

MRONJ

藤田医科大学 救急総合内科 PGY3 根本 康太郎

監修：富永 聡

分野：総合内科
テーマ：診断検査

症例 88歳女性

【主訴】

体動困難

【現病歴】

高血圧と骨粗鬆症の背景があり、経口BP製剤使用中のADL自立独居の88歳女性。

来院1ヶ月半前に右頬部の腫脹と疼痛で歯科受診し、う歯の診断で歯髓根管処置が行われた。その後徐々に同部位が腫脹し、近医受診し、右頬部腫瘤疑いで耳鼻科受診予定になっていた。来院1週間前から同部位に瘻孔が出現し、排膿するようになった。来院数日前から食事摂取不良となり、体動困難で救急搬送された。

症例 88歳女性

【既往歴】

高血圧、骨粗鬆症

【薬剤】

リセドロン酸、カンデサルタン、アムロジピン

【アレルギー】

なし

【生活歴】

ADL自立 独居

喫煙なし 飲酒なし

症例 88歳女性

【所見】



- 右下顎骨の骨融解像
- 皮膚瘻



- 右側頬部に外歯瘻形成後で表皮が一部欠損しており、排膿あり。
- 右下7遠心頬側歯肉も7mmほどの欠損があり、同部位からも排膿あり。
- 右下6遠心根部から下顎孔付近に腐骨形成あり。

→ **MRONJ Stage3の診断**

症例 88歳女性

【入院後経過】



Actinomycesが出ました！

血液培養は陰性、口腔内膿培養ではActinomyces spp.を含む口腔内常在菌が検出された。

腐骨除去＋抗菌薬加療の方針となった。

- 口腔外科で腐骨除去＋口腔内の洗浄を継続。
- 下顎骨骨髓炎としてABPC/SBTで6週間治療後にAMPCでの抗生剤治療継続の方針となった。

Clinical Question

- **MRONJとは何か？**
- **MRONJのリスク因子は？**
- **MRONJの予防はどうする？**
- **ActinomycesとMRONJの関係は？**
- **マネジメントはどうする？**



