

ビスホスホネート剤による顎骨壊死に関する米国口腔外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) 提言書

ビスホスホネート剤による顎骨壊死 (BRONJ) は患者の quality of life に有害な影響を与え、重大な疾患を誘発する。こうした患者のカウンセリング、管理および治療は、これまで主に口腔および顎顔面の外科医 (口腔外科医) が担当してきた。本提言書に盛りこまれた方策は、米国口腔外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons : AAOMS) が組織する対策委員会によって作成された。本対策委員会は、こうした患者のケアに精通する臨床医、臨床疫学者ならびに広範囲の実績と背景を備えた基礎科学研究者によって構成された。方策は既存の文献および対策委員会のメンバーである専門家の臨床観察所見の分析にもとづいている。AAOMS は、他の歯科や医学の専門家にもこの情報を広く普及することがきわめて重要であると考えている。本稿に略述する方針および治療方法は、BRONJ の現在の知見にもとづく出発点にすぎないと認識している。BRONJ の基礎知識と経験の蓄積に伴って、今回の方策は将来的に見直しと修正が必要になると思われる。(J Oral Maxillofac Surg 65: 369-376, 2007)

目的

本提言書の目的は以下の通りである。

1. 治療する医師と患者の医学的な意思決定に役立つように、BRONJ 発症のリスクならびにビスホスホネート剤のリスクとベネフィットについて説明する。
2. ビスホスホネート静注 (IV) 剤または経口剤による治療歴のある患者での BRONJ の鑑別診断について臨床医に指導する。
3. 考えられる BRONJ の予防法および現在の疾患の段階 (stage) にもとづく BRONJ 患者の管理方法について臨床医に指導する。

背景

ビスホスホネート療法のベネフィット

ビスホスホネート静注剤は主に癌に関連する病態の治療と管理に使用され、有効である。具体的には悪性腫瘍の高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌および肺癌などの固形腫瘍の骨転移による骨格関連事象の治療のほか、多発性骨髄腫の溶解性病変の管理などがある¹⁻¹²。ビスホスホネート静注剤は高カルシウム血症の予防と軽減、骨疾患の安定化ならびに骨格病変の存在下での骨折の予防に有効である。癌特異的生存率の改善は示されていないが、病変が骨格系に及ぶ進行性癌患者の quality of life に大きな影響を与えている。2001 年まで、転移性骨疾患の治療薬として米国内で承認されている薬剤はパミドロネート (Aredia ; Novartis, East Hanover, NJ) のみであったが、2002 年に同適応症についてゾレドロン酸 (Zometa ; Novartis) が米国食品医薬品局 (FDA) に承認された¹²。

ビスホスホネート経口剤は骨粗鬆症の治療薬として承認されており、骨減少症の治療にも頻繁に利用されている¹³。骨パジェット病および小児の骨形成不全症など、種々のまれな疾患にも使

用されるが^{14,15}、現在のところ最も罹患率の高い一般的な適応症は骨粗鬆症である^{16,17}。骨粗鬆症は炎症性腸疾患または原発性胆汁性肝硬変などの他の疾患に随伴して発現することもあれば、ステロイドをはじめとする薬物療法や更年期などの影響で発生することもある¹⁸⁻²⁰。骨粗鬆症の基礎疾患が何であれ、ビスホスホネート剤はカルシウムおよびビタミンDとの併用によって、この病態の管理に有効に機能するとみられる。

ビスホスホネート療法のリスク

2003年と2004年に口腔および顎顔面の外科医が臨床医として初めて、ビスホスホネート静注剤で治療した患者に顎顔面領域の進行性露出壊死骨を認め、この症例を報告した^{21,22}。この最初の報告以来、数件の症例集積研究およびレビューが発表されてきた²³⁻³⁰。2004年9月に、ビスホスホネート静注剤パミドロネート（Aredia）およびゾレドロン酸（Zometa）を製造するNovartis社は、これら医薬品のラベル表示に顎骨壊死の発現に関する注意書きを追加することを保健医療の各専門家に通知した³¹。続いて翌2005年には、経口剤を含む全ビスホスホネート製剤を対象に、医薬品クラス全体の警告としてこの合併症が取り上げられた^{32,33}。現在、米国内で販売されているビスホスホネート剤のリストを添付資料に示す。

