

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



●中野歯科クリニック
勝見 行雄

かつみ ゆきお

1987年神奈川県川崎市で開業。千葉県保険医協会会員

◆ビスフォスフォネート (BP) 剤による顎骨壊死の発生率は、経口投与の場合は0.01～0.34%程度とみられていたが、アメリカの専門誌に発表された新しい疫学的調査によると、4%に上ることが分かった。従来の発生率は自発報告をもとに算出していたのに対し、同調査はBP剤服用者全例のメディカルコードを調査している。BP剤投与はこれまで以上に慎重な判断が求められる。

ビスフォスフォネート剤 (BP 剤) による顎骨壊死 (BONJ) の問題で、経口投与における BONJ の発生頻度は、従来は0.01～0.04%、投与中に抜歯した場合で0.09～0.34%とみられていたが、The Journal of American Dental Association (JADA) の1月号に掲載された新しい疫学的調査結果¹⁾によると、発生率は4%に上ることが分かった。これまでの疫学的発生率は、自発報告を元に算出していたのに対し、同調査は母集団であるBP剤服用者全例のメディカルレコードを調査しており、注目すべきである。

報告によると、USC School of Dentistry における患者のメディカルレコード13,730人分を調べたところ、Alendronate (商品名: フォサマック、最も広く使われている内服薬) 服用者208人のうち66人 (31.7%) に抜歯経験があった。そのうち4人に抜歯後に BONJ が発症。抜歯以外に義歯性潰瘍によ

る BONJ が5人存在している。Alendronate を服用していない13,522人のうち4,384人 (32.4%) において抜歯経験があるが、その中に一例も顎骨壊死は確認されなかった。このことから、この文献での顎骨壊死は、疑いなくBP剤による顎骨壊死と判断され、抜歯経験があった場合、66人中4人の発生頻度であったと考えられる。また、Alendronate 服用患者208人中に9人 (発生率約4%) BONJ が発症したことになる。抜歯の歯科治療を受けた患者も30%以上存在することから、BP剤服用患者に歯科治療を避け続けることは不可能であろう。

一方、現在最も引用される BONJ の発生率として、オーストラリアで大規模に行われ、2007年に発表された調査報告²⁾がある。Alendronate においては、抜歯経験のある場合、BONJ 発生率は最大で296人あたり1例 (0.34%) と算出している。

これは2003年から2005年の調査期間中に、オーストラリアで自発報告された158例（静脈内投与を含む）から算出したものと、南オーストラリア州のみで報告された25例を基に算出した結果である。その間に投薬された患者数は、大まかに280万人と想定しているが、根拠は明らかでない。その中から骨粗鬆症の患者数を算出し、経口投与されている患者数は304,900人としている。

南オーストラリア州においては、62.5%が歯科受診を経験しており、そのうち15.4%が1本以上抜歯されているため、人口の9.6%に抜歯経験があったと判断して、抜歯経験のある骨粗鬆症患者数は、29,270人としている。その中から、Alendronate服用患者数を算出し、最終的に抜歯経験のある骨粗鬆症でAlendronateを週1回服用している患者におけるBONJの発生率を算出したものであり、著者も「正確な服用者数をもとめるのは容易でない」と書いている。

Alicia Aultが2008年に発表した記事³⁾では、BP剤を長期間経口投与された患者のBONJ発生率は1,700人あたり1人と報告している。ニュース記事のため詳細に報告されていないが、歯科治療の経験を含むアンケート調査で、8,568人の服用患者から回答があり、そのうち6,402人はBONJなしと判断されたが、2,000人以上に何らかの症状が認められた。そのうち1,000人について歯科医による診査が行われ、BONJ 8例、疑いあり9例が確認された。

よって発生率0.2%となるが、「8週間以上症状が続いている」などBONJの定義に見合うものだけを抽出して、最終的に1,700人あたり1例(0.057%)とした。

アメリカ歯科医師会が2006年に発表した発生率⁴⁾は、Alendronateによって170例、

Risedronate（商品名：アクトネル、ベネット）によって12例、Ibandronate（商品名：ボニバ、日本では現在臨床試験中）によって1例で、この副作用報告があった総数と大まかな服用患者数を基に10万人あたり0.7人と計算された。当時は副作用について広く認知されておらず、症状を見逃したり、薬剤によるものと認識せずに報告しなかった例も多くあると考えられる。いずれも、自発報告やアンケート、製薬会社からのデータを基にしており、症状に気づかない例や、患者が正しく服用していないことも考えられる。

日本において、製薬会社に問い合わせたところ、Alendronate（フォサマック、ボナロン：2001年発売）における顎骨壊死・顎骨骨髓炎の自発報告例は万有製薬（2009年8月末時点）と帝人ファーマー（同）を合わせて305例、Risedronate（アクトネル、ベネット：2002年発売）は、武田薬品工業（2009年8月末）とエーザイ（2009年1月末）を合わせて117例、Etidronate（ダイドロネル：1990年発売）は大日本住友製薬（2009年7月末）に6例報告されている。これらの数字から発売開始後わずか7、8年でこの報告数は、個人的意見として非常に急速であるような気がする（Alendronateにおける症例報告は2006年において世界で170例だけ）。日本人患者の場合、歯周疾患の罹患、糖尿病の罹患率が高いため、よりいっそう発症しやすいかもしれない。

最後に、現在発売されているこれらのBP剤は1990年代に発売され、まだ作用機序もはっきりしていないため、これからも違ったタイプの副作用も報告されてくる可能性もある。事実、食道癌との関係も2009年度のThe New English Journal of Medicine⁵⁾で示唆されている。患者に歯がある以上、歯科

治療を一生受けずに済ませることは不可能であり、また歯牙欠損して義歯を装着し義歯性潰瘍、インプラントにおいてもその危険が付きまってしまう。また、患者の年齢とともにいろいろ併発する疾病も増えてきて、ステロイドなどの免疫に影響する薬剤を併用して行くことも考えられ、より発生しやすくなるかもしれない。緊急を要する歯科疾患もあり、休薬を術前に行うことが困難な場合が考えられる。日本の場合、大多数は閉経後の骨粗鬆症患者にBP剤投与されているようであるが、これまで以上に慎重に判断してほしい。内科、整形外科などBP剤に関係されている医療従事者と何かの機会に意見交換ができれば幸いである。

文献

- 1) Parish P Sedghizadeh, Kyle Stanley, et al. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. JADA 140 (1) 61-66,2009
- 2) Tony Mavrokokki, Andrew Cheng, et al. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65 (3) 415-423, 2007
- 3) Alicia.Ault, Jaw Necrosis Affects 1 in 1,700 On Oral Bisphosphonates. Internal Mecine News 41:23 August 1,2008
- 4) American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of oatients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. JADA 137 (8) 1144-1150,2006
- 5) Diane K. Wysowski. Report of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use. N Eng J Med 360:1 January 1, 2009