Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Position Paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons：J Bone Miner Metab (2010) 28, (DOI 10.1007/s00774-010-0162-7)
和文簡略版（2010 年 3 月作成）の部分改訂版（2012 年 10 月作成）

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）

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会：
米田俊之[1, a]、萩野　浩[1, b]、杉本利嗣[1, c]、太田博明[2, d]、高橋俊二[1, e]、宗圓　聰[2, f]
田口　明[3, g]、豊澤　悟[2, h]、永田俊彦[4, i]、浦出雅裕[5, j]　（執筆順）

1 日本骨代謝学会
2 日本骨粗鬆症学会
3 日本歯科放射線学会
4 日本歯周病学会
5 日本口腔外科学会

a インディアナ大学医学部血液腫瘍部門
b 鳥取大学医学部保健学科
c 島根大学医学部内科学講座内科学第一
d 国際医療福祉大学臨床医学研究センター
e 癌研有明病院化学療法科
f 近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科
g 松本歯科大学大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学講座臨床病態評価学
h 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座口腔病理学教室
i 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部歯周歯内治療学分野
j 兵庫医科大学歯科口腔外科学講座

Ⅰ．ポジションペーパーの目的

ビスフォスフォネート（BP）は骨粗鬆症治療の第一選択薬であり、その他にもがん患者や骨量が減少する疾患に対して有効な治療法として使用されている。近年、BP 製剤を投与されているがん患者や骨粗鬆症患者が抜歯などの侵襲的歯科治療を受けた後に、顎骨壊死（Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ）が発生し、BP 製剤と BRONJ の関連性を示唆する報告が相次いでいる。わが国においても BRONJ 発生例が増加しつつあり、BRONJ に対する適切な対応、管理の確立が望まれている。しかしながら、BRONJ の発生頻度や病態に関する情報・知識などが未だに広く正確には行きわたっておらず、発生機序が不明で、予防法や対処法も確立されていないために医師、歯科医師、薬剤師、コメディカル、コデンタル、そして患者の間に混乱を招いている。

本ポジションペーパーは、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、日本歯周病学会、日本歯科放射線学会および日本口腔外科学会の協力のもとに、骨研究を専門とする内科医、整形外科医、リウマチ医、産婦人科医、腫瘍内科医、口腔外科医、歯周病医、歯科放射線科医、口腔病理医、腫瘍生物学者から構成される“ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会”が、BRONJ に関する正確な科学的情報を収集し、その予防策や対応策について統一的見解を提言することを目的として作成された。

本改定追補版は、2010 年 3 月発行のポジションペーパーから 2 年半以上経過し、BRONJ に関する報告や経験のさらなる蓄積、骨粗鬆症治療における注射 BP 製剤の追加、ならびにがんの骨病変に対する新薬の導入など、様々な状況の変化に対応するためにビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討員会において作成されたものである。

Ⅱ．ビスフォスフォネート関連顎骨壊死（BRONJ）

1. 顎骨の特殊性

BP 製剤に関連する骨壊死が顎骨にのみ発生する理由として、顎骨には他の骨（長管骨や頭蓋骨など）には見られない特徴（下記⑴〜⑸）があり、それらが BRONJ の発生に関与すると考えられる。

⑴ 歯は顎骨から上皮を破って植立しているため､口腔内の感染源は上皮と歯の間隙から顎骨に直接到達しやすい。

⑵ 顎骨のように薄い口腔粘膜に被覆された骨は他に無く、食物をかみ砕く（咀嚼）などの日常活動により口腔粘膜は傷害を受けやすい。粘膜傷害による感染はその直下の顎骨に波及する。

⑶ 口腔内には感染源として、800 種類以上、10^{11} 〜 10^{12} 個 /cm^3 の口腔内細菌が存在する。

⑷ 歯性感染症（う蝕・歯髄炎・根尖病巣、歯周病）を介して顎骨に炎症が波及しやすい。

⑸ 抜歯などの侵襲的歯科治療により、顎骨は直接口腔内に露出して感染を受けやすい。

2. 診断基準

以下の 3 項目の診断基準を満たした場合に、BRONJ と診断する。

⑴ 現在あるいは過去に BP 製剤による治療歴がある。

⑵ 顎骨への放射線照射歴がない。

⑶ 口腔・顎・顔面領域に骨露出や骨壊死が 8 週間以上持続している。

骨の露出が見られない場合や、骨露出が 8 週間以下の場合でも臨床経過や症状が該当する場合はステージ 0 の BRONJ と診断することがある。

3. 臨床所見

正確な発生頻度は不明であるが、注射用 BP 製剤投与患者における BRONJ 発生は、経口 BP 製剤投与患者における BRONJ 発生にくらべてその頻度が高いことが欧米の調査報告により知られている。わが国においては、欧米に比較して、経口 BP 製剤投与患者における BRONJ 発生報告の比率が高いようである[2)]。

