

# 歯科と骨粗鬆症

超高齢社会を迎え、要支援者、要介護者の数は年々増加傾向にあることは周知のとおりである。介護が必要になった要因を見てみると、1位は脳血管疾患、そして4位に骨折・転倒となっている（厚生労働省「平成22年国民生活基礎調査の概況」）。骨折・転倒を引き起こす最大の原因疾患が骨粗鬆症である。現在、骨粗鬆症の治療薬としてビスホスホネート製剤が広く用いられているが、2003年による顎骨壊死が報告され、歯科において注視すべき大きなテーマとなった。今号の特集では、歯科医療から見た骨粗鬆症の問題を東京医科歯科大学大学院准教授の青木和弘先生と同大学名誉教授の大谷啓一先生にご寄稿いただくとともに、臨床現場で歯槽骨の骨密度を測定し、それを骨粗鬆症のスクリーニングや顎骨壊死回避に活用している兵庫県姫路市の高石歯科医院の取り組みを紹介する。ビスホスホネート製剤投与患者に歯科医師としてどのように対応すればよいか、それを考えるヒントになれば幸いである。



# 歯科医療と骨粗鬆症

～骨粗鬆症の薬物治療を受けた来院患者の増加に備えて～

東京医科歯科大学大学院 硬組織薬理学分野 准教授 **青木 和広**

東京医科歯科大学 名誉教授、放送大学 客員教授 **大谷 啓一**



著者プロフィール

**青木 和広** (あおき・かずひろ)

1988年東京医科歯科大学歯学部卒業。92年同大学大学院歯学研究科修了。財団法人松翁会歯科診療所(大手町)勤務を経て、95年東京医科歯科大学助手、97年米国・エール大学に留学。2009年より東京医科歯科大学大学院准教授。骨増量ペプチドの歯科臨床応用を目指す。日本骨代謝学会(評議員)、日本骨形態計測学会(評議員)、歯科基礎医学会(評議員)、日本薬理学会(評議員)。



著者プロフィール

**大谷 啓一** (おおや・けいいち)

1975年東京医科歯科大学歯学部卒業。79年同大学大学院歯学研究科修了、同大学助手。81年スイス・ベルン大学に留学。94年東京医科歯科大学教授、2014年4月同大学名誉教授、放送大学客員教授。第11回日本歯科骨粗鬆症研究会会長(2013年)、日本骨代謝学会評議員、JADR(国際歯科研究学会日本支部) 元会長。

## はじめに

一昨年、原発性骨粗鬆症の診断基準が12年ぶりに見直され、これに伴い椎体骨折の評価基準も16年ぶりに改められた<sup>1)</sup>。この改訂により、今までの診断基準では隠れていた骨粗鬆症患者に早期から介入できるようになり、骨折を未然に防ぐことができるようになった。椎体骨折は時間をかけて骨折するため、無症状で骨折している場合が多いが、すでに椎体骨折が1カ所でもある患者は、いわゆる「骨折ドミノ」と呼ばれる骨折が連続して発症するリスクが高いとされ、骨密度測定の結果を待たずに、すぐに治療を開始できるようになった。また、整形外科だけでなく、内科や婦人科でも簡便に椎体骨折の診断ができるように、共通の尺度として、X線写真を計測せずとも椎骨の形状から骨折の程度をグレード分けする半定量的評価法も導入された。MRIを用いた骨折の新旧判定も推奨されている。関節リウマチやステロイド投与を受けている患者

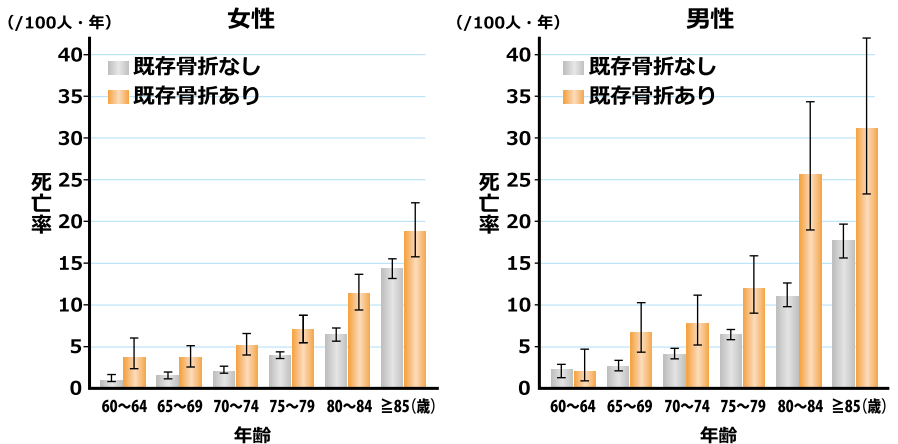
にも骨粗鬆化は進行しているが、このような続発性の骨粗鬆症に関しては区別する必要があるとしている。

このように、**新しい骨粗鬆症の診断基準は「かくれ骨粗鬆症」を早期に発見することにより、骨折リスクを下げることを目的として改訂された**。これらの改訂により、薬剤治療を受けた患者数は、さらに増えることが予想され、歯科治療において医科との対応を求められる機会も増えるも

のと思われる。本稿では、骨粗鬆症の薬物療法を中心に歯科医療との関わり合いに関して述べてみたい。

## 骨粗鬆症

1941年に骨軟化症や線維性骨炎とは異なる疾患としてAlbrightが骨粗鬆症を区別して以来、骨粗鬆症の定義も少しずつ変遷してきた。わが国



JAMA 301: 513-521, 2009 より改編

- ・骨粗鬆症によって骨折が起こるとその後の死亡リスクが増大する。
- ・骨折例では、一般集団に比べてどの年齢層でも死亡率が高いことが示されている。
- ・オーストラリアからの報告

図1 骨粗鬆症骨折と死亡リスク

では1,300万人が罹患していると推定される骨粗鬆症だが、従来骨吸収と骨形成が共に減少する、いわゆる低骨代謝回転型の骨粗鬆症という分類がなくなり、最近では、男女とも骨吸収と骨形成が共に上昇する高代謝回転型の骨粗鬆症に統一されて分類されることが多い。

今世紀に入り、米国のNIH(国立衛生研究所)が骨粗鬆症を「骨折のリスクが高くなる骨の障害」と定義し、骨強度が骨密度だけでなく、骨質も反映するとされ、骨質の概念が導入された。近年、東京慈恵医大の齋藤充博士は世界に先駆けて、骨折リスクが骨密度の低下だけでなく、骨の半分の体積を占めるコラーゲンの老化、あるいは構造不全により大きく左右されることを示した。

