

# ビスホスホネート系薬剤と 顎骨壊死

～理解を深めていただくために～

監修 社団法人 日本口腔外科学会



## はじめに

ビスホスホネート(以下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す。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ことが知られています。

BPは古くは水道管の水垢取りに用いられていましたが、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て以降、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ます。

骨粗鬆症領域において、BP系薬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ます。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す。

癌領域においては、悪性腫瘍による高カルシウム血症での検討に引き続き、固形癌の骨転移や多発性骨髄腫における有用性が検証され、こちらも国内外のガイドラインで推奨される癌の支持療法となっています。骨転移治療薬としてのBP系薬剤のベネフィットは骨痛の抑制と骨折などの癌の骨転移に伴う骨合併症の抑制です。

上記2つの領域の他にも、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のものとなっています。(国内で販売されている各BP系薬剤の適応症については次頁の表参照)

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す。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ましたが、近年、BP系薬剤と顎骨壊死との関連が示唆されています。

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リンマッチの製造が盛んであった時期にマッチ製造業者で「phossy jaw」として報告されていました。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ましたが、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ます。

いまのところ、BP系薬剤による顎骨壊死については、発症機序、予防法、対処法と未だ明確なものがなく、BP系薬剤の処方医と歯科医・歯科口腔外科医の間で、不安感が広がっているのが現状であります。このBP系薬剤治療に関しては、処方医と歯科医・歯科口腔外科医の連携が必要であり、その共通認識として、現在まで報告されている情報を極力客観性をもってまとめるに至りました。

各内容については、未だ統一の見解が得られていないため、文献からの抜粋形式をとり、同一事項で内容が微妙に異なるものは、それぞれの引用を並列して記載する形式にしました。

本資料が、処方医、歯科医・歯科口腔外科医、薬剤師の先生方へのBP系薬剤と顎骨壊死に関する理解を深める一助となれば幸甚に存じます。

2008年1月

ビスホスホネート系薬剤製造販売関連企業



## 国内で販売されているBP系薬剤一覧

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 (パミドロン酸二ナトリウム)	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
		乳癌の溶骨性骨転移 (化学療法、内分泌療法、 あるいは放射線療法と併用すること)	
	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
	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
	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
	多発性骨髄腫による骨病変 及び固形癌骨転移による骨病変		
経 口 製 剤	ダイドロネル (エチドロン酸二ナトリウム)	骨粗鬆症	大日本住友製薬
		下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後	
		骨ページェット病	
	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
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)	

## 略語

- BP : bisphosphonate
- BRONJ \* : bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw

\* BP系薬剤関連顎骨壊死として、他にBON (bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw) と表記している文献もあるが、本資料では米国口腔顎顔面外科学会による提言書 (参考資料1) による「BRONJ」を用いた。

## 参考資料

注： ( ) 内は本文中で引用先を示す際の表示名

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons  
Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J oral  
Maxillofac Surg 2007;65:369-376.  
：米国口腔顎顔面外科学会による提言書 (米国口腔外科学会)
  2. The Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Management:  
Executive Summary of a European Society on Clinical and Economic Aspects of  
Osteoporosis and Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone  
Diseases Working Group Meeting  
：欧州骨粗鬆症・変形性関節症学会と骨粗鬆症及びその他骨疾患研究財団ワーキンググル  
ープミーティング「骨粗鬆症治療に対する顎骨壊死の影響」 (欧州骨粗鬆症WG)
  3. Elizane Shane, Steve Goldring, Sylvia Christakos, et al. Editorial Osteonecrosis  
of the Jaw: More Reseach Needed. J. Bone and Mineral Research  
2006;21:1503-1505.  
：米国骨代謝学会 (The American Society for Bone and Mineral Research :ASBMR)  
による論説「顎骨壊死：さらなる研究の必要性」 (米国骨代謝学会)
  4. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental  
management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel  
recommendations. JADA 2006;137:1144-1150.  
：米国歯科医師会の科学審議会による提言書 (米国歯科医師会)
  5. 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.  
：諮問委員会\*による提言書 (諮問委員会)
- \* 既存データの検討及びBRONJの臨床診断に関する提言の更新を行い、さらに、静注ビスホスホネート系薬剤投与中の癌患者におけるBRONJの予防及び管理に対する提言を作成するために、Novartis社が組織した口腔外科及び病理、臨床腫瘍学、代謝性骨疾患及び整形外科分野の専門家から成る国際的な諮問委員会
6. Tony Mavrokokki, Andrew Cheng, Brien Stein, et al. Natute and Frequency of  
Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Austoralia. J Oral  
Maxillofac Surg 2007;65:415-423.  
：オーストラリアにおけるBRONJの調査結果 (豪州調査)

