

Vol.122	2017.2.20	顎骨壊死問題 6学会の統一見解、4年ぶりに改訂、デノスマブの販売が背景、薬剤関連顎骨壊死：MRONJ (Medication-related ONJ)	DI 室長：朝倉 恵美子
平成調剤薬局医薬品安全性情報			
ポジションペーパー2016 で骨吸収抑制薬休薬に一石			

1. ビスフォスフォネート(BP)製剤関連の顎骨壊死とは

「ビスフォスフォネート関連顎骨壊死(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw;BRONJ)」は、発生機序が未だに不明であり、予防法・対処法も確立されていないのが現実である。そのため、BRONJに関する正確な科学情報を収集し、対応策や予防法に関して統一見解を提言するための、顎骨壊死ポジションペーパーが、国内の専門学会共同の顎骨壊死検討委員会により作成されている。2016年7月に行われた第34回骨代謝学会学術集会において、4年ぶりにこのポジションペーパーが改定されたことが公表された。

「顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016」は日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯周病学会、日本歯科放射線学会、日本口腔外科学会、日本臨床口腔病理学会の6学会共同で作成されている。

2. ポジションペーパー改定の背景

今回の改定の背景として、骨粗鬆症やがんの骨転移による骨病変の新たな治療薬としてデノスマブ(商品名：プラリア)が用いられるようになったという点がある。デノスマブはRANKL(Receptor Activator of NF- κ B Ligand)に対するヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤であり、ビスフォスフォネート(BP)製剤とは異なる機序で破骨細胞による骨吸収を抑制する。デノスマブ製剤は、2012年に「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」の適応でランマーク皮下注[®]が国内にて発売された後、2013年に「骨粗鬆症」の適応でプラリア皮下注[®]が発売されている。デノスマブ投与患者にも、BP製剤投与患者と同様の「デノスマブ関連顎骨壊死:DRONJ(denosumab-related ONJ)」が、ほぼ同じ頻度で発生することが判明したのである。

そのため、BP製剤に関連する顎骨壊死と、デノスマブ製剤に関連する顎骨壊死の双方を包括した「再吸収阻害剤関連顎骨壊死:ARONJ(Anti-resorptive agents-related ONJ)」という名称が使われるようになってきている。

さらに、がん治療において抗がん剤としばしば併用される血管新生阻害薬、あるいは分子標的薬、特にチロシンキナーゼ阻害薬などの投与をうけている症例では、顎骨壊死の発生率が増加することから、世界的なコンセンサスはまだ得られていないものの、米国口腔外科顎顔面外科学会(AAOMS)は「薬剤関連顎骨壊死:MRONJ(Medication-related ONJ)」という名称を提唱している。

このように、以前の2012年度版のポジションペーパーを発行した後に、薬剤に関連する顎骨壊死について新たな事実が明らかになってきたことから、顎骨壊死に対するポジションペーパーは改定をされることとなった。

- 顎骨壊死に対するポジションペーパーは2012年以来、4年ぶりの改定が行われた。
- 改定の背景として、デノスマブなど骨病変に対する新たな治療薬の登場の他、顎骨壊死にまつわる最新の報告がなされてきたということがある。
- デノスマブ投与患者にも、ビスフォスフォネート投与患者と同様に、顎骨壊死の副作用が発生することがわかってきている。
- 抜歯などの侵襲的歯科治療前にビスフォスフォネート(BP)製剤の休薬を積極的に支持する根拠には欠ける。
- 顎骨壊死を予防するためには、徹底した感染予防対策が必要である。
- 骨吸収抑制薬投与患者への歯科治療は、基本的には休薬を行わず、侵襲は最小限に抑える。
- 侵襲的治療後の休薬については、医師と歯科医師が連携し、最適と考えられる判断を下す。
- 薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の治療はステージによって異なり、ステージ2以上では外科的療法を推奨する傾向にある。
- 全ステージを通して①顎骨壊死の進展の防止②対症療法と感染制御による患者QOLの向上③歯科医療従事者による口腔内管理の徹底が重要である。
- 薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の疫学的、ならびに病態学的解析・理解は不十分であり、発症のメカニズムやリスク因子の解明が望まれている。

