ビスフォスフォネート製剤に関連する顎骨壊死の発症リスク評価について — 尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド値の測定意義 —

岩本 修・岩屋勝美・田上隆一郎
古賀 真・津山治己・楠川仁悟

Risk assessment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: significance of measurement of urinary cross-linked C-telopeptide of type I collagen

IWAMOTO Osamu · IWAYA Katsumi · TANOUE Ryuichiro
KOGA Makoto · TSUYAMA Haruki · KUSUKAWA Jingo

Abstract: We measured urinary cross-linked C-telopeptide of type I collagen (CTX) in 72 patients who were receiving bisphosphonate (BPs) treatment to investigate the risk of BPs-related osteonecrosis of the jaw (ONJ). Thirty-six of the 72 patients had developed ONJ, and the other 36 had not. Urine was collected after an overnight fast, and the CTX level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay as creatinine-converted values (Cr-converted values). The mean Cr-converted value in the BPs-treated patients tended to be lower than the standard value. The CTX level in the group with ONJ was significantly lower than that in the group without ONJ ($p < 0.001$). The cut-off value of CTX as measured by the ROC curve was 98 Cr-converted values for the risk assessment of ONJ. The Cr-converted value was 98 or lower in 29 of 36 patients (81 %) in the group with ONJ. In contrast, the Cr-converted value was higher than 98 in 28 of 36 patients (78 %) in the group without ONJ. Therefore, the risk of developing ONJ is high when the Cr-converted value of the CTX level is 98 or lower. The CTX value in the injection prescription group was lower than that in the oral prescription group ($P = 0.020$).

The CTX level was also lower in the A group concurrently receiving steroids ($P < 0.001$) and the group concurrently receiving steroids and anticancer drugs ($P = 0.023$) as compared with patients not receiving these drugs.

These findings suggest that urinary CTX measurement is useful for assessing the risk of developing BPs-related ONJ.

Key words: bisphosphonate (ビスフォスフォネート), osteonecrosis (骨壊死), jaw (顎骨)

緒 言

近年本邦では、ビスフォスフォネート製剤（以下 BPs）に関連した顎骨壊死（以下 ONJ）が問題視されている。その発生頻度は低い¹⁾とされながらも、高齢化社会を背景として BPs の使用患者が年々増加する傾向から推察すると、ONJ の未報告例が多く潜在している可能性が考えられる。しかも、ONJ の発生機序は、未だ説明されていないため、

予防法や治療法が確立されていない現状にある。また、ONJ の局所的な誘発因子として、抜歯などの外科的侵襲や不適合義歯による機械的刺激などの関与が示唆²⁾されているため、各医療施設に対して注意が喚起されている。しかし、日常の臨床において BPs の使用患者に対する外科的侵襲をすべて回避することは、実際には困難である。したがって、ONJ 発症の予防や予測の観点からすれば、その発症リスクを事前に評価できる指標が必要となる。過去の報告³⁾では、BPs を使用している患者に抜歯などの外科処置を行う場合には、血清中の I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（以下 CTX）の測定値を確認しながら処置の可否を判定する試みがなされている。しかし、本邦における CTX の測定検体は、保険の適用面からすると尿の測定のみ

久留米大学医学部歯科口腔医療センター
(主任: 楠川仁悟教授)

Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine (Chief: Prof. KUSUKAWA Jingo)

受付日: 2009 年 8 月 20 日

採択日: 2010 年 6 月 29 日

表1 対象群に使用されていたBPの種類

注 射 薬	内 服 薬
1) パミドロン酸二ナトリウム (パミドロネート) ・アレディア®	1) エチドロン酸二ナトリウム (エチドロネート) ・ダイドロネル®
2) インカドロン酸二ナトリウム (インカドロネート) ・ビスフォナール®	2) アレンドロン酸ナトリウム水和物 (アレンドロネート) ・フォサマック® ・ボナロン®
3) ゴレドロン酸水和物 (ゴレドロネート) ・ゾメタ®	3) リセドロン酸ナトリウム水和物 (リセドロネート) ・ベネット® ・アクトネル®
	4) ミノドロン酸 (ミノドロネート) ・ボノテオ®

