

B. 医療関係者の皆様へ

1. MRONJ の概要

2003 年ビスホスホネート製剤 (BP) と関連する顎骨壊死が初めて報告された。¹⁾ 2007 年に米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: AAOMS) より BP 関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: BRONJ) に関するポジションペーパー (PP) が発行され²⁾、2022 年に最新版³⁾ が出版されている (AAOMS 2022)。本邦での BRONJ に関する PP は 2010 年に作成され⁴⁾、その後 BP とは異なる機序で同じ骨吸収抑制作用を有する抗 RANKL 抗体製剤 (デノスマブ、Dmab) においても顎骨壊死を発症するリスクがあることから、名称を Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws: ARONJ と変更し、2016 年に改訂された⁵⁾ (PP 2016)。2023 年の PP 最新版⁶⁾ (PP 2023) では BP や Dmab 以外に血管新生阻害薬や免疫抑制薬などとの併用で顎骨壊死が発症することから、様々な骨修飾作用を有する薬剤に関連する顎骨疾患という位置づけで薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaws: MRONJ) の呼称を用いている。

これらの PP により、MRONJ の疾患概念は、医療関係者ならびに患者へと浸透し、発症予防および早期診断・早期治療の重要性は広く認識されるようになった。しかし、日本口腔外科学会の疾患調査ではその発症数は 2017 年は 4950 例、2021 年は 7077 例と増加している。とくに本邦では骨粗鬆症に対する低用量の骨吸収抑制薬に由来する MRONJ が半数以上を占めていると考えられる⁶⁾。

(1) 定義

下記の 3 項目を満たした場合に MRONJ と診断する。

- ① BP や Dmab 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はない。

ただし、本邦 PP 2023⁶⁾ では 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を認める場合には MRONJ と診断できるとしている。

(2) 臨床症状とステージング

骨露出は歯周病や根尖病変、義歯性潰瘍、抜歯後に続発するものが主体であるが、下顎隆起や顎舌骨筋線後方の粘膜の菲薄な部位に自然発症する骨露出もある。急性症状の有無ならびに病変の範囲によってステージ 1 から 3 まで分類される（表 1）。各ステージの代表的な画像所見を写真 4~7 に示す。

AAOMS 2022³⁾ や本邦 PP 2016⁵⁾ では、骨露出を認めないものの、顎骨骨髓炎・顎骨壊死様の臨床症状を呈する症例をステージ 0 として記載されている（表 2）が、これらの症例の半数で改善を認めることから、本邦 PP 2023⁶⁾ では「分類」としては残すが、MRONJ の診断・統計から除外した。

表 1（文献 6 より作成）

MRONJ の臨床症状とステージング	
ステージ	臨床症状
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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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



写真4：ステージ1 無症状で感染を伴わない骨露出を認める。
(80歳、男性、前立腺癌の骨転移に対するゾレドロン酸の投与歴あり)

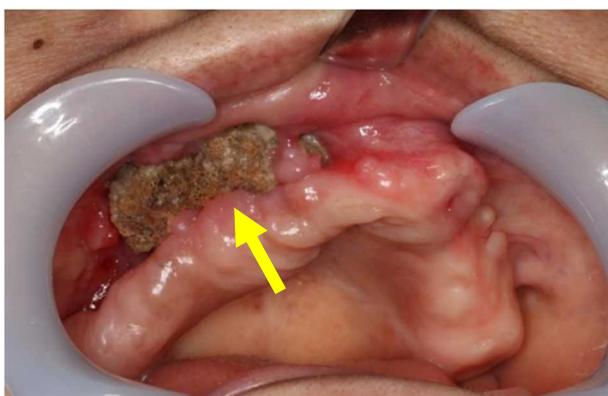


写真5：ステージ2 感染・炎症を伴う骨露出を認める。
(67歳、女性、乳癌の骨転移に対してゾレドロン酸投与歴あり)



写真6：ステージ3 下顎下縁に至る骨壊死を認める（矢印）。
(69歳、男性、前立腺癌の骨転移に対するゾレドロン酸投与歴あり)



写真7：ステージ3 口腔外瘻孔を認める。

(61歳、女性、乳癌の骨転移に対してゾレドロン酸投与歴あり)

表2 (文献6より作成)

潜在性・非骨露出型病変 (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。	
<p>症状の例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、顎関節部までの放散痛 ・ 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 	
<p>臨床所見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の動揺 ・ 口腔内あるいは口腔外の腫脹 	
<p>* 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。</p> <p>* 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・統計から外された。ステージ 0 の約半数が治癒する一方で、約半数が MRONJ に進展することから十分な経過観察が必要である。</p>	

(3) 画像診断

MRONJが他の顎骨骨髓炎や顎骨壊死と異なる画像所見は現時点では報告されておらず、これは病理組織学的所見も同様である。従って、多くの臨床情報をもとにして総合的に診断し、ステージを決定すべきである。

日常診療で用いる口内法 X 線画像は、歯根膜腔や歯槽硬線、局所の骨融解・骨硬化の評価に有効な検査法である。また、パノラマ X 線画像は、一般的な顎骨骨髓炎でもみられる骨融解像、骨硬化像、虫食い像などが認められ(写真 8)、腐骨が確認される場合もある。パノラマ X 線画像は下顎管や上顎洞底等の広範囲な評価が可能であるが、種々の障害陰影や拡大率の不均一があり、頬舌的情報が CT より劣るとされている。

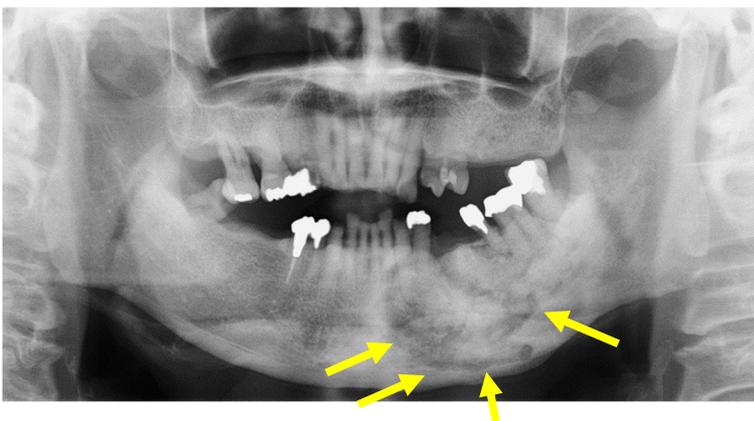


写真 8 : パノラマ X 線画像 ; 左側下顎骨体部に一部腐骨分離を伴う、骨融解像を認める (矢印)。

(75 歳、女性、乳癌骨転移にてゾレドロン酸投与歴あり)

(文献 7 より引用)

CT は顎骨の皮質骨や海綿骨の初期変化を捉えることが可能であり、診断に有効である。骨融解や骨硬化、皮質骨の破壊、腐骨分離、抜歯窩の残存、骨膜反応、下顎管の肥厚、上顎洞底線の肥厚、上顎洞炎等を 3 次元的に評価可能であり(写真 9)、蜂窩織炎や瘻孔形成等の周囲軟組織変化も検出可能であるが、歯科用コーンビーム CT では軟組織の評価は困難であるため、注意されたい。

