

一般用医薬品併用とビスフォスフォネート関連顎骨壊死の 発症に関するリスク評価

広島大学大学院医系科学研究科 峯 裕一
(〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3 082-257-5446)

要旨

プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor; PPI) は胃酸分泌抑制を目的として使用される医療用医薬品である。米国では一般用医薬品 (OTC 薬) として 2003 年より販売されており、日本においても継続的にスイッチ OTC 薬の候補として議論されている。ビスフォスフォネート (Bisphosphonate; BP) 製剤は、骨粗鬆症患者等の治療に広く用いられる骨吸収抑制薬であるが、BP 製剤治療を受けている患者に、侵襲的歯科治療をきっかけに難治性の顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw; BRONJ) を発症することが報告されている。本研究では、マウス BRONJ モデルを用いて、PPI の併用が BRONJ の発症に与える影響を検討することを目的とした。

6 週齢雌の C57BL/6J マウスに対しゾレドロン酸を尾静脈から、デキサメタゾン腹腔から投与した。また、ランソプラゾールを皮下から投与した。実験開始 1 週間後に、麻酔下でマウス右上顎第一大臼歯を抜歯した。マイクロ CT 解析の結果、ゾレドロン酸/デキサメタゾン/ランソプラゾール投与群はその他の群と比較して、抜歯窩における新生骨量 (bone volume/tissue volume; BV/TV) は有意に低い値を示した。これらの結果から、慢性的な PPI の使用と BP とを併用することは新生骨の形成および BRONJ の発症に関与することが示唆された。

1. 調査研究目的

プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor; PPI) は胃酸分泌抑制を目的とした医療用医薬品である。米国では一般用医薬品 (OTC 薬) として 2003 年より販売されており、日本においても継続的にスイッチ OTC 薬の候補として議論されている。PPI の作用機序は、胃粘膜壁細胞に発現しているプロトンポンプを抑制することで胃酸の分泌を強力に抑制する。消化性潰瘍や逆流性食道炎などによる胃痛、胸やけなどの症状を改善する他、ヘリコバクターピロリの除菌治療の補助や急性胃粘膜病変の治療にも使用されている。

高齢化社会を背景として、ビスフォスフォネート (Bisphosphonate; BP) 製剤をはじめとした骨吸収抑制薬の使用が増加している。BP はハイドロキシアパタイトに高い親和性を示し、破骨細胞のアポトーシスを誘導することで骨吸収を阻害する¹⁾。現在、骨転移を有する癌患者および骨粗鬆症患者の治療に広く用いられており、臨床的なエビデンスが示された治療効果の高い薬剤である²⁾。しかしながら、2003年にBP製剤治療を受けている癌または骨粗鬆症患者に、侵襲的歯科治療をきっかけに難治性の顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw; BRONJ) が発生することが初めて報告された³⁾。さらに、BP製剤だけではなく、異なる機序で骨吸収を抑制するヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブや、血管新生を抑制するヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体であるベバシズマブにおいても顎骨壊死が惹起されることが明らかとなった⁴⁾。現在までに蓄積した知見から ONJ の発症自体は稀であるものの近年になりその数は増加し続けている。さらに、疫学的並びに病態学的解析は不十分であり、未だ不明な点が多い⁵⁾。

2016年に国内関連6学会から構成される顎骨壊死検討委員会から、骨吸収薬関連顎骨壊死の病態と管理に関するポジションペーパーが発表された (英語版は2017年)⁶⁾。このポジションペーパーでは ONJ のリスクファクターとして、骨吸収抑制薬の種類、局所的要因、全身的要因、先天的要因、生活習慣および併用薬等が挙げられている。一方、2017年にデンマークの骨粗鬆症患者を対象とした大規模コホート研究から、外科手術が必要となった BRONJ 患者は前年の PPI 使用者が有意に多かったことが報告された⁶⁾。しかしながら、報告は対象が限定的でありエビデンスレベルは高くないと考えられる。

