



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_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 深田 翔太郎

学 位 論 文 題 名

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)

【背景と目的】

後縦靭帯骨化症 (Ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL)は脊柱後縦靭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靭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 で脊柱靭帯骨化がなかった 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) ≥ 150 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) ≥ 140 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 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 ≥ 27.5 kg/m²、BMI ≥ 30.0 kg/m²、BMI ≥ 35.0 kg/m² 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。

本研究結果から、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靭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。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したい。