

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17283

研究課題名（和文）薬剤関連顎骨壊死治療の多施設共同前向き観察研究と病理組織学的病態解析

研究課題名（英文）A multicenter prospective study of the treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw and a pathological analysis

研究代表者

林田 咲 (HAYASHIDA, Saki)

長崎大学・病院（歯学系）・助教

研究者番号：40644050

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤関連顎骨壊死は患者のQOL低下を招き、原疾患の治療の妨げになる。その病態や発生機序は解明されておらず、標準治療は確立していない。そこで本研究は薬剤関連顎骨壊死に関する臨床的因子を検索した。多施設共同研究では361例の統計解析により、治療経過に関する最大因子として治療法と原疾患（悪性腫瘍vs骨粗鬆症）があげられた。治療法は保存療法より外科療法の方が治療成績は良好だった。427例に症例数を増やして検討した結果でも外科療法の優位性が示された。また、顎骨壊死治療時の骨吸収抑制薬の休薬については外科療法を行う場合は原疾患に関わらず休薬の有無で有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移の治療薬である骨吸収抑制薬の有害事象に薬剤関連顎骨壊死がある。薬剤関連顎骨壊死は持続する炎症症状により経口摂取量の減少や不眠など患者の日常生活において支障を及ぼし、QOL（生活の質）の低下を招く。また、急性炎症により原疾患の治療の延期や中断を余儀なくされることもある。本研究は薬剤関連顎骨壊死の治療法に関して外科療法の有効性を示すと同時に、原疾患治療薬である骨吸収抑制薬の休薬の意義についても検討した。これにより骨粗鬆症患者や悪性腫瘍患者のQOLを維持する一助となる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) causes a decrease in the patient's quality of life and interferes with the treatment of the disease. Its pathophysiology and pathogenic mechanism have not been elucidated and standard treatment has not been established. Therefore, this study searched for clinical factors related to MRONJ. In a multicenter study, statistical analysis of 361 cases identified the treatment method and primary disease, malignant tumor vs. osteoporosis, as the largest factors related to the treatment prognosis. As for the treatment method, the healing rate was better in the surgical treatment than in the conservative treatment. As a result of increasing the number of cases to 427 cases, the superiority of surgical treatment was shown. In addition, regarding the drug holiday during the treatment of MRONJ, there was no significant difference in the drug holiday regardless of the underlying disease when surgical treatment was performed.

研究分野：口腔外科

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 外科療法 休薬の意義

1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) やデノスマブ製剤は骨吸収抑制薬と呼ばれ、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に付随して起こる骨関連事象の治療薬として広く使用されている。これら骨吸収抑制薬の有害事象のひとつに薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaws: MRONJ) がある。MRONJ は原疾患の治療を妨げ、患者の Quality of life (QOL) に大きな影響を与える有害事象である。その病態は未だ解明されておらず、治療法は確立していない。最も大きな議論は治療法であり、保存療法と外科療法で意見が分かれている。米国口腔外科学会および本邦のポジションペーパーでは主に保存療法が主体で、その目的は一時的な炎症の緩和であって治癒を目指すものではない。しかし、保存療法は長期治療による病態悪化や持続する炎症症状による患者の QOL 低下を招くことがあり、研究代表者もこのような症例を経験したことから stage 2 以上の MRONJ に対しては積極的に外科療法を施行し、概ね良好な経過を得ることを報告した (日口科誌 64(1): 18-27, 2015)。また国外においていくつかの systematic review でも保存療法に比較して外科療法の有効性が示されていることから、近年では徐々に外科療法を選択する施設が増加しつつある。しかしながら、外科療法を施行しても治癒に至らない症例や症状の改善が困難な症例もあり、研究代表者はこれらの経過不良例を検討した結果、術式による壊死骨の残存状態と骨吸収抑制薬の投与量が治療成績に関連している可能性があることを報告した (日口外誌 62(9): 441-447, 2016)。また前述の systematic review も壊死骨のみを除去する conservative surgery より壊死骨だけでなく壊死骨周囲骨も削除する extensive surgery の方が治療成績は良好であったと報告している。その他にも患者側の因子と治療経過について関連ある因子を明らかにすることで MRONJ 治療の経過を推察することができ、個々の患者のリスク度によって適切な治療選択を行うことに貢献できると考える。

本邦では症例報告や単施設での報告は徐々に増えつつあるが、治療に関わる様々な因子を比較検討するには不十分である。そこで研究代表者は本邦でこれまで報告されていない MRONJ 治療に関する大規模な多施設共同研究を行い、多数例による解析によって MRONJ の治療経過に関する因子を検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

MRONJ の治療成績に関連する患者因子の解明は急務である。

研究代表者はこれまで治療法に関して積極的な外科的治療の有効性を報告してきたが、いずれも単施設で比較的少数例であったため、今回は多施設共同研究により多数例のデータを収集し統計的解析を用いて、MRONJ 治療に影響する臨床的因子を解明することを目指した。

