臨床報告

病的骨折が危惧された薬剤関連顎骨壊死に対して外科的療法が奏功した1例

有 川 翔*** 上 田 順 宏* 高 橋 佑 佳*
下 辻 寛 子* 河 上 真 緒* 稲 掛 耕 太 郎***
中 橋 一 裕** 桐 田 忠 昭*

A Successful Case of Surgical Treatment for Medication-related Osteonecrosis of the Jaw with a Risk of Pathological Fractures

SHO ARIKAWA***, NOBUHIRO UEDA*, YUKA TAKAHASHI*,
HIROKO SHIMOTSUJI*, MAO KAWAKAMI*, KOTARO INAGAKE***,
KAZUHIRO NAKAHASHI** AND TADAAKI KIRITA*

Abstract : Although there are numerous reports on surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), the effectiveness of surgical treatment at an early stage has recently been reported.

Here, we report a case of MRONJ in a female patient in her 60s who was successfully managed by surgical treatment with a titanium plate. She was referred to our hospital due to jaw pain while eating. She had been receiving bisphosphonate therapy for osteoporosis and conservative therapy for MRONJ, but her symptoms did not improve and the bone exposure progressed, increasing the risk of pathological fractures of the jaw. We diagnosed her with MRONJ stage 2 and resected the necrotic bone under general anesthesia. We used a titanium plate to reduce the risk of pathological fractures, and applied a polyglycolic acid sheet and fibrin glue spray on the bone surface after resection. The wound was completely coated by a mucous membrane after 11 days. For 24 months after the operation, the patient exhibited no clinical or radiographic evidence of recurrence. The patient wears a full set of upper and lower dentures, and maintains good mastication.

Key words : medication-related osteonecrosis of the jaw (薬剤関連顎骨壊死), surgical treatment (外科的療法), pathological fractures (病的骨折), titanium plate (チタンプレート)

〔Received Sep. 4, 2017〕

緒 言

ビスフォスフォネート製剤（以下 BP 製剤）に関連する顎骨壊死（Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : 以下 BRONJ）は、2003 年に Marx¹⁾ によって報告された難治性の疾患であり、近年では BP 製剤以外の薬剤でも顎骨壊死を引き起こすことから、American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons（以下 AAOMS）は薬剤関

連顎骨壊死（Medication-related osteonecrosis of the jaw : 以下 MRONJ）という名称を提唱している²⁾。当初は保存的療法が第1選択であり、積極的な外科的療法は推奨されていなかったが、近年では外科的療法が奏功したという報告が増えてきている³⁻²³⁾。本邦でも骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理；顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016 が改訂され、stage 2 以上の症例において外科的療法を推奨する傾向がみられる²⁴⁾。しかし、骨削除の範囲

* 奈良県立医科大学口腔外科学講座（主任：桐田忠昭教授）

** 松阪市民病院歯科口腔外科（主任：中橋一裕科長）

*** 岡波総合病院歯科口腔外科（主任：稲掛耕太郎医長）

* *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University* (Chief: Prof. TADAAKI KIRITA) 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan.

** *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsusaka City Hospital* (Chief: Dr. KAZUHIRO NAKAHASHI)

*** *Department of Dentistry and Oral Surgery, Okanami General Hospital* (Chief: Dr. KOTARO INAGAKE)

や創部の処理などについては、いまだ確立した方法はみられない。また、外科的療法により治癒した後も、欠損部の補綴に難渋することがしばしばあり、病的骨折のリスクも問題点として考えられる。

今回われわれは、病的骨折が危惧された MRONJ に対して外科的療法を行い、良好な経過が得られた 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて、その概要を報告する。

症 例

患者：60 歳代、女性。

初診日：201X 年 1 月。

主訴：食事時の疼痛。

既往歴：骨粗鬆症により、201X-8 年 11 月から 201X-1 年 7 月まで 6 年 9 か月間アレンドロネートを服用。関節リウマチにて 10 年以上、プレドニゾロンおよびメトトレキサートを服用していた。

現病歴：201X-2 年 1 月、かかりつけ歯科でアレンドロネート服用下にて下顎左側小臼歯の抜歯を行い、その後に同部

の骨露出を生じた。他院歯科口腔外科を受診し、MRONJ と診断され、BP 製剤処方医と協議の上、アレンドロネートを休薬した。外科的療法の説明も受けていたが、本人が拒否したため、抗菌薬投与と局所洗浄による保存的療法が行われた。しかし、骨露出範囲の拡大を認め、疼痛により摂食困難となったため、加療依頼にて当科初診となった。

現症：

全身所見：身長 152cm, 体重 52kg, ADL は自立していた。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、皮膚瘻孔は認めなかった。両側オトガイ神経領域に中等度の知覚異常を認めた。

