

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19219

研究課題名（和文）血管新生阻害薬使用患者における抜歯の安全性評価と治癒遅延予測バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Safety evaluation of tooth extraction and establishment of predictive biomarkers for delayed healing in patients treated with antiangiogenic drugs

研究代表者

今待 賢治（Imamachi, Kenji）

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：40779873

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：ベバシズマブ（以下、BV）投与中のがん患者における抜歯についての検討を行った。BV継続下とBV休薬下での抜歯では抜歯後有害事象について有意差は認めなかった。リスク因子の検討ではタキサン系抗癌剤の併用で有意にリスクが上昇した。下顎大白歯や、骨削除などを伴う外科的抜歯においても有意にリスクが上昇した。また、症例を蓄積する中で、BV投与中に抜歯によらず自然発生的に顎骨壊死（薬剤関連顎骨壊死：MRONJ）を来した症例を3例認めた。いずれも骨修飾薬の併用はなく、それぞれ発生部位は下顎臼歯部、上顎臼歯部、口蓋隆起であった。3例中2例でタキサン系抗癌剤の併用があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、血管新生阻害薬投与中の患者において、抜歯が必要になった際に休薬期間はどの程度必要なのか、そもそも休薬自体必要なのかなど不明な点が多いのが現状であった。血管新生阻害薬の休薬はがん治療そのものへのデメリットとなりうるため、徒に全ての抜歯症例で休薬するのではなく、症例によって抜歯前の不要な休薬が回避しうるということが判明したのは社会的意義が大きいものと考えられる。本研究の成果は、がん患者に対する安全な歯科医療の提供に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated tooth extraction in cancer patients receiving bevacizumab (BV). There was no significant difference in post-extraction adverse events between tooth extraction with BV continuation and tooth extraction with BV suspension. In the study of risk factors, concomitant use of taxane anticancer drugs significantly increased risk. The risk was also significantly increased in mandibular molars and surgical tooth extraction with bone removal. In addition, while accumulating cases, we found 3 cases of spontaneous osteonecrosis of the jaw (drug-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) without tooth extraction during administration of BV. In none of the cases was concomitant use of bone-modifying drugs, and the site of occurrence was the mandibular molar region, the maxillary molar region, and the palate prominence, respectively. Concomitant use of taxane anticancer drugs was reported in 2 of the 3 cases.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：血管新生阻害薬 抜歯 創傷治癒遅延 薬剤関連顎骨壊死

1. 研究開始当初の背景

がん治療は年々進歩しており、手術、放射線治療、化学療法に加えて分子標的薬などが登場し、治療の選択肢の幅が広がってきている。とりわけ分子標的薬については、本邦では2001年のトラスツズマブ登場を皮切りに、今日まで様々な分子標的薬が登場した。2007年に本邦において登場した血管新生阻害薬であるベバシズマブ(アバスタチン®)は、これまでのような癌に直接作用して攻撃するのではなく、癌への栄養血管を作らせないようにして、いわば癌を兵糧攻めにするタイプの分子標的薬である。その後もラムシルマブ(サイラムザ®)、アフリベルセプト(ザルトラップ®)といった、同様の作用を有する分子標的薬が登場した。血管新生阻害薬は血管新生における重要な因子であるVEGF(vascular endothelial growth factor:血管内皮細胞増殖因子)やVEGF受容体を標的として、癌の増殖と全身転移に不可欠な血液供給を遮断することで抗腫瘍作用を発揮する。これら血管新生阻害薬はそれぞれ標的が異なり、ベバシズマブはVEGFファミリーの1つであるVEGF-Aを標的とし、ラムシルマブはVEGF受容体のサブタイプの1つであるVEGFR-2を標的としている。アフリベルセプトはVEGFファミリーのうち、VEGF-A、VEGF-B、PlGF(placental growth factor:胎盤増殖因子)を標的としている。現在、血管新生阻害薬は大腸癌をはじめとして非小細胞肺癌、胃癌、乳癌、婦人科癌など様々ながん治療で適応となっている。

