



Title	脂質代謝異常と脊柱後靭帯骨化症発症との関連に関する調査研究
Author(s)	深田, 翔太郎
Description	配架番号 : 3000
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16907号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16907
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99752
Type	doctoral thesis
File Information	FUKADA_Shotaro.pdf, 全文



学 位 論 文

脂質代謝異常と脊柱後靱帯骨化症発症との関連に関する調査研究
(Studies on association of dyslipidemia with the development of ossification of the
posterior longitudinal ligament)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

深田 翔太郎
Shotaro Fukada

学 位 論 文

脂質代謝異常と脊柱後靭帯骨化症発症との関連に関する調査研究
(Studies on association of dyslipidemia with the development of ossification of the
posterior longitudinal ligament)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

深田 翔太郎
Shotaro Fukada

目 次

発表論文目録及び学会発表目録	1－2 頁
要旨	3－5 頁
略語表	6 頁
諸言	7－9 頁
方法	10－13 頁
結果	14－19 頁
考察	20－22 頁
総括及び結論	23 頁
謝辞	24 頁
利益相反	24 頁
引用文献	25－30 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shotaro Fukada, Tsutomu Endo, Masahiko Takahata, Masahiro Kanayama, Yoshinao Koike, Ryo Fujita, Ryota Suzuki, Toshifumi Murakami, Tomoka Hasegawa, Mohamad Alaa Terkawi, Tomoyuki Hashimoto, Katsuhisa Yamada, Hideki Sudo, Ken Kadoya, Norimasa Iwasaki

Dyslipidemia as a novel risk for the development of symptomatic ossification of the posterior longitudinal ligament

The spine journal Volume 23: Issue 9, Page1287－1295, (2023)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 岩崎倫政, 高畑雅彦
脂質異常症と症候性後縦靱帯骨化症の発症との関連
第 52 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023 年 4 月 13 日－15 日, 札幌, 口演
2. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 岩崎倫政, 高畑雅彦
脂質異常症と症候性後縦靱帯骨化症の発症との関連
第96回日本整形外科学会学術総会, 2023年5月10日－13日, 東京, 口演
3. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 岩崎倫政, 高畑雅彦
脂質異常症と症候性後縦靱帯骨化症の発症との関連
第38回日本整形外科学会基礎学術集会, 2023年10月19日－20日, つくば, 口演
4. S. Fukada T. Endo. M. Kanayama. Y. Koike. R. Fujita. K. Yamada. N. Iwasaki. M. Takahata.

Association of dyslipidemia with the development of symptomatic ossification of the posterior longitudinal ligament.

第 49 回 Spine week, 2023 年 5 月 2 日－6 日, メルボルン(オーストラリア), ポスター

5. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 大西貴士, 筓場大介, 舘弘之, 須藤英毅, 岩崎倫政, 高畑雅彦
非アルコール性脂肪肝(NAFLD)は後縦靱帯骨化症と強く関連する
第53回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2024年4月18日－21日, 横浜, 口演
6. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 大西貴士, 筓場大介, 舘弘之, 須藤英毅, 岩崎倫政, 高畑雅彦
非アルコール性脂肪肝(NAFLD)は後縦靱帯骨化症と強く関連する
第97回日本整形外科学会, 2024年5月23日－26日, 福岡, 口演
7. 深田翔太郎, 遠藤努, 金山雅弘, 小池良直, 藤田諒, 山田勝久, 大西貴士, 筓場大介, 舘弘之, 須藤英毅, 岩崎倫政
代謝機能障害関連脂肪肝疾患(MASLD)は脊柱靱帯骨化の発生に関連する
第54回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2025年4月17日－19日, 千葉, 口演

要旨

【背景と目的】

後縦靱帯骨化症 (Ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL)は脊柱後縦靱帯の異所性骨化により脊髄神経の圧迫をきたし、重篤な麻痺を引き起こす。OPLL は主に頸椎で発症する進行性の疾患であり、本邦における潜在的な患者数は数百万人と推定されるが、姑息的な手術以外にその予防法や治療方法は確立されていない。これまでの疫学研究では欧州系人種と比較し、東アジア人種において OPLL の有病率が高いことが報告されており、OPLL は遺伝的因子に加え複雑な環境因子を伴う多因子疾患であることが推察されている。

近年、当研究グループの疫学研究から、胸椎を含む広範囲の OPLL を有する患者は、頸椎 OPLL とは異なり、特徴的な臨床所見を有することが明らかとなった。胸椎 OPLL は、1)比較的若年で発症し、2)高度肥満を呈し、3)糖尿病などの生活習慣病を高率に合併する。さらに当研究グループはゲノムワイド関連研究(Genome-wide association study; GWAS)におけるメンデルランダム化解析によって、高体格指数 (Body mass index; BMI)が胸椎 OPLL の原因因子であることを証明した。しかし世界的にみて (世界の上位 20 位以内にはいるほど) 肥満人口比率が低い日本人になぜ OPLL が高頻度に発症し、欧州系人種には少ないかについて、明確な答えは存在していない。

当研究グループは非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver diseases; NAFLD) が OPLL の骨化病変の増悪に関連することを示し、脂肪肝や内臓脂肪蓄積を含む脂質代謝異常と脊椎靱帯の異所性骨化と関連していることが示唆された。アジア人種は欧州系人種と比較し内臓脂肪を蓄積しやすく、肥満でなくとも生活習慣病の発症リスクが高いことが知られている。このことから、OPLL 発症／増悪のメカニズムは、単なる過体重に伴う機械的刺激だけではなく、肥満に伴う脂質代謝異常を背景としている、と仮説を立てた。これまで OPLL 患者における脂質異常症の併存率などの詳細は明らかにされておらず、本研究の目的は脂質異常症と OPLL 発症との関連を明らかにすることであった。

【対象と方法】

症例は 2020 年 1 月～2022 年 4 月までに北海道内の単一施設を定期受診した症候性 OPLL 患者 129 人の中から、全脊柱 CT 画像および、脂質パラメータを含む空腹時血液データがある患者 92 人 (31～81 歳、男性 43 人、女性 49 人)を対象とした。対照群は同期間に健康診断を受けた 13,700 人の医療記録を retrospective にレビューし、頸部～骨盤 CT 画像と脂質パラメータを含む空腹時

血液データがあり、CTで脊柱靱帯骨化がなかった246人(34～78歳、男性102人、女性144人)とした。

全被験者を以下の3群に分類した；1) 対照群 (非骨化、 $n = 246$)、2) 症候性 OPLL 患者のうち頸椎のみに OPLL を有する localized OPLL 群 ($n = 39$)、3) (頸椎 OPLL の有無は問わない) 胸椎を含むびまん性に OPLL を有する diffuse OPLL 群 ($n = 53$)。

さらに日本動脈硬化学会 (2022 年) のガイドラインに基づき、中性脂肪 (Triglycerides; TG) $\geq 150\text{mg/dL}$ 、低比重リポタンパク質コレステロール (Low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) $\geq 140\text{mg/dL}$ 、高比重リポタンパク質コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) $< 40\text{mg/dL}$ のいずれかの基準を満たした被験者、あるいは脂質異常症の治療薬を服用している被験者を脂質異常症ありと定義した。また、全被験者の脂質異常症 (Dyslipidemia; DL) の有無で DL (+)群、DL (-)群の2群に分け、サブ解析を行った。

被験者の臨床情報(年齢、性別、BMI、併存症、脂質異常症に対する内服治療の有無)、空腹時血液データ総コレステロール (Total cholesterol; T-Chol)、TG、HDL-C、LDL-C を3群間で比較し、OPLL の有病率に影響するリスク因子を多変量ロジスティック回帰分析で評価した。

