外科的治療が有効であったビスフォスフォネート関連下顎骨壊死の1例

浅香雄一郎・牧田浩樹・米本和弘
山下知巳・加藤恵三・柴田敏之

Successful surgical treatment of a case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible

ASAKA Yuichiro · MAKITA Hiroki · YONEMOTO Kazuhiro
YAMASHITA Tomomi · KATO Keizo · SHIBATA Toshiyuki

Abstract: A successful case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible treated surgically 6 months after terminating bisphosphonate treatment is reported. A 54-year-old woman was referred to our department by her dentist because of diffuse swelling of the left lower gingiva. She noticed swelling of the left molar edentulous region of the mandible, covered with a partial denture, and visited her dentist 4 months before the first visit to our department. Conservative therapy was administered, but symptoms did not improve. Thereafter, she was referred to our department because of an abscess. Her past medical history indicated that she had undergone surgical treatment for breast cancer and was receiving bisphosphonate (zoledronic acid) and hormonal preparations for the treatment of bone metastasis. Physical examination revealed sensory disturbance of the left mental region and abscess formation at the left molar region of the mandible. One month later, the bone of the lesion was exposed. Her past medical history and present illness strongly suggested bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible. Therefore, bisphosphonate administration was terminated, and conservative therapy with antibiotics and local irrigation was carried out. After 6 months of conservative therapy, surgical treatment and hyperbaric oxygen therapy were carried out, because radiographic examination suggested that a removable sequestrum had formed. Histopathological findings indicated a sequestrum, and the postoperative course was uneventful.

Key words: bisphosphonate (ビスフォスフォネート), osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死), surgical treatment (外科的治療), zoledronic acid (ゾレドロン酸水和物)

緒 言

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate : 以下 BP) 製剤に関連する顎骨壊死 (ビスフォスフォネート関連骨壊死 : 以下 BRONJ) は、難治性で治療方法も確立されておらず、予防と保存的治療を主とするガイドラインが提唱されているのが現状である¹⁾。一方、最近の報告では、一定期間の休薬後の外科療法の有用性が示されつつある²⁾。今回、われわれは、乳癌術後に生じた骨転移治療にて処方されたゾレドロン酸水和物に関連して生じた下顎骨壊死例に

対し、6か月間の休薬と腐骨除去術、高圧酸素療法を施行し軽快を得た1例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：54歳、女性。

主 訴：左側下顎歯肉の腫脹。

初 診：平成19年5月。

既往歴：左側乳癌の診断にて、平成12年6月に当院乳腺外科で乳房切除術と術後化学療法を施行されたが、平成18年8月に坐骨への転移が生じ、ゾレドロン酸水和物 (ゾメタ®) 4mgの静脈投与 (月1回) が施行されていた。尚、当科初診までに合計9回の投与 (計36mg) がなされていた。

現病歴：平成18年7月に某歯科にて製作された下顎部分床義歯を使用していたところ、平成19年1月頃より義

岐阜大学大学院医学系研究科口腔病態学分野
(主任：柴田敏之教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Gifu University
Graduate School of Medicine (Chief: Prof. SHIBATA
Toshiyuki)

受付日：2008年11月13日

採択日：2009年4月28日

歯床下の左側下顎臼歯相当部の腫脹と同部からの排膿を自覚し、同歯科で経過観察されていたが、膿瘍と瘻孔の形成を認めたため精査・加療を目的に当科を紹介され来院した。

現 症：

全身所見：体格中等度。栄養状態良好。

口腔外所見：左側下顎体部の軽度腫脹と左側オトガイ部皮膚の知覚鈍麻を認めた。

口腔内所見：左側大白歯相当部がびまん性に腫脹し、複数の瘻孔を伴う膿瘍が形成されていた。瘻孔部からは粗造な骨を触知したが、明らかな骨露出は認められなかった（写真 1a）。

画像所見：パノラマ X 線写真では、病変部の歯槽骨に明らかな異常所見は観察されなかった（写真 2a）。X 線 CT 写真では、透過性の軽度亢進を認めたが、明らかな骨破壊像は観察されなかった（写真 3a）。⁹⁹Tc 骨シンチグラフィでは、左下顎骨、右坐骨、両側仙骨に異常集積を認めた（写真 4）。