<b>I. 全般的事項</b> .....	1
1. BP系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の診断基準 .....	1
2. BRONJの臨床症状及び病期分類 .....	2
3. BRONJの発生機序 .....	3
4. BRONJの危険因子 .....	4
5. BRONJと歯科治療 .....	4
6. BRONJの発生頻度 .....	6
(1) 注射用製剤 .....	6
(2) 経口製剤 .....	6
(3) 注射用製剤・経口製剤共通 .....	7
<b>II. 処方医、薬剤師の先生方へ</b> .....	8
1. 注射用製剤投与患者の場合 .....	8
(1) BP系薬剤 (注射) 投与に際して、患者に確認、説明いただきたいこと .....	8
(2) BP系薬剤 (注射) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合のBP系薬剤の投与 .....	8
(3) BP系薬剤 (注射) 投与中にBRONJが発生した場合の対応 .....	8
2. 経口製剤投与患者の場合 .....	9
(1) BP系薬剤 (経口) 投与に際して、患者に確認、説明いただきたいこと .....	9
(2) BP系薬剤 (経口) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合のBP系薬剤の投与 .....	9
(3) BP系薬剤 (経口) 投与中にBRONJが発生した場合の対応 .....	10
<b>III. 歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ</b> .....	11
1. 注射用製剤投与患者の場合 .....	11
(1) BP系薬剤 (注射) 投与予定の患者が来院した場合 .....	11
(2) BP系薬剤 (注射) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合のBP系薬剤の投与 .....	11
(3) BP系薬剤 (注射) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合の歯科治療 .....	11
2. 経口製剤投与患者の場合 .....	12
(1) BP系薬剤 (経口) 投与予定の患者が来院した場合 .....	12
(2) BP系薬剤 (経口) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合のBP系薬剤の投与 .....	12
(3) BP系薬剤 (経口) 投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった 場合の歯科治療 .....	12
3. BRONJの治療方針 (注射用製剤・経口製剤共通) .....	14
<b>付 録</b> .....	16



# I

## 全般的事項

### 1. BP系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の診断基準

BP系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の診断基準は、以下のように定義されています。

#### ①米国口腔外科学会<sup>1)</sup>

他の遅発性治癒性疾患と鑑別するため、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週間以上持続している。
- 3) 顎骨の放射線療法の既往がない。

BRONJのリスクのある患者、または確定されたBRONJ患者でも、BRONJと混同すべきでない一般的臨床症状がある。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、う蝕、歯の根尖病巣、顎関節障害などがある。

#### ②欧州骨粗鬆症WG<sup>2)</sup>

次の特徴をすべて満たす場合。

- 1) 下顎、上顎あるいはこの両者に見られる骨露出
- 2) 8週間以上持続
- 3) 顎骨への放射線療法の既往や転移がないもの

また、BRONJ診断におけるポイントとして以下のことが示されています。

- 現在、世界的に受け入れられているBRONJの定義はない。臨床的には下顎または上顎歯槽骨の骨露出として認められるのが、典型的である。痛みは伴う／伴わない、また、感染症や外傷に起因する場合／しない場合がある。歯槽骨露出部は抜歯後、または口腔粘膜に対する外傷後に発現する頻度が最も高い。しかし、これらの口腔内に対する誘因がなく発現している症例も報告されている。感染症との因果関係は明確でないが、感染に対する外科的歯科処置後に発現する可能性がある。<sup>3)</sup>
- BRONJの診断は臨床所見によりなされている。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。その他の症状としては、顎骨に粗造な部分がある、「顎が重い」感じ、鈍痛、顎のしびれ、うずき、「歯痛」様疼痛、軟組織の感染、歯の動揺、といったものがある。しかし、多くの場合は、治癒傾向がみとめられない骨露出が見られる以外は顎骨壊死として他に何の徴候もあらわれない。<sup>2)</sup>

