

原 著

ビスフォスフォネート製剤投与患者の臨床的検討

伊 藤 友 里<sup>1)</sup> 厚 地 功 誠<sup>1)</sup> 村 木 智 則<sup>1)</sup> 長 縄 鋼 亮<sup>1)</sup>  
赤 井 崇 浩<sup>1)</sup> 江 原 雄 一<sup>1)</sup> 太 田 貴 久<sup>1)</sup> 松 原 誠<sup>1)</sup>  
藤 本 雅 子<sup>1)</sup> 田 中 四 郎<sup>1)</sup> 住 友 伸一郎<sup>1)</sup> 笠 井 唯 克<sup>1)</sup>  
江 尻 貞 一<sup>2)</sup> 式 守 道 夫<sup>1)</sup>

Clinical Evaluations of Patients Undergoing Bisphosphonate Therapy

ITO YURI<sup>1)</sup>, ATSUDI KOSEI<sup>1)</sup>, MURAKI TOMONORI<sup>1)</sup>, NAGANAWA KOUSUKE<sup>1)</sup>, AKAI TAKAHIRO<sup>1)</sup>,  
EHARA YUUICHI<sup>1)</sup>, OHTA TAKAHISA<sup>1)</sup>, MATSUBARA MAKOTO<sup>1)</sup>, FUJIMOTO MASAKO<sup>1)</sup>, TANAKA SHIRO<sup>1)</sup>,  
SUMITOMO SINICHIRO<sup>1)</sup>, KASAI TADAKATSU<sup>1)</sup>, EJIRI SADAKAZU<sup>2)</sup>, SHIKIMORI MICHIO<sup>1)</sup>

今回、2007年からの2年間に当科で加療したビスフォスフォネート製剤（BP製剤）投与症例での口腔外科的処置について検討したので報告する。

対象は男5名含む計60名（平均年齢70.5歳）であった。BP製剤（重複あり）は、内服薬投与ではアレンドロン酸ナトリウム水和物64症例で、注射薬投与は2症例、不明1症例、計67症例で、平均投与期間は2.7年、抜歯症例では2.8年であった。原疾患は骨粗鬆症51名、関節リウマチ6名、骨転移2名と骨形成不全症1名であった。

60名の口腔疾患は106件（重複あり）で、根尖性歯周炎40例、う蝕26例、辺縁性歯周炎15例、歯根骨折12例などであった。106件の治療内容は、抜歯52件、抜歯予定17件、保存的治療26件、腐骨除去などの外科処置計11件であった。骨髓炎3件では他院でBP製剤服用のまま抜歯し、腐骨形成を認めた。

抜歯では原則3か月間休薬しているが、局所症状などを考慮し抜歯時期を決めた。休薬期間は $3.5 \pm 2.7$ か月で、抜歯後の観察期間は $5.0 \pm 2.9$ か月であった。抜歯50件で経過観察が可能で、抜歯後の治癒の評価は4週目に行ない、その基準を抜歯窩覆う上皮層が厚くなり、陥凹感の消失とした。経過良好23件、治癒遅延24件、経過不良3件であった。

抜歯例の経口BP製剤投与期間と抜歯後経過とに関連はなかった。抜歯の予後評価とBP製剤平均投与量の検討では、使用頻度の高い第2世代で検討した。抜歯後経過観察例の抜歯までのBP製剤投与量は、経過良好群では $2864.6 \pm 1853.3$ mg、治癒遅延例では $4946.1 \pm 4449.6$ mg および経過不良群では $6160 \pm 5213.5$ mgで、経過不良群の投与量が治癒遅延例より有意に多かった。BP製剤は、22件で上皮化確認後再開したが、再開後は特に問題を認めなかった。

BP製剤休薬期間は今回の調査では抜歯の予後と関連がみられなかったが、抜歯の予後とBP製剤総投与量とは関連が示唆されたので、投与量と抜歯後の治癒不全との関連が推察された。再開時期などは今後の検討が必要である。

キーワード：ビスフォスフォネート、抜歯、抜歯窩治癒不全、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死

*This is a retrospective study of oral surgery cases of patients treated with bisphosphonate (BP) in our institution from 2007 to 2009.*

*The total number of patients enrolled was 60 including 5 males (mean age 70.5 years). BP was admin-*