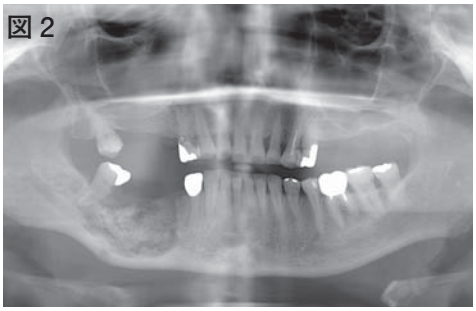
BRONJ の臨床症状を表 1 に示す。これらの症状の中で、下口唇を含むオトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）は、骨露出よりも前に見られる BRONJ の予兆症状であるとされている。

表 1　BRONJ の臨床症状

- 骨露出 / 骨壊死
- 疼痛
- 腫脹
- オトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）
- 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
- X 線写真：無変化～骨溶解像や骨硬化像

図 1

図 2



62 歳、BRONJ 患者：口腔内に骨露出を認め（図 1）、X 線写真では骨溶解像と遊離腐骨を認める（図 2）。

（文献 1）より引用、改変）

BRONJ と鑑別すべき疾患を表 2 に示す。がんの顎骨転移は BRONJ と鑑別すべき重要な疾患であり、顎骨骨髄炎は BRONJ との鑑別診断が極めて困難である。また、ドライソケット（歯槽骨炎）とは、抜歯窩に血餅が形成されず骨面が露出した状態が続いて強い痛みを伴うものを指すが、BP 製剤投与患者の侵襲的歯科治療後にドライソケットが見られた場合は BRONJ に進展する可能性がある。

表 2　BRONJ との鑑別診断が問題となる疾患

- **がんの顎骨転移**
- **顎骨骨髄炎**
- **ドライソケット**
- **骨壊死を伴う帯状疱疹**
- **良性病変による腐骨形成**
- **HIV 関連壊死性潰瘍性歯周炎**
- **原発性顎骨腫瘍**
- **外傷**

（文献 1）より引用、改変）

4. BRONJ 発生のリスクファクター

BRONJ 発生のリスクファクターを 5 種類に大別した（表 3）。BRONJ 発生頻度は、BP 製剤の窒素含有の有無や投与法により異なり、窒素を含有する注射用 BP 製剤であるゾレドロン酸（商品名：ゾメタ）投与患者における BRONJ の発生頻度が最も高い。局所的ファクターとしては、多くの論文が、口腔衛生状態の不良をリスクファクターとして挙げている。また、歯科インプラント埋入については、BRONJ との関連性を否定する報告もあり、両者の関連性は明らかではない。しかし、口腔清掃が十分に行われているインプラント埋入前や埋入直後とは異なり、長期経過の間には口腔衛生状態が不良になり、BRONJ 発生の危険性が増すと考えられる。

全身的因子のがんの患者は、抗がん剤およびステロイド剤投与、あるいは放射線治療などを受けていることが多く、免疫機能の低下などにより BRONJ 発生のリスクが高まる。また、多発性骨髄腫、乳がん、前立腺がん患者などは骨転移、骨痛、あるいは高カルシウム血症を併発することが多いため BP 製剤による治療が不可欠であり、自ずと BRONJ 発生頻度が高まる。その他の因子として、喫煙は BRONJ 発生頻度を高めるとともに予後不良因子でもある。

表 3　BRONJ 発生のリスクファクター

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

Ⅲ．BP 製剤投与患者の歯科治療と BP 製剤の一時的休薬・再開

BP 製剤投与予定の患者、特に悪性腫瘍患者の場合は、投与前に口腔衛生状態を良好に保つことの重要性を患者に十分認識させると同時に、適切な口腔管理により BRONJ のリスクファクターとなる要因を可及的に除いておく。可能であれば歯科治療が終了し、口腔状態の改善後に BP 製剤投与を開始する。

