

# 薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー 2023の改訂ポイントとその実施法

医歯薬情報共有のために

公益社団法人地域医療振興協会 石岡第一病院  
口腔外科  
萩原 敏之

2024年5月29日 茨城県保険医協会

JADECOM

茨城県保険医協会講演  
利益相反(COI)開示

2024年5月29日

発表者氏名：萩原 敏之

本講演に関して、発表者の開示すべき  
利益相反状態はありません。

なお、岸本教授より図表掲載のご許可を得ております。

# ポジションペーパー2010から2016の変更点

## 2010年の内容

- BRONJ
- 視診による腐骨確認
- 発症は注射薬が多い
- 口腔衛生管理が必要
- 経口投与3年以上
- 休薬3か月
- 骨折リスク
- 局所的危険因子
- **BP製剤休薬フローチャート**
- 医科歯科協議が必要

## 2016年の内容

- ARONJ
- **プローベ**による確認
- 経口薬も注射薬と同等
- 加えて適切な歯科治療
- **経口投与4年以上**
- **休薬2か月**
- 加えて全身状態
- 過剰な咬合力追加
- **削除**
- 医科歯科連携の必要性強調

# 改訂のポイントはおもに7つ！

- ① 呼称をMRONJに変更
- ② MRONJの診断およびステージ分類を一部変更
- ③ 我が国での骨吸収抑制薬の薬剤・用量別みた最新のMRONJの発症頻度を記載
- ④ MRONJ発症のリスク因子としての抜歯よりも抜歯を必要とする歯性感染を重視  
(特に低用量では)
- ⑤ 抜歯などの歯科処置・手術前の予防休薬は原則不要
- ⑥ MRONJ治療における手術の優先度が高まった
- ⑦ 「医科歯科」連携から薬剤師も含めた「医歯薬」連携へ

# 用語の変遷

**Bisphosphonete-Related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)**

**[Bisphosphonete-associated osteomyelitis of the jaws (BAOMJ)]**



**[Denosumab-Related osteonecrosis of the jaws (DRONJ)]**



**Anti-resorptive osteonecrosis of the jaws (ARONJ)**



**Medication-Related osteonecrosis of the jaws (MRONJ)**

\* 第一報告者のMarx教授は、現在DIONJという用語を使っている

# 顎骨壊死の副作用をもつ薬物

※MROJの対象は右記すべて

骨吸収抑制薬  
antiresorptive agent  
※以下ARA

BP

D

血管新生阻害薬  
免疫抑制薬  
線維化抑制薬

付表 添付文書、医薬品リスク管理計画（RMP）で顎骨壊死について注意喚起されている医薬品

## ① 骨吸収抑制薬（ARA）

分類	一般名	高用量/ 低用量	主な商品名	使用目的	リスク(●数が 多いリスク高)
	ゾレドロン 酸水和物	高用量	ゾメタ点滴静注 ゾレドロン酸点滴静注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●●
		低用量	リクラスト点滴静注液	・骨粗鬆症	●●
	パミドロン 酸二ナトリ ウム水和物	高用量	パミドロン酸二 Na 点 滴静注用	・乳癌の溶骨性骨転移 ・骨形成不全 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●●
	アレンドロ ン酸ナトリ ウム	低用量	フォサマック錠 ボナロン（点滴静注・ 錠・ゼリー） アレンドロン酸（点滴 静注・錠）	・骨粗鬆症	●●
ビスホス ホネート	イバンドロ ン酸ナトリ ウム水和物	低用量	ボンビバ（静注・錠）	・骨粗鬆症	●●
	ミノドロン 酸水和物	低用量	ボノテオ錠 リカルボン錠 ミノドロン酸錠	・骨粗鬆症	●●
	リセドロン 酸ナトリウ ム水和物	低用量	アクトネル錠 ベネット錠 リセドロン酸 Na 錠	・骨粗鬆症	●●
	エチドロン 酸二ナトリ ウム	低用量	ダイドロネル錠	・骨粗鬆症 ・脊髄損傷後、股関節形成術後に おける初期及び新後期の異所性 骨化の抑制 ・骨ページェット病	●
抗 RANKL モノクロー ナル抗体	デノスマブ	高用量	ランマーク皮下注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・骨巨細胞腫	●●●●
		低用量	プラリア皮下注	・骨粗鬆症 ・関節リウマチに伴う骨びらの 進行抑制	●●

## ② その他の医薬品

分類	医薬品名
ヒト化抗スクレロステチンモノクローナル抗体	ロモソズマブ
抗 VEGF 抗体	ベバシズマブ
VEGF 阻害薬	アフリベルセプト ベータ
マルチキナーゼ阻害薬	スニチニブリンゴ酸塩 カボザンチニブリンゴ酸塩
チロシンキナーゼ阻害薬	ニンテダニブエタンスルホン酸塩

# 抗骨吸収薬の作用機序を簡単に言うと

- 破骨細胞の自殺(アポトーシス)を早くしろと後押しするのがBP剤
- 破骨細胞を生まれなくするのがデノスマブ
- 破骨細胞の勢いを弱くするのがSERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)

# MRONJの診断

ポジションペーパー P4

以下の3項目を満たした場合にMRONJと診断する。

- ① BP や Dmab 製剤による治療歴がある。
- ② 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、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週間以上認める。
- ③ 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

