

## ビスフォスフォネート関連顎骨壊死から 咽後膿瘍を生じた前立腺癌の1例

惣田 哲次\*, 福本 亮, 林 哲也  
岡 大三, 藤本 宜正, 小出 卓生  
大阪厚生年金病院泌尿器科

### A CASE OF PROSTATE CANCER ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW FOLLOWED BY RETROPHARYNGEAL ABSCESS

Tetsuji SODA, Ryo FUKUMOTO, Tetsuya HAYASHI,  
Daizo OKA, Nobumasa FUJIMOTO and Takuo KOIDE  
*The Department of Urology, Osaka Koseinenkin Hospital*

A 67-year-old man with castration-resistant prostate cancer associated with multiple bone metastases had been treated with zoledronic acid and docetaxel. Although there was no evidence of damage around the right lower jaw bone, the patient complained of pain in May 2011, which worsened during the next 2 weeks and was followed by difficulty with breathing. Computed tomographic (CT) findings of the cervical area showed swelling of the cervical tissue with air and tightening of the trachea, suggesting cellulitis caused by gas gangrene. He was intubated and treated with antibiotics. On the 12th hospital day, CT scan revealed a pharyngeal abscess and we performed a drainage operation. On the 20th hospital day, bone of the intraoral lower jaw was exposed, revealing that the infection was caused by osteonecrosis. Additional CT findings showed the abscess extending to the mediastinum and multiple liver metastases. Although antibiotic therapy was continued, the patient died of liver failure on the 61st day.

(Hinyokika Kyo 59 : 587-591, 2013)

**Key words :** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, Zoledronic acid, Prostate cancer

#### 諸 言

ビスフォスフォネート (BP) は骨粗鬆症をはじめ、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や固形癌の骨転移に対して有用な薬剤であるが、近年、BP 製剤を投与されている患者に顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ) の発生がみられ、ときに治療に難渋する症例が報告されている。今回われわれは多発性骨転移を伴う去勢抵抗性前立腺癌患者に対し、ゾレドロン酸を投与中に顎骨壊死を生じ、咽後膿瘍にまで至った1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

