

---

# 神経根障害の病態生理に関する 基礎的研究

---

(研究課題番号 : 10671337)

平成10～11年度科学研究費補助金  
(基盤研究C) 研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 熱田裕司  
(旭川医科大学医学部)

## はしがき

平成 10 年度から、文部省科学研究費補助金（基盤研究 C）の助成のもとに行われた「神経根障害の病態生理に関する基礎的研究」は 2 年間の研究期間を終了し、ここに研究成果をまとめることになった。研究計画のすべてが達成されたわけではないが、いくつかの新しい有用な知見が得られたと考えられる。報告書の作成にあたり、各分野の専門家の方々からの率直な御批判を願うものである。

## 研究組織

### ・平成 10 年度

|                |       |                 |
|----------------|-------|-----------------|
| <u>研究代表者</u> ： | 熱田裕司  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
| <u>研究分担者</u> ： | 松野丈夫  | (旭川医科大学医学部・教授)  |
|                | 武田直樹  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
|                | 後藤英司  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
|                | 佐藤雅規  | (旭川医科大学医学部・助手)  |
|                | 猪川輪哉  | (旭川医科大学医学部・助手)  |
| <u>研究協力者</u> ： | 小林徹也  | (旭川医科大学医学部・研究生) |
|                | 小野沢 司 | (旭川医科大学付属病院・医員) |

### ・平成 11 年度

|                |       |                 |
|----------------|-------|-----------------|
| <u>研究代表者</u> ： | 熱田裕司  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
| <u>研究分担者</u> ： | 松野丈夫  | (旭川医科大学医学部・教授)  |
|                | 武田直樹  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
|                | 後藤英司  | (旭川医科大学医学部・講師)  |
| <u>研究協力者</u> ： | 小澤一弘  | (旭川医科大学医学部・研究生) |
|                | 小林徹也  | (旭川医科大学医学部・研究生) |
|                | 小野沢 司 | (旭川医科大学付属病院・医員) |

## 研究経費

|          |       |    |
|----------|-------|----|
| 平成 10 年度 | 2,800 | 千円 |
| 平成 11 年度 | 500   | 千円 |
| 計        | 3,300 | 千円 |

## 研究発表

### (1) 学会誌等

- 1) 佐藤雅規、熱田裕司、岩原敏人、猪川輪哉、小林徹也、松野丈夫  
頸髄症に対する PGE1 と電気生理学的指標を用いた術後予後予測の試み  
東日本整形災害外科雑誌 10 : 17-21, 1998
- 2) 小林徹也、熱田裕司、岩原敏人、佐藤雅規、  
急性脊髄損傷に対するヒアルロン酸を用いた脊髄灌流の効果  
日本パラプレジア医学会雑誌 11 : 76-77, 1998
- 3) 猪川輪哉、岩原敏人、熱田裕司、佐藤雅規、小林徹也、松野丈夫、宮田昌伸  
腰部脊柱管狭窄症の下部尿路機能障害  
日本脊椎外科学会雑誌 9 : p60, 1998
- 4) 島崎俊司、熱田裕司、松野丈夫、岡本哲軌、山下泉  
ヒアルロン酸ナトリウムが知覚神経週末に及ぼす機能的影響  
臨床リウマチ 10 : 91-95, 1998
- 5) 佐藤雅規、熱田裕司、岩原敏人、松野丈夫  
実験的脊髄損傷において PGE1- $\alpha$  CD が運動誘発電位に及ぼす効果  
現代医療 vol.30 増刊 II : 153-158 (1499-1504)  
別刷、1998
- 6) 白 躍宏、竹光正和、熱田裕司、松野丈夫  
坐骨神経慢性絞扼モデルの電気生理学的・組織学的研究  
日整会誌 72(8) : S1433, 1998

- 7) Bai YH, Takemitsu M, Atsuta Y, Takemitsu Y.  
Pathology study of rabbit calf muscles after repeated  
compression.  
J. Orthop. Sci. 3: 209-215, 1998
- 8) Sato M, Takemitsu Y, Iwahara T, Ozawa K, Atsuta Y, Muramoto T.  
Three cases of spinal cord tumor originating from the second  
cervical nerve root.  
J. Spinal disorder 11(4): 354-358, 1998
- 9) Okamoto T, Atsuta Y, Shimazaki S.  
Sensory afferent properties of immobilized or inflamed rat  
knees during continuous passive movement.  
J. Bone Joint Surg. 81-B: 171-177, 1998
- 10) Bai YH, Takemitsu M, Atsuta Y, Matsuno T.  
Peripheral mononeuropathy induced by loose ligation of the  
sciatic nerve in the rat: Behavioral, electrophysiological and  
histopathologic studies.  
Exp. Anim. 48(2): 87-94, 1999
- 11) 佐藤雅規、熱田裕司、武田直樹、猪川輪哉、小野沢 司、  
松野丈夫  
頸髄症における術後早期予後の予測  
— PGE1 と電気生理学的指標を用いて—  
日本脊椎外科学会雑誌 10(1): p72、1999

