

1. はじめに

ビスホスホネート(BP)は、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨転移あるいは骨粗鬆症の治療薬として多くの患者に用いられ、臨床的に有効性の高い薬剤であることは広く知られている。通常、注射用 BP は悪性腫瘍患者に、経口用 BP は骨粗鬆症患者に用いられることが多い。しかし、近年、BP 系薬剤投与患者において歯科治療を契機とした顎骨壊死の発症が大きな問題となっている。BP 系薬剤関連顎骨壊死(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : BRONJ)は、2003 年にはじめて報告¹⁾されて以来、300 以上の論文が発表され、3600 症例以上が US Food and Drug Administration (FDA)に登録されている。BRONJ の多くは、抜歯などの観血処置をきっかけとして発症し、極めて難治性の疾患であることが報告されており、私たち歯科医師が細心の注意を払って対応しなければならない重要な疾患となっている。当然、この疾患の発症に対してインプラント治療も大きなリスクとなることは明らかであり、日本でもインプラント治療を契機として発症した BRONJ の報告もなされている²⁾。

そこで、今回、社団法人日本口腔外科学会のガイドライン³⁾と American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(米国口腔外科学会)のガイドライン⁴⁾を中心に、BP 系薬剤関連顎骨壊死とインプラント治療の関係について考えてみたい。

2. BP 系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)の発生機序

BRONJ の発生機序は未だに明確にはされていない。これが BP 系薬剤の処方医師と歯科医師の間で不安が広がっている大きな原因の一つともなっている。BP 系薬剤は、骨のハイドロキシアパタイト結晶と強い親和性があり骨石灰化面に付着する。骨吸収の過程で石灰化骨表面より破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の骨吸収機能を停止させる。つまり、BP 系薬剤の作用メカニズムは、破骨細胞のアポトーシスを促進させ、破骨細胞の生存期間を短縮させることにあるとされている。このような骨代謝異常を伴い、血流に乏しく石灰化の強い骨組織が、抜歯等の外科手術によって、活性の悪い骨の表面が口腔内に露出すれば、わずかな細菌感染にも抵抗できずに顎骨壊死を生ずるものと考えられる。顎骨壊死に伴い骨組織の血行はさらに悪化し、通常、骨や骨膜からの穿通枝によって栄養されている同部の被覆粘膜も血流障害を起こし創傷治癒不全が生じ、さらに骨面の裸出が拡大され、骨壊死が広範囲に進展するといった悪循環に陥るものと考えられる。問題は歯科の観血処置の多くは、創が骨にまで達してしまい、活性の低い血流に乏しい骨が常に外部環境と交通してしまうことにあると考えられる。

インプラント治療では、埋入手術により骨への侵襲が加わることも問題となるが、上部構造を装着したのちも、インプラントには天然歯のような上皮付着の機構がないため、常に生体内の環境と外部の環境が交通している状態であることが、インプラントの治療期間、あるいはメンテナンス期間すべてにわたって BRONJ の大きなリスクファクターであると考えられる。

3. 日本での BRONJ の現状

(社)日本口腔外科学会の調査²⁾によれば、2006 年 4 月までに BRONJ と考えられる 30 症例を確認している。男女比は 1 : 6.5 で女性に多く、平均年齢は 66.9 歳で、罹患顎骨は上顎骨のみ 6 例、下顎骨のみ 22 例、上顎骨 + 下顎骨が 2 例であった。現在、国内で販売されている BP 系薬剤は表 1 のとおりであるが、今回の 30 症例を薬剤別に分けると、パミドロン酸ナトリウム(注射薬)16 例(53.3%)、インカドロン酸ナトリウム(注射薬)9 例(30.0%)、経口薬 8 例(26.7%)であり、諸外国の報告¹⁾と比べ経口薬の比率が高い傾向にあった。BRONJ の契機となった歯科治療は抜歯 16 症例、インプラント埋入手術 1 例、義歯装着 1 例、ブリッジ装着 1 例等であった。インプラント埋入手術を契機とした症例は、乳癌の骨転移のために注射薬であるパミドロン酸ナトリウムおよびインカドロン酸ナトリウムが投与されており、症状発現までの期間が 6 カ月であった。今回の調査報告によれば、今後も本邦において BRONJ は増加傾向にあり、予防、治療に関する基礎的、臨床的検討が早急に望まれると結ばれている。

表1 国内で販売されているビスホスホネート製剤(日本口腔外科学会ガイドライン³⁾より引用)

