



ビスフォスフォネート製剤使用患者に対する顎骨壊死と対策

大阪歯科大学 障がい者歯科
専任教授 中嶋 正博

はじめに

ビスフォスフォネート（以下BP）製剤は多発性骨髄腫や乳癌、前立腺癌などの骨転移における骨関連病変に対して、また骨粗鬆症における骨折の予防に対して顕著に有効とされている。注射のBP製剤は癌の骨転移などに使用されるが、わが国の高齢化社会において増加傾向にある骨粗鬆症治療に対してもBP製剤が第1選択薬剤とされている。

アメリカの口腔外科医R.Marx¹⁾が2003年に初めてBP製剤に関連した骨壊死の症例を報告して以来、わが国でも2006年頃より、BP製剤を投与されているがん患者や骨粗鬆症患者が抜歯などの侵襲的歯科処置を受けた後に、骨の露出や腐骨形成などの症状が発現するBP製剤に関連した骨壊死の報告が見られるようになり、顎骨壊死の最初の報告以来、約10年が経過した。当初、正確な情報がなく、一時、歯科臨床現場が混乱に陥った。その後、日本口腔外科学会から小冊子が発行され、症例の経験とともに、2010年日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本口腔外科学会、日本歯周病学会そして日本歯科放射線学会の関連5学会よりビスフォスフォネート製剤に関する顎骨壊死（BRONJ）に関するポジションペーパーが発表され、現在に至っている。また、最近では骨粗鬆症に用いられる注射製剤やBP以外にデノスマブのような骨代謝抑制剤が発売され、2012年にポジションペーパーの改訂版が発行された。しかしながら、いまだに処方する医師と歯科医師の間において十分な情報共有がなされているとはいえない。そこで本稿ではBRONJおよびBP製剤使用時の歯科治療について、再考したい。

1. ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死（BRONJ）

ビスフォスフォネートは骨のハイドロオキシアパタイトと結合し、破骨細胞に取り込まれることによって、破骨細胞がアポトーシスおこし、骨の吸収抑制作用を発揮する。一方、破骨細胞が不活性化されるため骨芽細胞の活性化が起こらず、骨のリモデリングが抑制される。また、ビスフォスフォネートの他の作用として血管新生の抑制や上皮の増殖阻害作用などが顎骨壊死に影響をするのではないかとされている（図1）。

顎骨壊死の診断基準についてアメリカ口腔顎顔面外科学会では1) 現在、あるいは過去にBP製剤の治療歴がある。2) 顎骨への放射線治療歴がない。3) 口腔・顎・顔面領域に骨露出や骨壊死が8週間以上継続している。以上の3つの条件を満たす場合にビスフォスフォネート関連顎骨壊死と診断するとされている。3)の骨露出期間については異論を述べるものもあるが、欧州骨粗鬆症学会においても同様の診断基準が挙げられている。

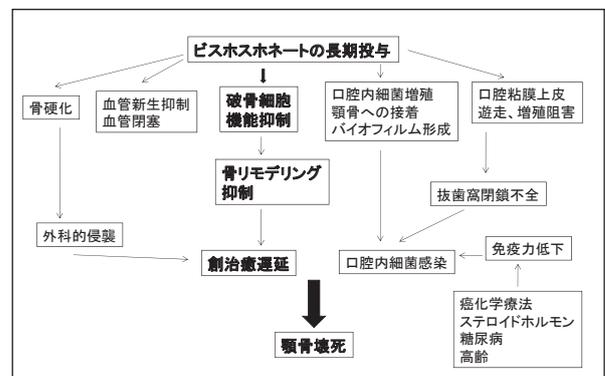


図1 顎骨壊死の発生機序（仮説）
（ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死；
ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会編²⁾）

