

ビスフォスフォネート製剤と顎骨壊死について

生野英祐 生野リウマチ整形外科クリニック
(2009年、第10回博多リウマチセミナー)

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, chronic pain, BP, BRONJ

はじめに

ビスフォスフォネート製剤 (BP) は骨粗鬆症の第一選択薬として用いられ、関節リウマチにおいても日常的に投与される機会が多い。最近、BP の投与例に顎骨壊死 (BRONJ: Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw) が生じ、その発生機序や因果関係、医療処置が話題となっている。本稿では BP と顎骨壊死の最近の論文を考察し、日常診療における BP 製剤投与について留意することについて述べる。

BP は古くは水道管の水垢取りに用いられていた。スイスのアルプスから湧き出る水は硬水であるため、炭酸カルシウムの沈着によって閉塞しやすく、ピロリン酸処理により、この沈着を防いでいた。1960年代に Fleischらが、このBPの骨吸収抑制作用について報告した¹⁾。BP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ある。この構造により、BPは骨のハイドロキシアパタイトに親和性を示し、血中に移行したBPのほとんどは骨に移行する。臨床応用についての研究が進み、骨吸収亢進を呈する様々な骨代謝疾患においてその有用性が報告されるに至っている (表1)。

骨粗鬆症領域において、BP系製剤は長期の大規模臨床試験により、その有用性が検証され、国内外のガイドラインにて骨粗鬆症治療薬の第一選択薬となっている。

| 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、乳癌の溶骨性骨転移 | ノバルティスファーマ |
| | オンクラステイロック | 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 |
| 経口製剤 | ダイドネル | エチドロン酸ナトリウム | 骨粗鬆症、異所性骨化の抑制、骨ページェット病 | 大日本住友製薬 |
| | フォサマックホナロン | 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 |
| | 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(販売:ワイス) |

骨粗鬆症におけるBP系薬剤のベネフィットは、第一に骨量増加による骨折率の低下である。また、癌領域や、骨Paget病、小児骨形成不全といった疾患においても、その有用性が報告されており、BP系薬剤は骨代謝異常疾患の治療には不可欠なものとなっている。国内においては、主に経口製剤が骨粗鬆症に、注射用製剤が癌の骨転移に使用されているのが現状である。これまで、BP系薬剤は経口製剤の消化器症状、注射用製剤の発熱が主な副作用とされてきたが、近年、BP系薬剤と顎骨壊死との関連が示唆されている。顎骨壊死は、古くは19世紀半ばから20世紀初頭にかけての黄燐マッチの製造が盛んであった時期に、マッチ製造者で「phossy jaw」として報告されていた。その後も重金属・リン・放射線への曝露、凝血障害や循環器系障害、慢性的な免疫抑制状態の患者で報告があり、近年では放射線骨壊死として報告されていたが、2003年に公表された文献報告以降、BP系薬剤との関連が報告され、注目されている (図1)。

図1.

50歳女性。
抜歯1ヶ月前にリセドロネートを投与開始し、膿分泌を伴う治癒不良で下顎壊死と診断された症例。



S.Hoefert, et al:Orthopade 2006;35:204-209

BRONJ の診断

現在、世界的に受け入れられている BRONJ の定義はないが BP 系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の診断基準については米国口腔外科学会、欧州骨粗鬆症ワーキンググループによって定義されている (表 2・3)。

表2. 米国口腔外科学会によるBRONJの診断基準²⁾

他の遅発性治癒性疾患と鑑別するため、以下の特徴をすべて満たす場合。鑑別が必要な疾患としては、歯槽骨炎、副鼻腔炎、歯肉炎、歯周炎、齶歯、歯の根尖病巣、顎関節症などがある。

- ・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
- ・顎顔面領域に露出壊死骨が認められ、8週間以上持続している
- ・顎骨の放射線療法の既往がない

