

博士論文

腰椎 MRI 所見と非特異的腰痛の関連に関する後向き観察研究

唐司 寿一

目次

1.	要旨	4
2.	序文	5
3.	対象と方法	
	3-1. 研究計画	9
	3-2. 対象	11
	3-3. 背景の比較	12
	3-4. 腰痛の定義	13
	3-5. 腰椎 MRI 画像の撮像法	15
	3-6. 腰椎 MRI 画像の読影法と解析方法	16
	3-7. 統計解析	22
4.	結果	
	4-1. 腰椎 MRI 読影所見の評価者内および評価者間再現性の検討	23
	4-2. フォローアップ研究参加者と非参加者の背景の比較	25
	4-3. フォローアップ研究参加者の 10 年間の腰痛歴の有無による 背景の比較	26
	4-4. フォローアップ研究参加者の 10 年間の腰痛歴の有無と MRI 所見の関連の検討	27

5.	考察	32
6.	結論および今後の展望	
6-1.	本研究の結論	37
6-2.	腰痛の診断	38
6-3.	今後の展望	40
7.	謝辞	42
8.	引用文献	43

1 . 要 旨

腰椎 MRI 所見と腰痛との関連については一致した見解が得られていない。本研究では、2006 年の腰椎 MRI 撮像時に腰痛がなかった 91 名のうち、2016 年に行ったフォローアップ研究に参加した 49 名に再度腰椎 MRI 撮像を行い、10 年間の腰痛歴の有無との関連を検討した。フォローアップ MRI における椎間板変性、椎間板膨隆、High-intensity zone、すべり、Modic 変化の各所見は 10 年間の腰痛歴と関連がなかった。初回 MRI と比較した各所見の進行の有無も腰痛歴と関連がなかった。また、初回 MRI における各所見はその後 10 年間の腰痛発症と関連がなく、未来の腰痛発症を予測することはできなかった。

2. 序文

腰痛は日常生活に支障を生じる最も一般的な要因の一つであり、この10年では腰痛がその第一の要因であり続けている[1]。日本では他の先進国と同様に生涯における腰痛罹患率は80%以上と報告されている[2]。2012年に日本整形外科学会と日本腰痛学会が監修して発行された腰痛診療ガイドラインによると、腰痛の定義で確立したものはない。しかし、疼痛部位、発症からの有症期間、原因などにより定義されるとしている。疼痛部位は、触知可能な最下端の肋骨と殿溝の間の領域とするのが一般的である。有症期間別では、発症からの期間が4週間未満の腰痛を急性腰痛、発症からの期間が4週間以上3ヵ月未満の腰痛を亜急性腰痛、発症からの期間が3ヵ月以上の腰痛を慢性腰痛と定義される。原因別には、脊椎由来、神経由来（脊髄腫瘍、馬尾腫瘍など）、内臓由来（腎尿路系疾患、婦人科径疾患、妊娠など）、血管由来（腹部大動脈瘤、解離性大動脈瘤など）、心因性（うつ病、ヒステリーなど）の5つに大別される。原因の明らかな腰痛と明らかではない腰痛があり、原因が明らかではない腰痛を総称して非特異的腰痛という。脊椎由来の腰痛のうち原因の明らかな腰痛として、脊椎腫瘍、脊椎感染症、脊椎外傷がある。その他、腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症など、神経症状を伴う腰椎疾患も原因が明らかな腰痛に含まれる。一方、椎体、椎間板、椎間関節、仙腸関節などの変性

所見は症状と必ずしも一致しないため、一般的には非特異的腰痛の範疇に入れる場合が多い[3]。1992年にDeyoらが発表した「腰痛の85%は非特異的腰痛である」という報告が25年以上経過した現在でも広く引用されている。本論文ではプライマリケアにおける成人の腰痛の原因の分類が報告されている。解剖学的・組織学的に異常所見がはっきりせず腰椎捻挫として分類される病態が70%あり、特発性腰痛と称したほうが良いかもしれない、としている。また、加齢と関連した椎間板や椎間関節の変性が10%としているが、本病態と腰痛との関連は不明瞭である旨の付記がある。その他を合わせて85%の腰痛が非特異的としている。一方、特異的腰痛として分類される病態として、脊椎・脊髄腫瘍0.7%、脊椎感染症0.01%、炎症性関節炎（強直性脊椎炎など）0.3%、骨粗鬆症性椎体骨折4%、腰椎椎間板ヘルニア4%、腰部脊柱管狭窄症3%と報告している[4]。2016年にSuzukiらは腰痛患者320例に対し、問診と身体所見に加えて局所麻酔剤によるブロック注射に対する効果を元に腰痛の原因を追究する研究を行った。椎体、椎間板、椎間関節などの変性と関連する腰痛を従来の分類のように「非特異的腰痛」とすると、非特異的腰痛は79%であり上述のDeyoらの報告と同等であった。このうち、椎間関節性腰痛が全体の21%、筋膜性腰痛18%、椎間板性腰痛13%、仙腸関節性腰痛6%であることが診断可能であり、最終的に原因の分からない腰痛は22%のみであったと報告した[5]。

しかし、いずれの研究においても磁気共鳴画像診断装置 (Magnetic resonance imaging, 以下 MRI) 所見による鑑別診断は行われていない。

腰椎 MRI は、椎間板、神経、筋肉などの軟部組織の描出が可能である。MRI 検査は脊椎外科の日常診療において有用な検査であり、特に神経症状を伴う腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症の診断の際には禁忌がない限り行われることが多い。腰椎椎間板ヘルニアでは、脊柱管の前方にある椎間板が突出して馬尾や神経根を圧排する所見がみられる。腰部脊柱管狭窄症では、脊柱管内の後方に存在する黄色靭帯が肥厚して馬尾や神経根を圧排する所見がみられる。上記 2 疾患はいずれも馬尾や神経根が圧排されることによる下肢神経症状の原因となる病態が腰椎に存在するものであり、必ずしも腰痛の原因を示しているわけではないが、症状として腰痛が併存する場合には「原因の明らかな腰痛」に含まれる。その他、腰椎 MRI で特定可能な腰痛の原因として、脊椎腫瘍、脊椎感染症、脊椎外傷がある。これらは単純 X 線像で診断困難な場合があり、MRI 検査が診断に有用である。

椎間板は、髄核とそれを取り囲む線維輪から構成され、椎体と椎体の間に存在してクッションとしての役割を果たす。椎間板変性は、MRI の T2 強調画像で椎間板内の高信号領域 (白色) が減弱して等信号～低信号 (灰色～黒色) を示す。椎間板変性が腰痛に関連するという報告 [6, 7, 8] と関連しないという報告 [9, 10] があり、まだ一致した見解が得られていない。椎間板変性以外の MRI 所見と腰痛との関連につい

ても、同様に一致した見解は得られていない。研究開始時に撮像した腰椎 MRI の所見とその後の腰痛発症の有無との関連はないと報告した縦断研究がいくつかあり、いずれも主に椎間板に関する所見に焦点を当てている [11, 12, 13]。

本研究では、腰椎 MRI 所見の中でも特に前方要素にあたる椎間板と椎体終板の所見につき、

1. フォローアップ MRI の所見、および初回 MRI からフォローアップ MRI の間で進行がみられた所見と、10 年間の腰痛歴との関連の検討
 2. 初回 MRI の所見が未来の腰痛発症を予測できるかどうかの検討
- を行うことを目的とした。

