

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

久保 了大

論文題目

骨粗鬆症患者においてビスフォスフォネート関連骨壊
死の発生と関連するパノラマ X 線画像所見

ビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) は骨吸収を阻害する薬剤で骨粗鬆症患者や悪性腫瘍患者の骨転移の抑制に使用される。2003 年に Marx が初めて報告して以来、BP 製剤を使用している患者に発生する難治性の顎骨壊死 (BRONJ) が注目されるようになった。近年ではデノスマブの使用によっても同様の顎骨壊死が発生することが明らかになり、両者を包括した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) や薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) という名称を提唱している。本研究ではすべての対象者患者が BP 製剤を使用していたので BRONJ を用いることとする。

BRONJ の発生は高用量投与の癌患者に多いと考えられてきたが、我が国においては発生例の半数が BP 製剤を内服のみで使用した患者であり、低用量投与の骨粗鬆症患者でも発生することが明らかになってきた。BRONJ の発生機序ははっきりと解明されていないが、様々なリスクファクターが報告されている。抜歯などの侵襲的な歯科治療や顎骨の炎症性変化が最も重要なリスクファクターとされているが、2015 年の時点で骨粗鬆症患者は 1300 万人と推計されており、BP 製剤を使用中の多くの患者が歯科治療を受けていると考えられる。

BRONJ の画像所見は抜歯窩の治癒不全、骨硬化、骨融解、骨皮質の断裂や歯根膜腔の拡大などとされ、他の病変でも見られるもので BRONJ に特異的なものではないとされており、また初期変化についても明らかになっていない。BRONJ 発生と関連する画像所見や初期の BRONJ の画像所見を把握する

ことができれば、その成果を歯科診療所を訪れた BP 使用中の患者に適用して、病態の悪化を防ぐために使用することが可能となるかもしれない。我々は CT を用いた以前の研究で、初期の BRONJ 患者を含む BP 製剤を使用している患者の下顎骨では海綿骨が高い CT 値を示すことを明らかにし、この所見で BRONJ 発生の予測ができる可能性を示した。しかしながら、撮影の頻度を考慮すると CT より一般的に撮影されるパノラマ X 線写真においても BRONJ を示唆する所見を明らかにすることが重要となる

本研究の目的はパノラマ X 線写真において、BRONJ の発生と関連する所見を明らかにし、パノラマ X 線写真による BRONJ 発生予測の可能性を探ることである。

II. 対象と方法

1. 対象

対象症例の選択は愛知学院大学附属病院放射線画像診断科の画像データベースを用いた。2011 年 4 月から 2016 年 8 月の間に BP 製剤による治療歴をもつ骨粗鬆症患者で下顎骨壊死を発生した症例は 24 例（女性 23 例、男性 1 例）であった。これらの症例のパノラマ X 線画像を ONJ+群として抽出した。

2 つの対照群を年齢と性の分布が ONJ+群と同等となるように、同期間に検査されたパノラマ X 線画像から連続的に抽出した。第 1 の対照群 (ONJ-群) は骨粗鬆症と診断され BP 製剤による治療歴はあるが顎骨壊死を発生し

ていない 179 症例 (女性 165 例, 男性 14 例) であった。第 2 の対照群 (健康群) は BP 製剤による治療歴がなく広範囲におよぶ顎骨病変を有しない 200 例 (女性 184 例, 男性 16 例) であった。

2. BP 製剤の投与

BP 製剤の種類および投与方法、投与期間については、経口投与の割合は ONJ+群で 100%、ONJ-群で 97% であった。薬剤としては Alendronate 次いで Risedronate が多くの症例で使用されていた。投与期間は ONJ+群で 67.9 ± 37.1 ヶ月、ONJ-群で 40.4 ± 47.9 ヶ月であった。

3. パノラマ X 線画像の評価法

評価項目

パノラマ X 線画像はイメージングプレート方式のパノラマ X 線装置で得られたデジタル画像を用いた。評価項目は次の 4 項目とした。

1) 下顎骨下縁皮質骨の厚さ (Mandibular cortical width: MCW)

MCW はパノラマ X 線画像による骨粗鬆症のスクリーニングを目的として開発された自動診断システムを用いて計測した。このシステムではオトガイ孔付近で下顎骨下縁皮質骨の厚さが自動計測されるが、すべての結果は歯科医師が確認し、計測部位が適切でない場合には手動で修正を行った。

2) 下顎骨下縁皮質骨の形態 (Mandibular cortical index: MCI)

上記のシステムでは Taguchi らや Klemetti らの分類方法にしたがって、MCI を Class I、Class II、Class III の三段階に分類できる。今回は BRONJ 患者においてこれらの所見が診断の指標となるか否かを検討した。

3) 海綿骨の硬化

歯槽部を超える骨硬化が見られる場合を骨硬化あり (陽性) と評価した。

4) 歯槽硬線の肥厚

2 歯以上に歯槽硬線の肥厚が見られる場合を歯槽硬線の肥厚あり (陽性) とした。

3. 再現性の検証

MCW については以下の Dahlberg の式を用いて計測誤差を求めた。

$$S_x = \sqrt{(d^2/2n)} \quad (S_x : \text{計測誤差}, d : 2 \text{ 回の計測の差}, \text{計測サンプル}$$

数)

MCI については 2 回の自動診断を行い、その一致率 (κ 値) を求めた。骨硬化および歯槽硬線の肥厚については 2 名の観察者間の一致率 (κ 値) を求めた。

