

CASE REPORT

顎骨壊死の症状出現前に骨シンチグラフィで 下顎骨への集積が確認された肺癌骨転移の3例

児玉秀治¹・吉田正道¹・三木寛登¹・後藤広樹¹・
増田和記¹・寺島俊和¹・藤原篤司¹

Three Cases of Bone Metastases from Lung Cancer with Bone Scintigraphy Showing the Accumulation in the Mandible Before the Appearance of Symptoms of Osteonecrosis of the Jaw

Shuji Kodama¹; Masamichi Yoshida¹; Hiroto Miki¹; Hiroki Goto¹;
Kazuki Masuda¹; Toshikazu Terashima¹; Atsushi Fujiwara¹

¹Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer often metastasizes to the bone. Bone metastasis is diagnosed and evaluated by bone scintigraphy and treated with bone modifying agents. Since bone modifying agents may cause osteonecrosis of the jaw (ONJ) as a serious adverse event, their use requires caution. **Case 1.** A 72-year-old man with multiple bone metastases from adenocarcinoma of the lung, treated with pemetrexed and zoledronic acid. **Case 2.** A 62-year-old woman with postoperative recurrence of lung adenocarcinoma with multiple bone metastases, treated with osimertinib and denosumab. **Case 3.** A 73-year-old man with multiple bone metastases from adenocarcinoma of the lung, treated with osimertinib and denosumab. These three patients with lung cancer accompanied by multiple bone metastases developed ONJ while undergoing chemotherapy and treatment with bone-modifying agents. In all three patients, the bone scintigraphy obtained during follow-up showed the uptake of ^{99m}Tc in the mandible before the onset of ONJ symptoms. **Conclusion.** When bone scintigraphy is performed for early detection and treatment of ONJ during treatment with bone modifying agents, the mandible should also receive focus. Medical and dental cooperation should be promoted. If the uptake is detected, early consultation with a dentist should be performed.

(JJLC. 2023;63:101-106)

KEY WORDS — Osteonecrosis of the jaw, Bone scintigraphy, Bone modifying agents, Denosumab, Zoledronic acid

Corresponding author: Shuji Kodama.

Received August 4, 2022; accepted October 12, 2022.

要旨 — **背景.** 肺癌は骨転移を来すことが多い癌である。診断や評価に骨シンチグラフィが用いられ、治療には骨修飾薬が用いられる。骨修飾薬は重篤な有害事象として顎骨壊死を起こすことがあり注意を要する。**症例 1.** 72歳男性、肺腺癌で多発骨転移あり、ペメトレキセドとゾレドロン酸で治療中。**症例 2.** 62歳女性、肺腺癌術後再発で多発骨転移あり、オシメルチニブとデノスマブで治療中。**症例 3.** 73歳男性、肺腺癌で多発骨転移あり、オシメルチニブとデノスマブで治療中。これらの多発骨転移を伴う肺癌の3症例は、化学療法および骨修飾薬に

よる治療中に顎骨壊死を来した。経過中に撮影した骨シンチグラフィ画像では、3例とも顎骨壊死の症状出現前の時点で下顎部に^{99m}Tcが集積していた。**結論.** 顎骨壊死の早期発見、早期対応のため、骨修飾薬投与中に骨シンチグラフィを撮影した場合は、下顎部も注視すべきである。医科歯科連携を推進し、集積を認めた場合は早期に歯科へのコンサルテーションが望ましい。

索引用語 — 顎骨壊死、骨シンチグラフィ、骨修飾薬、デノスマブ、ゾレドロン酸

¹三重県立総合医療センター呼吸器内科。
論文責任者：児玉秀治。

受付日：2022年8月4日、採択日：2022年10月12日。

はじめに

肺癌は骨転移を来すことが多い癌であり、その診断および経過追跡には骨シンチグラフィ（骨シンチ）が有用である。骨転移の治療には骨修飾薬が用いられるが、重篤な有害事象として顎骨壊死が知られている。

今回我々は、肺癌骨転移に対する骨修飾薬投与中に顎骨壊死を来した3例において、経過中に撮影した骨シンチ画像を再検討し、顎骨壊死早期発見の可能性について検討したので報告する。

