

原 著

## 当科における薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の臨床的検討

歯科口腔外科

谷 口 弘 樹   山 本 莉 菜   小 松 享 祐   千 田   正  
中 野 晋太郎   矢 田 光 絵   山 田 龍 平   石 原   修

A Retrospective Clinical Evaluation of medication-related osteonecrosis  
of the jaw in our department

Taniguchi Hiroki, Yamamoto Rina, Komatsu Kyosuke, Tida Tadashi  
Nakano Shintaro, Yada Mitsue, Yamada Ryuhei, Ishihara Osamu

### Abstract

The purpose of this retrospective study is to evaluate the onset, risk factors, and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

The subjects were 60 patients (8 males and 52 females, mean age: 76.5 years) who diagnosed as MRONJ between 2014 and 2018.

The surgical treatment group showed improvements in symptoms in 83.7% of the cases, while the conservative treatment group showed improvements in 36.7% of the cases. This research suggests that surgical treatment is useful in treatment of MRONJ.

**Key words :** MRONJ, surgical treatment, conservative treatment

### 要 旨

2014年から2018年までに当科で加療した薬剤関連顎骨壊死の臨床的検討を行った。すべてのステージにおいて、寛解率は保存的治療群が37.7%に対して、外科的治療群が83.7%と良好な結果が得られていた。MRONJに対して外科的治療の有用性を示唆するものと考えられた。

### 緒 言

ビスフォスフォネート (BP) 製剤やデノスマブ (Dmab) などの骨修飾薬は骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫における骨関連事象の治療目的に投与されている。一方で、2003年にMarx<sup>1)</sup>によりBP製剤による顎骨壊死の症例が報告されて以来、BPあるいはDmabによる薬剤関連

顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaws : MRONJ) の発症例が多数報告されるようになった。

具体的な治療方法として欧米のsystematic review<sup>2),3),4)</sup>では外科療法が推奨されている一方で、現状では本邦におけるMRONJの治療方法についていまだに意見の統一をみていない。

今回、当科においてMRONJと診断した症例について臨床的検討を行ったので報告する。

### 対象および方法

当センター歯科口腔外科において2014年4月から2018年4月までの4年間に加療を行ったMRONJ患者60症例を対象とした。調査項目は性別、年齢、MRONJの発症誘因、発

症部位、薬剤投与の原疾患、投与薬剤、stage、外科療法の有無ならびに転機とした。転機に関しては坪井らの報告<sup>5)</sup>を参考にしてMRONJの臨床的な症状がなくなったものを寛解、症状の変化がない症例を不変、stageが進行した症例を悪化、寛解にも関わらず経過観察中に症状の再燃を認めたものを再発と定義した。

結 果

1. 患者の背景因子

患者の性別は男性8例、女性52例で、男女比は1:6.5と女性の割合が高かった。平均年齢は76.5歳(±10.3歳)と高齢者が多かった。原疾患では骨粗鬆症患者は41例、悪性腫瘍患者は19例でその内訳は乳癌10例、前立腺癌7例、腎癌1例、肺癌1例であった。(図1)

2. 発症誘因

薬剤投与中の抜歯後の創傷治癒不全に関連して顎骨壊死を発症した症例が28例(46.6%)で歯周炎(辺縁性歯周炎または根尖性歯周炎)によって発症した症例が29例(48.3%)とほぼ同数で口蓋隆起によって菲薄化した粘膜より発症した症例が3例であった。(図2)

