

## ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学講座 教授 田口 明



### はじめに

2003年にMarxが、注射用BP製剤を用いたがん患者が顎骨の“無血管性骨壊死”を起こすことを世界で

初めて報告した<sup>1)</sup>。“無血管性骨壊死”は大腿骨骨頭壊死を想定してのものであるが、血管に富む顎骨骨体部では考えにくい。現在は顎骨骨髓炎後に骨壊死（腐骨形成）が起こるといふ通常の骨髓炎の過程がビスフォスフォネート（BP）製剤で修飾されているという考え方が妥当とされている。

一方その翌年、Ruggieroらが骨粗鬆症患者での経口BP製剤でも顎骨壊死が起きることを報告し、世界中へ波紋を巻き起こすことになった<sup>2)</sup>。ただし彼らが扱っているのは「難治性骨髄炎」であり、Marxが報告したものとは異なる。骨髄炎が治りにくくなったものと捉えており、現在の概念に近い。しかしながら、圧倒的に数が多い骨粗鬆症患者が対象になったことで、医師-歯科医師間での論争が始まった。

日本ではこの問題に対処するため、BP製剤関連顎骨壊死検討委員会から「BP製剤関連顎骨壊死に対するポジションペーパー」が2010年に公表された（2012年に改訂追補<sup>3)</sup>）。

### BP製剤関連顎骨壊死の診断基準とステージ分類

日本での診断基準は以下の3項目を満たした

場合である。これは米国口腔顎顔面外科学会の診断基準に基づいている。すなわち

- (1) 現在あるいは過去にBP製剤による治療歴がある
- (2) 顎骨への放射線照射歴がない及び
- (3) 口腔顎顔面領域に骨露出・骨壊死が8週間以上続いている

というものである。(3)については世界的には期間が異なるところもある。またKhanが指摘するように<sup>4)</sup>、12週骨露出後に自然治癒するものも多くあり、期間設定の妥当性への疑問が残る。(2)の放射線性骨壊死の除外は妥当である。一方(1)について「過去に」とあるが、どこまでの「過去か」という明確な基準がない。病変の診断基準設定は重要であるが、曖昧な定義のため、疫学調査も極めて難しい。

BP製剤関連顎骨壊死に関するステージ分類を表に示す。各ステージには治療法が併記されている。このステージ分類で問題となるのは「骨露出のない」注意期の扱いである。海外では「Stage 0」あるいは「Non-exposed variant」等と報告されているステージであるが、このステージは「骨露出」がないため、診断基準に合致しない。臨床的には「顎に鈍い痛みがある」、「膿が出続けている」「唇に痺れがある」などの症状が出る可能性があることから、A-TOP JOINT-04では歯科の間診票にこのようなチェック項目を設けて、医師が臨床的に

表 BP製剤関連顎骨壊死のステージ分類

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。 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/骨壊死を認めるが、無症状。 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/骨壊死を認める。痛み、膿排出などの炎症症状を伴う。 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:併用抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法
ステージ3	ステージ2に加えて、皮膚瘻孔や遊離腐骨を認める。 新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨搔爬、骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持。 壊死骨が広範囲に及ぶ場合:辺縁切除や区域切除

(ポジションペーパーより改変)

「注意期」の兆候を見つけることができるようにしている。画像診断的にはこの時期にはMRIを用いた場合に骨髓炎の信号を呈するため、未だ骨露出がない初期の段階の診断は可能である。

