

歯医者さん通信

5年には約5000例にまで増えています。なお、欧米での顎骨壊死の症例は多くが悪性腫瘍で、日本の場合は骨粗鬆症と悪性腫瘍がほぼ半々という違いがあります。

その後、BP製剤に代わる骨転移治療薬として、2012年にデノスマブという薬剤が日本でも承認されました。体内にはRANKLという破骨細胞の形成や機能を促進する物質が存在するのですが、デノスマブはこの物質を直接阻害し、骨量低下などを改善する働きを持っています。

デノスマブはBP製剤とは作用機序が異なるため、顎骨壊死は起こらないのではと考えられていたのですが、その後、BP製剤とはほぼ同様の頻度で顎骨壊死が発生することが報告されています。そのためBP製剤とデノスマブは、いずれも破骨細胞による骨吸収を抑制することから、両者を包括し、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)(antiresorptive agents-related ed osteonecrosis of the jaw)という名称が使われるようになりました。

さらに2014年には、アメリカ口腔顎顔面外科学会がBP製剤やデノスマブだけでなく、スニチニブ等といった血管新生阻害薬に起因する顎骨壊死の存在を明らかにしました。

これらの薬剤による顎骨壊死は、薬剤が多岐にわたることから薬剤関連顎骨壊死(ARONJ)(Medication-related osteonecrosis of the jaw)の名称が提唱されています。しかし、

まだまだ報告例が少ないため、今のところARONJがメインの名称といえるでしょう。

血管新生阻害薬も含めた主な顎骨壊死の関連薬物を表に示しましたが(表1)、薬の開発が進み、毎日服用していた薬が週1回、月1回、注射薬は半年に1回、年1回で済むようになるなど、さまざまな使い方が可能になっています。また、悪性腫瘍と骨粗鬆症で

表1 主な顎骨壊死の関連薬物			
BP製剤	一般名	適応	投与経路
	アレンドロン酸 イバンドロン酸 リセドロン酸 ミノドロ酸	骨粗鬆症	経口/静注
	バミドロ酸 ゾレドロ酸		静注
	抗ランクル抗体	悪性腫瘍 骨粗鬆症 悪性腫瘍	皮下注
	スニチニブ ゾラフェニブ ペバシズマブ	悪性腫瘍	静注

歯医者さん通信

表3 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

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¹³⁾、過剰診断とならないよう留意する。

表4 薬剤関連顎骨壊死のリスク因子	
1 局所性	骨への侵襲的歯科治療(抜歯、インプラント埋入、歯周外科手術など) 不適合義歯 口腔衛生状態の不良、歯周病や歯肉腫瘍など 好発部位: 下顎>上顎、骨隆起部など
2 薬剤因子	悪性腫瘍製剤>骨粗鬆症製剤 投与量及び投与期間
3 全身性	がん、糖尿病、リウマチ、透析、貧血など
4 その他	併用薬物(ステロイド、抗がん剤)、喫煙、飲酒、肥満など

歯医者さん通信

この前向き研究では、抜歯後の顎骨壊死の発生率は骨粗鬆症患者で1.2%、悪性腫瘍患者で28%と悪性腫瘍のリスクの高さが裏付けられました。また、骨粗鬆症の場合、予防的休薬の有無による顎骨壊死の発生率の有意差は認められず、休薬は必要ないのではという研究結果も得ています。

顎骨壊死の発生に関連する因子としては「男性」「高用量悪性性腫瘍」「口腔衛生不良」「下顎」が挙げられました。

また、口腔内に骨露出が認められるステージ2に対する外科療法は、外科療法をしない群に比べ有効との結果も得

られました。このほか、休薬可能な休薬したほうが治癒しやすい、低用量の骨粗鬆症の方が治癒しやすい、下顎より上顎の方が治癒しやすいといった結果が研究で得られました。

今後はこの研究を踏まえた前向き研究が全国でも行われると思いますので、データの蓄積が期待されます。

高齢者が進み、骨粗鬆症の患者さんはさらに増えています。80歳で歯を20本維持するという「8020」運動はほぼ達成した状況にあると思いますが、一方で高齢者の「根面う蝕」(歯根にできる虫歯)が増加しています。従って骨粗鬆症の発症後の虫歯の増加も懸念され、歯がある高齢者にはより衛生状態をよくする必要があると考えられています。

要があります。また高齢化が進めば、がん罹患する可能性も高まります。定期的に歯科検診を受けることをお勧めします。

繰り返しになりますが、最後に強調したいのは、口腔内の感染を徹底的に予防することと顎骨壊死の発生を抑えることができるというデータも最近出てきていますので、ARONJの問題に向けては、医師、歯科医師、歯科口腔外科医師、歯科衛生士などがチームを組み、連携していく必要があると考えられています。



下顎の骨壊死から、さらに顎の部分に口腔外瘻孔を起こした状態。ステージ3に該当する

骨吸収抑制作用を持つ薬剤を使用している患者さんが、抜歯などの侵襲的治療を受けると、顎の骨が壊死してしまう骨吸収抑制薬関連顎骨壊死を発症する可能性があるという。骨吸収抑制薬は骨粗鬆症やがんの骨転移がみられる場合などに広く処方されている薬剤。函館中央病院(函館市)の北田秀昭歯科口腔外科科長に解説して頂いた。

