

# 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)の予防と治療

- (1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割
  - 1) がん治療での骨代謝修飾薬の役割
  - 2) BP、デノスマブの作用機序
- (2) BMAの副作用
  - 1) MRONJ
  - 2) 診断基準、概念図
- (3) MRONJに対する予防的対応
  - 1) 基本的対応
  - 2) リスク因子
  - 3) 薬物投与前の予防的な口腔健康管理
  - 4) 薬物投与前の患者の歯科治療事例
  - 5) 薬物投与中の侵襲的歯科治療
- (4) MRONJの治療
  - 1) MRONJの発症率
  - 2) 病期と症状
  - 3) 治療
- (5) まとめ

# がん治療での骨代謝修飾薬<sup>1)</sup>の役割

- 固形がん（乳がん・前立腺がん・肺がん・甲状腺がん・腎がんなど）の骨転移や多発性骨髄腫における骨関連事象<sup>2)</sup>の予防・軽減
- 高カルシウム血症<sup>3)</sup>に対する治療

1. 骨代謝修飾薬 (Bone Modifying Agents: BMA)
  - 破骨細胞の働きを抑制するなど、骨の修飾作用を有する薬
  - ビスホスホネート薬 (BP)
  - デノスマブ
2. 骨関連事象(Skeletal Related Events: SRE)
  - 骨転移による、痛みや病的骨折、脊髄の圧迫などの骨に関する合併症
3. 高カルシウム血症
  - がん患者の20-30%に発症、白血病や肺がんなどで多く、予後不良

## 骨関連事象

(skeletal –related event: SRE)

プラセボに対する効果（オッズ比）

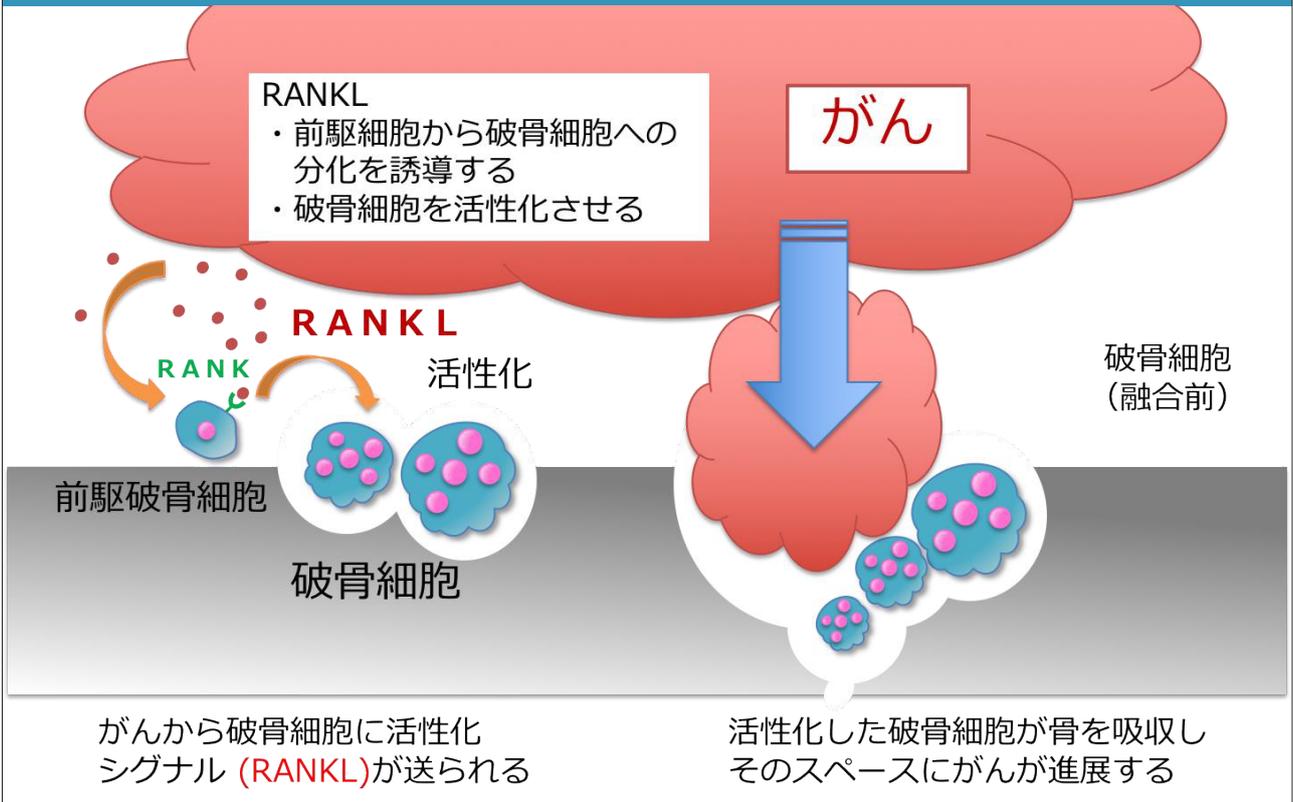
	パミドロネート	イバンドロネート	ゾレドロネート	デノスマブ
SREs	0.55	0.74	0.57	0.49
病的骨折	0.84	0.67	0.61	0.50

