

症 例

ビスフォスフォネートによる下顎骨骨壊死の
下顎骨 SPECT/CT の融合画像Fusion images of bone SPECT and CT in a case of
bisphosphonate-related osteo necrosis of the jaw

河野 正志¹⁾ KONO Masashi
喜多 保²⁾ KITA Tamotsu
小須田 茂²⁾ KOSUDA Shigeru
佐藤 泰則³⁾ SATO Yasunori

富田 浩子²⁾ TOMITA Hiroko
林 克己²⁾ HAYASHI Katsumi
中島 純子³⁾ NAKAJIMA Junko

Key Words : bisphosphonates, jaw, osteonecrosis, bone SPECT, SPECT/CT

《はじめに》

Bisphosphonates 製剤は、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬として使用されているほか、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、固形癌骨転移、多発性骨髄腫、骨 Paget 病、小児骨形成不全などが適応疾患として挙げられる。とくに、bisphosphonates 製剤は固形癌骨転移における疼痛緩和目的として用いられており、病的骨折、胸腰椎圧迫骨折、高カルシウム血症を予防することが知られている。

新世代の bisphosphonates 製剤である pamidronate (アレディア®) あるいは zoledronic acid (ゾメタ®) の静注が多用されるようになり、2003年、下顎骨骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) がその合併症として最初に報告された^{1), 2)}。

今回、乳癌多発骨転移例に、pamidronate, zoledronic acid を長期間使用し、BRONJ を発症した症例を経験した。全身骨シンチグラム上では多発骨転移を認めたため、新たな下顎骨集積増加は骨転移巣と BRONJ との鑑別が困難であったが、下顎骨 SPECT と下顎骨 CT との融合画像が BRONJ の診断と病巣の広がり把握でき、治療方針決定に有用であったので報告する。

《症 例》

50歳台の女性。左下歯肉からの出血を主訴として口腔外科外来を受診した。

初診より14年前の、1995年、左乳癌に対し、非定型的乳房切除術を受けた。2001年、局所再発

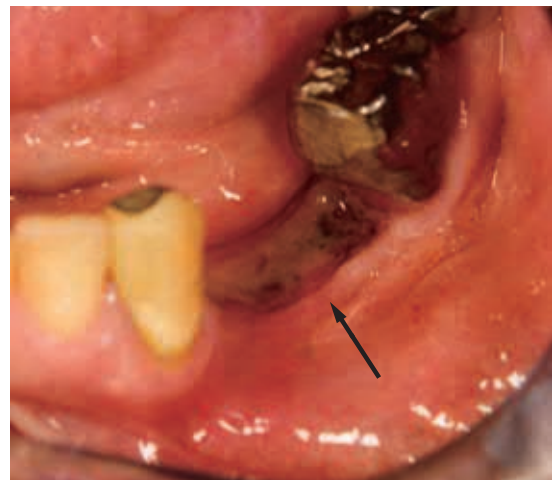


図1 口腔外科再診時の左下顎部マクロ写真

し、2003年、骨シンチグラフィにて多発骨転移を認めた。このため、pamidronate 静注を開始した。2004年、胸腹部 CT にて多発肺、肝転移を認めた。この間、多剤化学療法、ホルモン療法が施行された。2004年、骨転移による疼痛が改善しないため pamidronate に代わり zoledronic acid を開始した。病的骨折の危険性と左股関節痛のため左腸骨と恥骨へ放射線治療が施行された (50Gy/25fractions)。2005年、骨シンチグラフィにて多発骨転移の増悪を認めた。Zoledronic acid は続行された。