注射用 BP 製剤投与中のがん患者に対して、侵襲的歯科治療を行うことの是非について明らかな見解は得られていない。一方、BP 製剤の休薬が BRONJ 発生を予防するという明らかな臨床的エビデンスも得られていない。したがって、悪性腫瘍患者には、ONJ 発生リスクと BP 製剤の治療効果を勘案し、また骨転移のコントロール状況も加味しながら、原則的に BP 製剤投与を継続し、侵襲的歯科治療はできるかぎり避ける。

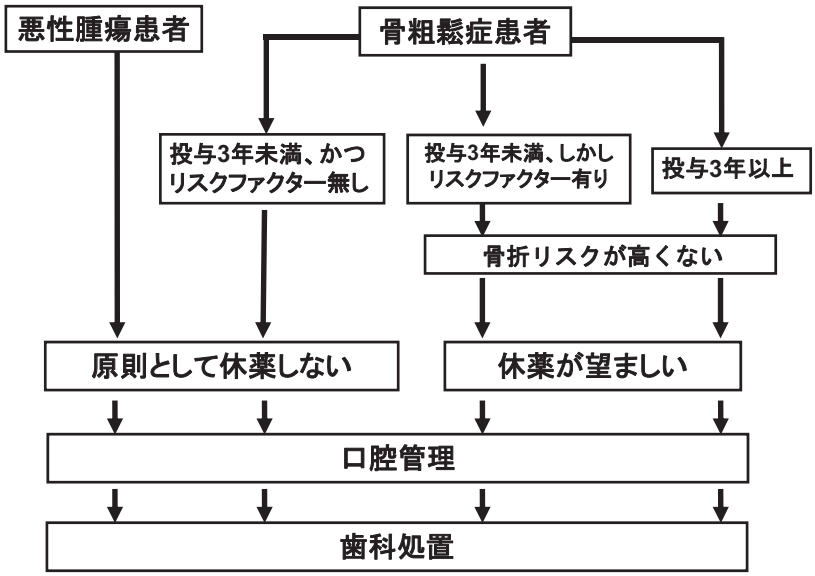
がん患者の骨病変に対する新たな治療薬としてヒト型抗体製剤デノスマブが用いられている。デノスマブは全身に分布し、血中半減期は 1 か月前後とされているので歯科治療前の休薬は効果が期待できるかもしれない。

骨粗鬆症治療のための注射用 BP 製剤が使われ始めているが、経口製剤の血中移行に基づいて製剤設計されており、ONJ 発生リスクは経口製剤と同程度と考えられる。また米国 FDA の調査によると、骨粗鬆症治療において同じ BP 製剤の経口用と注射用製剤の効果と有害事象発生を検討した結果、効果に差はなく、また ONJ 発生頻度にも差は認められなかったと報告されている。我が国においても同様の検討が望まれる。

骨形成不全症のために注射用 BP 製剤の投与を受けている小児患者では、侵襲的歯科治療による BRONJ 発生は報告されていない。

骨粗鬆症患者に対しては、侵襲的歯科治療を行うことについて、投与期間が 3 年未満で、他にリスクファクターがない場合は BP 製剤の休薬は原則として不要であり、適切な口腔管理を行った後に侵襲的歯科治療を行っても差し支えないと考えられる。投与期間が 3 年以上、あるいは 3 年未満でもリスクファクターがある場合には判断が難しく、処方医と歯科医で主疾患の状況と侵襲的歯科治療の必要性を踏まえた対応を検討する必要がある。以上の BP 製剤投与中の患者の休薬については、図 3 にまとめた。いずれのケースにおいても事前の口腔管理の徹底がきわめて重要である。2012 年 4 月より BP 系製剤服用の骨粗鬆症患者の口腔管理に対して月 1 回の診療報酬が認められるようになり、歯科医による口腔管理がより徹底されると期待される。

図3



BP 製剤の休薬が可能な場合、その期間が長いほど、BRONJ の発生頻度は低くなるとの報告があり、骨のリモデリングを考慮すると休薬期間は 3 ヶ月程度が望ましい。抜歯など侵襲的歯科治療後の BP 製剤の投与再開までの期間は、主疾患の病状により急ぐ場合には術創が再生粘膜上皮で完全に覆われる 2 週間前後か、余裕がある場合には十分な骨性治癒が期待できる 2 ヶ月前後が望ましい。また、BP 製剤を休薬するか否かを決定する際には、医師・歯科医師と患者との十分な話し合いによりインフォームドコンセントを得ておくことが肝要である。