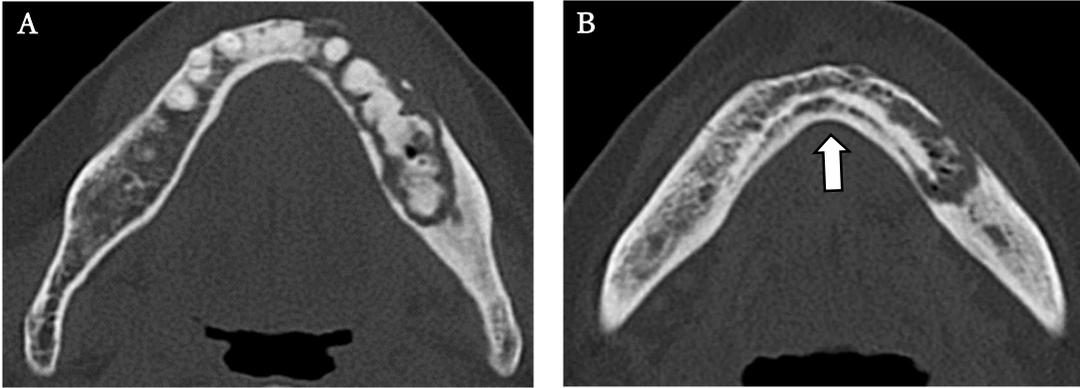


写真 9A : CT ; 左側下顎前歯部から臼歯部にかけて腐骨分離を認める。

(73 歳、女性、乳癌骨転移にてゾレドロン酸投与歴あり)

写真 9B : CT ; 下顎前歯部から左側臼歯部にかけて骨融解像を認め、舌側に骨膜反応と新生骨を認める (矢印)。

(60 歳、女性、乳癌骨転移にてゾレドロン酸投与歴あり)

(文献 7 より引用)

MRI は骨髄の炎症や周囲軟組織の炎症波及範囲の評価に優れている。MRONJ 初期では CT などの X 線画像で捉えられない場合があり、MRIT1 強調像で低信号、T2 強調像ならびに脂肪抑制像の STIR で高信号となる場合があり⁶⁾、早期診断に有用である (写真 10)。ただし、MRI では実際の病変よりも過小評価や過大評価となる報告もあり、CT や他の画像所見と併用すべきである。

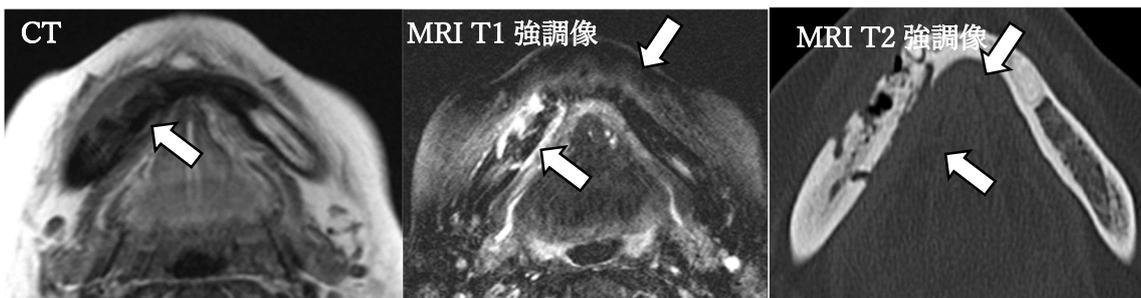


写真 10 : CT・MRI の比較 ; 左側下顎前歯部から右側臼歯部にかけて骨髄炎、骨壊死を認める。

CT では腐骨分離が右側下顎臼歯部に認められるが、MRI T1 強調像では骨壊死をきたした右側下顎臼歯部だけでなく、骨髄炎を発症している反対側の前歯部まで低信号を認め、T2 強調像では一部に高信号が認められる。

(60 歳、女性、乳癌骨転移にてゾレドロン酸投与歴あり)

(文献 7 より引用)

核医学検査として、 ^{99m}Tc 骨シンチグラフィーが骨病変に利用され、軟組織が混在するような骨壊死やその周囲の骨髄炎部分に集積することが知られている。骨シンチグラフィーでは、早期 MRONJ を検出できる場合があり⁶⁾、骨吸収抑制薬の使用患者では定期的に骨シンチグラフィーを行い、顎骨への集積を認めた際には歯科と連携を図ることも重要である（写真 11）。近年ではこれらの single photon emission CT（SPECT）画像を定量評価可能なソフトウェアも開発され、MRONJ 診断、ステージングへの応用、切除範囲の設定、消炎効果のモニタリングなどに利用されている⁶⁾（写真 12）。

また、 ^{18}F -FDG PET/CT による評価では、MRONJ の SUV（standardized uptake value）は他の顎骨骨髄炎と比較して高い傾向にあることが指摘され、高気圧酸素療法による治療効果判定にも有用であることが報告されている⁶⁾（写真 13）。



写真 11：骨シンチグラフィー；右側下顎臼歯部に集積を認める。

（70 歳、男性、骨粗鬆症にてアレドロン酸投与歴あり。右側下顎に軽度疼痛の既往があるものの、排膿や骨露出は認められなかった臨床的にはいわゆるステージ 0 の症例を骨シンチグラフィーにて検出できた。）

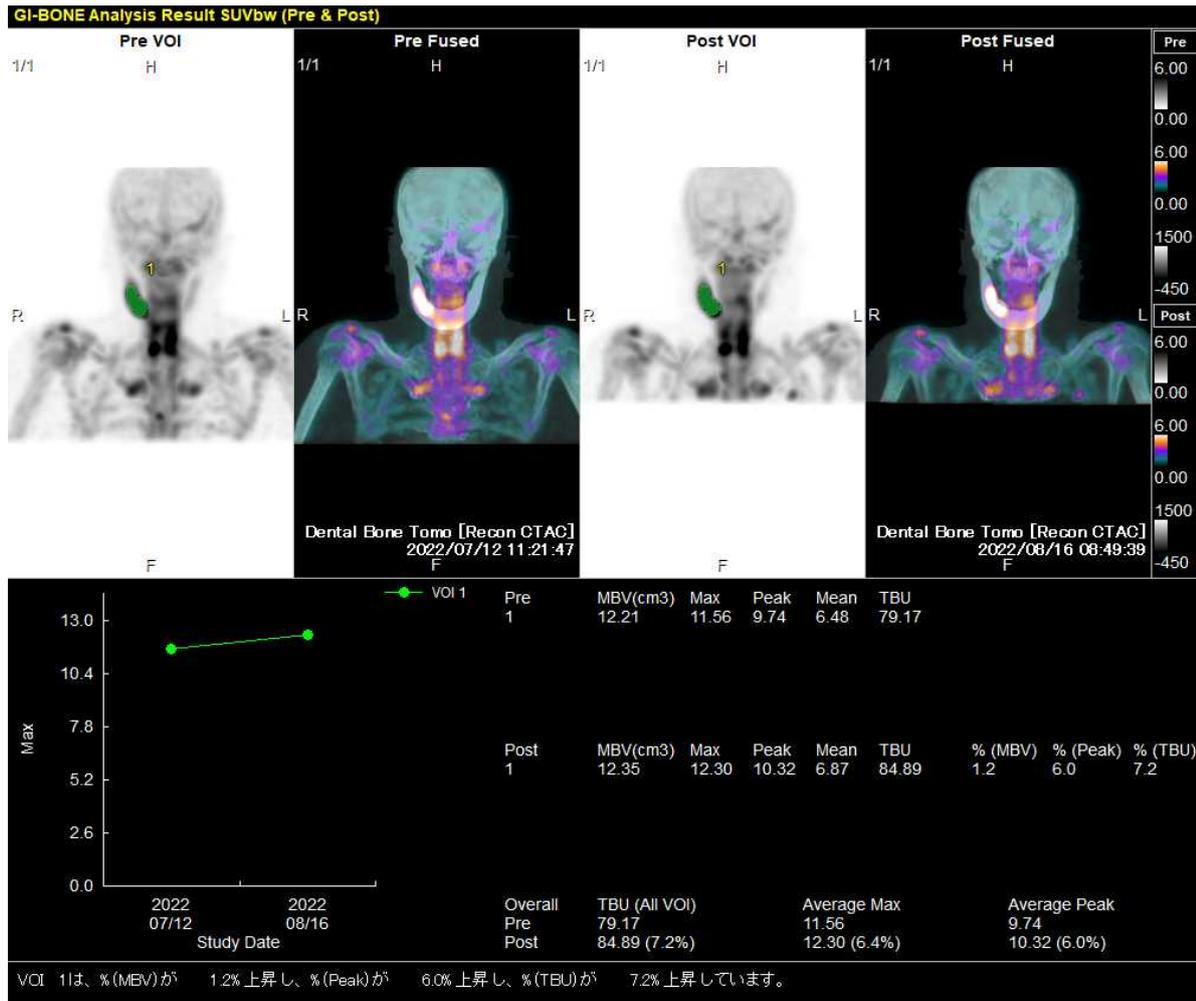


写真 12 : SPECT 画像とソフトウェアによる定量評価 (GI-BONE : 日本メジフィジックス社) ; 右側下顎への集積を SUV 変換し、集積の程度や変化を経時的に評価。本症例 (写真 11 と同一症例) では経過観察中に疼痛増悪と骨露出を認め、SPECT での SUV 値の上昇を認めたため、手術に移行した。