BMAは骨転移を有するがん患者に対し

- ➔
- **SREの発症頻度を減少、SREの発生を遅延**
  - **生活の質の維持・向上**

日本臨床腫瘍学会 骨転移ガイドライン

# がんの骨転移・浸潤のメカニズム



がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

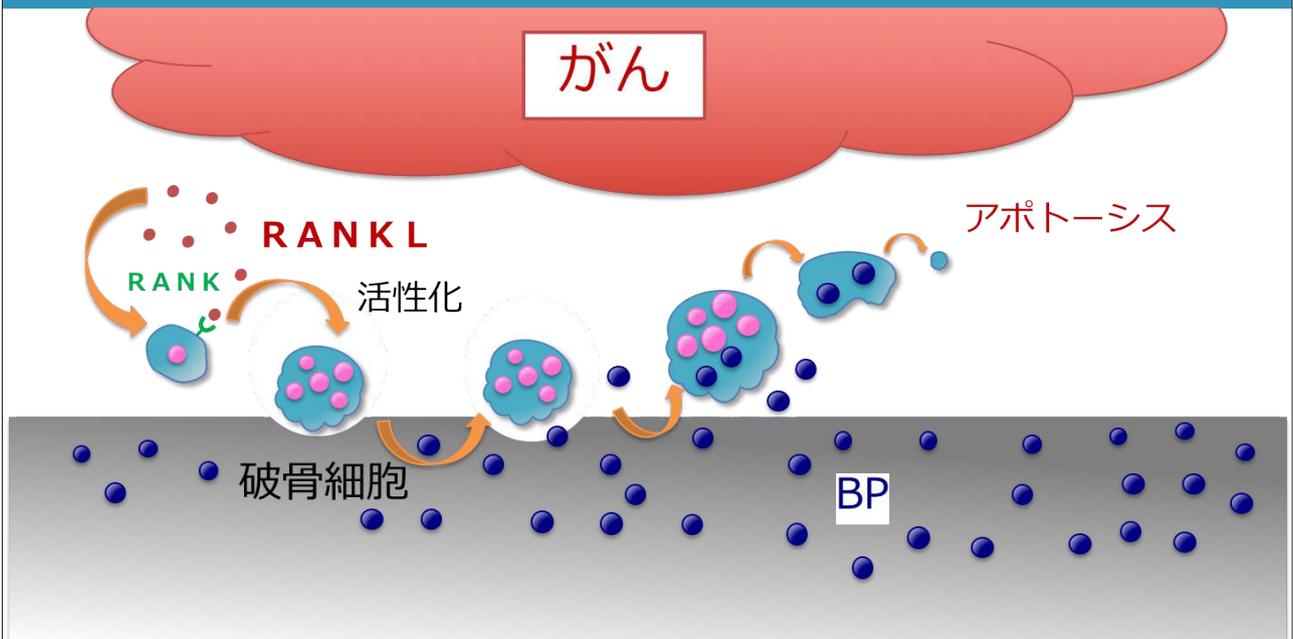
頭頸部放射線療法  
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)

