

## 経口ビスフォスフォネート製剤に関連した下顎骨壊死の1例

洛和会音羽病院 京都口腔健康センター

塚本 容子・古原 優樹・安東 宇慧・横江 義彦

### A Case of Osteonecrosis of the Mandible Related to Oral Bisphosphonate Use

Kyoto Oral Health Care Center, Rakuwakai Otowa Hospital

Hiroko Tsukamoto, Masaki Furuhara, Takae Ando, Yoshihiko Yokoe

#### 【要旨】

ビスフォスフォネート (bisphosphonate、以下BP) 製剤は癌の骨転移や骨粗鬆症の治療に広く用いられている薬剤であるが、近年その合併症として、顎骨壊死が報告されている。われわれはBP製剤関連顎骨壊死 (BP-related osteonecrosis of the jaws、以下BRONJ) の1例を経験したので報告する。症例は86歳女性。骨粗鬆症により経口BP製剤を2006 (平成18) 年12月から2008 (平成20) 年11月まで服用しており、左側下顎部の腫脹、瘻孔からの排膿を自覚し受診した。初診時、左側下顎部に潰瘍形成認め、左側下顎犬歯周囲に骨露出を認めた。画像所見では、左側下顎骨部に広範囲にX線透過像を認めた。BRONJと診断し、BP製剤の服用中止、抗菌薬の投与を開始し、手術による病変部の除去を施行した。病理組織学的所見では、肉芽組織、壊死骨が認められた。現在、術後5カ月にて良好な治癒経過を認めている。

#### 【Abstract】

Bisphosphonate (BP) is widely used in the management of metastatic bone disease and osteoporosis. Recently, there have been reports of osteonecrosis of the jaws as a complication of BP therapy. We report a case of BP-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A 86-year-old woman with osteoporosis, who had received oral BP from December 2006 through November 2008, presented with a swelling and purulent discharge from a fistula in the left submandibular region. Physical examination revealed ulceration over the left mandible and a devitalized bone exposed around the left mandibular canine. Imaging of the lesion revealed an extensive radiolucent area in the left side of the mandible. BRONJ was diagnosed. BP was discontinued, and surgical intervention was carried out, followed by antibiotic therapy. Histopathological examination showed granulation tissue and bone necrosis. Complete recovery from the lesion was observed 5 months after surgery.

**Key words** : ビスフォスフォネート、顎骨壊死、骨粗鬆症  
bisphosphonate, osteonecrosis of the jaw, osteoporosis

#### 【緒言】

強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート (bisphosphonate、以下BP) 製剤は、骨粗鬆症、骨転移性悪性腫瘍、悪性腫瘍による高カルシウム血症、多発性骨髄

腫などの疾患に対する治療薬として広く用いられている。一方でその合併症としてBP製剤に関連した顎骨壊死 (BP-related osteonecrosis of the jaws、以下BRONJ) 症例の報告は2003 (平成15) 年のMarx<sup>1)</sup> の報告を最初とし、近年で

は欧米を中心に2,500例以上報告<sup>2)</sup>されており、本邦においても報告が散見されるようになってきている<sup>3),4)</sup>。今回、われわれは経口BP製剤に関連したと考えられる下顎骨壊死症例を経験したので、若干の考察を加え、その概要を報告する。

**【症 例】**

患 者：86歳、女性。

初 診：2008（平成20）年11月21日。

主 訴：左側下顎下縁部の腫脹と排膿。

現病歴：2008年9月頃より左側下顎下縁部の腫脹と排膿を認め近医内科受診。毛囊炎の診断にて内服抗菌薬の投与され、腫脹の軽減認めるも排膿継続したため、2008年11月20日に病院皮膚科紹介受診。外歯瘻との診断にて、紹介により当科を受診した。

