

症 例 報 告

高気圧酸素療法と腐骨除去術が著効した薬剤関連顎骨壊死の1例

高橋 一彰, 阿部 亮輔, 古城慎太郎, 山谷 元気, 泉澤 充*, 樋野 雅文**, 八木 正篤**, 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

(主任: 山田 浩之 教授)

* 岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座歯科放射線学分野

(主任: 小豆島正典 教授)

** 岩手県立中央病院歯科口腔外科

(主任: 八木 正篤 科長)

(受付: 2017年10月26日)

(受理: 2017年12月15日)

和 文 抄 録

デノスマブに起因すると考えられた顎骨壊死の症例に対し、高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy; 以下 HBO) を併用した腐骨除去術を施行し、良好な結果を得たので報告する。患者は60歳の男性で、左側下顎の骨露出の精査を目的に当科を受診した。既往歴に前立腺がんがあり、多発骨転移による骨関連事象に対して2年8か月間デノスマブを120 mg/月で皮下注射していた。口腔内所見では、左側下顎の歯槽部の舌側に骨露出が認められ、発赤を伴う周囲歯肉から排膿が認められた。局所洗浄による保存的治療を開始したが、骨露出部は徐々に拡大した。やがて、分離した腐骨に動揺が認められたため、局所麻酔下に腐骨除去術を施行したが、その後も骨露出は進行した。さらに、左側頬部蜂窩織炎を併発したため、HBOを開始した。HBOを10回行ったところで左側頬部の腫脹は改善し、開口量も25から30 mmに増加した。パノラマX線写真にて左側下顎に腐骨分離が確認されたため、HBOを8回追加した後に全身麻酔下で腐骨除去術を施行したところ手術創は約2か月で上皮化した。術後2年6か月が経過した現在、炎症の再燃は認められない。また、抗男性ホルモン薬の内服により前立腺がんの骨転移の増悪は制御されている。

A case of medication-related osteonecrosis of the jaw successfully treated with hyperbaric oxygen therapy and sequestrectomy

TAKAHASHI Kazuaki, ABE Ryousuke, KOGI Shintaro, YAMAYA Genki,
IZUMISAWA Mitsuru*, HINO Masafumi**, YAGI Masaatsu**, YAMADA Hiroyuki

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

(Chief: Prof. YAMADA Hiroyuki)

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

(Chief: Prof. SHOZUSHIMA Masanori)

**Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

(Chief: Dr. YAGI Masaatsu)

1-3-27 Chuo-dori, 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, 骨粗鬆症やがんの骨転移の治療薬として用いられている。2003年に副作用として顎骨壊死が生じることが報告されて以来¹⁾, 同様の報告が相次ぎ, BP製剤の副作用で生じるこのような病態を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。一方, 2012年4月から使用できるようになったデノスマブは, RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) を標的とするヒト型 IgG 2モノクローナル抗体製剤である。RANKLは破骨細胞の前駆細胞に発現する RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) に結合する破骨細胞の分化に必須の物質であり, デノスマブは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²⁾。さらに血管新生阻害薬や分子標的薬の投与を受けている患者では, 顎骨壊死の発症率が増加することから2014年米国口腔顎顔面外科学会は従来のBRONJという呼称を薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw; 以下 MRONJ) に変更した³⁾。

今回われわれはデノスマブに起因すると考えられたMRONJに対し, 高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy; 以下 HBO) 併用下に腐骨除去術を施行し良好な結果を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 60歳, 男性。

主 訴: 左側下顎の痛み。

初診日: 2014年7月。

現病歴: 2013年6月左側顎関節部の疼痛と開口障害を自覚し岩手県立中央病院歯科口腔外科を

受診した。パノラマX線所見に異常は認められず, 開口量が10mmであったことから顎関節症と診断されスプリント療法が開始されたが, 症状は改善しなかった。2014年1月左側下顎骨の舌側に骨露出を認めたため, 精査目的に7月当科を紹介され受診した。

既往歴: 岩手県立中央病院総合診療科にて糖尿病を選択的DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) 阻害薬であるビルダグリプチン 50mg/日の内服でコントロールしていた (HbA1c: 6.0%)。前立腺がんに対しては抗男性ホルモン薬であるフルタミドの内服が行われており, 前立腺がん多発骨転移 (肋骨・腸骨) による骨関連事象 (skeletal related event: 以後 SRE) に対しては2011年9月からデノスマブを120mg/月で皮下注射していたが, 下顎骨に骨露出が生じたことから, 2014年5月以降デノスマブを中止した。頭頸部領域への放射線照射歴はなかった。

