

骨修飾薬による顎骨壊死に関する  
医療連携の促進活動

浜松ビスホスホネート連携診療に  
関する連絡会

代表者 永江 浩史

大野 守弘  
内藤 克美  
才川 隆弘  
内藤 慶子  
前堀 直美  
長野 正弘  
吉野 耕司  
深谷 和貴

大野 友久  
富田 治  
齧島 桂子  
福永 暁子  
山本 庸介  
龍口 幹雄  
衛藤 耕太郎

## 内容の要約

ビスホスホネート製剤およびデノスマブなどの骨修飾薬（Bone-Modifying Agent : BMA）は病的骨折や骨転移、高カルシウム血症などの骨関連事象を抑制し、患者の予後、生活の質改善をもたらす有用な薬剤であるが、BMA 投与の有害事象として顎骨壊死（Osteonecrosis of the Jaw : ONJ）の発症が問題である。ONJ のリスクファクターである、抜歯や菌性感染症などの口腔の問題を事前に解決しておくために、また ONJ が発症してしまった場合にも、歯科受診が必要で、BMA 処方医と歯科医の連携が重要である。そこで、1.BMA による ONJ に関する多職種における地域医療連携の促進、2.BMA 診療連携システムの構築、を目的として浜松市内の医師、歯科医師、薬剤師の有志にて「ビスホスホネート連携診療に関する連絡会」を立ち上げた。本会では 10 回の会合を重ね、医療連携が進むように勉強会や講演会を開催し、BMA 診療連携システムを作成した。その結果現在までに 9 名の連携があり、いずれも良好な結果に繋がっている。今後もさらに各方面に連携システムを紹介し医療連携を進め、浜松市在住の患者が安全に BMA を使用できるよう支援していきたい。

## 研究内容

### 【目的】

ビスホスホネート製剤（Bisphosphonate：BP）およびデノスマブなどの骨修飾薬（Bone-Modifying Agent：BMA）は、骨吸収を阻害する薬剤である<sup>1)</sup>。主に整形外科領域等では、骨粗鬆症に対して経口用 BMA が処方されている（表 1）。がん患者においては、主に注射用 BMA が使用されている。BMA は、病的骨折や骨転移、高カルシウム血症などの骨関連事象（skeletal related events：SRE）を抑制し、患者の予後、生活の質（Quality of Life：QOL）の改善をもたらす大変有用な薬剤である<sup>2,3)</sup>。

一方 2003 年以降、BP 使用患者において、BP 関連顎骨壊死（Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw：BRONJ）の発症が報告されるようになった<sup>4)</sup>（写真 1）。これはデノスマブも含めた BMA の投与にて生じる共通の問題である<sup>5)</sup>。症状としては、骨露出や骨壊死周囲組織の感染による排膿、外歯瘻の形成であり、場合によっては病的骨折に至ることもあり、経口摂取を妨げる結果に繋がる。一度発症すると難治性であり、顎骨の外科的切除あるいは抗生剤の長期投与にて対応されることが多い。BRONJ の発症は、患者および BMA 処方医に大きな負担を与えるものである。BRONJ 発症リスクとしては、経口用よりも注射用 BMA 使用者の方が高いとされており、BRONJ 発症頻度は経口用 BMA：0.01～0.02%、注射用 BMA：1～2%と推定されている<sup>6)</sup>。

BMA による顎骨壊死（Osteonecrosis of the Jaw：ONJ）は、現在のところその発症機序は明確ではない。しかし、BMA による ONJ の局所的リスクファクターとして、抜歯などの侵襲的歯科処置、口腔衛生状態不良や歯周病など、菌性感染症に起因する口腔の炎症性疾患の既往が挙げられている<sup>7)</sup>。従って ONJ の予防には、BMA 投与前からの口腔環境の改善および維持管理が有効とされ、BMA 処方医と歯科医との連携が必須である。しかし現状では、BMA 投与前に歯科受診してもらいたいけどこの歯科に紹介したらよいかわからず、歯科受診のないまま BMA 投与開始となっているケースが多い。

