

[総 説]

悪性腫瘍の骨転移による疼痛の発現機序と 薬物による疼痛緩和

岸 里奈 水野 智博 脇 由香里 野田 幸裕

名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I

(2008 年 4 月 14 日受理)

【要旨】 現在、日本における死亡原因の 1 位は悪性腫瘍によるものであり、悪性腫瘍による疼痛をコントロールすることは、患者の生活の質 (QOL) を向上させるためにも重要である。近年、モルヒネ等のオピオイドの使用拡大に伴って、日本でも疼痛コントロールが盛んに行われるようになってきており、早期から適切な薬剤でコントロールを始めることによって、終末期の患者だけでなく、がん患者全体の QOL が向上してきている。しかし、痛みだけでなく患者の精神的なケア、さらにはコントロールの難しい疼痛もある。特に、骨転移痛のコントロールは一般に困難なことが多く、体動が困難となり、患者の日常生活活動性 (ADL) や QOL が著しく低下することから積極的な治療が必要とされている。しかし、骨破壊 (骨折) を伴わない骨転移の生理学的な痛みの発現機序は明確には解明されていない。現在のところ骨転移痛の発現機序としては、骨転移の進展によって、腫瘍からさまざまなホルモンやサイトカインが放出され、骨吸収の進行、マクロファージの活性化、さらに活性化したマクロファージからプロスタグランジン E_2 (PGE_2) やサイトカインが放出されることなどが考えられている。骨転移痛の治療薬の一つであるビスホスホネート製剤は、破骨細胞の機能を阻害することによって、腫瘍細胞、破骨細胞、マクロファージ等が関与している骨吸収促進サイクルを抑制し、その結果、 PGE_2 等の生成を抑制することにより骨転移痛を軽減する。今後、骨転移の生理学的機序のさらなる解明と早期における骨転移痛治療法の確立が重要になるものと思われる。

キーワード：骨転移、悪性腫瘍 (がん)、疼痛、治療法

はじめに

現在、日本における死亡原因の 1 位は、悪性腫瘍によるものである。WHO の報告によると全世界でがんと診断された患者は、2000 年では約 1,000 万人であったのに対し、2020 年には 50% 増の約 1,500 万人に達すると予測されている。2000 年の全世界の死者約 5,600 万人のうち 12% はがんが原因であり、男性が年間約 530 万人、女性が約 470 万人であった。がん患者で最も多いのは肺がんの約 120 万人、次いで乳がんの約 100 万人、直腸がんの約 94 万人、胃がんの約 87 万人、肝臓がんの約 56 万人となっている。今後ますますがん患者は増加すると考えられ、高齢化の進展や喫煙率の上昇、不健康な生活習慣の拡大などがその原因として挙げられている。

多くのがん患者は、病期にかかわらず痛みを体験する。その痛みは健常人が日常生活で体験する痛みとは異なり、大半が持続性であり複数の痛みを抱えていると報告されている¹⁾。痛みは、「不快な感覚体験および情動体験であって、一般に何らかの組織損傷が起こったとき、組織損傷がさしめまったときあるいは組織損傷に引き続いて特異的に

表現されるものである」と国際疼痛学会において定義されている。近年、WHO 方式がん疼痛治療法の普及やフェンタニル貼付剤および塩酸オキシコドン徐放錠などの新しいオピオイドの使用拡大の影響もあり、日本でもがん疼痛コントロールが盛んに行われるようになってきた。特に、早期から適切な薬剤で疼痛コントロールを始めることは、終末期の患者だけでなく、がん患者全体の生活の質 (QOL) の向上につながるものと思われる。しかし、痛みだけでなく患者の精神的なケア、さらにはコントロールの難しい疼痛もあるので、これらについても早期に対応していく必要がある。

