

宮前区薬剤師会定例会 令和4年2月16日(水)

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) に関する諸問題

宮前区歯科医師会

中島信也

(日本口腔外科学会専門医)



MRONJ

薬剤関連顎骨壊死

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

MRONJ

血管新生阻害薬
(スニチニブ、ベバシズマブ)

ARONJ

骨吸収抑薬関連顎骨壊死

Anti-resorptive agent-related
Osteonecrosis of the Jaw

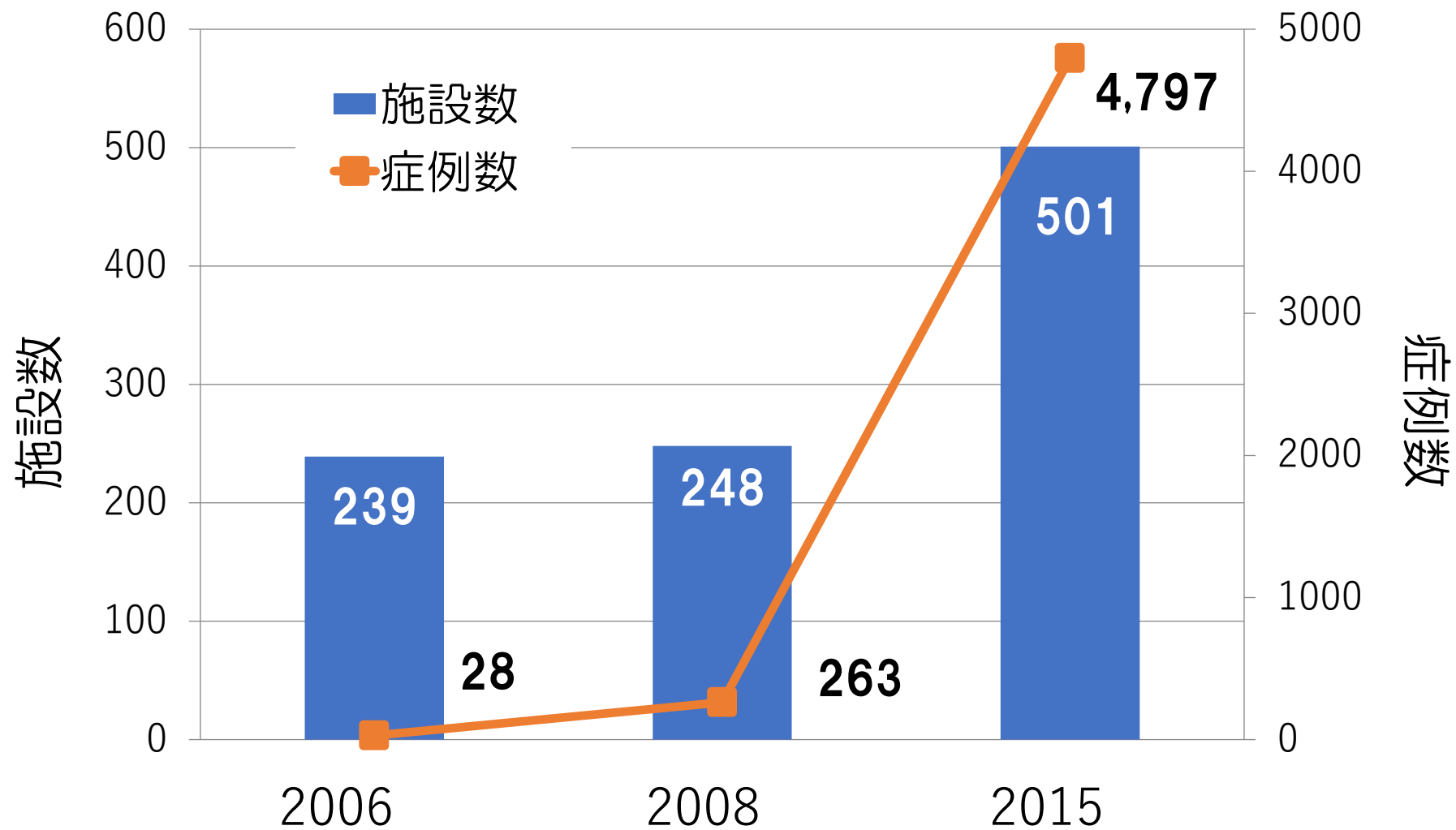
BRONJ

(ビスホスホネート：BP)

DRONJ

(デノスマブ)

受診施設数とBRONJ患者数の推移



(公社) 日本口腔外科学会・(一社) 日本有病者歯科医療学会による
「BRONJに関する実態調査 2015」

参考表 ARONJを発症するリスクを有する代表的な骨吸収抑制薬

| | 一般名 | 主な商品名 | | 効能・効果 |
|---------|-----------------|---------------|-----------------|---|
| 注射薬 | ゾレドロン酸水和物注射液(1) | ゾメタ | 高用量 (主に悪性腫瘍) | 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 |
| | パミドロン酸 | パミドロン酸二Na | | 悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性転移 骨形成不全症 |
| | デノスマブ | ランマーク | | 多発性骨髄腫による骨病変 固形癌骨転移による骨病変、骨巨細胞腫 |
| | アレンドロン酸 | ボナロン | 低用量 (主に骨粗鬆症) | 骨粗鬆症 |
| | イバンドロン酸 | ボンピバ | | 骨粗鬆症 |
| | ゾレドロン酸水和物注射液(2) | リクラスト | | 骨粗鬆症 |
| | デノスマブ | プラリア | | 骨粗鬆症 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制 |
| アレンドロン酸 | フォサマック ボナロン | 骨粗鬆症 | | |
| イバンドロン酸 | ボンピバ | 骨粗鬆症 | | |
| 経口薬 | エチドロン酸 | ダイドロネル | | 骨粗鬆症、骨ページェット病、脊髄損傷後・股関節形成術後の異所性骨化の抑制 |
| | ミノドロン酸 | ポノテオリカルボン | | 骨粗鬆症 |
| | リセドロン酸 | アクトネル ベネット | | 骨粗鬆症、骨ページェット病(17.5mg 製剤のみ) |

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|--------|------|-----------------|-----|
| 平成27年度 | 顎骨壊死 | デノスマブ（遺伝子組換え） | 81 |
| | | ゾレドロン酸水和物 | 71 |
| | | アレンドロン酸ナトリウム水和物 | 64 |
| | | リセドロン酸ナトリウム水和物 | 27 |
| | | ミノドロン酸水和物 | 19 |
| | | イバンドロン酸ナトリウム水和物 | 14 |
| | | メトトレキサート | 9 |
| | | ブレドニゾン | 6 |
| | | ペバシズマブ（遺伝子組換え） | 3 |
| | | スニチニプリング酸塩 | 3 |
| | | その他 | 24 |
| 合計 | | | 321 |
| 平成28年度 | 顎骨壊死 | デノスマブ（遺伝子組換え） | 110 |
| | | ゾレドロン酸水和物 | 64 |
| | | アレンドロン酸ナトリウム水和物 | 59 |
| | | リセドロン酸ナトリウム水和物 | 30 |
| | | ミノドロン酸水和物 | 29 |
| | | イバンドロン酸ナトリウム水和物 | 14 |
| | | メトトレキサート | 12 |
| | | スニチニプリング酸塩 | 5 |
| | | ブレドニゾン | 4 |
| | | パミドロン酸二ナトリウム水和物 | 4 |
| | | その他 | 14 |
| 合計 | | | 345 |

骨吸収抑制薬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 2016

顎骨壊死検討委員会：

米田俊之^{1,a}、萩野 浩^{1,b}、杉本利嗣^{1,c}、太田博明^{2,d}、高橋俊二^{1,e}、宗圓 聰^{2,f}
田口 明^{3,g}、永田俊彦^{4,i}、浦出雅裕^{5,j}、柴原孝彦^{5,k}、豊澤 悟^{6,h} (執筆順)

-
- 1 日本骨代謝学会
 - 2 日本骨粗鬆症学会
 - 3 日本歯科放射線学会
 - 4 日本歯周病学会
 - 5 日本口腔外科学会
 - 6 日本臨床口腔病理学会

<https://www.jsoms.or.jp/medical/work/guideline/bisphos01/>

重篤副作用疾患別対応マニュアル

骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髓炎

平成21年5月
(平成30年6月改定)

厚生労働省

○日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

桐田 忠昭 奈良県立医科大学口腔外科学教室教授

丹沢 秀樹 千葉大学大学院医学研究院口腔科学講座教授

里村 一人 鶴見大学歯学部口腔内科学講座教授

藤内 祝 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学教授

横尾 聡 群馬大学大学院医学系研究科顎口腔科学分野教授

太田 嘉英 東海大学医学部外科学系口腔外科領域教授

栗田 浩 信州大学医学部歯科口腔外科学教授

湯浅 秀道 豊橋医療センター歯科口腔外科医長

古森 孝英 神戸大学大学院医学系研究科外科学講座 教授

岸本 裕充 兵庫医科大学歯科口腔外科学主任教授

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐

大野 能之 東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長

笠原 英城 日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長

谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

冨田 隆志 広島大学病院薬剤部薬剤主任

濱 敏弘 がん研有明病院院長補佐・薬剤部長

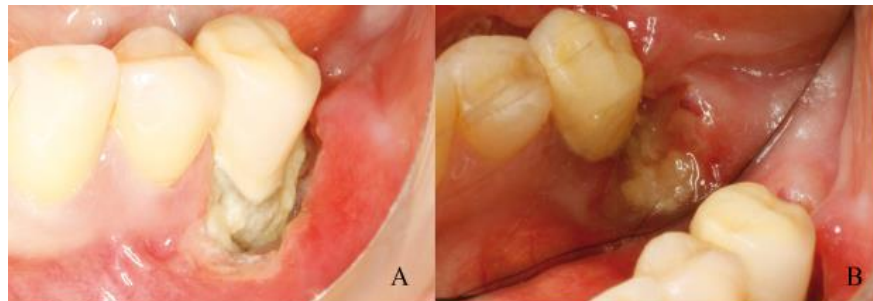
舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長

