

当科におけるビスフォスフォネート投与患者の口腔内の状況とビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する調査

菊地大樹、富塚謙一、櫻井博理、橘寛彦
栗谷忠知、尾崎尚、高橋雪絵、濱本宜興

山形大学医学部代謝再生統御学講座顎顔面外科学分野

要 旨

背景: 今日、ビスフォスフォネート製剤は骨粗鬆症等の骨代謝疾患や、悪性腫瘍の骨転移に対する標準的な治療薬として頻繁に用いられている。ビスフォスフォネート製剤投与中の患者において歯科処置後に顎骨壊死が報告されている。米国口腔顎顔面外科学会によればビスフォスフォネート製剤投与による顎骨壊死の発生頻度は0.8～12%と報告されている。われわれは顎骨壊死の予防あるいは治療のために当科に紹介された患者の口腔内の状況を調査した。

方法: 平成19年4月から平成20年6月までに当科に紹介された41例の口腔内の状況を調査した。これらの患者はビスフォスフォネート製剤の投与が予定されているかあるいは既に投与されている患者であった。また顎骨壊死や抜歯窩治癒異常に対する治療経過を調べた。

結果: 患者は男性18名、女性23名であった。患者の年齢は70歳台が19例と最多であった。紹介理由として最も多かったのは、ビスフォスフォネート製剤投与患者における顎骨病変の有無の精査依頼で17例あった。既にビスフォスフォネート製剤が投与されていた症例は23例で、投与薬剤はゾレドロン酸水和物が14例でアンドロン酸ナトリウムが9例であった。ビスフォスフォネート製剤投与の目的としては悪性腫瘍骨転移の治療が18例と最多であった。患者の口腔内疾患の状況としては辺縁性歯周炎の15例で、ついで根尖性歯周炎が9例と多かった。治療内容としては歯周処置が12例、抜歯処置が10例と多かった。ビスフォスフォネート製剤投与以外の顎骨壊死発症のリスク因子を、投与疾患別に調べたところ、複数のリスク因子の重複が、骨粗鬆症症例と多発性骨髄腫症例に認められた。顎骨壊死を発症した症例は1例で、抜歯窩治癒異常を示したのは2例であった。

結論: 今回の調査では、ビスフォスフォネート製剤投与の目的は悪性腫瘍骨転移の治療が多かった。ビスフォスフォネート製剤投与患者には複数の顎骨壊死リスク因子をもっている患者がいた。ビスフォスフォネート製剤投与患者の抜歯窩治癒異常の予防には、休薬と共に保護床の使用などが有効と考えられる。

キーワード：ビスフォスフォネート製剤、骨代謝疾患、悪性腫瘍骨転移、顎骨壊死、
抜歯後治癒異常、

結 言

ビスフォスフォネート製剤（以後 BP 製剤）は石灰化抑制作用を有する生体内活性化物質ピロリン酸と類似の構造を持つ化合物で骨に蓄積して骨ミネラルと強固に結合し、破骨細胞に選択的に取り込まれ破骨細胞のアポトーシスを誘導することにより骨吸収を抑制する¹⁾。このような作用を有する BP 製剤は、骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨パジェット病等の骨代謝疾患や、乳癌や肺癌、前立腺癌の骨転移に対する標準的な治療薬として今日では頻繁に用いられている²⁾。

しかしながら、2003年に米国で Marx が多発性骨髄腫、転移性乳癌に伴う高カルシウム血症、骨粗鬆症に対して静注パミドロン酸あるいはゾレドロン酸を投与して歯科処置後に顎骨壊死（以後 BRONJ; bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws）が発症した 36 例が報告された^{3) 4)}。日本国内においても同様に、BP 投与患者において歯科処置後に BRONJ が報告されており^{5) 6)}、今後 BP 製剤の使用頻度の増加に伴い BRONJ および抜歯窩治癒異常の報告の増加も予想される。BRONJ の発生機序は明らかになっていないが、体内に入った BP 製剤を貪食した破骨細胞の機能が阻害されたり、血管新生の抑制、咀嚼による微小骨折の蓄積や感染が原因と考えられている。BRONJ の診断基準としては米国口腔外科学会のもの（1）. BP 製剤による治療中、あるいは既往がある。2）. 顎顔面領域の壊死骨露出が 8 週間以上持続する。3）. 顎骨の放射線療法の既往がないとなっている。また欧州骨粗鬆症ワーキンググループでは 1）. 下顎、上顎あるいはこの両者に見られる骨露出。2）. 骨露出が 8 週間以上持続。3）. 顎骨への放射線療法の既往や転移がない

となっている。BP 製剤の休薬については注射製剤では手術部位が治癒するまで注射 BP 製剤の投与を延期すること、経口製剤では米国口腔外科学会のガイドラインで 3 年以上経口 BP 製剤を服用した患者もしくは 3 年未満の服用期間であってもステロイド療法中などの感染リスク因子を持つ患者は 3 ヶ月以上休薬を行ってから抜歯あるいは抜歯窩搔爬等の観血的処置を行うとなっている。その他にも BRONJ のリスク因子としては米国口腔外科学会ではステロイド療法、糖尿病と化学療法、米国歯科医師会では 66 歳以上の高齢者、BP 製剤の長期使用（3 年以上）や癌患者（化学療法中など）が BRONJ のリスク因子とされている。このような状況下において当科においても他科から BP 製剤投与患者に関係する診療の依頼が増加しており、それに加えて歯科診療所からの加療依頼も増えている。今回われわれは当科に紹介された BP 製剤投与患者の動向や背景について検討した。

