

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17229

研究課題名(和文)MRONJへの多血小板フィブリンによる治療戦略とPETを用いた新規評価法の確立

研究課題名(英文)Treatment strategy by Platelet-rich fibrin and establishment of the new evaluation method using PET for MRONJ

研究代表者

浅香 卓哉 (ASAKA, TAKUYA)

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：80637265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)に対する治療方針について、様々な検討が実施されている。多血小板フィブリンを用いたARONJの外科的治療を検討したが、再生医療等の法律の影響にて達成困難となった。当科でのARONJ発症率は従来の報告よりも高い傾向にあった。抜歯に伴う休薬は減少傾向にあり、休薬によるARONJ予防効果は認められなかった。ARONJに対する治療法に関しては、悪性腫瘍由来よりも骨粗鬆症由来のARONJの治癒率が高く、保存療法と比較して外科療法の治癒率が高い傾向にあった。FDG PETによる比較では、ARONJは他の骨髄炎と比較して高い集積を認め、炎症の活動性亢進が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創傷治癒促進効果のある多血小板フィブリンによるARONJの新規治療法の確立を目指したが、再生医療等の法の影響にて実施困難な状況にある。少なくとも経口骨吸収抑制薬使用患者の抜歯時には多血小板フィブリンによる治癒遅延防止効果が確認されているので、今後は大規模な予算確保の上での研究を検討している。

また、これまでARONJの骨髄炎としての活動性を他の骨髄炎と比較した報告はなかったが、FDG-PETを用いた本研究により他の骨髄炎と比較して活動性が高いことが示された。炎症活動の亢進などが背景に考えられるが、今後はより詳細な検討を進める予定である。

研究成果の概要(英文)：In recent years, various treatment study for the anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is carried out. We examined a surgical management for ARONJ using Platelet-rich fibrin, but it was not approved by the Act on Securing Safety of Regenerative Medicine.

The occurrence of ARONJ in our department was higher than previous reports. We changed the policy not to take a drug holiday before teeth extraction and there is no evidence that it is effective to prevent the onset of ARONJ by taking a drug holiday. The cure rate of ARONJ caused by osteoporosis was higher than ARONJ due to a malignant tumor and the surgical management for ARONJ was better cured than conservative therapy. In the comparison by FDG-PET, ARONJ showed a high accumulation compared to other osteomyelitis of jaw and increased activity of inflammation was shown.

研究分野：口腔外科

キーワード：ARONJ

## 1. 研究開始当初の背景

近年、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) に対する治療方針について、米国、本邦にて議論がすすめられている。本邦ではステージ 2、3 に対する治療法として、これまでの保存的方針から外科的治療にシフトされつつある (J Oral Maxillofac Surg. 72,10 2014、顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016)。しかし、外科的治療の予後は完全治癒も認められるものの、術後の骨露出や瘻孔残存など完全治癒ではないステージダウンに留まるものも散見され、より有効な治療法の確立が必要と考える。

多血小板フィブリン (Platelet-rich fibrin:PRF) は、自己血由来の組織再生療法の一つであり、各国で血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor) の効果を期待して、ARONJ への自己血由来血小板療法の応用が報告されるようになった (Eur J Cancer 51(1)2015)。PRF は患者血液を 10ml 程度採取し、抗凝固剤やゲル化剤などの添加剤は一切使用せず、一定の条件で早急に遠心分離を行うだけで採取が可能な簡便かつ、低コストで汚染リスクの低い手法である。その構成は、血漿と血小板を含む自己由来性の線維膜であり、弾力に富み、抜歯窩への填入や骨面への被覆などの操作性にも優れている。治癒促進機序としては、フィブリンゲルの中に含まれた血小板より前炎症サイトカイン、抗炎症サイトカイン、PDGF・FGF・EGF などの各成長因子が徐々に放出され、軟組織の治癒効果や骨造成の早期完了が期待できるとされている。

