

ビスホスホネート関連顎骨壊死の臨床対応

杉 崎 正 志

東京慈恵会医科大学歯科

CLINICAL COPING WITH BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Masashi SUGISAKI

Department of Dentistry, The Jikei University School of Medicine

Bisphosphonates are used to treat osteoporosis, bone metastases, and myeloma, and are highly efficacious. On the other hand, their use can lead to bisphosphonate-related osteo necrosis of the jaw (BRONJ), which resembles intractable osteomyelitis of the jaw. The following risk factors are associated with BRONJ: the pharmacokinetics and pharmacologic characteristics of bisphosphonates, the speed of jawbone metabolic turnover, and infections of the jawbone because of teeth connecting it to the oral cavity. In particular, the frequency of BRONJ due to oral bisphosphonates might be higher than previously reported. We describe the management of BRONJ in our department.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2011;126:59-70)

Key words: bisphosphonate medicines, bisphosphonate-related necrosis of the jaw bone, side effects,

I. 緒 言

ビスホスホネート (BP) 薬剤は骨粗鬆症, 骨転移腫瘍や骨髄腫などで広く用いられ, その有効性は高く評価されており, 医療提供者や患者にとって重要な薬剤である。一方, ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) は2003年にCarter and Goss¹⁾, Tarassoff and Csermak²⁾ およびMarx³⁾ らによって報告された疾患で, ビスホスホネート関連薬剤使用患者にみられる難治性顎骨骨髓炎類似疾患である。とくに静注用BPの薬物動態および薬理学的特徴, ならびに顎骨自体の骨代謝回転の速さや骨と口腔を連結する歯の存在による易感染性が要因として考えられている。本稿では東京慈恵会医科大学附属病院歯科 (当科) でのBRONJへの臨床対応を報告し, 本薬剤による副作用に苦しむ患者を少しでも少なくすることが目的である。

II. BRONJ について

2007年にAmerican Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) はBRONJをTable 1の3つの要点で定義した⁴⁾。なお, この定義は2009年のupdateでも変更はない⁵⁾。

BRONJの主たる症状は下顎骨歯槽骨の口腔内への露出であり, これ以外には疼痛, 腫脹, 麻痺, 化膿, 軟組織壊死, 口腔内外の瘻孔, 歯の動揺, X線画像での透過像, 不透過像あるいはその混在などがある。本症に類似する疾患にはドライソケット, 慢性顎骨骨髓炎, 放射線性骨髄炎などがあるが, Table 1の3に書かれている「顎骨への放射線治療の既往が無い」によって, 放射線性顎骨骨髓炎は除外される。なお, 2009年のupdateでは病期分類にステージ0が追加された。初めにこの疾患を理解するために下顎骨の構造的特徴を知る必要がある。

1. 下顎骨の構造的特徴 (Fig. 1)

ヒト下顎骨は発生初期に左右の下顎突起が癒合し、長管骨と同様に、周囲を緻密骨で覆われた1本の骨となる。さらに歯という組織が口腔内から骨髓にまで植立しており、その部には歯周病や根尖性歯周炎などの感染症を生じやすく、他の長管骨よりも易感染性の骨である。そのため、下顎骨には急性、慢性、慢性肥厚性、放射線誘発性などさまざまな種類の骨髓炎が生じる。かつその治療法は保存的治療が奏功しないことが多く、ほとんどが観血療法を必要とする。

また下顎骨には下顎隆起 (Fig. 2) が存在し、被覆粘膜が薄いことから、この部分は義歯による損傷や歯ブラシなどで傷害を受けやすい特徴がある。歯は咀嚼によって常に負荷を受けており、その負荷は歯槽骨によって受け止められる。そのため、歯槽骨の骨代謝回転は他の骨よりも早く、歯槽骨の骨代謝は脛骨の約10倍、下顎骨下縁の3.5倍といわれている。そのためBP薬の取り込み量が多く、さらに骨代謝を亢進する環境（感染症、