表3. 欧州骨粗鬆症ワーキンググループによるBRONJの診断基準³⁾

次の特徴をすべて満たす場合

- ・下顎、上顎あるいはこの両者にみられる骨露出
- ・8週間以上持続
- ・顎骨への放射線療法の既往や転移がないもの

BRONJ の臨床症状

多くの場合は、治療傾向が認められない骨露出が見られる以外は BRONJ として他に何の徴候も現れない。このほかの臨床症状としては、疼痛、軟部組織の腫脹および感染、歯の動揺、排膿、骨露出などが見られ、「顎が重い」感じ、鈍痛、顎の痺れ、うずき、歯痛様疼痛といったものがあげられるが、感染を伴わないこともある。BRONJ は数週間から数ヶ月の間、症状が認められない場合もあり、かかる症例においては、定期検査において診断される。これらの症状は明らかな局所的誘因がなく、自然に発生することもあるが、多くは過去の抜歯部位で発生している。BRONJ の診断は臨床所見によりなされており、特徴として重要なのは、下顎・上

顎あるいはこの両者に見られる骨露出で、8週間以上持続し、以前に顎骨への放射線療法歴や、他部位からの悪性腫瘍の転移がないことである。診断には以下の2段階アプローチが推奨されている⁴⁾。

1) BRONJ が疑われる臨床像

口腔外科手術に関連して生じるか、自然発生的に生じ、治癒傾向がみられない顎顔面領域の骨露出を認めただ場合には、BRONJを疑う。

2) BRONJ の臨床診断

適切な歯科的評価および治療から6週間経過しても治癒傾向がなく、顎骨への転移性疾患あるいは放射線骨壊死が否定できる場合は、BRONJと診断される。

BRONJ の病期分類

米国口腔外科学会は、合理的な治療ガイドラインを目指し、注射用BP製剤または経口BP製剤のいずれかを使用している患者の予後評価のデータ収集のために、以下の病期分類を提案している。

1) 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。

2) BRONJ 患者

ステージ1：無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死。

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。

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、または下顎下縁にいたる骨吸収と破壊。

BRONJ の発生機序

現在のところ、BRONJの病態生理は明らかになっていないが、下記のごとく報告がある。

1) 骨代謝回転抑制作用

BP系薬剤の投与により骨代謝回転が過度に抑制され、顎骨において微小骨折が蓄積し、また血管新生も抑えられて骨細胞の壊死、アポトーシスに至るという説。

2) 血管新生抑制作用

関節リウマチで用いられるステロイド剤は抗血管新生作用を有することが知られている。同様に、創傷治癒不全や骨感染を増悪する癌と関連した病態にBP系薬剤が関与しているという説。

3) 複合的要因

骨吸収の低下と咬合による機械的負荷、腎機能低下に伴うビタミンD₃不足、抗癌剤との相互作用、免疫能低下による口腔内環境の悪化といった全ての複合要因があてはまった場合に発生するという説。

BRONJ の危険因子と歯科治療

1) 米国口腔外科学会

コルチコステロイド療法・糖尿病・喫煙・飲酒・口腔衛生の不良・化学療法薬などがあげられている。その他、抜歯・歯科インプラント埋入・根尖外科手術・骨への侵襲を伴う歯科外科処置などがあり、注射用BP製剤投与患者にこれらの歯科外科処置を施行した場合、施行しない患者に比べBRONJの発現率が7倍以上になるとされている。

2) 米国歯科医師会

自然に発生する場合もあるが、多くは過去の抜歯部分などの骨を損傷する歯科治療と関連して発生するこ

とを指摘している⁵⁾。高齢（66歳以上）、慢性疾患に対する経口グルココルチコイド使用、歯周炎、BP系薬剤長期使用、癌患者（両側性および多発性BRONJが報告されている）、骨隆起やその他の外骨症。

3) 米国骨代謝学会

人工歯根などの口腔外科手術および他の侵襲的歯科治療について注意が必要となるが、一般の歯科療法（良好な歯科衛生保持と清掃、歯科充填、根管処置）は、BP系薬剤の投与中止、または特別な予防処置の必要はない。上下顎歯槽部の露出は抜歯後または義歯、歯などによる機械的刺激部位に発現する頻度が最も高いが、口腔内既往歴がなく発現している症例も報告されている⁹⁾。感染症に対する歯科口腔外科治療後に発現することもあるが、感染症とBRONJ発現の因果関係は明確でない。