## (2) 口頭発表 (主要学会)

- 1) 熱田裕司  
In vitro 神経標本による解析  
第 10 回 北海道整形外科研究会 1998 年
- 2) 猪川輪哉、岩原敏人、熱田裕司、佐藤雅規、小林徹也、  
松野丈夫、宮田昌伸  
腰部脊柱管狭窄症の下部尿路機能障害  
第 27 回日本脊椎外科学会 1998 年
- 3) 佐藤雅規、熱田裕司、武田直樹、猪川輪哉、小林徹也、  
小野寺司、阿部里見、松野丈夫  
頸髄症の術後予後予測 - Lipo-PGE1 と電気生理学的指標  
を用いて  
第 95 回 北海道整形災害外科学会 1998 年
- 4) 白 躍宏、竹光正和、熱田裕司、松野丈夫  
坐骨神経慢性絞扼モデルの電気生理学的・組織学的研究  
第 13 回日整会基礎学術集会、1998 年
- 5) Kobayashi T., Atsuta Y., Iwahara T., Matsuno T.  
Spinal cord perfusion in rat SCI model.  
WPOA 1998 November
- 6) 熱田裕司、松野丈夫、山下 泉、岡本哲軌、島崎俊司  
関節痛の受容機構とヒアルロン酸の役割  
第 13 回日本臨牀リウマチ学会 1998 年
- 7) 白 躍宏、竹光正和、熱田裕司、松野丈夫  
慢性神経絞扼モデルにおける tranilast の効果：行動学・電気  
生理学・組織病理学的研究  
第 96 回北海道整形災害外科学会 1999 年
- 8) 佐藤雅規、熱田裕司、武田直樹、猪川輪哉、小野沢 司、  
松野丈夫。岩元 純

後根神経節に対する nitric oxide の影響  
第 96 回北海道整形災害外科学会 1999 年

- 9) 小野沢 司、熱田裕司、武田直樹、佐藤雅規、猪川輪哉、  
松野丈夫  
脊髄・神経根機能に対する塩酸サルボグレラートの作用  
第 4 回セロトニン研究会 1999 年
- 10) 竹光正和、白 躍宏、熱田裕司、松野丈夫  
慢性神経膏薬モデルにおける tranilast の効果：  
行動学および組織病理学的研究  
第 64 回日本実験動物学会 1999 年
- 11) 佐藤雅規、熱田裕司、武田直樹、猪川輪哉、小野沢 司、  
松野丈夫  
頸髄症における術後早期予後の予測  
－ PGE1 と電気生理学的指標を用いて－  
第 28 回日本脊椎外科学会 1999 年
- 12) Takemitsu Y, Atsuta Y, Iwahara T, Kamo Y, Onozawa T,  
Takemitsu Y  
Histopathologic study of lumbar extensor muscles in patients of  
lumbar degenerative kyphosis  
4th Combined meeting of spinal and paediatric sections of  
WPOA 1999.

## 研究成果

### 研究Ⅰ：髄核が神経根に及ぼす影響 —異所性発火を指標とした in vivo 実験的研究—

#### 【はじめに】

椎間板ヘルニアにおいては根性疼痛が生ずるが、この病態において脱出髄核が化学的刺激因子として神経根に作用しているか否かは未だ明確とはなっていない。我々は神経根において発生する異所性発火を根性疼痛の指標として解析してきた。今回、髄核を神経根周辺に留置することのみにより異所性発火が誘発されるかについて、in vivo 条件下での解析を行った。また、髄核留置により神経根の伝導障害が生ずるか否かも同時に評価した。

#### 【方 法】

(図1) 実験モデル作成：Wister 系ラット 12 匹を用いた。ハロセン麻酔下に腰椎の片側椎弓切除を行い、第 5-6 腰髄神経根を知覚神経節部まで露出した。同一動物の尾椎から髄核を採取し、露出した神経根周辺に留置して創を閉鎖した。この後動物を飼育し、1,2,4 週にて解析を行った。無処置ラット 6 匹を対照とした。

