

平成28年2月

都橋一仁 学位論文審査要旨

主査 萩野 浩
副主査 竹内 裕美
同 領家 和男

主論文

Associations between systemic markers of bone turnover or bone mineral density and anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with anti-resorptive agents

(吸収阻害剤投与患者における吸収阻害剤関連顎骨壊死と全身骨代謝マーカーまたは骨密度との関連)

(著者：都橋一仁、中林基、小谷勇、木谷憲典、領家和男)

平成28年 Yonago Acta medica 59巻 45頁～53頁

参考論文

1. 下顎枝に発生した中心性巨細胞肉芽腫の1例

(著者：都橋一仁、土井理恵子、柴田昌美、中林基、木谷憲典、領家和男)

平成17年 日本口腔外科学会雑誌 51巻 144頁～147頁

学 位 論 文 要 旨

Associations between systemic markers of bone turnover or bone mineral density and anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with anti-resorptive agents

(吸収阻害剤投与患者における吸収阻害剤関連顎骨壊死と全身骨代謝マーカーまたは骨密度との関連)

ビスフォスフォネート（以下BP）製剤は、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移などに広く用いられ、有用であることが知られている。一方、2003年にBP関連顎骨壊死（以下BRONJ）の第一報がドイツで報告されて以来、その後も多数の報告がなされている。また近年完全ヒト型RANKL抗体でもBRONJと同頻度に顎骨壊死を発症することが報告されており、現在では骨吸収阻害剤に起因する顎骨壊死を一括し、骨吸収阻害剤関連顎骨壊死（以下ARONJ）と呼ばれている。一般にARONJは難治性であり、確立した治療方法がない。したがってARONJ発症の予測マーカーや発症後の予後予測マーカーが望まれている。

しかし、骨代謝マーカーはこれらの予測マーカーとして未だ確立されたものとはなっていない。一方、顎骨の骨密度は放射線学的評価や骨密度の関心領域（以下ROI）の設定が主観的であることが多い。そこで本研究では、複数の骨代謝マーカーおよび下顎骨における骨密度（以下BMD）を検索し、ARONJとの関連を検討した。

方 法

対象は、骨吸収阻害剤投与中に抜歯しARONJを発症したARONJ群32例および対照としてARONJを発症しなかった群24例である。診断基準および臨床病期は、米国口腔外科学会（2007年度版）に従った。方法は、対象者より採血をおこない、N-telopeptides of type I collagen（以下NTX：nmolBCE/L）とbone-alkaline phosphatase（以下BAP：U/l）の2種類の骨代謝マーカーを検討した。CT撮影の際には、医療画像用ファントム（京都科学）も同時に撮影した。画像解析ソフトImageJを用いて、両側下顎骨オトガイ孔間の水平断画像の海綿骨にROIを設定し、定量的CT法にてBMD（mg/mL）を算定した。

結 果

骨吸収マーカーであるNTX（平均値±標準偏差）は、対照群で 9.8 ± 1.1 、ARONJ群で 12.8

±3.2と両者に差はなかった。また、骨形成マーカーであるBAPも、対照群で 17.9 ± 1.8 、ARONJ群で 21.8 ± 8.5 と両者に有意な差を認めなかった。さらに、ARONJ発症後に治癒した症例15例 (=治癒群) およびARONJ発症後治癒に至らなかった症例17例 (=非治癒群) の2群および臨床病期別の3群に分けて、NTXおよびBAPを算出した。その結果、NTXは治癒群で 10.4 ± 1.4 、非治癒群で 14.8 ± 3.9 で非治癒群は対照群 ($P < 0.01$) や治癒群 ($P < 0.05$) と比較して有意に高かった。臨床病期Stage1 11.3 ± 3.1 、Stage2 11.6 ± 1.4 、Stage3 16.7 ± 5.4 で、有意な差は認められなかった。BAPは治癒群で 18.3 ± 4.2 、非治癒群で 24.8 ± 10.9 、Stage1 28.2 ± 14.4 、Stage2 18.7 ± 4.7 、Stage3 24.4 ± 10.8 といずれの骨代謝マーカーにおいても群間で有意な差を認めなかった。

下顎骨のBMDは、対照群では 403.5 ± 31.7 、ARONJ群では 522.4 ± 58.7 で前者と比較し後者では有意に高値であった ($P < 0.001$)。さらに、治癒群では 534.1 ± 67.9 、非治癒群では 512.2 ± 51.1 で、両者とも対照群より高値を示した ($P < 0.01$)。また、Stage1 522.7 ± 45.2 、Stage2 522.7 ± 67.9 、Stage3 522.0 ± 51.4 は対照群と比較し、すべての群で高値を示し、有意差を認めた。しかし、治癒群・非治癒群間や臨床病期間では、有意な差は認められなかった。したがって、下顎骨のBMDは、治癒の有無および臨床病期に関わらず、いずれにおいても対照群と比較しARONJ群で有意に高値を示した。

考 察

ARONJの発症やその予後予測マーカーに関して、様々な研究が報告されているが、いまだ確立したものはない。本研究では骨代謝マーカーとARONJ発症との明らかな関連性は見出せなかったが、これは、骨代謝マーカーが局所以外の全身のさまざまな影響を受けることが関連していると考えられた。これに対し、下顎骨のBMDは、ARONJの発症と関連し、ARONJの臨床経過や病期に関わらず、対照群と比較しARONJ群において有意に高値であることが示された。他の研究と比較し、ROIを解剖学的に明確かつ比較的広範囲に設定したことなどが安定した結果に寄与したと考えられた。したがって、ARONJの発症には下顎骨のBMDの高値が関与していることが示唆され、さらにBMDが顎骨におけるARONJ発症の予測マーカーならびにARONJの診断となりうるものが強く示唆された。

結 論

ARONJと骨代謝マーカーとの関連は見出せなかったが、下顎骨のBMDはARONJ発症の予測マーカーとなり得る可能性が示唆された。