

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)について

松阪市民病院 歯科口腔外科

中橋一裕

はじめに

骨転移を有するがん患者および骨粗鬆症患者の治療に広く用いられているビスホスホネート(BP)製剤やデノスマブに認められる副作用として難治性の顎骨壊死がある。

今回は、骨吸収抑制関連顎骨壊死のポジショニングペーパー2016を通して予防策や対応策について考えてみたい。

略語について

BRONJ : Bisphosphonate-related Osteonecrosis of
the Jaw (ONJ)

ビスフォスフォネート顎骨壊死

ARONJ : Anti-resorptive agents-related ONJ

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死

(ビスフォスフォネート製剤・デノスマブ)

MRONJ : Medication-related ONJ

薬剤関連顎骨壊死

骨のリモデリング

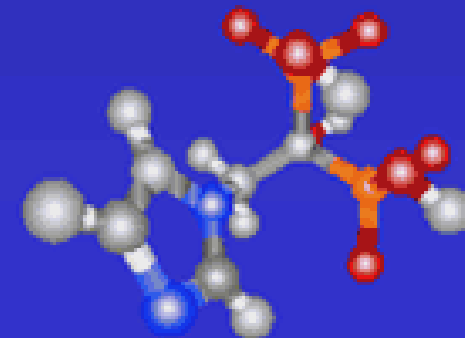
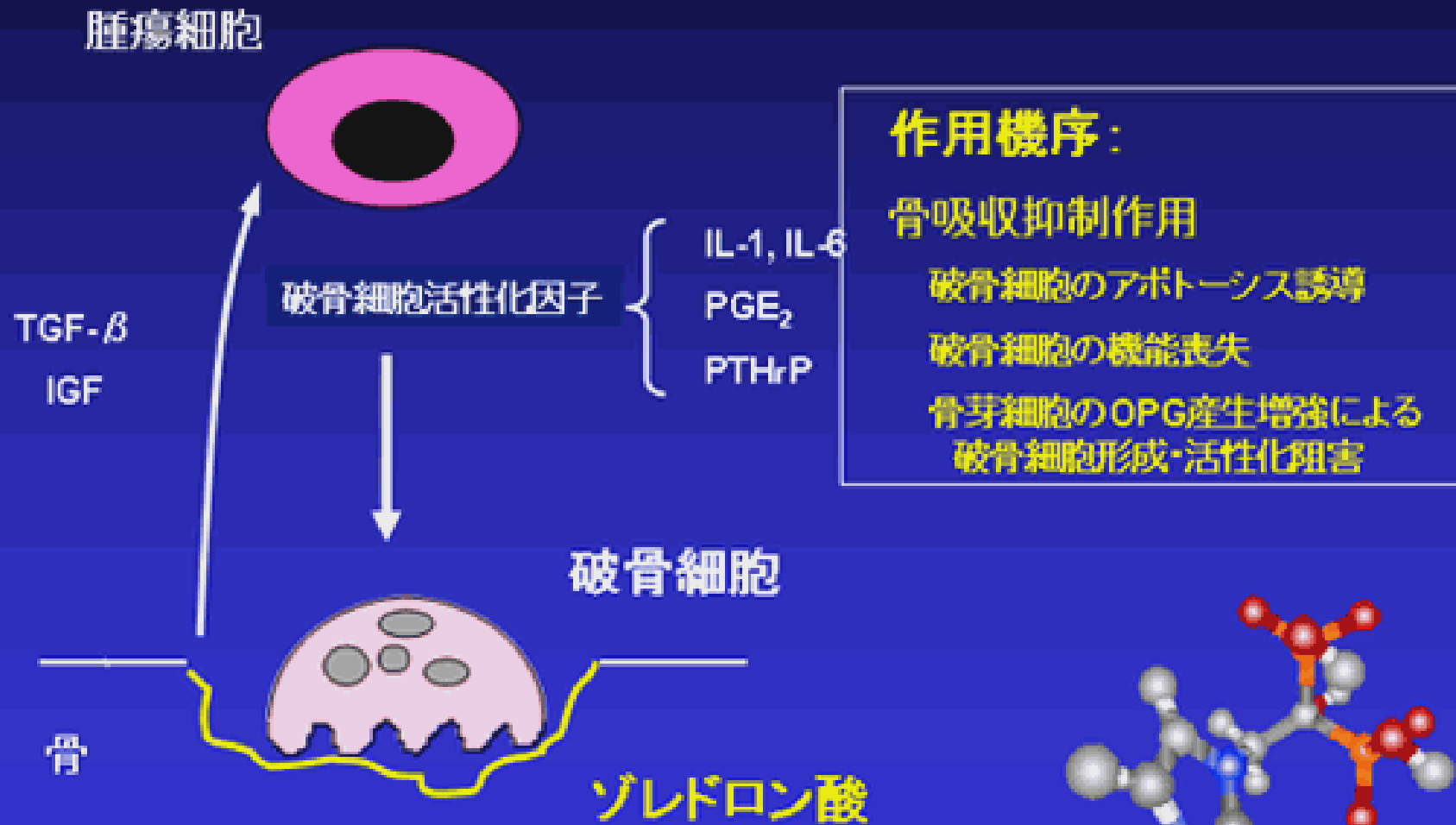
骨吸収



