

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) について

大分大学医学部附属病院歯科口腔外科
教授 河野憲司



1. はじめに

薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of jaw, MRONJ) はもともとビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BP-related osteonecrosis of jaw, BRONJ) と呼ばれていた疾患である。2003年にMarxらがビスフォスフォネート製剤投与患者の顎骨壊死症例を報告し、BRONJという名が一般化した。2012年以降になると、BP製剤と同じような骨吸収阻害作用をもつランマーク (一般名デノスマブ) や血管新生阻害作用をもつアバスチン (一般名ベバシツマブ) など、BP製剤以外の薬剤でも顎骨壊死の発症が報告され、2014年に米国口腔顎顔面外科学会 (AAOMS) はMRONJという疾患名に変更した。他の名称として、骨吸収阻害薬関連顎骨壊死 (antiresorptive agent-induced osteonecrosis of jaw, ARONJ) などがある。この稿ではMRONJ/BRONJについて国内外の学術団体から見解を過去にさかのぼって振り返り、さらにわが国での最近のMRONJ/BRONJに関する議論の内容を解説したい。

2. 国内外の学術団体のMRONJ/BRONJに関するポジションペーパー

MRONJ/BRONJについては、これまでにオーストラリア・ニュージーランド骨代謝学会のポジションペーパー、AAOMSのポジションペーパー、米国歯科医学会のアドヴァイザリーステートメント、米国骨代謝学会からのリコメンデーションペーパーなどが提出されている。その概略を表1にまとめた。このうち最も有名なものはAAOMSのポジションペーパーで、2007年に公表されたのち、2009年と2014年にupdateされている。わ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、日本口腔外科学会の5学会がBP関連顎骨壊死に対するポジションペーパーを2010年に発表した (いわゆる“5学会のポジションペーパー”)。

それらの内容を見てみると、ほとんどのポジションペーパーがBRONJの定義をAAOMSに従って、BP製剤による治療の既往があること、8週間以上の顎顔面領域の骨露出、顎骨への放射線治療の既往がないことの3つを満たすもの、としている。

そこでAAOMSのポジションペーパーの2007年初版とその後のupdate版の違いを見てみると、2014年版でBP投与患者の外科処置の際のBP休薬基準と休薬期間が変更された。図1に示すように、BP休薬が必要なケースとして、BP内服期間が3年間以上から4年間以上に修正された。また休薬期間は3ヶ月間から2ヶ月間と短縮され、休薬条件が軽くなっている。2007年のポジションペーパーの中で述べられているが、「3年間以上の内服」、「3ヶ月間の休薬」には科学的根拠がなく、臨床経験や過去の報告症例に基づいて設定されたものである。AAOMSは長期間BP内服患者に対する抜歯時の対応をやや重く設定しすぎたようである。

