

歯科トピックス

『続・骨粗鬆症と歯科』

愛知三の丸クリニック 歯科部長 原 康司

●はじめに

平成28年10月号の当コラムで「骨粗鬆症と歯科」というテーマを取り上げた中で、骨粗鬆治療薬の一つであるビスホスホネート（BP）製剤を一定期間使用中に抜歯などの顎骨への侵襲的歯科治療により顎骨壊死が発症するリスクがあるため、休薬するなど注意が必要ということを記述しました。それは、“BP関連顎骨壊死検討委員会”が2010年にまとめた「ポジションペーパー（PP）」の改訂追補2012年版を基にしましたが、その後2016年7月に「顎骨壊死検討委員会PP 2016」へと改訂されたことが公表されました。これは、顎骨侵襲的歯科治療時の対応などいくつかの変更を伴う内容を含むため、今回は最新の情報をまとめてお伝えしたいと思います。

●超高齢社会と骨粗鬆症

最新の日本人平均寿命は、2016年男性80.98歳・女性87.14歳と発表されました。男女とも香港に次いで世界2位の長寿です。ただ、喜んでばかりもいられません。少子高齢化により、わが国では2005年には高齢化率〔65歳以上の高齢者人口（老年人口）が総人口に占める割合〕で世界一と

なり、2007年には21.5%に達して世界初の超高齢社会に突入したとされ、直近の高齢化率は27.3%で高齢者人口は3,459万人にのぼり過去最高値を示しています。これにより、高齢者の医療・介護費用の負担問題や増え続ける高齢者の健康寿命（日常的・継続的な医療・介護に依存しないで、自分の心身で生命維持し、自立した生活ができる生存期間のこと）の延伸と健全な老化を図ることが最大の課題となっているようです。

（図1）のように、日本人の健康寿命は平均寿命に比し男性で約10年、女性で13年短いとされ、寿命が変化してもこの差はあまり変化がないようです。つまり、この期間は何らかの問題を抱え快適な生活が送れないことを意味します。そして、わが国における要支援・要介護の原因疾患の第一位が運動器の障害であり、従って運動器の障害の一つである骨粗鬆性骨折を抑制することが健康寿命の延伸に寄与するといえるようです。



骨粗鬆症には原発性と続発性があり、原発性の代表は閉経後骨粗鬆症であり、エストロゲン欠乏による骨吸収の亢進が主たる原因とされます。男性の原発性骨粗鬆症や続発性の一つであるステロイド性骨粗鬆症では骨形成の低下が主たる原因とされます。いずれにしても、(図2)に示すような種々の要因により骨密度低下と骨質劣化が誘導され骨強度が低下し骨粗鬆症に至ると考えられています。

骨粗鬆症に伴う骨折中、椎体骨折が最も高頻度で、閉経直後より徐々に発生が増加する一方、大腿骨近位部骨折は70歳以降に発生が増加するそうです(図3)。これらの骨折は寝たきりにつながるとともに、いずれも年齢で調整するとほぼ同程度に生命予後を悪化させています(図4)。そのため、整形外科分野では「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」の“診断基準”と“薬物治療開始基準”に沿って骨粗鬆症の診断をくだし、必要があれば積極的に薬物治療をするのが現状のようです。

