

症例集積研究

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死を示す担癌患者 25 例の臨床報告

山谷 元気, 宮本 郁也, 阿部 亮輔*, 小松 祐子, 角田 直子, 川井 忠, 小川 淳,
千葉 俊美**, 山田 浩之

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野

*岩手県立中央病院歯科口腔外科

**岩手医科大学歯学部口腔医学講座関連医学分野

(受付: 2021年7月12日)

(受理: 2021年10月22日)

和 文 抄 録

【目的】本研究は、担癌（がんを体内に有している状態）患者における骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw ; 以下 ARONJ）の病態、治療法および治療成績を評価することを目的とした。

【対象・方法】2012年1月から2016年12月までの5年間に当科でARONJと診断されたのは62例であった。このうち悪性腫瘍を原疾患とする25例を対象として、使用された骨吸収抑制薬の種類、ARONJの発症部位と誘因、初診時のARONJの病期、治療法と成績について検討した。

【結果】骨吸収抑制薬の種類はビスホスホネート製剤が18例（72%）、デノスマブが9例（36%）でそのうち重複使用が2例（8%）であった。ARONJの発症部位は、下顎単独が20例（80%）、上顎単独が4例（16%）で、上下顎同時発症が1例（4%）であった。発症リスクでがん以外の全身的风险因子を有していた症例は8例（32%）で、すべて糖尿病であった。最も高頻度な局所性リスク因子は、抜歯で10例（40%）に認めた。初診時のARONJの病期分類ではStage 1が5例（20%）、Stage 2が18例（72%）、Stage 3が2例（8%）であった。Stage 1では全例（5例）に保存療法が選択された。Stage 2では18例中12例に保存療法、6例に外科療法が選択された。Stage 3では全例（2例）に保存療法が選択された。保存療法全体での奏効率は47.8%で、外科療法の奏効率は66.7%であった。

【結論】本研究結果からARONJに対する外科療法の奏効率は高値を示した。担癌患者の予後は個人間の差異が大きいため全身的、局所的な状態を充分に見極めた上で治療法を選択する必要がある。

Key words: anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw（骨吸収抑制薬関連顎骨壊死）、cancer-bearing patients（担癌患者）、conservative therapy（保存療法）、surgical therapy（外科療法）

Clinical report of anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw in 25 cancer-bearing patients
Genki YAMAYA, Ikuya MIYAMOTO, Ryousuke ABE*, Yuko KOMATSU, Naoko TSUNODA, Tadashi KAWAI, Atsushi OGAWA, Toshimi CHIBA**, Hiroyuki YAMADA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

*Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

**Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical University 19-1, Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

緒 言

ビスホスホネート (bisphosphonate; 以下 BP) 製剤は破骨細胞の活性を変化させることで骨吸収を抑制する薬剤であり, 骨粗鬆症や乳がんや前立腺癌をはじめとするがんの骨転移の治療薬として用いられている. 2003年に顎骨壊死を生じる副作用が報告されて以来¹⁾, このような病態を BP 製剤関連顎骨壊死 (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw; 以下 BRONJ) と呼ぶようになった. またデノスマブは, RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) を標的とするヒト型 IgG₂モノクローナル抗体製剤であり, RANKL を特異的に阻害することで破骨細胞の機能を障害して骨吸収を抑制する. デノスマブと BP 製剤は異なる作用機序をもつ薬剤であるが, デノスマブの副作用でも顎骨壊死が確認されるようになったため, 双方を併せて骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw; 以下 ARONJ) の名称が使われるようになった²⁾. さらに, 米国口腔顎顔面外科学会は血管新生阻害薬による顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw; 以下 ONJ) も含め広く薬剤関連顎骨壊死 (medication related-ONJ; 以下 MRONJ) という呼称を提唱している²⁾.

