

特集

高齢者腰痛治療の最前線

酒井 義人*

はじめに

総務省公表の2023年時点での我が国の総人口1億2435万人のうち、高齢者人口は65歳以上29.1%、75歳以上16.1%であり、80歳以上人口は初めて10%を超えた。日常生活が制限されることのない期間である健康寿命と平均寿命との差、すなわち「健康ではない期間」は2019年の段階で男性8.7歳、女性12.1歳となっており、人生最期の10年をいかに健康的な生活が送れるかは我々整形外科として重要な問題である。

この健康寿命の延伸にとって最も重要なことの一つに疼痛のない生活があげられる。3ヶ月以上にわたって持続する痛みは慢性疼痛とされ難治性となり、高齢者により多くみられる。超高齢社会を迎えている我が国の現状を鑑みれば介護予防の観点からも看過できない大きな問題であり、痛みを慢性化させないための対策が求められる。

2022年国民生活基礎調査によれば有訴者率の第1位、2位は男女とも各々腰痛、肩こりとなっている。高齢者を長期に悩まし、移動能力低下から要介護に至る危険のある慢性疼痛の克服は日本の医療にとって喫緊の課題である。日本国民における有病率15.4%と報告される筋骨格系の慢性疼痛は、部位別では腰痛が最も多く¹⁾、男女

とも75~84歳で有病率はピークである。高齢者の腰痛の頻度は、軽症の腰痛が60歳代をピークに減少するのに対し、重度の腰痛の有病率は年齢とともに増加し続ける²⁾。これは高齢者の慢性腰痛の特徴として、若年者と比べて疼痛の程度は低いものの機能障害としては高度となることと関連し、加齢による骨密度の低下や骨格筋の減少、さらにこれらに起因する脊椎の変性に伴うアライメント異常など老年症候群の側面を呈した病態であると考えられている^{2,3)} (図1)。このように加齢とともに増加する慢性腰痛では、より複雑な病態となることで難治性を増す。

I. 骨粗鬆症と腰痛

骨粗鬆症により骨密度低下のために骨折が起これば疼痛が起こるのは当然であるが、骨折を伴わずとも骨粗鬆症自体が疼痛を惹起する骨粗鬆症性疼痛が知られている。骨粗鬆症では破骨細胞が産生する酸によりpHが低下し、骨髄内に分布するC神経線維を中心に酸感受性イオンチャンネル(Acid-sensing ion channel: ASIC)やカプサイシン受容体(Transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member1: TRPV1)が活性化し、侵害受容性疼痛と神経感作が誘発される⁴⁾。

一方、骨粗鬆症モデルであるOVXラットでは、脊髄後角において痛み刺激に応じて発現する疼痛の指標であるc-fosの増強とビスホスホネート投与による抑制⁵⁾やエストロゲン欠乏によりC神経線維に存在するセロトニン受容体の減少とカルシトニン投与によるその阻害効果が報告さ

