

'08 Vol.23

JOURNAL OF CLINICAL ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY

第23号



大阪口腔インプラント研究会誌

目 次

巻 頭 言	—インプラント手帳—	佐藤 文夫	1
招待講演	ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死	米田 俊之	2
	ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の 臨床像と治療経験	田中 徳昭	12
	耳鼻咽喉科医から見たサイナスリフト	深澤啓二郎	19
会員発表	上顎前歯部外傷に対しインプラントを応用し 治療を行った1症例	白井 敏彦	23
大阪口腔インプラントセミナー	第16期生募集		29
大阪口腔インプラントセミナー	第15期生受講生名簿		31
会員の会外インプラント関連研究活動記録			33
平成20年度行事報告			39
第8回日韓口腔インプラント学術交流会			40
大阪口腔インプラント研究会会則			45
大阪口腔インプラント研究会研修施設実施規則			46
大阪口腔インプラント研究会会員名簿			47
大阪口腔インプラント研究会	平成20年度役員		59
編集後記			59

—インプラント手帳—

大阪口腔インプラント研究会

会 長 佐 藤 文 夫



会員の皆様には、大阪口腔インプラント研究会会務運営にご理解ご協力を賜り感謝申し上げます。

さて、人は食べ物摂取のため乳幼児時期には乳歯、それ以後は永久歯を授けられております。古代より明治初期まで、日本人の寿命が今の半分ほどであった時代においても、人々は歯の病で苦勞をしていたようです。例えば、武将が戦へ行く時、歯痛が起こらぬよう歯痛地藏に祈って出たとのこと。私が知る限り、大阪南地区でも3ヵ所有ります。

また、吸着性床義歯などは西洋で発明される200年ほど前より、仏師によって黄楊の木製義歯床が製作されていた事(後に専門の入れ歯師が生まれ、今のインプラントほど普及か？私の父も歯科書生時代に、岸和田城奥女中であった老女の口に木製床義歯のあることを見たと聞いている)などから、人々は相当に歯が悪い状況にあったようです。

近年、日本人の寿命は80～90歳近くまで伸び、益々歯を失った人々が増えております。生ある限り自身の歯で咀嚼することが良いに決まっていますが、そのような幸せな人はそう多くはいないものと思います。一方、最近の口腔インプラントは、第3代目の歯と言っては少々おこがましいのですが、それに近い予知性のある優れたものとなっております。

今、日本で使われているほとんどのインプラントは、多少の優劣はあるものの、特に大きな問題はないと考えます。また、そのアバットメント類も多種多様となってきております。事実、インプラントの恩恵を受けている人もかなり多くなってきております。私もその一人です。

それらの人々が、必ずしも一カ所の診療所に止まるとは限りません。やむなく転医することも結構あることと考えます。この場合、前医の処置したインプラント類の内容が視診やレントゲンだけでは、なかなか把握し辛い。例えば、アバットメントスクリーアの破折等で来院した場合、そのメーカー、品番等の特定に困る事が良くあるのです。以前より、心あるインプラントジストは、このことに気づき問題視して参りました。

大阪口腔インプラント研究会においても、このことにつき何か良い手立てがないものか、多少の議論が之までにもありました。でも、具体的な作業に手をつけることなく今日まで至っております。本来は、社団法人日本口腔インプラント学会が指導的にこの問題にとり組まなくては成らないと考えます。この際、我が大阪口腔インプラント研究会で試案を練ってみてはとを考えます。

今後、関係業者の方々のご協力を得ながら改良を加えつつ、逐次お示ししたく思っているところがございます。ぜひ、使い勝手の良い物にしてゆきたいものと考えております。何卒、皆様のご協力のほどをお願い申し上げます。

ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死

米田 俊之

Beneficial Effects of Bisphosphonates and Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw

YONEDA Toshiyuki

はじめに

ビスフォスフォネート(BP)は石灰化抑制作用を有する生体内活性物質ピロリン酸と類似の化学構造をもつ薬剤で¹⁾、その特異な化学構造により投与経路、投与方法にかかわらず骨に選択的に沈着して骨ミネラルと強固に結合し、破骨細胞に特異的に取り込まれ、アポトーシスの誘導により骨吸収を抑制する。近年、長期間にわたってBPを投与されているがん患者、あるいは骨粗鬆症治療のためにBPを服用している患者が、抜歯などの歯科治療を受けたあとに顎骨壊死(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)が発症するとの報告が見られるようになった^{2, 3)}。現時点ではBRONJ発症のメカニズムは不明であり、また診断、病態、症状に関しても統一した見解が定まりつつある段階で、適切な予防法、治療法は未だ確立されていない。しかしながら多くに臨床報告の集積により、BRONJの病態が見え始め、また予防策や対応策も経験的ではあるが徐々に打ち立てられ出している。

ここでは、BPの薬剤としての有用性について述べ、次いでBRONJの現状、その発症メカニズムに関する考察、ならびに経験に基づく予防策および対応策について述べる。

I. BPの特徴と有用性

1. BPの歴史

1966年FleischとRussellは生体内活性物質である無機ピロリン酸がリン酸カルシウムの沈着、ならびに溶解を阻害することを見出した⁴⁾。その2年後にホスファターゼなどの酵素によって容易に分解されず、石灰化や骨吸収に対して効果を示すピロリン酸誘導であるBPを見出した⁴⁾。

2. BPの化学構造と骨との親和性および骨吸収抑制活性との関係

BPの基本構造はピロリン酸と類似しており、中央のP-C-PにR₁およびR₂の側鎖が付いている(図1)。BPの基本骨格であるP-C-P構造は骨ハイドロキシアパタイト(HA)への親和性と関連する。R₂側鎖の化学構造はHAとの親和性に大きく影響し、クロドロネート以外のBPはすべてR₂がOH基となっている(図2)。R₁側鎖の化学構造はBPのHAとの親和性および骨吸

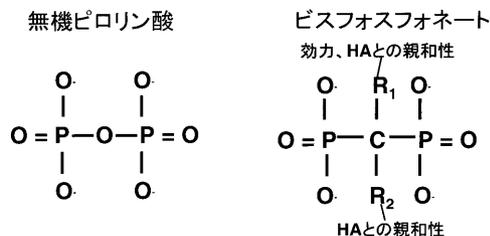


図1 無機ピロリン酸とBPの化学構造。

BPはピロリン酸の基本骨格であるP-O-PがP-C-Pとなり、R₁とR₂の側鎖が付いている。R₁は骨ハイドロキシアパタイトとの親和性および骨吸収抑制活性、R₂は骨ハイドロキシアパタイトとの親和性にそれぞれ関与する。

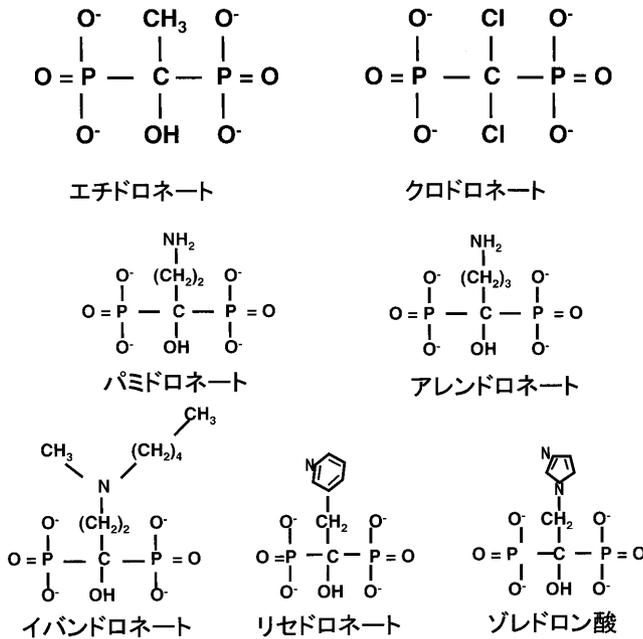


図2 窒素非含有および窒素含有 BP の化学構造。
クロドロネートを除いてR₂側鎖は全て水酸基(OH)である。R₁側鎖には様々な構造があり、窒素(N)の数が多ほど骨吸収抑制活性は高い。

収抑制効果と関連する(表1)。このようなR₁およびR₂の化学構造の違いにより、BPのHAへの親和性に見られる(図3)。

3. BPの薬物的特徴

BPの最も大きな特徴は、投与方法、ルートにかかわ

エチドロネート	1
クロドロネート	10
パミドロネート	100
アレンドロネート、インカドロネート	1,000
イバンドロネート、リセドロネート	10,000
ゾレドロン酸、ミノドロネート	>100,000

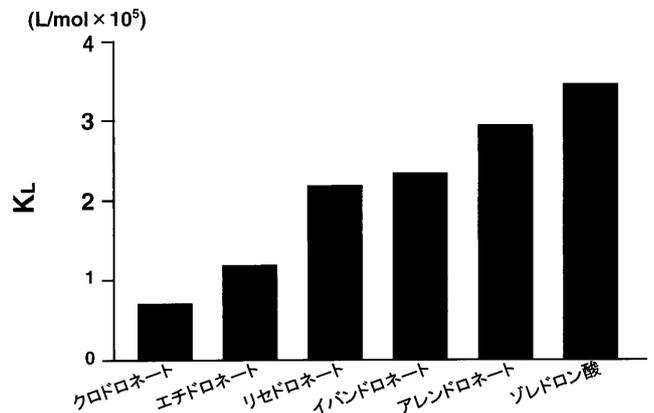


図3 各種のBPとハイドロキシアパタイトとの親和性。
窒素含有BP(リセドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、ゾレドロン酸)は窒素非含有BP(エチドロネート、クロドロネート)に比べてハイドロキシアパタイトに対する親和性が高い。

らず、50%は選択的に骨に集積し(図4)、残りの50%は腎を経て速やかに尿中に排泄されることである⁴⁾。

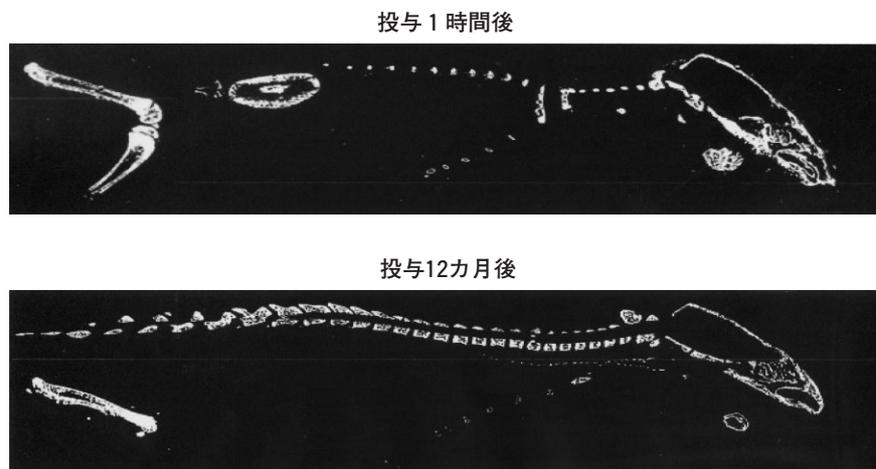


図4 骨へのBPの選択的蓄積。

³Hチミジンで標識したBPを腹腔内投与し、経時的にその分布を調べた。その結果、投与1時間後では骨と、腎臓にBPの集積が見られたが、投与12ヶ月後では骨にしかBPの集積が認められない。この結果からBPが骨に選択的に集積することが明らかである。

したがって骨以外の組織が直接BPの影響を受けることを懸念する必要がない(表2)。また、分解されにくいいため、BPは化学的構造的には10年以上も骨に残存することが報告されている。骨に沈着したBPは骨を吸収中の破骨細胞にのみ特異的に取りこまれる。一方、腸管からの吸収率は投与量の0.5-0.7%ときわめて低いため、経口投与では骨内での濃度は高まらず効果は得にくい。

4. BPの作用メカニズム

BPは*in vivo*においては骨を吸収している破骨細胞にのみ取り込まれ、アポトーシスを誘導することにより骨吸収を阻害する⁵⁾。破骨細胞に取り込まれたBPはメバロン酸経路のファーネシルピロリン酸(FPP)合成酵素を阻害し、低分子Gタンパク質の活性化を抑えることにより破骨細胞のアポトーシスを誘導する(図5)¹⁾。がん細胞に対してもBPが同じメカニズムでアポトーシスを誘導することが示されている。その他、血管新生抑制作用や、免疫細胞に対する作用なども報告されている¹⁾。

表2 BPの薬物学的特徴

生体物質ピロリン酸と類似の化学構造を有する
分解されにくい
選択的に骨に集積する(投与量の50%)
破骨細胞に特異的に取り込まれる
10年以上骨に残留(活性は数年で消失)
骨以外の臓器にはほとんど分布しない
尿中に速やかに排泄される(投与量の50%)
血中半減期 1時間
小腸からの吸収率は低い(0.7%程度)

5. BPの臨床的使用

BPは骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨パジェット病、線維性骨異形成症、臓器移植後に見られる骨量減少、無重力における骨量減少、透析中の患者に見られる腎性骨異栄養症などのさまざまな骨疾患の治療薬として広く使用されている。また小児において骨折を繰り返す骨形成不全症に対しても有用な効果をしめす。さらにがんの骨転移や多発性骨髄腫に合併する骨関連