そこで、

1.BMA による ONJ に関する多職種における地域医療連携の促進

2.BMA 診療連携システムの構築

を目的として、浜松市内の有志にて「ビスホスホネート連携診療に関する連絡会」を立ち上げた。現在までの取り組みを紹介するとともに若干の考察を加えた。

表 1 BMA 一覧

剤形	製品名	製造販売	主な用途
注射用	アレディア	ノバルティスファーマ	悪性腫瘍
	オンクラスト	万有製薬	
	テイロック	帝人ファーマ	
	ビスフォナール	アステラス製薬	
皮下注	ゾメタ	ノバルティスファーマ	
	ランマーク	第一三共製薬	
経口用	ダイドロネル	大日本住友製薬	骨粗鬆症
	フォサマック	万有製薬	
	ボナロン	帝人ファーマ	
	アクトネル	エーザイ	
	ベネット	武田薬品	
皮下注	ブラリア	第一三共製薬	

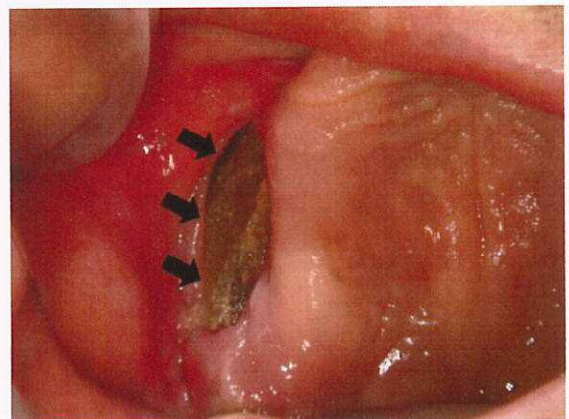


写真 1 BRONJ（矢印部）

## 【活動歴】

本会は診療所がん治療医の呼びかけに呼応する形で、浜松市歯科医師会、病院歯科・口腔外科医、薬剤師などが参加することで発足した。2011年8月より2013年9月までで全10回の会合を開催し(表2)、連携システムを検討するとともに、ONJおよびONJ発症症例の情報共有、学習会、講演会の企画を行った(写真2.3)。また、歯科・口腔外科の存在しない病院に本会の会員が直接訪問し、連携システムについて紹介することを2度実施した。

表2 連絡会内容および参加人数

回	日程	協議事項・内容	総数 (参加人数)	病院 医科	診療所 医科	病院併 設歯科	診療所 歯科	保険 薬局	歯科 衛生士
第1回	2011/8	施設報告(統計・症例) 連携システム作り	8	1		2	5		
第2回	2011/9	連携システム作り	8	1		1	6		
第3回	2011/11	施設報告(統計・症例) 連携システム作り	11	1	1	5	4		
第4回	2012/3	施設報告(症例) 連携システム作り	12		1	5	5		1
第5回	2012/6	講演会開催(講師:歯科衛生士) 施設報告(統計・症例) 連携システム紹介	19	4	1	7	2	4	
第6回	2012/11	施設報告(症例) 連携システム検討	13	1	1	5	4	2	
第7回	2013/2	施設報告(症例) 連携システム検討	18		1	7	8	2	
第8回	2013/4	施設報告(症例) 連携システム検討	12		1	6	4	1	
第9回	2013/5	連携システム紹介 講演会開催(講師:泌尿器科医)	33	11	3	7	8	3	1
第10回	2013/9	連携システム検討(振り返り) 講演会・シンポジウム検討	16		1	6	7	2	



写真2 連絡会の様子



写真3 講演会の様子

## 【BMA 診療連携システム】

### 1. BMA 投与前の連携システム

具体的な連携システムは、図1の通りである。

- ① BMA 処方医より、書式1をFAXもしくはメールにて浜松市歯科医師会窓口まで連絡。
- ② 浜松市歯科医師会で担当歯科医院を選定。
- ③ 担当歯科医院が決定したら、BMA 処方医に連絡し、BMA 処方医より患者さんに通達。
- ④ 浜松市歯科医師会より担当歯科医院へ書式1を転送。

