

依 頼 論 文

総説：補綴歯科治療でも見逃せない顎骨壊死

補綴歯科治療でも見逃せない顎骨壊死

— 骨吸収阻害薬に関連する BRONJ, ARONJ の最新の知見について —

今井 裕

Osteonecrosis of the jaw that cannot be overlooked in prosthodontic treatment
—New findings of BRONJ / ARONJ relevant to bone resorption inhibitors—

Yutaka Imai, DDS, PhD

抄 録

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) が注目されているが, 完全ヒト型 RANKL 抗体デノスマブでも BRONJ と同頻度に顎骨壊死が発症することが報告されている。そのため, American Society of Clinical Oncology (ASCO) は “bone-modifying agents (BMA)” としてビスフォスフォネートと RANKL 抗体を位置づけ, 最近では, これらの顎骨壊死は Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) と呼ばれている。ARONJ は, 適切な歯科管理により減少させることが可能なため, 密接な医科歯科連携による対応が重要である。

和文キーワード

骨吸収阻害薬, ビスフォスフォネート, RANKL 抗体, BRONJ, ARONJ

I. はじめに

骨壊死は, 虚血性骨壊死, 無菌性壊死, 離断性骨軟骨症とも呼ばれ, 血液供給が阻害されることにより骨が局所的壊死した状態を言う。歯科・口腔外科領域において顎骨に生じる壊死 (顎骨壊死, Osteonecrosis of the jaw: ONJ) は, 頭頸部の放射線療法 (放射線性骨壊死), 副腎皮質ホルモンの長期投与, 感染症, 外傷あるいは免疫不全などにより起こるが, 自然に発症することや原因不明の場合もある。最近では, 骨粗鬆症をはじめ, 骨パジェット病, がんの骨転移, 多発性骨髄腫, 骨形成不全症などの骨疾患に広く用いられているビスフォスフォネート (Bisphosphonate, BP) 製剤による顎骨壊死¹⁾ が注目されているが, さらに BP 製剤以外の骨吸収阻害薬や抗血管新生薬などの薬剤でも顎骨壊死の報告がみられており, 注意が必要である。

本稿では, BP 製剤により生じる顎骨壊死について概説するとともに, BP 製剤以外の骨吸収阻害薬によ

る顎骨壊死についての最新の知見を紹介し, 日常の歯科診療における注意点について述べる。

II. ビスフォスフォネート (Bisphosphonate, BP) 製剤

BP 製剤は, 石灰化抑制作用を有する生体内物質であるピロリン酸の P-O-P 構造を, 安定な P-C-P 構造に変えたものの総称で, 2 個のホスホン酸アニオン基 (ホスホネート) が炭素と共有結合していることが「ビスフォスフォネート」の名称と, 薬の作用の由来である (図 1)。

BP 製剤は側鎖構造の違いにより第一から第三世代まで開発されており, 窒素を含まないものを第 1 世代, 窒素を含む官能基を有するものを第 2 世代, 窒素を含み, さらに環状構造を有するものを第 3 世代と分類し, 経口ならびに経静脈薬からなる (表 1)。この薬物は骨ミネラルと親和性が高く, 骨に選択的に沈着し, 次に破骨細胞に選択的に取り込まれ, 第 1 世代のビスフォ

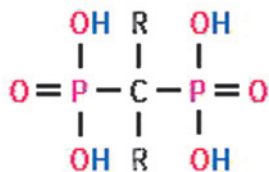


図1 ビスフォスフォネートの化学構造
(すべてのビスホスホネートは、P-C-P 構造を基本骨格とする)

表1 BP 製剤の分類

世代	薬剤名	商品名 (内服薬)	適応症	承認時期	商品名 (注射薬)	適応症	承認時期	骨吸収抑制作用
第1世代	エチドロネート	ダイドロネル*	①	1990, 11月				1
	クロドロネート		①, ②	1996, 7月				1~10
第2世代	パミドロネート				アレディア*	②	1994, 9月 2004, 11月	10~100
	ネリドロネート							1,000
	アレンドロネート	ファサマック*	①	2001, 8月	オンクラスト*	②	1997, 7月	100~1,000
	オルパドロネート	ボナロン*			デビロック*			1,000
	イバンドロネート							1,000~10,000
第3世代	デルドロネート				ビスフォナール*	②	1997, 9月	1~10
	インカドロネート							100~1,000
	ベネット*							
	リセドロネート	アクトネル*	①	2002, 5月				1,000~10,000
	ミノドロネート	ボノテオ*	①	2008, 2月				>10,000
	ゾレドロネート	リカルボン*			ゾメタ*	②, ③, ④	2005, 1月 2006, 4月	>10,000

①骨粗鬆症, ②悪性腫瘍による高カルシウム血症, ③乳癌の骨転移, ④多発性骨髄腫による骨病変, ⑤固形癌骨転移による骨病変, ⑥骨髄損傷後, 放射線治療後の初期および進行期の骨質性骨化の抑制, ⑦骨ペーজেット病

(山田, 山本: 歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤 オーラルサイエンスレポート, 2010. より引用)

