

# ビスフォスフォネート剤による3つの副作用

## —特に食道癌、非定型大腿骨骨折



●中野歯科クリニック

勝見 行雄

かつみ ゆきお

1987年、神奈川歯科大学卒業。同年千葉大学医学部附属病院歯科口腔外科入局、1989年国保直営君津中央病院勤務を経て、1992年千葉県君津市で開業。

妊婦子どもの受動喫煙防止運動 <http://www.facebook.com/smokefree.kids>

連絡先: reochan@me.com

●ビスフォスフォネート剤による食道癌・非定型大腿骨骨折について文献的に考察した結果、食道癌に関してはまだ明確な因果関係は認められていないが、非定型大腿骨骨折に関しては、薬剤との因果関係が認められた。大腿骨骨折全体の中では発現頻度は低いようだが、人種的にアジア人に著しく多く発現しているとの報告があるため、国内で顎骨壊死を含めた発生率を調査し、医療従事者および患者に周知しなければならない。

### 1. はじめに

2010年頃から、経口用窒素含有ビスフォスフォネート製剤（ONBP）の副作用として大腿骨の非定型骨折のニュースが話題になっている（写真）。2010年の3月10日に米国食品医薬品局（FDA）から、ONBP服用と非定型大腿骨骨折に関して因果関係が認められないと発表された。そこで、医療従事者に対し今まで通り、適応症の患者に処方することを勧めていた<sup>1)</sup>。

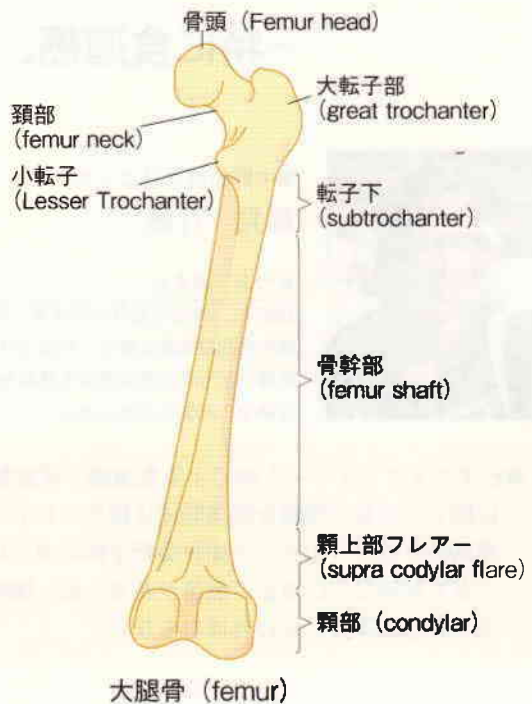
しかしその後、同年の10月13日のFDAは、ONBPとの因果関係ははっきりしないものの、骨粗鬆症患者に生じた大腿骨骨折のうち非定型大腿骨骨折が1%未満で発生しているため、5年以上長期にONBPを投与している患者は、ONBP長期使用との関係を

疑い、投与の継続を再検討するよう医療従事者に向け声明を出した<sup>2)</sup>。2010年3月12日、米国整形外科学会（AAOS）の年次総会でONBPによる非定型大腿骨骨折に関して2つの発表があった。1つ目は、Joseph Lane, MDによる発表で、生検の結果、ONBP服用で骨折した患者の骨はmineral/matrix比の不均一性がONBP服用しない骨折患者に比べ、減少しており、骨の結晶性も減少していた。」というものである。もう1つは、Melvin P. Rosenwasserらによる発表で、ONBP服用4年もしくは、5年で座屈比（荷重と直角方向に生じる変形率）は減少し、断面積は増加して骨の状態は改善されるが、それ以上使うと逆効果になるというものであった。これらの研究結果に対して、Thomas Moore, MD（Emory Universityの主任教



写真 非定型大腿骨骨折の症例  
(提供: Dr. Joseph M. Lane)

授)は、「この新しいタイプのONBPによる骨折は、悲惨な副作用であり、有意に起こることを認識する必要がある。」と述べた。それに対して、5月24日にthe Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, the Journal of Bone and Mineral Research, and Osteoporosis Internationalの編集委員でもあり、FDAのAdvisory Committeeの議長を務める著名なNelson Watt, MDがMedscape(医療系の情報サイトの一つ)のインタビューにて反論しており、「もしこれら副作用の情報により患者がONBPの服用を患者が中止するようなことがあれば、シートベルトも装着せず、猛スピードで車を運転するようなものだ。」と述べている。非定型骨折は顎骨壊



