

# オーラルサイエンスレポート

Vol. 1

歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤

## 目次

1. はじめに	2
2. ビスフォスフォネート製剤とは	2
2.1 構造	2
2.2 作用機序	3
2.3 適応症	4
2.4 有害事象	4
2.5 各種BP製剤	5
3. BP製剤の歯科・口腔外科領域への応用	5
3.1 骨髄炎	5
3.2 歯周炎	6
3.3 インプラント	6
4. BP関連顎骨壊死 (BRONJ)	7
4.1 定義・分類	7
4.2 臨床症状	7
4.3 発症メカニズム	8
4.4 頻度	8
4.5 国内および高知大学医学部附属病院歯科口腔外科での症例	9
4.6 BRONJの危険因子	10
4.7 BRONJの治療	11
4.8 BRONJの予防 (侵襲的歯科治療に際しての注意点)	11
5. インプラント治療とBP製剤	12
6. 今後の展望	13

# 歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤

高知大学医学部歯科口腔外科学講座 講師 山田 朋弘  
教授 山本 哲也

## 1. はじめに

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate, BP) 製剤は破骨細胞の活動を阻害し、骨の吸収を阻害する薬剤であり、1969年にFleischらが生体内での骨吸収抑制作用について報告した後<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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、インプラント治療への応用が試みられているが、一方では近年抜歯などの侵襲的歯科処置を契機として顎骨壊死が生じるBP関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, 以下BRONJ) が問題となっている。

本拙論においてはBP製剤の効能と、歯科・口腔外科領域における最大の副作用であるBRONJについて概説し、インプラント治療を含む歯科・口腔外科治療における注意点について述べる。

## 2. ビスフォスフォネート製剤とは

### 2.1 構造

BPは生体内物質であるピロリン酸のアナログであり、ピロリン酸の構造中心にあるP-O-P結合の酸素原子が炭素原子に置き換えられてP-C-P結合となっており、酸素原子が炭素原子に置き換えられたことにより酵素による加水分解を受けなくなっている。BPはまた、炭素原子上の2つの水素原子を置換することにより、種々のBP製剤を合成することができ、その側鎖により生物学および薬学的特性、毒性などが異なる<sup>2)</sup>。

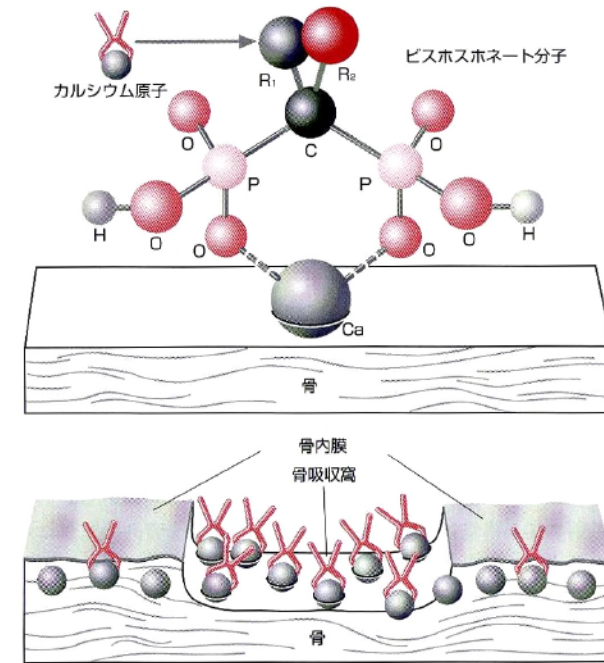


図1 BP製剤の構造 (文献2より引用)

### 2.2 作用機序

BPは骨ミネラルとの親和性が極めて高く、投与経路にかかわらず骨に選択的に集積する。骨に集積したBPは破骨細胞に選択的に取り込まれ、メバロン酸経路を阻害することによりアポトーシスを誘導し骨吸収を阻害する<sup>2,3)</sup>。腸での吸収率は低く、1%未満である。P-C-P結合は加水分解を受けないため、体内では代謝を受けず、他の薬剤との相互作用はほとんどない。吸収されたBPのうち20-50%が活性な骨表面に吸着され、残りはその日のうちに尿や便に排泄される。したがって、BPの血中半減期は1~15時間と短いのに対し、骨格における半減期は年単位とはるかに長い。