➤ **MRONJとは何か？**

MRONJとは何か？

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws

薬剤関連顎骨壊死

ビスホスホネート関連顎骨壊死
(BRONJ) を初報告

2003年

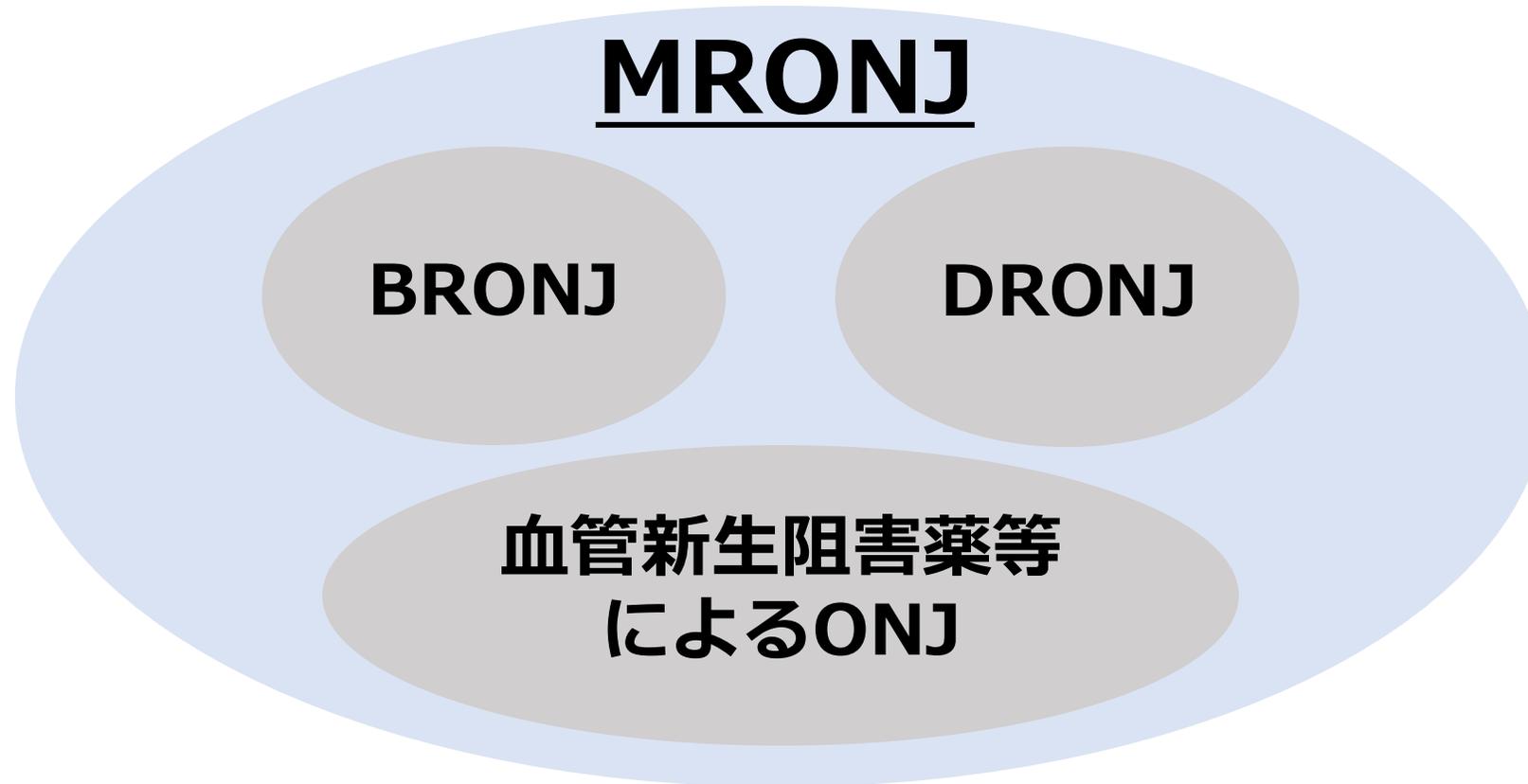
MRONJ (薬剤関連顎骨壊死)
へと用語変更

2010年
前後

2014年

デノスマブや血管新生阻害薬で
も同様の顎骨壊死が報告される

MRONJとは何か？



Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws

BRONJ : Bisphosphate-Related Osteonecrosis of the Jaws

DRONJ : Denosmab-Related Osteonecrosis of the Jaws

MRONJの診断基準は？

以下の3項目すべてを満たす場合に**MRONJ**と診断される

- 抗骨吸収薬(BP製剤、デノスマブ)あるいは血管新生阻害薬(例：VEGF阻害薬)などの投与歴があること。
- 顎骨に8週間以上治癒しない露出壊死骨が存在すること。
- 放射線照射歴や顎の転移性腫瘍がないこと。

MRONJの診断基準は？

8週未満では診断基準を満たさない？

骨露出を伴わない症例（いわゆるステージ0）が多く存在することから、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。

MRONJの重症度分類は？

| ステージ | 症状・所見 |
|------|--|
| 0 | 骨露出はないが 、顎骨壊死を示唆する症状（痛み、腫脹、瘻孔など）または画像所見あり |
| 1 | 無症候性の 骨露出 または骨がプロービングで触知されるが 感染兆候なし |
| 2 | 骨露出に加え、 感染徴候（疼痛、発赤、排膿など）がある |
| 3 | ステージ2に加えて以下のいずれかを伴う： 病的骨折・外歯瘻・口鼻瘻/副鼻腔炎 など隣接領域への波及 |