現 症:

口腔外所見: 身長163cm, 体重60kg。左側頬部には軽度の腫脹を認めた (図1)。開口量は25mmであり, 開口障害が認められた。また,

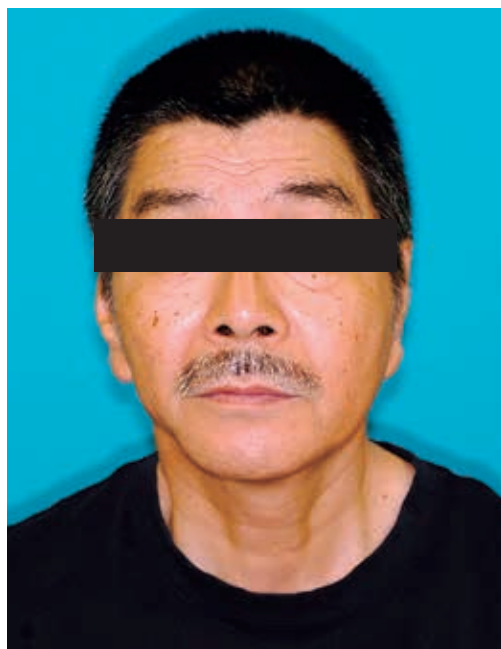


図1: 初診時顔貌写真
左側頬部に軽度の腫脹を認める。

下唇の知覚鈍麻は認められなかった。両側の頸部に腫大したリンパ節は触知しなかった。

口腔内所見；左側下顎臼歯部の舌側に骨露出が認められ、発赤を伴う周囲歯肉から排膿が認められた（図2）。



図2：初診時口腔内写真
左側下顎臼歯部舌側に骨露出を認める。

画像所見：

パノラマX線所見；左側下顎骨体部から下顎枝部にかけてびまん性の硬化性変化が認められた。また、下顎枝後縁部には不整な骨吸収が認められ、骨膜反応を伴っていた。明らかな腐骨分離を示す所見は認めなかった（図3）。



図3：初診時パノラマX線写真
左側下顎臼歯部のびまん性硬化性変化と左側下顎枝後縁部の骨膜反応(矢頭)が認められる。

歯科用コーンビームCT所見；左側下顎骨体部から下顎枝部にびまん性の硬化性変化を認めた。また、左側下顎枝部から関節突起には著明な骨膜反応が認められた（図4）。

^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィー所見；左側下顎骨に著しい異常集積像を認めた（図5）。

臨床診断：左側下顎 MRONJ（ステージ2）

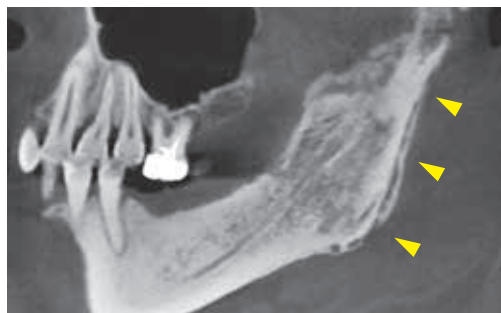


図4：歯科用コーンビームCT
左側下顎枝にびまん性硬化性変化を認め、左側下顎角部および下顎枝部に骨膜反応(矢頭)を認める。



図5：^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラフィー
左側下顎骨に著明な集積を認める(矢頭)。

処置及び経過：初診時より、ベンゼトニウム塩化物を用いた含嗽と局所洗浄による保存的治療を開始した。しかしながら、左側下顎の骨露出部は徐々に拡大し、同年10月分離した腐骨に動揺が認められたため、局所麻酔下に腐骨除去術を施行した。ところが、その後も骨露出は進行し、12月パノラマX線写真では左側下顎臼歯部から下顎頭部にまで不整な骨吸収像が拡大した（図6）。さらに2015年3月には左頬部蜂窩織

