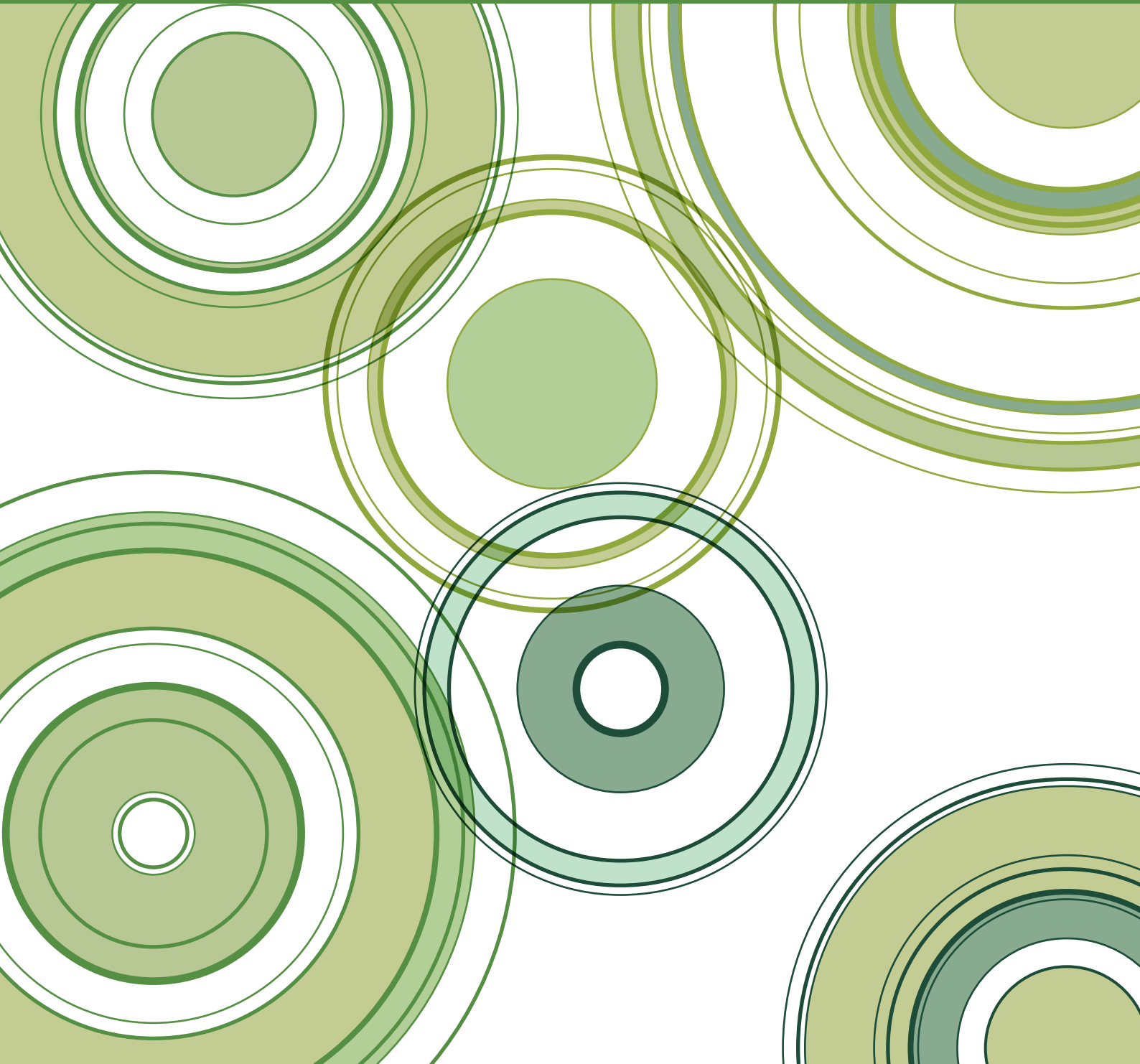


九州齒科學會雜誌

The Journal of The Kyushu Dental Society

Vol.76 | No.1・2 | September 2022

第76巻 第1・2号 令和4年9月 ONLINE ISSN : 1880-8719 PRINT ISSN : 0368-6833



複写をご希望の方へ

九州歯科学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F
FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。直接、九州歯科学会へお問い合わせください(奥付参照)。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

→Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail : info@jaacc.jp Fax : +81-33475-5619

九州歯科学会雑誌

第76巻 第1・2号

(令和4年9月)

目 次

総説

Bioactive Glass配合バイオマテリアルの開発と臨床応用 … 鷲尾 絢子・北村 知昭	1
骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の治療の考え方と対応－ARONJの治療－ …………… 吉賀 大午	7
当院における広範囲顎骨支持型装置の現状と今後の展望 …………… 向坊 太郎・正木 千尋・近藤 祐介 宗政 翔・野代 知孝・細川 隆司	21
小児期における口腔機能の客観的評価と発達不全の関連因子 …………… 藤田 優子	26
これまでに得た周術期患者に対する口腔管理の知見…………… 船原 まどか	35
会 報 ……………	42

The Journal of the Kyushu Dental Society

Vol. 76 No. 1 · 2

Reviews

Development and clinical application of bioactive glass-based biomaterial

Ayako Washio, Chiaki Kitamura 1

Concepts and treatment of anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws

-Treatment of ARONJ-

Daigo Yoshiga 7

Current Status and Future Prospects of a Bone Anchored Device for the Wide
Edentulous Area in the Clinic

Taro Mukaibo, Chihiro Masaki, Yusuke Kondo,

Takashi Munemasa, Tomotaka Nodai, and Ryuji Hosokawa. 21

Objective evaluation of oral function in childhood and factors related to
developmental failure of oral function

Yuko Fujita 26

Insights gained to date on oral management for perioperative patients

Madoka Funahara 35

Bioactive Glass配合バイオマテリアルの開発と臨床応用

鷺 尾 絢 子・北 村 知 昭

九州歯科大学口腔治療学講座口腔保存治療学分野

令和4年6月25日受付

令和4年7月1日受理

Development and clinical application of bioactive glass-based biomaterial

Ayako Washio, Chiaki Kitamura

Division of Endodontics and Restorative Dentistry, Department of Oral Functions,
Kyushu Dental University

Abstract

In the recent year, bioceramic (BC) system's biomaterials are becoming one of the essential items in Modern Endodontics outside of Japan. Therefore, the development, popularization, and expansion of the evidence-based BC system's biomaterial obtained from the basic and clinical research is necessary in the country.

The systematic development of BC system's biomaterials needs to be approached in consideration of the continuity of the disease and the bonding and compatibility between each biomaterial in Systematic because the diseases and tissues targeted for the endodontic treatment are various. We focused bioactive glass (BG), one of confirmed bioceramics, and are promoting the development of BG-based biomaterial (BG Material) for the wound healing and regeneration of dentin・pulp complex and periapical tissue with dental affiliated company. In translational research about the development of BG Material, we pushed forward development to a quality control process of the last product after having shown the evidence by basic researches. The BG-based endodontic biomaterial, Nishika Canal Sealer BG multi (BG multi), has been developed for root canal obturated sealer in 2017 and is also being applied for pulp capping material from 2021.

This review shows the characteristics and clinical results to reflect the results of basic researches about BG Material. Additionally, we give an outline about the development of BG-based regenerative endodontic scaffold and want to mention the preservation of the tooth.

Key words : bioactive glass, translational research, root canal obturated sealer, pulp capping material, scaffold

責任者への連絡先: 鷺尾絢子

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学 口腔機能学講座 口腔保存治療学分野

TEL: 093-285-3082

FAX: 093-581-5399

Ayako Washio

Division of Endodontics and Restorative Dentistry, Department of Oral Functions, Kyushu Dental University
2-6-1 Manazuru, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 803-8580, Japan

E-mail: r05washio@fa.kyu-dent.ac.jp

抄 録

近年, 国外ではバイオセラミックス (BC) 系バイオマテリアルがModern Endodonticsにおける必須アイテムとなりつつあり, 国内においても, 基礎・臨床研究から得られたエビデンスをベースとしたBC系バイオマテリアルの開発・普及・展開が必要である。

歯内療法の対象疾患および対象組織は多様であるため, BC系バイオマテリアルの開発は疾患の連続性と各生体材料間の親和性・結合性を念頭においてシステマティックに行われる必要がある。当分野は, BCの1つであるBioactive Glass (BG) に着目し, 象牙質・歯髄複合体および根尖歯周組織の創傷治癒・再生治療用のBG配合バイオマテリアル (BG Material) の開発を関連企業と進めている。BG Material開発に関するトランスレーショナル・リサーチでは, 基礎研究によるエビデンスを示した上で最終製材の品質管理プロセスへと開発を進めた。その成果として, 2017年に根管充填用シーラー, 2021年に覆髄まで適応範囲を広げたBG配合歯内療法用材料「ニシカキャナルシーラー BG multi」が製品化された。

今回, BG配合歯内療法用材料に関する基礎研究成果とそれを反映する臨床成績を示すとともに, Regenerative EndodonticsとしてBG配合スキャフォールドへの展開についても概説し, 歯の保存について言及したい。

キーワード: bioactive glass, トランスレーショナル・リサーチ, 根管充填用シーラー, 覆髄材, スキャフォールド

1. 緒言

日本には, 国際的に高いレベルの歯科治療技術と歯科医用機材の開発技術があるにも関わらず, グローバルスタンダードという点からみると常に諸外国の後追いになっている。歯内療法領域においては, コーンビームCT, 歯科用マイクロスコープ, Ni-Ti製ファイルを駆使するグローバルスタンダードとしてのModern Endodonticsがようやく認知されるようになった。近年, バイオセラミックス (BC) 系バイオマテリアルがModern Endodonticsにおける第4の必須アイテムとなりつつあり, 今後, 基礎・臨床研究から得られたエビデンスをベースとしたBC系バイオマテリアルの国内における普及・展開が必要である。

歯内療法の対象は, 覆髄で対応する可逆性歯髄炎から抜髄が必要となる不可逆性歯髄炎, さらに感染根管処置や外科的歯内療法の対象となる根尖性歯周炎という連続した疾患で, 対象組織も象牙質, 歯髄, セメント質, 歯根膜, 骨と多様である。そのため, BC系バイオマテリアルの開発は疾患の連続性と各生体材料間の親和性・結合性を念頭においてシステマティックに行われる必要がある。

当分野は, 医科領域等で生体内に既に応用されている生体活性型セラミックスであるBioactive glass (BG) に着目し¹⁾, 象牙質・歯髄複合体および根尖歯周組織の創

傷治癒・再生治療用のBG配合バイオマテリアル (BG Material) の開発を関連企業と進めている。2009年からゼロベースでスタートした BG Material開発に関するトランスレーショナル・リサーチでは, BGを起点として形成されるハイドロキシアパタイト層による象牙質とBG Materialの結合²⁾, およびBG Materialの高い生体親和性に関するエビデンス³⁻⁶⁾をin vitro・in vivo 実験系で示した上で最終製材の品質管理プロセスへと開発を進めた。その成果として, 2017年にBG配合根管充填用シーラーが製品化され, 2021年には覆髄まで適応範囲を広げたBG配合歯内療法用材料が製品化された。現在, 国内外で本製品を用いた臨床研究を進めているところである (図1)。

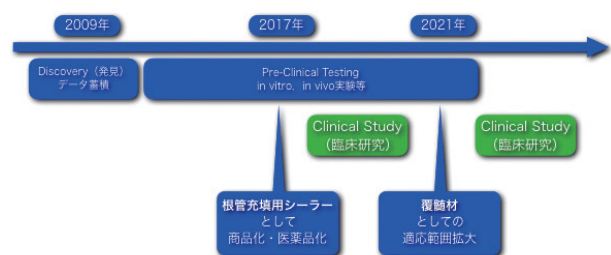


図1 歯髄・根尖歯周組織の創傷治癒・再生治療を目的としたBioactive glass配合歯内療法用材料の開発年表。

今回、BG配合歯内療法用材料に関する基礎研究成果とそれを反映する臨床成績を示すとともに、BG配合再生歯内療法用スキャフォールドへの展開についても概説し、歯の保存について言及したい。

2. 根管充填の新たな概念と開発経緯

1) 根管充填の新たな概念

根管充填は、ラバーダムによる術野の隔離後、根管形成・洗浄、そして貼薬によって無菌化した根管の完全封鎖と無菌化の維持を目的として、殺菌を目的としたシーラーとガッタパーチャポイントを用い加圧による根管と口腔および根尖歯周組織をつなぐ経路のすべてを物理的に封鎖するステップと考えられてきた。しかしながら、近年、複雑な根管系の完全な無菌化と従来使用されてきたシーラーによる封鎖には限界があることが再認識され、さらにシーラーの組成自体が示す持続的な根尖歯周組織への刺激が指摘されている。そこで、現在では、的確な根管形成・洗浄と根管貼薬によって可及的に感染を除去した根管内に、封鎖性および生体親和性の高い根管充填用シーラーを用い、側枝や象牙細管内に残存する微量の細菌を「埋葬(Entombment)」「化石化(Fossilization)」することで不活化することを根管充填の新たな概念として捉えられている⁷⁾。我々は、根管充填の概念および根管充填用シーラーの役割に対する考え方そのものが大きくシフトしたことにより、新しい概念に適した根管充填用シーラーの国内における開発が必要であると考えた。

2) Bioactive glassとは

医療で注目されているバイオマテリアルとして「バイオセラミックス(BC)」がある。BCは非金属無機系医療材料の一分類であり、金属やレジンにはない耐摩耗性・耐腐食性・耐熱性・審美性に加え、良好な生体活性・生体親和性といった優れた長所を有している。Bioactive glass(BG)はBCの1つであり、体内に埋入すると表層部分から周囲の組織に造骨が促進される物質が溶出し、その表面にハイドロキシアパタイト(HAp)微結晶が生成・成長し、BGと硬組織の間で結合が生じて一体化する^{1, 8)}。さらに、BGは軟組織とも高い親和性を示すため、骨とほぼ類似した組成である象牙質やセメント質、そして軟組織である歯髄を含めた歯内療法領域での応用でもおおいに期待できる。

3) Bioactive glass配合歯内療法用材料の開発

以上のことを踏まえ、当分野では、臨床応用を目的としたBG配合歯内療法用材料の開発を日本歯科薬品

株式会社と共同で進め、現在、根管充填用シーラー、覆髄材、断髄材、穿孔部封鎖材、および逆根管充填材として応用する「ニシカキャナルシーラー BG multi (BG multi; 日本歯科薬品株式会社、山口)」が商品化されている(図2)。

3. BG multiの特徴

1) 封鎖性

BG multiはペーストとパウダーから構成されており、いずれもBioactive glass(BG)を主成分としている。BG multiを特徴づけているのは高い封鎖性と生体親和性である。従来の根管充填用シーラーの組成として実績のある脂肪酸と酸化マグネシウムの反応で硬化する本材料のマトリックス部分は両親媒性であることから、BG表層に誘導されたHApの形成は硬化した材料全体に広がる。結果としてHApを構成因子とする象牙質と結合し高い封鎖性が獲得される^{2, 6)}。

2) 生体親和性

in vitroで、象牙芽細胞様細胞、歯根膜細胞様細胞、セメント芽細胞様細胞、および骨芽細胞様細胞の生存はBG multiの刺激を受けていない時と同等であった。さらに、in vivoで、ラット臼歯抜髄モデルおよびマウス背部皮下埋植試験により、臨床応用されている他材料と同等あるいはそれ以上の生体親和性および創傷治癒を示すことが明らかにされている³⁻⁶⁾。



図2 ニシカキャナルシーラー BG multi.

3) 物理化学的特徴

高い封鎖性と生体親和性は維持されたまま、ペーストとパウダーの比率を変えて練和することで流動性の高いシーラー状から賦形性の高いパテ状まで使用目的に応じた練和物の性状が得られる(図3)。硬化時間は、シーラー状で180分、パウダーを60%の比率で練和したパテ状で8分である。溶解性および崩壊性は臨床応用されている他材料より低く、BG multiは物理化学的に安定しており、臨床操作しやすい材料である⁶⁾。

4) 根管充填時疼痛に関する臨床研究

BG multiを用いて根管充填を行なった555症例に関する臨床研究では1.5%の症例で根管充填直後の疼痛発現が一過性に認められた⁹⁾。一概に比較できないが、この結果は類似の研究報告で示された割合より非常に低い割合であり、基礎研究で示されたBG multiの高い生体親和性を臨床成績の点から支持している。

以上より、基礎研究で各種エビデンス(HAp形成誘導、封鎖性・生体親和性、良好な操作性)を示した上で開発・製品化されたBG multiに対するバイオセラミックス系バイオマテリアルとしての信頼性は高く、また限定的ではあるが、臨床研究においても基礎研究のエビデンスを支持する結果が得られている。今後、臨床実績がますます蓄積され、歯内療法の様々な場面でBG multiの有効性が発揮されると思われる。



図3 ニシカチャンネルシーラー BG multiのペーストとパウダーの比率を変えた練和物の性状。

4. Regenerative endodontic materialの開発

1) 現在の歯内療法の限界

覆髄による歯髄保存・保護療法によって形成される第三象牙質は、加齢の影響が重なることで、歯髄腔狭窄や歯髄への血液供給量の減少につながり歯髄の退行性変性を誘発する。疾患が生じた場合は、確実な抜髄や感染根管処置を行うことで健全な根尖歯周組織の維持と歯の保存に努めるが、安易な歯内療法の結果として根尖性歯周炎が続発している症例も多く見られる^{10, 11)}。さらに歯根肉芽腫や歯根嚢胞で根尖部周囲に10mmを超える大きな骨欠損を伴う場合は、歯根端切除術といった外科処置を行なっても十分な創傷治癒が得られず抜歯に至ることもある。現在の歯内療法は、歯科医師が感染源などの原因を除去することで局所環境を整備し、患者の治癒力に頼って生体の創傷治癒を待つという「待機的治療」の域を超えていない。このような現状を克服するために積極的に象牙質・歯髄複合体、および根尖歯周組織の再生誘導治療の開発が必要と考えた。

2) Bioactive glass配合再生医療材料の開発

細胞、足場、および細胞成長因子の3つの要素が再生誘導治療において必要不可欠である。当分野では、成長因子徐放能を有するゼラチンハイドロゲル(Gel)を開発した京都大学ウイルス・再生医科学研究所生体材料学分野の田畑泰彦教授と共同研究を進めている。これまでの



図4 Bioactive glass(BG)とゼラチンハイドロゲル(Gel)により作製されたBG-Gel複合スキャフォールド。

共同研究の成果として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放性Gel粒子をラット臼歯断髄モデルに用いることにより象牙質・歯髄複合体の局所的再生が生じることを明らかにした^{12, 13)}。しかしながら、誘導された再生硬組織は骨様構造で多孔性を示し、本来の象牙質のような石灰化様式は認められず、構造上の問題点があった。再生硬組織の構造改善を目的として、Bioactive glass (BG) をGelに加えたBG-Gel複合スキャフォールド (図4) を開発し¹⁴⁾、現在, in vitroおよびin vivoにおける機能を検証している。BG-Gel複合スキャフォールドをbFGFと組み合わせることにより、石灰化度の高い象牙質・歯髄複合体の再生誘導が可能になるとともに、歯根嚢胞などによる大きな骨欠損範囲の根尖周囲組織の再生誘導治療にも応用できると考えている。また、歯科領域のみならず骨組織をターゲットとする医科領域でも利用可能となれば、多くの患者に汎用される次世代型治療法の開発になると言える。

5. おわりに

今後の歯科医療における新たな治療法の開発ではバイオマテリアルが必須である。当分野ではBioactive glassを用いたバイオマテリアルによる歯科医療材料開発を通して、歯髄保存療法・歯内治療の発展、さらには象牙質・歯髄複合体、および根尖歯周組織の再生誘導治療の開発を行い、歯を保存していくことに貢献したいと考えている。

