

## II. ARONJ に関する基本事項

### 1. 発生頻度

ARONJ の発生頻度は報告により様々であるが、ポジションペーパー2016 では、一般人口集団では 0.001%、経口・静注 BP 製剤使用患者では 0.001~0.01% となっている。しかしながら、近年、日本の比較的広範な地域における、ARONJ 発生数とその地域におけるビスホスホネートなどの使用頻度から類推した ARONJ リスクのある薬剤の使用患者総数から計算される発生頻度は 0.1~0.01% であるとの報告が複数みられる。また、抜歯の際は感染を伴っていることも多く、その頻度はさらに高くなるとの報告がある。

現時点で発生頻度を明らかにすることは困難であるが、おおむね 1,000 人~10,000 人に一人の割合で発生していると認識してよいかもしれない。

### 2. 臨床症状とステージング

最も典型的な症状は顎骨の露出である。抜歯後に発生することが多いとされてきたが、義歯による口腔粘膜の潰瘍などから生じる場合もある。その他、歯の動揺や自然脱落、歯が原因とは説明できない痛み、下唇・オトガイ部の知覚異常などが見られる。

罹患部位の疼痛、腫脹を伴うことがあるが、全く無症状の場合もある。ARONJ は重篤度により 0 から 3 にステージ分類されている。

ARONJ のステージ分類と臨床症状

	骨露出/骨壊死の有無	臨床症状
ステージ 0	なし	・深い歯周ポケット ・歯の動揺 ・下唇の感覚鈍麻、麻痺 (Vincent 症状) ・口腔粘膜の潰瘍 ・腫脹、膿瘍形成 ・開口障害 ・歯が原因と断定できない痛み
ステージ 1	あり	・無症状で感染をともなわない骨露出や骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める
ステージ 2	あり	・感染をともなう骨露出 ・骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める ・骨露出部に疼痛や発赤をともなう (排膿がある場合とない場合がある)

ステージ 3	あり (広範囲におよぶ)	・骨壊死の結果、病的骨折や口腔外瘻孔 ・鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの浸潤性骨融解骨壊死
-----------	-----------------	---

\*ステージ0のうち半分は顎骨壊死に進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する。

### 3. 診断基準

- ① ビスホスホネート系薬、デノスマブまたはロモソズ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。ただしステージ0に対してはこの基準は適用されない。

### 4. リスク因子

#### 1) 使用薬剤

##### ① BP 製剤 (全て窒素含有 BP)

経口 BP 製剤：	アレンドロネート	(フォサマック、ボナロン)
	リセドロネート	(アクトネル、ベネット)
	ミノドロネート	(ボノテオ、リカルボン)
	イバンドロネート	(ボンビバ)
注射 BP 製剤：	アレンドロネート	(ボナロン)
	イバンドロネート	(ボンビバ)
	ゾレドロネート	(リクラスト)

##### ② デノスマブ (抗 RANKL 抗体) (プラリア)

##### ③ ロモソズマブ (抗スクレロスチン抗体) (イベニティ)

#### 2) 局所的リスク因子

- ・ 抜歯、抜歯以外の外科的手術 (インプラント埋入、歯周外科手術など)
- ・ 口腔衛生状態の不良
- ・ 歯周病、歯肉膿瘍、根尖性歯周炎などの炎症性疾患
- ・ 不適合義歯、過大な咬合力
- ・ 好発部位：下顎 > 上顎、下顎隆起、口蓋隆起
- ・ 根管治療 (歯の神経治療)、歯の矯正治療はリスク因子とはされていない

#### 3) 全身的リスク因子

- ・ がん (乳がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、大腸がん、多発性骨髄腫など)
- ・ 糖尿病、関節リウマチ、腎透析、貧血

- ・ 低 Ca 血症、副甲状腺機能低下症、骨軟化症、ビタミンD欠乏、骨パジェット病

#### 4) その他のリスク因子

- ・ 遺伝的要因など

### 5. 治療

顎骨の露出自体が疼痛などの症状を惹起するのではなく、二次的感染により症状が認められるようになる。したがって、抗菌薬の投与、局所の洗浄ならびに含嗽を行い、感染のコントロールを積極的に行う。

ARONJに対して、十分なエビデンスが得られている治療法はないが、従来からの保存的なアプローチに加えて、ステージ2以上には外科的治療が有効との報告も増えてきている。しかし、病変の範囲や全身状態によっては、難治性である場合もある。

### 6. 予防

#### ① 骨吸収抑制薬投与前の予防

骨吸収抑制薬の投与前には、歯科医師による綿密な口腔内の診査を行い、保存不可能な歯の抜歯などの侵襲的な歯科治療は全て終わらせておく。また、投与前、投与中、投与後の継続的な口腔管理が重要である。

歯周疾患に対する治療も重要であり、ブラッシング指導などを徹底することが必要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷（義歯性潰瘍）がないかを注意深く観察し、適切な義歯調整を行う。

#### ② 骨吸収抑制薬投与中・投与後の予防

投与中ならびに投与後においても、投与前と同様に歯科医師による口腔内の定期的な診査ならびに歯石の除去処置などの歯周疾患に対する処置を行う。診査においては、骨露出の有無、X線写真による骨の状態の把握を行う。

ARONJが認められた場合（疑われる場合）には、処方医に連絡し、骨吸収抑制薬の継続は原則として中止する。口腔内の状態をチェックするため、定期的に歯科受診をすることが望ましい。

### 引用文献

- 1) 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
- 2) 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル（骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髓炎）2018年6月