

多発性骨髄腫患者における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の 保存的治療に成功した1例

原 美音¹, 堀部 寛治², 松井 龍一³, 小山 尚人³, 尾崎 友輝¹,
村上 聡⁴, 中村 浩彰², 田口 明⁵, 酒井 香生子⁶, 吉成 伸夫^{1,3}

¹松本歯科大学 歯科保存学講座

²松本歯科大学 解剖学講座

³松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 健康増進口腔科学講座

⁴松本歯科大学 病理学講座

⁵松本歯科大学 歯科放射線学講座

⁶独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター血液内科

Successful conservative treatment of anti-resorptive agent-related
osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma: A case report

MIKOTO HARA¹, KANJI HORIBE², RYUICHI MATSUI³, NAOTO KOYAMA³,
YUKI OZAKI¹, SATOSHI MURAKAMI⁴, HIROAKI NAKAMURA²,
AKIRA TAGUCHI⁵, KAOKO SAKAI⁶ and NOBUO YOSHINARI^{1,3}

¹*Department of Operative Dentistry, Endodontology and Periodontology,
School of Dentistry, Matsumoto Dental University*

²*Department of Oral Histology, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

³*Department of Oral Health Promotion, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University*

⁴*Department of Clinical Pathophysiology, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

⁵*Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

⁶*Department of Hematology, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center*

Summary

Bone resorption inhibitors, such as bisphosphonates and denosumab, are widely used to treat bone lesions caused by disorders of bone metabolism, multiple myeloma, and bone metastases from solid tumors, and the occurrence of anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is increasing. Currently, surgical treatment is recommended; however, case reports are sparse and there is no established global consensus on treatment. We report the case of a 75-year-old female patient with osteonecrosis of the mandible following bisphosphonate administration for the treatment of multiple myeloma, who was cured by conservative treatment alone. The patient had multiple myeloma and, therefore, had been receiving bisphosphonates for about 24 months prior to her first visit to Matsumoto Dental University Hospital.

During periodontal treatment, the patient underwent extraction of the left mandibular wisdom tooth. About 6 months later, bone exposure was observed in the same area, and co-existing osteomyelitis of the jaw was diagnosed. Conservative treatment involving oral hygiene instructions, several doses of antibacterial agents, and frequent rinses was chosen for the bone exposure. About 6 months after the start of such treatment, the decayed bone had disappeared, and after 7 months, the mucosa had completely sealed. Disappearance of the findings of osteomyelitis was assessed by MRI. The infection tended to spread during the clinical course of the disease, but improved with conservative treatment alone, and the exposed area of bone has since epithelialized. We reaffirmed the importance of collaboration and sharing information on the medical history and medications between physicians and dentists while treating patients with primary diseases indicated for bisphosphonates.

緒 言

ビスホスホネート製剤（以下、BP製剤）やデノスマブのような骨吸収抑制薬は、強力な骨吸収抑制作用を持つ薬剤で、骨粗鬆症などの骨代謝異常疾患や多発性骨髄腫、固形癌骨転移による骨病変などに幅広く適用されている。BP製剤やデノスマブは骨代謝の活発な部位に選択的に取り込まれ、過剰な石灰化、骨代謝や血流の低下をきたす特徴があり、重大な副作用として顎骨壊死や非定型大腿骨骨折が報告され、前者は骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（Anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: ARONJ）とよばれている。

ARONJの治療法は、保存的治療と外科的治療に大別される。適応症は明確ではないが、近年は、早期の外科的治療が保存的治療よりも治癒率

が高いという報告が多い¹⁻³⁾。しかし、外科的治療は比較的侵襲の高い治療であり、患者の全身状態や原疾患の治療優先度が重要であり、専門医療機関での治療が必要であることから、すべての患者に適応できるわけではない。一方、保存的治療とはARONJ発症後の局所感染をコントロールしながら腐骨分離まで待機し、腐骨分離を認めたら腐骨除去を施行するものである。これは外科的治療と比較すると長期間の治療が必要であり、一定期間内での治癒率は低くなる。反面、腐骨分離後の治癒率は高く、患者にとって外科的侵襲による負担が少ないだけでなく、一般歯科医院での治療が可能である大きなメリットがある。しかしながら、保存的治療のみで治癒まで認めた詳細な症例報告は、我々の調べ得た限りでは少なかった⁴⁾。

