

トピックス

ビスホスホネート服用による顎骨壊死

奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座 清浦有祐

骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートと顎骨壊死の関連についての研究は、基礎臨床を問わず多くの歯科領域の学会で目にする事ができる。しかし、ビスホスホネート服用者で起こる顎骨壊死の頻度はそれほど高いものではないことから、ビスホスホネートが骨組織に沈着して直接的なダメージを与えて発症するというよりも、他の要因が重複した場合に起こると考えた方が理解しやすい。疫学的調査から、抜歯やインプラント手術、歯周外科手術が契機となることが報告されており、口腔細菌の感染をビスホスホネートが増悪するために発症すると考えられる。

ビスホスホネートと口腔細菌感染との関わりについては、2つの面からすでに報告がある。第1は、ビスホスホネートによって顎骨壊死が起きた部位から多くの細菌が検出されるが、*in vitro*の実験系においてビスホスホネートが細菌のバイオフィーム形成を促進するというものである。細菌がバイオフィームを形成した場合には抗菌薬や消毒薬の作用を受けにくく、白血球による貪食作用に抵抗すると共に抗体や補体も結合しにくくなる。ビスホスホネートによる顎骨壊死が難治性である理由とも考えられる。第2は、ビスホスホネートが細菌感染に対する宿主の炎症反応を増強することである。細菌などの微生物感染に際して、ヒトは各種の炎症性サイトカインと呼ばれる生理活性物質を産生して生体を防御する。しかし、これらのサイトカインは宿主の組織に対する破壊作用も伴う。我々は、窒素含有ビスホスホネートが歯周病原性細菌の内毒素によるマクロファージからのinterleukin-1 β の産生を選択的に増強することを報告している¹⁾。

従来のビスホスホネートによる顎骨壊死の発症メカニズムの研究は、主に骨組織の細胞に焦点をあてて進められていた。しかし、その発症頻度から考えるとある種の口腔細菌感染があった場合に

ビスホスホネートがその病態を増悪することで骨壊死がおけると解釈した方が合理的である。そして、いかなる種類の口腔細菌がどのような状況で感染をおこした場合に発症するかということを今後は解明していかなければならない。

口腔細菌感染症において、菌種の組み合わせによる病原性の増強は非常に興味のある問題である。歯周病では、歯周ポケット中に存在する歯周病原性細菌の組み合わせが病変の増悪に関与する。我々も歯周病原性細菌の*Porphyromonas gingivalis*と*Tannerella forsythia*,あるいは*Trepomema denticola*の混合感染が、炎症性サイトカインであるinterleukin-6の産生を亢進することを*in vitro*の実験系で認めている²⁾。したがって、ある特定菌種の感染による重篤な炎症反応が起きた際にビスホスホネートがそれを増悪し、顎骨壊死が誘導される可能性も考えられる。

今後、ビスホスホネートによる顎骨壊死の発症メカニズムを解明して、その予防法と治療法を新たに開発するには口腔細菌感染とビスホスホネートの関わりの部分に焦点をあてて研究を進める必要があると考える。ビスホスホネートは、骨粗鬆症治療薬として極めて有用性が高いものである。高齢化社会を迎えた我が国でこの薬剤を多くの患者が安心して服用できるためにも、歯科医学研究の果たす役割は大きい。

文 献

- 1) Deng, X., Tamai, R. and Kiyoura, Y. : Alendronate augments interleukin-1 β releases from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **235** ; 97-104 2009.
- 2) Tamai, R., Deng, X. and Kiyoura Y. : *Porphyromonas gingivalis* with either *Tannerella forsythia* or *Treponema denticola* induces synergistic IL-6 production by murine macrophage-like J774.1 cells. *Anaerobe.* **15** ; 87-90 2009.