

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592207

研究課題名(和文)変形性関節症の関節マーカーの可能性と限界 ～縦断的大規模住民検診より～

研究課題名(英文)The potential usefulness and limitation of urinary CTX-II in estimating X-ray osteoarthritis knee progression : a longitudinal cohort study

研究代表者

山際 浩史 (Yamagiwa, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：40377164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：変形性膝関節症(膝OA)の発症・進行の客観的指標としてバイオマーカーが不可欠である。日本人でX線上の膝OA変化とバイオマーカーとの関連を長期にわたり検討するため、住民検診で尿中CTX-IIを測定し3年間の縦断調査を行った。女性では中等度OAから進行を認めた群で尿中CTX-IIが高値であった。その後、6年目に追加のX線検診を行った結果、6年間での膝OA発症群で、男女とも初回と比べて3年後のCTX-IIが有意に高く、また、男女ともに2回の平均CTX-IIの低値群に比べて高値群でOA進行例の割合が増えており、尿中CTX-IIの複数回の測定でOAの発症・進行を予測できる可能性があるという結果を得た。

研究成果の概要(英文)：Biomarkers for knee osteoarthritis are quite important in estimating onset and progression of OA. To investigate the relationship between radiological knee OA changes and values of urinary CTX-II, one of candidate biomarkers of knee OA, in Japanese, we performed longitudinal population-based cohort study for three years. Urinary CTX-II was significantly higher in the OA progression group than that in the OA non-progression group in female. We further performed X-ray evaluation of knee OA at six years and found that uCTX-II values became significantly higher at three years than those at the start point in OA onset group of both gender. In addition, cases with higher values of mean uCTX-II had higher numbers of knee OA progression cases in both gender. These findings suggest that repeated measurements of uCTX-II could estimate the onset and progression of knee OA in Japanese.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性膝関節症 バイオマーカー 尿中CTX-II 縦断研究 住民検診

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢化社会の現在、変形性関節症 (OA) は最も頻度の高い疾患のひとつであり、患者の ADL を障害し Quality of Life を著しく低下させる。本症の解明・早期発見が、国民生活の向上、医療経済上の問題におよぼす効果ははかりしれない。OA の初期には、表層の軟骨が変性を開始し、プロテオグリカンの減少がおこりひき続いて II 型コラーゲンの変性が起こることが知られており、II 型コラーゲンの代謝産物 (CTX-II) は重要な関節軟骨変性のマーカーと考えられる。また、近年では、関節の支持性に大きく関与する軟骨下骨 (軟骨の支えとなる骨) の劣化と、それに続く骨硬化が OA の原因の一つになりうるという報告に見られるように、骨粗鬆症と変形性関節症の関連の可能性を示す研究結果が見られるようになってきた。我々は、過去約 30 年間にわたり、新潟県旧松代町 (現十日町市) において 7 年間隔で X 線撮影を中心とした変形性膝関節症疫学調査を行い OA のリスク因子についての知見を得てきている。さらに、2007 年には、1000 名以上の住民を対象として変形性膝関節症における骨・関節マーカーの測定と過去の X 線進行度からみた横断的評価を行った。そのベースラインデータを用いて、2010 年の住民検診時に、同一の母集団から再度の X 線撮影および骨・関節代謝マーカーの測定を行い、3 年間の進行/不変を評価することを開始し、2010 年中に X 線評価、骨代謝マーカーの測定を終了予定である。

(2) 我々は、上記の大規模調査と平行して、患者群・健常ボランティア群との比較調査も行っている。その結果によれば、健常群は尿中 CTX-II 値が低く、患者群は高く、上記の大規模検診において X 線上は OA なしと判断された群でも約 2 割は尿中 CTX-II 値が上昇していたことを見出した (2010 年日本膝関節学会にて報告済み)。この結果を住民検診群

に置き換えると、尿中 CTX-II が上昇していた群では、経時的に X 線上の変化が進行する可能性を示唆している。また、3 年経過時点でなお尿中 CTX-II 値が高値であれば、OA の進行速度はさらに早いことが予想され、この点については、2010 年に採取した検体を評価することを中心とした本研究で確認できる重要なポイントの 1 つである。