歯周病、抜歯など）も加わり、BRONJ発症の要因が多くなっている。

2. BRONJ病期分類

AAOMSはBRONJの病期分類を以下のようにした。

ステージ0：骨壊死の臨床症状は認めず、非特異的臨床所見を示す

ステージ1：無症状で感染を伴わない骨露出

ステージ2：疼痛、感染を伴う骨壊死と露出

ステージ3：疼痛、感染を伴う骨露出で、病的骨折、外歯瘻、下顎下縁に至る骨破壊

実際の臨床ではステージ2, 3が多く観察される。なぜならステージ0は非特異的所見であり、その鑑別には困難を伴う。以下にステージ0を概説する。

1) 自覚症状

(1) 歯原性要因で説明できない歯痛

(2) 下顎体部の圧痛、骨痛で、顎関節部にまで痛みは拡がる。

(3) 上顎洞痛で上顎洞粘膜の肥厚に関連している。

2) 臨床所見

(1) 慢性歯周病で説明できない歯の動揺

(2) う蝕による根性性病変で説明できない瘻孔形成

3) 画像所見

(1) 歯周病で説明できない歯槽骨吸収

Table 1. Definition of BRONJ

- | |
|--|
| 1. Current or previous treatment with a bisphosphonate |
| 2. Exposed, necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 weeks |
| 3. No history of radiation therapy to the jaws |

Patients may be considered to have BRONJ if all of the following 3 characteristics are present by AAMOS (2007).

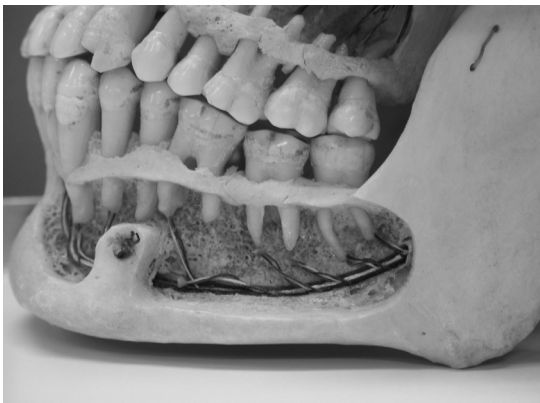


Fig. 1. Structure of the mandible bone and teeth. The root apices exist in the bone marrow that covered the compact bone.

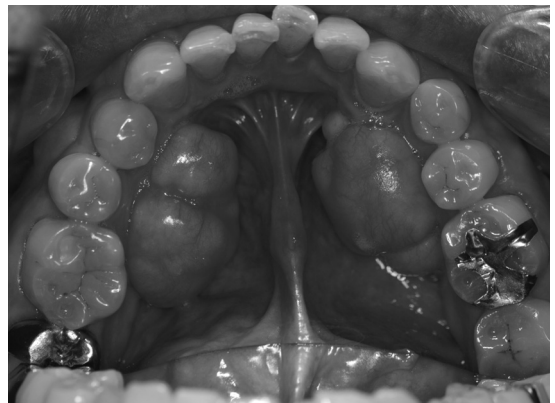


Fig. 2. The mandibular torus as a risk of BRONJ.

- (2) 骨梁パターンの変化-線維性骨の緻密化と抜歯窩の長期にわたるリモデリング不全
- (3) 歯槽硬線の肥厚/不明瞭化 (Fig. 3)
- (4) 下歯槽神経管の狭窄

すなわち、既知の歯原性疼痛、非歯原性疼痛（神経因性歯痛や筋性歯痛）、顎関節症などで説明困難な疼痛であり、X線写真で確認される顎骨変化を特徴とする。

3. BRONJ発症リスク

BP薬、とくにゾレドロネート使用患者での抜歯の既往は、BRONJ発症オッズ比が16.4倍であり、義歯使用のそれは4.9倍である⁶⁾。すなわち、抜歯などの観血処置はすでに言われているように十分な発症リスクになり、前述のように解剖学的には下顎に多く、とくに下顎隆起 (Fig. 2) や顎舌骨筋線にみられる。その他、通常の歯科治療、喫煙習慣、義歯使用や根管治療もリスクに挙げられている。なお、義歯の使用は不適合義歯による褥瘡性潰瘍形成がベースとなる。

口腔内に歯を有する高齢者はほぼ100%が歯周病に罹患しており、このような高齢者では、抜歯が行われる確率が増加するのはもちろんである。この歯周病は感染症であり、歯ブラシの不徹底はBRONJ発症の環境因子を増加させている。とくに、厚労省や日本歯科医師会が満80歳で20本以上、自分の歯を残そうとする8020運動の結果、2005年には8020達成者が20%を超えており、それに伴って高齢者の歯周病は増加している。全身的には、化学療法、ホルモン療法、ステロイド投与中がリスクとなり、糖尿病、喫煙もリスクとなる。