対象と材料

調査対象としては、平成 19 年 4 月から平成 20 年 6 月までに当科に紹介された BP 製剤の投与と関係すると思われる患者 41 例について調査した。

調査項目としては年齢、性別、紹介元、依頼理由、基礎疾患、投与されていた BP 製剤の種類、投与病名、投与診療科を調べた。また米国歯科医師会と米国口腔外科学会で上げられている BP 製剤投与以外の治癒異常もしくは BRONJ を起こすリスク因子として糖尿病、免疫抑制療法、ステロイド投与、化学療法、66 歳以上の高齢者、3 年以上の BP 製剤長期投与歴の有無について調べた。さらに当科での診断及び処置を集計し、顎骨壊死及び抜歯後治癒不全を起こした患者については当科においての処

当科におけるビスフォスフォネート投与患者の口腔内の状況とビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する調査後の経過を調査した。

結 果

当科に紹介されたBP製剤投与と関係した患者の性別は、男性18名、女性23名であり。年齢分布としては80代4例、70代19例、60代10例、50代4例、40代2例、30代2例であった。

紹介元は院外院内問わず整形外科12例、内科9例、歯科診療所7例、泌尿器科4例、外科4例、耳鼻咽喉科3例、皮膚科2例であった。紹介理由はBP製剤投与前にBRONJ発症の可能性がある歯科疾患の有無の調査（以後、投与前スクリーニング）が14例、BP製剤投与患者におけるBRONJ発症の可能性がある歯科疾患の有無の調査（投与後スクリーニング）が17例、拔牙等の口腔外科治療依頼が8名、拔牙後治癒異常の治療依頼が2名であった（図1.）。

紹介患者のビスフォスフォネート製剤の投与状況に関しては、予定症例は18例であった。投与症例23例中、投与薬剤はゾレドロン酸水和物（商品名：ゾメタ）が14例、アンドロン酸ナトリウム（商品名：ボナロン）9例であった。

BP製剤の投与目的は、悪性腫瘍骨転移の治療が18例、多発性骨髄腫の理療が10例、骨粗鬆症の治療が9例、骨肉腫の治療が3例と両側足関節炎の治療が1例であった。BP製剤の投与診療科は整形外科16例、内科10例、外科6例、泌尿器科4例、耳鼻咽喉科3例であった（図2.）。

投与期間としては、最長が5年1ヵ月、最短は1ヵ月であり、3年以上の長期投与症例は2例であった。

紹介患者の口腔内の症状すなわち歯科疾患罹患状況はう蝕（C）4例、う蝕から進行した根尖性歯周炎（Per）9例、知歯周囲炎（Perico）2例、拔牙後の治癒不全2例、歯牙破折1例であった。その他の6例はエプーリスや義歯不適などであり、口腔内に異常所見が見当たらな

かったのは9例であった（図3.）。

当科の処置内容は拔牙が10例、BRONJとは関係のない口腔内疾患に対する外科処置3例、BRONJ及び拔牙後治癒不全に対しての搔爬術3例、歯周治療が12例、う蝕治療が4例で特に処置を必要としない経過観察が14例あった（図4.）。

各々のリスク因子数は糖尿病11例、免疫抑制療法2例、ステロイド投与10例、化学療法2例、高齢者28例であった（図5.）。上記のリスク因子を複数持っている症例、特に多発性骨髄腫と骨粗鬆症においては複数のリスク因子を持っている。（図6.）

実際に当科受診時または当科での処置後に顎骨壊死を発症した症例は1例、拔牙窩治癒異常を示したのは2例でそれらの経過を報告する。

症例1：79歳女性、主訴は上顎右側犬歯口蓋側歯肉からの排膿と疼痛。

既往歴：高血圧、高脂血症で投薬中。骨粗鬆症にて本院整形外科よりアレドロン酸ナトリウム（ボナロン）5mgを平成18年6月8日より投薬中。

現病歴：平成19年3月13日頃より上顎右側犬歯口蓋側歯肉が腫れ、近医歯科にて治療を受けていた。抗生剤投与し症状少し軽快するも、上顎右側犬歯は要拔牙と言われ、平成19年4月、義歯製作時に拔牙した。担当歯科医師からアレドロン酸ナトリウム（ボナロン[®]）内服に関しての説明は受けず、その後治癒不良で一日おきに洗浄を行っていたが軽快せず、拔牙窩内の骨が露出し、疼痛が生じていたため、平成19年4月18日、当科紹介受診となった。

経過：当科初診時にアレドロン酸ナトリウム（ボナロン[®]）を投与していた本院整形外科に照会し、ボナロンを休薬した。パノラマX線写真では拔牙窩の歯槽硬線が吸収されないまま残存し、骨の改変が生じていない。（写真1.上）平成19年4月18日、当科初診時より数日から一

