

多發性骨髓瘤患者藥物相關顎骨壞死併發症之 預後因子探討

陳信好^{*,†} 李晏青^{*,†} 魏鈴穎^{*,‡} 王佳真[§] 李正喆^{*,†}

^{*}臺灣大學附設醫院牙科部口腔顎面外科

[†]臺灣大學醫學院臨床牙醫學研究所

[‡]臺灣大學附設醫院北護分院牙科部

[§]台中逢甲大學財務金融學系

摘 要

實驗目的：本研究的主要目的，是探討多發性骨髓瘤患者使用zoledronic acid抗骨吸收藥物後，產生顎骨壞死併發症之預後因子。

研究材料與方法：我們回溯分析2008年1月1日至2019年12月31日在台大醫院因使用zoledronic acid產生藥物相關顎骨壞死併發症的多發性骨髓瘤患者，總共64例病灶，分析其治療結果和影響預後的相關因子。累積完全癒合比率是採用存活分析中的Kaplan-Meier曲線計算；顯著與否以Wilcoxon Breslow及Mantel-Cox log-rank檢定表示；Cox單變數及多變數比例風險迴歸分析則用來探討相關的預後因子。

實驗結果：所有64例病灶在治療12個月時的累積完全癒合比率為41.6%。至收案截止日為止，完全癒合的樣本有42例，佔全部64例樣本的65.6%。癒合時間的平均數為22.26±3.22個月，中位數為15.80個月。在Cox多變數比例風險迴歸分析中顯著影響預後的因子包括，性別(女性相較於男性病灶較容易癒合，調整後風險比值3.32，95%信賴區間1.30-8.49，p=0.012)、病灶部位(上顎後牙區相較於下顎後牙區病灶較容易癒合，調整後風險比值4.00，95%信賴區間1.36-11.75，p=0.012)、糖尿病(有糖尿病相較於沒有糖尿病病灶較容易癒合，調整後風險比值5.57，95%信賴區間1.29-24.00，p=0.021)。

結論：由於多發性骨髓瘤患者產生藥物相關顎骨壞死併發症，治療所需癒合的時間較長，導致患者長期的身心不適。預防重於治療，因此對具有上述影響預後風險因子的多發性骨髓瘤患者，更需高度防範其顎骨壞死併發症之產生。

關鍵詞：多發性骨髓瘤，藥物相關顎骨壞死，Zoledronic acid，預後因子。

引 言

多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一

種骨髓造血系統的惡性疾病。骨髓中的B淋巴球因不明原因造成分化過程出現異常，導致體內漿細胞(plasma cell)不正常增生，會大量分

泌一種單株免疫球蛋白(M-protein)。這些免疫球蛋白以IgG為主(占五成多)，其球蛋白輕鏈結構分子極小，會經由腎小管分泌到尿液之中，稱為Bence-Jones球蛋白。若此疾病單獨發生於某一軟組織或單一骨頭，稱為單一漿細胞瘤(solitary plasmacytoma)；然而多數的情況下，骨髓瘤細胞會侵犯多處骨頭而導致疼痛，稱為多發性骨髓瘤¹。

多發性骨髓瘤若伴隨器官或組織的功能障礙，主要會出現四種症狀(簡稱為CRAB)，分別是高血鈣(hypercalcemia)、腎衰竭(renal failure)、貧血(anemia)、骨頭病灶(bone lesions)，嚴重的情況則會出現脊椎壓迫或病理性骨折^{2, 3}。有症狀的多發性骨髓瘤患者會使用雙磷酸鹽類藥物zoledronic acid (ZA)和pamidronate防止骨頭繼續被癌細胞侵蝕、減少溶骨性病灶的惡化、消除骨痛、並且降低骨折風險；同時也可用來控制高血鈣併發症。不過此類藥物的使用會增加顎骨壞死(medication-related osteonecrosis of the jaws, MRONJ)的機會，尤其是合併使用化學治療藥物或類固醇者。此外，若使用免疫調節劑治療，其中thalidomide具抗血管生成的效果，有研究指出thalidomide的使用也會提高顎骨壞死的機率⁴。過去發現，癌症骨轉移及多發性骨髓瘤患者每月一次使用靜脈注射之zoledronic acid，產生顎骨壞死的機率約為0.33至6.7%⁵⁻¹⁰。

而藥物引起之顎骨壞死併發症的治療預後，文獻上的產量遠不如探討其發生率的文獻數量。較大型的研究報告是由美國口腔顎面外科學會所提出，統計期間為2004年至2015年，對象混合骨質疏鬆症和癌症骨轉移患者共337位，其中癌症患者有234位(69%)。根據此篇文獻，年齡較大的患者、發生在上顎的病灶、病灶分期較前期(第一期或第二期)以及接受手術治療的病灶，有較佳的預後。若比較預後的勝算比，單獨發生在上顎區域的病灶，相較於其他區域為五倍；接受手術的病灶，相較於未接受手術治療者為二十八倍。在年紀方面，年紀

較年長的族群，預後出乎意料的比年輕者佳，原因尚不明確，不過作者推測可能和疾病進程在年輕者身上較具侵犯性有關。此外，關於用藥時間的長短，由於資料的蒐集較不完全，並沒有進行具體的分析^{5, 11}。

由於藥物相關顎骨壞死併發症之文獻以探討發生的相關因子較多，針對預後因子的分析文獻相對較少。而多發性骨髓瘤的患者接受的抗骨吸收藥物是採用靜脈注射的方式，和口服的抗骨吸收藥物相比，產生顎骨壞死併發症的比例更高，加上此族群患者的身體狀況和癌症治療的用藥皆較複雜，因此了解其相關預後因子，對疾病控制之治療方式的選擇有其重要性。本研究的目的，將針對多發性骨髓瘤的患者，探討影響藥物相關顎骨壞死治療預後的因子。

實驗設計與方法

樣本與資料蒐集

本實驗採用回溯式世代研究(retrospective cohort study)進行分析，研究期間由2008年1月1日至2019年12月31日，對象為多發性骨髓瘤的患者。所有患者皆因使用抗骨吸收藥物zoledronic acid (ZA)引發顎骨壞死併發症，而來到台灣大學附設醫院口腔顎面外科接受治療。對於顎骨壞死併發症的診斷，是採用美國口腔顎面外科學會(AAOMS)於2014年所訂定的標準：(1)目前或曾經使用過抗骨吸收藥物；(2)先前無顎骨接受放射線照射病史；(3)顎骨壞死暴露持續超過8星期。對於樣本的選擇，是採用以病灶為基本單位的方式。舉例來說，同一位患者有在此期間發生兩個不同時間或不同區域的病灶，則視為兩個樣本⁵。

