

骨粗鬆症の高骨代謝 回転状態が与える影響



日本医療大リハビリテーション
学科作業療法学専攻

清本憲太准教授



札幌大運動器抗加齢医学講座

射場浩介特任教授

はじめに

骨粗鬆症は、閉経後の患者において、骨密度および骨量が減少し、脆弱性骨折のリスクが増加する高骨代謝回転状態を特徴とした病態である。一方、変形性膝関節症(膝OA)は、関節腔の狭小化や骨棘などの病理学的特徴を有する。骨粗鬆症や膝OAは年齢とともに増加し、特

に閉経後の女性では骨粗鬆症の発生率が高くなる。過去の報告では、X線所見で膝OAを呈した患者において、50歳未満では、男性の方が女性よりも膝痛の有症率が高いものの、50歳以上では、女性の方が男性よりも膝痛の有症率が高いと示されている。

骨粗鬆症とOAの病態の関係については、その基礎となるメカニズムについて多くの研究が報告されており、その多くは軟骨下骨の病的変化や関節の炎症性変化により痛みの誘発に影響を与えていることを示している。

これまでの先行研究で、閉経後骨粗鬆症モデルとして用いた卵巣摘出(OVX)マウスの四肢において、高骨代謝回転状態では疼痛閾値を低下させることを報告してきた。以上より、閉経後骨粗鬆症を合併した女性では男性と比較して疼痛閾値が低下しており、OAの重症度が同じ場合でもより強い疼痛を引き起こしているのではないかと仮説を立てた。

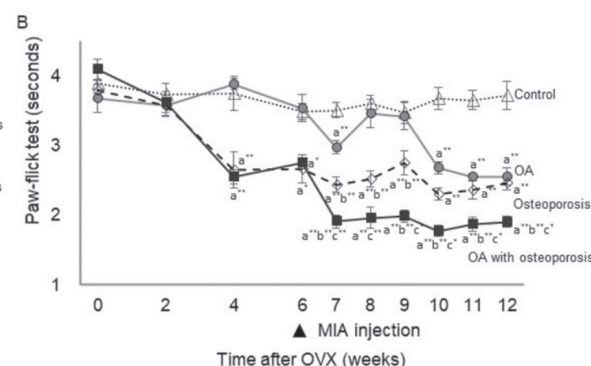
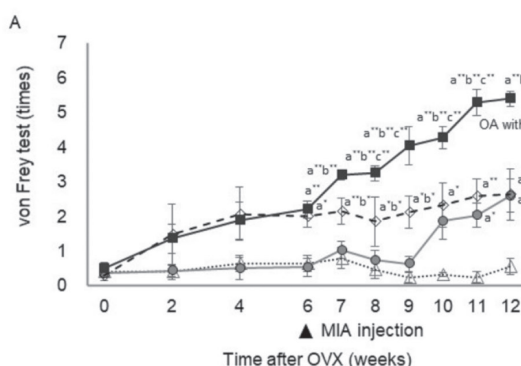
本研究の目的は、OVXにより骨粗鬆症性変化を伴う軽症の膝OAモデルマウスを確立し、骨粗鬆症に伴う高骨代謝回転状態が、OAモデルマウスの疼痛行動に与える影響を検討することである。

方法

マウスの卵巣摘出後、膝OAを誘発するモノヨード酢酸(MIA)を膝関節内に注射し、骨粗鬆症の変化を伴う軽症のOAモデルマウスを作製した。そして疼痛行動(図)、組織学的評価、骨芽細胞系・破骨細胞系の遺伝子発現、 μ CTによる骨構造解析、血清からの骨吸収マーカーの計測を行った。これらの検討の後、骨粗鬆症治療薬およびCOX2阻害薬の効果を検討した。

考察

OAは、関節軟骨の変性に伴い進行する主要な運動器疾患であり、痛みは、OAの主要な障害である。本研究では高骨代謝回転状態の骨粗鬆症を伴うOAマウスが、骨粗鬆症性変化のないOA単独のマウスに比べ有意に疼痛行動を増加することを明らかにした。また、MIA投与後の初期でOA単独のマウスでは疼