原発巣で増殖を続けたがん細胞は、血管やリンパ管を通り全身に広がり、その一部は他の部位で生着し、そこで増殖を始める。これががんの転移と呼ばれるもので、転移部位としては肝臓、肺、脳、骨、皮膚などが多い。原発巣のがん細胞が組織の被膜を破り周囲に散布される状態を播種といい、これも転移の一つであり、腹膜播種、胸膜播種などがある。転移の中でも骨転移は肺、肝臓に次いで 3 番目に多く、骨に転移する割合は、60 ~ 84% と報告されている。骨転移の原発腫瘍は乳がん、肺がんが多いことから、がん患者の多くは、強い骨転移痛を伴い、体動が困難となり、日常生活活動性 (ADL) や QOL が著しく低下することから積極的な治療が必要とされている。しかし、骨

問合せ：野田幸裕 〒468-8503 名古屋市中天白区八事山 150

名城大学大学院薬学研究科病態解析学 I

E-mail : y-noda@med.nagoya-u.ac.jp

破壊（骨折）を伴わない骨転移の生理学的な痛みの機序は明確には解明されておらず、また年齢、原発、組織型、転移数や規模などと、痛みの程度は相関しないといわれている²⁾。

本稿では、骨転移と骨転移痛に焦点を当て、まず骨のリモデリングについて、次に骨転移痛の発症機序とそのコントロールについて概説する。

骨吸収と骨形成

骨は常に古いものと新しいものが入れ替わっている。これは骨のリモデリングと呼ばれており、骨形成と骨吸収のバランスが重要な役割を担っている。骨形成と骨吸収を担う細胞として骨芽細胞と破骨細胞が存在し、それらの働きは、種々のサイトカインやホルモンによってコントロールされている。

1. 骨形成のメカニズム

BMP (bone morphogenetic protein: 骨形成因子), FGF (fibroblast growth factor: 線維芽細胞増殖因子), IGF (insulin-like growth factor: インシュリン様増殖因子) 等のサイトカインや PTH (parathyroid hormone: 副甲状腺ホルモン) 等は骨芽細胞の働きを亢進させ、I型コラーゲン、オステオカルシン (osteocalcin), MGP (matrix gla protein), オステオポンチン (osteopontin) 等の有機基質の産生を促進する。これらの有機基質と生体内の四カルシウムリン酸と無水二カルシウムリン酸から成るセメントより合成された、ハイドロキシアパタイト結晶 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ ³⁾ の骨塩が共に沈着し合うことで骨基質

が生成される⁴⁾ (図 1)。

2. 骨吸収のメカニズム

骨形成がある程度進み、ビタミン D₃, PTH, PGE₂, IL-1, IL-6, TNF- α 等が骨芽細胞表面に発現しているそれぞれの受容体に作用すると、骨芽細胞表面に RANKL [receptor activator of NF- κ B (nuclear factor- κ B) ligand: NF- κ B リガンド受容体活性化物質] が発現する。RANKL は ODF (osteoclast differentiation factor: 破骨細胞分化因子) とも呼称される。一方で、骨芽細胞由来の M-CSF (macrophage colony-stimulating factor: マクロファージコロニー刺激因子) が破骨細胞前駆細胞表面に発現する c-fms (M-CSF 受容体) と結合することによって RANK が発現し、それが骨芽細胞表面に発現している RANKL と結合すると、破骨細胞前駆細胞自身を活性化する因子の NF- κ B に関連するシグナル系が亢進され、破骨細胞への分化が始まる。こうした経路によって分化した破骨細胞が骨吸収を行う^{4,6)} (図 2)。その過程は、まず破骨細胞の外側基底膜上に存在する $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ チャンネルから Cl^- を取り込み、次に細胞質の炭酸脱水素酵素によって水と二酸化炭素より生成された H^+ とともに、骨吸収面にある Cl^- チャンネルとプロトンポンプから H^+ と Cl^- が吸収窩へ放出される。これによって吸収窩は酸性 (pH=3~4) になり、骨の無機成分のハイドロキシアパタイト (リン酸, Ca^{2+}) が溶解する。溶出した Ca^{2+} は破骨細胞の波状縁の表面からエンドサイトーシスによって吸収され、外側基底膜上にある $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPase によって破骨細胞外へ放出される。また、タンパク質分解酵素であるシステ