スフォネート製剤では、核酸に取り込まれてアポトーシスを起こす。一方、第2世代以降のビスフォスフォネート製剤 (N-BP) は、同様に選択的に破骨細胞に取り込まれ、メバロン酸代謝経路を阻害して、アポトーシスを誘導し骨吸収を阻害する。このように、BP 製剤は骨にだけ沈着する性質を有しており、骨を溶かすことによって初めて細胞に働くことより、作用は破骨細胞だけに働き骨芽細胞には影響が及ばないので、骨は同じようにつくられていき骨量は増えることになる。したがって、破骨細胞による骨吸収が亢進している場合、具体的には、種々の悪性腫瘍の骨転移病変 (乳癌、前立腺癌) ならびに高カルシウム血症、多発性骨髄腫、骨パジェット病、骨形成不全症ならびに骨粗鬆症などに対し有用性が示され、このような患者における骨関連事象 (skeletal-related event: SRE) の発現率の低下を目的に広く臨床応用されている^{2,3,4)}。なお、歯科・口腔外科領域においては、その骨吸収抑制作用を期待して、顎骨骨髄炎や歯周炎、歯科インプラント治療への応用が試みられている。しかしながら、慢性びまん性下顎骨骨髄炎には有効性が報告されている^{5,6)}ものの、歯周炎や歯科インプラントに関しては一定の見解が得られておらず⁷⁻¹⁴⁾、なお一層の検討が必要と思われる。

III. BP 関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: BRONJ)

1. 定義・分類

BRONJ は、2003 年 Marx により初めて報告された¹⁵⁾が、その発生機序は未だ明確でなく、診断基準についても国際的な統一見解はない。現在のところ、BP 関連顎骨壊死に対する我が国のポジションペーパー (改訂追補 2012 年版、以下ポジションペーパー) では米国口腔外科学会に準じ、以下の3つを満たした場合に BRONJ と定義している¹⁾。

1. BP 製剤による治療を現在行っているか、または過去に行っていた
2. 口腔顎顔面領域に 8 週間以上持続して露出骨/壊死骨を認める
3. 顎骨への放射線療法の既往がない

2. 臨床症状と画像所見

初期症状として、局所的には、疼痛、腫脹、歯肉腫脹など歯周組織の変化、原因が不明瞭な歯肉の感染、治癒傾向が認められない口腔粘膜潰瘍、膿瘍または瘻孔形成、義歯性潰瘍、周囲軟組織の炎症を伴った骨露出、歯の動揺、歯肉の修復機能低下、下唇・顎骨の知覚異常、全身的には倦怠感、発熱などがある^{1,16)}。このうち最も典型的な症状は、疼痛と骨露出で、抜歯部位に発生することが多い。これらの症状は一般的な歯性感染症においても観察されるが、本病態の場合には、口腔内における骨露出が特徴的で、治療に対して抵抗性であり、治癒傾向が認められないことが多い。一方、無症状で、歯科検診や患者が口腔内を観察した際、偶然に発見される場合もあるので注意が必要である (写真1)。

X線所見では、境界不明瞭な斑状の透過像 (骨融解像)、あるいは透過像と不透過像の混在したX線像を呈し、進行すると骨硬化像が増加し骨表面が不整になり、さらに進行すると腐骨の分離像がみられる¹⁷⁾ (写真2, 3, 4)。99mTc シンチグラムにおいて、壊死部分またはその周囲に集積像がみられる¹⁸⁾。

鑑別診断としては、癌の顎骨転移、顎骨骨髄炎、ドライソケット、骨壊死を伴うヘルペス感染症、良性病変による腐骨形成、HIV 関連壊死性潰瘍性歯肉炎、原発性顎骨腫瘍、外傷が挙げられているが¹⁾、特に原疾患 (乳癌、多発性骨髄腫) の顎骨への転移、放射線性顎骨骨髄炎、ならびに義歯性潰瘍を始めとする口腔粘膜の外傷性潰瘍との鑑別に留意しなければならない¹⁶⁾。

