

腰部脊柱管狭窄症における脳由来神経栄養因子と多面的評価の関連性について

吉田隆紀 (PT)¹⁾²⁾, 川上 守 (MD)¹⁾, 寺口真年 (MD)¹⁾, 峯玉賢和 (PT)¹⁾, 中川雅文 (PT)¹⁾, 山本義男 (PT), 石元優々 (MD)¹⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学紀北分院脊椎ケアセンター

²⁾ 関西医療大学 保健医療学部 理学療法学科

キーワード：腰部脊柱管狭窄症, 脳由来神経栄養因子, 運動療法

はじめに

腰部脊柱管狭窄症（以下、LSS）患者に対する理学療法は、歩行や自転車運動、有酸素運動、筋力、安定性、柔軟性、徒手療法が一般的に行われている¹⁻³⁾。Maura ら⁴⁾ のシステマティック・レビューによると理学療法により痛み、機能障害や能力低下の改善が認められている。そして、一つの運動よりもいくつかの運動を組み合わせた方がより効果があり、有酸素運動と筋力トレーニングやストレッチング、徒手療法を組み合わせた介入が、それぞれ単独で行うよりも効果がある可能性を報告している。また腰痛と心理社会的要因との関連性について多数報告される⁵⁾。LSS 患者に抑うつ傾向が 32% 存在⁶⁾ し、さらに術前に精神医学的な問題がある LSS 症例は、術後成績が不良である報告⁷⁾ がある。これらの報告は、LSS 患者の治療には精神・心理学的な背景を無視できないことを意味する。近年、脳由来神経栄養因子（以下、BDNF）の存在が様々な分野で着目されている⁸⁾。BDNF は神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き、更に学習や摂食、情動、糖代謝などにおいて重要な働きをするタンパク質である⁹⁾。そしてうつ病例における血中 BDNF 濃度の低下¹⁰⁾ ならびにうつ症状との負の相関関係が認められており¹¹⁾、うつ病におけるバイオマーカーとして期待されている。また BDNF は抗うつ薬¹²⁾ や有酸素運動¹³⁾ での上昇が認められている。うつ病でない健常者においても、血中 BDNF とうつ症状と職業上のストレスとの間に負の相関が報告¹⁴⁾ がされており、BDNF は精神的な健康状態を反映させる可能性がある。BDNF と慢性疼痛の関連性を示す研究では、Fukuhara ら¹⁵⁾ は、BDNF の減少は慢性疼痛とうつ病様症状に関連性があるとし、Ishikawa ら¹⁶⁾ は BDNF の不足が細胞障害を引き起こし、慢性疼痛の一要因となると推察している。上記の報告を加味すると LSS 症例に対する理学療法は、身体的因子と非身体的因子としての精神・社会経済的問題などを包括的に評価して取り組む必要がある。そして BDNF の低下がうつ症状と疼痛を引き起こす因子である可能性があるものの、臨床的報告はない。そのため我々は、予備的研究として

腰椎疾患患者に対して精神・心理評価を含めた多面的評価と BDNF との関係を検討し、BDNF の低下は運動の意欲や患者の気分の低下と相関がある結果を得た¹⁷⁾。今回、我々は LSS 症例の理学療法の介入による BDNF の変化に着目した。Maura ら⁴⁾ は、有酸素運動とほかの理学療法を組み合わせた方が効果的とするが、介入結果から考察した報告で留まっている。そこで我々は、BDNF を誘発する負荷量を設定した有酸素運動を取り入れた理学療法を実施し、身体的および精神・心理的を含んだ多面的な評価から理学療法の有効性を検討する。加えて生物学的な指標として BDNF を測定し、LSS 症例と精神医学的な問題との客観的な評価として臨床応用が可能かを検討する。

方 法

対象は 6 週間の当センターの運動療法を実施した LSS 7 名（平均年齢 76.3 ± 5.6 歳）である。評価項目は、体幹・下肢筋力（バイオデックスによる体幹屈曲・伸展、膝関節屈曲・伸展運動）、指床間距離（FFD）、腰痛、下肢痛、下肢しびれの visual analog scale（以下、VAS）、Roland-Morris Disability Questionnaire（以下、RDQ）、チューリッヒ跛行質問票、健康関連 QOL 尺度（以下、SF-36）、身体症状を有する患者の不安・抑うつ尺度（以下、HADS）、痛みに対する不安症状尺度（以下、PASS-20）および血清 BDNF である。運動療法は、ストレッチング（ハムストリングス・臀筋群・腸腰筋・腰背部）、筋力トレーニング（腹筋・背筋・下肢筋）、有酸素運動として体重免荷トレッドミル歩行（20 分）、自転車エルゴメーター（20 分）を実施した。なお有酸素運動の負荷量はカルボネンの $\{(220 - \text{年齢}) - \text{安静時心拍数}\} \times \text{運動強度} + \text{安静時心拍数}$ を用いて運動強度 50% HR で実施した。対象者の測定項目を介入前後の各項目の比較と血清 BDNF の関係を検討した。

