ビスフォスフォネートに関連したと考えられる下顎骨壊死の2例

田中 徳昭・岸本 裕充・高岡 一樹
橋谷 進・櫻井 一成・浦出 雅裕

Two cases of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible

TANAKA Noriaki · KISHIMOTO Hiromitsu · TAKAOKA Kazuki
HASHITANI Susumu · SAKURAI Kazunari · URADE Masahiro

Abstract: In recent years, bisphosphonates inhibiting bone resorption have been used to treat multiple myeloma, bone metastases from mammary and prostate carcinomas, and osteoporosis and have been proven to be useful. However, mainly in Europe and the USA, osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported as an adverse reaction of bisphosphonates, although it was not obvious during clinical trials. More recently, a few cases of ONJ have been reported in Japan, and surveys of bisphosphonate-associated ONJ in the oral and maxillofacial region have begun.

In this paper, we present two cases of bisphosphonate-associated ONJ. The first case was diagnosed in a 68-year-old woman. It was treated as poor healing of a postextraction wound, and 1 year later, we found out that the diagnosis was ONJ caused by bisphosphonates used to treat osteoporosis on reviewing her medical history. The second case was in a 64-year-old woman who received bisphosphonates for multiple myeloma. Although clinical symptoms now are stable in both cases, ONJ continues to progress radiographically. Therefore, the establishment of effective therapy for ONJ is needed. Our experience highlights the importance of carefully reviewing patients' past history and shows that dentists require knowledge on ONJ to correctly diagnose this condition.

Key words: bisphosphonates (ビスフォスフォネート), osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死), medical history taking (問診)

緒 言

ビスフォスフォネート (bisphosphonate, 以下BP) は1969年にFleischら¹⁾により骨吸収を阻害することが報告された。近年になり, その作用機序から骨転移性癌^{2, 3)}, 多発性骨髄腫⁴⁾, 骨粗鬆症⁵⁾, 大腿骨壊死⁵⁾などに対する有用性が示され, 現在では全世界で250-300万人が投与を受けていると言われている⁶⁾。しかしその反面, 欧米を中心に副作用と考えられる顎骨壊死症例が2400例以上報告され⁶⁾, 重大な問題となりつつある。国内では会議録も含め, わずかな報告しかなくない⁷⁾。

今回, われわれはBP製剤投与中の患者に発生した顎骨壊死の2例を経験し, その症状からBPとの関連が疑われたため若干の考察を加え, 症例の概要を報告する。

症 例

症例1

患 者: 68歳, 女性。

初 診: 平成16年11月。

主 訴: 右側下顎部の腫脹と疼痛。

既往歴: 平成11年3月より骨粗鬆症の診断下に3か月ごとにエチドロネイト (ダイドロネル[®]) 200mg/日および活性型ビタミンD (ワンアルファ[®]) 1 μ g/日を14日間, 平成13年10月から平成14年9月まではアレンドロネイト (ボナロン[®]) 5mg/日を連日投与, 平成14年10月からは平成18年2月までアレンドロネイト (フォサマック[®]) 5mg/日を連日投与されていた。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成15年6月に近歯科にて鈍痛のため⁷⁾ 抜歯を受けるが, 骨癒着のため近病院歯科口腔外科に紹介されて抜歯を行い, 症状は消失した。平成16年6月に再度鈍痛を認め, 同病院にて搔爬術を施行されたが, 同年10月にも疼痛が出現したため, 当科を紹介され受診となった。

兵庫医科大学歯科口腔外科学講座
(主任: 浦出雅裕教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo College of Medicine (Chief: Prof. URADE Masahiro)

受付日: 2006年9月19日

採択日: 2007年3月27日

写真1 パノラマX線写真 (症例1)

- A : 初診時. 7| 部の抜歯窩様の透過像と, その周囲の骨硬化像を認める.
 B : 初診後1年11か月. 7|6| 部には骨髄形成を認め, 近遠心的に病巣の拡大を認める.

現 症:

全身所見; 体格は中等度で栄養状態は良好であった.

口腔外所見; 顔貌はほぼ左右対称であり, 右側下顎骨体部に軽度の腫脹と圧痛を認めた. 所属リンパ節の腫脹は認めなかった.

口腔内所見; 7| 部歯肉には発赤, 圧痛, 排膿などの炎症所見は認めなかったが, 歯槽頂部に径 10mm 程度の陥凹を認めた. 同部より探針を挿入すると骨面を触知し接触痛を認めた.