しかし、副作用として高血圧症、出血、尿蛋白症、血栓症、創傷治癒遅延などが知られ、特に創傷治癒遅延は外科手術の際に問題となっている。特にベバシズマブについては半減期が約21日であることから、開腹手術や開胸手術などの侵襲の大きな手術では術前6週間以上、術後4週間以上の休薬が推奨されている。一方、歯科分野においては、日常の臨床で頻繁に行われている抜歯でさえも、血管新生阻害薬の創傷治癒への影響に対して不明な点が多い。近年では直接経口抗凝固薬(DOAC)について抜歯のガイドラインが制定されており、DOACを継続投与のまま抜歯を行っても、適切な局所止血を行えば重篤な出血性合併症を発症する危険性は少ないとされている。血管新生阻害薬ではこうしたガイドラインの制定が未整備であり、実臨床の場では施設ごと、歯科医師ごとの裁量に委ねられているのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、血管新生阻害薬投与中のがん患者における抜歯について、創傷治癒遅延の頻度やリスクファクターを調査し、休薬せずに抜歯を行うことは可能なのか、また、どのような抜歯の場合に休薬が必要なのかを明らかにすることである。

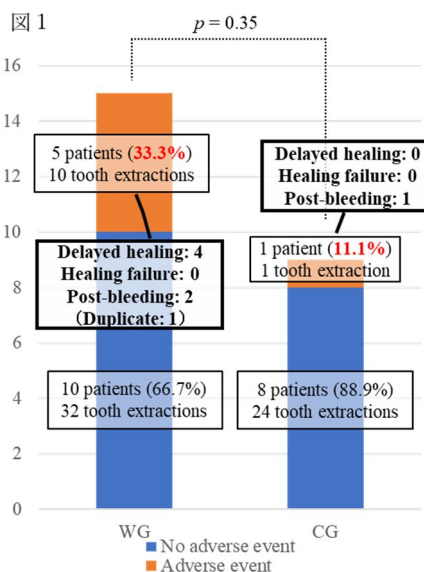
3. 研究の方法

後方視的に診療記録からベバシズマブ使用患者の抜歯に関して、年齢、性別、癌種、抜歯部位、抜歯方法、ベバシズマブの休薬の有無と休薬期間、併用した化学療法、抜歯創部の治癒経過などの調査を行った。ベバシズマブ最終投与から抜歯までの期間が21日(半減期)以上を休薬群(WG:Withdrawal group)とし、21日未満を継続群(CG:Continuation group)と定義した。また、抜歯窩の治癒評価は抜歯後4週目に行い、抜歯窩の上皮化完了した群を有害事象なし群(no AEG:NO adverse event group)とし、抜歯窩の上皮化の遅延や著しい陥凹を認める治癒遅延群や、骨露出を認める治癒不全群、止血処置を行った後出血群をまとめて有害事象あり群(AEG:Adverse event group)として定義した。

4. 研究成果

(1)対象症例は24例で休薬群15例(抜歯本数42本)、継続群9例(抜歯本数25本)であった。休薬群の年齢中央値は55.0歳、性別は男性4例、女性11例、継続群の年齢中央値は61.0歳、性別は男性3例、女性6例であった。

有害事象は24例中6例に認め、休薬群で治癒遅延4例、後出血2例、継続群で後出血1例を認めた。休薬群と継続群の間に有害事象発生頻度について有意差は認めなかった($p=0.35$)。(図1)



有害事象あり群と有害事象なし群での比較ではタキサン系抗がん薬の併用で有意に有害事象が多く生じていた ($p=0.018$)。また、ペバシズマブ最終投与から抜歯までの期間には有意差は認めなかった ($p=0.415$) (表 1)

表 1

		no AEG (n = 18)	AEG (n = 6)	OR (95% CI)	P value
Age	Median (IQR)	60.0 (54.5-71.0)	52.5 (47.8-61.0)		0.310
Sex	Male	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0.67 (0.06-7.85)	0.629
	Female	12 (50.0%)	5 (20.8%)		
Comorbidities*	Yes	6 (25.0%)	3 (12.5%)	2.00 (0.31-13.06)	0.635
	No	12 (50.0%)	3 (12.5%)		
Smoking	Yes	11 (45.8%)	2 (8.3%)	0.54 (0.08-3.59)	0.357
	No	7 (29.2%)	4 (16.7%)		
anticancer drugs	Taxane	4 (16.7%)	5 (20.8%)	17.50 (1.69-151.12)	0.018
	Other*	14 (58.3%)	1 (4.2%)		
Period from final administration of BV to tooth extraction (day)	Median (IQR)	21.0 (16.3-26.0)	23.0 (21.5-24.5)		0.415
Number of doses of BV until tooth extraction (times)	Median (IQR)	4.0 (2.0-10.0)	3.5 (2.3-4.8)		0.923