実験 1 (異所性発火計測)：ハロセン麻酔下にラットを人工呼吸下におき、脳幹部で除脳した上で非動化した。坐骨神経の知覚枝である腓腹神経を露出し、その遠位で切断した。パラフィンプールを作成し、腓腹神経中枢側端より双極銀線電極で神経活動を導出した。この方法により神経根に生じた異所性発火の逆行性伝搬を導出記録した。得られた神経活動上に見られるスパイクの発射頻度を計測し、髄核留置群と対照群で比較した。

実験 2 (神経伝導性評価)：第 3 腰椎レベルで硬膜外背側にカテーテル電極を挿入し、馬尾刺激により坐骨神経より導出される誘発神経電位を測定した。各ラットにおいて髄核留置側と健常側と比較した。

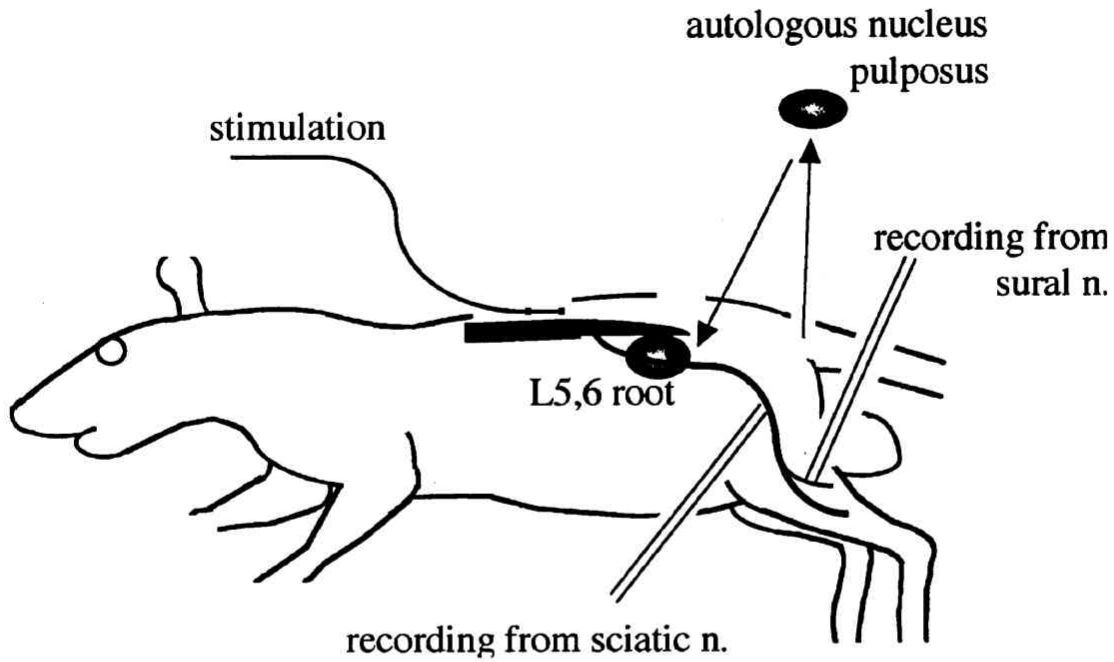


図1 実験モデル模式図

【結 果】

異所性発火計測（図2）：腓腹神経から導出された活動より計測された発射頻度は対照群で平均 45 回/秒であった。一方髄核留置群は 1 週で平均 166 回/秒、2 週で平均 337 回/秒、4 週で平均 273 回/秒であり、高値を示した。