本研究では、マウス BRONJ モデルを用いて、PPI の併用が BRONJ の発症および重症化に与える影響を明らかにし、より安全で効果的な PPI 使用に向けたエビデンスを構築することを目的とした。

2. 調査研究方法

2.1. 試薬

BP 製剤であるゾレドロン酸はノバルティス (ゾメタ; Basel, Switzerland) から、デキサメタゾン富士フオーム和光純薬株式会社 (大阪) から、PPI であるランソプラゾールは武田薬品工業株式会社 (タケプロン; 大阪) から、それぞれ購入した。

2.2. BRONJ モデルマウス

本研究は広島大学動物実験委員会の承認を受け実施した (A19-57)。5 週齢雌の C57BL/6J マウスを納入後、1 週間を馴化期間とした。その後、125 μ g/kg のゾレドロン酸を尾静脈から、5mg/kg のデキサメタゾンを経口から、10mg/kg のランソプラゾールを皮下より投与した。ゾレドロン酸およびデキサメタゾンは週 2 回、ランソプラゾールは 3 日連続投与後 1 日間隔を開け投与し、生理食塩水のみ投与した群をコントロールとした。薬剤投与開始から 1 週間後に、三種混合麻酔による麻酔下で上顎第一大臼歯を抜歯した。薬剤投与開始から 3 週間後に、上顎骨を採取した (図 1)。

2.3. マイクロ CT 解析

採取した上顎骨を 10%中性緩衝ホルムアルデヒド液 (ナカライテスク株式会社、京都) に浸漬し固定後、マイクロ CT (Skyscan; Bruker, MA, USA) を使用し CT 画像を取得した。CTVox (Bruker) により上顎骨形態を三次元的に再構築した。解析には CTAn (Bruker) を使用し、骨形態を評価した。骨パラメーターには、Bone Volume/Tissue Volume (BV/TV; 骨量) および Trabecular Separation (Tb.Sp; 骨梁間隙) を用いた⁷⁾。BV/TV は骨量を表し、骨と単位組織全体の割合を、Tb.Sp は骨梁間隙の距離を示す⁸⁾。

2.4. 統計解析

データの統計解析には IBM SPSS (IBM, Armonk, NY, USA) を用いて、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) の後、Turkey の多重比較を行い危険率 1%にて有意差検定を行った。なお、各群のサンプル数が異なるため、多重比較は Tukey-Kramer として検定が実行されている。

3. 調査研究成果

3.1. マイクロ CT による上顎骨抜歯窩の形態解析

CT 画像の解析より、生理食塩水投与群と比較して、ゾレドロン酸/デキサメタゾン投与群及びランソプラゾール/デキサメタゾン投与群では、抜歯窩の新生骨量が少ない像が認められた (図 2)。さらに、ゾレドロン酸/デキサメタゾン/ランソプラゾール投与群においては他の投与群と比較して、抜歯窩の新生骨量が顕著に少ない像が認められた (図 2)。

3.2. 骨パラメータ解析

マイクロ CT 画像より再構築したデータを解析し、算出した結果を図 3 に示す。ゾレドロン酸/デキサメタゾン/ランソプラゾール投与群は他の投与群と比較して、抜歯窩における BV/TV（新生骨量）は有意に低い値を示した（ANOVA: $P < 0.01$ ）。一方、ゾレドロン酸/デキサメタゾン/ランソプラゾール投与群は他の投与群と比較して、抜歯窩における Tb. Sp（骨梁間隙）の値が有意に高い値を示した（ANOVA: $P < 0.01$ ）。