口腔内所見：上下顎無歯顎であり、下顎両側犬歯から第 1 大臼歯相当部に接触痛および排膿を伴う骨露出を認めた。下顎義歯は疼痛のため使用しておらず、軟食を摂取していた（写真 1）。

画像所見：パノラマ X 線写真では両側下顎骨に不整な骨吸収像と腐骨分離像がみられた（写真 2）。CT にて両側下顎骨に腐骨の分離と周囲の硬化性変化を認めた（写真 3A, 3B）。

臨床診断名：MRONJ stage 2（AAOMS による分類²⁾）。

写真 1 初診時口腔内写真
両側下顎骨に腐骨の露出がみられる。

写真 2 初診時パノラマ X 線写真
両側下顎骨に腐骨分離像がみられる。

写真 3 初診時 CT 写真
A：水平断。B：冠状断。

経 過

当科初診日より口腔清掃の重要性を説明し、抗菌性洗口剤による含漱およびスポンジブラシによる口腔内清掃について指導した。前医での保存的療法の奏功しなかったため、治療は全身麻酔下での腐骨除去術を予定した。BP 製剤休薬に関してのエビデンスはないが、BP 製剤処方医と協議の上、骨粗鬆症による脆弱性骨折のリスクは低いと考え、BP 製剤休薬のまま手術を行うこととした。また、術後感染症のリスクを考慮して、術後から一時的にメトトレキサートを休薬することとした。術後は残存する下顎骨が菲薄化することによる病的骨折が危惧されたことや、将来的に義歯で咬合回復させることを考慮して、チタンプレートによる残存骨の補強を検討した。チタンプレートは Trauma One® (LORENZ® PLATING SYSTEM) のプレート厚 2.0mm を使用し、手術時間の短縮のために、術前に作製した 3D 模型上でチタンプレートのプレベンディングを行った。201X 年 4 月に全身麻酔下で手術を施行した。顎下部皮膚より切開を行い、口腔内の術野と交通しないように留意して下顎骨下縁にチタンプレートによる補強を行った (写真 4A)。次に、口腔内より腐骨および周囲の

肉芽組織を除去したところ (写真 4B)、下歯槽神経の露出がみられたが保存し、周囲骨は出血するところまで骨削除を行った。また、骨鋭縁部の残存により再度骨露出を生じる可能性がある判断し、骨鋭縁部は削除して、十分に洗浄を行った。創部は完全閉創が困難であったため、可及的に縫縮した後に、ポリグリコール酸 (polyglycolic acid: 以下 PGA) シートとフィブリン糊で被覆した (写真 4C)。術前に採取した腐骨の細菌検査にて、 β ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌である *Prevotella melaninogenica* が検出されていたため、抗菌薬は ABPC/SBT (6 g/日) を点滴投与した。また、摘出した腐骨からも術前と同様の細菌が検出されたことを確認した。術後 2 日間は絶食とし、経鼻胃管からの栄養投与を行った。顔面神経麻痺はなく、両側オトガイ神経領域の知覚低下は軽度認めるものの、口腔内外の瘻孔形成も認めなかった。創部は術後 11 日目で上皮によって完全に被覆され、術後感染も認めなかったためメトトレキサートを再開した。メトトレキサート休薬による、関節リウマチの活動性の再燃は認めなかった。術後 1 か月で粘膜面を一部リリースし、創部の粘膜や顎骨に加わる咬合力を緩和した旧義歯の使用を開始した。術後 2 か月で、新たな骨露出がないこと、X 線写真にて新たな骨吸収が認

写真 4 術中写真および摘出物

- A: チタンプレートにより下顎骨の補強を行った。
 B: 摘出標本。
 C: 創部は完全閉創が困難であり、可及的に縫縮した後、PGA シートとフィブリン糊で被覆している。

写真 5 術後パノラマ X 線写真
A: 手術直後。B: 術後1年5か月; 下顎骨の増生がみられる。

写真 6 術後1年5か経過した時点での口腔内写真と3DCT写真
A: 口腔内写真(ミラー像); 再発所見はみられない。
B: 上下顎全部床義歯を装着した。
C: 3DCT; 下顎全部床義歯と再建プレートの干渉はみられない。

められないことを確認し, BP 製剤処方医に骨密度評価の依頼とアレンドロネート再開可能であることを連絡した。骨粗鬆症に対する骨評価が定期的に行われ, 術後1年の時点でアレンドロネートが再開された。術後1年5か月のパノラマ X 線写真で下顎骨に正常骨の増生を認めており, チタンプレートの異常もみられなかった(写真 5A, 5B)。術後1年6か月でチタンプレートと干渉しないように上下顎全部床義歯を製作し, 常食摂取可能となった(写真 6A, 6B, 6C)。現在, 術後2年経過しているが, 骨粗鬆症による脆弱性骨折および MRONJ の再発所見はみられない。また, 両側オトガイ神経領域の知覚異常は軽度までに改善し