が認可されており血清では実施することができない。

そこで、われわれは、尿中の CTX 濃度値が ONJ 発症のリスク評価に適応できるのかを検討した。

対象および方法

対象は、2007 年 11 月から 2010 年 3 月の間に久留米大学病院歯科口腔医療センターを受診した BP 使用中の患者 72 例である。性別は、男性が 5 例、女性が 67 例で、平均年齢は、それぞれ 68.6 歳と 72.9 歳であった。対象群に使用されていた BP の種類を表 1 に示す。BP 処方に対する原疾患の内訳は、骨粗鬆症が 52 例、乳癌の骨転移が 12 例、多発性骨髄腫が 6 例、前立腺癌の骨転移が 2 例であった。米国口腔顎顔面外科学会（以下 AAOMS）の BP 関連 ONJ のガイドライン（2009 年度版）⁴⁾ に準じて判定された ONJ の症例数は、72 例中 36 例（50 %）で、Stage 別にみると、Stage 0：9 例、Stage I：5 例、Stage II：20 例、Stage III：2 例であった。これら 36 症例を ONJ 発症群とし、他の 36 例を未発症群とした。対象群の詳細な内訳は、表 2A、2B に示す。検査は、患者の朝食摂取前の尿を採取して、尿中 CTX 値の測定を検査機関（株：SRL 社）に依頼した。測定は、フレライザ β クロスラプス™（株：富士レビオ、東京）を用いた酵素結合免疫測定法（ELISA 法）で実施された。

測定した尿中 CTX 値は、それぞれ以下の項目について検討を行った。

- 1) 健常人群（既定基準値）と対象群間における CTX 値の比較。比較する既定基準値は、SRL 社の検査マニュアルに引用記載⁵⁾ されている健常人群の平均値を用いた。
- 2) ONJ 発症群と未発症群間における CTX 値の比較と ONJ の発症リスクを評価するための CTX カットオフ値の計測。
- 3) BP の注射処方、内服処方別における CTX 値の比較。

- 4) BP の種類別における CTX 値の比較。
- 5) BP の使用期間および使用総量と CTX 値との関連性。
- 6) BP と他剤（抗癌剤、ステロイド剤）との併用有無における CTX 値の比較。

CTX 値は、既定基準値（平均値 $\pm$ SD）以外、中央値と四分位範囲（中央値 [25 % 点, 75 % 点]）で表記した。

統計学的検討は、発症群と未発症群間の比較、BP の注射処方と内服処方別の比較、および抗癌剤やステロイド剤との併用有無での比較については、それぞれノンパラメトリック検定の Mann-Whitney's U test を行った。CTX のカットオフ値は、ROC 曲線を作成して Youden 指数に基づいて計測した。健常人群の既定基準値と対象群の CTX 測定値との比較については、ノンパラメトリック検定ができないため、傾向の比較のみとなった。Stage 別や BP の種類別など多群間での比較は、最初に Kruskal-Wallis test で一元配置分散分析を行い、有意差が確認された場合には Bonferroni 法による多重比較検定を追加した。使用期間および使用総量との関連性については、Spearman 順位相関係数の比較検定を行った。なお、今回の検定は、有意水準を 5 % に設定して両側検定で実施した。

本検討については、久留米大学倫理委員会の承認（研究番号：09052）のもとに実施されている。

結 果

各症例の尿中 CTX 値の一覧は、それぞれ表 2A、2B に示す通りである。

1) 健常人群（既定基準値）と対象群間における CTX 値の比較（表 3、図 1）：

尿中 CTX の既定基準値は、表 3 のようにクレアチニン換算値（ $\mu\text{g}/\text{mmol CRE}$ ：以下 Cr 値）で男女別に分類されており、とくに女性では各年代別に設定されている。

