多発性骨髄腫に対するビスフォスフォネート投与に関連したと考えられる上顎骨壊死の1例

片桐 渉・服部 宇・山田陽一
伊藤憲治・酒井 陽・上田 実

A case of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla in a patient with multiple myeloma

KATAGIRI Wataru · HATTORI Hisashi · YAMADA Yoichi
ITO Kenji · SAKAI Kiyoshi · UEDA Minoru

Abstract: Bisphosphonates (BPs) inhibit bone resorption and are widely used to treat skeletal complications in patients with the bone metastasis from malignant tumors, osteoporosis, and bone lesions of multiple myeloma. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been associated with the use of BP. In Japan, zoledronic acid has been used to treat bone lesions of multiple myeloma and bone metastasis from malignant tumors since April 2006. Zoledronic acid has strong bone antiresorptive activity as compared with other BPs such as pamidronate. The number of patients given zoledronic acid and the frequency of ONJ are expected to increase in Japan.

We report a patient with ONJ who was given zoledronic acid to prevent bone lesions of multiple myeloma. A 78-year-old man was referred to our hospital to undergo evaluation of bilateral asymptomatic bone exposure of the maxillary molar regions. MR imaging showed a low-signal-density area in the left maxillary molar region. Histopathologically, a biopsy specimen showed sequestration with attachment of bacteria. A final diagnosis of ONJ was made. Conservative follow-up is being continued, and no symptoms have developed.

Key words: bisphosphonate (ビスフォスフォネート), zoledronic acid (ゾレドロン酸), osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死), multiple myeloma (多発性骨髄腫)

緒 言

ビスフォスフォネート (bisphosphonate, 以下 BP) 製剤による顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw, 以下 ONJ) が 2003 年 Marx¹⁾ によって報告された。元来 BP 製剤は乳癌や前立腺癌等の骨転移, 多発性骨髄腫, 悪性腫瘍による高カルシウム血症, 骨粗鬆症などに対し使用されており, 世界的には 250 万人以上の患者に投与されていると言われて²⁾。Marx の報告以降, これまでに欧米では 2500 例以上の ONJ が報告されており²⁾, 本邦でも平成 18 年に上顎骨での発生が報告³⁾ されて以来症例報告がみられるようになった^{4~6)}。本邦での報告はその多くがパミドロン酸二ナトリウム (アレディア[®], 以下パミドロン酸) 投与に関連するものである。

一方, ゾレドロン酸ナトリウム水和物 (ゾメタ[®], 以下ゾレドロン酸) はこれまで「悪性腫瘍による高カルシウム血症」への使用が承認されていたが, 平成 18 年 4 月に「多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変」の適応が追加承認され, 保険適応や投与時間短縮などの点で他剤よりも使用しやすいため今後本邦でもゾレドロン酸投与を受ける患者数が増大することが予想され, それに伴う ONJ 発症の頻度も上昇すると考えられる。

今回われわれは, 多発性骨髄腫患者における骨病変発症の予防のためのパミドロン酸とゾレドロン酸投与に関連したと考えられる上顎骨壊死の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 78 歳, 男性。

初 診: 平成 19 年 5 月 31 日。

主 訴: 両側上顎臼歯部の異物感。

既往歴: 平成 15 年 9 月当院血液内科にて多発性骨髄腫 (IgA λ 型) と診断され, 化学療法である MP (メルファラ

名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部感覚器外科学講座顎顔面外科学

(主任: 上田 実教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. UEDA Minoru)

受付日: 2007 年 7 月 23 日

採掲日: 2008 年 1 月 29 日

写真1 再初診約7か月前の口腔内写真
左側上顎臼歯部歯槽粘膜に経2mm大の骨露出を認めた。

ンゾプレドニゾロン)療法を平成15年10月より平成16年3月まで7クール、平成16年4月より平成18年8月まで16クール、合計23クール施行された。また維持療法としてプレドニゾロン(50mg/日)を平成16年4月より平成17年3月まで、および平成18年8月より現在まで投与されている。さらにパミドロン酸(30mg)を平成17年8月より平成18年6月まで合計19回(総量570mg)投与され、その後ゾレドロン酸(4mg)に変更し平成18年6月より平成19年3月、感冒を契機とした腎機能障害を認め投与中止となるまで合計11回(総量44mg)投与された。腎機能の回復を待って骨髄腫のコントロールを行っていく予定であった。その他特記事項は認めなかった。

