

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

乙 第 号	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顎骨壊死と 関連するパノラマX線画像所見	

I. 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。2003 年に Marx が初めて報告して以来¹⁾、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 (BP-related osteonecrosis of the jaw: 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 (Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw: ARONJ) という名称が使われるようになった^{2,3)}。さらに米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) は薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) という名称を提唱している^{2,4)}。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 BP 製剤の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ったとする調査報告が示すように⁵⁾、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⁶⁻¹²⁾。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^{12,13)}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¹⁴⁾、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いる¹⁵⁻¹⁸⁾。最も一般的な画像所見は骨硬化であるが、歯槽硬線や歯槽頂の微細な硬化から大理石病に類似した所見まで様々であり²⁾、初期変化については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、それ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、これで BRONJ 発生の予測ができる可能性を示した¹⁹⁾。

(学位論文の内容を要約したもの)

No. 2

愛知学院大学

しかしながら、撮影の機会を考慮すると 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。Klingelhöffer らはパノラマ X 線写真では BRONJ 発生を示す所見を発見できなかったとしている²⁰⁾が、Torres らは下顎骨下縁骨皮質の幅が BP 製剤の累積使用量に関連し、この幅の変化が BRONJ の有用な指標であることを報告している²¹⁾。

本研究の目的はパノラマ X 線写真において、BRONJ 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

この研究はヘルシンキ宣言に則り、愛知学院大学倫理委員会の承認（承認番号 388）を得て行われた。

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のみられた症例は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。平均年齢は76.9±7.1歳で範囲は62歳から91歳であった。すべての患者はパノラマX線画像検査を含む検査を初診時に受けていた。BRONJの診断は米国口腔顎顔面外科学会のポジションペーパー^{4,22)}およびそれを基に我が国の関連学会によって発表された「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016」

²⁾に基づいて行い、以下の3項目の基準を満たした場合にBRONJと診断した。1) BP製剤による治療歴がある。2) 顎骨への放射線照射歴がない。または骨病変が顎骨へのがん転移でないことが確認できる。3) 医療従事者が指摘してから8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める、または口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知できる骨を8週間以上認める。

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線画像を連続的に抽出した。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のない179症例（女性165例、男性14例）で、平均年齢は76.0±7.7歳（54～94歳）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、平均年齢は74.7±7.8歳

(59～92 歳) であった。これら 2 つの対照群に属する症例は様々な歯科的疾患のために我々の病院を訪れた患者で、疾患は主として辺縁性歯周炎、根尖性歯周炎あるいは小さな歯根嚢胞などである。

種々の薬剤の使用歴に着目して臨床的特徴を表 1 にまとめた。

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表 2 にまとめた。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 (ベラビューエポック、モリタ、京都) 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²³⁻²⁵⁾。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 (図 1)。

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²⁶⁻²⁹⁾や Klemetti ら³⁰⁾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。本来の分類では Class I は皮質骨の内側表面（皮質骨と海綿骨の境界面）が平坦で正常な皮質骨、Class II は皮質骨の内表面は不規則となり、内側近傍の皮質骨内部に線状の吸収があるもので、骨粗鬆症が疑われるもの、Class III は皮質骨全体にわたり高度な線状の吸収と皮質骨の断裂があるもので、骨粗鬆症が強く疑われるもの、となるが今回は 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（図 2）。評価は 2 名の歯科放射線専門医が典型的な例を参考にしながら行い、結果が一致しない場合は協議によって決定した。

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（図 3）。骨硬化と同様に 2 名の歯科放射線専門医が典型的な例を参考にしながら評価を行い、結果が一致しない場合は協議によって決定した。

4. 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。

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

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。

5. 統計解析

3 群における年齢の平均値の差は Tukey-Kramer test、男女及び各種薬剤使用の有無の割合の差は χ^2 test を用いて検定した。ONJ+群と ONJ-群における BP 製剤の投与法の割合は Fisher's exact test を、投与期間は t test によって差を検定した。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左右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、左右で評価に差がな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。ONJ+群の健側と患側の MCW の差の検定には Wilcoxon signed rank test を使用した。また 3 群間の差の検定は Tukey-Kramer test によった。MCI における各 Class の分布の差は χ^2 test を用いて検定した。骨硬化および歯槽硬線の肥厚については ONJ+群における患側と健側の陽性率の差は Fisher's exact test を用いて検定した。3 群間の違いについては χ^2 test によった。いずれも危険率が 0.05 未満の場合に統計的有意差があるとした。