<sup>1)</sup>朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野

<sup>2)</sup>朝日大学歯学部口腔構造機能発育学講座口腔解剖学分野  
501-0296 岐阜県瑞穂市穂積1851

<sup>1)</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control

<sup>2)</sup>Department of Oral Anatomy, Division of Oral Structure, Function and Development

Asahi University School of Dentistry  
Hozumi 1851, Mizuho, Gifu 501-0296, Japan  
(平成25年7月16日受理)

istered orally as alendronate sodium hydrate in 64 cases; injection in 2; and unknown in 1. The total number of cases was 67 including 7 redundant cases. The mean administration duration was 2.7 years for all cases and 2.8 years for extraction cases. Primary disease was osteoporosis in 51 patients, rheumatoid arthritis in 6, bony metastasis in 2, and Osteogenesis imperfecta in 1.

Among 60 patients, 106 oral disease cases were counted, including apical periodontitis in 40, sequestrum in 26, marginal periodontitis in 15, and root fracture in 12. Treatment included extraction in 52, planned extraction in 17, conservative management in 26, and sequestrum removal in 11. Three osteomyelitis cases were treated in other facilities with extraction and sequestrum formation was observed.

In extraction cases, BP administration was suspended for 3 months before surgery and extraction timing was determined by assessing local symptoms. The mean non-dosing period was  $3.5 \pm 2.7$  months and the mean post-extraction observation period  $5.0 \pm 2.9$  months. Post-extraction observation was performed in 50 cases that were assessed in Week 4 by criteria such as a thickened epithelial layer over the extraction socket and no depressions at the extraction site. Progress was good in 23 cases, protracted in 24, and unfavorable in 3.

No correlation was found between the post-extraction course and the mean period of BP administration in extraction cases. Correlation between the post-extraction evaluation and the mean BP dose was evaluated for cases treated with a second-generation BP, the most frequently-used BP type. In those cases, the mean BP dose was  $2,864.6 \pm 1,853.3$  mg in the good progress group,  $4,946.1 \pm 4,449.6$  mg in the protracted cure group, and  $6,160 \pm 5,213.5$  mg in the unfavorable progress group. The dose was significantly higher in the unfavorable group than in the protracted group. BP administration was restarted in 22 cases with no subsequent problems.

This study showed no correlation between non-dosing period and extraction prognosis, but the results suggested a correlation between the total BP dose and the prognosis. Therefore, there may be a relationship between BP dose and post-extraction cure. The timing for BP re-administration also needs further study in the future.

Key words: bisphosphonate, tooth extraction, wound healing failure at tooth socket, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ

## 緒 言

ビスフォスフォネート製剤 (bisphosphonate; BP 製剤) は強力な骨吸収抑制作用を有する薬剤であり、近年、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や多発性骨髄腫、転移性乳癌、転移性前立腺癌などに伴う骨痛や病的骨折などの骨関連事象、および骨粗鬆症の治療薬として広く用いられている<sup>1)</sup>。なかでも経口 BP 製剤は、全世界で1億9千万人に処方されている<sup>1)</sup>。

しかし、2003年の Marx<sup>2)</sup>の報告以降、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw; BRONJ) の発生が重大な問題となっている。現在までに、欧米を中心に2500例以上報告されており<sup>3)</sup>、その投与方法は静脈内投与がほとんどであるが、経口薬においても頻度は少ないものの発症することが報告されている<sup>4)</sup>。

そこで、本学歯学部附属病院歯科口腔外科を来院した BP 製剤投与患者について臨床的検討を加え、若干の知見を得たので、その概要を報告する。

## 対象・方法

2007年3月から2009年2月までの2年間に当科を受診した BP 製剤投与患者60名を検討の対象とした。なお、以下の項目は、重複もあるため、BP 製剤投与患者延べ数は症例で、口腔疾患述べ数は件で対応しました。

これらの患者について、性別、年齢、BP 製剤の薬剤名とその投与方法、投与期間および総投与量、BP



図1 抜歯2か月後の治癒遅延判断例  
(抜歯創 (矢印) に陥凹を認める)

