



Title	縦断的全脊椎CT検査を用いた脊柱後縦靱帯骨化症の進展と危険因子に関する調査研究
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16427
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95962
Type	doctoral thesis
File Information	HISADA_Yuichiro.pdf



学 位 論 文

縦断的全脊椎 CT 検査を用いた脊柱後縦靱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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

久田 雄一郎

Yuichiro Hisada

学 位 論 文

縦断的全脊椎 CT 検査を用いた脊柱後縦靱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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

久田 雄一郎

Yuichiro Hisada

目 次

発表論文目録及び学会発表目録	1-2 頁
要旨	3-5 頁
略語表	6 頁
諸言	7-9 頁
方法	10-12 頁
結果	13-21 頁
考察	22-25 頁
総括及び結論	26 頁
謝辞	27 頁
利益相反	27 頁
引用文献	28-31 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論文に発表した。

1. Yuichiro Hisada, Tsutomu Endo, Yoshinao Koike, Masahiro Kanayama, Ryota Suzuki, Ryo Fujita, Katsuhisa Yamada, Akira Iwata, Hiroyuki Hasebe, Hideki Sudo, Norimasa Iwasaki, Masahiko Takahata

Distinct progression pattern of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine versus the cervical spine: a longitudinal whole-spine CT study

Journal of neurosurgery spine Volume 37: Issue 2, Page175-182, (2022)

本研究の一部は、以下の学会に発表した。

1. 久田雄一郎，高畑雅彦，遠藤努，小池良直，辻本武尊，岩崎倫政

脊柱後縦靱帯骨化症における骨化巣進展予測因子—全脊椎 CT を用いた縦断的研究—

第 49 回日本脊椎脊髄病学会、2020 年 9 月 8 日、名古屋、口演

2. 久田雄一郎，高畑雅彦，遠藤努，小池良直，金山雅弘，百貫亮太，岩崎倫政

縦断的全脊椎 CT 検査を用いた全身における靱帯骨化症の骨化進展と危険因子の検討 Risk factors for progression of ossification of posterior longitudinal ligament using longitudinal whole spine CT scan.

第94回日本整形外科学会、2021年5月21日、東京、口演

3. 久田雄一郎, 高畑雅彦, 遠藤努, 小池良直, 辻本武尊, 岩崎倫政

脊柱縦靱帯骨化症の骨化巣進展危険因子—進行に注意すべき患者の特徴とは—
Predictors for progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a longitudinal whole spine CT study

第93回日本整形外科学会、2020年5月22日、オンライン、ポスター

4. 久田雄一郎, 高畑雅彦, 遠藤努, 小池良直, 金山雅弘, 百貫亮太, 岩崎倫政

後縦靱帯骨化症の骨化進展評価における縦断的全脊椎CT検査の有用性.
Longitudinal examination with whole spine CT is useful in assessing the progression of ossification of posterior longitudinal ligament.

第50回日本脊椎脊髄病学会、2021年4月23日、京都、ポスター

5. 久田雄一郎, 遠藤努, 小池良直, 岩崎倫政, 高畑雅彦

縦断的全脊椎CT検査を用いた脊柱後縦靱帯骨化症の進展と危険因子の検討
Risk factors for the progression of ossification of posterior longitudinal ligament in the whole body using longitudinal whole spine CT scan.

第95回日本整形外科学会、2022年5月21日、神戸、ポスター

要旨

【背景と目的】後縦靱帯骨化症（Ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL）は、原因不明の脊椎靱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す疾患である。頸椎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、頸椎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、症候性の頸椎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、頸椎（C-）OPLL群（n = 68）と胸椎（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。各患者から体格指数（Body mass index; 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2mm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2mm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。

脊椎靱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5mm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 群では大多数が頸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/m²) 患者でその傾向が顕著であった。

【考察】頸椎 OPLL 患者では頸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靱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、BMI が 30 kg/m² を超えるような高度肥満のある胸椎 OPLL 患者は、高率に頸椎や腰椎、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、全脊柱 CT 画像を用い縦断的に調べた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。

【結論】本研究による縦断的な検証において、胸椎 OPLL 患者は全脊椎にびまん性に骨化進展する傾向があり、胸椎 OPLL 患者における肥満は、OPLL 進展の独立した危険因子だった。さらに比較的若年での発症は、頸椎および胸椎 OPLL 進展の共通した危険因子だった。

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。

OPLL	Ossification of the posterior longitudinal ligament
OLF	Ossification of the ligamentum flavum
OALL	Ossification of the anterior longitudinal ligament
DISH	Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis
C	Cervical
T	Thoracic
L	Lumbar
CT	Computed tomography
OSIL ligament	Ossification of supraspinous interspinous ligament
BMI	Body mass index
P	Progression
NP	Non progression
NS	Not significant
ICC	Intraclass correlation coefficient
CI	Confidence interval
OR	Odds ratio

緒言

脊柱後縦靱帯骨化 (Ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL)は、東アジア人に多く見られる疾患で、一般的に頸椎に多く発症する。頸椎 OPLL の人種別の発生頻度は、日本人を含めた東アジア人で 4.3%、白人で 1.3%、ヒスパニックで 1.9%と、人種間に差がある。男女における発生率は、男性が 4.3%、女性が 2.4%、男女比 1.8:1 と男性に多い (Ohtsuka et al., 1987)。発症年齢は、30-40 歳代であり、発生率は 50 歳代で増加し、70 歳代で最も高くなる (Sohn et al., 2014)。

脊柱靱帯骨化症は他部位での靱帯骨化や脊椎外骨化病変を高率に合併することが知られている。OPLL および脊椎黄色靱帯骨化 (Ossification of the ligamentum flavum ; OLF)における他部位の骨化病変を調査した研究 (Hukuda et al., 1983)では、前縦靱帯骨化 (Ossification of anterior longitudinal ligament; OALL)を 87%に認め、脊椎外病変として、骨盤・股関節 86%、膝関節 80%、足関節 63%、肩関節 50%に骨化性病変を認めた。厚生労働省研究班の多施設全脊椎 CT 調査では、頸椎 OPLL を有する患者の 56.2%に胸腰椎 OPLL を認め、頸椎骨化巣の範囲が大きいほど、胸腰椎における骨化の範囲も大きくなることがわかっている (Hirai et al., 2016)。また、頸椎 OPLL はびまん性特発性骨増殖症 (Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; DISH)を高率に合併し (48.7%) (Nishimura et al., 2018)、頸椎の骨化病変は頸椎のみならず全身の骨化傾向と関連があることがわかっている。

OPLL は緩徐進行性の疾患であり、脊髄や神経根を圧迫すると痛みやしびれ、四肢麻痺を引き起こす。そのため OPLL の自然経過や骨化進展リスク因子は大きな関心事である。頸椎 OPLL については、過去に自然経過や骨化進展リスク因子について様々な検討が行われてきた。一方、頻度の少ない胸椎や腰椎 OPLL については自然経過や骨化進展リスクに関する情報はほとんどない。

OPLL の発生・自然経過について

OPLL の発生には、遺伝的要因、環境要因、力学的要因など、様々な因子が複雑に絡み合っていると考えられている。遺伝的要因としては、*Runx2* などの遺伝子多型が OPLL の発症リスクと関連していることが報告されている (Iwasaki et al., 2012)。また糖尿病、肥満、脂質異常症などの代謝性疾患も

