

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

頸椎後縦靭帯骨化症患者の全脊柱 CT を用いた脊柱靭帯骨化巣局在パターンの評価
大規模多施設後ろ向き研究

研究分担者 吉井 俊貴 東京医科歯科大学大学院整形外科学
研究協力者 平井 高志

研究要旨 本邦では頸椎の後縦靭帯骨化症 (OPLL) の頻度は高いだけでなく、骨化病変が頸椎のみならず他部位での靭帯骨化を合併することがあり、全脊柱・360 度における骨化の把握が重要と考える。本稿は大規模多施設後ろ向きデータより頸椎 OPLL 患者における全脊柱の脊柱靭帯骨化がどのように存在するか、OPLL・項靭帯骨化 (ONL)・棘上棘間靭帯骨化 (OSIL)・びまん性特発性骨増殖症 (DISH) の相互関係を中心に解析をしたので報告する。

A．研究目的

協力施設において同意の得られた頸椎 OPLL 患者に対して全脊柱 CT を撮影した患者を後ろ向きに調査し、胸腰椎における OPLL、DISH、ONL および OSIL の併存、胸腰椎 OPLL の存在予測因子の検証に加え DISH の存在高位のクラスタリング分類を用いて解析し検討したので報告する。

B．研究方法

厚労省科研究費脊柱靭帯骨化症研究班に所属する 20 施設において、頸部痛、上下肢しびれ、歩行障害等の症状を訴え、単純レントゲンで頸椎 OPLL と診断した患者のうち、脊椎手術を受けた症例や 15 歳未満の患者を除外し、全脊柱 CT 検査や調査の同意を得た 322 例 (平均年齢 64.6 歳、男性 242 例女性 80 例) を対象とし後ろ向きに調査した。

患者基礎データとして年齢、性別、糖尿病の併存の有無、body mass index (BMI) を調べ、全脊柱正中矢状断が調査可能であった 322 例 (男性 242 例・女性 80 例) を

対象とした。画像評価として傍正中矢状断面にて OPLL の存在位置を、独立した 5 名の日本整形外科学会認定脊椎脊髄病医が読影評価した。骨化巣は OPLL および OALL は 2mm 以上の厚みを持ち、靭帯の走行方向に伸展するもの、OSIL は上下の棘突起間骨架橋の完成したものと定義した。骨化の程度を評価するため、OPLL が全脊柱に存在する椎体および椎間板レベルの数を OP-index (頸椎の総和は頸椎 OP-index、胸腰椎は胸腰椎 OP-index) と定義した。また連続した 4 椎体以上架橋しているものを DISH と定義した。DISH の定義を参考に OSIL が連続する 4 棘突起に及びびまん性 OSIL と定義した。ONL の存在レベルは、脊椎の上位の上位終板と下位の下位終板の線を基準に決定した。さらに頸椎 OP-index の数によって 3 つのグレード (頸椎 OP-index 分類; 頸椎 OP-index5 以下: 度、頸椎 OP-index6-9: 度、頸椎 OP-index10 以上: 度) に分類した。

尚、DISH、OSIL、ONL の調査は、胸椎 OALL の評価が可能な左右外側まで評価が

可能な矢状断面の渉猟できた 234 例を対象に行った。

C. 研究結果

1. 頸椎 OPLL 患者における男女別胸腰椎 OPLL の併存頻度と骨化分布

322 例中 181 例 (56.2%) に胸腰椎 OPLL が存在していた。男女別では男性 51.2%、女性 71.5% と女性で有意に多かった。糖尿病併存率や BMI に男女差はなかった。またこれと同様に平均全脊柱 OP-index は男性 8.2、女性 12.1 と女性で大きい値を示した。

全脊柱 OP-index 20 以上の割合は男性で 4.5% (11 例)、女性で 20% (16 例) と女性に OPLL が多発することが分かった。この全脊柱 OP-index 20 以上の骨化傾向の高い患者は、男性では頸胸移行部を中心とした上位胸椎で、女性は中位胸椎において OPLL の存在頻度が高かった。

2. 全脊柱 OP-index の予測因子

全脊柱 OP-index を予測できるか検討するため、年齢、性別、BMI、糖尿病罹患の有無、頸椎 OP-index、頸椎 OA-index、CNR 分類を説明変数とし、全脊柱 OP-index を目的変数として重回帰分析を行った。性別、BMI、頸椎 OP-index が有意に影響する因子であることが分かり、 $Y = -8.707 + 4.108X_1 + 1.558X_2 + 0.143X_3$ (Y, 全脊柱 OP-index; X_1 , 性別 [男性= 0, 女性= 1]; X_2 , 頸椎 OP-index; X_3 , BMI [kg/m²]) で表すことができた。

