

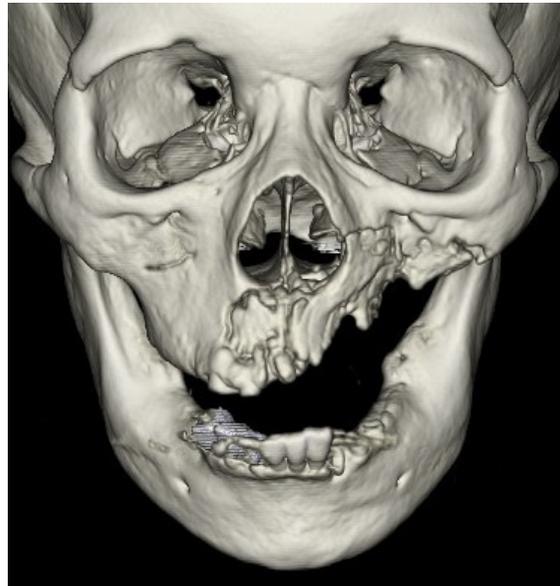
骨修飾薬

骨修飾薬に分類される薬剤のうち、とくにビスホスホネート製剤と抗RANKL抗体であるデノスマブ製剤は、骨粗鬆症治療薬として、また悪性腫瘍の骨病変や固形がんの骨転移による骨関連事象に対する治療薬として用いられている。これらの薬剤は、処方を行う医師にとっても、患者にとっても必要不可欠である。

一方で、これら骨修飾薬の投与を受けている、または受けたことがある患者において重篤な**顎骨壊死・顎骨骨髓炎**が発生することがある。

薬剤関連顎骨壊死

medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)



顎骨だけに壊死を生じる理由

顎骨の他の骨と異なる解剖学的特徴：歯の存在

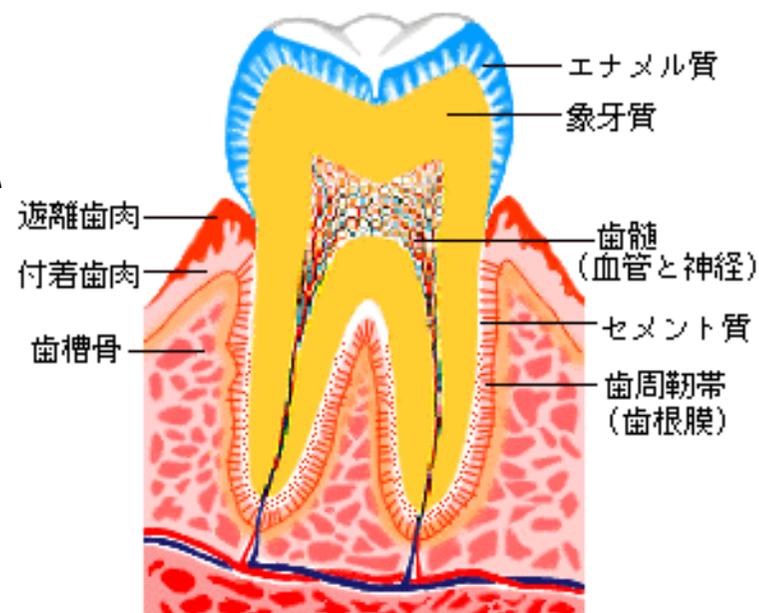
- 歯は粘膜上皮を貫通して顎骨に植立している.
- 歯に関連する感染は、顎骨と歯の間隙、あるいは歯髄が存在する根管を経由して顎骨内に直接到達する.

顎骨を被覆する口腔粘膜の薄さ

- 咀嚼などの日常活動により損傷を受けやすい.

口腔常在菌の存在

- 口腔には800種類以上の常在菌が存在し、歯性感染症を生じる.
- う蝕により歯髄が感染し、根管から根尖孔を経由し顎骨に根尖病変を形成する. また、歯周病は、進行すると顎骨に感染病変を形成する.