【結果】

Diffuse OPLL 群の平均 BMI は各群の中で最も高く、localized OPLL 群および diffuse OPLL 群における BMI $\geq 27.5\text{ kg/m}^2$ 、BMI $\geq 30.0\text{ kg/m}^2$ 、BMI $\geq 35.0\text{ kg/m}^2$ の割合は対照群より有意に高かった (それぞれ $P < 0.001$)。また、localized OPLL 群および diffuse OPLL 群における高血圧と糖尿病の併存率は対照群に比べ有意に高かった (それぞれ $P < 0.001$)。脂質異常症を有する割合は対照群; 35.4%、localized OPLL 群; 82.1%、diffuse OPLL 群; 64.1%であり、localized OPLL および diffuse OPLL 群の脂質異常症の割合は対照群の約2倍であった。脂質異常症に対する内服治療率は対照群; 10.2%、localized OPLL 群; 53.8%、diffuse OPLL 群; 41.5%であり、localized OPLL および diffuse OPLL 群の内服薬治療率は非骨化群の約5倍であった。Localized OPLL および diffuse OPLL 群における年齢別の脂質異常症の割合、内服使用率も対照群と比べ各年代で高い傾向にあった。DL (+)群において頸椎あるいは胸椎 OPLL をもつ被験者の割合は、DL (-)群と比べ有意に高かった (それぞれ $P < 0.001$)。

OPLL 発症のリスク因子を多変量ロジスティック回帰分析で解析したところ、年齢 (標準化 β , 0.11 ; 95% CI, 0.07–0.14)、BMI (標準化 β , 0.24; 95% CI, 0.15–0.33)、糖尿病 (β , 1.07; 95% CI, 0.13–2.00)、および脂質異常症 (β , 0.80; 95% CI, 0.11–1.50)と関連した。脂質異常症の OPLL 発症リスクに対する効果量(標

標準化 β 値)は糖尿病より高かったが、年齢と BMI より低く、年齢が OPLL 発症の最も強い危険因子だった。脂質異常症がもつ localized OPLL 発症に対する効果量は、diffuse OPLL 発症に対する効果量よりも高かった (標準化 β , 0.65 vs. 0.16)。一方で BMI がもつ localized OPLL 発症に対する効果量は、diffuse OPLL 発症に対する効果量よりも小さかった (標準化 β , 0.50 vs. 1.48)。

【考察】

本研究から、OPLL 患者の脂質異常症の併存率は高く、さらに OPLL 発症と脂質異常症が関連することが示された。OPLL 患者における脂質異常症の併存率は、厚生労働省が調査した日本人の一般人口 (40~74 歳) における脂質異常症(22.8%)と比較しても高かった。多変量ロジスティック回帰分析では、OPLL 発症に関連する他の因子として年齢、BMI、糖尿病が同定された。標準化 β 値を用いた相対リスクの評価では、脂質異常症がもつ OPLL 発症に対する効果量は、(過去に OPLL のリスクと報告されている)糖尿病と同等かそれ以上だった。Localized OPLL に関連する因子は男性、年齢、BMI であるのに対し、diffuse OPLL に関連する因子は女性、年齢、BMI、糖尿病であり危険因子は必ずしも一致しなかった。OPLL のサブグループによってリスクが異なるという本研究結果は、OPLL が多因子疾患であるということを示唆していた。

本研究成果から、OPLL に伴う異所性骨化は、脂質代謝異常に伴う動脈硬化・石灰化と一部を共通する機序によって起こる可能性が推測された。OPLL-GWAS は疾患感受性遺伝子として RSPO2 を同定しており、RSPO2 は骨増生や血管新生の機序において中心的に機能する Wnt3/ β カテニンシグナル活性を調節することで知られる。さらに、1)高 LDL コレステロール血症に伴う酸化ストレス環境は、血管内皮細胞からの Wnt3 分泌および LDL 受容体関連タンパク (LRP5/6)を介した Wnt シグナルを活性化し、動脈硬化性の石灰化を誘導すること、2)LRP5/6/Wnt/Frizzled (Frz)が複合体のシグナル活性により β カテニンが蓄積され、骨芽細胞分化に重要な Cbfa-1 を含む多くの遺伝子発現が制御される。このような生化学的知見は、高度肥満、内臓脂肪肥満を背景とした脂質代謝異常と脊椎靱帯の異所性骨化とに強い関連があることを示唆している。

【結論】

本研究より、日本人の症候性 OPLL 患者は高率に脂質異常症を合併していること、脂質異常症が症候性 OPLL 発症と関連することが明らかとなった。これらの知見は OPLL の発症機序の解明に役立ち、脂質代謝の制御により OPLL を予防できる可能性を示唆する。今後は脂質異常のコントロールにより OPLL 発症を予防できる可能性について更なるエビデンスを蓄積する必要がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

BMI	Body mass index
BMP2	Bone Morphogenetic Protein 2
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography
DISH	Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis
DKK-1	Dickkopf-1
DL	Dyslipidemia
GWAS	Genome-wide association study
Frz	Frizzled
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
L/H ratio	LDL-C/HDL-C ratio
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LRP5/6	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6
MAFLD	Metabolic dysfunction-related fatty liver disease
MASLD	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
OALL	Ossification of the anterior longitudinal ligament
OLF	Ossification of the ligamentum flavum
OPLL	Ossification of the posterior longitudinal ligament
RSPO2	R-spondin 2
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
SNP	Single nucleotide polymorphism
T-Cho	Total cholesterol
TG	Triglycerides

緒言

【脊柱靱帯骨化症の疫学】

脊柱後縦靱帯骨化症 (Ossification of the posterior longitudinal ligament; OPLL)、黄色靱帯骨化症 (Ossification of the ligamentum flavum; OLF)は、先天性代謝疾患異常などの遺伝的要因や、力学負荷や食生活などの環境要因、慢性炎症、生活習慣病などの遺伝環境要因といった多因子疾患であることが推察されているが、未だ姑息的な外科手術以外に根治治療がない原因不明の難治性疾患である (Tsumimoto et al., 2021)。OPLL は日本人における脊髄圧迫の主要な原因であり、頸椎に多く発症することが知られる。これまでの疫学研究は、欧州系人種 (0.01–1.7%)と比較し東アジア人種においての有病率が高いことを一貫して示しており (1.9–6.3%)、民族的・遺伝的要因が病態形成に寄与している可能性が示唆されている (Fujimori et al., 2015)。男女における発生率は男性が 4.3%、女性が 2.4%と男性に多く、発症年齢は 30–40 歳代であり、発生率は 50 歳代から増加し、70 歳代でもっとも高くなる (Sohn et al., 2014)。

OPLL や OLF を有する患者は、他部位の靱帯骨化や脊椎外骨化病変を高率に合併し、OPLL・OLF 症例の 87%に前縦靱帯骨化 (Ossification of anterior longitudinal ligament; OALL)が認められ、さらに骨盤・股関節 86%、膝関節 80%、足関節 63%、肩関節 50%に骨化性病変が確認されており、脊椎外病変の多彩さが示されている (Hukuda et al., 1983)。近年の厚生労働省研究班による多施設共同全脊椎 CT 解析では、頸椎 OPLL 患者の 56.2%に胸腰椎 OPLL が存在し、頸椎における骨化範囲が広いほど胸腰椎の骨化範囲も拡大する傾向が明らかとなった (Hirai et al., 2016)。さらに、頸椎 OPLL はびまん性特発性骨増殖症 (Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; DISH)を 48.7%の頻度で合併することが報告されており (Nishimura et al., 2018)、頸椎の骨化病変は局所的な現象ではなく、全身的な骨化素因と密接に関連していることが示唆されている。

【OPLL/OLF サブグループの存在と肥満との関連】

近年の我々の研究グループの疫学的研究によって、胸椎を含む広範囲の脊椎靱帯骨化を有する患者は、(一般的な) 頸椎 OPLL 患者とは異なる、特徴的な臨床上的表現型を有することが明らかとなった。その特徴は、胸椎 OPLL は一般的な OPLL 患者 (発症年齢 ≥ 50 歳)と比較し、1) 比較的若年 (発症年齢 < 50 歳)し、2) 高度肥満 (Body mass index (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$)、3) 糖尿病・高血圧などの生活習慣病を高率に併存する、ことである (Endo et al., 2020)。これらの事実は、特に胸椎 OPLL が胸椎の靱帯組織のみにおける異所性骨化ではなく、全脊椎に及ぶ強い骨化傾向を示し、骨化巣の増大リスクや新規の骨化病変の発症リ