※8週以内でも、経過や画像所見などから明らかに治癒傾向のない骨壊死がみられる場合はMRONJと診断できる。

# ステージング

表1 MRONJの臨床症状とステージング

ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出 / 骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 ・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出（根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定） ・義歯性潰瘍由来 ・歯性感染が（ほぼ）全くない歯の自然脱落 ・抜歯後ドライソケット様で排膿なし
ステージ2	感染 / 炎症を伴う骨露出 / 骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。
ステージ3	下記の症状を伴う骨露出 / 骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 ・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出 / 骨壊死 ・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出 / 骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成 ・病的骨折や口腔外瘻孔

表2 潜在性・非骨露出型病変（いわゆるステージ0）

## 臨床症状

臨床的に骨壊死の確証はないが、以下のような非特異的な症状または臨床所見を呈する患者。  
歯周病や根尖性歯周炎の診断でも MRONJ に進展するケースが存在するので注意を要する。

### 症状の例

- ・歯周病や根尖性歯周炎と区別のつかない歯痛
- ・顎の鈍い骨痛、顎関節部まで放散
- ・副鼻腔の疼痛、上顎洞壁の炎症、粘膜の肥厚
- ・神経感覚機能の変化

### 臨床所見

- ・歯の動揺
- ・口腔内あるいは口腔外の腫脹

\* AAOMS は『歯原性でないこと』を強調しているが、わが国では歯性感染症から進展した MRONJ が多い現状から、潜在性・非骨露出型病変の症状の例から『歯原性でないこと』を外した。

\* 潜在性・不確定病変（いわゆるステージ0）は「分類」としては残すが、MRONJ の診断基準（骨露出・瘻孔）を満たさないことから、MRONJ の診断・統計から外すこととした。

# MRONJの発生頻度は日本では高い傾向にある！

	ビスホスホネート	デノスマブ
高用量 (多発性骨髄腫や固形癌骨転移による骨病変)	1,609.2/100,000人(年間)*	3,084.8/100,000人(年間)*
低用量 (骨粗鬆症)	135.5/100,000人(年間)*	124.7/100,000人(年間)*
	0.104%**	0.133%**

調査期間

\* 2016年4月～2021年3月

\*\* 2013年10月～2016年9月

\* Kunihara T, et al.: Osteoporos Int. 34(6), 1101-1109, 2023

\*\* 藤盛真樹ほか. 日口腔外会誌 67(10), 571-583, 2021

ポジションペーパー P13, 14より

※高用量（がん）では50人に1人ぐらい、  
低用量（骨粗しょう症）では1000人に1人以上いると考えてよい  
米国では, 0.02%~0.05%

## (公社) 日本口腔外科学会疾患調査における顎骨炎の報告数

年	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
MRONJ	1,158	1,319	1,646	1,771	1,064	967	4,990	4,950	5,960	6,909	6,283	7,077
その他の顎骨炎	10,750	11,148	9,817	10,495	4,640	4,029	16,535	16,903	16,559	20,196	17,092	16,378
報告施設数	206	213	220	221	98	90	377	368	364	395	434	449

