



福島県医発第2031号(地)

平成23年 1月14日

各医師会長 殿

福 岡 県 医 師 会

会 長 松 田 峻一良

(公 印 省 略)

「ビスホスホネート（B P）系薬剤投与患者への対応Q & A」の送付について

今般、日本医師会より、日本医師会と日本歯科医師会との連名で標記パンフレットを作成した旨、別添のとおり通知が参りましたのでお知らせいたします。

ビスホスホネート（B P）系薬剤による治療を受けている患者においては、抜歯等の侵襲的な歯科処置により顎骨壊死・顎骨骨髓炎が発生することがあります。平成22年6月改訂の使用上の注意では（1）注射剤でより高いと考えられるものの、経口剤でもリスクがあること（2）医師から患者への、顎骨に対する侵襲的な歯科処置に関する説明の必要性が記載されています。

このことは、決してB P系薬剤の投与や侵襲的な歯科処置を抑制するものではありませんが、患者の安全のために、患者への説明及び医科と歯科が情報共有をすることは極めて重要です。

つきましては、貴会におかれましても本件にご了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

なお、本パンフレットは日本医師会雑誌1月号に掲載を予定されております。

小郡三井医師会より

医療保険担当理事 山下拓郎
医療安全管理担当理事 島田昇二郎
会長 蒲池 壽

(法安 70)

平成 22 年 12 月 13 日

都道府県医師会
医療安全担当理事 殿

日本医師会常任理事
高杉 敬久

「ビスホスホネート（BP）系薬剤投与患者への対応 Q&A」の送付について

今般、日本歯科医師会と連名で標記パンフレットを作成しました。

ビスホスホネート（BP）系薬剤による治療を受けている患者においては、抜歯等の侵襲的な歯科処置により顎骨壊死・顎骨骨髓炎が発生することがあります。平成 22 年 6 月改訂の使用上の注意では（1）注射剤でより高いと考えられるものの、経口剤でもリスクがあること（2）医師から患者への、顎骨に対する侵襲的な歯科処置に関する説明の必要性——が記載されています。

このことは、決して BP 系薬剤の投与や侵襲的な歯科処置を抑制するものではありませんが、患者の安全のために、患者への説明及び医科と歯科が情報共有をすることは極めて重要です。

つきましては、パンフレットを 1 部ご送付申し上げますので、貴管下会員へのご周知方宜しくお願い申し上げます。なお、本パンフレットは日本医師会雑誌 1 月号に掲載の予定であることを申し添えます。

ビスホスホネート (BP) 系薬剤 投与患者への対応

Q&A

日本医師会
日本歯科医師会

BP 系薬剤投与患者の診療に際して

安全な歯科治療のためには、診察にあたって、全身の状態、医科疾患の治療状況、服薬状況などの聴取は重要です。BP (bisphosphonate) 系薬剤についても、対象となる疾患、薬剤の製品名、投与期間、投与方法などを知ること、顎骨壊死のリスクを減少できます。

現在、BP 系薬剤による顎骨壊死の情報は国民にまだ十分に行き渡っているとはいえ、本剤が歯科治療のリスクには関係ないと思い込んでいる場合、一方、過度に心配している場合があります。また本剤は骨に結合するため、体内からの排泄に長期間を要し、投与が終了していたとしても注意が必要なことがあります。さらに悪性腫瘍の患者などでは、原疾患自体を歯科医師に話したがないことがありますので、患者が話しやすいような雰囲気づくりが求められます。

こうしたことから、BP 系薬剤投与患者の医科・歯科双方の診療にとって最も重要なことは、医科と歯科の連携を適切に実施するかという点にあります。

Q1 BP 系薬剤を投与する医師は、どのように患者へ指示・説明すべきですか。

- A1 平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による改訂後の使用上の注意には、「本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。」と記載されています。使用上の注意とあわせ各学会のポジションペーパー（医薬品・医療機器等安全性情報 NO. 272）も参考にしてください。また、各製薬会社が患者向けのカードやパンフレットを作成していますので、これらを活用し、患者に周知して下さい。

Q2 BP 系薬剤投与患者が歯科に来院したときの対応や治療上の注意は？

- A2 まず、BP 系薬剤による顎骨壊死 (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw : 以下、顎骨壊死) についての正しい知識を患者に伝えることが必要です。BP 系薬剤投与患者であっても、経口薬の場合には、注射薬に比べてリスクは低いとされていますので、むやみに歯科治療を避けたり、必要な BP 系薬剤を休止することは望ましくありません。
- 患者の状況を踏まえて、患者と BP 系薬剤の処方医および歯科医師がリスクとベネフィットについて十分話し合いのうえ、適切な歯科治療を検討します。顎骨壊死のリスクの高い歯科治療を行う場合には、さらに十分なインフォームド・コンセントを得ることが必要です。