3. 対象と方法

3-1. 研究計画

2006年に、関東労災病院の職員を対象として腰椎MRI所見と過去の腰痛既往との関連を調査することを目的とした研究（以下初回研究）を行った[14]。

日常診療に使用するMRIを用いて撮像を行うことになるため、業務に支障を来さない範囲で最大限撮像できる人数を放射線部と相談して、初回研究で募集する参加者を100名と設定した。「調査時から1ヵ月以内には腰痛がない」参加者を募集した。調査時にも腰痛がある例を除外することにより、持続的に腰痛がある例を除いた検討が可能になることを期待した。結果的に91名が設定した条件に合致し、初回研究に参加した。参加者の職種は医師、看護師、薬剤師、放射線技師、理学療法士、検査技師、事務職などであった。

初回研究参加者91名のうち、過去の腰痛既往があるのが27名、腰痛既往がないのが64名であり、この2群に分けて腰椎MRI所見との関連を検討した。両群間で年齢、性別、Body mass index（以下BMI）、喫煙習慣に差はなかった。初回MRIで検討した所見のうち、椎間板変性と椎間板膨隆は過去の腰痛既往がある群で有意に多くみられた。High-intensity zone（以下HIZ）とすべりの有無は過去の腰痛既往の有無との関連はなかった（表1）。

		全体 : 91	過去の腰痛既往 (+) : 27	過去の腰痛既往 (-) : 64	P 値
椎間板変性	(+)	39 (42.9)	17 (63.0)	22 (34.4)	0.0196*
椎間板膨隆	(+)	48 (52.3)	21 (77.8)	27 (42.2)	0.0019*
High-intensity zone (HIZ)	(+)	19 (20.9)	9 (33.3)	10 (15.6)	0.0883
すべり	(+)	4 (4.4)	3 (11.1)	1 (1.6)	0.0766

表 1. 初回研究参加者の過去の腰痛既往の有無と初回 MRI 所見の関連

症例数 (%) で表している。*: P 値<0.05。

初回研究から 10 年経過した 2016 年に、初回研究参加者 91 名に対して、腰椎 MRI 所見と初回研究後 10 年間の腰痛歴の有無との関連を検討するフォローアップ研究への参加を依頼した。

本論文の著者唐司は、初回研究では MRI 読影、MRI 所見と過去の腰痛既往との関連の検討を行った。フォローアップ研究では研究の企画、MRI 撮像実務の調整、MRI 読影、MRI 所見と 10 年間の腰痛歴の有無との関連の検討を行った。

3-2. 対象

2006年に初回研究に参加した関東労災病院の職員91名に対して、2016年にフォローアップ研究への参加を依頼した。現在も同病院に継続勤務中の職員が41名であり、院内メールにて参加依頼した。すでに退職していた職員が50名であり、郵送にて参加依頼したが15名は宛名不明であった。フォローアップ研究に同意して参加した49名（53.8%）を対象とした（表2）。

本研究は、関東労災病院研究倫理審査委員会にて承認後実施した（審査番号:2015-12）。疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号、平成17年一部改定）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）が定めた倫理規定を遵守して遂行しており、全対象者に書面で研究参加に関する同意書を取得した。

	全体:91	f/u参加:49	f/u不参加:42	不参加の理由
現職員	41	31	10	希望せず:5 返信なし:5
退職者	50	18	32	希望せず:8 返信なし:9 宛名不明:15

表2. フォローアップ研究参加者の詳細

f/u: フォローアップ研究

3-3. 背景の比較

背景の比較は、自記式質問票を参加者が回答した年齢、性別、身長、体重、喫煙歴を用いて行った。身長、体重の値から BMI を計算した。喫煙と腰痛に関連があるという過去の報告があるため[15, 16]、質問項目に喫煙歴を含めた。「たばこを吸いますか？」という質問文に対して、1) 吸わない、2) 以前は吸っていたが現在はやめている、3) 吸う、の3つの回答肢から選択してもらったが、「3) 吸う」のみを喫煙歴ありとして解析した。喫煙本数や喫煙年数は質問しなかった。

3-4. 腰痛の定義

本研究における腰痛は、肋骨下縁から殿溝までの範囲に生じる痛みとし、この部位を質問票に図示した（図 1） [17, 18]。左右偏在性は質問しておらず、参加者には下図の範囲に痛みがあった場合に「腰痛あり」と回答するよう依頼した。下肢痛合併の有無は問わないものとした。初回研究時には、研究参加の時点から 1 ヶ月以内の腰痛の有無について質問票を用いて問診した。フォローアップ時には同様に質問票を用いて、初回研究時から 10 年間の腰痛歴の有無を問診した。フォローアップ研究時に実際に用いた問診表を以下に示す。

あなたの腰痛（図の範囲：坐骨神経痛など脚の痛み・しびれを伴うものも含む）についてお聞きします。腰痛がない（なかった）方も含め、最もよくあてはまる選択肢に○をご記入ください。

過去 10 年のあなたの腰痛をふり返ると、以下のどの状態でしたか？

- 1) 腰痛はなかった
- 2) 3 ヶ月未満で軽快する腰痛があった

- 3) 3ヶ月以上続く腰痛があることもあったが、仕事に支障はなかった
- 4) 3ヶ月以上続く腰痛のために仕事に支障をきたしたこともあったが、
休職はしなかった
- 5) 3ヶ月以上続く腰痛のため休職したことがある

解析時には、回答肢 1) 以外の 2) 、 3) 、 4) 、 5) を「腰痛あり」として解析した。発症からの期間が3ヶ月以上の腰痛が慢性腰痛と定義されるが、本研究における腰痛は慢性腰痛に限定しないものとした。腰痛エピソードが単回か複数回かは問わなかった。

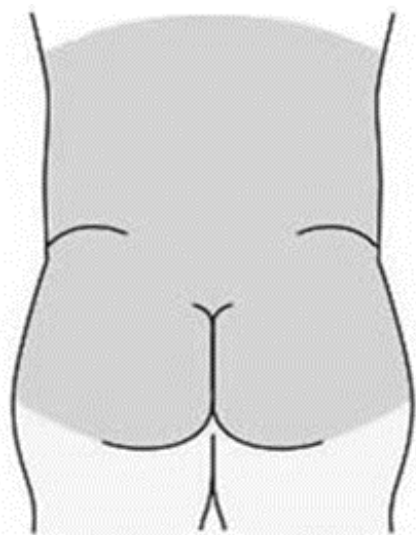


図 1. 腰痛の範囲

「肋骨下縁から殿溝までの範囲に生じる痛み」と定義した。

3-5. 腰椎 MRI 画像の撮像法

腰椎 MRI 画像の撮像は両膝軽度屈曲位にて、1.5T (テスラ) Siemens Symphony scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を用いて行った。本研究のための MRI 撮像は 9 時から 17 時の間に行われたが、通常の病院診療の合間に行われたため撮像時間帯の統一はできなかった。

初回撮像時には T2 強調画像矢状断のみを撮像した。フォローアップ撮像時には T1 強調画像矢状断と T2 強調画像矢状断を撮像した。いずれも撮像範囲は、評価を行う第 12 胸椎/第 1 腰椎 (T12/L1) 、第 1/2 腰椎 (L1/2) 、第 2/3 腰椎 (L2/3) 、第 3/4 腰椎 (L3/4) 、第 4/5 腰椎 (L4/5) 、第 5 腰椎/第 1 仙椎 (L5/S1) の各椎間が含まれるように設定した。