— Key words —

慢性疼痛, 慢性腰痛, 骨粗鬆症, サルコペニア, 高齢者

* Yoshihito Sakai: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター整形外科 部長

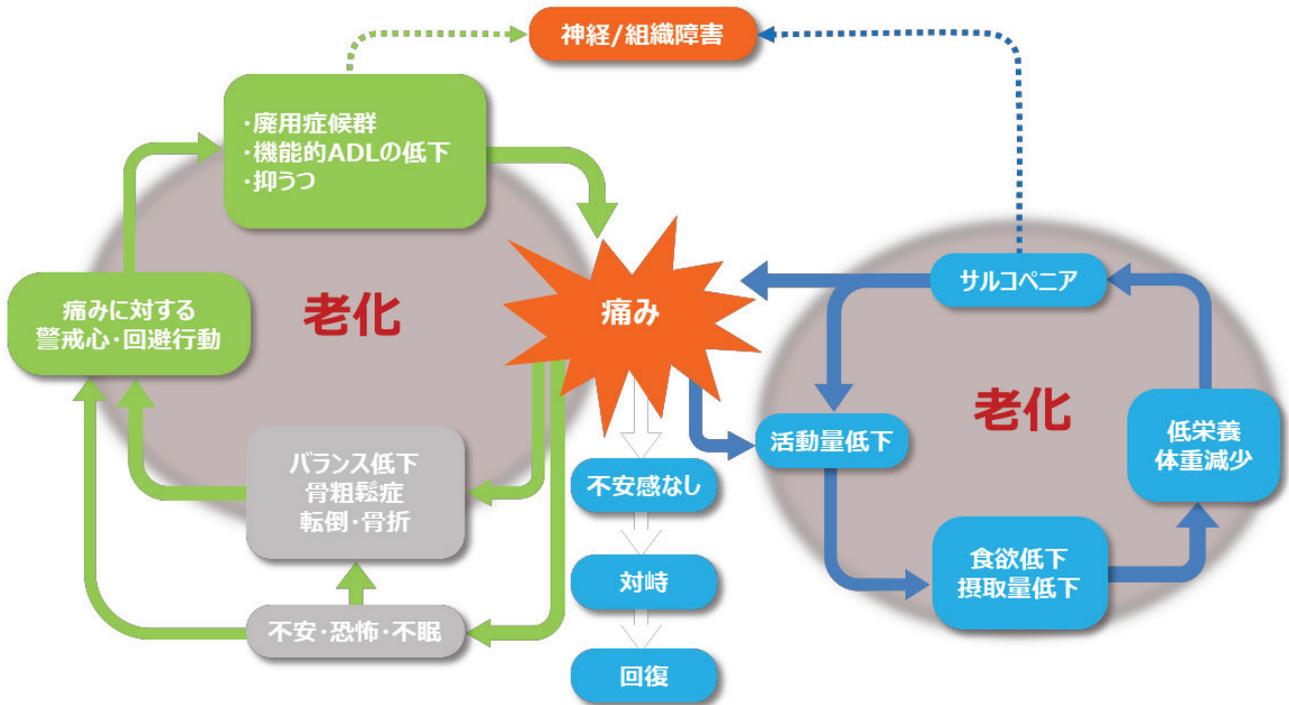


図1 高齢者の慢性疼痛発生における老化のかかわり

高齢者では骨粗鬆症に伴う易骨折性、サルコペニアによる易転倒性などのほか、精神的不安や活動量の低下などによる悪循環で疼痛の慢性化や難治性が生じる。

れている⁶⁾。このカルシトニンの効果はセロトニン合成阻害剤である p-chlorophenylalanine (PCPA)により抑制される⁷⁾ことから、下行抑制系機能の低下による疼痛過敏が考えられている。

現在数多くの骨粗鬆症治療薬が国内で使用され、骨密度増強や骨折二次予防に重要な役割を果たしているが、骨粗鬆症性疼痛に対する効果も報告されている。最も使用されているビスホスホネート製剤においては、アレンドロン酸とリセドロン酸において5編のランダム化比較試験(randomized control study : RCT)で閉経後骨粗鬆症の女性における鎮痛効果が報告され、高ターンオーバーの骨粗鬆症による骨吸収が疼痛の要因と考えられている^{8,9)}。デノスマブはRCTではないものの前向き試験による50%以上の疼痛改善効果が報告されており¹⁰⁾、RANKLによって引き起こされる破骨細胞の増加を抑制することで骨の酸性環境を抑えて神経痛伝達物質の誘発を制限する。閉経後骨粗鬆症治療薬であるラ

ロキシフェンは1編のRCTにおいて、腰痛と膝関節痛の改善が報告されている¹¹⁾。副甲状腺ホルモン(PTH)製剤においては5編のRCTにより背部痛の改善が報告され、新たな椎体骨折の減少との関連が認められている^{8,9)}。古くから中枢性鎮痛作用があると知られているカルシトニン製剤は、椎体骨折における急性痛に対する効果は示されているが、慢性疼痛に対するエビデンスはない。新しい薬剤として骨形成促進と骨吸収抑制の二面性を有するロモソズマブは、スクレロスチン(Wnt- β 経路を阻害し骨芽細胞の増殖を抑制するタンパク質で、骨細胞から分泌される)に対する抗体であり、疼痛に対する効果に関する研究成果が今後期待される。

II. サルコペニアと慢性疼痛

骨格筋が喪失すれば脊椎や四肢関節にかかる負担が増加するため、腰痛や関節痛はより起こりやすいと考えられ、近年、骨格筋の加齢性現

象であるサルコペニアと慢性疼痛の関連についての報告が散見される^{12,13)}。

サルコペニアに伴う疼痛発生の病態解明は明らかではないが、侵害受容器への負荷以外にも加齢に伴う骨格筋の減少において慢性炎症という老化の過程が、慢性疼痛の病態生理学的過程に関与している可能性が指摘されている。この炎症に関与するのは主に好中球、マクロファージ、グリア細胞、サイトカインなどであり、侵害受容器の知覚過敏や中枢性感作による興奮状態を惹起する。侵害受容器が炎症性サイトカインにより感作されると、受容体を介してTRPVをはじめとした一過性電位イオンチャンネルの調節を介してニューロンの興奮により末梢感作を引き起こす。老化に伴う慢性炎症によるp38の活性化はTNF- α に応答してTRPV1活性を増加させることで末梢感作の維持、神経障害性疼痛に寄与する¹⁴⁾。一方、中枢神経でも組織の炎症や神経損傷により生じたグリア細胞の活性化により炎症性メディエーターが放出され、ニューロンの興奮性を高め痛覚過敏が生じる¹⁵⁾。

痛覚に重要な役割のある脊髄後角では、全身性に炎症が遷延することで触覚を伝達するA β 神経線維が、本来痛みを伝達するC線維に側副発芽を起こし、シナプスを形成することで疼痛感受性が増加する¹⁶⁾。このように神経組織においては末梢、中枢ともに慢性的な炎症はneuroinflammationを経て疼痛を惹起させ、慢性疼痛に移行させると考えられている。

加齢に伴う骨格筋量の減少に対する有効的な治療法はないが、近年のサルコペニアと慢性疼痛に関するシステマティックレビューでは、高齢者の慢性疼痛においてサルコペニアの頻度は高く、その要因として活動性低下と慢性炎症が指摘されており¹⁷⁾、治療に結びつく科学的な病態解明が待たれる。

