

骨粗鬆症の疼痛発生メカニズム

射場 浩介, 阿部 恭久, 山下 敏彦

札幌医科大学医学部整形外科

Mechanism of pain associated with osteoporosis

Kousuke IBA, Yasuhisa ABE, Toshihiko YAMASHITA²⁾

Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine

和文要旨

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。また、感覚神経終末端に存在する受容体タンパク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、これらの受容体タンパクや神経ペプチドの骨組織における役割については未だに不明な点が多い。最近では転移性骨腫瘍や骨 Paget 病で生じる疼痛は、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。

筆者らは卵巣摘除 (OVX) マウスを用いて、骨粗鬆症に伴う疼痛を行動学的手法と免疫組織学的手法で評価した。その結果、OVX 群では対照群と比較して疼痛閾値の有意な低下と痛み刺激の指標である脊髄後角ニューロンの c-Fos 発現が有意に増強していた。さらに、OVX マウスに破骨細胞抑制効果を有する骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートを投与すると、疼痛閾値や c-Fos 発現は対照群レベルまで改善した。骨粗鬆症に伴う疼痛は転移性骨腫瘍や骨 Paget 病と同様に、破骨細胞活性化を介した骨組織内の酸性環境が原因となっている可能性がある。

ABSTRACT

The nerve fibers extensively innervate bone. In addition to nerve fibers, several receptors and released many kinds of neuropeptides were identified in the bone. On the other hand, most of roles concerning 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, and afferent signal induced bone pain. We evaluated the skeletal pain in ovariectomy (OVX) mice, which was known as a model postmenopausal osteoporosis using the examination for pain-like behavior and immunohistochemistry technique. Those pain-like behavior was assessed. The OVX mice showed a decrease in threshold value of pain, and the number of c-Fos immunoreactive neurons in the dorsal horn of the spinal cord increased in OVX mice. In addition, the effects of bisphosphonate which is the potent inhibitor of osteoclasts, improved a decrease in threshold value of pain and c-Fos expression. These results indicated that the acidic microenvironment created by bone-resorbing osteoclast could cause the skeletal pain associated with postmenopausal osteoporosis.

(Accepted November 14, 2012)

Key words: osteoporosis, bone resorption, bone pain, osteoclast, bisphosphonate

はじめに

本邦における骨粗鬆症の有病率は女性で 24%、男性で 5%であり、推定患者数は 1300 万人に達する。主な臨床症候は骨折とそれに伴う疼痛・機能障害である¹⁾。また、骨粗鬆症患者における疼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り²⁾、骨粗鬆症に伴う疼痛の治療をする上で痛みの原因を把握することが必要となる。

骨粗鬆症に伴う疼痛の原因として「骨折による痛み」と「骨折後の骨格変形による痛み」が考えられてきた。一方、最近では「骨粗鬆症の病態自体による痛み」があることや

薬物治療による骨粗鬆症の改善が疼痛改善につながる事が報告されている^{3, 4)}。本稿では骨粗鬆症に伴う疼痛の発生機序について、筆者らが行っている研究内容を含めて概説する。

1 骨組織の神経分布

骨の知覚は骨膜に分布する感覚受容器が刺激されたときにだけ生じ、骨皮質や骨髄には感覚神経線維がないと考えられてきた⁵⁾。しかし、その後の研究により感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、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。

1・1 神経線維と感覚受容器

感覚神経線維には有髄の $A\alpha/\beta/\delta$ と、無髄の C 線維がある。 $A\alpha/\beta$ 線維は主に触覚・振動覚・深部覚を伝え、 $A\delta$ 線維は鋭い痛み、C 線維は鈍い痛みを伝える⁶⁾。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。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) と“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⁷⁾。固有感覚受容器は主に $A\alpha/\beta$ 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、 $A\delta$ 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閾値機械受容器と、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 (polymodal 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^{8, 9)}。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^{9, 10)}。ポリモーダル受容器は骨・骨膜組織や関節包に存在する¹¹⁾。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他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、calcitonin gene related peptide (CGRP)、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) などがある。侵害受容器から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⁸⁾。

1・2 骨と神経分布

骨膜は神経、血管に富み、自由神経終末侵害受容器と固有感覚受容器のいずれも存在する。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¹²⁾。また、骨基質や骨髄中にもハパー

ス管やフォルクマン管を通じて神経が分布する。 $A\beta$, $A\delta$, C 線維のいずれもが骨組織全体に広く分布している¹³⁾。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^{13, 14)}、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。無髄神経の分布密度は骨膜が最も高いが、体積で考えた場合で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¹³⁾。