3. 発症頻度

BRONJ の発生頻度は、さまざまな観点から報告さ



写真1 左側；外歯瘻，右側；露出骨

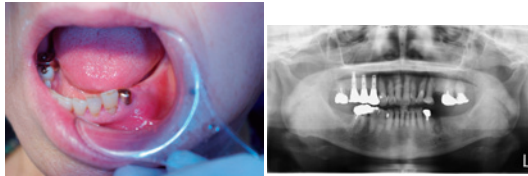


写真2 77歳女性，リウマチに対してステロイド投与，ステロイド誘発骨粗鬆症に対してアレンドロネートを2年間投与，拔牙後BRONJ発症．

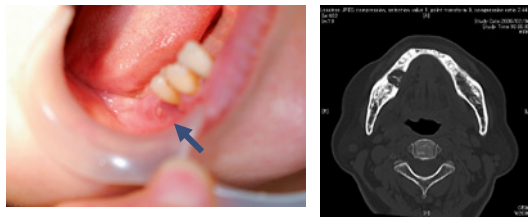


写真3 68歳女性，結節性紅斑，ベーチェット病に対してステロイド投与，ステロイド誘発骨粗鬆症に対してアレンドロネートを5年以上投与，拔牙後BRONJ発症．



写真4 76歳男性，前立腺癌骨転移に対してゾレドロン酸を2年間投与，歯の自然脱落后，BRONJ発症．

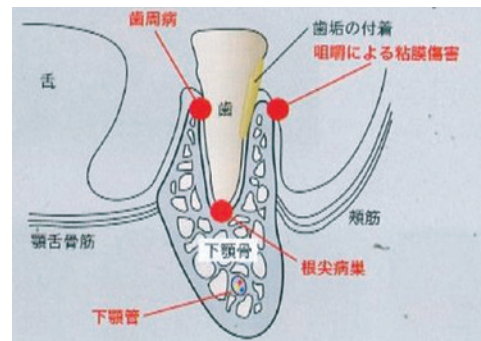


図2 口腔からの感染経路

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会（編）：ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死 2010，より引用．

れ，必ずしも一致するものではないが，米国口腔外科学会は注射薬 0.8～12%，経口薬 0.001%¹⁹⁾，欧州骨粗鬆症 WG は注射薬 0.1%，経口薬 0.001%²⁰⁾，オーストラリア口腔顎顔面外科学会は注射薬 0.88～1.15%，経口薬 0.01～0.05%²¹⁾と報告している．わが国では正確な集計は実施されていないが，BP 関連顎骨壊死検討委員会が注射薬は 1～2%，経口薬では 0.01～0.02%と試算し，経口 BP 製剤による BRONJ 発生頻度は欧米より高いとしている¹⁾．

このように，注射用 BP 製剤による BRONJ 発生は，経口 BP 製剤による BRONJ 発生と比べその頻度が高いことに加え，オーストラリア口腔顎顔面外科学会は，拔牙を行えば BRONJ の発症頻度は，注射薬で 6.67～9.1%，経口薬で 0.09～0.34%に増加すると報告している²¹⁾．BP 製剤による顎骨壊死は，なんらかの原因で，顎骨が露出した場合にみられることが多く，拔牙の他にも外傷，義歯不適合による歯槽粘膜の外傷性潰瘍などにより，粘膜欠損，骨露出が生じた場合に発現する傾向にある²²⁾．

4. 発生機序

BRONJ の発生機序はいまだ明らかになっていないが，(1) 破骨細胞の抑制，(2) 骨細胞の抑制，(3) 口腔内細菌感染の増加，(4) 血管新生の抑制，血管閉塞，血流低下，(5) 上皮細胞の増殖，遊走の阻害，(6) 骨の硬化，(7) 免疫機能の低下，などが要因として推察されている¹⁾．長谷川，朔は BRONJ の発生機序について病理学的に検討し，硬化性骨髓炎の経過を背景とした物理的障害としての局所循環障害と化学的障害としての血管内皮傷害とが相互に関連して発症し，腐骨の二次的感染により高度の細菌性脱灰をきたすと述べている²³⁾．なお，最近，N-BP によるマクロファージの機能低下による口腔内局所の感染防御能低下が顎骨壊死原因の可能性として考えられるという興味ある報告がみられている²⁴⁾．

BP 製剤に関する骨壊死は顎骨のみに発症するが，その理由として，顎骨には他の骨（長管骨や頭蓋骨など）には見られない下記のような特徴があり，それらが BRONJ の発生に関連すると考えられている¹⁾(図2)．

- ①口腔内の感染源は、上皮と歯の間隙から顎骨に直接到達しやすい。
- ②薄い口腔粘膜に被覆されているため、咀嚼などによって口腔粘膜は損傷を受けやすく、口腔粘膜の損傷による感染がその直下の顎骨に波及する。
- ③口腔内には感染源として 800 種以上、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 個/cm³ の口腔内細菌が常在する。
- ④下顎骨は上顎骨に比べ、皮質骨が厚く緻密なため BP の蓄積量が多くなり、また、骨のリモデリングも活発であるため、BRONJ の発生は下顎骨に発症しやすい。
- ⑤歯性感染症（う蝕、歯周病、根尖病巣など）を介して顎骨に炎症が波及しやすい。
- ⑥抜歯などの侵襲的歯科治療により、顎骨は直接口腔内に露出して感染を受けやすい。

5. BRONJ 発生の危険因子

ポジションペーパー（改訂追補 2012 年版）では、BRONJ 発生の危険因子を以下の 5 つに大別し、BRONJ 発生頻度を高めるとして注意を促している²⁵⁾。

① BP 製剤のファクター

窒素含有 BP は非窒素含有 BP より、注射用 BP は経口 BP よりも BRONJ 発生のリスクが高い。

② 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）
- ・口腔衛生状態の不良
- ・歯周病や歯周膿瘍などの炎症疾患の既往
- ・好発部位：下顎＞上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起

