

図9 第12胸椎椎体偽関節部に骨セメント(PMMA)を経皮的に注入(矢印)した術後早期より腰背部痛は著明に改善した。

痛患者の治療は難渋する。このような症例では心理的、社会的要因が関与する場合があります。心理療法の併用や社会的ケアシステムの利用などの集学的治療の必要性も念頭に入れ、治療にあたることが重要である。

### おわりに

骨粗鬆症に伴う腰背部痛の原因には、椎体骨折、偽関節、脊柱変形、骨吸収亢進など種々のものが考えられる。そのため、個々の病態を把握し、治療法を選択することが重要であると考えられる。

### 文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の薬物治療。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版，4-14，ライフサイエンス出版，東京，2006。
- 2) 熱田裕司，竹光正和，小林徹也ほか：姿勢異常と腰痛—筋原性疼痛の要素について—，骨・関節・靭帯 16：791-791，2003。
- 3) Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al：Origins of skeletal pain：sensory and sympathetic innervation of mouse femur. *Neruoscience* 113：155-166, 2002。
- 4) Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H, et al：Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone* 39：1107-1115, 2006。
- 5) 山崎 謙：リセドロネート投与による短期血清 NTX の変化と腰痛の軽減効果の検討，*Prog Med* 24：1309-1315，2004。

## 骨組織における神経分布と痛み

射場 浩介\*<sup>1)</sup> 山下 敏彦\*<sup>2)</sup>

骨組織に分布する神経は、骨膜以外に皮質骨・海綿骨や骨髓腔内など広い範囲に存在する。神経線維では、有髄のA $\beta$ 線維とA $\delta$ 線維や無髄のC線維が確認されており、交感神経線維の分布も認めている。また、感覚神経終末端に存在する感覚受容器や神経終末より放出される神経ペプチドについても種々のものが骨組織内で確認されている。一方、これらの神経や感覚受容器、神経ペプチドの骨組織における役割についてはいまだに不明な点が多い。最近では、骨吸収亢進状態を呈する疾患で生じる疼痛は、破骨細胞活性化に伴う酸性環境が骨組織内に分布する酸受容体を介して侵害受容性神経を興奮させて生じることがわかってきた。今後、さらに研究が進み、骨組織における神経の役割について解明されていくことを期待する。

**Control of bone remodeling by nervous system.**

### *Nerve distribution and pain in bone tissue.*

*Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine.*

*Kousuke Iba, Toshihiko Yamashita*

The nerve fibers extensively innervate bone such as periosteum, compact and trabecular bone, and bone marrow space. Regarding as nerve fibers, there are myelinated fibers as A $\beta$  and A $\delta$  fibers, and unmyelinated fibers as C fiber, further, sympathetic nerve fibers also innervated bone tissue. In addition to nerve fibers, several receptors such as nociceptors at the terminal of the fibers, and released many kinds of neuropeptides were identified in the bone. On the other hand, most of roles concerning the nerve fibers, receptors and neuropeptides in bone were still unknown. Recently, bone pain of musculoskeletal disease is recognized to be related pathological condition at increasing bone resorption. It is thought to be a mechanism that a highly acidic condition at a bone compartment due to proton released from activated osteoclast stimulated acid sensing receptor as a nociceptor, and afferent signal induced bone pain.

\*札幌医科大学医学部整形外科 <sup>1)</sup> 講師 (いば・こうすけ) <sup>2)</sup> 教授 (やました・としひこ)

はじめに

骨の知覚は骨膜に分布する神経線維の受容器が刺激されたときにだけ生じ、骨皮質や骨髄には神経線維がないと考えられてきた<sup>1)</sup>。しかし、その後の研究により知覚神経線維が骨内や骨髄内にも分布することが明らかとなってきた。また、外部刺激に対する入力末端装置である種々の感覚受容器も骨組織内の神経終末に存在することがわかってきた。本稿では、骨組織における神経線維や感覚受容器の分布について概説する。また、当教室で行っている骨性疼痛に関係する研究について紹介する。

神経線維と感覚受容器

知覚神経線維には、有髄のAα/β線維とAδ線維、無髄のC線維がある。主に、Aα/β線維は触覚・振動覚・深部覚を伝え、Aδ線維は鋭い痛み、C線維は鈍い痛みを伝える<sup>2)</sup>。また、感覚神経線維の末梢端は種々の感覚受容器の形態をとる(図1)。感覚受容器には関節の位置や運動速度、靭帯や関節包への張力や圧を感知する固有感覚受

容器(proprioceptor)、“生体組織を損傷するか、あるいは損傷する可能性をもつ有害な刺激”である侵害刺激を感知する侵害受容器(nociceptor)がある<sup>3)</sup>。固有感覚受容器はAα/βとAδ線維に支配される。侵害受容器は自由神経終末の形態をとり、Aδ線維とC線維に支配されている。この侵害受容器には機械的侵害刺激のみに反応する高域値機械受容器と、機械的刺激のほか化学的刺激や熱刺激にも反応するポリモーダル受容器(poly-modal receptor)がある。とくに、ポリモーダル受容器は骨腫瘍や炎症疾患などで生じる骨組織への侵害受容に重要な役割をもつ<sup>4) 5)</sup>。ポリモーダル受容器の微細構造は、自由神経終末部に数百μmにわたるビーズ状の膨らみを呈し、その一部はシュワン鞘に覆われず基底膜が露出している<sup>5) 6)</sup>。この部分が受容器とされ、骨・骨膜組織や関節包に存在する<sup>7)</sup>。また、侵害受容器は感覚の受容機能だけでなく効果器としての機能も有する。侵害受容器から有害信号が求心性に伝達されると、軸索反射によりほかの侵害受容線維末端から神経ペプチドが放出される。神経ペプチドには

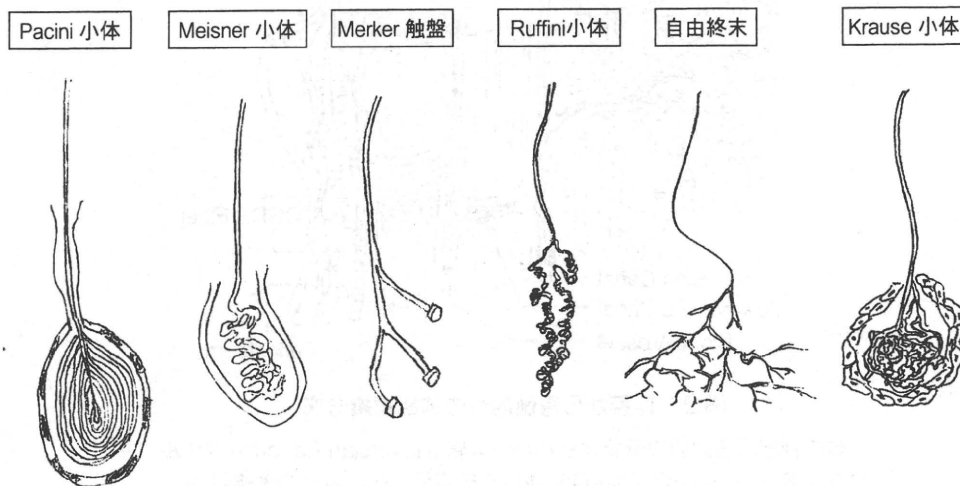


図1 知覚神経の感覚受容器

求心性神経終末の受容器には、囊に包まれた球状あるいは錐状の形態をとるものや自由終末の形態をとるものがある。侵害受容器は自由神経終末の形態をとる。

(花岡一雄ほか改変)

サブスタンスP, ニューロキニンAおよびK, ソマトスタチン, CGRP (calcitonin gene related peptide), VIP (vasoactive intestinal polypeptide) などがある。侵害受容器末梢組織に放出された神経ペプチドは、末梢血管拡張・透過性亢進、肥満細胞からのヒスタミン放出などの作用を及ぼし神経原性炎症を引き起こす<sup>4)</sup>。いくつかの神経ペプチドは骨組織内で同定されており、神経線維や侵害受容器が機能していることを示している。

### 骨と神経分布

骨膜は神経、血管に富み、自由神経終末と固有感覚受容器のいずれも存在する。また、骨膜の表層や内層に疼痛関連の神経ペプチドであるサブ

スタンスP陽性の神経線維が同定されている<sup>8)</sup>。

さらに骨基質や骨髄中にもハバース管やフォルクマン管を通じて神経が分布する。A $\beta$ ・A $\delta$ 線維C線維のいずれもが骨組織全体に広く分布している<sup>9)</sup>(図2)。さらに、骨髄、骨皮質、骨膜にサブスタンスPやCGRP陽性の神経線維が同定されており<sup>9)10)</sup>(図3)、筆者らの研究でもマウスの大腿骨骨髄内にCGRP陽性の神経線維を免疫組織染色で同定している(unpublished)。無髄神経の分布密度は骨膜が最も高いが、体積で考えた場合には骨髄腔に分布する神経が最も多いことが報告されている(図4)。また、皮質骨や海綿骨内の神経線維は、骨幹部と比較して近位・遠位骨端部に高密度に分布している。一方、骨髄腔では近位骨