※MRONJは年々増加傾向にある

# 開業歯科医によって行われる画像診断

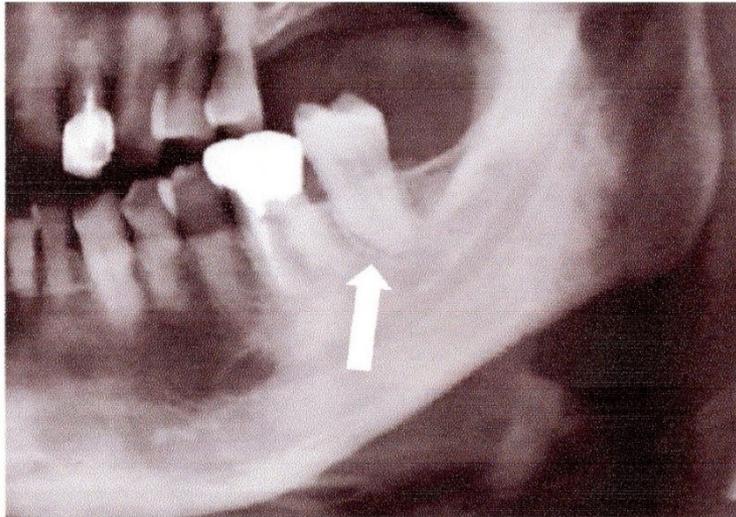


図1 歯根膜腔が拡大（矢印）した後に歯が自然脱落し、同部に MRONJ が潜在していた。

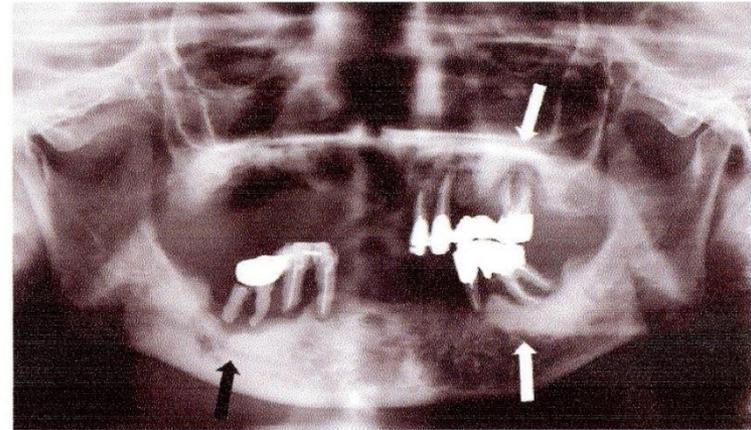


図2 左側上下大臼歯部歯根周囲に著明な骨硬化を認める（白矢印）。右側下顎第一大臼歯（黒矢印）の頬側歯槽部には骨露出を認め、MRONJが発症していた。

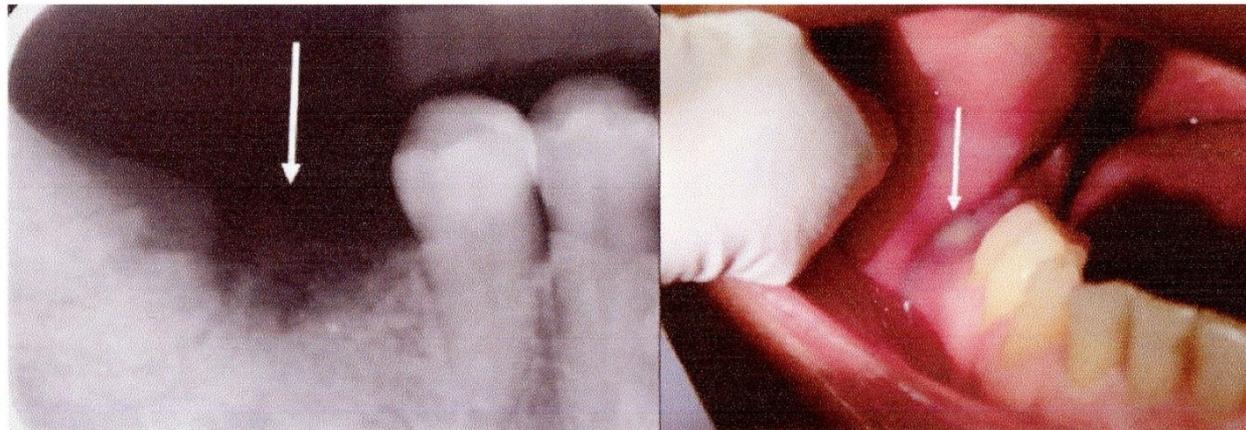
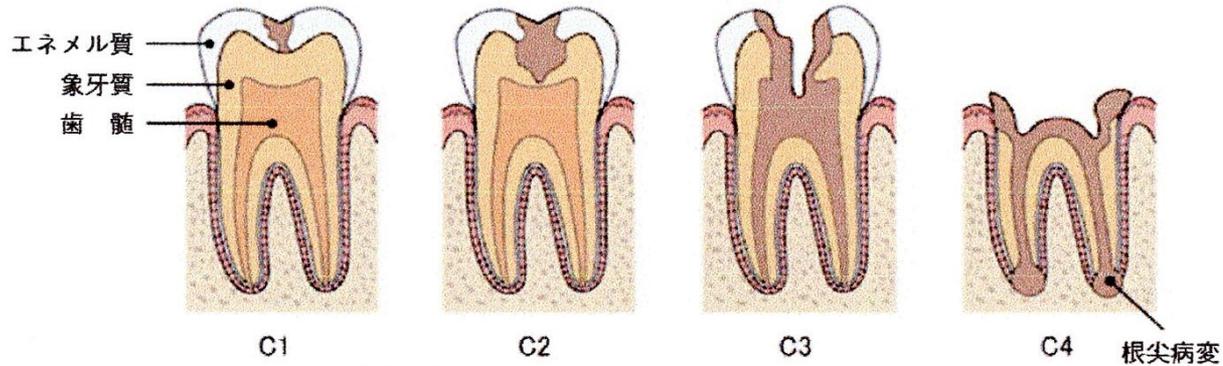


図3 抜歯後4年の治癒不全部に2次感染を生じ、第一大臼歯抜歯窩にMRONJが発症。抜歯窩より排膿を認める。

# なんでもない歯は通常抜歯しない！

歯科医は進展したう蝕歯と歯周炎罹患歯を抜歯している

## う蝕



## 歯周病

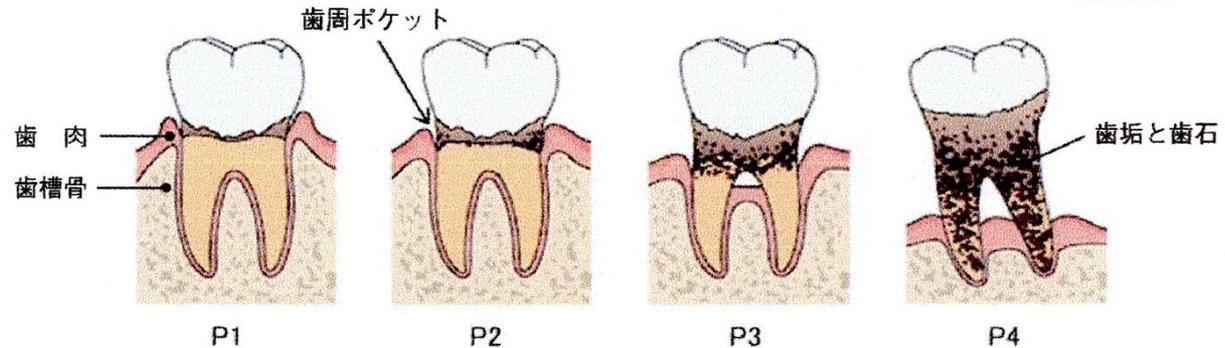


図 12 う蝕と歯周病が顎骨内細菌感染に進展するフロー (右に進むほど重症化)