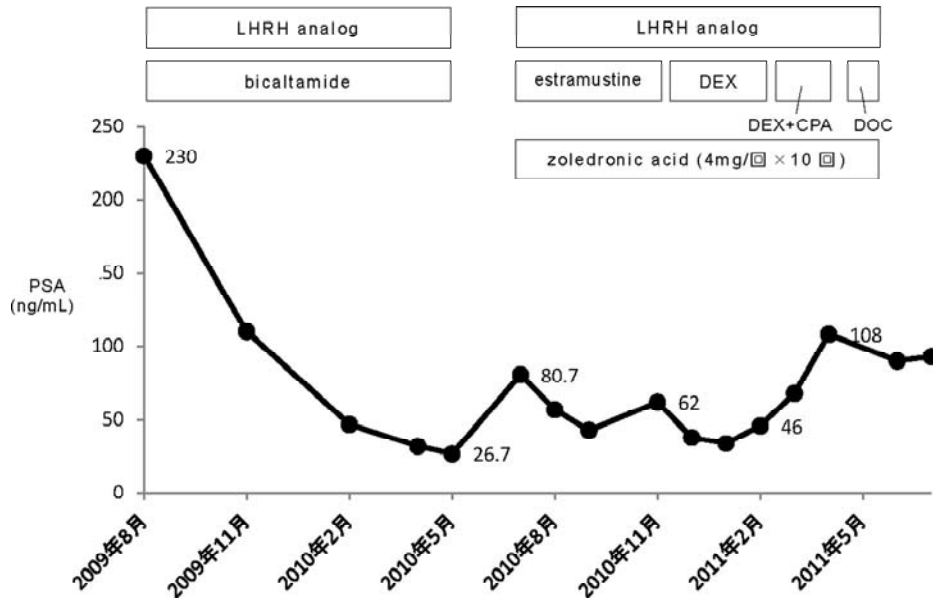
#### 症 例

患 者 : 67歳, 男性  
主 訴 : 右下顎部痛  
既往歴 : 糖尿病, 高血圧  
家族歴 : 特記事項なし

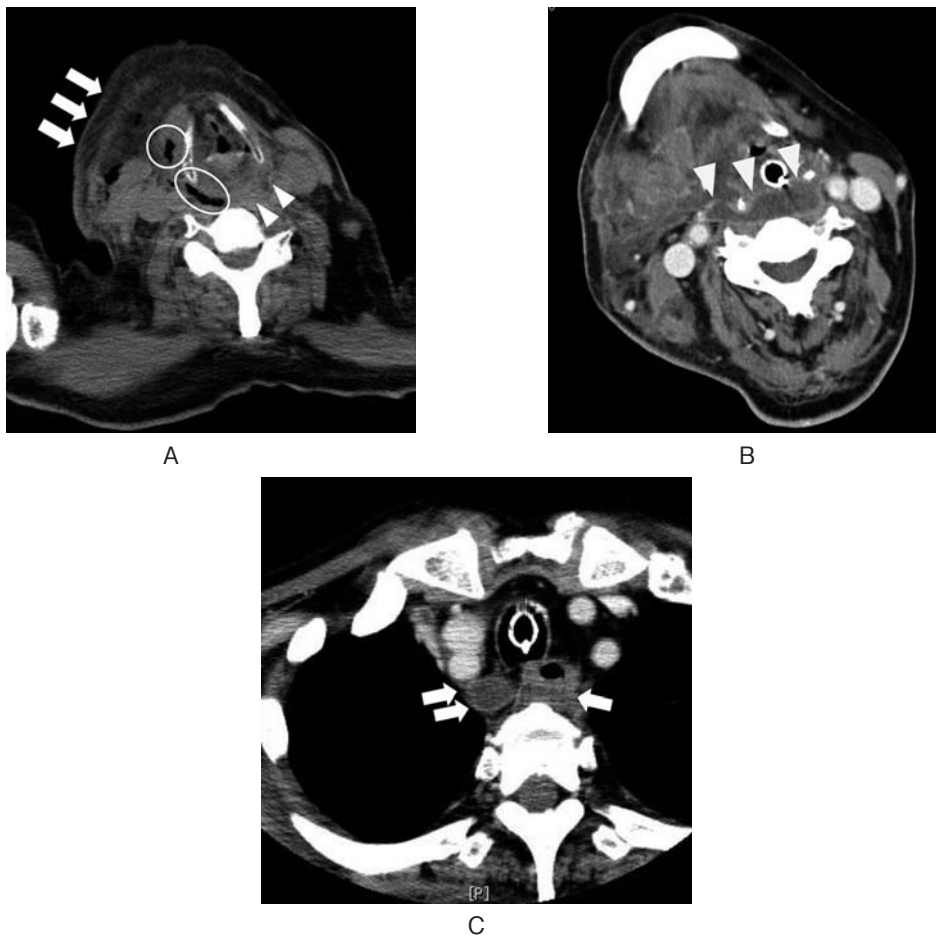
現病歴 : 2009年8月、多発骨転移を伴う前立腺癌 (初診時 PSA 230 ng/ml, cT2bN0M1, stage IV) と診断し、LH-RH アナログおよびビカルタミドによるアンドロゲン除去療法 (ADT) を開始した。その後 PSA 26.7 ng/ml まで低下したものの自己判断にて中止し、PSA 80.7 ng/ml まで上昇し、さらに ALP 2,300 U/l と骨転移の増悪が疑われたため、LH-RH アナログに加えエストラムスチンおよびゾレドロン酸の点滴を開始した。その後、デキサメタゾンやシクロフォスファミドの内服などを行ったが、2011年4月、PSA 108 ng/ml まで上昇したため、2011年5月上旬よりドセタキセル投与 (70 mg/m<sup>2</sup>) を開始した (Fig. 1)。この頃から患者は右下顎部痛を訴えていたが、口腔外科では異常を指摘されなかった。ドセタキセル投与7日目、好中球 686/μl と低下を認めたため G-CSF を投与し、その後上昇に転じた。5月下旬、右下顎部の疼痛が増強し、同時に著明な腎機能障害を認めたため入院となった。

入院時現症 : 血圧 121/76 mmHg, 脈拍 90/分, SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 右下顎は著明に腫脹し圧痛を伴っていた。

\* 現 : 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)



**Fig. 1.** The treatment of prostate cancer and transition of PSA. DEX : dexamethasone, CPA : cyclophosphamide, DOC : docetaxel.