症例 1

症例：72歳，男性。

原疾患：肺腺癌（cT2N2M1b-stage IV），多発骨転移，胸膜播種。

既往歴：COPD，高血圧症，逆流性食道炎，アルコール性肝障害。

嗜好歴：喫煙歴あり（詳細不明），飲酒歴あり（詳細不明）。

経過：2009年3月上旬より進行期肺腺癌に対してカルボプラチンとパクリタキセルで治療を開始した。多発骨転移に対してゾレドロン酸（4 mg を4週ごと）を併用した。その後パクリタキセルによる維持療法，多発脳転移出現に対する全脳照射を行い，2010年2月下旬からベメトレキセドによる二次治療を開始，2011年6月上旬からゲムシタビンによる三次治療を開始した。同治療中の7月中旬に「大きいものを噛むと歯茎が痛い」と歯症状が出現した。経過観察したが改善せず9月に歯科口腔外科を受診し，抗菌薬で経過観察となった。しかし，開口障害を伴う右下顎部の疼痛を訴えたため2012年1月中旬にゾレドロン酸投与は中止した。同月下旬に同科で下顎骨骨髄炎（顎骨壊死）の診断となり再度抗菌薬治療が開始された。症状出現前の2011年4月下旬に施行した骨シンチ（Figure 1）で下顎部に右優位の^{99m}Tc集積が出現していた。

症例 2

症例：62歳，女性。

原疾患：肺腺癌術後再発（pT1bN0M0-stage IA，Exon21 L858R），多発骨転移，多発肺転移，多発脳転移。

既往歴：虫垂炎，脳動脈瘤。

嗜好歴：喫煙歴1日20本を20～56歳，飲酒歴 機会飲酒。

経過：2015年4月に肺腺癌に対して右下葉切除およびリンパ節郭清を行った。IA期であり術後UFT治療を行ったが肝障害のため2ヶ月で中止，経過観察となった。2018年9月に多発骨転移，多発肺転移，多発脳転移，縦

隔リンパ節転移で再発し，同年10月上旬よりオシメルチニブとデノスマブ（120 mg を4週ごと）による治療を開始した。2020年7月下旬に右下顎部の疼痛が出現し，症状が改善しないため10月下旬にデノスマブ投与は中止した。右下顎部の転移性骨腫瘍と鑑別を要したが，11月下旬に歯科口腔外科で顎骨壊死の診断に至った。同科にて抗菌薬と抜歯で治療が行われた。症状出現前の2020年5月下旬に施行した骨シンチ（Figure 2）で右下顎部への^{99m}Tc集積が出現していた。

症例 3

症例：73歳，男性。

原疾患：肺腺癌（cT2N0M1c-stage IVB，Exon21 L858R），多発骨転移，多発肺転移，多発脳転移。

既往歴：胃潰瘍，歯肉潰瘍（歯科受診あり）。

嗜好歴：喫煙歴1日30本を20～72歳，飲酒歴 機会飲酒。

経過：2020年5月中旬より進行期肺腺癌に対してオシメルチニブおよびデノスマブ（120 mg を4週ごと）による治療を開始した。2021年5月中旬より左下顎部の疼痛が出現してきたと訴えがあり，以前通院していた歯科へ受診した。経過をみられていたが改善せず，歯科口腔外科に紹介され7月中旬に顎骨壊死の診断となった。同科にて切開排膿と抗菌薬で治療が行われ，デノスマブによる治療は継続した。症状出現前の2021年1月中旬に施行した骨シンチ（Figure 3）で左下顎部への^{99m}Tc集積が出現していた。

