

平成21年 5月 13日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006-2008

課題番号：18591620

研究課題名（和文） 腰部脊柱管狭窄症の病態と治療に関する神経機序の解明

研究課題名（英文） Neurobiological study on pathophysiology of lumbar canal stenosis

研究代表者

熱田 裕司（ATSUTA YUJI）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：90167924

研究成果の概要：腰部脊柱管狭窄症で生ずる神経性間欠跛行の病態は、馬尾圧迫による知覚神経節細胞興奮性亢進が基礎となる。直立姿勢での圧迫増強は馬尾循環障害を惹起し、歩行運動による神経酸素需要の増大も加重して、知覚神経節細胞の異所性興奮と下肢の異常感覚が生ずる。この際には下肢筋緊張亢進もともなう。この神経機能異常は循環障害の解除により速やかに緩解し、繰り返し生ずる特徴がある。本研究は神経性間欠跛行の理解と治療開発に貢献するものである。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,400,000	0	2,400,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：脊椎脊髄病学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：腰部脊柱管狭窄症・坐骨神経痛・異所性発火・馬尾血流・間欠跛行・後根神経節・組織酸素濃度・ラット

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会において腰椎変性疾患は増加傾向にある。腰椎変性にもとづいて生ずる腰部脊柱管狭窄症の症状として最も問題となるのが馬尾・神経根障害による神経症状としての下肢痛や間欠跛行である。直立と歩行運動により次第に下肢の異常感覚が出現し、休息と腰部の屈曲で症状が消退する。このような下肢症状出現の際に馬尾を主体とする神

経系にどのような負荷が加わり、またいかなる神経機能的変化が生じているかは十分に明らかとはされていない。病態生理学的には神経根性疼痛と呼ばれる自発性の異常感覚の起源として神経根に発生する異所性発火が重要な役割を果たしている。我々はこの異所性発火に注目する観点から、腰部脊柱管狭窄症や腰椎椎間板ヘルニアの動物モデルを用いて病態解明を目指してきた。

2. 研究の目的

本研究では我々は腰部脊柱管狭窄症の動物モデルを用いて神経性間欠跛行の病態を実験的に再現することを試した。従来の研究成果をふまえ、次の6項目の重要課題について解析を進めた。研究対象は腰部脊柱管狭窄症の特徴発現を確認したラットモデルである。課題1: 馬尾うっ血は神経性間欠性跛行の要因か?

神経性間欠性跛行は腰部脊柱管狭窄症の特徴的な症状である。その発生仮説として馬尾・神経根の血流障害が提唱されている。今回は馬尾・神経根に対する人工的うっ血負荷による異所性発火の反応から間欠性跛行の特徴が再現できるか検証する。

課題2: 腰部脊柱管狭窄症における神経性間欠跛行は運動系に影響が及ぶか?

知覚神経系における異所性発火の発現には後根神経節細胞の興奮性増大が重要な役割を果たしている。異所性発火が増大する条件において運動神経活動を評価することにより、間欠跛行が単に異常感覚によるものか、あるいは歩行運動機能にも異常が生ずるのかを検証する。

課題3: 下肢神経活動と交感神経活動は神経性間欠性跛行の要因か?

間欠性跛行は歩行運動により発生するものである。歩行運動時には馬尾神経根の活動増大が必要であり、かつ交感神経系の賦活が伴う。これらの要因と異所性発火との関係から間欠性跛行に対する関与を解明する。

課題4: 腰痛と神経根性疼痛は相互関係があるのか?

神経根性疼痛は腰痛と高頻度に併発する。腰部傍脊柱筋や椎間関節を発痛物質により刺激することより異所性発火活動が影響を受けるか否かを明らかとする。

課題5: 狭窄の解除は実験的にも神経機能異常を改善するか?

神経根障害を惹起する圧迫性因子を除去することが整形外科的における手術療法の基本であるが、神経除圧が異所性発火を軽減する効果を有するか否かを明らかとして本実験モデルの正当性を検証する。

課題6: 薬物治療の効果を実験的に評価できるか?