薬剤関連顎骨壊死のリスク因子

骨修飾薬投与の患者は、他の薬剤関連因子や局所因子、全身因子、遺伝的要因が加わると MRONJ の発症リスクが高くなる。

薬剤関連因子	<ul style="list-style-type: none">•免疫抑制薬やステロイドの使用•抗悪性腫瘍薬の使用
局所因子	<ul style="list-style-type: none">•口腔衛生状態の不良•重度歯周疾患や歯根周囲を取り囲む骨透過像（長期間に及ぶ細菌感染）の存在•不適合義歯，過大な咬合力
全身因子	<ul style="list-style-type: none">•自己免疫性疾患（とくに関節リウマチ）•糖尿病 など
遺伝的要因	<ul style="list-style-type: none">•VEGF 遺伝子，RBMS3 遺伝子，SIRT1 遺伝子の SNPs

薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー2023では

局所因子として、抜歯などの手術侵襲よりも顎骨の感染の存在を重視。

骨修飾薬の予防的休薬の是非

- 抜歯時の骨修飾薬休薬によるMRONJ発症率を検討した論文は、いずれも発症率低下を示唆する結果はなし。
- 一方、抜歯等の際しての短期間の骨修飾薬休薬(例:術前2か月程度～術後)の害(骨粗鬆症関連骨折の発症率の増加, 生存率の低下, 骨関連事象の増加)を検討した論文は見られず害は不明。
- 休薬の有用性を示すエビデンスはないことから、原則として**抜歯時に骨修飾薬を休薬しない。**

薬剤関連顎骨壊死 ポジションペーパー2023 の特色と変更点(抜粋)

- MRONJ発症のリスク因子として、抜歯などの手術侵襲よりも顎骨の感染の存在を重視.
- 抜歯はMRONJの発症リスクではない.
- 抜歯前に潜在的にMRONJを発症しており、抜歯によってMRONJが顕在化するケースがある.
- 抜歯時の予防的休薬については、原則として休薬しないことを提案.
- 「医科歯科連携」から薬剤師も含めた「医歯薬連携」の重要性.