- 歯・歯周疾患に似た症状があり、標準的な歯・歯周治療では、これらの症状が回復しない場合、患者がBP系薬剤を投与されていれば、骨露出がみられなくても、BRONJを鑑別診断のひとつとして検討すべきである。<sup>4)</sup>

- 診断には以下2段階アプローチが推奨される。<sup>5)</sup>

### 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、自然発症的に生じ、治癒傾向がみられない顎顔面領域の骨露出を認めた場合BRONJを疑う。これらの臨床像を持つ患者は、迅速に適切な歯科的評価及び治療のための照会を行うべきである。

### 2) BRONJの臨床診断

適切な歯科的評価及び治療から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。

## 2. BRONJの臨床症状及び病期分類

### ①臨床症状<sup>4)</sup>

- 典型的な臨床症状は、疼痛、軟組織の腫脹及び感染、歯の動揺、排膿、骨露出である。
- 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。しかしながら、標準的な歯科治療に反応しない。
- 感染はみられる場合とみられない場合がある。
- BRONJは、数週間から数ヶ月の間、症状が認められないことがある。かかる症例においては、定期検査において顎骨露出が見られ、診断される場合がある。
- これらの症状は、明らかな局所的誘因がなく、自然に発生する場合もあるが、多くは過去の抜歯部位で発生している。

### ②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ます。<sup>1)</sup>

#### 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

処方医、薬剤師の先生方へ  
 注射用製剤の場合

処方医、薬剤師の先生方へ  
 経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
 注射用製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
 経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
 注射用製剤・経口製剤共通

3. BRONJの発生機序<sup>2)</sup>

BRONJの病態生理はまだ明らかになっていませんが、以下のような説があります。

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の説がある。

顎骨には咀嚼行為による機械的な負荷が絶えず加わっているため、顎骨はBP系薬剤による骨代謝回転抑制の影響(微小骨折の蓄積)を特に受けやすいとも考えられている。しかし、諸研究において、BP系薬剤が失活した骨と同程度まで骨の代謝回転を抑制するとする報告はない。実際、動物試験、臨床試験においても、BP系薬剤投与中に骨折などの刺激に対して回復力(骨代謝回転)を保持していることが示されている。このことから、骨代謝回転の抑制が顎骨壊死の主な原因であるとは思われない。

②血管新生抑制作用

BP系薬剤の抗血管新生作用が顎骨壊死の病態生理に関与しているという説もある。癌患者の顎骨壊死と関連性を有する2種類の薬剤、すなわち抗癌剤ならびにステロイド剤は、抗血管新生作用を有する。しかし、正常骨での研究によれば、ゾレドロン酸の投与によってもリモデリングや骨折修復における骨新生といった血管新生に依存する過程が阻害されることはないといわれている。創傷治癒不全や骨感染を促進させる癌と関連した病態の何らかの関与が考えられる。

## 4. BRONJの危険因子

BRONJ発生の危険因子として以下の事項があげられています。

### ①米国口腔外科学会<sup>1)</sup>

- 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

### ②米国歯科医師会<sup>4)</sup>

- 自然に発生することもあるが、抜歯などの骨を損傷する歯科治療と関連して発生することが多い。
- 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(両側性及び多発性BRONJが報告されている)
- 骨隆起やその他の外骨症

