

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

顎骨壊死の早期発見と早期対応のポイントは、①初期症状を見逃さないこと、②顎骨壊死、骨髄炎を引き起こすリスク因子に注意することである。

①初期症状

初期症状として、局所的には、歯肉腫脹など歯周組織の変化、原因が不明瞭な歯肉の感染、治癒傾向が認められない口腔粘膜潰瘍、膿瘍または瘻孔形成、義歯性潰瘍、周囲軟組織の炎症を伴った骨露出、歯の動揺、歯肉の修復機能低下、顎骨の知覚異常、全身的には倦怠感、発熱などがある^{1, 2)}。典型的な症状としては、抜歯した部位の疼痛と骨の露出である³⁾。これらの症状は一般的な歯性感染症においても観察されることが多いが、本病態の場合には、口腔内における骨露出が特徴的で、治療に対して抵抗性であり、全く治癒傾向が認められないことが多い。一方、無症状で、歯科検診や患者が口腔内を観察した際に偶然に発見される場合もある²⁾。

ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死は、なんらかの原因で、顎骨が露出した場合にみられることが多い。すなわち、抜歯、外傷、義歯不適合による歯槽粘膜の外傷性潰瘍などにより、粘膜欠損、骨露出が生じた場合に発現する傾向にある。特に、口蓋隆起、下顎隆起などの骨隆起が存在する場合には、同部の粘膜は菲薄なことがあり、注意が必要である。一方、無歯顎患者で、義歯不適合による外傷が明らかでない場合にも生じることがある⁴⁾。

②リスク因子

顎骨壊死のリスク因子としては、薬剤に関連する因子、局所的因子、全身的因子が挙げられている^{5, 6)}。

1) ビスホスホネート系薬剤の種類ならびに投与期間

- ・ゾレドロン酸>パミドロン酸の順で発生しやすい。
- ・長期間投与を受けている患者で発生しやすい。

2) 局所的因子

・局所解剖

上顎と比較し下顎に多いとされている。下顎においては、下顎隆起ならびに顎舌骨筋線、上顎においては、口蓋隆起に発生しやすい^{2, 6)}。

・歯科処置

歯科処置の中でも、観血的処置に関連して生じる場合が多い。すなわち、抜歯、歯周外科処置、インプラント埋入手術、歯根端切除術（歯根の先端部のみ切除）などに関連して発症したとの報告が多い²⁾。ビスホスホネート系薬剤を経口服薬中の患者に、抜歯など侵襲的な歯科処置を行う際には、処置の3ヶ月前から処置後3ヶ月の間、投与を中止することにより、顎骨壊死の発生率は低下するとされている⁶⁾。

・口腔内の不衛生

原則的に顎骨に至る炎症により顎骨壊死を起こすと考えられている。最も多く認められる歯科疾患として、歯周疾患が挙げられている²⁾。口腔内には約500種類の細菌が存在し、口腔内の清掃状態が悪い場合、歯面に歯垢（デンタルプラーク）が付着、バイオフィルムを形成し、さらに歯石へと変化する。歯垢、歯石は歯肉に炎症を引き起こし、辺縁性歯周炎（歯槽膿漏症）となる。辺縁性歯周炎においては、歯肉、歯槽骨の炎症により歯槽骨の吸収が認められるようになる。また、辺縁性歯周炎により歯の保存が不可能になることがあり、抜歯が適応となることがある。う蝕においても、放置することにより、歯髄炎、根尖性歯周炎（歯根の先端部の炎症）へと病態が進み、顎骨の炎症を惹起する。特に、抜髄（歯の神経を除去する処置）後の歯は、クラウンなどで歯科補綴的処置（金属冠などで被覆する処置）をされることが多く、気づかない間に歯の根尖部に炎症を引き起こしていることがある。

・局所（あご付近）への放射線治療

3) 全身的因子

・がんの化学療法、ホルモン療法、副腎皮質ステロイド薬の投与^{2, 8)}

全身がん化学療法を受けた既往のある患者に発症することが多い。投与された抗がん剤の種類、レジメンに関係なく生じる可能性がある。

副腎皮質ステロイド薬においては、ビスホスホネート系薬剤投与と同時期に静脈注射されている場合や、内服薬でも生じることがある。

- ・糖尿病⁹⁾

顎骨壊死を生じた患者の約 6 割が糖尿病に罹患していたとの報告があり、一般的な糖尿病の罹患率と比較し、高率であることが指摘されている。その原因として、糖尿病の患者においては、骨の微小血管系が虚血傾向にあること、血管内皮細胞の機能不全、骨のリモデリングの障害、骨細胞または骨芽細胞のアポトーシス誘導などが挙げられている。

