

# ビスフォスフォネート製剤の ベネフィットとリスク ～処方医の立場から～

慶應義塾大学医学部 スポーツ医学総合センター 講師  
岩本 潤

ビスフォスフォネート (BP) 製剤は、骨粗鬆症患者の骨折や癌患者の骨転移を抑制するために日常診療で使用されている。骨粗鬆症による脊椎椎体と大腿骨近位部の骨折は、健康寿命を縮める要因となるばかりでなく死亡率を高めることは知られており、骨粗鬆症患者においてBP製剤はこれらの骨折を抑制し、Quality of Life (QOL) を維持・改善させ、死亡率をも減少させることが報告されている。

また、癌の骨転移に伴って起こる骨折、放射線治療、手術、脊髄圧迫 (Skeletal Related Events : SREs) は日常生活動作やQOLを著しく低下させる要因となることは知られており、乳癌や前立腺癌の骨転移の患者においてBP製剤 (とくにゾレドロン酸) は、疼痛を改善し、SREs、死亡のリスクを減少させることが報告されている。このように、骨粗鬆症や癌の骨転移に対するBP製剤のベネフィットは極めて大きいといえる。

しかし、近年、BP製剤で治療中の患者において、侵襲的歯科治療後に発生する顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の症例報告がなされ、社会的な問題となっている。

アメリカ骨代謝学会の委員会報告によると、骨粗鬆症に対する経口BP治療に関連する顎骨壊死の発生率は1未満～10人/10万人・年、癌患者に対する静注BP治療

では1～10人/100人 (治療期間に依存する) である。顎骨壊死が発生した患者の病変部の病理診断では、膿とともにactinomyce (口腔内常在細菌) が認められ、感染症・骨髄炎を併発しているとする報告が多い。癌の骨転移に対しゾレドロン酸で治療された患者に対して口腔内清掃を行うことによって、顎骨壊死の発生率が70%減少したとする報告があることから、顎骨壊死の予防には感染予防が有効であると考えられる。

わが国のBP関連顎骨壊死検討委員会が発表した、BP製剤投与患者の歯科治療と一次休薬・再開に関する提言によると、侵襲的歯科治療が必要となった場合、① 悪性腫瘍患者においては原則として休薬しない、② 骨粗鬆症患者においては、BP製剤投与が3年未満かつ危険因子が存在しない場合は原則として休薬をしないが、BP製剤投与が3年以上または3年未満でも危険因子が存在する場合には、骨折のリスクが高くないと判断された患者では休薬が望ましいとされている (図)。

危険因子として、口腔衛生状態の不良、がん、糖尿病、ステロイド使用などが挙げられる。休薬を選択した場合は骨折リスクを増加させる可能性があるため、患者に対して十分なインフォームドコンセントを行う必要がある。ただし、骨折リスクが高いと判断された患

者では休薬しないことになるため、口腔内管理を徹底することが重要となる。BP製剤で治療を受ける (あるいは受けている) 患者において、顎骨壊死を予防するためには医師・歯科医師が協力して歯科健診や口腔内管理を徹底することが建設的な対策である。

アメリカ骨代謝学会の委員会報告によると、非定型大腿骨骨折 (疲労骨折あるいは不顕性骨折) の特徴として、BP使用の相対リスクは高い (2.1～128) がBP使用の絶対リスクは低い (3.2～50例/10万人・年) こと、BP長期使用 (3年以上; 中央値7年) でリスクは高い (>100例/10万人・年) がBP非使用患者でも発生していること (背景因子の関与)、ステロイドの使用とその期間が関連すること、BP使用の中止によりリスクは減少すること、下肢のGeometryがリスクに関連し、アジア人に多いことが挙げられている。完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に、大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症

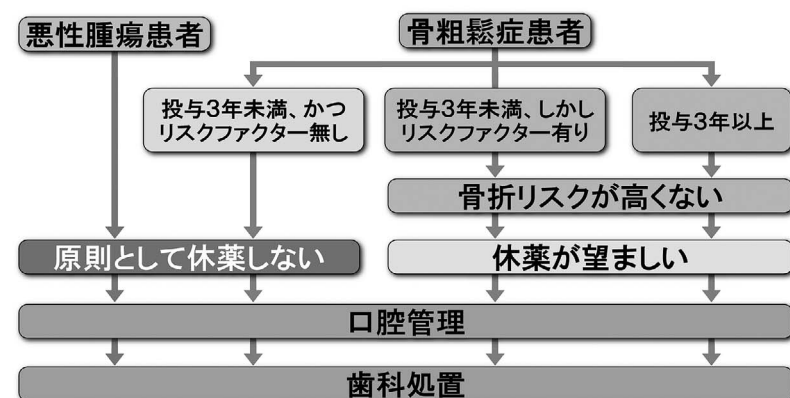
状が認められた場合には大腿骨のX線検査等を行い適切な処置を行うことが重要である。

テリパラチド (連日製剤) により、顎骨壊死や非定型大腿骨骨折が治癒したとする報告もあることから、骨折リスクが高い患者 (テリパラチドの保険適用は重症骨粗鬆症) にはテリパラチド投与も検討する意義はあると考えられる。

リスクとしての顎骨壊死と非定型の大腿骨骨折の発生率を考慮に入れると、BP製剤による治療継続のベネフィットはリスクをはるかに上回ることについては、コンセンサスは得られている。わが国では脊椎椎体骨折の発生率が高く、大腿骨近位部骨折の発生率が増加している。高齢化が進むわが国では、BP製剤による治療が必要な患者数は増加の一途をたどっている。とくに、顎骨壊死の問題はBP製剤処方阻害因子となるため、処方医が安心してBP製剤による治療が行えるよう、歯科医師と学問的かつ建設的な連携ととれるようなシステム作りが必要である。

図

## BP製剤投与患者の歯科治療と一時的休薬・再開



- リスクファクター: 口腔衛生状態の不良、がん、糖尿病、ステロイド使用など
- 休薬期間は歯科処置前の少なくとも3ヵ月が望ましい  
BP投与再開までの期間は、2ヵ月前後が目安