緩和ケア

参考資料

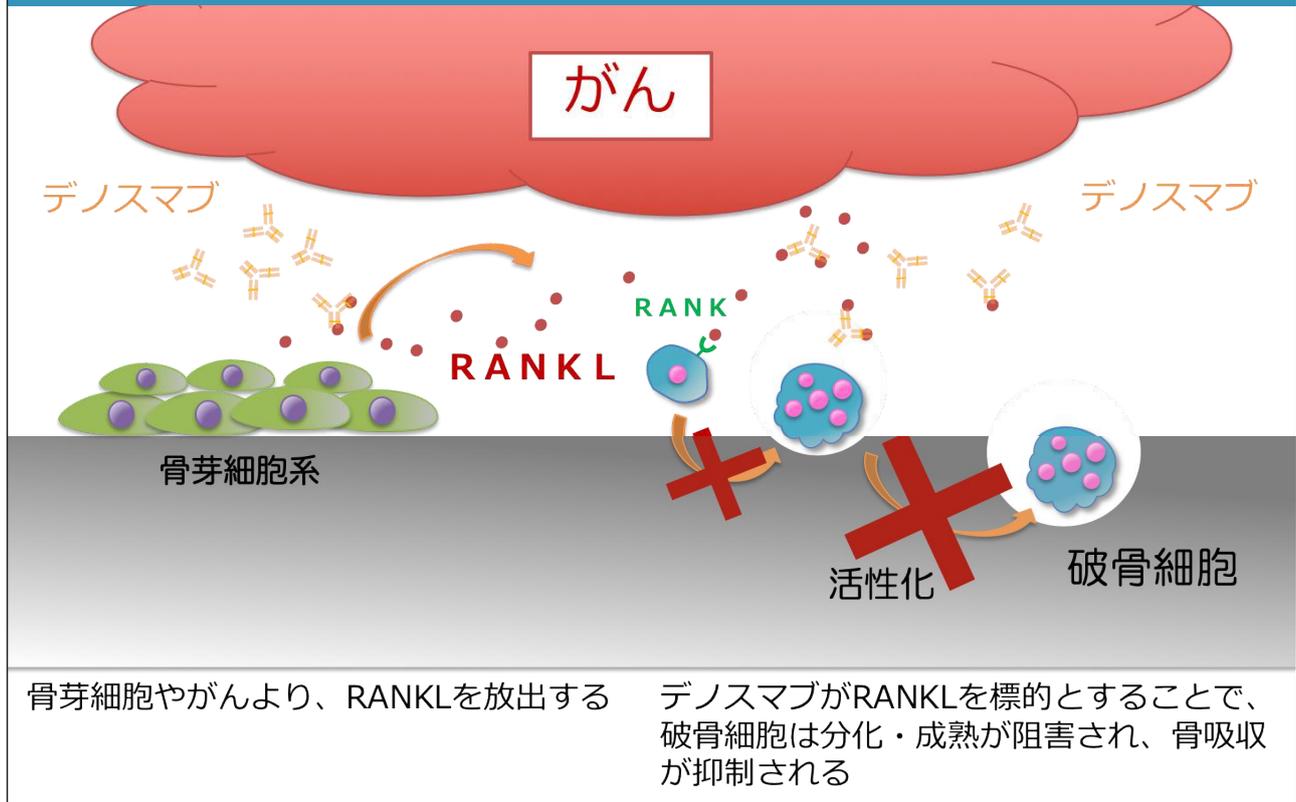
## BPの作用



活性化した破骨細胞が骨を吸収する際に、骨内のBPを細胞内に取り込む

BPを吸収した破骨細胞はアポトーシスをおこし、骨吸収は起こらない  
吸収窩が無い為、がん細胞も浸潤しない

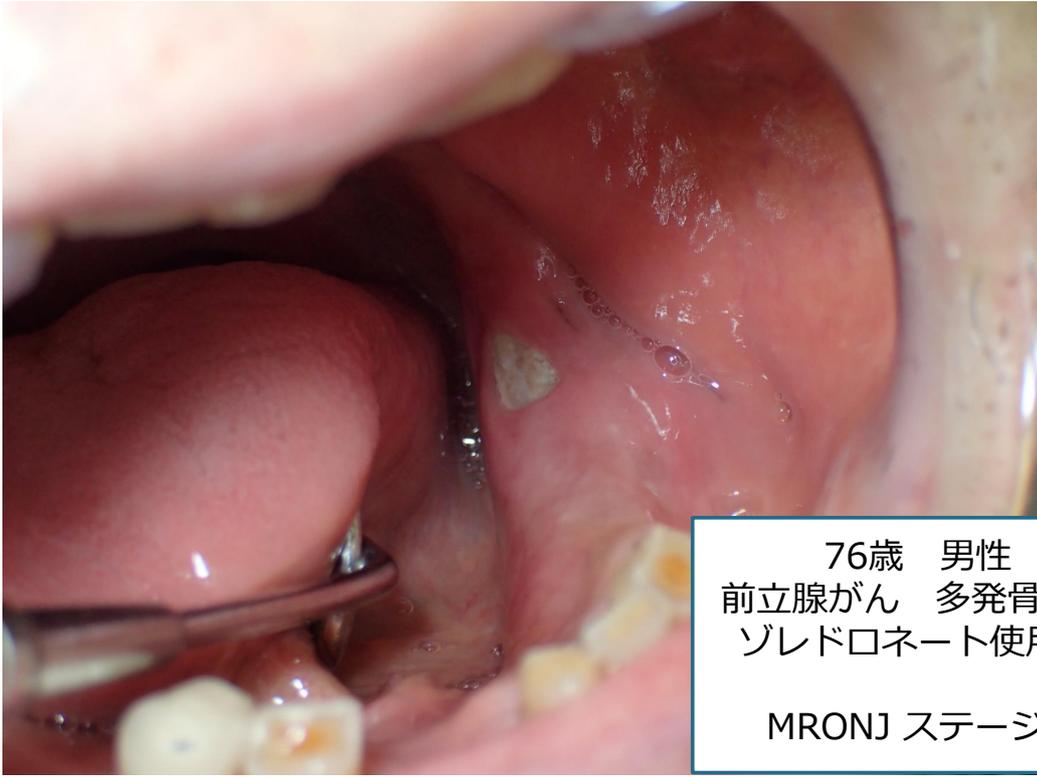
# デノスマブの作用



# BMAの副作用

- 急性腎不全
- うっ血性心不全
- 低カルシウム血症
- 間質性肺炎
- **薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)**
- 外耳道骨壊死
- 大腿骨の非典型性骨折

# MRONJ ステージ1



76歳 男性  
前立腺がん 多発骨転移  
ゾレドロンート使用中

MRONJ ステージ1

# MRONJ ステージ2



85歳 男性  
前立腺がん 多発骨転移  
ゾレドロンート使用中

洞口腔瘻・排膿  
MRONJ ステージ2

## MRONJ ステージ3



72歳 女性  
多発性骨髄腫  
デノスマブ使用中  
オトガイ部に及ぶ感染  
MRONJ ステージ3

## 薬剤関連顎骨壊死の診断基準

- 薬剤関連顎骨壊死 (**M**edication-**R**elated **O**steon**e**crosis of the **J**aw: **MRONJ**)
- 以下の3項目の診断基準を満たした場合にMRONJと診断する

1. 現在あるいは過去に**骨吸収抑制薬**か**血管新生阻害薬**による治療歴がある
2. 顎骨への放射線照射歴がなく、骨病変が顎骨へのがんの転移でない
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か、または**口腔内・外の瘻孔からプローブなどで触知される骨を8週間以上認める**