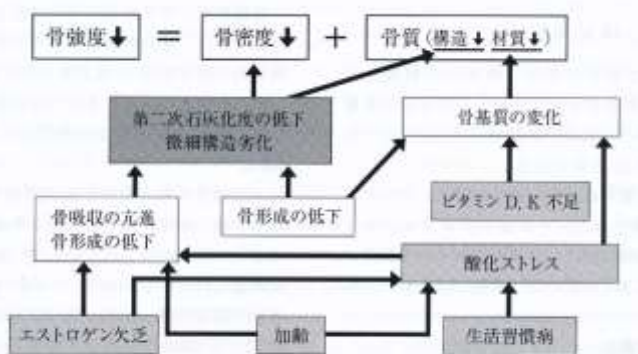


図2 骨粗鬆症の成因

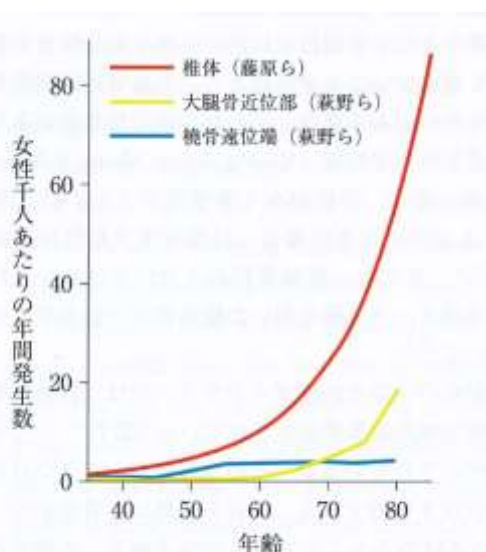


図3 日本人閉経後女性における年齢別骨折発生

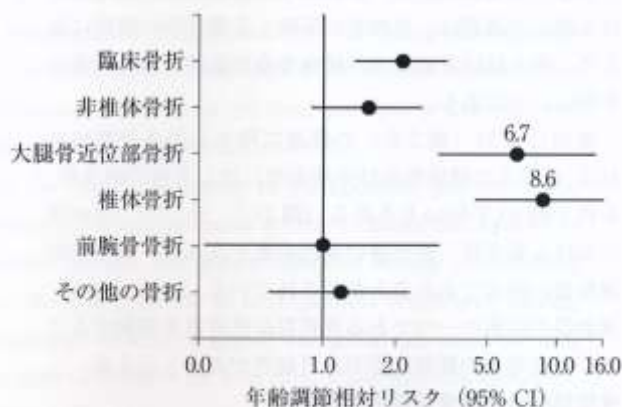


図4 臨床骨折による死亡率増加 (右方ほどリスクが増加することを示す)

●骨粗鬆症治療薬

骨粗鬆症治療薬には、多くのものがあります。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」では骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧(表1)が示されており、この評価は原発性骨粗鬆症に関する評価とされるも、実際には閉経後骨粗鬆症に関する評価が主体となっているそうです。これによると、骨密度上昇を得られる薬剤は多くありますが、骨折抑制効果まで考慮すると、エビデンス(科学的根拠)の確かなものはビスホスホネート製剤の一部と抗RANKL抗体薬のみとなり、骨粗鬆症患者の多くにこれらの薬剤が使用される現状も納得できます。実際の薬剤選択に当たっては、ガイドラインの中で勧められる薬剤選択や(図5)のような選択基準に基づいておこなわれているようです。

表1 【骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧】

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折	商品名
カルシウム系	レ-アスバラボン酸カルシウム	B	B	B	C	アスバラCA
	リン酸水素カルシウム	B	B	B	C	リン酸水素カルシウム水和物
女性ホルモン系	結合型エストロゲン (#1)	A	A	A	A	アレマリン
	エストラジオール	A	B	B	C	エストラーナ、ジュリナ
	エストリオール	C	C	C	C	エストリール、ホーリン
活性型ビタミンD3系	アルファカルシドール	B	B	B	C	アルファロール、ワンアルファ
	カルシトリオール	B	B	B	C	ロカルトロール
ビタミンK2系	エルテカルシトール	A	A	B	C	エチロール
	メナテトレンオン	B	B	B	C	グラケウ
ビスホスホネート系	エチドロネート	A	B	C	C	ゲイドロネル
	アレンドロネート	A	A	A	A	フォサマック、オネロン
	リセドロネート	A	A	A	A	アクトネル、ペネット
	ミノドロネート	A	A	C	C	ボノテオ、リカルボン
	イバンドロネート	A	A	B	C	ボンビバ
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C	エビスタ
	バゼドキシフェン	A	A	B	C	ビビアント
カルシトニン系 (#2)	エルカトニン	B	B	C	C	エルシトニン
	サケカルシトニン	B	B	C	C	カルシトラン
甲状腺ホルモン系	テリパラチド (遺伝子組換え)	A	A	A	C	フォルテオ
抗RANKL抗体薬	デリパラチド誘導体	A	A	C	C	デリボン
	デノスマブ	A	A	A	A	プラリア
その他の薬物	イプリフラボン	C	C	C	C	オステゲン
	蛋白質化ホルモン薬	C	C	C	C	アリモラン