家族歴:特記事項なし。

現病歴:詳細は不明であるが76|67は平成15年ごろに自然脱落したとのことであった。その後平成18年5月当科にて76|67欠損に対し部分床義歯を装着し経過良好であった。平成18年10月、左側上顎臼歯部の義歯装着時の疼痛を主訴に当科再診した。左側上顎第一大臼歯相当部歯槽粘膜に直径2mm大の骨露出を認めたため同部の義歯調整を行った(写真1)。経過観察を予定していたが患者の都合によりその後来院が中断していた。平成19年5月31日、両側上顎臼歯部の異物感を主訴に当科を再初診した。

現 症:

全身所見:体格中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見:顔貌は対称であり、顔面皮膚の知覚異常や鼻閉感などは認めなかった。

口腔内所見:左側上顎臼歯部歯肉に11×9mm大の骨露出を認めた。表面はやや褐色を呈する腐骨様で周囲粘膜は軽度発赤していたが、排膿などは認めなかった(写真2A)。また右側上顎臼歯部にも8×5mm大の骨露出を認

写真2 再初診時口腔内写真

A:左側上顎臼歯部歯槽粘膜の骨露出部は11×9mm大に拡大し、表面はやや褐色を呈し腐骨様であった。
B:右側上顎臼歯部歯槽粘膜にも8×5mm大の骨露出を認めた。

写真3 パノラマX線写真
両側上顎臼歯部に骨硬化像(矢印)を認めた。

めた。骨表面は左側の露出骨に比べ正常色様であった(写真2B)。いずれの露出骨も接触痛なく、残存歯の打診痛も認めなかった。

画像所見:パノラマX線写真では両側上顎臼歯部の骨硬化像を認めた(写真3)。さらにMRI検査では左側上顎臼

写真4 MR画像

- A：T1 強調像では左側上顎臼歯部に低信号領域を認めた（矢印実線）。右側上顎臼歯部にもわずかな低信号領域を認めた（矢印点線）。
- B：前頭断のMR画像では上顎左側臼歯部の低信号領域とともに左側上顎洞の炎症性変化も認められた。

歯部にT1・T2強調像で低信号を呈する領域を認めた。右側上顎臼歯部もわずかに低信号を呈する領域を認めた（写真4A）。また、左側上顎洞に軽度炎症性変化を認めた（写真4B）。骨シンチグラフィーでは両側上顎骨に集積の亢進を認め（写真5A）、ガリウムシンチグラフィーでは左側上顎骨に淡い集積を認めたが、右側上顎骨への集積は認めなかった（写真5B）。

臨床検査所見：CRP 0.02mg/dlであった。赤血球 249万/ μ l、ヘモグロビン 7.7g/dlと貧血を認めた。また総蛋白 9.4g/dl、IgA 5704mg/dl、尿素窒素 46mg/dl、クレアチン 1.76mg/dlと高値を示した。

臨床診断：左側上顎骨髄炎の疑い。

処置および経過：再初診時の問診によると上顎臼歯部の異物感は平成18年12月ごろより自覚しており、それ以降必要時を除いて義歯装着はしていなかったとのことで、義歯による褥瘡により骨露出が増大したとは考えにくく、多発性骨髄腫に対しBP製剤が投与されていたことよりBP製剤に関連する上顎骨壊死あるいは上顎骨骨髄炎が疑われ

写真5 RI検査

- A：骨シンチグラフィーでは左側上顎臼歯部相当部に強い集積を認め（矢印実線）、右側においても集積を認めた（矢印点線）。
- B：ガリウムシンチグラフィーでは左側上顎臼歯部相当部への淡い集積を認めた（矢印）。

た。患者にはポピドンヨードによる含嗽を指導し義歯調整を行った。また、骨露出部を含めた顎骨に症状はみられなかったものの、MRIで認められた左側上顎洞炎による二次的な上顎骨への炎症の波及が危惧されたためクラリスロマイシン 200mg/dayの投与を継続して行った。多発性骨髄腫の顎骨病変を否定するために左側上顎の骨露出部より生検を行ったが、生検によって得られた検体の海綿骨に相当する部分は茶褐色を呈し、骨採取部からの出血はみられなかった。さらなる骨穿孔や大幅な骨削除は病変を増悪させる可能性があったためそれ以上の処置は行わなかった。その後、外来にて定期的な骨露出部の洗浄処置を行った。現在、再初診後約7か月が経過しているが、疼痛などの口腔