③ 全身的ファクター

がん、高齢者、腎不全、貧血、糖尿病、肥満、骨パジェット病など

④ 先天的ファクター

MMP-2 遺伝子あるいはチトクローム P450-2C 遺伝子異常

⑤ 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、血管新生阻害剤）、喫煙、飲酒

6. 歯科における BP 製剤投与患者に対する管理と対策

前項で述べた危険因子を十分に理解し、局所ファクターについての対応が求められる。

① BP 製剤投与予定患者の場合

口腔衛生状態が不良な患者や歯周病患者には BRONJ の発症頻度が高いこと、そして適切な歯科管

理により BRONJ の発症を減少させることが可能であることが報告されている²⁶⁻³⁰⁾。従って、BP 製剤の投与が予定されている患者には、予め徹底した口腔管理（ケア）、すなわち口腔清掃の実施と侵襲的歯科処置を含めたすべての歯科治療を済ませておくことが重要である。

② BP 製剤投与患者の場合

徹底した口腔管理（ケア）は、継続して実施することが重要である。

注射用 BP 製剤は多くの場合、悪性腫瘍に使用されていることより、原則として休薬することはせず、非侵襲的歯科治療のみ実施する。侵襲的歯科処置が回避できない場合は、処方医との密なる連携のもと、十分なインフォームドコンセントを得た後に、可能な限り対応可能な高次医療機関にて治療を実施することが望ましい。

経口 BP 製剤では、投与期間が 3 年未満でリスクファクターがない場合は、歯科処置に特別な配慮は必要ないが、3 年以上もしくはリスクファクターがある場合、侵襲的歯科処置（抜歯）時には術前 3 カ月、術後 2 カ月の BP 製剤の休薬が望ましいとされている²⁵⁾（図 3）。しかしながら、「休薬」の時期が抜歯前 3 カ月という期間は、骨が新しい骨に置き換わる時期を参考にして作成されているにすぎず、明確な根拠はない。なお、侵襲的歯科処置が不可避の場合は、注射用 BP 製剤と同様十分なインフォームドコンセントを得た後に行うが、創部は可能な限り閉鎖創とし、術後は抗菌薬含有のうがい薬で 1 日 2 回、2 カ月間含嗽を継続するとともに、長期に渡る抗菌薬の投与が推奨されている³¹⁾。

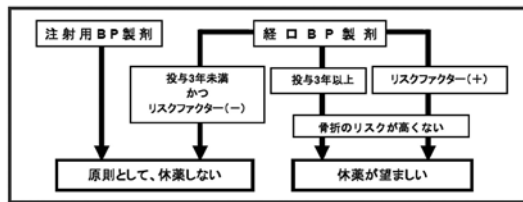
③ BRONJ の治療

本病態に対して、十分なエビデンスが得られている治療法はなく、経験に基づき行われているのが現状である。徹底的な口腔管理により発症リスクを抑えることは可能であり、何よりも予防が重要であることを、十分理解する必要がある。

治療の原則は、現状では保存的なアプローチで、(1) 長期間の抗菌剤投与、(2) BP 系薬剤の中止、(3) 愛護的なデブリートマンであるが、治療は極めて困難である。なお、治療法は本企画の目的と離れるため、ここでは詳細には述べることはしない。具体的事項については、他専門誌を参考にされたい。

④ 獨協医科大学病院口腔外科における BRONJ 症例

われわれが 2012 年までに経験した BRONJ 症例は 45 例で、これらについて臨床的検討を加えたところ、従前の報告とおおむね同様であった。ただし、来院経路についてみると、BRONJ 患者は医科主治医を経ず



ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会（日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会）

