

Title	ビスホスフォネートが骨粗鬆症患者の腰背痛におよぼす効果
Sub Title	Efficacy of treatment with bisphosphonales for back pain in patients with osteoporosis
Author	岩本, 潤(Iwamoto, Jun) 竹田, 毅(Takeda, Tsuyoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.71- 76
JaLC DOI	
Abstract	In Japan, three types of bisphosphonates, such as etidronate, alendronate, and risedronate, are available in the treatment of osteoporosis. The efficacy of these bisphosphonates for increasing bone mineral density (BMD) and preventing osteoporotic fractures in patients with osteoporosis has been established : etidro nate increases lumbar BMD and prevents incident vertebral fractures, while alendronate and risedronate increase lumbar and femoral neck BMD and prevent incident vertebral fractures and hip fractures. In addition, it has been reported that all of these bisphosphonates have the potential to prevent or relieve back pain in patients with spinal osteoporosis. The mechanism for the prevention or reduction in back pain in patients with osteoporosis by treatment with bisphosphonates remains uncertain, However, available evidente suggests that the prevention of deterioration of bone architecture or the reductions in bone resorption and/or production of interleukins and prostaglandins may contribute to the reduction in back pain in patients with spinal osteoporosis. Bisphosphonates may be useful agents to prevent disability in elderly osteoporotic patients by relieving osteoporosis-related back pain as well as preventing osteoporotic fractures. The aim of osteoporosis treatment should be to prevent or relieve back pain as well as to prevent osteoporotic fractures, subsequently improving quality of life (QOL).
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030900-0071">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030900-0071</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

ビスホスフォネートが骨粗鬆症患者の腰背痛におよぼす効果

慶應義塾大学医学部スポーツクリニック

いわもと じゅん たけだ つよし  
岩 本 潤・竹 田 毅

ABSTRACT

Efficacy of treatment with bisphosphonates for back pain  
in patients with osteoporosis

*Jun Iwamoto, Tsuyoshi Takeda*

Department of Sports Medicine, School of Medicine, Keio University

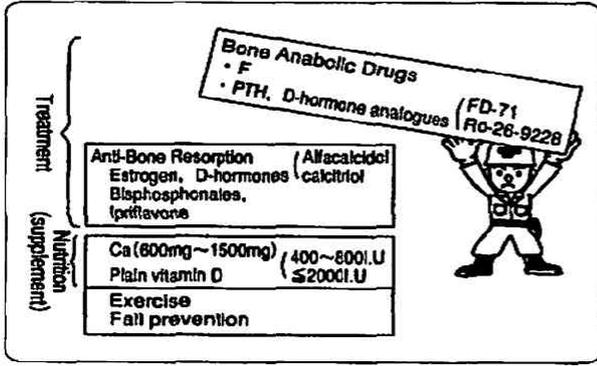
In Japan, three types of bisphosphonates, such as etidronate, alendronate, and risedronate, are available in the treatment of osteoporosis. The efficacy of these bisphosphonates for increasing bone mineral density (BMD) and preventing osteoporotic fractures in patients with osteoporosis has been established; etidronate increases lumbar BMD and prevents incident vertebral fractures, while alendronate and risedronate increase lumbar and femoral neck BMD and prevent incident vertebral fractures and hip fractures. In addition, it has been reported that all of these bisphosphonates have the potential to prevent or relieve back pain in patients with spinal osteoporosis. The mechanism for the prevention or reduction in back pain in patients with osteoporosis by treatment with bisphosphonates remains uncertain. However, available evidence suggests that the prevention of deterioration of bone architecture or the reductions in bone resorption and/or production of interleukins and prostaglandins may contribute to the reduction in back pain in patients with spinal osteoporosis. Bisphosphonates may be useful agents to prevent disability in elderly osteoporotic patients by relieving osteoporosis-related back pain as well as preventing osteoporotic fractures. The aim of osteoporosis treatment should be to prevent or relieve back pain as well as to prevent osteoporotic fractures, subsequently improving quality of life (QOL).

