

氏名	中田 靖章		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第7429号		
学位授与の日付	令和8年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	放射線性顎骨壊死の発生に対する咬合の関与		
論文審査委員	柳 文修 教授	上岡 寛 教授	原 哲也 准教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

頭頸部癌には、放射線治療 (Radiotherapy, 以下 RT) がしばしば適応される。外科的切除が困難な臓器にも適応が可能で臓器温存性が優れる反面、急性及び晩発性の種々の放射線性障害が生じるデメリットもある。晩発性障害の1つに放射線性顎骨壊死 (Osteoradionecrosis, 以下 ORN) がある。一般的にみられる化膿性骨髄炎とは異なり、難治性で、広範囲の外科手術を要する可能性があり、時に患者の QOL を著しく低下させる病態となり得る。ORN のリスク因子についてこれまで RT 前後の抜歯既往や照射部位、総線量など様々な因子の検討がなされてきたが、「咬合」に着目した検討報告はない。我々は過去に報告されたリスク因子の検討に加えて、特に顎骨照射野内の咬合支持や周術期の咬合支持域の変化など「咬合」に関する ORN 発症のリスクについて後方視的に検討を行ったので報告する。

【対象・方法】

岡山大学病院頭頸部がんセンターにて頭頸部癌に対して RT を施行した症例で、顎骨に 24 Gy 以上の照射を受けた 107 例を対象とした。パノラマ X 線写真, CT 画像, 診療録より各々の歯の状態や咬合状態の情報を収集した。ORN の診断基準は「3 か月以上治癒が得られない骨露出や腐骨形成を認めること, 患部は放射線照射域内であること, 腫瘍の再発でないこと」とし, ORN のステージ評価には Schwartz & Kagan の分類に骨露出を認めない ORN 症例を stage0 として加えた。また咬合の評価には Eichner 分類を用いた。検討項目は年齢, 性別, 喫煙, 飲酒, 定期歯科受診の有無, 高血圧症, 糖尿病, 腎機能障害, 総線量, 照射方法 (3D-CRT と IMRT), 化学療法併用の併用, 標的臓器 (中咽頭癌+口腔癌の群とその他の群の2群間), RT 前抜歯の有無, 抜歯から RT 開始までの日数, 口腔内環境に関する検討項目として①RT 照射直前の齲蝕要治療歯数, 喪失歯数, 齲蝕処置済み歯数. ②義歯使用の有無. ③RT 後 48 か月以内の歯牙喪失の有無. ④Eichner 分類による咬合支持域の変化の有無. ⑤顎骨放射線照射域での咬合の有無について検討を行った。解析方法は Fisher exact test, Mann-Whitney U test を危険率 5%にて実施し, $p < 0.05$ を有意差ありとした。本研究は岡山大学倫理委員会の承認を得ている (研 2012-005)。

【結果】

ORN 発症は 107 例中 10 例で, 発症率は 9.3%であった。対象全症例の年齢中央値は 66.0 歳で男女比は男性 84 例, 23 例であった。ORN 発症群の男女比は男性 9 名, 女性 1 名であった。ORN 発症の原疾患別では中咽頭癌 4 例, 口腔癌 3 例 (口腔底 1 例・歯肉 1 例・舌 1 例), 原発不明癌 2 例, 頸部食道癌頸部リンパ節転移症例 1 例であり, 中咽頭癌と口腔癌が全体の 7 割を占めた。また ORN 発症部位は上顎が 1 例, 下顎が 9 例でいずれも臼歯部顎骨での発症であった。本研究における検討項目で中咽頭癌と口腔癌に対する RT を施行した症例群

($p=0.013$), RT 直前の齶蝕処置済み歯数が多い症例群($p=0.020$), RT 後 48 か月以内に歯牙を喪失した群 ($p=0.045$) に有意差を認めた. 加えて, 咬合に関連した解析項目では初診時から 48 か月以内で Eichner 分類に変化を有した群の 40 例中 7 例で ORN 発症を認め, 非変化群の 67 例では 3 例に ORN を発症していた ($p=0.030$). Eichner 分類の大分類別の発症率では C 群での発症率が 3.7%と少なく, B 群では 13.3%と最も多い結果となった. また, 顎骨照射域内に咬合を有する群の 60 例中 9 例で ORN 発症を認め, 非咬合群では 47 例中 1 例で ORN 発症を認めた($p=0.022$).