今回、多発性骨髄腫の治療に投与されたBP製剤により発症したと考えられる下顎骨の顎骨壊死

に対し、保存的治療のみで治癒を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳（初診時）、女性

主訴：歯石除去希望

初診：2019年5月

既往歴：多発性骨髄腫（IgGλ型 BJP+ISS I期 D/S II期）、脂質異常症、両側白内障、右緑内障の疑い

現病歴：2005年以前より健診にて軽度の貧血を指摘されていたが、医療機関の受診はしていなかった。2013年1月、脂質異常症の疑いにて通院していたかかりつけの内科医院の定期採血にて、WBC：3,260/μl, Hb：11.2g/dl, MCV：106fl, Plt：23.7万/μl, 2014年1月、WBC：2,540/μl, Hb：10.2g/dl, MCV：104.5fl, Plt：20.3万/μl, 2015年4月、WBC：2,350/μl, Hb：9.4g/dl, MCV：107.7fl, Plt：16.7万/μlと大球性貧血の進行、白血球減少を認めた。ビタミンB12欠乏が疑われ、メチコバル1,500μg/日の内服が開始されたが、2015年6月の血液検査でHb：8.5g/dlと低下を認め、大球性貧血の精査目的にて2015年6月に国立病院機構まつもと医療センターの血液内科を紹介された。同院にて施行した血液検査では、Hb：9.8g/dl, MCV：106.2flと大球性貧血を認め、TP：10.6g/dlと高蛋白血症、IgG：4,842mg/dl, IgA：31mg/dl, IgM：11mg/dlとIgG高値であり、その他免疫グロブリンに低値が認められた。また、血清の蛋白分画ではM蛋白が認められた。同日骨髓検査を施行、骨髓におけるクローナルな形質細胞が、有核細胞の10%以上に認められたため、症候性多発性骨髄腫（IgGλ型 BJP+ISS I期 D/S II期）と診断された。同年7月に骨病変の検索目的にPET/CTを施行、骨髓集積がびまん性に淡く上昇しているものの非特異的で骨病変を示唆する所見は無かった。

同年8月より化学療法（Bortezomib–Cyclophosphamide–Dexamethasone療法）を開始、骨髓抑制等の副作用のためRevlimid–dexamethasone療法、その後治療効果不十分のためIxazomib–Revlimid–dexamethasone療法：イキサゾミブクエン酸エステル（ニンラーロ®カプセル）：2.3mg/day, day 1, 8, 15（2.3mg/dayを、治療

開始1, 8, 15日目に投与、以下同様に記載）、レナリドミド水和物（レブラミド®カプセル）：10mg/day, day1–21, デキサメタゾン（レナデックス®錠）：20mg/day, day 1, 8, 15, 22を1コース28日間として投与に変更し、2019年松本歯科大学初診時においても継続投与を受けていた。また上記化学療法と併用して、レナリドミド水和物（レブラミド®カプセル）投薬時の血栓症のリスク回避のため、抗血小板薬であるアスピリン（バイアスピリン®）100mg/day, 2016年11月より2018年10月までBP製剤であるゾレドロン酸水和物（ゾメタ®）の点滴静注（3.5mg/body）を月1回受け、2019年9月より2020年2月まではアレンドロン酸ナトリウム水和物（アレンドロン酸錠35mg「トーワ」）（35mg）を週に1回、経口にて服用を継続していた。

現症：

全身所見：身長150cm, 体重52kg, BMI：23

血液検査所見：WBC：3,930/μl, RBC：346万/μl, Hb：12.5g/dl, Ht：35.7g/dl, ALB：4.1g/dl（2019年6月）

口腔内既往歴：2008年（64歳）から2013年（69歳）まで松本歯科大学病院にてう蝕治療、欠損部補綴治療、歯周病治療を受けた。2019年5月（75歳）、国立病院機構まつもと医療センター血液内科の主治医よりBP製剤の服薬にあたり、顎骨壊死の危険性から歯科を受診するよう指示を受け、松本歯科大学病院保存科に来院される。

