

〔第七回千葉医学会奨励賞〕

椎間板性腰痛の機序解明に関する取り組み

西 織 浩 信

要 旨

整形外科医が日常診療を行うに当たり、腰痛患者を診療する機会が最も多いと言っても過言ではない。しかしながら、腰痛の発症メカニズムについては未だに不明な点が多いのも事実である。一方で、腰痛患者の臨床研究において全腰痛患者中、椎間板由来のものが約45%を占めるとされており、近年腰痛研究の最先端として、特に椎間板性腰痛が注目されている。そこで、本稿では椎間板性腰痛機序解明に関する研究の歴史と我々が現在まで取り組んできた取り組みに関して総説する。

Key words: 腰痛, 椎間板, 神経伸長, 不安定性

I. はじめに

腰痛は言うまでもなく国民病の一つである。過去の疫学調査によると84%の人が一生のうちに一度は腰痛を経験するといわれており、大多数の整形外科医にとって日常診療を行うに当たり、腰痛患者を診療する機会が最も多いと言っても過言ではないと思われる[1]。

しかしながら、腰痛の発症メカニズムについては未だに不明な点が多いのも事実である。腰痛研究の問題点としては、診察および画像所見において明らかな器質的要因が認められない非特異的腰痛が85% - 90%を占めるともいわれており、その原因究明に難渋するという点が挙げられる[2,3]。

一方で、非特異的腰痛の原因究明に関する、様々な研究が行われている。注目されている責任部位としては筋・筋膜、椎間関節、脊髄・馬尾神経、椎間板などが挙げられる[4]。これらの中で、腰痛患者の臨床研究において全腰痛患者中、椎間板由来のものが約45%を占めるとされており、近年腰痛研究の最先端として、特に椎間板性腰痛が注目されている[4,5]。

そこで、本稿では椎間板性腰痛機序解明に関する研究の歴史と我々が現在まで取り組んできた取り組みに関して総説する。

II. 椎間板は痛みの発生源となりうるか？

椎間板に対する過度の負荷などにより繊維輪断裂や変性（椎間板障害）が生じると、種々の炎症性物質が産出されると報告されている。動物実験において、椎間板障害モデルでは椎間板髄核、線維輪細胞より様々なサイトカイン（Tumor necrosis factor alpha, インターロイキン群など）・神経栄養因子（Nerve growth factor など）が放出されていることが報告されている[6,7]。また、手術時に採取したヒト病的椎間板でもこれらのサイトカイン・神経栄養因子の発現が報告されている[8,9]。

一方で、通常は椎間板内、線維輪深層から髄核にかけては神経終末存在しないと考えられていたが、1970年に当教室の篠原らによりヒト病的椎間板での神経終末の存在が報告された（図1）。本研究においては、椎間板変性を伴う椎間板性腰

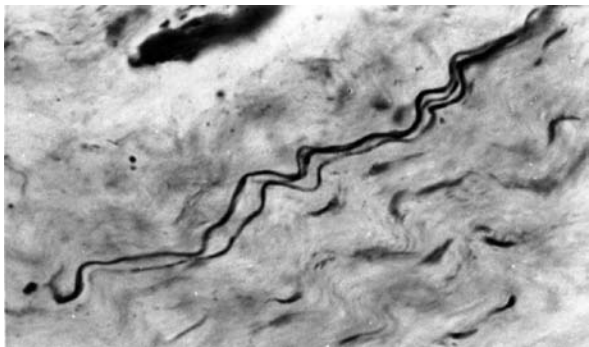
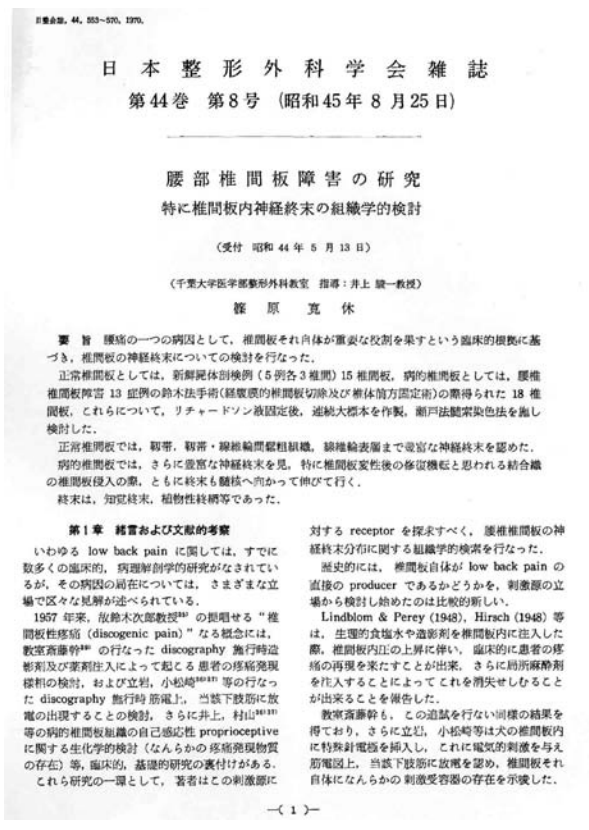