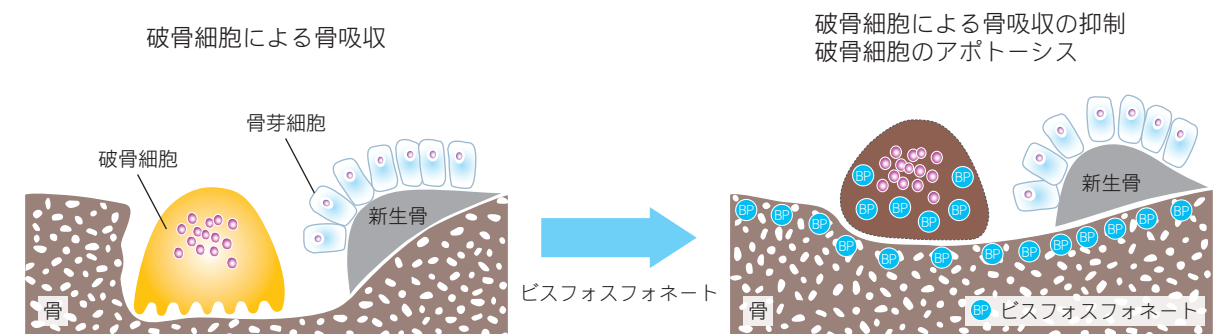


図2 BP製剤の作用機序

## 2.3 適応症

さまざまな疾患において、破骨細胞による骨吸収が亢進している場合にBPは有効な治療薬として用いられる。とくに骨粗鬆症においては、BPは現在世界中で最も頻繁に使用されている治療薬剤である<sup>2,4)</sup>。また、骨パジェット病、骨形成不全症、癌の骨転移など、骨の脆弱性を特徴とする疾患の予防と治療に有用である。悪性腫瘍ではとくに多発性骨髄腫、乳癌や前立腺癌の骨転移などに対する有用性が高い<sup>5,6)</sup>。最近では、ゾレドロン酸が乳癌、前立腺癌、悪性黒色腫などにおいて、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導するなどの直接的な抗腫瘍効果をもつことも明らかとなってきた<sup>7-10)</sup>。

## 2.4 有害事象

体内に吸収されたBP製剤は代謝を受けずに骨に沈着あるいは尿や便中に排泄されるため、他の薬物との相互作用や重篤な有害事象は少ない。有害事象のうち多いのは腹部不快感であり、ときに粘膜障害による食道炎や食道潰瘍が起こりうる。これは、逆流した胃酸により傷害された食道粘膜にBP製剤が拡散してメバロン酸経路を阻害することにより粘膜修復に必要なコレステロール合成を阻害するために生じる<sup>2)</sup>。このためBP製剤はコップ一杯の水で服用し、服用後は横になってはならない。したがって、寝たきりや食道狭窄の患者には投与できない。

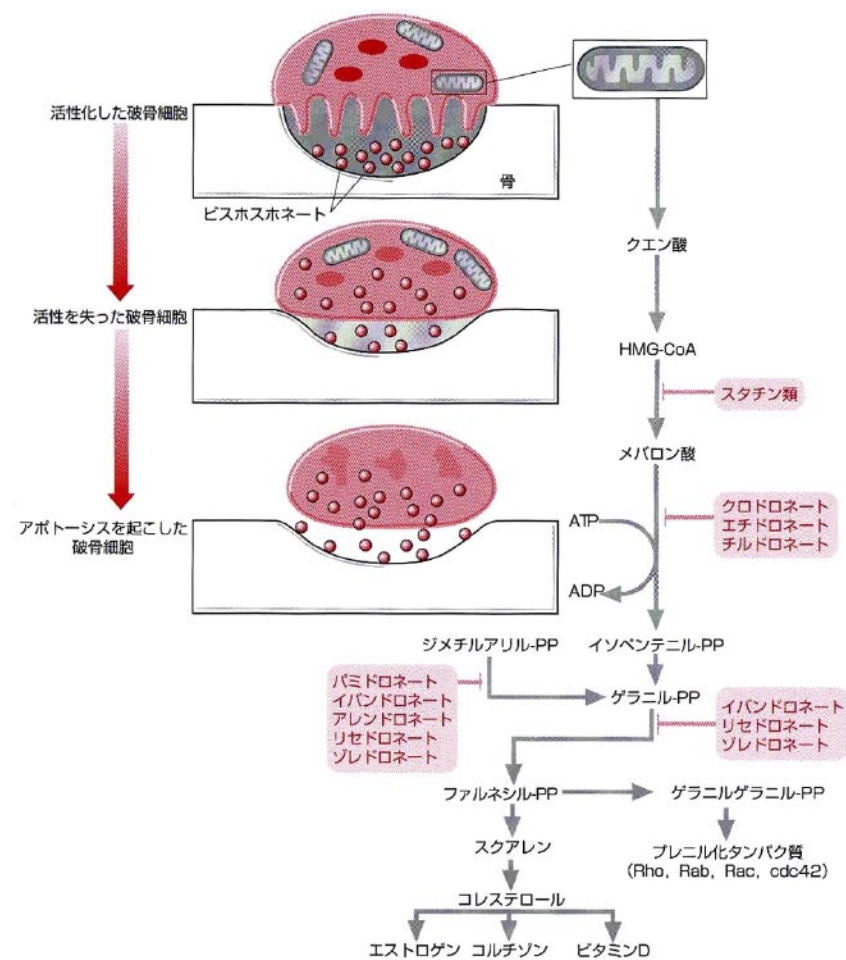


図3 BP製剤によるメバロン酸経路の阻害 (文献2より引用)

## 2.5 各種BP製剤

BP製剤は側鎖に窒素を含むタイプと含まないタイプに分けられ、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世代と分類されている。第1世代のBP製剤は骨内への蓄積が起こると骨石灰化抑制作用が表れるため、長期使用による骨軟化症が報告されているが、第2世代以降では問題ないとされている<sup>2)</sup>。第3世代のミノドロネートやゾレドロン酸の骨吸収抑制作用は第1世代の10,000倍以上ときわめて強力であり (表1)、ミノドロネートは本邦で開発された初めての経口BP製剤である。

表1 BP製剤の分類・適応症・力価

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 <sup>®</sup>	① ⑥, ⑦	1990, 11月 1996, 7月				1
	クロドロネート							1~10
第2世代	パミドロネート				アレディア <sup>®</sup>	② ③	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 <sup>®</sup> ボナロン <sup>®</sup>	①	2001, 8月	オンクラスト <sup>®</sup> テイロック <sup>®</sup>	②	1997, 7月	100~1,000
	オルパドロネート							1,000
	イバンドロネート							1,000~10,000
チルドロネート					1~10			
第3世代	インカドロネート				ビスフォナール <sup>®</sup>	②	1997, 9月	100~1,000
	リセドロネート	ベネット <sup>®</sup> アクトネル <sup>®</sup>	①	2002, 5月				
	ミノドロネート	ボノテオ <sup>®</sup> リカルボン <sup>®</sup>				2009, 2月		>10,000
	ゾレドロン酸						ゾメタ <sup>®</sup>	② ④, ⑤