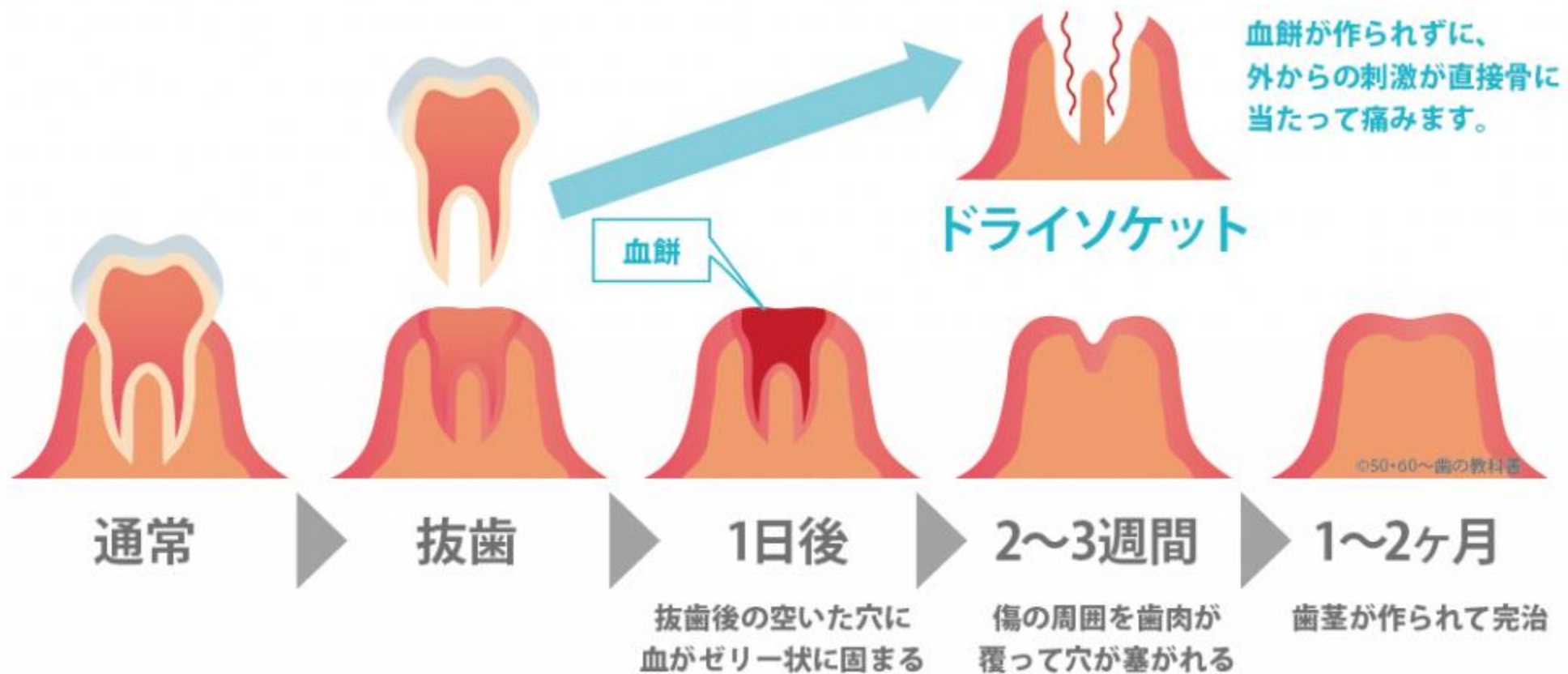
骨形成



ビスホスホネートの作用機序



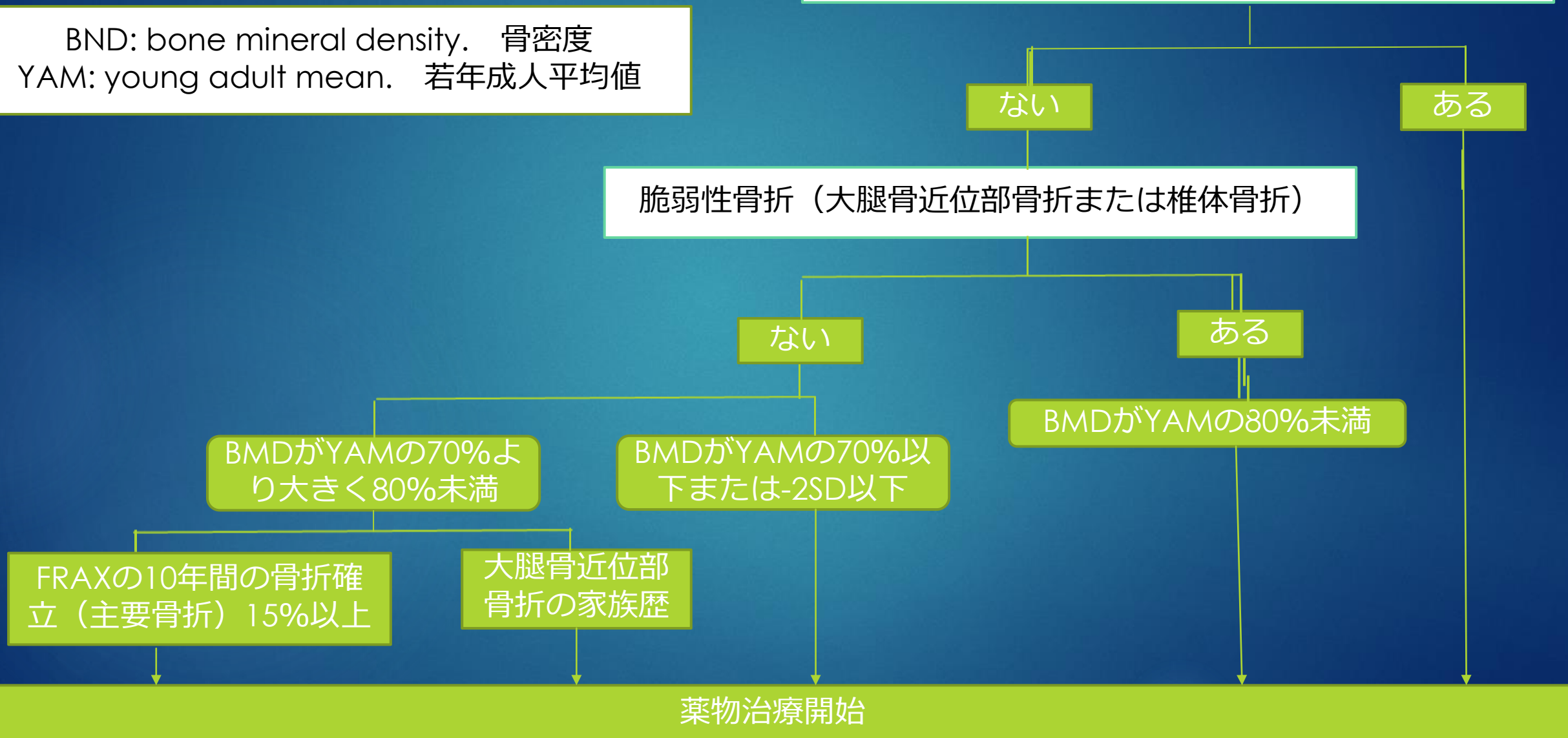
抜歯の治癒過程



原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

脆弱性骨折（大腿骨近位部骨折または椎体骨折）

BND: bone mineral density. 骨密度
YAM: young adult mean. 若年成人平均値



骨粗鬆症の常用薬

種類	代表的な薬剤名
NSAIDs	ロキソニン、インダシン、ハイペン
カルシウム製剤	乳酸カルシウム、アスパラカルシウム
活性型ビタミンD3製剤	ロカルトール、アルファロール、ワンアルファ、エディロール
合成ビタミンD製剤	オキサロール
骨粗鬆症治療薬	オステン
合成カルシトニン誘導体	エルシトシン
ビタミンK2製剤	グラケー
ビスフォスフォネート製剤	ボノテオ、リカルボン、ボナロン、フォサマック、アクトネル、ベネット、ボンビバ、ダイドロネル、リクラスト
女性ホルモン剤	プレマリン、プロゲストン
閉経後骨粗鬆症治療薬	ビビアント、エビスタ
副甲状腺ホルモン製剤（PTH）	フォルテオ、テリボン
抗スクレロチン抗体	イベニティ
RANKLモノクローナル抗体製剤	プラリア

骨粗鬆症に適応のあるビスホスホネート製剤

剤形	世代	一般名	商品名	用法
経口剤	第1世代	エチドロン酸	ダイドネル錠	毎日
	第2世代	アレンドロン酸	ボナロン錠	週1
			フォサマック錠	
			ボナロンゼリー	
		イバンドロン酸	ボンビバ錠	月1
	第3世代	リセドロン酸	アクトネル錠	月1
			ベネット錠	
		ミノドロン酸	ボノテオ錠	
