

現在、(社)日本口腔インプラント学会ホームページに「インプラント最新情報」として「ビスフォスフォネート系薬剤とインプラント治療」という題名で掲載されている私の解説は、すでに 1 年半以上が経過し、最新の情報ではなくなっている。その間に、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、日本口腔外科学会からなる委員会)から「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 1 )」が公表された( 2010.3 月)。そこで、このポジションペーパーの内容を要約して、前回の私の解説の追補として掲載させていただくこととした。

## 1. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死( BRONJ )

### 1) 顎骨の特殊性

BP 製剤に関連する骨壊死が顎骨のみの発生する理由として、顎骨には他の骨には見られない特徴がある(表 1 )。それらが BRONJ の発生に関連すると考えられる。

表1

#### 顎骨の特殊性: BP製剤に関連する骨壊死が顎骨にのみ発生する理由

(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より: 著者一部改変)

- ・歯は口腔粘膜を破って植立しているため、上皮と歯の間隙から**感染が顎骨に到達しやすい**。
- ・顎骨のように**薄い粘膜に被覆**されただけの骨はほかにはない。また日常生活により口腔粘膜は**傷害を受けやすい**。
- ・800種以上、 $10^{11}\sim 10^{12}$ 個/cm<sup>3</sup>の**口腔内細菌**が常在する。
- ・下顎骨は上顎骨に比べ皮質骨が厚いため**BPの蓄積量が多くなり**、骨リモデリングも活発である。そのため顎骨壊死は**下顎骨の方が発症しやすい**。
- ・**菌性感染症**(う蝕、歯髄炎、根尖病巣、歯周病)を介して顎骨に炎症が波及しやすい。
- ・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**して感染しやすい。

### 2) 診断基準

以下の診断基準を満たした場合に BRONJ と診断する。

- ・現在あるいは過去に BP 製剤による治療歴がある。
- ・顎骨への放射線照射歴がない。
- ・口腔、顎、顔面領域に骨露出や骨壊死が 8 週間以上持続している。

### 3) 臨床所見

欧米では注射用 BP 製剤投与患者における BRONJ の発生は、経口 BP 製剤投与患者における BRONJ 発生に比べ、その頻度が高い。しかし、わが国においては、経口 BP 製剤投与患者 おける BRONJ 発生の比率が高いといわれている。表 2 に BRONJ の臨床症状を、表 3 に BRONJ との鑑別診断が問題となる疾患を示す。

表2

#### BRONJの臨床所見

(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より)

- ・骨露出/骨壊死
- ・疼痛
- ・腫脹
- ・オトガイ部の知覚異常 (Vincent 症状: BRONJ の初期症状)
- ・排膿
- ・潰瘍
- ・瘻孔 (口腔内、皮膚)
- ・歯の動揺
- ・深い歯周ポケット
- ・X線写真: 無変化～骨溶解像や骨硬化像

表3

#### BRONJとの鑑別診断が問題となる疾患

(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より)

- ・癌の骨転移
- ・顎骨骨髓炎
- ・ドライソケット (BP 製剤投与患者のドライソケットは BRONJ に発展しやすい)
- ・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周炎
- ・原発性顎骨腫瘍
- ・外傷

#### 4) BRONJ 発生のリスクファクター

局所的リスクファクターとしては、多くの論文が口腔衛生状態の不良をリスクファクターとして挙げている。インプラント埋入については、BRONJ との関連性を否定する報告もあり、両者の関連性は明らかではない。しかし、口腔清掃が十分に行われているインプラント埋入前、埋入直後とは異なり、長期経過の間には口腔衛生状態が不良となり、BRONJ 発生の危険性が増すと考えられる。表 4 に BRONJ 発生のリスクファクターを示す。

