第16章
ビスホスホネート関連顎骨壊死

ビスホスホネート関連顎骨壊死

ビスホスホネート製剤

固形癌の骨転移	骨量減少
多発性骨髄腫	骨粗鬆症
腫瘍関連性の高カルシウム血症	骨パジェット病

有害事象の1つとして、2003年にBP治療を受けているがん患者、あるいは骨粗鬆症患者に難治性の顎骨壊死が発生することが報告された。

ビスホスホネート関連顎骨壊死

Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: BRON(J)

骨吸収阻害薬関連顎骨壊死

骨吸収阻害薬/骨代謝修飾薬
Anti-resorptive agents/ Bone Modifying Agents（BMA）

ビスホスホネート製剤　＋　抗RANKL抗体
デノスマブ
・ランマーク®（悪性腫瘍）
・プラリア®（骨粗鬆症）

有害事象
難治性の骨髄炎・顎骨壊死

骨吸収阻害薬関連顎骨壊死
Anti-resorptive agents – related osteonecrosis of the jaws: ARON(J)

薬剤関連顎骨壊死

骨吸収阻害薬/骨代謝修飾薬
・ビスホスホネート　・デノスマブ

+

血管新生阻害薬
チロシンキナーゼ阻害薬
・スニチニブ（スーテント®）　経口
・ソラフェネブ（ネクサバール®）　経口
抗VEGFヒトモノクロナール抗体
・ベバシズマブ（アバスチン®）点滴

有害事象

難治性の骨髄炎・顎骨壊死

薬剤関連顎骨壊死

Medication – related osteonecrosis of the jaws: MRON(J)