OPLL の発症や進展に関与している可能性が示唆されている (Endo et al., 2020)。力学的要因としては、脊椎の過剰な負荷や不安定性が OPLL の進展を促進する可能性が指摘されている (Iwasaki et al., 2002)。無症候性患者における OPLL の発症率は、平均 7 年間の追跡期間で 18.3%と報告されている (Doi et al., 2020)。頸椎 OPLL 危険因子として、若年・混合型・連続型、C2-3 レベルへの進展などが報告されている (Doi et al., 2020)。また、手術に関連する進展危険因子として、椎弓形成術や椎弓切除術の関与が報告されており、その発生率は 3.3~74.5%である (Fargen et al., 2012)。

頸椎 OPLL における骨化巣の経年的変化に関するこれまでの報告を検討してみると、骨化巣は自然経過である程度進展するが生涯増大しつづけることはなく、ある条件化で進展した後に進展は止まることが推測される。問題はどのような条件下で骨化が進展するのかあるいは進展がとまるのかが予想できない点である。無症候性あるいは軽度の症状を有する OPLL 患者を 10 年間縦断的に調査した報告では、10-30%に骨化進展が観察されたが、進展例と非進展例を見分ける予測因子ははっきり同定されていない (Matsunaga et al., 2004)。手術後に半数以上 (約 70%) の症例で骨化巣進展がみられることが報告されており (Fargen et al., 2012; Hori et al., 2006)、術後の骨化巣増大は、連続型、混合型に有意に多くみられ、術式別には前方法に比し (15~60%)、後方法で有意に骨化進展がみられる (椎弓形成術: 47~77%、椎弓切除術: 57~100%) (Fargen et al., 2012)。機械的刺激 (メカニカルストレス) が発症や進展に関与するという報告があるが (Iwasaki et al., 2002)、OPLL では椎間不安定性は観察されないことも多く、その証明や評価は難しい。年齢については、高齢者と比較して若年者の骨化進展は傾向が強くないとする報告もあるが (Kawaguchi et al., 2013)、若年者のほうが進展しやすいとする報告もあり (Chiba et al., 2005)、一定の見解に至っていない。

発症部位については、症候性胸椎 OPLL 患者は、頸椎 OPLL 患者と比較し、脊椎全体に骨化病変が多発しやすく、病的な肥満や若年発症といった特徴的な背景を持つと報告されている (Endo et al., 2020)。しかし、胸椎 OPLL の自然経過と危険因子に関する情報は乏しく、骨化進展リスクも同定されていない。

本研究の動機と目的

本研究の動機となったのは、患者背景や骨化病変の分布や重症度が胸椎 OPLL と頸椎 OPLL では大きく異なるという先行研究における発見である (Endo et al., 2020)。前述の通り、頸椎 OPLL については先行研究がいくつかあり、症候性患者の約半数で手術後に骨化が進展すると報告されている。しかし、胸椎 OPLL 患者は 1) 若年発症、2) 高度肥満および 3) 全脊柱にわたるびまん性の靱帯骨化傾向という際立った特徴をもつことから、頸椎 OPLL とは異なる骨化進展パターンや危険因子を有する可能性がある。つまり、症候性胸椎 OPLL 患者では、胸椎以外の部位においても骨化病変の増大や新規骨化病変の発症リスクが高いと考えられる。

OPLL に関する最近の研究では、全脊椎 CT を用い OPLL の重症度と分布を評価することの有用性が強調されている。しかしながら、全脊椎 CT を使用した OPLL の縦断的観察を行なった研究は 1 つしかない (Doi et al., 2020)。しかし、この研究は無症候性 OPLL 患者を対象としており、その大半 (97.2%) は頸椎 OPLL 患者であった。そこで我々は、少なくとも 3 年以上の間隔をあけて縦断的に撮影した全脊椎 CT 画像を用いて、症候性頸椎 OPLL および胸椎 OPLL 患者で、骨化進展パターンや進展リスクに違いがあるかどうかを明らかにすることとした。

方法

研究方法

2013年5月から2019年9月までの間に、全脊椎CT評価を2回以上（スキャン間隔を3年以上）行った症候性OPLL患者を対象に、後ろ向き縦断研究を実施した。本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言（1964年）」に従い、北海道大学病院の倫理委員会の承認を得て行った。後ろ向き研究であり、研究には個人が特定できない非識別化データベースを用いたため、患者インフォームドコンセントは免除された。

対象患者

定期的に当院を受診し、3年以上の検査間隔で全脊椎CT検査を繰り返し受けた31歳から93歳までの症候性OPLL患者123名を対象とした。2013年以降、基準となる全脊椎CT検査を初回とし、約3年間隔で全脊椎CTを繰り返し撮影し、既存骨化病変の進展と全脊椎にわたる新たな病変の出現を評価する患者フォローアッププロトコルに従い診療してきた。このプロトコルは、全脊椎CT検査の有用性を記述した過去の報告に基づいていた (Kawaguchi et al., 2013, 2014)。したがって、術後経過観察や保存治療のために定期的に病院を訪れる症候性OPLL患者に対し、通常診療の範囲でフォローアッププロトコルを適応した。患者には、放射線被曝の潜在的なリスクを含め、繰り返しCT検査を受けることのリスクとベネフィットに関する情報を提供した。フォローアッププロトコルに同意した患者には、上述のプロトコルに従い全脊椎CT検査を実施した。

骨化病変と症状による患者の分類

対象患者は、初診時のOPLLによる脊髄症状と部位に基づいて、頸椎病変由来の症状であれば頸椎 (C-)OPLL群 (n = 68)、胸椎病変由来の症状であれば胸椎 (T-)OPLL群 (n = 55)に分類した。症状が軽く、責任病変の判断が難しい場合や、OPLLが広範囲にわたる脊髄症状を有する患者においては、OPLLが大きい部位を主病変と診断した。ほとんどの場合、脊髄症状の責任病巣とOPLLの最も大きな部位と一致した。

併存疾患・OPLLの分布状況

各患者から以下のデータを収集した。体格指数 (Body mass index; BMI)、性別、OPLL症状の出現時の年齢、初回CTスキャン時の年齢、症状

出現から初回CTスキャンまでの期間、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、癌）。OPLLに対する脊椎手術歴を評価した。初回CTスキャン時のOPLLの分布（頸椎；C、胸椎；T、腰椎；L）は、全脊椎矢状面再構成CT画像を用いて評価した。OPLLは、矢状面再構成CT画像で厚さ2mm以上の骨化病変と定義した。全脊椎CT画像は、Aquilion ONE/GENESIS Editionシステム（キヤノンメディカルシステムズ株式会社）を用いて取得した。CTスライス幅：1mm、再構成関数：FC41、逐次近似再構成：FIRST（Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion）、Field of View：400mm、管電圧：120kV、管電流：Auto mA。

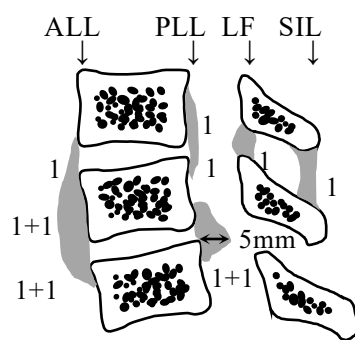
OPLL進展の評価法および患者群分け

OPLLの進展は、最も一般的な基準である骨化巣における矢状面の厚さおよび／または縦方向の距離が2mm以上増加したこと、と定義した (Kawaguchi et al., 2013; Choi et al., 2015; Doi et al., 2020)。脊椎の矢状面CT再構成画像において、OPLLの矢状面における厚さと縦方向の距離をデジタルデータ上で測定した。すべての画像は、脊椎外科専門医3名が独立して評価し、OPLLの進展は、少なくとも2名間の一致に基づいて判断した。観察者間のクラス内相関係数 (ICC)は0.92、95%信頼区間 (CI)は0.90～0.94であり、高い観察者間一致を示した。これらの所見に基づき、患者をC-OPLL非進展 (C-OPLL-NP)、C-OPLL進展 (C-OPLL-P)、T-OPLL非進展 (T-OPLL-NP)、T-OPLL進展 (T-OPLL-P)の4つのグループに分類した。OPLLのタイプがOPLLの進展リスクに関係しているかどうかを解明するために、2回目のCTスキャンで進展が確認されたOPLL病変が、最初のCTスキャンと比較し、進展もしくは変化があったかについて分析した。これは、Yangらの研究 (Yang et al., 2020)に準じて行った。骨化進展が見られたOPLLの割合を、C-OPLL-P群とT-OPLL-P群の間で比較した。