考 察

顎骨壊死は骨修飾薬による重篤な有害事象として知られている。特に骨吸収抑制薬に関連した顎骨壊死をARONJ（anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw）と称し，ビスホスホネート製剤関連のBRONJ（bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw）とデノスマブ関連のDRONJ（denosumab-related osteonecrosis of the jaw）を含んだ病態である。本邦における注射剤によるBRONJの発生頻度は1～2%で，悪性腫瘍や多発性骨髄腫でのDRONJの発生頻度は0.7～1.9%でほぼ同等と報告されている。¹ 局所性リスク因子として，侵襲的歯科治療・不適合義歯・口腔衛生状態の不良（歯周病や歯肉膿瘍など含む）などがあげられる。² 骨修飾薬のリスク因子として投与量と投与期間，悪性腫瘍用製剤がある。またVan Poznakらは，ゾレドロン酸の投与頻度が顎骨壊死の発症に関連していると報告している。³ その他には，ステロイド，血管新生阻害薬，チロシンキナーゼ阻害薬も代表的なリスク薬剤である。喫煙や飲酒，肥満，がん，糖尿病，関節リウマチなどもリスク因子となり，

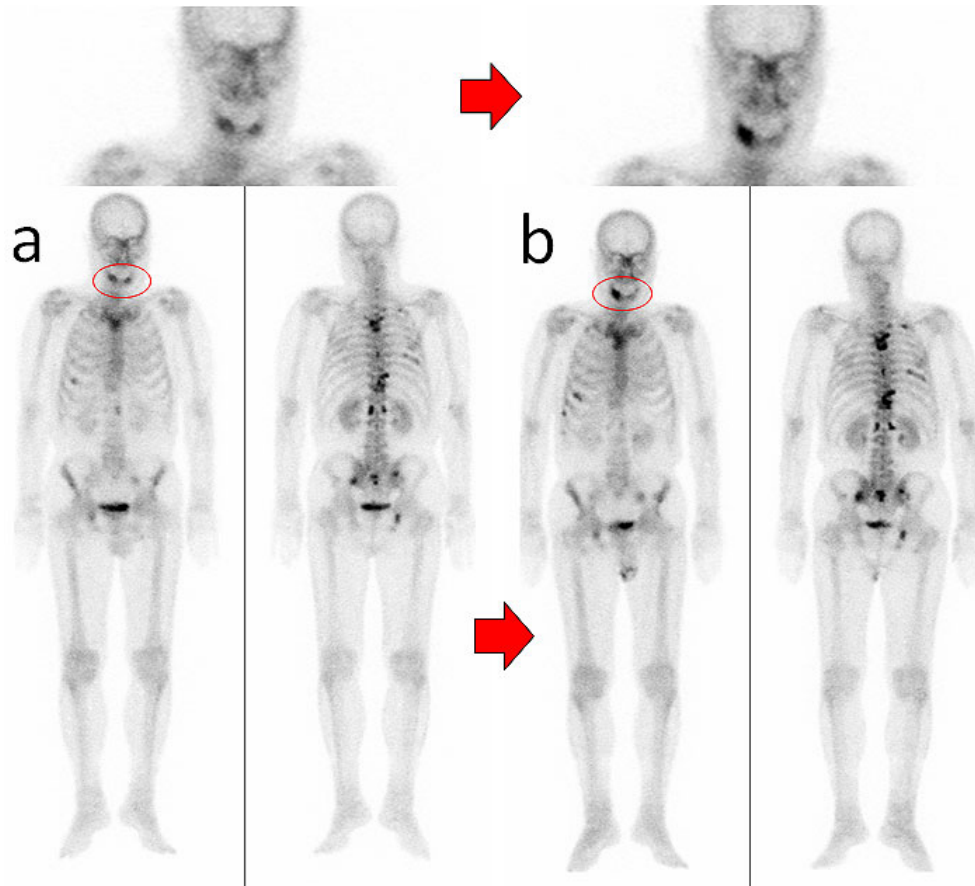


Figure 1. Bone scintigraphy: The accumulation at the lower jaw changed from symmetrical to right-dominant (a: Late Jan. 2011, b: Late Apr. 2011).

