

## 学位論文の内容の要旨

氏名

伏見麻央

論文題目

The effect of zoledronic acid and denosumab on the mandible and other bones:  
a  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET study.

(論文要旨)

## 【背景】

骨転移の薬物療法はほぼすべての転移性骨腫瘍に適応があるビスホスホネート（以下：BP）や、デノスマブ（以下：Dmab）などの骨吸収抑制薬が多く使用されている。まれであるが非常に深刻な骨吸収阻害薬の副作用として、非定型大腿骨骨折（以下：AFF）や薬剤関連顎骨壊死（以下：MRONJ）が挙げられる。AFFとMRONJのメカニズムはまだ解明されていないが、どちらも骨吸収抑制薬が骨のリモデリングを阻害するという共通の特徴があり、骨代謝に対する骨吸収阻害薬の部位特異的効果が一因ではないかと考えられている。

骨病変に対しての画像検査は、 $^{18}\text{F}$ -フッ化物を有効成分とする $^{18}\text{F}$ -NaF-PETが世界中で実施されている。骨シンチグラフィと比較して、 $^{18}\text{F}$ -NaF-PETには、検査時間が短く、高解像度、高感度で、病変の検出成績もよい。さらに、 $^{18}\text{F}$ -NaF-PETの結果は、Standardized Uptake Value(以下：SUV)測定によって定量的に評価できる。

われわれは顎骨と大腿骨で、BPおよびDmab治療によって骨代謝が等しく抑制されているという仮説を検証するために、 $^{18}\text{F}$ -NaF-PETを使用して、顎骨や大腿骨、その他部位での骨代謝の定量分析を行った。本研究の主目的は、BPであるゾレドロン酸（以下：ZA）とDmabが正常な顎骨のリモデリングを同等に抑制するかどうかについて、副目的は、全身の正常骨に対するZAとDmabの影響の相違を決定することである。

## 【方法】

対象は2016年4月から2020年4月までの間に香川大学で骨転移の治療を受けた50歳以上とし、放射線療法による治療歴、全身性骨疾患を有す患者、ZA、Dmabの両方による治療を受けたことのある患者は除外した。ZA群は9人（男性2人女性7人）であり、Dmab群は16人（男性11人女性5人）、対照群は、口腔疾患または骨転移精査をされた23人（男性20人女性3人）とした。すべての患者は、顎骨壊死または関連する病態精査のために、 $^{18}\text{F}$ -NaF-PETによる検査を受けていた。

関心領域は、下顎角、下顎枝、下顎頭、下顎体、頸椎、胸椎、胸椎、肋骨、上腕骨、腸骨稜、第2腰椎、大腿骨骨頭部、大腿骨骨幹部の異常集積のない部位を選択し、SUVmean（以下：平均SUV）を計測し、ZA群、Dmab群、および対照群間で比較した。また各平均SUV測定値の観察者間および観察者内の信頼性を検討した。これらの統計は、SPSS 25.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL) を使用して行った。

【結論】

ZA群の胸椎のROIの平均SUVは、Dmab群および対照群の平均SUVよりも有意に低かった（平均SUV：4.48、5.71、6.01； $p=0.050$ 、 $p=0.029$ ）。Dmab群と対照群の胸椎の平均SUVに有意差はなかった。さらに、ZA群の頸椎の平均SUVは、対照群よりも有意に低かった（4.44、5.76； $p=0.034$ ）。頸椎の平均SUVは、ZA群とDmab群間、Dmab群と対象群間で有意差はなかった。

ZA群、Dmab群、および対照群間で、下顎角、下顎枝、下顎頭、下顎体、胸骨、肋骨、上腕骨、腸骨稜、第2腰椎、大腿骨骨頭部、大腿骨骨幹部に有意差はなかった。Dmab群と対照群の間に有意差ほどの部位もなかった。観察者間信頼性のICCは0.748～0.949であり、実質的もしくはほぼ完全な信頼性を示した。観察者内信頼性のICCは0.869～0.987であり、これもほぼ完全な信頼性を示した。

【考察】

顎骨と大腿骨で、BPおよびDmab治療によって骨代謝が等しく抑制されているという仮説を支持する結果は得られなかった。ZAは血流豊富で表面積が大きく骨代謝回転の高い海綿骨に取り込まれやすいが、顎骨や大腿骨は皮質骨の割合が高いため、有意差を認めなかったと考えられた。またこの研究で全身の正常骨に対するZAとDmabの影響の相違が明らかとなった。BPとDmabの異なる作用機序が、正常骨の代謝の違いを引き起こした可能性があると考えられる。

掲 載 誌 名	Oral radiology		
(公表予定) 掲 載 年 月	2022 年 2月	出版社 (等) 名	Springer
Peer Review	① 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。