

臨床懇話会

第 378 回東京医科大学臨床懇話会

ビスホスホネート投与患者に生じた顎骨壊死症例

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates

日 時: 平成 20 年 2 月 27 日 (水) 18:00~19:15

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当 番 講 座: 東京医科大学口腔外科学講座

関連診療科: 東京医科大学病院乳腺科

東京医科大学病院病理診断部

司 会 者: 松尾 朗 (口腔外科学講座講師)

発 言 者: 千葉 博茂 (口腔外科学講座主任教授)

小松誠一郎 (乳腺科)

泉 美貴 (病理診断学講座准教授)

山田 公人 (乳腺科講師)

河野 範男 (乳腺科教授)

千葉主任教授 (口腔外科学): たたいまから、第 378 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。今日の当番教室は口腔外科学講座で、内容は「ビスホスホネート投与患者に生じた顎骨壊死症例」です。

皆さんご存じのとおり、ビスホスホネートは骨粗鬆症、あるいは最近では乳癌の骨転移等、骨が破壊吸収されるような疾患に対して投与されます。しかし、残念なことに、その中に顎骨壊死を発生する症例が急増しています。顎骨は、そこに歯が植立しているということから、歯の周りに歯周疾患とか根尖病巣といったようなさまざまな炎症性疾患が生じます。それらが引き金になって顎骨壊死が生じるのではないかと考えられておりますが、この予防と治療をどうするかということが解決されないと、ますますビスホスホネートを投与する患者に顎骨壊死が増えてくることが予想されます。すなわち、これは顎だけの病気ではなく、全身の骨病変、あるいは腫瘍性の病変と絡んでくるような難しい状況が、今後到来すると思われまます。それでは早速始めたいと思います。

司会: ビスホスホネートは強力な骨吸収抑制作用を有する物質で、骨吸収を来す疾患の治療薬として広く用いられています。骨粗鬆症の治療に対する経口投

与が代表的なものです。最近では乳癌の骨転移、多発性骨髄腫、骨 paget 病など、さまざまな疾患への臨床応用が急速に広がっています。一方、2003 年の Marx 以降、ビスホスホネート投与に関連して出現した顎骨壊死症例の臨床報告が急増し、最近では、本邦においても散見されるようになりました。本疾患の最も大きな問題点は、治療に非常に抵抗性だということです。われわれが通常の顎骨骨髄炎で根治的な治療法と考えている抜歯を含む外科処置を行った場合、かえって症状を進行させると言われています。それに加えて、発生メカニズムや治療法については現時点ではほとんど解明されていません。

では最初に、われわれの経験した顎骨壊死症例を供覧しディスカッションを進めていきたいと思ひます。

症 例 供 覧

症例は 48 歳の女性です。平成 16 年 3 月 ■■■ に乳腺科からの紹介で、下顎肉肉の腫脹を主訴に口腔外科に受診しました。それでは、まずこの患者さんの乳癌の治療の概要について、乳腺科の先生からお話をいただきます。

小松 (乳腺科): こちらのほうで、乳腺科での治療に

ついでにお話をさせていただきます。病名は右乳癌で、既往歴は特にありませんでした。2000年6月に他院にて右乳癌の診断で右の乳房部分切除術を施行されています。術後の病理診断で断端が陽性であり、当院に紹介され、受診しました。同年に追加切除を施行し、乳房全摘術及び乳房再建のための一期再建を施行しています。経過ですが、平成12年4月に多発の肺転移が出現してきて、フルツロンとシクロフォスサミドを内服しています。同年の5月に脳転移が出現。また、その5月に肺転移巣に対してCTガイド下の生検を施行し、転移性乳癌の診断が下がっています。ホルモンはER(++)、PR(++)、HER2(1+)という状況で、LH-RHアゴニスト及びアロマターゼインヒビターを開始しています。2003年3月には多発骨転移が認められました。この時よりビスホスホネート剤(ビスフォナール®)を開始しています。2003年9月には胸膜転移が認められました。11月からカペシタビンの投与を開始し、この年の11月から翌年の6月までビスホスホネート剤をアクトネル®に変更しています。その後、2004年9月に脳転移が増悪し、他院にて手術を施行され、その後放射線照射を行っています。当科での骨転移に対するビスホスホネートの治療経過は、最初にビ

スフォナール®, その後アクトネル®, また再度ビスフォナール®になり、2004年8月からはアレディア®, 2006年3月ごろから食事摂取が不良になり、発熱、意識が混濁して緊急入院となり、口腔外科を受診しました。ビスホスホネート剤は、2006年7月からはゾメタ®にスイッチされています。図1に骨転移を示します。多発の骨転移が認められ、先ほど呈示したような治療経過をたどっています。化骨は良好でした(図1)。多発肺転移は2002年4月にCTにて確認されています。同部に関しては、5月にCTガイド下生検を施行され、転移性乳癌という診断が下がっています。2002年5月に脳転移が出現し、これに対して全脳照射30Gyが施行されています。2004年9月に脳転移が増悪してきて、他院にて観血的な手術及び放射線照射を施行されています。2004年12月、脳転移の手術後の影響によって3カ月ほどぼぼ寝たきりの、廃人のような状態になってしまいましたが、2005年3月に軽快し、意識のほうもわりと戻ってきたということで、在宅管理となっています。

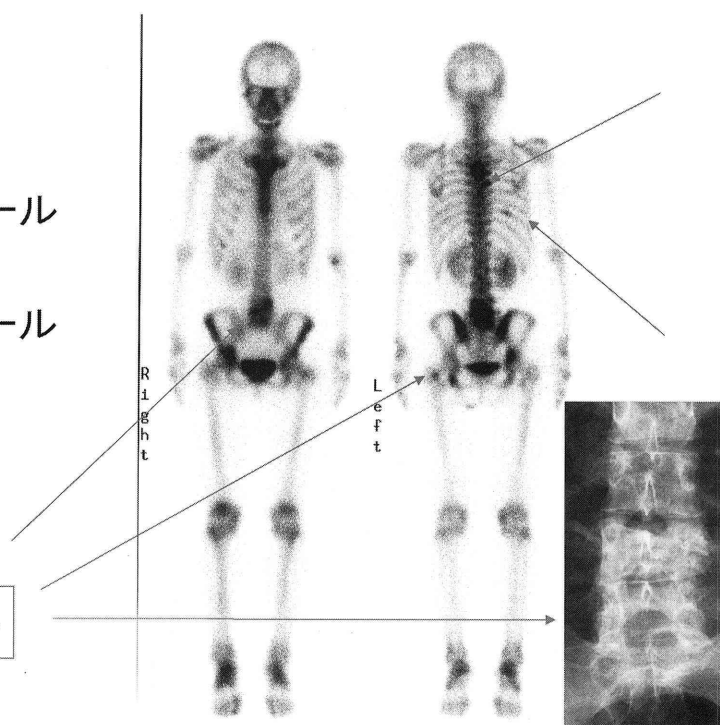
松尾(口腔外科): それでは、口腔外科での経過をお話したいと思います。2006年3月の初診時には顎下部に腫脹と発赤が認められました。歯肉は高度の辺線性

