

**【要約】**

The nature of osteoporotic low back pain without fracture: a preliminary prospective multicenter study on the analgesic effect of monthly minodronic acid hydrate

(骨折のない骨粗鬆症を伴う腰背部痛の性状の検討。ミノドロン酸投与効果の多施設前向き研究から)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：高橋和久教授)

藤本 和輝

骨折のない骨粗鬆症を伴う腰痛の性状に関する検討

-ミノドロン酸水和物マンスリー製剤の投与効果に関する多施設前向き研究-

## Introduction

近年の報告によると、骨粗鬆症では、骨折がなくても腰痛などの疼痛（骨粗鬆性腰痛）を訴える場合があり、それにより ADL の制限を受けることが多いとされている。一方で、一般的な骨粗鬆症薬であるビスホスフォネートによる、骨粗鬆性腰痛改善効果や QOL 改善効果が報告されている。ラット骨粗鬆モデルにおいては、骨折が無くても、骨代謝のターンオーバーの増強が破骨細胞の活性化をもたらし、そこから産生される各種炎症性サイトカインが、骨髄内の感覚神経を感作し、疼痛をもたらすと報告されている。さらに、ビスホスフォネートによる破骨細胞の活性低下は、それらの疼痛経路を抑制し骨粗鬆性腰痛を改善することが推測されている。しかしながら、その詳細な機序には不明な点が多く、骨粗鬆症の治療効果と痛みの軽減についての報告は少ない。また痛みはその性状ごとに、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分類されており、これまで筋骨格系の機械的刺激や炎症がその主病態とされていた慢性腰痛にも神経障害疼痛の要素が含まれていることが報告されている。ラットを使った動物実験によると骨粗鬆性腰痛においても侵害受容性疼痛のほか、神経障害性疼痛の要素が併存している可能性が示唆されている。しかしながら、これまで臨床において骨粗鬆性腰痛についてその痛みの性状を評価した報告は少ない。そこで本研究では、腰痛を呈する骨折の無い骨粗鬆症患者（骨粗鬆性腰痛患者）において 1.ビスホスフォネートによる骨粗鬆症の治療効果と除痛効果との関連(特に骨代謝マーカーと除痛効果の関連)、2.骨粗鬆性腰痛における痛みの性状についての検討をしたので報告する。

## Materials and Methods

本研究は 15 の協力病院で実施され、対象患者から臨床データを収集した多施設・前向き試験である。対象は平成 24 年 8 月から平成 26 年 7 月までにおいて協力病院の臨床試験責任医師、分担医師の外来を受診し、インフォームド・コンセントにより同意を得られた、腰痛を主訴とする下肢症状のない骨粗鬆症患者 136 例とした。患者選択基準は、(a) 腰痛を有し、かつ骨粗鬆症学会のガイドラインに準じ原発性骨粗鬆症の診断基準を満たすもの、(b)既存椎体骨折の有無、性別は問わないとした。除外基準は、(A)下肢症状を有するもの、(B)MRI で明らかな椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症様所見があるもの。(C)Numeric Rating Scale(NRS)数値評価スケールにおいて、安静時と体動時の腰痛がいずれも「0：痛みなし」であるもの、(D)ミノドロン酸水和物 50mg の投与禁忌であるもの、(E)急性期脊椎圧迫骨折(受傷 3 ヶ月以内)のあるもの、(F)実施責任医師または分担実施医師が不適当と判断したものとした。尚、画像所見においては 3 名の整形外科医師により確認し、3 名の画像所見が一致した場合にその評価を採用した。対象患者に対して、月一回内服製剤であるミノドロン酸水和物 50mg（リカルボン錠 50mg）の投与を行い、月に一回の外来フォローにて経時的に

以下の項目に関する評価を行った。

① 痛みに関する経時的評価。

数値評価スケールである NRS を用いて行った。腰痛を状況（安静時と体動時）に分け、それぞれ開始時、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、4～6ヶ月時点での評価を行い、開始時と比較して有意な変化があるかどうかを検討し、開始時と1ヶ月後での改善率を算出した。

