

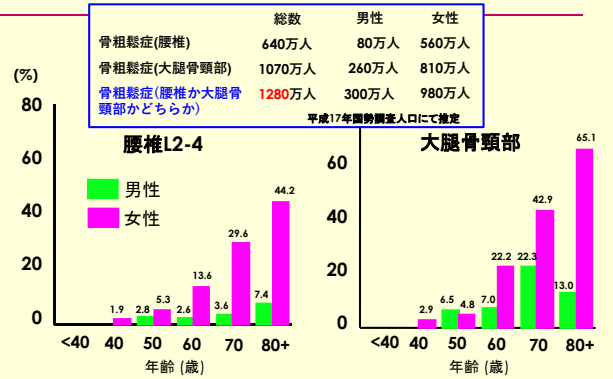
乳がんホルモン治療例の 骨粗鬆症・骨折予防について

萩野 浩
鳥取大学医学部保健学科
附属病院リハビリテーション部

- 骨粗鬆症の基本
 - 病態
 - 診断
 - 治療
- 乳がん治療例について
 - 病態
 - 薬物治療開始基準
 - 治療

- 骨粗鬆症の基本
 - 病態
 - 診断
 - 治療
- 乳がん治療例について
 - 病態
 - 薬物治療開始基準
 - 治療

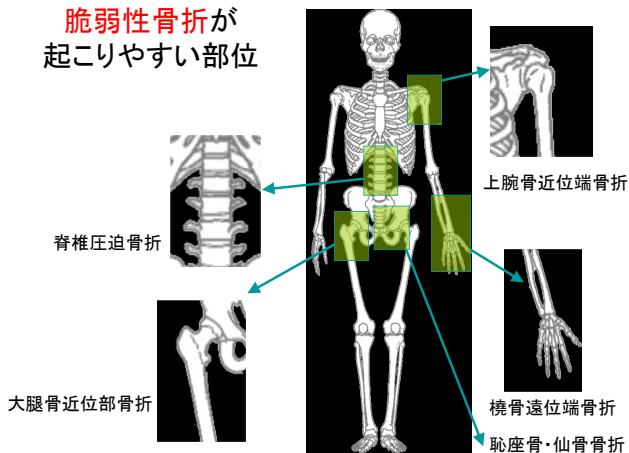
骨粗鬆症の有病率



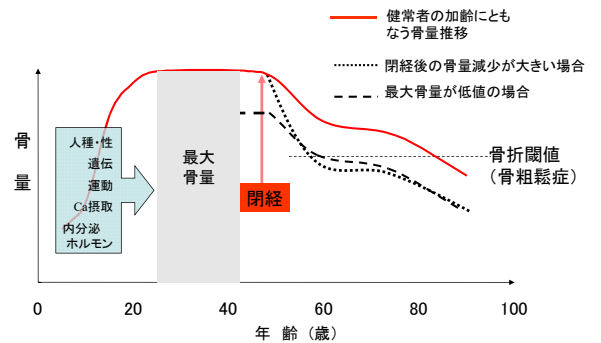
Yoshimura N et al. J Bone Miner Metab 27, 620-628, 2009

ROAD

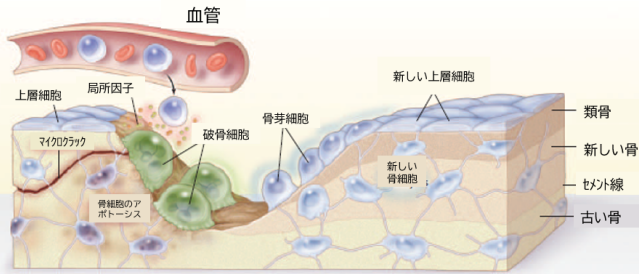
脆弱性骨折が 起こりやすい部位



生涯の骨量推移と骨粗鬆症発生(女性の場合)



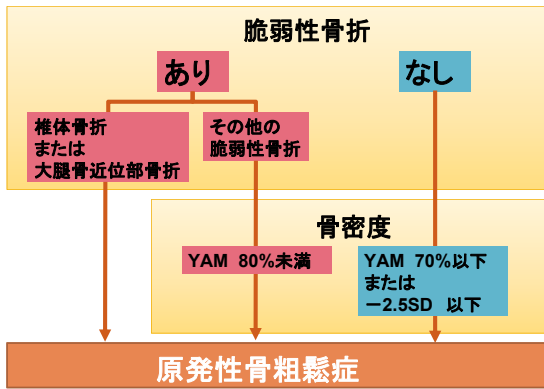
骨リモデリング



Seeman E, New Eng J Med. 2006;354(21):2250-61.

