ビスフォスフォネートが原因と考えられる下顎骨壊死の一例 発症機序と予防に関する考察

山口 晃史・高田 陽子・大泉 丈史
栗原 淳・小枝 聡子・川村 仁

A case of mandibular osteonecrosis possibly associated with a bisphosphonate: consideration of underlying mechanisms and prevention

YAMAGUCHI Kouji · TAKATA Yoko · OIZUMI Takefumi
KURIHARA Jun · KOEDA Satoko · KAWAMURA Hiroshi

Abstract: There are two types of anti-bone resorptive bisphosphonates, nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and non-nitrogen containing bisphosphonates (non-NBPs). Since NBPs have much stronger activities than non-NBPs, the former are widely used to treat increased bone resorption (including bone metastasis). In addition to the known inflammatory side effects of NBPs, recent clinical application has been associated with an unexpected side effects, necrosis, and subsequent exposure of jaw bones. We report mandibular osteonecrosis in a 63-year-old woman who had breast cancer with bone metastasis. She was referred to our clinic because of oral pain. The mandible (partly exposed because of necrosis) was surrounded by inflamed soft tissue. She had been taking pamidronate (an NBP) once a month (45 mg) for 35 months. In Europe and the United States, several thousand cases of NBP-related osteonecrosis have been reported during the past 3 years. On clinical examination, we diagnosed NBP-related osteonecrosis. This case emphasizes the importance of close communication between oncologists and dentists before and during treatment with NBP. On the basis of the current results of our basic studies of BPs, we discuss possible mechanisms underlying jaw necrosis and means of prevention.

Key words: bisphosphonate (ビスフォスフォネート), osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死), anti-bone resorptive (骨吸収抑制薬)

緒 言

ビスフォスフォネート（以下、BPs）は強力な骨吸収抑制薬であり、骨転移性腫瘍や骨粗鬆症など骨吸収を伴う疾患の治療に世界中で広く用いられている。しかし、最近欧米では顎骨壊死とそれによる顎骨の露出という予期せぬ副作用が続発している^{1~8)}。本邦でもBPsによる副作用報告が散見されるようになった^{6~8)}。BPsには2種類のタイプがあるが、顎骨壊死をもたらすBPsは、窒素を含有するBPS（以下、NBPs）に限られており、窒素をもたない

BPs（以下、non-NBPs）に顎骨壊死の報告はない。今回我々は、NBPsのひとつであるパミドロネートによる治療を受けた乳癌患者に、その副作用として下顎骨壊死が生じたと考えられる症例を経験したので、その概要に文献的および我々の基礎研究に基づいた考察を加えて報告する。

症 例

患 者：63歳、女性。

初 診：平成18年4月21日。

主 訴：右側下顎大臼歯部抜歯窩治癒不全。

既往歴：昭和59年左側乳癌にて近病院外科にて乳房切除術施行。平成13年3月多発性骨転移を認め化学療法を開始。平成15年6月24日左上腕骨の骨折により近病院外科再入院となる。保存的処置をしながら化学療法を継続するとともにNBPsのひとつであるパミドロン酸二ナトリウム（パミドロネート、以下アレディア®）の投与を同年6

東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座顎顔面外科学分野

（主任：川村 仁教授）

Division of Maxillofacial Surgery, Department of Oral Medicine and Surgery, Tohoku University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof. KAWAMURA Hiroshi)

受付日：2007年4月12日

採択日：2008年8月26日

月より開始した。投与方法は単回点滴静脈投与で 45mg を月 1 回投与した。同年 11 月 18 日 CT にて肝転移が確認、化学療法が追加された。また月 1 回のアレディア®投与は継続された。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 18 年 1 月 30 日右側下顎第一大臼歯を歯周炎のため近医歯科で抜歯された。抜歯後自発痛が続き、近病院外科にて消炎処置が行われた。しかし、自発痛は繰り

写真1 初診時顎下部写真

返し、近病院外科より当科紹介となった。

現 症：

全身所見；体格は中程度、栄養状態は悪く performance status は 1～2 であった。

口腔外所見；右側顎下部に発赤、腫脹が認められた（写真1）。自発痛、圧痛はなく、右側下唇の知覚麻痺がみられた。開口障害はみられなかった。

口腔内所見；右側下顎第一大臼歯部に歯槽部粘膜の欠損がみられ、腐骨と思われる露出した骨の周囲粘膜は易出血性であった。露出骨周囲より膿汁の流出は明らかではなかった（写真2A）。なお、歯槽骨の露出は当科受診時に発見された。