スクが高いサブグループであることを示している。さらに近年、理化学研究所と共同で当研究グループが主導し、日本人胸椎 OPLL を対象としたゲノムワイド関連研究 (Genome-wide association study; GWAS)を行い、新規 14 個の一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism; SNP)を同定し、メンデルランダム化解析から、高 BMI が胸椎 OPLL の原因であることを証明した (Koike et al., 2023)。さらに OLF の一部も高度肥満と関連するサブグループが存在することを報告している (Endo et al., 2021, 2022)。さらに近年の研究から、内臓脂肪型肥満が日本人集団における OPLL の病態と強く関連していることから、OPLL は肥満を背景とした内分泌代謝異常が病態の根底にあることも示唆されている (Miura et al., 2025)。上記から、OPLL や OLF は脊椎靱帯局所ではなく、肥満を中心とした全身性の代謝因子がドライバーとなり得る病態を有し、一様な疾患群ではない可能性が示された。

【OPLL と代謝因子との関連】

当研究グループは栄養摂取調査および全国多施設研究により、胸椎を含むびまん性に OPLL を有する患者は血清 vitamin A 値が低値であり、特に血清 vitamin A 値が靱帯骨化の重症度と関連することを報告した (Endo et al., 2021)。また、肥満や生活習慣病に伴い発症する非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver diseases; NAFLD) が OPLL の骨化病変の増悪に関連することや (Endo et al., 2021)、OPLL 患者には肝線維化症例が多いことを報告した (Suzuki et al., 2021)。これらの結果から OPLL/OLF は、従来考えられてきた、単なる過体重に伴う『局所的な力学的ストレス』に起因するのではなく、『全身の代謝異常』によってこれらの骨化病変が増悪することが示唆された。脂肪肝は内臓脂肪蓄積と密接に関連している。さらにアジア人種は白人種やアフリカ人種と比較し内臓脂肪を蓄積しやすく、肥満でなくとも糖尿病などの生活習慣病を発症しやすい体質をもつことが広く知られる (Kadowaki et al., 2006; Nazare et al., 2012; Williams et al., 2020)。上記事実と当研究グループの先行研究を踏まえ、内臓脂肪型の肥満が多い日本人を含むアジア人種において OPLL が高頻度で発症する一つの理由として、内臓脂肪や脂質代謝異常に伴う病態と異所性骨化との間に共通の機序が存在し、それらの影響を受けやすい人種・個人において OPLL が発症しやすい可能性を想起した。

脂質代謝異常と OPLL との関連性において、総コレステロール (Total cholesterol; T-Cho)および低比重リポタンパクコレステロール (Low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) の上昇が OPLL 感受性を高めることが報告されている (Zhang R et al., 2025)。また NAFLD が OPLL 進展の潜在的危険因子であり、中年期 OPLL 患者における NAFLD の有病率が高いこと、さらに脂肪肝の重症度

と脊椎靱帯骨化の重症度との間に正の相関があることが報告されている (Endo T et al., 2021)。脂肪細胞から産生される代表的なアディポカインであるインターロイキン 6 は骨代謝において重要であり、後縦靱帯における異所性骨化に関連することが報告されている (Saito H et al., 2023)。アディポカインの一種あるレプチンはまた、機械的ストレス下において MAPK、JAK2-STAT3、および PI3K/Akt 経路を介し、後縦靱帯細胞の骨形成分化を促進させる (Chen S et al., 2018)。

糖代謝異常、特に 2 型糖尿病は OPLL との関連因子ということが以前から知られている (Kobashi G et al., 2004)。高血糖が骨形成因子 (BMP2/RUNX2) の発現を亢進し、間葉系幹細胞では骨形成・軟骨形成が増強されることも報告されている (Bai X. C et al., 2004; Chen N. X et al., 2006; Balint E et al., 2001)。

【想定された OPLL の分子生物学的機序と根拠】

本研究に先立ち、異所性骨化が脂質代謝異常に伴う動脈硬化・石灰化と共通の機序で起こる可能性を想起した。OPLL-GWAS は疾患感受性遺伝子として RSPO2 を同定しており、RSPO2 は骨増生や血管新生の機序に重要となる Wnt/ β -catenin シグナルを活性化することで知られる (Nakajima et al., 2014; Nakajima et al., 2016)。上記背景に加え、1) 高 LDL コレステロール血症に伴う酸化ストレス環境は、血管内皮細胞からの Wnt3 分泌および LDL 受容体関連タンパク (LRP5/6) を介した Wnt シグナルを活性化し、動脈硬化性の石灰化を誘導する。2) LRP5/6/Wnt/Frizzled (Frz) が複合体のシグナル活性により β カテニンが蓄積され、骨芽細胞分化に重要な Cbfa-1 を含む多くの遺伝子発現が制御される (Parisi et al., 2015; Lawrence et al., 2005)。

OPLL 患者の靱帯細胞では、骨化を抑える働きを持つ dickkopf-1 (DKK-1) の分子量が正常より少ないことが分かっている (Kashii M et al., 2016)。DKK-1 の減少は、Wnt/ β -catenin シグナルの過剰亢進および、 β -catenin の転写活性の亢進により骨化が進みやすい状態を誘導する。DKK-1 はまた Wnt/ β -catenin シグナル活性の抑制により、BMP2 を介した靱帯細胞の骨化にブレーキをかける作用が想定されていることから、DKK-1 減少により骨化が促進され得る (Dong J et al., 2020)。

【本研究の目的】

上記の背景をふまえ OPLL 発症や増悪の病態には、脂質代謝異常が関与していると仮説を立てた。しかしながら、これまで OPLL 患者における脂質異常症の併存率などの詳細は明らかにされていない。本研究の目的は脂質異常症と OPLL との関連を明らかにすることである。

方法

研究方法

2020年1月から2022年4月までに北海道内の単一施設(函館中央病院)を受診した症候性OPLL患者、および定期健康診断を受診した患者を対象とした後ろ向き縦断研究である。本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」および「ヘルシンキ宣言(1964年)」に従い、北海道大学病院および函館中央病院の倫理委員会の承認を得て行った。後ろ向き研究であり、研究には個人が特定できない非識別化データベースを用いたため、患者インフォームドコンセントは免除された。

対象者

単一施設を定期受診している症候性OPLL患者の中で空腹時血液検査により脂質パラメータを含む検査を受け、さらに全脊椎CTで脊椎靱帯骨化の有無の評価を受けた92人(33～81歳、男性43人、女性49人)をOPLL群とした。

対照群として当院を年に1回あるいは数年に1回定期健康診断を受けた13,700人のデータベースを用いた。参加者は地域住民と施設の職員で、医師、看護師、看護助手、セラピスト、事務職員も含まれ、大多数が血液検査を受けた。また参加者は、主に癌のスクリーニング目的で、任意で体幹部CT検査を受け、スキャン部位も選択できた(頸部～胸部、腹部～骨盤、頸部～骨盤)。その中から頸部から骨盤までのCT画像が得られ、空腹時血液検査データで脂質パラメータ等の評価できた627人の被験者のうち、最終的にCT画像で脊柱靱帯骨化のない246人(34～78歳、男性102人、女性144人)が対照群として選ばれた (図 1)。