表1 拔牙後経過評価基準

経過良好：4週目の治癒状態良好

治癒遅延：良好でない

経過不良：4週間後の骨露出等を認める

製剤を投与された原因疾患、当科来院理由の口腔疾患、当科で行った歯科治療およびその予後、歯科治療に先立つBP製剤の休薬期間に関して、臨床統計的検討を行った。なお、拔牙窩の上皮被覆の終了は拔牙後はほぼ4週目に完了するとされるため<sup>5)</sup>、本検討では拔牙後経過の評価は拔牙後4週目の拔牙窩の治癒状態で判定し、拔牙窩が上皮化しており陥凹が軽度のものを経過良好、拔牙窩の上皮化の遅延や著しい陥凹を認めるもの（図1）を治癒遅延、骨露出等を認めるものを経過不良と判定した（表1）。なお、BRONJを認めた症例ではポジションペーパーに準じて分類した<sup>1)</sup>。

なお、統計処理はExcelの統計ソフトを使用し、t検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

## 結 果

対象とした患者の初診時の年齢は37～92歳、平均

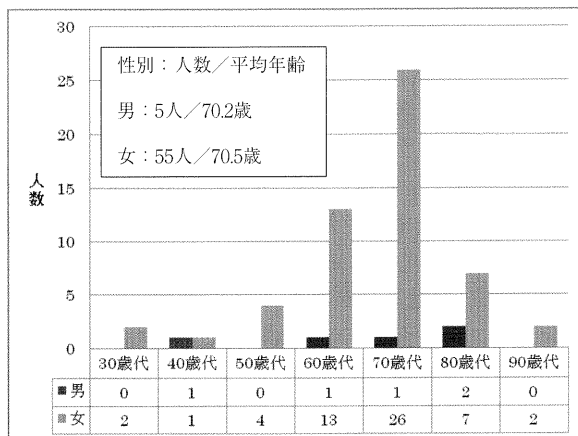


図2 対象患者の年齢分布

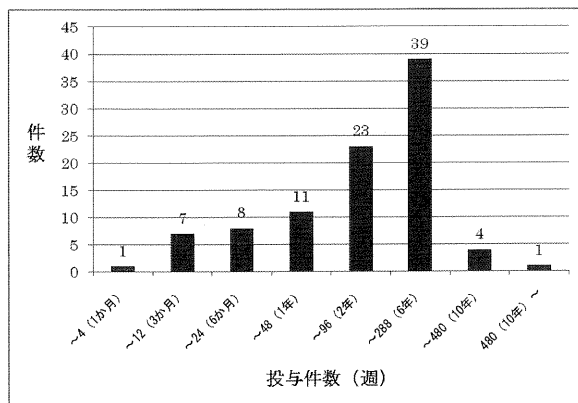


図3 全症例のBP製剤投与期間と件数

70.5歳で、10歳毎に区切った場合、最も多い年代は、70歳代であった。性別は男性5名、女性55名の計60名で、女性が約92%を占めていた（図2）。なお、同一患者で時期を異にして拔牙等の歯科治療をした場合は別々の症例として数え、計67症例での検討を行った。

全患者のBP製剤の投与期間は、2週間から最長10年間で、 $32.1 \pm 28.3$ か月（平均±標準偏差）であった（図3）。また、当科で拔牙を施行した症例では、 $33.1 \pm 30.4$ か月で、全患者と比べて差異は認めなかった。

投与を受けていたBP製剤の注射薬と内服薬の内訳は、注射薬2症例、内服薬64症例で、注射薬と内服薬の重複症例はなかった。内服薬投与症例64症例の内訳は、一部薬剤変更による重複例を含むが、第1世代のエチドロン酸2ナトリウム；ダイドロネル<sup>®</sup>1症例、第2世代のアレンドロン酸ナトリウム水和物；ボナロン<sup>®</sup>29症例およびフォサマック<sup>®</sup>17症例、第3世代のリセドロン酸ナトリウム水和物；ベネット<sup>®</sup>11症例およびアクトネル<sup>®</sup>6症例であった（図4）。

