

〔第五回千葉医学会奨励賞〕

慢性腰痛メカニズム解明と新規治療開発に関する研究

宮 城 正 行

要 旨

腰痛のほとんどが、病因を確定することのできない非特異的腰痛であるといわれ、しばしば治療に難渋する。非特異的腰痛の原因として椎間板由来の疼痛が近年注目されている。椎間板性腰痛の病態と治療を考えるうえで、炎症 (Inflammation)、神経支配 (Innervation)、椎間不安定性 (Hypermobility)、心理社会的要因 (Psychosocial factor) の4要素が重要であると考えられている。著者は主に椎間板性腰痛の基礎研究に従事し、椎間板内に起こる炎症 (Inflammation) と支配感覚神経 (Innervation) との関係について検討を行ってきた。さらに、椎間板性腰痛の基礎研究における最大の課題とされてきた動物モデルにおける新たな腰痛行動評価法についても研究を進めてきた。本稿では著者が行ってきた基礎研究について詳述する。

Key words: 椎間板性腰痛, 炎症, 神経支配, 神経成長因子, 炎症性サイトカイン

I. 背 景

腰痛の生涯罹患率は60-80%と報告されており、本邦においても最も一般的な国民愁訴である。腰痛は病因を確定することのできる特異的腰痛と病因を確定することのできない非特異的腰痛に大別される。脊椎腫瘍、感染、骨折などは特異的腰痛に分類され、治療が行われるが、腰痛の80-90%が非特異的腰痛であるといわれ、しばしば慢性化し、治療に難渋する。非特異的腰痛の原因として、現在までに椎間板性、椎間関節性、仙腸関節性、筋筋膜性、神経根性、椎体性などがあると報告されている。これらの要因の中で、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39%から42%を占めると報告されており、近年腰痛研究の最先端として、特に椎間板が注目されている。Lotzらは、椎間板性腰痛の原因として、炎症 (Inflammation)、神経支配 (Innervation)、椎間不安定性 (Hypermobility)

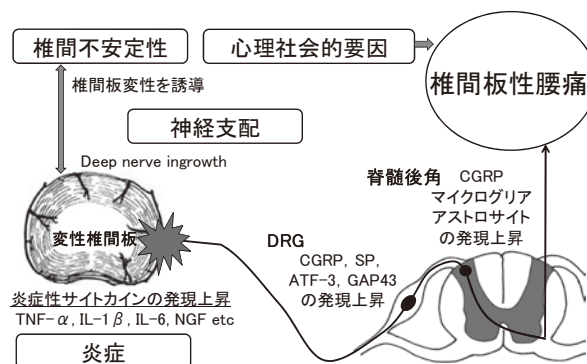


図 1

の3要素を挙げている。[1]さらに近年注目される心理社会的要因 (Psychosocial factor) を加えた4要素が椎間板性腰痛の病態と治療を考える上で重要である。(図1) これらの要素の中で、著者は椎間板内に起こる炎症と椎間板を支配する感覚神経の特性の変化との関係に着目をした。

