

薬剤関連

顎骨壊死について

(薬剤関連顎骨壊死とは？その予防法について)



歯科口腔外科

辰巳 博人

【たつみ・ひろと】

- ・日本歯科大学新潟歯学部：平成18年卒業
- ・医学博士
- ・日本口腔外科学会認定口腔外科専門医
- ・日本がん治療認定医機構がん治療認定医(歯科口腔外科)

薬剤関連顎骨壊死って何？

みなさんは薬剤関連顎骨壊死という言葉聞いたことがあるでしょうか？例えば、内科の先生や整形外科の先生などから骨粗鬆症の治療薬を開始するときに、「歯医者さんにはかかっていますか」とか「歯医者さんにまず受診してください」などと言われることがあるかもしれません。もらった骨粗鬆症治療薬のパフレットにも顎の異常を認めたら医師、歯科医師、薬剤師に相談するように注意書きが書かれています【図1】。



【図1】ボナロン 患者向けパンフレット 帝人ファーマホームページより

これらの薬剤はビスホスホネート(BP)製剤とよばれ、骨吸収を阻害する薬剤で、骨転移を有するがん患者さんや骨粗鬆症患者さんに広く使われています【図2】。ところが2003年にBP治療を受けている患者さんに難治性の顎骨壊死が生じることが報告されました。

近年では、骨粗鬆症やがんの骨転移に対する新たな治療薬としてデノスマブという薬が使用されるようになりました。この薬もBP製剤と同様に顎骨壊死が発症します。

さらにはがん治療において抗がん剤などの投与を受けている患者さんでは顎骨壊死の発症率が増加することから薬剤関連顎骨壊死と呼ばれるようになっていきます。

なぜ顎の骨が壊死するの？

薬剤関連顎骨壊死がなぜ顎の骨に起こるのでしょうか。それは、

- ① 顎の骨は歯を介して直接口の中の感染源が骨に到達する。
- ② 顎の骨を包む口腔粘膜は非常に薄く、食事や日常生活で容易に傷が付く。
- ③ 口腔内には感染源として、歯垢(歯の汚れ)中に800種類以上、千億～1兆個/m²もの細菌が存在する。
- ④ 虫歯や歯槽膿漏などを介して顎の骨に炎症が広がりやすい。
- ⑤ 抜歯やインプラントなど歯科治療により顎の骨は直接口腔内に露出しやすい。

このように顎の骨は他の部位の骨と比較して極めて感染しやすい環境下にあり、その環境が薬剤関連顎骨壊死の発症に深く関与していると考えられています。

どのくらい発症するの？

- ① 骨粗鬆症の患者さん：内服薬では年10万人あたり1～69人、注射薬では年10万人あたり0～90人程度の発症と言われます。
- ② がん患者さん：一般的に顎骨壊死の発症は骨粗鬆症患者さんよりも高いとされています。デノスマブ、BP製剤とも2%程度の発症率と言われています。

剤形	製剤名 (一般名)	薬効薬理	製造販売元
注 射 薬	アレディア (750mgの注射剤・150mgの錠剤)	悪性腫瘍による骨転移による骨痛 ・骨動脈硬化性骨痛 (骨痛、骨質低下、骨密度低下、骨質低下による骨痛)	ノバルティスファーマ
	オンクラスト テロック (150mgの注射剤・300mgの錠剤)	悪性腫瘍による骨転移による骨痛	三井製薬 興人ファーマ
	ビスフォスフォナール (30mgの注射剤・150mgの錠剤)	悪性腫瘍による骨転移による骨痛	アステラス製薬
	ゾメタ (4mgの注射剤)	悪性腫瘍による骨転移による骨痛 ・骨動脈硬化性骨痛 ・骨質低下による骨痛 ・骨質低下による骨痛	ノバルティスファーマ
錠 剤	ダイドロネル (150mgの錠剤・750mgの錠剤)	骨粗鬆症 ・下呼吸器に付着する細菌及び移行した菌質性骨髄炎の骨質 骨質低下、骨質低下による骨痛	大日本住友製薬
	フォスマック ボナロン (150mgの錠剤・750mgの錠剤)	骨粗鬆症	三井製薬 興人ファーマ
	アクトネル ベネット (150mgの錠剤・750mgの錠剤)	骨粗鬆症	味の素 (商品名：エーザイ) 武田薬品工業 (商品名：ロイス)