			リカルボン錠	
注射剤	第2世代	イバンドロン酸	ボンビバ注	月1
		アレンドロン酸	ボナロン注	
	第3世代	ゾレドロン酸	リクラスト注	年1

顎骨の特殊性

顎骨には長管骨や頭蓋骨など他の骨には見られない解剖学的および細菌学的特徴がある。

- 1) 顎骨には上皮を貫通して歯が植立しているため口腔内の感染源は上皮と歯の間隙、あるいは根管を経由して顎骨に直接到達する。
- 2) 顎骨を被覆する口腔粘膜は薄いため咀嚼などの日常活動により傷害を受けやすく、粘膜傷害による感染はその直下の顎骨に容易に波及する。
- 3) 口腔内には感染源として、歯垢中に800種類以上、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 個/cm³の常在細菌が存在する。
- 4) う蝕、歯髄炎、根尖病巣、歯周病を介して顎骨に炎症が波及しやすい。
- 5) 抜歯などの侵襲的歯科治療により顎骨は直接口腔内に露出し感染を受けやすい。

MRONJの診断

- 1) BPまたはデノスマブによる治療歴がある。
- 2) 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる。
- 3) 医療従事者が指標してから8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知出来る骨を8週間以上認める。ただしステージ0に対してはこの基準は適用されない。

MRONJの臨床症状とステージング

ステージ	臨床症状および画像所見
ステージ 0	<p>臨床症状：骨露出/骨露出なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻または麻痺（Vincent症状）、歯原性では説明できない痛み</p> <p>画像所見：歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存</p>
ステージ 1	<p>臨床症状：無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を蝕知できる瘻孔を認める。</p> <p>画像所見：歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存</p>
ステージ 2	<p>臨床症状：感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を蝕知できる瘻孔を認める。骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合と、ない場合とがある。</p> <p>画像所見：歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性硬化/骨溶解の混合像、下顎骨の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成</p>
ステージ 3	<p>臨床所見：疼痛、感染または1つ以上の下記症状を伴う骨露出、骨壊死、またはプローブで蝕知できる瘻孔。</p> <p>歯槽骨を超えた骨露出、骨壊死（例えば、下顎では下顎下縁や下顎枝にいたる。上顎では、上顎洞、頬骨にいたる）。その結果、病的骨折や口腔外瘻孔、鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの進展生骨溶解。</p> <p>画像所見：周囲骨（頬骨、口蓋骨）への骨硬化/骨溶解進展、下顎骨の病的骨折、上顎洞底への骨溶解進展</p>

