

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

脊柱靱帯骨化症重症化要因としての非アルコール性脂肪肝疾患に関する調査研究

研究分担者 高畑雅彦 所属機関 北海道大学

研究協力者 遠藤努 小池良直

研究要旨

症候性脊柱後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者の非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の割合は 80%と日本人の一般人口に占める NAFLD の有病率 (9-30%) より 2.5-8 倍程高かった。NAFLD は、食生活の欧米化とともにアジア人に急増する肥満随伴疾患のひとつである。肝硬変に至るまで無症候であるだけでなく一般的な血液検査や身体所見によって発見することが困難なため、患者自身が無自覚であるだけでなく医療者も把握できていないことが多い疾患である。本研究では、高度の脂肪肝を伴う患者では OPLL の早期発症の割合が高く、靱帯骨化傾向が強いことが明らかとなった。さらに重回帰解析の結果、OPLL の重症化には肥満そのものよりも、NAFLD が関与する可能性が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

近年複数の研究によって、後縦靱帯骨化症 (OPLL) と肥満の間に密接な関連があることが明らかにされてきた。しかし、肥満が OPLL の発症あるいは進展に直接的に関与するのか、なんらかの随伴疾患を介して関与するのかわかっていない。

本研究においてわれわれが着目した非アルコール性脂肪肝疾患 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) は、肥満や糖尿病患者の多くが罹患する疾患である。慢性的な肝臓への脂肪の蓄積は肝線維化を伴う non-alcoholic steatohepatitis (NASH)へとつながり、肝硬変や肝臓癌のリスクとなるだけでなく、全身臓器にもさまざまな影響を与える。NAFLD は肝硬変に至るまではほとんどが無症候であり肝酵素などの一般生化学検査の異常も軽度であることからことから、患者自身が無自覚であるだけでなく医師も気づいていないことが多い。

近年、食習慣の欧米化に伴いアジア人にも肥満が急増しており、それとともに NAFLD の患者数も著増している。とくにアジア人はヨーロッパ人やアフリカ人と比べ内臓脂肪を蓄積しやすく、生活習慣病が起りやすいことが明らかとなっている。そこで我々は、OPLL 患者は高率に脂肪肝を合併し、その重症化に関与するという仮説を立てた。

本研究の目的は、日本人の OPLL 患者における NAFLD の有病率を明らかにし、NAFLD が OPLL の重症度に関与するかどうかを肝臓および全脊椎 CT 画像を用いて評価することである。

B. 研究方法

70 歳以下の OPLL 患者 51 例 (男 33、女 18) を対象とした。全て症候性 OPLL 患者であり、重度の脊髄症をもつ患者のほとんどは脊椎手術の既往があった。先天性骨格

障害、妊娠および急性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、がん患者を除外した。本研究では NAFLD と OPLL の関連を調査するため、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している患者も除外した。生活習慣病のリスクを高める飲酒量は、厚生労働省が定める日本人基準である純アルコール量が男性: 40 g/day 以上、女性: 20 g/day 以上とした (<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000351576.pdf>)。CT で右左肝葉、脾臓にそれぞれ 2 つずつの関心領域 (ROI : 400 mm²) を設定した。肝臓と脾臓の各セグメントの Hounsfield units (HU) 値を平均化して使用した。肝臓値/脾臓値 (L/S ratio) HU で、L/S ratio ≤ 1.0 を severe fatty liver, 1.01 < L/S ratio < 1.19 を mild fatty liver, L/S ratio ≥ 1.2 を normal liver と定義した。CT による全脊椎骨化重症度は修正 OS-index で評価した。

C. 研究結果

70 歳以下の OPLL 患者における脂肪肝の有病率は 80% と高かった。軽度脂肪肝群と重度脂肪肝群における OPLL の発症年齢は、それぞれ非脂肪肝群より有意に低かった (49.9 ± 7.6 vs 51.1 ± 9.9 vs 59.1 ± 7.3 歳)。胸椎と腰椎を含む広範囲に OPLL をもつ患者のほとんどが軽度脂肪肝群と重度脂肪肝群に存在した。一方、非脂肪肝群は頸椎のみに OPLL を持つ患者がほとんどだった。軽度脂肪肝群の胸椎 OPLL-index は非脂肪肝群よりも有意に高かった (6.1 ± 5.7 vs 1.1 ± 3.1)。全脊椎靭帯骨化の重症度 (the total ossification index) と関連する因子は、BMI ではなく L/S 比であることが示された (P = 0.029)

D. 考察

症候性 OPLL 患者の NAFLD の割合は 80% と日本人一般人口の NAFLD 有病率 (9-30%) より 2.5~8 倍程高かった。これまで NAFLD と OPLL の関連が認識されてこなかった理由は、1) NAFLD が比較的新しい疾患概念であること、2) 脂肪肝が一般的な血液検査や身体所見によって発見することが困難なサイレントデジーズであることにありと考えられる。高度の脂肪肝を伴う患者では OPLL の早期発症の割合が高く、靭帯骨化傾向が強かった。本研究結果は OPLL の重症化には肥満そのものよりも、NAFLD が関与する可能性が高いことを示唆している。

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

Association Between Vitamin A Intake and Disease Severity in Early-Onset Heterotopic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. 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. *Global Spine J*. 2021 Jan 25;2192568221989300.

Exceptional Conditions for Favorable Neurological Recovery After Laminoplasty in Cases With Cervical Myelopathy Caused by Kline(-) Ossification of Posterior Longitudinal Ligament. Tsujimoto T, Endo T, Menjo Y, Kanayama M, Oda I, Suda K, Fujita R, Koike Y, Hisada Y, Iwasaki N, Takahata M. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021 Jan 8.

2. 学会発表

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