

# 抜歯を契機に発症しデノスマブの関与が疑われた下顎骨壊死の1例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 歯科口腔外科)

大西ゆりあ 白井 陽子 西村 毅

## 要 旨

近年、多発性骨髄腫や悪性腫瘍の骨転移に対して、デノスマブが使用されるようになり、その副作用である顎骨壊死が報告されている。今回、抜歯後に当科を受診した70歳のデノスマブ投与患者に、抜歯窩の治癒不全が認められた。薬剤関連顎骨壊死と診断され、経口抗菌薬投与と局所洗浄を行った。デノスマブによる顎骨壊死は症例報告数が少ないため、今後の症例の蓄積と臨床的検討が必要であると考えられる。  
(京市病紀 2017; 37(2): 55-58)

Key words: デノスマブ, 抜歯, 顎骨壊死

## はじめに

デノスマブはヒト型抗RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) モノクローナル抗体製剤で、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対する有効性が報告されている。一方で、重大な副作用として顎骨壊死などが注目されている。今回我々は、抜歯を契機に発症しデノスマブの関与が疑われた下顎骨壊死の1例を経験したので報告する。

## 症 例

【患者】70歳、男性。

【主訴】下顎前歯部の腫脹、疼痛。

【既往歴】X年に前立腺癌による多発骨転移と診断され、ホルモン療法開始。X+2年、ドセタキセル療法1コース後に脊椎横断症状を認めたため、エストラサイト®に変更し、X+3年から2年9ヶ月間デノスマブ(ランマーク®) 120mg/月(総投与量3,960mg)の投与を受けた。

【現病歴】X+5年12月に下顎前歯部の排膿を自覚し、デノスマブは休薬された。1月に近医歯科にて、重度歯周炎の診断により左側下顎側切歯と左側下顎犬歯の抜歯、2月に右側下顎側切歯と左側下顎切歯の抜歯が施行された。しかし抜歯後1ヶ月経過しても抜歯窩周囲歯肉の腫脹、発赤の持続、増悪を認めたため、精査加療を目的に当科紹介受診となった。



図1 初診時口腔内所見  
下顎前歯部に瘻孔を認め、左側下顎小白歯部に骨露出を認める。

## 【現症】

全身所見：体格は中等度、栄養状態はやや不良であった。口腔外所見：顔貌は左右対称で、オトガイ部に圧痛を認めた。

口腔内所見：下顎は無歯顎で、下顎前歯部の抜歯窩に歯肉瘻孔を認め、瘻孔より排膿を認めた。また、同部の周囲歯肉に顕著な発赤、腫脹を認めた。さらに左側下顎小白歯部歯肉には、骨露出を認めた(図1)。

【画像所見】初診時のCT所見では、左側下顎前歯部頰側の皮質骨は一部不連続性を認め、その周囲に骨透過像を認めた(図2)。

【臨床診断】下顎骨骨髄炎、薬剤関連顎骨壊死

【処置および経過】上記診断の下、抗菌薬経口投与および洗口剤による含嗽を指示し、約1週間おきに口腔内洗浄を実施した。抗菌薬はアモキシシリン750mg、1日3回より開始し、洗口剤はアズレンスルホン酸ナトリウム(アズノール®うがい液4%)を使用した。約1ヶ月経過して、徐々に疼痛は治まり、排膿の軽減を認めるも、骨露出範囲は拡大傾向を認めた。抗菌薬をクリンダマイシン600mg、1日4回へ変更し口腔内洗浄を継続したところ、初診時から約2ヶ月で排膿と骨露出の鎮静化が認められた(図3)。

その後も定期的に口腔内洗浄を継続したが、骨露出範囲の増悪は認めなかった。初診時から約4ヶ月後に骨シンチを撮影したところ、下顎前歯部から左側下顎小白歯部にかけて集積像を認めた(図4)。同時期に撮影した



図2 初診時CT所見  
左側下顎頰側皮質骨の骨欠損と骨透過像を認める。

CT 所見では、骨シンチでの集積部位と一致して、辺縁不整の骨透過像を認め、骨髄炎の増悪傾向が確認された(図5)。4ヶ月後のCT 所見では、左側下顎小白歯部に腐骨分離像の兆候を認めたが(図6)、触診では骨露出部の動揺は認めず、経過観察を継続施行中である。腐骨部には疼痛や排膿は認めておらず、今後、腐骨の遊離を認めた場合は、腐骨除去と最小限の壊死骨搔爬を予定している。