Numb chin syndrome (NCS) とは？

| ステージ | 症状・所見 |
|------|--|
| 0 | 骨露出はないが 、顎骨壊死を示唆する症状（痛み、腫脹、瘻孔など）または画像所見あり |
| 1 | 無症候性の 骨露出 または骨がプロービングで触知されるが 感染兆候なし |
| 2 | 骨露出に加え、 感染徴候（疼痛、発赤、排膿など）がある |
| 3 | ステージ2に加えて以下のいずれかを伴う： 病的骨折・外歯瘻・口鼻瘻/副鼻腔炎 など隣接領域への波及 |

**無症状のことが多いが、
→Numb chin syndrome(NCS)を認めることもある**

Numb chin syndrome (NCS) とは？

- 下歯槽神経またはオトガイ神経の分布に沿った感覚神経障害によって生じる状態であり、歯、顎、下唇、歯肉のしびれを伴うことがある。
- Fortunatoらは、NCSを初発症状として呈した29例を報告し、全ての症例で下唇および顎の知覚異常(感覚鈍麻・麻痺・感覚低下)が認められ、そのうち13例(44.8%)がMRONJの初発症状としてNCSを呈していた。



NCSはMRONJの**初発症状**として出現しうる

→**早期発見**につながる所見かも？

本症例では？

- **抗骨吸収薬(BP製剤またはデノスマブ)あるいは血管新生阻害薬(例: VEGF阻害薬)などの投与歴があること。**
- 顎骨に8週間以上治癒しない露出壊死骨が存在すること。
- **放射線照射歴や顎の転移性腫瘍がないこと。**

本症例では？

- 抗骨吸収薬(BP製剤、デノスマブ)あるいは血管新生阻害薬(例：VEGF阻害薬)などの投与歴があること。
- 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。
- 放射線照射歴や顎の転移性腫瘍がないこと。

→ MRONJの診断

本症例では？

| ステージ | 症状・所見 |
|------|--|
| 0 | 骨露出はないが、顎骨壊死を示唆する症状（痛み、腫脹、瘻孔など）または画像所見あり |
| 1 | 無症候性の骨露出または骨がプロービングで触知されるが感染兆候なし |
| 2 | 骨露出に加え、感染徴候（疼痛、発赤、排膿など）がある |
| 3 | ステージ2に加えて以下のいずれかを伴う： 病的骨折・外歯瘻・口鼻瘻/副鼻腔炎 など隣接領域への波及 |

→**MRONJ Stage3の診断**



➤ **MRONJのリスク因子は？**

MRONJのリスク因子

主なリスク因子は**4つ**に大別される



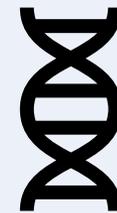
薬剤関連因子



局所関連因子



全身因子



遺伝因子

MRONJのリスク因子



薬剤関連因子



BP製剤およびDmab製剤ではリスクは**高容量** > > **低容量**

- 骨粗鬆症で用いる低容量より、悪性腫瘍に用いる高容量でリスクが高い。
- AAOMS2022では高用量ゾレドロン酸を投与された悪性腫瘍患者のONJ発症率は**5%未満**と報告されている。
- 日本のコホート研究では、高容量BP製剤による発症率は**1.6~12.4%**であり、**低用量に比べ約16倍**との報告もある。

低容量BP製剤のONJのリスクはどのくらい？

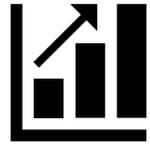
骨粗鬆症の患者でBP製剤使用している患者で
どのくらいの割合でONJになる？

骨粗鬆症の治療に経口BP製剤を服用している患者における
ONJのリスクは、 0.001%~0.01%と推定されている。

MRONJのリスク因子



薬剤関連因子



BP製剤およびDmab製剤では**長期投与がリスク**

➤ がん患者におけるMRONJの累積発症率

ゾレドロン酸2年間の治療で1.6%~4%、2年より長期の治療で3.8%~18%、Dmab製剤2年未満の治療で1.9%、2年以上の長期で6.9%と報告されている。

Support Care Cancer 29: 925-943, 2021.