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Lutz-Christian, G., Aldo, R.B.: Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials* 3: 3867-3910, 2010.
- 2) 吉居慎二, 鷺尾絢子, 諸富孝彦, 北村知昭: バイオガラス配合シーラーの根管封鎖性と象牙質への影響. *日歯保存誌* 59: 463-471, 2016.
- 3) Washio, A., Nakagawa, A., Nishihara, T., Maeda, H., Kitamura, C.: Physicochemical properties of newly developed bioactive glass cement and its effects on various cells. *J. Biomed. Mater. Res. B* 103: 373-380, 2015.
- 4) 鷺尾絢子, 吉居慎二, 諸富孝彦, 前田英史, 北村知昭: 歯根膜細胞と骨芽細胞様細胞の細胞遊走能・生存能に対するバイオガラス配合シーラーの影響. *日歯保存* 60: 96-104, 2017.
- 5) 諸富孝彦, 花田可緒理, 鷺尾絢子, 吉居慎二, 松尾 祐, 北村知昭: 新規バイオガラス配合根管充填用シーラーのラット臼歯根尖歯周組織に対する影響. *日歯保存誌* 60: 120-127, 2017.
- 6) Murata, K., Washio, A., Morotomi, T., Rojasawasthien, T., Kokabu, S., Kitamura, C.: Physicochemical Properties, Cytocompatibility, and Biocompatibility of a Bioactive Glass Based Retrograde Filling Material. *Nanomaterials* 11: 1828, 2021.
- 7) Yoo J.S., Chang S. W., Oh S. R., Perinpanayagam, H., Lim, S.M., Yoo, Y. J., Oh, Y. R., Woo, S. B., Han, S. H., Zhu, Q., Kum, K. Y.: Bacterial entombment by intratubular mineralization following orthograde mineral trioxide aggregate obturation: a scanning electron microscopy study. *Int. J. Oral. Sci.* 6: 227-32, 2014.
- 8) Kokubo, T., Takadama, H.: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterial* 36: 2907-2915, 2006.
- 9) Washio, A., Miura, H., Morotomi, T., Ichimaru-Suematsu, M., Miyahara, H., Hanada-Miyahara, K., Yoshii, S., Murata, K., Takakura, N., Akao, E., Fujimoto, M., Matsuyama, A., Kitamura, C.: Effect of bioactive glass-based root canal sealer on the incidence of postoperative pain after root canal obturation. *Int. J. Environ. Res. Public Health, Special Issue "Oral and Dental Health"*. 17: E8857, 1-9, 2020.
- 10) 鷺尾絢子, 中川愛加, 西藤法子, 吉居慎二, 平田志津, 市丸美希, 永吉雅人, 矢野淳也, 諸富孝彦, 寺下正道, 北村知昭: 九州歯科大学附属病院保存治療科を受診した患者の初診時診査からみた歯内治療の現状. *日歯内療会誌* 32: 206-211, 2011.
- 11) 鷺尾絢子, 高倉那奈, 伊藤優, 宮原宏武, 花田可緒理, 浦田真梨子, 松山篤史, 藤元政考, 大塚麻衣, 中川-吉居愛加, 市丸-末松美希, 西藤法子, 吉居慎二, 平田-土屋志津, 永吉雅人, 西野宇信, 諸富孝彦, 北村知昭: 九州歯科大学附属病院保存治療科を受診した患者の確定時診断からみた歯内療法の現状. *日歯保存誌* 59: 343-350, 2016.
- 12) Kikuchi, N., Kitamura, C., Morotomi, T., Inuyama, Y., Ishimatsu, H., Tabata, Y., Nishihara, T., Terashita, M.: Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels. *J. Endod.* 33: 1198-1202, 2007.
- 13) Ishimatsu, H., Kitamura, C., Morotomi, T., Tabata, Y., Nishihara, T., Chen, K.K., Terashita, M.: Formation of dentinal bridge on surface of regenerated dental pulp in dentin defects by controlled release of fibroblast growth factor-2 from gelatin hydrogels. *J. Endod.* 35: 858-865, 2009.
- 14) Washio, A., Teshima, H., Yokota, K., Kitamura, C., Tabata, Y.: Preparation of gelatin hydrogel sponges incorporating bioactive glasses capable for the controlled release of fibroblast growth factor-2. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 30: 49-63, 2019.

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の治療の考え方と対応 —ARONJの治療—

吉 賀 大 午

九州歯科大学 生体機能学講座 口腔内科学分野

令和4年6月9日受付

令和4年7月1日受理

Concepts and treatment of anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws
-Treatment of ARONJ-

Daigo Yoshiga

Department of Science of Physical Function, Division of Oral Medicine,
Kyushu Dental University

Abstract

Eighteen years have passed since bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws was first reported in 2003. However, since there are no guidelines yet, the treatment of anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws (ARONJ) remains controversial. We have also been treating ARONJ according to the position paper (PP). Our first approach to ARONJ is to perform conservative treatment when the healing ability of bones can be expected, and our second approach is to consider surgical treatment when the healing ability of bones cannot be expected. Therefore, we consider removal of necrotic bones as a conservative treatment using surgical techniques (surgical conservative treatment), because it facilitates local cleansing and promotes bone healing. In other words, conservative surgery is performed as conservative therapy. Resection of gingival flap performed to facilitate local cleansing is also considered conservative therapy (surgical conservative therapy) based on the same concept. In addition, we have been actively administering teriparatide to patients who can take it as an adjuvant therapy to conservative therapy in cooperation with the medical department, and we have achieved good treatment results. On the other hand, there are some cases in which the condition cannot be controlled even with such conservative therapy. We have been treating such cases with surgical therapy. Surgical treatment is basically aimed at the complete removal of pathological bones, including

責任者への連絡先: 吉賀大午

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学 生体機能学講座 口腔内科学分野

TEL: 093-582-1131

FAX: 093-582-1139

Daigo YOSHIGA, D.D.S., Ph.D.

Department of Science of Physical Function, Division of Oral Medicine, Kyushu Dental University,

Kyushu Dental University Hospital, 2-6-1, Manazuru, Kokura-kita, Kitakyushu, Fukuoka 803-8580 Japan.

E-mail: r1lyoshiga@fa.kyu-dent.ac.jp

some healthy bones, and is considered to be extensive surgery. In order to completely remove the pathological bones, the wound is closed with reduced dead space. However, the problem in surgical treatment is how to determine the extent of pathological bone resection. Although some reports say that bones should be removed to the point of bleeding, we have long applied the bone fluorescence labeling technique using a fluorescent observation device as an adjunctive tool to determine the extent of jaw bone resection, and have obtained good results.

Key words : ARONJ, anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws, conservative surgery, extensive surgery

抄 録

2003年にビスホスホネート関連顎骨壊死が報告されてから18年が経過した。しかしながら、ガイドラインはまだないため骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws: ARONJ)の治療法は依然として議論の余地がある。われわれもポジションペーパー (PP)に従い治療を行なっている。治療法選択における考え方として、われわれは生体の治癒力が期待できる場合は保存療法を行い、生体の治癒力が期待できない場合は外科療法を検討することとしている。つまり腐骨除去は局所洗浄を行いやすくし、生体の治癒を促すという考えから外科的手法を用いた保存療法(外科的保存療法)としている。いわゆるconservative surgeryは保存療法として行っている。また局所洗浄を行いやすくするために行う歯肉弁切除も同じ考え方から保存療法(外科的保存療法)としている。また、当院では保存療法の補助療法として、投与可能な患者に対しては医科と連携してテリパラチドを取り入れ良好な治療成績を得ている。一方でこのような保存療法を行うも病態がコントロールできない症例もある。われわれは、そのような症例に対して外科療法を行ってきた。外科療法は基本的に病的骨の完全除去を目的とし、一部健全な骨を含めて切除するextensive surgeryと考えている。病的骨を完全除去するため、創は死腔を減じた閉鎖創としている。しかしながら、外科療法で問題となるのが、病的骨の切除範囲の設定である。出血するところまで骨を削除すると記載されているものもあるが、われわれは以前より蛍光観察装置を用いた骨蛍光標識法を応用して、顎骨の切除範囲を決定する補助的手段とし、良好な治療成績を得ている。

キーワード : ARONJ, 保存療法, 外科的保存療法, 外科療法

緒言

日本は急速に高齢化が進んでいる国の一つである。世界保健機構や国連の定義では、総人口に占める65歳以上の人口比率(高齢化率)が7%を超えると高齢化社会、14%を超えると高齢社会、21%を超えると超高齢社会とされている。2007年に日本は高齢化率が21%を既に超えており、2020年での高齢化率は過去最高の28.7%となり、超々高齢社会と言っても過言ではない。今後も日本の高齢化は進んでくると予想される。このような平均寿命の延長に伴って、医療費による財政負担が大きな問題となっている。特に高齢者の医療費は増加の一途をたどっており、その要因の一つとして、筋肉や骨などの運動器の障害によるロコモティブシンドロームによって寝たきりとなる高齢者の増加がある。寝たきりとなる原因

の約20%が骨折であり、その原因として骨粗鬆症が大きく関係している。日本の骨粗鬆症患者は1000万人を既に超えており社会的な問題となっている。さらに厚生労働省の2020年の人口動態統計月報年計によると、悪性新生物による死亡率も年々増加の一途をたどっており、このような背景もあり、骨粗鬆症の治療や、がんの骨転移の制御の治療のために、Bisphosphonate(BP)製剤や抗Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL)抗体製剤などの薬剤を投与されている高齢患者が年々増加してきている¹⁾。BP製剤や抗RANKL抗体製剤などの骨吸収抑制薬(Anti-resorptive agents: ARA)は、世界でも広く用いられている薬剤であるが、その有害事象として骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaws: ARONJ)があり、発症率は低いが患者のQOLを

損なう大きな問題となっている^{2, 3)}。2010年にわが国の関連5学会の顎骨壊死検討委員会からポジションペーパー（PP）が出され、2016年にそのPPが改定されたが、ガイドラインはまだまだ確立された治療法はない。われわれの施設でもPPに従いARONJの治療を行なっているが、2011年より保存療法の補助療法として、医科と連携してテリパラチド投与を取り入れている。一方で保存療法を行うも、病態がコントロールできない症例やテリパラチドを使うことができない症例もある。われわれは保存療法に対して抵抗性を示す症例や、癌治療のため早期にARAを再開したい症例に対して外科療法を行ってきた。現在われわれが行っている保存療法および外科療法について紹介する。

1. BRONJの歴史

2003年のBP製剤使用患者の抜歯後に発症した顎骨壊死の報告以降、BRONJ(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)という呼称が用いられてきた⁴⁾。その後2010年には抗RANKL抗体製剤のデノスマブ使用患者でもBRONJ様の骨壊死が報告され、DRONJ(Denosumab-related osteonecrosis of the jaw)という呼称が用いられた⁵⁾。一方でBP製剤とデノスマブはARAと総称されるため、わが国ではARONJという呼称が用いられてきた。また、2008年に血管新生抑制薬のベパシズマブ使用患者でも同様な顎骨壊死が報告され⁶⁾、アメリカ口腔顎顔面外科学会(AAOMS)が2014年に改訂したPPでは、ARAおよび血管新生抑制薬による顎骨壊死を総称した薬剤関連顎骨壊死(Medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ)が用いられている。

2. BP製剤

BPはAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)のガイドラインで、悪性腫瘍に関連する高カルシウム血症および悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫に対する薬物治療の標準治療薬とされている^{7, 8)}。また、骨粗鬆症の治療薬として日本でも多くの患者に投与されている⁸⁾。BPの作用メカニズムは、主に破骨細胞のアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制する⁹⁻¹¹⁾。また、間接的ではあるが破骨細胞からのサイトカインの減少により骨芽細胞分化が抑制され、骨の治癒を妨げる¹²⁾。そして窒素含有BP(NBP)が使われるようになりBRONJの発症率が増加してきた。NBPの代表的なものとして、パミドロネート、アレンドロネート、イバンドロン酸、

リセドロン酸、ゾレドロン酸(Zoledronic acid : ZOL)がある。これらの薬の95%が6時間以内に体外へ排出されるが、骨に沈着したBPの親和性は非常に強く、その半減期は10年以上とも言われている^{9, 10)}。つまりBPは骨に長期間蓄積するため、骨のBP蓄積濃度は投与期間に依存し非常に高濃度となってくる。これがBPによるARONJが抗RANKL抗体によるARONJとは違う大きな点であり、また2～3か月程度のBPの予防的休薬にはエビデンスがないと言われる理由の1つでもある¹³⁻¹⁵⁾。

また、ARONJの発症率を見てみると、骨粗鬆症患者への経口BP投与のARONJ発症リスクは極めて低いと言われている。経口BP投与された骨粗鬆症患者におけるARONJ発症率は世界的に見ると、0.00038～0.21%と報告により差があり、日本の2016年PPによると、BP治療を受けている骨粗鬆症患者のARONJ発症率は0.001～0.01%とされている^{16, 17)}。しかし骨粗鬆症に対する低用量のBP投与においても4年を超えるとARONJ発症率が高くなり、骨粗鬆症患者に対する経口BP投与も投与年数が長くなると注意が必要である⁷⁾。一方、静脈内にBP投与された骨粗鬆症患者におけるARONJ発症率は0.017～0.04%と言われている。経口よりも静脈注射によるARONJ発症率が高いのは骨への総蓄積量が多いことと関係があり、BPによるARONJ発症率は、経口および静脈内投与のいずれにおいても経時的に増加する。

また、2016年より日本でも年に1回のZOLの注射が骨粗鬆症治療薬(リクラスト®)として使われるようになり、その添付文章にはARONJを発症する可能性が記載されている。海外の報告ではARONJ発症頻度は10万人・年あたり4.5人と、経口BPを使用している骨粗鬆症患者に起こるARONJと同程度と考えられているので¹⁸⁻²⁰⁾、経口BP同様に注意が必要と考えられる。

一方、悪性腫瘍による高カルシウム血症・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に対しては、日本でも高用量BPとしてZOLであるゾメタ®が用いられている。高用量BPを投与されているがん患者のARONJ発症リスクは、低用量BPを投与されている骨粗鬆症患者と比較して約100倍発症リスクが高いと言われている。その割合は高用量BPを投与されたがん患者のARONJの発症リスクで0.7～6.7%と言われている。このリスクはプラセボ群で治療されたがん患者(0～0.019%)と比較すると、約50～100倍高い⁷⁾。つまりARONJ発症の全体的なリスクは、投与回数や投与量が

多い場合や、BPによる治療期間が長くなるほど増加すると思えなければならない²¹⁾。その他にも悪性腫瘍による高カルシウム血症や乳癌の溶骨性骨転移や骨形成不全症に対して、高用量BP注射剤としてパミドロン酸二ナトリウム水和物であるパミドロン酸二Na点滴静注用[®]が後発医薬品として使われているのでこちらも注意が必要である。

3. 抗RANKL抗体製剤

日本では抗RANKL抗体製剤としてランマーク[®]・プラリア[®]（一般名：デノスマブ）が使われている。多発性骨髄腫による骨病変・固形癌骨転移による骨病変・骨巨細胞腫に対してランマークが4週間に1回、120mg皮下注射されている。また、骨粗鬆症に対してはプラリアが6か月に1回、60mg皮下注射されており、デノスマブによるARONJの発症率は癌で1～2%、骨粗鬆症で0.01～0.03%と言われている²²⁾。近年、BPに変わりその使用割合が増加しており、当院でも抗RANKL抗体によるARONJ患者数が増えてきている(図1)。BPとの違いは半減期が6か月と短く、半年もすればそのほとんどが骨からなくなるため、治療終了後6か月以降は活性が低下する⁷⁾。BPとの半減期の違いから、予防的休薬等の検討を行うことについても、BPとは分けて検討する必要がある。また、ARONJの発症時期についてもBPは経口投与の場合は33か月頃から増加し¹²⁾、デノスマブの場合は投与後早期に発症し、半減期が短い影響もあり休薬によるARONJの治癒はBPと比べ早い傾向にある²³⁾。

4. ARONJの治療

2003年にARONJが報告されてから18年が経過し、明らかになってきた事もあるが、ARONJの詳細なメカニズム解明にまでは至っていない。そのためPPは対応指

針の参考にはなっているが、ARONJの具体的な治療方法を示すガイドラインにまでは至っていない。そのため治療にあたる医療従事者においては、未だ試行錯誤的な要素があることは否めない。そこで過去の文献やPPをもとに、筆者らの私見を交えてARONJの治療の現状について概説する。まずは本文中に出てくる『保存療法』『外科療法』いわゆる『Conservative treatment』『Surgical treatment』について詳細な定義を記したものがいないため、説明を理解しやすくするために整理したい。筆者らは生体の治癒力が期待できるか否かによって治療方法を定義し選択してきた。つまり生体により分離もしくは分離されつつある腐骨を除去することは、局所洗浄を十分に行い易くし、生体の治癒力を手助けするという観点から外科的手法を用いた保存療法と考え、いわゆるConservative surgeryを『外科的保存療法』とする。また腐骨周囲の洗浄を妨げる小さな瘻孔周囲の歯肉切除も同様の考え方より外科的保存療法としている。つまり筆者らが用いる外科的保存療法とは治癒を妨げる因子を除去し、生体の治癒力を手助けする目的で行う外科的手法を用いた療法で、広い意味での『保存療法』の範疇とした。一方、外科療法は生体が腐骨を含む病的な壊死骨を排除する力がない場合に、病的骨を周囲の健全骨を含めて除去する目的で行う手術療法とし、いわゆるExtensive surgeryを『外科療法』とした。つまり辺縁切除や区域切除が外科療法となる。そのため外科的保存療法は基本的には開放創とし、外科療法は病的骨を完全切除するため閉鎖創とする²⁴⁾(以下本文中でそのように記載する)(図2)。

ARONJは、ひとたび発症すると壊死骨を含む壊死組織の除去や抗菌薬投与などによる治療が必要となる。ARONJが報告された当初、外科療法では完全な治癒は得られず、むしろ悪化させる可能性があるという考え方

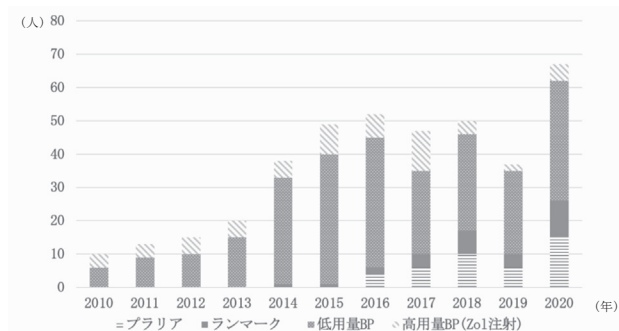
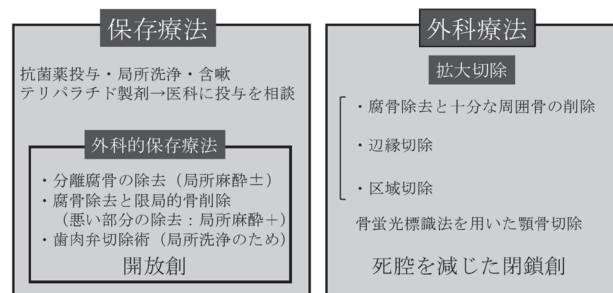


図1 九州歯科大学におけるARONJ患者の内訳



富永和宏/吉賀大午（分担執筆），当院におけるARONJ治療の考え方と対応（p49-59）『口腔外科ハンドマニュアル '17』クインテッセンス より改変

図2 ARONJ治療スタンス

が主流で²⁵⁻²⁸⁾, 2009年のAAOMSのPPでも保存療法が推奨され, 日本でも保存療法が主体になっていた. しかし症例によっては保存療法に対して抵抗性を示す症例があることが分かってきた^{29, 30)}. また, 日本のPPでは当初はステージ3にならないと壊死骨の除去さえも控えるようにとされていたが³¹⁾, 2016年の日本のPPでは「病期に関係なく, 分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させることなく除去する.」と改訂された. また, 最近のレビューによるとNonsurgical approach, いわゆる『保存療法』の治療成功率が芳しくないのに対し, 『外科的保存療法』にあたるConservative surgeryの治療成功率は, ステージ3では27%と低いが, ステージ1, 2ではそれぞれ72%, 79%と高い結果が示されている^(17, 29, 32). 一方で辺縁切除や区域切除のような, いわゆるExtensive surgeryである『外科療法』はステージに関わらず高い治療成功率を示している. このように症例を重ねることで, 『外科療法』が有効な選択肢であることが明らかとなってきた^{17, 32)}. そして2016年のPPでは, ステージ2にも「顎骨切除」が加えられ, 『外科療法』の適応が拡大された.