MRI 画像はデジタル画像として Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) フォーマットにてダウンロードした。

3-6. 腰椎 MRI 画像の読影法と解析方法

椎間板変性は Pfirrmann 分類に基づいて評価した[19]。Pfirrmann 分類は T2 強調画像矢状断を用いて椎間板変性の程度を 5 段階に分けて評価したものである。Grade 1 は椎間板内が一様に高信号（白色）であるもの、Grade 2 は椎間板内が概ね高信号（白色）だが中央部に水平に走る灰色の帯状域があるもの、Grade 3 は椎間板内が高信号（白色）と低信号（黒色）の混在した灰色であるもの、Grade 4 は椎間板内が一様に低信号（黒色）だが椎間板高低下のないもの、Grade 5 は椎間板内が一様に低信号（黒色）で椎間板高低下があるもの、と定義され、Grade 1 から順に Grade 5 に向かうほど椎間板変性の程度が高度であるとされている（図 2）。本研究では、評価した 6 椎間のうち最も変性が高度であった椎間の Grade を当該症例の Grade とした。Grade 1, 2, 3 を椎間板変性なし、Grade 4, 5 を椎間板変性ありとして解析を行った。また、より高度な椎間板変性を示す Grade 5 と 10 年間の腰痛歴との関連の解析も追加して行った。

椎間板膨隆は T2 強調画像矢状断の正中像のみで評価した。特異的な腰痛の原因となりうる椎間板ヘルニアと区別する目的で、上位椎体尾側・後方の角と下位椎体頭側・後方の角を結んだ線よりも後方に膨隆した椎間板が 3mm 以内、かつ上位椎体尾側・前方の角と下位椎体頭側・前方の角を結んだ線よりも前方に膨隆した椎間板が

3mm 以内で存在するものを椎間板膨隆ありとした (図 3)。膨隆が 3mm よりも大きい椎間板ヘルニアである症例は除外することにした。椎間板膨隆の定義としては、MRI 軸位断を用い、椎間板全周の 50%以上において椎間板突出が 3mm 以内で存在するものとした報告がある[20]。本研究では軸位断の撮像を行わなかったため、矢状断像での評価法として「3mm 以内の椎間板膨隆であること」と「椎間板の前方・後方が同様な膨隆を示すこと」の 2つを満たすものを椎間板膨隆と定義して評価した。

HIZ は T2 強調画像矢状断の正中像のみで評価し、椎間板内後方に点状の高信号領域 (白色) があるものを HIZ ありとした (図 4) [21]。

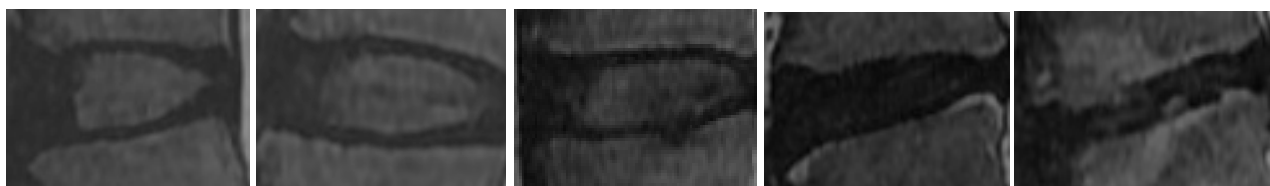
すべりは T2 強調画像矢状断の正中像のみで評価し、5mm 以上であるものとした (図 5)。すべりは、側面像で尾側椎体上縁を 4 等分し、頭側椎体の後下縁の位置で程度を評価する Meyerding 分類 (Grade 1~Grade 4) が用いられることが多い [22]。この分類ではすべりの程度が 25%以内のものが Grade 1 となるが、Grade 1 の中でも「軽度ではあるもののすべりが有るもの」と「すべりが無いもの」を鑑別する基準がないため、本研究では 5mm 以上と定義して解析を行った。

Modic 変化は、フォローアップ撮像時の T1 強調画像矢状断と T2 強調画像矢状断を用いて評価した。Modic 変化は椎間板に相対する椎体終板の変性を示す所見であり、type 1 (T1 強調画像で低信号・T2 強調画像で高信号)、type 2 (T1 強調画像で高信号・T2 強調画像で高信号)、type 3 (T1 強調画像で低信号・T2 強調画像で低信号)

に分類される（図 6） [23]。読影時には type 分類して評価したが、解析時には何らかの Modic 変化があるものを Modic 変化ありとして解析した。初回撮像時には T1 強調画像を撮像していなかったため、Modic 変化を評価できなかった。フォローアップ撮像時には、Modic 変化が腰痛と関連すると報告した過去の報告 [24, 25] を鑑みて T2 強調画像だけでなく T1 強調画像の撮像を行い、Modic 変化を評価することとした。

上記項目について、T12/L1 から L5/S1 の 6 椎間の中で少なくとも 1 椎間で陽性となる所見があれば「所見あり」とした。

初回撮像時からフォローアップ撮像時までの 10 年間に腰痛があった群となかった群につき、初回 MRI の所見、フォローアップ撮像時 MRI の所見、MRI 所見の進行を評価した。MRI 所見の進行は、初回撮像時に所見が存在せずフォローアップ撮像時に所見が存在した場合に「進行あり」とした。



Grade 1

Grade 2

Grade 3

Grade 4

Grade 5

図 2 : Pfirrmann 分類

Pfirrmann 分類は MRI T2 強調画像で椎間板内の信号を評価したものであり、Grade 1-5 の 5 段階である。数字が大きくなるほど椎間板変性が高度となる。



図 3 : 椎間板膨隆

椎間板膨隆は、上位椎体尾側・後方の角と下位椎体頭側・後方の角を結んだ線よりも後方に膨隆した椎間板が 3mm 以内、かつ上位椎体尾側・前方の角と下位椎体頭側・前方の角を結んだ線よりも前方に膨隆した椎間板が 3mm 以内で存在するものとした。

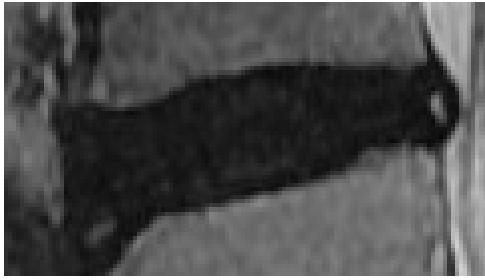


図4：High-intensity zone (HIZ)