ロジスティック回帰分析によって、BRONJ と関連する臨床的および画像的因子の解析を行った。ONJ+群の健側と ONJ-群右側において、目的変数は ONJ+群 = 1、ONJ-群 = 0 とし、説明変数は年齢 (歳)、性別 (女性 = 1、男性 = 0)、循環器疾患治療薬の使用 (使用 = 1、不使用 = 0)、副腎ステロイド薬の使用 (使用 = 1、不使用 = 0)、BP 製剤の投与方法 (経口 = 1、注射 = 0)、BP 製剤の種類 (Alendronate = 1、他 = 0)、BP 製剤の投与期間 (月)、MCW (mm)、MCI (Class II = 1、他 = 0)、海綿骨の硬化 (あり = 1、なし = 0) および歯槽硬線の肥厚 (あり = 1、なし = 0) とした。

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(表1)。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製剤の使用状況を表2にまとめた。ONJ+群とONJ-群で投与方法の割合に差はなかったが、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 (図4)

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 (図5)

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 (図 6)

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 (図 7)

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なかった。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. BRONJ と関連する臨床的および画像的因子のロジスティック回帰分析 (表 3)

年齢、BP 製剤の投与期間および MCI の Class II が BRONJ に関連する因子であった。Class II のオッズ比は 3.63 で最も高かった。

IV. 考察

BRONJ の発生が初めて報告されてから 10 年以上が経過し、種々のリスクファクターの存在が明らかにされてきた⁷⁻¹³⁾。BP 製剤の投与量が大きいことは一つのリスクファクターであり、BRONJ は高用量の BP 製剤が経静脈的に投与されるがん患者に多く発生するとされてきた¹¹⁾。しかし我が国では低用量の BP 製剤が経口的に投与される骨粗鬆症患者においても相当数の BRONJ が発生していることが明らかになった⁵⁾。本研究の対象とした患者のほとんどは経口的に BP 製剤が投与された骨粗鬆症患者であり、長期の投与が BRONJ 発生のリスクファクターとなり得ることが確認された。その他の局所的なリスクファクターとしては抜歯やインプラント埋入などの骨への侵襲的歯科治療^{8-10,12)}、炎症性疾患^{12,13)}および口腔衛生状態の不良⁸⁾などが挙げられている。

全身的なものを含むその他のリスクファクターも指摘されている。骨粗鬆の重篤度が増すにしたがって BRONJ 発生のリスクも増大する⁹⁾。血管新生阻害剤や副腎皮質ステロイド薬の使用もリスクファクターに挙げられている⁸⁾。また関節リウマチや糖尿病などの患者あるいは喫煙などもリスクファクターとされている²⁾。本研究では画像所見とともに使用薬剤についても調査した。その結果、副腎皮質ステロイド薬の使用は単変量解析で有意となった。

本研究では BRONJ と関連する画像所見を明らかにすることを目的とした。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¹⁵⁾。

BRONJ はしばしば炎症性変化を伴い、画像所見としては骨融解、骨硬化、腐骨の形成および骨膜反応として現れるが、これらは骨髄炎の所見と類似している^{16-17,31)}。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。

画像所見で BRONJ の発生を予測できるか否かを検討したいくつかの報告がある。

Klingelhöfer らは指標となる所見を見つけることができないとしている²⁰⁾。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¹⁹⁾。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、歯科診療で最も頻りに使用される 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²¹⁾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。皮質骨幅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。おそらく我々と Torres らの結果の違いには、それぞれ（我々の研究における 3 群）の患者数の割合が違うことも影響しているであろう。

Klemetti ら³⁰⁾によると MCI における Class II の定義は皮質骨の内表面は不規則となり、内側近傍の皮質骨内部に線状の吸収があるものであり、本研究では 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+群の健側とは差がなかった。患側における Class II は元来の定義（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 の患者に炎症性的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。元来の定義による MCI の Class II は健常群においても年齢とともに頻度は大きくなると思われるが、それとは違って本研究による MCI の Class II は骨粗鬆症によって薄くなった皮質骨が BP 製剤による治療で厚くなったものと考えられる。いずれにしても BP 製剤を使用している患者では経過観察が重要と考えられる。

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。

この研究の欠点は画像評価の難しさにあるといっても過言ではない。MCW や MCI は骨粗鬆症のスクリーニングに有用であることは世界的に認められている²⁷⁻³⁰⁾が、専門家でもその評価は困難な場合があることが報告されている³²⁾。この点に関して今回の研究では骨粗鬆症のスクリーニング用に開発された分析ソフトを使用して、その結果を参照して判定した。このシステムに

(学位論文の内容を要約したもの)

No.12.....

愛知学院大学

よる骨粗鬆症の診断精度は90%以上であると報告されており^{24, 25)}、このようなコンピュータ支援診断システムを使用することで診断精度の向上が期待できるであろう。

CT値や厚さのような計測可能な指標が存在しないので、骨硬化と歯槽硬線の肥厚に関する評価には問題が残る。本研究ではこれらの評価は二人の歯科放射線専門医によって行われたが、一致度(κ値)は適正から良好(fair to good)という範囲であった。訓練を受けた観察者によって評価が行われれば、今回の結果は臨床的に有用となるであろう。

V. 結論

1. MCIにおける Class II は BRONJ と関連しており、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 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。