

機関番号： 11301  
 研究種目： 基盤研究（C）  
 研究期間： 2008 ～ 2010  
 課題番号： 20592318  
 研究課題名（和文）ビスホスホネートによる顎骨壊死：発症機序・予防・治療へのアプローチ  
 研究課題名（英文）Osteonecrosis of jaw bones induced by bisphosphonates: an approach to clarifying its underlying mechanism, prevention, and treatment  
 研究代表者  
 山口 晃史 (YAMAGUCHI KOUJI)  
 東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師  
 研究者番号：10372319

研究成果の概要（和文）：窒素含有ビスフォスフォネート(NBP)による顎骨壊死・露出が近年注目されている。発症機序不明で、積極的な予防・治療の方法はない。我々は基礎動物研究成果を踏まえて、顎骨壊死の患者（骨粗鬆症患者、癌骨転移患者）に non-NBP の etidronate への切り替えを試みた。その結果、腐骨の早期分離と治癒の促進傾向が見られた。Etidronate は、NBP 代用薬として、NBP による顎骨骨髄炎・顎骨壊死に対する予防・治療薬として有効と思われる。

研究成果の概要（英文）：Osteonecrosis of the jawbone (ONJ) and its ensuing exposure induced by nitrogen-containing bisphosphonates (NBP) are taking much attention. Its underlying mechanism is not clear and there are no active methods for its prevention and treatment. Based on our findings in basic, animal experiments, we tried substitution of NBPs to etidronate (a non-NBP) for ONJ-patients with osteoporosis or tumor bone-metastasis, and observed a rapid removal of sequestra and a tendency of promoted curing. Etidronate, as a substitution drug for NBP, may be effective at treating or preventing NBP-induced ONJ or myelitis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,400,000 | 420,000   | 1,820,000 |
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2010年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔外科一般 顎骨壊死

## 1. 研究開始当初の背景

骨吸収抑制薬ビスホスホネート (bisphosphonates) (BPs) には、窒素を含有するもの (NBPs), 含有しないもの (non-NBPs) の2つのタイプがある。NBPs は non-NBPs よりもはるかに骨吸収抑制作用が強力であることから、骨転移性の腫瘍 (乳癌, 前立腺癌, 肺癌など), 多発性骨髄腫, 骨粗鬆症, 骨形成不全など骨吸収亢進を伴う疾患に広く応用されている。しかし、臨床応

用の過程で、NBPs が顎骨の壊死と露出をもたらすことが明らかになった。有効な治療方法は無く、その治療は極めて困難である。しかし、注目すべきは、non-NBPs による顎骨壊死は見られないという事実である。私達は、NBPs による顎骨壊死が問題になる遥か以前に、マウスを用いた基礎研究により、NBPs が極めて持続的な炎症作用をもつこと、また、この炎症を non-NBPs が抑制することを見いだし、その機序の解明を含めた関連研究を続

けてきた。

## 2. 研究の目的

上記のマウスでの基礎研究結果から、私達は、「NBPs による顎骨壊死を含む炎症性副作用を non-NBPs との併用で予防・治療することが出来るのではないか？」と考えた。本研究は、これを動物実験で詳細に検証し、臨床応用することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) マウスを用いた基礎研究

① NBPs の炎症・壊死作用の評価：これまでの基礎研究により、私達は、NBPs による顎骨壊死の発症機序として以下を想定する。

「骨に大量に蓄積した NBPs が細菌感染や抜歯などの歯科治療により遊離し、遊離した NBPs が顎骨周囲の組織（血管、骨髄、歯周組織など）に炎症・壊死をもたらす」。これを検討する簡便な実験方法として、マウス耳介に皮下注射し、その反応を解析する方法を検討する。また、この実験系で、さらに non-NBPs の効果を検討する。

② NBPs と non-NBPs の骨吸収抑制作用の評価：NBPs をマウスに一回投与すると、2-3 週後の顎骨の軟 X 線写真上で骨硬化線が出現する (BP-band と呼称)。

③ マウスの耳介に皮下注射した NBPs の量的変化の解析：耳介からの抽出液をマウスの腹腔内に投与し、上述 BP-band を指標に解析。

④ 骨における NBPs と non-NBPs の拮抗の評価：isotope  $^{99m}\text{Tc}$  で標識した NBP の骨シンチグラフィにより解析。

(2) 基礎研究成果の臨床応用：来院する顎骨壊死患者とその主治医とのインフォームドコンセントを踏まえて、NBP を non-NBP に変更し、その経過を観察する。Non-NBP としては我が国で唯一用いられている etidronate (ダイドロネル) を処方通りに投与。