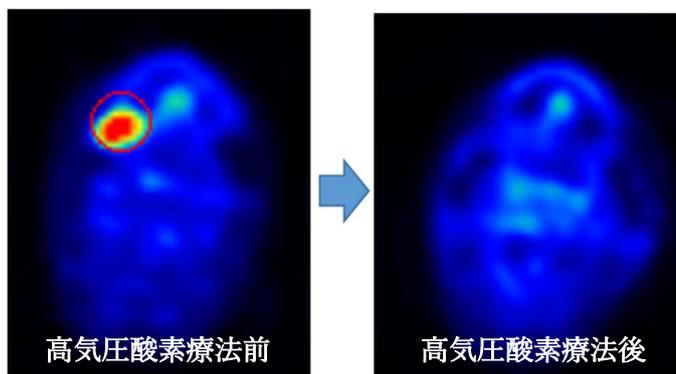


写真 13 : FDG-PET を用いた MRONJ の活動性の変化 (20 回の高気圧酸素療法前後で右側下顎への集積が SUV 値 5.63 から 1.79 と減少している)

(4) 発症機序

MRONJ 発症メカニズムの解明が基礎研究を通じて進められている。動物モデルを介した研究では顎骨への感染が MRONJ 発症に重要な役割を果たすことが明らかになり、グルココルチコイド、抗悪性腫瘍薬、糖尿病が動物モデルでも MRONJ 発症に相加相乗効果を示すことが明らかにされている⁶⁾。

MRONJ 発症に関するメカニズムとしては、BP や Dmab による破骨細胞の活性化阻害に伴う骨のリモデリング阻害が MRONJ 発症の中心的な役割を果たすことが示されている。さらに顎骨への炎症または感染が MRONJ の発症ならびに進展に影響を与え、BP による直接的な血管新生阻害作用に加え、骨吸収抑制薬と併用する血管新生阻害薬や抗悪性腫瘍薬などによる影響で骨への栄養供給が絶たれ、MRONJ 発症を促す可能性が示唆されている⁶⁾。

また、MRONJ の進展経路として、先述の如く骨吸収抑制薬によって、口腔内の感染病変が修飾され顎骨骨髓炎が誘発される他、感染を伴わずに無菌性・虚血性の顎骨壊死をきたす可能性が指摘されている⁶⁾。

MRONJ 発症に関わるリスク因子として、薬剤関連因子、局所因子、全身因子、遺伝的要因が報告されており（表 3）、特にこれらの因子が複数重なる場合には配慮する必要がある。

表 3 (文献 6 より作成)

MRONJ 発症に関わるリスク因子
<p>薬剤関連因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BP およびデノスマブ (投与量 ; 高容量>低用量、累積投与量) ・ 抗スクレロチン抗体製剤 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
<p>局所因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
<p>全身因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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<10 dg/dL) ・ 生活習慣 : 喫煙、飲酒、肥満
<p>遺伝的要因</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ VEGF 遺伝子、RBMS3 遺伝子、SIRT1 遺伝子の一塩基多型

2. MRONJ の発症頻度

原因と考えられる薬剤の使用量および使用期間を正確に把握することが難しいことなどの理由から、MRONJ の発生頻度を正確に評価することは困難である。多くの推定値が報告されているが、研究により大きな差があるのが現状である。臨床試験の結果は、十分な口腔衛生管理がなされている状況での発症率であるため、その発症率は実際より低いと考えられている。現在推定されている薬剤別・投与量別の MRONJ 発症頻度を以下に示す。

(1) BP 製剤

悪性腫瘍患者に対して行われた高用量投与に関して、AAOMS 2022³⁾では、累積リスクは5%未満で、非投与患者の2-10倍としている。日本における調査では、高用量で投与された患者の1.6-32.1%⁹⁻¹²⁾にMRONJが発生したとされており、1年間に10万人あたり1,609.2人であったと報告されている¹³⁾。一方、骨粗鬆症患者に対する低用量投与に関して、AAOMS 2022³⁾ではMRONJの発生頻度は0.02-0.05%であり、非投与患者の顎骨壊死(非薬剤関連)の発生頻度(0-0.02%)と同程度であると報告されている³⁾。日本の調査では、非薬剤関連の顎骨壊死の推定発症率が0.0004%であったのに対し、低用量でのMRONJ発症率は0.104%と報告されている^{3,11)}。日本のレセプトデータを基に行われた調査では、骨吸収抑制薬を投与された骨粗鬆症患者のMRONJの1年間の発症率は22.9人/10万人と報告されている¹⁴⁾。

(2) Dmab 製剤

悪性腫瘍で使われる高用量においては、MRONJの発症リスクはゾレドロン酸を投与されたがん患者とほぼ同等との見解が示されている。悪性腫瘍患者に対して行われた高用量投与に関して、海外の臨床試験やメタアナリシスの結果ではMRONJの発症率は1.7-1.8%であったと報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。観察研究の結果では5.7-33.3%との報告^{9,18-20)}がある。日本では、1年間の発症率は10万人あたり3,084.8人との報告がある¹³⁾。一方、骨粗鬆症患者におけるMRONJ

の1年間の発症率は、ONJ国際タスクフォースによると0 - 30.2/10万人⁸⁾とされている。また、国際共同臨床試験終了後の7年間の延長試験では、MRONJの1年間の発症率は5.2人/1万人と報告されている²¹⁾。日本では、第Ⅲ相臨床試験で0.2%²²⁾、コホート研究では0.133%¹¹⁾、1年間の発症率は10万人あたり124.7人との報告がある¹³⁾。

(3) 投与期間や投与間隔の影響

悪性腫瘍患者において、投与期間が長くなるとMRONJの発症率が増加するとの報告が多い。BP製剤2年間の治療でMRONJを発症した患者は1.6-4%であったのに対し、2年より長期の治療で3.8-18%であったと報告されている^{23, 24)}。Dmab製剤では臨床試験において2年未満の治療で1.9%、2年より長期で6.9%に発症したことが報告されている²⁵⁾。骨粗鬆症患者においては、AAOMS 2022³⁾では、投与期間はMRONJ発症の危険因子となり得るもののリスクは低いとの見解を示している³⁾。一方で、複数の研究において骨吸収抑制薬剤の長期投与によりMRONJの発症リスクは増加すると報告されている²⁶⁻²⁸⁾。

BP製剤では、短期間隔よりも長期間隔投与で発症率が低いとする報告²⁹⁾と変わらないという報告³⁰⁾のどちらもある。Dmab製剤については、現時点では4週間隔投与も12週間隔投与も効果は同じという報告があるが、MRONJ発症率についての報告はない。

(4) BP製剤からDmab製剤への切り替え

BP製剤からDmab製剤への切り替えによるMRONJ発症のリスクは変わらないとの報告^{25, 31)}がある一方、最近では、切り替えはMRONJ発症の危険因子となることが報告されている³²⁻³⁴⁾。