表2A BPs処方患者における発症群の内訳

症例	年齢 (歳)	性別	臨床診断	Stage	誘発要因	BP処方の原疾患	BP製剤	処方 別	使用期間 (月)	使用総量 (mg)	併 用 薬			CTX (μ g/ mmolCRE)
											抗凝薬	ステロイド	その他	
A1	41	男性	左上顎BRONJ	II	1. 抜歯	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	1→16: (17)	90→16: (154)	+		ホルモン剤	78
A2	74	男性	右上顎BRONJ	II	義歯性潰瘍	多発性骨髄腫	PAM→ZOL	IV	29→25: (54)	2610→100: (2710)	+	+		83
A3	75	男性	右下顎BRONJ	II	1. 抜歯	前立腺癌骨転移	ZOL	IV	19	76			降圧剤	198
A4	76	男性	右上顎BRONJ	0	不明	前立腺癌骨転移	ZOL	IV	8	32		+		51
A5	40	女性	左上顎BRONJ	0	1. 歯周炎	骨粗鬆症	ALE	PO	38	5775		+	抗凝固剤	60
A6	43	女性	右上顎BRONJ	II	7. 歯周炎	乳癌骨転移	PAM→INC→ZOL	IV	59	360→210→300: (870)	+	+	ホルモン剤	93
A7	54	女性	左上顎BRONJ	0	1,2,3. 歯周炎	乳癌骨転移	ZOL	IV	13	52	+	+		15
A8	55	女性	右下顎BRONJ	0	7. 6. per	骨粗鬆症	ALE	PO	3	490		+	抗TNF- α 抗体	24
A9	57	女性	右下顎BRONJ	I	7. 抜歯	乳癌骨転移	ZOL	IV	11	44	+	+	CSF製剤他	34
A10	57	女性	左上顎BRONJ	I	8. 自然脱落	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	10→28: (38)	900→112: (1012)	+			169
A11	66	女性	左右下顎BRONJ	II	7. 自然脱落 薬剤性口内炎	骨粗鬆症	ALE	PO	60	8400		+	抗リウマチ薬 (MTX) 利尿剤	68
A12	68	女性	左下顎BRONJ	II	5,6,7. 歯周炎	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	5→23: (28)	450→92: (542)	+		降圧剤, 糖尿病剤	17
A13	70	女性	左下顎BRONJ	II	義歯性潰瘍	乳癌骨転移	PAM→INC→ZOL	IV	26→10→27: (63)	1620→100→108: (1828)	+	+	利尿剤	180
A14	70	女性	右上顎BRONJ	0	4. per	多発性骨髄腫	ZOL	IV	15	60		+	抗凝固剤, サリドマイド	64
A15	71	女性	右下顎BRONJ	II	8. 抜歯	骨粗鬆症	ALE	PO	34	4760			降圧剤	49
A16	71	女性	左下顎BRONJ	II	6. 7. 抜歯	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	10→18: (28)	900→72: (972)	+	+	ホルモン剤	42
A17	72	女性	右下顎BRONJ	II	6. 5. 抜歯	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	8→22: (30)	630→88: (718)	+			87
A18	73	女性	左上顎BRONJ	0	4. per	多発性骨髄腫	INC→PAM→ZOL	IV	14→1→23: (38)	140→30→92: (262)	+	+	サリドマイド	51
A19	74	女性	左上顎BRONJ	II	5,6. 自然脱落	乳癌骨転移	PAM→ZOL	IV	14→29: (43)	1260→116: (1376)	+			58
A20	74	女性	左上顎骨髄炎	0	8. 抜歯	骨粗鬆症	ALE	PO	25	535			塩酸セビメリン	57
A21	74	女性	右下顎BRONJ	II	8. 智歯周囲炎	骨粗鬆症	ALE	PO	27	3780			降圧剤	38
A22	75	女性	左上顎BRONJ	II	4. 抜歯	骨粗鬆症	ALE→RIS	PO	9	770→192.5: (962.5)			抗凝固剤, 降圧剤, 他	118
A23	76	女性	上顎BRONJ	I	口蓋粘膜の熱傷	骨粗鬆症	ALE	PO	45	6825			高脂血症	37
A24	78	女性	右下顎BRONJ	II	7. 6. 抜歯	骨粗鬆症	RIS	PO	60	5588			抗凝固剤, 降圧剤, 他	97
A25	79	女性	左上顎BRONJ	II	7. per	骨粗鬆症	ALE	PO	44	6600			ビタミンD製剤	71
A26	80	女性	左下顎BRONJ	III	7. 歯周炎	骨粗鬆症	ALE	PO	13	1980			抗凝固剤, 降圧剤, 他	159
A27	80	女性	右下顎BRONJ	I	2. per	骨粗鬆症	ALE	PO	8	1260			降圧剤, 糖尿病剤	71
A28	81	女性	左下顎BRONJ	0	12. 歯根破折, per	骨粗鬆症	RIS	PO	7	535				98
A29	81	女性	左上顎BRONJ	I	不明	骨粗鬆症	RIS→MIN	PO	66→9: (75)	4950→270: (5220)			ビタミンD製剤	67
A30	81	女性	右下顎BRONJ	III	7. 歯周炎	骨粗鬆症	ALE	PO	76	11600		+		63
A31	84	女性	右下顎BRONJ	II	6. 抜歯	骨粗鬆症	ALE	PO	60	9125			健胃薬	80
A32	85	女性	右上顎BRONJ	0	5. 歯根破折, per	多発性骨髄腫	ZOL	IV	8	32				21
A33	85	女性	右下顎BRONJ	II	5. 自然脱落	骨粗鬆症	RIS	PO	38	2800		+	抗不安薬, ビタミンD製剤	58
A34	86	女性	右上顎BRONJ	II	5. per	骨粗鬆症	ALE	PO	39	5850				15
A35	86	女性	右下顎BRONJ	II	義歯性潰瘍	骨粗鬆症	ALE	PO	8	1035			抗凝固剤, 降圧剤, 他	103
A36	89	女性	左上顎BRONJ	II	5,6. 歯周炎	骨粗鬆症	ALE	PO	37	4865			抗不安薬, ビタミンD製剤	52