表1 国内外の学術団体から発表されたBRONJ/MRONJに関する見解

発表団体	見解を報告した雑誌	見解の形式	BRONJの定義	拔牙などの顎骨の外科処置での対応		備考1	備考2
				骨粗鬆症患者 (BP内服) ^{b)}	骨骨転移患者 (BP静脈内注射) ^{c)}		
オーストラリア・ニュージーランド骨代謝学会以下5団体	Australian Family Physician 35, 2006	ポジショナー	6週間以上の骨露出 (明確な定義なし)。	拔牙など顎骨の外科処置は避けるべきである。	拔牙が必要ならば、抗菌薬予防投与、非侵襲的な拔牙手技、釘の完全閉鎖が必要。		
米国口腔顎顔面外科学会 (A A O M S)	J Oral Maxillofac Surg 65, 2007	ポジショナー	1) BP製剤による治療の既往。 2) 8週間以上の顎顔面領域の骨露出。 3) 顎骨への放射線治療の既往なし。	<3年間のBP内服では、内服継続下に可能。<3年間の内服+危険因子ありでは、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置。 ≥3年間の内服も、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置。	投与期間に関係なく避けることを推奨。修復困難な歯牙は残根状態で拔牙しない。	骨粗鬆症に対する年1回BP静脈内注射のBRONJリスクについては検討中とコメント。	
	J Oral Maxillofac Surg 67, 2009	ポジショナー 2007update	上覧のまま変更なし。	上覧のまま変更なし。	上覧のまま変更なし。	病期0～病期3の4つの病期を定義。 病期0は腐骨形成がないが疼痛やX線的变化が見られる状態。	年1回BP静脈内注射でBRONJリスクは上がらないと記載。
	J Oral Maxillofac Surg 72, 2014	ポジショナー 2014update	上覧のまま変更なし。	<4年間のBP内服では、内服継続下に拔牙など外科処置は可能。<4年間の内服+危険因子ありでは、可能ならば少なくとも2ヶ月間の休薬後に外科処置。 ≥4年間の内服も、可能ならば少なくとも2ヶ月間の休薬後に外科処置。	上覧のまま変更なし。	BRONJから 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) と疾患名を変更 ^{d)} 。	年1回BP静脈内注射では顎骨壊死のリスクは非常に低いとコメント。しかし拔牙の際の休薬の要否などについては記載なし。

表1 国内外の学術団体から発表されたBRONJ/MRONJに関する見解(つづき)

発表団体	見解を報告した雑誌	見解の形式	BRONJの定義	拔牙などの顎骨の外科処置での対応		備考1	備考2
				骨粗鬆症患者(BP内服) ^{b)}	癌骨転移患者(BP静脈内注射) ^{c)}		
米国歯科医学会 (ADA)	JADA 137, 2006. JADA 139, 2008.	アドヴァイザリーステートメント	アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の定義に従う。	侵襲の小さな外科処置と創閉鎖、創が治癒するまでクロロヘキシジンによる含嗽を推奨。 抗菌薬投与は外科処置の内容によって決める。	コメントなし。	歯科治療の際のBP休薬を推奨するコメントなし。	抗菌薬予防投与がBRONJのリスクを軽減するという根拠はないとコメント。
	JADA 142, 2011	アドヴァイザリーステートメント	アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の定義に従う。	侵襲の小さな処置と創閉鎖、創が治癒するまでクロロヘキシジンによる含嗽。	コメントなし。	骨吸収抑制剤関連顎骨壊死 (ARONJ) の疾患名を提唱^{a)}。	外科処置の1日前から3～7日後までの抗菌薬投与がARONJリスクを下げるという報告を紹介。
米国骨代謝学会	J Bone Miner Res 22, 2007	リコメンデーションペーパー	アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の定義に従う。	拔牙などの外科処置の際の休薬の必要性のコメントなし。	拔牙は避けるべき。ただし動揺歯の脱落による誤嚥の危険がある場合は抜去可。	拔牙など外科処置前のBP休薬が顎骨壊死を減らすというデータはないとコメント。	休薬による合併症(大腿骨頸部骨折など)への注意を強調。
	J Bone Miner Metab 28, 2010. 和文簡略版2010年, 同改定版2011年, 同改定追補版2012年	ポジションペーパー	アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の定義に従う。	<3年間のBP内服では、内服継続下に可能。<3年間の内服+危険因子ありでは、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置。 ≥3年間の内服も、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置。	拔牙などの顎骨の侵襲的外科処置は避ける。	基本的にアメリカ口腔顎顔面学会の2007年ポジションペーパーと同じ内容。	

a) 現在ではBP製剤以外にも、ランマーク(一般名デノスマブ)などの骨吸収抑制薬やアバスタチン(一般名ベバシツマブ)などの血管新生抑制薬が顎骨壊死を生じることが報告され、**薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of jaw: MRONJ)** や**骨吸収抑制剤関連顎骨壊死 (antiresorptive agent-induced osteonecrosis of jaw: ARONJ)** という疾患名が使われる。