**Key Word:** ビスホスフォネート, 骨粗鬆症, 骨吸収, 腰背痛, Quality of life (QOL)

はじめに

高齢化社会を迎え、骨粗鬆症が社会的な問題となっている。骨粗鬆症は「低骨量と骨組織の微小構造の破綻により、骨の脆弱性が増加し、骨折しやすくなる」疾患であり、高齢女性に多発する。脊椎と大腿骨頭部の骨折や腰背痛は寝たきりの原因となり、高齢者の自立を阻む大きな要因となりうる。したがって、骨粗鬆症による骨折を予防することはもちろん腰背痛を軽減することは、健康寿命確保のうえで極めて重要と考えられる。

食事や運動などの生活習慣が発症の素地となる「いわゆる生活習慣病としての骨粗鬆症」の予防さらにはその治療については、カルシウムやビタミンの摂取不足を改善し、physical activityを高め、しかもその状態を維持することが基本である。しかし、診断基準<sup>1,2)</sup>に基づいて“骨粗鬆症”と診断された場合や、“骨量減少症”でも骨代謝マーカー測定の結果、以後の急激な骨量減少が予想される場合には薬物による治療が行われる。第1図は骨粗鬆症に対する栄養、運動、薬物による治療法を体系化したものである<sup>3)</sup>。これによると、運動や栄養、さらには薬物として骨吸収抑制剤の有用性はすでに確立



第1図 21世紀における骨粗鬆症治療体系。運動や栄養、さらには薬物として骨吸収抑制剤の有用性はすでに確立され、近い将来、新しい骨形成促進剤が臨床的に使用可能となる見込みである(文献3を改変して引用)。

され、近い将来、新しい骨形成促進剤が臨床的に使用可能となるであろうことが示されている。

骨粗鬆症の治療薬として、ビスホスフォネートは第一選択薬となっている。本邦で骨粗鬆症薬として使用可能なビスホスフォネートには、エチドロネート、アレンドロネート、リセドロネートがある。海外の大規模試験では、エチドロネートは脊椎の骨密度を増加させ、脊椎圧迫骨折の発生率を減少させるのみであるが、アレンドロネートとリセドロネートは脊椎と大腿骨頸部の骨密度を増加させ、脊椎圧迫骨折と大腿骨頸部骨折の発生率を減少させることが報告されている<sup>4-12)</sup>。このように、ビスホスフォネートの骨折予防に対する有用性はすでに確立されている。

近年の骨粗鬆症治療の目標は、骨密度増加や骨折予防は当然として、除痛ひいては Quality of life (QOL) の向上をも重視する方向に変移しつつある<sup>13)</sup>。日常診療ではビスホスフォネートが骨粗鬆症の主症状である腰背痛を軽減することはしばしば経験されるが、未だ確立された治療法となっていない。本稿では、骨粗鬆症患者における腰背痛対策-特にビスホスフォネートの有用性についてディスカッションする。

骨粗鬆症患者の腰背痛

骨粗鬆症に伴う腰背痛は、脊椎椎体骨折、脊椎椎体骨折後の偽関節、脊椎椎体変形、円背に伴う慢性筋肉疲労の4つの病態に起因するとされている<sup>13)</sup>。

骨粗鬆症患者では、外傷がなくとも、そして日常生活動作での軽微な外傷でも脊椎椎体骨折が生じることがあ

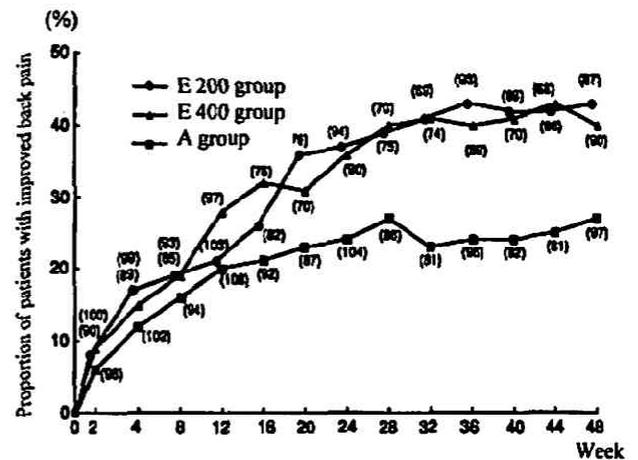
る。骨折による疼痛の程度は、臥床を余儀なくされるものから、日常生活が自立できるものまでさまざまである。また骨折による疼痛は急性あるいは亜急性発症であり、適切な治療がなされれば通常1~3カ月で軽快する。しかし、脊椎椎体骨折が癒合しないまま偽関節が形成されると、体幹を後屈するたびに骨折部に動きが生じ、頑固な腰背痛が持続する。

