

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

脂質異常と脊柱靭帯骨化症の発症に関する調査研究

研究分担者 氏名 遠藤努 高畑雅彦

所属機関 北海道大学

研究要旨

近年、胸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）患者や黄色靭帯骨化症（OLF）患者において、肥満や脂肪肝が骨化重症度と関連することが明らかとなってきた。そこで本研究では、これまで着目されてこなかった脂質異常と脊柱靭帯骨化症との関連を頸部から骨盤までの CT データのある検診者データベースを用いて調査した。無症候性の脊柱靭帯骨化をもつ被験者の脂質異常の割合は、脊柱靭帯骨化を有しない被験者（対照者）の 1.6～2.2 倍だった。多変量解析により、脂質異常は OLF および OPLL の有意な発症リスク因子であった。とくに OLF と頸椎 OPLL については、脂質異常は既報の発症リスク要因よりも強く関連することが明らかとなった。本研究結果から、脊柱靭帯骨化は従来考えられてきた単なる局所不安定性や機械的刺激のみではなく、内臓脂肪型肥満や脂質代謝異常の影響を強くうける可能性が示唆された。

学会のガイドラインに準じ、空腹時採血で

A. 研究目的

無症候性検診者データベースを用いて、脂質異常症と脊柱靭帯骨化（OPLL, OLF）の発症との関連を明らかにすること。

中性脂肪 \geq 150mg/dL、LDL コレステロール \geq 140mg/dL、HDL コレステロール $<$ 40mg/dL とし、内服治療を行っている被験者も含めた。

B. 研究方法

1. 対象となる無症候性被験者

北海道の単一施設で 2020～2021 年に健康診断を受けた 12,740 人のデータベースを使用した。血液データおよび頸椎～骨盤の CT 画像評価が可能な被験者を抽出した。最終的に脊柱靭帯骨化を持つ被験者と脊柱靭帯骨化を有しない被験者（対照者）の合計 458 名（30～78 歳、男性 251、女性 207）のデータを解析した。

3. CT による OPLL、OLF の判定

頸椎～骨盤における OPLL、OLF の分布を CT 横断像により評価した。骨化の有無の評価は過去の報告に従って行った（森ら 2013 Spine, 藤森ら 2016 Spine, 遠藤ら 2021 Global Spine J.）。OLF 併発の有無にかかわらず、頸椎のみに OPLL がある被験者は頸椎 OPLL 群に分類した。頸椎 OPLL、腰椎 OPLL、OLF の併発の有無にかかわらず、胸椎に OPLL がある被験者はびまん型 OPLL 群に分類した。頸椎～腰椎に OPLL がなく、いずれかの部位に OLF がある被験者を OLF

2. 脂質異常症の基準

「脂質異常あり」の診断は日本動脈硬化

群に分類した。

研究は倫理委員会承認のもとで行い、後ろ向き研究であることから被験者からの同意書の取得は不要とした。健康診断を受けた被験者は自らの意思でCT撮影を行った。

C. 研究結果

1. 脊柱靭帯骨化の有無と脂質異常

全被験者の内訳は、OLF (n = 167)、頸椎 OPLL (n = 28)、びまん型 OPLL (n = 33)、靭帯骨化なし (対照 ; n = 230) だった。脂質異常症に対して内服治療を行っている被験者の割合は、対照群と比較して脊柱靭帯骨化をもつ被験者で有意に高かった (OLF : 16%、OPLL : 25%、対照 : 8.2%、それぞれ $P < 0.05$)。脊柱靭帯骨化をもつ被験者における脂質異常症の割合は対照群の 1.6~2.2 倍だった (OLF: 56%、OPLL: 72%、対照 : 33%、それぞれ $P < 0.05$)。

2. 骨化タイプ別のリスク因子としての脂質異常症の関連

OLF、頸椎 OPLL、びまん型 OPLL の骨化タイプ別に、靭帯骨化発症に対するリスク因子解析をロジスティック回帰分析で行った。OLF は脂質異常、男性、BMI (体格指数 : kg/m^2)、頸椎 OPLL は脂質異常、男性、びまん型 OPLL は BMI、脂質異常、年齢が独立したリスク因子だった。

各骨化タイプ別における相対リスクを標準化 β で比較したところ、OLF と頸椎 OPLL においては脂質異常が最も高く (OLF: β , 1.03; 95% CI, 0.52–1.54, 頸椎 OPLL: β , 1.48; 95% CI, 0.35–2.60)、びまん型 OPLL においては BMI の次に脂質異常が高かった (BMI: β , 0.28; 95% CI, 0.16–0.40, 脂質異常: β , 1.32;