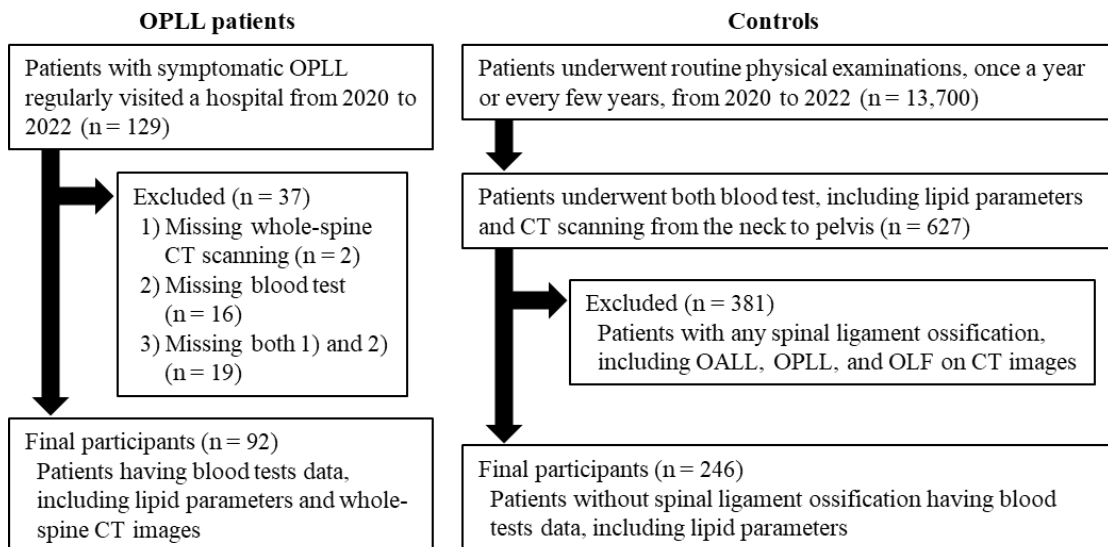


図 1. OPLL 患者と対照者の選定および除外基準

対象者の臨床情報、血清学的評価

年齢、性別、BMI、OPLLに関する手術歴、併存症(高血圧、高尿酸血症、糖尿病、脂質異常症)の有無、および脂質異常症治療薬の使用に関するデータを収集した。

血清学的評価はすべて空腹時採血で行われた。血清学的評価項目には、総コレステロール (Total cholesterol; T-Cho)、トリグリセリド (Triglycerides; TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol; HDL-C)、低比重リポ蛋白コレステロール (Low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C)が含まれた。LDL-C/HDL-C比(LDL-C/HDL-C ratio; L/H比)は脂質異常症の程度を示すパラメータとして用いた。L/H比は冠動脈プラークの脂質成分に影響を及ぼすことが報告されている。L/H比 ≤ 1.5 はプラーク形成の可能性が低く、L/H比 ≥ 2.0 は低～中程度のプラーク形成を示し、L/H比 ≥ 2.5 は血栓形成の可能性が高く、L/H比 ≥ 3.0 は血栓症の危険性をさらに高めることが知られている (Packard et al., 2005; Zhong et al., 2019)。

日本動脈硬化学会による脂質異常症の診断基準

日本動脈硬化学会の2022年ガイドラインに基づき、TG ≥ 150 mg/dL、LDL-C ≥ 140 mg/dL、HDL-C < 40 mg/dLのいずれかの基準を満たした患者、あるいは脂質異常症の治療薬を服用している患者を脂質異常症ありと定義した (Teramoto et al., 2007)。

OPLLの評価とOPLLのタイプによるグループ分け

症候性OPLL患者におけるOPLLの分布(頸椎／胸椎／腰椎)は全脊椎CTを用いて評価した。これまでの当研究グループにおける先行研究から、頸椎のみにOPLLを有する患者と比較し、胸椎にOPLLを有する患者は、1) 顕著な肥満、2) 比較的若年での発症、3) 脊椎全体に靱帯骨化が進行している傾向があることから (Washio et al., 2004; Endo et al., 2021; Hisada et al., 2022)、OPLLには異なる特徴をもつサブタイプが存在することが示唆された。これらを考慮して、OPLL患者を、頸椎のみにOPLLを認める「localized OPLL」群 (図2A)と、頸椎や腰椎にOPLLがあるかどうかに関わらず胸椎にOPLLを認める「diffuse OPLL」群 (図2B)の2群に分けた。

全脊椎CT画像は、Aquilion One™/Genesis Editionシステム(キヤノンメディカルシステムズ株式会社)を用いて取得した。



図 2. OPLL の代表症例

(A) Localized OPLL: OPLLが頚椎のみに存在(▶)

(B) Diffuse OPLL: OPLLが胸椎を含む脊柱全体に存在(▶)

サブ解析における被験者の分類

脂質異常がもつOPLL併存に対する影響を評価する目的に、日本動脈硬化学会による脂質異常症の診断基準に基づき、全被験者を脂質異常症 (Dyslipidemia; DL)の有無でDL (+)群、DL (-)群の2群に分けて解析した。さらに、localized OPLLおよびdiffuse OPLLの臨床上の重症度を手術既往の有無で評価し、非手術群と手術群に分けてそれぞれ解析した。

対照群の骨化有無の評価

頸部から骨盤にかけての軸位CT画像を用い、定期健康診断受診者の脊柱靱帯骨化の有無を評価した。OPLLは厚さ2mm以上の骨化病変と定義した (Endo et al., 2022)。前縦靱帯骨化 (Ossification of the anterior longitudinal ligament; OALL) は隣接する椎体を架橋する厚さ4mm以上の骨化病変と定義した (Endo et al., 2022)。OLFは厚さ3mm以上の骨化病変、あるいは厚さが3mm未満であっても明瞭に見えるか、中心薄板に局限したキノコ状の骨化病変と定義した (Endo et al., 2022)。上記評価によって脊柱靱帯骨化がない被験者を対照群とした (図3)。すべてのCT画像は、脊椎外科専門医2名によって評価された。



図 3. 対照群における脊柱靱帯骨化の評価(除外基準)

- (A) OALL: 椎体前方に位置し、厚さが4mm以上の前縦靱帯骨化(▶)
- (B) OPLL: 厚さが2mm以上の後縦靱帯骨化(▶)
- (C) OLF: 厚さが3mm以上の黄色靱帯骨化(▶)
- (D) OLF: 椎弓中央に局限するキノコ状の黄色靱帯骨化(▶)

統計解析

統計解析は、Rのgenpwrパッケージを用いて行った。データの正規性は、Shapiro-Wilk検定を用いて評価した。結果は、パラメトリック変数(正規分布データ)については平均値±標準偏差、ノンパラメトリック変数(非正規分布データ)については中央値(最小値-最大値)で示した。2群間の連続変数の差は、Student t-test(正規分布データの場合)またはMann-Whitney U-test(非正規分布データの場合)を用いて評価した。2群間の割合の差は、Fisher exact testを用いて評価した。3群間比較は、Kruskal-Wallis検定および一元配置分散分析を用いて行った。統計的有意性は、2群間比較では $P < 0.05$ とし、3群間比較では $P < 0.016$ ($0.05/3$)とし、多重検定を考慮したボンフェローニ補正を行った。年齢、BMI、性別、合併症(高血圧、高尿酸血症、糖尿病、脂質異常症)、L/H比について単変量解析を行い、OPLL発症の危険因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて分析した。変数の選択は過去の文献とその臨床的重要性に基づいて行われた。

結果

OPLL患者の臨床情報

OPLL患者全体のうち、localized OPLL患者の割合は42.4%(39/92例)、diffuse OPLL患者の割合は57.6%(53/92例)であった。体格や生活習慣病の併存率について対照群、localized OPLL群、diffuse OPLL群で比較した。各群の特徴を表1に示す。Localized OPLL群、diffuse OPLL群ともに平均年齢は対照群より有意に高かった。Diffuse OPLL群の平均BMIは各群の中で最も高かった。Localized OPLL群、diffuse OPLL群ともにBMI ≥ 25.0 kg/m²、BMI ≥ 30.0 kg/m²の割合が対照群より有意に高かった (P < 0.001)。Localized OPLL群およびdiffuse OPLL群における高血圧と糖尿病の併存率も対照群に比べ有意に高かったが (P < 0.001)、高尿酸血症の併存率に群間差はなかった。

