

|           |  |
|-----------|--|
| Title     | ビスフォスフォネート系薬剤を服用している患者さんでの抜歯や根尖端付近での治療は注意してどのように行うかガイドラインがありますが，SRPなどはどのようにしたらよいでしょうか？ |
| Author(s) | 大井，麻子；齋藤，淳   |
| Journal   | 歯科学報，114(4)：373-376  |
| URL       | <a href="http://hdl.handle.net/10130/3367">http://hdl.handle.net/10130/3367</a>        |
| Right     |  |

## 臨床のヒント

## Q &amp; A 40

## 歯周病学系

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います。今号はBP製剤投与患者の歯科治療に関する質問です。

## Question

ビスフォスフォネート系薬剤を服用している患者さんでの抜歯や根尖端付近での治療は注意してどのように行うかガイドラインがありますが、SRPなどはどのようにしたらよいでしょうか？

## Answer

## 1. はじめに

歯科治療を行うにあたり、全身状態の把握、服用薬剤の聴取は重要となります。ビスフォスフォネート(BP)系薬剤の投与を受けている患者が抜歯などの歯科的治療を受けた後に顎骨壊死・顎骨骨髓炎が発生することは、2003年に報告<sup>1)</sup>されていますが、以降、BP製剤との関連性を示唆する報告が相次いでいます。報告が急増したのは、他の原因と考えられていた症例がBP製剤と関連づけられるようになったことやBP製剤の長期投与症例の増加の影響が考えられます。現在のところ、BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生機序は完全に解明されたとはいえ、予防法や対処法についても確立したものではありません。各種学会のガイドライン等に基づき処置方針を決定するなどの対応が必要となります。歯科医師としては、歯科治療の処置内容に関わらず、まず全身状態を把握することが重要です。疾患名、薬剤の製品名、投与期間、投与方法について、患者に確認の上、医師からも疾患名、薬剤の製品名、投与期間(投与開始時期や現在の服用状況)、投与方法、中止または代替薬への変更の可否など情報の提供を受けます。後述のように、BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎発生リスクファクターの存在がありますので、BP製剤服用の原疾患のみならず、

そのほかの全身状態、薬剤の服用、喫煙、飲酒についても聴取することが大切です。

## 2. BP製剤とは

BPはピロリン酸の構造類似体で、P-O-P骨格中央の酸素を炭素に置き換えたP-C-P骨格を持ち、生体内では hidroキシアパタイト結晶に強く結合し、破骨細胞機能を阻害して骨吸収を抑制します。BP製剤は、骨粗鬆症や高カルシウム血症、癌の骨病変などに応用され、特に骨粗鬆症領域において、BP製剤はその治療目的である骨折予防に優れている点や費用対効果に優れている点から一般臨床医にとって使いやすい製剤となっています<sup>2)</sup>。BP製剤には分子内に窒素があるものと窒素がないものがあり、作用は窒素があるものが非常に強力であるために圧倒的に多く用いられています。Yamaguchiらによると、マウスを使用した実験で、分子内に窒素のないBPでは顎骨骨髓炎や顎骨壊死はほとんどなく、すでに骨と結合している窒素含有BPと置換し、むしろ窒素含有BPの炎症・壊死誘導作用を予防・抑制するとの報告もあります<sup>3)</sup>。

## BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎

BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎の正確な発生機序は明らかになっていません。しかし、顎骨にのみ発生することから、顎骨の組織学的特殊性や口

腔内環境因子が原因だと考えられています。臨床症状としては、持続的な骨露出、オトガイ部の知覚異常(Vincent 症状)、疼痛、腫脹、排膿、潰瘍、口腔内瘻孔や皮膚瘻孔、歯の動揺、深い歯周ポケット、エックス線写真：無変化～骨溶解像や骨硬化像を示し、この臨床症状の中でも、オトガイ部の知覚異常は、骨露出よりも前に見られる初期症状であるとされています<sup>4)</sup>。また、悪性腫瘍の患者における骨転移など、同様の症状を呈し鑑別診断が問題となる疾患もあるので注意が必要です。