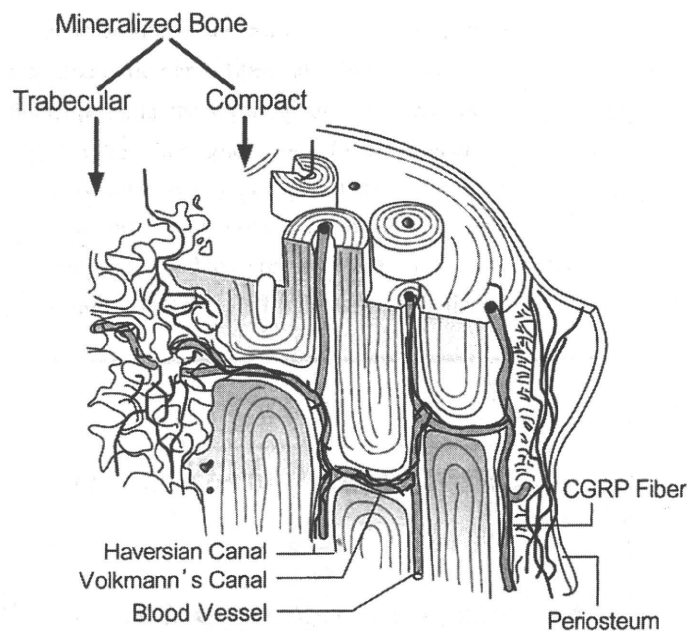


図2 骨膜から骨髄内への神経線維分布

骨の神経は骨周囲の骨膜からハバース管(Haversian Canal)やフォルクマン管(Volkmann's Canal)を通じて皮質骨(compact)や海綿骨(trabecular)内に分布する。

(文献9より改変引用)

CGRP : calcitonin gene related peptide, VIP : vasoactive intestinal polypeptide

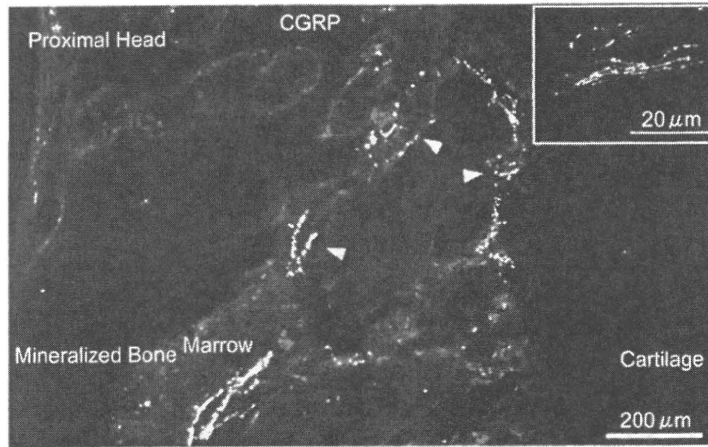


図3 マウス大腿骨近位端における CGRP 陽性神経の分布

CGRP 陽性神経線維が骨組織中に広く分していることがわかる。  
 Mineralized Bone：皮質骨＋海綿骨，Marrow：骨髓腔，Proximal Head：大腿骨近位骨端部，CGRP：calcitonin gene related peptide  
 (文献9より改変引用)

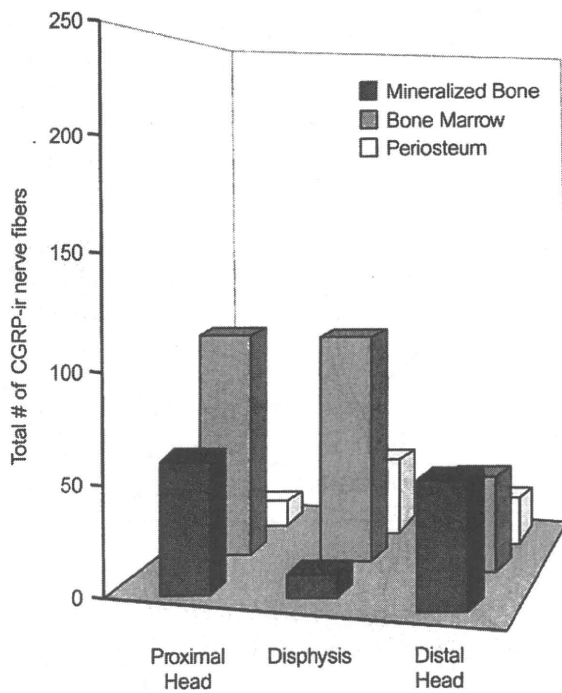


図4 単位体積あたりの CGRP 陽性神経線維の分布体積

マウス大腿骨近位骨端部 (Proximal Head)，骨幹部 (Diaphysis)，遠位骨端部 (Distal Head) における mm<sup>3</sup> あたりの CGRP 陽性神経線維が分布している体積。

Mineralized Bone：皮質骨＋海綿骨，Bone Marrow：骨以外の骨髓腔，Periosteum：骨膜，CGRP：calcitonin gene related peptide

(文献9，17より改変引用)

端部の神経分布密度が最も高く，骨幹部，遠位骨端部と続く(図4)。有髄神経の分布も同様の傾向を認めている<sup>9)</sup>。

### 骨と交感神経系

交感神経は骨膜や骨組織に分布するとともに，骨組織内の血流や造血系細胞の分化や機能の調節

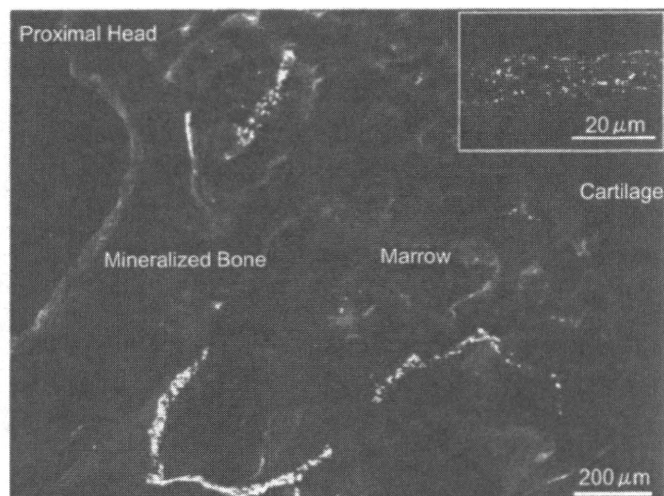


図5 骨組織内の交感神経線維の分布

骨組織内の TH 陽性交感神経線維はらせん状の形態を呈して分布している。

Mineralized Bone: 皮質骨+海綿骨, Marrow: 骨髓腔, Proximal Head: 大腿骨近位骨端部, TH: tyrosine hydroxylase  
(文献9より引用)

をしている<sup>11) 12)</sup>。骨組織内の tyrosine hydroxylase (TH) 陽性の交感神経線維はらせん状の形態を呈しており、ほかの知覚神経線維が直線状の形態を呈することと比較して特徴的である<sup>9)</sup>。これはハバース管内を通る血管を取り巻くように分布しているためと考えられている(図5)。交感神経の分布密度は骨膜と皮質骨・海綿骨では遠位骨端部が高く、骨髓腔では近位骨端部が高いとされている<sup>9)</sup>。

### 骨の疼痛発症メカニズム

近年、骨性疼痛の発症メカニズムに関する研究が進んでいる。とくに、がんの骨転移<sup>13)</sup>や骨粗鬆症<sup>14)</sup>、骨 Paget 病<sup>15)</sup>などの骨吸収亢進状態を呈する疾患において骨性の疼痛を伴うことがわかってきた。これらの疾患では、破骨細胞の活性化に伴う骨吸収亢進状態を呈している。骨吸収亢進に伴

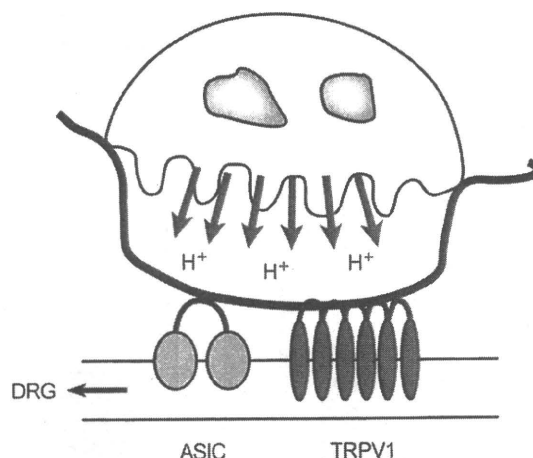


図6 骨吸収亢進状態における疼痛発症メカニズム

破骨細胞が産生する酸が TRPV1 や ASIC などの酸受容体を介して骨に分布する侵害受容性神経を興奮させることにより痛みを引き起こす。

DRG: 後根神経節

(文献7, 17より改変引用)