ARONJ の多岐に渡る病態に対しては, これまで様々な治療法が検討されてきた³⁻⁷⁾. しかしながら, 本疾患は難治性で長期間経過観察が必要であることに加えて, 原疾患の治療や予後との兼ね合いにより ARONJ に対する治療方針も大きく異なることから, 未だ標準的な治療法の確立に至っていない.

重篤な ARONJ の症状に陥る患者は薬剤を静脈内投与される割合が高い担癌状態であることが多い. このため積極的な外科療法は敬遠され, 保存療法が選択される傾向にある²⁾. しかしながら, 乳がんや前立腺がんでは担癌状態 (がんを体内に有している状態) で長期間生存する患者も多く⁸⁾, QOL 維持の観点から考えると治療成績が良い外科療法⁷⁾は有効な方法と考えられ

る. そこで, われわれは担癌状態の ARONJ の病態と治療成績を分析し, 今後の治療指針に反映させるために臨床的検討を行った.

対象と方法

本研究は, 2012年1月から2016年12月までの5年間に当科にて ARONJ と診断された62例のうち, 悪性腫瘍を原疾患とする25例を対象とした症例集積研究である. 男性が15例, 女性が10例で, 年齢の中央値は, 男性が74歳 (61~87歳), 女性が74歳 (62~84歳)であった. これらの対象症例について悪性腫瘍の原発巣の部位, 骨吸収抑制薬の種類, ARONJ の発症部位と発症誘因, 初診時の ARONJ の病期分類, 治療成績についてそれぞれ検討した.

骨吸収抑制薬の種類に関しては BP 製剤あるいはデノスマブのどちらの投薬が行われたかを診療録の記載から調査した. 発症誘因に関しては顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016²⁾を参考に, 全身性リスク因子と局所性リスク因子の有無を診療録の記載から調査した. 全身性リスク因子は, がん, 糖尿病, 関節リウマチ, 血液透析, 貧血, 低カルシウム血症, 副甲状腺機能低下症, 骨軟化症, ビタミン D 欠乏症, 骨パジェット病の10疾患とした. また, 局所性リスク因子には, 骨への侵襲的な歯科治療 (抜歯, インプラント埋入, 根尖あるいは歯周外科手術), 不適合義歯, 口腔内の炎症性疾患 (口腔衛生状態不良, 歯周病, 歯肉膿瘍, 根尖性歯周炎) を含めた. 歯周病と根尖性歯周炎に関しては画像検査所見で明らかな歯槽骨の吸収もしくは根尖部の透過像を認めたものとし, 歯肉膿瘍に関しては膿瘍形成の有無を診療録の記載から調査した. 病期分類も顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016に従い²⁾, 初診時の臨床症状や画像所見から Stage 0~Stage 3 の4群に分類した (表1).

治療法は経過観察 (含嗽指導, 局所洗浄), 薬物療法 (抗菌薬投与), 高気圧酸素療法, 外科療法に分類し, それぞれの病期ごとに, どの治療法が選択されたか調査した. 治療法では経過観察, 薬物療法および高気圧酸素療法を保存

表 1. 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病期分類

Stage	臨床症状	画像所見
Stage 0	骨露出/骨壊死なし,深い歯周ポケット,歯牙動揺,口腔粘膜潰瘍,腫脹,膿瘍形成,開口障害,下唇の知覚鈍麻または麻痺(Vincent症状),菌原性では説明できない痛み.	歯槽骨硬化,歯槽硬線の肥厚と硬化,抜歯窩の残存
Stage 1	無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める.	同上
Stage 2	感染を伴う骨露出,骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める,骨露出部に疼痛.発赤を伴い,排膿がある場合と,ない場合がある.	歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性の骨硬化/骨溶解の混合像,下顎管の肥厚,骨膜反応,上顎洞炎,腐骨形成
Stage 3	疼痛,感染または1つ以上の下記の症状を伴う骨露出,骨壊死,またはプローブで触知できる瘻孔. 歯槽骨を超えた骨露出,骨壊死(例えば,下顎では下顎下縁や下顎枝に至る.上顎では上顎洞,頬骨に至る).その結果,病的骨折や口腔外瘻孔,鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの進展性骨溶解.	周囲骨(頬骨,口蓋骨)への骨硬化/骨溶解進展,下顎骨の病的骨折,上顎洞底への骨溶解進展