【図2】国内で販売されているBP製剤
日本口腔外科学会 ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死より抜粋

んにかかる時代と言われています。そのため骨粗鬆症、がんどちらの患者さんでも発症率は極めて低いのですが、2011年から2013年に行われた全国調査では4,797例の薬剤関連顎骨壊死の患者さんが報告されています。

発症のリスク因子は？

一般的には顎の骨が負担をかける歯科治療（抜歯やインプラント、歯槽膿漏の手術）、合わない入れ歯の使用、口の中の衛生状態の不良による歯槽膿漏や虫歯の悪化などが挙げられます。また基礎疾患では糖尿病や関節リウマチ、腎透析や骨軟化症など感染に弱くなる病気や骨の病気があるとリスクが高くなります。他、喫煙や飲酒、肥満などが言われています。

どんな症状が出るの？

発症初期では歯周ポケット（歯と歯肉の間の溝）が深くなる、歯が動揺する、口の粘膜に潰瘍ができたり、腫れたり、膿がたまったりします。また口が開きづらくなったり、下唇の感覚が鈍くなったり麻痺したりすることもあります。病気が進行すると口の中に顎の骨が露出するようになってきます。場合によっては露出した骨の周りに発赤や痛み、腫れ、排膿が生じます。最終的には顎の骨が広範囲に壊死を起こし病的骨折（もろくなった骨が本来骨折しないような外力で骨折する状態）や顔の周りや頸部まで腫れ、皮膚に瘻孔（膿の出口）形成、排膿することもあります【図3】。

治療法は？

顎骨壊死の程度により治療方法は異なってきます。初期の段階では骨が露出した部位の洗浄を行ったり、抗菌薬を内服したりします。病気が進行していくと壊死した骨の摘出を行ったり、さらに広範囲に顎の骨が壊死したり、口腔外に排膿を認めるようになると顎の骨を切除することがあります。近年は比較的早期に炎症の広がった顎の骨を切

除することが顎骨壊死の進行を防ぐといわれています。

予防法、歯科治療はどうしたらいいの？

一番の予防方法は口の中を清潔に保つことです。これらの薬剤を使用してからは、可能な限り顎の骨に傷をつけたり、炎症が広がるような歯科治療を避けることが大切です。そのため薬が開始になる2週間前にはすべての歯科治療を終えておくのが望ましいとされています。しかし実際にはがんの治療のため薬の使用が遅らせられない場合、骨粗鬆症のため骨折のリスクが高い場合などは薬などを使用し歯科治療を並行して進めなくてはなりません。

薬を使用してから虫歯の治療や歯石の除去、入れ歯の作成など大半の歯科治療は通常の患者さんと同様に受けることが可能です。しかし抜歯は、数年前までは一定期間、薬の休薬を行ったうえで行っている時期がありました。しかし最近では、薬をやめることにより骨粗鬆症の悪化や圧迫骨折が起こったりします。また、短期間の休薬後に抜歯を行うことが薬剤関連顎骨壊死の発症予防に効果を示すか不明です。そのため現在では基本的には薬を休薬することなく、抜歯前に抗菌薬を使用し十分な感染予防を行ったうえで抜歯を行います。休薬が必要な場合は医師、歯科医師が協議の上決定しますので、間違ってもご自分の判断で勝手に薬をやめてはいけません。

さいごに

薬剤関連顎骨壊死は、特に歯を抜いたり、口の中に傷を作らなくても発症したりと不明な点多々あります。歯がなくても入れ歯による傷から感染が起こり、発症する方もいます。しかし、そもそも発症率が低く、適切な口の中の管理を行えば発症を予防することができます。BP製剤やデノスマブは非常に大切なお薬です。そのため、薬を使用するからあわてて歯科医院を受診する、たくさん口の中を治療しなくはいけないから薬の使用が遅れてしまうなどということがないように、常日頃から口の中の衛生状態に気を付け、悪いところがなくとも定期的に歯科医院を受診することが大切です。



【図3】 薬剤関連顎骨壊死の口の中の骨露出と顎の下の瘻孔 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016から抜粋