脂質異常症の併存率と重症度

OPLL 患者における脂質異常症の併存率と重症度を評価した。Localized OPLL 群および diffuse OPLL 群における脂質異常症の併存率(それぞれ 82.1%および 64.1%)は、対照群 (35.4%)よりも有意に高かった (P < 0.001) (図 4A)。Localized OPLL 群および diffuse OPLL 群における脂質異常症に対する内服薬使用率は(それぞれ 53.8%および 41.5%)、対照群 (10.2%)よりも有意に高かった (P < 0.001) (図 4B)。両 OPLL 群における脂質異常症の併存率は各年齢層で対照群より高く、localized OPLL 群および diffuse OPLL 群では中年層(40 歳代および 50 歳代)で有意に高かった (図 4C)。両 OPLL 群における脂質異常症の併存割合は、日本人の一般人口における各年齢層の脂質異常症の併存割合(30-39 歳 7.4% ; 40-49 歳 7.1% ; 50-59 歳 17.1% ; 60-69 歳 26.5% ; 70 歳以上 37.2%)よりも高かった (Ministry of Health, 2022)。両 OPLL 群における脂質異常症に対する内服薬使用率は、40-49 歳の比較的若い年齢層では対照群よりも高く、diffuse OPLL 群では 100%だった (図 4D)。

さらに、脂質異常症の重症度の指標である L/H 比を評価した。Localized OPLL 群では、L/H 比 ≤ 1.5 の被験者の割合が対照群より有意に低かった (12.8% vs. 31.3%) (表 1)。L/H 比 ≥ 2.0 、L/H 比 ≥ 2.5 、L/H 比 ≥ 3.0 の被験者の割合は各群間で有意差はなかった (表 1)。

表 1. 対照群、localized OPLL 群、diffuse OPLL 群の臨床的特徴

Variable	Control (n = 246)	Localized OPLL (n = 39)	Diffuse OPLL (n = 53)
Age (years)	50 (34–78)	68 (42–81)*	68 (33–81)*
Age range (%)			
30–39 years	11.4	0	3.8
40–49 years	33.7	7.7	5.7
50–59 years	30.5	12.8	15.1
60–69 years	13.8	35.9	32.1
≥70 years	10.6	43.5	43.3
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3.3	26.0 ± 4.5*	28.1 ± 5.8*†
BMI ≥25.0 kg/m ² (%)	26.8	51.3*	69.8*
BMI ≥27.5 kg/m ² (%)	10.2	23.1	50.9*†
BMI ≥30.0 kg/m ² (%)	1.6	6.5*	34.0*†
BMI ≥35.0 kg/m ² (%)	0	2.2	9.4*
Male sex (%)	41.4	79.5*	22.6*†
Comorbidity (%):			
Hypertension	16.7	59.0*	60.3*
Diabetes mellitus	3.6	25.6*	37.7*
Hyperuricemia	11.8	12.8	11.3
Operations related to OPLL (%)	0	66.7*	50.9*
T-Chol (mg/dL)	209.5 ± 37.1	187.2 ± 33.7*	194.7 ± 37.2*
TG (mg/dL)	94.6 ± 54.6	161.5 ± 76.9*	149.6 ± 86.6*
HDL-C (mg/dL)	65.7 ± 16.6	51.4 ± 12.4*	59.9 ± 15.0†
LDL-C (mg/dL)	122.1 ± 34.5	109.6 ± 29.5	109.1 ± 29.9
L/H ratio	1.98 ± 0.81	2.23 ± 0.73	1.89 ± 0.56
L/H ≤1.5 (%)	31.3	12.8*	18.9
L/H ≥2.0 (%)	43.5	57.9	35.8
L/H ≥2.5 (%)	23.6	36.8	15.1
L/H ≥3.0 (%)	12.2	18.4	3.8

データは正規分布する変数については「平均値±標準偏差」、非正規分布の変数については「中央値(最小値–最大値)」、カテゴリ変数については「割合(%)」とした

* p<0.016 vs 対照群、† p<0.016 vs 対照群

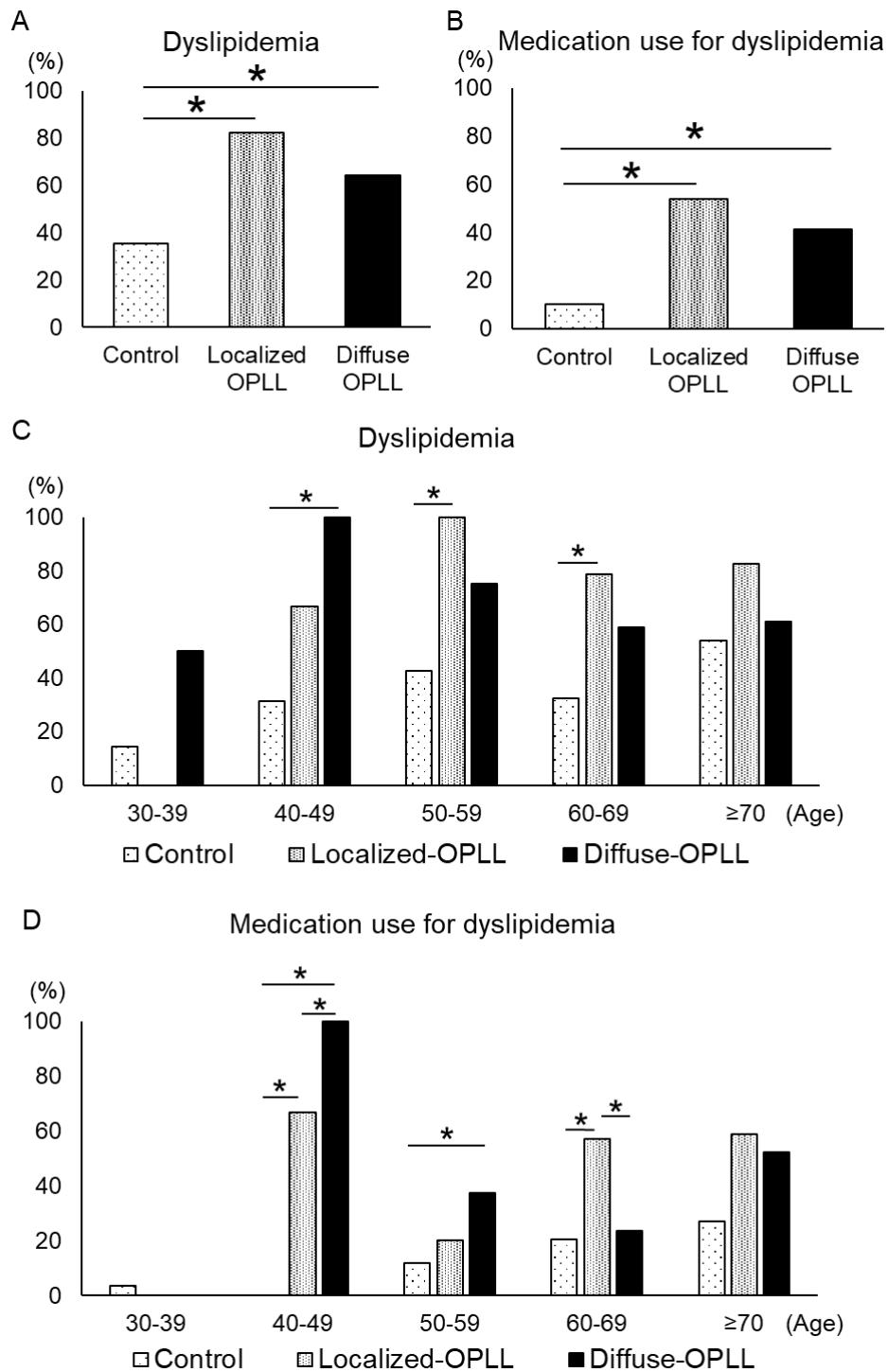


図 4. 各骨化タイプにおける脂質異常症の割合 (* $p < 0.016$)

- (A) 各群の脂質異常症の割合
- (B) 各群の脂質異常症治療薬の使用割合
- (C) 各群の脂質異常症の年齢別割合
- (D) 各群の脂質異常症治療薬の年齢別使用割合

