

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10431

研究課題名（和文）薬剤関連顎骨壊死の発症原因解明と発症予防法確立に向けた多施設共同前向き研究

研究課題名（英文）A multicenter prospective study for elucidating the risk factors and establishing prevention methods of medical-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ).

研究代表者

兒島 由佳 (KOJIMA, Yuka)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：70720655

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）の発症リスク因子として抜歯などの骨への外科侵襲が挙げられてきた。しかし抜歯そのものではなく抜歯を行う歯に存在する局所感染がMRONJの原因であるとする考えもある。本研究はMRONJ発症リスクとして骨への外科侵襲と局所感染のいずれが重要であるか明らかにすることを目的として実施された。日本口腔ケア学会の共同研究として、高用量骨吸収抑制薬投与患者では感染源を有する歯を温存するとその後のMRONJ発症率は抜歯例と比べて有意に高くなることが明らかとなった。さらに良好な口腔衛生状態を維持することにより発症リスクを抑制できるか現在症例登録を終了し経過観察中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）の発症予防法は確立していない。これまで侵襲的歯科治療が主要な発症リスク因子と考えられてきた。しかし感染源になる歯を温存すると同部位よりMRONJが発症することも経験される。本研究では高用量骨吸収抑制薬（ARA）が投与されている患者において、感染源になる歯を温存する場合、抜歯した場合と比べてMRONJ発症率は有意に高くなることを明らかにした。さらにMRONJが発症した際にはARAの休薬は行わずに直ちに手術を行ったほうがよいこと、ARAの数か月程度の休薬は破骨細胞抑制を回復させないことも示した。現在口腔衛生管理により発症率が低下するかどうか、前向き研究を実施中である。

研究成果の概要（英文）：Surgical intervention to the bone, such as tooth extraction, has been suggested as a risk factor for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). However, some investigators reported that MRONJ is caused by a local infection in the extracted tooth rather than the extracted tooth itself. The purpose of this study was to clarify whether surgical invasion of the bone or local infection is more important for the risk of developing MRONJ. A multicenter clinical study by the Japanese Society of Oral Care revealed that the subsequent incidence of MRONJ in patients treated with high-dose antiresorptive drugs was significantly higher if the tooth with the source of infection was preserved compared to tooth extraction. Patient registration has been completed and follow-up is currently underway to determine whether the risk of onset can be reduced by maintaining good oral hygiene.

研究分野：外科系歯学

キーワード：薬剤関連顎骨壊死 発症予防 抜歯 口腔衛生管理

1. 研究開始当初の背景

ビスホスホネートやデノスマブなどの骨吸収抑制薬 (**ARA**) は破骨細胞活性を抑制することにより極大な骨吸収抑制作用を示し、骨粗鬆症患者の骨折予防、がんの骨転移や多発性骨髄腫患者の骨関連事象の治療薬として広く用いられている。しかし重大な有害事象の一つとして薬剤関連顎骨壊死 (**MRONJ**) の発症が問題となっている。**MRONJ** の発症頻度は近年増加しており難治性であるが、高用量の **ARA** が投与されているがん患者では特に発症率が高い。

MRONJ の局所的発症要因として、米国口腔顎顔面外科学会のポジションペーパー-2014、日本口腔外科学会等関連学会のポジションペーパー-2016 など、各国のポジションペーパーやガイドラインでは抜歯などの骨への侵襲が挙げられており、そのため **ARA** 投与患者では抜歯は避けられてきた。しかしそれにもかかわらず **MRONJ** 患者は本邦でも急激に増加傾向にある。**MRONJ** は難治性であり、多くは顎骨切除などの外科処置を行わなければ治癒が得られない。しかし、高齢の骨粗鬆症患者や、遠隔転移を有し全身状態の不良ながん患者にとって、顎切除は身体への負担も大きいことから、手術を回避し保存的治療で対症療法のみを行っている患者も少なくないのが現状である。これらのことから **MRONJ** の発症予防法の解明は急務であると考えられる。また、これまでのポジションペーパーでは不良な口腔環境も **MRONJ** 発症リスクであると記載されてきたが、良好な口腔衛生状態を確立することにより **MRONJ** の発症リスクが低下するとするエビデンスは存在しない。

多くのポジションペーパーやガイドラインで **ARA** 投与患者への侵襲的歯科治療を避けることが推奨されている反面、抜歯よりも抜歯が必要とされる歯に存在する局所感染が **MRONJ** のリスクになるという報告もなされていた。しかしこれらの報告は少数例の **case series** あるいは **case control study** をもとにしたものでありエビデンスレベルは高くなく、大規模な臨床研究が必要である。さらに **MRONJ** が発症した場合でも早期に適切な治療を行うことにより最小の侵襲で治癒に導くことが可能になると考えられるが、これまでのポジションペーパーでは **MRONJ** に対する第一選択治療は保存的治療であり、難治例にのみ外科的治療を考慮することが推奨されてきた。発症予防である第一次予防法と並んで、早期発見・早期治療である第二次予防法を確立することが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、感染源になる歯が存在する場合、歯を温存して治療を行う場合と抜歯する場合のいずれがその後の **MRONJ** 発症リスクを低下させることができるのかを明らかにすること、**MRONJ** の発症と口腔衛生状態との関連について明らかにすること、および **MRONJ** が発症した場合どのような早期治療を行えば治癒が得られるかについて明らかにすることである。本研究は(一社)日本口腔ケア学会共同研究委員会との協力により、多施設共同臨床研究として実施する。

