

氏名	岸本 智子		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第6156号		
学位授与の日付	令和2年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor of osteonecrosis of the jaw (ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更は顎骨壊死のリスク因子の一つである)		
論文審査委員	飯田 征二 教授	中野 敬介 准教授	十川 千春 准教授

学位論文内容の要旨

【背景】

がんの骨転移巣における腫瘍増殖ならびに骨破壊には、破骨細胞性骨吸収が必要である。そのため、がんの骨転移の治療に、破骨細胞性骨吸収を標的とした治療法が開発され、なかでも強力な骨吸収阻害薬である第3世代ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸が使用されてきた。近年、新たな治療薬として破骨細胞の形成・活性化に必要なReceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) に対する抗体薬であるデノスマブが用いられるようになった。両薬剤は作用機序が異なるものの骨吸収を抑制し、骨転移の進行を抑制するが、副作用として問題となるのは顎骨壊死である。すでに、ゾレドロン酸に加え血管新生阻害薬 (Antonuzzo L et al. 2017, Pakosch D et al. 2013) , ステロイド製剤 (Saad F et al. 2012, Tsao C et al. 2013) は顎骨壊死の発症のリスク因子として知られているが、その発症メカニズムは未だ十分に解明されておらず、多因子が複合的に絡み合っている可能性が高いと考えられる。

ゾレドロン酸が15分以上かけて点滴静脈内投与をする一方、デノスマブは皮下投与のため、医療者から患者への投薬操作が簡便であり、患者の負担も少ない。そのため、ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更は増加している。ゾレドロン酸は長期間、破骨細胞に作用し直接的に細胞死を誘導する (Allen MR et al. 2009, Woo SB et al. 2006) が、デノスマブは、主にリンパ球に発現するRANKL阻害するため、半減期は1ヶ月前後と短期である (Baron R et al. 2011) にもかかわらず、ゾレドロン酸とデノスマブの顎骨壊死の発症リスクはほぼ同じである (Saad F et al. 2012) ことから、ゾレドロン酸が骨に蓄積した状態でデノスマブが追加された場合、相加作用により顎骨壊死の発症を増加させる可能性がある。しかしながら、ゾレドロン酸からデノスマブへ変更された場合の発症リスクについての報告は少なく不明点も多い。

【目的】

ゾレドロン酸からデノスマブへ投与変更されることが顎骨壊死発症のリスク因子となりうるか明らかにするため、すでにゾレドロン酸との併用がリスク因子として知られている薬剤とともに多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

【対象および方法】

1) 対象

2012年4月から2015年12月までの期間にがんの骨転移に対しゾレドロン酸の投与歴のある全患者、161名を対象とした。すべての患者はゾレドロン酸の投与前に口腔内診査を受けた。

本研究は、岡山大学生命倫理委員会研究倫理審査専門委員会の承認(研1509-021)を得て実施された。

2) ゴレドロン酸とデノスマブの投与方法

すべての患者は標準的ながんの骨転移に対する用法・用量を遵守し治療された。ゾレドロン酸は4mgを3から6週間ごとに15分以上かけて点滴静脈内投与され、患者の腎機能に応じて減量投与された。デノスマブは120mgを4から5週間ごとに皮下投与された。

3) 顎骨壊死の診断

米国口腔顎顔面外科学会が2014年に提唱した診断基準を用い、顎骨壊死と診断した(Ruggiero SL et al. 2014)。

4) 方法

顎骨壊死の発症とゾレドロン酸およびデノスマブの総投与量ならびに投与期間、血管新生阻害薬、ステロイド製剤との併用およびゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更の有無の関連についてロジスティック単回帰分析を用いて調べた。さらに、ロジスティック単回帰分析を用いて有意であった項目について、多重ロジスティック回帰分析を行った。

5) 統計分析

解析ソフトStata12 (Stata Corp LCC, College Station, TX, USA)を使用した。

【結果】

顎骨壊死は161名中17名(10.6%)に認められた。顎骨壊死発症群のゾレドロン酸の総投与期間は中央値で1031日、総投与量は92mg、デノスマブの総投与期間は617日、総投与量は2400mgであった。17名中、11名が血管新生阻害薬を併用し、1名がステロイド製剤を併用していた。また、8名がゾレドロン酸からデノスマブへ投与変更された。