2003.3. 多発骨転移

治療経過

- 2003.3. ビスフォナール
- 2003.12. アクトネル
- 2004.7. ビスフォナール
- 2004.8. アレディア
- 2006.7. ゾメタ

化骨良好



2006.3. 食事摂取不良・発熱・意識混濁にて緊急入院

図1 症例の骨転移後の経過
その後、口腔外科初診となった。

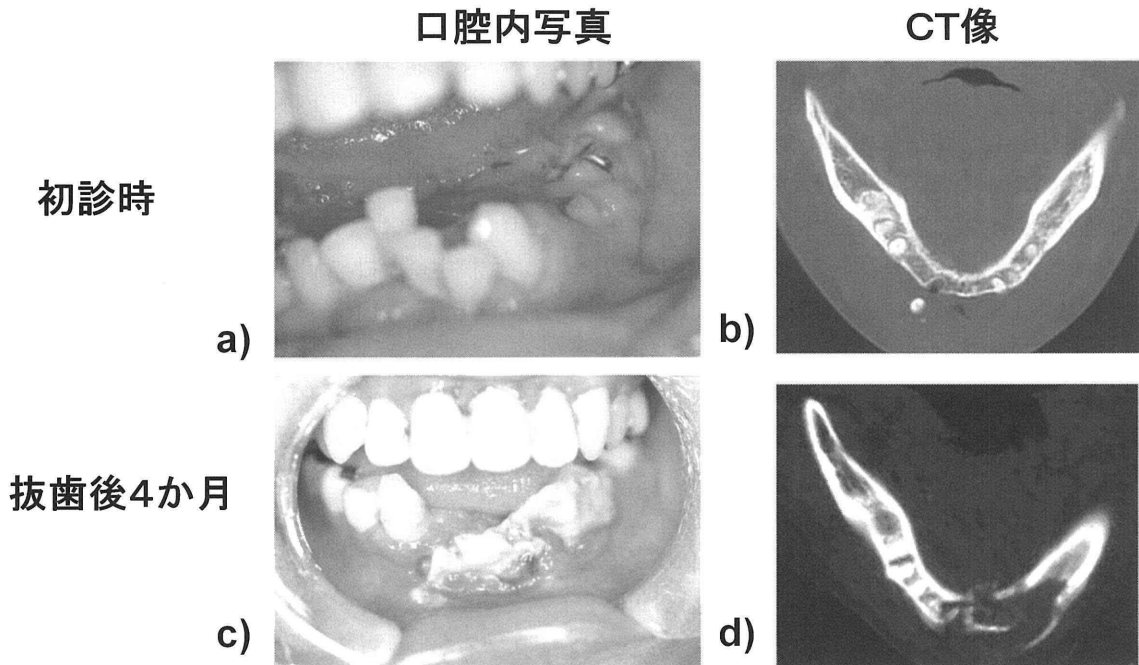


図2 症例の口腔内写真とCT像
a, b) 初診時、c, d) 抜歯後4ヵ月：骨の露出が認められた。

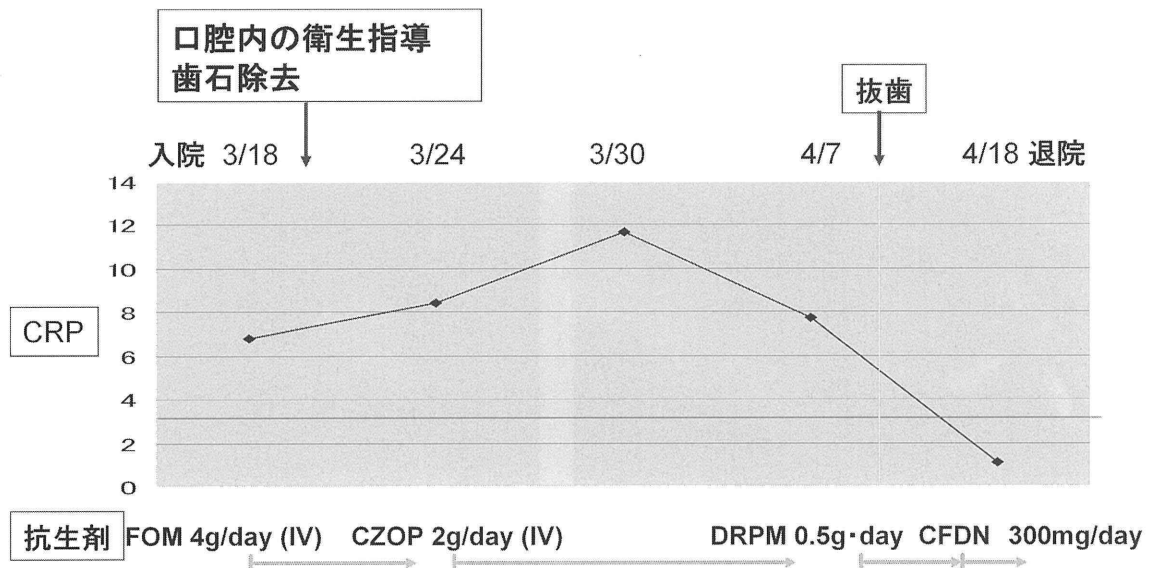


図3 症例の入院中の経過
抜歯後、炎症症状は急速に消退した。

歯周炎になっておりました。歯は動揺度 III 度、下顎の歯肉は全体にわたり高度の腫脹と非常に深いポケットがあり、そこから排膿しておりました。全身的にも、CRP、白血球が非常に上がっておりました。われわれは当時すでにビスホスホネートによる顎骨壊死についての知識がありましたが、CTでも骨構造は基本的に保たれており、周囲に腐骨等も認められないことから、臨床診断は、重度の辺縁性歯周炎に起因する顎骨

