

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	山 崎 亨
論文題目	Incidence, risk and risk factors of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw（ビスフォスフォネート製剤による顎骨骨髓炎の発生率、リスクおよびリスク因子の検証）		
（論文内容の要旨）			
【背景】ビスフォスフォネート（bisphosphonate；BP）製剤は、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬である。また固形癌の骨転移や、多発性骨髓腫においてもその有用性が証明されている。2003 年、BP 製剤投与中の患者に顎骨壊死の発生が報告された。これは、口腔内外に顎骨の骨露出を認め、難治性の疾患である。また骨露出を認めなくとも、腫脹や排膿といった感染所見を呈し、顎骨に炎症が存在することから、本態として顎骨骨髓炎である。 以降、BP 製剤の投与と顎骨骨髓炎の発生について、複数の研究からその関連性が示唆されている。注射用 BP 製剤を投与された患者において 0.7～18.6%、経口 BP 製剤を投与された患者において 0.01～4.3%、あるいは 10 万人年あたり 0.7 件の発生頻度と推定された。しかしながら、これらデータは横断調査や自発報告件数の調査等に基づいており、BP 製剤による顎骨骨髓炎発生のリスクを証明する根拠として十分ではない。また、その発生頻度、リスク因子等の知見不足により十分な予防法が確立されていない。これらを明らかにするため、京都大学医学部附属病院において、ヒストリカルコホート研究を行った。 【方法および結果】 <u>BP製剤による顎骨露出發症の関連とそのリスク因子の検討</u> 2006 年 4 月から 2009 年 6 月までに抜歯術を施行された 20 歳以上の患者 3,216 名を解析対象とした。 電子カルテにより、BP 製剤種類、投与期間、他リスクと考えられる因子の調査を行い、パノラマ X 線所見から、口腔衛生状態の指標であるう蝕歯数および歯周病進行度を調査の上、顎骨露出發症との関連を検討した。また、BP 製剤投与経路および年齢層別に、そのリスク比（RR）を算出した。 顎骨露出の発症率は、注射用 BP 製剤投与患者において 14.8%（95%CI：4.0, 37.9）、経口 BP 製剤投与患者において 1.0%（95%CI：0.025, 5.6）であった。65 歳以上の患者において、注射用 BP 製剤の投与は顎骨露出の発症と関連し、その発症リスクの増大を認めたが[RR＝200.2（95%CI：23.8, 1679.4）]、経口 BP 製剤の投与では、有意な関連を認めなかった[RR＝12.9（95%CI：0.82, 204.6）]。一方、顎骨露出の発症と歯周病進行度に関連を認めた。 経口 BP 製剤による顎骨骨髓炎の発生頻度を明らかにし、そのリスクを検証するため、さらに検討を行った。 <u>経口BP製剤による顎骨骨髓炎の発生頻度とその関連の検討</u> 2000 年 11 月から 2010 年 10 月の期間、20 歳以上の骨粗鬆症治療薬を投与された患者 6,923 名を解析対象とした。 経口 BP 製剤投与患者に対し、他骨粗鬆症治療薬投与患者を対照群に設定した。カルテからのデータ抽出に際しては、電子カルテ検索システムを利用し、ICD-10 コード、処方情報、血液検査等のデータを組み合わせ、解析可能な			

criteria を作成の上、抽出精度を高めた。また顎骨骨髓炎に関しては、画像診断、病理組織診断等それらの根拠の強さに基づき、暫定的に 4 段階のヒエラルキーを作成、診断の上、感度分析を行った。交絡因子と考えられる年齢、性別、糖尿病の有無、ステロイド製剤および悪性腫瘍による化学療法の使用を調整し、経口 BP 製剤のリスクを推定するため、ロジスティック回帰分析を行った。 顎骨骨髓炎は、経口 BP 製剤投与患者 4,129 例において 0.46～0.99%、他骨粗鬆症薬投与患者 2,794 例において 0.071～0.17%の発生率であった。寄与リスクは 0.38（95%CI：0.38, 0.39）～0.81%（95%CI：0.80, 0.81）、調整後オッズ比は 5.0（95%CI：1.9, 12.9）～6.0（95%CI：1.3, 26.1）と推定された。 【結論】BP 製剤の投与は顎骨骨髓炎の発生と関連し、投与経路によらずその発生リスクを増大させることが示唆された。注射用 BP 製剤投与患者では 14.8%、経口 BP 製剤投与患者では 0.46～0.99%の発生率と推定された。また、年齢や歯周病の存在は顎骨骨髓炎発生のリスク因子である可能性が示唆された。 （論文審査の結果の要旨） ビスフォスフォネート（bisphosphonate；BP）製剤が関連したと考えられる顎骨壊死・顎骨骨髓炎の症例が多数報告されているが、BP 製剤が顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生に関連している事の証明や、その発生頻度、他のリスク因子などに関する知見は未だ十分でない。申請者は、これらの事項を明らかにするため、京都大学医学部附属病院において、ヒストリカルコホート研究を行った。 抜歯術を施行された患者を対象とした研究において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎に伴う口腔内への顎骨露出の発症率は、注射用 BP 製剤投与患者において 14.8%と推定された。65 歳以上の患者において、注射用 BP 製剤の投与は顎骨露出の発症と関連し、その発症リスクの増大を認めた[RR: 200.2（95%CI: 23.8, 1679.4）]。また、歯周病の存在は顎骨露出發症のリスク因子である可能性が示唆された。 骨粗鬆症治療薬投与患者を対象とした研究において、顎骨骨髓炎の発生率は、経口 BP 製剤投与患者において 0.46～0.99%と推定された。調整後オッズ比は 5.0（95%CI：1.9, 12.9）～6.0（95%CI：1.3, 26.1）を示し、経口 BP 製剤投与による顎骨骨髓炎の発生リスクの増大を認めた。 以上の研究は BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎発生のリスクの解明に貢献し、今後の本疾患における発生の予防対策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る。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 8 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、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			