ている。

病理組織学的所見: 骨梁では骨細胞の消失, 骨壊死の像を呈しており, 髓腔内には広範な石灰沈着や一部に炎症性肉芽組織を認めた。悪性所見は認めなかった。

考 察

BP 製剤による治療を受けている患者に, 難治性の顎骨壊死が発生することを Marx¹⁾ が報告してから 10 年以上が経過したが, その症例数は年々増加しつつある。近年では, 骨粗鬆症やがんの骨転移に対する新たな治療薬としてデノスマブが用いられるようになり, BRONJ と同様にデ

ノスマブ治療を受けている患者にも顎骨壊死 (Denosumab-related osteonecrosis of the jaw : 以下 DRONJ) の症例が増えてきている。いずれも破骨細胞による骨吸収を治療ターゲットとする BP 製剤とデノスマブとが顎骨壊死を引き起こすことから、両者を包括した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw : 以下 ARONJ) という名称も使われるようになってきた。また、がん治療において抗がん薬と併用される血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬などの分子標的治療薬の投与を受けている患者で ARONJ 発生率が増加したことから、AAOMS は MRONJ という名称を提唱している²⁾。

MRONJ のリスク因子には、副腎皮質ステロイドの使用や貧血、糖尿病、喫煙、遺伝的要因など、多数の因子があげられており²⁾、Henien ら²⁵⁾ は、骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬の併用がないメトトレキサート長期投与患者に、リンパ増殖性疾患ではない顎骨壊死が生じたことも報告している。本症例では、BP 製剤に加えプレドニゾロンおよびメトトレキサートが長期投与されており、これらが MRONJ の発症に関与していた可能性も考慮された。

Stage 分類については、海外文献では AAOMS の分類²⁾を採用しているものが多く、本症例はこれをもとに診断を行った。本邦でも 2016 年に顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパーが改訂され、AAOMS の分類に準じてステージング基準が変更されている²⁴⁾。

治療法については、AAOMS が 2009 年にポジションペーパーを発表したが、その中では保存的療法が第 1 選択であり、顎骨壊死の拡大、感染の進展を防ぐことができない場合に限って外科的療法を行うとされてきた²⁶⁾。しかし、保存的療法では効果が得られない症例も多く、治療期間が長くなることにより患者の QOL が低下し、さらに症状が悪化して stage が進行する症例も多くみられた。これに対して、近年では早期から外科的療法を行い、有効であったという報告が増えてきている^{12, 15, 20, 21)}。海外のシステマティックレビューでは、外科的療法の治癒率が高いとされており^{13, 18, 19)}、本邦でも Hayashida ら²³⁾ による多施設共同研究にて外科的療法の有用性が示されている。また、Bodem ら²¹⁾ は stage 2 および 3 の BRONJ に対して外科的療法が有効であると報告しており、本邦のポジションペーパーにおいても、stage 2 以上に外科的療法が推奨されるようになった²⁴⁾。

切除範囲に関しては、林田ら¹⁵⁾ の報告では、術中所見で出血のみられる生存骨が露出するまで削除すること、また骨の鋭縁が残存するとそこから再度顎骨壊死が生じる可能性があることから骨の鋭縁は削除するとしている。また、Rupel ら¹³⁾ による 858 例のシステマティックレビューにおいても、全 stage において腐骨除去だけではなく周囲骨を削除する extensive surgery が腐骨除去単独の conservative

surgery と比較して治癒率が高かったと報告している。

術後の病的骨折のリスクに関しては、Murakami ら²⁷⁾ はホルマリン固定後に凍結保存したヒト下顎骨を用いた大臼歯部の辺縁切除モデルを作成して荷重試験を行ったところ、残存下顎骨の高さが 10mm 以下の場合は骨折の危険性が高く、辺縁切除側臼歯相当部における咬合負担を軽減することが重要であると報告している。本症例では extensive surgery を行い、周囲の皮質骨を削除することにより、術後の残存下顎骨の高さが 10mm 以下となった。将来的に上下顎全部床義歯による補綴を予定しており、その咬合力によって病的骨折が生じることが予想されたため、チタンプレートによる残存下顎骨の補強を行った。術後 X 線写真所見にて下顎骨の増生を認めており、チタンプレートにより、咬合力が下顎骨全体に分散できたことが示唆された。