- 骨粗鬆症の基本
 - 病態
 - 診断
 - 治療
- 乳がん治療例について
 - 病態
 - 薬物治療開始基準
 - 治療

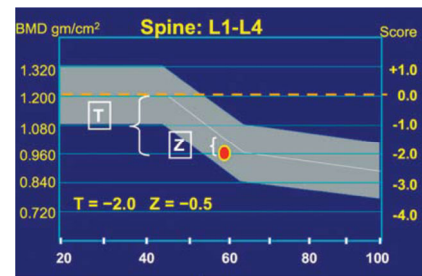
原発性骨粗鬆症診断フローチャート (2012年改訂版)



YAM: 若年成人平均値 (腰椎では20~44歳, 大腿骨近位部では20~29歳)

原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版)

YAM, T Score, and Z Score



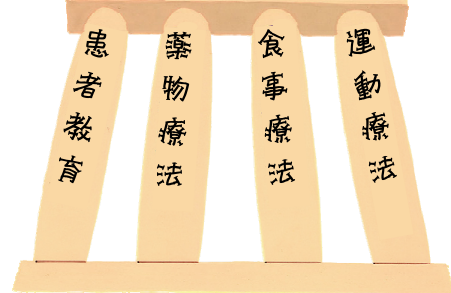
YAM: young adult mean (腰椎では20~44歳, 大腿骨近位部では20~29歳)

T Score: (測定値 - 若年成人平均値) / 若年成人SD

Z Score: (測定値 - 同年齢平均値) / 同年齢SD

- 骨粗鬆症の基本
 - 病態
 - 診断
 - 治療
- 乳がん治療例について
 - 病態
 - 薬物治療開始基準
 - 治療

骨粗鬆症の治療



骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腸骨近位骨折
カルシウム薬	ヒアスバラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム				
女性ホルモン薬	エストロール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン ^{#1}	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミンD ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
ビタミンK ₂ 薬	エルデカルシトール	A	A	B	C
	メナチロレン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミドロン酸	A	A	C	C
SERM	イバンドロン酸	A	A	B	C
	ラロキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬 ^{#2}	パゼドキシフェン	A	A	B	C
	エルカトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	サケカルシトニン	B	B	C	C
	テリパラチド(遺伝子組換え)	A	A	A	C
抗RANKL抗体薬	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
	デノスマブ	A	A	A	A
その他	イプリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

#1: 骨粗鬆症は保険適用外、#2: 疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する(A)

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

わが国で使用される主な骨粗鬆症治療薬

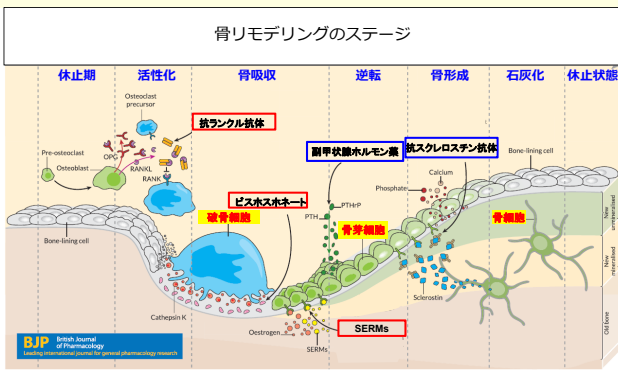
分類	骨粗鬆症予防効果	非椎体骨折抑制効果	大腸骨近位骨折抑制効果	骨粗鬆症性椎体骨折診断マニュアル
ビスホスホネート薬				
アレンドロン酸	●	●	●	<small>日本整形外科学会骨粗鬆症委員会 骨粗鬆症性椎体骨折診断マニュアルワーキンググループ 青木保樹 志村正一 大島勝明 戸川大輔 萩野 潔 藤野 豊 菅原 貴 菅原 隆久*</small>
リセドロン酸	●	●	●	
ミドロン酸	●	—	—	
イバンドロン酸	●	▲	—	
ソレドロン酸	○	○	○	
エチドロン酸	▲	—	—	
抗RANKL抗体				
デノスマブ	●	●	●	
SERM				
ラロキシフェン	●	▲	—	
パゼドキシフェン	●	▲	—	
副甲状腺ホルモン薬				
テリパラチド(遺伝子組換え)	●	●	—	
テリパラチド酢酸塩	●	—	—	
抗スクレロステチン抗体				
ロモゾマブ	○	○	○	
活性型ビタミンD₃				
アルファカルシドール	▲	▲	—	
カルシトリオール	▲	▲	—	
エルデカルシトール	●	—	—	

● A評価、▲ B評価、○ C評価 (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版での評価)

○ A評価 (上記と同様の基準に基づいた演者案)

青木 保 他、骨粗鬆症性椎体骨折診断マニュアル、日整会誌、2020;94(10):882-906

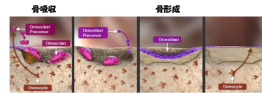
骨リモデリングと治療薬の作用点



骨粗鬆症治療薬の分類

分類	薬剤	
骨吸収抑制剤	窒素含有ビスホスホネート ^①	
	抗RANKL抗体 ^②	
	SERM* ^③	
骨形成促進剤	副甲状腺ホルモン ^④	投与期間制限(2年)
	抗スクレロステチン抗体 ^⑤	投与期間制限(1年)
その他	活性型ビタミンD ₃ (エルデカルシトール) ^⑥	

*選択的エストロゲン受容体モジュレーター



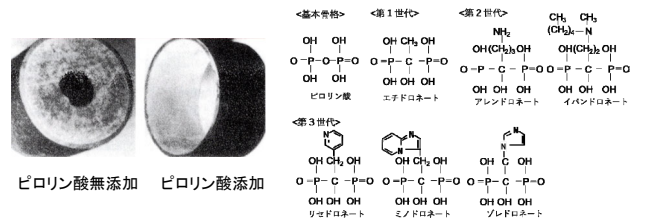
主な薬剤名
 ①アレンドロン酸、リセドロン酸、ミドロン酸、イバンドロン酸、ソレドロン酸
 ②デノスマブ
 ③パゼドキシフェン、ラロキシフェン
 ④テリパラチド
 ⑤ロモゾマブ
 ⑥エルデカルシトール