## 4. 研究成果

### (1) マウスを用いた基礎研究

① 細菌成分の LPS と NBPs は互いに炎症作用を増強し合う。② マウスの臼歯を抜歯すると、顎骨に NBPs が集中的に集積する。③ Non-NBPs の clodronate と etidronate は NBPs の細胞内取り込みを抑制することにより、NBPs の壊死作用を抑制する。④ Clodronate は NBPs の骨吸収抑制作用に対してはほとんど影響しない。⑤ Etidronate は、骨への結合で NBPs と拮抗し、すでに骨に蓄積した NBPs と置換し、NBPs を除去する。

これらの成果は NBPs による顎骨壊死の発症機序に対する私達の上記仮説を支持し、また、「NBPs の代用薬としての etidronate の臨床応用」の根拠となる。

(2) 基礎研究成果の臨床応用：私達は骨粗鬆

症患者 9 例、癌骨転移患者の 6 例、計 15 例において NBPs による顎骨壊死を経験した。上記基礎研究成果を踏まえて、骨粗鬆症患者 4 例、癌骨転移患者の 2 例、計 6 例に、etidronate への切り替えを試みた。その結果、etidronate に切り替えた患者は、切り替えなかった患者に比べ早期に腐骨が分離し治癒の促進傾向が見られた。これら症例の一部を本年 J Oral Maxillofac Surg に報告した(下記発表論文 2)。今回の成績は、確立した治療法が無い NBPs による顎骨骨髄炎・顎骨壊死に対し、etidronate の予防・治療薬としての応用の可能性を強く支持する。また、etidronate を間断的に使用することにより、安全に NBPs を使用できる可能性も示唆する。以上の意味で、今回の臨床成績は画期的な成績である。

今後は症例数をさらに増やして、etidronate の NBP 代用療法を確実なものにし、その普及に努める。

## 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 5 件)

1. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, Kuroishi T, Kumamoto H, Sasaki K, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a non-NBP): a proposal for possible utilization of etidronate as a substitution drug for NBPs. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:1043-1054. 査読有り
2. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:889-897. 査読有り
3. Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H, Kuroishi T, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates and their inhibition by clodronate, a non-nitrogen-containing bisphosphonate in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with a nitrogen-containing bisphosphonate. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;104:384-392. 査読有り
4. Ohotaki Y, Yamaguchi K, Yu Z, Kumamoto H, Shimauchi H, Iwakura Y, Sugawara S, Endo Y. Hepatic platelet accumulation in Fas-mediated hepatitis in mice. Int Immunopharmacol

2009;9:1071-1078. 査読有り

5. 山口晃史, 高田陽子, 大泉丈史, 栗原淳, 小枝聡子, 川村仁 ビスホスフォネートが原因と考えられる下顎骨壊死の一例 発症機序と予防に関する考察 日本口腔外科学会雑誌(0021-5163)54 巻 11 号 Page602-606(2008.11) 査読有り  
[学会発表] (計 23 件)
1. 山口晃史 当科におけるビスホスフォネートによる顎骨壊死 ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) 症例検討会 2010 年 10 月 18 日 幕張
2. K. Yamaguchi, M. Numata, S. Sato, H. Kawamura Juvenile Active Ossifying Fibroma Of The Mandible Which Passed For Postoperative Five Years European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (EACMFS) 2010 年 9 月 13-17 日 ベルギー ブルージュ
3. 山口晃史 ビスホスフォネートを服用した患者と一般歯科治療の関係 臨床歯科研究会 2010 年 7 月 15 日 仙台
4. 山口晃史 BP 製剤関連顎骨壊死ポジションペーパーの解説と BRONJ 治療経験について 肺癌骨転移セミナー 2010 年 6 月 18 日 仙台
5. 山口晃史 窒素含有 bisphosphonates (NBPs) による顎骨壊死 第 18 回茨城県歯科医学会 2010 年 2 月 28 日 水戸
6. 山口晃史, 大泉丈史, 岡田諭, 佐藤光一郎, 川村仁, 菅原俊二, 遠藤康男 bisphosphonate (BPs) による顎骨壊死: 進行阻止と骨吸収抑制維持の試み 第 31 回東北骨代謝研究会 2010 年 2 月 6 日 仙台
7. 山口晃史 窒素含有 bisphosphonates (NBPs) による顎骨壊死 岩手医科大学歯学部同窓会茨城県支部総会 2009 年 11 月 10 日 筑波
8. 山口晃史 大泉丈史 佐藤光一郎 川村仁 骨訴訟症患者における窒素含有ビスホスフォネート 顎骨壊死 窒素非含有への変更の試み 第 54 回 (社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 2009 年 10 月 9 日-11 日 札幌
9. 山口晃史 大泉丈史 岡田諭 遠藤康男 骨粗鬆症患者における窒素含有ビスホスホネート (NBPs) による顎骨壊死 Etidronate(non-NBP)への切り替えの試み 第 51 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2009 年 9 月 9-11 日 新潟
10. 木山朋美 大泉丈史 山口晃史 菅原俊二 遠藤康男 窒素含有 bisphosphonates(NBPs) の壊死作用・細胞内取り込みに関する検討 第 51 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2009 年 9 月 9-11 日 新潟

