九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Therapeutic effect of fluvastatin on medication?related osteonecrosis of the jaw

三田, 公麿

https://hdl.handle.net/2324/4784537

出版情報：Kyushu University, 2021, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

（様式６－２）

氏　　名	三田　公麿
論　文　名	Therapeutic effect of fluvastatin on medication–related osteonecrosis of the jaw （薬剤関連顎骨壊死に対するフルバスタチンの治療効果の検証）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　中村　誠司 副　査　　九州大学　　教授　　前田　英史 副　査　　九州大学　　教授　　森　悦秀

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

ビスホスホネートをはじめとする骨吸収抑制薬の投与に関連して発症する薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は、一旦発症すると極めて難治性であることから、有効な予防法や治療法が求められている。従前の研究で、脂質異常症治療薬であるフルバスタチン（FS）の多面的作用により MRONJ の発症リスクが低減することを見出しているため、本研究では MRONJ に対する FS の治療効果を検証することを目的とした。

まず第１に、雌性 Wistar ラットを用いて、MRONJ 様の病態モデルの作製を行った。ゾレドロン酸（ZOL）とデキサメタゾン（DEX）を週に３回皮下投与した ZOL ＋ DEX 群と生理食塩水を同様に投与したコントロール群を準備し、上記薬剤の投与開始から２週後に上顎第一臼歯を抜歯し、その４週後に屠殺した。その２群を比較検討したところ、ZOL ＋ DEX 群はコントロール群と比較して、抜歯窩には上皮による閉鎖不全と骨露出がみられ、μCT では新生骨の形成はみられず、パラフィン標本では空虚な骨小腔を有する壊死骨があることが確認され、MRONJ 様の病態が生じていることが判った。

第２に、この MRONJ 様の病態モデルを用いて、FS の局所単回投与による治療効果を検証した。発症した MRONJ 様の病態の近傍に低濃度の FS を注射した FS-L 群、高濃度の FS を注射した FS-H 群、生理食塩水を注射したコントロール群を準備し、薬剤を注射した２週後に屠殺した。この３群における MRONJ 様の病態を比較検討したところ､FS-L 群と FS-H 群はともにコントロール群と比較して、μCT では有意に抜歯窩の新生骨の形成を認め、骨量は多く、パラフィン標本では抜歯窩の上皮間距離、骨露出の距離、壊死骨の面積と割合は小さく、いずれも統計学的に有意であった。また、FS-H 群は FS-L 群よりも効果が強い傾向を認めた。

以上のように、FS の局所単回投与は MRONJ に対する新規治療法となる可能性が示唆され、この新知見は博士（歯学）の授与に値するものと判断した。