週間程度の周期で抜歯創の洗浄と抗生剤軟膏（テラマイシン）の塗布及び、抜歯創保護床を装着した。平成19年5月30日に局所麻酔下にて再搔爬術施行した。以降骨の露出は減少し、平成19年7月11日に疼痛は消失した。露出骨も肉芽被覆されて治癒を確認した。パノラマX線写真でも骨の改変が生じている。（写真1.下）

症例2：78歳女性、主訴は上顎右側犬歯口蓋側歯肉からの排膿と疼痛。

既往歴：骨粗鬆症にて他院整形外科よりアレドロン酸ナトリウム（ボナロン[®]）5mgを平成16年11月16日より投与されていた。薬物アレルギー（テトラサイクリン[®]、クラリシッド[®]）の既往有り。

現病歴：以前より上顎右側犬歯根が破折していたが抜歯せずに経過観察していた。しかし疼痛が出てきたため、平成18年12月11日に近医歯科にて抜歯した。抜歯後、上顎右側犬歯口蓋側歯肉に瘻孔が形成されたため抗生剤内服を開始し経過観察していた。疼痛は消失したが瘻孔残存の為、平成18年12月26日当科紹介受診となった。

経過：平成18年12月26日、初診時では右上犬歯抜歯は骨が露出し、排膿していた（写真2.上）。抗生剤（フロモックス[®]）を投与して経過観察。平成19年1月31日瘻孔消失しないため投与医に照会しアレドロン酸ナトリウム（ボナロン[®]）の投与を中止し代わりにアルファロール[®]、アスバラCa[®]へと変更し、抗生剤（バセトシンカプセル[®]）を投与した。また咬合調整を行った。平成19年2月14日ボナロン中止後2週目で局所麻酔下にて口蓋膿瘍切開・搔爬術を施行した。平成19年2月21日瘻孔及び疼痛は消失した。骨露出はなくなり抜歯窩は肉芽で満たされ平成19年6月7日に治癒を確認した（図2.下）。

症例3：55歳女性、主訴は下顎右側第二大臼歯の疼痛（写真3.）。

既往歴：乳癌骨転移にて本院第1外科より平成19年5月7日からゾレドロン酸ナトリウム（ゾメタ[®]）4mg投与中。

現病歴：これまで近医歯科にて下顎右側第二大臼歯の治療を続けていたが、治療途中で平成19年6月25日に当院第1外科に入院した。下顎右側第二大臼歯歯肉に疼痛が生じ、平成19年7月6日当科紹介受診となった。

経過：平成19年7月6日初診、下顎右側第二大臼歯の抜歯窩よりの排膿、骨露出が認められた（写真3.上）。ゾレドロン酸ナトリウム（ゾメタ[®]）使用中につき、咬合調整と下顎右側第二大臼歯の洗浄を行い、抗生剤（メイアクト[®]）投与し経過観察していた。しかし、瘻孔が残存しており要抜歯と判断し、平成19年10月4日よりゾレドロン酸ナトリウム（ゾメタ[®]）を休薬した。平成19年11月15日局所麻酔科にて下顎右側第二大臼歯抜歯。創部が完全閉鎖不可であったため、創部を保護バックにて閉鎖した。平成19年11月27日局所麻酔下にて下顎右側第一大臼歯抜歯部位へ保護床を装着。平成19年12月3日抜歯部位に疼痛出現、生食にて洗浄し歯科用局所注入抗生剤（ペリオクリン[®]）を塗布し数日おきに経過観察とした。平成20年1月10日骨露出残存のため局所麻酔科にて再搔爬術施行。平成20年1月28日骨露出残存のため再度、搔爬術施行。以後、数日おきに骨露出部を局所麻酔下にてラウンドバーにて削除しテラマイシニングガーゼ挿入、シーネにて保護し経過観察を見ている。搔爬及び腐骨除去後の写真では抜歯窩からは排膿がなく、骨露出はほとんどなくなるまで改善した。（写真3.下）

考 察

BP製剤関連ONJの診断基準において米国口腔外科学会と欧州骨粗鬆症ワーキンググループの共通点は放射線療法の既往がなく、8週間以上持続している骨露出となる。今回の治癒不全3症例に対しては、このBRONJの診断基

当科におけるビスフォスフォネート投与患者の口腔内の状況とビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する調査

準を適応させると、あきらかな骨露出が8週間以上続いている症例3がBRONJに該当する。他の2症例ではあきらかな骨露出の所見は無いが、拔牙後の排膿、疼痛などの拔牙後治癒不全の所見を示している。拔牙後治癒不全はBRONJの前段階と考えられるので、BRONJに移行しないように適切に処置する必要がある。

今回の調査でBP製剤投与患者の紹介診療科としては整形外科がもっとも患者数が多いが、内科、外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科と多岐に渡っていた。BP製剤投与病名としては内科と外科からの紹介疾患では骨粗鬆症が11例、多発性骨髄腫が10例と多かった、その他の診療科からは主に悪性腫瘍の骨転移であった。この事からもBP製剤が診療科に関係なく頻繁に用いられており、特に悪性腫瘍の骨転移に対して頻用されている投与薬と考えられる。