写真6 病理組織像 (H-E 染色, $\times 100$)

細胞成分のみられない骨片およびその表面に細菌の付着を認めた。また骨片周囲には多数の炎症性細胞浸潤がみられた。

内症状はみられず、骨露出部の拡大も認めていない。

病理組織学的所見：検体には腫瘍細胞は認められず、多量の細菌の付着と多数の好中球、小型リンパ球、組織球浸潤を伴う腐骨の所見を呈した (写真6)。

病理組織学的診断：上顎骨壊死。

考 察

BPに関連する顎骨壊死 (ONJ) に関して、Marx らは2003年の36例の症例報告¹⁾について、2005年に119例の症例報告を行いその概要を述べた⁷⁾。顎骨の骨露出に関連したと考えられる使用BP製剤はパミドロン酸が32例 (26%)、ゾレドロン酸48例 (40.3%)、パミドロン酸投与からゾレドロン酸への切り替えが36例 (30.2%)、経口BP製剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物 (フォサマック[®]) が3例 (2.5%) であった。本邦では平成18年にパミドロン酸による上顎骨におけるONJが症例報告として発表³⁾されて以来、次第に症例報告は増加してきている。本邦での報告はその大部分がパミドロン酸投与に関連するONJであり、Marx ら⁷⁾の報告の内訳と大きく異なる。この背景にはパミドロン酸が本邦においては従来、「悪性腫瘍による高カルシウム血症」への使用のみが承認されていたことが考えられる。その後新たに平成18年4月に「多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変」の適応が追加承認され、ゾレドロン酸の適応が拡大したことで対象患者数の大幅な増加が見込まれる。さらに投与速度がパミドロン酸の場合4時間以上かけて点滴静注することが推奨されているのに対し、ゾレドロン酸は15分以上の点滴静注が推奨されており、ゾレドロン酸使用により大幅な投与時間の短縮が可能であるという患者側にとっても大きな利点を有し、この点も今後の使用の増加が

見込まれる一因である。

BPの骨との親和性はその基本構造であるP-C-P構造によるものであるが、側鎖に窒素を含有させることにより代謝されにくくなるため骨吸収抑制作用が増強し、その結果ONJ発症の頻度も増強されるものと考えられている^{8, 9)}。側鎖に窒素を含有しない第一世代BPの骨吸収抑制作用を1とした場合、側鎖に窒素を含有する第二世代BPであるパミドロン酸は100倍、側鎖に窒素を2個含有する環状構造を導入した第二世代BPであるゾレドロン酸は10000倍以上の骨吸収抑制作用を有すると言われており、このため高頻度にONJを引き起こすと考えられている^{8, 9)}。これらのことは今後ゾレドロン酸を含むBP製剤に関連するONJが本邦においても急速に増加することを示唆するものである。

BP製剤によるONJの発現頻度についてDurie¹⁰⁾は骨髄腫に対するWebベースの調査結果を基に36か月間の追跡調査を行い、パミドロン酸で4%、ゾレドロン酸で10%という頻度を報告している。また長期間の追跡では治療開始からONJ発症までの平均期間がパミドロン酸で6年であるのに対し、ゾレドロン酸では18か月であったと報告している。Zervas ら¹¹⁾は骨髄腫患者303名の調査で254名がBP製剤による治療を受け、そのうちの28名 (11%) がONJを発症したと報告している。そのなかでONJ発症までの平均期間がパミドロン酸単独あるいはパミドロン酸投与後ゾレドロン酸への切り替え症例が67.5か月であったのに対し、ゾレドロン酸単独では27.5か月であったとしている。

われわれの症例では平成17年8月から平成18年6月までの10か月間の間に計19回 (総量570mg) のパミドロン酸投与に引き続き平成18年6月から平成19年3月までの9か月間に計11回 (総量44mg) のゾレドロン酸投与が行われている。ONJ発症を仮に骨露出を最初に認めた平成18年10月であるとするパミドロン酸投与開始から14か月、ゾレドロン酸投与開始からわずか4か月という期間での発症ということになる。したがってどちらのBP製剤がONJ発症に主として関与したかは不明であるが、先に述べたゾレドロン酸の有する強力な骨吸収抑制作用がわれわれの症例においてもONJ発症に大きく関与したことは否定できないと考えられる。