望月 眞弓 慶應義塾大学病院薬剤部長

若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

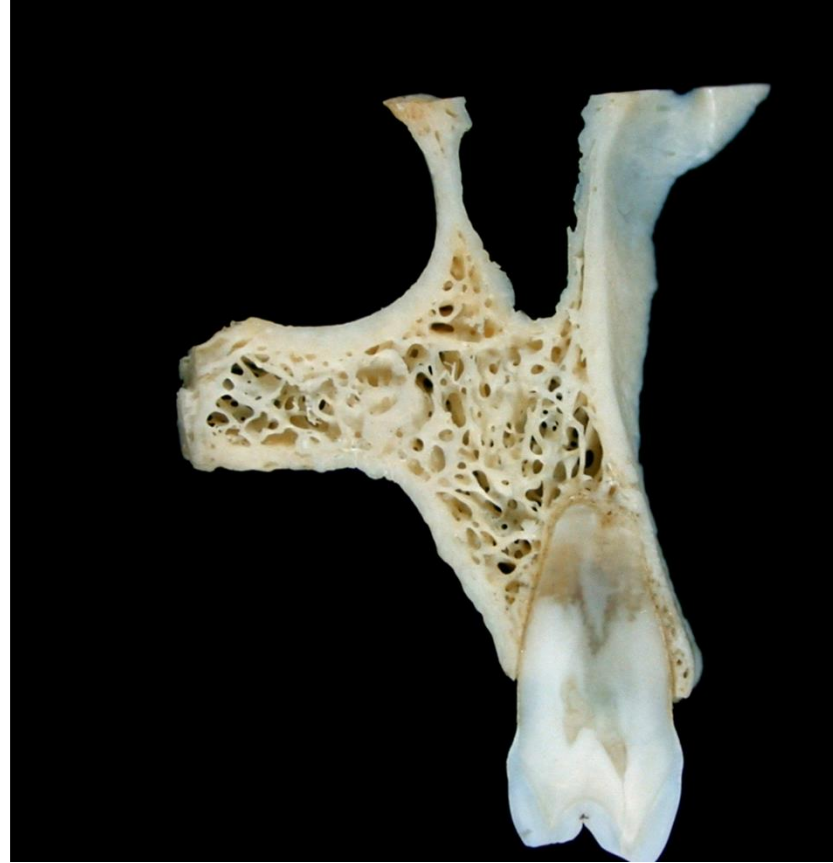
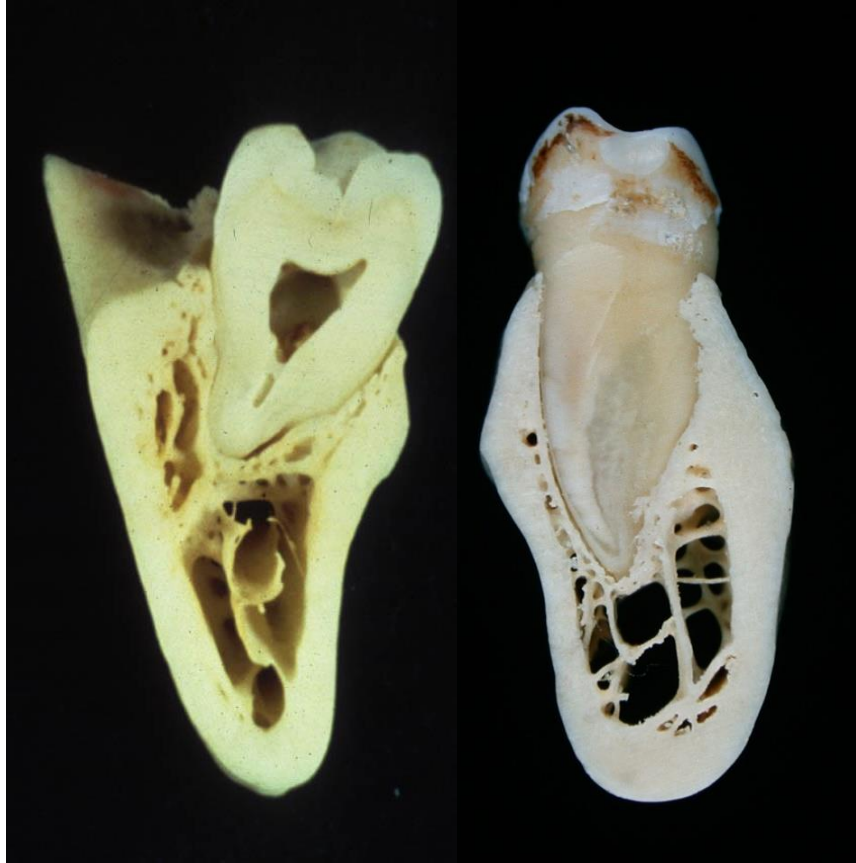
MRONJの診断

1. 現在あるいは過去に**骨吸収抑制薬**か**血管新生阻害剤**による治療歴がある
2. 顎骨への放射線治療歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移でないことが確認できる。
3. 医療従事者が指摘してから**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できる骨を8週間以上認める。

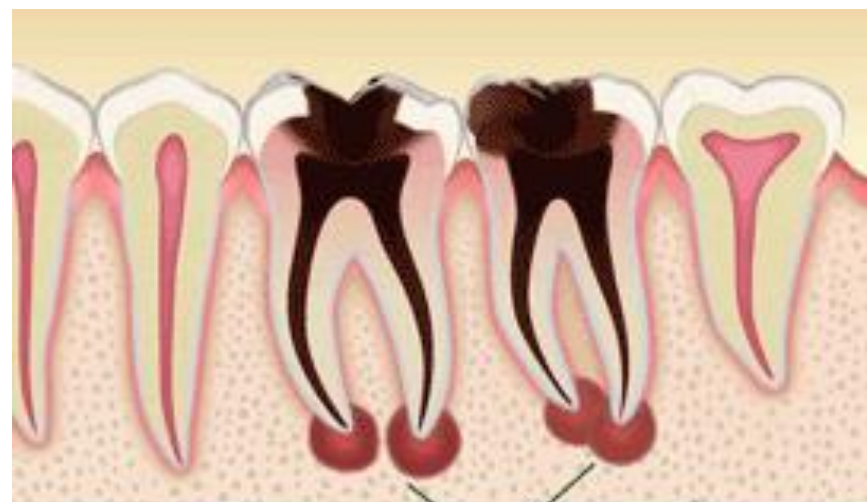
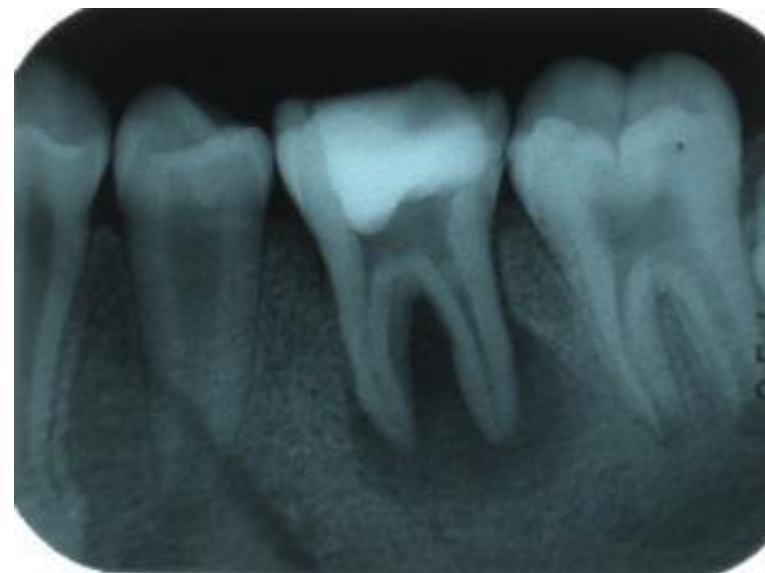
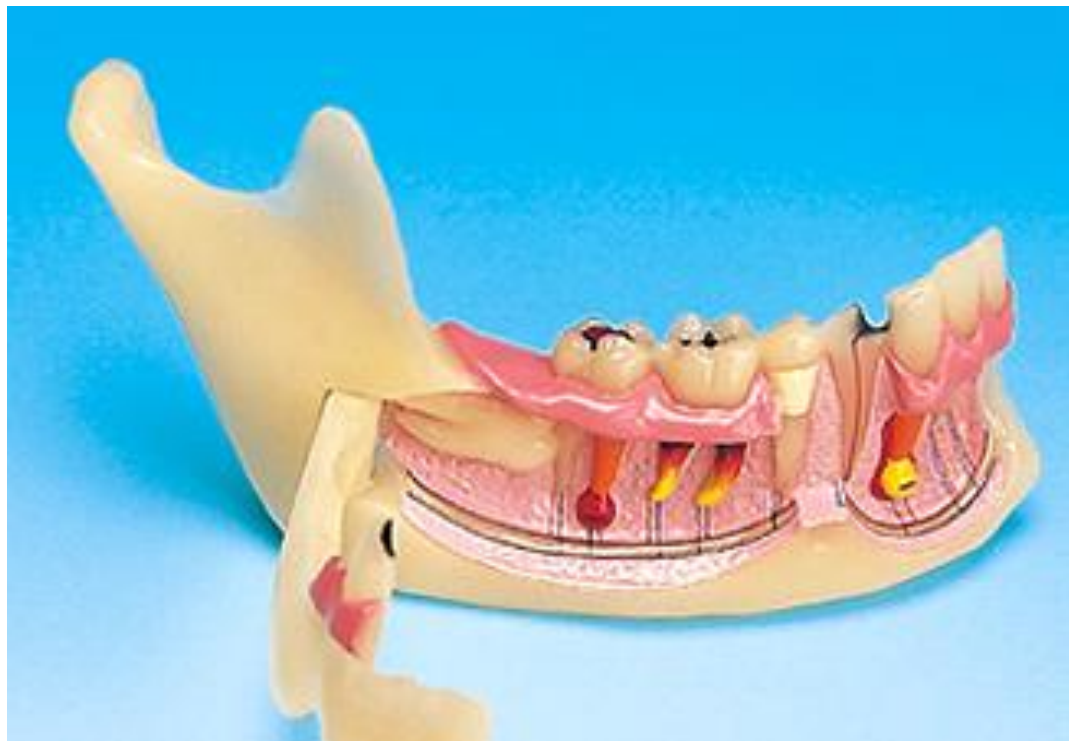


