

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者におけるバイオマーカー

研究分担者 川口 善治 富山大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)患者におけるバイオマーカーを検討した。95例の頸椎OPLL患者群および年齢と性をマッチさせた73例のコントロール患者群を対象としcase control studyを行った。来院時に患者の同意を得た上で血清および尿を採取し、血清クレアチニン(Cre)、カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ(ALP)およびFGF-23値と尿中Cre、Pおよび尿細管P再吸収率(%TRP)を測定し、2群で比較した。その結果、血清P値はOPLL群でコントロール群に比較して低かった。血清P値と骨化巣の範囲を示すOS indexには軽度の負の相関が認められ、全身性にOPLLが広がっている例ほど血清Pが低値をとる傾向にあった。また血清hs-CRP値はコントロール群に比較しOPLL群で高値を示した。血清FGF-23値は、コントロール群に比較しOPLL群で明らかに高値を示した。さらに血清hs-CRP値と血清FGF-23値は正の相関を示した。以上よりOPLLの病態にはFGF-23を介したリン代謝が関わっている可能性があると考えられた

A. 研究目的

我々は、脊柱靱帯骨化症の病因を探ること、および結果から得られた知見を治療に資することを目的に頸椎後縦靱帯骨化症患者(OPLL)のバイオマーカーを検討してきた。昨年はOPLL患者ではコントロールに比較し血清高感度CRP(hs-CRP)値は高く、血清リン値は低いことを報告した。今回の研究では、骨代謝に関わるバイオマーカーとして近年注目されている血清FGF-23値が、OPLL患者でいかなる挙動を示すかについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度の患者群とは別の患者群を用いた。95例の頸椎OPLL患者群(男58人、女37人、平均年齢69.2歳)および年齢と性をマッチさせたコントロール患者群73人(男36人、女37人、平均年齢70.6歳)を対象

とした。来院時に患者の同意を得た上で血清および尿を採取し、血清クレアチニン(Cre)、カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ(ALP)およびFGF-23値と尿中Cre、Pおよび尿細管P再吸収率(%TRP)を測定し、2群で比較した。血清FGF-23値の測定にはELISA法を用いた。またCTを用い全脊椎のOPLLの広がりを罹患椎体レベル、椎間板レベルで評価し、OS indexとして定量的に表した。そこで上記のバイオマーカーとOS indexの関連を検討した。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は日常診療の一環で行われたものである。当大学の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

血清Cre、Ca値はOPLL群とコントロール

群で相違はなかった。一方、血清 P 値は OPLL 群 ( $3.4 \pm 0.6$  mg/dL) でコントロール群 ( $3.6 \pm 0.5$  mg/dL) に比較して低かった ( $p=0.023$ )。血清 P 値と OS index には軽度の負の相関が認められ、全身性に OPLL が広がっている例ほど血清 P が低値をとる傾向にあった。また血清 hs-CRP 値はコントロール群に比較し OPLL 群で高値を示した。血清 FGF-23 値は、コントロール群 ( $38.0 \pm 17.9$  pg/dL) に比較し OPLL 群 ( $51.6 \pm 26.0$  pg/dL) で明らかに高値を示した ( $p=0.00018$ )。さらに血清 hs-CRP 値と血清 FGF-23 値は正の相関を示した。しかし OS index と血清 FGF-23 値には明らかな相関は認められなかった。尿におけるそれぞれの値には、2 群間で差はなかった。

#### D . 考察、

検討の結果より OPLL では血清 FGF-23 値が高く、血清リン値が低下していた。しかし尿細管 P 再吸収率には変化がなかった。これらの事実は、OPLL の病態を解明する上で重要な知見であると思われた。

#### E . 結論

OPLL の病態には FGF-23 を介したリン代謝が関わっている可能性がある。

#### 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) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Horii T, Suzuki K, Makino H, Kimura T. Characteristics of ossification of the spinal ligament; incidence of

ossification of the ligamentum flavum in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament - Analysis of the whole spine using multidetector CT - J Orthop Sci. 2016 Jul;21(4):439-45.

doi: 10.1016/j.jos.2016.04.009.

2) Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, 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, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Multicenter Study. PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160117.

doi: 10.1371/journal.pone.0160117.

3) Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi 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, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical

ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorders 2016 Dec 1;17(1):492.PMID: 27903251

4) 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.学会発表

1) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Yahara Y, Makino H, Kimura T. More than 20 years of follow-up after en bloc cervical laminoplasty. 8th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section; 2017 Mar 9-11; Kobe

2) 川口善治. 脊椎靱帯骨化症 - 病態と治療の最新知見 - .第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 ; 2017 Apr 13-15 ; 札幌 .

3) 川口善治. 後縦靱帯骨化症における高感度CRPの意義 .第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 ; 2017 Apr 13-15 ; 札幌 .

4) 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. 脊椎靱帯骨化症患者における全脊椎骨化巣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 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

5) 森 幹士, 吉井俊貴, 平井高志, 岩波

明生, 竹内一裕, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靱帯骨化症患者での棘上・棘間靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設 CT 研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

6) 吉井俊貴, 平井高志, 岩波明生, 竹内一裕, 森 幹士, 西村空也, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靱帯骨化症患者における項靱帯骨化の併存と脊椎靱帯骨化傾向との関連性 - 多施設 CT 研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

7) 平井高志, 吉井俊貴, 岩波明生, 竹内一裕, 森 幹士, 西村空也, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 全脊椎重度骨化症例における骨化分布の調査 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・JOAL study 全脊椎 CT 多施設研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

8) 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, 北島勲, 木村友厚. 脊柱靱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回日本整形外科学会基礎学術集会 ; 2017 Oct 26-27 ; 宜野湾 .

9) 森 幹士, 吉井俊貴, 平井高志, 竹内一裕, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靱帯骨化症患者における棘上・棘間靱帯骨化の頻度と分布 . 第32回日本整形外科学会基礎学術集会 ; 2017 Oct 26-27 ; 宜野湾 .

10) 川口善治. 脊柱靱帯骨化症・病態と治療の最前線 . 第47回脊椎外科を学ぶ会 ; 2017 Feb 25 ; 大阪 .

11) 川口善治. 脊椎靱帯骨化症に関する最近

の研究と将来展望 - 頑固な痛み・しびれからの解放 - . TOKUSHIMA PAIN FORUM ; 2017  
Jul 18 ; 徳島 .

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