- ・その他

アルコール摂取、喫煙、高齢者など。

2. 副作用の好発時期

ビスホスホネート系薬剤投与開始から骨露出が認められた期間に関しては、1~4 年以上¹⁾、12~77 ヶ月⁸⁾、10~59 ヶ月¹⁰⁾、6~66 ヶ月（平均 22 ヶ月）¹¹⁾、10~70 ヶ月（中央値 33 ヶ月）¹²⁾などさまざまな報告がある。薬剤別には、パミドロン酸で 14.3 ヶ月、ゾレドロン酸で 9.4 ヶ月、パミドロン酸からゾレドロン酸に変更したもので 12.1 ヶ月との報告がある²⁾。

抜歯など、侵襲的な歯科処置を行った後、顎骨壊死が生じるまでの期間の中央値は 7 ヶ月（範囲：3~12 ヶ月）と報告されている¹²⁾。

3. 副作用の概要

ビスホスホネート系薬剤と関連する顎骨壊死の報告は、2003 年よりみられる。当初は、がん化学療法を顎骨壊死の原因と考えた報告¹³⁾もあるが、ほぼ同時期にビスホスホネート系薬剤が直接関連したとする報告¹⁴⁾がみられる。以降、海外においては、2006 年 4 月までに 2,500 例以上の症例が確認されている¹⁵⁾。我が国においては、2006 年¹⁶⁾、2007 年¹⁷⁾にそれぞれ詳細な症例報告がなされている。

1) 自覚症状

最も典型的な症状は、疼痛と骨露出である。特に、抜歯部位に発生することが多い。その他、歯の動揺、下唇の知覚異常、倦怠感などがある。罹患部位の疼痛、腫脹が一般的であるが、全く無症状の場合もある。

2) 身体所見

最も典型的な身体所見は、上顎骨ならびに（または）下顎骨の骨露出を伴った有痛性腫脹である。二次的に膿瘍や瘻孔を形成していることもある。その他、骨髄炎と同様の症状が認められることが多い。全身的には倦怠感や発熱、局所においては罹患部位の歯の動揺、下顎に生じた場合には下口唇の知覚異常などが認められることがある。

3) 画像検査所見

エックス線 CT、パノラマエックス線写真が有用である。一般的な骨髄炎でみられる像が認められる。すなわち、骨融解像、骨硬化像、虫食い像などが、単一あるいは複合して認められ、腐骨が確認される場合もある。^{99m}Tc シンチグラムにおいて、壊死部分またはその周囲に集積像がみられる。

4) 発生機序

体内に入ったビスホスホネートは、ピロリン酸の類似体として代謝されることなく骨組織に吸収され、破骨細胞に貪食されることにより、破骨細胞の機能に影響を及ぼし、骨吸収を阻害する。具体的には、①破骨細胞のアポトーシス誘導¹⁸⁾、②単核細胞や前駆細胞からの破骨細胞への分化阻害¹⁸⁾、③破骨細胞の酵素活性の阻害¹⁹⁾、④ヒドロキシアパタイトへのビスホスホネート沈着による骨微細構造の変化²⁰⁾、⑤抗血管新生作用²¹⁾などの機序が報告されている。

これらの作用機序より、ビスホスホネートは、生理的ならびに病的な骨吸収を抑制する。歯周疾患、骨髄炎などに関連する骨吸収は、元来生体にとって予防的な事象であるが、これらの予防的機序がビスホスホネートにより障害されると、組織障害、組織への血液供給不足を生じ、骨壊死が起こるとされている。さらに、抗血管新生作用により直接的に顎骨への血液供給ならびに組織の修復能の低下をもたらすことにより骨壊死が生じるとされている。

(1) 医薬品ごとの骨吸収抑制作用の差

構造に窒素を含有しないエチドロン酸による骨吸収抑制作用の活性を1とした場合、側鎖に窒素を含有するパミドロン酸、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有するリセドロン酸は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されている。

る。

また、経口ビスホスホネート系薬剤においては、消化管からの吸収は1%以下とされているが、静注用ビスホスホネート系薬剤においては、50%以上が骨基質に取り込まれるとされている。

