

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	谷口 透
論文審査 委員氏名	主査 栗田 賢一 副査 有地 榮一郎 長尾 徹		
論文題名	ビスフォスフォネート製剤を投与された骨粗 鬆症患者の抜歯に関連した危険因子		

インターネットの利用による公表用

ビスフォスフォネート製剤 (BP) は3年を超える長期投与で BP 関連顎骨壊死 (BRONJ) のリスクは高くなるとされている。外科処置に関連した報告が多く、動物実験の報告では、上皮損傷は骨壊死を誘発し、骨損傷は上皮より強く骨壊死に関連するとされている。本研究では BP 服用患者における抜歯のプロトコール作成し、それに従う前向き研究を開始した。目的はプロトコールに従って抜歯を行った患者の、BRONJ、上皮化、骨化の治癒遅延に関連した因子を明らかにすることである。

対象と方法として、5年間に当科を受診した患者のうち、BP 製剤を投与中の骨粗鬆症患者を以下のプロトコールに従って抜歯を施行し、経過観察が可能であった 206 例を対象とした。作成したプロトコールで、術前プロトコールは抜歯前に X 線写真を撮影し、歯周組織や顎骨の評価を行った。

「BRONJ のポジションペーパー」を参照し、抜歯前の BP を休薬し、抜歯前には抗菌薬予防投与を行った。口腔管理は口腔清掃指導を行い、抜歯日まで清掃の施行を指示した。術中プロトコールは、抜歯は骨の損傷を少なくするため、積極的な搔爬は行わないが、炎症性肉芽のみられた場合は施行した。根尖性歯周炎の場合は骨面に侵襲が加わらないよう可及的に肉芽の搔爬を行った。術後プロトコールで抗菌薬投与は3日間投与し、抜歯後1～3か月毎に X 線写真を撮影し、骨化評価を行った。変化がない場合はその後も継続した。BP 製剤の抜歯後の休薬は、医科主治医の指示に従った。

抜歯を行った患者の年齢・性別、BP 製剤投与の原因疾患、BP 製剤の種

類・投与方法・投与期間、抜歯前の休薬の有無と休薬期間、抜歯後のBP製剤投与の再開、BRONJの危険因子、抜歯部位、抜歯の原因、口腔管理の状態、初診時X線所見、抜歯前の歯・歯周組織の状態、抜歯時の骨削除と搔爬の有無、抜歯窩の閉鎖法を評価し、BRONJ、上皮化、骨化治癒遅延に関連したリスク因子を検討するために、統計学的解析を行った。

これらの結果として、BRONJを発生したのは2例(0.97%)であった。他に、上皮化治癒遅延7例(3.40%)、骨化治癒遅延11例(5.34%)にみられた。また、上皮化治癒遅延を検討するために、単変量解析を行った結果、BPの投与期間、甲状腺疾患、辺縁性歯周炎、抜歯前の歯の動揺、抜歯前の歯肉腫脹、初診時の骨吸収の6因子が有意であった。骨化治癒遅延での結果は、甲状腺疾患、初診時の骨硬化、初診時の骨吸収の3因子であった。

本研究の結果より、BRONJ発症率は、他の報告と比較して低い傾向にあった。これは3年以上の投与、リスク症例に対して休薬し、口腔内環境の管理し、抜歯前後の抗菌薬投与を行ったことによるものと思われ、本研究のプロトコールは有用であることを示された。

上皮化遅延に関連した因子は6因子であった。このうちBP服用患者に特異的な因子はBPの長期投与であった。また、動物実験のように歯肉腫脹と骨吸収も歯肉、骨の治癒に強く関連がある。BPは投与期間が長いものほど治癒に影響し、歯肉腫脹や骨吸収などが複合するすることで治癒を遅らせる可能性が高くなることが示唆された。また、骨化遅延に関連した因子は

3因子であった。このうち、BP服用患者に関連する因子は骨吸収、骨硬化であった。BPを投与した動物実験では骨損傷は骨壊死のリスクが高いとされ、骨吸収が関係したのも同様の原理だと思われた。

BRONJ症例の検討をすると、症例1では、解明した7因子中7因子すべてをもっていた。症例2では7因子中5因子をもっていた。因子が重なることで、治癒に影響することが示唆された。

本研究で重要視すべき因子はBP投与期間であった。治癒遅延は長期服用されているものが多く、BRONJは2例とも3年以上投与されていた。長期服用によるBPの蓄積が治癒に影響していると考えられ、今回の治癒遅延、BRONJは長期投与と関わりが強く、特に重要な因子であることを示した。BPの長期投与の症例では、特にBRONJの発症を起こすことに留意すべきであることが明らかとなった。

本研究は、BP投与患者の抜歯後の治癒に影響を与える因子を解明したことにより、口腔外科学、歯科放射線学、および関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判断した。