BP製剤によるファクター	
窒素含有BP	>窒素非含有BP
窒素含有BP:ゾメタ [®] 、アレディア [®] 、フォサマック [®] 、アクトネル [®] 、ボノテオ [®] 、リカルボン [®]	
窒素非含有BP:ダイドロネル [®]	
悪性腫瘍用剤>骨粗鬆症用剤	
悪性腫瘍用剤:ゾメタ [®] 、アレディア [®] 、オンクライト [®]	
骨粗鬆症用剤:フォサマック [®] 、ダイドロネル [®] 、ボナロン [®] 、ベネット [®] 、ボノテオ [®] 、リカルボン [®]	
全身的ファクター	
がん、高齢、腎透析、貧血、糖尿病、肥満、骨パジェット病	
先天的ファクター	
MMP-2遺伝子、テトクロームP450-2C遺伝子	
その他のファクター	
薬物(ステロイド、シクロフォスファミド、エリスロポエチン、サリドマイド、血管新生抑制剤)	
喫煙、飲酒	
局所的ファクター	
骨への侵襲的歯科治療	
(抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科手術、歯周外科など)	
口腔衛生不良	
歯周病や歯周膿瘍などの炎症性疾患の既往	
部位 上顎<下顎	
下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起	

図2 顎骨壊死発生のリスクファクター

顎骨壊死発生のリスクファクターとして薬剤の窒素含有の有無、がん、高齢、腎透析、糖尿病などの全身的ファクター、抜歯や歯科インプラント埋入手術、歯周外科などの顎骨への侵襲的歯科治療、口腔衛生不良、歯周病などの炎症性疾患、下顎隆起などの局所的ファクター、そしてステロイド薬などの服用薬剤、喫煙などのその他のファクターが挙げられている。また、BP製剤の投与期間、投与量が増加すれば顎骨壊死のリスクが上昇するといわれている(図2)。

骨壊死は他部位の骨には発現はなく、顎骨のみといわれている。その理由について現在のところ正確には証明されていないが、口腔という特殊な環境にあるといわれ、顎骨には歯が粘膜より突出して植立していること、顎骨は常に骨改造がなされている骨であること、口腔内には常在菌が多く存在し、歯性感染症は常在菌による感染であること、また、抜歯などの侵襲的歯科治療は骨が一時的に直接露出するため、感染が起こりやすいことなどが考えられている²⁾。

2. 顎骨壊死の発現頻度 (図3)

正確な発現頻度は不明であるが、海外の報告では注射製剤において1%前後、経口薬においては豪州口腔外科学会の報告では0.001~0.004%、欧州骨粗鬆症WGの報告では10万人に1件とされている。また、いずれも抜歯などの処置後には数

注射剤	米国口腔顎顔面外科学会	0.8~1.2%
	豪州口腔顎顔面外科学会	0.88~1.15%
	(抜歯を行った場合)	6.67~9.1%
	BP関連顎骨壊死検討委員会	1~2%
経口剤	豪州口腔顎顔面外科学会	0.01~0.04%
	(抜歯を行った場合)	0.09~0.34%
	欧州骨粗鬆症ワーキンググループ	1件/10万人/年
	BP関連顎骨壊死検討委員会	0.01~0.02%
	メルク社	1.6~3.8 件/10万人
JADA(米国:2009年)	4%	

図3 ビスホスホネート製剤関連顎骨壊死の発現頻度

倍程度頻度が上昇するといわれている。わが国では注射製剤で1~2%、経口薬で0.01~0.02%と報告され、経口薬は注射製剤に比較してきわめて少ない。最近のアレドロン酸使用時のアメリカの報告で4%の報告も存在する。しかしながら、RTCの研究はなく、最初の報告より約10年を経過しているが、発現の原因、また正確な発現頻度などについて詳細には判っていないのが実情である。

近年、骨粗鬆症用の注射剤が開発されたが、悪性腫瘍に対する注射剤に比べ顎骨壊死の発現頻度は経口薬とほぼ同等とされている³⁾。

3. 顎骨壊死の臨床像

顎骨壊死の臨床像として骨露出、腐骨形成(図4)、疼痛、腫脹、おとがい部の知覚異常、排膿、瘻孔形成、歯の動揺などが発現する。また病理組

組織学的には腐骨の存在、細菌の存在、破骨細胞の変化、反応性骨増生、血管数の変化などが報告され、破骨細胞の数が多いことを除き、おおむね通常の顎骨骨髓炎と差がないと報告されている⁴⁾。顎骨壊死はBP製剤のような骨吸収抑制薬によって、低代謝状態になった骨に感染が生じると骨髓炎が発症しやすいのではないかとわれている⁴⁾。BP製剤の血管新生抑制や上皮の増殖阻害や免疫抑制などの影響もあるが、局所の感染が大きな要因の一つと考えられている。