紹介理由に関しては、全41症例中29例がBRONJ発症の可能性のある歯科疾患の診査依頼であった。その内半数近い14例がBP製剤投与前の診査依頼であった。このことより各診療科においてBP製剤投与におけるBRONJ及び処置後の治癒不全に対する意識が高くなっていると考えられる。一方で、BP製剤投与患者に生じたBRONJ等の治療依頼は6例あった。その中にはBP製剤投与前に対する情報収集が不十分であると考えられる症例もあった。まず歯科医師は患者からの問診でBRONJのリスク因子を確認するわけであるから、BRONJ発生予防には歯科医師のみならず患者自身もBP製剤に関する情報を持つ必要がある。

当科におけるBP製剤投与関係の歯科的スクリーニングの対応としては、まずパノラマX線写真で齶蝕、歯周疾患や、顎骨内病変の有無を確認する。歯根周囲槽骨の吸収等の所見が認められれば、歯周基本検査を行いより正確な歯周病の診察を行う。歯周基本検査とは残存歯の歯周ポケットを計測する検査であり、通常歯周ポケットが3mm以下ならば経過観察とな

る。経過観察の症例に対しても主にブラッシング等患者自身が日常的に実施できる口腔ケア指導を行っている。BP製剤が投与されており、さらにステロイド療法や免疫療法等が併用されている患者は歯周病が難治性化しやすいので予防が特に重要である。次に中等度の歯周病を有するBP製剤投与前患者では歯周治療に時間がかかりそうな場合は患歯を拔牙する。

投与経路別では、注射製剤で顎骨壊死及び拔牙後治癒不全を起こした症例は1例、経口製剤で顎骨壊死及び拔牙後治癒不全を起こした症例は2例であった。米国歯科医師会の専門委員会の報告では経口製剤服用患者が治癒不全および、顎骨壊死発生のリスクが低いとされている。

BP製剤投与患者において、拔牙等の外科処置が必要となりBP製剤を休薬した症例が7例あった。BP製剤休薬については、米国口腔外科学会のガイドラインでは3年以上BP製剤を服用した患者は3ヶ月以上休薬を行ってから拔牙あるいは拔牙窩搔爬等の観血的処置を行うこととされている。しかし適切な休薬期間についてのEBMは少ないので今後の検討が必要である。また原疾患の治療の為に休薬できない症例もあるので、実際は症例毎に抗生剤投与や創保護対策をとって対応するしかない。創部保護の目的で外科処置後創部に保護床を装着した症例は3例であった。

BP製剤投与患者には他のリスク因子を併せもっている患者が多く、歯科治療に際しては十分注意する必要がある。BP製剤投与患者の拔牙や、拔牙後治癒異常の処置にあたっては、十分な期間のBP製剤休薬の他に保護床を使用するなどできるだけ創を保護する必要がある。観血的処置をさける為には予防的処置が重要であり、これらを行うにはBP製剤投与医と歯科医の連携が重要である。具体的にはBP投与前の患者に関しては歯科スクリーニング検査を行い、観血処置を行う必要のある歯科治療はBP製剤投与前にしておく。また、すでにBP製剤

を投与されている患者に対しては抜歯等の観血処置を避けるために、う蝕及び歯周疾患の定期検査を行い、早期に低侵襲の治療を行う事が重要である。

結 語

- ・当科におけるビスフォスフォネート製剤投与患者の動向や背景を調べた。
- ・当科紹介 41 症例中、BRONJ が 1 例、抜歯後治癒異常が 2 例であった。
- ・ビスフォスフォネート投与以外の BRONJ や抜歯後治癒異常のリスク因子は骨粗鬆症と多発性骨髄腫が多い。
- ・BRONJ 及び抜歯後治癒異常発生予防には投与前スクリーニング、歯科処置や投与後の定期的口腔ケアが重要であると考えられる。

文 献

- 1) .Licata AA:Discovery,clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. Ann Pharmacother 39 : 668-677,2005
- 2) .Coleman RE:Future directions in the treatment and prevention of bone metastases. Am J Clin Oncol 25 : S32-S38,2002
- 3) .Wang,J.,Goodger,N.M.:Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy.J Oral Maxillofac Surg 61 : 1104-1107,2003
- 4) .Marx,R.E.:Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws.J oral Maxillofac Surg 61 : 1115-1118,2003
- 5) .高橋喜久雄,川畑彰子,:ビスフォスフォネートによって発症したと考えられた顎骨壊の 1 例.日口外誌 52 : 416-419,2006
- 6) .岸直子,足立忠文,:ビスフォスフォネートにより発症した下顎骨壊死の 1 例.日口外誌 53 : 28-32,2007
- 7) .American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons:Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. J oral Maxillofac Surg 2007;65:369-376.
- 8) .American Dental Association Council on Scientific Affairs.:Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel Recommendation.JADA2006;137:1144-1150.
- 9) .Richard Weitzman,Nicholas Sauter,Erik Fink Eriksen:Critical review:Updated recommendations of prevention,diagnosis,and treatment,of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-may2006. Crit.Rev. Oncol/Hematol 2007;62,148-152.