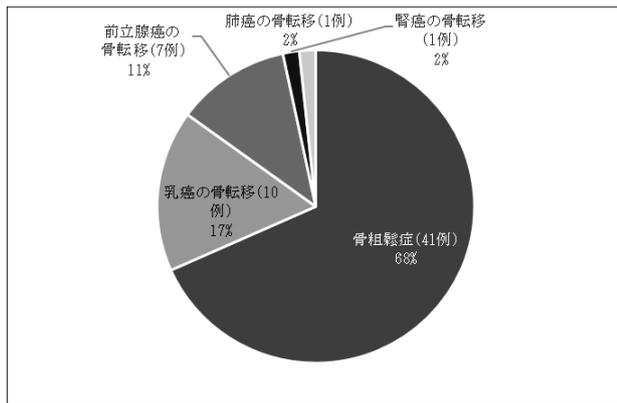


図1. 薬剤投与を行った原疾患

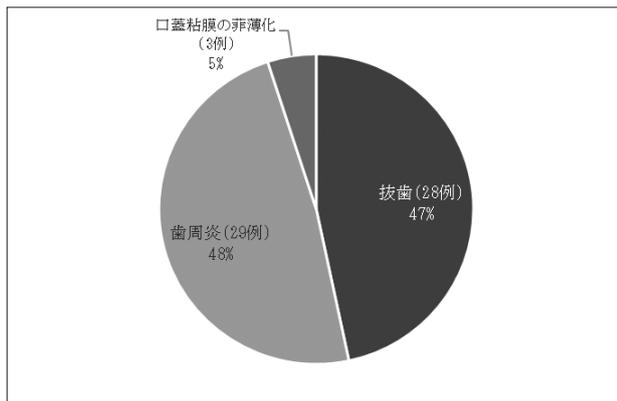


図2. MRONJの発症誘因

3. 発症部位

発症部位は上顎16例、下顎42例、上下顎2例と下顎単独が多かった。(図3)

4. 投与薬剤

診療録より投与薬剤が不明であった3例を除くと発症原因となった投与薬剤の内訳は経口BP製剤が34例で注射BP製剤が6例であった。Dmab製剤は全例注射で17例であった。薬剤の投与期間は36ヶ月以上が42例と最も多く次に12ヶ月以上24ヶ月未満が10例で24ヶ月以上36ヶ月未満が2例、12ヶ月未満で1例であった。(図4)

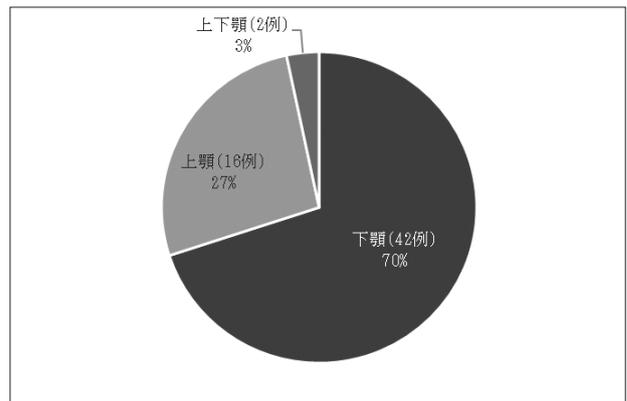


図3. MRONJの発症部位

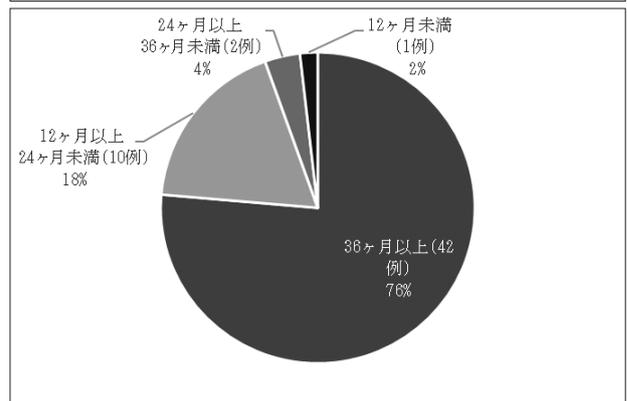
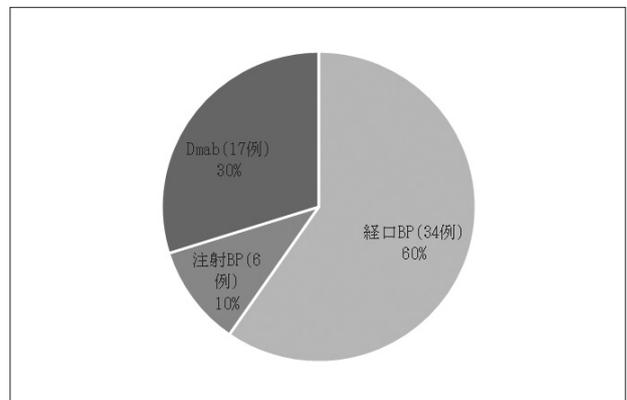