画像所見; パノラマX線写真では 7| 部の抜歯窩様透過像と, その周囲の骨硬化像を認めた. また両側下顎臼歯部の根尖周囲にも骨硬化像を認めた (写真1A).

血液検査所見; 特に異常は認めなかった.

臨床診断; 抜歯後治癒不全, 下顎骨骨炎.

処置および経過; 初診時の問診では骨粗鬆症の既往について聴取されておらず, 下顎骨骨炎としての治療を開始した. 局所洗浄および抗菌薬軟膏の局所投与, 抗菌薬の経口

写真2 掻爬標本の病理組織像 (症例1)

壊死骨の細片と炎症細胞浸潤を伴う線維性組織を認める (HE 染色, ×100).

投与を 21 日間行ったが疼痛は改善せず, 陥凹部の閉鎖も認められなかったため, 初診 3 か月後に 7| 部の掻爬術および縫合術を施行した. 7| 抜歯窩には肉芽組織を認め, 周囲には硬化性骨変化を認めた. 掻爬組織には, 壊死骨の細片と炎症細胞浸潤を伴う線維性組織を認め骨髄炎の組織像を呈していた (写真2). 以後, 抗菌薬による消炎を行うものの治癒不全の改善はみられなかった. さらに, 疼痛などの症状はみられないものの新たに 6| 頬側歯肉に瘻孔を認めるようになったため, 初診 6 か月後に 6| 根尖性歯周炎の診断下に 6| の抜歯術を行ったが 7|6| 部治癒不全の改善は認められなかった. 初診 9 か月後に 7|6| 部再掻爬術および歯肉弁による閉鎖術を施行した. しかし, 同部の骨露出は持続し, 1 年 2 か月を経過しても全く治癒傾向を認めなかったため, 他疾患の影響がないか再度問診を行ったところ, 骨粗鬆症により整形外科で複数の BP 剤の投与を受けていることが判明した. 整形外科医師と協議の上, 平成 18 年 2 月より BP 剤の投与を中止した (総投与量 7,930mg). 難治性の骨髄炎様の病態を示すこと, 病理組織学的所見や画像所見などから骨髄炎ではなく BP に関連した顎骨壊死と判断し, 局所洗浄および抗菌薬の投与を 28 日間行った. 初診後 1 年 11 か月を経過し, 現在, 肉眼的には骨露出部の拡大はみられず, 圧痛・排膿などの症状も消失しているが, パノラマX線写真では 7|6| 部病巣の拡大を認めている (写真1B).

症例2

患 者: 64 歳, 女性.

初診日: 平成 18 年 4 月.

主 訴: 抜歯窩治癒不全.

写真3 口腔内写真(症例2)

- A: 初診時. 6] 部歯肉に径 10mm 程度の陥凹を認め, 内部には壊死に陥った骨組織を認める.
 B: 初診後 3 週間. 1]1] の脱落を認め, 3 2 1] 部に骨露出を認める.

既往歴: 平成 12 年に他院にて多発性骨髄腫 (IgG κ 型) と診断され COP-MP 化学療法を 2 クール施行, さらに平成 16 年 3 月にも VCAP 化学療法を 2 クール施行された. 同年 7 月には頭蓋病変が出現したため, 下顎骨を照射野に含まない範囲で頭蓋骨に対し放射線治療 (50Gy) が施行された. 同年 9 月よりサリドマイド療法 (100mg/日) とデカドロン[®] の投与 (2mg/日), 12 月よりパミドロネート (アレディア[®]) 45mg/月の経静脈投与が開始となった. 上記治療により骨髄腫自体のコントロールは良好であった. その他高血圧症にて投薬加療中であった.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成 17 年 11 月末より右側下顎の腫脹と疼痛を自覚し, 同年 12 月 2 日に近病院歯科を受診した. 6] 歯根破折および腐骨形成を認めたため, 消炎治療の後, 同月 16 日に 6] 抜歯術および腐骨除去術を施行されたが, 抜歯窩治癒不全のため CT による精査を行った. その結果, 6+1

写真4 パノラマ X 線写真(症例2)

- A: 初診時. 6] 部に抜歯窩様透過像を認め, 5+1] にかけて虫食い状の透過像を認める.
 B: 初診後 6 か月. 下顎骨下縁方向への病巣の拡大と左側への病巣の拡大を認める. 2+1] は自然脱落のため喪失している.

に及ぶ高信号と低信号の混在する病変を認め, 下顎骨骨髄炎の疑いにて当科に紹介受診となった.

現 症:

全身所見: 体格は中等度で栄養状態は良好であった.

