

松山赤十字病院歯科口腔外科における ビスフォスフォネート関連顎骨壊死症例の臨床的検討

寺門 永顕* 兵頭 正秀

要 旨

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) の頻度は、最近の報告では注射剤で 0.2% 程度、内服薬で 0.05% 程度とされている。当科では 2007 年 10 月に一例目を経験して以降、2012 年 3 月までに 20 症例を経験した。今回われわれは、当科で加療もしくは経過観察を行った 20 症例について臨床的検討を行ったので報告する。

症例の平均年齢は 73.05 歳、男女比は 1 : 3 であった。ビスフォスフォネート剤 (以下 BP 剤) を使用していた原疾患は乳癌が 7 例、前立腺癌 2 例、多発性骨髄腫 2 例、骨粗鬆症が 9 例で、BP 剤の投与経路は注射薬が 11 例、内服薬が 9 例であった。投与開始から発症までの期間は平均 2 年 5 ヶ月で、発症の誘因と考えられた歯科処置は、抜歯と歯周病などからの感染が 8 例ずつと最も多く、インプラント周囲炎が 1 例、原因不明が 3 例であった。

治療内容は保存的治療 (急性期のみ消炎治療を行い、症状緩解期は経過観察を基本とする) が 11 例、腐骨除去術や顎骨搔爬術などの外科的治療を行ったものが 9 例で、治療により治癒した症例は全て外科的治療を行った症例であった。外科的治療の際には全ての症例で BP 剤の投与を中止したが、治癒と判断した後に BP 剤の投与を再開した症例はなかった。

はじめに

ビスフォスフォネート (BP) 剤は破骨細胞の

不活化により骨吸収を抑制する薬剤であり、注射剤は主に乳癌や前立腺癌、骨髄腫などの悪性腫瘍に対して使用され、内服薬は骨粗鬆症の治療薬として幅広く使用されている。近年、この BP 剤を投与されている患者の中に顎骨壊死を発症するケースが数多く報告されるようになり、顎骨壊死に対する BP 剤の影響が強く示唆されている。一般的には BP 剤を内服した患者が抜歯などの侵襲的な治療を受けた後に発症することがあるとされているが、発症率自体が低いいため未だに系統的な報告は少ない。

当科では 2007 年 10 月にビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (以下 BRONJ) と考えられる症例の一例目を経験して以降、2012 年 3 月までに 20 症例を経験した。今回われわれは、この 20 症例について臨床的検討を行ったので報告する。

対 象

2007 年 10 月から 2012 年 3 月 31 日までの間に松山赤十字病院歯科口腔外科を受診し、臨床所見から BRONJ と診断した 20 例を対象とした。

診断基準は「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」に従い、病期のステージングも同紙に記載された内容を基とした。

結 果

平均年齢は 73.05 歳、男性 5 例、女性 15 例で男女比は約 1 : 3 であった。BP 剤を使用していた原

*松山赤十字病院 歯科口腔外科

疾患は乳癌が7例、前立腺癌2例、多発性骨髄腫2例、骨粗鬆症が9例で、BP剤の投与経路は注射薬が11例、内服薬が9例であった。投与開始から発症までの期間は最長が4年8ヶ月、最短が6ヶ月、平均2年5ヶ月で、発症の誘因と考えられた歯科処置は、抜歯および歯周病などからの菌性感染と考えられるものがそれぞれ8例と最も多く、インプラント周囲炎が1例、原因不明が3例であった。また、発症部位は上顎骨が10例、下顎骨が7例、上下顎骨の両側性に発症したものが3例であった。BRONJと診断された際の病期はステージ0が6例、ステージ1が3例、ステージ2が8例、ステージ3が3例であった。

