

《特別企画》

多剤併用と歯科医業 —MRONJ発症は誰のせい?—



東京歯科大学名誉教授・客員教授
同大千葉歯科医療センター長補佐
ICDフェロー

柴原 孝彦

●抄録●

超高齢社会と未曾有の少子化、さらにコロナ禍が加わり歯科医業は新たなビジョンが求められている。そんななか口腔機能低下症と口腔機能発達不全症の保険収載、そして地域包括ケアの一環として訪問と周術期での歯科診療への期待もされている。

一方、超高齢社会に伴う基礎疾患を有するリスク患者の急増、高度な歯周外科やインプラント治療の台頭によって長時間の手術を要するなど、以前とは異なる全身管理が必要となってきた。さらに多剤併用による口腔環境の劣化も見逃せない事態である。電子処方箋の施行によって複数の医療機関や薬局で処方・調剤された情報の共有、重複投薬チェックが行えるが、現状ではまだまだ多剤併用による影響は払拭できていない。今回は特に骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に着目してまとめた。昨年8年ぶりに米国から、そして今春に本邦から6年ぶりのポジションペーパー改訂を踏まえ、最新の情報を入れてMRONJ対策と予防を解説する。

キーワード：超高齢社会、多剤併用、骨吸収抑制薬、MRONJ、歯科医業

I. はじめに

2022年度『Global note』によれば本邦一人あたりの薬剤費は米国についで二位を示した¹⁾。日本人は世界の人口の2%にも満たないのに、薬の使用量は世界の30%という異常な数値を叩き出している。数年前にインフルエンザが猛威を振るった際、特効薬と称されたタミフルを世界中から調達し本邦で消費されたことも記憶に新しい。

一方、本邦は世界に冠たる長寿国であり、食生活（日本食など）、医療制度（国民皆保険など）等々が功を奏している。筆者は薬剤による恩恵を決して否定するものではないが、何種類もの降圧剤、消化剤、安定剤など多剤併用の副作用があることも見逃してはならない。薬剤は『諸刃の剣』であり、負のスパイラルも

起こることを認識したい。

歯科領域への影響とすれば、口腔乾燥、口内炎、歯周病、そして顎骨壊死などが挙げられるが、今回は特に骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（MRONJ：Medication related osteonecrosis of Jaws）について解説を試みる。私事ながらこのテーマはライフワークの一つであり、前回の本邦ポジションペーパー（PP）作成にも携わった^{2,3)}。2022年6月に米国そして2023年春に本邦で改訂版が出版されたることを機に⁴⁾、会員フェローに新規PPの紹介とMRONJ病態の予見と回避を示したい。

II. MRONJとは？

骨粗鬆症またはがんの骨転移、ステロイド剤長期投与などではビスホスホネート（BP）製剤、抗RANKL

抗体、最近では抗スクレロスチン抗体などが処方される(図1)。2003年に米国の口腔外科医MarksによってBP製剤による顎骨壊死が発表されてから、本邦では2007年に発表があり、症例は累積し各学会、歯科医師会レベルでの対策が必要となった⁵⁾。

顎骨壊死の病態によってステージ1から3に分類される。ステージ1は感染のない骨露出、抜歯窩、骨隆起部の症例が該当する。ステージ2以降は感染していること、ステージ2は軽度であり、ステージ3は顎骨

に深く進展し、洞内、下顎骨皮質骨を破壊し外歯瘻を形成する病態となる(図2)。2016年の本邦PPではステージ0も紹介された²⁾。これは、画像的に歯槽硬線の拡大、歯根膜腔隙の縮小、骨梁の硬化を示し、臨床的に原因不明の疼痛と三叉神経知覚障害を訴える病態を示す。放置すれば高い確率でステージの進展があり、治療に際しては注意が必要とした。しかし、施設によって判定が異なることもあり、今回の本邦のPPでは統計対象から除外された。