## 5. BRONJと歯科治療

BRONJと歯科治療との関連について以下の事項があげられています。

### ①米国口腔外科学会<sup>1)</sup>

〈BRONJの局所的危険因子〉

主として以下に記載する処置であるが、これらの処置に限らず歯科外科処置が危険因子となり得る。

- 抜歯
- 歯科インプラントの埋入
- 根尖外科手術
- 骨への侵襲を伴う歯周外科処置

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。

歯科予防処置、う蝕の管理及び保存修復処置は機能的に健全な歯を維持するのに不可欠で、これらのケアは常に必要である。

I. 全般的事項

②米国歯科医師会<sup>4)</sup>

自然に発生する場合もあるが、多くは過去の抜歯部位で発生している。

③米国骨代謝学会<sup>3)</sup>

人工歯根などの口腔外科手術及び他の侵襲的歯科治療について注意が必要となる。

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。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<sup>6)</sup>

2004～2005年頃のオーストラリアにおけるBRONJ調査の結果では以下のとおりとなっています。

学会へのアンケート調査結果、一般的歯科治療データなど国全体におけるデータに基づくものと、データ収集の網羅性の強い一部地域の調査結果に基づいたものとの2種類の発現頻度を算出し、低値を最小値、もう一方を最大値として示しています。

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くなっています。

	BRONJの発現率			
	3疾患合計	骨粗鬆症	骨Paget病	悪性腫瘍
BP系薬剤投与例全体	0.05～0.1%	0.01～0.04%	0.26～1.8%	0.88～1.15%
BP系薬剤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%

処方医、薬剤師の先生方へ  
注射用製剤の場合

処方医、薬剤師の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤・経口製剤共通



## 6. BRONJの発生頻度

国内におけるBRONJの発現頻度は明らかでなく、海外では以下のような報告があります。

### (1) 注射用製剤

#### ① 米国口腔外科学会<sup>1)</sup>

累積発現頻度は「0.8～12%」と推定される。現在、BRONJの発現頻度に関するデータは被験者数の少ないレトロスペクティブ試験に限られている。疾患の認知度の上昇ならびに投与期間及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。

#### ② 欧州骨粗鬆症WG<sup>2)</sup>

報告頻度<sup>注)</sup>は「10万人年あたり95件」となる。癌患者の場合は、主に多発性骨髄腫や転移性乳癌で骨関連事象の発現抑制、高カルシウム血症治療の補助療法として投与されている。

注) 実際に特定集団の患者で発現した例数ではなく、自発報告等により副作用報告を受けた例数と出荷数量などを基に算出しています。

例えば「10万人年あたり95件」とは「薬剤を10万人が1年間服用した場合、そのうち95件の発現がある」という解釈になります。二重下線部は薬剤の総服用量を示し、「10万人が1年間服用」「5万人が2年間服用」、「2万人が5年間服用」はいずれも「10万人年」と表現されます。

臨床試験など一定の集団に薬剤を投与した場合に実際に認められた例数から算出する、いわゆる副作用発現頻度とは異なります。

### (2) 経口製剤

#### ① 米国口腔外科学会<sup>1)</sup>

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。

#### ② 欧州骨粗鬆症WG<sup>2)</sup>

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。これは、ドイツで行われた全国規模の試験によっても裏付けられている。

(3) 注射用製剤・経口製剤共通

①豪州調査<sup>6)</sup>

BP系薬剤投与例全体としての発現頻度は0.05～0.1%で、疾患別では骨粗鬆症 0.01～0.04%、骨Paget病 0.26～1.8%、悪性腫瘍 0.88～1.15%と算定された。BP系薬剤投与中の抜歯施行例の発現頻度は0.37～0.8%で、疾患別では骨粗鬆症 0.09～0.34%、骨Paget病 2.1～13.5%、悪性腫瘍 6.67～9.1%と算定された。

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くなっている。

〔「5.BRONJと歯科治療 ④」の項を参照〕

処方医、薬剤師の先生方へ  
注射用製剤の場合

処方医、薬剤師の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤・経口製剤共通

## Ⅱ 処方医、薬剤師の先生方へ

### 1. 注射用製剤投与患者の場合

#### (1) BP系薬剤（注射）投与に際して、患者に確認、説明いただきたいこと

注射用BP製剤を患者に投与する前に以下の事項を実施することが推奨されています。<sup>1),5)</sup>

- 歯科検診を受け、十分な検査を行うこと。
- 外科的な歯科処置が必要と歯科専門医が判断する場合は、可能な限り注射用BP製剤による治療の開始前に完了し、歯周組織の状態を良好にしておくこと。
- 全身状態が許せば、注射用BP製剤による治療開始は、抜歯部位の粘膜形成が完了するか（14～21日）、骨が十分に治癒するまで延期すること。

