

## ビスフォスフォネート製剤の顎骨への影響について ～症例供覧～

水野明夫\*・吉田 一・川崎五郎・馬場信行・柳本惣市  
白石直之・山田慎一・吉富 泉・河野俊広

### 緒 言

ビスフォスフォネート（以下BPと略す）は悪性腫瘍の骨転移に関連する骨吸収の阻害、高カルシウム血症の治療ならびに骨粗鬆症の治療に有益な薬剤である<sup>1)</sup>。

2003年、BP剤投与中の患者において顎骨壊死症例が報告され<sup>2)</sup>、本邦においても同様な顎骨壊死が生じたことが報告された<sup>3,4)</sup>。

この度、我々は経口BP剤の投与を受けており、抜歯を契機に上顎骨骨髓炎を発症し非観血的治療で軽快したまれな1症例とともに、関連するいくつかの症例群を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

### 症例供覧

#### 症例 1

患者：54歳男性

初診：2007年8月15日

主訴：抜歯後疼痛

現病歴：当科初診の約1年前より当院特殊歯科総合治療部で右上6番の根管治療が行われていたが症状が軽快せず、当科初診の1週前に同歯の抜去を受けた。当科初診の2日前、抜歯後5日目より自発痛が著明に出現し、同治療部を再診したところ、当科を紹介された。

既往歴：高血圧症と重度喘息により15年前よりステロイドを内服中であった。更に骨粗鬆症のため、2005年9月から2006年12月まで1年3か月間商品名ダイドロネルを一日200mg内服、2007年2月から6か月間、週に一度商品名フォサマックを35mg内服していた。

現症：右上6番抜歯窩周囲の歯肉は著明に発赤し、自発痛と接触痛が著しく抜歯窩遠心部に一部2×2mm大の骨露出がみられた（写真1）。

当科初診時、抜歯後1週間のパノラマ・デンタルX線写真では、抜歯窩底部付近の上顎骨骨体がび慢性に硬化していた（写真2）。

臨床診断：亜急性右上顎骨骨髓炎、抜歯窩治癒不全。

処置および経過：初診から1週間抗菌薬と含嗽剤を処方し、創被覆の目的で保護床を作製・装着した。また、骨粗鬆症担当医へ連絡しフォサマックを休薬してもらった。

その後、抗菌薬・含嗽剤の処方と週1度の局所洗浄を継続した。その結果、1か月後に露出骨が粘膜により被覆され、腐骨分離はみられなかった。治療後10か月の現在、治癒している（写真3・4・5・6）。

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯学系 口腔顎顔面外科学教室 教授

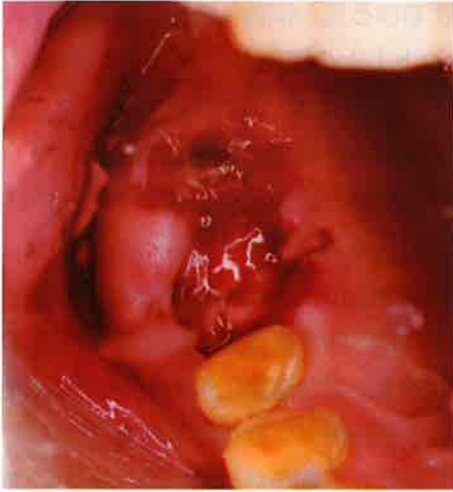


写真1：当科初診時 口腔内写真

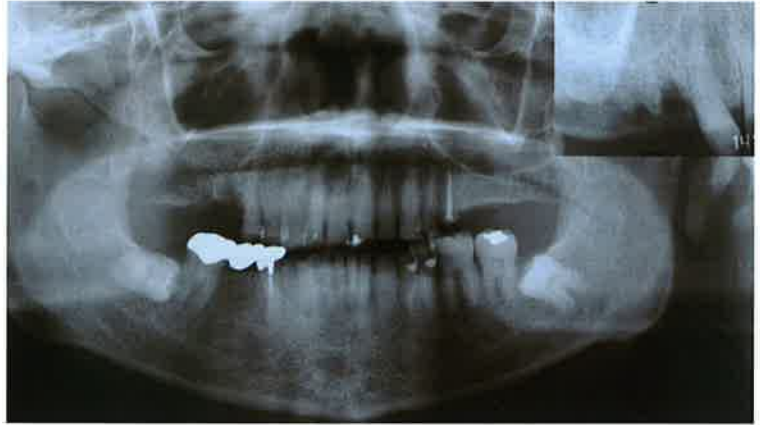


写真2：当科初診時 パノラマ・デンタル写真



写真3：口腔内写真 1か月後



写真4：口腔内写真 4か月後



写真5：口腔内写真 6か月後



写真6：口腔内写真 10か月後

一方、最近経験したBP製剤内服中で口腔外科手術を行ったが顎骨壊死・顎骨骨髓炎を起こさなかった症例群を供覧する。

**症例2**：63歳男性。骨粗鬆症のため商品名ボナロンを週に一度35mgを1年間に内服しており、根尖性歯周炎の診断で右上7番の抜去を当科で行ったが抜歯創治癒は良好であった。

**症例3**：85歳女性で商品名ベネットを5年間に内服しており、下顎5本の抜歯を行ったが治癒に異常はなかった。

**症例4**：86歳女性で商品名アクトネルを約1年間に内服しており、下顎歯肉癌の診断のもと下顎骨辺縁切除術を行ったが治癒に異常はなかった。

**症例5**：当科で2005年8月にインプラント体埋入を下顎に施行したが、その約1か月前よりフォサマックを内服しており、ステロイド薬を併用していた。術後3年の現在、経過良好である。また、本症例は基礎疾患に関節リウマチがあり、手指が動かないために義歯着脱困難な症例で上顎へのインプラント体埋入を希望されているが、リスクを説明し、現在埋入を検討中である。