当科におけるビスフォスフォネート投与患者の口腔内の状況とビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する調査

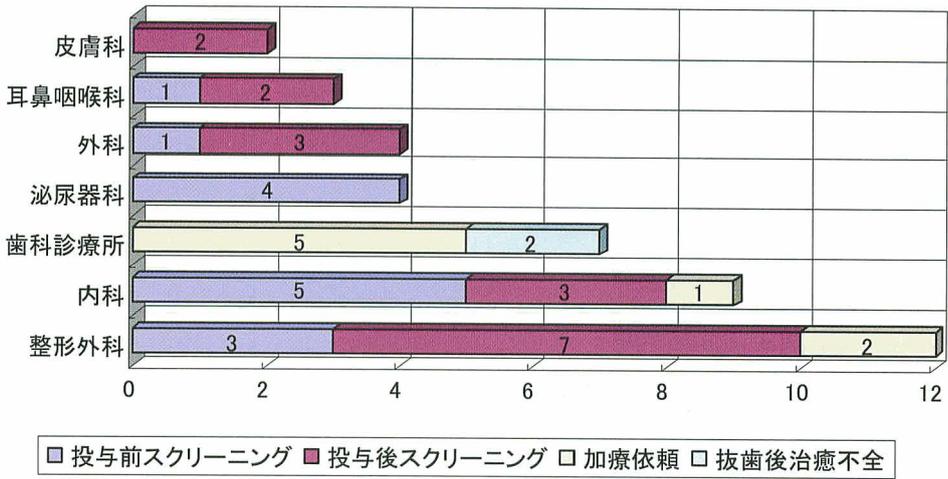


図1. 紹介科別の紹介理由

紹介理由としては、投与後スクリーニングが17例、次に投与前スクリーニングが14例、抜歯等の口腔外科治療依頼8例、抜歯後治癒異常の治療依頼が2例であった。加療依頼と抜歯後治癒不全は主に歯科診療所からの紹介であった。診療科別の最多紹介数は整形外科の12例であった。

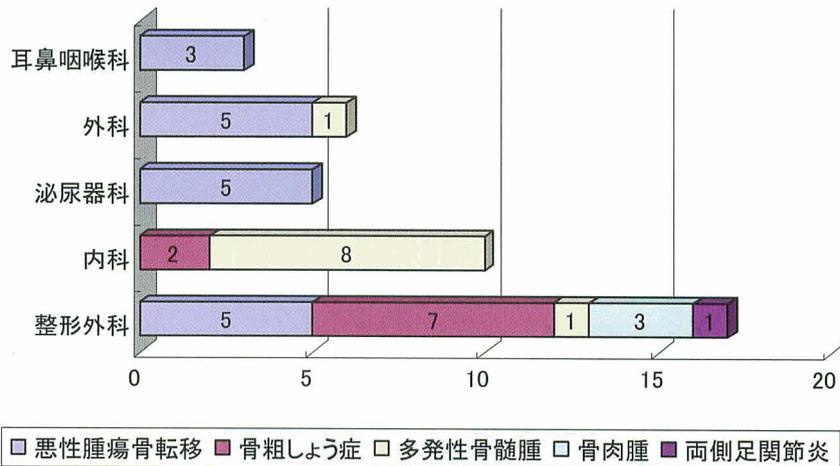


図2. BP製剤投与目的

投与目的は悪性腫瘍骨転移治療目的の18例が最多であった。その次には多発性骨髄腫の10例、骨粗鬆症の9例と続いた。最多の悪性腫瘍骨転移は複数の診療科にわたっていた。投与診療科は整形外科16例、内科10例、外科6例、泌尿器科4例、耳鼻咽喉科3例であった。

菊地、富塚、櫻井、橘、栗谷、尾崎、高橋、濱本

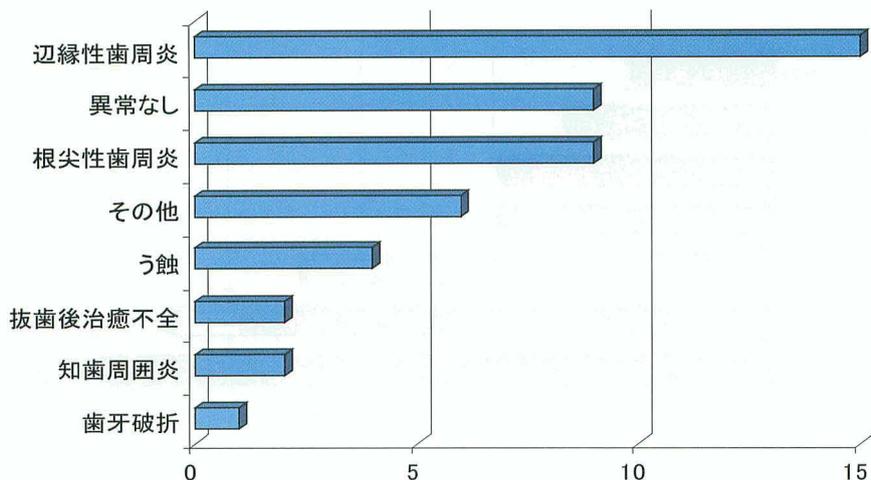


図3. 患者の口腔内状況

当科初診時の口腔内状況。最多は辺縁性歯周炎の15症例であった。次にう蝕から波及したと考えられる根尖性歯周炎が9例、う蝕4例、抜歯後治癒不全と智歯周囲炎が2例であった。