BRONJ 症例の定義

他の遅発性治癒性疾患とBRONJを鑑別するため、AAOMSは以下のようなBRONJの実用的定義を採用している。

次の3つの特徴がすべて存在する場合にBRONJに罹患しているとみなされる。

- 1) ビスホスホネート剤による治療を現在使用しているか、過去に使用していた。
- 2) 顎顔面領域に露出壊死骨が認められ、8週間以上持続している。
- 3) 顎の放射線療法の施行歴がない。

ここで理解しておくことは、BRONJのリスクのある患者または確定されたBRONJ患者でも、BRONJと混同すべきでない一般的な臨床症状が存在することがある。誤診しやすい疾患として歯槽炎、副鼻腔炎、歯肉炎／歯周炎、カリエス、歯根尖周囲疾患、顎関節障害などが一般的であるが、これ以外にもあると考えられる。

推定発現率とBRONJの発現に関連する因子

ビスホスホネート静注剤とBRONJ発現率

高カルシウム血症および骨転移の治療におけるビスホスホネート静注剤の臨床的有効性は十分に確立されている¹⁴。現在、発表されているBRONJの発現率データは、被験者数の少ない後ろ向き試験に限られているが、これらの試験によると、BRONJの累積発現率は0.8～12%と推定される³⁴⁻⁴²。疾患の認知度の上昇ならびに曝露期間および追跡調査期間の延長に伴い、発現率は上昇すると考えられる。

ビスホスホネート経口剤と BRONJ 発現率

骨減少症／骨粗鬆症の治療におけるビスホスホネート経口剤の臨床的有効性は十分に確立されており、これは世界全体でのビスホスホネート経口剤の処方件数がすでに 1 億 9 千万件を超えるという事実で反映されている⁴³。専門家の経験から、ビスホスホネート経口剤に関連する BRONJ 症例が数例認められている^{22,24}。BRONJ のリスクはビスホスホネート静注剤を使用している患者よりもビスホスホネート経口剤の使用患者で明らかに低い。アレンドロネートの製造者 (Merck, Whitehouse Station, NJ) からのデータにもとづき、BRONJ の発現率は 0.7/100,000 人／曝露年と算定された⁴⁴。これは、BRONJ の可能性が高いとみなされて報告された (確認されていない) 症例の数を、承認日以降に処方されたアレンドロネート錠剤数で除して、人年単位に換算した値である。これは現在利用できる最良のデータであるが、重大な過小報告の可能性があり、上記のように、診断も確認されていない。Alastair Goss, DDSc との書簡 (2006 年 9 月) から、アレンドロネートの週 1 回投与で治療している患者の BRONJ の推定発現率は、オーストラリアの処方データにもとづき、0.01～0.04% であると報告された。抜歯後には、この発現率は 0.09～0.34% に上昇した。

上記のデータによると、ビスホスホネート静注剤を投与している患者の BRONJ のリスクは、ビスホスホネート経口剤を投与している患者よりもはるかに大きいとみられる。しかし、骨減少症／骨粗鬆症の治療にビスホスホネート経口剤を投与している患者が多いことを考えると、ほとんどの臨床医が BRONJ 患者を診察する可能性がある。この集団での BRONJ の発現率を正確に求め、ビスホスホネート経口剤の長期 (3 年以上) 使用に伴うリスクを評価することが重要である。慢性的なステロイド剤の使用など、特定の併存疾患の影響も詳細に評価する必要がある。

危険因子

BRONJ 発生の危険因子は薬物関連因子、局所性危険因子および人口統計学的／全身性因子に分類できる。

- I. 薬物関連危険因子には以下のものがある。
 - A. 特定のビスホスホネート剤の力価：ゾレドロネート (Zometa) はパミドロネート (Aredia) よりも強力であり、パミドロネート (Aredia) はビスホスホネート経口剤よりも強力である。静脈内投与による薬物曝露量は経口投与よりも高い^{34,35,42,45}。
 - B. 治療期間：ビスホスホネート剤の投与期間が長いほど、リスクは高くなるとみられる^{35,42}。
- II. 局所性危険因子には以下のものがある。
 - A. 下記の歯科 (歯槽を含む) 手術。ただし、これに限らない^{34,42,45}。
 1. 抜歯
 2. 歯科インプラント法
 3. 歯根尖周囲外科処置
 4. 骨損傷を伴う歯周外科処置

ビスホスホネート静注剤を投与している患者に歯科手術を施行した場合、BRONJ の発症率

は、これを施行しない患者の7倍以上に上る^{42,45}。

B. 局所解剖学的部位

1. 下顎

- a. 舌隆起
- b. 顎舌骨筋線

2. 上顎

- a. 口蓋隆起

病変は上顎よりも下顎に多く認められ(1:2の割合)、隆起、外骨腫および顎舌骨筋線などの骨隆起部が薄い粘膜で覆われている領域に発生しやすいことが観察されている^{22,24,46}。