口腔内所見：口腔清掃状態は概ね良好であるが、歯頸部周囲歯肉に軽度の発赤を認め、上顎両側白歯部、下顎左側白歯部には欠損歯が認められた。歯の動揺は38に動揺度：1が認められた。同歯の歯肉は退縮しており、遠心にはう蝕を認めた（図1）。歯周組織検査の結果、38頰側・近心舌側で4mmのProbing depth（PD）、舌側のBleeding on Probing（BOP）は陽性であった。15, 25, 46, 47はPD 4mm以上の部位が認められ、15, 13, 25, 26, 46, 47にはBOP陽性の部位が認められた。他の部位に4mm以上のPDは認められなかった（図2）。

口腔内エックス線写真所見：初診時口腔内エックス線写真では、全顎的に軽度の水平性骨吸収が認められた。15には歯根膜腔の拡大、24近遠心には垂直性骨吸収が確認された。さらに、38遠心に



図1：2019年5月，初診時口腔内写真：口腔清掃状態は概ね良好，歯頸部周囲歯肉に軽度の発赤を認め，上顎両側臼歯部，下顎左側臼歯部には欠損歯が認められた。

AL				4 4 4				4 4 9	9 2 9	9 9 9	9 9 9	9 9 9	9 4 4	9 9 9	5 4 4	4 9 5		
PD				1 9 9				9 2 9	9 2 9	9 3 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 3 9	9 2 9	9 3 9		
P				9 9 9				2 1 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	4 2 9	9 9 9	
AL				5 5 4				9 9 9	9 9 9	9 9 9	9 2 9	9 2 9	9 9 9	9 9 9	9 9 9	4 9 4	9 9 4	
B	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		
L																		
AL				5 4 4	5 4 4	5 3 9	9 3 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	4 4 9
PD				4 3 4	4 3 9	9 3 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	4 3 9
B	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		
L																		
AL				4 3 2	2 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	4 4 4
PD				5 5 4	2 4 4	9 3 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	9 2 9	4 4 6
B	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		
L																		
B																		
P																		
B																		
L																		
B																		

総歯数:22歯 PD総数:192 出血:24(18.2%) PD平均:2.4mm 1-3mm:12(91.7%) 4-5mm:11(8.3%) 6mm-10(0.0%)

図2：2019年5月，初診時歯周組織検査結果：上下顎左右側臼歯部に4mmの歯周ポケット，BOPが認められた。

は大きなう蝕によると思われる透過像が認められた(図3)。

経過：2019年6月(75歳)より，歯周基本治療を開始し，口腔清掃指導，歯肉縁上スクレーピング，スクレーピング・ルートプレーニングを2週に1回程度の来院間隔にて施行した。2019年7月，38に疼痛を自覚し，同部に著明な歯肉腫脹，歯肉出血を認めた。38遠心の歯肉縁下に及ぶう蝕は骨縁下にまで及んでいたため，保存不可能と判断し，抜歯処置を選択した。抜歯施行にあたり，国立病院機構まつもと医療センター血液内科に対診

を行い，アスピリン(バイアスピリン®)休薬によるリスクは生活指導等に対応可能との判断から，術後止血のため7月末より8月まで，およそ2週間の休薬とした。8月にリドカイン塩酸塩・アドレナリン(歯科用キシロカイン®注射液カートリッジ):0.6ml，局所麻酔下で38の抜歯処置を施行し，抜歯窩の感染創の搔爬を行ったのち，止血を確認した。術後1週からアスピリン(バイアスピリン®)の服薬を再開した。

抜歯窩は良好な治療経過をたどり，9月に多発性骨髄腫に対するBP製剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物(アレンドロン酸錠35mg「トーワ」)(35mg)を週に1回，経口にて服用の内服を開始した。抜歯窩が完全に閉鎖した2019年10月に下顎左側大臼歯欠損部に片側遊離端の下顎部分床義歯を作製，装着した。数回にわたる下顎部分床義歯調整後，12月には上顎部分床義歯の作製，装着をした。

歯周基本治療後の再評価検査所見(2019年9月)は，口腔衛生状態は良好で，歯肉に著明な発赤や腫脹は認められなかった。初診時にPD4mm以上の部位が認められた15，24，26，46では歯周ポケットが残存していたが，全顎的に