4) 豪州調査では2004年～2005年頃のオーストラリアにおけるBRONJ調査の結果は以下の通りである¹⁰⁾。抜歯を行っていない例も含めたBP系薬剤投与例全体の場合と比較して、抜歯を行った場合では頻度が高い（表4）。

表4. BONJの発現率

| | 3疾患合計 | 骨粗鬆症 | 骨Paget病 | 悪性腫瘍 |
|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| 投与例全体 | 0.05～0.1 | 0.01～0.04 | 0.26～1.8 | 0.88～1.15 |
| 投与中の抜歯施行例 | 0.37～0.8 | 0.09～0.34 | 2.1～13.5 | 6.67～9.1 |

BRONJ 発生までの期間とその頻度

BP投与開始から骨露出が認められるまでの期間は報告によりまちまちであるが、BP製剤の体内への吸収、骨代謝抑制機能が製剤により異なることが一因であると考えられている。島原らが行った本邦における多施設調査では、投与開始から発症までの期間は平均26.5ヶ月（範囲：3～68ヶ月）。投与経路別には、注射薬のみの投与症例においては平均25.7ヶ月（範囲：3～59ヶ月）、経口薬のみの投与症例においては平均28.5ヶ月（範囲：3～68ヶ月）であった⁸⁾。国内におけるBRONJの発現頻度は明らかではないが、海外では以下のような報告がある。ただし、疾患の認知度の上昇ならびに投与期間および追跡調査期間の延長に伴い、発現頻度は上昇すると考えられる。

1) 注射用製剤

米国口腔外科学会は、累積発現頻度「0.8～12%」と推定している。欧州骨粗鬆症ワーキンググループは、報告頻度「10万人年あたり95件」となる。

2) 経口製剤

米国口腔外科学会は、アレンドロネートの製造社（Merck, Whitehouse Station, NJ）のデータから、報告頻度は「10万人年あたり0.7件」と算定された。欧州骨粗鬆症ワーキンググループは、各製薬企業に送られている自発報告の件数から、報告頻度は「10万人年あたり1件未満」と算定された。

BP系薬剤投与に関する留意点

BP系薬剤の投与中はBRONJを予防するために、口腔衛生を良好に保つことが重要である。定期的な歯科検診などを含めた口腔ケアの重要性を予め患者に説明しておく必要がある。BP系薬剤の投与中に抜歯等の侵襲的処置が必要とされた場合の確固たるエビデンスはない。注射用製剤の場合には、手術部位が治癒するまで

BP 系薬剤による治療を延期する事が推奨されている。ただし、悪性腫瘍による高カルシウム血症あるいは骨関連事象（骨痛や病的骨折）のリスクが高い患者では治療の継続を検討する必要がある。また、可能であれば直接骨損傷を伴うような侵襲的歯科処置は避け、非侵襲的な歯科治療を選択することが推奨される。経口 BP 薬剤の投与中の侵襲的歯科処置に関しては、米国口腔外科学会より以下のような提言がなされている²⁾。

- 1) 経口 BP 薬剤投与期間が 3 年未満でコルチコステロイドを併用している場合、あるいは経口 BP 薬剤投与期間が 3 年以上の場合患者の全身状態から経口 BP 薬剤を中止しても差し支えないのであれば、歯科処置の少なくとも 3 ヶ月間は経口 BP 薬剤の投与を中止し、処置部位の骨が治癒傾向を認めるまでは、経口 BP 薬剤を再開するべきではない。
- 2) 経口 BP 薬剤投与期間が 3 年未満で他に危険因子がない場合予定された侵襲的な歯科処置の延期・中止や経口 BP 薬剤投与中止の必要はない。

米国口腔外科学会による当該論文においては、患者背景のカテゴリと、前述の 1)、2) の場合しか述べてないが、「経口 BP 薬剤投与期間が 3 年未満で他に危険因子（コルチコステロイド以外）がある場合」については、1) に準じて対処することが望ましいと考えられる。

歯科治療の実際についても米国歯科医師会の専門委員会によって以下のような提言がなされているが、いずれの場合においても処方医、薬剤師、歯科医の連携が重要である^{6) 7)}。