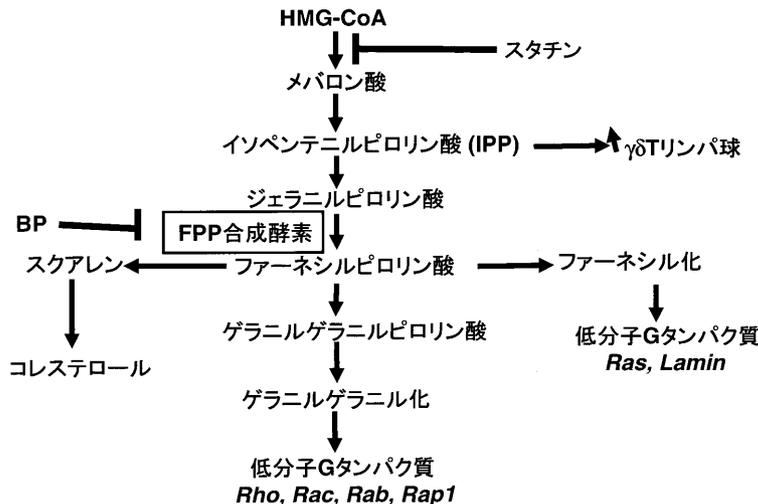


図5 窒素含有BPによるアポトーシス誘導のメカニズム：

破骨細胞においてBPはメバロン酸経路のファーネシルピロリン酸(FPP)合成酵素を阻害して、ジェラニルピロリン酸からファーネシルピロリン酸への変換を阻害する。その結果、ファーネシルピロリン酸によるRasやLamin、あるいはジェラニルジェラニルピロリン酸によるRho、Rac、Rab、Rap1などの低分子Gタンパク質のプレニレーションが阻害され、アポトーシスが誘導される。また、イソペンテニルピロリン酸(IPP)の集積は $\gamma\delta$ Tリンパ球による腫瘍免疫活性を高めることも示されている。興味深いことに、HMG-CoA還元酵素の阻害剤で、高脂血症治療薬であるスタチンも*in vitro*においてはBPと同様に破骨細胞のアポトーシスを促進し、骨吸収を抑制することが示されている。スタチン服用患者では骨折の頻度が低下しているとの報告もある。

事象 (Skeletal-related events, SRE), 骨痛, さらにがん治療によって誘発される骨量減少 (Cancer treatment-induced bone loss, CTIBL) などに対しても有益な作用を示す¹⁾ (表 3)。

表 3 BPの臨床用途

骨粗鬆症
骨パジェット病
RA, OA
異所性石灰化
骨形成不全
急性脊髄損傷による骨量減少
HIV治療による骨量減少
臓器移植後骨量減少
がん性高カルシウム血症
骨転移
骨痛
抗がん療法による骨量減少(CTIBL)

II. 顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)

1. BRONJ の定義と鑑別診断

2003年 Marx ら, 2004年 Ruggiero らはBPが顎骨での骨壊死の発症と密接に関わっていることを初めて報告した。BPは1960年代の後半から40年以上にわたって使用されてきたが, なぜ2003年から突然BRONJが発症するようになったのかは不明である。わが国でも, 急速にBRONJ発生の報告が増えつつあり, 島原らは30例のBRONJを報告し, 詳細な解析を加えている⁶⁾。

アメリカ口腔・顎顔面外科医学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) はBRONJの臨床的定義として, 1) 現在, あるいは過去にBPの治療を受けている; 2) 口腔顎顔面領域に8週間以上持続する骨の露出/壊死を認める; 3) 過去に

顎への放射線照射を受けていない, という3つの条件が満たされるべきであると提唱している⁷⁾。

BRONJとの鑑別診断を要する疾患としては, 慢性骨髄炎, 歯槽骨炎 (ドライソケット), 上顎洞炎, 歯肉炎/歯周炎, むし歯, 根尖病巣, 下顎関節疾患などが挙げられる。また, がんの顎骨への転移との鑑別も忘れてはならない。

2. BRONJ の病態

(1) 症状

BRONJは抜歯窩の治療不全と歯槽骨の露出を初発症状とし (図6左), 患者は抜歯窩付近の疼痛, 軟組織の腫脹, しびれ感, あるいは顎の倦怠感などを訴える。抜歯部位とその周囲では感染による膿の排出が見られ, 重篤な場合には外歯槽を形成し, 治癒に至らないことも多い。BRONJに陥っている部位を病理組織学的に検索すると, 骨小腔内の骨細胞, ならびに骨髄内の細胞成分が全く認められず, 典型的な骨壊死像が見られる (図6右)。レントゲン上では進展性の境界不明瞭な骨溶解像を認める (図7)。

(2) 好発部位

BRONJはほとんど顎骨, 特に下顎, に高頻度に発症し, 顎骨以外の骨には見られない。その理由は不明であるが, 顎骨の代謝活性の特有性, ならびに口腔細菌の関与が想像されている。実際にBRONJに陥っている骨を組織学的に調べると, さまざまな口腔内細菌の増殖が認められる⁸⁾。

(3) BRONJ 発症に関わる BP

BRONJは高カルシウム血症や骨転移の治療のために, ゴレドロン酸 (ZOL) あるいはパミドロネートなどの窒素含有BP (図1, 2参照) の投与を受けているが

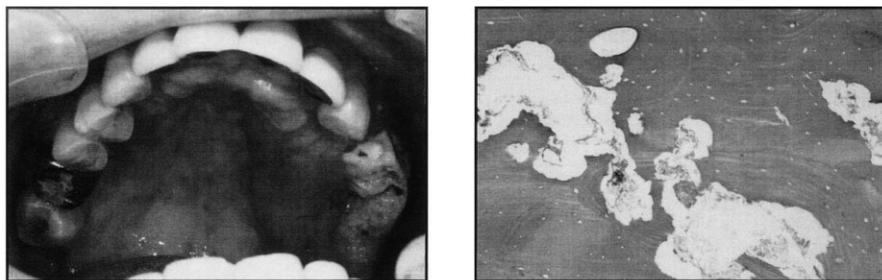


図 6 BRONJの肉眼的(左図)および組織学的所見(右図): (左図), 顎骨壊死の口腔内写真。

左上顎臼歯部の抜歯創が閉鎖せず腐骨様の骨が露出している。(右図), 壊死部の骨の組織像。骨髄内には細胞成分は見られず, また骨小腔内にも骨細胞が全く認められず, 典型的な骨壊死の像である。

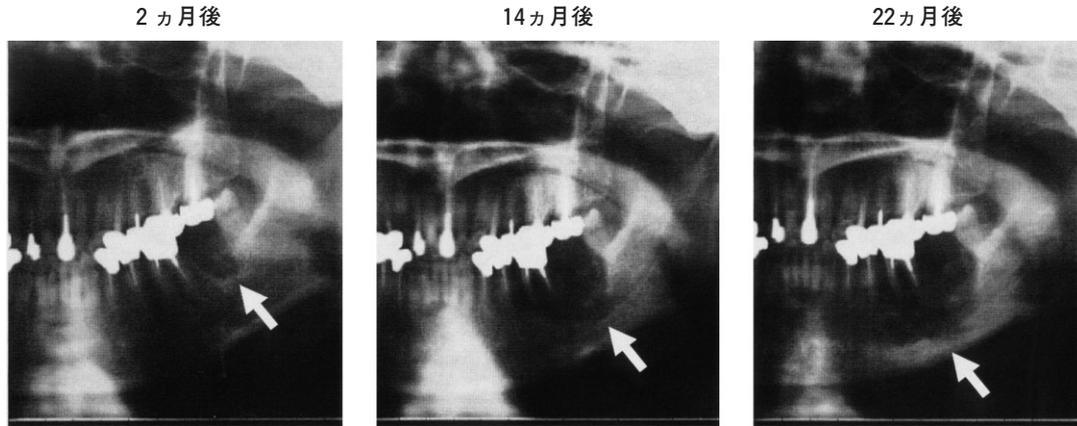


図7 BPを投与されている乳がん患者に見られた顎骨壊死のパノラマレントゲン写真：
 抜歯2か月後に見られた抜歯窩付近の不規則な骨溶解像が時間経過と共に進展，拡大しているのが分かる．アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOS)の分類に従うと，左からステージ1，ステージ2，ステージ3と分類できる．

ん患者に多く見られる．一方窒素を含まないBPであるエチドロネートやクロドロネート投与患者でのONJの報告は現時点ではほとんど見当たらない．窒素含有BPは骨との親和性が高く(図3)，より高濃度，かつ長期間骨に蓄積するため，BRONJが起りやすいと推測される．

(4) BRONJ と投与方法

BRONJはBPを経口で服用している場合，つまり骨粗鬆症患者では，腸管からの吸収率が低い(0.5-0.7%，表2)ため起こりにくく，血管内投与を受けている場合，つまりがん患者において発生頻度が高い．

(5) BRONJ 発生までの投与量，投与期間

最も強力なBPであるZOLでは投与総量が62mg，投与期間が12ヶ月，パミドロネートでは3,285mg，24ヶ月，経口のアレンドロネートでは9,060mg，24ヶ月を超えるとBRONJの発症頻度が高まると報告されている⁹⁾．

(6) BRONJ とドライソケット

抜歯後にしばしば見られるドライソケットは，BRONJの初発症状となり得るため，BP投与を受けている患者でドライソケットが見られた場合は適切，かつ早急な対応が必要である．

(7) BRONJ の発症メカニズム

1) 口腔内細菌の関与

BRONJのメカニズムを考える場合に，これまでに報告されている様々な臨床的および病理的所見が有用である．たとえば左右の歯を同時に抜歯した患者にお

いて，片側だけにBRONJが見られ，反対側にはBRONJが見られなかったというきわめて興味深いケースが報告されており，全身的要因よりも局所的要因がより密接に関与することが示唆される．また，BPを服用している患者が長管骨に骨折を起こしてもその部位が壊死に陥るとの報告は見られない，すなわち口腔に特有の何らかの要因の関与が示唆される．実際に壊死に陥っている顎骨を組織学的¹⁰⁾，あるいは走査型電顕⁸⁾で詳細に観察すると放線菌を始めとする様々な口腔内常在細菌の増殖を認めることも報告されている．我々の実験においても口腔内に細菌がほとんど存在しないマウスではBPの投与量をいくら増やしてもBRONJを誘発できなかった．また*in vitro*ではあるが，BPは口腔細菌の増殖，および骨への接着，つまりバイオフィルムの形成を促進することが見出されている．これらの結果から，BRONJの発症には口腔内細菌の関与が考えられ，そのために壊死が見られるのが顎骨に限定されると推察される．ヒトの口腔内には約 10^{11} ~ 10^{12} 個の細菌が存在し，この数は糞便中の細菌の数と匹敵するものであり，また800種類以上の細菌が生息すると算定されている(図8)．したがってその可能性は大いに有り得る．

BP投与を受けているがん患者約1,000名において，抜歯を行う前に口腔清掃を行った場合と，行わない場合とでONJの発生率を比較すると，口腔清掃により発生頻度が1/5に低下したとの結果が報告されている．またBPを投与されている多発性骨髄腫患者において，

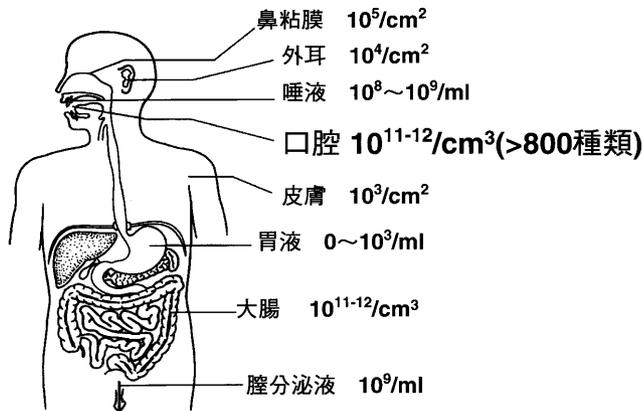


図8 生体の組織に見られる細菌の数：
口腔内には800種類以上の、数にして $10^{11} \sim 10^{12}$ 個の細菌が存在すると推定されており、この数は糞便中の細菌数に匹敵する。これらの口腔常在細菌で日和見感染するものがBRONJの発症に深く関わっていると推測される。

拔牙一日前から三日後の間に抗菌剤を投与した43例においてはONJの発症は見られなかったが、投与しなかった32例では8例のONJが発症したとの報告もある。これらの事実は口腔内細菌がBRONJの発症に密接に関与することを強く示唆するとともに、口腔清掃による歯牙に付着する口腔内細菌の除去と、抗菌剤投与による口腔内細菌感染の予防などの処置を拔牙前に必ず行うべきであることも示唆する。

2) 血管新生の抑制と血管閉塞誘導

BRONJの発症頻度が最も高いZOLは強い血管新生抑制作用を有する¹¹⁾。拔牙窩の治癒過程において血管新生は不可欠であり、その阻害は拔牙窩の治癒を遅らせる。

またBP投与によりしばしば骨内の血管が閉塞されその血管周囲の骨細胞に壊死を認めることが示されており、BRONJに陥りやすくなると推察される。

3) 上皮細胞の増殖、遊走の阻害

拔牙窩が閉鎖するためには創傷辺縁部の上皮細胞が増殖、遊走する必要があるが、拔牙により周囲の歯槽骨から遊離したBPは上皮細胞のこういった活性を抑制することが示されている¹²⁾。こうして拔牙窩の閉鎖が遅れ開放創になると感染の機会が高まる。

