

ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)に 対する外科治療の検討

浜田智弘 馬庭暁人 川原一郎 園田正人
菅野勝也 河西敬子 高橋進也 金 秀樹
高田 訓 大野 敬

Examination of Surgical Treatment for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ)

Tomohiro HAMADA, Akihito MANIWA, Ichiro KAWAHARA, Masahito SONODA
Katsuya KANNO, Keiko KASAI, Shinya TAKAHASHI, Hideki KON
Satoshi TAKADA and Takashi OHNO

Many cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) have been reported. However, the treatment for BRONJ is not established. Especially, the effectiveness of surgical treatments is undetermined. American association of oral and maxillofacial surgeons proposes that surgical treatments should be delayed if possible and mobile segments of bony sequestrum should be removed without exposing uninvolved bone.

We experienced long treatments of 4 cases of BRONJ. The analysis of these cases suggested that surgical treatments may be effective against BRONJ when given at an appropriate time. It was also suggested that the surgical margin should include uninvolved bone and the wound should be perfectly sutured.

Key words : BRONJ, surgical treatment, bony sequestrum, uninvolved bone

緒 言

近年、ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死(BRONJ)が報告され、その概念は処方医、治療を担当する歯科医、口腔外科医に広く知られるようになった^{1,2)}。しかし、その発症機序、予防法、治療法については未だ不明な点が多い。特に治療法については明確な指針がなく、治療を担当する歯科医、口腔外科医の多くが治療方針の決定に苦慮している。Weitzmanらは、外科治療は研究段階であり現在のところ保存的アプローチを推奨す

るとしている³⁾。米国口腔外科学会も骨髄炎や放射線骨壊死で行う外科治療は反応しにくいと報告している^{4,5)}。しかし、保存的アプローチでは症状を緩和させたり進行を遅らせたりすることは可能でも、根治させることは難しく経時的に観察すると徐々に増悪する症例が多い^{6,7)}。

今回、われわれはBRONJ 4症例に対する長期的な治療を経験し、BRONJの治療法、特に外科治療の適否および方法について検討したので患者の同意を得た上で報告する。

