

2008 21026A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・
リハビリテーション等の確立

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成21年(2009年) 4月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・
リハビリテーション等の確立

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成21年(2009年) 4月

目 次

I. 班員構成

II. 総括研究報告

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療・リハビリテーション等の確立に関する研究

戸山 芳昭

III. 分担研究報告

1. 高齢者腰痛症の診断法の確立

菊地 臣一

2. 電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立

四宮 謙一

3. 高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変性に関する分子生物学的解析

千葉 一裕

4. 再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新たな治療法の開発

持田 讓治

5. 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発に関する研究

武政 龍一

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果の刊行物・別刷

班 員 構 成

高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・リハビリテーション等の確立に関する研究

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科	教授
研究分担者	中村 耕三	東京大学医学部整形外科	教授
	菊地 臣一	福島県立医科大学整形外科	学長
	四宮 謙一	東京医科歯科大学整形外科	教授
	持田 譲治	東海大学医学部整形外科	教授
	武政 龍一	高知大学医学部整形外科	講師
	千葉 一裕	慶應義塾大学医学部整形外科	准教授
事務局		慶應義塾大学医学部整形外科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL: 03-5363-3812 FAX: 03-3353-6957	
経理事務 担当者	鈴木 文子	慶應義塾大学信濃町研究支援センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL: 03-5363-3879 FAX: 03-5363-3610 Email: fumiko.suzuki@adst.keio.ac.jp	

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・リハビリテーション等の確立

主任研究者 戸山 芳昭 慶應義塾大学整形外科

研究要旨 腰痛の原因は、退行性疾患、椎間板変性、筋力低下、姿勢異常など多岐にわたる。エビデンスのある臨床データと病態解明につながる基礎的知見をさらに蓄積すべく 1)「骨粗鬆症性高齢者腰椎に対する新たな力学的評価法の確立」2)「高齢者腰痛症の病態解明と診断法の確立」3)「電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立」4)「高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変性に関する分子生物学的解析」5)「再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新たな治療法の開発」6)「骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発」を推進した。今後は大規模な患者対照研究へ展開し、高齢者の腰痛症に対する診断・治療・リハビリテーションについてのガイドラインを作成し、国内における研究基盤を確立することで、「腰痛に悩む国民の救済」という社会的インパクトへの直結と臨床現場への還元を目指す。本研究班によって確立された病態に関する新知見・効果的な診断法・低侵襲の革新的治療法を用いて、高齢者の腰痛予防と治療、リハビリテーションへの応用、社会復帰と自立支援を推進し、国民の生活機能改善への一助としていきたい。

A. 研究目的

高齢者における腰痛症の病態解明とその治療法の確立は、緊急性を要する課題のひとつである。そこで、本症にかかわる膨大な治療費や介護費用を抑制し、「腰痛に悩む国民の救済」という社会的インパクトに直結する包括的な総合医療への一助とすることを目的とした。エビデンスに基づいた医療の視点から、効果的な診断基準やガイドラインの作成、疫学データの蓄積、および最適な治療方法と後療法を開発すべく研究をすすめた。

B. 研究方法

1)「高齢者腰痛症の病態解明と診断法の確立」高齢者腰痛症患者の臨床疫学データを大規模に収集し問診票による腰部脊柱管狭窄症の診断ツールの開発

を行った。すなわち、腰下肢痛を有する患者 345 例を対象に、配布した質問項目について、临床上重要な質問項目をOdds比から選択して多変量解析をおこない、前向きデリヴェーション研究により得られた結果から腰部脊柱管狭窄症の高精度な自記式診断サポートツールを開発した。さらに、慢性腰痛患者 7 名と正常ボランティア 5 名を対象に、エコープラナー法による全脳 T2-STAR 強調 fMRI スキャンを施行し、腰部圧迫痛み刺激によって誘発される腰痛特異的な疼痛関連脳活動を検討した。2)「電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立」腰痛患者を対象に、立位・座位・安静時・前後屈時・歩行時においてポータブル型表面筋電計を用いて腰部表面筋電図を