脊椎靱帯の骨化の重症度の評価

OALL、OLF、OPLL、棘上棘間靱帯骨化（Ossification of supraspinous interspinous ligament; OSIL）などの脊椎靱帯の骨化の重症度は、各椎体および椎間レベルにおける骨化の有無の合計と定義される骨化指数 (Index)で評価した (Kawaguchi et al., 2014), (Endo et al., 2022)。骨化の大きさを骨化指数に反映させるため、巨大な骨化（厚さ5mm以上）がある部分については+1を追加した。

A



Total ossification =
 OALL + OPLL + OLF + OSIL
 OALL-index: 5
 OPLL-index: 4
 OLF-index: 1
 OSIL-index: 1
 Total ossification index: 11

統計解析

統計解析は、JMP統計ソフトウェアバージョン14 (SAS Institute Inc.) を用いて行った。データの正規性は、Shapiro-Wilk検定を用いて検定した。2群間の連続変数の差は、Student t-test (正規分布データの場合) または Mann-Whitney U-test (非正規分布データの場合) を用いて評価した。結果は、パラメトリック変数 (正規分布データ) については平均値±標準偏差、ノンパラメトリック変数 (非正規分布データ) については中央値 (最小値-最大値) で示した。2群間の割合の差は、Fisher exact testを用いて評価した。OPLLの進展に影響を与える因子間の関係は、多変量ロジスティック回帰分析を用いて分析した。変数の選択は、過去の文献とその臨床的重要性に基づいて行われた。ICCは、二元混合効果モデルを用いて解析した。p<0.05で統計学的有意差ありとした。

結果

初回CTスキャン時の患者背景

研究参加者の背景データをTable1に示す。初回CTスキャンからのフォローアップ期間は3～10年で、患者1人あたり平均2.4回のCTスキャンを施行した。C-OPLL群と比較して、T-OPLL群は有意に男性が多く、初回CTスキャン時の年齢および症状発現時の年齢が若く、BMIおよび高度肥満 (BMI >35.0 kg/m²)の割合が高く、高脂血症の罹患率が高かった。C-OPLL群とT-OPLL群の間で、高脂血症以外の併存疾患の有病率に有意差はなかった。

Table 1. Demographic data of study patients stratified by the location of the main OPLL lesion at the initial CT scan

Variable	C-OPLL (N = 68)	T-OPLL (N = 55)	p-value
Age (years)	62 (40–79)	60 (28–79)	0.003
Age of onset < 50 years (%)	17.6	43.6	0.001
Age at onset of symptoms (years)	61 (36–79)	55 (25–77)	0.006
Duration from the onset of symptoms to the initial CT scan (years)	2.6 ± 4.6	4.1 ± 6.6	0.03
Male sex (%)	17.6	43.6	0.001
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 3.8	31.2 ± 5.6	<0.001
BMI > 35.0 kg/m ² (%)	2.9	30.9	<0.001
Comorbidity (%):			
Hypertension	41.4	58.4	0.37
Hyperlipidemia	18.6	37.7	0.03
Diabetes mellitus	31.4	37.7	0.56
Myocardial infarction	8.6	3.8	0.76
Renal disease	1.4	3.8	0.11
Gout	3.8	3.8	0.81
Cancer	1.9	1.9	0.35

Data are shown as mean ± standard deviation for normally distributed variables, as median (minimum–maximum) for non-normally distributed variables, and as percentage.

OPLLが脊柱の他の部位（C-OPLL群では胸椎および/または腰椎、T-OPLL群では頸椎および/または腰椎）にOPLLが存在する割合は、T-OPLL群で61.5%と、C-OPLL群の33.8%より高かった (Figure 1)。

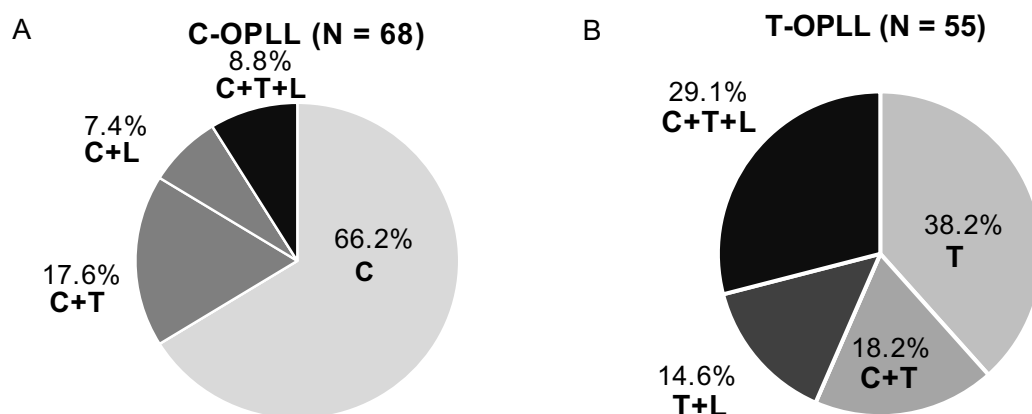


Figure 1. Pie charts showing the distribution of OPLL over the entire spine, evaluated using whole-spine CT, in the C-OPLL (A) and T-OPLL (B) groups at the initial examination.

C-OPLL と T-OPLL における骨化の進展パターンの違い

症候性 OPLL 患者 123 名のうち、初回撮影時から 3 年以上経過して OPLL の進展が認められたのは 31 名 (25.2%) であった。OPLL 進展の発生率は、T-OPLL 群 (29.1%) と C-OPLL 群 (22.1%) の間で同等であった ($p=0.671$) (Figure 2)。次に、OPLL 進展の部位を両群で比較した。C-OPLL 群では、大多数の患者で頸椎のみに OPLL の進展を認めたのに対し、T-OPLL 群では、ほとんどの患者で脊柱の複数の部位に OPLL の進展を認めた。

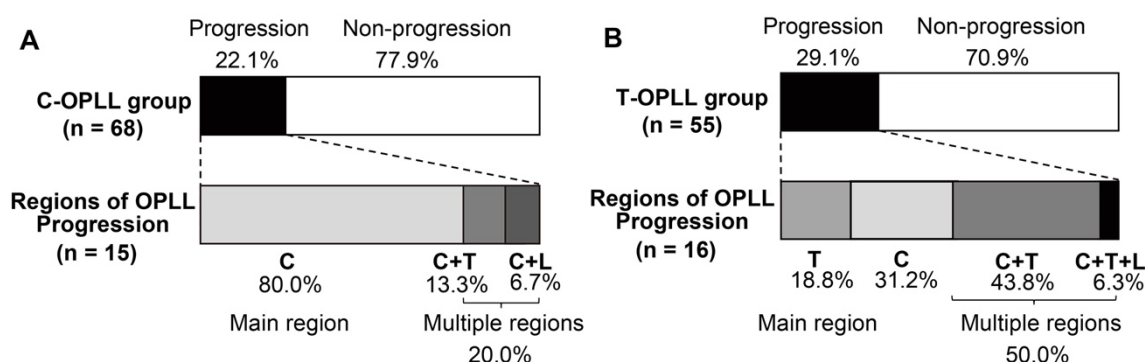


Figure 2. Bar graph showing the difference in the OPLL progression pattern between the C-OPLL and T-OPLL groups, and the prevalence (upper) and regions (lower) of OPLL progression between the initial and second CT scans in the C-OPLL (A) and T-OPLL (B) groups, respectively.