図1 慢性椎間板腰痛と椎間板内部への神経侵入の論文(篠原寛休 1970年 日本整形外科学会誌)文献9より引用。

痛の患者から採取した椎間板内神経終末において、通常の椎間板は最外層にのみ疼痛伝達感覚神経が存在するのに対して、病的椎間板ではその疼痛伝達神経が内層深くまで入り込んでいること(Nerve ingrowth)を報告している[10]。

これらの報告から、椎間板は、その障害により産出された炎症物質のシグナルが、Nerve ingrowthにより椎間板内や線維輪外層を再支配した神経を伝わることで疼痛の発生源となりうると考えられるようになった。

Ⅲ. 椎間板性腰痛の疼痛シグナルはどのように末梢から中枢へ伝達されるのか?

椎間板に分布する神経終末は、洞脊神経經由にて当該高位の後根神経節より支配されていると考えられてきたが[11]、ラットを用いた高橋らの基礎研究により椎間板とL2領域の皮膚への二重軸索神経の存在が示唆された[12]。またラットの傍脊椎交感神経幹を切除すると、L5/6椎間板の神経線維が消失すること[13]、L5/6椎間板に神経トレーサーを注入すると、L1からL5、特にL2後根神経節の細胞が標識されることが報告され、椎間板が当該高位の後根神経節以外の特にL2後根神経節に支配されていることが考えられた[14-16]。

そこで我々は、その推測を実証するため、動物実験において化学的疼痛刺激物質(カプサイシン)の椎間板局所投与を行うことにより、L2後根神経節と脊髄における各疼痛マーカー(後根神経節: DRG, 脊髄: Iba 1)の経時的変化に関する検討を行った。実験においては、両疼痛マーカー共にカプサイシン局所投与後よりVehicle群と比較し有意な上昇を認めており、椎間板性腰痛が主にL2神経根を通じて脊髄に伝達されることを示唆する結果となっていた[17]。更に興味深いことには、後根神経節におけるCGRPはカプサイシン局所投与後1週をピークにその後有意に減少していたのに対し、脊髄におけるIba 1は4週にわたり有意に高値であり、疼痛マーカーは後根神経節と脊髄では異なる経時的変化を示していた。すなわち、椎間板性腰痛においては急性疼痛と慢性疼痛では異なる疼痛伝達様式が生じていることが示唆された(図2)。今後は、さらなる疼痛伝達経

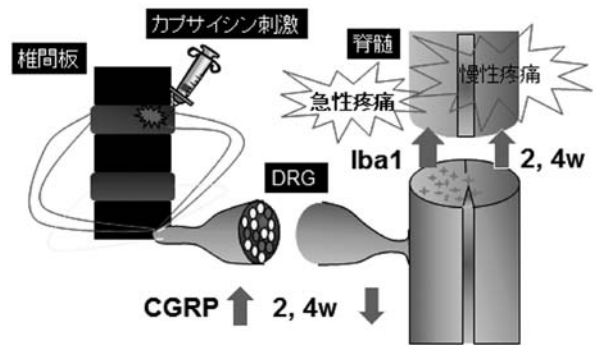


図2 椎間板性腰痛の疼痛伝達機序(仮説)

路評価のため、脊髄から脳への疼痛伝達に関する研究も検討中である。

IV. 椎間板性腰痛を慢性化させる要因は何か？

実臨床において、椎間板性腰痛は慢性腰痛の経過をたどることが多い。それでは椎間板性腰痛が慢性化するのとはどのような因子が影響しているのであろうか？ 現在までに報告されている、主な因子としては荷重や脊椎不安定性による椎間板に対する持続的なストレスの存在があげられる。

宮城らは動物実験において、ラット尾椎椎間板穿刺、圧迫モデルを作成し、椎間板の炎症性サイトカインの動向と支配感覚神経の特性の変化を検討したところ、椎間板内の炎症と椎間板を支配する神経の損傷と再生は、椎間板穿刺では一過性であるのに対し、椎間板圧迫を加えることにより長期持続することを報告している[18]。