やや長文になりますが、詳細は下記を読んでください。

1. ビスフォスフォネート（BP）製剤休薬の効果について

骨吸収抑制薬の治療を受けている患者に対して歯科治療を行う前に、骨吸収抑制薬投与を継続するか、あるいは休薬するかに関しては、様々な議論がある。

まず、骨吸収抑制薬の休薬が、顎骨壊死発生を予防するかどうかは、まだ確立した見解は出ておらず、不明である。ビスフォスフォネート(BP)は骨における半減期が年単位であり、長期間残留する性質がある。そのため、術前に短期間 BP を休薬しても、顎骨壊死に効果があるかは疑問が残る。

実際に、日本骨粗鬆症学会が行った調査結果では、骨粗鬆症患者において BP を予防的に休薬しても顎骨壊死発生の減少は認められていないそうである。

一方で、当然のことながら、BP の休薬は骨折の発生など症状の悪化が認められるということも分かっている。

こうした議論を踏まえると、抜歯などの侵襲的歯科治療前にビスフォスフォネート(BP)製剤の休薬を積極的に支持する根拠には欠けると、ポジションペーパー2016 では結論付けている。

2. ビスフォスフォネート（BP）製剤による顎骨壊死の予防法

実は、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw;BRONJ)は感染が引き金となっていることが分かっている。そのため、顎骨壊死を予防するためには、まずは感染予防を徹底して行うことが重要である。

注目すべき報告としては、ビスフォスフォネート関連の顎骨壊死が以前発生したことがあるがん患者においても、感染を予防すれば新たな顎骨壊死は発生しなかったというものがある。がん患者は顎骨壊死のリスクが極めて高いということを考えると、高リスク患者においても感染予防対策を徹底することで、発生を予防することが出来ると考えられる。

3. ビスフォスフォネート（BP）製剤を休薬しないことが検討されるケース

上記の通り、基本的には、歯科治療前のビスフォスフォネート(BP)休薬は行わず、感染対策を徹底することで顎骨壊死を予防すべきであるというのが、2016 年におけるポジションペーパーの見解となっている。

しかし、ポジションペーパー2016にはBP休薬を検討すべきケースへの言及もある。それは、BP治療を4年以上受けている患者へ侵襲的歯科治療を行うケースである。

米国FDAのアドバイザリーボード、米国口腔顎顔面外科学会(AAOMS)、およびその他いくつかのグループは、骨粗鬆症患者においてBP治療が4年以上にわたる場合、ビスフォスフォネート由来の顎骨壊死の発生率が増加するとのデータを示しているそうである。

ポジションペーパー2016では「この報告はいずれも後ろ向き研究の結果であり、症例数も少ないため、慎重に解釈されなければならない」と前置きをした上で、「AAOMSは骨吸収抑制薬投与を4年以上受けている場合、あるいはONJのリスク因子を有する骨粗鬆症患者に侵襲的歯科治療を行う場合には、骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば2ヶ月前後の骨吸収抑制薬の休薬について主治医と協議、検討することを提唱している」と記載している。

この米国口腔顎顔面外科学会(AAOMS)の提唱については、日本口腔外科学会、韓国骨代謝学会／口腔顎顔面外科学会が賛同しており、国際口腔顎顔面外科学会(IAOMS)も支持をしているとのことである。

4. ビスフォスフォネート（BP）製剤投与患者への歯科治療：対応策の一例

繰り返しになるが、侵襲的歯科治療前のビスフォスフォネート(BP)製剤の休薬に関しては、統一した見解は見られていない。そのような状況の中、ポジションペーパー2016では、多くの総説を踏まえた上で、顎骨壊死予防の対応例として下記を上げている。

まず、治療前の対応としては、十分な患者教育を行い、歯磨きや抗菌性洗口剤による咳嗽などセルフケアの徹底をさせること、歯科医師は感染の原因となりうるもの(歯垢、歯石、う蝕歯、残根、歯周病、根尖病巣、不適合な義歯、クラウンならびにインレー)は可能な限り除去する。

処置に関しては可能な限り侵襲的歯科治療は避け、避けられない場合は、抗生剤の術前投与を行い、侵襲は出来るだけ最小に抑えることが必要となる。処置後残存する骨の鋭端は平滑にし、術創は骨膜を含む口腔粘膜で閉鎖します。

なお、上述の通り、基本的にはビスフォスフォネート(BP)製剤は休薬を行わない。ただし、4年以上投与を受けている患者の場合は、休薬について主治医と協議・検討することが提唱されている。