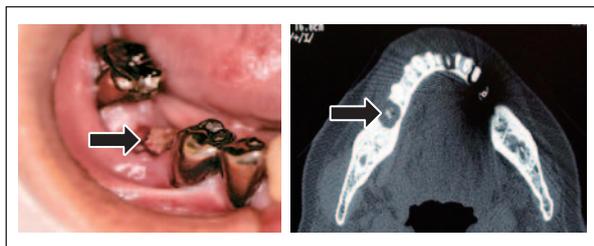


図4 アレンドロン酸服用患者の右側下顎第1大臼歯抜歯後の骨壊死（骨露出と腐骨の形成を認める。矢印）BP内服を中止し、腐骨除去後に治癒。

4. 顎骨壊死の治療方針

顎骨壊死のステージングとその治療法について指針が示されている⁵⁾（図5～9）。骨壊死が発症した場合の基本的な治療方針としては①できるだけ保存的な治療を行い骨壊死の進行を抑える。②疼痛や知覚異常の緩和、感染制御によりQOLを維持する。そして③患者教育および経過観察を

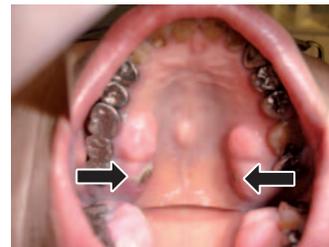


図6 Stage 1 顎骨壊死（口蓋隆起部に無痛性の骨露出を認める。矢印）



図7 Stage2 顎骨壊死
87歳 女性 骨粗鬆症 ボナロン2年間服用
右側下顎第一大臼歯抜歯後 発症 瘻孔出現、瘻孔より排膿（左側）
抗菌薬の内服、瘻孔からの洗浄処置3ヶ月施行、症状軽快（右側）

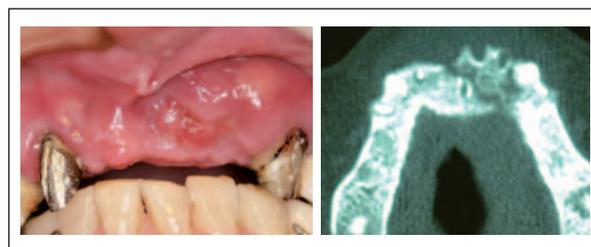


図8 Stage3 顎骨壊死
59歳 女性 乳癌骨転移 ゾメタ使用
右側上顎前歯抜歯後に瘻孔、排膿、骨壊死が出現。消炎後、腐骨分離を認め、腐骨除去術施行後症状軽快

	ステージング	治療法
ステージ0 (注意期)	骨露出 / 骨壊死は認めない。 オトガイ部の知覚異常 (Vincent 症状)、 口腔内瘻孔、深い歯周ポケット 単純 X 線写真で軽度の骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ1	骨露出 / 骨壊死を認めるが、無症状。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ2	骨露出 / 骨壊死を認める。 痛み、膿排出などの炎症症状を伴う。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	病巣の細菌培養検査、抗菌薬感受性テスト、 抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、 難治例：併用抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、連続 静注抗菌薬療法
ステージ3	ステージ2に加えて、 皮膚瘻孔や遊離腐骨を認める。 単純 X 線写真で進展性骨溶解を認める。	新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨搔 爬、骨露出 / 壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や 点滴による栄養維持、 壊死骨が広範囲に及ぶ場合：辺縁切除や区域切除

図5 BRONJの治療方針
(5学会ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジショニングペーパー 2012改定)