4) 骨の硬化

BPが蓄積した骨はX線不透過の硬化像を示す。骨が硬化していると、歯牙の骨植が強く拔牙が困難となり、外科的侵襲が大きくなり治癒が遅れる。

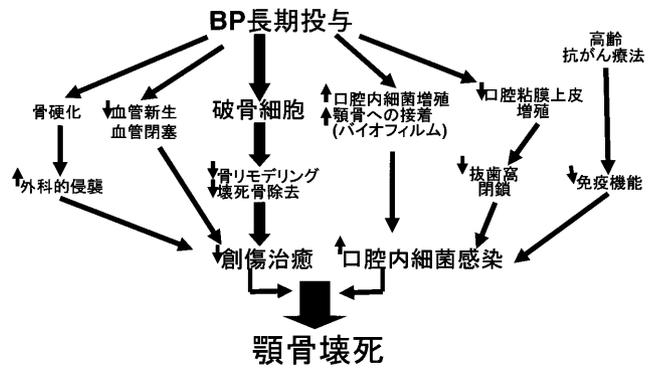


図9 BRONJ発症のメカニズム(仮説)：

BPの長期投与は、1). 骨ミネラル中に蓄積することにより骨を硬化させ、拔牙などの外科的処置を困難にし、創傷が大きくなるために治癒が遅れる；2). BPの骨への蓄積により血管が閉塞し、周囲の骨組織が壊死し易くなり、また血管の新生も抑制されるため創傷治癒が遅れる；3). 破骨細胞を阻害することにより骨リモデリングが抑制されるのみならず、物理的炎症により生じた壊死骨の破骨細胞による除去を阻害するために創傷治癒が遅れる；4). 口腔内細菌の増殖を高め、また顎骨への接着を亢進させ、バイオフィルム形成を促進し、術後感染の機会を増やす；5). 口腔粘膜上皮細胞の増殖、遊走を抑え、拔牙窩の閉鎖を妨げるため感染の機会が増える；6). 抗がん療法を受けているこれらの高年齢患者では免疫機能が低下しているため、口腔内細菌の感染の機会がさらに高まる。これらの要因が複合的に絡まりあってBRONJの発症に結びつくと思像される。

5) 免疫機能の低下

BPによる治療を受けている患者は高齢であること、またがん患者では抗がん剤やステロイドの投与などを受けていることなどから免疫機能が低下しており、感染しやすいと考えられる。

これらの結果をまとめ合わせたBRONJ発症のメカニズム(仮説)を示す(図9)。

3. BRONJへの対応

(1) 治療指針

アメリカ口腔顎顔面外科学会(American Association for Oral and Maxillofacial Surgery, AAOMS)はBRONJの重篤度と、それに応じた治療指針を提唱している⁷⁾(表4)。その他にもAAOMSは、健康な骨を露出させずに浮遊性の腐骨は掻爬除去してもよい、露出/壊死化した骨内にある歯牙は拔牙してもよい、などの指針を提唱している。

またアメリカ骨代謝学会(American Society for Bone

表4 BRONJの重症度と対応

危険域	経口または静注によるBPの投与を受けているが骨の露出/壊死を認めない	処置不要、患者の教育
ステージ1	骨の露出/壊死を認めるが無症状、感染なし	抗生物質を含む含嗽剤による口内洗浄 4ヶ月に一度のフォローアップ 患者教育とBP投与継続、中止の検討
ステージ2	発赤と痛みを伴う骨の露出/壊死を認め、膿の排出が有る、または無い	広スペクトラム抗生物質(ペニシリン、セファレキ、クリンダマイシン、または第1世代のフルオロキノロン)の経口投与による対症療法 含嗽剤による口内洗浄 疼痛のコントロール
ステージ3	ステージ2に、病的骨折、外歯槽、または下顎骨下縁に及ぶ骨溶解を伴う	軟組織への刺激解除のための表在的外科処置 含嗽剤による口内洗浄 抗生物質投与と疼痛のコントロール 感染と痛みへの長期的対応としての外科的処置/顎骨離断

文献7)より引用、改変

and Mineral Research, ASBMR)もBRONJの現状について詳細な解析を加えると同時に、その対応についてのガイドラインを報告している¹³⁾。その他カナダ口腔顎顔面外科学会からも指針が出されている¹⁴⁾。指針の詳細に関しては原文をお読み頂きたい。

(2) 現実的な問題点

これらの指針はBRONJに対応する上で非常に有用であるが、実際の現場では指針に書いてある以外の問題もある。その代表的なものとして、

- ① 抜歯する前にBPを休薬すべきか？
 - ② 休薬する場合その期間は？
 - ③ 抜歯後BP投与の再開はいつから？
 - ④ 休薬している間の骨折リスクは？
- などの問題点が挙げられる。

① 抜歯する前にBPを休薬すべきか？

この疑問に答える興味深い臨床的観察として、BP投与を3年以上うけている乳がん患者において2.5ヵ月休薬後に抜歯したところONJが発症した。ところが同じ患者において5ヵ月休薬後に反対側の歯を抜歯したところONJは起きなかった。このことは、抜歯した歯牙の状態はさておき、休薬期間が長いほどONJは起きにくいことを示唆する。

また最近 Marx らは骨コラーゲンの分解産物で破骨

細胞の骨吸収活性を反映するマーカーであるC末端テロペプチド(CTX)の血中レベルは休薬期間が長いほどを上昇する、つまりBP投与の中止期間が長いほど破骨細胞の骨吸収活性は回復するとの結果を示し、血中CTX値が150ng/ml以上に回復した患者においては抜歯してもONJは発症しなかったか、あるいは発症しても短期間に治癒したと報告している¹⁵⁾。これらの結果から、主疾患のコントロール上に問題がないのであればBPを休薬した方が抜歯後にONJは起こりにくいと考えられる。ただ経口でBPの投与を受けている骨粗鬆症患者では今のところBRONJの報告発症頻度は10万人に1人以下と推定されており、カナダ口腔顎顔面外科学会の指針では休薬の必要性を認めていない¹⁴⁾。

② 休薬期間は？

若年成人において骨のリモデリングが一回転するのに要する時間は、骨吸収に2～3週間、骨形成に8～10週間とされている。すなわちBP投与を中止後、BPを全く含まない新しい骨が形成されるまでに約10～12週を要する。したがって理論的には約3ヵ月間BPを休薬すればBPの存在しない状態で抜歯を行えることになり、ONJは発症しないことになる。ただこれはあくまで理論的な話であり、実際には3ヵ月間も休薬すると骨折リスクが高まるなどの問題が生じる恐れがあるので、患者の主疾患の病状を主治医と十分に検討し

たうえて休薬の有無，期間を決めるべきであろう。

③ 抜歯後BP投与の再開はいつから？

抜歯窩の治癒は血餅形成（1週間前後），肉芽形成（1～2週），新生骨形成（2～4週），そして成熟骨形成（1.5～2カ月）と進む。新生骨形成の時期には破骨細胞と骨芽細胞が旺盛に骨リモデリングを繰り返しているためBPが存在すると抜歯窩の治癒は遅れる。しかし成熟骨が形成される頃には骨リモデリングは終了し，破骨細胞の骨吸収は不要となるのでBPが存在しても何ら問題はないと推測される。したがって理論的にはBP再開は抜歯後2カ月以降が望ましい。しかしながら主疾患の病状のためにできるだけ早くBP投与の再開が望まれる場合には，抜歯後2週間までにドライソケットなどの特別の異常を認めなければBPを再開してもよいと思われる。

④ 休薬中の骨折リスクは？

上に述べた理論にのっとると抜歯の前後で都合5カ月間BPを休薬することになり，骨粗鬆症患者ではその間に骨折する恐れがある。BPの休薬による骨折リスクの変化に関して検討した臨床研究としてFLEX研究がある。それによると，閉経後骨粗鬆症患者において5年間BPを投与後，さらに次の5年間BPを継続した患者群と，BPを休薬した患者群とで10年目に骨折の発生率を比較した結果，有意な差は見られなかったことが示されている¹⁶⁾。一方別の報告においては，2年間BPを投与後，一群はBPを継続，もう一群はBPを休薬し，9カ月後に骨折頻度を調べたところ，休薬群で有意に骨折率が高いことが示されている¹⁷⁾。これらの結果より，5年以上にわたってBP投与を受け骨密度が十分に回復した患者では休薬しても骨折リスクは高まらないが，BP投与期間が2年前後の患者では骨密度の回復が未だ十分ではなく休薬により骨折頻度が高まると考えられる。したがって抜歯の前に患者の骨密度を測定し，正常範囲の場合は抜歯前後にBPを休薬しても骨折を懸念することはなく，骨密度が依然として骨粗鬆症のレベルであれば抜歯前後のBP休薬は難しいと考えるべきであろう。

(3) BRONJ に対する理論的対応

以上の結果を踏まえてBRONJに対する理論的な対応としては，基本的には可能な限り抜歯などの侵襲の大きい治療は避けるべきである(表5)。しかしどうしても抜歯が避けられない場合は表5のような対応が理

論的には考えられる。抜歯窩周囲の骨から遊離されるBPのために抜歯窩の閉鎖が遅れることに対しては抜歯創の縫合が勧められ，実際縫合によりBRONJの発症が低下することが経験されている。

表5 BRONJに対する理論的対応

•BP治療前
患者への十分な説明
綿密な治療計画
信頼関係の構築
口腔清掃
歯/口腔疾患治療
•BP治療中
抜歯回避(絶対適応症無し)
どうしても抜歯が必要な場合
骨密度測定
BP投与中止(3カ月前から)
術前口腔清掃
術前・術中・術後抗生物質投与
抜歯創の縫合
術後定期的口腔内審査、清掃
抜歯後2週-2カ月よりBP投与再開

(4) BRONJ に対する現場での対応

BPはさまざまな骨疾患，特に骨粗鬆症に対して非常に有益な作用を有しており，今後もその使用頻度はますます増加すると考えられる。一方，BP投与との明確な因果関係は依然として不明であり，また発生頻度も経口投与を受けている骨粗鬆症患者では非常に低いが，歯科治療後に発症する重篤で，予後不良なBRONJが患者，ならびに医師，歯科医師に大きな不安を呼んでいる。主疾患治療のためのBP投与と歯科治療とのバランスをどう判断するかが非常に難しいところである。しかしながらBPの有用性とBRONJの発生頻度とを考えた場合には，現時点ではやはりBP有用性の方が優っているように思える(図10)。いずれにしても今後，BPを投与されている患者に対して歯科治療を行う際には，主疾患治療医，口腔外科医，歯科医，薬剤師，コメディカル，そしてコデンタルの6者が密接に連携，協議し合ってチームとして治療方針を決定すべきであろう。もちろん患者との間に十分な信頼関係が築き上げられていること，患者の同意のもとにきちっとしたインフォームドコンセントを確立しておくこともBRONJが発症した場合に重要になってくることを忘れてはならない。

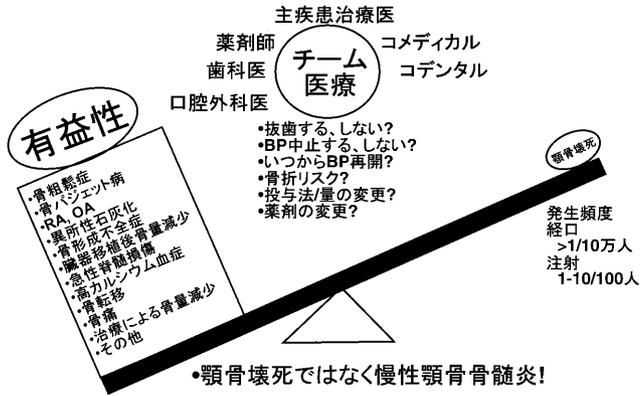


図10 BPの有用性とBRONJのバランス：

薬物としてのBPの数多い有用性とBRONJの発生頻度の低さを勘案した場合、現時点ではやはり有益性の方が重いと考えられる。BP投与を受けている患者に対して歯科治療を行う際には、少なくとも主疾患治療医、口腔外科医、歯科医、薬剤師、コメディカルおよびコデンタルの6者が密接に連携、協議し合って、チームとしてBPの投与継続、休薬、再開、ならびに歯科治療の実施などを決定すべきである。さらに患者との間に十分な信頼関係を築き、患者の同意のもとにインフォームドコンセントを得ておくことも忘れてはならない。また「顎骨壊死」という言葉は患者に不要な不安を与える恐れがあるので、顎骨壊死とほとんど鑑別できない「慢性顎骨骨髓炎」と言うように心がけることも患者に心理的な安心感を与えるという点で意味があると思われる。

