

BP薬投与中に骨折するとどうなる？

ビスホスホネート(BP)薬による「顎骨壊死」の学習会の中で、BP薬投与中に骨折をすると顎骨壊死が起こる位なのだから骨折の治癒も遅れるのではないかという疑問からの話題です。

1) 添付文書の記載からの推測

フォサマック®(アレト®リン酸)では「18.4 骨折イヌに臨床用量の20倍量相当の投与によっても骨折の治癒過程に影響を及ぼさなかった」、アクトネル®(リト®リン酸)では「18.4 骨折イヌへの1mg/kg/日の投与で骨折治癒遅延が認められるが0.1mg/kg/日投与(臨床投与量相当)では治癒遅延は認められない」との記載があります。ヒトへの臨床用量では骨折したイヌの治癒に悪影響を及ぼさなかったので、恐らくBP薬を投与されている患者さんが治療中に何らかの骨折をしたとしても骨折の治癒に悪影響を及ぼさずBP薬の治療を続けても問題はないだろうと解釈できます。

結論が出てしまった感はありますがBP薬の顎骨壊死について復習してみましょう。

2) 薬剤の副作用による「顎骨壊死」の呼び名の変遷

2023年7月に日本口腔外科学会、日本骨粗鬆症学会を含む6学会が発出した「薬剤関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023(以下、資料1)」からの引用になりますが、最近の関連用語の略号は次のようになっています。

ビスホスホネート薬による顎骨壊死は従来よりBRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: ブロンジイ)と呼ばれていましたが、抗RANKL抗体薬デノスマブでも顎骨壊死が報告されたためこれをDRONJ(denosumab-related osteonecrosis of the jaw: ドロンジイ)と呼ぶようになりました。さらにこれら2系統の薬を骨吸収阻害薬(antiresorptive agent)と呼びARAと略され、これらによる顎骨壊死をARONJ(antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: アロンジイ)と呼ぶようになりました。さらにさらに抗がん剤のチロシンキナーゼ抑制薬や血管新生抑制薬でも顎骨壊死症が報告されるに至り、ひとまとめにして薬剤関連顎骨壊死(medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ: ムロンジイ)と呼ぶのが一般的になっているそうです。

とは言えビスホスホネート薬とデノスマブのARAによる顎骨壊死の報告が多いようです。

3) MRONJの発症機序

資料1によると発症機序の仮説として次の三つが考えられるとしていますが、BP薬による検討がより多くあるようなので以下も主にBP薬による説明になります。

①骨のリモデリング阻害説

古くなった骨は破骨細胞の骨吸収による骨の除去と骨芽細胞による骨除去部分の骨形成の繰り返し(骨リモデリング)によって定期的に新しい骨と入れ替わっていくわけですが、BP薬は活発化した破骨細胞を抑制して骨吸収が抑制されるため骨密度が維持され骨粗鬆症の進展を防ぐことができます。しかしこの状態では骨の除去が無いため骨芽細胞が働かず骨の入れ替わりが起こらず骨は老朽化するのみと思えそうですが、BP薬はすべての破骨細胞に抑制作用を及ぼすのではなく、ほど良く破骨細胞活性を残し、ほど良く骨リモデリング機能を残して^{a)}骨粗鬆症の進展を防ぐと考えられます。一方、虫歯による抜歯のように歯の根元に近い骨に傷を付けてしまった場合には早くかつ十分な骨の

回復が必要になります。B P 薬のために十分な骨の回復が遅れている間になんらかの骨に対する悪影響^{b)}が発生しやすくなり顎骨壊死の温床になると考えられます。

a) ほど良く機能を残さないと骨折した時に治癒が遅れるだろうという危惧につながります。アクトネル錠の高用量骨折イヌ実験では治癒に遅れが出ているのでB P 薬による骨折治癒の遅れは用量依存的に現われると想定できます。ヒトにおける臨床量では恐らく問題無いのでしょうか。

②細菌感染

前項で“b)なんらかの骨に対する悪影響”と記しましたが、その最たるものが細菌感染でしょう。もともと抜歯のきっかけとなる虫歯の虫とは細菌ですからB P 薬により回復の遅れた顎骨部分への細菌感染は大いなる顎骨壊死の増悪因子になります。資料1からの引用ですが口内に棲息している歯周病菌のグラム陰性菌の外膜にあるリポ多糖(LPS)が炎症性サイトカインを誘導し歯槽骨の破壊を起こすと言われており細菌感染は顎骨壊死の進展にかなり関わっていると云えます。

③血管新生阻害

B P 薬は多くの実験系で血管新生を直接阻害することが報告されています。抜歯後にできた穴の周辺部の修復には新生血管から供給される栄養分が不可欠になりますが、その供給経路がB P 薬で遮断されると顎骨周辺の歯槽骨の修復・治癒も遅れ、さらに免疫系の到達も遅れて細菌感染への防御も遅れてしまいます。B P 薬の血管の新生阻害は顎骨壊死の進展に関わってくると云えます。

以上の仮説からB P 薬による顎骨壊死の発生には①骨のリモデリング阻害がベースにあり②細菌感染と③血管新生阻害が①の増悪因子となり顎骨壊死を起こすという構図が見て取れます。

4) 再び、B P 薬を投与中に骨折してしまったらその治癒は？

骨折すると何らかの整形外科的な処置が行われますが、軽症の場合は骨折部の癒着が必要になると思われれます。その際には骨リモデリング機構が存分に作用して骨新生を促していくと思われれます。しかしB P 薬を服用中の患者さんの場合はどうなるのでしょうか？前項①と③の仮説から見ると骨の新生は遅れるので骨折部の治癒も遅れると考えられます。しかし骨折が体の内部限定的であれば、外部からの②細菌の感染の心配はないはずなので回復時間はかかるかもしれませんが骨壊死の心配はなさそうです。また1)の動物実験結果からもB P 薬の臨床用量では治癒の遅れはなさそうです。

しかしB P 薬による骨折治癒の遅れが無いとするならばB P 薬の臨床用量では破骨細胞への抑制効果は意外と弱いイメージになりBRONJのメインの発症仮説①のB P 薬の関与は少ないのではないかという疑問が湧いてきます。主要因は②の細菌感染で①と③が増悪因子となり顎骨壊死を引き起こしているのではないのでしょうか？B P 薬の休薬より口腔内を清潔に保つのがより重要な顎骨壊死の予防対策になりそうです。であるならば、もし骨折が複雑で外部に骨の一部が露出していると②の細菌感染リスクが高まります。さらに①と③のB P 薬の薬理作用型副作用が加わるとB P 薬服用患者さんの複雑な骨折重症例では骨折部の**骨自体の壊死**問題がでてきそうな気がします。

ちなみに資料1では骨吸収阻害薬(B P 薬とデノスマブ)の休薬が顎骨壊死発症予防に十分なエビデンスが見られなかったため「**原則として抜歯時に骨吸収阻害薬を休薬しないことを提案する**」としています。これまでの認識を覆す学会側の提案で現場では混乱しますが潜在的に顎骨壊死のリスクが存在しているのは事実なので長期服用の場合は口腔内を清潔に保つことや定期的な歯科受診が推奨されています。しかし現時点の添付文書では「**休薬を考慮すること**」となったままなので添付文書改訂があるまでは現在の各薬局で対応している方法を継続するのでよろしいのではないのでしょうか？

一方、3～5年のB P 薬の長期投与での**非定型大腿骨骨折リスクは有意に上昇**しており脆弱性骨折の予防のどちらを優先するか評価した上で休薬や他薬への変更を考慮するとあります。 (終わり)