*Comorbidities: Hyper tension, Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Thyroid disease

OR: odds ratio

*Other: Platinum, Fluorouracil, Folinic acid, Irinotecan, Pemetrexed, Atezolizumab

95% CI: 95% confidence interval

抜歯部位別では、上顎に比べて下顎で有害事象の発生頻度が高く、特に臼歯部で有意に有害事象の発生が多かった。 ($p=0.018$)。また、普通抜歯と比較して、骨削除を伴う抜歯において有害事象の発症頻度が有意に高かった ($p=0.002$) (表 2)

表 2

			No adverse event (n = 56)	Adverse event (n = 11)	OR (95% CI)	p value
Tooth extraction Site	Maxillary	Anterior tooth	9 (16.1%)	0	0.22 (0.01-4.01)	0.018
		Premolar tooth	6 (10.7%)	1 (9.1%)	0.83 (0.09-7.70)	
		Molar tooth	12 (21.4%)	2 (18.2%)	0.82 (0.16-4.29)	
	Mandibular	Anterior tooth	8 (14.3%)	0	0.25 (0.01-4.62)	
		Premolar tooth	10 (17.9%)	0	0.19 (0.01-3.53)	
		Molar tooth	11 (19.6%)	8 (72.7%)	10.91 (2.48-48.00)	
Types of tooth extraction	Surgical tooth extraction	9 (16.1%)	7 (63.6%)	9.14 (2.21-37.83)	0.002	
	Simple tooth extraction	47 (83.9%)	4 (36.4%)			

写真1



骨露出

治癒

(2) 症例を蓄積する中で、ペバシズマブ投与中に抜歯によらず自然発生的に顎骨壊死 (薬剤関連顎骨壊死: MRONJ) を来した症例も認めた。症例は3例で男性1例、女性2例でいずれも骨修飾薬の併用はなかった。発生部位は下顎臼歯部1例 (写真1)、上顎臼歯部1例、口蓋隆起1例であった。予後はいずれも良好で、自然治癒1例、腐骨分離による除去2例であった。3例中2例でタキサン系抗がん薬の併用があった。

本研究から抜歯の際にペバシズマブの積極的な休薬は不要な可能性が示唆される結果となった。しかし、下顎大臼歯の抜歯や骨削除を伴うような侵襲的な抜歯症例では有害事象が多い傾向にあり、侵襲的な抜歯が予想される下顎大臼歯の抜歯症例などは休薬の検討が必要な可能性がある。また、タキサン系抗がん薬の併用症例では抜歯時における有害事象のリスクのほか、抜歯の有無に関わらず顎骨壊死のリスクが懸念され、注意が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 IMAMACHI Kenji, HATA Hironobu, KAMAGUCHI Mayumi, KITAGAWA Yoshimasa	4. 巻 27
2. 論文標題 Antiresorptive Agent-related Osteonecrosis of the Jaw in the Elderly with Dementia and Breast Cancer: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Japanese Society of Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 21～25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6014/jjsom.27.21	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今待賢治、秦浩信、吉川和人、和田真由美、服部倫寛、江戸美奈子、北川善政
2. 発表標題 BMA投与前の抜歯後における義歯治療に関連して発症したMRONJの探索的研究
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Imamachi, Hironobu Hata, Kazuhito Yoshikawa, Kitagawa Yoshimasa
2. 発表標題 Post-Extraction Adverse Events In Patients On Bevacizumab: A Single Center Study
3. 学会等名 MASCC/ISOO Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今待賢治、秦浩信、江戸美奈子、栗林和代、新山宗、林信、上田倫弘、北川善政
2. 発表標題 ペバシズマブによって生じたMRONJの3例
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今待賢治, 國井信彦, 江戸美奈子, 圖司陽子 宮本亜有美, 諸橋悠希, 秦浩信
2. 発表標題 血管新生阻害薬によるMRONJの2例
3. 学会等名 第6回日本がん口腔支持療法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今待賢治, 國井信彦, 新山 崇, 林 信, 上田倫弘, 秦 浩信, 北川 善政
2. 発表標題 当院におけるペバシズマブ使用患者の抜歯に関する調査
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019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