BP: ビスフォスフォネート, PAM: パミドロネート, ALE: アレンドロネート, RIS: リセドロネート, ETI: エチドロネート, INC: インカドロネート, MIN: ミノドロネート

IV: 注射処方, PO: 内服処方

BRONJ: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死, per: 根尖性歯周炎, MTX: メソトレキセート

男性対象群のCTX値は、 87 ± 66 Cr値 (平均値 $\pm$ SD), 78 [51, 83] Cr値 (中央値 [25%点, 75%点] Cr値) で、既定基準値 (平均値 $\pm$ SD) よりも低い傾向を示した。さらに、男性対象群と同様に女性対象群 (50～59歳: 108.0 ± 140.8 Cr値 (45 [29, 117] Cr値), 60～69歳: 162 ± 116 Cr値 (140 [73, 232] Cr値), 70歳以上: 127.6 ± 96.4 Cr値 (102 [59, 180] Cr値)) は、いずれの年代別でも既定基準値 (平均値 $\pm$ SD) より低い傾向を認めた。

2) ONJ発症群と未発症群間におけるCTX値の比較 (図2) とONJの発症リスクを評価するためのCTXカットオフ値の計測 (図3A, 3B):

発症群と未発症群CTX値は、それぞれ64 [47, 89] Cr値, 167 [106, 217] Cr値で、発症群が低い値 ($P < 0.001$) を示した。さらに、ROC曲線から求めたYouden指数 (0.611) より適正カットオフ値を計測すると、98Cr値 (感度: 0.833, 特異度: 0.779) であった。そのカットオフ値を基準にして対象例のCTX値をみると、発症群では大半

(29/36例: 81%) が98Cr値未満の低い値を示し、逆に98Cr値以上は、わずか7例 (19%) であった。一方、未発症群では、発症群とは逆に98Cr値以上の症例が大半 (28/36例: 78%) を占めており、98Cr値未満は8例 (22%) であった。発症群のCTX値をStage別にみると、Stage 0: 51 [24, 60] Cr値, Stage I: 67 [37, 71] Cr値, Stage II: 75 [51, 94] Cr値, Stage III: 111 [87, 135] Cr値で、Stage群間において有意な差はなかった ($P = 0.212$)。ONJ発症群の誘発因子には、歯周炎などの歯科的疾患が最も多く19例であった。次いで、抜歯後の発症例が10例みられ、その他、歯牙の自然脱落后が4例、熱傷によるものが1例で、原因が特定できなかった症例も2例みられた。

3) BPsの注射処方および内服処方別におけるCTX値の比較 (図4):