⑤BMA 等処方医より担当歯科医院に診療情報提供書を送る。

担当歯科医院にて患者診察実施

⑥担当歯科医院は BMA 処方医および浜松市歯科医師会に書式 2 を送る。

という仕組みである。使用する書類は 2 種類である。

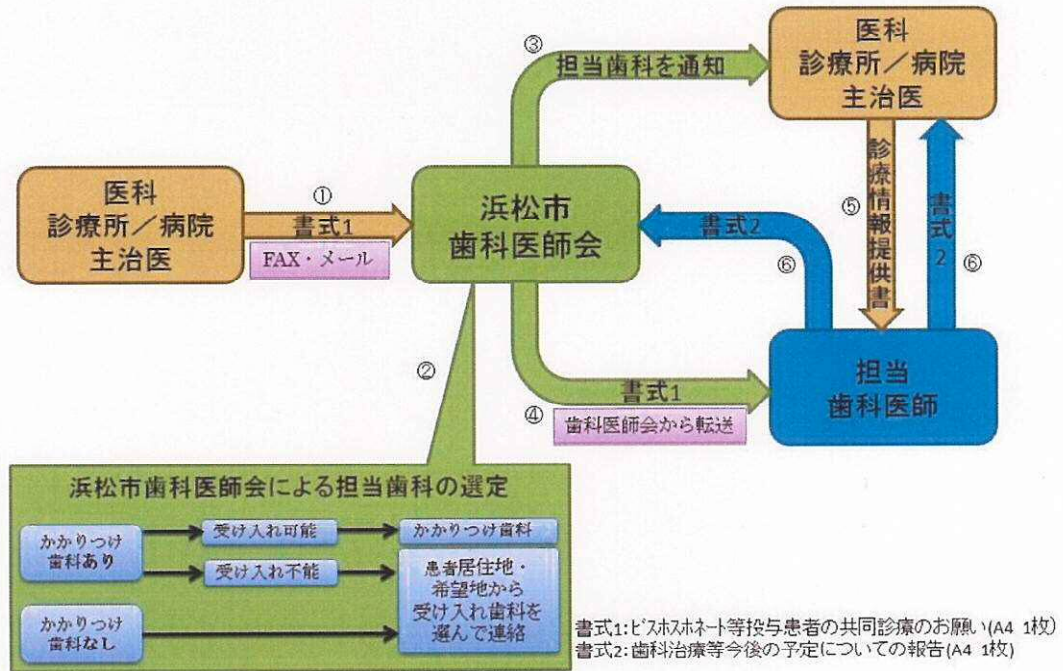


図 1 連携システム概念図

BMA を投与されている患者数としては骨粗鬆症に対して使用される経口剤が非常に多いが、注射用 BMA は ONJ のリスクが大きいと言われており、本連携システムは注射用 BMA 使用患者について積極的に適用することから開始した。しかし、経口用 BMA 使用患者において、本連携システムの使用が不可能、というわけではない。

## 2.ONJ 発症後の連携

BMA によって ONJ が発症してしまった場合の連携も必要である。ONJ 発症時、あるいはその疑いがある場合には、上記連携システムと同様に、浜松市歯科医師会窓口で連絡して担当歯科医院を決定するか、もしくは浜松医療センター口腔外科、聖隷浜松病院口腔外科、浜松赤十字病院歯科口腔外科、浜松医科大学歯科口腔外科に直接受診していただく形となっている。

上記システムについては、浜松市歯科医師会のホームページ上で閲覧できるようになっている。また、連携に使用する書式 2 種類もホームページからダウンロード可能となっている (<http://www.hamashi.com/bp/bp.html>)。

### 【結果】

これまで、実際に連携システムを利用して歯科受診したケースは 9 症例である (表 3)。そのうち 7 症例は BMA 投与前の連携であり、2 症例は ONJ 発症後からの連携である。BMA 投与前に歯科介入があった患者に関しては、2013 年 10 月現在 ONJ の発症は認められない。また、ONJ 発症後に連携が開始された 2 症例については、速やかに口腔外科受診が開始され現

在もかかりつけ医院、かかりつけ歯科医院にて加療中であるが、経過は良好で経口摂取可能である。

表3 連携システム利用患者概要

No	年齢	性別	病名	目的	投与 BMA	紹介元	紹介先
1	82	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
2	73	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
3	73	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
4	82	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
5	85	M	前立腺癌	投与前	ランマーク	診療所医科	診療所歯科
6	69	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
7	74	M	前立腺癌	ONJ 後	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
8	87	M	前立腺癌	ONJ 後	ゾメタ	診療所医科	診療所歯科
9	59	M	前立腺癌	投与前	ゾメタ	病院医科	診療所歯科