② 骨粗鬆症の治療効果に関する経時的評価。（骨密度、骨代謝マーカー）。

骨密度経時的評価として、DXA 法による腰椎骨密度を開始時、4～6ヶ月後で測定し、その増加率を算出した。骨代謝マーカーの経時的評価として、骨吸収マーカーである血清 TRACP-5b 値を開始時、1ヶ月後に測定し、その改善率を算出した。痛みと骨粗鬆症の治療効果の関連性を評価するため、NRS の改善率と TRACP-5b の改善率の相関関係を安静時、体動時それぞれにおいて検討を行った。

③ 痛みの性状の経時的評価(侵害受容性疼痛、混合性疼痛、神経障害性疼痛)

判別ツールである pain DETECT を用いて開始時、1ヶ月後、4～6ヶ月時点でのそれぞれの痛みの性状の割合の評価を行った。尚、pain DETECT は0点から38点に及ぶ、痛みの性状の分類のためのツールであり、12点以下を侵害受容性疼痛、13から18点を混合性疼痛、19点以上を神経障害性疼痛としている。

### Statistical analysis

統計分析は2群間の差を対応のある t 検定を用い、それぞれにおいて有意水準を 5%と設定し統計学的に比較検討した。相関係数は有意水準を 5%と設定し spearman 相関係数を求めた。欠測値については、LOCF（Last Observation Carried Forward）で補完を行った。

### Results

解析対象は中止例 23 例を除いた 113 例(平均年齢 73.8±8.0 歳、男性 9 例、女性 104 例)であった。ミノドロン酸水和物 50mg の平均投与期間は 5.6 ヶ月であった。

① 痛みに関する経時的評価

腰痛の平均 NRS の推移を、状況（安静時と体動時）別に表に示す。腰痛平均 NRS は、安静時において、それぞれ開始時:2.85±2.10（Mean±SD）、1ヶ月後:2.64±2.31、2ヶ月後:2.30±2.14、3ヶ月後:2.02±2.11、4～6ヶ月:2.20±2.11 であった。投与後2ヶ月で開始時と比較して有意な低下を認めた(p<0.05)。体動時においては、それぞれ開始時:4.67±2.48、1ヶ月後:4.22±2.67、2ヶ月後:4.13±2.64、3ヶ月後:3.94±2.74、4～6ヶ月:3.81±2.71 と経時的な軽減を示し、投与後1ヶ月で開始時に比較して有意な低下を認めた(p<0.05)。

## ② 骨粗鬆症の治療効果に関する経時的評価

骨密度は、開始時と4～6ヶ月後における腰椎平均骨密度はそれぞれ  $0.62 \pm 0.20 \text{g/cm}^2$  (Mean  $\pm$  SD),  $0.64 \pm 0.20 \text{g/cm}^2$  (平均増加率:3.46%)であり、統計学的に有意な増加を認めなかった( $p > 0.05$ ). 一方、骨代謝マーカーの経時的変化では、平均 TRACP-5b 値は開始時: $504.2 \pm 218.5 \text{mU/dL}$  と比較し、1ヶ月後: $306.0 \pm 135.7 \text{mU/dL}$  と有意に低下し、平均改善率は36.5%であった( $p < 0.05$ ).

安静時 NRS 改善率と TRACP-5b 改善率の相関関係は相関係数 0.34 と有意な正の相関関係を認めた( $p < 0.05$ ). 一方で、体動時 NRS 改善率と TRACP-5b 改善率は相関係数 0.01 と有意な相関関係を認めなかった( $p > 0.05$ ).

## ③ 痛みの性状の経時的評価

Pain DETECT による評価でその割合は、開始時において侵害受容性疼痛が 84.8%、混合型が 11.6%、神経障害性疼痛が 3.6%、1ヶ月後において侵害受容性疼痛が 84.8%、混合型が 12.5%、神経障害性疼痛が 2.7%、4～6ヶ月後において侵害受容性疼痛が 80.4%、混合型が 18.8%、神経障害性疼痛が 0.9%であった。各観察期間において、痛みの性状の割合は有意な変化を認めなかった( $p > 0.05$ ). また、全期間においてその割合は、侵害受容性疼痛が 85%前後、神経障害性の要素を含むものが 15%前後であった。