測定し、平均周波数(MPF)解析により筋疲労を評価した。また、脊椎アライメントおよび手術侵襲が立位時の腰部背筋活動に与える影響について、平均振幅(iEMG: integral EMG)を指標に解析した。さらに、独自に開発した仰臥位測定型の105チャンネル超伝導量子干渉素子(SQUID)磁束系を用いて誘発磁界を測定し、腰痛にともなう馬尾障害や神経根障害を体表面から非侵襲的に検出した。3)「高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変性に関する分子生物学的解析」椎間板退行変性に関与する遺伝子をマイクロアレイによってスクリーニングした。さらに、閉経後骨粗鬆症の調節因子であるエストロゲンが椎間板マトリックス代謝に与える影響について、ラット卵巣摘出モデルを用いた椎間板細胞の機能解析をおこなうとともに、エストロゲンとTGF- β シグナルの相互作用がII型コラーゲン遺伝子(*col2a1*)の転写調節機構に与える影響について分子生物学的に検討した。4)「再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新たな治療法の開発」骨髄間葉系幹細胞との共存培養系により活性化された髓核細胞を変性椎間板へ挿入移植する系を確立し、臨床応用への前段階として高品質性および安全性を検証した。5)「骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発」骨粗鬆症性脊椎骨折に対するリン酸カルシウムセメント(CPC)を用いた本邦独自の椎体形成術を開発し、適切な強度を確保するための粉液比、血液混入の影響を検討するとともに、臨床症例にお

ける有効性の検証と低侵襲手技への改良をおこなった。

(倫理面への配慮)

遺伝子研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。検体の提供者からは、書面によるインフォームドコンセントを取得し、特に、個人情報の保護に留意する。臨床研究に関しては、「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」に従いつつ、それぞれの所属施設において個別に倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果および D. 考察

1) 腰下肢痛を有する患者345例を対象に、臨床上重要な質問項目をOdds比から選択して多変量解析をおこない、腰部脊柱管狭窄症の高精度な自記式診断サポートツールを開発した。さらに、慢性腰痛患者と正常ボランティアを対象に、エコープラナー法による全脳T2-STAR強調fMRIスキャンを施行し、腰部圧迫刺激によって腰痛特異的に後帯状皮質が賦活化されることを確認した。2) ポータブル型表面筋電計による腰背部筋活動量は脊椎アライメント異常による腰痛と相関することが明らかとなった。超伝導量子干渉素子磁束系で測定された誘発磁界によって、腰痛にともなう馬尾障害や神経根障害を体表面から非侵襲的に検出できる可能性が示唆された。3) 閉経後骨粗鬆症の調節因子であるエストロゲンが椎間板マトリックス代謝に与える影響について

ラット卵巣摘出モデルを用いて検討をおこない、リガンド結合型エストロゲン受容体 α とTGF- β /p38シグナルの相互作用がII型コラーゲン遺伝子のエンハンサー活性を正に制御することが明らかになった。4) 骨髄間葉系幹細胞との共存培養系により活性化された髓核細胞を変性椎間板へ挿入移植する系を確立し、臨床応用への前段階として高品質性および安全性が確認された。5) 骨粗鬆症性脊椎骨折に対するリン酸カルシウムセメントを用いた本邦独自の椎体形成術を開発し、適切な強度を確保するための粉液比、血液混入の影響を検討するとともに、臨床症例における有効性が検証でき、低侵襲手技への改良が可能となった。

E. 結論

腰痛の原因は、退行性疾患、椎間板変性、筋力低下、姿勢異常など多岐にわたる。過去におこなわれた国民生活基礎調査では、実に国民の1/3以上の人が何らかの腰痛に悩まされており、腰痛は国民生活に直接的、間接的に重大な影響を及ぼしていると考えられる。今後は大規模な患者対照研究へ展開し、高齢者の腰痛症に対する診断・治療・リハビリテーションについてのガイドラインを作成し、国内における研究基盤を確立することで、「腰痛に悩む国民の救済」という社会的インパクトへの直結と臨床現場への還元を目指す。エビデンスのある臨床データと病態解明につながる基礎的知見をさらに蓄積し、疫学的アプローチで高齢者の腰痛を予

防し、低侵襲の治療に加えて社会復帰、自立に向けた効果的なリハビリテーションプログラムを確立することは、患者自身にとどまらず、社会、国にとってきわめて有効と考えられ、今後は、これらの成果を統合することによって、まさに本研究班によって確立された「高齢者の腰痛に係る病態把握・効果的な診断法・低侵襲の革新的治療法」を用いて、高齢者の腰痛予防と治療、リハビリテーションへの応用、社会復帰と自立支援など、国民の生活機能改善への一助としていきたい。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙
2. 学会発表 別紙