(#1) 骨粗鬆症は保護作用なし、疼痛を改善する【A】

【有効性の評価 (A,B,C)】	
骨密度上昇効果	骨折発生抑制効果
A: 上昇効果がある	A: 抑制する
B: 上昇するとの確信がある	B: 抑制するとの確信がある
C: 上昇するとの確信はない	C: 抑制するとの確信はない

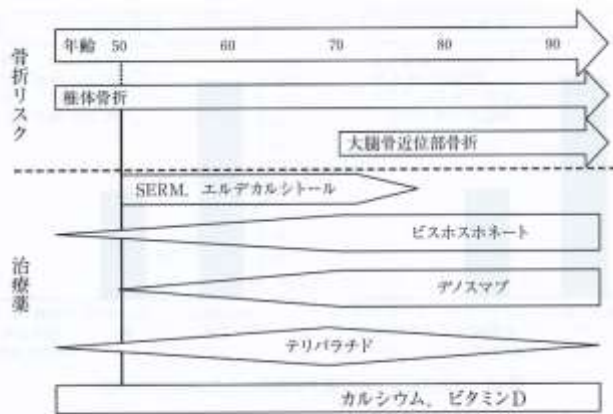


図5 各年齢、骨折種からみた治療薬の選択

●ビスホスホネート (BP) 製剤と顎骨壊死

BP 製剤は破骨細胞を抑制することにより骨吸収を阻害する薬剤です。BP 製剤を投与されている患者が抜歯などの侵襲的な歯科治療を受けた後に顎骨壊死が発生し、その顎骨壊死と BP 製剤の関連性を示唆する報告がなされるようになりました。この顎骨壊死に関しては、「ビスホスホネート関連顎骨壊死：BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw)」と呼ばれ、発生機序が未だに不明であり、予防法・対処法も確立されていないのが現実です。そこで、「BP 関連顎骨壊死検討委員会」が「ポジションペーパー」をまとめ一定の指針となりました。

●ポジションペーパー (PP) 改訂の背景

今回の改定の背景として、骨粗鬆症やがんの骨転移による骨病変の新たな治療薬として抗 RANKL 抗体薬であるデノスマブが用いられるようになったという点があります。これは RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) に対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤であり、BP 製剤とは異なる機序で破骨細胞による骨吸収を抑制します。半減期が 1 か月前後と短く、また BP のように骨に沈着・残留しないこと、破骨細胞にアポトーシスを誘導しないなどの違いがあることから、当初デノスマブ投与患者には顎骨壊死は発生しないと期待されていました。しかし、実際にはこの投与患者にも、BP 製剤投与患者と同様の「デノスマブ関連顎骨壊死：DRONJ (denosumab-related ONJ)」が、ほぼ同じ頻度で発生することが判明したので

す。そのため、BP 製剤に関連する顎骨壊死と、デノスマブ製剤に関連する顎骨壊死の双方を包括した「骨吸収抑制薬剤関連顎骨壊死：ARONJ (Anti-resorptive agents-related ONJ)」という名称が使われるようになってきています。

また、「PP 2012」発刊後、侵襲的歯科治療の際は3か月の休薬が必要という部分だけが一人歩きし、BP 製剤服用患者の歯科医療に混乱を招き“顎骨壊死難民”を多く創り出し、結果的に顎骨壊死が増加するという皮肉な結果となったこともあげられます。(図6)

さらに、BP 製剤も日々進化し当初、毎日服用のものから週に 1 回、4 週や月に 1 回の服用法でよい製剤が現れ、今では点滴注射剤ではありませんが、年 1 回の投与でよいものまで現れ、休薬するタイミングについてはその意義が曖昧になってきたこともあります。

