

治療に難渋したビスホスホネート関連顎骨壊死の1例

中村 健治, 福本 哲也*, 福井 智洋
酒谷 徹**, 熱田 雄, 加藤 琢磨
伊藤 将彰, 井上 幸治, 寺井 章人
倉敷中央病院泌尿器科

A CASE OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW WITH DIFFICULTY IN TREATMENT

Kenji NAKAMURA, Tetsuya FUKUMOTO, Tomohiro FUKUI,
Toru SAKATANI, Takeshi ATSUTA, Takuma KATO,
Masaaki ITO, Koji INOUE and Akito TERAI
The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

A 65-year-old man with urination difficulty visited our hospital. Because his prostate-specific antigen level was 1,619 ng/ml, we performed a prostate biopsy. The biopsy specimen yielded a diagnosis of adenocarcinoma with a Gleason score of 4 + 4. Computed tomography and bone scintigraphy showed lymph node, lung, and bone metastasis (cT3bN1M1). After 13 months of combined androgen blockade, he underwent treatment with a bisphosphonate. At 22 months of treatment, he developed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, and all necrotic bone and teeth were removed. He subsequently underwent repeated cleaning and fixation (splinting) for an oral fistula and mandibular fracture. Emergency transcatheter arterial embolization was then performed to treat a bleeding of the facial artery aneurysm. An oral infection and aspiration pneumonia repeatedly developed secondary to the oral fistula. The patient underwent a gastrostomy, after which his nutritional status improved and he was discharged.

(Hinyokika Kiyō 62 : 39-44, 2016)

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

緒 言

ビスホスホネート (bisphosphonate, 以下 BP) 製剤は、骨に特異的に作用して破骨細胞の機能を抑制し、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍による高カルシウム血症、固形癌の骨転移などに対して臨床的有用性が高い薬剤である。骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌においてゾレドロン酸投与により、骨関連事象 (skeletal related events, 以下 SRE) の発生までの期間が5カ月以上有意に延長することが報告されている¹⁾が、一方で注射用ビスホネート製剤による顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 以下 BRONJ) が約1%に発生することが報告されている²⁾。われわれは、生命を脅かす重篤な BRONJ の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 65歳, 男性
主 訴 : 排尿困難, 全身浮腫

既往歴 : 十二指腸潰瘍

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2008年12月, 排尿困難, 全身浮腫を主訴に来院。

採 血 : Cr : 1.14 mg/dl. その他, 一般血液・生化学検査に異常なし。

腫瘍マーカー : PSA : 1,619 ng/ml

造影CT : 両側鼠径部~SMA 分岐部まで LN 腫大と両側水腎症, 胸膜播種, 骨転移を認めた。

骨シンチグラフィー : 骨盤骨や脊椎, 肋骨に多発する集積亢進を認めた (Fig. 1)。

経 過 : 2008年12月に経直腸前立腺生検を施行。左右両葉から Gleason score : 4+4 の adenocarcinoma を認めた。前立腺癌 cT3bN1M1 と診断し, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニスト (リュープロレリン) および抗アンドロゲン薬 (ビカルタミド) による combined androgen blockade (CAB) 療法を開始した (Fig. 2)。2009年10月に PSA 上昇したためにビカルタミドからエストラムスチンに変更した。また, 骨シンチグラフィーで骨転移の増悪を認め, ゾレドロン酸の投与を検討し, 歯科受診したところ, 右下歯の重度歯周疾患であり, 同年11月に抜歯を施行し