MRONJの治療

ステージ 0 および 1

抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入

ステージ 2

抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、難治例：複数の抗菌薬併用療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除

ステージ 3

腐骨除去、壊死骨搔爬、感染源となる骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲におよぶ場合、顎骨の辺縁切除や区域切除

注：病期に関係なく、分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させることなく除去する。露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯しても壊死過程が増悪することはないと思われるので抜歯を検討する。

MRONJのリスク因子①

1. 局所性

- ・骨への侵襲的歯科治療（抜歯、インプラント埋入、根尖、あるいは歯周外科手術など）
- ・不適合義歯、過大な咬合力
- ・好発部位：下顎＞上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起
- ・根管治療、矯正治療はリスク因子とはされていない

MRONJのリスク因子②

2. 骨吸収抑制剤

- ・ 窒素含有B P > 窒素非含有B P

窒素含有B P：ゾレドロン酸（ゾメタ）、アレンドロネート（テイロック、フォサマック、ボナロン）、リセドロネート（アクトネル、ベネット）、パミドロネート（アレディア）、インカドレネート（ビスフォナール）、ミノドロロン酸（ボノテオ、リカルボン）、イバンドロネート（ボンビバ）

窒素非含有B P：エチドロネート（ダイドロネル）

- ・ デノスマブ（ランマーク、悪性腫瘍） （プラリア、骨粗鬆症）
- ・ 悪性腫瘍用製剤（高用量） > 骨粗鬆症用製剤（低用量）
 - 悪性腫瘍用製剤 （ゾメタ、アレディア、テイロック、ランマーク）
 - 骨粗鬆症用製剤 （ダイドロネル、フォサマック、ボナロン、アクトネル、ベネット、ボノテオ、リカルボン、ボンビバ）
- ・ 投与量および投与期間

MRONJのリスク因子③

3. 全身性

- ・がん（乳がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、大腸がん、多発性骨髄腫、その他のがん）
- ・糖尿病、関節リウマチ、低Ca血症、副甲状腺機能低下症、骨硬化症、ビタミンD欠乏、腎透析、貧血、骨パジェット病