例えば、糖尿病を罹患する患者は、罹患していない患者と比べて同じ骨密度でも骨折リスクが高い。これは、糖尿病患者の骨のコラーゲンが、酸化ストレスなどにより血中ペントシジンの上昇を伴うコラーゲンの老化、あるいはリジルオキシダーゼの不活化によりコラーゲン架橋が正常に行われずコラーゲンの悪玉架橋が増加しているためであるという。骨を鉄筋コンクリートに例え、鉄筋に当たるコラーゲンがさびた状態になれば、コンクリート(カルシウム)の量が同じでも破断強度は鉄筋(コラーゲン)の良しあしによることを示している。今後、骨粗鬆症の診断基準が改訂されるならば、続発性骨粗鬆症も含めて骨密度と骨質の評価を合わせた診断基準作成が望まれる。

**骨粗鬆症治療薬**

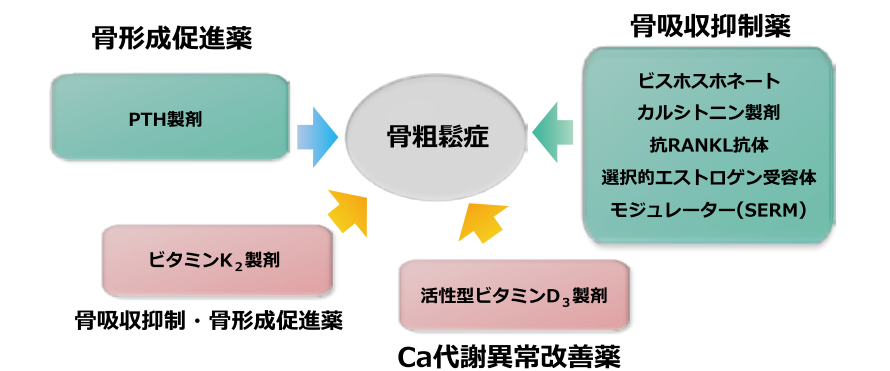
「長生きする薬」と「寝たきりにならない薬」と、どちらか一つを選ぶことができるのであれば、先生方はど

ちらを選ばれるだろうか？

本年6月に開催された第34回日本骨形態計測学会で、浜松聖隷病院の森 論史整形外科部長は、学生に質問した場合でも「寝たきりにならない薬」を選ぶ生徒がほとんどであることを紹介している。骨粗鬆症はある意味、老化現象の一つともいえるが、海外の調査では、大腿骨近位部骨折により寝たきりになると、その後の死亡率がどの年齢層においても、骨折しないで過ごした人に比べて有意に増加するという報告がある<sup>2)</sup>(図1)。したがって、骨粗鬆症は死にも関与する恐ろしい病気という理解から、骨折に至る前から薬剤を用いた治療を始める必然性が説明される。寿命にも影響するという骨粗鬆症による骨折だが、実際骨粗鬆症の治療を受けている患者はまだ200万人にとどまる。

わが国における骨粗鬆症治療は、運動療法や生活改善の指導だけでなく、骨代謝異常改善薬やカルシウム代謝異常改善薬を用いた薬物治療が主流である(図2)。近年は骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤

のシェアが高くなったが、わが国が世界に向けて開発したカルシトニン製剤、ビタミンK<sub>2</sub>製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤も多く使われている。選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)は骨吸収抑制薬として分類されるが、後述するビスホスホネート製剤や破骨細胞分化促進因子であるRANKLに対する抗体ほど強力な骨吸収抑制作用は認められないが、骨密度増加率がビスホスホネート製剤の半分でも、骨折リスクの減少率はほぼ同等であるという結果も示されている<sup>3)</sup>。この理由の一つとして、SERMには前述の骨質改善作用があると考えられている。現在市販される唯一の骨形成促進剤であるテリパラチド(PTH製剤)は、血清カルシウム値が低下すると副甲状腺から分泌されるホルモンから開発された。持続的投与では骨吸収を引き起こすため、間欠的投与により骨吸収と骨形成のバランスを骨形成に傾けて、骨形成促進剤として用いている。ラットで骨肉腫発生の報告があるため、現在2年間を限度に投与期間が制限されているが、明らかな骨



- ・骨粗鬆症の発症には、主にエストロゲンの欠乏による骨代謝異常と主に加齢によるビタミンDの低下などによるCa代謝異常の両方が関与しており、治療はその両方を改善することが重要である。
- ・骨吸収抑制剤であるビスホスホネートやSERMは、主に骨代謝異常を改善する。また、活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、Ca代謝異常を改善するが骨代謝異常の改善は十分ではないとされている。
- ・活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、腸管からのCa吸収を促進し、Ca代謝の改善をするというほかの薬剤では代替できない作用がある。骨を作るためには、その原料となるCaが必要となるため、その役割はさきわめて重要である。
- ・近年、骨形成促進薬のPTH製剤が発売され、骨密度増加だけでなく、骨質を改善する薬として期待される。

図2 主な骨粗鬆症治療薬

質改善作用が認められ、近年指摘される骨吸収抑制剤による非定型骨折の心配はないと考えられている。

**顎骨壊死発症に対する医科との連携**

2003年にMarxによりビスホスホネートによる顎骨骨髓炎、壊死が報告されて以来10年以上を経過した。その間に顎骨壊死の原因究明や疫学的調査の実施、医薬品・医療機器等安全性情報<sup>4)</sup>の発出などがされて、

- ①本邦での経口ビスホスホネートによる発症率は0.01～0.02%（1～2人/1万人）程度
- ②がん治療に用いられる静注ビスホスホネートでは3.1～8.5%に発症率が高まる
- ③原因はビスホスホネートによる過度な骨リモデリング抑制と口腔内細菌感染の可能性
- ④ビスホスホネート服薬患者の歯科治療は服薬歴を考慮する
- ⑤ビスホスホネートは医科サイドより投与されているので、歯科治療にあたっては主治医と対診を十分に行い休薬を考える

などの対応ガイドライン<sup>5)</sup>がまとめられている。また、抜歯等の歯科対応は顎骨壊死発症リスクの一つで

あり、その場合発症率は100人に1人にまで上昇するとの考えもあるので、現在のビスホスホネート服用患者への対応ガイドライン（図3）を十分理解したうえで、歯科治療の必要性とビスホスホネート投薬状況との折り合いを歯科医師は考慮することが求められる。

骨粗鬆症に用いられるビスホスホネートは、当初毎日服用する経口投与製剤のみであったが、この数年の間に週1回製剤、月1回製剤、さらには静注投与製剤が使用されるようになった。ビスホスホネート製剤の多様化により、投薬状況は骨粗鬆症の進行程度や病態により多面的となっている。したがって、患者が週1回、月1回あるいは将来数カ月、年単位でビスホスホネート服用している可能性を考慮しておく必要がある。

