

ビスフォスフォネート系薬剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の 発生状況に関するアンケート調査

盛岡昌史* 鎌田孝広 栗田 浩

信州大学医学部歯科口腔外科学講座

Questionnaire about Occurrence and Condition of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw

Masafumi MORIOKA, Takahiro KAMATA and Hiroshi KURITA

Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine

The purpose of this study was to survey the occurrence and condition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). A questionnaire inquiring about clinical experience and the condition of patients with BRONJ was sent to 11 departments of oral and maxillofacial surgery in Nagano Prefecture, JAPAN.

By February 2009, 29 cases of BRONJ had been identified. Twenty patients had received intravenous bisphosphonates (BPs) and nine had received oral BPs. Eighty-three percent of the patients (24/29) were compromised by risk factors for BRONJ including concomitant cancer chemotherapy, steroid use, DM, smoking, etc. More than half of the patients (15/29) had a history of dental surgery during the treatment with BPs. Although all patients underwent conservative treatment and 11 of them also underwent surgical treatment for BRONJ, the clinical outcome was poor. *Shinshu Med J* 58 : 201–205, 2010

(Received for publication March 30, 2010 ; accepted in revised form June 14, 2010)

Key words : bisphosphonate, osteonecrosis of the jaw, dental surgery, side effect

ビスフォスフォネート, 顎骨壊死, 歯科処置, 副作用

I はじめに

ビスフォスフォネート (bisphosphonate, 以下 BP) 系薬剤は多発性骨髄腫, 腫瘍による高 Ca 血症, 乳癌などの溶骨性骨転移, 骨粗鬆症などに対し, 極めて臨床的有用性が高い薬剤である。しかし反面, その副作用として難治性顎骨壊死が生じることが2003年 Marx¹⁾によって報告された。Marx は, 多発性骨髄腫, 乳癌骨転移に伴う高 Ca 血症, 骨粗鬆症に対して静注パミドロン酸あるいはゾレドロン酸を投与していた症例で BP 系薬剤関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 以下 BRONJ) を発症した36例を, また Migliorati²⁾も 5 例を報告した。

Marx の報告以後, BRONJ と考えられる症例の報

告が世界的に増加してきており, 本邦でも, 近年症例が増加してきている。BRONJ の発生頻度は低いとされているが, 発症すれば口腔内環境を悪化させ, QOL の著しい低下をひきおこす。今回われわれは長野県内にある11病院の歯科口腔外科を対象に BRONJ 発生状況を調査したので, その概要を報告する。

II 対象および方法

長野県内にある11病院の歯科口腔外科を対象に, BRONJ 症例に関するアンケート調査を実施した。アンケート調査は2009年2月に行い, 調査時点までに BRONJ と診断された症例数, 症例ごとの性別, 年齢, BP系薬剤投与理由・投与薬, BRONJ発症危険因子 (化学療法, ステロイド療法, 糖尿病, 飲酒歴, 喫煙歴)³⁾⁴⁾の有無, 歯科的誘因の有無 (BP 系薬剤投与前・投与中の歯科口腔外科処置, 口腔内所見),

* 別刷請求先: 盛岡 昌史 〒395-8502

飯田市八幡町438 飯田市立病院歯科口腔外科

BRONJ に対する治療および転帰を調査した。なお、アンケート調査は郵送により行い、データ不足等に関しては、電話等による聞き取り調査を加えた。また、本研究においての調査はヘルシンキ宣言に則って行った。BRONJ の診断は、米国口腔外科学会により定義された診断基準³⁾に沿って行い、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こと、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こと、顎骨への放射線療法の既往がないことのすべてを満たす場合に BRONJ と診断した。

III 結 果

A 症例数、男女比および平均年齢

BP 系注射剤（以下注射剤）による BRONJ 症例が男性 4 例、女性16例の計20例、BP 系経口剤（以下経口剤）による BRONJ 症例が男性 1 例、女性 8 例の計 9 例であり、症例数の合計は29例であった。症例の平均年齢は、注射剤投与症例では、男性76.0歳±7.4、女性57.7歳±11.6、経口剤投与症例では、男性85歳、女性78.9歳±6.1であった。経口剤に比べ注射剤での BRONJ 症例数が 2 倍以上であり、注射剤、経口剤ともに中高年の女性での発症が多かった。

B BP 系薬剤投与理由・投与薬

注射剤投与症例では、乳癌骨転移例が最も多く15例で、次いで前立腺癌骨転移例 3 例、腎臓癌骨転移例 1 例、多発性骨髄腫例 1 例であった。また、経口剤投与症例は 9 例すべて骨粗鬆症であった（表 1）。実際に投与された薬剤は、注射剤では、投与量が少なく効力の強力な第 3 世代 BP 系薬剤であるゾレドロン酸使用例が多数認められた。また、経口剤では、第 3 世代 BP 系薬剤のリセドロン酸、第 2 世代 BP 系薬剤のアレンドロン酸が投与されていた（表 2）。