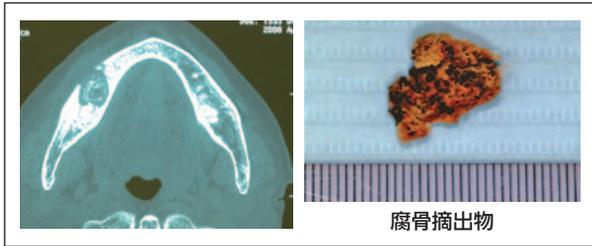


図9 Stage3 顎骨壊死
74歳 女性 骨粗鬆症 アレンドロン酸9年服用
抜歯後発症、腐骨除去後、治癒

行うとともに、口腔衛生管理を徹底する。ことが挙げられている⁵⁾。

悪性腫瘍に用いられる注射剤での骨壊死は骨粗鬆症に対する薬剤よりも骨壊死・骨の露出が遷延する傾向が認められる。具体的な治療法としては保存的治療として抗菌性洗口剤の使用、瘻孔やポケットの洗浄、抗菌薬の局所塗布、抗菌薬の内服、鎮痛薬の内服、スケーリング等の口腔衛生管理をおこなう。また外科的処理として病変部の抜歯、腐骨除去が一般的である。壊死骨が広範囲に及ぶ場合には顎切除など積極的な治療が奏効した報告も見られるが、症例に応じて保存的治療と外科的治療を使い分ける必要がある。腐骨の分離が認められる場合には腐骨の除去など積極的に外科的治療を行うが、基本的には壊疽骨の除去、デブリードマンなど最小の侵襲にとどめることが推奨されている。

薬剤の休薬に関しては、休薬したほうが望ましいとする根拠がなく、特に悪性腫瘍に用いられている場合には原疾患の状態により、休薬が不可能なことが多い。一方、骨粗鬆症の場合では休薬が可能であれば、処方医に相談の上、症状が軽快するまで休薬が望ましいと思われる。

5. BP 製剤使用時の歯科治療について

BP 製剤に関連する顎骨壊死の報告例の増加とともに、顎骨壊死の発症は口腔という特殊性によるところが大きいこと、また歯性感染症と同じく口腔常在菌による感染であることが言われるようになってきた。そして、多くの論文において口腔衛生不良が顎骨壊死のリスク因子として挙げている。

Ripamonti ら⁶⁾ はBP 製剤使用前に予防的歯科処置や洗口剤や抗菌薬の使用により骨壊死の発

生頻度が低下したと報告している。また、2011年のASCOの乳がんの骨転移に対するBMA使用に関するガイドラインの改定でも、骨壊死に対する指針として、BMA使用前の予防的歯科処置や継続した口腔衛生管理の必要性が追加された⁷⁾。口腔内清掃の徹底により顎骨壊死の発生が低下、予防できることが報告されている。

2012年に改定された、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジショニングペーパーのBP製剤休薬に関するアルゴリズムでも歯科処置前の口腔衛生管理が追加されている(図10)。

薬剤の添付文書においても、投与前の歯科検診と口腔衛生管理の必要性が記載されているように、BP製剤を使用する前から継続した歯科医師による口腔管理が重要であることを強調したい。ビスフォスフォネート製剤使用中であっても、抜歯や骨への侵襲が及ぶ治療を除き、保存治療や補綴治療などの歯科治療は通常可能である。抜歯に関しては抜歯創の治癒遅延や顎骨壊死の報告もあり⁸⁾、アルゴリズムの指針を参考に行うことが推奨される。悪性腫瘍患者においては骨吸収抑制作用の強力な注射剤が使用されており、休薬の効果はほとんど期待できないと思われる。一方、骨粗鬆症に対して用いられている場合、経口、注射製剤ともに骨壊死の頻度は非常に少なく、糖尿病やステロイド薬の使用などのリスク因子がない場合には休薬の必要性はないと考えられている。しかしながら、薬剤の使用期間、使用量と骨壊死の発症の関連性が指摘されており、使用期間が3年以上の場合や3年未満でもリスク因子の存在する場合には3ヶ月程度の休薬が望ましい。休薬する場

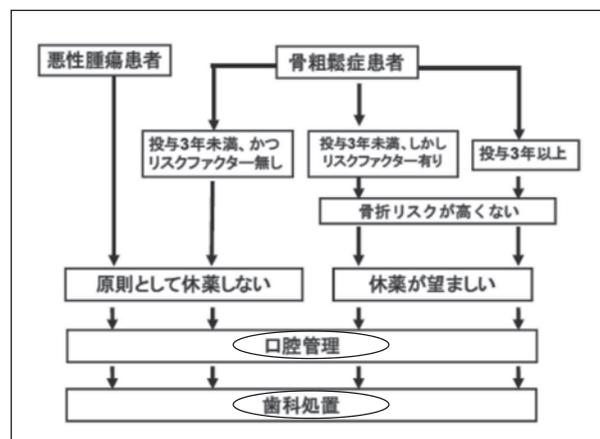


図10 BP 製剤使用中の患者の休薬について
(5学会ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジショニングペーパー 2012改定)