BP製剤が投与されていた原因疾患の内訳は、骨粗鬆症51名、関節リウマチ6名、悪性腫瘍の骨転移2名、骨形成不全の1名であった（図5）。

当院来院の理由となった口腔疾患は、根尖性歯周炎

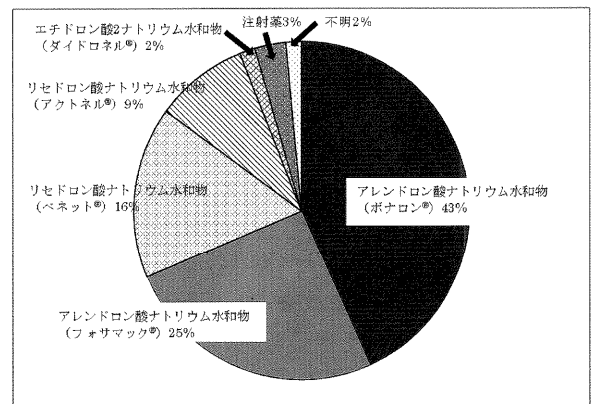


図4 60名で使用されていたBP製剤（重複有り）

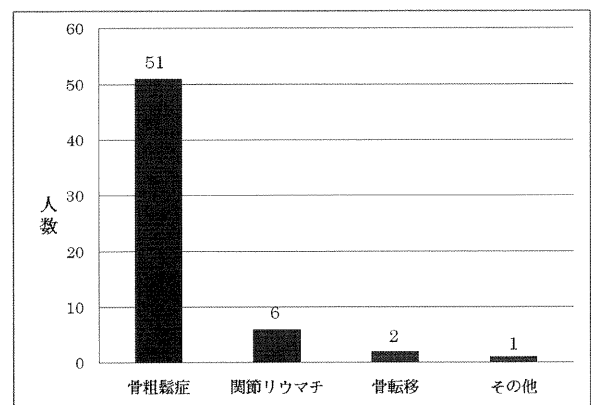


図5 BP製剤投与患者の原因疾患

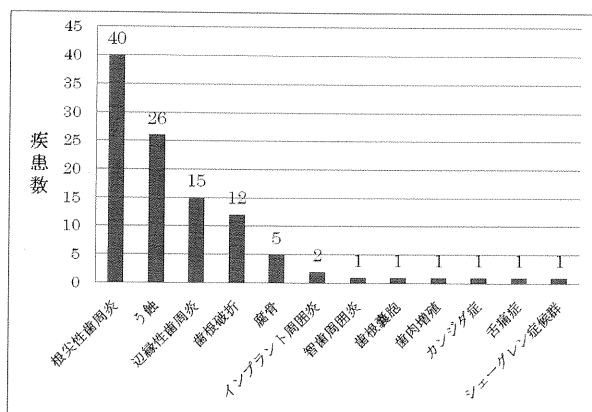


図6 口腔疾患延べ件数 (106件)

表2 抜歯後に腐骨を認めた3症例延べ4件

症例	投与 BP 製剤名	当科での処置	予後
1	アレンドロン酸ナトリウム水和物 (ボナロン®)	BP 製剤休薬・腐骨除去	緩解
2	リセドロン酸ナトリウム水和物 (ベネット®)	BP 製剤内服下で抜歯、腐骨除去	良好
3	インカドロン酸2ナトリウム水和物 (ビスフォナール®)	BP 製剤中止し、保存的治療	不良
4	アレンドロン酸ナトリウム水和物 (ボナロン®)	BP 製剤休薬・腐骨除去	良好

注：症例3は抜歯後にBP製剤を開始。症例4は歯の自然脱落。

40件と最も多く、う蝕26件、辺縁性歯周炎15件、歯根破折12件等と続き、計106件であった(図6)。その中には、抜歯後あるいは歯の自然脱落后に骨露出していた4件を含み、BRONJと診断した(表2)。

来院時にBRONJと診断した4症例の詳細は次の通りであった。第1症例は、関節リウマチと骨粗鬆症の診断で内服のアレンドロン酸ナトリウム水和物(ボナロン®)(5mg/日)を内服していた。かかりつけ医で7の根尖性歯周炎の診断にてBP製剤内服継続下で抜歯を受け、2か月後、左側下顎骨に痛みと腫れを伴った腐骨形成を認め、当科の紹介を受け来院した。BRONJステージ2と診断し、BP製剤休薬と抗菌薬投与で消炎を図り腐骨除去したところ症状が改善した。

第2症例は、骨粗鬆症のためリセドロン酸ナトリウム水和物(ベネット®)(2.5mg/日)内服していた。当科初診時に、6部に腐骨形成と同部に一致した右側頬部に外歯瘻を認めステージ3と診断した。早急に症状を改善することを目的に、BP製剤内服継続下に当院で外歯瘻の原因歯である6を抜歯し、遊離腐骨を除去した結果、症状の消失をみた。