この PRF の特徴を生かして、これまで我々は経口ビスホスホネート (BP) 製剤を内服し、抜歯に伴い ARONJ 発症のリスクがある患者の抜歯に際して PRF を填入することで、その治癒促進効果を報告してきた。抜歯窩への PRF 填入効果は、非 PRF 群と比較して、有意に上皮化を促進し、治癒遅延防止効果が示された (Asaka T. Clin Oral Investig. 2017)。

本研究では、抜歯時の PRF 填入により確認された ARONJ 発症予防効果の如く、ARONJ の外科的消炎術時における PRF 填入により、治癒向上に寄与するかどうかを検証する。さらに経口・注射 BP 製剤、デノスマブや分子標的薬に分けて適応の検討を実施する。また、治療前後に FDG-PET による Metabolic Activity を用いて骨髄炎の活動性を観察することにより、術後の治癒状態、創部の活動性を定量的に評価し、本治療における適応の範囲を決定する。

また、これまで実施した経口 BP 製剤使用者への顎骨壊死予防症例に加え、その他の顎骨壊死高リスク群患者 (注射 BP 製剤、骨吸収抑制剤、分子標的薬使用) の抜歯時にも PRF 充填を行うことで顎骨壊死発症予防効果について検討を行い、適応の拡大を検証する。

これまで我々は、ARONJ に対し、FDG-PET を用いた高圧酸素療法の有効性の評価法を報告した。さらに現在、慢性顎骨骨髄炎に対する FDG - PET を用いた炎症活動性の客観的評価方法についても、Total lesion glycolysis = Metabolic Activity の観点から有用性が高いことを報告してきた。また、臨床においては、本邦初の BRONJ に対する遊離組織再建術についても報告を行うなど、ARONJ に対する様々な治療法の検討してきた実績がある。

外科的治療が推進され、少なくとも ARONJ に対するステージダウンは十分期待できると考える。しかし、その病態を考慮すると、ステージダウンで良しとせず、完全治癒をどれだけ実現できるかが今後の論点と考える。日進月歩で様々な分子標的薬が開発されている現在、これらのリスク因子に対応し得る可能性を有し、完全治癒にも貢献し得る可能性を持つ PRF 研究の推進は、これからの ARONJ 治療の臨床に寄与する鍵になりえると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、抜歯時の PRF 填入により確認された ARONJ 発症予防効果の如く、ARONJ の外科的消炎術時における PRF 填入により、治癒向上に寄与するかどうかを検証する。さらに経口・注射 BP 製剤、デノスマブや分子標的薬に分けて適応の検討を実施する。また、治療前後に FDG-PET による Metabolic Activity を用いて骨髄炎の活動性を観察することにより、術後の治癒状態、創部の活動性を定量的に評価し、本治療における適応の範囲を決定する。

また、これまで実施した経口 BP 製剤使用者への顎骨壊死予防症例に加え、その他の顎骨壊死高リスク群患者 (注射 BP 製剤、骨吸収抑制剤、分子標的薬使用) の抜歯時にも PRF 充填を行うことで顎骨壊死発症予防効果について検討を行い、適応の拡大を検証する。

## 3. 研究の方法

### (1) ARONJ 発症患者の外科的治療時における PRF 填入の実施と評価

ARONJ の腐骨除去実施時に PRF 填入を行い、1 週間ごとの創部上皮化の骨新生の有無、再発の有無について評価検討するために当院における再生医療等委員会事務局へ申請を実施した。院内での設備準備が完了し、再生医療法の施行に伴う北海道大学病院再生医療等委員会事務局での承認登録を進めたが、事務局の予備審査が進めた時点で北海道厚生局へ相談を実施したところ、全額研究費のみの診療でしか、本治療を実行が認められないことが確定した。混合診療に関する承認可能な手段を複数立案したが、一切承認できないとの返答を受けたた

め、本症例には 1 例ごとに多額の治療費を要し、有効性を確認するための必要症例数を満たすだけの予算に満たないため、臨床研究での PRF 填入は断念する経緯となった。