顎骨の特殊性

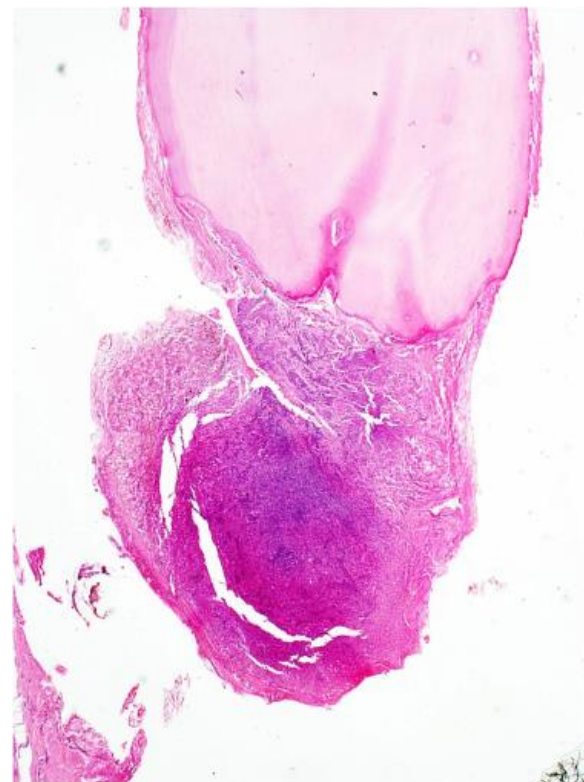
- 顎骨は上皮を貫通して歯が植立
→ 感染源は骨に直接到達
- 口腔粘膜は菲薄で粘膜傷害を受けやすい
→ 感染は直下の顎骨に容易に波及
- 口腔内常在菌 800種 $10^8 \sim 10^{11}$ 個/cm³
- う蝕・歯根膜炎・歯周炎・粘膜損傷 → 顎骨への炎症の波及
- 抜歯などによる顎骨の口腔内への露出

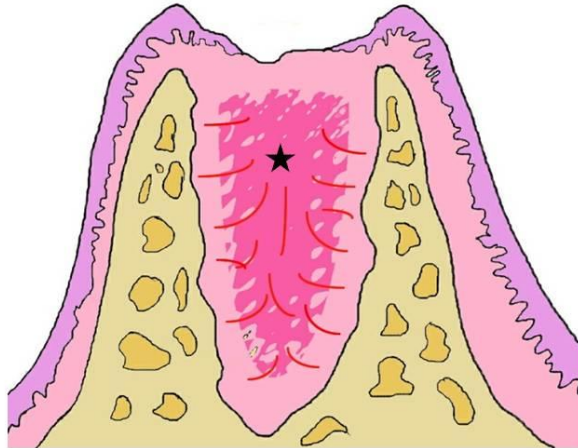
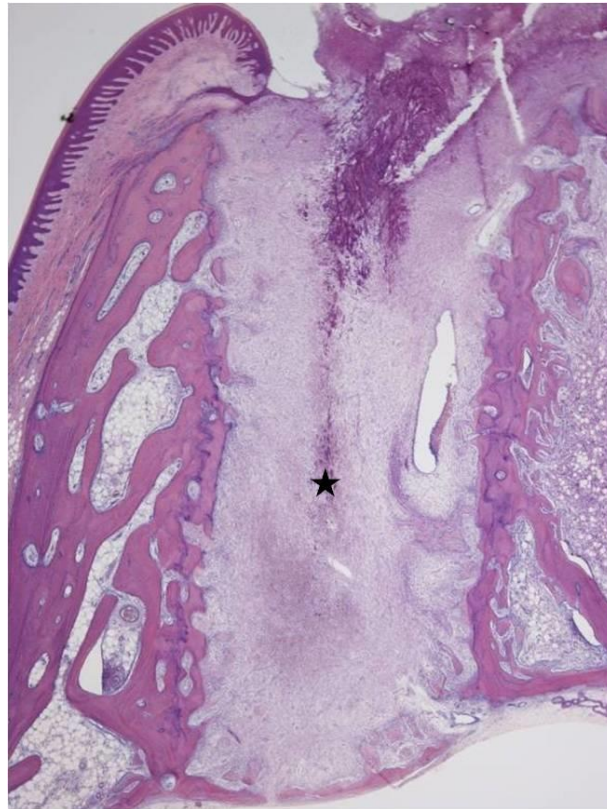


東京歯科大学 解剖学講座 阿部伸一 教授 提供



根尖病巢





MRONJの発生の因子

- **口腔内細菌の顎骨への易感染性**
- **血管の新陳代謝の遅延
（血管新生抑制）**
- **顎骨の新陳代謝の遅延
（破骨細胞の抑制）**
- **口腔粘膜の新陳代謝の遅延
（口腔粘膜上皮増殖の抑制）**

骨粗鬆症患者での MRONJの発生頻度

- 経口製剤

患者10万人 年あたり発生率は 1.04～69人

- 注射用製剤

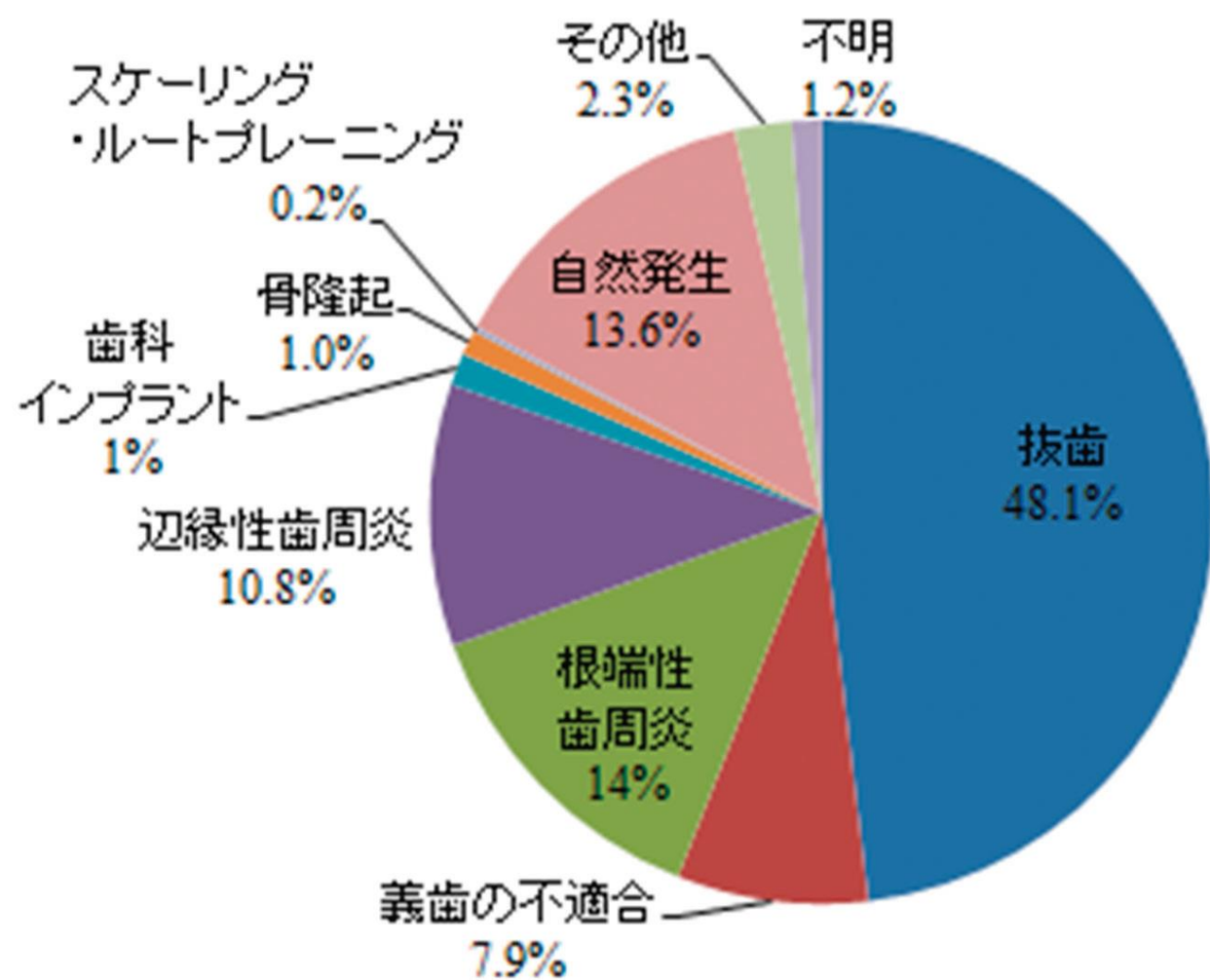
患者10万人 年あたり発生率は 10～95人

- 窒素含有BP治療(投与経路を問わず)