2 骨折による疼痛

骨粗鬆症は骨折の原因となる。骨折に伴う疼痛は 1) 骨折による疼痛と 2) 骨折後の骨格変形による疼痛に分けられる。

2・1 骨折による疼痛

骨折を起こすほどの有害な機械的ストレスは、骨や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。また、骨折部や骨折周囲の損傷組織では炎症性細胞が放出した発痛物質が侵害受容器を興奮・感作状態として急性・慢性疼痛を引き起こす。骨癒合や周囲組織の再生に伴い経時的に疼痛改善を認めるが、長期経過においても骨癒合を認めない偽関節では頑固な慢性疼痛を呈する。

2・2 骨折後の骨格変形による疼痛

脊柱では椎体骨折後の後弯変形が生じると傍脊筋の筋収縮活動が亢進するとともに、筋内圧上昇、筋内循環障害、筋萎縮が生じ、慢性腰痛の原因となる¹⁵⁾。さらに、胸椎後弯変形に対しては代償性の腰椎前弯が増強し、椎間関節に機械的負荷がかかる。椎間関節には豊富に侵害受容器が存在しており、これらの機械的負荷は腰痛の原因となる¹¹⁾。

3 骨粗鬆症自体による疼痛 (骨粗鬆症性疼痛)

がんの骨転移や骨 Paget 病では骨性の疼痛を伴うことが知られている^{16, 17)}。これらの疾患では破骨細胞の活性化にともなう骨吸収亢進状態を呈している。骨吸収亢進にともない、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 transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) (図 1) や acid-sensing ion channel が存在する (ASIC)¹⁸⁾。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 2)¹⁹⁾。

3・1 骨粗鬆症性疼痛の発生機序

① 酸受容体を介した疼痛の発生機序—骨粗鬆症モデル (卵巣摘除, OVX) マウスを用いた骨粗鬆症性疼痛の研究—
筆者らの骨粗鬆症モデル (卵巣摘除, OVX) マウスを用いた研究においても、骨粗鬆症の骨吸収亢進状態が疼痛を誘発する原因となる可能性が示唆された。

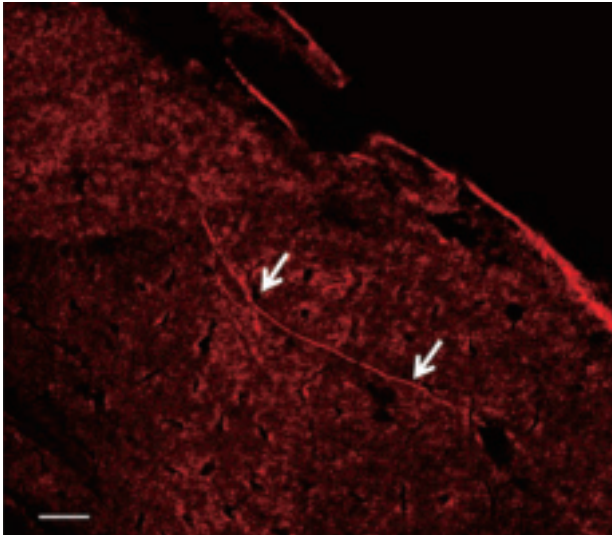


図1 骨髄内の TRPV1 陽性神経線維
(Niiyama et al, unpublished)

【方法】

生後8週齢マウスを用いて卵巣摘除術 (OVX) を行った。卵巣摘除を行わず、展開のみの手術を行ったもの (sham) を対照群とした。術後8週で大腿骨を採取し、dual X-ray absorptiometry (DXA) と micro-computed tomography (μ CT) を用いて骨密度の評価を行った。骨吸収亢進状態の指標として、破骨細胞の活性化マーカーである tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b) を血漿サンプルより測定した。疼痛の行動学的評価は足底に熱刺激とモノフィラメントによる刺激を与えて、その回避行動を評価する paw flick test と von Frey test を行った。免疫組織学的評価では術後8週で脊髄組織 (L4-5 髄節) を採取し、痛み刺激の指標である脊髄後角ニューロンの c-Fos 発現を OVX 群と sham 群間で比較検討した。さらに、破骨細胞機能の抑制作用を有するビスホスホネートを OVX 群に投与し、疼痛の行動学的、組織学的変化を評価した。ビスホスホネートは骨粗鬆症治療効果を有する最もエビデンスの高い骨吸収抑制剤として、広く臨床で使用されている。

