

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理： 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023

顎骨壊死検討委員会：

岸本裕充^{1, a}、萩野 浩^{2, b}、北川善政^{1, c}、野村武史^{1, d}、新井さやか^{3, e}、栗田 浩^{1, f}
梅田正博^{1, g}、井上大輔^{2, h}、田口 明^{4, i}、池田 通^{5, j}、田口哲也^{6, k}、原田浩之^{1, l}（執筆順）

-
- 1 日本口腔外科学会
 - 2 日本骨粗鬆症学会
 - 3 日本病院薬剤師会
 - 4 日本歯科放射線学会
 - 5 日本臨床口腔病理学会
 - 6 日本骨代謝学会

- a 兵庫医科大学医学部歯科口腔外科学講座
- b 鳥取大学医学部保健学科
- c 北海道大学歯学研究院口腔病態学分野
- d 東京歯科大学口腔腫瘍外科学講座 / 口腔がんセンター
- e 千葉大学医学部附属病院薬剤部
- f 信州大学医学部歯科口腔外科学教室
- g 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野
- h 帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座
- i 松本歯科大学歯学部歯科放射線学講座
- j 東京医科歯科大学口腔病理学分野
- k 京都府立医科大学内分泌・乳腺外科
- l 東京医科歯科大学顎口腔腫瘍外科学分野

著者のCOI（Conflict of interest）開示：著者全員が、講演料、研究費、奨学寄付などの報酬を得たかについて申告した（2020年1月～2022年12月）。報酬を得ていると申告された企業は次の通りである。（五十音順）
旭化成ファーマ株式会社、アムジェン株式会社、エーザイ株式会社、第一三共株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、メディア株式会社、持田薬品株式会社

目 次

I. ポジションペーパーの背景と目的	3
1. 薬剤関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ）の歴史	3
2. 国内外で MRONJ に関するポジションペーパーおよびコンセンサスペーパー	3
3. 本ポジションペーパー（PP 2023）の特色	3
II. MRONJ の診断	4
1. 定義	4
2. 臨床症状とステージング	4
3. 画像診断	6
4. 病理組織像	9
5. その他（バイオマーカーなど）	10
III. MRONJ のリスク因子、発症メカニズム	10
1. 発症に関わるリスク因子	10
2. 発症メカニズム	11
IV. MRONJ の発症頻度	13
1. 投与量別・薬剤別の発症頻度	13
2. 投与期間	14
3. 投与間隔	14
4. BP 製剤から Dmab 製剤への切り替え	15
V. 骨吸収抑制薬などの投与と歯科治療：MRONJ を予防する観点から	15
1. 予防的休薬の是非	15
2. 投与開始前の歯科治療	16
3. 投与中の歯科治療	16
4. 投与中に歯科治療を行う場合の手技上の注意	16
5. 投与中の周術期管理	17
VI. MRONJ の治療と管理	17
1. 基本治療方針	17
2. 治療戦略	17
3. 高用量・低用量で取り扱いを変えるか	18
4. MRONJ 治療時の ARA 休薬は有効か	18
5. 保存的治療の目的と方法	18
6. 外科的治療の目的と方法	19
7. 補助療法	20
VII. 医歯薬連携	20
1. 連携にあたって：処方医から	20
2. 連携にあたって：歯科医から	22
3. 医歯薬連携の実際	24
4. 医歯薬連携下での口腔管理の必要性	25
VIII. 未解決事項・今後の課題	25
付表 添付文書、医薬品リスク管理計画（RMP）で顎骨壊死について注意喚起されている医薬品 ..	27

I. ポジションペーパーの背景と目的

1. 薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) の歴史

2003 年 Marx は高用量の経静脈ビスホスホネート (bisphosphonate, BP) 製剤を使用している悪性腫瘍および骨粗鬆症患者で難治性の顎骨壊死が発症することを初めて報告した¹⁾。2004 年 Ruggiero らは、低用量経口 BP 製剤使用の骨粗鬆症患者でも難治性骨髄炎あるいは顎骨壊死が起こることを報告した²⁾。抗 receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) 抗体であるデノスマブ (denosumab, Dmab) 製剤は、BP 製剤とは骨吸収抑制の作用機序が異なるため顎骨壊死は発現しないと想定されていたが、高用量と低用量双方において顎骨壊死が報告された。BP 製剤によるものは bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)、Dmab 製剤によるものは denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ)、この両者を合わせて antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) と呼ばれていたが、新たにベバシズマブ (bevacizumab) やスニチニブ (sunitinib) を含む血管新生阻害薬等による顎骨壊死が報告され、2014 年米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) のポジションペーパー (AAOMS 2014)³⁾ では medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) と記載された。2016 年の日本のポジションペーパー (PP 2016)⁴⁾ では ARONJ の名称を採用したが、現在では MRONJ が一般的となってきている。BP 製剤は投与間隔の長い (1 週間、1 か月あるいは 1 年) 製剤が開発され、低用量でも経口のみではなく、経静脈製剤も出てきている。また、BP 製剤から Dmab 製剤への切り替え症例も増加している。近年、骨形成促進作用と骨吸収抑制作用のデュアルエフェクトを有する抗スクレロチン抗体のロモソズマブ (romosozumab) でも顎骨壊死が報告されており、顎骨壊死に関連する薬剤およびその服薬形態は多様化してきている。

2. 国内外で MRONJ に関するポジションペーパーおよびコンセンサスペーパー

これまで国内外で多くのポジションペーパーが発刊されている。本邦では 2010 年に最初のポジションペーパーが刊行された後、2012 年に改訂追補版が出版された。その後、2016 年に改訂され (PP 2016)、2017 年に出版された⁴⁾。この PP 2016 は日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会、日本臨床口腔病理学会の 6 学会の顎骨壊死検討委員会による統一見解として提案された。作成に当たっては本疾患の定義、診断、ステージング、リスク因子、治療法に関して、それまでに蓄積されたデータに基づき、委員会で討議された。また、厚生労働省から、2018 年に骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髄炎 (重篤副作用疾患別対応マニュアル) 改訂版⁵⁾ が発表された。

海外では、2007 年に AAOMS がポジションペーパーを発刊して以来、2009 年、2014 年にアップデートされ³⁾、2022 年に最新版が出版された (AAOMS 2022)⁶⁾。このほか、多職種による国際コンセンサスに基づいたシステマティックレビュー結果が 2015 年に米国骨代謝学会雑誌に発表された⁷⁾。さらに、2020 年にはイタリア顎顔面外科学会および口腔病理医学会⁸⁾、2021 年には European Calcified Tissue Society (ECTS)⁹⁾ がそれぞれ本疾患に関するエビデンスおよびコンセンサスをまとめた最新版を発刊している。

3. 本ポジションペーパー (PP 2023) の特色

PP 2016 では顎骨壊死の呼称は ARONJ とされていたが、本ポジションペーパー (PP 2023) では MRONJ とした。MRONJ の診断において、潜在性・非骨露出型病変であるステージ 0 は診断基準 (骨露出) を満たさないことから、分類としては残すものの、診断・統計から外すこととした。また PP 2016 ではステージ別に画像所見が記載されていたが、別項目として画像診断を記載した。

BP 製剤や Dmab 製剤、血管新生阻害薬に加えロモソズマブといった新規薬剤による MRONJ も報告されてきた。PP 2023 では、用量別、薬剤別や投与間隔の違い等における本邦での最新の MRONJ の発症頻度を調査・記載した。拔牙をはじめとした外科手術前の予防的休薬の是非については未だ明確な回答が得られていなかったことから、本

委員会はシステマティックレビューを行い、現状でのエビデンスに従う推奨を提示した。PP 2016 では、ステージ 1 は保存的治療、ステージ 2 はまず保存的治療を施行し、難治例に対して抗菌薬療法および外科的治療を考慮、ステージ 3 は外科的治療が主な治療法として記載されたが、近年、ステージによらず外科的治療が有効であるというエビデンスが集積していることから、新しい治療戦略を明記した。MRONJ の予防に際しては医科歯科連携が重要であることは PP 2016 でも明記されてきたが、PP 2023 では、連携に不可欠な処方医からの情報および歯科医からの情報を明記し、医歯薬連携の実例を提示した。

II. MRONJ の診断

1. 定義

以下の 3 項目を満たした場合に MRONJ と診断する。

- ① BP や Dmab 製剤による治療歴がある。
- ② 8 週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を 8 週間以上認める。
- ③ 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

【解 説】

① MRONJ の原因薬剤について

PP 2016 では、BP 製剤と Dmab 製剤（両者を合わせて antiresorptive agent；ARA）投薬患者に発症する疾患概念であったが、近年ロモソズマブや血管新生阻害薬であるベバシズマブ、スニチニブ、免疫抑制薬であるメトトレキサート、エベロリムスなど骨吸収抑制薬とは異なる作用機序の薬剤も登場したことから、本委員会では、この疾患の病態を様々な骨修飾薬（BMA）からなる「薬剤に関連する顎骨疾患」という位置づけで、MRONJ を採用した⁶⁾。しかし、ARA である BP 製剤と Dmab 製剤が本疾患の主たる原因であり、他の薬剤は症例報告が散見されるものの、単剤での発症を裏付ける大規模なコホートスタディはないため、今後この呼称を裏付ける十分なエビデンスの集積が必要である。

② 骨露出を認める期間について

8 週間以上骨露出が持続するという解釈は、一般的に抜歯をはじめとする骨露出を伴う歯科治療後の創の治療経過を念頭に置いたものである。近年、本疾患の病態に関する多くの報告が蓄積され、歯科治療前にすでに潜在的に本病変が発症している症例を経験するようになった。しかも骨露出を伴わない症例（いわゆるステージ 0）が多く存在することから、8 週以内でも、経過や画像所見などから明らかに治癒傾向のない骨壊死がみられる場合は MRONJ と診断できることを本委員会が支持するに至った。

③ 放射線治療と ARA の治療歴が重なった場合の解釈

放射線照射歴があり、BP や Dmab 製剤も投与されている場合、放射線と ARA のいずれに由来するかを判断するのは容易ではないが、照射線量や ARA の累積投与量、画像所見から総合的に判断する。

2. 臨床症状とステージング

MRONJ の臨床症状とステージング（表 1）と、潜在性・非骨露出型病変の分類を示す（表 2）。

表 1 MRONJ の臨床症状とステージング

ステージ 1	無症状で感染を伴わない骨露出 / 骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 ・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出（根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定） ・義歯性潰瘍由来 ・歯性感染が（ほぼ）全くない歯の自然脱落 ・抜歯後ドライソケット様で排膿なし
ステージ 2	感染 / 炎症を伴う骨露出 / 骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合とない場合とがある。
ステージ 3	下記の症状を伴う骨露出 / 骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 ・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出 / 骨壊死 ・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出 / 骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成 ・病的骨折や口腔外瘻孔

表 2 潜在性・非骨露出型病変（いわゆるステージ 0）

臨床症状
臨床的に骨壊死の確証はないが、以下のような非特異的な症状または臨床所見を呈する患者。 歯周病や根尖性歯周炎の診断でも MRONJ に進展するケースが存在するので注意を要する。 症状の例 ・歯周病や根尖性歯周炎と区別のつかない歯痛 ・顎の鈍い骨痛、顎関節部まで放散 ・副鼻腔の疼痛、上顎洞壁の炎症、粘膜の肥厚 ・神経感覚機能の変化 臨床所見 ・歯の動揺 ・口腔内あるいは口腔外の腫脹
* AAOMS は『歯原性でないこと』を強調しているが、わが国では歯性感染症から進展した MRONJ が多い現状から、潜在性・非骨露出型病変の症状の例から『歯原性でないこと』を外した。 * 潜在性・不確定病変（いわゆるステージ 0）は「分類」としては残すが、MRONJ の診断基準（骨露出・瘻孔）を満たさないことから、MRONJ の診断・統計から外すこととした。

【解 説】

① 潜在性・非露出型病変（いわゆるステージ 0）の取り扱い

ステージ 0 の取り扱いには賛否がある。AAOMS 2014 では、骨露出はないが、ONJ 様の臨床症状を呈するケースはステージ 0 として記載された³⁾。ステージ 0 は MRONJ の 25~30% の割合で見られるが、ステージ 0 と診断されたケースの半分は骨露出を呈する ONJ には進展せず治癒する¹⁰⁾ことから、ONJ 国際タスクフォースは過剰診断につながるおそれがあるとしてステージ 0 を採用していない⁷⁾。一方、AAOMS 2022 にはステージ 0 の記載が残されている⁶⁾。PP 2023 では、「分類」としては残すが、MRONJ の診断基準（骨露出・瘻孔）を満たさないことから、MRONJ の診断・統計から外すこととした。

※いわゆるステージ 0 の中には、①根尖病変や可逆性の骨髄炎で、保存的治療によって骨壊死に至らず治癒する、②根尖病変に見えるが既に骨髄炎、骨壊死が存在する、③骨露出や瘻孔を認めないが、「画像上骨融解や腐骨形成、Vincent 症状を認める」、などがあるが、①は MRONJ でない、②は抜歯後に MRONJ と診断できる (MRONJ の顕在化)、③も経過観察中や術後に診断が確定される。

② 潜在性・非露出型病変（いわゆるステージ0）病変の様々な病態

潜在性・非露出型病変のうち半分は ONJ に進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する。一方、潜在性・非露出型病変の中には、通常の歯周病や根尖病変の診断でも既に MRONJ になっているケースが存在するので注意を要する。このようなケースは、感染があり歯槽骨炎、骨髓炎の状態、歯と周囲の骨に非可逆的な病態（骨壊死）が存在すると考えられる。このような歯を放置したり、不注意に歯のみ抜歯すると MRONJ に進行する場合があるため、抜歯時に壊死が疑われた場合は搔爬し、病理組織検査での壊死像の確認が望ましく、画像を含めた十分な経過観察が必要である。

③ 画像診断や病理組織診断について

MRONJ の診断に画像所見は重要な役割を果たす。しかしながら、MRONJ のステージングに特徴的な画像所見はなく、また病理組織学的所見（4. MRONJ の病理組織像を参照）においても通常の骨壊死を伴った慢性骨髓炎の所見と異なる有用な情報は得られないことから、多くの臨床情報をもとに総合的にステージを決定することが求められる。

3. 画像診断

1) 単純 X 線検査およびパノラマ X 線検査

- ・口内法 X 線画像は歯根膜腔や歯槽硬線、局所の骨融解・骨硬化の評価に有効な検査法である
- ・パノラマ X 線画像は下顎管や上顎洞底等の広範囲な評価が可能だが、種々の障害陰影や拡大率の不均一があり、頬舌的情報が CT より劣る

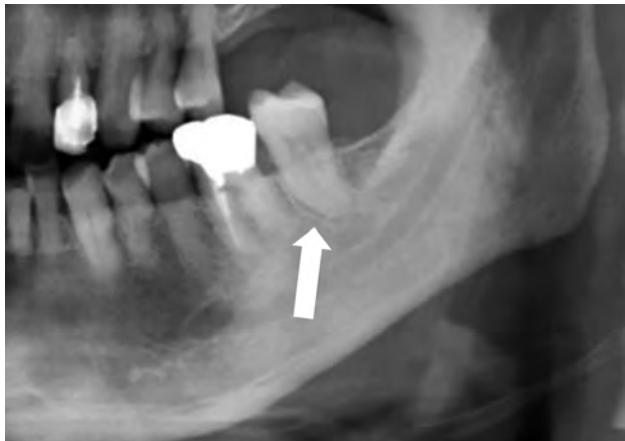


図1 歯根膜腔が拡大（矢印）した後に歯が自然脱落し、同部に MRONJ が潜在していた。

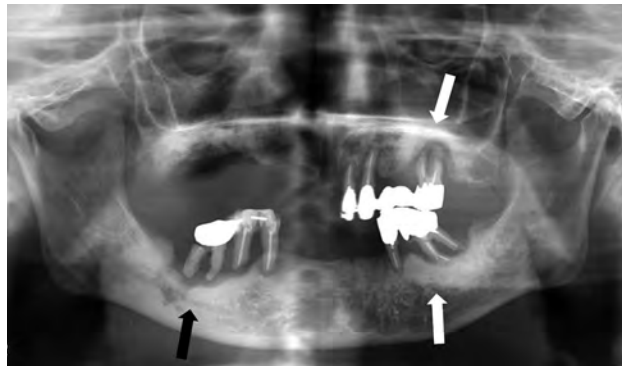


図2 左側上下大臼歯部歯根周囲に著明な骨硬化を認める（白矢印）。右側下顎第一大臼歯（黒矢印）の頬側歯槽部には骨露出を認め、MRONJ が発症していた。



図3 抜歯後4年の治癒不全部に2次感染を生じ、第一大臼歯抜歯窩に MRONJ が発症。抜歯窩より排膿を認める。

歯周病や根尖病変では歯根膜腔の拡大が重要な所見であり、これが契機となり、MRONJが発症・進展すると考えられている。歯根膜腔が拡大した後に歯が自然脱落する場合もあり（MRONJの顕在化）、拔牙操作自体がMRONJの原因とは一概にいけない（図1）。根尖病変に関連した骨梁変化や垂直的歯槽骨吸収、根分岐部病変がMRONJのリスク因子との報告もある¹¹⁾。根尖病変周囲の骨硬化が著明な場合、薬剤投与前の拔牙によりMRONJのリスクは低下するとの報告がある¹²⁾。歯周病、根尖病変あるいは智歯周囲炎が起これば周囲に骨硬化を生じるが、骨硬化が著明な場合は薬剤開始前の拔牙が必要である（図2）。