まとめ

MRONJ

チロシンキナーゼ阻害薬
・スニチニブ：スーテント®内
・ソラフェネブ：ネクサバール®内

抗VEGFヒトモノクロナール抗体
・ベバシズマブ：アバスチン®注

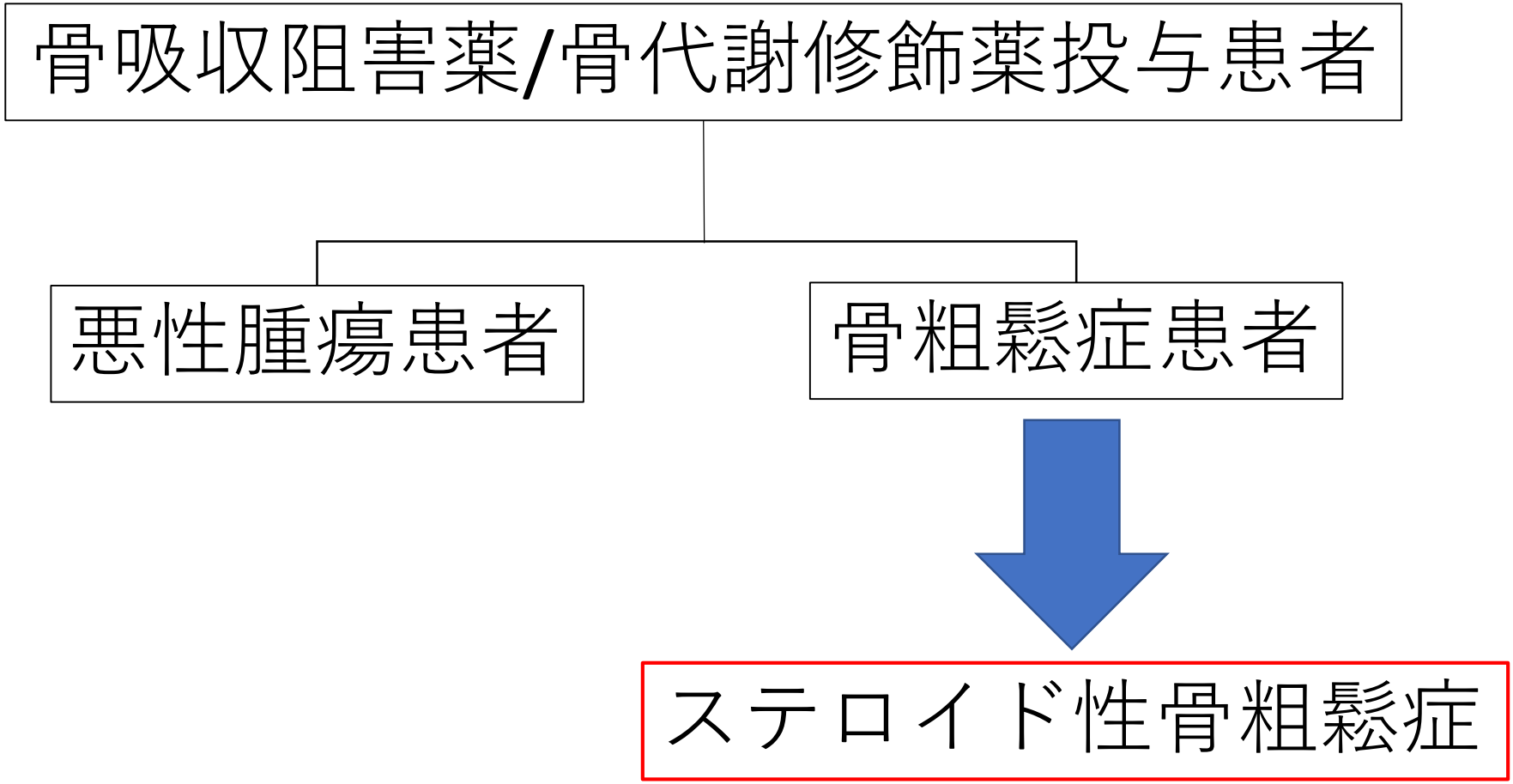
ARONJ

デノスマブ：プラリア®注、ランマーク®注

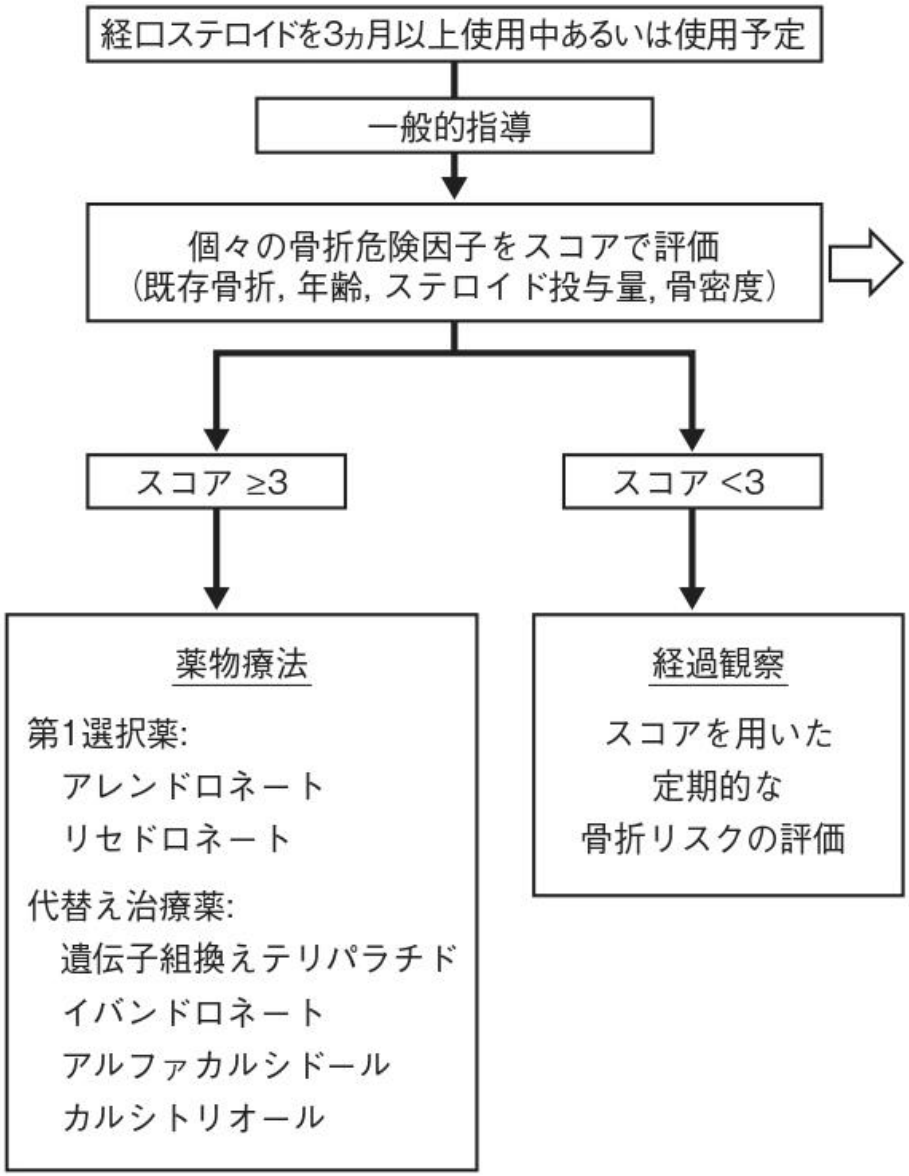
BRONJ

ビスフォスホネート製剤
・パミドロネート：アレディア®注
・ゾレドロネート：ゾメタ®注
・アレンドロン酸：フォサマック®内、ボナロン®内
・ミノドロン酸：ボノテオ®内、リカルボン®内
・リセドロン酸：アクトネル®内、ベネット®内

対象患者の拡大



ステロイド性骨粗鬆症



危険因子		スコア
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢（歳）	<50	0
	50≤ <65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL 換算 mg/ 日)	<5	0
	5≤ <7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70≤ <80	2
	<70	4

図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン: 2014年改訂版[10)]

骨代謝に作用する骨粗鬆症治療薬

骨吸収抑制
- ビスホスホネート
- デノスマブ

骨形成促進
- PTH（ヒト副甲状腺ホルモン）
  テリパラチド：フォルテオ®、テリボン®

骨吸収抑制+骨形成促進
- 抗スクレロスチン抗体
  ロモソズマブ：イベニティ®

すべての薬剤で顎骨壊死の可能性がある

今後の展望

対象疾患の拡大 ＋ 新薬の開発

医療連携として歯科への紹介数は増加

