薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)

の予防と治療

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の予防と治療

1. MRONJとは(診断基準を含む)

- 2. MRONJの病期分類
- 3. MRONJの原因、発症のメカニズム
- 4. MRONJのリスクおよび予防
- 5. MRONJの治療

*の付いた略称は本稿の最終ページに正式名称を記載しています。

薬剤関連顎骨壊死の診断基準

- 薬剤関連顎骨壊死(<u>Medication-Related</u> Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ *)
- 以下の3項目の診断基準を満たした場合にMRONJ
- 1. ビスホスホネート(BP*)やデノスマブ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。

※8週以内でも、経過や画像所見などから明らかに治癒傾向のない骨壊死がみられる場合は MRONJと診断できる

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

MRONJの原因となる骨吸収抑制薬

分類	一般名	高用量/ 低用量	主な商品名	併用目的	リスク
BP* (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	900
		低用量	リクラスト点滴静注液	• 骨粗鬆症	••
	パミドロン酸 ニナトリウム 水和物	高用量	パミドロン酸二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 	••
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	200
		低用量	プラリア皮下注	・ 骨粗鬆症・ 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制	••

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

がん治療での骨吸収抑制薬の役割

- 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1)の予防・軽減
- 高カルシウム血症²⁾に対する治療
- ・がん治療関連骨減少症(CTIBL *)の予防
- 1.骨関連事象(Skeletal Related Events: SRE *)
 - 骨転移による、放射線治療や外科的介入が必要な疼痛や病的骨折、 脊髄の圧迫などの骨に関する合併症。
- 2.**高カルシウム血症**に対する治療
 - がん患者の20-30%に発生。予後不良。白血病や肺がんなどで多い。

がん治療関連骨減少症(CTIBL)

cancer treatment induced bone loss

がん治療に伴う骨量減少により**骨折リスク**が高まる **→生命予後悪化**

- ・ホルモン療法(乳がん、前立腺がん)
- ・グルココルチコイド
- →骨粗鬆症治療に準じたやBPやデノスマブによる 予防が必要

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の予防と治療

- 1. MRONJとは(診断基準を含む)
- 2. MRONJの病期分類
- 3. MRONJの原因、発症のメカニズム
- 4. MRONJのリスクおよび予防
- 5. MRONJの治療

MRONJの病期分類と症状

ステージ 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 1 瘻孔を認める。

- 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 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 2 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 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 3 を認める。

歯槽骨を超えた骨露出/骨壊死、たと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骨融解進展。

※ステージ0はMRONJの診断基準(骨露出・瘻孔)を満たさないが、MRONJの25~30%の割合で見られ、ステージ 0症例の半数は骨露出を呈するONJ *には進展しないとされる

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

MRONJの病期分類と症状

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、以下のような非得意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
- 顎の鋭い骨痛、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
- ※AAOMS*は「歯原性でないこと」を強調しているが、わが国では歯性感染症から進展した MRONJが多い現状から、潜在性・非骨露出型病変の症状の例から「歯原性でないこと」を 外した。
- ※潜在性・不確定病変(いわゆるステージ0)は「分類」としては残すが、MRONJの診断 基準(骨露出・瘻孔)を満たさないことから、MRONJの診断・統計から外すこととした。

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

MRONJ ステージ1



無症状で感染を伴わない骨露出

MRONJ ステージ2



感染/炎症を伴う骨露出. 疼痛を伴う

MRONJ ステージ3



骨を触知する口腔外瘻孔



病的骨折

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の予防と治療

- 1. MRONJとは(診断基準を含む)
- 2. MRONJの病期分類
- 3. MRONJの原因、発症のメカニズム
- 4. MRONJのリスクおよび予防
- 5. MRONJの治療

