



# Relationship between bone union and degree of bone marrow fibrosis at resection margins of advanced mandibular ORN

大堀, 浩明

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9179号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496460>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

Relationship between bone union and degree of bone marrow fibrosis  
at resection margins of advanced mandibular ORN

進行性下顎放射線性顎骨壊死の切除断端における骨癒合と骨髓線維化の関連性

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野 明石昌也教授)

大堀 浩明

## 【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における重篤かつ難治性の合併症である。発症頻度は2～22%と言われており、60Gy以上の照射があった場合にリスクが高いとされている。ORN進行例では下顎骨半側切除あるいは半側切除および遊離腓骨皮弁による即時再建術が有効な治療となる。ただし、その切除範囲の決定や切除断端の病理組織学的評価が重要であるにも関わらず、その治療ガイドラインやポジションペーパーは未だ存在しない。そのため手術検体（特に切除断端）の病理組織学的評価法やそれに準じた追加切除の必要性は不明である。そこでORNの特徴的な病理組織学的所見である骨髓線維化に着目し、切除断端における骨髓線維化の程度が治療成績に関連すると考えた。本研究では骨髓線維化の程度を評価するための独自分類を考案し、それに基づいて手術加療を受けた下顎ORN患者を対象に骨癒合との関連性を調査した。

## 【対象・方法】

対象は下顎ORNに対して神戸大学医学部附属病院歯科口腔外科にて2014年1月から2019年12月までの期間に下顎骨区域切除あるいは半側切除および遊離腓骨皮弁による即時再建術を施行した15例である。術前CT画像で明らかな骨融解領域から約10mmの安全域を設けて切除範囲を決定した。15例について電子カルテから後ろ向きに疫学的情報（性別、年齢、既往歴、原疾患とその治療、照射法、合計照射線量、照射から手術までの期間、手術内容と結果）を収集した。放射線治療前の照射マップがカルテに残されていた症例については切除断端と照射範囲の位置関係も調査した。照射線量については50Gy以上の場合を高線量、50Gy未満を低線量とした。骨癒合の判定は手術から2年以上経過した際のパノラマX線画像およびCT画像で判断した。骨髓線維化の分類はWHOの分類（2016年）が知られており、これは細網線維の発現程度によってGrade 0～3に分類している。ただしこれは主に造血器腫瘍に対する分類として用いられているため、今回ORNに応用するため独自の項目として「炎症」を加えた分類法を用いた。炎症性細胞の浸潤を伴う組織像を認めた場合に「炎症」に分類した。そして今回、切除された下顎骨の検体を前方断端・病変中央部・後方断端の3つに分け、それぞれ薄切切片に特殊染色（HE染色・Masson's trichrome染色・鍍銀染色）を施し以上の分類に基づいて骨髓線維化の程度を評価した。

## 【結果】

15例について、年齢の中央値は69.0歳、照射線量の中央値は66.0Gyであった。14例が男性であり、5例が易感染性（糖尿病や腎不全）、9例が中咽頭癌に対する照射例であった。3例のみIMRTでありその他は従来照射であった。術式については4例は半側切除、11例が区域切除であった。全例で遊離腓骨皮弁と残存下顎骨との骨癒合が得られていた。術後の経過観察期間は中央値72か月であった。病変中央部は全例で高度線維化を示す膠原線維（主にGrade 3）を認め、両断端と比較すると有意に高い結果となった。病変中央部ではほとんど（93.3%）に「炎症」を有し、正常骨髓（Grade 0）は認めなかった。切除断端では大半（85.2%）に膠原線維（主にGrade 2）を認め、約半数（44.4%）は正常骨髓（Grade 0）を認めなかった。また「炎症」に分類された部位は全て膠原線維（主にGrade 3）を認めた。放射線治療前の照射マップがカルテから得られた5例について、3例は両断端に50Gy以上の照射範囲に含まれており、その全てに膠原線維を認めた。

## 【結語】

切除断端の骨髓線維化の程度に関係なく全症例で腓骨皮弁と残存骨との骨癒合が得られていた。この結果より、切除断端に線維化を認めたとしても必ずしも追加切除の必要はないと言える。ただし本研究は10mmの安全域を設定した場合の切除断端における骨髓線維化を調査したのみであり、骨癒合との関連も明確にできていない。今後その関連が明確にできれば、切除範囲をさらに縮小することが可能になり再建時の皮弁量を少なくすることができるかもしれない。また病変中央部の骨髓線維化の程度は切除断端と比較し重篤であったことから骨髓線維化の程度がORNの進行程度を表しており、今回用いた独自分類がORNの病理組織学的評価に有用であることが分かった。この分類はORNに限らず薬剤関連性顎骨壊死(MRONJ)の骨髓線維化分類にも応用できるかもしれない。正常骨髓から炎症肉芽組織への置換を判定するため「炎症」の分類を追加したが、ORN進行における炎症の影響については今後さらなる研究を要する。また照射マップとの関連を調査することにより照射線量と骨髓線維化の程度は比例することが示されたが、線量以外の因子が関与している可能性もある。近年の報告では放射線照射中における感染の蓄積により重篤な骨髓線維化が起こるとされている。本研究では多くが現在の主流であるIMRTではなく従来照射であったこと、放射線照射前の照射マップが5例しか得られなかったこと、対象となった症例数が少ないことから、骨髓線維化と治療予後の関係の解明には今後さらなる調査が必要である。本研究の結論として、術前CT画像で明らかな骨融解領域から約10mmの安全域を設けて下顎骨切除を行うと、切除断端の骨髓線維化の程度に関係なく腓骨皮弁は骨癒合を獲得できることが示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3488号	氏名	大堀 浩明
論文題目 Title of Dissertation	Relationship between bone union and degree of bone marrow fibrosis at resection margins of advanced mandibular ORN  進行性下顎放射線性顎骨壊死の切除断端における骨癒合と骨髓線維化の関連性		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner	寺師 浩人	
	副 査 Vice-examiner	丹生 謙一	
	副 査 Vice-examiner	菊田 順一	