骨膜炎としました (図 2a, b)。経過ですが、3月 入院時に CRP は 6 点以上あり、口腔内の衛生指導、歯石除去等と抗生剤の投与により 3 週間近く経過観察しましたが、CRP は下がらず、腫脹も軽減せず、苦慮しておりました。ビスホスホネート誘発の場合には、抜歯は禁忌に近い状態ですが、前述したように、現段階では顎骨壊死には至っていないとの判断の許、抜歯を施行しました。抜歯中の所見ですが、実際に周囲

の骨を観察すると明らかに壊死しているという感じがありました。この段階で顎骨壊死という判断をしました。抜歯後、創部に肉芽は形成されるものの完全に閉鎖せず、わずかな排膿が認められる状態でした。しかし、急速にCRPが下がり、腫脹等の臨床症状もなくなり、経口摂取も可能となりました(図3)。患者さまは臨床症状が治ったので非常に喜んでくださり、術後10日で軽快退院し、あとは外来通院となりました。3カ月後でも創部は治癒せず、歯肉部に肉芽の形成と排膿を認めました。その後、全身状態が悪化し、ほとんど来院されなくなったのですが、術後4カ月の時に、腐骨が分離し露出したため来院され、局麻下で腐骨を除去しました(図2c, d)。その後は全身状態の急速な悪化し同年末には亡くなられたそうですが、後から聞いたところ、ご本人は、亡くなる直前まで経口摂取が可能であったということで、QOLはかなり改善したのではないかと考えています。

本例は注射剤で出現したものですが、内服投与でも出現することがあります。次に57歳の女性例を提示

しますが、主訴は上顎歯肉の腫脹です。関節リウマチがあり、平成5年からプレドニゾロン、平成13年からアレンドロネートの内服をしています。なお、本例は投与している内科主治医ではなく、近くの歯科医から紹介されています。初診時から7]部の骨が露出しておりました。X線所見でも腐骨等は認められなかったので、抗生剤の投与と局所の洗浄を行いました。また、主治医と相談の上、アレンドロネートはラロキシフェン塩酸塩(エビスタ®)に変更しました。7]は歯髄が生活し、患者が疼痛を訴えたため、紹介元の歯科医に抜髄を依頼しました。その際、局所麻酔の注射を打った部に潰瘍形成し、その後、同部の骨も露出し骨露出部が拡大してしまいました。さらに8月になると、右下臼歯部の舌側に自然に骨露出が出現しました。2カ月ぐらいすると、突然腐骨が分離して治癒してしまいました。同一患者でも、治癒する部分としない部分があるという、興味深い経過を示した1例でした(図4)。

口腔内写真 (頬側面)



(口蓋側)



← パノラマエックス線像

図4 内服剤投与例
局所麻酔後の潰瘍形成から骨露出が拡大した。
→ 骨露出部、* 潰瘍形成部

病理組織像

泉 (病理診断部): それでは、病理のほうから組織像についてお見せします。これが病理に提出された材料のほぼすべてです。2×1×1 cm 大の検体が出てきました。これを見て分かることは、腐骨なのですが、骨梁が比較的太いことです。比較的骨梁の形態自体が残されていたり、骨梁1本1本が太いまま、骨梁間が途切れています。そして骨梁自体は完全に壊死に陥っているというのが特徴ではないかと思っています。そして、虫食い状に削り取られるような形で骨が壊死に陥っているのも特徴です。

一片を見てみるとこのような形で、もはや骨の中に骨細胞がほとんど入っていないことが分かります。骨細胞がほぼ完全に壊死に陥った状態です。通常骨壊死でしたら、remodeling (骨再生) の像があるのですが、骨再生の像が全くないのも一つの特徴のようです。そして、骨は壊死が強いものの骨梁間にはほとんど炎症細胞浸潤がないという特徴もあります。強拡大にしてみると、empty lacuna という、骨が壊死に陥った時の特徴が見られます。この lacuna 中に通常は骨細胞があるはずですが、それが完全に壊死に陥ってなくなっているということで、壊死に陥った骨梁だということがよく分かります。そして、骨梁間には necrotic debris、壊死と書きましたが、実際には菌塊で満たされていて、骨梁の周囲に普通なら破骨細胞や骨芽細胞などがあるはずですが、なぜかこの症例では全くそれが見当たりません。そして、特徴的なことに虫食い状に壊れています。骨梁間には、アクチノマイセスに類似したような菌が無数にあるだけで、炎症細胞浸潤がほとんどないという特徴があります。そして、骨の破壊のされ方が特徴的に虫食い状です。

歯肉粘膜の組織像です。先ほど骨をお見せした時には炎症細胞が少ないと言いましたが、それとは対照的に歯肉のほうの粘膜は非常に高度の炎症があります。高度の潰瘍を来して、粘膜に瘻孔を形成してしまっている。排膿が瘻孔からあったというのは、恐らくこういったところが深い瘻孔形成をして、そこから排膿があったというわけです。粘膜自体は潰瘍とびらんによってほとんどなくなった状態、あるいは再生上皮によって覆われた状態で、上皮の下には非常に高度の炎症細胞浸潤があることが分かります。強拡大にしてみると、上皮細胞が非常に乱れた形で、再生性の上皮によって置き換わっています。そして、その上皮の直下

には非常に高度な炎症細胞浸潤を伴う肉芽組織をつくっています。炎症細胞浸潤というのはリンパ球や形質細胞からなっていることが分かります。

骨壊死には、感染性の骨壊死と無菌性壊死とあります。本症例の場合は、ほとんど炎症細胞を伴わないということで、この2つのどちらかということになると、やはり aseptic な、無菌性の壊死の状態と言うことができます。通常骨壊死と今回のビスホスホネートの投与をしている症例とを比べてみました。これは、ビスホスホネートと関係のない下顎骨の壊死の症例です。骨梁が比較的細く、骨梁間が非常に広く空いて、こま切れ状になった形で骨が壊死に陥っていることが分かります。empty lacuna ができているのは同じです。ほぼ完全に壊死に陥っていますが、一旦なくなった骨も必ず再生が起こり、その再生された骨にも壊死が起こってくるということで層状構造を形成しそれが remodeling です。そして、骨梁の形態は丸みを帯びています。