注射処方群が64 [44, 89] Cr値, 内服処方群が116 [64, 184] Cr値で、注射処方群の方が低い値 ($P = 0.020$) を示した。

表2B BPs処方患者における未発症群の内訳

症例	年齢 (歳)	性別	臨床診断	BP処方 の 原疾患	BP製剤	処方別	使用期間 (月)	使用総量 (mg)	併用薬			CTX ($\mu\text{g}/\text{mmolCRE}$)
									抗瘍剤	ステロイド	その他	
B1	77	男性	[2C, 14C, 15]	歯周炎	RIS	PO	43	3307.5		+	降圧剤, インシュリン	26
B2	46	女性		歯周炎	ZOL	IV	28	112		+	ホルモン剤, 降圧剤	45
B3	59	女性		舌白癬症	PAM	IV	38	900			降圧剤, 他	405
B4	59	女性		歯周炎	ZOL	IV	8	32	+	+		64
B5	60	女性		5]per	ALE	PO	8	1120		+	アロマターゼ阻害剤	75
B6	65	女性		21]per	RIS	PO	27	1907.5			プロスタグランジンE1	218
B7	66	女性		57]per	RIS→RIS	PO	24	857.5→857.5: (1715)			抗凝固剤, 降圧剤, 他	157
B8	67	女性		7]per	ALE	PO	63	9550			高脂血症剤	274
B9	68	女性		123]歯根嚢胞	RIS	PO	5	360			カルシウム製剤	362
B10	68	女性		457]per	RIS	PO	9	647.5			抗不安薬	122
B11	71	女性		43]per	RIS	PO	34	2522.5			高脂血症剤	180
B12	71	女性		ANUG	RIS	PO	10	727.5				251
B13	71	女性		67]per	RIS	PO	17	1295			ビタミンD製剤	314
B14	72	女性		7]per	RIS	PO	2	157.5			抗凝固剤, 降圧剤, 他	180
B15	72	女性		112356]per	ALE→RIS	PO	5→34: (39)	715→2522.5: (3237.5)			虚血性心疾患剤, 他	197
B16	73	女性		7]per	ALE→RIS	PO	9→1: (10)	1365→87.5: (1452.5)		+	抗不整脈剤, 他	43
B17	74	女性		7]per	RIS	PO	50	3777.5			降圧剤, 他	567
B18	74	女性		76, 567]per	RIS	PO	25	1847.5				108
B19	76	女性		頬粘膜癌	ALE	PO	7.5	1115			抗凝固剤, 降圧剤, 他	156
B20	77	女性		舌癌	ETI→ALE	PO	60→3: (63)	4000→600: (4600)			抗凝固剤, 降圧剤, 他	64
B21	77	女性		歯周炎	RIS	PO	2	20			活性ビタミンD剤	263
B22	77	女性		4]per	RIS	PO	12	912.5			虚血性心疾患剤, 降圧剤, 他	163
B23	77	女性		4, 45]per	ALE	PO	6	135			降圧剤, ビタミンD製剤, 他	146
B24	78	女性		7]per	RIS	PO	27	1890			抗不安薬	209
B25	79	女性		3]per	RIS→ALE	PO	4→39: (43)	275→3780: (4055)		+	抗凝固剤, 降圧剤, 他	33
B26	79	女性		多形性腺腫	ALE	PO	22	3230			抗凝固剤, 降圧剤, 他	68
B27	80	女性		歯周炎	ALE	PO	20	3000				252
B28	80	女性		7±7 MT	ALE	PO	36	5400			抗凝固剤, 虚血性心疾患剤, 他	114
B29	80	女性		歯周炎	RIS→ALE	PO	4→16: (20)	300→3160: (3460)			降圧剤, 他	180
B30	80	女性		3]per, 歯周炎	ETI	PO	73	62400			活性ビタミンD製剤, 他	127
B31	80	女性		舌癌	PAM→ZOL	PO	35	1688	+		ホルモン剤	215
B32	81	女性		7, 6]per	ALE	PO	19	3225			降圧剤	217
B33	81	女性		顎関節症, 歯周炎	ALE	PO	12	1825			降圧剤	101
B34	81	女性		7.65]per	ALE	PO	8	1085			降圧剤, 他	171
B35	82	女性		粘液嚢胞	ALE	PO	19	2920			降圧剤, 利尿剤, 他	201
B36	84	女性		1]per, 12C	ALE	PO	40	4985			降圧剤, 抗不安薬	124

BP: ビスフォスフォネート, PAM: パミドロネート, ZOL: ゼレドロネート, ALE: アレンドロネート, RIS: リセドロネート, ETI: エチドロネート, INC: インカドロネート
 IV: 注射処方, PO: 内服処方
 per: 根尖性歯周炎, C: 齦腫, MT: 喪失歯, ANUG: 急性壊死性潰瘍性歯肉炎

表3 健康人の尿中CTX値 (既定基準値*)

	年齢 (歳)	n	平均値±SD ($\mu\text{g}/\text{mmol CRE}$)
女性	0～19	18	2309±1108
	20～29	20	275±109
	30～39	23	177±58
	40～49	38	274±154
	50～59	54	394±233
	60～69	33	400±232
	70以上	60	476±285
男性	年齢設定なし	82	159±64

*SRL検査マニュアルより抜粋

図1 健康人 (既定基準値) と BPs 投与患者群における尿中 CTX 値の比較

BPs 投与患者群の CTX 値は, 男女とも健康人 (既定基準値) よりも低い傾向を示した. CTX 値は, 平均値±SD で表記.