## (2) 当院における骨吸収抑制薬使用患者の抜歯時に ARONJ 発症評価

2012 から 2018 年までの 7 年間に当科で抜歯した BP 使用患者のうち、抜歯後 2 か月以上の経過を確認した 172 例 404 歯(男性 25 例、女性 147 例、年齢中央値 74 歳)を対象とした。後方視野的に ARONJ 発症と性別、年齢、背景疾患、リスク因子、抜歯部位、創部閉鎖有無、休薬の有無に関して統計学的検討を行った。

デノスマブ/ゾレドロン酸(ゾレドネート)投与既往のある患者は除外した。

統計学的解析としては ARONJ 発症と各種リスク因子について単変量解析を行った。また、従来リスク因子として報告されているものを独立変数として、ARONJ 発症に関する多変量ロジスティック回帰分析を行った。

## (3) 当院における ARONJ 治療の評価

2009 年 9 月から 2018 年 9 月までに当科を受診し、ARONJ と診断された 135 例のうち、治療開始後もしくは処置後 3 か月以上の経過観察ができなかった除外症例を除いた 109 例を対象として、ARONJ 治療経過をカルテ、画像を用いて後方視的に調査した。調査項目として年齢と性別、原疾患、発症契機、リスク因子、病期分類、発症部位、使用していた BMA、休薬の有無、治療法、転帰について確認を行い、統計学的検討を行った。

## (4) FDG-PET における各種骨髄炎と ARONJ との比較

2007 年から 2017 年までに各種骨髄炎当科で撮像した計 85 例の FDG-PET 画像を用いて SUV-max の評価を行い、活動性の違いの有無について比較検討した。

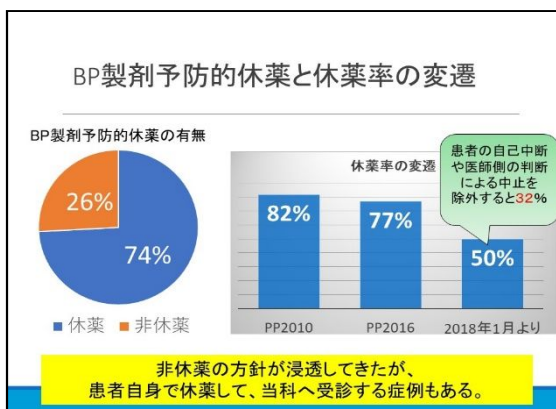
なお、上記研究は北海道大学病院臨床・疫学研究倫理審査委員会の承認(018-0399)を得て実施した。

## 4. 研究成果

(1) 当院における骨吸収抑制薬使用患者の抜歯時に ARONJ 発症評価として、2012 から 2018 年まで BP 使用患者 172 例 404 歯に抜歯を実施した。BP は全症例の 74% で休薬されており 2018 年以降は 50% と減少傾向にあった。

ARONJ 発症は 9/172 例(5%)で、抜歯後 2 か月以内に治癒した治癒遅延は 31/172 例(18%)であり、従来の報告よりも高い傾向にあった。また、ARONJ 発症と各背景因子に関する統計学的検討では、休薬による ARONJ 発症予防の有効性は確認できず、全ての項目において有意差を認めなかった。

過去に実施した PRF を抜歯時填入した 29 例では治癒遅延と ARONJ を一切認められなかったことから、PRF の有効性が示唆された。



## ARONJ発症に関連する因子

説明変数	P値
性別	0.49
年齢(中央値74歳)	0.07
背景疾患(骨髄症/ステロイド性骨髄症)	0.99
ステロイド製剤	0.96
免疫抑制剤	0.97
糖尿病	0.97
BP製剤の種類(第一世代/それ以外)	0.29
BP製剤内服期間(48か月以上)	0.25
休薬の有無	0.38
抜歯部位(上顎/下顎)	0.7
抜歯部位(前歯/臼歯)	0.62
抜歯時の処置(開放創/閉鎖創)	0.59