これは先ほど松尾先生が2例目として見せられた症例の組織像ですが、ビスホスホネートを投与した場合の下顎骨壊死は、細胞自体はほぼ完全な壊死に陥っているのですが、比較的太い骨梁の基質が保たれたまま、細胞は壊死に陥っています。そして、特徴的な虫食い状の壊死を起こしています。臨床的にも、X線所見などで骨梁が太いことが認識されることが理解できます。少し拡大を上げてみると、この虫食い状の壊死の仕方が特徴で、骨梁間には炎症細胞浸潤がほとんどありません。そのかわりにアクチノマイセスのような菌があるだけという状態です。さらに拡大を上げてみると、empty lacuna が見られ、骨細胞が完全に壊死に陥っていることが分かりますし、骨芽細胞や破骨細胞のようなものが全くない、remodeling が働いていないということが分かります。私のイメージとしては、どうもビスホスホネートを使った骨壊死は、あたかもたくさんのネズミがチーズを食べるように虫食い状に骨を侵蝕していくという感じがあります。

司会: 泉先生、どうもありがとうございました。それでは、ビスホスホネートの基本的薬物動態と、どのような治療法に使っているかという点についてお話をいただきたいと思います。

ビスホスホネートの薬物動態の基本と適応疾患

山田 (乳腺科): 今、乳癌治療においてビスホスホネートは非常に注目されています。主なビスホスホ

ネート製剤は、点滴静注のゾメタ[®]、アレディア[®]、ビスフォナール[®]、オンクラスト[®]、内服のボナロン[®]、アクトネル[®]、ダイドロネール[®]などがあります。ゾメタは、乳癌に限らず、固形癌の骨転移による骨病変すべてに保険適応となっていて、点滴静注で15分という今までのビスホスホネート製剤に比べて短期間に投与でき、非常に力価の高い薬ということで、現在最も頻用されている薬剤です。以前には、アレディア[®]、ビスフォナール[®]、オンクラスト[®]、テイロック[®]なども乳癌の骨転移で使われていました。骨転移ではなく、骨粗鬆症ではボナロン[®]、アクトネル[®]などの内服剤を主に使用しています。

乳癌治療においてビスホスホネート製剤がどういふところで登場するかといいますと、1つは、今申しました骨転移による骨関連事象の軽減ということで使用します。もう一つは、乳癌で重要な内分泌療法です。ホルモン療法などで骨量が減少した時に、骨粗鬆症の予防として使用することがあります。一般的に、癌種別に見た骨転移の頻度ですが、乳癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺癌などが特に骨転移が多い癌と云われています。乳癌の場合は、骨転移の頻度が70%前後あります。再発診断後の50%生存期間が1年半から2年以上、5年生存される方も2割で、骨転移が見つかったからも長期生存という特徴があります。逆に言うと、QOLが

低下した状態で生存する方が多いということになります。昨年の乳癌診療ガイドラインの改訂版で、ビスホスホネートが骨転移に対して推奨グレードA、つまり、有用な治療として取り上げられています。実際に生存期間には寄与していませんが、骨転移に伴う合併症の頻度を減らし、発症を遅らせます。ただし、骨折などを起こすとそれだけで生存期間を短くすることもありますので、間接的には生存期間にも影響しているものと思います。外国でもパミドロネート、ゾレドロネート、イバンドロネート、クロドロネートなどが推奨されるという文献があります。

簡単に骨転移の機序を申しますと、破骨細胞が骨転移の主役ではないかと思えます。破骨細胞の力をどのくらい弱めることができるかが、骨転移に対する治療になります。破骨細胞が骨の表面に接着すると、これはビスホスホネートによる破骨細胞の形態変化ですが、破骨細胞の波状縁からビスホスホネートが破骨細胞に取り込まれて、波状縁が消失し、破骨細胞自体がアポトーシスをおこします。癌細胞から産生される破骨細胞活性化因子、サイトカインが骨芽細胞系にRANKLを生じさせます。これが破骨細胞の前駆物質の表面にあるRANKと結合して、破骨細胞が成熟動員されてしまうというサイクルがあります。ビスホスホネートは、破骨細胞の中でメバロン酸代謝経路を阻

メバロン酸経路に対する窒素含有ビスホスホネートの作用

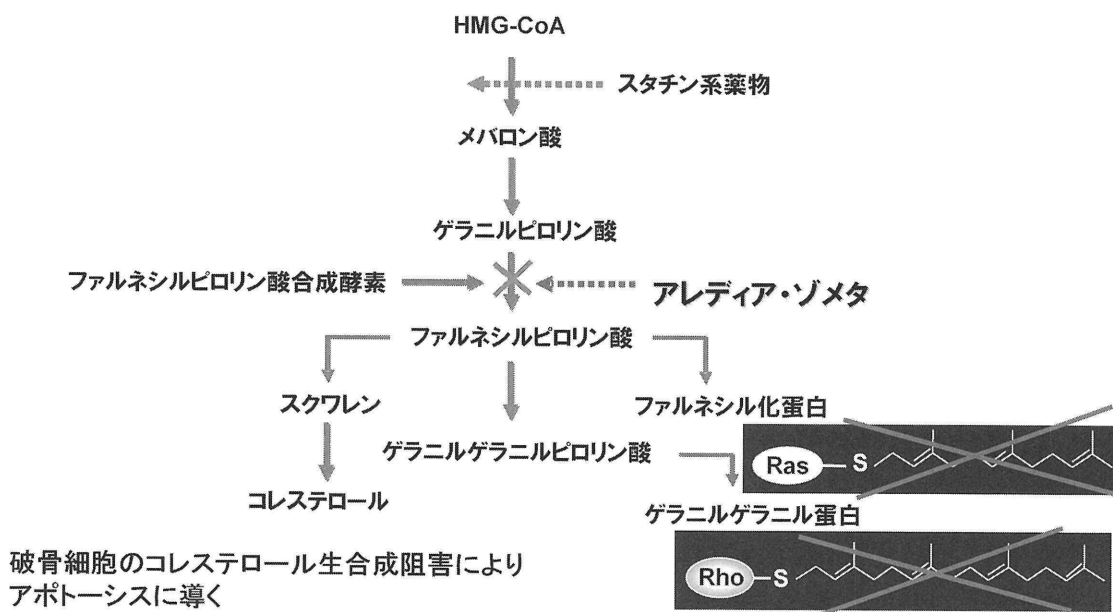


図5 Bisphosphonate の作用機序
破骨細胞のコレステロール生合成阻害によりアポトーシスに導く

害して、破骨細胞をアポトーシスに導くという作用機序があります(図5)。破骨細胞によって産生される酸(プロトン)と骨痛の関係を大阪大学の米田先生らが研究をされていて、その酸産生が神経終末を刺激することによると骨痛が生じるのではないかと、pHが4~5ぐらいまでの酸性に傾くことが、骨痛に影響していると言われています。従ってビスホスホネートは、破骨細胞を抑制することによって骨痛も抑えるという作用があります。