* 現 : 愛媛大学医学部泌尿器科

** 現 : 公立豊岡病院泌尿器科

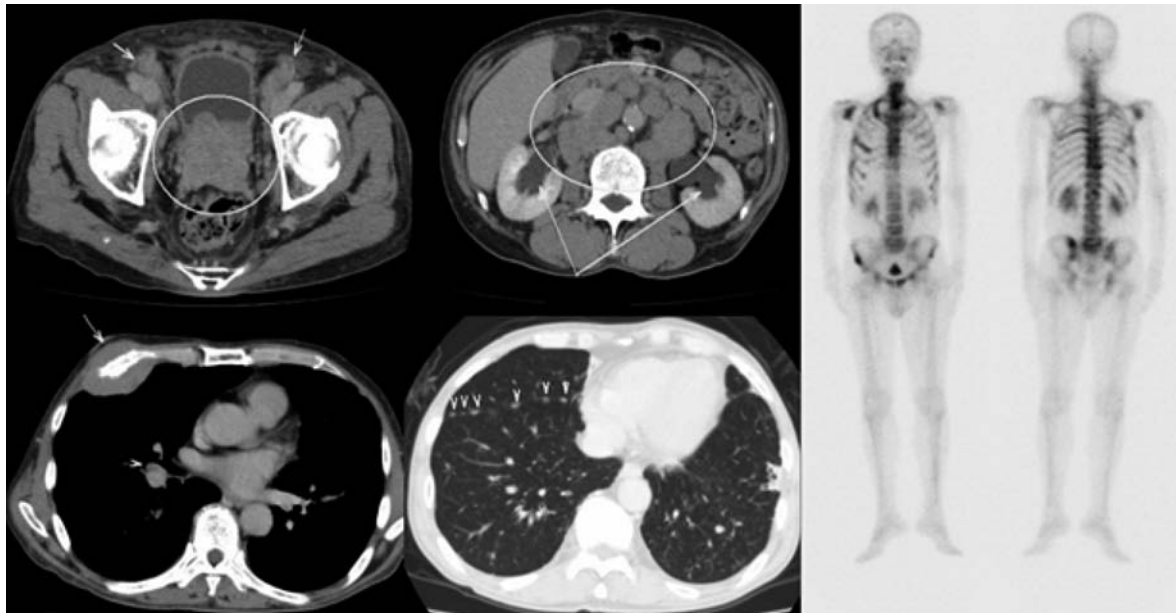


Fig. 1. Computed tomography showed a swollen prostate, enlarged lymph nodes, bilateral hydronephrosis, and pleural metastasis. Bone scintigraphy showed pelvic bone, spine, and costal bone metastasis.



Fig. 2. Treatment of the prostate cancer and change in the prostate-specific antigen level.

た。抜歯から2カ月経過した2010年1月にドセタキセル (36 mg/m² biweekly) およびゾレドロン酸 (4 mg/

month) の投与を開始した。同年3月にPSA上昇したためにエストラムスチンからエニチルエストラジオー

ルに変更した。また、同年12月から UFT[®] (300 mg/day) を追加で開始し、2011年2月からデキサメサゾン 0.5 mg/day へ変更した。

同年5月頃より左下顎の後方の腫脹感あり、クラリスロマイシン間欠投与で軽快するが、完全には治癒しない状態が続いた。BRONJ の十分な知識・経験のある当院歯科で顎骨髄炎や顎骨壊死ではなく、歯周病の進行との診断でありゾレドロン酸の継続投与可能と判断されていたため投与継続していたが、同年11月に歯根周囲から排膿と疼痛が持続し、BRONJ の診断となった。ゾレドロン酸の合計投与量は 88 mg (最終投

与: 2011年10月, 合計22回) であった。同年12月より骨露出を認め、定期的洗浄を継続したが、徐々に悪化傾向にあり、2012年11月に近医口腔外科にて全身麻酔下で壊死骨除去、搔爬および左下歯の抜歯を施行し、粘膜弁により閉鎖創とした。2013年3月に別の近医口腔外科受診。排膿が持続することから定期洗浄施行されていたが、病的骨折を生じ、副子固定をされていた。同年6月に口腔内からの大量出血を生じ、当院に救急搬送された (Fig. 3)。RCC 8 単位輸血し、経動脈造影したところ、顔面動脈に動脈瘤を認め、骨断端の偏位に伴い顔面動脈を損傷し、出血・動脈瘤形成に

