

## トピックス

## MRONJについて考える

奥羽大学歯学部口腔外科学講座口腔外科学分野 白田 真浩

近年、薬剤関連顎骨壊死（以下Medication related osteonecrosis of the jaw : MRONJ）が注目されている。骨は破骨細胞により少しずつ溶かされ（骨吸収）、また骨芽細胞により新たに作られる（骨形成）ことを日々繰り返している。この過程をリモデリングと呼ぶ。しかしリモデリング過程に関連する薬に顎骨壊死を引き起こす副作用が明らかになった。これがMRONJである。MRONJの発生には主に骨吸収抑制薬と血管新生阻害薬が関与するとされている。骨吸収抑制薬にはビスホスホネート（以下Bisphosphonate : BP）やデノスマブ（以下Denosumab : Dmab）がある。BPは破骨細胞に特異的に取り込まれる。BPを取り込んだ破骨細胞はアポトーシスを引き起こし骨吸収機能が抑制される。DmabはReceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（以下RANKL）を標的としたヒト型モノクローナル抗体で、分子標的治療薬の1つである。DmabはRANKLを阻害することで、破骨細胞の形成・成熟・機能を阻害する。BPおよびDmabのいずれも骨粗鬆症やがんの骨転移など広く用いられている。血管新生阻害薬はがんの増殖に必要不可欠である血管の新生を阻害し、がんの増殖、進展を阻害する薬である。

MRONJの発生原因は様々である。MRONJ発生例の半数近くは抜歯後である。歯周外科治療や歯科インプラントの埋入に関しては、抜歯と同程度のリスクとされている。MRONJの発生例の約10%が不適な義歯による粘膜損傷が原因とされる。多くの症例で菌性感染が発生契機となっており、感染制御は重要である。感染がなくても、炎症がある場合は粘膜が脆弱となり粘膜壊死を引き起こし、骨が露出した部位よりMRONJを発症することもある。上顎骨と比較し下顎骨は皮質骨が緻密であり、血液供給が障害されることから、MRONJの発生の頻度は高いとされている。一般的歯科治療である修復治療や根管治療、歯肉縁上スクレーピング、矯正治療は影響しないとされている。

口腔内は過酷な環境である。多くの細菌が存在

し、日常生活において多様な刺激が加わる。歯は顎骨から粘膜を貫き植立しており、顎骨は薄い粘膜のみで被覆されている。こういったことが原因でMRONJが惹起されると考えられている。

MRONJの発生率は決して高くはない。しかし1度発症すると、難治性であり日常臨床で治療に難渋することが多い。

今後さらなる高齢化や多種多様な薬の登場により、医科との情報の共有がより重要となるであろう。医科からは主疾患の症状、治療方針、今後の展望および全身状態を聴取し、歯科からは口腔内の状態、リスク、歯科治療期間についての情報を提供する。同時にMRONJが発生した場合について協議、検討をしておく。患者に対しては、治療効果とMRONJ発生のリスクについて説明し、MRONJの病状、経過、予後、および処置などについて情報を提供したうえで歯科治療の計画を立案する。そして口腔衛生管理、定期的な経過観察、MRONJ予防の重要性を説明する。

骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬による治療開始前の歯科治療は、口腔管理と感染源の除去が重要となってくる。口腔管理として、保存治療、補綴治療などが挙げられる。感染源の除去として、保存不可や予後不良な歯、感染源となりそうな埋伏歯などは抜歯を考える。予防的歯科治療を受けた患者はMRONJの発生が有意に減少する。

骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬での治療歴のある場合はMRONJの発生予防および早期発見に努める必要がある。患者教育ならびに口腔衛生指導が重要となる。定期的に入念な経過観察を行うようにし、侵襲的歯科治療は慎重に行う必要がある。

MRONJは予防可能である。そのためには、より密な医科と歯科の相互連携と協力が不可欠である。今後も骨粗鬆症患者、がん患者は増加が考えられる。われわれ歯科医師は骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬の作用機序、適応疾患、利点、リスク、個々の患者への投与状態などを正確に把握し、むやみにMRONJを恐れることなく、適切に歯科治療を継続することが必要である。