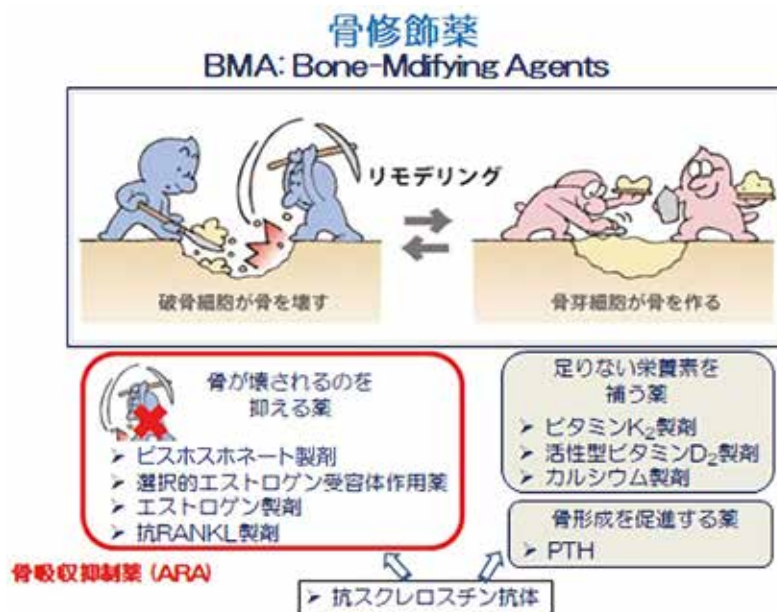


図1 骨修飾薬の種類

骨吸収抑制薬と抗スクレロスチン抗体がMRONJに関与すると考えられている

Fig. 1 Type of bone-modifying agents

Antiresorptive agents and anti-sclerostin antibodies may be involved in MRONJ



図2 MRONJのステージ分類

ステージ0は骨露出のない病態、画像検査と自覚症状で判断できる

Fig. 2 Staging of MRONJ

Stage 0 refers to a bone-exposure-free condition. It can be evaluated based on imaging findings and symptoms

Ⅲ. ポジションペーパー (PP) の変遷

当初の2012年米国のPPでは抜歯を含む侵襲的歯科治療が要因であるとし、このような処置は控えることが推奨された⁶⁾。2014年PPでは侵襲的歯科治療に際しては休薬を行い、感染予防をすること、また事前に口腔衛生管理を十分に行うことが強調された⁷⁾。2022年の米国PPでは、抜歯等の侵襲的歯科治療が直接的な原因ではなく、既存の菌性感染症が誘因となると明記された(図3)。そして休薬の必要性云々に関しては提言を避け、事例の呈示のみに留めている。一方、本邦では、2010年と2016年PPを含め米国版を追随す

る内容が多かったが、今回のPPでは、本邦独自の治療をもとに、一層明確な提言を行っている。すなわち予防的休薬は原則必要なしの見解を示している^{4, 8)}。

Ⅳ. MRONJの予防と治療

菌性感染症の除去を第一に考慮すること。抜歯=MRONJではなく、潜在的に存在する感染症の除去が重要であることが示された。抜歯を躊躇しても感染巣を残せば、将来MRONJを惹起することが明確になった。そして抜歯がMRONJ発症予防の有効な治療手段となる(図4)。

MRONJになった病態においては、休薬した方が治



図3 MRONJ発症のメカニズム
抜歯を避けると菌性感染から顎骨骨髓炎に移行する

Fig. 3 Mechanism involved in the onset of MRONJ

If tooth extraction is avoided, odontogenic infection may progress to osteomyelitis of the jaw

- ◆ 局所感染の持続はリスク
- ◆ 治療(抜歯)しないと骨髓炎に
- ◆ BP、Dmabの累積が少ない方が安全
- ◆ 抗菌薬の予防投与(最小限)
- ◆ 完全閉創は必須でないかも?