表4 BRONJ発生のリスクファクター (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より)	
1. 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：ゾレドロン酸（ゾメタ <sup>®</sup> ）、アレンドロネート（フォッサマック <sup>®</sup> 、ボナロン <sup>®</sup> 、テイロック <sup>®</sup> 、オンクラスト <sup>®</sup> ）、リセドロネート（アクトネル <sup>®</sup> 、ベネット <sup>®</sup> ）、パミドロネート（アレディア <sup>®</sup> ）、ミノドロロン酸（ボノテオ <sup>®</sup> 、リカルボン <sup>®</sup> ）	
窒素非含有：エチドロネート（ダイドロネル <sup>®</sup> ）、クロドロネート	
・注射用製剤 > 経口製剤	
注射用製剤：アレディア <sup>®</sup> 、オンクラスト <sup>®</sup> 、テイロック <sup>®</sup> 、ゾメタ <sup>®</sup>	
経口製剤：ダイドロネル <sup>®</sup> 、フォッサマック <sup>®</sup> 、ボナロン <sup>®</sup> 、アクトネル <sup>®</sup> 、ベネット <sup>®</sup> 、ボノテオ <sup>®</sup> 、リカルボン <sup>®</sup>	
2. 局所ファクター	
・骨への侵襲的歯科治療（抜歯、インプラント埋入、根尖外科手術、歯周病外科など）	
・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	
癌、高齢者、腎透析、ヘモグロビン低値、糖尿病、肥満、骨パジェット病	
4. 先天的ファクター	
MMP-2遺伝子、チトクロームP450-2C遺伝子	
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）、喫煙、飲酒	

#### 2. BP 製剤投与患者の歯科治療と BP 製剤の一時休薬・再開

侵襲的歯科治療を行うことが問題となる BP 製剤治療患者を表 5 に示す。BP 製剤投与予定患者は、投与前に口腔衛生状態を良好に保つことの重要性を認識させると同時に、口腔診査により BRONJ のリスクファクターとなる要因をチェックしておくことが重要である。可能であれば歯科治療が終了し、口腔状態の改善後に BP 製剤投与を開始する。

BP 製剤の休薬が BRONJ 発生を予防するという明らかなエビデンスは得られていない。そこで休薬については図 1 のようにまとめられた。

表5 侵襲的歯科治療が問題となるBP製剤治療患者 (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より)	
1. 注射用BP製剤投与予定の患者	
2. 注射用BP製剤投与中の患者	
3. 経口BP製剤投与予定の患者	
4. 経口BP製剤投与中の患者	
・経口BP製剤投与期間が3年未満、ほかにリスクファクターなし	
・経口BP製剤投与期間が3年以上	
・経口BP製剤投与期間が3年未満、しかしリスクファクターあり	

図1

BP製剤投与中の患者の休薬(原則) (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より、著者一部改変)



- ・休薬がBRONJの発生を予防するエビデンスなし
- ・リスクファクターがある場合は、処方医と歯科医で歯科治療の必要性を踏まえて検討
- ・休薬期間は少なくとも3カ月が望ましい
- ・BP製剤の再開は手術創が治癒する2~3週間後、あるいは骨性治癒が期待できる2~3カ月後が目安

### 3. まとめ

BRONJ の発生のメカニズムは明らかではないが、BP 製剤とは全く異なる作用機序により骨吸収を抑制する denosumab(Amgen 社)でも、ゾレドロン酸と同程度で BRONJ が発生するとの報告がある。このことから、BRONJ の発生に BP 製剤自体が問題であるのではなく、denosumab と BP 製剤に共通する骨吸収抑制作用が関与していることが推測される。いずれにせよ、BRONJ が顎骨のみに発生することから、顎骨の特殊性を考慮して、口腔清掃を徹底することにより、BRONJ 発生頻度を低下させることができると考えられる。

したがって、個々の症例への対応は、医療チーム(医師、歯科医師 / 口腔外科医、薬剤師、看護師、歯科衛生士、歯科技工士)と患者との十分な協議・検討により判断すべきである。

#### 文献

1) 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,

(DOI 10.1007/s00774-010-0162-7)