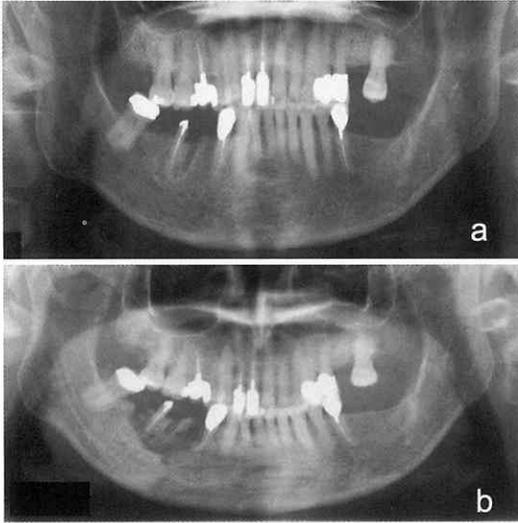


写真1 症例1エックス線写真

- a 初診時。
b 2年後。壊死骨の分離を認める。

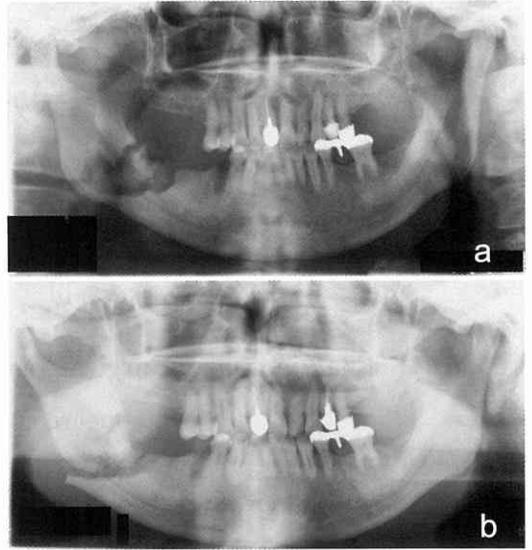


写真3 症例2エックス線写真

- a 初診時。腐骨周囲の透過像は下顎下縁近くまで達していた。
b 4か月後。病的骨折が確認された。



写真2 症例2初診時口腔内写真

下顎右側臼歯部歯肉に持続的な排膿と骨の露出を認めた。

症例 1

患者：60歳，女性
初診：平成19年5月
主訴：抜歯後疼痛

既往歴：多発性骨髄腫のため他院血液内科で化学療法（MP療法）を行っている。合併症として腰椎圧迫骨折が生じたためゾメタ静注を受けている。

現病歴：平成19年4月，近医歯科にて下顎右

側第1大臼歯近心根，第2小臼歯を抜歯した。その後，治癒不全にて当科紹介となった。

現症：抜歯窩に骨の露出がみられ，周囲歯肉に腫脹，排膿，発赤等の感染所見を認めたためBRONJ（ステージ2）と診断した。エックス線写真にて明らかな腐骨形成はみられなかった（写真1a）。

処置および経過：血液内科に対診しビスホスホネート系薬剤（以下BP）の中止を相談したが，骨の状態から中止できず，現在はボナロンを内服している。保存的アプローチとして外来にて抗菌薬の投与と局所の洗浄を行った。症状は緩解，増悪を繰り返し，初診より2年経過した現在も口腔内に骨露出を認め，その範囲は拡大している。エックス線写真では，下顎右側第1大臼歯，第2小臼歯相当部の壊死骨の分離を認めた（写真1b）。

症例 2

患者：67歳，男性
初診：平成21年6月
主訴：下顎右側歯肉の疼痛

既往歴：前立腺癌のため他院にて化学療法を行っている。右頸骨，仙骨への転移があり，放射

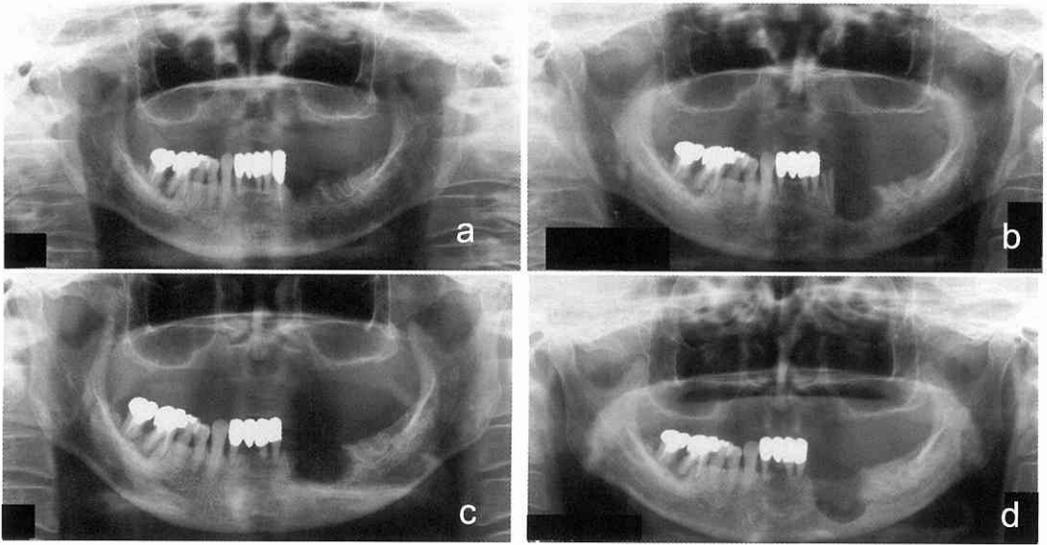


写真4 症例3エックス線写真

- a 初診時。
- b 5か月後。透過像の拡大と腐骨の形成，分離を認める。
- c 平成21年3月。腐骨除去および抜歯後。
- d 平成21年10月。下方へ透過像が拡大した。

線治療およびゾメタ静注（平成19年9月～平成20年10月）を受けたとのこと。

現病歴：平成20年11月頃より下顎右側歯肉の疼痛を自覚し，近医歯科において下顎右側第1大臼歯の根管治療を受けたが症状は改善しなかった。平成21年1月頃より右側オトガイ部の知覚異常を自覚した。同年4月，同歯科にて下顎右側第1，第2大臼歯の抜歯を行ったが，さらに症状増悪したため当科紹介となった。