### BP製剤関連顎骨壊死の疫学

がん患者への注射用BP製剤（発生頻度は0.6～28%）とは異なり、骨粗鬆症患者に用いられる経口BP製剤の報告頻度は10万人年分の1程度、発生頻度は0～0.11%と極めて低い<sup>5)</sup>。南カリフォルニア大学から発生頻度が4%との報告がなされたが、これは選択バイアスがかなり影響している。世界的に見ると、BP製剤関連顎骨壊死症例の90%はがん患者に対する注射剤関連であり、経口剤症例は10%程度である。しかしながら日本口腔外科学会での調査（2006～2008年調査）では57.8%が注射剤関連で39.5%が経口剤関連であった<sup>6)</sup>。この理由として両製剤の認可の年の違いが挙げられていたが、2010～2012年を対象にした日本歯科放射線学会の調査でも同様な傾向が見られた。この調査では、25%の回答者が「診断基準」を知らないと答えていた<sup>7)</sup>。日本口腔外科学会調査では、経口BP製剤で顎骨壊死が起こるまでの服薬からの最短期間が6日となっていた。これではま

だ薬剤の効果は現れてはいない。日本では歯科医師が十分に診断を行えているとはいえない。難しい。

歯科医師は、BP製剤関連顎骨壊死が今後増加の一途を辿って行くと言っているが、国内での報告症例数は2006年以降急激に増加しているものの、2008年以降は一定となっている<sup>8)</sup>。米国では1996年にアレンドロネートが認可され、2004年に最初の経口剤報告があり、日本では2001年に

認可され、2007年に最初の報告が見られる。難治性で極めて予後不良であるにも関わらず、歯科医師はこの間どうして気がつかなかったのかは疑問である。頻度が極めて少ないのか、あるいは従来の骨髓炎との差がない可能性がある。ちなみに日本口腔外科学会調査では、経口BP製剤症例の60%はすみやかに治癒している。

### 経口BP製剤関連顎骨壊死への対応

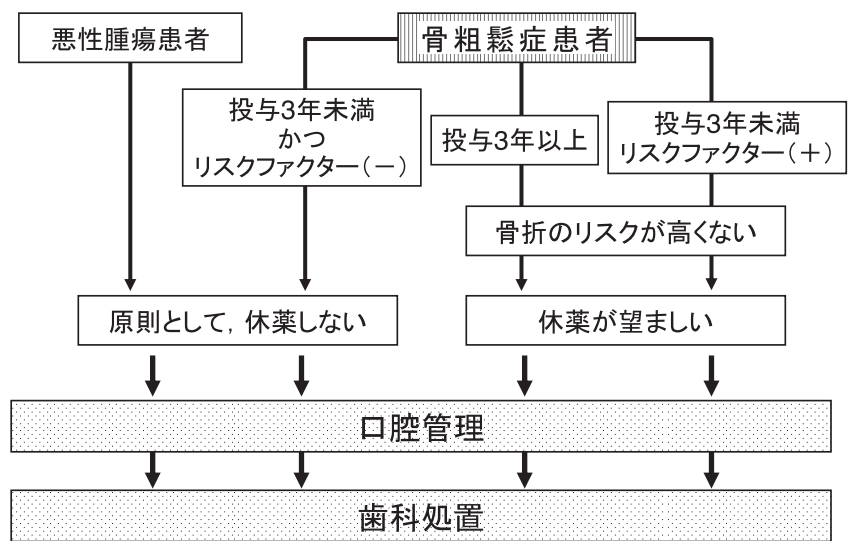
骨粗鬆症治療のためBP製剤を処方されている患者が抜歯等の外科的処置を必要とした場合、どうするのが適切なのか？日本のポジションペーパーでの対処法を図に示す。外科的処置に代わる保存的処置が可能であればまずそれを選択する。休薬の場合、抜歯前3ヶ月、抜歯後は粘膜創が治癒する2～3週間を最短として、骨が治癒する2～3ヶ月を最長の目安としている。期間設定に確固たる根拠はなく、骨代謝の観点から考えたものである。長ければ長い程いいと主張する口腔外科医は多いが、その場合、休薬中に骨折発生リスクは上昇する。顎骨壊死は口腔関連QOLを低下させるが、骨折は「死亡リスク」を増加させる。また最近、月1回製剤や年1回製剤も登場しているが、これらの場合、基準どおりの休薬は可能なのか？