図4. MRONJの原因薬剤と投与期間

5. stage と治療

対象期間中に当科で加療を行った MRONJ 症例を初診時の stage ごとに分類し、各症例の治療後の経過について検討を行った。stage1 が 8 例、stage2 が 41 例、stage3 が 11 例であり stage2 が 68.3% と最も多く認めた。

stage1 症例は初回治療として全例に保存治療が選択され 2 例が寛解し 1 例が不変であった。経過観察中に stage2 へ悪化したものが 5 例あり全例で外科治療が行われ 4 例が寛解し再発が 1 例であった。(図 5)

stage2 症例は初回治療として 17 例に保存治療が選択され 2 例が寛解し 4 例が不変であった。9 例は保存治療のうちに外科治療を行い、6 例が寛解し再発が 3 例であった。2 例は保存治療中に stage3 へ悪化し外科治療を行い寛解した。初回治療として手術拒否の 1 例を除く 23 例に外科治療が選択され 21 例で寛解し 2 例が再発した。(図 6)

stage3 症例は初回治療として 4 例に保存治療が選択され寛解を得られた症例はなかった。保存治療のうちに 2 例で外科治療が行われ 2 例とも寛解した。初回治療として 7 例に外科治療が選択され 6 例が寛解し 1 例は再発した。(図 7)

stage3 で外科治療を行った症例のうち 5 例で顎骨切除を行った。上顎骨部分切除が 1 例で下顎骨区域切除が 4 例であった。下顎骨区域切除を行ったもののうち 3 例で移植骨の固定のため再建用プレートを使用し全例で術後感染を来した。全例で再建用プレートを除去し経過は良好である。

MRONJ の寛解率は保存療法で 36.7%、外科療法で 83.7% であった。すべての stage で保存療法と比較し外科療法の寛解率は高かった。

下顎骨区域切除を行った 1 例を供覧する。

前立腺癌の骨転移のためゾレドロン酸 (ゾメタ®) 投与開始後 3 年目に右下顎部の疼痛を自覚され開業歯科にて抗菌薬投与を受けたが改善なく当科を紹介された。パノラマ X 線では同部の骨吸収像および下顎下縁に骨折線を認めた。初診より 9 ヶ月後に下顎区域切除+腓骨皮弁による下顎再建を行った。術後より創部感染を来し洗浄および抗菌薬投与を行ったが改善せず術後 7 ヶ月後にプレート除去および壊死した下顎骨の追加切除を行った。初診 4 年後現在、骨露出はなく経過良好である。(写真 1)

考 察

2003 年に Marx らが BP 製剤による顎骨壊死を報告して以来本邦においても多くの症例が報告されている。BP 製剤と同じ骨吸収阻害薬に分類される抗 RANKL 抗体製剤のデノスマブでも BRONJ と同様の顎骨壊死が発生することが判明し<sup>6)</sup> 両者を包括し ARONJ (antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw) という呼称が採用された<sup>4)</sup>。さらにまれではあるが骨吸収阻害薬以外の血管新生阻害薬 (ベバシズマブなど) での顎骨壊死が発生することが判明し米国口腔顎顔面外科学会 (AAOMS) は薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) という名称を提唱している<sup>7)</sup>。BP 製剤や Dmab