【結果】

OVX マウスでは手術後より骨吸収マーカー値の上昇を認め、術後4週以降は sham マウスと比較して有意に高値を示した (図3)。また、術後8週の骨密度検査では明らかな骨粗鬆症の病態を呈した (図4)。疼痛の行動学的評価では術後4週から OVX 群において有意な疼痛域値の低下を認めた (図5)。さらに、免疫組織学的評価では痛み刺激の指標である脊髄後角ニューロンの c-Fos 発現が OVX マウスで有意に増強していた (図6A, B)。興味深い結果としてこれらの疼痛閾値の低下や c-Fos 発現の増強は、破骨細胞機

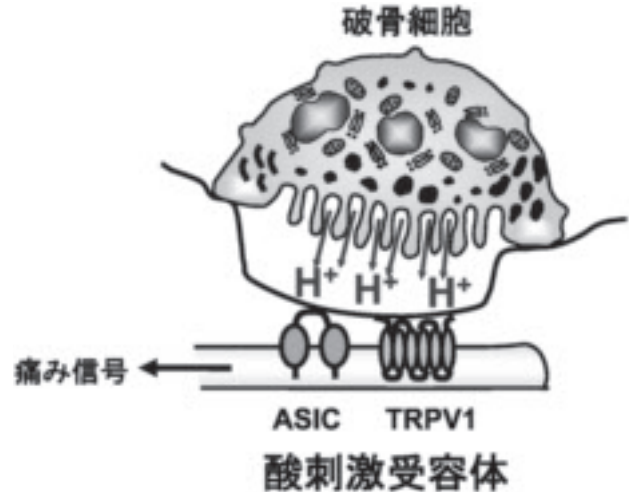


図2 骨吸収亢進状態における疼痛発症メカニズム

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。

平賀徹 他：癌と骨病変 (松本俊夫 他編), 39-48, 2004 一部改変

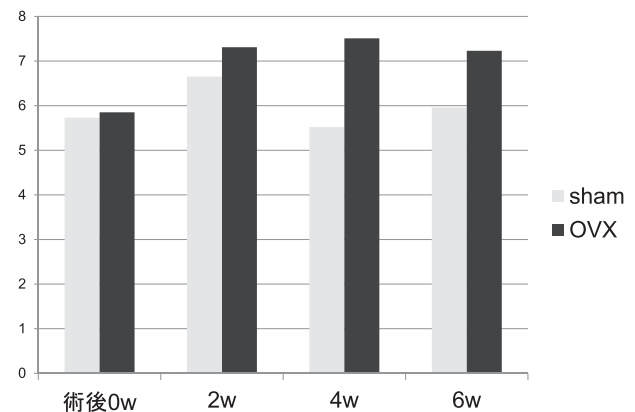


図3 骨吸収マーカー (TRAP5b) の変化

OVX マウスでは手術後より破骨細胞活性化マーカーである TRAP5b 値の上昇を認め、術後4週以降は sham マウスと比較して有意に高値を示した

能を抑制する骨吸収抑制剤のビスホスホネートを投与することで有意に改善した (図5, 6A, B)。

以上より、破骨細胞活性化により骨吸収亢進状態をきたした骨粗鬆症においても、骨組織内に分布する侵害受容性神経に存在する酸受容体の活性化を介して疼痛が誘発されている可能性が考えられた。

② その他の疼痛発症機序

最近の筆者らの研究結果では、骨粗鬆症モデルマウスで誘発された疼痛域値低下が酸受容体 (TRPV1) 拮抗薬を用いても改善することが明らかとなった (図7)。しかし、そ