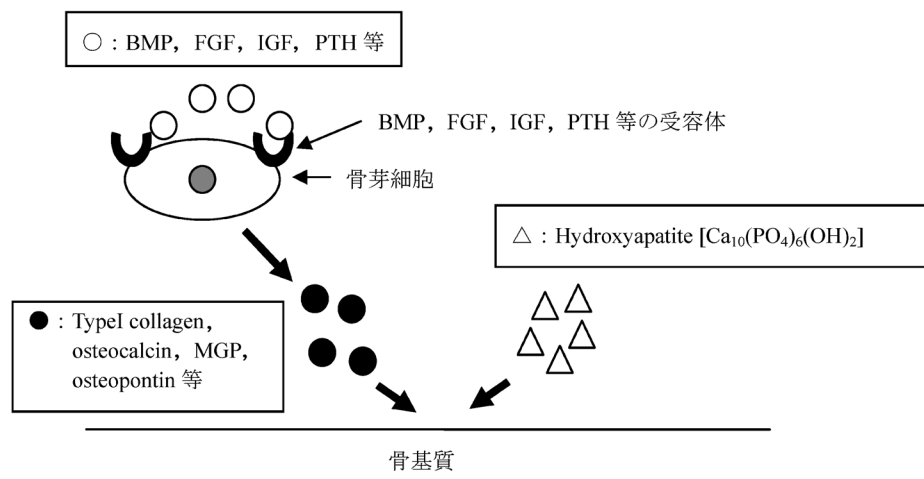


図 1 骨芽細胞による骨形成の仕組み (文献 4 を一部改変)。骨基質に含有する BMP (bone morphogenetic protein: 骨形成因子), FGF (fibroblast growth factor: 線維芽細胞増殖因子), TGF- β (transforming growth factors: 形質転移増殖因子), IGF (insulin-like growth factor: インシュリン様増殖因子) 等のサイトカインや PTH (parathyroid hormone: 副甲状腺ホルモン) 等は骨芽細胞の働きを亢進させ、I型コラーゲン、オステオカルシン (osteocalcin), MGP (matrix gla protein), オステオポンチン (osteopontin) 等の有機基質の産生を促進する。これらの有機基質とハイドロキシアパタイト結晶 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ の骨塩が共に沈着し合うことで骨基質が生成される。

インプロテアーゼや骨基質分解酵素である MMP9 (matrix metallo proteinase-9:マトリックスメタロプロテアーゼ 9) は、破骨細胞内のゴルジ体、リゾソームを経由し、波状縁からのエキソサイトーシスによって、吸収窩に分泌される。このようにして骨基質タンパクも分解される⁴⁾(図3)。

以上のように骨吸収は進行していくが、骨転移や骨粗鬆症等の要因により、前述した骨吸収を促進する因子(ビタミン D₃, PTH, IL-1, PGE₂, IL-6, TNF- α 等)が過剰に産生されると、破骨細胞が活性化し、骨吸収が異常に促進される。その結果、骨から血中に Ca が多量に放出され、高 Ca 血症が生じる。骨転移の場合は前述された因子以外にも、PTHrP (parathyroid hormone-related peptide: 副甲状腺ホルモン関連タンパク) と呼ばれる PTH 様の作用を示すタンパクが腫瘍細胞から大量に産生される⁷⁾ ため、上記と同様な機序で高 Ca 血症を生じる。