歯槽硬線の肥厚や拔牙窩の残存がMRONJの予兆所見とされたが¹³⁾、歯槽硬線の肥厚はBP製剤の効果であり予兆所見でないとの報告もある^{14, 15)}。拔牙窩の長期残存は骨形成が遅れるためであり、特に高用量ARA投与患者に見られる。この場合、同部に二次感染が起これば、骨髓炎からMRONJを発症する可能性があるため、経過観察を要する（図3）。

口内法X線画像およびパノラマX線画像では、歯根膜腔の拡大、垂直的歯槽骨吸収や根尖部の透過像（境界不明瞭で比較的大きなX線透過像）および著明な骨硬化を十分に評価すべきである。

2) CT

- ・CTは骨融解や骨硬化、皮質骨の破壊、腐骨分離、拔牙窩の残存、下顎管の肥厚、上顎洞底線の肥厚、上顎洞炎等を三次元的に評価可能である
- ・蜂巣炎や瘻孔形成等の周囲軟組織変化も検出可能である

CTは特に種々の骨変化を顕著に生じるステージ2、3で有用である。骨融解や骨硬化、あるいは骨融解・硬化混合像の他に、腐骨形成・分離や骨膜反応（層状、塊状）が重要な画像所見となる（図4）。CTを用いたMRONJに関する最近の報告では、骨膜反応のタイプにより予後が変わる可能性が指摘されている¹⁶⁾。ステージ3では、頬骨や口蓋骨の骨硬化・骨融解が進み、上顎洞底の骨融解で上顎洞炎は増悪する。下顎骨下縁の骨融解で下顎骨の病的骨折が起こる。上顎の腐骨形成で頬骨の分離が見られることがある（図5）。

MRONJの手術所見とCT所見を比較検討した報告では、CTによる近遠心範囲は実際の範囲より過小評価ではあったが、有意な相関を示したとされている¹⁷⁾。CTでのTexture解析により骨露出のないMRONJの存在を定量的に評価できる可能性が報告されており、今後の応用が期待される¹⁸⁾。



図4 右側下顎枝部頬舌側に骨膜反応を認める（矢印）。

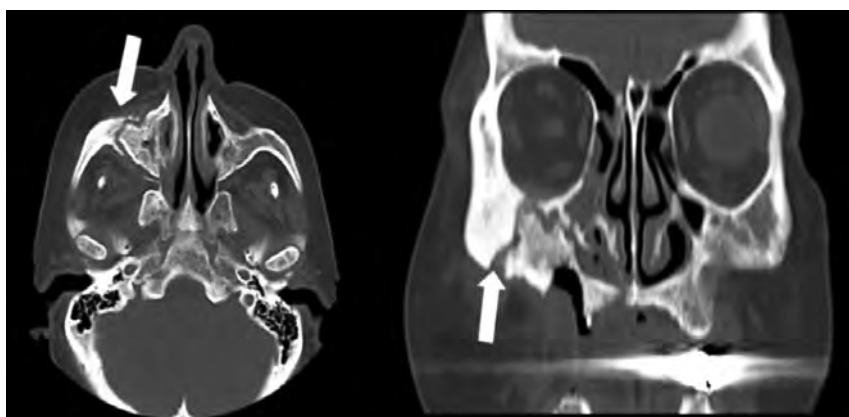


図5 右側上顎の腐骨形成で頬骨との分離を認める（矢印）。

3) MRI

- ・MRIは骨髄の炎症や周囲軟組織の炎症波及範囲の評価に優れる
- ・骨髄炎が疑われるがX線画像で捉えられない場合に特に有用である

下顎骨骨髄炎の典型的な臨床症状である Vincent 症状を呈する場合でも骨変化が乏しく、単純 X 線画像や CT での診断が困難な場合がある。しかしながら、MRI では存在診断が可能である。顎骨骨髄炎が疑われるが単純 X 線画像や CT で異常検出されない場合、MRI が推奨される。

特に骨髄の炎症評価には脂肪抑制像である STIR による観察が優れている¹⁹⁾。骨髄に炎症性変化がみられる場合、T1 強調像で低信号、T2 強調像および STIR で高信号となる (図 6)^{20, 21)}。骨壊死が存在する場合には、T1 強調像、T2 強調像で低信号になる。MRI では骨露出のない場合や壊死に至る前の顎骨骨髄炎の段階での評価が可能である。ステージ 2、3 では著明な骨硬化や腐骨形成もあるため、無信号域を含む低～高信号と多彩で不均一な信号となる。

MRONJ の手術所見との比較では、MRI では過小評価と過大評価が混在し、有意な相関は見られなかったと報告されている¹⁷⁾。MRI を用いた組織血行動態解析である dynamic contrast-enhanced-MR bone perfusion や ultrashort echo-time magnetic resonance は病変部の同定に有効かもしれない²²⁾。また最近では MRI の拡散強調画像の ADC (apparent diffusion coefficient) 値が、健常者と骨露出がない段階の MRONJ 患者を区別するのに有用との報告がある²³⁾。

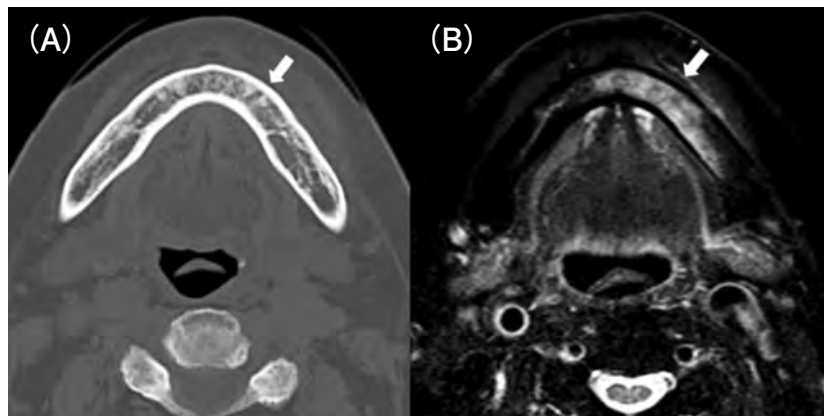


図 6 A ; CT では海綿骨、皮質骨に明らかな異常所見を認めない (矢印)。
B ; MRI の STIR 像では著明な高信号を示す (矢印)。

4) 核医学検査

骨シンチグラフィーは顎骨骨髄炎の診断に用いられてきたが、近年 SPECT 画像を用いた定量評価 (Bone SPECT) が可能になったことで MRONJ の診断^{24~26)} やステージングへの応用^{27, 28)}、切除範囲の設定²⁹⁾、MRONJ の消炎効果のモニタリング^{30~32)} などにおいて有用性がさらに増してきている。また、Bone SPECT を用いて健常な頭頂骨の集積を評価したところ、BP 製剤の投与期間と頭頂骨の集積値に相関性が認められた。将来的に BP 製剤の適正使用に利用できる可能性がある³³⁾。

悪性腫瘍の診断で撮影された Bone SPECT/CT や PET/CT で、まだ X 線画像では検出できない時期に骨髄炎による集積が見られる場合があるが、これは MRONJ の初期兆候であり、十分な観察が必要である (図 7)³⁴⁾。PET/CT においては、顎骨骨髄炎や放射線性骨壊死と比べて MRONJ での SUV (standardized uptake value) 値が高いことが指摘されており、また MRONJ に対する高気圧酸素治療 (Hyperbaric oxygen therapy : HBO

療法) の治療効果判定が PET/CT で可能であることが報告されている³⁵⁾。

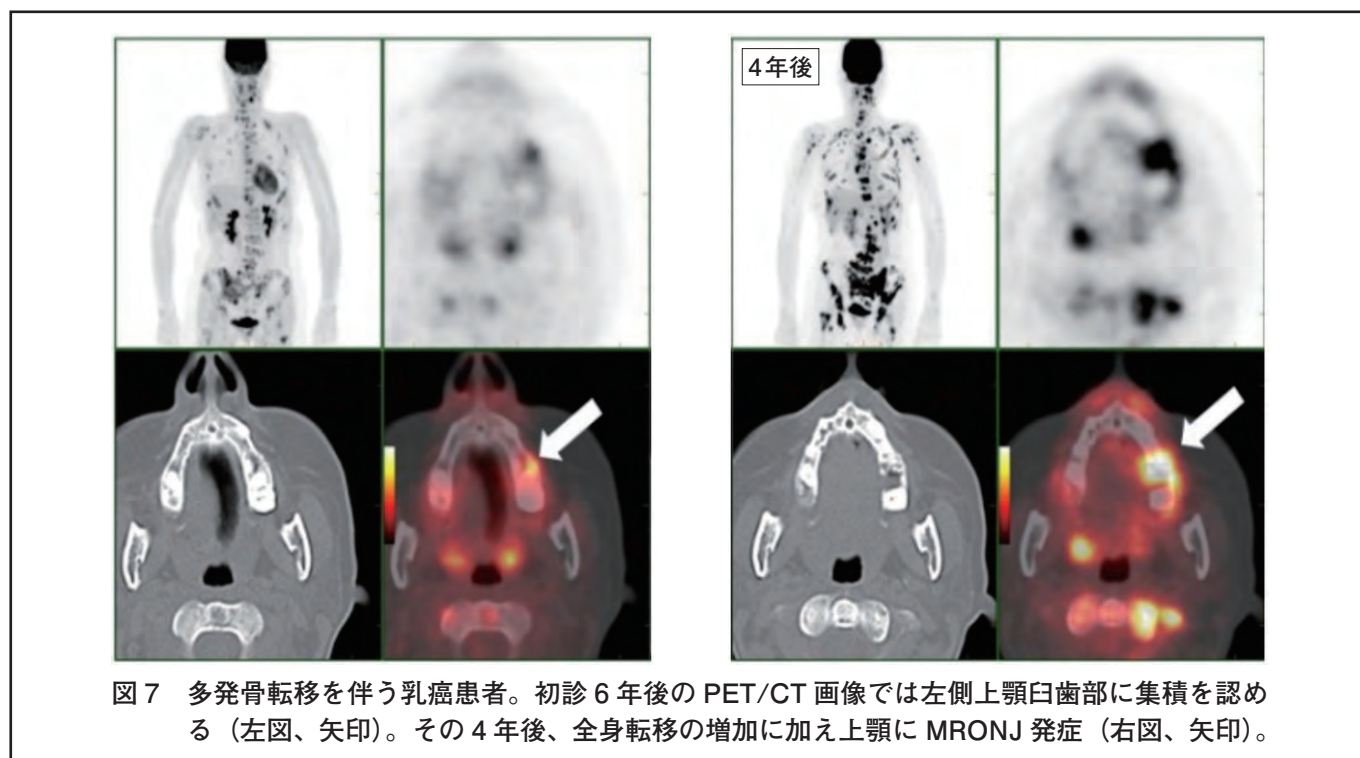


図7 多発骨転移を伴う乳癌患者。初診6年後のPET/CT画像では左側上顎臼歯部に集積を認める(左図、矢印)。その4年後、全身転移の増加に加え上顎にMRONJ発症(右図、矢印)。

4. 病理組織像

MRONJの病理組織像の特異性に関しては多くの研究がなされてきた。初期にはBRONJと一般的な感染性骨髄炎や放射性顎骨壊死の病理組織像の比較、その後デノスマブによるDRONJも含めたMRONJと一般的な感染性骨髄炎や放射性顎骨壊死の病理組織像の比較について検討されてきたものの、これらの骨病変を見分けることができる特異的な病理組織所見は確立されていない。採取された病理検体は、感染と壊死の強い部分が主体のもの、炎症の影響を受けながらも添加性骨形成で既存骨の硬化を伴うもの、さらには新生骨梁の誘導が顕著なもの等のいずれか、もしくはこれらの組み合わせからなる可能性がある。すなわち、検体の採取部位、治療方針(病変部位の搔爬もしくは健常部位を含めた切除)、骨病変の病期の違い等により、同一疾患でも多彩な病理組織像を呈することから、比較が困難であることは想像に難くない。

さらにMRONJにおける薬物の投与歴、年齢、免疫能も炎症の波及速度や新生骨増生能に大きな影響を及ぼすと考えられる。したがって、これらの背景に関する検討が不十分な報告や症例数が少ない報告については、それらの結果を短絡的に受け入れることは危険である。また、条件がある程度整えられたコホートを用いた研究成果が、背景が異なる症例の参考になるとは限らない。

最近、炎症、反応性骨増生、細菌、*Actinomyces*、破骨細胞を指標にして複数の病理医がMRONJ、骨髄炎、放射性顎骨壊死の病理組織像を評価したところ、病理組織所見のみでは疾患の判別できなかったという報告がある³⁶⁾。病理組織学的に上記の診断がなされた症例を検討した結果であるため、比較的炎症および壊死が強い標本が対象となったと考えられる。一方、炎症および壊死が比較的少なく、生きた骨組織を多く含む部位を主に検討した場合には、BRONJではサイズが大きい破骨細胞や、骨表面から遊離した破骨細胞が出現することが報告されてきた^{37, 38)}。同様の所見はBRONJの動物モデルにおいても報告されており^{39~41)}、壊死骨に加え隣接する生きた骨組織が十分な量含まれる病理組織標本においては、こうした異常な破骨細胞の形態がBRONJの参考指標となる可能性がある(図8)。しかし、これらがMRONJに特異的な所見であるかについては議論があり⁴²⁾、さらに薬物の投与歴が多様であれば変化の度合いも異なると考えられ、評価は慎重に行われるべきである。

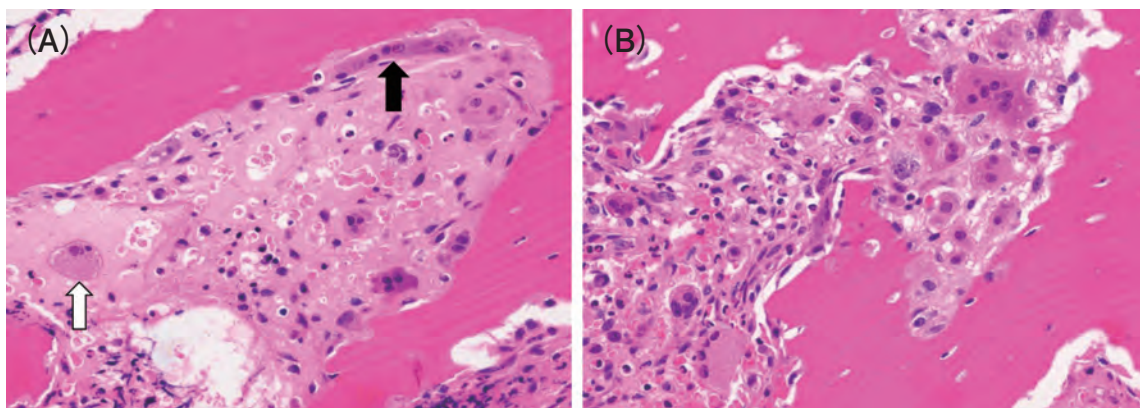


図8 BRONJの病理組織像

多くの破骨細胞が骨表面から遊離している。

A：奇異な形態（黒矢印）や変性・壊死傾向（白矢印）を示す破骨細胞が見られる。B：核数がまちまちで大小不同の破骨細胞が多数見られる。

5. その他（バイオマーカーなど）

現時点で臨床的な意思決定に有効なバイオマーカーはない。局所の骨代謝の変化が MRONJ の発症や病態に関与している可能性はあるが、全身の骨代謝を反映する骨代謝マーカーの有用性は確立されていない。骨代謝マーカーが MRONJ リスクを推定する有効なツールとみなされるには、継続的なデータの集積と前向き研究が必要である。