2007年1月、左下顎拔牙部位のブリッジポテン

1) 新宿整形外科内科 〒350-1124 埼玉県川越市新宿町6-26-26

TEL. 042-242-0070 FAX. 049-241-0844 e-mail: konoma10@gmail.com

2) 防衛科医大 放射線医学講座 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

3) 同 口腔外科

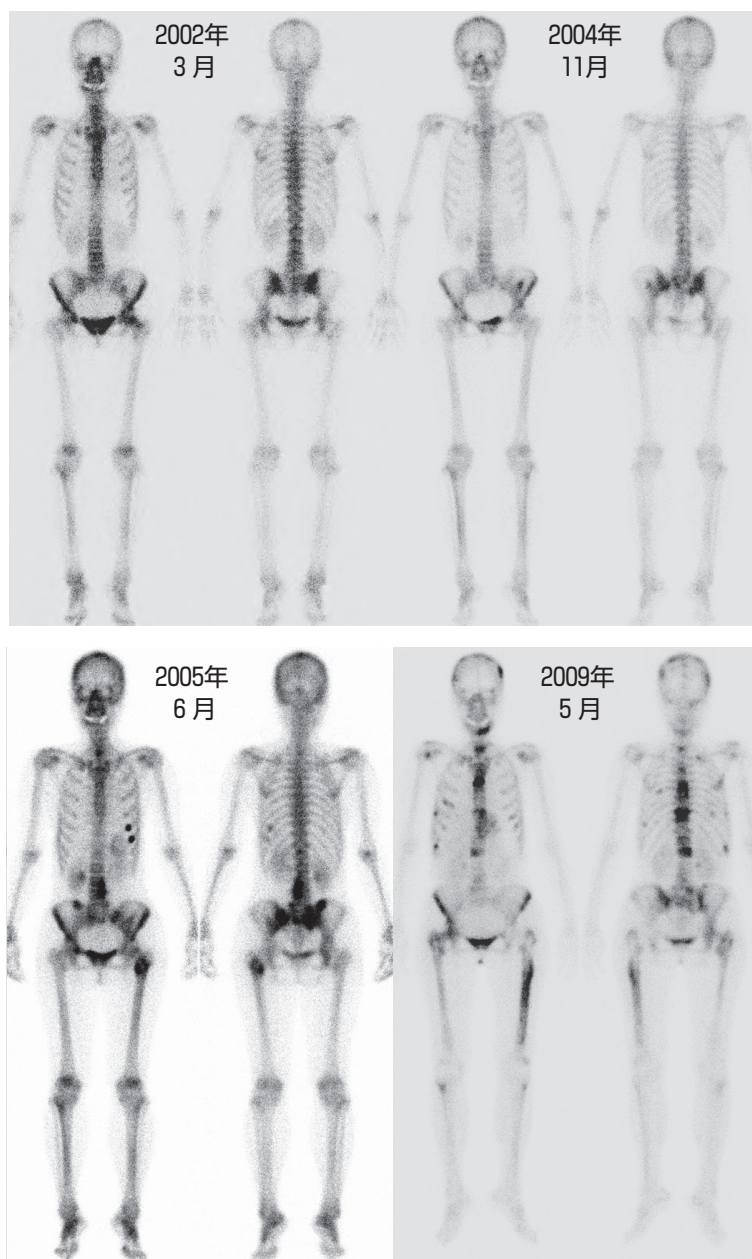


図2 2002年3月 から
2009年5月の全身
骨シンチグラム
前面、後面像

ニック下部の歯肉より出血したため、他院にてブリッジを除去し、その後歯肉の切開術を受けた。しかし、創閉鎖せず、下顎の壊死骨が徐々に露出するようになった。2009年1月、近医(歯科医)受診するも診断困難であるとして、左下歯肉からの出血を主訴として当院口腔外科を紹介された。

当院口腔外科初診時、左下顎に骨が露出し、易出血性であった。腐骨と思われる遊離した骨と壊死組織を除去した(debridement)後、骨の露出が明らかとなったが排膿はみられなかった(図1矢印)。なお、2009年2月から zoledronic acid は一時中止となった。この時点での患者の全身状態は performance status (PS) grade3であった。

2002年から2009年までの、骨シンチグラフィによる骨転移所見の経時的変化を示す。骨転移は骨盤骨、大腿骨、肋骨、脊椎、頭蓋骨へ拡大・伸展しているのが明瞭である(図2)。2009年5月の全身骨シンチグラム前面で、下顎骨左側に新たな集積増加を認めたが、骨転移巣と BRONJ との鑑別が困難であった。顔面部スポット像では下顎骨正中中部から左側下顎骨へ集積増加が認められた(図3矢印)。

口腔外科初診時に撮影されたパントモグラフ(図4)では、左側下顎骨の一部が突起状に露出しており、周辺の骨梁は粗で、その左下方には軽度の骨硬化像が認められた(矢印)。骨転移を示唆す

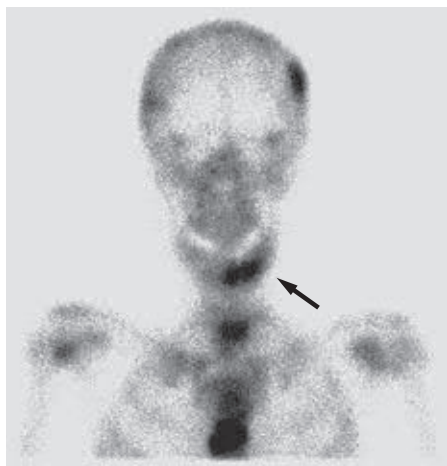


図3 顔面部スポット像

る明らかな骨破壊像はみられなかった。

ほぼ同時期に撮影された下顎骨 CT と下顎骨 SPECT との融合画像を既存のソフトウェアを用いて作成した(図5:横断像と冠状断像)。CT では下顎骨左側の骨皮質の肥厚と髄内に骨硬化巣(sequestrum, 腐骨, 矢印部)を認めた。SPECT 像では、左側下顎の集積増加が明瞭で、その集積分布は CT 上での骨皮質肥厚と髄内高濃度領域に一致した。