骨転移痛の発生機序

骨転移において生じる高 Ca 血症は、骨転移マーカーの一つとして重要であるが、一般に高 Ca 血症だけでは痛みは認められない。このことから、高 Ca 血症が直接骨転移痛に関与しているとは考えにくく、腫瘍細胞から直接的あるいは間接的に産生された生理活性物質が何らかの形で疼痛に関与していると考えられている。

1. 骨転移における骨破壊と腫瘍細胞の増殖

最初に骨転移を起こした腫瘍細胞は、それ自身では骨吸収を起こせない。そのため、破骨細胞を活性化して骨吸収を促進させることで自身の増殖スペースを拡大しようとす

る。前述したように、通常、破骨細胞はビタミン D₃, IL-1, IL-6, PGE₂, TNF- α , PTH 等が骨芽細胞膜上に RANKL を発現させることにより、分化・成熟していく。

骨転移の場合、これに加えて転移した腫瘍細胞自身が、PTHrP, TNF- α , VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子), IL-11 等の破骨細胞を活性化させる因子を過剰に産生させる。PTHrP は、骨芽細胞膜上に RANKL を過剰に発現させ、破骨細胞を分化・成熟させ、TNF- α は直接、破骨細胞前駆細胞に働き、破骨細胞形成を促進する⁸⁾。VEGF は、成熟した破骨細胞に直接作用し、活性化したり、破骨細胞の生存を高めたりする作用がある⁹⁾。一方で腫瘍細胞は、それ自身または骨芽細胞や骨内血管内皮細胞を刺激することにより IL-11 を産生する。産生された IL-11 は、プロスタグランジン合成酵素シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現を誘導し、PGE₂ の産生量を増大させる。成長した腫瘍細胞は IL-10, GM-CSF, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1: ヒト単球走化活性因子), M-CSF を放出するようになり、これに伴い遊走されたマクロファージは PGE₂ を過剰に産生する。産生された PGE₂ が破骨細胞を活性化することによって、また骨芽細胞膜上に RANKL を発現させることによって、破骨細胞を分化・成熟させる。このように、腫瘍細胞は種々の生理活性物質の産生を促進し、破骨細胞の形成を誘導すると同時に、破骨細胞を活性化して骨転移巣における骨吸収を促進させることにより、腫瘍細胞自身を増殖させる¹⁰⁻¹²⁾。