TH: tyrosine hydroxylase

い、破骨細胞が産生する酸が増加して局所のpHが低下する。また、骨組織内には酸受容体であるTRPV1 (transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member 1) やASIC (acid-sensing ion channel)が存在する<sup>16)</sup>。これらの受容体を介して骨に分布する侵害受容性神経を興奮させて痛みを引き起こすと考えられている(図6)<sup>17)</sup>。

**卵巣摘除 (OVX) マウスを用いた  
骨粗鬆症性疼痛の研究**

現在、筆者らはOVXマウスを用いて、骨粗鬆症に伴う疼痛の発生メカニズムについて研究を進めている。これまでに行った行動学的評価や免疫組織学的評価によると、骨粗鬆症モデル(OVX)マウス

スでは偽手術 (sham) マウスと比較して疼痛閾値の有意な低下を呈した(図7)。また、一次求心性神経からの侵害信号が入力される脊髄後角でc-Fosの発現増強を認めた。c-Fosは痛み刺激による脊髄後角ニューロンの活性化指標として用いられる。さらに、興味深いことに、破骨細胞機能を抑制する骨吸収抑制剤のビスホスホネート (BP) を投与すると、低下した疼痛閾値の改善を認めた(図7)。このことは骨組織内の侵害受容性神経に存在する酸受容体が活性化して疼痛を引き起こしていることを示唆している。

一方、最近の研究結果では、骨粗鬆症モデルマウスで誘発された疼痛域値低下がTRPV1拮抗薬を用いても改善することが明らかとなった。しか

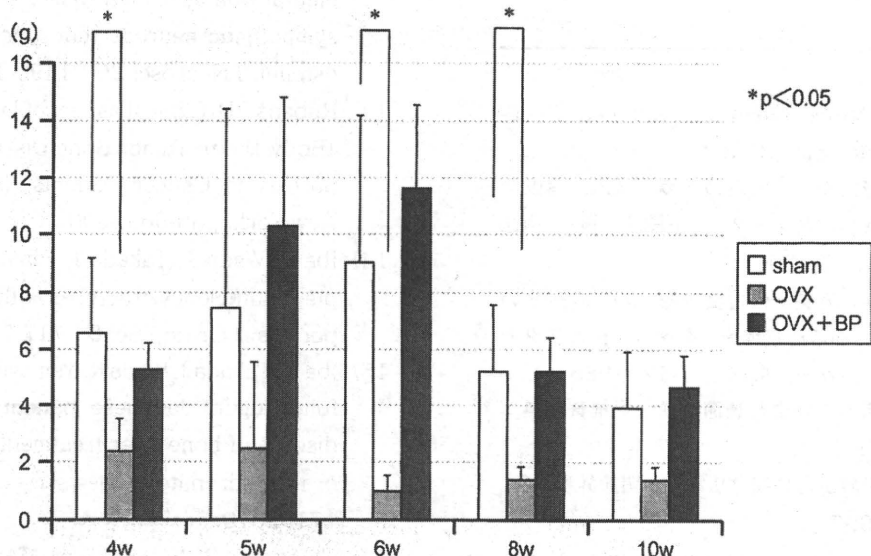


図7 骨粗鬆症モデルマウスにおける疼痛域値の変化

骨粗鬆症 (OVX) 群は偽手術 (sham) 群と比較して疼痛域値の有意な低下を認め、さらにビスホスホネート (BP) 投与で疼痛域値の改善を認めた。OVX後4, 5, 6, 8, 10週後に von Frey testによる疼痛行動評価を行った。また、sham群、OVX後にBPを投与した群 (OVX + BP群) と疼痛域値を比較検討した。

(筆者ら作成)

ASIC : acid-sensing ion channel, BP : ビスホスホネート, TRPV1 : transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member 1

し、その改善効果はBPによる改善効果と比較して低かった(unpublished)。このことは破骨細胞が活性化した骨吸収亢進状態に伴う疼痛が、TRPV1を介したメカニズム以外によっても発生していることを示唆している。今後、骨組織における神経線維や感覚受容器の機能や疼痛発症メカニズムに関するさらなる研究が必要である。

## おわりに

骨組織における神経分布とその機能を解明することは、骨組織における種々の病態の把握やその治療方法の確立につながる。近年、この分野における基礎的・臨床的研究が盛んに行われており、今後、骨組織における疼痛発症のメカニズムがさらに解明されることが期待される。

## 文 献

- 1) Bonica JJ: Management of pain Lea & Febiger, Philadelphia. 1953.
- 2) 小畑浩一, 野口光一: 痛みのメカニズム, 運動器の痛み 診療ハンドブック (山下敏彦 編). 南江堂, 東京. p2-17, 2007.
- 3) 花岡一雄, 橘 直矢: 侵害受容器. わかりやすい神経系の話. “痛みの伝導系”を探る. 日本アクセル・シュプリンガー, 東京. p7-12, 1985.
- 4) 熊澤孝朗: 痛みの発生と調節機構. 脊椎脊髄 4: 271-279, 1991.
- 5) 熊澤孝朗: 関節からの痛覚伝導系. 関節外科 16: 890-900, 1997.
- 6) Meslinger K: Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings ('free nerve endings') in different tissues. (Kumazawa T, et al ed), Progress in brain research, vol. 113, The polymodal receptor: A gateway to pathological pain. Elsevier, Amsterdam. p273-298, 1996.
- 7) 山下敏彦: 骨・関節の疼痛メカニズム. クリニカ 34: 7-12, 2007.
- 8) McLain RF, Weinstein JN: Orthopaedic surgery (Wall PD and Melzack R ed) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh. p1095-1112, 1994.
- 9) Mach DB, Rogers SD, Sabino MCE, et al: Origins of skeletal pain: pain and sympathetic innervation of the mouse femur. Neurosci 113: 165-166, 2002.
- 10) Bjurholm A, Kreicberg A, Brodin E, et al: Substance P and CGRP immunoreactive nerves in bone. Peptides 9: 165-171, 1988.
- 11) Hohmann EL, Elde RP, Rysavy JA, et al: Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal peptide-containing nerve fibers. Science 232: 868-871, 1986.
- 12) Asmus SE, Parsons S, Landis SC: Developmental changes in transmitter properties of sympathetic neurons that innervate the periosteum. J Neurosci 20: 1495-1504, 2000.
- 13) Rubens RD: Clinical aspect of bone metastasis. (Body JJ ed) Tumor Bone Disease and Osteoporosis in Cancer Patients. Marcel Dekker, New York. p85-96, 2000.
- 14) Iba K, Wada T, Takada J, Yamashita T: Multiple insufficiency fractures with severe osteoporosis. J Orthop Sci 8: 717-720, 2003.
- 15) Iba K, Takada J, Wada K, Yamashita T: Five-year follow-up of Japanese patients with Paget's disease of bone after treatment with a dose of oral alendronate: a case series. JMCR 4: 166-171, 2010.
- 16) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816-824, 1997.
- 17) 平賀 徹, 米田俊之: 骨痛のメカニズム, 癌と骨病変 (松本俊夫, 福永仁夫, 米田俊之編), メディカルビュー社, 東京. p39-48, 2004.



## 骨吸収マーカー過剰低下を呈した骨粗鬆症患者の追跡調査 —ビスフォスフォネート継続投与が骨代謝回転重度抑制を引き起こすか？—

射場 浩介<sup>1)</sup>, 高田 潤一<sup>2)</sup>, 佐々木浩一<sup>1)</sup>, 阿部 恭久<sup>1)</sup>,  
千葉 弘規<sup>1)</sup>, 箕輪 剛<sup>1)</sup>, 山下 敏彦<sup>1)</sup>

- 1) 札幌医科大学医学部整形外科  
2) 北郷整形外科医院

### 要 旨

ビスフォスフォネートの長期使用後にI型コラーゲン架橋Nテロペプチド (NTX) の過剰低下を呈した20例の骨粗鬆症患者が, severe suppression of bone turnover (SSBT) の病態を呈するか否かについて検討を行った。20例中13例がNTX過剰低下にかかわらずビスフォスフォネートの使用を継続した (継続群)。4例がラロキシフェンへの変更を行い (変更群), 3例が骨吸収抑制剤の使用を中止した (中止群)。その後36ヶ月間の経過観察において, 腰椎骨密度, NTX値, 血清アルカリフォスファターゼ値は3群間で有意差を認めなかった。また, 20例中19例 (95%) でNTX値が基準値内に改善した。ビスフォスフォネート長期使用後にNTX値が過剰低下を認めた症例の治療法については, 薬剤の使用継続の可否を含めて今後さらなる検討が必要である。

### 英文要旨

We investigated whether 20 osteoporosis patients with over-reduction of urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX) after long-term bisphosphonate treatment developed severe suppression of bone turnover (SSBT). Thirteen of the 20 cases continued to take bisphosphonate regardless of over-reduction of NTX (continuation group). Four cases changed the medicine from bisphosphonate to raloxifen (change group). Three cases stopped the antiresorptive drug (stop group). In duration

of 36 months after that, we measured the values of bone mineral density of lumbar (BMD), NTX, and serum alkaline phosphatase (ALP). There was no significant difference of BMD, NTX, and ALP values among the three groups, and in 19 of 20 cases (95%) NTX values returned to the reference range. Thus, we think that the osteoporosis patients with over-reduction of NTX after the long-term treatment of bisphosphonate could not develop SSBT even in the continuation of the treatment.