結 果

介入により体幹筋力、指床間距離、下肢痛 VAS、RDQ、SF-36 の身体機能、日常役割機能（身体）、社会生活機能、体の痛み、全体的健康感ならびに PASS-20 の認知的不安、回避行動の改善が得られた。平均血清 BDNF 値は、介入前 22,914 ± 4,985.1pg が、介入 6 週後 25,871 ± 11,132.1pg に増加した。血清 BDNF 値と各評価項目の関係をみると、介入前では SF-36 の心の健康と正の相関 ($r = 0.8$) が、介入後では腰痛 VAS と HADS の不安と負の相関 ($r = -0.8$) がみられた。また血清 BDNF 値の変化量は、腰痛 VAS、PASS-20 の身体的不安の変化量と関係し ($r = 0.8$)、重回帰分析でもこれらの因子で有意なモデルが得られた。

考 察

本研究は、LSS 症例に有酸素運動を含んだ理学療法

を実施し、介入前後での BDNF と理学療法介入による評価項目の変化について検討した。当センターの運動療法は、LSS 患者の身体機能、QOL のみならず不安や回避行動の改善に有用であった。本研究では BDNF は、下肢の痛みやしびれ、うつ症状には相関は認められず、腰痛と不安に関連性が認められた。このことは、今回対象症例の腰痛が神経障害による下肢痛・しびれとは異なる発症機序であることを示唆する。今後、症例を増やして進めることで BDNF が腰痛の個別化医療のバイオマーカーとなりうる可能性があるかどうかを検討したいと考えている。

文 献

- 1) 松下 睦：保存的治療に関する新知見. 骨・関節・靭帯. 2003; 16(4): 325-332.
- 2) Backstrom KM, Whitman JM, *et al.*: Lumbar spinal stenosis-diagnosis and management of the aging spine. *Man Ther.* 2011; 16(4): 308-317.
- 3) Bodack MP, Monteiro M: Therapeutic exercise in the treatment of patients with lumbar spinal stenosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; Mar (384): 144-152.
- 4) Maura D, Vidhya R, *et al.*: Therapeutic exercise and manual therapy for persons with lumbar spinal stenosis. *Int J Clin Rheumatol.* 2010; 5(4): 425-437.
- 5) Hoogendoorn WE, van Poppel MNM, *et al.*: Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine.* 2000; 25(16): 2114-2125.
- 6) 松平 浩, 岸本淳司, 他：腰部脊柱管狭窄症の実態. 日本腰痛会誌. 2007; 13(1): 192-196.
- 7) 二階堂琢也, 菊地臣一, 他：日本整形外科学腰痛評価質問票 (JOABPEQ) による腰部脊柱管狭窄症の手術成績の妥当性と限界. 別冊整形外科. 2013; 63: 45-49.
- 8) Thoenen H: Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995; 270(5236): 593-598.
- 9) Bibel M, Barde YA: Neurotrophins. Key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 2000; 14(23): 2919-2937.
- 10) Karege F, Perret G, *et al.*: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002; 109(2): 143-148.
- 11) Brunoni AR, Lopes M, *et al.*: Asystematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11(8): 1169-1180.
- 12) 吉村玲児, 杉田篤子, 他：神経栄養因子 BDNF 仮説の検証. 精神経誌. 2010; 112(10): 982-985.
- 13) Griffin EW, Mullally S, *et al.*: Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 2011; 104(5): 934-941.
- 14) Lang UE, Hellweg R, *et al.*: BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(4): 795-798.
- 15) Fukuhara K, Ishikawa K, *et al.*: Intracerebroventricular 4-Methylcatechol (4-MC) Ameliorates Chronic Pain Associated with Depression-Like Behavior via Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32(6): 971-977.
- 16) Ishikawa K, Yasuda S, *et al.*: Neuroprotection and Repair 4-Methylcatechol prevents derangements of brain-derived neurotrophic factor and TrkB-related signaling in anterior cingulate cortex in chronic pain with depression-like behavior. *Neuroreport.* 2014; 25(5): 226-232.
- 17) 吉田隆紀, 中尾慎一, 他：腰椎疾患と脳由来神経栄養因子と多面的評価の関係について. *J Spine Res.* 2016; 7: 1048-1051.