

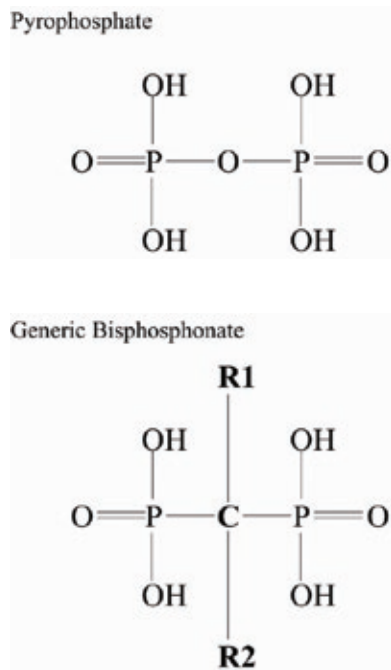
# 使用雙磷酸鹽類藥物治病 須防顎骨壞死

文/牙醫部 口腔顎面外科 主治醫師 高主強

**雙**磷酸鹽類藥物主要用來治療骨質疏鬆症、腫瘤（如乳癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤）發生骨轉移時造成的骨質溶解（Osteolysis），以及高血鈣症（Hypercalcemia），所以常為骨科醫師及血液腫瘤科醫師所使用。此類藥物雖然對上述病症可達到良好療效，但其對上下顎骨所造成的嚴重且不可逆的副作用「顎骨壞死」卻鮮為人知。

## 藥理作用及造成顎骨壞死的機轉

雙磷酸鹽類藥物的結構與焦磷酸鹽（Pyrophosphate）相似，均可與骨骼中的氫氧磷灰石（Hydroxyapatite）產生鍵結，所以對於骨頭有極強的親和性，且在骨置換率（Bone turnover rate）較高的地方會有較高濃度的沈積。兩者的不同點在於焦磷酸鹽類的P-O-P機團可以被水解，而雙磷酸鹽類的P-C-P基團則無法被水解。因此，除了有極強的骨骼親和性之外，雙磷酸鹽類藥物也有較長的半生期（Half-life）。



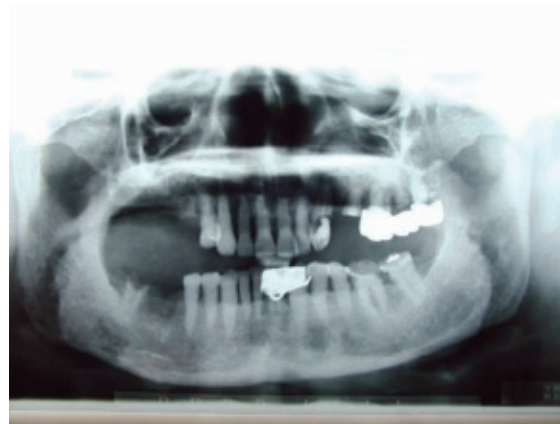
骨骼代謝的程序先是由破骨細胞（Osteoclast）與骨骼表面接觸並分泌鹽酸（Hydrochloric acid），使骨基質（Bone matrix）產生去礦物化（Demineralization），同時分解其中的有機物質。在骨基質被分解的過程當中，同時會釋出骨生成蛋白（Bone morphogenetic protein；BMP）以及其他的生長因子（如ILG1、ILG2等），這些蛋白質及生長因子會促使間葉幹細胞（Mesenchymal stem cell）分化為成骨細胞（Osteoblast），成骨細胞接著會分泌類骨質（Osteoid）來填補原先被破骨細胞破壞的部分，成骨細胞最後轉變為骨細胞（Osteocyte），並且對類骨質進行礦物化，進而形成成熟的骨骼。

雙磷酸鹽類藥物經由靜脈注射或是口服的方式進入人體，與骨骼的氫氧磷灰石產生鍵結後，當破骨細胞開始分解含雙磷

酸鹽類藥物的骨基質時，該藥物會干擾破骨細胞內的生化反應，造成破骨細胞凋亡（Apoptosis），進而阻斷破骨作用的進行。此乃雙磷酸鹽類藥物治療骨質疏鬆症、抑制腫瘤細胞產生骨轉移時造成骨質破壞及高血鈣症的機轉。

破骨作用一旦被阻斷，自然死亡的骨細胞無法被分解並釋出細胞內所含的生長因子及蛋白質，成骨作用無法進行，死骨沈積的情形便會隨著時間的累積而日益加重。由於上下顎齒槽骨有極高的骨置換率，所以上下顎骨所含雙磷酸鹽類藥物的濃度會遠高於身體其他部位的骨骼，也就是說，死骨沈積的效應在上下顎骨遠比身體其他部位來得嚴重。上下顎骨若是發生這種骨頭壞死的情形，附著於壞死顎骨上的牙齦軟組織也會因為缺乏血液供應而壞死崩解，於是便可在患者口腔內看到死骨暴露的情形。此死骨暴露的範圍也會因為顎骨外傷骨折、拔牙、牙周病或深部齲齒引起的齒源性感染等因素，變得更加嚴重。

### 一名骨質疏鬆症男子服藥後致病實例



患者為60歲男性，因患骨質疏鬆症於民國95年4月開始服用雙磷酸鹽類藥物。他於96年1月拔除右下顎鬆動的大臼齒後，拔牙傷口癒合不佳，且有腐骨裸露的情形。



經多次門診追蹤，發現腐骨裸露的範圍逐漸擴大，且右側下顎骨亦發生病理性骨折，右側顎下區有瘻管形成。



在給予口服抗生素治療及持續門診追蹤沖洗後，感染情形已獲得改善，但口腔內仍可見大範圍腐骨裸露。

### 醫師用藥前應告知患者可能的副作用

截至目前為止的文獻報告，使用雙磷酸鹽類藥物所導致的顎骨壞死，並無有效的方法可以根治。因此，治療是以保守療法為主，一方面維持患者口腔清潔，避免死骨暴露的區域產生感染；另一方面則是針對患者進行衛教，協助患者與之共存。若有感染，則以抗生素（Penicillin, Levofloxacin, Doxycycline, Erythromycin）進行感染控制。若是骨壞死的區域產生病理性骨折（Pathologic fracture）或是皮膚瘻管（Skin fistula），才會考慮顎骨切除手術。

由於該藥物造成的這項副作用為不可逆，且至今無法治療，因此臨床醫師在使用時必須更加小心謹慎。決定採用該藥物之前，一定要先向患者告知此一可能發生的副作用，同時會診牙科評估口腔狀況，務必於開始施打或是服用該藥物前拔除預後不佳的牙齒，並視口腔衛生狀況完成齲齒填補、根管治療以及牙周病治療，以減少日後需要進行侵犯性牙科治療的機會。☹

### 參考資料：

Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws Robert E. Marx, DDS