4. 考察

現在使用されている PPI は、オメプラゾール製剤、ランソプラゾール製剤、ラベプラゾール製剤、エソメプラゾール製剤およびボノプラザン製剤があげられる。1989 年にオメプラゾール製剤が米国で初めて上市されて以降、多くの疾患に対して承認された有効性の高い薬剤であるが、長期間の使用に関しては副作用と考えられる報告がなされている⁹⁾。骨組織に関しては、骨折および骨粗鬆症に関する研究報告が多く¹⁰⁻¹²⁾、主な作用メカニズムとしては、1) 胃酸減少によるカルシウムとビタミン B₁₂ の吸収減少、2) 高ガストリン血症による副甲状腺機能亢進、および 3) 破骨細胞のプロトンポンプ阻害による骨リモデリング異常などが想定されている。実際、複数のコホート研究により BP の休薬判断にも PPI の使用が影響していることが示されている^{13, 14)}。興味深いことに、PPI の骨組織に与える影響については、ランソプラゾールによる骨折治療促進剤としての効果も示唆されている¹⁵⁾。これは、PPI がその投与期間や量により、骨組織に与える影響が異なる可能性を示唆していると考えられる。実際、本研究においてもランソプラゾール/デキサメタゾン投与群においても、生理食塩水投与群と比較して顕著な抜歯窩治癒の遅延が認められた。これらの知見を踏まえ、BRONJ モデルマウスにおける PPI の併用による抜歯窩治癒不全に関して、どのような因子により相乗的な影響が現れたのか、詳細な病態整理の解析を実施する必要がある。

5. まとめ

本研究では、PPI と BP の併用が BRONJ の発症および重症化に与える影響を検討し、より安全で効果的な PPI 使用に向けたエビデンスを構築することを目的とした。慢性的な PPI の使用と BP とを併用することは BRONJ の発症に関与することが示唆された。今後は、本研究で構築したモデルを基に、PPI と BRONJ の病態生理的解析を実施することで、より安全で効果的な PPI のセルフメディケーションに向けたエビデンスの蓄積を目指し研究を推進していく。

6. 調査研究発表（口頭または誌上発表）

（口頭発表）

ランソプラゾールは BRONJ モデルマウスにおける抜歯窩治癒を遅延させる

吉岡玲奈¹⁾, 峯 裕一^{1,2)}, 二川浩樹³⁾, 村山 長¹⁾

1) 広島大学大学院医系科学研究科医療システム工学

2) 広島大学トランスレーショナルリサーチセンター

3) 広島大学大学院医系科学研究科口腔生物工学

第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会中国・四国地方部会 広島 2019 年 10 月 12 日

（誌上発表）

投稿準備中

7. 謝辞

本研究を遂行するにあたり研究助成を賜りました、一般用医薬品セルフメディケーション振興財団ならびに関係者の皆様に感謝申し上げます。

8. 引用文献

1. Russell R. G. (2011). Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49(1), 2–19.
2. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (2015). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版
3. Marx R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(9), 1115–1117.
4. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, F., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 72(10), 1938–1956.
5. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., Taguchi, A., Nagata, T., Urade, M., Shibahara, T., & Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of bone and mineral metabolism*, 35(1), 6–19.