Table 1 症例内訳

2007年10月から2012年3月31日までに当科でビスフォスフォネート関連顎骨壊死の診断を得た20症例。

性別	男性 5例、女性 15例
年齢	49歳～87歳 (平均73.05歳)
部位	上顎骨 10例 下顎骨 7例 上下顎骨 3例

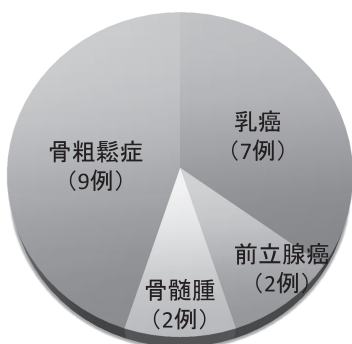


Fig. 1 原疾患別発症数

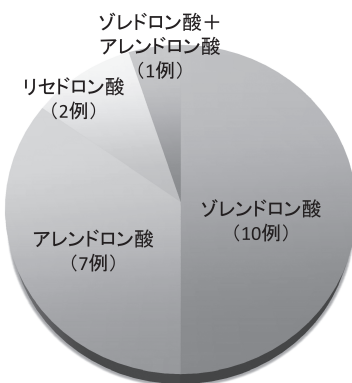


Fig. 2 投与薬剤別発症数

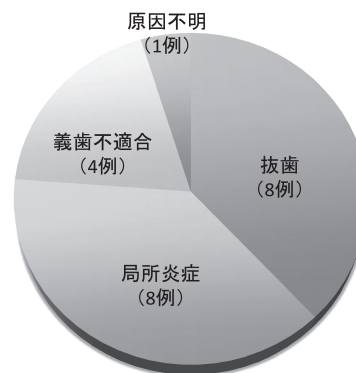


Fig. 3 発症要因

治療内容は保存的治療（急性期のみ消炎治療を行い、症状緩解期は経過観察を基本とする）が11例、腐骨除去術や顎骨搔爬術などの外科的治療を行ったものが9例で、治療により治癒した症例は全て外科的治療を行った症例であった。外科的治療の際には全ての症例でBP剤の投与を中止したが、治癒と判断した後にBP剤の投与を再開した症例はなかった。

Table 2 原疾患別治療内容

（悪性腫瘍症例1例のみBP剤の投与継続）

悪性腫瘍	外科的治療 (顎骨搔爬+腐骨摘出)	3例
	保存的治療 (急性症状発現時、抗生剤投与)	8例
関節リウマチ	外科的治療 (顎骨搔爬+腐骨摘出)	6例
	保存的治療 (急性症状発現時、抗生剤投与)	3例

Table 3 症例詳細

症例	発症部位	原疾患	使用BP剤	Stage	発症の要因	詳細
1	左下顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	1	歯周炎	
2	左下顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	2	抜歯	
3	右上顎骨	骨髄腫	ゾレドロン酸	0	根尖性歯周炎	歯肉腫脹、排膿のみ。経過観察のCTで腐骨分離
4	右下顎骨	骨髄腫	ゾレドロン酸	0	根尖性歯周炎	歯肉腫脹のみ。抜歯時に骨壊死を確認
5	左上顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	0	根尖性歯周炎	CT検査で腐骨確認
6	右上顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	3	抜歯	
7	左下顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	0	歯周炎	CT検査で骨の異常吸収像
8	左下顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	0	抜歯	歯肉の軽度腫脹のみ。抜歯時に骨壊死を確認
9	右下、左上顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	2	不明、自然発生?	
10	右上顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	2	インプラント周囲炎	
11	左上下顎骨	乳癌	ゾレドロン酸、アレンドロン酸	2	義歯不適合	
12	左上下顎骨	前立腺癌	ゾレドロン酸	2	抜歯	
13	左上顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	3	抜歯	
14	左下顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	3	抜歯	
15	両側下顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	2	右下 根尖性歯周炎、左下 義歯不適合	
16	右上顎骨	乳癌	ゾレドロン酸	0	根尖性歯周炎	歯肉腫脹のみ。抜歯時に骨壊死を確認
17	右上顎骨	骨粗鬆症	リセドロン酸	1	抜歯	
18	左上顎骨	骨粗鬆症	アレンドロン酸	2	義歯不適合	
19	左上顎骨	前立腺癌	ゾレドロン酸	2	抜歯	
20	左上顎骨	骨粗鬆症	リセドロン酸	1	義歯不適合	

考 察

2003年に米国の Marx RE により、ビスフォスフォネート剤の有害事象の一つである顎骨壊死が最初に報告¹⁾されてから約10年が経過したが、本邦でも発生状況や治療法など種々の報告がなされるようになった。BRONJ の発生頻度は、2007年の米国口腔外科学会の報告²⁾では注射剤で0.8~12%、経口剤で0.001%だったが、同時期に報告された豪州での調査³⁾では注射剤が0.88~1.15%、経口剤が0.01~0.05%と地域によって大きな違いがあった。本邦では九州歯科大学による歯科診療所へのアンケート調査⁴⁾で注射剤3.7%、経口剤0.25%と報告されており、海外と比較して経口剤による発症の頻度が高いように思われる。当科での検討でも注射剤と経口剤の発症数はほぼ同数であり、投与経路にかかわらず注意が必要であると考えられた。発症までの期間については、国内での経口剤の評価で1.7~2年との報告⁵⁾もあるが、学会発表では投与開始後最短で6ヶ月での発症を報告している例もある。このことから、BP 剤投与中の患者に観血的処置を行う場合の投与中止についてポジションペーパーでは投与期間3年を抜歯など観血的処置における投薬中止の要否の目安としているが、3年未満での発症リスクもリスクファクターがある場合は十分に注意が必要としている⁶⁾。今回の検討での結果は平均2年5ヶ月であり、比較的短期間の投与でも顎骨壊死が発症していた症例もあったが、ポジションペーパーに記載されているリスクファクターと発症との間に関連性を示唆する結果はなく、リスクファクターにかかわらず全ての症例において注意は必要と考えられる。ただし、発症率そのものは非常に低いため、投与の中止は原疾患の病状や投与中止に伴う QOL の変化、顎骨壊死の進行状況などを考慮して慎重に判断する必要がある。