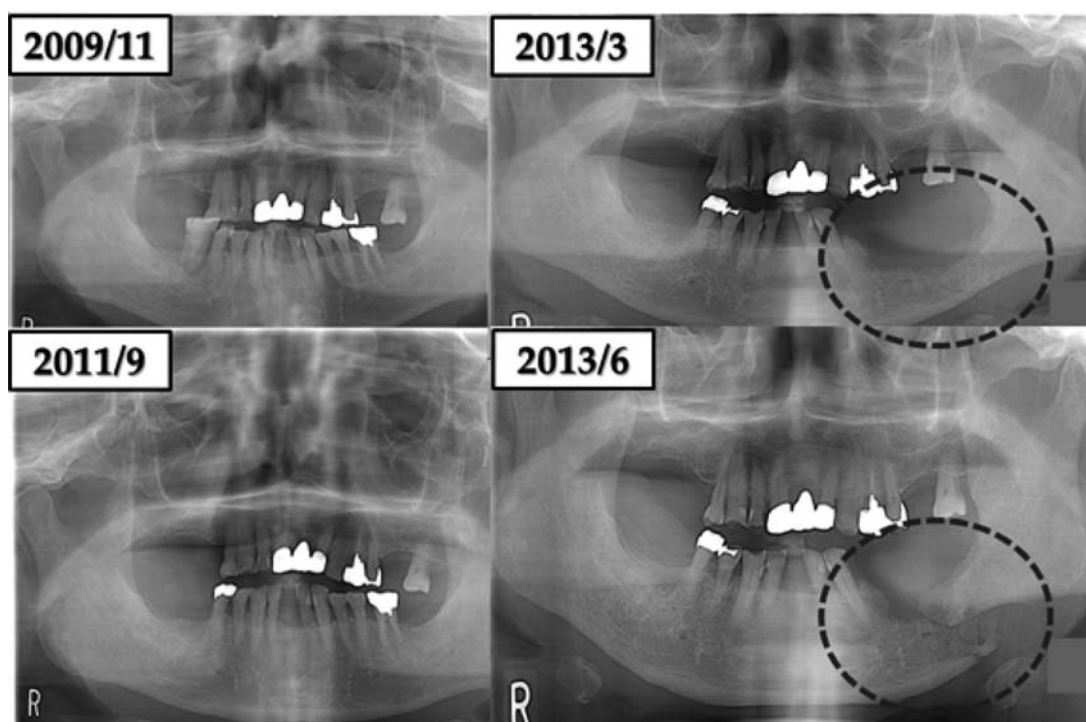


Fig. 3. A radiograph showed a mandibular fracture.

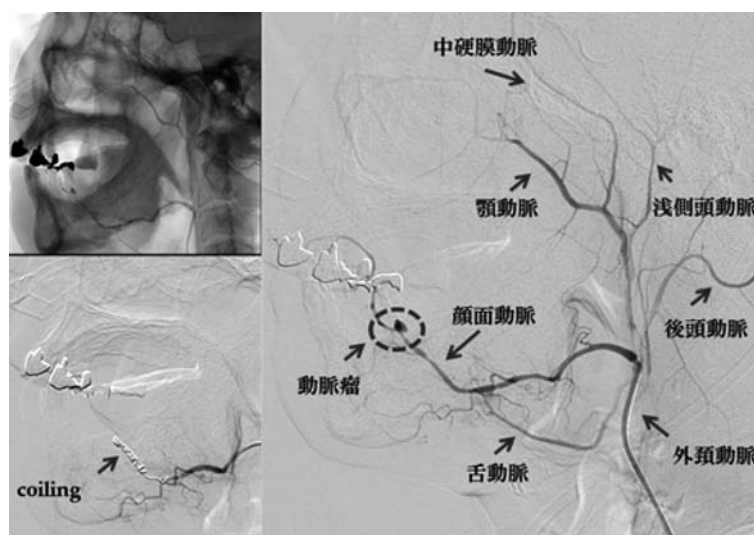


Fig. 4. Transcatheter arterial embolization for the facial artery aneurysm.



Fig. 5. A fistula formed secondary to bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. The fistula was closed in skin flap.