おわりに

BRONJの発生自体は憂慮すべきことであるが、医科、歯科、薬科とのチーム医療の重要性を喚起したという点では意義があると言える。ONJ発症とBP投与との因果関係を前向き試験で示すことは倫理的に不可能であるが、さまざまな臨床観察の集積によりBRONJへの対応策が次第に定まりつつある。そのことを象徴する一つの動きとして、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、日本歯周病学会、ならびに日本歯科放射線学会が中心となり、内科医、整形・リウマチ外科医、婦人科医、腫瘍内科医、口腔外科医、口腔病理学者および骨生物学者らで構成されるBP関連顎骨壊死検討委員会が発足し、BRONJへの対応のガイドラインが作成されているところであり、その公表が待たれる。

1. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates : current status. Clin Cancer Res 12 : 6222s-6230s, 2006
2. Marx RE : Pamidronate(Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61 : 1115-1117, 2003
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62 : 527-534, 2004
4. Fleisch H, Reszka A, Rodan G, Rogers M: Bisphosphonates : Mechanisms of action. In Principles of Bone Biology (Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA eds), 2nd ed, Academic Press, San Diego, 1361-1385, 2002
5. Yoneda T, Michigami T, Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Hiraga T: Actions of bisphosphonate on bone metastasis in animal models of breast cancer. Cancer 88 : 2979-2988, 2000
6. 島原政司, 有吉靖則, 今井裕, 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
7. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW : Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 66 : 767-775, 2008
9. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65 : 415-423, 2007
10. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws-histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. Virchows Arch 451 : 1009-1017, 2007
11. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 302 : 1055-1061, 2002
12. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB : Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity ? Bone 41 : 318-320, 2007
13. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak

- CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22 : 1479-1491, 2007
14. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al Mardini M, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol* 35 : 1391-1397, 2008
 15. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65 : 2397-2410, 2007
 16. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR ; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : the Fracture Intervention Trial Long-term Extension(FLEX) : a randomized trial. *JAMA* 296 : 2927-2938, 2006
 17. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 19 : 1613-1620, 2008

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の臨床像と治療経験

田中徳昭

Clinical features and therapeutic experiences of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

Tanaka Noriaki

はじめに

ビスフォスフォネート製剤(以後BPs製剤)は多発性骨髄腫、悪性腫瘍の骨転移、高カルシウム血症、骨粗鬆症などの患者に投与されており、有用性が広く示されている。最近ではステロイド性骨粗鬆症改善の第一選択薬とされるなど、今後も本製剤の投与を受ける患者数は増加していくと考えられる。その反面、BPs製剤に関連した顎骨壊死(以後ONJ)の報告が多く見られるようになり問題となっている。しかし、一次医療機関である開業医の諸先生がONJ患者を直接診察する機会はさほど多くないものと考えられる。そこで、ここでは症例呈示を行い、ONJの臨床像の理解を深めると同時にONJに対する治療経験および治療結果に対する考察もあわせて報告する。

ビスフォスフォネート製剤について

BPs製剤は1969年に初めて骨吸収阻害作用について報告され¹⁾、1990年には骨粗鬆症、脊椎損傷、大腿骨術後などに適応のあるダイドロネル[®]が販売され、1994年には悪性腫瘍による高カルシウム血症、乳癌の溶解性骨転移に適応のあるアレディア[®]の販売が開始され、以後、数種類のBPs製剤が販売され、その適応も拡大されている(表1)。BPs製剤は悪性腫瘍に対しては骨痛の抑制、骨折、高カルシウム血症などの癌転

移に伴う骨合併症の抑制が可能であり、その有用性が示されている。骨粗鬆症に対しては骨量増加による骨折率の低下という点でその有用性が示されている。それ以外の疾患においても、その有用性が示されており、骨代謝異常疾患の治療にはいまや不可欠な薬剤となっている。また、2005年にはステロイド性骨粗鬆症に対する管理および治療のガイドラインが発表され²⁾、その治療方法としてBPs製剤が第一選択となっており、今後、BPs製剤投与患者はかなり増加していくと考えられる。BPs製剤は生体内で分解されにくいいため、化学的には10年以上骨内に残留すると考えられている。

顎骨壊死(ONJ)について

いまだに明らかな定義はなされていないが、おおまかには①上下顎骨に見られる持続的な骨露出があること。②その骨露出が8週間以上持続すること。③以前に顎骨への放射線療法の既往がなく、他部位からの悪性腫瘍の転移がないこと。とされている。BPs製剤に関連するONJは、現在もしくは過去にBPs製剤での治療歴がある場合に限られる。危険因子としてはステロイド療法、糖尿病、喫煙、飲酒、口腔衛生の不良、化学療法薬、骨隆起などがあげられている。典型的症状としては疼痛、軟組織の腫脹および感染、歯の動揺、排膿、骨露出があげられ、歯周疾患に類似した症状を認めることがあるが、標準的な歯科治療には反応しないことが特徴である。感染は見られる場合と見られない場合がある。逆に全く症状が見られず、骨露出のみが見られる場合もある。また、これらの症状が自然発

表1 国内で販売されているBPs 製剤一覧

剤形	一般名	商品名	製造販売	適応症	承認時期	骨吸収抑制作用
注 射	アレンドロン酸ナトリウム水和物	オンクラスト テイロック	万有 帝人	悪性腫瘍による高カルシウム血症	1997年 7月	100～ 1,000
	パミドロン酸ナトリウム	アレディア	ノバルティス	悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性骨転移	1994年 9月 2004年 11月	100～ 1,000
	インカドロン酸二ナトリウム	ビスフォナール	アステラス	悪性腫瘍による高カルシウム血症	1997年 9月	100～ 1,000
	ゾレドロン酸水和物	ゾメタ	ノバルティス	悪性腫瘍による高カルシウム血症 多発性骨髄腫による骨病変 固形癌骨転移による骨病変	2005年 1月 2006年 4月	> 10,000
経 口	エチドロン酸ナトリウム	ガイドロネル	大日本住友	骨粗鬆症/骨ペーজেット病 腎臓損傷後、股関節形成術 後の異所性骨化の抑制	1990年 11月	1
	アレンドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック ボナロン	万有 帝人	骨粗鬆症	2001年 8月	100～ 1,000
	リセドロン酸ナトリウム水和物	アクトネル ベネット	エーザイ 武田/ワイズ	骨粗鬆症	2002年 5月	1,000～ 10,000

生する場合もあるが、多くは過去の抜歯部位で発生していることが特徴である。ONJに対する現在の治療は経験に基づいており、明らかなエビデンスがあるわけではなく、治療目的は疼痛を緩和し、軟組織および硬組織の感染を制御し、骨壊死の進行または発生を最小限に押さえることである。したがって、基本的に保存的アプローチが推奨されており、抗菌薬投与、口腔内洗浄、疼痛管理および限定的な壊死組織除去などがある。外科的治療はその侵襲により新たな骨壊死を生じる可能性があるため極力避けるべきとされている。

症 例

現在、当科では約10例のONJ患者に対する治療を行っているが、ここでは一部の症例について、症例呈示を行う。

症例 1

患者：64歳、女性。

初診日：平成18年4月

主訴：抜歯窩治癒不全

既往歴：平成12年に多発性骨髄腫と診断され化学療法を2クール施行、さらに平成16年3月にも化学療法を2クール施行。同年7月には頭蓋病変に対し放射

線治療(50Gy)が施行(下顎骨は照射野に含まれず)。9月よりサリドマイド療法(100mg/日)とデカドロンの投与(2mg/日)、12月よりアレディア45mg/月の投与を開始。上記治療により骨髄腫のコントロールは良好。その他高血圧症にて投薬加療中。

現病歴：平成17年11月末より右側下顎の腫脹と疼痛を自覚し、同年12月2日に近病院歯科を受診した。6]根破折(図1A)および腐骨形成を認め、消炎の後、同月16日に6]抜歯術および腐骨除去術を施行。抜歯窩治癒不全のためCT撮影を行い、6]干Iに高信号と低信号の混在する病変を認め(図1B)下顎骨骨髄炎の疑いにて当科を紹介受診した。当科初診時には右側下口唇知覚麻痺も認めた(図1C)。

経過：初診時の問診で多発性骨髄腫の既往を聴取。多発性骨髄腫の可能性を否定する目的も含め生検を施行。変性壊死した骨組織を認めONJと考えられた。ONJとして治療を開始した。治療としては局所洗浄、抗菌薬軟膏の局所投与、抗菌薬の経口投与を行い、腫瘍内科医と協議しBPs製剤は中止した。本症例は多発性骨髄腫の対するサリドマイド療法が奏効していたため、BPs製剤の休薬が可能であった。初診後3週間で1]Iの自然脱落を認め、下顎前歯部にも骨露出の出現を認めた。初診後6週間でさらに2]の自然脱落を認め、骨露出は拡大傾向にあったため、

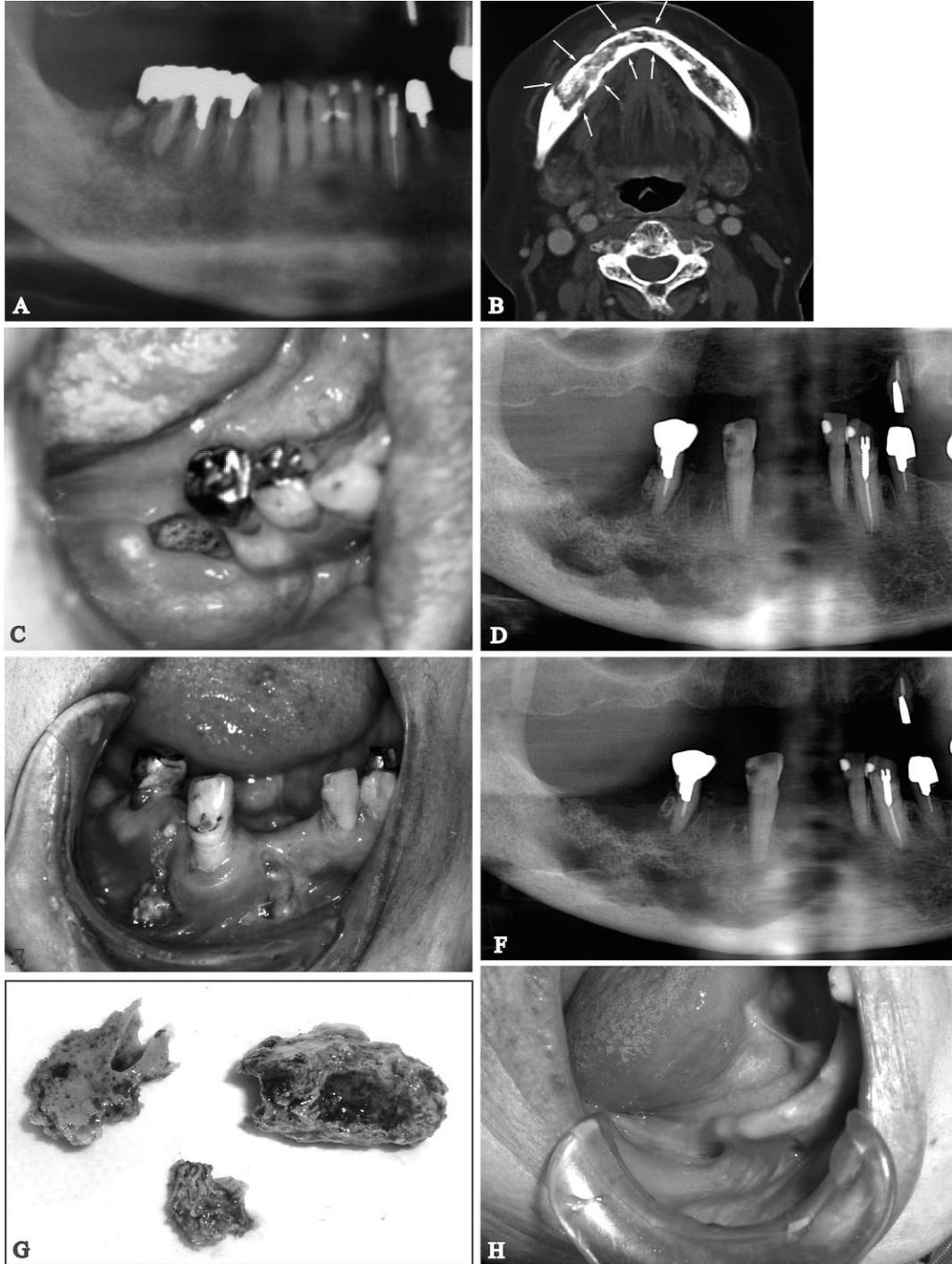


図1 A: 6根破折を認める. B: 6上1に高信号と低信号の混在する病変を認める. C: 6抜歯窩に骨露出を認める. D: 初診20ヵ月後のパノラマ XP. 病巣の拡大を認める. E: 初診24ヵ月後の口腔内写真. 骨露出部より排膿を認める. F: 初診28ヵ月後のパノラマ XP. 20ヵ月時と比較して著明な病巣の拡大は認めない. G: 摘出腐骨. H: 腐骨除去後3ヵ月. 粘膜に陥凹および小孔を認め, 粘膜下に微少な骨露出を認める.