### 【考察】

本会の最も大きな特徴は、医師、歯科医師、薬剤師が定期的に会合を持ち、いわゆる「顔の見える連携」を推進している点である。各職種がそれぞれの立場から意見を出すことで、他職種への理解が深まっているものと思われる。また、本会は浜松市歯科医師会を中心に、浜松にある病院歯科・口腔外科のほとんどが参加しており、多施設横断的な連携が可能となっていることも重要な点である。医科－歯科、医科－薬剤、歯科－薬剤間の連携はもちろんであるが、歯科医師会－病院歯科間の連携や、病院歯科－病院歯科間の意志疎通も図りやすくなっている。その結果、BMA に関する連携だけではなく、抗がん剤などのがん治療時の口腔機能管理等、他領域の連携促進にもよい影響をもたらしている。

本会にて作成した連携システムの優れている点は、地域での連携を念頭に置いていることである。BMA、特に注射用 BMA 投与に関する医療連携については、個々の病院単位では連携システムが構築されていても、地域単位で構築されているところは学会発表や文献を検索する限りではほとんど見当たらない。また、システムが構築されている病院は、概ね歯科・口腔外科が併設されている病院である。我が国の大多数の病院に歯科が無い現状を考えると<sup>8)</sup>、BMA 投与に関する、地域での医療連携システムの構築は、日本全国における大きな課題であると言えよう。そこで、浜松地域では全国に先駆けて BMA 診療連携システムを確立した。本会の連携システムを利用したケースは今のところまだ 9 症例であるが、BMA の処方件数は非常に多く、啓発活動を継続し今後さらに連携システム利用症例を増やしていきたい。

BMA 投与前に連携システムを活用した 7 症例は、今のところ ONJ は発症していない。今後、長期的にフォローして評価する必要性はあるが、BMA 投与前の歯科受診が ONJ 発症抑制に有効であった可能性がある。これは、ONJ の発生にて中断されることなく BMA 投与が継続できる、ということであり、患者の生命予後や QOL 維持改善に繋がっている。

また、もうひとつ重要な点は、BMA 投与前の連携システムだけでなく、ONJ 発症後の連携についても含めている点である。ONJ 発症後に連携システムを活用した 2 症例は、ONJ の疑いがあった段階で速やかに歯科受診ができており、早期発見早期対応に繋がっている。通常、ONJ が発症した場合は病院歯科・口腔外科での対応となることが多いが、この 2 症例は ONJ があるにも関わらず、地域で対応できている。近隣の医療機関受診で ONJ に対応できれば、利便性が高く患者のベネフィットに繋がる結果となる。これは、歯科医師会－病院歯科間の連携が十分とれているからこそ達成できることと考えられる。

今後の課題としては、経口用 BMA への対応と、システム利用症例数の増加が挙げられる。

経口用 BMA においては、大腿骨骨折予防や生命予後改善などのベネフィットの大きさ<sup>9)</sup>に比して ONJ 発症頻度が少ないこともあり、ONJ 予防のために BMA 投与前の歯科受診が必要、という意識が経口用 BMA 処方医にはほとんどない。そのため、今のところ積極的に啓発活動は実施していない。経口用 BMA における連携をどこまで進めるかは、整形外科領域も含めて意見交換すべき今後の課題である。また、システム利用症例数の増加については、骨転移を扱うがん治療医へのさらなる啓発活動が必要であろう。これまでに 2 回講演会を開催しており、今後も講演会やシンポジウムを開催予定である。幅広く声を掛けて参加を促していきたい。また、それ以外にも直接がん治療医の医局を訪問し、連携システムについてのプレゼンテーションを 2 回実施している。泌尿器科、乳腺外科、呼吸器外科など、骨転移を扱う頻度の高い科を中心に訪問を重ねていきたい。