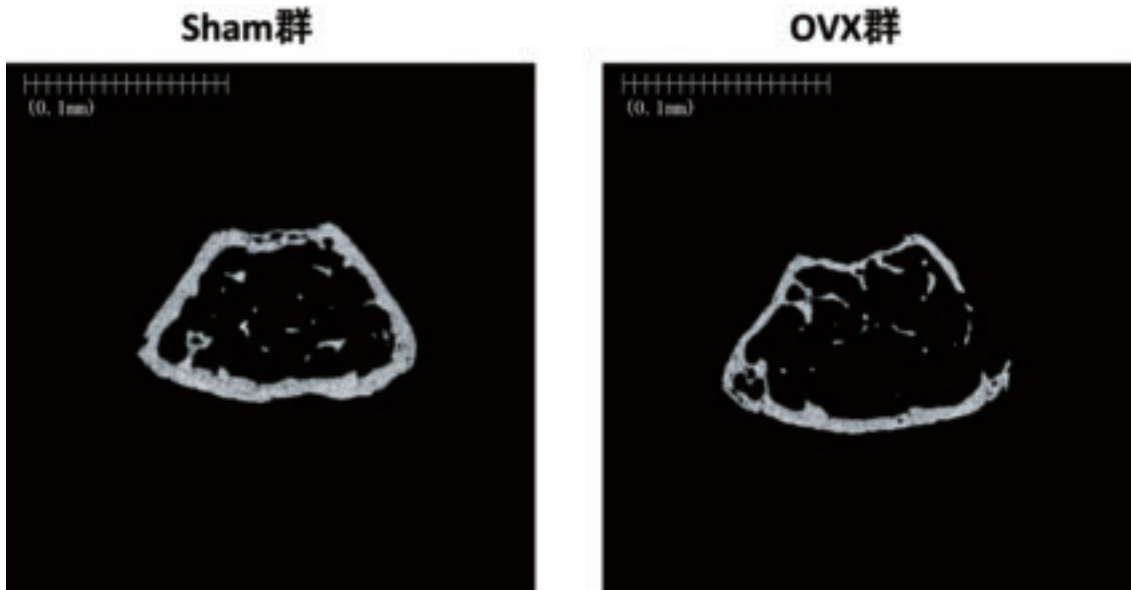


図4 μ CTを用いた骨密度評価

術後8週の μ CTを用いた骨密度検査では、OVX群はSham群と比較して明らかな骨粗鬆症性変化を呈した。

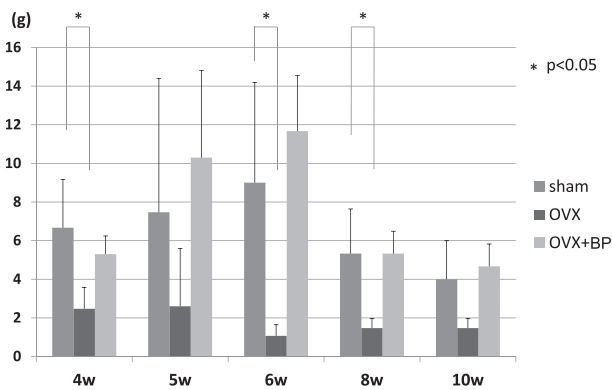


図5 骨粗鬆症モデルマウスにおける疼痛域値の変化 (von Frey test)

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。OVX群はsham群と比較して疼痛域値の有意な低下を認め、BP投与で疼痛域値の改善を認めた。(Iba, et al, Clin Calcium 20: 11-17, 2010のデータを一部改変引用)

の改善効果はビスホスホネートによる改善効果と比較して低かった。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、酸受容体を介したメカニズム以外にも発生していることを示唆している。

P2X受容体は侵害受容性神経終末に発現し、アデノシン5'-三リン酸(ATP)をリガンドとする。また、周辺の障害を

受けた細胞から放出されたATPがP2X受容体を刺激することで疼痛を引き起こすことが知られている²⁰⁾。最近の報告でビスホスホネートがP2X受容体の阻害作用を有することが明らかとなった²¹⁾。骨粗鬆症に伴う高骨代謝回転状態でも骨組織内の細胞障害にともないATPが放出されP2X受容体を介した疼痛が誘発されている可能性がある。

一方、強力な骨形成促進作用を有するテリパラチドが腰部痛を有意に改善することが報告されている²²⁾。骨粗鬆症の組織にみられる骨梁骨折など微細な損傷(マイクロダメージ)をテリパラチドが修復する作用をもつことが知られている²³⁾。このことは骨粗鬆症に伴う骨組織におけるマイクロダメージの蓄積が疼痛発症原因の1つであることを示唆している。

3・2 骨組織以外での疼痛発生機序

セロトニン神経系は神経終末からセロトニンを分泌し、痛みを伝えるA δ 線維やC線維の神経終末に存在する受容体に結合して疼痛関連伝達物質の放出を抑制している。閉経後骨粗鬆症ではエストロゲン欠乏によりC線維の神経終末に存在するセロトニン受容体数が減少する。そのためセロトニン神経系からの抑制効果が減弱することで痛覚過敏状態になると考えられている²⁴⁾。さらに、カルシトニン製剤はC線維終末の減少したセロトニン受容体数を回復する作用を有しており、閉経後骨粗鬆症に伴う疼痛改善に有用な薬剤として報告されている²⁴⁾。

