

研究結果報告書

2021年 4月 26日

<研究課題> 拡散テンソル ADC map を用いた腰部脊柱管狭窄症の定量評価法の確立

代表研究者	千葉大学医学部整形外科	医員	乗本 将輝
共同研究者	千葉大学医学部整形外科	教授	大鳥 精司
	下志津病院整形外科	医員	江口 和
	金元整形外科医院	副院長	金元 洋人

【まとめ】

腰部脊柱管狭窄症患者に関して、脊柱管における ADC 値と形態学的な評価および臨床症状の関連を検討した。ADC 値は Schizas 分類の重症度が上がるに従い、低くなっていた。また、脊柱管面積と正の相関を示した。ADC 値と腰痛の関連は見られなかったが、間欠跛行・膀胱機能障害がある患者では ADC 値が低かった。脊柱管内 ADC 値は Schizas 分類、脊柱管面積、臨床症状と関連があり、腰部脊柱管狭窄症を定量的に評価する指標として有用である可能性が示された。

1. 研究の目的

1-1 腰部脊柱管狭窄症 (lumbar spinal stenosis : LSS)

LSS は高齢化に伴い近年増加している。平均 66 歳の 938 人を対象とした大規模研究では LSS の有病率は約 10%であった。この病態により QOL が障害されるため、現在大きな社会問題となっている。症例の中には、腰部脊柱管の最大圧迫高位が、神経学的障害高位と一致しないことがあり、手術術式の決定に苦慮することがある。

1-2 拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI)

水分子の移動を強調し画像化したものが拡散強調画像であり、拡散の大きさの指標として ADC (apparent diffusion coefficient) が用いられ、脳梗塞の診断において必要不可欠である。さらに水分子の拡散の方向性を強調化した拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI) が登場し、神経線維の拡散異方性を追跡し非侵襲的に神経線維を可視化できるようになった。われわれは DTI により腰神経を鮮明に描出でき、神経病変を定量化できることを報告した (Eguchi et al., Eur. Spine J. 2010, Neuroradiol. 2010, AJNR 2011)。しかし、脊柱管内病変に関して、形態的な評価が主であり、定量的な指標の報告は皆無であった (図 1)。

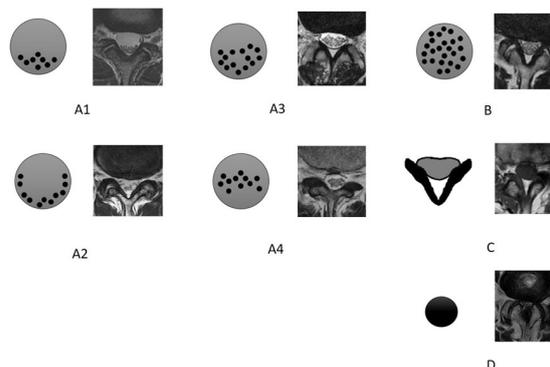
我々は過去に腰部脊柱管内 ADC 値が LSS 患者において低下することを世界で初めて報告した。本研究の目的は腰部脊柱管狭窄の他覚的・定量的な指標として腰部脊柱管内 ADC 値の妥当性を検討することである。

2. 研究方法と経過

2-1 対象

5 人の健常者 (男性 4 人・女性 1 人、平均 27.2 歳) および LSS 患者 27 人 (男性 14 人・女性 13 人、平均 58.4 歳) を対象とした。健常者においては、L4/5・L5/S1 の 2 椎間をそれぞれ撮影し、合計 10 椎間を対象とした。LSS 患者においては狭窄部位によって、連続する 1 から 3 つの椎間に対して MRI を撮影した。合計 52 椎間を評価した。L4/5 の 1 椎間が 1 人、L5/S1 の 1 椎間が 3 人、L2/3・L3/4 の 2 椎間が 1 人、L3/4・L4/5 の 2 椎間が 5 人、L4/5・L5/S1 の 2 椎間が 15 人、L3/4・L4/5・L5/S1 の 3 椎間が 2 人であった。LSS の診断は、脊椎外科医 3 名により、MRI・脊髓造影・CT ミエログラフィーを用いて行った。腰椎手術の既往・椎体炎・脊椎腫瘍・脊椎外傷の既往のある症例は除外とした。各椎間での脊柱管狭窄の程度を Schizas 分類に従って、A (A1-A4)・B・C・D と分類した (図 1)。当研究において、Schizas D に該当する症例は存在しなかった。

