

長期使用雙磷酸鹽類併發顎骨壞死 ~病例報告~

■ 作者：李佟錡

台北醫學大學附設醫院牙科部 住院醫師

羅金文

台北醫學大學附設醫院口腔顎面外科 主治醫師

一、前言

近年來在臨床上出現一些罹患顎骨壞死疾病的病例，臨床表徵類似放射性骨壞死(osteoradionecrosis)，但未曾接受過頭頸部放射線治療，且對一般骨壞死治療方式如高壓氧、清創、及抗生素治療反應不佳。患者的共同特徵是曾接受雙磷酸鹽類藥物(bisphosphonate)的治療，這一群病症特稱為雙磷酸鹽類併發之顎骨壞死(bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, BOJ)。雙磷酸鹽類在臨床上主要為治療骨質疏鬆症與惡性腫瘤骨轉移。降低發生骨折的風險及治療腫瘤所引起的高血鈣症。它可抑制破骨細胞(osteoclast)的更新及活性，進而壓抑骨吸收甚至骨更新作用。使用雙磷酸鹽類藥物後所產生的副作用通常是暫時性且輕微，早期報告最常見的副作用為噁心、嘔吐及腹瀉。2003年Marx文獻報告提出服用雙磷酸鹽類藥物治療的病患併發顎骨壞死病例。BOJ嚴重的程度從無症狀到顎骨全部壞死都可能發生，典型表徵包括疼痛、感染難癒合、牙齒鬆動、顎骨感覺異常、及骨頭暴露。在此提出一例服用雙磷酸鹽類併發下顎骨壞死成功接受手術治療的病例報告。

二、病例報告

患者為58歲許女士於94年7月至北醫附設醫院牙科求診，主訴左邊下顎第一大臼齒在診所拔除數個月後，傷口仍持續疼痛且癒合不良。理學檢查發現左下顎第臼齒區有一齒槽骨外露傷口，周邊軟組織腫脹疼痛，並有膿液滲出，初步診斷為骨髓炎(Osteomyelitis)。從94年7月至95年3月在門診局部麻醉下接受清創(debridement)手術數次，合併抗生素治療，但症狀持續傷口依然無法完全癒合。手術後標本的病理檢查顯示為肉芽組織與腐骨壞死，並無腫瘤復發轉移現象，患者於95年5月轉診至口腔顎面外科。

追蹤過去病史發現，患者患有B型肝炎帶原、缺血性心臟病、肺癌合併骨轉移，曾接受過化學治療但並未接受放射線治療。病患



從93年11月開始施打雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)的ArediaR，來治療惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移。依其過去病史及臨床檢查發現，推斷為雙磷酸鹽類相關下顎骨壞死併發症(BOJ)。

因患者症狀持續無明顯改善，於是在95年5月3號在全身麻醉下進行大範圍清創、腐骨切除(sequestrectomy)術後合併抗生素治療，出院後95年5月12門診製作阻塞器(obturator)，持續追蹤傷口癒合與調整阻塞器，至95年6月傷口癒合良好，追蹤迄今未有再發生骨壞死徵象。

三、討論

雙磷酸鹽類藥物是目前治療惡性腫瘤之骨轉移及骨質疏鬆症最常使用的藥物之一，可減輕骨轉移之疼痛和減低因骨轉移所致之骨折率之發生。它主要作用標的在蝕骨細胞(Osteoclast)，它會結合在骨質中被蝕骨細胞吞噬進入細胞質，與FPP合成酶(Farnesyl pyrophosphate synthase)結合，抑制FPP合成酶活性，進而抑制蝕骨細胞活性或造成細胞凋亡。作用包括抑制蝕骨細胞吸著於骨骼表面，抑制骨骼表面之蝕骨細胞活性，減緩蝕骨細胞之代謝，並且改變骨骼礦物質結構降低骨溶解率。此種藥物不易被代謝，在骨質內十分穩定，半衰期達數年之久。

雙磷酸鹽併發顎骨壞死的真正詳細機轉目前尚不清楚。有學者認為藥物抑制蝕骨細胞的活性間接造成骨細胞(osteocyte)正常凋亡循環失調，導致骨細胞失去代謝活性及骨受力後造成的微細骨折無法修復，進而併發顎骨壞死。另有研究發現雙磷酸鹽可能會抑制骨骼內血流循環，並促進血管內皮細胞凋亡，因而導致骨骼局部缺血增加骨壞死的機會。

