

# 学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

谷口 透

論文題目

ビスフォスフォネートを投与された骨粗鬆症の抜歯  
に関連した危険因子

<緒言>

ビスフォスフォネート(BP)製剤は破骨細胞の活性を抑制し、骨吸収を抑制することから、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍の骨転移等に用いられるが、薬剤に関連した顎骨壊死(BRONJ)が問題になっている。経口 BP 製剤による BRONJ は頻度が低く症状が軽いものがほとんどであるが、3年を超える長期投与では BRONJ のリスクは高くなるとされる。BRONJ 発生に関連した危険因子として、ステロイドや免疫抑制剤の使用、糖尿病、劣悪な口腔環境、喫煙、抜歯や歯周外科など外科手術などが報告されている。近年の動物実験では、上皮の損傷は骨壊死を誘発する因子となり、骨の損傷は骨壊死に強く関連することが示された。

本研究では、BP 製剤投与患者の抜歯に関するプロトコールを作成し、このプロトコールに従って抜歯を行った患者を対象に、臨床経過を前向きに調査し、BRONJ の発生および上皮化・骨化の遅延に関連した因子を明らかにすることである。

<対象>

2011年4月から2016年3月までの5年間に当科を受診し、骨粗鬆症にてBP製剤を投与中の患者のうち、以下のプロトコールに従って抜歯を施行し、経過観察が可能であった206例を対象とした。顎骨への放射線照射歴を有する症例、悪性腫瘍が原因でBP製剤を投与された症例、抜歯前からBRONJに罹患していた症例、当科で抜歯を行わなかった症例は除外した。

<方法>

①プロトコルの作成

[抜歯術前プロトコール]

BP 製剤の抜歯前休薬については日本骨代謝学会の「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」を参照し、投与期間が3年以上の患者あるいは投与期間が3年未満でもリスクファクターを有する患者は休薬を行う。

抜歯前にはパノラマ X 線写真と口内法 X 線写真を撮影し、歯周組織や顎骨の評価を行う。

抜歯前の抗菌薬の投与は、合成ペニシリン、第3世代セフェム系を基準とし、内服薬を1日3回 x 1日間、あるいは静注薬を抜歯術直前に1回投与する。

口腔の清掃は、術者が初診時に口腔清掃指導を行い、その後、抜歯日までプロフェッショナルケアあるいはセルフケアを施行するように指示する。含咳剤の使用は術後に使用し、術前はブラッシングでの清掃を指示する。

[抜歯術中プロトコール]

抜歯はできるかぎり骨の損傷を少なくするため、歯周炎の場合、積極的な搔爬は行わず、炎症性肉芽のみられた場合に施行する。根尖性歯周炎の場合は骨面に侵襲が加わらないよう可及的に肉芽の搔爬を行う。骨表層の肉芽は残して骨を露出させない方針とする。しかし、抜歯の操作で骨削除

が必要な場合は行うこととする。

#### [抜歯術後プロトコール]

BP 製剤の抜歯後の休薬の有無と期間は、医科主治医の指示に従う。

抜歯後 1 か月、2 か月、3 か月において口内法 X 線写真を撮影し、抜歯窩の骨化の評価を行う。抜歯窩の骨化がみられない場合はその後も継続する。

抜歯後の抗菌薬投与は、合成ペニシリン、第 3 世代セフェム系を基準として、内服薬を 1 日 3 回 x 3 日間投与し、含咳剤(ポビドンヨード 7%)を用いて 1 日 3 回 x 7 日間含嗽するように指示する。

#### ②検討項目の設定

抜歯後の予後を左右する因子として、以下の項目を調査した：対象症例の年齢・性別、BP 製剤投与の原因疾患、BP 製剤の種類・投与方法・投与期間、抜歯前の BP 製剤休薬の有無と休薬期間、抜歯後の BP 製剤投与の再開の有無、BRONJ の発症危険因子(ステロイド製剤、免疫抑制剤、糖尿病、甲状腺疾患、喫煙)、抜歯部位、抜歯の原因疾患、口腔管理の状態、初診時の X 線所見、抜歯前の歯および歯周組織の状態、抜歯時の骨削除と搔爬の有無、抜歯窩の閉鎖法(開放創・閉鎖創)。

#### ③統計学的解析方法

上皮化治癒遅延および骨化治癒遅延に関連したリスク因子を検討するために、単変量解析を行った。各因子は境界値により 2 分(2 値化)し、有意な

因子を求めた。単変量解析の結果を踏まて、ロジスティック回帰分析も行ったが、BRONJ に特異的な因子が出なかったため、単変量解析のみとした。

<結果>

本研究の対象 206 例のうち、抜歯後に BRONJ を発生したのは 2 例(0.97%)で、ともに上皮化治癒遅延および骨化治癒遅延もみられた。この 2 例の他に、上皮化治癒遅延は 7 例(3.40%)、骨化治癒遅延は 11 例(5.34%)にみられた。

上皮化治癒遅延に関連した因子を検討するために、単変量解析を行った。その結果、上皮化治癒遅延に関連した有意な因子は、「BP の投与期間」( $p=0.0015$ )、「甲状腺疾患」( $p=0.0015$ )、「辺縁性歯周炎」( $p=0.0301$ )、抜歯前の「歯の動揺」( $p=0.0339$ )、抜歯前の「歯肉腫脹」( $p=0.0463$ )、初診時の「骨吸収」( $p=0.0431$ ) の 6 因子であった。

骨化治癒遅延に関連した因子についても同様に解析した。単変量解析の結果、骨化治癒遅延に関連した有意な因子は「甲状腺疾患」( $p=0.0059$ )、初診時の「骨硬化」( $p<0.0001$ )、初診時の「骨吸収」( $p=0.0196$ ) の 3 因子であった。

