

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593058

研究課題名(和文) 口腔内感染度からみたビスフォスフォネート系製剤関連顎骨壊死の予防システムの構築

研究課題名(英文) Construction of the prevention system of a Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw judging from an intraoral infection degree

研究代表者

畑中 加珠 (HATANAKA, KAZU)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50362992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：がんの骨転移などの治療に使用されるビスフォスフォネート(BP)製剤の投与を受けている患者において、顎骨壊死(ONJ)が発生するという事象が報告されている。岡山大学病院では、腫瘍センターに歯科衛生士を配置し、口腔内のトラブルの実態を調査した。その結果、年々腫瘍センター利用患者および歯科衛生士の面談件数は増えており、3年間で新たに6件のONJを見つけることができた。当院歯周科および口腔外科にてフォローしている。また、他の化学療法患者に口内炎の訴えがある患者が多く見られた。

研究成果の概要(英文)：The phenomenon of osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported in the cancer patient who has received medication of the bisphosphonate (BP) to bone metastases. In Okayama University Hospital, the oral hygienist has been stationed in the Center for Clinical Oncology, and investigated the intraoral trouble. As a result, the Center use patients and the number of interviews by oral hygienist are increasing year by year, and were able to find six ONJ newly in three years. Those patients are followed up in the Department of Periodontics and Oral Surgery. Moreover, many of other chemotherapy patients had the symptom of stomatitis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：感染 顎骨壊死

1. 研究開始当初の背景

近年、がん患者に対する化学療法において、外来通院で対応するケースが増えている。岡山大学病院は、平成18年8月24日に岡山県の都道府県がん診療連携拠点病院に指定され、同年10月に医科外来診療棟の外来化学療法室に腫瘍センターが開設された。

一方で、がんの骨転移などの治療に使用されるBP製剤の投与を受けている患者において、侵襲的歯科治療を受けた後にONJが発生するという事例が2003年に海外で初めて報告された(Marx RE. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003)。本邦においても、ONJ発生の報告が相次いでおり(Yoneyama T, et al. *J Bone Miner Metab.* 2010)、早急な対応が迫られている。侵襲的歯科治療を行った場合のONJ発症率は、乳癌の溶骨性骨転移などに使用される注射薬により100人に7~9人と推測されている(日本口腔外科学会説明文書より引用)。その発生のリスクファクターとして、口腔衛生状態の不良や歯周病や歯周膿瘍などの炎症疾患の既往が言われており、口腔細菌の感染が大きな引き金になっていることが考えられる。

口腔内の細菌の感染度は、縁下プラーク、血液、唾液および洗口吐出液を試料にして調べられてきた。研究者らの研究室では、PCRなどの分子生物学的手法を応用した細菌検査に加えて、歯周病細菌に対する血清IgG抗体価の測定法を確立し(Murayama Y, et al. *Adv Dent Res.* 1988)、その「感染度」を把握する検査システムを稼働させてきた。BP製剤使用患者において、歯周病細菌を含めた口腔常在菌の細菌感染度のスクリーニングおよび客観的評価を行うことは、ONJを予防する上で重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的を以下に示す。

- (1) 岡山大学病院腫瘍センターを受診した患者を対象に面談を行い、歯科領域に関する実態調査を行う。
- (2) BP製剤使用患者の口腔内状況を把握した上で、口腔細菌に対する血清IgG抗体価検査が口腔内感染度の指標として有用であるかどうかを調べる。

そして、将来的には、

- (1) 医科的な事由で行われる血液検査の一項目に歯科の指標が組み込まれるような検査法を確立する。
- (2) BP製剤使用前に、歯科受診および感染度の把握を行うという医科歯科連携のシス

テムを確立する。

3. 研究の方法

- (1) 岡山大学病院腫瘍センターを受診した患者を対象に、BP製剤投与の有無、歯科受診状況、口腔内のトラブル(ONJ、口腔粘膜病変など)について、面談により実態を調査する。
- (2) 当院歯周科も受診した患者に対し、歯周疾患の程度(一般的な歯周組織検査)、ONJ、口腔粘膜病変の発症、口腔細菌叢、歯周病細菌に対する血清IgG抗体価の検査を行う。
- (3) 平成24年度は、当院腫瘍センターで歯科面談を受けた患者を対象に、10項目の自己質問を行い、着目すべき課題をみつける。
- (4) 平成25年度は、当院腫瘍センターで歯科面談を受けた患者を対象に、口内炎の訴えがあった患者を抽出し、癌の種類や使用薬剤について解析する。