4. 先天性

- ・ MMP-2 遺伝子、チトクローム P 450-2 C 遺伝子などの SNP

5. ライフスタイル

- ・喫煙、飲酒、肥満

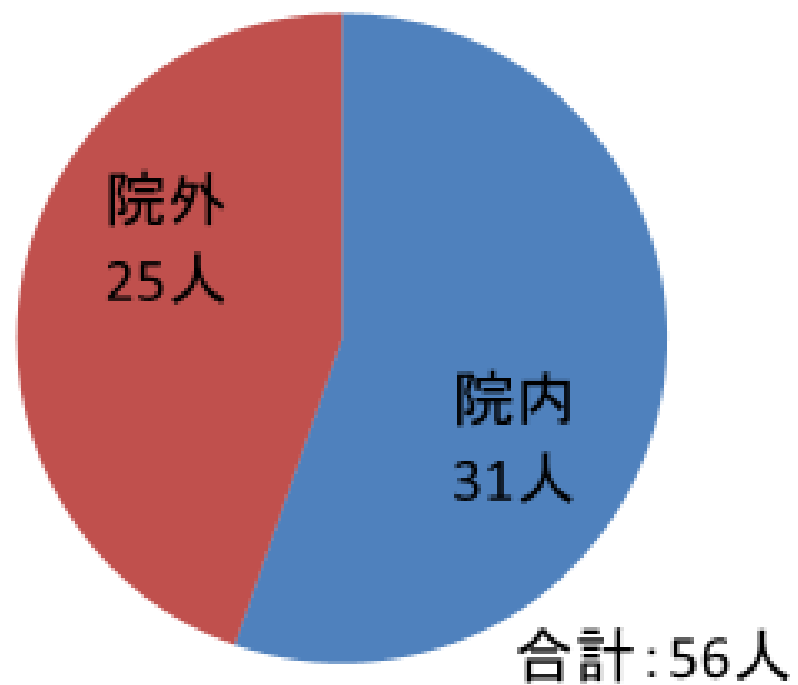
6. 併用薬

- ・抗がん薬、副腎皮質ステロイド、エリスロポエチン
- ・血管新生阻害剤（サリドマイド、スニチニブ、ベバシズマブ、レナリドミドなど）
- ・チロシンキナーゼ阻害剤

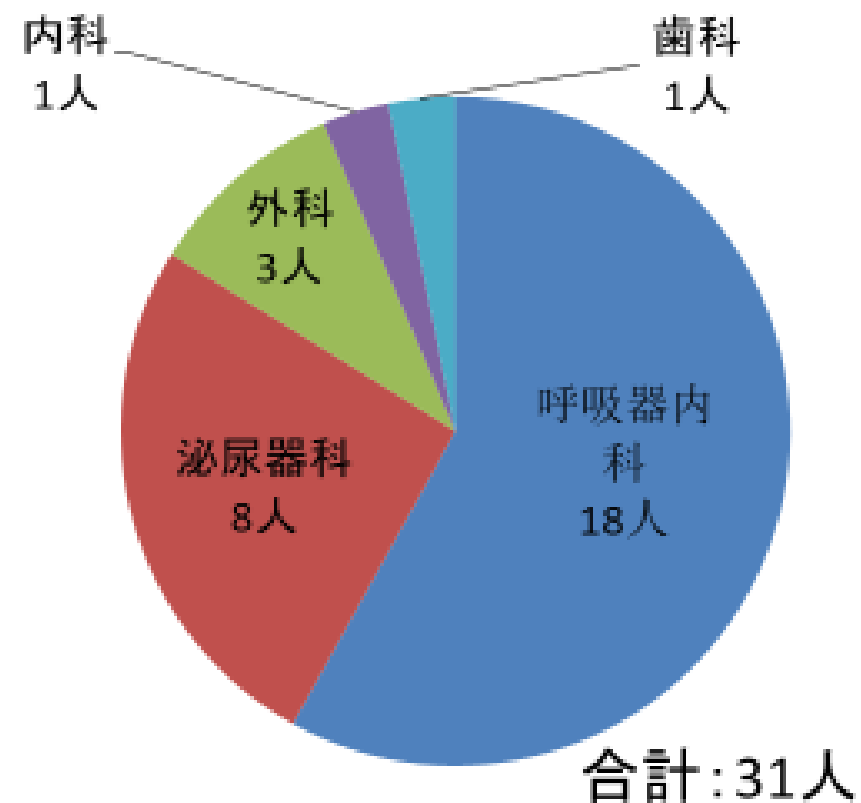
当院での顎骨壊死患者数

(2020年3月まで)

BP製剤関連顎骨壊死 患者数



院内診療科別人数比較



顎骨壊死手術症例（2021年）

症例	年齢	性別	疾患	投与薬剤	投与期間	部位
1	91	F	骨粗鬆症	ボンビバ	10年	上顎
2	77	M	前立腺癌	ゾメタ	3年6カ月	下顎
3	52	F	乳癌	ゾメタ	6年	上顎
4	56	F	腎癌	ランマーク	1年	下顎
5	72	M	前立腺癌	ランマーク	6年6カ月	下顎
6	65	M	前立腺癌	ランマーク	7年	上顎
7	71	M	リウマチ	プラリア	2年6カ月	下顎
8	83	F	骨粗鬆症	プラリア	3年	上顎
9	74	F	骨粗鬆症	ボンビバ	2年6カ月	下顎
10	75	M	肺癌	ランマーク	6年	下顎