先天性因子もあげられる。²

骨修飾薬に関連する顎骨壊死の病変の主体は骨破壊を伴った骨髄炎である。骨露出・骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認め、症状の程度により stage I から stage III に区分される。また、2016年のポジションペーパーにより、骨露出/骨壊死がなく、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・下唇の感覚鈍麻または麻痺 (Vincent 症状)・菌原性では説明できない痛みが stage 0 の顎骨壊死に区分された。²

顎骨壊死は歯症状をきっかけに診断に至り、骨代謝を反映した検査である骨シンチでも検出できる⁴と報告されている。骨シンチでの^{99m}Tc集積が壊死骨周囲の骨髄炎病態に大きく関わっているためである。⁵ O’Ryanらは骨シンチによって顎骨壊死が早期発見できることを報告している。この報告によればBRONJ発症前の骨シンチ所見で、後に集積部位がBRONJと診断されたのは67%とされている。⁶ 2016年にThomasらも、転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者において、骨シンチによるBRONJの発症予測について報告している。⁷ 骨シンチで下顎部への^{99m}Tc集積は非特異的な所見⁸ではあるた

め、顎骨壊死でないにしてもリスク因子となり得る局所の問題が出現している可能性がある。顎骨壊死の診断に際し悪性腫瘍の鑑別が重要で、この鑑別にはCTやMRIが用いられる。² 顎骨壊死のCT所見は骨透亮、骨硬化、腐骨、骨膜反応、骨皮質欠損、病的骨折、軟部組織腫脹を認めると報告されている。MRIはCTで指摘できない病変を検出することもあるが補助的で、骨欠損や骨膜反応の検出能はCTにやや劣る。また、CT/MRI共に非特異的な骨髄炎の所見を呈する。⁹ 小椋は顎部の悪性腫瘍と炎症性疾患の鑑別には、CT/MRIに加えガリウムシンチグラフィも用いたマルチモダリティ評価が重要と報告している。¹⁰ しかし、顎骨壊死の画像所見は様々で、実際には顎骨壊死を疑った部位に転移巣がみられた報告もあり、鑑別困難例があると考えられる。¹¹ このため、画像所見のみでなく臨床症状とリスク因子を加味した評価が重要と考える。

泌尿器科領域において、骨転移の多い進行前立腺癌では、骨転移評価のために3~6ヶ月での骨シンチを行うというコンセンサスができつつある。¹² 呼吸器科領域でも肺癌の転移性骨腫瘍検索に、FDG-PETの代用検査とし