休薬を含め、ARONJ発症関連因子で有意差を認めた項目は抽出されなかった。

## 当科における ARONJの発症頻度

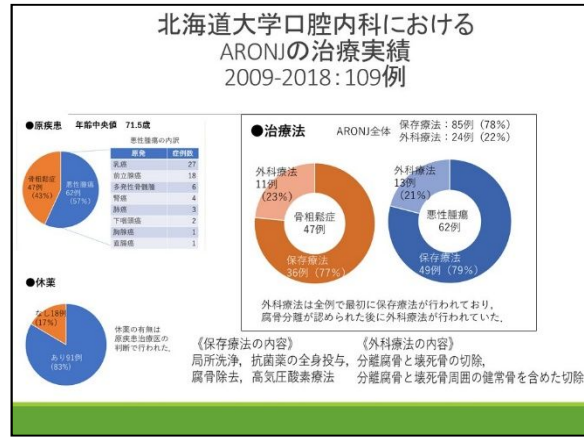
- ARONJ発症頻度 : **5.2%** (9/172)  
※**全て軽症例**で簡便な外科的消炎術により、多くが治癒している。
- 抜歯後治癒遅延 : **18.0%** (31/172)

ポジションペーパーでの骨粗鬆症患者におけるARONJ: 最大でも0.1%程度

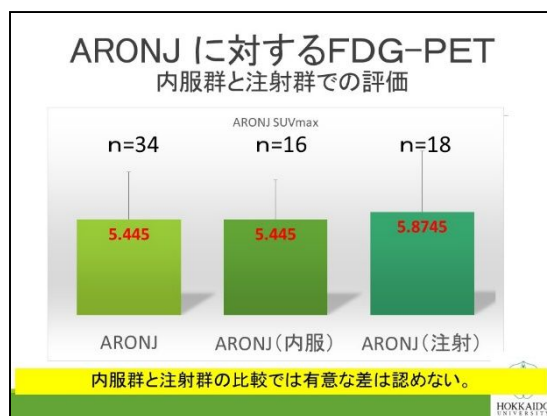
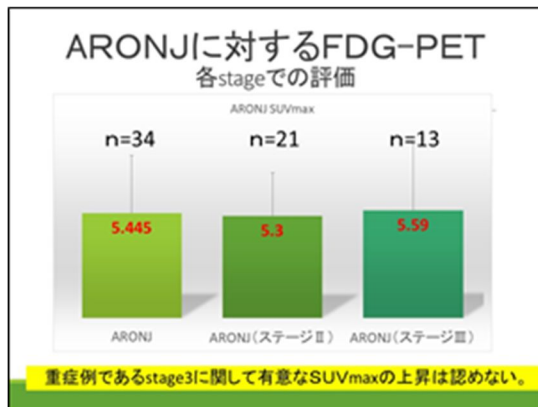
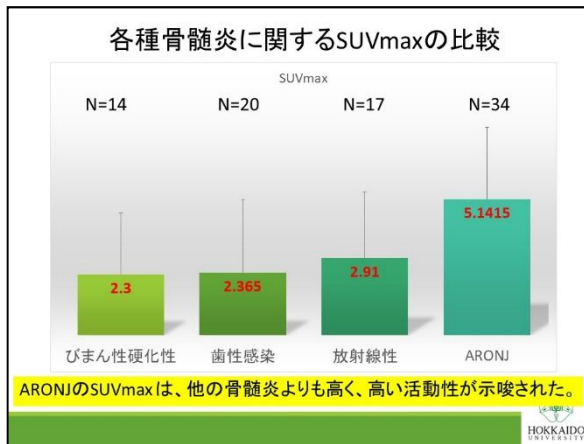
重症例は認めないものの、当科での発症率は高い