図 1 Schizas 分類



馬尾神経の分布形態による脊柱管狭窄の評価。A から D に分類され、A は正常、B は軽度の

狭窄、Cは中等度の狭窄、Dは重度の狭窄を意味する。

2-2 MRI プロトコル

全ての対象者に対して、GE社製の3.0T MRIを用いて撮影した。DTIプロトコルは従来のFOVの他、Voxel sizeを小さくする手法reduced field of view(rFOV)を用いて高解像画像を得る手法を用いた[4]。パラメーターは、TR: 6000ms, TE:55.6ms, FOV: 100×60 mm, matrix: 68×34, voxel size: 1.47×1.76×3mmとし、合計撮像時間は7分18秒であった。

2-3 画像解析

各椎間板レベルでaxial像を撮像し、脊柱管に関心領域(ROI)を設定した。脊柱管のADC値・FA値・面積を2回測定した(図2)。2回の測定により検者内信頼性を、2名の脊椎外科医により、検者間信頼性を検討した。

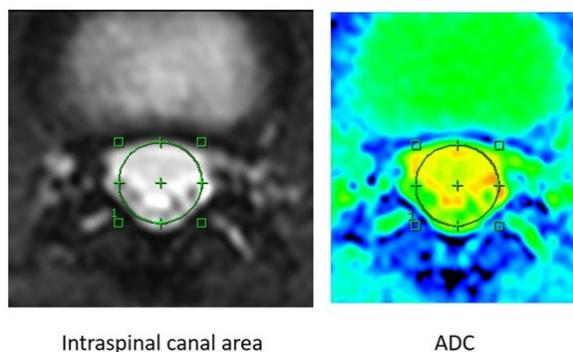


図2 ROIの設定

椎間板レベルでのaxial像において脊柱管内にROIを設定、面積・ADC値が自動的に計測される。赤が信号の上昇を、青が信号の低下を意味する。

臨床症状の評価として、腰痛の有無・間欠跛行の有無・膀胱機能障害の有無を検討した。腰痛の定義として、visual analogue scale(VAS)値が5以上のものを腰痛ありと定義した。下肢痛のため連続して500m以上歩行できないものを間欠跛行ありと定義した。Japanese Orthopaedic Association(JOA)腰痛疾患治療判定基準の膀胱機能において3点以上の減点を認めるものを膀胱機能障害ありと定義した。検討項目は以下の4項目とした。

- ①健常者およびLSS患者における、ADCと脊柱管面積の相関
- ②LSSにおける、ADC値とSchizas分類・脊柱管面積との相関
- ③LSSにおける、ADC値と腰痛・間欠跛行・膀胱機能障害との関連

2-4 統計解析

統計解析ソフトはStat View(version 5.0)を用い、臨床症状の重症度の差の比較にt-testを、面積とDTIパラメーターの相関の検討にはPearsonの相関係数を用いた。p値<0.05を統計学的有意差ありと定義した。

3. 研究の成果

3-1 健常者・LSS患者それぞれにおけるADC値と脊柱管面積の相関

健常者における脊柱管面積はL4/5で $194.6 \pm 55.6 \text{ mm}^2$ 、L5/Sで $130.6 \pm 71.9 \text{ mm}^2$ であった。LSS患者における脊柱管面積はL4/5で $111.0 \pm 64.4 \text{ mm}^2$ 、L5/Sで $88.1 \pm 48.7 \text{ mm}^2$ であった。健常者とLSS患者の脊柱管面積を比較すると、L5/Sでは有意差を認めなかったが、L4/5レベルではLSS患者において有意に小さかった。健常者におけるADC値はL4/5で $2.77 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、L5/Sで $2.77 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、LSS患者におけるADC値はL4/5で $2.24 \pm 0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、L5/Sで $2.50 \pm 0.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、患者におけるADC値は健常者と比してL4/5・L5/Sとも有意に低値であった。

3-2 LSS患者における、ADCとSchizas分類・脊柱管面積との相関

ADC値はSchizas Aの椎間で $2.63 \pm 0.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Schizas Bの椎間で $1.89 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Schizas Cの椎間で $1.44 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、Schizas A、B、Cの順に低くなっていた。

ADC値と脊柱管面積の相関を検討すると、全椎間では相関係数 $r=0.62$ 、L3/4椎間では $r=0.81$ 、L4/5椎間では $r=0.72$ 、L5/S椎間では $r=0.50$ と全ての椎間において、有意な正の相関が見られた。L5/S椎間での相関係数は他の椎間と比較してやや低値であった。

3-3 LSS患者における、ADC値と腰痛・間欠跛行・膀胱機能障害との関連

腰痛のある患者ではADC値は $2.21 \pm 0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。一方腰痛のない患者ではADC値は $2.09 \pm 0.73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。腰痛のある患者とない患者で、ADC値に有意差を認めなかった。

