HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	縦断的全脊椎CT検査を用いた脊柱後縦靭帯骨化症の進展と危険因子に関する調査研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	久田, 雄一郎
Description	配架番号：2919
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16427号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95561
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HISADA_Yuichiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　久田　雄一郎

学 位 論 文 題 名

縦断的全脊椎 CT 検査を用いた脊柱後縦靭帯骨化症の進展と危険因子に関する調査研究
（Distinct progression pattern of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine versus the cervical spine: a longitudinal whole-spine CT study)

【背景と目的】後縦靭帯骨化症（Ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL）は、原因不明の脊椎靭帯の異所性骨化により脊髄または神経根の圧迫障害を来たす疾患である。頚椎OPLLに関する研究は比較的進んでおり、無症候性OPLLにおける発症率や、若年、混合型・連続型、C2-3レベルへの進展などが危険因子として報告されている。また、手術、特に椎弓形成術や椎弓切除術は骨化進展のリスクを高めるとの報告もある。しかし、これらの要因以外に骨化進展を予測する因子は明確に同定されておらず、自然経過における進展の程度や停止時期も予測困難である。胸椎・腰椎OPLLについては、症候性の場合、頚椎OPLLと比較して若年発症、病的肥満、広範な骨化病変の合併などが報告されているものの、自然経過やリスク因子に関する情報は不足して
いる。OPLL の骨化進展メカニズムの解明、そして確実な予測因子・危険因子の同定は、早期診断・治療介入による予後改善に不可欠である。特に、胸椎・腰椎 OPLL の自然経過、リスク因子に関する更なる研究、手術による力学的変化と骨化進展の関連性、メカニカルストレスの関与の解明などが重要な課題として挙げられる。
そこで我々は、症候性の頚椎 OPLL 患者と胸椎 OPLL 患者の経時的な骨化進展の有無や骨化病変分布の変化を縦断的に撮影した全脊椎 CT 画像を用いて評価するとともに、骨化進展リスクを調査した。

【方法】後ろ向き縦断研究。2007～2019年の間に3年以上（平均49ヶ月）の間隔をあけて少なくとも2回以上全脊椎CTを撮像した症候性OPLL患者123人を対象とした。患者を、初診時のOPLLによる脊髄症状と責任病変部位に基づいて、C-OPLL群（n = 68）とT-OPLL群（n = 55）に分類した。責任病変の判断が困難な場合、OPLLが最も大きい部位を主病変とした。各患者からBMI、性別、OPLL症状発現年齢、初回CTスキャン年齢、症状発現から初回CTまでの期間、OPLLの家族歴、併存疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患、高尿酸血症、腎疾患、がん）、OPLLに対する脊椎手術歴などのデータを収集した。OPLLの分布は、初回CTスキャン時の全脊椎矢状面再構成CT画像を用いて評価し、厚さ2㎜以上の骨化病変をOPLLと定義した。OPLLの進展は、先行研究(Choi et al., 2015; Doi et al., 2020; Kawaguchi et al., 2013)に倣い、骨化巣の矢状面厚/縦方向距離の2㎜以上の増加と定義した。脊椎外科専門医3名が独立して画像評価を行い、2名以上の一致をもってOPLL進展と判定した。観察者間信頼性は高い一致を示した(ICC = 0.92, 95%CI: 0.90-0.94)。進展の有無に基づき、C-OPLL非進展群（C-OPLL-NP), C-OPLL進展群(C-OPLL-P), T-OPLL非進展群（T-OPLL-NP), T-OPLL進展群（T-OPLL-P）の4群に分類した。
脊椎靭帯の骨化の重症度は、各椎体・椎間レベルの骨化の有無の合計を骨化指数として評価した(Kawaguchi et al., 2014; Endo et al., 2022)。厚さ5㎜以上の巨大骨化病変には+1を加算した。統計解析はJMPを用いて行った。正規性はShapiro-Wilk検定、連続変数の群間比較はStudent t検定またはMann-Whitney U検定、割合の比較はFisher正確検定、OPLL進展への影響因子解析は多変量ロジスティック回帰分析を用いた。$p<0.05$を有意差ありとした。

【結果】症候性 OPLL 患者 123 名中、追跡期間中に OPLL 進展が認められたのは 31 名（25.2%）であった。OPLL 進展率は C-OPLL 群 22.1%、T-OPLL 群 29.1%と両群間で有意差は認められなかった（p=0.671）。しかし、進展パターンは大きく異なり、C-OPLL 群では大多数が頚椎のみに進展したのに対し、T-OPLL 群では脊椎の複数部位に OPLL 進展を示す症例が多数を占めた。OPLL 関連手術歴については、2 回目の CT 撮影前に OPLL による脊髄症に対する手術を受けた患者の割合は C-OPLL 群 82.9%、T-OPLL 群 81.1%であった。複数回の手術（主要病変部位以外に対する追加手術）を受けた患者の割合は T-OPLL 群で有意に高く（37.8% vs. 15.8%, p=0.001）、T-OPLL 群における再手術の主な原因は隣接椎間障害と隣接椎体骨折であった。手術方法と OPLL 進展率の関連を検討した結果、C-OPLL 群では椎弓切除術と保存的治療の間に進展率の有意差は認められなかった（30.3% vs. 56.3%）。一方、T-OPLL 群では椎弓切除術を受けた群の進展率が保存的治療群と比較して有意に高かった（100% vs. 29.4%）。固定椎間内での OPLL 進展は両群とも稀であった。OPLL 進展群と非進展群の比較では、C-OPLL 進展群は非進展群と比較して、年齢、症状発現年齢が若く、症状発現から初回 CT までの期間が短かった。また、高血圧の有病率が低い傾向にあったが、性別、BMI、その他の併存疾患に有意差はなかった。T-OPLL 進展群は非進展群と比較して、年齢、症状発現年齢、症状発現から初回 CT までの期間が短く、男性の割合および BMI が高かった。併存疾患に有意差はなかった。骨化指数を用いた解析では、C-OPLL 群では進展群と非進展群で骨化指数に有意差はなかったが、T-OPLL 群では進展群の T-OPLL 指数が非進展群より有意に高値であった（p=0.001）。多変量ロジスティック回帰分析の結果、C-OPLL 進展の独立危険因子は初回 CT 検査時の年齢のみであった。一方、T-OPLL 進展の独立危険因子は男性、BMI、初回 CT 検査時の年齢、および T-OPLL 指数であった。年齢と BMI 別の OPLL 進展率を検討した結果、C-OPLL 群では年齢に関わらず進展率は約 20%で一定であった。T-OPLL 群では 30 歳代で進展率が最も高く（80%）、年齢とともに減少した。両群とも BMI が高いほど OPLL 進展率が増加する傾向があり、特に T-OPLL 群の病的肥満（BMI > 35 kg/m ^{2}）患者でその傾向が顕著であった。

【考察】頚椎OPLL患者では頚椎局所の骨化巣進展が多かったのに対し、胸椎OPLL患者では脊椎全体にびまん性に靭帯骨化が進展する傾向があった。とくに、50歳未満の比較的若年で発症した患者や、BMI30を超えるような高度肥満のある胸椎OPLL患者は、高率に頚椎や腰椎、胸椎の未治療部位の骨化が進展したことから、継続的に経過観察すべきと考えられた。本研究は、渉猟しうる範囲で症候性OPLL患者の骨化進展を縦断的に全脊柱CT画像を用いた調べた世界で初めての研究である。本研究で得られた知見は、骨化進展リスクの高い患者を見分けるだけでなく、骨化進展を予防する新たな治療法の開発にも有益である。