ビスフォスフォネート系薬剤服用患者に生じた病的下顎骨骨折に対して 低出力超音波治療を行った1例

桐澤知子¹⁾・藤澤 徹¹⁾・川上剛史¹⁾
斎藤和幸¹⁾・森岡慶一¹⁾・別所和久²⁾

Use of low-intensity pulsed ultrasound to treat a pathological mandibular fracture associated with a bisphosphonate preparation: report of a case

KIRISAWA Tomoko¹⁾・FUJISAWA Toru¹⁾・KAWAKAMI Takefumi¹⁾
SAITOU Kazuyuki¹⁾・MORIOKA Keiichi¹⁾・BESSHO Kazuhisa²⁾

Abstract: We report a case of pathological mandible fracture associated with a bisphosphonate preparation that was treated by low-intensity pulsed ultrasound. A 58-year-old woman was referred to our hospital because of right submandibular swelling. She had received methotrexate, mizoribine, prednisolone, and tacrolimus hydrate for articular rheumatism for 8 years, and arendronate sodium hydrate for osteoporosis for 6 years. After extraction of the right mandibular wisdom tooth associated with submandibular cellulitis, a pathological mandible fracture occurred. Conservative treatment for 4 months did not improve the lesion. Low-intensity pulsed ultrasound 20 min/day was then started. After ultrasound treatment for 3 months, radiography and computed tomography showed fracture healing and the exposure of necrotic bone. We could perform sequestrectomy after 5 months of ultrasound treatment. Healing of fractured mandible was satisfactory, and the ultrasound treatment for the pathological mandible fracture was considered useful.

Key words: low-intensity pulsed ultrasound (低出力超音波), pathological mandible fracture (病的下顎骨折), bisphosphonate (ビスフォスフォネート系薬剤)

緒 言

ビスフォスフォネート系薬剤（以下BP系薬剤）の服用により生じる顎骨骨髓炎やBP系薬剤に関連した顎骨壊死（bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 以下BRONJ）では含嗽、抗菌薬の投与、疼痛管理、限局的な壊死組織切除などの保存的な治療が推奨されている^{1, 2)}。BRONJに至った後、顎骨の脆弱化に伴い病的骨折を認めた際には、その治療に難渋する場合が多い³⁾。

低出力超音波治療は、さまざまな超音波の作用機序によって、骨折治癒を促進するとされており、整形外科領域においては、四肢長管骨の難治性骨折や偽関節に対して使用されその有用性は多数報告されている^{4～6)}。

今回われわれは、BP系薬剤服用患者に生じた病的下顎骨骨折に対して、低出力超音波治療を行い、良好な治療結果が得られたので報告する。

症 例

患 者：58歳、女性。

初 診：2008年4月中旬。

主 訴：右側顎下部の腫脹。

既往歴：2000年関節リウマチを発症し、以後メトトレキサート（6mg/日）、ミゾリビン（100mg/日）、プレドニゾン（6mg/日）、タクロリムス水和物（1mg/日）を投与されていた。2002年5月より骨粗鬆症に対してBP系薬剤の一つであるアレンドロン酸ナトリウムを処方され、1日5mgを朝食前に毎日内服していた。2007年左側大腿骨頸

¹⁾ 市立宇和島病院歯科口腔外科
(主任：藤澤 徹科長)

²⁾ 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野
(主任：別所和久教授)

¹⁾ Department of Oral Maxillofacial Surgery, Uwajima City Hospital (Chief: FUJISAWA Toru)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University (Chief: Prof. BESSHO Kazuhisa)

受付日：2009年8月14日

採択日：2010年7月27日

写真1 初診時のパノラマX線写真およびX線CT写真
 A: (パノラマX線写真) 8の根分岐部(矢頭)および8の近心骨体部(矢印)に、X線透過性の亢進を認めた。
 B: (X線CT写真(水平断, 硬組織モード)) 8舌側皮質骨の一部に骨吸収像(矢印)を認めた。

部を骨折した。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008年3月下旬頃より、右側顎下部に軽度の腫脹を認めた。その後、顎部および顎下部腫脹の増大とともに嚥下痛を認め8に咬合痛および拍動痛が出現したために、同年4月上旬、精査・加療目的に当科を受診した。

現 症:

全身所見: 体格中等度。栄養状態はやや不良であった。

口腔外所見: 右側頬部から顎下部にかけて腫脹、発赤、圧痛を認めた。また右側オトガイ神経支配領域に知覚鈍麻を認めた。

口腔内所見: 口腔内清掃状態は不良であった。8周囲歯肉の発赤、腫脹を認めたが、8は8765の支台歯であったため、動揺は認めなかった。8周囲および76歯肉に、持続的な排膿および骨露出等は認めなかった。