Ⅲ. MRONJ のリスク因子、発症メカニズム

1. 発症に関わるリスク因子

MRONJ 発症に関わるリスク因子を表3に示す。ARA の投与を受けている患者は、薬剤関連因子や局所因子、全身因子、遺伝的要因が加わると MRONJ の発症リスクが高くなることが報告されている^{43~50}。これらすべてにおいて明確なエビデンスを有しているわけではないが、リスク因子が複数重なった場合は、配慮が必要である。

薬剤関連因子では、BP 製剤では高用量が低用量より発症頻度が高く、Dmab 製剤についても同様の傾向が確認されている。また、累積投与量についても高用量と低用量いずれにおいても長期投与に伴い MRONJ の発生リスクは増加する(Ⅳ MRONJ の発症頻度を参照)。また、抗スクレロシン抗体ロモソズマブや殺細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬、グルココルチコイド、メトトレキサートについては、それぞれ単剤あるいは ARA との併用で発症リスクが増加すると報告されているが、いずれも症例報告や case series のみで、大規模なコホートスタディがないため現時点では明確な因果関係は不明である。

局所因子では、多くの臨床および基礎的研究において細菌感染と MRONJ 発症との因果関係が報告されている^{43~47, 49~52}。このため、口腔衛生状態の不良や歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎、インプラント周囲炎などの顎骨に発症する感染性疾患は、MRONJ の明確なリスク因子であるといえる。一方、拔牙をはじめとする侵襲的歯科治療は、従来から MRONJ 発症の最大のイベントとして注視されてきた。しかし拔牙の適応となる重度の歯周病や根尖病変などの歯科疾患の多くは、すでに顎骨に細菌感染を伴っていることが多く、最近では拔牙だけが MRONJ 発症の主たる要因ではないといわれている^{43~47}。本委員会では、すでに拔牙前に潜在的に MRONJ を発症しており、拔牙によって MRONJ が顕在化するケースの存在に注意喚起することとした。このことは、拔牙に対する誤った認識を解消する一つの契機になることが期待される。

非感染性の局所要因として、不適合な義歯や歯周組織を損傷する過大な咬合力、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起の存在がある^{43, 44}。口腔の特殊性として、口腔粘膜は薄く、外傷などにより容易に骨露出をきたすことが挙げられる。非感染性に骨壊死が生じた場合、皮膚や筋肉に被覆されていないため、口腔では骨露出を生じやすい

と考えられる。骨露出後には口腔に常在する病原性細菌による感染を起こし MRONJ の重症化につながる。解剖学的要因として、下顎が上顎よりも発症頻度が高いことが挙げられる。しかし、臨床的にはしばしば単独ではなく、上下顎あるいは両側性に MRONJ が発症することもある。

全身因子として、糖尿病や自己免疫疾患、人工透析中の患者は、疾患のコントロール状態や投与薬剤、感染に対する抵抗性の低下などにより、MRONJ の発症リスクが増加する^{43~47)}。また、骨系統疾患は骨のリモデリングが阻害されるため、骨修飾薬（BMA）の投与によりその影響はさらに高まるため注意が必要である。また、重度の貧血や喫煙や飲酒、肥満といった生活習慣も MRONJ の発症リスクを増大させる。

遺伝的要因としては、過去に多くの遺伝子多型が MRONJ 発症に関与していると報告しているが、近年では、血管新生や骨代謝回転を制御している *VEGF* や *RBMS3*、長寿遺伝子と言われる *SIRT1* といった、特定の遺伝子における一塩基多型（SNPs; Single Nucleotide Polymorphism）が MRONJ 発症に関わっていると報告されている^{48~50)}。

表 3 MRONJ 発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子	・ビスホスホネートおよびデノスマブ（投与量；高用量＞低用量、累積投与量） ・抗スクレロシン抗体製剤 ロモソズマブ ・抗悪性腫瘍薬：殺細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬 ・グルココルチコイド ・免疫抑制薬：メトトレキサート、mTOR 阻害薬
局所因子	・歯周病、根尖病変、顎骨骨髓炎、インプラント周囲炎などの顎骨に発症する感染性疾患 ・侵襲的歯科治療（抜歯など） ・口腔衛生状態の不良 ・不適合義歯、過大な咬合力 ・好発部位：下顎（47-73%）、上顎（20-22.5%）、上下顎（4.5-5.5%）、その他下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起の存在
全身因子	・糖尿病 ・自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群） ・人工透析中の患者 ・骨系統疾患（骨軟化症、ビタミン D 欠乏、骨パジェット病） ・貧血（Hb < 10g/dL） ・生活習慣：喫煙、飲酒、肥満
遺伝的要因	・ <i>VEGF</i> 遺伝子、<i>RBMS3</i> 遺伝子、<i>SIRT1</i> 遺伝子の SNPs

2. 発症メカニズム

1) 基礎研究の進展：動物実験モデル

近年、MRONJ の発症メカニズムに関して多くの基礎研究による成果が報告されている。この中には MRONJ 発症予防に関する重要な知見も含まれている^{51~62)}。基礎研究における動物実験では、ARA は主に BP（とくにゾレドロン酸）と抜歯によるヒトの MRONJ の病態を模倣したものが多い^{51~58)}。しかし、マウスやラットを用いた場合、寿命や代謝系がヒトと異なり、骨の代謝回転が早く、早期に自然治癒することが多いため必ずしもヒト MRONJ と同様にはならない。このため、ヒトの病態に近づけるために様々な動物モデルが報告されてきた。

ARA 投与と抜歯に加え、菌頸部に糸を結紮し人為的な菌性感染を誘発させるモデル^{53, 54)} や、菌髄腔を機械的に開放し根尖病変を誘発させるモデル^{55, 56)}、抜歯窩に菌周病の原因菌を局所投与し感染を誘発させるモデル^{57, 58)} など動物実験においても顎骨の感染が MRONJ 発症に重要な役割を果たすことが明らかとなった。また、グルココルチコイドや抗悪性腫瘍薬の併用投与、糖尿病モデルマウスなどの疾患モデルマウスの使用など、相加的あ

るいは相乗的に MRONJ 発症リスクを増加させるモデルも登場し、これらは臨床的なリスク因子を裏付ける成果といえる。しかしいずれの実験系も、今のところヒト MRONJ と完全に同じ病態を示すには至っていない。今後、MRONJ の発症メカニズムの解明に向けたさらなる基礎データの蓄積が必要である。

2) MRONJ 発症に関連する事象

これまでの研究成果の蓄積から、MRONJ の発症や進展に関わる仮説として以下のメカニズムが考えられる。

・骨のリモデリング阻害

MRONJ 発症の最も中心的な発症メカニズムであると考えられる。BP 製剤や Dmab 製剤は、生体内で直接的あるいは間接的に破骨細胞の活性化を阻害することにより骨密度を増加させる。これにより骨のリモデリングが抑制され、新しい骨に置き換わることなく骨細胞の寿命を迎え、壊死に陥りやがて MRONJ が発症する^{52, 59)}。一方、副甲状腺ホルモンは骨芽細胞に直接作用し、骨形成を誘発するとともに間接的に破骨細胞による骨吸収と骨のリモデリングを増加させる。このメカニズムにより拔牙窩の治癒を促進することが動物実験やヒトにおいて示されてきた^{60, 61)}。これらの研究結果は、MRONJ の病因において破骨細胞の活性阻害に伴う骨のリモデリング抑制が、MRONJ 発症の中心的な役割を果たしていることを裏付けている。

・細菌感染

多くの動物実験で、顎骨に炎症または感染を伴うとヒトの病態に近い MRONJ が発症すると報告している^{51~58)}。In vitro の研究では、歯周病の原因菌であるグラム陰性菌の表面にあるリポ多糖 LPS は、サイトカインを誘導し歯槽骨の破壊を起こすが、これが MRONJ の発症に重要な役割を果たしているとの報告がある⁶²⁾。また、臨床検体の露出した壊死骨に細菌やバイオフィルムが存在していることや、炎症の重症化に伴い感染した壊死骨が広がることなどから、細菌感染が MRONJ の発症だけでなく進展にも関わっている可能性がある^{57, 58, 63, 64)}。

・血管新生阻害

ゾレドロン酸をはじめとする BP は、多くの実験系で血管新生を直接阻害することが報告されている^{65~71)}。動物モデルでは、BP 投与により拔牙窩の治癒過程の初期において新生血管が阻害され、微小血管数の減少を認めた。また、BP は骨芽細胞が産生する血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) を直接阻害し、骨形成および血管新生を抑制することにより拔牙窩の治癒を遅延することが確認された⁶⁵⁾。さらに ARA は、MRONJ の発症初期から後期にかけて歯周組織全体の血管形成を抑制することや⁶⁶⁾、マウス歯槽骨内に血管新生や骨形成が抑制された壊死骨の形成を促すとの報告がある⁷⁰⁾。これらの知見は、ARA と併用する血管新生阻害薬や抗悪性腫瘍薬などの影響により骨の栄養供給が絶たれ、MRONJ 発症を促す可能性を示唆する。

3) MRONJ の進展経路

多くの基礎研究や臨床報告の結果から、MRONJ の進展経路については大きく 2 つの視点でとらえる必要があると考えられる。1 つは ARA が口腔内の感染病変の病態を修飾して骨髄炎を誘発する、すなわち感染病巣内で ARA が引き金となって MRONJ を生じるものである。2 つめは、感染を伴わず ARA 自体が無菌性・虚血性の顎骨壊死を引き起こすものである。しかし、無菌性・虚血性の顎骨壊死をきたしたとしても、骨が露出することにより比較的早期に細菌感染をきたし骨髄炎の病態に進展するため、その存在を証明することは困難である。ARA 単独による感染を伴わない顎骨壊死については、臨床的には病態がある程度把握されており MRONJ の重要な初期病変の 1 つと考えるが、その実態の解明には病理組織学的検討を含めたより詳細な情報の蓄積が必要である。

IV. MRONJ の発症頻度

1. 投与量別・薬剤別の発症頻度

MRONJ の発症頻度の推定値は研究により大きな差異がある。とくに骨粗鬆症患者に対する低用量投与では情報が限られており、ONJ 国際タスクフォース⁷⁾においても発症率を正確に評価することは困難であるとの見解が示されている。一般に、臨床試験では歯科受診などにより口腔衛生管理がなされ、MRONJ の診断も厳格に行われているため、その発症率は実臨床よりも低い。現時点では以下のような情報が得られている。

1) BP 製剤

<高用量>

高用量投与には、多発性骨髄腫や固形癌骨転移による骨病変に対するゾレドロン酸、乳癌の溶骨性転移に対するパミドロン酸の投与などが該当する。AAOMS 2022⁶⁾では、臨床試験およびシステマティックレビューの結果より、ゾレドロン酸を投与された癌患者における BRONJ の累積リスクは 5%未満に集積し、プラセボを投与された癌患者の 2～10 倍としている。日本における調査では、高用量で投与された患者の 1.6～32.1%^{72～75)}に BRONJ が発症している。また、2016 年～2020 年に呉市で行われた調査⁷⁶⁾では、高用量 BRONJ の 1 年間の発症率は、10 万人あたり 1,609.2 人と報告されている。

<低用量>

低用量投与は各経口薬とゾレドロン酸やイバンドロン酸などの注射薬で骨粗鬆症に用いる場合が大部分であるが、癌治療関連骨減少症 (cancer treatment induced bone loss ; CTIBL) に対し、骨粗鬆症の診断後に BP 製剤が使用される場合も該当する。ONJ 国際タスクフォースによると、骨粗鬆症患者における BRONJ の発症率は 0.001～0.01%であり、一般人口集団に見られる ONJ 発症率 (0.001%未満) よりもごくわずかに高い程度と推定されている⁷⁾。AAOMS 2022 では、臨床試験の結果に基づき、骨粗鬆症患者での BRONJ の発症リスクは 0.02%～0.05%でありプラセボ群に登録された患者の ONJ の発症リスク (0%～0.02%) と同程度であるとの見解が示されている⁶⁾。日本では、非薬剤性の顎骨壊死の推定発症率が 0.0004%であったのに対し、低用量での BRONJ では 0.104%と報告している研究がある⁷⁴⁾。

日本のレセプトデータを基に行われた調査では ARA を投与された骨粗鬆症患者の MRONJ の発症率は 22.9/10 万人年と報告されている⁴⁷⁾。一方で、日本口腔外科学会の疾患調査⁷⁷⁾によると、高用量も含めた MRONJ の発症報告数は漸増しており、2017 年 4,950 例、2018 年 5,960 例、2019 年 6,909 例が報告され、2019 年の報告数は 2017 年の約 1.4 倍であった。日本の人口の 1/20 を占める兵庫県で行われた 2018 年から 2020 年の 3 年間の MRONJ 調査⁷⁸⁾では、約 1,000 例の MRONJ が報告された。MRONJ の 53.9%が低用量 ARA によるものであり、そのうち 85.5%が BRONJ、14.5%が DRONJ であることが報告されている。日本口腔外科学会の疾患調査での同期間中の日本全体の MRONJ の報告数が約 2 万例であったことから、兵庫県での調査が日本の現状を反映しているものと考え、わが国では低用量での BRONJ の新規発症が年間約 2,500 例はあると推算される。また、呉市の調査⁷⁶⁾では、ARA 未使用の患者における ONJ の一年間の発症率は 10 万人あたり 5.1 人であったのに対し低用量 BP 使用患者では 10 万人あたり 135.5 人であることが報告されている。これらのことから、わが国における低用量 BRONJ の発症率は欧米に比べて高い可能性も示唆される。

アジアの他国での BRONJ の発症率を見ると、韓国⁷⁹⁾では 20.9/10 万人年と欧米と同程度である。一方で、香港⁸⁰⁾では 73.5/10 万人年、台湾⁸¹⁾では 262/10 万人年と高い発症率が報告されている。アジア人では低用量 BRONJ の発症率が高い可能性も考えられるが、現時点の情報から結論付けることは難しい。

CTIBL における BRONJ の発症率は、骨粗鬆症での BRONJ の発症率と同程度と考えられるが、日本人についての確かな報告はまだない。

低用量 BP 製剤間での顎骨壊死の発症頻度の違いについては情報が少ない。

2) Dmab 製剤

<高用量>

高用量での投与には、多発性骨髄腫による骨病変、固形癌骨転移による骨病変および骨巨細胞腫への使用が該当する。いくつかの臨床試験やメタアナリシスによると、Dmab 製剤を投与されたがん患者において 1.7～1.8% に DRONJ が発症すると報告されている^{82~84)}。観察研究では Dmab 製剤を投与されたがん患者の 5.7～33.3%^{72, 85~87)} で MRONJ の発症が報告されている。日本では、年発症率は 10 万人あたり 3,084.8 人との報告がある⁷⁶⁾。

AAOMS 2022、ONJ 国際タスクフォース、および 2 つのメタアナリシス^{88, 89)} において、DRONJ の発症リスクはゾレドロン酸を投与されたがん患者とほぼ同等との見解が示されている。一方で、Dmab 製剤の方がゾレドロン酸よりも MRONJ の発症リスクが高いとする報告もある^{83, 90~92)}。