死の副作用に引き続き、ONBPについて現在最も論争されている問題である。

筆者は、2009年にONBPによる顎骨壊死(BRONJ)に関して本誌に「経口投与でも4%の発生率—ビスフォスフォネート剤による顎骨壊死/2009年発表」という論文を発表した。そこで、今回はONBPによる食道癌、そして非定型大腿骨骨折に関して最新の研究成果をまとめたいと思う。

## 2. 食道癌との関連

3つの研究結果が発表されている。1つ目はケースコントロールスタディーで2,954症例を調査し、最終的にONBP服用により30%の食道癌発生の危険率が増加した<sup>3)</sup>。2つ目はコホートスタディーでGeneral Practice Research Databaseを使い、結論として

ONBP 服用と食道癌発生との因果関係は認められなかった<sup>4)</sup>。3つ目は、デンマークの調査で ONBP のうち alendronate 服用により食道癌の発生が2倍増加する危険性を認める結果となった<sup>5)</sup>。しかし、今のところ、議論は分かれるところで、FDA も 2011 年 3 月に研究調査に取りかかると発表した<sup>6)</sup>、今のところ潜在的な増加と言う表現にとどまっている。2011 年 11 月、英国医師会雑誌 (BMJ) に Yana Vinogradova らは、UK (英国) の QRsearch Database (1300 万人患者データ) を使い、1996 年～2011 年の期間の ONBP とさまざまな固形癌との関係を調査するためのプロトコルを発表した<sup>6)</sup>。

### 3. 非定型大腿骨骨折との関連

非定型の大腿骨骨折は、非定型転子下大腿骨骨折 (atypical subtrochanteric fractures, 略して Atypical ST) と非定型大腿骨幹部骨折 (atypical femur shaft fractures, 略して Atypical FS) の 2 種類に分けられ、定型の大腿骨骨折 (Typical ST と Typical FS) とは区別される。非定型骨折の定義は、米国骨代謝学会 (ASBMR) の基準から、Major と Minor の特徴に分けられる。前者は、大腿小転子の遠位から顆上部フレアーの近位までの範囲で、立位からの転倒などによる外傷ではなく、粉碎骨折でない横、もしくは短い斜めの骨折である。後者は、骨皮質に限局性の骨膜反応、骨幹部の外側緻密骨の肥厚があり、前駆症状として股間、大腿部に疼痛などがある<sup>7)</sup>。発生率に関しては、現在までに 7 つの報告があるが、その中で X 線を用いていない 3 つの調査に関しては除外し、4 つの報告

を表にまとめた。

Andrea Giusi らは、非定型大腿骨骨折は、大腿骨骨折の約 1% とわずかであったと述べている。Shicher Jorg らも、非定型大腿骨骨折は約 0.5% であった。これらのグループの 76% (コントロール群 10%) は ONBP を服用しており、服用をやめた場合 1 年につき骨折の危険が 70% 減少すると述べている。Arianne Feldstein らは、米国で大規模な調査を行い、最終的に発生率は非常に低く、ONBP 以外のステロイドなどの要因が絡んでいると結んでいる。John C Lo らも、カリフォルニアで大規模に調査しており、発生率は 2.8% であった。また、人種的に非常に高い確率でアジア人に発生していた。

### 4. 考察

ONBP 投薬患者において、食道癌に関しては、発生率は非常に低いものであろうが、食道炎を起こす可能性が ONBP にはあるため、食道癌に移行する可能性があるという懸念がある。Yana らの研究結果の公表予定は不明だが公表されれば、最も信頼性の高い結果となるであろう。最近では、1 カ月に 1 回投与の ONBP もあるので発生率はさらに低くなるであろう。また、今年承認された国内発の骨粗鬆症用注射薬では発生はなくなるかもしれない。

非定型大腿骨骨折については、Adrianne らの報告は年間 12 万人以上調査している。非定型大腿骨骨折は、1999 年までは minor 特徴を持ったものは全くなかった。初めて ONBP が発売されたのが 1996 年であることから、これらの特徴の出現は ONBP による



と考えられなくもない。また彼らの調査対象は人種的に白人がほとんど (X線評価を行った12カ月以上調査対象の保険に加入している781人中白人は750人で、割合として96%) であるため、われわれアジア人とは異なる可能性がある。

Joanらの報告によるとアジア人においては、非定型大腿骨骨折非常に高い確率で起きやすい。また、反対側の大腿骨骨折も併発する確率が高いことが、2011年の北米放射線学会