C-OPLL と T-OPLL における手術歴の比較

OPLL のびまん性進展パターンの臨床的な影響を確認するため、C-OPLL

群と T-OPLL 群の OPLL の手術歴を比較した。2 回目の CT 撮影前に OPLL による脊髄症に対して外科的治療を受けた患者の割合は、C-OPLL 群および T-OPLL 群でそれぞれ 82.9%および 81.1%であった。手術歴のある患者のうち、複数回の手術（主要部位以外の OPLL に対する追加手術）を受けた患者の割合は、T-OPLL 群で 37.8%であり、C-OPLL 群の 15.8%よりも有意に高かった ($p=0.001$) (Table 2)。T-OPLL 群の再手術は 3 件で、いずれも隣接椎間障害、隣接椎体骨折であった。

Table 2. Comparison of surgical history for OPLL between the C-OPLL and T-OPLL groups.

Variable	C-OPLL	T-OPLL	Total
Single surgery for the main region	48	28	76
Multiple surgeries for the main region and sub regions	9	17	26
Total	57	45	102

Data are shown as the number of patients.

手術方法と手術部位における OPLL の進展率について

手術方法と手術部位の OPLL の進展率との関連を評価し、C-OPLL 群と T-OPLL 群で比較した (Table 3)。C-OPLL の進展率は、椎弓切除術と保存的治療との間に有意差はなかったが (30.3% vs 56.3%)、T-OPLL の進展率は、椎弓切除術を受けた患者において、保存的治療を受けた患者よりも著しく高かった (100% vs 29.4%)。C-OPLL、T-OPLL とともに、OPLL が固定椎間内で進展した患者は 1 名のみであった。

Table 3. Surgical procedures and the rate of progression of OPLL at the surgical site.

Treatment	*OPLL in the cervical spine (N = 105)		†OPLL in the thoracic spine (N = 77)	
	No. of cases	Progression rate % (cases)	No. of cases	Progression rate % (cases)
Surgical procedures				
Decompression	87	30.3 (27)	6	100 (6)
Direct decompression and fusion	2	0 (0)	9	0 (0)
Indirect decompression and fusion	0	0 (0)	45	2.2 (1)
Conservative treatment	16	56.3 (9)	17	29.4 (5)

*: Patients having OPLL in the cervical spine regardless of the main location of OPLL; †:

Patients having OPLL in the thoracic spine regardless of the main location of OPLL.

OPLL-P 群と OPLL-NP 群との比較

次に、C-OPLL 群と T-OPLL 群のそれぞれにおいて、骨化進展あり群と進展なし群の患者の特徴を比較した (Table 4)。C-OPLL-P 群は、C-OPLL-NP 群に比べ、年齢、症状出現時の年齢が若く、症状出現から初回 CT 検査までの期間が短く、高血圧の有病率が有意に低かった。性別、BMI、高血圧以外の併存疾患については、C-OPLL-P 群と C-OPLL-NP 群の間に有意差はなかった。T-OPLL-P 群は T-OPLL-NP 群に比べ、年齢、症状発現時の年齢、症状出現から初回 CT 検査までの期間が短く、男性患者の割合が多く、平均 BMI が有意に高かった。併存疾患については、T-OPLL-P 群と T-OPLL-NP 群の間に有意差はなかった。

Table 4. Comparison of characteristic features of patients exhibiting OPLL progression between the C-OPLL and T-OPLL groups.

Variable	C-OPLL (N = 68)			T-OPLL (N = 55)		
	P (N = 16)	NP (N = 52)	p-value	P (N = 17)	NP (N = 38)	p-value
Age (years)	56 (40–72)	62 (42–79)	0.004	42 (28–66)	62 (29–79)	<0.001
Age at onset of symptoms (years)	56 (36–70)	62 (40–79)	0.01	42 (25–66)	57 (29–77)	0.001
Duration from the onset of symptoms to the initial CT scan (years)	1.0 ± 2.0	3.1 ± 5.0	0.01	2.0 ± 3.2	3.5 ± 5.4	0.06
Age at onset < 50 years (%)	43.8	9.6	0.001	62.5	26.3	0.02
Male sex (%)	68.6	63.4	0.69	52.9	18.9	0.01
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 1.3	25.8 ± 5.6	0.69	36.7 ± 6.1	28.5 ± 6.3	<0.001
BMI > 35.0 kg/m ² (%)	0	3.8	0.42	56.2	18.4	0.001
Comorbidity (%)						
Hypertension	25.0	55.8	0.03	58.4	47.3	0.65
Hyperlipidemia	12.5	25.0	0.26	37.7	26.7	0.52
Diabetes mellitus	18.6	42.3	0.08	37.7	32.3	0.54
Myocardial infarction	6.3	9.6	0.67	3.8	7.3	0.32
Renal disease	0	0	NA	3.8	1.8	0.57
Gout	0	3.8	0.42	3.8	5.3	0.3
Cancer	0	1.9	0.57	0	0	NA

C-OPLL 群と T-OPLL 群における進展例と非進展例における骨化指数の比較

C-OPLL 群と T-OPLL 群の進展例と非進展例で、それぞれ OPLL-index、OALL-index、OLF-index、全骨化-index を用いて OPLL、OALL、OLF の重症度を定量化し比較した (Table 5)。C-OPLL-P 群と C-OPLL-NP 群の OPLL-index、OALL-index、OLF-index、全骨化-index に有意差はなかったが、T-OPLL-P 群の T-OPLL-index は T-OPLL-NP 群に比べ有意に高かった ($p=0.001$)。

Table 5. Comparison of the ossification indices between progression cases and non-progression cases in the C-OPLL group and T-OPLL group.

Index	C-OPLL (N = 68)			T-OPLL (N = 55)		
	P (N = 16)	NP (N = 52)	p-value	P (N = 17)	NP (N = 38)	p-value
OPLL						
Cervical	8.9 ± 4.2	6.9 ± 3.6	0.43	5.9 ± 3.6	5.6 ± 3.9	0.45
Thoracic	1.8 ± 4.3	1.9 ± 3.2	0.25	11.4 ± 9.8	3.5 ± 5.2	0.001
Lumbar	1.0 ± 1.5	0.8 ± 1.1	0.12	1.5 ± 2.6	1.1 ± 1.5	0.48
OALL						
Cervical	2.7 ± 3.1	2.1 ± 4.2	0.14	2.4 ± 2.6	1.4 ± 2.4	0.28
Thoracic	9.1 ± 11.1	6.1 ± 8.4	0.16	4.4 ± 6.5	4.8 ± 7.6	0.96
Lumbar	1.5 ± 2.3	1.7 ± 3.1	0.97	0.9 ± 2.2	1.5 ± 2.9	0.32
OLF						
Cervical	0	0	NA	0	0	NA
Thoracic	2.3 ± 2.6	1.3 ± 2.0	0.18	3.2 ± 2.4	2.8 ± 3.2	0.21
Lumbar	0.6 ± 1.3	0.4 ± 1.4	0.29	0.8 ± 1.2	0.9 ± 1.2	0.84
Total	26.1 ± 22.2	22.6 ± 17.4	0.82	28.0 ± 13.2	24.1 ± 16.1	0.19

Data are shown as mean ± standard deviation for normally distributed variables.