3. 頸椎 OP-index 分類と胸腰椎 OPLL の骨化病変の相関

多変量解析で頸椎 OP-index を目的変数として胸腰椎 OPLL の併存の有無をより簡便に予測ができるか解析した。そこで頸椎 OP-index 分類と OPLL の分布の相関を調査した。平均胸腰椎 OP-index は 度で 1.93、 度で 3.93、 度で 7.37 であり、胸腰椎 OPLL の併存頻度は 度で 42.3%、 度で 70.4%、 度で 82.6% であった (表 3)。さらに全脊柱 OP-index が 20 以上の頻度は 度で 1.2%、 度で 8.3%、 度で 32.6% であった。

4. OSIL の併存頻度と OPLL との関連

234 例中 68 例 (男性 54 例、女性 14 例)、278 棘突起間 (胸椎 260、腰椎 18) に OSIL を認めた。存在高位は T1/2/3 には少なく、それ以外の高位には満遍なく認められた。OSIL が連続する 4 棘突起に及びびまん性 OSIL を有する症例は、26 例 (男性 21 例、女性 5 例、11.1%) に認められた。

また頸椎 OP-index 分類と OSIL の関連に着目すると、グレードが上がると OSIL の存在数が多いことが分かった。

5. ONL と全脊柱 OPLL との関連

234 例中、130 例 (65.5%) に ONL が見られた。C4/5 (64.6%)、C5/6 (59.2%) の順に好発していた。ONL が観察された症例群 (ONL(+)) は観察されなかった群 (ONL(-)) に比べ、男性が有意に多く、高齢であったが、糖尿病罹患率および BMI は両群で差は見ら

れなかった。ONL 症例群は存在していなかった症例群に対して、頸椎 OP-index(5.5 vs 3.8) および DISH の併存率 (57.7% vs 44.7%) が有意に高かった。

6 . 頸椎 OPLL 患者における DISH の形態学的分類

234 例中 DISH は 114 例 (48.7%、男性 91 例、女性 23 例) にみられ平均年齢 67.3 であった。DISH の無い症例群 (平均 63.4 歳) と比較し有意に高年齢であった。DISH の存在部位をクラスタリング解析を行うと、(1) C2-5、(2) C3-T1、(3) C6-T5、(4) T3-10、(5) T8-L2、(6) T12-S1 の 6 つに分類された。特に T-3-10 (4) に DISH を 98 例が認め最多であった。続いて (5) 75 例、(3) 49 例、(2) 11 例、(6) 8 例、(1) 2 例であった。また DISH の伸展のグレード (DISH 分類) を 3 段階にわけ、胸椎レベルにのみ存在しているものをグレード 1、頸胸移行部 (C6-T2) ないし、胸腰移行部 (T11-L2) に及ぶものをグレード 2、頸椎 (C1-5) ないし腰椎 (L3-S1) レベルに及ぶものをグレード 3 と定義した。グレード 1 は 34 例、グレード 2 は 54 例、グレード 3 は 14 例であった。またグレードが上がるに従い平均年齢が上昇 (グレード 1 : 64.3 歳、グレード 2 : 68.1 歳、グレード 3 : 71.3 歳) していたことが分かった。さらに頸椎 OP-index 分類とこの DISH 分類との関連を調査すると頸椎 OPLL の存在数と OALL の伸展は正の相関があることが分かった。

D . 考察、

OPLL は日本で早くから研究されており、現在までにいくつかの疫学的調査が行われ

てきたがいずれも単施設研究であり、大規模多施設による頸椎 OPLL 患者を対象として、OPLL だけでなく脊柱管を囲む 360 度の脊柱靭帯骨化巣の詳細な報告は本研究が初めてである。

頸椎 OPLL 患者を対象とし基本データ、全脊柱 CT 画像データを協力 20 施設より収集し解析した。頸椎 OPLL 患者において、胸腰椎 OPLL の併存は 56.2% に見られた。多変量解析で全脊柱への骨化進展の程度 (全脊柱 OP-index) は頸椎 OPLL の存在数、女性、肥満が強く関連していた。また頸椎 OPLL の骨化の程度は ONL、OSIL および DISH の存在率と正の相関がみられた。また、DISH のクラスタリング解析により、DISH の多くは中位胸椎より発生し、加齢と共に骨化が頭尾側方向に進展する可能性が推察された。臨床症状と骨化がどのように関連しているか、今後前向き研究にて明らかにしていく方針である。