C. 口腔疾患の随伴

歯周および歯の膿瘍などの炎症性歯科疾患の既往歴がある患者はBRONJの発症リスクが7倍高い⁴²。

III. 人口統計学的／全身性因子

- A. 年齢：ビスホスホネート静注剤で治療している多発性骨髄腫患者は、年齢が10歳上がるごとにBRONJのリスクが9%増大する⁴⁵。
- B. 人種：白人⁴⁵
- C. 癌の診断：多発性骨髄腫患者は乳癌患者よりもリスクが高く、乳癌患者は他の癌患者よりもリスクが高い⁴²。
- D. 癌の診断に随伴する骨減少症／骨粗鬆症の診断⁴²

以下の因子はBRONJの危険因子であると考えられる。

1. コルチコステロイド療法
2. 糖尿病
3. 喫煙
4. 飲酒
5. 口腔衛生の不良
6. 化学療法薬

こうした因子がBRONJのリスクと関連するかどうかを明確にするために、今後の研究が必要である。

ビスホスホネート治療患者の管理方法

BRONJの予防

ビスホスホネート静注剤による治療を開始する前に、徹底した口腔検査を実施する。救済でき

ない歯は抜去し、侵襲的な歯科処置はすべて完了して、歯周の健康を至適状態にしておく。

対策委員会のメンバー2名の約50例の経験によると、ビスホスホネート経口剤によるBRONJ発生のリスクはきわめて小さいものの、治療期間が3年を超えると上昇するとみられる。この期間はコルチコステロイドの慢性使用など、特定の随伴疾患の存在下では短くなると思われる。全身状態が許せば、待期的侵襲的歯科手術の前後各3ヵ月間は、ビスホスホネート経口剤の使用を中止し、BRONJのリスクを低減することが提案されている。リスクの低下はビスホスホネートの曝露期間によって異なる。経口ビスホスホネート療法の変更または休止は、治療を担当する医師と患者に相談のうえで実行すること。

治療の目標

BRONJの発症リスクがあるか、すでに発症している患者の治療の主たる目標は以下の通りである。

- ・ ビスホスホネート静注剤を投与している患者では、癌治療の継続を優先し、これをサポートする。
 - ・ 癌患者は骨痛を緩和し、他の骨格合併症の発生を抑えるビスホスホネートの治療効果によって、多大な恩恵を受けることができる。
- ・ 以下の手段によって quality of life を確保する。
 - ・ 患者を教育し、安心させる。
 - ・ 疼痛管理
 - ・ 二次感染症の予防
 - ・ 病変の拡大と新規壊死領域の発生を予防する

治療方針^{24,29,47-49}

静注ビスホスホネート治療を開始する患者

この患者集団の治療の目的は、BRONJの発症のリスクを最小限に抑えることである。ビスホスホネートの投与中に顎の骨壊死が自発的に発生する患者の割合は少ないが、その多くは歯科手術後にこの合併症を経験する^{34,42,45}。このため、全身状態が許せば、歯の健康が至適化するまで、ビスホスホネート療法の開始を延期するべきである。この判断は、主治医と歯科医ならびに患者のケアに携わる他の専門家と話し合っただけで決定する必要がある。

回復の見込めない歯や予後不良の歯は抜去する必要がある。ほかに必要な待期的歯科手術もこの時点で完了しておく。放射線骨壊死の経験によると、全身状態が許せば、抜歯部位の粘膜形成が完了するか(14~21日)、骨が十分に治癒するまで、ビスホスホネート療法の開始を延期することが望ましいとみられる。歯科予防、う蝕の管理および保存修復歯科処置は機能的に健全な歯を維持するのに不可欠であり、この程度のケアは無期限に継続する必要がある。

総義歯または部分義歯の患者は特に舌側フレンジ部に沿って粘膜外傷の領域を評価すること。口腔衛生および歯の定期検診の重要性を患者に説明し、特に疼痛、腫脹または骨の露出が発生すれば、必ず報告するよう指導する。

腫瘍内科医は頭頸部の放射線療法の開始が予定された患者と同じ要領で、ビスホスホネート静注剤の投与が予定された患者を評価し、管理する。放射線骨壊死予防プロトコールは、腫瘍科医にも一般の歯科医にも馴染みのあるガイドラインである。