また、臨床研究においても、長期的な脊椎不安定性が存在する、慢性腰痛患者から摘出した椎間板を用いた研究によると、コントロール群に比較して有意に炎症性サイトカインが発現していることが報告されている[19]。

すなわち、異常な椎間板へのストレス、腰椎不安定性が椎間板局所より更なる炎症性サイトカインの誘導が引き起こし、椎間板性腰痛の慢性化をもたらしていると推測されている。

謝 辞

本稿作成に際し、直接ご指導頂いた大鳥精司先生、山内かづ代先生、折田純久先生、稲毛一秀先生に厚く御礼申し上げます。学生である私が、千葉医学雑誌に研究内容の総説を寄稿出来る栄誉に預かれたのも、全ては先生方の丁寧かつ熱心なご指導・ご鞭撻あってこそでした。また高橋和久教授を始め、千葉大学整形外科教室の諸先生方からは多くのご指摘を頂きました。御世話になった皆様へ心からの感謝を込めて、謝辞にかえさせていただきます。

SUMMARY

During their daily encounters with patients, orthopedists most frequently evaluate patients who present with low back pain. However, the mechanism of low back pain is unknown. According to clinical research, 45% of the pain results from inflammation at the intervertebral discs. For this reason, the investigation of intervertebral disc-related pain has moved to the frontier of low back pain research. Therefore, we will summarize the history of the research about the mechanism of low back pain from intervertebral discs and our approach to understanding this disease.

文 献

- 1) Cassidy JD. The prevalence of graded chronic low back pain severity and its effect on general health: A population based study. ISSLS 1997, Singapore.
- 2) Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006; 332: 1430-4.
- 3) Lee S, et al. Comparison of growth factor and cytokine expression in patients with degenerated disc disease and herniated nucleus pulposus. *Clin Biochem* 2009; 42: 1504-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.017. Epub 2009 Jun 27.
- 4) Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. *Spine* 1994; 19: 801-6.
- 5) Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 181-7.
- 6) Kawakami M, Hashizume H, Nishi H, et al. Comparison of neuropathic pain induced by the application of normal and mechanically compressed nucleus pulposus to lumbar nerve roots in the rat. *J Orthop Res* 2003; 21: 535-9.
- 7) Palmer EI, Lotz JC. The time-dependent role of cytokines in mechanically induced intervertebral disc degeneration. *Trans Orthop Res Soc* 2004; 29: 128.
- 8) Burke JG, Watson WG, McCormack D, et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 196-201.
- 9) Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997; 350: 178-81.
- 10) Shinohara H. Lumbar disc lesion, with special reference to the histological significance of nerve endings of the lumbar discs. *J Jpn Orthop Assoc*

- 1970; 44: 553-70.
- 11) Bogduk N, Tynan W, Wilson AS. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs. *Anat* 1981; 132: 39-56.
 - 12) Takahashi Y, Nakajima Y, Sakamoto T, et al. Capsaicin applied to rat lumbar intervertebral disc causes extravasation in the groin skin: A possible mechanism of referred pain of the intervertebral disc. *Neurosci Lett* 1993; 161: 1-3.
 - 13) Nakamura S, Takahashi K, Takahashi Y, et al. Origin of nerves supplying the posterior portion of lumbar intervertebral discs in rats. *Spine* 1996; 21: 917-24.
 - 14) Morinaga T, Takahashi K, Yamagata M, Chiba T, Tanaka K, Takahashi Y, Nakamura S, Suseki K, Moriya H. Sensory innervation to the anterior portion of lumbar intervertebral disc. *Spine* 1996; 21: 1848-51.
 - 15) Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, et al. Sensory innervation of the dorsal portion of the lumbar intervertebral discs in rats. *Spine* 2001; 26: 946-50.
 - 16) Suseki K, Takahashi Y, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Moriya H. Sensory nerve fibres from lumbar intervertebral discs pass through rami communicantes. A possible pathway for discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 737-42.
 - 17) 西織浩信. カプサイシン椎間板内投与による神経系賦活化への影響 - 慢性腰痛の機序解明に向けて - 第8回ちばBasic & Clinical Research Conference 2015.
 - 18) Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, et al. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. 2012; 37: 1810-8.
 - 19) Ohtori S, Inoue G, Ito T, et al. Tumor Necrosis Factor-Immunoreactive Cells and PGP 9.5-Immunoreactive Nerve Fibers in Vertebral Endplates of Patients With Discogenic Low Back Pain and Modic Type 1 or Type 2 Changes on MRI. *Spine* 2006; 20: 1026-31.
-