図3：2019年5月，初診時口腔内エックス線写真：全顎的に軽度水平性骨吸収，15歯根膜腔の拡大，24近心根に垂直性骨吸収，38遠心に大きなう蝕によると思われる透過像が認められた。



図4：2020年2月，表面粗造の骨組織の露出が認められた。

BOPは改善した。

2020年1月来院時に38相当付近舌側の歯肉に無痛性の潰瘍を認め，義歯による褥瘡性潰瘍を疑い義歯床内面の調整を行った。しかし翌来院時の2020年2月には同部に6×3mm大の黄白色，表面粗造の骨の露出を認めた(図4)。周囲粘膜には軽度の発赤を認めた。下顎部分床義歯の装着の中断を指示し，医科主治医と相談のうえBP製剤の内服を中断した。患部には1～2週に1回程度の生理食塩液による洗浄を繰り返しつつ，患者には骨露出部および周囲粘膜をブラッシング，含嗽にて清潔に保つように指示した。2020年2月のMRI撮像にてT1強調画像で低信号，脂肪抑制T2強調画像にて高信号が見られたため，歯科放射線専門医より顎骨骨髓炎と診断された(図5，6)。

2020年4月，洗浄と同時にペニシリン系抗生物質(ペンゲット®750mg/day)を14日間投薬したが(図7)，骨露出部の縮小化は認められず，む

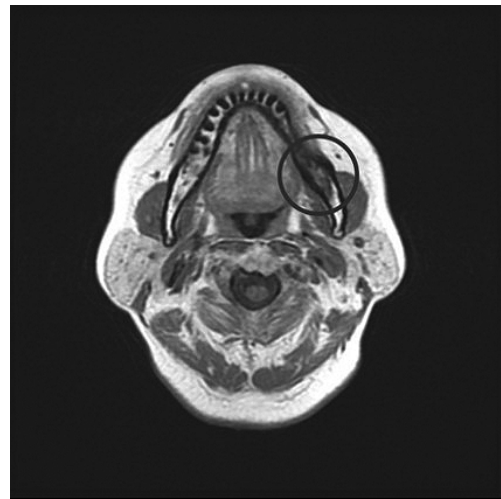


図5：2020年2月，T1強調MRI画像

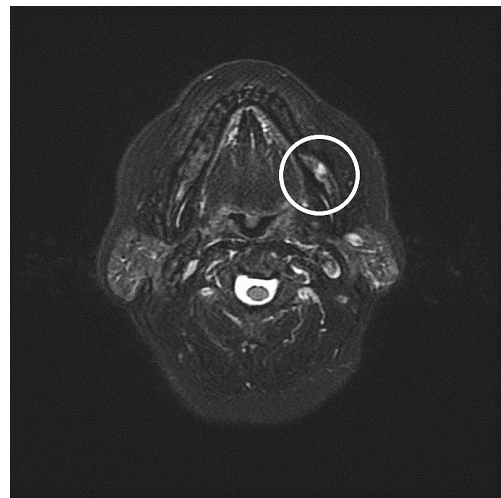


図6：2020年2月，T2強調MRI画像：T2画像にて○部に白い炎症性所見が観察された。



図7: 2020年4月, 抗生剤投薬直前当初よりやや拡大傾向であった.

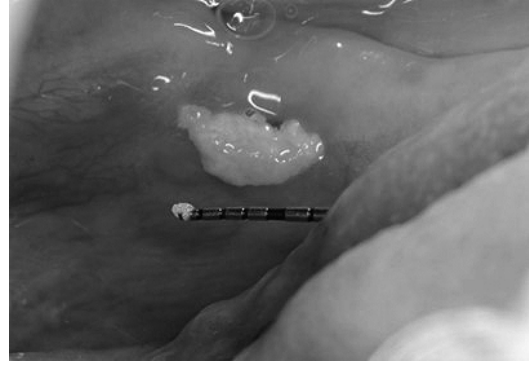


図8: 2020年4月, 抗生剤投薬後2週, 改善は認められなかった.

