

令和元年6月26日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20559

研究課題名(和文)薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)における骨吸収抑制剤の蓄積に関する基礎的研究

研究課題名(英文)The study on accumulation of antiresorptive medicine in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

研究代表者

濱田 勇人(Hamada, Hayato)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：10421067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨吸収抑制剤によって起こる薬剤関連顎骨壊死 medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)は現在深刻な問題となっている。化膿性骨髄炎(OM)とMRONJにおける海綿骨の変化をCT値を用いて比較検討した。MRONJ群はOM群よりも有意に高値($P < 0.01$)であった。またOM群は対照群よりも有意に高値($P < 0.05$)であった。しかしながらOM発症は非発症部位と比較しCT値に有意差は認めなかった。このことよりMRONJによる海綿骨の骨硬化はOMによるものよりも高度であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRONJの報告は増加の一途をたどっているが、発症機序や治療法においてエビデンスに乏しいのが現状である。われわれはMRONJとOMにおける海綿骨CT値を比較し、MRONJの方がOMよりもCT値が高値であることを確認した。このことより感染よりも薬剤の蓄積により骨硬化が進行することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Today medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) caused by bone resorption inhibitors is a serious problem. Changes in cancellous bone in osteomyelitis (OM) and MRONJ were compared using CT values. The MRONJ group was significantly higher ($P < 0.01$) than the OM group. The OM group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the CT value of OM area compared with the non OM area. This suggests that bone hardening of cancellous bone by MRONJ is higher than that by OM.

研究分野：口腔外科学

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 ビスフォスフォネート デノスマブ 休薬 骨代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制剤や血管新生阻害薬に起因する薬剤関連顎骨壊死(以下 MRONJ)の報告は増加の一途をたどっている。今日 MRONJ の発症機序や治療法においてガイドラインが存在するがエビデンスに乏しいのが現状である。われわれは以前から顎骨壊死部位の CT 解析を行っており、MRONJ 発症部位はステージに関わらず非発症部位よりも海綿骨 CT 値が有意に高いことを報告している。

抜歯などの侵襲的外科処置において MRONJ の発症リスクを軽減するために、骨吸収抑制剤等を休薬することが推奨されている。しかしながらこの休薬についてエビデンスは未だ確立されていない。この休薬におけるエビデンスを確立すべく予備研究として顎骨内の骨吸収抑制剤の蓄積による骨硬化を CT 値にて定量的に評価できないか検証することとした。また感染性骨髄炎における骨硬化を同様に評価し、骨吸収抑制剤と感染による骨硬化の変化を比較検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRONJ の発症リスクとなる薬剤の顎骨の蓄積を海綿骨 CT 値にて定量的に計測し、炎症による骨硬化との違いを比較検討することである。

3. 研究の方法

2015年6月から2019年3月までに東京医科大学病院歯科口腔外科・矯正歯科および東京医科大学茨城医療センター歯科口腔外科を受診し、下顎骨の MRONJ と診断された 50 例、化膿性下顎骨骨髄炎(OM)と診断された 20 例を対象とし、MRONJ の発症リスクとなる薬剤の投与歴が無く顎骨内に病変のない 50 例を対照群とした。MRONJ の診断はアメリカ口腔顎顔面外科学会のポジションペーパーを参考とした¹⁾。

すべての群において下顎骨 CT を撮影し、SimPlant Pro16.0 を用いて海綿骨 CT 値を計測し比較検討を行った。

MRONJ 症例は発症部位の MRONJ area と非発症部位の Non MRONJ area に分けて検討した。OM 症例についても同様に OM area と Non OM area に分けて検討した。

計測方法は、われわれが以前報告した方法である下顎骨の 15 部位のトランスアキシャル像を構築し、上方3分の1および下方3分の1の海綿骨に 3×3mm の ROI を設定した²⁾。

各症例において MRONJ area、Non MRONJ area、OM area、Non OM area の平均値をその症例の計測値とし比較検討を行った。(Fig.1) それぞれの結果は平均値±標準偏差とした。2群の比較については unpaired t 検定を行い、2群以上の検討には one factor ANOVA および Tukey-Kramer post-hoc テストを用いた。P 値は 0.05 以下で有意差ありとした。

