

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死

片岡 祐子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw

Yuko Kataoka

Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

ビスフォスフォネート製剤(以下 BP 製剤)をはじめとする骨吸収抑制薬は、癌骨転移や骨粗鬆症治療などに使用されるが、重大な副作用として骨壊死が起こりやすいことが知られている。特に顎骨壊死に関しては2003年に米国で報告されて以来、国内外での報告例が相次いでおり、注意喚起されている。本稿では骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw, 以下 ARONJ), ならびに耳鼻咽喉科領域での関連疾患について概説する。

病態・背景

骨吸収抑制薬は癌骨転移や骨粗鬆症といった骨の脆弱性を特徴とする疾患の治療に、近年広く用いられている薬剤である。通常骨は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収というリモデリング機構が均衡を保ちつつ繰り返されている。BP 製剤は骨のハイドロキシアパタイト結晶と強い親和性があり骨石灰化面に付着し、骨吸収の過程で石灰化骨表面より破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞のアポトーシスを誘導すること

で骨吸収を抑制する。これは全身のあらゆる骨で起こるが、BP 製剤は代謝に伴って骨に沈殿されるので、代謝の活発な骨部位においては更に選択的に上昇し、石灰化を促進、骨代謝や血流を抑制し、その結果骨壊死や感染を起こすリスクが上昇する。骨壊死の好発部位は顎骨や大腿骨である。

顎骨に関して取り上げると、咀嚼により圧負荷を受ける部位であり骨のリモデリング速度も速い。加えて、常在細菌叢に富む口腔内に近接しており常に感染に晒される部位でもあるため、BP 製剤による骨感染、骨壊死が起こりやすい。BP 製剤関連顎骨壊死(BP-related osteonecrosis of the jaw, 以下 BRONJ)は本邦でも2010年にポジションペーパーが発表されている¹⁾。当初顎骨壊死はBP 製剤投与が原因と考えられており、非 BP 製剤投与ではリスクが低いとされていた。2012年に本邦でも承認、販売開始された非 BP 製剤であるデノスマブは、ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で、半減期が1か月前後と BP 製剤の半減期10年以上と比較すると非常に短く骨への残留が少なく、また破骨細胞のアポトーシスを誘導しないため、顎骨壊死のリスクが低いことが期待されていた。しかし近年デノスマブにおいても BP 製剤同様に骨壊死がみられることが指摘され、2016年度に顎骨壊死検討委員会が発表したポジションペーパー

では、従来 BRONJ としていた通称を骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)に変更している²⁾。

診断・臨床像

ARONJ の診断基準は、以下3項目を満たしたものが該当するとされている。

- ① BP またはデノスマブによる治療歴がある。
 - ② 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる。
 - ③ 医療従事者が指摘してから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の瘻孔から触知出来る骨を8週間以上認める。ただし、ステージ0に対してはこの基準は適用されていない。
- ARONJ 発症のリスク因子を表1に示す。2012年版までのBRONJのポジションペーパーおよび米国でのコンセンサスペーパーにおいては経口投与と比較すると経静脈投与の方がリスクが高いとされていた。しかし2016年のポジションペーパーではリスク因子からは外されており、未だ症例を集積した上での評価・検討を要する段階だと示唆される。

ARONJ は臨床症状により0から3までステージングされる。概要としては、ステージ0は骨露出や骨壊死がないもの、ステージ1は骨露出や骨壊死、瘻孔形成をみとめるが、

平成30年4月2日受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7307
FAX: 086-235-7308
E-mail: yu-kat@cc.okayama-u.ac.jp

表1 ARONJ のリスク因子（顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016より薬剤名を省略し抜粋）

1. 局所性
 - 骨への侵襲歯科の治療
（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
2. 骨吸収抑制剤
 - 窒素含有 BP＞窒素非含有 BP
 - デノスマブ
 - 悪性腫瘍用製剤＞骨粗鬆症用製剤
 - 投与量および投与期間
3. 全身性
 - 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
4. 先天性
 - MMP-2 遺伝子、チトクローム P450-2C 遺伝子などの SNP
5. ライフスタイル
 - 喫煙、飲酒、肥満
6. 併用薬
 - 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
 - チロシンキナーゼ阻害剤