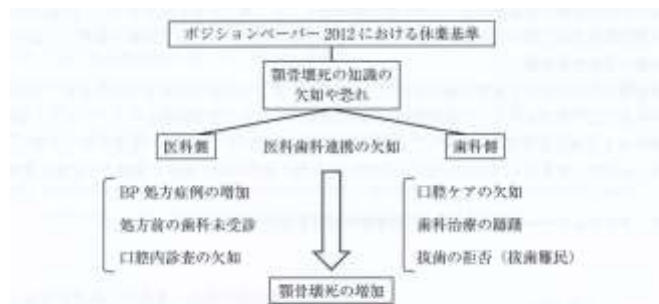


図6 わが国での顎骨壊死増加の原因
ポジションペーパー 2012 の誤解と医療と歯科の連携不足が ARONJ 発生増加に関与した。

●「ポジションペーパー 2016」の主な変更点

主な変更点は(表2)に示したとおりですが、骨粗鬆治療のためBP製剤かデノスマブを服用中で歯科治療を受ける方に関係する項目だけを整理し記述します。

- 1) 抜歯などの侵襲的歯科治療前に BP 製剤の休薬を積極的に支持する根拠には欠ける。
- 2) 顎骨壊死を予防するためには、徹底した感染予防対策が必要である。
- 3) 骨吸収抑制薬投与患者への歯科治療は、基本的には休薬を行わず、侵襲は最小限に抑える。
- 4) 侵襲的治療後の休薬については、医師と歯科医師が連携し、最適と考えられる判断を下す。

また、顎骨壊死発生頻度については、「患者10万人あたりの発生率は経口投与で1.04~69人、静脈投与で0~90人とされ、発生率は0.001~0.01%であり、一般集団の0.001%と同等か、ごくわずかに高いと推定されている。デノスマブでは、患者10万人あたりの発生率は0~30.2人とされている。」となりました。

ここで、一番の関心事はやはり侵襲的歯科処置の可否と休薬の問題だろうと思います。歯科処置については、不必要な処置や急がない処置は避けるべきですが、理由のある抜歯、つまり歯槽膿漏や根尖に病巣がある歯は放置すれば、それに起因する顎骨壊死発生リスクとなるため必要です。骨吸収抑制薬の休薬に関しては、現在もコンセンサスが得られていない状況です。米国口腔顎顔面外科学会は骨吸収抑制薬投与を4年以上受けている場合、あるいは顎骨壊死のリスク因子(図7)を有する骨粗鬆症患者の抜歯を行う場合には、骨折

リスクを含めた全身状態が許容すれば2か月前後骨吸収抑制薬の休薬について処方医と協議、検討することを提唱しています。

●おわりに

骨吸収抑制薬と顎骨壊死については、未解明、不確定な部分も多く今後の課題と考えられます。

骨吸収抑制薬投与中における抜歯に関しては、医師は発現頻度の低さから、薬剤の有用性が高く、投与を優先すべきであると考えている場合が多く(図8、9)、一方、顎骨壊死を認知、経験している歯科医師は発生リスクを恐れ、薬剤の有用性を低く考えていることが多く、まだまだ医科、歯科との間でコンセンサスが得られていません。そのために、要抜歯の歯が放置されているという問題もあります。

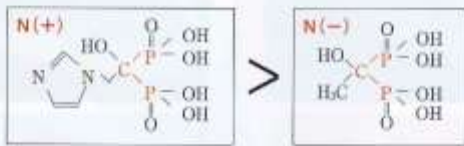
骨粗鬆症で骨吸収抑制薬を服用中の方が留意することは、ビスホスホネート製剤やデノスマブは顎骨壊死を起こす恐ろしい薬と思い込み、投与を拒否・中断しないこと。歯科受診の際は、骨吸収抑制薬を服用中であることを伝えること。歯科治療や休薬については、医師と歯科医師の連携による判断に委ねること。むし歯や歯周病を放置すると顎骨壊死のリスクが高まるので、日頃の口腔衛生を心がけ、歯科定期健診を受けること。などで

表2 ポジションペーパー 2012年版から2016年版への主な変更点

ポジションペーパー 2012	ポジションペーパー 2016
BRONJ	ARONJ (骨吸収抑制薬関連顎骨壊死) ビスホスホネート製剤にデノスマブを加える
視診による病骨確認	ブローベによる確認
顎骨壊死の診断	医療従事者が行う
BRONJ 発生数は欧米に似る	日本口腔外科学会の実態調査を引用
発症は注射薬が多い	経口薬も注射薬と同様な発症
口腔衛生管理が必要	加えて適切な歯科治療の実施
経口投与3年以上	経口投与4年以上がタイムポイント
休薬3か月	休薬3か月
骨折のリスク	「全身状態が許すならば」
局所的危険因子	過剰な咬合力を加える
BP 製剤休薬のプロローグ	断絶
医科歯科協議が必要	医科歯科連携の必要性を強調