画像所見: パノラマX線写真にて8の根分岐部および8近心の骨体部には、X線透過性の亢進を認めた(写真1A)。CTにて右側頬部の腫脹、および右側顎下部腫脹に伴う軽度の気道狭窄と、8舌側皮質骨の一部にX線透過性の亢進を認めた(写真1B)。

写真2 5月中旬の再診時所見

- A: (口腔内写真) 8抜歯窩周囲歯肉に発赤および骨露出(矢印)を認めた。
 B: (パノラマX線写真) 8-6相当部下顎骨にX線透過像(矢印)を認め、6相当部より下顎下縁に至る骨折線(矢頭)を認めた。
 C: (3DCT) 6相当部より下顎下縁に至る骨折線(矢印)を認めた。

血液検査所見: 白血球数は6100/ μ L(好中球92%, リンパ球4%), CRP 23.51mg/dlと著明な炎症反応の亢進を認めた。

臨床診断名: 右側顎下部蜂窩織炎, 8智歯周囲炎およ

写真3 9月下旬再診時のパノラマX線写真
骨折部偏位の増悪（矢印）を認めた。

写真4 12月下旬再診時のパノラマX線写真
骨折線の不明瞭化（矢印）が認められた。

び下顎骨骨髓炎。

処置および経過：右側顎下部蜂窩織炎，「8」原因による下顎骨骨髓炎の診断のもと2008年4月上旬に消炎目的に緊急入院となった。入院同日に「8」頬側歯肉の切開・排膿処置を行い，入院2日目より処方医と相談し，アレンドロン酸ナトリウムの内服を中止した。さらにCRPが高値であるのにも関わらず，白血球数の増加が認められなかったために，骨髓抑制を疑い内科対診後，メトトレキサートの内服を中止した。クリンダマイシン 600mg およびイミペネム・シラスタチンナトリウム 0.5g を1日2回投与し，4日後に右側頬部および顎下部腫脹の軽減と，嚥下痛の改善を認めた。

血液検査においてもCRPが6.08mg/dlまで改善したが，右側下顎大臼歯部の拍動痛が著しいため，原因歯と考えられる「8」抜歯術を実施した。

抜歯術は通法に従い，浸潤麻酔施行後，「8」はブリッジの支台となっていたために，「6」「5」間で切断した。「8」は動揺を認めたため，抜歯は鉗子にて行い，容易に抜去することができた。抜歯後，速やかに疼痛や腫脹は改善し，治療経過は良好で，炎症症状も改善したため，入院23日目に

写真5 病的骨折発症約1年後の画像
A（口腔内写真）B（パノラマX線写真）C（3DCT）
新たな骨露出や骨折所見等は認めず，治癒良好である。

軽快退院となった。

2008年5月上旬より，右側顎下部に鈍痛および，軽度の腫脹を自覚するも，疼痛や腫脹は軽度であり，徐々に改善傾向を示したために，患者は受診しなかった。5月中旬の再診時，右側オトガイ神経支配領域に知覚鈍麻および，「8」抜歯窩周囲歯肉に発赤および骨露出を認めた（写真2A）。同日撮影したパノラマX線写真にて「8」―「6」相当部下顎骨にX線透過像を認め（写真2B），3DCTにて「6」相当部よ

り下顎下縁に至る骨折線（写真2C）を認めた。骨片の可動も認めたためBRONJの発症およびそれに伴う病的下顎骨骨折と診断した。

病的下顎骨骨折に対して、観血的治療として金属プレートによる整復固定術や保存的治療である顎間固定術等の治療方法があることを患者に説明したが、いずれの治療も希望されなかったため、局所洗浄およびテトラサイクリン軟膏の局所への使用を行い、経過観察を行うこととした。骨折を生じた約4か月後の9月下旬再診時においても、骨片の可動を認め骨折部の偏位が増悪していたため（写真3）、再度観血的治療や顎間固定術等の治療について説明するも、治療の同意が得られなかった。そこで、低出力超音波治療が、整形外科領域において四肢長管骨の難治性骨折や偽関節に対して使用され有用であり、顎骨に対しても治療効果がある可能性について説明したところ、患者および家族が、低出力超音波による治療を希望されたため、米国Exogen社製、低出力超音波骨折治療器（sonic accelerated fracture healing system: SAFHS[®]）での治療を開始した。今回使用した治療器より発せられる超音波は、周波数1.5MHz、パースト幅200 μ 秒、繰り返し周期1.0kHz、出力30mW/cm²で右側下顎骨骨折部位、下顎下縁の皮膚直上から低出力超音波治療器の振動子をあて、1日20分間自宅にて使用した。