①骨粗鬆症, ②悪性腫瘍による高カルシウム血症, ③乳癌の溶骨性骨転移, 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脊髄損傷後, 股関節形成術後の初期および進行期の異所性骨化の抑制, ⑦骨パジェット病

## 3. BP製剤の歯科・口腔外科領域への応用

医科領域では画期的な薬剤として様々な骨疾患や悪性腫瘍に使用されているBP製剤であるが、歯科・口腔外科領域でも、その骨吸収抑制作用に着目した応用がいくつか試みられている。

### 3.1 骨髄炎

慢性びまん性下顎骨骨髄炎 (Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis, DSO) は化膿や腐骨形成を伴わない、反復性の疼痛、頬部腫脹、開口障害を主徴とする疾患である。パノラマX線写真やCT写真などで骨硬化像、ときに骨吸収像を呈し、テクネシウムシンチグラフィでは骨のターンオーバーの亢進を反映して取り込み量が増大する。その治療は鎮痛剤や抗菌薬の長期投与に皮質骨除去などの外科的治療を併用することが多いが、再燃が多く、治療に難渋することもしばしばである。コルチコステロイドの投与が奏功することもあるが、多くは一時的効果である。2000年代に入り、DSOに対



するBP製剤投与の報告が散見されるようになった<sup>11-16)</sup>。パミドロネート<sup>11,14,15)</sup>、クロドロネート<sup>12)</sup>、アレンドロネート<sup>13)</sup>などを1回投与した報告が多く、その多くで疼痛は軽快し、骨シンチグラフィーでの集積が低下するなど良好な経過をたどっている。パミドロネートの投与量は15mgで、悪性腫瘍の骨転移での投与量の1/2~1/3であり、BRONJのリスクは低いといわれている<sup>15)</sup>。

骨吸収と骨形成の間にはカップリング現象とよばれる密接な関連があるため、BPは破骨細胞を抑制することで、骨代謝回転を低下させる。そのため、DSOにおいては骨代謝の亢進、ひいては海綿骨の緻密化が抑制され、諸症状が改善するものと思われる。

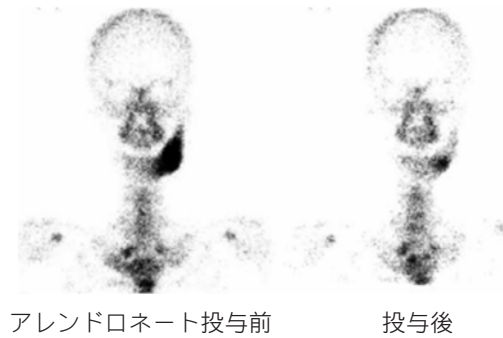


図4 BP製剤投与による骨シンチグラフィ集積の改善 (文献13より引用)

### 3.2 歯周炎

歯周炎（いわゆる歯槽膿漏）は歯肉の炎症、歯周ポケットの形成とともに歯槽骨が吸収されて、歯の支持力が低下するのが特徴で、原因は細菌因子である。したがって、歯周炎治療においては細菌数のコントロールが最も重要であることは論を待たない。しかし、外傷性因子や糖尿病や骨粗鬆症などの全身的因子もその病態に密接に関連している。近年、BPの骨吸収抑制作用を歯周炎の進行抑制に応用しようとする試みがある。実験的歯周炎モデル動物ではインカドロネートやリセドロネートが歯槽骨吸収の抑制に効果があることが示されている<sup>17,18)</sup>。一方、ヒトにおいてはその効果には一定の見解がなく、有意な効果を認めなかったとする報告<sup>19)</sup>や、歯周組織の改善には至らなかったが歯周炎を進行させない可能性<sup>20)</sup>、骨密度がもともと少ない患者においては効果がある<sup>21)</sup>、有効である<sup>22)</sup>とする報告などさまざまである。歯周炎治療における骨吸収阻害薬としてのBPは新しい治療戦略ではあるが、その本格的な臨床応用にはさらなるエビデンスが求められる<sup>23)</sup>。

### 3.3 インプラント

人工股関節などの整形外科領域でのチタンインプラントにおいて、インプラント周囲の骨密度と固定力の増加を目的にBPを経口あるいは局所注射で投与する試みがなされている<sup>24-26)</sup>。動物実験でも良好な結果が得られており、とくに骨密度の少ない症例には有効とされる<sup>24-29)</sup>。当然、歯科インプラントにおいても同様の効果を期待してさまざまな研究がなされてきたが、未だ統一した見解は得られていない。Shibutaniらはイヌにおけるインプラント周囲炎モデルを作製し、パミドロネートがインプラント周囲の骨吸収を抑制すると報告した<sup>30)</sup>。また、Altundalらはラット抜歯窩の骨吸収をアレンドロネートが抑制したとしている<sup>31)</sup>。一方、Chaconらはウサギでのインプラント除去トルクはアレンドロネートを投与しても有意な効果がなかったとしており<sup>32)</sup>、Berardiはウサギへのインプラント

