

Title	BP 服用患者の抜歯における休薬期間
Author(s)	柴原, 孝彦
Journal	歯科学報, 116(6): 495-498
URL	http://hdl.handle.net/10130/4161
Right	
Description	

臨床のヒント

Q & A 54

□腔外科系

Q & A コーナーは、東京歯科大学の3病院の臨床研修歯科医から寄せられた質問に対する回答です。回答は本学3施設の専門家をお願い致します。内容によっては基礎や臨床、あるいは歯科や医科と複数の回答者に依頼する場合があります。毎号掲載いたしますので、会員の皆様もご質問がございましたら、ぜひ東京歯科大学学会までeメールかファックスで依頼していただきたいと存じます。必ずご期待に添えることと思えます。今号はBRONJに関する質問です。

Question

BP 服用患者の抜歯における休薬期間

Answer

BRONJ・DRONJ・ARONJ・MRONJ について

ビスホスホネート(BP)は破骨細胞を抑制することにより骨吸収を阻害する薬剤で、骨粗鬆症患者および骨転移を有する癌患者の治療に用いられている。2003年にBP治療を受けている骨粗鬆症患者または癌患者に難治性顎骨壊死(BP-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ)が発生することが初めて報告された。10年以上が経過した現在、対象患者の増加、BP製剤以外によるONJ発生などが明らかとなりONJ患者は増加の一途を辿っている。

骨病変の新たな治療薬としてデノスマブが用いられるようになった。デノスマブはRANKL(Receptor Activator of NFκB Ligand)に対するヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤で、BPと同じように破骨細胞による骨吸収を抑制する。デノスマブ治療を受けている患者にもBRONJと同様のONJ(DRONJ, denosumab-related ONJ)がほぼ同じ頻度で発生することが判明した。BPとデノスマブとが臨床的に酷似するONJ発生に関与することから、両者を包括したARONJ(Anti-resorptive agents-related ONJ)という名称が使われるようになっていく。さらにはがん治療において抗がん薬としばしば併用される血管新生阻害薬、あるいは分子標的治療薬、特にチロシンキナーゼ阻害薬などの投与を受けている症例で

は薬剤関連顎骨壊死(MRONJ, Medication-related ONJ)という名称を用いている(表1)。

骨粗鬆症の治療薬とBPの種類

日本骨粗鬆症学会の調査によると、歯科医師はBRONJ発生と関連しない骨粗鬆症治療薬に対しても休薬を求めることがしばしばあり、歯科医師から休薬依頼のあった薬剤のうち30%近くはBPとデノスマブ以外の薬剤であることが報告されている(表2)。したがって歯科医師はBPとデノスマブ以外の骨粗鬆症治療薬はBRONJの発生とは関連しないことを再認識しておかなければならない。一方、BPの種類によってもONJ発生頻度はことなり、第

表1 顎骨壊死と関連している薬

骨吸収抑制薬
ビスホスフォネート注射薬(静注薬)・経口薬
RANKL 阻害薬: デノスマブ
血管新生阻害薬
チロシンキナーゼ阻害薬: スニチニブ、ソラフェニブ
抗 VEGF ヒトモノクローナル抗体: ペバジズマブ
mTOR 阻害薬
シロリムス
※VEGF(vascular endothelial growth factor): 血管内皮増殖因子
mTOR(mammalian target of rapamycin): 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

(AAOMS の position paper 2014年最新版より)

表2 骨粗鬆症治療薬

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
ビスホスホネート	エチドロネート	A	B	C	C
	アレンドロネート	A	A	A	A
	リセドロネート	A	A	A	A
	ミノドロネート	A	A	C	C
SERM (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)	ラロキシフェン パセドキシフェン	A	A	B	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド	A	A	A	C
女性ホルモン薬	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D ₃ 薬	エルデカルシトール	A	A	B	C
	アルファカルシドール	B	B	B	C
ビタミン K ₂	メナテトレノン	B	B	B	C
カルシトニン薬*	エルカトニン	B	B	C	C
カルシウム薬		C	C	C	C
その他	イブリフラボン	C	C	C	C