3. 治療と管理

(1) 概要

近年、MRONJは積極的な外科的治療によって治癒を目指すことが可能となってきた。しかし、骨転移患者をはじめとする根本治療が

行えない患者に対しては、症状の緩和などを治療の目標とし、保存的な治療または小範囲に留めた外科的治療を選択する場合もある。患者の全身状態や生命予後、患者の希望などを考慮し、治療方針を決定する必要がある。

(2) MRONJ の治療

PP 2023⁶⁾ では、MRONJ 治療に関するランダム化比較試験はないものの、近年多数の症例を用いたケースシリーズや、症例対照研究の結果より、ステージ 2、3 の MRONJ に対しては、保存的治療と比較して外科的治療の治療成績が良好であったと結論づけている。従って現時点では、MRONJ が発症した場合には、疾患の「治癒」を目標とした、外科的治療を選択することが望ましい。ただし、外科的治療の解釈は研究ごとに異なり、局所麻酔下に分離腐骨の除去や壊死骨表層の搔爬を保存的治療と定義する場合もあれば、搔爬を含む何らかの侵襲的処置を加える処置全般を外科的治療とする場合もある。また、骨削除の範囲については、パノラマ X 線、CT、MRI などの各種モダリティを参考に切除範囲を決定する。PP 2023⁶⁾ では、ステージ 1 では保存的治療と外科的治療の両者を、ステージ 2 および 3 では外科的治療を推奨しているが、外科的治療の適応については患者の希望や全身状態等を考慮した上で決定すると報告されている（表 4）。

表 4（文献 6 より作成）

MRONJ の治療	
ステージ 1	保存療法（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）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、外科的治療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治療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

- ・ステージ1：疼痛や感染を伴わないが、顎骨の露出がある状態がステージ1に相当する。保存的治療（抗菌性洗口液による含嗽、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）または外科的治療（壊死骨+周囲骨切除など）を行う。抗菌性洗口液による含嗽としては、ポビドンヨードまたはベンゼトニウム塩化物を用い、1日数回洗口させる。
必要に応じて、局所麻酔下に壊死骨と周囲骨を一層削除する。ステージ1では、疼痛や膿瘍形成などの感染がないため、患者の主訴と全身状態を鑑みて治療を進める。ステージ1については、保存的治療と外科的治療では、どちらの治療で予後が良いのかを比較・検討した研究は少ないため、現状では、患者個々の状況に併せた治療が望まれる。
- ・ステージ2：疼痛や感染・炎症を伴い、顎骨の露出がある状態がステージ2に相当する。保存的治療に加え抗菌薬の投与を検討する。全身状態が許せば外科的治療を行うことで治癒率は高くなる。抗菌薬については、ペニシリンを基本とするが、既に多くの抗菌薬を投与されている例もあるため、細菌培養の結果から、適切な抗菌薬を選択することが望ましい。また、ステージの進行に応じて、耐性菌と嫌気性菌の出現率も上がるとされており、適宜、嫌気性菌をカバーする抗菌薬の使用も検討する。
急性炎症が消退した時点で、感染の状況を鑑みながら外科的治療を行う。完全治癒を目指すための積極的な外科的治療は、全身状態や、原疾患の治療・予後を鑑みて計画を立てる必要がある。特に高齢者や悪性腫瘍患者では、顎骨離断などによる、嚥下障害や肺炎の発生リスクもあるため、慎重に検討すべきである。
- ・ステージ3：下顎下縁、鼻腔、上顎洞に及ぶ骨壊死を伴うものがステージ3に相当する。ステージ1・2と同様に急性炎症がある場合は、その対応を行う。その後、外科的治療(壊死骨+周囲骨切除、区域切除など)を計画する。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、保存的治療でダウンスレージングを目指す。

① 保存的治療について

保存的治療の治癒率は外科的治療と比べると低いが、骨粗鬆症患者では、骨吸収抑制薬（ARA）の休薬または薬剤変更と保存的治療で治癒に至ることもある。がん患者においては保存的治療で治癒に至ることはまれであるが、症状緩和と QOL の維持を目的とした保存的治療の価値は高い。PP 2023⁶⁾ で定義する保存的治療とは、抗菌性洗口液の使用、瘻孔や歯周ポケットあるいは露出した壊死骨と周囲軟組織の間隙に対する洗浄、無麻酔下あるいは局所麻酔下での分離壊死骨の除去や壊死骨の鋭端の削除、経口抗菌薬の投与、口内保清、患者教育指導である。本邦で処方できる抗菌性洗口液には、ポビドンヨード含嗽剤（イソジンガーグル液）、塩化ベンゼトニウム含嗽剤（ネオステリングリーンうがい液）などがある。抗菌薬療法については効果的な抗菌薬あるいは投与期間について一定の見解はない。一方、骨粗鬆症治療薬であるリコンビナント副甲状腺ホルモン（テリパラチド）の全身投与が MRONJ の症状を軽減あるいは治癒させるという報告が散見されるが、エビデンスとしてはいまだ十分ではない。

② 外科的治療について

外科的治療の目的は、MRONJ を治癒させることである。外科的治療の方法としては、壊死骨のみを摘出する conservative surgery、壊死骨切除に加えて周囲健全骨を一定量削除するあるいは下顎辺縁切除や区域切除などの extensive surgery がある。PP 2023⁶⁾ では、いくつかのシステマティックレビューの結果や、症例対照研究の結果を受けて、可能であれば extensive surgery を推奨している。また、下顎骨 MRONJ 症例の治療方針の例として、壊死骨が下顎管より上方に限局している場合には下顎骨辺縁切除、壊死骨が下顎管を含む場合は、可能なら下歯槽神経血管束を温存しながら下顎辺縁切除を、残存下顎骨の量が十分で

ない場合や、壊死骨が下縁の皮質骨に及ぶ場合には下顎区域切除を推奨している（写真 14）。病変の適切な骨切除範囲についてはほとんど報告がなく、今後の検討課題である。下顎区域切除後の再建の適応については、患者の侵襲等を考慮した上で決定するが、できるだけ下顎区域切除が必要になる前の段階で辺縁切除以下の手術で治癒に導くことが望ましい。

PP 2023⁶⁾ では、上顎に対しても extensive surgery が推奨されているが、上顎骨 MRONJ で併発する上顎洞炎に対する対応はいまだ確立していない。

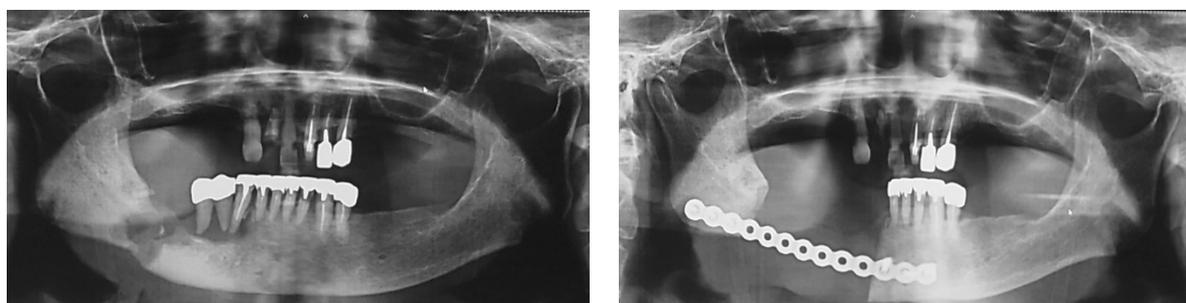


写真 14 : MRONJ ステージ 3 に対して下顎骨区域切除 (extensive surgery) を行った。

③ MRONJ 治療中の管理について

MRONJ の治療時における ARA の休薬については一定の見解はない。休薬が症状寛解や治癒までの期間を短縮したとする報告と、休薬は治療成績に影響しないとする報告があり、現時点では MRONJ 治療時の ARA 休薬を積極的に推奨する根拠はない。高用量 ARA 投与症例は、概ね悪性腫瘍の骨転移症例であるため、治療的休薬は不可であるものの、外科的治療に併せて次回投与のタイミングを調整することや、化学療法および ARA 投与のスケジュールを鑑みて外科的治療を計画することは可能である。一方、ARA 長期投与を受けている骨粗鬆症症例の場合、非定型骨折のリスクもあることから骨密度の値を測定した上で、骨粗鬆症治療薬を変更する場合もある。そのため、MRONJ 治療を担当する歯科医師は、処方医との連携を密に取り、情報を共有する必要がある。保存的