E . 結論

全脊柱 CT により脊柱を取り囲む脊柱靭帯の骨化巣はそれぞれに発生に相関がある可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G . 研究発表

1. 論文発表

- Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, et al. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal

- Ligament - JOSL CT Study. PLOS ONE 2016 11(8):e0160117
2. Mori K., Yoshii T., Hirai T., et al. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorder. 2016 Dec 1;17(1):492.
 3. Yoshii T., Hirai T., Iwanami A., Takeuchi K., Mori K., Yamada T., Wada K., Koda M., Matsuyama Y., Takeshita K., Abematsu M., Haro., Watanabe M., Watanabe K., Ozawa H., Kanno H., Imagama S., Fujibayashi S., Yamazaki M., Matsumoto M., Nakamura M., Okawa A., Kawaguchi Y. Co-existence of ossification of the nuchal ligament is associated with severity of ossification in the whole spine in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament -A multi-center CT study- Journal of Orthopaedic Science.2018
 4. Nishimura S., Nagoshi N., Iwanami A., Takeuchi A., Hirai T., Yoshii T., Takeuchi K., Mori K., Yamada T., Seki S., Tsuji T., Fujiyoshi K., Furukawa M., Wada K., Koda M., Furuya T., Matsuyama Y., Hasegawa T., Takeshita K., Kimura A., Abematsu M., Haro H., Ohba T., Watanabe M., Katoh H., Watanabe K., Ozawa H., Kanno H., Imagama S., Ando K., Fujibayashi S., Koda M., Yamazaki M., Matsumoto M., Nakamura M., Okawa A., Kawaguchi Y.. Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: A multicenter study (JOSL CT study) BMC Musculoskeletal Disorders. 2018 Apr 5;19(1):107. doi: 10.1186/s12891-018-2009-7.
 5. Hirai T., Yoshii T., Nagoshi N., Takeuchi K., Mori K., Ushio S., Iwanami A., Yamada T., Seki S., Tsuji T., Fujiyoshi K., Furukawa M., Nishimura S., Wada K., Koda M., Furuya T., Matsuyama Y., Hasegawa T., Takeshita K., Kimura A., Abematsu M., Haro H., Ohba T., Watanabe M., Watanabe K., Katoh H., Watanabe K., Ozawa H., Kanno H., Imagama S., Ando K., Fujibayashi S., Koda M., Yamazaki M., Matsumoto M., Nakamura M., Okawa A., Kawaguchi Y.. Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: A multicenter study (JOSL CT study) BMC Musculoskeletal Disorders. 2018 Apr 5;19(1):107. doi: 10.1186/s12891-018-2009-7.
- 2.学会発表
1. Takashi Hirai, Toshitaka Yoshii, Akio Iwanami, Kazuhiro Takeuchi, Kanji

- Mori, Soraya Nishimura, Masaya Nakamura, Morio Matsumoto, Atsushi Okawa and Yoshiharu Kawaguchi..
Distribution of ossified lesion in patients with severe ossification posterior longitudinal ligament and prevalence of each segment- A Multicenter Study. 9th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section 2018.03.22 Delhi, India
2. 平井高志, 吉井俊貴, 名越慈人, 竹内一裕, 森幹士, 牛尾修太, 中村雅也, 松本守雄, 大川淳, 川口善治. 頸椎OPLL多施設研究による脊柱靭帯骨化患者の前向き調査(第1報) -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 JOSL study . 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2018.04.12 神戸
 3. 平井高志, 吉井俊貴, 名越慈人, 竹内一裕, 森幹士, 中村雅也, 松本守雄, 大川淳, 川口善治. 全脊椎 CT 多施設研究による頸椎OPLL の胸腰椎骨化分布パターンの検討-厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 JOSL study - . 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会2018.04.12 神戸
 4. 平井高志, 吉井俊貴, 名越慈人, 西村空也, 竹内一裕, 森幹士, 大川淳, 川口善治 . 全脊椎CT 大規模多施設研究による重度OPLL 症例における骨化局在パターンの特徴 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 JOSL study- . 第91回日本整形外科学会学術総会2018.05.24 神戸
 5. 森幹士(滋賀医科大学整形), 吉井俊貴, 平井高志, 名越慈人, 西村空也, 竹内

一裕, 大川淳, 川口善治. 全脊椎CT 大規模多施設研究による重度頸椎OPLL 症例の特徴 厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 JOSL study. 第33回日本整形外科学会基礎学術集会2018.10.11 奈良

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
未
2. 実用新案登録
未
3. その他
特になし