## 2. 研究の目的

変形性関節症の早期発見、治療効果の判定のためには、疾患の状態を良好に反映し、将来進歩するであろう MRI 画像などによる補助診断に加えて、客観的指標となるバイオマーカーの存在が不可欠である。その有用性と限界を明らかにするため、我々が過去から経過観察している大規模なコホート (検診対象者約 1000 名) において、3 年間の大規模な縦断的検討により膝関節疾患における関節軟骨のバイオマーカーと骨代謝マーカーの変動を、X 線上の OA の発症・進行との比較を行うことが目標である。それにより、軟骨代謝マーカー (特に尿中 CTX-II) により疾患の活動性評価や予後予測が可能か、またそれによる評価には限界があるのかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

### これまでの進行状況

旧松代町住民検診における膝 OA の X 線進行度と骨代謝・関節バイオマーカー研究のための、データ収集 (縦断的研究へむけて)

新潟県旧松代町 (現十日町市) にて毎年 7 月に住民約 2000 人を対象に行われる基本検診の際に、informed consent の得られた方を対象として、我々は過去に 7 年ごとに膝健診を行ってきた。2007 年は第 5 回目の年にあたり、毎回約 1300 名以上の検診を行い、特殊な骨粗鬆症治療薬の内服や、最近の骨折の有無、人工関節置換術後患者などを除いた、約 1000 名のバイオマーカー、X 線写真を収集し

た。2010 年にも同様に、約 1000 人を対象として、再度、採尿および両膝立位 X 線を撮影し、変形性膝関節症の有無と骨・軟骨代謝マーカーとの関連を、縦断的に検討すべく活動を行ってきた。

本研究では、

(1) 平成 23 年

#### 各種骨代謝・関節マーカーの測定

検診に平行して検体採取を行った検体を、一旦、超低温に保管し、検査を実績のある SRL 社に委託する。

骨代謝関連マーカー 尿中 NTX-I (SRL 社の外注にて測定)

軟骨代謝マーカー 尿中 CTX-II Urine Clinical CartiLaps EIA キット (IDS 社) を使用して測定

#### データ解析

①関節症の X 線変化を OA グレード並びに関節裂隙にて評価

2007 年より、研究参加者の立位両膝正面 X 線をデジタル画像にて取得し、今回も同様に 2010 年に行った。X 線グレードの評価は少なくとも 2 人の医師による評価を行い、関節裂隙の測定も進行中。

②骨・軟骨代謝マーカーとの関連を調べ、関節マーカーとしての有用性を検討する

#### 他の情報の収集

上記と平行して、病院受診の患者群も平行して 3 年以上の経過観察を進めており、年齢・性別・進行度を調整して、比較検討を行う予定である。

(2) 平成 24 年度以降

#### 学会発表並びに論文作成

データ解析とともに論文作成を行ない、国内外への発信を行うとともに、関連学会での発表を行ない、結果を公表する。

#### 他の情報の収集

上記と平行して、患者群も平行して 3 年以上の経過観察を進めており、

年齢・性別・進行度を調整して、比較検討を行う予定である。

最終的な結果をもとに、学会発表、論文作成を行い、当施設のホームページなどで公表し、成果の還元を行う。

#### 4. 研究成果

平成 23 年度に、2010 年の検体のバイオマーカー値の測定を行なって、その結果を年度後半から解析し、2010 年の横断研究においても、2007 年に行った約 1000 人を対象とした我々の過去の横断研究と同様に、主に閉経後の女性において、CTX-II の値が膝 OA grade とよく相関することを見出した。

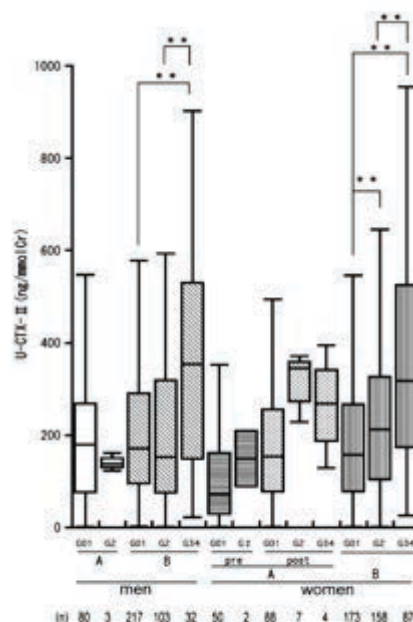


Fig. 3 The relationship between the knee X-ray OA grade and uCTX-II level. a Subjects aged 40-59 years, b 60-79 years, pre premenopausal, post post-menopausal. The numbers of subjects are shown at the bottom of the panels. A statistical analysis was performed to examine the differences between the OA grade groups for each age group. \*\* $p < 0.01$

