

10

特集 骨粗鬆症治療薬のbreakthrough—ガイドライン2011年版を踏まえて—

ビスホスホネート治療における合併症と対策

萩野 浩

鳥取大学医学部 保健学科 教授, 鳥取大学医学部附属病院 リハビリテーション部 部長

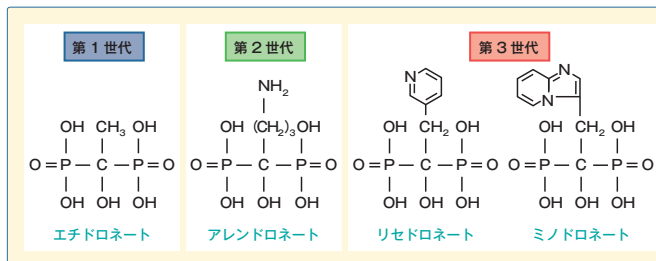


図1 ビスホスホネートの構造式

ビスホスホネート(bisphosphonate; BP)はその強力な破骨細胞抑制効果により、固形がん骨転移や多発性骨髄腫の骨関連事象を減少させる。また、BPは高いエビデンスレベルの骨折予防効果が示されていることから、骨粗鬆症治療薬として第1選択薬に位置づけられる。

BPの臨床現場での有用性は高く評価されるに至っているが、同時に、長期使用での問題点も指摘されている。

表1 はこれまでの臨床報告に基づいてBPとの関連性が指摘されている有害事象についてまとめたものである¹⁾。これらの有害事象とBPとの関連性について現在まで議論されているが、発生率が低いために、最終的な結論が得られていないものも多い。

ビスホスホネートの種類

BPは2つのC-P結合を特徴とする化合物で、酸素原子の代わりに炭素原子を持ったピロリン酸の類似体である(図1)。P-C-P骨格を有するBPは、酸素による分解を受けないため生体内で代謝されずに安定し、炭素原子に付加する2つの側鎖を変えたり、リン酸基をエステル化したりすることによって、種々の類似物質が得られる。第1世代のBPは側鎖に窒素を含まず、第2世代は側鎖に窒素を含むが、環状構造を有しない、第3世代は側鎖に窒素を含み環状構造を有する。

骨に取り込まれたBPは破骨細胞による骨吸収の際の酸性環境下で、波状線から特異的に破骨細胞に取り込まれる。その結果、BPを取り込んだ破骨細胞はアポトーシスに至り、骨吸収機能が抑制される。BPの骨吸収抑制能は側鎖の違いによって異なり、エチドロネートを1とすると、第2,第3世代のBPは1000~1万倍その能力が高い。

表1 ビスホスホネート治療に伴う有害事象(文献¹⁾より引用)

	頻度	関連性の強さ	関連性の一貫性	用量依存性	一過性	生物学的妥当性
胃腸障害(経口剤)	多い(≥1/100)	++	++	+	+	+
筋骨格痛	多い(≥1/100)	+	+	-	+	-
急性期反応(静注剤)	多い(≥1/100)	++	++	+	+	+
心房細動	きわめてまれ(<1/10000)	-	-	-	-	-
非定型骨折/骨折治療遅延	きわめてまれ(<1/10000)	±	-	-	+	+
顎骨壊死	きわめてまれ(<1/10000)	-	-	-	-	+
過敏性反応	きわめてまれ(<1/10000)	+	+	-	+	-
腎障害	きわめてまれ(<1/10000)	+	+	+	+	+

++: 強いエビデンスあり, +: エビデンスあり, ±: 報告により異なる, -: エビデンスなし

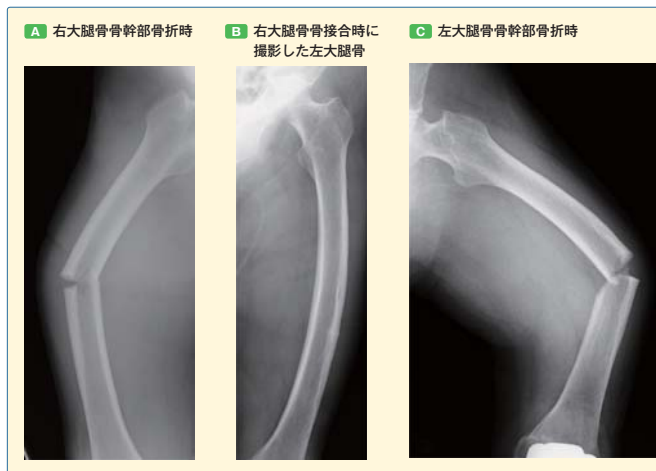


図2 非定型大腿骨骨折例(文献³⁾より引用)
88歳女性。6年間のアレンドロネート服用歴がある。歩行中木の根に引っかかり転倒して右大腿骨幹部骨折を発生した。その1年半後に左大腿骨幹部骨折を発生した。



図3 非定型大腿骨骨折例(文献⁴⁾より引用)

81歳女性。6年間のアレンドロネート服用歴がある。転倒して受傷。右大腿骨の幹部に非定型大腿骨骨折を生じた。左大腿骨幹部にも外側髓質の肥厚を認める(矢印)。

非定型大腿骨骨折

非定型大腿骨骨折とは?

非定型大腿骨骨折(atypical femoral fracture; AFF)は非定型大腿骨転子下・骨幹部骨折(atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures)とも呼ばれ、転子下から骨幹部に発生する(図2, 図3)²⁻⁴⁾。その特徴は、大腿骨の骨幹部皮質幅が厚くなっているにもかかわらず、まったく外傷がないか、屋内での転倒といった軽微な外傷が原因で骨幹部に横骨折を生じる点である²⁾。通常、骨折を生じにくい骨幹部が、簡単に骨折するため“atypical fracture”あるいは“funny fracture”とも称される。米国骨代謝学会タスクフォースによってま