第97回学術総会で初めて報告された。同大会でZehara Rozenbergは、調査対象数は少ないが無症状の非定型大腿骨骨折が少なくとも3年以上ONBP服用者では2%存在していたと報告している。

BRONJに関しても2009年のParishらの報告<sup>12)</sup>では、9人中7人はアジア人であった。そしてその他の2人はヒスパニック系であった。現在、彼らもこのテーマに関して大規模な調査を開始していると聞く。これらを総合して考えると、アジア人である日本人において大規模な副作用の調査がなされる必要がある。関連

表

報告者	大腿骨骨折数 調査期間、場所	結論
Gusi A, et al. <sup>8)</sup> (2011年発表)	Hip & Femur 906 Typical ST 35,FS 18 Atypical ST 5,FS 5 調査期間:1997~2007 オランダ	Atypical STとFSは、すべての大腿骨骨折のわずか1.1%の発生率であった。ONBP服用の有無との関係は、症例数が少ないため、因果関係は見いだせなかった。
Schilcher J, et al. <sup>9)</sup> (2011年発表)	Hip & Femur 12,740 Typical 263 Atypical 59 調査期間:2008 スウェーデン	絶対リスクは、10000人につき5症例増加する。ONBP服用患者に発生率が高いが、絶対リスクは小さい。
Feldstein A, et al. <sup>10)</sup> (2012年発表)	Hip & Femur 5,034 Typical 122 Atypical 75 調査期間:1996~2009 米国北西部	Atypical STとFSの発生率は、年間10万人あたり5.9人(62%はONBP服用)であり、若い人に多い。大腿骨骨折は、年間10万人あたり350人(21%はONBP服用)
Lo C Joan, et al. <sup>11)</sup> (2012年発表)	Hip & Femur 約2,820 Typical 41 Atypical 38 調査期間:2007~2008 米国北カリフォルニア	Atypical STとFSはTypicalに比べ、有意に若い女性に多く(74.0 vs 81.0歳)、アジア人に起きやすい(50.0 vs 2.4)、ONBP服用者に多い(97.4 vs 41.5%)。また、それらのうち、39.5%は反対側大腿骨骨折を併発していた。

する学術団体としては、骨粗鬆症学会が2010年にBRONJに関するポジショニングペーパーを出しており、非定型大腿骨骨折および食道癌に関する国内での調査が急がれる。

厚生労働省も2010年に医薬品安全情報(海外規制機関)において非定型大腿骨骨折についてFDAの発表に触れている<sup>13)</sup>。そのFDAに関しては、2010年10月に非定型大腿骨骨折の警告を関連薬剤の添付文書に明示するよう指導し<sup>14)</sup>、その中で医療従事者は患者にこの副作用の注意を促すように求めている。日本では2010年9月の医薬品・医療

機器安全情報 No.272 で ONBP の服用に関する注意など書いた患者カードを患者に渡すことになっているが、筆者の歯科医院に来る ONBP 服用患者でそのカードをもらったことのある者はいなかった。2011 年 9 月 9 日の FDA の副作用委員会で ONBP の服用期間を明示する案が可決されたが、いまだ添付文書に明示されていない（非定型大腿骨骨折の警告については日米とも記載済み）。

米国医療研究品質局（AHRQ）より、すべての 65 歳以上女性で二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）による骨密度検査を行うスクリーニング検査を行うことを推奨している<sup>15)</sup>。特に白人女性は他の人種よりも骨粗鬆症や骨折の危険が高い。日本人において白人と同じ骨粗鬆症基準を採用すべきかどうかは分からないが、65 歳未満の人に安易に処方されていないか確認すべきであろう。

コ克蘭共同計画から、2010 年 7 月にステロイド服用患者においてステロイドによる骨量の減少に対して ONBP 投薬による骨折予防効果は認められないとする総説<sup>16)</sup>が、また、2011 年 9 月に alendronate（フォサマック、ボナロンなど）による骨折予防効果は、以前に骨折があった場合には有効だが、primary case（過去に骨折が認めない症例）では、大腿骨骨折予防効果は認めないとの報告があった<sup>17)</sup>。

米国では、例えば 2005 年に限ると骨粗鬆症による骨折で 43 万人が入院し、18 万人が介護施設に入所し、それらに掛かる費用は 170 億ドルになる。特に大腿骨骨折は、最終的に死亡率を上げる。そしてこれに伴う疼痛や身体能力・社会生活への関わりの減少によ