High-intensity zone はMRI T2 強調画像で椎間板後方にみられる点状の高信号領域を示す。

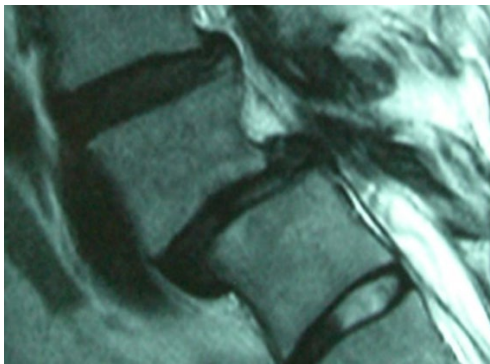
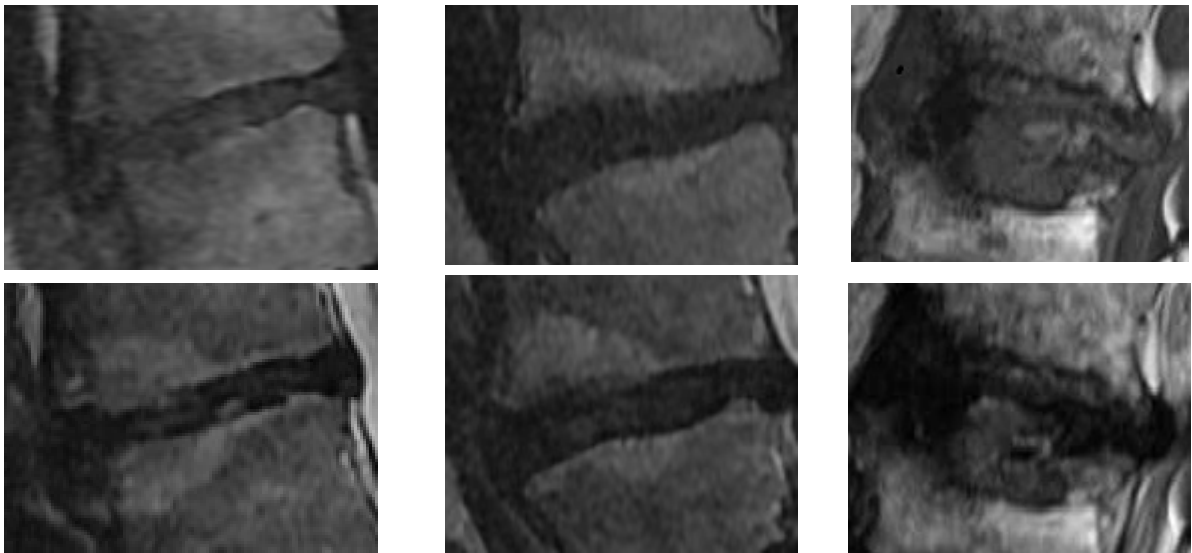


図5：すべり

すべりはT2 強調画像矢状断の正中像のみで評価し、5mm 以上であるものとした。



type 1

type 2

type 3

図 6 : Modic 変化

椎間板に相対する椎体終板変化を示し、type 1: T1 低信号・T2 高信号、type 2: T1 高信号・T2 高信号、type 3: T1 低信号・T2 低信号を示す（上段：T1 強調画像、下段：T2 強調画像）。

3-7. 統計解析

初回研究時の 91 例、およびフォローアップ研究時の 49 例の腰椎 MRI 画像の読影は、著者 1 名で行った。初回研究時に、椎間板変性、椎間板膨隆、HIZ、すべりに関する読影所見について、撮像した 91 例より無作為に抽出した 20 例の腰椎 MRI 画像の評価者内および評価者間の再現性を検討した。腰椎 MRI の読影所見の再現性に関する過去の文献[26]を参考に、抽出例を 20 例と設定した。椎間板変性は Pfirrmann 分類の 5 段階評価、椎間板膨隆、HIZ、すべりの各所見は所見の有無として評価した。評価者内の再現性は、初回読影後に 1 か月以上の間隔を空けて再度読影して評価した。評価者間の再現性は、脊椎外科医（日本脊椎脊髄病学会指導医）2 名により評価した。評価者内、評価者間の再現性に関する検討を、Cohen の κ 係数を用いて行った。再現性の評価は 0.5 未満を Poor（悪い）、0.5 以上 0.75 未満を Moderate（中等度）、0.75 以上を Good（良好）とする評価基準に従った[27]。

対象の背景の比較には、名義変数には Fisher 正確検定、連続変数には Student-t 検定を使用した。腰椎 MRI の各所見の比較には Fisher 正確検定を使用した。各所見については単変量解析を行い、それぞれオッズ比を算出した。

有意水準は $P < 0.05$ を採用し、統計解析には JMP 11.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

4. 結果

4-1. 腰椎 MRI 読影所見の評価者内および評価者間再現性の検討

20 例の初回腰椎 MRI 画像の Pfirrmann 分類、椎間板膨隆の読影結果に関する評価者内の Kappa 値は各々 0.66, 0.60、評価者間の Kappa 値は各々 0.64, 0.67 であり中等度の再現性であった。HIZ の読影結果に関する Kappa 値は評価者内 0.85、評価者間 0.93 と良好な再現性であった。すべりは、抽出例の中にはすべり例が無かったため、再現性が評価不能であった（表 3）。また、初回研究時には T1 強調画像を撮像しなかったため、Modic 変化の再現性評価は行っていない。

		評価者内 再現性	評価者間 再現性
Pfirschmann 分類	Kappa 値	0.66	0.64
	95%信頼区間	0.55-0.77	0.52-0.76
椎間板膨隆	Kappa 値	0.60	0.67
	95%信頼区間	0.39-0.81	0.48-0.87
High-intensity zone (HIZ)	Kappa 値	0.85	0.93
	95%信頼区間	0.64-1.06	0.79-1.07
すべり	Kappa 値	NA	NA
	95%信頼区間	NA	NA

表 3. 腰椎 MRI 画像評価の再現性

NA: not applicable

4-2. フォローアップ研究参加者と不参加者の背景の比較

フォローアップ研究参加者と不参加者の初回研究参加時における背景は、年齢、性別、Body mass index（以下 BMI）、喫煙習慣のいずれも差がなかった（表 4）。

		全体:91	f/u 参加:49	f/u 不参加:42	P 値
年齢		34.8 ± 10.7	34.9 ± 9.3	34.8 ± 10.7	0.8966
性別	女性	48	25(51.0)	23(54.8)	0.8337
	男性	43	24(49.0)	19(45.2)	
Body mass index (BMI)	(kg/m ²)	21.5 ± 3.8	21.8 ± 4.4	21.1 ± 2.7	0.4051
喫煙習慣	(+)	32(35.2)	19(38.8)	13(31.0)	0.5116

表 4. フォローアップ研究参加者と不参加者の初回研究参加時における背景の比較

f/u: フォローアップ研究。平均値±標準偏差、および症例数（%）で表している。

4-3. フォローアップ研究参加者の10年間の腰痛歴の有無による背景の比較

フォローアップ研究参加者の10年間の腰痛歴の有無によるフォローアップ時の背景は、年齢、性別、BMI、喫煙習慣のいずれも差がなかった（表5）。

		全体:49	腰痛歴 (+) : 36	腰痛歴 (-) : 13	P 値
年齢		44.9 ± 9.3	46.4 ± 11.0	44.4 ± 8.7	0.4968
性別	女性	25	18(72.0)	7(28.0)	1.0000
	男性	24	18(75.0)	6(25.0)	
Body mass index (BMI)	(kg/m ²)	21.8 ± 4.4	21.7 ± 5.0	22.1 ± 2.6	0.8019
喫煙習慣	(+)	17(34.7)	13(36.1)	4(30.8)	1.0000