米国歯科医師会は2011年末に骨粗鬆症患者への対応として、BP製剤に加えRANKL 中和抗体も対象として、「十分な口腔衛生指導と定期的な歯科でのケアにより顎骨壊死のリスクは減少する」と述べている<sup>9)</sup>。がん患者への注射用BP製剤では非ランダム化による検討がなされており、歯科でのケアにより顎骨壊死リスクが減少することが示されている。拔牙前に抗菌薬を前投与することでもリスクは低下する。米国歯科医師会は一方で、「休薬は顎骨壊死のリスクを低下させないが、骨折のリスクを上昇させる」と述べており、歯科でのケアを最善の処置としている。A-TOP JOINT-04の歯科問診票では、どのような患者を歯科へ受診させるべきかの目安となる項目が盛り込まれている。立場の違いで考え方が異なるが、医科と歯科が相互に信頼し、綿密に連携することが顎骨壊死への最善の対処法と考えられる。

## 文献

- 1) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-7.
- 2) Ruggiero SL et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:527-34.
- 3) ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死。ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会。米田俊之，他編著。大阪大学出版会，1-130，2010。
- 4) Khan A. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. BMJ. 2010;340:c246.
- 5) 田口明。上村幹男。骨粗鬆症治療におけるビスホスホネート製剤関連顎骨骨髄炎・顎骨壊死の問題点。別冊整形外科No.60 骨粗鬆症 - 新たな骨折を防ぐ最新の治療戦略。219-223，2011。
- 6) Urade M et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69:e364-71.

図 BP製剤使用患者における休薬基準

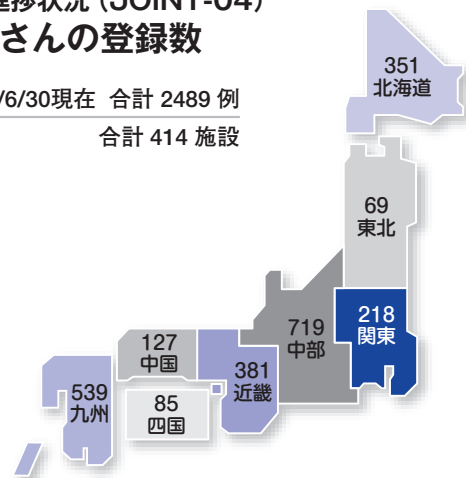


(和文簡略版の部分改訂版より改変)

- 7) Taguchi A et al. Recognition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw among oral and maxillofacial radiologists: results from a questionnaire-based survey in Japan. Oral Radiol, in press.
- 8) Taguchi A. Confusion by bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in Japan. BMJ (electronic letter, published 30 October 2012).
- 9) Hellstein JW et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. Am Dent Assoc. 2011;142:1243-51.

## 研究進捗状況 (JOINT-04) 患者さんの登録数

2013/6/30現在 合計 2489 例  
合計 414 施設



A-TOP研究会ホームページ (<http://www.a-top.jp/map.php>) より



## 医療側・患者さん双方にメリットをもたらすJOINT研究

### 施設紹介

当院はJOINT研究をされている他の施設とはやや趣が異なるかもしれません。いわゆる整形外科専門病院ではなく、一般外科の診療所です。福岡市と北九州市の間、人口10万人弱の宗像市にあります。宗像は、約200年前に「定礼」と呼ばれる医療互助組織ができた地域です。すなわち住民は日々の所得に応じて医師に金品を提出し、医師は患者が出ると必ず診察するという、現在の国民健康保険の源流となるものです。そのような地で30年以上前に父が開業し、私は二代目となります。

人徳のある父のおかげで、地域では幸い評判のよい有床診療所です。私が当院に赴任するに当たり、上部消化管内視鏡・エコー・CT装置を導入しました。CTの読影とエコー検査は放射線診断専門医の妻が担当しています。骨密度の測定は橈骨を測定するDXA装置DCS-600EXV、その後四肢専用のMRI装置を導入し、診療所としては割と充実した設備であると考えています。