自從2003年以來至少有865個因服用各種雙磷酸鹽類而導致顎骨壞死的病例發表在英文期刊上，大部分是靜脈注射給藥，只有極少數是口服使用，發生率大約是3%。發病前平均用藥時間是25個月，病例中約63-68%發生在下顎骨，24-28%影響上顎骨，約4%影響上下顎。大約百分之八十病例發生與侵入性手術如拔牙、植牙、或其他口腔手術有關。但也有自發性發生的報導。

藥物使用期間長短是最主要的危險因素之一，尤其持續使用雙磷酸鹽藥物兩年以上、白人、年紀愈大、糖尿病、有抽菸或喝酒習慣等，發生機會較高。至於合併類固醇藥物與化療用藥的影響性雖未定論，但仍值得注意。80%的病人於治療期間曾接受拔牙、植牙或口腔手術，這是目前公認最危險的致病因素。

臨床上常見症狀為疼痛、局部腫脹或感覺異常、牙齒鬆動、感染致膿液分泌、傷口潰爛及顎骨骼外露等。患者X光上骨骼侵蝕與壞死變化的徵象與放射性骨壞死(osteoradionecrosis)極為相似，壞



死組織的細菌培養幾乎都是正常口腔菌株。

2007年美國口腔顎面外科學會 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon, AAOMS) 認為診斷雙磷酸鹽類相關下顎骨壞死併發症 (BOJ) 必須同時符合以下三點要件：

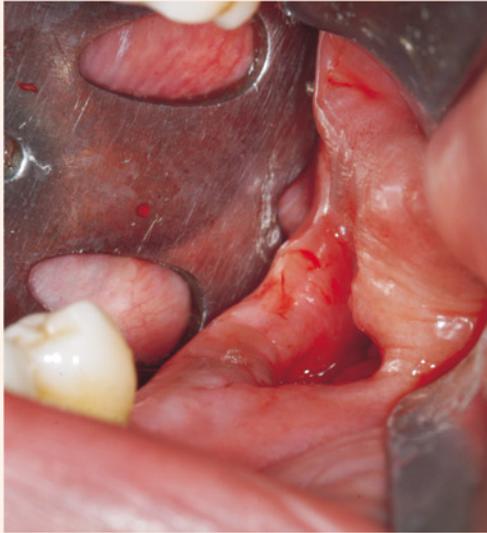
- a. 目前或過去曾使用雙磷酸鹽類
- b. 持續八週以上的臉頰區骨外露與骨壞死
- c. 下顎骨沒有放射線治療的病史

治療方針上當發現疑似個案時，多數學者認為雙磷酸鹽藥物為長效藥物，停藥沒有任何實質的幫助，而最近AAOMS建議在進行口腔治療前後停藥三個月，但是否停藥有助於改善病況目前並無定論。治療方式包括局部或全顎骨切除、腐骨清創切除、高壓氧、抗生素與chlorhexidine沖洗。腐骨局部清創似乎預後不佳，本病例雖經過數次清創手術，症狀仍未見大幅度改善。高壓氧治療也有文獻認為無效。絕大多數抗生素治療雖不會改善骨壞死狀態，但是使用適當的抗生素可以防止續發性的骨髓炎與瘻管炎，減輕疼痛症狀。並可使用0.12% chlorhexidine來協助治療與維護口腔衛生。本病例雖採用徹底清創合併抗生素治療，並獲得良好療效。但對於長期使用大劑量雙磷酸鹽類藥物的患者，其骨癒合能力極度不良，目前的文獻報告仍傾向使用保守療法為主，避免手術造成的創傷使病況加重。

近年有臨床報告施用低劑量的合成副甲狀腺素 (teriparatide, rhPTH(1-34), ForteoR)，治療骨質疏鬆症患者因服用雙磷酸鹽類藥物所引起的骨壞死，以副甲狀腺素活化破骨細胞改善骨細胞活性，似乎能成功治療骨壞死，但對於仍存在骨內腫瘤的患者則不適用。

在接受雙磷酸鹽治療前，尤其是需要使用靜脈注射形式給藥的病人，建議應視同接受放射治療般，接受預防性的牙科檢查與治療，包含所有必要或預防性的口腔顎面外科手術。在治療期間，這些病人必須盡可能避免口腔手術或拔牙、植牙。臨床牙醫師對於正服用或過去曾使用雙磷酸鹽類的病人，在進行牙科治療前都需提高警覺，在目前缺乏有效的治療方法的情形下，避免BOJ骨壞死的發生似乎是最佳的策略。