C-OPLL および T-OPLL における骨化進展の危険因子

C-OPLL 群および T-OPLL 群のそれぞれにおいて、OPLL の進展に関連する危険因子を多重ロジスティック回帰分析で評価した。C-OPLL 群では初回 CT 検査時の年齢のみが OPLL 進展の有意な危険因子として同定された (Table 6)。T-OPLL 群では男性、BMI、初回 CT 検査時の年齢、T-OPLL-index が OPLL 進展の有意な危険因子として同定された (Table 7)。

Table 6. Results of multivariable logistic regression analysis for C-OPLL progression

Independent variable	Adjusted OR	95% CI	p-value
Sex (male)	1.07	0.38–4.20	0.69
BMI	1.11	0.75–5.29	0.45
Age at the initial CT scan (years)	1.23	1.19–21.87	0.005

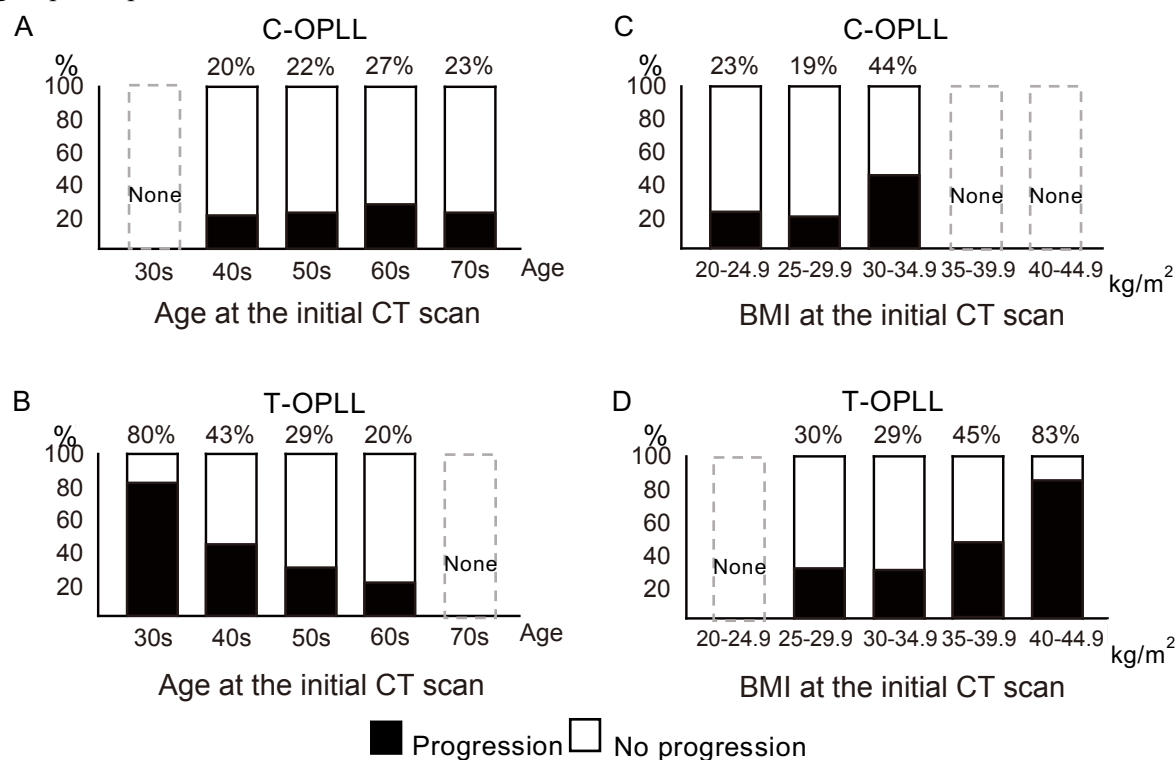
Table 7. Results of multivariable logistic regression analysis for T-OPLL progression

Independent variable	Adjusted OR	95% CI	p-value
Sex (male)	10.5	1.39–81.94	0.02
BMI	1.19	1.03–1.37	0.006
Age at the initial CT scan (years)	1.11	1.04–1.19	0.04
T-OPLL index	1.24	1.16–1.45	0.001

年齢または肥満と OPLL 進展の関係

C-OPLL 群と T-OPLL 群において、年齢層と BMI 別に OPLL 進展の割合を比較した (Figure 3)。C-OPLL 群では、年齢に関係なく、進展を示す患者の割合が一定 (約 20%) であった。T-OPLL 群では、30 歳代での進展が最も高く (80%)、その後、年齢とともに減少した。OPLL 進展の割合は、C-OPLL 群、T-OPLL 群ともに BMI が高くなるにつれて増加する傾向にあった。T-OPLL 群では、病的な肥満 (BMI >35kg/m²) の患者でこの傾向が顕著であった。

Figure 3. Bar graphs showing the difference in the OPLL progression pattern between the C-OPLL and T-OPLL groups, and the prevalence (upper) and regions (lower) of OPLL progression between the initial and second CT scans in the C-OPLL (A) and T-OPLL (B) groups, respectively.



代表症例 1（頸椎 OPLL）

64 歳男性。頸椎 OPLL による頸髄症と診断された。初回の全脊椎 CT スキャンで C4-6 レベルの OPLL による脊髄圧迫が責任病巣であることが判明した (Figure 4)。BMI 19.2 kg/m² で高血圧の既往があった。C3-6 レベルの椎弓形成術が行われ、術後に脊髄症は回復しその後も悪化しなかったが、10 年後の 2 回目の CT スキャンでは、C-OPLL が頭尾側に進展していた。胸椎や腰椎に新規の骨化出現はなかった。