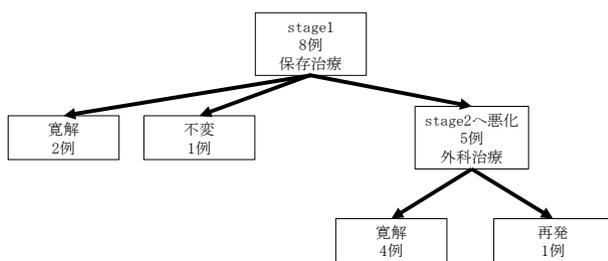


図 5. Stage1 症例の経過

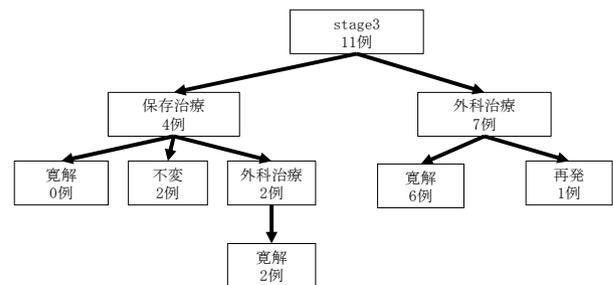


図 7. Stage3 症例の経過

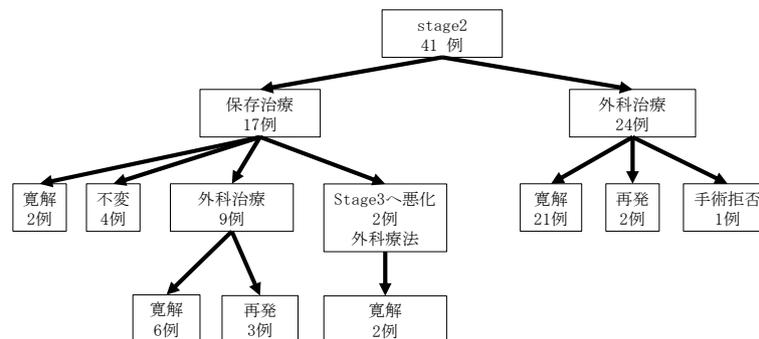
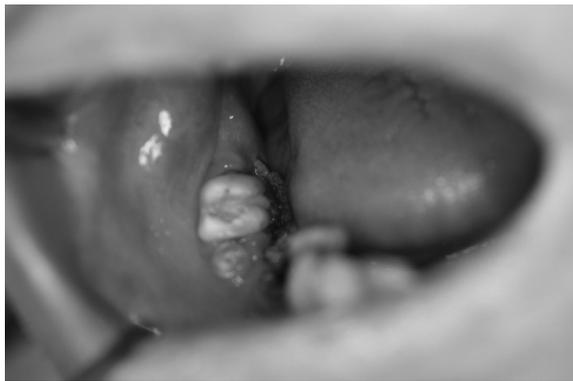


