博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏　　名　大西　淑美
学　　位　博　士（歯学）
学位記番号　新大院博（歯）第327号
学位授与の日付　平成27年3月23日
学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
博士論文名　骨吸収抑制薬（ビスフォスフォネート製剤）による顎骨壊死と口腔衛生状態との関連

論文審査委員　主査　教授　小　林　正治
副査　教授　井　上　誠
副査　教授　高　木　律男

博士論文の要旨

目的

ビスフォスフォネート（BP）製剤は、骨吸収抑制薬の中でも骨粗鬆症や固形癌の骨転移治療の第一選択薬として広く使用されている。しかし、BP 製剤を投与されている患者が歯科治療を受けた後に、難治性の顎骨壊死（BRONJ）が発生するという報告が相次いでいる。BP 製剤の中でもゾレドロン酸水和物（ZOL）による BRONJ の発生期間は、平均12～18ヶ月と報告されており、発症のリスク因子には、歯周外科処置をはじめ、既往歴や薬物療法、生活習慣そして口腔衛生不良などが考えられている。しかし、実際に口腔衛生管理の有無と BRONJ 発症の有無を検討した報告は少ない。そこで今回、BRONJ のリスク因子を明らかにすることと、ZOL 投与中の口腔衛生管理によって BRONJ 発症を抑えることができるかどうかを検討することを目的として、後向きコホート研究を立案した。

方法

ZOL 投与開始に際し、2007 年 4 月から 2012 年 3 月までに K 病院の歯科口腔外科へ診察依頼があった患者で、本研究に同意が得られた 108 名のうち 6 ヶ月以上の経過が追跡できた患者とした。調査期間中、6 ヶ月月毎に歯科医師および歯科衛生士による歯科検診を実施した。そのうち、3～4 週毎の歯科衛生士による口腔衛生管理を受けていた患者を介入群、口腔衛生管理を希望せず、歯科検診のみ実施した患者を非介入群とした。$\chi 2$ 検定を用いて口腔衛生管理の有無と BRONJ 発症の有無との関連を検討した後、ログランク検定を用いて BRONJ 発症時期と口腔衛生管理について検討した。また、BRONJ 発症に影響する因子を検討するために比例ハザード分析を行った。

結果

6 ヶ月以上追跡できた 51 名のうち、介入群は 40 名で非介入群は 11 名であった。両群間の性別、年齢に有意差は認められなかった。介入群のうち 2 名、非介入群のうち 4 名が BRONJ を発症した。フィッシャーの正確確率検定の結果、介入群は、非介入群と比較して BRONJ の発症率が有意に低かった（$p=0.015$）。また、ログランク検定の結果、BRONJ を発症するまでの期間は、介入群が有意に長くなっていた（$p=0.003$）。さらに性別、癌の原発部位（前立腺）、喫煙歴の有無、口腔衛生管理の有無、6 ヶ月後の歯周ポケットが 4 ㎜以上ある歯数、6 ヶ月後の歯肉からの出血がある歯数を独立変数、BRONJ 発症の有無を従属変数とした比例ハザード分析を行った結果、口腔衛生管理のみが有意であり（$p<0.05$）、ハザード比は 0.109 であった。

考察

口腔衛生管理が BRONJ 発症に関連することは示唆されているが、実際に歯科衛生士による口腔衛生管理の有無を BRONJ 発症のリスク因子として検討した研究はない。本研究によって、BRONJ 発症は歯科衛生士による口腔衛生管理によって抑えることができる可能性が示唆された。BRONJ 発症に関連する因子のうち、口腔以外のリスク因子としては、抜歯、BP の投与量、投与期間、義歯使用の有無などが報告されている。本研究では、ZOL 投与中に抜歯をした者がいなかったため、抜歯が有意な因子となりうるかどうかは不明である。義歯の使用が有意なリスク因子とならなかったのは、ZOL 開始前に義歯の調整を行っていたため、義歯不適合による潰瘍などが出来なかったからかもしれない。抗癌剤、喫煙の有無は有意なリスク因子ではないと報告されており、本研究結果もこれを支持するが、今後、多医療機関におけるデータを集積し検討する必要がある。

本研究で実施した口腔衛生管理は、全顎スケーリング、歯面研磨、歯周ポケット洗浄、ブラッシング指導であり、熟練した歯科衛生士が、介入群の患者の口腔内状況に応じて行った。しかし、ポケット洗浄に用いる薬剤、ブラッシング指導時に用いる効果的な媒体などについての検討は行っていない。今後、口腔衛生管理の方法についても検討する必要がある。