所有的患者在來到本機構接受治療後，會進行標準化且完整的檢查與資料蒐集，項目包括：年齡、性別、初診日期、過去病史、用藥史、菸酒史、顎骨壞死併發症之分期、用藥持續時間(drug duration)、藥物假期

(drug holiday)、觸發病灶事件(trigger event)、病灶部位、病灶寬度與深度、接受手術治療與否、血中骨膠原蛋白碳末端鏈數值(C-terminal telopeptide level, CTX level)等。之後於門診接受治療及持續追蹤，紀錄病灶是否癒合。若追蹤時發現病灶癒合(complete response; CR)，則計算初診日期至病灶癒合日期之間的天數作為治療天數，以日為最小單位。

過去病史的紀錄著重在貧血(anemia)、糖尿病(diabetes mellitus)、類風溼性關節炎(rheumatoid arthritis)、全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus; SLE)、肝炎(包含HBV和HCV)、肝硬化(liver cirrhosis)、慢性腎臟病(chronic kidney diseases; CKD)、胃食道逆流(gastroesophageal reflux disease; GERD)等。其中貧血的判斷標準是依照台大醫院對於貧血的定義：在病灶發生時最接近日期之抽血數值，血紅素(hemoglobin)男性小於13.1 g/dL；女性小於11.0 g/dL，則記錄為貧血。糖尿病除了患者自述病史之外，亦參考最近抽血日期之糖化血色素(HbA1c)判斷，若糖化血色素大於6%或空腹血糖大於126 mg/dL，則視為糖尿病患者。另外，吸菸者的定義為目前至少每週有抽一根菸以上，便認定為有抽菸的習慣。

抗骨吸收藥物為雙磷酸鹽類藥物zoledronic acid (ZA)，其用量為4 mg靜脈滴注(IV)，每月一次。用藥持續時間及停藥時間則是由台大醫院電子病歷系統查詢或由患者口述而記錄之，以月為最小單位。藥物假期則以病灶發生當下是否已經停藥為基準，若無停藥則紀錄為沒有藥物假期；若已停藥則紀錄停藥時間，以月為最小單位。

觸發病灶事件分為自發性或齒槽骨手術兩大類。自發性定義為非由於侵入性手術而引發病灶者，如根尖感染、牙周感染、長期配戴活動假牙造成之病灶或植牙骨整合後才發生之病灶。齒槽骨手術則包含拔牙手術、植牙手術、齒槽骨整平術、牙周手術、根尖手術等侵入性的牙科手術。病灶部位區分為上顎前牙區、上

顎後牙區、下顎前牙區、及下顎後牙區等四個區域，分別記錄病灶發生的位置。

病灶的寬度和深度是以牙科用錐狀電腦斷層掃描(cone-beam computerized tomography; CBCT)的量測數值為標準，若患者未拍攝CBCT，則以牙科環口X光攝影(panoramic X-ray film)的量測數值作為替代。病灶寬度定義為病灶兩側健康齒槽骨之間的直線距離；病灶深度則是此量測距離的中心點至病灶最深處的直線距離，紀錄的最小單位為1公厘(mm)。

病灶是否接受手術治療的紀錄，是依據台大醫院電子病歷系統的資料，除了開刀房全身麻醉下的手術外，亦包含部分於門診執行的腐骨清除術。病灶是否採取手術治療，均依照美國口腔顎面外科學會所提出的治療指引^{5, 11}：針對第一期的病人，採用保守性治療，施以0.12% chlorhexidine的漱口水沖洗，一天三次。第二期的病人，除了0.12% chlorhexidine的漱口水沖洗，會再加上抗生素治療，抗生素選擇可能是clindamycin (150 mg，一天四次)、amoxicillin (250 mg，一天三次)或amoxicillin/clavulanic acid (875/125 mg，一天兩次)。對於患有難以治療的感染或是第三期的病人，會參照疾病的嚴重程度，施以保守性清創手術、腐骨清除術或是下顎骨切除術加上鈦金屬板及游離皮瓣重建等不同治療方式。一旦腐骨明顯鬆動分離，則不論何期別，均會建議患者手術移除腐骨。所有病患於治療期間，建議其原藥物處方醫師考慮停用抗骨吸收藥物，並戒除菸酒檳榔，並依據疾病和症狀的不同，以一個月至三個月不等的週期於門診追蹤。病灶癒合的判斷標準，是指口腔內黏膜完整生長，至完全覆蓋先前骨頭外露之部分，沒有任何管形成、出血、發炎、感染、疼痛等症狀，且此穩定狀態至少須維持三個月以上，才能紀錄為癒合(complete response)。

樣本排除

樣本資料蒐集完成後，進行偏誤樣本排

除。其一是初診日期晚於2019年10月31日者，因為必須有超過八周的顎骨壞死暴露，才符合美國口腔顎面外科學會(AAOMS)對顎骨壞死併發症的定義；其二是追蹤期間小於30天的病灶；其三是接受下顎骨截斷術的病灶。這三類的偏誤樣本，會將其排除。除此之外，接受下顎骨截斷術的病灶，會將其獨立出來進行比較，是因為所有病灶都在接受下顎骨截斷術後癒合，且癒合時間很大程度是取決於手術大小及過程，而非患者的治癒潛能。

統計方法

完成分組及編碼後，將資料分別進行統計分析。資料中的定量變數以平均值±標準差做分析，連續變量還加上了中位數和範圍。通過student t檢驗或單因子獨立變異數分析(ANOVA)檢驗評估組間的統計顯著性。探究病灶在3個月、6個月、12個月、18個月、24個月及30個月的累積完全癒合比率(cumulative complete response rates)及癒合機率(probability of healing)，以Kaplan-Meier存活曲線呈現，並以Wilcoxon Breslow及Mantel-Cox log-rank檢定統計之差異性。再進一步利用Cox比例風險迴歸模型進行單變數和多變數分析，以評估影響/3預後的臨床因素。定義 $p < 0.05$ 在統計上具有顯著性(statistical significance)。使用的統計軟體是Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for MAC, release 22.0.0.0, 2013; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)。

實驗結果

描述性資料分析

多發性骨髓瘤原共有77例，所使用的抗骨吸收藥物均為zoledronic acid，依照排除條件過濾後，符合條件進入統計分析的有68例，其中有4例因病情進展造成下顎骨病理性骨折而接受下顎骨截斷術。針對未接受下顎骨截斷術的64例，我們對其進行描述性的資料分析(表1)。男