C BRONJ の危険因子（化学療法、ステロイド療法、糖尿病、飲酒歴、喫煙歴）の有無

注射剤投与症例20例中19例で抗腫瘍薬が投与されており、また、11例でステロイド剤が併用されていた。経口剤投与症例（9 例）では、ステロイド常用症例は 2 例であった。糖尿病を合併する症例は注射剤投与症例 4 例、経口剤投与症例 1 例、飲酒歴がある症例は注射剤投与症例 3 例、経口剤投与症例 1 例、喫煙歴がある症例は注射剤投与症例 2 例であった（表 3）。

D 歯科的誘因の有無

BRONJ 発生部位に BP 系薬剤投与以前に観血的歯科処置を受けていた症例はなく、投与中に抜歯などの

表 1 BP 剤投与の原因疾患

■ 注射 BP 剤投与症例	
乳 Ca 骨転移	15例
前立腺 Ca 骨転移	3 例
腎臓 Ca 骨転移	1 例
多発性骨髄腫	1 例
計 20例	
■ 経口 BP 剤投与症例	
骨粗鬆症	9 例
計 9 例	

表 2 投与されていた BP 剤

■ 注射 BP 剤投与症例	
ゾレドロン酸	6 例
パミドロン酸→ゾレドロン酸	12例
インカドロン酸→パミドロン酸	1 例
インカドロン酸	1 例
計 20例	
■ 経口 BP 剤投与症例	
リセドロン酸	1 例
アレンドロン酸	8 例
計 9 例	

表 3 BRONJ 発症危険因子とその保有例数

	注射 BP 剤 投与症例 (N=20)	経口 BP 剤 投与症例 (N=9)
化学療法	19例	0 例
ステロイド療法	11例	2 例
糖尿病	4 例	1 例
飲酒	3 例	1 例
喫煙	2 例	0 例

観血的歯科処置を受けた症例は注射剤投与症例で 8 例、経口剤投与症例で 7 例の計15例であった。また、口腔衛生状態不良症例は注射剤投与症例で 4 例、経口剤投与症例で 1 例の計 5 例、歯周病症例は注射剤投与症例で 9 例、経口剤投与症例で 8 例の計17例であった（表 4）。

E BRONJ に対する治療および転帰

BRONJ 発症後の BP 系薬剤の休薬は、注射剤投与症例で14例、経口剤投与症例で 9 例の計23例で行われていた。また、BRONJ に対する観血的治療は、注射剤投与症例 8 例、経口剤投与症例で 3 例の計11例で行われていた（表 5）。また、抗菌薬投与を行っている症例が注射剤投与症例で18例、経口剤投与症例で 9 例

表 4 BRONJ 発症に関する歯科的誘因とその保有例数

	注射 BP 剤 投与症例 (N=20)	経口 BP 剤 投与症例 (N=9)
BRONJ 発症部位 における BP 系薬 剤投与以前の観血 的歯科処置	0 例	0 例
BRONJ 発症部位 における BP 系薬 剤投与中の観血的 歯科処置	8 例	7 例
口腔衛生状態不良 症例	4 例	1 例
歯周病症例	9 例	8 例

表 5 BRONJ に対して行われていた治療法

	注射 BP 剤 投与症例 (N=20)	経口 BP 剤 投与症例 (N=9)	計
BP 系薬剤の休薬	14例	9 例	23例
発症後の観血的治療	8 例	3 例	11例
掻爬術	0 例	3 例	3 例
腐骨除去術	8 例	0 例	8 例
抗菌薬投与	18例	9 例	27例
保存的歯科治療 (局所洗浄を含む)	20例	9 例	29例
高気圧酸素療法	2 例	1 例	3 例

表 6 BRONJ の治療経過

	注射 BP 剤 投与症例 (N=20)	経口 BP 剤 投与症例 (N=9)
治癒	0 例	1 例
治療中 (不変または進行 症例)	15例	8 例
中止*	4 例	0 例
不明	1 例	0 例

* 全て原疾患による死亡例

の計27例であり、局所洗浄を含む保存的歯科治療は全例で行われていた。さらに、注射剤投与症例 2 例、経口剤投与症例 1 例の計 3 例では高気圧酸素療法が施行されていた。

治療結果については、治療中止・転帰不明患者を除く24例中、治癒症例は経口剤内服症例 1 例のみであり、他は調査の時点で治療継続中（不変あるいは進行症例）であった（表 6）。