5. デノスマブ投与患者の歯科治療

デノスマブはBPと同様に破骨細胞による骨吸収を抑制する薬剤である。デノスマブ関連顎骨壊死(DRONJ)はビスフォスフォネート関連顎骨壊死(BRONJ)とほぼ同程度の頻度で発生するとされている。

デノスマブ投与患者への歯科治療は、ビスフォスフォネートの場合と同様の対処がポジションペーパーでは提唱されている。すなわち、治療前の徹底した感染予防処置を行ったうえで、休薬は行わずに、できるだけ保存的に、やむを得ない場合のみ侵襲的歯科治療を進める。

また、骨半減期が非常に長いビスフォスフォネート(BP)製剤と異なり、デノスマブの血中半減期は約1ヶ月であること、骨粗鬆症患者に対するデノスマブの投与は6ヶ月に1回であることを考慮すると、デノスマブの投与タイミングを考慮しながら、歯科治療の時期や内容を検討することは可能である。

6. 侵襲的歯科治療後の骨吸収抑制薬休薬について

ビスフォスフォネート(BP)製剤やデノスマブといった骨吸収抑制薬を投与されている患者に侵襲的歯科治療を行った後は、主治医と歯科医師が総合的に判断した上で、必要がある場合には休薬や代替薬への変更を検討する。

歯科医師は侵襲の程度や部位、治癒状態などを確認し、主治医はガイドラインに基づく骨折リスクの判定や、主疾患のコントロール状態を診断した上で、判断を行うことが必要である。

もしも休薬を行った場合、再開のタイミングについては術後2ヶ月前後が望ましいとされている。これは十分な骨性治癒がみられる時期だからである。しかし、主疾患の病状によって再開を早める必要がある場合、術部の上皮化がほぼ終了する2週間を待ち、術部の感染が無いことを確認した上で投与を再開する。

この場合は、歯科医師は術部の治癒を確認できた段階で、速やかに主治医に連絡する。

いずれにしても、医師と歯科医師が相互に連携し、患者にとってベストと考えられる治療を行うことが大切であると考えられる。

7. 薬剤関連顎骨壊死の治療

薬剤関連顎骨壊死(ARONJ: Anti-resorptive agents-related ONJ)が発生した場合の治療方法については、まだ確固としたエビデンスによって有効性が証明されているものはない。しかし、これまでの報告やエキスパートの意見を集約した結果が、ポジションペーパー2016にはまとめられている。

まず、薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の治療はステージによって異なる。しかし、基本的には

- ①骨壊死領域の進展を抑えること
 - ②疼痛、排膿、知覚異常などの症状の緩和と感染制御により患者のQOLを維持すること
 - ③歯科医療従事者による患者教育および経過観察を定期的に行い、口腔管理を徹底すること
- の3つが重要である。

4, 5年前まで、薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の治療方針は保存的両方が第一選択であり、ONJの拡大、感染の進展を防ぐことが出来ない場合に限って外科的療法を行うとされてきました。しかし、近年では、ステージ2以上の薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)に対しては、外科的療法を進めた方が、保存的療法よりも治癒率が高いとの結果が集積してきており、外科的療法を推奨する傾向にある。

また、発生した薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の治療を進めている間の、骨吸収抑制薬の投与については、継続すべきか中止すべきかについて一定の見解はまだない。しかし、がん患者では原則として休薬せず、骨粗鬆症患者の場合は、骨折リスクが高い場合を除いて、治療が完了するまで投与の継続の可否を検討する必要があるとポジションペーパー2016には記載がある。

日本骨粗鬆症学会の調査によると、歯科医師は薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の発生と関連しない骨粗鬆症治療薬に対しても休薬を求めることがしばしばあり、歯科医師から休薬依頼のあった薬剤のうち30%近くはビスフォスフォネート(BP)とデノスマブ以外の薬剤であるという報告もあるそうである。

一方で、医師の62%は歯科医師に口腔検査を依頼した経験がなく、72%は歯科医師と連携した経験がないとの結果が報告されている。

こうした報告から、薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)をめぐる、医師と歯科医師の間にコミュニケーションが不足しており、連携体制が構築されていないことが伺える。