5. 保存療法

壊死骨周囲に炎症がある場合は, まず痛みのコントロールを主体とした消炎が基本的な治療として行われる. これによりARONJが拡大, 増悪することを抑えることが大切と考える. ARONJの発症メカニズムで炎症の関与についての知見が集積されてきており, 中でもBPによる炎症反応の増強, また細菌感染やLPSによるIL-1 β の過剰分泌など, BPと免疫や炎症に関する報告が増えてきている³³⁾. 実際にBPの副作用としてインフルエンザ様の炎症反応が起こり, 発熱や急性期タンパクの増加などが起こることは, BRONJが2003年に報告される前から知られており^{34, 35)}, BPが免疫系へ影響していることはすでに示唆されていた. 1993年の遠藤らの報告でも, BPがマクロファージに作用し予想と反して, LPSによるヒスチジンデカルボキシラーゼの誘導を著しく増強し, マクロファージや顆粒球系の細胞の数も増加することが報告されている. 実際にBRONJの顎骨周囲には顆粒球や単核球が多数浸潤しており³⁶⁾, BPによるBRONJ発症および増悪のメカニズムには明らかに免疫や炎症が関係していると考えられる. つまり顎骨に蓄積された高濃度のBPは, 拔牙や感染により骨から溶出し, その周囲が高濃度のBP環境となり, 周りの免疫細胞にも影響を与えていると考えられる. 筆者らの研究グルー

プもマクロファージ様細胞を用いて, BPと自然免疫との関係について検討を行いBPのTLR4シグナルへの関与を報告してきた³⁷⁾, さらにわれわれを含めたいくつかの研究グループから, BPによるM1マクロファージとM2マクロファージの分化への影響について報告され^{38, 39)}, BPによるマクロファージへの影響により, 過剰な炎症が局所で惹起されている可能性が考えられる. 実際に臨床でも病理組織学的にBRONJになる前のPET-CT検査で同部分のSUVmaxの上昇が認められることや, 他の骨髄炎と比べBRONJ周囲のSUVmaxの上昇が確認されている^{36, 40-42)}. また骨シンチ検査でもBRONJが起こった部位には, 以前より骨髄炎が認められていることが確認されている⁴³⁾. 動物モデルでも同様な骨髄炎の所見が認められており, FDG-PETによるSUVmaxの有意な上昇が確認されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾. これらの基礎研究結果や臨床知見を総じて考えると, BRONJはベースに何らかの原因で骨髄炎が生じており, またBPが骨の局所的な低代謝回転を誘導し骨露出前にすでに粘膜下で骨壊死に至っていると考えられる. そして何らかの形で細菌感染が起こることで骨髄炎に至ると考えられる. それによりさらに高濃度BPが骨から溶出されると, 免疫細胞の異常反応により炎症が助長され, 治癒遅延により顎骨骨髄炎の悪化が起こり, 更に細菌感染が起こることでBRONJが拡大し, 炎症も増悪するという負のスパイラルによるBRONJの発症および悪化のメカニズムが考えられる⁴⁷⁾. このようなBRONJ発症メカニズムから考えても炎症をコントロールすることが重要で, 可及的な腐骨の除去は, 局所洗浄を行いやすくし炎症をコントロールしやすくするために有効な治療法と考えられる. また, 現在一般的に行われている保存療法は含嗽剤による口腔内洗浄, 抗菌薬投与, 限局的な壊死骨の除去などがあり, 2016年のPPにも抗菌性洗口剤による含嗽と記されており, 2014年のAAOMSのPPでも oral antimicrobial rinses, such as chlorhexidine (CHG) 0.12%と記載されている. 欧米においても, 歯周病予防の目的でクロルヘキシジン (CHG) による口腔内洗浄が推奨されている. CHGは0.01 ~ 0.05%の高濃度では, 細胞内に急速に吸収されATPや核酸を凝固し殺菌的に作用する. しかし, 高濃度のCHGでは歯肉壊死やアナフィラキシーショックなどの副作用の報告があり^{48, 49)}, 局所に高濃度CHGを注入し血中に取り込まれると, アナフィラキシーショックを引き起こす可能性がある. このような背景もあり日本では, 局所洗浄に高濃度CHGの使用は禁止されており, 0.05%未満の低濃度での使用のみが認められ

ている。コンクールF®原液のCHGの濃度は0.05%で、含嗽のため希釈した場合は濃度が0.0001～0.0006%となる。希釈されたCHGの作用機序は0.01%未満の低濃度では静菌的に作用し⁵⁰⁻⁵³⁾、低濃度でも口腔細菌の発育抑制効果が示されているので、局所洗浄の効果も期待できると考える。現在日本でもボピドンヨードや生理食塩水など、施設により局所洗浄に用いているものには違いがあり、今後の詳細な検討が期待される。

6. テリパラチド補助療法

近年テリパラチド(Teriparatide: TPTD)投与がARONJの保存療法の補助的治療法として注目されている。TPTDは副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone: PTH)の遺伝子組換えであり、骨芽細胞の分化や活性化を促進し、海綿骨量と皮質骨の幅を増加させる効果のある骨粗鬆症治療薬である⁵⁴⁻⁵⁶⁾。TPTDを間欠的に投与すると、TPTDの持続的な投与とは異なり破骨細胞は減少し、骨芽細胞が増加する。そのため骨形成が急速に促進され、骨量が増加し骨微細構造が改善する⁵⁷⁻⁵⁹⁾。TPTDの適応は重度の骨密度の低下や骨折リスクの高い高齢者の骨折予防とされている。さらに、TPTDは骨折治療の補助薬として臨床応用が進められ、骨折部の治癒促進効果が確認されている⁶⁰⁻⁶²⁾。また、TPTDはステロイド誘発性大腿骨頭壊死に対しても効果があり、骨壊死病変全体の修復を促進する効果が確認されている⁶³⁻⁶⁶⁾。TPTDは注射薬(皮下注射)で、1日1回の自己注射タイプのフォルテオ®(daily TPTD)と医療機関で1週間に1回注射投与するテリボン®(weekly TPTD)がある。テリボン®は日本で作られた薬剤であり、海外では主にフォルテオ®が用いられている。2007年にdaily TPTD(フォルテオ®)がARONJ治療に有効であったと症例報告され⁶³⁾、その後も同様の症例報告が散見された⁶⁷⁻⁷²⁾。また近年、daily TPTDによるランダム化比較試験が報告され、daily TPTDを8週間投与することでARONJの治癒率が改善し、ARONJに対する有効かつ安全な治療であると報告された⁷³⁾。一方で、われわれはweekly TPTD(テリボン®)もdaily TPTDと同様に、病的骨折を起こしたstage3のARONJ症例にも有効であり、病的骨折が治癒したことを報告し、その後もweekly TPTDによる同様の報告が散見されている⁷⁴⁾。この様に病的骨折を起こした重度のARONJの治療にもTPTDの有効性が認められており、文献によるTPTDの治療効果は、臨床的改善は32例(35%)、骨露出が完全消失した症例は50例(55%)、変化なしが8例(9%)であった。

しかし中には病状が悪化した症例も1例(1%)見られた^{72, 75, 76)}。われわれもTPTD治療を始めた当初は、ARONJの症状が改善せず症状が一時的に増悪した症例を経験した。その症例は炎症をコントロールする前に、十分な局所洗浄ができていない状態でTPTD投与を開始していた。われわれはTPTD治療はPPが推奨する保存療法の補助的な治療法であり、TPTDを投与すれば治るという万能な薬ではないと考えている。そのため、まず確実な消炎をおこない必要であれば外科的保存療法により壊死骨を被覆している粘膜弁の切除を行い、局所洗浄を行いやすい環境を作った後に、TPTD治療を開始することが重要であると考えている。今後TPTD投与のタイミングおよび投与期間も含めた検討が必要と考える。

また、TPTDのARONJ治療に関する基礎研究もいくつか報告されている。BRONJラットモデルに対してTPTDを投与し、TPTD治療の有効性を示すエビデンスが蓄積されてきている⁷⁷⁻⁷⁹⁾。このようなエビデンスおよび症例の蓄積により、TPTDは「骨粗鬆症の治療」と「ARONJの治療」の両者を兼ね備えた治療薬として期待されている。さらに最近週2回投与の自己注射型のテリボン®も発売された。こちらは自宅で注射でき、しかも週2回で良いため今後需要が増えてくると考えられる。しかし、投与方法による違いがある可能性があるため今後の検討が必要と考える。また、TPTDは生涯の投与期間が制限されていて、骨肉腫のリスクを考慮して上限が24か月間となっている²²⁾。つまりTPTDが投与終了した後に、どの薬へ切り替えるかについても今後の検討課題である。さらにTPTDは骨粗鬆症の治療には適応があるが、原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者には、症状を悪化させる恐れがあるため禁忌とされているため、このような患者のARONJに対する新しい治療法や治療薬の開発が切望されている。

7. 外科的保存療法

いわゆるconservative surgeryと言われているデブリードメント、腐骨除去術、壊死骨搔爬術が『外科的保存療法』にあたる。さらに歯肉弁切除術も局所洗浄を行い易くすることで生体の治癒力を高めるという観点から外科的手法を使った保存療法と考え『外科的保存療法』としている。この際、電気メス等で粘膜切除するのではなく、可能であれば粘膜弁を織り込み開放創とし、外科療法が必要となった場合に軟組織が不足し、創閉鎖が難しくならないための工夫も必要である。また、壊死骨部

分の抜歯についても局所洗浄を行い易くするために推奨されている。施設間の違いもあるが、基本的に外科的保存療法は外来局所麻酔下で行っている。癌の治療のために高用量のBPが投与されているARONJについても、同様に壊死骨分離を促し、分離が促せた場合は壊死骨部分を切除することで治癒が期待できる。低用量のBPと比べ高用量のBPの場合、壊死骨が分離しにくい傾向がある。われわれは壊死骨分離を促すために、可及的な壊死骨削除および超音波スケーラーを用いた局所洗浄が効果的であると考え、しかし、壊死骨分離を促すことができる症例と、そうでない症例の判別方法については現在のところ基準となるマーカー等はなく、また壊死骨分離のメカニズムについても詳細はわかっていないため、今後さらなる検討が必要である。

8.外科療法

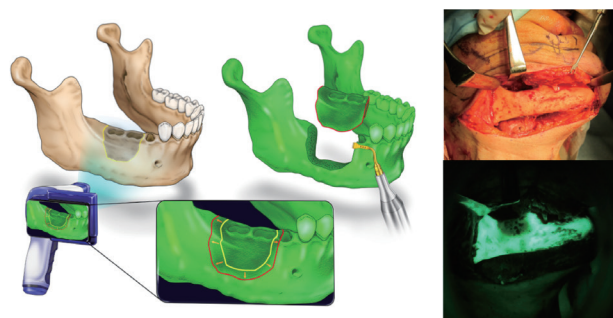
2016年のPPにもあるが、保存療法と比べていわゆるExtensive surgeryである外科療法は良い治療結果が得られている。最近のシステマティックレビューでも、外科療法の優位性が報告されている^{32, 80)}。その際のBPの治療的休薬については、保存療法を行う場合には休薬効果が期待できるが、外科療法を行う場合には治療的休薬は必須ではない⁸¹⁾。むしろ休薬が原疾患に与える悪影響の方が問題となることがある⁸²⁻⁸⁴⁾。また、BPは反復投与により骨に蓄積されていくことから、ARONJのための休薬ではなく原疾患の治療としての休薬にあたる「ドラッグホリデー」が可能か否かを処方医と連携し、ARONJの治療にあたるのが大切である。原疾患を悪化させないためにも、ARONJの増悪リスクのない他剤への切り替えが難しい場合や、原疾患の治療としてのドラッグホリデーが期待できない場合は、外科療法を検討することも選択肢の1つである。

また、外科療法を行う上で問題となるのが創を開放創とするか閉鎖創とするかの判断である。閉鎖創とする事は、創の治癒を促すためARONJ再発や予防には良いと言われている^{85, 86)}。その際に大切なポイントは腐骨の完全な除去である^{87, 88)}。腐骨を完全に除去できない場合は開放創とすべきである。また創閉鎖のポイントは、上顎であれば頬脂肪体を用いて創の哆開を予防し、下顎の場合は顎舌骨筋弁などを用い粘膜弁と2層で骨面を被覆するなどの工夫が必要な症例もある。また粘膜弁のみで閉鎖を行う場合でも、再発予防のため確実な閉鎖が要求されるため、粘膜切除断面を広く設計して新鮮面の接着面積を広くすることや、マットレス縫合を用い確実な閉

鎖を行うことが重要である。病的骨の切除に関しては、悪性腫瘍のように安全域を設けて十分に切除すれば確実な切除は可能であり、術後の治癒率は高くなることは間違いない。しかし悪性腫瘍ではないためオーバートリートメントとなる可能性があることも考える必要がある。

9.Fluorescence-guided surgery

ARONJで特に壊死骨分離が促されにくい症例は、骨の切除範囲の決定が難しいことがある。「出血するところまで骨を削除する」と記載されているものもあるが、実際にどの範囲まで骨を切除すべきかについては、術者の主観に委ねられている部分が多い。そのため壊死骨の取り残しによると考えられる骨触知や骨露出を術後も認めることがある。前述したように安全域を広く設けて切除すれば、再発率は低くできるがオーバートリートメントとなる可能性があるため、われわれは以前より青色励起光による蛍光観察装置を用いた骨標識法に着目し研究を行ってきた。本法はテトラサイクリン系薬剤が骨のリモデリング時に硬組織に特異的に取り込まれ、励起光を照射すると蛍光を発するという特徴を利用している。われわれは本法をテトラサイクリン骨蛍光標識(Tetracycline bone fluorescence : TBF)法として報告した^{89, 90)}。つまり健康な骨は蛍光を示しFluorescence Visualization Retention (FVR)として、骨代謝がない骨はテトラサイクリンを取り込めないため、蛍光可視が消失しFluorescence Visualization Loss (FVL)となる。手術時にFVLの部分を完全除去することで病的骨が完全に切除できるため、術後再発を少なくできる有用な補助的デバイスと考えている(図3)。また近年、本手法を参考にして整形外科領域でも骨の手術にTBF法が応用されている⁹¹⁾。本手法を用いた手術は領域を超えて今後さらなる応用が期待されている。



富永和宏/吉賀大午（分担執筆）、当院におけるMRONJ治療の考え方と対応（p49-59）『口腔外科ハンドマニュアル '17』クインテッセンスより改変

図3 骨蛍光標識法を用いた超音波切削機器による顎骨切除

10. マイクロクラックと超音波切削機器

ARONJの発症要因として外的物理的刺激による骨のマイクロクラックもその一つと考えられている⁹²⁾。BP製剤は骨吸収を強く抑制するため、長期投与ではempty lacuna 増加によるfrozen boneをきたす⁹³⁻⁹⁵⁾。そしてBP投与により老化架橋である終末糖化産物(Advanced glycation end products: AGEs)が増加し、コラーゲンの老化によるマイクロクラックの増加やマイクロクラックの治癒不全が生じる⁹⁶⁾。また咬合などによるメカニカルストレスもマイクロクラックの原因となる可能性がある^{7, 97, 98)}。そしてマイクロクラック部が細菌感染し易い環境であれば、高度の細菌性脱灰をきたし腐骨を形成する⁹⁹⁾。ARONJの骨を組織学的に見ても多数のマイクロクラックが確認され、そこに細菌や白血球が認められている^{100, 101)}。実際われわれはラットモデルで、大腿骨にも口腔内細菌を作用させることでARONJ様の骨壊死を誘発することに成功している^{102, 103)}。つまりBPが蓄積した骨はマイクロクラックが起りやすく、その後治癒しにくく細菌感染しやすい骨の状態であることを考慮し、マイクロクラックを起こさないような低侵襲な外科処置を心がける必要がある。さらにマイクロクラックが起ったと考えられる部分の歯槽骨は、軟組織による被覆や骨削除など細菌の二次感染対策が必要と考える。拔牙などの外科処置後にARONJ発症する理由の一つとしてこれらの原因があると考えられる。また、臨床において同一患者の多数歯拔牙を何回かに分けて行った際に、全ての拔牙部位にARONJが生じるわけではなく、部分的に生じるケースを経験することがある。全ての理由が拔牙手技によるとは言えないが、拔牙手技も大きな要因の一つであると考えられる。ARONJ治療においても同様に考える必要があり、マイクロクラックが起りやすい骨であることを考慮した外科処置が必要である。つまり高速切削機器の振動により生じうる骨のマイクロクラックを予防するために、超音波切削機器を用いることは有用である^{101, 104-107)}。骨にできた長く残存するマイクロクラックが、ARONJ手術後に生じる辺縁からのARONJ再発や治癒不全の一因であると考えられるので、われわれは可能な限り低侵襲手術を心がけ切削器具のコントロールには十分注意し、超音波切削機器などを用いるようにしている。

11. 治療法の選択

治療法を選択する際に、外科療法を選択するか外科的

保存療法を含めた保存療法を選択するかは、未だ議論の分かれる問題である。近年外科療法の報告が増えてきており、ARONJの治療は外科療法がfirst lineであるとする報告もある¹⁰⁸⁾。また、保存療法施行前後のCT 所見を比較検討したところ、約半数の症例で病変が進行していた報告など¹⁰⁸⁾、われわれの施設でも外科的保存療法を含めた保存療法では治療期間が長くなる傾向があり、中には治癒できなかった症例もある¹⁰⁹⁾。このような治癒が期待できない症例に対しては早期に外科療法を行う必要があると考える。一方、システムティックレビューによるメタアナリシスでは、保存治療はARONJの初期においては良い結果をもたらすが、ステージが進行した段階では外科療法の方が有効であったとされている。患者にとって最良の治療法を選択するためには、患者背景やQOLを含めて治療計画を立てる必要があるが、外科的保存療法で治癒が期待できない症例や保存療法で治療期間が長引くような症例、また癌の治療のために早期にARA再開が必要な症例では、早期に外科療法を選択する方が良いと考えられる^{30, 32, 80, 110)}。しかし施設によっては外科療法を積極的に行わない施設もあり、施設間で差があるため治療ガイドラインの作成が切望される。