4. BP薬とBRONJの関連性

BRONJに関する報告は2002年までは見られなかった。類似の疾患としてphossy jawという疾患（白燐（黄燐）は酸素の少ない水に触れると燐化水素を放出する。このガスを吸入すると「phossy jaw」と呼ばれる症状が起きる。発症すると口に傷ができ、それは治癒困難で、顎の骨自体が砕けてしまうこともある。フランスのマッチ工場やイラク戦争での白燐爆弾で報告された。）が1899、1997年に報告されているが、BRONJとは異なる疾患と考えられている。

BP剤とBRONJの関連性は2003年にBRONJが報告され、2004年にはFood and Drug Administration (FDA) からの報告であるpost marketing safety review⁷⁾があり、日本では2006年の厚労省添付文書の改訂指示からも明らかである。ちなみにBRONJをOvid MEDLINEで調べた範囲ではその発表数はTable 2の通り、年々増加している。一方、BRONJの1例報告は少なくなっており、BRONJの症例数の推測とは異なる。

5. BP薬とBRONJの発症理論

これについてはいまだ確証はされていない。BP薬はピロリン酸 (P-O-P) 類似のP-C-P構造を有している。側鎖に窒素基を有しない第1世代のBP薬では本症の発症はみられていない。側鎖に窒素基を有する第2、第3世代で本症が報告されている (Table 3)。

BP経口薬の消化管吸収率は0.7%程度であるが、注射では約50%といわれている。この吸収された窒素基をもつ薬剤は骨のハイドロオキシア



Fig. 3. Thickening of the alveolar hard line (arrowhead) in the stage zero.

Table 2. The number of BRONJ papers on Ovid MEDLINE

Year	the number
2002	0
2003	3
2004	1
2005	39
2006	87
2007	105
2008	118
2009	134

The number of BRONJ papers increased annually.

パタイトと選択的に結合し、破骨細胞に特異的に取り込まれ、破骨細胞のアポトーシスを起こす。一旦取り込まれたBP薬は約10年以上、骨に残留する。前述のごとく歯が植立している歯槽骨は歯の咬合力を常に受けており、骨リモデリングが活発である。歯槽骨の骨代謝は脛骨の約10倍、下顎骨下縁の3.5倍といわれ、BP薬の取り込みが多く、さらに骨代謝を亢進する環境（感染症、歯周病、抜歯など）も加わり、BRONJ発症の要因が多くなっている。またBRONJ発症患者の約6割

が糖尿病に罹患していたとの報告もあり、BP薬の上皮形成抑制作用以外に、血管内皮細胞の機能低下、骨リモデリングの障害、骨細胞のアポトーシスも加わり、さらには口腔内には800種以上の感染源となる常在菌が $10^{11} \sim 10^{12}$ 個存在している。このような状況下で、抜歯などの観血処置や、歯周病などの局所感染下では、骨内の血流不足も加わり、発症後の治癒を遅らせ、局所骨の露出を生じやすくする⁸⁾。なお、BP薬の抗骨吸収力はエチドロネートを1とした場合、パミドロネートは100、アレンドロネートは100-1000、リセドロネートは1000-10000、ゾレドロネートは10000以上であることから、BRONJ発症リスクはおのずから注射用ゾレドロネートが高くなる。

6. BP薬とBRONJ発症頻度

BP薬とBRONJの発症率の関係は明確ではない。経口薬での発症率はアンドロネートで10万人年当たり0.7件⁴⁾で、欧州骨粗鬆症ワーキンググループ⁹⁾でも10万人年当たり1件未満とされている。一方、Sedghizadehら¹⁰⁾は経口で4%の高率であることを報告している。このことは最新の医薬品・医療機器等安全性情報¹¹⁾でも報告されている。いずれにせよ、経口BP薬はその服用患者数が極めて高いことから、発現頻度は注射薬より低いにしても患者数は多くなるであろう。

注射薬での発症率をみると米国では0.8-12%と、欧州では10万人年当たり95件と報告されている。豪州調査¹²⁾では経口と注射を混在させており、その発現率は0.05-0.1%で、抜歯処置を受けた症例では0.37-0.8%としている。しかし、このような薬剤関連顎骨壊死はBP薬のみに限られたものではなく、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）やホルモン補充療法でも顎骨骨壊死様（骨髄炎）の発症をFDAがすでに100例確認している¹³⁾。