表5. フォローアップ研究参加者の10年間の腰痛歴の有無によるフォローアップ時背景の比較

平均値±標準偏差、および症例数 (%) で表している。

4-4. フォローアップ研究参加者の 10 年間の腰痛歴の有無と MRI 所見の関連の検討

初回 MRI では Pfirrmann 分類 Grade 1 症例はなく、Grade 2 が 22 例あった。フォローアップ MRI では Pfirrmann 分類 Grade 1 と Grade 2 の症例はなかった (図 7) 。フォローアップ MRI で「椎間板変性あり」と定義した Grade 4 と Grade 5 の症例の合計は 42 例であった。より高度な椎間板変性を示す Grade 5 の症例は 11 例であった (表 5) 。フォローアップ研究参加者の椎間板変性の所見の有無は、フォローアップ MRI、初回 MRI、所見の進行の有無のすべてにおいて、10 年間の腰痛歴の有無による差はなかった (表 6) 。より高度な椎間板変性である Pfirrmann 分類 Grade 5 を呈した 11 例と 10 年間の腰痛歴との関連を検討したところ、腰痛歴は 11 例中の 8 例にあったが、フォローアップ MRI における Pfirrmann 分類 Grade 5 と 10 年間の腰痛歴の有無には関連がなかった ($P=1.0000$) 。この 11 例のうち初回 MRI においても Grade 5 を呈していたのは 2 例であり、いずれも 10 年間での腰痛歴があった。椎間板膨隆、HIZ の所見の有無も、フォローアップ MRI、初回 MRI、所見の進行の有無のすべてにおいて、10 年間の腰痛歴の有無による差がなかった (表 6) 。椎間板膨隆が 3mm よりも大きい椎間板ヘルニアの症例はなかった。初回撮像時とフォローアップ撮像時にすべりがあったのはいずれも 2 例であり、新規発症例はなかった。2 例の

うち1例は10年間の腰痛歴があり、1例にはなかった。フォローアップMRIでModic変化 type1は1例、type2は6例にみられ、type3はみられなかった。何らかのModic変化の有無は、10年間の腰痛歴の有無による差はなかった。

フォローアップMRIの各所見について単変量解析を行い、オッズ比と95%信頼区間が算出できたが、いずれの項目も10年間の腰痛歴による差はなかった（表7）。

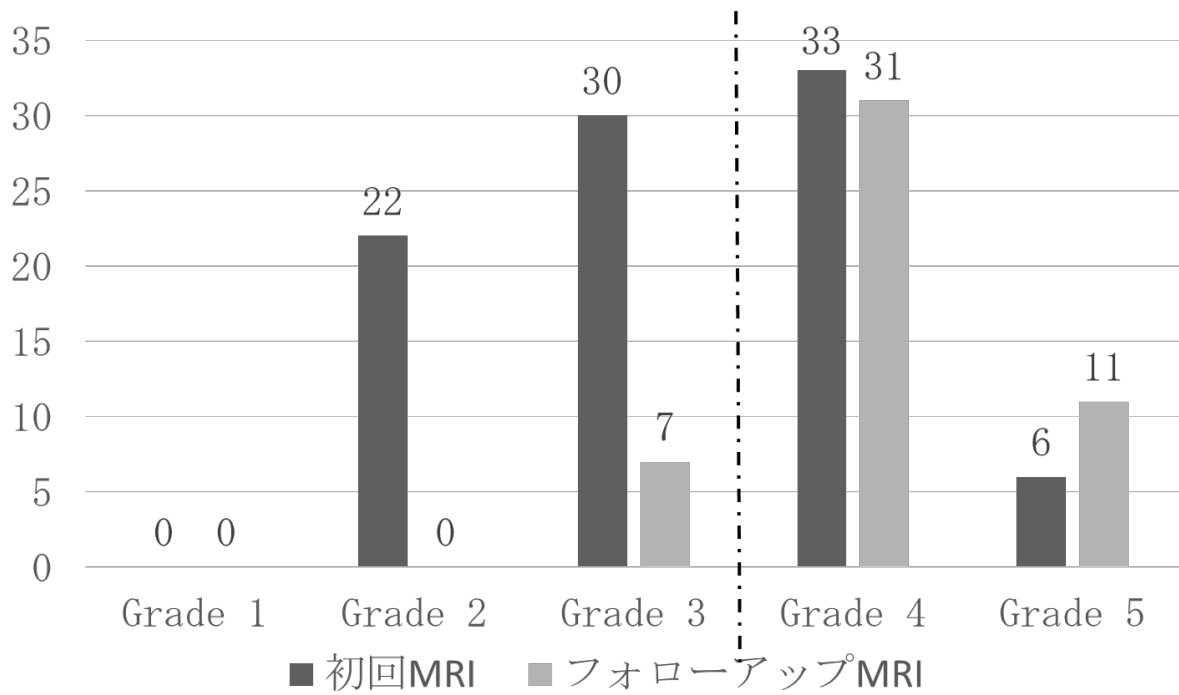


図 7. Pfirrmann 分類の詳細

症例数で表している。評価した 6 椎間のうち最も変性が高度であった椎間の Grade を当該症例の Grade としたため、フォローアップ研究では「すべての椎間で Grade 2 以下であった症例はなかった」ことを意味している。

		全体:49	腰痛歴 (+) : 36	腰痛歴 (-) : 13	P 値
椎間板変性					
f/u MRI	(+)	42 (85.7)	32 (88.9)	10 (76.9)	0.3629
初回 MRI	(+)	25 (51.0)	19 (52.8)	6 (46.2)	0.7536
所見の進行	(+)	17 (34.7)	13 (36.1)	4 (30.8)	1.0000
椎間板膨隆					
f/u MRI	(+)	37 (75.5)	27 (75.0)	10 (76.9)	1.0000
初回 MRI	(+)	30 (61.2)	21 (58.3)	9 (69.2)	0.7408
所見の進行	(+)	10 (20.4)	8 (22.2)	2 (15.4)	0.7095
High-intensity zone (HIZ)					
f/u MRI	(+)	22 (44.9)	15 (41.7)	7 (53.9)	0.5250
初回 MRI	(+)	14 (28.6)	11 (30.1)	3 (23.1)	0.7308
所見の進行	(+)	9 (18.4)	5 (13.9)	4 (30.8)	0.2204

表 6. フォローアップ研究参加者の 10 年間の腰痛歴の有無と MRI 所見の関連

f/u: フォローアップ。症例数 (%) で表している。

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
椎間板変性	2.4	0.42-12.78	0.3101
椎間板膨隆	0.9	0.17-3.77	0.8896
High-intensity zone (HIZ)	0.6	0.17-2.20	0.4500
すべり	0.3	0.01-9.11	0.4700
Modic 変化	0.9	0.16-6.81	0.8956