(顎骨壊死検討委員会:顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016から改変して引用)

療法と定義した. 当科における ARONJ に対する治療方針を図 1 に示す. また, 治療成績もそれぞれの病期ごとに評価した. 2018 年 3 月の本調査を行った時点で, 臨床症状がないものを寛解, 病期の改善もしくは急性症状が慢性化したものを軽快, 症状に変化がないものを不変, 病期の進行もしくは症状が急性化した症例を増悪

と定義した. また, 治療効果に関しては, 寛解および軽快を奏効, 不変および増悪を不奏効と評価した. さらに, 不奏効と評価された症例に関してはその病態を診療録の記載から調査した.

本研究は岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認(承認番号:01296)を得て行った.

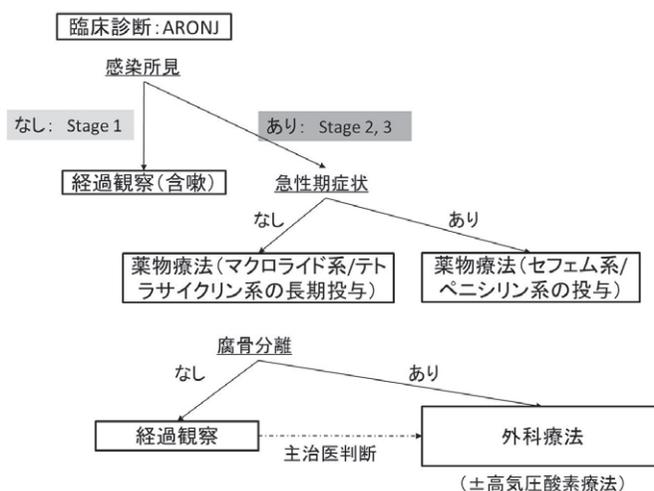


図 1: 当科の ARONJ に対する治療方針

例(42%)が不変,1例(8%)が増悪と評価され,治療奏効率は50%であった.外科療法では1例(16.7%)が寛解,3例(50.0%)が軽快,2例(33.3%)が不変で,治療奏効率は66.7%であった(図4b). Stage 3では全例(2例100%)に保存療法が選択されていた.不変と増悪が各1例で,治療奏効率は0%であった(図4c).

保存療法全体での奏効率は42.1%であった(図5). Stage別の不奏効例の一覧を表に示す

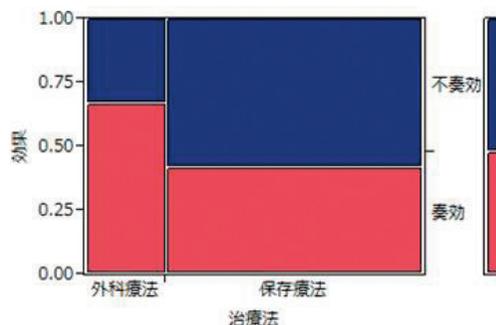


図5: 保存療法と外科療法の奏効率の差異
奏効率は保存療法47.8%,外科療法42.1%である.

表2. Stage1における不奏効症例

年齢	性別	リスク因子		背景および経過
		全身性	局所性	
83	女	腎がん	抜歯	左側上顎臼歯の抜歯窩が治癒せず,ARONJを発症する.局所洗浄で対応していたが,徐々に骨壊死の範囲が拡大した(stage 3).2年間通院していたが腰痛のため通院が困難となり,治療が中断された.
64	女	乳がん	抜歯	骨露出を認めた.抗菌薬投与にて経過観察したが,右側下顎臼歯部の骨露出の範囲が徐々に拡大した.腐骨分離が進行し(stage 3),自然に脱落した.
74	女	多発性骨髄腫	歯周病	多発性骨髄腫の治療のため副腎皮質ステロイド薬が投与されていた.下顎前歯部に骨露出を認め,抗菌薬投与にて経過観察したが,腐骨分離が認められたため(stage 2),腐骨除去術を行ったところ,病変は治癒した.