これは、主なビスホスホネートの効果を見たものです。ゾレドロン酸が骨関連事象の Risk reduction が高いというデータです。これは、うちの河野が中心になって、日本でゾレドロン酸とプラセボ群の比較をしたものです。これによると、プラセボ群に比べてはるかにゾレドロン酸投与群のほうが骨関連事象を減らしています。骨折の頻度、放射線、手術、すべてにわたってゾレドロン酸投与群が少ないというペーパーです。これは世界的に非常に重要なデータになっています。痛みに関しても、プラセボ群に比べてゾレドロン酸投与群が有意に痛みを抑えています。

ビスホスホネートによる骨壊死の現状

司会：ビスホスホネートは、海外ではまず1977年にエチドロネートが、それから、ゾレドロネートが2000年に承認されています。そして2003年にアメリカで初めて顎骨壊死の報告がなされ、2004年、2006年と立て続けにASCOの勧告という形で対応されています。ノバルティス社のデータではパミドロネートとゾレドロネートのみで2006年4月に2,538例の症例があります。私が2005年9月にノバルティス社の報告を調べた時に200例と書いてあったので、1年弱でこれだけ増えたこととなります。

日本では1990年に初めて骨粗鬆症に対してエチドロネートが承認され、乳癌の溶骨性骨転移に対してパミドロネートが初めて承認されたのが2004年です。その前には乳癌には使われていないと考えられます。本邦における顎骨壊死の初の報告が2006年4月で、同じ時期にゾレドロネートの承認が得られています。現在、口腔外科学会が取りまとめた症例報告の調査で30例となっています。ただし、アンケートを行ったのは2006年4月ですから、現在はもっと増えていると思います。発生頻度はMD Anderson Cancer Centerの報告で、乳癌で1.2%となっています。上顎、下顎の比では、下顎のほうが多く、ほとんどが注射剤によ

るものと言われていますが、骨粗鬆症に対する内服投与での発現も報告されています。

2007年にAAOMSで、癌患者の顎骨壊死に関する提言がされました。現在はこれに準じていろいろな治療等を行っています。まず、臨床像は顎顔面領域における骨の露出で、全く治癒が認められないと定義されています。放射線、化学療法、ステロイドを併用した患者さん、また長期投与例に多いと言われています。主な症状は抜歯後の創部の治癒不全、義歯による粘膜への潰瘍形成、それ以外に無症状で骨壊死が発見されることもあります。また、痛みや腫れを伴ってくる場合があります。治療法ですが、ビスホスホネート治療を開始する前に口腔内の診査をし、治療を要する場合は事前に積極的な治療を行うことが肝要です。投与中、もしくは既に顎骨壊死を起こした患者さんのマネジメントは、基本的に抜歯などの外科的処置はせず、できる限り保存的な治療を行うと言われています。3カ月ごとに定期観察し、重篤症例ではビスホスホネートの治療の中断を検討し、外科処置に関しては予見できるようなデータは現在でも存在しません。また、デンタルインプラントは禁忌と言われています。

東京医科大学病院における取り組み

当院では、2005年11月から乳腺科と口腔外科が協力して、ビスホスホネート投与患者のうち希望者に対し顎骨精査を行っています。2007年に入ると、他の診療科や開業歯科医からの報告も増加しています。希望者に対しては定期的な審査、口腔衛生指導、感染予防処置などを継続しています。現在までに、36名について調査しました。投与中の患者が31名、そのうち顎骨壊死が7例、ないものが24例です。投与前に口腔内に何らかの問題があり、精査した患者は5例です。その結果、抜歯をした後に投与したものが4例で、1例は投与を中止しました。当院における顎骨壊死は7例ですが、ほとんどが静脈投与の注射剤ですが、内服例もあります。最初に精査した段階では顎骨壊死の疑いがあったにもかかわらず、自然に骨露出してきたという症例もありました。特徴的なのは、乳癌の末期の患者さんでは、既に死亡している方が多い。またADLが低くて、精査しにくいということがあります(図6)。次いで、精査を行っても骨壊死が認められなかった24例ですが、その中にも既に死亡している患者さんがいます。それ以外の患者さんでも、乳腺科には通院しているのですが、口腔外科までは通院不可能という人も

name	sex	症状	主病名	薬剤①	薬剤②	ビスホスホネート投与	処置	経過	結果	PS
MT	F	歯肉腫脹	乳癌	アレディア	ゾメタ	抜歯前後のみ中止	抜歯	死亡	炎症軽減するも骨露出	4
KK	F	骨髄炎	骨粗鬆症	フォッサマック		掻爬直前に中止	掻爬	観察中	良好	1
SY	F	精査	乳癌	アレディア		継続	経過	死亡		4
MU	M	精査	乳癌	アレディア	ゾメタ	継続	経過	観察中	歯の自然脱落后骨露出	2
KA	F	骨露出	リウマチ	ボナロン		エビスタに変更	根管治療	観察中	急速に拡大後、変化なし	1
KM	F	歯肉腫脹	乳癌	ゾメタ		切開前に中止	切開排膿	観察中	炎症は軽減するも骨露出	0
KH	F	精査	乳癌	アレディア	ゾメタ	中止	洗浄	観察中	自然に骨露出	1

図6 当院における顎骨壊死例
注射剤5例、内服剤2例に出現した。

多いようです。多くが経過観察しており、根管治療や抜歯をした人もいます。投与前の患者では口腔内に多数のインプラントが埋入されていた人もいました。口腔外科ではインプラントを除去しないとビスホスホネート投与できないと助言したのですが、結局、患者さんがインプラントを除去したくないと希望され、投与自体を中止しました。