### 3. BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスクファクター

BP 関連顎骨壊死に対するポジションペーパー<sup>4)</sup>が示す BP 製剤による顎骨壊死のリスクファクターを表に示します(表1)。この中で、注射用薬剤のリスクは経口製剤のリスクを上回ると考えられていますが、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎は発生しており、今後経口製剤服用患者の増加により副作用の発現数の増加が予想されます。投与経路にかかわらず対応も必要であること、さらに国内副作用報告の状況において発生時期の中央値が1.7～2

年であったことを踏まえると、比較的短期間の投与患者においても注意する必要があり、注意喚起がなされています<sup>5)</sup>。また、BP 製剤による顎骨壊死の患者は喪失歯が多く、臨床的アタッチメントレベルの値が大きく、歯槽骨レベルが低いという報告があります<sup>6)</sup>。歯周外科治療などの顎骨に対する侵襲的な歯科治療は、それ自体がリスクファクターとなりますが、歯周基本治療などの歯科治療はリスクの軽減にもつながります。どこまでの治療をどのように進めていくかは患者を総合的に診て判断する必要があります。歯科医師が関われることとして、特に口腔衛生状態の改善は非侵襲性でありながら、リスクの軽減に最も効果的だと考えます。我々歯科医師は、医科との密な連携を行い、患者の全身状態の把握を十分に行うとともに、口腔衛生状態に常に気を配り、リスクの軽減に努めます。

### 4. BP 製剤投与患者の歯科治療

BP 系薬剤の服用患者の顎骨壊死・顎骨骨髓炎に関し、日本口腔外科学会監修のガイドライン<sup>7)</sup>や日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会及び日本口腔外科学会の検討

表1 BP 製剤による顎骨壊死発生のリスクファクター<sup>4)</sup>

|  |
|--|
| 1. BP 製剤によるファクター   |
| ・ 窒素含有 BP > 窒素非含有 BP   |
| 窒素含有 BP：ゾレドロン酸(商品名：ゾメタ)、アレンドロネート(商品名：テイロック、フォサマック、ボナロン)、リセドロネート(商品名：アクトネル、ベネット)、パミドロネート(商品名：アレディア)、インカドロネート(商品名：ビスフォナール)、ミノドロロン酸(商品名：ボノテオ、リカルボン) |
| 窒素非含有 BP：エチドロネート(商品名：ダイドロネル)   |
| ・ 悪性腫瘍用製剤 > 骨粗鬆症用製剤  |
| 悪性腫瘍用製剤：(商品名：アレディア、ビスフォナール、テイロック、ゾメタ)  |
| 骨粗鬆症用製剤：(商品名：ダイドロネル、フォサマック、ボナロン、アクトネル、ベネット、ボノテオ、リカルボン)   |
| 2. 局所的ファクター  |
| ・ 骨への侵襲的歯科治療(抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科手術、歯周外科など)  |
| ・ 口腔衛生状態の不良  |
| ・ 歯周病や歯周膿瘍などの炎症疾患の既往   |
| ・ 好発部位：下顎 > 上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起  |
| 3. 全身的ファクター  |
| がん、腎透析、ヘモグロビン低値、糖尿病、肥満、骨パジェット病   |
| 4. 先天的ファクター  |
| MMP-2 遺伝子、チトクローム P450-2C 遺伝子などの SNP  |
| 5. その他のファクター   |
| 薬物(ステロイド、シクロフォスファミド、エリスロポエチン、サリドマイド、血管新生阻害剤)、喫煙、飲酒   |

委員会によるポジションペーパー<sup>4)</sup>が出ています。質問にあるように、抜歯などに関する見解は多くみられます。では、スケーリング・ルートプレーニング(SRP)など、歯周基本治療はどのように進めていけばいいのでしょうか。投与予定者の場合、投与前の歯科医師による口腔診査が推奨されており、投与開始前に必要な歯科治療を優先して行うべきでしょう。日本歯科医師会はBP製剤投与中の患者の歯科治療について、外科処置以外はBP製剤を投与されていない患者と同様の歯科治療が可能であるとしています<sup>8)</sup>。しかし、抜歯や歯周外科など顎骨に侵襲を与える処置を必要としないように、定期的な口腔検査・口腔ケアの実施が重要となります。歯肉縁下のSRPについては、注射薬の症例での顎骨壊死の報告もあり、実施にあたっては注意が必要です<sup>8)</sup>。さらに、BP製剤投与患者の状態により、歯科治療のリスクは変わります。経口用BP製剤の3年以上長期投与患者と悪性腫瘍の治療などに用いられる静脈注射用BP製剤投与患者は、義歯による粘膜損傷あるいは歯肉縁下スケーリングもリスクとなります。コルチステロイド療法、ホルモン療法、悪性腫瘍の化学療法、糖尿病患者、喫煙者、口腔衛生の不良な患者、高齢者においてはリスクがさらに高まります<sup>8)</sup>。また、BP製剤の静注あるいは服用にかかわらず、骨縁下ポケットの存在しない軽度の歯周炎では歯周基本治療を行うのに大きな問題はないが、中等度以上の歯周炎では注意が必要であり、観血的なポケット搔把術などは可及的に避けたほうがよいとする見解もあります<sup>9)</sup>。