7. BP薬とI型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）値

CTXは骨吸収時に骨組織のI型コラーゲンが分解され、血中に放出された架橋C末端部ペプチドで、骨代謝マーカーとして用いられ、骨粗鬆症などの診断補助や治療効果判定に用いられている。Marxは自著¹⁴⁾の中で、血清CTXの有用性を報告し、早朝空腹時血清を用い、Table 4のごとく、

Table 3. Classification of BP and acceptance in Japan

Non-nitrogen-containing	
first generation	
etidronate	
Didronel (oral:Dainippon Sumitomo)	
clodronate	
tiludronate	
nitrogen-containing	
second generation	
pamidronate	
Aredia R (injection:Novartis)	
Pamidronate Disodium F, Sawai (Sawai, Fuji)	
neridronate	
olpadronate	
arendronate	
Onclast (injection:MDS)	
Teiroc R (injection:Teijin)	
Fosamac R (oral:MDS)	
Bonaron R (oral:Teijin)	
Alendronate Tab DK, SN, Taiyo, Mylan	
(oral:Nippon Chemiphar/Kaken/Taiyo/Mylan)	
ibandronate	
third generation	
tiludronate	
incadronate	
Bisphonal R (injection:Astellas)	
risedronate	
Actonel (oral:Eisai)	
Benet R (oral:Ajinomoto/Eisai/Takeda)	
minodronate	
Ricalbon (oral:Ono)	
Bonoteo (oral:Astellas)	
zolendronate	
Zometa R (injection:Novartis)	

Bold BP: Acceptance in Japan

Table 4. Risk assessment with the serum CTX for onset of BRONJ

300-600 (pg/mL)	non
150-299 (pg/mL)	non or minimal
101-149 (pg/mL)	moderate
≤ 100 (pg/mL)	high

≤100 pg/mlでは発症リスクが高度になるとしている。これに対し、本邦では血清CTXは保険未適応であることから、早朝空腹時尿中CTXでの報告がされている¹⁵⁾。これによればBRONJ発症者の尿中CTXクレアチニン換算値は64 μg/mmolで、未発症者のそれは167であった。さらにROC曲線からのカットオフ値は98で、この感度は0.833、特異度は0.779と優れたものであった。また、ステロイド併用者の尿中CTXクレアチニン換算値は非使用者よりも低値であった。しかし、この研究は後向き研究であり、食事の影響が出

ないI型コラーゲン架橋C-テロペプチド(NTX)も含めたさらなる研究が求められる。

III. 当科における症例

当科で扱ったBRONJ症例は21例である (Table 5)。これらの中で女性18例、男性3例で、既存の報告同様に女性に多く、平均年齢は67歳(34-94歳)であった。原疾患は腫瘍骨転移12例がもっとも多く、骨粗鬆症9例でこの中にステロイド使用患者は3例含まれていた。薬剤は経口が7例で、

Table 5. A view of BRONJ cases in the department

case	age	sex	primary disease	medication	beginning
1	57	f	SLE, steroid induced osteoporosis	Didronel	spontaneity
2	74	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa, Aredia, Bonaron	extraction
3	83	f	osteoporosis	Benet	extraction
4	84	f	osteoporosis	unknown	periapical periodontitis
5	69	f	Breast Ca. Bone meta.	Aredia, Zometa	spontaneity
6	72	m	RA, steroid induced osteoporosis	Benet	sinusitis
7	84	f	osteoporosis	Bonaron, Benet, Fosamac	spontaneity
8	74	m	Prostate Ca. Bone meta.	Zometa	extraction
9	71	f	RA, steroid induced osteoporosis	Benet, Fosamac	extraction
10	49	f	Breast Ca. Bone meta.	unknown, Zometa	extraction
11	53	f	Uterine Ca. Bone meta.	Zometa	extraction
12	59	f	Breast Ca.	Zometa	spontaneity
13	62	f	osteoporosis	Fosamac	dental implant
14	60	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa	periapical periodontitis
15	46	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa	osteomyelitis
16	76	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa	extraction
17	76	f	Sjogren's syndrome, osteoporosis	Benet	local anesthesia
18	54	m	Renal Ca. Bone meta.	Zometa	spontaneity
19	75	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa, Benet	extraction
20	62	f	Breast Ca. Bone meta.	Zometa	extraction
21	77	f	osteoporosis	Bonaron	extraction