顎骨の特殊性

- 上皮を貫通して歯が萌出
- ・ 口腔粘膜は薄く、**皮膚や筋肉に被覆されていない** ため、外傷などにより**容易に骨露出**をきたす
- 非感染性の骨壊死でも、骨露出を生じる
- 口腔内、特に歯垢には、10¹¹⁻¹²CFU * /cm² の 菌が存在
- ・ 骨露出後には口腔に常在する病原性細菌による感染を起こしMRONJの重症化につながる
- 骨皮質の厚さと血流という解剖学的要因によって、 下顎が上顎よりも発症頻度が高い

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2016より

MRONJの発症機序

骨のリモデリング阻害

- BPやデノスマブは直接的あるいは間接的に破骨細胞の活性化を阻害
- 骨のリモデリングが抑制され、壊死に陥りやがて MRONJ が発症

細菌感染

- 顎骨に炎症または感染を伴うとMRONJが発症
- 歯周病の原因菌であるグラム陰性菌の表面にあるリポ多糖 LPS が、 サイトカインを誘導し歯槽骨を破壊、炎症の重症化と共に壊死が広 がる

血管新生阻害

- BP投与により抜歯窩の治癒過程の初期において新生血管が阻害され、 微小血管数が減少する
- BPは骨芽細胞が産生する血管内皮細胞増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)を直接阻害
- 血管新生阻害薬や抗悪性腫瘍薬などの影響により骨の栄養供給が絶たれることでMRONJを発症

手術侵襲よりも炎症

- 抜歯だけがMRONJ発症の主たる要因ではない
- 口腔衛生状態の不良、歯周病、根尖病変、顎骨骨髄炎、インプラント周囲炎などの<u>顎骨に発症する感染</u>性疾患はMRONJの明確なリスク因子
- 感染性疾患に対する侵襲的歯科治療(特に抜歯)は 最大のリスク因子として注目されてきたが、<u>抜歯</u> 適応となる歯科疾患の多くは、すでに顎骨内の細菌 感染を伴っている
- 抜歯前から潜在的にMRONJを発症しており、抜歯によってMRONJが顕在化するケースの存在に注意が必要

手術侵襲よりも炎症



MRONJ発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子 BPおよびデノスマブ(投与量:高用量>低用量、累積投与量)

抗スクレロスチン抗体製剤 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 歯周病、根尖病変、顎骨骨髄炎、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 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 VEGF遺伝子、RBMS3遺伝子、SIRT1遺伝子のSNPs*

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

MRONJ発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子

1. BPとデノスマブのリスクはほぼ同等

- 2. 投与経路の差ではなく用量がリスク
- 高用量(=注射)>低用量(注射・経口)
- がんの骨病変への投与:高用量
- CTIBLの予防、骨粗鬆症:低用量

3. 投与期間

- 累積的に発生(1-2年を超えると多い)
- 発症率は12か月では1.5%であるが27~48ヵ月では 7.7%

わが国におけるMRONJの発症頻度

- 1. 高用量では約1.6~32.1%
- 2. 低用量では約0.1~0.2%

※正確な発症率については不明

- 3. BPとデノスマブの差がない
- 4. わが国でのMRONJ患者の新規発症数では 低用量が上回る

Kunihara T, 2023 顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー*2023*より

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の予防と治療

- 1. MRONJとは(診断基準を含む)
- 2. MRONJの病期分類
- 3. MRONJの原因、発症のメカニズム
- 4. MRONJのリスクおよび予防
- 5. MRONJの治療

MRONJの予防

1) 医歯薬連携の充実

医科歯科に加え、薬剤師の協力も重要

2)局所リスク因子の可及的除去

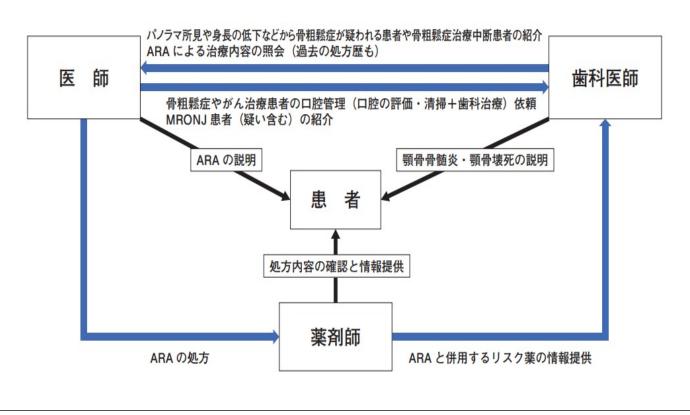
骨吸収抑制薬開始前の歯科受診 薬剤の影響を考慮(休薬)