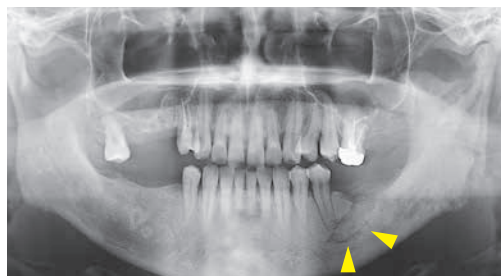


図6：2014年12月のパノラマX線写真
左側下顎臼歯部に腐骨分離が疑われる(矢頭)。

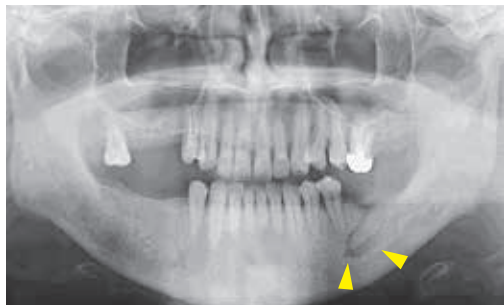


図7：2015年6月のパノラマX線写真
左側下顎臼歯部の腐骨分離が明らかになっている（矢頭）。

炎を併発したため、HBO（2.5 ATA）を開始した。HBOを10回行ったところで左側頬部の腫脹は改善し、開口量も30 mmに増加した。同年6月パノラマX線写真にて左側下顎の腐骨分離が確認されたため（図7）、HBOを8回追加して、7月22日全身麻酔下に腐骨除去術を施行した。左側下顎臼歯部舌側の骨露出周囲の歯肉に切開を加え、分離した長径6 cm大の腐骨を除去し、周囲の炎症性肉芽組織を搔爬した（図8）。粘膜の不足により閉創が困難であったため、抗菌薬含有軟膏ガーゼを創面に留置しタイオーバーで固定した。術翌日からHBOを再開し、12回を施行したところで治療を終了した。その後、口腔内に炎症所見は認められず、手術創は約2か月で上皮化した（図9）。手術前は左側頬部の疼痛や腫脹を繰り返し、開口量の減少により、摂食が困難であったが、術後は開口量も30 mmに回復し疼痛も消失した。術後2

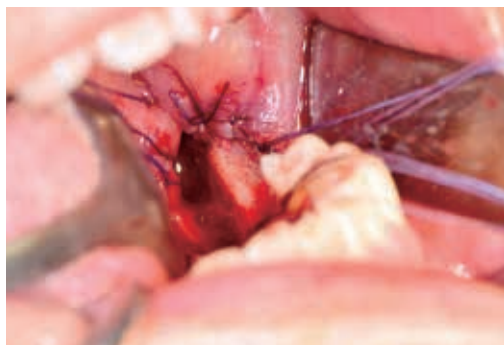


図8：術中写真
腐骨を除去して開放創としている。



図9：術後2か月の口腔内写真
粘膜の上皮化を認める。

年6か月が経過した現在、炎症の再燃は認められない（図10）。また、抗男性ホルモン薬であるフルタミドの内服により前立腺がんの骨転移の増悪は制御されており、PSA値も0.008 ng/mlと低値を示している。



図10：術後2年6か月のパノラマX線写真
左側下顎臼歯部の不透透性が充進し内部の骨梁構造が明瞭になっている。

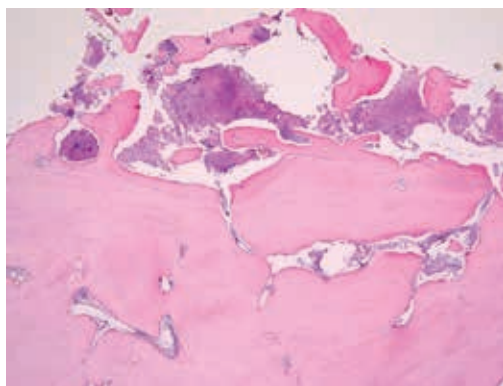


図11：病理組織像
放線菌を思わせる菌塊を伴う腐骨が認められる。（H-E染色，×100）。

病理組織学的所見:2015年7月の手術標本では、腐骨の周囲に多くの細菌集塊が混在し、一部に放線菌の菌塊を思わせる所見を認めた(図11)。

病理組織学的診断:腐骨

考 察

本邦での前立腺がん罹患率(全国推定年齢調整罹患率, 対人口10万人)は、食生活の欧米化により急速に増加しており、人口10万人当たり60.7人(2013年)⁴⁾と男性悪性腫瘍の中では、胃がん、大腸がん、肺がんに次いで第4位であり、死亡率は10万人当たり7.0人(2015年)で第8位である⁵⁾。前立腺がんは骨転移を生じやすいがんとして知られており、Stage IVの患者の75%に骨転移を認める⁶⁾。骨転移に伴う痛みやSREは患者のQOLを著しく低下させるため、これらの症状を緩和する目的でBP製剤やデノスマブが用いられている。自験例でも前立腺がんの骨転移によって生じたSREにはデノスマブが奏効していたが、顎骨壊死の出現により中止された。