### 緒 言

ビスフォスフォネートは有用な骨吸収抑制剤として, 骨粗鬆症治療に広く用いられている。特に, アレンドロネートやリセドロネートは亢進した骨代謝回転を抑制し, 骨密度 (BMD) 増加作用や骨脆弱性骨折の予防効果を持つ有効な薬剤として多くのエビデンスがある<sup>1-3, 5, 12, 13)</sup>。一方, 長期のビスフォスフォネート使用が重度の骨代謝回転抑制状態 (severe suppression of bone turnover, SSBT) を起こす危険性について報告を認める<sup>7, 10)</sup>。これまでに著者らはビスフォスフォネート長期使用患者の12.6%が骨吸収マーカーの過剰低下を呈したことを報告した<sup>8)</sup>。しかし, これらの症例が実際にSSBTの病態を呈するか否かは不明である。今回は, ビスフォスフォネートの長期使用にて骨吸収マーカーの過剰低下を呈した症例が, その後の治療経過中にSSBTの状態を呈するか否かについて検討したので報告する。

*A follow-up survey of primary osteoporosis patients with over-reduction of bone resorption marker –Does a continuous treatment with bisphosphonates cause severe suppression of bone turnover?–*

Kousuke IBA<sup>1)</sup>, Junichi TAKADA<sup>2)</sup>, Koichi SASAKI<sup>1)</sup>, Yasuhiro ABE<sup>1)</sup>, Hironori CHIBA<sup>1)</sup>, Takeshi MINOWA<sup>1)</sup>, Toshihiko YAMASHITA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup>Kitago Orthopaedic Clinic

## 方 法

対象は原発性骨粗鬆症の診断にて当科で加療中の外来患者239例中20例とした。対象患者の条件として①アレンドロネート (ALN; 5 mg/dayまたは35 mg/week) あるいはリセドロネート (RIS; 2.5 mg/dayまたは17.5 mg/week) を2年間以上内服していること, ②尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド (NTX) が健常閉経前女性の基準値 (9.3–54.3 nmolBCE/mmol·Cr)<sup>9)</sup> の下限値未満であること (採尿時間を午前9:00から11:00とした。), ③骨代謝に影響を及ぼす合併症がないこと, ④骨粗鬆症治療薬の使用開始前6ヵ月以内に骨折がないことの4項目を満たしたものとした。平均年齢は74歳 (40–87歳) であり, 全例女性であった。また, 対象20症例は原発性骨粗鬆症患者239例と比較して, 既往歴を含めた患者背景に差を認めなかった。

はじめに患者に対して, 「NTX値が基準値下限9.3 nmolBCE/mmol·Cr未満であること」, 「ビスフォスフォネートの長期使用継続により骨代謝過剰抑制状態を呈した症例報告があること」<sup>7,10)</sup>, 一方, 「ビスフォスフォネート使用中により骨折発症の危険性が增大すること」<sup>1–3,5,12,13)</sup> を説明した。次に, 患者はビスホスネートの継続 (継続群), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群) のいずれかの治療法を選択した。その後の平均観察期間はそれぞれ, 1.9年 (1–3年), 2.6年 (1–3年), 2.5年 (1–3年) であった。

経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月における腰椎骨密度 (BMD) (QDR 4500; Hologic, Waltham, MA), NTX値, 血中アルカリフォスファターゼ (ALP) 値を測定した。また, 骨代謝マーカーの過剰抑制を認めること, 易骨折性を呈すること, 骨折後に遷延治療を認めることの3項目を満たす病態をSSBT<sup>10)</sup>として, その臨床所見の有無について検討した。有意差検定にはKruskal-Wallis検定を用いてp値が0.05未満を有意差ありとした。

## 結 果

NTX値が過剰低下を呈した患者20例中13例がALN内服例であり, 7例がRIS内服例であった。過剰低下を呈した後の患者による治療法選択は, 継続群が13例, 変更群が4例, 中止群が3例であった。経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月のBMD平均値は継続群でそれぞれ, 0.65±0.09 (平均

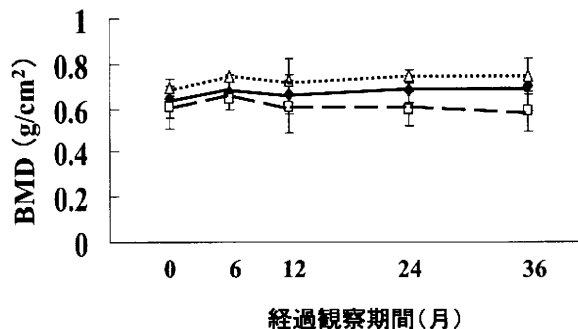


図1 平均BMDの変化

平均BMD値ビスフォスフォネートを継続 (継続群, —◆—), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群, --□--), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群, ...△...) の3群間で有意差を認めなかった。

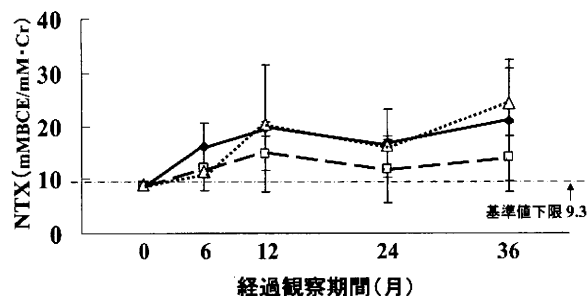


図2 平均NTX値の変化

平均NTX値はビスフォスフォネートの継続 (継続群 —◆—), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群, --□--), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群, ...△...) の3群すべてにおいて, 経過観察開始後6ヵ月で健常閉経前女性の基準値内 (9.3–54.3 nmolBCE/mmol·Cr) に改善した。また, 3群間でNTX値に有意差を認めなかった。

値±SD), 0.68±0.08, 0.67±0.09, 0.69±0.06, 0.71±0.12 g/cm<sup>2</sup>であった。変更群ではそれぞれ, 0.61±0.10, 0.65±0.01, 0.61±0.12, 0.60±0.08, 0.59±0.09 g/cm<sup>2</sup>であり, 中止群ではそれぞれ, 0.70±0.04, 0.75±0.01, 0.73±0.1, 0.75±0.03, 0.75±0.08 g/cm<sup>2</sup>であった (図1)。いずれの測定時においてもBMDは3群間で有意差を認めなかった。また, NTX平均値は経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月において, 継続群で8.7±0.9, 16.0±4.6, 19.6±11.9, 16.8±6.5, 21.0±11.5 nmolBCE/mmol·Crであった。変更群ではそれぞれ, 8.8±0.4, 12.0±4.2, 14.8±3.2, 11.8±6.2, 14.0±6.5 nmolBCE/mmol·Crであり, 中止群ではそれぞれ, 8.9±0.2, 11.3±0.4, 20.3±0.4, 16.4±1.1, 24.4±6.1 nmolBCE/mmol·Crであった (図2)。いずれの測定時においてもNTX値は3群間で有意差を認めなかった。さらに20症例のNTX値は変更群の1例を除いた19例 (95%) が経過観察中に基準値 (9.3–54.3 nmolBCE/mmol·Cr) 内に改善した。経過

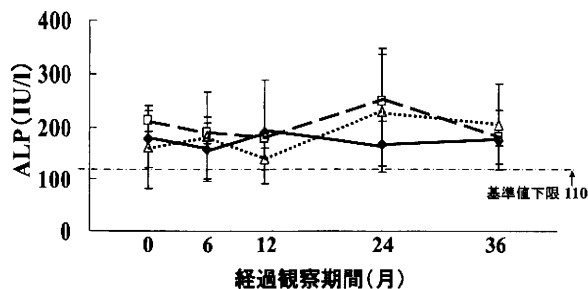


図3 平均ALP値の変化

平均ALP値はビスフォスフォネートの継続（継続群，—◆—），ラロキシフェンへの薬剤変更（変更群，--□--），骨吸収抑制剤の中止（中止群，---△---）の3群で有意差を認めなかった。また，経過観察中すべての群でALP値は基準値内（110-370IU/l）であった。

