

**症例報告****インプラント骨髄炎の臨床的検討**

高橋雅幸, 金子貴広\*, 下山哲夫\*

防医大誌 (2017) 42 (2) : 80-86

**要旨：**インプラント治療の普及に伴い、合併症が増加している。その主なものは慢性インプラント周囲炎であるが、そのコントロール不良例において顎骨骨髄炎への移行が散見されるようになった。さらに近年、新たな疾患である薬剤関連顎骨骨髄炎 (MROMJ) の出現とともに、薬剤性インプラント骨髄炎もみられるようになった。

この研究では、インプラント骨髄炎5例の臨床的検討を行った。5例中4例はインプラント周囲炎に起因し、1例は薬剤関連であった。フィクスチャーの材質と形状は、3例がチタン・スクリュー型、1例が人工サファイア・ブレード型、1例が不明・二股型 (自作) であった。主な症状は、排膿、疼痛、腫脹、神経麻痺であった。CT検査では全例に骨吸収と骨添加の像を認めた。骨シンチグラム検査では全例で強度の集積を認めた。骨髄除去を主とする顎骨部分切除術が4例に行われ、経過は全例良好であった。

インプラント施術医は、インプラント骨髄炎に精通し、その早期発見に努めなければならない。

**索引用語：** インプラント骨髄炎 / 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) / 薬剤関連顎骨骨髄炎 (MROMJ) / ビスフォスフォネート / 歯科インプラント

**はじめに**

近年、歯科インプラント (以下、インプラント) 治療の普及に伴い合併症も増加している。その主なものは、慢性インプラント周囲炎であるが、最近、長期に渡るインプラント周囲炎から顎骨骨髄炎に移行する症例が散見されるようになった<sup>1~11)</sup>。くわえて、骨吸収阻害薬や血管新生阻害薬の有害事象としての薬剤関連顎骨骨髄炎 (Medication Related Osteomyelitis of the Jaw, MROMJ) の出現により、薬剤性インプラント骨髄炎も認められるようになった<sup>12, 13)</sup>。

今回われわれは、薬剤性と非薬剤性のインプラント骨髄炎5例について臨床的検討を行ったので報告する。

**対象と方法**

対象は、2012年1月~2016年6月までの間に防衛医科大学校病院歯科口腔外科を受診したインプラント骨髄炎患者5例であり、各症例の病歴や臨床検査所見、治療法、予後等の項目を収集し検討した。

**結果 (表1)**

対象症例の平均年齢は67.2歳で、性別は男性1例、女性4例であった。埋入日は、当科初診の5~30年前で、部位は下顎大白歯部が4例、上顎大白歯部が1例であった。病悩期間は2~6年であった。症状は、排膿が3例、顎下部腫脹が2例、神経麻痺が2例、疼痛が1例、歯肉腫脹が1例であった (重複あり) (Fig. 1)。神経麻痺の1例は前医におけるインプラント撤去時

防衛医科大学校病院歯科口腔外科  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National  
Defense Medical College Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-  
8513, Japan

\*埼玉医科大学総合医療センター歯科口腔外科  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Saitama  
Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Saitama  
350-8550, Japan

平成28年9月7日受付  
平成29年2月7日受理

表1. 症例のまとめ

症例	1	2	3	4	5
年齢	77	70	63	67	59
性	F	F	M	F	F
埋入日	5年前	16年前	8年前	30年前	10年前
部位	右下6	左下7, 右下7	右上7	右下6	右下7
病悩期間	2年	5年	3年	6年	5年
症状	疼痛, 排膿, 神経麻痺	顎下部腫脹, 排膿	排膿	顎下部腫脹, 神経麻痺	排膿
フィクスチャー の材質・形状	チタン・スクリュー	不明・二股	チタン・スクリュー	人工サファイア・ ブレード	チタン・スクリュー
受診前撤去	あり	なし	あり	あり	なし
原因	BP 製剤 (+インプラント周囲炎)	インプラント周囲炎	インプラント周囲炎	インプラント周囲炎	インプラント周囲炎
検出菌	検査なし	<i>α-streptococcus</i> , <i>Prevotera</i> 属, 嫌気 性グラム陽性球菌	検査なし	検査なし	<i>prevotera intermedia</i>
CT	透過・不透過混在	透過・不透過混在	透過・不透過混在	透過・不透過混在	透過・不透過混在
MRI	検査なし	検査なし	検査なし	検査なし	T1, T2 低信号
骨シンチ	集積 (++)	集積 (++)	集積 (++)	集積 (++)	集積 (++)
治療	骨髄除去術	インプラント除去術 + 骨髄除去術	なし	骨髄除去術	インプラント除去術 + 骨髄除去術
予後	2.5年良好	3年良好	不明	2.2年良好	0.5年良好



Fig. 1.