性為31例(48.4%)，女性為33例(51.6%)。平均年齡為 70.00 ± 9.26 歲，介於50歲至84歲之間，中位數為70歲。病灶部位方面，上顎前牙區為4例(6.3%)，上顎後牙區為20例(31.3%)，下顎前牙區為4例(6.3%)，而佔最多數的是下顎後牙區，超過所有病灶的一半以上，為36例(56.3%)。若以上下顎區分病灶部位，上顎為24例(37.4%)，下顎為40例(62.5%)；若以前後區分病灶部位，前牙區為8例(12.5%)，後牙區為56例(87.5%)。確診時的病灶長度平均為 19.74 ± 9.11 公厘，範圍介於4.8至46.0公厘之間，中位數為17.6公厘。確診時的病灶深度平均數為 10.01 ± 3.49 公厘，範圍介於3.9至18.5公厘之間，中位數為9.95公厘。

依發生原因來看，40例(62.5%)為自發性，另外24例(37.5%)為齒槽骨手術所致(拔牙22例，植牙2例)。確診時的病灶分期，第一期14例(21.9%)，第二期48例(75.0%)，第三期則僅有2例(3.1%)。整體而言，有接受手術治療之病灶為53例，佔了八成以上(82.8%)。系統性疾病方面，貧血者為39例(60.9%)，糖尿病者為11例(17.2%)，肝炎者合計為11例(17.2%)。

治療期間仍在服用類固醇者為21例(32.8%)，吸菸者則僅有1例(1.6%)。先前使用抗骨吸收藥物zoledronic acid的時間介於3至126個月之間，平均藥物使用時間是 36.53 ± 30.44 個月(中位數為24個月)。然而在確診顎骨壞死併發症後的治療及追蹤期間，所有患者之原處方醫師均停止抗骨吸收藥物的使用。距離確診日最接近的血中骨膠原蛋白碳末端鏈數值(CTX level)平均數是 239.21 ± 282.99 pg/mL，整體範圍介於10-1510 pg/mL之間，中位數為167 pg/mL。

治療結果分析

分析多發性骨髓瘤64例的治療結果，經過3、6、12、18、24、30個月後的累積完全癒合比率分別是8.4%、17.3%、41.6%、58.4%、63.6%和76.6%(表2)。至收案截止日為止，完全癒合的樣本有42例，佔全部64例樣本的65.6%。癒

表1 多發性骨髓瘤患者64例顎骨壞死病灶其臨床特徵的描述性資料

多發性骨髓瘤患者所有病灶(n=64)	
性別	
男性	31 (48.4%)
女性	33 (51.6%)
年齡(年)	70.00±9.26 (範圍: 50-84, 中位數: 70)
病灶部位	
上顎前牙區	4 (6.3%)
上顎後牙區	20 (31.3%)
下顎前牙區	4 (6.3%)
下顎後牙區	36 (56.3%)
病灶部位	
上顎	24 (37.5%)
下顎	40 (62.5%)
病灶部位	
前牙區	8 (12.5%)
後牙區	56 (87.5%)
病灶長度(公厘)	19.74±9.11 (範圍: 4.8-46.0, 中位數: 17.6)
病灶深度(公厘)	10.01±3.49 (範圍: 3.9-18.5, 中位數: 9.95)
觸發事件	
自發性	40 (62.5%)
齒槽骨手術	24 (37.5%)
MRONJ分期*	
1	14 (21.9%)
2	48 (75.0%)
3	2 (3.1%)
貧血	39 (60.9%)
糖尿病	11 (17.2%)
肝炎	11 (17.2%)
類固醇	21 (32.8%)
抽菸	1 (1.6%)
藥物使用時間(月)	36.53±30.44 (範圍: 3-126, 中位數: 24)
血中骨膠原蛋白碳末端鏈數值(CTX值, pg/mL)**	239.21±282.99 (範圍: 10-1510, 中位數: 167)
手術治療	53 (82.8%)

* MRONJ (medication-related osteonecrosis of jaws): 藥物相關顎骨壞死

** CTX全名為C-terminal telopeptide, 為血中骨膠原蛋白碳末端肽鏈

表2 多發性骨髓瘤患者64例顎骨壞死病灶其累積完全癒合比率的治療結果分析

病灶數目	平均癒合時間 (月±標準差)	累積完全癒合比率						
		3個月	6個月	12個月	18個月	24個月	30個月	
全部病灶	64	22.26±3.22	0.084	0.173	0.416	0.584	0.636	0.766

全部64例病灶其癒合時間的中位數為15.80個月。

合時間的平均數為 22.26 ± 3.22 個月，中位數為15.80個月。在53個接受手術治療的樣本中，完全癒合者為40例(75.5%)；而沒有接受手術的11例樣本，則僅有2例完全癒合(18.2%)。

曾接受下顎骨截斷術和未接受下顎骨截斷術病例的描述性資料比較

將所有64例樣本與因病情進展造成下顎骨病理性骨折而接受下顎骨截斷術的4例樣本進行比較，其中具有顯著差異的是病灶深度(表3)。下顎骨截斷術組的平均數為 14.05 ± 8.83 公厘，中位數為11.85公厘；未接受下顎骨截斷術的64例病灶的平均數為 10.01 ± 3.49 公厘，中位數為9.95公厘，兩者之間達到統計顯著差

異($p=0.048$)。而在病灶長度方面，下顎骨截斷術的4例病灶平均長度是 28.80 ± 3.91 公厘，中位數是29.4公厘，較未接受下顎骨截斷術的64例病灶為長(平均數 19.74 ± 9.11 公厘，中位數17.6公厘)，但由於樣本數較少，兩者之間並未達到統計顯著差異($p=0.053$)。在性別、年齡、觸發原因、貧血、糖尿病、肝炎、類固醇使用、吸菸以及使用抗骨吸收藥物的時間長短方面，兩個組別並沒有顯著差異。至於血中CTX值，未接受下顎骨截斷術組的CTX值是高於下顎骨截斷術組的。未接受下顎骨截斷術的病灶平均值為 239.21 ± 282.99 pg/mL，中位數為167 pg/mL；接受下顎骨截斷術的病灶平均值是 108.75 ± 42.77 pg/mL，中位數是109.5 pg/