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
特になし

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・リハビリテーション等の確立

高齢者腰痛症の診断法の確立

研究分担者 菊地 臣一 公立大学法人福島県立医科大学 理事長兼学長

研究要旨：腰部圧迫刺激を用いた実験的腰痛モデルを開発し、機能的 MRI (functional magnetic resonance imaging; fMRI) を用いてその脳活動を捉え、腰痛における疼痛関連脳活動について検討した。慢性腰痛患者の方が腰部圧迫痛み刺激に対する疼痛域値が有意に低く、不快感が有意に高かった。さらに、慢性腰痛患者では、従来指摘されている痛みに関連した脳賦活部位以外に、後帯状皮質が特徴的に賦活された。今後、腰痛のイメージング診断が期待できる。

A. 研究目的

脳 functional-MRI を用いて、慢性腰痛患者と正常対照ボランティアの疼痛関連脳活動の相違を比較・検討することによって、慢性腰痛患者における疼痛関連脳活動の特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

本実験についての意義について説明し、同意を得られた方を対象とした。被験者の圧痛刺激の部位は L4/5 椎間高位 (Jacoby line) で正中から 5cm 左外側とし、其々の被験者において、実験前に VAS (visual analogue scale) が 3,5 となるシリンジの目盛りを測定しておき、fMRI 撮影時の 3 回の痛み刺激はその目盛りでそれぞれ行った。検査後、検査中の VAS を記憶してもらいながら通常の MRI scan を行った。圧痛タスクは 30 秒間とし、その後 30 秒の安静期を設けた。その間に高速エコープランナー法による脳の T2 強調 MRI スキャンを行った。これを 3 回繰り返した。圧痛タスクは VAS 3,5 の強度で 2 回行った。さらに VAS 3,5 となる圧痛タスクをランダムに取

り入れた 6 分間の実験を行った。正常対照ボランティア (5 名) と慢性腰痛患者 (7 名) を対象に疼痛関連脳活動を比較検討した。

C. 研究結果

慢性腰痛患者の方が腰部圧迫痛み刺激に対する疼痛域値が有意に低く、不快感が有意に高かった。さらに、慢性腰痛患者では、従来指摘されている痛みに関連した脳賦活部位以外に、後帯状皮質が特徴的に賦活された。腰部圧迫痛み刺激で、右半球優位の賦活が認められた。一方、腰部圧迫痛み刺激では、従来指摘されている痛みに関連しているとされる S1,S2 には賦活が認められなかった。VAS=5 の刺激では VAS=3 の刺激と比較し、左半球にも賦活が出現した。

D. 考察

慢性腰痛患者では、腰部圧迫痛み刺激に対しより高い不快感を示し、痛みに関連する脳部位の賦活が増大していることが判明した。さらに、慢性腰痛患者では、従来指摘されている痛みに関連した脳賦活部位以外に、後帯状皮質が特徴的に賦活されるこ

