

# 骨粗鬆症診療における現状と課題～顎骨壊死による感染症対策から医科歯科連携を考える～

松本歯科大学歯学部歯科放射線学講座 教授

同大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学講座 教授 田口 明

中高齢者の大半は歯周病を有しているが、骨粗鬆症に罹患すると歯周病は増悪し、歯の喪失リスクが高まる。閉経後、骨粗鬆症患者で歯周病が増悪するリスクは正常者に比して2～3倍である。骨粗鬆症患者は口腔内の炎症が増悪しやすいと考えなければならず、定期的な歯科での口腔衛生管理が必要である。炎症が増悪しやすいため、骨露出が起きやすいことも報告されている。加えて、骨粗鬆症性骨折を有する患者では抜歯後の治癒不全のリスクは高い。顎骨壊死を理解するためにはまず、骨粗鬆症患者のこのような口腔の特徴を理解する必要がある。

2003年の悪性腫瘍患者におけるビスホスホネート（BP）製剤関連顎骨壊死の初の報告及び2004年の低用量BP製剤による顎骨壊死発生の報告以降、世界中でBP製剤関連顎骨壊死に関する多くの報告がなされるようになった。日本では口腔外科学会が2006-2008年と2011-2013年の2度の全国調査で、特に低用量BP製剤による顎骨壊死数が約20倍にも増加したと報告した。顎骨壊死の発生率は当時10万人年対1程度と考えられていたが、口腔外科学会の調査を元に推定した場合、10万人年対40前後になると試算され、日本で急激に顎骨壊死が増加したことが伺われた。ただし、この推定発生率はスウェーデンや英国のその3分の2程度であり、世界的に取り立てて多いという訳ではない（図1）。発生率で特筆すべきはドイツであり、ほぼ低用量BP製剤による顎骨壊死の発生がない。これはカナダも同様である。ドイツは2004年の段階で既に医科歯科連携をスタートし、患者教育も行いながら2012年頃には著明に発生率が低下した。ドイツの現状は顎骨壊死が予防可能であることを示している。ちなみに日本で盛んな抜歯前後のBP製剤の休薬はドイツには最初から存在しない。BP製剤に加えて抗ランクル抗体（デノスマブ：Dmab）でも顎骨壊死が出るのが判ってきたが、Dmab製剤での発生率はBP製剤でのものよりは高いようである。骨形成促進剤として期待された抗スクレロシン抗体でも顎骨壊死の発生は報告されており、BP製剤、Dmab製剤及び抗スクレロシン抗体で注意が必要である。

予防のためには顎骨壊死が「骨壊死」か「骨髄炎」かを明確にする必要があるが、現状では「骨髄炎」と考えるのが正しい。そうであれば「感染対策」が予防の要となるが、日本では米国の2009年のポジションペーパーの抜歯前後の休薬基準に従ってきた。抜歯は顎骨壊死のリスク因子と考えられていたことから、抜歯前後の休薬でリスクを低下させようとしたものであるが、最新の日本人における研究成果では、休薬に何ら顎骨壊死予防の効果がないことが判明している。これを受けて日本骨粗鬆症学会と日本口腔外科学会は合同シンポジウムにおいて、休薬に予防効果なしと結論づけた。休薬に効果がないことは現在では明らかであるが、休薬基準が長期に渡り日本で用いられてきたことから、実臨床の中でこの基準を撤廃するためには相当な時間を要すると考えられる。歯科的観点から言えば、抜歯すべき歯を強制的に長期間残せば、この歯を感染巣として顎骨骨髄炎が引き起こされ、顎骨壊死が逆に増加することになる。実際に我々の多施設研究では、2カ月以上抜歯を待てば、長期抜歯後治癒不全のリスクが7倍にも増加した（図2）。また休薬を契機に16%前後の患者が治療を完全に辞めてしまうことから、その後多くの骨折が起こり、死亡率も増加することは容易に予測できる。