1) 薬剤に関する因子

- ・悪性腫瘍患者 > 骨粗鬆症患者
- ・薬剤の投与量・投与期間
経口BP製剤4年以上服用の場合は注意
(2014年 米国口腔顎顔面外科学会のポジションペーパー)
- ・常含有BP > 薬素非含有BP



ゾレドロネート (>10,000) エチドロネート (1)
(骨吸収抑制作用・効力比)

2) 全身因子

副腎皮質ステロイド療法、血管新生阻害薬の併用、糖化学療法、ホルモン療法、糖尿病、喫煙、飲酒、高齢者、腎透析、貧血など

3) 遺伝的因子

4) 局所的因子

- (1) 歯科外科処置
抜歯、歯科インプラントの埋入および除去術、
口蓋および舌側骨隆起切除術、
歯周外科処置など
- (2) 不良な口腔環境
う蝕、歯周病、根尖性歯周炎、口腔衛生状態の不良
義歯不適合による褥瘡性潰瘍など

図7 ARONJのリスク因子

骨粗鬆症患者における BP 治療のメリット > BRONJのリスク

- ・腰痛部痛改善 ... QOLの改善
- ・脊椎・大腿骨近位骨折予防 ... 骨折のための介護や手術にかかる医療費の抑制
- ・費用対効果 ... 骨折のための介護や手術にかかる医療費の抑制
- ・死亡率減少 ... BP 経口薬治療による大腿骨近位骨折後の死亡率の有意な減少

図8 BRONJに対する医師の見解

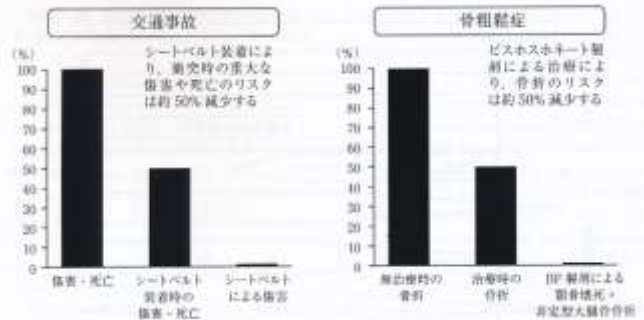


図9 ベネフィットとリスクの関係

※文中の内容、図表の一部は「日本有病者歯科医療学会誌」第26巻、第3号を参考とし、一部引用していますが、大本の引用文献は誌面の都合上割愛します。

健診トピックス

○脂質について

脂質とは身体を形作っている細胞膜の構成成分で、ある種のビタミンやホルモンを生成し、身体の機能や生理作用などを一定に保つ働きをします。

☆脂質の基準値

中性脂肪 (T.G)	150mg/dl 未満
善玉のHDL コレステロール (HDL-C)	40mg/dl 以上
悪玉のLDL コレステロール (LDL-C)	120mg/dl 未満

悪玉のLDL コレステロールを血管壁から肝臓に運び出す働きをします。

動脈の血管壁にたまって動脈硬化を促進してしまいます。

血液中の悪玉コレステロールや中性脂肪が多くなりすぎると「脂質異常症」となります。コレステロールが高くても自覚症状はほとんどありません。そのため、せっかく健診でコレステロールが高いことを指摘されても、これまでどおりの生活を続けていると、突然、動脈硬化等の症状に見舞われてしまいます。

動脈硬化そのものを治すことは難しいことです。しかし、危険因子を減らせば、その進行を遅らせることができます。とくに危険因子のうち、脂質異常症は、治療によって良くすることが可能です。治療が必要な場合には、「どのくらいの治療が必要か（治療目標の設定）」は、医師が患者さん毎に、危険因子の数や程度を判断して決めます。