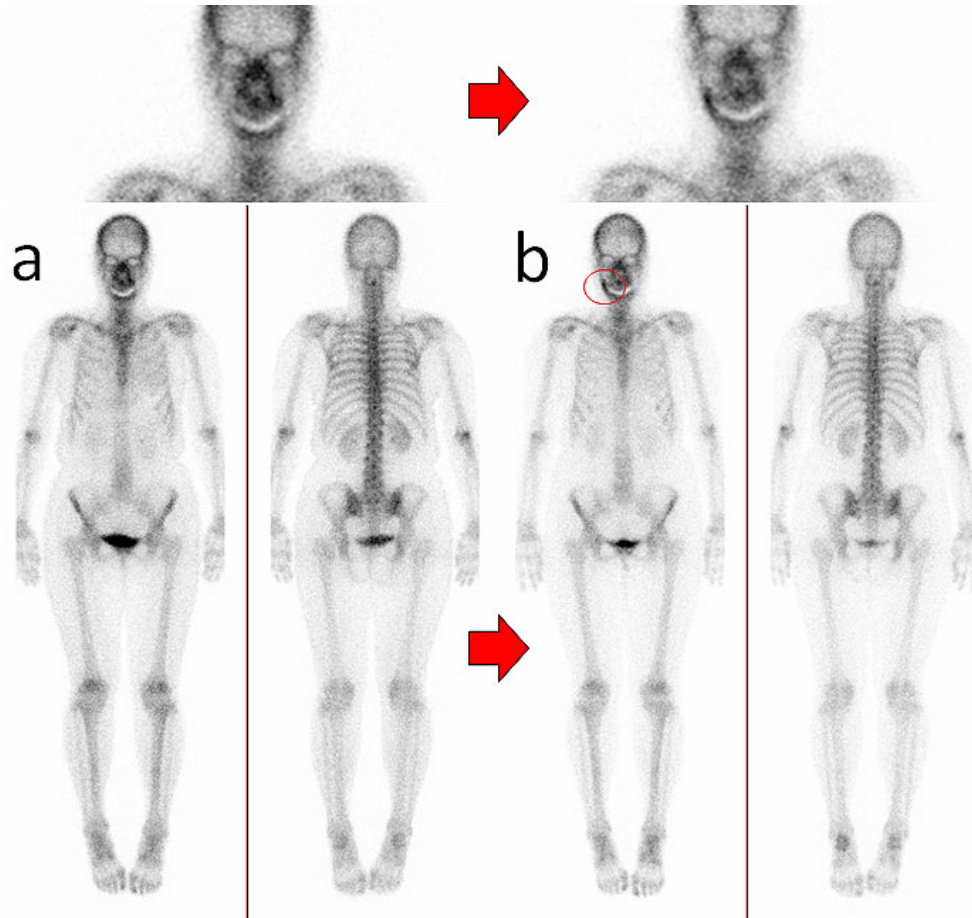


Figure 2. Bone scintigraphy: New accumulation in the right lower jaw (a: Late Nov. 2019, b: Late May 2020).

て骨シンチが推奨されている¹³が、施行間隔にコンセンサスはない。FDG-PETは、骨転移に対する感度・特異度の面で優れている¹³が、自施設で施行できない医療機関も多く、また検査費用も高額なことから、骨シンチは肺癌の骨転移検索において依然として有用なツールと考える。

顎骨壊死の治療は、骨壊死領域の進展を抑える、症状の緩和と感染制御により患者のQOLを維持する、歯科医療従事者による患者教育および経過観察を定期的に行い口腔管理を徹底する、この3項目に集約される。治療内容はstageで異なるが、いずれのstageにおいても歯/歯周疾患の積極的治療と抗菌性洗浄剤使用による口腔衛生状態の改善、全身的抗菌薬投与による治療は共通している。² ポジションペーパーでは、骨粗鬆症治療例と異なり、がん症例で顎骨壊死を発症した際に骨修飾薬の休薬は原則不要としている。その一方、侵襲的歯科治療の際は、休薬リスクを考慮した上で、2ヶ月前後の休薬を検討することも提唱している。² Soutomeらは、骨修飾薬投与中であっても同薬剤を休薬せず、抜歯が必要な歯は積

極的に抜歯する方が顎骨壊死の発症率を低下させると報告している。¹⁴ Van Poznakらはゾレドロン酸の投与頻度が顎骨壊死のリスク因子であること以外に、3ヶ月間隔でのゾレドロン酸投与でも毎月投与と同等の骨関連有害事象の予防効果があると報告している。³ このため骨修飾薬の投与間隔延長も選択肢になり得る。

今回報告した3例はいずれも、後に顎骨壊死と診断される部位へ、歯症状が出現する前に骨シンチで^{99m}Tcの集積増加が認められていた。骨修飾薬開始から集積増加まで、集積増加から歯症状出現まで、歯症状出現から顎骨壊死の診断に至るまでがそれぞれ、症例1で782日、79日、196日、症例2で601日、65日、118日、症例3で250日、114日、62日だった (Figure 4)。骨修飾薬開始から集積増加までの期間は症例ごとにばらつきがあったが、集積増加してから2~3ヶ月程度で歯症状が出現した。診断に至るまでの期間は、歯症状が出現してから2~6ヶ月程度だった。当院では骨転移がある場合、3~6ヶ月で骨シンチを評価しており、本3症例は骨転移の再評価目的に実施した骨シンチで、下顎部への集積増加を指