萩野 浩、関節外科 38 (10月増刊号): 65-76, 2019より引用・改変

骨吸収抑制薬

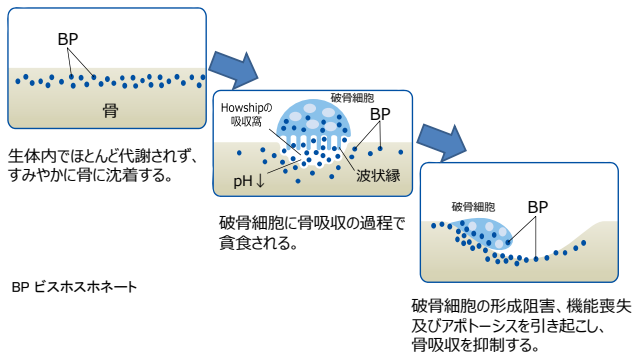
ビスホスホネート

ピロリン酸とビスホスホネートの構造式



ビスホスホネートと骨疾患、森井浩世監訳、医薬ジャーナル社(2001)

ビスホスホネートの破骨細胞に対する作用

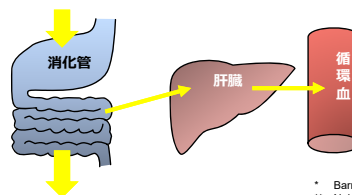


骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版、ライフサイエンス出版、2015。
竹内晴博、日本臨床 2015; 73: 1614-1618。

ビスホスホネートの生体利用率

白人 0.63%*

日本人 0.91%**



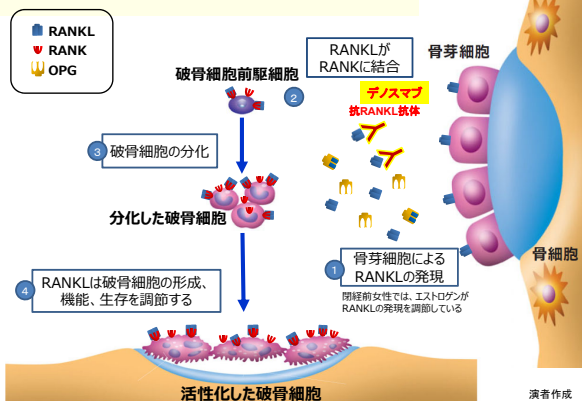
* Barrett J. J Clin Pharmacol 2004;44: 951-65
** Nakai K, Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016;41: 139-47.

骨吸収抑制薬

デノスマブ

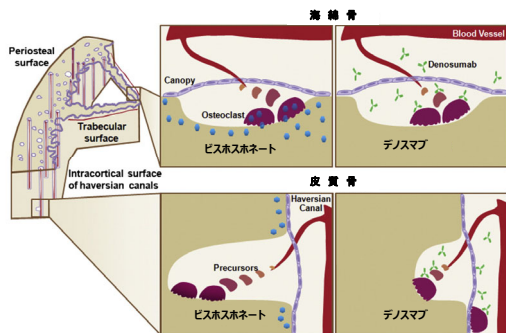


骨代謝におけるRANKLの働き



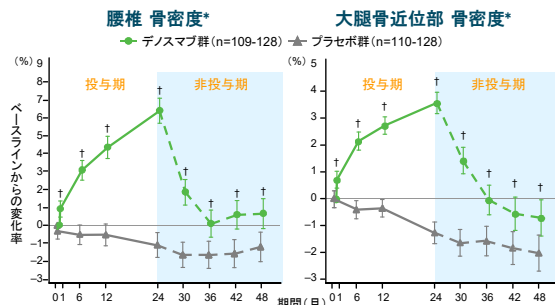
RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B), RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand), OPG (Osteoprotegerin)

ビスホスホネートとデノスマブの作用機序の違い



Zebaze RM, et al. Bone 2014;59: 173-9.

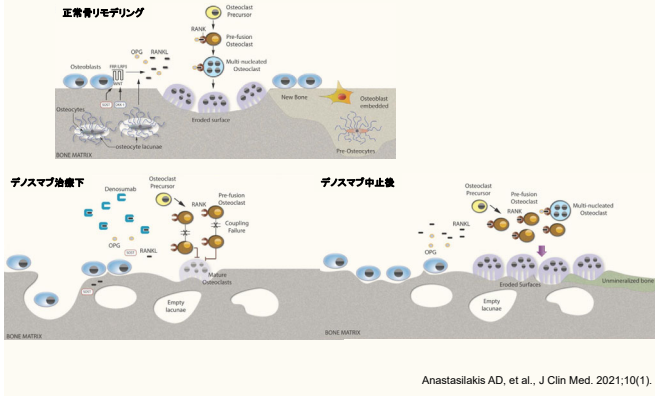
デノスマブ投与中止後の骨密度の変化



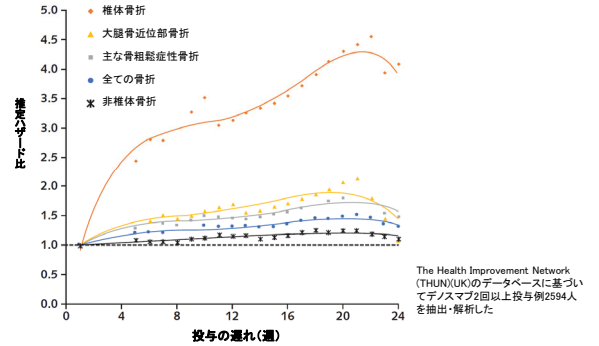
* 最小二乗平均±95%信頼区間 実線は投与期、破線は非投与期を示す。
†p ≤ 0.0071 vs プラセボ群 (反復測定混合モデル)