血液検査所見：WBC 5850/ μ l で正常であったが、CRP は 0.80mg/dl と軽度高値を示していた。

臨床診断：慢性下顎骨骨髓炎、BRONJ の疑い。

処置および経過：明らかな骨露出は認められなかったが、経過と使用薬より BRONJ が強く疑われたため、乳腺外科担当医と対診しゾレドロン酸水和物の休薬を行い、アジスロマイシン（ジスロマック[®]）500mg の処方と瘻孔部からの洗浄を開始した。洗浄の継続にて同部の腫脹と排膿は軽減したが、6 月になり左側下顎大白歯相当部に腐骨の露出を認めるようになった（写真 1b）。その後、自己洗浄を継続したが、腐骨露出部に変化は観察されなかった。休薬後 6 か月経過した時点で、画像による再評価を行ったところ、パノラマ X 線写真および CT 写真で、病変の拡大は観察されず、初診時に比べ X 線透過性が亢進し、腐骨が歯槽部に限局して分離されつつある像が観察された（写真 2, 3）。これらの所見より除去可能と考え、平成 19 年 12 月中旬に全身麻酔下に左側下顎腐骨除去術を施行した。左側下顎大白歯相当部の歯槽頂より切開を加え、下方へ粘膜骨膜弁を形成すると、腐骨の遠心部で境界が不明瞭となり完全には分離していなかったが、近心部分では周囲骨との境界が認められた。このため、バーを用いて遠心部分の皮質骨を削除したところ、腐骨は容易に除去され、骨面からの出血も確認された（写真 5a, b）。その後、創面を洗浄し閉鎖創として手術を終了した。また、術後の補助療法として高圧酸素療法（2 気圧、酸素濃度 100 % で 2 時間、20 回）を術翌日より平成 20 年 1 月中旬まで施行し、1 月下旬退院した。以後、外来にて経過観察を行い、4 月上旬新製義歯を装着した。術後 11 か月経過した現在、創部に異常は認められ

写真 1 口腔内写真

- a：初診時。左側下顎大白歯相当歯肉に瘻孔を伴う膿瘍の形成を認めた。
b：初診 1 か月後。骨が露出し、この状態が継続した。

ず、術前に認められたオトガイ部の知覚鈍麻も軽快し、経過良好となっている（写真 6）。なお、ゾレドロン酸水和物休薬後の乳腺外科の治療は、ホルモン療法剤（フェアストン[®]）およびフルオロウラシル誘導体のカペシタビン（ゼローダ[®]）、シクロフォスファミド水和物（エンドキサン[®]）の内服治療に変更され、創部治癒後の平成 20 年 8 月よりパクリタキセル点滴静注（1 回/2 週）が継続されている。また、乳腺外科の治療方針にてゾレドロン酸水和物は休薬となっている。

摘出標本所見：表面は粗造で全体的に茶褐色を呈し、裏面では遠心部にて母骨と一部連続していたのが観察された（写真 7a, b）。

病理組織学的所見：骨細胞を認めない腐骨組織が観察され、腐骨周囲には一部で放線菌様の菌塊を認めた。骨組織間には好中球を主体とする炎症性細胞の浸潤と膿瘍形成が観察された（写真 8a, b）。

考 察

現在、BP 製剤は悪性腫瘍による高 Ca 血症、骨転移、多発性骨髄腫および骨粗鬆症などの治療に広く用いられている³⁾。この BP 製剤による骨吸収抑制の機序は、骨に沈着した BP が破骨細胞に貪食されることにより細胞内部に取

写真2 パノラマX線写真

- a: 初診時. 矢印で示す病変部に明らかな骨破壊像や腐骨の形成は観察されなかった。
b: 保存療法施行6か月後. 矢印の病変部が境界され, 透過性の亢進が観察された。

写真3 CT写真

- a: 初診時.
b: 保存療法施行6か月後.
矢印は病変部を示し, 初診時では明瞭でなかった病変との境界が明瞭化してきた。

写真4 初診時 ^{99}Tc 骨シンチグラフィ

^{99}Tc 骨シンチグラフィでは, 左側下顎骨, 右側坐骨, 両側仙骨に異常集積が認められた。

写真5 術中写真

- a: 粘膜骨膜弁を形成した所で, 近心と頰側部分に腐骨と健全骨との境界が認められた。
b: 摘出後の創面を示す. 矢印で示す部分で母骨と連続していた。

写真6 術後口腔内写真
骨露出部は粘膜で完全に被覆されており, 経過は良好である。

写真7 摘出標本写真

- a: 裏面を示す. 矢印で示す遠心部分にて母骨と連続していた。
b: 表面像を示す. 表面は粗造で全体に茶褐色を呈していた。

写真 8 病理組織像 (HE 染色, 中拡大像)

