

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17291

研究課題名（和文）薬剤関連顎骨壊死予防法確立のための臨床的・分子生物学的研究

研究課題名（英文）Clinical and molecular biological research to establish prophylaxis of medication-related osteonecrosis of the jaw

研究代表者

船原 まどか（Funahara, Madoka）

九州歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：60796811

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（MRONJ）は抜歯後に発症することが少なくないことから、これまででは抜歯は避けられてきた。しかし感染源になる歯の温存が逆に局所感染の原因となることもある。今回、MRONJの発症予防法の確立を目的とした研究において以下の結果が得られた。1)多施設共同後ろ向き研究で、高用量骨修飾薬（BMA）投与患者361例のMRONJ発症リスク因子を調べたところ、高用量BMA投与患者では感染源になり得る歯を有する場合は積極的に抜歯を行うことが推奨される。2)BMA投与歴のある患者の摘出顎骨の組織学的検索では、6か月未満の休薬例では破骨細胞の形態は正常に回復していないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高用量BMAが投与されているがん患者は年々増加傾向にあり、それにつれてMRONJ発症例も増加している。MRONJは難治性で患者のQOLを著しく低下させる。これまで抜歯を避ける、抜歯を行う場合はBMAを休薬するなどの対策が一般に取られてきたが、それにもかかわらずMRONJ発症例は増加しており、有効な予防策の確立が望まれている。今回得られた結果はMRONJの発症予防法を確立するための基礎データとして大いに役立つものであり、近い将来MRONJの発症を抑制することにつながるものとして学術的にも社会的にも意義は大きいものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：No preventive method has been established for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Tooth extraction has been avoided so far because it often develops after tooth extraction, but by preserving the tooth that is the source of infection, MRONJ may develop from local infection. This study was conducted to establish a method for preventing the onset of MRONJ, and the following results were obtained. 1) A multicenter retrospective study examined risk factors for developing MRONJ in 361 patients receiving high-dose bone modifiers (BMA). For patients receiving high-dose BMA, it is recommended to actively extract teeth if they have potential sources of infection. 2) A histological search of the excised mandible was performed in patients who had been treated with BMA. It was revealed that the osteoclast morphology did not recover normally when the drug was withdrawn for less than 6 months.

研究分野：社会系歯学

キーワード：顎骨壊死 骨吸収抑制薬 ビスフォスフォネート製剤 リスク因子

## 1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート製剤 (BP) やデノスマブ製剤 (Dmab) などの骨修飾薬 (BMA) 投与患者では薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) の発症が問題となっている。MRONJ 発症予防のために BMA 投与患者では拔牙などの侵襲的歯科治療を避けることが推奨されてきたが、感染源になる歯を温存すると長期的にみると MRONJ が発症することがしばしばみられることから、逆に積極的に拔牙を行うべきであるという考えもある<sup>1)</sup>。さらに拔牙前の BMA 休薬の必要性や拔牙手技 (骨削除や減張切開を行い閉創するかなど) についてもさまざまな意見があるのが現状である。これらのように BMA 投与患者において MRONJ 発症を抑制するためにはどのような口腔管理を行えばよいのか確立していないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究は高用量 BMA が投与されているがん患者においてどのような口腔管理を行えば MRONJ 発症リスクを最小限にすることができるかについて明らかにすることを目的としている。そこでまず、MRONJ 発症について多施設共同後ろ向き研究を行い発症リスク因子を同定するとともに、拔牙が必要な場合、BMA の休薬は有効か、拔牙後の創部をどのようにすればよいのかについても多施設共同後ろ向き研究および前向き介入研究で明らかにすることを計画した。

## 3. 研究の方法

### (1) 高用量 BMA が投与されているがん患者における MRONJ 発症リスク因子の同定

研究協力者の所属する長崎大学および関西医科大学と共同で、高用量骨吸収抑制薬が投与されている患者で口腔管理目的に歯科受診となった患者を後ろ向きに調査し、その後の MRONJ 発症との関連について Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

調査項目は下記の通りである。

- ・患者因子：年齢、性
- ・全身状態：糖尿病、喫煙、ステロイド投与、白血球数の最低値、アルブミン値の最低値
- ・治療因子：BMA の種類、歯科受診までの BMA 投与期間
- ・歯科因子：歯数、臨床症状 (疼痛/腫脹/排膿) の有無、X 線異常所見 (3mm 以上の根尖病巣、1/2 以上の歯槽骨喪失)、4mm 以上の歯周ポケットの有無、BMA 投与前および後の拔牙
- ・MRONJ 発症の有無、発症時期

### (2) BMA の休薬期間を破骨細胞活性抑制の関連性

拔牙などの観血処置を行い歯槽骨を切除した患者において、破骨細胞をカタプシン K で免疫染色し、BMA 投与期間や休薬期間と破骨細胞の形態回復の関連について検討した。BP 投与例ではカタプシン K 陽性で核数が増加し巨大化し骨面より遊離した多核巨細胞を BP により活性が抑制された破骨細胞とし、Dmab 投与例ではカタプシン K 陽性で小型化した巨細胞を Dmab により活性が抑制された破骨細胞とした。また、骨組織の一部から骨代謝に関連する遺伝子を Real-time RT-PCR 法により定量観察した。