以上のように、活性化された破骨細胞は骨基質を分解

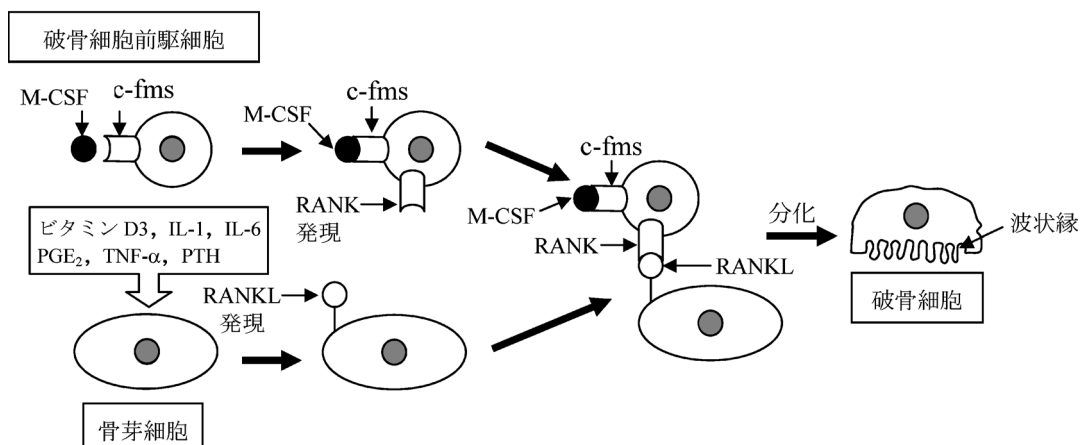


図2 骨芽細胞による破骨細胞の分化. ビタミン D₃, PTH, PGE₂, IL-1, IL-6, TNF- α 等が骨芽細胞表面に発現しているそれぞれの受容体に作用すると、骨芽細胞表面に RANKL [receptor activator of NF- κ B (nuclear factor- κ B) ligand: NF- κ B リガンド受容体活性化物質] が発現する。骨芽細胞由来の M-CSF (macrophage-colony stimulation factor: マクロファージコロニー刺激因子) が破骨細胞前駆細胞表面に発現する c-fms (M-CSF 受容体) と結合することによって RANK (receptor activator of NF- κ B: NF- κ B 受容体活性化物質) が発現し、それが骨芽細胞表面に発現している RANKL と結合すると、破骨細胞への分化が始まる。

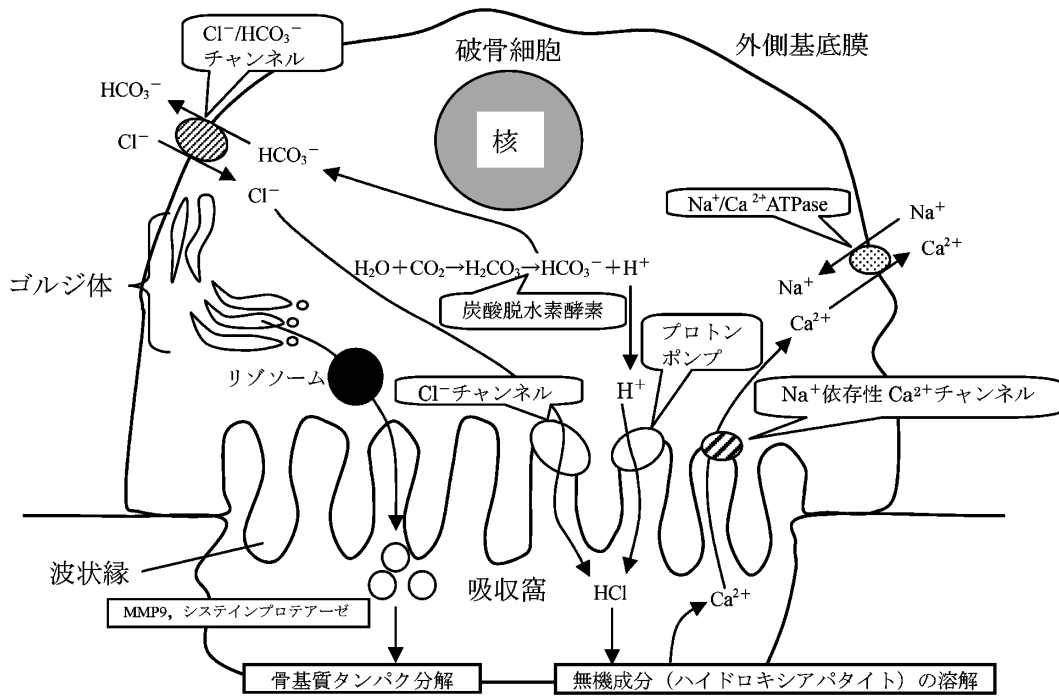


図3 破骨細胞による骨吸収 (文献4を一部改変)。破骨細胞の外側基底膜上に存在する $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ チャンネルから Cl^- を取り込み、次に細胞質の炭酸脱水素酵素によって生成された H^+ とともに、骨吸収面にある Cl^- チャンネルとプロトンポンプから H^+ と Cl^- が吸収窩へ放出される。これによって吸収窩は酸性 ($\text{pH}=3\sim 4$) になり、ハイドロキシアパタイト (リン酸, Ca^{2+}) が溶解する。溶出した Ca^{2+} は破骨細胞の波状縁の表面からエンドサイトーシスによって吸収され、外側基底膜上にある $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPase によって破骨細胞外へ放出される。システインプロテアーゼや骨基質分解酵素である MMP9 (matrix metallo proteinase-9: マトリックスメタロプロテアーゼ9) が、破骨細胞内を經由し、波状縁からのエキソサイトーシスによって、吸収窩に分泌されることで、骨基質タンパクも分解される。

