

## BP 系薬剤関連顎骨壊死 (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) (080124)

最近 BP 系薬剤関連顎骨壊死 BRONJ について、様々な製薬会社が注意しろとパンフレットを置いていく。ビスフォスフォネートを服用している患者は一般の診療所でも非常に多いと思うが、どのような点に注意してどのように対応するのが良いだろうか？

そもそも、BP 系薬剤関連顎骨壊死とは何のことだろうか？まあ、読んで字のごとく、ビスフォスフォネート系の薬剤を使用している患者に起こる顎骨壊死のことである。ただし、顎骨壊死に関しては国際的に統一した見解が無いため、世界的に受け入れられている定義もない。一般的には米国口腔外科学会、欧州骨粗鬆症 WG などの診断基準があるが、以下のようになっている。

### ●米国口腔外科学会の定義

次の特徴をすべて満たす場合

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 顎骨の放射線療法の既往がない。

### ●欧州骨粗鬆症 WG の定義

次の特徴をすべて満たす場合

- 1) 下顎、上顎あるいはこの両者に見られる骨露出
- 2) 8 週間以上持続
- 3) 顎骨への放射線療法の既往や転移がないもの

歯科治療に関連している場合には比較的疾患を想起しやすいが、癌の転移などを鑑別に挙げた場合にはスクリーニングが必要になる。他に鑑別が必要な疾患としては歯槽骨炎、副鼻腔炎、歯肉炎／歯周炎、う蝕、歯の根尖病巣、顎関節障害などが挙げられている。歯科や他科との協力が必要そうであり、なかなか診療所だけで解決するのは難しそう・・・。

個人的にはビスフォスフォネートによる顎骨壊死症例に遭遇したことはないが、頻度はどれくらいなのだろうか。米国口腔外科学会による BRONJ の頻度は、注射剤での累積発現頻度は「0.8～12%」、経口薬では「10 万人年あたり 0.7 件」とされている。注射剤での頻度は累積なので注意。経口薬と単純に比較できない。欧州骨粗鬆症 WG による注射剤での頻度は「10 万人年あたり 95

件」、内服薬では「10万人年あたり1件未満」とされている。経口薬での頻度は非常に少ない事がわかる。私の診療所では経口薬のみなので、頻度はそれほど多くないだろう…。でも、頻度は少ないかもしれないが、田舎の診療所でも、多くの患者がビスフォスフォネートを使用している。どのような患者にリスクが多いだろうか？それによってビスフォスフォネートの中止も検討したくなる患者もいるだろう…。各団体では以下のようなリスクを挙げている。

●米国口腔外科学会

- コルチコステロイド療法
- 糖尿病
- 喫煙
- 飲酒
- 口腔衛生の不良
- 化学療法薬

●米国歯科医師会

- 抜歯などの骨を損傷する歯科治療
- 高齢(66歳以上)
- 慢性疾患に対する経口グルココルチコイド
- 歯周炎
- BP系薬剤長期使用
- 癌患者
- 骨隆起やその他の外骨症

●欧州骨粗鬆症WG

- 口腔内の骨露出を伴う侵襲的処置(抜歯など)
- 骨が口腔内細菌にさらされるような外傷
- BPの使用量が多い
- BPの使用期間が長い
- 口腔内の不衛生

なんだかビスフォスフォネートを飲んでる患者殆どが当てはまりそう…。プライマリケア領域ではどのような対応が出来るだろうか。多くの場合、リスクがあってもいきなり中止ということは無いと思うが、歯科で侵襲的処置をする場合には注意が必要であろう。経口のビスフォスフォネート服

用患者に対する説明すべき内容をパンフレットの記載から一部抜粋してみることにする。

●患者への説明(経口 BP 製剤)

注射用 BP 製剤と比較して経口 BP 製剤服用の患者においては、抜歯に関連した BRONJ 発生リスクが低いとされている。しかし、歯科を受診した場合には経口 BP 製剤服用について歯科医にも伝えるが必要である。

BRONJ の発生を防ぐ最善の方法は、口腔衛生をよく保つことと定期的な歯科検診などデンタルケアであるとのコンセンサスがある。

まあ、簡単に言うと、口腔内を清潔にすることはもちろん、歯科に行くことがあったら薬のことを歯科医に話さないといったところだろう。

実際に歯科処置が必要になったときには、歯科から相談されることが多くなると思う。そのときの対応はどうすればいいだろうか？

参考文献 2(欧州骨粗鬆症 WG)では口腔顎顔面の外科手術を要し、糖尿病やステロイドの使用などの危険因子がある場合でも、経過観察を十分に行い、抗生剤や口腔内洗浄の使用を考慮するとしている。治療に関しても、経験的な保存的療法しかなく、BP の休薬期間に関してもそれを裏付ける証拠は無いとしている。これに対して、米国口腔外科学会の提言では、確固たるエビデンスはなく、臨床医の経験に基づくとしながらもやや保守的な内容を推奨している(以下)。

①経口 BP 製剤投与期間が 3 年未満でコルチコステロイドを併用している場合、あるいは経口 BP 製剤投与期間が 3 年以上の場合

→患者の全身状態から経口 BP 製剤を投与中止しても差し支えないのであれば、歯科処置前の少なくとも 3 ヶ月間は経口 BP 製剤の投与を中止し、処置部位の骨が治癒傾向を認めるまでは、経口 BP 製剤を再開すべきでない。

②経口 BP 製剤投与期間が 3 年未満で他に危険因子がない場合

→予定された侵襲的な歯科処置の延期・中止や経口 BP 製剤投与中止の必要はない。

パンフレットでは、[経口 BP 製剤投与期間が 3 年未満で他に危険因子(コルチコステロイド以外)がある場合]も①に準じて対応すべきとしているが、そうすると殆どの患者が引っかかるよう

な気がする……。こんなに面倒なことになると、ビスフォスフォネートの使用も最初から控えたい気がしてくる。

欧州骨粗鬆症 WG の推奨がいいのか、米国口腔外科学会の推奨がいいのか、確固たるエビデンスが無い限り、地域の歯科医とコンセンサスを得るのが良いと思う。

#### 参考文献

1. ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死  
[http://www.takedamed.com/content/search/zoomup/pdf/bone\\_bisphos.pdf](http://www.takedamed.com/content/search/zoomup/pdf/bone_bisphos.pdf)
2. The Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Management: Executive Summary of a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone Diseases Working Group Meeting  
<http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/iof/csa/pdf/osteonecrosis-consensus-ESCEO.pdf>