図3 BP製剤投与中の患者の休薬について

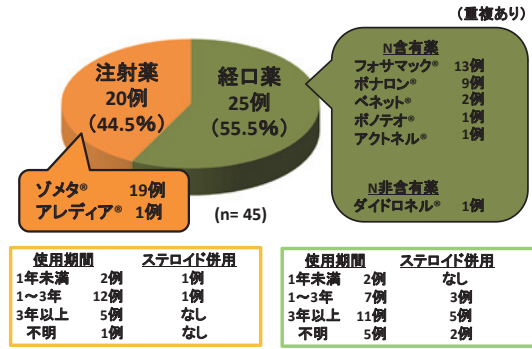


図6 使用BP薬と使用期間

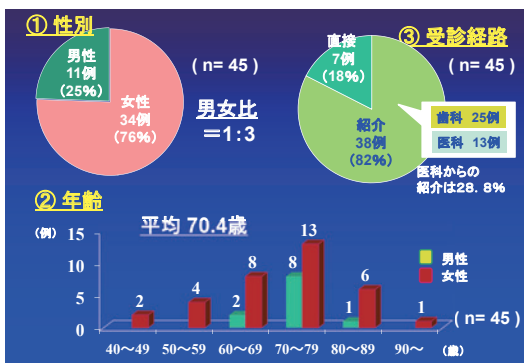


図4 当科におけるBRONJ患者の検討

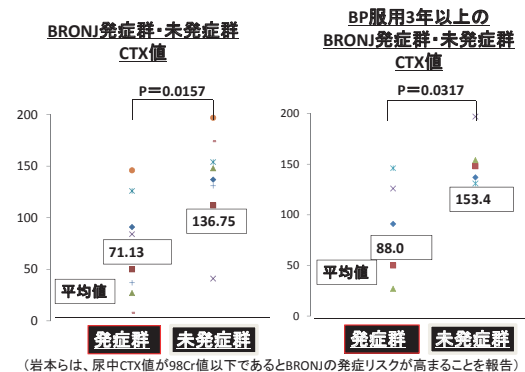


図7 BRONJ発症の有無と尿中CTX値

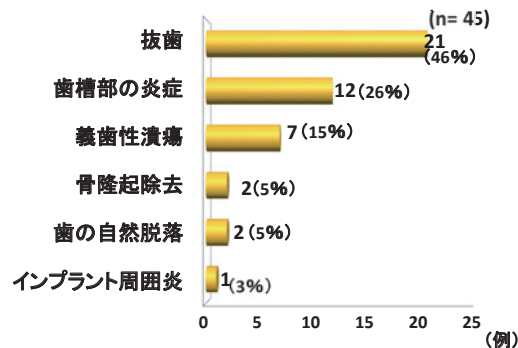


図5 発症の契機

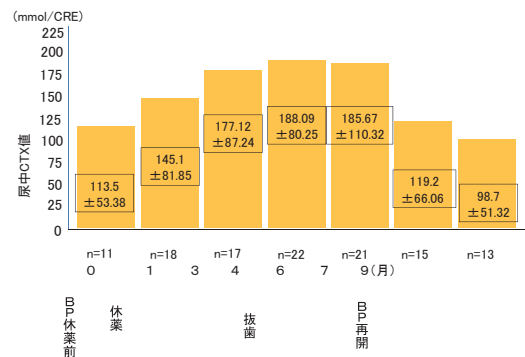


図8 尿中CTX値の測定時期別の平均値

歯科を直接受診する症例が32例(71%)と多く、発症の契機では義歯性潰瘍が7例(15%)と比較的多くみられたことは、興味ある結果であった(図4・5)。すなわち、BP製剤の処方医(医科主治医)は患者のBRONJ発症を認識していない症例が多く存在する可能性があること、また、BRONJと義歯との関連は、従来考えられていたよりも多く、しかも経口BP製剤であっても3年以内に発症している症例が25例中9例(36%)と比較的高率にみられていることを併せ勘案すると、歯科医師のBRONJに対する認識がまだ十

分でないことが窺われた。なお、投与経路は、経口薬が25例(55.5%)と注射薬よりやや多く(図6)、従来の報告^{4,32)}と比べても高率であった。口腔外科学会によるBRONJ症例の調査結果においても、骨粗鬆症による経口BP製剤が投与される割合が高くなる傾向がみられており²²⁾、今後経口BP製剤服用患者が歯科を受診する機会が増加するものと考えられ、留意すべきと思われた。

BRONJ発症予測のため、骨代謝マーカーなどにより骨のリモデリングを客観的に評価する試みがなさ

れている。岩本らは、尿中 CTX のカットオフ値を測定したところ $98 \mu\text{g}/\text{mmol CRE}$ であり、CTX 値が $98 \mu\text{g}/\text{mmol CRE}$ より低い場合には顎骨壊死発症のリスクが高くなることを報告している³³⁾。われわれも同様な結果を得ており (図 7)，おおむね妥当な結果と思われた。さらに、尿中 CTX 値を経口 BP 製剤休薬から再開までの期間を経時的に測定したところ (図 8)，測定値の経緯から勘案すると BP 製剤休薬後 3 カ月程で侵襲的歯科処置 (拔牙) を行うのは適切であると思われた。しかしながら、血液中あるいは尿中の骨代謝マーカーは、個人によるばらつき、日内変動、食餌による変動、尿中マーカーのクレアチニン補正の問題等があり、BP 休薬後の外科的介入時期を決定する確実なマーカーと考えるには、現状では困難と思われ、今後、新たなマーカー (血液中インタクト I 型コラーゲン-N-プロペプチド) などと組み合わせ、更なる検討が必要と思われた。

IV. 歯科補綴治療と BRONJ について

1. 義歯との関連について

義歯、咬合不全あるいは咀嚼力が BRONJ 発症のリスクを増すというエビデンスは明確ではないが³⁴⁾、解剖学的事由、例えば骨隆起、顎舌骨筋線の隆起部分あるいは顎堤が著しく低く、顎堤粘膜が薄くなるような症例では、容易に外部からの刺激を受け、外傷性 (褥瘡) 性潰瘍が生じ易くなること、また、義歯を装着する患者は高齢者が多く有病率も高いことなどと、BP 製剤使用患者の顎骨は通常の顎骨に比べ骨リモデリングが抑制されていることが相俟って、不適切な義歯の使用により BRONJ 発症のリスクが高まる (オッズ比 4.9 倍) ことが考えられる³⁵⁾。