る生活の質の低下が大きな問題である。予防のためには安全なカルシウム・ビタミン D 製剤、運動による体重コントロール、最小限の転倒危険の回避が重要であるとされる<sup>18)</sup>。特にビタミン D に関しては最近多く発表されている。2012 年の米国整形外科学会（AAOS）年次総会で、ビタミン D に関して 2 つ発表があった。1 つは「整形外科的外傷を持った患者は、ビタミン D が有意に不足している。」というもの。もう 1 つは、「閉経後の橈骨骨折患者の 44% は、ビタミン D が不足していた。」というものであった。

また、介護施設での低ビタミン D が死亡率を上げるとの前向きコホートスタディーもあった<sup>19)</sup>。

1995 年に最初に alendronate が米国で認可され、1996 年に発売され、国内でも 2001 年に発売された。その後、重篤な副作用としては、BRONJ が最初に報告され、米国では BRONJ による訴訟が数百件に上っている。国内では医療機関から医薬品医療機器総合機構に副作用が報告されているが、2010 年では alendronate だけで顎骨壊死と骨髄炎 77 件、大腿骨骨折 32 件報告があった。BRONJ の発生率については、筆者は 2010 年に報告を渉猟し発表しているので詳細は参照してほしい<sup>20)</sup>。少なくとも 10 万人中 1 人未満ではない。

## 5. まとめ

ONBP による骨折予防効果の利益は、これら副作用による危険度よりも明らかに大きい。だから、ONBP を投与すべきとの意見を聞くが、ONBP は国内で発売されて 10 年過ぎたばかりであり、次々と新しい副作用が

出現している。米国の ONBP 添付文書など参考にして情報を知らせていくことが大事である。医師は一番に患者、そして薬剤師、場合により歯科医師とも相談し、納得のいく治療を患者に提案していくべきである。また、不適切な薬剤投与を防ぎ、医療費を削減するという観点からも国もこの問題に取り組んでいただきたい。日本医療の問題として、医師の裁量の範囲に薬剤師、歯科医師、他の医療従事者が立ち入ることを遠慮する傾向が見られる。国も同様に直接関係する団体に丸投げする傾向があるように見受けられる。これら関係する医療従事者が遠慮なく意見を言えるような方向に国に音頭を取ってもらい、迅速な対応により、薬害に発展しない安全なシステムの構築を望みたい。

### 参考文献

- 1) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
- 2) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>
- 3) Green J, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010 341:c4444.
- 4) Cardwell CR, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010 304:657-63.
- 5) Vestergaard P. Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011 89:434-41.
- 6) Vinogradova Y. Exposure to bisphosphonates and risk of cancer: a protocol for nested case-control studies using the QResearch primary care database. *BMJ Open*. 2012 Jan 12;2(1) :e000548.
- 7) Shane E. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fracture: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. Nov 2010 25 (11) :2267-2294
- 8) Giusti A, et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011 May 1 48 (5) :966-71.
- 9) Jörg Schilcher, M.D, et al. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft *Engl J Med* 2011; 364:1728-1737
- 10) Adrienne F MD, MS, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical JBMR Accepted manuscript online 24 Jan 2012
- 11) Lo C Joan, et al. Clinical correlation of atypical femoral fracture *Bone* Accepted manuscript online 24 Feb 2012
- 12) Parish P, Sedghizadeh, DDS et al. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw *The Journal of the American Dental Association* January 2009 vol. 140 no. 1 61-66
- 13) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/weeklytitle8.html>
- 14) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>
- 15) <http://www.ahrq.gov/news/press/pr2011/ftosteopr.htm>
- 16) <http://summaries.cochrane.org/CD001347/bisphosphonates-for-treating-osteoporosis-caused-by-the-use-of-steroids>
- 17) <http://summaries.cochrane.org/CD001155/alendronate-for-preventing-fractures-caused-by-osteoporosis-in-postmenopausal-women>
- 18) Dimitriou R, et al. Improving patients' outcomes after osteoporotic fractures *Int J Clin Rheumatol*. 2012 7 (1) :109-124.
- 19) Stefan Pilz, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Increased Mortality in Female Nursing Home Residents *JCEM* jc.2011-3043;
- 20) 勝見行雄. 経口ビスフォスフォネート製剤の有用性の再検討—顎骨壊死の発生頻度、骨折予防効果の文献的考察—*ちば県薬誌*. 2010 Vol56, No.6 22-26