b) 最近ではBP内服以外に、年1回のBP(ゾメタ)静脈内注射や6ヶ月毎のプラリア皮下注(一般名デノスマブ)も行われる。

c) 最近では月1回のBP(ゾメタ)静脈内注射以外に、月1回のランマーク皮下注(一般名デノスマブ)も行われる。

表1を見てわかるように、AAOMS以外の学術団体の多くはBP内服患者での顎骨壊死のリスクは低いとの見解から、拔牙時の休薬を推奨していない。欧州諸国からの論文を見ても、BP内服と顎骨壊死の間に強い関連性を肯定する意見は少なく、拔牙時の休薬を推奨するものは見られない(国際学会に参加した際に、ヨーロッパやカナダの口腔外科医にBP内服患者の拔牙時に休薬するかと尋ねても、いつも答えはNo!である)。ただわが国の“5学会のポジションペーパー”だけはAAOMSのポジションペーパー(2007年版、2009年版)とほぼ同じ内容であり、3年間以上のBP内服患者で休薬を勧めている(日本口腔外科学会からも2008年に「ビスフォスフォネート系薬剤と顎骨壊死～臨床動態と治療ガイドライン2008～」を提出しているが、内容はAAOMSのポジションペーパーと同じである)。十分に調査したわけではないが、米国と日本以外の国のガイドラインで、長期間BP内服患者の拔牙時にBP休薬を推奨しているものは見つけていない。

なお癌骨転移に対する治療として月1回のBP(ゾメタ)静脈内注射を受けている患者では、いずれの学会も、顎骨壊死のリスクが高いために拔牙を避けるように提言している。最近では癌の骨転移患者ではランマーク皮下注が行われるが、こちらについても同様の注意が必要である。

図1 米国口腔顎顔面外科学会による顎骨への外科処置の際のBP休薬に関する提言

2007年、2009年のポジションペーパー

- ・ 3年間未満のBP内服では、内服継続下に拔牙など顎骨への外科処置は可能。
- ・ 3年間未満の内服で危険因子*がある場合は、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置を行う。
- ・ 3年間以上の内服の場合は、可能ならば少なくとも3ヶ月間の休薬後に外科処置。



2014年のポジションペーパー

- ・ 4年間未満のBP内服では、内服継続下に拔牙など顎骨への外科処置は可能。
- ・ 4年間未満の内服で危険因子*がある場合は、可能ならば少なくとも2ヶ月間の休薬後に外科処置を行う。
- ・ 4年間以上の内服の場合は、可能ならば少なくとも2ヶ月間の休薬後に外科処置。

*危険因子：ステロイド療法、糖尿病、喫煙、飲酒、口腔衛生不良、化学療法など多数あり。

3. 最近のMRONJ/BRONJ治療に関する議論について

MRONJ/BRONJの病期は4段階に分けられ、それぞれの病期の治療法が提案されている(表2)。壊死骨除去や顎骨切除などの積極的な外科処置が適応されるのはStage 3のみであり、Stage 0～Stage 2は洗浄と抗菌薬投与による保存的治療が主体である。

実際にわれわれがMRONJ/BRONJ患者の治療を行う場合、例えばStage 1の患者では骨露出部を週に2～3回洗浄しながら、あわせてBP内服の休薬の可否を医科主治医に相談し、可能であればしばらく休薬してもらっている。腐骨の範囲が小さい症例では、BP休薬後3ヶ月ほど経つと腐骨自然分離を生じてBRONJが治癒することをしばしば経験する(この現象はBP休薬により骨再生能が回復したことを示しているものと考えるが、拔牙時のBP休薬期間が3ヶ月間とされていることは、あながち根拠がないわけではないようだ)。

次にStage 2の場合は、抗菌薬投与でうまく消炎できればいいのだが、多くの症例で消炎と炎症再燃が繰り返される。その結果、炎症は次第に拡大してゆき、皮膚瘻孔や病的骨折を生じてStage 3へ進行することがしばしばである。そこでStage 2の段階で早めに外科処置を適応した方がよいのではないかとというのが、現在のMRONJ/BRONJ治療の議論のひとつである。