露出骨の除去を行った。以後、症状は4]の自然脱落を来すなど悪化しており、パノラマXPでも病巣の拡大を認めていた(図1D)。肉眼的に露出骨の除去により骨露出は減少しているように思われたが、43]部の骨露出部よりの感染を繰り返すようになった(図1E)。抗菌薬投与により症状は軽快するものの、すぐに再燃するため、感染による病的骨折の危険性が考えられた。この時点で、BPs製剤の休薬からは2年以上が経過していた。パノラマXP(図1F)で病巣の拡大のないことと休薬から2年以上経過していることから、病的骨折のリスクを軽減させる目的で7干I部腐骨除去術を行った(図1G)。現在、術後4ヵ月を経過し明らかな骨露出は認めないが、粘膜下に交通路を認めており完全な治癒には至っておらず(図1H)、今後も継続した経過観察が必要と考えられた。

症例2

患者：75歳，女性。

初診日：平成18年9月

主訴：右側上顎臼歯部歯肉腫脹および鼻漏

既往歴：脳梗塞にて抗凝固剤内服中。その他、高血圧および骨粗鬆症にて投薬加療中。骨粗鬆症に対しては平成19年9月頃よりボナロン5mg/日を連日投与されていた。

現病歴：平成18年3月に近歯科にて4]部骨髓炎と診断されるが、脳梗塞による抗凝固剤内服中であったため、抗菌薬の投与および局所洗浄などの保存的治療を受けていたが、症状の悪化を認めるようになったため、同歯科より紹介され当科受診。

経過：デンタルXP(図2A)から悪性腫瘍も疑われたため、CT撮影を行ったところ、右側上顎骨の骨破壊と右側上顎洞に充満する軟組織を認めた(図2B)ため、生検を施行した。生検の結果、悪性疾患は否定されONJの診断に至った。内科医とBPs製剤の休

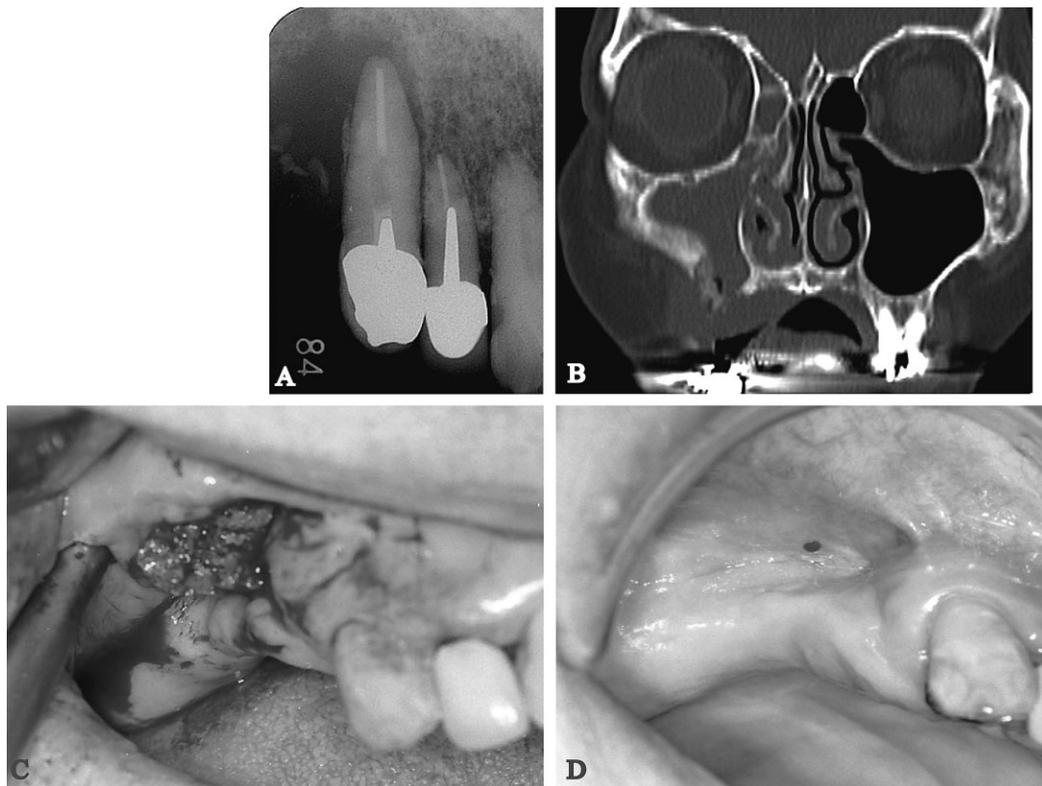


図2 A：3]遠心部に透過像を認め、3]は浮遊歯のようにも見える。B：右側上顎骨の骨破壊と右側上顎洞に充満する軟組織を認める。C：排出された腐骨。D：粘膜に陥凹を認め、粘膜下に微小な骨露出を認める。

薬について協議を行ったところ、内科医より休薬の申し出があったため、BPs 製剤は休薬となった。生検部は一部治癒不全を来し、閉鎖しない小孔とその内部で骨露出を認めていた。以後、数度腐骨の排出を認めている(図 2 C)が治癒には至らなかった。しかし、休薬して2年が経過し、骨壊死の範囲拡大は起こらなくなり、小孔の残存とその内部で微少な骨露出を認める程度となっている(図 2 D)。

症例 3

患者：62歳，男性。

初診日：平成19年11月

主訴：左側下口唇知覚麻痺

既往歴：多発性骨髄腫のため、平成18年9月よりゾメタ 4 mg/月の静注投与を受けている。その他に慢性腎不全のため人工透析中、高血圧のため投薬加療中。

現病歴：平成19年8月頃から左側顎下部疼痛および左側下顎臼歯部歯肉腫脹、下口唇知覚麻痺を認めるよ

うになった。平成19年10月に近歯科を受診し、当科紹介され受診した。

経過：左側下顎大白歯部に数カ所の瘻孔形成を認め、同部からの排膿を認めたが(図 3 A)、パノラマ XP では骨に異常は認めなかった(図 3 B)。抗菌薬の投与および局所洗浄を行い、知覚麻痺・排膿は消失したが瘻孔は残存しており、同部では骨露出を認めていた。症状から ONJ の診断となったが、多発性骨髄腫のコントロールは不良であり、BPs 製剤の休薬は不可能とのことであった。以後、腫脹・疼痛・知覚麻痺などの症状の出現を認めていないこと、また全身状態の問題もあり、局所洗浄を行い経過観察を行っていた。平成20年8月になり、新たな骨露出部位の出現(図 3 C)およびパノラマ XP においても骨融解像を認めるようになっており(図 3 D)、症状の進行を認めている。現在も局所洗浄を中心とした保存的治療で対応している。

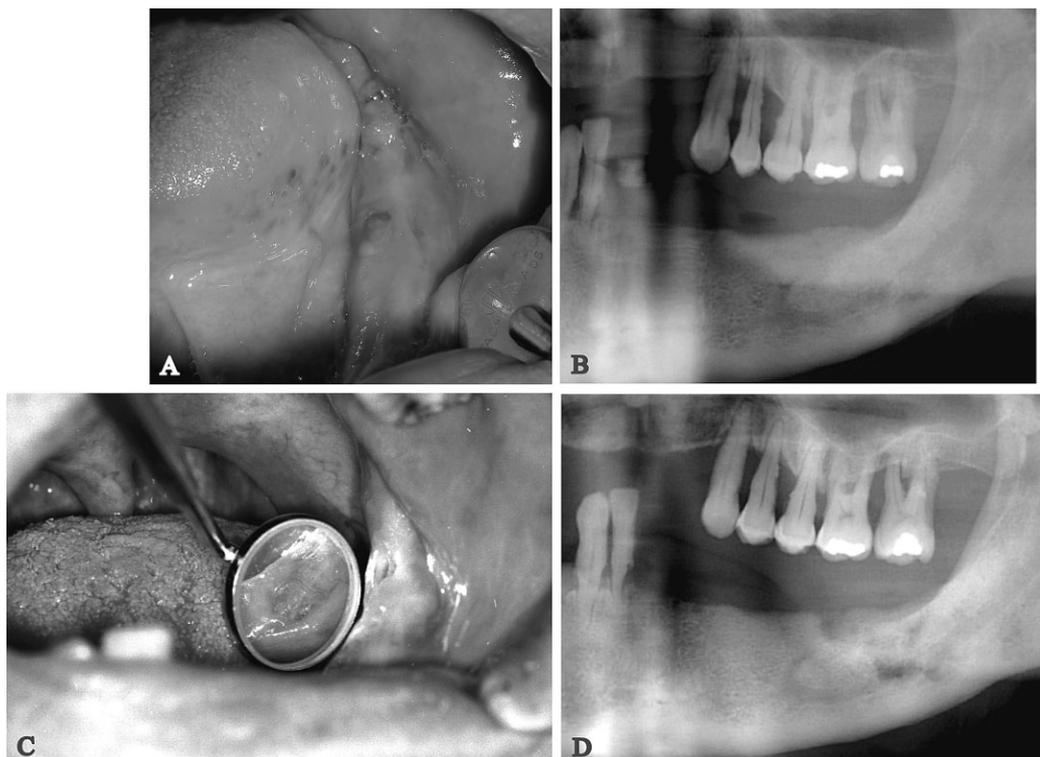


図 3 A：初診時口腔内写真。左側下顎大白歯部に数カ所の瘻孔形成を認め、同部からの排膿を認める。B：初診時パノラマ XP。骨には特に異常は認めない。C：初診後9ヵ月の口腔内写真。骨露出の出現を認める。D：初診後9ヵ月のパノラマ XP。骨髄炎様の骨融解像を認める。

考 察

BP_s 製剤は多発性骨髄腫や悪性腫瘍の骨転移患者においてその有用性が広く示され、また骨粗鬆症患者においても同様に有用性が示されており、今やなくてはならない薬剤になっている。さらに、ステロイド服用者に対する骨粗鬆症予防・治療に対する第一選択薬にもなっており²、今後BP_s 製剤の服用者は増加していくものと考えられている。BP_s 製剤が承認された当初からONJに対する認識は低かったが、その発症が報告されるにつれ、広く認識されるようになっており、今ではBP_s 製剤の薬剤添付文書にも重篤な副作用として記載されるに至っている(図4)。しかしながら、現在に至っても明らかな発症のメカニズムの解明はなされておらず、不明な点も多い。そのことが、患者のみならず投薬を行う内科医・整形外科医・腫瘍内科医、またONJ発症の原因となりうる歯科治療やONJに対する治療を行う歯科医を不安にさせている。海外での報告では注射製剤での発症率は1~14%程度と考えられるが、内服製剤での発症は0.3%未満とかなり低い発症率と考えられている³。しかし、最近の日本における調査ではONJ発症患者の注射製剤と内服製剤の比率はほぼ1:1であり(データ解析中)、海外と全く同じ状況とは考えにくい。したがって、日本においてはBP_s 製剤内服患者においてもある程度、発症のリスクを考慮する必要がある様に思われる。しかし、日本における内服製剤での発症頻度が高いことに対する原因は不明であり、原因究明が急がれるところである。BP_s 製剤を投与する内科医や整形外科医などの医師の中には、海外の文献などから内服製剤での発症リスクが著しく低く、ほぼ発症することはないと考えている医師も少なくない。したがって、日本の現状から考えると投与する側の医師と治療する側の歯科医師との間に内服製剤のONJ発症のリスクに対する考え方に隔たりがあるように思われる。早急に日本におけるONJ患者の現状と、内服製剤での発症頻度が高いことに対する原因究明が待たれるところである。

ONJ患者の治療経験から、報告当初に言われていたような外科的処置が全く無効である⁴という印象はなく、適切な状況下での外科的処置はONJの治癒もしくは症状の改善には有効と思われた。しかし、BP_s 製剤

〔2007年1月改訂(第11版 提供削除)〕
〔2006年10月改訂〕

日本標準商品分類番号 87399

用法:
室温保存
使用期限:
包装に表示の使用期限内に使用する
こと

骨吸収抑制剤
創薬: 指定医薬品, 処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)
アレディア® 注15mg
アレディア® 注30mg
Aredia®
注射用パミドロン酸二ナトリウム

承認番号	15mg:20600AMY00132000 30mg:20600AMY00133000
薬価収載	1994年8月
販売開始	1994年9月
特価追加	2004年11月
再審査結果	2005年6月

NOVARTIS

4. 副作用

悪性腫瘍による高カルシウム血症

副作用調査対象例数728例中93例(12.8%)に227件の副作用が認められた。主な副作用は発熱21件(2.9%)、AST(GOT)上昇14件(1.9%)、ALT(GPT)上昇11件(1.5%)、貧血11件(1.5%)、LDH上昇10件(1.4%)、Al-P上昇9件(1.2%)、BUN上昇9件(1.2%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

乳癌の溶骨性骨転移

乳癌の溶骨性骨転移に対する国内臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

以下の副作用があらわれることがある。このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴等)(頻度不明)
- 2) 急性腎不全(1%未満)、ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症等による)(頻度不明)
- 3) 臨床症状を伴う低カルシウム血症(テタニー、手指のしびれ)(1%未満)

*4) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎: 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

図4 アレディア® 添付文書(同添付文書を改編)

を継続投与されている条件下における外科的処置は、これまでの報告と同様に症状の悪化を招くように思われた。今回呈示した症例のうち、休薬の可能であった2症例については必要に応じて外科的処置を行っていたが、休薬の期間が長くなるにつれてONJもしくは骨髄炎様症状を認めなくなり、軽微な骨露出の残存の認めているものの骨面はほぼ上皮により被覆される状態になっており、著しい感染なども認めなくなっている。休薬不可能であった症例では感染症状は局所洗浄や抗菌薬の投与などでコントロール可能であったが、骨露出部位の拡大やXPにおいても腐骨様の像を認めるなど、症状としては悪化の一途をたどっている。今回呈示できなかった他の治療症例も含めると、やはりONJの治癒の方向へ向かわせるためには休薬が必要である様に思われた。