低出力超音波治療開始から約1か月後に、骨露出部よりの排膿および口腔内に露出している腐骨の動揺を認め、骨片の可動は消失した。しかし、腐骨分離が不十分な状態で腐骨を早期に外科的に除去した場合、新たに骨を露出させる危険性があること、またBP系製剤の再開について処方医と相談した結果、早期の再開は必要ないとの意見であったために、低出力超音波治療を継続して行った。その結果、十分な腐骨分離を認めた。治療開始約3か月後のパノラマX線写真にて病的骨折部の骨折線が不明瞭化していた（写真4）。患者と相談の上、2009年2月上旬全身麻酔下に、腐骨除去術を施行した。手術時には、下顎骨の腐骨形成部は一層の肉芽組織にて被覆されており、病的骨折部位は癒合していた。骨バーによる周囲下顎骨の穿孔にて、骨髓からの出血を認め、血流の存在を確認し手術を終了とした。

低出力超音波治療は、2008年9月から2009年5月まで約8か月間行い、口腔内に骨露出等を認めず（写真5A）、パノラマX線写真（写真5B）、3DCT（写真5C）にて治癒状態が良好であるため近歯科医院にて765|欠損に対して補綴治療を行う様に指導し、治療終了とした。なお、休薬していたアレンドロン酸ナトリウムの服用は再開されず、メトトレキサートの服用は低出力超音波治療終了後に再開された。低出力超音波治療終了後約6か月経過した現在、咬合不全や顎関節症状等はなく、また右側下顎腐骨摘

出部には新たな骨露出や疼痛等は認められず経過良好である。今後の、アレンドロン酸ナトリウムの再服用に関しては、処方医と相談するように指導している。

考 察

BP系製剤は、破骨細胞の活動性の抑制や、血管形成抑制、ケラチノサイトの細胞回転を抑制することにより、口腔内の外科的処置や、感染などから、顎骨の細胞が死滅し、BRONJが生じる²⁾。また微小なダメージの骨への蓄積や、長期投与による骨硬化、コラーゲンの老化が惹起されることにより、病的骨折の危険性を増大させると考えられている⁷⁾。

BRONJにおける顎骨壊死発症の危険因子として、ステロイド療法、糖尿病、口腔衛生の不良、癌化学療法などがある。自験例においても関節リウマチの既往があり、免疫抑制剤およびステロイド療法による易感染状態であったため、下顎骨の壊死の進行、微小な骨へのダメージ、蛋白分解酵素、炎症性滑膜組織によって急速に骨破壊が進行し、さらに咬合力の負荷が加わり病的骨折を生じたと思われる⁸⁾。

BP系製剤投与患者に侵襲的歯科処置を行う際には、経口BP系製剤投与期間が3年以上の場合、患者の全身状態から経口BP系製剤の投与を中止しても差し支えないのであれば、歯科処置前の少なくとも3か月間は、経口BP系製剤の投与を中止することが推奨されている²⁾。自験例では免疫抑制剤の服用やステロイド療法中により、重度の菌性感染症を発症していたため、再度の感染は危険であり、また8|部の疼痛が著しく、骨髓開放目的に早期に8|を抜歯した。しかし、抜歯を契機にBRONJを誘発あるいは悪化させた可能性は否定できず、BRONJを発生した場合、その治療に難渋することを考慮すれば、BP系製剤内服の患者に対する抜歯時期については、十分考慮すべきであったと考えられる。

BRONJに対しては、これまで抗菌性洗口液の使用、抗菌薬の投与など保存的な治療が推奨されていたが^{1, 2)}、局所洗浄や抗菌薬の投与だけではコントロール困難である場合も多く、最近では軟組織を損傷させる可能性のある顎骨の鋭縁部の削合や、顎骨辺縁切除術、顎骨区域切除術⁹⁾、外科的デブリードメントや腐骨除去術¹⁰⁾などの外科的治療が有効とする報告も見られる。また放射性骨壊死の補助的治療に用いられる高圧酸素治療についても、有用とする報告も見られるが¹¹⁾、有効な治療法はまだ確立されていない。

BRONJを惹起した後、下顎骨が病的骨折に至った場合、疼痛や感染などの症状がある症例に対して、区域切除術および再建プレートによる即時再建術が必要であるとの報告もあるが²⁾、手術により症状を悪化させたり、新たに露出壊死骨が出現したりする可能性があり¹²⁾、その治療の良否

