

モーニングセミナーから

注射用ビスフォスフォネート製剤投与患者の口腔管理についての臨床的検討

岡本知子 中原寛和 内橋隆行 上田貴史 榎本明史
 下出孟史 村尾直文 松井裕一 泉本貴子 安本実央
 末松美由紀 鶴田由美子 谷口雅代 濱田 傑

近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科

要 約

ビスフォスフォネート製剤(bisphosphonates, 以下BP s)は病的骨折や脊髄圧迫などの骨関連事象(skeletal-related events, 以下SRE)の予防や治療と悪性腫瘍の骨転移に有効な薬剤である。一方, BP s投与患者に発症するビスフォスフォネート系薬剤関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 以下BRONJ)という重篤な副作用の報告が相次いでおり, 口腔管理の重要性が叫ばれている。当院歯科口腔外科では注射剤BP s投与中または投与前に歯科診査および口腔管理の依頼を受けた患者の口腔管理について臨床的検討を行い, BP s投与患者のQOLを考慮した口腔管理の在り方について検討した。

緒 言

BP sは骨粗鬆症治療の第一選択薬であり¹, 乳癌, 前立腺癌などの溶骨性骨転移², 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や多発性骨髄腫による骨病変³, SREの予防や治療, そして各種治療に誘発される骨量減少の改善など臨床的に頻用されている薬剤である⁴。一方, その副作用としてBP sの投与を受けている患者に発生する特徴的な顎骨壊死(BRONJ)がある⁵。同薬剤長期投与による骨代謝異常に起因するとされ, 歯科治療に関連する合併症として発症・顕在化することが多い。抜歯などの口腔外科手術や歯周外科手術, 歯内治療, 歯周治療後に創傷治癒が正常に機能せず発生・重篤化することが報告されている⁶。現在のところ, 同薬剤投与を避ける以外の有効な予防法はなく⁶, また一旦発症すれば症状は進行性で, 極めて難治性である。SRE予防の目的や悪性腫瘍の骨転移に対し, 関連各科より同薬が大量に投与

され, BRONJ発症の報告が相次ぎ, 2010年にはBP sの添付文書に「投与前に適切な歯科検査を受け, 定期的に歯科検査を受けること」が記載された。それに対応して, 当科としては, BRONJに対するポジションペーパーに準じた歯科検査および口腔管理を開始した⁷。今回, 特に注射用BP s(ゾレドロン酸)投与に係わり当科に口腔管理を依頼された患者の臨床的検討を行い, BP s投与患者の口腔管理の在り方について考察したので報告する。

対象および方法

2011年4月より2012年3月までの1年間に当院歯科口腔外科へ注射用BP s(ゾレドロン酸)投与前歯科検査または投与中の口腔管理目的で紹介を受けた患者70例を対象とした。

歯科検査および口腔管理については, 初診時にパノラマX線写真を撮影し, 歯周基本検査に続いて, 歯周基本治療を行い, BRONJポジションペーパーに準じて⁷, 抜歯を含めた感染源除去治療を行った

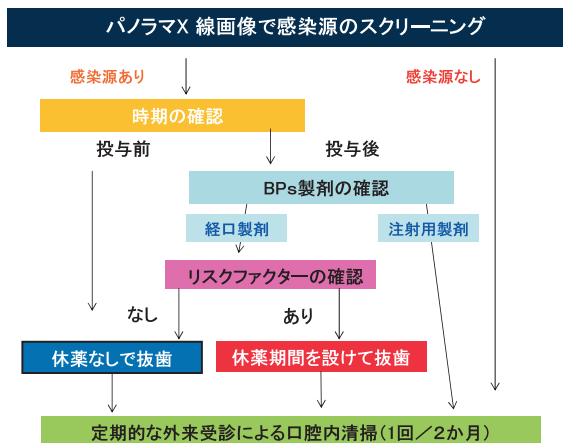


図1 当科における歯科検診の方法

(図1)．以降は患者の口腔内状態を考慮し、基本的に2カ月ごとの定期的口腔管理を行った。

なお、統計学的検討はカプラン・マイヤー法を用いた。

結 果

1. 当院におけるゾレドロン酸投与に係わる歯科受診件数

2006年度6名、2007年度15名、2008年度6名、2009年度15名と推移していたが、2010年度は43名、2011年度は70名で、この2年間で紹介患者数は急増していた。しかし、その内訳において2010年度の43名中28名(65.1%)、2011年度の70名についても半数以上の38名(54.3%)が既にゾレドロン酸投与を開始されており、まだ投与前歯科受診の徹底には至っていなかった(図2)。