発生率 0.001～0.01人(10～100倍)

発症契機

のべ総数 N = 979



歯科領域に起因するリスク因子

- 1. 抜歯など骨への侵襲を及ぼす外科処置**
 - 抜歯はMRONJ発生リスクを7倍に上昇させる
- 2. 不適合義歯、過大な咬合力**
 - 不適合義歯はMRONJ発生リスクを3倍に上昇させる
- 3. 口腔衛生状態の不良、感染や炎症巣の存在**
 - 歯周病、歯肉膿瘍の存在はMRONJ発生リスクを7倍に上昇させる
- 4. 好発部位**
 - MRONJ発生率は上顎：下顎=1:2、骨隆起や顎舌骨筋線の隆起



その他のリスク因子

1. 年齢

- MRONJ発生は10歳につき9%上昇

2. 併用薬

- 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬、
化学療法の既往

3. 糖尿病

4. ライフスタイル

- 喫煙・飲酒などの習慣

口腔衛生管理の重要性

予防的な歯科治療を受けると

MRONJの発生は33～50%低下する

予防的な（投与前の）歯科治療

- **全顎的な口腔健康管理**

- 義歯の適合確認
- う蝕治療・歯周治療、補綴処置
- リスク因子の除去（骨隆起、大きな分葉状）
- 口腔衛生指導（口腔衛生の重要性、MRONJについて）

- **感染源の除去**

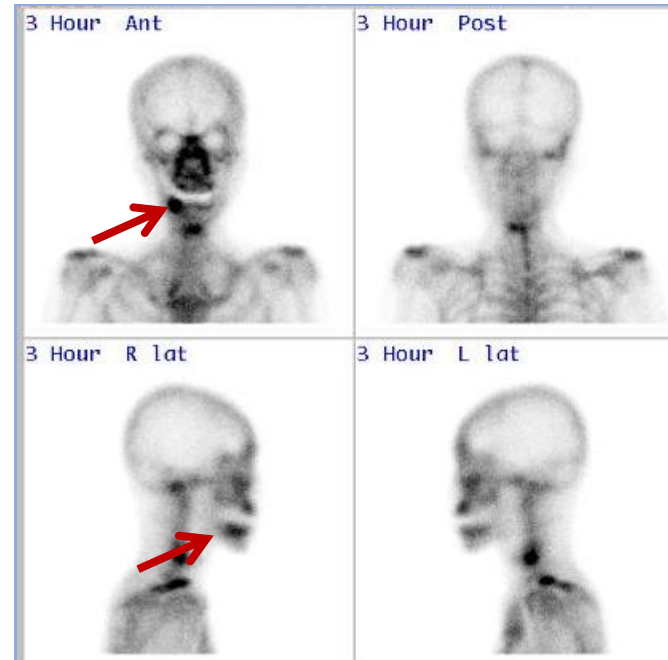
- 保存不可や予後不良な歯の抜歯
- 口腔と交通する埋伏歯

➡投与は時間的猶予があれば**骨性治癒（2～3ヶ月）**
なければ**上皮化（14～21日）**後に開始

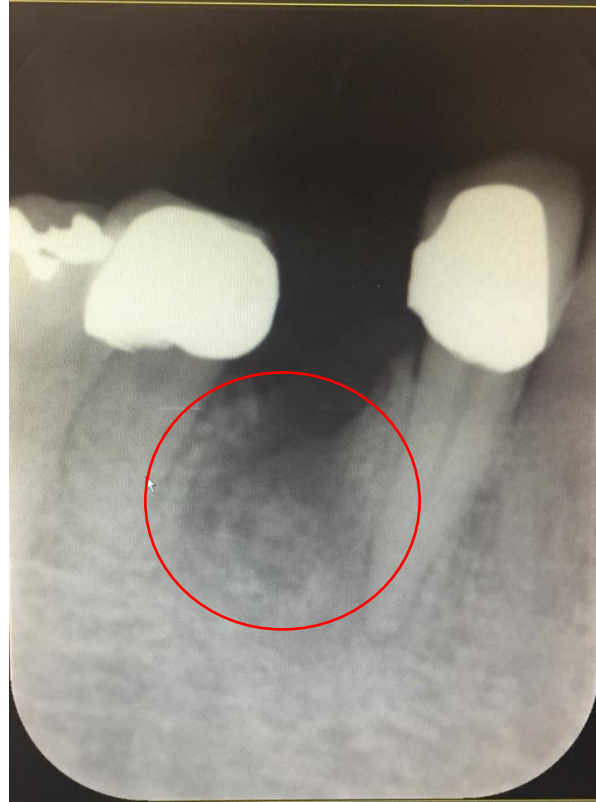
MRONJの病期分類

| 病期 | 症状 |
|------------------|---|
| At risk category | 顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的にBMAや血管新生阻害薬が投与されている |
| ステージ0 | 骨露出・骨壊死なし 深い歯周ポケット、歯の動揺、粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍、開口障害、オトガイ部の知覚異常（Vincent症状）、歯原性ではない痛み 骨槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚・硬化、抜歯窩残存 |
| ステージ1 | 無症状で感染を伴わない骨露出・壊死または骨を触知できる瘻孔 骨槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚・硬化、抜歯窩残存 |
| ステージ2 | 感染を伴う骨露出・壊死または骨を触知できる瘻孔 骨露出部に疼痛、発赤や排膿 骨槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化／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 |
| ステージ3 | ステージ2に加えて1つ以上の下記症状を伴う 骨槽骨を越えた骨露出・骨壊死（下顎下縁や下顎枝、上顎洞、頬骨）、病的骨折や口腔外瘻孔、鼻・上顎洞口腔瘻孔形成、周囲骨（頬骨、口蓋骨）・下顎下縁や上顎洞への骨硬化／骨溶解進展 |

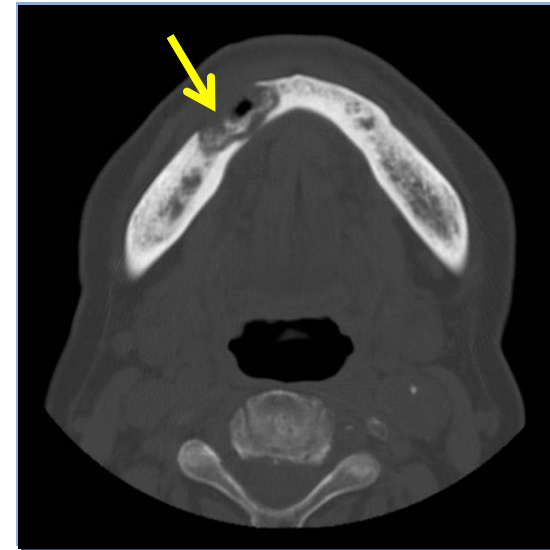
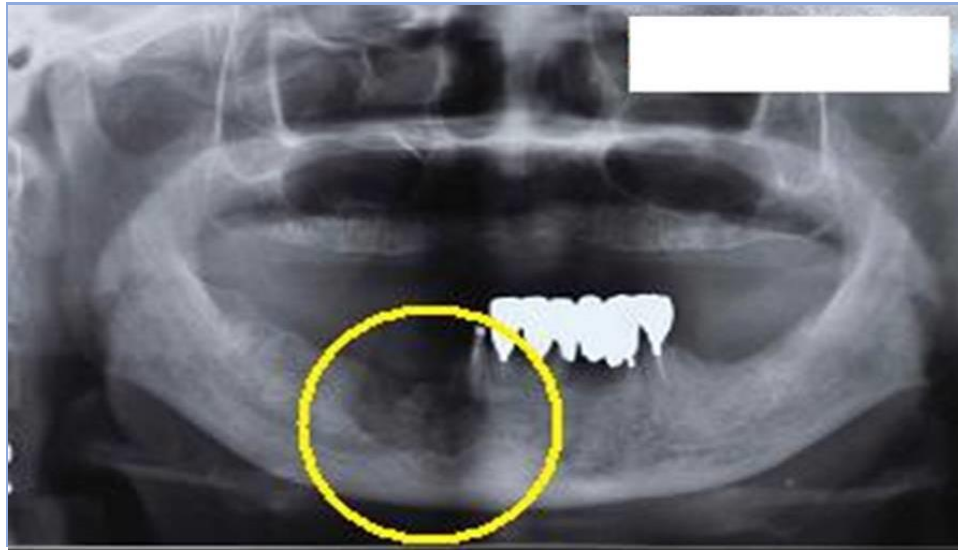
MRONJ Stage I