脊椎椎体内の骨梁が断裂して生じる椎体変形によっても、腰背痛が生じるとされている。その機序は明らかではないが、われわれは椎体変形に伴う椎間関節の不適合のみならず、悪性腫瘍の溶骨性骨転移による骨痛の発生機序と同様に<sup>14)</sup>、椎体内での骨吸収や骨梁の断裂(microfractures)により誘導された炎症性細胞から分泌される Interleukin (IL), Prostaglandin (PG) や Tumor necrosis factor (TNF) などの関与をも想定している<sup>15,16)</sup>。

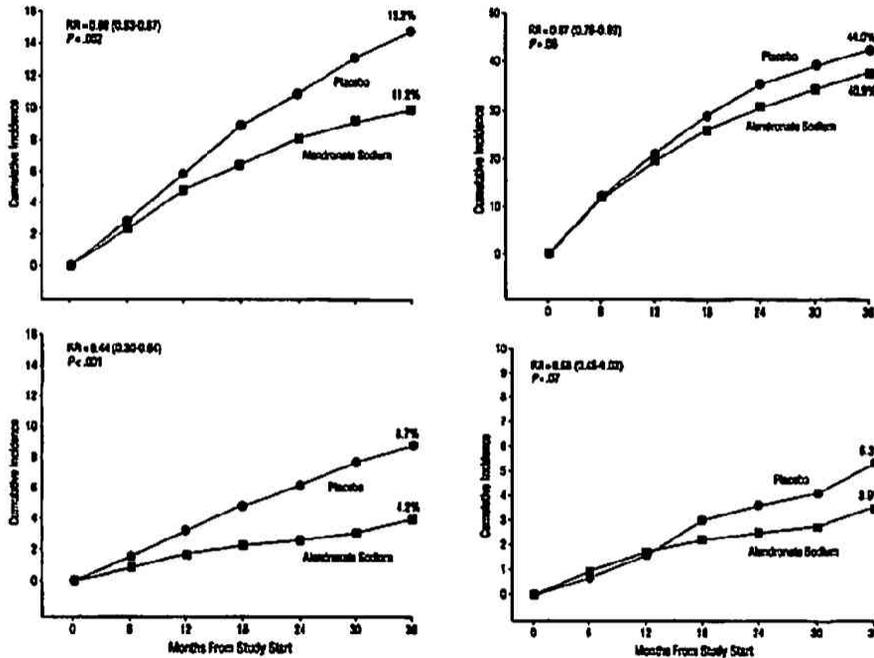
また円背では、姿勢を保持しようと腰背筋に慢性的な疲労が起こり、筋肉性の疼痛を生じる。

ビスホスフォネートが骨粗鬆症患者の腰背痛におよぼす効果

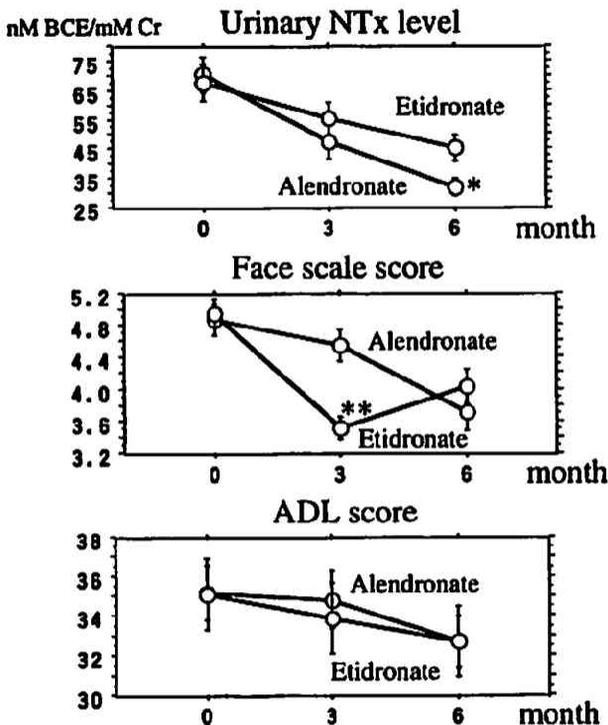
ビスホスフォネートが腰背痛を軽減し、活動性を高めることは日常診療でしばしば経験されるものの、これに関するまとまった報告は少ない。エチドロネートは、退