については不明である。骨折治癒は、血腫形成、炎症反応、膜性骨化、軟骨形成、軟骨内骨化、骨改変からなりさまざまな細胞反応が関与している。低出力超音波骨折治療は、超音波の音圧刺激による骨折部の血流増加作用や¹³⁾ 骨芽細胞や破骨細胞などの細胞の分化と蛋白合成に影響を与えたり¹⁴⁾、微小な機械的刺激によって軟骨内骨化を活性化することによって骨折治癒に関与しているといわれている¹⁵⁾。また、超音波パルスの吸収によって、エネルギーが熱に変換され、組織の末梢部分や、血流が弱い部位の代謝温度が上昇し、MMP-Iやコラゲナーゼの様な分解酵素が活性化され、骨折治癒が促進されるといわれている¹⁶⁾。

自験例においても、低出力超音波治療開始後、早期に骨片の可動が消失し、骨露出部位より腐骨分離が促進されたことは、低出力超音波による血流増加作用や、骨芽細胞、破骨細胞などの細胞の分化促進作用等による可能性もあると考えられる。

また腐骨除去時に腐骨に面した骨をバーにて穿孔させた際に出血が確認できたことから、顎骨壊死は広範囲には至らず限局的であったために、低出力超音波治療が有効であったと考えられる。しかし、顎間固定のみを施行して治癒可能であったかや、低出力超音波治療と顎間固定を併用した場合に、さらに治癒期間が短縮されたのかについては不明である。

低出力超音波骨折治療は、外科的侵襲を加えないために、易感染状態や外科的侵襲がハイリスクな患者であっても、積極的に使用することができると考えられる。また副作用がほとんどなく、携帯が可能であり、患者自身が自宅にて安全に使用することができるという多くのメリットを有しており、BRONJに限らず外科的侵襲がハイリスクな患者に生じた病的下顎骨骨折症例に対して、保存的な治療を選択した場合の、有用な治療方法の一つであると考えられる。

顎顔面領域において、現在のところ、難治性骨折や、遷延性骨折に対して低出力超音波治療を行った報告例はなく、今後は顎顔面領域における適応症の拡大や、低出力超音波治療による、治療方法の確立が待たれる。

結 語

BP系製剤服用患者に生じた病的下顎骨骨折に対する低出力超音波治療は、有効な治療方法である可能性が示唆された。

引 用 文 献

- 1) Rafae, G.F., Maria, L.M.G., et al.: Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 13: 318-324 2008.

- 2) Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., et al.: American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg 67: 2-12 2009.
- 3) 島原政司, 有吉靖則, 他: ビスフォ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.
- 4) Jingushi, S., Mizuno, K., et al.: Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayd union or nonunion of long bone fractures. J Orthop Sci 12: 35-41 2007.
- 5) Gebauer, D., Mayr, E., et al.: Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions. Ultrasound Med Biol 31: 1391-1402 2005.
- 6) Leung, K.S., Lee, W.S., et al.: Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. Ultrasound Med Biol 30: 389-395 2004.
- 7) 齋尾武郎: 逆説的な薬: 長期投与で骨折を招くビスフォスフォネート. 臨床評価 35: 625-632 2008.
- 8) Daiya, O., Yasumasa, S., et al.: A case report of insufficiency fracture of the fossa acetabuli in a patient with rheumatoid Arthritis. J Nippon Med Sch 67: 267-270 2000.
- 9) Carlson, E.R. and Basile, J.D.: The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67 (5 Suppl): 85-95 2009.
- 10) Stanton, D.C. and Balasanian, E.: Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Review of 33 surgical cases. J Oral Maxillofac Surg 67: 943-950 2009.
- 11) Freiburger, J.J., Padila-Burgos, R., et al.: Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case series. J Oral Maxillofac Surg 65: 1321-1327 2007.
- 12) Marx, R.E., Sawatari, Y., et al.: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63: 1567-1575 2005.
- 13) Rawool, N.M., Goldberg, B.B., et al.: Power doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low-intensity ultrasound. J Ultrasound Med 22: 145-153 2003.
- 14) Hasegawa, T., Miwa, M., et al.: Osteogenic activity of human fracture haematoma-derived progenitor cells is stimulated by low-intensity ultrasound in vitro. J Bone Joint Surg Br 91: 264-270 2009.
- 15) Tsunoda, M.: Treatment of non-union and delayd union by low intensity pulsed ultrasound. Clin Calcium 13: 1293-1296 2003.
- 16) Rubin, C., Bolander, M., et al.: The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. J Bone Joint Surg Am 83: 259-270 2001.