Bone HG, et al. J Clin Endocrinol Metab 96(4), 972-980, 2011

デノスマブ中止によるリバウンド現象



デノスマブ投与の遅れと骨折リスクの関係

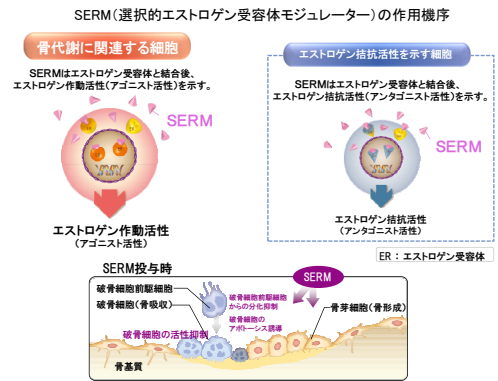


The primary outcome of interest was composite fracture, which included all types of fracture. Secondary outcomes were major osteoporotic fracture (hip, vertebral, wrist, humerus, pelvis, and rib), vertebral fracture, hip fracture, and nonvertebral fracture.

SERM (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)



SERMは骨代謝に関連する細胞に対してエストロゲン作用活性を示し骨粗鬆症を改善する



SERMと乳ガン

- タモキシフェンと同様に選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) であるラロキシフェンは閉経後女性における骨粗鬆症の治療薬として日本でも広く使用されている。
- しかし、ATAC試験においてタモキシフェンとアナストロゾールの併用で有害事象が増加し、さらにアナストロゾールの乳癌再発抑制効果を阻害することが明らかとなった。
- ラロキシフェンも理論上アロマトラーゼ阻害薬との相互作用が懸念されるため、アロマトラーゼ阻害薬使用時のラロキシフェン併用は推奨されない。

日本乳癌学会
乳癌診療ガイドライン

ラロキシフェンの乳ガン予防効果

Breast cancer incidence		Placebo case number (rate) ^a	Raloxifene case number (rate) ^a	HR or RR (95% CI)	p
Invasive breast cancer	MORE(3)	27 (3.6)	13 (0.9)	0.24 (0.13-0.44)	<0.001
	MORE(4)	35 (0.40)	17 (0.10)	0.24 (0.13-0.43)	<0.001
	CORE	28 (5.2)	24 (2.1)	0.41 (0.24-0.71)	<0.001
	MORE + CORE	58 (4.2)	40 (1.4)	0.34 (0.22-0.50)	<0.001
	RUTH	70 (0.27)**	40 (0.15)**	0.56 (0.38-0.83)	=0.003
ER+	MORE(3)	20 (2.7)	4 (0.3)	0.10 (0.04-0.24)	<0.001
	CORE	21 (3.9)	15 (1.3)	0.34 (0.18-0.66)	<0.001
	MORE + CORE	44 (3.2)	22 (0.8)	0.24 (0.15-0.40)	<0.001
	RUTH	55 (0.21)**	25 (0.09)**	0.45 (0.28-0.72)	<0.001
ER-	MORE(3)	4 (0.5)	7 (0.5)	0.88 (0.26-3.00)	NS
	CORE	3 (0.55)	7 (0.61)	1.13 (0.29-4.35)	NS
	MORE + CORE	7 (0.51)	15 (0.53)	1.06 (0.43-2.59)	NS
	RUTH	9 (0.03)**	13 (0.05)**	1.44 (0.61-3.36)	NS
Noninvasive cancer	CORE	2 (0.37)	7 (0.61)	1.78 (0.37-8.61)	NS
	MORE + CORE	7 (0.51)	16 (0.59)	1.12 (0.46-2.73)	NS
	RUTH	5 (0.02)**	11 (0.04)**	2.17 (0.75-6.24)	NS
All breast cancers	MORE(3)	32 (4.3)	22 (1.5)	0.35 (0.21-0.58)	<0.001
	MORE(4)	44 (1.7)	16 (0.6)	0.50 (0.30-0.82)	<0.001
	CORE	30 (5.5)	31 (2.7)	0.50 (0.30-0.82)	=0.005
	MORE + CORE	65 (4.9)	56 (1.96)	0.42 (0.29-0.60)	=0.001
	RUTH	76 (0.29)**	52 (0.20)**	0.67 (0.47-0.96)	=0.03

MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation; CORE: Continuing Outcomes Relevant to Evista; RUTH: Raloxifene Use for the Heart. MORE(3): 3-year results; MORE(4): 4-year results. HR: hazard ratio, RR: relative risk, NS: no significance. ^aRate: per 1000 woman-years. ^{**}Annualized rate. ^{***}Population included raloxifene 60 and 120 mg/day.

