

「骨粗鬆症」治療薬と顎骨壊死について

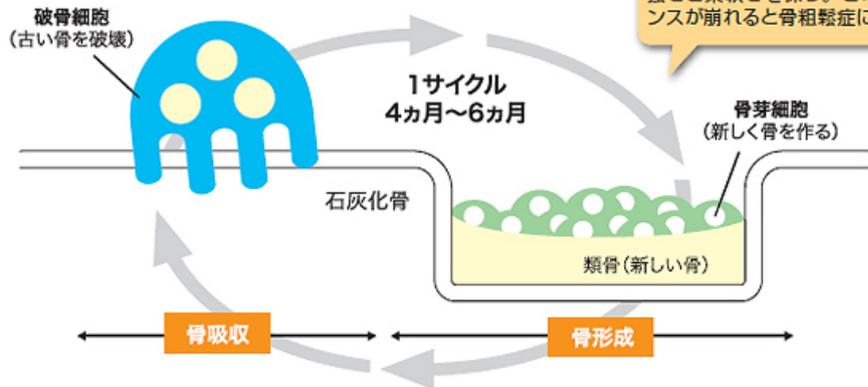
特に、ビスフォスフォネート系薬剤について

「骨粗鬆症」 (こつそしょうしょう) とは？

骨は人間の体を支える最も大事な器官です。骨は常に骨吸収 (古い骨を破壊する) と骨形成 (新しく骨をつくる) をくりかえし、バランスよく生きています。(図下) ところがこのバランスが崩れると、骨の強さと柔軟さが失われ、骨がスカスカになる「骨粗鬆症」になってしまいます。(図右)



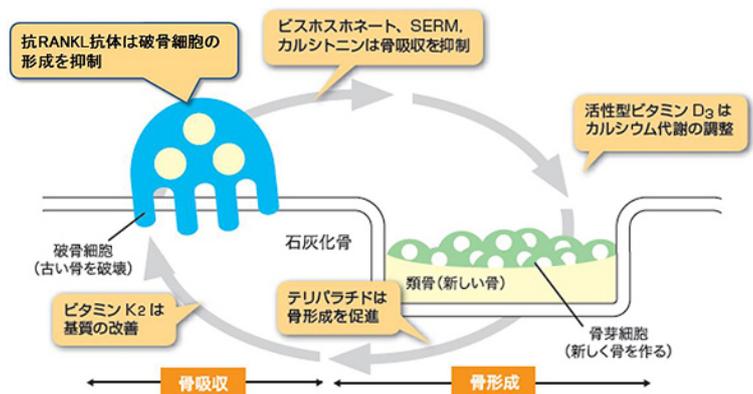
骨は生成と破壊を繰り返して、強さと柔軟さを保つ。このバランスが崩れると骨粗鬆症に。



骨粗鬆症の治療薬：

大きく分けて3種類に分類されます

- (1) 腸管からのカルシウムの吸収を促進し、体内のカルシウム量を増やす薬：活性型ビタミンD3製剤
- (2) 骨の形成を促進する薬：活性型ビタミンD3製剤、ビタミンK2製剤、テリパラチド(副甲状腺ホルモン)
- (3) 骨吸収を抑制する薬：女性ホルモン製剤(エストロゲン)、**ビスフォスフォネート製剤**、SERM (塩酸ラロキシフェン)、カルシトニン製剤



ビスフォスフォネート系薬剤は、＜破骨細胞＞の活動を阻害し、骨の吸収を防ぐ医薬品で、骨粗鬆症治療の第一選択薬です。

ビスフォスフォネート (BP) は、石灰化抑制作用を有する生体内物質であるピロリン酸の P-O-P 構造を、安定な P-C-P 構造に変えたものの総称です。この構造により、BP は骨のハイドロキシアパタイトに親和性を示し、血中に移行した BP のほとんどは骨に移行することが知られています。骨組織に付着すると、ビスホスフォネートは破骨細胞に取り込まれます。ビスホスフォネートは窒素を含むタイプと含まないタイプの二種類があり、それぞれ異なる作用機序を持ちます。BP は古くは水道管の水垢取りに用いられていましたが、1960年代にFleischらが、このBP の骨吸収抑制作用について報告して以降、臨床応用についての研究が進み、骨吸収亢進を呈する様々な骨代謝疾患においてその有用性が報告されるに至っています。

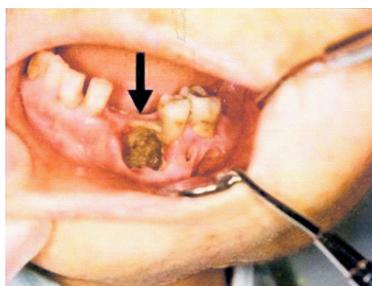
BP製剤は、経口製剤（錠剤、ゼリー）のほか注射用製剤（静注、点滴静脈注射）なども開発されています。

内服に際しては消化管症状を少なくするために服用後30分は横にならず、水以外の飲食を避ける指導があり、さらに服用の回数を減少させるために週1回あるいは月1回の内服の薬剤が、さらに内服を容易にする目的で「ゼリー」の剤型も用意されています。さらに消化器障害をさげ確実な投与のために1か月に1回の静脈注射、4週間に1回の点滴静脈注射の選択肢があります。

