



関節リウマチ患者における関節痛へのビスホスホネート製剤の影響

萩原 太 ほか

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部

ビスホスホネート (BP) 製剤が鎮痛作用や抗炎症作用を有すること、さらにその鎮痛作用は遅効性であることなどを示唆する報告がある。一方、米国食品医薬品局 (FDA) は、BP 製剤は副作用として投与数日、数カ月または数年後に関節痛などの筋骨格系の疼痛を引き起こすおそれがあるとして警告している。われわれは、BP 製剤は関節リウマチ (RA) 患者の関節痛を軽減させる可能性がありながら、これを増悪させる可能性も否定できないと考え、RA 患者の関節痛に対する BP 製剤経口投与の影響を検討した。

2002 年 10 月から 2005 年 3 月に無作為に BP 製剤 (エチドロネート, アレンドロネートまたはリセドロネート) を割り付け、その時期と約 1 年後に関節痛 Visual

Analog Scale (VAS) を調査した RA 患者を対象とした。観察期間 1 年以内に RA に対する治療または鎮痛薬を変更した患者は除外した。対象患者を BP 投与なし群, BP1 群 (投与前と投与 1 年以内の比較), BP2 群 (投与 1 年以内と投与 1 年以上 2 年未満の比較) に分類して、各群で関節痛 VAS, C 反応性蛋白 (CRP), 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) の 1 年間での変化を検討した (paired 検定) (図 1)。

対象は、BP なし群 (19 例), BP1 群 (15 例), BP2 群 (10 例) の計 44 例であり、そのベースラインにおける平均年齢は 62.3 歳, RA 罹病期間平均 17.4 年, 関節痛 VAS 平均 27.4 mm, 平均 CRP 0.67 mg/dL, 平均尿中 NTX 53.3 nmol BCE/mmol·Cr であった。BP なし群では、関節痛 VAS は平均 25.6 → 31.5 ($p=0.144$), CRP は 0.66 → 1.18 ($p=0.153$), 尿中 NTX は 46.3 → 51.8 ($p=0.273$) といずれも悪化傾向を示した。BP1 群では、尿中 NTX が 55.1 → 25.4 と有意に減少し ($p=0.001$), CRP も 0.91 → 0.67 ($p=0.132$) と減少傾向を示したが、関節痛 VAS は 26.4 → 26.0 ($p=0.551$) と不変であった。BP2 群では、尿中 NTX は 53.3 → 42.1 ($p=0.139$) と有意な減少はなく、CRP も 0.32 → 1.47 ($p=0.386$) と有意な変化がないにもかかわらず、関節痛 VAS は 32.3 → 22.7 ($p=0.033$) と有意に改善した (図 2)。

本研究から、BP 製剤は RA 患者の関節痛を悪化させず、むしろ軽減させることが示唆された。BP 製剤の鎮痛機序として破骨細胞抑制作用を示唆する報告があるが、本研究において関節痛の軽減は CRP や尿中 NTX の改善と独立していたことから、その機序は抗炎症作用ならびに破骨細胞抑制作用に加え、その他の作用によるものと推察された。その鎮痛機序の解明は今後の課題と思われる。

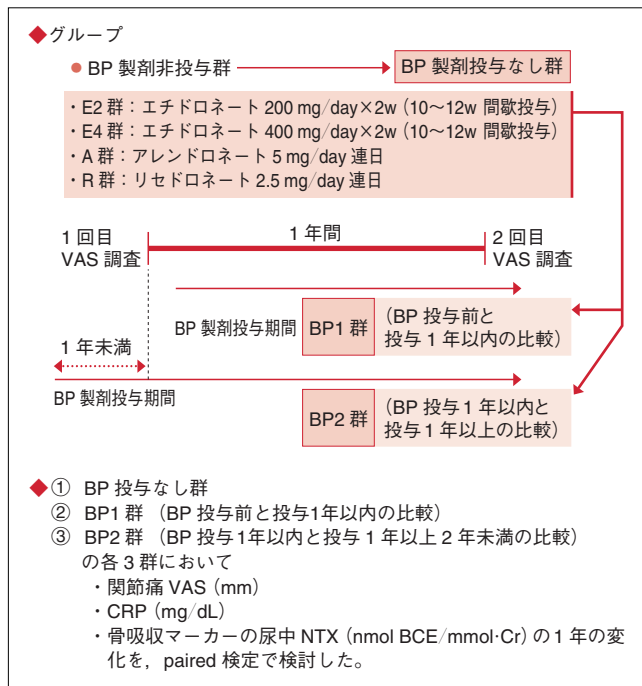


図 1 検討方法

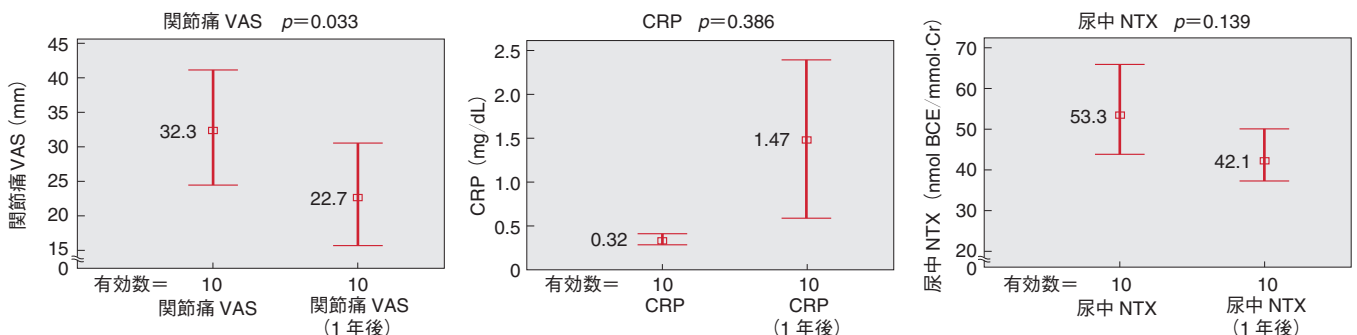


図 2 BP2 群 (10 例, BP 投与 1 年以内と投与 1 年以上 2 年未満の比較) の結果

表示は平均 ± 1SE