11. 大泉丈史 岡田諭 山口晃史 川村仁 菅原俊二 遠藤康男 Bisphosphonates (BPs) の高齢マウス脛骨での効果 第 51 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2009 年 9 月 9-11 日 新潟
12. 岡田諭 大泉丈史 山口晃史 遠藤康男 窒素含有 bisphosphonates (NBPs) の骨への結合 non-NBPs の効果 第 51 回歯科基礎医学会学術大会・総会 2009 年 9 月 9-11 日 新潟
13. 山口晃史 大泉丈史 佐藤光一郎 岡田諭 川村仁 遠藤康男 骨粗鬆症患者における bisphosphonates (BPs) による顎骨壊死: 進行阻止と骨吸収抑制維持を目指した etidronate (non-NBP) への切り替えの試み 第 27 回日本骨代謝学会 2009 年 7 月 23-25 日 大阪
14. 大泉丈史 山口晃史 川村仁 菅原俊二 遠藤康男 マウスにおける窒素含有ビスホスフォネート(NBP)による炎症・壊死作用と non-NBP による抑制 non-NBP の NBP 併用薬または NBP 代用薬としての可能性 第 27 回日本骨代謝学会 2009 年 7 月 23-25 日 大阪
15. 山口晃史 ビスホスフォネートによる顎骨壊死 発生機序と予防・治療に関する考察 第 13 回東北労災病院癌診療委員会 公開セミナー2009 年 7 月 10 日 仙台
16. 山口晃史 大泉丈史 佐藤光一郎 岡田諭 川村仁 遠藤康男 骨粗鬆症患者における bisphosphonates (BPs) による顎骨壊死: 進行阻止と骨吸収抑制維持を目指した etidronate (non-NBP) への切り替えの試み 第 55 回東北大学歯学会 2009 年 6 月 26 日 仙台
17. Kouji Yamaguchi, Takefumi Oizumi, Hiromi Funayama, Hiroshi Kawamura, Shunji Sugawara, Yasuo Endo Osteonecrosis of jawbones in two osteoporosis patients treated with a nitrogen-containing bisphosphonate (NBP): attempts at osteonecrosis reduction by replacing NBP with etidronate (a non-NBP) 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society 21-25 March,09,2009 Sydney Australia
18. 山口晃史 骨粗鬆症患者における bisphosphonates (BPs) による顎骨壊死: 進行阻止と骨吸収抑制維持の試み 第 30 回東北骨代謝研究会 2009 年 2 月 7 日 仙台
19. 山口晃史 大泉丈史 遠藤康男 骨粗鬆症患者における bisphosphonates (BPs) による顎骨壊死進行阻止と骨吸収抑制維持を目指した etidronate (non-NBP) への切り替えの試み第 26 回日本骨代謝学会・2008 年 10 月 29-31 日 大阪

20. Kouji Yamaguchi Takefumi Oizumi  
Yasuo Endo Hiroshi Kawamura  
Mandibular osteonecrosis associated with  
bisphosphonates: a try to use etidronate for  
therapy and its rationales XIX Congress of  
the European Association for  
Cranio-Maxillo-Facial Surgery 2008年9月11  
日 イタリア ポローニャ
21. 山口晃史 大泉丈史, 高田陽子, 栗原淳,  
川村仁 ビスフォスフォネートが原因  
と考える下顎骨壊死の2例 発症機序と予  
防に関する考察 第53回日本口腔外  
科学会総会 2008年10月20-21日 徳島
22. 山口晃史, 大泉丈史, 川村仁, 遠藤康男  
骨粗鬆症患者における bisphosphonates  
(BPs)による顎骨壊死 進行阻止と骨吸収  
抑制維持の試み 第50回歯科基礎医学会  
学術大会・総会 2008年9月23-25日 東京
23. 山口晃史, 大泉丈史, 遠藤康男 パミドロネ  
ート(ビスホスホネート骨吸収抑制薬)が原  
因と考えられる下顎骨壊死の2例:発症機  
序と予防に関する考察 東北バイオサイエ  
ンスシンポジウム 2008年5月19日 仙台

[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

山口 晃史 (YAMAGUCHI KOUJI)

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤  
講師

研究者番号: 10372319

(2)研究分担者  
( )

研究者番号:

(3)連携研究者

遠藤 康男 (ENDO YASUO)

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤  
講師

研究者番号: 50005039