埋入時にクロドロネートを局所投与してもオッセオインテグレーションの改善は得られなかったと報告している<sup>33)</sup>。BRONJ発症のリスクのためか、臨床応用した報告は少ないが、ZuffettiらはBP溶液で処理したインプラントはより多くの骨接触面積が得られたと報告している<sup>34)</sup>。

長管骨と異なり、顎骨は常に感染の危険にさらされている。細菌感染こそがBRONJの最大のリスクファクターであり、BRONJの動物実験モデルの作製が困難なことからも、動物実験の結果をそのままヒトに当てはめるのは危険であると思われる。ただ、口腔内細菌のコントロールがなされた上で、より安定したオッセオインテグレーションが得られるならば、骨密度の低い患者にとっては朗報であろう。今後の研究が待たれる。

## 4. BP関連顎骨壊死 (BRONJ)

### 4.1 定義・分類

BRONJは2003年にMarxが最初に報告した<sup>35)</sup>もので、BP関連顎骨壊死検討委員会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<sup>36)</sup>。

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

### 4.2 臨床症状

臨床的に最も多いのが上顎または下顎の歯槽骨にみられる骨露出である。その他、BRONJによくみられる症状を表2に示す。これらの症状のなかで、オトガイ部の知覚異常（Vincent症状）は骨露出よりも前にみられ、BRONJの初期症状の場合がある<sup>36)</sup>。

表2 BRONJの臨床症状

骨露出/骨壊死
疼痛
腫脹
オトガイ部の知覚異常 (Vincent症状)
排膿
潰瘍
口腔内瘻や皮膚瘻孔
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

### 4.3 発症メカニズム

BRONJの発症メカニズムには不明な点も多いが、米田は以下の仮説を提唱している<sup>37)</sup>。

1. 骨硬化による創傷治癒の遅れ
2. 血管の閉塞、血管新生の抑制による創傷治癒の遅れ
3. 破骨細胞の阻害により骨リモデリングが低下し、壊死骨の除去が遅れる
4. 骨細胞の阻害による創傷治癒の遅れ
5. 口腔内細菌感染の増加
6. 口腔粘膜上皮細胞の増殖・遊走の抑制
7. 免疫機能の低下による感染の助長

### 4.4 頻度

欧米ではすでに2,500例を越えるBRONJ症例が集積されており、BP注射薬によるBRONJの発症頻度は米国口腔顎顔面外科学会によれば0.8-1.2%<sup>38)</sup>、オーストラリア口腔顎顔面外科学会では0.88-1.15%で、抜歯を行えば6.67-9.1%に増加すると報告している<sup>39)</sup>。欧州骨粗鬆症WGでは、さらに低頻度の0.1%と報告されている<sup>40)</sup>。わが国では、BP関連顎骨壊死検討委員会がBP注射薬によるBRONJ発症率を1-2%と試算している<sup>40)</sup>。しかしながら、20%を越える発症率の報告も散見されることから<sup>41,42)</sup>、臨床の現場では注意が必要である。

一方、経口BP製剤では、発症率は低くなり、メルク社のデータで10万人・年あたり0.7件<sup>40)</sup>、米国口腔顎顔面外科学会でも0.7件/10万人・年<sup>38)</sup>、オーストラリア口腔顎顔面外科学会では0.01-0.04%で、抜歯を行えば0.09-0.34%に増加と報告されており<sup>39)</sup>、わが国のBP関連顎骨壊死検討委員会は0.01-0.02%と試算している。小規模での研究ではあるが、経口BP製剤を数年間服用後に4.3%がBRONJを発症したとの報告もあり<sup>43)</sup>、経口薬でも数年間の服用により注射薬に匹敵する蓄積量になる可能性があり、ミノドロネートの様な強力な経口BP製剤も近年は使用されていることより、今後はさらに頻度が高まるかもしれない。

BRONJ発症例におけるBP製剤の割合は約94%が注射薬（パミドロネートおよびゾレドロネート）で、経口薬（アレンドロネート）は2.5-5%とされている<sup>40)</sup>。

表3 BRONJの発生頻度

文献	注射用製剤	経口製剤
米国口腔顎顔面外科学会(2007)	38 累積発現頻度：0.8~1.2%	報告頻度：0.7件/10万人・年
オーストラリア口腔顎顔面外科学会(2007)	39 累積発現頻度：0.88~1.15% (抜歯症例) 0.67~9.1%	累積発現頻度：0.01~0.04% (抜歯症例) 0.09~0.34%
欧州骨粗鬆症 WG	40 報告頻度：95件/10万人・年	報告頻度：1件未満/10万人・年
BP 関連顎骨壊死検討委員会(2010)	40 1-2%	0.01-0.02%
Bamias et al. (2005)	41 6.7%	
Woo et al. (2006)	42 ソレドロンの4年累積発現頻度は21% 3年以上の投与で21%	
Wilkinson et al. (2007)	44 累積発現頻度(6年間) 5.48% (コントロールは0.3%)	
Hoff et al. (2008)	45 0.8-1.2%	
Boonyapakorn et al. (2008)	46 28%(前向き研究)	
Merck 社資料	40	0.7/10万人・年
Sedghizadeh et al. (2009)	43	208名中9名(約4.3%)にBRONJ発症
Assael (2009)	47	0.001-0.01%抜歯をすると、 その300倍
Lo et al. (2010)	48	0.105%

