

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study

(進行がん患者へのゾレドロン酸およびデノスマブ投与による顎骨壊死の発現頻度とリスク因子解析：後方視的コホート研究)

鍛治園誠, 佐田 光, 杉浦裕子, 曾我賢彦, 北村佳久, 松岡順治, 千堂年昭

Biological and Pharmaceutical Bulletin 38(12): 1850-1855, 2015

平成 28 年 6 月 第 10 回日本緩和医療薬学会年会に発表

主 論 文

Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study

(進行がん患者へのゾレドロン酸およびデノスマブ投与による顎骨壊死の発現頻度とリスク因子解析：後方視的コホート研究)

[緒言]

がんの診断・治療の進歩による生存期間の延長が達成されてきた。その反面、生存期間の延長のため再発症例が増加し、中でも骨転移症例に遭遇する機会が増加している。この骨転移が生存期間短縮の直接因子ではないが、病的骨折や疼痛に伴う運動障害により、生活の質 (quality of life; QOL) を低下させる原因となる。そのため、骨転移の進展を抑え、骨転移による合併症を防ぐことは、QOL の維持のために重要である。がんの骨転移に起因する骨関連事象に対する骨マネジメントにおいて、ビスホスホネート製剤および抗 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) 抗体製剤は必須の薬剤である。これらの薬剤は比較的安全に用いることができるが、重篤な有害事象として一定の割合で治療関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw ;以下 MRONJ) が発症することが報告されている。MRONJ が発症した場合、ゾレドロン酸やデノスマブの再投与が難しく、またこれらの薬剤により骨転移による骨関連事象のコントロールが出来ても、MRONJ 発症により患者の QOL を著しく損なってしまうことも少なくない。MRONJ の明らかなリスク因子は、本剤投与中の侵襲的歯科処置とされ、最近のメタ解析では、MRONJ の発現頻度は 6%から 12%の発症と報告されている。そのため岡山大学病院では本剤の投与中に侵襲的な歯科処置が必要とならないよう、ゾレドロン酸およびデノスマブの投与前に歯科の受診を勧奨し、抜歯などの処置は本剤投与前に終了させてから投与を開始するなどリスク回避には従来から取り組んでいる。しかし、侵襲的処置を実施していないにもかかわらず MRONJ を呈する症例もあり、未だ不明な点が多い。そこで本研究では、骨転移を有するがん患者においてゾレドロン酸およびデノスマブで加療された際の MRONJ の発現頻度および危険因子について解析を行った。

[対象と方法]

対象患者

2010 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間で、岡山大学病院でゾレドロン酸およびデノスマブを投与されたがん患者 164 例を対象とした。電子診療録より患者背景を調査し、以下の項目について調査を行った。

- ① 患者情報：年齢、性別、診療科
- ② がん種
- ③ 顎骨壊死発現の有無
- ④ 口腔内に異常を来すことが報告されている薬剤の服用・使用の有無
- ⑤ ビスホスホネート製剤および抗 RANKL 抗体製剤の総投与回数

- ⑥ 口腔内の状態（口腔乾燥、口内炎、口角炎、口腔内疼痛、動揺歯の有無、義歯の有無など）
- ⑦ かかりつけ歯科医師の有無
- ⑧ 喫煙歴
- ⑨ 使用されている抗がん剤、ホルモン剤、分子標的薬の種類

1回の投与のみで終了されている患者7例および電子診療録より情報収集が困難であった2例を除外症例とし、155例を対象症例として解析を行った。

倫理的側面に配慮し、岡山大学生命倫理委員会の承認のもと本調査を実施した（承認番号：883）。

ゾレドロン酸およびデノスマブの投与方法

ゾレドロン酸は通常4mgを3-6週間ごとに15分かけて点滴静注で行われた。添付文書に従い、患者のカルシウムレベルや腎機能に応じて適宜減量された。デノスマブは120mgを4-5週ごとに皮下投与された。

顎骨壊死の診断

MRONJの診断は米国口腔外科学会の position paper に基づき岡山大学病院歯科医師により診断されたものを診療録より調査した。

リスク因子の評価

これまでの報告を基に、以下の項目についてリスク因子を解析した。

- 1.性別、2.年齢、3.抗がん剤の使用の有無、4.がんの種類、5.喫煙の有無（喫煙者または過去喫煙者 vs. 非喫煙者）、6.動揺歯の有無、7.歯痛、8.口腔内乾燥、9.口腔内での排膿箇所の有無、10.歯科への定期受診、11.口内炎の有無、12.糖尿病の既往、13.貧血の既往（Hb<10g/dL）、14.肥満の有無（body mass index \geq 25）、15.ゾレドロン酸やデノスマブの投与回数および投与期間