現時点ではONJ発症のメカニズムについて明らかになっておらず、確立された発症予防法もない。海外では注射製剤では1年以上、内服製剤では3年以上の投

与を受けている患者はONJ発症のリスクが高くなるとされており⁵、その様な患者では発症予防の観点から外科的処置前後3ヶ月のBPs製剤の休薬が望ましいとされている⁵。しかし、この休薬期間についても明らかなエビデンスはなく、また、BPs製剤を投与する側の医師からはBPs製剤とONJとの間に明らかな因果関係が証明されていないにもかかわらず、休薬を推奨することに対して疑問を投げかける声も少なくはない。さらに、BPs製剤の休薬により悪性腫瘍や骨粗鬆症などの全身疾患の悪化を招くことが予想される。ONJ発症という事象に対してはおそらくBPs製剤の休薬は重要であると考えられるが、BPs製剤の休薬に対してはONJ発症と全身疾患との間のリスクとベネフィットを考慮した上で決定する必要があると考えられる。個人的な見解ではあるが、悪性腫瘍患者に対する休薬は原則的に困難であると考えられ、また骨粗鬆症患者においてもビタミンD製剤などが無効であるがためにBPs製剤を投与されている患者については休薬が困難と考えている。骨粗鬆症患者であっても、ビタミンD製剤におけるコントロールが可能な症例に関しては、一時的なビタミンD製剤への変更を依頼する様にし、また、BPs製剤の休薬が困難な症例については、ONJ発症のリスクがほとんどないとされているエチドロネイト(ダイドロネル[®])への一時的な変更を依頼することで対応可能と考えている。ただ、すべての骨粗鬆症患者において上記事項を適応できる訳ではなく、最終的にはBPs製剤を投与している主治医側の判断に委ねることとなる。その上で、歯科医師は必要な処置を行うか否か、リスクとベネフィットを考慮し最終決定をする必要があると考えている。

発症した際の治療が困難であることと、その発症には抜歯などの外科的処置との関連が報告されたために、責任問題などもありONJに対する歯科医師の恐怖心は大きなものとなっている。しかし、現状では明ら

かなBPs製剤とONJとの関係を証明したものはなく、ONJ発症の機序も明らかとなっていない。その様な状況下でBPs製剤投与患者に対して抜歯などの治療を避け、適切な治療を行わない様にすることもやはり問題である様に思われる。歯科医師の立場としては難しいものもあるが、薬剤の変更などのONJ発症のリスクを可及的に減らす様に試みた上で、個々の患者の全身状態も含めてリスクとベネフィットを考え、最も良いと考えられる治療を行う以外に方法はない様に思われる。今後、BPs製剤とONJとの因果関係や発症機序の解明されることを願って。

参考文献

1. Fleisch H, Russell RG, Simpson M, Hlbauser RC. : Prevention by a diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats. *Nature*. 1969; 223: 211-212.
2. Nawata H, Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. : The Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). *J Bone Miner Metab*. 2005; 23: 105-109.
3. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE. : Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1283-91.
4. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. : Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone : an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005; 104: 83-93.
5. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ x. : Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec; 65(12): 2397-410.

耳鼻咽喉科医から見たサイナスリフト

深澤 啓二郎

Some viewpoints of sinus-lift procedure from a ear, nose and throat specialist

Fukazawa Keiji

はじめに

上顎洞底の骨がインプラントに耐えられない程度の厚みの症例に対してサイナスリフト手技が行われていると認識している。耳鼻咽喉科医師としては、あまりなじみのない手技ではあるが、日ごろ副鼻腔炎を取り扱う医師として上顎洞の解剖・生理、臨床的な話題も含めて考えてみたい。

副鼻腔(上顎洞)の解剖と生理

副鼻腔は、なぜ存在するのだろうか。副鼻腔がなければ副鼻腔炎は起こらない上に、十分な骨があればサイナスリフトの必要性もない。残念ながらヒトの副鼻腔は、どうやら人類の進化の過程の産物であると思われる。ヒトがもっと原始的な哺乳類であったころ生き物の感覚としての嗅覚は生き残る上で非常に大切な感覚であったと思われる。従って、ニオイの感覚器官である嗅上皮は鼻腔に広く分布し、多数の粘膜ヒダによってさらにその面積の増大を図っていたと考えられる(図1)。

やがてヒトの先祖は、木に登る生活、嗅覚よりも視覚情報を中心にする生活、直立歩行などの進化を経て現代のヒトにいたる。その過程で、鼻の構造は劇的に変化し(図2)、今のような副鼻腔が完成されたと考えられる。

現代人の副鼻腔は、上顎洞・篩骨洞・前頭洞・蝶形骨洞の4種類であり、すべての副鼻腔粘膜は鼻腔粘膜

と同じ多列線毛上皮である。粘膜上皮には、線毛細胞・杯細胞・基底細胞がならび(図3)、粘膜層には鼻腺が存在し常に粘膜上皮は粘液で覆われる。線毛細胞の働きにより粘液は、副鼻腔においてはその自然孔へと運ばれ鼻腔へ排出される粘液線毛輸送システムが備わっている(図4)。

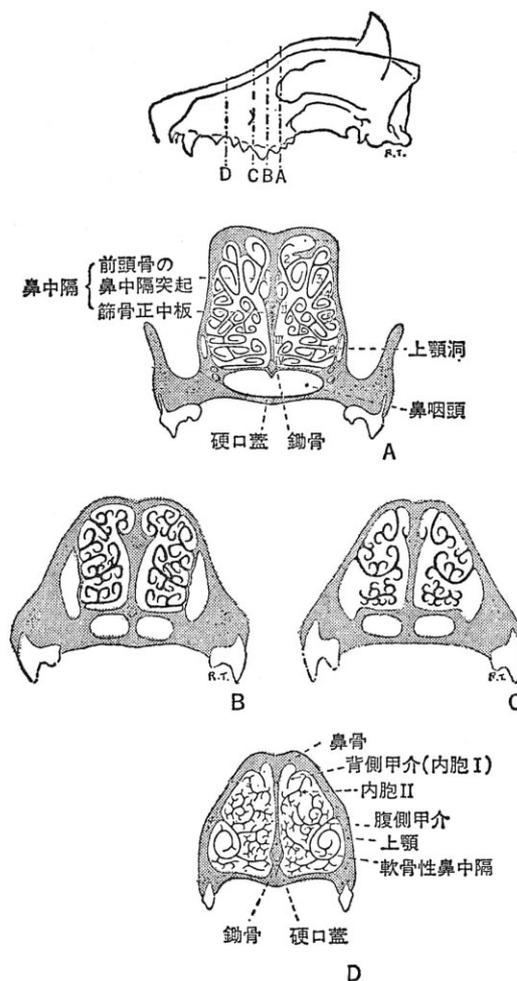


図1 (高橋良, 鼻はなぜあるのか, より)

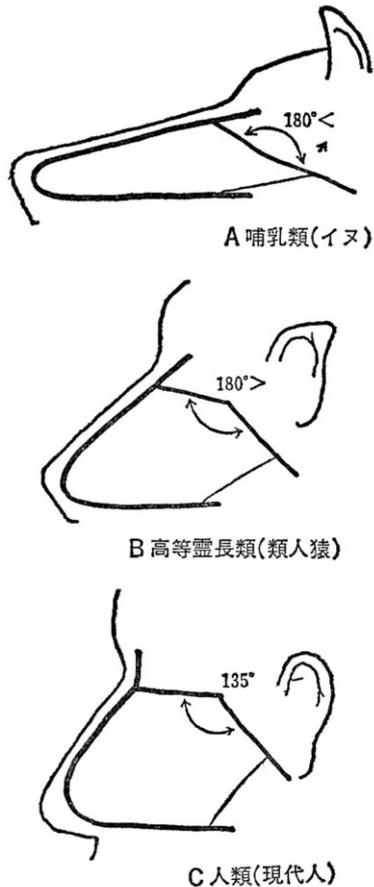


図2 (高橋良, 鼻はなぜあるのか, より)

副鼻腔炎はなぜおこるか？

正常な副鼻腔粘膜であれば、副鼻腔内へ分泌された粘液・線毛細胞の働きによって常に洞内はクリーンな状態に保たれているが、副鼻腔自然孔の病的閉鎖(急性鼻炎など)により粘液排出障害を来すと、貯留した粘液、細菌感染などにより副鼻腔粘膜上皮に障害が起こる。これが慢性化すると粘膜上皮線毛細胞の減少と杯細胞の増生により粘液輸送能の著しい低下を来たし(図5)、慢性副鼻腔炎となる。

慢性副鼻腔炎の治療におけるコンセプトの変化

近年、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド系抗生剤の少量長期投与療法が主体になりつつある。これはマクロライドのもつ抗炎症作用と線毛細胞における線毛運動への活性化(エリスロマイシンとロキシスロマイ

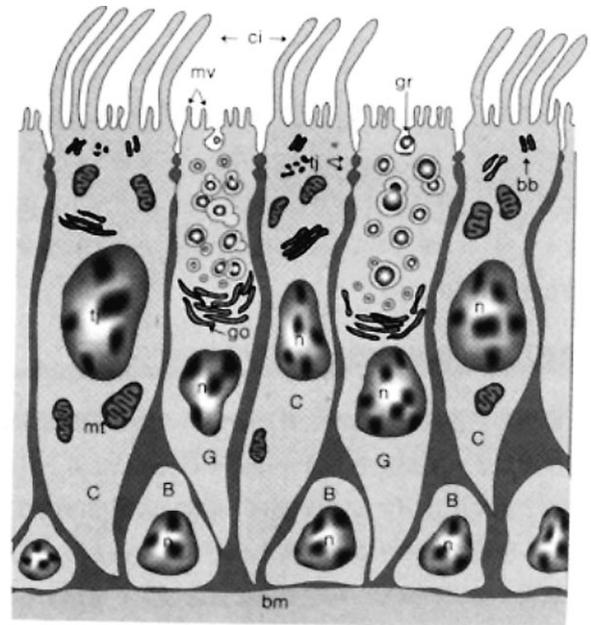


図3：粘膜上皮

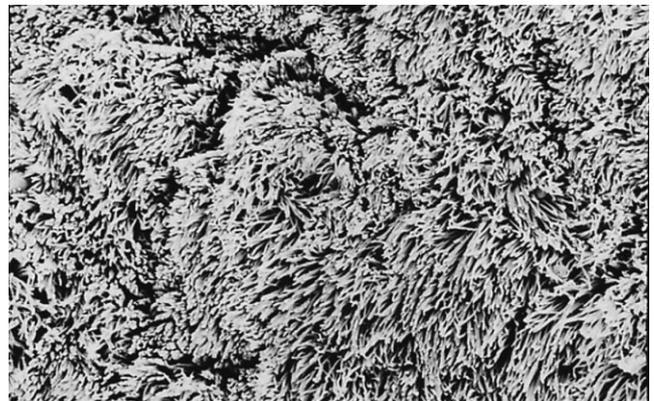


図4：上顎洞粘膜のSEM写真(正常例)

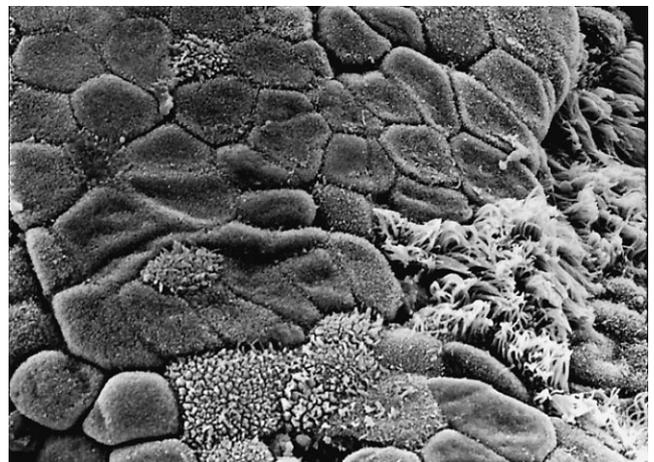


図5：慢性副鼻腔炎患者の上顎洞粘膜 SEM 像



図6：Luc手術(左歯肉切開後、上顎骨前壁を開放している)

シン)が治療の基盤になっている。また、手術治療では、Luc(図6)やDenker手術に代表される副鼻腔粘膜の徹底除去というコンセプトではなく、副鼻腔自然孔の可及的開大による粘液排出の促進+マクロライド系抗生剤の使用、といった治療が主体となっている。これは、病的粘膜は除去するのではなく出来る限り残存させて線毛細胞の増殖再生を促す治療のコンセプトと言える。これにはハード面での硬性内視鏡・ビデオカメラシステムの発展も大きく寄与している(図7)。