表3. Stage2における不奏効症例

年齢	性別	リスク因子		背景および経過
		全身性	局所性	
74	男	前立腺がん	不明	左側上顎小臼歯部に骨露出を認めた.受診後1か月で緩和ケアのため他院に転院となった.
73	女	乳がん	抜歯	右側下顎3,4の抜歯後治癒不全があり当科を紹介される.抗菌薬投与にて経過観察したが,骨壊死の範囲が徐々に拡大した(stage 3).
66	男	前立腺がん	不適合義歯	鎮痛緩和目的に副腎皮質ステロイド薬の投与がされていた.左側下顎6,7部舌側に骨露出を認めた.抗菌薬投与にて経過観察したが,症状は変化しなかった.
70	男	前立腺がん	抜歯	鎮痛緩和目的に副腎皮質ステロイド薬の投与がされていた.左側下顎智歯抜歯部の排膿が止まらず,疼痛も増強した.抗菌薬投与を行い1年間通院していたが治療自己中断となった.
80	男	前立腺がん	根尖性歯周炎	鎮痛緩和目的に副腎皮質ステロイド薬の投与がされていた.右側上顎6部に骨露出を認めた.受診後1か月で体調不良のため当科には通院できなくなった.
80	男	前立腺がん	不適合義歯	右側下顎8部に瘻孔を認めた.受診後1か月で自己中断となった.
67	男	前立腺がん 膵頭部がん 糖尿病	抜歯	左側下顎小臼歯部の腐骨に対して外科療法を行ったが,治癒しないまま.本調査期間中に膵頭部がんにより死亡した.
77	男	前立腺がん 糖尿病	根尖性歯周炎	右側下顎臼歯部の腐骨に対して外科療法を行ったが,治癒しなかった.糖尿病のコントロール状態も一時不良(HbA1c:8.6%)であった.

(表 2, 3, 4). 保存療法での不奏効例 11 例のうち糖尿病の既往を有するものは 4 例であった. また, 5 例が副腎皮質ステロイド剤の投与を受けていた. このうち 1 例は糖尿病でかつ副腎皮質ステロイド剤の投与を受けている患者であっ

た. 外科療法は 6 例の Stage 2 の患者に行われ, 奏効率は 66.7% であった (図 5). 2 例の外科療法の不奏効例は, いずれも糖尿病のコントロールが不良の患者であった.

表 4. Stage3 における不奏効例

年齢	性別	リスク因子		背景および経過
		全身性	局所性	
66	女	乳がん 糖尿病	不明	両側下顎臼歯部に腐骨が認められ,病的骨折を起こしていた. 肝硬変があるため手術に対するリスクが高く,外科療法は選択できなかった.遠方のため経過観察は当科の関連病院へ転院して行うこととなった.
74	男	前立腺がん 糖尿病	不明	前立腺がんの治療目的で副腎皮質ステロイド薬が投与されていた.左側下顎臼歯部に腫脹があり,次第に骨露出が認められるようになった.抗菌薬の投与にて経過観察したが,症状が増悪した. 外科療法には同意が得られなかった.

考 察

ARONJ の患者の平均年齢は 70 歳台であることが多い^{9~11)}. 本研究の対象患者も男女ともに平均年齢は 74 歳であり, これまでの報告と同様の傾向を示した.