以上の因子に対し2群間で比較検討を行った。過去の報告に則って $p\leq 0.2$ となった以下の8因子に関してさらにロジスティック解析を行い検討した。P値が0.05未満の場合に統計学的有意差ありと定義した。

- 1.性別、2.年齢、3.糖尿病を合併、4.貧血を合併、5.肥満、6.動揺歯の有無、7.口腔内での排膿箇所の有無、8.定期的な歯科への受診

[結果]

MRONJはゾレドロン酸またはデノスマブ投与患者の8.4%に発現した

調査を行った155例中13例においてMRONJの発生が確認された。発生頻度は8.4%であり、過去の報告(6-12%)と同程度であった。155例中113例がゾレドロン酸を、16例がデノスマブを投与されており、26例がゾレドロン酸投与後デノスマブに変更された。

MRONJの発現率はゾレドロン酸またはデノスマブの投与期間・投与回数と正の相関を示す

MRONJの発現頻度について、診療録よりゾレドロン酸およびデノスマブの投与期間・投与回数に

関し、MRONJ 発現群と非発現群で比較した。ゾレドロン酸やデノスマブの投与期間が長期間になるほど(中央値 38.4 ヶ月 vs. 11.5 ヶ月; $p < 0.001$)、また投与回数が多くなるほど(中央値 38.5 回 vs. 12.0 回; $p < 0.001$)MRONJ の発現頻度は有意に高いことが示された。一方、投与期間が長期にわたるにも関わらず、または投与回数が多いにも関わらず MRONJ を発現していない症例や、投与期間が非常に短い症例であっても MRONJ を発現している症例も存在し、投与期間や投与回数以外の因子の存在も示唆された。

口腔内での排膿箇所が存在や糖尿病・貧血などの合併症例は MRONJ の発現率が有意に高めるが、定期的に歯科を受診し口腔内のメンテナンスを行うことが MRONJ 発症リスクを低下させる

性別 ($P=0.051$)、年齢 ($P=0.066$)、肥満 ($P=0.238$)、動揺歯の有無 ($P=0.067$) は MRONJ 発現・非発現の 2 群間で有意な差は認められなかった。

糖尿病(オッズ比:6.699、95%信頼区間:1.435-31.277)および貧血(オッズ比:14.559、95%信頼区間:2.161-98.069)を合併している症例および口腔内に排膿箇所が存在している症例(オッズ比:6.491、95%信頼区間:1.514-27.835)は MRONJ の発現率が有意に上昇した。一方、かかりつけ歯科医を持ち、定期的に受診している症例に関してはその発現率は有意に低下した(オッズ比:0.137、95%信頼区間:0.020-0.944)。

[考察]

現在、多くの効果的な抗悪性腫瘍剤が開発され、生命予後が大幅に改善されてきた。そのため、骨転移を有する患者に対して長期間にわたりゾレドロン酸やデノスマブが投与される患者が増加している。これまでゾレドロン酸やデノスマブが投与されている患者に対し、抜歯などの侵襲的な歯科処置が MRONJ の最大のリスク因子であり、そのため歯科処置を避けることが MRONJ を回避する方法と報告されていた。しかしながら、投与期間が短い症例であっても MRONJ を発症しているケースも散見され、投与期間以外の因子の存在が考えられた。

そこで、過去の報告を参考にいくつかの因子についてロジスティック解析を行った。その結果、ゾレドロン酸やデノスマブの投与期間が長期化すること、糖尿病、貧血の合併および口腔内に排膿箇所が存在することが MRONJ の発現頻度を上昇させることを明らかにした。患者の中には口腔内への意識が低い患者も少なくなく、かかりつけの歯科医を持たない患者が多く存在する。本研究では、骨転移を有する患者に対しては歯科への定期的受診を勧奨し、患者の口腔内衛生状態を良好にコントロールすることは MRONJ の発症頻度を低下させることになり、患者 QOL の維持・向上に寄与できることを明らかにした。

[結論]

骨転移を有するがん患者においてゾレドロン酸やデノスマブの投与期間の長期化は MRONJ 発現のリスクを上昇させる。また、MRONJ 発現頻度を上昇される要因としては糖尿病や貧血の合併および口腔内に排膿箇所が存在し衛生状態が不良であることが考えられた。しかしながら、定期的に歯科的なメンテナンスを実施し、口腔内の状態を良好に保つことは MRONJ 発現のリスクを低下させ、患者の QOL を維持・向上させる可能性がある。