表3 發生顎骨壞死之多發性骨髓瘤患者和下顎骨病理性骨折患者其臨床特徵的描述性資料比較

	發生顎骨壞死之多發性 骨髓瘤患者(n=64)	發生下顎骨病理性骨折之多發性 骨髓瘤患者(n=4)
性別		
男性	31 (48.4%)	4 (100.0%)
女性	33 (51.6%)	0 (0.0%)
年齡(歲)	70.00 ± 9.26 (中位數70)	61.75 ± 9.11 (中位數64)
病灶部位		
前牙區	8 (12.5%)	0 (0.0%)
後牙區	56 (87.5%)	4 (100.0%)
病灶長度*	19.74 ± 9.11 (中位數17.6)	28.80 ± 3.91 (中位數29.4)
病灶深度**	10.01 ± 3.49 (中位數9.95)	14.05 ± 8.83 (中位數11.85)
觸發事件		
自發性	40 (62.5%)	4 (100.0%)
齒槽骨手術	24 (37.5%)	0 (0.0%)
貧血	39 (60.9%)	2 (50.0%)
糖尿病	11 (17.2%)	0 (0.0%)
肝炎	11 (17.2%)	0 (0.0%)
類固醇	21 (32.8%)	2 (50.0%)
抽菸	1 (1.6%)	1 (25%)
藥物使用時間(月)	36.53 ± 30.44 (中位數24.0)	21.25 ± 17.04 (中位數21.5)
血中骨膠原蛋白碳末端鏈數值 (CTX值, pg/mL)**	239.21 ± 282.99 (中位數167)	108.75 ± 42.77 (中位數109.5)

*病理性骨折組的病灶長度比所有病灶組來的長，但沒有明顯差異。(p=0.053)

**病理性骨折組的病灶深度明顯大於所有病灶組。(p=0.048)

***病理性骨折組的CTX值低於所有病灶組，但沒有明顯差異。(p=0.364)

(PS: CTX全名為C-terminal telopeptide，為血中骨膠原蛋白碳末端肽鏈)

mL，不過兩者之間並未達到統計上的顯著差異($p=0.364$)。所有4例接受下顎骨截斷術的顎骨壞死病例，術後傷口都完全癒合。

預後因子分析-Kaplan-Meier存活曲線和Cox單變數迴歸分析

將未接受下顎骨截斷術多發性骨髓瘤的64例樣本，進行Kaplan-Meier存活曲線和Cox單變數迴歸分析，比較不同的因子當作變數之下，是否會造成存活期長(病灶預後)的不同，以及彼此間是否存在統計顯著差異。經過統計分析，呈現顯著差異的因子為性別、病灶部位以及糖尿病(表4)。

性別方面，男性其癒合時間的平均數是 31.09 ± 5.63 個月，中位數是25.43個月；女性其癒合時間的平均數是 14.45 ± 1.64 個月，中位數是12.17個月，女性相較於男性的病灶癒合風險比值(hazard ratio, HR)為2.66，在統計上呈現顯著差異(95% CI=1.32-5.38, $p=0.006$) (圖1)。年齡方面，小於70歲者其癒合時間的平均數是 18.10 ± 2.75 個月，中位數是13.47個月；等於或大於70歲者其癒合時間的平均數是 29.19 ± 6.51 個月，中位數是16.80個月，後者相較於前者的癒合風險比值為0.67，代表年齡較大者，病灶較不容易癒合，不過兩者統計差異不顯著(95% CI=0.35-1.26, $p=0.211$)。

在病灶部位方面，上顎區病灶癒合時間的平均數是 16.96 ± 3.23 個月(中位數11.90個月)，下顎區病灶則是 27.87 ± 5.59 個月(中位數16.80個月)，相對於上顎區而言，下顎區病灶癒合的風險比值是0.61，代表下顎區的病灶較上顎區不容易癒合，不過在統計上並未呈現顯著差異(95% CI=0.33-1.14, $p=0.122$)。若將病灶區分為四個區域，下顎後牙區的癒合時間平均數是 30.16 ± 6.12 個月(中位數18.63個月)，上顎後牙區的癒合時間平均數是 15.56 ± 3.86 個月(中位數10.17個月)，下顎前牙區的癒合時間平均數是 9.16 ± 4.22 個月，上顎後牙區和下顎前牙區相對於下顎後牙區的風險比

值分別為2.07 (95% CI=1.04-4.12, $p=0.038$)和3.77 (95% CI=1.07-13.21, $p=0.038$)，具有統計顯著差異(圖2)。而上顎前牙區癒合時間平均數 22.90 ± 4.92 個月，中位數17.00個月，上顎前牙區的平均癒合時間亦較下顎後牙區短，風險比值為1.26，不過在統計上並未達到統計顯著差異(95% CI=0.42-3.78, $p=0.676$)。若將部位分為前牙區和後牙區，前牙區的病灶癒合時間的平均數為 17.01 ± 3.14 個月(中位數15.80個月)，後牙區的癒合時間平均數為 23.70 ± 3.83 個月(中位數16.27個月)，後牙區相對於前牙區的風險比值為0.75，代表後牙區的病灶較不易癒合，但統計差異不顯著(95% CI=0.33-1.71, $p=0.490$)。病灶長度小於20公厘的樣本平均癒合時間為 18.87 ± 2.62 個月(中位數為16.80個月)；大於或等於20公厘的樣本則為 24.03 ± 5.16 個月(中位數為13.47個月)，後者相對於前者的癒合風險比值為0.90，兩者之間並未呈現統計顯著差異(95% CI=0.48-1.71, $p=0.757$)。病灶深度小於10公厘的樣本平均癒合時間為 21.87 ± 3.64 個月(中位數為24.50個月)，大於或等於10公厘的樣本則為 22.08 ± 4.99 個月(中位數為13.47個月)，後者相對於前者的癒合風險比值為1.09，兩者之間亦未能呈現出統計顯著的差異($p=0.800$)。

自發性產生的病灶樣本，其癒合時間的平均數為 18.07 ± 2.28 個月，中位數為15.80個月；經由齒槽骨手術引發的病灶，癒合時間的平均數為 24.46 ± 5.51 個月，中位數則是13.47個月，後者相對於前者的癒合風險比值是0.83，並未呈現統計顯著差異(95% CI=0.43-1.60, $p=0.586$)。

顎骨壞死併發症之病灶分期對於癒合時間的影響上，第一期的病灶，癒合時間的平均數是 18.99 ± 6.11 個月，中位數為9.80個月；第二期和第三期的病灶，癒合時間的平均數是 23.37 ± 3.94 個月，中位數為16.27個月，後者相對於前者的風險比值是0.73，代表相對於初期程度的病灶，較晚期的病灶其癒合時間較長，較不容易癒合，但兩者並未呈現統計顯著差異

