

令和元年6月12日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10815

研究課題名(和文) 脊柱靭帯骨化症患者における骨代謝動態の解析

研究課題名(英文) Analysis of serum biomarkers in patients with spinal ossification

研究代表者

川口 善治 (KAWAGUCHI, Yoshiharu)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：00262527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脊柱靭帯骨化症の病因を検討すべく、バイオマーカーに注目した。その結果、脊柱靭帯骨化症患者では高感度CRP値は高値であり、骨化巣の伸展と高感度CRP値が正の相関関係があった。すなわち骨化巣の形成と伸展には炎症が関わっている。また脊柱靭帯骨化症患者では血中リン値が低値を示し、全脊椎の骨化巣の広がりとの負の相関を認めた。さらにリンの代謝に関わる血中FGF-23が脊柱靭帯骨化症患者で高値であることを突き止めた。以上の知見を基にこれまで行われていた脊柱靭帯骨化症におけるバイオマーカーの文献を整理し、レビュー論文としてまとめた。これらの一連の研究は脊柱靭帯骨化症の病因を探る上で重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊柱靭帯骨化症は原因不明の疾患である。本研究はこの病因についてバイオマーカーを用いて検討し、以下の2つの知見を得た。1) 脊柱靭帯骨化には炎症が関与し、特に骨化巣の伸展と正の相関があること、2) 脊柱靭帯骨化では血清リン値が低下し、骨化巣の広がりとの負の相関があること。またこれらのデータを基に文献的にレビューを行い、脊柱靭帯骨化症に関わるバイオマーカーを調べまとめた。以上の結果は脊柱靭帯骨化症の病因の解明のみならず、治療の糸口を探るために重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the serum biomarkers which might be related to the pathology of spinal ossification. Hyper-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with the spinal ossification was higher than that in the control. Hs-CRP had a positive correlation with the progression of the spinal ossification. Serum inorganic phosphate (IP) was lower in patients with the spinal ossification, compared to the control. IP had a negative correlation with the extent of the spinal ossification. Serum FGF-23 was higher in patients with the spinal ossification. Based on these studies, we wrote a review paper regarding the relationship between the serum biomarkers and spinal ossification. These results are important to understand the pathology of spinal ossification.

研究分野：脊椎脊髄病学

キーワード：脊椎脊髄病学 脊柱靭帯骨化症 骨化関連因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症に代表される脊柱靭帯骨化症は、脊柱管内の靭帯組織が骨化をきたし、脊柱管が狭小化することで脊髄や神経が圧迫され症状を引き起こす難病である。本疾患は1961年我が国で初めて報告されたにも関わらず、真の原因は不明であり、なぜ靭帯組織が骨化してゆくのか、未だに解明されていない。本研究は、脊柱靭帯骨化症の病因を検討すべく、バイオマーカーに注目した。バイオマーカーはこれまでもいくつか報告されているが、これまでに注目されていなかった微小炎症とリン代謝を中心に検討を行った。さらにこれまでの文献のレビューを行い、今後の研究の方向性を探ることを行った。

2. 研究の目的

本研究では脊柱靭帯骨化症患者と靭帯骨化を有していないコントロール患者を対象とし、血液中のバイオマーカー(高感度CRP、血清リン値、FGF-23、1, 25(OH)2Dなど)を比較検討することにより、脊柱靭帯骨化症の病因を探ることを目的とした。さらにこれらの知見を基に脊柱靭帯骨化症に関わるバイオマーカーの文献のレビューを行い、現状と問題点を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 当科で外来通院している脊柱靭帯骨化症患者約200名と年齢性をマッチさせたコントロール患者約200名より採血約10mlおよび採尿20mlを行い、血中バイオマーカーを測定した。
- 2) 脊柱靭帯骨化症とバイオマーカーをキーワードに論文を検索し、これまでの論文のsystematic reviewを行った。

4. 研究成果

脊柱靭帯骨化症患者において高感度CRP値は高値であり、骨化巣の伸展と高感度CRP値が正の相関関係があることが分かった。すなわち骨化巣の形成と伸展には炎症が関わっていることが確認され、これを英文論文にまとめた。¹⁾さらに脊柱靭帯骨化症患者では血中リン値が有意な低値を示し、全脊椎の骨化巣の広がりとの負の相関を示した。¹⁾本年度はこれを受け、リンの代謝に関わる血中FGF-23を測定しこれが脊柱靭帯骨化症患者で高値であることを突き止め、英文論文に掲載した。²⁾一方、1, 25(OH)2Dは測定幅が大きく、有意な相違は認められなかった。

これらの脊柱靭帯骨化症におけるバイオマーカーがこれまでどの程度明何されているかの確証を得るためsystematic reviewを行い、これを論文として掲載した。³⁾脊柱靭帯骨化症におけるバイオマーカー研究は、未だその数は多くなく、決定的なものが見つかっていないこと、検討したサンプルサイズが少ないこと、以上が問題であろうと思われた。