以上の画像所見から BRONJ と診断された。しかも BRONJ の壊死範囲は広く、根本的な切除および下顎骨再建術は、患者の全身状態を考慮すると困難と判断された。経口抗菌薬併用, zoledronic acid 再開で経過観察となった。

《考 察》

Bisphosphonates 製剤は多発骨転移による疼痛, 病的骨折, 胸腰椎圧迫骨折, 高カルシウム血症などの合併症(skeletal-related events)の発生を減少, 遅延させる目的に用いられている。Bisphosphonates 製剤の作用機序に関しては, 破骨細胞の骨吸収抑制とそれに伴う骨代謝低下, 血管新生抑制の2つが提唱されている^{2), 10)}。Pamidronate, zoledronic acid の静脈内投与が行われるように

なり, BRONJ の報告が増加している^{3)~7)}。BRONJ を合併した患者の94%は aminobisphosphonates である pamidronate または zoledronic acid の静脈内投与を受けていた⁴⁾。

BRONJ の診断基準は未だ統一されていないが, 米国口腔外科学会診断基準と欧州骨粗鬆症ワーキンググループの診断基準を示す(表1)。本症例は両方の診断基準を満たしていた。出血を主訴に来院したが, その後ほとんど症状がなく, BRONJ の病期分類では Stage1 と思われた。

BRONJ の合併率は前向き研究で6.7%である⁸⁾。下顎骨にのみ発生するとは限らず, 上顎骨にも発生する。BRONJ368例のまとめでは下顎骨のみ65%, 上顎骨のみ26%, 両者9%であった。多発発生も報告されている⁴⁾。好発部位は下顎体後方の顎舌骨筋付着である。60%が抜歯, 根管手術などの口腔外科的処置の既往を有している。Zoledronic acid 静脈内投与開始から平均9~14か月で BRONJ が発生する。投与期間が長引くほど BRONJ 発生率が増加する傾向にあり, zoledronic acid 3年間投与で発生率は21%との報告がある⁸⁾。その発生のリスク因子として, ステロイド製剤, アロマターゼ阻害薬の併用, 糖尿病の合併, 口腔衛生状態, 喫煙, 飲酒なども関与しているものと思われる。

本症例は zoledronic acid を約5年間使用, 歯肉炎後歯肉切開術の既往から BRONJ 合併の可能性が高い症例と考えられる。

本症例ではパントモグラフで骨硬化像を認めたが, BRONJ 患者のパントモグラフでは30~50%に異常所見を認めるとされる。早期の BRONJ 患者ではパントモグラフでは異常所見を示さないことが多いと思われる。一方, 骨シンチグラフィでは BRONJ の早期において骨壊死巣周囲の骨組織による骨反応, 骨代謝の亢進により集積増加として検出される。三相動態検査も有用であるという⁹⁾。われわれはルーチンには三相動態検査を行っていないが, 本症例も動脈相にて集積増加を認めた可能性は高いと思われる。進行した BRONJ は下顎骨の病的骨折を起こすことがあり, その早期診断は臨床上重要である⁷⁾。