至ったと考えられた。動脈瘤に対し、コイル塞栓術を施行した (Fig. 4)。同年 8 月には骨の偏位による機械的刺激に伴い、左下顎皮膚との瘻孔を生じたために骨突出部を削り、皮膚側を皮弁で閉鎖した (Fig. 5)。しかし、同年 9 月には瘻孔の再発を生じ、口腔内感染や疼痛のために食思不振、栄養状態不良となり入院となった。口腔内感染を繰り返し、栄養状態不良となったために、胃瘻を造設したところ、栄養状態の改善を認め、自力歩行可能な状態で退院となった。その後、徐々に前立腺癌の進行を認め、6 カ月経過した時点で死亡した。

考 察

BP 製剤は、骨に特異的に作用して破骨細胞の機能を抑制し、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍による高カルシウム血症、固形がんの骨転移などに対して広く用いられている。また、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌においてゾレドロン酸投与により、SRE の発生までの期間が 5 カ月以上有意に延長することが知られており、QOL に与える影響は大きい。しかし、2003 年に Mark により BRONJ が初めて報告³⁾されて以降、同様の副作用が相次いで報告され⁴⁾、わが国では 2006 年に高橋ら⁵⁾が最初に報告した。

BRONJ の診断基準は、① BP 製剤の投与歴がある、②顎骨への放射線治療歴がない、③顎口腔領域に骨露出や骨壊死が 8 週間以上持続している、の 3 項目を満たしていることとされている⁵⁾。

作用機序や骨壊死が顎骨のみに発生する原因は正確には解明されていないが、BP 製剤は投与後、大部分

が骨に沈着して破骨細胞に取り込まれ、アポトーシスを誘導し、骨吸収を抑制すると考えられており、特に上下顎骨は骨髄が豊富でリモデリング活性が高いため標的になりやすいと考えられている。また、口腔内には感染源である 800 種類以上の細菌が存在し、上皮と歯の間隙、咀嚼などにおける口腔粘膜の損傷、菌性感染症、侵襲的処置を介して容易に感染しやすいことも大きな要因であると考えられている^{6,7)}。

BRONJ 発症の局所的なリスクファクターとしては、侵襲的な処置や歯周病などがあるため、BP 製剤投与前に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

Table 1. Risk factors for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

| BRONJ の risk factor |
|---|
| 1. BP 製剤による factor 窒素含有 BP > 窒素非含有 BP 悪性腫瘍用製剤 > 骨粗鬆症用製剤 |
| 2. 局所的 factor 骨への侵襲的処置 (抜歯, 歯科インプラント埋入, 根尖外科手術など) 口腔内不衛生状態, 歯周病や歯周膿瘍など炎症疾患の既往 |
| 3. 全身的 factor 悪性腫瘍, 血液透析, 貧血, 糖尿病, 肥満, 骨 Paget 病 |
| 4. 先天的 factor 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, シクロフォスファミド, エリスロポエチン, サリドマイド, 喫煙, 飲酒 |

り BRONJ のリスクファクターとなる要因を可及的に除き、可能であれば歯科治療終了し、口腔状態の改善後に BP 製剤投与を開始することが推奨されている。自験例では、ゾレドロン酸投与前に歯科受診し、抜歯施行した後に、歯科の許可を得てゾレドロン酸投与を開始し、歯科医による定期的な口腔管理を行っていたが BRONJ の発症を防ぐことは出来なかった。

また、BRONJ 発症の全身的なリスクファクターとしては、悪性腫瘍、血液透析、肥満、糖尿病などがあげられる (Table 1) が、投与期間や合計投与量が大きく関与するとされており、さらに化学療法、それに伴う好中球減少、ホルモン治療、ステロイド療法の併用などが BRONJ の発生に大きく関与すると考えられている^{6,8,9)}。自験例では、ドセタキセルにより全身化学療法、ホルモン療法、デカドロンによるステロイド療法が施行されて、約 2 年の間に合計 88 mg のゾレドロン酸が投与されており BRONJ 発生のリスクは高かったと考えるが、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の大半の症例では全身化学療法、ホルモン療法、ステロイド療法を併用しており、リスクのまったくない状態で投与できるケースは稀であると考えられる。

BRONJ の典型的な臨床症状は、疼痛と感染を伴う持続性の顎骨露出であり、その他の症状として、疼痛、腫脹、オトガイ部の知覚異常、排膿、潰瘍、口腔内瘻孔や皮膚瘻孔、歯の動揺などが挙げられ、症状・画像所見に応じて stage 分類されている (Table 2)。治療としては stage 2 までは保存的治療であるが、stage 3 では壊死骨の搔破や除去を推奨している⁶⁾。また一方で、近年、stage 1, 2 症例でも外科的加療を行い良好な結果を得ている報告も認められる^{10,11)}。自験例では、stage 3 の状態であり、壊死骨除去を行ったが、コントロールできなかった。さらに下顎骨骨折に伴い大量出血を来し生命を脅かされた。その後も、感染コントロールに難渋したが、胃瘻造設したと