ロジスティック単回帰分析ではゾレドロン酸の総投与量($P=.009$)ならびに投与期間($P=.011$)、血管新生阻害薬の併用($P=.004$)、ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更($P=.014$)で有意差を認めた。これらの4つの項目を用いての多重ロジスティック回帰分析では、ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更($P=.043$)と血管新生阻害薬の併用($P=.007$)で有意差を認めた。

【考察】

骨に蓄積するゾレドロン酸の長期的な破骨細胞への効果とデノスマブのRANKL阻害の相加効果によって、顎骨壊死のリスクが高まったのではないかと考えられた。すべての患者は歯科医による診査を受けていたにもかかわらず、Colemanらの報告よりも高い顎骨壊死の発症率を示した。一般的に主要評価項目として得られた結果は副次的評価項目よりも高い発症率を示す。本研究ではARONJの発症を主要評価項目としたが、一部の大規模研究では顎骨壊死の発症が副次的評価項目としていたためでないかと考えられた。

ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更は顎骨壊死の発症のリスクを高めるため、がん治療に関わる医師は投与変更の必要性を慎重に検討する必要がある。

【結論】

ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更は顎骨壊死のリスク因子の一つである。

論文審査結果の要旨

がんの骨転移巣における腫瘍増殖ならびに骨破壊には、破骨細胞性骨吸収が関与する。そのため、がんの骨転移の治療に、破骨細胞性骨吸収を標的とした治療法が開発され、なかでも強力な骨吸収阻害薬である第三世代ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸が使用されてきた。近年、新たな治療薬として破骨細胞の形成・活性化に必要な **Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)** に対する抗体薬であるデノスマブが用いられるようになった。両薬剤は作用機序が異なるものの骨転移の進行を抑制するが、副作用として問題となるのは顎骨壊死である。

ゾレドロン酸は長期間、破骨細胞に作用し直接的に細胞死を誘導する。デノスマブは、主にリンパ球に発現する RANKL 阻害するため、半減期は1ヶ月前後と短期である。ゾレドロン酸とデノスマブの顎骨壊死の発症リスクはほぼ同じであることから、ゾレドロン酸が骨に蓄積した状態でデノスマブが追加された場合、相加作用により顎骨壊死の発症を増加させる可能性がある。

ゾレドロン酸からデノスマブへ投与変更されることが顎骨壊死発症のリスク因子となりうるかを明らかにするため、すでにゾレドロン酸との併用がリスク因子として知られている薬剤とともに多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

2012年4月から2015年12月までの期間に岡山大学病院において、がんの骨転移に対しゾレドロン酸の投与を受けたすべての患者161名を対象とした。顎骨壊死の発症とゾレドロン酸およびデノスマブの総投与量ならびに投与期間、血管新生阻害薬、ステロイド製剤との併用およびゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更の有無の関連についてロジスティック単回帰分析を用いて調べた。161名中17名(10.6%)が顎骨壊死を発症した。ロジスティック単回帰分析ではゾレドロン酸の総投与量 ($P=.009$) ならびに投与期間 ($P=.011$)、血管新生阻害薬の併用 ($P=.004$)、ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更 ($P=.014$) において有意差を認めた。これらの4つの項目を用いて多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更 ($P=.043$) と血管新生阻害薬の併用 ($P=.007$) において有意差を認めた。

以上の結果から、骨に蓄積するゾレドロン酸の長期的な破骨細胞への効果とデノスマブの RANKL 阻害の相加効果によって、顎骨壊死の発症リスクが高まった可能性がある。ゾレドロン酸からデノスマブへの投与変更は顎骨壊死のリスク因子の一つである可能性が示唆されたため、がん治療に関わる医師は投与変更の必要性を慎重に考慮して行われるべきである。

本論文はすでに *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* に掲載されており、国際的にも評価されている。

よって、審査委員会は本論文に博士(歯学)の学位論文としての価値を認める。