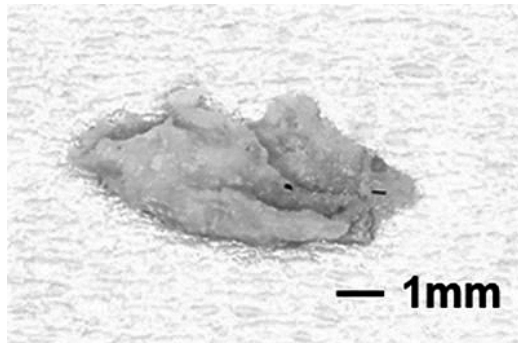
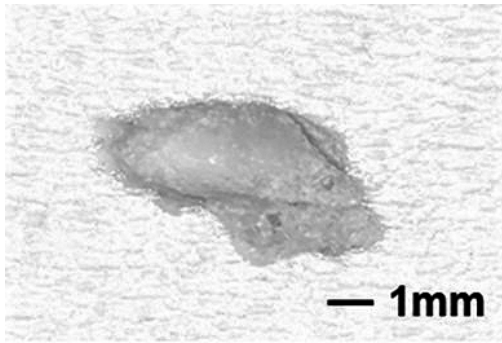


図9, 10: 2020年7月, 3日前に自然脱落した腐骨様硬組織.

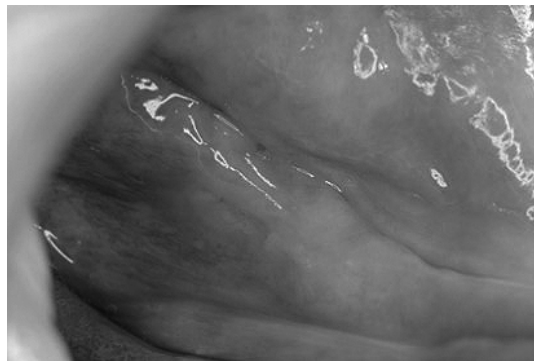


図11: 2020年7月, 脱落部の骨露出部はすでに粘膜に被覆されていたが, 粘膜には線状の癒合不全部位が認められプローブで骨に触れた.

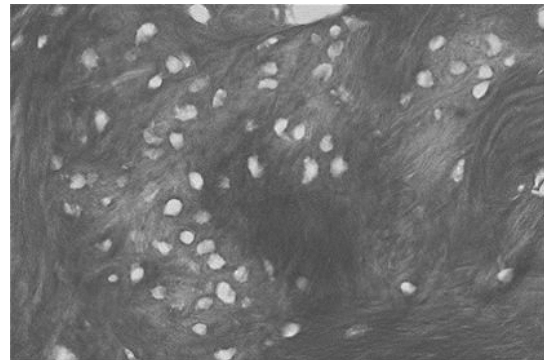
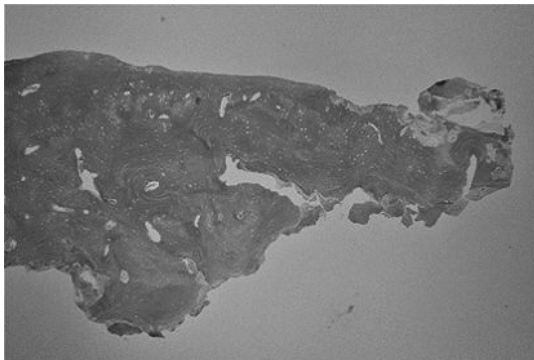


図12, 13: 2020年8月, 骨細胞が消失している腐骨組織が認められた.

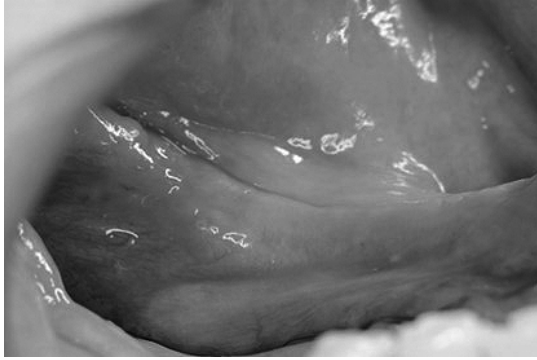


図14：2020年8月，粘膜の完全な癒合が認められた。



図16：2021年4月，新たな骨露出は認められていない。



図15：2020年8月，炎症所見は消失していた。

しる同年2月の骨露出時に比べやや増大傾向であった。また、露出骨表面にはプラーク様の付着物が認められた(図8)。同様のペニシリン系抗生物質(ペングット®750mg/day)を7日分追投薬したが、効果は認められなかった。