ころ栄養状態の改善を認め、全身状態の改善につながった。

本症例では、BRONJ の知識のある歯科医により注意深く観察されていたが、当初は症状も比較的軽度でありレントゲン写真でも変化を認めず、BRONJ の診断がつかなかった。さらに BRONJ の診断後に BP 製剤を中止したが、中止後に BRONJ の病状が進行し、止めることができなかった。リスク、ベネフィットを考慮して、リスクの高い症例では BRONJ の診断がつかなくとも早期に BP 製剤を中止することが必要であると思われる。

われわれの調べうる限り、BRONJ に対して TAE を施行した症例や胃瘻造設した症例はなく、本症例が初めてであった。

BP 製剤の他にも、分子標的薬を含め多くの骨転移治療薬の開発が進められているが、RANKL に対するヒトモノクローナル抗体であるデノスマブとゾレドロン酸を骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者において使用した比較試験では、顎骨壊死の発生率は 2.3% vs 1.3% (p=0.09) と有意差を認めなかった。BP 製剤だけでなく、骨吸収を抑制するすべての薬剤において顎骨壊死に対する注意が必要である¹²⁾。

一般的に前立腺患者における初回 SRE 発現までの期間は、生存期間よりも短い治療中に SRE を発現する可能性が高い。新たな CRPC に対する治療薬が登場し生存期間の延長が期待されるため、長期的な bone management の必要性は今後ますます増大すると思われる。EAU ガイドラインでも、CRPC 患者の bone management として、推奨グレード A とされているが、BP 製剤やデノスマブは有害事象と有益性のバランスが必要との注意書きがある。BRONJ は一旦発症すると治療に難渋することがあり注意が必要である。自験例では胃瘻造設したことにより口腔内感染症が改善し、全身状態も改善したことから、口腔内清潔を保つための一時的な胃管留置や胃瘻造設も BRONJ の治療の選択肢の 1 つになりうるのではないかと考えられた。

Table 2. Clinical stage and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

| 病期 | 治療方針 |
|---------------------------------------|--|
| 0 骨露出を認めない 知覚異常 歯周ポケット、軽度骨融解 | 含嗽、洗浄 局所抗菌薬投与 |
| 1 骨露出あり 無症状 感染なし | 含嗽、洗浄 局所抗菌薬投与 |
| 2 骨露出あり 疼痛 感染 +/- | 含嗽、洗浄 局所抗菌薬投与 デブリードマン (軟組織への刺激軽減のため) |
| 3 骨露出、疼痛、感染あり + 病的骨折、外歯瘻 | 含嗽、洗浄 局所抗菌薬投与 デブリードマン 正常骨を露出させない最小限の壊死骨除去、壊死骨内の抜歯、辺縁切除、区域切除 |

結 語

今回、われわれは生命を脅かす重篤な BRONJ の 1 例を経験した。BRONJ は一旦発症すると治療に難渋することがあり注意が必要である。

文 献

- 1) Saad F, Karakiewicz P and Perrotte P: The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol* **23**: 14-18, 2005
- 2) Mavrokki T, Cheng A, Stein B, et al.: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis

- of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* **65**: 415-423, 2007
- 3) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* **61**: 1115-1117, 2003
 - 4) Ruggiero SL, Mehrota B, Rosneberg TJ, 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
 - 5) 高橋喜久雄, 川端彰子, 小池博文, ほか: 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. *日口腔外会誌* **52**: 416-419, 2006
 - 6) 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
 - 7) McCauley LK and Li X: Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* **7**: 356-357, 2007
 - 8) 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
 - 9) 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**: 520-525, 2012
 - 10) Stanton DC 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
 - 11) Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al.: The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **111**: 153-163, 2011
 - 12) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* **377**: 813-822, 2011

(Received on July 24, 2015)
 (Accepted on September 2, 2015)