一方、これまで主な発症原因は抜歯が原因とされてきたが、実際には歯周炎などの局所の炎症反応や義歯の不適合で生じた粘膜損傷から感染を起こして発症するケースなども報告されており⁷⁾、実際に当科でも歯周病など局所の慢性炎症巣からの感染や、義歯の不適合によって生じた傷を契機に発症したと

考えられる症例が抜歯と同数存在していた。BRONJ は抜歯が契機で発症するだけでなく、すでに抜歯前から歯周炎などにより発症して不顕性に存在している可能性も考えられる。やはり BP 剤投与前の歯科検診は受けておくことが望ましく、レントゲン検査などで歯性の慢性感染巣の存在がわかっているならば、BP 剤の投与中も歯科で定期的に診察を継続して、異常があれば早期に対応できるようにしておくことが推奨される。

実際に顎骨壊死が発症した際の治療については、もし BP 剤の休薬が可能であれば腐骨摘出などの外科的処置が有効であるとの報告もあり^{8)~10)}、当科の症例でも BP 剤を休薬して外科処置を行ったものは全て治癒と評価することができた。しかし、悪性腫瘍患者に対して投与されている注射剤では、中止により患者の QOL を大きく損なう可能性もあり、原疾患の予後も含めて慎重に対応する必要がある。また近年になって骨粗鬆症に使用されるテリパラチド（商品名フォルテオ）が壊死した顎骨を再生するという報告もあり¹¹⁾、骨粗鬆症に対する治療を行いながらの保存的治療での治癒に期待が持たれるが、この治療法はまだ症例数も少ないため今後さらなる報告が待たれる。

最近では、投与前に歯科で診査を受けるケースが増え、それに伴って顎骨壊死の発症率は減少したとも言われている。今後も発症率を減少させるよう BP 剤を投与する科と歯科が可能な限り連携して対応していくことが必要である。

文 献

- 1) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced a vascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg., **61**: 1115-1117, 2003.
- 2) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg., **65**: 369-376, 2007.
- 3) Mavrokokki T. *et al.*: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. J Oral Maxillofac Surg., **65**: 415-423, 2007.
- 4) 土生 学ほか: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の現状について. 九州歯誌 **65**: 99-104, 2011.

- 5) 厚生労働省, 医薬品・医療機器等安全性情報 No.272
ビスホスホネート系製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に
係る安全対策に至る検討状況と対策について, 2010.
- 6) ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会: 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 (改訂追補 2012 年版)
- 7) 出張裕也ほか: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に
関する臨床的検討, 癌と化学療法 **36**: 2587-2592, 2009.
- 8) 浅香雄一郎ほか: 外科的治療が有効であったビスフォ
スフォネート関連下顎骨壊死の 1 例, 日口外誌 **55**: 354-
358, 2009.
- 9) Chou HY. *et al.*: Result of surgical treatment of
bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ)-
report of 18cases. 日口外誌 **55**: 244, 2009.
- 10) 盛岡昌史ほか: ビスフォスフォネート系薬剤関連顎骨
壊死 (BRONJ) の発生状況に関するアンケート調査, 信
州医誌 **58**: 201-205, 2010.
- 11) Cheung A. *et al.*: Teriparatide Therapy for
Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. N
Engl J Med **363**: 2473-2474, 2010.

Clinical features of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

Nagaaki TERAKADO* and Masahide HYODO

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) frequency is approximately 0.2% in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy, and approximately 0.05% in patients receiving oral bisphosphonate therapy. We examined 20 cases of BRONJ between October 2007 and March 2012.

The ratio of males to females in these 20 cases was 1 to 3 with an average age of 73.05 years. Bisphosphonate had been administered to 7 patients with breast cancer, 2 patients with prostate cancer, 2 patients with multiple myeloma and 9 patients with osteoporosis. The most common causes of BRONJ were tooth extraction and infection with periodontal disease.

We treated 9 of these cases with surgeries such as sequestrectomy and jawbone curettage. 11 cases were given conservative treatment.