- a : 骨細胞を認めない腐骨組織が認められた。
 b : 骨組織間には好中球を主体とする炎症性細胞の浸潤と膿瘍形成や放線菌の細菌塊が認められた。

り込まれ、その機能を阻害することで生じるとされ⁴⁾、破骨細胞への作用として酵素活性阻害、アポトーシス誘導^{5~7)}などが知られ、その他の作用としてヒドロキシアパタイトへの沈着による骨微細構造の変化、抗血管新生作用などが報告されている^{8~10)}。BP はその構造および有効性によって二つに大別される。一方は化学構造に窒素をもたないものであり、他方は窒素を有するものである。前者は第 1 世代 BP であり、後者はさらに窒素を側鎖に含む第 2 世代、窒素を 2 個含有する環状構造をもつ第 3 世代に分類される¹¹⁾。構造式内に窒素原子を含むものは生体内で代謝されずに蓄積し、化学構造的には 10 年以上も骨に残存することが知られている。また窒素残基をもつ第三世代 BP は、第一、第二世代とは作用点が異なり、骨吸収抑制作用は非

常に高い。骨吸収抑制作用は、第 1 世代を 1 とした場合、第 2 世代が 100 ~ 1000 倍、第 3 世代では 1000 ~ 10000 倍以上とされ^{4, 12)}、自験例で使用されていたゾレドロン酸水和物はそのなかで薬効の高い製剤として知られている。

BP 製剤に関連して顎骨壊死の生じることは、2003 年に Marx¹³⁾ によって報告されて以来、多くの例が欧米を中心に報告されてきている。本邦でも、2007 年に日本口腔外科学会の調査により、30 例の BRONJ の発生が確認され注意が喚起されている¹⁴⁾。この BRONJ の発生頻度については、吸収機序により経口剤に比べ注射剤の頻度が高いこと、開発された BP 製剤の世代、すなわち、薬効に応じて高くなることが知られているが、患者の全身状態、ステロイド剤・抗癌剤等の併用状況、原疾患の相違、使用薬用量など多くの要因があり明確ではないのが現状である。注射用 BP 製剤における一般的な発生頻度としては、米国口腔顎顔面外科学会の調査によると 0.8 ~ 12 % と報告されている¹⁾。また、診断基準として、米国口腔顎顔面外科学会は、(1) BP 製剤による治療の既往があり、(2) 壊死骨の露出が 8 週間以上継続し、(3) 同部に放射線治療の既往がないこと、のすべてを満たすことを提唱している¹⁾。さらに、病期分類についてもステージ 1 (無症状の骨露出)、ステージ 2 (感染を伴う骨露出)、ステージ 3 (病的骨折、外歯肉、下顎骨下縁にいたる骨吸収) の提唱を行っている¹⁾。自験例の場合、乳癌術後の骨転移治療のためにゾレドロン酸水和物が処方されており、初診時には明らかな骨露出を認めなかったものの、初診 1 か月後より骨が露出し、以後 5 か月以上の間、通常の局所療法にもかかわらず骨露出が継続したこと、さらには、放射線療法既往がなかったことより、上記の診断基準をすべて満たし、BRONJ に相当すると考えられた。また、病期は、骨露出周囲歯肉の発赤、排膿が認められたことよりステージ 2 に相当すると考えられた。

BRONJ の治療法は現在のところ確立していないが、米国口腔顎顔面外科学会の治療ガイドライン¹⁾によると、ステージ 1 では含嗽剤による口腔内洗浄、ステージ 2 では抗菌薬の処方や表層に局限したデブリードマンなどの保存療法が推奨され、ステージ 3 では状況に応じた区域切除が治療方針として提唱され、積極的な外科療法は推奨されていないのが現状である。この理由の一つとして顎骨全体が BP 製剤の薬理作用を受けていることより、切除マージンの設定が困難なことが挙げられている。一方、Magopoulos ら²⁾ は、BRONJ の治療例を文献的に渉猟し、BPs 剤の休薬期間が 6 か月未満に外科療法を行った場合には、29 例中全例に病変の再燃・進行があったが、6 か月以上の休薬が得られた場合には、保存療法で 24 例中全例に病変の進行停止があり、これに外科処置を加えた場合に 7 例中全例に治癒が得られていたことを報告している。また Marx ら¹⁵⁾