### (3) 高用量 BMA 投与患者における拔牙手技に関する予備的研究

拔牙窩にミノサイクリンを浸したアテロコラーゲンを挿入し閉創する前向き介入研究を行った。以前にわれわれの研究グループで報告した高用量 BMA 投与例における拔牙後 MRONJ 発症<sup>2)</sup> を historical control として、本法が MRONJ の発症予防に有効か予備的に検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 高用量 BMA が投与されているがん患者における MRONJ 発症リスク因子の同定

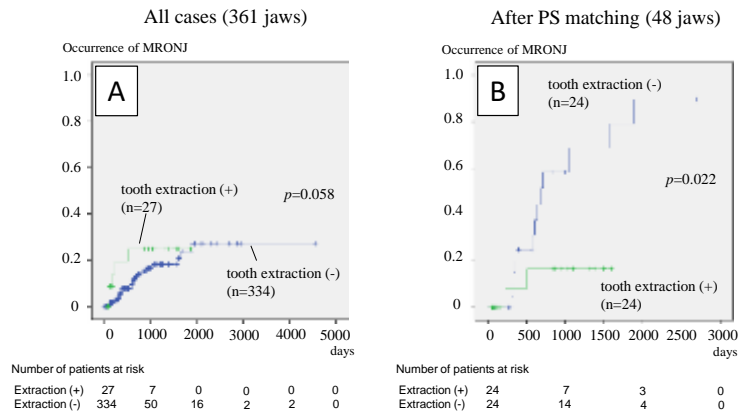
高用量 BMA (ゾレドロン酸、デノスマブ) が投与されているが MRONJ を発症していない 361 例について後ろ向き観察研究を行った。MRONJ 発症リスク因子を Cox 回帰分析により単変量および多変量解析を行った結果、BMA の投与期間が長期間、少数歯残存、局所感染症状あり、感染源になりうる歯の存在が多変量解析にて MRONJ の発症リスク因子となっていたが、BMA 投与後の拔牙はリスク因子ではなかった。

次に BMA 投与後の拔牙の有無による MRONJ 発症率をみると、全 361 例では有意差はないものの拔牙を行ったほうが MRONJ の発症率が高くなる傾向がみられた (図 1A)。しかし拔牙例と非拔牙例の間には口腔状況について大きなバイアスがあると予想されるため、両群の背景因子を propensity score matching 法により調整した上で検討したところ、非拔牙例のほうが有意にその後の MRONJ 発症率は高くなっていた (図 1B)。これらのことから、これまでポジションペーパーやガイドラインにおける推奨とは異なり、感染源になりうる歯は BMA 投与後であっても早期に拔牙をしたほうが MRONJ 発症は抑制できることが明らかとなった。

表 1 MRONJ 発症リスク因子

Variable		univariate analysis			multivariate analysis		
		p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI
Age (years)		0.071	1.029	0.998-1.062	0.250	1.021	0.985-1.058
Sex	female vs. male	0.807	1.095	0.530-2.263			
Primary site	upper vs. lower jaw	0.246	1.588	0.750-3.032			
Smoking	(-) vs. (+)	0.241	0.492	0.150-1.612			
Diabetes	(-) vs. (+)	0.802	0.926	0.507-1.690			
Corticosteroid	(-) vs. (+)	0.655	0.762	0.232-2.508			
Leukocytes (/μL)		0.809	1.000	1.000-1.000			
Albumin (g/dL)		0.381	0.811	0.508-1.295			
Sort of BMA	bisphosphonate vs. denosumab	0.316	1.354	0.749-2.447			
Duration of administration (days)		0.130	1.000	1.000-1.001	0.006	1.001	1.000-1.001
Number of teeth		0.110	0.930	0.851-1.017	0.033	0.897	0.812-0.992
Symptom of local infection	(-) vs. (+)	<0.001	9.138	4.531-18.430	<0.001	8.309	3.820-18.073
Teeth that can be a source of infection	(-) vs. (+)	0.006	2.936	1.362-6.328	0.049	2.382	1.003-5.655
Tooth extraction during BMA therapy	(-) vs. (+)	0.267	1.723	0.659-4.501	0.973	0.983	0.359-2.691