現症：下顎右側第1，第2大臼歯相当部の歯肉より持続的な排膿があり，同部に骨の露出を認めためBRONJと診断した（写真2）。また，エックス写真より腐骨の形成，分離を認め，腐骨周囲の透過像は下顎下縁近くまで達していたためステージ3と判断した（写真3a）。

処置および経過：抗菌薬の投与と局所洗浄を行うも症状は増悪，緩解を繰り返した。前立腺癌に対する化学療法およびそれに伴う白血球減少のため入退院を繰り返しており，BRONJに対する外科治療は希望しなかった。平成21年10月，病的骨折を起こすも（写真3b）患者の強い希望によ

り外科治療は行わず経過観察および局所洗浄のみ行っている。

症例 3

患者：68歳，女性

初診：平成20年9月

主訴：下顎右側歯肉の疼痛

既往歴：乳癌，気管支喘息。乳癌の骨転移のため化学療法およびゾメタ静注（平成18年10月～平成19年9月）を受けたとのこと。

現病歴：平成20年2月，下顎左側第2小臼歯の頬側歯肉に腫脹を自覚し，近医歯科にて消炎を行うも再発を繰り返すため，平成20年7月に同歯を抜歯したが，疼痛の範囲は拡大したため同年8月に下顎左側第1大臼歯も抜歯した。その後も疼痛が持続したため紹介により当科初診となった。

現症：下顎左側第2小臼歯および第1大臼歯相当部歯肉に周囲に肉芽様組織の増殖を伴った瘻孔を認め圧迫により排膿があり，同部から露出骨を触知したためBRONJ（ステージ2）と診断した。エックス線写真では明らかな腐骨の形成は認めな