(2) 副作用の発現頻度

発生頻度は、投与期間などにより高くなる傾向があると考えられる。また、本疾患に対する医療者側の認識の向上により発見頻度が上昇することも考えられる。オーストラリアにおける報告では、悪性腫瘍症例に対して使用された静注薬において0.88～1.15%、抜歯された症例においては6.67～9.1%、経口薬において0.01～0.04%、経口薬投与中に抜歯された場合には0.09～0.34%の発生頻度であるとされている²³⁾。

また、アメリカでは歯科処置を受けた方のうち、経口薬（アレドロン酸ナトリウム）を服用した患者の4%に顎骨壊死が発生したとの報告もなされている。²⁵⁾

4. 副作用の診断基準

現時点で統一された診断基準はなく、米国口腔顎顔面外科学会では、診断基準を以下の3項目の全てにあてはまる場合としている⁶⁾。

- ①現在または以前にビスホスホネート系薬剤により治療を受けた既往がある
- ②8週間以上継続する骨露出が顎口腔領域にみられる
- ③顎骨に対する放射線治療の既往がないこと

5. 判別が必要な疾患と判別方法

①原疾患の顎骨への転移

我が国においては、静注用ビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者の大半は、多発性骨髄腫、乳がんなどに罹患した既往がある。従って、原疾患の顎骨転移の可能性を第一に否定する必要がある。転移性がんの臨床所見は、一般的な口腔がん（扁平上皮がん）と異なる場合があるので、診断に迷うことがある。観血的処置を避けるために細胞診が望ましいが、さらに診断が困難な場合は組織診を行うこともある。

②放射線性骨壊死

頭頸部に対して 60～70Gy の放射線照射の既往がある場合には、晩期障害として放射線性骨壊死を発症することがある。放射線性骨壊死も極めて難治性の疾患であるが、高圧酸素療法、下顎骨の区域切除などの適応となる。一方、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死においては、高圧酸素療法に抵抗性であり、露出骨を粘膜弁などで被覆するなどの積極的な外科処置はさらに病変を拡大させるとの報告もあり禁忌である²⁾。

鑑別は臨床所見のみでは困難なことがあるが、ビスホスホネート系薬剤投与の既往がある場合には、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死を第一義的に考え治療を行うのが肝要である。

③義歯性潰瘍

義歯性潰瘍を始め、外傷性潰瘍は口腔内において頻繁に遭遇する病態である。単純な外傷性潰瘍においては、その原因を除去することにより速やかに治癒傾向が認められる。骨粗鬆症の診断下にビスホスホネート系薬剤の経口薬を服用している患者は多く、適切な刺激除去（義歯調整など）に抵抗性の場合には、ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死として対処する。

6. 予防方法ならびに治療方法

本病態に対して、十分なエビデンスが得られている治療法はなく、経験に基づいた治療がなされているのが現状である。治療の原則は、保存的なアプローチ²⁴⁾であり、1)長期間の抗菌剤投与、2)ビスホスホネート系薬剤の中止、3)愛護的なデブリートマンであるが、治癒は極めて困難である。外科的治療および高圧酸素療法の有効性については、現時点では不明である。従って、顎骨壊死の予防が重要である。予防には、ビスホスホネート系薬剤を処方する医師と、歯科医が綿密に協力する必要がある。

・ビスホスホネート系薬剤投与前の予防

ビスホスホネート系薬剤の投与前には、歯科医による綿密な口腔内の診査を行い、保存不可能な歯の抜歯を含め、侵襲的な歯科治療は全て終わらせておく。また、投与前、投与中、投与後の継続的な口腔ケ

アが重要である。可能であれば、ビスホスホネート系薬剤の投与は抜歯窩が上皮化するまで（2～3週間）、または骨性治癒がみられるまで延期するのがよい。歯周疾患に対する治療も重要であり、ブラッシング指導などを徹底することが必要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷（義歯性潰瘍）がないかを注意深く観察し、適切な義歯調整を行う。