図 1 BMA 投与患者の抜歯と MRONJ 発症



2) BMA の休薬期間を破骨細胞活性抑制の関連性

図 2 BMA 投与患者の抜歯と MRONJ 発症

A : BP (HE)、B : BP (カテプシン K)、C : Dmab (HE)、D : Dmab (カテプシン K) 異常な形態の破骨細胞を示す。

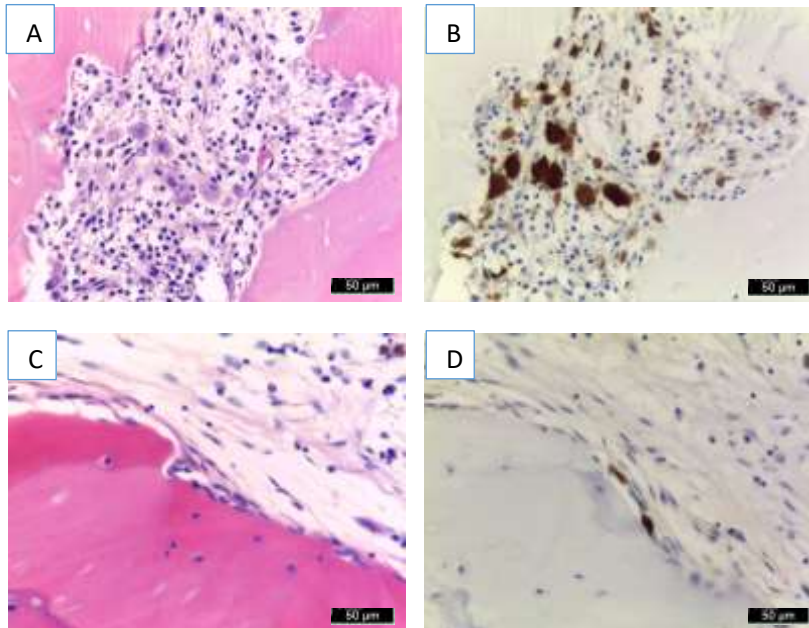
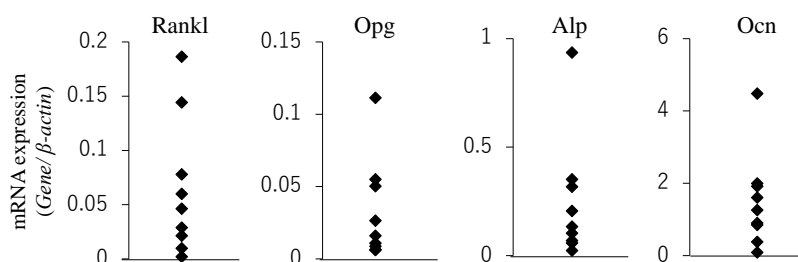


表 2 BMA の休薬と破骨細胞の回復

BMA の種類と休薬期間		異常な形態の破骨細胞
種類	BP	9/11
	Dmab	6/7
休薬期間	180 日未満	12/13
	180 日以上	1/3

図 3 骨組織中の骨代謝関連マーカーの定量

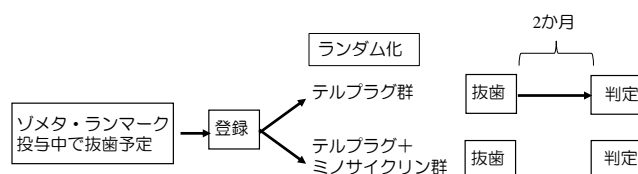


(3) 高用量 BMA 投与患者における抜歯手技に関する予備的研究

以上の結果より、BMA 投与患者でも感染源になりうる菌は積極的に抜歯をすることが望ましいこと、および6か月程度の休薬では破骨細胞の機能は十分に回復していないことが明らかになった。しかし高用量 BMA 投与患者で抜歯を行うと約4の症例で MRONJ が発症することはわれわれの研究グループの多施設共同研究で明らかとなっている。そのため MRONJ を発症させないような抜歯手技の開発が必要であると思われる。

抜歯後 MRONJ の発症は、BMA による血行不良のために治癒不全が生じることや局所感染が起こることが原因と考えられる。そのため治癒促進効果のあるアテロコラーゲン（テルプラグ）に抗菌薬を浸して抜歯窩に挿入することで抜歯後 MRONJ の発症率を低下させることができるか特定臨床研究として予備的研究を行っている。以前に報告した高用量 BMA 投与患者の抜歯 163 歯のデータを historical control としてテルプラグ群、テルプラグ+ミノサイクリン群の2群にランダム化し、予備的研究を実施中である（図 4）。現在目標症例数 30 例のうち 21 例が登録されている。症例登録後統計解析を行う予定である。

図 4 アテロコラーゲン+ミノサイクリン局所投与による抜歯後 MRONJ 発症予防



<引用文献>

1. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? PLoS One 2018;13:e0201343.
2. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, Ueda N, Iwata E, Nakahara H, Kobayashi M, Soutome S, Yamada SI, Tojyo I, Kojima Y, Umeda M, Fujita S, Kurita H, Shibuya Y, Kirita T, Komori T; Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM). Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. Osteoporos Int 2019;30:231-239

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	梅田 正博  (UMEDA MASAHIRO)  (60301280)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授   (17301)	
研究協力者	五月女 さき子  (SOUTOME SAKIKO)  (20325799)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授   (17301)	
研究協力者	林田 咲  (HAYASHIDA SAKI)  (40644050)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教   (17301)	
研究協力者	兒島 由佳  (KOJIMA YUKA)  (70720655)	関西医科大学・医学部・准教授   (34417)	

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