<低用量>

低用量での投与には、骨粗鬆症への使用あるいは関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制を目的とした使用が該当する。ECTS⁹⁾ では、骨粗鬆症患者における DRONJ の発症率は BRONJ と同様にがん患者よりかなり低く、危険因子も BP 製剤と同一であるとの見解を示している。ONJ 国際タスクフォースによると、骨粗鬆症患者における DRONJ の発症率は 0～30.2/10 万人年⁷⁾ とされている。また、プラセボを対象とした 3 年間の国際共同臨床試験終了後の 7 年間の延長試験では、DRONJ の発症率は 5.2/1 万人年と報告している⁹³⁾。日本では、第Ⅲ相臨床試験で 0.2%⁹⁴⁾、コホート研究では 0.133%⁷⁴⁾ の DRONJ の発症が報告されており、呉市の調査では、1 年間の発症率は 10 万人あたり 124.7 人と報告されている⁷⁶⁾。関節リウマチに対して、日本では 60mg を 6 か月間隔で投与する用法の他に、効果不十分の場合は 60mg を 3 か月間隔で投与する用法も承認されている。日本人における第Ⅲ相試験の延長試験では、Dmab 製剤 60mg を 3 か月間隔で 36 か月投与した群で 1 例の DRONJ が報告されている⁹⁵⁾。しかし、3 か月間隔投与における情報は国際的にも限られており、6 か月間隔投与と比較した場合に 3 か月間隔投与で MRONJ の発症頻度が上昇するかについては明らかではない。

参考：ロモソズマブ

ロモソズマブによる顎骨壊死の報告は少ない。海外第Ⅲ相臨床試験⁹⁶⁾ では 1 例 (0.027%) に顎骨壊死の発症が報告されたが、顎骨壊死の原因となりうる交絡因子を有する患者や因果関係が疑われる患者で発症しており、治験依頼者が設置した独立判定委員会により本剤との因果関係が否定されている⁹⁷⁾。韓国で行われた RCT⁹⁸⁾ では、半年間の試験期間中に顎骨壊死の発症は報告されなかった。本邦では、販売企業が市販後 2 年間に入手した国内の自発報告における顎骨壊死の報告率は 0.03/100 人年と概算されている⁹⁹⁾。ただし、症例の詳細についての開示はされておらず、他剤や他の要因による影響については明らかではない。

2. 投与期間

がん患者における MRONJ の発症率と投与期間との関係について、コホート研究ではゾレドロン酸 2 年間の治療で BRONJ を発症した患者は 1.6%～4%であったのに対し、2 年より長期の治療で 3.8%～18%であったことが報告されている^{100, 101)}。臨床試験においても同様の増加傾向が報告されている⁸⁴⁾。Dmab 製剤では臨床試験において 2 年未満の治療で 1.9%、2 年より長期で 6.9%に発症したことが報告されている¹⁰²⁾。

骨粗鬆症患者においては、AAOMS 2022 では臨床試験の結果に基づき、投与期間は MRONJ 発症の危険因子となり得るもののリスクは低いとの見解を示している⁶⁾。一方で、複数のコホート研究において ARA の長期投与により MRONJ の発症リスクは増加すると報告されている^{81, 103, 104)}。

3. 投与間隔

従来、がんの骨転移症例に対してはゾレドロン酸もしくは Dmab 製剤を治療初期より高用量短期間隔 (4 週間隔)

で投与することが推奨されていた。しかし、継続により顎骨壊死だけでなく、非定型大腿骨骨折の危険性が増大するとの懸念から、投与間隔を空け長期間隔（12 週毎など）投与にすることが 2017 年 ASCO、2020 年 ESMO のガイドラインに追加された。

しかし、短期間隔投与から長期間隔投与への切り替えによっても*骨関連事象（SRE）に悪影響はないと報告されている反面、MRONJ についてはゾレドロン酸では短期間隔投与よりも長期間隔投与で発症率が低いという報告¹⁰⁵⁾と変わらないという報告¹⁰⁶⁾のどちらもある。Dmab 製剤について現時点では 4 週間隔投与も 12 週間隔投与もどちらが劣っているということはないとされており、現在は REDUSE 試験¹⁰⁷⁾の結果待ちである。

* 骨関連事象（skeletal related events、SRE）：骨転移により発生する骨折・麻痺・高カルシウム血症、および骨転移に対する手術的治療や放射線治療のこと。

4. BP 製剤から Dmab 製剤への切り替え

ゾレドロン酸から Dmab 製剤への切り替えによる MRONJ 発症のリスクは変わらないとの報告がある^{87, 102)}一方、最近では、切り替えは MRONJ 発症の危険因子となることが報告されている^{108~110)}。

V. 骨吸収抑制薬などの投与と歯科治療：MRONJ を予防する観点から

1. 予防的休薬の是非

ARA 投与中の患者において、拔牙等の歯槽骨に対する歯科口腔外科手術の際に ARA を休薬するか否かに関しては、質の高いエビデンスは得られていないことから、いまだ議論的である。この件に関して一定の指針が示されないことは処方医および施術する歯科医の間で混乱が続き、患者にとってもデメリットであると考え、本委員会でシステマティックレビューを行った（投稿中）^{111~120)}。その結果、拔牙に際しての休薬の利益（MRONJ 発症率の低下）を検討した論文はいくつかあったが、いずれも利益を示唆する結果は得られていなかった。反面、拔牙等に際しての短期間の休薬（例：術前 2 か月程度～術後）の害（骨粗鬆症関連骨折の発症率の増加、生存率の低下、SRE の増加）を検討した論文は見られず、害は不明であった（ただし、骨粗鬆症患者の Dmab 製剤の中止に関しては「1) 薬剤別の考慮事項」を参照）。委員からは休薬のために拔牙が延期されることによる菌性・顎骨感染の進行が懸念されるとの意見と^{121, 122)}、休薬が長期に及んだ場合明らかに骨粗鬆症性関連骨折のリスクが上昇するとの意見^{123~127)}も出された。これらの結果から、現状においては休薬の有用性を示すエビデンスはないことから、委員会として「原則として拔牙時に ARA を休薬しないことを提案する」とした。なお、ハイリスク症例でのごく短期間の休薬⁹⁾を完全に否定し得るほどのエビデンスもなかったことを付記しておく。

1) 薬剤別の考慮事項

・低用量 BP 製剤

長期にわたる BP 製剤投与により、非定型大腿骨骨折の発生リスクが上昇することが知られており、BP 投与が 3～5 年に至った時点で脆弱性骨折（P21 の低用量（骨粗鬆症）を参照）のリスクを評価した上で、BP 製剤を休薬したり、他の薬剤に変更することが可能であると提案されている^{128, 129)}。BP 製剤の長期投与により顎骨壊死のリスクも増加することが示されているが、その発症率は低く⁶⁾、長期投与例でも拔牙時の休薬による利益は示されていない。しかしながら、特に長期投与例においては、脆弱性骨折と非定型大腿骨骨折のリスクなどを総合的に加味した上で他剤への変更などが可能な場合もあるため、緊密な医歯薬連携のもとでリスク評価と方針決定を行うことが重要である。

・低用量 Dmab 製剤

臨床試験のデータでは、Dmab 製剤投与中止後に骨密度（BMD）が急速に減少し、骨代謝マーカーが急激に上昇することが示されており¹³⁰⁾、Dmab 製剤中止または長期延期後に椎骨骨折が増加する可能性が示され

ている^{127, 130~132)}。これらから Dmab 製剤は中止しないことが望ましいと考えられている。Dmab 製剤投与後の血中濃度の推移¹³³⁾、および拔牙後の骨の治癒過程を考えると、最終投与 4 か月頃に拔牙を行うことが骨の治療の面で良い結果が得られる可能性がある。歯科インプラントなどの予定手術では参考にされたい。しかしながら、待期期間中に菌性・顎骨感染が進行する懸念があれば、総合的に判断、対処する。

2. 投与開始前の歯科治療

ARA の投与開始前に、必要な侵襲的歯科治療を終えていることは MRONJ の発症予防に効果的である¹³⁴⁾。がん患者にベパシズマブとゾレドロン酸（高用量 BP 製剤）を併用した症例において、予防的歯科治療を行った結果、MRONJ 発症率は有意に減少したとの報告もある¹³⁵⁾。ARA 投与開始前の歯科治療では、顎骨の感染性疾患は可能な限り取り除いておくことが重要で、拔牙をはじめとする侵襲的歯科治療は、可能な限り ARA 投与開始前に終えておくことが望ましい。

3. 投与中の歯科治療

1) 低用量 ARA

先に述べた通り、拔牙を行う際の休薬が MRONJ 発症の予防に有効であるとする十分なエビデンスが現時点では得られていない。低用量 ARA では、医師と歯科医師の間で歯科治療の必要性を共有しつつ、休薬を前提としない侵襲的歯科治療を含む全ての治療の継続が望まれる。ARA 投与中の拔牙後には治癒が遷延する場合があるため、上皮化が十分完了したことを確認すべきである。

拔牙以外の侵襲的歯科治療については、十分なエビデンスの蓄積がなく不明な点が多いものの、歯科インプラント埋入手術については近年多数の報告がある^{136~141)}。ARA 投与中の歯科インプラント埋入手術について、PP 2016 では MRONJ 発症のリスク因子とされ、どちらかといえば否定的であった^{136, 137)}。しかし近年、歯科インプラント埋入手術はリスク因子に寄与しないとする報告や、BP 製剤投与中であってもオッセオインテグレーションは得られ、インプラント喪失のリスクは少なかったとの報告がある^{138~140)}。これらの知見から、現時点では低用量 ARA 投与中の患者にインプラント埋入手術を行ってはならないとする根拠はない。しかし、低用量 ARA に加え、他の BMA の投与歴、糖尿病や自己免疫疾患、人工透析中の患者など、MRONJ のリスク因子を有している場合は、決して無理な治療計画を立てるべきでなく、各々の症例についてインプラント以外の代替療法を検討すべきである（表 3 MRONJ 発症に関わるリスク因子を参照）。

2) 高用量 ARA

がんの骨転移などで高用量 ARA を投与中の患者は、慎重に拔牙の適否を判断し、まずは他に回避できる治療法があるか検討する必要がある。しかし近年、がん骨転移の治療を受けている患者の拔牙が MRONJ 発症のリスク因子であるとする一方で、根尖病変、重度歯周病、顎骨骨髓炎など顎骨に明らかな感染源が存在する場合は、それ自体が MRONJ 発症リスクを引き上げているため拔牙を前向きに検討すべきであるという報告がある^{141, 142)}。ARA 投与中の歯内療法、歯周治療に関連する侵襲的歯科治療については報告が少なく不明な点が多いが、治療のメリットと発症リスクを勘案し治療の適否を検討すべきである。歯科インプラント埋入手術については、他の代替治療が存在することから高用量 ARA 投与中の患者には行うべきではない。

4. 投与中に歯科治療を行う場合の手技上の注意

侵襲的歯科治療を施行する場合は、侵襲は最小限に心がける。拔牙後の処理については、できるだけ骨鋭縁は削去し、粘膜骨膜弁で閉鎖することが望ましい¹⁴³⁾。一方、無理な完全閉鎖は行わず、通常の拔牙創処理により、上皮化の進行を確認しながら治癒を期待する方法もある¹⁴⁴⁾。また、拔牙窩に対して低出力レーザーを照射することや、血小板由来増殖因子（Platelet-Derived Growth Factor: PDGF）を局所投与すると治癒促進に働くとの報告はある

ものの、現時点では十分なエビデンスは得られていない^{145, 146)}。

5. 投与中の周術期管理

ARA 投与中の患者に対しては、医師と歯科医師が適切に連携を図り、歯科治療を継続することが重要である。前立腺がんの骨転移患者 253 例の患者に対する前向き研究で、ゾレドロン酸投与中に 3 か月毎の歯科の介入を行った群と比較して、行わなかった群では BRONJ の発症リスクは 2.59 倍高い結果であった報告している¹⁴⁷⁾。すなわち、口腔管理を中心とした継続的な歯科治療を実施し、良好な口腔衛生状態を維持することが MRONJ 発症予防に重要である。投与中の患者に侵襲的歯科治療を行う際は、治療前に十分に口腔清掃をおこない口腔内細菌数の減少を図ることは重要である。MRONJ 発症予防に特化した抗菌薬の使用については、現在まで基準となる報告はみられず、抗菌薬の種類、投与方法、投与期間についての明確な指標はない。したがって、現時点では一般的な観血的歯科治療と同様の抗菌薬の適正使用を順守すべきである¹⁴⁸⁾。また、観血的歯科治療前の抗菌性洗口液の使用については、明確なエビデンスはないものの、MRONJ の発症予防に有効である可能性がある。

VI. MRONJ の治療と管理

1. 基本治療方針

MRONJ は難治性の疾患と考えられていたため、PP 2016 では MRONJ 治療のゴールは「治癒」ではなく、1) 骨壊死領域の進展を抑える、2) 疼痛、排膿、知覚異常などの症状の緩和と感染制御により患者の QOL を維持する、3) 歯科医療従事者による患者教育および経過観察を定期的に行い口腔管理を徹底する、以上の 3 点が治療の基本方針として挙げられていた⁴⁾。しかし近年、MRONJ の多くは治癒可能な疾患であることが明らかとなってきたことから、基本的に骨露出も含めたすべての症状の消失、すなわち疾患の「治癒」を MRONJ 治療の目標とすることが望ましい。ただし根本治療が行えない患者では、症状の緩和などを治療の目標とする場合もある。

各ステージにおいてどのような治療を行うかは、それぞれの治療法のメリット、デメリット、患者の全身状態や期待される生命予後、患者の希望などを考慮の上、決定すべきである。

2. 治療戦略

PP 2016 では、ステージ 1 は保存的治療、ステージ 2 はまず保存的治療を施行し、難治例に対して複数の抗菌薬療法、長期抗菌薬療法、静注抗菌薬療法、外科的治療を考慮、ステージ 3 は外科的治療が主な治療法として記載された⁴⁾。

表 4 MRONJ の治療

ステージ 1
保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など）または外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）
ステージ 2
保存的治療と外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）のいずれも適応されるが、外科的治療のほうが治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する
患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など）を行う
ステージ 3
外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除、区域切除など）
患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療を行う

MRONJ の治療法について検討した 2010 年以降の論文のうち、100 例以上を対象とした case series や case-control study の文献^{149~164)} を検索すると、多くの論文ではステージ 2、3 に対する外科的治療の有効性が報告されている。これらの論文の中に保存的治療 vs. 外科的治療のランダム化比較試験は含まれていないが、さまざまな交絡因子を検討し多変量解析が行われた 5 つの研究^{150~154)}、および傾向スコアマッチング解析が行われた 1 つの研究¹⁵²⁾ のいずれも、保存的治療と比較して外科的治療の治癒成績が有意に良好であったと結論づけている。これらのようにステージ 2 あるいは 3 の MRONJ の治療法としては、外科的治療が保存的治療よりも治療成績が良好であることが多くの報告により明らかとなってきた。しかし、研究者により外科的治療の定義は若干異なっており、局所麻酔下における分離腐骨の除去や壊死骨表層の搔爬を保存的治療に含める報告や、conservative surgery として外科的治療に含める報告があり、論文の結果の解釈に注意が必要である。さらに積極的な外科的治療についてもどこまで骨削除を行うかなど手術法の詳細についてはほとんど詳細な記述がなく、外科的治療の適応や術式については今後さらに検討が必要である。

ステージ 1 の治療法について検討した研究は少ない。保存的治療を推奨する報告¹⁶⁵⁾ と、ステージ 1 の段階から積極的に外科的治療を行うべきであるとする報告^{166, 167)} があり、今後の検討が必要である。保存的治療を選択した場合は、時間の経過とともに病変が進行する可能性があることを認識し、定期的な診察・画像検査が必要である。

以上より、委員会ではステージ 1 では保存的治療と外科的治療の両者を、ステージ 2 および 3 では外科的治療を推奨するが、外科的治療の適応については患者の希望や全身状態等を考慮して決定することが必要と考えられる(表 4)。

3. 高用量・低用量で取り扱いを変えるか

基本的には高用量(がん患者)・低用量(骨粗鬆症患者)で治療法を変える必要はない。しかし骨粗鬆症患者は高齢者が多いこと、がん患者は期待される生命予後がさまざまであること⁷⁵⁾、全身状態が悪化している可能性があることなど、個々のさまざまな要因を考慮した上で治療法を選択することが必要である。

骨粗鬆症においては、近年多くの治療薬が開発され、ARA の休薬、変更の余地があるのに対し、がんでは原疾患の状態によっては休薬は困難で代替薬も開発されていないことも治療方針の選択を制限することがある。