IV 考 察

A BRONJ について

BRONJ は、BP 系薬剤を投与された患者に発生する合併症の一つで、抜歯、歯周外科手術、歯内治療、歯周治療などの侵襲的歯科治療後に創傷治癒が正常に機能しないことにより発生する顎骨の壊死である³⁾。現在のところ、確定している予防法はなく、治療法も確立されていない。顎骨壊死は慢性顎骨骨髓炎に続発する病態であり、骨髓腔や Haversian system の感染により、骨髓腔中あるいは血液供給が閉塞した骨膜下の膿が、骨石灰化部に拡大し、虚血による感染骨の壊死を生じる病態である。従来、顎骨骨髓炎は癌に対する顎骨への放射線治療後や化学療法、ステロイド療法を受けている易感染性患者において、口腔衛生不良による齲歯、歯周炎が原因で生じることが多かった。顎骨壊死の主な症状は、骨の露出、周囲軟組織の腫脹、疼痛、瘻孔形成、持続的排膿、歯の動揺などがあげられる。画像検査では、骨融解像、骨硬化像、遊離腐骨などが認められる⁵⁾⁶⁾。

B 発生頻度等について

BRONJ の発生頻度は、米国口腔外科学会の報告³⁾では注射剤で0.8～12 %、経口剤で0.001 %、欧州骨粗鬆症 WG⁷⁾の報告では注射剤0.1 %、経口剤0.001 %、豪州調査⁸⁾では注射剤0.88～1.15 %、経口剤0.01～0.05 %とされている。注射剤は2008年時点で、世界的に300万人以上の患者に投与されており、欧米では2,500例を超える BRONJ 症例が集積されている⁹⁾。今回の調査時点で、長野県内の11歯科口腔外科医療機関で29例（注射剤20例、経口剤 9 例）の BRONJ が確認された。2006年に（社）日本口腔外科学会が全国調査を行った際には、日本国内で30例（注射剤20症例、経口 8 症例、併用症例が 1 例、不明 1 例）が登録された¹⁰⁾。注射剤の発売元製薬会社のデータでは2007年末までに100例程度の集積があるとされている。近年本疾患への関心の高まりとともに、症例数は急速に増加していると考えられる。

Marx と Sawatari¹¹⁾が、2005年に報告したBRONJ 119例によると、投与されたBPは96.5 %が注射剤であるパミドロン酸およびゾレドロン酸で、経口剤であるアレンドロン酸はわずかに2.5 %であった。また、米国口腔顎顔面病理学会による368例の BRONJ 統計¹²⁾においても、パミドロン酸やゾレドロン酸などの注射剤投与症例が94 %を占めていた。本邦での調査にお

いても、パミドロン酸やゾレドロン酸などの注射剤でのBRONJ発症症例が20例(69%)と経口剤9例(31%)に比べ多かったが、米国での報告に比べ経口剤の比率が高い傾向であった。本邦においてBRONJ発症例で経口剤の割合が高い理由として、日本と欧米では薬剤の適応症に違いがあり、本邦において経口剤の処方量が多い可能性が考えられる。

また、男女比については、BP系薬剤の適応症からも容易に想像できるように、男性5例(27%)に対し女性24例(73%)と女性に多い傾向であり、年齢についても66歳以上の高齢者の割合が高く、米国歯科医師会⁹⁾の報告と一致していた。

C BP系薬剤の種類とBRONJ

BP系薬剤によるBRONJの発生機序はいまだ明らかになっていないが、現在、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片が蓄積し、また血管新生も抑えられて骨細胞のアポトーシスが生じるという骨代謝回転抑制作用説と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するという血管新生抑制作用説がある⁷⁾。BRONJの臨床的病態としては、骨が何らかの原因により、口腔内あるいは口腔外に露出して疼痛が生じ、歯牙が動揺し、骨露出部周囲軟組織の発赤、腫脹が生じる。さらに病態が進行すると、瘻孔形成や神経障害、顎骨の病的骨折が生じる³⁾⁴⁾。これらの臨床像には細菌感染が深く関わっており、BRONJ発症には、上記のような骨代謝や循環の問題に加え、口腔内の細菌が関与していると考えられる。

BPの化学基本骨格であるP-C-P構造は、骨との親和性に強く関連するが、その側鎖を変えることによりさらに骨吸収抑制作用は増強される⁶⁾。窒素を含有しない第1世代のエチドロン酸の活性を1とした場合、側鎖に窒素を含有する第2世代のパミドロン酸やアレンドロン酸は100~1,000倍、側鎖に窒素を含有する環状構造を導入した第3世代のリセドロン酸は10,000倍、さらに窒素を2個含有する環状構造を持つゾレドロン酸は10,000倍以上の活性を示すと言われている。今回の調査においても、第3世代BP系薬剤にてBRONJが多かったのは、活性の差によるものと考えられる。また、経口剤では消化管から1%以下しか吸収されないのに対し、注射剤では、50%以上が骨基質に取り込まれるため¹³⁾、注射剤によるBRONJが多いという点も理解できる。現在、注射剤ではゾレドロン酸が主流であり、これらのことを踏まえると、BRONJの予