医科歯科連携について

顎骨壊死を起こさないようにするには、かかりつけ医との連携が重要となります。

まず、以下のことに気を付けるようにしましょう

- ・ 初診時の問診の時点で、既往歴・投薬内容を確認すること
- ・ 骨粗鬆症の既往歴がある場合、投薬内容確認し顎骨壊死の副作用がないかを確認しましょう
- ・ 顎骨壊死の副作用がある薬剤が投与されている場合、投与期間を確認してください。

(できるだけかかりつけ医に確認してください。)

- ・ 顎骨壊死についての説明は必ず行うようにしてください。

医科歯科連携について

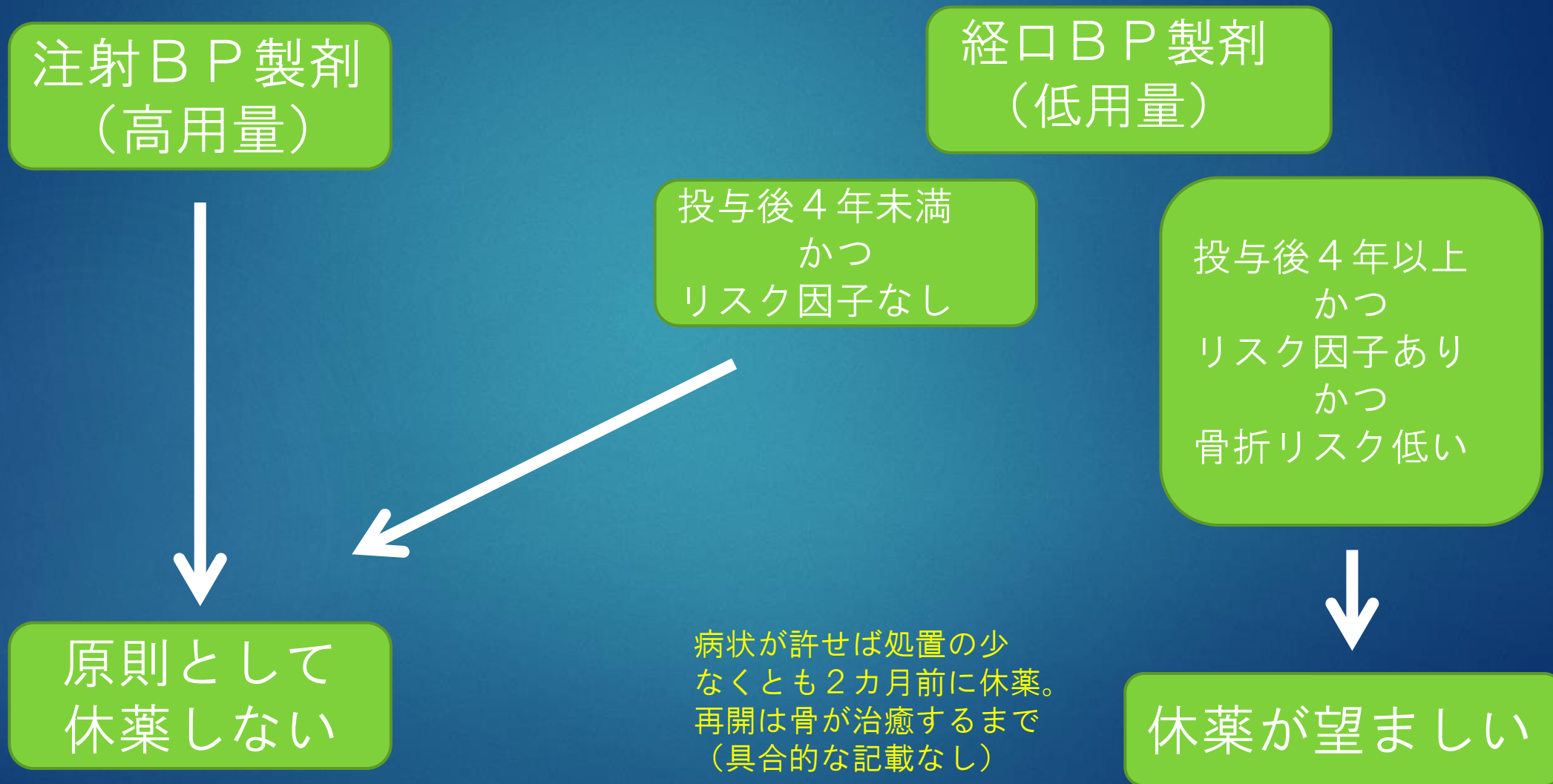
傷病名	上顎臼歯部顎骨壊死
紹介目的	診療依頼、ご報告
既往歴及び 家族歴	骨粗鬆症
病状経過及び 検査結果	<p>いつも御世話になります。貴院通院中の患者様ですが、上記診断にて当科で観血処置が必要となっております。つきましては、現在までの治療経過、病状、投薬内容、検査所見、処置時の注意事項等、ございましたら御教示して頂けますでしょうか。御多忙のところ申し訳ございませんが宜しくお願い致します。</p> <p>つきましては、貴院にて骨粗鬆症にてビスホスホネート系薬剤の投与がされておられます。投与期間が4年以上の場合、処置後に顎骨壊死を認める可能性が報告されておりますので、投与期間が4年以上の場合休薬等は可能でしょうか。</p> <p>今後とも宜しくお願い致します。</p>