(2) ARONJ に対する治療実績として、**2009** から **2018** 年まで **ARONJ** に対する治療実績は **109** 例確認できた。悪性腫瘍に関連するものは **57%** であり、骨粗鬆症に関しては **43%** であった。治療として骨粗鬆症患者 **77%** に保存療法、**23%** に外科療法が行われ、悪性腫瘍では **79%** に保存療法、**21%** に外科療法が実施されていた。

転帰として骨粗鬆症の外科療法では **100%** 治癒が認められた一方で、悪性腫瘍では **69%** 程度しか治癒が認められていなかった。なお、保存療法では骨粗鬆症関連では **64%** のみ治癒と認め、悪性腫瘍では **20%** 程度しか治癒が確認できなかった。



(3) 2007 年から 2017 年まで当科では歯性顎骨髄炎 20 例、放射線性顎骨髄炎 17 例、ARONJ 34 例、びまん性硬化性骨髄炎 14 例に FDG-PET を用いた評価を実施した。この結果、ARONJ の SUVmax は他の骨髄炎よりも高い結果となり、有意に高い骨髄炎の活動性が示唆された。さらに ARONJ の内服群と注射群間での SUVmax の比較を行ったところ、注射群でやや高い結果になったが有意差は認められなかった。また、ARONJ のステージ とステージ 間での比較も実施したが、ステージ が高い結果になったものの同じく有意な差は認められなかった。



#### (4) まとめ

以上より、ARONJ に対する外科療法の有効性が示唆され、特に悪性腫瘍に関連する ARONJ への外科療法に対しての PRF 填入を検討すべきであると考えられた。

PRF 採取は少量の血液採取を必要とするが、これまでの自己血小板 由来増殖因子の採取方法と比較しても簡便かつ、安価であり、分離作業や凝固剤使用などによる異物混入のリスクがないことから患者への負担が比較的少ない。

本手法は積極的な抜歯窩閉鎖を行わないため、低侵襲かつ短時間での処置が可能である。再生医療に関する法律の対象となるため、煩雑な手続きを要するが、これらが解決された時点で ARONJ 症例の外科的治療の際や ARONJ 発症に関して高リスクにあたる患者の抜歯に関しては、PRF の抜歯窩填入を検討しても差し支えないと考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujieda Y, Doi M, Asaka T, Ota M, Hisada R, Ohnishi N, Kono M, Kameda H, Nakazawa D, Kato M, Amengual O, Takahata M, Yasuda S, Kitagawa Y, Atsumi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Incidence and risk of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) after tooth extraction in patients with autoimmune disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-020-01089-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kitagawa Y, Ohga N, Asaka T, Sato J, Hata H, Helman J, Tsuboi K, Amizuka N, Kuge Y, Shiga T.	4. 巻 59(1)
2. 論文標題 Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn Dent Sci Rev.	6. 最初と最後の頁 65-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdsr.2018.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 秦 浩信, 北尾 友香, 今待 賢治, 浅香 卓哉, 山崎 裕, 北川 善政	4. 巻 68巻1号
2. 論文標題 骨SPECT定量解析ソフトウェアにより顎骨骨髓炎のモニタリングを行った1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 38-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11277/stomatology.68.38	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅香卓哉、他
2. 発表標題 多血小板フィブリンは経口ビスホスホネート製剤内服患者の抜歯窩治癒促進に寄与する。
3. 学会等名 第71回 NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村拓、浅香卓哉、他
2. 発表標題 ビスホスホネート製剤内服患者に対する抜歯と骨吸収抑制薬関連顎骨壊死発症に関する統計学的検討
3. 学会等名 第12回日本口腔検査学会 第30回日本臨床口腔病理学会 第29回日本口腔内科学会 第32回日本口腔診断学会 合同学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田麻友美、浅香卓哉、他
2. 発表標題 当科で経験した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)の臨床的検討
3. 学会等名 第12回日本口腔検査学会 第30回日本臨床口腔病理学会 第29回日本口腔内科学会 第32回日本口腔診断学会 合同学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考