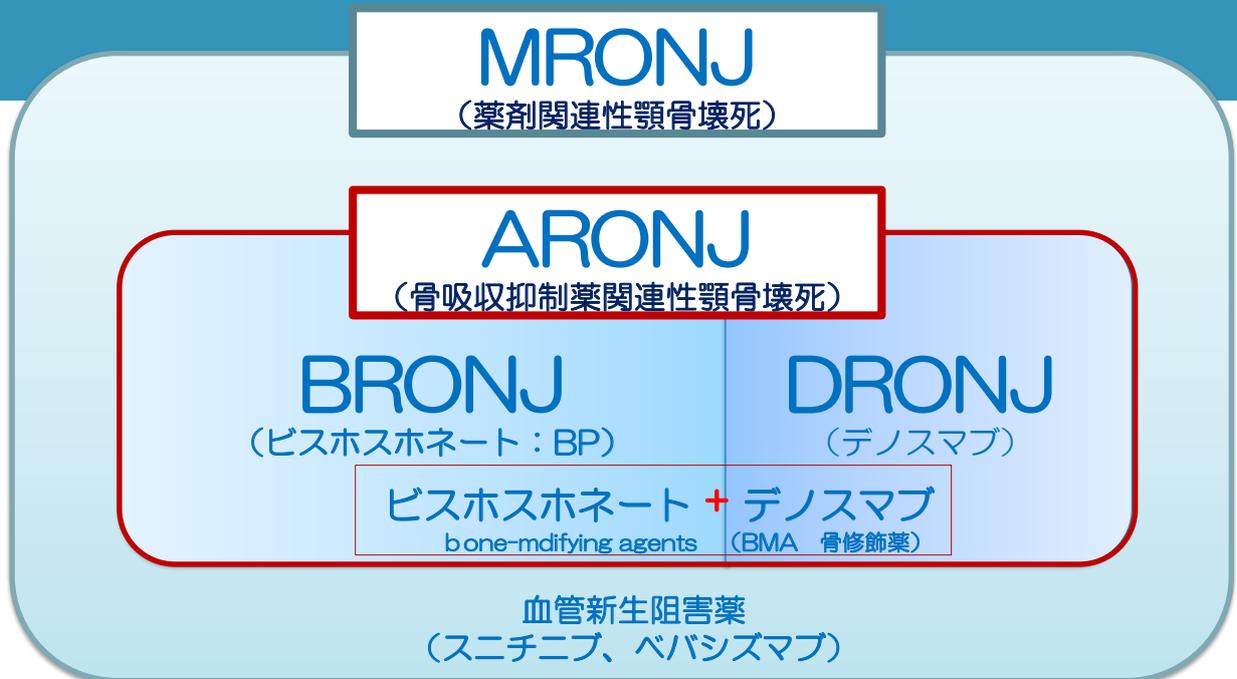
※ ただし、ステージ0には、この基準は適応されない

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）のポジションペーパーより

# 国内のがん治療でのMRONJ原因薬

分類		一般名	製品名	投与方法
<b>骨吸収抑制薬</b>				
BP	第2世代	パミドロネート	アレディア	注射(4週 1回) 30-90mg
	第3世代	ゾレドロネート	ゾメタ	注射(3-4週1回)4mg
抗RANKL抗体		デノスマブ	ランマーク	皮下(4週1回)60mg
<b>血管新生阻害薬</b>				
チロシンキナーゼ阻害薬		スニチニブ	スーテント	経口(1日1回) 37.5-50mg
		ソラフェネブ	ネクサバル	経口 (1日2回)800mg
抗VEGF ヒトモノクローナル抗体		ベバシズマブ	アバスチン	点滴(2-3週1回)

✓ 同様の薬理作用をもつ同系統の薬剤においても潜在的リスク



ARONJ: anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw  
 BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw  
 DRONJ: denosumab-related osteonecrosis of the jaw  
 MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw

# MRONJの機転

- 骨代謝回転抑制作用
  - 正常な骨代謝回転が行われず、骨のリモデリングが阻害
- 免疫抑制作用
- 軟組織毒性
  - 上皮細胞のリモデリングおよび遊走抑制
- 血管新生抑制作用
  - 血管新生阻害、血管内皮細胞の増殖抑制作用で顎骨内の血管が消失

いずれも正確な病態生理は明らかではない  
デノスマブでは、免疫抑制作用や軟組織毒性は明かではない

# MRONJの基本的対応

## 1. リスクの可及的除去

- BMAや血管新生阻害薬開始前の歯科受診
- 口腔健康管理

## 2. MRONJの初期での発見・治療

- ステージが上昇すると治療に難渋

# MRONJ発症のリスク因子

薬剤	種類	BP世代、抗RANKL抗体
	窒素の含有	窒素含有＞窒素非含有
	原因疾患	悪性腫瘍＞骨粗鬆症
	投与経路	注射＞経口
	投与量・投与期間	内服薬は4年以上
局所性	骨への侵襲的歯科治療	抜歯・歯科インプラント手術など
	不適合義歯、過大な咬合力	
	口腔衛生状態	炎症や感染
	好発部位	下顎＞上顎、骨隆起
全身性	がん	抗がん治療による免疫低下など
	糖尿病、関節リウマチ、骨軟化症、腎透析、貧血、骨Paget病など	
先天性	SNP	MMP-2、P450-2C遺伝子など
生活歴	喫煙、飲酒、肥満	
併用薬	抗がん薬、副腎皮質ステロイド薬	
	エリスロポエチン	
	血管新生阻害薬	ベバシズマブ、スニチニブなど

## MRONJのリスク因子 局所性に起因

- 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

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

## MRONJのリスク因子 薬剤に起因

### 1. 薬の効力比

- デノスマブ≧ゾレドロン酸>パミドロロン酸

### 2. 投与経路

### 3. 治療期間

- BP薬の場合には、使用期間が長いほど発生率は高い

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

## MRONJのリスク因子 その他

### 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、化学療法既往

### 3. 糖尿病

### 4. ライフスタイル

- 喫煙・飲酒などの習慣

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

## 口腔衛生管理によるMRONJ予防

- 予防的歯科治療を受けた場合はMRONJ発生が33～50%まで低下



- 治療開始前からの歯科介入が重要
  - 治療開始前のスクリーニング
  - 適切な歯科治療の介入

## 投与前の歯科治療

- 医科主治医からの紹介
- 患者教育
  - MRONJの発症と予防
  - 口腔健康管理の重要性
- 口腔衛生管理
- 口腔状態の確認と感染源の除去、リスクの除去