従って、BP 製剤が投与されている患者の義歯管理は、通常の場合に比べ注意が必要で、骨吸収の有無、義歯床粘膜面の適合状態、咬合状態の変化、ならびに材質の劣化の確認などについて、通常の定期検査よりも短い間隔で詳細に行うべきである。また、粘膜面の診査では、特に下顎義歯の舌側フレンジの部分に沿い粘膜に外傷がないか精査する必要があること¹⁹⁾、そして、BRONJ 既往患者の義歯性潰瘍には、軟質裏装材による粘膜面のリラクシングが、疼痛の解消と義歯性潰瘍の再発予防に有用な治療法であることが報告されている³⁶⁾。いずれにしても、歯科補綴専門医による詳細な検証が望まれる。

2. 歯科インプラントとの関連について

BRONJ 発症の危険因子のひとつに歯科インプラン

ト手術が挙げられている^{1,37)}。

特に、注射製剤の BP 製剤投与を受けている患者におけるインプラント治療に関しては、米国口腔顎顔面外科学会では、強力な注射用製剤を頻回に使用している癌患者には歯科インプラント治療を行うべきではないとしている¹⁷⁾。本邦でも乳癌骨転移に対し、注射製剤であるパミドロン酸、インカドロン酸の投与を受けていた患者に歯科インプラントが原因と考えられる BRONJ の報告例があり³⁸⁾、現状では注射用 BP 製剤の投与を受けている患者におけるインプラント治療は避けることが望ましいと思われる。一方、経口 BP 製剤の投与症例においては、歯科インプラントの成功率は BP 製剤非服用患者のそれと変わらず、BRONJ の発症もみられないことが報告され³⁹⁻⁴³⁾、現在では BP 製剤による治療が、歯科インプラント治療の禁忌になるものでないとも報告されている⁴⁴⁾。

BP 製剤による骨吸収の抑制効果は、理論的にはオッセオインテグレーションを向上させるが、歯科インプラント治療では骨への侵襲が加わることでではなく、天然歯のように上皮付着がないため、生体と外部環境に連続性が生じ、BRONJ のリスクファクターになると考えられる。従って、経口 BP 製剤の投与症例においては、原疾患の主治医と連携のもと、既述した BP 製剤投与患者に対する管理と対策を講じたうえで、十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得たうえでインプラント治療を行うことが肝要と思われる⁴²⁾。

V. 最近の知見について

1. 新しい骨吸収阻害薬 - BRONJ から ARONJ へ -

悪性腫瘍の骨転移は、前立腺癌、乳癌、肺癌などで多く認められ、骨転移部位では、破骨細胞の活性が亢進し、骨吸収が異常亢進するため、骨吸収を抑制する作用を持つ、BP 製剤が使用されている。

近年、骨転移の研究が進み、破骨細胞の活性化には、腫瘍壊死因子 (TNF) ファミリーに属する NF- κ B 活性化受容体 (RANK) とそのリガンド (RANKL) とのシグナル伝達に関与していることが明らかにされた。すなわち、骨内に侵入したがん細胞が骨芽細胞等の RANKL 発現を促すことにより、破骨細胞及びその前駆細胞膜上に発現する RANK の活性化が高まり、破骨細胞の形成、機能等が促進され過剰な骨吸収を引き起こす、さらに、その際に腫瘍増殖因子等も分泌され、骨吸収の悪循環が生じると考えられている⁴⁵⁾。

2012 年『多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による病変』の適応で新しく承認された骨吸収薬

(デノスマブ/ランマーク[®], 4週間に1回120 mg, 皮下投与)は, RANKLと結合し, RANKへのRANKLの結合を特異的に阻害する, いわゆる分子標的薬(ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体)で, RANKL経路を介した破骨細胞の形成, 活性, 生存を抑制し, 骨破壊に起因する病的骨折などの骨関連事象(SRE)の発現を抑制するものである。本薬剤は, BP薬剤(ゾレドロン酸)と比較し, 骨代謝マーカーにおける抑制効果の向上, 痛みが悪化するまでの期間の延長, また, SRE発現リスクの低下, などの有効性が報告されている。さらに, 2013年には骨粗しょう症治療薬としても認可され(プラリア[®], 6カ月に1回60 mg, 皮下投与), 最近では, 骨転移の抑制, あるいは乳がんの発生抑制の可能性も示唆されており⁴⁶⁾, 今後さまざまな用途で用いられる可能性があると思われる。

一方, 本薬剤に関する有害事象のひとつとして, BP薬剤(ゾレドロン酸)と同頻度で顎骨壊死が発生することが報告されている^{47,48)}。BRONJと同様に抜歯や口腔内の感染症がその発症リスクであると考えられており¹⁾, BP薬剤と同様に投与前に必要な口腔管理(ケア)を含めた歯科処置を完了しておくことが必要で, その後も定期的な口腔管理(ケア)を徹底し, 侵襲的な歯科処置や不適合義歯による褥瘡などには注意をはらう必要がある。なお, デノスマブは全身に分布し, 血中半減期は1カ月前後とされているので, 歯科治療前の休薬効果が期待でき²⁵⁾, 顎骨壊死が発症しても休薬と保存的治療により治癒する可能性があるため, 今後の経緯に注目したい。