第3症例は、乳癌の骨転移に対しBP製剤投与が計画されたため、他院にてBP製剤投与前に76抜歯が

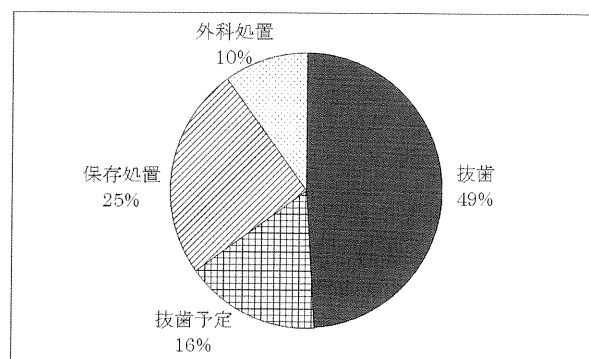


図7 当科で行われた治療 (総数106件)

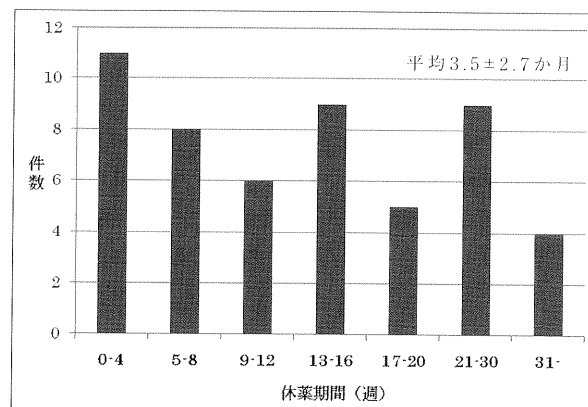


図8 BP製剤休薬期間と件数

施行された。抜歯2か月目にインカドロン酸2ナトリウム(ビスフォナール®)注射投与を受けたところ、BP製剤静注投与2か月後に76部に骨露出を生じ、疼痛を主訴に紹介来院された。BRONJステージ2と診断し、消炎を中心とする保存的治療を行った。

第4症例は、糖尿病があり、関節リウマチを理由に、アレンドロン酸ナトリウム水和物(ボナロン®)(5mg/日)の内服投与を受けていた。4が自然脱落し、かかりつけ歯科を受診したところ、同部の骨露出を指摘され、当科を紹介された。当科初診時、骨露出は認めるものの疼痛や排膿は認めなかったためBRONJステージ1と診断した。BP製剤の内服を3週間休薬後、腐骨除去したところ症状は改善した。

60名の治療内容(106件)の内訳は、抜歯が52件、抜歯予定で待機中の症例は17件、歯冠修復など26件、歯石除去5件、腐骨除去3件、嚢胞摘出1件、歯肉切除術1件、歯周外科手術1件であった(図7)。

当科ではBP製剤内服患者に抜歯を行う場合、術前のBP製剤休薬期間を3か月設けることを原則としている。しかし、局所症状や種々の事情により術前のBP製剤休薬期間を原則通りに行うことはできず、症例により差が生じた。抜歯前のBP製剤休薬期間を4週間毎に区切った場合、最も多かったのが0-4週間以下

表3 当科での抜歯52件で経過観察が可能であった50件の抜歯後経過

経過	件数 (%)
経過良好	23 (46)
治癒遅延	24 (48)
経過不良	13 (16)
計	50 (100)

表4 抜歯後に骨露出を認めた2症例3件(4週目の評価)

部位	骨削除	挿入物	創	BP 製剤 総投与量	抗血栓薬
上7	なし	酸化セルロース (サージセル <sup>®</sup> )	閉鎖	140mg	あり
上2	なし	なし	開放	9170mg	あり
上7	あり	ゼラチン貼付剤 (スポンゼル <sup>®</sup> )	閉鎖	9170mg	あり

注：8週目に骨露出は消失。

で11件、次は16週間以下と30週間以下で9件であり、平均 $3.5 \pm 2.7$ か月であった(図8)。

当科で行った抜歯52件のうち、経過観察が可能であったものは50件であり、術後経過観察期間は4～50週間で、 $5.0 \pm 2.9$ か月であった。術後4週目で行った抜歯後経過の評価は、経過良好が23件(46%)、治癒遅延が24件(48%)であった(表3)。