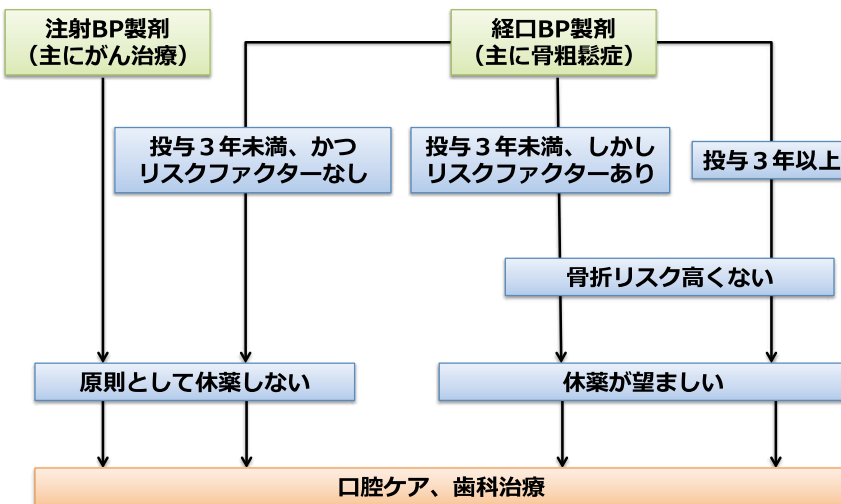
問診等でビスホスホネート服薬歴がある患者であることがわかった場合は、お薬手帳などを参考にして薬物の種類（ビスホスホネートは現在7種類8製剤が発売されている〈表1〉）、投与方法、いつから服薬しているか、ビスホスホネート投与の原因疾患をできるだけ聞き出すと同時に、病院名、担当医師の連絡先などもわかれば教えてもらっておく。抜

歯、口腔外科的な小手術などの観血的処置が予想される場合には、ガイドラインに沿って担当医に対診して、歯科病状について情報を提供すると同時に、十分に打ち合わせてビスホスホネート休薬などの依頼を行うことが重要である。

この際に大事なのは、

- ①抜歯等の判断は歯科医師が行い医師に伝える
- ②顎骨壊死の可能性を発症率などにより医師に説明できるようにしておく
- ③休薬についてはビスホスホネートを投薬している医師の判断に委ねる
- ④もし休薬を行った場合、患者の骨折リスクへの継続的な対応を依頼する、などが挙げられる<sup>6)～8)</sup>。

現在、ビスホスホネートを投薬している多くの医師は顎骨壊死についての知識はあると考えられるので、協力を断られる心配はないと思われる。また、ビスホスホネート製剤の添付文書には「本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限りすませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には、本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内



**ビスホスホネート (BP) 製剤投与中の患者の休薬について**

経口BP製剤投与患者は、3年未満の投薬であれば侵襲的な歯科治療を行う際の休薬は原則として不要である。投与3年以上あるいは口腔衛生状態不良、歯周病、歯周膿瘍、腎透析、がん、糖尿病、喫煙、飲酒過多などのリスクファクターのある患者は、骨折リスクが高くない場合に限って侵襲的な歯科治療の際に休薬することが望ましい。

がん治療で注射BP製剤投与されている患者は原則として休薬しない。いずれの場合にもBP製剤処方医と相談して対応を考える。

(日本骨代謝学会、ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー (2012年) より改編)

図3 BP服用患者への対応ガイドライン

表1 ビスホスホネート製剤

薬物名	製剤名/会社名	販売開始時期	投与方法	適応	ジェネリック	歯科に関連する有害作用など
エチドロン酸 二ナトリウム	ダイドロネル/大日本住友製薬	1990年11月	経口、2週間投与・10～12週間休薬を繰り返す	骨粗鬆症、異所性骨化の抑制、骨ペーজেット病	なし	石灰化抑制作用、顎骨壊死は起こりにくい
パミドロン酸 二ナトリウム水和物	アレディア/ノバルティスファーマ	1994年9月	点滴静脈内投与、4週1回	悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳がんの溶骨性骨転移、骨形成不全症	あり	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
アレンドロン酸 ナトリウム水和物	ボナロン/帝人ファーマ フォサマック/MSD	2001年8月	経口(ゼリーもあり)、1日1回あるいは1週1回	骨粗鬆症	あり	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
アレンドロン酸 ナトリウム水和物	ティロック/帝人ファーマ	2006年6月	点滴静脈内投与、4週1回	悪性腫瘍による高カルシウム血症	なし	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
リセドロン酸 ナトリウム水和物	ベネット/武田薬品 アクトネル/味の素製薬-エーザイ	2002年5月	経口、1日1回、1週1回あるいは1月1回	骨粗鬆症	あり	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
ミノドロン酸 水和物	リカルボン/小野薬品 ボノテオ/アステラス製薬	2009年4月	経口、1日1回あるいは4週1回	骨粗鬆症	なし	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
イバンドロン酸 ナトリウム水和物	ボンビバ/中外製薬-大正富山医薬品	2013年8月	静脈内投与、1月1回	骨粗鬆症	なし	顎骨壊死、顎骨骨髄炎
ゾレドロン酸 水和物	ゾメタ/ノバルティスファーマ	2012年11月	点滴静脈内投与、3～4週1回	悪性腫瘍による高カルシウム血症、固形がん骨転移・多発性骨髄腫の骨病変	なし	顎骨壊死、顎骨骨髄炎(米国では年1回の静注で骨粗鬆症に適応認可)

(今日の治療薬 2014: 南江堂を改編)

を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して、侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。」とあるので、医師が添付文書の記述を知っていれば、歯科医師との連携に障害はないと思われる。

顎骨壊死への対応は休薬したうえで、咀嚼時に食事が患部に当たらないようにして消毒などを行う保存的治療が推奨されてきたが、最近では積極的に手術による壊死組織の除去を行うなどの治療法も提案されており、流動的な面が多い。手術を行う場合には時期の問題など病歴に応じた判断が必要であり、一般歯科での対応は難しいので、口腔外科のある病院、大学病院での対応になる。

最近発売された骨粗鬆症治療薬で

あるヒト型抗 RANKL 抗体製剤 (ブラリア/第一三共、皮下注投与、6カ月1回)でも顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症が知られている。また、ビスホスホネート製剤と比べて、休薬により速やかに骨吸収抑制効果が消失することを知っておく必要がある。

**今後の課題**

現在市販されている骨粗鬆症薬の概要と顎骨壊死への対応を中心に述べてきた。現在、骨形成促進薬である抗スクレロスチン抗体など新規薬剤の開発が進んでいるが、どのような薬が開発されようが、副作用のない薬はないため、常に医科との連携を取りながら、歯科治療を進めていく必要がある。骨粗鬆症と歯周病との関連は、糖尿病と歯周病との関連に比べれば、強いエビデンスによる