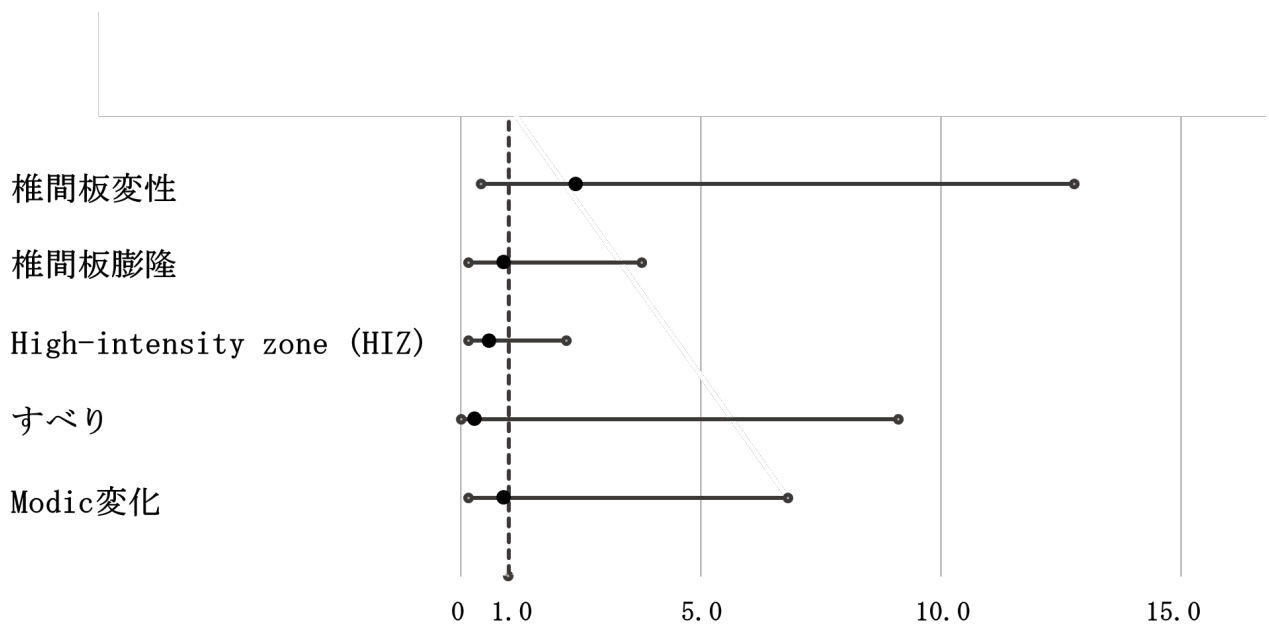


表 7. フォローアップ MRI の各所見と 10 年間の腰痛歴の有無に関する単変量解析

5. 考察

本研究は読影した MRI 所見に基づく研究であるため、2006 年の初回研究時に各項目の読影所見の妥当性を検討した。Pfarrmann 分類、椎間板膨隆の読影結果の妥当性は、評価者内・評価者間ともに中等度の再現性であった。HIZ の読影結果の妥当性は、評価者内・評価者間ともに良好な再現性であった。以上の結果より、2016 年のフォローアップ研究時には本論文の著者 1 名による読影を行った。すべり、Modic 変化については妥当性を検討できなかった。

初回研究参加者の中で、10 年後に行われたフォローアップ研究に参加した割合は 53.8%であった。退職者の転居先不明が多かったことや、退職者のために確保できたフォローアップ MRI 撮像日が 2 日間のみで参加者の都合と合わなかった可能性があることが、やや低いフォローアップ率の原因と推測された。しかし、フォローアップ研究参加者と不参加者の初回研究時の背景には差がなく、フォローアップ研究参加者の結果は初回研究参加者全体を代表しているとみなすことができると判断した。

大規模住民コホート研究では、過去 1 か月間に持続的腰痛があった割合は男性 25.2%、女性 30.5%であったと報告されている[28]。また、急性腰痛を発症後 12 カ月以上経過観察した論文を検討したシステマティックレビューでは、12 カ月後にも腰痛を有する患者は 62%、腰痛の再発を経験する患者は 60%であるとしている

[29]。腰痛はしばしば軽快と増悪を繰り返す病態であるが[30]、フォローアップ研究参加者の73.5%が10年間に腰痛を経験していた。フォローアップ研究参加者の10年間の腰痛歴の有無による背景には差がなかった。喫煙歴と腰痛が関連するという報告があるが[15, 16]、本研究の結果では喫煙歴との関連はなかった。

Pfirschmann 分類は椎間板変性の程度を示す[19]。初回 MRI では51.0%にみられた椎間板変性がフォローアップ MRI では85.7%にみられたのは、椎間板変性が年齢とともに進行することと合致する[7]。17例(34.7%)は初回 MRI で椎間板変性がみられなかったがフォローアップ MRI で椎間板変性がみられた。10年間で腰痛歴のなかった群の76.9%に、フォローアップ MRI で椎間板変性がみられた。本研究ではフォローアップ MRI における椎間板変性の有無と10年間の腰痛歴には関連がなかった。Pfirschmann 分類を用いた評価ではないが、高度な椎間板変性を示す椎間板高低下と過去の腰痛の既往に関連があるという報告があり、これは Pfirschmann 分類 Grade 5 と過去の腰痛の既往に関連がある、と解釈することができる[31]。本研究では、Grade 5 に限局した椎間板変性所見と過去の腰痛歴との関連もみられず、異なる結果となった。一方で、MRI 所見と未来の腰痛発症エピソードとは関連しないというシステムティックレビューがあるが[32]、本研究においても初回 MRI における椎間板変性の有無はその後10年間の腰痛歴の有無と関連がなく、同様の結果であった。

椎間板膨隆は初回 MRI では 61.2%、フォローアップ MRI では 75.5%にみられた。初回 MRI で椎間板膨隆がみられずフォローアップ MRI でみられた例が 10 例ある一方、初回 MRI で椎間板膨隆がみられたがフォローアップ MRI でみられなかった例が 3 例あり、椎間板膨隆はしばしばみられるが可逆的な所見であると考えられた。椎間板膨隆は無症候性であることが多く腰痛との関連はないという報告[33, 34]と、腰痛と強い相関があるという報告[8]がありまだ議論の余地がある。また、過去の腰痛既往と椎間板膨隆は関連しないという報告がある[31]。本研究ではフォローアップ MRI の所見や 10 年間での所見の進行と 10 年間の腰痛歴との関連はなく、過去の腰痛既往とは関連しないという結果であった。また、初回 MRI における椎間板膨隆の有無はその後 10 年間の腰痛歴の有無と関連がなく、未来の腰痛を予測できる所見ではなかった。

HIZ は初回 MRI では 28.6%、フォローアップ MRI では 44.9%にみられた。Aprill と Bogduk が 1992 年に HIZ と椎間板造影の陽性所見の強い関連を報告した[21]。組織学的検討から HIZ は椎間板の炎症反応を示す特異的な所見であるという報告[35]や HIZ と腰痛に関連があるという報告[36]がある一方、HIZ はしばしば無症候性であるという報告もある[8, 33, 34]。フォローアップ MRI における HIZ の有無や 10 年間での所見の進行と 10 年間の腰痛歴との関連はなく、本研究の結果は後者の報告と一致した。また、MRI を用いた縦断研究では HIZ の 26.6%は経時的に消失するが腰痛

の改善との関連はなかったとしている[37]。本研究でも初回 MRI における HIZ の有無はその後 10 年間の腰痛歴の有無と関連がなく、未来の腰痛を予測できる所見ではなかった。

すべりは腰椎不安定性を示す所見とされ[38]、腰痛を生じやすいという報告がある[39]一方、すべりと腰痛には関連がないという報告もある[8, 40]。本研究では初回 MRI でみられたすべりのある 2 例とフォローアップ MRI でみられた 2 例は同一症例であり、すべりの新規出現例はなかった。2 例中 1 例に 10 年間の腰痛歴があったが、症例数が少ないため統計学的検討はできなかった。