治療、外科的治療に関わらず、抗菌薬長期投与の有用性は明らかでないが、膿瘍を形成するような急性炎症を呈する場合、抗菌薬投与が急性症状を緩和する場合も多く、適応、抗菌薬の選択についてさらなる検討が望まれる。治療方法に関わらず、含嗽を含む口内保清、セルフケアおよび定期的な歯科受診の重要性など、患者教育指導は重要な管理の1つといえる。

4. 予防法

MRONJ 予防には、骨吸収抑制薬を処方する医師と歯科医師に加えて、薬剤師も参加して連携する必要がある。

(1) ARA 投与前

ARA の投与前には、歯および顎骨の感染性疾患を治療しておくことが重要である。歯科医師による X 線検査も含めた口腔内の診査を行い、保存不可能な歯の抜歯など侵襲的な歯科治療は終わらせておくことが望ましい。特に抜歯の場合は、概ね 2 週間程度で抜歯窩の閉鎖（上皮化）が完了するため、投与開始の目安とする。また、歯周疾患に対する口腔衛生管理を徹底し、口腔細菌数を減少させておくことが重要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷（義歯性潰瘍）がないかを注意深く観察し、適切な義歯調整を行う。たとえ無歯顎者でも不適合義歯があれば、粘膜損傷が MRONJ 発症リスクとなり、また無歯顎に見えても X 線検査で埋伏歯や粘膜下残根、嚢胞などが発覚する場合もある。ARA 投与前はすべての患者において口腔内精査および口腔衛生管理・指導が重要である。骨隆起等のある患者では、同部への食事等による繰り返す外傷により、潰瘍形成、顎骨壊死へとつながることもあり、食事等を含めた生活指導も重要である。

ARA を投与する際に、骨シンチグラフィや FDG-PET にて顎骨に集積があれば、感染性疾患やすでに顎骨骨髓炎が存在している可能性もあるため、歯科で入念に精査しておくべきである。

(2) ARA 投与開始後

投与中・投与後においても、投与前と同様に歯科医師による口腔内の定期的な診査ならびに口腔衛生管理が重要である。診査においては、歯肉粘膜の瘻孔や骨露出の有無、X線検査による骨融解や骨硬化の有無等の把握を行う。上述のように、骨シンチグラフィやFDG-PETの情報は、MRONJの早期発見につながる場合もある。

抜歯を含めた侵襲的歯科治療における休薬がMRONJ発症予防に有効とするエビデンスが得られていないため、医師と歯科医師で情報共有しつつ、低用量の骨吸収抑制薬では原則として予防的休薬をせずに必要な歯科治療を実施するべきである。ただし、抜歯した場合には治癒が遷延する可能性があるため、上皮化が十分完了したことを確認するべきである。また、低用量のDmabでは、休薬することで椎骨骨折リスクが上昇する可能性が示されているため³⁵⁻³⁷⁾、投与の長期延期や休薬はすべきではない。待機可能な歯科外科処置（歯科インプラントの埋入など）であれば、Dmabの血中濃度の推移や処置後の治癒過程を考慮すると、最終投与4か月頃が望ましい。しかしながら、感染創の処置など、待期期間中に感染が進行する懸念がある場合は総合的に判断するべきである。

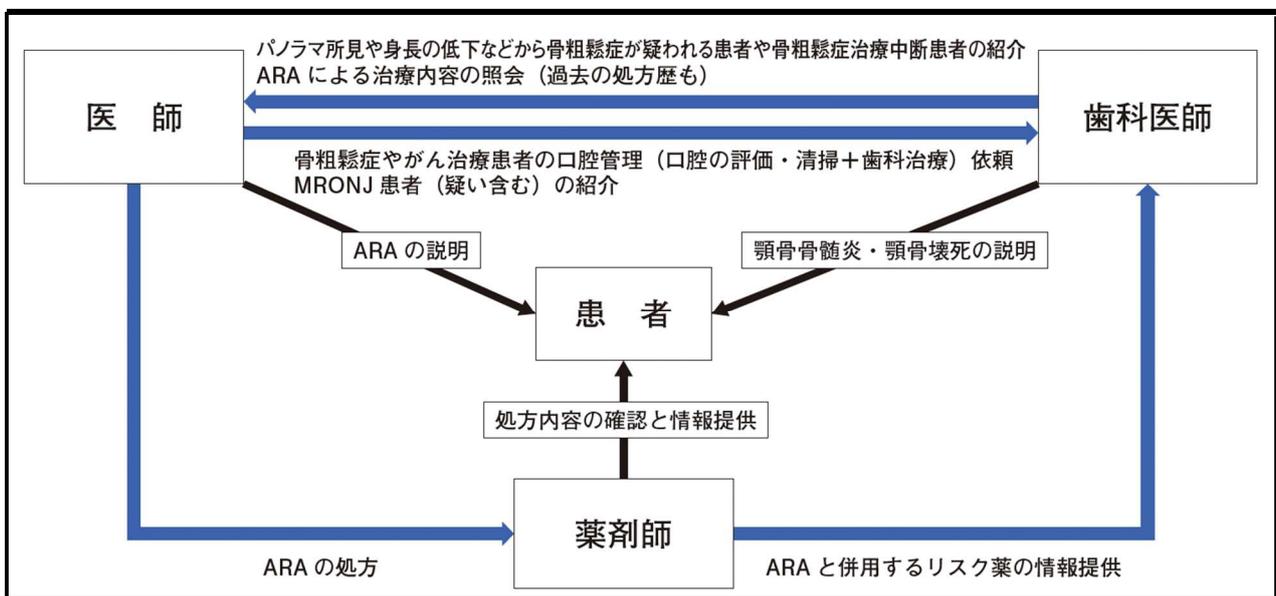
高用量の骨吸収抑制薬では、抜歯などの侵襲的歯科治療は適否を慎重に判断し、他に回避できる治療がないかまず検討すべきである。しかしその一方で、根尖病変や歯周疾患など感染源が顎骨に存在すること自体もMRONJのリスク因子であるため、抜歯を前向きに検討すべきであるという報告もある^{38,39)}。治療のメリットと発症リスクを勘案し、その適否を検討する必要がある。

歯科インプラント手術については、代替治療が存在することから、高用量投与患者では行うべきではない。低用量投与患者については現時点では禁忌とするエビデンスはないが、糖尿病や自己免疫疾患、人工透析、グルココルチコイドなど他のMRONJリスク因子を有する場合は、代替療法を検討すべきである。

ARA投与患者における侵襲的歯科治療においては、MRONJ予防に有効な抗菌薬のエビデンスは現時点で得られていないため、一般的な観血的治療時の抗菌薬適正使用を遵守するべきである⁴⁰⁾。

(3) 医歯薬連携による予防(図1)

MRONJ 予防には、医師と歯科医師だけではなく、患者と接する薬剤師とも情報を共有し、それぞれの役割や治療の重要性を互いに理解することが大切である。骨吸収抑制薬を使用する場合は、医師は歯科の介入を依頼し、それに基づいて歯科医師は適切な診査診断を行い、口腔管理を継続することが大切である。また、薬剤師にもMRONJ に対する正しい知識の下で患者と接してもらう必要があり、そのために情報を適切に共有して連携を図る必要がある。