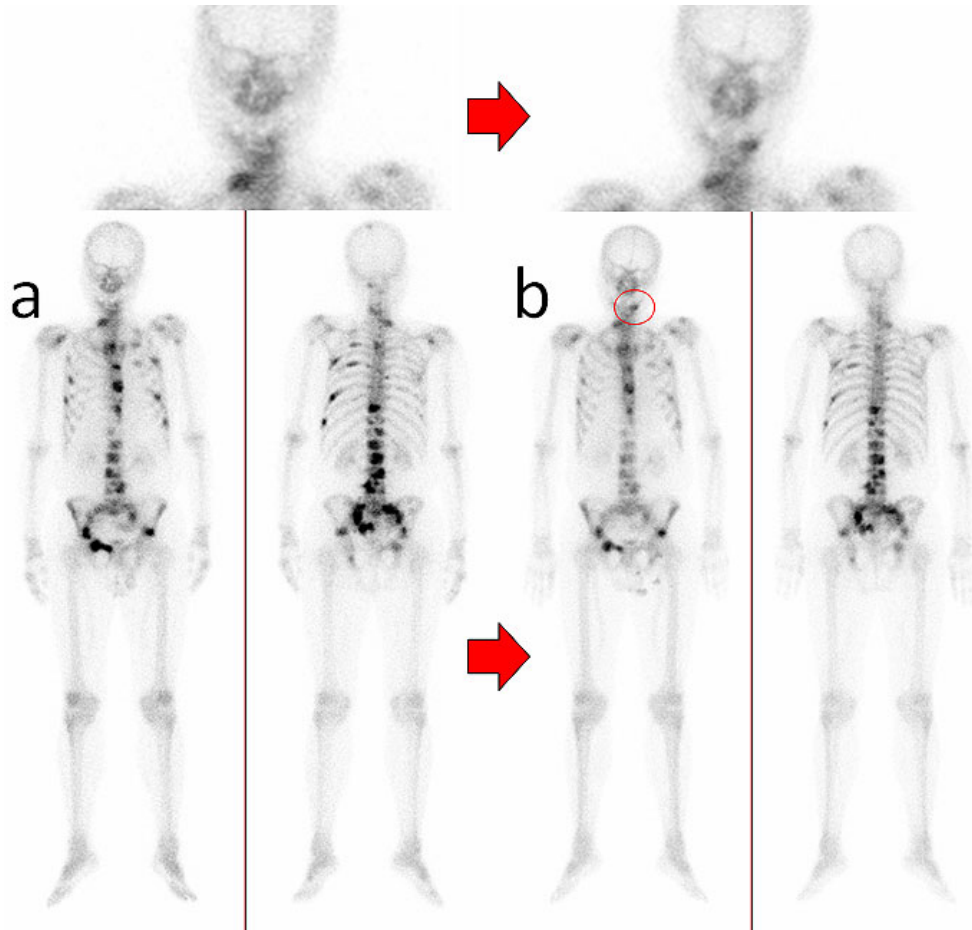


Figure 3. Bone scintigraphy: New accumulation in the left lower jaw (a: Late Sept. 2020, b: Mid Jan. 2021).