4) BPsの種類別における CTX 値の比較 (図5):

注射薬のゼレドロネート (以下 ZOL) 単独処方群が最も低く, 48 [30, 64] Cr 値であった. 次いで, 内服薬のアレンドロネート (以下 ALE) 単独処方群の 73 [59, 149] Cr 値であったが, 注射薬のパミドロネートから後に ZOL

に変更された群の 83 [55, 131] Cr 値と比較して差がなかった。注射処方群の CTX 値は、内服薬のリセドロネート（以下 RIS）単独処方群の 172 [101, 243] Cr 値に対していずれも低い値（ $P = 0.007, 0.001$ ）を示したが、同じ内服薬の ALE 単独処方群や、RIS から後に ALE へ変更された群の 118 [43, 180] Cr 値とは、いずれも有意差を認めなかった。内服薬間の比較では、ALE は RIS より低い値（ $P =$

0.002）を示した。

5）BP の使用期間および使用総量と CTX 値との関連性：

Spearman の各順位相関係数をみると、使用期間では -0.111、使用総量では 0.016 を示し、それぞれの有意差を決定したところ、 $p = 0.349, p = 0.871$ で、いずれも CTX 値との明らかな関連性は認めなかった。

6）BP と他剤（抗癌剤、ステロイド剤）との併用有無における CTX 値の比較（図 6）：

抗癌剤単独併用群（87 [68, 131] Cr 値）は、非併用群（126 [70, 199] Cr 値）より低い傾向（ $P = 0.254$ ）を示していた。一方、ステロイド剤単独併用群（59 [45, 64] Cr 値）は、非併用群の値よりも明らかに低かった（ $P < 0.001$ ）。同様に抗癌剤とステロイド剤の同時併用群（51 [38, 74]）も、非併用群に対して有意差を認めた（ $P = 0.023$ ）。

考 察

BP に関連した ONJ は、2003 年に欧米において初めて報告⁶⁾されている。本邦においても、2006 年に高橋ら⁷⁾が具体例を提示して以降、各施設からの報告例^{8, 9)}が増えている。また、2007 年には、日本口腔外科学会指定研修機関を対象として、BP に関連した顎骨骨髄炎ならびに ONJ

図 2 ONJ 発症群と未発症群における尿中 CTX 値の比較

発症群の CTX 値は、未発症群よりも低い値（ $P < 0.001$ ）を示した。CTX 値は、中央値 [25 % 点, 75 % 点] で表記。

A：ROC曲線

B：散布図

図 3 ONJ の発症リスク評価に対する CTX カットオフ値の計測

ROC 曲線から計測されたカットオフ値は 98Cr 値（Youden 指数：0.611、感度：0.833、特異度：0.779）であった（図 3A）。ONJ 発症群では 81 % の症例が 98Cr 値未満であったのに対して、逆に未発症群では 78 % の症例が 98Cr 値以上を示していた（図 3B）。

図4 BPsの注射処方、内服処方別における尿中CTX値の比較

注射処方 (IV) 群のCTX値は、内服処方 (PO) 群より低い値 ($P = 0.020$) を示した。CTX値は、中央値 [25 %点, 75 %点] で表記。

図5 BPsの投与薬剤別における尿中CTX値の比較

注射薬のZOL処方群のCTX値は、内服薬のRIS処方群よりも低かった ($P = 0.007, 0.001$)。しかし、同じ内服薬のALE投与群とは有意差がなかった。内服薬間では、ALEはRISより低い値 ($P = 0.002$) を示した。CTX値は、中央値 [25 %点, 75 %点] で表記。

図6 BPsと他剤 (抗癌剤, ステロイド剤) との併用有無における尿中CTX値の比較

抗癌剤やステロイド剤を併用投与している患者群のCTX値は、非併用患者群よりも低く、とくにステロイド剤併用群 ($P < 0.001$) や抗癌剤とステロイド剤の同時併用群 ($P = 0.023$) では有意差を認めた。CTX値は、中央値 [25 %点, 75 %点] で表記。

におけるONJの疾患像がわずかながら見えつつある。

BPsは骨に強く沈着した後、破骨細胞に取り込まれてアポトーシスを誘導することで骨の吸収を抑制するとされている¹²⁾。この特異的な薬理作用を利用して、骨粗鬆症をはじめ乳癌の溶骨性転移や多発性骨髄腫など多岐にわたる骨性疾患に適用され、患者のQOLの向上にも大きく寄与している。今後、本邦でも高齢者層の増加に伴ってBPs使用患者の増加が予測される。そのため、ONJの発症頻度も高くなる可能性が考えられる。

骨壊死の報告に関しては、全身骨のなかで顎骨以外にはみられず、とりわけ下顎骨に多く発症する特徴がある。発症機序の要因については、骨硬化の促進、血管新生や骨リモデリングの抑制、口腔内細菌の増殖促進など、さまざまな仮説¹³⁾が立てられてはいるが、現在のところ解明されるまでには至っていない。また、ONJを誘発する局所的因子としては、本検討結果と同様に抜歯などの外科的侵襲も多く、不適合義歯の機械的刺激や歯牙の自然脱落を契機とした報告例もみられる²⁾。さらに、原因が特定されていない自然発生例の報告も散見される^{14, 15)}。そのため、BPsを使用している患者の抜歯や歯科治療、あるいは日常的な口腔管理と衛生指導をいかに慎重に行うべきかが重要となる。