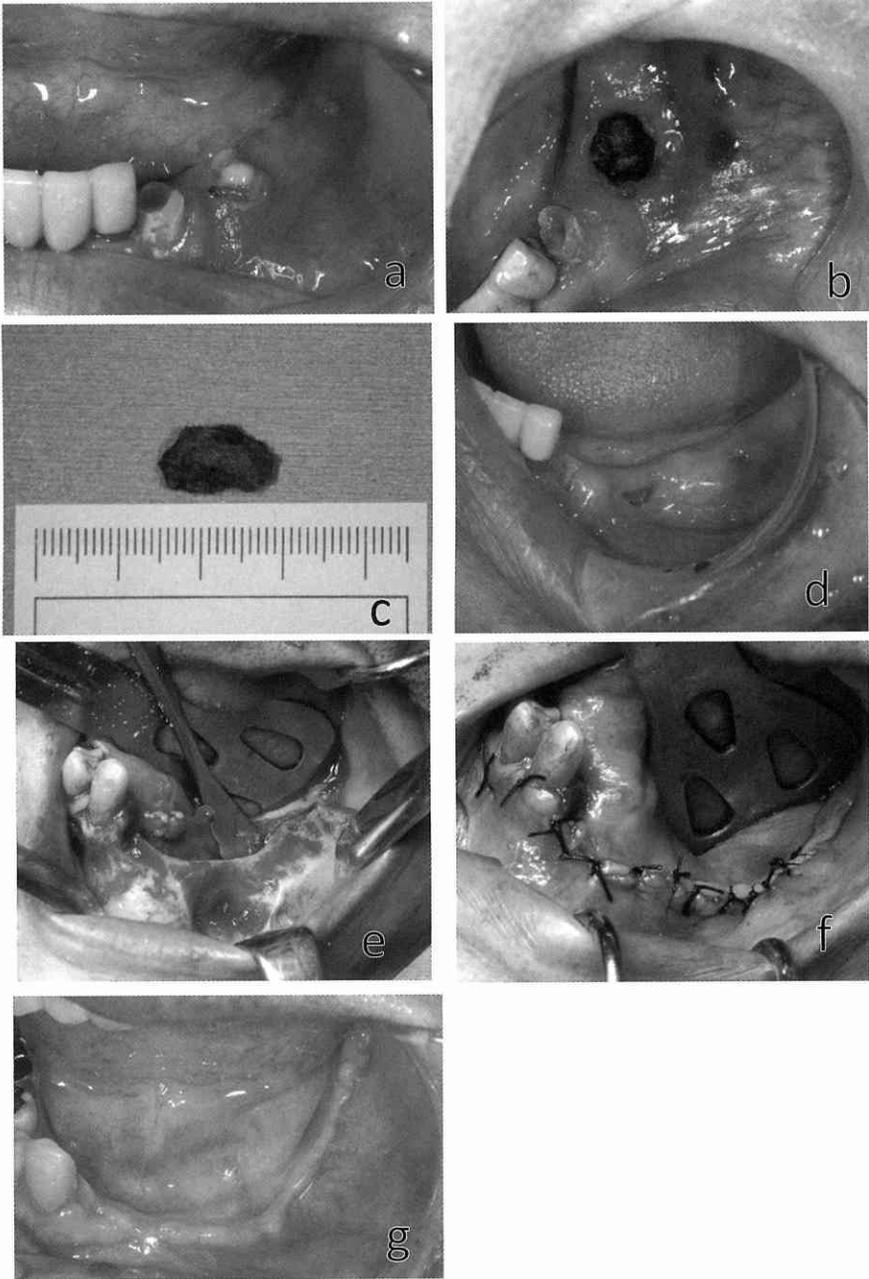


写真5 症例3口腔内写真

- a 瘻孔より排膿を認め、同部より骨を触知した。
- b 平成21年3月術中写真。瘻孔周囲のデブリートマンを行うとやや黒色を呈した腐骨を認めた。
- c 摘出した腐骨。
- d 腐骨除去後1週。骨の露出や排膿は認めなかった。
- e 平成21年10月術中写真。腐骨除去および周囲の肉芽組織を搔爬後、周囲骨を一層削合した。
- f 完全閉鎖創。
- g 平成21年12月（術後2か月）。



写真6 症例4初診時口腔内写真

- a 上顎右側第2大臼歯相当部。
- b 上顎左側第2大臼歯相当部。
- c 下顎右側第2大臼歯相当部。

かった(写真4 a)。

処置および経過：抗菌薬の投与と局所洗浄で経過観察していたが症状改善せず、エックス線写真にて腐骨の形成と分離を認めたため(写真4 b)，平成21年3月，局所麻酔下に腐骨除去および下顎左側犬歯の抜歯を行った。腐骨除去は米国口腔外科学会の指針に準じて行い，腐骨に徐々に動揺を与えることにより摘出し正常骨を露出させないように配慮した(写真5 a, b, c)。術後，一時期は症状消失した(写真5 d)が同年5月より再度症状出現した。洗浄および投薬にて経過観察としたがエックス線写真において新たな腐骨の形成，分離を確認したため(写真4 c, d)，同年10月全身麻酔下に腐骨除去術，骨搔爬術，および下顎右側中切歯，左側中切歯，側切歯の抜歯を施行した。

腐骨除去および周囲の肉芽組織を搔爬した後，周囲骨を一層削合した(写真5 e)。周囲骨からは出血が確認できた。創は完全閉鎖創とした(写真5 f)。術後，現在まで創の哆開，骨の露出はなく疼痛は消失している(写真5 g)。

症例4

患者：62歳，男性

初診：平成21年3月

主訴：下顎右側臼歯部の疼痛

既往歴：多発性骨髄腫。化学療法(ROAD療法)を行っている。肋骨，脊椎，大腿骨頭，骨盤に骨病変を認めたため，アレディア静注(平成16年12月～平成18年4月)450mgおよびゾメタ静注(平成18年12月～平成20年4月)44mgを受けた

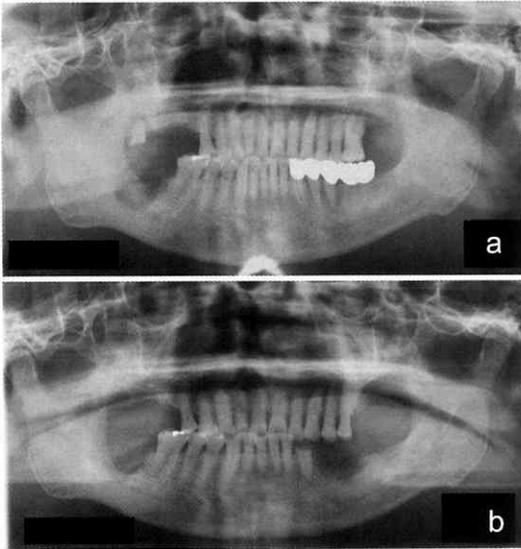


写真7 症例4初診時エックス線写真

- a 初診時。
- b 術後7か月。

とのこと。

現病歴：平成20年3月頃、数本の歯が自然脱落したが疼痛ないため放置したとのこと。平成21年2月頃から下顎右側臼歯部に疼痛出現し、症状増悪のため当科初診となった。

現症：左右上顎第2大臼歯相当部および下顎右側第2大臼歯相当部に壊死骨の露出があり、排膿を認めた(写真6a, b, c)。エックス線写真にて右側第2大臼歯相当部に腐骨の分離を認めた(写真7a)。以上の所見および既往歴よりBRONJ(ステージ2)と診断した。