臨床検査所見；HBs 抗原（+）、CRP 2.43mg/dl と高値を示した以外は問題はなかった。

X 線所見；パノラマ X 線写真では、右側下顎第一大臼歯部に抜歯窩様透過像とその周囲に虫食い様透過像がみられた（写真2B）。

臨床診断：抜歯後感染による下顎骨骨髓炎の疑い。

処置および経過；抜歯後による感染と診断し、初診時から露出した腐骨部位を生食にて洗浄しながら、含嗽剤（塩化ベンゼトニウム製剤、ネオステリングリーン®）による洗口を指導した。平成 18 年 6 月 1 日、同部からの排膿を認

写真2 初診時口腔内写真

A：第一大臼歯部相当部の抜歯窩に歯槽骨壊死部の露出がみられる。

B：パノラマ X 線では腐骨の分離がみられる。

写真3 初診時より約3か月後の状態

A：腐骨露出部はさらに拡大し前歯部は浮遊状態である。

B：パノラマ X 線では腐骨の範囲がさらに拡大した。

図1 ビスフォスフォネート (BPs) の構造と骨吸収抑制作用

BPs はピロリン酸の P-O-P を P-C-P に変換したもので多くの誘導体が合成されている。BPs の R1 または R2 に N をもつ誘導体 (NBPs) は極めて強い骨吸収抑制作用をもち、N のない誘導体 (non-NBPs) の作用は弱い。

め、経口用セフェム系抗菌薬 (セフジトレンピボキシル、メイアクト MS 錠[®]) の投与を 1 日 300mg、5 日間行った。抗菌薬により排膿は 6 月 8 日治まったが、腐骨の露出域は拡大傾向を示した。接触痛は増大し残存した前歯部の動揺も悪化傾向を示した。露出し続ける腐骨の状態を確認するため、生検を考慮し患者に説明したが受け入れられなかった。投与されている薬をすべて検索したところ、アレディア[®]の使用が確認された。過去に放射線治療歴もなく、長期間の骨露出と骨壊死があるため、アレディア[®]の服用に合併する副作用である骨壊死を疑った。アレディア[®]の服用は、平成 18 年 7 月分より中止となり、non-NBPs への変更が検討された。8 月 4 日さらに腐骨部位の露出は拡大し右側下顎犬歯から右側下顎中切歯までの歯の動揺が大きくなった。初診時のパノラマ X 線写真および口腔内写真と比べても、前方は下顎正中部付近まで、後方は右側下顎第二大臼歯部まで病巣は拡大し、右側下顎犬歯歯根は一部露出していた (写真 3A, B)。この時点で患者の全身状態は悪く、度々肺炎を発症し入退院を繰り返した。また、肝転移も進行し、肝機能も悪化した。このため non-NBPs への変更は行われず、洗浄等の保存的療法で経過観察した。8 月 10 日食思不振にて近病院外科に再入院、8 月 13 日永眠となった。直接の死因は乳癌肝転移増大による肝不全であった。

考 察

BPs は強力な骨吸収抑制薬であり、骨転移性腫瘍や骨粗

鬆症など骨吸収を伴う種々の疾患に世界中で広く用いられている。BPs には NBPs と non-NBPs の二種類ある (図 1)。non-NBPs は NBPs に比べ、骨吸収抑制作用が弱い^{9, 10)}。このため、治療に用いられる BPs は NBPs が多い。米国 MD Anderson Cancer Center の調査で顎骨壊死発生頻度は、BPs 投与患者で 0.73 %、BPs 投与乳癌患者では 1.2 % で、全体で部位別では上顎 30 %、下顎 70 % である⁶⁾。顎骨壊死が報告されている BPs は、ゾルドロネート、パミドロネート、アレンドロネート、リセドロネートなどすべて NBPs であり骨吸収抑制作用が最強のゾルドロネートによる報告が最も多い^{5, 6)}。一方 non-NBPs のクロドロネートやエチドロネートでは発症の報告はない。BPs は骨のハイドロキシアパタイトに強く結合し、反復投与により蓄積する⁹⁾。骨に取り込まれた BPs は骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれる。non-NBPs は破骨細胞内で cytotoxic な ATP 関連物質に変化して破骨細胞の機能を抑制すると考えられている¹²⁾。一方、NBPs は破骨細胞に取り込まれたのち、コレステロール合成経路の farnesyl pyrophosphate synthase (以下 FPP 合成酵素) を阻害し、FPP 合成の減少をもたらす (図 2)¹²⁾。FPP 合成の減少は機能タンパクのファルネシル化やゲラニルゲラニル化を低下させ、シグナル伝達経路の抑制をもたらす、破骨細胞の機能を抑制する¹²⁾。