防を徹底しないと、今後BRONJが急速に増加することが予想される。

D BRONJ発症の危険因子

BRONJの危険因子としては、米国口腔外科学会にて化学療法、ステロイド療法、糖尿病、飲酒歴、喫煙歴などがあげられている。今回の調査においては、注射剤投与症例において、19例(65%)にて化学療法が行われており、またそのうち、11例でステロイド剤が使用されていた。さらに経口剤投与症例においても2例ステロイド剤が使用されており、化学療法およびステロイド剤使用に関してはBRONJ発症と大いに関連するものと思われた。

BRONJと歯科的誘因については、米国口腔外科学会³⁾において、抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科処置に代表される歯科的処置が局所的危険因子とされている。今回の調査においてもBP系薬剤投与中に15例(51%)にて歯科的処置が行われており、その後、BRONJが発症している。注射剤投与症例に歯科的処置を行った場合、施行しない患者に比べBRONJ発症率が7倍になるとされているため、安易な歯科的処置は避けるべきと考えられる。

BRONJに対する治療は、いまだ有効な治療法は確立されておらず、現在、経験に基づいた保存的療法が主として行われている。今回の調査においても、まずは23例(79%)にてBPの休薬が行われており、27例(93%)で抗菌薬投与、全例で局所洗浄、含嗽などの保存的治療が行われていた。また、放射線性顎骨壊死に有効な高気圧酸素療法が3例にて行われていた。

治療結果については、治療期間(本症診断からアンケート調査までの期間)がまちまちであるが、本アンケート調査の時点で治癒が得られていたのは外科的な掻爬術が奏効した1例(経口剤投与症例)のみであり、治療継続中の23例(79%)では、治療が奏効せず持続的な骨露出が継続し、腫脹、疼痛や骨露出部からの排膿を周期的に繰り返しているとのことであった。最近、外科的な対処が奏効したとの報告¹⁴⁾¹⁵⁾も散見されるようになったが、BRONJの治療に関してはいまだ試行錯誤の状態であり、症例の蓄積とともに、今後の進歩を待たなければならない。

V 結 語

今回われわれは長野県内11病院の歯科口腔外科におけるBRONJの発生状況を調査し、結果をもとに文献的考察を加え、その概要を報告した。今回の調査の結

果等から、現状で重要なのは BRONJ 患者を減らす努力をすることであろう。今回の調査では、化学療法などの危険因子あるいは歯科誘因のいずれも持たずに BRONJ を発症した症例はみられなかった。BP 製剤投与中の患者では、顎骨への外科的侵襲や細菌感染が BRONJ の発症に深く関与していると考えられる。

そのため、BP 製剤投与前には抜歯等の外科処置を完了することや、定期的歯科検診・口腔衛生指導を徹底することにより口腔内の感染巣を減らす努力が必要である。医師、歯科医師、薬剤師が本疾患に対する相互理解を深め、協力のもと予防に軸をおいた対処が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61: 1115-1117, 2003
- 2) Migliorati CA: Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 21: 4253-4254, 2003
- 3) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 65: 369-376, 2007
- 4) American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations. JADA 137: 1144-1150, 2006
- 5) 高石佳知: 顎骨壊死の EBM (ビスフォスフォネート投与と顎骨). 骨粗鬆症治療 7: 68-71, 2008
- 6) 浦井雅裕: ビスフォスフォネートによる副作用としての顎骨壊死. 薬局 58: 3271-3276, 2007
- 7) The impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis management: Executive summary of a European Society on Clinical and Economic aspects of Osteonecrosis and Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone disease working group meeting
- 8) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65: 415-423, 2007
- 9) Kuehn BM: Report of adverse events from bone drugs prompt caution. JAMA 295: 2833-2836, 2006
- 10) 島原政司, 有吉靖則, 今井 裕, 水城春美, 嶋田 淳, 古澤清文, 森田章介, 上山吉哉: ビスホスホネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髄炎並びに顎骨壊死に関する調査. 日口外誌 53: 594-602, 2007
- 11) Marx RE, Sawatari Y: Bisphosphonate-Induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteoporosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575, 2005
- 12) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 144: 753-761, 2006
- 13) Erza A, Golomb G: Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. Adv Drug Deliv Rev 42: 175-195, 2000
- 14) 浅香雄一郎, 牧田浩樹, 米本和弘, 山下知巳, 加藤恵三, 柴田敏之: 外科的治療が有効であったビスフォスフォネート関連下顎骨壊死の 1 例. 日口外誌 55: 354-358, 2009
- 15) Chou HY, Chen KC, Huang JS, Wong TY: Result of surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) -report of 18cases. 日口外誌 55: 244, 2009

(H 22. 3. 30 受稿; H 22. 6. 14 受理)