

歯科医院必携
臨床医のための
**薬剤関連
顎骨壊死の本**

米田 俊之 監修

黒嶋伸一郎 編著

上野 尚雄 著

梯 裕恵

菊谷 武

田口 明

林田 咲

宮本 郁也

八岡和歌子

医歯薬出版株式会社

薬剤関連顎骨壊死とは？

黒嶋伸一郎 Shinichiro Kuroshima

北海道大学大学院歯学研究院 口腔機能学分野 冠橋義歯・インプラント再生補綴学教室

定義

厚生労働省によると、重篤副作用疾患別対応マニュアルのなかには、薬剤関連顎骨壊死の国民向け定義として、「顎の骨の組織や細胞が局所的に壊死し、骨が腐った状態になることです（原文ママ）」と記載されている¹⁾。一方、専門的には、以下の3つの所見を同時に満たす場合に薬剤関連顎骨壊死と定義される²⁾。

1. 骨吸収抑制薬（ビスホスホネート製剤またはデノスマブ）の単独投与または免疫抑制薬か血管新生抑制薬と併用投与がなされている（またはされていた）。
2. 顎顔面領域の骨露出もしくはプローブで触知できる口腔内または口腔外の瘻孔が8週間以上継続して認められる（わが国では8週間以内でも、経過や画像所見などから、明らかに治癒傾向にない骨壊死がみられる場合は、MRONJ と診断される）。
3. 顎骨への放射線治療歴または転移性病変が認められない。

疫学（表1～4）

薬剤関連顎骨壊死の起因薬は、骨吸収抑制薬に分類されるビスホスホネート（BP）製剤とデノスマブのみであるが⁶⁾、近年では多くのリスク薬剤が報告されていることから、ここでは発現頻度に加え、骨吸収抑制薬以外のリスク薬剤についても紹介する。

1) 骨吸収抑制薬²⁾

BP製剤とデノスマブにより惹起される顎骨壊死はそれぞれ BRONJ（Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw）⁶⁾ と DRONJ^{7,8)}（Denosumab-related Osteonecrosis of the Jaw）と呼ばれている。経口 BP 製剤使用患者の BRONJ 発現頻度は 0.02 ～ 0.05% であり、抜歯を伴うと 0.15% にまで上昇することが報告されている。それに対し、注射 BP 製剤使用患者の BRONJ 発現頻度は 0 ～ 18% であり、抜歯を伴うと 1.6 ～ 14.8% にまで上昇することが報告されている。

一方、骨粗鬆症でデノスマブ（商品名：プラリア）を使用する患者の DRONJ 発現頻度は 0.04 ～ 0.3% であり、抜歯を伴うと 1.0% にまで上昇することが報告されている。

放射線科医の立場から MRONJ を診る

田口 明 Akira Taguchi

松本歯科大学歯学部 歯科放射線学講座

同大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座

はじめに

口腔では菌性感染による顎骨骨髓炎が起きやすく、顎骨骨髓炎により壊死した骨は分離する（図1）。血液供給障害により骨の一部が壊死する疾患として大腿骨頭壊死が知られているが、口腔・顎顔面領域では、がんに対する放射線治療後に起こる放射線性骨壊死・骨髄炎が広く知られている（図2）。

Marx によれば放射線性骨壊死は、高線量の放射線による低細胞、低血流および低酸素の状態であると報告されている¹⁾。放射線による骨芽細胞や破骨細胞の損傷により骨代謝が障害されることに加え、血管内皮細胞の損傷で局所の循環障害により血液供給が減ずる。Fujita らは MR 画像において、T1 強調画像および T2 強調画像とも低信号であることを 13 名の放射線性顎骨壊死患者にて確認し、これは骨髄の線維化を示唆していると報告している²⁾。顎骨の骨壊死としてはほかに、下顎骨後方舌側に骨露出・腐骨形成を呈し、その後自然治癒していく oral ulceration and bone sequestration があるが、原因はいまだ不明である³⁾。