The symptoms of osteomyelitis. Swelling in the submandibular region was recognized in case 2 (A). Pus discharge around the implant and swelling of the gum were recognized in case 5 (B).

の神経損傷によるものであり, 他の1例は骨髄炎に伴うものであった。フィクスチャー (インプラント体) の材質や形状については, 3例がチタン・スクリュー型で, 1例は人工サファイア・ブレード型, 1例は自作 (材質不明, 二股形状) であった (Fig. 2)。当科受診前にインプラントが撤去されていた症例は3例あったが, 撤去後も全例において骨髄炎症状が持続していた。原因は, インプラント周囲炎が4例, 薬剤関連が1例であった。薬剤関連では, インプラント埋入前約6年間経口ビスフォスフォネート

(bisphosphonate, 以下BP) 製剤 (アレンドロ酸ナトリウム) が継続投与されていた。細菌検査では, *α-streptococcus*, *Prevotera* 属, 嫌気性グラム陽性球菌が検出された。CT検査では, 全例にインプラント周囲の骨吸収像と骨髄の骨添加像が認められた (Fig. 3)。MRI検査 (症例5) では, 骨髄はT1, T2強調像とも低信号を示した (Fig. 4)。骨シンチグラム検査では, ブロック状に強度の集積を認めた (Fig. 5)。治療は, 来院中止の1例を除き, 4例全例に骨髄除去術を主とする顎骨部分切除術が施行された

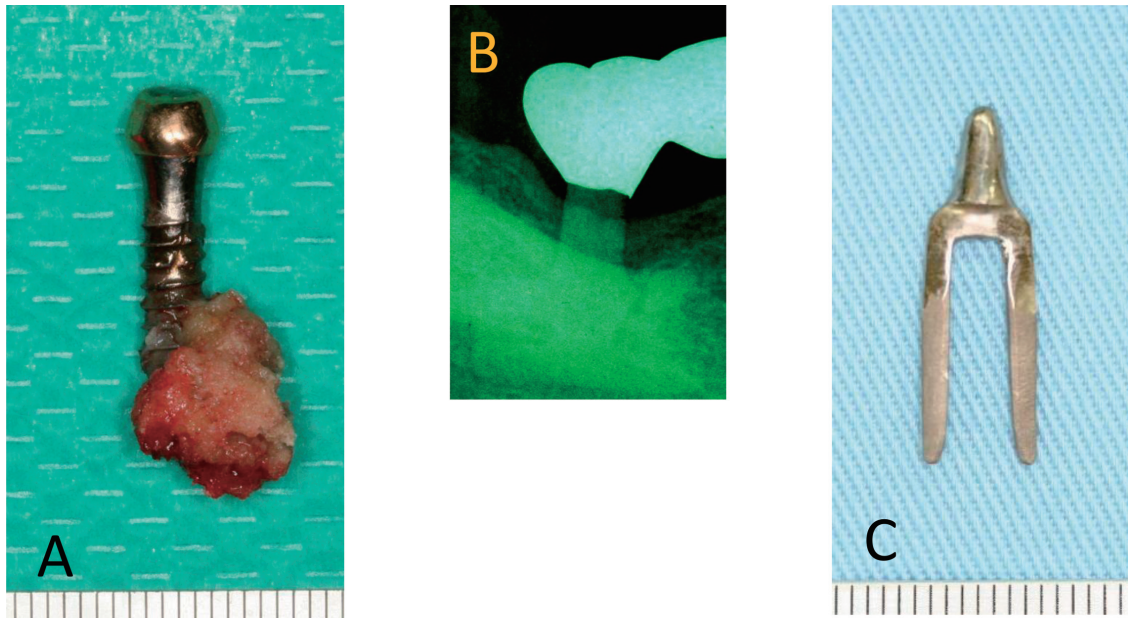


Fig. 2.