Q3

BP 系薬剤投与患者の歯科治療に際し、歯科医師が処方医と交換すべき情報は？

A3 歯科医師は、処方医に対して患者の歯科治療の内容や口腔衛生状態についての情報提供をしたうえで、処方医から以下の情報の提供を受けます。

- ①原疾患：骨粗鬆症、悪性腫瘍、その他
- ②BP 系薬剤の製品名
- ③経口薬：服用開始時期、現在の服用状況（中止した場合は最終服用時期）
- ④注射薬：投与開始時期、現在の投与状況、最終投与時期、今後の投与予定
- ⑤中止または代替薬への変更の可否

Q4

BP 系薬剤による顎骨壊死とは？

A4 顎骨壊死の症状としては、持続的な骨露出のほか、「顎が重い」感じ、鈍痛、顎のしびれ、うずき、「歯痛」様疼痛、軟組織の感染、歯の動揺などが見られます。抜歯や歯周治療などを契機に発症することが多く、下顎骨では上顎骨の2倍の頻度で発生します。BP 系薬剤を服用していること、標準的な歯科治療には反応せず8週間以上の骨露出や壊死骨が認められること、顎骨への放射線治療の既往がないことが臨床診断基準となります。顎骨壊死が進行すると、疼痛や感染が増悪し、病的骨折をおこしたり、皮膚ろう孔を形成し、難治性となります。発生機序はまだ明らかになっていませんが、顎骨の組織学的特徴や感染に関する口腔内環境因子などが原因と考えられています。

なお、BP 系薬剤を投与されている悪性腫瘍の患者においては、骨転移、臓器転移により同様の症状を呈することがありますので、注意が必要です。

Q5

顎骨壊死の発生頻度は？

A5 わが国における発生頻度は明らかではありません。海外での報告は、経口薬で0.01～0.04%程度と頻度は高くありませんが、注射薬では0.8～12%と、報告されている頻度に幅があります。ただし、抜歯施行例は保存治療に比べて、約10倍に頻度が増えているといわれています。また、総投与量、投与期間の長期化に伴って、発生頻度は上昇するともいわれています。

Q6

どのような歯科治療が顎骨壊死のリスクになるか？

A6 骨あるいは骨膜への侵襲を伴う外科処置（抜歯、歯科インプラント、歯周外科など）は、顎骨壊死のリスクとなる歯科治療です。ただし、BP 系薬剤を投与されている患者の状態により、以下のように歯科治療のリスクは変わります。

経口用 BP 系薬剤の3年以上長期投与患者と、悪性腫瘍の治療などに用いられる静脈注射用 BP 系薬剤投与患者においては、義歯による粘膜損傷あるいは歯肉縁下のスクレーピングでも顎骨壊死のリスクは高くなります。

また、コルチコステロイド療法、ホルモン療法、悪性腫瘍の化学療法、糖尿病の治療を受けている患者、喫煙者、口腔衛生の不良な患者、高齢者においては上記の歯科治療に対し顎骨壊死のリスクがさらに高まります。

Q7 顎骨壊死のリスクを減少させるためには？

A7 リスクをゼロにすることはできませんが、減少させることはできます。患者の背景因子により、高リスクにあるのか、低リスクにあるのかを見極めることが必要です。

BP系薬剤の投与を予定されている患者では、抜歯などの外科処置はBP系薬剤の投与前に行い、治癒後の投与開始が推奨されます。治療開始前に、感染源はできるだけ除去しておきます。

BP系薬剤をすでに投与されている患者のうち、高リスク患者では、可能な限り外科処置を避け、代替の歯科治療を選択します。また定期的な歯科の受診により、口腔衛生状態を良好に保ちます。その際には、顎骨壊死の症状（下顎臼歯部舌側の骨露出など）の有無の確認や、またエックス線写真上の変化（歯槽硬線・歯槽頂の皮質骨のびまん性肥厚、歯根膜腔拡大、骨硬化など）について経過観察を行い、顎骨壊死が発症したとしても、早期のステージで対処できるようにします。