これらから考えると、経口用BP製剤服用3年未満でリスクファクターのない患者と軽度歯周炎患者は通常通り行って差し支えないと思われれます。3年以上、またはリスクファクターの存在する患者で中等度・重度歯周炎患者は、リスクが高くなりますので、個々の患者の状態に応じて対応します。処置を行う際は顎骨壊死等が起こりうる可能性を考慮し、十分な説明と同意のもと治療にあたる必要があります。繰り返しになりますが、まずは患者の全身状態の把握と、口腔衛生状態の改善に努めることが重要です。歯周病は生活習慣が関わる疾病であり、口腔衛生状態の改善は患者自身の意識改革が必要です。情報提供を十分に行い、患者が主体的に治療に参加

できるような体制を整えます。モチベーションが重要になってくるため、自己管理の大切さを十分認識させる必要があります。リスクの少ない患者でも十分にブラークコントロールを行ってから歯肉縁上・縁下SRPを行うようにしましょう。SRPは歯周病の予防や治療の手段として重要な位置を占めます<sup>10)</sup>。処置を行う時は過度に歯肉を傷つけないように適切に行いましょう。また、治療後も定期的に経過観察を行い、顎骨壊死等が発症した際の早期発見に努める必要があります。

### BP製剤以外の薬について

BP製剤以外の骨粗鬆症治療薬として骨折予防に効果的な薬剤は、女性に対し用いられる選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator: SERM)、男性にも使用可能な副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)などがあります。最近、PTHをもとに遺伝子組換えで作られたテリパラチドは、患者が自分で皮下注射できる薬剤として、よく使われるようになってきました。このように薬剤の種類や投与方法、顎骨壊死等のリスクも様々ですので、日頃から情報収集し、正しい知識を持つことが大切です。

### まとめ

BP製剤投与患者では、口腔衛生状態の管理を徹底して行い、医科との密な連携を心がけることが大切です。そのうえで、個々の患者に応じた対応をしていきます。顎骨壊死等については、発生頻度が少ないから大丈夫だろうと思うのではなく、常に起こるかもしれないと考えて注意深く口腔観察し、患者と話し合いを行うことが大切です。今後、服用年数や服用患者の増加により発生頻度の増加も考えられますが、口腔管理の徹底などリスクの軽減に歯科医師が関与できることもあります。今後も症例の蓄積や新たな知見に基づいたガイドライン等の情報に留意しましょう。

### 文献

- 1) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 61(9): 1115-1117, 2003.
- 2) 和田誠基: ビスホスホネート開発の歴史と現状そして将来への課題, ビスホスホネートを使いこなす, pp. 2-7.

- 文光堂, 東京, 2011.
- 3) Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y : Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP(etidronate)and rationale. J Oral Maxillofac Surg, 68 : 889-897, 2010.
- 4) 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)2012.
- 5) 厚生労働省. 医薬品・医療機器等安全情報 No. 272 [http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/file/PMDSI\\_272.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI_272.pdf), accessed for April 16, 2014.
- 6) Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R : Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Periodontol, 85(2) : 226-33, 2014.
- 7) 社団法人日本口腔外科学会学会監修：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～. 2008.
- 8) 日本医師会 日本歯科医師会：ビスホスホネート(BP)系薬剤投与患者への対応 Q&A. 2010.
- 9) 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, ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死. pp. 41, 大阪大学出版会, 大阪, 2010.
- 10) 歯周病学用語集 第2版(特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編), pp. 55, 93, 医歯薬出版, 東京, 2013.

Answer : 大井麻子, 齋藤 淳  
東京歯科大学歯周病学講座