SIO: steroid induced osteoporosis

O: osteoporosis

Bone meta: Bone metastasis

注射は10例、混合は3例、不明1例であり、注射がもっとも多く見られた。発症契機としては観血処置が12例でもっとも多く、う蝕による根尖性歯周炎も含め炎症に継発したものが4例、自然発症が5例認められた。

代表例を提示する。

Fig. 4は症例1、女性、57歳のsystematic lupus erythematosus (SLE) によるステロイド性骨粗鬆症で、上下顎にBRONJを多発した症例である。1995年に左側下顎臼歯抜歯後、治癒不全を生じ、他施設で複数回の手術を受けるも、他部位の歯牙

の自然脱落が生じ、当科に紹介来科した。初診時は両側下顎臼歯部、右側上顎臼歯部の骨露出を認め、当科にて両側下顎骨離断即時再建、両側上顎骨腐骨除去、再建用プレート除去、右側関節突起摘出等、複数回の手術後、安定していた (Fig. 4-1)。しかし、2005年に突然の頭痛、意識消失を生じ、脳外にて右側側頭葉内、右側頭蓋窩下膿瘍を認めた (Fig. 4-2)。これらは脳神経外科対診のもとに対応したが、現在は蝶形骨に骨硬化と口腔内瘻孔を認め、外来にて観察中である (Fig. 4-3)。当科では本症が初めてのBRONJの経験であったが、当初は原因不明の顎骨骨髓炎として加

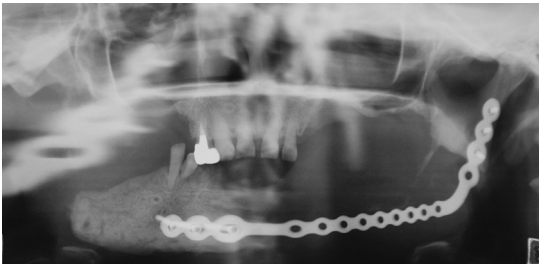


Fig. 4-1. Case 1, female, 57 years old (Steroid induced osteoporosis), X-P showed post-operative condition after several resections of the jaw. The both mandibular bodies and both alveolar processes of the maxilla were resected. The persisting mandibular bone changed to osteosclerosis.

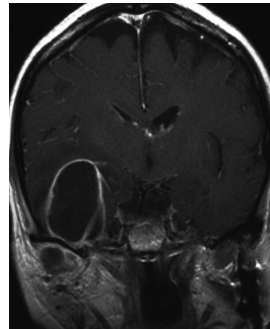


Fig. 4-2. MR finding of the temporal lobe abscess in the same patient.



Fig. 4-3. The right sphenoid bone changed to osteosclerosis. Fistulous opening is formed in the mouth.



Fig. 5-1. Case 2, 74 years old, female (Breast Ca. and bone meta.). Pre-op XP



Fig. 5-2. Post-extraction X-P of the right wisdom tooth, osteosclerosis view spread (circle).

療しており、その経過が今までの骨髄炎とは異なり、骨露出を主体とする異常な経過を示し、当惑した症例である。

Fig. 5-1は症例2, 74歳女性の乳癌骨転移症例で、右側下顎埋伏智歯抜歯後に継発した症例の抜歯前である。Fig. 5-2は骨露出時のもので、2カ月にわたり露出が継続したため、全身麻酔下に腐骨除去手術を2回施行。Fig. 5-3は術後で骨硬化像が見られているが、創の閉鎖は得られた。

Fig. 6-1は症例3, 83歳女性の骨粗鬆症で、左側下顎犬歯を抜歯後に顎下部皮膚に外歯瘻を形成して受診したものである (Fig. 6-2)。腐骨は分離していたため (丸枠)、腐骨除去で治癒した。

Fig. 7は症例4の84歳女性 (骨粗鬆症、薬剤不明、根尖性歯周炎) で自然発症したもので、X線写真では歯根周囲に存在するはずの歯槽硬線が消

失し (実線矢印)、反対に一部の歯槽硬線の肥厚が観察される (破線矢印)。丸印に囲まれた部位に骨露出が見られる。この患者は治療を希望しなかった。当科でもっとも軽症なBRONJであるが、患者にとっては抜歯が必要になることから、治療の同意は得られなかった。

Fig. 8は症例5, 69歳女性の乳癌骨転移症例で、左側下顎大白歯部に歯頸部より根尖部までの骨が露出していた。当科受診後にまもなく転院、腫瘍死となった。

Fig. 9は症例6, 72歳、男性のステロイド骨炎症例で、右側上顎洞炎から右側上顎結節に骨露出を認めたものである。現在も局所洗浄を継続している。

Fig. 10は症例7, 女性, 84歳の骨粗鬆症での自然発症である。患者は上顎の腫脹を訴え来科した



Fig. 5-3. Post-resection of the mandible. The bone exposure was improved, but osteosclerosis view remains.

