



TITLE:

Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Watanabe, Takuma

CITATION:

Watanabe, Takuma. Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage. 京都大学, 2021, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2021-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13437>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	渡邊 拓磨
論文題目	Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage (骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する手術と高気圧酸素療法の効果：病期別サブグループ解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】ビスフォスフォネート製剤やヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤は、固形癌の骨転移、多発性骨髄腫、骨粗鬆症に対して、広く使用されている。ビスフォスフォネートに関連した顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ) やデノスマブに関連した顎骨壊死 (denosumab-related osteonecrosis of the jaw; DRONJ) などが報告され、これらは包括して骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw; ARONJ) と呼ばれている。ARONJ は口腔内外に骨露出を認める難治性の疾患であり、発生機序は未だ明らかにされておらず、その治療法も議論のあるところである。そこで、ARONJ の治療法のうち、手術と高気圧酸素療法の効果を評価するため、単施設コホート研究を行った。</p> <p>【方法】京都大学医学部附属病院歯科口腔外科で、2003 年 1 月から 2019 年 12 月までに ARONJ Stage2 または 3 と診断された 252 名を対象とした。患者情報より、部位、発症契機、Stage、併存症、手術の種類、高気圧酸素療法の実施回数、原疾患の分類、骨吸収抑制薬の種類・投与期間、休薬の有無を調査した。手術は「腐骨除去術」と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」に分類し、高気圧酸素療法は 15 回/サイクルを基準として分類した。そして、ARONJ の治癒をアウトカムとして、Stage2 および 3 のサブグループに分類し、単変量解析 (カイ二乗検定、Student's t-test) および多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。</p> <p>【結果】女性 196 名、男性 56 名で、平均年齢は 71.2 歳であった。Stage2 は 206 名、Stage3 は 46 名であった。骨粗鬆症患者は 119 名、悪性疾患患者は 133 名であった。139 名 (55.2%) に治癒を認め、Stage2 の治癒割合 (56.3%) は Stage3 の治癒割合 (50.0%) よりも少し高かった。手術と高気圧酸素療法を併用した 109 名のうち、88 名が術前後に高気圧酸素療法を受けていた。単変量解析では、全例において、手術 ($p < 0.001$) および高気圧酸素療法 ($p < 0.001$) は、ARONJ の治癒に関連を示した。多変量解析では、全例において「腐骨除去術」(OR, 18.071; 95%CI, 5.723-57.064; $p < 0.001$) と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」(OR, 64.584; 95%CI, 17.057-244.546; $p < 0.001$) が ARONJ の治癒に正の関連を示した。そして、46 回以上の高気圧酸素療法 (OR, 0.170; 95%CI, 0.035-0.819; $p = 0.027$) および悪性疾患患者 (OR, 0.200; 95%CI, 0.072-0.561; $p = 0.002$) が ARONJ の治癒に負の関連を示した。</p> <p>【考察】本研究の結果より、「腐骨除去術」と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」は治療効果があることが示唆された。また、悪性疾患患者に生じた ARONJ は治癒し難いことが示唆された。そして消炎や腐骨形成・分離を期待して長期間の高気圧酸素療法を受けざるを得ない元来難治性の ARONJ に対しては、新たな治療戦略が必要であると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

骨吸収抑制薬投与中の患者に生じる顎骨壊死 (antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw; ARONJ) について、治療法は十分に確立されていない。本研究は、2003 年から 2019 年までに京都大学医学部附属病院歯科口腔外科で治療した ARONJ Stage2 または 3 患者を対象とした単施設コホート研究である。手術は「腐骨除去術」と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」に分類し、高気圧酸素療法は実施回数により分類した。ARONJ の治癒に対して、単変量解析 (カイ二乗検定、Student's t-test) および多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。単変量解析では、手術および高気圧酸素療法が ARONJ の治癒に関連を示した。多変量解析では、「腐骨除去術」と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」が ARONJ の治癒に正の関連を示した。そして、46 回以上の高気圧酸素療法および悪性疾患患者が ARONJ の治癒に負の関連を示した。本研究の結果より、「腐骨除去術」と「腐骨と周囲骨を含めた切除術」は治療効果があることが示唆された。

以上の研究は ARONJ に対する手術と高気圧酸素療法の効果の有効性評価に貢献し、本疾患の治療法の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認められる。なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 8 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降