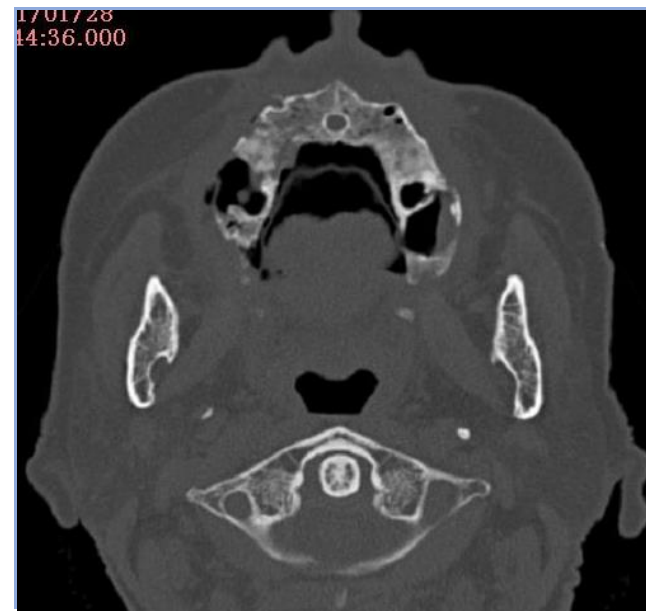
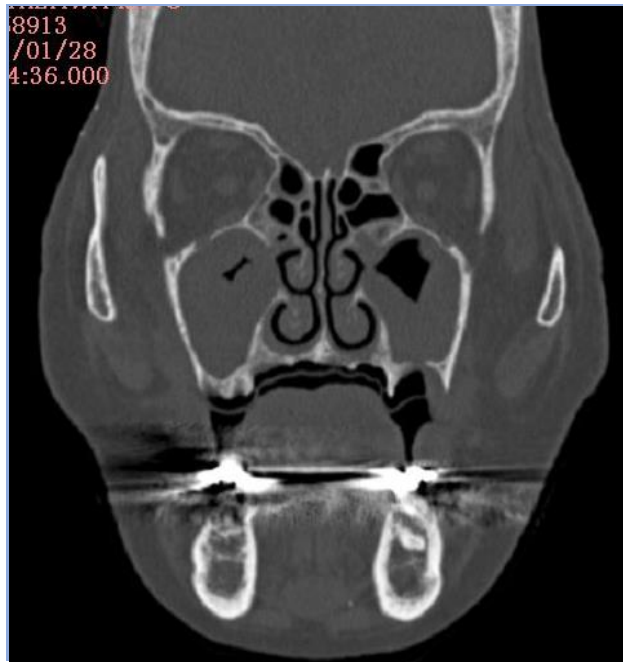
MRONJ Stage II



MRONJ Stage II



MRONJ Stage III



82歳 女性



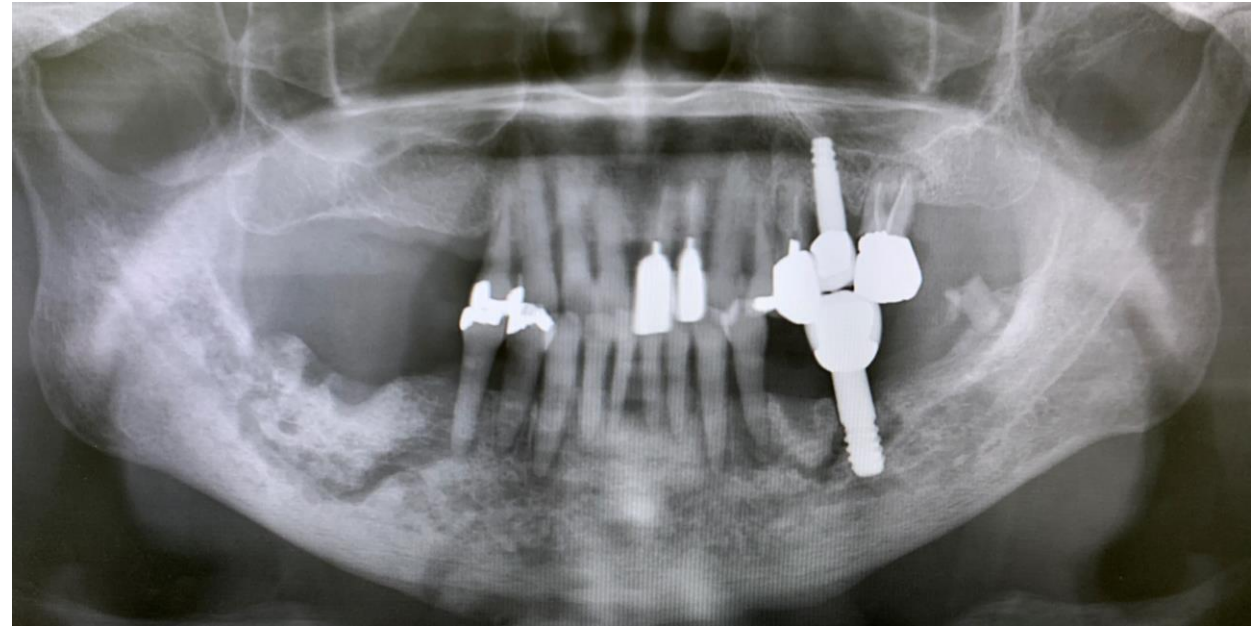
歯ブラシ傷による

86歳 男性



義歯の褥瘡性潰瘍による

78歳 女性



抜歯後治癒不全による

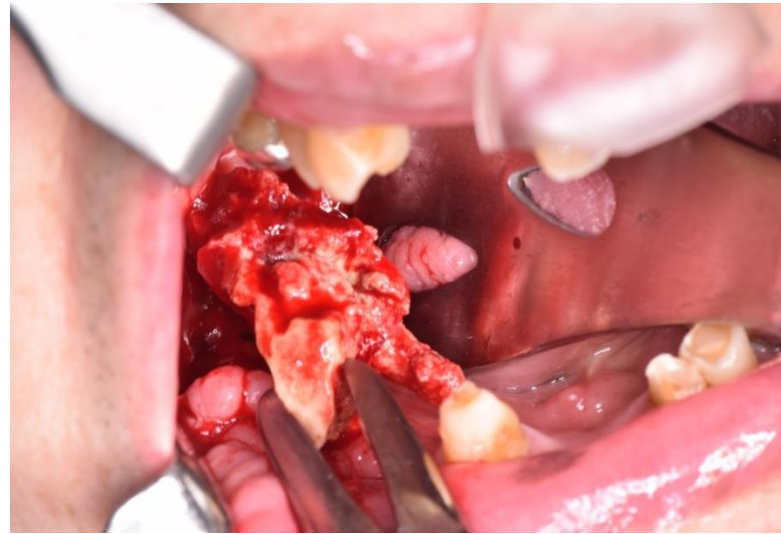
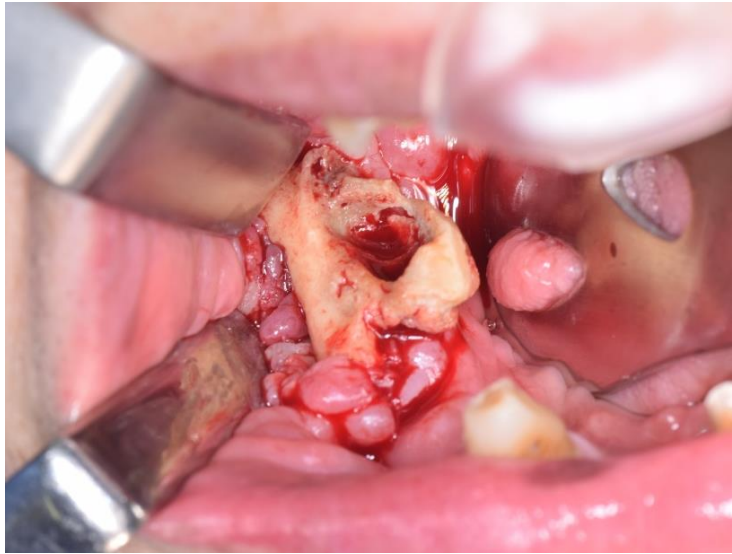
75歳 女性