# X線画像診断でなければ慢性根尖病巣はわからない



左側下顎第一大臼歯近遠心根周囲透過像



左側上顎第二小臼歯歯根周囲透過像  
その周囲に著明な骨硬化像を伴う

図 13 歯根膿瘍

# MRONJの病理組織像は一般的な顎骨壊死の組織像とほぼ変わらない

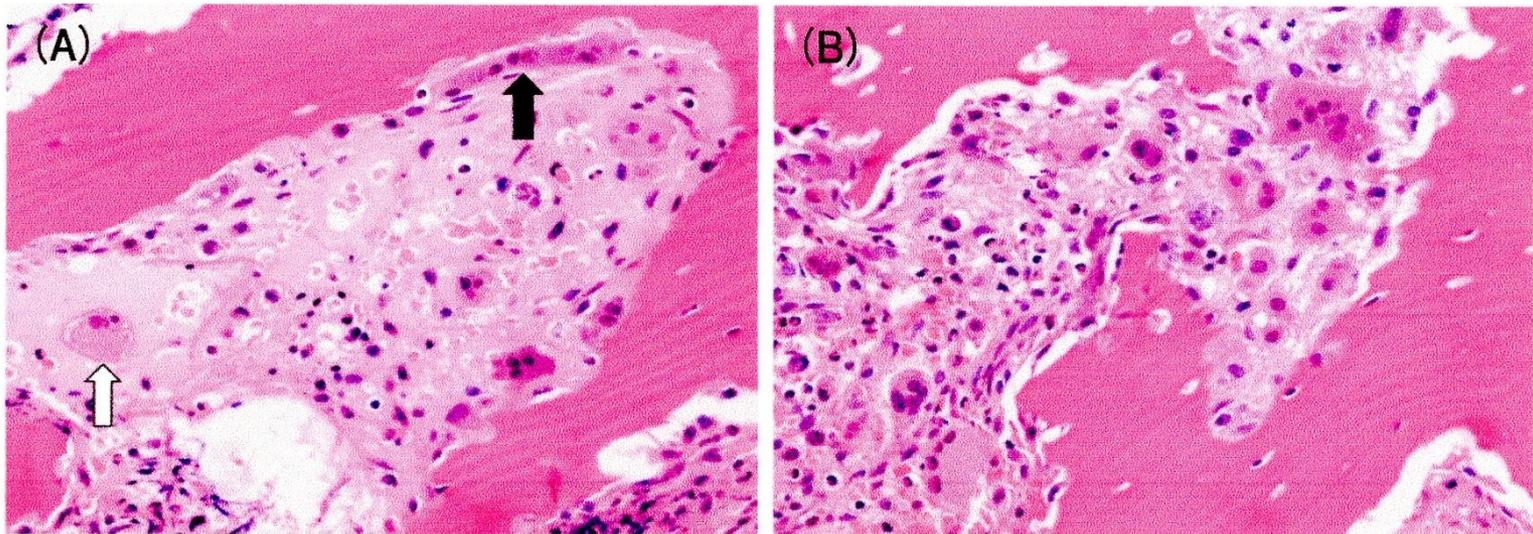


図 8 BRONJ の病理組織像

多くの破骨細胞が骨表面から遊離している。

A：奇異な形態（黒矢印）や変性・壊死傾向（白矢印）を示す破骨細胞が見られる。B：核数がまちまちで大小不同の破骨細胞が多数見られる。

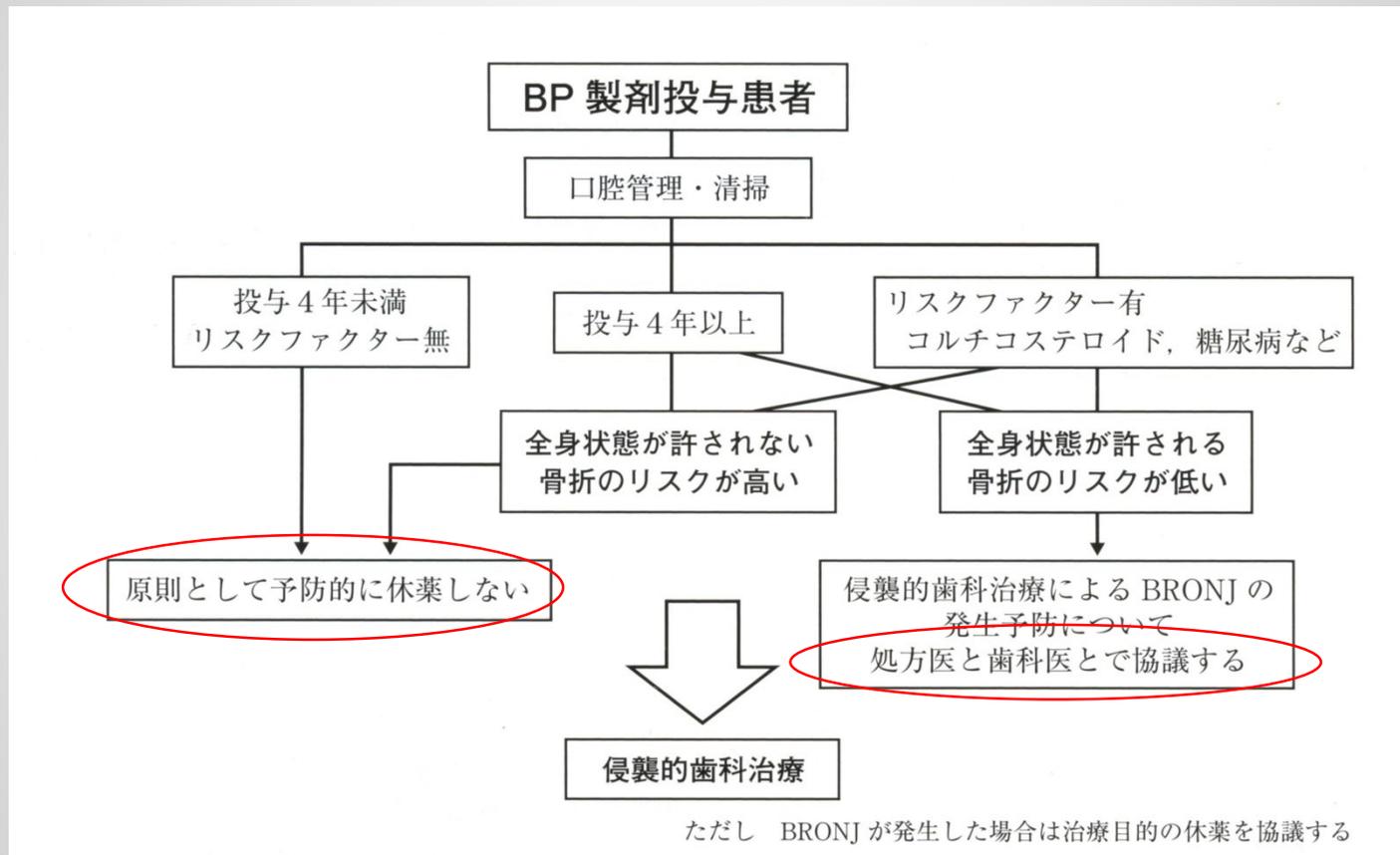
# リスク因子を知っておきましょう

ポジションペーパー P11

表3 MRONJ 発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子	<ul style="list-style-type: none"><li>・ビスホスホネートおよびデノスマブ（投与量；高用量＞低用量、累積投与量）</li><li>・抗スクレロシン抗体製剤 ロモソズマブ</li><li>・抗悪性腫瘍薬：殺細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬</li><li>・グルココルチコイド</li><li>・免疫抑制薬：メトトレキサート、mTOR 阻害薬</li></ul>
局所因子	<ul style="list-style-type: none"><li>・歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎、インプラント周囲炎などの顎骨に発症する感染性疾患</li><li>・侵襲的歯科治療（抜歯など）</li><li>・口腔衛生状態の不良</li><li>・不適合義歯、過大な咬合力</li><li>・好発部位：下顎（47-73%）、上顎（20-22.5%）、上下顎（4.5-5.5%）、その他下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起の存在</li></ul>