処置および経過：患者の強い希望により入院下にて加療を行うこととした。まず抗菌薬(メロペネム1g/day)を2週間点滴静注した後、全身麻酔下に腐骨除去術、骨搔爬術および上顎右側第3大臼歯、左側第1大臼歯、下顎左側第1、第2小臼歯の抜歯を施行した。腐骨および露出骨の周囲骨を一層削合し、創は完全閉鎖創とした(写真8)。術後3日目、部分的な哆開を認めたためサージカルシーネを装着した。術後17日目、哆開部の上皮化を確認し退院となった。術後7か月の現在、創部治癒は良好で再発所見は認めない(写真7b, 9a, b, c)。



写真8 症例4術中写真

周囲骨を一層削合し、創は完全閉鎖創とした。

考 察

BRONJの治療については、現在のところ保存的アプローチが推奨されており外科治療は研究段階とされている^{1,3-5)}。当科においてもまずは抗菌薬投与や局所洗浄などの保存的アプローチにより経過を観ることを勧めている。しかし、症例1, 2, 3において保存的アプローチを行っても顎骨壊死は進行した。米国口腔外科学会はposition paper^{4,5)}のなかで、外科治療はできる限り遅らせるべきであると述べている。保存的アプローチによって顎骨壊死の進行を遅らせることができるかは不明であるが、少なくとも進行を止めることはできなかった。症例3では早期に外科治療を行っていれば手術範囲が小さくて済んだ可能性がある。このことから、保存的アプローチを行っても進行する病変については早期に外科治療を施行する方がよいとも考えられる。

症例3ではBP使用から2回目の外科治療まで2年、症例4ではBP使用から外科治療まで1年が経過していた。BP使用からどの程度の期間が経過すれば外科治療が可能になるかは諸説あり^{1,6,7)}、特に静注BPが使用されている症例については判断が難しく、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