## 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

## 予防的な抜歯の基準

### 患者側の因子

#### 1. 残存歯の状況

- 「予後不良」な歯は積極的に抜歯を検討

#### 2. 患者の理解度

- 口腔健康管理の意識・重要性を理解し実行できるか
- 口腔内トラブル時、すぐ歯科を受診してくれるか

#### 3. 問題となる歯の部位

- 上顎は下顎より骨壊死発症リスクが低い

### 治療側の因子

#### 1. がん治療の緊急性

- 抜歯創部の治癒期間（2週間程度）を確保できるか
- 待てない場合は抜歯とせず保存的な歯科処置で対応

#### 2. 予後

- 6ヶ月に満たない場合は骨壊死発症リスクは低いか

#### 3. 骨壊死発症リスクの多寡

- BMA継続予定期間
- 年齢、原疾患、化学療法・ステロイドの既往など

（UCLAにおける「放射線性顎骨壊死」リスクのための治療前抜歯基準に準拠）

# BMA開始前の患者の歯科治療事例

- 30歳代女性、乳がん再発
- 化学療法中（パクリタキセル／毎週）
- 骨転移が見つかりデノスマブ開始予定
- 開始前の口腔内精査・管理依頼



## 口腔内

- 清掃状態は概ね良好
- 右上7に歯根にまで達する大きなう蝕あり
- 両側下顎水平埋伏智歯あり（感染の既往なし）
- その他問題となるような菌性病巣なし

## 血液検査所見

白血球	5200/μL
好中球	60%
血小板	18万/μL
肝・腎機能に問題なし	

## BMA開始前の患者の歯科治療事例 歯科診療上得ておくべき情報・注意すべき事項

- **今後のがん治療のスケジュール**
  - どのような治療が、いつ行われるか？
    - ✓現在の化学療法は継続
    - ✓BMAの開始はしばらく待てる
- **血球の状況と今後予想される推移**
  - ✓抗がん剤による軽度の血球減少あり
- **観血的歯科処置（抜歯）の可否について**
  - ✓抜歯が必要な場合は抗がん剤治療を延期して抜歯に備えるとのこと

## BMA開始前の患者の歯科治療事例 歯科治療計画

- **セルフケア指導**
  - 両側下顎の半埋伏智歯
    - 感染の既往がないため、今回は抜歯とせず保存的管理で対応
    - ワンタフトブラシでの清掃を指導
- **BMA使用中の口腔に関する注意事項の説明**
  - 口腔内を清潔に保つこと
  - 定期的な歯科チェック・ケアの推奨
  - 口内に症状が出た場合、放置せずに相談すること
  - BMA開始後は、抜歯は原則禁止
- **歯科治療（右上7）**
  - 遠心の金属冠辺縁から歯肉縁下深くに達する大きなう蝕
  - 現在症状はないが、今後抜歯が不可避になる可能性があり、できればBMA開始前の抜歯が望ましい

## BMA開始前の患者の歯科治療事例 がん主治医との連携

患者さんのご紹介ありがとうございました。口腔内拝診させていただきました。

口腔内のリスク因子として、右上7に歯肉縁下にまで至る大きなう蝕が認められました。

対応として以下の2つの方針を提供いたします。

1. 可能であれば、右上7はランマーク開始前に抜歯を推奨いたします。（抜歯後2週間程度の治癒期間を頂ければ、ランマークは開始いただけると考えます）
2. 抜歯が状況的に困難であれば、非観血的・保存的な歯科処置にて右上7は経過を見させていただきます

→ 治療方針について主治医と相談、患者の意向も考慮し、  
右上7はBMA開始前に抜歯となった

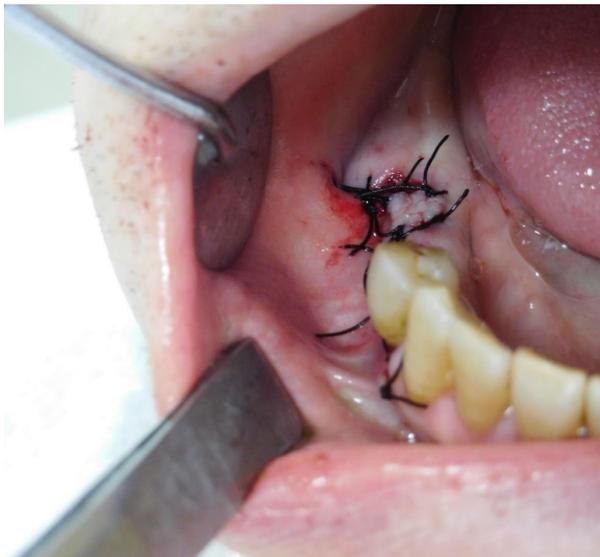
## 侵襲的歯科治療

- 抗がん治療は中止が困難であり、**継続下に侵襲的歯科治療を行う場合もある**
- BPが休薬できる場合は、可能であれば**2ヶ月以上**が望ましい
- 口腔健康管理の徹底

## 侵襲的歯科治療

- **抗菌薬の術前投与**（SSIの概念）
  - ペニシリン系、セフェム系が第一選択
- 炎症巣、骨の鋭縁は除去し、**完全閉鎖創**とする
  - 減張切開など併用する
  - 閉鎖創にするすることで抜歯窩の細菌は1/10に減少
- 術後抗菌薬は継続投与
- **BMAの再開**
  - 術後**2～3ヶ月前後（骨性癒着）**が望ましい
  - 困難な場合は少なくとも**術後14～21日後（上皮化）**に指示