その他、脊柱靭帯骨化症患者を対象とした臨床研究も当施設単独および多施設研究として行っており、その結果を複数の英文論文に掲載した。⁴⁻⁹⁾

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

- 1) [Kawaguchi Y](#), Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, [Kitajima I](#), Kimura T. Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):-inflammation in OPLL-. PLoS One. 2017 May 3;12(5):e0174881. doi: 10.1371/journal.pone.0174881. eCollection 2017.
- 2) [Kawaguchi Y](#), [Kitajima I](#), Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, [Yahara Y](#), Makino H, Ujihara Y, Ueno T, Kimura T. Increase of the serum FGF-23 in ossification of the posterior longitudinal ligament. Global Spine J. 2018 Accepted
- 3) [Kawaguchi Y](#). Biomarkers of ossification of the spinal ligament (OSL). Global Spine Journal, 2018. accepted
- 4) [Kawaguchi Y](#), Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, [Yahara Y](#), Makino H, Kobayashi K, Kimura T. Clinical impact of ossification of the posterior longitudinal ligament progression after cervical laminoplasty. Clin Spine Surg. 2019 Apr;32(3):E133-E139 doi: 10.1097/BSD.0000000000000747
- 5) [Kawaguchi Y](#), Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, [Yahara Y](#), Makino H, Kobayashi K, Kimura T. The effect of multiple lesions in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. J Orthop Sci. 2019 May 8;24(3):420-425 doi: 10.1016/j.jos.2018.11.012
- 6) Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, [Kawaguchi Y](#). Co-existence of ossification of the nuchal ligament is associated with severity of ossification in the whole spine in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. -A multi-center CT study. J Orthop Sci. 2019 Jan 20;24(1):35-41 doi:

10.1016/j.jos.2018.08.009

- 7) Nishimura S, Nagoshi N, Iwanami A, Takeuchi A, Hirai T, Yoshii T, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, F, Yamazaki M, Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. 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. 2018 Nov;31(9):E460-E465 doi: 10.1097/BSD.0000000000000701
- 8) Hirai T, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Ushio S, Iwanami A, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, Koda M, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: a multicenter study (JOSL CT study). BMC Musculoskelet Disord. 2018 Apr 5;19(1):107. doi: 10.1186/s12891-018-2009-7.
- 9) Imagama S, Ando K, Takeuchi K, Kato S, Murakami H, Aizawa T, Ozawa H, Hasegawa T, Matsuyama Y, Koda M, Yamazaki M, Chikuda H, Shindo S, Nakagawa Y, Kimura A, Takeshita K, Wada K, Katoh H, Watanabe M, Yamada K, Furuya T, Tsuji T, Fujibayashi S, Mori K, Kawaguchi Y, Watanabe K, Matsumoto M, Yoshii T, Okawa A. Perioperative complications after surgery for thoracic ossification of posterior longitudinal ligament- nationwide multicenter prospective study. Spine (Phila Pa 1976). 2018 Apr 23. doi: 10.1097/BRS.0000000000002703.

〔学会発表〕(計6件)

- 1) 川口善治, 安田剛敏, 関 庄二, 鈴木賀代, 牧野紘士, 金森昌彦, 木村友厚: OPLL 骨化形態の詳細. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会; 富山, 22-23 Oct, 2015
- 2) 川口善治, 中野正人, 安田剛敏, 関 庄二, 堀 岳史, 鈴木賀代, 牧野紘士, 金森昌彦, 木村友厚: 頸髄症の病態と治療 - Life span を視野に入れた治療法選択の基準 - 頸椎椎弓形成術の長期成績から得られた知見. 第 89 回日本整形外科学会学術総会; 横浜, 12-15 May, 2016
- 3) 川口善治, 中野正人, 安田剛敏, 関 庄二, 鈴木賀代, 箭原康人, 牧野紘士, 木村友厚: 脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化薬と血清バイオマーカー. 第 90 回日本整形外科学会学術総会; 仙台, 18-21 May, 2017
- 4) 川口善治, 安田剛敏, 関 庄二, 鈴木賀代, 牧野紘士, 北島勲, 木村友厚: 後縦靭帯骨化症における血清バイオマーカー. 第 31 回日本整形外科基礎学術集会, 福岡, 13-14 Oct, 2017
- 5) 川口善治, 安田剛敏, 関 庄二, 鈴木賀代, 牧野紘士, 北島勲, 木村友厚: 脊柱靭帯骨化症における血清バイオマーカー: FGF-23 は高値をとる. 第 32 回日本整形外科基礎学術集会, 沖縄, 26-27 Oct, 2018
- 6) 川口善治, 安田剛敏, 関 庄二, 鈴木賀代, 牧野紘士, 小林賢司, 木村友厚: 脊椎靭帯骨化症のバイオマーカー、文献レビューの検討. 第 33 回日本整形外科基礎学術集会, 奈良, 11-12 Oct, 2018

〔図書〕(計3件)

- 1) 川口善治: 頸髄症の画像診断、特集 / 頸髄症の Up-to-date, Bone Joint Nerve 28, 43-50, 2018
- 2) 川口善治: 慢性疼痛診療ガイドライン、作成ワーキンググループ、副委員長、総論, 20-22, 177-179, 2018
- 3) 川口善治: 脊柱靭帯骨化症診療ガイドライン第3版、作成委員長(改訂作業中)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：北島 勲
ローマ字氏名：(KITAJIMA, isao)
所属研究機関名：富山大学
部局名：大学院医学薬学研究部（医学）
職名：教授
研究者番号（8桁）：50214797

研究分担者氏名：箭原 康人
ローマ字氏名：(YAHARA, yasuhito)
所属研究機関名：富山大学
部局名：附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：60456390

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：安田 剛敏
ローマ字氏名：(YASUDA, taketoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。