれましては，そのお力添えをなくしては本研究はなしえず，ご協力に際し心より感謝申し上げます。研究内容の考察につきご助言くださった北海道大学整形外科の諸先生方に深く御礼申し上げます。最後に，臨床研究に取り組む環境を供与くださり，脊椎学術研究の変遷と背景知識のご教示，命題設定の教唆，計画立案と研究管理へのご助力，科学的思考についてのご指導と，あげれば枚挙に暇がありませんが，仔細にわたりご鞭撻を賜りました函館中央病院副院長・北海道大学客員教授 金山雅弘先生におかれましては，学術活動の素地を形作っていただき，活動をへて歴史ある学術誌の採択と学位論文への昇華と，充実感と達成感を経験させてくださり，ここに心より深い感謝の意を表します。

これを糧に今後も学術活動に邁進して参りますので，諸先生方におかれましては，変わらぬご指導を賜りますようお願い申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない

引用文献

- Abbushi A, Čabraja M, Thomale U-W, Woiciechowsky C, Kroppenstedt SN (2009) The influence of cage positioning and cage type on cage migration and fusion rates in patients with monosegmental posterior lumbar interbody fusion and posterior fixation. *European Spine Journal* 18, 1621-1628
- Ahn SE, Ryu KN, Park JS, Jin W, Park SY, Kim SB (2016) Early Bone Marrow Edema Pattern of the Osteoporotic Vertebral Compression Fracture : Can Be Predictor of Vertebral Deformity Types and Prognosis? *Journal of Korean Neurosurgical Society* 59, 137
- Ahn YH, Chen WM, Lee KY, Park KW, Lee SJ (2008) Comparison of the load-sharing characteristics between pedicle-based dynamic and rigid rod devices. *Biomed Mater* 3, 044101
- Baker LL, Goodman SB, Perkas I, Lane B, Enzmann DR (1990) Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assessment with conventional spin-echo, chemical-shift, and STIR MR imaging. *Radiology* 174, 495-502
- Battleday FM, Williams M, Rankine J, Timothy J (2021) MRI versus CT: a retrospective investigation of the feasibility and agreeability in post-operative evaluation of screw position after posterior lumbar interbody fusion. *European Spine Journal* 30, 173-180
- Brantigan JW, Steffee AD, Lewis ML, Quinn LM, Persenaire JM (2000) Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 25, 1437-1446
- Breuninger M, Yagdiran A, Willinger A, Biehl LM, Otto-Lambertz C, Kuhr K, Seifert H, Fätkenheuer G, Lehmann C, Sobottke R *et al* (2020) Vertebral Osteomyelitis After Spine Surgery: A Disease With Distinct Characteristics. *Spine (Phila Pa 1976)* 45, 1426-1434
- Brinckman MA, Chau C, Ross JS (2015) Marrow edema variability in acute spine fractures. *Spine J* 15, 454-460
- Chen HH, Cheung HH, Wang WK, Li A, Li KC (2005) Biomechanical analysis of unilateral fixation with interbody cages. *Spine (Phila Pa 1976)* 30, E92-96
- Cho T, Matsuda M, Sakurai M (1996) MRI findings on healing process of vertebral fracture in osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science* 1, 16-33
- Closkey RF, Parsons JR, Lee CK, Blacksin MF, Zimmerman MC (1993) Mechanics of interbody spinal fusion. Analysis of critical bone graft area. *Spine (Phila Pa 1976)* 18, 1011-1015

Cloward RB (1953) The treatment of ruptured lumbar intervertebral discs by vertebral body fusion. I. Indications, operative technique, after care. *J Neurosurg* 10, 154-168

Cunningham ME, Girardi F, Papadopoulos EC, Cammisa FP (2006) Spinal Infections in Patients with Compromised Immune Systems. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 444, 73-82

Dalbeth N, Smith T, Gray S, Doyle A, Antill P, Lobo M, Robinson E, King A, Cornish J, Shalley G *et al* (2009) Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann Rheum Dis* 68, 279-282

Dansie DM, Luetmer PH, Lane JI, Thielen KR, Wald JT, Kallmes DF (2005) MRI findings after successful vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 1595-1600