MRONJの治療は、保存的治療と外科的治療に分類される。Marxら⁷⁾は外科的治療について、切除マージンの設定が困難であることに加えて骨露出の拡大、病的骨折や病状の悪化を招く危険性があることから、感染を伴う骨露出への対応には保存的治療を推奨している。柴原ら⁸⁾も感染を伴うMRONJに対してデノスマブ休薬後に下顎区域切除術を行ったが、術後に切除断端から骨露出が出現したために6か月後に追加切除術を要した症例を報告している。一方、浦出ら⁹⁾はMRONJの30症例を対象として治療症例と非治療症例の両者に施行された治療法を比較したところ、保存的治療のみ行った症例群では非治療例が多く、保存的治療に外科的治療を併用した症例群では治療例が多い傾向にあったという結果から、腐骨除去術を含む外科的治療の有用性を報告している。また、浅香ら¹⁰⁾や吉田ら¹¹⁾も外科療法を行い良好な経過が得られた症例を報告をしている。これらの報告から外科的治療がある程度の有効性を持っているこ

とは確認できるものの、MRONJの標準的治療として支持されているわけではないことから、われわれは、外科的治療の術前後にHBOを併用することで、創傷治癒の促進を図ることにした。

HBOは末梢循環障害を伴う難治性潰瘍に有効性が確認されている治療法である。HBOによる創傷治癒促進の作用機序として山本ら¹²⁾は、①血漿中の溶解酸素量が増大すること、②酸素の拡散距離が組織中で増加すること、③線維芽細胞の活性化によるコラーゲン合成能が増加すること、④活性酸素の刺激により形成された破骨細胞が骨の再吸収を促進すること、の4点を挙げている。骨髄炎では炎症にともなう血管閉塞によりうっ血が生じ、病巣部は著しい低酸素状態となっている¹³⁾。したがって、HBOによる組織の酸素化は虚血状態を改善して骨髄炎の治療に有効である可能性がある。川島¹⁴⁾らは、難治性骨髄炎の補助療法として642例に対してHBOを施行し、86.9%に良好な成績を得たと報告している。また、MRONJに対するHBOの補助的治療効果として、Freiberger¹⁵⁾らは創傷治癒や疼痛に改善が認められたことを報告している。さらに、HBOが初期のMRONJに対し有効であったという報告¹³⁾も散見される。自験例でも急性症状が出現した際にHBO10回のみで疼痛や腫脹は改善した。

自験例では担癌状態ではあるものの全身状態は良好で、前立腺がんの骨転移もデノスマブを中止して2年6か月経過するが急速な進行はなく、PSA値の低値を維持していた。MRONJの手術前は頬部の炎症の再燃が繰り返され、開口障害、疼痛、腫脹および摂食困難が、患者のQOLを著しく低下させていた。この病変に対してHBO併用の手術療法を施行した結果、患者は疼痛から解放され、現在口腔の機能は十分に保たれている。

MRONJの治療においては、患者の予後と背景を十分に考慮したテーラーメイドの治療を行うことが肝要と考えられる。担癌状態の患者の治療としてもQOLを維持するという観点から、

