乳癌骨転移に対するビスフォスフォネート療法に関連して発症した 下顎骨壊死に対し顎下腺移動術を施行した1例

望月裕美・小村 健・金親あや乃
栢森 高*・山口 朗*

Rotation of the pedicled submandibular gland for the treatment of osteonecrosis of the mandible associated with bisphosphonate therapy for bone metastasis from breast cancer: report of a case

MOCHIZUKI Yumi · OMURA Ken · KANEOYA Ayano
KAYAMORI Kou * · YAMAGUCHI Akira *

Abstract: Nitrogen-containing bisphosphonates are frequently administered to patients who have breast cancer with bone metastases.

However, osteonecrosis or osteomyelitis of the jaws caused by bone exposure in the oral cavity has been recently reported as a complication of this therapy.

We report a case of osteonecrosis of the mandible associated with nitrogen-containing bisphosphonate therapy for multiple bone metastases from breast cancer.

A 69-year-old woman was given a diagnosis of breast cancer with metastatic disease affecting the lungs, brain, adrenal gland, and bone in 2003. She was referred to our clinic in October 2004 with a fistula that developed after extraction of the lower left second molar and paresthesia of the left side of the lower lip. Biopsy of the mandibular lesion was performed, and the histopathological diagnosis was osteonecrosis of the mandible. Although conservative therapy with antibiotics and antibacterial irrigation was administered, the lesion grew. We therefore performed sequestrectomy and rotation of the pedicled submandibular gland in December 2005.

The postoperative course was uneventful during a follow-up period of 11 months.

Because there is a risk of the further development of bone circulatory disturbances and osteonecrosis after surgical treatment, the treatment of choice for osteonecrosis or osteomyelitis of the jaws associated with bisphosphonate administration is conservative therapy with antibiotics and antibacterial irrigation of the lesion. When surgical treatment is required, oral surgeons should closely discuss bisphosphonate therapy with oncologists, including withdrawal and dose reductions.

Key words: nitrogen-containing bisphosphonate therapy (窒素含有ビスフォスフォネート製剤療法), metastatic breast cancer (進行乳癌), osteonecrosis of the mandible (下顎骨壊死), rotation of the pedicled submandibular gland (顎下腺移動術)

緒 言

骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤は、1975年以降、骨粗鬆症治療薬として多用されている。また近年、

特に窒素含有製剤は癌性骨疼痛や脊髄圧迫など癌の骨合併症に対して高い治療効果があることから、多用されつつある¹⁾。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野

(主任：小村 健教授)

* 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野
(主任：山口 朗教授)

Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral
Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate
School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof.

OMURA Ken)

* Molecular Pathology, Department of Oral Restitution,
Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo
Medical and Dental University (Chief: Prof. YAMAGUCHI
Akira)

受付日：2006年10月23日

採択日：2007年2月27日

写真1 初診時パノラマX線写真

「7」相当部を中心として、「4～7」部に、境界が比較的明瞭な、X線透過と不透過像が混在する病変を認め、「45」部の骨には硬化像を認める。

その一方で、2003年米国から、本剤の静脈内投与中の癌患者において拔牙や歯周外科処置後に顎骨壊死が発症したと報告されて以来²⁾、2004年12月までに約200例の顎骨壊死が報告された。そこで米国食品医薬品局は2005年5月に本剤投与患者での歯科口腔外科治療に関する警告を発した^{3,4)}。

今回われわれは、窒素含有ビスフォスフォネート製剤静脈内投与中の乳癌骨転移患者に発症した下顎骨壊死に対して、外科的治療を行い良好な経過をたどった1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：69歳、女性。

初診日：2004年10月26日。

主 訴：下顎骨病変の精査・加療。

既往歴：2003年9月肺、脳、副腎、および骨への多発性転移を伴う進行乳癌と診断された。同年9月脳転移に対し全脳照射30Gy (3 Gy × 10) を施行し、10月から化学療法として、パクリタキセル (80mg/m²/週) 投与を5コース、11月から2004年2月までパクリタキセル (80mg/m²/週) とトラスツズマブ (2 mg/kg/週) 投与を13コース施行した。同年3月よりホルモン療法としてアナストロゾールの内服を継続中である。脳下垂体転移による尿崩症に対しては、デスマプレッシンの経鼻噴霧にて治療中であり、多発性骨転移に対して2003年10月から窒素含有ビスフォスフォネート製剤であるパミドロネートジゾチウム90mgを月1回静脈内投与中である。また、2003年9月より甲状腺良性腫瘍の診断にて、甲状腺ホルモン剤を内服中である。

