

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18833

研究課題名（和文）薬剤関連顎骨壊死の予防に関する臨床的・分子生物学的研究：投与期間と休薬の影響

研究課題名（英文）The Clinical and Molecular Biological Study on the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Impact of Administration Duration and Drug Holiday

研究代表者

船原 まどか（Funahara, Madoka）

九州歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：60796811

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：抜歯などの侵襲的歯科治療はMRONJ発症リスク因子と考えられ、これまで骨吸収抑制薬投与患者の抜歯は避けられてきた。本研究では抜歯後MRONJの発症リスク因子を明らかにするために計画された。まず過去の症例、骨吸収抑制薬投与患者の歯の所見を約8000本調査し、MRONJ発症に関連する因子について歯性感染症を示唆する所見とMRONJ発症率との関連を認めた。次に抜歯について、抜歯例と非抜歯例の歯科的背景因子を検討し、抜歯症例の方がその後のMRONJ発症率が有意に高かった。これらのことから、骨吸収抑制薬が投与されていても、感染源になる歯は積極的に抜歯した方がMRONJ発症予防に繋がることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

（1）高用量ARA投与患者172例（3725歯）を検討した。人単位の検討ではBPよりもDMB投与患者の方がその後のMRONJ発症率が高かった。抜歯との関係は、全歯の検討では抜歯例で発症率は高くなっていたが、歯科的背景因子を傾向スコアマッチング法で検討すると、抜歯例の方がその後のMRONJ発症を有意に抑制していた。

（2）357例（5038歯）で検討した。人単位の検討はMRONJ他部位再発を有意に予測される因子はみられなかった。抜歯との関係は、全歯の検討では抜歯例で有意に発症が多かったが、歯科的背景因子を傾向スコアマッチング法で検討すると、抜歯例の方がその後のMRONJ発症を有意に抑制していた。

研究成果の概要（英文）：Invasive dental procedures, such as tooth extractions, have been considered risk factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), leading to the avoidance of extractions in patients on antiresorptive medications. This study aimed to identify MRONJ risk factors following tooth extraction. Initially, a retrospective study examined approximately 8,000 teeth in patients on antiresorptive medications. The analysis found a correlation between dental infection indicators, such as apical periodontitis, deep periodontal pockets, widened periodontal ligament spaces, periapical sclerosis, and local infection signs, and MRONJ incidence. Next, the dental background factors of extraction and non-extraction cases were compared, revealing that MRONJ incidence was significantly higher in extraction cases. These results suggest that, even in patients receiving antiresorptive medications, actively extracting teeth that could become sources of infection may help prevent MRONJ.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：顎骨壊死 骨吸収抑制薬 ビスフォスフォネート製剤 リスク因子 MRONJ 抜歯 口腔管理

薬剤関連顎骨壊死の予防に関する臨床的・分子生物学的研究：投与期間と休薬の影響

1. 研究開始当初の背景

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) がビスホスホネートやデノスマブなどの骨吸収抑制薬 (ARA) の副作用として発症する難治性の顎骨壊死である。最初に報告されてから約 20 年が経過したが、MRONJ の治療法や予防法はいまだ確立しておらず、その発症頻度は年々増加しているのが現状である。

MRONJ の治療としては、これまで世界のポジションペーパーやガイドラインでは、抗菌性含嗽薬や抗菌薬投与などの保存的治療が第一選択治療という位置付けであり、手術はステージ 3 の進展例やステージ 2 でも保存的治療が奏功しない場合に検討すると記載されてきた。しかし近年では外科的治療を推奨する報告も増加しており、適切な治療法について意見の一致をみていない。

MRONJ の予防については、その発症リスク因子として、薬剤の種類や糖尿病や慢性関節リウマチの併発、ステロイドや免疫抑制剤投与などの全身的因子とともに、抜歯などの侵襲的歯科治療、不良な口腔衛生状態、不適合義歯や骨隆起、口腔内の局所感染などの局所的因子が指摘されてきた。特に侵襲的歯科治療は重要な発症リスク因子であるとする報告が多く、日本口腔外科学会など関連学会によるポジションペーパー2016においても、ARA 投与患者では抜歯はできるだけ避けることが記載された。しかし、抜歯を避けるということは、根尖病巣や歯周病など感染源になる歯が温存されることになり、歯性感染症が原因となる MRONJ を経験することもしばしばある。

さらに ARA 投与患者で抜歯をせざるを得ない場合には、抜歯前に一定期間 ARA 投与を中断してから実施することが広く行われてきた。前述のポジションペーパー2016 では骨粗鬆症患者では長期間の ARA 投与例や糖尿病あるいはステロイド投与などの全身的リスク因子を有する患者では、抜歯前 2 か月間の休薬が推奨されている。しかし抜歯時の休薬が MRONJ 発症頻度を低下させたとするエビデンスレベルの高い研究は報告されていない。