文献 6) より引用)

図 1 MRONJ を予防するための医歯薬連携

5. 典型症例

【症例 1】80 歳代、女性、骨粗鬆症患者

骨粗鬆症に対し、BP 製剤であるリセドロン酸ナトリウムを 2 年間、その後 Dmab 60mg 皮下注を 6 か月毎に、2 年間継続投与されていた。以前より動揺していた右側下顎犬歯が自然脱落し、その 6 か月後に右側オトガイ下部に腫脹および疼痛を認め、瘻孔を形成し、かかりつ

け歯科受診した。同院にて右側下顎犬歯部相当歯肉に骨露出を認めたことより大学病院口腔外科を紹介された。右側オトガイ下部皮膚に瘻孔形成を認め、排膿していた（写真 15）。また、上下無歯顎であり義歯を使用していたが、右側下顎犬歯部相当歯肉に 23×10mm 大の壊死骨露出を認めた（写真 16）。パノラマ X 線画像では、右側下顎前歯部に腐骨様不透過像を認め、骨吸収は下顎骨下縁に及んでいた（写真 17）。CT では、同部に舌側皮質骨の断裂が下顎骨下縁にまで及んでいた（写真 18）。MRI では、同部に著明な高信号を示す炎症所見を認めた（写真 19）。^{99m}Tc（骨）シンチグラフィーにおいては、右側下顎骨に高度の集積を認めた（写真 20）。抗菌薬の投与および腐骨除去により、オトガイ下部の瘻孔は閉鎖し、同部歯肉も上皮化し治癒した。

（解説）本症例は骨粗鬆症に対し、リセドロン酸ナトリウムを 2 年間、Dmab 60mg 皮下注を 6 か月毎に 2 年間投与されていた。歯周病により高度な動揺を認めていた歯の自然脱落より MRONJ が発症した。BP 薬剤の低用量投与症例で、糖尿病やグルココルチロイドの全身投与などのリスク因子はなかったが、下顎骨下縁に至る進行性骨融解、瘻孔形成を伴っており、MRONJ（ステージ 3）と診断した。



写真 15：右側オトガイ下部皮膚に瘻孔形成を認める。



写真 16(ミラー像):右側下顎犬歯部相当歯肉に 23×10mm 大の表面黄白色の壊死骨の露出を認める。



写真 17: 右側下顎犬歯から前歯部に腐骨様不透過像を認め、骨吸収は下顎骨下縁におよぶ。

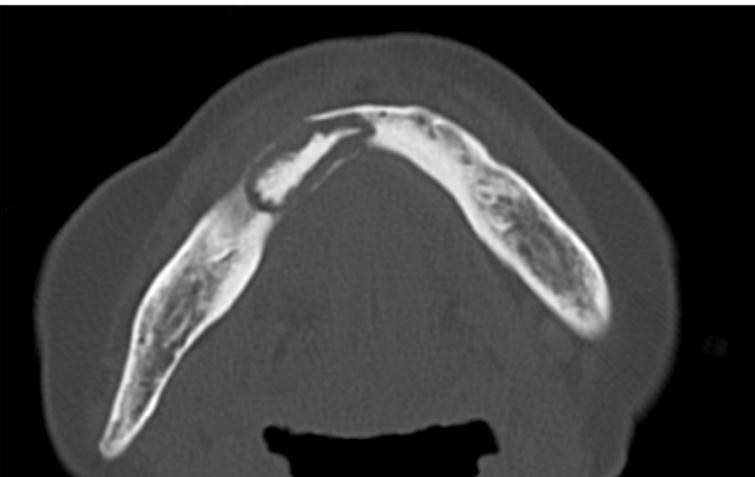


写真 18: CT では右側同部に舌側皮質骨の断裂が下顎骨下縁まで続いている。

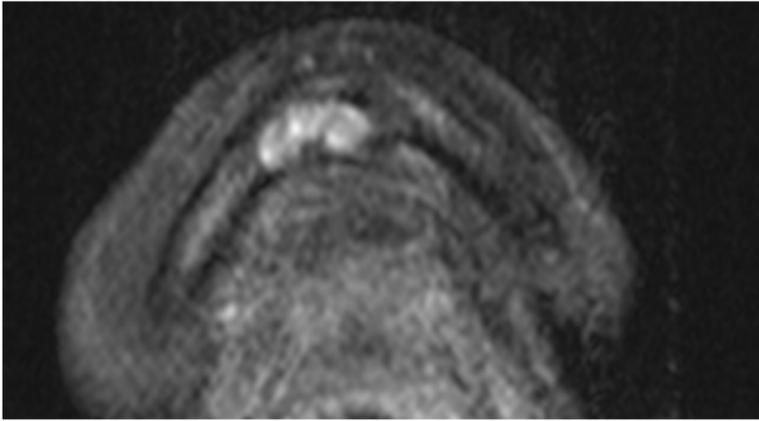


写真 19 : MRI (脂肪抑制 T2 強調像) では右側同部に高信号を示す炎症所見を認める。

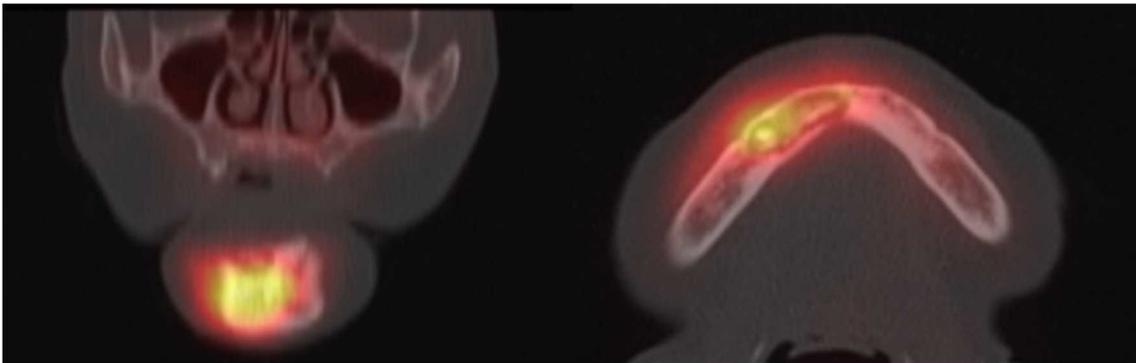


写真 20 : 99mTc (骨) シンチグラフィーにおいては、腐骨が分離した右側同部に高度の集積を認める。

【症例 2】 60 歳代、女性、乳癌患者

乳癌の手術から 3 年経過後、骨を含めた多発転移が判明した。フルベストラントの投与が開始されたが、その後パルボシクリブが追加された。その後はエベロリムス+エキセメスタンへと薬剤が変更されていた。この経過中に骨転移病変の増大を認め、BP 製剤であるゾレドロン酸 4mg の点滴静注を 4 週毎に 1 年 4 か月間継続され、その後、Dmab 120mg の皮下注 (4 週毎) を 4 年間継続されていた。当初は、かかりつけ歯科医院で口腔管理がなされていたが、乳癌治療による倦怠感などを理由に通院中断となっていた。複数歯の自然脱落と壊死した顎骨が露出してきたため、大学病院口腔外科を紹介された。右側下唇・オトガイ部の知覚鈍麻 (Vincent 症状) を認めた。口腔衛生状態は不良であり、両側上顎、右側下顎に壊死骨の露出を認めた (写