脂質異常症の有無による OPLL 併存率の違い

脂質異常症 (Dyslipidemia; DL)の有無で群分けし、OPLL の併存割合について評価した (補足表 1)。DL (+)群における靱帯骨化を認めない被験者の割合は、DL (-)群より有意に低かった(それぞれ 85.9% vs. 56.9%; $P < 0.001$)。DL (+)群において、localized OPLL および diffuse OPLL を有する被験者の割合は、DL (-)群より有意に高かった($P < 0.001$ および $P = 0.002$)。

補足表 1. 脂質異常症の有無による被験者の臨床的特徴

Variable	DL (-) (n = 185)	DL (+) (n = 153)	P-value
Age (years)	50 (34–81)	59 (33–81)	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 3.9	25.7 ± 4.5	<0.001
Male (%)	35.1	52.3	0.001
Comorbidity (%):			
Hypertension	19.5	39.2	<0.001
Diabetes	4.3	20.3	<0.001
Hyperuricemia	8.6	15.7	0.03
T-Cho (mg/dL)	196.9 ± 28.8	214.0 ± 44.3	<0.001
TG (mg/dL)	75.7 ± 32.2	153.5 ± 76.6	<0.001
HDL-C (mg/dL)	67.7 ± 16.7	57.6 ± 15.1	<0.001
LDL-C (mg/dL)	108.4 ± 22.8	129.6 ± 40.4	<0.001
Coexisting spinal ligament ossification (%)			
No ligament ossification	85.9	56.9	<0.001
Localized OPLL	3.9	20.9	<0.001
Diffuse OPLL	10.3	22.2	0.002

データは正規分布する変数については「平均値±標準偏差」、非正規分布の変数については「中央値(最小値–最大値)」、カテゴリ変数については「割合(%)」とした

手術の有無による OPLL 群の比較

OPLL に関連する手術既往の有無に基づいて、localized OPLL 群および diffuse OPLL 群を非手術群と手術群に分け、臨床情報を比較した (補足表 2)。脂質異常症の併存率を含むすべての項目において、臨床上の骨化重症度の目安となる非手術群、手術群との間では有意差はなかった。

補足表 2. localized OPLL 群と diffuse OPLL 群における脊椎手術の有無による比較

Variable	Operative localized OPLL (n = 26)	Non-operative localized OPLL (n = 13)	Operative diffuse OPLL (n = 26)	Non-operative diffuse OPLL (n = 27)
Age (years)	68 (47–81)	68 (42–81)	66 (45–81)	69 (33–81)
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 5.1	25.1 ± 3.2	28.1 ± 5.1	28.2 ± 6.5
Male (%)	88.5	61.5	27.0	18.5
Comorbidity (%):				
Dyslipidemia	84.6	76.9	65.4	63.0
Hypertension	57.7	61.5	57.7	63.0
Diabetes mellitus	30.8	15.4	38.5	37.0
Hyperuricemia	11.5	15.4	19.2	3.7
T-Chol (mg/dL)	183.8 ± 37.8	194.2 ± 23.0	186.6 ± 30.1	202.6 ± 42.1
TG (mg/dL)	165.8 ± 83.2	153.0 ± 64.7	149.3 ± 69.5	149.8 ± 101.8
HDL-C (mg/dL)	48.8 ± 12.5	56.2 ± 10.9	58.1 ± 12.3	61.6 ± 17.2
LDL-C (mg/dL)	107.4 ± 33.5	114.0 ± 20.3	103.3 ± 23.5	114.6 ± 34.6

データは正規分布する変数については「平均値±標準偏差」、非正規分布の変数については「中央値(最小値–最大値)」、カテゴリ変数については「割合(%)」とした

OPLL との関連因子

OPLL との関連因子を同定するために多変量ロジスティック回帰分析を行った (表 2)。OPLL は脂質異常症と関連していた (標準化回帰係数 (β), 0.80; 95%CI, 0.11–1.50)。さらに、年齢、BMI、糖尿病も OPLL と関連していた。関連因子の相対的な寄与を決定するため、各関連因子の標準化 β 値を比較した。脂質異常症の標準化 β 値 (0.40) は糖尿病 (0.34) より高かったが、年齢 (1.40) と BMI (1.08) より低かった。年齢は OPLL との最も強い関連因子だった。さらに、localized OPLL および diffuse OPLL のサブタイプ別に関連因子を同定した。脂質異常症は、diffuse OPLL よりも (β , 0.33; 95% CI, -0.57–1.23)、localized OPLL に対するより強い関連因子であった (β , 1.34; 95%CI, 0.32–2.34)。BMI は localized OPLL よりも (β , 0.13; 95% CI, 0.26–1.15)、diffuse OPLL に対するより強い関連因子であった (β , 0.34; 95% CI, 0.21–0.46)。標準化 β 値で比較すると、年齢 (1.26) は localized OPLL とより強く関連し、BMI (1.48) は diffuse OPLL とより強く関連した。

表 2. OPLL、localized OPLL、および diffuse OPLL の関連因子に関するロジスティック回帰分析

Independent variables	β	Standardized β	95% CI	P-value
(OPLL)				
Dyslipidemia	0.80	0.40	0.11–1.50	0.02
Male sex	-0.34	-0.17	-1.04–0.34	0.329
Age (years)	0.11	1.40	0.07–0.14	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.24	1.08	0.15–0.33	<0.001
Hypertension	0.36	0.16	-0.36–1.09	0.33
Diabetes	1.07	0.34	0.13–2.00	0.02
(Localized OPLL)				
Dyslipidemia	1.34	0.65	0.32–2.34	0.009
Male sex	1.13	0.56	0.13–2.12	0.02
Age (years)	0.10	1.26	0.06–0.15	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.13	0.50	0.005–0.26	0.04
Hypertension	0.60	0.25	-0.32–1.53	0.20
Diabetes	-0.19	-0.04	-1.40–1.02	0.75
(Diffuse OPLL)				
Dyslipidemia	0.33	0.16	-0.57–1.23	0.47
Male sex	-2.10	-1.02	-3.26–-0.94	<0.001
Age (years)	0.12	1.43	0.06–0.17	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.34	1.48	0.21–0.46	<0.001
Hypertension	0.32	0.14	-0.61–1.28	0.49
Diabetes	1.87	0.55	0.73–2.99	0.001

考察

本研究により、OPLL 患者における脂質異常症の併存率は、localized OPLL 群で 82.1%、diffuse OPLL 群で 64.1%であり、脊柱靱帯骨化がない対照群(35.4%)の 2 倍以上であった。OPLL 患者におけるこの割合は、厚生労働省が調査した日本人の一般人口(40~74 歳)における脂質異常症 (22.8%)よりも高かった (Ministry of Health, 2022)。さらに本研究は、OPLL 発症が脂質異常症と関連していることを初めて明らかにした。本研究は、日本人における症候性 OPLL 患者における脂質異常症の併存率、および対照群と比較した脂質異常症と OPLL との関連を報告した初めての症例対照研究であった。

本研究において脂質異常症と OPLL との関連が強く示唆され、標準化 β 値を用いた相対リスクの評価での、脂質異常症がもつ OPLL 発症に対する効果量は、過去に報告されてきた糖尿病と同等かそれ以上だった (Choi et al., 2011; Kobashi et., 2004; Shingyouchi et al., 1996; Akune et al., 2001)。また diffuse OPLL 群は、比較的若年で脂質異常症を併発している割合が高いことが明らかとなった。BMI が localized OPLL 群よりも diffuse OPLL 群で有意に高かった結果は予想されていたが、併存する脂質異常症の割合が OPLL 群間で有意差がなく、さらに脂質異常症が localized OPLL と関連していたことは予想外であった。また血液検査において、localized OPLL 群および diffuse OPLL 群の T-Cho および LDL-C 値が対照群と比較し低値であった。これは OPLL 患者の脂質異常症に対する薬物治療率が予想以上に高く、治療により数値がマスクされていた可能性があった。上記の結果から、localized OPLL と diffuse OPLL のサブグループは、内臓脂肪の蓄積や脂質代謝異常を共通の背景として、発症または増悪の機序に関連している可能性を示唆された。