### 4.5 国内および高知大学医学部附属病院歯科口腔外科での症例

2006年に日本口腔外科学会が全国の歯科口腔外科施設に対してBRONJのアンケートを行い、30例のBRONJ症例を分析した<sup>49)</sup>。その後、2009年に再調査を行ったところ、対象症例は246例となったと報告している。高知大学医学部附属病院歯科口腔外科においては2008年までに14例のBRONJ症例を治療したが、その後も症例数は増加傾向にあり、現在21例となっている。国内症例におけるBRONJの特徴をまとめた(表4)。圧倒的に女性に多く、平均年齢は約70才であった。原疾患は悪性腫瘍が多く、従って注射薬によるものが多かったが、前述した種々の報告に比べると骨粗鬆症で経口BP製剤を投与されていた症例の割合が高かった。

表4 国内および高知大学医学部附属病院歯科口腔外科でのBRONJ症例

		日本口腔外科学会2006年 (30例)	日本口腔外科学会2009年 (246例)	高知大学(14例) 2008年まで
性別	男性	4 (13.3%)	43 (17.5%)	1 (7.1%)
	女性	26 (86.7%)	203 (82.5%)	13 (92.9%)
平均年齢		66.9歳	-	70.6歳
原疾患	癌骨転移	15 (50.0%)	-	7 (50.0%)
	骨粗鬆症	8 (26.7%)	-	4 (28.6%)
	多発性骨髄腫	6 (20.0%)	-	3 (21.4%)
	その他	1 (3.3%)	-	-
投与経路	注射	20 (66.6%)	140 (56.9%)	10 (71.4%)
	内服	8 (26.7%)	99 (40.2%)	4 (28.6%)
投与期間	注射	25.7ヶ月	23.0ヶ月	37.0ヶ月
	内服	28.5ヶ月	30.0ヶ月	40.0ヶ月

高知大学医学部附属病院歯科口腔外科での症例を示す。

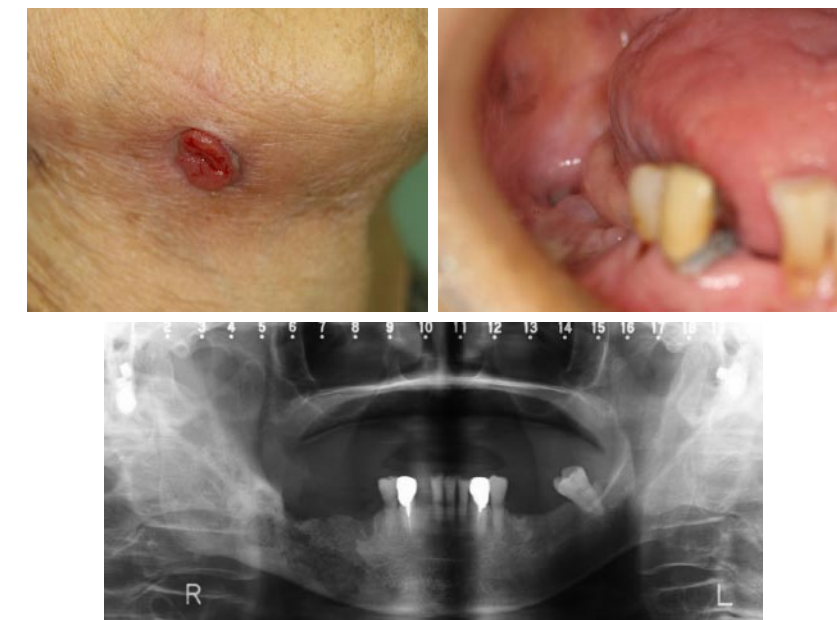


図5 症例1：88才、女性

骨粗鬆症でアレンドロネートを服用していた。右側大臼歯を抜歯後に右顎下部皮膚に瘻孔を認めるようになった。



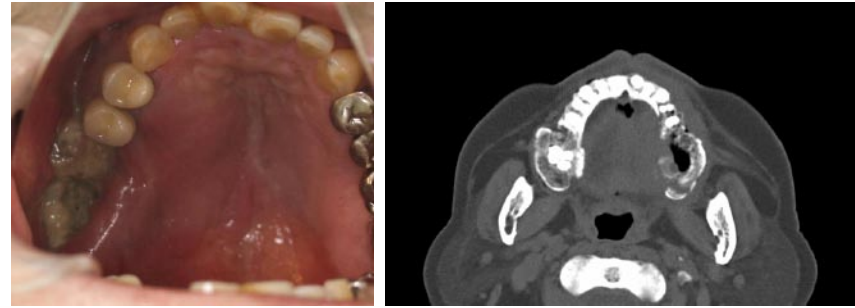


図6 症例2：75才，男性

前立腺癌の骨転移に対して、ゾレンドロネートを2回投与された後、左口蓋に骨露出を認めるようになった。

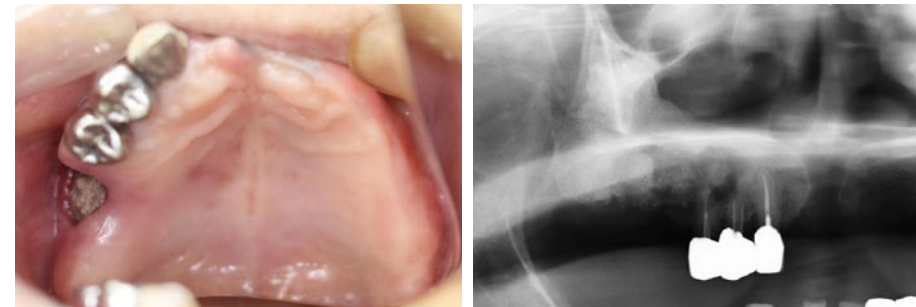


図7 症例3：85才，女性

多発性骨髄腫にてゾレンドロネートを数回投与されていた。右上第1大臼歯は10か月前に抜歯をうけ、完全に治癒していたが、1か月前より疼痛と骨露出が出現した。

#### 4.7 BRONJ の治療

米国口腔顎顔面外科学会でのガイドラインを参考にし、本邦でのBP関連顎骨壊死検討委員会ではステージごとに治療方針を設定している<sup>36)</sup> (表5)。