義歯不適合による褥瘡性潰瘍から顎骨に波及

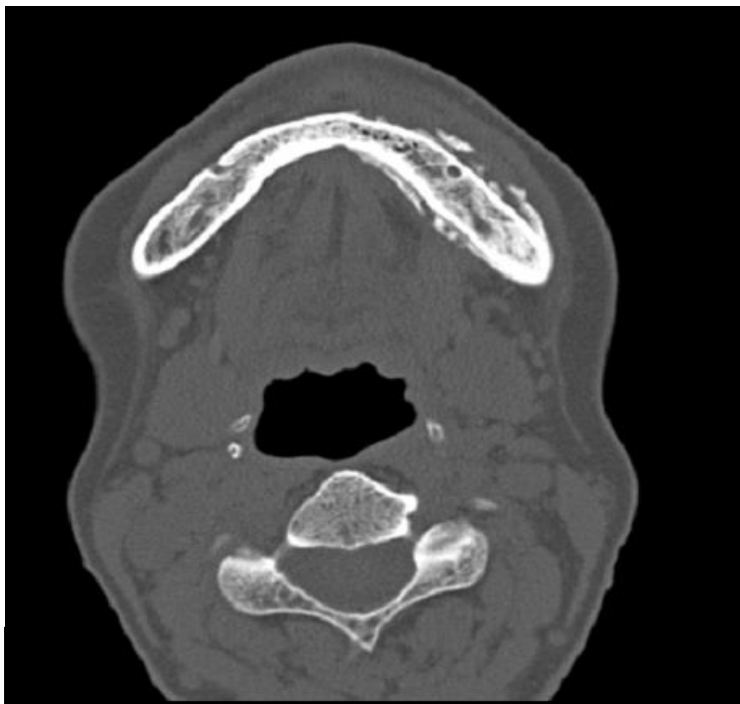


抜歯後治癒不全→骨鋭縁部の露出→骨壊死

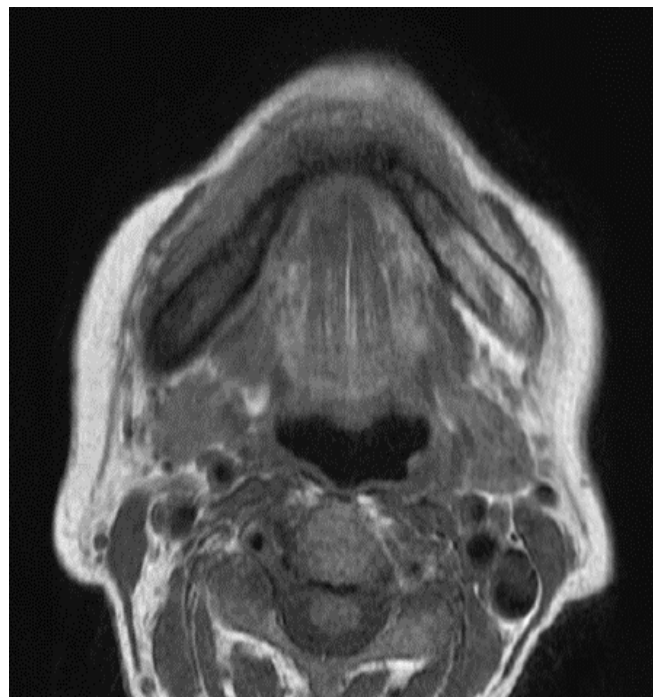




C T



M R I



骨シンチグラフィ



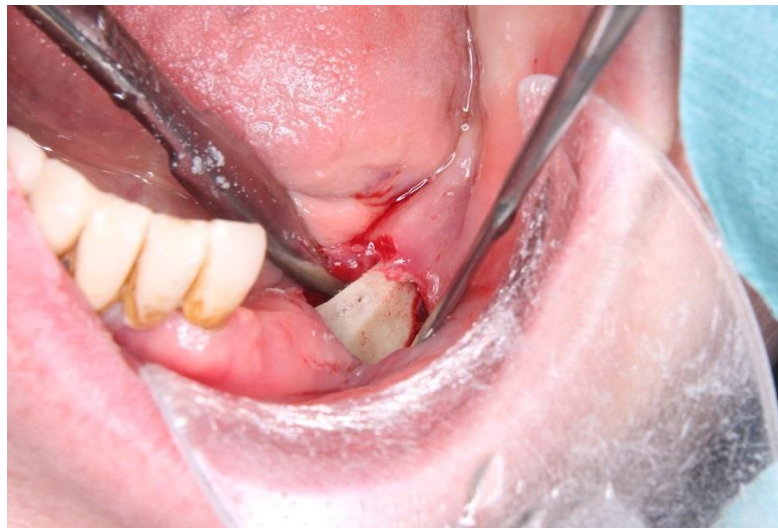
Ant Alpha:30%



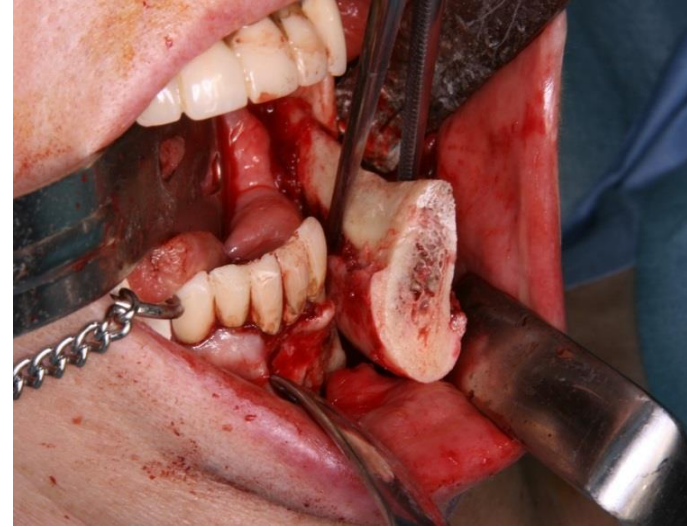
Post Alpha:30%

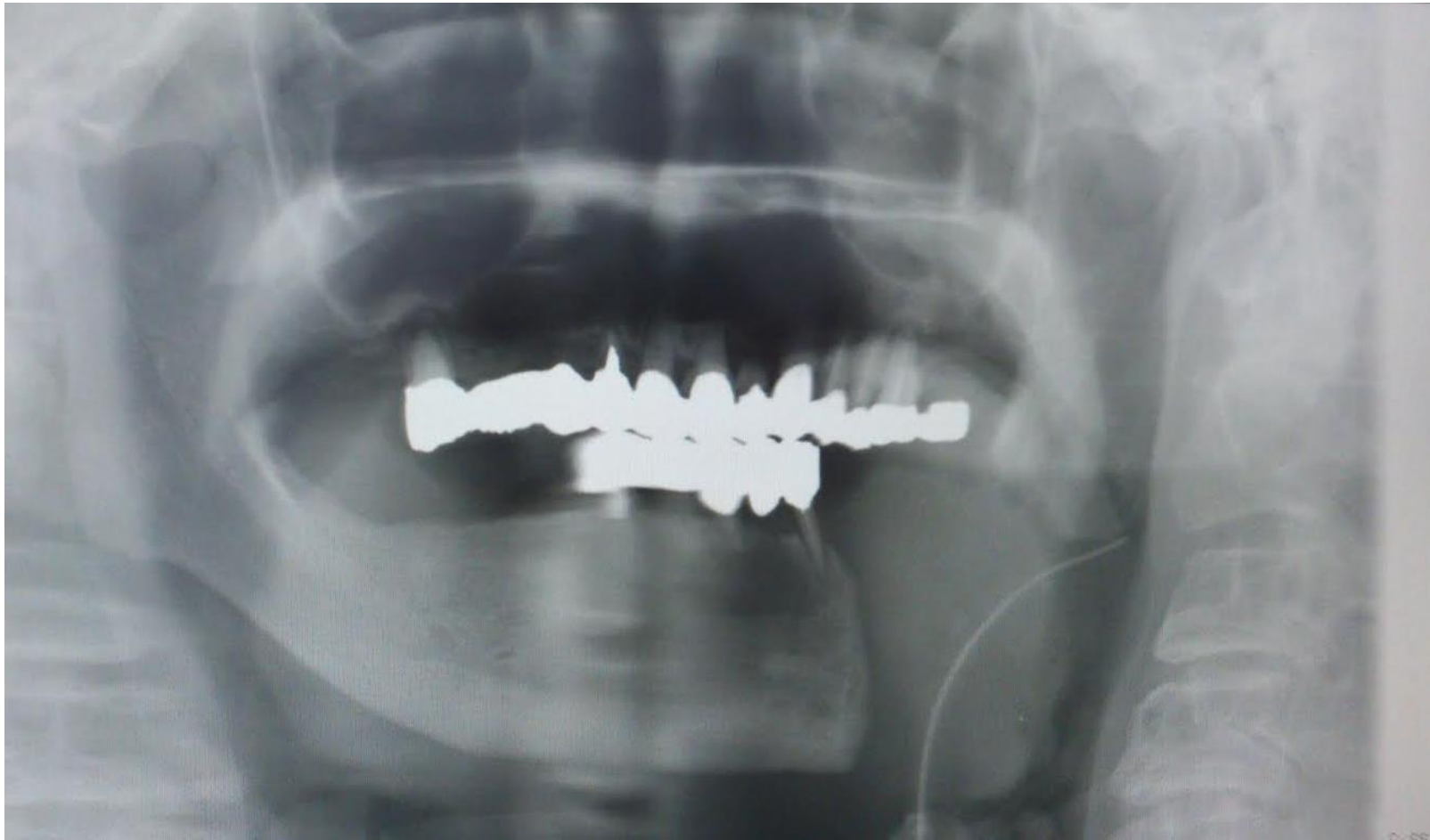


腐骨除去術

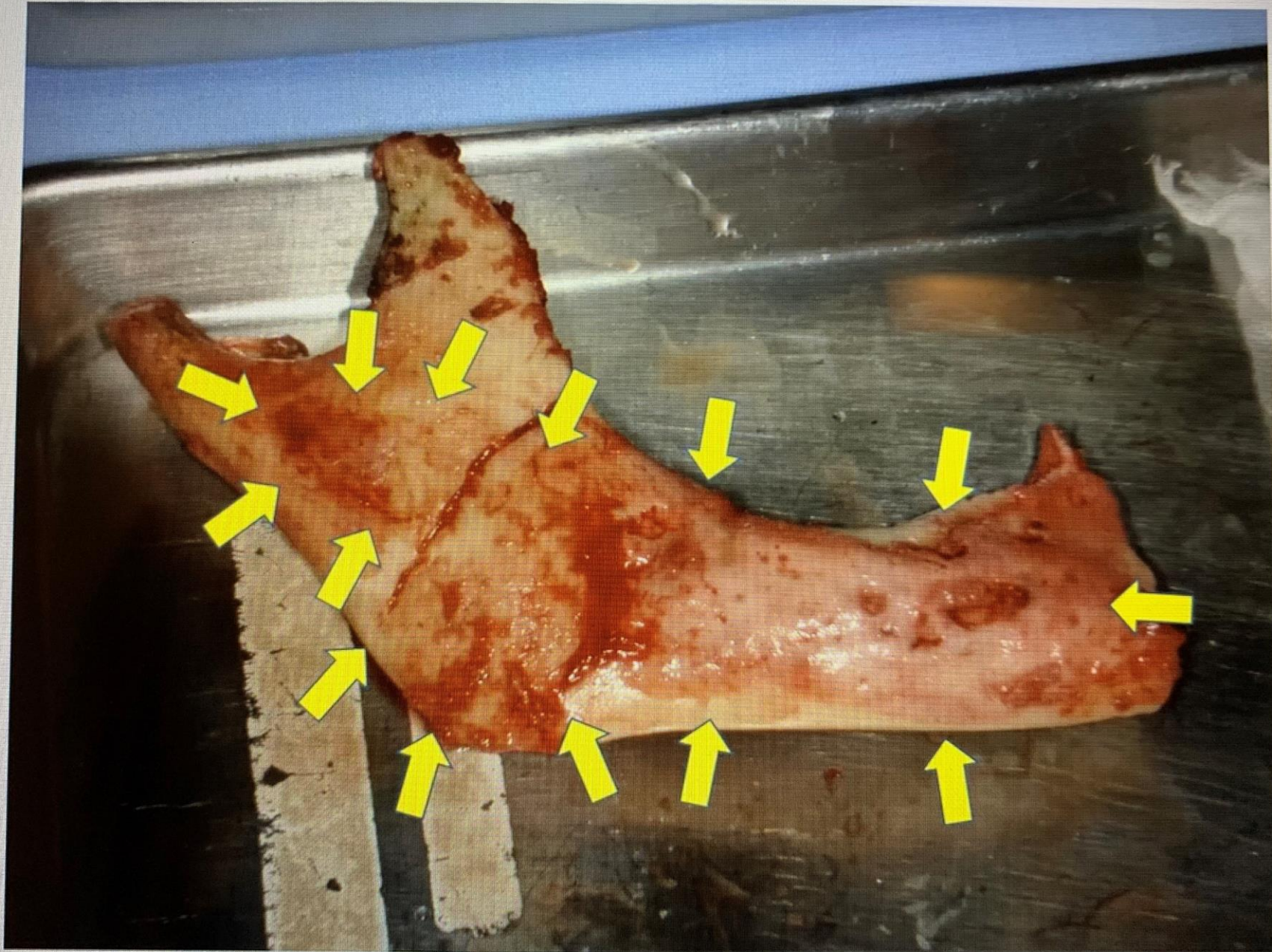


顎骨区域切除





摘出物



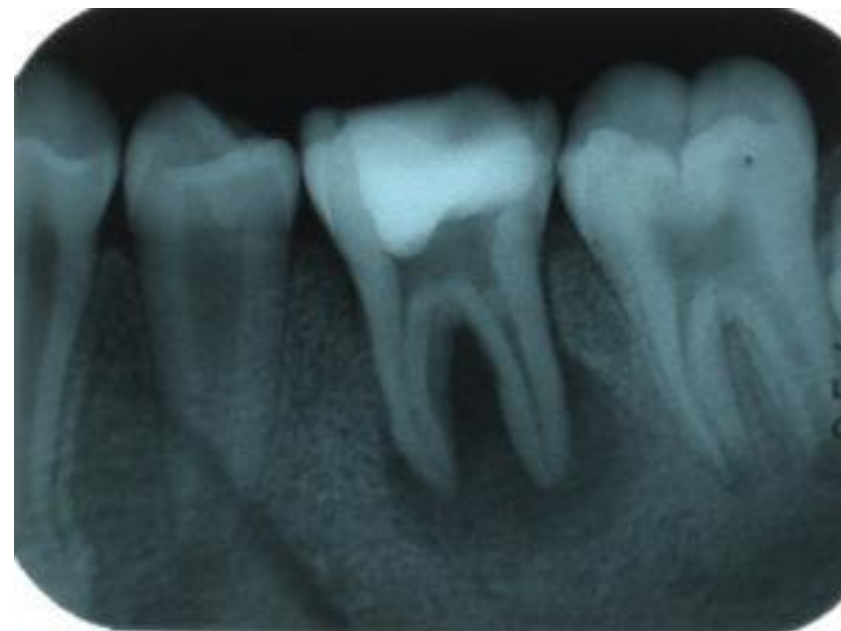