上記36例について、年度ごとに紹介元を調べてみました。乳腺科からが多いのですが、2007年になってから、他の科からの紹介も増加しています。これは、学会や製薬会社の啓蒙活動が一定の成果を上げているからではないかと思えます。逆に、内服剤を投与している診療科からの精査依頼が少ない。これは、疑わしい症例が少ない、もしくは、知識の普及が行き渡っていないという2点が考えられます。次に、年度別の紹介理由を見てみました。2005年と2006年は、多くが精査のために来ているのですが、2007年になってからは、実際の炎症症状を訴える患者が増えています。これは、啓蒙の成果、または、症例の増加が考えられます。

代替治療について

司会：まず、代替治療はあるか、減量は可能かということが一番問題になるかと思えます。山田先生、いかがでしょうか。

山田：代替治療というのは、顎骨壊死になってしまった方の場合ということでしょうか。骨転移に関し

てはビスホスホネートが主流ですが、ビスホスホネートが使えない場合に、骨転移に対して有効な治療薬として、昨年、多発の骨転移などに対してストロンチウム製剤が発売されました。それは、骨痛の疼痛緩和を目的にした薬剤でこれは一つの選択肢になるかと考えられます。又、RANKLに対する抗体であるデノスマブも骨転移症例に対し、有効性がすでに確認されています。

減量に関しては、ビスホスホネート製剤は、ゾメタを3週間か4週間に1回投与となっていますが、薬物動態から考えてもう少し長期間の蓄積がありますので、場合によっては半年に1回ということも可能なのではないか。内服の薬剤に関しても、毎日飲んでいる薬を、同じ量を週1回飲んでどんなものかということも以前考えたことがあります。それによって骨量の減少が実際に起きるかどうかは不明ですが、おそらく可能ではないかと思っています。

司会：内服による症例では、リウマチ科の先生からお聞きしたのですが、ラロキシフェン塩酸塩もあるそうですが、血栓形成等の合併症があるため、やはり第一にビスホスホネートを考えたいということでした。

粘膜に対する影響

司会：次に粘膜に対する影響について考えて行きたいと思えます。2例目の潰瘍形成は、普通、歯科の局所麻酔用の注射針で、これだけの潰瘍をつくるということはあまりありません。私もかなり不思議だった

ので、これについて少し調べてみました。

ビスホスホネートによる粘膜への影響というのは幾つか報告があります。まず、ビスホスホネート投与による口腔粘膜への潰瘍形成という症例報告がありました。あと、*in vitro*の研究で、ビスホスホネートによる血管形成抑制というものが報告されています。また、Riedという人は、骨に蓄積したビスホスホネートが軟部組織を標的とするのではないかということを行っています。河野先生、この点についてはいかがでしょうか？

河野：まずビスホスホネートは非常に多く創薬されていて、たくさんお多くの種類がありますので、それを一律に論じることは難しい。例えば、イバンドロネートという、ゾレドロネートとかなり近い力価を持っている薬があって、ヨーロッパ・アメリカでは認可されていますが、それはあまりONJを起こさないとされています。薬の種類によって、ONJの発現頻度がずいぶん違うと思いますが、例えば動物実験では、ある薬は軟部組織への転移を促進するという報告もありますし、ゾレドロネートのほうはすべての転移を抑える可能性があるというふうになっています。構造の違いで、ずいぶん動態は違ってくるということです。ただ、ビスホスホネートによる抗血管新生作用というのはある種共通かもしれないけれども、そうすると、何か外傷が起こったりすると、なかなか血管新生がうまくいかないことは十分考えられると思います。しかし、私たちが日常使っている範囲内で、例えば粘膜障害とか、大腸の潰瘍性病変を起こしたりというようなことはまず経験しませんから、何かの外傷性の基点がない限りは起こらないと思います。先生が経験されたものも、注射針ですか、そうすると、その外傷に対する修復基点が効かない即ち、血管新生を起こしてこないということがあります。ONJに関しても、骨の修復基点には破骨細胞が重要な役割をするということがまず1点あります。その破骨細胞の動員を抑えてしまうことで、下顎骨が壊死を起こす。また下顎骨は、極めて特徴的なことは血管が非常に少ない骨で、そこにビスホスホネートをやると、よけい血管新生を抑制して、下顎骨に悪影響が出ているのではないかと思います。泉先生がお話になったように、全然破骨細胞が出ていないというのは極めて特殊であるだろうし、ビスホスホネートにより全然修復基点が効かない。もう一つは、予防については先生方にお頼みするのですが、去年のサンアントニオ乳癌シンポジウ

ムで、イタリアの先生から、6カ月に一度口腔内を洗浄していただくだけで、下顎骨壊死が防げるという報告がありました。ビスホスホネートを投与する時は、口腔外科の先生とタイアップして患者さんを診ていくことは大事ですし、ビスホスホネートの骨転移治療に対する効果、あるいは患者さんのQOLに対する改善は目をみはるものがあるって、癌の骨転移治療に対する治療体系を変えた薬です。しかし、それにかわる薬は今のところないので、それを捨て去ることはなかなか難しいと思います。顎骨壊死が起こったとしても、果たしてやめるべきかどうかは非常に疑問ではありません。

ビスホスホネートの影響はどのくらい続くか？

司会：例えば、ビスホスホネート投与中の患者に対し、何か歯科治療、特に、外科的治療をしたい時に、中止が必要かという話が出てくると思います。その時に、骨以外の組織に関しては速やかに吸収するので問題がない。また、骨吸収に及ぼす生物学的な効果と、破骨細胞への作用は、プラトーが早く得られて用量依存的なので、3週間程度で影響がなくなるとされています。ただ、骨中にビスホスホネートは蓄積します。というのは、ビスホスホネートはピロリン酸の類似物です。ピロリン酸は骨に非常に強く結合する、リン酸カルシウムの結晶に強固に結合するという性質を持っており、数十年という非常に長い間続けて初めてプラトーに達するといわれています。ということは、投与期間に応じてどんどん骨中に蓄積するであろう。逆に、投与を中止しても、蓄積したものは容易に排出しない。特に、ビスホスホネートを投与した下顎骨は、骨の代謝が非常に落ちているので、排出しないだろうと思います。このような話を基礎にした上で考えなければいけないと思うのですが、そういう意味で、歯科医から主治医の先生に対して、ビスホスホネートをどのくらい止めていいかという質問が頻繁に出てくる可能性があります。河野先生、これについてはいかがですか。