顎骨壊死の歴史的経緯と
その特徴

薬剤に関連する顎骨壊死は2003年にアメリカで初めて報告された疾患です。この際に注目されたのがビスフォスフォネート製剤(以下BP製剤)で、顎骨壊死はBRO

NJ(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw)と呼ばれるようになった。

BP製剤は骨を吸収する細胞(破骨細胞)の活動を阻害し、骨からカルシウムが溶け出すのを防ぐ働きを持っています。骨粗鬆症や悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や骨転移、多発性骨髄腫などの骨吸収が亢進する疾患の治療薬として広く用いられています。

しかし、その副作用として顎骨壊死を生じることが世界的に認知されるようになり、発症例は増加傾向にあります。国内では2006年に初の症例が報告され、日本口腔外科学会の集計によれば、2007年は30例でしたが、2001

解説 北田 秀昭 歯科口腔外科科長

函館中央病院
函館市本町33番2号
☎ 0138 (52) 1231
http://chubyou.com/

は投与量が異なり、例えばデノスマブを悪性腫瘍の転移に使用する場合、4週ごとに120mg(年1560mg)、骨粗鬆症の場合は半年ごとに5mg(年10mg)投与することになっています(表2)。同じ薬剤でも高用量と低用量という大きな違いがあるため、悪性腫瘍と骨粗鬆症におけるARONJは別個の疾患として捉えるのが最近の傾向です。

ARONJのリスク因子と治療法

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死は、未だに発生頻度や発生機序、リスクファクター、予防法等がわかっていないのが現状です。これまでもさまざまな試行錯誤が重ねられてきたが、抜歯や小手術といった歯科の観血処置、休薬期間、抜歯後の創処置法、抗菌薬の投与期間等々、未解決の問題が多いままとなり、現場の混乱にもつながっています。

表2 悪性腫瘍と骨粗鬆症の投与量の違い		
	高用量(悪性腫瘍)	低用量(骨粗鬆症)
デノスマブ	ランマーク® 120mg/4週 皮下注 1560mg/年	ブラリア® 5mg/半年1回 皮下注 10mg/年
ゾレドロ酸	ゾメタ® 4mg/4週 静注 52mg/年	リクラスト® 5mg/年1回 静注 5mg/年

ARONJの症状やリスク因子、治療法等が報告され、ステージ分類(表3)も行われています。

ARONJは顎骨の特殊性にも由来すると考えられています。口の中は粘膜と骨が非常に近く、口腔内のう蝕や歯周炎などの感染源は顎骨に容易に達します。また、口腔粘膜は薄く、義歯や咀嚼などの刺激により傷害を受け、感染してしまうと容易に顎骨に波及する可能性があります。このような環境下で抜歯をはじめとした侵襲的治療を行えば、顎骨は口腔内に露出し感染しやすい状態に陥るわけです。

すなわちARONJは薬剤の副作用だけで発症するわけではなく、口腔粘膜の感染が重なることで発症するというのが最近の一致した見解です。発症のリスク因子は、局所性、全身性、その他と

科の主治医が該当する患者さんに歯科受診を勧めるといった医科歯科の連携体制を構築することも重要です。当院でも悪性腫瘍の骨転移がみられる患者さんは、薬剤の投与前に必ず歯科を受診してもらっています。

ARONJの治療では骨壊死領域の進展を抑えることが重要です。特に悪性腫瘍の患者さんは、いったん発症すると非常に治りにくく、治療を難しくしています。ARONJの治療に際しては、疼痛や排膿、しびれなどの知覚異常

このほか、歯科医療従事者による患者教育や、定期的な経過観察により口腔管理を徹底することも大切です。

4年以上の薬剤使用で発症リスクは高まる

骨粗鬆症で骨吸収抑制薬を服用しているケースで抜歯が必要になった際、当初は歯の治療前に休薬期間を設けることが推奨されたのですが、その後の検証から休薬に根拠はないとされました。一方で、薬を4年以上使用していると

顎骨壊死のリスクが上がるとの報告が海外であり、骨折リスクが高くないなど全身状態が許容すれば治療前後2か月は休薬することを推奨する意見もあります。日本口腔外科学会は基本的にこの考え方を支持しています。患者さんの中には骨折の既往があるなどリスクが高いケースもあるため、医科の主治医にその旨を確認しながら方針を決定しています。

また、悪性腫瘍の場合は顎骨壊死のリスクが高いので、できるだけ侵襲的治療は避けることにしています。悪性腫瘍における薬の使用は骨転移で起こる有害事象を抑えるというエビデンスがあるからです。抜歯が必要と思われる場合、根だけ残して症状に応じて抗菌薬を処方することが多いです。

全国に先駆けた「前向き研究」

道内では、病院歯科医の集まりである北海道病院歯科医学会が組織され、顎骨壊死の問



下顎の前歯が抜け、骨が露出した状態

顎骨壊死のリスクが高くなるのを図り、生活の質を維持することが大切です。局所洗浄や抗菌薬の使用も有効とされ、当院でも抗菌薬の使用でかなり感染がコントロールできています。

なお、最近では病変部の外科的な切除で高い治癒率が得られているとの報告もあり、今後の症例の蓄積が待たれます。