## 完全閉鎖創の例



# 抜歯後の創傷治癒遅延

- 抜歯後治癒遅延があった場合、まず**4週間**は慎重に経過観察
- **骨露出が8週間以上続く**場合
- 骨露出を認めない場合でも、**オトガイ部の知覚異常**や**口腔内瘻孔**、**深い歯周ポケット**、**単純X線写真で軽度の骨溶解**を認めた場合



**専門的治療を要する**

✓ 特に**がんの骨転移**、**ステロイド併用**などの**リスク**患者は要注意

# がん治療におけるMRONJの発生率

分類	一般名	発生頻度
<b>骨吸収抑制剤</b>		
BP	第2世代 パミドロネート	不明
	第3世代 ゾレドロネート	0.7-12.2%
抗RANKL抗体	デノスマブ	0.7-2.3%
<b>血管新生阻害薬</b>		
チロシンキナーゼ阻害薬	スニチニブ	不明
	ソラフェニブ	不明
抗VEGF ヒトモノクローナル抗体	ベバシズマブ	0.2%

# MRONJの病期分類と症状

病期	症状
<b>At risk category</b>	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
<b>ステージ0</b>	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
<b>ステージ1</b>	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
<b>ステージ2</b>	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
<b>ステージ3</b>	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の治療方針

1. MRONJの進展抑制
2. 疼痛、排膿、知覚異常などの症状緩和と感染制御によるQOLの維持
3. 定期的な患者教育および経過観察、口腔健康管理の徹底

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

# MRONJの治療

病期	治療
<b>At risk category</b>	患者の評価を行う 患者教育
<b>ステージ0</b>	鎮痛薬や抗菌薬による全身管理
<b>ステージ1</b>	洗口薬の使用 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
<b>ステージ2</b>	上記に加え 鎮痛薬や抗菌薬による全身管理 難治例に対しては、複数の抗菌薬の併用、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
<b>ステージ3</b>	上記に加え 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管理、壊死骨が広範囲に及ぶ場 合、顎骨の辺縁切除や区域切除

※ 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  
※ 露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯を検討する

# MRONJの治療方針

ステージ0	ステージ1	ステージ2	ステージ3
-------	-------	-------	-------

## 保存療法

- ・ 局所洗浄
- ・ 抗菌薬

## 外科療法

- ・ 腐骨除去術
- ・ 周囲の搔爬
- ・ 顎骨切除術

## 抗菌薬投与について

### ・ 抗菌薬の選択

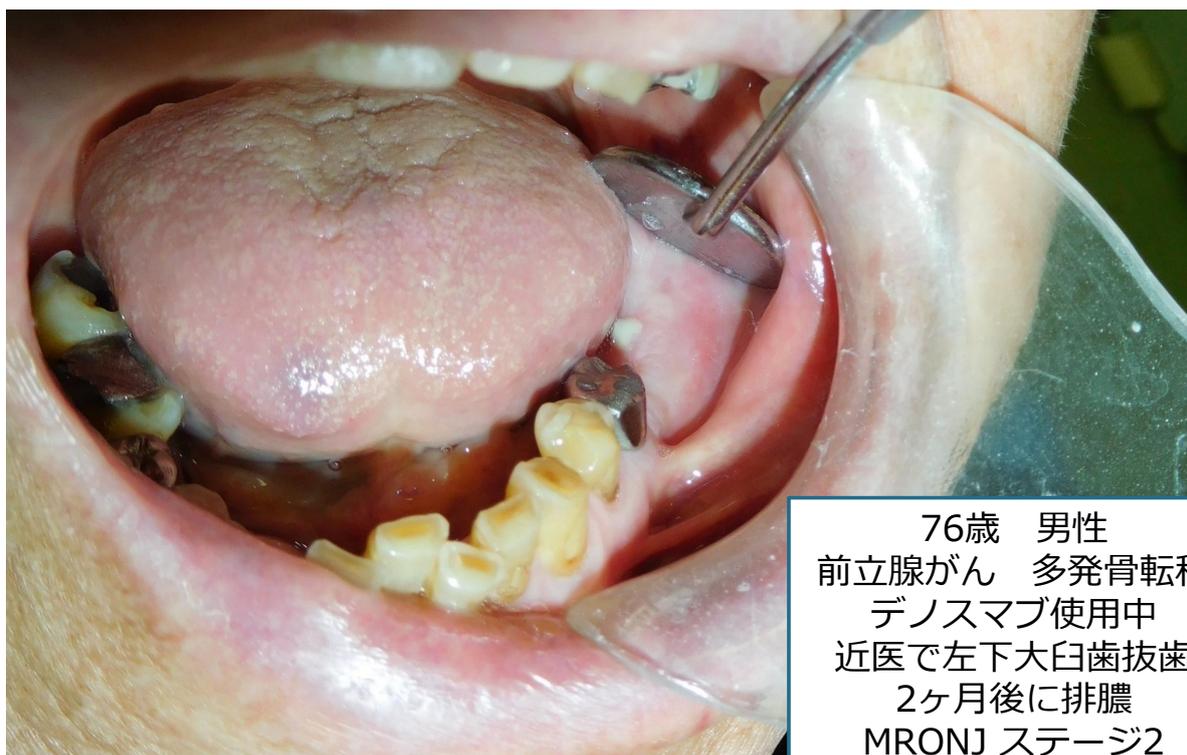
- 第一選択はペニシリンやセフェム系抗菌薬
- ペニシリンにアレルギーがある場合
  - ・ キノロン、メトロニダゾール、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン

