様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 ２０ 日現在

機関番号：１２５０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ１０３８５

研究課題名（和文）腰椎疾患に対する効果的なサイトカイン療法の確立に関する臨床試験

研究課題名（英文）Anti-cytokine therapy for lumbar spinal disorder.

研究代表者
大鳥　精司（Ohtori, Seiji）

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：４０３６１４３０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：慢性腰痛患者の病態には解剖学的な変性や神経における化学的炎症，脊柱を支持する組織の不均衡性など複数の病態の関与が報告されているが，その中でも 椎間板の変性に伴い産生されるTNFα，IL-6，VEGF(vascular endothelial growth factor)などの炎症性サイトカインの関与が大きな一因として報告されている．我々は，難治性腰下肢痛に対するエタネルセプトを用いた椎間板ブロックの効果，椎間板性腰痛に対するトシリズマブを用いた腰椎椎間板ブロックの効果，難治性腰下肢痛症例に対するトシリズマブ全身投与の効果を検討しその有用性を示した．

研究成果の概要（英文）：Inflammatory cytokines and aberrant innervation have attracted attention as therapeutic targets for discogenic low back pain (DLBP). Anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) inhibitors are reportedly effective for DLBP. Studies have reported increased vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, which increase inflammatory cytokines and aberrant innervation, in painful discs in animals and humans. Here, we prospectively investigated the efficacy of a VEGF inhibitor for DLBP. Low back pain at 2, 3 and 4 weeks post-administration significantly decreased after injection of VEGF inhibitor. Serum cytokine levels did not significantly change and no harmful side effects were observed after administration of VEGF. Anti-VEGF therapy is more effective at alleviating DLBP.

研究分野：脊椎外科

キーワード：腰痛　サイトカイン　疼痛　治療

１．研究開始当初の背景

椎間板ヘルニアや脊柱管狭窄による神経根性疼痛に関して，動物，ヒトから様々な知見が得られている．その主体は神経根の物理的圧迫とサイトカインを中心とした炎症である．1950 年代に，ヒト腰椎椎間板ヘルニアの患者から得られた知見からは，神経根に炎症が存在する事が初めて報告された．その後，1990 年に入り，腰椎椎間板ヘルニアの患者から摘出したヘルニア塊の炎症性因子を検討した結果，phospholipase A2 が有意に上昇しており，それが椎間板ヘルニアの神経根への障害因子とされた．川上らはラットを用い他家髄核を神経根に留置した結果，phospholipase A2 が惹起され，その phospholipase A2 が疼痛行動を呈する事を基礎実験で示した．当時，その他のサイトカンインもその重要性が提唱され，その代表的な因子が interleukin（IL）-1，IL-6，prostaglandin E2，nitric oxide（NO）であった．近年の椎間板ヘルニア，脊柱管狭窄の神経根障害に対して，Tumor necrosis factor alpha (TNFα) が最も注目を浴びた．Olmarker らは椎間板髄核の TNFα が神経根障害をもたらすことを証明した．動物実験においては，圧迫と TNFα を含有した髄核留置により著明に神経根内に浮腫が生じ，さらにワーラー変性，後根神経節細胞のアポトーシスの変化を生じさせ，不可逆的な変化をもたらすと考えられている．これ等の椎間板髄核による神経障害，浮腫は TNF-αの阻害剤を使用する事によって抑制できることも示された．これらの症状に対しては従来汎用されている鎮痛薬も効果を呈しにくいことが知られているため慢性腰痛の遷延化につながり，患者数の増加や医療経済への負担につながるためその対策が急務となっている．

２．研究の目的

慢性腰痛患者に対して抗 NGF 抗体（Tanezumab）静注の 2 つの結果が報告された．研究は 217 名と 1347 名を対象としており，ナプロキセン（NSAIDs）より 12 週にわたり有効性を示したものであった．[①,②]

一方で，椎間板性腰痛に対する抗 TNFα 阻害薬エンブレル関して,傍脊柱筋に注射した臨床報告では腰痛に有意に有効であったと報告された．[③] 反対に，36 名の慢性腰痛患者の椎間板内にエタネルセプト最大 1.5mg の 1 回投与を行ったが効果にも乏しかった．[④]

当院における椎間板性腰痛に対する臨床試験を提示する．

① Katz N, et al.Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. Pain.2011 Oct;152(10):2248-58.

② Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. Pain. 2013 Jul;154(7):1009-21.

③ Tobinick EL, Britschgi-Davoodifar S. Peridiscal TNF-alpha inhibition for discogenic pain. Swiss Medical Weekly 133:170-177.2003

④ Cohen SP, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. Anesthesiology. 2007;107:99-105.

３．研究の方法

(1) 難治性腰下肢痛に対するエタネルセプトを用いた椎間板ブロックの効果

対象は約 3 か月間にわたり投薬・リハビリ加療などを施行し改善が得られない腰下肢痛 61 症例で診断名は椎間板性腰痛，腰椎すべり症であった（男性 31 例，女性 30 例，平均年齢 64.2 歳）．MRI にて疼痛の責任高位と考えらえた椎間板に，31 症例においてはエタネルセプト（10mg）+0.5%マーカイン 2ml を注入し，30 症例においては 0.5%マーカイン 2ml のみ注入した．検討項目は，注射後 8 週までの腰痛・下肢痛の NRS， ODI であり，両群おいて比較検討を行った．

(2) 椎間板性腰痛に対するトシリズマブを用いた腰椎椎間板ブロックの効果

対象は約 3 か月間にわたる保存加療に抵抗する腰痛患者 60 症例であった．1 椎間の変性椎間板を有する症例とした（平均年齢 57.6 歳）．Pfirrmann 分類 Grade3 以上を示す椎間板に，トシリズマブ 40mg+0.5%マーカイン 2ml を注入した群と 0.5%マーカイン 2ml を単独注入した群を比較した．検討項目は，投与前，投与後翌日,1,2,4, 8 週の腰痛 NRS，また投与前，投与後 4, 8 週のＯＤＩ評価，更に椎間板変性度別の除痛効果の比較，有害事象を有無とした．

(3) 難治性腰下肢痛症例に対するトシリズマブ全身投与の効果

対象は保存加療に抵抗する腰下肢痛患者 10 症例（男性 4 例，女性 6 例，平均年齢 65.5 歳）．診断は腰部脊柱管狭窄症，変性すべり症，腰椎椎間板症であり，トシリズマブ 162mg 皮下注を 2 週間隔で 2 度施行．施行前・後 1 か月で血清 IL-6，TNFα，VEGF 値を測定した（これらは疼痛のバイオマーカーとして考えた）．検討項目は投与前・後翌日，1，2，4，8 週の腰痛，下肢痛，しびれの NRS，投与前・後 4，8，12 週の ODI，血清サイトカイン値の推移（投与前・後１ヶ月），有害事象とした．

４．研究成果

(1) 難治性腰下肢痛に対するエタネルセプトを用いた椎間板ブロックの効果

結果，エタネルセプト群では，腰痛は両群

ともと改善を認めたが，8 週まではエタネルセプト群の方が有意に効果的であった（p＜0.05）．症状の増悪，感染等の有害事象は 1 例も認めなかった．①

(2)椎間板性腰痛に対するトシリズマブを用いた腰椎椎間板ブロックの効果

結果，トシリズマブ群では，NRS，ODI ともに 4 週に亘り有意な改善を認めた(p＜0.05)．しかしながら 8 週では差が無かった．トシリズマブ群 30 症例中 1 例で感染(化膿性椎間板炎)を認めた．②

(3)難治性腰下肢痛症例に対するトシリズマブ全身投与の効果

結果，トシリズマブ皮下注によりすべての NRS，ODI は投与前と比較し 12 週に亘り統計学的有意差をもって改善を認めた（p＜0.05）．血清 VEGF が投与前後で統計学的に低下した（p＜0.05）．トシリズマブ全身投与は明らかに有効であり，血清 VEGF 値は症状改善と相関し疼痛バイオマーカーとなる可能性が示唆された．③　また抗 VEGF 抗体も慢性腰痛に有用であり，これ等の結果は，今後の新たな展望と考えられた．④