家族歴：兄、甲状腺癌。

現病歴：2004年3月某癌専門病院歯科にて、う蝕治療の一環として「7」の拔牙を受けた。以後同部の腫脹と排膿を繰り返し、かかりつけ歯科医院にて慢性下顎骨骨髓炎と

診断され、抗菌薬の投与を受けたが症状は改善せず、また乳癌の下顎骨転移も疑われたため、精査・加療を目的に当科を紹介された。

現 症：

全身所見：身長141cm、体重40.9kg、体格は中等度で、栄養状態は比較的良好であった。乳癌の骨盤および大腿骨転移のため、長距離の自力歩行は困難であった。

局所所見：左側オトガイ部から下顎角部にびまん性腫脹を認め、また下唇からオトガイ部の知覚異常を認めた。頸部には病的なリンパ節は認めなかった。開口量は上下中切歯間で2.0cmと開口障害を認めた。口腔内では「5～7」相当部の歯肉頬移行部に骨様硬の膨隆を触知し、「7」相当部歯肉に瘻孔を認め、同部から排膿を認めた。

画像所見：パノラマX線写真にて、「7」相当部を中心として、「4～7」部に、境界が比較的明瞭な、X線透過と不透過像が混在する病変を認めた。また「45」部の骨には硬化像を認めた (写真1)。

臨床検査所見：アルブミン3.5g/dl、ヘモグロビン11.0g/dlと、やや低値であった以外に、異常は認めなかった。

臨床診断：下顎骨骨髓炎あるいは乳癌下顎骨転移の疑い。

処置ならびに経過：既往歴から乳癌の下顎骨転移も疑われたため、2004年11月16日生検を施行した。「6」頬側遠心を中心に「8」近心まで歯肉骨膜弁を剥離すると、内部に腐骨様病変を認めた。その一部を標本とし、病理組織学的診断には腐骨と診断された。そこで、窒素含有ビスフォスフォネート製剤投与中の患者において、顎骨の外科的処置は病状を増悪させる危険性があること^{3,5)}、疼痛などの不快症状が少なかったこと、および生命予後の点から、かかりつけ歯科医院との連携のもと、セファクロル (CCL) 250mg/日の内服投与ならびに局所洗浄処置を継続し経過観察を行った。また、乳癌担当医と協議の上、2005年4月にて、パミドロネートジゾチウム投与は中止した。しかし、2005年9月パノラマX線写真にて病変の拡大傾向を認め、CT上も骨吸収を伴う頬舌側皮質骨の広範囲な菲薄化を認め、病変の拡大によっては下顎骨骨折の危険性が示唆された (写真2)。そこで乳癌担当医と、乳癌の病状および下顎骨手術について協議した上、12月5日全身麻酔下に口外法にて腐骨除去および腐骨除去部への顎下腺移動術を施行した。病変周囲の皮質骨表面は粗造で膨隆し、骨膜は炎症性に肥厚・癒着し、その剥離は困難であった。「4568」を拔牙した後、腐骨を鉗除し、さらに周囲の炎症性肉芽組織を搔爬した。術中、下歯槽神経血管束の露出は認めなかった。腐骨除去および炎症性骨病変を可及的に除去した結果、左側下顎大白歯部から下顎枝前縁部にかけては、頬側下縁に約1.0cm幅、舌側下縁に約0.5cm幅の菲薄化し硬化した皮質骨が桶状に残存するのみとなったため、骨欠損部に隣接

する左側顎下腺を、ワルトン管を温存しつつ顔面動静脈などの血管を確保の上、有茎状に遊離して、舌側から下顎骨欠損部に充填するように移動した（写真 3A, 3B, 図 1A, 1B）。抜歯部位の歯肉辺縁は整形し、顎下部にドレーンを留置した後、口腔内外ともに一次縫合により閉創した。

術後経過は良好で、術後 9 日目より経口摂取を開始し、顎下部のドレーンを抜去した。術後 10 日目からは普通食を摂取させた。術後 11 か月が経過した現在、下顎骨病変の

