

県医よろずQ & A

Q 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw) の概念、診断、治療について教えてください。(T生)

日本歯科大学新潟病院 口腔外科
小林 英三郎

A

概念

2003年に Marx¹⁾ は、高用量の経静脈ビスホスホネート製剤 (以下 BP 製剤) 使用患者で難治性の顎骨壊死が発症することを初めて報告し、Taylor²⁾ は抗 RANKL 抗体であるデノスマブ製剤 (以下 Dmab 製剤) 投与患者でも顎骨壊死が起こることを発表した。さらにその後、米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) は血管新生阻害薬による顎骨壊死を報告³⁾ し、medication-related osteonecrosis of the jaw と記載している。用語に関して、原因となる薬剤によって名称が変化してきた

経緯があるが、現在は MRONJ として全世界的に使用されている。

使用される薬剤については、骨粗鬆症での治療量は「低用量」、悪性腫瘍での治療量は「高用量」と分類されている (本邦2023年ポジションペーパー: 以下本邦 PP2023)⁴⁾。低用量では顎骨壊死の発生頻度が0.01～0.05%と低リスクで³⁾ 歯科治療も比較的的安全に行えるが、高用量では顎骨壊死の発生頻度が0.4～18%とリスクが上昇するため³⁾、歯科治療時に主治医との緊密な連携が必要であり、予防的歯科介入が基本であると考えられる。また骨形成促進作用と骨吸収抑制作用のデュアルエフェクトを有する抗スクレロチン抗体のロモソズ

ステージ1

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2

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3

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を認める。

- ・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出 / 骨壊死
- ・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出 / 骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成
- ・病的骨折や口腔外瘻孔

潜在性・非骨露出型病変 (いわゆるステージ0)

臨床的に骨壊死の確証はないが、以下のような非特異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と区別のつかない歯痛
- ・顎の鈍い骨痛、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

図1 MRONJ のステージ分類

1.薬剤関連因子

ビスホスホネートおよびデノスマブ
 (投与量：高用量>低用量、累積投与量)
 抗スクレロシン抗体製剤 ロモソスマブ
 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

2.局所因子

歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎、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

3.全身的因子

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

4.遺伝的要因

VEGF 遺伝子、RBMS3 遺伝子、SIRT1 遺伝子の SNPs

岸本裕充ら、薬剤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 2023

図2 MRONJ 発生のリスクファクター

マブでも顎骨壊死が報告されており、顎骨壊死に関連する薬剤およびその服薬形態は多様化してきている。

診断

診断基準は、①BP 製剤や Dmab 製剤による治療歴がある。②8 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。の3項目を満たした場合にMRONJと診断される。MRONJのステージ分類を図1に示す。

画像診断は、MRONJの診断および治療方針に重要な役割を果たす。単純X線検査、パノラマX線検査、CT検査、MRI検査、核医学検査（骨シンチグラフィ）が有用で、それぞれの結果を複合的に評価して診断、治療方針を決定している。

リスク因子

MRONJ発症に関わるリスク因子を図2に示す。骨吸収抑制薬の投与を受けている患者は、薬剤関連因子や局所因子、全身因子、遺伝的要因が

加わるとMRONJの発症リスクが高くなることが報告されており⁵⁾、リスク因子が複数重なった場合は特に注意が必要である。

局所因子について本邦PP2016では、抜歯などの骨への侵襲的歯科治療がリスクの第1になっていた。そのため歯科治療において、基本的に侵襲的治療をできるだけ避けることを推奨していたため、本来抜歯すべきである歯の抜歯が行われず、その結果MRONJを生じる患者が増加した。データの蓄積により口腔内の感染性疾患により発症リスクが高くなることが判明し⁶⁾、本邦PP2023⁴⁾でも局所因子として歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎などの感染性疾患がリスクの第1となり、顎骨に明らかな感染源が存在する場合は、それ自身がMRONJ発症リスクを引き上げているため抜歯を前向きに検討すべきとしている。

治療

治療法には、保存治療と外科治療に大別され、保存治療は洗浄や消炎などを中心に行う方法で、外科治療は顎骨壊死部分を切除する方法である。近年外科治療の有用性の報告が散見され、AAOMS2022⁷⁾および本邦PP2023⁴⁾では、ステージ1から積極的な外科治療を勧めている。我々の

施設では、患者の全身状態、基礎疾患、がんの状態、生命予後、術後のQOLなどを考慮し、有益性が上回ると判断した場合に外科治療を選択している。また外科治療により顎骨切除した場合、少なからず摂食・嚥下・発音などの機能に障害が出るため、術後の機能回復を含めて多職種連携による治療を行なっている。

今後

MRONJ患者の動向は年々増加しており、今後とも増加することが予想される。Mucke⁸⁾らは、骨転移を伴う前立腺がん患者において治療前に適切な歯科治療を介入すると、顎骨壊死発症リスクが2.5倍減少すると報告している。治療開始前からの歯科スクリーニングや適切な歯科治療の介入が重要と考え、処方される先生には治療開始前に歯科スクリーニングを勧めて頂きたいと存じます。今後も医師と歯科医師、また薬剤師間の密接な協力関係を継続し、MRONJ患者を少しでも減らすべく努力していきたいと考えておりますのでどうぞよろしくお願い申し上げます。

文献

- 1) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 : 1115-1117.
- 2) Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD : Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010 ; 48 : 221-223.
- 3) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 ; 72 : 1938-1956.
- 4) 日本口腔外科学会. “薬剤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 2023”. 〈https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf〉. (閲覧2023年7月17日)
- 5) AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, et al : Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) : A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dental J* 2022 ; 34 : 202-210.
- 6) Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, et al : Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Scientific Reports* 2021 ; 11 : 17226.
- 7) Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022 ; 80 : 920-943.
- 8) Mucke T, Deppe H, Hein J, et al : Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016 ; 44 : 1689.