現在のところ、脂質代謝異常が脊椎靱帯の異所性骨化の原因となるかの詳しいメカニズムは明らかではないが、過去の様々な研究がその可能性を示唆している。第一に、プロテオグリカンによるリポタンパク質の血管内皮下の貯留は、アテローム性動脈硬化症の初期イベントと考えられており、石灰化作用に重要なコンドロイチン硫酸鎖の伸長が、LDL-C 結合の増加とアテローム性動脈硬化症の進行に関連している (Klop et al., 2013; Brown et al., 2020)。第二に、OLF の機序は、黄色靱帯内の軟骨細胞による軟骨マトリックスの産生と軟骨細胞周囲の石灰化であり、軟骨細胞は最終的に融合して骨化すると仮定され、OLF の発生は主にコンドロイチン-6 硫酸とコンドロイチン-4 硫酸からなるプロテオグリカン合成の促進と関連していることが示唆されている (Takeda et al., 1992; Itabashi et al., 2005)。第三に、高 LDL-C による酸化ストレス環境は Wnt シグナルを活性化し、LDL 受容体関連蛋白 (LRP5/6)は骨芽細胞の増殖を通じて骨形成を促進す

る (Alekos et al., 2020; Vekic et al., 2019; Chaput et al., 2019)。また OPLL の疾患感受性遺伝子として同定された RSPO2 は、Wnt3/ β カテニンシグナルを活性化する重要な作用を要することで知られる (Nakajima et al., 2014; Nakajima et al., 2016)。以上の生化学的知見から、脂質代謝異常と脊椎靱帯の異所性骨化の関連性を強く示唆するものといえる。

脂質代謝異常以外の代謝異常として、糖代謝異常もまた OPLL の病態に深く関与することが以前から推察されてきた。特に 2 型糖尿病は独立した危険因子とされ、高血糖は骨代謝異常の中心的役割を担う (Kobashi G et al., 2004)。In vitro による研究では、高血糖が活性酸素種の産生を介して骨芽細胞分化や血管石灰化、軟骨細胞肥大などを促進することが示されている (Bai X. C et al., 2004)。また、細胞種によっては高グルコース環境下で骨形成因子 (BMP2/RUNX2) の発現が亢進し、間葉系幹細胞では骨形成・軟骨形成が増強される一方、分化した骨芽細胞では分化能が低下するなど、多様な影響が報告されている (Chen N. X et al., 2006; Balint E et al., 2001)。

多変量ロジスティック回帰分析により、OPLL と関連する因子として年齢、BMI、糖尿病も同定された。これらの結果は、OPLL の一般的な発症年齢が中年以上であることや (Boody et al., 2019; Kim et al., 2008; Saetia et al., 2011; Shingyouchi et al., 1996)、OPLL 患者は肥満傾向にあること (Endo et al., 2020; Kobashi et al., 2004; Chaput et al., 2019; Zhao et al., 2022)、グルコース代謝が OPLL 発症機序と関連している可能性があること (Choi et al., 2011; Kobashi et al., 2004; Shingyouchi et al., 1996; Akune et al., 2001)などのこれまでの知見を支持するものであった。さらに localized OPLL と diffuse OPLL の危険因子は必ずしも一致しないことも本研究で明らかとなった。Localized OPLL に関連する因子は男性、年齢、BMI であったのに対し、diffuse OPLL に関連する因子は女性、年齢、BMI、糖尿病であった。また β 値および標準化 β 値は、localized OPLL と比較し diffuse OPLL は脂質異常症との関連性が低く、BMI との関連性が強いことを示した。これらの結果は、localized OPLL は男性に女性に比べ 2 倍多く、diffuse OPLL は女性が男性に比べ 3 倍多いこと (Yoshimura et al., 2014; Fujimori et al., 2016; Mori et al., 2014)、diffuse OPLL は localized OPLL に比べ高度肥満 ($BMI > 35\text{kg/m}^2$) の有病率が高く、BMI との関連がより強いという知見を支持するものでもあった (Endo et al., 2020; Hisada et al., 2022; Endo et al., 2022)。これらの事実と各因子を調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果から、localized OPLL と比較し diffuse OPLL は BMI を含む因子の影響を強く受けており、その結果、脂質異常症との関連は相対的に低いことが推測された。OPLL には複数の危険因子があり、OPLL のサブグループによってリスクが異なるという本研究結果は、OPLL が多因子疾患であるという、これまで多くの研究が

ら推察されてきたものを反映していた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、研究デザインが横断的であったため、脂質異常症と OPLL との因果関係を明らかにすることができなかった。第 2 に、集積された OPLL 患者のデータの多くが比較的重症の脊髄症を有している患者のものである可能性があり、軽度の症候性または無症候性の OPLL 患者は本研究に含まれていない可能性が高いため、選択バイアスのリスクを排除できなかった。第 3 に、すべてのデータは日本人から収集されたため、今回の結果は他の集団には適用できない可能性があった。

総括および結論

本研究により、日本人の症候性 OPLL 患者は高率に脂質異常症を合併していることが明らかになった。既報のリスク因子(年齢、BMI、糖尿病)に加えて、脂質異常症が症候性 OPLL 発症と関連することが初めて明らかとなった。これらの知見は、その詳細が未だ不明である OPLL の発症機序の解明に役立ち、脂質代謝の制御により OPLL を予防できる可能性を示唆するものである。

知見のまとめ

本研究は、脂質異常症が OPLL と関連すること、OPLL 患者において脂質代謝異常の合併率が高いという新たな知見を示した。

今後の研究課題

今後は動物モデルを用い、脂質代謝異常が脊椎靱帯の異所性骨化を引き起こすかを検証すべきである。また、脂質代謝を制御する最も重要な臓器として肝臓が想定され、近年、生活習慣病の発症リスクが高い脂肪肝として代謝機能障害関連脂肪肝疾患 (MASLD)が注目されている。脊椎靱帯と肝臓の臓器連関および、脊柱靱帯骨化の発生との関連のエビデンスの蓄積は、脂質異常・糖尿病などの代謝疾患の改善治療によって脊柱靱帯骨化が予防できる可能性に繋がる。MASLD と OPLL との関連はさらなる検証が必要となる。

謝辞

本論文は、筆者が北海道大学大学院医学研究院医学専攻整形外科学教室博士課程在学中に行った研究をまとめたものである。本研究に関して終始ご指導ご鞭撻を頂きました整形外科学教室 岩崎倫政教授に深謝いたします。

また本研究を行うにあたり、本研究の立案、データ収集、統計解析および論文作成において直接のご指導を賜りました整形外科学教室 遠藤努特任講師、函館中央病院 金山雅弘先生に深い感謝の意を表します。また整形外科学分野の諸先生方、NPO 法人北海道脊椎脊髄研究グループに所属する多くの先生方、データ提供とともに貴重な助言をいただいた先生方に感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

引用文献

Akune T, Ogata N, Seichi A, Ohnishi I, Nakamura K, Kawaguchi H (2001). Insulin secretory response is positively associated with the extent of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 83, 1537–44.

Alekos NS, Moorer MC, Riddle RC (2020). Dual effects of lipid metabolism on osteoblast function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11, 578194.

Bai, XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke Z, Li X, Luo SQ (2004). Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun.* 314, 197–207

Balint E, Szabo P, Marshall C, Sprague S (2001). Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone* 28,21–28.

Boody BS, Lendner M, Vaccaro AR (2019). Ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine: a review. *Int Orthop* 43, 797–805.

Brown EE, Sturm AC, Cuchel M (2020). Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 14, 398–413.

Chaput CD, Siddiqui M, Rahm MD (2019). Obesity and calcification of the ligaments of the spine: a comprehensive CT analysis of the entire spine in a random trauma population. *Spine J* 19, 1346–53.

Chen N, Duan D, O'Neill K, Moe, S (2006). High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transpl* 21, 3435–3442

Chen S, Zhu H, Wang G, Xie Z, Wang J, Chen J (2018). Combined use of leptin and mechanical stress has osteogenic effects on ossification of the posterior longitudinal ligament. *Eur Spine J* 27, 1757–66.