➤ 骨粗鬆症患者

複数のコホート研究においてARAの長期投与によりMRONJの発症リスクは増加すると報告されている。

PLoS One 13: e0196419, 2018.

J Clin Endocrinol Metab 99: 2729-2735, 2014.

Front Endocrinol (Lausanne) 12: 774820, 2021.

Oral Dis 23: 477-483, 2017.

MRONJのリスク因子



局所関連因子

- 侵襲的歯科治療（抜歯など）
- 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
- 口腔衛生状態の不良、不適合義歯



全身因子

- 糖尿病、自己免疫疾患、人工透析
- 骨系統疾患（骨軟化症、ビタミンD欠乏など）
- 貧血（Hb < 10g/dL）
- 生活習慣：喫煙、飲酒、肥満



遺伝因子

- VEGF遺伝子、RBMS3遺伝子、SIRT1遺伝子のSNPs



➤ **MRONJの予防はどうする？**

AAOMS2022における治療前戦略

良性疾患

- 長期的なARTに伴うリスクを患者に教育する。
- 歯科的健康の最適化はARTと同時進行で実施可能。

悪性疾患

- MRONJリスクの高さと歯科治療の重要性を患者に教育する。
- ART開始前に歯科的健康を最適化(非保存可能歯や予後不良歯の抜歯など)、全身状態が許す場合に実施する。