8. 各ステージの臨床症状と治療法まとめ

ステージ0

臨床症状:骨露出/骨壊死なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻または麻痺(vincent 症状)、歯原性では説明できない痛み

画像所見:歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存

※ステージ0のうち半分はONJに進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する。

抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入

ステージ1

臨床症状:無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。

画像所見:歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存

抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入

ステージ2

臨床症状:感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。

画像所見:歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化/骨溶解の混合像、下顎管の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成
抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、難治例:複数の抗菌薬併用療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除

ステージ3

臨床症状:疼痛、感染または1つ以上の下記症状を伴う骨露出、骨壊死、またはプローブで触知できる瘻孔。

歯槽骨を越えた骨露出、骨壊死(例えば、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進展生骨溶解。

画像所見:周囲骨(頬骨、口蓋骨)への骨硬化/骨溶解進展、下顎骨の病的骨折、上顎洞底への骨溶解進展

腐骨除去、壊死骨搔爬、感染源となる骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲に及ぶ場合、顎骨の辺縁切除や区域切除

※病期に関係なく、分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させること無く除去する。露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯しても壊死過程が増悪することは無いと思われるので抜歯を検討する。

(顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016 を元に作成)

9. 今後の展望

ビスフォスフォネート関連の顎骨壊死が始めて報告されてから10年以上が経過しているにも関わらず、いまだに薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の疫学的、ならびに病態学的解析・理解は不十分であり、多くの不明な点が残されている。

発症のメカニズムやリスク因子の解明について、いち早い解明が望まれているのが現状である。

また、近年ビスフォスフォネート(BP)治療に関連して、極めてまれにはある、外耳道骨壊死の発生が報告されており、医薬品医療機器総合機構は、重大な副作用として注意を喚起している。こちらも今後の展開が注目される場所である。

今回紹介した顎骨壊死への予防や治療方法については、まだ確固とした医学的エビデンスが構築されているものではなく、これまでの報告の集積をもとにした2016年段階での知見であることを改めて強調させて頂く。

今後、薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)の発生機序が解明されていくことで、より明確な指針が確立されることが待たれる。しかし、患者さんが適切な治療を受け、不利益を被ることを防止するためには、医科と歯科が連携し、互いの専門性を活かしながら最良と考えられる選択を行うことが大切である。

顎骨壊死問題 6 学会の統一見解

破骨細胞を治療標的とするビスホスホネート(BP)製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬による治療を受けた、骨粗鬆症患者や骨転移を有するがん患者における顎骨壊死の発生が問題視されている。そこで、国内の専門学会共同の顎骨壊死検討委員会による顎骨壊死ポジションペーパーで統一の見解が示されている。このほど 2012 年以來、4 年ぶりの改訂となる 6 学会共同*1 のポジションペーパー 2016*2 が、第 34 回日本骨代謝学会学術集会(7 月 20~23 日、会長=近畿大学奈良病院整形外科・リウマチ科教授・宗圓聰氏)で公表。同委員会委員長のインディアナ大学血液/腫瘍内科学部門教授の米田俊之氏(大阪大学名誉教授)が同学会の招請講演で発表した内容によると、診断、リスク因子、臨床ステージなどに関する新規追加がなされた他、骨吸収抑制薬の休薬や再開の期間が明示された上で、医科歯科連携の重要性が強調された。

*1 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会, 日本歯周病学会, 日本歯科放射線学会, 日本口腔外科学会, 日本臨床口腔病理学会

呼称は ARONJ を提唱、診断は顎骨露出持続 8 週間以上を強調

米田氏によると、顎骨壊死の呼称は顎骨壊死国際タスクフォース推奨の骨吸収抑制薬関連顎骨壊死〔Anti-resorptive agent-related Osteonecrosis of the Jaw (ONJ); ARONJ〕と米国口腔顎顔面外科学会推奨の薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related ONJ; MRONJ) のうち ARONJ を採択。ARONJ に BP 製剤 (BRONJ), デノスマブ (DRONJ) による顎骨壊死が含まれるとした。

ARONJ の診断で今回追加されたのは、①「骨病変が顎骨へのがん転移でないことを確認」②「医療従事者が指摘してから 8 週間以上持続して口腔・顎骨・顔面領域に骨露出が認められる」③「口腔内外の瘻孔から触知できる骨が 8 週間以上認められる」一が挙げられた。