Lee WL, et al., Maturitas. 2008;60(2):92-107

- 骨粗鬆症の基本
 - 病態
 - 診断
 - 治療
- 乳がん治療例について
 - 病態
 - 薬物治療開始基準
 - 治療

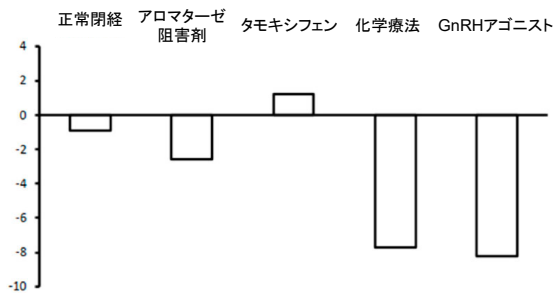
乳ガンと骨粗鬆症の関連因子

関連因子	乳ガン	骨粗鬆症
エストロゲン	乳ガン発生に関与	骨量減少を抑制
RANKL	乳ガンにより増加	破骨細胞活性化
アロマターゼ阻害剤	ER(+) ⁺ の乳ガンの第一選択治療薬	骨粗鬆症発症
化学療法	乳ガン治療で実施	卵巣機能低下により骨粗鬆症発症
GnRHアゴニスト	閉経前乳ガン治療	骨粗鬆症発症
Neuropeptide Y Y1	乳ガン発症や遊走促進	骨形成抑制

RANKL Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand

Lin ST, et al., Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:705499.

乳癌治療による骨密度低下(12カ月)



Shapiro CL, et al., Cancers (Basel). 2020;12(11).

アロマターゼ阻害剤vsタモキシフェン -骨折発生率の比較-

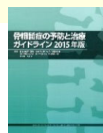
Trial	N	Follow-up (mo)	Treatment	Fractures (%)	P
AI vs. TAM					
ATAC (12)	9,366	100	ANA vs. TAM	11.0 vs. 7.7	<0.001
BIG 1-98 (56)	4,922	60	LET vs. TAM	9.3 vs. 6.5	0.002
AI after 2-3 years of TAM					
TEAM (57)	9,779	61	EXE vs. TAM	5.0 vs. 3.0	0.0001
ABCSG8/ARNO (58,59)	3,224	28	ANA vs. TAM	2.0 vs. 1.0	0.015
AI after 5 years of TAM					
MA-17 (60)	5,187	63	LET vs. placebo	5.2 vs. 3.1	0.02

ANA, anastrozole; LET, letrozole; EXE, exemestane.

Shapiro CL, et al., Cancers (Basel). 2020;12(11).

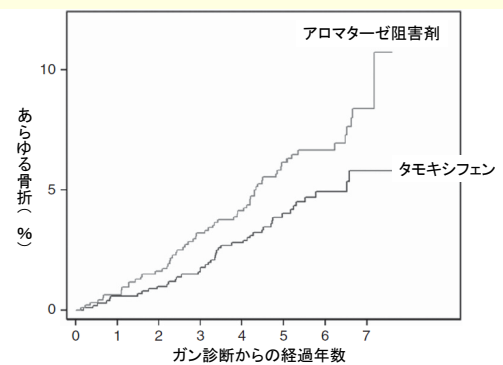
CQ.性ホルモン低下療法で骨折リスクは上昇するか？

- タモキシフェン
 - 閉経前女性で骨密度を低下させる
 - 骨折を増加または減少させるとのデータはない
- 卵巣機能抑制
 - ゴセリン単独投与により2年間で5.0%の骨密度低下がみられるが、治療終了後1年間で1.5%回復する
 - 化学療法による人工閉経でも骨密度低下がみられる
 - 骨折を増加とのデータはない
- アロマターゼ阻害剤
 - 著明なエストロゲン濃度低下をきたすため骨密度で低下・骨粗鬆症の発症をきたす
 - 骨折発生率の上昇も指摘されている



骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

骨折による入院率



Colzani E, et al., Br J Cancer. 2016;115(11):1400-7.

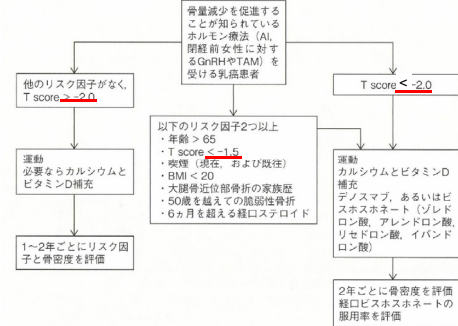
● 骨粗鬆症の基本

- 病態
- 診断
- 治療

● 乳がん治療例について

- 病態
- 薬物治療開始基準
- 治療

ホルモン治療を受ける乳がん患者の管理アルゴリズム
IOF, CABS, ECTS等の共同報告

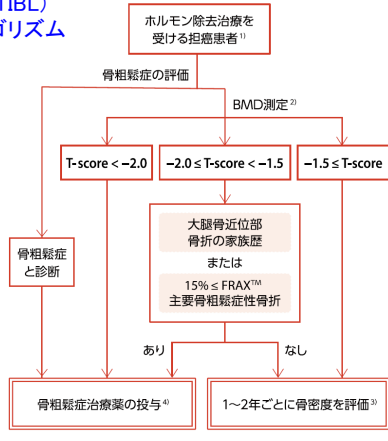


Hadji P. et al., J Bone Oncol. 2017;7:1-12.