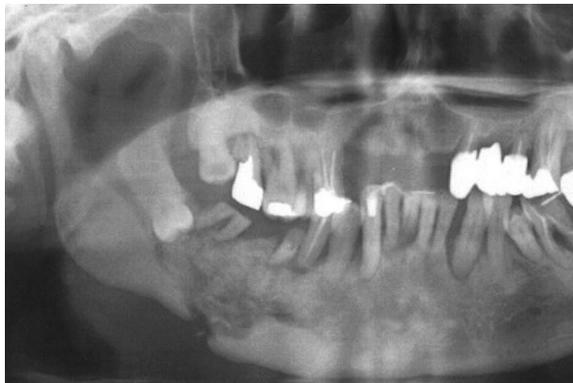
図 6. Stage2 症例の経過

製剤は破骨細胞に作用し骨の代謝回転（リモデリング）を抑制するがMRONJの機序は不明である。

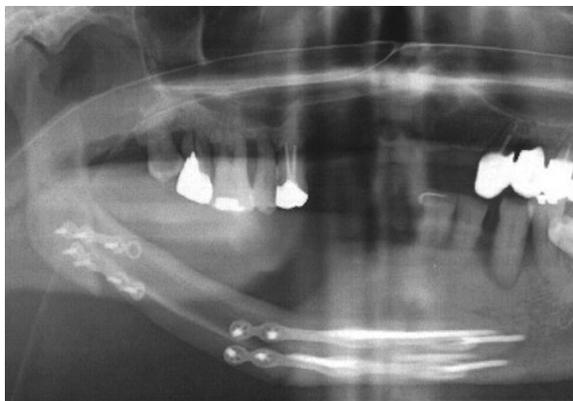
AAOMS（2014）のMRONJの診断基準は①現在または以前に骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬による治療歴がある、②顎顔面領域において8週間以上持続する骨露出または口腔内および口腔外の瘻孔およびプローブで骨が触知可能である、③顎骨への放射線治療歴がないこと、または顎骨への明らかな転移性病変がないこと、の3項目を全て満たすものとされている。



A：右側下顎舌側歯肉に骨露出を認める。



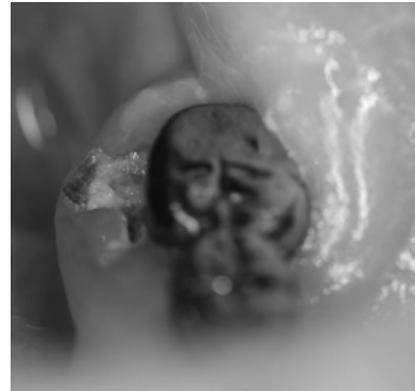
B：初診時パノラマX線；下顎骨下縁に至るまでの骨吸収像および骨折線を認める。



C：9ヶ月後に下顎骨区域切除，血管柄付き遊離腓骨皮弁による下顎骨再建を行った。

写真1. MRONJの1例

顎骨壊死の主な症状は顎骨の露出，周囲軟組織の腫脹，疼痛，瘻孔形成，持続排膿などが挙げられ（写真2），画像検査では骨融解像，骨硬化像，遊離腐骨などを認める。MRONJの発症頻度は経口BP投与患者では患者10万人当たり発症率は1.04～69人，静注投与患者では0～90人とされておりデノスマブ治療患者では患者10万人当たり発症率は0～30.2人とされている<sup>8)</sup>。



写真A：75歳 女性  
骨粗鬆症 アレンドロン酸(ボナロン<sup>®</sup>)内服  
左側下顎6 辺縁性歯周炎を契機に発症  
全身麻酔下に抜歯+腐骨除去し寛解



写真B：5歳 男性  
前立腺癌骨転移 デノスマブ(ランマーク<sup>®</sup>)注射  
義歯不適合を契機に発症  
全身状態悪く保存治療



写真C：48歳 女性  
乳がん骨転移 ゴレドロン酸(ゾメタ<sup>®</sup>)注射  
左側上顎5 抜歯を契機に発症  
全身麻酔下に左上顎部分切除+前外側大腿皮弁再建し寛解

写真2. MRONJの症例

本検討のMRONJ発症部位は下顎骨単独が60症例中42症例と高頻度であった。過去の報告<sup>8)</sup>でも部位別のMRONJ発症部位として下顎骨単独の発症が多い。上顎骨と比較し下顎骨は皮質骨が厚く、骨リモデリングが活発であるため下顎骨に顎骨壊死が生じやすいと考えられている。

MRONJが顎骨にのみ発症する理由として顎骨には他の頭蓋骨や体幹骨と異なり上皮を貫通して歯が植立すること、口腔内には感染源として歯垢中に800種類以上、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 個の口腔常在菌が存在すること、う蝕、歯周病を介して顎骨に炎症が波及しやすいことなどが挙げられる。