観察開始時，開始後6ヵ月，12ヵ月，24ヵ月，36ヵ月のALP平均値は継続群で178.4 ± 54.9，157.6 ± 62.6，190.0 ± 98.8，168 ± 43.1，175.0 ± 56.7 IU/lであった。変更群ではそれぞれ，213.3 ± 20.3，190.0 ± 19.8，178.0 ± 0.71，249.7 ± 84.4，181.0 ± 16.5 IU/lであり，中止群ではそれぞれ，161.7 ± 79.8，140.0 ± 83.4，140.0 ± 21.2，230.0 ± 116，205 ± 75.7 IU/lであった（図3）。いずれの測定時においてもALP値は3群間で有意な差を認めなかった。全経過観察中で継続群の1例を除き，20例中19例（95%）が基準値内（110-370IU/l）の値を呈していた。経過観察中に易骨折性や骨癒合遷延化などのSSBTを疑う臨床所見を呈した症例を認めなかった。

## 考 察

アレンドロネートやリセドロネートは骨密度増加作用や骨吸収抑制作用，骨脆弱性骨折予防効果をもつ有用な骨粗鬆症治療薬である<sup>1,3,5,12,13</sup>。一方，最近ではOdvinaら<sup>10</sup>やImaiら<sup>7</sup>が，アレンドロネート長期使用後に易骨折性を認めた症例が重度の骨代謝回転抑制状態（SSBT）を呈したことを報告した。また，Ott<sup>11</sup>はビスフォスフォネート長期使用による骨形成の長期抑制が，易骨折性と骨組織における微小損傷の蓄積を誘発する可能性があることを指摘している。これまでに著者らもビスフォスフォネートを2年以上使用した87例中11例12.6%にNTXの過剰低下を認めたことを報告した<sup>8</sup>。しかし，これらの症例がSSBTとなる可能性については不明であった。今回の検討では，NTX値の過剰低下を呈した20例中19例（95%）において，NTX値は基準値内に改善した。またビスフォスフォネート継続群，ラロキシフェンへの変更群，中止群の間でBMD，NTX値，ALP値に有意差を認めなかつ

た。さらに，経過観察中に易骨折性や骨折遷延治療などのSSBT症状を呈した症例はなかった。以上の結果より，NTX過剰低下状態はSSBTの前病変とは異なると考えられた。

NTXは，破骨細胞により吸収された骨基質内コラーゲン架橋の代謝産物である<sup>4</sup>。そのため，骨吸収活性の指標であるが，破骨細胞活性の直接的指標ではない。今回の検討でもNTX過剰低下を呈した症例でビスフォスフォネートを継続した13症例全例が基準値内への改善を認めた。このことよりNTXの過剰低下が多くの症例において一過性的変化であり，破骨細胞活性低下をあらわしていない可能性がある。骨代謝過剰抑制の判定においては，骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ<sup>4</sup>などの破骨細胞活性の測定可能なマーカーを用いた病態評価<sup>6</sup>が必要と考える。

本研究の問題点として，症例数が少ないこと，NTX過剰低下後の経過観察期間が短いことがあげられる。ビスフォスフォネート長期使用後にNTX値が過剰低下を認めた症例の治療法については，薬剤の使用継続の可否を含めて今後さらなる検討が必要である。

## 結 語

ビスフォスフォネート長期使用にてNTXが基準値未満に過剰低下した原発性骨粗鬆症患者20例について，その後のBMD，NTX，ALPの変化，易骨折性の有無を検討した。20例中19例（95%）のNTXが基準値内に改善した。ビスフォスフォネート継続群，ラロキシフェンへの変更群，中止群の3群間でBMD，NTX，ALPの変化に有意差を認めなかった。易骨折性を呈した症例はなかった。NTXの過剰低下状態は，骨代謝過剰抑制の前病変とは異なると考えられた。

本研究の一部は札幌医科大学教育研究高度化支援事業からの援助による。

**Key words ;** bisphosphonate（ビスフォスフォネート），bone turnover（骨代謝回転），NTX（尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド），骨代謝回転重度抑制（severe suppression of bone turnover）

## 文 献

1. Black, D.M., Thompson, D.E., Bauer, D.C., et al. Fracture risk reduction with aledronate in women with osteoporosis : the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J. Clin. Endocrinol. Metab.,

- 85 : 4118-4124, 2000.
2. Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J.P., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 350 : 1189-1199, 2004.
  3. Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280 : 2077-2082, 1998.
  4. Hanson, D.A., Weis, M.A.E., Bollen, A.M., et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption : Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.* 7 : 1251-1258, 1992.
  5. Harris, S.T., Watts, N.B., Genant, H.K., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282 : 1344-1352, 1999.
  6. Henriksen, K., Tanko, L.B., Qvist, P., et al. Assessment of osteoclast number and function : Application in the development of new and improved treatment modalities for bone diseases. *Osteoporos. Int.* 18 : 681-685, 2007.
  7. Imai, K., Yamamoto, S., Anamizu, Y., et al. Pelvic insufficiency fracture associated with severe suppression of bone turnover by alendronate therapy. *J. Bone. Miner. Metab.* 25 : 333-336, 2007.
  8. Iba, K., Takada, J., Hatakeyama, N., et al. Changes in urinary NTX levels in patients with primary osteoporosis undergoing long-term bisphosphonate treatment. *J. Orthop. Sci.* 13 : 438-441, 2008.
  9. Nishizawa, Y., Nakamura, T., Ohta, H., et al. Guideline for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J. Bone Miner. Metab.* 23 : 97-104, 2005.
  10. Odvina, C.V., Zerwekh, J.E., Rao, D.S., et al. Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol. Meta.* 90 : 1294-1301, 2005.
  11. Ott, S.M. Long-term safety of bisphosphonates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 : 1897-1899, 2005.
  12. Reginster, J., Minne, H.W., Sorensen, O.H., et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos. Int.* 11 : 83-91, 2000.
  13. Takada, J., Iba, K., Imoto, K., et al. Changes in bone resorption markers among Japanese patients with postmenopausal osteoporosis treated with alendronate and risedronate. *J. Bone. Miner. Res.* 25 : 142-146, 2007.

## 骨粗鬆症患者における疼痛とその治療の進め方

- 骨粗鬆症に伴う主な症候には脆弱性骨折と疼痛がある<sup>1)</sup>。
- 骨粗鬆症患者における腰背部痛の程度が日常生活動作レベルを決定する因子として重要であることが報告されている (①)<sup>2)</sup>。
- 骨粗鬆症に伴う腰背部痛には次のようなものがある。

- ① 椎体骨折による痛み
- ② 椎体偽関節による痛み
- ③ 脊柱変形による痛み
- ④ 骨粗鬆症自体による痛み。

- そのため、骨粗鬆症に伴う腰背部痛の治療をするうえで痛みの原因を把握することが重要となる。
- 骨粗鬆症に伴う腰背部痛に対して、②に示したアルゴリズムに従い、治療法を決定する。

### 骨粗鬆症に伴う腰背部痛

#### 椎体骨折による痛み

##### 痛みのメカニズム

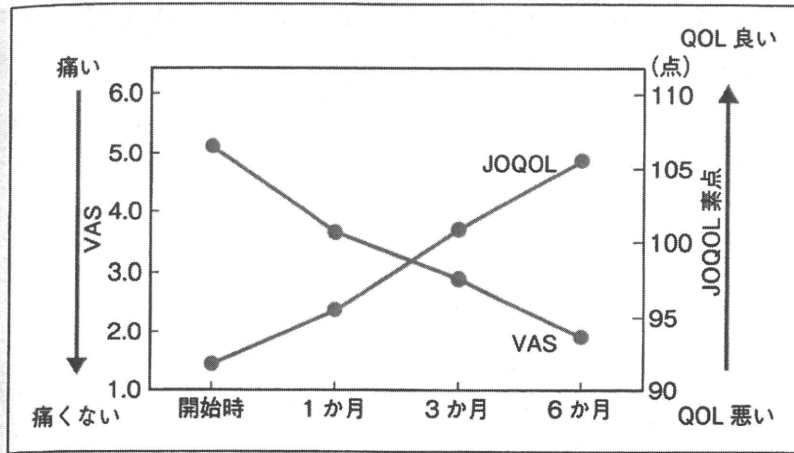
- 椎体骨折を起こすほどの有害な機械的ストレスは、椎体とその周囲組織に分布する侵害受容器を刺激して急性疼痛を引き起こす (③)。また、組織損傷に続発する炎症に伴い、マクロファージなどの炎症性細胞が内因性発痛物質を放出する。これらの物質が侵害受容器を興奮 (excitation)・感作 (sensitization) 状態として急性・慢性疼痛を引き起こす。