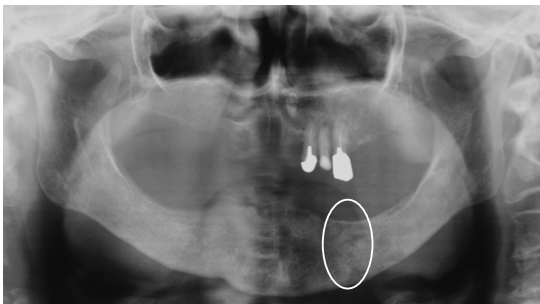


Fig. 6-1. Case 3, 83 years old, female (osteoporosis). After tooth extraction of the left mandibular canine, external dental fistula formed on the submandibular skin. X-P showed absorption of compact bone of the inferior margin of the mandible.



Fig. 6-2. External dental fistula formed on the submandibular skin of the same case.

もので、患部の骨は吸収し、瘻孔を認めた。この部の骨はほとんどが周囲骨から分離していたため、腐骨摘出は容易であったが、比較的大きな腐骨を摘出したため、その後の義歯作製は困難となった。

Fig. 11は症例8, 74歳, 男性の前立腺癌で, 下顎臼歯部抜歯後に生じたBRONJで, 腐骨化と瘻孔形成である。本症例は腐骨除去にて軽快治癒したが, 下顎骨全体に骨硬化が認められた。

Fig. 12は症例9, 71歳, 女性のステロイド性骨粗鬆症で, 右側上顎臼歯部抜歯後に発現したBRONJである。右側上顎臼歯部の骨吸収, 下顎両側部の骨吸収と骨硬化が見られる。これらは, 腐骨分離を待つて腐骨除去を実施しているが, いまだ右側下顎臼歯部からは排膿を認めており, 自

己洗浄を行っている。

Fig. 13は症例10, 49歳女性の乳癌骨転移である。抜歯後に両側上顎臼歯部に骨露出がみられ, 腐骨除去で軽快した。

これらの症例のほとんどはステージ2, 3で, 症例3, 4, 6を除いてすべて観血処置を実施した。ステージ1は2例で, さらに1回の手術では完治せず, 同部位の複数回手術が必要な症例や, 症例1の様な多発性BRONJも含まれる。数少ない経験であるが, 経口薬のみの症例は, 約1年程度の局所洗浄のみで腐骨分離が可能なが多いが, 注射薬やステロイドの併用患者では, 顎骨自体の骨硬化が広範囲に顕著となり, 切除範囲も不明瞭なため, 術後の創哆開や他部位での再発が生じることがある。



Fig. 7-1. Case 4, 84 years old, female (osteoporosis). Periapical periodontitis of the right incisor. An arrow shows disappearance of the alveolar hard line, and a dashed arrow shows thickening of the alveolar hard line.



Fig. 7-2. A circle shows small bone exposure on the same case.

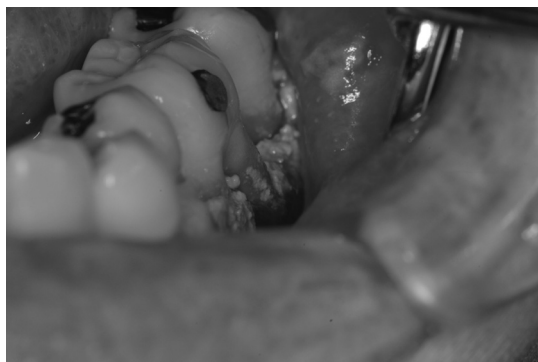


Fig. 8. Case 5, 69 years old, female (Breast Ca. and bone meta.). Bone exposure on the left mandibular bone.