(膝 X 線 OA グレードと尿中 CTX-II との関連：年齢、性別別にみた結果)

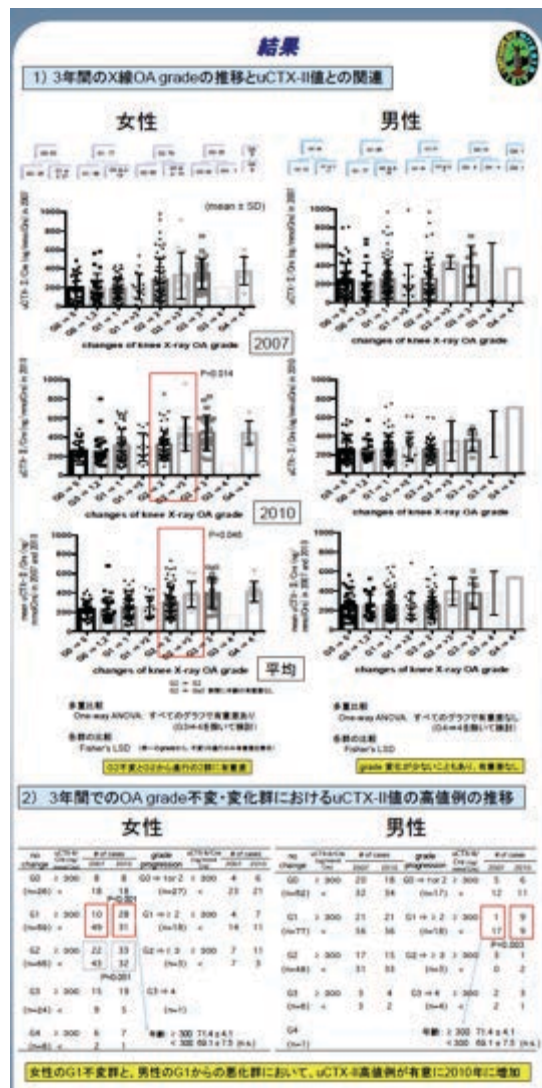
なお、本内容は 2007 年の結果と基本的に同じ内容であったため、2007 年のデータ解析結果を本研究の助成を得て、平成 24 年度に英文として投稿し、26 年度に受理された。

また、平成 24 年 4 月に開催された国際学会 (OARSI) において、上記の 2010 年の横断的研究結果をポスターによる学会発表を行い討論した。



その後、メインテーマである 2007 年と 2010 年の 3 年間の検診を両方とも受診した被験者を対象とする縦断的検診を行った。その結果、①女性では中等度 OA (grade 2) からさらなる X 線上の進行を認めた群において、尿中 CTX-II が高値となっていたこと、また、②3 年間の経過で尿中 CTX-II 値の例が有意に増加した群は、男女ともに初回 X 線には OA を認めない grade 1 の群に多く、今後の OA 発症につながる可能性を示唆している、ことを見出した。本内容を平成 25 年度には国内学会でポスター発表 (学会より、優秀ポスター賞を受賞) し平成 27 年に国内の雑誌に発表した。

(以下は、同ポスターの結果部分の抜粋)



さらに、2013 年に住民検診にて X 線の追加評価を行う事ができたため、6 年間での膝 OA の X 線上の発症・進行について、初回、3 年後の尿中 CTX-II 値を用いて比較することができた。その結果、発症群で、男女とも初回と比べて 3 年後の CTX-II が有意に高く、また、男女ともに 2 回の平均 CTX-II の低値群に比べて高値群で OA 進行例の割合が増えており、尿中 CTX-II の複数回の測定で OA の発症・進行を予測できる可能性があるという結果を得て、国内の学会にて平成 26 年に報告した。現在、同結果を論文報告するため作成中である。