Q8 BP系薬剤投与前後の外科処置については？

A8 顎骨壊死の多くが抜歯や歯周外科などの骨侵襲を伴う歯科治療を契機に発症していることから、BP系薬剤投与患者に外科処置を施す際は慎重な対処が必要です。投与開始前では、感染源を減らすために必要に応じて1ヵ月前までに抜歯や歯周外科を施行し、骨隆起などを除去します。また侵襲の大きな歯科インプラントや埋伏歯の抜歯は避けるほうがよいでしょう。注射薬を投与されている患者では、BP系薬剤の種類と投与期間によりますが、骨侵襲を伴う外科処置は極力避けます。膿瘍形成が認められる重度の動揺歯では抜歯を行い、抗菌薬を投与します。外科処置に際してのBP系薬剤の投与中止の有効性については現時点では結論が出ていません。

なお、経口薬の場合の高リスク患者では、外科処置前の少なくとも3ヵ月間は投与を中止し、治療部位の骨の治癒傾向が認められるまでは再開すべきではないといわれていますので処方医に相談する必要があります。

Q9 BP系薬剤投与中の患者について、外科処置以外にどのような注意が必要か？

A9 外科処置以外は、BP系薬剤を投与されていない患者と同様の歯科治療が可能です。特に抜歯、歯周外科など顎骨に侵襲を与える処置を必要としないように、定期的な口腔内検査・口腔ケアの実施が重要です。しかし、歯肉縁下のスクレーピング・ルートプレーニングについては、注射薬の症例での顎骨壊死の報告もあり、実施にあたっては注意が必要です。また義歯による褥瘡も顎骨壊死のリスクとなりますので、適合や咬合状態を検査し、必要に応じてリベースや咬合調整などを行います。特に下顎の骨隆起では、顎骨壊死の自然発症もありますので、定期的に骨の露出がないかを確認する必要があります。

以上のように、通常の口腔内検査、口腔ケアを積極的に行うことが顎骨壊死の予防につながります。

Q10 顎骨壊死を発見した場合は？

- A10** 顎骨壊死に対する有効な治療法はまだ確立されていません。しかし、顎骨壊死を発見した場合はその症状、対処法、予後などを患者に十分説明し、処方医にBP系薬剤の投与中止の検討を求めることも必要です。歯科的処置としては、疼痛緩和とともに露出骨の拡大と二次感染を防ぐための抗菌薬投与、ポビドンヨードによる洗浄や含嗽などが主体となります。さらに症状に応じて高次の医療機関に紹介を行います。

Q11 BP系薬剤による治療を受けている患者に対する注意事項として投与経路（経口または注射）により違いはありますか？

- A11** Q1でもふれた平成22年6月1日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による改訂後のBP系薬剤の使用上の注意についての中で、「投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。」と記載されています。投与経路にかかわらない対応が必要と考えます。

Q12 BP系薬剤による治療を受けている患者について、抜歯等の侵襲的な治療以外の歯科治療はどのようにすべきですか？

- A12** 前述の使用上の注意の内容は、義歯による慢性的な機械刺激による粘膜の損傷等も、抜歯等と同様の侵襲的影響を与えることを意味しますので、当該患者に専門的な口腔管理を受けるよう指導することが必要です。

（参考1）BP系薬剤について

BPは水道管の水垢防止や歯磨剤に歯石予防等の目的で用いられていたピロリン酸の類似物質です。BPは破骨細胞の働きを抑え、骨吸収を抑制し、骨量の増加および骨折予防効果を発揮する骨疾患の治療薬として利用されるようになりました。

わが国ではBP系薬剤としては経口薬と注射薬が承認されています。経口薬は主に骨粗鬆症の治療に、注射薬は主に悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療に用いられています。BP系薬剤の重大な副作用としては顎骨壊死のほか上部消化管障害、肝機能障害、黄疸などがあります。

（参考2）BP系薬剤の投与方法（経口・点滴静注）、投与期間について

投与方法について、骨粗鬆症に対しては経口投与、悪性腫瘍による高カルシウム血症や骨転移に対しては点滴静注が行われています。

経口薬は毎日服用する薬、1週間に1度だけ服用する薬、3ヵ月ごとに2週間ずつ服用する薬がありますが、投与期間は骨折予防効果を期待して、数年間以上にもおよぶこともあります。

一方、注射薬は投与量を調整しながら、症状が改善するまで継続されることもあります。

ここでは現時点で推奨される内容を示しました。
今後、さまざまな点がより明らかになった場合、変更の可能性も考えられます。