また、下顎のARONJ症例で壊死骨が下顎管よりも上方の場合は、骨鋭縁が創哆開の原因となり、さらに粘膜下にできる死腔の原因ともなるため下顎骨辺縁切除と同様の切除が推奨され、壊死骨が下顎管を超えている場合は区域切除も検討しなければならない場合がある。しかし、そのような区域切除が必要と考えられる症例も、治療的休薬が可能な場合には外科的保存療法を行うことで下顎骨を温存できる場合や、さらに新生骨が期待できる症例を経験することがある。また、多発性骨髄腫のためゾレドロン酸塩の注射を7年以上投与された症例で、全顎的にARONJを生じた症例でも、歯槽骨の腐骨を含めた壊死骨部分の切除で骨露出が消失し治癒した報告もある¹¹¹⁾。われわれも以前は安全域を含めて区域切除していた様な壊死骨が下顎管を超えている症例でも、超音波切削機器を用いて下歯槽神経血管束を温存しながら、下顎管より下方の壊死骨をトンネル状に骨削除することでARONJを治療してきた(図4)。このような超音波機器を利用し低侵襲手術を行うことで、顎骨を温存することができる症例もあると考えている。一方で下顎骨の残存部分が少なくなると病的骨折のリスクが高くなるが、BPの影響で残存皮質骨が硬く強度があり、さらに壊死骨が完全切除された後に一定の骨添加が期待できる場合がある。もちろんBPの影響で骨密度は高いが、骨の伸

展性が減少し骨質は低下していることは理解する必要がある。また、外科療法を選択する場合、下顎骨区域切除を選択するか下顎骨を温存するか迷うことも少なくない。オーバーサージェリーにならないためにも外科療法の標準的治療のための検討が必要と考える。今後の課題として術前に画像評価を含め患者の骨の治癒力の評価が可能となれば、区域切除を選択すべきか壊死骨のみの切除で十分であるかの判断が可能と考える。現在そのような画像評価基準や適切なマーカーはない。AAOMSのstage別治療法の提示はされているが、具体的な画像を用いた病期診断に応じた術式選択の基準はまだない。一方、Fauvelらにより放射線性骨壊死に対して画像で病期診断し治療法を分類したものをまとめたものが報告されている。それには放射線性骨壊死を顎骨の横断像よりstage分類し、画像的な治療基準を示しステージごとの治療方法を提示している¹¹²⁾。この分類は使いやすく治療法の選択に適切である。この様にARONJも画像所見で分類を行い評価する必要があると考えている。さらにARONJの場合は画像評価だけでは治療方針が決定しにくい部分もあるため、骨の治癒力の評価に使えるマーカーの検討を行うことも必要であると考え。現状として骨の治癒力を正しく評価する基準やマーカーがないため、われわれは以前よりアルゴリズムに従い治療を行ってきた(図5)。過去の経験より洗浄だけの保存療法では治癒率が低いことは分かっているため、外科的保存療法や外科療法を適切な時期に検討している。また、オーバートリートメントにならないためにも外科療法を行う前に保存療法や外科的保存療法を行い、その反応性から骨の治癒力を評価し判断している。そして保存療法に反応性のない骨の治癒力に乏しい症例に対しては外科療法を検討している。

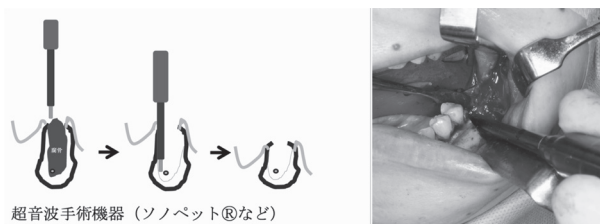


図4 トンネル状に骨削除するテクニック

結語

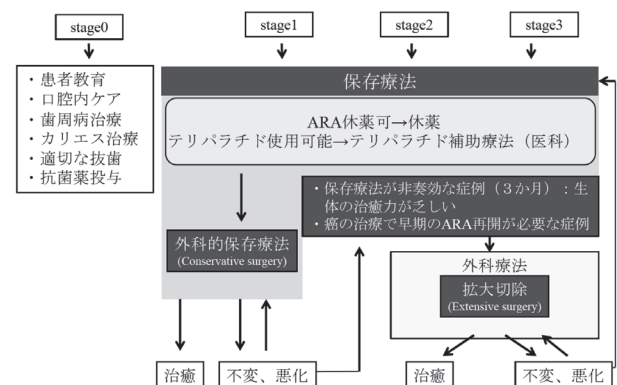
本論文では当院で行っているARONJの治療の考え方と対応について述べた。ARONJは比較的新しい疾患であることと、今後100年は次々と新しい分子標的治療薬が出てくることが予想され、さらなる薬剤関連顎骨壊死が出現することも懸念される。ARONJの治療についても明確なエビデンスに乏しいところもあり、さらなる臨床データの蓄積が必要と考える。EBMに基づき歯科医が医科との連携のもとARONJに対する認識を高めることで確立された予防や治療が提供できると考える。

謝辞と利益相反

本論文の作成にあたり、終始ご助言を賜りました富永和宏教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) T. D. Rachner, S. Khosla, L. C. Hofbauer, Osteoporosis: now and the future. Lancet 377, 1276-1287 (2011).
- 2) M. Capocci et al., Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. Clin Ter 168, e253-e257 (2017).
- 3) G. P. Gianluca Tenore, Gianfranco Gaimari, Orlando Brugnoletti, Lino Bove, Rossella Lo Giudice, Mohamed Mohsen, Umberto Romeo, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. TenoreG, PalaiaG, Gaimari G et al./Senses Sci 2014; 1 (4):147-152doi: 10.14616/sands-2014-147152www.sensesandsciences.com, (2014).
- 4) R. E. Marx, Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61, 1115-1117 (2003).



富永和宏/吉賀大午（分担執筆），当院におけるMRONJ治療の考え方と対応（p49-59）『口腔外科ハンドマニュアル '17』クインテッセンスより改変

図5 治療アルゴリズム

- 5) T. L. Aghaloo, A. L. Felsenfeld, S. Tetradis, Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 68, 959-963 (2010).
- 6) C. L. Estilo et al., Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 26, 4037-4038 (2008).
- 7) S. L. Ruggiero 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).
- 8) S. L. Ruggiero, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 13-18 (2009).
- 9) T. Lombard, V. Neirinckx, B. Rogister, Y. Gilon, S. Wislet, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int* 2016, 8768162 (2016).
- 10) G. Favia, A. Tempesta, L. Limongelli, V. Crincoli, E. Maiorano, Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 24, 238-242 (2018).
- 11) S. Kuroshima, M. Sasaki, H. Murata, T. Sawase, Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Gerodontology* 36, 313-324 (2019).
- 12) T. Shibahara, Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med* 247, 75-86 (2019).
- 13) A. Kawakita 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 29, 522-526 (2017).
- 14) T. Hasegawa 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).
- 15) T. Hasegawa et al., Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 30, 231-239 (2019).
- 16) S. L. Ruggiero 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.
- 17) A. A. Khan et al., Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30, 3-23 (2015).
- 18) G. Favia, A. Tempesta, L. Limongelli, V. Crincoli, E. Maiorano, Medication-related osteonecrosis of the jaw after once-a-year intravenous zoledronic acid infusion for osteoporosis: Report of eight cases. *Quintessence Int* 47, 433-440 (2016).
- 19) C. Y. Lee, J. B. Suzuki, Medication-related osteonecrosis of the jaws from once per year intravenous zoledronic acid (Reclast): report of 4 cases. *Implant Dent* 24, 227-231 (2015).
- 20) J. Katz, P. A. Ordoveza, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) associated with a once-yearly IV infusion of zoledronic acid (Reclast) 5 mg: two cases and review of the literature. *Quintessence Int* 45, 685-690 (2014).
- 21) S. Otto, C. Pautke, T. Van den Wyngaert, D. Niepel, M. Schioldt, Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 69, 177-187 (2018).
- 22) A. A. Khan et al., Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 20, 8-24 (2017).
- 23) K. McGowan, T. McGowan, S. Ivanovski, Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 24, 527-536 (2018).
- 24) 富永和宏/吉賀大午(分担執筆), 当院におけるMRONJ治療の考え方と対応. *口腔外科ハンドマニュアル'17 クイntenテッセン*, 49-59 (2017).
- 25) S. L. Ruggiero, B. Mehrotra, T. J. Rosenberg, S. L. Engroff, Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 527-534 (2004).
- 26) R. E. Marx, Y. Sawatari, M. Fortin, V. Broumand, Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63, 1567-1575 (2005).
- 27) M. Scoletta, P. G. Arduino, P. Dalmaso, R. Brocchetto, M. Mozzati, Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110, 46-53 (2010).
- 28) C. Magopoulos et al., Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 28, 158-163 (2007).
- 29) S. I. Yamada et al., Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig* 23, 3203-3211 (2019).
- 30) A. Comas-Calonge, R. Figueiredo, C. Gay-Escoda, Surgical treatment vs. conservative treatment in

- intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review. *J Clin Exp Dent* 9, e302-e307 (2017).
- 31) T. Yoneda et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28, 365-383 (2010).
- 32) K. Rupel et al., A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 50, 1049-1057 (2014).
- 33) X. Deng, R. Tamai, Y. Endo, Y. Kiyoura, Alendronate augments interleukin-1 β release from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 235, 97-104 (2009).
- 34) Y. L. Yang, Z. J. Xiang, J. H. Yang, W. J. Wang, R. L. Xiang, The incidence and relative risk of adverse events in patients treated with bisphosphonate therapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 11, 1758835919855235 (2019).
- 35) Y. Endo et al., Aminoalkylbisphosphonates, potent inhibitors of bone resorption, induce a prolonged stimulation of histamine synthesis and increase macrophages, granulocytes, and osteoclasts in vivo. *Calcif Tissue Int* 52, 248-254 (1993).
- 36) J. W. Hellstein, C. L. Marek, Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63, 682-689 (2005).
- 37) D. Muratsu et al., Zoledronic acid enhances lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory reactions through controlled expression of SOCS1 in macrophages. *PLoS One* 8, e67906 (2013).
- 38) J. Kaneko et al., Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization. *Inflamm Regen* 38, 16 (2018).
- 39) W. Zhu et al., Zoledronic acid promotes TLR-4-mediated M1 macrophage polarization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *FASEB J* 33, 5208-5219 (2019).
- 40) Y. Kitagawa 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).
- 41) S. G. Hakim et al., The value of FDG-PET and bone scintigraphy with SPECT in the primary diagnosis and follow-up of patients with chronic osteomyelitis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35, 809-816 (2006).
- 42) N. Raje et al., Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res* 14, 2387-2395 (2008).
- 43) S. Watanabe, K. Nakajima, S. Kinuya, ()Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (5), utility of bone scintigraphy and (18)F-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).
- 44) L. Jahangiri, H. Devlin, K. Ting, I. Nishimura, Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: a review. *J Prosthet Dent* 80, 224-237 (1998).
- 45) H. Devlin, Early bone healing events following rat molar tooth extraction. *Cells Tissues Organs* 167, 33-37 (2000).
- 46) A. Hokugo et al., Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 25, 1337-1349 (2010).
- 47) 牧野修治郎, BRONJ と顎骨骨髄炎. *日本口腔外科学会雑誌* 64, 450-455 (2018).
- 48) 深谷千絵・矢郷香・大塚志穂・岡田明子・中川種昭・朝波惣一郎, グルコン酸クロルヘキシジン含有含嗽剤により歯肉壊死をきたした1例. *日本口腔外科学会雑誌* 50, 624-627 (2004).
- 49) 高橋敦子・梶浦工・山田奈津子, クロルヘキシジンによるアナフィラキシー発症に関する文献的考察. *Journal of Healthcare-associated Infection* 10, 60-70 (2017).
- 50) 竹内博朗, クロルヘキシジンを用いた3DS法によるミュータンスレンサ球菌除去試験の概要. *日本歯科評論* 692, 119-126 (2000).
- 51) 尾家重治, グルコン酸クロルヘキシジンの使用上の留意点. *INFECTION CONTROL* 393, 34-38 (2002).
- 52) 斉藤雄一郎, グルコン酸クロルヘキシジン. *臨床と微生物* 129, 43-46 (2002).
- 53) O. Ozcaka et al., Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 47, 584-592 (2012).
- 54) H. D. Niall et al., The amino-acid sequence of the amino-terminal 37 residues of human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 71, 384-388 (1974).
- 55) H. Dobnig, R. T. Turner, The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 138, 4607-4612 (1997).
- 56) V. Shen, D. W. Dempster, R. Birchman, R. Xu, R. Lindsay, Loss of cancellous bone mass and connectivity

- in ovariectomized rats can be restored by combined treatment with parathyroid hormone and estradiol. *J Clin Invest* 91, 2479-2487 (1993).
- 57) Y. Jiang et al., Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 18, 1932-1941 (2003).
 - 58) L. Mosekilde, C. H. Sogaard, C. C. Danielsen, O. Topping, The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84). *Endocrinology* 129, 421-428 (1991).
 - 59) T. Bellido et al., Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem* 278, 50259-50272 (2003).
 - 60) G. Fabbriani et al., Transient osteoporosis of the hip: successful treatment with teriparatide. *Rheumatol Int* 32, 1367-1370 (2012).
 - 61) M. Bhandari et al., Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res* 474, 1234-1244 (2016).
 - 62) A. Takeuchi et al., Successful treatment of pathologic femoral shaft fracture associated with large arteriovenous malformations using a 3-dimensional external fixator and teriparatide: a case report. *BMC Surg* 19, 35 (2019).
 - 63) R. P. Harper, E. Fung, Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 65, 573-580 (2007).
 - 64) A. N. Lau, J. D. Adachi, Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 36, 1835-1837 (2009).
 - 65) J. J. Lee et al., Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 33, 1366-1371.
 - 66) Y. Dong, Y. Li, C. Huang, K. Gao, X. Weng, Systemic application of teriparatide for steroid induced osteonecrosis in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord* 16, 163.
 - 67) A. Cheung, E. Seeman, Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 363, 2473-2474 (2010).
 - 68) J. J. Lee et al., Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 33, 1366-1371 (2011).
 - 69) Y. D. Kwon, D. W. Lee, B. J. Choi, J. W. Lee, D. Y. Kim, Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 23, 2721-2725 (2012).
 - 70) Y. Ohbayashi et al., Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115, e31-37 (2013).
 - 71) R. M. Doh et al., Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Implant Dent* 24, 222-226 (2015).
 - 72) A. Pelaz 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, e320-326 (2014).
 - 73) I. W. Sim et al., Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38, 2971-2980 (2020).
 - 74) D. Yoshiga et al., Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 24, 2365-2369 (2013).
 - 75) K. Morishita 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).
 - 76) H. Kakehashi 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).
 - 77) M. Zandi, A. Dehghan, P. Amini, S. Doulati, L. Rezaeian, Evaluation of the effect of teriparatide therapy on mandibular fracture healing in rats with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Invest* 23, 3987-3993 (2019).
 - 78) N. Ersan et al., Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model. *Dentomaxillofac Radiol* 43, 20130144 (2014).
 - 79) H. Ikeda et al., Evaluation of therapeutic effects of teriparatide in a rat model of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 31, 333-341 (2019).
 - 80) R. Fliefel, M. Troltsch, J. Kuhnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto, Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

- (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44, 568-585 (2015).
- 81) S. Hayashida 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).
 - 82) A. L. Adams et al., Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 33, 1252-1259 (2018).
 - 83) M. A. Mignot, N. Taisne, I. Legroux, B. Cortet, J. Paccou, Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int* 28, 3431-3438 (2017).
 - 84) S. R. Cummings 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).
 - 85) O. Ristow et al., Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 46, 815-824 (2018).
 - 86) V. S. Koth, F. G. Salum, M. A. Z. de Figueiredo, K. Cherubini, Morphological and immunohistochemical features of tooth extraction sites in rats treated with alendronate, raloxifene, or strontium ranelate. *Clin Oral Investig* 25, 2705-2716 (2021).
 - 87) P. Stockmann et al., Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 18, 449-460 (2010).
 - 88) S. Hoefert, H. Eufinger, Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 362-380 (2011).
 - 89) D. Yoshiga et al., Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 26, 1997-2006 (2015).
 - 90) S. Otto 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).
 - 91) E. Muñoz-Mahamud, J. Á. Fernández-Valencia, A. Combalia, L. Morata, Á. Soriano, Fluorescent tetracycline bone labeling as an intraoperative tool to debride necrotic bone during septic hip revision: a preliminary case series. *Journal of Bone and Joint Infection* 6, 85-90 (2021).
 - 92) P. Lopez-Jornet et al., Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 2488-2493 (2011).
 - 93) B. A. Lenart, D. G. Lorch, J. M. Lane, Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 358, 1304-1306 (2008).
 - 94) D. B. Burr, Bone quality: Understanding what matters. *J Musculoskel Neuron Interact* 4, 184-186 (2004).
 - 95) R. K. Cheung, K. K. Leung, K. C. Lee, T. C. Chow, Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 13, 485-489 (2007).
 - 96) 斎藤充, 骨ミネラルとコラーゲン架橋に及ぼす効果. *The Bone* 21, 569-572 (2007).
 - 97) Y. Shi et al., Stress response in periodontal ligament stem cells may contribute to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A gene expression array analysis. *Mol Med Rep* 22, 2043-2051 (2020).
 - 98) K. Vahtsevanos 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).
 - 99) G. Favia, G. P. Pilolli, E. Maiorano, Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone* 45, 406-413 (2009).
 - 100) J. Li, T. Mashiba, D. B. Burr, Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 69, 281-286 (2001).
 - 101) S. Hoefert, I. Schmitz, A. Tannapfel, H. Eufinger, Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 14, 271-284 (2010).
 - 102) H. Tsurushima, S. Kokuryo, O. Sakaguchi, J. Tanaka, K. Tominaga, Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42, 1481-1487 (2013).
 - 103) J. Tanaka et al., An osteonecrosis model induced by oral bisphosphonate in ovariectomised rats. *Oral Dis* 21, 969-976 (2015).
 - 104) F. Cosman, J. W. Nieves, D. W. Dempster, Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 32, 198-202 (2017).
 - 105) C. Blus, S. Szmukler-Moncler, G. Giannelli, G. Denotti, G. Orru, 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).
- 106) M. Scoletta et al., Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 456-462 (2011).
- 107) E. Anitua, L. Begona, G. Orive, Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51, e272-274 (2013).
- 108) 梅田正博, 薬剤関連顎骨壊死の治療と予防に関する最新の知見: 多施設共同臨床研究の結果より. *日本口腔外科学会雑誌* 66, 52-60 (2020).
- 109) D. Yoshiga et al., Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent* 6, e22-28 (2014).
- 110) L. Ramaglia et al., Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig* 22, 597-615 (2018).
- 111) R. Rothweiler, P. J. Voss, R. Schmelzeisen, M. C. Metzger, Medication-related osteonecrosis of the mandible: an unusual presentation and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 50, 511-515 (2021).
- 112) J. D. Kun-Darbois, F. Fauvel, Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*, (2020).

当院における広範囲顎骨支持型装置の現状と今後の展望

向 坊 太 郎・正 木 千 尋・近 藤 祐 介
宗 政 翔・野 代 知 孝・細 川 隆 司

九州歯科大学口腔再建リハビリテーション学分野

令和4年7月1日受付

令和4年7月11日受理

Current Status and Future Prospects of a Bone Anchored Device for the Wide Edentulous Area in the Clinic

Taro Mukaibo, Chihiro Masaki, Yusuke Kondo,
Takashi Munemasa, Tomotaka Nodai, and Ryuji Hosokawa.