3)MRONJの早期発見

継続的な口腔管理

医歯薬連携の充実

医科歯科に加え、薬剤師の協力も重要



局所リスク因子の可及的除去

ARA *開始前の歯科受診

医科主治医からの紹介(文書提供) 口腔状態の確認:視診、画像診断 (パノラマX線および必要に応じて追加) 感染源の除去、リスク因子(不適合義歯、 過大な咬合力)への対応 口腔衛生管理

患者教育

MRONJ予防のポイント 継続的な管理の重要性

投与前の歯科治療

- ・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か月)、 なければ上皮化(14~21日)後に開始
- ・ 全顎的な口腔管理
 - 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(可能であれば骨隆起の除去、 大きな分葉状)
 - 口腔衛生の重要性を指導

予防的な抜歯における検討項目

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

- 口腔衛生管理の意識・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

- MRONJは上顎でも下顎でも発症する可能性がある

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
- 抜歯できない場合は 保存的に対応することもある

2. 生命予後

- 6か月に満たない場合は 骨壊死発症リスクは低い

3. 骨壊死発症リスクの多寡

- ARA継続予定期間
- 年齢、基礎疾患、化学療法・グルコ コルチコイドの投与歴など

口腔衛生管理によるMRONJ予防

予防的歯科治療(口腔衛生状態の改善や抜歯術など) を受けた場合はMRONJの発症が4分の1程度まで抑え られる可能性あり



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

薬剤の影響を考慮(休薬)

BPは長期にわたって骨に強力に吸着

- →薬剤の影響が持続するため短期間の休薬の効果に疑問
- デノスマブの血中半減期は約1か月

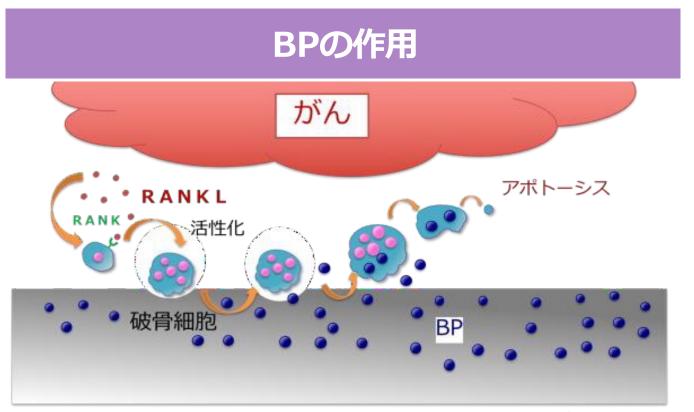
シグナル (RANKL)が送られる

- →長期休薬によりオーバーシュート(椎体多発骨折のリスク)
- ※高用量では、短期間(歯科処置の3週間前から4~6週間後まで)の休薬という推奨もみられるがエビデンスに乏しい(European Calcified Tissue Society 2022)
- ※低用量(6か月毎に皮下注)では、投与後4か月の手術を推奨(PP 2023)

Anastasilakis AD, et al, 2022 Kakehashi H, et al, 2015 顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

