

(陶山弘暉) 論文内容の要旨

主 論 文

Bone resection methods in medication-related osteonecrosis of the jaw in the mandible: An investigation of 206 patients undergoing surgical treatment
薬物関連顎骨壊死における骨切除法：外科的治療を受けた下顎骨発症例 206 例の検討

陶山弘暉、大鶴光信、中村則夫、森下廣太、三好太郎、大森景介
三浦桂一郎、五月女さき子、林田 咲、六反田 賢、梅田正博

Journal of Dental Sciences, in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：梅田正博教授)

緒 言

薬剤性顎骨壊死 (MRONJ) はビスホスホネート (BP) やデノスマブ (DMB) などの骨吸収抑制薬 (ARA) 投与患者に生じる難治性の骨壊死である。治療法として以前は抗菌性洗口剤による含嗽や抗菌薬投与などの保存的治療が推奨されていたが、近年では外科的治療の有効性が多く報告されるようになった。しかし具体的な骨切除範囲に関して述べた論文はわれわれが渉猟しえた範囲ではない。そこで今回、当科で外科的治療を行った下顎骨 MRONJ について、さまざまな臨床的因子とともに術前後の画像所見を調査し、骨切除範囲と術後治療成績との関係を検討した。また一部の症例ではそれぞれの画像所見を呈する部位からサンプルを採取し、細菌や真菌の存在を real-time PCR で確認した。

対象と方法

対象症例は 2011 年から 2022 年の間に長崎大学病院で外科的治療を受けた下顎骨 MRONJ 患者 206 例 (258 手術) である。以下の臨床所見、画像所見、治療成績を後方視的に検討した。臨床所見は、年齢、性別、MRONJ ステージ、原疾患 (骨粗鬆症/悪性腫瘍)、ARA の種類 (BP/DMB/BP から DMB への切り替え)、ARA 投与期間、手術前の休薬期間、骨露出の有無、骨に達する瘻孔の有無、好中球-リンパ球比 (NLR)、血清アルブミン値、手術法 (腐骨除去/辺縁切除/下歯槽神経を温存した下顎管を越える辺縁切除 (EGRI 法) /区域切除) と治療経過 (治癒/非治癒) について調査した。画像所見は、CT を用いて、腐骨分離の有無、骨融解 (なし/下顎管上/下顎管を含む/下縁を含む)、骨膜反応 (なし/添加型/間隙型/不規則型)、混在型骨硬化像の有無を評価した。また、術前後の CT の比較から、骨融解、骨膜反応、混在型骨硬化の術後残存の有無についても調べた。治療成績に関連する因子は単変量および多変量 Cox 回帰分析により解析を行った。

また、一部の症例では骨内から手術時に無菌的にサンプルを採取し、real-Time PCR を用いて Total bacteria, Streptococci, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Candida*

albicans, *Porphyromonas gingivalis* を定量的に解析した。

結 果

206 例の患者内訳は女性 158 例、男性 48 例、平均年齢は 76.8 ± 11.1 歳であった。原疾患は骨粗鬆症 137 例、悪性腫瘍 69 例、ARA の内訳は BP が 127 例、DMB が 57 例、BP から DMB に切り替えた症例が 22 例であった。CT 画像上の骨融解は下顎管より上方に局限しているのが 124 例、下顎管を含むが下顎下縁にまで達していなかったものが 61 例、下顎下縁にまで達していたのが 10 例、骨融解を全く認めなかったのが 11 例であった。

複数回の手術を含め 258 例の手術が施行された。骨切除法は腐骨除去のみが 62 例、下顎骨辺縁切除術が 160 例、EGRI 法が 9 例、下顎骨区域切除術が 27 例であった。3 年累積治癒率は 81.7% であった。

単変量解析の結果、予後不良と有意に関連した因子は、男性、悪性腫瘍、骨露出なし、瘻孔なし、腐骨分離なし、骨融解なし、間隙型または不規則型骨膜反応、混在型骨硬化像有り、骨切除法（腐骨除去のみまたは下顎骨辺縁切除）、骨融解の残存、間隙型または不規則型骨膜反応の残存、混在型骨硬化像の残存が確認された。これらの因子を共変量に含めて多変量解析を行うと、悪性腫瘍、骨融解なし、骨切除法、骨融解の残存、間隙型または不規則型骨膜反応の残存、混在型骨硬化像の残存が予後不良に関する独立した増悪因子となっていた。

CT で骨融解を認めない 11 例は全例 DMB が投与されており、悪性腫瘍患者が 10 例、骨粗鬆症患者が 1 例であった。これらの症例の治療成績は不良であった。

骨溶解を示す 6 部位、間隙型骨膜反応を示す 5 部位、混在型骨硬化像を示す 1 部位、および CT 上異常のない切除断端近傍の 2 部位から採取したサンプルを real-time PCR で検討した結果、切除断端近傍の 2 部位からは細菌は検出されなかったが、骨融解部位や間隙型骨膜反応、混在型骨硬化像を示す 12 部位すべてから細菌または真菌由来の DNA が検出された。

考 察

MRONJ 手術における具体的な骨切除範囲について論じた研究は本研究が初めてである。今回の結果から、骨融解部、間隙型または不規則型骨膜反応部、混在型骨硬化部は切除範囲に含める必要があることが示された。小数例ではあるが画像でこれらの所見を認める部位には細菌や真菌の存在も確認できた。また高用量 DMB 投与例にみられる非骨融解型 MRONJ では CT による骨切除範囲の決定は困難であり、今後 MRI や SPECT-CT を用いた病変の進展範囲の把握が課題と考えられた。