#### 【まとめ】

BMA は SRE を抑制する有用な薬剤であるが、ONJ の発症が問題である。ONJ のリスクファクターと言われている口腔の問題を事前に解決しておくために、また ONJ が発症した場合に、歯科受診が必要である。本会では医療連携が進むように、勉強会や講演会を開催し、BMA 診療連携システムを作成した。その結果現在までに 9 名の連携があり、いずれも良好な結果に繋がっている。今後もさらに各方面に連携システムを紹介し医療連携を進め、浜松市在住の患者が安全に BMA を使用できるよう支援していきたい。

#### 【文献】

- 1) Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al : American Society of Clinical Oncology ; American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 29 : 1221-1227, 2011.
- 2) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 100 : 2613-2621, 2004.
- 3) Geusens P : Strategies for treatment to prevent fragility fractures in postmenopausal women. Best Pract Res Clin Rheumatol 23 : 727-740, 2009
- 4) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61 : 1115-1117, 2003.
- 5) Qi WX, Tang LN, et al : Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab : a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol. 2013.
- 6) Yoneda T, Hagino H, et al. : 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 28:365-383, 2010.
- 7) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J oral Maxillofac Surg 65:369-376, 2007.



8) 大臣官房統計情報部人口動態・保険統計課保険統計室:平成 24 年(2012)医療施設(動態)調査・病院報告,2013. (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/12/>)

9) Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, et al: Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 22 : 983-991, 2011.

## ビスホスホネート等処方医の皆様へ 浜松地域ビスホスホネート等連携システムのご紹介

<http://www.hamashi.com/BP/bp.html>

浜松市歯科医師会では、ビスホスホネート（以下、BP）等使用患者さんの受け入れ歯科医院について情報提供しております。

これからBP等を投与しようと思っているが、どこの歯科医院に紹介すればよいかわからない

BP等で治療中の患者に口腔内の症状があるようだが、相談先が知りたい

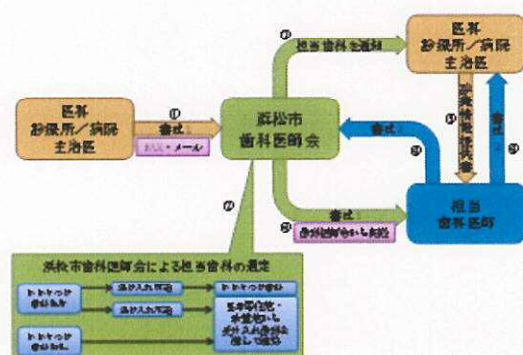
などの場合に、是非本システムをお使い下さい。

対象となる薬剤はゾメタ<sup>®</sup>(ノバルティスファーマ)をはじめとしたBP製剤と、ランマーク<sup>®</sup>(第一三共)です。注射剤、経口剤の別は問いません。

使用する書類は3種類です。

- ・書式1:ビスホスホネート等投与患者の共同診療のお願い(BP等処方医→浜松市歯科医師会)
- ・書式2:歯科治療等今後の予定についての報告(担当歯科医院→BP等処方医/浜松市歯科医師会)
- ・診療情報提供書:各病院の書式(BP等処方医→担当歯科医院)

BP等処方医の先生方が使用するのには書式1と診療情報提供書の2種類です。



①BP等処方医より、書式1をFAXもしくはメールにて浜松市歯科医師会窓口まで連絡(お電話でも結構です)。

②浜松市歯科医師会で担当歯科医院を選定。

③担当歯科医院が決定したら、BP等処方医に連絡し、BP等処方医より患者さんへ通達。

④浜松市歯科医師会より担当歯科医院へ書式1を転送。

⑤BP等処方医より担当歯科医院に診療情報提供書を送る。

担当歯科医院にて患者さん診察

⑥担当歯科医院はBP等処方医および浜松市歯科医師会に書式2を送る。

### ビスホスホネート等関連顎骨壊死について

- BP等は投与後に顎骨壊死を生じるリスクがあります。
  - 顎骨壊死は、その名の通り、顎の骨が壊死してしまう病気で、BP等投与中の抜歯や口腔衛生管理の不良などで発生することがあります。
  - 一度発症してしまうと難治性で、対応に難渋することがあります。そのため、発症しないようにすること、つまり予防が大事です。
- 予防するためには、BP等を投与する前に、可能な限り歯科処置を済ませておく必要があります。
  - 歯科処置を事前に済ませても絶対に予防できるわけではありませんが、リスクをかなり軽減できると言われております。
  - 口腔清掃指導も必要です。
- BP等使用中患者さんの口腔に異常がある(もしくは、ありそうな)場合は、浜松医療センター歯科口腔外科、聖隷浜松病院口腔外科、浜松赤十字病院歯科口腔外科、浜松医科大学歯科口腔外科など、市内病院の口腔外科にご紹介下さい。