腰部脊柱管狭窄症の保存的加療としてプロスタグランディン製剤の全身投与、ステロイド剤や局所麻酔剤の局所投与、高酸素療法などが推奨される。これらが異所性発火を抑制

する効果の有無を解析することから各治療法の有効性を検証する。

3. 研究の方法

■腰部脊柱管狭窄モデル

体重180~200gのラットを用い、ハロセン麻酔下に腰椎部分椎弓切除を行い第4腰椎椎弓下の硬膜外腔に規定サイズのシリコン片を挿入する。この処置後7-10日間飼育して以下の実験に用いる。従来の研究成果により本実験モデルは既に確立されており、一貫して同一モデルを用いる。

■異所性発火計測法

異所性発火解析は一貫して同一方法で行う。動物にはラットを用い、ハロセン麻酔下に人工呼吸とし、除脳することにより麻酔を停止して、その影響を除外する。坐骨神経の知覚枝である腓腹神経を展開して切断、その中枢側断端からマイクロマニピュレータに装着した双極白金電極により神経活動を導出記録する。この際の活動には第5腰部神経根で発生した異所性発火がリアルタイムに反映されることは既に確認済みである。導出した神経活動は生体増幅器により増幅し、スパイクカウンターにより抽出されたスパイク数を1秒毎にカウントする。実際の神経活動と時系列スパイク頻度ヒストグラムは記録紙に連続描出するとともに信号処理システムに収録し、二次処理ソフトにより発火頻度変化を解析する。

【実験1】人工的血行障害が異所性異所性発火頻度に及ぼす影響の解析

異所性発火を連続的に計測する条件において、胸郭を切開し下大静脈を露出する。血管クランプを用いてそれを1分間遮断し、異所性発火頻度の変化を解析する。間欠性跛行との対応を検討するに当たっては、血管遮断時に発火が頻度潜時をもって徐々に増加し、血管遮断解放後には元の値に戻ること、同様の現象を繰り返し再現できることを確認する必要がある。なお、本モデルで生じる発火頻度変化が腰部脊柱管狭窄症で特に著明であることを確認するため、正常動物についても同様の負荷試験を行って発火頻度の変化の程度を比較する。また、動脈および静脈の遮断により馬尾血流量がどのように変化しているかを確認するため、別な動物のシリーズにおいてレーザードップラー血流計により標的神経根の血流量変化を解析する。本実験により馬尾・神経根の血行動態と異所性発火との直接的関係を解明する。

【実験2】人工的血行障害が後肢運動神経活

動に及ぼす影響の解析

実験 1 と同様の動物モデルを用い、後肢筋支配運動神経より活動を導出してその変化を解析する。

【実験 3】腰部神経根活動および交感神経活動が異所性発火に及ぼす影響の解析

異所性発火を連続的に計測する条件において、実際に動物を歩行させることはできない。神経根活動を動物の静止状態で賦活するために、両側の坐骨神経にワイヤー型電極を留置し、歩行と同等なリズムで 30Hz 高頻度電気刺激を加える。また、交換神経系を賦活するためには胸椎前方を展開し、交感神経幹に直接 30Hz の高頻度電気刺激を加える。これらの刺激を加えた際に異所性発火頻度増強現象が再現されるかについて解析する。本実験により歩行運動時の生理的変化と異所性発火の関係を解明できる。

【実験 4】化学メディエーターによる腰痛誘発と異所性発火の関連

異所性発火を連続的に計測する条件において、腰部傍脊柱筋あるいは椎間関節近傍に疼痛誘発物質（マスタードオイル、セロトニン、ブラディキニンなど）を局所注入し、人為的に腰痛を誘発して、その際に生ずる異所性発火頻度の変化を記録する。これらの物質を知覚神経終末に作用させた場合の発痛特性についてはすでに把握しているので、その時間経過と発火頻度変化との対応を解析する。この解析から腰痛一坐骨神経痛連関を解明する。

【実験 5】神経除圧が異所性発火に及ぼす影響の解析

腰部脊柱管狭窄モデル作成に用いたシリコン片に予め細い糸を縫い付けておき、その糸を牽引することによって容易にシリコン片を抜去、すなわち神経除圧を行うことができる。腰部脊柱管狭窄モデルでは自発性の異所性発火頻度が増大しているが、連続的に計測する条件においてシリコン片を抜去後の異所性発火の変化を解析する。本実験によって手術的除圧操作が神経根の機能異常をどのような経過で改善させるかを解明する。

【実験 6】治療的薬剤が異所性発火に及ぼす効果の解析

異所性発火を連続的に計測する条件において、臨床的効果が示唆される薬剤について異所性発火抑制効果の有無と程度からそれらの有効性を評価する。解析対象としては馬尾血流を増加する作用が認められるプロスタグランディン E1 を経口投与あるいは経静脈投与して解析する。また、機序は不明であるが臨床的にも広く用いられるステロイド