## Discussion

本研究において、腰痛の平均 NRS の推移は、ミノドロン酸水和物投与により安静時で2ヶ月、体動時で1ヶ月において開始時より有意な低下を認めた。骨粗鬆症患者において、骨折がなくとも腰痛を呈する要因として、過去の報告を元にまとめると、以下の機序が報告されている。まず椎体を支配する神経は椎体後面の椎体静脈孔から進入し椎体内に分布するとされ、椎体内では特に椎体中央部に付近に密集している。痛みを出す機序としては、(i) 破骨細胞による骨吸収時の酸性環境が骨組織内の TPRV1 (transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member 1) や ASIC (acid-sensing ion channel) などの酸受容体を刺激し、侵害受容性疼痛を惹起することで骨粗鬆症自体により疼痛を引き起こす機序、(ii) 後根神経節 (DRG) における知覚過敏による機序、(iii) 脊髄後角におけるグリア細胞の活性化や A $\delta$  線維からの信号が誤接続して異痛症を惹起する機序が考えられている。一方で、ビスホスフォネートの鎮痛機序はいまだ十分解明されていないが、これまでの研究では、破骨細胞の活性化を抑制し骨代謝を改善させることによって疼痛を軽減させるという報告や、感覚神経細胞の活性を抑制することで直接的に鎮痛効果を発現するという報告がある。本研究における、ミノドロン酸水和物投与による腰痛の平均 NRS 低下には、以上のような作用が影響しているものと考察する。

また、本研究において、ミノドロン酸投与により、骨密度の有意な上昇は認めなかったが、

TPACP-5b の有意な低下および、安静時腰痛改善率と TRACP-5b 改善率が有意な相関関係を認めた。腰痛が主訴の骨折のない骨粗鬆患者にビスホスフォネート剤であるアレンドロネートを使用した研究では、骨密度の増加がなくとも、血中または尿中 NTx の有意な低下と腰痛 VAS 値の有意な改善を認め、骨粗鬆症における破骨細胞による骨吸収が腰痛を引き起こす可能性について報告している。同様に、本研究においては、TRACP-5b と安静時腰痛が有意な相関を認めており、骨密度ではなく、破骨細胞活性が安静時腰痛を惹起し、骨粗鬆性腰痛は安静時腰痛に大きく関与している可能性が示唆された。

一方で、本研究における、pain detect を用いた評価においては、骨粗鬆性腰痛には侵害受容性疼痛が 85%前後、神経障害性疼痛が 15%前後という結果であった。神経障害性疼痛は体性感覚系の病変または疾患に起因する痛みと定義され侵害受容器への刺激がないにもかかわらず脳、脊髄、末梢神経などの感覚神経あるいは神経伝道路のニューロンへの直接刺激により生じた疼痛のことを指し、慢性腰痛ではその 37%に神経障害性疼痛が含まれると報告されている。骨粗鬆性腰痛における、過去の動物実験では、ラット骨粗鬆症モデルの尾椎に、ヒト腰椎に立位時にかかる負荷と同様の負荷を与えた場合、目的椎体の支配感覚神経の後根神経節(DRG)に侵害受容性疼痛のマーカーである CGRP 以外に神経障害のマーカーである ATF3 も発現していると報告されており、本研究の結果も併せて考察すると、骨粗鬆性腰痛には侵害受容性疼痛だけではなく、神経障害性疼痛も含まれていることが示唆された。また、その割合は侵害受容性疼痛が 85%前後、神経障害性疼痛が 15%前後であると推測された。

さらに、本研究においては、Pain DETECT による痛みの性状は、ミノドロン酸投与によってその割合に有意な変化を認めず、ミノドロン酸が侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛の両方に作用している可能性が示唆された。臨床における、膝 OA の痛みに関する研究では、Meloxicam と Pregabalin の治療効果に関する検討を行い、Meloxicam, Pregabalin 併用群は Meloxicam 単独群, Pregabalin 単独群に比して有意に鎮痛効果を認め、OA の痛みにおいても侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在していると報告され、その治療には両方に作用する薬物治療が重要と考えられている。骨粗鬆性腰痛の治療においても、侵害受容性、神経障害性両方の痛みに対する治療が重要と考えられ、その選択肢の一つとしてミノドロン酸が有効な治療法の一つと考えられた。

結論としては、骨粗鬆性腰痛は安静時腰痛と大きく関連しており、その治療効果の指標としての TRACP-5b の重要性と、治療薬の選択肢の一つとしてのミノドロン酸の有効性が示唆された。