このような経緯から, American Society of Clinical Oncology (ASCO)は“bone-modifying agents (BMA)”としてビスフォスフォネートとRANKL抗体を位置づけ, 顎骨壊死の発生はBP薬剤自身が関与するのではなく, BP薬剤とデノスマブに共通する破骨細胞の骨吸収抑制作用が関与していると推測され, 最近では, Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ), あるいはOsteoclast-modifying agents-related osteonecrosis of the jaw (OMAONJ)と呼ばれている⁴⁴⁾。

2. BP薬剤の多様化と歯科

経口BP薬剤は消化管吸収率が低いため, 起床時に内服し, その後少なくとも30分は座位を保つ必要がある。こうした服薬の煩わしさに対し, 投与間隔を空けて服薬コンプライアンスを高めようと, 2006年に週1回薬剤, 2011年には4週1回薬剤が発売され, さらに2012年5月にアレンドロン酸4週1回点滴静注薬剤, 2013年2月にリセドロン酸月1回経口薬剤,

同年3月にアレンドロン酸週1回経口ゼリー薬剤, 同年8月にイバンドロン酸月1回静注薬剤と, 多様な薬剤が発売されている。さらに, 現在, 「悪性腫瘍による高カルシウム血症と多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変」が適応症であるゾレドロン酸についても, 骨粗鬆症を対象に年1回投与による有効性・安全性を検証する第3相臨床試験が進行中である⁴⁹⁾。

このようなBP薬剤の多様化に対し, 歯科においては新たなエビデンスの構築が求められるが, 長期間に渡り骨のリモデリングが抑制されることや高用量薬剤の影響については不明瞭な点が多く, その対応は極めて困難である。興味あることに骨粗鬆症の治療薬として開発されたヒト組み換え型PTH (1-34) (テリパラチド)が, BRONJの治療に有効であることが報告されており⁵⁰⁾, さらなる検討が期待される。

VI. まとめ

骨吸収阻害薬は, 悪性腫瘍の骨転移や高カルシウム血症ならびに骨粗鬆症に応用され, その有用性は論を待たないが, その有害事象のひとつであるARONJが注目され, 種々議論が行われている。骨吸収阻害薬が悪性腫瘍に応用される場合は, 当然のことながら原疾患治療のため骨吸収阻害薬の使用は優先されるが, 骨粗鬆症の治療に対しては混乱がみられている。ここで重要なことは, 骨吸収阻害薬の原疾患治療に対する有益性の判断である。骨吸収阻害薬は骨粗鬆症により引き起こされる椎体, 大腿骨などの主要骨折を予防する目的で用いられ高い有効性を示しているが, 単に骨折を防止するだけではない。すなわち, 大腿骨頸部骨折を起こすと, 特に高齢者の場合, その後の骨折連鎖, 社会活動性の低下(寝たきり, 認知症), さらに死亡に至ることも少なくないことより, 社会的にも早期からの介入が必要である。その一方で, 骨吸収阻害薬を休薬した場合, 骨折のリスクは20%上昇すると言われている⁵¹⁾。ARONJ自身は生命予後に重篤な影響を与えることは少なく, 骨粗鬆症治療の有益性はARONJ発症によるQOL低下による不利益よりも上回ると考えられるため, 医科主治医ならびあらゆる医療関連職種との連携のもと, 基本的には原疾患の治療を優先させ, われわれ歯科医師はその予防のため徹底した口腔管理を実施すべきである。不幸にも, ARONJが発症した場合は, 現在のところポジションペーパーを基本に, 可能な限り積極的な治療態度で臨むことがわれわれの責務と思われる。

VII. おわりに

社会環境の変化に伴い、歯科医療がますます全身との関わりを深めていくことは必然と思われ、われわれ歯科医師はそのニーズに適した歯科医療環境を整えていく覚悟が必要であると思われる。

本稿では、『重篤副作用疾患別対応マニュアルービスフォスフォネート系薬剤による顎骨壊死ー』(厚生省, 平成 21 年) 作成の経緯より、骨吸収阻害薬に関連する顎骨壊死に対する概略と最新の知見について概説した。拙文が臨床の現場で多少なりともお役に立てれば幸いである。

