

# 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—

中野歯科クリニック  
神奈川歯科大学高次口腔科学研究所  
勝見行雄

Keywords：顎骨、骨壊死、ビスフォスフォネート、発生頻度、副作用

## 緒言

私自身、この薬剤について勉強するようになったきっかけは、自分の歯科医院でビスフォスフォネート製剤（BP（Bisphosphonate）剤）による顎骨壊死（Osteonecrosis of the Jaw：ONJ）と遭遇したことによる。簡単に経過を話すと、患者は67歳女性でリウマチ、高脂血症のためレダコート（triamcinolone）、リメタゾン（dexamethasone palmitate）（途中から前記の2剤を中止してプレドニン（prednisolone）に変更）、リウマトレックス（methotrexate）、リピディル（fenofibrate）の投与を以前より受けており、2004年1月よりアクトネル（risedronate）の投与が開始された。私の歯科医院には2005年7月受診し右側下顎臼歯部の抜歯処置を受け、その後義歯作製装着した。そして半年後の定期検診において前医から引き継いだ私が、義歯の不適合の調整を行うため義歯を外したところ、直径1ミリ程度の瘻孔からの排膿を認められたが自覚症状はなかった。X線検査の結果、BP剤による顎骨壊死を疑い主治医にアクトネルの投与中止を文面にてお願いし了解を得た。その後同部の治療を定期的に行っていた。しかし、2006年10月に右顎下部の腫脹のため緊急に来院、症状が重篤なため総合病院の歯科口腔外科を紹介した。病院側ではすぐに下顎骨髄炎の治療のため手術が施行され入院治療となった。アクトネルは中止されていたが、4ヶ月後にダイドロネル（etidronate）が投薬されていた。この薬剤も口

腔外科医により中止された。その後2006年12月に退院したが、2007年の11月に再入院して再度同部の腐骨除去を施行され、完全に遊離した腐骨を除去したとのことであった。この経験のため私自身文献を渉猟するようになったが、この薬剤がONJ、顎骨骨髄炎を起こす発生頻度、作用機序、病態に不明な点が多く、また総合的に治療薬としての有用性にも疑問を感じたため、今回筆を執らせていただいた。この内容は文献的考察が多くを占めており、できれば薬剤師の方々と、情報共有、討論を何らかの形で実現できればと思っている。

## ONJの発生頻度（表1）

厚生労働省が委託により関係団体が作製した（社団法人日本病院薬剤師会も関係している）重篤副作用疾患別対応マニュアル（2009年5月作製）においては、その発生頻度は、経口薬において0.01%～0.04%としている<sup>1)</sup>。これはオーストラリアで大規模に調査行し、2007年に発表された論文を元にしてしている。この数字の算出方法は2つあり、1つはオーストラリア全土の顎顔面外科医から収集した経口、静脈投与によるBP剤による顎骨壊死（ONJ）症例、その他の歯科医とオーストラリア副作用勧告委員の報告症例合計158例、期間は2003年から2005年、そのうち、経口服用である骨粗鬆症患者おいてのONJは38名である。母数になるBP剤経口服用患者数は推定で304,900名、 $38/304900 \times 100 = \text{約}0.01\%$ となる。

ちなみに世界で初めてONJが報告されたのは2003年なので、歯科医を含めた医療従事者がこの副作用を認識して患者に注意を促し2003年から2005年に関連機関に報告したか疑問は残る。

2 つめは、南オーストラリアで把握されたONJ 25症例、そのうち骨粗鬆症患者のONJは10症例。また、南オーストラリアの人口は150万人、オーストラリア全土の人口は2030万人。よって、オーストラリア全土で骨粗鬆症患者でのONJは推測で $10 \times 2030 / 150 = \text{約}135$ 名、これを同様に母数304,900名で除して、約0.04%となる。