#### (2) BP系薬剤（注射）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合のBP系薬剤の投与<sup>5)</sup>

注射用BP製剤による治療を中止するべきか予見できるようなデータは存在しない。もし、注射用BP製剤による治療中に抜歯又は他の歯科手術が必要となった場合は、手術部位が治癒するまで注射用BP製剤による治療を延期することが推奨される。悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症あるいは骨関連事象（骨痛や病的骨折）のリスクが高い患者では、注射用BP製剤による治療の継続を検討すること。

#### (3) BP系薬剤（注射）投与中にBRONJが発生した場合の対応

- ① 癌患者が注射用BP製剤から得られるベネフィットは主に骨痛の緩和及び病的骨折の管理である。注射用BP製剤の中止に短期的な有益性はない。しかし、患者の病態を考慮して投与を中止することが可能であれば、長期的には既に発症したBRONJの進行を防ぎ、また、別の部位での新規発症リスクの低下ならびに臨床症状の緩和に有益である可能性がある。  
歯科医・歯科口腔外科医及び患者と相談のうえ、腫瘍の治療を担当する医師がBP治療の継続のリスクとベネフィットを判断すること。<sup>1)</sup>
- ② 悪性腫瘍に伴う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、注射用BP製剤による治療の継続を検討するべきである。また、そのリスクが高くない患者では、注射用BP製剤による治療の中止を検討するべきである。すべての症例で、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。<sup>5)</sup>



## 2. 経口製剤投与患者の場合

### (1) BP系薬剤（経口）投与に際して、患者に確認、説明いただきたいこと

経口BP製剤を患者に投与する前に以下の事項をご説明願います。

- 注射用BP製剤と比較して経口BP製剤服用の患者においては、抜歯に関連したBRONJ 発生リスクが低いとされている。しかし、歯科を受診した場合には経口BP製剤服用について歯科医にも伝えることが必要である。<sup>3)</sup>
- BRONJの発生を防ぐ最善の方法は、口腔衛生をよく保つことと定期的な歯科検診などデンタルケアであるとのコンセンサスがある。<sup>4)</sup>

### (2) BP系薬剤（経口）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合のBP系薬剤の投与

経口BP製剤での臨床試験に基づいた確固たるエビデンスはありませんが、臨床医の経験に基づき、米国口腔外科学会より以下のように提言されています。<sup>1)</sup>

経口BP製剤によるBRONJ発生のリスクは非常に低いものの、経口BP製剤による治療期間が3年を超えると上昇する。ただし、コルチコステロイドを長期併用している場合には、経口BP製剤による治療期間が3年未満でもBRONJ発生のリスクは上昇すると考えられる。

#### ① 経口BP製剤投与期間が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製剤投与期間が3年以上の場合

患者の全身状態から経口BP製剤を投与中止しても差し支えないのであれば、歯科処置前の少なくとも3ヵ月間は経口BP製剤の投与を中止し、処置部位の骨が治癒傾向を認めるまでは、経口BP製剤を再開すべきでない。

#### ② 経口BP製剤投与期間が3年未満で他に危険因子〔「I. 4. BRONJの危険因子」の項参照〕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製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して①②の2つの場合しか述べておりませんが、「経口BP製剤投与期間が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ます。

## Ⅱ. 処方医、薬剤師の先生方へ

### (3) BP系薬剤（経口）投与中にBRONJが発生した場合の対応

以下のような理由から、経口BP製剤の中止や処方変更が推奨されています。

- BRONJ患者では経口BP製剤の中止が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製剤で治療していたBRONJ患者50例を担当していた対策委員会のメンバーの経験によると、経口BP製剤を6～12ヵ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トマン後の症状改善に寄与するとされている。<sup>1)</sup>

