

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	甲 ②	第 号	論文提出者名	久保 了大
論文審査 委員氏名	主査 有地 榮一郎 副査 栗田 賢一 嶋崎 義浩			
論文題名	骨粗鬆症患者においてビスフォスフォネート 関連顎骨壊死と関連するパノラマ X 線画像所 見			

インターネットの利用による公表用

<緒言>

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が、難治性の顎骨壊死 (BRONJ) が注目されるようになった。

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 の画像所見は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、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。

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。

<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（健常群）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. パノラマ X 線画像の評価法

評価項目

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。

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. 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ので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。

<結果・考察>

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。

<結論>

1. MCI における Class II は BRONJ と関連し、BRONJ を予測する指標

として有用であ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。