神経伝導性評価：各ラットにおける伝導速度の髄核留置側/健常側比は 1 週で平均 0.97、2 週で平均 0.96、4 週で平均 0.97 であった。



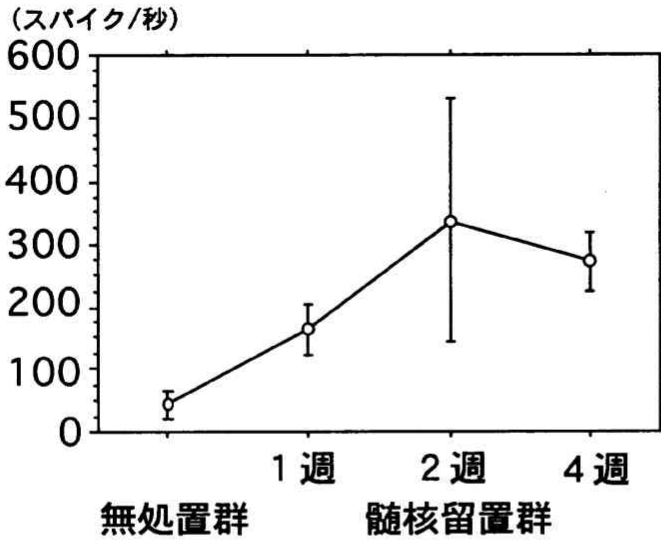


図2 腓腹神経の発射頻度

### 【考 察】

今回の実験結果は、椎弓切除操作による異所性発火への影響がまだ未解決であるが、神経根周囲に髄核が存在することにより神経根後根に由来する異所性発火が誘発される可能性が考えられた。発射頻度は2週でピークを示したことから、髄核の存在に起因して二次的に発現するメディエーターの関与が重要と思われる。従来の研究結果を考慮すると、異所性発火の起源は化学的刺激に対する感受性が高い知覚神経節にある可能性が高い。一方、神経伝導性の評価からすると伝導障害は高度ではなく、麻痺発生には機械的因子が主たる役割を果たすであろうと推定される。今後の課題として、sham手術群を対照として作成し、椎弓切除操作による異所性発火への影響、活動増大が引き起こされる神経線維の種類同定、機械的因子の存在との関係などを検討する必要がある。

## 研究Ⅱ：馬尾圧迫による神経根の NO 感受性変化 - in vivo モデルの異所性発火を指標とした検討 -

### 【はじめに】

神経根性疼痛発生機序については、いまだ不明な点が多い。我々は、これまで in vitro モデルを用いて後根神経節に様々な化学的因子や低酸素負荷を作用させることにより疼痛の起源となりうる異所性発火が誘発されることを報告してきた。最近脱出髄核の培養で nitric oxide (NO) が産生されること、NO 合成酵素が線維輪に観察されることなどが報告され、神経根症状と NO の関係が示唆されている。我々も in vitro モデルで、NO releaser 投与で発火が増強することを確認している。今回、我々は、in vivo モデルで、NO の神経根への影響を確認するために以下の実験を行った。

### 【方 法】

実験には 12 例の Wister 系ラットを用いて以下 2 群作成した。

1 群-馬尾狭窄モデル群 (6 例) -

ハロセンで麻酔下に、第 3 腰椎椎弓切除後、直径 2mm、長さ 8mm のシリコンチューブを硬膜外腔背側へ挿入して、実験的馬尾狭窄モデルを作成し、1 週間飼育した。このチューブは脊柱管横断面積の約 70% を占め、後根神経節より近位で馬尾を圧迫していた (図 3)。

2 群-対照無処置群 (6 例) -

異所性発火の評価に際しては動物をハロセンで麻酔、気管切開し呼吸管理した。脳幹部で除脳した上で非動化し、ハロセン麻酔を停止した。第 4/5 腰椎椎弓間より、尾側硬膜外腔へ直径 0.5mm の硬膜外麻酔用チューブを挿入し、以下の手順で実験を行った。

1. 異所性発火の導出。坐骨神経以下を展開し、腓腹神経を遠位で切断した。切断した腓腹神経中枢側遠位端より、双極銀線電極を用いて逆行性の知覚神経発火活動を導出し、この時点における初期発火頻度をスパイクカウンターで計測した。