2003 年に上述の Marx が、多発性骨髄腫や乳がん骨転移患者の高カルシウム血症に

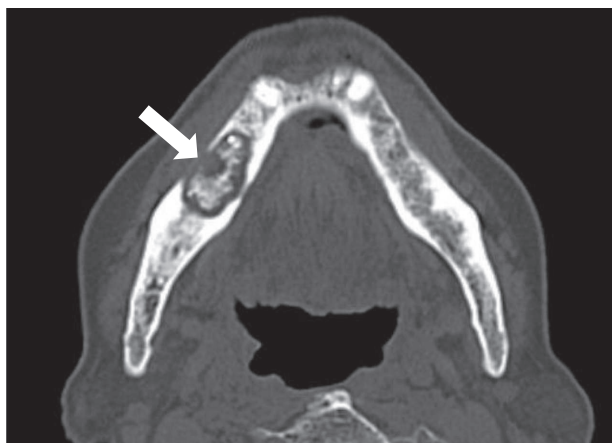


図1 下顎骨骨髓炎後の腐骨分離像（矢印）

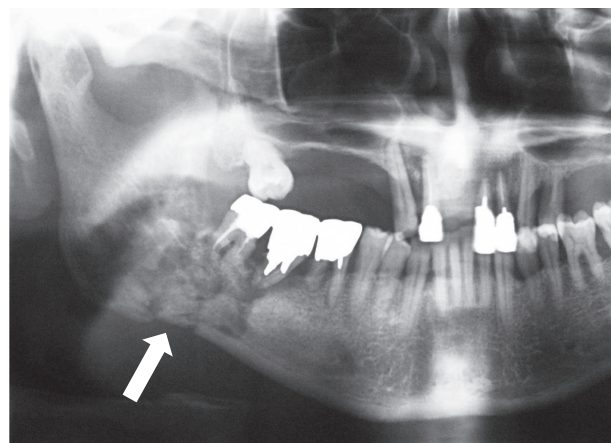


図2 右側舌がんの放射線治療後の晩期に発生した放射線性骨髄炎（矢印）

口腔外科医の立場から MRONJ を診る

—外科的治療を行う場合—

林田 咲 Saki Hayashida

日本赤十字社長崎原爆病院 歯科口腔外科

● MRONJ 治療の背景と外科的治療の成績

わが国では MRONJ に対する外科的治療が消極的だった（ほとんど実施されていなかった）頃から、海外では外科的治療が選択されており、いくつかのシステマティックレビュー^{1,2)}が報告されている。

その後、わが国でも単機関の臨床研究^{3,4)}に始まり、外科的治療の有効性が示唆されるようになった。筆者らは多機関共同後ろ向き研究を行い、8 機関 361 例の MRONJ 症例について保存的治療と外科的治療の治療成績を比較した結果、外科的治療の有効性が示された⁵⁾ (図 1)。この研究において治療経過は「治癒」「改善＝ステージ・ダウン（たとえばステージ 2 → 1）」「不変＝ステージ 2 → 2 と変わらない」「悪化＝たとえばステージ 2 → 3」を定義しているが、保存的治療は 50% 以上が「不変」「悪化」であったという結果は留意すべき点である。また、保存的治療を選択する場合、視診で改善や治癒の所見がみられても CT 撮影を行い画像評価してみると悪化していることがある⁶⁾ (図 2)。安易な経過観察は病勢悪化のタイミングを見逃す可能性があること、その結果患者に不利益を与えるリスクがあることを常に考慮しておく必要がある。

さらに、症例数を増やして 9 機関 427 例の MRONJ 症例について治療法を検討した結果、外科的治療の有効性が示された⁷⁾。MRONJ 治療において治療経過を左右する大

コラム Propensity score matching analysis (傾向スコアマッチング解析) とは？

症例の偏り (Bias) をなくして背景因子を揃えるために使用する方法である。たとえば、Hayashida らの報告⁵⁾は外科的治療と保存的治療の治療成績を比較しているが、そもそも外科的治療のほうに骨粗鬆症患者や MRONJ ステージ 1 が極端に多く、保存的治療のほとんどががん患者や MRONJ ステージ 2, 3 であった場合、あきらかに外科的治療に有利な症例の偏りが生じており、適切に治療法の検討をしているとはいえない。この研究では多変量解析 (ロジスティック回帰分析) に加え、傾向スコアマッチング法を使用することで、原疾患やステージだけでなく、性別や年齢、上顎 / 下顎、BP 製剤 / デノスマブ製剤、ステロイドの有無、糖尿病の有無など治療経過に影響を与えると考えられる患者背景因子を、外科的治療と保存的治療の間で有意差がない状態にして解析している。