【考察】

近年, RT 前には徹底的な感染源の除去がなされるようになったことに加えて, 放射線照射の技術の進歩により ORN 発症率は減少傾向である. しかしながら依然として完全な発症の防止や予測は困難な現状があるため, 我々は ORN 予防策の新たな着眼点として「咬合」に焦点を当てた検討を行った. その結果, 健常者では歯の喪失リスクが高いとされる咬合接触のない Eichner C 群では ORN の発症が少なく, 同じく喪失歯リスクが高いとされる B 群では ORN 発症率が最も多い結果となった. これらの傾向は B 群と C 群の違いである咬合支持の有無の影響を示唆するものであった. さらに実際の顎骨照射域について検討した結果では, 顎骨照射域に咬合を有する群に ORN 発症の有意差を認めた. RT により顎骨吸収の促進や歯根膜の拡大による歯周炎の増悪が有意に進行しやすい環境となるとの報告がある. しかし術前の患者教育で口腔衛生への関心が高い RT 患者やその治療を担う歯科医師の管理下では, 一般的な歯周炎の発症リスクは極めて低いことから, 咬合関係から生じる不均衡により生じた咬合性外傷や歯周炎を原因とする ORN が増加した可能性が考えられた.

【結論】

今回の研究から咬合力の不均衡を示す咬合関係や抜歯など歯牙喪失に伴う咬合の変化が ORN 発症に関与している可能性が示唆された. そのため, 周術期においては感染源の除去や口腔ケアのみならず, 過度な咬合力が残存歯に加わる症例にはスプリント作製や暫間固定, 適切な義歯の作製による咬合力の分散など, 咬合力に配慮した治療介入が必要と考えられた.

論文審査結果の要旨

【緒言】放射線性顎骨壊死（ORN）は頭頸部癌に対する放射線治療（RT）の晩期有害事象の1つであり、一度発症すると難治性であり重篤な病態を呈する場合も少なくない。ORNリスク因子については先行研究において、炎症性歯科疾患や基礎疾患、照射方法、標的部位など様々な検討がなされてきたが、咬合負担の変化に着目した報告はなかった。今回我々はRT後の咬合関係がORNの発症に及ぼす影響について統計学的に検討を行った。

【対象・方法】岡山大学病院頭頸部がんセンターにて2013年～2020年までにRTを施行された症例のうち顎骨に24 Gy以上の照射を受けた107例を対象とした。ORNは、診療録、パノラマX線写真、CT・MRI画像より診断した。対象症例の観察期間は、初診時からRT後48か月とし、疫学的項目、既往歴、照射方法、照射量と照射方法、化学療法の併用の有無、RT前抜歯の有無と抜歯からRT開始までの日数、口腔内環境についてはRT直前時点でのDMF歯数、RTから48か月以内での歯牙喪失の有無、またEichner分類に従った咬合状態の変化、顎骨照射域の咬合の有無について検討を行った。解析方法はFisher exact test、Mann-Whitney U testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】ORN発症は107例中10例（発症率9.3%）で認めた。対象となった全症例の年齢中央値は66.0歳で男女比は男性84名、女性23名であった。ORN発症群の男女比は男性9名、女性1名であった。ORN発症部位は上顎が1例、下顎が9例でいずれも臼歯部顎骨での発症であった。統計学的有意差を認めた検討項目はRT後に歯牙を喪失した群($p=0.045$)、初診時からRT後48か月以内でEichner分類に変化を認めた群($p=0.030$)、顎骨照射域内に咬合を有する群($p=0.022$)等であった。

【考察】近年、RT前の周術期口腔管理の徹底や放射線治療技術の進歩によりORN発症率は減少傾向であるが、依然として、発症の予見や完全な発症予防は困難である。本研究で咬合に焦点を当てた検討を初めて行い、咬合支持の減少や咬合接触自体がORNの発症に関与する可能性が示された。RT前の予後不良歯の抜歯はORN予防のため必須であるが、歯牙欠損により生じる残存歯への過剰な咬合負担は咬合性外傷や歯周炎の進行といった新たな歯科疾患の原因となる。RT後患者に対しては、スプリントの使用など残存歯咬合負担の評価と必要な対策を行うことがORN予防に繋がる可能性があることが示唆された。

本研究では、RT施行症例の臨床統計学的観察により、ORN発症に歯牙喪失による咬合支持の減少や咬合接触が関与しているという新たな知見を得た。得られた学説は新規性に富んでおり、ORN発症予防に寄与するものである。よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。