同氏は「がん患者の画像所見で BRONJ と顎骨へのがん転移との鑑別が難しいとの指摘がある他、血中の骨代謝マーカーと顎骨壊死の発症、進行、治療効果との間に有意な相関はないとの指摘もある」とし「このことから、医療従事者が顎骨壊死を指摘してから 8 週間以上の骨露出持続と、十分な経過観察、病理組織学的検討を行うことを追加した」としている。

ARONJ の臨床症状とステージング(表 1)に関しては、ステージ 0 については半数のケースでは顎骨壊死に増悪しないとの報告があることから、過剰診断とならないよう留意する、すなわち顎骨壊死に全て移行するとは限らないことを注意事項とした。

表 1. ARONJ の臨床症状とステージング

ステージ	臨床症状および画像所見
ステージ 0*	臨床症状: 骨露出/骨壊死なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻または麻痺 (Vincent 症状)、歯原性では説明できない痛み 画像所見: 歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ 1	臨床症状: 無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める 画像所見: 歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ 2	臨床症状: 感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合と、ない場合とがある 画像所見: 歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化/骨溶解の混合像、下顎管の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成
ステージ 3	臨床症状: 疼痛、感染または 1 つ以上の下記の症状を伴う骨露出、骨壊死、またはプローブで触知できる瘻孔 歯槽骨を超えた骨露出、骨壊死(例えば、下顎では下顎下線や下顎枝にいたる。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線や上顎洞までの進展生骨溶解 画像所見: 周囲骨(頬骨、口蓋骨)への骨硬化/骨溶解進展、下顎骨の病的骨折、上顎洞底への骨溶解進展

注: ステージ 0 のうち半分は ONJ に進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する

また、新規のリスク因子として、①過大な咬合力 ②デノスマブ ③併用薬として血管新生阻害薬のサリドマイド、スニチニブ、ベバシズマブ、レナリドミド、チロシンキナーゼ阻害薬一が追加された(表 2)。

表 2. ARONJ のリスク因子

<p>1. 局所性</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨への侵襲的歯科治療(抜歯、インプラント埋入、根尖、あるいは歯周外科手術など) 不適合義歯、過大な咬合力 口腔衛生状態の不良、歯周病、歯肉膿瘍、根尖性歯周炎などの炎症性疾患 好発部位：下顎>上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起 根管治療、矯正治療はリスク因子とはされていない
<p>2. 骨吸収抑制薬</p> <ul style="list-style-type: none"> 窒素含有BP > 窒素非含有 BP 窒素含有BP：ゾレドロン酸(ゾメタ)、アレンドロネート(テイロック、フォサマック、ボナロン)、リセドロネート(アクトネル、ベネット)、パミドロネート(アレディア)、インカドロネート(ビスフォナール)、ミノドロロン酸(ポノテオ、リカルボン)、イバンドロネート(ボンピバ) 窒素非含有 BP：エチドロネート(ダイドロネル) デノスマブ(ランマーク、悪性腫瘍)(ブラリア、骨粗鬆症) 悪性腫瘍用製剤>骨粗鬆症用製剤 悪性腫瘍用製剤：(ゾメタ、アレディア、テイロック、ランマーク) 骨粗鬆症用製剤：(ダイドロネル、フォサマック、ボナロン、アクトネル、ベネット、ポノテオ、リカルボン、ボンピバ、ブラリア) 投与量および投与期間 (カッコ内は商品名、後発品については個別に確認のこと)
<p>3. 全身性</p> <ul style="list-style-type: none"> がん(乳がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、大腸がん、多発性骨髄腫、その他のがん)、 糖尿病、関節リウマチ、低Ca血症、副甲状腺機能低下症、骨軟化症、ビタミンD欠乏、腎透析、貧血、骨パジェット病
<p>4. 先天性</p> <ul style="list-style-type: none"> MMP-2遺伝子、チトクロームP450-2C 遺伝子などのSNP
<p>5. ライフスタイル</p> <ul style="list-style-type: none"> 喫煙、飲酒、肥満
<p>6. 併用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗がん薬、副腎皮質ステロイド、エリスロポエチン 血管新生阻害剤(サリドマイド、スニチニブ、ペバシズマブ、レナリドミドなど) チロシキナーゼ阻害剤 <p>*ARONJのリスク因子について：いずれの因子もエビデンスに基づいて確定されたものではないが、これまでの報告例数や、従来の臨床経験を考慮しリスク因子とした</p>