この論文以外にも多くの著名な先生がBP剤による顎骨壊死はまれであり、心配することがないような論調があったように思われた。しかし、The journal of American dental association (JADA) の2009年1月号に新しい疫学調査結果に出され発生頻度は約4%に上るとされた<sup>2)</sup>。この論文の優れているところは、製薬会社や医療機関に上

がってくる自発報告例でなく、母数になるBP剤経口服用者全員のメディカルレコードを調査してONJ患者を確認している。この詳細については、私が別誌<sup>3)</sup>で国内に紹介しており、厚生労働省に上記にあげた重篤副作用疾患別マニュアルの発生頻度の項における内容の変更をお願いし、現在はこの発生頻度も併記されている。

そして、2010年のJournal of Oral Maxillofacial Surgeryの新たな報告では、ONJの発生頻度は952~1537人に1人とされた<sup>4)</sup>。この調査はアメリカのサンフランシスコ湾周辺の住民を対象にBP経口服用者を投薬履歴から抽出し全員(13,946人)に調査票を送付、8,572人から記入回答を取得して、その中から何らかの歯科的症状を記入した2400人に電話でインタビューを行い、そのうち241人は電話でONJではないと判断、1005人は実際に口腔内診査を行い、536人はそれぞれのメディカルレコードで、最終的に9人の

表 1. 経口BP剤におけるONJの発生頻度

報告者	発現率	調査方法など
米国歯科医師会	10万人当たり	製薬会社からの自発報告の件数とおおよその服用者数から算出
米国口腔外科学会	0.7人	
欧州骨粗鬆症WG		
Tony Mavrokokkiら <sup>1)</sup>	・ 骨粗鬆症患者において 0.01%~0.04% ・ 抜歯経験があった場合 0.09%~0.34%	統計に用いている服用者数・抜歯経験者数などがその州の平均値などを利用して類推。
John C.Loら <sup>3)</sup>	952~1537人に1人	郵送にて13,946人に調査票を送付した。
Parish P. Sedghizadehら <sup>2)</sup>	・ 骨粗鬆症患者において 約4% ・ 抜歯経験が伴う場合 66名中4名	すべての調査対象者は、電子カルテにて情報を収集しており、服用履歴・歯科治療履歴など正確。調査対象総数13,730
Merck & Company. <sup>7)</sup> (2010年3月発表)	10万人当たり1.6から3.84	全世界で調査

ONJと19人の疑わしいONJを確定した。この疑わしいONJとは、2006年版アメリカ口腔顎顔面外科学会の診断基準を元に確定されたため、8週間以上骨露出が認められないものや骨髄炎と診断されたものが含まれる。この著者もBP剤によるONJは骨髄炎様の症状が呈することが多く、この疑わしい症例もいずれはONJとなる可能性がある」と述べている。

国内での発生頻度を調査した報告は、米田氏が2010年におよそ0.01から0.02%としているがunpublished dataとされており出所は不明である<sup>5)</sup>。私は、IMSジャパン株式会社が提供しているalendronate（フォサマック、ボナロン）の月別売上高からおおよそその服用者数を割り出してみた<sup>6)</sup>。2009年8月においてalendronate5mgの売り上げは6億5500万円、35mgは31億5700万円それぞれの薬価115.20、745.10で割りそれぞれの錠剤数を導き、次に5mgは1日に1錠服用するので30で割り、また35mgは一週間に1錠服用するので4で割ってそれぞれの服用者数とし、合計約124万8700人と推定した。その時点での自発報告例は万有製薬、帝人ファーマー併せて305例もしくは238例とした。この数値に関してはそれぞれの製薬会社にくい違いが生じており（万有製薬側は168例でボナロンの症例を含んでおり、内訳はフォサマック101例、ボナロン67例と報告しているが、ボナロンの帝人ファーマーはボナロンにおいて137例）、これらから、発生頻度は約0.02から0.025%とした。この服用者数は全員が毎日5mgを、もしくは1週間に1回35mg錠を毎週必ず服用したとして計算した。