河野：どれくらい止めたらいいかというのは、一定の見解がないのです。骨転移の分野では、阪大の歯学部生化学におられる米田先生は世界のリーダーのお一人ですが、その先生のお話を伺うと、やはり3~6カ月ぐらいいは止めるほうがいいのではないかとのご意見でした。でも、一般的な論文上は止める必要はないのではないかと書いてあって、患者さんの状態、骨の転移の状況をかながみて、その balan

スで考えなさいということです。直接のエビデンスとしては、ビスホスホネートを投与することによって、さらに悪くなるというエビデンスがまだないものですから、患者さんの QOL 維持のためには、やはりビスホスホネートは大事ですし、その間、口腔外科の先生に努力していただいて、悪くならないようにしていただくというのが今のスタンスのようです。

司会：米田先生の言われている 3~6 カ月というのは、骨が remodeling する際に、一度沈着したものが、同じだけ吸収して改造されるのに通常 3~6 カ月かかると言われているので、それを基におっしゃっていると思います。しかし、これは蓄積に関する問題に限定しており、私も総合的に考えると止めても意味がないのかなという感触を持っております。

早期発見

最後のディスカッションは、早期発見が可能かということです。まず、先ほど見た症例の中で、既にビスホスホネートを投与されている 31 例に対して顎骨壊死と炎症症状の有無を調べてみました。顎骨壊死を起こしていた症例のうち、最初から炎症症状があったものがかなり多いのに対して、症状がなく後に骨壊死を起こしたものは非常に少ない。この結果から、やはり炎症症状は骨壊死を疑う重大なサインと考えています。われわれが経験した 7 例のうち、自然に骨が露出

し、何も症状がなかったという人はたかだか 2 例です。ほとんどが先に炎症があって来院され、そのうち骨が露出しており、顎骨周囲の炎症症状が早期発見のサインになるのではないかと考えております。逆に言うと、骨が露出した段階では、病変はかなり進行していると考えています。ただ、AAOMS の Stage 分類でも、サイズでの分類はしていますが、炎症については言及していません。では、画像診断で判断可能かと考えるのですが、CT では、露出症例だけでなく疑わしい症例でも歯と接する骨の CT 値が上がっています。正常な症例ではあまりそういうことはありません。この辺が今後早期発見に結びつくのかなと考えています (図 7)。

顎骨壊死発生のメカニズム

まず、ビスホスホネート投与によって骨小腔の空胞化とか石灰沈着、血行不善、改造の抑制等が起こります。そこに放射線照射、化学療法、ステロイドの投与、悪性腫瘍の進行等が加わると免疫力が低下し、顎骨の状態の変化の進行を促進します。しかし、なぜ顎骨だけに出現するかというと、他の骨では骨髄炎が起こるということは、よほどひどい骨折等を起こして、骨が外部に露出しない限りありません。ところが、顎骨だけは、歯の周囲から顎骨内へ細菌がいつも簡単に侵入し、そこからすぐ骨髄炎になってしまいます。ただし、