4. MRONJ 治療時の ARA 休薬は有効か

MRONJ 治療時に ARA を休薬するべきかどうかについては賛否両論がある。ARA の休薬により MRONJ の症状寛解までの期間が短縮されたとする報告や¹⁶⁸⁾、保存的治療を行う際には ARA を休薬したほうが治癒までの期間が短くなるとする報告がある一方で¹⁶⁹⁾、がん患者、骨粗鬆症患者とも手術を施行する場合は数か月程度の ARA 休薬は治療成績に影響しないことや^{169~171)}、摘出物の病理組織所見で数か月程度の ARA 休薬は破骨細胞の抑制を回復させないとする報告¹⁷²⁾ もある。現時点では MRONJ 治療時の ARA 休薬を積極的に推奨する根拠はなく、今後の研究結果を待ちたい。

5. 保存的治療の目的と方法

保存的治療の治癒率は外科的治療と比べると低いが、とくに骨粗鬆症患者で ARA を休薬あるいは他の薬剤に変更可能な場合は、保存的治療で治癒に至ることもある¹⁶⁹⁾。がん患者においては保存的治療で治癒に至ることはまれであるが、症状を緩和し QOL を維持する上で保存的治療の意義は高い。さらに外科的治療患者でも手術までの待機期間中に保存的治療を行うことは軟組織の炎症状態を改善し手術を施行しやすくするという利点がある。保存的治療により腐骨分離を待ってから手術を行う方が良いという見解もあるが、休薬した上で数か月程度保存的治療を行っても腐骨分離は促進されず、直ちに外科的治療を行う場合と比べて治療成績の向上はみられないという報告もある^{170, 171)}。さらに保存的治療中に病変の悪化を来す可能性があることも念頭に置かなければならない¹⁷³⁾。

保存的治療の方法については、抗菌性洗口液の使用、瘻孔や歯周ポケットあるいは露出した壊死骨と周囲軟組織の間隙に対する洗浄、無麻酔下あるいは局所麻酔下での分離壊死骨の除去や壊死骨の鋭端の削除、経口抗菌薬の投

与、口内保清、患者教育指導などが基本である。海外では医療者による局所洗浄だけではなく、露出した壊死骨表面を患者自身あるいは家族、介護者により 0.12% クロルヘキシジングルコネート溶液 (CHX) を浸した綿棒や歯ブラシで清掃する方法も報告されているが¹⁶⁴⁾、本邦では同濃度の CHX は使用できない。本邦で処方できる抗菌性洗口液としては、ポビドンヨード含嗽剤 (イソジンガーグル液)、塩化ベンゼトニウム含嗽剤 (ネオステリングリーンうがい液) などがある。

抗菌薬療法については効果的な抗菌薬あるいは投与期間について一定の見解はない。アモキシシリン、クラブラン酸 / アモキシシリン、アモキシシリンとメトロニダゾール、シタフロキサキシンなどの抗菌薬を 2 週～10 週投与することにより症状が緩解したとする報告がある^{174, 175)}。海外ではペントキシフィリンとトコフェロール投与の報告^{176, 177)} があるが本邦では使用できない。

リコンビナント副甲状腺ホルモン (テリパラチド) の全身投与が MRONJ の症状を軽減あるいは治癒させるという報告が散見される^{178~181)}。しかしいずれも少数例の case series 研究であり、テリパラチドの使用を推奨するエビデンスとしてはいまだ十分ではない。

6. 外科的治療の目的と方法

外科的治療の目的は、MRONJ を治癒させることである。1 回の外科的治療により治癒が得られる場合が多いが、原疾患に対する治療が継続している限り、同部位あるいは別部位に新たに MRONJ が発症することもある。外科的治療の方法としては、1) 壊死骨のみを摘出する conservative surgery、2) 壊死骨切除に加えて周囲健全骨を一定量削除する、あるいは下顎縁切除や区域切除などの extensive surgery がある。いくつかの systematic review において、extensive surgery のほうが conservative surgery よりも治癒率は高いことが示されている^{182, 183)}。また、case-control study で多変量解析の結果、conservative surgery よりも extensive surgery のほうが良好な治療成績を示したとする報告も散見される^{150, 151, 155, 163)} ことから、外科的治療の方法としては extensive surgery が推奨される。

以下は治療方針の例であるが、下顎骨発症例で壊死骨が下顎管より上方に局限している場合、下顎骨辺縁切除で

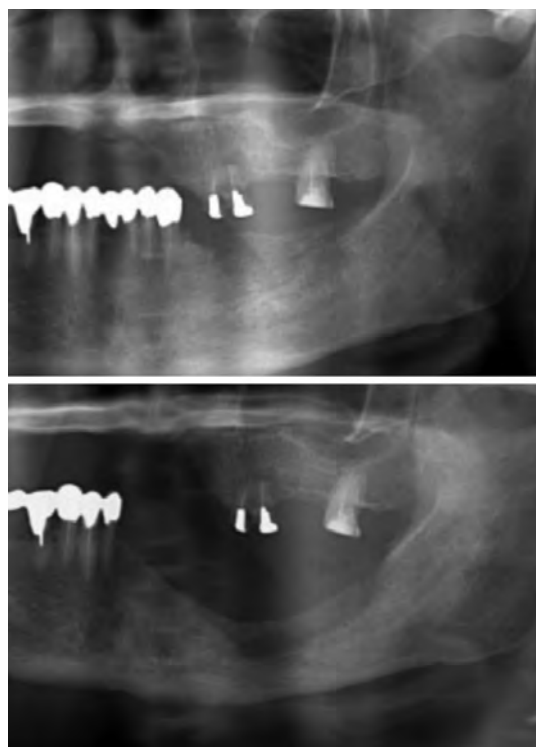


図 9 骨融解部が下顎管上に局限していたため下顎骨辺縁切除を行った 1 例。上：術前、下：術後。



図 10 下歯槽神経血管束を温存しながら下縁皮質骨近くまで骨切除を行った 1 例。左上：術前、右上：術後、下：術中。

良好な予後が期待できる（図 9）。壊死骨が下顎管を含む場合は可能なら下歯槽神経血管束を温存しながら辺縁切除（図 10）を、残存下顎骨の量が十分でない場合は区域切除を行う。壊死骨が下縁の皮質骨に及ぶ場合は区域切除が施行される（図 11）。骨壊死の範囲はパノラマ X 線、CT、MRI、その他の画像より術前に判定されるが、骨吸収を伴わない症例もまれにあり、最終的には術中に骨の色調や出血の有無などの肉眼所見も参考に骨切除範囲を決定する。しかし病変の範囲や適切な骨切除範囲についてはほとんど報告がなく、今後の検討課題である。

骨切除については通常の切削器具のほかに、超音波メスによる切削^{184~186)}や、腐骨を除去した表面を Er:YAG レーザーにより ablation と decontamination する Laser-assisted surgery^{155, 187~194)}を推奨する報告もある。また、蛍光ガイド下手術により壊死骨の範囲を術中に確認するという試みもなされている^{195~198)}。いずれも少数例の case series の報告であり、これらの手術法の工夫が治療成績向上に寄与するかどうかは現時点では判断できない。

下顎区域切除を行った場合、血管柄付き骨移植などの再建手術を積極的に行うという報告^{199~202)}がある一方で、MRONJ 患者は高齢、担癌状態、全身状態不良などの場合が多く、より侵襲の小さな金属プレート再建にとどめるとする報告がある^{203, 204)}。Mücke らは下顎区域切除および血管柄付き骨移植をステージ 3 に適応すると述べており、MRONJ 145 例中ステージ 3 の 14 例（9.7%）に遊離腓骨移植または遊離腸骨移植を行っている¹⁹⁹⁾。これに対し Otsuru らは下顎区域切除を MRONJ 168 例中ステージ 3 の 13 例に行い、そのうち遊離腓骨移植は 2 例のみで、残りの症例では金属プレートにより再建したと述べている²⁰⁴⁾。しかし、下顎区域切除後の再建方法については少数例の case series があるのみで、長期予後や術後の QOL、合併症については今後さらに検討する必要がある。いずれにしても下顎区域切除は皮膚切開を要することや下唇の知覚欠損を生じることなど、患者にとって侵襲が大きく、できるだけ下顎区域切除が必要になる前の段階で辺縁切除以下の手術で治癒に導くことが望ましい。

上顎 MRONJ に対しても extensive surgery が推奨される。上顎 MRONJ では高頻度で上顎洞炎が併発するが、上顎洞炎に対して壊死骨切除と同時に内視鏡下鼻副鼻腔手術を併用するとする報告や、術中に上顎洞を開洞し洗浄するという報告などがあるが、MRONJ に伴う上顎洞炎に対する治療法はいまだ確立していない^{205~207)}。

7. 補助療法

Conservative surgery を行い、さまざまな補助療法を追加することにより治療成績を向上させようとする試みがなされている。血小板由来因子である PRP、PRGF、L-PRP の併用^{208~221)}、オゾン療法^{185, 222)}、高気圧酸素療法^{35, 223, 224)}、低出力レーザー^{155, 194)}などが有効であるとする報告があるが、その有用性については今後の多数例を用いた報告を待たなければならない。MRONJ に併存する顎骨骨髓炎の治療として、手術の前後に抗菌薬を長期投与することの有用性の検討も今後の課題である。

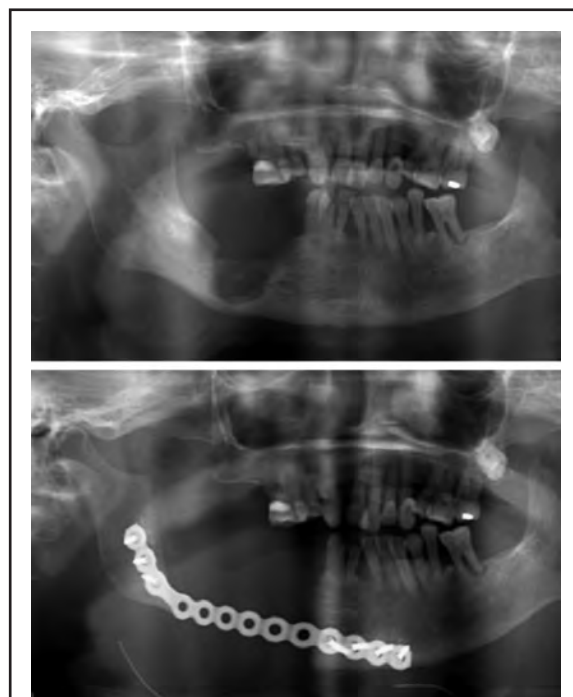


図 11 下顎区域切除、プレート再建を行った 1 例。上：術前、下：術後。

Ⅶ. 医歯薬連携

1. 連携にあたって：処方医から

1) 高用量（悪性腫瘍骨転移および多発性骨髄腫）

有効な ARA が登場する前は、癌の骨転移部の病的骨折のコントロールが極めて不良で、病的骨折により QOL は著しく低下する症例が多かった。加えて、多くの悪性腫瘍とくに乳癌においては病的骨折により生存率は低下すると報告されている²²⁵⁾。そのため、乳癌においては骨転移が発見された早期から ARA の高用量投与が推奨されている。RCT²²⁶⁾の結果、SRE をより強く抑制する点から現在の第一選択は Dmab 製剤 120mg/4 週毎であるが、ゾレドロン酸 4mg/3-4 週毎も適応がある。

高用量投与では MRONJ が発症しやすく、種々のガイドライン等 に示された患者への対応として投与前と投与後に定期的な歯科受診が必要である。また、乳癌に対する併用治療別の検討では、ホルモン療法よりも化学療法の方が MRONJ の発生率が高いようである。

これまでの日常診療の経験では骨転移も骨粗鬆症もない ARA 未投与の乳癌患者への血管新生阻害薬療法〔ベバシズマブ+weekly パクリタキセル〕で顎骨壊死を合併したことはないが、海外の進行再発乳癌に対する複数の臨床試験の後方視的統合解析ではベバシズマブ (+パクリタキセル or ドセタキセル or カペシタビン) と BP 製剤の併用群の方が非併用群よりも MRONJ の発症頻度が高くなる傾向 (0.9% vs 0.2%) がみられた²²⁷⁾。やや発症頻度が高くなる傾向はあるものの、患者への対応は通常の化学療法導入時と同様で良いと思われる。

以上より、がん治療において骨転移に対する ARA の高用量投与は乳癌などの癌種によっては病的骨折の予防だけでなく生命予後の改善が見込め、必要な治療である。CTIBL に対する低用量投与に比べて MRONJ を引き起こすリスクが高いため、投与前と投与中の歯科受診による適切な口腔管理が必要であり、インフォームドコンセント後、医歯薬連携を始めてから投与を開始する。

2) 低用量 (CTIBL)

がん患者への ARA の低用量投与には、がん治療中の骨量減少による骨折リスクの減少とがんの転移再発予防である補助療法 (adjuvant therapy) と二つの目的がある。ただし、日本では補助療法としての投与は保険適用外であり、2020 年発表の JSBMR 癌治療関連骨減少 (CTIBL) 診療マニュアルに従って BP 製剤あるいは Dmab 製剤の投与を行うべきである²²⁸⁾。

がん治療による骨量減少は広く CTIBL として知られていて、BP 製剤と Dmab 製剤のどちらも効果的に骨量減少を抑制することが証明されているが、骨折リスクの減少が示されているのは Dmab 製剤の方であり²²⁹⁾、BP 製剤はむしろ補助療法としての有効性が示されている²³⁰⁾。

日本人の骨量が減少した閉経後乳癌術後 200 例を対象とした 6 か月毎の Dmab 製剤 60mg (天然型ビタミン D とカルシウム製剤を併用) の骨量改善維持効果を検討した前向き試験の結果、CTIBL の原因であるアロマターゼ阻害薬の併用中であっても、継続投与 3 年の時点においても骨量は持続的に増加を続けることが証明された²³¹⁾。この試験では歯科による口腔衛生管理の必要性を説明しただけであったが、1 例も MRONJ は発症していない。また、拔牙などの侵襲的歯科治療が必要な場合は可能な限り Dmab 製剤投与後 5 か月以上経過してから実施するようにし、次の Dmab 製剤の投与は創が閉鎖してから行うこととしていた。

以上より、低用量投与では骨量は維持あるいは増加し、骨折率が低下する可能性があり、MRONJ は口腔管理によりかなりの発症予防が可能と思われる。CTIBL 予防においては低用量投与ではあるが長期にわたり医歯薬連携が必要と考えられる。

3) 低用量 (骨粗鬆症)

高齢化に伴う骨粗鬆症によって惹起される脆弱性骨折患者数は経年的に増加している。脆弱性骨折、なかでも大腿骨近位部骨折や脊椎椎体骨折は、患者の生活機能や生活の質 (QOL) を低下するのみでなく、生命予後悪化をもたらす独立した要因である²³²⁾。その他の脆弱性骨折も骨折自体が大腿骨近位部骨折や脊椎椎体骨折の 2 次性骨折のリスクを上昇させる。さらにこれらの脆弱性骨折の治療費は各種疾患の中で最も大きく、骨折例に対する介護費用も経年的に増加している。したがって脆弱性骨折の予防は喫緊の課題である。一方で ARA による

脆弱性骨折予防効果は高く、相対危険度を 50 ～ 67% 引下げ、脆弱性骨折例を対象とした治療での骨折抑制の治療必要数 (number needed to treat, NNT) は 32 と小さい²³³⁾。

BMA の中でもアレンドロン酸、リセドロロン酸、ゾレドロロン酸などの BP 製剤および Dmab 製剤などの ARA やこれらによる後治療を前提としたロモソズマブを含む逐次療法は、大腿骨近位部骨折抑制作用のエビデンスを有する。これらの薬剤治療に伴い全死亡率の改善が報告されている^{234, 235)}。

その他の骨粗鬆治療薬も単独で椎体などの骨折抑制作用が示されている。BP 製剤以外の薬剤は投与を中止すると速やかに効果が失われることから、骨折リスク抑制作用を維持するためには継続的な治療が必要である。

BP 製剤および Dmab 製剤治療開始時の歯科紹介は極めて重要と考えられ、強く推奨される。選択的エストロゲン受容体モジュレータ (SERM)、女性ホルモン補充、エルデカルシトールなどの薬剤は明らかな MRONJ の原因ではないが、これらの BMA 投与時にも歯科紹介が望ましい。骨形成促進薬のうちロモソズマブは MRONJ のリスクを高める可能性が指摘されている⁹⁷⁾。一方、テリパラチドは骨リモデリングを活性化することから、MRONJ に対してむしろ好ましい作用をもたらす可能性がある²³⁶⁾。しかしながらいずれも使用期間が限定されており、中止後は Dmab 製剤や BP 製剤による後治療が必要となる。したがって、これらの骨形成促進薬による治療開始時にも歯科への紹介が望まれる。