II. 椎間板性腰痛機序解明に関する研究

2. 1. ラット椎間板傷害モデルを用いた研究

動物の椎間板変性モデルとして、椎間板傷害モデルが広く用いられている。著者らもラット椎間板傷害モデルを用い、椎間板内に起こる炎症と椎間板を支配する感覚神経の特性の変化について検討を行った。ラット椎間板傷害モデルにおける椎間板内の炎症性サイトカインの定量実験では、椎間板を針にて傷害することにより、椎間板内における腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターロイキン6 (IL-6)、神経成長因子 (NGF) の発現の上昇を認めた。さらに、椎間板傷害後1週間を経過すると、これらの炎症性サイトカインの発現上昇は沈静化した。このことより、椎間板傷害による椎間板内の炎症は一過性であることが分かった。一方で、椎間板を支配する感覚神経における免疫組織学的検討を行った結果、椎間板を支配する後根神経節 (DRG) 細胞における calcitonin gene-related peptide (CGRP: 炎症性疼痛に関与する神経ペプチド) の発現が、椎間板傷害により上昇し、CGRP 発現上昇が椎間板傷害後8週間にわたり確認された。さらに、脊髄後角におけるマイクログリアとアストロサイトの発現を検討したところ、椎間板傷害によりこれらのグリアの発現が上昇し、DRG での変化と同様、発現上昇が椎間板傷害後8週間にわたり確認された。このことより、椎間板傷害により持続的な感覚神経での感作が起こることが分かった。椎間板傷害による椎間板内の炎症が一過性であるのに対し、支配感覚神経の感作が長期間持続するメカニズムについては明らかにすることができなかったが、この現象こそが椎間板性腰痛の遷延化に関与している可能性が示唆された。[2] (World Forum for Spine Research 2010, Best Oral Presentation Award 受賞)

2. 2. ラット椎間板傷害・圧迫モデルを用いた研究

前述の椎間板を針にて傷害する椎間板傷害モデルは2足歩行であるヒトの椎間板にかかる動的圧迫を再現できないことが懸念された。しかし、動物モデルにおいて椎間板の動的圧迫を腰椎で再現するのは困難である。そこで著者らは、より生理

的な椎間板変性モデルとしてラット尾椎椎間板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ラット尾椎椎間板傷害モデルと比較、検討した。

椎間板傷害した群では、椎間板内における TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NGF の一過性の発現の上昇と、DRG における activating transcription factor 3 (ATF-3: 神経障害のマーカー) と growth associated phosphoprotein 43 (GAP43: 神経再生のマーカー) の一過性の発現の上昇を認めた。一方、椎間板を動的圧迫した群では、椎間板内の炎症性サイトカインの上昇は長期間持続し、さらに、DRG における ATF-3 と GAP43 の発現も長期間持続した。これらのことより、椎間板の動的圧迫により、変性椎間板内に伸長した微小神経が傷害と再生を繰り返すことが、椎間板性腰痛、特に長期間持続する慢性痛の原因となっている可能性が示唆された。[3] (International Society for the Study of the Lumbar Spine 2012, The ISSLS Prize for Lumbar Research 受賞)

以上の研究より、慢性椎間板性腰痛は、椎間板内の炎症が主体の炎症性疼痛と椎間板内に伸長した微小神経の傷害による神経障害性疼痛の要素が複雑に絡み合った病態であると考えられた。

III. 動物モデルにおける新たな腰痛行動評価法確立に向けた研究

椎間板性腰痛の病態に関する研究が進む一方で、腰痛の基礎研究において確立した腰痛行動評価が無い事が懸念されている。つまり、前述のような動物モデルは、あくまでも椎間板変性モデルであり、腰痛を感じているか否かを評価する事は現時点で出来ない。そこで、著者らは腰痛の行動評価に CatWalk という歩行解析装置を応用できるのではないかと考え、研究を行った。

まず、著者らはラット腰部筋筋膜炎症モデルを作成し、処置前後における歩行の変化について CatWalk を用いて比較検討を行った。結果、腰部の筋筋膜炎症により長い立脚時間と短いストライド長の歩行を呈する事が分かった。[4] また、ラット腰椎椎間板傷害モデルにおける CatWalk を用いた歩行解析の検討でも、椎間板傷害により同様

の長い立脚時間と短いストライド長の歩行を呈する事が確認され、腰痛の行動評価にCatWalkを応用できる可能性が示唆された。しかし、椎間板傷害による歩行の変化は傷害後早期に改善が見られたのに対し、椎間板を支配するDRG細胞ではCGRPの発現の上昇が傷害後4週間にわたり確認されており、この方法では、慢性期の腰痛の行動評価には応用できないという限界点も明らかとなった。[5]