国際顎骨壊死タスクフォースが出した顎骨壊死予防基準では、薬剤投与前での抜歯を含めた歯科治療が基本になっている。所謂感染巣をできるだけ失くすことが肝要である。歯周病治療は基本的に長期に渡るが、顎骨壊死予防における対象は症状を有する病変であり、症状を有さない歯周病治療は薬剤服用と並行して行ってよい。また定期的な口腔衛生管理が重要であり、日本では保険上やや難しいが、3～4カ月に1度の歯科医院受診が推奨される。抜歯の場合は休薬せず、抜歯前の抗生剤の血中濃度を上げての抜歯が肝要である。抜歯後の緩やかな閉鎖創が理想であるが、減張切開を行ってまで無理に閉鎖する必要はない。顎骨壊死のリスクの高い前立腺癌患者を対象に行ったドイツのランダム化比較研究では、国際顎骨壊死タスクフォースの基準に従って行った群では抜歯率が高くなったものの、顎骨壊死発生率は6年で82%も低下した（図3）。抜歯は顎骨壊死のリスクと言われているが、全ての抜歯で顎骨壊死が発生する訳ではなく、対象歯が感染により化膿状態にあるか否かがより重要である。このために感染巣になる歯は早期に抜歯した方がよい。日本で急激に顎骨壊死が増加した理由の一つとして、休薬基準の広がり挙げられる。

骨粗鬆症治療での薬剤コンプライアンスを高めるために1年に1度の投与で済むBP製剤が開発されているが、この場合に口腔衛生管理は有効なのか？我々は1年に1回の低用量BP製剤についてランダム化比較研究を行った。その結果、2年後にはプラセボ群に比して実薬群で歯周病が55%改善された（図4）。歯周病は顎骨壊死のリスクになるため、リスクが低下したことになる。BP製剤と口腔衛生管理により歯周病が改善されることはすでに海外で多くの報告が見られることから、BP製剤あるいはDmab製剤服用者では定期的な口腔衛生管理が有効であることが示唆される。

顎骨壊死患者を減らすためには医歯薬連携は元より、全ての医療者が連携していくことが重要であり、口腔衛生管理を中心とした顎骨壊死対策の日本での普及が急務と考えられる。

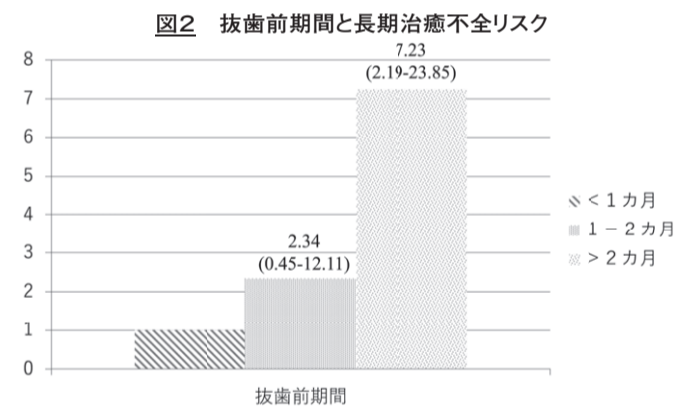
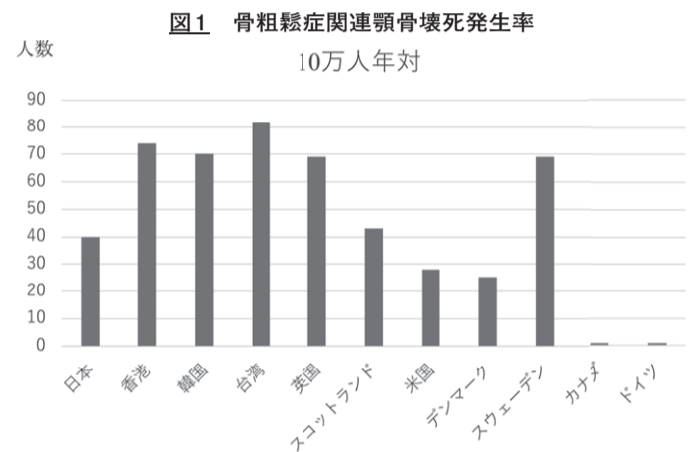


図3 前立腺癌患者ランダム化比較研究

	A群 (対象群)	B群 (介入群)	P値
治療	かかりつけ歯科医 1年で経過観察	著者ら 3カ月毎に経過+治療	
調査回数 (平均)	3.2	6.4	
抜歯率	22.7%	26.7%	0.006
顎骨壊死 incidence proportion	23.3%	2.2%	
顎骨壊死 (case) incidence rate per year	0.073	0.0131	<0.001 82%低下