経過不良が3件(1症例で2件)であり、経過不良例では抜歯窩に骨露出を認めた。それらの詳細は以下の通りであった。第1件目は骨粗鬆症の治療のためリセドロン酸ナトリウム水和物(アクトネル<sup>®</sup>)(17.5mg/週)を2か月前から服用中であつたので休薬期間を12週間設けたのち、上7を抜歯したところ、抜歯窩が上皮化せず骨露出した。第2、3件目は同一症例であり、骨粗鬆症治療のためアレンドロン酸ナトリウム水和物(ボナロン<sup>®</sup>)(5mg/日)を5年6か月服用していた。休薬なしで上27を同日に抜歯したところ、抜歯窩が上皮化せず骨露出し、消炎療法により抜歯後8週目には2部位とも上皮化を認めた(表4)。

抜歯後経過の評価と平均BP製剤投与量の関係についての検討は使用頻度の高い第2世代のBP製剤についてのみ検討した。抜歯後経過の経過良好群では、BP製剤投与量が $2864.6 \pm 1853.3$ mgであり、治癒遅延群では $4946.1 \pm 4449.6$ mg、経過不良群では $6160 \pm 5213.5$ mgであった。各群間のBP製剤投与量についてt検定を行ったところ、経過不良例の投与量が治癒遅延例より有意( $p < 0.01$ )に多かった。

なお、BP製剤休薬期間を設けて抜歯を行った際のBP製剤再開時期を当科では定めておらず、医科主治医の指示で22件では4週から47週、平均 $4.3 \pm 0.6$ か月

に再開されていたが、それ以外では薬剤変更または中止となっていた。また、BP製剤再開症例ではその後特に異常を認めなかった。

## 考 察

BP製剤の作用機序に関しては、1969年にFleischらがラットの骨粗鬆症をBP製剤が阻止することを初めて報告した。体内に入ったBP製剤はピロリン酸の類似体として代謝されることなく骨組織に吸収され、破骨細胞に取り込まれること<sup>6)</sup>で効果を示すとされているが、正確なところは未だ不明である。BP製剤は生体内で分解されにくいため、化学的には10年以上骨に残留していると言われている<sup>7)</sup>。したがって、どのくらいまでBP製剤の影響を考える必要があるかという問題が生じる。

2003年のMarx<sup>2)</sup>の報告以降、BRONJの発生が重大な問題となり、近年では、欧米を中心に2500症例以上報告<sup>3)</sup>され、発生頻度は少ないものの経口薬においても発症する<sup>4)</sup>。その多くは抜歯、歯周組織、歯科用インプラントなどの歯科治療を契機として発症する。BRONJの発生機序として未だ明らかではないが、BP製剤を吸収した破骨細胞がアポトーシスに陥るため正常な骨代謝回転に必要な骨吸収過程が障害されるとする説<sup>8-10)</sup>などがあるが、最近では骨代謝に関与する破骨細胞の他に、骨芽細胞、内皮細胞、口腔粘膜上皮細胞にBP製剤は関与していると指摘されている<sup>11)</sup>。ゾレドロン酸は血清中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の発現を減弱させることによる抗血管新生作用を有することも示されている<sup>12)</sup>。

BRONJに関しては、平均発症時期は経口アレドロン酸24～36か月であるのに対し、BP製剤静注薬での平均発症時期はパミドロン酸で14～24か月、ゾレドロン酸で9～12か月など、静注薬では短期間に発症すると指摘されている<sup>13)</sup>。BRONJに占めるBP製剤の割合は、約94%が静注薬であるパミドロン酸およびゾレドロン酸で、経口薬であるアレドロン酸はわずかに2.5～5%であったという指摘がある<sup>13)</sup>。またBRONJ発症のリスクファクターのうち最も重要であるのはBP製剤の投与期間である<sup>14)</sup>。さらに歯科的には、抜歯や骨組織に及ぶ外科処置、義歯による褥瘡、口腔内感染巣、口腔衛生状態不良などがリスクファクターとして挙げられる<sup>7)</sup>。

BRONJの発症について、毎週経口用アレドロン酸を投与されている骨粗鬆症患者2260～8470人に1人(0.01～0.04%)で平均総投与量は9060mgであった。さらに抜歯を行った場合296～1,130人に1人(0.09～0.34%)<sup>15)</sup>と約10倍に増加する。注射BP製剤では87