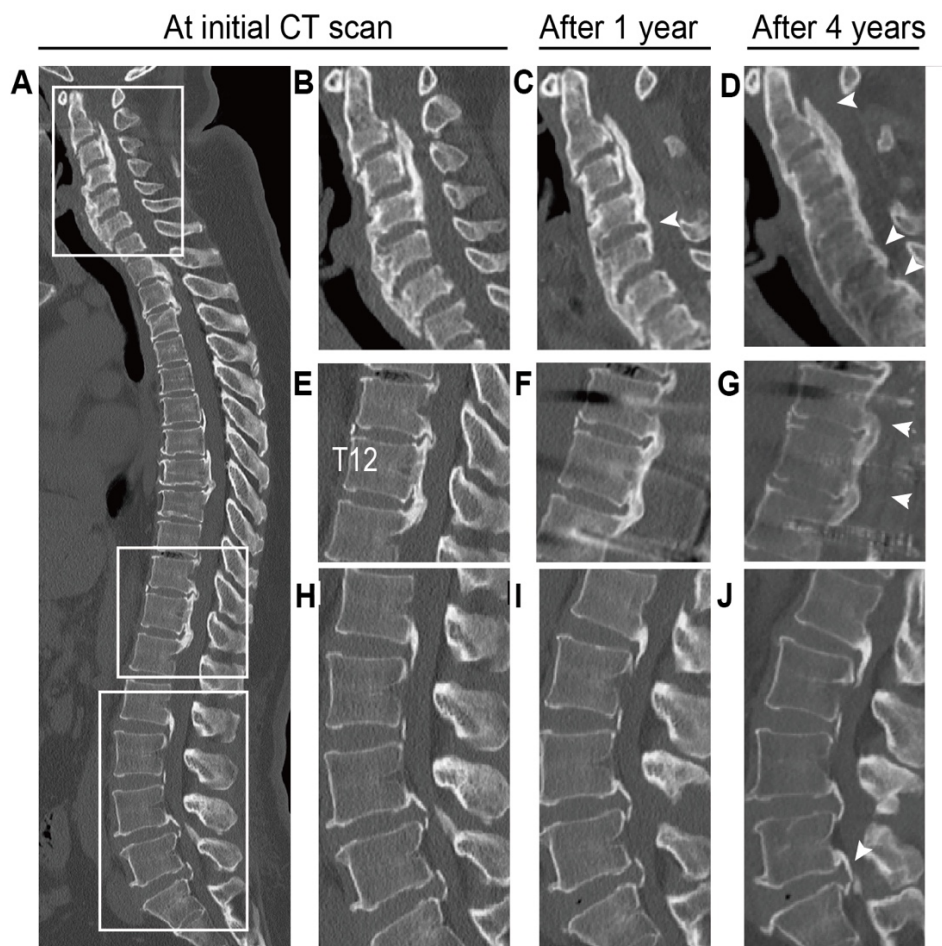
Figure 4



代表症例 2（胸椎 OPLL）

46 歳女性。胸椎 OPLL による胸髄症と診断された (Figure 5)。BMI 34.3 kg/m² の肥満と高血圧と高脂血症の既往があった。初回の全脊椎 CT 検査では、無症候性の頸椎・腰椎 OPLL も確認された。T-OPLL に対して T1-L1 レベルの後方除圧術と後方脊椎固定術が行われた。胸椎手術後すぐに上肢の麻痺が出現し、C-OPLL による頸髄症と診断され、胸椎手術の 3 ヶ月後に頸椎椎弓形成術が行われた。7 年後の 2 回目の CT スキャンでは、頸椎と腰椎の OPLL は頭尾側方向だけでなく水平方向（厚さ）にも進展していた。T-OPLL の大きさや範囲に変化はなく、胸椎の骨化病変に海綿骨様変化が観察された。

Figure 5



考察

近年の全脊椎 CT を用いた横断研究により、OPLL の重症度や分布にはかなりの多様性があることが明らかになってきた (Mori et al., 2014; Hirai et al., 2016)。過去に唯一調査された OPLL の進展や自然経過に関する縦断的な全脊椎 CT 研究は、無症候性患者 109 人を対象としたものであり、対象患者の 97.2% は頸椎 OPLL であり、胸椎 OPLL はわずか 2.8% しか含まれていなかった (Doi et al., 2020)。本研究は、特に症候性胸椎 OPLL 患者を対象に実施した縦断的な OPLL 進展パターンとリスク因子に関するものであり、渉猟しうる限り同様の研究はなく、臨床診療に重要な情報を提供するものである。

本研究から得られた OPLL の進展パターンとしては、胸椎 OPLL 患者は脊椎全体に OPLL がびまん性に進展する傾向があるのに対し、頸椎 OPLL 患者は頸椎のみに進展する傾向があった。また、胸椎 OPLL 患者の OPLL はびまん性に分布するだけでなく、頸椎 OPLL 群と比較して、主病変（胸椎）以外の多領域に進展する OPLL の発生率が高かった。この結果は、頸椎と胸椎では骨化の分布・進展パターンが大きく異なる傾向があることを示した。この進展パターンの差異は、頸椎と胸椎の靱帯における主に解剖学的な特徴に起因した骨化機序の根本的な違いを反映している可能性がある。力学的負荷、局所血流、細胞外基質の代謝、遺伝子発現など、様々な要因が OPLL の病態に関与していると考えられ (Hirai et al., 2016)、頸椎と胸椎靱帯ではこれらの要因の影響度が異なる可能性がある。例えば、肋骨に保護された胸椎は頸椎に比べて可動性が低いものの、主に頭頸部を支持するのみの頸椎とは異なる力学的負荷を受けている。また、胸椎の血管系は頸椎とは異なる解剖学的特徴を有し、血流供給や代謝環境の違いが骨化進展に影響を与える可能性も考えられる。さらに、OPLL では遺伝子多型が発症や進展に関与していることが報告されているが、これらの遺伝子の発現レベルや機能が頸椎と胸椎靱帯で異なる可能性についても検討する必要があるかもしれない。

さらに、胸椎 OPLL 患者は頸椎 OPLL 患者と比較して、複数の脊髄領域で複数回の手術歴があったという事実からも、胸椎 OPLL 患者におけるびまん性の骨化進展パターンの把握は臨床的にも重要な意味をもつことが示唆された。頸椎 OPLL 患者における複数部位の OPLL 有病率は、日本の多施設共同研究で報告された有病率 (56.2%) よりも低かった (Hirai et al., 2016) が、これはおそらく、1) 本研究の患者が多施設共同研究の患者よりも若年であ

ったこと、2) これらの頸椎 OPLL 患者の一部は、潜在的に胸椎に主病変または先行病変があったことが見過ごされていた可能性があり、このような患者を本研究では T-OPLL に分類した違いが原因であると考えられた。

本研究では骨化進展リスクに関する 2 つの重要な知見を得ることができた。一つ目は、OPLL の主要部位がどこにあるかにかかわらず、若年齢が OPLL 進展の共通の危険因子であることだった。このことは、術後経過と自然経過の両方において、若年齢が OPLL 進展の最も重要な予測因子であるという C-OPLL に関するいくつかの先行研究の知見と一致している (Hori et al., 2006; Katsumi et al., 2018; Wang et al., 2019; Park et al., 2020; Doi et al., 2020)。注目すべきは、この傾向は頸椎 OPLL 患者よりも胸椎 OPLL 患者でより顕著であることである。30 歳代の胸椎 OPLL 患者における OPLL 進展率は 80% であり、年齢の上昇とともに徐々に OPLL 進展率は減少した。Katsumi らは、病変の年間増加率は年齢と負の相関があると推測しているが (Katsumi et al., 2018)、我々のデータからは、OPLL がどの年齢で最初に出現するかは不明であるものの、OPLL は 40 歳代に確実に進展し、40 歳代を過ぎると進展速度が減速することを示唆している。

もう 1 つの重要な知見は、胸椎 OPLL 患者では、肥満が OPLL 進展の独立した危険因子だったが、頸椎 OPLL 患者ではそうではないことだった。病的肥満と若年発症は、症候性胸椎 OPLL 患者の特徴であり、我々の先行研究から得られた知見を支持するものである。従って、頸椎 OPLL 患者において肥満が骨化進展の危険因子として検出されないのは、頸椎 OPLL 患者では肥満が軽度であるためと考えられる。Katsumi らは、単変量解析で肥満が OPLL の進展に関連したが多変量解析では C-OPLL 患者と肥満との関連が確認されなかったことを報告しており (Katsumi et al., 2018)、本研究結果は、頸椎 OPLL 患者における肥満と進展との関連は弱いことを示した。一方で、肥満が胸椎 OPLL 進展の独立した危険因子であるという知見は、代謝異常と OPLL 病態との関連性を示唆する重要な発見である。肥満は全身性の炎症反応やインスリン抵抗性などを引き起こし、脂肪細胞から産生される一部の (レプチンなどの) アディポカインは骨代謝に影響を与える可能性がある。今後の研究では、肥満以外の代謝性疾患 (糖尿病、脂質異常症など) や生活習慣 (食事、運動など) の影響についても調査し、胸椎 OPLL との関連性を詳細に解析する必要がある。また、マイクロ CT や骨形態計測法などを用いて OPLL の骨密度や骨質、および脊椎靱帯以外の異所性骨化の有無につい