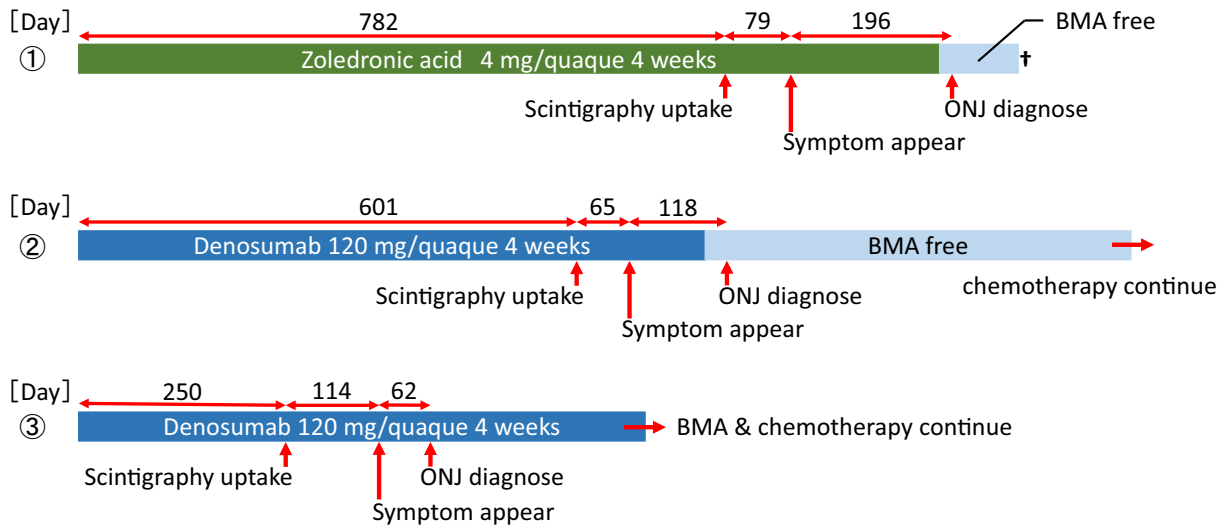


Figure 4. Clinical course. BMA, bone modifying agents; ONJ, osteonecrosis of the jaw.

摘した。しかし、この時点では歯科領域の非特異的炎症像と考えられた。結果的に、本3症例は後に顎骨壊死と診断されており、骨修飾薬投与中に出現した骨シンチでの下顎部への^{99m}Tc集積増加は歯科受診を促すきっかけになると考える。渡辺らも、このような下顎部への集積増加を認めた症例では、顎骨壊死を鑑別にあげ評価することを推奨している。¹⁵骨シンチは、骨転移評価を目的とした検査であるが、骨修飾薬が投与されている場合には下顎部への^{99m}Tc集積増加がないか注視すべきである。そして集積を認めた場合には積極的に歯科へのコンサルテーションが望ましい。骨転移を伴う患者の診療において、医科歯科連携による顎骨壊死の早期発見、早期対応はとて重要であることを強調したい。

結 語

肺癌骨転移に対する骨修飾薬投与中に顎骨壊死を発症した3例を経験した。3例とも、症状出現前に骨シンチで^{99m}Tc集積が増加していた。骨修飾薬投与中に骨シンチを施行する場合は、下顎部への集積増加の有無に注視することが顎骨壊死の早期発見に繋がる可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 柴原孝彦. 薬剤関連顎骨壊死についての最新ポジションペーパー. 臨床放射線. 2018;63:1061-1069.
2. 顎骨壊死検討委員会. 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. 日本口腔外科学会. 2016.
3. Van Poznak CH, Unger JM, Darke AK, Moinpour C, Bagramian RA, Schubert MM, et al. Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7:246-254.
4. 溝上 敦. 前立腺癌の治療と Bone health. 西日本泌尿器科. 2020;82:32-36.
5. 羽山和秀, 土持 眞, 山口晴香, 織田隆昭, 諏江美樹子, 亀田綾子, 他. ^{99m}Tc-HMDP 集積の動態解析によるビスホスホネート関連顎骨壊死が局所骨血流と骨代謝に及ぼす影響に関する検討. 臨床放射線. 2015;60:297-303.
6. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1363-1372.
7. Thomas C, Spanidis M, Engel C, Roos FC, Frees S, Neisius A, et al. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Invest*. 2016;20:753-758.
8. 有地淑子, 木瀬祥貴, 野澤道仁, 福田元気, 橋本千亜紀, 有地榮一郎. 顎骨および周囲軟組織の炎症. 画像診断. 2017;37:662-670.
9. 馬場 亮, 尾尻博也, 後藤多津子, 池田耕士, 荻野展広, 山内英臣, 他. 薬剤関連顎骨壊死の CT, MRI. 臨床放射線. 2018;63:1083-1092.
10. 小椋一朗. ガリウムシンチグラフィ, CT, MRI による顎骨の悪性腫瘍と炎症性疾患の鑑別診断. 臨床放射線. 2018;63:1107-1115.
11. 原田奈奈, 木村幸紀, Revan Joshi, 津山泰彦, 岡野友宏. ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死と診断した患者にみられた上顎骨への乳癌転移の1例. 歯科放射線. 2011;51:11-15.
12. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178-211.
13. 日本医学放射線学会, 編集. 画像診断ガイドライン 2021 年版. 東京：金原出版；2021.
14. Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep*. 2021;11:17226.
15. 渡辺 悟, 中嶋憲一, 絹谷清剛. 薬剤関連顎骨壊死の早期発見における骨シンチグラフィおよび FDG-PET の有用性. 臨床放射線. 2018;63:1093-1097.