- 1) 侵襲的歯科処置を行う前に、再度患者に経口 BP 薬剤投与と BRONJ のリスクについての説明を行う。
- 2) 骨への外科手技の前後にクロルヘキシジン含有洗口液^{注)}による洗浄を行う。クロルヘキシジン含有洗口液は術後 2 ヶ月間、1 日 2 回使用する。使用期間は患者の治癒状態に応じて延長すること。

※注：クロルヘキシジン含有洗口液は日本国内では販売されていない。国内では一般に外用殺菌消毒剤として使用されており、口腔内への使用は禁忌である。国内で口腔内の洗浄に使用されるものとしては、ポピドンヨードが一般的である（この場合、ヨード過敏症に注意）。

- 3) 広範囲に及ぶ骨への侵襲を伴う手技（抜歯、歯科外科処置、上顎洞底挙上術など）では、創の治癒期間に予防的抗菌薬を投与しても良いが、必ずしも強制ではなく、推奨もされていない。
- 4) 予防的抗菌薬の使用は、個々の患者病態と危険因子（経口 BP 薬剤の長期使用、高齢、エストロゲンまたはステロイドの併用）の有無によって判断する。手技の 1 日または 2 日前に、予防的抗菌薬投与を開始することもある。

BRONJ が発生した場合の対応および処置

1) 注射用製剤

注射用製剤の中止に短期的な有益性はない。患者の病態を考慮して投与の中止が可能であれば、長期的には既に発症した BRONJ の進行を防ぎ、別の部位での新規発症リスクの低下、臨床症状の緩和に有益である可能性がある。悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症あるいは骨関連事象のリスクが高い患者では、注射用製剤による治療の継続を検討するべきである。そのリスクが高くない患者では、BP 薬剤による治療の中止を検討するべきである。全ての症例で、歯科医・歯科口腔外科医と治療にあたる腫瘍専門医の緊密な連携が推奨される⁵⁾。

2) 経口製剤

BRONJ 患者では、経口 BP 薬剤の中止が BRONJ の症状を徐々に改善させる傾向があるとされている。経口 BP 薬剤を 6~12 ヶ月休薬することによって、腐骨の自然排出またはデブリードマン後の症状改善に寄与するとされている。以上のような理由から、経口 BP 薬剤の中止や処方変更が推奨される。

まとめ

BP系製剤による顎骨壊死について、最近の知見をまとめた。

発症機序、予防法、対処法といまだ明確なものがない。BP系薬剤の処方医と歯科医・歯科口腔外科医の間で留意すべき疾患である。しかしながら骨粗鬆症が合併し、ステロイドの内服が長期間にわたる関節リウマチ患者では、上肢の障害や顎関節障害により口腔内を清潔に保つことは困難である。一般に低用量の経口BP剤については問題視されることは少ない事、投与と頻度、利点なども説明のうえ処方することが望ましいと思われた。

文献

- 1) Fleisch H (森井浩世監修, 篠田壽, 稲葉雅章訳): ビスホスホネートと骨疾患—基礎から臨床へ. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001.
- 2) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphate-Related Osteonecrosis of Jaws. J oral Maxillofac Surg 2007; 65: 369-376.
- 3) The Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Management: Executive Summary of European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone Diseases Working Group Meeting
- 4) Richard Weitzman, Nicholas Sauter, Erik Fink Eriksen et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-May 2006. Crit. Rev. Oncol/ Hematol 2007; 62: 148-152.
- 5) American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations. JADA 2006; 137: 1144-1150.
- 6) Ficarra, G., Beninati, F., et al.: Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol. 2008; 32: 1123-1128.
- 7) 浦出雅祐: ビスホスホネートと顎骨壊死. Clinilal Calcium. 2008; 17: 241-248.
- 8) 島原政司, 有吉靖則, 今井裕他. :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ならびに顎骨壊死に関する調査. 日口外誌 2007; 53: 594-602.
- 9) Elizane Shane, Steve Goldring, Sylvia Christakos, et al. editorial Osteonecrosis of the jaw: More Reseach Needed. J. Bone and Mineral Research
- 10) Tony Mavrokokki, Andrew Cheng, Brien Stein, et al. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Austoralia. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 415-423.