## 考 察

**発症契機**：BP剤関連顎骨壊死・骨髄炎の契機としては、抜歯や歯周疾患などが挙げられ、日常診療において注意する必要がある。

**定義・鑑別**：2006年に米国口腔顎顔面外科学会が公表したBP剤と関連性がある顎骨壊死の定義として、①現在または以前にBP剤により治療を受けた既往がある、②8週間以上継続する骨露出がみられる、③顎骨に対する放射線治療の既往がないこと（すなわち放射線骨壊死<sup>5,6)</sup>との鑑別)、の

3項目を挙げている<sup>7)</sup>。なお、発生初期段階では「ドライソケット」との鑑別が肝要と考えられる。

**発生頻度**：海外の報告例では注射用製剤は0.88～1.15%、経口製剤は0.01～0.04%と報告されている<sup>8)</sup>。

病理・成り立ちは、そもそも顎骨は咀嚼という外力により微少な外傷が繰り返り起こる場所であり、骨のリモデリングが活発に行われている。最近の報告によるとリモデリングは上顎骨よりも下顎骨において高度であるとされており、その結果BP濃度は下顎骨で高い値を示すと言われている。このことは好発部位が下顎骨であることと一致している。BP製剤は破骨細胞に貪食されると破骨細胞のアポトーシスを誘導し、その為に生理的骨再生機構を破綻させ、更に血管新生抑制作用によって虚血をもたらし<sup>9)</sup>、総合的に言わば抵抗減弱部となった結果として、微少外傷に起因する退行性変化を増幅させる事により骨髄炎や壊死を引き起こすというように考えられる。

また、悪性腫瘍以外の系統的骨疾患での主に経口BP剤投与により顎骨骨髓炎・壊死を発症した99症例に関する報告によると、その内容としては、歯科治療後に発症した症例が約90%あり他の報告例と同様に抜歯が46例と最も多かった。また発症率は1年以上のBP剤投与で急増していた。さらに、危険因子としてのリウマチ・糖尿病など他の基礎疾患が80%以上の症例で存在した<sup>10)</sup>。

経口BP系製剤投与中に口腔外科手術が必要になった場合、再び米国口腔顎顔面外科学会が示した指針によると、経口BP系製剤の投与期間が3年未満でステロイド薬を併用している、もしくは投与期間が3年以上の場合は手術前の少なくとも3か月間は経口BP系製剤の投与を中止してもらい、術後は骨が治癒傾向を認めるまで再開を待ってもらう。そして経口BP系製剤の投与期間が3年未満で他に危険因子がない場合は中止の必要はないとなっている<sup>7)</sup>。

さらに顎骨壊死の病期分類と治療方針は次のようである。

骨露出・壊死はあるが感染がない「ステージ1」の場合、含嗽剤使用の推奨と3か月に1回程の定期的な歯科検診と経過観察を行う。骨露出・壊死があり感染・疼痛を伴う「ステージ2」の場合、抗菌薬・含嗽剤の使用と鎮痛、加えて必要に応じて表層に局限したデブリードマンを行う。最後に、病的骨折もしくは外歯瘻もしくは下顎下縁にいたる骨吸収と破壊がある「ステージ3」の場合、下顎骨区域切除が適応する場合もある<sup>7)</sup>。

以上総括すると、BP剤関連顎骨壊死の発生頻度は決して高い頻度ではないが、副作用の発症率が極めて低いといえども、抜歯や口腔インプラント体埋入などの観血的処置、不適合義歯関連の感染や歯周組織からの感染による顎骨壊死は口腔環境を悪化させ、生活の質を低下させることになる。

従って発症機序・予防法・対処法などの解明は今後の歯科医療現場に課せられた一つの重要課題である。

### 引用文献

- 1) Roelofs, A. J., Thompson, K., et al.: Molecular Mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res 12:6222-6230 2006
- 2) Marx, R. E.: Pamidronate(Aredia) and Zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the Jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 61: 1115-1118 2003
- 3) 高橋喜久雄, 川畑彰子, 他: ビスフォスフォネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の1例. 日口外誌52: 416-419 2006
- 4) 岸 直子, 足立忠文, 他: ビスフォスフォネートにより発症した下顎骨壊死の1例. 日口外誌 53: 28-32 2007
- 5) A. MIZUNO, M. SHIMIZU, T. UENO: Histopathologic and roentgenologic studies on the effects of irradiation on the human mandibles. The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University, 23: 179-201, 1976.
- 6) 水野明夫: 顎骨の放射線性骨髄炎. 佐々木元賢編; 口腔外科学. 口腔保健協会, 東京, 288-289頁, 1995
- 7) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 65:369-376 2007
- 8) Tony Mavrokokki, Andrew Cheng, Brien Stein, et al. Natute and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Austraalia. J Oral Maxillofac Surg 65:415-423 2007
- 9) Pozzi S, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma 48:56-64 2007
- 10) Lisa M.Hess, et al. Factors Associated with osteonecrosis of the jaw among Bisphosphonate Users. The American Journal of Medicine 121:475-483 2008