第2図 エチドロネートが腰背痛におよぼす影響。エチドロネートは、退行期骨粗鬆症患者において、6カ月頃から腰背痛が改善された患者数を増加させる(文献17を改変して引用)。E200 group: エチドロネート 200 mg/日投与群, E400 group: エチドロネート 400 mg/日投与群, A group: アルファカルシドール 1 µg/日投与群。( )内は対象症例数

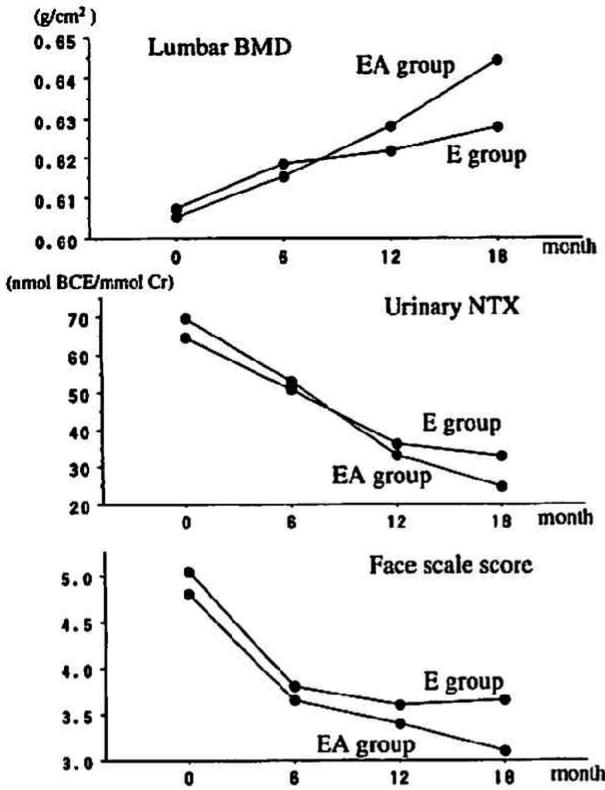


第3図 アレンドロネートが活動性や腰背痛におよぼす効果。アレンドロネートは、脊椎圧迫骨折を有する閉経後の女性において、長期にわたって、腰背痛のため1日または7日以上ベッド療養を要した患者数（左上：1日以上、左下：7日以上）、7日以上活動性の制限を要した患者数（右上）や1日以上腰背痛の悪化した患者数（右下）を減少させる（文献19を改変して引用）。RR：relative risk, ( )内は confidence interval



行期骨粗鬆症患者において、6カ月頃から腰背痛が改善された患者数を増加させることが報告されている（第2図）<sup>17)</sup>。また、腰背痛の改善に関して、リエセドロネートもエチドロネートと同等の効果があることが報告されている<sup>18)</sup>。一方、アレンドロネートは、脊椎圧迫骨折を有する閉経後の女性において、長期にわたって、腰背痛のためベッド療養を要した患者数、活動性の制限を要した患者数や腰背痛の悪化した患者数を減少させることが報告されている（予防効果）（第3図）<sup>19)</sup>。投与後6カ月を過ぎてからあらわれるこれらの効果は、主として骨梁

第4図 エチドロネートとアレンドロネートが骨吸収、腰背痛および活動性におよぼす効果。エチドロネートとアレンドロネートは、閉経後の腰背痛を有する骨粗鬆症女性において、骨吸収を抑制し、腰背痛（Face scale scoreで評価：scoreが高いほど疼痛は大きい）を軽減し、日常生活上の活動性（ADL scoreで評価：scoreが低いほど活動性は高い）を増加させる（文献20を改変して引用）。NTX：cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen, ADL：activities of daily living. \*P<0.01 vs etidronate group. \*\*P<0.001 vs alendronate group by unpaired t-test.