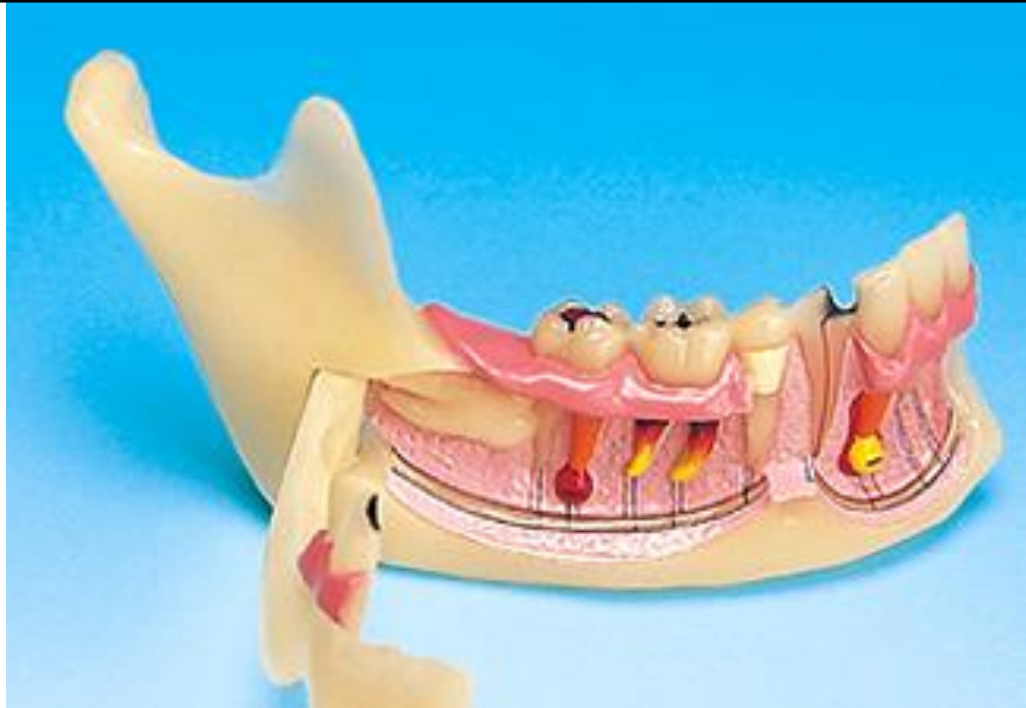


OPEN Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients

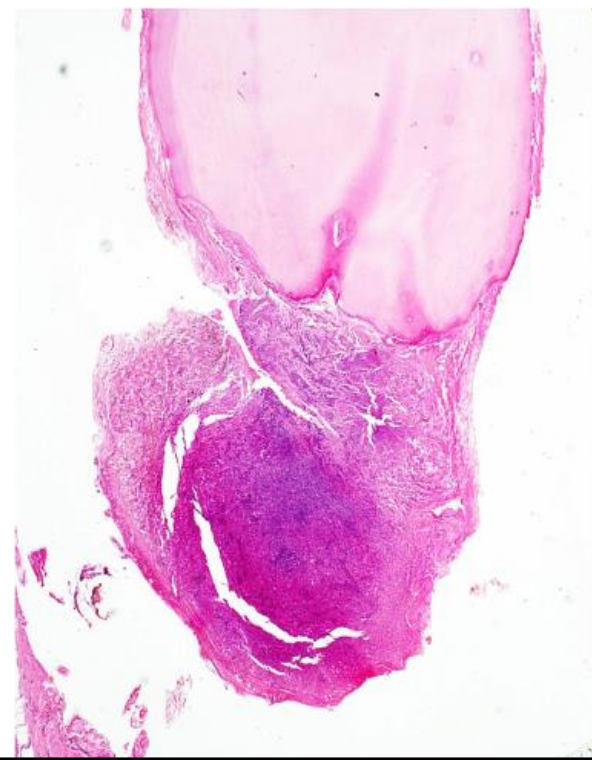
Sakiko Soutome^{1✉}, Mitsunobu Otsuru², Saki Hayashida², Maho Murata², Souichi Yanamoto², Shunsuke Sawada³, Yuka Kojima³, Madoka Funahara⁴, Hiroshi Iwai⁵, Masahiro Umeda² & Toshiyuki Saito¹

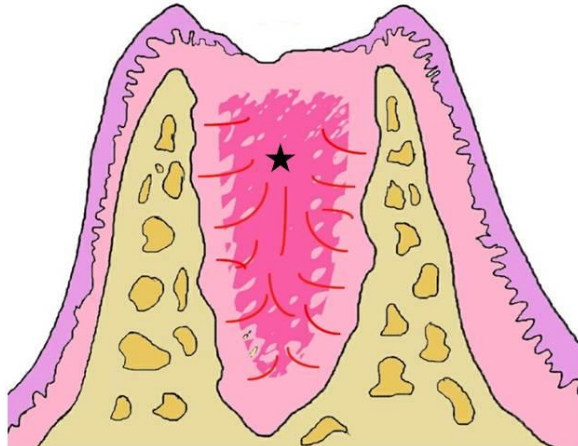
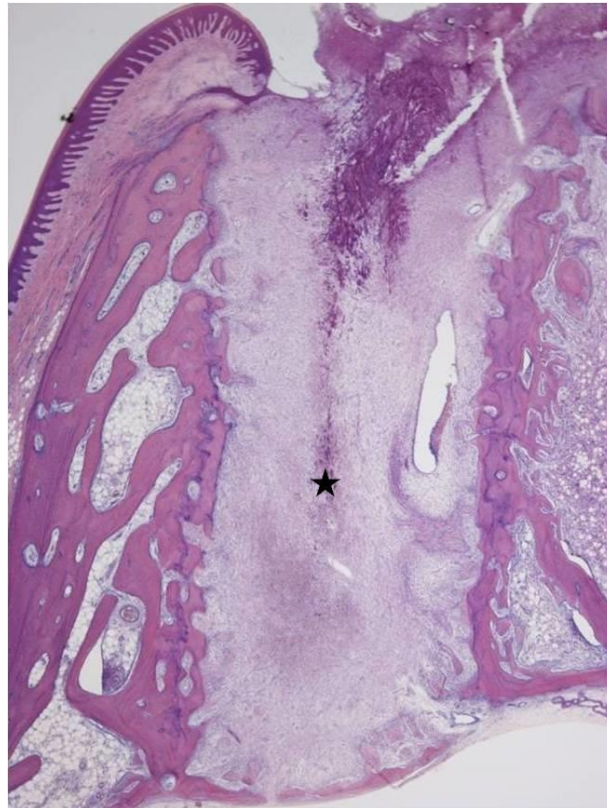
抜歯はリスク因子ではない