その後、悪化も改善も認められないまま1~2週に1回程度の生理食塩液による洗浄を継続し、経過観察を施行していたところ、2020年7月(76歳)に患者より3日前に白いものが取れたとの連絡があり、持参してもらったところ、6×3mm大の黄白色、表面粗造の腐骨様硬組織であった(図9、10)。骨露出部はすでに粘膜に被覆されていたが、粘膜には線状の癒合不全部位が認められ、歯周プローブで下顎骨に触れた(図11)。

松本歯科大学解剖学講座の教員および病理学講座の口腔病理医による精査の結果、硬組織は骨細胞が壊死した腐骨であると診断された(図12、13)。

その後も洗浄と経過観察を続け、2020年8月に粘膜の完全閉鎖を確認した(図14)。その際撮影したMRI所見でも、骨髄炎所見は消失していた(図15)。現在、2ヶ月に1回程度の頻度で経過観察しているが、現在までに骨露出の再発は確認されていない(図16)。

考 察

近年、悪性腫瘍による高カルシウム血症や溶骨性骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症の治療にBP製剤が幅広く臨床応用されている。しかし、重大な副作用の1つとして難治性の骨露出を特徴とするビスホスホネート関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ)が2003年に初めて報告されて以来⁵⁾、症例数は増加し、臨床像やリスク因子、治療戦略等がさまざまな方面で検証されている。また、BP製剤とは異なる機序で骨吸収抑制作用を示す抗RANKL抗体製剤デノスマブも同様な顎骨壊死(denosumab-related osteonecrosis of the jaw: DRONJ)を発症することが相次いで報告され^{6,7)}、BRONJとDRONJを惹起する薬剤であるBP製剤とデノスマブはともに骨吸収抑制薬(anti-resorptive agents)に分類されることから、2016年度に顎骨壊死検討委員会が発表したポジションペーパーでは、これらを合わせて骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw: ARONJ)という呼称に変更している⁸⁾。

ARONJのリスク因子として、まずは原疾患、ARONJを誘発する薬剤の使用の有無、種類、投与経路、投与量、投与期間を把握することが重要であるが、局所的リスク因子としては、下顎、粘

膜が菲薄化した部位(下顎隆起, 口蓋隆起, 顎舌骨筋線部分), 顎顔面領域における感染部位や炎症部位(歯周病, 歯肉膿瘍, 根尖性歯周炎), 抜歯, 抜歯以外の骨侵襲的外科的手術, 歯根端切除術, 歯周外科手術, インプラント治療, インプラント除去, インプラント周囲炎, 外傷, 不適合義歯や補綴物による褥瘡, 口腔衛生不良, 咬合, 過剰な咬合力による自然発症など多くが挙げられている⁹⁾. BRONJについてはさらに詳細なシステマティックレビューが報告されており, 発症契機として抜歯が61.7%, 自然発症が14.8%, 不適合義歯が7.4%, 外科処置が7.2%, 歯周疾患が5.0%, インプラント治療が3.9%という結果¹⁰⁾であり, 全身的风险因子として, がん(多発性骨髄腫, 乳癌, 前立腺癌, 腎臓癌, リンパ腫), 骨粗鬆症, 関節リウマチ, 糖尿病, 血管疾患, 腎透析, 貧血, シェーグレン症候群, 骨パジェット病などに罹患している患者, 加齢が挙げられる¹¹⁾.

本症例のように原疾患が多発性骨髄腫という悪性腫瘍の場合, 複数のリスク要因が当てはまり, 特に抗がん剤やホルモン療法などの抗がん治療の影響で血管新生抑制, 免疫力が低下しているため, リスクが高くなると思われる. すなわち, 骨髄抑制作用のある抗がん剤は, 貧血や白血球減少などの免疫力低下を引き起こし感染症に罹患しやすくなる. また, メソトレキセートやステロイドは, 二次性骨粗鬆症の原因になると考えられる. さらに, ステロイドは無菌性骨壊死の危険因子であり, 骨吸収の促進と骨化の抑制を引き起こし, 感染症に罹患しやすくなるため大きな危険因子と考えられる^{1, 8, 9, 12)}.

