

線維筋痛症の脊髄機構に関わる神経解剖学的知見

江尻侑斗, 亀谷伊織, 濱上陽平, 田口徹
新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科

【背景・目的】 線維筋痛症 (fibromyalgia, FM) は全身の恒常的な痛みを主訴とし、自律神経症状や精神症状などの多様な随伴症状を高頻度に呈する慢性難治性疾患である。本邦で約200万人の患者がいると推計され、日常生活動作やQOLを著しく制限することから、臨床的に重要な問題となっている。近年、FMの基礎研究に資する動物モデルが開発され、その末梢神経機構の一端が解明されてきたが、FMの痛みに関わる中枢神経機構に関する知見は乏しい。そこで本研究では、痛みの神経マーカーを用いた免疫組織化学実験より、FMの脊髄機構に関わる神経解剖学的知見を得ることを目的とした。

【方法】 Nagakuraら¹⁾に準じ、生体アミンの枯渇剤であるレセルピンをラットの背部皮下に連続3日間投与し、FMモデルを作製した(RES群)。同様に、対照群には溶媒のみを投与した(VEH群)。モデル作製の成否はレセルピン投与後の顕著な体重低下から確認した。痛覚過敏の発症が明らかなレセルピン投与後3日目に、左後肢の足底に5%フォルマリンを皮下投与し、化学刺激誘発性疼痛を与えた。投与2時間後、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により深麻酔を行い、リン酸緩衝液と10%フォルマリン液を用いて灌流・固定を行った。L3~L5腰髄を摘出し、凍結組織標本作製した。クライオスタットにて脊髄薄切切片を作成後、痛みの神経マーカーとして汎用されるc-Fosタンパクの発現を指標に、痛みによって活性化される脊髄経路の局在と程度を可視化および定量化した^{2,3)}。なお、本研究は新潟医療福祉大学動物実験委員会の承認を受け、関連する利益相反はない。

【結果】 フォルマリンを投与した足底皮膚を支配するL4~L5腰髄におけるc-Fos陽性細胞の分布を観察したところ、VEH群のフォルマリン投与側では、投与反対側に比べc-Fos陽性細胞数が顕著に増加していた。同様に、RES群のフォルマリン投与側では、投与反対側に比べc-Fos陽性細胞数が顕著に増加していた。また、L4~L5腰髄におけるc-Fos陽性細胞数をカウントしたところ⁴⁾、VEH群に比べ、RES群の後角表層(I-II層)および後角頸部(V-VI層)においてc-Fos陽性細胞数が有意に多かった(図1)。このような変化は隣接する脊髄分節であるL3にもみられた。一方、固有受容器からの感覚入力を密に受ける固有核(III-IV層)ではc-Fos陽性細胞数に群間差はなかった。フォルマ

リン投与反対側の脊髄後角(I-VI層)にもc-Fos陽性細胞数の有意な群間差はなかった。

【考察】 FMモデルの脊髄後角では末梢からの痛み入力に対し、侵害受容経路が強く活性化することがわかった。また、その活性化は隣接する脊髄分節に拡大して生じることがわかった。

【結論】 以上の結果は、FM患者に特徴的な広範囲の痛みを脊髄レベルで説明する神経解剖学的知見になると考えられる。

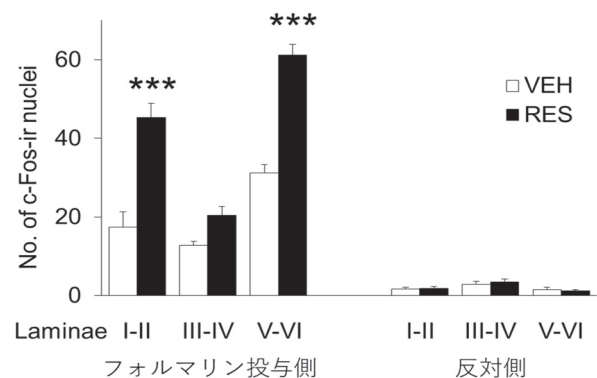


図1. 脊髄後角におけるc-Fos陽性細胞の分布

対照群(VEH)およびレセルピン投与群(RES)のL4~L5腰髄の後角表層(I-II層)、固有核(III-IV層)および後角頸部(V-VI層)における分布を示す。VEH群に対し、RES群の後角I-II層およびV-VI層ではフォルマリン投与側において、c-Fos陽性細胞の有意な増加がみられる。

【謝辞】 本研究は、科研費基盤(B)(JP16H03202)、AMED-CREST(18gm0810010h0603)、新潟医療福祉大学・研究奨励金の助成を受けて行った。

【文献】

- 1) Nagakura Y: Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain*, 146 : 26-33, 2009.
- 2) Taguchi T : Muscular mechanical hyperalgesia revealed by behavioural pain test and c-Fos expression in the spinal dorsal horn after eccentric contraction in rats. *J Physiol*, 564 : 259-68, 2005.
- 3) Hunt SP : Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328 : 632-4, 1987.
- 4) Takahashi Y : Dermatomes in the rat limbs as determined by antidromic stimulation of sensory C-fibers in spinal nerves. *Pain*, 67 : 197-202, 1996.