

サテライトシンポジウム7 (SS7)

ビスホスホネートの光と影

座長: 自見 英治郎(九州歯科大学 生命科学講座 分子情報生化学分野)
宮本 洋一(昭和大学 歯学部 口腔生化学教室)

日時: 9月23日(火)10:30~12:00

会場: E会場 (TOC 有明コンベンションホール W-1)

ビスホスホネートは、ヒドロキシアパタイト形成の阻害因子であるピロリン酸の安定な誘導体であり、本剤による骨吸収阻害が発見されたのは1960年代のことである。その後、第一世代、第二世代、第三世代の種々のビスホスホネートが次々と開発され、現在では、骨粗鬆症をはじめとする各種骨疾患の代表的な治療薬となっている。しかし、その一方で、近年問題となっている顎骨壊死は、ビスホスホネート治療の影の側面といえる。本シンポジウムでは、ビスホスホネートに対する正しい知識を共有する目的で、基礎系、臨床系各2名ずつ専門家を招いてビスホスホネートの光と影を総合的に討論したい。

SS7-1. 破骨細胞に対するビスホスホネートの作用機序

高見 正道(昭和大学 歯学部 口腔生化学教室)

SS7-2. ビスホスホネートの癌細胞への作用とその作用メカニズム

平賀 徹(松本歯科大学大学院 歯学独立研究科 硬組織機能解析学)

SS7-3. ビスホスホネートの骨粗鬆症に対する治療効果

仲村 一郎(湯河原厚生年金病院 整形外科)

SS7-4. ビスホスホネート治療による顎骨壊死の現状

浦出 雅裕(兵庫医科大学 歯科口腔外科)

SS7-5. 総合討論

SS7-1. 破骨細胞に対するビスホスホネートの作用機序 Mechanism of bisphosphonate action on osteoclasts

高見正道 (昭和大学歯学部口腔生化学)

Masamichi Takami (Department of Biochemistry, School of Dentistry, Showa University)

ビスホスホネート (BP) が破骨細胞に対して特異的に作用することは、骨粗鬆症治療薬としての側面から見ると極めて重要な特徴である。しかし、その特異性がどのような機序によるものなのか詳細は不明であった。そこで我々は、BP が破骨細胞に取り込まれるメカニズムについて検討した。骨切片上で骨基質を吸収中の破骨細胞はアクチンリングと呼ばれる活性化した破骨細胞に特徴的な細胞骨格を形成した。しかし、BP を処理するとアクチンリングが消失し、同時に骨吸収も抑制された。このことから、BP の作用とアクチンリングの形成は相関すると考えられた。破骨細胞は酸 (HCl) およびタンパク質分解酵素によって骨基質を分解する。そこで、パフィロマイシンなどの酸分泌阻害剤によって破骨細胞による酸分泌を抑制したところ、BP はアクチンリングを消失させることができなくなった。一方、E68 を処理してタンパク質分解酵素を阻害しても BP はアクチンリングを消失させることができた。これらの結果は、破骨細胞による酸分泌が BP の細胞内への移行と骨吸収抑制に深く関与することを示唆する。また、BP は4つの OH 基を有しているが、酸性条件下ではそれが H 基となることによって BP の化学的な極性が低下し、細胞膜を通過しやすくなる。このことから、破骨細胞が酸を分泌して細胞直下を酸性条件にすることが BP の破骨細胞への特異性を生み出しているものと推察される。

SS7-2. ビスフォスフォネートの抗腫瘍作用とそのメカニズム Mechanisms of action of bisphosphonates on cancer

平賀 徹 (松本歯科大学 歯学部 口腔解剖学第二講座)

Toru Hiraga (Department of Histology and Cell Biology, School of Dentistry, Matsumoto Dental University)