受け入れ側の準備態勢は？
どのように対応する？

BRONJの対応を参考にする？
エビデンスは？

疫学（発生頻度）

3. ARONJ の発生頻度

発生頻度に関しては報告により様々であるが、ここでは ONJ 国際タスクフォースの見解に準じる[2]。

1） 骨粗鬆症患者

① BP 治療患者

経口投与では患者 10 万人年当たり発生率は 1.04~69 人、静注投与では患者 10 万人年当たり発生率は 0~90 人とされている。また、経口、静注を問わず窒素含有 BP 治療を受けている骨粗鬆症患者における ONJ 発生率は 0.001~0.01％であり、一般人口集団に見られる ONJ 発生頻度 0.001％とほぼ同様か、ごくわずかに高いと推定されている。

② デノスマブ治療患者

患者 10 万人年当たり発生率は 0~30.2 人とされている。

2） がん患者

ONJ 発生率は骨粗鬆症患者よりも高い。ゾレドロン酸、またはデノスマブを月 1 回投与した場合の ONJ 発生率が前向き研究によりがん患者で検討されている。乳がん、前立腺がん、その他の固形がんおよび多発性骨髄腫を有する 5,723 名のがん患者について検討した結果、52 名（1.8％）のデノスマブ治療患者、37 名（1.3％）のゾレドロン酸治療患者、計 89 名のがん患者に ONJ 発生が報告されている[6, 10]。

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

疫学（発生頻度）

分類		一般名	発生頻度
骨吸収抑制剤			
BP	第2世代	パミドロネート	不明
	第3世代	ゾレドロネート	0.7-12.2%
抗RANKL抗体		デノスマブ	0.7-2.3%
血管新生阻害薬			
チロシンキナーゼ阻害薬		スニチニブ	不明
		ソラフェニブ	不明
抗VEGF ヒトモノクロナール抗体		ベバシズマブ	0.2%