図4 ARA投与患者への安全な侵襲的歯科処置
顎骨骨髓炎を予防する、抜歯は有効な消炎消炎処置

Fig. 4 Safe, invasive dental treatment in ARA-treated patients

Tooth extraction, which prevents osteomyelitis of the jaw, is an effective anti-inflammatory treatment

癒良好とする説もあり、休業に関する統一した結果には至っていない。

インプラント治療においては、高用量の骨吸収抑制薬投与の症例においては適応外としている。低用量症例においては、インプラント残存率が下がるとする発表もあることから、十分なインフォームドコンセントを得ることが重要である。インプラント治療を受けたものが、今後骨吸収抑制薬を処方できないかと言えば、否であり十分な口腔衛生管理を継続することが重要となっている。

V. おわりに

新規PPからMRONJ罹患者数を米国と比較すると、本邦ではなんと10倍以上が示された(図5)。本邦でのBP製剤、抗RANKL抗体の薬価市場をみても2010年代と比べ、現在では倍近くの売り上げを示している。YAM値が骨粗鬆症の診断となるが、予防的に処方される場合もある。がん症例でも骨転移予防として低用量を処方することもある。さらにステロイド服用者への併用処方も可能となっている。

MRONJ発症の要因が菌性感染症であることから、要は口腔衛生管理を十分に行い、菌性感染源を早期に

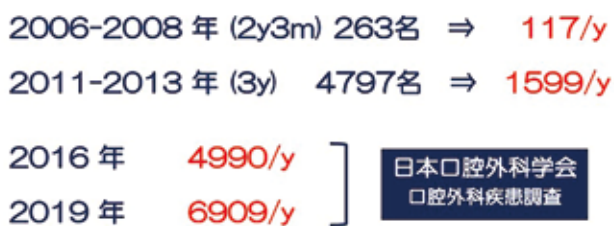


図5 本邦におけるMRONJ患者数の推移
2022年米国PPと比べ本邦は10倍以上を示す

Fig. 5 Changes in the number of patients with MRONJ in Japan

The number of patients with MRONJ in Japan was ≥ 10 times greater than in the United States (PP) in 2022

治療することが重要である。医科からは処方前に歯科への受診を進めていただき、歯科からはMRONJの予見と回避を実施していただきたい。超高齢社会の歯科医業の節目において、さらなる医科歯科連携の必要を訴えていきたい。

引用文献

- 1) https://www.globalnote.jp/p-data-g/?dno=7290&post_no=10290 (accessed 2023-1-11)
- 2) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 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(accessed 2023-1-11)
- 3) Shibahara, T., Morikawa, T., Yago, K., et al. National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018 ; 76 : 2105-2112.
- 4) Ruggiero S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T. 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 May;80(5): 920-943.
- 5) Marx, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003 ; 61 : 1115-1117.
- 6) Ruggiero, S. L., Brook, S., Success, L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009 ; 67 : 2-12.
- 7) Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014 ; 72 : 1938-1956.
- 8) Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., 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 : 365-383.

Polypharmacy and dentistry — Factors Involved in the Onset of MRONJ

Professor Emeritus of Tokyo Dental College

Takahiko SHIBAHARA, D.D.S., Ph.D., F.I.C.D.

Along with the super-aged society, an unprecedented declining birthrate, and the COVID-19 pandemic, a new vision has been required for dentistry. Under such circumstances, oral hypofunction and oral hypoplasia became covered by health insurance, and the importance of home-visits and perioperative dental care as part of comprehensive regional care has been recognized.

On the other hand, systemic management, such as surgery for many hours, different from that in the past has been required with a rapid super-aged-society-related increase in the number of high-risk patients with underlying diseases and the appearance of high-level periodontal surgery or implant treatment. In addition, polypharmacy-related deterioration of the oral environment cannot be overlooked. Enforcement of electronic prescriptions has facilitated sharing of information on the drugs prescribed/dispensed at several medical institutions or pharmacies and duplicated medication checking. However, currently, the influence of polypharmacy has not been eliminated. In this article, we particularly focused on antiresorptive-agent-associated osteonecrosis of the jaws. We introduce MRONJ control and prevention based on the latest information in consideration with position paper revisions last year after an 8-year interval in the United States and this spring after a 6-year interval in Japan.

Key words : Super-aged Society, Polypharmacy, Antiresorptive Agents,
MRONJ (Medication-related Osteonecrosis of the Jaws), Dentistry