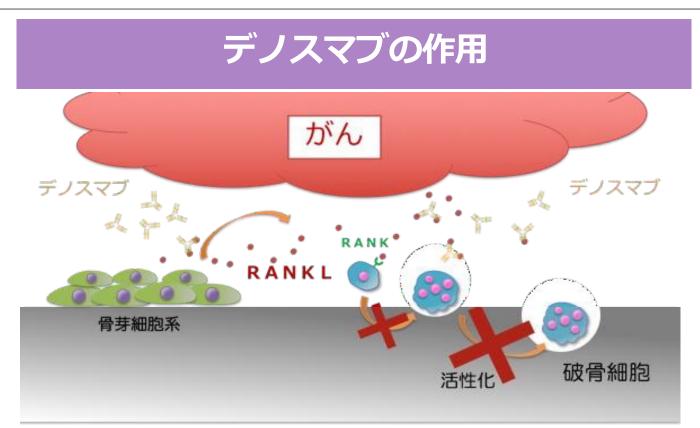
そのスペースにがんが進展する

がんの骨転移・浸润のメカニズム RANKL ・前駆細胞から破骨細胞への分化を誘導する ・破骨細胞を活性化させる RANK L 活性化 硫骨細胞 がんから破骨細胞 がんから破骨細胞に活性化 活性化した破骨細胞が骨を吸収し



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 B P 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。

骨に吸着するので作用持続



骨芽細胞やがんより、RANKLを放出する

デノスマブがRANKLを標的とすることで、 破骨細胞は分化・成熟が阻害され、骨吸収 が抑制される。

血中半減期の約4週間

MRONJのリスク管理

休薬

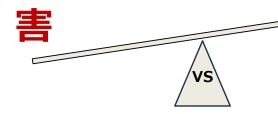
- ・休薬のための抜歯延期 (歯性・顎骨感染症の進行)
- ・脆弱性骨折の発症率の増加
- ・がん治療の選択を制限
- ・骨転移により骨折・麻痺の発生
- ・高カルシウム血症
- ・生存率の低下



- ・抜歯後の治癒期間短縮
- ・MRONJ発症率の低下

根拠なし

益



原則として抜歯時に骨吸収抑制薬を 予防的に休薬しないことを提案

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

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?
 - ✓化学療法は?
 - ✓ ARAの開始を待てるか?
 - ・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

歯科治療計画 (例)

・セルフケア指導

- 下顎の半埋伏智歯
 - ・感染の既往がないため、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
- 骨吸収抑制薬使用中の口腔に関する注意事項
 - 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
 - 口腔内に症状が出た場合、放置せずに相談すること
 - ARA開始後の抜歯は専門施設に依頼
 - ※骨吸収抑制薬(ARA) = BPやデノスマブ

侵襲的歯科治療

抗菌薬の術前投与(SSI *[手術部位感染]予防の概念)

ペニシリン系が第一選択(アモキシシリンなど)

炎症巣、骨の鋭縁は除去し、可能なら完全閉鎖創

- 減張切開など併用も検討
- 閉鎖創にすることで抜歯窩の細菌は1/10に減少

術後抗菌薬はSSI予防目的であれば48時間以内に終了

骨壊死前の「骨髄炎」を想定するのであれば、抗菌薬の 継続(長期)も検討する

ARAの再開(休薬した場合)

- 術後2~3か月前後(骨性治癒を確認後)が望ましい
- 困難な場合は少なくとも術後14~21日後(上皮化を確認後)に指示

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、グルココルチコイド併用**などの リスク患者は要注意

歯科衛生士への指示のポイント

口腔内観察時

・歯のみならず、口腔粘膜に異常所見がないか確認し、あれば歯科医師に報告を行う

検査時

• 歯周組織検査は薬剤関連顎骨壊死の早期発見や 予防に役立つため、ARA使用患者でMRONJ 発症の可能性を念頭におき、歯の動揺、歯肉の 炎症所見に注意して検査する

歯科衛生士への指示のポイント

■ 歯科予防処置や口腔衛生管理

- スケーリングや機械的歯面清掃では、特別な配慮は 不要であり、通常通りの処置を行う
- 歯科医師の保存的治療の一環として口腔衛生管理を行う際には、露出骨部やその周囲の清浄、清掃を協働して 実施する