裏付けは得られていないが、歯周病の治療効果に骨粗鬆症治療薬が影響を及ぼすことは間違いがないだろう。患者の心配にこたえていけるように常に最新の情報を得る機会を持つことが求められている。

文献

- 1) Osteoporosis Japan 21: 9-22, 25-32, 2013
- 2) JAMA 301: 513-521, 2009
- 3) Am J Med.112: 281-289, 2002
- 4) 医薬品・医療機器等安全性情報272号、厚生労働省医薬食品局、2010年9月
- 5) 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) ; <http://jsbmr.umin.jp/pdf/BRONJpositionpaper2012.pdf>
- 6) 大谷啓一、青木和広、骨粗鬆症治療薬の最近の動向について、日本歯科評論 71(21): 109-122, 2011
- 7) 齋藤義広他、開業医におけるビスフォスフォネート製剤服用患者への対応、日本歯科評論 71(21): 113-121, 2011
- 8) 米田俊之、ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー、The Bone 28(1): 87-92, 2014

# 歯科の新しい責任と大きな可能性

## ～歯科医院での骨粗鬆症への取り組み～

医科からビスホスホネート製剤を投与されている患者が紹介されてきたとき、貴医院ではどのように対応しているだろうか。あるいは、抜歯やインプラント、歯周外科処置時のビスホスホネート関連顎骨壊死対策は？ その答えの一つとなる取り組みをしているのが、兵庫県姫路市にある高石歯科医院だ。



### 著者プロフィール

高石 佳知 (たかいし・よしとも)

1979年大阪歯科大学卒業、80年高石歯科医院院長。2004年大阪歯科大学非常勤講師(生化学)、13年大阪市立大学医学部非常勤講師(老年内科学)。歯学博士。骨粗鬆症・生活習慣病ネットワーク代表、日本歯科骨粗鬆症研究会副理事長、日本歯科産業学会理事などを歴任。学術研究論文や講演・学会発表など多数。

骨粗鬆症に関心を抱ききっかけとなった1冊の本

## 歯槽骨骨密度の測定の流れ

### ステップ 1



①問診を丁寧に行う。骨粗鬆症だけでなく、他の疾患の既往歴もチェックする(問診の内容については P.8 図5 を参照)。

### ステップ 2



②エックス線フィルムに、一部金属板を貼ったアルミニウムのステップウエッジを貼る。

### ステップ 3



③エックス線管筒がフィルムに垂直になるようにして、下顎第1小白歯を中心に撮影する。

### ステップ 4



④撮影したフィルムはスキャナーでパソコンに取り込み、ポーンライト®(ソフトウェア)を用いて処理する。その後、補正処理を行う。

高石歯科医院院長の高石佳知氏がビスホスホネート製剤(以下、BP製剤)と骨粗鬆症の関係に関心をもちきっかけは、医院に出入りしていた業者の担当者が持ってきた『ビスホスホネートと骨疾患 基礎と臨床』(医歯薬出版)という本だった。日本骨粗鬆症学会を立ち上げた骨粗鬆症の大家・森井 浩世医師が監修したその本を読み進むうちに高石氏は、大腿骨や椎骨などだけでなく、顎骨においても質の低下や骨の弱化が起こってもおかしくないのではないかと考えた。

その後、高石氏は骨粗鬆症ネットワークの事務局長をしている知り合いを介して森井氏と会う機会を得た。「自分の考えを森井先生にお話したところ、先生は歯科においても骨粗鬆症は重要とってくださいました。その言葉で力を得て、骨粗鬆症について勉強し始めました」と高石氏は振り返る。

やがて、高石氏は歯科には骨密度

を評価する方法がないことに気づき、その方法を模索。IT技術の進展を背景に、精度および再現性の高い歯槽骨骨密度評価方法(ボーンライト®、デンタルグラフィック・コム社)の開発に関わった。

「この評価法を用いて歯槽骨の骨密度を測定し、骨粗鬆症関連骨折の発生に対する予測能などのデータを集め、エビデンスを出していきました」と高石氏は話す。

その結果は後述するとして、まずは歯槽骨骨密度の測定の仕方から紹介していこう。

**下顎第1小臼歯をエックス線撮影し、PCソフトで補正処理をする**

やり方は実に簡単だ。(左記の囲み参照)アルミニウムのステップウェッジに一部金属板を貼り、デンタルエックス線フィルムにこのステップウェッジを貼る。これは、データを正規化および標準化することを目的としたものである。

普段の診療で行っている要領で、下顎第1小臼歯を中心に撮影を行う。撮影部位が下顎第1小臼歯である理由は、腰椎などの骨密度が高値の人は歯槽骨が健康に保たれている

ことと、下顎歯槽骨の形状と全身骨密度との間に強い相関があることによる。

撮影したデンタルエックス線フィルムはスキャナーでパソコンに取り込む。デンタルエックス線撮影装置を使っている場合は、そのままパソコンに入力すればよい。

パソコンに取り込んだ撮影画像データをボーンライトのソフトウェアを用いて処理させる。すぐに、第1小臼歯根尖部1/2周囲歯槽骨骨密度(al-BMD)がパソコンの画面上に数値とグラフになって現れる。ただし、撮影した写真によって、条件が異なる可能性がある。それではデータの比較ができないため、コントラストや輝度値等の補正処理を行う。この補正処理作業は慣れれば2、3分でできる。

高石氏は「医科で骨粗鬆症の確定診断で行われるDXA法(二重エネルギーX線吸収測定法)は被ばく線量が高く、検査料も高額で、スクリーニングには不向きです。一方、この歯槽骨骨密度測定法は被ばく線量が少なく、安価ですし、再現性、精度ともに優れています。そのうえ、条件を同じにして数値を出すことができるので10年後でも20年後でも比較が可能です。この方法による

検査データを集めて検証した結果、al-BMDを評価することで、骨粗鬆症の予兆を捉えられることがわかりました」と話す。

**歯槽骨骨密度の測定は骨粗鬆症のスクリーニングに応用できる**

「骨粗鬆症の予兆を捉えられる」と高石氏が語ったベースとなる研究は次のように行われた。

平均59.7歳30名の閉経女性を対象にDXA法による腰椎の骨密度(L-BMD)評価、骨折の既往歴、ボーンライト法によるal-BMD評価とともに骨折の評価を実施し、これらの検査で得られる指標の相関関係を検討したのだ。

al-BMDがどのくらいの値以下になると骨折が起こりやすくなるかという境界値(カットオフポイント)は82.9であることがわかった(図1)。

若年者(20~44歳)の健常者のL-BMDを100としたとき、L-BMDでは80以下になると骨減少症、70以下だと骨粗鬆症になる。それに対し、al-BMDでは、健常者値は131.7で、84.9以下だと骨減少症、71.4以下は骨粗鬆症の可能性が高いという結果になった(図2)。また、al-BMDの骨