ARONJの診断基準においては, ①BP製剤またはデノスマブによる治療歴がある, ②顎骨への放射線照射歴がない. また, 骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる, ③医療従事者が指摘してから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の瘻孔から触知できる骨を8週間以上認める. 以上3項目を満たしたものが該当するとされている¹²⁾. また病期分類についてもStage 0(骨露出, 骨壊死を認めない症例), Stage 1(無症状の骨露出), Stage 2(感染を伴う骨露出), Stage 3(上顎洞口腔瘻孔形成, 上顎洞や下顎下縁までの進展性骨溶解)と分類されている. 本症

例の場合, 原疾患である多発性骨髄腫に対し, BP製剤であるゾレドロン酸水和物(ゾメタ[®])による治療歴があり, 顎骨への放射線照射歴を認めず, およそ7ヶ月間無症状の骨露出を認めたため, ARONJのStage 1と診断した.

本症例の全身的风险因子に関して, 患者は初診時75歳と高齢であり, 多発性骨髄腫のステロイド含む化学療法は変更しながらも, およそ4年間継続投与されていたこと. また, 2016年11月から2018年10月までのおよそ24ヶ月間BP製剤であるゾレドロン酸水和物(ゾメタ[®])の点滴静注(3.5mg/body)を月1回受け, 2019年9月より内服にて再開されたことが挙げられる. 局所リスク因子としては, 口腔清掃不良, 歯周病の存在, 抜歯, 義歯の使用が挙げられる. しかし, 口腔衛生状態については抜歯前に歯周基本治療として口腔清掃指導を行い, プラークコントロールは良好に保たれていた. 上記のとおり, BRONJでは発症の契機として最も高いのが抜歯であり¹⁰⁾, 本症例でも抜歯が局所的原因となった可能性が高い. 臨床的に抜歯窩は上皮化が起り, 良好な治癒経過を認めていたが, 抜歯後およそ6ヶ月後にARONJが発症した. 抜歯からARONJ発症までの間に下顎義歯を使用していたため, この刺激が局所的な発症の契機となったことも考えられるが, 数回の義歯調整を行ったものの不適合ではなく, 問題なく使用されていた. まだ, 詳細の明らかになっていないところであるが, 潜伏性ARONJ(ステージ0)の半数がステージ1~3に進行すると報告されているように¹³⁾, MRI撮像で炎症所見が確認されるような顎骨内部の骨髄炎がすでに発症, 進行していたものと思われる.

抜歯については, 保存不可能な歯に加え, 予後不良歯についても抜歯すべきであるとの提言が多くの論文で報告されている^{1, 9, 14-16)}. 日本語版ポジションペーパーでは, BP製剤使用患者への抜歯対応として, 「基本的には休薬せずに侵襲的歯科治療をできる限り避けるがONJ発症の誘因となるような歯の抜去が避けられない場合には術前から抗菌薬を投与し, 侵襲の程度, 範囲を可及的に最小に抑え, 処置後に残存する骨の鋭端は平滑にし, 術創は骨膜を含む口腔粘膜で閉鎖する」との記載がなされている¹²⁾. 同様に, ONJ予防のための抜歯前の薬剤中止の必要性はないという報告

もある¹⁷⁾。したがって、BP 製剤使用中の患者であっても休薬はせずに抜歯を行うべきであると結論づけられる。本症例の場合は BP 製剤が中断された状態で、抗血小板薬のみ休薬を依頼して抜歯処置を施行した。抜歯後 1 ヶ月で内服にて BP 製剤を再開したが、ARONJ 発症後は医科主治医と相談の上中断した。侵襲的な歯科治療中や ARONJ の治療中の休薬については、処方する医師、製薬会社、歯科医師の間でも意見が分かれており完全なコンセンサスは得られていない。医師の意見としては ARONJ 発生時の治療のための休薬は、患者の状態が許せば認められるが、発症していない患者に予防的に休薬することは無意味であるというものである¹¹⁾。