### ・ 治療期間

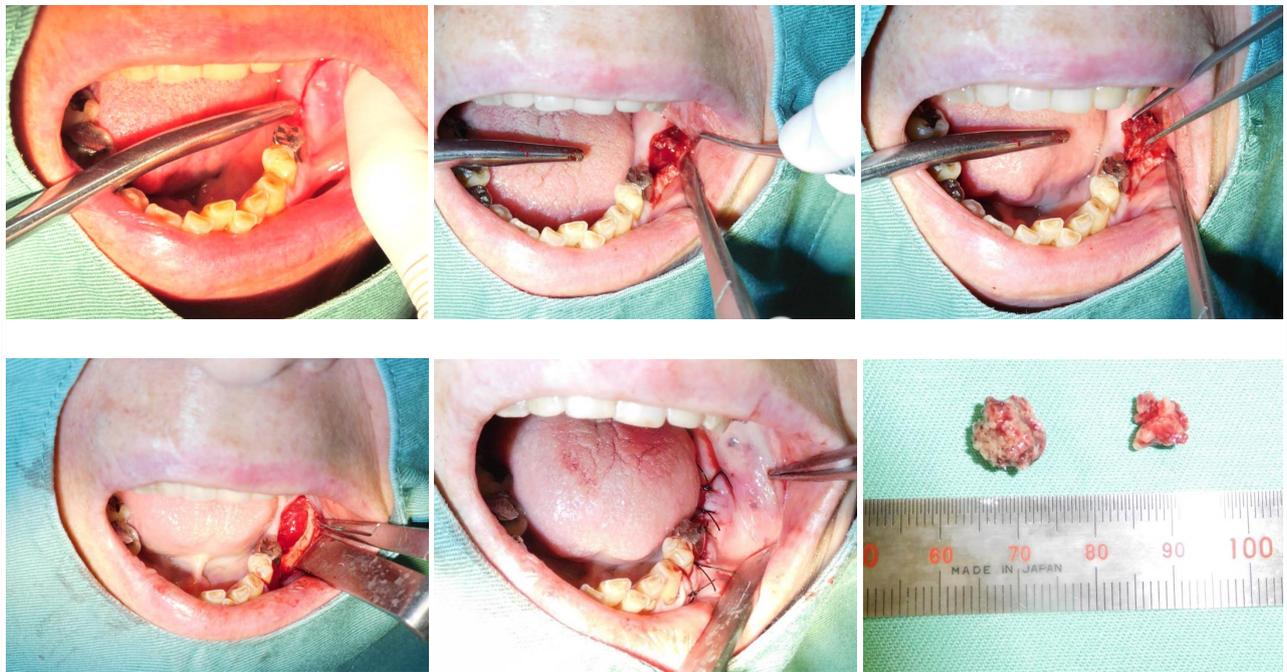
- 長期間と記載されているが、具体的な期間は不明

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

## MRONJステージ2



# MRONJの外科療法



がん治療総論

がん外科手術

がん薬物療法

頭頸部放射線療法  
化学放射線療法

薬剤関連顎骨壊死  
(MRONJ)

緩和ケア

参考資料

# MRONJの治療

## ・ 医科主治医と十分な協議の上で治療計画を立案する

- がんの状態
- 全身状態
- 生命予後
- 口腔状態

AAOMS（米国口腔顎顔面外科学会）、顎骨壊死検討委員会のポジションペーパーより

## まとめ

- BMAおよび血管神経障害薬使用前の口腔内チェック・口腔健康管理は必須
- 投与中・投与後は、口腔健康管理を定期的に行い、予防やMRONJの早期発見に努める。感染兆候があっても早期からの介入で、寛解や維持・向上につながる
- 患者の病態にあわせた歯科介入を