し、骨基質に含有する TGF- β (transforming growth factors: 形質転換増殖因子) や IGF を放出させる。TGF- β は細胞増殖に関与するサイトカインであり、腫瘍細胞も TGF- β や IGF を利用し、さらに増殖を繰り返す¹³⁾ (図4)。

2. 骨転移痛について

骨転移痛の原因には、以下に示したことが考えられている¹⁴⁾。

- ① 骨膜や骨髄に分布する侵害受容器を介する痛み
- ② 腫瘍の増殖により骨膜が圧迫されることによる痛み
- ③ 骨転移部の骨膜の炎症 (腫瘍から産生される IL-1, IL-6, TNF- α 等) による痛み
- ④ 炎症を伴う腫瘍浸潤により骨および近傍の関節と軟組織に発痛物質が遊離され、侵害受容器が刺激されることによる痛み
- ⑤ 脊椎骨に骨転移が生じた場合にみられる神経根の圧迫・浸潤による痛み
- ⑥ がん増殖・浸潤により骨がもろくなり生じる骨折 (病的骨折) 等による痛み

ここでは、腫瘍細胞によって炎症が起き、痛みが生じることに着目して述べる。

一般的に、炎症により破壊された組織細胞から遊離され

た酵素 (プロテアーゼなど) によって、血漿中のプラズマカリクレインが活性化され、カリクレイン・キニン系によりブラジキニンが産生される。ブラジキニン B_2 受容体を有するマクロファージが炎症部位に集積し、産生されたブラジキニンがブラジキニン B_2 受容体と結合すると、TNF- α 等のサイトカインを産生する¹⁵⁾。さらにマクロファージは炎症時においてブラジキニン B_1 受容体も発現するので、キナーゼ I により分解されたブラジキニンの代謝物とも結合する。したがって、両受容体に結合したブラジキニンは、サブスタンス P 等により侵害受容性無髄 C 線維 (ポリモーダル受容器) を介する痛みを伝える¹⁶⁾。

骨転移部位からは、腫瘍細胞により炎症が生じ、上記のようにブラジキニンが多量に産生されると考えられている。

骨転移した腫瘍細胞は、それ自身の増殖や骨吸収に関与するさまざまな生理活性物質 (IL-11, IL-10, GM-CSF, MCP-1, M-CSF, TNF- α , IL-1, PGE $_2$ 等) の産生を促進させていることは前述した通りである。これらの生理活性物質は、以下に示すように、PGE $_2$ を過剰に産生させる。

- ① IL-11: COX-2 の発現を誘導し、PGE $_2$ の産生量を増大させる。

- ② IL-10, GM-CSF, MCP-1, M-CSF: マクロファージを遊走させ、PGE₂を過剰に産生させる。
- ③ TNF- α , IL-1: マクロファージ等の核内で転写因子NF- κ Bを活性化させることにより、TNF- α , IL-1, COX-2¹⁷⁾, IL-6, IL-10, GM-CSF, MCP-1, M-CSF等の産生が繰り返され¹⁸⁾、大量に産生されたCOX-2がPGE₂の過剰産生を促進する。

以上のように、過剰に産生されたPGE₂は腫瘍細胞による炎症によって産生された多量のブラジキニン等の発痛物質に対する痛覚閾値を低下させる。したがって、骨転移痛では、通常の疼痛よりもブラジキニンの発痛作用が増強しているものと考えられている(図4)。

