ビスフォスフォネート製剤内服患者に発症した 難治性下顎骨骨髓炎に対して 下顎区域切除・即時再建術を行った1例

浅 香 卓 哉^{1,2)}・牧野修治郎¹⁾・高 野 昌 士¹⁾
阿 部 貴 洋^{1,2)}・安 彦 善 裕³⁾・北 川 善 政²⁾

Immediate reconstruction after segmental mandiblectomy in a patient with refractory osteomyelitis of the jaw caused by oral bisphosphonate therapy

ASAKA Takuya^{1,2)}・MAKINO Shujiroh¹⁾・TAKANO Masashi¹⁾
ABE Takahiro^{1,2)}・ABIKO Yoshihiro³⁾・KITAGAWA Yoshimasa²⁾

Abstract: Recently, segmental mandiblectomy has been increasingly used to treat advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ), and titanium plates have been recommended for mandibular reconstruction. To date, only a few patients have undergone immediate reconstruction with a free- bone flap. We describe a patient with refractory osteomyelitis of the jaw caused by oral bisphosphonates in whom immediate reconstruction with a free-fibula flap was performed after segmental mandiblectomy. At present, 19 months after the operation, there has been no clinical or radiographic evidence of recurrent osteomyelitis or BRONJ, and computed tomography showed good osseous integration.

Key words: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (ビスフォスフォネート関連顎骨壊死), osteoporosis (骨粗鬆症), mandibular reconstruction (下顎再建), free-fibula flap (遊離腓骨皮弁)

緒 言

ビスフォスフォネート（以下BP）関連顎骨壊死（以下BRONJ）に対する治療の原則は保存療法であるが、難治例では下顎骨区域切除術などの外科治療が適応となる症例もある。その際は再建プレートによる即時再建術が推奨され、骨移植は移植骨と残存骨の癒合不全が危惧されるため、一般的には行われてこなかった^{1~4)}。

一方、近年 BRONJ の難治性進展例に対して、下顎骨区域切除後に血管柄付骨移植を用いた即時再建術を施行した報告が散見されるようになったが^{5~10)}、本邦では未だ報告されていない。今回、BP 長期内服患者に発症した難治

性下顎骨骨髓炎に対して、下顎骨区域切除術ならびに腓骨による下顎即時再建術を施行し、良好な治療経過が得られたため、その概要を報告する。

症 例

患 者：64 歳，女性。

初 診：2008 年 2 月。

主 訴：右側下顎部の疼痛。

既往歴：慢性関節リウマチ（以下 RA）にて 2000 年よりプレドニゾロン（10mg/ 日），2001 年よりメトトレキサート（以下 MTX，2 mg/ 週）を内服し，2002 年よりステロイ

¹⁾ 社会医療法人北斗 北斗病院歯科口腔外科
（主任：牧野修治郎部長）

²⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室
（主任：北川善政教授）

³⁾ 北海道医療大学個別差医療科学センター歯学部門口腔内科学分野
（主任：安彦善裕教授）

¹⁾ Department of Oral Surgery, Hokuto Hospital (Chief: Dr. MAKINO Shujiroh)

²⁾ Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. KITAGAWA Yoshimasa)

³⁾ Department of Dental Science, Division of Oral Medicine & Pathology, Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido (Chief: Prof. ABIKO Yoshihiro)

受付日：2012 年 3 月 13 日

採択日：2012 年 12 月 25 日

ド性骨粗鬆症に対してアレドロン酸 (5 mg/ 日) を内服していた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年 7 月、他院歯科口腔外科で「5」舌側歯槽部の膿瘍を指摘され、慢性辺縁性歯周炎の診断にて抗菌薬投与と局所洗浄が開始された (写真 1)。膿瘍は「6~3」舌側歯槽部に拡大し、一部に腐骨様の骨露出を認め、同年 12 月に下顎骨骨髓炎の診断にて全身麻酔下に「5」抜歯ならびに腐骨除去術が実施された。術後も同部の瘻孔は消失せ

写真 1 前医でのパノラマ X 線写真
下顎骨の明らかな骨吸収像は認められない。

ず、2006 年 1 月に腐骨除去術および「432」抜歯術、同年 9 月にも腐骨除去術と「1」抜歯術がそれぞれ実施された。

同年 10 月口腔内瘻孔に加え、オトガイ下部に膿瘍形成を認めた。この時期より BP との関連性が疑われたため、処方医と対診後、2007 年 2 月にプレドニゾロンは 3.5mg/ 日に減量され、アレドロン酸は休薬とされた。その後も新たに「12」歯槽部の腫脹、疼痛が認められ、同年 5 月に腐骨除去術と「12」抜歯術が施行された。しかし、口腔内外の膿瘍は寛解と再燃を繰り返し、当科紹介初診となった。