腰椎椎間板ヘルニア，腰部脊柱管狭窄症は神経根性疼痛，また椎間板性腰痛の原因として，サイトカインを中心とした炎症がヒト，動物で報告されてきた．その主なサイトカインに interleukin（IL）-1，IL-6，Tumor necrosis factor alpha　(TNFα)　の関与が示唆されている．今までこれらを抑制するために神経根，椎間板ブロックにステロイドが使用されてきたがその効果には限界があった．そこで，我々は関節リウマチで使用されるこれらの阻害薬である生物製剤を腰痛疾患に応用した．その結果，腰部脊柱管狭窄による神経根性疼痛に対するエタネルセプト（抗ＴＮＦα阻害薬），トシリズマブ（抗ＩＬ－６受容体抗体）の直接注射の効果について，対象薬をステロイドとして検討した．その結果，腰痛，下肢痛，下肢痺れに対し有効であった．更に椎間板性腰痛に対しても同様な試験を行い，有意な除痛効果を認めた．最終試験として，難治性腰下肢痛症例に対するトシリズマブ全身投与の有効性を検討した結果，統計学的有意差をもって改善を認めた．これ等の結果は，腰椎疾患への抗サイトカン療法の有用性を示し，今後の新たな展望と考えられた．

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 4 件）

① Sainoh T, Orita S, Miyagi M, Inoue G, Kamoda H, Ishikawa T, Yamauchi K, Suzuki M, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Inage K, Sato J, Nakata Y, Nakamura J, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S.
Single Intradiscal Administration of the Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor, Etanercept, for Patients with Discogenic Low Back Pain. Pain Med. 2016 Jan;17(1):40-5.
PMID: 26243249 DOI: 10.1111/pme.12892
査読有

② Sainoh T, Orita S, Miyagi M, Inoue G, Yamauchi K, Suzuki M, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Inage K, Sato J, Nakata Y, Aoki Y, Takahashi K, Ohtori S.
Single intradiscal injection of the interleukin-6 receptor antibody tocilizumab provides short-term relief of discogenic low back pain; prospective comparative cohort study.
J Orthop Sci. 2016 Jan;21(1):2-6.
PMID: 26755382
DOI:10.1016/j.jos.2015.10.005
査読有

③ 西能 健，折田 純久，久保田 剛，稲毛一秀,佐藤　淳，藤本　和輝，志賀　康浩,山内　かづ代,高橋　和久,大鳥　精司.
難治性腰下肢痛症例に対するトシリズマブ全身投与の有効性
日本整形外科学会雑誌 (0021-5325)89 巻 3 号 Page S623(2015.03)
査読有

④ 佐藤 淳，大鳥 精司，折田 純久，宮城正行,山内かづ代,久保田剛,稲毛一秀,西能健,藤本和輝,志賀康浩,阿部幸喜,金元洋人，高橋和久.
ヒト椎間板性腰痛に対する抗 VEGF 療法の除痛効果に関する検討
Journal of Spine Research (1884-7137)6 巻 3 号 Page620(2015.03)
査読有

〔学会発表〕（計 3 件）

① 佐藤　淳
ヒト椎間板性腰痛に対する抗 VEGF 療法の除痛効果に関する検討
第 23 回日本腰痛学会（2015 年）

② 西能　健
椎間板性腰痛に対するトシリズマブを用いた腰椎椎間板ブロックの効果
第 87 回日本整形外科学会総会（2014 年）

③ 西能　健
難治性腰下肢痛症例に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体（トシリズマブ）全身投与の有効性.
第 22 回日本腰痛学会（2014 年）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況　なし（計０件）

○取得状況　なし（計０件）

〔その他〕
ホームページ等　なし

６．研究組織
(1)研究代表者
大鳥　精司（OHTORI,Seiji）
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：40361430

(2)研究分担者
山内　かづ代（YAMAUCHI,Kazuyo）
千葉大学・大学院医学研究院・特任講師
研究者番号：30648069

(3)研究分担者
折田　純久（ORITA,Sumihisa）
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：60638310