は、経口 BP 製剤服用患者に生じた BRONJ 30 例について、休薬・保存療法に加えて骨コラーゲンの分解産物である I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (CTX) の血中レベルの推移を測定した。その結果、BP 休薬後、CTX は経時的に上昇した。休薬 6 か月で全例で治癒が得られたが、その際の血中 CTX 値は 150pg/ml を上回ることを示した。このことから、血中 CTX を測定することにより、外科処置の可否および外科処置の予後の予測・判断に有用であると報告している。

以上をふまえ、自験例においては BP 製剤の休薬と保存療法の期間を 6 か月と設定した。血中 CTX は本邦では保険上算定不能であり、その効果には慎重な意見も多いため、自験例では採用を見送った。6 か月経過後に、その変化を画像上で初診時と比較したところ、病変の拡大は認められず限局化し分離の傾向が観察された。また、自験例の場合、病変が表在性で比較的少ない手術侵襲で腐骨除去が可能と考えられ、腐骨除去術を適応し、術中に除去が容易でない場合にはデブリードマンに止めることとした。術中、腐骨は遠心部で母骨と一部連続していたが、他部は分離しており腐骨は容易に除去できた。また、BRONJ に対する高圧酸素療法の治療効果についての評価は明確とはされていないが、追加治療として術翌日より施行した。

以上より、自験例は、Magopoulos ら²⁾の報告と同じく、BP 製剤の休薬と保存治療により病変の進行が抑止され得ること、また Marx ら¹⁵⁾の報告とは異なり、腐骨は部分的な分離にとどまったことを示した。このため、6 か月以上の休薬を行い腐骨形成が観察された場合に除去術が有効である可能性を示唆した例と考えられた。また、癌の骨転移巣の制御に BP 製剤が用いられている場合、顎骨の治療のみならず、BP 製剤の再開や通常の抗癌剤治療を遅滞なく可能とすることも生命予後や QOL において考慮すべき重要な事項の一つと考えられる。このため BRONJ の治療において、腐骨に対する外科処置の適否および施行時期などの判断は、症例ごとに慎重に対処すべきであるが、状況によって外科療法も選択肢の一つと考えられた。いずれにしても、治療に難渋する BRONJ の今後の治療法を考える上で、軽快を得た症例の報告は貴重と考え、概要をまとめて報告した。

結 語

今回、静注 BP 剤に起因する BRONJ に対し、6 か月間の休薬と腐骨除去術および補助療法として高圧酸素療法を行い、軽快を得た 1 例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、病理組織所見に関してご指導をいた

だいた、岐阜大学附属病院検査部病理部山田康宏先生、松永研吾先生に謝意を表します。

引用文献

- 1) American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 65: 369-376 2007.
- 2) Magopoulos, C., Karakinaris, G., et al.: Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. Am J Otolaryngol 28: 158-163 2007.
- 3) Kuehn, B.M.: Report of adverse events from bone drugs prompt caution. JAMA 295: 2833-2836 2006.
- 4) 竹山禎章, 篠田 壽: 各種ビスホスホネートの薬理作用と薬物動態. Clin Calcium 13: 115-121 2003.
- 5) Fisher, J.E., Rogers, M.J., et al.: Alendronate mechanism of action: geranylgeranyl, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 96: 133-138 1999.
- 6) Hughes, D.E., Wright, K.R., et al.: Bisphosphonates promotes apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res 10: 1478-1487 1995.
- 7) Benford, H.L., McGowan, N.W.A., et al.: Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. Bone 28: 465-473 2001.
- 8) Halasy-Nagy, J.M., Rodan, G.A., et al.: Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. Bone 29: 553-559 2001.
- 9) Assael, L.A.: A time for prospective on bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg 64: 877-879 2006.
- 10) Wood, J., Bonejean, K., et al.: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 302: 1055-1061 2002.
- 11) Roelofs, A.J., Thompson, K., et al.: Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res 12: 6222s-6230s 2006.
- 12) Migliorati, C.A., Casiglia, J., et al.: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. JADA 136: 1658-1668 2005.
- 13) Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61: 1115-1117 2003.
- 14) 島原政司, 上山吉哉, 他: ビスホスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死に関する調査: 日口外誌 53: 594-602 2007.
- 15) Marx, R.E., Cillo, J.E. Jr., et al.: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 65: 2397-2410 2007.