(表 1、2とも顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016)

ARONJ 発生時の口腔事象については、日本口腔外科学会が 2015 年に報告した BRONJ 治療に関する実態調査を見ると、最も頻度が高いのが抜歯で 48.1%、その他では根端性歯周炎、辺縁性歯周炎、自然発生、義歯の不適合といった回答も少なくなかった。歯科インプラントは、骨粗鬆症患者では医科と歯科の連携で十分に協議した上で可否を決定すべきとした。

BP 製剤による口腔内の放線菌発現が一因か

ARONJ の発生メカニズムに関しては、仮説として①骨吸収抑制薬による骨リモデリングの抑制と過度の破骨細胞の活性抑制②BP 製剤による口腔細菌の易感染性増大③BP 製剤による口腔上皮細胞のリモデリングと遊走抑制④骨吸収抑制薬による免疫監視機構の変化⑤BP 製剤の血管新生抑制作用一が挙げられた。

具体的には、BP 製剤は骨に選択的に集積・残留するとされるが、同製剤の骨への分布を検討した報告では上顎や下顎に選択的に集積するわけではないことが指摘された。

一方、口腔内に常在する放線菌が顎骨壊死に関与するとの指摘がある。凍結乾燥した放線菌とゾレドロン酸を下顎骨と大腿骨骨髓に注入して顎骨壊死誘発を検討した国内の報告では、いずれの骨においても壊死骨が有意に発生し、放線菌は凍結乾燥しているため菌体成分の影響が大きいと考えられた。

米田氏らの報告では、放線菌はゾレドロン酸が沈着した骨により強く吸着することから、放線菌によるバイオフィルムが関わる可能性があること、またゾレドロン酸は口腔上皮細胞の運動性や上皮間葉転換を抑制するとの研究結果が得られた。このことから、BP 製剤が口腔内の創傷治癒を遅らせる可能性があるという。

また、BRONJ 患者は健康人に比べて末梢血 γ δ 型 T 細胞 (自然免疫調節細胞) が減少すること、ゾレドロン酸が抜歯後の顎骨における血管分布の変化や抜歯窩の骨形成と血管新生の抑制に関与するとの指摘がある。

ARONJ の発生頻度については、骨粗鬆症患者では顎骨壊死国際タスクフォースの算定値は BP 製剤経口薬で 1.04~69/10 万人・年、同製剤静注で 0~90/10 万人・年、デノスマブで 0~30.2/10 万人・年、がん患者 5,723 例を対象に 3 年間の発生率を検討した報告ではゾレドロン酸治療で 1.3%、デノスマブで 1.8%としている。国内では、日本口腔外科学会が 2015 年に報告した骨粗鬆症患者およびがん患者対象の実態調査によると、BRONJ は 2006~08 年で 263 例、2011~13 年では 4,797 例が報告された。DRONJ に関しては第一三共社の報告によると、がん患者では 2012 年 4 月 17 日~15 年 7 月 31 日に 120 例、骨粗鬆症患者では 2013 年 6 月 11 日~15 年 12 月 31 日に 20 例が報告され、ともに BP 製剤の前投与歴が半数以上であった。

同氏は「骨吸収抑制薬治療を受ける患者が多いにもかかわらず、ARONJ の発生頻度は極めて低い。また、抜歯などの侵襲的歯科処置がなく骨吸収抑制薬投与のみで発生するケースもある。このことから、現在挙げられているリスク因子やメカニズムだけでは説明ができない。放線菌や骨吸収抑制薬との複合要因の他、さらになんらかの未知のメカニズムが顎骨壊死発生に関わる可能性がある」と言う。

骨吸収抑制薬治療中は歯科治療前の休薬は原則支持せず

骨吸収抑制薬の投与と歯科治療に関しては、骨吸収抑制薬治療を受ける予定の患者、既に受けている患者に対する歯科治療において緊密な医科歯科連携の重要性が強調された。受療予定の患者には骨吸収抑制薬治療のベネフィットとリスクを説明し、投与 2 週間前に口腔内衛生の管理と歯科治療を完了しておき、定期的な口腔検査が重要であり望ましいとした。