Modic 変化 type 1 は椎間板を挟む椎体終板の炎症を示し、腰痛と関連があるという報告がある[6, 41]。また、何らかの Modic 変化は腰痛と関連するという報告もある[24, 25]。本研究のフォローアップ MRI で Modic 変化 type 1 がみられたのは 1 例のみであった。何らかの Modic 変化がみられたのは 7 例であったが、フォローアップ MRI における何らかの Modic 変化の有無と 10 年間の腰痛歴の関連はなかったが、初回の評価が無いので 10 年間の Modic 変化の新規出現と 10 年間の腰痛歴との関連については評価ができなかった。

Brinjikji らのシステマティックレビューでは、50 才以下では腰痛がある群に椎間板変性、椎間板膨隆、Modic 変化 type 1 が多くみられ、若年では腰痛がない群にこれらの所見がみられることが少ないとしている[8]。本研究のフォローアップ時の

平均年齢は 44.8 才であり若年であるが、得られた「無症候な若年者でも加齢に従って所見の出現率が高まる」という結果は、過去の報告と一致するものであった [42]。

本研究には Limitation がいくつかある。第一に、サンプルサイズの小ささとフォローアップ率の低さにより本研究の結果が一般化できない可能性がある。しかし、フォローアップ研究への参加者と非参加者の背景が異なることを示すことができた。第二に、初回 MRI では T1 強調画像を撮像していなかったため、Modic 変化と 10 年間の腰痛歴との関連については評価ができなかった。第三に、椎間板膨隆や HIZ は正中ではなくやや左右に偏って存在することがあるが、本研究では矢状断正中像のみで評価したため、これらが低く見積もられた可能性がある。第四に、Selection bias がある。本研究の対象はあらゆる職種の病院職員としたが、一般化できない可能性がある。最後に、10 年間の腰痛歴の有無を参加者の記憶による回答に頼っていること、腰痛歴の頻度や重症度などの詳細を検討していないことも Limitation として挙げられる。

6. 結論および今後の展望

6-1. 本研究の結論

フォローアップ MRI における椎間板変性、椎間板膨隆、HIZ、すべり、何らかの Modic 変化の各所見は、10 年間の腰痛歴と関連がなかった。初回 MRI と比較した椎間板と椎体に関する上記の各所見の進行も、いずれも 10 年間の腰痛歴と関連がなかった。また、初回 MRI における椎間板と椎体に関する上記の各所見も 10 年間の腰痛歴と関連がなく、未来の腰痛の発症を予測することはできなかった。

6-2. 腰痛の診断

2012年に発行された腰痛ガイドラインによると、原因の明らかな腰痛と明らかではない腰痛があり、原因が明らかではない腰痛を総称して非特異的腰痛という。脊椎由来の腰痛のうち原因の明らかな腰痛として、脊椎腫瘍、脊椎感染症、脊椎外傷がある。その他、腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症など、神経症状を伴う腰椎疾患も原因が明らかな腰痛に含まれる。一方、椎体、椎間板、椎間関節、仙腸関節などの変性所見は症状と必ずしも一致しないため、一般的には非特異的腰痛の範疇に入れる場合が多い[3]。腰痛患者を初診する際に必要なことは、問診と身体検査により、①脊椎腫瘍、脊椎感染症、内科疾患などの重篤な疾患の合併が疑われる腰痛、②神経症状を伴う腰痛、③非特異的腰痛をトリアージすることである。問診と身体検査の後に画像検査が行われることが多いが、世界13ヵ国とヨーロッパの2つの腰痛ガイドラインではいずれも初診時のルーチンの画像検査は推奨されておらず、重篤な疾患が疑われる場合や治療が遷延している場合に推奨されている[43]。また、腰痛の病態はさまざまであり、臨床症状と画像所見が一致しないこともあるため、すべてにあてはめることができる診断手順はないという報告が複数存在する[44, 45]。

単純 X 線撮影は低コストで利便性が高いため、腰痛患者の初診時にルーチンで撮影することが多い。椎体圧迫骨折の有無を評価する上で初診時の単純レントゲン撮影は有用だが、プライマリケアにおけるルーチンの腰椎単純 X 線撮影の有用性を否定した無作為化比較対照試験の報告がある [46]。

MRI 検査は腫瘍や感染の診断には単純 X 線像よりも感受性が高く、重篤な疾患の合併が疑われる腰痛や神経症状を伴う腰痛に対する画像検査として重要である。非特異的腰痛に対する MRI 所見の有用性についてはまだ議論の一致をみないが、本研究の結果からは非特異的腰痛に対する MRI 検査の有用性がないことが示唆された。プライマリケアにおける早期 MRI と単純 X 線像を比較検討した無作為対照試験では、臨床的な利益はほとんどなく、コストが増大すると報告されている [47]。

6-3. 今後の展望

本研究の意義は、腰痛の原因を診断する際に、特に非特異的腰痛では、MRI 所見にとらわれないことが大切であることを示すことができたことである。一般に腰痛の診断では問診、身体所見、単純 X 線像でのスクリーニング後に MRI 精査へ進むが、非特異的腰痛の診断においては MRI 検査へ進む前のスクリーニングの精度を高めることが重要である。

非特異的腰痛の一つである椎間板性腰痛の特徴を問診で探れるかどうかを検討したところ、長時間座位の腰痛、長時間座位から立ち上がる際の腰痛、長時間座位で腰の位置を落ち着かせられずモゾモゾする、洗顔時の腰痛、立位で前屈時の腰痛、が特徴的であることを以前報告した。この研究では、椎間板性腰痛群を「椎間板ブロック注射で腰痛が 50%以上軽快し、すべり症、側弯症、分離症を除外した 42 例」、コントロール群を「腰部脊柱管狭窄症の診断で固定術を併用しない除圧術を実施した例のうち、術後 1 年時の腰痛の Numerical Rating Scale が術前と比較して 3 以上低下した 30 例」として検討した。コントロール群は「椎間板以外の原因で生じており、かつ軽度ではない腰痛」を設定することを意図した。コントロール群にも術前の椎間板ブロック注射を行っていただければより明瞭に 2 群を分けられた可能性があるが、すでに腰部脊柱管狭窄症の診断が付いている患者に対して椎間板ブロック

注射を行うことは倫理的観点から不可能であった。対象の設定に限界があるが、椎間板性腰痛の特徴を示すことができた可能性がある[48]。

診断精度が向上することにより、今まで非特異的腰痛とされてきたものが「原因の明らかな腰痛」に分類されるようになることが今後の課題である。

7. 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学整形外科・脊椎外科教授 田中栄先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、多大なご協力を頂きました東京大学 22 世紀医療センター 松平浩先生、岡敬之先生、関東労災病院整形外科脊椎外科 岡崎裕司先生、東川晶郎先生、および放射線技師 村部吉伸氏、横坂祐輔氏に厚く御礼申し上げます。

8. 引用文献

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380:2163–2196, 2012.
2. Fujii T, Matsudaira K. Prevalence of low back pain and factors associated with chronic disabling back pain in Japan. *Eur Spine J*. 22:432–438, 2013.
3. 日本整形外科学会、日本腰痛学会. 腰痛診療ガイドライン 2012. 第1章. 定義. 11–14, 2012.
4. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA*. 268:760–765, 1992.
5. Suzuki H, Kanchiku T, Imajo Y, Yoshida Y, Nishida N, Taguchi T. Diagnosis and Characters of Non-Specific Low Back Pain in Japan: The Yamaguchi Low Back Pain Study. *PLoS One*. 22;11:e0160454, 2016.

6. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, Sorensen JS, Bendix T. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women. *Spine*. 30: 1173-1180, 2005.
7. Cheung KM, Karppinen J, Chan D, Ho DW, Song YQ, Sham P, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine*. 34:934-940, 2009.
8. Brinjikji W, Diehn FE, Jarvik JG, Carr CM, Kallmes DF, Murad MH, et al. MRI Findings of Disc Degeneration are More Prevalent in Adults with Low Back Pain than in Asymptomatic Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 36:2394-2399, 2015.
9. Berg L, Hellum C, Gjertsen Ø, Neckelmann G, Johnsen LG, Storheim K, et al.; Norwegian Spine Study Group. Do more MRI findings imply worse disability or more intense low back pain? A cross-sectional study of candidates for lumbar disc prosthesis. *Skeletal Radiol*. 42:1593-1602, 2013.
10. Endean A, Palmer KT, Coggon D. Potential of magnetic resonance imaging findings to refine case definition for mechanical low back pain in epidemiological studies: a systematic review. *Spine*. 36:160-169, 2011.

11. Jarvik JJ, Hollingworth W, Heagerty P, Haynor DR, Deyo RA. The Longitudinal Assessment of Imaging and Disability of the Back (LAIDBack) Study: baseline data. *Spine*. 26:1158-1166, 2001.
12. McNee P, Shambrook J, Harris EC, Kim M, Sampson M, Palmer KT, et al. Predictors of long-term pain and disability in patients with low back pain investigated by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord*. 12:234, 2011.
13. Borenstein DG, O'Mara JW Jr, Boden SD, Lauerma WC, Jacobson A, Platenberg C, et al. The value of magnetic resonance imaging of the lumbar spine to predict low-back pain in asymptomatic subjects: a seven-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 83-A:1306-1311, 2001.
14. Tonosu J, Oka H, Matsudaira K, Higashikawa A, Okazaki H, Tanaka S. The relationship between findings on magnetic resonance imaging and previous history of low back pain. *J Pain Res*. 10:47-52, 2016.
15. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*. 123:87. e7-35, 2010.

16. Goldberg MS, Scott SC, Mayo NE. A review of the association between cigarette smoking and the development of nonspecific back pain and related outcomes. *Spine*. 25:995-1014, 2000.
17. Krismer M, van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 21:77-91, 2007.
18. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Walker BF, et al. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine*. 33:95-103, 2008.
19. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*. 26:1873-1878, 2001.
20. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 14:2525-2545, 2014.

21. Aprill C, Bogduk N. High-intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging. *Br J Radiol.* 65:361-369, 1992.
22. Meyerding HA. Spondylolisthesis. *Surg. Gynec. And Obstet.* 54:371-377, 1932.
23. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology.* 166:193-199, 1988.
24. Määtä JH, Wadge S, MacGregor A, Karppinen J, Williams FM. Vertebral Endplate (Modic) Change is an Independent Risk Factor for Episodes of Severe and Disabling Low Back Pain. *Spine.* 40:1187-1193, 2015.
25. Mok FP, Samartzis D, Karppinen J, Fong DY, Luk KD, Cheung KM. Modic changes of the lumbar spine: prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort. *Spine J.* 16:32-41, 2016.
26. Raininko R, Manninen H, Battié MC, Gibbons LE, Gill K, Fisher LD. Observer variability in the assessment of disc degeneration on magnetic resonance images of the lumbar and thoracic spine. *Spine.* 20:1029-35, 1995.

27. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 33:159-174, 1977.
28. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口 浩, 中村 耕三, 阿久根 徹. 生活習慣病と腰痛 早期予防・早期対策に向けて 腰痛の疫学 大規模疫学調査 ROAD から. *日整会誌*. 84:437-439, 2010.
29. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J*. 12:149-165, 2003.
30. Tamcan O, Mannion AF, Eisenring C, Horisberger B, Elfering A, Müller U. The course of chronic and recurrent low back pain in the general population. *Pain*. 150:451-457, 2010.
31. Videman T, Battié MC, Gibbons LE, Maravilla K, Manninen H, Kaprio J. Associations between back pain history and lumbar MRI findings. *Spine*. 28:582-588, 2003.
32. Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, Williams C, Jensen TS, Latimer J. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain*. 18:755-765, 2014.

33. Stadnik TW, Lee RR, Coen HL, Neiryneck EC, Buisseret TS, Osteaux MJ. Annular tears and disk herniation: prevalence and contrast enhancement on MR images in the absence of low back pain or sciatica. *Radiology*. 206:49-55, 1998.
34. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology*. 209:661-666, 1998.
35. Dongfeng R, Hou S, Wu W, Wang H, Shang W, Tang J, et al. The expression of tumor necrosis factor- α and CD68 in high-intensity zone of lumbar intervertebral disc on magnetic resonance image in the patients with low back pain. *Spine*. 36:E429-433, 2011.
36. Schellhas KP, Pollei SR, Gundry CR, Heithoff KB. Lumbar disc high-intensity zone. Correlation of magnetic resonance imaging and discography. *Spine*. 21:79-86, 1996.
37. Mitra D, Cassar-Pullicino VN, McCall IW. Longitudinal study of high intensity zones on MR of lumbar intervertebral discs. *Clin Radiol*. 59:1002-1008, 2004.

38. McGregor AH, McCarthy ID, Doré CJ, Hughes SP. Quantitative assessment of the motion of the lumbar spine in the low back pain population and the effect of different spinal pathologies of this motion. *Eur Spine J.* 6:308-315, 1997.
39. Alfieri A, Gazzeri R, Prell J, Röllinghoff M. The current management of lumbar spondylolisthesis. *J Neurosurg Sci.* 57:103-113, 2013.
40. Kalichman L, Kim DH, Li L, Guermazi A, Berkin V, Hunter DJ. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine.* 34:199-205, 2009.
41. Järvinen J, Karppinen J, Niinimäki J, Haapea M, Grönblad M, Luoma K, et al. Association between changes in lumbar Modic changes and low back symptoms over a two-year period. *BMC Musculoskelet Disord.* 22:16:98, 2015.
42. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 36:811-881, 2015
43. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 19:2075-2094, 2010.

44. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med.* 137:586–597, 2002.
45. Kovacs FM, Fernández C, Cordero A, Muriel A, González-Luján L, Gil del Real MT; Spanish Back Pain Research Network. Non-specific low back pain in primary care in the Spanish National Health Service: a prospective study on clinical outcomes and determinants of management. *BMC Health Serv Res.* 6:57, 2006.
46. Kendrick D, Fielding K, Bentley E, Kerslake R, Miller P, Pringle M. Radiography of the lumbar spine in primary care patients with low back pain: randomised controlled trial. *BMJ.* 322:400–405, 2001.
47. Jarvik JG, Hollingworth W, Martin B, Emerson SS, Gray DT, Overman S, et al. Rapid magnetic resonance imaging vs radiographs for patients with low back pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 289:2810–2818, 2003.
48. Tonosu J, Inanami H, Oka H, Katsuhira J, Takano Y, Koga H, et al. Diagnosing Discogenic Low Back Pain Associated with Degenerative Disc Disease Using a Medical Interview. *PLoS One.* 11:e0166031, 2016.