剤の硬膜外投与について評価する。さらに硬膜外ブロックあるいは神経根ブロックとして用いられるリドカインの硬膜外投与の作用特性も解析する。

4. 研究成果

■神経性間欠跛行での知覚神経系の機能変化

前述の仮説にもとづき行った実験結果を中心に述べる。腰部脊柱管狭窄モデルの動物で 60 秒間の鬱血負荷を加えた際の異所性興奮の神経活動は鬱血負荷開始直後には変化せず、本例では十数秒を経過した後徐々に活動を増強した。やがて神経活動はきわめて高度となり持続するが、負荷を解除したあとは活動が漸減して負荷前の活動状態に復帰する。興味深いことはこのような鬱血負荷による神経活動の増大現象は動物の生理的条件が保たれる限り繰り返し観察することが可能なことである。またこの現象は腰部脊柱管狭窄を有しない健常動物では観察されず、腰部脊柱管狭窄モデルにおいてのみ認められる。腰部脊柱管狭窄症患者においては直立位をとるのみでも下肢異常感覚は生ずるが、歩行を行うとより早い時間経過で症状が発現する。この要因は歩行運動遂行のために必要となる馬尾神経活動の賦活が神経細胞の集合である知覚神経節の血流需要を高めるためと想像される。実際の歩行中に馬尾血流量を測定することは不可能であるが坐骨神経を電気刺激することによって、神経根の血流量が増大する。そこで鬱血負荷による異所性興奮の増強反応が、両側坐骨神経の電気刺激を同時に負荷することによりどのように修飾されるかを観察した。鬱血のみよる神経活動変化を対照として坐骨神経刺激を同時に負荷した際の反応を比較すると、後者の場合には明らかな活動量の増大と、反応が生じるまでの潜時短縮が認められた。このことから従来想像されていたように、歩行運動にともなう神経活動の賦活と血流需要の増大は、鬱血条件で血流増大が阻害されている状況では異所性興奮と密接に関わっていることが示された。腰部脊柱管狭窄症の動物モデルにおいて鬱血負荷を加えずに、坐骨神経刺激のみを加えた場合には異所性興奮の増大現象はほとんど生じない。すなわち神経性間欠跛行発現には腰椎伸展による馬尾血流障害が不可欠であり、馬尾循環が障害されない前屈姿勢での歩行や自転車運動では異常感覚が発生しづらいことが理解しうる。以上の実験結果から神経性間欠跛行における異常感覚

発現機序をまとめてみる。まず慢性的な馬尾圧迫の刺激により後根神経節の興奮性増大が生ずる。そこで直立位を取ることにより腰椎が進展して鬱血による馬尾循環障害が負荷される。馬尾循環障害は後根神経節の組織酸素濃度を減少させ、神経節細胞の異所性興奮が惹起される。後根神経節細胞はもとより低酸素環境下で興奮する性質があり、腰部脊柱管狭窄症ではその性質がさらに増強して過敏状態となる変化が生じている。うつ血状態が継続すると後根神経節の組織酸素濃度は低下し続け、異所性興奮は増強して下肢異常感覚が高度となる。直立に加えてさらに歩行運動を遂行すると神経血流および酸素の需給アンバランスを強め、異所性興奮発現をより早めたり強めたりすることになる。その時点で歩行を中止して座位やしゃがみ姿勢を取ると馬尾鬱血は解除されるため後根神経節の組織酸素濃度は速やかに回復して異所性興奮も減少に転じて下肢異常感覚は消失してゆく。神経性間欠跛行が繰り返し発生することは知覚神経節細胞が低酸素負荷に反応して興奮するものの、容易に細胞死には陥らないという性質に強く依存していると考えられる。

■神経性間欠跛行での運動神経系の機能変化

間欠跛行の症状としては知覚系の機能異常にもとづく下肢の異常感覚出現が主体であるが、それ以外に下肢筋の重だるさ、あるいはつっぱり感とともに足が思うように進まなくなるという愁訴もしばしば聞かれる。つまり知覚系のみならず下肢運動系の機能異常も同時に生じている可能性が示唆される。しかしながら間欠跛行の発生時に歩容や下肢筋活動様式の変化を詳細に解析した報告はほとんど見当たらない。著者らは腰部脊柱管狭窄症患者が継続困難となるまで実際に歩行した際の下肢筋活動を記録した。ほぼ一定の歩行速度を維持したにもかかわらず、下肢異常感覚の出現にともない筋活動の振幅増大や本来休止期での異常活動が観察された。すなわち跛行の際には下肢の筋緊張亢進による運動機能変化が生じている可能性が示唆される。前項で求心性神経の解析を行った腰部脊柱管狭窄症の動物モデルにおいて、後肢の求心性神経ではなく遠心性運動神経の活動を観察した。後大静脈遮断による鬱血負荷を加えると、自発性の運動神経活動も時間経過とともに増強し、鬱血負荷の解除とともに元の状態に戻る現象が認められた。先に述べた臨床例における歩行筋活動の増大や間欠跛行を再現する動物モデルでの運動

