

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理： 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023

顎骨壊死検討委員会：

岸本裕充^{1, a}、萩野 浩^{2, b}、北川善政^{1, c}、野村武史^{1, d}、新井さやか^{3, e}、栗田 浩^{1, f}

梅田正博^{1, g}、井上大輔^{2, h}、田口 明^{4, i}、池田 通^{5, j}、田口哲也^{6, k}、原田浩之^{1, l} (執筆順)

1 日本口腔外科学会

2 日本骨粗鬆症学会

3 日本病院薬剤師会

4 日本歯科放射線学会

5 日本臨床口腔病理学会

6 日本骨代謝学会

背景と目的（Ⅰ）： 顎骨壊死の名称

- 2003年に高用量の経静脈ビスフォス（BP）で顎骨壊死が起こることを初めて報告
- 2004年に低用量のBPでも顎骨壊死が起こることが報告
- 当初はデノスマブ（Dmab）では発現しないと想定され、**BRONJ**とよばれたが、Dmabでも発現することがわかり**DRONJ**とも
- **BRONJ**と**DRONJ**を合わせて**ARONJ**（anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw）とよばれた
- 血管新生阻害薬でも発症が確認され、**MRONJ**（medication-related ONJ）とよばれるようになった。
- ポジションペーパー（PP）2016では**ARONJ**、2023では**MRONJ**とす

背景と目的（2）： PPの歴史

- これまで、PP2010, 2012, 2016, 2023と発刊
- PP 2016から日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会、日本臨床口腔病理学会の6学会の顎骨壊死検討委員会による統一見解として提案
- 海外ではAAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: 米国口腔顎顔面外科学会) が2007, 2009, 2014, 2022年PPを出版している

背景と目的（3）： PP2023の特徴

- 抜歯をはじめとした外科手術前の予防的休薬の是非については未だ明確な回答が得られていなかったことから、システムティックレビューを行い、現状でのエビデンスに従う推奨を提示した
- 用量別、薬剤別や投与間隔の違い等における本邦での最新の MRONJ の発症頻度を調査・記載した
- 近年、ステージによらず外科的治療が有効であるというエビデンスが集積していることから、新しい治療戦略を明記した

MRONJの診断

以下の3項目を満たした場合に MRONJ と診断する。

- ① BP や Dmab 製剤による治療歴がある。
- ② 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、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週間以上認める。
- ③ 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

MRONJの重症度分類

表1 MRONJの臨床症状とステージング

ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出 / 骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none">・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出（根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定）・義歯性潰瘍由来・歯性感染が（ほぼ）全くない歯の自然脱落・抜歯後ドライソケット様で排膿なし
ステージ2	感染 / 炎症を伴う骨露出 / 骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。
ステージ3	下記の症状を伴う骨露出 / 骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none">・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出 / 骨壊死・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出 / 骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成・病的骨折や口腔外瘻孔

表2 潜在性・非骨露出型病変（いわゆるステージ0）

臨床症状

臨床的に骨壊死の確証はないが、以下のような非特異的な症状または臨床所見を呈する患者。
歯周病や根尖性歯周炎の診断でも MRONJ に進展するケースが存在するので注意を要する。

症状の例

- ・歯周病や根尖性歯周炎と区別のつかない歯痛
- ・顎の鈍い骨痛、顎関節部まで放散
- ・副鼻腔の疼痛、上顎洞壁の炎症、粘膜の肥厚
- ・神経感覚機能の変化

臨床所見

- ・歯の動揺
- ・口腔内あるいは口腔外の腫脹

MRONJの発症リスク因子

表3 MRONJ発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子	<ul style="list-style-type: none">・ビスホスホネートおよびデノスマブ（投与量；高用量＞低用量、累積投与量）・抗スクレロチン抗体製剤 ロモソズマブ・抗悪性腫瘍薬：殺細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬・グルココルチコイド・免疫抑制薬：メトトレキサート、mTOR 阻害薬
局所因子	<ul style="list-style-type: none">・歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎、インプラント周囲炎などの顎骨に発症する感染性疾患・侵襲的歯科治療（抜歯など）・口腔衛生状態の不良・不適合義歯、過大な咬合力・好発部位：下顎（47-73%）、上顎（20-22.5%）、上下顎（4.5-5.5%）、その他下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起の存在
全身因子	<ul style="list-style-type: none">・糖尿病・自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群）・人工透析中の患者・骨系統疾患（骨軟化症、ビタミンD 欠乏、骨パジェット病）・貧血（Hb < 10g/dL）・生活習慣：喫煙、飲酒、肥満
遺伝的要因	<ul style="list-style-type: none">・VEGF 遺伝子、RBMS3 遺伝子、SIRT1 遺伝子の SNPs

MRONJの発症メカニズム

- 骨のリモデリング障害
- 細菌感染
- 血管新生障害

それぞれ、動物モデル実験、臨床エビデンスから
関与が想定されている

MRONJの発症頻度（I）BP

- <高用量BP>

過去の報告：1.6 ～ 32.1%

2016年～ 2020 年に呉市で行われた調査で10 万人あたり 1609 人

(60人に1人)

- <低用量BP>

1. ONJ国際タスクフォースによると、骨粗鬆症患者におけるBRONJの発症率は 0.001 ～ 0.01%であり、**一般人口集団に見られるONJ発症率** (0.001% 未満) よりも**ごくわずかに高い程度**と推定

2. AAOMS 2022では、臨床試験の結果に基づき、骨粗鬆症患者でのBRONJの発症リスクは 0.02% ～ 0.05% であり**プラセボ群に登録された患者**の ONJの発症リスク (0%～ 0.02%) **と同程度**であるとの見解が示されている