がん医科歯科連携講習会テキスト（第2版）：薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）の予防と治療

疫学（発生頻度）

TABLE 1. Bone-Modifying Agents and Risk of MRONJ

Medication	Indication	Route	Dose, mg	Schedule	Frequency of MRONJ, %*
Pamidronate	Bone metastases of solid tumors	IV	90	Every 3-4 weeks	3.2-5.0[3,4]
	Multiple myeloma				
Zoledronic acid	Bone metastases of solid tumors	IV	4	Every 3-4 weeks or 12 weeks	1.0-8.0[5,6]
	Multiple myeloma				
	Adjuvant treatment	IV	4	Every 3-6 months	0-1.8[7-9]
Denosumab	Bone metastases of solid tumors	SC	120	Every 4 weeks	0.7-6.9[10-12]†
	Adjuvant treatment	SC	60	Every 6 months	0[13]

Abbreviations: IV, intravenous; MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaw; SC, subcutaneous.

*Risk of MRONJ varies by duration of treatment.

†The estimate of 6.9% is from the open-label extension phase of two phase III studies.[10] It is not adjusted for patient-years of exposure or patient follow up and does not include cases that occurred during the blinded treatment phase. The patient-year adjusted incidence of confirmed ONJ was 1.1% during the first year of denosumab treatment, 3.7% in the second year, and 4.6% per year thereafter.[14]

Medication – Related Osteonecrosis of the Jaw :
MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline 2019

リスクファクター

表 16.1a　ビスホスホネート関連顎骨壊死のリスクファクター [11]

分類	要因	備考
薬剤性因子	ビスホスホネート製剤の効力	ビスホスホネート製剤の効力が高いことはリスク上昇と関連する。
	投与経路	静脈注射での投与がリスク高
	投与期間	投与期間が長いほどリスク高
口腔内環境因子	歯槽部外科手術（例：抜歯、インプラント埋入、歯根端切除、骨侵襲を含む歯周外科）	歯槽部外科手術を受けた患者は受けてない患者と比較して 7 倍の BRON リスクがある。
	下顎骨の解剖学的形態（下顎隆起、顎舌骨筋線）上顎骨の解剖学的形態（口蓋隆起）	BRON は薄い口腔粘膜に覆われた骨隆起がある患者に好発する。
	炎症性歯性疾患（歯周病、歯性膿瘍）	炎症性歯性疾患に罹患している患者は罹患していない患者と比較して 7 倍の BRON リスクがある。
	口腔衛生状態不良	口腔衛生状態不良はリスクファクターとなると考えられるが、まだ明らかにされていない。

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws:AAMOS 2006

リスクファクター

表 16.1b　ビスホスホネート関連顎骨壊死のリスクファクター [11]

分類	要因	備考
人口統計的因子	年齢	高齢者はリスク高（静脈注射のビスホスホネート製剤で骨髄腫の治療を受けている患者）
	人種	白色人種の患者がリスク高
全身的因子	がんの診断	乳がんより骨髄腫の患者がBRONのリスク高（乳がんはほかのがん種よりもリスク高）
	化学療法	化学療法はリスクファクターとなると考えられるが、まだ明らかにされていない。
	骨量減少、骨粗鬆症	
	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイドはリスクファクターとなると考えられるが、まだ明らかにされていない。
	糖尿病	同上
	喫煙	同上
	飲酒	同上

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws:AAMOS 2006

リスクファクター

1. 局所性
   - 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

2. 骨吸収抑制剤
   - 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）、ミノドロン酸（ボノテオ、リカルボン）、イバンドロネート（ボンビバ）

     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）（プラリア、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、ボノテオ、リカルボン、ボンビバ、プラリア）
   - 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）

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

リスクファクター

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（サリドマイド、スニチニブ、ベバシズマブ、レナリドミドなど）
   - チロシンキナーゼ阻害剤

注：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ことに留意．

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