ビスホスホネート静注剤を投与中の無症候患者

良好な口腔衛生を維持し、デンタルケアを継続することが、歯科手術を必要とする歯科疾患の予防に最も重要である。直接骨損傷を伴う処置は避けるべきである。回復不能な歯は歯冠の抜去と残存歯根の歯内処置によって治療することができる⁴⁹。強力なビスホスホネート静注剤（ゾレドロン酸およびパミドロネート）を頻回な投与スケジュール（年4～12回）で使用している癌患者には、歯のインプラント治療は行うべきではない。

骨粗鬆症はビスホスホネート静注剤のラベルに表示されていない適応症であるため、この疾患への使用については、情報がほとんどない。しかし、骨粗鬆症患者への投与スケジュールは癌患者の補助的療法に比べてはるかに低い。2006年9月16日のNovartis社のメディア発表で、閉経後骨粗鬆症の治療を目的とするゾレドロン酸の年1回投与（注入）に関する第III相試験の情報が提供された。これは現在、FDAの審査中である⁵⁰。この適応症の投与頻度/用量が低いことから、対策委員会は、BRONJの発症リスクは骨粗鬆症治療を目的とした経口療法と等しいか、これより低いと考えている。

ビスホスホネート経口剤を投与中の無症候患者

ビスホスホネート経口剤を投与している患者にもBRONJ発症のリスクはあるが、ビスホスホネート静注剤に比べると、その程度ははるかに低い^{22,24,25,46}。BRONJは小さい外傷の発生と自発的か、その後に発現する。一般に経口剤使用患者は壊死症状の重症度が低く、発生時期特異的治療法に反応しやすいとみられる（表1）。この集団には待期的歯科手術は禁忌でないとみられる。骨治療の障害が発生するわずかなリスクを患者に十分説明することが推奨される。対策委員会のメンバー2名が担当した患者50例の経験によると、経口ビスホスホネート治療の期間が3年以上に長期化すれば、BRONJのリスクと関連する。ビスホスホネート経口剤による長期治療のリスクについては、今後、分析と研究が必要である。

管理方針

強固な臨床研究デザインにもとづく経口ビスホスホネート服用患者に関する適切な推奨は存在しない。対策委員会が掲げる以下の方針は、こうした患者のケアに従事する医師の臨床経験にもとづいており、この種の患者は治療期間が3年を超えると、ビスホスホネート経口剤によるBRONJ発症のリスクが高まるとみられる。データの蓄積に伴い、こうした方針も必要に応じて更新と変更を行う予定である。

ビスホスホネート経口剤の使用期間が3年未満であり、臨床的危険因子が存在しない患者では、予定されている手術の変更や延期は不要である。これには口腔および顎顔面外科医、歯周専門医および他の歯科専門家に一般的なすべての手術が含まれる。

しかし、歯科インプラントを埋め込む場合には、将来インプラントの障害が発生する可能性があるほか、ビスホスホネート経口剤の服用を継続すれば、顎の骨壊死が発生する可能性もあることをインフォームド・コンセントで提供する必要がある。こうした患者には定期検査のスケジュールを組む。最初にビスホスホネート経口剤を処方した医療提供者に連絡を取り、患者をモニタリングして、ビスホスホネート剤の投与方法の変更、休薬日またはビスホスホネートの代替療法を検討するよう提案することが推奨される。

ビスホスホネート経口剤の投与期間が3年未満であり、コルチコステロイドも併用している患者の場合、全身状態が許せば、口腔手術前の少なくとも3ヵ月間はビスホスホネート経口剤の服用を中止すること（休薬）を検討するよう、医療提供者に伝える。骨治癒が発生するまで、ビスホスホネート療法を再開してはならない。こうした方針は、コルチコステロイドの併用によってBRONJ発症のリスクが高まり、「休薬」によってこのリスクが低減するという仮説にもとづく。

プレドニゾンまたはステロイド剤の併用の有無に関係なく、ビスホスホネート経口剤を3年以上使用している患者では、全身状態が許せば、口腔手術前の3ヵ月間はビスホスホネート経口剤の服用を中止すること（休薬）を検討するよう、医療提供者に伝える。骨治癒が認められるまで、ビスホスホネート療法を再開してはならない。こうした方針は、経口ビスホスホネート治療歴が3年以上のBRONJ患者50例を担当する対策委員会のメンバー2名の経験とともに、「休薬」によってこのリスクが低減するという仮説にもとづく。