De Kunder SL, Van Kuijk SMJ, Rijkers K, Caelers IJM, Van Hemert WLW, De Bie RA, Van Santbrink H (2017) Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) versus posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in lumbar spondylolisthesis: a systematic review and meta-analysis. *The Spine Journal* 17, 1712-1721

Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, Lotz JC (2016) Pathobiology of Modic changes. *European Spine Journal* 25, 3723-3734

Ehrhart N, Kraft S, Conover D, Rosier RN, Schwarz EM (2008) Quantification of massive allograft healing with dynamic contrast enhanced-MRI and cone beam-CT: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 466, 1897-1904

Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward RJ, Oder PD, Dimasi M (2001) MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clin Radiol* 56, 4-12

Fan W, Guo L-X, Zhao D (2019) Stress analysis of the implants in transforaminal lumbar interbody fusion under static and vibration loadings: a comparison between pedicle screw fixation system with rigid and flexible rods. *Journal of Materials Science, Materials in Medicine* 30

Fan W, Guo LX (2020) The effect of non-fusion dynamic stabilization on biomechanical responses of the implanted lumbar spine during whole-body vibration. *Comput Methods Programs Biomed* 192, 105441

Fujita R, Takahata M, Kokabu T, Oda I, Kajino T, Hisada Y, Takeuchi H, Iwasaki N (2019) Retrospective study to evaluate the clinical significance of a second rise in C-reactive protein level following instrumented spinal fusion surgery. *Journal of Orthopaedic Science* 24, 963-968

Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC (2012) Postoperative spondylodiscitis. *International Orthopaedics* 36, 433-438

Guo LX, Wang QD (2020) Comparison of effects of four interbody fusion approaches on

the fused and adjacent segments under vibration. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 76, 105023

Ha KY, Chung YG, Ryoo SJ (2005) Adherence and biofilm formation of Staphylococcus epidermidis and Mycobacterium tuberculosis on various spinal implants. *Spine (Phila Pa 1976)* 30, 38-43

Hanrahan CJ, Shah LM (2011) MRI of spinal bone marrow: part 2, T1-weighted imaging-based differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 197, 1309-1321

Harms J, Rolinger H (1982) [A one-stager procedure in operative treatment of spondylolistheses: dorsal traction-reposition and anterior fusion (author's transl)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 120, 343-347

He L, Xiang Q, Yang Y, Tsai TY, Yu Y, Cheng L (2021) The anterior and traverse cage can provide optimal biomechanical performance for both traditional and percutaneous endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion. *Comput Biol Med* 131, 104291

Huo D, Li Z, Aboussouan E, Karis JP, Pipe JG (2009) Turboprop IDEAL: a motion-resistant fat-water separation technique. *Magn Reson Med* 61, 188-195

Hyakkan R, Kanayama M, Takahata M, Oha F, Hashimoto T, Iwasaki N (2021) Bone Metabolism in the Healing Process of Lumbar Interbody Fusion: Temporal Changes of Bone Turnover Markers. *Spine (Phila Pa 1976)* 46, 1645-1652

Inose H, Kobayashi Y, Yuasa M, Hirai T, Yoshii T, Okawa A (2019) Procalcitonin and Neutrophil Lymphocyte Ratio After Spinal Instrumentation Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 44, E1356-e1361

Iwata E, Shigematsu H, Koizumi M, Nakajima H, Okuda A, Morimoto Y, Masuda K, Yamamoto Y, Tanaka Y (2016) Lymphocyte Count at 4 Days Postoperatively and CRP Level at 7 Days Postoperatively: Reliable and Useful Markers for Surgical Site Infection Following Instrumented Spinal Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 41, 1173-1178

Jalil M, Mazlan H, Todo M (2017) Biomechanical Comparison of Polymeric Spinal Cages Using Ct Based Finite Element Method. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* 7

Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, Trattng S, Axmann R, Tsuji W, Hermann S *et al* (2007) Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56, 1118-1124

Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, Oha F, Iwata A, Tanaka M (2017) MRI-based Decision Making of Implant Removal in Deep Wound Infection After Instrumented Lumbar Fusion. *Clin Spine Surg* 30, E99-e103

Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, Yoshida Y, Taguchi T (2014) Usefulness of an early MRI-based classification system for predicting vertebral collapse and pseudoarthrosis after

osteoporotic vertebral fractures. *J Spinal Disord Tech* 27, E61-65

Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT, Jr., Larson EB (1994) The clinical efficacy of magnetic resonance imaging in neuroimaging. *Ann Intern Med* 120, 856-871

Kim Y (2007) Finite element analysis of anterior lumbar interbody fusion: threaded cylindrical cage and pedicle screw fixation. *Spine (Phila Pa 1976)* 32, 2558-2568

Kornblum MB, Fischgrund JS, Herkowitz HN, Abraham DA, Berkower DL, Ditskoff JS (2004) Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective long-term study comparing fusion and pseudarthrosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 29: 726-733, discussion 733-724

Kretschmar M, Nardo L, Han MM, Heilmeyer U, Sam C, Joseph GB, Koch KM, Krug R, Link TM (2015) Metal artefact suppression at 3 T MRI: comparison of MAVRIC-SL with conventional fast spin echo sequences in patients with Hip joint arthroplasty. *Eur Radiol* 25, 2403-2411

Kumar N, Judith MR, Kumar A, Mishra V, Robert MC (2005) Analysis of stress distribution in lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 30, 1731-1735

Lan T, Hu SY, Zhang YT, Zheng YC, Zhang R, Shen Z, Yang XJ (2018) Comparison Between Posterior Lumbar Interbody Fusion and Transforaminal Lumbar Interbody Fusion for the Treatment of Lumbar Degenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 112, 86-93

Lee KK, Teo EC, Fuss FK, Vanneville V, Qiu TX, Ng HW, Yang K, Sabitzer RJ (2004) Finite-Element Analysis for Lumbar Interbody Fusion Under Axial Loading. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51, 393-400

Lee YH, Chung CJ, Wang CW, Peng YT, Chang CH, Chen CH, Chen YN, Li CT (2016) Computational comparison of three posterior lumbar interbody fusion techniques by using porous titanium interbody cages with 50% porosity. *Comput Biol Med* 71, 35-45

Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thomé C, Tschugg A (2018) Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 160, 487-496

Li X, Yu A, Virayavanich W, Noworolski SM, Link TM, Imboden J (2012) Quantitative characterization of bone marrow edema pattern in rheumatoid arthritis using 3 Tesla MRI. *J Magn Reson Imaging* 35: 211-217

Maamari J, Tande AJ, Diehn F, Tai DBG, Berbari EF (2022) Diagnosis of vertebral osteomyelitis. *J Bone Jt Infect* 7, 23-32

Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR (1999) Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 27,

97-132, quiz 133-134, discussion 196

Mazzie JP, Brooks MK, Gnerre J (2014) Imaging and management of postoperative spine infection. *Neuroimaging Clin N Am* 24, 365-374

McNally EG, Goodman R, Burge P (2000) The role of MRI in the assessment of scaphoid fracture healing: a pilot study. *Eur Radiol* 10, 1926-1928

Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumpfrey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, Rehm S (1985) Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 157, 157-166

Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR (1988) Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 166, 193-199

Oda I, Abumi K, Yu BS, Sudo H, Minami A (2003) Types of spinal instability that require interbody support in posterior lumbar reconstruction: an in vitro biomechanical investigation. *Spine (Phila Pa 1976)* 28, 1573-1580

Omi H, Yokoyama T, Ono A, Numasawa T, Wada K, Fujisawa Y (2014) Can MRI predict subsequent pseudarthrosis resulting from osteoporotic thoracolumbar vertebral fractures? *Eur Spine J* 23, 2705-2710

Reeder SB, Pineda AR, Wen Z, Shimakawa A, Yu H, Brittain JH, Gold GE, Beaulieu CH, Pelc NJ (2005) Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): application with fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 54, 636-644

Ryu CW, Han H, Lee YM, Lim MK (2009) The intravertebral cleft in benign vertebral compression fracture: the diagnostic performance of non-enhanced MRI and fat-suppressed contrast-enhanced MRI. *The British Journal of Radiology* 82, 976-981