MRONJの治療法については未だに統一した見解がなくAAOMSや本邦のポジションペーパーではMRONJの治療の目的として①骨壊死領域の進展を抑える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が挙げられている。近年の論文ではstage2以上のMRONJでは外科治療を推奨する報告も散見される<sup>9)</sup>。本検討でのMRONJの寛解率は保存療法で36.7%、外科療法で83.7%であった。本邦の多施設共同研究では、保存療法では25.2%、外科療法では76.7%であった。骨修飾薬の休薬に関しては以前のポジションペーパーでは骨粗鬆症患者に対して抜歯など観血的歯科処置を行う前は休薬が推奨されていたが最近の後ろ向き研究の結果、観血的歯科処置時の骨修飾薬の休薬はMRONJの発症のリスクを低下させなかったとの報告<sup>10)</sup>があり、むしろ骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移など原疾患の進行を惹起する危険性を伴う恐れがあると考えられる。

Stage3のMRONJでは腐骨除去のため広範囲に顎骨を切除する必要がある。顎骨は咀嚼、嚥下、構音、顔貌を担う主要な部位であり切除後は患者のQOLの維持、回復のため顎骨再建を行っている。上顎骨では顎骨欠損部位を筋皮弁または顎義歯で再建し、下顎骨ではチタンプレートまたは血管柄付骨皮弁にて再建を行う。

下顎骨区域切除を行った症例について下顎骨をチタンプレートで再建もしくは固定した症例では全例でプレート露出もしくはプレート周囲の感染をきたしていた。松永ら<sup>11)</sup>の報告でも放射線性顎骨壊死をきたした症例のうち下顎骨をチタンプレートで再建した症例では4例中3例プレート感染をきたしており、MRONJでも区域切除を行った下顎骨をプレート再建した症例は術後感染をきたす可能性が高く、厳重に観察する必要があると考えられた。

MRONJの発症は歯、歯周組織および不良補綴物から生じた潰瘍などを通じた顎骨への感染が契機となっておりMRONJ予防には口腔衛生指導、患者教育、適切な歯科治療が重要とされている<sup>12)</sup>。

現在、当科ではステロイド治療予定で将来的に骨粗鬆症を来す可能性のある症例や悪性腫瘍骨転移の治療のため骨吸

収阻害薬の投与を予定している症例に関しては各診療科より院内紹介いただき、歯、歯周組織、顎骨の評価および問題があれば地域開業医との病診連携で治療を行っている。

## 文 献

- 1) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zole-dronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1117, 2003
- 2) Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, Lenarda RD, Biasotto M: A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 50: 1049-1057, 2014.
- 3) Fliefel R, Tröltzsch M, Kuehnisch J, Ehrenfeld M, Otto S: Treatment strategies and outcome of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 568-585, 2015.
- 4) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30: 3-23, 2015.
- 5) 坪井長裕, 内田堅一郎, 藤井貴寛, 竹縄隆徳, 宮本寿太郎, 上山吉哉: 当科における薬剤関連顎骨壊死に関する臨床検討. *日口外誌* 63: 645-652, 2017.
- 6) Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19: 403-410, 2014.
- 7) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 72: 1938-1956, 2014.
- 8) 米田俊之, 荻野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 永田俊彦, 浦出雅裕, 柴原孝彦, 豊澤 悟. 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](https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf))

- 9) 林田 咲, 松下祐樹, 坂本由紀, 鳴瀬智史, 六反田賢, 柳本 惣市, 大場誠悟, 朝比奈 泉, 梅田正博 : Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) に対する手術方法の検討. 日口外誌 62 : 11-17, 2016.
- 10) Taguchi A, Shiraki M, Tsukiyama T, Miyazaki T, Soen S, Nakamura T, Orimo H : Impact of Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporosis Treatment in Japan : Results of a Questionnaire-Based Survey by the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. Calcif Tissue Int. 97 : 542-550, 2015
- 11) 松永和秀, 榎本明史, 朝田滋貴, 石川一樹, 森影恵里, 内橋隆行, 向井隆雄, 山中隆嗣, 中山貴範, 北野陸三, 土井勝美, 濱田 傑 : 頭頸部癌患者における放射線性顎骨壊死に関する臨床的検討. 近畿大医誌 41 : 77-84, 2016.
- 12) 高岡一樹, 岸本裕充 : 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) の現状と今後の課題. 日薬理誌 153 : 22-27, 2019