The types of implant that caused osteomyelitis of the jaw. Titanium screw-type implants were used in case 5 (A) as well as cases 1 and 3. A sapphire blade-type implant was used in case 4 (B). An original implant was used in case 2 (C).

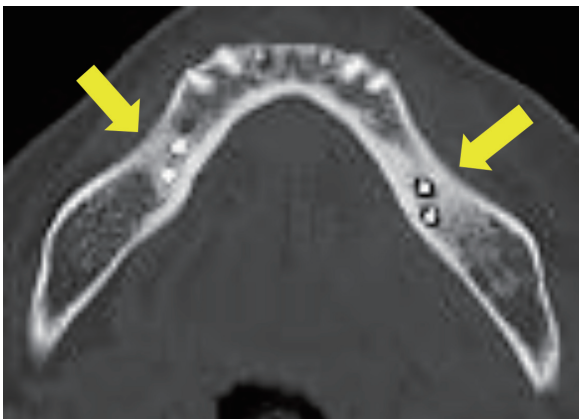


Fig. 3.

Computed tomography showed a low-density area around the original implant and a high-density area in the bone marrow surrounding the implant in case 2.

(Fig. 6)。予後は、平均経過観察期間1年8か月(6か月～3年0か月)で4例全例が経過良好であった。術前に存在した臨床症状は全例において消失し、術後の骨シンチグラムでも集積は全例消失していた(Fig. 7)。病理組織学的検査では、全例に骨梁間の線維芽細胞や毛細血管の増生とリンパ球や好中球の浸潤を認め、骨髄炎と診断された(Fig. 8)。その中で症例1は、骨梁に骨細胞消失からなる骨壊死も認めた。

術後、顎骨切除部の欠損を認めたが(Fig. 9)、全例義歯製作は可能で良好な適合がえられた。

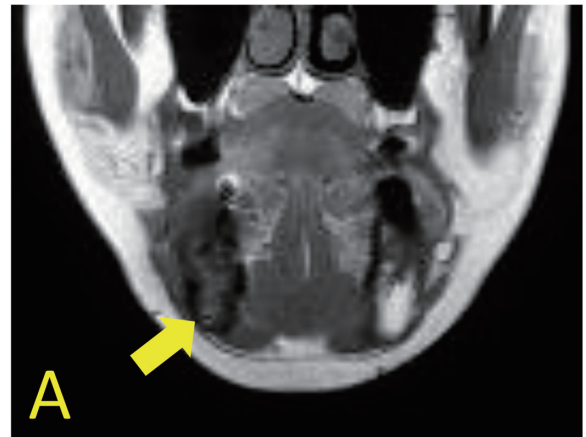


Fig. 4.

Magnetic resonance imaging in case 5 revealed the low signal intensity of the bone marrow in T1-weighted imaging (A) and T2-weighted imaging (B).





Fig. 5.

A bone scan revealed a strong uptake in the left mandibular corpus in case 5.

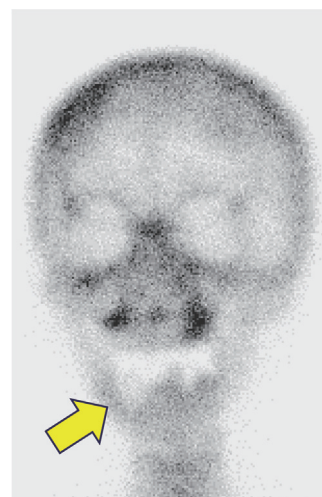


Fig. 7.

The bone scan showed a defect and only a slight uptake in the right mandibular corpus after surgery in case 1.