この点に関するわれわれの方針は、Stage 2 症例では外科処置を前提としてBP休薬を依頼し、消炎処置を行いながら3ヶ月間待った後に腐骨除去などの外科処置を行う、というものである。外科処置では腐骨を含めてその周囲の骨感染部を完全に除去し、口腔粘膜を縫合にて完全閉鎖する。同様の積極的な外科処置を推奨する報告は海外論文に多くみられるし、わが国の口腔外科関連の学会でもStage 2 に対する外科処置の適応を肯定する意見が増えている。

その他のMRONJ/BRONJ治療の議論としては、高気圧酸素療法のような保存的処置の有効性、顎骨切除後の遊離骨皮弁による再建の適否などが挙げられている。

表2 BRONJの病期と治療法（“5学会のポジションペーパー”の表を簡略化）

病期	症状	治療法	
Stage 0	骨露出/骨壊死なし。 オトガイ部知覚異常、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あり。	抗菌性洗口剤。 瘻孔や歯周ポケットの洗浄。	保存的療法
Stage 1	骨露出/骨壊死を認めるが無症状。 単純X線写真で骨溶解あり。		
Stage 2	骨露出/骨壊死を認める。 痛み、排膿あり。 単純X線写真で骨溶解あり。	抗菌性洗口剤と抗菌薬投与。	
Stage 3	Stage 2に加えて、 皮膚瘻孔、遊離腐骨あり。 単純X線写真で進行性骨溶解あり。	正常骨を露出させない最小限の壊死骨搔爬は、壊死骨内の歯の抜歯。 広範囲例では顎骨辺縁切除、区域切除。	外科的療法

4. 終わりに

MRONJ/BRONJについて最近の動向を簡単に述べましたが、いろいろな報告を見ているうちに、長期間BP内服患者の抜歯ではBP休薬は必要ないのかもしれないという気がしてきます。しかしきちんとした科学的証拠もなしにBP休薬不要と結論づけるわけにはいきません。ここは学会主導の大規模な研究が必要です。また外国論文がBP内服患者の顎骨壊死リスクは小さいと主張しても、欧米人と日本人ではリスクの大きさに人種差があるのかもしれないかもしれません。以前に行われた学会で韓国人の口腔外科医が、「韓国人の顎骨壊死リスクは欧米人より大きいようだ」と、コメントしたのを覚えています。

現時点では、当科は“5学会のポジションペーパー”の2012年改訂版 (<http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bronjpositionpaper2012.pdf>) に従って抜歯時には必要があればBP休薬を考えます。ここでBP休薬ができるのは骨粗鬆症の進行度が低い場合であり、休薬の可否を判断するのは医科主治医です。歯科医師が自分の判断で直接患者に休薬を指示してはいけません。ある報告では、「BP製剤を2年間使用し3ヶ月休薬すると、大腿骨近位部骨折リスクは有意に1.2倍になり、9ヶ月を超えて休薬すると有意に3.1倍になる」ことが示されています (Curtis et al. Osteoporos Int 19, 2008)。

また長期間のBP内服で非定型大腿骨骨折(大腿骨転子下および骨幹部の骨折)を生じるリスクが高くなることがわかっており、2015年の骨粗鬆症ガイドラインではBP内服開始後3～5年で骨折リスクを評価し、リスクが小さい場合はBP内服を中止することが提案されています。

MRONJ/BRONJは一旦生じると治療の難しい厄介な病気です。抜歯などの侵襲的外科処置がなくても、不良な口腔衛生状態、慢性の歯性炎症の存在だけでも生じます。従ってBP内服患者の歯科治療は、必要に応じて医科主治医と連携をとりながら慎重に進めることが大切です。同時に、骨粗鬆症治療の動向に関心を持っておくことは医師との連携の上で役立ちます。