AAOMS2022における治療中戦略

良性疾患

骨粗鬆症の治療中の抜歯の際にBP製剤を休薬すれば
MRONJを予防できる？

BP製剤使用中に歯科処置を行う際に、MRONJ予防のために
休薬する必要があるという強いエビデンスはない

AAOMS2022における治療中戦略

悪性疾患

悪性疾患においても休薬に関する明確なエビデンスはない。

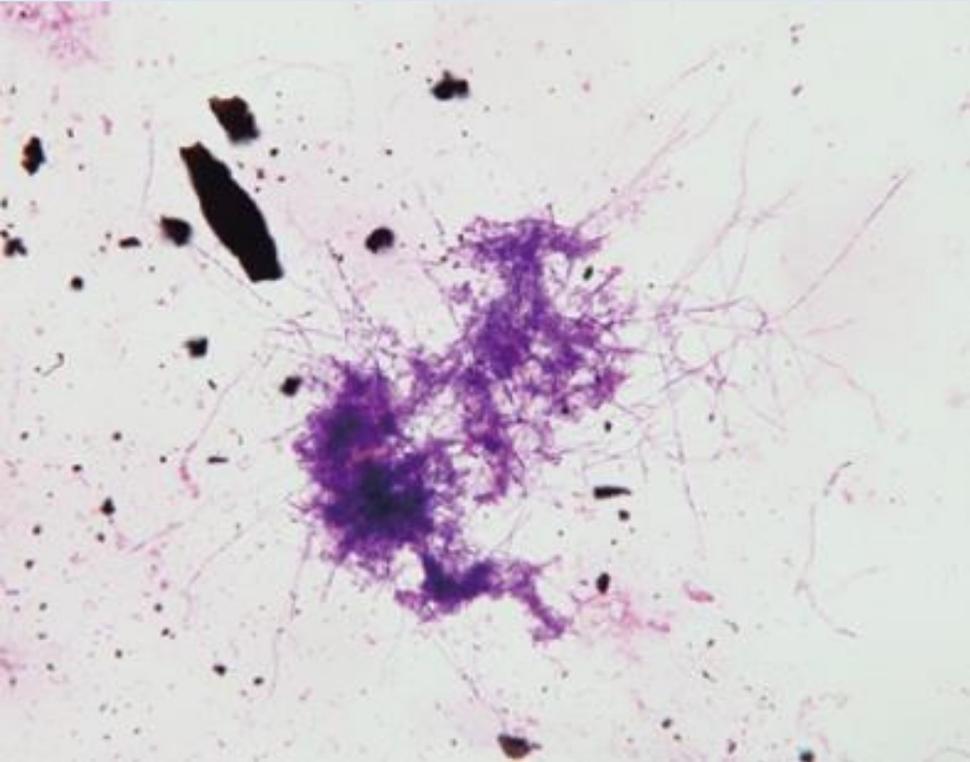
AAOMS2022では以下を提案している。

- 悪性疾患におけるMRONJリスクの高さについて患者に教育する
- 規則正しい歯科ケアと予防の重要性を教育する
- 可能であれば抜歯などの歯槽外科手術は回避する
- 抜歯を避けるため、歯根保存技術（root retention）を検討
- デンタルインプラントは禁忌



➤ **ActinomycesとMRONJの関係は？**

Actinomycesとは？



(左上)
グラム陽性の
フィラメント状細菌

(左下)
Actinomycesによる
sinus tract

- **グラム陽性のフィラメント状細菌**でほとんどの菌種は嫌気性であるが、一部は微好気性。ヒトの口腔、消化管、骨盤腔粘膜の常在菌。
- 粘膜表面のバリア機能の破綻が、感染の引き金となる。
- 口腔・頸顔面領域が最も一般的である。典型的な症状は、下顎角にできる無痛性の腫瘍である。癌と誤診されたりする。

ActinomycesとMRONJ

ActinomycesとMRONJの関係は？

111人の組織学的に確認されたMRONJ患者を対象としたある研究では、Actinomyces spp.が99例（89%）において組織学的に検出された。

Sci Rep. 2016 Aug 17;6:31604.

Actinomycesによる感染がMRONJの病態の発生と進行に関与している??

Actinomyces感染を疑ったらどうする？

- 培養の感度は50%程度と低く、スワブ検体などの培養から検出されるだけでは、常在菌との区別がつかない。抗菌薬投与前に生検組織や穿刺膿などの適切な検体の採取が必要。
- Actinomycesの発育は遅く、コロニーが出現するまでに少なくとも5日を要し、時に15～20日かかることもある。培養陰性と判断する前に最低10日間の培養が推奨される。慢性骨髄炎が疑われる症例では、2週間の培養が必要とされる。



微生物検査室へ連絡

Actinomyces感染を疑うため、**延長培養**をお願いします。



Actinomycesが検出されたら？

Actinomycesによる骨髄炎の治療期間は？

Actinomycesによる骨髄炎の治療期間は、一般的に
6ヶ月から12ヶ月と長期にわたる。

外科的デブリードマンが効果的に行われた場合は短縮の可能性はあるが、骨病変が存在する場合には長期の抗菌薬投与が基本となる。



➤ **実際のマネジメントは？**

MRONJの基本的治療方針

従来の治療目標

治癒ではなく、以下の3点を重視。

- 顎骨壊死領域の進行抑制。
- 疼痛・排膿・知覚異常などの症状の緩和と感染制御によるQOL維持。
- 歯科医療従事者による口腔管理と経過観察の徹底。



現在の治療目標

MRONJの多くは**治癒可能な疾患**であると判明。

骨露出を含む症状の完全消失(**治癒**)を目標とする治療が望ましいとされるようになった。

根本治療が困難な患者では、症状緩和が目標になる場合もある。

MRONJの治療

| ステージ | 治療 |
|------|---|
| 1 | 保存的治療または外科的治療(壊死骨+周囲骨切除など)。 |
| 2 | 保存的治療と外科的治療のいずれも適応されるが、外科治療の方が治癒率は高く、全身状態が許せば 外科的治療を優先 する。 |
| 3 | 外科的治療。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。 |

ステージ2以降では**外科的治療**が推奨されている



Take Home Message

- MRONJは何よりも予防が大切：患者教育をしっかり行う！！
- BP製剤使用中で歯科処置を行う際に、MRONJ予防のために休薬する必要があるという強いエビデンスはない。
- MRONJとActinomyces spp.は関連あるかも？：Actinomycesを疑うときは延長培養を依頼する。検査室と密に連絡を取ろう！