4. 統計的解析

パノラマ X 線画像で評価した 4 つの項目についてはすべて両側の評価を行ったが、ONJ+群では患側と健側の両方を、2 つの対照群については、左

右で評価に差が無かったため右側を解析に使用して、3群間の比較を行った。

ロジスティック回帰分析によって、BRONJの発生と関連する臨床的および画像的因子の解析を行った。

III. 結果

1. 年齢, 性, BP製剤の使用法等

3群の年齢および男女比に差はみられなかった。薬剤の使用歴では循環器疾患に対する薬剤と副腎皮質ステロイド薬の使用頻度に3群間で差が見られた。

BP製剤の使用状況はONJ+群とONJ-群で投与方法の割合に差は無かったが、投与期間では差が見られた。

2. 画像評価の再現性

評価の再現性については、MCWにおける計測誤差は0.09mmで十分に小さいことが確認できた。またMCI評価の κ 値は0.704、観察者間の κ 値は骨硬化で0.738、歯槽硬線の肥厚で0.798と十分に高いものであった。

3. パノラマX線画像所見の解析結果

1) MCW

ONJ+群におけるMCWは患側で 3.25 ± 1.08 mm、健側で 2.93 ± 0.98 mm

となり有意差を認めた。また、ONJ-群では 2.90 ± 0.74 mm、健常群では 3.03 ± 0.78 mm であった。ONJ+群の患側および健常群に比較して ONJ-群では MCW は有意に小さい値となった。ONJ+群の健側と ONJ-群および健常群では MCW に有意差は認めなかった。

2) MCI

ONJ+群では患側健側ともに Class II が最も多く見られた。ONJ+群患側における各 Class の分布は ONJ-群および健常群と比較して有意に異なっていた。また ONJ-群と健常群の間でも差が認められた。ONJ+群健側と ONJ-群では差があるとの判定はできないものの p 値は境界の値 ($p = 0.0511$) を示した。

3) 海綿骨の硬化

ONJ+群患側では健側に比較して骨硬化を示すことが多く、その割合に有意差を認めた。他の 2 つの対照群と比較した場合も同様の結果であった。

4) 歯槽硬線の肥厚

ONJ+群では患側健側間に歯槽硬線の肥厚が見られる頻度に差は無かった。健常群ではこの所見が見られる頻度は他の群に比較して少なく、頻度に有意差を認めた。

4. ロジスティック回帰分析

年齢, BP 製剤の投与期間および MCI の Class II が BRONJ の発生に関連する因子として抽出された。Class II のオッズ比は 3.63 で最も高かった。

IV. 考察

本研究では BRONJ 発生と関連する画像所見を明らかにすることを目的としたが、これまでの報告によれば、BP 製剤は骨に集積し海綿骨の硬化と歯槽硬線の肥厚をもたらすとされている。BRONJ はしばしば炎症性変化を伴い、画像所見としては骨髄炎の所見と類似している。今回の研究では炎症によって所見が修飾されていない ONJ+群の健側の所見を注意深く観察した。というのは BRONJ を発症していない ONJ-群と発症しているが炎症による修飾のない ONJ+群健側との違いが発見できればそれが BRONJ 発生を予測する画像所見と位置づけられると考えたからである。

我々の以前の研究では CT における海綿骨の硬化が BRONJ 発生の指標となり得ることを明らかにした。しかし、BP 製剤を使用しているすべての患者に CT 検査を行うことはできないので、歯科診療で最も頻繁に使用される X 線画像検査の一つであるパノラマ画像においてその指標が評価できれば、臨床的な意義は大きい。

Torres らは一つの指標として MCW を提唱しているが、本研究では MCW は有意な指標とはならなかった。MCW は ONJ+群では患側が健側に比較して有意に厚くなっていた。3 群を比較すると ONJ-群の MCW は他の群より

も小さかった。MCW には骨粗鬆症の重篤度、BP 製剤の使用状況あるいは顎骨における局所的な炎症性変化などいくつかの因子が複合的に影響すると思われる。ONJ+群は ONJ-群より MCW が厚いのは長期使用による BP 製剤の顎骨への蓄積が多いことが影響しているかもしれない。ONJ-群における MCW が健常群より小さいことは骨粗鬆症による変化を反映しているのかもしれない。MCI では Class II の割合は ONJ+群の患側では他の 2 群 (ONJ-群および健常群) と比較して大きくなっていたが、ONJ+群の健側とは差が無かった。患側における Class II は骨粗鬆症に対する定義のように骨欠損による皮質骨の変化を意味するものではなく、骨粗鬆症によって薄くなった皮質骨に BP 製剤の使用によって骨添加が起こったために内表面が不整となり、結果として Class II と評価されたものとも考えられる。ONJ+群健側の MCI における Class II の割合は ONJ-群に比較して大きい傾向を示し、統計的に有意ではないが境界の P 値を示している。このことは MCI が Class II の患者に炎症性の変化が加われば高頻度で BRONJ を発症することを示していると思われる。つまり、MCI の Class II は BRONJ 発生を予測する指標となる可能性があると考えられる。ロジスティック回帰分析でも MCI の Class II はオッズ比が約 3.6 で有意となり、これを裏付けている。

海綿骨の広範な硬化は ONJ+群の患側において健側群や他の群よりも有意に頻度が高くなっている。これは発生した BRONJ の特徴的な所見として

骨硬化があげられることを示している。

歯槽硬線の肥厚は BP 製剤で治療された群 (ONJ+群と ONJ-群) で健常群と比較して有意に頻度が高くなっている。これは歯槽硬線の肥厚は BP 製剤の使用の結果として現れる所見であることを示している。

V. 結論

1. MCI における Class II は BRONJ の発生と関連し、BRONJ を予測する指標として有用になる可能性が示された。
2. 海綿骨の広範な硬化は発生した BRONJ の特徴的な所見であることが示された。
3. 歯槽硬線の肥厚は BP 製剤の使用によって起こる特徴的な所見であることが示された。