全身因子	<ul style="list-style-type: none"><li>・糖尿病</li><li>・自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群）</li><li>・人工透析中の患者</li><li>・骨系統疾患（骨軟化症、ビタミンD 欠乏、骨パジェット病）</li><li>・貧血（Hb &lt; 10g/dL）</li><li>・生活習慣：喫煙、飲酒、肥満</li></ul>
遺伝的要因	<ul style="list-style-type: none"><li>・ <i>VEGF</i> 遺伝子、<i>RBMS3</i> 遺伝子、<i>SIRT1</i> 遺伝子の SNPs</li></ul>

# BP剤投与患者の歯科診療に際して BP剤の2か月予防的休薬は必要か？



柴原孝彦先生論文（有病者歯科医療学会誌，23(3),2017）より  
（顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016をまとめたもの）

# なぜ休薬しないか？

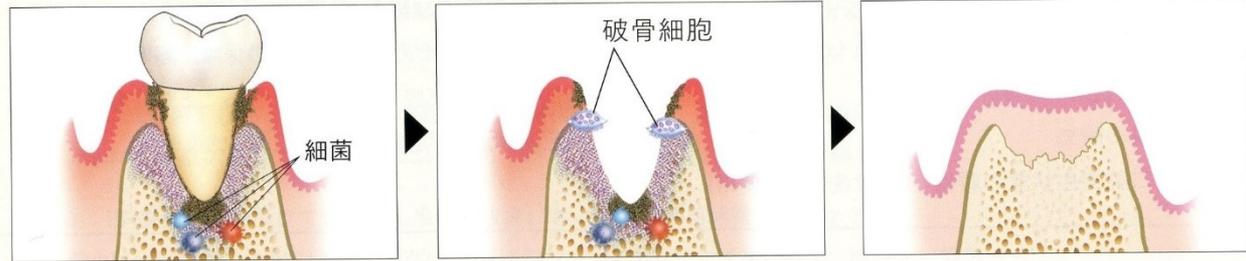
- 休薬が長期に及んだ場合，明らかに骨粗鬆症関連骨折のリスクが上昇する。
- 休薬してもARAの薬理的影響は残っている。
- 抜歯に際しての休薬の利益（顎骨壊死の発症率の低下）を示唆する結果が得られていない。
- 抜歯に際しての短期間の休薬を検討した論文は見られず，害は不明である。
- 抜歯そのものによる影響より，抜歯前からの歯性顎骨感染の影響でMRONJとなっている可能性のほうが高い。
- 抜歯等のために休薬した場合，抜歯の延期による間に歯性顎骨感染が進行する可能性がある。

# MRONJの予防策

- 抜歯前の抗生剤前投与
- 抜歯時に抜歯窩の骨を軽く掘削しておく。
- 可能な限り縫合して抜歯窩を閉鎖しておく。
- 低用量デノスマブでは注射後4か月ぐらいが適當時期