Division of Oral Reconstruction and Rehabilitation, Kyushu Dental University

Abstract

Bone anchored device for the wide edentulous area is a treatment method covered by health insurance in Japan for extensive jaw defects, and ten years have passed since it was covered by the insurance. In our hospital, 55 devices have been implanted in 16 patients. The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative survival rate of the bone anchored device implanted to date, which was 67.3% after 107 months of observation. The cumulative survival rate of jaw reconstruction and a bone anchored device for the wide edentulous area after resection of a malignant tumor was significantly lower than that after benign tumor or trauma. In addition, the survival curves for a bone anchored device for the wide edentulous area with malignancy as the primary disease differed from those of conventional implant treatment, with sporadic dropouts and removals after one year of implantation. These results indicate that long-term maintenance of bone anchored device for the wide edentulous area following reconstruction of the jawbone after resectioning malignant tumors is more challenging than in other primary diseases. In the future, it is necessary to accumulate objective evaluation data of oral function before and after implantation of the bone anchored device for the wide edentulous area to enable risk assessment for each patient and improve patient quality of life through collaboration among specialized departments.

Key words : bone anchored device, implant, cumulative survival rate

責任者への連絡先: 向坊太郎

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学口腔再建リハビリテーション学分野

九州歯科大学附属病院 口腔インプラント科

TEL: 093-285-3100

FAX: 093-592-3230

Taro Mukaibo, D.D.S., Ph.D.

Division of Oral Reconstruction and Rehabilitation, Kyushu Dental University, Kitakyushu, Fukuoka, 803-8580, Japan

E-mail: r07mukaibou@fa.kyu-dent.ac.jp

抄 録

広範囲顎骨支持型装置は広範囲な顎骨欠損に対して健康保険が適応される治療法であり、保険収載後10年が経過した。本附属病院においてもこれまでに16名の患者に対し55本の広範囲顎骨支持型装置が患者に埋入されてきた。埋入された広範囲顎骨支持型装置の予後をKaplan-Meier法により累積生存率を算出したところ、観察期間107カ月で67.3%であった。また原疾患により16名を2群に分類し、比較したところ、悪性腫瘍切除後の顎骨再建および広範囲顎骨支持型装置の累積生存率は良性腫瘍・外傷後の累積生存率に比較し、有意に低い値を示した。また悪性腫瘍を原疾患とする広範囲顎骨支持型装置の生存曲線は、通常のインプラント治療の生存曲線と異なり埋入後1年以降も脱落・除去が散発していた。これらの結果は悪性腫瘍切除後の顎骨再建部における広範囲顎骨支持型装置の長期維持がその他の原疾患に比べて困難であることを示している。今後、広範囲顎骨支持型装置の埋入前後の口腔機能の客観的評価データを蓄積することにより患者ごとのリスク評価を可能とすると共に、専門診療科の連携により患者QoLの向上に努める必要がある。

キーワード：広範囲顎骨支持型装置、インプラント、累積生存率

緒言

腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等により、広範囲な顎骨欠損もしくは歯槽骨欠損症例またはこれらが骨移植により再建された症例に対する機能回復の手段として、2012年4月より、広範囲顎骨支持型装置が保険収載された。保険収載から10年が経過し、九州歯科大学附属病院においても症例数は増加傾向にはあるが、全顎骨再建手術症例数と比較した場合、広範囲顎骨支持型装置の症例数は少ないと言わざるを得ない。この傾向は他病院施設でも同様で¹⁾あるが、広範囲顎骨支持型装置により得られる口腔機能回復²⁾という恩恵を考えると、症例数増加に向けてこれまでの症例を振り返って分析し、今後の戦略を練る必要がある。そこで2012年以降当院で広範囲顎骨支持型装置を埋入した患者の中で、除去や脱落に至った広範囲顎骨支持型装置について調査したので以下に報告する。

1. 調査対象の広範囲顎骨支持型装置

2012年4月以降、広範囲顎骨支持型補綴を装着した患者16名(男性10名、女性6名)について調査した。平均年齢は補綴装置装着時で54±4歳で、合計55本の広範囲顎骨支持型装置の予後についてKaplan-Meier法により累積生存率を算出した。また2群間の比較にはLog-rank testを用い、有意水準0.05とした。本調査は九州歯科大学研究倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号22-2)

2. 広範囲顎骨支持型装置の疾患別、部位別の集計

顎骨欠損に至り、広範囲顎骨支持型装置を装着した16名の患者のうち、原疾患別に分類したところ、10名の患者が骨肉瘤などの悪性腫瘍で、4名の患者がエナメル上皮腫、セメント質形成線維腫を含む良性腫瘍、残りの2名が交通事故等による外傷であった。

顎骨欠損部位では下顎が14名に対し上顎が2名と、ほとんどの症例で下顎に適応されていた。

3. 広範囲顎骨支持型装置の経過

1) 生存率

広範囲顎骨支持型装置55本の長期予後について調査したところ、55本中9本(6症例)の広範囲顎骨支持型装置が脱落もしくは除去に至っており、累積生存率は観察期間107カ月で67.3%であった。

また脱落・除去した広範囲顎骨支持型装置の中で、埋入した広範囲顎骨支持型装置が全て脱落に至ったのは1名のみであった。

2) 性別による累積生存率の比較

通常のインプラントに関する累積生存率の男女差については結論が得られていないものの、近年発表されたメタアナリシスでは男性が女性よりも成功率がわずかに低いとする結果³⁾も報告されているため、性別による累積生存率を比較した。その結果、本研究においては男女で累積生存率に有意差は認められなかった(表1)。

3) 広範囲顎骨支持型補綴の種類による比較

広範囲顎骨支持型補綴にはインプラントオーバーデンチャーに相当する床義歯形態のものと、ボーンアンカーブリッジに相当するブリッジ形態のものとが保険収載されている。顎骨欠損範囲が大きい場合や無歯顎患者に対しては床義歯形態の広範囲顎骨支持型補綴が適応される場合が多いことから、埋入条件としては厳しい場合が多く、累積生存率に差がある可能性が考えられた。しかし、結果は両者に有意差は認められなかった(表2)。

4) 原疾患による比較

本調査対象となった16名について、良性腫瘍もしくは外傷で顎骨欠損に至った6名と、悪性腫瘍により顎骨欠損に至った10名に埋入されたインプラントの予後について調査した。その結果、良性腫瘍もしくは外傷が原

疾患の6名に埋入された広範囲顎骨支持型装置24本は観察期間84カ月で1本も脱落・除去に至っていなかった。一方で悪性腫瘍が原疾患の10名に埋入された広範囲顎骨支持型装置31本のうち、観察期間107カ月で9本が脱落・除去に至っていた。両者の累積生存率は良性腫瘍もしくは外傷が100%に対し、悪性腫瘍では33.5%で、有意差を認めた(表3)。

症例

初診時70歳男性。2018年9月に歯肉癌の診断のもと、左下顎骨辺縁切除および植皮術が行われた。その後右下第一大臼歯、第二小臼歯を鉤歯とした部分床義歯を装着するも、2020年8月に両歯とも自然脱落した。さらに右側歯肉癌の再発のため2021年3月に右下顎骨辺縁切除と同時に4本の広範囲顎骨支持型装置を埋入した。2021年11月に二次手術と顎堤形成術、口蓋粘膜移植術を行い、ロケーターアタッチメントを使用した床義歯形態の広範囲顎骨支持型補綴を装着した。口腔機能リハビリテーションセンターで術前術後の口腔機能検査をそれぞれ2021年3月と2022年5月に行った結果、咬合力が78.7Nから322.0Nへと大幅に増加していた。

考察

2012年4月に広範囲顎骨支持型装置が保険収載されてから、これまでに複数回の診療報酬改定があり、その度に適応基準に変更が加えられてきた。健康保険でカバーされる以上、術者側は要件を熟知し、最大限患者が利用できるよう努めるべきであろう。2022年6月現在の広範囲顎骨支持型装置の適応症例としては、腫瘍、顎骨骨髓炎、外傷等により広範囲な顎骨欠損を生じた患者に加え、外胚葉性異形成症候群、唇顎口蓋裂等の先天性疾患、そして連続した3分の1顎程度以上の多数歯欠損かつ、6歯以上の先天性無歯症または前歯及び小臼歯の永久歯のうち3歯以上の萌出不全とされている。これまで当院で広範囲顎骨支持型装置を埋入した症例は腫瘍、外傷に限られているのが現状で、今後は顎骨骨髓炎、唇顎口蓋裂、先天性欠損の症例にも目を向けていく必要がある。しかし、先天性欠損で広範囲顎骨支持型装置の埋入が適当と思われる症例であっても、ほとんどのケースで欠損部は連続しておらず、要件である「連続した3分の1顎程度以上の多数歯欠損」に該当しないことが多い。今後の保険適応範囲の拡大と適応基準の改訂に期待したいところである。

表1 性別による累積生存率の比較

	埋入本数	脱落本数	累積生存率(%)	ハザード比	95%信頼区間	P値
男性	34	5	71.5	1.44	0.37-5.64	0.57
女性	21	4	70.3			

男性と女性に埋入されたそれぞれ34本と21本の広範囲顎骨支持型装置の累積生存率を比較した。男性では観察期間107カ月で累積生存率は71.5%であったのに対し、女性では観察期間78カ月で累積生存率70.3%で、Log-rank testの結果はp値0.57と有意差はなかった。

表2 広範囲顎骨支持型補綴の種類による累積生存率の比較

	埋入本数	脱落本数	累積生存率(%)	ハザード比	95%信頼区間	P値
ブリッジ形態	32	3	76.4	3.51	0.87-14.26	0.079
床義歯形態	23	6	68.2			

55本の広範囲顎骨支持型装置を装着された補綴装置の種類、すなわちブリッジ形態か床義歯形態かによって分類し、累積生存率を比較した。ブリッジ形態では観察期間107カ月で累積生存率が76.4%であったのに対し、床義歯形態では観察期間78カ月で68.2%であった。Log-rank testの結果はp値0.079と有意な差を示さなかった。

表3 原疾患による累積生存率の比較

	埋入本数	脱落本数	累積生存率(%)	ハザード比	95%信頼区間	P値
良性腫瘍、外傷	24	0	100	7.32	1.95-27.54	0.0032**
悪性腫瘍	31	9	33.5			

良性腫瘍もしくは外傷が原疾患で顎骨欠損に至った6名に埋入された広範囲顎骨支持型装置計24本は観察期間84カ月で1本も脱落・除去に至っていなかった。一方で悪性腫瘍が原疾患の10名に埋入された広範囲顎骨支持型装置計31本のうち、観察期間107カ月で9本が脱落・除去に至っていた。両者の累積生存率は良性腫瘍もしくは外傷が100%に対し、悪性腫瘍では33.5%で、p値0.0032**と有意な差を認めた。

当院のほとんどのケースが下顎に埋入されていた理由としては、エナメル上皮腫を含む良性腫瘍が下顎に発症することや、顎骨再建後の義歯の安定が下顎で困難な場合が多いことに関連している可能性が考えられる。埋入された55本の累積生存率67.3%という結果は、日本人を対象としたインプラントの10年累積生存率を調査した過去の報告の89-95%程度⁴⁾と単純比較は難しいが、通常のインプラントの生存率よりも低いと考えて差し支えないであろう。この原因を探るためLog-rank testにより埋入された広範囲顎骨支持型装置55本を任意の条件によって2群に分け、比較を行ったところ、男女間や広範囲顎骨支持型補綴の種類間には有意な差は認めず

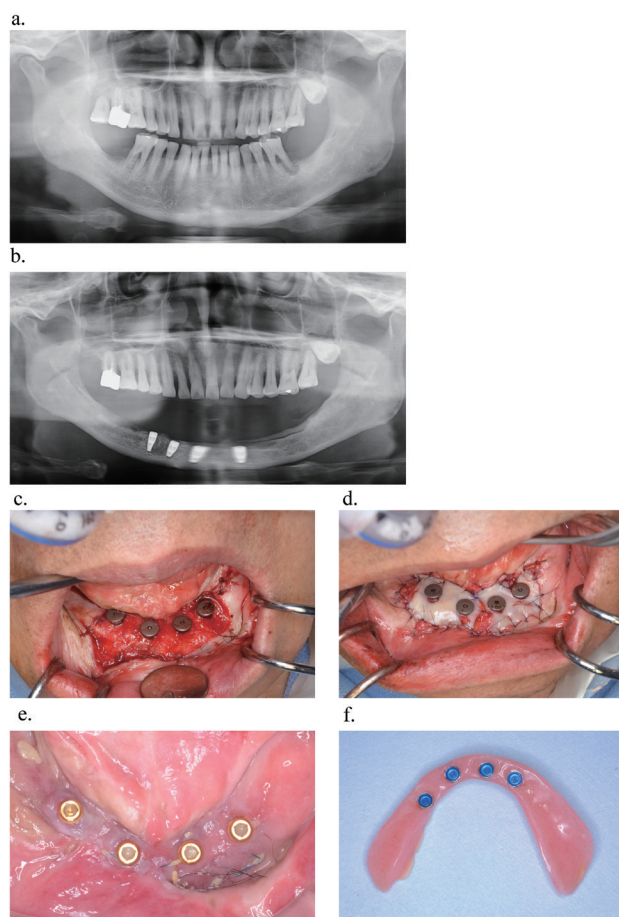


図1 床義歯形態の広範囲顎骨支持型補綴を装着した1症
a.) 初診時パノラマエックス線写真
b.) 下顎骨辺縁切除と広範囲顎骨支持型装置埋入後のパノラマエックス線写真
c.) 二次手術時の口腔内写真
d.) 広範囲顎骨支持型装置にヒーリングアバットメントを装着し、口蓋粘膜を歯槽頂部に固定
e.) ロケーターアタッチメント装着時
f.) 床義歯形態の広範囲顎骨支持型装置装置粘膜面

(表1, 2), 顎骨欠損に至った原疾患による分類で2群間に有意差を認めた(表3)。すなわち、悪性腫瘍を原疾患として顎骨再建後に広範囲顎骨支持型装置を埋入した場合、良性腫瘍や外傷を原疾患として広範囲顎骨支持型装置を埋入した場合よりも有意に累積生存率が低いことが示された。では悪性腫瘍と良性腫瘍、外傷で何が違うのであろうか。現時点で考えられる要因としては、悪性腫瘍の場合、切除される範囲が骨組織に限らず、骨膜を含む軟組織に至ることが挙げられよう。つまり、広範囲に及ぶ欠損部は植皮により形態的機能的に回復されるが、顎堤部は厚い可動粘膜に覆われ、補綴装置を維持し、広範囲顎骨支持型装置周囲の清掃性を長期的に確保することは困難になる。このことは、過去の報告において通常のインプラント治療における脱落・除去が埋入後1年以内に集中しているのと対照的⁵⁾に、本調査における広範囲顎骨支持型装置の脱落・除去が埋入から1年以降も散発的に発生していることと関連している可能性がある。また悪性腫瘍が良性腫瘍よりも高齢者に多く発症することや、切除範囲が広い悪性腫瘍では顎骨再建に肩甲骨や腓骨が用いられることが多く、良性腫瘍では腸骨が用いられることとも関連がある可能性がある。今後症例数が十分に揃った時点での統計学的解析が待たれる。ただし、悪性腫瘍の治療後に埋入した広範囲顎骨支持型装置が全て脱落・除去に至った症例は6症例中1例のみであり、その他の症例では複数埋入された広範囲顎骨支持型装置が脱落や除去を経験しながらも口腔内に残存し、補綴装置の維持に役立っていることから、悪性腫瘍の患

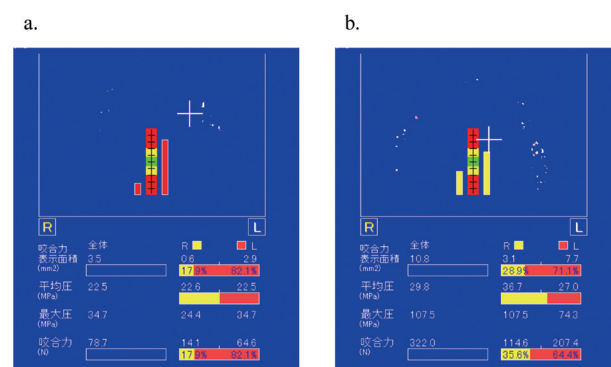


図2 広範囲顎骨支持型装置埋入前後の咬合力検査(デンタルプレススケール)の結果

a.) 広範囲顎骨支持型装置埋入直前
b.) 広範囲顎骨支持型装置埋入後1年2カ月
埋入前後で咬合力表示面積(mm²), 平均圧(MPa), 最大圧(MPa), そして咬合力(N)全ての項目で値の上昇が見られる

者であっても口腔機能の維持には有効であったと考えるべきであろう。最後に提示した症例(図1)では、下顎骨辺縁切除後に4本の広範囲顎骨支持型装置を埋入し、ローケーターアタッチメントを使用した義歯床形態の広範囲顎骨支持型補綴を装着し、患者の満足を得られている。咬合力が大幅に上昇しており、広範囲顎骨支持型装置による義歯の安定が患者の咀嚼能力の改善に寄与している可能性が示唆された(図2)。

今後の展望

本調査により、良性腫瘍、外傷に関して広範囲顎骨支持型装置の予後は悪性腫瘍よりも非常に高いことが分かった。エナメル上皮腫などの良性腫瘍は比較的若年者に発症することが多く、既に原疾患により侵襲の大きな外科処置を経験し、広範囲顎骨支持型装置の埋入手術に対する恐怖心や経済的負担の心配から治療を躊躇する例が少なくない。今後は腫瘍切除前のできるだけ早い段階で補綴医が治療計画に積極的に関わり、患者に対してどの程度の侵襲の手術が何回程度必要であるかを事前に情報提供することが患者の安心に繋がり、広範囲顎骨支持型装置埋入へのインセンティブになるであろう。その際今回示したような客観的データは強力なツールになるはずである。また術前術後の口腔機能評価データを集積することにより、どの程度QoLの改善が見込まれるかも示すことができると考えられる。広範囲顎骨支持型装置は顎骨切除後の口腔機能回復にとって有効な手段であ

り、歯科医師が積極的に主導すべき治療の一つである。専門診療科連携により今後より一層積極的に治療提案し、患者QoLの向上に努めたい。

引用文献

- 1) Sarukawa S, Noguchi T, Nishino H, Sugawara Y.: The Dental Implant Covered by Japanese Health Insurance in a Patient Viewpoint. *Journal of Japanese Society of Oral Implantology*. 27(1):4-9, 2014.
- 2) Garrett N, Roumanas ED, Blackwell KE, Freymiller E, Abemayor E, Wong WK, Gerratt B, Berke G, Beumer J, 3rd, Kapur KK.: Efficacy of conventional and implant-supported mandibular resection prostheses: study overview and treatment outcomes. *J Prosthet Dent*. 96(1):13-24, 2006
- 3) Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A.: Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 42(9):709-722, 2015
- 4) Ferrigno N, Laureti M, Fanali S, Grippaudo G.: A long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Part I: Ten-year life table analysis of a prospective multicenter study with 1286 implants. *Clin Oral Implants Res*. 13(3):260-273, 2002
- 5) Kaneda K, Kondo Y, Masaki C, Mukaibo T, Tsuka S, Tamura A, Aonuma F, Shinmyozu K, Iwasaki M, Ansai T, and Hosokawa R.: Ten-year survival of immediate-loading implants in fully edentulous mandibles in the Japanese population: a multilevel analysis. *J. prosthodont. Res*. 63(1):35-39, 2019

小児期における口腔機能の客観的評価と発達不全の関連因子

藤 田 優 子

九州歯科大学健康増進学講座口腔機能発達学分野

令和4年5月30日受付

令和4年7月1日受理

Objective evaluation of oral function in childhood and factors related to
developmental failure of oral function

Yuko Fujita

Division of Developmental Stomatognathic Function Science, Department of Health Promotion,
Kyushu Dental University

Abstract

Generally, oral function is thought to increase with growth period, reach a peak, and then decline over time, however, little is known whether all oral functions draw such a curve. In cases where the development of oral function is delayed or stagnant in children, dentists need to intervene early to bring them to the normal stage. In Japan, a new disease name "Developmental failure of oral function" was covered by national insurance in April 2018, and the government recommend that dentists should regularly manage and provide guidance on oral function. Oral function is based on the integration of various functions including occlusal force, tongue pressure, lip-closing force, mastication, and swallowing, and several functions are acquired relatively early in childhood. The effect extends not only to the developmental failure of oral function but also to the formation of dentition and maxillofacial morphology. Therefore, the dentist must always determine whether the oral functions are in the normal stage while treating the caries and occlusal development of pediatric patients.