表4 多發性骨髓瘤患者64例顎骨壞死病灶其預後指標的單變數和多變數分析

	病灶數	平均值	單變數分析		多變數分析	
			風險比 (95%信賴區間)	P值	調整風險比* (95%信賴區間)	P值
性別						
男性	31	31.09±5.63	1.00		1.00	
女性	33	13.45±1.64	2.66 (1.32-5.38)	0.006*	3.32 (1.30-8.49)	0.012*
年齡(歲)						
<70	31	18.10±2.75	1.00		1.00	
≥70	33	29.19±6.51	0.67 (0.35-1.26)	0.211	1.25 (0.38-4.12)	0.716
病灶部位						
上顎前牙區	4	22.90±4.92	1.26 (0.42-3.78)	0.676	1.42 (0.32-6.29)	0.645
上顎後牙區	20	15.56±3.86	2.07 (1.04-4.12)	0.038*	4.00 (1.36-11.75)	0.012*
下顎前牙區	4	9.16±4.22	3.77 (1.07-13.21)	0.038*	4.44 (0.87-22.60)	0.073
下顎後牙區	36	30.16±6.12	1.00		1.00	
病灶部位						
上顎	24	16.96±3.23	1.00			
下顎	40	27.87±5.59	0.61 (0.33-1.14)	0.122		
病灶部位						
前牙區	8	17.01±3.14	1.00			
後牙區	56	23.70±3.83	0.75 (0.33-1.71)	0.490		
病灶長度						
<20公厘	35	18.87±2.62	1.00		1.00	
≥20公厘	29	24.03±5.16	0.90 (0.48-1.71)	0.757	0.60 (0.26-1.39)	0.230
病灶深度						
<10公厘	32	21.87±3.64	1.00		1.00	
≥10公厘	32	22.08±4.99	1.09 (0.58-2.04)	0.800	0.74 (0.29-1.89)	0.529
觸發事件						
自發性	40	18.07±2.28	1.00		1.00	
齒槽骨手術	24	24.46±5.51	0.83 (0.43-1.60)	0.586	0.44 (0.16-1.20)	0.108
MRONJ分期*						
1	14	18.99±6.11	1.00		1.00	
2/3	50	23.37±3.94	0.73 (0.35-1.50)	0.392	1.15 (0.39-3.36)	0.800
貧血						
無	25	16.33±2.31	1.00		1.00	
有	39	28.62±5.56	0.60 (0.32-1.14)	0.119	1.66 (0.54-5.17)	0.379
糖尿病						
無	53	24.67±3.61	1.00		1.00	
有	11	7.63±1.34	3.73 (1.55-9.00)	0.003*	5.57 (1.29-24.00)	0.021*
肝炎						
無	53	22.86±3.38	1.00		1.00	
有	11	8.83±1.01	1.60 (0.53-4.81)	0.403	0.66 (0.13-3.48)	0.626
類固醇						
無	43	22.09±3.99	1.00		1.00	
有	21	21.97±5.35	0.96 (0.49-1.89)	0.903	0.83 (0.24-2.92)	0.776
藥物使用時間						
<18個月	19	13.23±2.77	1.00		1.00	
≥18個月	36	23.93±4.48	0.57 (0.30-1.10)	0.094	0.42 (0.13-1.31)	0.134
CTX值**						
<150 pg/mL	27	23.50±3.56	1.00		1.00	
≥150 pg/mL	36	20.62±5.11	1.50 (0.79-2.87)	0.217	1.69 (0.69-4.16)	0.250
手術治療						
無	11	19.36±5.11	1.00		1.00	
有	53	21.01±3.11	2.22 (0.53-9.27)	0.275	1.00 (0.11-8.98)	1.00