ちなみに、悪玉のLDL コレステロールの治療対象の数値は 140mg/dl です。健診の数値は辛口に設定されています。それは初期の段階から、皆さんに注意喚起を促し、受診干渉をするのが、健診の使命だからです。現在は脂質異常症に良く効く内服薬がありますが、薬による治療だけでは、病気のもとの部分は改善されません。動脈硬化の改善・防止には、脂質異常症の原因となっている生活習慣の改善が必要です。

●脂質異常症の改善

生活習慣の乱れが端的にわかる指標は体重です。肥満傾向の人は、まず減量を心掛けましょう。体重管理のために食事を改善し、運動習慣を続ければ、脂質異常症の治療にも必ず良い結果が現れます。

- ・脂肪分を取り過ぎないために肉料理や油を使った料理はできるだけ減らしましょう。調理の油はバターや動物性の脂肪分は控えて、なるべく植物性のものを使用しましょう。
- ・全体のカロリーだけでなく、コレステロールや糖分も制限しましょう。コレステロールや糖分の多い食品を知っておくのも必要です。インターネットなどで気軽に検索できますので参考にすると良いでしょう。
- ・食物繊維を上手にとりましょう。食物繊維は脂肪分の吸収を妨げ、コレステロールの排泄を促す働きがあります。野菜や海草、きのこなどを積極的に献立に加えましょう。食事の最初に食物繊維をとると、吸収が穏やかに行なわれるという結果が判り、推奨されています。
- ・ご飯を、白米から精白度の低い玄米に変えて、咀嚼時間を増やすのも一工夫です。



- 青魚や大豆製品がお勧めです。いわしやさばなどの青い魚や豆腐などの大豆製品には、中性脂肪を下げ、動脈硬化を防ぐ成分が含まれています。洋食より和食のメニューを心掛けることです。



- 運動習慣を身につけましょう。運動を継続して行なうと、善玉のHDLコレステロールが高くなるといわれています。体重管理の面からも、その効果は見逃せません。運動の基本は歩くことです。まず1日6000歩を目安にスタートして習慣化していきましょう。

- アルコールは適量にしましょう。アルコールは他の栄養素を含まない「空のエネルギー」の典型ですが、食欲を増進すると共に中性脂肪を高める作用があります。またお酒のおつまみも高カロリー、高塩分のものが多いので問題です。

- 禁煙し、規則正しい生活を心掛けましょう。

脂質異常症は一時的な治療で完治する病気ではありませんが、食事療法や運動習慣、場合によっては薬物治療を継続していくことで血清脂質を低く維持することが必要です。

脂質異常症といわれたら「早く見つかったよかった」と前向きに考え、継続した生活習慣の改善に努めましょう。

○血糖について

本来からでは、食事後に血液中のブドウ糖の値が高くなり、次の食事までに正常な範囲に戻るということを繰り返しています。しかし生活習慣の乱れから、空腹になっても血糖値が正常範囲に戻らなくなると、高血糖症となり、更に糖尿病へと悪化してしまいます

基準値は空腹時血糖が109mg/dl以下です。

高血糖の状態が長く続き、糖尿病と診断されると、糖尿病性の網膜症、腎症、神経障害を引き起こし、眼底出血から失明したり、腎臓の機能低下で腎不全となり人工透析の対象になったり、手足のしびれ、血行障害などで壊疽により手足を切断するなどの合併症をおこします。

●高血糖症の改善

血糖値を上げる要因としては、長年の食べ過ぎや飲み過ぎ、肥満、運動不足、ストレスなどが上げられています。

- 食事は腹八分目を意識し、満腹になるまで食べず、ゆっくり食べましょう。
- 間食は出来るだけ控え、お菓子のまとめ買いはやめましょう。
- お酒は適量を守り、週に2回は休肝日をつくりましょう。
- 自宅に体重計を用意しましょう。体重の変化に敏感になり、食べ過ぎたと感じたら3日間かけて調整するような意識を持ちましょう。
- 通勤中や移動時間、昼休みなどから体を動かすことを心掛けましょう。
- なるべく階段を使い、時間の余裕があるときは遠回りをしましょう。

ストレスは溜めないことが原則ですが、そもいかないうちこの頃。暴飲暴食で憂さを晴らすのではなく、趣味や運動などで発散したいものですね。

現代の生活は高カロリーの食事や運動不足になりやすい環境がそろっています。「血圧」「脂質」「血糖」を意識し、メタボリックシンドロームにならないよう心がけましょう。何よりも重要なのは「ご自分にあったスタイルで継続できる、良い生活習慣」です。頑張っただけで短期間で挫折してしまうのではなく、出来る範囲で継続することが何よりも重要なことです。

『 抗インフルエンザウイルス薬の作用について 』

インフルエンザウイルスは呼吸とともに鼻やのどから入り、気道の粘膜に吸着して細胞内に侵入します。そしてのどや気管支、肺で急激に増殖します。感染2日後にウイルスの増殖はピークに達し、その後減少します。

現在、主に使用されている抗インフルエンザウイルス薬の作用は、細胞内で新しく形成されたウイルスが、感染細胞から外へ遊離するところを阻害して、ウイルスが増殖するのを抑えます。そのため、熱などの症状の出ている期間が1日程度短縮されます。

症状発現から48時間以内に使用すると薬の十分な効果が得られます。

(症状発現から48時間経過後に投与開始した場合の有効性を裏付けるデータは得られていません)

主な副作用は下痢です。

当クリニックでは2品目の抗インフルエンザウイルス薬が使用されています。

5日間内服するカプセル剤と、1回のみ吸入する吸入粉末剤です。

吸入粉末剤は、専用の容器に粉末状の薬が充てんされていて、口から吸うことで薬が感染部位の気管や肺に届き、長時間貯留し作用を示します。

大人は2容器を吸入します。

小児・未成年のインフルエンザの患者さんにおいては、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無にかかわらず、異常行動の発現が報告されています。

異常行動としては、突然走りだす、飛び降り、その他事故につながったり、他人に危害をあたえたりする可能性のある行動が報告されています。

万が一の事故を防止するため、インフルエンザと診断されてから、少なくとも2日間、就寝中を含め小児・未成年の患者さんが一人にならないようにし、以下のような対策を取り、容易に住宅外に飛び出さないようにしてください。

(1) 高層階の住宅の場合

- 玄関及びすべての窓の施錠を確実に行う。
- ベランダに面していない部屋で療養を行う。
- 窓に格子のある部屋がある場合はその部屋で療養を行う。

(2) 一戸建ての場合

- (1) に加え、出来る限り1階で療養を行う。



(愛知三の丸クリニック 薬剤係長 高木透子)

外来よりお知らせ

【花粉症について】(内科)

花粉等の影響による諸症状(鼻づまり、鼻水、目のかゆみ、くしゃみ、咳等)でお困りの方やご自身のアレルギー(アレルギーの原因物質)をお知りになりたい方は、当クリニックにお任せください。

医師による診察(医師の判断による血液検査等)を行い、必要に応じて内服薬、点鼻薬、点眼薬等を処方します。

【禁煙外来について】(内科)

当クリニックでは、毎週水曜日の午前に、内科の下川医師の指導・管理の下に内服薬を用いた禁煙指導(禁煙外来)を行っています。

内服薬による禁煙をご希望の方は、お気軽にご来院ください。

【AGA(男性型脱毛症)について】(外科・皮膚科)

AGA(男性型脱毛症)による薄毛でお悩みの方は、外科(毎週火曜日の午後、木曜日の午前)及び皮膚科(毎週木曜日の午後)において、医師の診断の下に内服薬フィナステリド錠(プロペシア錠)の処方を行っています。

AGAは少しずつ進行しますので、できるだけお早目の受診をお勧めしています。

(当クリニックにご来院の際は、健康保険証、診察券(初めての方を除く)を持参し、総合受付にお申し出ください。)

編集後記

寒い日が続いていますね。室内外の温度差は体調不良の原因となります。マスクの着用や衣服で温度調整をしましょう。室内では乾燥と暖房により湿度が低下し、冬の脱水症になる危険性があります。加湿器の使用や空気を入れ替えて乾燥を防ぎ、飲み物を摂取しましょう。

愛知三の丸クリニック

住 所 名古屋市中区三の丸3-2-1
電 話 052-961-7011(代表)
052-961-7012(医科予約専用)
052-950-0560(歯科専用)
052-950-0500(健診専用)
県庁内線 4974

(一般用)