Key words : children ; occlusal force; lip-closing force ; masticatory performance ; swallowing threshold

責任者への連絡先: 藤田優子

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学健康増進学講座口腔機能発達学分野

TEL: 093-582-1131

FAX: 093-583-5383

Yuko Fujita

Division of Developmental Stomatognathic Function Science, Department of Health Promotion, Kyushu Dental University,
2-6-1 Manazuru, Kokurakita-ku, Kitakyushu 803-8580, Japan

E-mail: y-fujita@kyu-dent.ac.jp

抄 録

口腔機能は、一般的に成長とともに増加し、ピークを迎えたあと経年的に低下していくと考えられている。しかし、すべての口腔機能がこのような曲線を描くかどうかについてはあまり知られていない。それでも、口腔機能の発達が遅れている場合、あるいは停滞している場合は早期に歯科医師が介入し、正常な段階へと引き上げる方策が必要である。我が国では、2018年4月に「口腔機能発達不全症」という新たな疾患名が保険収載され、歯科医師が口腔機能の定期的な管理や指導を行う必要があることを国から提言されている。口腔機能は、咬合力、舌圧、口唇閉鎖力、咀嚼、嚥下など様々な機能の統合の上に成り立ち、小児期の比較的早い時期に獲得されるものもある。その影響は、口腔機能の発達不全のみならず歯列や顎顔面形態の形成にまで及ぶ。したがって、歯科医師は、小児患者のう蝕治療や咬合育成を行うなかで、口腔機能が正常かどうかを常に見極めていかなければならない。

キーワード：小児；咬合圧；口唇閉鎖力；咀嚼能力；嚥下閾値

緒言

加齢による口腔機能の変化をイメージするよう言われたら、多くの人は新生児期から成人期にかけて成長し、成人期にピークを迎えた後、加齢とともに衰退していくような曲線を描くであろう。しかし、実際個々の機能が加齢によってどのような変化を遂げるかについては、あまり知られていない。少なくとも口腔機能の発達が遅れている場合、あるいは停滞している場合は早期に歯科医師が介入し、正常な段階へと引き上げる必要がある。これまでに多くの臨床家たちがこの問題に取り組み、一定の成果を出してきたが¹⁻³⁾、小規模での取り組みが多く、全国規模で統一された口腔機能発達不全に対する見解は存在しなかった。しかし、2018年4月の診療報酬改定において、15歳未満の小児を対象に、「口腔機能発達不全症」という新たな疾患名が保険収載されることとなった。さらに2022年、対象者の上限が15歳未満から18歳未満に拡充されることとなり、我々は、新生児期から成人期にかけて、口腔機能評価と定期的な指導・管理を行うことが可能となった。口腔機能の評価には、離乳完了前と離乳完了後を基準に2種類のチェックリストが用意

されており、評価者はこれらに基づいて口腔機能発達不全症の診査・診断を行う。ただし、評価項目の中には、「強く咬みしめられない」、「咀嚼時間が長すぎる、短すぎる」など評価者の主観的な観点から評価しなければならないものが多い⁴⁾。2020年4月より、口唇閉鎖力測定器、りっぶるくん[®]（株式会社 松風、京都、日本）の使用が保険適応となり、客観的な口唇閉鎖力の評価を行うことが可能となっている。しかし、依然口腔機能発達不全症の診査・診断は主治医の裁量による項目が多く、さらに客観的評価のデータの集積が不十分であるため、口腔機能の発達の程度の判断に苦慮しているのが現状である。

本総説では、口腔機能の客観的評価法とそれらの年齢による推移、さらに口腔機能発達不全の関連要因に焦点を当て、現在までの研究結果をまとめてレビューする。

1.咬合圧検査

咬合圧検査に用いられる機器で保険適応なのは、感圧シート、デンタルプレスケール、あるいはデンタルプレスケールⅡ[®]（ジーシー、東京、日本）である。口腔機能低下症の診査・診断に適用され、小児は保険適応でない⁵⁾。現在臨床研究で年齢を問わず頻繁に使用

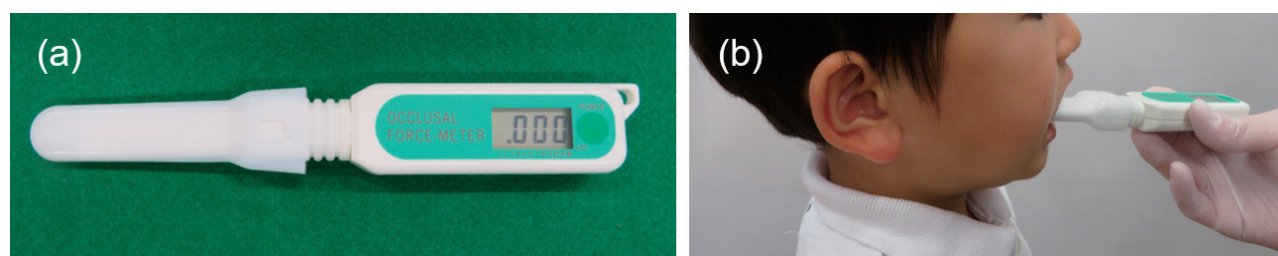


図1 咬合圧検査. (a)オクローザルフォースメータ GM10[®]（長野計器、東京、日本）の写真. (b)測定中の写真.

されているのが、ハンディタイプの咬合圧計、オクルーザルフォースメータ GM10[®]（長野計器、東京、日本）である（図1a）⁶⁻⁸⁾。使用方法是、座位にさせた患児の上顎第一大臼歯または第二乳臼歯の下に測定器のチューブを置き、最大限の力で約3秒間チューブを噛み締めさせる。その間本体の液晶画面にキロニュートン(kN)で表示される数値が最大咬合圧である（図1b）。過去に我々が報告した2つの文献のデータをもとに、5歳以上80歳未満の男女、合計248名（男性122名、女性126名）で作成した握力と最大咬合圧のグラフを図2および図3に示す^{6, 9)}。最大咬合圧の成長様式は、握力の成長様式と類似していた。最大咬合圧と握力は、高齢者を含む成人を対象とした研究において、正の相関関係を有していたことが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。しかし、握力に比べると、最大咬合圧のほうがピーク時点からの低下速度が速くなる傾向がみられた。

混合歯列前期の小児を対象とした研究において、最大咬合圧は、下顎骨長、上顎歯列弓長、さらに上顎中切歯の唇側への傾斜角と有意な正の相関関係があったことが報告されている⁷⁾。さらに、最大咬合圧は、

SNB角と有意な正の相関関係を、ANB角と有意な負の相関関係を認めたことも報告されている⁷⁾。最大咬合圧の発達の程度には、歯列および顎顔面形態が関係していることが示唆される。

2. 舌圧検査

舌圧検査は摂食嚥下機能の評価の際に必須の検査であり、低舌圧は、口腔機能低下症の指標の1つとなっている。舌圧測定器は世界各国で開発され、臨床研究の成果が報告されているが¹³⁻¹⁷⁾、国内で開発された機器には、JMS舌圧測定器(株式会社ジェイ・エム・エス、広島、日本)がある（図4a）。使用方法が簡便なため、成人だけではなく、小児を対象とした研究も数多くみられる^{7, 8, 18, 19)}。しかし、小児に対する舌圧検査は、現在保険適応ではない。使用方法是、座位にさせた患者または患児の口蓋前方部にバルーンを設置させ、口唇を閉じて上下顎の切歯で硬質リングを噛むように指示をする。次に舌を挙上させ、7秒間最大の力で口蓋にバルーンを押し付けるよう指示する。この時測定器本体の液晶画面にキロパスカル(KPa)で表示される数値が最大舌圧である（図4b, c）。

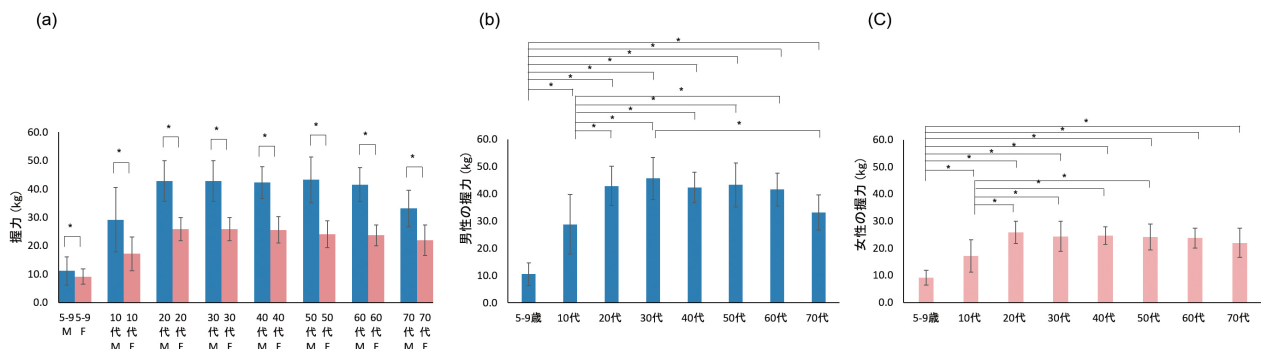


図2 握力の年代による推移(n=248). 引用文献6, 9を改変. データは、平均値±標準偏差で表示. (a)各年代における男女の比較. Studentのt検定使用. *, p < 0.05. M, 男性; F, 女性. (b)男性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p < 0.05. (c)女性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p < 0.05.

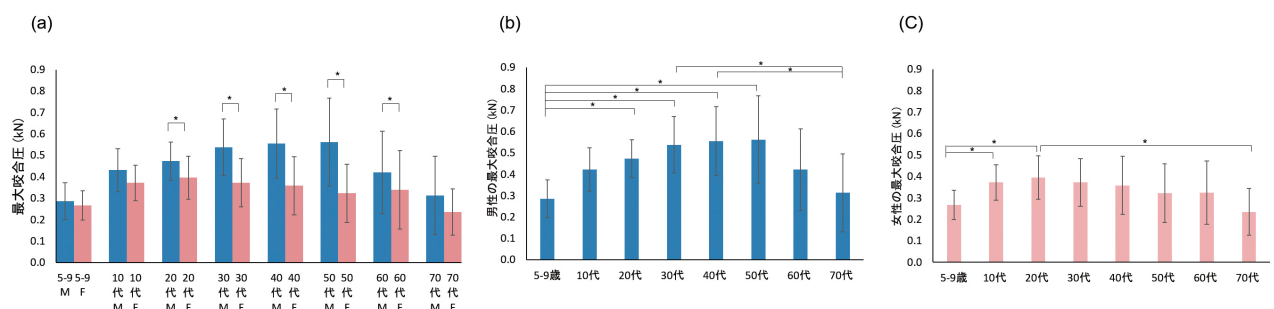


図3 最大咬合圧の年代別の推移 (n= 248). 引用文献6, 9を改変. データは、平均値±標準偏差で表示. (a)各年代における男女の比較. Studentのt検定使用. *, p < 0.05. M, 男性; F, 女性. (b)男性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p < 0.05. (c)女性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p < 0.05.

20代以降の成人における最大舌圧の加齢による推移については、Utanoharaら¹⁶⁾が、男性は60代、女性は70代で低下したことを報告している。小児の最大舌圧の発達に関しては、4から6歳で最大舌圧が急速に増加したという報告があるほか²⁰⁾、6-12歳児においても最大舌圧は年齢と有意な正の相関関係を認めたことが報告されている¹⁸⁾。しかし、男性が年齢とともに成長を続ける一方、女性は10頃に成長が完了し、成人とほぼ同等の値になったことが報告されている¹⁹⁾。このことは、女性は男性よりもピークに至る時期が早いいため、成人期までに、適正な最大舌圧を獲得しておく必要があることを示唆している。

舌の機能は、咀嚼、嚥下、構音などにおいて重要な役割を担っているが、さらにその役割は、歯列、歯肉、口

蓋といった固有口腔を形成する周囲組織との調和の上に成り立っている²¹⁾。歯列や咬合の不正と舌圧との関連性に関しては、混合歯列前期の小児において、下顎前歯部の叢生が最大舌圧の発達不全と密接に関連していること⁷⁾、同年代の小児においてⅡ級不正咬合者の最大舌圧がⅠおよびⅢ級不正咬合者に比べて有意に低かったことが報告されている²²⁾。また、別の同年代の小児を対象とした研究では、Ⅰ級不正咬合者の最大舌圧は、最大咬合圧や咀嚼能力との間に有意な正の相関関係がみられたが、Ⅱ級不正咬合者では有意差がみられなかったことが報告されている⁸⁾。これらの結果から、Ⅱ級不正咬合者では、舌と他の口腔周囲筋との協働作用がうまく機能していない可能性が示唆される。

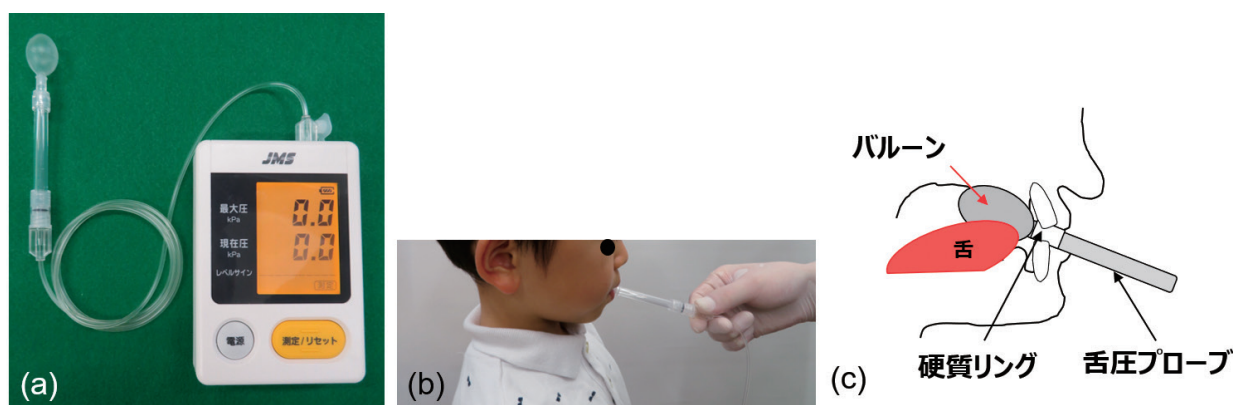


図4 舌圧検査. (a)JMS舌圧測定器[®]（株式会社ジェイ・エム・エス、広島、日本）の写真. (b)測定中の写真. (c)測定中の口腔内の模式図.

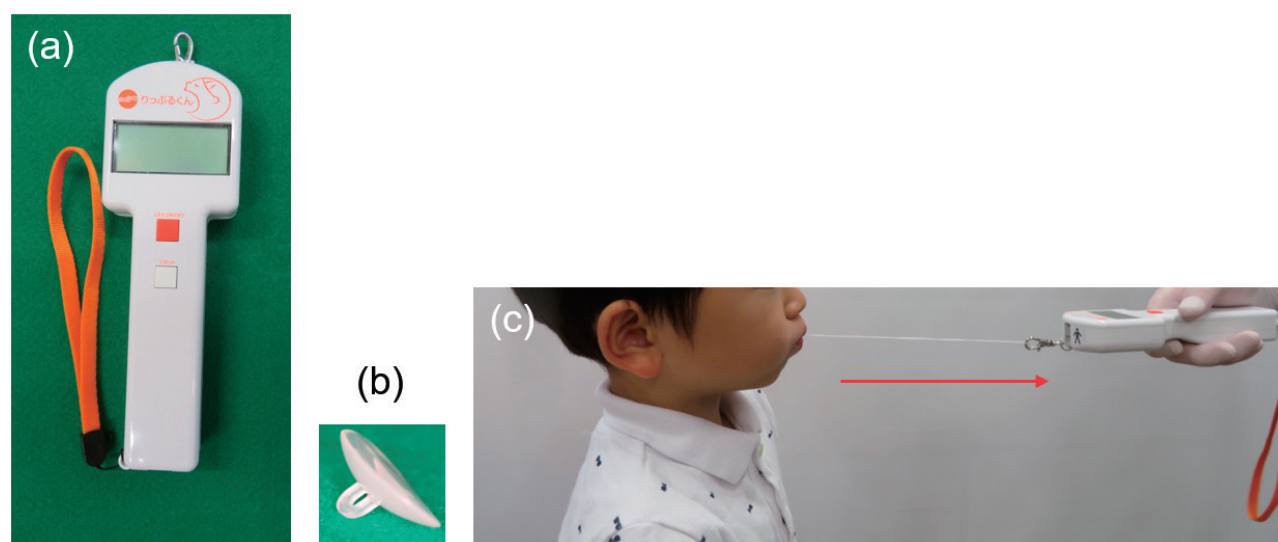


図5 口唇閉鎖力検査. (a)口唇閉鎖力測定器りっぷるくん[®]と(b)りっぷるボタン[®]（株式会社 松風、京都、日本）の写真. (c)測定中の写真矢印は、牽引方向.