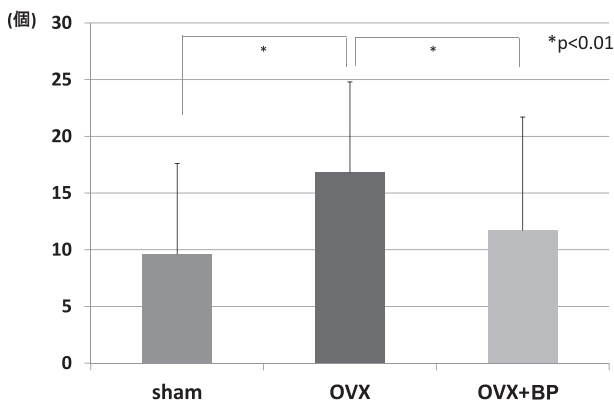
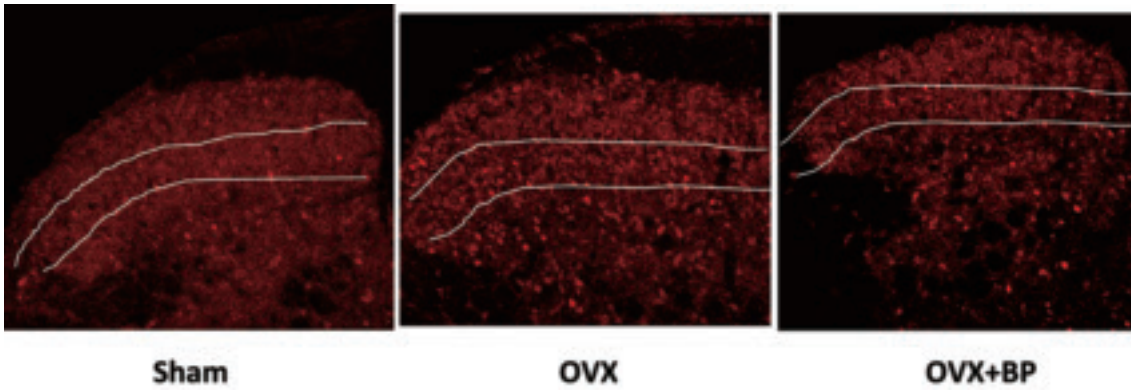


図6 骨粗鬆症モデルマウスにおける c-Fos の発現変化

術後8週の脊髄後角ニューロン (L4-5 髄節) における c-Fos 発現 (痛み刺激の指標) を免疫組織学的に検討した。OVX 群は sham 群と比較して、c-Fos 発現が有意に増強した。また、OVX 群にビスホスホネート (BP) 投与すると c-Fos の発現増強は抑制された (OVX + BP)
脊髄後角における c-Fos の発現
OVX > OVX + BP > sham

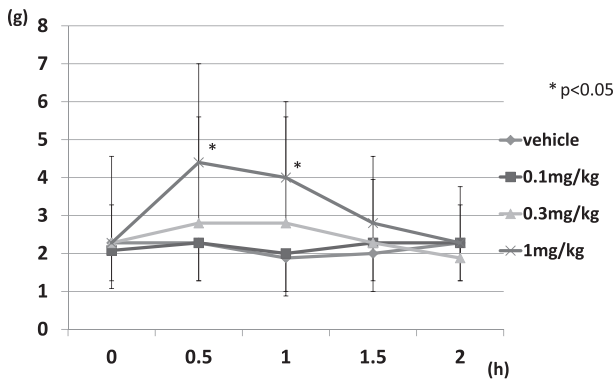


図7 TRPV1 拮抗薬による疼痛抑制効果 (von Frey test)