## 考 察

デノスマブは破骨細胞の分化誘導因子である RANKL を標的とした完全ヒト型モノクローナル抗体製剤である。RANKL 分子特有のループ構造に結合し、受容体である RANK との相互作用を阻害することで、破骨細胞の活性化および骨吸収を抑制する<sup>1),2)</sup>。2012年4月にランマーク®として多発性骨髄腫または固形癌の骨転移による骨病変に対する使用が開始され、さらに2013年5月にはプラリア®として骨粗鬆症にも適応されている。デノスマブは骨組織への特異的な取り込みは認められず、血中半減期は1ヶ月前後とされているため、投与中止によって骨リモデリングが回復しやすいとされ<sup>3)</sup>、その有用性が非常に高いことから今後投与患者は増加すると考えられる<sup>4)</sup>。しかし近年、デノスマブ投与患者に発症した顎骨壊死が文献にて報告されている<sup>5)</sup>。デノスマブの第Ⅲ相臨床試験での顎骨壊死発現率は、ランマーク®は1.8%、

プラリア®は0.1%である。

2014年に発表された米国口腔顎顔面外科学会のポジションペーパー<sup>6)</sup>によると、顎骨壊死に関連する薬剤としてビスホスホネート製剤やデノスマブといった骨吸収抑制薬だけでなく、血管新生阻害薬を挙げ、これらに起因する顎骨壊死を「薬剤関連顎骨壊死」(medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ)と総称している。診断基準は、「①現在または過去に骨吸収抑制剤または血管新生抑制薬による治療歴がある。②口腔顎顔面領域に骨露出もしくは口腔内外からの瘻孔より骨が触れる状態が8週間以上持続している。③顎骨への放射線照射歴がない、あるいは明らかな顎骨への転移がないこと。」これら3項目全ての条件を満たすこととされている。また臨床症状により分類されており、ステージ1は無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死、瘻孔を認めるもの、ステージ2は感染を伴う骨露出や骨壊死、瘻孔を認めるもの、ステージ3は疼痛、感染または広範囲に及ぶ骨露出や骨壊死、瘻孔を認めるものとされている。治療法として、ステージ1では患者教育や抗菌性洗口剤の使用など、ステージ2では経口抗菌薬投与による対症療法や軟組織への刺激軽減目的でのデブリードマンなど、ステージ3では外科切除などを提唱している。

MRONJ 患者の特徴としては、乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫といった悪性疾患により、骨転移やその他の臓器への転移を認める患者に発症することが多いことや、化学療法の既往がある、あるいは現在化学療法中であるなど全身状態が悪化している患者が多いことなどが挙げられる<sup>7)</sup>。