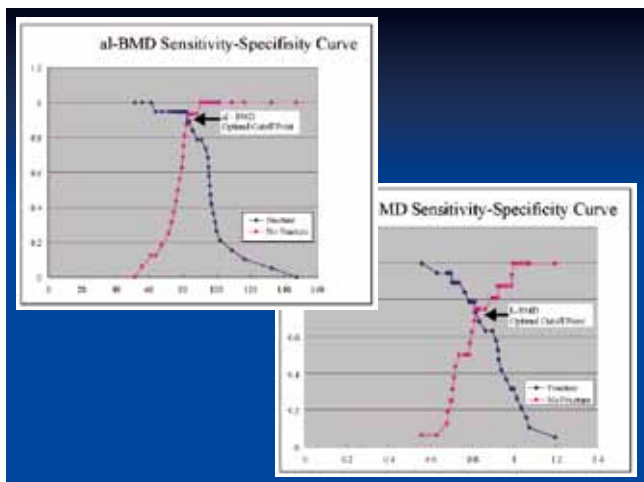


図1 歯槽骨骨密度と腰椎骨密度の骨折への寄与を評価

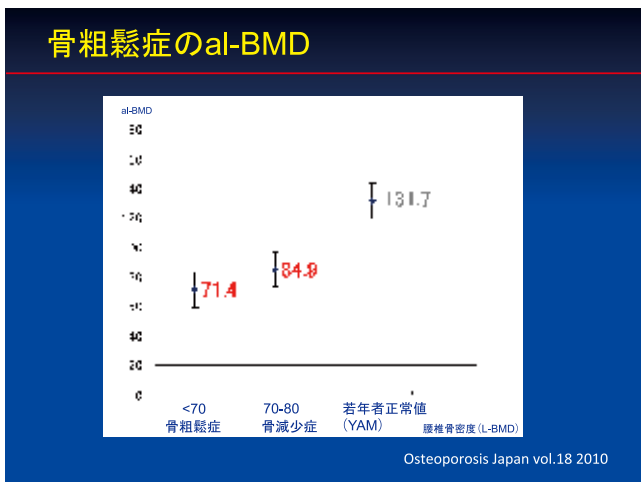


図2 歯槽骨骨密度と腰椎骨密度

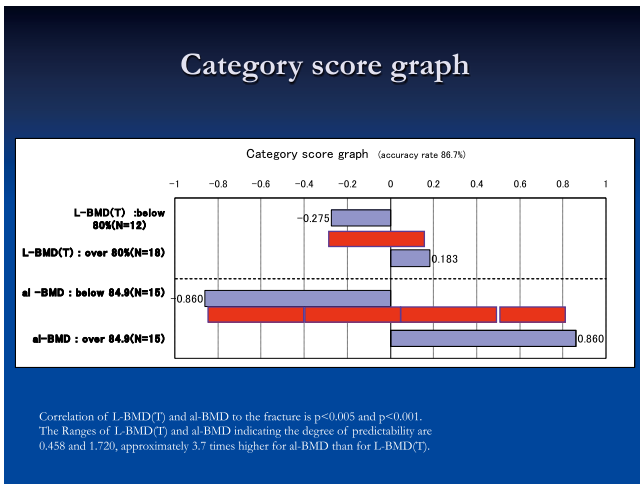


図3 カテゴリーウエイトスコア

### ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎に係る安全対策に至る検討状況と対策について

骨粗鬆症等の治療（経口剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症等の治療（注射剤）に用いられる薬であるビスホスホネート系薬剤（以下「BP製剤」という）は、投与時の顎骨壊死・顎骨骨髄炎について知られており、特にリスクが高いと考えられる注射剤について、平成18年10月に使用上の注意の改訂指示を行って、注意喚起を図ってきたところである。その後、経口剤の使用量とともに経口剤の当該事象に関する国内副作用報告が集積していること、また近年、経口剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎についても様々な疫学調査等の研究結果が報告されていることを踏まえ、今般、経口剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎についても注射剤と同等に注意喚起を行う必要があると判断された。このため、患者における顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症に関連するリスク因子を踏まえ、必要に応じて、拔牙等の侵襲的な歯科処置はBP製剤の投与前に済ませ、BP製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう医師から患者に説明する等の使用上の注意を追加すること等について、関係企業に対し、平成22年6月1日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

医薬品・医療機器等安全性情報 No.272  
2010年9月 厚生労働省医薬食品局

図4 厚生労働省のBP製剤に関する通達

### 歯科疾患と骨粗鬆症に関する問診事項

- ① 検査を受けようと思った理由
- ② 気になる症状と身体的な状態（口腔内炎症疾患・衛生状態と全身）
- ③ 年齢、閉経年齢（女性のみ）
- ④ 過去の病気、現在治療中の病気  
骨粗鬆症・悪性腫瘍（乳がん・前立腺がん）・多発性骨髄腫・  
続発性骨粗鬆症に関わる疾患  
※治療薬の確認  
（骨吸収抑制剤：BP製剤・RANKLモノクローナル抗体製剤（デノスマブ）、  
全身性骨粗鬆症のリスクを増加させる薬物）
- ⑤ 過去に骨粗鬆症の検査を受けたことがあるか  
※ある場合、骨密度と骨代謝マーカー・骨吸収マーカー
- ⑥ 家族に骨粗鬆症の人がいるか
- ⑦ 過去に骨折をしたことがあるか
- ⑧ 食事の内容について
- ⑨ 嗜好品について（喫煙・飲酒）
- ⑩ 運動について
- ⑪ 出産経験があるか（女性のみ）

図5 骨粗鬆症に関する問診事項

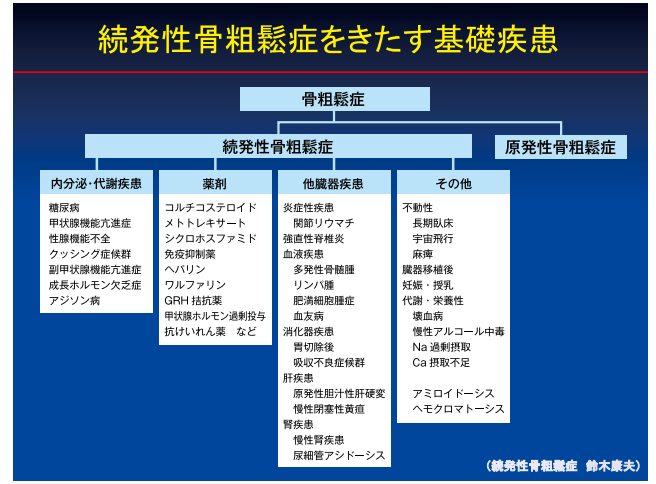


図6 続発性骨粗鬆症をきたす基礎疾患

折予測的中率は86.7%、L-BMDの骨折予測的中率は76.7%であった。さらに、al-BMDが84.9以下になったときの骨折に関与する重み（カテゴリーウエイト）はL-BMDの3.76倍であった（図3）。