## 1. 注射用製剤投与患者の場合

## (1) BP系薬剤（注射）投与予定の患者が来院した場合

注射用BP製剤による治療の開始前には歯科検診を受けることが必要とされていますので、下記のような対応を処方医と連携のもと行ってください。<sup>1)、5)</sup>

- 十分な口腔検査を実施すること。
- 外科的な歯科処置が必要と歯科医が判断する場合は、可能な限り注射用BP製剤による治療の開始前に完了し、歯周組織の健康状態を良好にしておくこと。

## (2) BP系薬剤（注射）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合のBP系薬剤の投与

「Ⅱ. 処方医、薬剤師の先生方へ、1. (2)」の同項を参照下さい。  
処方の変更や中止の可否を処方医に相談下さい。

## (3) BP系薬剤（注射）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合の歯科治療

- 直接骨損傷を伴うような抜歯等の侵襲的歯科処置は避け、できれば、最も非侵襲性（非外科的）の歯科治療が推奨される。<sup>1)、5)</sup>
- 回復不能な歯は歯冠の削除（削合）と残存歯根の歯内処置により治療する。<sup>1)</sup>
- 強力な注射用BP製剤（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（年4～12回）で使用している癌患者には歯科インプラント治療は行うべきではない。<sup>1)</sup>
- 糖尿病やコルチコステロイド剤の使用といった危険因子がある場合は、観察を十分に行い、抗生剤や口内洗浄剤の使用を考慮すること。<sup>2)</sup>



## 2. 経口製剤投与患者の場合

### (1) BP系薬剤（経口）投与予定の患者が来院した場合

BRONJ発生を防ぐ最善の方法は、口腔衛生状態を良好に保つことと、定期的な歯科検診などを含めた口腔ケアであるとされていることを患者に十分ご説明下さい。<sup>4)</sup>

### (2) BP系薬剤（経口）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合のBP系薬剤の投与

「Ⅱ.処方医、薬剤師の先生方へ、2.(2)」の同項を参照下さい。  
処方の変更や中止の可否を処方医に相談下さい。

### (3) BP系薬剤（経口）投与中に抜歯等の侵襲的歯科処置が必要となった場合の歯科治療

- ① 糖尿病やコルチコステロイド剤の使用といった危険因子がある場合は、観察を十分に行い、抗生剤や口内洗浄剤の使用を考慮すること。<sup>2)</sup>
- ② 米国歯科医師会の専門委員会は、経口BP製剤服用の患者においては、BRONJ発生リスクが低いとされているものの、抜歯等の治療に関して以下の提言をしています。<sup>4)</sup>
  - 抜歯等の侵襲的歯科処置を行う前に、再度患者に経口BP製剤投与とBRONJのリスクの関連について説明すること。
  - 骨への外科手技の直前と直後に、クロルヘキシジン含有洗口液<sup>注)</sup>による洗浄を行う。一般に、クロルヘキシジン含有洗口液は、術後2ヵ月間、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。
  - 広範囲に及ぶ骨への侵襲を伴う手技（抜歯、歯周外科処置、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よいが、必ずしも強制ではなく、推奨もされていない。
  - 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製剤の長期使用、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。

注) クロルヘキシジン含有洗口液は国内では発売されていません。国内ではクロルヘキシジンは、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**です。誤って使用されることのないようご注意ください。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（イソジン）が一般的です。

## Ⅲ．歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ

また、インプラントについては以下のとおり提言されています。

- 現時点では、BP系薬剤投与患者におけるインプラントの効果に関するデータは少ない。
- インプラント施行前に、患者と危険性、有益性、治療選択肢について話し合うこと。治療選択肢には、歯周治療、歯内治療、インプラント以外の補綴治療などがあるが、これらに限定されない。この説明内容を記録し、書面によるインフォームド・コンセントを得ることが大切である。
- インプラント体埋入には骨への侵襲が必要であることから、BP系薬剤投与患者に対する治療計画を注意深く検討する必要がある。
- 広範囲にわたるインプラント治療や骨再生誘導が必要である場合、患者はBRONJ発生リスクが高くなると考えられる。
- インプラントによる治療の後は、インプラント周囲炎を予防するため、機械的・薬理学的手法によるメンテナンスを行い、患者を定期的にモニタリングすること。
- インプラント周囲炎の患者には、適切な非外科的治療と長期間にわたる初期治療との組み合わせを検討する必要がある。インプラント周囲炎が治癒しなければ、インプラント周囲の軟組織の外科的修正が適切である可能性があり、必要に応じて適切な骨形態修正を検討すること。