NBPs は破骨細胞以外の細胞にも直接取り込まれ、FPP 合成酵素を阻害する。NBPs が FPP 合成酵素を阻害することにより isopentenyl pyrophosphate (以下 IPP) が蓄積す

図2 コレステロール合成経路とNBPの炎症・壊死作用
破骨細胞を含む種々の細胞において、NBPはFPP-synthaseを阻害する。結果としてIPPが蓄積し、このIPPが炎症、壊死の原因の一つになる。また、FPPの減少はファルネシル化やゲラニルゲラニル化の抑制による細胞の機能低下をもたらす。またコレステロール産生の低下は、壊死反応を促進する。

る。このIPPを介して $V\gamma 2V\delta 2$ T細胞や他の細胞を刺激し発熱などの炎症反応を誘導するといわれている¹³⁾。NBPは発熱以外にも急性期たんぱく質の増加、ヒスタミン合成酵素の誘導、ぶどう膜炎、消化管障害など多彩な炎症反応をもたらす^{11, 14~17)}。NBPは点滴静脈内投与または経口投与で、全身の骨に蓄積する。しかし、骨壊死の報告はいずれも顎骨である¹⁸⁾。顎骨に骨壊死の発生する機序に関連して、著者および共同研究者の遠藤らのグループは以下の知見をもっている。上記のように、NBPはマウスを用いた動物実験でさまざまな炎症反応を誘導する^{19~21)}。

Lipopolysaccharide (以下LPS)は、グラム陰性菌の細胞壁表層にある脂質と多糖の複合体で、強い炎症作用をもつことが知られているが、興味深いことに、NBPとLPSは相互に炎症作用を増強し合う^{22, 23)}。これらの研究からNBPによる顎骨壊死には口腔内の細菌が関与する可能性が想定される。骨が直接細菌と接する頻度の最も高い部位は顎骨である。歯周病患者の抜歯は骨への感染をもたらす危険性が高い。壊死の多くの症例をみても、抜歯後治癒不全より顎骨壊死に進展する例が多い。顎骨に蓄積したNBPは抜歯、感染、顆粒球などによる骨破壊により遊離される。遊離したNBPと細菌由来のLPSは相乗的に作用して、炎症を増強しさらに顎骨破壊が起こる。この悪循環が顎骨壊死をもたらす。この我々の仮説を図3に示した。

現在、NBPによる顎骨壊死は極めて治療が困難であり有効な治療法はない。対症療法として局所洗浄や抗菌薬の投与、腐骨など壊死組織の除去などが行われている^{1, 3, 7)}。癌末期の患者の多くは強力な鎮痛剤を使用していることが多く、顎骨骨髓炎による疼痛の症状も緩和されるため、顎骨骨髓炎がかなり悪化するまで患者による症状の訴えが遅れることが予想される。BPは、骨に非可逆的に蓄積する

図3 顎骨壊死発症機序に関する著者の仮説

顎骨に蓄積したNBPは感染、抜歯、顆粒球などによる骨破壊により遊離される。遊離されたNBPと細菌由来のLPSは、相乗的に作用して、炎症・アポトーシス・ネクロシス反応を誘導・増強する。この反応の悪循環が顎骨の壊死・露出をもたらす。この仮説は著者および共同研究者の遠藤らのグループによる研究成果^{19~23)}にもとづく。

ため現状のまま投与が進めば、今後は骨粗鬆症の患者における顎骨壊死のさらなる増加が懸念される。欧米での顎骨壊死の高い発症率の理由は、NBP薬剤の認可が本邦に2~3年先行していることによるとと思われる。一方、non-NBPのクロドロネートやエチドロネートに壊死作用の報告はない。これらのnon-NBPは、興味深いことに、動物実験でNBPの炎症や壊死作用を強く抑制することが報告されている^{24, 25)}。クロドロネートはとくにこの作用が強い。したがって、これらのnon-NBPは、症例によってはNBPの代用薬となり得る可能性がある。しかし残念ながらクロドロネートは本邦では認可されておらず、エチドロネートのみが認可されている。今後NBPとnon-NBPの併用や、non-NBPへの変更なども顎骨壊死を予防する可能性の一つと思われる。

口腔外科医は骨粗鬆症や骨転移性癌の患者に顎骨壊死が生じた場合、NBPによる顎骨壊死かどうかを診断する必要がある。診断基準については2006年9月にAmerican Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)から示された。①現在あるいは過去にBPでの治療経験があり、②8週間以上持続する骨露出あるいは骨壊死があり、③顎骨への放射線治療歴がないことである²⁶⁾。上記の診断基準に合致したなら、対症療法のみだけでなく、主治医との連携が必要であり、主治医に対してNBPの投与中止またはnon-NBPへの変更の可能性についての相談等が求められる。一方、今後NBPが投与される予定のある患者に対しては、その投与方法(投与量や投与期間など)を十分に吟味し、口腔ケアを十分に行い、感染の防止に努める