*MRONJ (medication-related osteonecrosis of jaws)：藥物相關顎骨壞死

** CTX (C-terminal telopeptide)：血中骨膠原蛋白碳末端肽鏈

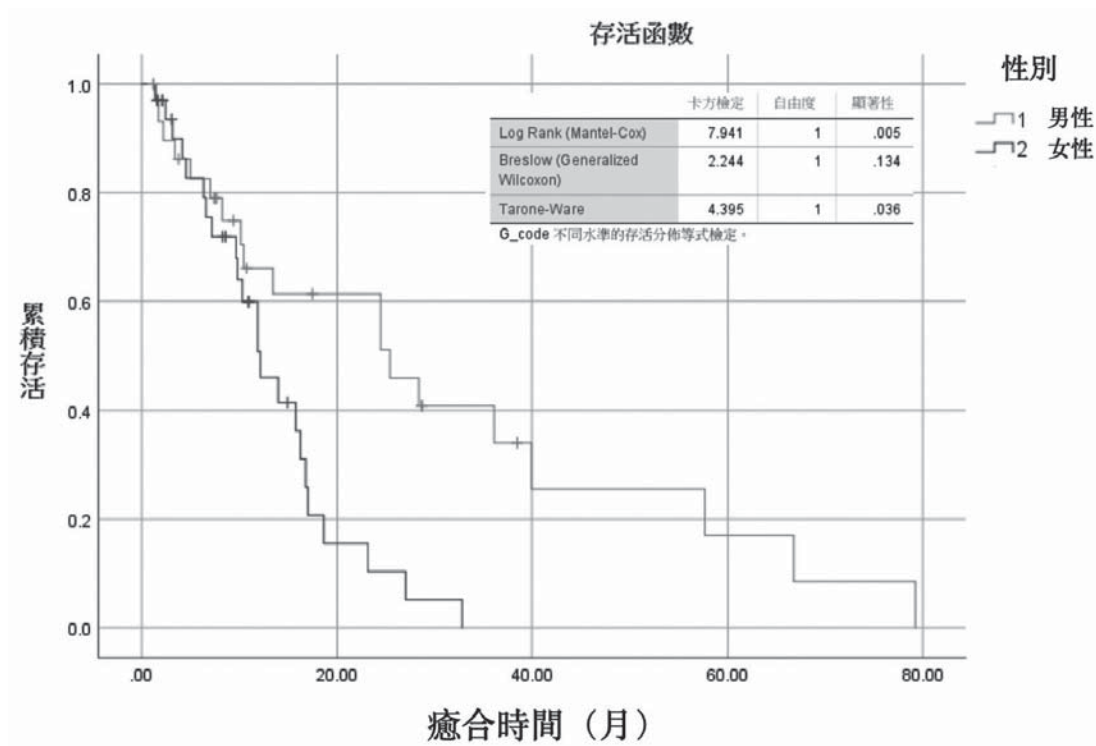


圖1 多發性骨髓瘤患者性別變數的Kaplan-Meier存活曲線

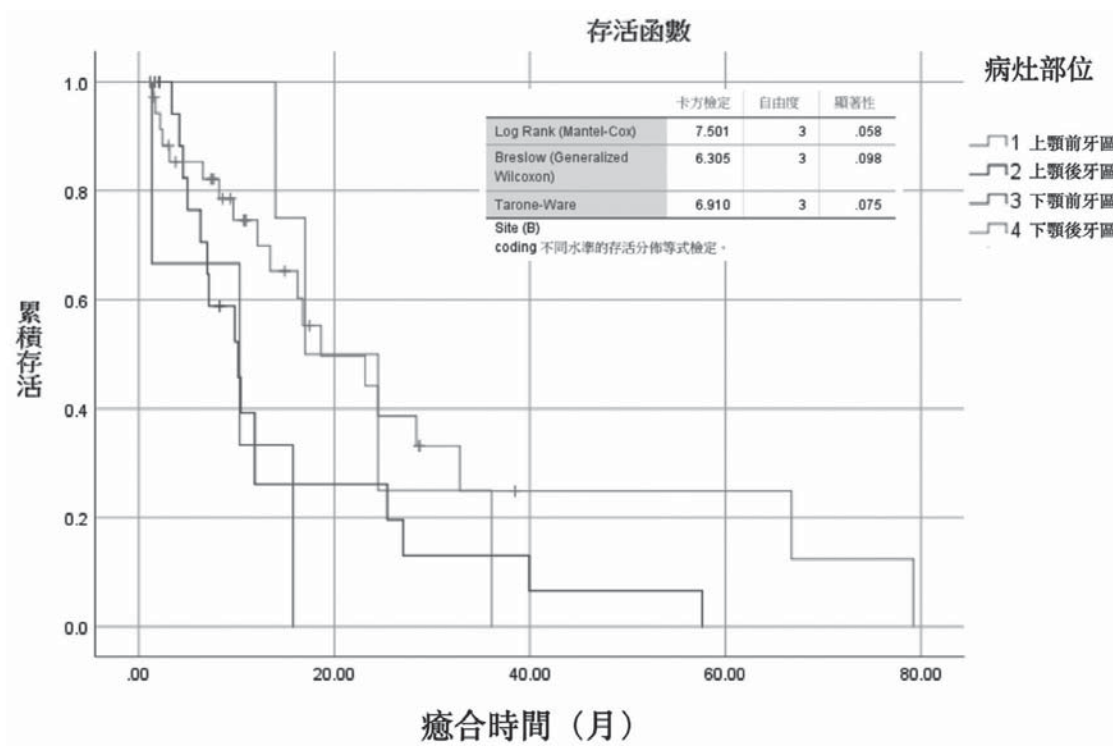


圖2 多發性骨髓瘤患者病灶部位(四區域)變數的Kaplan-Meier存活曲線

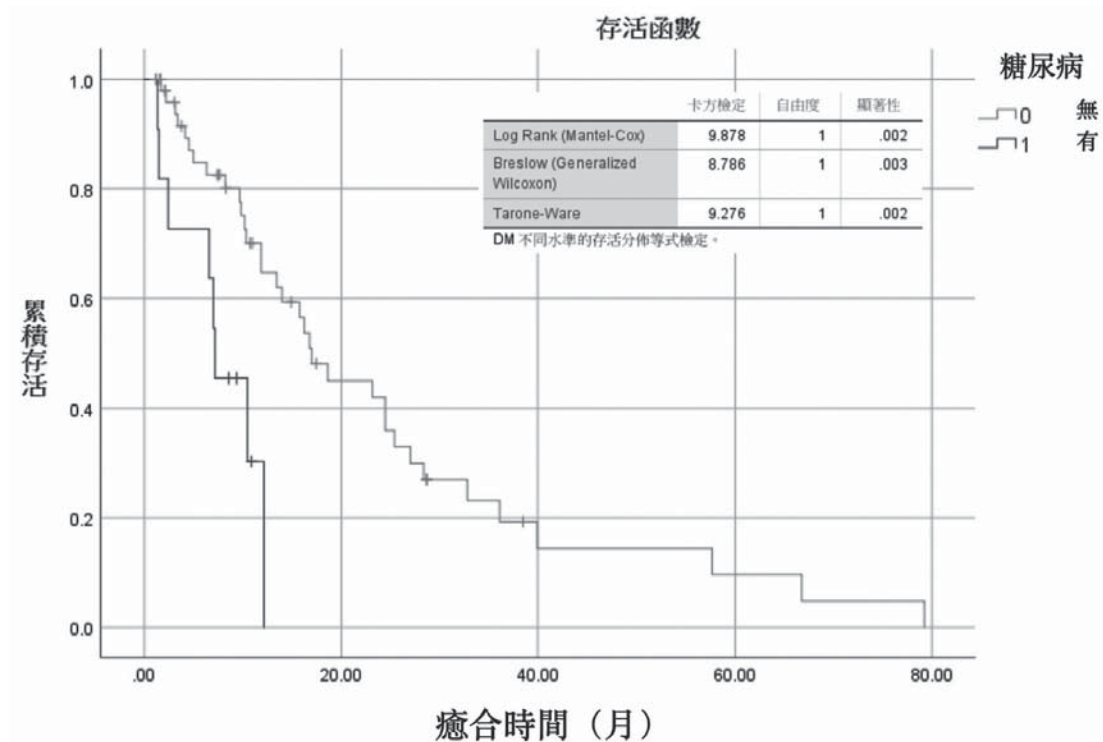


圖3 多發性骨髓瘤患者糖尿病變數的Kaplan-Meier存活曲線

(95% CI=0.35-1.50, $p=0.392$)。

系統性疾病方面，非貧血的樣本癒合時間平均數為 16.33 ± 2.31 個月，中位數為15.80個月；貧血者的癒合時間平均數為 28.62 ± 5.56 個月，中位數為13.47個月，後者相對於前者的癒合風險比值為0.60，在統計上並未呈現顯著差異(95% CI=0.32-1.14, $p=0.119$)。非糖尿病者的樣本癒合時間平均數為 24.67 ± 3.61 個月，中位數為17.00個月；而糖尿病者的癒合時間平均數為 7.63 ± 1.34 個月，中位數為7.17個月，後者相對於前者的癒合風險比值為3.73，和一般認知相反的是，糖尿病樣本的癒合時間的平均數和中位數均較非糖尿病樣本短，且兩者在統計上呈現顯著差異(95% CI=1.55-9.00, $p=0.003$) (圖3)。

非肝炎的樣本癒合時間平均數為 22.83 ± 3.38 個月，中位數為16.27個月；而肝炎樣本的癒合時間平均數為 8.83 ± 1.01 個月，中位數為10.47個月，後者相對於前者的癒合風險比值為