処方医、薬剤師の先生方へ  
注射用製剤の場合

処方医、薬剤師の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
経口製剤の場合

歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ  
注射用製剤・経口製剤共通

### 3. BRONJの治療方針（注射用製剤・経口製剤共通）

①BRONJの病期分類に応じた治療方針が以下のように提唱されています。<sup>1)</sup>

表 BRONJの病期と治療方針

BRONJの病期	治療方針
<b>潜在的リスクを有する患者</b> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療の必要はない。</li> <li>顎骨壊死発生に関する患者教育（顎骨壊死を発生する可能性があること、ならびに顎骨壊死の徴候、症状）と歯科検診・歯科予防処置</li> </ul>
<b>ステージ1</b> 無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> <li>含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）。</li> <li>外科的治療の適応にはならない。</li> <li>年4回程度の歯科検診・経過観察。</li> <li>患者教育とBP系薬剤投与の適応についての再評価。</li> </ul>
<b>ステージ2</b> 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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>広域抗菌剤（βラクタム剤が第一選択で、ペニシリン系薬剤にアレルギーの既往がある患者には、クリンダマイシン、ニューキノロン剤の投与）の投与と含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）を推奨する。</li> <li>鎮痛</li> <li>軟組織への刺激を軽減させるための表層組織に局限したデブリートマン</li> </ul>
<b>ステージ3</b> 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、下顎下縁にいたる骨吸収と破壊	<ul style="list-style-type: none"> <li>含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）</li> <li>抗菌剤の投与と鎮痛</li> <li>感染ならびに疼痛を長期的に軽減させるためのデブリートマンまたは区域切除</li> </ul>

#### 1) 潜在的リスクを有する患者

BP系薬剤による治療を受けているが、顎骨の露出、壊死を認めない患者に対しては、特段の治療の必要はない。BRONJ発生に関する患者教育（BRONJを発生する可能性があること、その徴候、症状）及び歯科検診・歯科予防処置が必要と思われる。

#### 2) ステージ1の患者

経口抗菌性洗口液の使用が有益である。外科治療は適応とされない。ステージ1の患者にはこの種の保存療法が有効である。

#### 3) ステージ2の患者

経口抗菌性洗口液と抗生物質との併用が有益である。BRONJの病因は骨リモデリングに有害な影響を与える因子に関連すると推測されている。さらに、BRONJ自体は感染とは無関係である。分離菌の多くはペニシリン系抗生物質に感受性を示す。ペニシリンアレルギーの患者にはキノロン、メロニダゾール、クリンダマイシン、ドキシサイクリン及びエリスロマイシンが有効に使用されている。また、

### Ⅲ. 歯科医、歯科口腔外科医の先生方へ

細菌培養でActinomycesの有無を分析する必要がある。この菌種が分離された場合は、それに応じて抗生物質療法を変更すること。ただし、難治例では併用抗生物質療法、長期抗生物質維持療法または連続静注抗生物質療法が必要と思われる。

#### 4) ステージ3の患者

通常、Quality of Lifeに影響を与える疼痛がみられる。外科的デブリートマン／切除と抗生物質療法の併用により長期的な症状緩和が得られ、急性感染及び疼痛が消失する。

病期に関係なく、分離した腐骨片は正常骨を露出せずに除去すること。露出壊死骨内の歯に症状がみられる場合は、抜歯しても既存している壊死過程が増悪する可能性は低いことから、抜歯を考慮する。