4. 研究成果

- (1) 岡山大学病院腫瘍センターにおける歯科面談件数および人数

岡山大学病院腫瘍センターを利用する外来がん化学療法患者の件数は、23年度6504件、24年度7008件、25年度8364件と年々増加していた。また、歯科面談件数は、23年度1194件(897人)、24年度1014件(818人)、25年度1519件(1163人)であった(図1)。なお、24年度は、面談が行えなかった時期が約2ヵ月間あったため、実日数で比べると、年々増加していた。

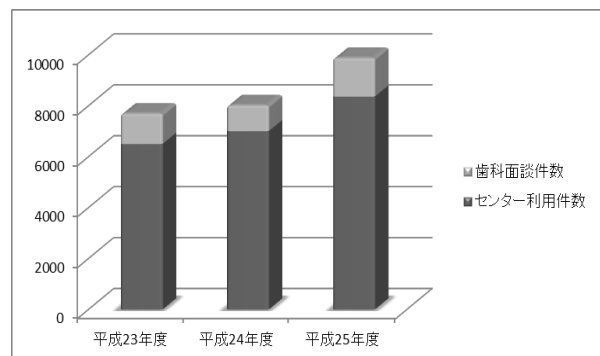


図1. 腫瘍センター利用件数および歯科面談件数

- (2) 岡山大学病院腫瘍センターにおけるBP製剤使用件数および人数とONJ発生状況

岡山大学病院腫瘍センターを利用する外来がん化学療法患者のうちBP製剤使用患者は、23年度672件(505人)であった。平成24年春に強力な骨吸収抑制剤である完全ヒト

型 RANKL 抗体デノスマブが承認され、当院でも 24 年度夏から使用が開始された。デノスマブ使用患者でも顎骨壊死が発症されることが報告されている。そこで、デノスマブも合わせて件数を調べたところ、BP 製剤またはデノスマブ使用患者は、24 年度は 505 件(392 人)、25 年度は 552 件(382 人)であった。

ONJ 発症は、平成 22 年度に 4 人、平成 23 年度に新たに 2 人、平成 24 年度に新たに 2 人、平成 25 年度に新たに 2 人認められた。現在、当院歯周科および口腔外科にて 8 人の ONJ 患者をフォローしている。ONJ 発症の原因は、重度歯周炎により歯牙の自然脱落后に骨露出を生じたケースと、適合不良の義歯が原因でできた口腔内粘膜の傷から波及したケースが多く、必ずしも侵襲的歯科治療後に生じたものではなかった。

(3) BP 製剤使用患者の口腔内検査

岡山大学病院歯周科を受診している BP 製剤使用患者を対象に口腔内診査を行い、ブラークコントロール状態、歯周ポケット、歯肉の炎症、動揺などの基本的な歯周組織検査およびデンタル X 線検査、ONJ、口腔粘膜病変の発症の有無を調べた。また、細菌検査、

歯周病細菌に対する感染度検査を行った。ONJ 発症者に共通してみられる検査値の特徴は見つけられなかった。

なお、ONJ は発症率が低く N 数が足りなかったため、感染度検査を含め各種口腔内検査と ONJ の関連に関する統計学的解析は行えなかった。同時に、BP 製剤使用中の患者は、積極的歯科治療が十分に行えないという理由から、治療後の位置づけが難しく、当初予定していた歯科治療前後での各種検査の比較ができなかった。

(4) 歯科面談患者に対する自己質問調査

本臨床研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会で審議され、承認を得てから開始した(承認番号 1702 号)。