フォサマックの製造販売元であるMerck & Company.が2010年の3月9日に発表した発生頻度は2009年1月15日時点で全世界から報告されたONJの件数から10万人当たり1.6から3.84としている<sup>7)</sup>。

今回問題にしているBP剤は窒素を含む経口薬であり、国内では商品名としてはalendronate（フォサマック、ボナロン：2001年発売、ジェネリック薬品もある）、risedronate（アクトネル、

ベネット：2002年発売）、そしてminodronate（ボノテオ、リカルボン：2009年発売）risedronateは、国内の自発報告例は117例（アクトネル：2009年8月末、ベネット：2009年1月末）、またminodronateにも既に1例報告がみられる。

### 骨折予防効果およびその他の副作用

最初に開発されたalendronateについてはいろいろな文献が出されており、BP剤が今日のように骨粗鬆症における第一選択薬に貢献した文献としては、Black.DMらが1996年に発表したものであろう<sup>8)</sup>。この中の疫学的調査結果から、新規脊椎圧迫骨折（2カ所以上）、大腿骨頸部骨折の骨折リスクをそれぞれ90%、51%低下させるという画期的な結果であり、これらの骨折の発生は、患者の疾病および死亡率を大きく増加させる<sup>9-12)</sup>。例えば大腿骨頸部骨折を経験した患者の20%（コントロール群は11%）は1年以内に死亡する結果となっている<sup>10)</sup>。その上、上部消化管への炎症などの副作用発生に関してもプラセボ群と変わらず、非常に安全な薬剤であるということであった。

### 考察

国内での窒素を含む経口投与BP剤は2001年にalendronate剤が発売されて9年以上経過した。骨密度を確実に上げることができ、骨折の予防効果も高く、コストパフォーマンスにも優れている薬剤として広く、骨粗鬆症の患者に用いられてきている。私自身は歯科医であるため、処方することはできないが、初診時、服用薬をチェックするので、BP剤服用者を確認することができる。その患者と話して驚くことは、ほぼ100%の患者は、副作用として顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生があることを知らせていないことである。もちろん、薬剤の使用上の注意には記載されているが、読んでいないか、薬剤師からの説明もほとんど気に留めずにいたのであろう。また、本人自身骨粗鬆症の罹患をほとんど



認めてないのに投薬されているケースもある。その度に私は現在判っているONJの発生頻度、この副作用の重篤度など説明し、場合によっては処方された主治医に服用中止の手紙を書くことも多い。もう一点、多くの文献には蓄積性が高いため5年以上投与の必要性がなく（Black DMらだけは脊椎骨折には効果が継続されないとしている。）、その後休薬しても十分骨折予防効果があると言われているが<sup>13,14</sup>、継続している患者を見受ける。閉経前に服用しているケースは無いと思うが、閉経前の患者へのBP剤の投与に関してCohenらは動物実験で毒性を認められたことや、妊娠中の危険を紹介している<sup>15</sup>。

それでは、BP剤を処方せずに骨折予防することはできないのであろうか。ビタミンD剤とカルシウム剤のみを投与した場合、いくつかの文献で骨折予防効果が認められている<sup>16-18</sup>。フィンランドの調査結果によると、大腿骨骨折後にビタミンD剤とカルシウム製剤を投与した群とこれ以外にBP剤ホルモン剤などの抗骨粗鬆症薬を投与した群の36ヶ月後の生存率は何も投与しなかった群よりもそれぞれ36%、43%改善している。

BP剤による発生頻度は、10万人に1人以下であると言われる先生が現在も多く、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会の米田氏も東京医師歯科医師協同組合雑誌2010年の4月号に10万当たり1人以下と紹介している<sup>19</sup>。しかしその論文の参考文献に米田氏らが作製した顎骨壊死のポジションペーパー<sup>5</sup>を掲載しており、この論文中に前項で述べた国内の発生頻度0.01%~0.02%と書かれている。まだどの発生頻度にもコンセンサスを得られていないが、少なくとも販売元のMerck & Company.の発表でも10万人に1人以上と報告されているので、修正すべきだと思う。