2. 研究の目的

前述のような背景のもと、今回の研究は、「ARA 投与患者では抜歯を避けるべきか?」、「抜歯を行う場合は ARA を休薬してから抜歯を行った方がよいか?」、「MRONJ を起こさないような抜歯方法は?」という疑問に答えることを目的に計画されたものである。これらの目的を達成するために、まず ARA 投与患者を多数収集し抜歯の有無とその後の MRONJ 発症状況を長期間調査する。第二に抜歯を行った患者において、抜歯部の局所感染の有無を調査し抜歯後 MRONJ 発症との関連を検討する。第三に、抜歯前の ARA 休薬の意義を明らかにするために病理組織学的検索を行う。最後に抜歯窩内に抗菌薬局所投与を行うことにより MRONJ 発症率を低下させることができるか検討する。

3. 研究の方法

(1) ARA 投与患者における抜歯の有無と MRONJ 発症との関連

ARA が投与されている MRONJ 非発症患者において、口腔内診査およびパノラマ X 線検査を行い、全身的な因子および歯科的因子も含めてその後の MRONJ 発症との関連について臨床的に検討する。MRONJ 発症との関連については、人単位の検討だけではなく、歯単位の検討も行う。

(2) MRONJ 手術患者における他部位再発と歯科的所見の関連

MRONJ 手術患者において、さまざまな全身的、歯科的所見と、手術部位とは別部位における新たな MRONJ 発症との関連について臨床的に検討する。MRONJ 発症との関連については、人単位の検討だけではなく、歯単位の検討も行う。

(3) ARA 投与患者の抜歯窩内の細菌学的検討

ARA 投与患者において抜歯を行った際に搔爬した組織から real-time PCR 検査により Total bacteria、Total streptococcus、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*P. gingivalis*、*C. albicans* 由来の DNA を定量解析する。使用するプライマーおよび標準線作成のための人工 DNA は既報 (Tsuda S, Funahara M, et al. BMC Oral Health 2020;20: 62) の通りとする。

(4) ARA の休薬期間と破骨細胞抑制状態との関連

MRONJ 手術材料を用いて HE 染色および Cathepsin-K 染色により破骨細胞の形態を観察し、ARA 休薬と破骨細胞の抑制状態との関連について組織学的に検討する。

(5) 抜歯窩内への抗菌薬局所投与による抜歯後 MRONJ 発症抑制効果

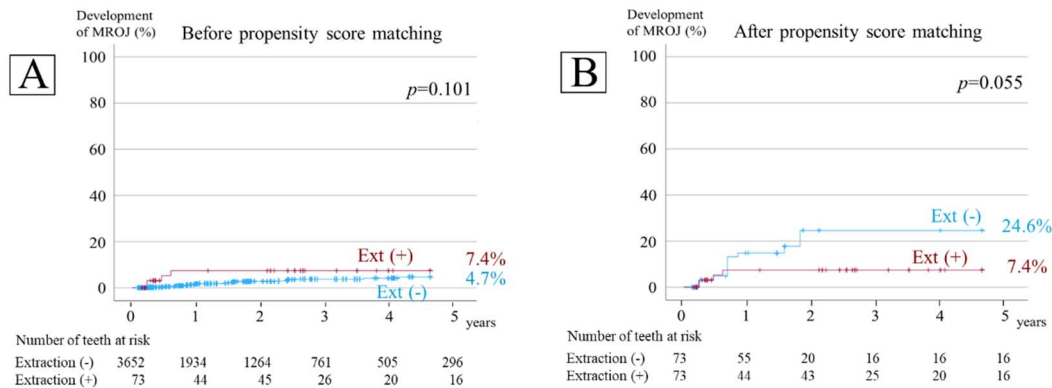
高用量 ARA 投与患者の抜歯において、抜歯窩にアテロコラーゲン (テルプラグ) を填入し閉創する群と、抜歯窩内にミノサイクリンを浸漬させたアテロコラーゲンを填入し閉創する群にランダム化し、抜歯後 MRONJ 発症率を比較検討した。

4. 研究成果

(1) ARA 投与患者における抜歯の有無と MRONJ 発症との関連

高用量 ARA 投与患者 172 例 (3725 歯) を検討した。人単位の検討では BP よりも DMB 投与患者のほうがその後の MRONJ 発症率が高かった。歯単位の検討では、ARA の長期間投与、少数歯残存、歯根膜腔拡大、局所感染症状ありの場合、有意に MRONJ 発症率が高くなっていた。抜歯との関係では、全歯の検討では抜歯例で MRONJ 発症率は高くなっていたが、歯科的背景因子を傾向スコアマッチング法により調整して検討すると、逆に抜歯例のほうがその後の MRONJ 発症を有意に抑制していた (図 1)。