- ・ビスホスホネート系薬剤投与中・投与後の予防

投与中ならびに投与後においても、投与前と同様に歯科医による口腔内の定期的な診査ならびに除石処置などの歯周疾患に対する処置を行う。診査においては、骨露出の有無、エックス線写真による骨の状態の把握を行う。顎骨壊死が認められた場合（疑われる場合）には、処方医に連絡し、ビスホスホネート系薬剤の継続に関して検討する必要がある。軽度の動揺歯は固定し、可能な限り保存する。高度の動揺歯は抜歯する必要があるが²²⁾、その際には、処方医に相談し、顎骨の状態、原疾患の状態を併せ考え、薬剤の一時中止または継続下に抜歯するかを慎重に決定する。経口ビスホスホネート系薬剤を投与されている場合には、全身的に可能であれば侵襲的な歯科処置前の3ヶ月から処置後の3ヶ月までの服薬を休止することにより、顎骨壊死の発症率を下げる事が可能であるとの報告がある⁶⁾。

なお、口腔内の状態をチェックするため、年に2回程度の歯科検診をすることが望ましい。

- ・顎骨壊死の治療

顎骨の露出自体が疼痛などの症状を惹起するのではなく、二次的感染により症状が認められるようになる。従って、抗菌薬の投与、局所の洗浄ならびに含嗽を行い、感染のコントロールを積極的に行う。具体的には、米国口腔顎顔面外科学会が病期に応じた治療法を提唱している（表1）。

表 1 顎骨壊死の病期と治療法⁶⁾より改変

顎骨壊死の病期	治療*
潜在的患者：顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的にビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療の必要はない。 ・ 顎骨壊死発症に関する患者教育（顎骨壊死を発症する可能性があること、ならびに顎骨壊死の徴候、症状）と歯科検診・歯科予防処置
ステージ 1：無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> ・ 含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・ 外科的治療の適応にはならない ・ 年 4 回程度の歯科検診・経過観察 ・ 患者教育とビスホスホネート系薬剤投与の適応についての再評価
ステージ 2：感染を伴う骨露出、骨壊死。疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合がある	<ul style="list-style-type: none"> ・ 広域抗菌薬（βラクタム剤が第一選択で、ペニシリン系薬剤にアレルギーの既往がある患者には、クリンダマイシン、ニューキノロン剤）の投与と含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）を推奨する ・ 鎮痛 ・ 軟組織への刺激を軽減させるための表層組織に局限したデブリートマン
ステージ 3：疼痛、感染を伴う骨露出、骨壊死で、以下のいずれかを伴うもの：病的骨折、外歯瘻、下顎下縁にいたる骨融解	<ul style="list-style-type: none"> ・ 含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・ 抗菌薬の投与と鎮痛 ・ 感染ならびに疼痛を長期的に軽減させるためのデブリートマンまたは区域切除

*：病期に関係なく可動性の腐骨は除去する。ただし、健常な骨を露出させないように注意する必要がある。

ビスホスホネート系薬剤投与の中止に関しては、さまざまな問題がある。特に、静注用ビスホスホネート系薬剤の投与を受けている患者は、主に乳がんの溶骨性転移または悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者であり、除痛ならびに病的骨折の予防が必要で、投与の有益性は極めて大きい。従って、ビスホスホネート系薬剤を中止するか否かは、当該腫瘍に対する処方医と、その利益、不利益について十分に相談した上で

決定する必要がある。また、骨粗鬆症に対して処方されていることがほとんどである経口ビスホスホネート系薬剤についても、顎骨壊死の徴候が認められた場合には、もし全身的に可能であれば、6ヶ月から12ヶ月の間、ビスホスホネート系薬剤の服用を中止することにより、腐骨分離を促進し、デブリートマン後の治癒が良好となる⁶⁾。

7. 典型症例

重篤な副作用として（独）医薬品医療機器総合機構に報告された骨壊死の症例は、さまざまな薬剤によるものがあるが、本項では、近年、その頻度が上昇し、特に重篤な症例がみられるビスホスホネート系薬剤投与と関連性があると考えられた顎骨壊死の症例を呈示し、解説を加える。

