



ビスホスホネートによる顎骨壊死をめぐって

遠藤 浩良

はじめに

今や骨粗鬆症治療における第一選択薬として繁用されているビスホスホネート薬は、すべてその名のとおりに -P-C-P- 構造を基本骨格としています。この -P-C- という結合は高等動物体内には本来存在しない原子間結合ですから、ヒトの体細胞はこれを分解する酵素をまったく保有していません。すなわち、これら骨粗鬆症薬は、完全に non-metabolizable な物質であるという意味で、すべて典型的な生体異物です。

それ故、ビスホスホネート薬を適用したとき、これに曝される各種の体細胞の反応を考えれば、その強弱は別として、添付文書にも記載されている通りの実に多種類の副作用が起こり得るのは当然であろうと思います。これらの記載の中ではほんの一部で、それほど目立ちませんが、実は患者さんの QOL を大きく損なう副作用として「顎骨壊死」(osteonecrosis of the jaw) があります。これについて紹介し、考えるところを述べてみますので、参考にさせていただければ幸いです。

欧米で注目される顎骨壊死の副作用

欧米では顎骨壊死の副作用が頻繁に問題としてとりあげられています。

わが国の国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部が提供している「医薬品安全性情報」では、この問題についての諸外国の資料^{1,2)}が継続して紹介されています。

外国では医学専門誌³⁾が真剣にこの問題を論議し、メディア⁴⁾もこれを大きく報道しています。

さらに、それぞれヨーロッパと米国の研究グループによってまとめられたビスホスホネート製剤による顎骨壊死についてのレビュー^{5,6)}も発表されています。

このような状況ですから、153,000 人の歯科医を擁するアメリカ歯科医師会 (American Dental Association, ADA) は、報道発表⁷⁾をしたり、傘下の歯科医師に警告⁸⁾を発したり、この副作用データを総括して発表⁹⁾したりと、懸命に努力しています。

こんな社会状況ですから、ビスホスホネート製剤による顎骨壊死で重篤な障害を受けた患者の訴訟もアメリカでは急増しているのでしょう。弁護士事務所の“被害者はどうぞ”という広告¹⁰⁾まで出ています。

日本での注目度は

ところが、日本ではビスホスホネート製剤による顎骨壊死の問題に、それほどは注意が払われていないような気がします。

「日本骨髄腫患者の会」が、患者から主治医に提示する目的で作成した文書「骨髄腫における顎の骨壊死」¹¹⁾においても、最後の脚注にわざわざ「ビスホスホネート剤による顎の骨壊死は、まだ日本ではほとんど報告されていません。…」と書き加えています。

日本歯科医師会の HP¹²⁾では、「顎骨壊死が海外で多く報告され、国内でも7月末までに2例が報告され…」と記載している程度です。

また、ビスホスホネート製剤の添付文書上の「使用上の注意」では、05年7月の自主改訂で、「4. 副作用 (2) その他の副作用」の項の「筋・骨格系」に『顎の骨壊死・骨髄炎』が追加されましたが、あまり目立つ扱いではありません。

このような状況だからでしょうか、学会報告のレベルでは、06年5月11日から名古屋で開かれた第60回口腔科学会総会のプログラム¹³⁾を見ても、37頁目の示説に僅かに2題の症例報告がある程度です。

日本における副作用発生の実態解明を

それでは、わが国におけるビスホスホネート製剤による顎骨壊死の副作用の発生は、本当に少ないのでしょうか。

ごく最近のことですが、筆者の身近なところで、病院の整形外科で骨粗鬆症の治療にビスホスホネート錠が処方された高齢女性の患者さんが、2~3か月後にあちこちの皮膚の表皮や口腔粘膜といった上皮性組織に異常を訴えて、どうも副作用かと疑われ始めたとき、ある晩、突然に下の奥歯付近からの激しい大出血に見舞われました。

急患として緊急に止血し、翌日抜歯して X 線撮影した歯医者さんは、「顎の骨が溶けている」と首をかしげていたそうです。そこで筆者が、次の診療日にビスホスホネート製剤による顎骨壊死の資料のコピーを持参させたところ、初めての経験にやっと納得がいったという顔をされていたとのことでした。

そこで、患者さんは整形外科の診療日に主治医にこの話をしたのだそうですが、お医者さんの方から特に話はなかったそうです。その後の経緯をいろいろと患者さんから聞いても、歩いてほんの10分程にしか過ぎない同じ町内の整形外科医と歯科医との間で、何らかの連絡があったようにはとても感じられませんでした。

また、両方の病院と診療所から、今や医療従事者として行為義務になっている厚労省への副作用報告がされたとも考えられません。またさらに、この患者さんの保険調剤をしている薬局の対応を患者さんに伺っても、薬剤師さんも厚労省に何か報告した様子は見受けられません。

これは田舎の町のほんの一例でしかありませんが、“病診薬連携”も残念ながらただの掛け声だけに終わっているくらいがある現状では、これはかなり一般的なわが国の医療状況を表わしているような気がしてなりません。

わが国でもビスホスホネート製剤を飲んでいて高齢女性患者は多いでしょうから、意識的にこの辺の患者情報をとるように心掛けたら、欧米と同様に、実は日本でも結構このようなビスホスホネート製剤の副作用の多いことが明らかになるのではないかと思います。欧米人だけが顎の骨のビスホスホネートに対する感受性が高く、顎骨壊死の副作用が出やすく、幸い日本人は大丈夫だなどということはないでしょう。

致命的ではなく、頻度は決して高いものではないにしても、患者さんのQOLを著しく損ない、いったん起こると長期間続くという意味では、これは極めて重大な副作用なのですから、その発生の実態を注意深く探る必要があると思います。

文 献

- 1) 医薬品安全性情報 Vol. 4, No. 16 (2006. 8. 10) 13 頁 (オーストラリア・TGA)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/16060810.pdf#search=>
- 2) 医薬品安全性情報 Vol. 4, No. 15 (2006. 7. 27) 4 頁 (英国・MHRA)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf#search=>
- 3) Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006;81:1047-1053.
http://www.unboundmedicine.com/medline/ebm/record/16901028/abstract/Mayo_clinic_consensus_statement_for_the_use_of_bisphosphonates_in_multiple_myeloma
- 4) New recommendations for use of bisphosphonates in treatment of multiple myeloma: Mayo Clinic (Medical News Today 2006. 8. 14)
<http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=49399>
- 5) Van den Wyngaert T, et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol 2006;17:1197-1204.
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/short/17/8/1197>
- 6) Woo S.-B, et al. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of Internal Medicine 2006;144:753-761.
<http://www.annals.org/cgi/content/abstract/144/10/753>
- 7) News Release: Oral bisphosphonates risk slight, but dental patients should be aware, ADA says (2006. 8. 4)
http://www.ada.org/public/media/releases/0608_release01.asp
- 8) Nase JB, Suzuki JB. Clinical Practice: Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment.
<http://jada.ada.org/cgi/content/abstract/137/8/1115>
- 9) Overview: Osteonecrosis of the jaw
<http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp>
- 10) Osteonecrosis of the jaw (ONJ) & dead jaw (2006. 10. 9)
<http://www.kerrysteigerwalt.com/public/osteoporosisdrugs/onjdeadjaw.html>
- 11) ニュースとメモ：骨髄腫における顎の骨壊死
http://www.myeloma.gr.jp/mm/trans_jp/id117.html
- 12) http://www.jda.or.jp/news/2005_12/01.html
- 13) <http://square.umin.ac.jp/jjss60/image/4.20insatuyoupuroguramu.pdf#search=>