真 21)。パノラマ X 線画像で、右側下顎前歯部から臼歯部にかけて、下顎骨下縁にいたる腐骨と病的骨折を認め、右側上顎臼歯部と左側上顎前歯部から臼歯部には骨融解と骨硬化像が認められた(写真 22)。3D-CT では、左側上顎前歯部から臼歯部にかけて、また、右側下顎前歯部から臼歯部に広がる腐骨の分離形成と下顎骨の病的骨折を認めた(写真 23)。^{99m}Tc 骨シンチグラフィにおいては、腐骨が分離した右側下顎骨には集積は認めず、その周囲骨および右側上顎骨に高度の集積を認めた(写真 24)。口腔衛生管理と抗菌薬の投与を行い、壊死骨周囲粘膜や右側頬部の炎症所見は軽減したが、さらに複数の歯が自然脱落した。また、右側下顎骨骨折により、開閉口運動に障害と疼痛があり、十分な経口摂取量が得られないことより、両側上顎腐骨除去術および右側下顎区域切除術、プレート再建術を施行した(写真 25, 26)。術後、口腔内は正常粘膜で被覆され、MRONJ は治癒し経口摂取量は回復した(写真 27)。

(解説) 本症例は乳癌の多発骨転移に対し、ゾレドロン酸を 1 年 4 か月間投与後、Dmab を 4 年間投与されていた。かかりつけ歯科受診は中断されており、歯の自然脱落により再受診した歯科にて MRONJ が判明した。口腔内の 3 か所に MRONJ が発症しており、口腔衛生状態は不良で、辺縁性歯周炎の増悪により MRONJ が発症したと考えられた。壊死骨の露出は 8 週間以上にわたり、右側下顎では病的骨折に至っていることより、両側上顎骨と右側下顎骨の広範囲にわたる MRONJ (ステージ 3) と診断した。



写真 21 : 右側上顎臼歯部と左側上顎前歯部から臼歯部および右側下顎臼歯部に壊死骨が露出してい

る。



写真 22 : 右側下顎臼歯部に腐骨様不透過像を認め、病的骨折が見られる。また、右側上顎臼歯部と左側上顎前歯部から臼歯部には骨融解と骨硬化像が認められる。

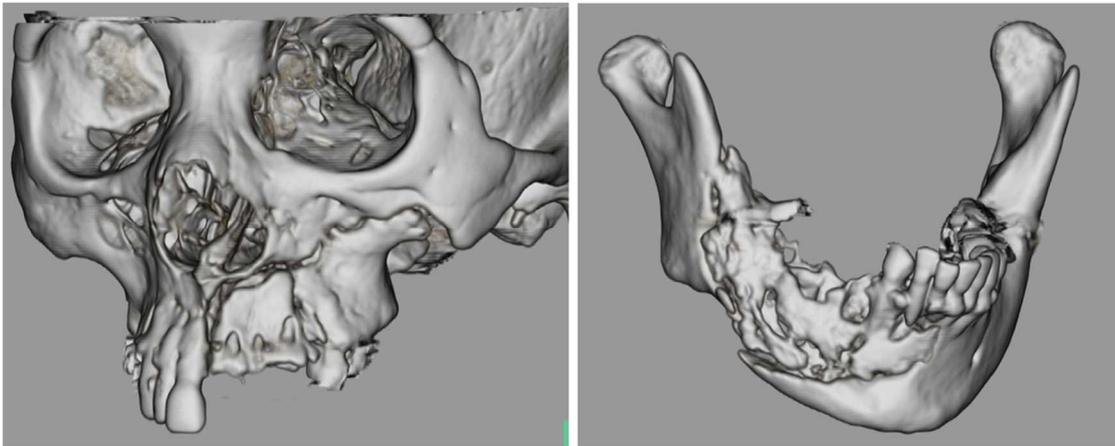


写真 23 : 3D-CT では、左側上顎前歯部から臼歯部にかけて (左写真)、また、右側下顎前歯部から臼歯部 (右写真) に広がる腐骨の分離形成と下顎骨の病的骨折を認める。

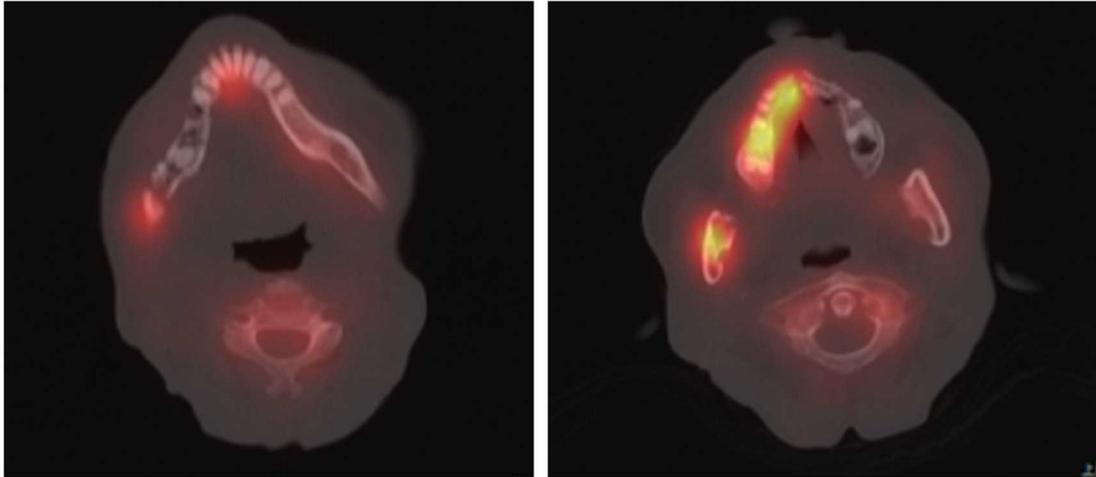


写真 24 : ^{99m}Tc 骨シンチグラフィにおいては、腐骨が分離した右側下顎骨（左写真）と左側上顎骨（右写真）には明らかな集積は認めず、その周囲骨および右側上顎骨（右写真）に高度の集積を認める。

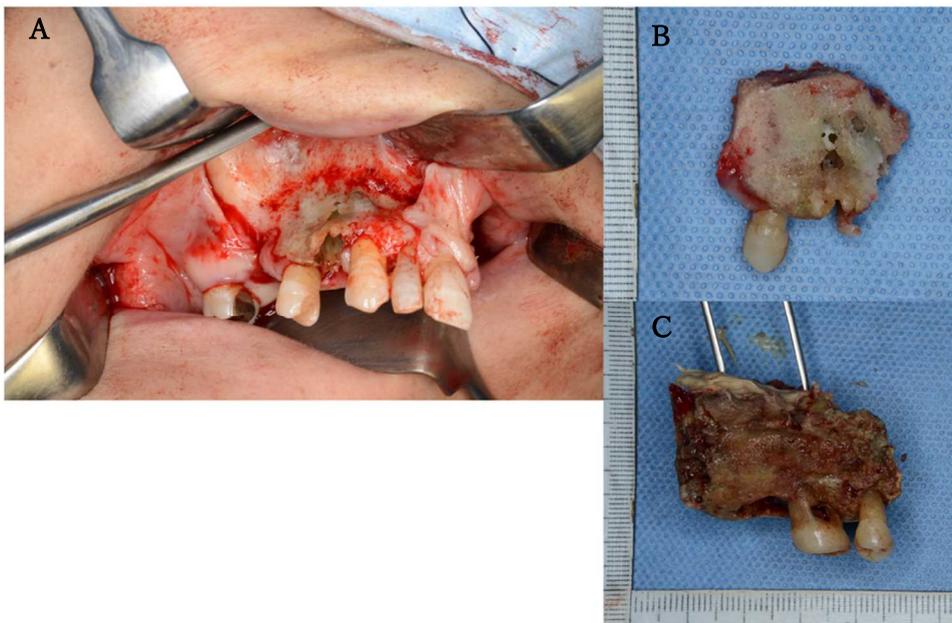


写真 25 : 両側上顎腐骨除去術施行時写真(A)、摘出した腐骨 (B:右側上顎部、C:左側上顎部)