口腔外所見: 顔貌は対称であり, 腫脹や皮膚の発赤は認められなかった. 顎下リンパ節は軽度に腫脹していたが圧痛は認めなかった. 右側下唇およびオトガイ部皮膚に知覚麻痺を認めた.

口腔内所見: 6] 部歯肉に径 10mm, 深さ 7mm の陥凹が存在し, 底面には腐骨様の骨面を触知したが排膿は認めなかった. 歯の動揺はなく, 他部位に骨露出は認めなかった (写真 3A).

画像所見: パノラマ X 線写真では 6] 部に抜歯窩様透過像, 5+1] 部にかけて虫食い状の透過像を認めた (写真 4A). 近病院歯科で撮影された CT 所見では 6+1] に及ぶ高信号と低信号の混在する病変が存在し, 骨梁の消失, 骨髄の形成を認めた (写真 5).

血液検査所見: 軽度の白血球減少, 中等度の貧血と, CRP の上昇, 血清アルブミンの軽度低下を認めたが, 高 Ca 血症は認めなかった.

臨床診断: BP による顎骨壊死の疑い.

処置および経過: 多発性骨髄腫の既往歴から血液内科主

写真5 CT像 (症例2)

持参CT. $\overline{6+1}$ にかけて骨梁の消失, 骨橋の形成を認める。

写真6 生検標本の病理組織像 (症例2)

腫瘍細胞は認めず, 変性壊死した骨組織と糸状菌のコロニーを認める (HE 染色, $\times 100$)。

治医にBP製剤投薬の有無について問い合わせたところ, 前述のようなパミドロネートの投与が確認された。多発性骨髄腫の顎骨病変の可能性も否定できないため, 生検を行ったが腫瘍細胞は認められず, 変性壊死した骨組織と糸状菌のコロニーを認めた (写真6)。骨髓炎様の画像所見とパミドロネートの投与が行われていたこと, さらに *Actinomyces* と考えられる細菌感染所見を認めたことからBPに関連する顎骨壊死と診断し, 局所洗浄と露出骨の除去および必要に応じた抗菌薬の投与を行った。また, 血液内科主治医と治療方針について協議を行い, パミドロネートは平成18年4月 (総量720mg) で中止し, 増悪因子であるデカドロンも漸減することとなった。初診より3週目で $\overline{1+1}$ が自然脱落し, 同部および $\overline{3}$ 頰側に骨露出が出現した (写真3B)。さらに6週目に $\overline{2}$ が自然脱落し, 下顎前歯部の骨露出は拡大傾向にあったため, 同部の露出骨の除去を行った。以後, 症状は小康状態を保っており, 現在, 初診後6か月を経て新たな歯の自然脱落や骨露出部の拡大は認めていない。また, 露出骨の除去部位ではその大半が歯肉で被覆されたが, 完全な骨露出部の消失には至っておらず, パノラマX線写真では病巣の拡大を認めている (写真4B)。また, 血液検査ではCRPの陰性化を認めるものの白血球数の軽度減少に変化は認めていない。

考 察

BPに関連すると考えられる顎骨壊死は2003年のMarx⁸⁾

の報告が最初と考えられるが, 以後, Ruggieroら⁹⁾ などにより同様の病態を示す症例が多数報告され, なかには悪性腫瘍との関連のない骨粗鬆症症例も含まれていた。その多くは女性 (71%) であり, 臨床症状は骨痛, 抜歯窩治癒不全, 骨露出であった。現在では発売元の製薬会社に世界中より2400例を越える顎骨壊死の報告が集積されている⁶⁾。

BPの骨吸収阻害作用については, ①破骨細胞のアポトーシス誘導¹⁰⁾, ②破骨細胞への分化阻害¹¹⁾, ③破骨細胞の酵素活性の抑制¹¹⁾, ④ハイドロキシアパタイトへのBP沈着による骨微細構造の変化¹²⁾, ⑤抗血管新生作用¹³⁾ などが報告されていたが, 現在では破骨細胞のアポトーシスの誘導は行われず, 破骨細胞の酵素活性や機能を阻害することが明らかになってきている¹⁴⁾。

BPに関連した顎骨壊死は, Wooら¹⁵⁾ によると下顎骨単独発生が65%, 上顎骨単独発生が26%, 上下顎骨併発の発生が9%と報告されている。また, 全体の約60%が抜歯などの歯科処置に続発して生じるが, 約40%は義歯による褥創などの外傷や感染などにより生じるとされている⁶⁾。また他に全体の約20%は自然発生するという報告も認められ, 上顎骨よりも下顎骨に顎骨壊死が多く発生する理由としては, この自然発生例のほとんどが下顎骨であることによるものと考えられている⁸⁾。