表5 BRONJの病期ステージングとその治療法

ステージ	症状	治療法
ステージ0 (注意期)	骨露出 / 骨壊死は認めない オトガイ部の知覚異常 (Vincent 症状) 口腔内瘻孔, 深い歯周ポケット 単純X線写真で軽度の骨融解を認める	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ1	骨露出 / 骨壊死は認めるが, 無症状 単純X線写真で骨融解を認める	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ2	骨露出 / 骨壊死は認める 痛み, 膿排出などの炎症症状 単純X線写真で広範な骨融解を認める	病巣の細菌培養検査・抗菌薬感受性テスト 抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用 難治例: 併用・長期・連続抗菌薬療法
ステージ3	ステージ2に加えて, 皮膚瘻孔や病的骨折を認める 単純X線写真にて下顎下縁にいたる広範 な骨融解	新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨掻爬 露出骨 / 壊死骨内の歯の抜歯 栄養補助剤や点滴による栄養維持 辺縁切除や区域切除

BRONJの治療方針は以下の3つに集約される

1. 骨壊死の進行を抑える
2. 疼痛や知覚異常の緩和や感染制御により、患者のQOLを改善する
3. 患者教育および経過観察を行い、口腔内清掃を徹底する

治療成績については、BP製剤を6か月～12か月中止することにより改善する例が多く報告されているが<sup>1,53)</sup>、治癒と相関する因子はBP製剤投与期間とStageで、発症前の化学療法やBP製剤の休薬は有意ではなかったとされている<sup>54)</sup>。高圧酸素療法 (HBO) も有用であるとの報告がある<sup>55,56)</sup>が、無効であったとの報告もあり<sup>57)</sup>、統一された見解がない。HBOは期待される療法ではあるが、HBO単独での治癒は難しく、エビデンスの集積が求められる<sup>58)</sup>。

積極的な壊死組織の除去、露出骨の粘膜骨膜弁での被覆などの外科的治療はかえって症状の悪化を招くことがあり、推奨されていない<sup>38)</sup>が、Stage 3の重症例に対しては顎骨切除などの積極的な外科治療以外に治療法がない場合もある<sup>59)</sup>。これらのMajor surgeryの有効率は高く、86-96%が治癒している<sup>60,61)</sup>。その際、BP製剤は休薬することが望ましく<sup>53)</sup>、骨の再建手術が必要になることは少ない<sup>62)</sup>。

#### 4.8 BRONJ の予防 (侵襲的歯科治療に際しての注意点)

##### 4.8.1 BP製剤投与予定 (未投与) の患者

口腔衛生状態を良好に保つことの重要性を認識させるよう患者教育を十分に行う。また、抜歯、歯周治療などの侵襲的歯科治療は前もって行っておく必要があるが、インプラント植立や、完全埋伏歯抜歯などの骨侵襲の大きい処置は避けるべきである。不完全埋伏歯や被覆粘膜の薄い下顎隆起や口蓋隆起は前もって除去しておき、さらにその際2～3週間の粘膜治療期間、できれば1か月の骨治療期間を待ってからBP製剤の投与を開始するのがよい<sup>36,40)</sup>。

#### 4.6 BRONJ の危険因子

BRONJ発生のリスクファクターは以下の5種類に分けることができる<sup>36)</sup>。

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。BP製剤の効力および吸収率が関係する。
2. 局所的ファクター  
骨への侵襲的歯科治療、口腔衛生状態の不良、歯周炎など炎症疾患の既往などは多くの文献でリスクファクターとして指摘されている<sup>1,37,38,39,40,50,51,52)</sup>。また、下顎の方が上顎よりもBRONJが発生しやすく、下顎隆起や口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起などは骨露出をおこしやすいため発生リスクが高い部位である。
3. 全身的ファクター  
癌、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  
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

#### 4.8.2 BP製剤投与中の患者

注射用BP製剤投与中の患者において、侵襲的歯科治療の前にBP製剤の休薬を行ってBRONJが予防できるというエビデンスは得られていない。また、悪性腫瘍の患者に対してBP製剤の投与を長期間休薬するのは現実的ではない。したがって、注射用BP製剤投与中の患者には原則的にBP製剤投与は継続し、侵襲的歯科治療はできるかぎり避けるのが望ましい。ただ、骨形成不全症の小児患者では注射用BP製剤が通常投与されているが、侵襲的歯科治療によるBRONJは発生していない。

経口BP製剤投与中の患者では、投与期間が3年未満で、他にリスクファクターがない場合はBP製剤の休薬は原則不要である。ただし、しっかりとした口腔清掃は必須である。一方、投与期間が3年以上の場合や、3年未満であっても、他にリスクファクター（とくにステロイドや免疫抑制剤投与中）を有する患者の場合は、原疾患や骨折のリスクを十分考慮し処方医と検討した上で、可能であればBP製剤を休薬したのちに侵襲的歯科処置を行う。休薬期間は長ければ長いほどBRONJの頻度は低くなると言われている<sup>36)</sup>が、骨のリモデリングの期間から3か月以上の休薬が望ましい。処置後のBP製剤投与再開までの期間は、少なくとも術創が再生粘膜上皮で覆われる2～3週後、できれば骨性治癒が期待できる2～3か月後が目安となる。