*疼痛を改善(グレード A)

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドラン2011年版)

3世代では初代のエチドロネートの10,000倍以上の活性を示している。例え経口投与だとしても ONJ 発生させることがあり侮れない(表3)。

同調査から本邦の骨粗鬆患者数は1,000万人を超えており、加療している中で約60%の患者が骨吸収抑制薬の投与を受けている。そしてBP処方医の62%は歯科医師に口腔診査を依頼した経験がなく、また72%は歯科医師と連携した経験がないとの結果が報告されている。現在、これらの報告から、

BRONJをめぐっての医師と歯科医師との間にコミュニケーションが不足しており、連携体制が構築されていないことがうかがえる。このような状況とわが国においてBRONJの発生が増加していることとは無関係ではないと思われる。BRONJは医科と歯科にまたがる疾患であり、患者が不利益をこうむらないよう医科と歯科の緊密な連携で予防、治療するチーム医療体制を構築、整備することが強く望まれる。

表3 本邦におけるBP製剤の種類

世代	一般名	製品名	販売元	相対活性
第1	エチドロネート	ダイドロネル	大日本住友製薬	1
	パミドロネート	アレディア	ノバルティスファーマ	10~100
第2	アレンドロネート	フォサマック	MSD	100~1,000
		ボナロン テイロック	帝人ファーマ 帝人ファーマ	
	イバンドロネート	ボンビバ	中外製薬/大正富山医薬品	1,000~10,000
第3	リセドロネート	ベネット	武田製品工業	1,000~10,000
		アクトネル	味の素製薬/エーザイ	
	ミノドロネート	ボノテオ	アステラス製薬	10,000<
		リカルボン	小野製品工業	
ゾレドロネート	ゾメタ	ノバルティスファーマ	10,000<	

2016年版の本邦 Position Paper から

本邦には医科・歯科6学会共同による顎骨壊死検討委員会があり、独自の position paper を定期的に発表してきた。本委員会が日本骨代謝学会のアドホックとして存在しているため医科(製薬業者)寄りの ONJ 国際タスクフォースの影響を大きく受けていることは否めない。しかし、BRONJ 治療をするのは歯科医師であり、この点に関しては米国口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の見解に依るところが大きい。今回の改訂版も2014年版 AAOMS の影響を大きく受けた¹⁾。2009年版 AAOMS との変更点を次に挙げる。

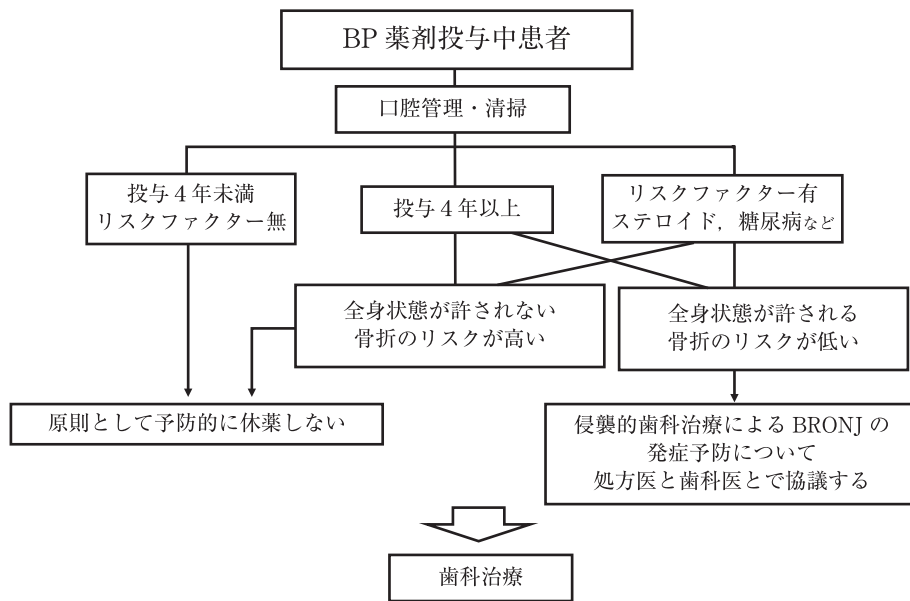
- ① MRONJ と名称の変更
- ② 診断としてプローブを用いた骨触知
- ③ BP 投与期間によるリスクが3年から4年へ
- ④ 術前の休薬期間が3か月から2か月に短縮された
- ⑤ 「骨折のリスク」ではなく「全身状態の許容」となった

