

## 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死

信州大学医学部歯科口腔外科学教室

酒井 洋徳

## I はじめに

2003年にビスホスホネートでの治療を受けているがん患者、あるいは骨粗鬆症患者に難治性の顎骨壊死が発症することが報告され、これはビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) と呼ばれるようになった。その後、がんの骨転移や骨粗鬆症などの骨病変に対し、分子標的治療薬であるデノスマブが用いられるようになり、顎骨壊死は発生しないと期待されたが、BRONJ とほぼ同頻度の顎骨壊死が確認され、デノスマブ関連顎骨壊死 (Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw, DRONJ) と呼ばれるようになった。これらのように破骨細胞をターゲットにした治療薬の使用により発症する顎骨壊死は、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (Anti-resorptive agents-related Osteonecrosis of the Jaw, ARONJ) と呼ばれる。本邦では、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死: ARONJ の呼び名が一般的だが、米国口腔顎顔面外科学会 (AAOMS) では、血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬などの使用によっても顎骨壊死が発症する事から薬剤関連顎骨壊死 (medication-

related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) と呼称している。

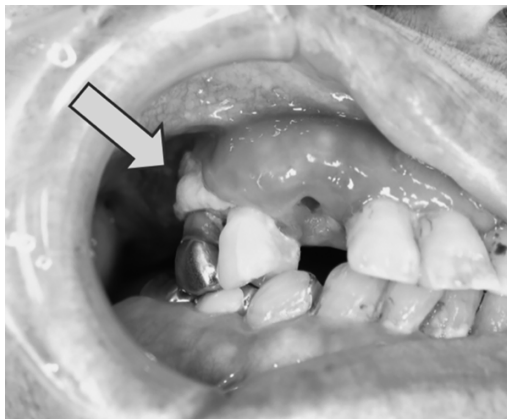
我が国では日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会, 日本歯科放射線学会, 日本歯周病学会, 日本口腔外科学会, 日本臨床口腔病理学会の6学会の共同のもと、顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016<sup>1)</sup>が作成されている。本稿ではその内容も踏まえ、最近の治療法ならびに長野県の現状と課題に言及する。

## II ARONJ の診断基準

以下の①から③を認めた場合に ARONJ と診断する。

- ① ビスホスホネート (以下 BP) またはデノスマブによる治療歴がある。
- ② 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移では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出来る骨を8週間以上認める (ただしステージ0に対してはこの基準は適用されない) (図1)。

ARONJ の発症には、骨吸収抑制薬による破骨細胞



Case 1 80代 女性 Stage 2



Case 2 70代 男性 Stage 3

図1 ARONJ の実際

表1 ARONJの病期

	病期	症例数
Stage 0	明らかな骨露出 / 骨壊死は認めないが、非特異的な所見、症状がある	5
Stage 1	無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	70
Stage 2	感染を伴う骨露出、骨壊死、疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合がある	131
Stage 3	疼痛、感染を伴う骨露出、骨壊死で、以下のいずれかを伴うもの：病的骨折、外歯瘻、下顎下縁にいたる骨融解	38

近藤ら<sup>2)</sup>より引用

表2 ARONJの病期別治療方法

	ARONJの治療方法
stage 0・1	抗菌性洗口剤使用・局所洗浄・局所への抗菌薬投与
stage 2	抗菌性洗口剤 / 抗菌薬の併用 難治例：複数 / 長期 / 連続静注抗菌薬投与・腐骨除去死骨搔爬・顎骨切除
stage 3	腐骨除去・壊死骨搔爬・感染源となる骨露出の除去・壊死骨内の抜歯 病変が広範囲に及ぶ場合は顎骨の辺縁切除 / 区域切除 栄養補助剤や静脈栄養などの栄養管理

米田ら<sup>1)</sup>より改変引用

活性の抑制と、それに伴う骨リモデリングの抑制・口腔細菌の感染性増加・血管新生作用の抑制作用など様々な因子が絡み合い、関与していると考えられている。

### Ⅲ ARONJの発生頻度

近藤ら<sup>2)</sup>は、2013-2016年の4年間に於いて、長野県内の20病院の歯科口腔外科にて244例のARONJ患者を経験したと報告している。発生頻度を薬剤の売り上げ量から推測したところ、この期間に経口BP製剤を内服していた患者は93,100名、RANKL阻害剤を使用していた患者は5,453名と推定された（静注のBP製剤は推定不可）。この使用患者数から発生頻度を計算すると、経口BP製剤で0.1%、RANKL阻害剤では0.9%であった。一般的には静注BP製剤で0.017-6.7%、経口BP製剤で0.004%、RANKL阻害剤では0.04-1.9%との報告<sup>3)</sup>があるが、長野県では経口BP製剤使用患者において発症頻度が高い傾向を認めた。

