

「有病者歯科診療における最近の知見」

第3回

ビスフォスフォネート系薬剤による顎骨壊死

大分大学医学部附属病院 歯科口腔外科 助教
山形 純平

近年、ビスフォスフォネート (bisphosphonate、以下BP) 系薬剤投与が関連して生じる顎骨壊死 (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: 以下BRONJ) が問題となっており、様々な学会や雑誌等で症例の報告や注意の喚起が行われています。今回は2007年の米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons : AAOMS) の提言書 (日本口腔外科学会のHPで日本語訳の要約が閲覧できますhttp://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone_bisphos.pdf) を基にし、現時点で報告されているBP系薬剤による顎骨壊死についての知見をまとめましたので、日常臨床の参考にして頂きたいと思います。

1. BP系薬剤とは

現在、国内で販売されているBP系薬剤 (7種類10剤) を表1に示します。投与方法で大別すると、注射薬剤は主に悪性腫瘍の骨転移に伴う高カルシウム血症、経口薬剤は骨粗鬆症に使用されます。BPはハイドロキシアパタイトに対する親和性が高く、血中のBPのうち50%が骨に吸着し、残りの50%が尿中に排泄されます。骨に結合したBPは破骨細胞が骨を溶解することにより骨外へ放出され、放出されたBPは破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の働きを抑制します。破骨細胞の機能異常は骨芽細胞の働きにも影響し、この結果、骨代謝回転抑制が起こると考えられています。さらにBPは血管新生抑制作用も有しています。この2つの作用がBRONJの発生に関与していると考えられていますが、まだ十分に解明されていません。

2. BRONJについて

AAOMSはBRONJの診断基準として、①BP系薬剤を投与中または投与された既往がある、②8週以上継続する下顎骨もしくは上顎骨の骨露出を認める、③顎骨への放射線治療歴がない、の3つの特徴を満たす場合としています。BRONJの発生頻度は、海外報告では経口薬剤で0.01~0.04%、注射薬剤では0.8~12%と報告されており、上顎より下顎に多く発症するとされています。最も特

徴的な症状は長期間治癒傾向のない骨露出で、その他の症状は通常の顎骨骨髄炎とほぼ同様です (写真1)。抜歯など侵襲的歯科処置の後に生じたとする報告が半数以上を占めますが、単純な義歯性潰瘍から発症したり、明らかな誘因なく発症することもあります。



写真1 72歳女性の右上顎に生じたBRONJ。骨粗鬆症に対し約2年前からボナロン内服歴があった。右上顎部に義歯刺激に起因する骨露出を認める。

3. BRONJの誘因となる歯科処置

骨あるいは骨膜への侵襲を伴う外科処置 (抜歯、歯科インプラント、歯周外科など) がBRONJの誘因となります。BP系薬剤の投与経路や投与期間で歯科治療による発症リスクは異なりますが、注射用BP系薬剤投与を受けている患者や3年以上の長期間経口BP系薬剤投与患者でリスクが高くなります。

4. 全身的な危険因子

BP系薬剤投与患者の中でも、癌化学療法、ホルモン療法、ステロイド療法などを受けている場合は、さらに発症リスクが高くなると言われています。また、口腔衛生の不良、アルコール摂取、喫煙、高年齢、糖尿病などもリスクを高め、なかでも糖尿病との関連は強く示唆されています。

5. BP系薬剤投与開始からBRONJ発症までの期間

BP系薬剤投与開始から骨壊死が認められるまでの期間は3ヶ月~6年以上と様々です。また、

抜歯などの侵襲的歯科治療を行った後に顎骨壊死が生じるまでの期間の中央値は7ヶ月との報告があります。

経口BP系薬剤では投与開始から2～3年で発症リスクが高くなると言われていますが、国内の報告ではそれより短い期間の経口投与でも発症したとの報告があり、投与期間が短ければリスクがないとは必ずしも言えないようです。

6. BP系薬剤の投与を受けている患者への対処方針

当科ではAAOMSの提言書に従って、基本的に表2の方針でBP系薬剤投与患者に対処しています。

ここで注意して頂きたいことは、いずれの方法においても安全性が確立されているわけではないため、処置によるリスクとベネフィットを十分考慮して、患者に十分な説明を行い、事前に同意を得ておくことです。

また、現時点で外科処置を行う可能性がなくても、BP系薬剤による顎骨壊死についての正しい知識を伝えることも重要です。顎骨壊死のリスクのない歯科治療については一般の患者と同じように行っても差し支えありませんが、後に抜歯など