Ⅲ. 運動による腰痛対策

骨量減少や骨格筋減少が慢性疼痛に影響しているのであれば、両者にとって運動療法は重要であろうことは想像に難くない。骨粗鬆症の予

防と治療ガイドラインおよびサルコペニア診療ガイドラインでは、それぞれ骨密度維持・増加、サルコペニア予防のために、運動が推奨されている。一方、運動によって鎮痛効果が得られることが知られており、exercise-induced hypoalgesia (EIH)と呼ばれ、1回の運動後に疼痛感受性が低下し、30分程度持続する。そのメカニズムは完全には解明されておらず、内因性オピオイドによる機序やカンナビノイドの関与なども報告されているが、今後研究開発が期待されているのは運動に伴う筋収縮により生じるマイオカイン(myokine)の抗炎症作用であり、その除痛機序は免疫機能と神経組織の相互作用として考えられている¹⁸⁾。マイオカインは運動による筋収縮により骨格筋から分泌されるサイトカインであり、代表的なものとしてIL-6がある。この運動に伴うマイオカインは急激な運動後の筋損傷に伴う炎症により生じるものと異なり、持続的な運動後に骨格筋自体が内分泌器官として分泌しているものであり、抗炎症作用を有しており、運動による全身性の抗炎症作用を主たる病態とする関節リウマチに対しての効果が報告されている¹⁹⁾。またマイオカイン(骨格筋から分泌される生理活性物質)の一種であるイリシン(irisin)は、中性脂肪を蓄積した白色脂肪細胞に働いて、遊離脂肪酸を取り込ませ熱を産生し、褐色脂肪細胞へ誘導する。これは“browning(褐色化)”と呼ばれ、この作用は脂肪の減少と筋肉量の増加を通じて体組成の改善に寄与すると期待されている²⁰⁾。加齢に伴う老化が慢性炎症を基盤として起こり、老年症候群としての慢性痛を起こしている可能性を考えると、骨格筋と疼痛の関連機序は抗炎症作用の観点から運動という治療ツールを介して有用性を見出すことは高齢者にとって有益となろう。しかし、現状の運動療法によるアプローチにおいて、慢性疼痛に有効あるいは予防的な指標となる運動の種類や強度は示されておらず、効率的な疼痛改善が期待できる運動療法の指針が必要である。

おわりに

高齢者の慢性疼痛において骨、骨格筋の関与と重要性をまとめた。骨粗鬆症治療薬は近年多くの薬剤が使用可能であり疼痛に対するエビデンスも構築されつつある。骨格筋の減少には慢性炎症を基盤とした老化の機序が背景にあり、老化を制御することで疼痛改善に対して効果を奏する可能性がある。高齢者の慢性疼痛対策として骨粗鬆症やサルコペニアの評価を行い、病態に応じた慢性疼痛治療を進めていくべきである。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Nakamura M, et al. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* 2011 ; 16 : 424-432.
- 2) Dionne CE, et al. : Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review. *Age Aging*. 2006 ; 35 : 229-234.
- 3) Sakai Y, et al. : Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci Rep*. 2022 ; 12 : 1286.
- 4) Kanaya K, et al. : Acid-sensing ion channel 3 or P2X2 3 is involved in the pain-like behavior under a high bone turnover state in ovariectomized mice. *J Orthop Res* 2016 ; 34 : 566-573.
- 5) Abe Y, et al. : Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab* 2015 ; 33 : 125-134.
- 6) Ito A, et al. : Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1Alike receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 6302-6308.
- 7) Shibata K, et al. : Ovariectomy-induced hyperalgesia and antinociceptive effect of elcatonin, a synthetic eel calcitonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 ; 60 : 371-376.
- 8) Vellucci R, et al. : Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporos Int*. 2018 ; 29 : 1477-1491.
- 9) Pickering ME, et al. : Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *Eur J Pain*. 2024 ; 28 : 3-20.
- 10) Petranova T, et al. : Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 ; 28 : 1127-1137.
- 11) Fujita T, 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.
- 12) Sakai Y, et al. : Sarcopenia in elderly patients with chronic low back pain. *Osteoporos Sarcopenia* 2017 ; 3 : 195-200.
- 13) Sakai Y, et al. : Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci Rep*. 2022 ; 12 : 1286.
- 14) Jin X, et al. : Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci*. 2006 ; 26 : 246-255.
- 15) Ji RR, et al. : Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013 ; 154 : S10-28.
- 16) Matayoshi S, et al. : Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol* 2005 ; 569 : 685-695.
- 17) Chen J, et al. : Sarcopenia and chronic pain in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2023 ; 16 : 3569-3581.
- 18) Rice D, et al. : Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *J Pain* 2019 ; 20 : 1249-1266.
- 19) Modarresi Chahardehi A, et al. : The effect of exercise on patients with rheumatoid arthritis on the modulation of inflammation. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 ; 40 : 1420-1431.
- 20) Aldiss P, et al. : Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*. 2018 ; 81 : 63-70.