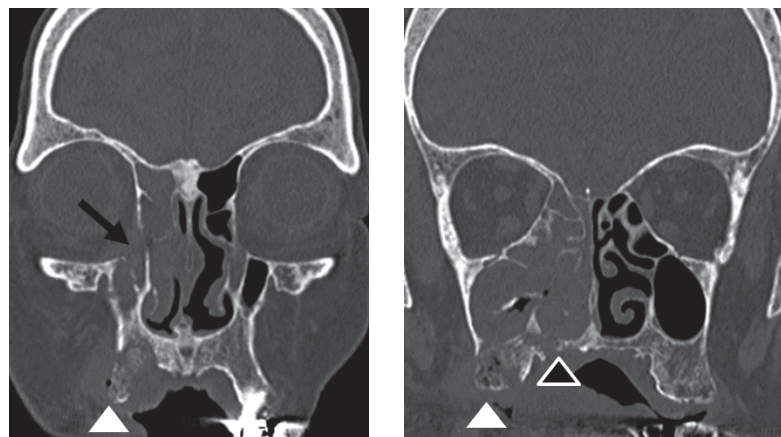


図1 副鼻腔 CT（冠状断）
右上顎骨の骨融解像（黒矢頭）、遊離腐骨（白矢頭）、眼窩下壁の骨欠損および膿瘍形成（矢印）をみとめる。

感染は伴わないもの、ステージ2は更に感染を伴っているもの、ステージ3は下顎下縁や下顎枝、上顎洞、頬骨といった歯槽骨を超えた範囲に及ぶ骨露出、骨壊死とされる。

治 療

ARONJ のコントロールを行う上で最も重要なのは予防とされ、口腔衛生が良好であれば発症頻度は低下する。感染を伴うステージに進展した場合には、保存的加療よりも外科的治療をすすめた方が治癒率が高いと報告されている。外科的治療を行う場合の骨吸収抑制薬の休薬期間や治療後の投与再開時期については現在のところ統一した見解がないが、現時点では一般的に侵襲的歯科治療前、2か月程度の骨吸収抑制薬の休薬が提唱されている。ただし、休薬に伴う全身状態悪化のリスクと局所感染の程度等、個々の状態を考慮した上で治療法を決定することが必要である。

耳鼻咽喉科領域での関連疾患

ARONJ の多くは歯肉周囲の疼痛や腫脹を主訴とし初診では歯科を受診する。一方少数ではあるが耳・鼻・頸部の症状を呈し耳鼻咽喉科を受診する患者もみられる。当院では顎下部に膿瘍形成を反復することで ARONJ が判明した症例を経験している。また上顎の ARONJ から副鼻腔への炎症波及を来とし、眼窩骨膜下膿瘍に至ったと考えられる例の報告もされている（図1）³⁾。近年 BP 製剤による外耳道骨壊死も欧米を中心に報告されており、2016年厚生労働省指示にて、本邦においても BP 製剤の添付文書で重大な副作用として外耳道骨壊死が挙げられ、「耳の感染や外傷に関連して発現した症例も認められることから、外耳炎、耳漏、耳痛等の症状が続く場合には、耳鼻

咽喉科を受診するよう指導すること」と明記されるようになった⁴⁾。自験例でもBP製剤長期投与後に外耳道骨壊死から顎関節包への瘻孔を来したケースもある(図2)⁵⁾。

ARONJ自体は発症頻度が高いわけではなく、未だ広く認識されているとは言い難い。そのため、背景として骨吸収抑制薬服用との関連性を認識できないまま、治癒が遷延化したり、感染が拡大したりする可能性がある。既往歴や内服薬を聴取した上での精査、また必要に応じて内科

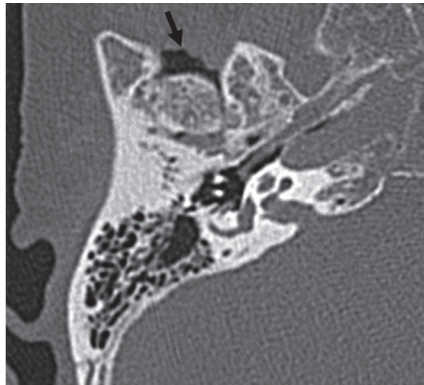
と連携し休薬も含めた治療方針を検討することの重要性が示唆される。

結 語

骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死および耳鼻咽喉科領域に発症する骨壊死について概説した。休薬も含めた治療戦略はいまだ見解が統一されていなく、個々の症例で治療により期待できる効果とリスクとを考慮しつつ局所の重症度や全身状態も踏まえて方針を決定する必要がある。



図2 側頭骨CT(右耳軸位断)
外耳道前壁骨欠損(矢頭), 下顎頭周囲に気腫(矢印)をみとめる。



文 献

- 1) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 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ポジションペーパー2016. <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bppositionpaper2016.pdf> (2018年4月閲覧)
- 2) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 他: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー(改訂追補2012年版). <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/bronjpositionpaper2012.pdf> (2018年4月閲覧)
- 3) 牧原靖一郎, 岡野光博, 浦口健介, 岡 愛子, 假谷 伸, 他: 眼窩骨膜下膿瘍を合併したビスフォスフォネート関連顎骨壊死症例. 日鼻科会誌(2016) 55, 515-523.
- 4) ビスホスホネート系薬: 外耳道骨壊死の非常にまれな報告. 医薬品安全性情報(2016)14, 4-7. <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/03160210.pdf> (2017年9月閲覧)
- 5) 片岡祐子, 野田実里, 大道亮太郎, 清水藍子, 假谷 伸, 他: ビスホスホネート製剤投与が原因と考えられた外耳道骨壊死. 日本耳鼻会報(2018) 121(印刷中).