# なんでもない歯は通常抜歯しない！

a: 通常例 抜歯後に破骨細胞等により、感染病変の吸収が行われる。



b: 骨吸収抑制薬使用患者 破骨細胞の機能抑制により、感染骨が残存する可能性がある。

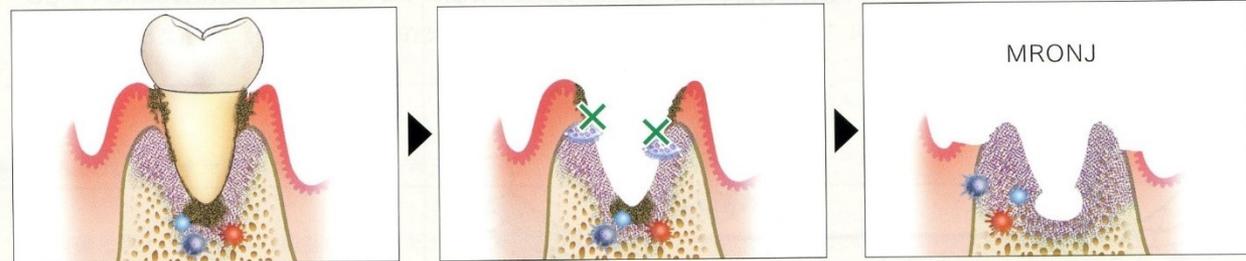
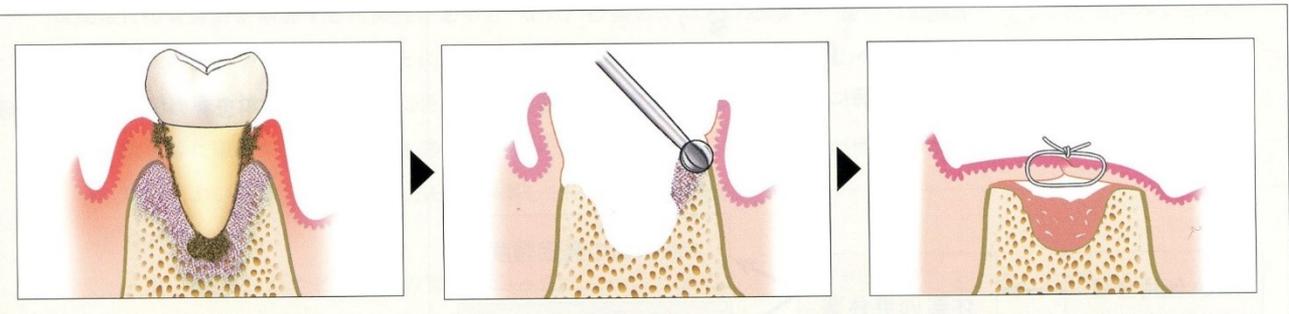