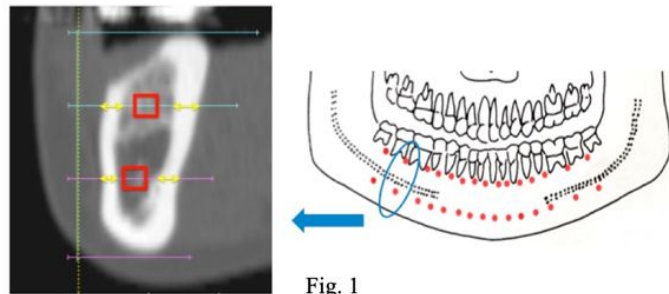


Fig. 1

4. 研究成果

MRONJ 群は男性 12 例、女性 38 例、平均年齢 69.0 ± 11.6 歳、OM 群は男性 10 例、女性 10 例、平均年齢 63.1 ± 14.1 歳、対照群は男性 12 例、女性 38 例、平均年齢 66.6 ± 8.7 歳であり年齢による有意差は認めなかった。MRONJ 群における薬剤投与期間は経静脈投与で 19.5 ± 11.9 か月、内服で 35.1 ± 19.8 か月であった。

(Table.1)

原疾患は乳癌が 17 例で最も多く、次いで骨粗鬆症 16 例、前立腺癌 7 例、関節リウマチ 3 例、腎癌 1 例、その他の悪性腫瘍 4 例と良性疾患 2 例であった。(Fig.2)

投与薬剤はビスフォスフォネート 46 例、デノスマブ 4 例であった。投与期間は 4 年未満が 45 例、4 年以上が 5 例であった。

MRONJ におけるステージは、ステージ 0 が 46%、ステージ 1 が 10%、ステージ 2 が 26%、ステージ 3 が 18%であった。海綿骨 CT 値においては、MRONJ 群は OM 群よりも有意に高く (P < 0.05)、両群は対照群よりも有意に高値であった。MRONJ

	MRONJ group (n=50)	OM group (n=20)	Control group (n=50)
Age (year±S.D.)	69.0 ± 11.6	63.1 ± 14.1	66.6 ± 8.7
Gender	male 12 female 38	male 10 female 10	male 12 female 38
The administration period of antiresorptive medication (months ± S.D.)	Intravenous: 19.5 ± 11.9 Oral : 35.1 ± 19.8		

Table 1

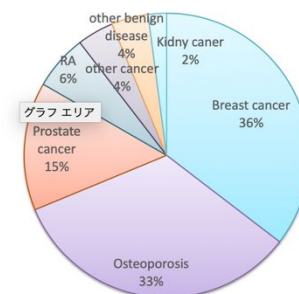


Fig.2

群は Non MRONJ 群よりも有意に高値であった。
 (P<0.01)しかしながら OM 群と Non OM 群には
 有意差は認められなかった。(Fig.3)
 このことより MRONJ 発症部位においては OM 発症
 部位よりも海綿骨 CT 値が高く、骨硬化がより進
 行している可能性があることが示唆された。また
 MRONJ 発症部は非発症部位よりも高値である
 ことから、MRONJ 発症部位では薬剤の蓄積に感
 染等の局所要因が重なり海綿骨を硬化させる可
 能性があると考えられた。

本研究は骨代謝研究においては CT 値のみでは
 骨塩量を正確に反映する事ができないため、定
 量的評価のために QCT 法を用い骨密度との関連についての検討や、同一症例における MRONJ 発
 症前後の CT 値による比較検討を縦断的に検討することが今後望まれる。

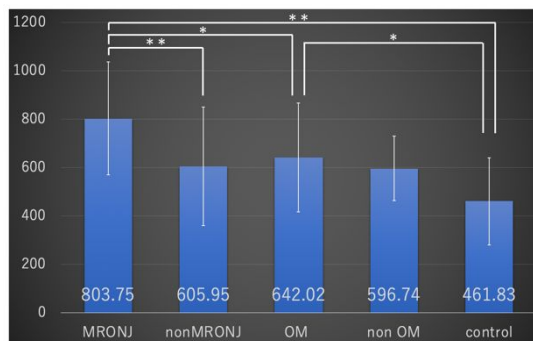


Fig.3

<参考文献>

- 1) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-1956.
- 2) Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, et al: A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Craniomaxillofacial Surg* 2014; 42:924-929.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

濱田勇人、松尾朗、大場英典、井上薫、古賀陽子、里見貴史、近津大地：下顎骨に発症した薬剤関連顎骨壊死における CT 値を用いた骨評価について；第 61 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉、2016 年

Hayato Hamada, Akira Matsuo, On Hasegawa, Masato Watanabe, Yoko Kawase-Koga, Daichi Chikazu: The evaluation of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and osteomyelitis of the mandible using computed tomography; 13th Asian Congress on Oral & Maxillofacial Surgery, Taipei, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況
 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年：
 国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。