サイナスリフトでの問題点

上顎洞に何らかの病変のある場合：副鼻腔炎の存在は、サイナスリフトの手術適応外であることは異論がないと思う。少なくとも耳鼻咽喉科での保存的治療で軽快後に考慮するべきで、保存的治療によっても軽快しない場合や鼻茸の存在などではじめから手術適応の場合は、内視鏡下鼻内手術(図7)を先行する。一般に、内視鏡下鼻内手術後6ヶ月以上経過していれば上顎洞粘膜は安定していると思われるが、耳鼻科による術後粘膜状態の観察を行っている方がよい。アレルギー性鼻炎例などで、レントゲン上、上顎洞粘膜がドーム状に腫脹している例を散見するが、ほとんどは偽のう胞であり、サイナスリフトの障害にはならないと考える。喘息合併あるいは血液中の好酸球増多を示す副鼻腔炎例での手術治療後の場合は、50%程度の症例で、炎症の再燃(喘息の発作とともに)、鼻茸再発を繰り返すことが多く、内視鏡下手術後6ヶ月以上経過していてもサイナスリフトは慎重に行うべきである。



図7：内視鏡下鼻内手術

サイナスリフト手技の際にもっとも問題になるのは、上顎洞底粘膜剥離の際の粘膜損傷と思われる。サイナスリフト適応例は洞底の骨厚が薄く、当然歯根部による洞底の凹凸が多く、粘膜(骨膜とともに)剥離は難しい手技となることは想像に難くない。洞底粘膜の損傷(裂傷)が広い場合は充填材料が上顎洞内へラプチャーすることも考えられ、感染(上顎洞炎)・出血といった可能性がある。

術後上顎洞に感染を来たした場合、抗生剤投与での治療となるが、遷延する場合、耳鼻科医による中鼻道の上顎洞自然孔の状態(膿性排出物の有無など)の観察、あるいは細菌検査なども必要になると思われる。さらに改善のない場合は、内視鏡下での副鼻腔手術によるコントロールも必要な例も存在するかもしれない。感染は、もっとも経験したくないトラブルであり、細菌感染による上顎洞粘膜傷害による副鼻腔炎、充填材料付近の不良肉芽形成などを来す可能性がある。

耳鼻咽喉科医師から見た、サイナスリフト手技における注意点は、術前の副鼻腔炎の有無(喘息などの合併症の有無も含めて)、手技中の粘膜損傷程度の把握(損傷が大きい場合はあきらめるなど)、術後の感染症の把握、この3点であると思われる。歯科、耳鼻咽喉科が十分な連携をとり患者さんにとって、最も良い治療を考慮することが、サイナスリフトの普及につながると信じています。

参考文献

- 1) 高橋 良：鼻はなぜあるのか，築地書館，1987.
- 2) Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum A, et al.: Functional endoscopic sinus surgery : Theory and diagnosis. Arch Otolaryngol, 111 : 576-582, 1985.
- 3) 森山 寛ほか：内視鏡下鼻腔整復術の術後成績—エリスロマイシン(術後少量長期)投与例と非投与例の比較—, 耳展, 35 : 351-356, 1992.
- 4) 間島雄一：副鼻腔炎の治療の変遷, JOHNS, 22 : 11-14, 2006.
- 5) 深澤啓二郎, 阪上雅史：慢性副鼻腔炎の治療戦略—手術治療—, JOHNS, 22 : 27-31, 2006.
- 6) 深澤啓二郎：慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する ESS の効果「—気管支喘息合併例について—, MB ENT, 64 : 29-33, 2006.

上顎前歯部外傷に対しインプラントを応用し治療を行った1症例

白井 敏彦

A Case of Implant Treatment for Trauma in Maxillary Incisor Region.

Toshihiko Shirai

緒 言

口腔内で外傷における損傷の発生頻度の最も多い部位は上顎前歯部である。それに対する治療方法は外傷の度合によって種々異なる。

我々術者は適切な診断と Minimal Intervention のコンセプトに基づき患者の審美的要求，治療期間，経済的な要望などをふまえながら，幾つかの治療方法を示し，それぞれの治療方法の利点，欠点を説明し患者との合意のもとで治療を進めていく必要がある。

今回外傷にて上顎中切歯が脱離，および歯牙破折に到った症例にインプラントを応用して治療したケースを供覧したい。

症 例

初診日：2005年10月13日

年齢，性別：68歳，女性

主訴：上顎中切歯部の修復

全身的既往歴：特記事項なし

歯科的既往歴：2週間前に自転車運転中転倒。その際，1歯牙破折，1歯牙脱離(脱離した歯牙は紛失)近医にて応急処置を受ける。その後，ブリッジによる修復を勧められたが，歯牙を削ることに抵抗感を感じ友人に相談，紹介にて当院を受診。

初診時の口腔内写真およびレントゲン写真を示す

(図1，2)。1は歯冠破折し，1脱離欠損部はレジンにて応急処置されていた。

臨床上の問題点

- ① 上顎中切歯の破折および欠損
- ② 中等度慢性歯周炎
- ③ 歯列不正
- ④ 摩耗
- ⑤ 歯牙う蝕
- ⑥ 6部小帯の高位付着

治療計画

- ① 上顎中切歯の破折および欠損に対して

1の欠損部に対しては治療法としてはブリッジおよびインプラントが考えられた。患者に対して診断用模型から術後の予想をそれぞれ示したが，もともとインプラント希望で来院したことからインプラント補綴を選択した。ただし，隣接歯である 1近心の Osseous Crest Position が Low Crest であること，そして歯軸が近心傾斜していることからブラケットライアングルが残る可能性が大きいこと^{1,2)}を患者に説明し，了解を得た。

1の修復は，クラウン，ポーセレンラミネートベニア，レジン充填の3通りが考えられた。患者がなるべく歯牙を削合したくないと希望していること，修復時の応用が効くことから直接法によるレジン充填を治療法として選択した。

- ② 中等度慢性歯周炎に対して

口腔内には多量の歯石沈着を認めた。また 6 およ

白井歯科

連絡先：〒592-8349 大阪府堺市西区浜寺諏訪森町東2丁221

☎ 072-261-0184 E-mail ts 6002 @ sakai.zaq.ne.jp

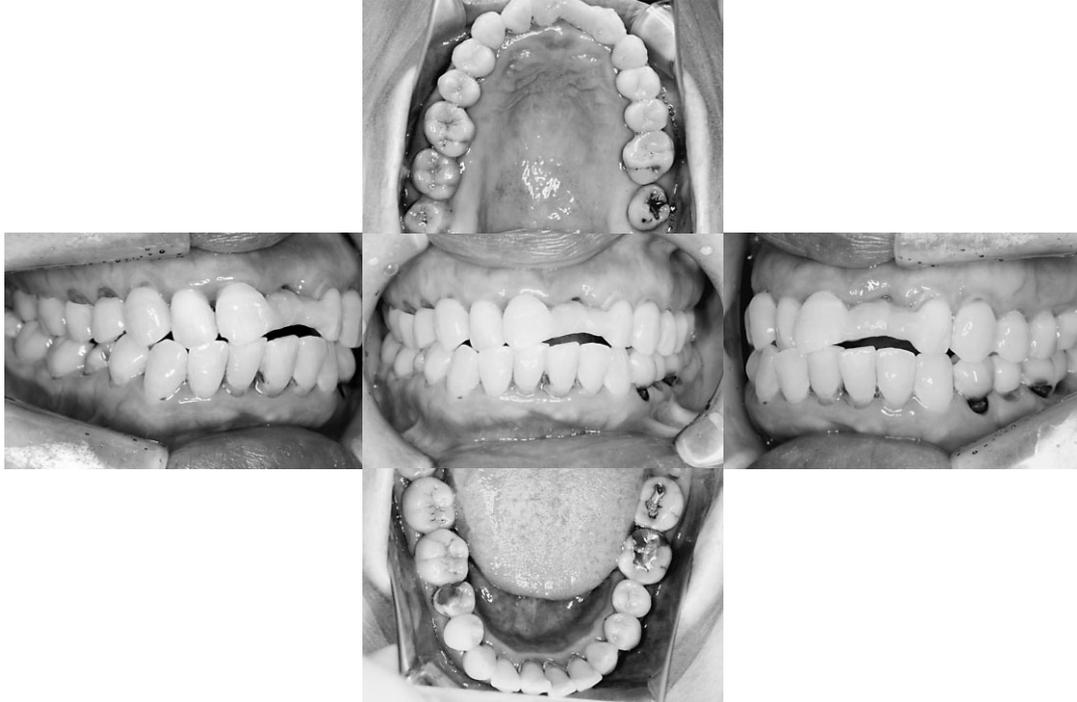


図1 初診時の口腔内写真。上1は歯冠破折を起こし、上1は脱離していた。脱離歯の部位はレジンにて応急処置がなされていた。外傷部位以外にも口腔内にいろいろな問題を抱えていることがわかる。

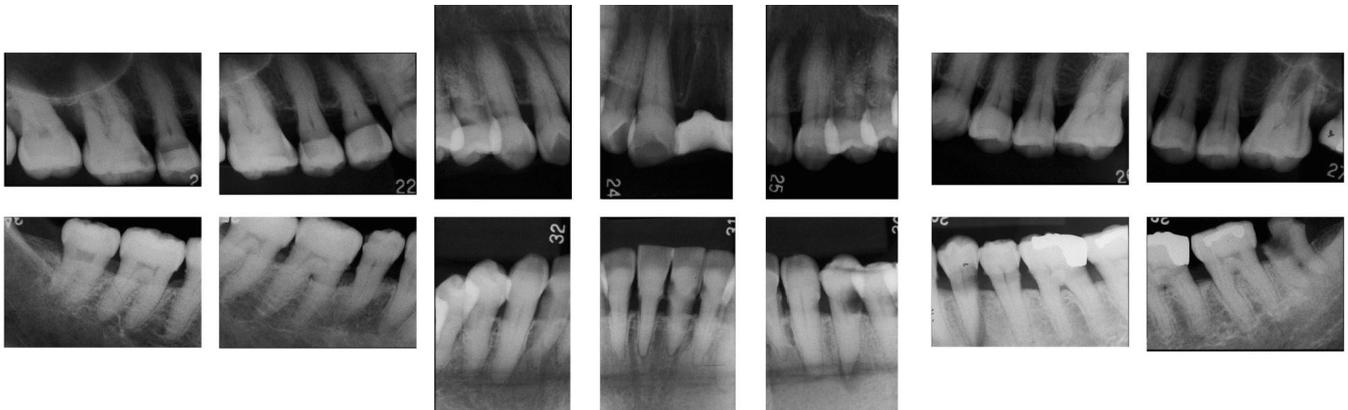


図2 初診時14枚法。歯石の沈着は著名だが、幸いなことに骨欠損は水平的である。上16には2次カリエスが認められ、上14は根尖病変が認められる。

上6の根分岐部はクラスI度であった。しかし、幸いなことに骨吸収は全体的に水平的で歯肉の厚みが十分で、付着歯肉も多いことから、将来急速に歯周組織が崩壊するとは考えにくい、との判断から本症例においてはスケーリングと徹底的なルートプレーニングにより感染源の除去を行うことにした。

③ 歯列不正に対して

第1大臼歯の咬合関係はAngle Class IIIであった。また、わずかながら歯周疾患が原因とみられる病的歯牙移動(PTM)が認められた。顎関節運動に異常はなく咬合時のCR-COスライドは約0.5mmであった。

患者には矯正治療の必要性を説いたが、年齢的な面と費用的な面を理由に受け入れられなかった。

④ 摩耗に対して

レジン充填にて対応することとした。また睡眠時のパラファンクションが摩耗の原因のひとつであると考えられたため、治療後のナイトガードの使用が必要であると説明し、同意を得た。

⑤ 歯牙う蝕に対して

「4」はEPT(-)であった。「6」はEPT(+)³⁾であったが、デンタルエックス線診査では2次う蝕が大きく抜髄の可能性を患者に説明した。「8」に対しては保存不可能と判断し、抜歯を選択した。また、「8」に対しては、患者の希望もあり、問題が生じたときに抜歯するとして、今回は保存することとした。

⑥ 小帯の高位付着に対して

「6」相当部の頬小帯が高位に付着していた。将来この部位は歯肉退縮をおこす可能性があることを患者に説明し、小帯切除術を行うこととした。

治療経過

初診当日にテンポラリークラウンを両隣在歯にレジンにてボンディングした(図3)。次回来院時より、感染源の除去を目的として、衛生士によるスケーリングとルートプレーニングを開始した。また、EPT(-)であった「4」の感染根管処置を開始した。「6」に関しては削合中に露髄したため直接覆髄を行ったが、数日後、自発痛を訴えたためやむなく抜髄処置を行った。

「1」に関しては、「1」のインプラント上部構造が装着された後にレジン充填を行った方が形態を整えやすいと考えた。よってこの時点では露出した象牙細管からの細菌の侵入を防ぐため、象牙質接着性レジンを間接覆髄剤として使用し、細管の封鎖のみを行った。

受傷約2か月半後(図4)、「1」部にHAコーティングインプラント3.75mm×13mmを埋入した。この時、初

期固定は良好であったので、2次手術時にプロビジョナルレストレーションを装着する目的で、印象用コーピングをフィクスチャーと連結し、それをトランスファーした。またインプラント埋入時、唇側の骨に内側性の裂開が生じたため、採取した自家骨削片とウシ由来の骨ミネラル基質の異種移植材を約半分混和し、吸収性のコラーゲンメンブレンを用いてGBRを行った³⁾。縫合し1次手術を終了した(図5A-F)。