神経活動の増大は、間欠跛行時に運動ニューロンの興奮性が亢進していることを強く示唆するものである。下肢の一次求心性神経に生ずる著明な異所性興奮の増大は脊髄反射弓を介して運動ニューロンには促通的に作用すると考えることは自然である。運動ニューロンの過剰な興奮は筋緊張を亢進させ、歩行運動に必要な下肢の円滑な協調を阻害する可能性がある。このような推論は腰部脊柱管狭窄症の間欠跛行時に起こる筋の自覚症状と矛盾しないと思われる。すなわち間欠跛行において歩行を中断する要因は異常感覚に耐えられなくなるのみならず歩行運動自体が遂行しづらくなるということも関与する。現状において神経性間欠跛行での運動機能異常の様式を解釈すると、過剰な求心性入力にもとづく筋緊張亢進と下肢筋運動の随意性の低下とを伴った歩行運動障害が主体と考えられる。このような運動系の異常も歩行休止と腰部屈曲による馬尾循環の改善にて消失する可逆性の病態である。しかし神経性間欠跛行における歩行動作解析的観点からの研究は不十分であり、さらなる知見の蓄積が必要である。

■神経性間欠跛行の診断

神経性間欠跛行の原因となる腰部脊柱管狭窄症を診断する際にはMRIや脊髄腔造影といった画像検査が日常的に用いられている。それらの画像検査により狭窄因子や脊柱管と馬尾の相対的關係を把握することは容易である。しかし腰部脊柱管狭窄を形態的に証明したとしても、実際に当該患者が間欠跛行を有しているか否かということ直接的に言い当てることは困難である。よって間欠跛行症状自体の存在の診断は問診上で聴取した情報からなされることになる。

これまで述べてきたごとく、間欠跛行発現に関与する最も重要な因子は腰部伸展により生ずる馬尾循環障害と考えられる。よってこの循環障害を腰部脊柱管狭窄症患者で直接的に証明する方法が求められる。今後このような馬尾血行動態を反映する検査手法がさらに発達して簡便に行えるようになることが期待される。そのことによって画像的に複数レベルでの狭窄が存在する場合にどこまで除圧が必要かという疑問に対して新たな根拠が形成できる可能性がある。また、さまざまな保存的・手術的加療が馬尾循環動態にどのように影響するか解析することはきわめて有用な情報を提供するであろう。

■腰部脊柱管狭窄症における薬物療法の標的

先述の発症機序から考えると、腰部脊柱管

狭窄症の下肢症状に対する薬物療法の主たる標的となるのは以下の項目と考えられる。すなわち、(1)下肢症状の起源となる知覚神経の異常活動を抑制すること、(2)起立歩行の際に生ずる馬尾循環障害を低減すること、(3)脊髄反射を抑制して下肢筋緊張を軽減すること、である。

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 16 件)

- ① Kobayashi T, Takeda N, Atsuta Y, Matsuno T. Flattening of sagittal spinal curvature as a predictor of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 19:65-69 (2008) 査読有
- ② Jinbo S, Atsuta Y, Kobayashi T, Matsuno T. Effects of dry needling at tender points for neck pain (Japanese : katakori) : near-infrared spectroscopy for monitoring muscular oxygenation of the trapezius. *J Orthop Sci.* 13:101-106 (2008) 査読有
- ③ 恒川博巳、熱田裕司、猪川輪哉 神経性間欠性跛行の発生機序に関する基礎的研究 - 馬尾賦活が異所性発火と後根神経節酸素濃度に及ぼす影響 - 日本整形外科学会雑誌 82(8) : S1154 (2008) 査読無
- ④ 高桑巧、熱田裕司 肩こり患者の僧帽筋組織循環 臨床整形外科 42:403-408 (2007) 査読無
- ⑤ 熱田裕司、恒川博巳、猪川輪哉 【プライマリケアのための間欠跛行診療最前線】神経性間欠跛行 病態・診断 医薬ジャーナル 43(11) : 132-139 (2007) 査読無
- ⑥ 恒川博巳、熱田裕司、小林徹也、妹尾一誠、幅口竜也 脊柱矢面状 alignment の加齢変化と体幹機能の関係 脊椎脊髄ジャーナル 20(5) : 416-420 (2007) 査読無
- ⑦ 恒川博巳、熱田裕司、小林徹也、妹尾一誠、幅口竜也、松野丈夫 中高齢者の脊柱姿勢異常に関するコホート研究 - 不良姿勢増悪と腰痛QOLの予後予測 - 日本脊椎脊髄病学会雑誌 18(2) : 497 (2007) 査読無
- ⑧ 伊藤学、三波明男、金田清志、山下敏彦、熱田裕司 整形外科を受診した腰痛・下肢痛・歩行障害患者に対する疫学的研究 北海道地区での他施横断調査 日本腰痛学会雑誌 13(1) : 246 (2007) 査読無
- ⑨ 中村智、熱田裕司 末梢神経障害の病態と治療 - chronic constriction nerve injury 動物モデルの異所性発火から - 別冊整形外科 49 : 109-115 (2006) 査読有
- ⑩ 熱田裕司 腰痛をめぐる常識の基礎 日本腰痛学会雑誌 12(1) : 10-15 (2006) 査読