BRONJの確定診断の患者

BRONJの診断が確定した患者の治療目的は疼痛を緩和し、軟部組織および硬組織の感染をコントロールして、骨壊死の進行または発生を最小限に抑えることである。

こうした患者は骨髓炎または放射線骨壊死で確立されている外科治療法には反応しにくいと予測できる。外科的デブリドマン（壊死組織の除去）は壊死骨除去の有効性にばらつきがある^{22-24,29}。顎骨全体がビスホスホネートの薬理作用に曝露していることから、生存可能な出血骨の存在する切除断端を確保することが難しい。このため、外科治療はできる限り遅らせるべきである。軟部組織を常に刺激する壊死骨領域は除去するか、新たに骨を露出せずに形態を修正するべきである。対策委員会のメンバーの経験と症例報告にもとづき、腐骨の動揺部は正常骨を露出することなく除去する必要がある⁵¹。確定された壊死の進行過程が抜歯によって悪化する可能性は低いことから、露出壊死骨内部の症状を伴う歯は抜去することを検討するべきである。

確定されたBRONJ患者には待期的歯科手術は避ける必要がある。手術部位によって露出壊死骨の範囲が拡大するおそれがあるからである。病的下顎骨折のある症候性の患者は部分切除および再建プレートによる即時再建術が必要である。医師と患者はビスホスホネート曝露の全身作用により再建プレートの機能障害が発生する可能性を認識しておく必要がある。こうした患者の即時再建術に無血管骨または血管骨を使用することは、移植部に壊死骨が発生するおそれがあるため問題がある。

高圧酸素療法の有効性は未だ明らかではない⁵²。2006年5月17日にJ. Freiburger, MD, MPHからAAOMSに報告があり、これによると、BRONJ患者の治療における高圧酸素療法の有効性を確

立するため、臨床試験に資金提供されており、2006年8月に患者の登録が開始された（2006年8月31日、電子メール）。

病期分類と治療方針（表1）

病期分類

合理的な治療ガイドラインを目指し、ビスホスホネート静注剤または経口剤のいずれかを使用している患者の予後を評価するためのデータを収集するために、AAOMS は以下の病期分類システムの使用を提案する。

1. リスクのある患者：ビスホスホネート静注剤または経口剤のいずれかで治療している患者で、露出／壊死骨がみられない。
2. BRONJ 患者
 - Stage 1：露出／壊死骨がみられるが、患者は無症候であり、感染のエビデンスもない。
 - Stage 2：露出／壊死骨がみられ、疼痛および感染の臨床的エビデンスを伴う。
 - Stage 3：露出／壊死骨がみられ、疼痛、感染のほか、以下の症状が少なくとも1つ存在する：病的骨折、口外瘻または下縁に及ぶ骨溶解

表1 病期分類と治療方針

BRONJ*の病期分類	治療方針†, ‡, §
リスクのある患者：ビスホスホネート経口剤または静注剤のいずれかで治療している患者で、露出／壊死骨がみられない。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 適応とされる治療法なし ・ 患者の教育
Stage 1：露出／壊死骨がみられるが、患者は無症候であり、感染のエビデンスもない。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌性洗口液 ・ 3ヵ月毎の臨床追跡調査 ・ 患者の教育とビスホスホネート療法継続に関する適応症の再検討
Stage 2：露出／壊死骨がみられ、化膿性ドレナージの有無にかかわらず露出骨領域において疼痛および紅斑によるエビデンスの感染を伴う。	<ul style="list-style-type: none"> ・ ペニシリン、セファレキシン、クリンダマイシンまたは第一世代フルオロキノロンなどの広域スペクトル経口抗生剤による症状の治療 ・ 経口抗菌性洗口液 ・ 疼痛管理
Stage 3：露出／壊死骨がみられ、疼痛、感染のほか、以下の症状が少なくとも1つ存在する：病的骨折、口外瘻または下縁に及ぶ骨溶解	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟部組織刺激を緩和するための表層のみのデブリドマン ・ 抗菌性洗口液 ・ 抗生剤療法および疼痛管理 ・ 感染および疼痛の長期予防のための外科的デブリドマン／切除

* 顎の放射線療法を受けていないビスホスホネート治療患者にみられる顎顔面領域の露出壊死骨で、8～12週間以内に治癒しないもの。

† 病期に関係なく、腐骨の動揺部は正常骨を露出せずに除去すること。露出壊死骨内の歯に症状がみられる場合は、抜歯しても定着している壊死過程が増悪する可能性は低いことから、抜歯を考慮する。

