

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告：疑似

Denosumab 引起之顎骨壞死

葉又華、吳長諺

前言

當癌細胞發生骨轉移時，破骨細胞過度活化，導致遭受侵犯的骨骼逐漸脆弱，進而引發骨骼疼痛、脊神經壓迫、病理性骨折等骨骼相關事件 (skeletal-related events, SREs) 併發症。Denosumab 為一種人類 IgG2 單株抗體製劑，透過與 RANK-L (receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand) 結合，可降低破骨活性，減少 SREs 以及因腫瘤引起的骨質破壞。然而，在接受 denosumab 治療骨轉移的病人中，約有 1~2% 可能發生藥物相關顎骨壞死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) 的副作用。本文將報告一例疑似個案，並探討 denosumab 導致 MRONJ 的機轉、危險因子，以及後續治療與預防策略。

案例報告

一名 82 歲女性病人於 2023 年初因嚴重高血鈣症 (鈣離子濃度：13.3 mg/dl) 及骨盆腔疼痛入院，經診斷為乳癌合併骨轉移。病人接受一劑 90 mg pamidronate 治療後，高血鈣症緩解 (鈣離子濃度：7.8 mg/dl)。出院後，開始每日服用 2.5 mg letrozole 並合併每月施

打 120 mg denosumab 作為癌症治療。經過一年多的治療後，病人癌症已達部分緩解，且骨盆腔疼痛症狀消失。然而，於 2024 年 5 月，病人因右下牙痛伴隨反覆發燒，先於門診接受口服抗生素 Amoxicillin/Clavulanic acid 治療，但症狀未改善。病人入本院急診並照會牙科後，發現右下側頷骨 44 號牙齒間隙已嚴重感染化膿，懷疑為與 denosumab 相關之顎骨壞死，隨即停用 denosumab。後續經開刀、清創與六個月的傷口治療後，病人已完全痊癒。

討論

一、文獻回顧

根據美國口腔顎面外科醫學會於 2022 年提出的 MRONJ 診斷準則，包含：病人曾接受或正在接受抗骨質吸收劑 (例如：雙磷酸鹽類藥物、denosumab) 或抗血管新生藥物 (例如：bevacizumab、sunitinib 等) 之治療，且顎顏面區域骨頭暴露於黏膜之外之病灶持續八週以上無法癒合，同時顎顏面區域無放射線治療史。MRONJ 依受影響嚴重程度分為一至三級 (詳見表一)。

Denosumab 導致 MRONJ 之機轉尚不明確，推測可能與其藥理作用有關。Denosumab 與 RANK-L 結合時，除了抑制破骨細胞活化外，亦同時抑制免疫細胞活化。若病人口腔衛生狀況不佳，大量微生物菌叢可能引發感染發炎，進而增加顎骨壞死之機率。目前報導之 denosumab 引起骨壞死文獻中，頷骨為

主要受侵犯部位，可能歸因於與其他骨頭相比，頷骨含有較多鈣質，間接導致較多藥物被吸收，使該部位有較高骨壞死發生率。

與雙磷酸鹽類藥物相比，Denosumab 引起 MRONJ 之發生率與 zoledronic acid 相似 (1.3% vs. 1.8%, $p=0.13$)，且皆隨藥物使用時間增加而上升，顯示抗骨質吸收劑使用時間長短可能與 MRONJ 發生風險有關。此外研究亦指出，Denosumab 使用者若先前曾接受過類固醇、抗血管新生藥物、雙磷酸鹽類藥物與牙科治療，後續發生 MRONJ 之風險亦較高。

經回顧文獻資料，denosumab 發生 MRONJ 之中位數時間為開始用藥後 14 個月 (範圍：4~30 個月)；約 3~4 成病人經過手術與抗生素治療後，可完全恢復。與 zoledronic acid 相比，denosumab 導致之 MRONJ 緩解率較佳 (40.4% vs. 29.7%)，平均停藥 8 個月後可痊癒；可能與兩者機轉不同有關。雙磷酸鹽類藥物因易堆積於骨頭，透過骨重塑作用再回到血液循環，能再次對破骨細胞產生不可逆之破壞；而 denosumab 則為選擇性抑制 RANK-L，對破骨細胞為可逆抑制劑。