癌治療関連骨減少症 (CTIBL)
患者マネジメントのアルゴリズム

- 血清 25-水酸化ビタミンD濃度や他の骨粗鬆症危険因子の評価を行うと共に運動の励行などの一般的対応を行う。
- 腰椎BMDは骨折のない椎体のみの測定値を用い、L1-4の2個以上で測定出来ない場合には腰椎は使用せず大腿骨BMDを用いる。

T-score -2.0= YAM 77%
T-score -1.5= YAM 83%



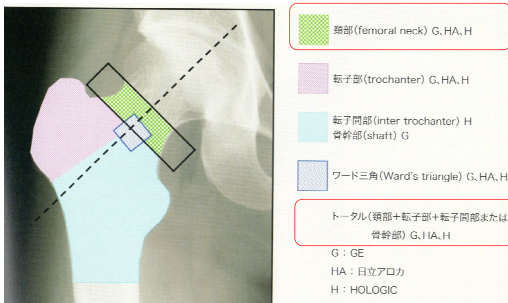
日本骨代謝学会 癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアル, 2020.

FRAX™ WHO 骨折リスク評価ツール



<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>

大腿骨近位部骨密度測定



頸部とトータルの骨密度が診断、治療効果判定に用いられる

● 骨粗鬆症の基本

- 病態
- 診断
- 治療

● 乳がん治療例について

- 病態
- 薬物治療開始基準
- 治療

主な臨床試験結果

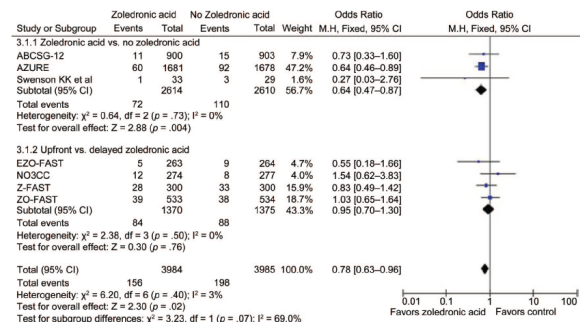
Trial	Treatments	n	Results (L/S BMD) [†]	p Value
CIOF				
Hershman	ZA 4 mg q3 mo for 1 yr. vs. placebo	101	0 vs. -3.0	<0.001
Shapiro	ZA 4 mg q3 mo for 1 yr vs. control	441	1.2 vs. -6.7	<0.001
Gnant	ZA 4 mg q6 mo for 3 yrs vs. control	401	4.0 vs. -6.7	0.02
AI				
Brufsky	ZA 4 mg iv q6 mo for 1 yr vs. delayed	502	2.0 vs. -2.5	<0.001
Coleman	ZA 4 mg iv q6 mo for 5 yrs vs. delayed	1065	4.3 vs. -5.4	<0.0001
Ellis	DEN 60 mg sc q6 mo for 2 years vs. placebo	262	6.0 vs. -1.6	<0.0001
Gnant	DEN 60 mg sc q6 mo for 5 years vs. placebo	3425	HR fractures = 0.50 95% CI 0.39-0.65	<0.0001
Van Poznak	Risedronate oral 35 mg/week for 2 years vs. placebo	111	2.2 vs. -1.85	<0.0001
Sestak	Risedronate oral 35 mg/week for 3 years vs. placebo	150	1.1 vs. -2.6	<0.0001

Zoledronic acid (ZA); denosumab (DEN); hazard ratio (HR); [†] percentage change in the lumbar spine.

Shapiro CL. Cancers (Basel). 2020;12(11).

乳ガンに対するゾレドロン酸の効果 ～メタアナリシス～

骨折抑制効果



Valachis A. Oncologist. 2013;18(4):353-61

乳癌診療ガイドライン

ステートメント

・アロマターゼ阻害薬使用時には、定期的な骨密度の評価を行い、骨折のリスクに応じて骨吸収抑制薬を投与することが標準的である。

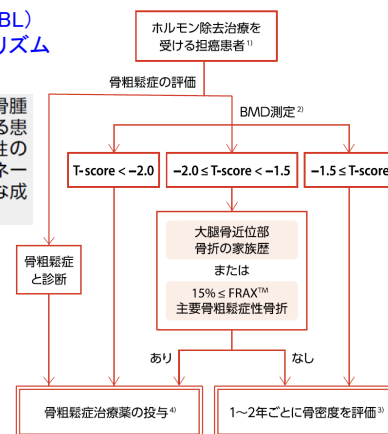
解説(抜粋)

- ・薬剤による予防・治療は、骨折リスクが高いことが予測される患者群に推奨される。骨折リスクの具体的な基準は、ほとんどの試験で骨塩量の変化を評価項目としており、**T-scoreが-2.0以下**をハイリスクと定義する報告が散見される。
- ・T-Scoreや若年平均成人値 (young adult mean; YAM) などによる骨塩量評価や臨床的因子をもとにリスクを評価し、本邦のガイドラインを参考に使用を考慮することが望ましい。
- ・使用する薬剤としては**ビスホスホネート**と**デノスマブ**が挙げられる。
- ・カルシウムとビタミンDなどのサプリメントの摂取が骨折をどの程度減少させるかについての確実なデータはないが、欧米のガイドラインでは一日量で200 mgのカルシウムの摂取と800 IUのビタミンDの摂取を勧めている。