創部の処理に関しては、骨膜を含めた口腔粘膜で閉鎖することが推奨されているが²⁴⁾、骨露出範囲が広範囲であるなど、閉鎖が困難な場合も予想される。減張切開を加えて閉鎖する方法も考えられるが、口腔前庭が浅くなるなど、術後の補綴を困難にする一因となりうる。これに対し、開放創で治癒したという報告も散見されている^{14, 15)}。林田ら¹⁵⁾ によると、経口 BP 製剤投与患者で開放創にした 3 例のすべてが治癒し、注射 BP 製剤投与患者で開放創にした 6 例のうち 3 例が治癒、3 例が改善したと報告している。一方、口腔癌の腫瘍切除後には、創部を PGA シートとフィブリン糊で被覆する方法が用いられており²⁸⁾、本症例では患者に説明し同意を得た上で同法を選択し、術後 11 日目で骨露出面が上皮によって完全に被覆された。外科的療法施行後 2 年経過したが、MRONJ の再発は認めていない。また、病的骨折は生じず、プレートの破折や感染もみられない。今後、MRONJ に対する extensive surgery が推奨されるようになるにつれて、術後の補綴や病的骨折の問題も増えてくることが予想される。術後に病的骨折の危険性を伴う症例では、感染のリスクなどを十分に考慮した上で、チタンプレートによる補強を検討してもよいと思われる。

結 論

今回われわれは、病的骨折が危惧された MRONJ に対して外科的療法を行い、良好な経過が得られた 1 例を経験したので、若干の考察を加えその概要を報告した。

謝辞および利益相反 本論文の掲載に際し、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 47 回 (公社) 日本口腔外科学会近畿支部学術集会 (2016 年 7 月 2 日, 大阪) 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 : 1115-1118, 2003.
- 2) Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72 : 1938-1956, 2014.
- 3) Carlson, E.R. and Basile, J.D.: The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 : 85-95, 2009.
- 4) Stanton, D.C. and Balasanian, E.: Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 : 943-950, 2009.
- 5) 浦出雅裕: ビスフォスフォネート治療による顎骨壊死発症の現状. *口科誌*, 56 : 292-297, 2010.
- 6) Mücke, T., Koschinski, J., Deppe, H., et al.: Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137 : 907-913, 2011.
- 7) Vescovi, P., Campisi, G., Fusco, V., et al.: Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol*, 47 : 191-194, 2011.
- 8) 上田順宏, 藤本昌紀, 今井裕一郎, 他: 当科におけるビスフォスフォネート製剤投与患者についての臨床的検討. *日口外誌*, 58 : 342-349, 2012.
- 9) Graziani, F., Vescovi, P., Campisi, G., et al.: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 70 : 2501-2507, 2012.
- 10) Schubert, M., Klatte, L., Linek, W., et al.: The saxon bisphosphonate register-therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*, 48 : 349-354, 2012.
- 11) Graziani, F., Vescovi, P., Campisi, G., et al.: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 70 : 2501-2507, 2012.
- 12) Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., et al.: Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*, 41 : 214-221, 2012.
- 13) Rupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., et al.: A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol*, 50 : 1049-1057, 2014.
- 14) 寺沢史誉, 嘉悦淳男, 額額 衆, 他: ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の腐骨除去術後に開放創により治癒し得た1例. *歯薬療法*, 34 : 118-125, 2015.
- 15) 林田 咲, 宇田晃子, 山田慎一, 他: ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) に対する治療法の検討—ステージ2に対する外科的治療の適応と術式について—. *口科誌*, 64 : 18-27, 2015.
- 16) Lopes, R.N., Rabelo, G.D., Rocha, A.C., et al.: Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg*, 73 : 1288-1295, 2015.
- 17) Ruggiero, S.L. and Kohn, N.: Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 73 : 94-100, 2015.
- 18) Khan, A.A., Morrison, A., Hanley, D.A., et al.: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 30 : 3-23, 2015.
- 19) Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., et al.: Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44 : 568-585, 2015.
- 20) Nisi, M., La Ferla, F., Karapetsa, D., et al.: Conservative management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54 : 930-935, 2016.
- 21) Bodem, J.P., Schaal, C., Kargus, S., et al.: Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 121 : 367-372, 2016.
- 22) Kim, H.Y., Lee, S.J., Kim, S.M., et al.: Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*, 75 : 1404-1413, 2017.
- 23) Hayashida, S., Soutome, S., Yanamoto, S., et al.: Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res*, 32 : 2022-2029, 2017.
- 24) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 他: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016. 1-16, 2016.
- 25) Henien, M., Carey, B., Hullah, E., et al.: Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 124 : 283-287, 2017.
- 26) Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Assael, L.A., et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 : 2-12, 2009.
- 27) Murakami, K., Sugiura, T., Yamamoto, K., et al.: Bio-mechanical analysis of the strength of the mandible after marginal resection. *J Oral Maxillofac Surg*, 69 : 1798-1806, 2011.
- 28) 村田真穂, 梅田正博, 竹内純一郎, 他: 口腔外科手術の開放創におけるポリグリコール酸シート (ネオパール®) およびフィブリン糊スプレー (ボルヒール®) の使用経験. *口科誌*, 60 : 232-239, 2011.