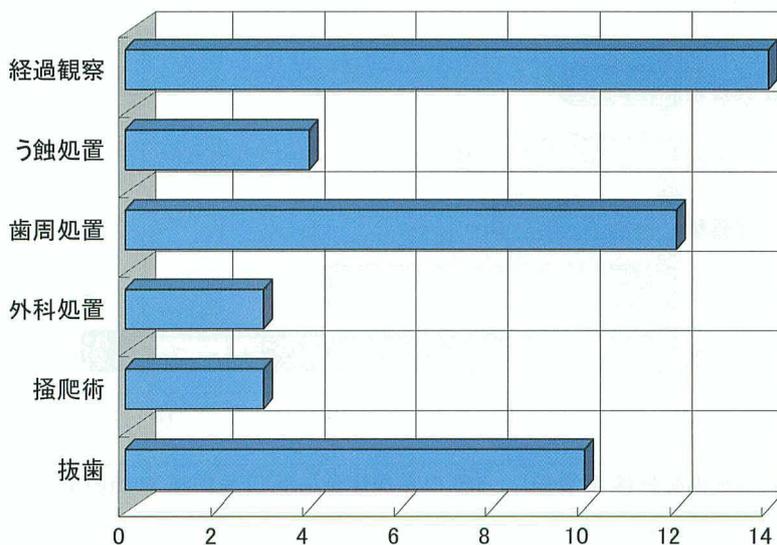


図4. 当科において行った治療状況

診療状況としては、特に加療を必要としない経過観察が14例の最多であり、次に歯周処置12例、抜歯処置10例と続き、BRONJ及び治癒異常に対する再搔爬術3例と腫瘍の切除術などの外科処置症例は3例であった。

当科におけるビスフォスフォネート投与患者の口腔内の状況とビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する調査

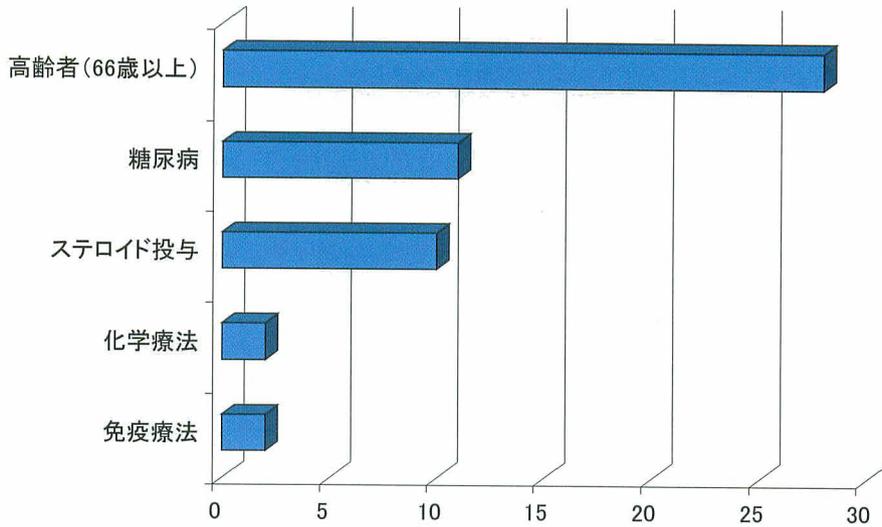


図5. BP製剤投与以外のリスク因子
 紹介患者の疾患別のBP製剤投与以外のリスク因子としては高齢者28例、ステロイド投与10例、糖尿病11例、免疫抑制療法2例、化学療法2例であった。

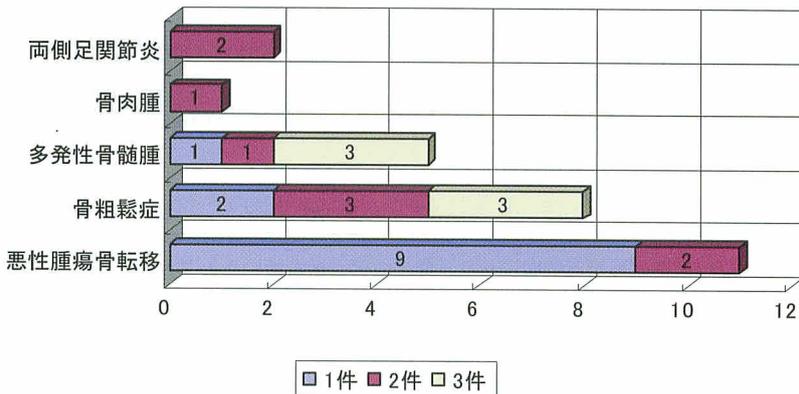


図6. BP製剤投与以外のリスク因子重複数
 原疾患別のリスク因子の重複数と表に示した。リスク因子を複数有している最多症例の原疾患は骨粗鬆症で、次に多発性骨髄腫であった。悪性腫瘍骨転移はリスク因子数がひとつである症例が多かった。