2. 年齢および性別

40歳代16名、50歳代15名、60歳代23名、70歳代13名、80歳代3名で平均年齢は66.7歳±11.3であった。性別は男28名、女性が42名で男女比は1:1.5と女性が多かった(図3A、図3B)。

3. 歯科受診依頼科別患者数

70名中54名(77.1%)が腫瘍内科からの紹介となっていた。外科よりの紹介が6名(8.6%)、泌尿器科3名(8.6%)、血液内科3名(4.3%)、呼吸器科内科2名(2.9%)、腎臓内科1名(1.4%)であった。現時点では腫瘍内科からの紹介が大多数を占めていた(図4)。

4. 原疾患別患者数

肺癌25名(35.7%)、乳癌27名が多く(35.6%)、前立腺癌が3名(35.7%)であった。他悪性腫瘍には大腸癌、胃癌、上顎癌などが含まれていた(図5)。

5. 歯科検査の結果

パノラマX線写真および歯周基本検査によるスク

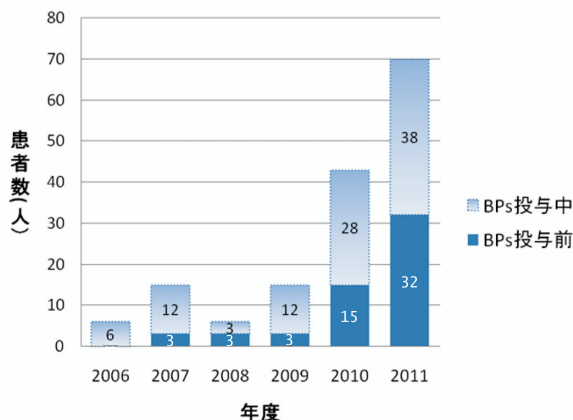
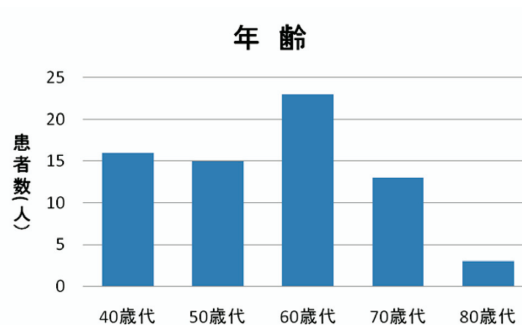


図2 当院におけるゾレドロン酸投与にかかわる歯科受診件数

A.



平均年齢 66.7±11.3歳

B.

男女比

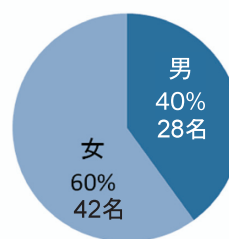


図3 年齢および性別

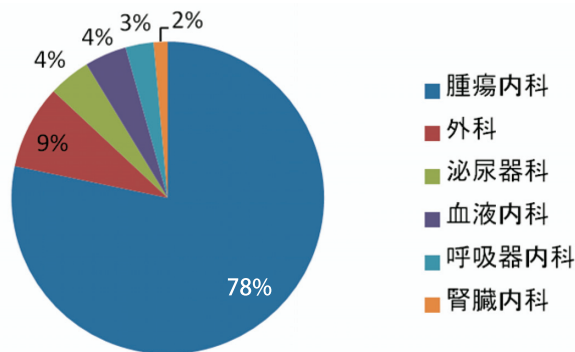


図4 歯科受診依頼科別患者数

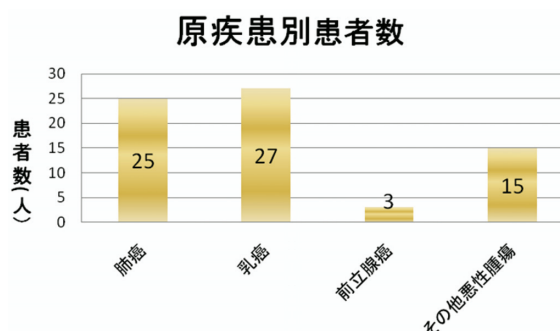


図5 原疾患別患者数

リーニングの結果、対象70名の患者のうち、口腔内感染源が存在した患者は26名(37.1%)であった。感染源を持った患者26名に対して、他院での処置事例も含め、9名に対し抜歯処置を施行されており、16名には保存的加療を選択していた(図6 A)。

今回の管理期間中にBRONJを発症したケースが2例存在したが、いずれもゾレドロン酸投与後に当科紹介に至ったケースであった。抜歯をされたケースについては、ゾレドロン酸投与後、当科受診前に他院にて抜歯をされBRONJ発症に至ったケースであった。一方、保存的加療症例については抜歯適応の感染源があるにも関わらず、処置されず放置されBRONJ発症後、当科受診となったケースであった(図6 B)。