95% CI, 0.30–2.34)。

脂質異常は、男性ではびまん型 OPLL、女性では頸椎 OPLL の発症に最も関連した。

D. 考察

先行研究においてわれわれは、症候性 OPLL 患者における脊柱靭帯骨化の重症度は、単に BMI だけではなく非アルコール性脂肪肝の重症度と強く関連することを報告した。アジア人は白人やアフリカ人と比べ内臓脂肪を蓄積しやすく、生活習慣病を発症しやすい事実が知られている。これらのことは、内臓脂肪・脂肪肝や代謝障害によって脊柱靭帯骨化症が発症/増悪する可能性を推定させる。本研究結果も踏まえると、脊柱靭帯骨化は従来考えられてきた単なる局所不安定性や機械的刺激のみではなく、内臓脂肪型肥満に伴う脂質代謝異常により増悪する可能性が示唆された。

高 LDL 血症による酸化ストレス環境は、血管内皮細胞からの Wnt3 分泌と LDL receptor-related protein 5 (LRP5) または LRP6 を介して Wnt/ β -カテニン経路を活性化し動脈硬化性石灰化を誘導することが知られている。骨では LRP5/Wnt/Frizzled は複合体を形成し、骨芽細胞分化に必須な Cbfa-1 など多くの遺伝子の発現を制御する。すなわち、脂質代謝異常と脊柱靭帯の異所性骨化との間には、それらを繋ぐ分子メカニズムが存在する可能性がある。

E. 結論

脂質異常症は脊柱靭帯骨化の発症と関連し、既報の糖尿病や肥満と同等かそれ以上の重要性を持つことが示唆された。

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

1. Endo T, et al. Association between obesity and ossification of spinal ligaments in 622 asymptomatic subjects: a cross-sectional study. *J Bone Miner Metab.* 40(2):337-347, 2022
2. Hisada Y, et al. Distinct pattern of progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine versus the cervical spine: a longitudinal whole-spine computed tomography study. *J Neurosurgery spine.* 2022 Mar 4;1-8
3. Takahata M, et al. Long-Term Clinical Course of Patients After Decompression and Posterior Instrumented Fusion Surgery for Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: An Average Follow-Up of 18 years. *Global Spine J.* 2022 Oct 15;21925682221135548
4. Endo T, et al. Strong relationship between dyslipidemia and the ectopic ossification of the spinal ligaments. *Scientific reports* 2022, 30;12(1):22617
5. Nakabachi K, et al. Lumbar ossification of the ligamentum flavum is associated with the spread of ossification to the entire spinal ligament. *Scientific reports* 2023, 12;13(1):638

2. 学会発表

1. 遠藤努他, 肥満と脊柱靭帯骨化症の発症との関連性 ―無症候性被験者 622 名の横断的研究―. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会 学術集会 横浜 2022
2. 遠藤努他, 肥満と脊柱靭帯骨化症の発症

との関連性 ―無症候性被験者 622 名の横断的研究―. 第 95 回日本整形外科学術総会 神戸 2022

3. 鈴木瞭太他, 70 歳以上の高齢 OPLL は肝線維化が進行するリスクが高い ―頸椎症 脊髄症との比較―. 第 95 回日本整形外科学術総会 神戸 2022

4. 中鉢和把他, 腰椎黄色靭帯骨化症の重症化には全脊椎靭帯の骨化傾向が関連する ―無症候性被験者 622 名の横断的研究―. 第 95 回日本整形外科学術総会 神戸 2022

5. 遠藤努他, 脂質異常症と脊椎靭帯骨化症の発症との強い関連性について. 第 37 回日本整形外科学術基礎学術集会 宮崎 2022

6. 小池良直他, 脊柱後縦靭帯骨化症の新規遺伝子領域の発見と肥満との因果関係. 第 37 回日本整形外科学術基礎学術集会 宮崎 2022

7. 藤田諒他, 後縦靭帯骨化症患者は全身の骨密度が上昇している ～非靭帯骨化症患者 226 人との比較研究～. 139 回中部日本整形外科災害学会・学術集会 大阪 2022

8. 中鉢和把他, 腰椎黄色靭帯骨化症の重症化には全脊椎靭帯の骨化傾向が関連する ―無症候性被験者 622 名の横断的研究―. 第 141 回北海道整形災害外科学会 札幌 2022

9. 遠藤努他, 脂質異常症と脊椎靭帯骨化症の発症との強い関連性について. 第 141 回北海道整形災害外科学会 札幌 2022

10. 藤田諒他, 腰椎黄色靭帯骨化の重症化には全脊椎靭帯の骨化傾向が関連する ―無症候性被験者 622 名の横断的研究―. 第 141 回北海道整形災害外科学会 札幌 2022

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