‡ ビスホスホネート静注剤の中止に短期的ベネフィットはないが、全身状態が許せば、長期中止はBRONJ 定着部位の安定化、新規部位発症リスクの低下ならびに臨床的症状の緩和に有益である。口

腔外科医および患者と相談のうえ、治療を担当する腫瘍科医がビスホスホネート療法の継続のリスクとベネフィットを判断すること。

§ BRONJ 患者ではビスホスホネート経口剤の中止によって臨床的症状が段階的に改善する。ビスホスホネート経口剤で治療していた BRONJ 患者 50 例を担当していた対策委員会のメンバー 2 名の経験から、ビスホスホネート経口剤を 6～12 ヶ月休薬することによって、外科的デブリドマン後に症状は自然に消失する。全身状態が許せば、治療を担当する医師と患者との話し合いのうえで、経口ビスホスホネート療法の変更または休止を行う必要がある。

治療方針

リスクのある患者

ビスホスホネート剤に曝露しているという理由だけで BRONJ 発症のリスクのある患者には、治療の必要はない。ただし、BRONJ 発症のリスクとともに、本疾患の徴候と症状について患者に説明すること。

Stage 1 の患者

このカテゴリーの患者には 0.12% クロルヘキシジンなどの経口抗菌性洗口液の使用が有益である。外科治療は適応とされない。Stage 1 の患者にはこの種の保存療法が有効である。

Stage 2 の患者

このカテゴリーの患者には経口抗菌性洗口液と抗生物質との併用が有益である。BRONJ の病因は骨リモデリングに有害な影響を与える因子に関連するとみられると仮定される。さらに、BRONJ は一次感染症を原因としない。分離菌の多くはペニシリン系抗生物質に感受性を示す。ペニシリンアレルギーの患者にはキノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシン、ドキシサイクリンおよびエリスロマイシンが有効に使用されている。また、細菌培養で放線菌の有無を分析する必要がある。この菌種が分離された場合は、それに応じて抗生物質療法を変更すること。ただし、難治例では併用抗生物質療法、長期抗生物質維持療法または連続静注抗生物質療法が必要と思われる。

Stage 3 の患者

このカテゴリーの患者には通常、quality of life に影響を与える疼痛がみられる。外科的デブリドマン／切除と抗生物質療法の併用により長期的な症状緩和が得られ、急性感染および疼痛が消失する。

病期に関係なく、腐骨の動揺片は正常骨を露出せずに除去すること。露出壊死骨内の歯に症状がみられる場合は、抜歯しても定着している壊死過程が増悪する可能性は低いことから、抜歯を考慮する。

ビスホスホネート療法の中止

ビスホスホネート静注剤

癌患者がビスホスホネート療法から得られるベネフィットは主に骨痛の緩和および病的骨折の管理である。ビスホスホネート静注剤の中止に短期的ベネフィットはないが、全身状態が許せば、長期中止は BRONJ 定着部位の安定化、新規部位発症リスクの低下ならびに臨床的症状の緩和に有益である。口腔外科医および患者と相談のうえ、治療を担当する腫瘍科医がビスホスホネート療法の継続のリスクとベネフィットを判断すること。

ビスホスホネート経口剤

BRONJ 患者ではビスホスホネート経口剤の中止によって症状が段階的に改善する。ビスホスホネート経口剤で治療していた BRONJ 患者 50 例を担当していた対策委員会のメンバー 2 名の経験から、ビスホスホネート経口剤を 6~12 ヶ月休薬することによって、外科的デブリドマン後に症状は自然に消失する。全身状態が許せば、治療を担当する医師と患者との話し合いのうえで、経口ビスホスホネート療法の変更または休止を行う必要がある。

今後の研究

2006 年 7 月 31 日に米国国立衛生研究所はビスホスホネートによる顎骨壊死の病態生理を研究する機会を資金的に支援することを発表した⁵³。Dr Regina Landesberg を治験統括医師とする「ビスホスホネート剤と癌化学療法の口腔合併症：パイロット試験」のプロジェクトには、すでに少なくとも 1 つの助成金が支払われている⁵⁴。前向き臨床試験を実施することによって、現在の病期分類システムをさらに包括的な病期分類システムに発展する必要がある、これが実現すれば、臨床医は BRONJ 患者のリスク、予後、治療の選択肢および転帰を正確に判断できると思われる。