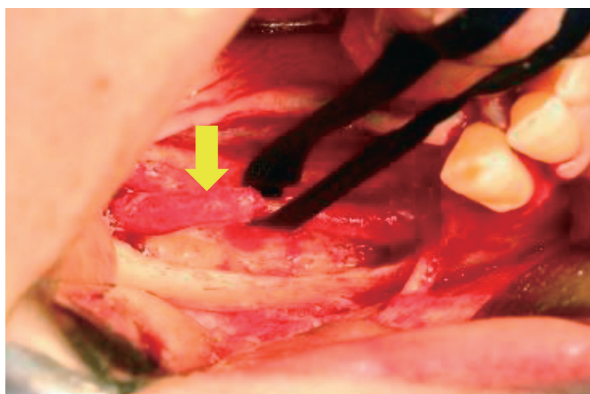


Fig. 6.

Subtotal bone marrow removal in case 4. The inferior alveolar nerve and vascular bundles (arrow) was isolated and the underlying bone marrow was removed.

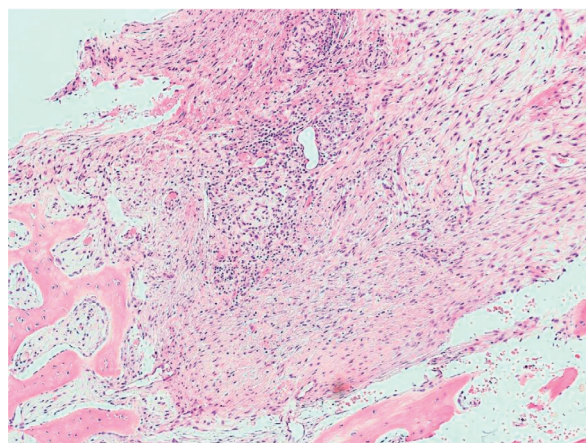


Fig. 8.

A histological photomicrograph of the removed bone marrow in case 2. The accumulation of inflammatory cells forming an area of granulation and scar tissue surrounded by spongiform bone trabeculae (hematoxylin-eosin; original magnification  $\times 100$ ).

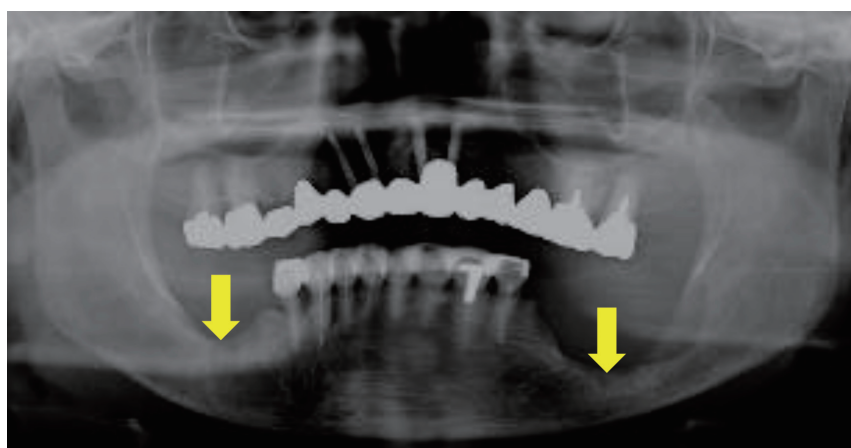


Fig. 9.

Panoramic radiography showing the defect after surgery in case 2.

## 考 察

近代歯科インプラントは、1952年にブローネマルクがチタンと骨が強固に結合することを発見したことに始まる。1965年にはチタン製スクリュー型インプラントのヒトへの臨床応用が開始され、1980年代以降、臨床の場において急速に普及した。本邦における2013年の出荷数は46万本となっている<sup>14)</sup>。

インプラントは歯肉粘膜を貫通して顎骨内に埋入されるため、生体内と生体外の両方に存在する。これは生体の内と外を区別しようとする生物学的ルールに反する治療法で、口腔内常在菌はインプラントと歯肉の境界間隙を通過して生体内の顎骨に直接到達しうる。

インプラントの合併症としての慢性インプラント周囲炎は、インプラント周囲溝に蓄積した細菌により引き起こされるもので、インプラント治療を行った患者においては“不可避<sup>15)</sup>”である。そのためインプラントを長期に渡って残存維持させるためには慢性インプラント周囲炎のコントロールが重要となる。

インプラント骨髄炎は、コントロール不良な慢性インプラント周囲炎から発生するもので、本邦ではインプラント黎明期の1983年にすでに報告がみられている<sup>1)</sup>。近年、インプラントの普及とともに慢性インプラント骨髄炎も増加傾向にある。