薬物による骨転移痛のコントロール

腫瘍の骨転移痛には、モルヒネ等のオピオイドよりも、ビスホスホネート製剤や非ステロイド性抗炎症薬のほうが効果を示すことが報告されている^{19, 20)}。また、高Ca血症の対症療法として使われるカルシトニン製剤も疼痛に対して効果があると報告されている²⁰⁾。以下に、疼痛に対する、ビスホスホネート製剤、非ステロイド性抗炎症薬やカルシトニン製剤の効果について述べる。

1. ビスホスホネート製剤

骨表面に接した破骨細胞の細胞膜には波状縁と呼ばれる構造が形成されており、波状縁はH⁺やプロテアーゼの分泌に関わっている。破骨細胞の波状縁は、メバロン酸経路で合成されるファルネシル二リン酸やゲラニルゲラニル二リン酸によってRas等のsmall Gタンパクがプレニル化されることで形成される。ビスホスホネート製剤は、体内に取り込まれると速やかに骨中のハイドロキシアパタイトに吸着し、破骨細胞に取り込まれ、細胞内メバロン酸経路のファルネシル二リン酸合成酵素を阻害する。これにより、small Gタンパクのプレニル化が阻害され、波状縁が消失し、破骨細胞の機能が抑制され、アポトーシスが誘導される^{21, 22)}。前述したように破骨細胞の活性化により腫瘍細胞が増殖し、それに伴って過剰分泌されたIL-10, GM-CSF, MCP-1, M-CSFはマクロファージを遊走し、PGE₂の産生を増加させることが骨転移痛の発生機序の一つである。したがって、ビスホスホネート製剤は破骨細胞の機能の抑制やアポトーシスの誘導によってPGE₂の産生増加を抑制することから、骨転移痛に対して効果を示すと考えられている(図4)。

2. 非ステロイド性抗炎症薬

非ステロイド性抗炎症薬は、COXを阻害することによりPGの生合成を阻害する。前述したように、骨転移痛にはPGE₂の産生が関わっていることから、非ステロイド性抗炎症薬は骨転移痛に対して効果を示すと考えられている(図4)。

3. カルシトニン製剤

カルシトニン製剤は、破骨細胞のカルシトニン受容体に結合して、アデニレートシクラーゼを活性化してcAMP産生を亢進させる。これがプロテインキナーゼAを活性化して、破骨細胞の骨基質への接着に関わるアクチンリングを破壊させ、破骨細胞の骨吸収を抑制する²³⁾。前述したように、破骨細胞の活性化からもたらされるPGE₂の産生増加が骨転移痛の発生機序の一つであることから、破骨細胞の骨吸収の抑制はPGE₂の産生増加を抑制することになる。したがって、カルシトニン製剤は骨転移痛に対して効果を示すと考えられる(図4)。しかし、近年、骨転移痛に対してカルシトニン製剤の有用性が証明されていないという報告がある²⁴⁾。カルシトニン製剤の骨転移痛に対する鎮痛効果に関しては、今後さらに検討が必要であると考えられる。

おわりに

骨転移痛はその発生頻度が高いことに加えて、他の臓器における疼痛よりもコントロールが難しく、その発現機序も未だ不明な点が多い。しかし、破骨細胞の活性化、それに伴うPGE₂の増加など、疼痛発現機序について徐々に解明されてきており、ビスホスホネート製剤のようにオピオイド等とは異なる作用機序で疼痛に対して一定の効果を示す薬物も臨床使用可能である。したがって、臨床現場における薬剤師の役割として、従来のWHO方式がん疼痛治療法だけにとどまらず、ビスホスホネート製剤なども視野に入れた疼痛治療を提案していくことが重要である。