3. 口唇閉鎖力検査

口腔機能発達不全症の診査・診断の際に行う口腔機能検査には、口唇閉鎖力検査がある。現在、国内で保険適応の測定器は、りっぷるくん[®]（株式会社松風、京都、日本）のみである（図5a）⁴⁾。使用法は、患児に座位をとらせ、りっぷるボタン[®]（株式会社松風、京都、日本；図5b）を患児の切歯と唇の間のスペースに挿入し、ボタンを口にしっかりと保持するように指示する。ボタンの中央に長さ約10cmの紐が取り付けられており、この紐をゲージと床とが平行になるように引っ張らせ、ボタンが口から離れる直前の最も高い張力がニュートン(N)で測定器本体に表示される（図5c）²³⁾。口唇閉鎖力が-1標準偏差以下を示し、口呼吸などを有する場合に口唇閉鎖力が不足していると診断する⁴⁾。口唇閉鎖力は、12歳まではゆるやかな曲線を描くように成長するが、12歳から18歳までの間に急速に成長することが報告されている⁴⁾。また、鼻閉を有する者の口唇閉鎖力は、鼻閉が無い者と比べて有意に低値を認めることが報告されている²⁴⁾。Ohnoら⁷⁾は、混合歯列前期の小児において、口唇閉鎖力が、SNA角およびANB角との間に有意な負の相関関係があったことを報告している。この結果は、上顎前突が、口唇閉鎖力の成長・発達に不利な影響を及ぼす可能性、あるいは、口唇閉鎖力の発達不全が上顎前突を

誘発する要因となる可能性があることを示唆している。

4. 咀嚼能力検査

口腔機能低下症の診断のために必要な検査のひとつに、咀嚼機能検査がある。我が国では、2gのグミゼリー（グルコラム[®]、株式会社ジーシー、東京、日本）を20秒間自由咀嚼させた後、10 mLの水で含嗽させ、グミと水をろ過用メッシュ内に吐き出させてメッシュを通過した溶液中のグルコース溶出量を咀嚼能力検査システム（グルコセンサー GS-II[®]、株式会社ジーシー、東京、日本）で溶出グルコース濃度(mg/dL)を測定する方法と（図6）、グミゼリー（咀嚼能率検査用グミゼリー[®]、UHA味覚糖・アズワン、大阪、日本）を30回咀嚼後、粉碎度を視覚資料と照合して評価する咀嚼能率スコア法が保険適応となっている⁵⁾。小児では、現在咀嚼機能検査が保険適応でないため、主に研究目的で上記のグミゼリーが用いられることが多い^{6, 8)}。

過去に我々が報告した2つの文献のデータをもとに作成した5歳以上80歳未満の男女、合計248名（男性122名、女性126名）の咀嚼能力のグラフを図7に示す^{6, 9)}。なお、この測定にはグルコラム[®]を使用した。咀嚼能力は、男女とも20代でピークに到達し、以降は加齢とともにゆるやかな低下傾向を示した。

小児において咀嚼能力は、年齢、体格、握力、最大咬

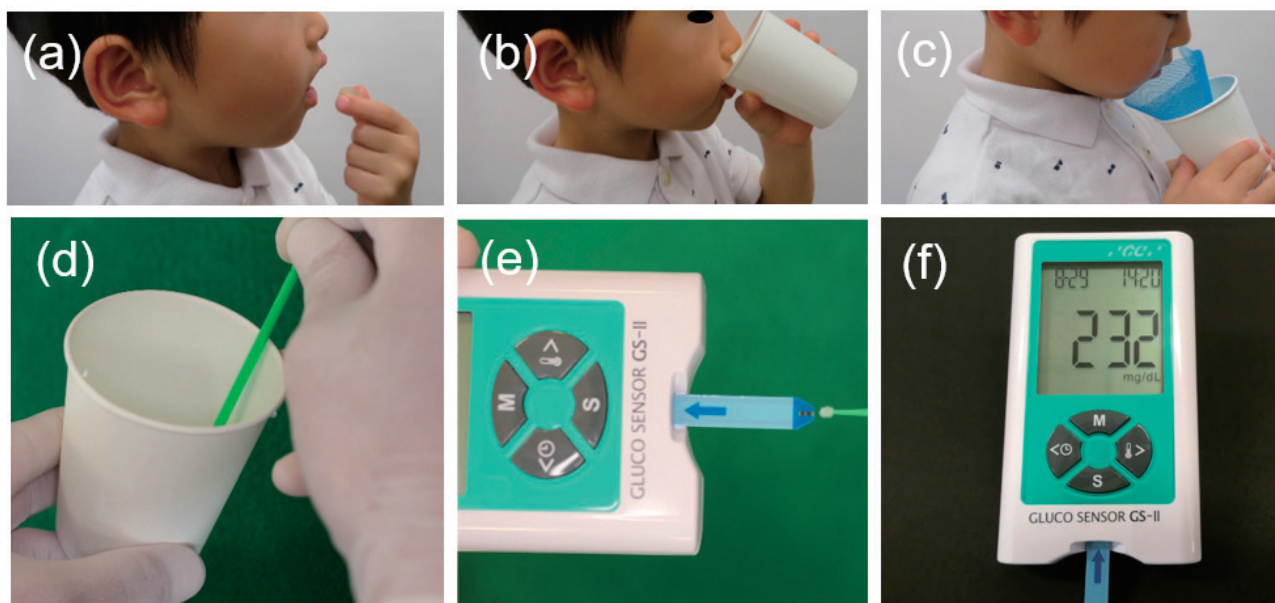


図6 咀嚼能力検査の手順。(a)グルコラム[®]（株式会社ジーシー、東京、日本）1粒を20秒間咀嚼する。(b)咀嚼後10mlの水を口に含ませる。(c)咀嚼したグミと水を一緒に専用のフィルターを付けたカップに吐き出させる。(d)採取用ブラシの先をろ液につける。(e)ろ液のついた採ブラシの先をセンサーチップに点着させる。(f)6秒後に、グルコース濃度測定器、グルコセンサー GS-II[®]（株式会社ジーシー、東京、日本）にろ液中のグルコース濃度が表示される。

合圧との間に有意な正の相関関係を有し、う蝕経験歯数 [decayed, missing, and filled teeth (DMFT) Index] との間に有意な負の相関関係があったことが報告されている⁶⁾。また別の研究では、咀嚼能力が最大舌圧との間に有意な正の相関関係があったことを報告している¹⁹⁾。

5. 嚥下閾値検査

咀嚼能力検査は、すべての対象者に対して咀嚼時間や咀嚼回数に一定の条件を設けるため、食事の早食いや丸呑みなど本来の食習慣を評価することが困難である。このような場合は、嚥下閾値検査によって評価を行う。世界各国で様々な材料を応用した嚥下閾値に関する研究が報告されているが^{25, 26)}、我々は、咀嚼能力検査と同時に測定可能なグルコラム[®]を使用して、初回嚥下直前までの咀嚼回数、咀嚼時間を計測し、咀嚼能力検査と同様の手順で液中のグルコース濃度 (mg/dL) を測定した^{6, 9, 27)}。過去に報告した2つの文献のデータをもとに作成した5歳以上80歳未満の男女、合計248名 (男性122名、女性126名) の嚥下閾値 (咀嚼回数、咀嚼時間、グルコース濃度) のグラフをそれぞれ図8-10に示す^{6, 9)}。咀嚼回

数は、5-9歳から20代にかけて減少傾向がみられ、40代にかけて上昇傾向がみられた (図8)。咀嚼時間は咀嚼回数と非常に類似しており、男女とも5-9歳から20代にかけて低下傾向を示し、以降は加齢とともにわずかな増減を繰り返した (図9)。咀嚼回数と咀嚼時間2つの機能は、他の機能とは異なり、山なりの曲線を描いていないのが特徴で、明確なピーク時期はみられなかった (図8, 9)。したがって、最初のピークが10歳までに訪れていた可能性が考えられる。初回嚥下直前のグルコース濃度は、加齢とともに成長し、男性は30代、女性は、40代でピークに到達し、以降はゆっくりと低下した (図10)。咀嚼能力よりもピークが10年から20年遅れて来たが、これは、嚥下までの咀嚼回数の増加と咀嚼時間の延長によるものと考えられる。

小児を対象とした研究において、低い嚥下閾値、すなわち早食い・丸呑みは、肥満と強い関連性を有していたことが報告されている^{25, 27)}。また、別の研究では、早食い・丸呑み習慣のある者ほど咀嚼回数が少なく、最大咬合圧が低く、DMFT指数が高かったことが報告されている⁶⁾。これらの結果は、小児期の早食い・丸呑みが口

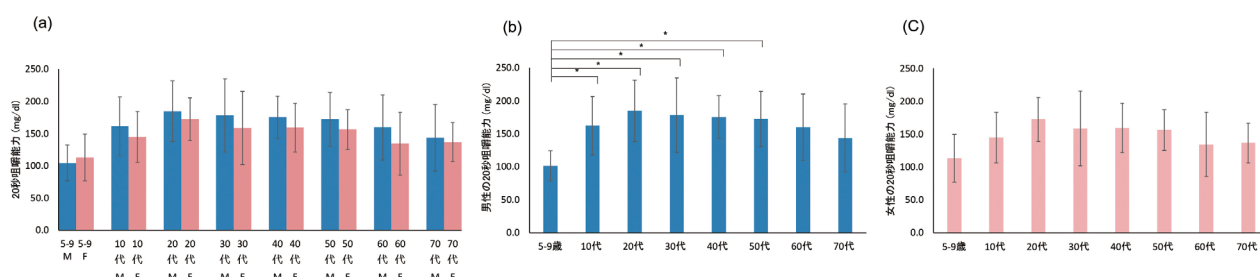


図7 咀嚼能力の年代別の推移 (n=248)。引用文献6, 9を改変。データは、平均値±標準偏差で表示。(a)各年代における男女の比較。Studentのt検定使用。*, $p < 0.05$ 。M, 男性; F, 女性。(b)男性の年代別比較。Kruskal-Wallis test使用。*, $p < 0.05$ 。(c)女性の年代別比較。

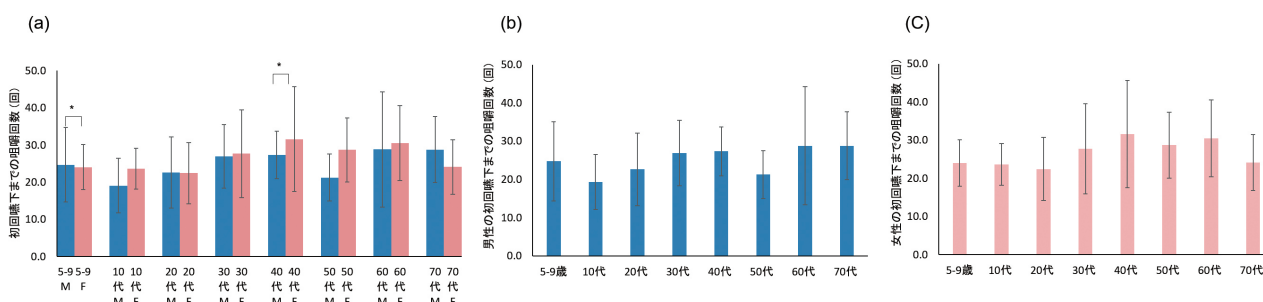


図8 初回嚥下直前の咀嚼回数の年代別の推移 (n=248)。引用文献6, 9を改変。データは、平均値±標準偏差で表示。(a)各年代における男女の比較。Studentのt検定使用。*, $p < 0.05$ 。M, 男性; F, 女性。(b)男性の年代別比較。Kruskal-Wallis test使用。*, $p < 0.05$ 。(c)女性の年代別比較。

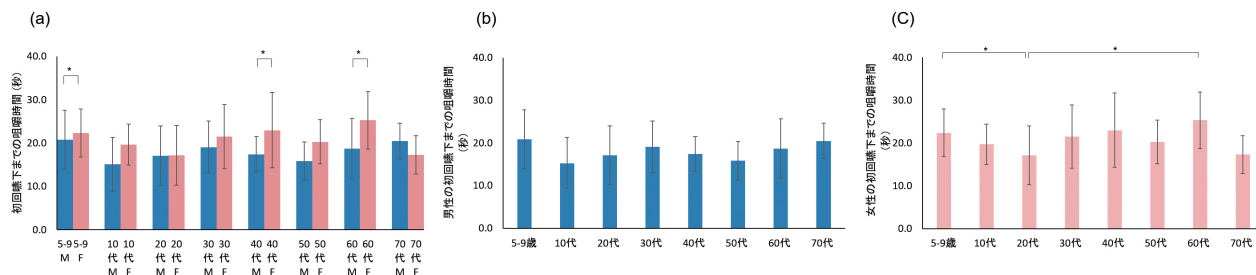


図9 初回嚥下直前の咀嚼時間の年代別の推移(n=248). 引用文献6, 9を改変. データは, 平均値±標準偏差で表示. (a)各年代における男女の比較. Studentのt検定使用. *, p<0.05. M, 男性; F, 女性. (b)男性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p<0.05. (c)女性の年代別比較.

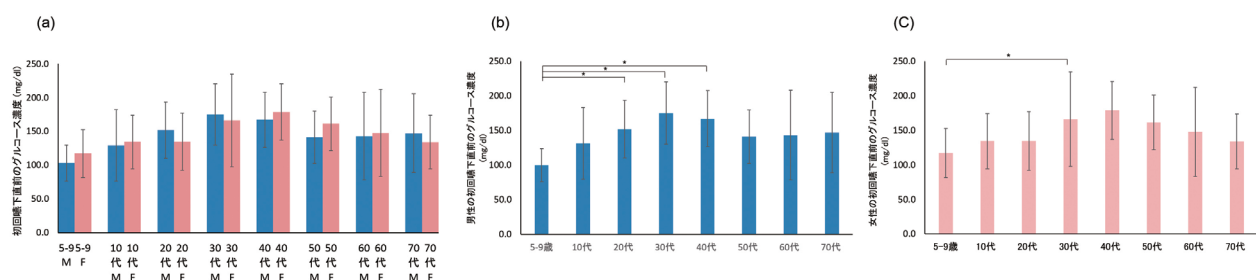


図10 初回嚥下直前のグルコース濃度の年代別の推移(n=248). 引用文献6, 9を改変. データは, 平均値±標準偏差で表示. (a)各年代における男女の比較. Studentのt検定使用. *, p<0.05. M, 男性; F, 女性. (b)男性の年代別比較. Kruskal-Wallis test使用. *, p<0.05. (c)女性の年代別比較.

腔だけではなく, 全身の不健康状態と関連性があることを示唆している.

さらに, グルコラム®を用いた咀嚼能力検査時のグルコース濃度と嚥下閾値検査時のグルコース濃度との間には強い正の相関関係がみられたが, 両者の発達パターンは異なっており, 前者が歯列の発育段階に応じて上昇し続けるのに対し, 後者は, 混合歯列前期で20代の成人のレベルに達していたことが報告されている⁶⁾. 図10にみられるように, 30-40代にかけて嚥下閾値に多少増加の見込みはあるものの, 混合歯列前期には固有の嚥下閾値を獲得している可能性がある. 早食い・丸呑みは, 基本的に嚥下までの咀嚼回数の少なさと咀嚼時間の短さに依存するといわれている^{25, 27, 28)}. したがって, 十分な嚥下閾値を獲得するために, 幼児期のうちから適正な咀嚼習慣を身に付けるよう保護者や歯科医師が指導する必要がある.

結論

口腔機能は, 咬合力, 舌圧, 口唇閉鎖力, 咀嚼, 嚥下など様々な機能の統合の上に成り立ち, 小児期の比較的早い時期に獲得されるものもある. その影響は, 口腔機能の発達不全のみならず歯列, 顎顔面形態の形成にまで

及ぶ. したがって, 適正な口腔機能を獲得するため, 幼児期から食行動の指導と支援が必要である.

謝辞

18年間, 多大なご指導ご鞭撻を賜りました牧 憲司先生に心より感謝申し上げます. 本研究の遂行にあたり, 多数のデータをご提供いただきました竹島朋宏先生, 大野陽真先生, 大野慧太郎先生に厚く御礼申し上げます.

引用文献

- 1) Meyer, P.G.: Tongue lip and jaw differentiation and its relationship to orofacial myofunctional treatment. *Int J Orofacial Myology*. 26: 44-52, 2000.
- 2) Meyer, P.G.: Tongue lip and jaw differentiation and its relationship to orofacial myofunctional treatment. *Int J Orofacial Myology*. 34: 36-45, 2008.
- 3) Van, Dyck, C., Dekeyser, A., Vantricht, E., Manders, E., Goeleven, A., Fieuws, S., Willems, G.: The effect of orofacial myofunctional treatment in children with anterior open bite and tongue dysfunction: a pilot study. *Eur J Orthod* 38: 227-234, 2016.
- 4) 日本歯科医学会. 口腔機能発達不全症に関する基本的な考え方, 8-13. <https://www.jads.jp/basic/pdf/document-200401-3.pdf>. 2020

- 5) 日本歯科医学会. 口腔機能低下症に関する基本的な考え方, 2022: 1-11. https://www.jads.jp/basic/pdf/document_02.pdf. 2020.
- 6) Takeshima, T., Fujita, Y., Maki, K.: Factors associated with masticatory performance and swallowing threshold according to dental formula development. *Arch. Oral Biol.* 99: 51-57, 2019.
- 7) Ohno, Y., Fujita, Y., Ohno, K., Maki, K.: Relationship between oral function and mandibular anterior crowding in early mixed dentition. *Clin. Exp. Dent. Res.* 6: 529-536, 2020.
- 8) Fujita, Y., Ohno, Y., Ohno, K., Takeshima, T., Maki, K.: Differences in the factors associated with tongue pressure between children with class I and Class II malocclusions. *BMC Pediatr.* 21: 476, doi: 10.1186/s12887-021-02956-x, 2021.
- 9) Ohno, K., Fujita, Y., Ohno, Y., Takeshima, T., Maki, K.: The factors related to decreases in masticatory performance and masticatory function until swallowing using gummy jelly in subjects aged 20-79 years. *J Oral Rehabil* 47: 851-861, 2020.
- 10) Mihara, Y., Matsuda, K.I., Ikebe, K., Hatta, K., Fukutake, M., Enoki, K., Ogawa, T., Takeshita, H., Inomata, C., Gondo, Y., Masui, Y., Kamide, K., Sugimoto, K., Kabayama, M., Ishizaki, T., Arai, Y., Maeda, Y.: Association of handgrip strength with various oral functions in 82- to 84-year-old community-dwelling Japanese. *Gerodontology* 35: 214-220, 2018.
- 11) Hara, K., Tohara, H., Kenichiro, K., Yamaguchi, K., Ariya, C., Yoshimi, K., Nakane, A., Minakuchi, S.: Association between tongue muscle strength and masticatory muscle strength. *J Oral Rehabil* 46: 134-139, 2019.
- 12) Buehring, B., Hind, J., Fidler, E., Krueger, D., Binkley, N., Robbins, J.: Tongue strength is associated with jumping mechanography performance and handgrip strength but not with classic functional tests in older adults. *J Am Geriatr Soc* 61: 418-422, 2013.
- 13) Azevedo, N.D., Lima, J.C., Furlan, R., Motta, A.R.: Tongue pressure measurement in children with mouth-breathing behaviour. *J Oral Rehabil* 45: 612-617, 2018.
- 14) Partal, I., Aksu, M.: Changes in lips, cheeks and tongue pressures after upper incisor protrusion in Class II division 2 malocclusion: a prospective study. *Prog Orthod* 18: 29, doi: 10.1186/s40510-017-0182-0, 2017.
- 15) Lambrechts, H., De, Baets, E., Fieuws, S., Willems, G.: Lip and tongue pressure in orthodontic patients. *Eur J Orthod* 32: 466-471, 2010.
- 16) Utanohara, Y., Hayashi, R., Yoshikawa, M., Yoshida, M., Tsuga, K., Akagawa, Y.: Standard values of maximum tongue pressure taken using newly developed disposable tongue pressure measurement device. *Dysphagia* 23: 286-290, 2008.
- 17) Yu, M., Gao, X.: Tongue pressure distribution of individual normal occlusions and exploration of related factors. *J Oral Rehabil* 46: 249-256, 2019.
- 18) Ichikawa, M., Fujita, Y., Hamaguchi, A., Chaweewannakorn, W., Maki, K.: Association of tongue pressure with masticatory performance and dental conditions in Japanese children. *Ped. Dent. J.* 26: 51-59, 2016.
- 19) Fujita, Y., Ichikawa, M., Hamaguchi, A., Maki, K.: Comparison of masticatory performance and tongue pressure between children and young adults. *Clin. Exp. Dent. Res.* 4: 52-58, 2018.
- 20) Sasaki, Y., Otsugu, M., Sasaki, H., Fujikawa, N., Okawa, R., Kato, T., Nakano, K.: Relationship between Dental Occlusion and Maximum Tongue Pressure in Preschool Children Aged 4-6 Years. *Children (Basel)* 9, doi: 10.3390/children9020141, 2022.
- 21) Brodie, A.G.: Biological aspects of orthodontia, Lea and Febiger, Philadelphia, 1938.
- 22) Kurabeishi, H., Tatsuo, R., Makoto, N., Kazunori, F.: Relationship between tongue pressure and maxillofacial morphology in Japanese children based on skeletal classification. *J Oral Rehabil* 45: 684-691, 2018.
- 23) Saitoh, I., Inada, E., Kaihara, Y., Nogami, Y., Murakami, D., Ishitani, N., Sawami, T., Iwase, Y., Nakajima, T.K., N., Sakurai, K., Tsuji, T., Shirazawa, Y., Hanasaki, M., Kurosawa, M., Goto, M., Nosou, M., Kozai, K., Yamasaki, Y., Hayasaki, H.: The relationship between lip-closing strength and the related factors in a cross-sectional study. *Ped. Dent. J.* 27: 115-120, 2017.
- 24) Sabashi, K., Washino, K., Saitoh, I., Yamasaki, Y., Kawabata, A., Mukai, Y., Kitai, N.: Nasal obstruction causes a decrease in lip-closing force. *Angle Orthod* 81: 750-753, 2011.
- 25) Soares, M.E., Ramos-Jorge, M.L., de, Alencar, B.M., Oliveira, S.G., Pereira, L.J., Ramos-Jorge, J.: Influence of masticatory function, dental caries and socioeconomic status on the body mass index of preschool children. *Arch. Oral Biol.* 81: 69-73, 2017.
- 26) Wintergerst, A., Gomez-Zuniga, R.S.: The effect of bolus size on masticatory parameters at swallowing threshold in children using a hard, solid, artificial test food. *J Texture Stud.* doi: 10.1111/jtxs.12671, 2022.
- 27) Fujita Y.: Effects of Developmental Failure of Swallowing Threshold on Obesity and Eating Behaviors in Children Aged 5-15 Years. *Nutrients.* 14: 2614, doi: 10.3390/nu14132614, 2022.
- 28) Ekuni, D., Furuta, M., Takeuchi, N., Tomofuji, T., Morita, M.: Self-reports of eating quickly are related

to a decreased number of chews until first swallow, total number of chews, and total duration of chewing in young people. Arch. Oral Biol. 57: 981-986, 2012.