### Ⅳ ARONJ病期（表1）

長野県の症例ではStage 2以上が約70%を占めていた。またStage 0は少数であったが、そのうち半数は骨壊死に進展しないとの報告<sup>1)</sup>もあり、過剰診断には

留意する必要がある。

### Ⅴ ARONJの治療法（表2）

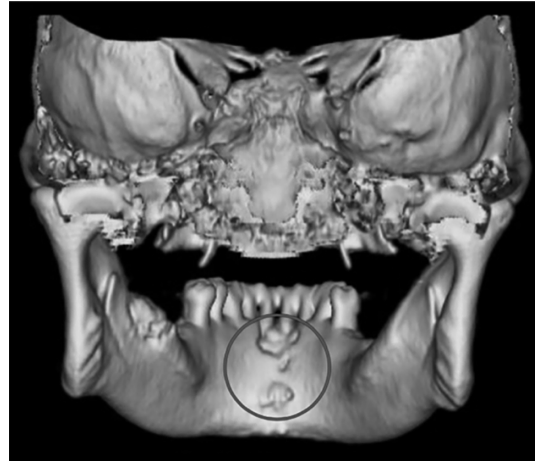
Watanabeら<sup>4)</sup>は、Stage 2、3での手術療法は、手術をしない場合より治癒・改善させる割合が高く、腐骨分離をしない場合は、全身状態さえ許容すれば、保存的な手術より広範囲な手術（図2）の方が有用であると報告している。また、ポジションペーパー2016の治療法では言及されていないが、HBO（hyperbaric oxygen）が治療に有用であり、特にStage 2の場合に手術療法と併用することにより有用であると報告している。

薬物療法に関してPoxleitnerら<sup>5)</sup>は、病変部から同定される偏性嫌気性菌に対してペニシリンGで効果を得るためには、より高濃度での投与が必要であるため、手術療法の際は、偏性嫌気性菌をターゲットにしたメトロニダゾールの併用投与を行っているとの報告している。また、保存的な治療としての抗菌薬の長期投与は効果が懐疑的であるとも述べている。

長野県では保存的治療（局所洗浄・抗菌薬投与）で経過をみている症例が多く、手術例が少ないのが現状である。Stage 2以上の症例が約70%認めることより、外科的治療の適応の見極めが重要となると考えられる。



Case 3 70代 男性 Stage 2



○ ARONJ 部



図2 ARONJ 部の下顎骨辺縁切除プレートにて下顎骨補強後

\*長野市民病院より画像提供

## VI ARONJの予防法

骨吸収抑制剤の投与を行う場合、ARONJ 発症の予防として最も重要なことは、顎骨の細菌感染巣を可及的に少なくすることである。薬剤投与中の抜歯等の歯科外科処置が ARONJ の原因と言われてきたが、外科侵襲そのものよりも抜歯等の原因となる感染巣が ARONJ の発症に深く関連していると考えられている。しかしながら、薬剤投与中の抜歯等の歯科外科処置は、薬剤投与のない場合より ARONJ 発症リスクが高くなることは事実であり、薬剤投与前に必要な抜歯等により、顎骨の感染巣をコントロールしておくことが必要である。薬剤投与前から積極的な菌性感染巣の管理と口腔ケアをすることにより、薬剤投与を受ける患者の QOL の向上が期待できる。

## VII おわりに

世界では、骨吸収抑制剤が約 1 億9,000万人に投与されている。WHO の報告で2030年には65歳以上の人口が20%以上になると言われ、今後の使用量の増加が予想される。日本ではすでに65歳以上の人口が総人口の30%を超え、35%に迫ろうとしている。骨粗鬆症患者、がん患者も増加することが容易に予想され、それに伴い骨吸収抑制剤の使用量も増えることが確実である。世界的にみて本邦の医療は先進的であるが、ARONJ 大国とならるように、薬剤投与医師と歯科医師の連携をより緊密にし、投与前からの口腔ケア介入と、発症した場合に病変を拡大させないための、外科処置を含めた適切な治療方法の選択が肝要となる。

## 文 献

- 1) 米田俊之, 他: 顎骨壊死検討委員会: 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のポジション

## 最新のトピックス

ペーパー2016 ([https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position\\_paper2016.pdf](https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf))

- 2) 近藤英司, 他 : 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の頻度および発症要因に関する検討—長野県内20病院における発症例の検討—. 診断と治療 107 : 121, 2019
  - 3) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61 : 1115-1117, 2003
  - 4) Watanabe T, et al : Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw : A subgroup analysis by disease stage. PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244859> January 4, 2021
  - 5) Poxleitner P, et al : Concentration of Penicillin G in Jawbone Affected by Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis Following a Single Preoperative Dose. Antibiotics 10,17. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10010017>, 2021
-