【症例1】60歳代、女性

左乳がんの診断下に、某病院外科にて手術ならびに放射線療法により加療された。1年後に腰椎への転移が認められ、化学療法、放射線療法が行われた。その後、自己の判断にて経過観察のための受診をしていなかった。2003年12月になり、腸骨転移による病的骨折がみられ、抗がん化学療法を施行するとともに、パミドロン酸二ナトリウムの投与が行われた（投与期間33ヶ月：2004年1月から2006年10月まで、総投与量1980mg）。2006年3月某歯科医院にて左側下顎犬歯の抜歯を受けたが、治癒不全を認め、切開排膿処置、抗菌薬の投与がなされたが、経過不良のため、某病院歯科口腔外科を紹介され受診した。入院の上、局所麻酔下に腐骨除去手術が施行された（写真1）。以後、局所洗浄ならびに抗菌薬の投与が行われたが、左側頬部に膿瘍を形成、自潰し、排膿がみられた（写真2）。その時点におけるパノラマエックス線写真においては、左側下顎犬歯から小臼歯部にかけて骨吸収像が認められた。さらに、左側上顎前歯部の歯槽硬線の肥厚が認められた（写真3）。口腔ケアと疼痛コントロールのため、入院下に口腔ケアが施行された。以後、多発性骨転移、肺転移、肝転移ならびに胸水貯留がみられ、経口抗がん剤にて加療中である。

（解説）本症例は、乳がん骨転移の診断下に投与されたパミドロン酸二ナトリウム投与と関連した顎骨壊死と考えられる。発症の契機として抜歯が施行されている。全身的な危険因子としては、抗がん剤の投与が行

われている。パノラマエックス線写真において、左側上顎前歯部の歯槽硬線に肥厚像が認められ、今後、同部位の歯に自然脱落の可能性があると考えられる。

写真1. 左側下顎犬歯・小臼歯部に骨の露出を認める（矢印）

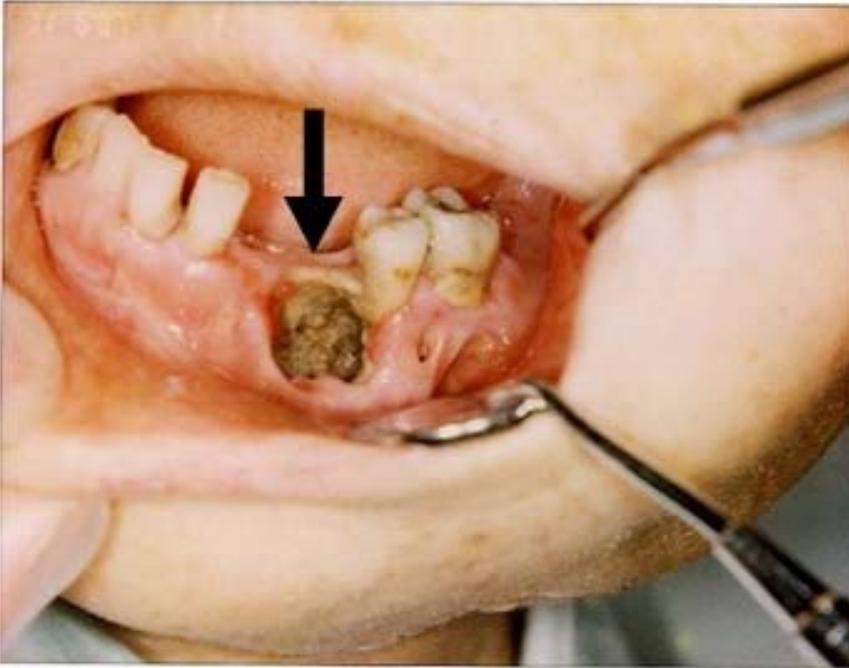
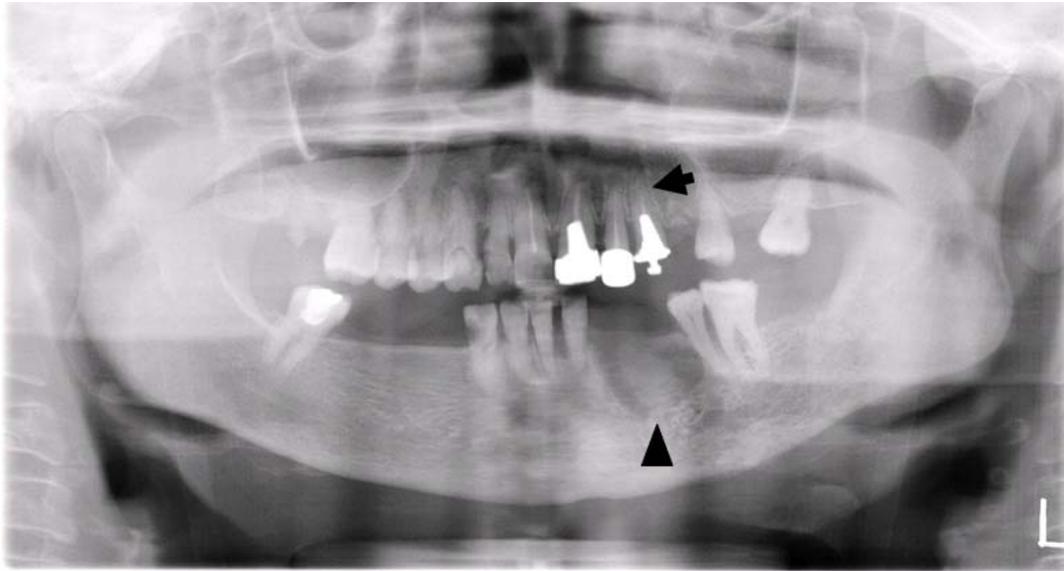