フォローチャート(図1)に示した内容の各事項は推奨であって、根拠となるエビデンスレベルは決して高くなく、科学的根拠が不足しているものもある。

ここでいう侵襲的歯科治療は抜歯、インプラント埋入、根尖あるいは歯周外科手術、骨縁下 SRP やスケーリングなどが該当する。投与期間1年でも、また2か月以上の休薬でも ONJ が発生することはあり、症例ごとに適切に対応することが重要である²⁾。

BP 治療患者への歯科医師の対応法

近年 BP 治療に関連して、きわめて稀ではあるが外耳道骨壊死の発生が報告されており、医薬品医療機器総合機構は重大な副作用として注意を喚起している。今後の展開が注目される。我々は医科歯科連携の欠如によって患者が適切にがん、骨粗鬆症、あるいは歯科治療を受けられず、不利益を被ることを防止しなければならない。医師が現在のように患者の歯科・口腔外科診療状況を把握していないことが BRONJ 発生の一因となっていることを認識すべきである。一方、歯科医師も BRONJ 発生リスクと骨折予防のベネフィット、BRONJ の発生頻度、骨吸収抑制薬の作用機序および適応症を正確に理解し、過敏に ONJ 発生を恐れることなく、患者に対して適切な歯科治療を進めることが強く望まれる。「抜歯難民」をつくらないことである³⁾。



ただし BRONJ が発症した場合は休薬を検討

図1 BP 製剤投与中患者の侵襲的歯科治療

表4 BP投与患者への歯科医師の対応8ポイント

-
- 1 医科主治医との緊密な連携
 - 1) 照会事項
 - ① BPの種類・量・投与期間
 - ② 併用薬(特に副腎皮質ステロイドや血管新生阻害薬などの抗がん剤)
 - 2) 顎骨壊死のリスクを伝える
注射薬および経口薬でも3年以上(2014年 AAOMS position paper では4年以上)服用している場合には、BRONJのリスクが高いことを知らせる
 - 3) 休薬の可否とその期間
 - 4) 再開の時期
 - 2 リスク因子の考慮
糖尿病やコルチコステロイド併用の有無など
 - 3 書面によるインフォームド・コンセントの確立
 - 4 拔牙前の口腔ケアを徹底する
 - 5 抗菌薬の投与
 - 6 拔牙窩の血餅を保持するようになるべく縫合、閉創する。
 - 7 定期的な口腔内診査と口腔衛生指導
 - 8 重要! 拔牙後、骨治癒を確認するまで経過観察を行う
-

表4に歯科医師の対応法をまとめた。歯科医師による不適切な対応によってBRONJステージは進展し、患者および家族に苦痛を与えかねない事実も十分に認識していただきたい。

文 献

- 1) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. J Oral Maxillofac Surg. 72: 1938-1956, 2014.
- 2) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 永田俊彦, 浦出雅裕, 柴原孝彦, 豊澤 悟: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016 [Internet]. 日本口腔外科学会 [accessed 2016-11-07]. Available from: https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper_2016.pdf
- 3) 柴原孝彦: 薬剤・ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 MRONJ・BRONJ, クインテッセンス出版, 東京, 2016.

Answer : 柴原孝彦

東京歯科大学口腔顎顔面外科学講座