95/5/3 手術前



95/5/8 阻塞器製作



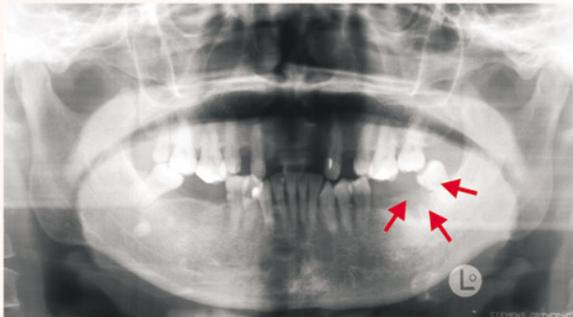
95/6/9 術後一個月傷口



97/2/22 術後1年傷口癒合良好



94/7/5 初診全口X光片，左下大白齒區有腐骨產生(箭頭處)



97/2/22 術後一年全口X光片，傷口癒合良好



3D 影像在牙科之運用

~前牙阻生齒病例報告~

■ 作者：鄧德儀 Te-Yi, Teng

國軍桃園總醫院牙科部住院醫師
國防大學國防醫學院牙醫學士

馮玉堃 Yu-Kun, Chih

國軍桃園總醫院牙科部主任
中華民國齒顎矯正學會專科醫師

引言：

在臨床牙科的領域中，發育異常的牙齒合併有阻生齒並不罕見。因診斷與訂定治療計畫的階段需要充分的了解該異常齒之形態與位置，故放射線檢查在評估與定位此類形態異常阻生齒中扮演重要的角色。

一般阻生齒可以透過傳統放射影像觀看，但是遇上較複雜阻生齒使用傳統的2D放射線影像無法清楚提供該齒與其他解剖組織立體關係的完整資訊。如果阻生齒與其相鄰牙根或其他解剖組織可以利用3D立體影像做精確的判定，對牙醫師而言，便可以更有效的計畫阻生齒的治療方式。

本報告即是藉由一個臨床病例探討3D數位影像如何幫助牙醫師精確評估阻生齒形態與位置，進而提升治療品質。

病例報告：

一名女孩至13歲時門牙仍未萌出，口內檢查顯示為安格式第二級臼齒咬合關係。口

內可發現水平覆蓋與垂直覆蓋皆過大，右上正中門齒與左上側門牙向近心傾斜。（圖1）



圖1：治療前口內正面照

從傳統環口放射照片中僅可見到阻生正中門齒的牙冠，阻生犬齒又與硬腭影像重疊（圖2），無法清楚看到牙根，因此安排病患接受電腦斷層攝影（Somatom definition, Siemens, Germany）。

電腦斷層影像經影像軟體（Implantmax, D-image Technologies. Co., Taiwan）處理觀看可知：左上正中門齒前後水平阻生，牙根根尖部位彎曲（圖3&4），左上犬齒為近遠心向水平阻生，與相鄰側門牙有不完全錯位（



圖2：治療前環口放射照片

incomplete transposition)¹，且十分接近側門牙牙根，無適當唇側距離讓兩牙齒交錯移動。(圖5)

經與病患與家屬討論後，選擇以矯正方式將正中門齒牽引至正常位置，拔除上顎阻生犬齒，以第一小臼齒取代。

因考慮阻生犬齒牙根與側門齒牙根十分接近，不適合先矯正移動側門齒，先安排口

腔外科醫師拔除阻生犬齒，為減少病患接受手術的次數，一併施行正中門齒外科露出手術並於牙冠黏上附連體 (attachment)。初期排列使用0.014吋鎳鈦合金弓線，後續以0.016吋不鏽鋼矯正弓線與開張彈簧圈 (open coil spring) 獲得足以讓阻生牙萌出之適當空間。因該齒牙冠面朝近心，先以彈性圈將牙齒轉正，再以結紮線牽引阻生門齒至主弓線繼續至