現在、AAOMSのガイドライン³⁾によると、BPsの使用

の調査結果が集計¹⁰⁾されている。さらに、2009年には、同じ疾患群に対する追跡調査¹¹⁾が実施されており、本邦

期間が3年未満でステロイド剤の併用など他のリスクがない場合には、休薬をせずに外科処置ができるとしている。一方、3年以上BPを使用している場合や、ステロイド剤の併用など他のリスクがある場合には、外科処置は3か月の休薬期間後に行うことが望ましいとされている。しかし、この期間は、あくまでも医師の経験的なものであり、科学的根拠によるものではない。そのため、患者の身体差や薬剤感受性の相違などを考慮した場合、BPの使用期間が3年未満であれば本当に休薬する必要がないのか、あるいは長期間使用している患者で、果たして3か月だけの休薬期間で十分であるのかなどの疑問が残る。これまで、拔牙など外科的処置の可否を判定する指標については、血清中のCTX濃度値を有用視^{3, 16)}する報告もある。CTXは、骨の吸収時に骨組織のI型コラーゲンが分解されて、架橋した状態で血中に放出されるC末端部のペプチドである。その濃度値は、骨の吸収量を反映するため、一般的には骨粗鬆症をはじめとする骨性疾患の診断補助や、治療効果を判定するための骨代謝マーカーとして用いられている。Marxらの報告³⁾によると、BP使用中の患者に外科処置を行う場合、血清中のCTX濃度が150pg/ml以上であれば、ONJの発症リスクは低くなるということである。しかし、本邦では、保険適応の検査が尿中CTX値の測定に限られているため、血清を検体とした測定は、検査専門機関でも実施されていないのが現状である。そのような理由から、本検討では尿を測定検体としたが、BPを使用している患者群の尿中CTX値は、既定基準値よりも低い傾向を認めた。さらに、ONJの発症群と未発症群のCTX値を比較すると、発症群が有意に低い値を示していた。ONJのリスク評価におけるCTX値のカットオフ値は、98Cr値であったが、ONJ発症群の大半が98Cr値未満であった。すなわち、CTX値が98Cr値より低い場合には、ONJの発症リスクが高くなることが示唆されており、そのような場合には誘発因子の精査に加えて予防策を十分に検討しておかねばならない。そして少なくともCTX値が98Cr値を超えるまでは、拔牙などの外科処置を安易に行わないことがリスク回避の見地からも肝要だと考える。しかし、BPが生体内で分解されにくく化学的には10年以上も骨に残留¹⁷⁾していることを考慮すると、実際にはCTX値の低い患者が、カットオフ値を超えるまでにかなり長期の休薬期間を要する場合や、いくら休薬期間を設けてもカットオフ値に到達できないことも十分に考えられる。そのような患者では、骨代謝能力が強く抑制されている可能性があるため、どうしても拔牙などの外科処置が必要な場合には、患者にONJの発症リスクがきわめて高くなることを十分に説明しておかねばならない。ONJのStage別では、Stageが進むにつれてCTX値が低くなる傾向を予測していたが、結果的に各Stage間

に有意な差はなかった。詳細は不明であるが、ONJの重篤度とCTX値との関連はないのかもしれない。

従来の報告^{1, 6)}では、ONJの発現頻度はBPの内服処方患者よりも注射処方患者に多いとされる。今回の検討では、注射処方群のCTX値が内服処方群よりも明らかに低い値を示した。しかし、薬剤別でみると、内服薬のアレンドロネートは、同じ内服薬のリセドロネートよりも有意に低い値を示したが、ゾレドロネートなどの注射薬とは差を認めなかった。このことは、アレンドロネートにONJが多く発症¹⁰⁾していることとの関連や、内服薬とはいえ決して軽視できないことを裏付ける結果であった。実際にわれわれの施設では、アレンドロネート内服中に発症したstageⅢの重篤なONJ(症例A13)を経験している。

BPの使用期間および使用総量についてはCTX値との相関性を認めなかった。すなわち、BPの使用期間が長くなり、薬剤総量が増えることで、必ずしもCTX値は低くならなかった。対象群のなかには、短期間の少量使用でもCTX値の低い患者がみられた。これには、薬剤感受性の個体差が考えられるため注意を要する。BPと他剤との併用については、とくに抗癌剤やステロイド剤がONJの危険要因とされている⁴⁾。今回、発症群では、抗癌剤やステロイド剤を併用していた症例が半数以上みられた。また、同薬の併用群と非併用群間におけるCTX値の比較は、併用群の方が低い値を示し、とくにステロイド併用群では有意差を認めた。ONJ未発症群の中にも98Cr値未満の症例が8例みられたが、そのうち6例がステロイドを併用した症例であった。