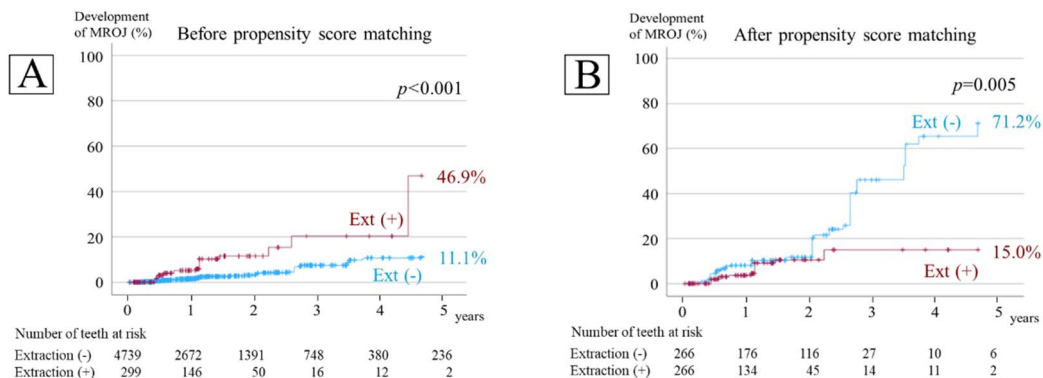
図 1 高用量 ARA 投与患者の抜歯の有無別の MRONJ 発症率。A : 全 3725 歯の検討、B : 経口スコアマッチングの 146 歯の検討。



(2) MRONJ 手術患者における他部位再発と歯科的所見の関連

357 例 (5038 歯) で検討した。人単位の検討では MRONJ 他部位再発を有意に予測される因子はみられなかった。歯単位の検討では、糖尿病、少数歯残存、3mm 以上の根尖病巣、歯根膜腔拡大、根周囲の骨硬化、局所感染症状が他部位再発に関わる有意なリスク因子となっていた。抜歯との関係では、全歯の検討では抜歯例で有意に MRONJ 発症が多かったが、歯科的背景因子を傾向スコアマッチング法により調整して検討すると、逆に抜歯例のほうがその後の MRONJ 発症を有意に抑制していた (図 2)。

図 2 MRONJ 手術患者の抜歯の有無別の他部位再発率。A : 全 5038 歯の検討、B : 経口スコアマッチングの 532 歯の検討。



(3) ARA 投与患者の抜歯窩内の細菌学的検討

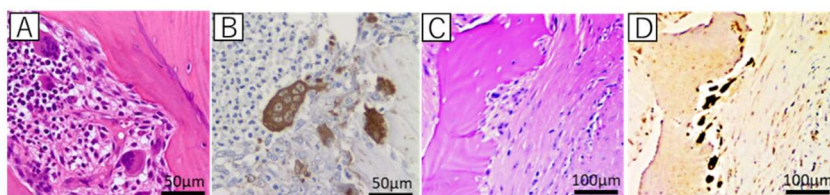
Real-time PCR で検討すると、抜歯を行った歯の周囲からはほぼ全例細菌や真菌が証明された。

(4) ARA の休薬期間と破骨細胞抑制状態との関連

休薬期間と破骨細胞抑制状態を検討すると、6 か月程度の BP 休薬例では組織学的に破骨細胞の形態や数の以上は持続しており、抑制からの回復はみられなかった。DMB 休薬例は症例数が少なかったが、同様に 6 か月程度の休薬例においても、破骨細胞の形態や数の異常は持続していた (図 3)。

図 3 破骨細胞の抑制状態。A : BP 投与例 (HE 染色)、B : BP 投与例 (Cathepsin-K 染色)、C :

DMB 投与例 (HE 染色)、D : DMB 投与例 (Cathepsin-K 染色)。



(5) 拔牙窩内への抗菌薬局所投与による拔牙後 MRONJ 発症抑制効果の

症例数が少なく有意差はみられないものの、拔牙窩内へミノサイクリンを局所投与した患者の MRONJ 発症率は 1/13 で、対照群の 3/13 と比べて拔牙後 MRONJ 発症率は低下する可能性が示された。

以上の結果より、MRONJ 発症予防の観点からは、感染源になる歯を有する場合、拔牙を避けるのではなく、積極的に拔牙を行った方がその後の MRONJ 発症を抑制できること、6 か月程度 ARA を休薬しても破骨細胞抑制からは回復しておらず拔牙前の ARA 休薬の効果には疑問があること、MRONJ 発症予防のためには局所感染をコントロールすることが重要で拔牙窩内に抗菌薬を局所投与する方法を今後検討する価値があることなどが示唆された。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Soutome Sakiko, Otsuru Mitsunobu, Hayashida Saki, Murata Maho, Yanamoto Souichi, Sawada Shunsuke, Kojima Yuka, Funahara Madoka, Iwai Hiroshi, Umeda Masahiro, Saito Toshiyuki	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 -
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Soutome S, Otsuru M, Kawashita Y, Yoshimatsu M, Nakao N, Kurogi T, Funahara M, Ukai T, Umeda M, Saito T.
2. 発表標題 Effect of cancer treatment on the worsening of periodontal disease and dental caries: A preliminary, retrospective study.
3. 学会等名 the 1st annual meeting of the international society of oral care（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Umeda M, Saito T.
2. 発表標題 Is tooth extraction a risk factor for developing MRONJ?
3. 学会等名 the 2021 IADR/AADR/CADR General Session, Virtual.（国際学会）
4. 発表年 2021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
連携研究者	梅田 正博 (Umeda Masahiro) (60301280)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野・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
連携研究者	五月女 さき子 (Soutome Sakiko) (20325799)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 口腔保健学・准教授 (17301)	

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