それにくわえて、2003年に Bisphosphonate (BP) 製剤の有害事象としての顎骨壊死 BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw) が新たな疾患として出現して以来<sup>16)</sup>、インプラント骨髄炎はさらに増加する環境にある。BRONJ の特徴は、顎骨以外の長管骨や頭蓋骨にはほとんど発生しない点にあり (外耳道骨壊死の報告例はある<sup>17)</sup>)、その原因は顎骨には歯が存在することを除いて他には考えられない。歯に関しては大部分の人がカリエスや歯周炎に起因して慢性細菌感染巣を有している。BRONJ は抜歯を契機に発症することが数多く報告されているが、抜歯適応の歯には必ず重症の根尖性歯周炎や辺縁性歯周炎が存在する。この持続的細菌感染は抗菌薬で消滅できないため最終的には原因療法としての抜歯が必要となるところに歯科の特徴がある。BRONJ の原因の

詳細は未だ不明であるが、薬剤の顎骨に対する有害作用と歯の慢性細菌感染との相乗作用と考えられる。無歯顎患者での BRONJ 発症の報告もあるが<sup>18)</sup>、有歯顎時にすでに慢性骨髄炎を発症し持続していた可能性は否定できない。

その後、BRONJ と同様の病態は BP 製剤以外の骨吸収阻害薬 (デノスマブ) や血管新生阻害薬 (ベバシズマブ) などでも生じることがわかり、2014年に米国口腔外科学会は、BRONJ を MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) に変更した<sup>16)</sup>。これに対し著者は2016年、顎骨壊死が単独で発生することではなく、骨壊死の背景には必ず広範な骨髄炎を伴っていることから MROMJ (Medication Related Osteomyelitis of the Jaw) の名称を提唱した<sup>13)</sup>。

薬剤性インプラント骨髄炎は、骨吸収阻害薬や血管新生阻害薬が投与された患者に発生するインプラント骨髄炎で、薬剤の投与期間や総投与量が診断の鍵となる。一方、非薬剤性はインプラント周囲炎に起因する従来の骨髄炎である。本報告5例の内訳は、非薬剤性が4例、薬剤性が1例であったが、今後、薬剤投与患者の増加とともに薬剤性インプラント骨髄炎が増加することが予想される。

文献的には、本邦において9例<sup>1-6, 9, 10)</sup>のインプラント骨髄炎が報告されている。インプラントの種類では、そのうち7例が骨膜下インプラント、ブレードインプラント、バイオセラムインプラント等の旧世代であった。自験例では5例中2例が旧世代であった。インプラントの材質や形状、経過観察期間等が違うため旧世代と新世代 (チタン製スクリュー型) との骨髄炎発症率の単純な比較はできないが、両者の基本概念に大きな変化はないため今後新世代インプラントによる骨髄炎も増加するものと推測される。骨髄炎による神経麻痺は本邦報告9例中3例において認められ、自験例でも5例中2例に認められた。神経麻痺は骨髄炎の重症度の指標になると考えられる。自験例は全例骨髄炎の診断に骨シンチグラム検査を併用したが、他の報告で本検査が用いられた症例はなかった。骨髄炎の範囲や程度の確認さらに予後判定に骨シンチグラムは最も重要な検査法であると考えられる。治療法としては本邦報告では、保存療法と



して抗菌薬動注療法, 外科療法として腐骨除去術等が行われていたが, 広範な骨削除が行われた症例はなかった。海外では Kesting<sup>8)</sup> が区域切除術に加え再建術を必要とした症例を報告している。経過観察期間と予後の記載があるのは9例中3例のみで5~8か月間で再発はなかったとしているが, 慢性骨髄炎においては年単位での経過観察が必要と考えられる。

