

## 変形性膝関節症、腰痛に対応した痛み評価モデルにおける 非ステロイド性抗炎症薬の有効性を新たに発見

ライオン株式会社（代表取締役社長・濱 逸夫）は、頭痛や生理痛の他、身体の様々な痛みの症状に対して、より最適な一般用医薬品を開発するため、鎮痛成分の有効性に関する基礎研究を行っております。そしてこの度、当社は変形性膝関節症、腰痛の病態に対応した評価モデルにおける、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やアセトアミノフェンの経口投与による有効性を発見し、新たな有効性発現メカニズムの存在を示唆する結果を得ました。本成果は、第10回日本運動器疼痛学会（2017年11月18、19日、福島市）で発表しました。

### ■研究の背景

年齢を重ねると共に、関節の痛みや腰痛を訴える人は増加します（厚生労働省 平成28年国民生活基礎調査）。これらの身体の痛みは、それぞれ発生メカニズムが異なっていることが明らかになっています。

例えば、関節痛の中でも「変形性膝関節症」は患者数が多く、国内で症状のある人は1000万人と推定されています（厚生労働省 平成19年「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会」報告資料）。「変形性膝関節症」は、膝関節に存在する軟骨組織の変性・磨耗を特徴とした疾患です。外傷や加齢などの影響により、膝関節でクッションの役割をしている軟骨組織が変性したり磨耗したりすると徐々に関節の構造が壊され、関節の炎症などが原因となって痛みが引き起こされます。また、痛みが持続的に起こるため、神経の通り道である脊髄で痛みの伝達異常（中枢性感作）を起こし、少しの刺激でも痛みを感じたり、痛みの元となっている部位の周辺部まで痛みを感じたりしてしまうこと（二次痛覚過敏）が知られています。

また、腰痛については、原因を特定できない腰痛（非特異的腰痛）が全腰痛の85%を占めると報告されています（Dayo RA, et al, *JAMA* 1992）。非特異的腰痛の原因の1つである「筋・筋膜性疼痛」は、筋肉に過剰な負荷がかかることによって生じます。前傾などの姿勢を続けていると、筋肉に持続的な負荷がかかります。その結果、筋肉の中で痛みを引き起こす物質が産生されたり、痛み受容神経が活性化されることによって、痛みが引き起こされると考えられています。

一方、一般用医薬品の鎮痛成分として広く用いられているアスピリンやイブプロフェン等のNSAIDsは、痛みに対し、主に痛み物質を発生させる酵素のCOX-2<sup>\*1</sup>の働きを阻害する事で効果を発揮すると考えられてきましたが、近年、COX-2の働きを阻害する以外にも多様な鎮痛メカニズムがあることが報告されています。また、アセトアミノフェンは、主に中枢に作用して鎮痛効果を発揮すると考えられており、複数の鎮痛メカニズムが報告されています。

そこで、関節痛や腰痛のように発生メカニズムが異なる痛みに対して、鎮痛成分の効果も異なるのではないかと考え、「変形性膝関節症」および「筋・筋膜性疼痛」の病態をそれぞれ反映させたモデルを用いて、各鎮痛成分の効果を確認しました。

※1:体内で痛み物質を発生させる酵素。NSAIDsはCOX-2を阻害することによって痛みを止める作用がある

## ■ 研 究 結 果

### 【変形性膝関節症】

#### 1) 変形性膝関節症の病態を反映させた評価モデルの選定

膝関節内に薬剤を投与する事により、変形性膝関節症と同様に膝関節の軟骨組織が徐々に磨耗したり消失したりすることで、関節炎などの痛みが持続するモデルを作製しました。

#### 2) アスピリン、ロキソプロフェンを経口投与する事により、モデルにおいて中枢性感作による二次痛覚過敏を改善することを発見。同時に、COX-2 非依存的なメカニズムが存在する可能性を発見

1) のモデルを用い、中枢性感作の代表的な症状である二次痛覚過敏について、一般用医薬品の鎮痛薬としてよく用いられる各種 NSAIDs 及びアセトアミノフェンを経口投与したときの痛みの閾値（痛みが生じる最低限の刺激の強さ）を用いて評価しました。その結果、アスピリンとロキソプロフェンは閾値が改善し、有意な鎮痛効果が認められました。一方、イブプロフェンやアセトアミノフェンには有意な鎮痛効果が認められませんでした。また COX-2 のみを阻害する薬剤のセレコキシブが有効性を示さなかったことから、アスピリンやロキソプロフェンには従来から知られている COX-2 阻害とは別の鎮痛メカニズムが存在することが示唆されました。

方法：変形性膝関節症モデルに各成分を経口投与し、1 時間後の二次痛覚過敏を評価。  
各有効成分の投与量は、一般用医薬品 1 回最大服用量（アスピリン 750mg、ロキソプロフェン 68.1mg、イブプロフェン 200mg、アセトアミノフェン 300mg）に基づき、体重 1kg あたり 0.3 倍量にて投与。  
医療用に用いられるセレコキシブは、変形性関節症の用法用量（100mg/回）に基づき、体重 1kg あたり 0.3 倍量にて投与。