2. 連携にあたって：歯科医から

1) 顎骨だけに壊死を生じる理由

顎骨における他の骨と異なる解剖学的特徴として歯の存在が挙げられる。歯は上皮を貫通して顎骨に植立しているため、歯に関連する感染源は、顎骨と歯の間隙、あるいは歯髄が存在する根管を経由して顎骨内に直接到達する。また、顎骨を被覆する口腔粘膜は薄いため、咀嚼などの日常活動により損傷を受けやすい。口腔には 800 種類以上の常在菌が存在し、歯性感染症のほとんどが常在菌に起因する。う蝕により歯髄が感染し、根管から根尖孔を経由し顎骨に根尖病変を形成する。また、歯周病は、進行すると顎骨に細菌が到達するため、顎骨に感染病変を形成する (図 12)。このいずれの状態においても早期に歯科治療を開始することが重要である。なお、根尖病変は C3 や、う蝕の治療後にも認められることがある。

近年多くの研究で、ARA を使用している患者の顎骨に細菌感染が暴露することにより、顎骨骨髓炎を経て MRONJ が発症すると報告されている。したがって、MRONJ の発症、進行において根尖病変や重度歯周病の存在はとくに注意を払う必要がある。顎骨骨髓炎は骨髓に生じた炎症であり、多くは歯周病や根尖病変の進行によ

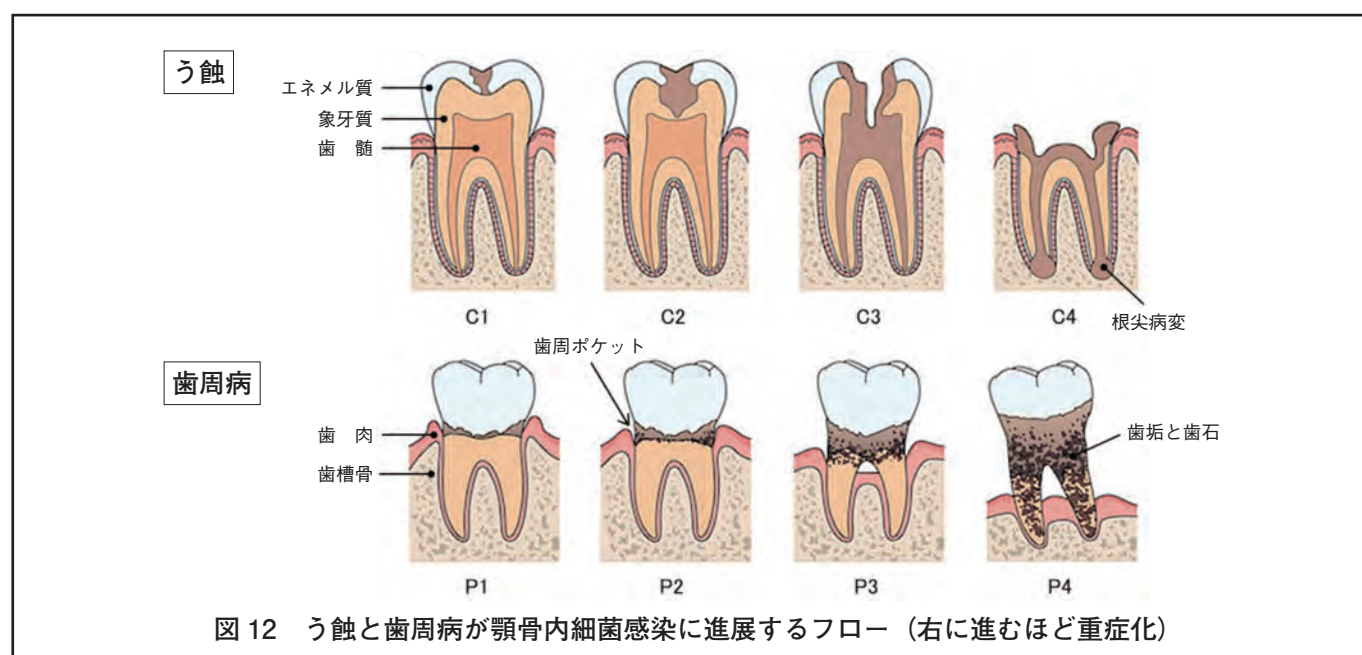


図 12 う蝕と歯周病が顎骨内細菌感染に進展するフロー（右に進むほど重症化）

り化膿性骨髓炎として発症する。拔牙後や外傷後の二次感染の他、親知らずの炎症（智歯周囲炎）、顎骨嚢胞・腫瘍の二次感染から骨髓炎が発症することもあり、これらの因子が MRONJ 発症に関与していると考えられている^{53, 55, 56, 237-239}。

2) ARA 投与時の注意点－歯科的観点から

(1) ARA 投与時に必要な歯科治療と医師との情報共有

ARA 投与時には感染病変の除去を行っておくことが必要である^{3, 8, 240}。一般の口腔衛生管理では口腔細菌数の減少と歯周病の進行の予防しかできない。う蝕と根尖病変は口腔清掃のみでの改善は難しく、的確な診断により、拔牙を含めた歯科治療を検討する必要がある。一方で ARA を処方する医師は、投与開始「前」に歯科医師へ紹介を行い、必要な歯科治療を済ませておくことが重要となる。拔牙などの侵襲的歯科治療が必要な場合は、歯科医師による拔牙後に創の治癒の確認を参考として、処方医は投与開始時期を考慮することから、相互の情報共有が必要である^{241, 242}。

ARA 投与前の拔牙後は、概ね 2 週間程度で拔牙窩の閉鎖（上皮化）が完了する。これが投与開始時期の 1 つの目安となるが、糖尿病などの基礎疾患、グルココルチコイドや抗悪性腫瘍薬などの併用薬の影響を考慮する。

(2) 歯科治療の実際と治療期間

根尖病変には、活動性と非活動性がある。活動性の場合、自発痛、咬合時痛、排膿などの自覚症状を伴うため、拔牙の適応となる場合が多い。一方で、自覚症状を伴わない非活動性の根尖病変の治療方針がしばしば問題となる。非活動性の場合、根管内の無菌化をめざす根管治療を行うことで、成功すれば根尖病変が縮小し、拔牙を回避できることもある。根管治療は ARA の投与中でも可能である。しかし症例によっては、治療期間が月単位に及ぶこともある。そのような場合は ARA の投与開始を遅らせないために拔牙を検討することもある^{246, 247}。また感染が持続することで MRONJ 発症リスクを高める可能性もある。基本原則は、できるだけ ARA による治療開始時期を延期しないことである。

歯周病の治療は、通常数か月から数年単位の長期にわたるため、ARA 投与開始後も感染源の除去と歯周病の進行の予防を目的とした定期的な口腔管理を継続する。

不適合義歯の長期使用では粘膜損傷を起こして MRONJ を発症する可能性もあるため、ARA 投与前あるいは投与中にも継続した調整は必要である^{43, 46}。

拔牙適応となる主な疾患は、骨縁下う蝕、重度歯周病、活動性の根尖病変である。非活動性の根尖病変で



左側下顎第一大臼歯近遠心根周囲透過像



左側上顎第二小臼歯歯根周囲透過像
その周囲に著明な骨硬化像を伴う

図 13 歯根膿瘍

も、X線画像上で境界不明瞭で比較的大きな根尖周囲の透過像を認める場合や根尖周囲の硬化性骨炎が著明な場合には抜歯の適応となることがある（図13）。

(3) 歯科への患者紹介

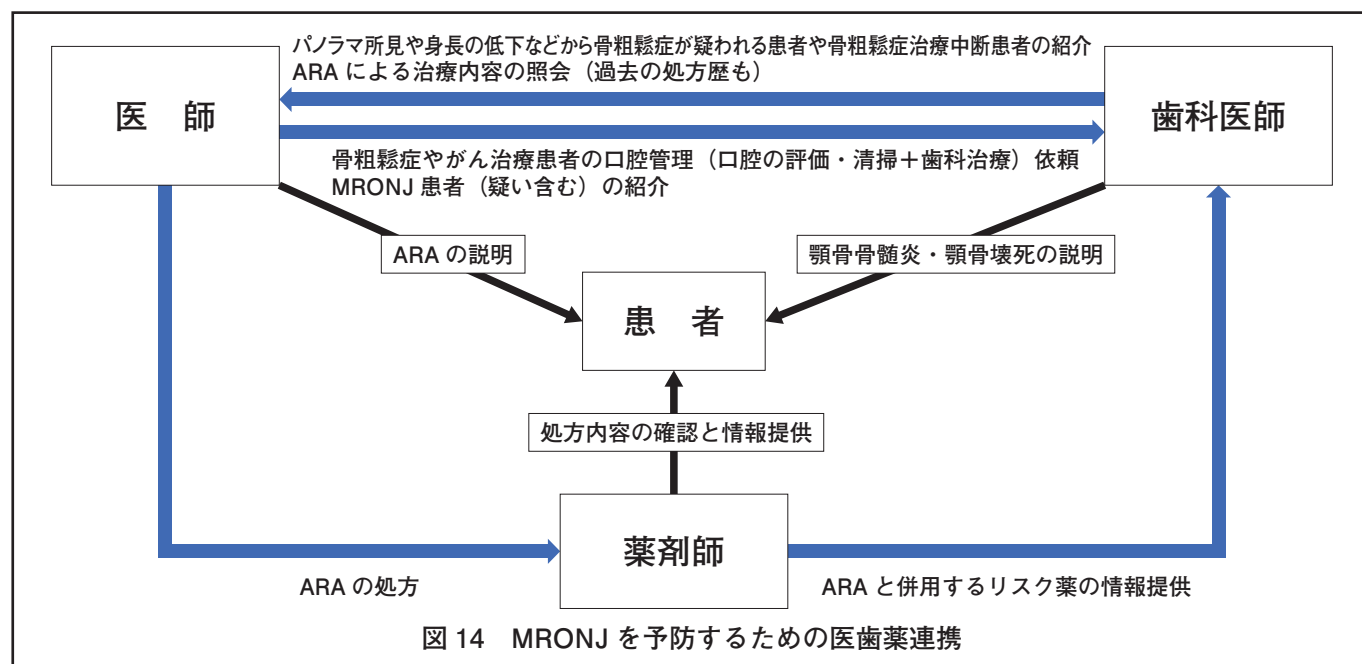
処方医はARAを開始するにあたり、MRONJ予防について考慮しなければならない。原則として骨粗鬆症治療を開始する患者は全例が歯科スクリーニングの対象となる。特に、①1年以上歯科受診歴がない、②かかりつけ歯科医がいない、③咀嚼（そしゃく）に何らかの問題を抱えている、④口腔内に何らかの自覚症状がある、などといった場合には症状の詳細や骨粗鬆症治療の必要性や緊急性などについても言及した診療情報提供書を処方医が作成し、歯科へ患者を紹介する。

無菌顎患者の場合も紹介は必要で、不適合な義歯や埋伏歯や残根等が感染源となる可能性があるため、歯科ではパノラマX線画像を撮り顎骨の精査を行う。これらに加え、グルココルチコイド内服患者や糖尿病などを合併している場合は、MRONJの重症化リスクが高くなるため、歯科医師との文書の交換を行うことが必要である^{245～247)}。

3. 医歯薬連携の実際

骨粗鬆症の治療を継続して脆弱性骨折を防止し、同時に、MRONJを予防するためには医師、歯科医師および薬剤師の連携が極めて重要である（図14）。医歯薬連携のためには、医師は歯科医師の、歯科医師は医師の役割や治療の重要性を十分理解する必要がある。薬剤師は、医師、歯科医師および患者を繋ぐ重要な役割を担う。医歯薬連携には、医師、歯科医師および薬剤師がコミュニケーションを十分にはかることが大切であり、PP 2016発表後に各地域で医歯薬連携の取り組みが試みられ、成果が得られている。

医師会、歯科医師会、そして薬剤師会を加えた連絡会や、お互いの分野の治療内容を知るための研修会の開催が有効であるとされている。研修会では医師、歯科医師、薬剤師の知識の共有と意見交換によってMRONJの予防対策のコンセンサスを得ることや、円滑な連携のための資料の作成が行われている²⁴⁸⁾。医歯薬連携には看護師など多職種の間与も求められ、患者への説明ツールを作成しその説明を実施するのは医師のみでなく多職種で行う方がより効果的である。



4. 医歯薬連携下での口腔管理の必要性

骨粗鬆症治療開始に際して歯科への紹介を実施し、口腔管理を依頼することは MRONJ 発症を予防するために重要である。歯周病は MRONJ の原因となるのみではなく、糖尿病やがん、関節リウマチをはじめとする種々の疾患に関わることが知られ^{249~251)}、心臓弁置換や人工関節置換を含め多くの外科治療に際して術後合併症の発生日スクを上昇させる。高齢者を対象とした骨粗鬆症治療開始に際して、歯科への紹介、連携を図ることは、MRONJ の予防のみではなく、これらの疾患の予防にもつながる。

歯科の介入なしで ARA による治療を実施すると、口腔管理（口腔の評価・清掃＋歯科治療）の不備が原因となり MRONJ 発症率の上昇につながるのみではなく、患者が ARA による治療開始後に MRONJ に対して不安を感じ、治療の自己中断に至るリスクがある。また、ARA 治療を開始後に歯科受診した際に、MRONJ の原因となる病変（根尖病変等）を指摘された場合、十分な連携がなければ患者を不安にさせることになりかねない。

VIII. 未解決事項・今後の課題

今回の PP 2023 作成にあたり、委員会では多くの議論を慎重に重ねたが、今後検討すべき課題や未解決事項はいくつもあり、ここにまとめておく。

診断名を ARONJ から MRONJ に変更した。今後、MRONJ の呼称を裏付けるために、ARA 以外のペバシズマブやスニチニブなどの薬剤の影響に関するエビデンスの集積が必要である。

ステージ分類については、ステージ別の画像所見を削除した以外は現場での混乱を避けるため変更しなかったが、MRONJ の範囲や従来とは異なる画像所見など、ステージ毎の特徴的な所見を組み込んだ新しいステージ分類を考案し、治療への有用性を検討する必要がある。今回、いわゆるステージ 0 は分類としては残したが、MRONJ ではないとした。ステージ 0 は現時点で明確に定義できないが、潜在性の病態は確実に存在する。MRONJ は骨露出もしくは骨に達する瘻孔があることを必須としたが、骨露出や瘻孔がない状況で早期に MRONJ を診断し、治療を開始できるよう新たな診断基準の設定が課題である。

国際コンセンサス⁷⁾では ARA 未投与例で、顎舌骨筋線後方に骨露出を生じ、2～3 か月で自然に治癒する OUBS (oral ulceration and benign sequestration) という病態が紹介されている。ARA を投与している患者に OUBS を生じた場合、MRONJ ステージ 1 との鑑別は困難であり、8 週間を経過しても治癒傾向を認めない場合に MRONJ として対応する、というような方針の妥当性の検証が必要である。

ヒト MRONJ と同様な動物モデルは未だ確立されていない。今後、MRONJ の発症メカニズムの解明に向けたさらなる基礎データの蓄積が必要である。今回の PP 2023 では、MRONJ 発症のリスク因子として抜歯などの手術侵襲よりも顎骨の感染の存在を重視した（特に低用量において）。抜歯および歯科インプラント埋入手術以外の侵襲的歯科治療（歯周外科手術、歯根端切除術、骨隆起の除去など）については、十分なエビデンスがなく MRONJ 発症との関連は不明であり、詳細な情報の蓄積によって MRONJ の発症予防に有用かの検証が必要である。

病理組織学的に証明されていないものの、感染を伴わない無菌性・虚血性の MRONJ については、臨床的には病態がある程度把握されており、MRONJ の重要な初期病変のひとつと考えるが、その実態の解明には詳細な情報の蓄積が必要とされる。

抜歯時の予防的休薬については、「原則として休薬しないことを提案する」としたが、抜歯以外の手術での対応や、きわめて MRONJ 発症リスクが高いケースでのごく短期間の休薬の是非についての検証が必要であろう。MRONJ は抜歯後の手術部位感染として生じることは少ないが、抜歯時に手術部位感染予防に準じた抗菌薬の予防投与が実施されている研究が多い。一般論として、手術部位の汚染度を考慮した抗菌薬の適正使用が望まれる。