図11a, b 感染病変を有する歯の抜歯後の治癒過程。

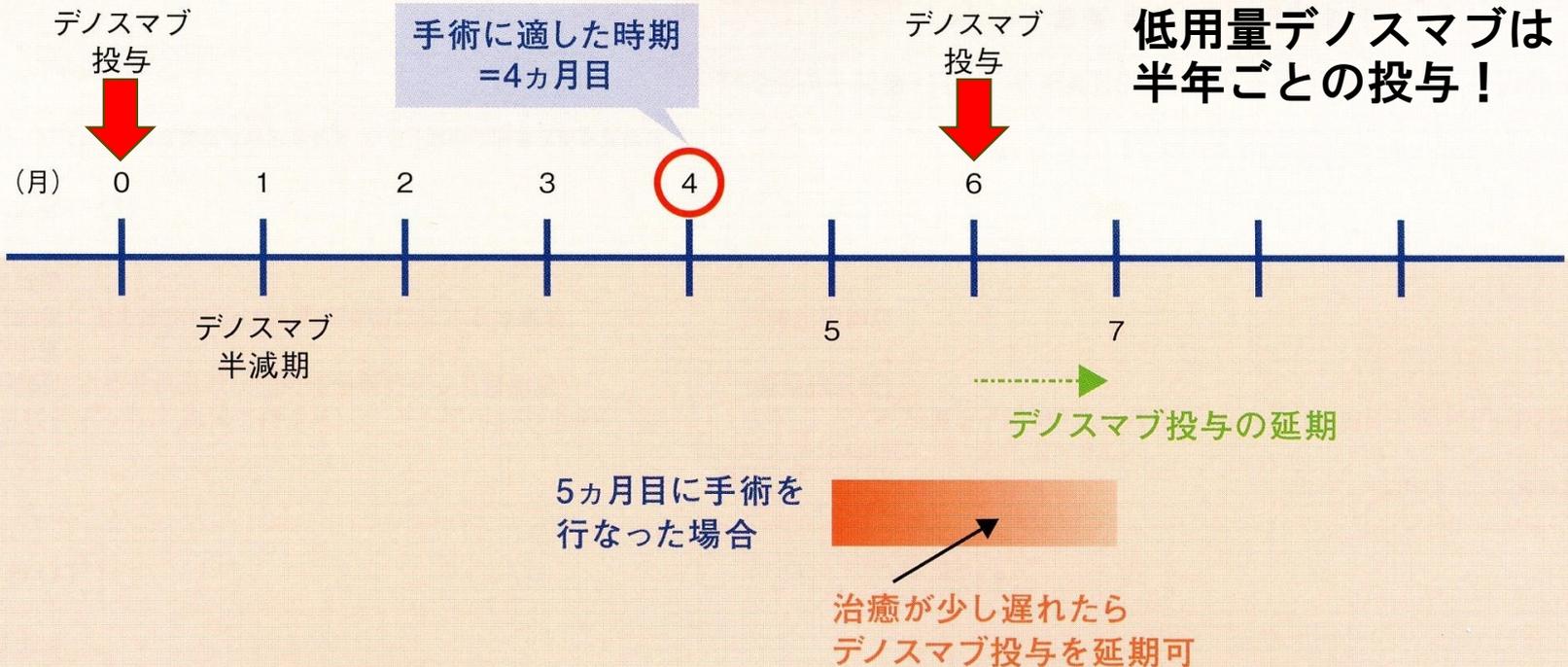
信州大学で行われているMRONJ  
予防抜歯法



# 注射剤に注意！ 投与直後は抜歯は避けたほうがよい

ポジションペーパー2023

軟組織の治癒



低用量デノスマブは半年ごとの投与！

補足：手術はデノスマブ投与直後は避け、AAOMS2022では最終投与から3～4ヵ月後に実施。術後6～8週目に軟組織の治癒を確認してからデノスマブを計画通りに投与とされている。ポジションペーパー2023では4ヵ月目の手術を提案した。実臨床では、1ヵ月程度のデノスマブ投与の延期は容認されていると考えられ、術後の軟組織の治癒が遷延した場合に応用できる。

監修 兵庫医科大学医学部 歯科口腔外科学講座 主任教授 岸本裕充 先生

※デノスマブ注を受けているかどうか、必ず問診！注射してから4ヵ月たった時期を目安とする

# 治療方針の変更点

	ポジションペーパー-2016	ポジションペーパー-2023
治療目標	<p>以下の3点</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 骨壊死領域の進展を抑える</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol>	<p><b>「治癒」を治療目標とする</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 根本治療が行えない患者では、症状の緩和などを治療の目標とする場合もある</li> <li>* 各ステージにおいてどのような治療を行うかは、それぞれの治療法のメリット、デメリット、患者の全身状態や期待される生命予後、患者の希望などを考慮の上、決定すべきである</li> </ul>
治療戦略	<p>ステージ 1: 保存的治療                      ステージ 2: まず保存的治療を施行し、難治例に対して複数の抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、静注抗菌薬療法、外科的治療を考慮                      ステージ 3: 外科的治療</p>	<p>ステージ 1: 保存的治療と外科的治療の両者                      ステージ 2・3: 外科的治療を推奨するが、外科的治療の適応については患者の希望や全身状態等を考慮して決定することが必要である</p>

ポジションペーパー PI7, 18

**※まず外科的治療を優先して考える**  
**可能ならARAの投与は中止！**

**時間的余裕があれば，腐骨分離線の明瞭化を待つ**

# 治療方針

表4 MRONJ の治療

## ステージ1

保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）または外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）

## ステージ2

保存的治療と外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）のいずれも適応されるが、外科的治療のほうが治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する