IV. BRONJ の治療について

1. 治療指針

BRONJ の治療指針は以下の 3 項目に集約される。

⑴ 骨壊死の進行を抑える。

⑵ 疼痛や知覚異常の緩和や感染制御により、患者の QOL（生活の質) を維持する。

⑶ 患者教育および経過観察を行い、口腔管理を徹底する。

2. ステージングに基づいた BRONJ の治療法

BRONJ 病期のステージングに基づいた具体的な治療法を表 4 に示す。

表 4　BRONJ 病期のステージングとその治療法

ステージング		治療法
ステージ 0 （注意期）	骨露出 / 骨壊死は認めない。 オトガイ部の知覚異常（Vincent 症状）、 口腔内瘻孔、深い歯周ポケット 単純 X 線写真で軽度の骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ 1	骨露出 / 骨壊死を認めるが、無症状。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	抗菌性洗口剤の使用 瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄 局所的な抗菌薬の塗布・注入
ステージ 2	骨露出 / 骨壊死を認める。 痛み、膿排出などの炎症症状を伴う。 単純 X 線写真で骨溶解を認める。	病巣の細菌培養検査、抗菌薬感受性テスト、 抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、 難治例：併用抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法
ステージ 3	ステージ 2 に加えて、 皮膚瘻孔や遊離腐骨を認める。 単純X線写真で進展性骨溶解を認める。	新たに正常骨を露出させない最小限の壊死骨掻爬、骨露出 / 壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、 壊死骨が広範囲に及ぶ場合：辺縁切除や区域切除

3. BRONJ 発生患者における BP 製剤投与

がん患者では、注射用 BP 製剤によるがん治療の継続を優先すべきであるが、骨転移のコントロール状況も加味して検討する必要がある。骨粗鬆症に対する BP 製剤投与患者では、BP 製剤投与を一時中止するか、あるいは BP 製剤以外の薬剤への変更を考える。

V. 今後の展望

BRONJ に適切に対応するには医師、歯科医 / 口腔外科医、薬剤師、看護師、歯科衛生士、歯科技工士の協力によるチーム医療体制を築く必要がある。今後、BRONJ の症例報告数はさらに増加し、臨床データと経験が蓄積されると考えられ、チーム医療により適切な対策が確立されると期待される。BRONJ 発症メカニズムは明らかではないが、最近、BP 製剤とは全く異なる作用機序により骨吸収を抑制するデノスマブ（商品名ランマーク）でも、ゾレドロン酸（商品名：ゾメタ）と同頻度で ONJ が発生するとの報告がある[3)]。このことから、BRONJ の発生には BP 製剤自体に問題があるのではなく、デノスマブと BP 製剤に共通する破骨細胞の骨吸収抑制作用が関与していると推測されている。このため最近では Osteoclast-modifying agents-related osteonecrosis of the jaw（OMAONJ）、あるいは Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw（ARONJ）という表現も使われ始めている。いずれにせよ、BRONJ は顎骨にのみ発生することから、口腔内細菌が常在し、感染しやすい顎骨の特殊性を考慮して、口腔管理を徹底することにより BRONJ 発生頻度を有意に低下させることができると考えられる。また、2003 年に Marx が最初に BRONJ を報告して以来、顎骨壊死という表現が用いられているが、本病態を顎骨壊死と呼ぶべきか、顎骨骨髄炎と呼ぶべきか、今後、データに裏付けされた詳細な病態解析が必要である。

最後に、本ポジションペーパーは、前向き臨床研究に基づいたエビデンスを含んでおらず、これまでの文献報告から得られた情報に基づいたビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会の見解を提案したものであり、個々の症例への対応は医療チームと患者との十分な協議・検討により判断すべきである。表 5 に今後の課題をまとめた。

表 5　今後の課題

- **臨床データ蓄積によるより適切な対応策の確立**
- **口腔管理の徹底による BRONJ の発症予防**
- **データに裏付けされた BRONJ の病態解析（顎骨壊死？顎骨骨髄炎？）**
- **他の骨吸収抑制剤（デノスマブなど）に関連する ONJ 発症のメカニズム**

【参考文献】

1）Yoneda T et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Position Paper from the Allied Task Force. Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Osteoporosis Society Japan, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, J Bone Miner Metab 28: 365-383（2010）

2）Urade M et al. Nationwide Survey for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg 69: e364-e371（2011）

3）Saad F et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 23:1341-1347（2012）

連絡先：日本骨代謝学会事務局　e-mail（jsbmr@ac-square.co.jp）