3. 日本では、非薬剤性の顎骨壊死の推定発症率が 0.0004% であったのに対し、低用量での BRONJ では **0.104%**と報告している研究がある

4. 呉市の調査では、**ARA未使用の患者**における ONJ の一年間の発症率は 10 万人あたり 5.1人(20000人に1人)であったのに対し**低用量 BP 使用患者**では 10 万人あたり 135.5 人であることが報告されている(**740人に1人**)

5. 韓国では 20.9/10 万人年、香港では 73.5/10 万人年、台湾では 262/10 万人年

MRONJの発症頻度 (2) Dmab

<高用量Dmab>

いくつかの臨床試験やメタアナリシスによると、Dmab 製剤を投与されたがん患者において 1.7 ~ 1.8%に DRONJ が発症すると報告されている(60人に1人)

観察研究では Dmab 製剤を投与されたがん患者の 5.7 ~33.3%で MRONJ の発症が報告されている。

日本では、年発症率は 10 万人あたり 3,084.8 人との報告がある

<低用量Dmab>

1. ONJ 国際タスクフォースによると、骨粗鬆症患者における DRONJ の発症率は 0 ~ 30.2/10 万人年とされている

2. 日本では、第Ⅲ相臨床試験で 0.2%、コホート研究では 0.133%の DRONJ の発症が報告

3. 呉市の調査では、1 年間の発症率は 10 万人あたり 124.7 人(800人に1人)と報告されている

歯科治療時の骨吸収抑制薬の休薬の是非

- 本委員会でシステマティックレビューを行った結果、抜歯に際しての**休薬の利益（MRONJ 発症率の低下）**を検討した論文はいくつかあったが、**いずれも利益を示唆する結果は得られていなかった**。反面、抜歯等に際しての**短期間の休薬（例：術前 2 か月程度～術後）の害（骨粗鬆症関連骨折の発症率の増加、生存率の低下、SRE の増加）**を検討した論文は見られず、害は不明であった。

⇒ 「原則として抜歯時に **ARA を休薬しないことを提案する**」

- 臨床試験のデータでは、Dmab 製剤投与中止後に骨密度（BMD）が急速に減少し、骨代謝マーカーが急激に上昇することが示されており、Dmab 製剤中止または長期延期後に椎骨骨折が増加する可能性が示されている

⇒ **Dmab 製剤は中止しないことが望ましいと考えられている**

歯科インプラントなどの**予定手術では、最終投与 4 か月頃に抜歯**を行うことが骨の**治療の面で良い結果が得られる可能性**がある。

投与開始**前**の歯科治療

- ARA投与開始前の歯科治療では、顎骨の感染性疾患は可能な限り取り除いておくことが重要で、抜歯をはじめとする侵襲的歯科治療は、可能な限りARA 投与開始前に終えておくことが望ましい

投与開始**中**の歯科治療

- 休薬を前提としない侵襲的歯科治療を含む全ての治療の継続が望まれる
- ARA 投与中の歯科インプラント埋入手術について、PP2016 では MRONJ 発症のリスク因子とされたが、近年、歯科インプラント埋入手術はリスク因子に寄与しないとする報告や、インプラント喪失のリスクは少なかったとの報告がある

=> **ARA 投与中の患者にインプラント埋入手術を行ってはならないとする根拠はない**

MRONJの治療

表4 MRONJの治療

ステージ1

保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）または外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）

ステージ2

保存的治療と外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）のいずれも適応されるが、外科的治療のほうが治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する

患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など）を行う

ステージ3

外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除、区域切除など）

患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療を行う

MRONJ 治療時の ARA 休薬は有効か？

- MRONJ 治療時に ARA を休薬するべきかどうかについては賛否両論がある。現時点では MRONJ 治療時の ARA 休薬を積極的に推奨する根拠はなく、今後の研究結果を待ちたい

まとめ

付表 添付文書、医薬品リスク管理計画（RMP）で顎骨壊死について注意喚起されている医薬品

① 骨吸収抑制薬（ARA）

分類	一般名	高用量 / 低用量	主な商品名	使用目的	リスク (●数が 多い:リスク高)	
ビスホス ホネート	ゾレドロン 酸水和物	高用量	ゾメタ点滴静注 ゾレドロン酸点滴静注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●●	
		低用量	リクラスト点滴静注液	・骨粗鬆症	●●	
	バミドロン 酸二ナトリ ウム水和物	高用量	バミドロン酸二 Na 点 滴静注用	・乳癌の溶骨性骨転移 ・骨形成不全 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●	
	アレンドロ ン酸ナトリ ウム	低用量	フォサマック錠 ボナロン（点滴静注・ 錠・ゼリー） アレンドロン酸（点滴 静注・錠）	・骨粗鬆症	●●	
	イバンドロ ン酸ナトリ ウム水和物	低用量	ボンビバ（静注・錠）	・骨粗鬆症	●●	
	ミノドロン 酸水和物	低用量	ボノテオ錠 リカルボン錠 ミノドロン酸錠	・骨粗鬆症	●●	
	リセドロン 酸ナトリウ ム水和物	低用量	アクトネル錠 ベネット錠 リセドロン酸 Na 錠	・骨粗鬆症	●●	
	エチドロン 酸二ナトリ ウム	低用量	ダイドロネル錠	・骨粗鬆症 ・脊髄損傷後、股関節形成術後 における初期及び新後期の異所性 骨化の抑制 ・骨ページェット病	●	
	抗 RANKL モノクロー ナル抗体	デノスマブ	高用量	ランマーク皮下注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・骨巨細胞腫	●●●●
			低用量	ブラリア皮下注	・骨粗鬆症 ・関節リウマチに伴う骨びらの 進行抑制	●●