これらの結果について高石氏は、「al-BMDが骨粗鬆症の評価に使えることがこれで証明できました。言い換えれば、al-BMDを評価することで、骨折対策に貢献できる可能性があるということです」と声を弾ませる。

例えば、歯科を受診した患者のal-BMDを測り、数値が71.5～84.9であれば骨減少症、71.4以下であれば骨粗鬆症が疑われるということで歯科から医科に紹介する。医科では、DXA法などで確定診断し、早期に治療を開始する。このように医科歯科が連携することで、骨粗鬆症の予防や骨折のリスク減少につながられ

ることになる。

「歯槽骨骨密度評価法は、骨量減少を早期に発見するためのいわば“アラームシステム”です。歯科医院に来院している骨粗鬆症リスクを持つ方のスクリーニングに有用です」と高石氏は強調する。

骨粗鬆症の患者数は約1,300万人で、予備軍も加えると約2,500万人にもものぼると推定されている。50歳女性のほぼ50%が、将来骨粗鬆症が原因となって骨折を経験するといわれており、特に大腿骨頸部骨折による寝たきりは大きな社会問題となっている。早期治療は骨折のリスク低減につながるが、それには早期発見が欠かせない。早期発見に有効なのが検診であるが、過去10年間の骨粗鬆症検診率は低水準で、平成22年にはわずか4.36%にとどまっている。もし、歯科で気軽にスクリーニング

できるようになれば、検診率は今よりアップするだろう。それにより、早期発見・早期治療につながる人が増え、骨粗鬆症による骨折、さらに骨折による寝たきりの数を減らすことができれば、国民に対しても、医療経済にも大きな寄与となることは間違いない。

**顎骨壊死は歯周病菌が関係する可能性が！**

骨粗鬆症に関して、歯科医師にとっで見逃せない話題がある。骨粗鬆症の治療薬と顎骨壊死（ONJ）の問題だ。

厚生労働省医薬食品局の2010年9月の通達で「必要に応じて、拔牙などの侵襲的な歯科処置はBP製剤の投与前に済ませ、BP製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、拔牙などの顎骨に



対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう医師から患者に説明する等の使用上の注意を追加する」(図4)と記されている。もし、BP製剤投与中のインプラントや抜歯が必要な患者が来院したら、歯科医師はどのように対応すればよいだろうか。

高石氏は、問診が重要とアドバイスする。その項目を図5に挙げたが、中でも注意しなければならないのが4番目の「過去の病気、現在の病気」である。

高石氏は言う。「見落としがちなのが続発性骨粗鬆症です。糖尿病や甲状腺機能亢進症などの代謝疾患、免疫抑制剤やステロイド薬などの薬剤などによっても骨粗鬆症は発症します(図6)。BP製剤を投与されていなくても、こうした人は骨粗鬆症のリスクがあります。また、BP製剤は骨粗鬆症だけでなく、がんの骨転移や原発性副甲状腺機能亢進症などの治療にも使われることも認識しておく必要があります(図7)」。

多発性骨髄腫で抗がん剤治療の既往歴のある女性(75歳)がほかの歯科医院より高石氏のもとに紹介されてきた。5年1カ月間、BP製剤の静脈注射を受けている患者で、右側上顎犬歯と第1小白歯、左側下顎第1大白歯の抜歯を行ったところ、左側

下顎臼歯部が腫脹し、症状が軽快しないとのことだった。

「BP製剤で骨壊死が起こるのであれば、大腿骨や脛骨などでも、また顎歯槽骨においてもすべての顎歯槽骨が壊死しなければならないはずで。しかし、壊死が起こっているのは抜歯したところだけです。それって、不思議だと思いませんか。私たちは、顎骨壊死は歯周病菌の感染が関連しているのではないかと推測しています」

**al-BMDの高度な増加は顎骨壊死の危険の警告**

今紹介した症例で、もう一つ興味深いのが、壊死している部位のal-BMDが異常に高いことである(図8)。米国骨代謝学会では、歯周炎ラットを用いた実験により、「BP製剤のゾレドロネートはまずリモデリング(骨の再構築)を減少させ、歯間歯槽骨の過剰な増加を示し、その後、歯根膜、歯槽骨、露出した壊死の歯槽骨または骨溶解で炎症反応が続く」と報告している。これを踏まえて、高石氏は、「al-BMDの高度な増加は顎骨壊死の危険の警告」と言う。

臨床現場での2症例を紹介する。まず、舌がんで放射線治療を受け、

その後頸部後発転移し、頸部郭清術を受けた男性例である。舌の生検を受けた際に潰瘍化し、右下6番臼歯部の抜歯を受け、露出が起こり、その段階で他院より紹介されて受診してきた。

al-BMDを測ると、露出部の周辺が200近い値だった(10P、図9)。「この場合は、ほかの歯を抜いても顎骨壊死になる可能性があります。こうした症例ではインプラント治療はするべきではありません」というのが高石氏の見立てだ。

次は、前立腺がん転移のためゾレドロネ酸(BP製剤と同作用の骨吸収剤)の投与を考慮しているので、必要な加療をしてほしいと医科から紹介があった症例だ。先ほどの症例と同じようにal-BMDを測定したところ、それほど数値は高くなかった(10P、図10)。高石氏は顎骨壊死の危険はないと判断し、抜歯した。実際、顎骨壊死は起こらなかった(10P、図11)。

「顎骨壊死は、インプラント治療を行った数年後に発症することがあります。また、途中からBP製剤を飲み始める人もいます。ですから、インプラント治療後は、定期的にal-BMDをチェックしていく必要があります」