菊地、富塚、櫻井、橘、栗谷、尾崎、高橋、濱本

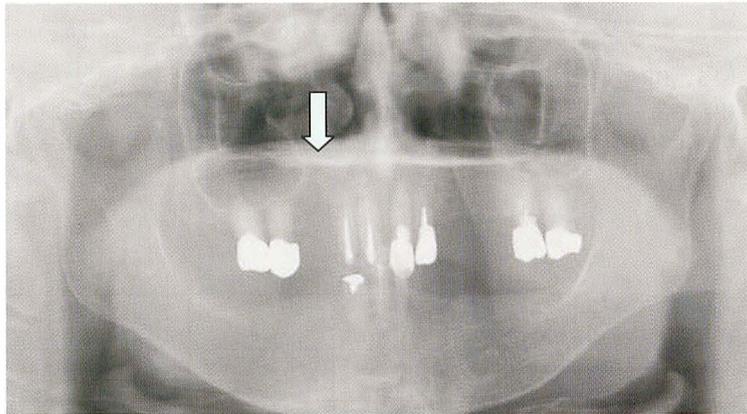
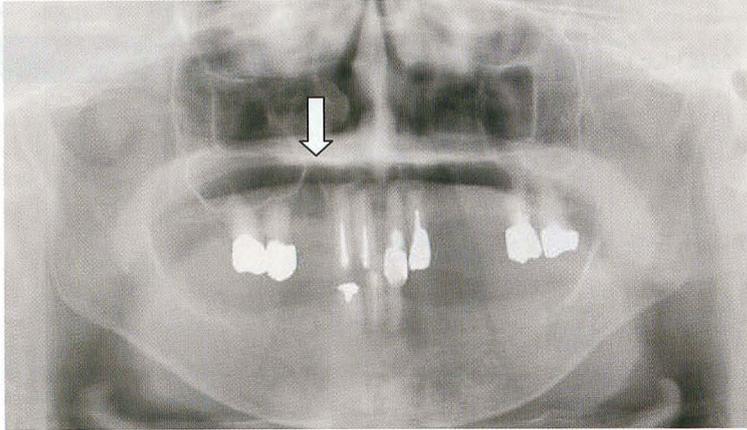


写真1. 症例1のパノラマX線写真

上段が初診時（抜歯後2週間）、下段が再掻爬6週後のパノラマX-P 初診時
右側上顎犬歯の抜歯窩相当部に明確な歯槽硬線が認められる。再掻爬6週後、
同部位の歯槽硬線が不鮮明になり、骨の改変が進んでいると考えられる。

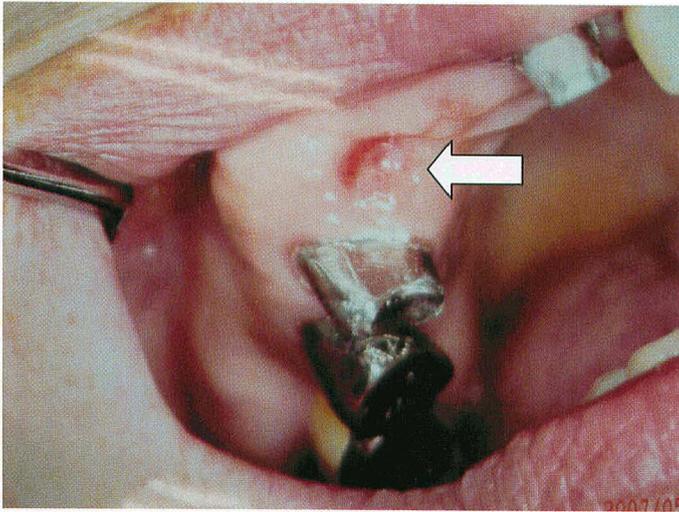
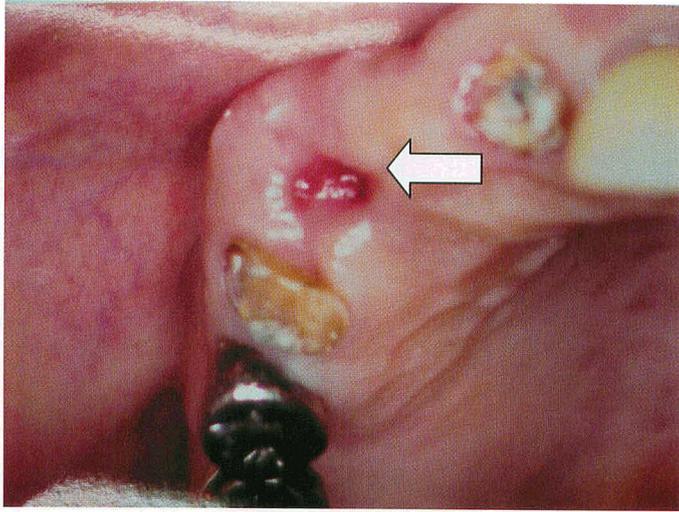