6. Eiken, P. A., Prieto-Alhambra, D., Eastell, R., & Abrahamsen, B. (2017). Surgically treated osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw and oral cavity in patients highly adherent to alendronate treatment: a nationwide user-only cohort study including over 60,000 alendronate users. *Osteoporosis international*, *28*(10), 2921–2928.
7. Dempster, D. W., Compston, J. E., Drezner, M. K., Glorieux, F. H., Kanis, J. A., Malluche, H., Meunier, P. J., Ott, S. M., Recker, R. R., & Parfitt, A. M. (2013). Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of bone and mineral research*, *28*(1), 2–17.
8. Klintström, E., Smedby, O., Klintström, B., Brismar, T. B., & Moreno, R. (2014). Trabecular bone histomorphometric measurements and contrast-to-noise ratio in CBCT. *Dentomaxillo facial radiology*, *43*(8), 20140196.
9. Vaezi, M. F., Yang, Y. X., & Howden, C. W. (2017). Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*, *153*(1), 35–48.
10. Yang, Y. X., Lewis, J. D., Epstein, S., & Metz, D. C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, *296*(24), 2947–2953.
11. Targownik, L. E., Lix, L. M., Metge, C. J., Prior, H. J., Leung, S., & Leslie, W. D. (2008). Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ: Canadian Medical Association journal* *179*(4), 319–326.
12. Jo, Y., Park, E., Ahn, S. B., Jo, Y. K., Son, B., Kim, S. H., Park, Y. S., & Kim, H. J. (2015). A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. *Gut and liver*, *9*(5), 607–614.
13. Izano, M. A., Lo, J. C., Ettinger, B., Ott, S. M., Li, B. H., Niu, F., Hui, R. L., Neugebauer, R., & Adams, A. L. (2020). Determinants of Oral Bisphosphonate Use Beyond 5 Years. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, *26*(2), 197–202.
14. Adami, G., Jaleel, A., Curtis, J. R., Delzell, E., Chen, R., Yun, H., Daigle, S., Arora, T., Danila, M. I., Wright, N. C., Cadarette, S. M., Mudano, A., Foster, J., & Saag, K. G. (2020). Temporal Trends and Factors Associated with Bisphosphonate Discontinuation and Restart. *Journal of bone and mineral research*, *35*(3), 478–487.

15. Mishima, K., Kitoh, H., Ohkawara, B., Okuno, T., Ito, M., Masuda, A., Ishiguro, N., & Ohno, K. (2015). Lansoprazole Upregulates Polyubiquitination of the TNF Receptor-Associated Factor 6 and Facilitates Runx2-mediated Osteoblastogenesis. *EBioMedicine*, 2(12), 2046–2061.