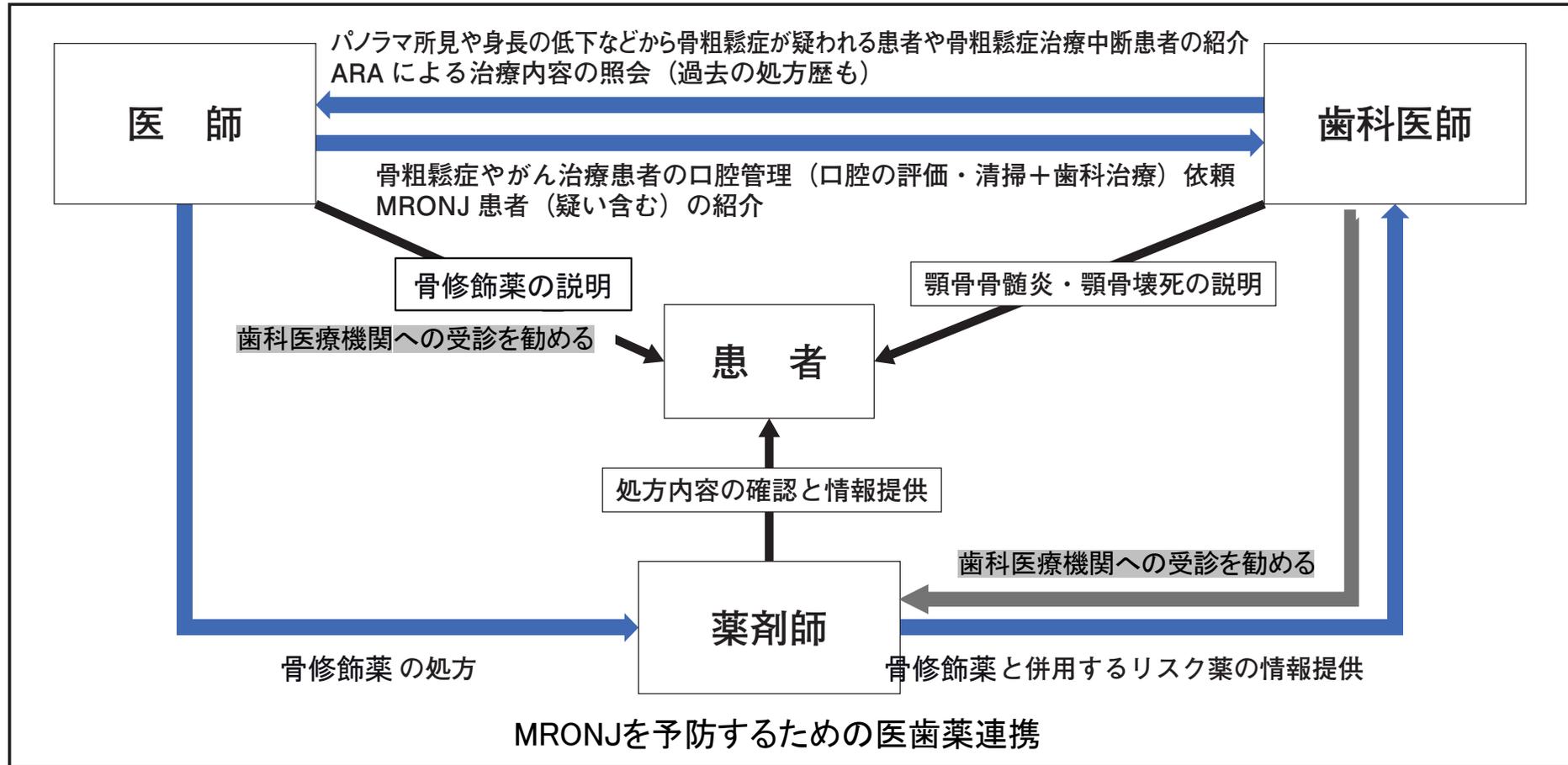
骨修飾薬投与開始前の歯科治療

- 骨修飾薬投与開始前の歯科治療では、**顎骨の感染性疾患は可能な限り取り除いておくことが重要**.
- 骨修飾薬投与開始前に、抜歯をはじめとする**侵襲的歯科治療は、可能な限り終えておくことが望ましい**.

BMA投与中の歯科管理

- 前立腺がんの骨転移患者253例の患者に対する前向き研究で、ゾレドロン酸投与中に3か月毎の歯科的介绍を行った群と比較して、行わなかった群ではBRONJの発症リスクは2.59倍高い結果であった.
- 口腔管理を中心とした**継続的な歯科治療は、良好な口腔衛生状態を維持することができMRONJ発症予防に重要**.
- **抜歯によりMRONJが顕在化するケースがある、慎重に抜歯の適否を判断し、抜歯せず保存的加療にともなう発症リスクも高いことを入念に説明する**.
- 医師と歯科医師の間で歯科治療の必要性を共有しつつ、**休薬を前提としない侵襲的歯科治療を含む全ての治療の継続が望まれる**.

「医科歯科連携」から「医歯薬連携」へ



医歯薬連携 - 歯科からのお願い -

骨修飾薬投与前・投与中の患者には、医師・薬剤師と歯科医師が適切に連携を図り、歯科治療を継続することが重要。

医師へ

- 骨修飾薬投与開始「前」に歯科医師へ紹介を行い、必要な歯科治療を済ませておくことが重要。抜歯などの侵襲的歯科治療が必要な場合は、歯科医師による抜歯後に創の治癒の確認を参考として、処方医は投与開始時期を考慮する必要があることから、相互の情報共有が必要。
- 骨修飾薬投与前の抜歯後は、概ね2週間程度で抜歯窩の閉鎖(上皮化)が完了する。これが投与開始時期の1つの目安となるが、糖尿病などの基礎疾患、グルココルチコイドや抗悪性腫瘍薬などの併用薬が影響する。

薬剤師へ

- 医師、歯科医師および患者を繋ぐ重要な役割を担う。
- 薬剤師からもMRONJについてのリスクの説明。
- 歯科へ必ず受診するよう勧める。