間欠跛行のある患者ではADC値は $1.83 \pm 0.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で、間欠跛行のない患者ではADC値は $2.50 \pm 0.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。間欠跛行のある患者ではADC値が有意に低かった。

膀胱機能障害のある患者ではADC値は $1.26 \pm 0.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で、膀胱機能障害のない

患者では ADC 値は $2.29 \pm 0.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。膀胱機能障害のある患者では ADC 値が有意に低かった。

ADC 値の検者内信頼性は 0.97、検者間信頼性は 0.97 であった。

3-4 考察

本研究において、脊柱管内の DTI パラメーターである ADC 値と形態学的な指標および臨床症状との関係を調査した。健常者と比較して、LSS 患者における脊柱管内 ADC 値は有意に低かった。Schizas 分類では、分類 A が最も軽症の狭窄で、B、C、D の順で狭窄が強くなる。ADC 値は Schizas A、B、C の順で低くなった。脊柱管面積は ADC 値と正の相関を示した。DTI パラメーターと腰痛との関連は見られなかった。しかしながら、間欠跛行と膀胱機能障害を持つ患者では、ADC 値が有意に低かった。脊柱管内 ADC 値は Schizas 分類・脊柱管面積・臨床症状と関連があり、LSS の定量的な評価に有用である可能性が示された。

近年、セディメンテーションサインが LSS の予後を示す重要な所見であると報告されている。SPORT という大規模前向き研究によると、LSS 患者の 66% がセディメンテーションサイン陽性であり、それらの患者では保存的加療に抵抗性であり、手術加療が必要となることが多かった。

従来の MRI では、症状を呈していない対象者においても脊柱管狭窄の偽陽性所見が見られることがあり、術後の予後の予測や、神経障害の程度を予測するのがしばしば困難となる。

DTI は神経線維を描出し、神経障害の程度を定量的に評価できる非侵襲的な手法である。近年、腰神経の DTI およびトラクトグラフィに対して関心が集まっている。

一般的に、ADC の上昇は炎症や浮腫を反映し、FA の低下は組織の微小構造のダメージ、脱髄、軸索損傷を意味しているとされている。本研究では、末梢神経に関する過去の報告と異なり、患者において ADC 値は低かった。狭窄のない硬膜管内においては、脳脊髄液の占める割合が大きく、水分子の拡散が大きいため、ADC 値が高くなり、水分子が等方性拡散を示す。それに対して、脊柱管狭窄のある状態では、硬膜管内に脳脊髄液が占める割合が小さくなり、馬尾神経の占める割合が大きくなる。結果として、水分子の拡散が小さくなり ADC 値は低下する。これが、過去の報告と ADC 値の挙動が異なった原因と考えた。

ADC 値は腰痛との関連は見られなかったが、

間欠跛行や膀胱機能障害との関連は見られ、これらの指標が LSS に関連した神経障害を定量的に評価するものと考えられた。膀胱機能障害を呈した患者の ADC 値の平均は $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、ADC 値がこの値以下である症例では手術が望ましいものと考えられた。

本研究にはいくつかの limitation がある。1) 対象者の数が少ないため、より多くの n での検討が必要であること。2) 腰痛の評価に Roland-Morris disability index や Oswestry disability index などの指標を用いていないこと。3) 健常者の年齢が患者に比して若いこと。4) 臨床症状の重症度の指標として、間欠跛行や膀胱機能障害を採用したが、それらの症状の中でもさらに細かく重症度を分類する必要があるものと思われ、より詳細な検討が必要である。

4. 今後の課題

4-1 データ数

患者数は当初予定していた 50 人を下回り、27 人であった。今後より正確なカットオフ値の設定や相関関係の算出にあたり、より多くのデータ収集が必要と考えた。

4-2 縦断的研究

本研究は横断的研究であり、手術を経て、検査結果がどのように変化するか検討できていない。術後にも MRI 撮影を行い、縦断的にデータを収集する必要がある。

4-3 動物を用いた基礎的研究

当初の計画では 7TMRI を用いてラットの坐骨神経を描出し、坐骨神経損傷モデルの経時的な変化を検討することを予定していたが、坐骨神経の細い線維を描出するのが技術的に困難であり、モデルの作製以降の検討ができなかった。今後さらに優れた MRI 撮像技術の登場を待ち、再検討したいと考える。

5. 研究成果の公表方法

本研究結果は、Asian Spine Journal に報告予定である。

また、学会発表として、日本脊椎脊髄病学会、日本疼痛学会、日本整形外科学会での学会発表を予定している。