6. 患者の転帰

経過観察期間中に死亡または緩和ケアへの移行による転院により、当科での口腔管理を継続できなくなるケースがみられた。今回の期間中、70名中10名

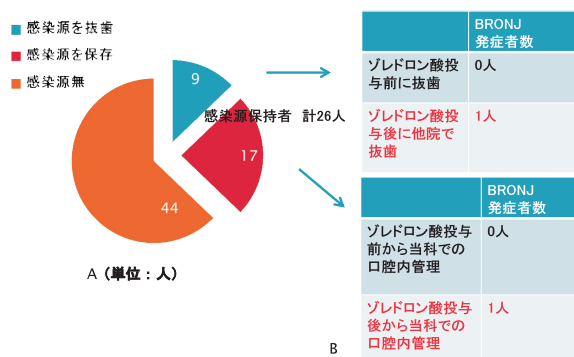


図6 歯科診査の結果、感染源の抜歯または保存(A) 感染源：根尖性歯周炎・残根などの抜歯適応歯コントロール不良の歯周炎など、保存的処置：齶蝕治療・歯周治療などの非外科的アプローチ、感染源の有無とBRONJ発症の関連(B)

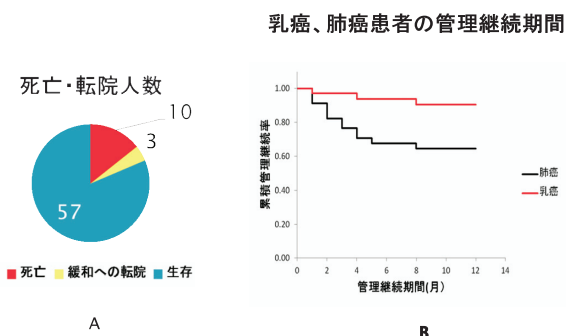


図7 患者の転帰(A)、乳癌・肺癌患者の管理継続期間(肺癌組織別)(B) 一年未満脱落率とはゾレドロン酸投与開始から平成24年3月末までに管理から脱落した患者の割合を算出した。

(14.3%)が死亡、3名(4.3%)が緩和へ移行のため転院の転帰をたどった(図7 A)。

7. 乳癌、肺癌患者の管理継続期間

以下は症例数が多く検討可能であった乳癌、肺癌患者の管理継続期間について検討した。乳癌患者では27名中3名(10%)が死亡または転院となった。一方、肺癌では25名中8名(32%)が死亡または転院にて当科よりの当科の口腔内管理から脱落する結果となった(図7 B)。さらに肺癌の組織型別に検討すると、12名の腺癌では全例管理を継続し得ているのに対し、4名の非小細胞肺癌では2名(50%)、2名の小細胞肺癌では2名(100%)、6名の扁平上皮癌では4名(66.7%)と高い比率で管理から脱落していた。特に小細胞癌患者では全例3か月以内ときわめて短期間に死亡の転帰をたどっていた。

考 察

BP sとは石灰化抑制作用を有する生体内物質であるピロリン酸を安定な構造に変えた物質の総称で、破骨細胞を抑制することにより骨のリモデリングを抑制、生理的および病的骨吸収を抑制する¹。BRONJの発症機転は、顎骨の生理的なりモデリング速度や局所的な細菌感染様式と関連が指摘されているものの確証はない。BP sの投与による強い破骨細胞の抑制は全身のあらゆる骨で代謝の抑制を引き起こしているはずであるが、BRONJは顎骨のみに特異的に発症している。顎骨、とくに歯牙支持組織である歯槽突起部は常に摂食に伴う強力な咀嚼圧にさらされる部位であり、この歯槽骨は解剖的には薄い歯肉粘膜を介するのみで、歯周ポケットを通して常在細菌叢に富む口腔内に近接しており、常に細菌感染にさらされる部位であることが、この部位にBP sによる骨感染・骨壊死を初発することの原因と考えられている^{5,6}。

米国内の調査では、経口ビスフォスフォネート製剤を使用した患者は2006年には、3000万人いるにもかかわらず、BRONJ発症患者全体に占める経口BP s内服患者は10%未満であり、大部分は静脈内投与の患者であった^{8,9}。がん治療にゾレドロン酸の静脈内投与を行っている患者の約20%、経口BP s内服者の0-0.04%で顎骨壊死が発症すると推測している報告もある¹⁰。米国口腔顎顔面外科学会が発行したupdated 2009 BRONJ Position Paperによれば、BP sの強度および曝露期間はともにBRONJのリスクとリンクしている¹¹。これまで、大腿骨骨折の報告はあるものの顎骨以外でBP s関連の骨壊死の報告が無く^{6,8}、下顎骨に発症するケースが上顎骨の場合に比べ、圧倒的に多い⁹。

