

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症の環境要因に関する調査研究

研究分担者 高畑 雅彦 北海道大学整形外科 准教授

研究協力者 遠藤 努 北海道大学整形外科 助教

研究要旨

北海道で行われた疫学研究によって、早期発症（50歳未満）の脊椎後縦靱帯骨化症（OPLL）患者は、その多くが胸椎に骨化病変を持ち、病的肥満や生活習慣病の高い有病率を有するなどの特徴を持つことを明らかとなった。そこで本研究では、早期発症 OPLL 患者に偏食や栄養学的特徴が存在するか否かを調査した。自記式食事歴質問票による分析では、早期発症 OPLL 患者は非 OPLL 対照と比較して、ビタミン A と B6 の摂取が有意に低いことが明らかとなった。この結果を検証するために全国多施設で血液生化学的調査研究を行なったところ、早期発症胸椎 OPLL 患者は非 OPLL 対照と比較し、血清ビタミン A および B6 濃度が低値であることが確認された。とくに血清ビタミン A レベルは全脊椎 X 線 CT 画像に基づく OPLL の骨化重症度（OPLL-index）と負に相関したことから、偏った食習慣に起因するビタミン A（および B6）欠乏が、早期発症 OPLL 患者における靱帯骨化の発症または増悪に関連することが示唆された。

A．研究目的

これまでの疫学研究から、早期発症 OPLL（50歳未満）患者の多くが、一般的な OPLL（50歳以上で発症）患者と比較して、肥満の程度が高度で（体格指数：BMI>35kg/m²）、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病の有病率が高く、胸椎を主体に全脊椎にわたるびまん性の脊椎靱帯骨化傾向を有するなどの際立つ特徴をもつことが明らかになった。一般的に、肥満に伴い微量栄養素が欠乏することが慢性疾患発症のリスク増加につながることを考えると、偏った食習慣または栄養状態が OPLL の発症または悪化に関連する可能性がある。

本研究の目的は、早期発症 OPLL 患者に偏食や栄養素の欠乏あるいは過剰摂取があ

るかどうかを調査し、OPLL の発症あるいは進展に関連する栄養因子を同定することである。

B．研究方法

研究 1：自記式食事歴質問票

患者と対照

北海道大学病院および関連病院を受診した計 131 人の OPLL 患者と 100 人の非 OPLL 群（早期発症群と年齢および性を一致させた）を本研究に登録した。先天性骨疾患と消化管疾患の患者は研究から除外した。

全参加者の現在の BMI、生涯最高時 BMI、20 歳時 BMI、併存症（糖尿病、高脂血症、高血圧、心疾患、腎疾患、高尿酸血症、癌）と喫煙習慣を評価した。OPLL の分布（頸

椎 / 胸椎 / 腰椎)、黄色靱帯骨化 (OLF) の有無、発症年齢、手術既往、OPLL の家族歴データを収集した。

食習慣と栄養摂取量は簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ) を用いて評価した。BDHQ は前月の食品、飲料および調味料消費に関する 58 の質問からなる 4 ページの構造化された質問票で、99 種類の微量栄養素の摂取と平均一日総エネルギー量の推定を可能にする。80 歳以上または OPLL と診断された後に食習慣を大きく変えたと答えた 56 人の患者を除外した。解析した 75 人の OPLL 患者を、早期発症 OPLL 群 (n=13) と一般 OPLL 群 (n=62) の 2 群に分類した。

研究 2: 食事歴質問票の血清学的検証と栄養因子と OPLL 重症度との相関分析 患者と対照

食事歴質問票の結果を血清学的検査によって検証するため、胸椎 OPLL 患者を対象とした全国多施設研究を実施した。過去 3 年以内に症状を発症した 77 人の胸椎 OPLL 患者 (男性 32、女性 45) の血清試料と全脊椎 CT データを分析した。OPLL、癌または先天性骨疾患の病歴のない 124 人の (年齢および性を一致させた) 非 OPLL 患者を対照とした。

血清ビタミン A および B6 濃度の測定

ビタミン A (レチノール) とビタミン B6 (ピリドキサル-5-リン酸) の濃度は SRL Inc. (東京) において高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。

OPLL の骨化重症度の半定量的評価

OPLL、OLF、前縦靱帯骨化 (OALL)、棘

上 / 棘間靱帯骨化 (OSIL) の分布を全脊椎 CT により評価した。骨化重症度の評価には、OPLL□index、OLF□index、OALL□index、および OSIL□index を用いた。大きな骨化領域 (厚さ 5mm) を massive ossification index とし、2 ポイントとカウントすることで計算した。

C. 研究結果

BDHQ から推定される 1 日のエネルギーおよび微量栄養素摂取量

総エネルギー摂取量は早期発症 OPLL 群、一般 OPLL 群、非 OPLL 群で有意差はなかった。99 種類の微量栄養素の中で、カリウム、カルシウム、ビタミン A (レチノール当量) およびビタミン B6 の摂取量は、非 OPLL 群と比較し早期発症 OPLL 群で有意に低かった (ビタミン A: 670.7 ± 440.0 vs 406.4 ± 243.4 $\mu\text{g/day}$ 、ビタミン B6: 1.1 ± 0.5 vs 0.8 ± 0.3 mg/day , $p < 0.05$)。高塩分摂取と高植物蛋白質摂取が OPLL と関連することが先行研究で報告されているが、これらの摂取量は各群間で有意差はなかった。