MRONJ または MROMJ の治療法は, 原因が明らかではないため未だ確立しておらず, 一般に従来の顎骨骨髄炎に対する治療法が適用されている。顎骨骨髄炎の治療法としては, 薬物療法や高圧酸素療法などの保存療法も存在するが一般に治療成績は低く, 外科療法が必要となる場合が多い。外科療法としては, 皿状形成術や皮質骨除去術<sup>20)</sup>, 部分切除術, 区域切除術<sup>8)</sup>などが行われているが, 下顎における区域切除では審美障害や機能障害が大きく遺残することから本術式は可能な限り回避されなければならない。再建という方法も存在するが, 口腔外科領域ではプレートや移植骨周囲に筋が存在せず粘膜のみでの被覆となるためプレートの露出や感染が生じやすく, 長期予後が期待できない場合が多い。また, 審美的, 機能的に患者の満足を得ることは困難である。

下顎骨骨髄炎における外科療法の困難な点は骨内の中心を下顎管が走行している点にあり, 骨髄の削合を行う際には管内の下歯槽神経血管束を損傷するリスクが存在する。このため一般に骨髄の除去は下顎管上部に留まらざるを得ないが, 著者は下顎管を開放して下歯槽神経血管束下部の骨髄も削合する骨髄垂全除去術を考案し良好な成績を得ている<sup>11, 12)</sup>。また, それにより従来区域切除術が適用されていた症例の多くがその適用を回避されている。

近年, BP 製剤使用中の患者にインプラントを埋入し, 予後良好との報告が散見されるが<sup>21)</sup>, それらは BP 製剤の総使用量が少なく経過観察期間も比較的短期の症例であることに注意が必要である。BP 製剤総使用量が MROMJ 発症領域にある患者に対するインプラントの適応の可否は未だ明らかではないため, 基礎研究の結果を待って適用されるべきである。また, インプラント埋入後に BP 製剤の服用を開始し, これ

により薬剤性インプラント骨髄炎を発症した症例の報告もある<sup>22)</sup>。したがって, インプラント施術者はその埋入を行う際, 過去, 現在のみならず未来における MROMJ 発症リスク薬の使用の可能性をも含むインフォームドコンセントを行わなければならない。

インプラント施術者は, インプラント埋入後長期に渡り重篤なインプラント周囲炎が持続する場合, インプラント骨髄炎を疑い早期発見ができるようインプラント骨髄炎に精通しておく必要がある。

### おわりに

インプラント骨髄炎5例の検討を行った。従来のインプラント周囲炎に起因する骨髄炎に加えて, 近年新たな疾患として薬剤性インプラント骨髄炎が出現したことから, インプラント施術者はインプラント骨髄炎に精通していなければならない。

本論文に関して, 開示すべき利益相反(COI)はない。

### 文 献

- 1) 佐藤一郎: インプラントが原因と思われる口腔病変—特にインプラント性骨髄炎について—. 三重医学 26: 681-682, 1983.
- 2) 佐藤一郎, 砂川英樹, 新谷茂樹, 西川 均, 宮田道子, 藤井 隆, 古田正彦: 興味あるインプラント性骨髄炎の1症例. 三重医学 30: 358-359, 1986.
- 3) 蛭川郁子, 宮田道子, 藤井 隆, 砂川英樹, 佐藤一郎: インプラント性骨髄炎の1治験例. 日本口腔外科学会雑誌 33: 209-210, 1987.
- 4) 加藤武司, 各務秀明, 新美 敦, 山家 誠, 江幡晃治, 水谷英樹, 上田 実, 金田敏郎, 角 保徳: 歯科インプラント植立後に継発したと思われる顎骨骨髄炎. 日本口腔外科学会雑誌 42: 445, 1993.
- 5) 角 保徳, 岡崎恭宏, 山田健久, 中村康典: インプラント手術後再燃により下顎骨骨髄炎に進展した一例. 日本口腔インプラント学会誌 6: 341-346, 1993.
- 6) 青木洋大, 和田素子, 横江秀隆, 宮 恒男, 成川芳明, 馬橋敏紀, 熱田藤雄, 丹沢秀樹, 高原正明, 佐藤研一: デンタルインプラントによる下顎骨慢性骨髄炎ならびに骨折が疑われた1例. 日本口腔外科学会雑誌 42: 221-222, 1996.
- 7) O'Sullivan, D., King, P. and Jagger, D.: Osteomyelitis and pathological mandibular fracture related to a late implant failure: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 95: 106-110, 2006.
- 8) Kesting, M.R., Thurmüller, P., Ebsen, M. and Wolff, K.D.: Severe osteomyelitis following immediate