2. Sodium nitroprusside (SNP) による発火頻度の変化。挿入したチューブから NO releaser である SNP 10mg/ml 0.1ml を硬膜外腔へ注入し、10 分間の発火活動頻度の変化を観察した。

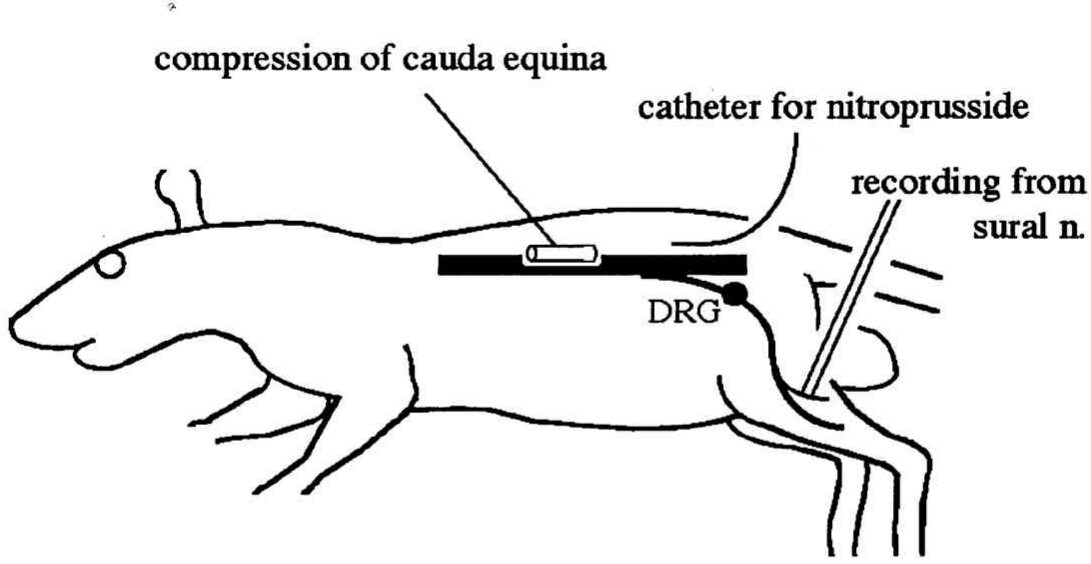


図 3 実験モデル模式図

### 【結 果】

1 群のラットには、両下肢の筋萎縮が観察された。腓腹神経の初期発火活動頻度は、1 群で平均 168.3 スパイク/秒、2 群で平均 45.0 スパイク/秒と 1 群で有意に高頻度を示した。SNP による発火活動頻度の増加は 1 群で平均 347.5 スパイク/秒と有意な増加を示したが、2 群で平均 23.0 スパイク/秒と増加は少なかった（図 4）。

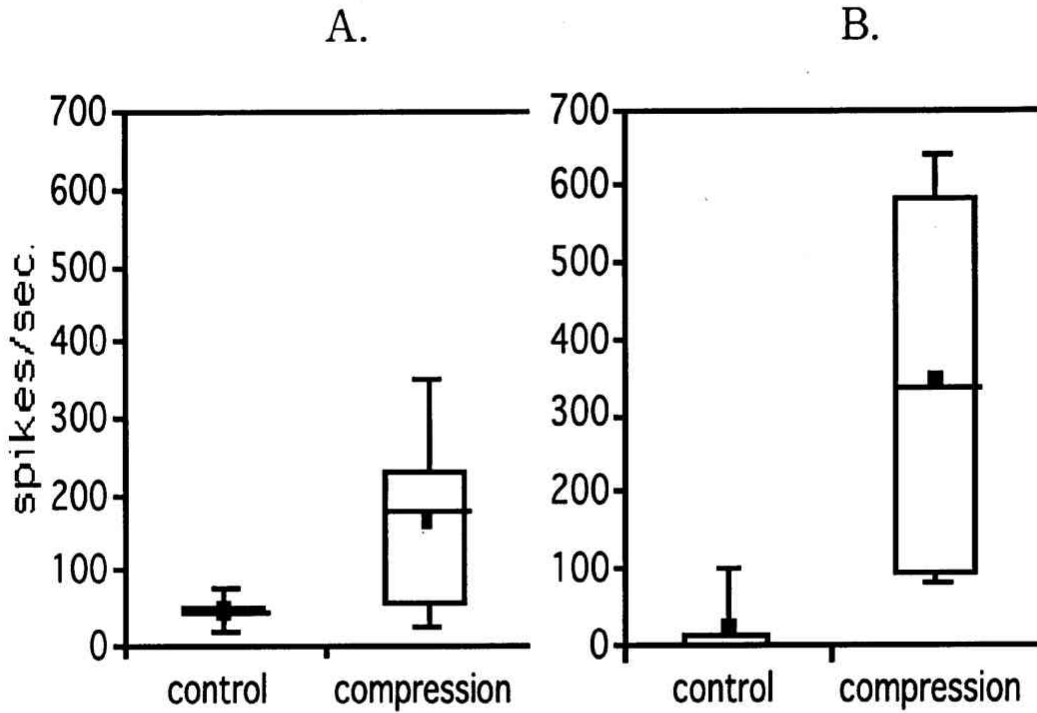


図4. A) 腓腹神経導出の初期発火活動頻度  
B) SNP 10mg/ml 0.1ml を硬膜外腔投与後の発火活動

### 【考 察】

腓腹神経は坐骨神経より分岐する知覚枝であり、主に第5、6腰神経根後根から神経線維を受けている。本実験モデルではそれらの神経根に発生した異所性発火は逆行性にも伝導するため、遠唾で腓腹神経から導出することが可能であった。馬尾圧迫を加えた1週間後では明らかに発射活動が増大しており、異所性発火が発生していることを示唆した。さらに、NOに対しての神経根の感受性は、正常動物では反応がきわめて低かったが、馬尾圧迫後は反応が高度となっていた。従来の研究結果から異所性発火の起源は知覚神経節細胞の可能性が高い。以上より、神経根に対する機械的圧迫の存在は化学的因子に対する防御機構を破綻させ、異所性発火をより発生し易くする機序が存在すると考えられた。