

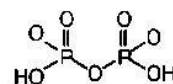
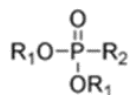
ビスホスホネート (BP) と顎骨壊死 (BRONJ / ARONJ^{*1})

<https://l-hospitalier.github.io>

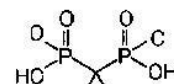
2018. 4

骨粗鬆症の治療薬として骨折予防にビスホスホネート **bisphosphonate; BP** が有効で高齢者に投与される。BP は破骨細胞の活動を阻害、骨の吸収を防ぐ。高 Ca^{2+} 血症の有無にかかわらず多発性骨髄腫や腫瘍の骨転移の予防にも用いられるが、2003年**難治性顎骨壊死** (**Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ**) が初めて報告され、その後多発し問題となった。**BRONJ** は歯科治療後に破骨細胞が働かないため**創傷治癒が正常に機能しない**ことで発生・重篤化。現在、薬剤投与を避ける以外の予防法はなく、一旦発症すれば症状は**進行性**、極めて**難治**。国内では骨折予防のため、適切なリスクの開示なくリクラスト (ゾレドロン酸、1年有効、¥4万) などのBPが整形、内科の複数医師から重複投与され、近い将来の**爆発的増大**が懸念される。米国では経静脈投与が、日本では経口投与が多い。FDA は2005年すべてのBPについて合併症を警告。BPによる**破骨細胞の強い抑止**は全身のあらゆる骨で代謝の抑制を引き起こすが、BPは代謝に伴い**骨に沈殿**するので、骨内BP濃度は代謝の活発な骨において更に選択的に上昇する。顎骨、とりわけ歯牙支持組織である歯槽突起部は常に摂食に伴う強力な咀嚼圧にさらされる部位であり、**歯槽部の骨リモデリング速度は全身骨平均の10倍**に及ぶと推定されている。この高い骨代謝速度によりBPは選択的に歯槽部に沈着し、歯牙歯周感染症に対する**感染防御機転の一部をなしている骨吸収プロセスを阻害**する。また、歯槽骨は解剖的には薄い歯肉粘膜を介するのみで、常在細菌叢に富む口腔内に極めて近接、常に細菌感染にさらされる部位であることがこの部位におけるBPの骨感染・骨壊死の原因と考えられている。長期間のBP使用が**大腿骨**の転子下で**骨代謝過剰抑制**を起こすことがある。これにより骨の小さなひびが治らず、最終的には**大腿骨の非定型骨折**を起こす。現在この非定型骨折合併症は一般的でなく、骨折の減少の利益の方が大きいと信じられている。**【ビスホスホネート製剤】**BPは加水分解を受けやすいP-O-P構造 (左図: ピロリン酸) がP-C-P結合に置換されたピロリン酸アナログ (右図: BP) である。

第一世代のダイドロネル (エチドロン酸) など窒素を含まないBPは細胞内で代謝され、ATP末端のピロリン酸を置き換えATPを競合的に阻害する。これにより破骨細胞はアポトーシスに至る。**第二世代**は側鎖に NH_2 等の窒素を持ちこれで骨吸収阻害を増強したボナロン (アレンドロン酸) 等ある。ホスホン酸 (右図、BPも) はCaと結合するためBPは石灰組織 (骨) に集積される。



ピロリン酸



BP




BP	R ₁	R ₂
エチドロン酸	-OH	-CH ₃
バミドロン酸	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
アレンドロン酸	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
イバンドロン酸	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)(CH ₂) ₄ -CH ₃
リセドロン酸	-OH	-CH ₂ - 
ゾレドロン酸	-OH	-CH ₂ - 
tiludronate	-H	-S- 

図 31-10 ピロリン酸と各種ビスホスホネートの構造
ピロリン酸のP-O-P結合がビスホスホネート (BP) ではP-C-P結合に置換されているという点が重要である。このモチーフは市販されているすべてのBPで共通である。側鎖R₁、R₂の構造は薬剤により異なるが、窒素原子を含むものの方が強力である。R₁の水素が水酸基であると構造が安定となる。

デノスマブなど破骨細胞を制御する **RANKL** (receptor activator nuclear factor κ B ligand、 κ は kappa) に対するモノクローナル抗体でも同様の症状が起き、合わせて**骨吸収阻害剤関連顎骨壊死 ARONJ** (Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw) と呼ばれる。RANKLの先天的異常は大理石病 (Albers-Schönberg 病) を起こす。