



< お役立ち情報 >

ビスホスホネート製剤の急性期反応

ビスホスホネート製剤の服用初期に、筋肉痛や関節痛、発熱や全身倦怠感といったインフルエンザ様症状を訴えるケースが報告されており、主に初回投与時に服用から3日以内に発現し、数日から長くても1週間程度で治まることが知られ、ビスホスホネート製剤の急性期反応と呼ばれます。

この急性期反応は、アレンドロン酸ナトリウム水和物（フォスマック/ボナロン）、リセドロン酸ナトリウム水和物（アクトネル/ベネット）、イバンドロン酸ナトリウム水和物（ボンビバ）など第二世代以降のビスホスホネート製剤の静注製剤及び間欠投与型経口剤でみられています。経口投与に比べ注射投与の方が発現頻度は高く、症状が重いとされています。

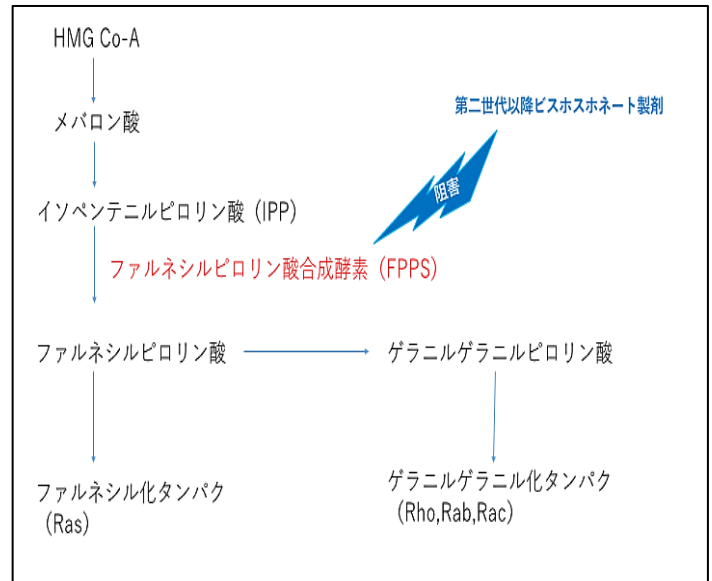
この急性期反応の発現機序については、次のように考えられています。BP製剤による骨吸収抑制作用の作用点が、メバロン酸代謝過程におけるファルネシルピロリン酸合成酵素の阻害であるため、酵素阻害によって集積したイソペンテニルピロリン酸を抗原とした $\gamma\delta$ T 細胞が活性化、増殖し、その結果、腫瘍壊死因子 (TNF) - α 、インターロイキン (IL) -6 が合成され、筋骨格系などへの副作用（急性期反応）が起こると言われています¹⁾。

急性期反応の予防法としては、(1) スタチン投与、(2) ビタミンD製剤投与、(3) 消炎鎮痛薬投与などが示されています。

(1) については、BP製剤投与前にスタチンを投与することで、急性期反応の原因となっている TNF- α や IL-6 の合成が抑制されることから急性期反応を予防できると考えられています。

(2) に関しては、ビタミンD [25 (OH) D] レベルが 30ng/mL 以上の患者の急性期反応の発現割合が低かったことから、急性期反応に関係していることが示唆され、ビタミンD製剤の投与がその予防に有用とみられています。

(3) については、日本骨粗鬆学会と日本骨代謝学会が 2017 年 4 月に、BP製剤による急性期反応への対応についてコメントを発表し、その中でアセトアミノフェンとイブプロフェンによる急性期反応の抑制作用について記載されています²⁾。



(図) メバロン酸代謝と第二世代ビスホスホネートの作用点

<服薬指導> BP製剤が初めて処方された患者の服薬指導では、特に週1回、月1回製剤であれば、患者に急性期反応の症状などについて説明することが重要であると考えられます。また、急性期反応は投与後3日以内に生じると言われているため、できれば服用予定日を聞いてその3日後あたりに服薬フォローで発熱などの有無を確認させていただきたいことを服薬指導することで、安心して薬を服用していただくと考えられます。

【参考文献】

- 1) 骨粗鬆症治療 2015;14:116-20.
- 2) 日本骨粗鬆学会、日本骨代謝学会「ビスホスホネート製剤の急性期反応に対する対策について」
(http://www.josteo.com/ja/news/doc/170404_1.pdf)

< お役立ち情報 >

副作用を起こしやすい生薬の代表例

漢方薬はその効き目の穏やかなものが多く、安心と思われがちですが、副作用の起こり方も穏やかで、気付かないうちに悪化していくことがあります。

漢方薬は複数の生薬の組み合わせで成り立っており、その生薬自体にアレルギーを持つ人の場合や、成分の強い生薬が含まれている場合には、薬疹などの皮膚症状や、胃痛や吐き気などの消化器症状が出る場合があります。漢方薬の副作用で最も多いのは胃もたれなどの消化器症状であり、次に多いのが湿疹や痒みなどの皮膚症状です。右図に構成生薬の副作用症状とその生薬を含む漢方製剤を示しました。指導に役立ててください。

生薬の種類	生薬の特徴、副作用の症状	代表的な漢方製剤
甘草	「偽アルドステロン症」「低カリウム血症」「ミオパシー」 血圧の上昇、手足のしびれ、むくみ、つっぱり感、筋肉痛、こわばりなど	芍薬甘草湯、葛根湯、抑肝散、六君子湯、防風通聖散
麻黄	動悸、不眠、頻脈、多汗、血圧上昇、胃もたれ、食欲不振、みぞおちの痛み、下痢、尿の出にくさなど	葛根湯、麻黄湯、小青竜湯、防風通聖散
地黄	胃もたれ、食欲不振、下痢など	八味地黄丸、牛車腎気丸、十全大補湯
附子	「アコニチン中毒」 動悸、口や舌のしびれ、手足の麻痺・しびれ感、のぼせ、吐気・嘔吐、発汗など	八味地黄丸、牛車腎気丸、真武湯
山梔子	「腸間膜静脈硬化症」 腹痛、便秘、下痢、腹部膨満など	加味逍遙散、防風通聖散、加味帰脾湯、黄連解毒湯
黄芩	「間質性肺炎」「肝機能障害」 発熱、空咳、頭痛、全身のだるさや痒み、呼吸困難、食欲不振、不眠など	小柴胡湯、大柴胡湯、黄連解毒湯、防風通聖散