OAモデルマウスの疼痛行動の変化に関するテスト

痛行動を認めない早期OAの段階であっても、高骨代謝回転状態を呈した骨粗鬆症を伴うOAマウスでは、疼痛行動の有意な増加が認められた。一方で、骨粗鬆症を伴うOAマウスとOA単独のマウスでは、OAや滑膜炎の重症度に違いを認めなかった。これは、OA変化が軽症な時期であっても骨粗鬆症による高骨代謝回転状態を合併していること疼痛閾値が著しく低下することを示唆している。よって、高骨代謝回転状態による疼痛閾値の低下は、OA患者における疼痛の誘発に影響している要因の一つである可能性が考えられた。さらにこのメカニズムは、X線所見におけるOAの重症度が同じであっても、男性よりも女性患者の方が強い痛みを有するという知見を裏付けている可能性が考えられる。

また、本研究では、骨粗鬆症を伴うOAモデルマウスにおいて、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートの投与が高骨代謝回転状態を改善し、疼痛行動を有意に改善した。一方、OA単独のマウスの疼痛行動に対してはビスホスホネートの効果を認めなかった。

高骨代謝回転状態を呈した骨粗鬆症性変化の状態では、破骨細胞がより強く感覚神経を発現させる可能性があると考えられている。さらに、筆者らの先行研究では、OVXによる骨粗鬆症モデルマウスにおいて、高骨代謝回転状態による持続的な侵害刺激が神経感作を呈することを報告している。本研究で、破骨細胞数は、組織学的評価から骨粗鬆症を伴うOAマウスがOA単独のマウスと比較して、有意に増加していた。さらに、ビスホスホネートを投与すると、骨粗鬆症を伴うOAマウスで

は破骨細胞数の増加を有意に抑制したが、OA単独のマウスでは効果を認めなかった。そのため、骨粗鬆症を伴わない軽症のOAマウスにおける疼痛行動は、主

に滑膜における炎症因子の関与が考えられた。よって、ビスホスホネートは骨粗鬆症を伴うOAマウスの疼痛改善に、有用であるが、OA単独のマウスでは効果を認めなかったと考える。このことは、骨粗鬆症を伴うOA患者の疼痛改善に、骨粗鬆症治療薬が有用である可能性を示唆していると考えられた。

また本研究で、ビスホスホネートによる疼痛行動の改善効果は、投与終了後も4週間以上持続することが示された。OVXによるエストロゲンの減少は、侵害受容経路の興奮性を増大させることにより運動器の痛みを増加させること、またビスホスホネート自体が神経伝達物質や炎症関連因子を直接抑制することを示す研究が報告されている。しかし、ビスホスホネートは、投与するとほとんどは24時間以内に骨組織に取り込まれ、長期にわたって骨内に留まる。よってOVXに伴う疼痛行動やビスホスホネート投与による疼痛行動の改善は、高骨代謝回転状態の改善によって生じている可能性が考えられる。

本研究のまとめとして、高骨代謝回転状態を呈した骨粗鬆症を伴う軽症のOAモデルマウスでは、伴わないOAモデルマウスに比べ、疼痛行動が有意に増強することが明らかとなった。また、ビスホスホネートは、骨代謝を抑制し、骨粗鬆症を伴うOAモデルマウスの疼痛行動を改善した。しかし、骨粗鬆症を伴わないOAモデルマウスでは、疼痛行動や骨代謝マーカーに影響しなかった。これらより、OAモデルマウスの疼痛閾値の低下に、高骨代謝回転状態が関与している可能性が示唆された。

(High bone turnover state under osteoporotic changes induces pain-like behaviors in mild osteoarthritis model mice. Kiyomoto K, Iba K, Hanaka M, Ibe K, Hayakawa H, Teramoto A, Emori M, Yamashita T. J Bone Miner Metab. 2020 Nov;38 (6) :806-818)

(「Journal of Bone and Mineral Metabolism」2020掲載)

学術