なお、骨代謝マーカーなどの検査によりBRONJを予測できないかとの試みがなされており、候補として骨密度、CT値、血清Bone-alkaline phosphatase (BAP) 値、血清/尿Cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX) 値、血清/尿Cross-linked C-telopeptide of type I collagen (CTX) 値などがあげられる。血清CTX値でBRONJのリスク分類ができるとの報告が多いが<sup>62,63,64)</sup>、未だエビデンスは得られているとはいいがたい。

## 5. インプラント治療とBP製剤

前述したように、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可能性があるが、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でなく、上部構造を装着した後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といった問題点を有する。このことがインプラントの治癒期間、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になると考えられる。

BP製剤投与患者にインプラントを埋入した場合の成功率に関する報告は散見されるが、BP製剤服用患者であっても成功率は変わらないとする報告が多い<sup>65-69)</sup>。BP製剤服用患者ではインプラントの成功率が落ちるとする報告でも、対照群が95%の成功率に対して、BP群で86%<sup>70)</sup>と比較的差は少ない。これらはいずれも骨粗鬆症で経口BP製剤を服用する患者であって、注射用BP製剤投与患者に対してインプラントを埋入した報告はない。

インプラント治療は、歯周病や齲歯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っても、やむを得ずインプラントを埋入する必要性はないと思われる。米国口腔顎顔面外科学会のガイドラインには、「強力な注射用BP系薬剤（ゾレドロネート、パミドロネート）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<sup>38)</sup>。また、経口BP製剤の投与が3年未満で、他にリスク因子のない患者については、抜歯などの侵襲的歯科治療は行い得るとされているが、「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」と記されている。したがって、BRONJの発生頻度は低くとも、有効な治療法が確立されていない現状では、「BP製剤が投与されている、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、最終的には歯科医師の十分な知識とインフォームドコンセントの上で、患者の希望も尊重して決定されるべきと考えられる。

## 6. 今後の展望

BP製剤は、種々の骨疾患においてきわめて有用性の高い薬剤であることは明白である。BRONJの病態解析はまだ未知の部分が多く、さらなる研究が待たれるが、口腔衛生を徹底することによりその多くは予防可能である。そのためには、医師、歯科医師をはじめ、看護師、歯科衛生士、薬剤師など多くの医療スタッフおよび患者自身の理解と協力が必要である。さらには、多くの歯科口腔外科疾患において問題となる顎骨や歯槽骨の吸収をも安全にコントロールできる薬剤の開発が望まれる。



《参考文献》

- 1) Ruggiero SL, Dodson TB, *et al.* Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*, 35 (3), 119-130, 2009
- 2) Bartl R, Frisch B. 骨粗鬆症 診断・予防・治療ガイド. 中村利孝 監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 138-154, 2007
- 3) 米田俊之, 西村理行. 骨の分子生物学. 日本口腔外科学会編; 口腔外科ハンドマニュアル'09, クインテッセンス出版, 東京, 23-37, 2009
- 4) Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (4), 1555-1565, 2010
- 5) McKeage K, Plosker GL. Zoledronic acid: a pharmaco-economic review of its use in the management of bone metastases. *Pharmacoeconomics*, 26 (3), 251-268, 2008
- 6) Mhaskar R, Redzepovic J, *et al.* Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*, Mar 17; 3: CD003188, 2010
- 7) Kitagawa Y, Hiraga T, *et al.* Suppression by incadronate of invasion and growth of A-375 human melanoma in mandible in nude mice. *Oncol Rep*, 13 (2), 211-216, 2005
- 8) Brown HK, Holen I. Anti-tumour effects of bisphosphonates--what have we learned from in vivo models? *Curr Cancer Drug Targets*, 9 (7), 807-823, 2009
- 9) Coleman RE, Winter MC, *et al.* The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer*, 102 (7), 1099-1105, 2010
- 10) Dai J, Lu Y, *et al.* Reversal of Chemotherapy-Induced Leukopenia Using Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Promotes Bone Metastasis That Can Be Blocked with Osteoclast Inhibitors. *Cancer Res*, May 25. [Epub ahead of print], 2010
- 11) 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*, 92 (6), 637-640, 2001
- 12) Montonen M, Kalso E, *et al.* Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30 (4), 313-317, 2001
- 13) Hino S, Murase R, *et al.* Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34 (5), 576-578, 2005
- 14) Yamazaki Y, Satoh C, *et al.* Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104 (1), 67-71, 2007
- 15) Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, *et al.* Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol*, 34 (7), 1585-1589, 2007
- 16) Kuijpers SC, de Jong E, *et al.* Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg*, Epub ahead of print, 2010
- 17) 小西秀和, 川浪雅光, 他. ラットの実験的歯周炎における骨吸収に対するビスフォスフォネート(インカドロネート)投与による影響. 日本歯周病学会会誌, 42 (4), 267-281, 2000
- 18) Cetinkaya BO, Keles GC, *et al.* Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol*, 79 (10), 1950-1961, 2008
- 19) 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*, 36 (5), 419-427, 2009
- 20) 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, 49 (3), 448-457, 2006
- 21) Jeffcoat MK, Cizza G, *et al.* Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol*, 9 (3), 70-76, 2007
- 22) 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*, 76 (7), 1113-1122, 2005
- 23) Badran Z, Kraehenmann MA, *et al.* Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent*, 7 (1), 3-12, 2009
- 24) Venesmaa PK, Kroger HP, *et al.* Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res*, 16, 2126\_2131, 2001
- 25) Wilkinson JM, Stockley I, *et al.* Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res*, 16, 556\_564, 2001
- 26) Kesteris U, Aspenberg P. Rinsing morcellised bone grafts with bisphosphonate solution prevents their resorption: a prospective randomised double-blinded study. *J Bone Joint Surg Br*, 88, 993-996, 2006
- 27) Miettinen SS, Jaatinen J, *et al.* Effect of locally administered zoledronic acid on injury-induced intramembranous bone regeneration and osseointegration of a titanium implant in rats. *J Orthop Sci*, 14 (4), 431-436, 2009
- 28) Gao Y, Luo E, *et al.* Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. *Bone*, 44 (2), 225-232, 2009
- 29) Jakobsen T, Baas J, *et al.* The effect of soaking allograft in bisphosphonate: a pilot dose-response study. *Clin Orthop Relat Res*, 468 (3), 867-874, 2010
- 30) Shibutani T, Inuduka A, *et al.* Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 12 (2), 109-114, 2001
- 31) Altundal H, G\_vener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33 (3), 286-293, 2004
- 32) Chacon GE, Stine EA, *et al.* Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 64 (7), 1005-1009, 2006
- 33) 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*, 22 (3), 829-835, 2009
- 34) Zuffetti F, Bianchi F, *et al.* Clinical application of bisphosphonates in implant dentistry: histomorphometric evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 29 (1), 31-39, 2009
- 35) Marx RE, Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61 (9), 1115-1117, 2003
- 36) 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*, [Epub ahead of print], 2010