図3 初診時から2ヶ月後の口腔内所見  
瘻孔や排膿は消失するも、15 mm × 7 mmと骨露出部位の拡大を認めた。

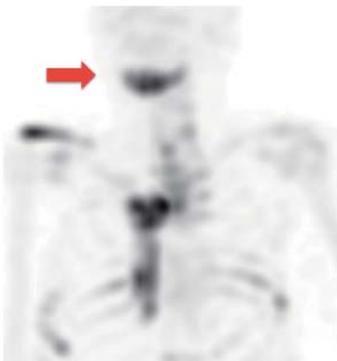


図4 初診時から4ヶ月後の骨シンチ  
下顎骨前歯部から左側下顎小白歯部にかけて集積を認めた。

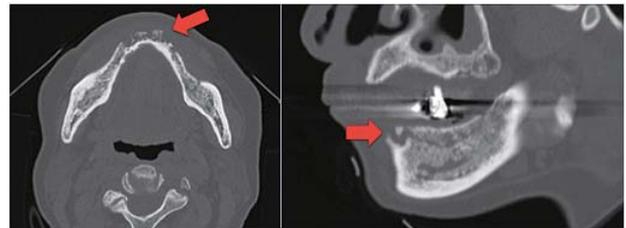


図5 初診時から4ヶ月後のCT  
下顎前歯部頰側皮質骨の骨欠損や骨透過像の拡大を認めた。

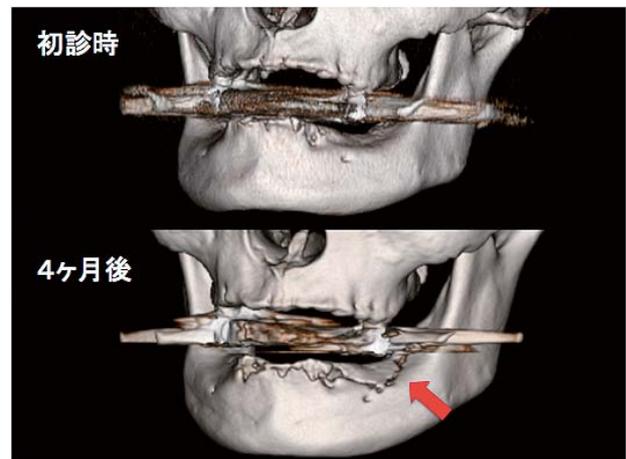


図6 初診時と4ヶ月後の3次元画像  
4ヶ月後の画像では腐骨分離の兆候が認められる。

薬剤関連の骨壊死は顎骨のみに発症するが、その理由として、口腔内の感染源は上皮と歯の間隙から顎骨に直接到達しやすい、薄い口腔粘膜に被覆されているため咀嚼などによって口腔粘膜は損傷を受けやすく口腔粘膜の損傷による感染がその直下の顎骨に波及する、口腔内には感染源として 800 種以上の口腔内細菌が常在する、齲蝕、歯周病、根尖病巣などの歯性感染症を介して顎骨に炎症が波及しやすい、抜歯などの侵襲的歯科治療により顎骨は直接口腔内に露出して感染を受けやすい、などが挙げられる<sup>8)</sup>。

本症例では骨露出部位は抜歯部位よりやや後方に位置しており、BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) にて報告されているように<sup>9)</sup>、デノスマブ使用患者でも義歯不適合による局所圧迫がさらに悪影響を及ぼしたことが推察される。骨露出や同部位からの排膿や周囲歯肉の腫脹、発赤を認めたため、ステージ 2 と診断し、ポジションペーパー<sup>6)</sup> の治療方針に基づいた抗菌薬と局所洗浄を行った。

MRONJ の疫学的、病態学的解析はいまだに不十分であるが、これまでに蓄積した症例の分析から、一定の進歩が得られている。中でも口腔内衛生状態を良好に保つことの重要性を患者に十分認識させると同時に、適切な口腔管理により口腔内の感染を徹底的に予防することで、顎骨壊死発症を抑えることができるとの報告が増えていることは参考になる<sup>10)</sup>。

しかしデノスマブは比較的新しい薬剤であり、現時点では報告症例数が少ない。他の骨吸収抑制薬と作用メカニズムや薬物動態が異なるため、異なる病態を示す可能性もあり、今後は症例の蓄積と病態や治療法などの検討が必要と考えられる。

## 結 語

抜歯を契機に発症 / 増悪しデノスマブの関与が疑われた下顎骨壊死の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

## 引 用 文 献

1) 高見正道：抗 RANKL モノクローナル抗体製剤デノスマブの開発とその薬理学的作用。日本臨床免疫学

会誌。2013；36(3)：162-169.

- 2) 米田俊之：骨転移のメカニズムと抗 RANKL 抗体の作用。癌と化学療法 2011；38(9)：1439-1445.
- 3) 岩田英治, 明石昌也, 後藤育子, 他：薬剤関連性顎骨壊死 (MRONJ) の 1 例。日本口腔診断学会雑誌 2015；28(3)：208-212.
- 4) Reginster JY, Neuprez A, Beaudart C, et al：Antiresorptive drugs beyond bisphosphonates and selective oestrogen receptor modulators for the management of postmenopausal osteoporosis. Drug Aging 2014；31(6)：413-424.
- 5) 後藤明彦, 島田拓矢, 角田定信, 他：抜歯を契機に発症しデノスマブの関与が疑われた上顎骨壊死の 1 例。日本口腔診断学会雑誌 2015；28(3)：217-220.
- 6) Ruggiero SL, Dodson TB, 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 2015；72：1938-1956.
- 7) Sven Otto：Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Springer eBooks 2015；44-45.
- 8) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al：Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab 2010；28：365-383.
- 9) Kyrgidis A, Vahsevanos K, Koloutsos G, et al：Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients. J Clin Oncol 2008；26：4634-4638.
- 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al：Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab 2017；35(1)：6-19.

## Abstract

## A Case of Denosumab-Related Osteonecrosis of the Mandibular Jaw after Tooth Extraction

Yuria Onishi, Yoko Shirai, Tsuyoshi Nishimura

Department of Dentistry and Oral Surgery, Kyoto City Hospital

Denosumab is used for the treatment of malignant bone lesions associated with multiple myeloma and bone metastasis of cancer. Recently, osteonecrosis of the jaws due to denosumab has been reported. A 70-year-old man who has been administered denosumab for prostate cancer was referred to our department because of unhealed extraction teeth sockets of the anterior mandible. Under a clinical diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), symptomatic treatment with oral antibiotics and local irrigation was performed. Further investigation is needed to clarify the details of MRONJ due to denosumab.

(J Kyoto City Hosp 2017; 37(2):55-58)

Key words: Denosumab, Tooth Extraction, Osteonecrosis of the Jaw