現在理事長である私の、もともとの専門は一般外科医でしたが、2007年に継承のため医局を離れ当院で勤務し始めました。慣れない外来をできるだけしっかりこなすため、とりあえず片っ端から研究会・研修会に参加してみたり、いくつかの学会に入会してみたりしました。そのうちの 하나가日本骨粗鬆症学会でした。

外科で開業をすると患者さんの多くは慢性疾患もしくは整形外科疾患であるのが現実かと思えます。しかし勤務医時代の私は急性期の全身管理はできても外来で慢性疾患を診ると言う経験はほとんどありませんでした。ましてや骨折などの整形外科領域となると、当直中に遭遇し、なんとか骨折を見つけると（見つけなくても）「明日整形外科を受診してくださいね～」と

説明し帰宅させるのが常でした。それがこちらへ帰ってきてみると「近所の整形外科で治らないので今後はお宅で診てください」と言う患者さんであふれているので最初は戸惑いました。比較的近所の産業医科大学の整形外科専門医の先生に助けをいただきながらなんとか診療をやっています。

また当院は他に渡航外来・ワクチン外来・巻き爪の補正・ビタミンC大量点滴など幅広く手がけており、特に昨年まで国内でのポリオワクチンが生ワクチンであったために、当院で輸入・接種していた不活化ポリオワクチンは、広島から鹿児島までのお子さんが当院に接種に来られました。

### A-TOP / JOINT研究との出会い

そんな日々の中、日本骨粗鬆症学会からの郵便物の中にA-TOP / JOINT研究 (JOINT-03) についての案内が入っており、読んでみると当院でも可能な臨床研究のようでした。開業医としては、臨床研究と言うのは「面倒」なものではありますが、勤務医を離れ、忙しさにかまけてついつい研究などから遠ざかってしまいがちな自分が「今の状況のままで臨床研究に何かしらの形で参加できる」と言うのはなんとなく魅力を感じました。

基本的に症状のない患者さんに登録を勧めるとなると、まずは「その道の専門家」であると納得していただかなくてはなりませんから、当然骨粗鬆症についての深い知識が必要になりま



林 裕章 理事長

す。そのためにも最新の知見を得るモチベーションにもつながります。

幸い当院は膝や腰の痛みで通院する高齢の女性が多いので、これは何かしら役に立てるかもしれないと考え施設登録をしました。

### 患者さんの登録について

最初はこわごわ、試しに2～3人程度登録できればいいかと思って始めましたが、担当SMOの方にしっかりサポートしていただけるので、慣れてくれば日常の診療の負担にはなりませんでした。

JOINT-03のときは、当院ではこのような臨床研究は初めてであり、何かミスがあってはいけないとの気持ちから、問診から検査日程の管理などすべて私自身がしていました。しかしJOINT-04になり、03に比べて登録時の口腔内問診や運動機能評価など、「面倒」が急に増え、一時は参加を見合わせようかとまで考えました。そこで、それまでほとんど自分がすべて手がけていたのをスタッフに「分業」してもらうことで続けています。最初からJOINT-04を始めようとしていたら挫折していたかもしれません。

患者さんの選定については、最初は顔なじみ

の方に基本的にJOINT研究の登録をお願いしていたので比較的スムーズに登録していただけ、またDrop outも少なかったように思います。ただ、なにぶん高齢の方が多いため、残念ながら老人施設へ入居や、救急病院へ搬送されたりしてのDrop outは意外と少なくありません。また、JOINT-03からJOINT-04へ進むにつれ当院のスタッフもだんだん慣れてきて、新規の患者さんにもお話をするようになりました。そのあたりからはややDrop outされる方が増えてきたかも知れません。