表 1. 自己質問の項目

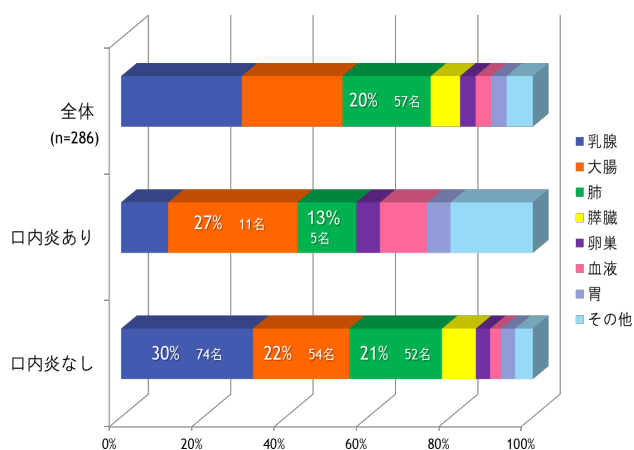
設問	内容
1	かかりつけ歯科がある
2	歯科受診の際、1 人で通える
3	以前、定期的に歯科受診をしていた
4	現在、歯科受診中、または定期的に歯科を受診中である
5	抜けている歯がある(または、抜いた歯がある)
6	現在、摂食嚥下会話に支障がある
7	口腔内の粘膜に痛みがある
8	現在、歯の痛みがある
9	現在、義歯を使用している
10	義歯に何らかの支障がある

平成 25 年 1 月に腫瘍センターで歯科面談を行った患者 102 名に対し、表 1 に示す 10 項目の自己質問を行った。その結果、「摂食・嚥下・会話に支障がある」患者が 40%、「粘膜の痛みがある」患者が 25%、「歯の痛みがある」患者が 25% 存在することが判明した。さらに、インプラントのトラブルを有する患者も存在した。そこで、歯周炎をターゲットに実施してきた細菌の感染度検査であるが、口腔インプラント治療においても取り入れる研究を計画し、臨床研究審査委員会の承認を得て、現在実施している。

(5) 歯科面談において口内炎を訴える患者に対する調査

平成 25 年 4 月から 6 月の 3 ヶ月間に腫瘍センターで歯科面談を行った患者 286 名のうち、口内炎の訴えがあった患者を抽出した。その結果、39 名(13.6%)に訴えがあり、性差は認められなかった(男性 15.2%、女性 12.8%)。癌の種類で比較すると、血液癌(40.0%)、大腸癌(16.9%)患者は高い割合で口内炎を自覚していた(図 2)。また、BP 製剤使用患者ではわずか 3.3%しか自覚しておらず、その他の化学療法を行っている患者 21.2%に対し、有意に少なかった。したがって、他の抗癌剤に、口内炎(粘膜障害)を誘発しやすいものがあることが示唆され、BP 製剤使用患者に限らず注意が必要であると考えられた。さらに、患者の訴える口内炎には、歯肉の膿瘍や瘻孔、義歯や歯牙による傷、またはカンジダ症なども含まれており、専門的な歯科診断の必要性が浮き彫りになった。

図 2. 癌の種類による口内炎自覚の有無



以上のことを、学会や会議で発表し、多職種医療関係者の啓蒙に努めた。連携をはかっている医師が、化学療法症例における口腔

管理の実態を学会で発表する予定である（那須純一郎ら,第100回日本消化器病学会総会）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2件)

高柴正悟、寺下正道、松尾敬志、寺中敏夫、田中隆博、畑中加珠、難波尚子、露出根面と義歯表面をターゲットとした抗菌対策：抗菌物質のドラッグデリバリーシステムとバイオフィルム付着防止材の開発、日本歯科医学会誌、査読有、32巻、2013、54-58

〔学会発表〕(計 5件)

高坂由紀奈、杉浦裕子、小倉早紀、三浦留美、山城圭介、宮脇卓也、田端雅弘、外来化学療法中の患者における口内炎発症の実態と今後の課題について、岡山歯学会総会・学術集会、2013年10月27日、岡山市

工藤値英子、畑中加珠、前田博史、高柴正悟、歯周病原細菌感染度を指標に用いた口腔インプラント施術前後10年間の追跡調査研究の提案、日本歯周病学会 第55回秋季学術大会、2012年9月23日、筑波市

杉浦裕子、三浦留美、曾我賢彦、畑中加珠、犬飼雅子、西本仁美、高柴正悟、佐々木朗、田端雅弘、某大学病院腫瘍センターにおけるゾレドロネート（BP）投与患者の口腔に関する調査、日本歯科衛生学会 第6回学術大会、2011年9月24日、新潟市

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

畑中 加珠 (HATANAKA KAZU)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
研究者番号：50362992

(2)研究分担者

高柴 正悟 (TAKASHIBA SHOGO)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号：50226768

山本 直史 (YAMAMOTO TADASHI)
岡山大学・大学病院・講師
研究者番号：50432662

山城 圭介 (YAMASHIRO KEISUKE)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
研究者番号：30581087

(3)連携研究者

()

研究者番号：