合には骨折のリスク、骨密度の程度により処方医と相談のうえ、休薬が可能であれば休薬を実施する。

また、薬剤の再開の日安としては抜歯創の治癒が十分得られた抜歯後2か月が提唱されているが、再開が急がれる場合には抜歯創の炎症所見が消失し、抜歯窩の上皮化が完了する抜歯後2～3週を目安とする。

まとめ

BP製剤は多発性骨髄腫や癌の骨転移に対する骨関連症状を改善し、患者のQOLの改善に重要な薬剤である。また、骨粗鬆症治療においては骨折のリスクを有意に減少させる薬剤であり、その有用性はいうまでもない。特に高齢化社会において約1300万人と推定される骨粗鬆症患者は日常の歯科診療の中で決して特殊ではないと考える。2003年に顎骨壊死の最初の報告から約10年が経過した。その後の症例の経験と関連5学会からポジショニングペーパーが報告され、BP製剤に関連する顎骨壊死への対応と治療法に対する方向性が作られた。しかしながらBP関連顎骨壊死の捕らえ方は処方する医師と顎骨壊死を治療する歯科医師の間において、現在でも十分なコンセンサスが得られているとはいいがたいのが現状と思われる。さらに顎骨壊死を発症した患者においてもBP製剤の有用性と副作用についての情報を十分に理解しているとはいえない状況も経験する。その為には、抜歯などの侵襲的歯科処置はBP製剤

医師	歯科医師	薬剤師	患者
<ul style="list-style-type: none"> • 処方前に歯科受診を患者に指示する • 骨壊死が疑われる場合には歯科受診をうながす 	<ul style="list-style-type: none"> • 検査および必要な治療を行い、口腔衛生管理を継続する 	<ul style="list-style-type: none"> • 薬物の効果を含め薬剤情報を提供する • 口腔清掃の重要性を説明する 	<ul style="list-style-type: none"> • 歯科を受診する

図11 経口BP製剤使用前、使用時の役割

使用前に行うことが望ましく、そして定期的な歯科検診と口腔衛生管理を継続し、口腔内の感染源を減らすことがBRONJの発現の予防となる。そして医師、歯科医師、薬剤師が相互に理解を深め、連携して患者教育を行うことが重要であると思われる(図11)。骨粗鬆症治療にとってBP製剤は骨折のリスクを有意に減少し、生命予後を改善する薬剤である。また、最近ではコンプライアンスを改善するために骨粗鬆症用の注射製剤も使用され始めてきている。

今後、BP製剤を有益に使用するために、処方する医師、口腔管理を行う歯科医師、服薬指導を行う薬剤師、ほかに看護師、歯科衛生士が相互に連携、協力することによるチーム医療体制の下に患者とのインフォームドコンセントを築く必要があると考える。

稿を終えるにあたり、大阪歯科大学同窓会報に発表の機会を与えていただきました関係の先生方に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-1117.
- 2) ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会編. 2010. 大阪大学出版会.
- 3) Bianchi G, Czerwinski E, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. Osteoporos Int. 2012;23:1769-1778.
- 4) 山口 朗. 骨吸収抑制剤と顎骨壊死. お茶の水医学雑誌 2013;61:119-127.
- 5) 米田俊之, 荻野 浩ほか. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジショニングペーパー (改訂追補2012年版). ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会
- 6) Ripamonti CI, Maniezzo M, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive in solid tumor patients with bone metastases treated with BP. Ann Oncol. 2009;20:137-145.
- 7) Catherine HVP, Sarah T, et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol. 2011;9:1221-1227.
- 8) 室井悠里, 中嶋正博ほか. 経口ビスフォスフォネート製剤服用患者の抜歯創治癒過程に関する臨床的検討. 日本口腔外科学会雑誌. 2011; 57: 452-458.