##### 痛みの治療

- 骨折の急性期では、疼痛改善と良好な骨癒合獲得のため体幹ギプスや硬性・半硬性コルセット (④) による強固な外固定と安静が必要である。
- 薬物療法では非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や、中枢性・末梢性の疼痛抑制効果をもつカルシトニン<sup>★1</sup>を使用する。

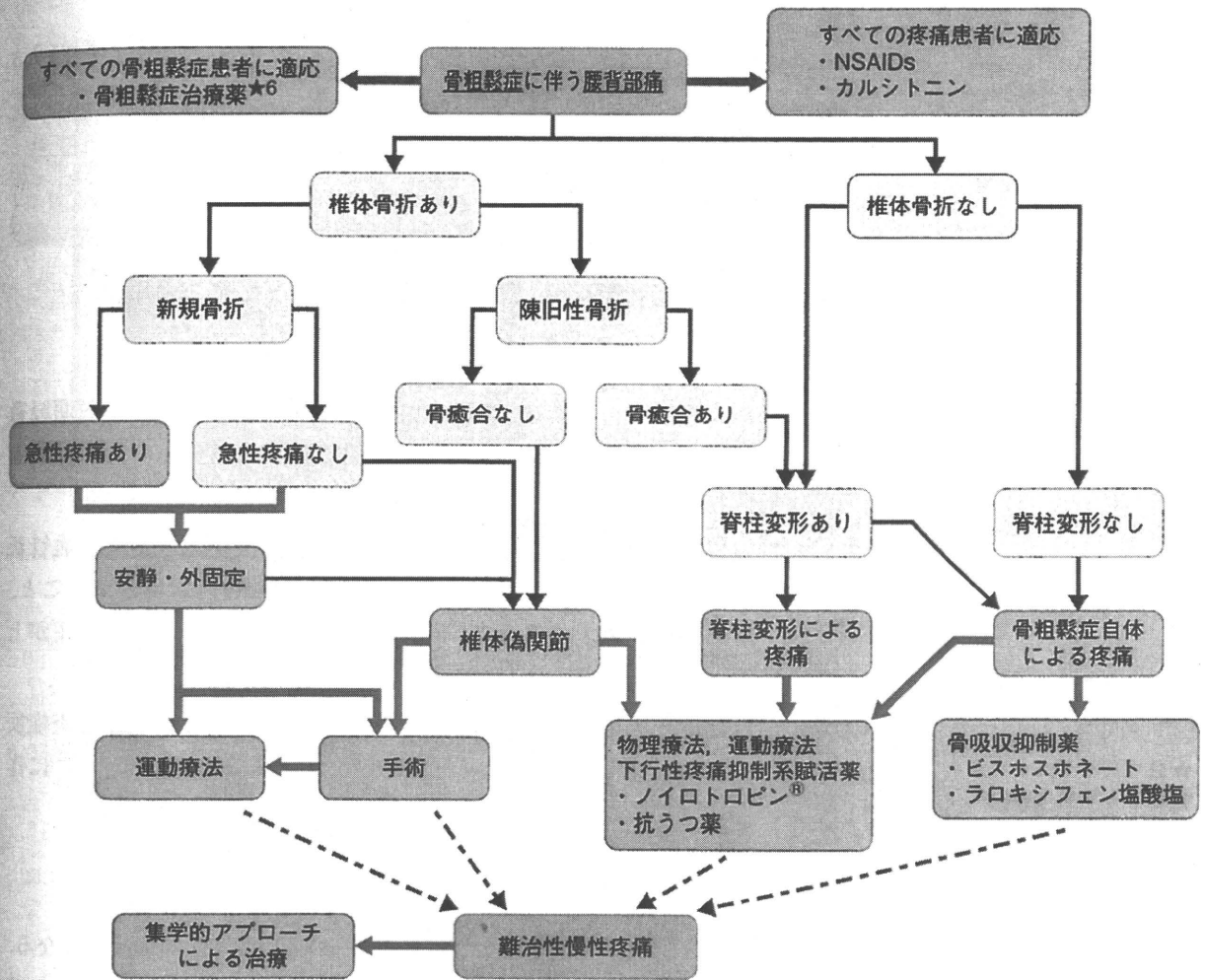
★1

NSAIDsやカルシトニンによる薬物療法は、疼痛を伴うすべての骨粗鬆症患者に適応となる。



① 骨粗鬆症患者の腰背部痛とQOLの関係

カルシトニン治療開始後の骨粗鬆症患者における腰背部痛変化と日常生活動作レベルの変化をvisual analogue scale (VAS) と Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JO-QOL: 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表) を用いて評価した。(高田潤一ほか, 整形外科 2004<sup>2)</sup>より)



② 骨粗鬆症における腰背部痛と治療の進め方

椎体骨折の有無を判定することが重要である。陳旧性骨折のなかで偽骨折を呈する症例では手術の必要性について判断する。椎体骨折や脊柱変形のない症例では骨粗鬆症自体による疼痛を考え、骨吸収抑制薬を使用する。種々の治療に抵抗する難治性慢性疼痛症例に対しては、集学的アプローチによる治療が有用である。



③ 第2腰椎椎体骨折（矢印）の単純X線写真側面像

#### 処方例

##### NSAIDs

- ・ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソニン<sup>®</sup>）  
1回60mgを1日3回
- ・ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン<sup>®</sup>）1日75～  
100mgを3回分服
- ・メロキシカム（モービック<sup>®</sup>）1日1回10mg
- ・セレコキシブ（セレコックス<sup>®</sup>）1回100～200mg  
を1日2回
- など

##### カルシトニン

- ・エルカトニン（エルシトニン<sup>®</sup>）1回20単位週1回  
筋注
- ・サケカルシトニン（サーモトニン<sup>®</sup>）1回10単位週  
2回筋注

## 椎体偽関節による痛み

### 痛みのメカニズム

- 椎体骨折による疼痛は、骨癒合に伴い経時的に改善する。しかし、長期経過においても骨癒合を認めず、骨折部の不安定性を呈する椎体偽関節では頑固な慢性疼痛を認める<sup>(5)</sup>。
- 当科における偽関節部組織の免疫組織学的検討では、炎症細胞浸潤や血管新生を認めた。さらに、椎体偽関節部には気体貯留型と液体貯留型があること、後者は強い疼痛症状を呈することと偽関節部が閉鎖腔となっており内圧が上昇している可能性があることを報告した<sup>3)</sup>。
- 以上より、椎体偽関節による痛みは偽関節部の不安定性、周囲組織の炎症反応、偽関節部の内圧上昇などの要因が複合してポリモーダル受容器<sup>\*2</sup>に作用し、頑固な腰背部痛を引き起こすものと推測される。

#### ★2

機械的、化学的、熱刺激などの多様な刺激のいずれにも反応する痛覚受容器。

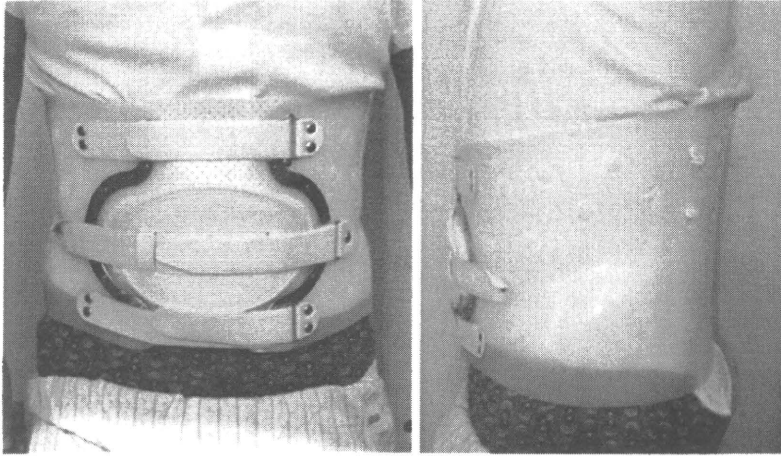
#### ★3

経皮的椎体形成術は厚生労働省より「先進医療」の治療法として認められている。そのため、この治療法を行うことが認められた施設でのみ手術が可能となっている。また、現状では「先進医療に係る費用」は患者が全額負担することになる。

### 痛みの治療

- 遅発性神経障害を認める症例や強い疼痛を呈する症例では手術が適応となる。
- 手術法には脊椎前方固定手術、後方固定手術や椎体内に骨セメントやリン酸カルシウム骨ペースト、ハイドロキシアパタイトブロックを挿入する椎体形成術がある<sup>\*3</sup>。
- 経皮的椎体形成術は低侵襲手術であることや術後早期に疼痛が改善し、術翌日から歩行可能であることから骨粗鬆症性椎体骨折後の偽関節症例に対して広く行われている<sup>(6)</sup>。
- 保存的治療では体幹コルセットによる装具療法や、薬物療法として