骨粗鬆症モデルマウスで誘発された疼痛域値低下が TRPV1 拮抗薬により濃度依存性に改善した。

4 骨粗鬆症患者におけるビスホスホネートの疼痛改善効果

最近の臨床研究によると骨吸収抑制薬のビスホスホネート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

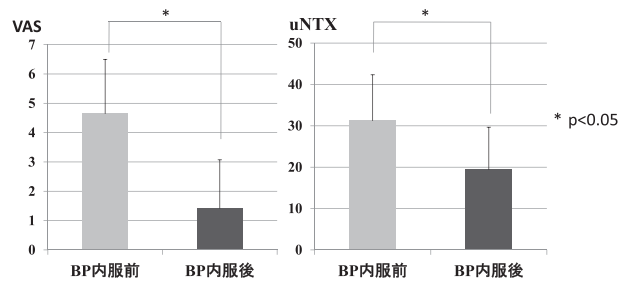


図8 骨粗鬆症患者の腰背部痛に対するビスホスホネートの改善効果

腰背部痛は visual analogue scale (VAS) で評価を行い、骨吸収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N架橋テロペプチド (uNTX) で評価した。VASとuNTXはビスホスホネート (BP) 内服後に有意な低下を認めた。

されている³⁾。筆者らが行った検討でも、ビスホスホネート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 (図8)。

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。骨粗鬆症に伴う疼痛の原因には脆弱性骨折や骨折後の骨格変形によるものと骨粗鬆症自体の病態によるものがある。この分野における基礎的・臨床的研究は盛んに行われており、今後、骨粗鬆症の疼痛発生メカニズムがさらに解明されることを期待する。

参考文献

1. 骨粗鬆症の定義・疫学および成因. In: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年度版. 東京: ライフサイエンス出版; 2011. p.1-92.
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. Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, et al. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patient without vertebral fractures. J Clin Neurosci 2010; 17: 209-213.
4. Fujita T, Fujii Y, Munezane H, et al. Analgesic effect of raloxifene on back and knee pain in postmenopausal women with osteoporosis and/or osteoarthritis. J Bone Miner Metab 2010; 28: 477-484.
5. Bonica JJ. Management of pain. Philadelphia: Lea&Febiger; 1953
6. 小畑浩一, 野口光一. 痛みのメカニズム. In: 山下敏彦編. 運動器の痛み診療ハンドブック. 東京: 南江堂; 2007. p.2-17.
7. 花岡一雄, 橘直矢. 侵害受容器. In: わかりやすい神経系の話: “痛みの伝導系”を探る. 東京: 日本アクセル・シュプリング; 1985. p.7-12,
8. 熊澤孝朗: 痛みの発生と調節機構. 脊椎脊髄, 1991; 4: 271-279.
9. 熊澤孝朗: 関節からの痛覚伝導系. 関節外科, 1997; 16: 890-900.
10. Meslinger K: Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (‘free nerve endings’) in different tissues. Prog Brain Res. 1996; 113: 273-98.
11. 山下敏彦. 骨・関節の疼痛メカニズム. クリニカ, 2007; 34: 7-12.
12. McLain RF, Weinstein JN. Orthopaedic surgery. In: Wall PD and Melzack R ed. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p.1095-1112.
13. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, E, et al: Origins of skeletal pain: pain and sympathetic innervation of the mouse femur. Neurosci 2002; 113: 165-166.
14. Bjurholm A, Kreicberg A, Brodin E, et al.: Substance P and CGRP immunoreactive nerves in bone. Peptides 1988; 9: 165-171.
15. 熱田裕司, 竹光正和, 小林徹也ほか. 姿勢異常と腰痛一筋原性疼痛要素について. 骨・関節・靭帯 2003; 16: 791-797.
16. Yoneda Y, Hata K, Nakanishi M, et al. Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. Bone 2011; 48: 100-105.
17. 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. J Med Case Rep 2010; 4: 166-171.
18. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389: 816-824,
19. Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H, et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. Bone 2006; 39: 1107-1115.
20. Bland-Ward PA, Humphrey PPA. P2X receptors mediate ATP-induced primary nociceptive neurone activation. J Auton Nerv Syst 2000; 81: 146-151,
21. Kakimoto S, Nagakura Y, Tamura S, et al. Minodronic acid, a third-generation bisphosphonate, antagonizes purinergic p2X2/3 receptor function and exerts an analgesic effect in pain model. Eur J Pharmacol 2008; 589: 98-101,
22. Lyritis G, Marin F, Barker C, et al.: Back pain during different sequential treatment regimens of teriparatide; results from EUROFOR. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1799-1807.
23. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated alendronate. J Bone Miner Res 2009; 24: 1998-2006.
24. Ito A, Kumamoto E, Takeda M et al. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin; participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. J Neurosci 2000; 20: 6302-6308.

別刷請求先: 射場 浩介

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部整形外科学講座

TEL: 011-611-2111 (3335)

Fax: 011-641-6026

E-mail: iba@sapmed.ac.jp