患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など）を行う

## ステージ3

外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除、区域切除など）

患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療を行う

# これからは医歯薬連携の時代！

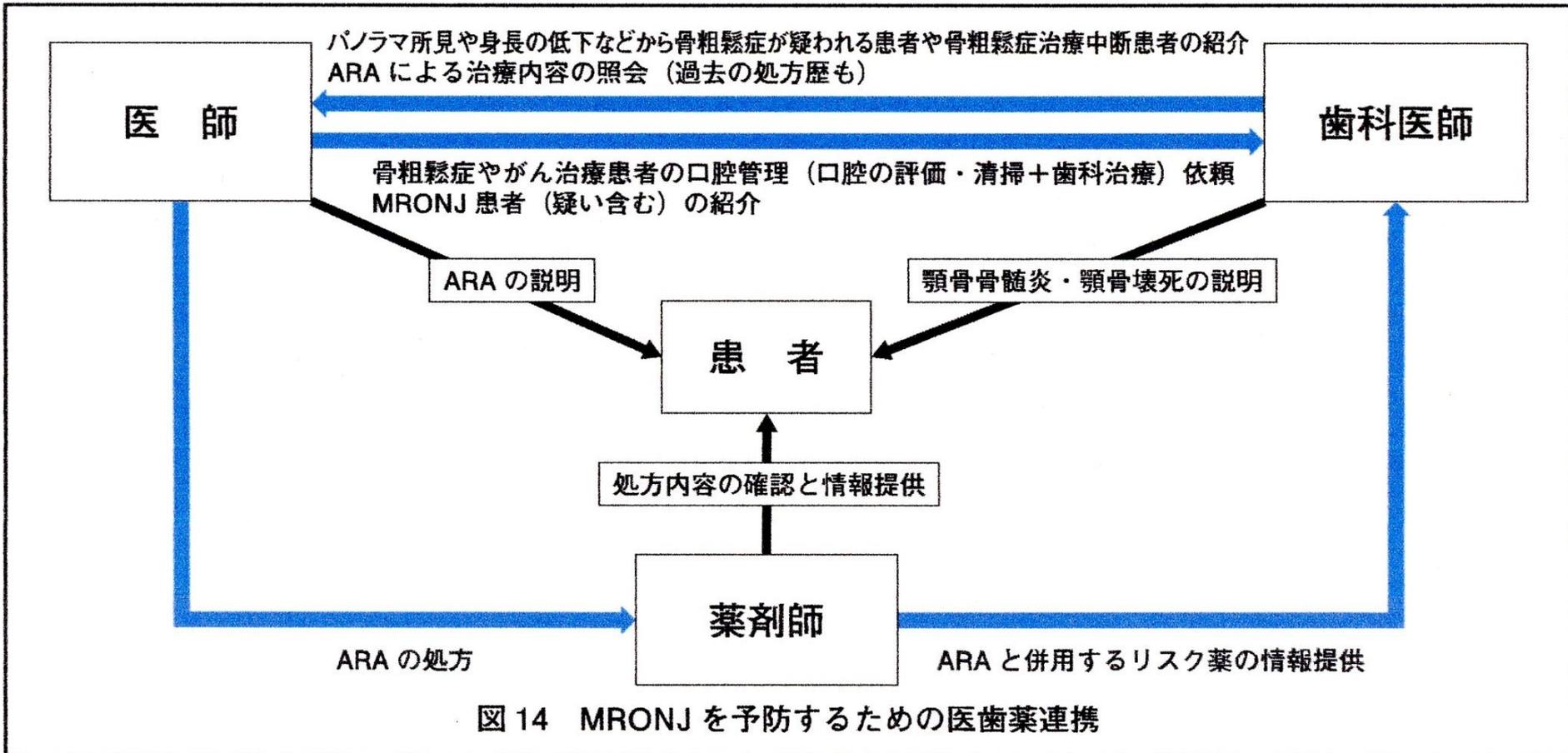


図 14 MRONJ を予防するための医歯薬連携

# 医師薬連携における不適切な対応例

- 処方医がはじめて処方する際にうっかり歯科医への照会を忘れてしまう事
- 歯科医師が「骨粗鬆症の治療薬を使用中」と聞いただけで処方医へ休薬を依頼する事
- 薬剤師が「医科歯科連携が行われているか」を確認しない事
- 「ARA投与中は抜歯してはいけない」と処方医や薬剤師が患者に説明する事
- 「歯痛で歯科を受診する」と聞いただけで処方医が休薬を指示する事
- 以前はBP剤を処方されていたが、現在は使用していないのでMRONJの発症はないと判断し、患者に伝えてしまう事

# 骨吸収抑制薬 (ARA) 使用患者の医科歯科連携における保険点数

(2023年7月時点)

MRONJの発症予防には、口腔衛生の改善が重要です。患者さんの不利益にならないよう、ARAの開始前には、口腔ケアや歯科治療について歯科医院と連携を図ることが勧められます。ARA使用患者の連携で算定できる保険点数は下記の通りです。

## 医科から歯科に治療を依頼する場合



※紹介された後の返書(報告書)だけでは診療情報提供料として算定できないことに注意

### 医科 診療情報提供料I(情I) 250点

診療に基づき別の保険医療機関での診療の必要性を認め、これに対して、患者の同意を得て、診療状況を示す文書を添えて患者の紹介を行った場合に、紹介先保険医療機関ごとに患者1人につき月1回に限り算定する。

### 医科 診療情報連携共有料(情共) 120点

歯科診療を担う別の保険医療機関からの求めに応じ、患者の同意を得て、検査結果、投薬内容等を文書により提供した場合に、提供する保険医療機関ごとに患者1人につき3月に1回に限り算定する。診療情報提供料Iを算定した同一月においては別に算定できない。

医科	診療情報提供料I(情I)	250点	周術期における口腔機能管理依頼文書作成
	診療情報連携共有料(情共)	120点	歯科からの照会状に対して検査結果、投薬内容等を文書により提供した場合、3カ月に1回算定可
歯科	診療情報提供料I(情I)	250点	歯科医師より画像所見にて骨粗鬆症が疑われ、その加療依頼をする際/観血処置後の加療依頼等
	診療情報連携共有料(情共)	120点	投薬内容や検査結果等について医科の保険医療機関に文書により提供を求めた場合、3カ月に1回算定可
	歯科特定疾患療養管理料	170点	MRONJの療養上必要な指導、月2回算定可
	総合医療管理加算 <sup>1)</sup>	50点	骨吸収抑制薬投与中の患者の歯管 <sup>2)</sup> への加算として算定可能、月1回

1) 医科からの情報提供を要する、歯科特定疾患療養管理料を算定している場合は算定不可

2) 歯科疾患管理料：歯科疾患の管理が必要な患者に対し、患者等の同意を得て管理計画を作成し、その内容について説明を行った場合に算定

# 情報共有に関する診療報酬

- 歯科から、医科もしくは薬局に対して文書等で患者情報の提供を依頼し、それに対し、医科もしくは薬局から文書にて患者情報の提供があった場合。

※2024年改定の要点と解説 P.68 参照

医科：診療情報連携共有料

歯科：診療情報連携共有料1

薬局：服薬情報等提供料1 ([https://pharms-cloud.com/column/20210730\\_2/](https://pharms-cloud.com/column/20210730_2/))

- 医科から、歯科もしくは薬局に対して文書等で患者情報の提供を依頼し、それに対し、歯科もしくは薬局から文書にて患者情報の提供があった場合。

医科：—

歯科：診療情報連携共有料2

薬局：服薬情報等提供料1

- 薬局が必要性を認め、医科もしくは歯科に文書等で患者情報を提供した場合。

医科：—

歯科：—

薬局：服薬情報等提供料2