MRONJ の外科的治療の有効性を示す報告が多いが、治療的休薬を含めた保存的治療の方法・期間や有効性には議論があり、具体的な骨切除範囲の決定についてはほとんど報告がなく、今後の検討課題である。また、MRONJ では大部分で顎骨骨髓炎を伴うため、消炎のための抗菌薬の投与（選択、長期投与も含めたスケジュール）も今後

の重要な検討課題である。

医歯薬連携において、連携の重要性を啓発し、いかに効率よく情報を共有し、連携体制を構築できるかも課題である。また、ARA 経口薬はお薬手帳の活用により情報共有しやすいが、注射薬では施行施設でお薬手帳に追記するなどの努力も必要となる。がん患者で低用量かつ長期の ARA 治療を必要とする CTIBL の認知度が低いため、その啓発も必要である。口頭での受診の指示は不確実となりやすく、意図が正確に伝わりにくい可能性もあるため、診療報酬上で認められている文書での情報提供（交換）が、さらに一般的になることを期待したい。

付表 添付文書、医薬品リスク管理計画（RMP）で顎骨壊死について注意喚起されている医薬品

① 骨吸収抑制薬（ARA）

分類	一般名	高用量 / 低用量	主な商品名	使用目的	リスク（●数が多い：リスク高）
ビスホスホネート	ゾレドロン酸水和物	高用量	ゾメタ点滴静注 ゾレドロン酸点滴静注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●●
		低用量	リクラスト点滴静注液	・骨粗鬆症	●●
	パミドロン酸二ナトリウム水和物	高用量	パミドロン酸二 Na 点滴静注用	・乳癌の溶骨性骨転移 ・骨形成不全 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症	●●●
	アレンドロン酸ナトリウム	低用量	フォサマック錠 ボナロン（点滴静注・錠・ゼリー） アレンドロン酸（点滴静注・錠）	・骨粗鬆症	●●
	イバンドロン酸ナトリウム水和物	低用量	ボンビバ（静注・錠）	・骨粗鬆症	●●
	ミノドロン酸水和物	低用量	ボノテオ錠 リカルボン錠 ミノドロン酸錠	・骨粗鬆症	●●
	リセドロン酸ナトリウム水和物	低用量	アクトネル錠 ベネット錠 リセドロン酸 Na 錠	・骨粗鬆症	●●
	エチドロン酸二ナトリウム	低用量	ダイドロネル錠	・骨粗鬆症 ・脊髄損傷後、股関節形成術後における初期及び新後期の異所性骨化の抑制 ・骨ページェット病	●
	抗 RANKL モノクローナル抗体	高用量	ランマーク皮下注	・多発性骨髄腫による骨病変及び 固形癌骨転移による骨病変 ・骨巨細胞腫	●●●●
		低用量	プラリア皮下注	・骨粗鬆症 ・関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制	●●

② その他の医薬品

分類	医薬品名
ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体	ロモソズマブ
抗 VEGF 抗体	ベバシズマブ
VEGF 阻害薬	アフリベルセプト ベータ
マルチキナーゼ阻害薬	スニチニブリンゴ酸塩 カボザニチニブリンゴ酸塩
チロシンキナーゼ阻害薬	ニンテダニブエタンスルホン酸塩

引用文献一覧

- 1) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61: 1115-1117, 2003.
- 2) Ruggiero SL, Mehrotra B, et al : Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62: 527-534, 2004.
- 3) Ruggiero SL, Dodson TB, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillofac Surg 72: 1938-1956, 2014.
- 4) Yoneda T, Hagino H, et al : Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab 35: 6-19, 2017.
- 5) 厚生労働省 重篤副作用総合対策検討会 : 骨吸収抑制薬による顎骨壊死・顎骨骨髓炎. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 改訂版, 2018 年. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1113.pdf>
- 6) Ruggiero SL, Dodson TB, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 80: 920-943, 2022.
- 7) Khan AA, Morrison A, et al : Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 30: 3-23, 2015.
- 8) Campisi G, Mauceri R, et al : Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health 17: 5998, 2020.
- 9) Anastasilakis AD, Pepe J, et al : Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. J Clin Endocrinol Metab 107: 1441-1460, 2022.
- 10) Fedele S, Porter SR, et al : Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. Am J Med 123: 1060-1064, 2010.
- 11) Gaêta-Araujo H, Ferreira Leite A, et al : Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors. Int J Oral Implantol (Berl) 14: 87-98, 2021.
- 12) Ueda N, Nakashima C, et al : Does inflammatory dental disease affect the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients using highdose bone-modifying agents? Clin Oral Investig 25: 3087-3093, 2021.
- 13) Phal PM, Myall RW, et al : Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. AJNR Am J Neuroradiol 28: 1139-1145, 2007.
- 14) Sui Y : Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. Oral Radiol 29: 121, 2013.
- 15) Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, et al : Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? Dentomaxillofac Radiol 45: 20160065, 2016.
- 16) Otsuru M, Soutome S, et al : Imaging findings and treatment outcomes of a rare subtype of medication-related osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Metab 40: 150-156, 2022.
- 17) Stockmann P, Hinkmann FM, et al : Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. Clin Oral Investig 14: 311-317, 2010.
- 18) Ito K, Muraoka H, et al : Quantitative assessment of mandibular bone marrow using computed tomography texture analysis for detect stage 0 medicationrelated osteonecrosis of the jaw. Eur J Radiol 145: 110030, 2021.
- 19) Lee K, Kaneda T, et al : Magnetic resonance imaging of normal and osteomyelitis in the mandible: Assessment of short inversion time inversion recovery sequence. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 96: 499-507, 2003.
- 20) García-Ferrer L, Bagán JV, et al : MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. AJR Am J Roentgenol 190: 949-955, 2008.
- 21) Wongratwanich P, Shimabukuro K, et al : Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw? A review. Dentomaxillofac Radiol 50: 20200417, 2021.
- 22) Schumann P, Morgenroth S, et al : Correlation of dynamic contrast-enhanced bone perfusion with morphologic ultra-short echo time MR imaging in medication-related osteonecrosis of the jaw. Dentomaxillofac Radiol 51: 20210036, 2022.
- 23) Muraoka H, Ito K, et al : The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 132: 339-345, 2021.
- 24) Dore F, Filippi L, et al : Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw Journal of nuclear medicine: official publication. J Nucl Med 50: 30-35, 2009.
- 25) Heimann I, Kutenberger J, et al : Monitoring jaw osteomyelitis therapy with single-photon emission computed tomography/computed tomography. Nucl Med Commun 42: 51-57, 2021.
- 26) Ogura I, Sasaki Y, et al : Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of osteonecrosis of the jaw: preliminary study on

- diagnostic ability of maximum standardised uptake value. *Clin Radiol* 75: 46-50, 2020.
- 27) Okui T, Kobayashi Y, et al : Quantitative evaluation of anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw using bone single photon emission computed tomography in clinical settings: relationship between clinical stage and imaging. *Ann Nucl Med* 34: 620-628, 2020.
 - 28) Ogawa R and Ogura I : Analysis of medication-related osteonecrosis of the jaw with bone SPECT/CT: relationship between patient characteristics and maximum standardized uptake value *Dentomaxillofac Radiol* 50: 20200516, 2021.
 - 29) Miyashita H, Kameyama K, et al : Three-dimensional radiologic-pathologic correlation of medication-related osteonecrosis of the jaw using 3D bone SPECT/CT imaging *Dentomaxillofac Radiol* 48: 20190208, 2019.
 - 30) 秦 浩信, 北尾友香, 他 : 骨 SPECT 定量解析ソフトウェアにより顎骨骨髓炎のモニタリングを行った 1 例. *口科誌* 68: 38-44, 2019.
 - 31) Hata H, Kitao T, et al : Monitoring indices of bone inflammatory activity of the jaw using SPECT bone scintigraphy: a study of ARONJ patients. *Sci Rep* 10: 11385, 2020.
 - 32) Kitajima K, Noguchi K, et al : Usefulness of Quantitative Bone SPECT/CT for Evaluating Treatment Response in a Patient with Mandibular Osteomyelitis. *Case Rep Oncol* 14: 820-825, 2021.
 - 33) Hata H, Kitao T, et al : Quantitative bone single photon emission computed tomography analysis of the effects of duration of bisphosphonate administration on the parietal bone. *Sci Rep* 10: 17461, 2020.
 - 34) Watanabe S, Nakajima K, et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (5), utility of bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev*. 55: 76-79, 2019.
 - 35) Kitagawa Y, Ohga N, et al : Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Jpn Dent Sci Rev* 55: 65-70, 2019.
 - 36) Shuster A, Reiser V, et al : Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48: 17-22, 2019.
 - 37) Weinstein RS, Roberson PK, et al : Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *New Engl J Med* 360: 53-62, 2009.
 - 38) Gross C, Weber M, et al : Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J Transl Med* 15: 128, 2017.
 - 39) Howie RN, Broke JL, et al : A model for osteonecrosis of the jaw with zoledronate treatment following repeated major trauma. *Plos One* 10: e0132520, 2015.
 - 40) Matsumoto MA, de Abreu Furquim EM, et al : Aged rats under zoledronic acid therapy and oral surgery. *J Cranio Maxillo Fac Surg* 45: 781-787, 2017.
 - 41) Bigueti CC, Oliva AHD, et al : Medicaiton-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. *Plos One* 14: e0214173, 2019.
 - 42) Kalmar JR : A comment on "Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: A blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease" by R. E. Marx and R. Tursun. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 283-289, 2012.
 - 43) McGowan K, McGowan T, et al : Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 24: 527-536, 2018.
 - 44) AlRowis R, Aldawood A, et al : Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dental J* 34: 202-210, 2022.
 - 45) Kim HY : Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Endocrinol Metab* 36: 917-927, 2021.
 - 46) Hallmer F, Andersson G, et al : Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 126: 477-485, 2018.
 - 47) Ishimaru M, Ono S, et al : Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 80: 714-727, 2022.
 - 48) Nicoletti P, Cartsos VM, et al : Genomic-wide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: The role of RBMS3. *Oncologist* 17: 279-287, 2012.
 - 49) Yang G, Singh S, et al : Pharmacogenomic of osteonecrosis of the jaw. *Bone* 124: 75-82, 2019.
 - 50) Yang G, Collins JM, et al : SIRT 1 Gene SNP rs932658 Is Associated With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res*. 2021 36: 347-356, 2021.
 - 51) Park S, Kanayama K, et al : Osteonecrosis of the Jaw Developed in Mice: DISEASE VARIANTS REGULATED BY γ δ T CELLS IN ORAL MUCOSAL BARRIER IMMUNITY. *J Biol Chem* 28: 17349-17366, 2015.
 - 52) Soundia A, Hadaya D, et al : Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone* 90: 133, 2016.
 - 53) Aghaloo TL, Kang B, et al : Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 26: 1871-1882, 2011.
 - 54) Kim T, Kim S, et al : Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of

- the Jaw-Like Lesion in Mice. *Am J Pathol* 188: 2318, 2018.
- 55) Kang B, Cheong S, et al : Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res* 28: 1631-1640, 2013.
 - 56) Hadaya D, Soundia A, et al : Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw After Extraction of Teeth With Experimental Periapical Disease. *J Oral Maxillofac Surg* 77: 71-86, 2019.
 - 57) Mawardi H, Giro G, et al : A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 90: 1339, 2011.
 - 58) Okamura M, Suzuki T, et al : Effect of Bacterial Infection on Bone Quality and Structure in Osteonecrosis of the Jaw by Bisphosphonate Administration. *J Hard Tissue Biol* 30: 323-330, 2021.
 - 59) Wehrhan F, Gross C, et al : Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J Transl Med* 17: 69, 2019.
 - 60) Kuroshima S, Entezami P, et al : Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int* 25: 1141, 2014.
 - 61) Dayisoğlu EH, Senel FC, et al : The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 1475, 2013.
 - 62) Jin-Hee Han, Junho Jung, et al : Anti-inflammatory effect of polydeoxyribonucleotide on zoledronic acid-pretreated and lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Exp Ther Med* 400-405, 2018.
 - 63) Sedghizadeh PP, Kumar SK, et al : Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140: 1259-1265, 2009.
 - 64) Hansen T, Kunkel M, et al : Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35: 155-160, 2006.
 - 65) Wood J, Bonjean K, et al : Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1055-1061, 2002.
 - 66) Santini D, Vincenzi B, et al : Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 9: 2893-2897, 2003.
 - 67) Ishtiaq S, Edwards S, et al : The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine* 71: 154-160, 2015.
 - 68) Kun-Darbois JD, Libouban H, et al : Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat. *Clin Oral Investig* 22: 2997-3006, 2018.
 - 69) Gao SY, Lin RB, et al : PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone* 144: 115117, 2021.
 - 70) Bi Y, Gao Y, et al : Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol* 177: 280-290, 2010.
 - 71) Gkouveris I, Hadaya D, et al : Vasculature submucosal changes at early stages of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Bone* 123: 234-245, 2019.
 - 72) Kawanishi H, Yokozeki H, et al : Incidence of Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw in Urologic Cancers. *Hinyokika Kiyo* 68: 1-6, 2022.
 - 73) Ikesue H, Doi K, et al : Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis. *Support Care Cancer* 30: 2341-2348, 2022.
 - 74) 藤盛真樹, 鳥谷部純行, 他 : 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の発生と治療に関する前向き多施設共同研究－北海道東部 十勝, 釧路・根室, オホーツク医療圏における顎骨壊死発生率－. *日口外誌* 67: 571-583, 2021.
 - 75) Hata H, Imamachi K, et al : Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer* 30: 4505-4514, 2022.
 - 76) Kuniyoshi T, Tohmori H, et al : Incidence and trend of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw from 2016 to 2020 in Kure, Japan. *Osteoporos Int*. 2023. doi: 10.1007/s00198-023-06732-8.
 - 77) 岸本裕充, 栗田 浩 : 国内のビスホスホネート関連顎骨壊死患者は依然として著明に増加～口腔外科疾患調査の結果から～. *日口外誌* 68: 161-163, 2022.
 - 78) Nashi M, Kishimoto H, et al : Incidence of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: a multicenter retrospective epidemiological study in Hyogo Prefecture, Japan. *J Dent Sci* 18: 1156-1163, 2023.
 - 79) Kim SH, Lee YK, et al : Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: A nationwide cohort-study. *Bone* 143: 115650, 2021.
 - 80) Kwok T, Choy TK, et al : Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 22: S46-7, 2016.
 - 81) Chiu WY, Yang WS, et al : The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One* 13: e0196419, 2018.