歯科衛生士は MRONJ をどう診るか

—口腔外科医から歯科衛生士へのアドバイス—

梯 裕恵 Hiroe Kakehashi

茅ヶ崎徳洲会病院 歯科口腔外科

● MRONJ を防ぐために歯科衛生士ができること

歯科衛生士の役割は、特定の薬剤を使用する患者が MRONJ を発症しないよう予防し、発症した場合には早期発見を行うことである。そのためには、正確な知識を習得し、患者に提供することが求められる。

現在、世界各国で MRONJ に関するポジションペーパーが公表されているが、2021 年にイタリアにおいて歯科衛生士向けの MRONJ ポジションペーパーが公表された¹⁾。この文書では、MRONJ リスクを有する患者およびすでに発症した患者に対し、一次予防措置、二次予防措置、MRONJ 治療時の対応という三つの観点から、歯科衛生士の役割が解説されている。一次予防とは生活習慣や生活環境の改善、健康教育などを通じて健康増進を図り、病気の発生を防ぐことであり、二次予防は病気や障害の重症化を予防することである。

本稿では、MRONJ における歯科衛生士の役割について紹介する。

● MRONJ の一次予防措置で歯科衛生士が果たすべき役割 (表 1)

歯科衛生士が行う一次予防措置の目的は、骨吸収抑制薬の使用前・使用中・使用後(ま

表 1 歯科衛生士による一次予防措置 (Mauceri ほか, 2022¹⁾)

① 患者さんへの聞き取りや診療記録、X 線写真の評価 	② クロロヘキシジンベースのマウスウォッシュによる細菌減少(治療および/または評価前に繰り返す行う) 	③ 臨床評価と可能な臨床記録のアップデート ・歯周組織/インプラント周囲組織および歯のスクリーニング ・ほかの局所的リスク因子のスクリーニング(義歯など) ・口腔粘膜病変のスクリーニング ・安静時唾液量の評価	④ セルフケアで使用する器具や MRONJ の兆候・症状への迅速な注意喚起に対する根拠や説明 
⑤ 専門的口腔衛生管理(歯肉縁下のデブリッドメントやプラーク除去) 	⑥ 再石灰化を促進する薬剤の使用 	⑦ 必要に応じて生活習慣のカウンセリング(喫煙や飲酒など)	⑧ 患者さんに合わせた定期的なアポイントメント 



Q1 顎骨壊死とはどういう病気なのでしょうか？



A

顎骨壊死は、顎の骨の細胞が死んでしまい、骨が炎症を起こす病気です。主な症状として、歯ぐきなどの粘膜が破れ、顎の骨が露出します。この状態で炎症が悪化すると、腫れ、出血、膿が出ることもあり、ひどい場合には骨折が起こることもあります。少し細かく言いますと、骨が見えるようになってから8週間以上、かつ顔面に放射線治療を受けていない、というような条件が付きます。

原因は、骨粗鬆症やがんの治療に使われる薬の副作用です。これを「薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)」と呼びます。この病気は、骨吸収を抑える薬(ビスホスホネートやデノスマブなど)や、がん治療に使われる薬(血管新生抑制薬など)を使用している方に起こります。また、顔面や口腔、のどのがんなどで放射線治療を受けた場合、放射線障害による顎骨壊死を起こすことがあるため、区別されています。骨粗鬆症の薬を飲んでいる人の場合、顎骨壊死の発症率は約0.01～0.1%とされています。がん治療でビスホスホネートやデノスマブを注射している方の場合、発症率が1～15%と高くなります。



Q2 注意すべき歯科治療は？ 歯を抜くと、必ず顎骨壊死になるのですか？



A

一般的なむし歯治療(歯を削る、神経を取る、歯石を取るなど)は、ほとんど問題ありません。一方で、顎骨壊死のリスクがあるのは、「骨に影響を及ぼす可能性が高い治療」です。代表的なものは、抜歯やインプラント治療です。

骨粗鬆症の薬を服用している場合でも、抜歯をしたからといって必ず顎骨壊死になるわけではありません。実際、飲み薬の場合、リスクは非常に低く、10,000回の抜歯で1回程度(0.01%)とされています。しかし、長期間薬を使用している場合やがん治療で注射薬を使用している場合は、リスクが高くなります。顎骨壊死になりやすい部位として、長い間歯の治療(根管治療など)を行っていたような部位は、歯の周りの骨が傷んでいることが多く、顎骨壊死になりやすい可能性が指摘されています。