文 献

- 1) Yoneda T, Hagino H 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 for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365-383.
- 2) Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-1565.
- 3) Mhaskar R, Redzepovic J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 17(3): CD003188.
- 4) 山田朋弘, 山本哲也. 歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤, オーラルサイエンスレポート, Vol.1 高知大学医学部歯科口腔外科学講座生体科学安全研究室. 2010 年.
- 5) Montonen M, Kalso E et al. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 313-317.
- 6) Soubrier M, Dubost JJ et al. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 637-640.
- 7) Graziani F, Cei S et al. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label-randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 419-427.
- 8) 鈴木啓展, 金子 進他. 骨粗鬆症を伴う要介護高齢者に対するアレンドロネート長期投与による歯周組織変化. *日本歯科保存学雑誌* 2006 ; 49 : 448-457.
- 9) Jeffcoat MK, Cizza G et al. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9: 70-76.
- 10) Lane N, Armitage GC et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76: 1113-1122.
- 11) Shibutani T, Inuduka A et al. Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 109-114.
- 12) Chacon GE, Stine EA et al. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1005-1009.
- 13) Berardi D, Raffaelli L et al. Clodronate combined with a surfactant (Tween 20) does not improve osseointegration: a rabbit immunohistomorphometric study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 829-835.
- 14) Zuffetti F, Bianchi F et al. Clinical application of bisphosphonates in implant dentistry: histomorphometric evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009; 29: 31-39.
- 15) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
- 16) 浦出雅裕, 田中徳昭他. ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死 30 症例に関する追跡調査 ～2 年後の現状について～. *日口外誌* 2009 ; 55 : 553-561.
- 17) 重篤副作用疾患別対応マニュアル ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死 厚生労働省 平成 21 年 5 月
- 18) 米田俊之. ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の病態とそのマネジメント. *日口外誌* 2010; 56: 286-291.
- 19) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-376.
- 20) Rizzoli R, Burlet N. The impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis management: Executive summary of a European Society on Clinical and Economic aspects of Osteonecrosis and Foundation for Research on Osteoporosis and other bone disease working group meeting. *Aging Health* 2007; 3: 731-734.
- 21) Mavrokokki T, Cheng A et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.
- 22) 浦出雅裕. ビスフォスフォネート治療による顎骨壊死発症の現状. *日口外誌* 2010 ; 56 : 292-297.
- 23) 長谷川真弓, 朔 敬. ビスフォスフォネートによる顎骨壊死. *新潟歯学会誌* 2009 ; 39 : 77-79.
- 24) Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptives: more evidence on the role of infection. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 232-240.

- 25) 米田俊之, 萩野 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ンペーパー (改定追補 2012 年版): ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会 2012.
- 26) Tsao C, Darby I et al. Oral health risk factors for bisphosphate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1360-1366.
- 27) Vandone AM, Donadio M et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphate associated of the jaw: a single-center clinical experience. *Annals of Oncology* 2012; 23: 193-200.
- 28) Hinchey NV, Jayaprakash V et al. Osteonecrosis of the jaw - Prevention and treatment strategies for Oral health professionals. *Oral Oncology* 2013; 49: 878-886.
- 29) Oteri G, Bramanti E et al. Decayed, missing, filled teeth index and periodontal health in osteoporotic patients affected by BRONJ: An observational study. *J Osteoporosis* 2013; 2013: 1-7.
- 30) Thumbigere-Math V, Michalowicz BS et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 2014; 85: 226-233.
- 31) Hoefert S, Eufinger H. Relevance of prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac* 2011; 69: 362-380.
- 32) 杉崎正志. ビスホスホネート関連顎骨壊死の臨床対応. *東京慈恵会医科大学雑誌* 2011 ; 126 (2) : 59-70.
- 33) 岩本 修, 岩屋勝美ほか. 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-ペプチド値の測定意義—. *日口外誌* 2007 ; 56.
- 34) Saldanha S, Shenoy VK et al. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology* 2012; 29: 177-187.
- 35) Kyrgidis A, Vahtsevanos K et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-4638.
- 36) 黒木唯文, 田中利佳ほか. 下顎顎骨壊死既往患者の下顎全部床義歯に軟質リライン材を適用した症例. *老年歯学* 2013 ; 27 : 400-404.
- 37) 浦出雅裕, 田中徳昭ほか. ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死 30 症例に関する追跡調査 ～2 年後の現状について～. *日口外誌* 2009 ; 55 : 553-561.
- 38) 島原政司, 有吉靖則ほか. ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死に関する調査. *日口外誌* 2007 ; 53 : 594-602.
- 39) Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates. *Controlled studies on alveolar bone*. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 349.
- 40) Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1022-1024.
- 41) Grant BT, Amenedo C et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223-230.
- 42) Fugazzotto PA, Lightfoot WS et al. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007; 78: 1664-1669.
- 43) Koka S, Babu NM et al. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010; 54: 108-111.
- 44) Hellstein JW, Adler R et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2011; 142: 1243-1251.
- 45) Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 92-101.
- 46) 真嶋修慈, 和田悌司ほか. ヒト型抗 RANKL 抗体デノスマブ (ランマーク®皮下注 120 mg) の薬理学的特性と臨床試験成績. *日本薬理学雑誌* 2012 ; 140 : 295-302.
- 47) Stopeck AT, Lipton A et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132-5139.
- 48) Saad F, Brown JE et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-1347.
- 49) 特集 病態からみた骨粗鬆症治療, *日経メディカル特別編集版*, *日経メディカル開発* 2013/12/20.
- 50) Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573-580.
- 51) Curtis JR, Westfall AO. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1613-1620.

著者連絡先: 今井 裕

〒 321-0293

栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学医学部

Tel: 0282-87-2169

Fax: 0282-86-7644

E-mail: yimai@dokkyomed.ac.jp