剤型	商品名 (一般名)	適 応 症	製造販売	承認時期	骨吸収 抑制作用
注射	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	1997年7月	100～1,000
	アレディア (パミドロン酸 二ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性骨転移	ノバルティス ファーマ	1994年9月 2004年11月	100～1,000
	ビスフォナール (インカドロン酸 二ナトリウム)	悪性腫瘍による高カルシウム血症	アステラス製薬	1997年9月	—
	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 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	ノバルティス ファーマ	2005年1月 2006年4月	>10,000
経口	ダイドロネル (エチドロン酸 二ナトリウム)	骨粗鬆症 骨パジェット病	大日本住友製薬	1996年7月 1990年11月	1
	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	2001年8月	100～1,000
	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)	2002年5月	1,000～ 10,000

4. BRONJ の診断基準と臨床症状

米国口腔外科学会によるとBP系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)の診断基準⁴⁾は表2のように定義されている。放射線性骨壊死の可能性がなく、BP系薬剤投与の既往があり、他の疾患の可能性が低い、長期間に及ぶ露出壊死骨が認められる場合はBRONJを疑うべきであろう。しかし、この疾患に対して世界的にコンセンサスの取られた定義や診断基準は作成されていないため、典型的な臨床症状も診断の一助になるものと考えられる。

臨床症状としては、疼痛と感染を伴う持続性の骨露出(図1)があり、歯肉の腫脹、排膿、歯の動揺、しびれ、顎が重い感じ等が一般的であると報告されている。抜歯や歯周治療などを契機に発症することが多く、下顎骨に2/3、上顎骨に1/3の割合で発症するといわれている。顎骨壊死が進行すると、疼痛や感染が増悪し、外歯瘻や病的骨折を起こすこともあるとされている³⁾。また、米国歯科医師会の報告⁵⁾では、BRONJの一部の症例では、歯・歯周疾患に類似した症状を訴えることがあるが、標準的な歯科治療では反応しない。また、明らかな局所的誘因がなく、自然発生したかのようにみられるBRONJも存在するが、その多くは過去の抜歯部位で発現していると報告している。つまり、原因がないのにBRONJが発現するのではなく、誘因となるきっかけの加わった時期と症状発現までの間隔が長期間に及んでいるだけであると考えればよいのであろう。

表2 BP系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)の診断基準 (米国口腔外科学会⁴⁾)

他の創傷治癒不全状態と鑑別するために、次の特徴をすべて満たす場合

- 1) BP系薬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) 顎顔面領域に露出壊死骨が認められ、8週間以上継続している。
- 3) 顎骨に対する放射線治療の既往がない。

図1 抜歯を契機に発現したBRONJ (注射用BP系薬剤投与中)
広範囲な骨露出・骨壊死が認められる



5. BRONJ の危険因子

1) 局所的危険因子⁴⁾

BRONJ の局所的危険因子は、主として

- ・抜歯
- ・インプラントの埋入
- ・歯根端切除術
- ・骨への侵襲を伴う歯周外科治療

であるが、これらの処置に限らず口腔内の観血処置すべてが危険因子となり得ると報告されている。また、注射用BP系薬剤投与患者に口腔外科処置を施行した場合、施行しない患者に比べ、BRONJの発現頻度は7倍以上であるとされている。

2) 薬剤に関連した危険因子⁴⁾

- ・ゾレドロン酸はパミドロン酸よりも危険因子として高い
- ・パミドロン酸は経口BP系薬剤よりも危険因子として高い

3) 全身的、環境的危険因子と考えられるもの⁴⁾

- ・コルチコステロイド療法
- ・糖尿病
- ・喫煙
- ・飲酒
- ・口腔衛生状態不良
- ・化学療法薬

6. BRONJ の病期分類と治療方針

(社)日本口腔外科学会のガイドライン³⁾では、米国口腔外科学会の病期分類と治療方針を表3のようにまとめて記載している。またBP 経口薬では、ステージ 1,2 が主で、ステージ 3 に進行するものは少なく、BP 静注薬ではステージ 3 の進行例が多いと報告されている。

表3 BRONJの臨床病期と治療方針³⁾

Stage1	無症候性骨露出・骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> ・抗菌性洗口剤、洗浄 ・3か月毎の経過観察 ・患者教育
Stage2	疼痛と感染を伴う骨露出・骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> ・広域経口抗菌薬 (ペニシリン、セファレキシン、クリンダマイシン、フルオロキノロン) ・抗菌性洗口剤、洗浄 ・疼痛コントロール ・軟組織を刺激する壊死骨の表層的除去
Stage3	疼痛、感染、病的骨折、皮膚瘻孔、下顎下縁に及ぶ骨融解を伴う骨露出、骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> ・抗菌性洗口剤、洗浄 ・抗菌薬投与(経口、静注) ・疼痛コントロール ・壊死骨の外科的除去あるいは区域切除