**Fig. 2.** A : Cervical CT showed that the lower jaw was swollen (arrows) and the trachea was constricted by the soft tissue (arrow heads). Gas was found in it (circles). B : CT on day 12 showed retropharyngeal abscess (arrow heads). C : CT on day 23 showed mediastinitis (arrows).

血液検査所見: WBC 23,600/ $\mu$ l, RBC  $318 \times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 10.3 g/dl, Ht 29.8%, Plt  $25.4 \times 10^4$ / $\mu$ l, T-bil 0.6 mg/dl, AST 24 IU/l, ALT 27 IU/l, TP 5.8 g/dl, Alb 3.0 g/dl, BUN 75 mg/dl, CRE 5.32 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 6.0 mg/dl, IP 3.8 mg/dl, CRP 30.8 mg/dl, HbA1c (JDS 値) 5.3%.

血液ガス所見: pH 7.376, PaO<sub>2</sub> 87.8 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 22.2 mmHg, HCO<sub>3</sub> 12.7 mEq/L, ABE -10.8.

入院後経過: 入院後数時間で呼吸状態が急速に悪化し, 頸部 CT にて右下顎および気管周囲軟部組織の著明な腫大を認め蜂窩織炎と考えられた. 気管は腫大した軟部組織に圧排され狭窄しており, 軟部組織内にはガス像を認めた. 疼痛を認めていた右下顎骨には骨病変を認めなかった (Fig. 2A). SpO<sub>2</sub> 低下が著しく, 気管内挿管を行い ICU 管理となった. 腎機能障害は感染に伴う急性腎不全と考えられた.

重症感染症に対する治療として, 高用量ヒト免疫グロブリンや各種抗菌剤を投与し, 炎症反応および腎機能障害は徐々に軽快していった (Fig. 3). CRP は一旦低下したものの, 第12病日の頸部 CT では咽頭後壁にまで達する膿瘍を認めた (Fig. 2B). 抗生剤投与による保存的治療では感染コントロールは困難と判断し, 耳鼻咽喉科により咽頭後壁および右下顎部の切開排膿術および気管切開術を施行した. 第20病日に右下顎舌側に骨露出を確認でき, 顎骨壊死に起因する咽頭周囲の感染症と考えられた. 第23病日の CT で, 膿瘍は縦隔にまで拡がり縦隔炎を呈しており (Fig. 2C), さらに多発肝転移の出現を認めた. 縦隔のドレナージ手術

を検討したが, 侵襲の大きさを考慮して保存的治療に留めることとした. その後も抗生剤投与を継続したが, 第61病日に肝不全にて死亡した.

### 考 察

BP 製剤は骨粗鬆症に対する治療のほかに, 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や多発性骨髄腫による骨病変, 乳癌や前立腺癌などの骨転移に対しても投与され, 骨痛や病的骨折などの骨関連事象の予防や治療, 癌治療により誘発される骨量減少の改善など臨床的有用性の高い薬剤である. しかし, その副作用として BRONJ が大きな問題となっており, 2003年に初めて報告されて以来, 海外および本邦での報告が増加しており, 重症化した報告も散見する<sup>1,2)</sup>.

骨粗鬆症に対して経口 BP 製剤を投与されている患者では, BRONJ の発生頻度は0.01~0.04%, 平均発症時期は24カ月であるのに対し<sup>3)</sup>, BP 静注薬を投与されている骨悪性腫瘍患者では発生頻度は0.88~1.15%<sup>4)</sup>, 平均発症時期はパミドロネートで24カ月, ゾレドロン酸で12カ月であり, 経口薬と比較して静注薬では BRONJ の頻度は数十倍高い<sup>3,5,6)</sup>. さらに抜歯が行われた場合, その頻度は約10倍に増加すると報告されている<sup>3)</sup>. 口腔内細菌の関与も指摘されており, Ripamonti ら<sup>7)</sup>の報告では BP 投与例において, 口腔内清掃をしなかった群と清掃をした群では優位に発症率の違いを認めた (3.3% vs 0.6%).