日本乳癌学会
乳癌診療ガイドライン

癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 患者マネジメントのアルゴリズム

テリパラチドなど原発性悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者の症状を悪化させる可能性のある薬剤を除く。ビスホスホネート、デノスマブを用いて良好な成績が報告されている。



CTIBL: Cancer Treatment-induced Bone Loss
乳癌に対するアロマターゼ阻害薬 (AI)、前立腺癌に対するアンドロゲン除去治療 (ADT) など

日本骨代謝学会. 癌治療関連骨減少症 (CTIBL) 診療マニュアル. 2020.

	用法・用量	特徴等
ゾレドロン酸	ゾメタ 悪性腫瘍による高カルシウム血症 1回4mgを15分以上かけて3～4週毎に点滴静注。	12週間隔投与の効果は、3～4週間隔投与に対する非劣性が示されており、全身状態の良好な骨転移患者では12週間隔投与を検討できる。しかし、長期的な有効性や安全性については明らかになっていない。 腎機能低下に応じた用量調節が必要である。
デノスマブ	ランマーク 多発性骨腫瘍による骨痛および骨病変による骨病変 1回120mgを4週毎に皮下注。	ゾレドロン酸よりも有意にSREリスクを低下させることが示されており、ゾレドロン酸よりも推奨度が高い。ゾレドロン酸に比べ急性期反応（発熱、骨痛等）や腎機能障害が少なく、腎機能による用量調節は必要ないが、歯痛や低カルシウム血症が多く、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウムおよびビタミンDの経口補充が必要である。

(乳癌診療ガイドライン2018年版より)

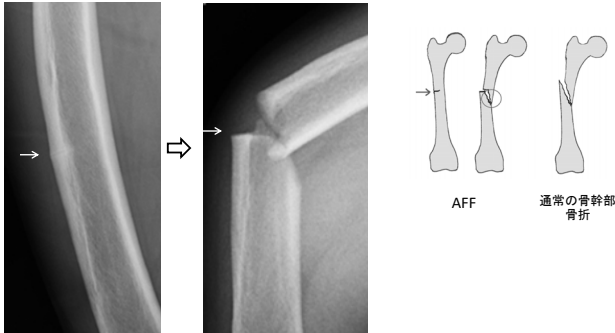
骨粗鬆症

ゾレドロン酸>
リクラスト: 1年に1回ゾレドロン酸として5mgを15分以上かけて点滴静脈内投与
デノスマブ>
ブラリア: 6か月に1回、60mgを皮下投与

骨粗鬆症治療薬の主な副作用

	薬剤	内容	重篤性
頻度の高いもの	ビスホスホネート	上部消化管障害 急性期反応	—
	活性型ビタミンD ₃	高カルシウム血症	+
	テリパラチド	嘔気・めまい	—
頻度の低いもの	ビスホスホネート	顎骨壊死 非定型大腿骨骨折	+
		急性腎不全	++
	SERM	深部静脈血栓	+
	デノスマブ	低カルシウム血症 顎骨壊死 非定型大腿骨骨折	+
	ロモズマブ	低カルシウム血症 顎骨壊死 非定型大腿骨骨折 心血管系事象	—～+
			+
			+
			++

非定型大腿骨骨折 (AFF)



Kharazmi M, et al., J Bone Miner Res 2016;31: 491-7.

非定型大腿骨骨折の発生率 —X線像で確認した調査結果—

報告者 (年)	調査期間	転子下・骨幹部骨折例数	AFF例数(n%)	BP使用例のAFF n(%)	発生率
Feldstein (2012)	1996-2009	X線像のある大腿骨骨折197例	AFFM 53(27) AFF主たる骨折+小項目 22(11)	過去6カ月のあらゆるBP使用 AFFM 6(12)	AFFM: 5.9/100,000人・年 (4.6-7.4)
Dell (2012)	2007-2011	4036	142(4)	128(90); 使用期間は1カ月~13年 (平均5.5±3.4年)	BP使用者で年齢校正 0.1-0.9年間: 1.78/100,000(1.5-2.0) 8-8.9年間: 113.1/100,000(69.3-156.8)
Meier (2012)	1999-2010	477	39(8)	32(82)	古典的例: 35.7/100,000人・年 AFF: 3.2/100,000人・年 12年間で10.7%増加
Meling (2014)	2004-2011	230	19(8)	5(26)	女性 9.8/100,000人・年 BP使用例で7.9/100,000人・年
Schilcher (2015)	2008-2010	5694	172(3)	130(76)	BP使用>4.0年 110/100,000人・年
Nguyen (2020)	2009-2017	3401	97(3)	61(94)	4.2/100,000人・年

BP使用例での発生率は80~110 (10万人・年当たり)

非定型大腿骨骨折 骨粗鬆症治療薬以外の危険因子

- アジア人
- 大腿骨湾曲
- 肥満・低身長
- ステロイド使用
- 糖尿病・慢性腎臓病
- 骨軟化症 (XLH, 低ホスファターゼ症)

11803223, Jpn Orthop Assoc J 109 973 2015

委員会報告

非定型大腿骨骨折診療マニュアル

日本整形外科学会骨粗鬆症委員会

日本整形外科学会骨粗鬆症委員会. 非定型大腿骨骨折診療マニュアル. 日整会誌. 2015;89(11):959-73

BRONJ

BIPHOSPHONATE-RELATED ONJ

DRONJ

ENOSUMAB-RELATED ONJ

ARONJ

ANTI-RESORPTIVE AGENTS-RELATED ONJ

MRONJ

MEDICATION-RELATED ONJ



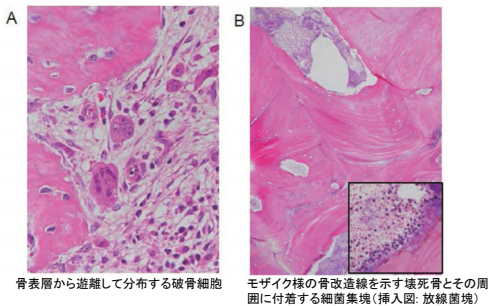
診断基準

- 1) BP 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出来る骨を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。

米田俊之. 他. 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シジョンペーパー2016

顎骨壊死組織像

BP 投与の乳がん患者に発症したBRONJ



骨表層から遊離して分布する破骨細胞

モザイク様の骨改造線を示す壊死骨とその周囲に付着する細菌集塊 (挿入図: 放線菌塊)

米田俊之. 他. 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シジョンペーパー2016

ARONJの危険因子

1. 局所性
 - ・骨への侵襲的歯科治療 (抜歯, インプラント埋入, 根尖, あるいは歯周外科手術など)
 - ・不適合義歯, 過大な咬合力
 - ・口腔衛生状態の不良, 歯周病, 歯肉腫瘍, 根尖性歯周炎などの炎症性疾患
 - ・好発部位: 下顎>上顎, 下顎隆起, 口蓋隆起, 顎舌骨筋線の隆起
 - ・根管治療, 矯正治療はリスク因子とはされていない
2. 骨吸収抑制剤
 - ・窒素含有BP>窒素非含有BP
 - ・デノスマブ
 - ・悪性腫瘍用製剤>骨粗鬆症用製剤
3. 全身性
 - ・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, その他のがん)
 - ・糖尿病, 関節リウマチ, 低Ca血症, 副甲状腺機能低下症, 骨軟化症, ビタミンD欠乏, 腎透析, 貧血, 骨バジェット病
4. 先天性
 - ・MMP2遺伝子, チトクローム P450:2C 遺伝子などの SNP
5. ライフスタイル
 - ・喫煙, 飲酒, 肥満
6. 併用薬
 - ・抗がん薬, 副腎皮質ステロイド, エリスロポエチン
 - ・血管新生阻害剤
 - ・チロシンキナーゼ阻害剤

米田俊之. 他. 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シジョンペーパー2016

米国骨代謝学会タスクフォース

- 骨粗鬆症治療例でのONJ発生率(/10万人・年)
経口BPで 1.04~69
静注製剤で 0~90

REVIEW

JBM[®]

Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus

Aliya A Khan, Archie Morrison, David A Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K McCauley, Felice O'Ryan, Ian R Reid, Salvatore L Ruggiero, Akira Taguchi, Soterios Tetradis, Nelson B Watts, Maria Luisa Brandi, Edmund Peeters, Tonina Guiso, Richard Eastell, Angela M Cheung, Suzanne N Morris, Basil Meiri, Cyrus Cooper, Sarah L Morgan, Barbara Obermayer-Pietsch, Berit L Langdahl, Rania Al Dabbagh, K Shawn Davison, David L Kendler, George F Sidor, Robert G Josse, Mohit Bhandari, Mohamed El Rabhany, Dominique D'Amico, Reid Sulman, Deborah F Saunders, Jacques P Brown, and Juliet Compston, on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

Khan AA, J Bone Miner Res 2015;30: 3-23

口腔衛生管理の重要性

253例の前立腺がん患者

Comparison of dental diseases in each study group. Tumor related data of each study group in comparison. There were no significant differences detected between both groups.

Diagnosis	Group A [n = 163]	Group B [n = 90]
Caries	64 [39.3%]	36 [40%]
Apical osteitis	72 [44.2%]	38 [42.2%]
Endodontic treatment	30 [18.4%]	20 [22.2%]
Periapicalitis	8 [4.9%]	2 [2.2%]
Chronic general periodontal disease	91 [55.8%]	50 [55.6%]
Local periodontal disease	54 [33.1%]	30 [33.3%]
Extraction before antiresorptive medication	37 [22.7%]	12 [13%]
Extraction during antiresorptive medication	37 [22.7%]	24 [26.7%]

← GroupAとBで背景に差無し

- Group A : 患者のかかりつけ歯科医が年に1回管理
- Group B : 著者の歯科医が3か月ごとに管理

BRONJ GroupAで 38 人 (発生率 23.3%) of group A and Group Bで 2 人 (発生率 2.2%)
GroupAで2.59 倍 リスクが高かった (p-value : 0.01, 95% CI : 0.01~0.56).

incidence proportion (IP)

Mucke T., J Craniomaxillofac Surg 2016;44(10):1689-1693