- 82) Qi WX, Tang LN, et al : Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19: 403-410, 2014.
- 83) Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, et al : Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 27: 367-375, 2016.
- 84) Saad F, Brown JE, et al : Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23: 1341-1347, 2012.
- 85) Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, et al : Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer* 127: 4050-4058, 2021.
- 86) Hallmer F, Bjarnadottir O, et al : Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 130: 252-257, 2020.
- 87) Loyson T, Van Cann T, et al : Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 73: 100-109, 2018.
- 88) Peddi P, Lopez-Olivo MA, et al : Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 39: 97-104, 2013.
- 89) Chen F and Pu F : Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 39: 453-459, 2016.
- 90) Ikesue H, Mouri M, et al : Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer* 29: 4763-4772, 2021.
- 91) Chen J, Zhou L, et al : Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm* 43: 2-10, 2020.
- 92) Jiang L, Cui X, et al : Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 16: 400, 2021.
- 93) Watts NB, Grbic JT, et al: Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 104: 2443-2452, 2019.
- 94) Sugimoto T, Matsumoto T, et al : Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int* 26: 765-774, 2015.
- 95) Tanaka Y, Takeuchi T, et al : Effects of Denosumab in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Conventional Antirheumatic Drugs: 36-month Extension of a Phase III Study. *J Rheumatol* 48: 1663-1671, 2021.
- 96) Cosman F, Crittenden DB, et al : Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 375: 1532-1543, 2016.
- 97) イベニティ皮下注 105mg シリンジ 審査報告書. 112292000_23100AMX00004_A100_1.pdf (pmda.go.jp)
- 98) Baek KH, Chung YS, et al : Romosozumab in Postmenopausal Korean Women with Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 36: 60-69, 2021.
- 99) イベニティ皮下注 105mgシリンジ 国内副作用報告の集積状況及び適正使用のお願い <https://www.eventy.jp/safety/update-01-05>
- 100) Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, et al: Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol.* 18:556-60, 2007.
- 101) Brufsky AM, Sereika SM, et al: Long-term treatment with intravenous bisphosphonates in metastatic breast cancer: a retrospective study. *Breast J.* 19:504-11, 2013.
- 102) Stopeck AT, Fizazi K, et al: Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 24: 447-455, 2016.
- 103) Park JH, Kwoen MJ, et al : Gradual, but Not Sudden, Dose-Dependent Increase of ONJ Risk With Bisphosphonate Exposure: A Nationwide Cohort Study in Women With Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 774820, 2021.
- 104) Ppl Fung, Bedogni G, et al : Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 23: 477-483, 2017.
- 105) Van Poznak CH, Unger JM, et al : Association of Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 7: 246-254, 2021.
- 106) Himelstein AL, Foster JC, et al : Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317: 48-58, 2017.
- 107) Templeton AJ, Stalder L, et al : Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: a noninferiority phase III trial (SAKK 96/12, REDUSE). *J Clin Oncol* 32 (15) suppl TPS5095, 2014.
- 108) Everts-Graber J, Lehmann D, et al : Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J*

- 109) Higuchi T, Soga Y, et al : Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125: 547-551, 2018.
- 110) Ikesue H, Doi K, et al : Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastase. *Cancer Chemother Pharmacol* 87: 871-877, 2021.
- 111) Hasegawa T, Kawakita A, et al : A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 28: 2465-2473, 2017.
- 112) Kawakita A, Yanamoto S, et al : Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 29: 522-526, 2017.
- 113) Neuprez A, Coste S, et al : Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab: case report. *Osteoporos Int* 25: 393-395, 2013.
- 114) Niimi R, Kono T, et al : Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab for the treatment of maxillitis: case report. *Osteoporos Int* 29: 769-772, 2018.
- 115) Vyas S, Hameed S, et al : Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw—a case report. *Dent update* 41: 449-450, 2014.
- 116) Bodem JP, Kargus S, et al : Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction, *J Cranio-Maxillofac Surg* 43: 510-514, 2015.
- 117) Hasegawa T, Hayashida S, et al : Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis int* 30: 231-239, 2019.
- 118) Ottesen C, Schiødt M, et al : Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* 6: e03795, 2020.
- 119) Ottesen C, Schiødt M, et al : Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 133: 165-173, 2022.
- 120) Hasegawa T, Ueda N, et al : Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 32: 2323-2333, 2021.
- 121) Taguchi A, Shiraki, et al : Japan Osteoporosis Society. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Curr Med Res Opin.* 32: 1261-1268, 2016.
- 122) Kanimura M, Taguchi A, et al : Long waiting time before tooth extraction may increase delayed wound healing in elderly Japanese. *Osteoporos Int.* 30: 621-628, 2019.
- 123) Black DM, Schwartz AV, et al : Cummings SR (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama* 296: 2927-2938.
- 124) Curtis JR, Westfall AO, et al : Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 23: 1435-1441, 2008.
- 125) Mignot MA, Taisne N, et al : Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporosis international.* 28: 3431-3438, 2017.
- 126) Cummings SR, Ferrari S, et al : Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 33: 190-198, 2018.
- 127) Lyu H, Yoshida K, et al : Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 173: 516-526, 2020.
- 128) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf
- 129) McClung M, Harris ST, et al : Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 126: 13-20, 2013.
- 130) Bone HG, Bolognese MA, et al : Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 972-980, 2011.
- 131) Anastasilakis AD, Polyzos SA, et al : Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 32: 1291-1296, 2017.
- 132) Tsourdi E, Langdahl B, et al : Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 105: 11-17, 2017.
- 133) プラリア皮下注 60mg シリンジ添付文書：https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999435G1023_1_12/
- 134) Vandone AM, Donadio M, et al : Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 23: 193-200, 2012.

- 135) Troeltzsch M, Cagna D, et al : Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 44: 1945-1951, 2016.
- 136) Holzinger D, Seemann R, et al : Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1937 e1-8, 2014.
- 137) Javed F and Almas K : Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol* (4): 479-84, 2010.
- 138) Ryu JI, Kim HY, et al : Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res* 32: 437-447, 2021.
- 139) Sher J, Kirkham-Ali K, et al : Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 47: 249-268, 2021.
- 140) Gelazius R, Poskevicius L, et al : Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 9: e2, 2018.
- 141) Soutome S, Hayashida S, et al : Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS ONE* 13: e0201343, 2018.
- 142) Soutome S, Otsuru M, et al : Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep* 11: 17226, 2021.
- 143) Ristow O, Rückschloß T, et al : Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot study. *Oral Dis* 27: 532-546, 2021.
- 144) Shudo A, Kishimoto H, et al : Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int* 29: 2315-2321, 2018.
- 145) Weber JB, Camilotti RS, et al : Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* 31: 1261-1272, 2016.
- 146) Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, et al : Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 44: 1067-1072, 2016.
- 147) Mucke T, Deppe H, et al : Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 44: 1689-1693, 2016.
- 148) 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン (chemotherapy.or.jp) 日本化学療法学会 / 日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編
- 149) Vescovi P, Campisi G, et al : Surgery-triggered and non surgery-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 47: 191-194, 2011.
- 150) Hayashida S, Soutome S, et al : Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res* 32: 2022-2029, 2017.
- 151) Graziani F, Vescovi P, et al : Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 2501-2507, 2012.
- 152) Ruggiero SL and Kobn N : Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcome for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 73: S94-100, 2015.
- 153) Kim HY, Lee SJ, et al : Extensive surgical procedures result in better treatment outcomes for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 75: 1404-1413, 2017.
- 154) Mücke T, Koschinski J, et al : Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 137: 907-913, 2011.
- 155) Vescovi P, Merigo E, et al : Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 41: 214-221, 2012.
- 156) Zirk M, Kreppel M, et al : The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III - Retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 45: 1183-1189, 2017.
- 157) Nisi M, La Ferla F, et al : Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54: 930-935, 2016.
- 158) Lerman MA, Xie W, et al : Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 49: 977-983, 2013.
- 159) Hadaya D, Soundia A, et al : Nonsurgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws using local wound care. *J Oral Maxillofac Surg* 76: 2332-2339, 2018.
- 160) Jacobsen C, Metzler P, et al : Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly* 142: w13605, 2012.

- 161) Mücke T, Koerdt S, et al : The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillo fac Surg* 44: 369-373, 2016.
- 162) Favia G, Tempesta A, et al : Medication-related osteonecrosis of the jaw: surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 24: 238-242, 2018.
- 163) Lazarovici TS, Yahalom R, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 850-855, 2009.
- 164) Schubert M, Klatte I, et al : The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 48: 349-354, 2012.
- 165) Bodem JP, Kargus S, et al : Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 1139-1143, 2015.
- 166) Vescovi P, Merigo E, et al : Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014: 107690, 2014.
- 167) Ristow O, Rückschloß T, et al : Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 47: 491-499, 2019.
- 168) Hinson AM, Siegel ER, et al : Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 73: 53-62, 2015.
- 169) Hayashida S, Yanamoto S, et al : Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab* 38: 126-134, 2020.
- 170) Otsuru M, Soutome S, et al : Relationship between drug holidays of antiresorptive agents and surgical outcomes in cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Environ Res Public Health* 19: 4624, 2022.
- 171) Morishita K, Soutome S, et al : Relationship between drug holiday of the antiresorptive agents and surgical outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep* 12: 11545, 2022.
- 172) Omori K, Otsuru M, et al : Ineffectiveness of antiresorptive agent drug holidays in osteoporosis patients for treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: Consideration from immunohistological observation of osteoclast suppression and treatment outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 19: 10898, 2022.
- 173) Kojima Y, Soutome S, et al : Factors exacerbating clinical symptoms and CT findings in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw receiving conservative therapy: A multicenter retrospective study of 53 cases. *Int J Environ Res Public Health* 19: 7854, 2022.
- 174) Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, et al : Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 195-202, 2011.
- 175) Ikeda T, Kuraguchi J, et al : Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* 73: 217-222, 2015.
- 176) Seo MH, Eo MY, et al : The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 46: 19-27, 2020.
- 177) Epstein MS, Wicknick FW, et al : Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110: 593-596, 2010.
- 178) Kakehashi H, Ando T, et al : Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 1558-1564, 2015.
- 179) Kim KM, Park W, et al : Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 25: 1625-163, 2014.
- 180) Kwon YD, Lee DW, et al : Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 23: 2721-2725, 2012.
- 181) Morishita K, Yamada SI, et al : Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *J Orthop Sci* 25: 1079-1083, 2020.
- 182) Rupel K, Ottaviani G, et al : A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 50: 1049-1057, 2014.
- 183) Fliefel R, Troltzsch M, et al : Treatment strategies and outcome of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 568-585, 2015.
- 184) Blus C, Szmukler-Moncler S, et al : Use of ultrasonic bone surgery (piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). a case series report with at least 1 year of follow-up. *Open Dent J* 7: 94-101, 2013.
- 185) Blus C, Giannelli G, et al : Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg* 21: 41-48, 2017.
- 186) Goker F, Donati G, et al : Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24: 9094-9103, 2020.

- 187) Angiero F, Sannino C, et al : Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 24: 849-856, 2009.
- 188) Atalay B, Yalcin S, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 26: 815-823, 2011.
- 189) Merigo E, Cella L, et al : Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Lasers Med Sci* 9: 92-100, 2018.
- 190) Rugani P, Acham S, et al : Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig* 19: 1329-1338, 2015.
- 191) Stübinger S, Dissmann JP, et al : A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 41: 26-30, 2009.
- 192) Vescovi P, Merigo E, et al : Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45: 628-632, 2007.
- 193) Vescovi P, Manfredi M, et al : Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 25: 101-113, 2010.
- 194) Vescovi P, Merigo E, et al : Surgical approach and laser applications in BRONJ osteoporotic and cancer patients. *J Osteoporos* 2012: 585434, 2012.
- 195) Giudice A, Bennardo F, et al : Can autofluorescence guide surgeons in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A prospective feasibility study. *J Oral Maxillofac Surg* 76: 982-995, 2018.
- 196) Pautke C, Bauer F, et al : Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 471-476, 2009.
- 197) Pautke C, Bauer F, et al : Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 84-91, 2011.
- 198) Otto S, Ristow O, et al : Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 44: 1073-1080, 2016.
- 199) Mücke T, Jung M, et al : Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Craniomaxillofac Surg* 44: 142-147, 2016.
- 200) Hanasono MM, Militsakh ON, et al : Mandibulectomy and free flap reconstruction for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 1135-1142, 2013.
- 201) Spinelli G, Torresetti M, et al : Microsurgical reconstruction after bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: our experience with fibula free flap. *J Craniofac Surg* 25: 788-792, 2014.
- 202) Nocini PF, Saia G, et al : Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 35: 373-379, 2009.
- 203) Otsuru M, Soutome S, et al : A preliminary clinical study of segmental mandibulectomy on medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Sci* 17: 444-450, 2022.
- 204) Kamaguchi M, Ohga N, et al : Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw using segmental mandibulectomy and a reconstruction plate: A case report and 5-year follow-up. *Oral Science Int* 19: 52-58, 2021.
- 205) Mast G, Otto S, et al : Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 40: 568-571, 2021.
- 206) Sawada S, Kojima Y, et al : Treatment and outcome of maxillary sinusitis associated with maxillary medication-related osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 33: 408-415, 2021.
- 207) Otsuru M, Hayashida S, et al : Retrospective analysis of treatment outcomes of maxillary sinusitis associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Environ Res Public Health* 19: 7430, 2022.
- 208) Asaka T, Ohga N, et al : Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig* 21: 2165- 2172, 2017.
- 209) Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, et al : Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 1410-1415, 2012.
- 210) Kim JW, Kim SJ, et al : Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52: 854-859, 2014.
- 211) Longo F, Guida A, et al : Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent* 2014: 298945, 2014.
- 212) Pardiñas López S, Iocca O, et al : Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Rep* 10: 100208, 2019.
- 213) Curi MM, Cossolin GS, et al : Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by

- combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 349-355, 2007.
- 214) Curi MM, Cossolin GS, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 2465-2472, 2011.
 - 215) Martins MA, Martins MD, et al : Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol* 48: 79-84, 2012.
 - 216) Mozzati M, Gallesio G, et al : Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol* 48: 469-474, 2012.
 - 217) Mozzati M, Arata V, et al : Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* 26: 749-755, 2015.
 - 218) Fernando de Almeida Barros Mourão C, Calasans-Maia MD, et al : The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 121: 84-89, 2020.
 - 219) Nørholt SE and Hartlev J : Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45: 1256-1260, 2016.
 - 220) Dincă O, Zurac S, et al : Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol* 55: 961-964, 2014.
 - 221) Pelaz A, Junquera L, et al : Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 19: 320-326, 2014.
 - 222) Agrillo A, Filiati F, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16: 1741-1747, 2012.
 - 223) Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, et al : Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 1321-1327, 2007.
 - 224) Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, et al : What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 1573-1583, 2012.
 - 225) Saad F, Lipton A, et al : Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 110: 1860-1867, 2007.
 - 226) Stopeck AT, Lipton A, et al : Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132-5139, 2010.
 - 227) Guarneri V, Miles D, et al : Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122: 181-188, 2010.
 - 228) Fukumoto S, Soen S, et al : Subcommittee for CTIBL in the JSBMR. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. *J Bone Miner Metab* 38: 141-144, 2020.
 - 229) Gnant M, Pfeiler G, et al : Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*. 386: 433-43, 2015.
 - 230) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386: 1353-1361, 2015.
 - 231) Ouchi Y, Nakatsukasa K, et al : The effect of denosumab in breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors: 36-month results. *J Bone Miner Metab* 39: 224-229, 2021.
 - 232) Kanis JA, Johansson H, et al : Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int* 29: 1747-1757, 2018.
 - 233) Leslie WD, Lix LM, et al : Osteoporosis treatment considerations based upon fracture history, fracture risk assessment, vertebral fracture assessment, and bone density in Canada. *Arch Osteoporos* 15: 93, 2020.
 - 234) Gonzalez-Quevedo D, Perez-Del-Rio V, et al : A 2-year follow-up of a novel Fracture Liaison Service: can we reduce the mortality in elderly hip fracture patients? A prospective cohort study. *Osteoporos Int* 33: 1695-702, 2022.
 - 235) Wu CH, Li CC, et al : Comparisons between different anti-osteoporosis medications on postfracture mortality: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022. 1: rgac636. doi: 10.1210/clinem/dgac636.
 - 236) Dos Santos Ferreira L, Abreu LG, et al : Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int* 32: 2449-2459, 2021.
 - 237) Ficarra G, Beninati F, et al : Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 32: 1123-1128, 2005.
 - 238) Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, et al : Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 85: 226-233, 2014.

- 239) Aguirre JL, Akhter MP, et al : Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res* 27: 2130-2143, 2012.
- 240) Yarom N, Shapiro CL, et al : Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 37: 2270-2290, 2019.
- 241) Ripamonti CI, Maniezzo M, et al : Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20: 137-145, 2009.
- 242) Dimopoulos MA, Kastiris E, et al : Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20: 117-120, 2009.
- 243) 金村成智, 梅村星子, 他 : 当科における骨髄ならびに腎移植患者に対する口腔管理について. *日歯保存誌* 49: 755-761, 2006.
- 244) 四十物由香, 鴨志田敏郎, 他 : 周術期口腔機能管理件数増加に向けたチーム医療による取り組みと今後の課題. *癌と化学療法* 43: 223-227, 2016.
- 245) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, et al : Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 27: 5356-5362, 2009.
- 246) de Molon RS, Hsu C, et al : Rheumatoid Arthritis Exacerbates the Severity of Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. A Randomized, Prospective, Controlled Animal Study. *J Bone Miner Res* 31: 1596-1607, 2016.
- 247) Tsao C, Darby I, et al : Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1360-1366, 2013.
- 248) 沖本信和, 東森秀年, 他 : 地域における医科歯科連携 – 広島県呉市における取組の実績. *Prog Med* 38: 85-88, 2018.
- 249) Stöhr J, Barbaresko J, et al : Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 11: 13686, 2021.
- 250) Kim EH, Nam S, et al : Periodontal disease and cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Front Oncol* 12: 901098, 2022.
- 251) Gupta A, Pipe SG, et al : Is Rheumatoid Arthritis a Risk Factor for Fractures: A Systematic Review of Observational Studies. *Curr Rheumatol Rev* 16: 29-37, 2020.