これらの検討結果からすると、BPの静脈内注射に加え、抗癌剤やステロイドの併用がある患者において、尿中CTX値が98Cr値より低い値を示す場合には、ONJ発症のリスクがきわめて高くなることを認識しておく必要がある。

以上より、尿中CTX濃度の測定値に基づいて行うONJのリスク評価は、日常臨床において1つの有用な指標として応用できることが示唆された。今後、BP使用中の患者で拔牙などの外科処置が必要な場合には、休薬後のCTX値の変化をみながら慎重に対応していきたい。今回、未発症群においても98Cr値以下を示す症例があるため、ONJの誘発因子にはとくに配慮しておかねばならない。今後も他科との綿密なコンサルテーションをはかりつつ検討を継続していく予定である。

結 語

今回、われわれは、BPの使用患者における尿中CTX値の測定意義について検討し、主に以下の結果を得た。

- 1) BPを使用している患者群の尿中CTX値は、既定基

準値（健常人群）よりも低い傾向を示し、さらに ONJ 発症群の CTX 値は、未発症群よりも低い値（ $P < 0.001$ ）を示した。ただし、Stage 間における有意な差はみられなかった。

2) ONJ 発症のリスクを評価するために CTX のカットオフ値を計測したところ 98Cr 値であった。ONJ 発症群の CTX 値は、29/36 例（81 %）が 98Cr 値未満を示していたのに対し、未発症群では逆に大半の 28/36 例（78 %）が 98Cr 値を超えていた。

3) BPs の注射処方群と内服処方群との比較では、注射処方群の CTX 値が低い値（ $P = 0.020$ ）を示した。しかし、薬種別でみると、内服薬のアレンドロネートは注射薬と比較しても有意な差はなかった。

4) 抗癌剤およびステロイド剤併用投与群も、非併用投与群より低い値を示しており、特にステロイド併用群（ $P < 0.001$ ）や抗癌剤とステロイド剤同時併用群（ $P = 0.023$ ）では有意差を認めた。

5) BPs の使用期間や使用総量と CTX 値との相関性はなかった。

以上より、尿中 CTX 濃度の測定は、BPs に関連する ONJ の発症リスクを評価する上で、有用な検査であることが示唆された。

引用文献

- 1) Marvokokki, T., Cheng, A., et al.: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 415-423 2007.
- 2) Kuehn, B.M.: Report of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 295: 2833-2836 2006.
- 3) Marx, R.E., Cillo, J.E., et al.: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2397-2410 2007.
- 4) Salvatore, L.R., Thomas, B.D., et al.: American association of and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2-12 2009.
- 5) 星野裕信：骨粗鬆症および閉経前後健常人女性における尿中 CrossLaps の検討。新薬と臨床 47: 10-15 2008.
- 6) Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1118 2003.
- 7) 高橋喜久雄, 川畑彰子, 他：ビスフォスフォネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の 1 例。日口外誌 52: 416-419 2006.
- 8) 田中徳昭, 岸本裕充, 他：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 53: 392-396 2007.
- 9) 立石善久, 大野清二, 他：ビスフォスフォネート製剤によると考えられた上顎骨壊死の 1 例。日口外誌 54: 155-159 2008.
- 10) 島原政司, 有吉靖則, 他：ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死に関する調査。日口外誌 53: 594-602 2007.
- 11) 浦出雅裕, 田中徳昭, 他：ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死 30 症例に関する追跡調査～2 年後の現状について。日口外誌 55: 553-561 2009.
- 12) Li, E.C. and Davis, L.E.: Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonates. *Clin Ther* 25: 2669-2708 2003.
- 13) 米田俊之：ビスフォスフォネートと顎骨壊死。総合臨床 56: 2827-2831 2007.
- 14) Ruggiero, S.L., Mebrotra, B., et al.: Osteonecrosis of the jaws associated the use of bisphosphonates. A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527-534 2004.
- 15) Marx, R.E., Sawatari, Y., et al.: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1567-1575 2005.
- 16) Ranjit, K., Allan, N., et al.: Clinical investigation of C-terminal cross-linking teropeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 1167-1173 2009.
- 17) Migliorati, C.A., Casiglia, J., et al.: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 136: 1658-1668 2005.