ARONJ の治療法においては、診断ステージにおいて異なっているが感染を伴うステージ、すなわち、Stage 0 ないし 1 では、抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入といった保存的治療が推奨され¹⁸⁾、Stage 2 以上に進展した場合、保存的治療よりも外科的治療を進めた方が治癒率は高く¹⁹⁾、後者が推奨される傾向にある¹⁻³⁾。われわれは、本症例を Stage 1 と診断し、BP 製剤休薬とはほぼ 1～2 週に 1 回程度の生理食塩液による洗浄のみで経過を観察していた。診断 2 ヶ月後にペニシリン系抗生物質（ペンゲット®750mg/day）を 21 日間投薬したが著明な効果は認められなかった。Stage 2、3 の BRONJ 患者においては 2～10 週間の抗菌薬投与により症状が緩解、あるいは治癒に向かったとの報告²⁰⁾があるが、現時点で適切な抗菌薬、投薬期間に関するポジションペーパーやコンセンサスステートメントは存在しない。いずれにしても抗菌薬の投与に際しては薬剤耐性獲得の問題を念頭に置いて慎重に進める必要があると思われる。

幸い、6 ヶ月間の保存的治療によって病変部が腐骨化、脱落し、病変は消退に至ったが、炎症が拡大した場合には外科的治療も視野に入れる必要があり、治療開始時から治療法のみならず想定し得る予後、合併症を含めた治療計画を立案しておく必要がある。本疾患をもつ患者の多くは高齢であったり、免疫力が低下していたりするため、患部の改善に時間を要することや増悪する場合もあることを踏まえたインフォームドコンセントも必

要と考える。さらに、背景の基礎疾患に対する医療面接を怠っているとその関連性を認識できないまま長期に治療を行うことになる可能性がある。既往歴や内服薬を聴取した上での精査、また必要に応じて内科と連携し休薬も含めた治療方針を検討することの重要性が示唆される。

結 論

今回、BP 製剤長期投与中に抜歯後 ARONJ を発症した 1 例を経験した。経過中に感染の拡大傾向がみられたが、保存的治療のみで改善し、以後骨露出部も上皮化している。原疾患があり、BP 製剤を服用している症例に対しては、既往歴や内服薬を聴取した上で検査、治療を行うことの重要性が示唆された。さらに、歯科医師は、骨吸収抑制薬の作用機序や適応となる原疾患、ARONJ のリスクを正確に理解し、骨吸収抑制薬を投与された患者の歯科治療を進めることが望まれる。このように、ARONJ の治療には、歯科医師、処方医、薬剤師の緊密な連携が何よりも重要であると思われる。

文 献

- 1) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F and American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2014) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72 : 1938–56.
- 2) Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O and Bedogni A (2014) Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 10 : 257–75.
- 3) Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M and Pautke C (2015) Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 43 : 847–54.
- 4) 佐藤容子, 加納慶太, 村山高章 (2007) ビス

- フォスフォネート療法に関連した上顎骨壊死の発症から保存的療法により軽快までを経験した1例. 日口診誌 **30**: 300–6.
- 5) Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* **61**: 1115–7.
 - 6) Aghaloo TL, Felsenfeld AL and Tetradis S (2010) Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* **68**: 959–63.
 - 7) Taylor KH, Middlefell LS and Mizen KD (2010) Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* **48**: 221–3.
 - 8) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J and International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* **30**: 3–23.
 - 9) Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T and Toyosawa S (2017) Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* **35**: 6–19.
 - 10) Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M and Otto S (2015) Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **44**: 568–85.
 - 11) Shibahara T (2019) Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med* **247**: 75–86.
 - 12) 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ポジションペーパー2016. (https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf)
 - 13) Fedele S, Porter SR, D’Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, DiFede O, Lazarovici TS, Campisi G and Yarom N (2010) Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* **123**: 1060–4.
 - 14) Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2017) Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* **20**: 8–24.
 - 15) Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB and Saunders DP (2019) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/IS00/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* **37**: 2270–90.
 - 16) Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK and Kim DY (2015) Medication Related Osteonecrosis of the Jaw; 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* **22**:

- 151–65.
- 17) Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y and Komori T (2017) A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* **28** : 2465–73.
- 18) Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J and Freudlsperger C (2015) Value of nonsurgical therapeutic management of stage I. *J Craniomaxillofac Surg* **43** : 1139–43.
- 19) Carlson ER (2014) Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* **72** : 655–7.
- 20) Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T and Kohno N (2015) Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* **73** : 217–22.