文 献

- 1) 国立がんセンター中央病院薬剤部編. オピオイドによるがん疼痛緩和, エルゼビア・ジャパン株式会社, 2006; p. 64.
- 2) 後明郁男, 平塚良子, 佐藤健太郎, 他. がん終末期・難治性神経筋疾患進行期の症状コントロール(増訂版), 南山堂株式会社, 2003; p. 45-46.
- 3) Berlin A, Cohen JL, and Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2006; 25: 132-137.
- 4) 高柳 広. 骨研究がわかる, 羊土社, 2005; p. 15-17, p. 52, p. 56.
- 5) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 3597-3602.
- 6) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999; 25: 109-113.
- 7) Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer* 1997; 80: 1572-1580.
- 8) Chirgwin JM and Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2000; 10: 159-178.
- 9) Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances

- osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett.* 2000; 473: 161-164.
- 10) Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17: 63S-67S.
 - 11) Girasole G, Passeri G, Jilka RL, et al. Interleukin-11: A new cytokine critical for osteoclast development. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1516-1524.
 - 12) Ohshiba T, Miyaura C, and Ito A. Role of prostaglandin E produced by osteoblasts in osteolysis due to bone metastasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 300: 957-964.
 - 13) Clezardin P. [Bone hyperresorption in bone metastases]. *Presse Med.* 2000; 29: 487-491.
 - 14) Mercadante S. Malignant bone pain: Pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18.
 - 15) 杉 晴夫. 人体機能生理学, 南江堂, 2003; p. 202-203.
 - 16) 亀山 勉, 高木敬次郎. 最新基礎薬理学, 廣川書店, 2003; p. 285-286.
 - 17) 森田育男. COX-2 の理論と実証, メディカルレビュー社, 2000.
 - 18) 山本 雅, 秋山 徹. 細胞内シグナル伝達がわかる, 羊土社, 2000; p. 46-53.
 - 19) 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ, 春秋社, 2006; p. 130.
 - 20) 国立がんセンター中央病院薬剤部編. オピオイドによるがん疼痛緩和, エルゼビア・ジャパン株式会社, 2006; p.319-322.
 - 21) Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: Inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 1467-1476.
 - 22) Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 2643-2658.
 - 23) 山本洋平, 野口俊英, 高橋直之. カルシトニンの作用機序破骨細胞に対する作用機構. *Clinical Calcium* 2005; 15: 467-471.
 - 24) Martinez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, et al. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD003223.

Pathogenesis of Pain Caused by Bone Metastasis from Malignancies and Pain Relief by Drug Therapy

Rina KISHI, Tomohiro MIZUNO, Yukari WAKI, and Yukihiro NODA

Division of Clinical Science and Neuropsychopharmacology, Meijo University Graduate School of Pharmaceutical Science,
Yagotoyama 150, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

Abstract: As cancer is the current leading cause of death in Japan, to control the associated pain is important in improvement of the quality of life (QOL) of patients. Recently, pain control by the use of opioids such as morphine has been actively pursued in Japan. When started in the initial stage using appropriate therapeutics, pain control has improved QOL of not only terminal stage but also overall cancer patients. However, patients need pain relief from often uncontrollable pain, as well as mental care. Particularly, aggressive therapeutics are required for pain caused by bone metastasis, which is generally difficult to control. Such metastasis results in reduced mobility and markedly reduced activities of daily living (ADL) and the QOL of patients. Nevertheless, the pathogenesis of pain caused by bone metastasis without osteoclasia (bone fracture) has not been elucidated. A current hypothesis has proposed a pathogenesis involving the release of various hormones and cytokines from tumors, progression of bone resorption, activation of macrophages and release of cytokines and/or prostaglandin E₂ (PGE₂) from activated macrophages, resulting from progression of bone metastasis. Bisphosphonates, therapeutic drugs for bone metastasis pain, suppress the bone resorption-enhancing cycle, which involves tumor cells, osteoclasts, macrophages, etc., by inhibiting osteoclast function, and thus suppress production of cytokines such as PGE₂, thereby relieving bone metastasis pain. It is important to further understand the physiological mechanism of bone metastasis and to establish a therapy for bone metastasis pain.

Key words: bone metastasis, malignancy (cancer), pain, therapeutics