結論

本研究の結果、口腔衛生管理介入群は非介入群より BRONJ 発症までの期間が遅いこと、BRONJ 発症に関連する因子は口腔衛生管理の有無であることが明らかになり、BRONJ 発症は歯科衛生士による口腔衛生管理によって抑えることができる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、BRONJ のリスク因子を明らかにすることと、BP 投与中の口腔衛生管理によって、BRONJ 発症が抑えられるかどうかを検討したものである。本邦では 2012 年に BRONJ に対するポジションペーパーが作成されたが、BRONJ リスク因子に関する報告は少ないのが現状である。また、実際に BP 投与中の口腔衛生管理の有無による BRONJ 発症率を比較した報告はほとんどない。BP 製剤は、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬となっており、悪性腫瘍による高カルシウム血症や多発性骨髄腫に対しても有用であるため、臨床的では多く使用されている。口腔衛生管理によって BRONJ 発症が抑えられることを示した本研究は、臨床的な価値が高いと思われる。

本研究では、口腔衛生管理の有無によって、対象者を 2 群にわけて比較検討している。この群分けは、対象者自身の口腔衛生管理の希望の有無によるものであり、希望者を介入群、希望しなかった者を非介入群としている。BP 開始前の 2 群間の口腔衛生状態を比較すると、非介入群の方がむしろ良好な衛生状態を示していたものの、両群における口腔衛生に対する意識の違いが存在した可能性は否定できない。しかし、口腔衛生管理を実施しない対照群を設けることは、臨床倫理的に難しいため、本介入研究における限界であると思われる。

評価指標としては、残存歯数、歯周組織の状態、抜歯の有無、ZOL 総投与量、顎骨壊死の有無を挙げている。後ろ向き研究であったため、使用できるデータに限りがあったことは推測されるが、細菌数の変化や舌苔の評価、唾液量の変化などの項目が追加されていれば、よりよい研究になったと思われる。統計学的解析では、最初に口腔衛生管理の有無と BRONJ 発症の有無との関連を検討するために、$\chi 2$ 検定を用いている。次に、ログランク検定を用いて BRONJ 発症時期と口腔衛生管理について検討している。さらに各評価項目と BRONJ 発症の有無との関連を明らかにするために$\chi 2$ 検定またはマンホイットニー検定を用いた単変量解析を行った後、BRONJ 発症の有無を従属変数、単変量解

析でP値が0.25以下であった項目を独立変数とした比例ハザード分析を行っている。収集したデータに対して、適切な統計方法を選択して解析していると評価できる。

介入群のうち2名、非介入群のうち4名がBRONJを発症しており、介入群は、非介入群と比較してBRONJの発症率が有意に低かったことが示されている（p=0.015）。また、ログランク検定の結果、BRONJを発症するまでの期間は、介入群が有意に長くなっていた（p=0.003）。さらに比例ハザード分析の結果、口腔衛生管理のみが有意であり（p<0.05）、ハザード比は0.109であったという。これは、口腔衛生管理がBRONJ発症に大きくかかわっていることを示唆しており、BP投与中の口腔衛生管理の重要性を示すエビデンスとなると思われる。しかし、BRONJ発症群と非発症群間で、PPDやBOPに統計学的に有意な差は認められていない。上述のように、細菌数や舌苔などの評価項目があれば、口腔衛生管理によって、どの項目がどのように改善したのかを具体的に示すことができたであろう。本研究は後ろ向き研究であるため、研究立案時に評価項目を追加することは不可能であるが、今後、前向き研究を実施する際には、評価項目を慎重に検討することが必要である。さらに、今後、BP投与中の口腔衛生管理を広く普及させるためには、ケアの方法や用いる器具および薬剤などに関する検討が必要である。申請者は、主論文の他にも、BP投与患者に対する口腔衛生管理に関する症例報告や周術期の口腔管理についての論文を執筆しており、今後のさらなる研究が期待される。

本論文は、口腔衛生管理によってBRONJ発症を抑えることが出来ることを示唆しており、BP投与中の口腔衛生管理の重要性を示すエビデンスとなると思われる。また、申請者が歯科衛生士として日々の臨床を行う中で、研究テーマを発見し、データを収集した後、適切な統計方法を用いて解析し、考察を行うという過程を自ら学んでまとめたものであり、学位にふさわしい研究を実施したとみなすことができる。