悪性腫瘍の原疾患は, 骨転移をしやすい前立腺癌が対象の 60%, 乳がんが 28% を占め, 両者で 88% を占めていた. 男性の前立腺がんと女性の乳がんは共に, 本邦の 2017 年の罹患率第 1 位の悪性腫瘍である¹²⁾. これらの悪性腫瘍は社会の高齢化とともに増加傾向にあるため, 担癌状態の ARONJ 患者もこれに伴い増加することが予想される.

ARONJ の初診時の病期分類では Stage 2 と Stage 3 の割合が, 75 ~ 85 % と報告されており^{3~6)}, 本研究においてもこれらの割合が 80 % と同等の結果を示した. 2 次医療機関である当科を受診する ARONJ の多くが, 前医での保存療法に対する改善をみない症例であったことから, Stage 2 や Stage 3 の進行した症例が多く, Stage 0 や Stage 1 の症例が少なくなったものと考えられた.

ARONJ の発症部位は, 下顎単独が 80% を占めた. 上顎骨と比較して下顎骨は皮質骨が緻密

で血流に乏しく, 難治性潰瘍や放射線性骨髄炎も発症しやすいとされている¹³⁾. 下顎に ONJ の発症率が高い傾向は他の報告と同様であった^{9,11)}.

ARONJ の発症誘因に関してはがん以外の全身的风险因子を持つ患者が 32% ですべて糖尿病であった. また, 76 % の症例で局所 risk 因子が認められた. これは, ARONJ の発症と本研究で調査した risk 因子の関連が非常に深いことを示している. 他の報告でも発症契機に関しては局所 risk 因子である抜歯が半数近くを占めており, ARONJ の重大な risk 因子であることが再確認された³⁾. したがって, 悪性腫瘍の骨転移に対する BP 製剤や抗 RANKL 抗体が使用される前に適切な全顎的歯科治療を行うことにより ARONJ の発症頻度を低減できる可能性がある.

従来, 担癌患者における ARONJ には保存的治療を選択することが多かった²⁾. 本研究結果でも, Stage 2, Stage 3 の 20 例のうち外科療法が行われたのは 6 例 (30%) の症例であった. 原疾患に骨粗鬆症患者を含む ARONJ には, 45% 以上の症例に外科療法が行われていることを考えると¹¹⁾, 今回検討したような患者は全身状態を考慮する必要があるため, 主治医が積極

的に外科療法を選択していない可能性が考えられる。しかしながら、保存療法と比較して外科療法の治療成績は良く、ダウンステージ率が高いとの報告があり^{7,9,14)}、林田ら¹⁰⁾も Stage 2 以上の症例では積極的な外科療法の導入を勧めている。今回の結果から外科療法の治療効果の優位性を断定することはできないが、がん患者の ARONJ への治療法の選択肢になり得ると考えられた。また、外科療法の不奏効であった症例には糖尿病のコントロールが不良であった症例が多く、医科とも連携し血糖コントロールを充分に行うことも考慮すべき重要な点であった。