処置時の注意事項

- ・ 患者には、顎骨壊死についてのリスクを説明する。
休薬の有無にかかわらず抜歯を行う場合には、必ず行う。
- ・ 抜歯時は、できるだけ閉鎖創にする。
- ・ 義歯調整時には、骨露出がないかを確認する。
- ・ 治癒状態に問題が生じたら、歯科口腔外科を受診するようにする。

骨吸収抑制薬剤使用中に抜歯が必要となった時は

顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016より



ビスホスホネート(BP)製剤

一般名	商品名
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、(後)アレンドロン酸
イバンドロン酸ナトリウム水和物	ボンビバ
エチドロロン酸二ナトリウム	ダイドロネル
ゾレドロロン酸水和物	ゾメタ、リクラスト、(後)ゾレドロロン酸
パミドロロン酸二ナトリウム水和物	(後)パミドロロン酸二Na
ミノドロロン酸水和物	ボノテオ、リカルボン、(後)ミノドロロン酸
リセドロロン酸ナトリウム水和物	アクトネル、ベネット、(後)リセドロロン酸Na

Q. 内服薬と注射薬の抜歯時の対応の違いがありますか？

A. 内服薬と注射薬での対応の違いはないと考えます。

対応の違いがあるのであれば、高用量と低用量で区別すべきと考えます。

Q.日常臨床で最も注意しないといけない症例は？

- ▶ 高用量を投与されている患者に対しての抜歯を含む外科処置は、できるだけさせたほうがいいと考えます。

高用量（ゾメタ・ランマーク）を投与されている患者は、悪性腫瘍の骨転移を抑制するために投与されています。

今後の課題

- ▶ かかりつけ医との親密な連携の構築
- ▶ 医師会・薬剤師会との連携の強化・情報の共有
- ▶ 患者への説明

歯科からのお願い

投与前には、歯科受診をすすめてください。

患者は、主治医（医師）から説明をされると受診していただく可能性が高くなります。

特に骨転移抑制のための場合、できるだけ早期に受診を勧めていただきたいと思います。

まだ、投与は決定していないが投与の可能性が高い場合、そのことを教えていただけましたら、抗がん剤治療時から積極的に処置を開始します。

医師が、治療の必要性について一言でも説明していただくと患者は、納得していただけると実感しています。

まとめ

- ▶ 薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は、ビスホスホネート（BP）製剤やデノスマブの副作用として認められていますが、投与前に対処していれば発症する可能性が抑えられると考えます。
- ▶ 松阪地区の歯科から医科歯科連携を積極的に行うことで、これからの医療連携モデルとなるよう努力していきたいと思います。

ご清聴ありがとうございました。