- placement of a dental implant. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **23**: 137-142, 2008.
- 9) 城代英俊, 石井聡至, 水永丈嗣, 緒方理人, 白川正順, 小笠原健文: インプラント周囲炎が原因と考えられた顎骨骨髓炎の1例. 日本顎顔面インプラント学会誌 **11**: 193, 2012.
  - 10) 堀 晃二, 乾眞登可, 永田 心, 奥村健哉, 柳瀬成章, 野村城二: 歯科インプラント埋入後に発症した下顎骨骨髓炎の1例. 日本顎顔面インプラント学会誌 **13**: 21-26, 2014.
  - 11) 高橋雅幸: 非 MROMJ 型インプラント骨髓炎の1例. 防衛衛生 **63**: 82, 2016.
  - 12) 高橋雅幸: インプラント周囲に生じたビスホスホネート製剤関連顎骨壊死 (BRONJ) の1例. 日本口腔インプラント学会誌 **25**: 252, 2012.
  - 13) 高橋雅幸: 薬剤性と非薬剤性「顎骨骨髓炎/骨壊死」の比較検討. 第70回日本口腔科学会学術集会抄録集: 294, 2016.
  - 14) アールアンドデイ編: 歯科機器・用品年鑑2016年版. R & D Co Ltd, 名古屋, 2016, pp.203.
  - 15) 山本敦彦, 田辺俊一郎, 片木紘樹, 山本宏治: Er: YAG Laser のインプラント周囲炎への応用. 日本レーザー歯学会誌 **20**: 81-87, 2009.
  - 16) Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **61**: 1115-1118, 2003.
  - 17) Wickham, N., Crawford, A., Carney, A.S. and Goss, A.N.: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J. Laryngol. Otol.* **127**: S51-53, 2013.
  - 18) 田島毅士, 中塚健介, 中村大輔, 脇田 壮, 鍋島弘充, 栗田賢一: ビスホスホネート製剤使用による顎骨壊死を生じた無菌顎患者の1例. 愛知学院大学歯学会誌 **47**: 315-320, 2009.
  - 19) Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., and 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.
  - 20) Hjørtting-Hansen, E.: Decortication in treatment of osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg.* **29**: 641-655, 1970.
  - 21) 渡邊拓磨, 田村佳代, 中尾一祐, 山口昭彦, 別所和久: 経口ビスホスホネート系薬剤投与患者に対してインプラント治療を行った1例. 日本口腔インプラント学会誌 **28**: 224, 2015.
  - 22) 諏訪吉史, 橋口範弘, 田窪希実子, 中島世市郎, 寺井陽彦, 植野高章, 有吉靖則: インプラント埋入後にビスホスホネート製剤が原因と考えられる顎骨壊死を発症した1例. 日本口腔科学会雑誌 **64**: 295, 2015.

## Clinical examination of dental implant osteomyelitis

Masayuki TAKAHASHI, Takahiro KANEKO\* and Tetsuo SHIMOYAMA\*

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2017) **42** (2): 80-86

**Abstract:** The complications associated with dental implant treatment have increased along with its prevalence. A representative example is peri-implantitis, which, when present for long periods, can lead to osteomyelitis of the jaw. In addition, the appearance of medication-related osteomyelitis of the jaw (MROMJ) has led to the appearance of medication-related implant osteomyelitis.

In the present study, five cases of implant osteomyelitis were examined. Four cases were caused by peri-implantitis; one case was caused by medication. The fixtures included titanium screw-type implants (n=3), sapphire blade-type implants (n=1), and a self-made implant (n=1). The symptoms included, but were not limited to, pus discharge, pain, swelling, and sensation disorder. CT revealed mixed areas of low and high density, while a bone scan revealed a strong uptake in all the cases. Partial resection, including bone marrow removal was performed in 4 cases. The prognosis was excellent in all the cases.

Practitioners who perform dental implant treatment should have a detailed knowledge of implant osteomyelitis of the jaw and should efforts to diagnose osteomyelitis in the early stage.

**Key words:** implant osteomyelitis / medication related osteonecrosis of the jaw (MROMJ) / medication related osteomyelitis of the jaw (MROMJ) / bisphosphonate / dental implant