論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

㊙ ・ 乙	氏 名	大熊 里依
学 位 論 文 名	A Retrospective Observational Study of Risk Factors for Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases from Solid Cancers	
学位論文審査委員	主 査	京 哲 印
	副 査	大野 智 印
	副 査	兒玉 達夫 印

論文審査の結果の要旨

デノスマブ（Denosumab）は，RANKL（Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand）を標的としたヒト型モノクローナル抗体製剤であり，全身の固形癌骨転移による骨病変および骨粗鬆症治療薬として有効性を示す。 しかし，重篤な副作用の1つにデノスマブ関連顎骨壊死（DRONJ）の発症が知られるが，その発症頻度および発症のリスク因子については不明な点が多い。そこで本論文において申請者は,デノスマブにより加療された固形癌骨転移症例についてDRONJ発症のリスク危険因子を遡及的に調査，検討した。2014年7月から2018年10月までの期間に,松江市立病院においてデノスマブが投与された骨転移を伴うStageⅣの固形癌症例157名を対象とし，後ろ向き観察研究とした。 投与期間が8週間未満を除外し，適格基準を満たした123名（男性57名,女性66名,平均年齢68.0歳）を検索対象とした.対象例の全身所見,癌腫,既往歴,口腔内所見について調査を行い,発症群と非発症群を比較し,DRONJリスク因子についてロジスティック回帰分析を用いて統計解析を行った。発症群は14例(11.4%)であった。単変量解析では,DRONJとホルモン療法,化学療法/分子標的薬,根尖性歯周炎,辺縁性歯周炎,性別およびBMIの間に統計的に有意な関係が示された。多変量解析では,ホルモン療法（オッズ比[OR] 22.07,95%CI:2.86-170.24）,化学療法/分子標的療法（OR 18.61,95%CI:2.54-136.27）と根尖性歯周炎（OR 22.75,95% CI:3.20-161.73）が有意なリスク因子として明らかとされた。本研究結果から,固形癌骨転移患者へのDRONJ発症リスクの低減には,口腔の評価および介入ケア管理が重要であることが示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

本研究はデノスマブが投与された骨転移を伴うStageⅣの固形癌症例157名を対象とし,デノスマブ関連顎骨壊死（DRONJ)の発症リスク因子の同定を試みた。DRONJは11.4%に発生し、発症群と非発症群の比較による多変量解析では,ホルモン療法,化学療法/分子標的療法と根尖性歯周が有意なリスク因子であった。DRONJの発症頻度やリスク因子の報告は我が国ではほとんどなく、本研究の成績は貴重である。またDRONJの発生予防のためには、口腔専門医による評価および積極的な介入ケア管理が重要であることが導き出されており、臨床的に極めて重要な示唆を与えるものである。質疑での申請者の応答は的確であり、関連知識のレベルも高く、博士（医学）に十分値するものと考える。 （主査 京 哲）

申請者はデノスマブが投与された癌患者においてデノスマブ関連顎骨壊死の発症頻度及びリスク因子を後ろ向き観察研究にて明らかにした。臨床現場に還元可能な知見も見出され、将来性、発展性のある研究成果である。発表は的確で関連知識も豊富であり、博士（医学）に値すると判断した。

（副査 大野 智）

申請者は骨転移担癌患者に対するdenosumab投与に関連する顎骨壊死（DRONJ）の危険因子を解析し、ホルモン・化学療法の併用に加え、歯周病が病因として重要であることを論じた。欧米に比し本邦のDRONJの発症率が高率に見られるという非常に知見に富む内容であり、口腔ケアがDRONJ発症予防に寄与する可能性を提起した。審査での発表及び質疑応答は的確であり、関連知識の豊富さを示した。以上から学位授与に値すると判断した。 （副査 兒玉達夫）

（備考）要旨は、それぞれ４００字程度とする。