BRONJ を発症した 2 例の詳細は以下であった。症例 1 は 62 歳女性でミノドロロン酸を 67 か月投与されていた。甲状腺摘出の既往があり、初診時の X 線写真では広範囲の骨硬化と顎骨に及ぶ骨吸収を認めた。3 か月休薬し、術前に抗菌薬の予防投与を受けた。抜歯前には歯の動揺、歯肉腫脹を認め

た。辺縁性歯周炎にて下顎大白歯を抜歯された。症例2は83歳女性でアレンドロン酸を84か月投与されていた。BRONJ発症危険因子の既往はなく、初診時のX線写真では限局性の骨硬化と歯槽頂部から根尖部の骨吸収を認めた。3か月休薬し、術前に抗菌薬の予防投与を受けた。抜歯前には歯の動揺、歯肉腫脹を認めた。辺縁性歯周炎にて下顎大白歯を抜歯された。2例とも骨削除はおこなわれず、肉芽の搔把のみであった。抜歯後には2例とも上皮化および骨化治癒遅延が起こった。

#### <考察>

本研究では骨粗鬆症患者206例のうち、抜歯後にBRONJが発症したのは2例(0.97%)であった。抜歯に関連した従来の報告と比較すると、本研究の発生率は低い傾向にあった。これは、3年以上のBP投与およびBRONJ発症危険因子のある症例に対して休薬を行い、術前に口腔内環境を管理し、術前術後に抗菌薬の投与を行ったことによるものと考えられた。したがって、本研究のプロトコールは有用と推察された。

BRONJの誘発因子を調べるために、上皮化および骨化治癒遅延に関連した因子を抽出した。上皮化治癒遅延に係る因子は「BPの投与期間」、「甲状腺疾患」、抜歯の原因疾患「辺縁性歯周炎」、抜歯前の「歯の動揺」、「歯肉腫脹」、初診時の「骨吸収」であった。このうちBP服用患者の治癒に関連する特異的な因子は「BPの長期投与」であった。また、動物実験の報告と同様に「歯肉腫脹」と「骨吸収」は歯肉や骨の治癒に強く関連して

いた。BP 製剤の蓄積量は投与期間に依存するため、BP の投与期間が長いものほど抜歯後の治癒に影響し、歯肉腫脹や骨吸収の因子が複合することで治癒を遅らせる可能性が高まる。

骨化治癒遅延に関連した因子は「甲状腺疾患」、初診時の「骨吸収」、「骨硬化」であった。BP を投与した動物実験では骨損傷により骨壊死のリスクが高まった。骨吸収が骨化治癒遅延に関係したのは同様の原理によるものかもしれない。BP は辺縁性歯周炎や根尖性歯周炎のある領域の骨に優先的に取り込まれ、破骨細胞の活性が大幅に抑制され、骨代謝が抑制される。甲状腺疾患を有する患者では骨代謝がさらに強く骨代謝が抑制され、BP の作用により炎症部に強い骨硬化がおこり、骨の抵抗力が低下する。以上より、広範囲の骨吸収や骨硬化は骨化の遅延を予測するうえで重要な因子となったのであろう。術前に抗菌薬の予防投与、口腔清掃指導、術後の含嗽薬の使用により、口腔内細菌数を減少させることは、十分な予防になると考えられた。

BRONJ を発症した患者において、上皮化・骨化遅延因子を検討すると、症例 1 では「BP の長期投与」、「甲状腺疾患」、抜歯前の「歯の動揺」、「歯肉腫脹」、初診時の広範囲な「骨硬化」、広範囲な「骨吸収」、「辺縁性歯周炎」の 7 因子中 7 因子すべてをもっていた。症例 2 では「BP の長期投与」、抜歯前の「歯の動揺」、歯肉腫脹」、広範囲の「骨吸収」、「辺縁性歯周炎」の 7 因子中 5 因子をもっていた。リスク因子が重なることで、治癒に大き

く影響することが示唆された。

今回で解明された因子の中でも特に BP の投与期間は重要であった。治癒遅延症例では投与期間が長期にわたるものが多くを占めていた。上皮化治癒遅延で3年以上投与されていたものが7例中6例で、骨化治癒遅延長は11例中6例であった。BRONJは2例とも3年以上投与されていた。長期服用による BP の蓄積が骨および上皮の治癒に強く影響していると考えられた。このように治癒遅延と BRONJ の発生には BP の長期投与が強く関わっており、特に重要な因子であることが示された。

#### <結論>

BRONJ の抜歯後の発生率は 0.97% で、他の抜歯に関連した報告と比較して、発生率は低い傾向であった。これはプロトコールに起因すると思われ、本プロトコールが有用であることを示した。

治癒が明らかに遅延しており、BRONJ の発生を認めなかった症例は、7例 (3.40%) が上皮化治癒が遅延、11例 (5.34%) が骨化が遅延していた。これらの治癒遅延に関連した因子を検討したところ、上皮化治癒遅延に関連する因子は「BP の投与期間」「甲状腺疾患」、抜歯の原因疾患「辺縁性歯周炎」、抜歯前の「歯の動揺」「歯肉腫脹」、初診時の「骨吸収」であった。骨化治癒遅延に関連する因子は「甲状腺疾患」、初診時の「骨吸収」、「骨硬化」であった。BRONJ の2例には上記の因子が認められた。しかし、この中で BRONJ に特異的な因子は、BP の投与期間であることから、BP の長期投与



の症例では、特に BRONJ の発症を起こすことに留意すべきであることが明らかとなった。従って、本プロトコルに従って抜歯を行うことは安全であるが、投与期間が長いものに関しては、BRONJ を発生させる可能性があるため注意が必要であることが示された。