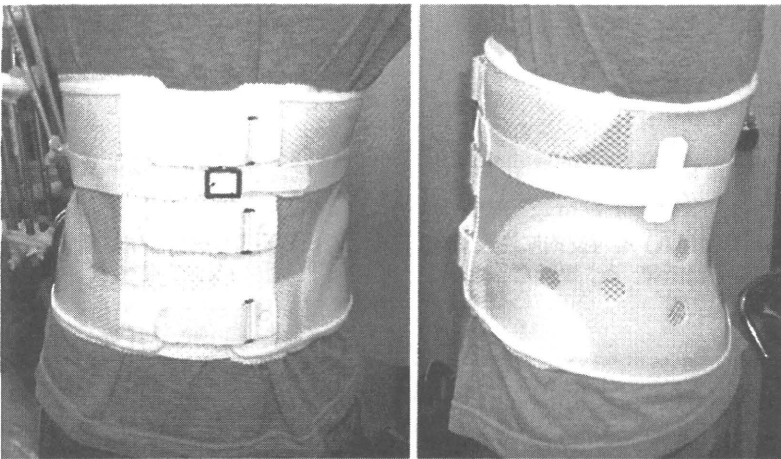
a. 硬性コルセット



前面

側面

b. 半硬性コルセット



前面

側面

④ 硬性コルセットと半硬性コルセット



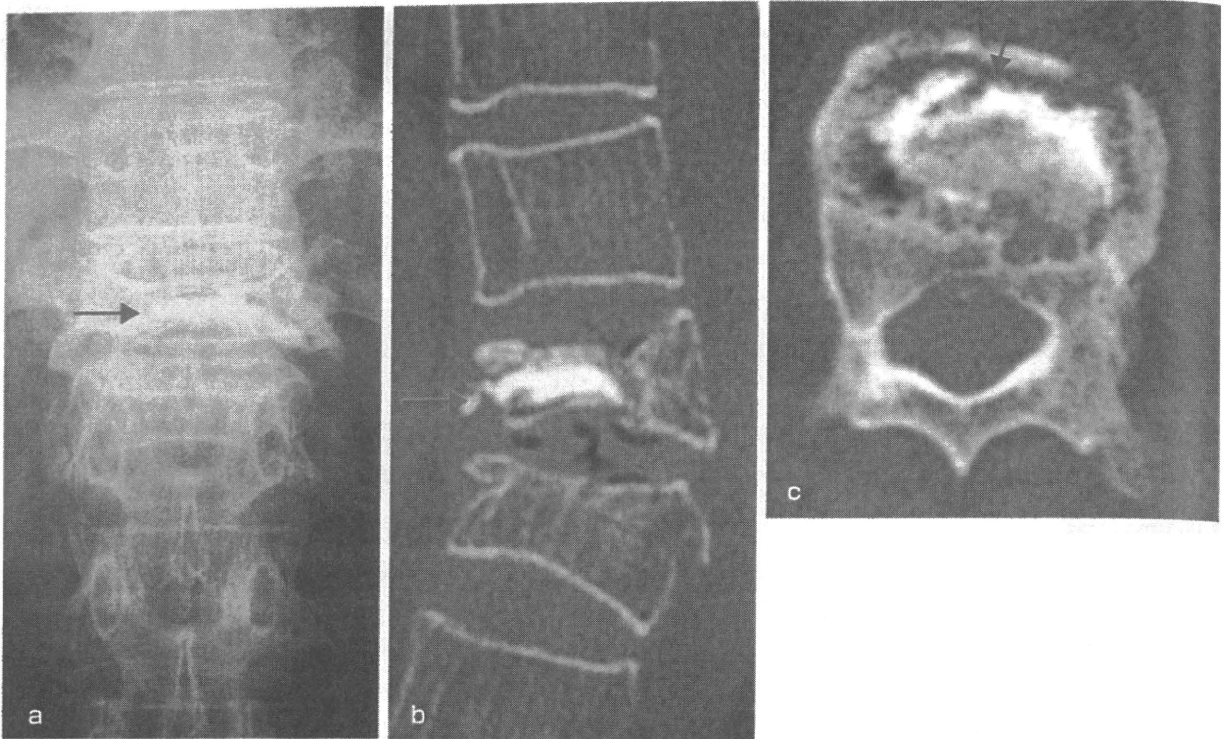
前屈

後屈

⑤ 第11胸椎椎体偽関節  
椎体偽関節部は脊椎後屈で開大(↔)を認める。

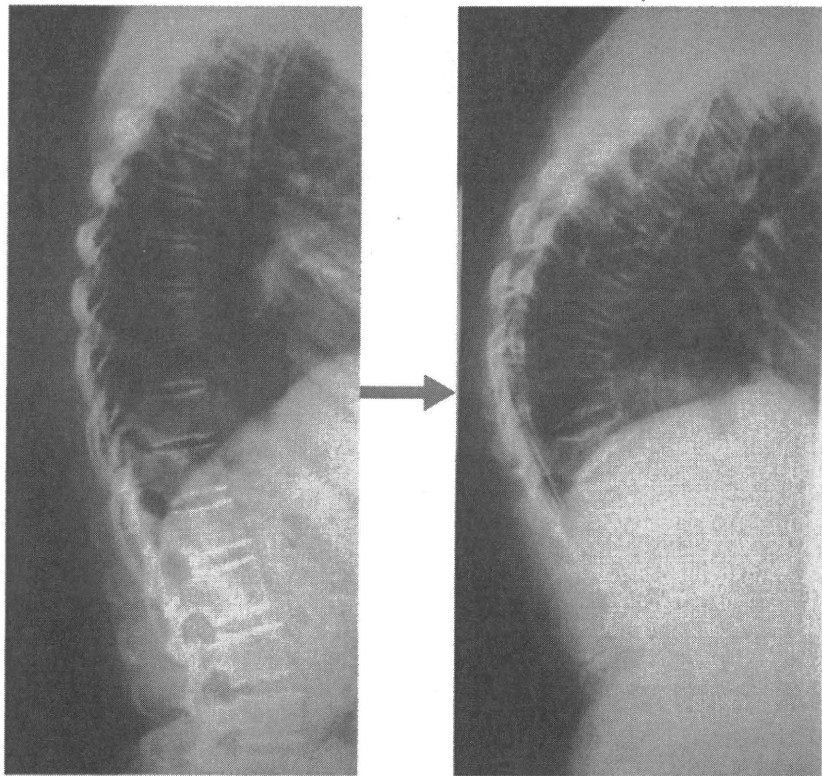


#### 4. 治療の目標と進め方



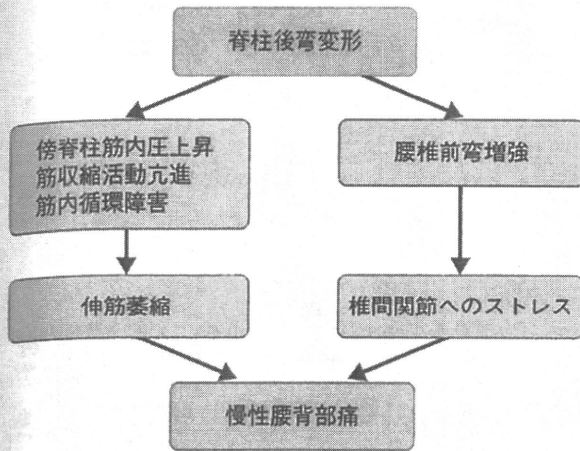
#### ⑥ 経皮的椎体形成術<sup>★3</sup> 後像

第12胸椎椎体偽関節部に骨セメント (PMMA) を経皮的に注入 (→) した。術後早期より腰背部痛は著明に改善した。  
a: 単純X線正面像, b: 単純CT再構成矢状断像, c: 単純CT像。

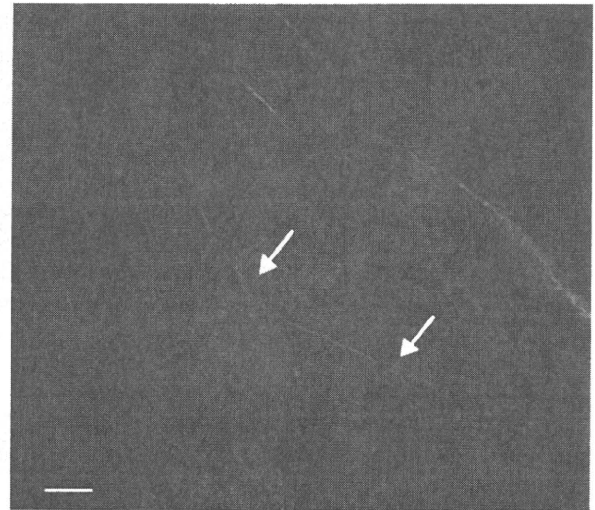


#### ⑦ 多発性椎体骨折後に生じた脊柱後弯変形

脊柱後弯変形



⑧ 脊柱後弯変形に伴う疼痛発生のメカニズム



⑨ 抗TRPV1抗体による骨髄組織の免疫組織染色  
TRPV1 陽性の神経線維 (→) が骨髄内に分布することを確認した。

(札幌医科大学麻酔科 新山幸俊先生ほかより提供)