既に受療中の患者では歯科治療前の休薬が課題となるが、米田氏は「日本骨粗鬆症学会の調査では、骨粗鬆症患者に骨吸収抑制薬を予防的に休薬しても ARONJ 発生率の低下は認められず、休薬による発生予防との関連は不明である。発生頻度から見ると、休薬による骨粗鬆症患者の症状悪化や骨密度低下、骨折発生の増加が問題であり、休薬のリスクよりも継続投与のベネフィットの方が優る。歯科治療前の抗菌薬投与など感染予防を十分に行えば、ARONJ は減少するとの指摘がある。つまり、歯科治療前の休薬を支持する根拠はない」とした。

なお、BP 製剤投与を 4 年以上継続する場合には顎骨壊死リスクが高まるため、骨粗鬆症患者に対しては骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば、2 カ月前後の休薬について主治医と歯科医で協議することと、徹底した感染対策が強調された。

休薬後の骨吸収抑制薬再開時期は、①侵襲的歯科治療部位における骨性治癒が見られる 2 カ月前後が望ましい②再開が急がれる場合は、術創部の上皮化が見られる 2 週間前後に感染がないことを確認して再開③歯科医は侵襲的歯科治療部位の治癒を確認できた時点で骨吸収抑制薬の速やかな再開を主治医に連絡④ARONJ 発生が確定診断された場合は ARONJ 治療完了までの休薬が望ましいが、骨折リスクが高い症例には代替薬を検討一などが推奨された。

また、極めてまれだが BP 製剤治療による外耳道骨壊死の報告を記載した。

医科と歯科の緊密な連携体制が不可欠

米田氏は「BP 製剤やデノスマブとは異なる作用機序を持つ骨吸収抑制薬が登場し、またがん患者に対する血管新生阻害薬や分子標的治療薬の投与が増加すると、BRONJ や DRONJ とは異なるタイプの顎骨壊死の発生が考えられる」としている。

今後の展望として「リスク因子と ARONJ 発生メカニズムのさらなる解明、ARONJ 予防のために骨吸収抑制薬休薬可否のエビデンスの集積が必要である。また、抗菌薬治療の薬剤耐性問題を考慮した投与方法、臨床ステージの異なる ARONJ に対する保存的療法と外科的療法との使い分けや併用に関する指針策定、副甲状腺ホルモン製剤をはじめとした薬物療法や高圧酸素療法、低出力レーザー療法の有用性の検討が求められる」としている。

患者を通じた医師の治療方針の変更要請は慎むべき

顎骨壊死問題について、松本歯科大学歯科放射線学講座教授の田口明氏は、以下の報告^{*3,4}をしている。

- ・日本骨粗鬆症学会の調査では歯科医師から休薬依頼のあった薬剤のうち 3 割近くが BP 製剤やデノスマブ以外であり、歯科医師は ARONJ 発生と関連しない骨粗鬆症治療薬の休薬も処方医に求めることがある。このことから、BP 製剤とデノスマブ以外の骨粗鬆症治療薬は ARONJ との関連がないことを再認識すべき
- ・医師の約 6 割は歯科医師に口腔診査を依頼した経験がなく、7 割は歯科医師と連携した経験がない。このことから、ARONJ をめぐって医師と歯科医師との間でコミュニケーションが不足している。すなわち、連携体制が構築されていない

同氏は、ARONJ は医科と歯科にまたがる疾患であることから、患者が不利益を被らないよう緊密な連携の下でチーム医療体制を構築していくべきと強調している。

米田氏は「医師が患者の口腔における歯科診療状況を理解すべきである。一方で、歯科医師も ARONJ の発生リスクと骨折予防のベネフィット、ARONJ の発生頻度、骨吸収抑制薬の作用機序および適応などを正確に理解した上で、ARONJ 発生に過敏にならず適切な歯科診療を提供することが強く望まれる。また患者を通じて医師の治療方針の変更を要請するような行為は慎むべきである」と強調した。

その上で、「顎骨壊死問題の 1 つは医科歯科連携の現状に起因しているのかもしれない。緊密な連携体制を構築できた環境整備によって、ARONJ の病態や診断・治療に関する正確な情報共有が可能になる。顎骨壊死ポジションペーパー2016 検討委員会は医師と歯科医師の密接な協力関係の構築を強く提唱する」と主張した。