1.60，但兩者在統計上並未呈現統計顯著差異(95% CI=0.53-4.81, $p=0.403$)。

病灶治療期間未使用類固醇藥物者的癒合時間平均數為 22.09 ± 3.99 個月，中位數為16.27個月；使用類固醇藥物者的癒合時間平均數為 21.97 ± 5.35 個月，中位數為13.47個月，後者相對於前者的風險比值為0.96，兩者之間差異不大(95% CI=0.49-1.89, $p=0.903$)。

在多發性骨髓瘤的64例樣本中，吸菸的僅有1例，在經過手術治療後，病灶即癒合，癒合時間為44天(約1.5個月)，由於吸菸和非吸菸的樣本其比例相差太大，因此在分析時將此變因排除，並未探討。

抗骨吸收藥物的使用時間對於病灶癒合時間的影響，使用zoledronic acid時間小於18個月的病灶，19例病灶中有16例癒合(84.2%)，其癒合時間的平均數是 13.23 ± 2.76 個月，中位數為10.47個月；使用抗骨吸收藥物時間大於或等於18個月的病灶，36例之中有25例癒合(69.4%)，

其癒合時間的平均數則是 23.93 ± 4.48 ，中位數為15.80個月，其風險比值為0.57。結果顯示，使用卓骨襪的時間越長，對病灶癒合帶來越不利的影響，病灶癒合的比例越低，且平均癒合時間越長，不過兩族群之間的差異在統計上並未達到顯著差異(95% CI=0.30-1.10, $p=0.094$)。

血液中的骨膠原蛋白碳末端鏈數值(CTX level)，我們以150 pg/mL作為分組條件。小於150 pg/mL的病灶癒合時間的平均數為 23.50 ± 3.56 個月，中位數為23.17個月；等於或大於150 pg/mL的病灶癒合時間的平均數為 20.62 ± 5.11 個月，中位數為10.33個月，後者相較於前者之風險比值為1.50，兩者統計差異不顯著(95% CI=0.79-2.87, $p=0.217$)。

病灶是否接受手術治療方面，沒有接受手術治療的11例病灶，僅有2例癒合(18.2%)，癒合時間的平均為 19.36 ± 5.11 個月，接受手術治療的54例病灶，有40例癒合(75.5%)，癒合時間平均為 21.01 ± 3.11 個月，後者相對於前者之風險比值為2.22，接受手術治療的病灶，比起未接受手術治療的病灶，雖然在癒合時間的平均時間相近，但在病灶癒合的比例上，接受手術治療是未接受手術治療的4倍，但兩族群在統計上並未呈現出顯著差異(95% CI=0.53-9.27, $p=0.275$)。

預後因子分析-Cox多變數迴歸分析

將資料進一步進行Cox多變數複迴歸分析，在控制住其他可能影響的變數之後，上述變數仍呈現出顯著差異的是性別、病灶部位、糖尿病等3項因子。在性別方面，女性相較於男性在癒合時間的比較上，調整過後的風險比值(adjusted hazard ratio, AHR)為3.32 (95% CI=1.30-8.49, $p=0.012$)，表示女性的病灶較容易癒合(圖1)。病灶部位方面，上顎後牙區相較於下顎後牙區在癒合時間的比較上，其調整過後的風險比值為4.00 (95% CI=1.36-11.75, $p=0.012$)，表示上顎後牙區的病灶，相較於下顎後牙區而言，較容易癒合(圖2)。和一般認知不同的是，

糖尿病的樣本，相較於未糖尿病者，其調整過後的風險比值為5.57 (95% CI=1.29-24.00, $p=0.021$)，表示糖尿病者病灶之預後反而較非糖尿病患者佳(圖3)。

討 論

若單獨探究男女比例相近的多發性骨髓瘤的64例病灶，女性癒合時間不到男性的一半，代表女性對於多發性骨髓瘤之顎骨壞死併發症的預後，是有利的因子。關於性別對於顎骨壞死併發症預後的影響，日本在2019年所做的研究中，針對癌症及骨質疏鬆患者發生顎骨壞死併發症的病灶，比較治療一年後的完全癒合比率，男性為18.5%，女性為32.9%，兩者在統計上有顯著差異($p<0.01$)，不過研究中在多變數羅吉斯迴歸分析中並未出現顯著差異¹²。在另一篇包含337個病灶樣本的研究中(癌症骨轉移患者佔69%)，性別因素並未在預後上造成差異¹¹。若就單一類別癌症來，在男女比例相近的這些多發性骨髓瘤的病灶樣本中，性別為女性對於病灶癒合是有利的，但其原因有待進一步探究。

病灶部位對於顎骨壞死併發症的發生率是具有影響力的因子，一般來說單獨發生於下顎的機率(73%)較單獨發生在上顎(22.5%)高，但也可能同時發生於上下顎(4.5%)¹³。美國口腔顎面外科學會在2014年所發表的文獻更新亦將病灶部位列入影響發生率的因子⁵，但病灶部位是否影響預後則較少有研究探討。在先前國外發表的文獻中，通常是將病灶區分為上顎區和下顎區，比較不同區域對於病灶預後的影響，不過無論是針對西方人或是東方人所做的研究，都沒有顯著發現^{12, 14}。在我們的研究中，下顎病灶的平均癒合時間比上顎長；而後牙區的平均癒合時間比前牙區長，但均未能達到統計上的顯著差異。我們推測因上顎骨血流供應較下顎骨豐富，新陳代謝較快，經手術治療後傷口的生長癒合能力也較佳，此血流供應程度的差異，

或許是造成上顎區病灶癒合時間普遍較短的原因。

糖尿病對傷口的影響是複雜的，糖尿病患者的血管系統、神經系統、免疫系統都會較健康者差，加上血糖過高亦會造成生化反應異常，這些都會影響傷口的癒合^{16, 17}。在先前的文獻中，已經證實糖尿病會提高顎骨壞死併發症的發生率¹⁵，但關於糖尿病對顎骨壞死併發症預後的影響，則尚未發現相關研究。在本研究中，糖尿病者的癒合時間平均數和中位數均較非糖尿病者短，且兩者在統計上呈現顯著差異，而風險比值經多變數分析調整過後，差異依然顯著，此結果令人意外。檢視樣本，糖尿病的11個病灶，全部都接受手術治療(100%)，且其中有8個病灶癒合；而非糖尿病的53個病灶中，只有42個接受手術治療(79.2%)，其中32個病灶癒合，剩下11個未接受手術治療的非糖尿病病灶，癒合者僅有2個。兩族群在接受手術治療的比例上差距較懸殊，或許是造成結果不符合一般預期的原因。另一方面，糖尿病的傷口發炎程度較強，可能更容易造成腐骨分離化，有助後續手術的邊界定，手術效果也較好，也可能是造成糖尿病者癒合較佳的原因。