ビスフォスフォネート (BP) は、破骨細胞に選択的に取り込まれ、アポトーシスを誘導することにより骨吸収を強力に抑制する。このような特異的骨吸収抑制作用を有する BP は、骨粗鬆症をはじめとする様々な骨疾患の治療に広く使用されている。さらに BP は、乳癌、肺癌、前立腺癌などに見られる骨転移や骨関連事象 (病的骨折、脊髄圧迫、骨病変に対する放射線治療・外科的手術、高カルシウム血症) の予防や治療のほか、骨痛や癌治療誘発性骨量減少に対しても有益な作用を示す。では、何故 BP は骨転移に対して有効なのであろうか。骨転移では多くの場合、破骨細胞による骨吸収の亢進が認められる。破骨細胞は、骨に蓄えられた増殖因子を骨吸収により骨微小環境中に放出し、転移癌細胞の増殖や代謝を亢進させること、および、硬組織を破壊することにより癌細胞が増大するためのスペースを確保すること、により骨転移の成立・進展に重要な役割を果たしている。これらの所見から、BP の破骨細胞抑制を介した骨転移抑制機序が考えられる。また、これに加えて癌細胞のアポトーシス誘導、遊走・浸潤の抑制、血管新生阻害など破骨細胞を介さない抗腫瘍作用も報告されている。本シンポジウムでは、BP の腫瘍、特に悪性腫瘍の骨病変、に対する作用とそのメカニズムについて、我々の実験結果を交えて概説する。

SS7-3. 骨粗鬆症とビスフォスフォネート Osteoporosis and bisphosphonates

仲村一郎 (湯河原厚生年金病院 リウマチ科)

Ichiro Nakamura (Department of Orthopedic Surgery, Yugawara Kosei-nenkin Hospital)

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義される。日本では1100万人の患者がいて、うち年間14万人が大腿骨頸部骨折を起している。一方、急速に高齢化・少子化が進む我国では65歳以上の人口が総人口の22%を占め、いよいよ日本は高齢化社会から超高齢化社会に突入した。この状況に対応すべく政府は2000年に介護保険制度を導入し、平成18年度には430万もの人が何らかの介護サービスを受けたのだが、この中の12%もの人が転倒・骨折が原因で要介護となっている。従って骨粗鬆症の治療を考えると、いかに骨折を予防できるかという点を意識せざるを得ない。骨粗鬆症による脆弱性骨折予防のための薬物療法開始基準は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年度版)」の中に示されているが、この中でビスフォスフォネート製剤が果たす役割は大きい。アレンドロネート、リセドロネートはともに骨密度、椎体骨折、非椎体骨折、総合評価の全4項目において推奨Aとなっている。骨折リスクに関する海外の臨床試験においても閉経後骨粗鬆症において40%以上(VERT study, HIP study)、ステロイド性骨粗鬆症においては70%以上(GIO study)骨折リスクを低下させることが明らかとなった。ビスフォスフォネート製剤のユーザーとしての立場から骨粗鬆症治療における本製剤の重要性を論じたい。

SS7-4. ビスホスホネート治療による顎骨壊死の現状

Present condition of osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy

浦出 雅裕 (兵庫医科大学 歯科口腔外科教授)

Masahiro Urade (Department of Dentistry and Oral Surgery, Hyogo College of Medicine)

ビスホスホネート系薬剤(BP)投与の副作用として顎骨壊死が起こることは2003年に米国で初めて報告された。その多くは悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や溶骨性骨転移の治療に用いられる注射薬によるものであったが、最近では骨粗鬆症に用いられる経口薬による症例も増加しつつある。この講演では、BPによる顎骨壊死の臨床病態、わが国における現状、および欧米で提唱されている治療ガイドラインを紹介し、今後の対策について考えてみたい。

BPによる顎骨壊死の症状は、疼痛を伴う持続的な骨露出、顎が重い感じやしびれ感、歯肉の腫脹や排膿、歯の動揺などであるが、疼痛を伴わず無症状のこともある。進行すると疼痛や感染が増悪し、病的骨折をおこしたり、皮膚ろう孔を形成する。抜歯や歯周治療などを契機として発症することが多く、下顎骨に2/3、上顎骨に1/3の割合で発生する。その発生頻度は、欧米においては注射薬で0.8~12%、経口薬で0.01~0.04%と報告され、頻度は高くないものの標準的な歯科治療には反応せず難治性であることが問題である。現時点では有効な治療法は確立されておらず、欧米のガイドラインでは基本的に抗菌薬投与、口腔内洗浄、疼痛管理、限られた壊死組織の除去などの保存的療法が推奨されている。したがって、BP投与患者に対する骨侵襲を伴う歯科治療に際しては、十分なインフォームドコンセントを行うとともに、BP処方医と歯科医、口腔外科医が綿密に情報交換しながら、治療を進めることが肝要である。