■ 歯科保健指導

- 口腔の不衛生がMRONJ発症のリスクになると患者に教育
- 骨露出が生じた場合は露出部に配慮した清掃指導や 用具の選択が必要

Mauceri R, 2022

MRONJの早期発見

継続的な口腔管理

- ✓ リスク因子を勘案し、口腔管理の間隔を設定 (1~6か月毎)
- ✓ ステージが上がると治療に難渋する場合がある ため、早期発見を

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の予防と治療

- 1. MRONJとは(診断基準を含む)
- 2. MRONJの病期分類
- 3. MRONJの原因、発症のメカニズム
- 4. MRONJのリスクおよび予防
- 5. MRONJの治療

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

MRONJの治療方針

→PP * 2023 「治癒」を MRONJ 治療の目標とすることが望ましい。ただし根本治療が行えない患者では、症状の緩和などを治療の目標とする場合もある。

(参考) PP 2016での方針

- 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、口腔管理の徹底

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

ステージ1

保存的治療(抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌剤の注入など)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、外科的切除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切除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

顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー2023より

抗菌薬の全身投与

- ・ ステージ2以上に対して 単独もしくは外科的治療と併用
- 抗菌薬の選択(経口薬) 重症の場合は併用・注射薬
 - 第一選択はペニシリン

CVA/AMPC クラブラン酸/アモキシシリン(オーグメンチン®)

AMPC アモキシシリン(サワシリン®)

- 第二選択・ペニシリンにアレルギーがある場合

STFX シタフロキサシン(グレースビッド®)

CLDM クリンダマイシン(ダラシン®)

MINO ミノサイクリン (ミノマイシン®)

- 治療期間
 - 顎骨骨髄炎に準じて、長期に及ぶことが多い

抗菌薬の全身投与(経口)

顎炎

・第一選択

-AMPC経口1回 250 mg/1日3-4回

(小児:経口1回10-15 mg/kg 1日3回

-SBTPC経口1回 375 mg/1日3回

(小児:経口1回10 mg/kg 1日3回)

-AMPC経口1回 500 mg/1日3回

(小児:経口1回15 mg/kg 1日3回)

・第二選択

- -STFX経口1回 100mg/1日2回
- -CLDM経口1回 150mg/6時間ごと

(小児:経口1回10 mg/kg 1日3回)

-MINO経口1回 100mg/1日 2回

JAID/JSC感染症治療ガイド2023

抗菌薬の全身投与(経口)

顎炎

重症の場合

- -CVA/AMPC経口1回(AMPCとして)250mg/1日3回 +AMPC経口1回250mg・1日3回
- -慢性顎骨骨髄炎および薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) に対する抗菌薬療法も顎炎に該当する。 ただし、投与期間は 症例によっては寛解と再燃を繰り返して数か月に及ぶことも少なくなく、抗菌薬を適宜変更することがある。

JAID/JSC感染症治療ガイド2023

まとめ

- ・ビスホスホネート·デノスマブ(ARA)使用前の口腔内チェックおよび口腔健康管理は必須
- ARA使用開始後も口腔健康管理を定期的に行い、 MRONJの予防や早期発見に努める
- 患者の病態にあわせた歯科介入が重要
- 医歯薬連携による治療方針に関わる情報共有が重要

略語と正式名称

Page	略語	正式名称(英語)	日本語
Р3	MRONJ	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw	薬剤関連顎骨壊死
Р3	BP	Bisphosphonates	ビスホスホネート
P5	CTIBL	Cancer Treatment-Induced Bone Loss	がん治療関連骨減少症
P5	SRE	Skeletal Related Events	骨関連事象
P8	ONJ	Osteonecrosis of the jaw	顎骨壊死
P9	AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	アメリカロ腔顎顔面外科 学会
P14	CFU	Colony Forming Unit	コロニー形成単位
P15	LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
P18	mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン 標的タンパク質
P18	SNPs	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
P22	ARA	Antiresorptive Agent ※骨吸収抑制薬(anti-resorptive agent; ARA) = ビスホスホネート+デノスマブ	骨吸収抑制薬
P35	SSI	Surgical site infection	手術部位感染
P42	PP	Position Paper	ポジションペーパー