無

- ⑪ Jinbo S, Kobayashi T, Atsuta Y, Tsunekawa H, Matsuno. Changes in the blood-flow of trapezius muscle after trigger point acupuncture among patients with neck pain. 日本整形外科学会雑誌 80(3) : S347 (2006) 査読無
- ⑫ 岡本巡、熱田裕司、松野丈夫 ラット正常膝およびMIAモデルにおける炎症性 Mediators の発痛特性評価 日本整形外科学会雑誌 80(8) : S1079 (2006) 査読無
- ⑬ 熱田裕司、神保静夫、高桑巧 肩こりの病態と治療 肩こりの病態 僧帽筋の組織循環動態から 東日本整形災害外科学会雑誌 18(3) : 336 (2006) 査読無
- ⑭ 恒川博巳、熱田裕司、小林徹也、松野丈夫 腰椎検診における脊柱アライメントと歩行時姿勢の検討 日本脊椎脊髄病学会雑誌 17(1) : 275 (2006) 査読無
- ⑮ Kobayashi T, Atsuta Y, Takemitsu M, Matsuno T, Takeda N. A prospective study of de novo scoliosis in a community based cohort. *Spine* 31(2) : 178-182 (2006) 査読有
- ⑯ Nakamura S, Atsuta Y. The effects of experimental neurolysis on ectopic firing in a rat chronic constriction nerve injury model. *J Hand Surg.* 31(1) : 35-39 (2006) 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① 恒川博巳、熱田裕司、猪川輪哉 神経性間欠性跛行の発生機序に関する基礎的研究 - 馬尾賦活が異所性発火と後根神経節酸素濃度に及ぼす影響 - 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008.10.23-24 京都市
- ② 熱田裕司、小林徹也、青野貴吉、妹尾一誠 腰椎椎間板ヘルニアに対する 5-HT_{2A}受容体拮抗薬の有用性に関する基礎的研究 第 13 回北海道セロトニン研究会 2008.2.23 札幌市
- ③ 熱田裕司 神経性間欠跛行も実は血管性である? 第 12 回北海道セロトニン研究会 2007.4.24 札幌市
- ④ Tsunekawa H, Kobayashi T, Atsuta Y, 他 5名 Degenerative spinal malalignment and its predictors in 155 volunteers. (Poster No. p351) 2007 AAOS 2007.2.14-18 サンディエゴ市 (アメリカ合衆国)
- ⑤ Atsuta Y, Kobayashi T, Tsunekawa H, Senou I. Aging and spinal posture. SICOT 2007 2007.4.6-8 上海市 (中華人民共和国)
- ⑥ 岡本巡、熱田裕司、松野丈夫 ラット正常膝およびMIAモデルにおける炎症性 Mediators の発痛特性評価 第 21 回日本整形外科学会基礎学術集会 2006.10.19-20 長崎市

⑦ 熱田裕司、神保静夫、高桑巧 肩こりの病態：僧帽筋の組織循環動態から 第 55 回 東日本整形災害外科学会 2006.9.15-16 東京

[図書] (計 2 件)

① 平山光久、伊藤浩、熱田裕司 南江堂 股関節・骨盤の痛み 運動器の痛みのハンドブック (山下敏彦 編) (2007) 143-463

② 熱田裕司 三輪書店 理学療法 MOOK 14 腰痛の理学療法 (伊藤俊一、鶴見隆正 編) (2008) 210-218

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熱田 裕司 (ATSUTA YUJI)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：90167924

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小林 徹也 (KOBAYASHI TETSUYA)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：10400102

研谷 智 (TOGIYA SATOSHI)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：80322907

能地 仁 (NOCHI HITOSHI)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：70396357