再発は認めず、また顔貌は左右対称となっている（写真 4）。なお MR シアログラフィーにて左側ワルトン管の開存は確認され、刺激時唾液流量は 10 分間で 11ml と移動した顎下腺に機能障害は認めなかった（写真 5A, 5B）。

摘出標本の病理組織学的所見：摘出した標本は層板構造を有する断片化した骨片で、その表面には骨芽細胞や破骨細胞は認めず、また骨小腔内にも骨細胞を認めない。またこれらの骨片間には多数の細菌塊と好中球を主体とする炎症性細胞浸潤を認める。以上の所見より、本病変は下顎骨壊死と診断された（写真 6A, 6B）。

写真 2 CT 写真

左側下顎小白歯部から大白歯部骨体部に、周囲を低濃度に囲まれ内部は塊状で不均一な濃度の病変を認め、頬舌側皮質骨の広範囲な欠損を認める。

写真 3 術中写真

A：腐骨除去後，B：顎下腺充填後

腐骨除去後、左側顎下腺を顔面動静脈などの血管を確保の上、有茎状に遊離して、舌側から下顎骨欠損部に移動した。

図 1 顎下腺の移動前後の模式図（冠状断）

A：移動前，B：移動後

顎下腺を回転し（図 1A 中の矢印）、骨欠損部に充填した。

A：顎下腺

a：上縦舌筋 b：茎突舌筋 c：舌骨舌筋 d：舌下腺 e：ワルトン管 f：舌神経

g：舌下神経伴走静脈 h：舌下神経 i：顎舌骨筋 j：広頸筋 k：頬筋 l：下歯槽神経血管束

考 察

ビスフォスフォネート関連顎骨壊死の発症機序に関しては未解明の点が多いが、以下のように考えられている^{6, 7)}。すなわち、ビスフォスフォネートにより破骨細胞が傷害を受けるため正常な骨代謝は障害され、骨内の微小血管が消失し、2次的に骨の血行障害が生じる^{5, 8, 9)}。この血行障害により易感染性となった骨が、抜歯などの外科的処置や義歯不適合などに伴う粘膜損傷により、口腔内細菌に暴露され、骨髓炎や壊死を発症する^{5, 10)}。なかでも、第1, 2世代ビスフォスフォネートは破骨細胞に代謝されることで作用発現する一方、窒素含有ビスフォスフォネートは骨に強固

に結合したまま、破骨細胞に代謝されずに細胞を傷害する上、その半減期が約10年と長いため¹⁰⁾、長期間高濃度で作用し、骨への為害性は特に強くなるとされている¹¹⁾。本剤は癌性骨疼痛や脊髄圧迫、高カルシウム血症など、癌の骨合併症に対し高い治療効果があるため、癌患者に多用されている¹⁾。しかしその一方で、本剤と抗癌剤やステロイド剤との併用療法中は骨が易感染性となり、顎骨の外科的処置により顎骨骨髓炎や壊死を発症する危険性がより高くなる^{4, 12, 13)}。その発症頻度に関して、Durieら¹⁴⁾は、悪性黒色腫904例では6.8%、乳癌299例では4.3%と報告し、このうちそれぞれ81%ならびに69%の患者が菌性感染症や抜歯後感染を随伴していたと述べている。

自験例でも、乳癌骨転移に対して本剤が投与されており、この間の「7」抜歯により下顎骨壊死が生じたものと考えられる。

一般的に腐骨を伴う顎骨骨髓炎に対する治療の第1選択としては、外科的に病変部を完全に除去することとされているが¹⁵⁾、ビスフォスフォネート療法に関連する顎骨骨髓炎や骨壊死に対しては、口腔内保清の徹底と抗菌療法による保存的治療を優先し、生検や緊急性を要する処置以外の観血的処置は避けるべきとされている⁵⁾。Bamiasら⁶⁾は、抗菌療法単独では、治癒までに最短

写真4 術後のパノラマX線写真
術後の骨欠損部周囲に新たな病変を認めない。

写真5 術後のMRI写真 (T2強調像)
A: 矢状断, B: 冠状断
左側下顎骨欠損部に、顎下腺体を認める。

写真6 病理組織像

A: 摘出した標本は層板構造を有する断片化した骨片であり、その骨表面には骨芽細胞や破骨細胞を認めず、また骨小腔内にも骨細胞は認めない (HE染色, ×100)。
B: 骨片間には多数の細菌塊と好中球を主体とする炎症性細胞浸潤を認める (HE染色, ×200)。