二、處置

MRONJ 之治療包含疼痛控制、給予抗菌漱口水與抗生素治療。較嚴重之第二、第三級顎骨壞死，可能需要接受腐骨切除手術，並於手術前先給予 3~4 周抗生素，確保口腔感染症狀已控制，後續亦建議每 8 周定期至牙科與腫瘤科門診追蹤。

除前述治療方式外，2020 年進行了一項小型隨機對照試驗，旨在比較 teriparatide 對於 MRONJ 的安全性和療效。該試驗納入 34 位 MRONJ 病人，並隨機分配至接受 8 周 teriparatide 或安慰劑治療的組別。追蹤一年後，teriparatide 組 MRONJ 的緩解率顯著高於安慰劑組 (45.4% vs. 33.3%, $p=0.013$)，兩組的不良反應發生率則相當。然而，由於本研究樣本量有限且追蹤期僅一年，因此試驗

結果仍需謹慎解讀，後續需進行更多研究以提供更強有力的證據支持。

三、重啟 denosumab 治療

2019 年，國際癌症支持性照護學會暨口腔腫瘤國際協會與美國臨床腫瘤學會指出，目前尚缺乏足夠的文獻證據，支持發生顎骨壞死後是否可重啟抗骨質吸收劑治療。腫瘤科醫師應根據個別病人的臨床狀況，並與牙科醫師及病人共同評估和討論是否重啟治療。而後續於 2022 年發表的美國口腔顎面外科學會 MRONJ 治療指引，認為顎骨壞死的發生率相對較低，而預防骨折的好處可能遠大於顎骨壞死的發生風險，因此建議腫瘤科病人若符合相關適應症，應繼續接受抗骨質吸收劑的治療。

四、藥物不良反應相關性評估

本報告 denosumab 引起 MRONJ 案例的可能性經 Naranjo scale 評估 (為 7 分) 屬極可能。病人於開始接受 denosumab 注射 13 個月後出現顎骨壞死的症狀，符合過往案例報告的時間區間，此案例發生 MRONJ 危險因子，包括口腔衛生不良以及先前曾接受雙磷酸鹽類藥物。經抗生素和清創手術治療後，病人已完全康復，由於病人骨轉移已達緩解狀態，因此並未重啟 denosumab 的治療。

結論

MRONJ 為使用抗骨質吸收劑少見但嚴重的副作用，在開始使用 denosumab 等抗骨質吸收劑治療前，建議進行全面的口腔檢查，治療期間應加強日常口腔清潔，並定期回牙科進行檢查，以降低 MRONJ 發生的風險。藥師應提醒病人，若出現牙齒腫痛、發燒等不適症狀，應立即回診就醫。此外，藥師亦可提供醫師後續重啟用藥之相關建議。

參考文獻

1. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
2. He, L., Sun, X., Liu, Z., Qiu, Y., & Niu, Y. (2020). Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral Science*, 12(1), Article 30.
<https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2>
3. Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carrière, P., & Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341–1347.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>
4. Bracchi, P., Zecca, E., Brunelli, C., Miceli, R., Tinè, G., Maniezzo, M., Lo Dico, S., Caputo, M., Shkodra, M., & Caraceni, A. T. (2023). A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with denosumab. *Cancer Medicine*, 12(17), 18317–18326.
<https://doi.org/10.1002/cam4.6429>
5. Sim, I. W., Borromeo, G. L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M. S., Papatziarnos Hjelle, C., Siddique, M., Cook, G. J. R., Seymour, J. F., & Ebeling, P. R. (2020). Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(26), 2971–2980.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.02192>
6. Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270–2290.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>

表一、藥物導致顎骨壞死之嚴重度分級

一級	● 骨頭暴露、壞死或出現深入骨頭的瘻管
二級	● 骨頭暴露、壞死或出現深入骨頭的瘻管 ● 伴隨疼痛和紅腫的感染
三級	● 骨頭暴露、壞死或出現深入骨頭的瘻管 ● 伴隨疼痛和紅腫的感染 ● 病理性骨折、外口瘻管、口腔與上頷竇或鼻腔相通、骨質溶解延伸至下頷骨下緣或鼻竇底

表二、Naranjo scale 評估結果

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的證據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9分：確定；5-8分：極可能；1-4分：可能；≤0分：存疑	總分：7分		