BRONJは顎骨全体がBPの薬理作用を受けていることから外科的マージンを正常骨に設置することが困難なため骨髄炎または放射線骨壊死で確

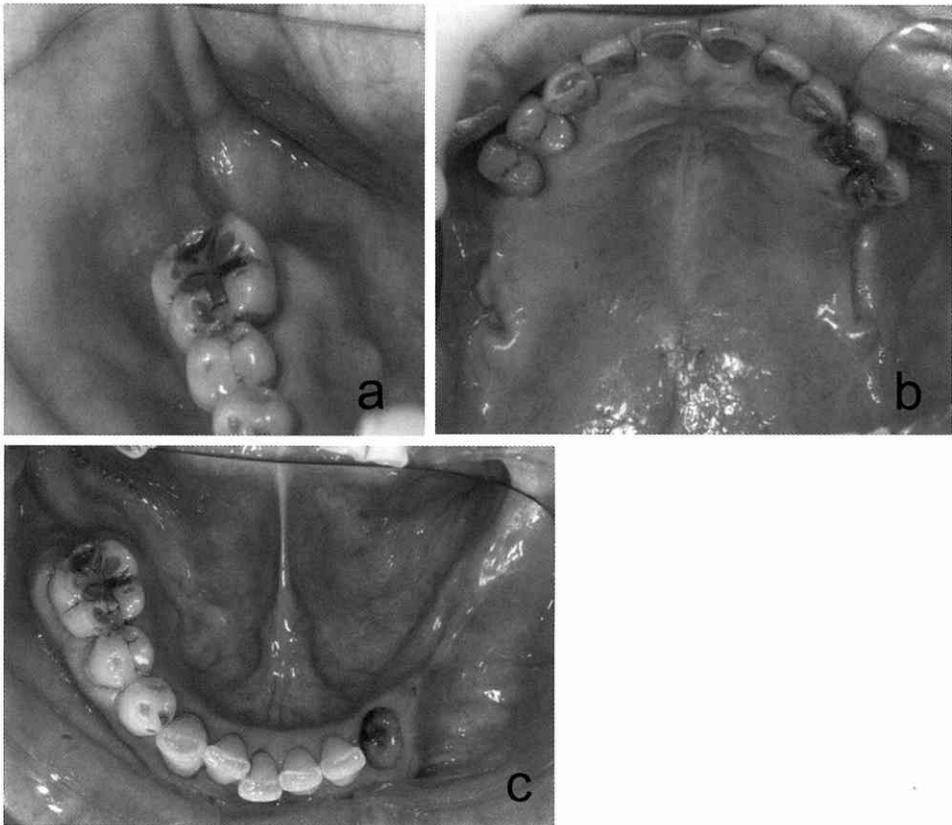


写真9 症例4口腔内写真(術後7か月)

- a 下顎右側臼歯部。
- b 上顎。
- c 下顎。

立されている外科治療は反応しにくいと言われている^{4,5)}。このため軟組織を常に刺激する壊死骨の除去についてはその効果が認められているものの、正常骨を露出することなく除去する必要があるとされている^{4,5)}。これに基づいて症例3の最初の外科治療では、壊死骨に徐々に動揺を与えることにより摘出し正常骨を露出させないよう壊死骨除去を行った。しかし、一時期は症状消失したものの長期的には顎骨壊死の進行を止めることはできなかった。

今回外科治療が奏功した症例についてもさらに長期にわたる経過観察が必要である。またBPの静注は主に悪性病変に対して行われるため、当然患者は悪性病変のコントロールを受けている。そ

のため症例1, 2のように病状、全身状態から積極的なBRONJの治療を行えない症例も多い。したがってBRONJの治療について一概に論ずることはできないが、今回の検討では症例3, 4において行った周囲骨を一層削合した上で完全閉鎖創にする術式に治癒の可能性をみることができた。

ま と め

本検討からBRONJに対する外科治療の有効性が示唆された。またBP使用後から一定期間経過しているBRONJ症例については表層だけのデブリートマンと正常骨を露出させない壊死骨除去にとどめるのではなく、周囲の正常骨を含めて

削合した上で完全閉鎖創にすることで治癒する可能性が考えられた。

文 献

- 1) Robert E. Marx (日本口腔外科学会翻訳監修) : 顎骨壊死を誘発するビスフォスフォネート経口薬あるいは注射薬 第1版 ; クインテッセンス出版 東京 2009.
 - 2) 高橋進也, 高田 訓, 川原一郎, 浜田智弘, 中江次郎, 金 秀樹, 大野 敬 : 経口ビスフォスフォネート薬剤服用患者に外科的処置を施行した2症例. 日口誌 22 ; 274-278 2009.
 - 3) Weitzman, R. and Sauter, N., Eriksen, E.F., Tarassoff, P.G., Lacerna, L.V., Dias, R., Altmeier, A., Csermak-Renner, K., McGrath, L. : Critical review : updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. Crit Rev Oncol Hematol 62 ; 148-152 2007.
 - 4) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, 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.
 - 5) Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E. and Mehrotra, B. : American association of oral and maxillofacial surgeons : 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.
 - 6) 浅香雄一郎, 牧田浩樹, 米本和弘, 山下知己, 加藤恵三, 柴田敏之 : 外科的治療が有効であったビスフォスフォネート関連下顎骨壊死の1例. 日口外誌 55 ; 354-358 2009.
 - 7) 浦出雅裕, 田中徳昭, 嶋田 淳, 柴田考典, 古澤清文, 桐田忠昭, 山本哲也, 渡邊哲郎, 北川善政, 倉科憲治, 瀬戸皖一, 福田仁一 (調査企画拡大委員会) : 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髓炎ならびに顎骨壊死30症例に関する追跡調査～2年後の現状について～. 日口外誌 55 ; 553-561 2009.
- 著者への連絡先 : 浜田智弘, (〒963-8611) 郡山市富田町字三角堂31-1 奥羽大学歯学部口腔外科学講座
 Reprint requests : Tomohiro HAMADA, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ohu University School of Dentistry
 31-1 Misumido, Tomita, Koriyama, 963-8611, Japan