インプラント2次手術までの期間に摩耗部と咬合面う蝕に対してレジン充填を行った。また、「6」部の頬小帯は切除した。根管治療を施した「6」、「4」に関してはクラウンにて形態と機能の回復を図った。

インプラント1次手術から5ヶ月半後に2次手術を行った。インプラント埋入部位を部分層弁で剥離し、ロール法にてインプラント体唇側粘膜の歯牙脱離後の歯肉退縮に対して、歯肉のボリュームの回復を試みた(図6A, B)。またこの時点で、レジンにて作製したカスタムヒーリングアバットメントおよびプロビジョナルレストレーションを装着した(図7)。歯肉が治癒するのを待って(図8)、印象、咬合採得し、18Kのカスタムアバットメントを介して(図9A, B)ポーセレン焼き付鑄造冠(以下PFM)をセメント合着した。

「1」に関しては、歯質表面に付着した有機質を除去、清掃した後、エナメル質にのみリン酸エッチングを施し、抗菌性のセルフエッチングプライマーを塗布し⁴⁾、ボンディング後、マイクロスコープ下でレイヤーテクニックにてレジン充填を行った⁵⁾。しかし、「1」と上部構造を装着した「1」の歯軸およびカウントゥアの違いからシンメトリーになっていなかった(図10)。そこで、再来院時に、「1」近心歯頸部にわずかにレジンを築盛り形態を整えた(図11, 12)。アンテリアガイドスは「1」ともに与えた。



図3 初診時、とりあえず両隣在歯と連結してTEKを装着した



図4 インプラント埋入直前の正面観



図 5-A



図 5-B



図 5-C

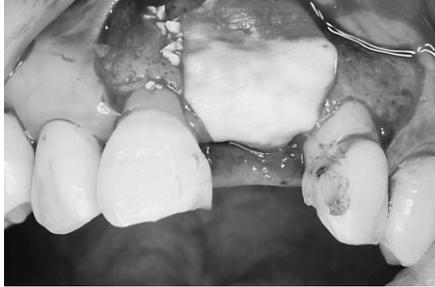


図 5-D



図 5-F



図 5-E



図 6-A 2次手術時の1次切開



図 6-B 部分層弁にて剥離し、ロール法を応用した。



図 7 プロビジョナルレストレーションを装着し、歯肉の形態を整えた。



図 8 印象直前の歯肉状態



図 9-A 18Kカスタムアバットメントを装着した。



図 9-B カスタムアバットメント装着時、咬合面観



図10 11にポーセレンクラウンを装着後、12の歯冠破折部にレジン充填をおこなった。左右の対称性は得られていないように思われる。



図11 再度来院していただき、12の近心歯頸部にレジンを築盛り形態修正をおこなった。

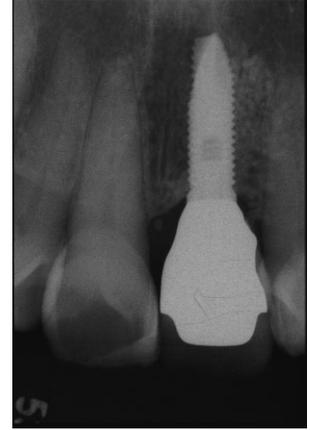


図12 治療終了時のデンタルエックス線写真

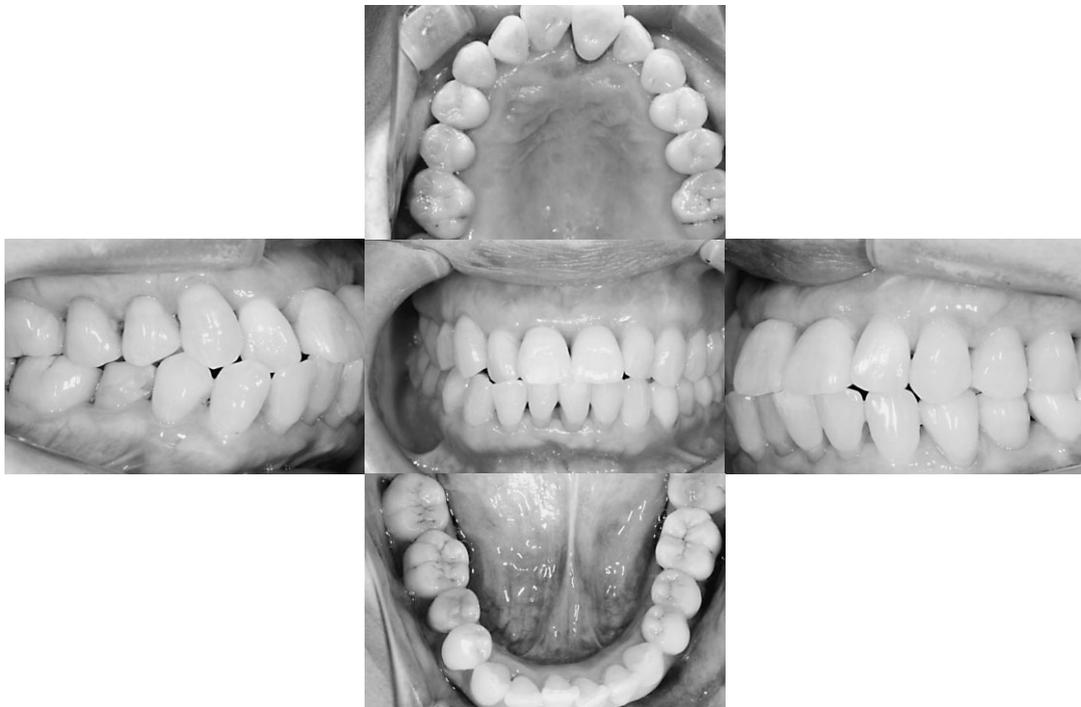


図13 治療終了6ヶ月後の口腔内写真

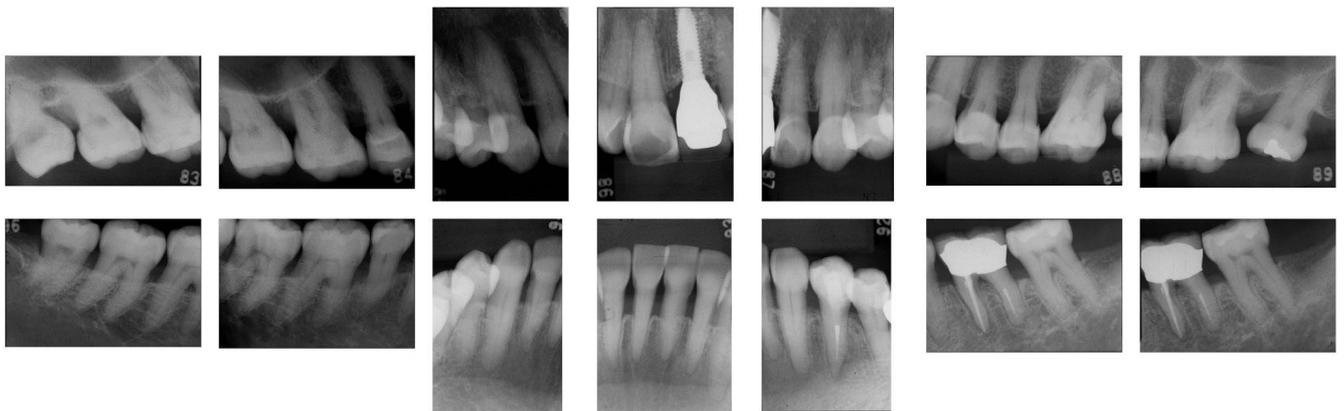


図14 治療終了6ヶ月後の14枚法

その後、ナイトガードを装着してメンテナンスに移行した(図13, 14)。

現在のところは経過良好である。遠方ということでなかなかメンテナンスにお越しいただけないが、経過を注意深く観察していきたい。

考 察

最近のインプラントに関するクリニカルレポートの多くが上顎の前歯部、いわゆる審美領域といわれる部位に対するものである。しかし、その術式は術者によってさまざまであり⁶⁾、また1年前には抜歯即時埋入を推奨していたオピニオンリーダーが翌年には一転して否定的な文献を出しているのを見かける。上顎前歯部のインプラント症例を年間数症例しか経験しない筆者にとっては何を参考にして良いのかおおいに悩まされるところである。

現在の自分なりの見解としては、最近よく文献として採用される Araujo の論文^{7,8)} が示す通り、唇側の骨吸収の度合いが抜歯即時埋入を行ったとしても予測不可能である限り(この実験は犬を使ったものであるが)上顎前歯部の immediate placement は避けるべきであろうと考える。

今回、供覧したインプラントの上部構造体を観察すると唇舌径が大きくなってしまっている(図13参照)。この理由はデンタルエックス線像から判断すると、インプラントヘッドからアバットメントにかけて天然歯と同じようなカウントゥアを付与したために唇舌径が大きくなっていくように思われる(図12参照)。これにより、アンテリアガイダンス時におけるインプラント体に及ぼすトルクの力が大きくなることが予想され、将来圧迫による歯肉退縮を起こす可能性も否定出来ない。天然歯とは別物と考え、インプラントヘッドからアバットメントへの立ち上がりをよりストレートにしたほうが好ましかったのかもしれない。

1) 歯冠破折歯に関しては、1) の PFM 装着前にレジン充填をしてしまうのか、それとも装着後に充填するのかという修復時期についての問題があった。1) のレジン充填した歯牙形態にあわせて PFM を作製するよりも、1) PFM 装着後に、口腔内でその形態にあ

わせてレジンを築盛したほうが左右均等のとれた修復が可能であると考えた。ただし、象牙細管を間接覆髓しているとはいえ、破折した状態をそのままにしておくことに対して議論があると思う。

また、1) の修復方法には、レジン充填のほかにポーセレンラミネートベニアも考えられたかと思う⁹⁾。歯質削合量、適合性、修復時の自由度、来院回数の中でレジン充填のほうが今回の症例では有効であると考え、これを修復方法とした。

稿を終えるにあたり当院のスタッフ、ならびに技工物を担当していただいた KEN DENTAL CERAMICS の池本健一氏に感謝いたします。

参考文献

1. Kan JY, Rungcharassaeng K, Umezu K, Kois J. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. J Periodontol. 2003; 74(4): 557-562.
2. Grunder U, Gracis S, Capelli M. Influence of 3-D bone-to-implant relationship on esthetics. Int J Periodontics Restorative Dent 2005; 25(3):113-119.
3. Zitzmann N U, Scharer P, Marinello C P, Schupbach P, Berglundh T. Alveolar ridge augmentation with Bio-Oss : A histologic study in humans. Int J Periodontics Restorative Dent 2001; 21(4): 289-295.
4. 今里 聡. Minimal Intervention と二次齲蝕リスク低減の両立—クリアフィルムメガボンド FA—。補綴臨床. 2006; 39(5): 507-515.
5. 月星光博, 原田政彦. ミニマルインターベンション 第11報 コンポジットレジン修復: その4 前歯のレイヤーテクニック. ザクインテッセンス. 2006; 25(1): 89-103.
6. 二階堂雅彦. 前歯部インプラント治療におけるティッシュマネジメントの適用法を考える. ザクインテッセンス. 2008; 27(12): 45-57.
7. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alteration following tooth extraction. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol 2005; 32: 212-218.
8. Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. J Clin Periodontol 2005; 32: 645-642.
9. Magne P, Perroud R, Hodges JS, Belser UC. Clinical performance of novel-design porcelain veneers for the recovery of coronal volume and length. Int J Periodontics Restorative Dent 2000; 20(6): 441-457.

大阪口腔インプラント研究会
平成20年度 役員

会 長	佐 藤 文 夫
副 会 長	阿 保 幸 雄
副 会 長	高 田 勝 彦
専務理事	阪 本 貴 司
理 事	総 務 山 野 総一郎
	〃 長 田 卓 央
	学 術 山田屋 孝太郎
	〃 木 村 正
	広 報 白 井 敏 彦
	〃 西 川 和 章
	会場運営 石 見 隆 夫
	〃 藤 本 佳 之
	会 計 奥 田 謙 一
名誉会長	阪 本 義 樹
相 談 役	西 村 敏 治
監 事	福 西 啓 八
	吉 田 春 陽
参 与	岡 村 親 一 郎

〈編集後記〉

昨年度は過去の会誌の創刊から第20号までのバックナンバーの再編集を発刊することができました。創刊時の会誌からはご年輩の先生方の23年前の若かりし頃の執筆や講演内容を見る事ができます。会員の年齢層はずいぶん若くなりました。ベテラン先生に負けないように、これからも研究会を盛り上げて行きたいと思います。

阪本 貴司

JOURNAL OF CLINICAL ACADEMY OF ORAL IMPLANTOLOGY VOL.23

—— 非売品 ——

発 行 / 平成21年4月30日

発 行 所 / 大阪口腔インプラント研究会

595-0006 大阪府泉大津市東助松町1-13-1

佐藤歯科診療所内

☎0725-32-5530

発 行 者 / 佐 藤 文 夫

編集責任者 / 阪 本 貴 司

編 集 委 員 / 勝 喜 久

中 島 康

白 井 敏 彦

印 刷 / 有限会社 不二企画

☎(077)533-0656・2183

FAX(077)533-2183