Choi BW, Song KJ, Chang H (2011). Ossification of the posterior longitudinal ligament: a review of literature. *Asian Spine J.* 5, 267–76.

Doi T, Sakamoto R, Horii C (2020). Risk factors for progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in asymptomatic subjects. *J Neurosurg Spine* 33, 316–22.

Dong J, Xu X, Zhang Q, Yuan Z, Tan B (2020). Dkk1 acts as a negative regulator in the osteogenic differentiation of the posterior longitudinal ligament cells. *Cell Biol Int* 44, 2450–2458

Endo T, Takahata M, Koike Y, Iwasaki N (2020). Clinical characteristics of patients with thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Bone Miner Metab* 38, 63–9.

Endo T, Koike Y, Miyoshi H (2021a). Close association between non-alcoholic fatty liver disease and ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Sci Rep* 11, 17412.

Endo, T. Imagama S, Kato S (2021b). Association between vitamin A intake and disease severity in early-onset heterotopic ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Global Spine J* 12, 1770–80.

Endo T, Takahata M, Koike Y (2022). Association between obesity and ossification of spinal ligaments in 622 asymptomatic subjects: a cross-sectional study. *J Bone Miner Metab* 40, 337–47.

Furukawa K (2006). Current topics in pharmacological research on bone metabolism: molecular basis of ectopic bone formation induced by mechanical stress. *J Pharmacol Sci* 100, 201–4.

Fujimori T, Le H, Hu S, Chin C, Pekmezci M, Schairer W, Tay B, Hamasaki T, Yoshikawa H (2015). Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine in 3161 patients: a CT-based study. *Spine (Phila Pa 1976)* 40, 394–403

Fujimori T, Watabe T, Iwamoto Y (2016). Prevalence, concomitance, and distribution of ossification of the spinal ligaments: results of whole spine CT scans in 1500 Japanese patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 41, 1668–76.

Hirai, T., Yoshii, T., Iwanami, A., Takeuchi, K., Mori, K., Yamada, T., Wada, K., Koda, M., Matsuyama, Y (2016). Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JOSL CT study). *PLoS One*, 11(8), e0160117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160117>

Hisada Y, Endo T, Koike Y (2022). Distinct progression pattern of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine versus the cervical spine: a longitudinal whole-spine CT study. *J Neurosurg Spine* 37, 175–82.

Hukuda, S., Mochizuki, T., Ogata, M., & Shichikawa, K. (1983). The pattern of spinal and extraspinal hyperostosis in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament and the ligamentum flavum causing myelopathy. *Skeletal Radiol*, 10(2), 79-85.

Itabashi T, Harata S, Endo M (2005). Interaction between proteoglycans and alpha-elastin in construction of extracellular matrix of human yellow ligament. *Connect Tissue Res* 46, 67–73.

Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T (2006). Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes* 30, 1163–5.

Karner CM, Long F (2017). Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci* 74, 1649–57.

Kashii M, Matuso Y, Sugiura T, Fujimori T, Nagamoto Y, Makino T, Kaito T, Ebina K, Iwasaki M (2015). Circulating sclerostin and dickkopf-1 levels in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J. Bone Miner Metab* 34, 315–324

Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism* 65, 1109–23.

Kim TJ, Bae KW, Uhm WS, Kim TH, Joo KB, Jun JB (2008). Prevalence of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *Joint Bone Spine* 75, 471–4.

Klop B, Elte JW, Cabezas MC (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 5, 1218–40.

Kobashi G, Washio M, Okamoto K (2004). High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine in Japanese subjects: a case-control study in multiple hospitals. *Spine (Phila Pa 1976)* 29, 1006–10.

Kawakami R, Matsumoto I, Shiomi M (2017). Role of the low-density lipoprotein-cholesterol/high-density lipoprotein-cholesterol ratio in predicting serial changes in the lipid component of coronary plaque. *Circ J* 81, 1439–46.

Ministry of Health, Labor and Welfare (2022). National health and nutrition survey, <https://www.mhlw.go.jp/content/000710991.pdf>, [accessed in November 2022].

Miura S, Koike Y, Endo T, Takahata M, Sudo H, Kadoya K, Kanayama M, Fukada S, Terkawi MA, Yamada K (2025). Visceral fat obesity predicts ossification of the posterior longitudinal ligament: annual health examination data-based evidence. *Spine J.* 25, 1428-1439.

Mori K, Imai S, Kasahara T (2014). Prevalence, distribution, and morphology of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese: results of CT-based cross-sectional study. *Spine (Phila Pa 1976)* 39, 394–9.

Nakajima M, Takahashi A, Tsuji T, Karasugi T, Baba H, Uchida K (2014). A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet* 46, 1012–6.

Nakajima M, Kou I, Ohashi H (2016). Genetic Study Group of the Investigation Committee on the Ossification of Spinal Ligaments; Ikegawa S. Identification and Functional Characterization of RSPO2 as a Susceptibility Gene for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Am J Hum Genet* 99, 202–7.

Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R (2012). Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the international study of prediction of intra-abdominal

adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intra-abdominal adiposity. *Am J Clin Nutr* 96, 714–26.

Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I (2007). Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 297, 499–508.

Nishimura, S., Nagoshi, N., Iwanami, A., Takeuchi, A., Hirai, T., Yoshii, T., Takeuchi, K., Mori, K., Yamada, T.(2018). Prevalence and Distribution of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis on Whole-spine Computed Tomography in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Multicenter Study. *Clin Spine Surg*, 31(9), 460-465.

Packard CJ, Ford I, Robertson M (2005). Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 112, 3058–65.

Parisi V, Leosco D, Ferro G (2015). The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25, 519–25.

Saetia K, Cho D, Lee S, Kim DH, Kim SD (2011). Ossification of the posterior longitudinal ligament: a review. *Neurosurg Focus* 30(3), E1.

Saito H, Yayama T, Mori K, Kumagai K, Fujikawa H, Chosei Y, Imai S (2023). Increased cellular expression of interleukin-6 in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine (Phila Pa 1976)* 48, E78–86.

Shingyouchi Y, Nagahama A, Niida M (1996). Ligamentous ossification of the cervical spine in the late middle-aged Japanese men. Its relation to body mass index and glucose metabolism. *Spine (Phila Pa 1976)* 21, 2474–8.

Sohn, S., Chung, C. K., Yun, T. J., & Sohn, C. H. (2014). Epidemiological survey of ossification of the posterior longitudinal ligament in an adult Korean population: three-dimensional computed tomographic observation of 3,240 cases. *Calcif Tissue Int*, 94(6), 613-620.

Takeda Y (1992). Characterization of glycosaminoglycans in ossified human yellow

ligament. *Connect Tissue* 24, 109–14.

Tang N, Ma J, Tao R (2022). The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep* 12, 927.

Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H (2007). Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14, 45–50.

Tsujimoto T, Endo T, Kanayama M, Oda I, Suda K, Fujita R, Koike Y, Hisada Y, Iwasaki N, Takahata M (2021). Exceptional Conditions for Favorable Neurological Recovery After Laminoplasty in Cases with Cervical Myelopathy Caused by K-line (-) Ossification of Posterior Longitudinal Ligament. *Spine (Phila Pa 1976)* 46, 990-998

Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* 92, 71–81.

Washio M, Kobashi G, Okamoto K (2004). Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case-control study in Japan. *J Epidemiol* 14, 168–73.

Williams R, Periasamy M (2020). Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in Asian populations. *Endocrinol Metab (Seoul)* 35, 681–95.

Yoshimura N, Nagata K, Muraki S (2014). Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoporos Int* 25, 1089–98.

Zhang R, Yang Q, Wang Y, Zhao Y (2025). Investigation of the association between hyperlipidemia and ossification of the posterior longitudinal ligament through two-sample mendelian randomization analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 50, 163–171.

Zhao Y, Xiang Q, Lin J (2022). High body mass index is associated with an increased risk of the onset and severity of ossification of spinal ligaments. *Front Surg* 9, 941672.