BPの骨吸収抑制作用については未だ不明な点が多いが、破骨細胞の機能・酵素活性阻害¹²⁾や破骨細胞への分化阻害¹³⁾など、破骨細胞に関連する機序やヒ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などの機序¹⁴⁾が報告されている。またゾレドロン酸は血清中の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF, vascular endothelial growth factor) の発現を減弱させることによる抗血管新生作用を有することも示されている¹⁵⁾。

ONJ 発症のリスクファクターのうち最も重要であるのは BP 製剤の投与期間である¹⁶⁾。さらに歯科的には抜歯や骨組織に及ぶ外科処置、義歯による褥瘡、口腔内感染巣、口腔衛生状態不良などがリスクファクターとして挙げられる⁸⁾。一方、ONJ の治療方法については確立されたものはない。米国口腔顎顔面学会においても腐骨に限った除去や可能な範囲での BP 製剤の投与中止を推奨している¹⁷⁾。しかしながら日本口腔外科学会が先に行った本邦における調査¹⁸⁾によると腐骨除去は一定の効果がみられるものの、その治療に難渋する症例も見受けられる。したがって本症例のように無症状で経過する症例に対しては病変の拡大と増悪を予防する意味で外科的処置は避け、まずは含嗽薬の使用を含めた良好な口腔衛生状態の維持および必要に応じた抗菌薬の使用といった保存的対応を行うべきであろう。抗菌薬ではアモキシシリンやアジスロマイシン、ペニシリンアレルギーの場合はクリンダマイシン、エリスロマイシンの投与が推奨されている¹⁹⁾。われわれの症例では上顎洞炎が併発していたため、上顎洞炎からの二次的な顎骨への炎症の波及を防止するためにクラリスロマイシンの継続投与を行っているが、顎骨の症状が出現した際は抗菌薬の変更なども考慮していく必要があると思われる。さらに画像診断では腐骨や骨髓炎の所見に乏しかった上顎右側臼歯部の骨露出部についても左側と同様に対応を行うことで病変の拡大を予防していくことが必要である。また本症例では偶然 ONJ 発見直前に感冒を契機とした腎機能障害のため BP 製剤投与が中止されたが、投与中止することが ONJ に及ぼす影響については現時点では明らかでない。骨組織に取り込まれた BP の半減期は年単位であることより、数か月間の BP 製剤投与の中止によってすでに骨組織に取り込まれた BP へ及ぼす影響は少ないとされている。しかし抗血管新生作用は BP 製剤投与中止で減弱され得ることより骨露出部周囲の粘膜の治癒が促進される可能性がある⁸⁾。ただ、骨髓腫や骨転移性腫瘍など原疾患の制御に関する影響は不明で、腫瘍専門医との密接な連携が必要である。

本論文の要旨は第 50 回日本口腔科学会中部地方部会（平成 19 年 10 月、塩尻市）で発表した。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Kuehn, B.M.: Report of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 295: 2833-2836 2006.
- 3) 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.
- 4) 岸 直子, 足立忠文, 他: ビスホスホネートにより発症した下顎骨壊死の 1 例. *日口外誌* 53: 28-32 2007.
- 5) 望月裕美, 小村 健, 他: 乳癌骨転移に対するビスホスホネート療法に関連して発症した下顎骨壊死に対して顎下腺移動術を施行した 1 例. *日口外誌* 53: 314-348 2007.
- 6) 田中徳昭, 岸本裕充, 他: ビスホスホネートに関連したと考えられる下顎骨壊死の 2 例. *日口外誌* 53: 392-396 2007.
- 7) Marx, R.E. and Sawatari, Y.: Bisphosphonate-Induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteoporosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1567-1575 2006.
- 8) Migliorati, C.A., Casiglia, J., et al.: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 136: 1658-1668 2007.
- 9) 浦出雅裕: ビスホスホネートと顎骨壊死. *Clin Calcium* 17: 241-248 2007.
- 10) Durie, B.G.M.: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 353: 99-103 2005.
- 11) Zervas, K., Verrou, E., et al.: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patient with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134: 620-623 2006.
- 12) 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.
- 13) Fisher, J.E., Rogers, M.J., et al.: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 133-138 1999.
- 14) Assael, L.A.: A time for perspective on bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 877-879 2006.
- 15) Santini, D., Vincenzi, B., et al.: Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 9: 2893-2897 2003.
- 16) Bamias, A., Kastritis, E., et al.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23: 8580-8587 2005.
- 17) Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 369-375 2007.
- 18) 島原政司, 有吉靖則, 他: ビスホスホ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.
- 19) 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.