MRONJ に対する手術療法は有用である可能性があり, がん治療の主治医と積極的に連携する価値があるものと考えられた。

結 語

デノスマブに起因すると考えられた MRONJ に対し, HBO 併用下に腐骨除去術を施行し, 患者の QOL の維持に貢献できた症例を経験したので報告した。

利益相反について

本論文において, 開示すべき利益相反は存在しない。

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) Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carrière, P., Dansey, R.: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann. Oncol.*, 23: 1341-1347, 2012.
- 3) Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O'Ryan, F.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 72: 1938-1956, 2014.
- 4) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編), 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年~2013年): 全国推定年齢調整罹患率 (対人口10万人), 2017-09-20. http://www.ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. (参照 2017-10-10) .
- 5) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編), 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年~2015年): 全国年齢調整死亡率 (対人口10万人), 2017-09-20. http://www.ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. (参照 2017-10-10) .
- 6) Parkin, D. M., Pisani, P., Ferlay, J.: Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.*, 49: 33-64, 1999.
- 7) Marx, R. E.: Bisphosphonate - induced exposed bone (Osteonecrosis/ Osteopetrosis) of the jaws: risk factor, recognition, prevention, and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 63: 1567-1575, 2005.
- 8) 柴原孝彦, 岸本裕充, 矢郷 香, 野村武史: 薬剤・ビスフォスホネート関連顎骨壊死, MRONJ・BRONJ, 最新米国内腔顎顔面外科学会と本邦の予防・診断・治療方針, クインテッセンス出版株式会社, 東京, 111 ページ, 2016.
- 9) 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, 池邊哲郎, 北川善政, 倉科憲治, 瀬戸皖一, 福田仁一: 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 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.
- 10) 浅香雄一, 牧田浩樹, 米本和弘, 山下知己, 加藤恵三, 柴田敏之: 外科的処置が有効であったビスフォスフォネート製剤下顎骨壊死の1例. *日口外誌*, 55 : 354-358, 2009.
- 11) 吉田秀一, 谷郷 香, 小山慶介, 内田育宏, 朝波惣一郎: ビスフォスホネート関連顎骨壊死に対する外科的治療の有効性に関する検討. *日有病歯誌*, 20 : 115-128, 2011.
- 12) 山本五十年, 小森恵子, 猪口貞樹: 高気圧酸素による治療: その原理と生体作用. *Li SA*, 19 : 214-218, 2002.
- 13) 神谷祐二, 木下篤敬, 服部雄紀, 松井康賢, 松井義人, 栗田賢一: ビスフォスホネート関連顎骨壊死 (Stage2) に高気圧酸素療法を併用した腐骨除去術が有効であった2例. *愛院大歯誌*, 52: 117-128, 2014.
- 14) 川島真人: 最近の高気圧酸素治療と高気圧医学について. *日温気物医誌*, 77 : 9-10, 2013.
- 15) Freiberger, J. J.: Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 67 (5 Suppl) : 96-106, 2009.

A case of medication-related osteonecrosis of the jaw successfully treated with hyperbaric oxygen therapy and sequestrectomy

TAKAHASHI Kazuaki, ABE Ryouyuke, KOGI Shintaro, YAMAYA Genki,

IZUMISAWA Mitsuru*, HINO Masahumi**, YAGI Masaatsu**, YAMADA Hiroyuki

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

(Chief: Prof. YAMADA Hiroyuki)

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

(Chief: Prof. SHOZUSHIMA Masanori)

**Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital

(Chief: Dr. YAGI Masaatsu)

[Received : October 26 2017 : Accepted : December 15, 2017]

Abstract : We report a case of medication-related osteonecrosis of the jaw successfully treated with hyperbaric oxygen therapy (HBO) and sequestrectomy. The patient was a 60-year-old male who was referred to our department for an examination of bone exposure of the left mandible. The patient's medical history revealed prostate cancer with multiple bone metastases, and the skeletal-related events were treated by subcutaneous injection of 120 mg of denosumab per month for two years and eight months. Intraoral findings revealed alveolar bone exposure on the lingual side of the left mandible. The gingiva surrounding the exposed bone was erythematous with pus discharge. Conservative therapy with local irrigation was commenced; however, the area of exposed bone gradually increased. Eventually, the necrotic bone separated from the mandible began to mobilize, and sequestrectomy was then performed under local anesthesia. However, the gradual increase in the size of the exposed bone could not be controlled. Furthermore, phlegmon of the left cheek developed. Therefore, HBO was commenced, and 10 HBO sessions improved the left cheek swelling with an increase in the maximum mouth opening from 25 to 30 mm. Panoramic radiograph findings revealed that the necrotic bone separated from the mandible. After eight additional HBO sessions, sequestrectomy was performed under general anesthesia. As a result, the wound in the mandible healed completely with epithelialization in two months. Two years and 6 months after the operation, no relapse of mandibular osteomyelitis was observed. In addition, further bone metastasis from the prostate cancer had been controlled by oral administration of an anti-androgenic hormone.

Key words : medication-related osteonecrosis of the jaw, hyperbaric oxygen therapy, sequestrectomy