7. BRONJ の予防³⁾

1) BP 系薬剤開始前

- ・感染源の除去を目的として抜歯、歯周治療、根管治療、義歯などの歯科処置は前もって行う。
- ・侵襲の大きなインプラント治療や完全埋伏歯抜歯は避ける。
- ・不完全埋伏歯および被覆粘膜の薄い下顎隆起、口蓋隆起は前もって除去し、1か月の骨治癒期間を待ってからBP系薬剤の治療を開始する。
- ・可能であれば歯科治療が終了するまでBP系薬剤投与の延期を依頼する。

2) BP 系薬剤投与中

- ・歯科医師による骨露出の有無のチェックとエックス線診査を3か月ごとに行う。
- ・口腔内清掃の励行
- ・抜歯、歯周外科、インプラント埋入などの顎骨に侵襲がおよぶ口腔外科処置は避ける。
- ・軽度の動揺歯は固定し、膿瘍を伴う高度の動揺歯は抜歯し抗菌薬を投与する。
- ・義歯装着は可能だが、過剰な力が加わらないように調整する。
- ・口腔外科処置を行わなければならない場合はBPの投与の中止が必要である。中止はBP系薬剤処方医師と相談のうえ決定する必要がある。

経口薬の場合：

服用期間が3年以上、あるいは3年未満でもコルチコステロイドを併用している時は、少なくとも3か月間は服用を中止し、治療後も骨の治癒傾向が認められるまでは中止を継続する。

服用期間が3年未満で下記のリスク因子がない場合は、通常の処置を行う。

注射薬の場合：

投与中止の有用性については一定の見解はない。病状が許せば投与を中止することが推奨される。

※BRONJ 発生、増悪のリスク因子：

コルチコステロイド療法、ホルモン療法、糖尿病、悪性腫瘍の化学療法、喫煙、飲酒、口腔衛生状態不良、高齢者（65歳以上）

8. BRONJ の治療

有効な治療法は確立されていないため、放射線性骨壊死の治療法等を参考にして、経験に基づいた保存療法が推奨されている。壊死組織の除去、露出骨の粘膜弁による被覆、露出骨縁の除去などの処置は、むしろ症状悪化を招くことがあるため行わず、軟組織を刺激している場合にのみ壊死骨の表層部を除去する。また消炎鎮痛薬による疼痛の制御、露出骨の拡大や二次感染の予防のための抗菌薬の長期投与、消毒薬による局所の洗浄が重要である。病的骨折や外歯瘻の形成を認める重症例に限り顎骨切除が考慮される。

9. インプラント治療とBRONJ

インプラント治療は歯の欠損部を修復し、咀嚼機能や審美障害を改善させるリハビリテーションであることはよく知られている。言い換えれば、歯周病やう蝕の治療とは異なり疾病を治療する医療とはいえない。したがって、BP系薬剤投与中の患者に、急性炎症の原因菌などの理由で、やむを得ず抜歯を行う必要性はあるが、やむを得ずインプラントを埋入する必要性は全くないと考えられる。

米国口腔外科学会のガイドライン⁴⁾には、注射薬を投与されている無症状の患者に対しても、「強力な注射用BP系薬剤（ゾレドロン酸、パミドロン酸）を頻回な投与スケジュールで使用している癌患者には、インプラント治療は決して行うべきではない」とされている。また、経口薬の投与が3年未満でリスク因子がない症例では、通常の歯科処置を行ってもよいとされているが、「インプラント治療を行う場合は、将来的なインプラントの失敗の可能性や顎骨壊死の可能性について十分なインフォームドコンセントがなされなければならない」と特筆されている。

したがって、BRONJの発生頻度は低くとも、有効な治療法の確立がない現状では、「BP系薬剤が投与されている患者あるいは投与が予定されている患者に対するインプラント治療は、原則として避けた方がよいと考えられる。」しかし、最終的には治療を行う歯科医師の知識と倫理観、さらに十分なインフォームドコンセントの上に成り立つ患者の希望という両者の重要なファクターによって、インプラント治療に進むべきかの裁定が下されるべきであろう。そのために私たちは、BRONJに対する知識を修得し、BP系薬剤処方医師との緊密な連携を図り、さらにインプラントとBRONJに関連する最新の正確な情報を、患者に十分に説明し理解してもらうコミュニケーション能力をも備えるべきであると考えられる。

参考文献

- 1) Marx, R.E. : Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 61: 1115-1118. 2003.
- 2) 島原政司ほか:ビスホスホネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎並びに顎骨壊死に関する調査 日本口腔外科学会誌 53: 594-602. 2007.
- 3) 社団法人日本口腔外科学会:ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死 ～臨床病態と治療ガイドライン 2008～
- 4) AAOMS Position Paper : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. : J Oral Maxillofac Surg 65: 369-376. 2007.
- 5) American Dental Association Council on Scientific Affairs.: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations. JADA 137: 1144-1150. 2006.