第5図 エチドロネートからアレンドロネートへの switching の効果。閉経後の骨粗鬆症患者において、12カ月のエチドロネート治療の後、アレンドロネートへの switching によって、腰椎骨密度はさらに増加し、尿中 NTX 値はさらに減少し、これに伴い腰痛（Face scale score で評価：score が高いほど疼痛は大きい）は一層軽減する（文献 26 を改変して引用）。E 群：18カ月のエチドロネート治療群、EA 群：12カ月のエチドロネート治療後、6カ月のアレンドロネート治療群、BMD：bone mineral density, NTX：cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen

構造の改善に関連するものと思われる。

またわれわれも、閉経後の骨粗鬆症患者（年齢：63～84歳）において、エチドロネートとアレンドロネートは、比較的早期から尿中 cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen (NTX) 値を減少させ、腰痛（Face scale score）を軽減し、Activities of daily living (ADL) を向上させることを見いだしている（第4図）<sup>20</sup>。大林らも高齢骨粗鬆症患者において、アレンドロネートが比較的早期から QOL の score を改善することを報告している<sup>21</sup>。われわれの研究では、アレンドロネート投与群では尿中 NTX 値の減少率と Face scale score の減少率に有意な正の相関がみられた

が、エチドロネート投与群ではこの有意な相関はみられなかった。したがって、比較的早期からみられる腰痛軽減には、アレンドロネートでは骨吸収抑制が強く関与し、エチドロネートでは骨吸収抑制とそれ以外の機序も関与することが示唆される。関節炎モデルラットを用いた研究で、エチドロネートが IL-6、IL-12 や PG E<sub>2</sub> の産生を抑制することにより、疼痛閾値を上げたとする報告<sup>22-24</sup>から推測すると、エチドロネートによる腰痛軽減には IL や PG などの産生抑制も関与する可能性がある。なおアレンドロネートでは、関節リウマチ患者において、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  などの値が減少したとする報告がある<sup>25</sup>。

さらにわれわれは、閉経後の骨粗鬆症患者（年齢 60～83歳）において、12カ月のエチドロネート治療の後、アレンドロネートへの switching によって、腰椎骨密度はさらに増加し、尿中 NTX 値はさらに減少し、これに伴い腰痛は一層軽減することを報告している（第5図）<sup>26</sup>。この研究では、アレンドロネートの骨密度、尿中 NTX 値、腰痛に対する効果は、エチドロネートによる尿中 NTX の減少率が 50%以上の患者よりも、50%未満の骨吸収抑制が少ない患者で著明であった。このことは、閉経後の骨粗鬆症患者において、エチドロネートの骨吸収抑制効果の小さい例に対するアレンドロネートへの switching の有用性を示唆している。

ビスホスフォネートが腰痛を軽減する機序は明らかにはされていない。われわれの研究では、新鮮脊椎椎体骨折や脊椎椎体骨折による偽関節を有する患者は含まれていなかったため、腰痛の原因として脊椎椎体内の骨梁の断裂とそれによる椎体変形や慢性筋肉疲労などによる疼痛が考えられた。このうちビスホスフォネートにより比較的短期間のうちにみられた疼痛の軽減は、椎体内での骨吸収抑制やサイトカイン（IL など）および PG などの産生抑制などによるものではないかと推測している。これまでに、アレンドロネートが特発性大腿骨頭壊死症患者において疼痛を軽減すること<sup>27</sup>、パミドロネートが骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折患者において腰痛を軽減すること<sup>28</sup>、パミドロネートやエチドロネートが悪性腫瘍の骨転移を有する患者において骨痛を軽減すること<sup>29-31</sup>、さらにはリセドロネートが骨 Paget 病患者の骨痛を軽減すること<sup>32,33</sup>が報告されており、これらはビスホスフォネートの骨痛抑制効果を示唆するものであり、ビスホスフォネートが骨粗鬆症の主症状である腰痛を軽減しうるとするわれわれの見解を支持するものと考えられる。