現 症：

全身所見；身長 156cm、体重 34kg、リウマチのため両側足関節部に装具装着し、杖歩行にて ADL は自立していた。

口腔外所見；顔貌は左右対称で、オトガイ下部に瘻孔を認めた。右側下顎骨体部に圧痛を認めたが、下歯槽神経支配領域の知覚鈍麻は認めなかった (写真 2A)。

口腔内所見；下顎残存歯は「6」のみで、下顎前歯部顎堤に 3 か所の瘻孔形成を認めた (写真 2B)。

画像所見；パノラマ X 線写真では右側下顎骨体部から下顎正中にかけて歯槽頂側ならびに下縁側に不整な骨吸収像を認めた (写真 2C)。CT にて右側下顎骨体部から左側オト

写真 2 初診時写真および画像検査

A：顔貌；オトガイ下部に瘻孔形成を認める。

B：口腔内写真；下顎前歯部顎堤に 3 か所瘻孔形成を認める (矢印)。

C：パノラマ X 線写真；右側下顎骨体部から下顎正中にかけて歯槽頂側ならびに下縁側に不整な骨吸収像を認める (矢印)。

D：CT；右側下顎骨体部から左側オトガイ孔に硬化性変化と骨溶解像を認める。

E：MRI (T1 強調)；右側下顎骨体部から左側オトガイ孔にかけて、T1 低信号領域を認める (矢印)。

写真3 術前画像検査

- A: CT; 初診時同様に下顎骨舌側皮質骨下縁に及ぶ骨溶解像を認め (矢印), 腐骨分離像は認められない。
 B: 術前^{99m}Tc シンチグラフィー; 右側下顎角部から「4」部にかけて集積を認め, 右側下顎骨体部下縁側には骨壊死と考えられる cold な領域 (矢印) を認める。一方, 「6」抜歯窩相当部に限局した集積が認められる。

写真4 術中写真および術後パノラマX線写真

- A: 断端の骨髄には肉眼的に異常は認めず, 良好な出血を認める (矢印)。
 B: パノラマX線写真; 2か所骨切りした腓骨は下顎再建用プレートにて下顎骨と固定されている。

ガイ孔にかけて頬側, 舌側皮質骨の不整な骨吸収像を認め, 骨髓腔には硬化性変化と骨溶解像が混在していた (写真2D)。MRI ではT1強調像で右側下顎骨体部から左側オトガイ孔にかけて骨髓の低信号領域を認めた (写真2E)。また, 同領域は造影MRIでわずかに造影効果が認められた。

臨床診断名: 下顎骨骨髓炎。

処置および経過: 入院下に抗菌薬 (スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム 3.0g/日) の点滴投与を開始した。入院5日目より高気圧酸素療法 (以下 HBO) を開始し, 入院10日目には疼痛の消失を認め, 退院とした。以降は抗菌薬 (クラリスロマイシン, 400mg/日) 内服を継続しながら HBO (計20回: 入院下5回, 外来通院下15回) を実施した。退院2か月後, 口腔外の瘻孔は消失したが, 退院5か月後に両側下顎部の疼痛を認めた。その後,

急性症状の増悪期には抗菌薬 (セフトキシムアキシセル 750mg/日を数日投与後, クラリスロマイシン 400mg/日を数週間投与) にて保存的に対応したが, 2009年4月には左側下顎下縁に膿瘍形成を認めた。

画像所見上, 骨融解像と硬化像の混在は下顎下縁におよび, 前医での4回の腐骨除去術ならびに当科での HBO を併用した抗菌薬投与後も症状消失を認めなかったことから保存的治療による根治は困難と判断し, 下顎区域切除術ならびに腓骨による下顎再建術を予定した。

術前準備として, 動揺を認め, 手術時に感染源となる可能性のある「6」抜歯を行い, 2か月後には上皮化を確認した。

さらに術前 HBO (計20回) を施行し, 術直前にはオトガイ下部の瘻孔は消失し, 口腔内の瘻孔も上皮化しつつあった。CTでは初診時同様に下顎骨舌側皮質骨下縁に及ぶ骨溶解像を認めた (写真3A)。また, MRIでは明らかな変化を認めず, ^{99m}Tc 骨シンチグラフィーでは右側下顎角部から「4」部にかけて集積を認め, 右側下顎骨体部の下縁側には骨壊死と考えられる cold な領域を認めた。一方, これらの領域と離れて「6」抜歯窩相当部に集積を認めた (写真3B)。