また、上記の大規模調査と平行して、OA 患者群の 3 年以上の縦断調査も行い、尿中

CTX-II 値が高値で経過した症例は、X 線上の OA 進行が見られたことを平成 24 年度に国内学会 (JOSKAS) にて発表し、投稿を行い、受理され平成 25 年に掲載した。

**Table 2 Relationship between mean value of uCTX-II and radiological OA progression in II cases**

Mean uCTX-II (ng/mmol Cre)	Number of cases	
	No progression	Progression
<300	3	2
>300	0	6

$\chi^2$  test,  $p=0.03$

(患者群による尿中 CTX-II 値と 3 年以降での変形性関節症の進行との関連)

以上のように、尿中 CTX-II 値は、膝 OA のマーカーとして有用な可能性があることが示された。

しかし、限界としては、体の他の部位の OA 変化を含んでしまうこと、特に腰椎の変性については十分注意が必要であることも追加の研究で示された。

また、単回の測定では、その関節症マーカーとしての感度は十分ではないことも示され、複数回の検討が必要であることも判明した。

今後は、さらなる新規のマーカーの探索とともに、将来予想される変形性関節症に対する治療薬の効果判定に役立つのか、と言った疑問を明らかにしていく必要があると考えている。

なお、尿中 NTX-I については、膝 OA の X 線学的変化とは有意な相関を認めなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

①山際浩史、速水正、田西信睦、大森豪、古賀良生、遠藤直人 変形性膝関節症の X 線

学的進行予測因子としての尿中 II 型コラーゲン C-テロペプチドの可能性 —3 年間の縦断的大規模住民検診 (松代膝検診) より— 別冊整形外科 2015 67:61-65. (査読あり)

②Tanishi N, Yamagiwa H, Hayami T, Mera H, Koga Y, Omori G, Endo N. Usefulness of urinary CTX-II and NTX-I in evaluating radiological knee osteoarthritis : the Matsudai knee osteoarthritis survey. J Orthop Sci. 2014 May;19(3):429-36.

(査読あり)

③山際浩史、渡邊聡、古賀寛、高木繁、村岡治、大森豪 膝痛患者における尿中 CTX-II と膝 X 線 OA 変化との関連 — 3 年以上の縦断的検討 — JOSKAS 2013 ;38:704-10. (査読あり)

[学会発表] (計 4 件)

①勝見亮太、山際浩史、速水正、田西信睦、古賀寛、高木繁、大森豪、古賀良生、遠藤直人 変形性膝関節症の X 線学的発症・進行予測における尿中 CTX-II の可能性 6 年間の縦断的大規模住民検診 (松代膝検診) より 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 2014. 10. 9-10 城山観光ホテル (鹿児島県鹿児島市)

②山際浩史、速水正、高橋祐成、田西信睦、大森豪、古賀良生、遠藤直人 変形性膝関節症の X 線学的進行予測における尿中 CTX-II の可能性 —3 年間の縦断的大規模住民検診 (松代膝検診) より— 第 86 回日本整形外科学会 2013. 5. 23-26 広島グリーンアリーナ等 (広島県広島市)

③山際浩史、渡邊聡、古賀寛、高木繁、村岡治、大森豪 尿中 CTX-II と膝 X 線 OA 変化との関連 —膝痛患者における 3 年以上の縦断的検討— 第 4 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS 2012) 2012 年 7 月 19~21 日 沖縄コンベンションセンター

(沖縄県宜野湾市)

④Hiroshi Yamagiwa, Yoshinari Takahashi,  
Tadashi Hayami, Nobuchika Tanishi, Go  
Omori, Yoshio Koga, Naoto Endo **URINARY  
CTX-II IS MORE USEFUL IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN THAN IN MEN TO  
DETECT RADIOLOGICAL KNEE OA: THE  
MATSUDAI KNEE OSTEOARTHRITIS SURVEY**  
The 2012 World congress on Osteoarthritis,  
Apr 26-29, 2012, Barcelona (Spain).

[その他]

ホームページ等 準備中

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山際 浩史 (YAMAGIWA, Hiroshi)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号： 40377164