図4 口腔外科初診時(2009年5月)に撮影されたパントモグラフ

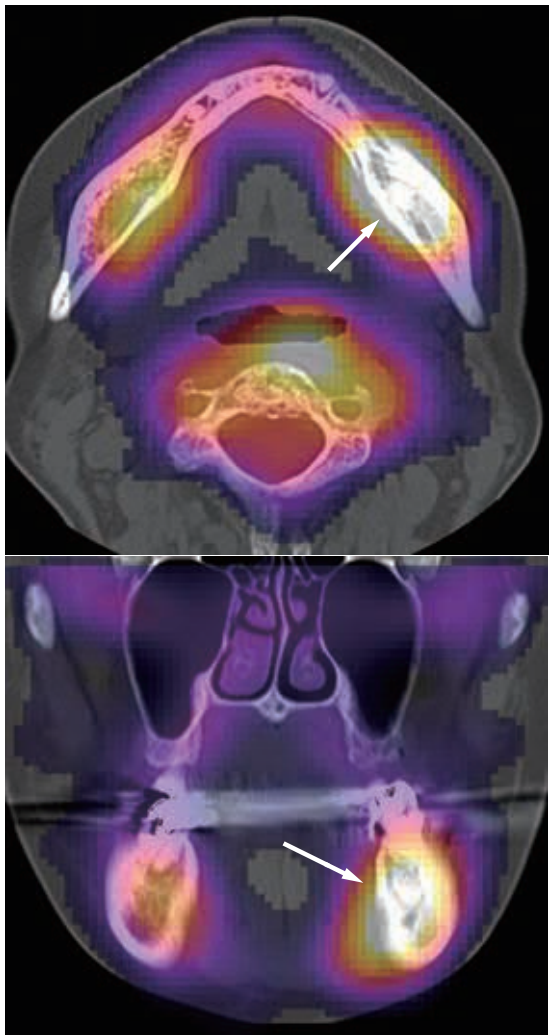


図5 下顎骨 SPECT と CT との融合画像
(上：横断像，下：冠状断像)

表1 BRONJ の診断基準

米国
1) Bisphosphonates 薬剤による治療を現在行っているか、または過去に行っていた。
2) 顎顔面領域に露出壊死骨が認められ、8週間以上持続している。
3) 顎骨の放射線療法の既往がない。
欧州
1) 下顎、上顎あるいはこの両者に見られる骨露出
2) 8週間以上持続
3) 顎骨への放射線療法の既往や転移がないもの

下顎骨 SPECT は異常集積の把握、解剖学的位置関係把握に有用であった。顎骨 SPECT による BRONJ 診断の感度は100%である⁹⁾。BRONJ を疑う症例で顎骨 SPECT にて所見がみられない場合は BRONJ を否定することができよう。しかし、顎骨 SPECT の特異度は高くない。顎骨転移、骨髓炎、歯槽骨炎、副鼻腔炎、歯肉炎・歯周炎、う蝕、根尖病巣などでも同様の所見を呈する。したがって、顎骨 SPECT/CT を施行するか、顎骨 SPECT と顎骨 CT を撮影し、その融合画像を作成することによって、さらに詳細な解剖学的位置関係を把握し、質的診断を高めることが可能となり、特異度を改善することができる。また、不要な生検を省くことができる。本症例では骨皮質の骨硬化と腐骨に一致して集積増加を認めた。本症例の BRONJ は単なる無腐性骨壊死(aseptic necrosis)ではなく、修復過程にある骨髓炎を伴った BRONJ と考えられる。乳癌による下顎骨転移は否定的であった。68%が溶骨性と造骨性の混在所見を呈し、病的骨折26%、腐骨形成21%、瘻孔発生10%との報告がある⁷⁾。

顎骨 SPECT と顎骨 CT との融合画像は患者の治療方針に大きな影響を与えた。図5には示されていないが、他のスライスの CT で明らかな異常がない部位に反応性の集積増加を SPECT で認めた。下顎骨再建術を施行せず、経過観察となった。zoledronic acid 再開については議論の多い点である。本症例は多発骨転移の増悪を懸念して再開となったが、BRONJ の悪化も考慮せねばならない。腐骨部には actinomyces 感染が高頻度に認められるとの報告もあり^{4), 7)}、今後口腔内衛生を徹底し、注意深い経過観察が必要と思われる。

《ま と め》

乳癌多発骨転移例に zoledronic acid を長期間使用し、BRONJ を合併した症例に対し、下顎骨 SPECT および CT を施行した。下顎骨 SPECT と下顎骨 CT との融合画像は BRONJ の診断と病巣の広がりを把握でき、治療方針決定に有用であった。

《参考文献》

1) Marx RE. Pamidronate(Aredia) and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaw : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003 ; 61 : 1115-1117.
2) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws : risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005 ; 63 : 1567-1575.
3) Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphos-

- phonates and avascular necrosis of the jaw : a possible association. *Med J Aust* 2005 ; 182 : 413-415.
- 4) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review : bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 753-761.
 - 5) Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2006 ; 17 : 1080-1083.
 - 6) Gevorgyan A, Enepekides DJ. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaw : a reconstructive nightmare. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 16 : 325-330.
 - 7) Gill SB, Valencia MP, Sabino MLC, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible and maxilla : clinical and imaging features. *J Comput Assist Tomogr* 2009 ; 33 : 449-454.
 - 8) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8580-8587.
 - 9) Dore F, Filippi L, Biasotto M, et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009 ; 50 : 30-35.
 - 10) 宗圓 聡. 顎骨壊死とビスフォスフォネート製剤との関連について. *日本医事新報* 2009 ; 4450 : 51-53.