写真2. 左側頬部に外歯瘻が認められる（矢印）



写真3. 左側下顎犬歯から小臼歯部にかけて骨吸収像が認められる(矢頭)。さらに、左側上顎前歯部の歯槽硬線の肥厚を認める(矢印)



【症例 2】 70歳代、男性

前立腺がんの診断下に、手術を施行後、骨転移が認められ、放射線療法、化学療法、ホルモン療法が施行されていた。4年後より、ドセタキセル水和物ならびにプレドニゾロンによる化学療法が21クール施行された。さらに、骨転移に対して、ゾレドロン酸水和物が、1回4mg、1ヶ月毎に6回(総投与量24mg)投与された。ゾレドロン酸水和物の最終投与の1月後に左側上顎第二小臼歯ならびに左側上顎第一大臼歯の抜歯が施行された。その後、同部に骨露出が認められた(写真4)。パノラマエックス線写真においては、辺縁性歯周炎によると考えられる全顎的な歯槽骨吸収ならびに抜歯窩の歯槽硬線の肥厚像が認められた(写真5)。

(解説)

本症例は、前立腺がん骨転移の診断下に投与されたゾレドロン酸水和物投与と関連した顎骨壊死と考えられる。総投与量は24mgと比較的少量で、投与期間も短期間であると考えられるが、抗がん化学療法、副腎皮質ステロイド薬投与が長期にわたり施行されており、骨壊死を惹起したものと考えられる。抜歯した時点ならびに抜歯後は、ビスホスホネート

製剤の投与は行われていないが、最終投与から1ヶ月と比較的短期間で抜歯が行われている。ビスホスホネート製剤、特に注射薬は年単位の長期にわたり骨内に残存していると考えられており、過去の薬剤投与歴に関しても注意を払う必要がある。

写真4. 左側上顎第二小臼歯ならびに左側上顎第一大臼歯の抜歯窩に相当し、骨露出が認められる（矢印）

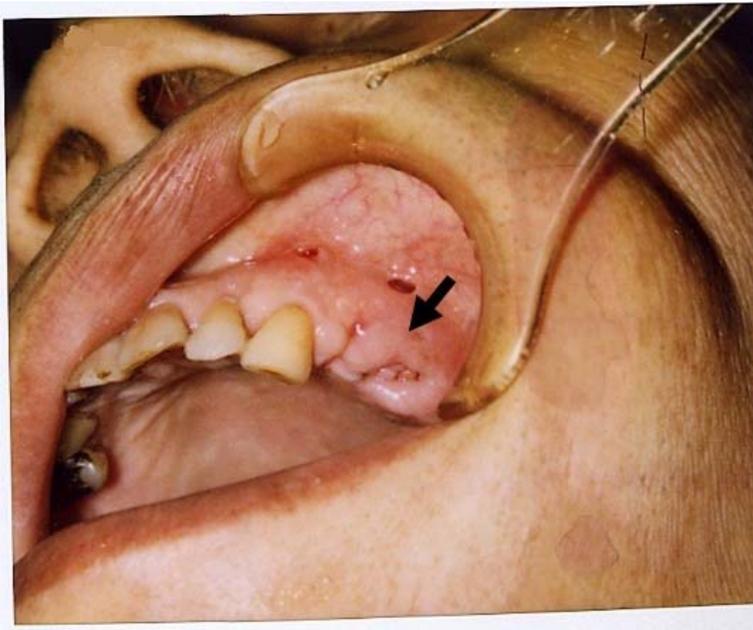


写真5. 全顎的な歯槽骨の吸収と、抜歯窩の歯槽硬線の肥厚像が認められる（矢印）