BRONJ の発生機序はいまだ明らかでないが, 最も有力と思われるのは破骨細胞が抑制され, アポトーシスが誘導されることである<sup>8)</sup>. BRONJ が顎骨にのみ

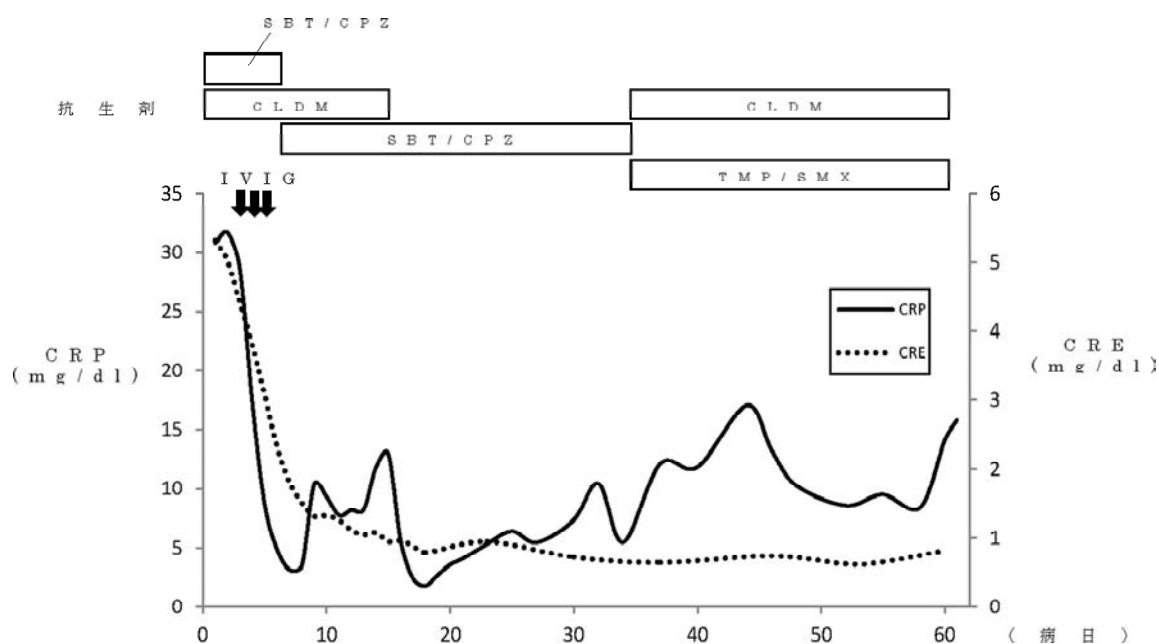


Fig. 3. Clinical course of the patient after admission. SBT/CPZ: sulbactam cefoperazone, CLDM: clindamycin, TMP/SMX: trimethoprim sulfamethoxazole, IVIG: intravenous immunoglobulin (arrows).

**Table 1.** Risk factors of BRONJ

1) BP 製剤による因子
窒素含有製剤>窒素非含有製剤
注射製剤>経口製剤
2) 局所的因子
拔牙, 歯科インプラント, 根尖外科手術, 歯周病
下顎>上顎
3) 全身の因子
癌, 糖尿病, 肥満, 骨パジェット病
4) 遺伝的因子
マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-2) 遺伝子
チトクローム P450-2C8 (CYP2C8) 遺伝子多型性
5) その他
ステロイド薬, シクロフォスファミド, エリスロポエチン, サリドマイド
飲酒, 喫煙

発症する原因として、顎骨では歯牙が上皮を破って直接植立しているため、口腔内の感染源が顎骨に直接波及しやすいことや、下顎骨は上顎骨に比べて皮質骨が厚く緻密であるため、BPの蓄積量が多く、また骨髓が豊富なため骨リモデリングが活発でBPによる骨吸収抑制の影響を受けやすいことなどが考えられている<sup>9)</sup>。

2010年3月に発行されたBRONJに対するポジションペーパー<sup>8)</sup>によると、BRONJのリスク因子として、1) BP製剤による因子、2) 局所的因子、3) 全身の因子、4) 遺伝的因子、5) その他が挙げられている (Table 1)。ゾレドロン酸およびドセタキセルによる治療中の転移性前立腺癌において、好中球減少症がBRONJのリスクファクターになるとの報告もある<sup>10)</sup>。自験例では、窒素含有注射製剤であるゾレドロン酸の使用と、糖尿病や肥満、ステロイド投与、抗癌剤投与および好中球減少、喫煙などのリスク因子が当てはまっていた。臨床症状は口腔内の骨露出や骨壊死、疼痛、腫脹、排膿などがあり、本邦では症状の程度に応じて4段階にステージ分類されている<sup>8)</sup> (Table 2)。