NSAIDs, カルシトニンや下行性疼痛抑制系賦活薬<sup>★4</sup>のノイロトロピン<sup>®</sup>や抗うつ薬が使用される。

## 脊柱変形による痛み

### 痛みのメカニズム

- 椎体骨折により胸腰椎の後弯変形が生じる (⑦) と、傍脊柱筋の筋収縮活動が亢進するとともに、筋内圧が上昇する。さらに筋内循環障害、筋萎縮が生じ、慢性腰痛の原因となる<sup>2)</sup>。一方、胸椎後弯変形に対する腰椎の代償性前弯増強により、椎間関節に機械的ストレスがかかる。椎間関節には豊富に侵害受容器が存在しており、腰痛の発生源となる (⑧)。

### 痛みの治療

- 薬物療法では、骨折や偽関節の治療と同様に NSAIDs, カルシトニン, 下行性疼痛抑制系賦活薬が使用される。
- 理学療法<sup>★5</sup>が有用な症例が多く、運動療法や物理療法が行われる。
- 運動療法は主に体幹筋や四肢の筋力強化とストレッチングを目的とする。
- 物理療法には温熱療法 (ホットパック, 極超短波), 電気療法 (TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation; 経皮的末梢神経電気刺激療法), SSP (silver spike point)), レーザー療法がある。

## 骨粗鬆症自体による痛み

### 痛みのメカニズム

- 痛覚を伝える神経線維や酸刺激を感受する痛み感覚受容器の acid-sensing ion channel (ASIC) とカプサイシン受容体 (TRPV1) が骨髄内に分布する

### ★4

下行性疼痛抑制系賦活薬には、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン<sup>®</sup>) (1日4錠 (16単位) を2回に分服) や抗うつ薬のアミトリプチリン塩酸塩 (トリプタノール<sup>®</sup>) (1日10mg から症状に合わせて、1日30mg まで漸増, 1~2回で服用), タンドスピロンクエン酸塩 (セディール<sup>®</sup>) などがある。

### ★5

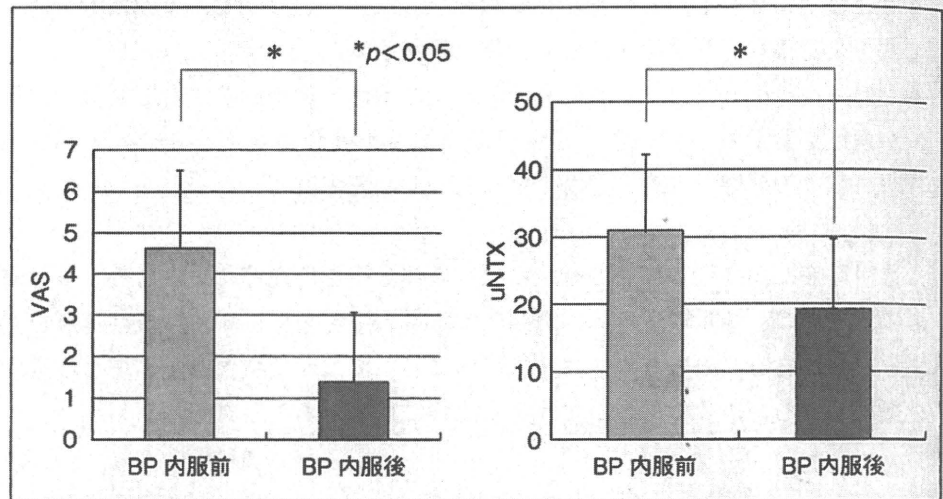
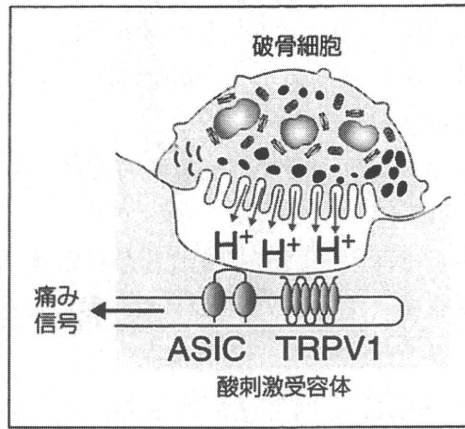
理学療法は椎体骨折の外固定治療後や偽関節手術後の患者を含め、日常生活活動レベルが低下した骨粗鬆症患者の慢性疼痛症状に有効な治療法である。

▶ 運動療法については、p.159 参照。

⑩ 骨吸収亢進による骨性疼痛のメカニズム

破骨細胞が骨吸収時に形成する酸性環境が、骨髄内に分布する神経の酸受容体を刺激して痛み信号を発生する。

(平賀 徹ほか, 松本俊夫ほか編, 癌と骨病変, メディカルレビュー社; 2004, p.39-48を参考に作成)



⑪ 骨粗鬆症に伴う腰背部痛に対するビスホスホネート (BP) の効果 (当院骨粗鬆症外来での調査)

腰背部痛は visual analogue scale (VAS) で評価を行い, 骨代謝亢進状態の程度は骨吸収マーカーの尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (uNTX) で評価した. VAS と uNTX は BP 内服後に有意な低下を認めた. 症例数 24 例 (全例女性), 平均 73.5 歳.

ことが最近の研究で明らかとなった (9)<sup>4)</sup>.

- 破骨細胞活性化により骨吸収が亢進している病態では, 破骨細胞が形成する酸性環境が ASIC や TRPV1 を活性化し, 骨性疼痛を生じることが報告されている (10)<sup>5)</sup>.
- 以上のことは, 破骨細胞の活性化と骨吸収亢進を呈する骨粗鬆症の病態においても, 同様の骨性疼痛が存在することを示唆している.

★6

BP

- ・アレンドロネート
- ・リセドロネート
- ・ミノドロン酸水和物

SERM

- ・ラロキシフェン塩酸塩 (上記を骨粗鬆症治療と同じ用量で使用)

痛みの治療

- NSAIDs やカルシトニン, 下行性疼痛抑制系賦活薬による薬物療法に加えて, 最近では骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート (BP)<sup>★6</sup> や選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM)<sup>★6</sup> が骨粗鬆症患者における腰背部痛を軽減することが報告されている<sup>6)</sup>.

- これらの骨吸収抑制薬<sup>★7</sup>は、活性化した破骨細胞機能を抑制することで骨吸収亢進状態を改善する。そのため破骨細胞による酸性環境形成が障害され、酸受容体を介した疼痛刺激が減少する。
- 以上のことがBPやSERMが骨粗鬆症患者の疼痛を改善するメカニズムの一つとして考えられている。
- 当科で行った検討でも、BP投与により骨粗鬆症患者の腰背部痛は有意に改善し、同時に骨吸収マーカーの低下を認めた(11)。

## ★7

BPやSERMは骨粗鬆症性骨折予防と骨量増加に対して、エビデンスの高い薬剤である(p.153参照)。最も効果のある骨粗鬆症治療薬として広く使用されている<sup>1)</sup>。

## 骨粗鬆症に伴う難治性慢性疼痛治療

- 骨粗鬆症に伴い椎体骨折や脊柱変形を呈した症例のなかで、上記治療で疼痛改善を認めない慢性疼痛患者の治療は難渋する。
- このような症例では、器質的要因・心理的要因・環境的要因など複数の原因が病態を複雑にしている。心理療法の併用や社会的ケアシステムの利用など、種々の分野から集学的なアプローチが必要である。

骨粗鬆症に伴う腰背部痛の原因には、椎体骨折や偽関節によるもの、脊柱変形によるもの、骨粗鬆症自体の病態によるもの、さらには難治性慢性疼痛を呈するものがある。そのため、個々の症例において病態を把握し、適切な治療法を選択することが骨粗鬆症に伴う疼痛改善に重要であると考える。

(射場浩介, 山下敏彦)

### 引用文献

- 1) 骨粗鬆症の薬物治療. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006. p.73-102.
- 2) 高田潤一ほか. 腰背部痛を有する骨粗鬆症患者の quality of life の経時的変化. 整形外科 2004; 55: 1265-70.
- 3) Kawaguchi S, et al. Symptomatic relevance of intravertebral cleft in patients with osteoporotic vertebral fracture. JNS. Spine 2010 (in press).
- 4) Mach DB, et al. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of mouse femur. Neuroscience 2002; 113: 155-66.
- 5) Nagae M, et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. Bone 2006; 39: 1107-15.
- 6) 山崎 謙. リセドロネート投与による短期血清 NTX の変化と腰痛の軽減効果の検討. Prog Med 2004; 24: 1309-15.