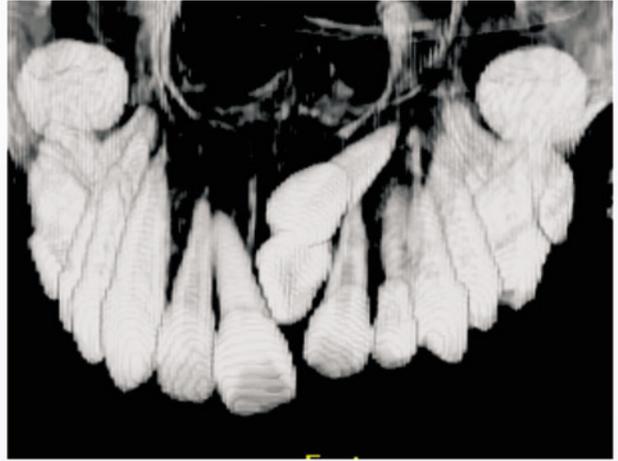


圖3：可見左上正中門齒前後水平阻生，左上犬齒為近遠心向水平阻生



圖4：3D影像可見左上正中門齒牙根尖三分之一處有彎曲

圖5：3D影像可見側門齒與阻生牙的空間關係，側門齒之牙根尖與阻生犬齒牙根十分接近



正常牙位。（圖6 & 7）

自矯正治療起始到將阻生齒順利牽引至正當牙位共花費約十個月。

討論：

臨床醫師欲確認阻生牙位置與牙根形態通常會以傳統放射線影像檢查作為第一選擇。因為阻生齒經常位於較咬合面更高的位置，一般傳統牙科放射線影像常無法完整的顯露阻生牙齒。環口放射照片是最常被使用於做阻生牙治療前評估。但是環口放射照片經常無法清楚判定頰腭側方位，並常有影像變形干擾情況²。而如顏面中線等好發多生牙與阻生牙的部位又常與頸椎造成的影像重疊，影響判定牙根位置與形態³。

有研究⁴指出：使用傳統放射線影像並不適用於偵測上顎阻生牙。為了決定上顎阻生前牙的正確位置，及排除或確認門齒牙根吸收狀況，應該採用漸進式放射攝影程序（stepwise radiographic procedure），其中應包括3D數位攝影。

但是照射3D數位攝影必須考量所須接受的放射線劑量與花費高出於傳統放射線影像，而且因阻生齒而就診的病患多為正在發育生長之年輕族群，必須特別注意放射線暴露劑量不得過高，因此謹慎地評估使用時機是最重要的。當患牙的形態被懷疑有嚴重異常或牙齒位置不當可能影響治療計畫與結果時是使用3D數位攝影的適當時機⁶。

本報告病例同時有兩顆上顎前牙阻生，若僅使用傳統放射線影像無法判斷牙齒之間相對關係。利用3D數位影像評估發現上顎阻生犬齒與側門牙之間不完全錯位，無適當唇腭側距離讓兩牙齒交錯移動，故須拔除。又考慮門齒對美觀的影響極大，經與病患家屬討論溝通後決定予以保留。

有些因素會影響阻生牙牽引成功與否，例如：阻生牙的位置與方位、牙根發育完成的程度、牙根彎曲的角度、給予阻生牙空間是否足夠等⁵。

此阻生齒病例經轉診至本院時牙根已發育完成，增加矯正治療難度與風險。因牙根

未發育完成時矯正治療成功率較高，故建議自混合齒列開始定期接受口內檢查與放射線檢查以便早期診斷。

結論：

透過一個複雜前牙阻生病例，確知3D影像的確幫助牙醫師了解複雜阻生齒的定位與周遭組織的立體關係，也提高了診斷的正確性與治療的成功率。

參考文獻：

1. Wasserstein A, Tzur B, Brezniak N. Incomplete canine transposition and maxillary central incisor impaction--a case report. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 Jun;111(6):635-9.
2. Kim KD, Ruprecht A, Jeon KJ, Park CS. Personal computer-based three-dimensional computed tomographic images of the teeth for evaluating supernumerary or ectopically impacted teeth. *Angle Orthod.* 2003 Oct;73(5):614-21.
3. White SC, Pharoah MJ. Panoramic radiography. In: White SC, Pharoah MJ, eds. *Oral radiology: Principles and interpretation.* 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2000:207-211.
4. Ericson S, Kurol J. Radiographic examination of ectopically erupting maxillary canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;91:483-92.
5. Lin YT. Treatment of an impacted dilacerated maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999 Apr;115(4):406-9.



圖6：治療中口內影像，以結紮線繼續牽引該齒至正確牙位

圖7：治療中口內影像，左側正中阻生門齒已被牽引至與咬合平面位置