て評価することで、頸椎 OPLL と胸椎 OPLL 患者の骨代謝の違いを明らかにし、病態解明に繋げる可能性も期待される。

OPLL の進展に対する外科的治療の効果は、頸椎 OPLL 群と胸椎 OPLL 群で異なる可能性が示された。椎弓形成術や椎弓切除術が OPLL の進展を促進するかどうかについては結論が出ていないが (Choi et al., 2015; Wang et al., 2019)、本研究結果は、椎弓形成術や椎弓切除術は頸椎 OPLL の進展には有意な影響を及ぼさないが、胸椎 OPLL の骨化を促進させる可能性を示唆している。また、保存的治療を受けた頸椎 OPLL の進展率は 56.3%であり、先行研究と比較して比較的高かった (Chiba et al., 2005; Choi et al., 2015)。過去の研究は「解剖学的な頸椎や胸椎」を基に OPLL 患者が分類され調査がされてきた。本研究では、頸椎に限局する OPLL 患者を“頸椎 OPLL”と分類する一方で、胸椎 OPLL 患者の特徴に注目し、胸椎に主病変を持ち、頸椎や腰椎を含む部位にびまん性に骨化病変を持つ患者を“胸椎 OPLL”と分類した。この本研究の分類は、解剖学的な OPLL の存在部位に留まらず、代謝障害を含むリスク因子を検証することに重点を置いた分類であり、過去の報告とは異なる。また、本研究対象は、胸椎 OPLL 患者が比較的多く含まれていた。よって、保存治療における頸椎 OPLL の進展率の違いは、本研究の頸椎 OPLL は、びまん性骨化の傾向が強い“胸椎 OPLL 患者”に併存する頸椎部の OPLL が含まれていることも一因と考えた。また、本研究から、脊椎後方固定術が頸椎 OPLL と胸椎 OPLL の両方の進展を抑制できること可能性があることも明らかになった。最近の研究でも我々のデータと同様に、脊椎後方固定術が頸椎 OPLL の進展を抑制する可能性が示されている (Katsumi et al., 2016, 2018; Ota et al., 2016)。しかし、後方固定術が胸椎 OPLL の進展を抑制するかどうかについては結論が出ていない (Sugita et al., 2014; Ando et al., 2017; Yang et al., 2020)。椎弓形成術が OPLL の進展を促進するかどうか、また、脊椎後方固定術が OPLL の進展を遅らせることができるかどうかを確認するためには、より多くの患者を対象とした研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究では術後経過中に症状や麻痺が悪化したかどうかを確認するため、定期的に病院を受診していた比較的重症の症候性 OPLL 患者に焦点を当てたため、選択バイアスが存在する。つまり、本研究の対象患者は OPLL 進展のリスクが高い群であったと考えられ、本研究の OPLL 進展率をすべての OPLL 患者に適用することはできない。今後この課題に対しては、健康診断データを基に、無症候性被験者

を対象とした縦断研究によって、OPLL の進展パターンを検証することが重要と考えられる。第二に、頸椎 OPLL 患者と胸椎 OPLL では脊髄症の発症あるいは OPLL と診断されるまでの期間が異なる可能性があり、進展パターンについて観察開始時点が異なる可能性がある点に留意する必要がある。第三に、後ろ向き縦断研究であるため、初回 CT 検査と 2 回目の CT 検査の間隔は完全に一定でなかった。CT 検査の間隔は OPLL 進展の危険因子としては検出されなかったが、撮影間隔が長いと OPLL 進展率が増加する可能性は否定できない。今後の研究では、前向き研究デザインを採用し、1) 軽症例を含むより多くの症例を対象とし、2) 経過観察期間を一致させることで、バイアスの影響を最小限に抑え、より正確な OPLL 進展率とリスク因子を明らかにする必要がある。最後に、脊髄症の危険因子に関して、OPLL 自体の大きさよりも脊柱管横断面積の狭窄の程度が重要と考えられる。症候性 OPLL 患者の多くは、椎弓形成術や椎弓切除術を受けていたため狭窄の程度の変化を評価することはできず、脊髄症との関連性を見出すことはできなかった。しかし本研究での、CT 画像における形態的骨化重症度を基にした骨化進展の危険因子は、脊髄症を含む臨床症状の重症化の危険因子とは厳密に分けて解析されるべきであろう。

総括および結論

症候性 OPLL 患者のうち、頸椎 OPLL 患者では頸椎病変のみが進展することが多いのに対し、胸椎 OPLL 患者では脊椎全体にびまん性に骨化が進展する傾向がある。50 歳未満の比較的若年発症は、OPLL の主病変の部位にかかわらず、OPLL 進展の共通した危険因子である。肥満は、胸椎 OPLL 患者における OPLL 進展の独立した危険因子である。したがって、胸椎 OPLL 患者のうち骨化進展リスクのとくに高い若年発症の肥満患者では、継続的な診察や検査を行うことが推奨される。

知見のまとめ

近年の全脊椎 CT を用いた研究により、OPLL の進展パターンや分布の多様性が明らかになった。本研究では特に症候性胸椎 OPLL 患者に焦点を当て、進展リスク因子を検討した。その結果、胸椎 OPLL 患者ではびまん性に進展する傾向があり、頸椎 OPLL とは異なる分布パターンを示した。これには頸椎と胸椎の解剖学的特性、力学的負荷、血流供給、遺伝的要因が関与している可能性が示唆された。さらに、若年齢は OPLL 進展の共通リスク因子であり、特に胸椎 OPLL 患者でより顕著であった。また、肥満が胸椎 OPLL 進展の独立した危険因子であることが確認され、代謝異常が病態に関与している可能性がある。外科的治療の影響については、頸椎と胸椎で異なる結果が示され、脊椎後方固定術が進展抑制に寄与する可能性があるが、さらなる研究が必要である。本研究は症候性患者に限定されているため、無症候性患者を対象とした前向き研究が求められる。今後、代謝疾患や骨密度との関連性を詳しく解析し、より包括的な病態理解と治療戦略の確立を目指す必要がある。

今後の研究課題

症候性患者／無症候性患者および OPLL の分類に応じて、骨化進展リスクを詳細に研究する必要がある。特にリスクが高い若年発症の肥満患者の継続的なフォローが推奨される。将来、OPLL 患者に対する肥満制御が骨化進展の予防治療として有効であるかは今後の研究課題となる。

謝辞

本論文は、筆者が北海道大学大学院医学研究院医学専攻整形外科学教室博士課程在学中に行った研究をまとめたものである。本研究に関して終始ご指導ご鞭撻を頂きました整形外科学教室 岩崎倫政教授に深謝いたします。

また本研究を行うにあたり、本研究の立案、データ収集、統計解析および論文作成において直接のご指導を賜りました整形外科学教室 高畑雅彦准教授、遠藤努特任助教に深い感謝の意を表します。また整形外科学分野の諸先生方、NPO 法人北海道脊椎脊髄研究グループに所属する多くの先生方、データ提供とともに貴重な助言をいただいた函館中央病院 金山雅弘先生に感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