ことが重要である。本症例でも上記診断基準を根拠として NBPs による顎骨壊死と診断し、癌主治医と連携を行った。

謝辞

BP の薬理作用に関する考察に協力を頂きました東北大学大学院歯学研究科 遠藤康男助教授、患者の主治医の東北公済病院宮城野分院外科 井口淳子先生に深甚なる感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1118 2003.
- 2) Migliorati, C.A.: Bisphosphonates and oral Cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 21: 4253-4254 2003.
- 3) Ruggiero, S.L., Mebrotra, 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.
- 4) Hellstein, J.W. and Marek, C.L.: Bisphosphonate osteonecrosis (Bis-phossy Jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63: 682-689 2005.
- 5) Woo, S.B., Hellstein, J.W., et al.: Systematic review: bisphosphonate and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144: 753-761 2006.
- 6) ゾメタ適正使用のお願い「顎の病変（骨壊死）に関するご注意」Novartis home Page (July 25, 2006) <http://www.novartis.co.jp/product/zom/te/te.arezom0607.html>.
- 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) ゾメタ: 癌患者における顎骨壊死の予防, 診断, 治療に関する提言 (更新). Novartis home page (May, 2006) <http://www.novartis.co.jp/product/zom/te/te.arezom0607.a.html>.
- 9) Geddes, A.D., D'Souza, S.M., et al.: Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. In: Heershe, N.M, Kanis, J.K (Eds); *Bone and Mineral Research*, Vol. 8. Elsevier Science BV, Amsterdam, 1994, pp265-306.
- 10) 大泉丈史, 船山ひろみ, 他: 窒素を持つ骨吸収抑制薬 bisphosphonate (NBPs) の炎症・壊死作用 (抄). *Oral Biosciences*; 48 (suppl): 105 2006.
- 11) Deng, X., Yu, Z., et al.: Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, $\text{TNF}\alpha$, macrophages, and T-cells. *Int Immunopharmacol* 7: 152-161 2007.
- 12) Rogers, M.J., Gordon, S., et al.: Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates (Review). *Cancer* 88: 2961-2978 2000.
- 13) Hewitt, R.E., Lissina, A., et al.: The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 139: 101-111 2005.
- 14) Adami, S., Bhalla, A.K., et al.: The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 41: 326-331 1987.
- 15) Siris, E. S.: Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 341: 436-437 1993.
- 16) Macarol, V. and Fraunfelder, F.T.: Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 118: 220-224 1994.
- 17) Sauty, A., Pecherstorfer, M., et al.: Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone* 18: 133-139 1996.
- 18) 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.
- 19) Endo, Y., Nakamura, M., et al.: Aminobisphosphonates, potent inhibitors of bone resorption, induce a prolonged stimulation of histamine synthesis and increase macrophages, granulocytes and osteoclasts in vivo. *Calcif Tissue Int* 52: 248-254 1993.
- 20) Nakamura, M., Ando, T., et al.: Contrast between effects of aminobisphosphonates and non-aminobisphosphonates on collagen-induced arthritis in mice. *Br J Pharmacol* 119: 205-212 1996.
- 21) Sugawara, S., Shibazaki, M., et al.: Contrasting effects of an aminobisphosphonate, a potent inhibitor of bone resorption, on lipopolysaccharide-induced production of interleukin-1 and tumour necrosis factor α in mice. *Br J Pharmacol* 125: 735-740 1998.
- 22) Yamaguchi, K., Motegi, K., et al.: Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice. *Br J Pharmacol* 130: 1646-1654 2000.
- 23) Deng, X., Yu, Z., et al.: Mutual augmentation of the induction of the histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, between alendronate and immunostimulants (IL-1, TNF, and LPS), and its prevention by clodronate. *Toxicol Appl Pharmacol* 213: 64-73 2006.
- 24) Endo, Y., Shibazaki, M., et al.: Inhibition of inflammatory actions of aminobisphosphonates by dichloromethylene bisphosphonate, a non-aminobisphosphonate. *Br J Pharmacol* 126: 903-910 1999.
- 25) Funayama, H., Ohsako, M., et al.: Inhibition of inflammatory and bone-resorption-inhibitory effects of alendronate by etidronate. *Calcif Tissue Int* 76: 448-457 2005.
- 26) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 369-375 2007.