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

## 【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における重篤かつ難治性の合併症である。進行例では下顎骨区域切除（または半側切除）および遊離腭骨皮弁による再建術が有効な治療となる。ただし、その切除範囲の決定や切除断端の病理組織学的評価について治療ガイドライン等は未だ存在しない。そこで ORN の特徴的な病理組織学的所見である骨髓線維化に着目し、切除断端における骨髓線維化の程度と治療成績（腭骨皮弁との骨癒合）との関連性を調査した。

## 【対象・方法】

対象は下顎 ORN に対して当科にて 2014 年 1 月から 2019 年 12 月までの期間に下顎骨区域切除または半側切除および遊離腭骨皮弁による再建術を施行した 15 例である。術前 CT 画像で明らかな骨融解領域から約 10mm の安全域を設けて切除範囲を決定した。電子カルテから患者情報を収集し、放射線治療前の照射マップが得られた症例では切除断端と照射範囲の位置関係も調査した。照射線量については 50Gy 以上の場合を高線量、50Gy 未満を低線量とした。骨癒合の判定は手術から 2 年以上経過した際のパノラマ X 線画像と CT 画像で判断した。切除された下顎骨の検体を前方断端・病変中央部・後方断端の 3 つに分け、それぞれ薄切切片に特殊染色（HE 染色・Masson's trichrome 染色・鍍銀染色）を施し、WHO の分類（2016 年）Grade 0～3 に「炎症」という項目を加えた独自分類法により骨髓線維化の程度を評価した。

## 【結果】

年齢の中央値は 69.0 歳、照射線量の中央値は 66.0Gy、14 例が男性、5 例が易感染性（糖尿病や腎不全）、9 例が中咽頭癌に対する照射例であった。3 例のみ IMRT でありその他は従来の照射であった。術式については 4 例は半側切除、11 例が区域切除であった。全例で遊離腭骨皮弁と残存下顎骨との骨癒合が得られていた。術後の経過観察期間は中央値 72 か月であった。病変中央部は全例で高度線維化を示す膠原線維（主に Grade 3）を認め、両断端と比較すると有意に高い結果となった。病変中央部ではほとんどの検体に「炎症」を有し、正常骨髓（Grade 0）は認めなかった。切除断端では大半に膠原線維（主に Grade 2）を認め、約半数は正常骨髓（Grade 0）を認めなかった。また「炎症」に分類された部位は全て膠原線維（主に Grade 3）を認めた。放射線治療前の照射マップがカルテから得られた 5 例について、3 例は両断端に 50Gy 以上の照射範囲に含まれており、その全てに膠原線維を認めた。

## 【結語】

切除断端の骨髓線維化の程度に関係なく全例で腭骨皮弁と残存骨との骨癒合が得られていた。この結果より、切除断端に線維化を認めたとしても必ずしも追加切除の必要はないと言える。ただし本研究は 10mm の安全域を設定した場合のみ対象としており、骨癒合との関連も明確にできていない。今後その関連が明確にできれば、切除範囲をさらに縮小することが可能になり再建時の皮弁量を少なくすることができるとも考えられる。また病変中央部の骨髓線維化の程度は切除断端と比較し重篤であったことから

骨髄線維化の程度が ORN の進行程度を表しており、今回用いた独自分類が ORN の病理組織学的評価に有用であることが分かった。正常骨髄から炎症肉芽組織への置換を判定するため「炎症」の分類を追加したが、ORN 進行における炎症の影響については今後さらなる研究を要する。また照射マップとの関連を調査することにより照射線量と骨髄線維化の程度は比例することが示されたが、線量以外の因子（感染の蓄積など）が関与している可能性もある。本研究では多くが現在の主流である IMRT ではなく従来照射であったこと、放射線照射前の照射マップが 5 例しか得られなかったこと、対象となった症例数が少ないことから、骨髄線維化と治療予後の関係の解明には今後さらなる調査が必要である。本研究の結論として、術前 CT 画像で明らかな骨融解領域から約 10mm の安全域を設けて下顎骨切除を行うと、切除断端の骨髄線維化の程度に関係なく腓骨皮弁は骨癒合を獲得できることが示唆された。

本研究は放射線性顎骨壊死について、その顎骨切除断端における線維化の程度を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった骨髄線維化と骨癒合との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。