## おわりに

世界一の長寿国である本邦では、今後さらに、骨粗鬆症患者は増加することが予想される。骨粗鬆症対策は健康寿命確保のうえで極めて重要である。近年の骨粗鬆症治療の目標は、骨密度増加や骨折予防という事実を踏まえながらも、腰背痛軽減ひいてはQOLの向上に向かっている。したがって、骨折を予防し、さらには腰背痛を軽減するビスホスフォネートの必要性はますます高まるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, Muto Y, Hotokebuchi T, Gorai I, Nakamura T, Kushida K, Tanaka H, Ikai T, Oh-hashii Y : Diagnostic criteria of primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 16 : 139-150, 1998
- 2) Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, Kushida K, Miyamoto S, Soen S, Nishimura J, Oh-hashii Y, Hosoi T, Gorai I, Tanaka H, Igai T, Kishimoto H : Diagnostic criteria for primary osteoporosis : year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19 : 331-337, 2001
- 3) Nishii Y : Active vitamin D and its analogs as drugs for the treatment of osteoporosis : advantages and problems. *J Bone Miner Metab* 20 : 57-65, 2002
- 4) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from fracture intervention trial. *JAMA* 280 : 2077-2082, 1998
- 5) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 7 : 348 : 1535-1541, 1996
- 6) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD : Skeletal benefits of alendronate : 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 3109-3115, 2000
- 7) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH : Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322 : 1265-1271, 1990
- 8) Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F : Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 8 : 199-208, 1993
- 9) Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC III, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao MB, Steiger P, Richmond B, Chesnut CH III : Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323 : 73-79, 1990
- 10) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344 : 333-340, 2001
- 11) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11 : 83-91, 2000
- 12) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH III, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 1344-1352, 1999
- 13) 林 泰史 : 骨粗鬆症に伴う腰背痛とその治療法. *痛みと臨床* 3 : 162-171, 2003
- 14) 岩本 潤 : 悪性腫瘍の骨転移の骨痛抑制. *痛みと臨床* 3 : 224-230, 2003
- 15) McCarter MD, Mack VE, Daly JM, Naama HA, Calvano SE : Trauma-induced alterations in macrophage function. *Surgery* 123 : 96-101, 1998
- 16) Pasquale MD, Cipolle MD, Monaco J, Simon N : Early inflammatory response correlates with severity of injury. *Crit Care Med* 24 : 1238-1242, 1996
- 17) Fujita T, Orimo H, Inoue T, Kaneda K, Sakurai M, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Sugioka Y, Inoue A, Hoshino Y, Kawaguchi H, Yamamoto I, Fukase M, Takaoka K. Double-blind multicenter comparative study with alfacalcidol of etidronate disodium (EHDP) in involutional osteoporosis. *Clin Eval* 21 : 261-302, 1993
- 18) 日本薬剤師研修センター : リセドロン酸ナトリウム水和物. *新薬承認情報集* 9 : 374, 2002
- 19) Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ, Cummings SR : Effect of alendronate on limited activity days and bed disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med* 160 : 77-85, 2000
- 20) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M : Comparative effects of treatment with etidronate and

- alendronate on bone resorption, back pain, and activities of daily living in elderly women with symptomatic vertebral fractures. *Keio J Med* 2003 (in press).
- 21) 大林浩幸, 山瀬裕彦: 一般医によるアレンドロネート(ボナロン)の高齢者原発性骨粗鬆症患者の治療効果の検討. *Osteoporosis Japan* 11: 85-91, 2003
- 22) 西角文夫, 中山達夫, 中塚正志: Etidronate (ゲイドロネル)の鎮痛作用 炎症モデルを用いた検討. *薬理と治療* 26: 457-463, 1998
- 23) 西角文夫: アジュバンド関節炎ラットにおけるEHDPの作用. *Osteoporosis Japan* 7: 209-212, 1999
- 24) 田中伴由紀, 中山達夫, 勝又 隆: 鎮痛作用を併せ持つ骨粗鬆症治療薬 エチドロネートの多様な薬理作用. *Bio Clinica* 16: 237-241, 2001
- 25) Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V: Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 26: 2318-2323, 1999
- 26) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M: Early response of alendronate after treatment with etidronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Keio J Med* 52: 94-100, 2003
- 27) Agarwala S, Sule A, Pai BU, Joshi VR: Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. *Rheumatology (Oxford)* 41: 346-347, 2002
- 28) Gangji V, Appelboom T: Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 18: 266-267, 1999
- 29) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S: Transient relief of metastatic cancer bone pain by oral administration of etidronate. *J Bone Miner Metab* 20: 228-234, 2002
- 30) Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browing S, Fram RJ, George S, Zelenakas K, Macerata RS, Seaman JJ: Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* 74: 2949-2955, 1994
- 31) Hortobagyi GN, Terhault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 335: 1785-1791, 1996
- 32) Siris E, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ: Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label multicenter study. *J Bone Miner Res* 13: 1032-1038, 1998
- 33) Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ: A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 106: 513-520, 1999