¹Department of Oral Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8588, Japan. ²Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan. ³Department of Dentistry and Oral Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan. ⁴School of Oral Health Sciences, Kyushu Dental University, Fukuoka, Japan. ⁵Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan. ✉email: sakiko@nagasaki-u.ac.jp



根尖病巢





骨吸収抑制薬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 2016

顎骨壊死検討委員会：

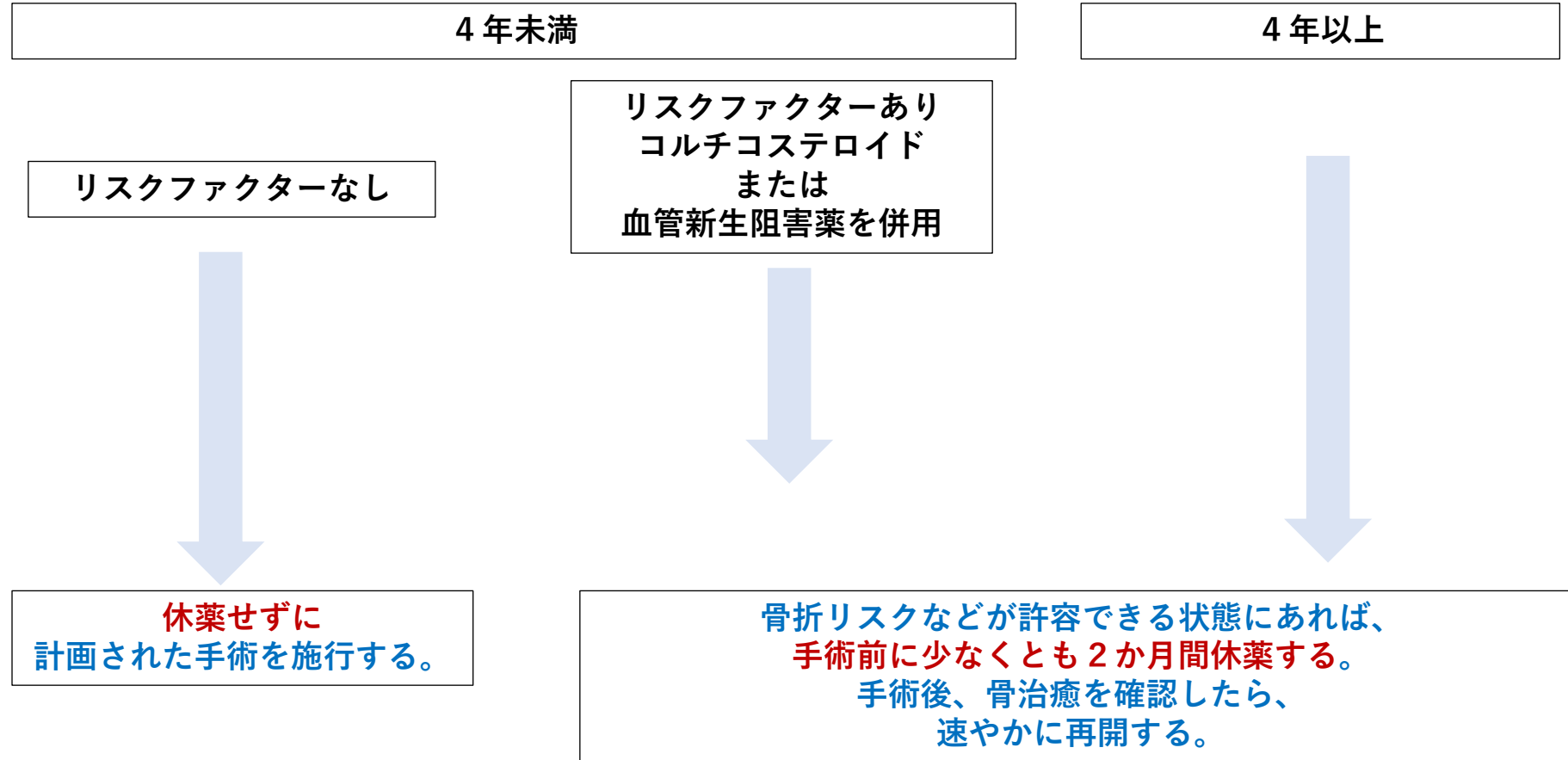
米田俊之^{1,a}、萩野 浩^{1,b}、杉本利嗣^{1,c}、太田博明^{2,d}、高橋俊二^{1,e}、宗圓 聰^{2,f}
田口 明^{3,g}、永田俊彦^{4,i}、浦出雅裕^{5,j}、柴原孝彦^{5,k}、豊澤 悟^{6,h} (執筆順)

- 1 日本骨代謝学会
- 2 日本骨粗鬆症学会
- 3 日本歯科放射線学会
- 4 日本歯周病学会
- 5 日本口腔外科学会
- 6 日本臨床口腔病理学会

<https://www.jsoms.or.jp/medical/work/guideline/bisphos01/>

ビスホスホネート経口製剤内服患者における 抜歯(侵襲的歯科治療)時の対応

骨粗鬆症患者に対する
ビスホスホネート経口製剤の内服期間



侵襲的歯科治療を行う場合には

骨吸収抑制薬投与を**4年以上**受けていて
リスクファクターがあり
骨折のリスクが低い

2か月前後の休薬について主治医と協議、検討する

- ・ 歯性感染症の制御 ・ 口腔衛生管理
- ・ 術前からの抗菌薬の投与 ・ 侵襲程度の縮小 ・ 骨断端の平坦化
粘膜炎併発での完全閉鎖
- ・ 術後の3～5日間の抗菌薬 ・ 骨性治癒までの経過観察
骨吸収抑制剤の再開の検討（2か月後）

Ⅲ. 骨吸収抑制薬の投与と歯科治療

1. 骨吸収抑制薬の投与を受ける予定の患者の歯科治療

基本的に最も大切なことは、主治医である医師と歯科医師との緊密な連携である。骨吸収抑制薬治療を開始する前に主治医は主疾患の病状、治療方針、予後の見込み、ならびに ONJ が発症した場合の対応について歯科医師と十分に協議、検討しておく。患者には骨吸収抑制薬治療のベネフィット（有益な効果）と ONJ 発生のリスクについて説明し、ONJ の病状、経過、予後、および処置などについて正確な情報を提供しておく。また骨吸収抑制薬投与前に主治医が患者に歯科受診により口腔内衛生状態を改善するように依頼し、ONJ 発生の減少に努める。全ての歯科治療は骨吸収抑制薬治療開始の2週間前までに終わっておくことが望ましい。しかしがん患者で骨吸収抑制薬治療を遅らせることができない場合や、骨折リスクが高い骨粗鬆症患者では骨吸収抑制薬治療と歯科治療とを並行して進めることもやむを得ない。骨吸収抑制薬治療中は歯科医師による定期的な口腔内診査を患者に対して推奨し、歯科医師は口腔内診査の結果を主治医に連絡する。また主治医も問診などにより患者の口腔内の状態に留意する。

4. ARONJ 治療における医科・歯科連携の重要性

日本骨粗鬆症学会の調査によると、歯科医師は ARONJ 発生と関連しない骨粗鬆症治療薬に対しても休薬を求めることがしばしばあり、歯科医師から休薬依頼のあった薬剤のうち 30% 近くは BP とデノスマブ以外の薬剤であることが報告されている^{31, 32)}。したがって歯科医師は BP とデノスマブ以外の骨粗鬆症治療薬は ARONJ 発生とは関連しないことを再認識しておかなければならない。一方、医師の 62% は歯科医師に口腔診査を依頼した経験がなく、また 72% は歯科医師と連携した経験がないとの結果が報告されている³²⁾。これらの報告から、ARONJ をめぐっての医師と歯科医師との間にコミュニケーションが不足しており、連携体制が構築されていないことがうかがえる。このような状況とわが国において ARONJ の発生が増加していることとは無関係ではないと思われる。ARONJ は医科と歯科にまたがる疾患であり、患者が不利益をこうむらないよう医科と歯科の緊密な連携で予防、治療するチーム医療体制を構築、整備することが強く望まれる。

「BP製剤薬剤添付文書」

ボナロン、ベネット、ボノテオ、ゾメタ等

8. 重要な基本的注意

ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

デノスマブ（ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤）

ランマーク

8. 重要な基本的注意

顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあり、本剤の長期投与により顎骨壊死の発現率の増加が認められている。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害薬、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

御視聴ありがとうございました