48 か月を要すると報告している。抗菌療法の治療効果が得られず症状が増悪する場合には、ビスフォスフォネート投与を中止または減量し、骨への血行回復を待ってから外科的治療を行うことが望ましいとされている⁷⁾。しかしその際の減量程度や血行回復に要する期間に関しては、一定の見解が得られていない¹⁶⁾。なお進行癌患者に発症した顎骨の骨髓炎や壊死の治療に際しては、ビスフォスフォネート投与の中止や減量のほか、生命予後や QOL を含めて検討するべきであり^{17, 18)}、腫瘍担当医と十分に協議する必要がある⁷⁾。

乳癌において、顎骨は好発転移部位の 1 つであるため¹⁹⁾、自験例では転移性病変も疑い、生検を施行した。生検により下顎骨壊死と診断した後は抗菌療法を優先したが、病変の拡大と病的骨折が懸念されたため、乳癌担当医と協議の上、窒素含有ビスフォスフォネート投与中止から 7 か月後に、外科的治療を施行した。

なお自験例では、腐骨除去部が大きな死腔となる恐れがあったため、同側の顎下腺を顔面動静脈などの血管を確保の上、有茎状に遊離して、これを欠損部に移動することにより、死腔の充填と菲薄化した残存下顎骨への良好な血行の維持をはかった。本法は解剖学的に欠損部と顎下腺とが位置が近接しているため低侵襲であり、唾液分泌機能など顎下腺機能の障害を与えず、下顎骨壊死部の良好な治癒を得ることができた点で、有意義であると考えられた。

ビスフォスフォネート療法に関連した顎骨骨髓炎・壊死のなかには難治性で外科的治療後に再発を認めるものも報告されており²⁰⁾、自験例においても、今後の慎重な経過観察を予定している。

結 語

69 歳の乳癌骨転移症例において、ビスフォスフォネート療法に関連して発症した下顎骨壊死の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

引 用 文 献

- 1) Michaelson, M.D. and Smith, M.R.: Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol* 23: 8219-8224 2005.
- 2) 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.
- 3) Salvatore, R., Gralow, J., et al.: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2: 7-14 2006.
- 4) Badros, A., Weikel, D., et al.: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients; clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 24: 945-952 2006.
- 5) Mignogna, M.D., Lo Russo, L., et al.: Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 20: 1475-1477 2006.
- 6) Bamias, A., Kastiris, E., et al.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates; incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23: 8580-8587 2005.
- 7) Migliorati, C.A., Schubert, M.M., et al.: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone; an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104: 83-93 2005.
- 8) Horner, A., Bord, S., et al.: Tie 2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone. *Bone* 28: 65-71 2001.
- 9) Tarassoff, P. and Csermak, K.: Avascular necrosis of the jaws; risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1238-1239 2003.
- 10) Takeyama, S. and Shinoda, H.: Pharmacological actions and pharmacokinetics of bisphosphonates. *Clin Calcium* 13: 115-121 2003.
- 11) Zarychanski, R., Elphee, E., et al.: Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 81: 73-75 2006.
- 12) Farrugia, M.C., Summerlin, D.J., et al.: Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 116: 115-120 2006.
- 13) Assael, L.A.: New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 125-126 2004.
- 14) Durie, B.G., Katz, M., et al.: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353: 99-102 2005.
- 15) Glahn, M.: The surgical treatment of chronic osteomyelitis of the mandible. *J Maxillofac Surg* 2: 2238-2241 1974.
- 16) Lenz, J.H., Steiner-Krammer, B., et al.: Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 33: 395-403 2005.
- 17) Hillner, B.E., Ingle, J.N., et al.: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 4042-4057 2003.
- 18) Ortega, C., Faggiuolo, R., et al.: Jaw complications in breast and prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Acta Oncol* 45: 216-217 2006.
- 19) Hirshberg, A., Leibovich, P., et al.: Metastatic tumors to the jawbones; analysis of 390 cases. *J Oral Pathol Med* 23: 337-341 1994.
- 20) Ruggiero, S.L., Mehrotra, B., et al.: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates; a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527-534 2004.