IV. 今後の研究計画: 新規薬物治療に関する研究

4. 1. 抗NGF療法

前述の通り、慢性腰痛には炎症性疼痛の要素と神経因性疼痛の要素が複雑に絡み合う病態であると考えられる。慢性腰痛における新規薬物治療の一つとして著者は抗NGF療法に着目している。NGFは神経伸長の要素として重要であるが、昨今の研究で疼痛惹起に深く関わり、他の炎症性サイトカインと同様に炎症性疼痛に深く関わっているといわれている。また一方では、支配感覚神経の感作にも深く関わっているとされ、神経因性疼痛との関与の可能性も報告されている。つまり、抗NGF療法は炎症性疼痛と神経因性疼痛の両側面からアプローチできるという点で理想的な薬剤であると考えている。

しかし、NGFは生体維持において非常に重要な役割をしている事から、NGFを抑制することで起こる事が予測される副作用について、更なる議論がなされるべきである。そこで今後、慢性腰痛に対する抗NGF療法の臨床応用へ向け、各種腰痛動物モデルにおける抗NGF療法の有効性と安全性について、基礎的データの蓄積を行う予定である。

4. 2. 抗サイトカイン療法

慢性腰痛に対する過去の研究では、単一の炎症性サイトカインの抑制では十分な効果が得られない事が報告されている。現在、I-kappa B kinase beta (IKK β) や nuclear factor-kappa B (NF κ B) など複数の炎症性サイトカインを調節する因子を抑制する事が、注目を集めている。特に、著者らはラット椎間板傷害モデルを用いて、IKK β 阻害

薬の局所投与が椎間板局所の炎症性サイトカインの発現を抑制し、支配感覚神経 (DRG) のCGRPの発現上昇を抑制する事を確認した。(現在投稿中) 今後これらの調節因子の阻害薬の臨床応用を目指して行きたいと考えている。

SUMMARY

In most cases, low back pain is non-specific and its cause cannot be determined. In addition, treatment is often difficult. In recent years, discogenic low back pain has gained interest as a cause of non-specific low back pain. Four factors are considered important in the pathogenesis and treatment of discogenic low back pain: inflammation, innervation, hypermobility, and psychosocial factors. We mainly elucidated and compared in rats the behavior of inflammatory mediators (Inflammation) and the sensory nervous system (Innervation) using various discogenic low back pain models. Further, we also tried to establish the way of evaluating low back pain behavior in animals.

文 献

- 1) Lotz JC, Ulrich JA. Innervation, inflammation, and hypermobility may characterize pathologic disc degeneration: review of animal model data. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 76-82.
- 2) Miyagi M, Ishikawa T, Orita S, Eguchi Y, Kamoda H, Arai G, Suzuki M, Inoue G, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S. Disk injury in rats produces persistent increases in neuropeptides in dorsal root ganglia and spinal cord glia but only transient increases in inflammatory mediators: patho-mechanism of chronic diskogenic low back pain. *Spine* 2011; 15: 36: 2260-6.
- 3) Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. Disk Dynamic Compression in Rats Produces Long-Lasting Increases in Inflammatory Mediators in Disks and Induces Long-Lasting Nerve Injury and Regeneration of the Afferent Fibers Innervating Disks: A Pathomechanism for Chronic Diskogenic Low Back Pain. *Spine* 2012; 37: 1810-8.
- 4) Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Orita S, Kuniyoshi K, Ochiai N, Kishida S, Nakamura J, Eguchi Y, Arai G, Suzuki M, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Ohtori S. Assessment of gait in a rat model of myofascial inflammation using the CatWalk system. *Spine* 2011; 36: 1760-4.

- 5) Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Sakuma Y, Orita S, Oikawa Y, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Ohtori S. Assessment of pain behavior in a rat model of intervertebral disk injury using the CatWalk gait analysis system. *Spine* 2013; 38: 1459-65.
-