写真2. 症例2の口腔内写真

上段は初診時、下段は治癒確認時の口腔内写真

初診時は上顎右側犬歯抜歯部口蓋則より排膿があり、周囲歯肉も発赤が有り骨が露出していた。治癒時、抜歯窩は上皮化され、歯肉の炎症症状は消失している。

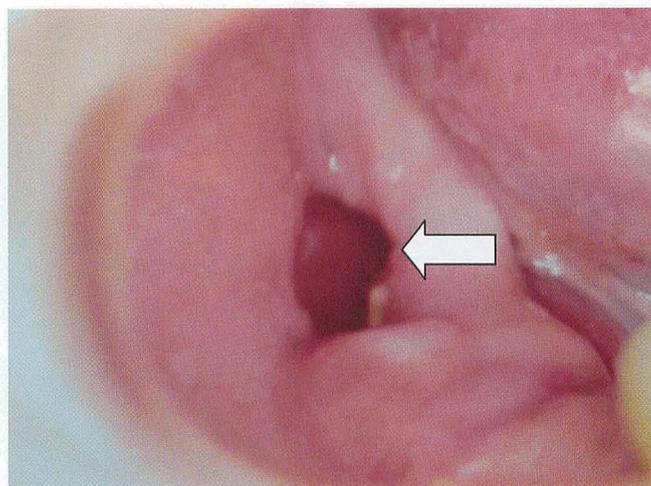
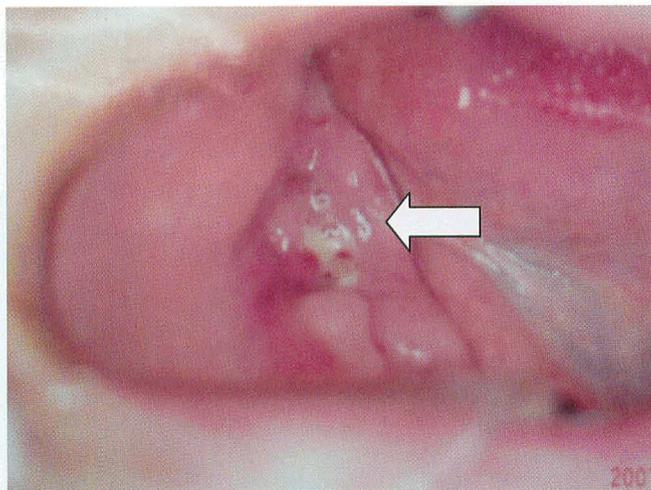


写真3. 症例3の口腔内写真

症例3の口腔内写真、上段は抜歯後、下段は搔爬後の写真

抜歯後、下顎右側第二大臼歯抜歯窩より排膿が有り、腐骨が露出して
いた。搔爬及び腐骨除去後の写真では抜歯窩からは排膿がなく、
骨露出はほとんどなくなるまで改善した。

The research on the oral condition of the patients with bisphosphonate administration who were referred to our clinic and the treatment for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw.

**Taiki Kikuchi, Kenichi Tomitsuka, Hiromasa Sakurai,
Hirohiko Tachibana, Tadatomo Kuriya, Hisashi Ozaki,
Yukie Takahashi, Yoshioki Hamamoto**

Devision of Dentistry and Oral Surgery, Yamagata University Medical Hospital

Abstract

Background : The Bisphosphonate is frequently used as a standard medicine to the bone metabolic disease such as osteoporosis and the bone metastasis of a malignant tumor. However, the jaw bone necrosis after dental treatment is reported in the patient who is administered the bisphosphonate, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. The incidence of the jawbone necrosis by the bisphosphonate administering is reported to be 0.8-1.2% according to the United States mouth mandible face surgical society. We investigated the oral conditions of the patients with bisphosphonate administration who were referred to our clinic to prevent or to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

Methods : The oral conditions of 41 patients who were referred to our clinic from April, 2007 to June, 2008 were investigated. The patients were planed the bisphosphonate administration or had been already administered a bisphosphonate. Furthermore, the clinical courses of the treatments for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and the delay of healing after tooth extraction were investigated.

Results : Patients were 18 men and 23 women. The levels of 70 years old of the patient's age were 19 cases and the most numerous. As the reason why the patients were referred to our clinic, the examination of the oral conditions of the patients who had already been administered bisphosphonate was mostly numerous (17 cases). 23 patients had already been administered bisphosphonate. 14 patients used zoredoron acid hydrate and 9 patients used Andoron acid sodiums. As the purpose of bisphosphonate adinistration, the treatment for bone metastasis of malignant tumors was the most numerous (18 cases). As the oral conditions, 15 patients had the marginal periodontitis and 9 patients had apical periodontitis subsequently. As the dental treatments, the treatments for periodontitis were performed in 12 patients and the tooth extraction were performed in 10 cases. The risk factors of bone necrosis other than bisphosphonate administration were investigated according to the medical diseases. Multiple

risk factors were recognized in the patients of osteoporosis and multiple myeloma. bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws was recognized in a case and the abnormal healing after tooth extraction was recognized in 2 cases. It became a value that was higher than 0.37-0.8% of the example of enforcing the extraction administering bisphosphonate in the Australia investigation by 7.31% as an appearance rate.

Conclusions : As the purpose of bisphosphonate administration, the treatment for bone metastasis of malignant tumors was numerous. A part of patients with bisphosphonate administration had multiple risk factors of bone necrosis. It was likely that the intermission of bisphosphonate administration and the use of a wound protecting device were useful to prevent the abnormal healing.

Key words : Bisphosphonate, bone metabolic disease, bone metastasis of malignant tumor, necrosis of jaw bone, abnormal healing after tooth extraction