このようなBP剤による顎骨壊死が起こることを事前にわかるようなマーカーとして、C-terminal cross-linking telepeptide testを利用してこの値が150から200pg/mL以下では危険ゾーンとしている<sup>20</sup>。しかし確実性は無いとのことである。

患者は医者の前では意外と恐縮してしまい、薬剤師の所に来てから本音を話すものだと、ある内科医から聞いたことがあるが、薬剤を患者に手渡す機会が一番多い薬剤師の役目は大きいと思う。この副作用の兆候を見逃さないことは、非常に大事なことである。顎骨壊死は顎骨の広範囲に渡ることが多く、たとえ治癒しても形態的にも、疼痛など自覚症状にも後遺障害を残すことがある。また、その治療に抗生剤などを多量に投与するため、ただでさえ合併症を抱えている高齢者は、腎不全などを起こす危険もある。BP剤を投与しなければならない場合は、医師や薬剤師は顎骨壊死の危険性を十分に患者に説明して、定期的に観察し、歯科検診も受けるよう勧めてほしい。なぜなら、初期のステージではほとんど自覚症状は伴わないからである。また、抜歯や外科的処置を受けた時だけでなく、不良な義歯、智歯周囲炎、歯周炎などの炎症が原因でも起こることを理解していただきたい<sup>21</sup>。

## 文献

- 1) Mavrokokki T, Cheng A, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 65: 415-423. 2007.
- 2) Parish P, Sedghizadeh. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc*; 140 (1) :61-66. 2009.
- 3) 勝見行雄：経口投与でも4%の発生率ービスフォスフォネート剤による顎骨壊死/2009年発表：月刊保国連. No.1013 42-44 2009.
- 4) Lo JC, O'Ryan FS, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* Feb;68 (2) :243-53. 2010.
- 5) Yoneda T, Hagino H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese

- Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* May 2010.
- 6) Copyright 2010 IMSジャパン株式会社 JPM 2009年 8月 無断転載禁止
- 7) Statement by Merck & Company.: Regarding FOSAMAX® (alendronate sodium) and Rare Cases of Osteonecrosis of the Jaw. Product News. Available from: [www.merck.com/newsroom/press\\_releases/product/fosamax\\_statement.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/product/fosamax_statement.html). Accessed May 5th 2010.
- 8) 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 for the Fracture Intervention Trial Research Group 1996: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541.1996.
- 9) Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporosis Int*;15 (2) :108–12.2004.
- 10) Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*;50 (10) :1644–50.2002.
- 11) Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, et al. Epidemiology of hip fractures. *Bone*;18:57S ? 63S.1996.
- 12) Richmond J, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. Mortality risk after hip fracture. *J Orthop Trauma* ;17:53–6. 2003.
- 13) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR ; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) : a randomized trial. *JAMA.* ; 296 (24) : 2927-38.2006.
- 14) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA, for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *NEJM.* ; 350 (12) : 1189-99.2004.
- 15) Cohen A. Should bisphosphonates be used in premenopausal women ? *Maturitas* 2010.
- 16) The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *Br Med J* ;340.2010.
- 17) Nurmi-L thje I, L thje P, Kaukonen JP, Kataja M, Kuurne S, Naboulsi H, Karjalainen K. Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis. *Drugs Aging.* ;26 (5) :409-21. 2009.
- 18) Aspray TJ, Francis RM. Vitamin D and fractures: Where are we now ? *Maturitas* 2010.
- 19) 米田俊之：ビスフォスフォネート治療を受けている患者の歯科治療：TMDC MATE. ;No258. Page25. 2010.
- 20) Ranjit Kunchur, Allan Need, Toby Hughes, Alastair Goss. Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67, Issue 6, Pages 1167-1173. June 2009.
- 21) Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* ;50 (4 Suppl. 2) :S4–13.2005.