いったん始めてしまえば患者さんにとっては「しっかり検査して診てもらえる」とおおむね好評で、双方にとって良い結果となっていると考えます。

### その他、メリットについて

ちょうどJOINT-03に参加して半年くらいたった頃だったと思いますが、おそらく十何年も使っていたであろう、橈骨測定骨密度装置DXA装置が度重なる故障からついに修理不能になりました。JOINT研究に参加しなければ、コストパフォーマンスの観点から次の骨密度測定装置の購入は見送っていたかも知れません。しかし

躊躇なく新しいものを購入できたのもJOINT研究のおかげだと思っており、感謝しています。

また、日本骨粗鬆症学会中に行われるannual meetingは逆に学会に出席するいい機会になりますし、年会はちょっとした気分転換となり、それも小さな楽しみではあります。

学会主導の研究と言う点だけでなく、広く医療側・患者さん双方にメリットをもたらすこのような臨床研究がもっと多くなるといいと思います。



医療法人 林外科医院

前列右から2人目が筆者

〒811-4175 福岡県宗像市田久4-15-12 TEL:0940-33-5577

# JOINT-04 研究の概要

研究期間	5年（2011年3月～2016年2月） 症例登録期間：3年（2011年3月～2014年2月）、観察期間：2年
治療群	ミノドロン酸水和物群、ラロキシフェン塩酸塩群
目標症例登録数	3,500例／2群
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齢60歳以上の女性で、自立歩行ができ、アンケート調査等への回答が可能な「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版」における薬物治療開始基準に合致した患者</li> <li>● 次のA-TOP研究会の骨折リスク因子の内、いずれか一つ以上を有している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢70歳以上である。</li> <li>・ T4～L4の既存椎体骨折数が1個以上である。</li> <li>・ 骨密度がYAM-3SD未満である</li> </ul> </li> <li>● 同意説明文書にて研究参加の同意を得ている患者</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用する治療薬の禁忌に該当する患者</li> <li>● 続発性骨粗鬆症および他の低骨量を呈する疾患を有する患者</li> <li>● 第4胸椎～第4腰椎に高度な変形がみられる患者</li> <li>● 心疾患、肝疾患、腎障害など重篤な合併症を有する患者</li> <li>● 問診によるデータの信頼性に問題がある患者</li> <li>● 現在、骨代謝に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍に対する治療（抗女性ホルモン療法等）を受けている患者</li> <li>● テリパラチド製剤、エルデカルシトール製剤が使用されている又は使用された患者</li> <li>● 1ヶ月以内にSERM製剤（ラロキシフェン、バゼドキシフェン）が使用された患者</li> <li>● 6ヶ月以内にビスフォスフォネート製剤が使用された患者</li> <li>● 本研究以外の他の臨床研究（試験）に参加している患者</li> <li>● その他担当医師が適当でないと判断した患者</li> </ul>
主要評価項目	骨粗鬆症性骨折（椎体、大腿骨、橈骨及び上腕骨）、椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折（臨床椎体骨折、大腿骨、橈骨及び上腕骨）
副次評価項目	骨密度、HSA、身長、骨関連マーカー、脂質、口腔内問診調査、転倒回数、転倒スコア、要介護度、運動機能、QOL、安全性

JOINT-04では参加の皆さんに栄養機能食品（ビタミンD）を支給いたします!!

## 被験者選定

- ・ 適格基準の確認
- ・ 除外基準の確認

被験者登録

ランダム化

ラロキシフェン  
塩酸塩群  
1750例

ミノドロン  
酸水和物群  
1750例

JOINT-04では骨質マーカーを測定します!

☞ ペントシジン、ホモシステイン また、25(OH)VDについても調べます!!

## A-TOP研究への参加申請方法

◆資料の請求 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田1丁目1番7号  
公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 骨粗鬆症至適療法研究支援事業事務局  
TEL:03-5287-2638 FAX:03-5287-2634 E-MAIL:a-top@csp.or.jp

◆WEBによる参加申請 A-TOP研究会のホームページ (<http://www.a-top.jp/>) から資料を入手  
「参加申請書」に必要事項を入力後、プリントアウトし、事務局へ送付