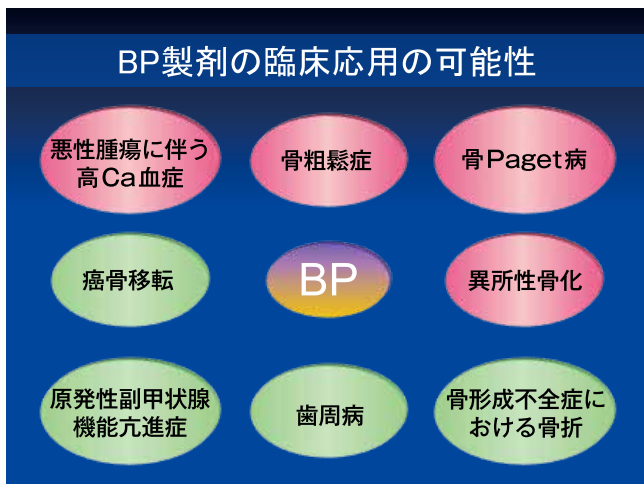


図7 BP製剤が用いられる疾患

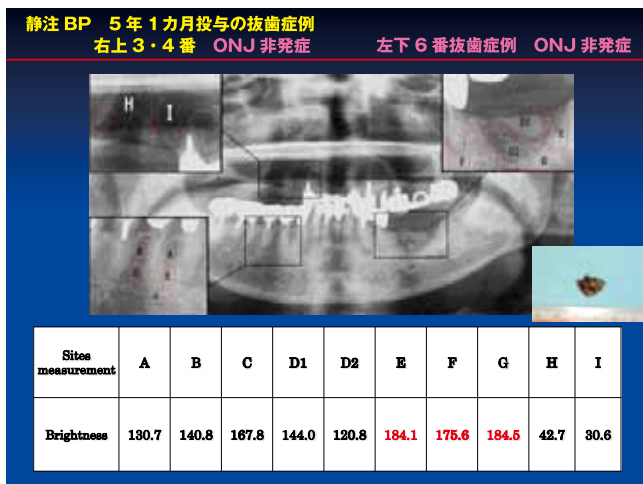


図8 症例患者のal-BMD

図12 (11P) はインプラント後8年が経過した男性の例だ。数値が少し高くなっている。「この段階でしっかりクリーニングすることが大切」と高石氏は説く。

高石氏の診療のアルゴリズムを図13に示す。もし外来患者に顎骨壊死がある場合は、口腔外科を紹介する。顎骨壊死はないが、al-BMDが170

以上の場合、抜歯・インプラント治療は延期、80以下の場合には通常の歯科治療及び歯槽骨再生治療(テリボン〈副甲状腺ホルモン1-34断片)を用いた薬物療法など)を施す。インプラント治療・抜歯を行った場合は、その後の顎骨壊死発症に注意する。

なお、ボーンライトを導入していない歯科医院の場合の対応について

は、こう助言する。「抜歯前に基本的な口腔衛生処置を行うとともに抗菌剤を投与してください。抜歯後も抗菌剤を投与し、感染を防ぐことが大切です」。

**医科と歯科の連携システムの構築が必要**

「歯科は骨粗鬆症の早期発見やBP製剤による顎骨壊死発症の防止に貢献できますが、そこには医科歯科連携が必須です(11P、図14・15)」

高石氏が所属する姫路市歯科医師会では周術期患者の医科から歯科、歯科から医科の報告書を作成している。「こうした用紙をうまく活用してスムーズな連携を図ってほしい」と高石氏は呼び掛ける。

高石氏が副理事長を務める日本歯科骨粗鬆研究会(理事長・藤田拓男 葛城病院名誉院長)では今年6月末、「骨粗鬆症ならびに顎骨壊死のリスクファクターとその対策」と題した第1回研修会を大阪で開催した。次回は東京での開催を予定している。

「本研究会は、医科歯科連携を具体的に進め、歯科の先生方が安心して治療を進められることを目的の一つとしています。骨粗鬆症における歯科の役割を一人でも多くの先生方が理解して下さることを願っています」

日本歯科骨粗鬆症研究会についての問い合わせは次のとおり。

〒573-1121  
大阪府枚方市楠葉花園町8-1  
大阪歯科大学 生化学講座内  
Tel:072-864-3055  
Fax:072-864-3155  
E-mail:jdaos@cc.osaka-dent.ac.jp