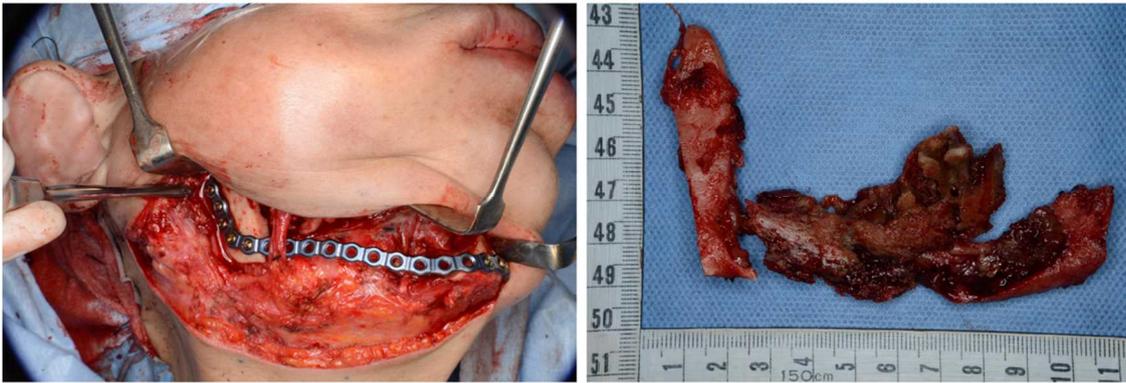


写真 26 : 右側下顎区域切除術、プレート再建術施行時写真 (左写真) と摘出した腐骨 (右写真)

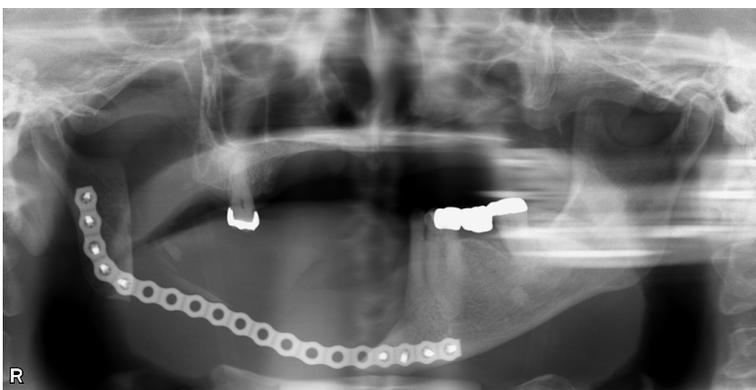


写真 27 : 下顎再建術後パノラマ X 線画像

6. 引用文献

- 1) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
- 2) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-376.
- 3) Ruggiero SL, Dodson TB, 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.
- 4) Yoneda T, Hagino H, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab 2010;28:365-83.

- 5)米田俊之, 萩野 浩, 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ペーパー 2016
(https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf)
- 6)岸本裕充, 萩野 浩, 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ペーパー 2023
(https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf)
- 7) 岸本裕充, 北川善政, 他: 日本口腔外科学会編: MRONJ ポジションペーパー2023 その見方と活用法. 別冊 ザ・クインテッセンス 口腔外科 YEARBOOK 一般臨床家, 口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'23: 14-45,2023.
- 8)Khan AA, Morrison A, et al : Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015;30:3-23.
- 9)Kawanishi H, Yokozeki H, et al : Incidence of Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw in Urologic Cancers. Hinyokika Kyo 2022;68:1-6.
- 10)Ikesue H, Doi K, et al : Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis. Support Care Cancer 2022;30: 2341-2348.
- 11)藤盛真樹, 鳥谷部純行, 他:骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発生と治癒に関する前向き多施設共同研究-北海道東部 十勝, 釧路・根室, オホーツク医療圏における顎骨壊死発生率-.日口外誌 2021;67: 571-583.
- 12)Hata H, Imamachi K, et al : Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study Support Care Cancer 2022;30:4505-4514.
- 13)Kunihara T, Tohmori H, et al : Incidence and trend of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw from 2016 to 2020 in Kure, Japan. Osteoporos Int. 2023. doi: 10.1007/s00198-023-06732-8.
- 14)Ishimaru M, Ono S, et al : Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. J Oral Maxillofac Surg 2022;80:714-727.
- 15)Qi WX, Tang LN, et al : Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2014;19:403-410.
- 16)Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, et al : Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A

systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:367–375.

17)Saad F, Brown JE, et al : Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341–1347.

18)Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, et al : Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer* 2021;127:4050–4058.

19)Hallmer F, Bjarnadottir O, et al : Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;130:252–257.

20)Loyson T, Van Cann T, et al : Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018;73:100–109.

21)Watts NB, Grbic JT, et al: Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2443–2452.

22)Sugimoto T, Matsumoto T, et al : Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial(DIRECT). *Osteoporos Int* 2015;26:765–774.

23)Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, et al: Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol.* 2007;18:556–60.

24)Brufsky AM, Sereika SM, et al: Long-term treatment with intravenous bisphosphonates in metastatic breast cancer: a retrospective study. *Breast J.* 2013;19:504–511.

25)Stopeck AT, Fizazi K, et al: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24: 447–455.

26)Chiu WY, Yang WS, et al : The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One* 2018;13:

e0196419.

- 27) Park JH, Kwoen MJ, et al : Gradual, but Not Sudden, Dose-Dependent Increase of ONJ Risk With Bisphosphonate Exposure: A Nationwide Cohort Study in Women With Osteoporosis. *Front Endocrinol(Lausanne)* 2021;12:774820.
- 28) Ppl Fung, Bedogni G, et al : Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;23:477–483.
- 29) Van Poznak CH, Unger JM, et al : Association of Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7: 246–254.
- 30) Himmelstein AL, Foster JC, et al : Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48–58.
- 31) Loyson T, Van Cann T, et al : Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018;73:100–109.
- 32) Everts-Graber J, Lehmann D, et al : Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2022;37:340–348.
- 33) Higuchi T, Soga Y, et al : Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:547–551.
- 34) Ikesue H, Doi K, et al : Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastase. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87:871–877.
- 35) Bone HG, Bolognese MA, et al: Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–980.
- 36) Anastasilakis AD, Polyzos SA, et al: Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291–1296.
- 37) Tsourdi E, Langdahl B, et al: Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11–17.
- 38) Soutome S, Hayashida S, et al: Factors affecting development of medication-related

osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? PLoS ONE 2018;13:e0201343.

39) Soutome S, Otsuru M, et al: Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Sci Rep 2021;11:17226.

40) 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン (chemotherapy.or.jp) 日本化学療法学会 / 日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編.

7. 参考) MRONJ 発症のリスクを有する医薬品 (文献 6 より作成)

①骨吸収抑制薬 (ARA)

分類	一般名	高用量/ 低用量	主な商品名	使用目的	
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	
		低用量	リクラスト点滴静注液	・骨粗鬆症	
	パミドロン酸 二ナトリウム 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	
		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	
		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	
			アクトネル錠 ベネット錠 リセドロン酸 Na 錠	・骨粗鬆症 ・骨ペーজেット病(17.5mg 製剤のみ)	
			エチドロン酸 二ナトリウム	ダイドロネル錠	・骨粗鬆症 ・脊髄損傷後、股関節形成術後に おける初期及び進行期の異所性 骨化の抑制 ・骨ペーজেット病
	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
			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

②その他の医薬品

分類	医薬品名
ヒト化抗スクレロステチンモノクローナル抗体	ロモソズマブ
抗 VEGF 抗体	ベバシズマブ
VEGF 阻害薬	アフリベルセプト ベータ
マルチキナーゼ阻害薬	スニチニブリンゴ酸塩 カボザンチニブリンゴ酸塩
チロシンキナーゼ阻害薬	ニンテダニブエタンスルホン酸塩