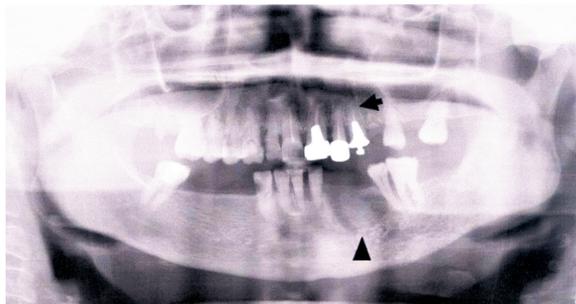
（商品名として）経口製剤はガイドロネル（大日本住友製薬）、フォサマック（MSD）、ボナロン（帝人ファーマ）、アクトネル（味の素製薬、エーザイ）、ベネット（味の素製薬、武田薬品）、ボノテオ（アステラス製薬）、リカルボン（小野薬品）、その他が、静注薬としてボンビバ（中外製薬、大正富山）、点滴静注薬としてボナロン（帝人ファーマ）があります。

これまで、BP系薬剤は経口製剤の消化器症状などが主な副作用とされてきましたが、近年、BP系薬剤による治療中に、ある種の医薬品、局所（あご付近）への放射線治療、抜歯などの歯科処置、口腔内の不衛生などの条件が重なった場合、あごの骨に炎症が生じ、さらに壊死する**顎骨壊死**（がっこつえし）（図下）がみられる、とのBP系薬剤と顎骨壊死の関連性を示唆する報告が相次いでいます。

「口の中の痛み、特に抜歯後の痛みがなかなか治まらない」「歯ぐきに白色あるいは灰色の硬いものがでてきた」「あごが腫れてきた」「下くちびるがしびれた感じがする」「歯がぐらついてきて、自然に抜けた」などの症状が認められた場合には、**顎骨壊死**の可能性があり、歯科・口腔外科の受診が必要です。



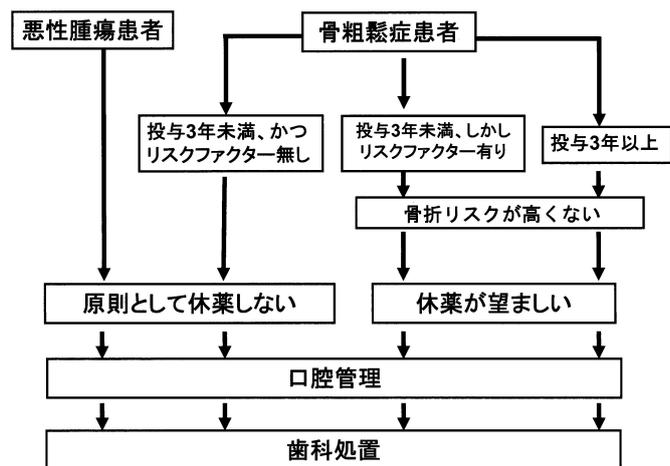
図上：左側下顎犬歯・小白歯部に骨の露出が認められます。



図上：左側下顎犬歯から小白歯部にかけて骨吸収像（▶）が認められます。さらに、左側前歯部の歯槽硬線の肥厚像（→）があり、同部位の歯に自然脱落の可能性ががあります。

しかしながら、**顎骨壊死**の発生頻度や病態に関する情報・知識などが未だ正確には行き渡らず発症機序、予防法、対処法と未だ明確なものがなく、BP系薬剤の処方医と歯科医・歯科口腔外科医の間で、不安感と混乱を招いています。

その予防策や対応策について関連学会、専門医から構成される検討委員会において統一の見解が提言されています。



骨粗鬆症患者に対しては、侵襲的歯科治療（抜歯など）を行うことについて、投与期間が3年未満で、他に発症に関わる危険因子（リスクファクター）がない場合は、BP系薬剤の休薬は原則として不要であり、適切な口腔管理を行った後に侵襲的歯科治療を行っても差し支えないと考えられています。

投与期間が3年以上、あるいは3年未満でもリスクファクターがある場合には判断が難しく、処方医と歯科医で主疾患の状況と侵襲的歯科治療の必要性を踏まえた対応を検討する必要があります。

休薬が可能な場合、その期間が長いほど顎骨壊死の発生頻度が低くなる、との報告があり、休薬期間は3ヶ月程度が望ましいとされています。

図は、「りんくう橋本リウマチ整形外科」ホームページ、「標準医療情報センター」ホームページ、「ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（改訂追補2012年版）」（2012年10月作成）、「重篤副作用疾患別対応マニュアル ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死」平成21年5月：厚生労働省 から引用しました。

この「診療所だより」や診療についての御意見・ご要望などをお気軽にお寄せ下さい。
これからの参考にさせていただきます。

編集・発行： 勝山諄亮

勝山診療所

〒639-2216 奈良県御所市343番地の4（御国通り2丁目）