Sălcianu IA, Bratu AM, Bondari S, Dobrea C, Coliță A, Zaharia C, Bondari D (2014) Bone marrow edema - premonitory sign in malignant hemopathies or nonspecific change? *Rom J Morphol Embryol* 55: 1079-1084

Saville PA, Anari JB, Smith HE, Arlet V (2016) Vertebral body fracture after TLIF: a new complication. *Eur Spine J* 25 Suppl 1, 230-238

Sengupta DK, Bucklen B, McAfee PC, Nichols J, Angara R, Khalil S (2013) The Comprehensive Biomechanics and Load-Sharing of Semirigid PEEK and Semirigid Posterior Dynamic Stabilization Systems. *Advances in Orthopedics* 2013, 1-9

Sim HB, Murovic JA, Cho BY, Lim TJ, Park J (2010) Biomechanical comparison of single-level posterior versus transforaminal lumbar interbody fusions with bilateral pedicle screw fixation: segmental stability and the effects on adjacent motion segments. *Journal of Neurosurgery: Spine* 12, 700-708

Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, Sone T, Fujiwara S, Endo N, Gorai I, Shiraki M,

Hagino H, Hosoi T *et al* (2013) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab* 31, 247-257

Takahashi J, Shono Y, Hirabayashi H, Kamimura M, Nakagawa H, Ebara S, Kato H (2006) Usefulness of White Blood Cell Differential for Early Diagnosis of Surgical Wound Infection Following Spinal Instrumentation Surgery. *Spine* 31, 1020-1025

Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, Iseki K, Sasaoka R, Tsujio T, Yasuda H, Sasaki T, Kanematsu F, Kono H *et al* (2017) Time course of osteoporotic vertebral fractures by magnetic resonance imaging using a simple classification: a multicenter prospective cohort study. *Osteoporosis International* 28, 473-482

Tsujio T, Nakamura H, Terai H, Hoshino M, Namikawa T, Matsumura A, Kato M, Suzuki A, Takayama K, Fukushima W *et al* (2011) Characteristic radiographic or magnetic resonance images of fresh osteoporotic vertebral fractures predicting potential risk for nonunion: a prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)* 36, 1229-1235

Tsutsumimoto T, Shimogata M, Yoshimura Y, Misawa H (2008) Union versus nonunion after posterolateral lumbar fusion: a comparison of long-term surgical outcomes in patients with degenerative lumbar spondylolisthesis. *Eur Spine J* 17, 1107-1112

Van Goethem JW, Parizel PM, Jinkins JR (2002) Review article: MRI of the postoperative lumbar spine. *Neuroradiology* 44, 723-739

Voormolen MH, van Rooij WJ, van der Graaf Y, Lohle PN, Lampmann LE, Juttman JR, Sluzewski M (2006) Bone marrow edema in osteoporotic vertebral compression fractures after percutaneous vertebroplasty and relation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 983-988

Warwick R, Willatt JM, Singhal B, Borremans J, Meagher T (2009) Comparison of computed tomographic and magnetic resonance imaging in fracture healing after spinal injury. *Spinal Cord* 47, 874-877

Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG (1988) Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology* 167, 757-760

Xu H, Ju W, Xu N, Zhang X, Zhu X, Zhu L, Qian X, Wen F, Wu W, Jiang F (2013) Biomechanical comparison of transforaminal lumbar interbody fusion with 1 or 2 cages by finite-element analysis. *Neurosurgery* 73, 198-205; discussion 205

Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J (2000) Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology* 215, 835-840

Zhang Y, Qi H, Zhang Y, Wang J, Xue J (2021) Vertebral bone marrow edema in magnetic resonance imaging correlates with bone healing histomorphometry in (sub)acute osteoporotic vertebral compression fracture. *European Spine Journal* 30, 2708-2717

Zhou J, Wang R, Huo X, Xiong W, Kang L, Xue Y (2020) Incidence of Surgical Site Infection After Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 45, 208-216

Zimmerli W (2010) Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 362, 1022-1029