2009年8月に下顎骨区域切除, 腓骨による下顎再建術を施行した。切除範囲は臨床経過を参考にし, CTでの硬化性変化, MRIでの骨髓の低信号領域, ^{99m}Tc シンチグラフィーでの所見を指標として, 右側下顎角から「6」遠心とした。手術は顎下部切開にて術野と口腔内を肉眼的に交通させることなく施行した。また, 両側下歯槽神経血管束を超音波メス (ソノペット®) にて剖出, 温存した。術中, 下顎骨切除断端骨髓からの出血は良好で, 肉眼的に明らかな異常は認めなかった (写真4A)。なお, 切除した下顎骨舌側皮質骨下縁には骨欠損と肉芽組織を認めた。

左側下肢より13cm採取した腓骨断端には異常所見は認めず, 術前より作成したレプリカを参考にし, 切除した下顎の形態に合わせて2か所骨切りし, 各ブロックと下顎骨は下顎再建用プレートにて固定した (写真4B)。抗菌薬は

写真5 プレート撤去後の3D-CT
腭骨切断部および腭骨一下顎骨接合部の骨癒合を認める。

写真6 右側下顎骨体部病理組織像
(HE 染色, Bar: 100 μ m)
骨内結合組織内は壊死組織から成り, 骨小腔内にも骨細胞の封入は認められず, 一部に細菌塊を認める。

術後24時間までセフトリアキソン (2 g/日) を点滴投与した。

手術より1か月後, 3-phase^{99m}Tc 骨シンチグラフィーにて移植骨の血流を確認した。口腔内外の瘻孔形成は認めず, 全粥を経口摂取可能なため, 術後1か月で退院した。術後6か月のCTでは移植骨と下顎骨との骨癒合を認め, 骨髓炎所見は認めなかった。また, 術後1年で下顎総義歯を装着し, 常食摂取可能となった。RA治療のためBP再開予定となったことから, 術後1年9か月後に義歯性潰瘍からの感染, BRONJ 発症等を危惧し, 再建プレート除去を行った。現在, 両側下唇に軽度知覚異常を認めるものの, 骨髓炎症状の再燃は認められず, 経過は良好である (写真5)。

病理組織学的所見: 右側下顎臼歯部から左側下顎臼歯部では下顎下縁付近まで緻密骨の大半に骨細胞の封入や破骨細胞は認められなかった。また, 歯槽部付近では骨細胞の封入がみられない腐骨と考えられる線維骨を認め, 周囲にはリンパ球, 形質細胞主体の著明な炎症性細胞浸潤を伴った結合組織が認められた。特に右側下顎骨体部の下縁側付近では一部に細菌塊を認め, 骨内の線維性結合組織も壊死組織となっていた (写真6)。一方, 両側下顎骨断端では緻密骨中の骨細胞の封入が認められ, 骨髓中に炎症性変化の所見は認められなかった。

考 察

自験例はBPを約5年間で内服しており, 前医で骨露出を認めていたが, 当科初診時では骨露出を認めなかったため, BP内服患者に発症した難治性下顎骨骨髓炎と診断した。BRONJの診断基準²⁾に準ずると自験例はStage“0”に相当するが, 前医での腐骨除去の経緯, 口腔内外瘻孔, CT上での広範囲な骨溶解像などのStageⅢに類似した臨床所

見を有していたため, 同Stageの治療方針を参考とした。

現在, BRONJのStageⅢにおいて保存的治療が奏功せず, 病変が広範囲な場合の治療は壊死骨を含めた辺縁切除や区域切除とされ, 区域切除時には金属プレートによる再建術が推奨されている^{2~4)}。骨再建が推奨されない理由として, StageⅢに至るBRONJの多くは悪性腫瘍を原疾患とするBP注射製剤使用患者であるため, 手術侵襲と全身状態を考慮すると手術がためらわれる症例が多いことが挙げられる。また, 移植骨への転移の可能性が否定できず, さらに残存下顎骨や移植骨の骨壊死の可能性なども指摘されている^{1,2)}。しかし, これらの危険性を考慮しても有益であると判断した場合, 血管柄付骨移植による骨再建にて良好な治癒経過を認めたBRONJ症例 [6文献, 24例 (悪性腫瘍; 22例, 骨粗鬆症; 2例)] が報告されている^{5~10)}。

自験例では4回の腐骨除去術やHBOを併用した長期的な抗菌薬投与を行っても治癒に至らず, 画像にて下顎骨下縁に及ぶ骨溶解像を認めたことから, 区域切除術の適応と診断した。さらに年齢, 生命予後からQOLの維持が長期に求められること, 病変が両側下顎骨体部に及び広範囲であり, プレート再建では露出や破折などの可能性があることより, 血管柄付骨移植による下顎再建を選択した。