とが明らかとなった。

E. 結論

慢性腰痛に特異的な脳賦活部位は、後帯状皮質である可能性が高い。今後、腰痛のイメージング診断が可能と考えられる。

F. 健康危険情報

腰部を圧迫刺激するため、痛みが増強する可能性がある。

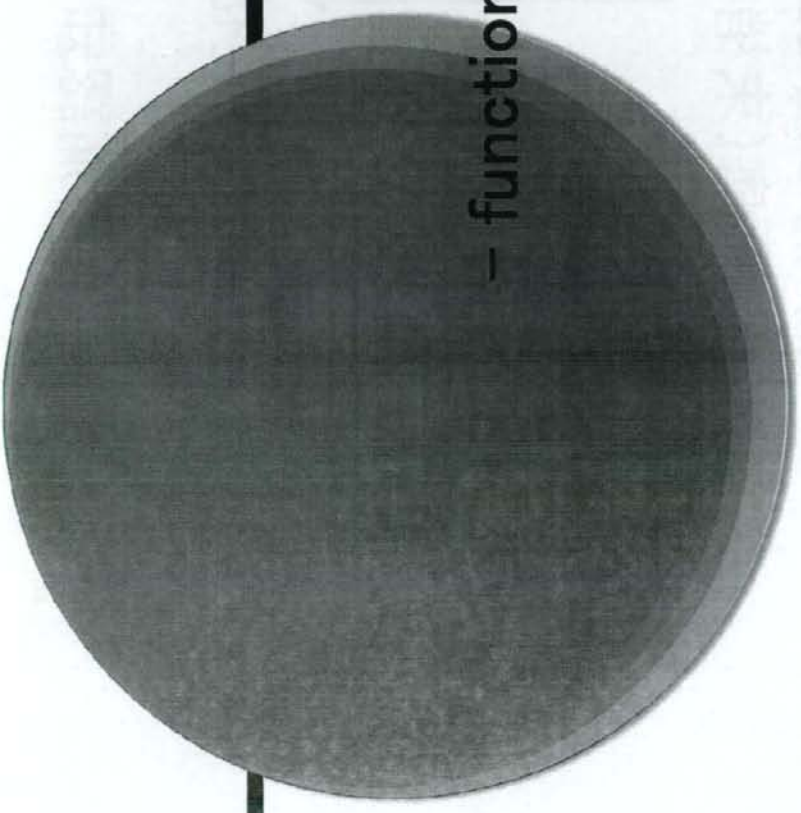
G. 研究発表

1. 学会発表

Y Kobayashi, J Kurata, M Kokubun, T Akaishizawa, M Sekiguchi, S Konno, S Kikuchi: Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients-A functional magnetic resonance imaging study. 35th Annual Meeting, International Society for the Study of the Lumbar Spine, Geneva, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。



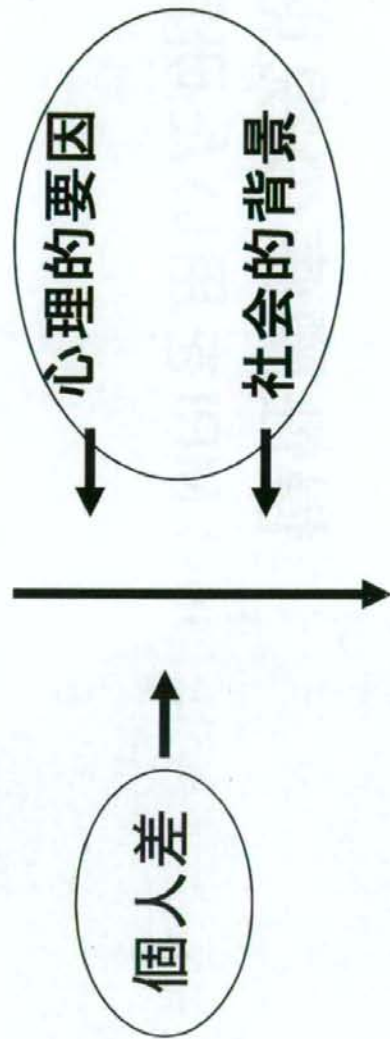
慢性腰痛の視覚化 - functional MRIを用いた研究 -

紺野 慎一 菊地 臣一

公立大学法人福島県立医科大学整形外科教室

慢性腰痛

「痛み」は脳で生じ、変化する
腰痛(末梢の病因)



腰痛の慢性化(中枢性病因)

疼痛認知に異常?

腰痛に関する脳イメージング研究

- 慢性腰痛患者では視床の体積が減少し慢性腰痛患者で前頭運動皮質に強い信号出現

(Apkarian AV, et al. 2004)

- 慢性腰痛患者では中枢での痛み認識が増強

(Giesecke T, et al. 2004)

- 慢性腰痛患者では認知、抑制に関与する脳領域の活動レベルの上昇

(Findlay, et al. 2006)



腰痛に「特異的な」脳活動(evoked response)は不明

目的

- 腰部圧迫痛み刺激モデルを用いて、腰痛に特異的な疼痛
関連脳活動を検討すること

対象

- 慢性腰痛患者：7名
男性5名、女性2名
年齢 22から41歳（最多年代層20歳代）
- 正常ボランティア：5名
男性5名
年齢 22から42歳（最多年代層20歳代）

圧迫方法

- 腹臥位
- 圧迫部位は第4、5腰椎椎間 (Jacob y line) から5 cm 左外側
- 20 ml のシリリンジに25 ml の空気を入れ密封したイソシリンジを用いて、手的に圧迫し、シリリンジを盛量を目定して、約3 cm² であり、おおよそ母指腹部大



圧迫力の決定

- 個人により圧迫の強さを決定
- 撮像前に、撮像時の体位である腹臥位で圧迫部位を押し、visual analogue scale (VAS) で3または5の痛み感覚を引き起こす圧迫力を3回ずつ測定

fMRI実験パラダイム

- 30秒間の安静期と30秒間の圧迫刺激を交互に3回繰り返すブロッック型パラダイム
- 個人ごとに定めたVAS=3の刺激で1回、続いてVAS=5の刺激で1回、各3分間施行
- エコープラナー法による全脳T2*強調MRISキヤンを施行
- 撮像時にそれぞれの刺激における痛みと不快感を記憶して、撮像後に口頭で回答