外科処置が必要とならないように、口腔衛生指導などの予防処置を積極的に行っておくことが大切です。

7. 顎骨壊死が生じたとき（発見したとき）の対処

BRONJの病期と治療方針を表3に示します。主な処置は疼痛緩和と、露出骨の拡大と二次感染を防ぐための抗菌薬投与、ポピドンヨードまたは生理食塩水による洗浄や含嗽などが主体になります。

また、症状に応じて口腔外科など専門的な医療機関へ紹介して下さい。

BRONJの発症機序や発症までの期間は未だ不明な点が多く、BP系薬剤投与と患者への歯科的対処についても科学的根拠の裏付けが十分に得られているわけではありません。従って、前述の方針で対処すれば全く安全であるとも言えず、歯科処置に際しては個々の判断にゆだねられているのが現状です。BRONJに対し、今後も慎重な対処が求められると共に、新たな情報を日々更新することが重要であると考えています。

表1 国内で販売されているBP系薬剤一覧

(社) 日本口腔外科学会監修：ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死より引用

剤型	製品名 (一般名)	適応症	製造販売
注射用製剤	アレディア (パミドロン酸ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	ノバルティスファーマ
		乳癌の溶骨性骨転移 (化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)	
	オンクラスト テイロック (アレンドロン酸ナトリウム水和物)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	万有製薬 帝人ファーマ
	ビスフォナール (インカドロン酸ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	アステラス製薬
	ゾメタ (ゾレドロン酸水和物)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	ノバルティスファーマ
多発性骨髄腫による骨病変 及び固形癌骨転移による骨病変			
経口製剤	ダイドロネル (エチドロン酸ナトリウム)	骨粗鬆症	大日本住友製薬
		脊髄損傷後・股関節形成術後における 初期及び進行期の異所性骨化の抑制	
		骨ページェット病	
	フォサマック ボナロン (アレンドロン酸ナトリウム水和物)	骨粗鬆症	万有製薬 帝人ファーマ
アクトネル ベネット (リセドロン酸ナトリウム水和物)	骨粗鬆症	味の素 (販売：エーザイ) 武田薬品工業 (提携：ワイス)	

表2 BP系薬剤の投与を受けている患者への対処方針

BP系薬剤の投与期間	対処方針
経口BP系薬剤の投与期間が3年未満で、ステロイド内服など他の危険因子がない場合	・ 予定された侵襲的歯科治療の延期・中止や経口BP系薬剤投与中止の必要はない。
経口BP系薬剤の投与期間が3年未満でステロイドを併用あり、もしくは投与期間が3年以上の場合	・ 処方医に相談の上、経口BP系薬剤の投与の中止が全身的に差支えなければ*侵襲的歯科治療の少なくとも3ヶ月以上前に投与を中止し、処置部の骨が治癒傾向を認めるまで投与を再開すべきではない。 * BP中止に伴う骨痛や骨折の危険性の高いときは中止すべきではありません。 中止の可否は処方医の判断に委ねて下さい。
注射用BP系薬剤を投与されている場合	・ 投与期間にかかわらず、拔牙等の侵襲的歯科治療は避ける。保存不可能な歯は残存状態とする。

表3 BP系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の病期と治療方針

(社) 日本口腔外科学会監修：ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死より引用

BRONJの病期	治療方針
潜在的リスクを有する患者 顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的にBP系薬剤の投与を受けている患者	・ 治療の必要性は無い ・ 顎骨壊死発生に関する患者教育（顎骨壊死を発生する可能性があること、ならびに顎骨壊死の徴候、症状）と歯科検診・歯科予防処置
ステージ1 無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	・ 含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・ 外科的治療の適応にはならない ・ 年4回程度の歯科検診・経過観察 ・ 患者教育とBP系薬剤投与の適応についての再評価
ステージ2 感染を伴う骨露出、骨壊死 疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合がある	・ 広域抗菌薬（β-ラクタム剤が第一選択）の投与と含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・ 鎮痛 ・ 軟組織への刺激を軽減させるための表層組織に限局したデブリードマン
ステージ3 疼痛、感染を伴う骨露出、骨壊死で、以下のいずれかを伴うもの：病的骨折、外歯瘻、下顎下縁にいたる骨吸収と破壊	・ 含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・ 抗菌剤の投与と鎮痛 ・ 感染ならびに疼痛を長期的に軽減させるためのデブリードマンまたは顎骨の区域切除