

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20570

研究課題名(和文)薬剤誘発性顎骨壊死に関する遺伝学的要因の解明に関する研究

研究課題名(英文)A study on elucidation of genetic factors for Anti-resorptive agent-related Osteonecrosis of the Jaw

研究代表者

浅井 啓太(Asai, Keita)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10646376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：根尖性歯周炎ラットモデルを用いて根尖性歯周炎とBROMJ発症との関係を検討した。ビスフォスフォネート(BP)投与群にはZoledronateを8週間投与し、対照群に生理食塩水を投与した。その後3,6週間目に標本を採取し99mTC-MDPによるSPECT、 $\mu$ CT及び組織学的評価を行った。組織学的評価において、BP投与群では根尖周囲骨にempty lacunaeや炎症性細胞の浸潤を認めた。SPECTでは6週目において有意に高い集積を認めた。壊死骨の発症、炎症性細胞の存在、99mTC-MDPといった骨髄炎様の状態であったことからBP投与中の根尖性歯周炎がBROMJ発症の原因となる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床的には、anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)の発症に根尖性歯周炎や歯周病などの口腔における吸収性骨疾患が関連している可能性が示唆されている。しかし、それらの吸収性骨疾患とARONJとの関連は明らかになっていない。ARONJに関する正確、かつ最新の科学的情報を提供し、その予防策や対応策について新たな知見を得ることは臨床応用に繋がる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between apical periodontitis and Bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw (BROMJ) onset using a rat model of apical periodontitis. Zoledronate was administered for 8 weeks to the bisphosphonate (BP) administration group, and physiological saline was administered to the control group. Specimens were collected 3 and 6 weeks afterward, and SPECT with 99mTC-MDP,  $\mu$ CT, and histological evaluation were performed. Histological evaluation revealed infiltration of empty lacunae and inflammatory cells in the periapical bone in the BP-administered group. SPECT showed significantly higher accumulation at 6th week. Since the onset of necrotic bone, the presence of inflammatory cells, and an osteomyelitis-like condition such as 99mTC-MDP, it was considered that apical periodontitis during BP administration may cause BROMJ.

研究分野：口腔外科学

キーワード：顎骨壊死 骨髄炎 口腔外科

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死(ARONJ)は、ビスフォスフォネート(BP)とデノスマブ(Dmab)が抗骨吸収効果を示す抗吸収剤(ARA)に関して発生する有害事象である。臨床的には、ARONJの発症に根尖性歯周炎や歯周病などの口腔における吸収性骨疾患が関連している可能性が示唆されている。しかし、それらの吸収性骨疾患と骨吸収抑制薬関連顎骨壊死との関連は明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

- (1) 吸収性骨疾患と骨吸収抑制薬関連顎骨壊死との関連を明らかにする。
- (2) ARONJ患者の特性を調査し、ARONJの手術と高圧酸素療法(HBO)の治療結果を評価する。

### 3. 研究の方法

(1) 根尖性歯周炎ラットモデルを用いて根尖性歯周炎とBROMJ発症との関係を検討するとともに、2003年から2018年までの間に、単一の組織的レトロスペクティブ研究を設計し、316人のARONJ患者を登録した。単変量および多変量解析により、人口統計、臨床データ、手術、およびHBOのさまざまな変数の治療成績を調べた。