いずれにせよがん患者の ARONJ における治療目標として、がん治療の継続、QOL の改善、ONJ の進行抑制が挙げられている¹⁵⁾。前立腺がんや乳がんは進行が緩徐で生存率が高く、10 年相対生存率は前立腺癌 78%、乳癌で 79.3% とされている⁸⁾。担癌状態であっても長期間の予後が見込まれることから QOL の維持は極めて重要な課題である。腫瘍の進行や全身状態は個人の差異が大きいため全身的、局所的な状態を充分に見極めたうえで ONJ に対する外科療法を行うことで QOL の維持に貢献できるよう、今後も検討を重ねる必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115-1117, 2003.
- 2) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 永田俊彦, 浦出雅裕, 柴原孝彦, 豊澤 悟: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016, 顎骨壊死検討委員会, 2016, 4-8 頁.
- 3) 松本亜弓, 岡村将宏, 平賀智豊, 市島丈裕, 澁井武夫, 野村武史: 東京歯科大学市川総合病院における薬剤関連顎骨壊死 (ARONJ) についての臨床検討. *歯科学報* 116: 363-369, 2016.
- 4) 今井 裕: 補綴歯科治療でも見逃せない顎骨壊死 - 骨吸収阻害薬に関連する BRONJ, ARONJ の最新の知見について -. *日補綴会誌* 6: 233-241, 2014.
- 5) 森川貴典, 新行内恵, 川上真奈, 岩本昌士, 柴原孝彦: 東京歯科大学千葉病院における ARONJ の治療成績. *歯科学報* 118: 183-189, 2018.
- 6) 坪井長裕, 内田堅一郎, 藤井貴寛, 竹縄隆徳, 宮本寿太郎, 上山吉哉: 当科における薬剤関連顎骨壊死に関する臨床検討. *日口外誌* 63: 645-652, 2017.
- 7) 兒島由佳, 澤田俊輔, 河岡由美: 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の治療法と予後に関する臨床的研究: 保存療法と外科療法の比較検討. *日口外誌* 64: 57-62, 2017.
- 8) 全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008 年生存率報告 (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2016)
- 9) Hyashida S, Soutome S, Yamamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M: Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicancer retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Min Res* 32: 2022-2029, 2017.
- 10) 林田 咲, 松下祐樹, 坂本由紀, 鳴瀬智史, 六反田賢, 柳本惣市, 大場誠吾, 朝比奈泉, 梅田正博: Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) に対する手術方法の検討. *日口外誌* 62: 441-447, 2016.
- 11) Hayashida S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Kondo E, Kurita H, Umeda M: Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab*. 38 (1): 126-134, 2020.
- 12) 全国がん罹患データ (2016 年～2017 年) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)
- 13) Hupp J R, Ellis E III, Tucker R M: *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery Sixth ed.*, ELSEVIER MOSBY, St. Louis, p333, 2018.
- 14) Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mettens C, Engel M, Hoffmann J, Feudlsperger C: Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II or III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 121: 367-372, 2016.
- 15) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T: American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws--2014 update. *J Oral and Maxillofac Surg* 72: 1938-1956, 2014.

Clinical report of anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw in 25 cancer-bearing patients

Genki YAMAYA, Ikuya MIYAMOTO, Ryouyusuke ABE*, Yuko KOMATSU, Naoko TSUNODA,
Tadashi KAWAI, Atsushi OGAWA, Toshimi CHIBA**, Hiroyuki YAMADA

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial
Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

*Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

**Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical
University

[Received : July 12 2021 : Accepted : October 22 2021]

Abstract:

Objective: This study evaluated clinical conditions, methods and results of treatment for anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) in cancer-bearing patients.

Patients and Methods: Among 62 patients diagnosed with ARONJ in our clinic during the period from January 2012 to December 2016, 25 cases have malignant tumor as the primary disease. The kind of anti-resorptive agents, cause of onset, stage classification at the time of the first visit, methods and results of treatment were examined in enrolled patients.

Results: Bisphosphonates were used in 16 cases (64%) , whereas denosmab was in 9 cases (36%) . The site of ARONJ was mandible in 20 cases (80%) , maxilla in 4 cases (16%) , and upper and lower jaw in 1 case (4%) . General risk factor except for cancer was diabetes mellitus in 8 cases (32%) . The most frequent local risk factor was tooth extraction in 10 cases (40%) . Five (20%) had ARONJ stage 1, 18 (72%) had stage 2, and 2 (8%) had stage 3. In stage 1, conservative therapy was undergoing in all 5 cases. In stage 2, conservative therapy was undergoing in 12 out of 18 cases, and surgery was selected in 6 cases. In stage 3, conservative therapy was undergoing in all 2 cases. The proportion of cases with therapeutic effect was 42.1% for conservative therapy and 66.7% for surgical therapy.

Conclusion: In this study, the efficacy of the surgical therapy was high. Since the prognosis of cancer-bearing patients varies greatly among individuals, it is necessary to select a treatment method after fully assessing the general and local conditions.