既往歴：胃癌、逆流性食道炎。

2006年12月26日より骨粗鬆症の診断下にアレンドロン酸ナトリウム水和物（ボナロン®）5mg/日を連日服用していた。

現 症：全身所見；体格中等度、栄養状態良好。

口腔外所見：左側下顎下縁部に外歯瘻認め、同部より排膿認め。周囲皮膚に発赤、腫脹、潰瘍形成認め（図1）。



図1 初診時口腔外写真

口腔内所見：左側下顎犬歯は残根状態であり、動揺を認め、周囲に骨露出を認めた。唇側歯肉は腫脹を認め、根尖相当部歯肉に瘻孔を認めたが、疼痛は認めなかった（図2）。

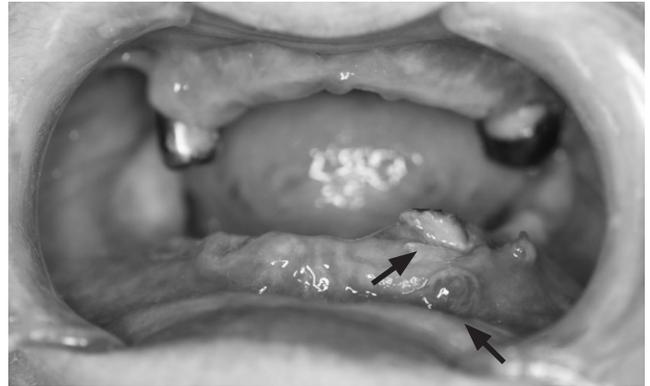


図2 初診時口腔内写真

画像所見：パノラマX線写真とCT写真において、左側犬歯部に不透過像を内包した透過像を認めた。また、パノラマX線写真においては、外歯瘻より挿入したゾンデが同部へと到達しており、CT写真では唇側および舌側皮質骨が一部消失していた（図3、4）。

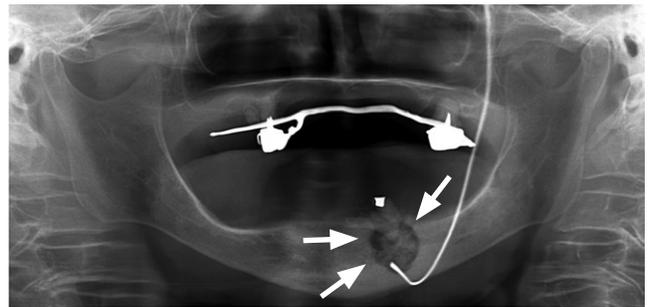


図3 初診時パノラマX線写真



図4 単純CT写真

臨床診断：BPに関連した下顎骨壊死（米国口腔顎顔面外科学会によるBRONJの病期分類-Stage3）。

処置および経過：2008年11月21日の初診当日に経口BP製

剤の内服中止を指示した。

同日、動揺が著しく骨から遊離していた左側犬歯を抜歯し、新たな排膿路を確保した。経口抗菌薬（セフカペンピボキシル塩酸塩水和物）の投与を開始し、瘻孔部の自己洗浄を指導した。日本口腔外科学会ガイドラインに従い3カ月以上のBP休薬の後、2009年4月23日全身麻酔下に腐骨除去術および瘻孔閉鎖術施行した。抜糸後に口腔内の一部創閉鎖不全を認めるも、骨露出や二次感染を生じず、術後約1カ月後に陥凹なく上皮化、治癒した。現在、術後5カ月にて治癒経過良好で、症状の再発は認めていない（図5、6）。なお、術後2カ月からアレンドロン酸ナトリウム水和物（ボナロン®）の再開を指示し、経過観察を行っているが骨粗鬆症の悪化は生じていない。