～114人に1人(6.67～9.1%)であり<sup>15)</sup>、経口投与の20～100倍となる。この顎骨壊死が生じる頻度の差は、注射投与では50%以上のBP製剤が骨に吸収されるのに対し、経口投与ではBP製剤の消化器からの吸収が1%以下である<sup>16)</sup>ことによるものと推察される。

Marxら<sup>17)</sup>は、経口BP製剤による顎骨壊死30例の分析では、28例がアレンドロネート(70mg/週)90%かりセドロネート(35mg/週)10%が投与されており、ほとんどが下顎骨に発症していた。発症誘因とし、抜歯40%、インプラント6.7%であったが、明らかな誘因がないものも50%に認められている。さらに3年以上のBP製剤投与で発症しており、投与期間が長くなるにつれて骨露出面積が大きくなったと述べている。BP製剤を評価するのに、BP製剤総投与量が適切であるのか、投与期間が参考となるのかに関しては、評価し難かった。今回の検討では、BP製剤総投与量と抜歯後経過に関して増加とともに経過の悪化が見られたことは、症例を増やして今後も興味深く検討する余地があると考ええる。

臨床的には、骨がなんらかの原因で口腔内あるいは口腔外に露出して壊死した後、2次感染を生じて疼痛、粘膜・皮膚の発赤や腫脹、粘膜や皮膚の瘻孔、下唇の知覚障害、歯の動揺などが生じるといわれている<sup>8,18-19)</sup>。外来などでのBP製剤服用患者では顎骨の口腔内あるいは口腔外への露出に注目してゆく必要がある。

歯科治療の重要性について、本検討では歯科治療とBRONJの発生との関連は指摘できなかった。当科での口腔疾患では、根尖性歯周炎とう蝕が62%と多くみられたことから、BP製剤投与前に患者の根尖性歯周炎とう蝕症に特に配慮する必要があると考えられた。BRONJのリスクファクターについては、BP製剤のリスクファクターや、局所、全身、先天およびその他のリスクファクターがあると指摘されている<sup>20)</sup>。局所では、BP製剤投与予定患者では口腔ケアと感染防止が重要であると考察している<sup>21)</sup>。感染を伴う治療対象歯が抜歯の適応となりBRONJの発症に繋がるので、BP製剤投与予定あるいは投与患者での抜歯以外の歯科治療も重要であることが強調されている<sup>22,23)</sup>。

BP製剤服用患者での口腔外科的処置で頻度が高いと考えられる抜歯についても注意深い検討が必要と思われる。BP製剤投与患者における口腔外科処置と休薬期間については、2008年日本口腔外科学会での基準では3か月とされている<sup>24)</sup>。他院抜歯後に腐骨形成症例が1件見られたので、休薬期間については症例を重ねて検討する余地があると考えられたが、当院で行った抜歯症例52件のうち観察可能な50件では休薬0～45

週であり、休薬期間の長さと腐骨形成等との関連は見られなかったが、治癒遅延が48%、治癒不全が6%に見られたことは注目される。また、BP製剤投与された症例で局所止血剤である酸化セルロースの局所応用はBRONJの発症に影響しないことが推測される<sup>25)</sup>ことから抜歯時の創傷処置に配慮すべきであろう。室井ら<sup>21)</sup>は、経口BP製剤を服用している患者に対する抜歯後の治癒経過について、抜歯後1週後の経過観察時に、抜歯窩が肉芽で覆われ骨面の露出がなく、抜歯部に疼痛がない状態を治癒良好とし、Blumのドライソケットの定義<sup>26)</sup>に基づき、抜歯後1週経過後も骨露出を認める症例、もしくは骨面の露出はないが抜歯部に疼痛を認めるものを治癒遅延としていた。そこで本研究では抜歯後1か月に評価したが、さらに検討が必要であろうと考えている。さらに、経口BP製剤を服用している患者に対する抜歯後の治癒遅延率から、リスク因子としてステロイドを併用が治癒遅延を示唆していることの指摘<sup>21)</sup>があり、注目すべきであろう。

これまで、抜歯の指標の指摘はなかったが、BP製剤休薬の指標として測定した血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの検討が今後指標となりうる可能性を示唆している<sup>27)</sup>ことは注目される。