3. 研究の方法

参加施設は日本口腔ケア学会共同研究委員会により募集する。高用量 **ARA** 投与患者の初診時に、残存歯数、3mm 以上の根尖病巣、1/2 以上の歯槽骨吸収、4mm 以上の歯周ポケットの有無、**OHI** などについて調査を行った。抜歯・温存の決定についてはランダム化せず各主治医の裁量に委ねた。経過観察については 3 か月ごとに最低 2 年程度が望ましいが、遠隔転移を有するがん患者であることから特に設定せず、エンドポイントは **MRONJ** 発症までの時間とし、累積発症率で算定した。目標症例数は 300 例と設定した。また、研究代表者および分担者の施設において高用量 **ARA** 投与患者の抜歯を行った際に根尖部周囲骨組織からサンプルを採取し、**real-time PCR** 法により骨内の細菌の定量解析を行うとともに、**real-time RT-PCR** 法により骨代謝関連遺伝子の定量解析も行った。

また同時に後ろ向き研究として、研究代表者および分担者の施設の過去の高用量 **ARA** 投与患者について調査し、抜歯・非抜歯については各因子を投入して傾向スコアマッチング解析を行いバイアスを最小限にした上で、抜歯の影響について検討を行った。さらに高用量 **ARA** が投与され **MRONJ** が発症した症例についてその治療法と経過についても後ろ向きに調査を行った。

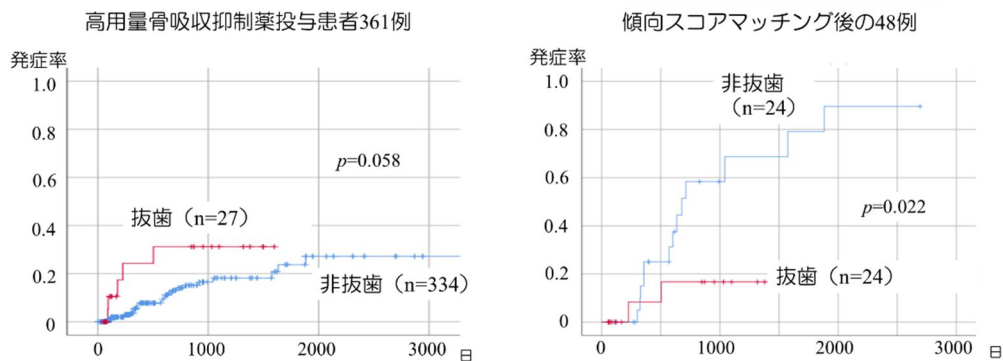
4. 研究成果

前向き研究については、**COVID-19** 感染の影響もあり症例登録が遅れ、1 年間の延長を行った。2021 年度に登録を終了し、現在経過観察期間中である。

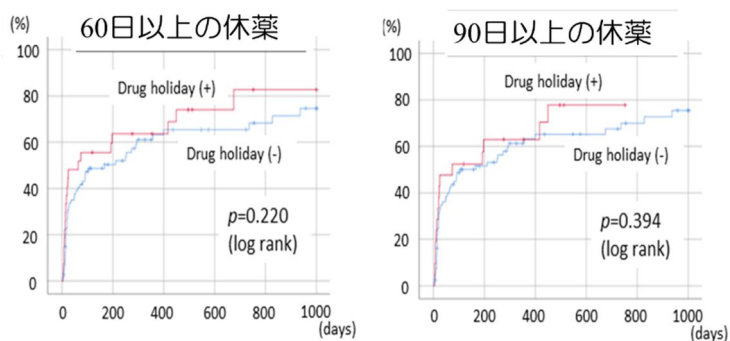
抜歯と **MRONJ** 発症との関連については、361 例で検討した結果、抜歯例と非抜歯例全例での検討では抜歯例のほうが **MRONJ** 発症率が高かった。しかし抜歯例ではすべて制御困難な局所感染が存在するのに対し、非抜歯例の多くは感染源がなく、両者のバイアスが大きい。そのため調査した全項目を投入して傾向スコアマッチング解析を行ったところ、非抜歯例のほうがその後の **MRONJ** 発症率は有意に高くなることが示された。

骨内からの **real-time PCR** では調査した 6 例すべてで **total bacteria**、**total streptococcus** な

どの DNA が検出された。また **real-time RT-PCR** 法による骨代謝関連遺伝子解析では、ビスホスホネートよりもデノスマブのほうが破骨細胞活性は低下していたが、現在 **MRONJ** 発症については経過観察期間中であり、発症との関連については引き続き検討中である。



休薬の有無と治癒率 (悪性腫瘍94例)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda MN, Saito T	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-96480-8.	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 Kojima Y, Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Sakamoto Y, Sawada S, Umeda M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Factors exacerbating clinical symptoms and CT findings in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw receiving conservative therapy: A multicenter retrospective study of 53 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 7854
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19137854.	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 -

〔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
研究分担者	岩井 大 (Iwai Hiroshi) (10232638)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	
研究分担者	五月女 さき子 (SOUTOME Sakiko) (20325799)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	長谷川 巧実 (HASEGAWA Takumi) (50546497)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	梅田 正博 (UMEDA Masahiro) (60301280)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授 (17301)	
研究分担者	船原 まどか (FUNAHARA Madoka) (60796811)	九州歯科大学・歯学部・講師 (27102)	

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