BP製剤のうち窒素含有のBP製剤であるパミドロネートおよびゾレドロネートは窒素を含有しない他のBP製剤と比較して代謝されにくく¹⁶⁾, そのため骨に沈着し顎骨壊死を引き起こしやすいとされており, ゾレドロネート投与患者の10%, パミドロネート投与患者の4%と高頻度で顎骨壊死が発生したとの報告もある¹⁷⁾。また, その多くが

静注製剤によるものであり経口薬での発症頻度は低い⁶⁾、症例1は長期間のBP製剤服用に起因すると推察される。ただし、初診時のX線所見でみられた両側下顎臼歯部の骨硬化像は、BP製剤服用以前から存在していたことが確認できている。

BPによる顎骨壊死の統一された診断基準はまだ確立されていないが、臨床診断として「顎骨への転移性病変または放射性骨壊死と診断できず、6週間にわたる適切な歯科的評価および治療によっても全く治癒が見られない骨露出」と暫定的に定義されている(Novartis国際諮問委員会, 2006年5月)。また、病変部の細菌検査によりしばしば*Actinomyces*が検出されることも特記される¹⁸⁾。

治療方法については確立されたものではなく、積極的な外科処置は病状を悪化させることが多く、骨髓炎では有効とされている高圧酸素療法も無効である⁹⁾。症例1もBPによる顎骨壊死の診断に至るまでの積極的な外科処置で症状は悪化傾向にあったが、保存的治療に変更してからは小康状態となっている。症例2についても治療開始直後に症状は悪化したが、保存的治療により小康状態を保っている。現時点で推奨されている予防と治療のガイドラインでは①BP治療開始前には感染源を減らすために抜歯や歯周治療などの歯科治療は行い、歯科インプラント、完全埋伏歯抜歯などの侵襲の大きい治療は避けること、口腔衛生状態を良好に保つこと、②治療中は抜歯や歯周外科などは可能であれば避け、口腔ケアと定期的な口腔内診査を行うこと、③顎骨壊死が生じた場合、露出している壊死骨の除去、クロルヘキシジンでの含嗽および抗菌薬の投与を行うこととされている¹⁸⁾。

BP製剤は種々の疾患で投与されているが、特に悪性疾患においてその恩恵が高い薬剤と考えられることから今後さらにBPに関連した顎骨壊死患者の増加が予想される。現在のところBP製剤の添付文書に顎骨壊死の副作用の記載がないため、患者のみならず投与を行っている医療者でさえ顎骨壊死に対する認識が低いことが考えられる。したがって、われわれ口腔外科医および歯科医は本疾患に対する見識を十分に備えておくとともに、原疾患の主治医と密な連携をもった治療が望まれる。

引用文献

- 1) Fleisch, H., Russell, R.G., et al.: Prevention by a diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats. *Nature* 223: 211-212 1969.
- 2) Canwell, B. and Harris, A.L.: Single high dose aminohydroxypropylidene diphosphonate infusions to treat cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 18: 165-166 1986.
- 3) Body, J.J., Borkowski, A., et al.: Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene disphosphonate. *J Clin Oncol* 4: 1177-1183 1986.
- 4) Sawyer, N., Newstead, C., et al.: One-shot high-dose pamidronate disodium (APD): effective, simple treatment for hypercalcemia in haematological malignancy. *Clin Lab Haematol* 11: 179-184 1989.
- 5) Aspenberg, P.: Pharmacological treatment of osteonecrosis. *Acta Orthop* 77: 175-176 2006.
- 6) Kuehn, B.M.: Report of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 295: 2833-2836 2006.
- 7) 高橋喜久雄, 川畑彰子, 他: ビスホスホネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の1例. *日口外誌* 52: 416-419 2006.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Fisher, J.E., Rogers, M.J., et al.: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, 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.
- 12) Assael, L.A.: A time for perspective on bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 877-879 2006.
- 13) Wood, J., Bonjean, K., et al.: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1055-1061 2002.
- 14) 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.
- 15) Woo, S.B., Hellsyeyn, J.W., et al.: Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144: 753-761 2006.
- 16) Frith, J.C., Monkkonen, J., et al.: Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'- (beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 12: 1358-1367 1997.
- 17) Brian, D., Katz, M., et al.: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353: 99-102 2005.
- 18) Ruggiero, S., Gralow, J., et al.: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Practice* 2: 7-15 2006.