

トピックス

BRONJに関する最近の話題

奥羽大学歯学部診療科学講座 長崎慶太

現在、我が国において骨粗鬆症の治療に用いる骨吸収抑制薬としてビスホスホネート製剤が使用されている。ビスホスホネート製剤は、窒素含有ビスホスホネート(NBPs)と窒素非含有ビスホスホネート(nonNBPs)製剤に大きく分けられている。NBPsは破骨細胞の活性を抑えることで悪性腫瘍の骨転移や病的骨折を防ぎ、高カルシウム血症を抑制することで強い骨吸収抑制作用を示す。しかし、有害事項として顎骨骨髄炎、顎骨壊死を起こすことが報告されている。NBPsが発症に関与する顎骨壊死は、ビスホスホネート関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, BRONJ)と命名されている。BRONJの臨床症状として、抜歯窩の治癒不全、顎の腫脹・疼痛、顎骨の露出や腐骨の形成、下口唇の知覚異常が認められる。

BRONJの診断基準は、①現在あるいは過去にBP治療歴があること、②8週間異常持続する骨露出あるいは骨壊死を伴うこと、③顎骨への放射線治療歴がないことである。BRONJの発症頻度は、経口薬投与の骨粗鬆症患者で0.01~0.04%、注射薬投与の骨悪性病変患者で0.88~1.15%との報告がある。抜歯が行われた場合は、発症頻度が10倍に増加すると報告されている。さらに、ビスホスホネートを注射薬の形で投与している者に外科処置を施した場合、骨壊死の発症率は処置をしない場合の7倍になる。投与期間も長期に渡る場合はリスクが高くなるとされている。歯周炎などの炎症性疾患の既往がある場合は、発症リスクも7倍になる。発症部位は下顎の臼歯部に多い。特に顎舌骨筋線、下顎隆起、口蓋隆起のような骨の突出した部位は、粘膜が薄く不適義歯などによる褥瘡から顎骨露出が生じやすい。その他にリスク因子としては、副腎皮質ステロイド薬の投与、糖尿病、喫煙、飲酒、口腔衛生状態の不良などが考えられる。特に副腎皮質ステロイド薬は、免疫担当細胞の機能を抑制して易感染状態を引き起こすことでBRONJ発症のリスクを上昇すると考えられている。

NBPsが、顎骨壊死を起こす詳細なメカニズムは明らかにされていない。しかし、顎骨壊死の病変部では口腔細菌の増殖が検出されることから、

顎骨壊死の発症および進行には口腔細菌がなんらかの形で関与していることが推測される。具体的には、顎骨壊死の病変部に*Actinomyces*属の細菌が多く検出されるという報告がある。また、NBPs服用者では口腔細菌感染に対する宿主応答に伴う炎症性サイトカインの産生が増強されることが明らかにされている。このような炎症性サイトカイン産生の亢進がBRONJの発症誘因の一つになる可能性が考えられている。特にBRONJとの関連が推測されるサイトカインとしてはIL-1 β やIL-6がある。炎症性サイトカインの一種であるIL-6は、B細胞を抗体産生細胞に分化させる因子として発見された。その後、関節リュウマチ、間質性肺炎、多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデスなどの多くの疾患の発症に深く関与することが報告されており、骨壊死に関与する可能性も考えられている。IL-6の炎症反応における役割として重要なことは、ヘルパーT細胞集団の中のTh17の発生と分化に中心的な役割を果たすことである。Th-17は、炎症性メディエーターを分泌させるサイトカインであるIL-17を産生するリンパ球である。そのため、Th-17細胞の増加は炎症性病変の増悪をもたらし、このことがBRONJの発症にも関係すると推察できる。

BRONJの発症メカニズムに関しては、医薬品の代謝に関わる酵素であるCYP2Cの遺伝子多型の関与を示唆する報告もある。今後、BRONJの発症に特定の遺伝子が関わっていることが明らかにされれば、事前にその発症を予測して、有効な防御方法を確認できる可能性が考えられる。

文 献

- Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, *et al* : Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* **41** : 942-945 2007.
- American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* **65** : 369-376 2007.
- 島原政治, 有吉靖則, 今井 裕, 水城春美, 嶋田 淳, 古澤清文ほか: ビスホスホネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髄炎ならびに顎骨壊死に関する調査. *日口外誌* **53** : 594-602 2007.