区域切除範囲の設定では, これまでの放射性顎骨骨髓炎 (以下ORN) に関する治療経験を参考にした¹¹⁾。ORNでは, 造影MRIでの非造影領域を壊死と判断し, 造影効果が弱く, 単純MRIで低信号の領域は血流不良域と考えた上で, 最終的には術中所見から切除範囲を決定していた。一方, BPにて骨代謝活性が抑制された顎骨では血流が低下し, BRONJの発症機序に関与している可能性があるため¹²⁾, 自験例では血流不良部はすべて切除範囲に含めた。また, この範囲外にある「6」抜歯窩への^{99m}Tc集積につい

ては、抜歯窩治癒経過における集積と考えたが、自験例では切除域に含める方針とした。これは、炎症性変化の存在が局所のBP濃度上昇の原因となり、BRONJの発症機序となる説を考慮したためである¹³⁾。

これまでのBRONJの区域切除報告^{5~10)}では、顎骨断端に正常な骨組織を確認した症例のみ骨癒合が報告されている。通常、腓骨などの長幹骨は顎骨のように咬合力加重による骨改造を受けておらず、口腔内細菌などの感染巣が隣在しないため、BP蓄積は顎骨と比して軽度と考えられている^{5,7)}。したがって、区域切除時に炎症巣が完全に切除されていれば、BRONJの骨移植再建にて骨性癒合は可能と考えられる。最も重要な問題は術創の感染制御であるため、自験例においては術野への細菌汚染を極力回避する目的で、術前に「6」を抜歯し、術野と口腔内を肉眼的には交通させずに区域切除術を行った。

BRONJに対するHBOの有用性については未だ確立されていないが、近年これを支持する報告⁴⁾もある。自験例は骨髓炎が主体と考え、術前の炎症の改善による切除範囲の縮小および術後の創部治癒の促進を目的とし、術前にHBOを20回施行した。

また、近年MTXに伴う顎骨壊死の報告が散見されている¹⁴⁾。自験例はこれらの報告以前の初診であり、MTXは継続したが、MTXによる免疫能低下の影響も否定できないため、今後BP再開も検討されていることと併せて、長期的な経過観察が必要であると考えられた。

本邦では欧米よりも経口BPによるBRONJ発生率が高く²⁾、今後も自験例のようなBP使用症例が予想される。保存的治療が原則であるが、やむを得ず区域切除等の外科的治療を行う場合、患者の生命予後、病変の範囲に応じて血管柄付骨移植による再建は有用と思われた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の資料提供に御尽力頂きました医療法人社団・刀圭会協立病院・小西隆司先生、また義歯作成にあたり御尽力頂きました当院歯科口腔外科・北川栄二先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Marx RE : Reconstruction of defects caused by bis-phosphonate induced osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67: 107-119, 2009.
- 2) Yoneda T, Hagino H, et al : Bisphosphonate-related

osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. J Bone Miner Metab 28: 365-383, 2010.

- 3) 浦出雅裕, 田中徳昭, 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 30 症例に関する追跡調査 ~ 2 年後の現状について ~. 日口外誌 55: 553-561, 2009.
- 4) Urade M, Tanaka N, et al : Nationwide survey for Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg 69: e364-371, 2011.
- 5) Seth R, Futran ND, et al : Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Laryngoscope 120: 2165-2171, 2010.
- 6) Nocini PF, Saia G, et al : Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. Eur J Surg Oncol 35: 373-379, 2009.
- 7) Engroff SL and Kim DD : Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? J Oral Maxillofac Surg 65: 2374-2385, 2007.
- 8) Ferrari S, Bianchi B, et al : Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 66: 999-1003, 2008.
- 9) Mucke T, Haarmann S, et al : Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. J Craniofac Surg 37: 291-297, 2009.
- 10) Pautke C, Otto S, et al : Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw-manifestation in a microvascular iliac bone flap. Oral Oncol 47: 425-429, 2011.
- 11) 野谷健一, 山崎 裕, 他 : 放射線性骨壊死の治療と予後—とくに手術の適応と時期について—. 日口外誌 38: 1652-1658, 1992.
- 12) Allen MR and Burr DB : The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg 67: 61-70, 2009.
- 13) 池田 通, 山口 朗, 他 : ビスフォスフォネート関連顎骨壊死—病理学的観点からの考察. 日口外誌 56: 352-356, 2010.
- 14) 佐野大輔, 石橋謙一郎, 他 : 顎骨壊死を伴ったメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. 日口外誌 58: 655-659, 2012.