胸椎 OPLL 群と非 OPLL 群における血清ビタミン A および B6 濃度の比較

血清ビタミン A および B6 濃度を現在の年齢 (50 歳未満 vs 50 歳以上) に分けて比較した。50 歳以上の女性のビタミン A を除き、性別および年齢に関係なく、ビタミン A と B6 濃度は非 OPLL 群と比較し、胸椎 OPLL 群で有意に低かった。男性胸椎 OPLL 患者のビタミン A と B6 濃度は、現在の BMI、生涯最高時 BMI および 20 歳時 BMI と強い負の相関を示した。 (それぞれ $R = -0.630$ 、 -0.628 、 -0.429 , $p < 0.01$) 一方、非 OPLL

群のビタミン A および B6 濃度は性別に関係なく BMI と関連しなかった。

靭帯骨化重症度と血清ビタミン A および B6 濃度との相関

男性患者の血清ビタミン A 濃度は、胸椎 OPLL-index ($R = -0.371$, $P < 0.05$) および胸椎 massive OPLL-index ($R = -0.435$, $P < 0.05$) と負に相関した。加えて、50 歳以下の男性患者の血清ビタミン A 濃度は、50 歳以上の患者と比べ、胸椎 massive OPLL-index とより強い負の相関を示した (50 歳以下: $R = -0.558$, $P < 0.05$, 50 歳以上: $R = 0.077$, $P = 0.792$)。男性患者の血清ビタミン B6 濃度は、胸椎 massive OPLL ($R = -0.589$, $P < 0.01$) と負の相関を示した。

D . 考察

本研究結果は、早期発症 OPLL 患者では偏った食習慣と微量栄養素の欠乏が OPLL の発症または進展に関与することを示唆している。とくに血清ビタミン A 濃度は靭帯骨化重症度と負の相関を示したことから、ビタミン A が欠乏するほど骨化がすすむ可能性がある。このビタミン A 欠乏による骨化促進機序については、1) レチノイン酸シグナルが強力に軟骨の分化を阻害すること、2) レチノイン酸受容体 選択的アゴニストは内軟骨性骨化阻害作用を示し異所性骨化を抑制すること、3) OPLL は肥厚した靭帯組織内部に形成された軟骨を介して骨化が生じること (内軟骨性骨化) から説明される。すなわち、ビタミン A が充足されていれば OPLL 進行は抑制される可能性があり、重要な知見と考えられる。

ビタミン B6 欠乏は、結合組織の劣化や微

小損傷を引き起こすことで、骨化を誘導あるいは促進する可能性がある。細胞外マトリックスの主要成分である I 型コラーゲンは、その長い半減期のため糖化されやすい。コラーゲンの分子間架橋には、酵素反応を介した生理的架橋と酵素反応なしにランダムに生じる非生理的架橋が含まれる。ビタミン B6 は、コラーゲンの生理的架橋を触媒するリシルオキシダーゼの必須補酵素である。ビタミン B6 欠乏は、生理的架橋を低下させ非生理的架橋を増加させることで、最終的に動脈硬化や骨質障害のような結合組織の変性を生じさせることが知られている。したがって、ビタミン B6 欠乏は、脊椎靭帯の柔軟性の低下によりコラーゲン線維の微小損傷を生じやすくさせることで局所炎症が起こり、脊柱靭帯の異所性骨化を誘導あるいは促進させる可能性がある。

早期発症 OPLL 患者は重度肥満者が多いにもかかわらず、総エネルギー摂取量は非 OPLL 対照と差がなかった。この結果は、早期発症 OPLL 患者の重度肥満が食習慣よりも遺伝的素因の強い影響を受けることを示唆している。

E . 結論

早期発症 OPLL 患者では、食習慣の偏りによるビタミン A および B6 の欠乏がある。血中ビタミン A 濃度は靭帯骨化重症度と負の相関があり、欠乏により骨化進展が促進する可能性がある。ビタミン A、B6 およびそれらの関連分子は、OPLL の進展を抑制するための潜在的な治療ターゲットと考えられた。

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

Clinical characteristics of patients with thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. Endo T, Takahata M, Koike Y, Iwasaki N. J Bone Miner Metab. 2020 Jan; 38(1): 63-69

2. 学会発表

第 92 回日本整形外科学術総会 .
2019 年 5 月 9 - 12 日 . 横浜市 .

第 137 回北海道整形災害外科学会 .
2019 年 6 月 22 - 23 日 . 札幌市 .

第 8 回 JASA (Japan Association of Spine surgeons with Ambition) .
2019 年 8 月 3 - 4 日 . 横浜市 .

第 40 回日本肥満学会 / 第 37 回日本肥満治療学会 .
2019 年 11 月 2 - 3 日 . 東京都 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし