

福岡市東区薬剤師会研修会（令和5年8月7日）

## 医師および薬剤師との連携が必要な 口腔外科疾患

～薬剤関連顎骨壊死と口腔粘膜疾患を中心に～

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座

顎顔面腫瘍制御学分野

九州大学病院 顎顔面口腔外科



九州大学  
KYUSHU UNIVERSITY

主任教授・診療科長 川野 真太郎

1

## 九州大学病院

- ・病床数：1267床（全国2位）  
（口腔外科：37床）
- ・外来患者数：2,837名/日  
（歯科：650名/日）
- ・入院患者数：1029名/日

国立大学で初めて医科と歯科が  
統合した大学病院

緊密な「医歯薬連携」が特徴



2

Today's contents

本日の講演内容

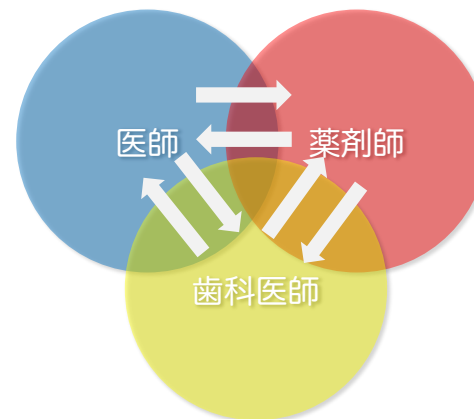
01 口腔と全身の関わり

02 薬剤関連顎骨壊死の  
アップデート

03 医歯薬連携が必要  
な口腔粘膜疾患

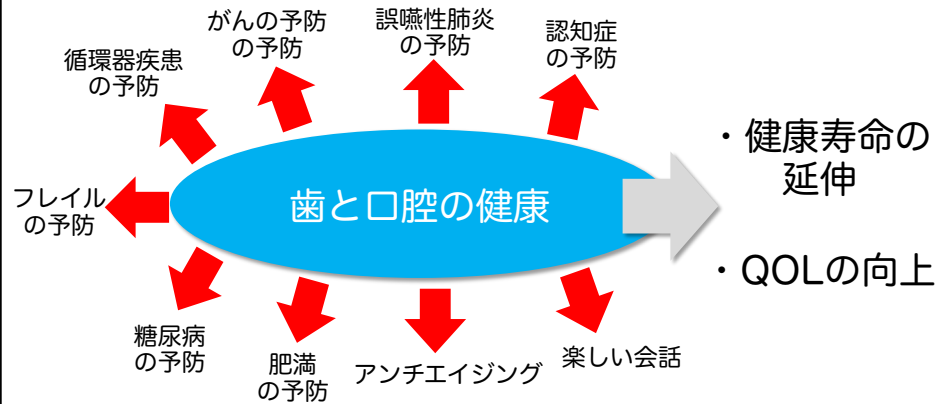
3

## 理想的な医歯薬連携



4

## 「歯・口腔の健康」の重要性



5

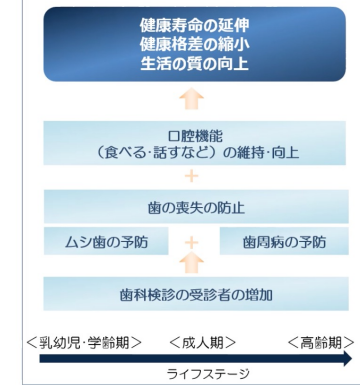
## 「歯・口腔の健康」から健康寿命の延伸へ



全ての国民が共に支え合い、健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を目指すべき姿として、健康21（第2次）では基本的な方向の1つとして、「**生活習慣の改善**」が取り上げられている。

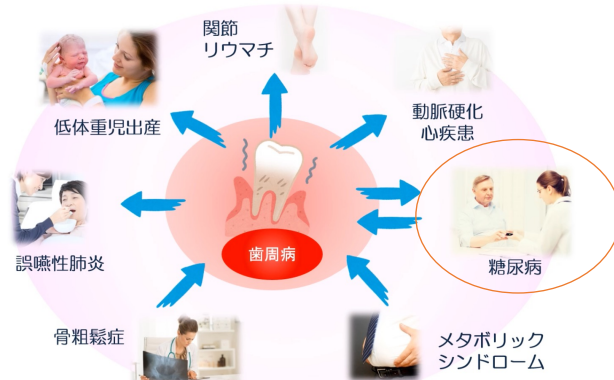


### 「歯・口の健康」の目標設定の考え方



6

## 歯周病と全身疾患との関わり



7

## 歯周病と糖尿病

✓ 網膜症、腎症、神経障害は糖尿病の**三大合併症**であり、次いで心疾患、脳卒中が代表的な合併症と言われている。

✓ **歯周病は6番目の合併症**である

- |         |        |
|---------|--------|
| 1. 網膜症  | 4. 心疾患 |
| 2. 腎症   | 5. 脳卒中 |
| 3. 神経障害 | 6. 歯周病 |



1. 糖尿病の人は歯周病に罹患している人が多い
2. 血糖コントロールが悪いほど歯周病も悪化する
3. 糖尿病患者が歯周病の治療を行うと血糖値が改善する

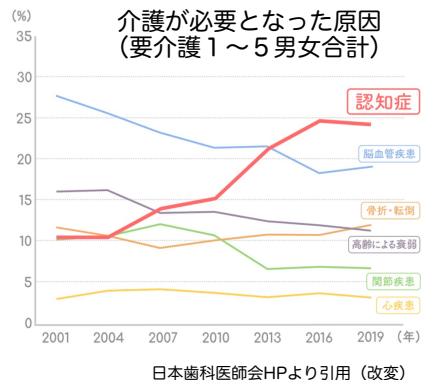
8

## 今、なぜフレイルなのか？

病気ではないが、年齢とともに心と体の働きが弱くなってきた状態

### Frailty (虚弱)

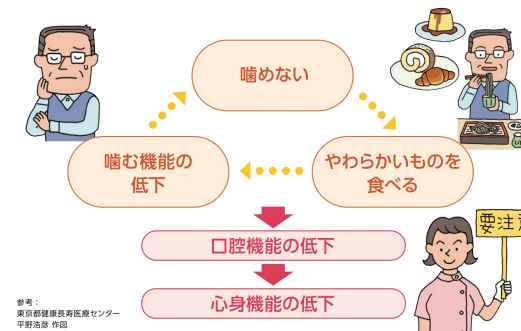
- ✓ フレイルは高齢化とともに問題となる
- ✓ フレイルは頻度が高く、健康寿命に繋りが出た状態。しかし、診断がなされていないことが多い。
- ✓ フレイルが様々な病気や生活習慣と関連する
- ✓ 予防により、健康寿命の延伸が可能



9

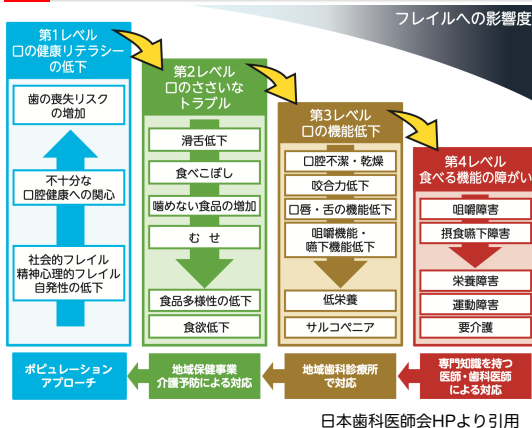
## オーラルフレイルとは

オーラルフレイルは、口腔機能低下、食べる機能の障害、さらには心身の機能低下で繋がる負の連鎖が生じてしまうことに対して警鐘を鳴らした概念



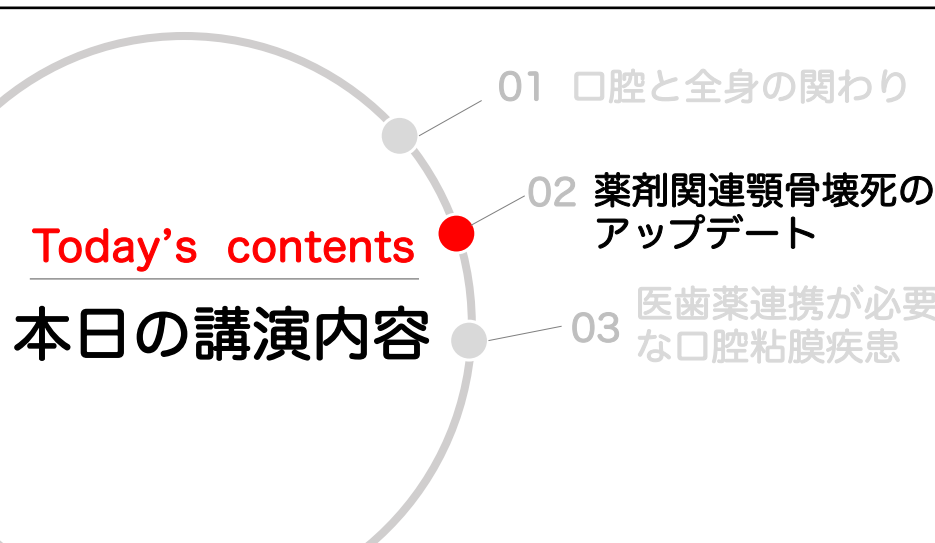
10

## オーラルフレイルの概念図



オーラルフレイルを予防し、健康寿命の延伸に寄与することが歯科医師の使命

11



12

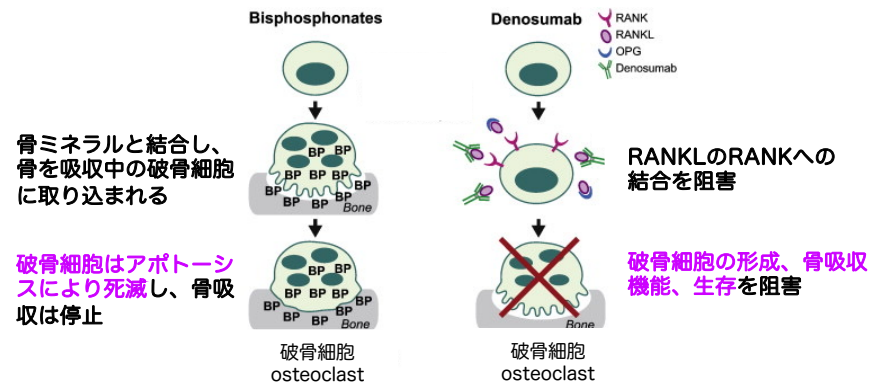
## 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) medication-related osteonecrosis of the jaw

- ✓ 2003年、Marxによって報告されたビスフォスフォネート (BP) 製剤を使用している患者に生じる難治性の顎骨壊死  
→ bisphosphonate related ONJ; BRONJ
- ✓ 抗RANKL抗体であるデノスマブ (Dmab) 製剤においても顎骨壊死が生じることが判明  
→ antiresorptive agent related ONJ; ARONJ
- ✓ 血管新生阻害剤 (ベパシズマブ、スニチニブ) による顎骨壊死が報告された
- ✓ 近年では骨形成促進作用と骨吸収抑制作用のdual effectを有する抗スクレロチン抗体 (ロモソズマブ) でも報告されている



現在は  
**薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)**  
という名称で統一されている

## BP製剤とDmabの作用機序



Baron et al. Bone 48: 677, 2011

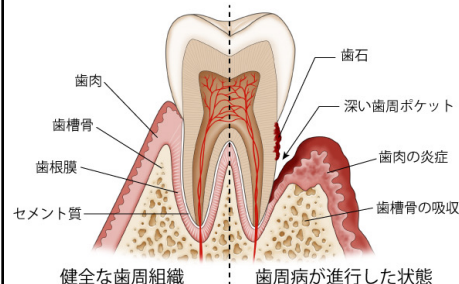
## 添付文書、医薬品リスク管理計画 (BMP) で顎骨壊死について注意喚起されている医薬品

分類	一般名	高用量 / 低用量	主な商品名	使用目的	リスク 確率 (相対リスク)
① 骨吸収抑制薬 (ARA)	ゾレドロン酸水和物	高用量	ゾメタ点滴静注 ゾレドロン酸点滴静注	多発性骨腫瘍による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変	●●●●
		低用量	リクラスト点滴静注	悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●
	パミドロン酸ナトリウム水和物	高用量	パミドロン酸Na点滴静注	乳癌の溶骨性骨転移	●●●●
		低用量	パミドロン酸Na点滴静注	骨形成不全 悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●
ビスホスホネート	アレンドロン酸ナトリウム	高用量	フォサマック錠 ボナロン (点滴静注・錠・ゼリー)	骨粗鬆症	●●
		低用量	アレンドロン酸 (点滴静注・錠)	骨粗鬆症	●●
	イバンドロン酸ナトリウム水和物	高用量	ボンビバ (錠・錠)	骨粗鬆症	●●
		低用量	ボノテオ錠 リカルボン錠 ミノドロシド錠	骨粗鬆症	●●
リセドロン酸ナトリウム水和物	高用量	アクトネル錠	骨粗鬆症	●●	
	低用量	ベネット錠 リセドロン酸Na錠	骨粗鬆症	●●	
エタドロン酸ナトリウム	低用量	ダイドロネル錠	骨粗鬆症 骨髄損傷後、股関節形成術後における疼痛及び新陳代謝の異常性の抑制 骨ページェット病	●	

分類	医薬品名
② その他の医薬品	ヒト化抗スクレロチンモノクローナル抗体
	ロモソズマブ
	抗 VEGF 抗体
	アフリベルセプト
	VEGF 阻害薬
	スニチニブリン酸塩
	ベパシズマブ
	カボザンチニブリン酸塩
	チロンキナーゼ阻害薬
	ニンテダニブエタンサルホン酸塩

## 顎骨の解剖学的特殊性



1. 口腔内の感染源が上皮と歯の間隙から顎骨に直接到達
2. 咀嚼などにより口腔粘膜は傷害を受けやすく感染が直下の顎骨に波及
3. 歯垢、歯石中に非常に多くの常在菌が存在
4. 歯性感染症を介して顎骨に炎症が波及
5. 抜歯などにより、顎骨が直接口腔内に露出



## MRONJの発生頻度

### BP製剤

#### 1) 高用量

- ・投与患者の1.6~32.1%に発症（日本）
- ・10万人あたり1609人/年（2016~2020年、呉市）

#### 2) 低用量

- ・骨粗鬆症患者の0.001~0.01%（ONJ国際タスクフォース）
- ・10万人あたり22..9人/年（レセプト調査による、日本）
- ・推定2500人/年発症（日本口腔外科学会）

## MRONJの発生頻度

### Dmab製剤

#### 1) 高用量

- ・投与がん患者の1.7~1.8%に発症（臨床試験、メタアナリシス）
- ・投与がん患者の5.7~33.3%に発症（観察研究）
- ・10万人あたり3084人/年

#### 2) 低用量

- ・10万人あたり0~30.2人/年（ONJ国際タスクフォース）
- ・10万人あたり124..7人/年（呉市）
- ・0.2%（第III相臨床試験）
- ・0.133%（コホート研究）

\*ゾレドロン酸（BP）→Dmabへの変更  
MRONJの発症頻度は変わらない。  
発症の危険因子になるとする報告も

17

18

## MRONJポジションペーパー

### 薬剤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2023

#### 顎骨壊死検討委員会：

岸本裕充<sup>1,a</sup>、萩野 浩<sup>2,b</sup>、北川善政<sup>1,c</sup>、野村武史<sup>1,d</sup>、新井さやか<sup>3,e</sup>、栗田 浩<sup>1,f</sup>  
梅田正博<sup>1,g</sup>、井上大輔<sup>2,h</sup>、田口 明<sup>4,i</sup>、池田 通<sup>5,j</sup>、田口哲也<sup>6,k</sup>、原田浩之<sup>1,l</sup>（執筆順）

- 1 日本口腔外科学会
- 2 日本骨粗鬆症学会
- 3 日本病院薬剤師会
- 4 日本歯科放射線学会
- 5 日本臨床口腔病理学会
- 6 日本骨代謝学会

#### ◆変更点◆

- ・呼称を**薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）**で統一
- ・BP製剤またはDmab製剤を投与中の患者における抜歯についての見解を明記
- ・新規薬剤によるMRONJの報告
- ・外科的治療の推奨（特にstage2, 3）

## MRONJのリスク因子

表3 MRONJ発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビスホスホネートおよびデノスマブ（投与量；高用量&gt;低用量、累積投与量）</li> <li>・抗スクレロシン抗体製剤 ロモズマブ</li> <li>・抗悪性腫瘍薬：殺細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR阻害薬</li> <li>・グルココルチコイド</li> <li>・免疫抑制薬：メトトレキサート、mTOR阻害薬</li> </ul>
局所因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・侵襲的歯科治療（抜歯など）</li> <li>・口腔衛生状態の不良</li> <li>・不適合義歯、過大な咬合力</li> <li>・好発部位：下顎（47-73%）、上顎（20-22.5%）、上下顎（4.5-5.5%）、その他顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起の存在</li> </ul>
全身因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・糖尿病</li> <li>・自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群）</li> <li>・人工透析中の患者</li> <li>・骨系疾患（骨軟化症、ビタミンD欠乏、骨パジェット病）</li> <li>・貧血（Hb &lt; 10g/dL）</li> <li>・生活習慣：喫煙、飲酒、肥満</li> </ul>
遺伝的要因	<ul style="list-style-type: none"> <li>・VEGF 遺伝子、RBMS3 遺伝子、SIRT1 遺伝子のSNPs</li> </ul>

19

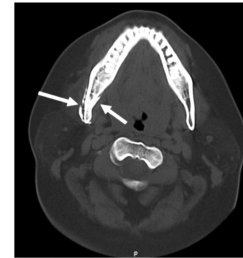
20

## MRONJの診断

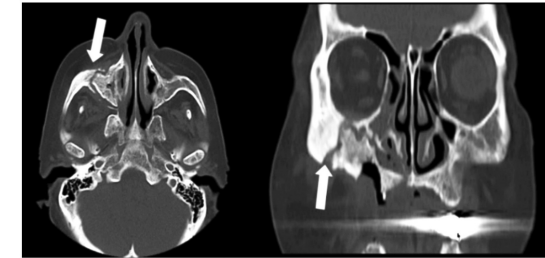
1. BPやDmab製剤による治療歴がある。
2. 8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または、口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週以上認める。
3. 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また、顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移ではない。

以上の3項目を満たした場合にMRONJと診断する

## MRONJの画像所見



骨膜反応

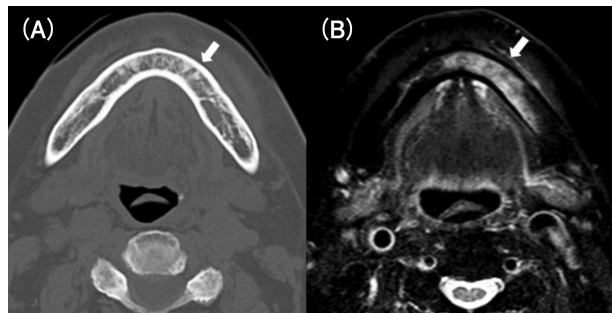


腐骨形成

21

22

## MRONJの画像所見



CT画像

明らかな異常所見は認められない

MRI画像 (STIR)

骨髓が著明に高信号を示している

## MRONJの臨床症状とステージング

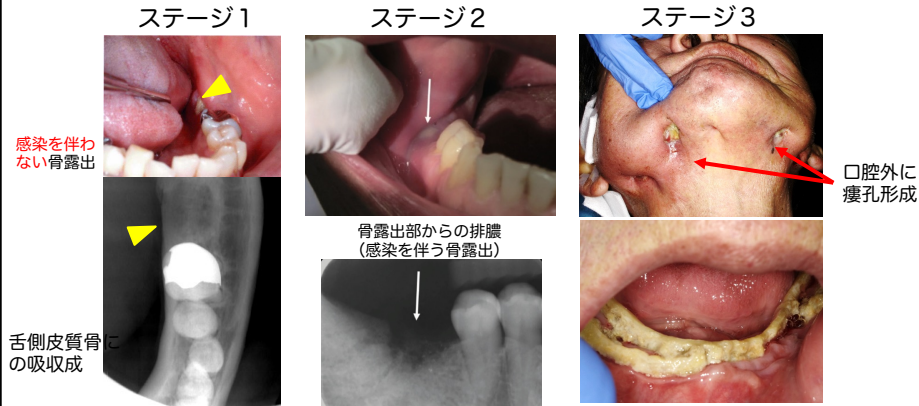
表1 MRONJの臨床症状とステージング

ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出 / 骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出 (根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定)</li> <li>・義歯性潰瘍由来</li> <li>・歯性感染が (ほぼ) 全くない歯の自然脱落</li> <li>・抜歯後ドライソケット様で排膿なし</li> </ul>
ステージ2	感染 / 炎症を伴う骨露出 / 骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。
ステージ3	下記の症状を伴う骨露出 / 骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出 / 骨壊死</li> <li>・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出 / 骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成</li> <li>・病的骨折や口腔外瘻孔</li> </ul>

23

24

## MRONJのステージング



25

## MRONJの治療

表4 MRONJの治療

<p>ステージ1</p> <p>保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）または外科的治療（壊死骨+周囲骨切除など）</p>
<p>ステージ2</p> <p>保存的治療と外科的治療（壊死骨+周囲骨切除など）のいずれも適応されるが、外科的治療のほうが治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する</p> <p>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（抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など）を行う</p>
<p>ステージ3</p> <p>外科的治療（壊死骨+周囲骨切除、区域切除など）</p> <p>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</p>

26

## MRONJ（ステージ1）の治療

### ①保存的治療（抗菌性洗口剤、局所洗浄、局所的抗菌薬の注入など）

#### 洗口剤

- ・ポビドンヨード含嗽剤（イソジンガーグル）
- ・塩化ベンゼトニウム含嗽剤（ネオステリングリーン）
- ・グルコン酸クロルヘキシジン（コンクール）

#### 抗菌薬

- ・アモキシシリン
- ・メトロニダゾール（歯科での適応なし）

#### リコンビナント副甲状腺ホルモン（テリパラチド）

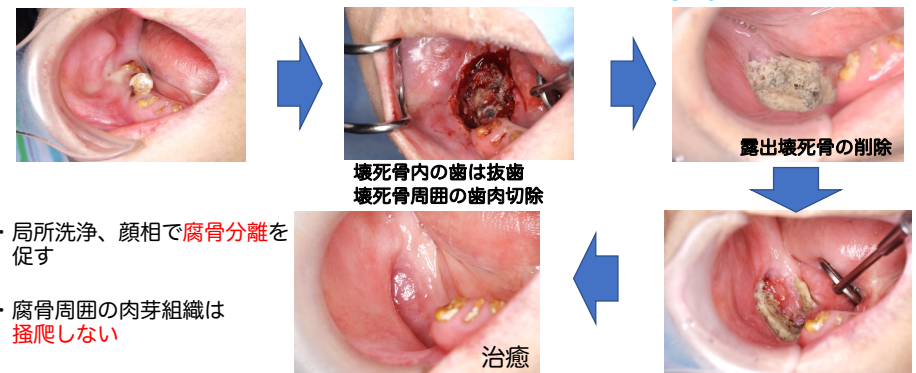
少数例のcase series研究であり、テリパラチドの使用を推奨するエビデンスとしてはいまだ十分ではない。



27

## MRONJ（ステージ1）の治療

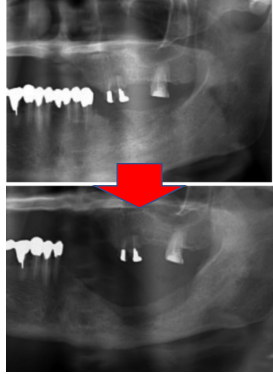
### ②保存的外科的治療（腐骨除去術など）：conservative surgery



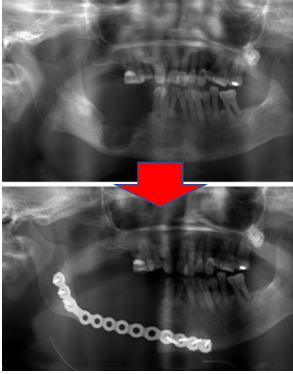
28

## MRONJ (ステージ2, 3) の治療

▶下顎辺縁切除術



▶下顎区域切除術



ポジションペーパーでは

辺縁切除術  
区域切除術  
extensive surgery

歯肉切除術  
腐骨除去術  
conservative surgery

### MRONJ患者

- ・全身状態が悪い
- ・長期の生命予後を望めない
- ・高侵襲治療を望まない

→本当に必要??

## 保存的治療でどこまで治せるか

[患者] 71 歳、男性

[部位] 左側下顎臼歯部

[主訴] 腫脹、排膿、顎下部瘻孔

[発症契機] 歯周炎

[病期分類] ステージ 3

[既往歴] 前立腺癌 (骨転移あり)  
ゾレドロン酸 1年



29

30

20XX年5月 34567抜歯、歯肉切除、壊死骨削除



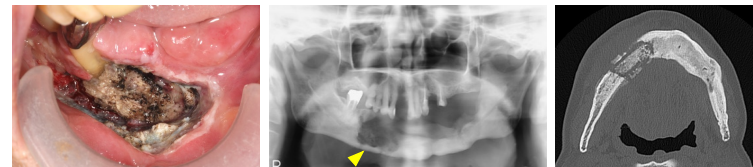
同年7月 (2か月後) 歯肉切除、壊死骨削除



同年9月 (4か月後) 歯肉切除、壊死骨削除



## 保存的治療でどこまで治せるか



31

32



## 抜歯の際に休薬は必要か

- ・ 抜歯に際しての休薬の利益（BRONJの発症率の低下）を検討した論文はいくつかあるが、いずれも**利益を示唆する結果は得られなかった**。
- ・ 低用量BP製剤の長期投与例においても抜歯による利益は示されていない。
- ・ 抜歯に際しての短期間の休薬（術前2ヶ月～数ヶ月）による害（骨粗鬆症関連骨折の増加、生存率の低下）を検討した論文はなく、**休薬による害は不明**である
- ・ Dmab製剤投与中止、投与延期後に、椎骨骨折が増加することが報告されている。（血中半減期を考慮すると**Dmabの最終投与後4ヶ月後に抜歯**を行うのが望ましい）

ポジションペーパー（2023）では「**原則として抜歯時にARAを休薬しないことを提案する**」としている

33

## BP製剤、Dmab投与中患者の抜歯で留意すべきこと

### 抗菌薬術前投与

前日から毎食後投与

### 骨鋭縁は削去して平滑に

骨鋭縁は壊死骨になりやすいため、可及的な削除を行う

### 術創は骨膜を含む口腔粘膜で閉鎖

完全閉鎖を行わなくても通常の抜歯創閉鎖で十分な上皮化治癒を期待できる

34

## BP製剤、Dmab製剤投与前の歯科治療

- ・ 投与開始前に、必要な侵襲的歯科治療を終えていることはMRONJの発症予防に効果的である。
- ・ がん患者にベパシズマブとゾレドロン酸(高用量BP製剤)を併用した症例において、予防的歯科治療を行った結果、MRONJ発症率は有意に減少したとの報告がある。

顎骨の感染性疾患は可能な限り取り除いておくことが重要で、抜歯をはじめとする**侵襲的歯科治療は、可能な限りARA投与開始前に終えておく**ことが望ましい。

35

## BP製剤、Dmab製剤投与中のインプラント治療

- ・ 歯科インプラント埋入手術はリスク因子に寄与しないとする報告
- ・ BP製剤投与中であってもオッセオインテグレーションは得られ、インプラント喪失のリスクは少なかったと報告

現時点では低用量ARA投与中の患者にインプラント埋入手術を行ってはいらないとする根拠はない。  
(ただ、高用量ARA投与中の患者では行うべきではないと考える)

しかし、低用量ARAに加え、他のBMAの投与歴、糖尿病や自己免疫疾患、人工透析中の患者など、MRONJのリスク因子を有している場合は、決して無理な治療計画を立てるべきでなく、インプラント以外の代替療法を検討すべき。

36

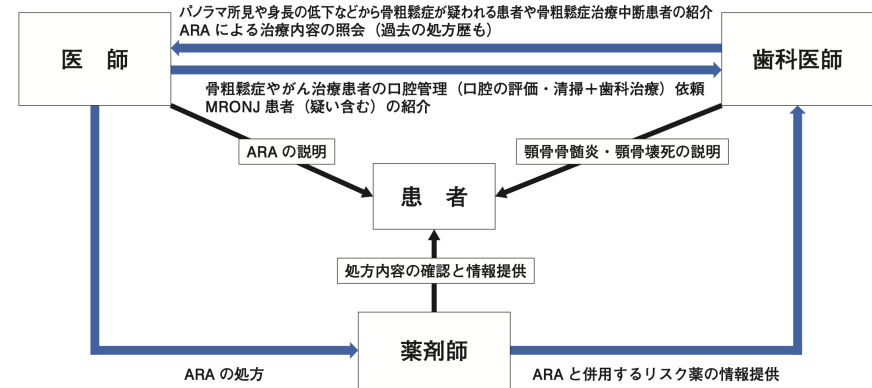
## MRONJの対応

MRONJを

1. 予防する
2. 惹起させない
3. 治療・管理する

37

## MRONJを予防するための医歯薬連携



38

Today's contents

本日の講演内容

01 口腔と全身の関わり

02 薬剤関連顎骨壊死のアップデート

03 医歯薬連携が必要な口腔粘膜疾患

39

## 口腔カンジダ症

口腔内の表在性カンジダ症で、多くは口腔に棲息する *Candida albicans* の過剰増殖による。誘因として、年齢的要因、局所的要因（唾液の分泌減少、義歯、ステロイド軟膏、放射線治療など）、全身的要因（抗生物質やステロイドの投与、栄養障害、糖尿病など）が挙げられる。

### 1. 急性偽膜性カンジダ症

#### 1) 症状

ガーゼなどで容易に剥離可能な小斑点状の白い苔状物が頬粘膜、口唇、舌、口蓋などに出現する。その後の粘膜面は発赤があり、しみるなどの症状を示す。放置すれば口腔全体に広がることもある。全身症状はほとんどない。なお、**口角部**にできるものは、**口角びらん**を起こす。診断は臨床所見から容易であるが、塗抹や分離培養で確認できれば確実である。

#### 2) 治療

1. 抗真菌剤（アンホテリシンB、ミコナゾール、イトリゾール）の内服あるいは局所応用（軟膏や含嗽）
2. 抗生物質やステロイドの使用の再検討

40

## 口腔カンジダ症

### 2. 慢性肥厚性カンジダ症

#### 1) 症状

急性偽膜性カンジダ症が慢性に経過すると、偽膜が厚くなって粘膜に固着し、さらに粘膜上皮層の肥厚と角化亢進が起こって白板症様となる。さらに乳頭状、疣状、結節状の隆起になることもある。部位としては口角や舌背が多い。

#### 2) 治療

急性偽膜性カンジダ症と同様であるが、切除が必要な場合がある。

### 3. 慢性萎縮性カンジダ症

#### 1) 症状

慢性化して粘膜が萎縮し、必ずしも偽膜を伴わない。萎縮性病変（口腔乾燥症、Plummer-Vinson 症候群、Sjögren 症候群など）、正中菱形舌炎、白板症、義歯性口内炎と密接に関わる。

#### 2) 治療

急性偽膜性カンジダ症と同様である。



急性偽膜性カンジダ症

41

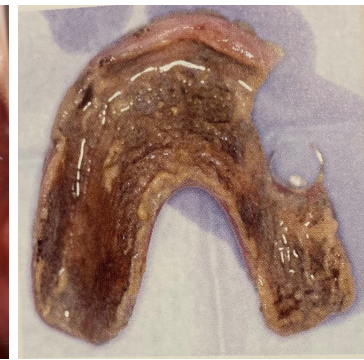
42



慢性肥厚性カンジダ症



### 慢性萎縮性カンジダ症



43

44

## 潰瘍性口内炎

### 1. Behcet 病

口腔粘膜病変、外陰部病変、眼病変、皮膚病変を4主徴とする。20~40歳代に多く、80%以上を占める。性別は2:1あるいは3:1で男性に多く、重症型への移行も男性に多い。

- 1) 原因  
ウイルス説、アレルギー説、自己免疫説などが提唱されているが、**真因は不明**である。
- 2) 症状
  1. 口腔内アフタ様症状：70~80%は初発症状で、ほとんど必発（99%）
  2. 陰部潰瘍：男性で60%、女性で80%は出現
  3. 再発性前房蓄膿性ブドウ膜炎：他の症状より遅れて出現する傾向
  4. 皮膚症状：結節性紅斑様皮疹、血栓性静脈炎、毛嚢炎、注射部の無菌的化膿傾向、創の治癒遅延傾向
  5. その他、関節症状（腫脹、疼痛）、消化器症状（腹痛、下痢、腸管粘膜の潰瘍）、血管系症状（内膜炎、閉塞性壊死性動脈炎、動脈瘤、血栓性静脈炎、静脈瘤）、中枢神経系（記憶力低下、性格変化、脱力感、頭痛、言語障害、痙性麻痺、球麻痺症状）症状は、**口腔粘膜アフタ→皮膚症状→眼症状→陰部潰瘍・関節症状→中枢神経・血管系症状**の順に出現することが多い。
- 3) 治療  
ステロイド（特に口腔内アフタには軟膏、含嗽など）、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗プラスミン剤などが用いられる。

## Behcet 病



小型のアフタ性潰瘍



大型のアフタ性潰瘍



ヘルペス様のアフタ性潰瘍

45

46

## 潰瘍性口内炎

### 2. Reiter 病

極めてまれな原因不明の疾患で、青年男性に多い。

症状としては、

- 1) 尿路系症状（排尿障害を伴う膿尿、尿道炎）
- 2) 眼症状（結膜炎）
- 3) 関節症状（関節炎）
- 4) 消化器症状（下痢、腹痛）
- 5) 皮膚・粘膜症状（連環状亀頭炎、膿漏性角化症、約20%の症例に**口腔粘膜の多発性アフタ様潰瘍**）

があり、1)~3)の症状が3主徴とされる。

### 3. Crohn 病

原因不明の疾患で、20~40歳の成人に多い。  
回腸末端部に好発する慢性肉芽腫性炎症性疾患で、その他に関節炎、虹彩炎、結節性紅斑などが出現する。本症の約20%に**口腔粘膜のアフタ**をみる。

## 潰瘍性口内炎

### 4. Felty 症候群

症状は、**1) 慢性関節炎、2) 脾腫、3) 白血球減少**を3主徴とし、その他に皮膚の紅斑、色素沈着、下腿潰瘍、リンパ節腫脹などを示す。口腔粘膜のアフタは硬口蓋、舌に好発し、持続時間は長い。

### 5. 周期性好中球減少症

末梢好中球は12~35日、多くは21日の周期で増減を繰り返し、5~7日間持続する疾患。**好中球が減少する時期**に、発熱、咽頭痛、歯肉炎、口腔粘膜のアフタ様潰瘍などが発現する。乳幼児期に発症するのが定型的で、時に常染色体優性遺伝形式をとることもある。

47

48



# 水疱性口内炎

## 1. 天疱瘡

表皮または粘膜上皮内に一次的に水疱を形成する疾患であり、通常、1) 尋常性天疱瘡、2) 増殖性天疱瘡、3) 落葉性天疱瘡の3つの亜型に分類されている。このうち、**口腔内に病変がみられるのは主に尋常性天疱瘡**であるので、以下は尋常性天疱瘡について述べる。

### 1) 原因

上皮細胞間に IgG と C3 が沈着し、血清中に抗上皮膜（間）抗体が存在することから、**臓器特異的な自己免疫疾患**と考えられている。

### 2) 症状

40~80%の症例では粘膜疹が先行する。**口腔内では水疱は容易に破れてびらん面となり、このびらん面は融合して辺縁不規則な局面を示す。**頬粘膜、硬口蓋、歯肉、舌などの機械的刺激をうける部分に生じやすく、疼痛もあり、難治性である。ガーゼなどで擦過すると表皮の一部が容易に剥離されるという**ニコルスキー現象**がみられるのが特徴である。

病理組織学的には、表皮内の基底層上の水疱形成、棘融解 acantholysis が起こり、棘融解細胞 acantholytic cell がみられる。免疫組織学的には表皮細胞間の IgG と C3 の沈着が

み

られる。

### 3) 治療

1. ステロイドの大量投与（局所応用も有効?）
2. 免疫抑制剤

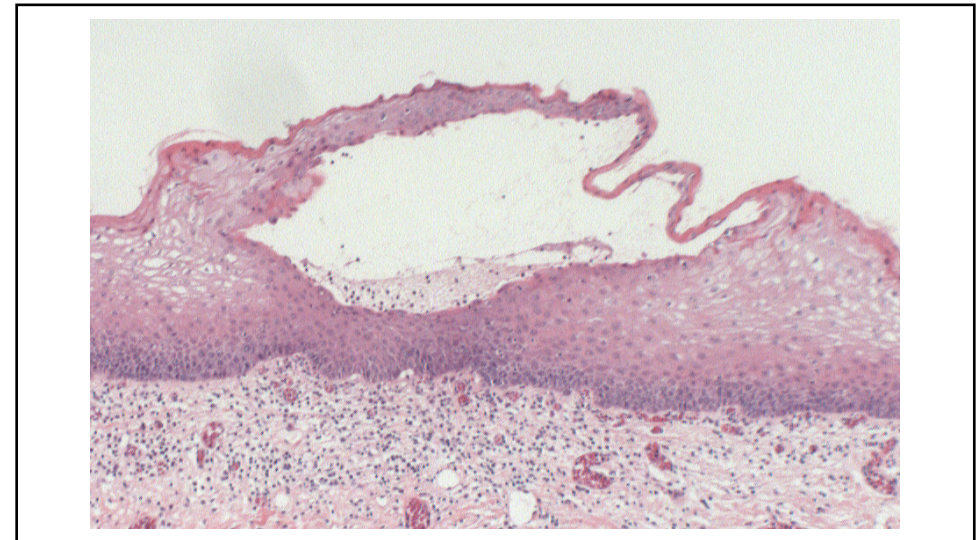
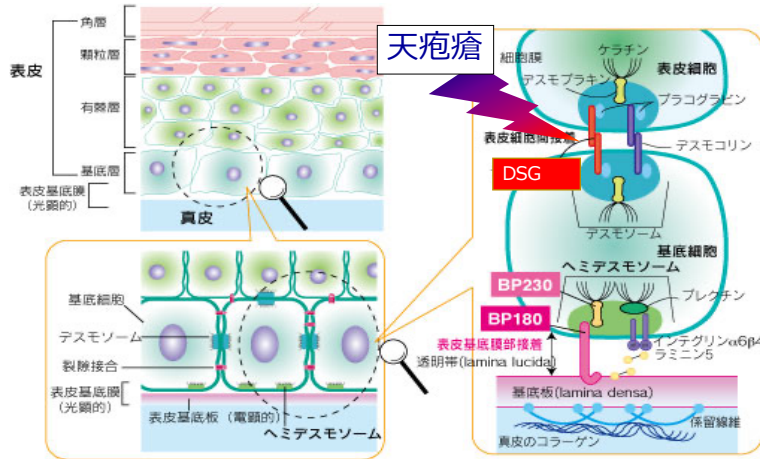
# 上皮内水疱（抗表皮細胞膜抗体陽性）を示す自己免疫性水疱症

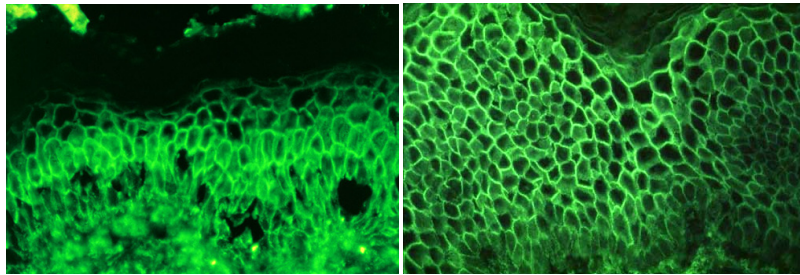
（日本口腔内科学会）

	疾患名	自己抗体	抗原*
1	尋常性天疱瘡 粘膜優位型 粘膜皮膚型	IgG IgG	Dsg3 Dsg3, Dsg1
2	増殖性天疱瘡	IgG	Dsg3, Dsg1
3	腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	desmoplakin I, desmoplakin II, BP230, envoplakin, periplakin, 170kD protein, Dsg3, Dsg1
4	IgA天疱瘡 IEN型	IgA	不明
5	薬剤誘発性天疱瘡	IgG	Dsg3, Dsg1

\*複数の抗原が列記されている疾患については、症例によっては必ずしも全ての抗原に対する抗体が検出されるとは限らない。

Dsg : desmoglein  
IEN: intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis





直接蛍光抗体法

間接蛍光抗体法

**直接蛍光抗体法：**

患者の皮膚または粘膜の凍結切片を用いて、表皮に沈着する免疫グロブリンや C3 の有無を検査する

**間接蛍光抗体法：**

ヒト正常皮膚に患者血清を反応させ抗表皮細胞間抗体を判定。



天疱瘡

## 水疱性口内炎

### 2. 類天疱瘡

臨床的には天疱瘡に類似しているが、病理組織学的に表皮内水疱形成と acantholysis がなく、表皮下水疱形成を特徴とする疾患。水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡との2型に分類されているが、前者は比較的高齢者に多く、粘膜に病変を現すことは比較的少ない(20~30%)。後者は中年以降の女性に多く、粘膜を主体に水疱形成が再発性にみられ、口腔粘膜のみならず、**外陰部にも発症する。**以下は後者の粘膜類天疱瘡について述べる。

1) 原因

天疱瘡と同様に自己免疫疾患と考えられており、**基底膜に IgG と C3 が沈着し、血清中に抗基底膜抗体が存在する。**

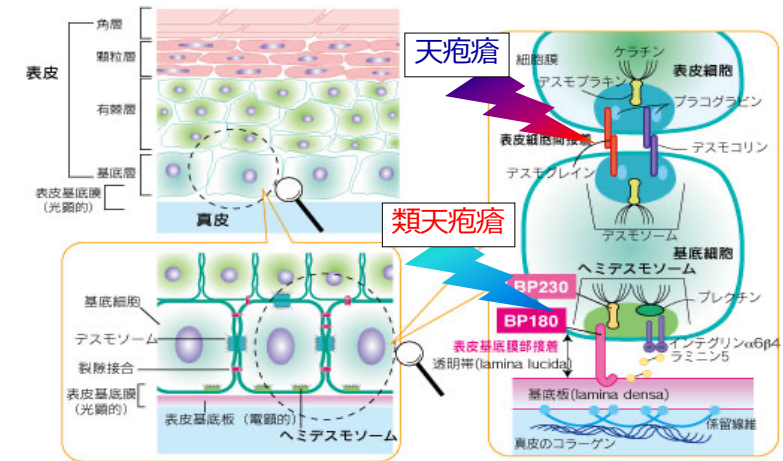
2) 症状

**口腔粘膜に初発することが多く、次いで眼が多い。**皮膚病変はまれで、10%以下といわれている。水疱形成に先だってカタル様症状が出現し、そこに水疱が生じる。水疱は破れて容易にびらん状となる。このびらん部の癒着化が強いのが特徴である。口腔内では頬粘膜と歯肉にみられ、口唇は少ない。

病理組織学的には表皮下水疱や裂隙形成が特徴的である。

3) 治療

1. ステロイド (局所応用も有効?)
2. 免疫抑制剤





## 上皮下水疱（抗表皮基底膜部抗体陽性）を示す自己免疫性水疱症

（日本口腔内科学会）

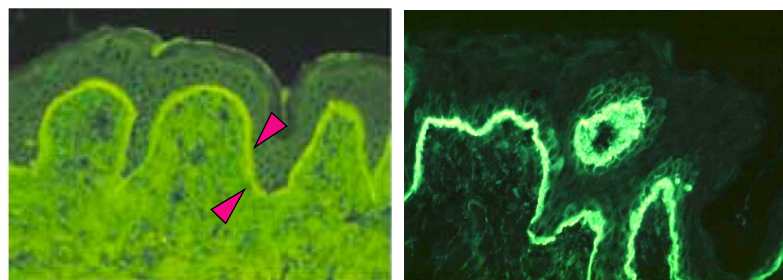
	疾患名	自己抗体	抗原*
1	粘膜類天疱瘡（瘢痕性類天疱瘡） BP180型 抗laminin332型 眼型	IgG / IgA IgG IgA	BP180 Laminin-332 (laminin-5, epiligrin) 不明
2	水疱性類天疱瘡	IgG	BP180, BP230
3	線状IgA水疱性皮膚症 透明層型 基板下部型	IgA IgA	97kD/120kD protein 不明（一部はVII型collagen）
4	後天性表皮水疱症	IgG	VII型collagen
5	妊娠性疱疹	IgG	BP180

\* 複数の抗原が列記されている疾患については、症例によっては必ずしも全ての抗原に対する抗体が検出されるとは限らない。



57

58



直接蛍光抗体法

間接蛍光抗体法

### 直接蛍光抗体法：

患者の皮膚または粘膜の凍結切片を用いて、基底膜部に線状に沈着した免疫グロブリンや C3 の有無を検査する

### 間接蛍光抗体法：

ヒト正常皮膚に患者血清を反応させ抗表皮基底膜部抗体を判定。

59



類天疱瘡

60

## 萎縮性口内炎

### 1. Plummer-Vinson 症候群

鉄欠乏性貧血、口腔粘膜および上部消化管粘膜の萎縮を特徴とするもの。中年の女性に多い。鉄欠乏性貧血の部分症状であるスプーン状爪が特徴的である。口腔内では、舌と頬粘膜の萎縮が強くあらわれ、舌はいわゆる平滑舌で、発赤、舌乳頭の萎縮、灼熱感、接触痛を伴う。

### 2. 悪性貧血

大球性高色素性貧血の代表的な巨赤芽球性貧血はビタミンB12や葉酸などの造血ビタミンの欠乏で起こる。原因不明のビタミンB12の吸収障害によるものを悪性貧血といい、胃切除などでビタミンB12の吸収障害を起こす原因が明らかな場合は症候性巨赤芽球性貧血という。その場合の口腔内の特徴として、舌は舌乳頭が萎縮するためいわゆる平滑舌となり、発赤を伴って、時にびらんや出血も伴う。また、自発痛、接触痛、味覚異常、嚥下困難を訴えることもある。舌のこの状態をHunterあるいはMöller-Hunter舌炎という。

61

## 平滑舌



62

## 角化異常あるいは結節を呈する口内炎

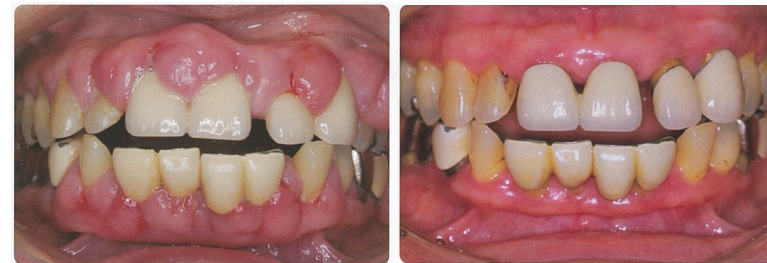
### 1. 歯肉増殖症

てんかんの抗痙攣治療薬であるフェニトイン（ダイランチン、ヒダントイン）によるものがあるが、最近では降圧剤であるカルシウム拮抗剤や免疫抑制剤であるサイクロスポリンAも原因となることが報告されている。

- 1) 原因  
フェニトイン、カルシウム拮抗剤、サイクロスポリンAの使用が原因になるが、局所の衛生状態も密接に関与している。
- 2) 症状  
好発部位は上下顎の前歯部で、しだいに小臼歯部、大臼歯部へと広がり、歯肉の増殖程度も前歯部のほうが臼歯部よりも強い。歯がない部には発症しない。歯肉の増殖は歯間乳頭部から始まるが、それに先行して同部に発赤、違和感、出血傾向などがみられることもある。増殖は遊離歯肉部に限局し、乳頭部を中心とした球状の肥大程度にとどまっていることが多い。しかし、重症症例では肥大は付着歯肉部にも及び、歯冠を覆い隠すようにまでなる。多くは歯槽骨の吸収は軽度であるが、歯が徐々に動揺、移動し、歯列の乱れも生じることがある。
- 3) 治療
  1. 口腔清掃（歯石除去を含めて）および口腔衛生指導
  2. 薬剤の使用中止、変更、あるいは減量
  3. 歯肉切除（口腔衛生状態が不良であればすぐに再発するので注意）

63

治療としては、プラークコントロールと歯周基本治療を行い、平行して主治医に薬剤の変更を問い合わせる。変更が不可能で難治性の場合は歯肉切除を行うが、プラークコントロールと歯周基本治療のみで、薬剤の変更もなく改善するケースも少なくない。



肥厚は表面平滑・正常粘膜色

歯周基本治療後（同一症例）  
歯肉肥厚は改善。歯周ポケットも減少。

64





65

## 色素沈着を生じるもの

### 1. 黒毛舌

舌背の糸状乳頭が伸張し、その角質が黒あるいは黒褐色に着色した状態。原因は喫煙・食品などの外来性色素によるもの、抗菌薬や副腎皮質ステロイド薬の長期投与によって発生した菌交代現象により黒色色素産生性バクテロイデスやカンジダ菌が増加することで色素沈着を起こすものなどがある。



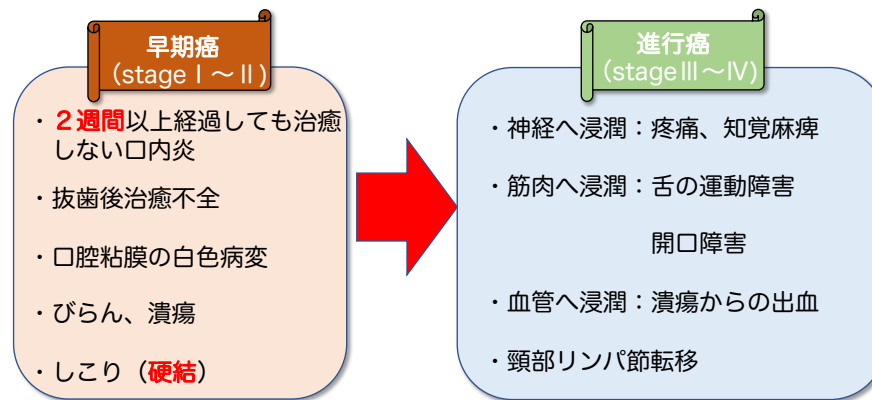
66

## 口腔癌（扁平上皮癌）



67

## 口腔癌の臨床像

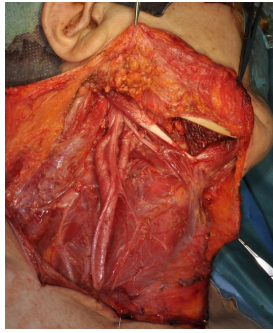


68

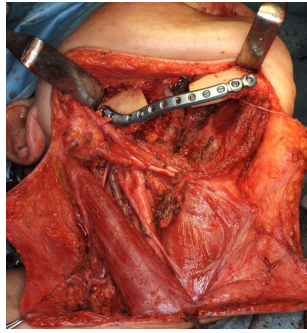
## 口腔癌のリンパ節転移に対する治療



左側頸部リンパ節転移



根治的頸部郭清術



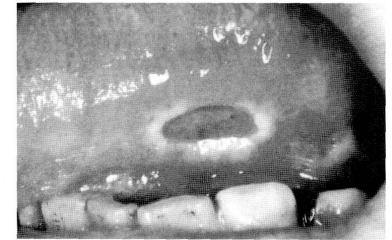
根治的頸部郭清術変法  
(機能的頸部郭清術)

69

## 最近の Topic

抗狭心症治療薬（ニコランジル、商品名: シグマート）による口腔粘膜の難治性潰瘍

- ・1997年に初めて報告された
- ・口腔内の複数部位に多発することもある
- ・舌での発症が多い
- ・ニコランジル服用中止が必要



日口外誌 54(4): 291-294, 2008

問診が重要！

70

## 最近の Topic

MTXリンパ増殖性疾患（MTX-LPD）による口腔粘膜の潰瘍

- ✓関節リウマチの治療薬であるメトトレキサート（MTX：商品名リウマトレックス®）投与中に生じる口内炎。休薬により治癒。



当科の症例



71

## 最近の Topic

糖尿病治療薬であるジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害薬およびその配合薬による類天疱瘡



岩井ら、日本口腔外科学会雑誌 67: 630-633, 2021

DPP-4はCD26と同一で、活性化Th1やTh17に多く発現している



DPP-4阻害剤により免疫系がTh2にシフト

72

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独)医薬品医療機器総合機構

 No.15 2023年7月

DPP-4阻害薬による類天疱瘡への適切な処置について

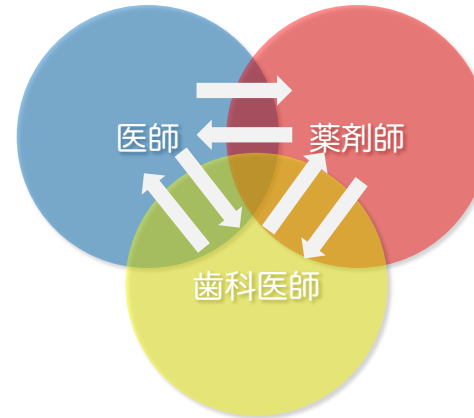
糖尿病治療薬であるジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害薬及びその配合剤(以下、「DPP-4阻害薬」)の副作用として「類天疱瘡」が知られており、添付文書等において注意喚起がなされています。

しかしながら、DPP-4阻害薬の投与後<sup>\*</sup>に類天疱瘡が発現した患者さんにおいて、初期症状である皮膚の異常がみられた後も本剤の投与が継続された結果、類天疱瘡の悪化をきたし、入院に至っている事例が報告されています。  
※発現までの投与期間は、開始後早期から数年の事例まで、幅広く報告されています。

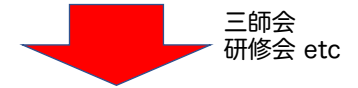
DPP-4阻害薬の使用中に、そう痒を伴う浮腫性紅斑、水疱、びらん等があらわれ、類天疱瘡の発現が疑われる場合には、速やかに皮膚科医と相談し、DPP-4阻害薬の投与を中止するなどの適切な処置を行うよう、注意をお願いいたします。

特に、  
ビルダグリプチン(商品名 エクア)  
リナグリプチン(商品名 トラゼンタ)  
テネリグリプチン(商品名 テネリア)  
で発症が多い

医歯薬連携の重要性



医歯薬連携により予防、治療できる  
口腔外科疾患は多くある



三師会  
研修会 etc

医歯薬連携により、情報を共有し、  
十分なコミュニケーションをはかる  
ことが肝要である

ご清聴ありがとうございました

skawano@dent.kyushu-u.ac.jp