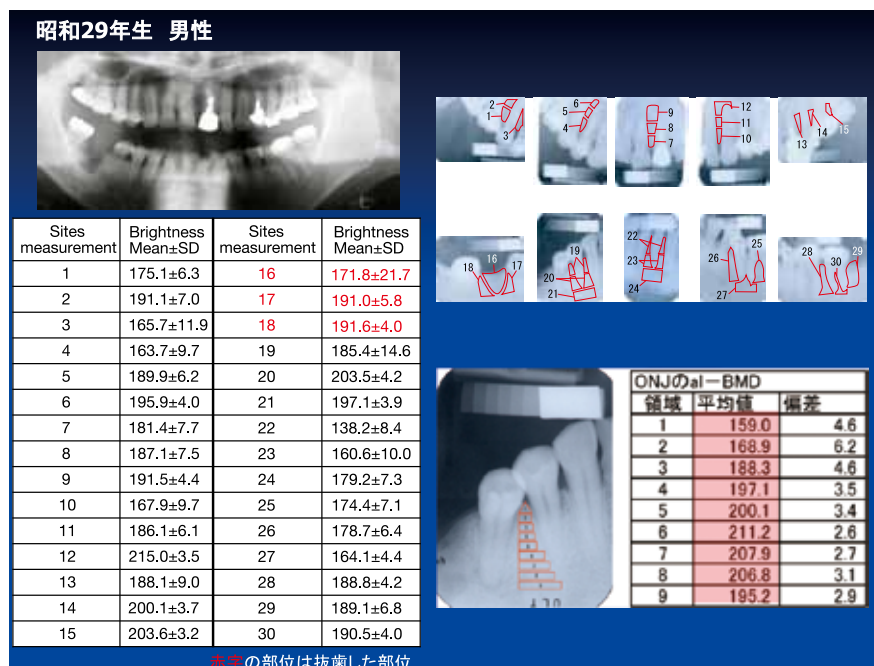


図9 事例患者のal-BMD

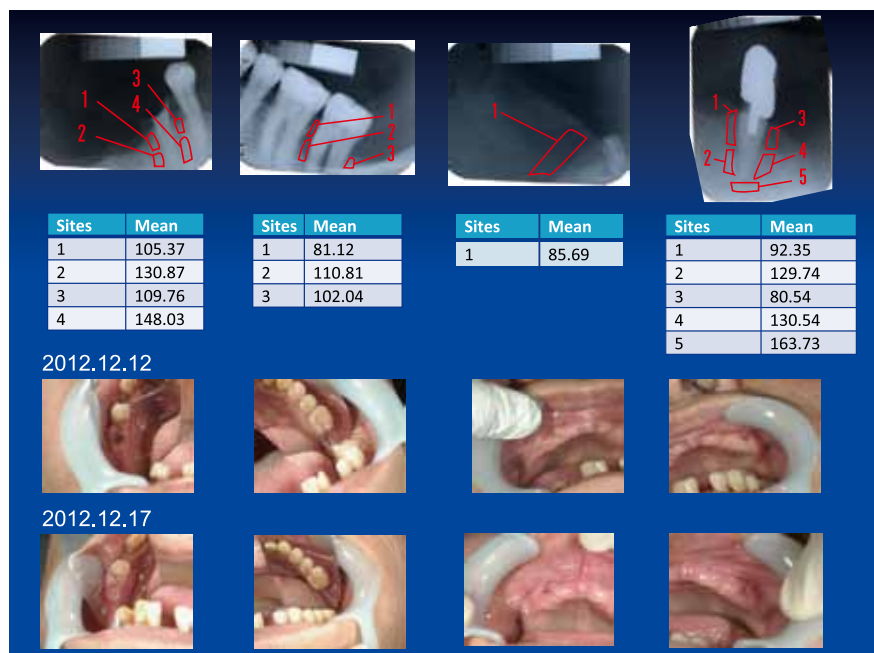


図10 事例のエックス線撮影画像とal-BMD

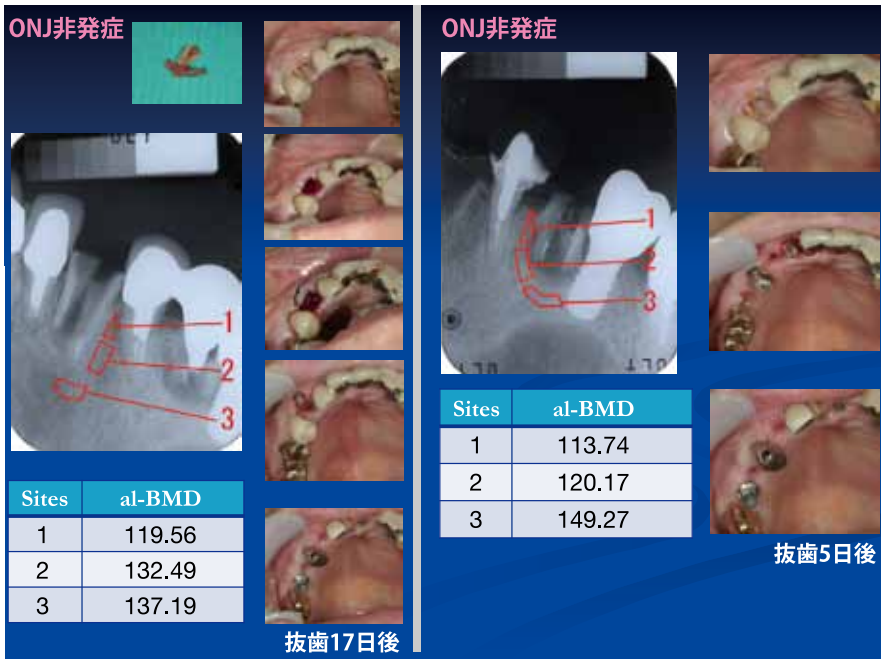


図 11 エックス線撮影画像とal-BMD

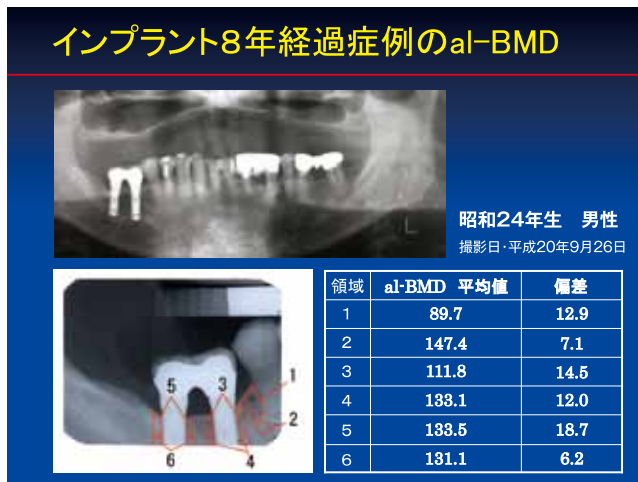


図 12 インプラント8年経過症例のal-BMD

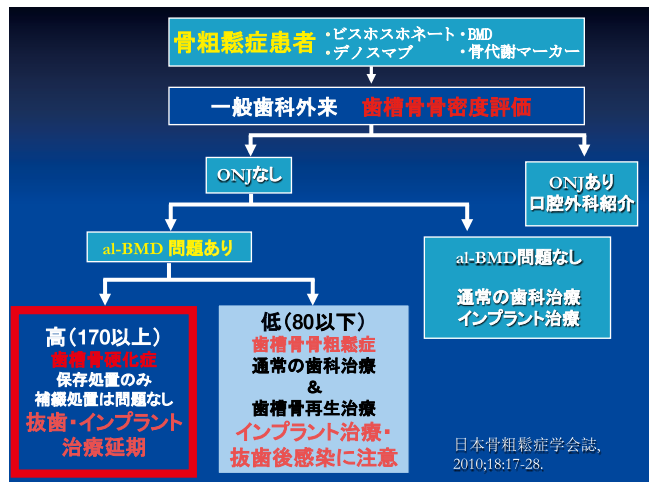


図 13 BP製剤投与外来患者の診療の流れ

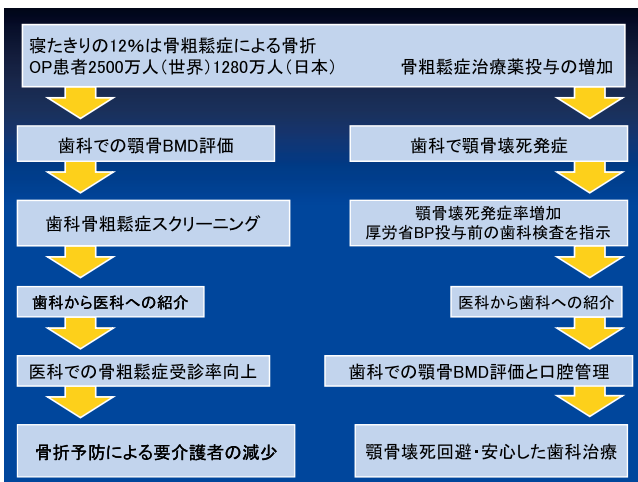


図 14 骨粗鬆症に大きく関わる歯科の役割

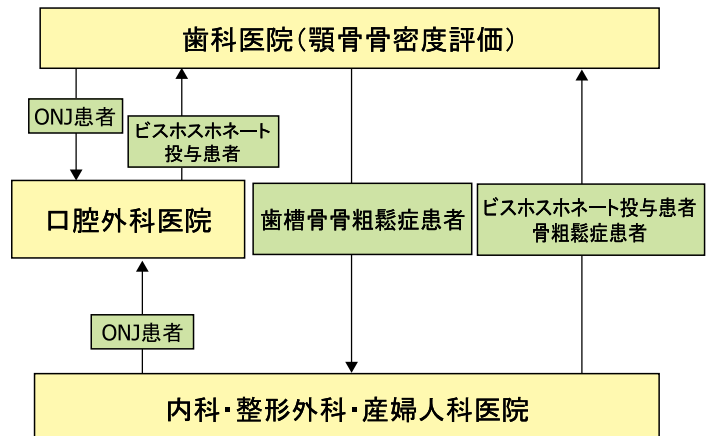


図 15 医科と歯科の連携システム