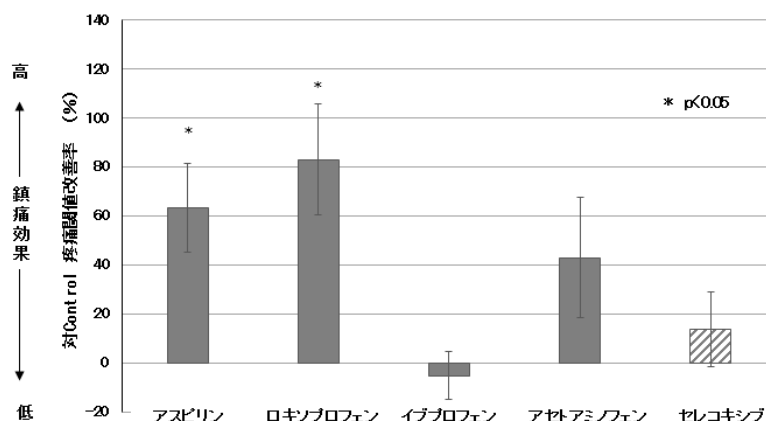


図1 変形性膝関節症モデルの中枢性感作に対する NSAIDs の効果

### 【腰痛】

#### 1) 筋・筋膜性疼痛に着目した評価モデルの選定

足の筋肉に伸張性収縮負荷<sup>※2</sup>を繰り返し行うことにより、筋肉に痛みを生じさせたモデルを作製しました。

※2: 筋肉を伸ばしながら収縮させること

#### 2) 一般用医薬品として用いられる NSAIDs やアセトアミノフェンを経口投与することにより、モデルにおいて筋・筋膜性疼痛を改善することを発見。同時に、COX-2 非依存的なメカニズムが存在する可能性を発見

1) のモデルを用い、各種 NSAIDs およびアセトアミノフェンを経口投与した際の痛みの閾値（痛みが生じる最低限の刺激の強さ）を評価しました。その結果、すべての NSAIDs 及びアセトアミノフェンで閾値が上昇し、有意な鎮痛効果を認めました。COX-2 のみを阻害する薬剤のセレコキシブは有効性を示さなかったことから、これらの NSAIDs は従来知られてきた COX-2 阻害以外の鎮痛メカニズムが存在する事が示唆されました。

方法：筋・筋膜性疼痛モデルに各成分を経口投与し、1～4時間後までの鎮痛効果を合算。各有効成分の投与量は、一般用医薬品1回最大服用量（アスピリン 750mg、ロキソプロフェン 68.1mg、イブプロフェン 200mg、アセトアミノフェン 300mg）に基づき、体重 1kg あたり 0.5 倍量にて投与。医療用に用いられるセレコキシブは、腰痛症の用法用量（100mg/回）に基づき、体重 1kg あたり 0.1 倍量にて投与。

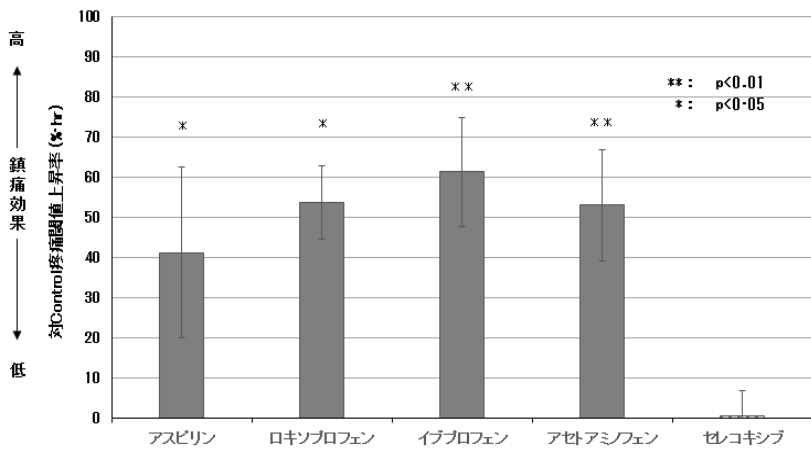


図2 筋・筋膜性疼痛モデルにおける NSAIDs の効果

■ 今後の展開

「変形性膝関節症」及び「筋・筋膜性疼痛」のモデルを用いた検討において、一般用医薬品に用いられている NSAIDs やアセトアミノフェンの新たな有効性を発見しました。

当社は、本技術を応用し、今後、高齢化に伴い有訴者の増加が予想される膝や腰などの痛みに悩む人の日常生活をサポートする新たな鎮痛薬を開発してまいります。

< 学会発表概要 >

【第10回日本運動器疼痛学会】  
 ◎発表日 2017年11月18,19日  
 ◎会場 コラッセふくしま  
 ◎演題 「変形性膝関節症モデルにおける二次痛覚過敏に対する NSAIDs の効果」  
 工藤 康史<sup>1)</sup>，北原 美優<sup>1)</sup>，御子柴 茂郎<sup>1)</sup>，有田 淳哉<sup>1)</sup>，近 亮<sup>1)</sup>，水村 和枝<sup>2)</sup>  
 「筋・筋膜性疼痛の機械痛覚過敏に対する NSAIDs の鎮痛効果」  
 下平 哲大<sup>1)</sup>，御子柴 茂郎<sup>1)</sup>，有田 淳哉<sup>1)</sup>，近 亮<sup>1)</sup>，田口 徹<sup>3)</sup>

1) ライオン株式会社 研究開発本部 薬品研究所  
 2) 中部大学 生命健康科学部 理学療法学科  
 3) 新潟医療福祉大学 医療技術学部 理学療法学科

以上

お問い合わせ窓口  
 <報道関係の方> コーポレートコミュニケーションセンター 03-3621-6661  
 <消費者の方> お客様センター 0120-813-752