当科では以前より総合病院の歯科口腔外科として、入院患者の口腔ケア、口腔管理を積極的に行っており、2006年より BRONJ 患者の紹介を受けるようになった(図1)。2009年までは10件程度で推移していたが、2010年度より激増し、今後とも増加することが予想される。現時点での当院での紹介患者の内訳は肺癌25名(35.7%)、乳癌27名が多く(38.6%)、前立腺癌が3名(4.3%)であった。今後院内でのアウンスを徹底することにより、前立腺癌、腎癌の治療を担当している泌尿器科、多発性骨髄腫を担当している血液内科などからの紹介も増加すると思われる。今回は注射用 BP s に限局しての検討であるが、頻度は少ないながらも、経口 BP s による BRONJ も含めると、患者数はさらに増加することが予想される。

以前より、頭頸部領域の悪性腫瘍の治療による顎骨の放射線性骨髄炎も軟治性病変として対応に苦慮していたが、BP s 投与患者に発症する BRONJ は放射線性骨髄炎以上に進行性で一度発症すると患者の QOL の低下は著しい。一度発症してしまうと、現時点では有効な治療方法がないので、投与前に感染源の除去をし、定期的口腔管理を行うことで発症を予防することが唯一の方法と考えられる。2010年より、当科では BRONJ 発症予防への歯科検診と定期的口腔内管理を図1のプロトコールで行ってきた。2010年に発行された BRONJ のポジションペーパーに準じている。感染源の対応にはリスクファクターを評価し、経過観察または抜歯を含めた観血的処置を行っている。

今回の検討で特筆すべき事項は、疾患別に口腔管理期間が大きく異なっていたことであった。今回の期間中、70名中13名(18.6%)が死亡・緩和へ移行のため転院の転帰をたどったが、口腔管理の脱落症例にはがん腫による違いが顕著であった。乳癌患者では27名中2名(7.4%)の脱落があったものの長期の管理が可能であったが、肺癌では25名中8名(32%)が当科の口腔管理から脱落する結果となった。さら肺癌の組織型別検討では小細胞癌の患者の短期間での脱落が顕著であった。これは各がん腫の予後という観点からみると当然の結果である¹⁸。ところが現在の BRONJ のポジションペーパーではがん腫の予後に配慮した記載ではなく、注射用 BP s 投与中の受診であれば、可及的に外科処置を回避すべきとあるが、原疾患の予後を考慮すると、患者の苦痛除去のためには、治療を優先してもよいと思われる。

近年、骨転移を有する進行がん患者への治療薬として、従来の BP s と全く異なったメカニズムで、

RANKL を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤であるデノスマブが開発された。デノスマブも第III相臨床試験結果から副作用として顎骨壊死を発症することが報告された¹²⁻¹⁴。デノスマブは分子標的薬として RANKL を特異的に阻害し、破骨細胞による骨吸収を抑制するとされ、代謝に伴って骨に沈殿される BP s と異なる機序であるものの、結果的には顎骨壊死を発症し、BP s を投与している患者と同様の口腔管理が必要となってくると思われる。

文 献

- Lewiecki EM (2011) Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs* 71: 791-814
- Gnant, M et al. (2009) Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 360: 679-691
- Kunzmann V, et al. (2000) Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 96: 384-392
- Ryan PJ, et al. (2001) Idiopathic orbital inflammation following intravenous pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 40: 956-957
- Marx RE (2003) "Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic." *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1117
- Migliorati CA (2003) "Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis." *J Clin Oncol* 21: 4253-4254
- 米田俊之ら (2010) 他 "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" *J Bone Miner Metab* 28, 監修 社団法人 日本口腔外科学会
- Grbic JT, et al. (2008) "Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial." *JADA* 139: 32-40
- 浦出雅裕「ビスフォスフォネート製剤と顎骨壊死」『別冊 the Quintessence 口腔外科 YEAR BOOK 一般臨床家・口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル '09』
- Cartos VM, et al. (2008) "Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714, 217 people". *JADA* 139: 23-30
- "AAOMS Updates BRONJ Position Paper" (English). *Medical News Today*. (2009年1月23日)
- Smith MR, et al. (2012) Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 379 (9810): 39-46
- Fizazi K, et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised,

- double-blind study. *Lancet*. 377 (9768) : 813-822
14. Henry DH, et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* (2011) 29 : 1125-1132
 15. 新臨床腫瘍学：改訂第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 南江堂