1. Ando, K., Imagama, S., Kobayashi, K., Hida, T., Ito, K., Tsushima, M., Ishikawa, Y., Matsumoto, A., Nishida, Y., & Ishiguro, N. (2017). Comparative Study of Surgical Treatment and Nonsurgical Follow Up for Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Radiological and Clinical Evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 42(6), 407-410.
<https://doi.org/10.1097/brs.0000000000001769>
2. Chiba, K., Yamamoto, I., Hirabayashi, H., Iwasaki, M., Goto, H., Yonenobu, K., & Toyama, Y. (2005). Multicenter study investigating the postoperative progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine: a new computer-assisted measurement. *J Neurosurg Spine*, 3(1), 17-23.
<https://doi.org/10.3171/spi.2005.3.1.0017>
3. Choi, B. W., Baek, D. H., Sheffler, L. C., & Chang, H. (2015). Analysis of progression of cervical OPLL using computerized tomography: typical sign of maturation of OPLL mass. *J Neurosurg Spine*, 23(5), 539-543.
<https://doi.org/10.3171/2015.1.Spine131167>
4. Doi, T., Sakamoto, R., Horii, C., Okamoto, N., Nakajima, K., Hirai, S., Oguchi, F., Kato, S., Taniguchi, Y., Matsubayashi, Y., Hayashi, N., Tanaka, S., & Oshima, Y. (2020). Risk factors for progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in asymptomatic subjects. *J Neurosurg Spine*, 1-7.
<https://doi.org/10.3171/2020.3.Spine2082>
5. Endo, T., Imagama, S., Kato, S., Kaito, T., Sakai, H., Ikegawa, S., Kawaguchi, Y., Kanayama, M., Hisada, Y., Koike, Y., Ando, K., Kobayashi, K., Oda, I., Okada, K., Takagi, R., Iwasaki, N., & Takahata, M. (2022). Association Between Vitamin A Intake and Disease Severity in Early-Onset Heterotopic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Global Spine J*, 12(8), 1770-1780.
<https://doi.org/10.1177/2192568221989300>
6. Endo, T., Takahata, M., Koike, Y., & Iwasaki, N. (2020). Clinical characteristics of patients with thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Bone Miner Metab*, 38(1), 63-69.
<https://doi.org/10.1007/s00774-019-01026-8>
7. Fargen, K. M., Cox, J. B., & Hoh, D. J. (2012). Does ossification of the posterior longitudinal ligament progress after laminoplasty? Radiographic and clinical evidence of ossification of the posterior longitudinal ligament lesion

- growth and the risk factors for late neurologic deterioration. *J Neurosurg Spine*, 17(6), 512-524. <https://doi.org/10.3171/2012.9.Spine12548>
8. Hirai, T., Yoshii, T., Iwanami, A., Takeuchi, K., Mori, K., Yamada, T., Wada, K., Koda, M., Matsuyama, Y., Takeshita, K., Abematsu, M., Haro, H., Watanabe, M., Watanabe, K., Ozawa, H., Kanno, H., Imagama, S., Fujibayashi, S., Yamazaki, M., Kawaguchi, Y. (2016). Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JOSL CT study). *PLoS One*, 11(8), e0160117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160117>
 9. Hori, T., Kawaguchi, Y., & Kimura, T. (2006). How does the ossification area of the posterior longitudinal ligament progress after cervical laminoplasty? *Spine (Phila Pa 1976)*, 31(24), 2807-2812. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000245870.97231.65>
 10. Hukuda, S., Mochizuki, T., Ogata, M., & Shichikawa, K. (1983). The pattern of spinal and extraspinal hyperostosis in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament and the ligamentum flavum causing myelopathy. *Skeletal Radiol*, 10(2), 79-85. <https://doi.org/10.1007/bf00360789>
 11. Iwasaki, M., Kawaguchi, Y., Kimura, T., & Yonenobu, K. (2002). Long-term results of expansive laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: more than 10 years follow up. *J Neurosurg*, 96(2 Suppl), 180-189.
 12. Iwasaki, M., Piao, J., Kimura, A., Sato, S., Inose, H., Ochi, H., Asou, Y., Shinomiya, K., Okawa, A., & Takeda, S. (2012). Runx2 haploinsufficiency ameliorates the development of ossification of the posterior longitudinal ligament. *PLoS One*, 7(8), e43372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043372>
 13. Katsumi, K., Izumi, T., Ito, T., Hirano, T., Watanabe, K., & Ohashi, M. (2016). Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: a comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by three-dimensional analysis. *Eur Spine J*, 25(5), 1634-1640. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4328-9>
 14. Katsumi, K., Watanabe, K., Izumi, T., Hirano, T., Ohashi, M., Mizouchi, T., Ito, T., & Endo, N. (2018). Natural history of the ossification of cervical posterior longitudinal ligament: a three dimensional analysis. *Int Orthop*, 42(4), 835-842. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3667-z>
 15. Kawaguchi, Y., Matsumoto, M., Iwasaki, M., Izumi, T., Okawa, A.,

- Matsunaga, S., Chiba, K., Tsuji, T., Yamazaki, M., Fujimori, T., Yoshii, T., & Toyama, Y. (2014). New classification system for ossification of the posterior longitudinal ligament using CT images. *J Orthop Sci*, 19(4), 530-536.
<https://doi.org/10.1007/s00776-014-0577-4>
16. Kawaguchi, Y., Nakano, M., Yasuda, T., Seki, S., Hori, T., & Kimura, T. (2013). Ossification of the posterior longitudinal ligament in not only the cervical spine, but also other spinal regions: analysis using multidetector computed tomography of the whole spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38(23), E1477-1482.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a54f00>
17. Matsunaga, S., Sakou, T., Taketomi, E., & Komiya, S. (2004). Clinical course of patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: a minimum 10-year cohort study. *J Neurosurg*, 100(3 Suppl Spine), 245-248.
<https://doi.org/10.3171/spi.2004.100.3.0245>
18. Mori, K., Imai, S., Kasahara, T., Nishizawa, K., Mimura, T., & Matsusue, Y. (2014). Prevalence, distribution, and morphology of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese: results of CT-based cross-sectional study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39(5), 394-399.
<https://doi.org/10.1097/brs.0000000000000153>
19. 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., Kawaguchi, Y. (2018). Prevalence and Distribution of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis on Whole-spine Computed Tomography in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Multicenter Study. *Clin Spine Surg*, 31(9), E460-e465. <https://doi.org/10.1097/bsd.0000000000000701>
20. Ohtsuka, K., Terayama, K., Yanagihara, M., Wada, K., Kasuga, K., Machida, T., & Matsushima, S. (1987). A radiological population study on the ossification of the posterior longitudinal ligament in the spine. *Arch Orthop Trauma Surg* (1978), 106(2), 89-93. <https://doi.org/10.1007/bf00435420>
21. Ota, M., Furuya, T., Maki, S., Inada, T., Kamiya, K., Ijima, Y., Saito, J., Takahashi, K., Yamazaki, M., Aramomi, M., Mannoji, C., & Koda, M. (2016). Addition of instrumented fusion after posterior decompression surgery suppresses thickening of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *J Clin Neurosci*, 34, 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.06.013>
22. Park, S., Lee, D. H., Ahn, J., Cho, J. H., Lee, S. K., Kim, K. J., Park, J. H.,

Hwang, C. J., Park, J. W., & Lee, C. S. (2020). How Does Ossification of Posterior Longitudinal Ligament Progress in Conservatively Managed Patients? *Spine (Phila Pa 1976)*, 45(4), 234-243.

<https://doi.org/10.1097/brs.00000000000003240>

23. Sohn, S., Chung, C. K., Yun, T. J., & Sohn, C. H. (2014). Epidemiological survey of ossification of the posterior longitudinal ligament in an adult Korean population: three-dimensional computed tomographic observation of 3,240 cases. *Calcif Tissue Int*, 94(6), 613-620. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9846-7>

24. Sugita, S., Chikuda, H., Takeshita, K., Seichi, A., & Tanaka, S. (2014). Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine following posterior decompression and stabilization. *J Neurosurg Spine*, 21(5), 773-777. <https://doi.org/10.3171/2014.7.Spine131191>

25. Wang, L., Jiang, Y., Li, M., & Qi, L. (2019). Postoperative Progression of Cervical Ossification of Posterior Longitudinal Ligament: A Systematic Review. *World Neurosurg*, 126, 593-600. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.229>

26. Yang, X., Liu, X., Liang, C., Yu, M., Liu, X., & Liu, Z. (2020). Three-Dimensional Analysis of the Radiological Risk Factors for Progression of the Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament After Posterior Decompression and Stabilization. *World Neurosurg*, 134, e739-e746. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.189>