- 37) 米田俊之. ビスフォスフォネート製剤関連骨壊死の病態とそのマネージメント. 日口外誌, 56(5), 286-291, 2010
- 38) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(3), 369-376, 2007
- 39) Mavrokokki T, Cheng A, *et al.* Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 415-423, 2007
- 40) 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, 56(5), 292-297, 2010
- 41) Bamias A, Kastiritis E, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk. *J Clin Oncol*, 23(34), 8580-8587, 2005
- 42) Woo SB, Hellstein JW, *et al.* Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144, 753-761, 2006
- 43) Sedghizadeh PP, Stanley K, *et al.* Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw An institutional inquiry. *Am Dent Assoc*, 140(1), 61-66, 2009
- 44) Wilkinson GS, Kuo YF, *et al.* Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1016-1024, 2007
- 45) Hoff AO, Toth BB, *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 23, 826-836, 2008
- 46) Boonyapakorn T, Schirmer I, *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*, 44, 857-869, 2008
- 47) Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5 Suppl), 35-43, 2009
- 48) Lo JC, O'Ryan FS, *et al.* Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(2), 243-253, 2010
- 49) 島原政司, 有吉靖則, 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に関する調査. 日本口腔外科学会雑誌, 53(10), 594-602, 2007
- 50) Kos M, Kuebler JF, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg*, 38(4), 255-259, 2010
- 51) Edwards BJ, Gounder M, *et al.* Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*, 9(12), 1166-1172, 2008
- 52) Marx RE, Sawatari Y, *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63, 1567-1575, 2005
- 53) Magopoulos C, Karakinaris G, *et al.* Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol*, 28(3), 158-163, 2007
- 54) Van den Wyngaert T, Claeys T, *et al.* Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol*, 20(2), 331-336, 2009
- 55) Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5 Suppl), 96-106, 2009
- 56) Shimura K, Shimazaki C, *et al.* Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*, 84(4), 43-45, 2006
- 57) Ruggiero SL, Mehrotra B, *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(5), 527-534, 2004
- 58) Erkan M, Bilgi O, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Pancreas*, Sep 4;10(5), 579-580, 2009
- 59) Shirota T, Nakamura A, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res*, 20(12), 1402-1408, 2009
- 60) Abu-Id MH, Warnke PH, *et al.* Bis-phossy jaws - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*, 36(2), 95-103, 2008
- 61) Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 85-95, 2009
- 62) Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5 Suppl), 107-119, 2009
- 63) Marx RE, Cillo JE Jr, *et al.* Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(12), 2397-2410, 2007
- 64) Bagan JV, Jimenez Y, *et al.* Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*, 44(11), 1088-1099, 2008
- 65) Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(5), 1022-1024, 2008
- 66) Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol*, 81(4), 479-484, 2010
- 67) 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*, 66(2), 223-230, 2008
- 68) Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 20, 87-95, 2009
- 69) Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21(3), 349-353, 2006
- 70) Kasai T, Pogrel MA, *et al.* The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc*, 37(1), 39-42, 2009

## 《オーラルサイエンスレポート 既刊》

Vol.1 歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤(2010年8月)

編集者 安楽 照男  
 発行者 山本 隆彦  
 印刷所 株式会社 ウラノ 大阪  
 発行年月日 2010年8月31日

# YAMAKIN株式会社

本社：〒543-0015 大阪市天王寺区真田山町3番7号 TEL.(06)6761-4739(代) FAX.(06)6761-4743  
生体科学安全研究室：〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部 歯科口腔外科学講座研究室内  
東京・大阪・名古屋・福岡・仙台・高知・生体科学安全研究室  
<http://www.yamakin-gold.co.jp>

ISO 9001/13485 ISO 14001 認証取得



認証範囲  
本社及び支店工場



認証範囲  
高知工場

営本20100831  
20170707W