BRONJの診断基準は、「①現在あるいは過去にBP製剤による治療歴があること、②口腔・顎・顔面領域

に骨露出や骨壊死が8週間以上持続していること、③顎骨への放射線照射歴がないこと」の3項目を満たした場合とされている<sup>11)</sup>。ただし、Yaromら<sup>12)</sup>は、45%のBRONJ患者では瘻孔や疼痛などの症状があるにもかかわらず骨露出を認めていないため、BRONJの早期診断・早期治療の観点からは②の条件を再検討すべきと報告している。自験例でも②の基準を満たしていないが、入院後は口腔内観察が困難であり、口腔外科からは以前より微小な骨露出があった可能性があるとの返答を得ておりBRONJと診断した。CT上は顎骨の異常所見を認めなかったことから、顎骨での病変は軽度に留まり重篤化する前に感染巣が咽頭後壁へ移行していったと考えられた。

治療は前述のステージに基づいて<sup>8)</sup>、ステージ2までは保存的治療を行う。抗菌性洗口剤の使用や歯周ポケットに対する洗滌、抗菌薬の局所塗布などにて口腔内衛生を良好に保ち、疼痛や排膿などの炎症症状を伴えば抗菌薬内服などを行う。ステージ3ではこれらに加え、壊死骨の外科的搔把や腐骨除去を行う。

BRONJは歯科治療後に顎骨に発症することが多いため、歯科医や口腔外科医との連携が重要である。BP製剤治療前には歯科での口腔清掃を行い、治療開始後も継続して口腔内衛生を保つことが重要である。自験例では右下顎部痛の出現時に口腔外科の診察を受けたもののBRONJの発症を防げなかった。同時期にドセタキセルによる好中球減少症も重なっており、リスクを考慮し、より注意深く経過観察を行っていたら早期診断・早期治療を行えた可能性があった。医師および歯科口腔外科医の連携が改めて重要であると思われた。

## 結 語

多発性骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対してゾレドロン酸を投与中にBRONJを発症し、咽後膿瘍、縦隔炎にまで及んだ1例を経験した。初期には骨露出が微小で観察できないこともあるため、BP投与中は歯科医、口腔外科医と密に連携し注意深く経過観察する必要があると思われた。

本論文の要旨は第216回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Marx RE: Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* **64**: 1115-1117, 2003
- 2) 岡田益彦, 大坪誠治: ビスフォスフォネート製剤に関連した顎骨壊死に継発した脳膿瘍の1例. *Hospital Dentistry & Oral-Maxillofac Surg* **22**: 111-

**Table 2.** Clinical staging system of BRONJ

注意期	骨露出/壊死は認めない 下顎オトガイ部の知覚異常 (Vincent 症状) 口腔内瘻孔形成, 深い歯周ポケット 単純X線で軽度の骨溶解を認める
ステージ1	骨露出/壊死を認めるが, 無症状 単純X線写真で骨溶解を認める
ステージ2	骨露出/壊死を認める 痛み, 膿排出などの炎症症状を伴う 単純X線写真で骨溶解を認める
ステージ3	ステージ2に加えて, 口腔外瘻孔形成や遊離腐骨, 病的骨折を認める 単純X線写真で進展性の骨溶解を認める

- 114, 2010
- 3) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. : Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* **65** : 415-423, 2007
  - 4) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. : Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* **23** : 826-836, 2008
  - 5) Durie BG, Katz M and Crowley J : Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* **353** : 99-102, 2005
  - 6) Maerevoet M, Martin C and Duck L : Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* **353** : 99-102, 2005
  - 7) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. : Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* **20** : 137-145, 2008
  - 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* **28** : 365-383, 2010
  - 9) McCauley LK and Li X : Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* **7** : 356-357, 2007
  - 10) Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, et al. : Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *Br J Urol Int* **110** : E520-E525, 2012
  - 11) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* **65** : 369-376, 2007
  - 12) Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, et al. : Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* **68** : 705, 2010

(Received on October 24, 2012)  
(Accepted on May 3, 2013)