3. 研究の方法

本研究では、多施設共同後ろ向き観察研究により長崎大学病院、和歌山県立医科大学附属病院、神戸大学病院、関西医科大学病院、名古屋市立大学病院、奈良県立医科大学附属病院、大阪市立大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院の口腔外科で症例収集を行った。

診療録より MRONJ 患者の性、年齢、発症部位、Stage、発症契機、骨吸収抑制薬の投与量 (high-dose、low-dose)、骨吸収抑制薬の種類、骨吸収抑制薬の投与期間、副腎皮質ホルモンの使用歴、糖尿病の有無、血液検査データ (白血球数、ALT、クレアチニン値、アルブミン値)、骨吸収抑制薬の休薬の有無、治療法 (外科療法、保存療法)、手術の場合の骨切除法と創部の処理および治療経過 (治癒・改善・不変・悪化) について抽出した。

各因子と治療経過の関連について単変量解析および多変量解析を行うとともに、治療法および休薬の有無について後ろ向き研究のバイアスを可能な限り小さくするため傾向スコアマッチング法で背景因子を調整した上で解析を行った。

4. 研究成果

(1) 平成 29 年度に行った多施設共同研究では長崎大学病院、和歌山県立医科大学附属病院、神戸大学病院、関西医科大学病院、名古屋市立大学病院、奈良県立医科大学附属病院、大阪市立大学病院、順天堂大学病院の 8 施設の口腔外科から 361 例を収集した。

全 361 例において治癒率は保存療法 25.2%、外科療法 76.7% であり、保存療法では不変 46%、悪化 17.8% と半数を超えた。骨吸収抑制薬の投与量別では low-dose 164 例において保存療法の治癒率は 59.2%、外科療法は 94.6% であった。High-dose 197 例では、保存療法の治癒率は 6.9% と著しく低く、ほとんどが不変・悪化の経過をたどっていた。一方、外科療法は治癒率 51.5% と low-dose に比べると治癒率は低下したが、改善症例を含めると 90% 以上であった。

傾向スコアマッチング法を用いて保存療法と外科療法の患者背景因子を揃えて検討を行った (表 1)。マッチング後の症例数は 176 例で背景因子の全項目で有意差はなくなり、こ

の状態では治療法について多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行った。これより、良好な治療成績を得るための因子は、骨吸収抑制薬の投与量が low-dose であることと外科療法の 2 因子が挙げられた。

Variable		Nonsurgical (n=88)	Surgical (n=88)	p
Age (years)		72.5±10.1	71.4±10.7	0.510
Sex	male	29	30	1.000
	female	59	58	
Site	upper jaw	39	34	0.541
	lower jaw	49	54	
Stage	stage 1	14	12	0.832
	stage 2/3	74	76	
Trigger	tooth extraction	35	36	1.000
	others	53	52	
Type of BMA	bisphosphonate	70	65	0.476
	denosumab	18	23	
Dosage of BMA	low-dose	36	34	0.878
	high-dose	52	54	
Duration of administration (months)		37.3±30.3	40.3±33.6	0.530
Diabetes	(-)	73	75	0.837
	(+)	15	13	
Steroid	(-)	62	61	1.000
	(+)	26	27	
White blood cell (/μL)		6309±2168	6289±2179	0.952
ALT (IU/L)		17.1±11.1	20.1±43.3	0.528
Serum creatinine (mg/dl)		0.91±0.97	0.91±0.43	0.974
Serum albumin (g/dl)		3.77±0.51	3.83±0.51	0.974
Discontinuing drug	(-)	30	31	1.000
	(+)	58	57	

表 1 保存療法と外科療法の背景因子（傾向スコアマッチング後の 176 例）

また、外科療法を施行した 159 例について、手術法を壊死骨除去のみ (conservative surgery) と壊死骨除去とその周囲骨を切除したもの (extensive surgery) に区別して検討を行った。結果より外科療法の治療成績に関わる因子として骨吸収抑制薬の投与量が low-dose であることと extensive surgery が良好な治療成績を得ることが示された。

(2) 平成 30 年度は長崎大学病院、和歌山県立医科大学附属病院、神戸大学病院、関西医科大学病院、名古屋市立大学病院、奈良県立医科大学附属病院、大阪市立大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院の 9 施設の口腔外科から 427 例を収集した。今回は時間軸を考慮した統計解析を行った。

まず、治療法についてログランク検定を行ったところ保存療法より外科療法の治癒率が高かった (図 1)。さらに Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行ったところ、原疾患 (骨粗鬆症 vs. 悪性腫瘍)、糖尿病の有無、アルブミン値、治療法 (保存療法 vs. 外科療法) が独立した因子として抽出された。傾向スコアマッチング後の 270 例において治療法を検討した結果、外科療法の優位性が示された。

