

リウマチの痛みのメカニズム

山田 久力 九州大学整形外科

(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

Q. 関節リウマチはなぜ痛い？

A. 炎症だから痛い？ 関節が腫れるから痛い？ 壊れた関節が擦れて痛い？

1) なぜ炎症は痛い？ ～炎症性物質の発痛メカニズム～

関節に分布する求心性神経線維¹⁾

- II群線維：太い有髄線維。Ruffini小体、paccini小体などに似た神経終末器官。
生理的関節運動に反応。低反応閾値。
- III、IV群線維：自由終末に侵害受容器（痛み受容器）。高反応閾値
A δ 線維（III群）：細い有髄線維、高閾値機械熱侵害受容器
C線維（IV群）：最も細い無髄線維、ポリモーダル侵害受容器（化学、熱、機械刺激に反応）

侵害受容器（nociceptor or “pain fibres”）とは？²⁾

- 通常高反応閾値。炎症により感作され反応閾値が低下。
損傷組織からのATP、K⁺、炎症性物質、pH低下等が誘導
- 1997年に初めてその一つがクローニング³⁾（Vanilloid receptor-1=VR1）。
C線維に存在する熱感受性イオンチャンネル。
カプサイシン（トウガラシ）にも反応。
VR1ノックアウトマウスは炎症性痛覚過敏を欠く⁴⁾。
- その後A δ 線維に存在する熱感受性レセプター（VRL1）等も発見。
- 機械刺激に反応するレセプターは未だに不明。

各種炎症性物質による発痛の機序（直接刺激と末梢性感作）

ブラジキニン、セロトニン

- 組織損傷に伴い産生。好中球の顆粒中からも放出。
- ブラジキニンは侵害受容線維のブラジキニンレセプターに結合、PKC活性化を介してイオンチャンネルを開く⁵⁾。
- 侵害受容器直接刺激作用に加え感作作用もあり。
- 5-HT₃受容体はそれ自体がイオンチャンネルをもつ⁶⁾。

プロスタグランジン〔主にPGE₂、PGI₂〕、ロイコトリエン

- とともにリン脂質からPLA₂を介して産生されたアラキドン酸の代謝産物
- シクロオキシゲナーゼ（COX）はPG、リボキシゲナーゼはLTを産生。
- COX-2は炎症反応で誘導される（後述）。COX-1は恒常的に発現。
- 神経終末のレセプターに結合すると侵害受容器を感作⁷⁾。
- ステロイドはリン脂質からアラキドン酸を産生するPLA₂を阻害 → PG、LTともに抑制

IL-1、INF- α

- マクロファージ等から産生されるサイトカイン
- 線維芽細胞などを刺激し COX-2 を誘導、PG を産生
→ PG を介した侵害受容器感作用が主⁷⁾。

NGF (神経成長因子)

- TNF α 、IL-1 によって線維芽細胞などから産生⁸⁾。
- VR1 の感作、ブラジキニンレセプター発現上昇など
→ 末梢性痛覚過敏。
- 神経細胞のサブスタンス P、CGRP (calcitonin gene-related protein) の産生増強⁹⁾
→ 中枢性痛覚過敏 (中枢性感作)、Neurogenic inflammation

中枢性感作¹⁰⁾¹¹⁾

- 脊髄内で放出された興奮性アミノ酸 (グルタミン酸など)、サブスタンス P、CGRP (calcitonin gene-related protein) などが脊髄内二次ニューロン反応を増強。
- 対側の侵害受容神経の興奮増強作用も²⁾。
→ 関節炎の左右対称性に関係??

Neurogenic inflammation

- 侵害刺激に反応した自由神経終末からのニューロペプチド放出 (軸索反射)。
- サブスタンス P は線維芽細胞増殖作用、線維芽細胞、マクロファージからの PG、IL-1 産生増強作用をもつ¹⁰⁾。血管拡張、透過性亢進作用などもあり。

2) なぜ関節が腫れると、壊れると痛い? ~関節内の神経分布~**軟部組織¹²⁾**

関節包、靭帯、腱、脂肪パッドに侵害受容線維神経終末が存在。
伸長刺激などに反応 → 関節腫脹による疼痛、圧痛などの原因?
滑膜自体にも神経線維が存在するが、痛みにはあまり反応しない?
→ むしろ Neural inflammation に関係?

軟骨組織

神経線維を欠く

骨組織

骨膜、骨髄での神経線維の存在はよく知られている。
骨皮質内、特に軟骨下骨は?
サブスタンス P、CGRP による免疫染色では存在するという報告も^{13,14)}。
→ 関節破壊に伴う疼痛に関与¹⁵⁾?

【文献】

- 1) Grigg P Properties of sensory neurons innervating synovial joints. *Cells Tissues Organs*. 169 : 218-225, 2001.
- 2) Schaible H.-G., Ebersberger, A., and von Banchet, G. S. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 966: 343-354. 2002.
- 3) Caterina,, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824. 1997.
- 4) Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 405 : 183-7. 2000.
- 5) Dray, A., Patel, I. A., Perkins, M. N. et al. Bradykinin-induced activation of nociception : receptor and mechanistic studies on the neonatal rat spinal cord-tail preparation in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 107 : 1129-1134, 1992.
- 6) Maricq, A. V., Peterson, A. S., Brake, A .J. et al. Primary structure and functional expression of the 5-HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 254 : 432-437, 1991.
- 7) Konttinen, Y. T., Kemppinen, P., Segerberg, M., Hukkanen, M., Rees, R., Santavirta, S., Sorsa, T., Pertovaara, A., and Polak, J. M. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum.* 37 : 965-982, 1994.
- 8) Manni L, Lundeberg T, Fiorito S, Bonini S, Vigneti E, Aloe L. Nerve growth factor release by human synovial fibroblasts prior to and following exposure to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and cholecystokinin-8 : the possible role of NGF in the inflammatory response. *Clin Exp Rheumatol* 2003. Sep-Oct ; 21 (5) : 617-24.
- 9) Donnerer , J., Schuligoi, R., Hope, P J., et al. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue : evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 49 : 693-, 1992.
- 10) Keeble JE, Brain SD. A role for substance P in arthritis? *Neurosci Lett.* 361 : 176-9. 2004.
- 11) Nissalo, S., Hukkanen, M., Imai, S., Törnwall, J, and Konttinen, Y.T. Neuropeptides in experimental and degenerative arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966 : 384-399, 2002.
- 12) Mapp, P. I. Innervation of synovium. *Ann. Rheum. Dis.* 54 : 398-403, 1995.
- 13) Mach, D.B., Rogers, S.D., Sabino, M.C., Luger, N.M., Schwei, M.J., Pomonis, J.D., Keyser, C P., Clohisy, D. R., Adams, D.J., O'Leary, P., and Mantyh, P.W. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience.* 113 : 155-66, 2002.
- 14) Wojtys, E.M., Beaman, D.N., Glover, R.A., and Janda, D. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthroscopy* 6 : 254-263, 1990.
- 15) Niv, D., Gofeld, M., and Devor, M. Causes of pain in degenerative bone and joint disease : a lesson from vertebroplasty. *Pain* 105 : 387-392, 2003.