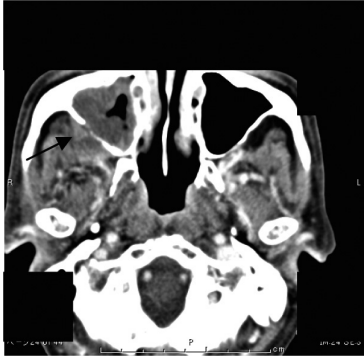


Fig. 9-1. Case 6, 72 years old, male (steroid induced osteoporosis). Mucosa thickening and bone resorption (arrow) of the right maxillary antrum.

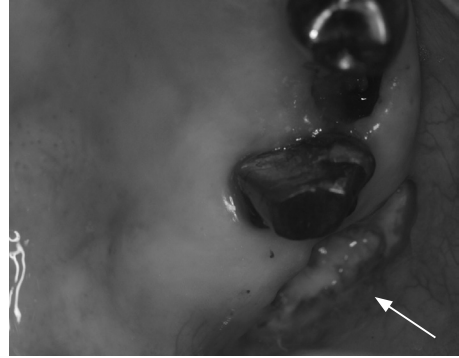


Fig. 9-2. Intraoral findings of the same case (a mirror picture). Bone exposure at posterior of the molar tooth (arrow).



Fig. 10-1. Case 7, 84 years old, female (osteoporosis). The left maxilla is swollen, and there is a stump in the center.

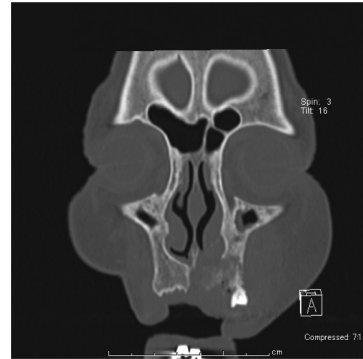


Fig. 10-2. CT findings of the same case. An arrow shows sequestration.

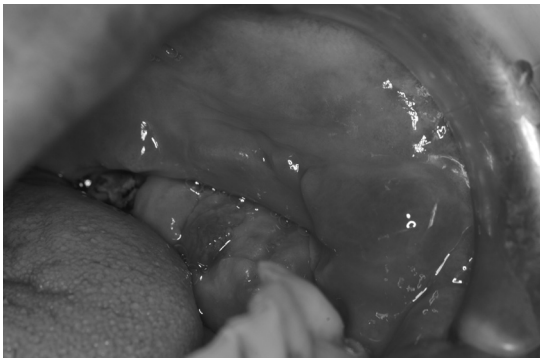


Fig. 11-1. Case 8, 74 years old (Prostate Ca. Bone meta). The left mandibular swelling and intra oral fistula.

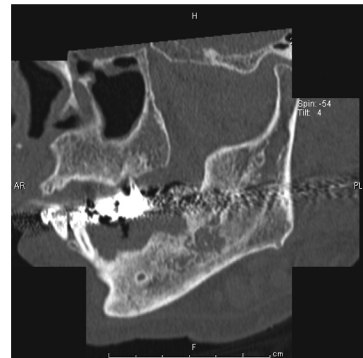


Fig. 11-2. CT findings of the same case. Osteosclerosis of the whole mandibular bone, and sequestration in the central part.

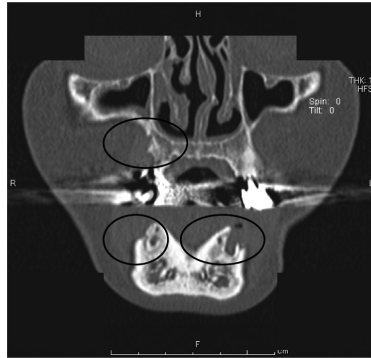


Fig. 12. Case 9, 71 years old female (steroid induced osteoporosis). Bone resorption and sequestration at the right maxilla molar part, and osteosclerosis of the both mandibular bone.



Fig. 13-1. Case 10, 49 years old, female (breast Ca., bone meta.) bone exposure at the right maxilla molar part.



Fig. 13-2. Sequestration at the left maxilla molar part.