- ②BRONJの診断が確定した患者の治療目的は疼痛を緩和し、軟組織及び硬組織の感染を制御して、骨壊死の進行または発生を最小限に抑えることである。

BRONJの患者は、骨髄炎または放射線骨壊死で確立されている外科治療法には反応しにくいと考えられる。外科的デブリートマンは、壊死骨を除去するという意味では、ある程度の効果がある。顎骨全体がBP系薬剤の薬理作用を受けていることから、外科的マージンを健常骨に設置することは困難である。このため、外科治療はできる限り遅らせるべきである。軟組織を常に刺激する壊死骨は除去するか、新たに骨を露出させない範囲で形態を修正するべきである。対策委員会のメンバーの経験と症例報告にもとづき、腐骨の動揺部は正常骨を露出することなく除去する必要がある。抜歯が既存する骨壊死を増悪させるとは考えられないため、露出した壊死骨上に存在する症状を伴った歯の抜歯は考慮すべき治療である。

BRONJ患者には歯科手術は避ける必要がある。手術によって新たな露出壊死骨が生じるおそれがあるからである。症状がある下顎骨の病的骨折の患者は、区域切除及び再建プレートによる即時再建術が必要である。医師と患者はBPの骨への一般的な薬理作用により再建プレートの障害が発生する可能性を認識しておく必要がある。こうした患者の即時再建術に遊離骨弁を使用することは、移植部に壊死骨が発生するおそれがあるため問題がある。<sup>1)</sup>

- ③BRONJの現在の治療は、経験に基づいている。現在では、保存的なアプローチが推奨されている。これには、抗生物質投与、口腔内洗浄、疼痛管理及び限定的な壊死組織切除などがある。外科的治療及び高圧酸素療法の有効性は、現在研究段階である。<sup>5)</sup>



## 付 録

用 語	内 容	引用
歯槽骨	歯槽（上下顎骨に歯根がはまり込む穴）壁を構成する骨をいう。	a
歯槽骨炎	炎症が顎骨の歯槽部に限局するものをいうが、根端（尖）性歯周炎との正確な鑑別診断は困難である。	b
歯周病	歯周疾患ともよばれ、歯周組織に原発し、その機能を侵す病的状態をいう。歯周組織を破壊する悪性腫瘍などや、代謝疾患は含まれない。ほとんどの歯周病は、プラーク中の細菌が原因で生じた炎症性疾患であり、歯肉炎と歯周炎に大別される。	a
歯肉炎	歯周病の一型で、炎症が辺縁部歯肉に限局していて、歯槽骨、歯根膜、セメント質に波及していないもの。	a
歯周炎	歯肉に初発した炎症が、歯根膜や歯槽骨など深部歯周組織に及ぶ疾患の総称である。	a
歯の根尖病巣	歯根は一般に円錐形で、歯根の先端に向かって細くなっており、その歯根の先端をいう。歯根尖周囲疾患は根管からの各種刺激を原因として起こる歯根尖周囲組織の疾患である。	b
骨隆起	骨が非腫瘍的に局所的に過剰な発育をすることにより生じた膨隆をいう。	a
外骨症（腫）	非腫瘍性の骨増殖のうち、骨表面から外方に成長したものをいう。口腔領域では口蓋隆起、下顎隆起、さらに歯槽突起部の骨増生の形として発現する。	a
デブリーマン	挫滅組織切除〔法〕、壊死組織切除〔法〕、創から壊死組織や異物を切除すること。	c
インプラント 〔歯科領域における〕	歯がなくなったところの骨に、主にチタンなどの金属を埋め込み、その上に人工の歯を作る方法。人工歯根とも呼ばれる。	d
補綴（ほてつ）	歯や顎（あご）が欠けたり失われた場合に、冠、クラウン、入れ歯（義歯）やインプラントなどの人工物で補うこと。	d

a) 新常用歯科辞典．第3版，医歯薬出版，1999.

b) 野間弘康、瀬戸暁一（編集）：標準口腔外科学．第3版，医歯薬出版，2004.

c) ステッドマン医学大辞典．改訂第5版，メジカルビュー社，2002.

d) （社）日本補綴歯科学会ホームページ，<http://www.hotetsu.com/towa/index.html>



**〔作成参加製薬企業〕**

味の素株式会社  
アステラス製薬株式会社  
エーザイ株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
武田薬品工業株式会社  
ノバルティスファーマ株式会社