血中CTX水平可視為骨吸收的標記。人體有機骨基質超過90%的組成是第一型膠原蛋白，由第一型前膠原蛋白衍生而來，其C-末端的膠原片段會隨著骨齡改變其性質，由此組成的 α 形式的天冬氨酸轉化為 β 形式，被稱為 β -CTX。在骨吸收期間， β -CTX釋放到循環中，是第一型膠原降解的特異性標記物。在骨吸收增加狀態的血清中發現 β -CTX水平升高，並且在吸收抑制的治療期間可恢復到正常水平¹⁸。先前的研究已指出，CTX值可能可以作為預測顎骨壞死併發症發生率的危險因子，但其可靠性仍有待進一步的證明^{19, 20}。而CTX值和顎骨壞死併發症預後的關係，目前較少有這方面的文獻發表。在本研究中，多發性骨髓瘤患者的病灶經調整過後的風險比值為1.69，CTX值等於或大於150 pg/mL者，預後較佳，不過其差異在統計上並

不顯著。

手術治療和顎骨壞死併發症預後的關係，在已發表的文獻中，有部分已證實手術治療是有利的預後因子^{11, 12, 24}。Stanton等在2009年發表的研究中，33個接受手術治療的顎骨壞死併發症患者(37個病灶)有28個患者(32個病灶)完全癒合，平均癒合時間是10.7個月²¹。而Favia等在2017年發表的文獻中，比較手術治療的107個病灶和未接受手術治療的24個病灶，接受手術治療的107個病灶中有102個完全癒合，未接受手術治療的24個病灶則沒有任何一個完全癒合²²。此外，Coropciuc等在2017年發表針對癌症骨轉移患者之顎骨壞死併發症的研究中亦指出，保守性的治療方式只對第一期和第二期的病灶有效²³。在本研究中，多發性骨髓瘤患者病灶是否接受手術治療，對預後的影響無統計顯著的差異。由於本研究並非針對是否接受手術做隨機分組，所有病例均依治療指引於適當時機或腐骨分離化時接受手術，此時手術效果也較好，因此本研究結果發現接受手術的患者有較高的癒合比例，是可以理解的，但並不能得到手術治療顎骨壞死較非手術治療顎骨壞死的效果較好之結論。另一方面，病患是否接受手術治療，有時會因患者身體狀況、年齡因素或是個人意願影響，沒辦法完全按照治療指引來決定是否開刀，因此這部分還需要日後更進一步的研究來證明。

結 論

本實驗針對多發性骨髓瘤患者發生藥物相關顎骨壞死併發症做預後因子的分析，發現患者使用zoledronic acid抗骨吸收藥物後，在Cox多變數比例風險迴歸分析中，性別、病灶部位及糖尿病這三項因子顯著影響預後，因此未來對具有上述影響預後風險因子的多發性骨髓瘤患者，更需高度防範其顎骨壞死併發症之產生。

參考文獻

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
3. Chou T. Multiple myeloma: recent progress in diagnosis and treatment. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52: 149-59.
4. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-56.
6. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 403-10.
7. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 429-38.
8. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, et al. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 433-9.
9. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-62.
10. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823-9.
11. Ruggiero SL, Kohn N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 94-100.
12. Yamada S, Kurita H, Kondo E, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig* 2019; 23: 3203-11.
13. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-7.
14. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 907-13.
15. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab:

- a retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 1850–5.
16. Greenhalt DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin in Plast Surg* 2003; 30: 37–45.
 17. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117: 1219–22.
 18. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994; 40: 2022–5.
 19. Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, et al. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J* 2019; 10: 21–9.
 20. Awad ME, Sun C, Jernigan J, et al. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy. *JADA* 2019; 150: 664–75.
 21. Stanton D, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 943–50.
 22. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: surgical or nonsurgical treatment? *Oral Dis* 2018; 24: 238–42.
 23. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017; 55: 787–92.
 24. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2012; 34: 194–200.

Prognostic Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in Multiple Myeloma Patients

Hsin-Yu Chen^{*,†}, Yen-Ching Lee^{*,†}, Ling-Ying Wei^{*,‡}, Jai-Jen Wang[§], Jang-Jaer Lee^{*,†}

* Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

† Institute of Clinical Dentistry, School of Dentistry, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

‡ Department of Dentistry, National Taiwan University Hospital, Bei-hu Branch, Taipei, Taiwan, R.O.C.

§ Department of Finance, Feng Chia University, Taichung, Taiwan, R.O.C.

Abstract

Objective: The aim of this study is to explore the prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in multiple myeloma patients who received antiresorptive agents, zoledronic acid (ZA), for disease control.

Materials and Methods: We retrospectively surveyed the multiple myeloma patients with 64 MRONJ lesions treated in National Taiwan University Hospital from 2008/1/1 to 2019/12/31. Treatment outcomes and prognostic factors were investigated. The cumulative complete response rate was calculated with the Kaplan-Meier method, and significance was examined with the Wilcoxon Breslow and Mantel-Cox log-rank test. Univariate and multivariate analyses were performed using Cox proportional hazards regression models after model fitting to assess the prognostic clinical factors.

Results: The cumulative complete response rate of all 64 lesions at 12 months was 41.6%. Until the deadline for acceptance, 42 lesions were completely healed, accounting for 65.6% of all 64 lesions. The average healing time was 22.26 ± 3.22 months, and the median was 15.80 months. Gender (female compared to male, AHR=3.32, 95% CI=1.30-8.49, $p=0.012$), lesion site (upper posterior region compared to lower posterior region, AHR=4.00, 95% CI=1.36-11.75, $p=0.012$) and diabetes mellitus (with DM compared to without DM, AHR=5.57, 95% CI=1.29-24.00, $p=0.021$) were significant prognostic factors in a multivariate analysis.

Conclusions: The period of treatment for MRONJ is relatively long and resulting in long-term discomfort in patients with multiple myeloma. Therefore, it is very important to prevent the development of the complication especially in the patients with risk factors for poor prognosis.

Key words: Multiple myeloma, Medication-related osteonecrosis of the jaws, Zoledronic acid, Prognostic factors.

Received: June 30, 2020

Accepted: August 31, 2020

Reprint requests to: Dr. Jang-Jaer Lee, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chang-De Street, Taipei, Taiwan, R.O.C.