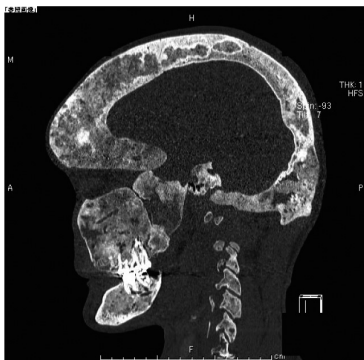


Fig. 14. One example that was able to prevent BRONJ after the mandibular tooth extraction with polyostotic fibrous dysplasia who taking bisphosphonate for eight years

Table 6. Prevention for BRONJ

1. Oral cleaning
2. Management for periodontal disease
3. Management for dental caries
4. Scaling before operation
5. Bone changes in X-P
6. Preventive administration of antimicrobial before operation
7. Complete closure of the wound
8. Remove bone sclerosis area
9. Drug cessation before operation
10. Review of BP medication

IV. BRONJの予防

現在までの報告や臨床経験からBRONJ発症を予防するにはTable 6の提案がなされている。なお、表中1～7は歯科医師による管理が必要であり、とくに1～4はBP薬服用患者に行われるべき口腔管理であることより、医科主治医から歯科医師および患者への情報提供は重大な予防となり得る。9.の観血処置前のBP薬の休薬については主治医との相談事項であり、その内容については下記を参照願いたい。ちなみにFig. 14は多骨性線維性骨異形成症で、8年間BP薬を服用していた患者で、下顎の抜歯を施行したが、BRONJの発症は生じなかった。

BP薬投与の見直しについては、多発性骨髄腫では2年後にBP剤使用の再評価を行うことが指摘されており¹⁶⁾、FDA Drug Safety CommunicationはBPを6-7年継続服用していると骨粗鬆症患者は骨折しやすくなる疑問がある¹⁷⁾としているが、いまだ検証中である。最近の報告の中には、BP薬投与中患者の口腔ケアが発症を予防するとするものが増えており、さらなる研究が求められる。

観血処置前のBP薬休薬について⁵⁾は3年未満の経口BP薬使用患者でのBRONJ発症リスク低いが、ステロイド併用患者では高いと考えられていることから、観血処置前3ヵ月と、処置後3ヵ月の休薬が推奨されている。これは創部の粘膜被覆が求められるためである。静注BP薬使用患者ではBP薬開始前に必要な歯科治療を受けさせることが推奨され、休薬が困難な腫瘍患者では、患者、主治医を含めた十分なBRONJリスクの理解が必要であり、上述したリスク減少を考慮して行う必要がある。ちなみに、各製薬会社は「患者カード」を作成しており、それを歯科受診時に手渡すことを薦めている。

V. 結 語

臨床ではステージ1で来院することは極めて少ない。そのため、BRONJを予防するには早期の受診が求められ、そのためにもBP薬使用予定患者あるいは使用中の患者も含めて、主治医からの患者指導（歯科医院の受診）が必須のものとなる。

これについては、平成21年の厚労省の重篤副作用疾患別対応マニュアルや医薬品・医療機器等安全情報に示された指示^{11) 18)}を基本とし、顎骨壊死の早期発見と早期対応のポイントは、①初期症状を見逃さないこと、②顎骨壊死、骨髄炎を引き起こすリスク因子に注意することである。

文 献

- 1) Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.
- 2) Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.
- 3) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- 4) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory Task Force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369-376.
- 5) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Membrota B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl): 2-12.
- 6) Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-8.
- 7) FDA: psst marketing safety review. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_03_04-FDA-TAB3.pdf. [accessed 2010-09-18]
- 8) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society of Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab*. 2010; 28: 365-83.
- 9) Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. The impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis management: Executive summary of a

- European Society on clinical and economic aspects of osteoporosis and foundation for research on osteoporosis and other bone diseases working group meeting. <http://www.iofbonhealth.org/download/osteofound/filemanager/iof/csa/pdf/osteonecrosis-consensus-ESCEO.pdf>. [accessed 2010-10-08]
- 10) Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF: Oral bisphosphonate use and prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 61-66.
- 11) 厚生労働省. 医薬品・医療機器等安全情報 No272. http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI272.pdf. [accessed 2010-10-01]
- 12) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.
- 13) Hess, LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121: 475-483.
- 14) Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Publishing Co Inc; 2007. p84-86.
- 15) 岩本修, 岩屋勝美, 田上隆一郎, 古賀真, 津山治己, 楠川仁悟. ビスフォスフォネート製剤に関連する顎骨壊死の発症リスク評価について-尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド値の測定意義-. *日口腔外会誌* 2010;56:498-505.
- 16) Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-72.
- 17) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>. [accessed 2010-11-10]
- 18) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html. [accessed 2010-11-10]