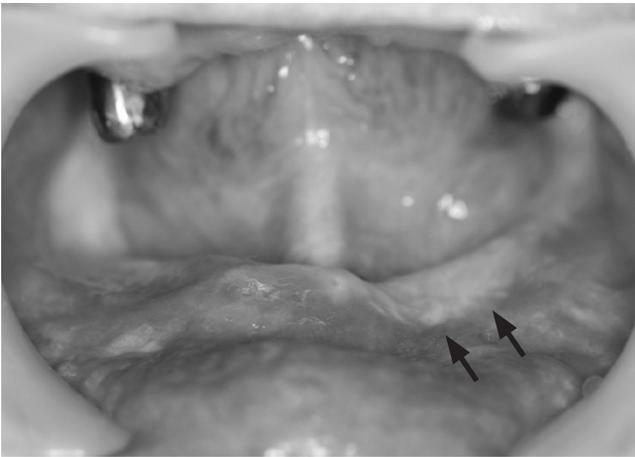


図5 術後5カ月目の口腔内写真



図6 術後3カ月目の口腔外写真

病理組織学的所見：骨内には骨細胞を含まない空虚な骨小腔が存在し、壊死骨周囲に多数の炎症性細胞浸潤と菌塊がみられた（図7）。

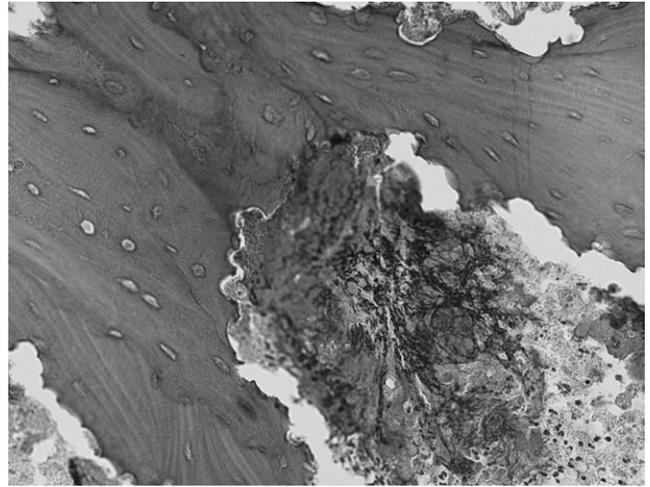


図7 病理組織像（HE染色）

#### 【考 察】

BRONJの臨床診断基準は、米国口腔顎顔面外科学会では、「①現在あるいは過去にBP治療歴があること、②顎顔面領域に骨露出あるいは骨壊死が認められ、8週間以上持続している、③顎骨への放射線治療歴がないこと」と定義されている<sup>5)</sup>。自験例の場合、①約2年間BP製剤が連続投与されていたこと。②発症より当科初診の約3カ月間、病変が存在したと推察されたこと。さらには、③放射線治療の既往もないことにより、骨粗鬆症の治療のために処方された経口BP製剤によるBRONJと診断した。また、本患者は下顎総義歯を使用していたが、下顎には残存歯牙が存在し、同部に菌性炎症病変を認めており、骨に感染が波及し骨壊死を起したと推察された。

一般に経口BP製剤のBRONJ頻度は、現在最も使用されている経口アレンドロン酸ナトリウム水和物に限れば0.01～0.04%<sup>6)</sup>であり、経静脈性BP製剤では0.8～12%<sup>5)</sup>と報告されている。BRONJの発生機序としては、BP製剤投与による破骨細胞の活性化阻害によって、炎症性壊死骨の除去を妨げ、また正常な骨代謝回転に必要である骨吸収過程が障害されることにより骨代謝回転が抑制されるためとする説<sup>7,8)</sup>と、BP製剤投与により血管新生、血管内皮細胞の増殖が抑制され、骨内の血管が消失するためとする説<sup>9)～11)</sup>が唱えられている。加えて、骨壊死のほとんどが顎骨に生じる理由としては、他の骨と比較し顎骨内の血流が豊富であること、歯や歯周組織を介した刺激に対する骨改造が盛んなためBP製剤が顎骨に蓄積されやすいこと、さらに口腔内に慢性炎症が多く存在することや、口腔粘膜が薄く損傷を受けやす

いことなどが挙げられている<sup>12)~14)</sup>。なお、近年はBP製剤が投与される件数も増加し、それに伴いBRONJの発症も増加傾向にあると思われる。

治療法としては、有効な治療法は未だ確立されていないが、保存的治療が推奨されている<sup>12),13)</sup>。一方で、保存的療法のみでは治癒が得られなかった症例に対し、6カ月以上の休薬後に病変の除去を外科的に行い、抗菌薬治療継続により、治癒が得られたという報告がされている<sup>15)</sup>。この機序としては、BP製剤は長期間骨に残留し、休薬後も破骨細胞機能の抑制は継続するが、休薬により血管新生作用の抑制が減じ、血管新生による血流量の増大、炎症細胞浸潤による免疫機能の亢進、上皮細胞の増殖などが期待されるため、病変の除去を施行することによって治癒が得られる可能性が推察される<sup>15)</sup>。

自験例では、5カ月間の休薬後に外科的な病変の除去を施行し、結果的に治癒が得られていることにより、BP製剤の休薬を一定期間行った後の外科的治療は、有効な治療法となりうることが示唆された。しかしながら、BP製剤の投与期間や種類により、どの程度の休薬期間が必要か、休薬して治癒が得られた後のBP製剤再開の時期等、今後のさらなる検討が必要である。また、BRONJ発生予防に対し、BP製剤を投与する診療科との連携を強化していくことが急務であると考えられる。

#### 【結 語】

今回、経口BP製剤に関連した下顎骨壊死症例に対し、BP製剤の5カ月間の休薬後に病変の除去を行い、治癒を認めた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) 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) 島原政司 他：ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髄炎ならびに顎骨壊死に関する調査. *日口外誌* 53 : 594-602 2006.

- 4) 田中徳昭 他: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. *日口外誌* 53:392-396 2007.
- 5) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 65:369-376 2007.
- 6) Mavrokokki T, et al.: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 65:415-423 2007.
- 7) Rodan, G.A. and Fleisch, H.A.: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 97:2692-2696 1996.
- 8) Ruggiero, S.L., 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.
- 9) Wood, J., et al.: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1055-1061 2002.
- 10) Fournier, P., et al.: Bisphosphonate inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538-6544 2002.
- 11) Powles, T., et al.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3219-3224 2002.
- 12) Marx, R.E., 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.
- 13) Migliorati, C.A., et al.: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 136:1658-1668 2005.
- 14) Odvina, C.V., et al.: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301 2005.
- 15) Magopoulos, C., et al.: Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use: a review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 28:158-163 2007.