

ビスフォスフォネート系薬剤によって引き起される 大腿骨頸部骨折

ビスフォスフォネート系薬剤（フォサマック®、アクトネル®、リカルボン®など）を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があり、昨年（2010年）6月に添付文書に記載されるようになりました。

ご存知のように骨粗鬆症の薬であるビスフォスフォネート系薬剤の治療目標は骨折を予防することにあります。しかし、予防するどころか骨折を発現してしまうことがあるというのですから驚いてしまいます。

一つの説明として、ビスフォスフォネート系薬剤によって破骨細胞の活動が抑制された結果、骨芽細胞が優位となり、この時には骨質の硬い骨が形成される。弾力ない物は壊れやすいように、このような骨は逆に骨折しやすいというものがあります。また、あるメーカーさんの説明では、患者さんのコンプライアンス不足によって引き起こされた可能性も高く、薬本来の作用が発揮できなかった結果だという話もあります。

確かにビスフォスフォネート系の薬剤はその吸収率の悪さからいくつかの服用上の注意があるため、すべての人がそれを守っているかどうかという疑問は当然でてくる所です。

そんな中で、私の大学病院時代の上司であった堀越先生のホームページに眼をやると興味深い記事が掲載されておりました（詳細はそちらをご覧ください）。

●<http://www2.incl.ne.jp/~horikosi/No283.htm>

そこではタケプロンのようなプロトンポンプ阻害剤(PPI)を長期間服用している患者さんでは大腿骨頸部骨折が増加するという記事が紹介されているのです。

5年も前の2006年JAMAという海外文献の記事(Yu-Xiao Yang, et.al, JAMA ,296, 2947 (2006))になりますが、多くのデータを解析したところ、PPIを服用するグループがPPIを服用しないグループより服用年数が長くなるにつれ、大腿骨骨折のリスクが1.2倍から1.6倍に増加していくという記事です(数字は1例として見てください。様々な条件下での数値が実際には掲載されています)。

PPIは、ご存知のように胃腺の壁細胞の中に存在するプロトンポンプを直接阻害することで胃酸の分泌を抑える薬です。

一方、骨粗鬆症では破骨細胞による骨吸収が優位となり骨粗鬆症が進んで行きますが、その破骨細胞が骨を吸収する際に放出するのが、塩酸であり、蛋白質分解酵素です。その塩酸は胃壁と同じプロトン

回覧

ポンプから産生されると言われています（細かい所で違うかもしれませんが）。したがって、PPIも破骨細胞のプロトンポンプを阻害する可能性があります。

ビスフォスフォネート系薬剤は破骨細胞の作用を抑える働きがありますから、結果的にプロトンポンプも抑制することになります。

これらを以下のようにまとめてしまいますと

薬理作用より、ビスフォスフォネートは結果的にプロトンポンプを阻害する。

JAMAの文献より、PPIはプロトンポンプを阻害し、その結果として大腿骨折が起こる。

☛従ってビスフォスフォネート系薬剤も大腿骨折を起こしうる。となります。

つまり、あるメーカーさんが言うように必ずしもビスフォスフォネート系薬剤のコンプライアンス不良が原因とは言えない要因があるのではないかと言えそうです。

それはそれで今後も注目していく必要がありますが、気になるのは、日数制限の設けてあるタケプロンのようなPPI製剤の長期投与です。

プロトンポンプ阻害剤による骨折リスク増加の注意が 添付文書に掲載

実は、つい最近（今年5月）、タケプロンの添付文書に高用量、長期(1年以上)投与で骨折リスクが増加したという注意が、「その他の注意」の第8項目に掲載されました。パリエットでも同様の記載が追加されています。オメプラゾール製剤ではまだ記載はしていないようです。

日数制限があるため、6週間や8週間過ぎるような段階で、処方医に疑義照会することになりますが、ファモチジン製剤などのH2受容体拮抗薬への変更になるケースもあれば、難治性や再燃性が強いという理由で処方が続くことがあります。意外とその継続例が多いような印象があるのですが、このような報告や注意がでると、長期投与も少々考えものであると言えるのではないのでしょうか？

確かに、添付文書の副作用の欄には、骨折や骨に関する副作用の事例は掲載されてはいません。これは海外より日本での投与量が少ないというのも背景にあるかもしれませんが、高齢者で骨粗鬆症の治療を受けている患者さんの場合には、今後考慮していく必要があるかもしれません。

(終わり)