抜歯の再開時期については、抜歯後のBP製剤の再開時期について、当科ではBP製剤処方医と対診後に個々の症例に合わせて対応しているが、今後の検討が必要と考えられる。

## 結 語

1. 2007年3月から2009年2月までの2年間に当科におけるBP製剤投与患者60名での治療に関して臨床統計的検討を行った。
2. 休薬期間と口腔外科処置に関して一定の結論に至らなかった。
3. 特に抜歯後の治癒では、一定の傾向を見出せなかった。
4. BP製剤投与期間と抜歯後経過との関連を推察する可能性は見出せなかった。
5. BP製剤総投与量と抜歯の予後とは関連の可能性が示唆された。
6. 通常の抜歯とは異なり、抜歯例の48%で抜歯後の上皮化が遅延傾向となり易いことが分かった。

## 謝 辞

本検討に際して御協力を頂きました朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野の諸氏に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE and Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *Aust Endod J*. 2009 ; 35 : 119-130.
- 2) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 ; 61 : 1115-1117.
- 3) Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA*. 2006 ; 295 : 2833-2836.
- 4) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M and Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis /osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 ; 63 : 1567-1575.
- 5) 野間弘康, 金子讓; 野間弘康, 金子讓編. カラーアトラス 抜歯の臨床. 1版. 東京: 医歯薬出版; 2002 : 49-56.
- 6) Fleisch H, Russell RG, Simpson B and Mühlbauer RC. Prevention by a diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats. *Nature*. 1969 ; 223 : 211-212.
- 7) Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA and Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005 ; 136 : 1658-1668.
- 8) 小澤知倫, 松井義郎, 渡貫圭, 古瀬智理, 廣田誠, 青木伸二郎, 茂木敏雄, 藤内祝. ビスフォスフォネート投与により生じた下顎骨壊死の1例. 日口外誌. 2008 ; 54 : 261-265.
- 9) Rodan GA and Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest*. 1996 ; 97 : 2692-2696.
- 10) Van Beek ER, Löwik CW and Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone*. 2002 ; 30 : 64-70.
- 11) Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, Yatani H and Yoneda T. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab*. 2010 ; 28 : 165-175.
- 12) Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massaccesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M and Tonini G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modification of circulating angiogenic factor in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003; 9 : 2893-2897.
- 13) 浦出雅裕. ビスフォスフォネート治療による顎骨壊死発症の現状. 日口外誌. 2010 ; 56 : 292-297.
- 14) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E and Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 : 8580-8587.
- 15) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B and Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:415-423.
- 16) Ezra A and Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000 ; 42 : 175-195.
- 17) Marx RE, Cillo JE Jr and Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factor, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 ; 65 : 2397-2410.
- 18) Hellstein JW and Marek CL. Bisphosphonate osteonecrosis (bis-phossy jaw) : is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:682-689.
- 19) Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, Rosenqvist K, Smith I, Ottestad L, Legault S, Pajunen M, Nevantaus A, Männistö E, Suovuori A, Atula S, Nevalainen J and Pylkkänen L. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20:3219-3224.
- 20) 米田俊之. ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の病態とそのマネジメント. 日口外誌. 2010 ; 56 : 286-291.
- 21) 室井悠里, 中嶋正博, 正重裕一, 濱田裕之, 濱田真智, 赤峯勇哲, 覚道健治. 経口ビスフォスフォネート製剤服用患者の抜歯創治癒経過に関する臨床的検討. 日口外誌. 2011 ; 57 : 452-458.
- 22) 田中徳昭, 岸本裕充, 高岡一樹, 橋谷進, 櫻井一成, 浦出雅裕. ビスフォスフォネートに関連したと考えられる下顎骨壊死の2例. 日口外誌. 2007 ; 53 : 392-396.
- 23) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, Toth B, Damato K and Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006; 2 : 7-14.
- 24) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi

- S. Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T and Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:365-383.
- 25) 森本佳成, 米田卓平, 瀧邦高, 花本博, 杉村光隆, 丹羽均. ビスフォスフォネート製剤を服用する循環器疾患患者における抜歯の検討. 有病者歯科医療. 2010;19:111-116.
- 26) Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:309-317.
- 27) 関根浄治, 石橋浩晃. 骨粗鬆症患者におけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死の予防・治療指針の確立. *Osteoporosis Jpn.* 2012;20:447-453.
-