### 4. 研究成果

(1) 現在、当科を受診したMRONJの患者は申請時よりも増加しており 352 症例 男性 72 例 女性 280 例 平均年齢 : 70.3 歳となっている。あらたに受診した患者についても、発症部位、投与製剤、投与期間、MRONJの重症度、原疾患、既往歴などの詳細な情報を新たに収集している。現在は、臨床データの収集については既に倫理委員会の承認を得ているが、遺伝子研究に関連した計画を京都大学大学院 医学研究科および京都大学附属病院の倫理委員会の承認を申請中であり、承認が得られていない。そのため、臨床研究を中心に計画を進めている。本年度では、ビスフォスフォネート関連顎骨骨髄炎に対する外科治療の有効性と高圧酸素療法併用の効果を検討した。当科においてBROMJと診断された男性 57 名、女性 237 名、平均年齢 69.7 歳を対象とした。外科的治療の分類については、手術なし、局所的な搔把、腐骨除去とした。症状改善の有無についてBROMJのstage分類を用いてstageが不変もしくは増悪した症例を非改善群、stageが改善した症例を改善群とした。症状改善の有無と外科的治療との関連について統計学的に検討した。次に外科的治療による症状改善の有無を目的変数とし、HBO併用の有無、投与経路、ステロイドなどの要因との関係について検討した。297 例中 80%で症状の改善を認めた。改善した症例のうち 82%で外科的処置が施行されていた。外科的治療を行った 200 名のうち 95%で改善を認めた。腐骨除去施行の有無とHBOの併用が外科的治療による改善の有無と有意な関連を認めた。今回の調査によりBROMJ患者に対し外科的治療が有効である可能性が示唆された。また、外科的治療を行う場合は、高圧酸素療法併用が有効であると考えられた。

(2) 臨床的には、骨吸収抑制薬関連顎骨骨髄炎(BROMJ)の発症に根尖性歯周炎や歯周病などの口腔における吸収性骨疾患が関連している可能性が示唆されている。しかし、それらの吸収性骨疾患と骨吸収抑制薬関連顎骨壊死との関連は明らかになっていない。そこで、根尖性歯周炎ラットモデルを用いて根尖性歯周炎とBROMJ発症との関係を検討した。【方法】7週齢のラットを

作製し、関連について検討した。ビスフォスフォネート（BP）投与群には Zoledronate を 8 週間投与し、対照群に生理食塩水を投与した。歯髓腔内に Porphyromonas gingivalis を投与することによって実験的ラット根尖性歯周炎を惹起させた。その後 3, 6 週間目に標本を採取し、<sup>99m</sup>Tc-MDP による SPECT、 $\mu$ CT 及び組織学的評価を行った。抜髄により対照群では根周囲に透過像が確認された。しかし、BP 投与では透過像の範囲が 3, 6 週目とも有意に小さかった。組織学的評価において、BP 投与群では明らかな骨吸収を認めず、根尖周囲骨に empty lacunae や炎症性細胞の浸潤を認めた。酒石酸抵抗性アルカリフォスファターゼ染色陽性細胞は、3 週目で対照群と比較し有意に少なかった。SPECT では 6 週目において有意に高い集積を認めた。壊死骨の発症、炎症性細胞の存在、<sup>99m</sup>Tc-MDP といった骨髄炎様の状態であったことから、BP 投与中の根尖性歯周炎が BROMJ 発症の原因となる可能性が考えられた。

### （ 3 ）（ 2019 年度の研究報告 ）

遺伝情報を用いた研究に関する倫理審査を行うと同時に ARONJ 患者の臨床研究を開始した。患者の背景情報（性別、年齢、BP 使用薬剤、期間、既往歴、その他のリスクファクター、治療方法など）の調査を行った。2003 年から 2018 年までの間に、単一の組織的レトロスペクティブ研究を設計し、316 人の ARONJ 患者を登録した。単変量および多変量解析により、人口統計、臨床データ、手術、および HBO のさまざまな変数の治療成績を調べた。当施設での ARONJ 患者の増加傾向の理由は、デノスマブに関連する顎骨壊死（DRONJ）の新しい患者の数が増加し、ARONJ 患者の多くが我々の施設に紹介され、治療目的のための HBO 治療を行った。手術は、多変量解析による治療結果に有意に効果的であったが、HBO は有意な効果は無かった。ただし、HBO は良好な結果に対する有用な補助薬と考えられた。ARONJ の病因と治療法を解明するにはさらなる研究が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林大介、柏木まりな、浅井啓太、別所和久
2. 発表標題 骨吸収抑制薬関連顎骨骨髓炎に対し下顎骨亜全摘を行った1例
3. 学会等名 日本口腔外科学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 浅井 啓太
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死・骨髓炎の外科治療 術前の検査、管理、補助療法
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会
4. 発表年 2016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
--	---------------------------	-----------------------	----