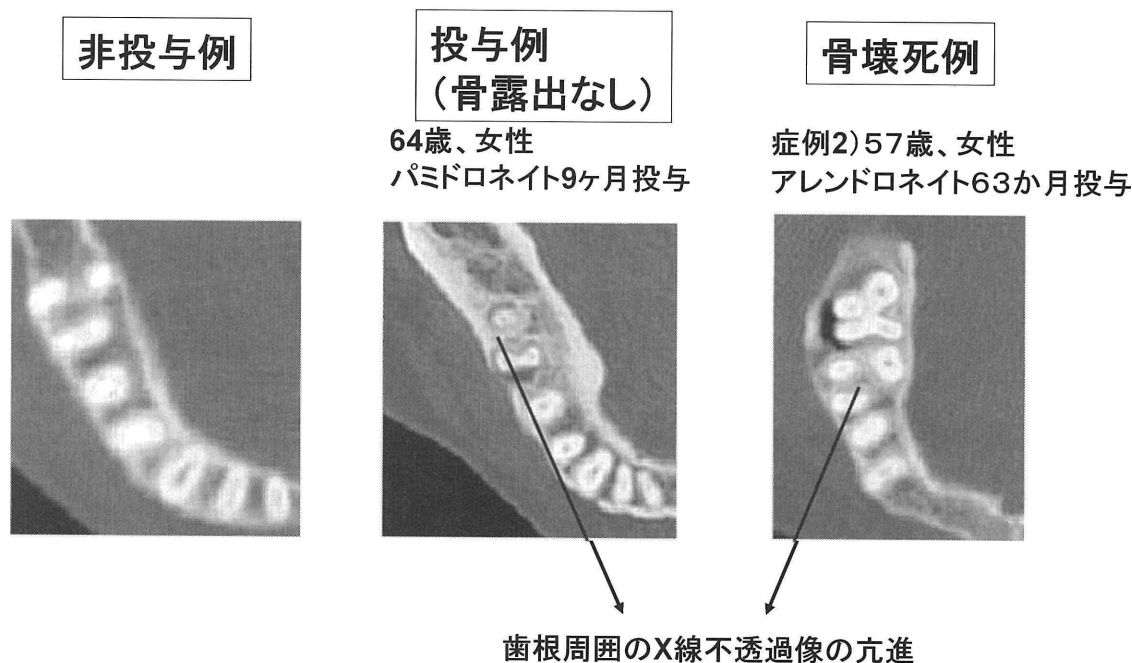


図7 画像診断による早期発見
CTによる早期発見の可能性が考えられた。

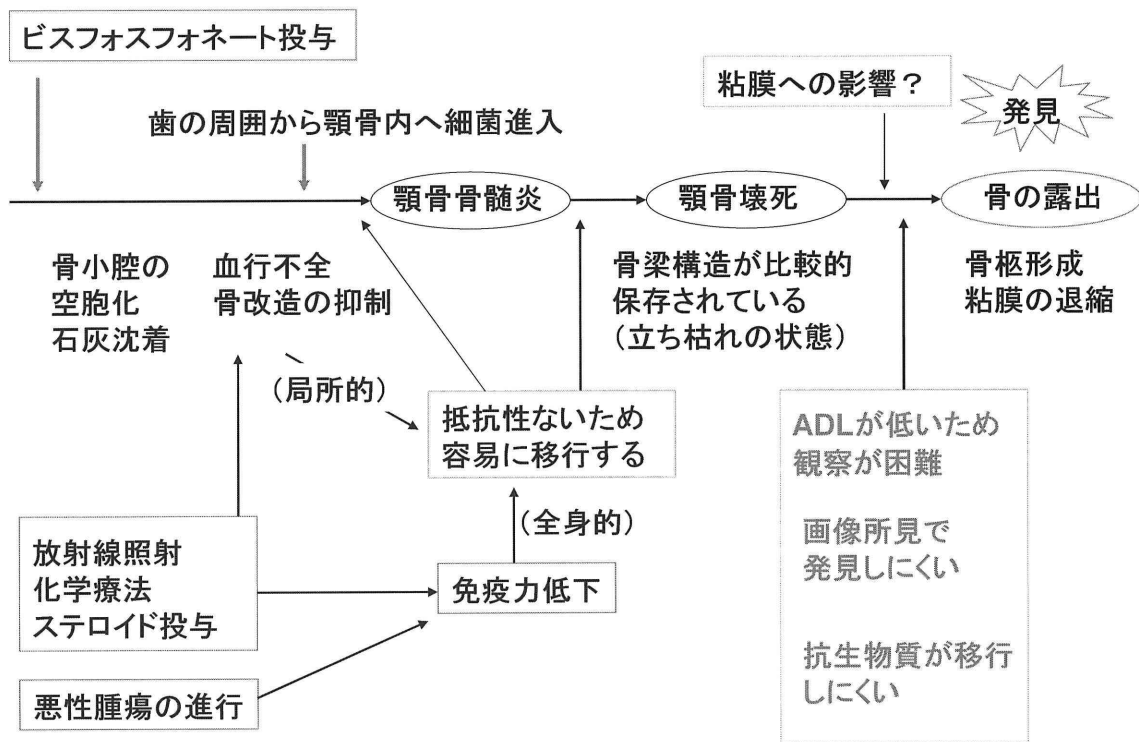


図8 顎骨壊死進行のメカニズム
さまざまな要因が重なり顎骨壊死が発現するものと推察された。

先ほどの泉先生のお話を聞くと、顎骨骨髓炎を経由せずに壊死に陥る可能性もあり、今後の検討課題と思われます。

そして、壊死しても骨構造が比較的保存されているため、いわゆる立ち枯れみたいな状態で進行していくのではないかと思います。その間、ADLが低いため観察が困難で、ますます発見が遅れます。その点、先ほど河野先生がおっしゃったように、口腔内をなるべく清潔に保って、定期観察することで進行が遅れるのではないかと思います。そして、画像所見で発見しにくく、また、抗生物質が移行しにくいので、実際に発見された時には既に骨が露出していて、手遅れになっているのではないかと考えています (図8)。

顎骨壊死に対する対応

原疾患の治療優先ということを考えると、治療法を変えるのは難しいと思います。そこで、まず主治医の先生方にも口の中の状態に注意していただくことに尽きると思います。頻度は低いものの、骨粗鬆症に対する内服投与でも発生することがあるので、内服剤を投与している先生も同様です。顎骨壊死の患者さんを診ていて感じるのは、乳癌の患者さんですと、QOLを改善すれば骨壊死があっても納得していただきやす

いのですが、例えば骨粗鬆症の患者さんに顎骨壊死が起きて治癒しない時は患者さんの不満は多くなると思われます。さらに、その後の生命は乳癌患者に比べ比較にならないほど長いですから、内服投与する先生にも注意していただきたいと思います。このようにビスホスホネート投与前に患者さんの口腔内と歯の状態について、主治医の先生からも一言聞いていただき、投与中に患者さんが口の中の腫れや痛みなどの症状を訴えたら、すぐに口腔外科の受診を勧めることが極めて重要だと考えます。

泉：今回の症例を見させていただいてすごく不思議だったのが、骨や骨梁間には全く炎症がない。そして、破骨細胞もないのですが、実は骨芽細胞もないんですね。この状態で、どうして骨が溶けるんだと。実際、壊死だけではなくて侵蝕もずいぶんあるわけです。浸食されているのに、破骨細胞も骨芽細胞もないというのは意味が分からない。骨が破壊されるはずが、そういうことが起こっているということで、恐らく破骨細胞を抑制するという機序だけでは説明が出来ない理論が働いているのではないかと推測されます。もう一つは、粘膜はさっきから疎血の話が出ていますが、確かに虚血でも悪くないような非常に強い炎症や虚血化に伴うような炎症を起こすわけです。とこ

ろが、骨の中は全くそれがないということなので、どうも粘膜に起こっていることと骨に起こっていることは別の機序が働いているような気がしており、非常に難しいというか、違和感があるところです。

司会：どうもありがとうございました。

最後に余談ですが、Match girls というと、皆さん、「マッチ売りの少女」を思い出すと思うのですが、英語ではマッチ工場で働く女工さんのことを言います。イギリスで、19世紀から20世紀前半にかけて、そういう職業がありました。その人たちに特異的に出る病気で、Phossy Jaw (燐顎) というものがありました。これは「最悪の仕事の歴史」(トニー・ロビンソン、日暮雅通訳：原書房 2007年) という本に書いてあったのですが、「黄燐有毒物質から立ち上がる蒸気は燐顎と呼ばれる恐ろしい症状をひき起こし、マッチを製造す

る者の体をむしばむ。その最初の徴候は歯痛及び歯ぐきと顎の腫れだ。次いで膿瘍ができ、膿が出るようになる。当時の唯一の治療は下顎骨を外科系に切除するという苦しく、またも悲しいものだった」と書かれています。マッチの原料となる黄燐の成分はピロ燐酸です。ビスホスホネートはピロ燐酸の類似体です。そこから考えると、Phossy Jaw というのは、ビスホスホネートによる顎骨壊死とほぼ同一の疾患のようです。すなわち、ビスホスホネートの顎骨壊死は新しく発見された病気ではなく、実は過去にあった病気が装い新たに出てきた様です。

以上で終わらせていただきたいと思います。ご清聴ありがとうございました。

(山本謙吾 編集委員査読)