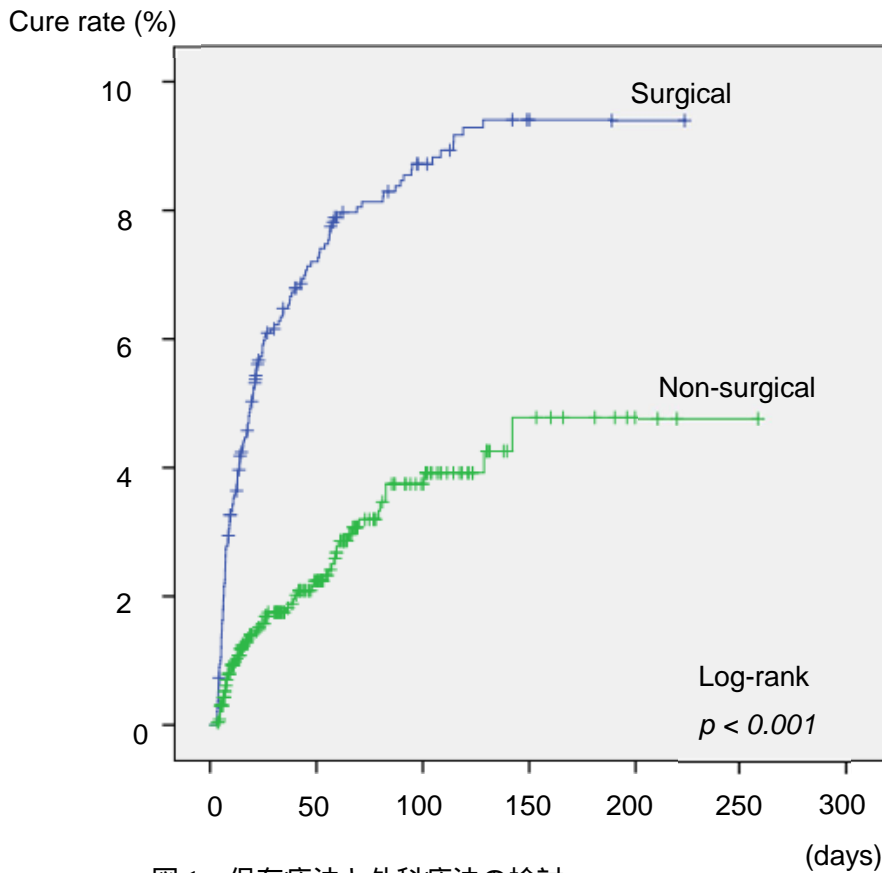


図1 保存療法と外科療法の検討

以上より、治療期間を考慮に入れた検討においても MRONJ の標準治療は外科療法であると結論できる。

さらに治療期間における骨吸収抑制薬の休薬についての検討では、休薬のあり・なしで治癒率に有意差は認めなかった。原疾患別に検討すると、外科療法を行う場合は原疾患にかかわらず骨吸収抑制薬を休薬しても治癒率が向上するという結果は得られなかった。骨粗鬆症で保存療法を行う場合は休薬の効果が示されたが、一般的に保存療法は長期間を要することや骨吸収抑制薬の骨折予防に関するベネフィットを考慮すると臨床的には安易に休薬すべきではないと考えられる。

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 2件）

1. 著者名 Saki Hayashida, Souichi Yanamoto, Shigeyuki Fujita, Takumi Hasegawa, Takahide Komori, Yuka Kojima, Hironori Miyamoto, Yasuyuki Shibuya, Nobuhiro Ueda, Tadaaki Kirita, Hirokazu Nakahara, Mitsuyo Shinohara, Eiji Kondo, Hiroshi Kurita, Masahiro Umeda	4. 巻 38
2. 論文標題 Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 126, 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01035-7	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 林田 咲	4. 巻 26
2. 論文標題 薬剤関連顎骨壊死の適切な治療法と予防方法～多施設共同研究の結果より～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔感染症学会誌	6. 最初と最後の頁 23, 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saki Hayashida	4. 巻 32
2. 論文標題 Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 2022-2029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3191.	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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 林田 咲、川北晃子、柳本惣市、梅田正博
2. 発表標題 下顎骨の薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）に対する手術方法の検討
3. 学会等名 第52回日本口腔科学会九州地方部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死の適切な治療法と予防法～多施設共同研究の結果より～
3. 学会等名 第27回日本口腔感染症学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saki Hayashida
2. 発表標題 Evaluation of the treatment strategies for Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis
3. 学会等名 13th ACOMS
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 MRONJの治療法に関する多施設共同研究～休薬は治療成績と腐骨分離に寄与するか？～
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の治療成績に影響する因子に関する多施設共同後ろ向き観察研究
3. 学会等名 第71回日本口腔科学会学術集会ワーキングショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の治療法に関する多施設共同研究～傾向スコアマッチング法による解析～
3. 学会等名 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会ノミネート口演
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林田 咲
2. 発表標題 MRONJ治療時の休薬の意義はあるか？
3. 学会等名 第27回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------