表、図および写真

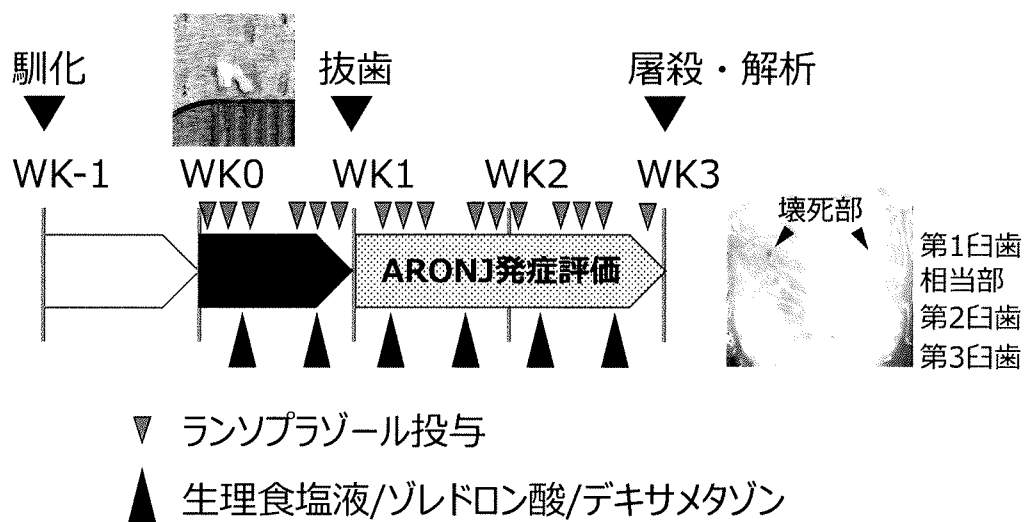


図 1. 薬剤投与スケジュール

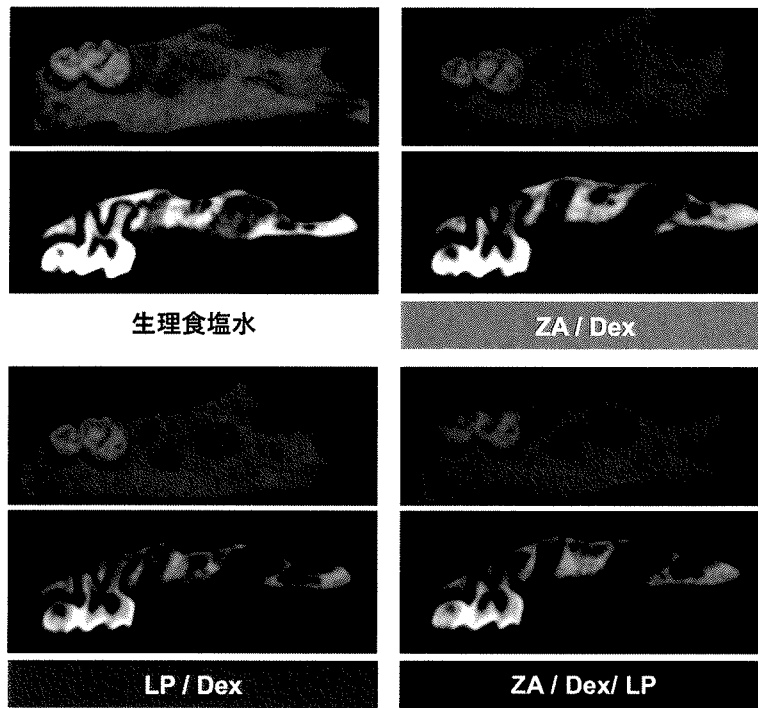


図 2. マイクロ CT による上顎骨抜歯窩の形態解析

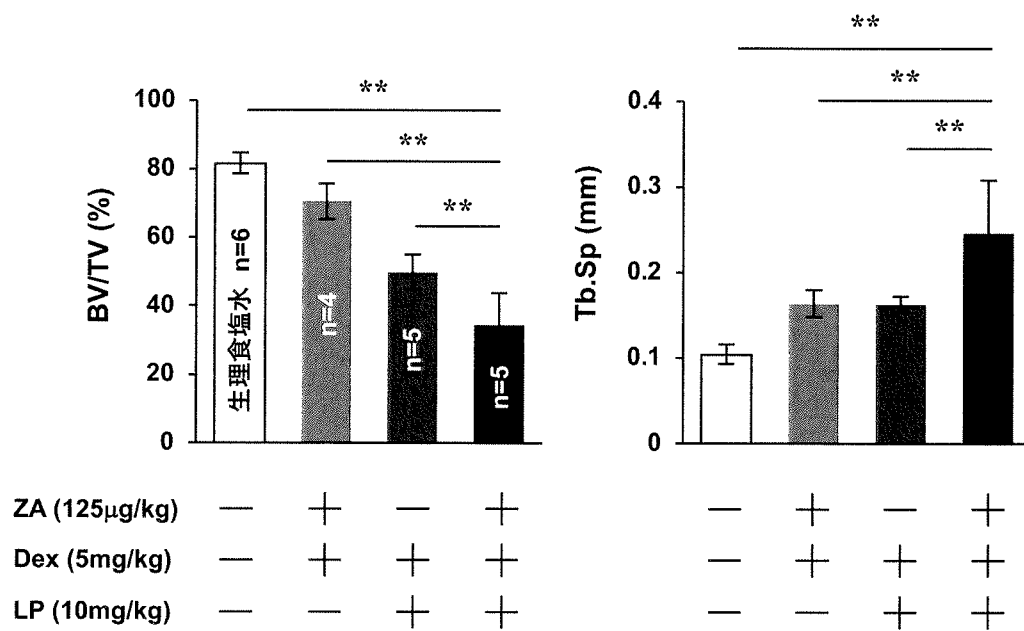


図 3. 骨パラメーター解析

(左) BV/TV (骨量)、(右) Tb. Sp (骨梁間隙) 平均値±標準偏差 **P < 0.01