### 浜松市歯科医師会連絡先

TEL:053-453-8847(平日9:00~17:00)

FAX:053-453-8893 e-mail:office@hamashi.com

## 書式 1

## ＜骨吸収抑制剤投与患者の共同診療のお願い＞

浜松市歯科医師会 御中

浜松市歯科医師会連絡先  
 TEL : 053-453-8847 (9:00~17:00)  
 FAX : 053-453-8893  
 e-mail : office@hamashi.com

骨吸収抑制剤（ゾメタ・ランマークなど：以下BP剤等）投与患者に関しまして、ご多忙中とは存じますが、口腔・歯の状態につきご高配いただき必要処置を施行いただけますよう、宜しくお願い申し上げます。

現在の状況は以下の通りです。

患者氏名	
性別・年齢	( 男 ・ 女 ) _____ 歳
がんの種類	
治療状況	( ) 抗がん剤治療中 ( ) BSC (終末期ケア)
依頼目的	( ) 投与前スクリーニング ( ) 投与後追跡診察 ( ) 口腔内症状の精査加療
使用薬剤	( ) ゾメタ ( ) ランマーク ( ) その他(薬剤名: _____)
歯科診療歴	( ) BP剤等投与前 ( ) 過去にあり ( ) 不明
かかりつけ歯科	( ) なし ( ) あり=_____歯科
治療内容	( ) 抜歯 ( ) 感染治療 ( ) なし ( ) 不明
BP剤等投与緊急度	( ) 1ヵ月以内開始(再開)希望 ( ) 数ヶ月延期可能
ステロイド投与	( ) なし ( ) あり
併存症	( ) 糖尿病 ( ) 高血圧 ( ) 脳血管疾患 ( ) 心筋梗塞
アレルギー	( ) 狭心症 ( ) 不整脈 ( ) 薬剤アレルギー→
BP剤等投与歴※	開始日= _____ 年 月 総投与回数= _____ 回 ※投与後追跡診察依頼の場合

年 月 日

施設名

診療科

担当医

# < 歯科治療等今後の予定についての報告 >

依頼先医師への返信とともに  
浜松市歯科医師会へも FAX

平成 年 月 日

病院・医院名： _____	_____	歯科医院名： _____
_____ 科	_____	歯科医師： _____
_____ 先生	_____	電話： _____
_____	_____	Fax： _____
_____	_____	E-mail： _____

フリガナ _____	M	生年月日	年齢	性別
患者氏名 _____	T	年 月 日	才	男・女
患者 ID： _____	S			

※ 上記患者について、歯科所見及び必要な治療期間についてお知らせいたします。

1. 歯科治療を要する所見はありません。今後はメンテナンスを行います。
2. 歯周処置を含め 観血処置の予定はありません。  
歯科治療と並行して貴院での治療が可能と思われます。
3. 貴院の治療の前に下記の治療を行います。  
処置にかかる期間は [ 1 週間 ・ 2 週間 ・ 3 週間 ・ 4 週間 ・ 4 週間以上 ] です。

※ 詳細・補足

- ・ むし歯の治療      ・ むし歯の治療により根の処置に移行する可能性もあります。
- ・ 歯の根の中の治療を行います。場合によっては抜歯に移行する可能性もあります。
- ・ 歯周治療（歯ぐきなど歯の根の周りの治療を行います・出血を伴うこともあります。）
  - ・ ブラッシングとスケーリングのみ      ・ スケーリングと歯肉の中の歯石と汚れをとる
  - ・ 排膿の続く可能性があり、経過に注意を要す
- ・ 抜歯 [ 創傷治癒： 1 週間 ・ 2 週間 ・ それ以上 ]      ・ 義歯等の修理・調整
- ・ その他      (      )