これまでに得た周術期患者に対する口腔管理の知見

船 原 まどか

九州歯科大学歯学部口腔保健学科

令和4年7月1日受付

令和4年7月11日受理

Insights gained to date on oral management for perioperative patients

Madoka Funahara

School of Oral Health Sciences, Faculty of Dentistry, Kyushu Dental University

Abstract

In recent years, emphasis has been placed not only on collaboration between medicine and dentistry but also on collaboration among multiple professions. In team medicine, dentistry is expected to provide general dental care and supportive care to prevent the onset or worsening of oral adverse events in sick and perioperative patients. We have been studying oral management strategies to reduce the number of bacteria in saliva after surgery to prevent postoperative infections in the perioperative period. The study suggested that postoperative feeding status is a factor that influences the postoperative salivary bacterial count. This suggests that it is desirable to modify oral care methods according to the postoperative feeding status. Another topic of importance for collaboration with the medical community is Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), which is a side effect of drug therapy for osteoporosis. However, there are currently no guidelines for MRONJ. The current practice is to treat patients who have been treated for osteoporosis or cancer, or who have a history of taking medications with side effects that put them at risk for developing MRONJ. The patient's oral examination and periodic panoramic radiographs are important to identify risks, maintain good oral hygiene, and eliminate sources of infection. In the stage 1 situation when MRONJ has developed and there is no pain, efforts should be made to maintain oral hygiene, including intraoral examination, panoramic radiographs, and brushing of the exposed areas with a disinfectant to prevent deterioration. In Stage 2 or later, patients may experience pain, and it is necessary to develop a treatment plan with a surgery view.

Key words : Perioperative oral management, SSI, MRONJ, infection prevention

責任者への連絡先: 船原まどか

〒803-8580 福岡県北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学歯学部口腔保健学科

TEL: 093-285-3109

FAX: 093-582-1139

Madoka Funahara, Ph.D.

School of Oral Health Sciences, Faculty of Dentistry, Kyushu Dental University Hospital, 2-6-1, Manazuru, Kokura-Kita, Kitakyushu, Fukuoka 803-8580 Japan.

E-mail: r17funahara@fa.kyu-dent.ac.jp

抄 録

近年、医科歯科のみならず多職種連携が重要視されてきた。チーム医療における歯科の役割として、一般歯科治療に加え、有病者や周術期の患者の口腔有害事象の発症や悪化を予防する支持療法も期待されている。われわれはこれまで、周術期における術後感染予防を目標とし、術後の唾液中細菌数を減少させることを目的とした口腔管理方法の検討に取り組んできた。そのなかで、手術後の摂食状態が術後の唾液中細菌数に影響を与える因子であることが示唆された。このことにより、術後の摂食状態別に、口腔ケア方法を変更することが望ましいと考える。また、医科との連携が重要視されているトピックとして、骨粗鬆症やがんの骨転移に対する薬剤療法の際の副作用である薬剤関連顎骨壊死(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw : MRONJ)が挙げられる。MRONJは2003年の報告からさまざまな研究がなされてきたが、現在においても予防法や治療法が確立していない。しかし日常臨床において、骨粗鬆症やがん治療の既往があり、副作用にMRONJ発症リスクのある薬剤服用の履歴がある患者の診療にあたっているのが現状である。MRONJ発症予防を観点においた診療では、患者の現病歴および既往歴、服用薬剤、年齢と性別などの問診、そして口腔内診査と定期的なパノラマエックス線写真撮影によるリスクの抽出と、口腔衛生状態の維持、感染源の除去がポイントとなる。またMRONJを発症し、痛みがないstage 1の状況では、悪化予防のために口腔内診査、パノラマエックス線写真撮影、露骨部を消毒作用のある含嗽剤を用いてブラッシングすることを含めた口腔衛生状態の維持に努める。病変が進行しStage 2以降では患者の疼痛も出現するため、手術を視野にいれた治療方針の立案が必要となる。

キーワード：周術期口腔管理、創部感染、MRONJ、感染予防

I. 緒言

現在、多職種が連携し、チームとして患者中心に疾病の治療および予防に取り組むことが広く行われている。歯科も様々な役割を担うが、周術期における支持療法の側面でサポートにあたることへの期待も大きい。今回、周術期において口腔が原因となる合併症の予防に向け行った研究をもとに、がん手術時の手術部位感染、術後肺炎予防に資する口腔管理方法について紹介する。また近年は新たな薬剤の開発も目覚ましく、さまざまな疾病に対し日々新薬が開発されている。なかでも骨吸収抑制剤については、歯科診療を行う上で既に身近となっている。当該薬で治療をうけている骨粗鬆症やがん患者に対し、MRONJ発症予防の視点から歯科診療にあたることは、チーム医療に資し、患者のQOLに寄与すると考える。これらのことから、医科歯科連携のトピックの一部として、手術部位感染予防およびMRONJ発症予防に関する知見を紹介する。

II. がん手術時の手術部位感染予防・術後肺炎予防

1) 周術期口腔機能管理の目的

侵襲性の高い手術では、手術部位感染

(Surgical Site Infection : SSI) や術後肺炎などの合併症の発症リスクがあり、その一部は口腔内の病原性微生物に起因すると考えられている^{1) - 4)}。これらの合併症のリスクを軽減させることを目的に、手術前、手術後に歯科治療や口腔ケアを行うことが推奨されている。口腔内の問題が原因で手術後に感染性合併症を引き起こす機序は、口腔内細菌を含む唾液の直接暴露によるものと、口腔内細菌の血行感染の2つが考えられる。頭頸部がん手術や上部消化管がん手術におけるSSIは、口腔内細菌を含む唾液が創部に直接暴露することによって引き起こされる。また、食道がん手術など、術後に嚥下の困難が生じやすい手術では、病原性微生物を含む唾液の誤嚥が、術後肺炎の原因のひとつとなる。これを予防するためには、手術後の唾液中の細菌数を減らすことを目的とした口腔管理が必要である。

以前に筆者らは手術後、特に挿管中は唾液中細菌数が増加することを確認していたことから^{5), 6)}、増加のリスクとなる因子について検討を行うこととした。そこで、がん手術(胃, 肺, 頭頸部, 肝臓, 前立腺, 乳がん), 心臓手術患者81名に対し、手術後の唾液中細菌数に影響を与える因子について検討を行った結果、有意な因子として口腔内湿潤度、および術後の摂食状態

が抽出された（論文投稿中）。このことから、術後の摂食状態別に口腔ケア方法を変更する必要があると考えた（図1）。そこで、手術後の摂食状態を3パターンに分け、それぞれについて考えられる口腔ケア方法を示す。

2) 摂食状況に応じた口腔ケア方法

i) 手術翌日から経口摂食が可能な場合

図1より、手術翌日から経口摂食が可能な場合では、術前の口腔内細菌数と術後では差がみられないことから、患者にはセルフケア（自分自身でのブラッシング、含嗽）の指導を中心としたサポートと、食事を行う上で菌科的な問題がないかといった、口腔内診査を行うことが望ましい。

ii) 絶食状態の場合

患者は帰室しており、体位変換が可能な場合と、不可である場合がある。多くは手術前の口腔清掃を受けており、以降絶食状態であることから、菌垢の付着は少ない。これらの患者は、含嗽ができる場合は唾液中細菌数が少なく、含嗽ができない場合は唾液中細菌数が多い傾向にある。そこで、含嗽が可能な場合は消毒作用を有する含嗽剤（イソジンガーグルやネオステリングリーン）を用いた30秒含嗽、または15秒含嗽を2回行うことを指導する。含嗽ができない場合は、スポンジブラシにこれらの含嗽剤を含ませ口腔内に塗布し、30秒経過後に水を含ませたスポンジブラシで拭き取りを行うことが望ましい。

iii) 挿管中の場合

挿管中は全パターン中で最も唾液中細菌数が多くなる。細菌数を減少させる方法の模索を目的に、挿管中の口腔内にポビドンヨードを滴下⁶⁾、テトラサイクリン軟膏の塗布¹⁾について検討を行った結果、いずれの方法においても細菌数増加抑制効果が示された。テトラサイクリン軟膏はポビドンヨードより高い細菌数増殖抑制効果がみられたが、48時間を超える抗菌薬の使用は耐性菌発生リスクがあるため、使用する場合はSSIの危険性が高いとされる術後48時間以内および、口腔がん手術後の使用に留めることが望ましいと考える²⁾。

3) 周術期口腔機能管理と血行感染

また、心臓外科手術時に歯科治療や口腔衛生管理が非常に重要視されていることから、口腔内細菌の血行/リンパ行性感染予防を目的とした口腔管理も重要である。手術前までに可能な限り口腔の感染巣を除去する事が望ましく、例えば根尖病巣は感染根管処置、抜歯、歯根単切除術を行い、歯周病は手術までに歯周治療を完了したい。

Ⅲ. 薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の発症予防、悪化予防

1) MRONJと口腔管理

近年、骨粗鬆症に対し投薬治療を受ける患者が増加しており、口腔に関わる副作用を持つ薬剤もあることから、医科と連携を図ることがさらに重要視されている。骨粗鬆症治療には、副作用として薬剤関連顎骨壊死（Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw : MRONJ）を引き起こすビスホスホネート製剤（bisphosphonate : BP）や、抗RANKLモノクローナル抗体製剤（一般名：デノスマブ）などが用いられる。これらの薬剤は低用量では骨粗鬆症治療時に使用されるが、固形がんの骨転移・多発性骨髄腫の骨関連事象（skeletal related events : SRE）の予防や治療には高用量のものが用いられる。歯科においては、これらの薬剤による投薬治療を受ける患者に対するMRONJ発症予防や、発症した場合の悪化予防に注力することが期待されている。当院口腔保健科においても、本薬剤を服用している患者が散見され、歯科医師だけでなく歯科衛生士にとってもMRONJに関する知識のアップデートは重要である。そこで今回、踏まえておきたいMRONJに関する基礎知識を紹介し、臨床現場での対応について、考えられる例を提示したい。

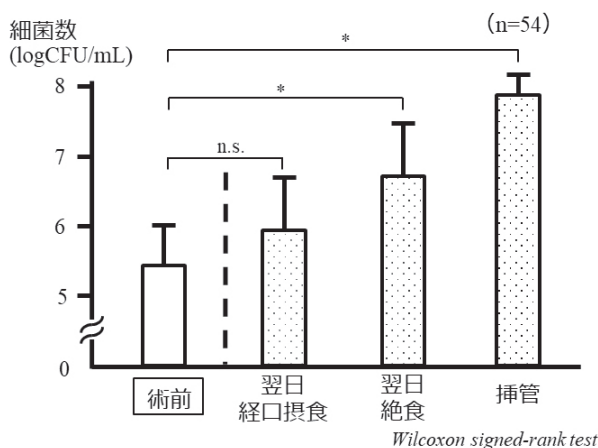


図1 手術後摂食状況別口腔内細菌数

2) 薬剤とMRONJの発症頻度について

骨粗鬆症治療に用いられる薬剤には、副作用として薬剤関連顎骨壊死のリスクとなる薬剤と、そうでない薬剤がある(図2)。現時点でMRONJの発症が報告されている薬剤は、BP製剤(薬剤名:低用量…ダイドロネル, ボナロン, フォサマック, ベネット, アクトネルなど, 高用量…ゾメタ), デノスマブ(薬剤名:低用量…プラリア, 高用量…ランマーク)がある(表1)。MRONJの発症率は、低用量でおよそ1000人に1人, 高用量でおよそ50人に1人であり, いずれも投与期間が長くなると頻度も高くなると報告されている⁷⁾。

MRONJ発症率が高い高用量の薬剤は, がんの骨転移・骨関連事象の予防や治療に用いられる。骨転移を生じやすいがん種には肺がん, 乳がん, 前立腺がん, 腎がんがあり, 骨転移はどの骨にも起こりうる。特に転移しやすい部位は脊椎, 骨盤, 肋骨などの体幹部の骨や, 上腕骨や大腿骨などの体幹に近い部位であり, 骨転移した場合, 病的骨折による障害や骨転移による強い痛みにより, 著しくQOLが低下する。低用量の薬剤は骨粗鬆症に用いられるが, 骨折は女性の要介護原因の第5位とも言われており, 骨折した場合のQOLの低下は著しい。

3) MRONJ発症に関連する因子

MRONJの発症は拔牙後に多かったことから, 拔牙などの骨に対する侵襲的処置が原因であると考えられた。しかし, 拔牙が必要であるとの判断を要する歯は感染症状を呈していることが多いことから, 拔牙そのものがMRONJの原因であるか, そもそも拔牙が必要となるような感染症状が原因かについて検討を行う必要があった。そこで, 高用量骨吸収抑制薬が投与されている患者

135名において, MRONJ発症のリスク因子について検討した結果においては, 「感染症状のある歯」が有意な因子として抽出され, 「薬剤投与後の拔牙」について有意差は示されなかった⁸⁾。また, 高用量骨吸収抑制薬が投与されている患者361名に対し, 背景因子を傾向スコア法でマッチングした上で感染症状を呈する歯の拔牙を行った場合と, 温存した場合で検討を行った結果, 拔牙を行わず温存した方が有意にMRONJの発症率が高い結果となった⁹⁾。骨粗鬆症治療目的である低用量の場合はMRONJ発症率そのものが低いため, 拔牙と発症率との関連を検討するためには非常に多数例の検討が必要になるが, 高用量投与例においても拔牙はMRONJ発症リスクにならなかったことから, 低用量投与例においても感染源になる歯を有する場合は, 積極的に感染源を除去することが望ましいことが推測される。

4) MRONJの予防法および治療法

日本の顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパー2016¹⁰⁾ および, AAOMSポジションペーパー2022¹¹⁾, MASCC/ISOOガイドライン2019¹²⁾ いずれにおいても, 良好な口腔衛生状態の維持がMRONJ予防において重要であると記載されている。また966名の患者に対し, 歯科検診の実施と予防処置を行った結果, ONJの発症が3.2%から1.3%に減少したとの報告もある¹³⁾。また最近, 高用量骨吸収抑制薬投与患者において, 3mm以上の根尖病巣, 4mm以上の歯周ポケット, 局所感染症状のある歯を温存するとその後のMRONJ発症率が有意に高くなることが報告された¹⁴⁾。これらのことから, MRONJの原因となるような局所感染を伴う歯を作らないこと, そして早期発見早期治療がポイントとなる。これは日頃メンテナンスや歯科治療で患者に接する事の多い診療科や, 歯科診療所, 歯科衛生士が大きな役割を担っていると考えられる。

5) 歯科としてMRONJにどう対応するか

以上を踏まえ, 実臨床において遭遇することが多い状況に対し, 留意したいポイントについて, シーン別に例を紹介する。

i) 未投薬の場合

既往歴・現病の確認(リスク:骨粗鬆症, 肺がん・乳がんなどの骨転移をしやすいがん病名, 多発性骨髄腫, 自己免疫疾患によるステロイドの長期使用など), 服薬(BP製剤またはデノスマブ)の確認を行う。患者は骨粗鬆症治療薬の認識がないまま服用していることもある。

表1 臨床でよく目にする骨修飾薬一覧

MRONJ リスク		骨粗鬆症の治療に用いられる薬	
		骨吸収を抑制する薬	商品名
○	ビスホスホネート	骨の表面に沈着し, 破骨細胞に取り込まれ, 破骨細胞のアポトーシスを誘導する	ダイドロネル, ボナロン, フォサマック, アクトネル, ベネット, ボノテオ, リカルボン, ボンビバ, リクラスト など
—	選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)	骨組織で, 閉経後に減少したエストロゲン様作用を示し, 破骨細胞を抑制する	エビスタ, ビビアント
○	ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤 (一般名: デノスマブ)	破骨細胞の活性に関する RANKL を阻害し, 破骨細胞の成熟を抑制する	プラリア
		骨形成を促進する薬	商品名
—	テリパラチド	副甲状腺ホルモン薬 間欠的投与により骨芽細胞の分化を促進させる	テリボン, フォルテオ
		新しい薬	商品名
△	ロモゾマブ	スクレロステチンの働きを阻害し骨吸収抑制と骨形成促進の両者に働く	イベニティ
—	アパロパラチド	副甲状腺ホルモン関連ペプチド 骨芽細胞の分化を促進する	オスタバロ
		がんの骨転移の治療に用いられる薬	
		骨を壊す破骨細胞に働きかけることで骨密度(骨量)を増加させ, 病的骨折を予防する	商品名
◎	ビスホスホネート	骨を壊す破骨細胞に働きかけることで骨密度(骨量)を増加させ, 病的骨折を予防する	ゾメタ
◎	ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤 (一般名: デノスマブ)	骨を壊す破骨細胞に働きかけることで骨密度(骨量)を増加させ, 病的骨折を予防する	ランマーク

そのため、問診では薬の特徴を挙げ、「飲んでから30分横になってはいけない薬」「週に1回の薬」「月1回の薬」「点滴」「注射」といったキーワードを交えて問診を行う。以上の問診で特に問題が見られない場合も、50代以降の女性の場合は、継続して問診に留意するとよい。女性の生涯における骨量は、30歳ごろをピークにその後は低下するため、閉経後は医科から骨粗鬆症予防として服薬を勧められる可能性がある。現在リスクとなる薬を服用していない場合は、服用前から患者教育を行うことが可能になる。また定期的にパノラマエックス線写真撮影を行い、口腔内診査を行う。患者が骨粗鬆症薬の服用を始める前、または服用後であってもできるだけ早期に感染源となる菌の治療を完了させることが望ましい。また新たに感染源を作らないために、TBIやPMTc、メインテナンスの継続が重要となる。

ii) 投薬中で自覚症状がない場合：Stage 1

既往歴・現病の確認でリスクとなる疾患があり、BP製剤またはデノスマブを服薬している場合は、定期的なパノラマエックス線写真の撮影を行う。撮影期間の目安は、経口薬の場合1年に1回、注射薬の場合は半年から1年に1回が望ましいとの意見がある。口腔内診査では顎堤も注視し、露骨またはパノラマエックス線写真で顎骨に透過像を認め、既往歴・服薬にリスクがある場合はMRONJを疑う。口腔内診査、パノラマエックス線写真撮影で問題が無かった場合は、定期的な経過観察と良好な口腔衛生状態の維持を続け、早期に感染源の除去を目的とし、MRONJのリスク菌の歯科治療や抜歯を検討する。口腔衛生管理の面からはTBIを徹底し、殺菌作用のある含嗽剤を用いた含嗽についても指導を行う。異常があった場合は、保存療法または外科療法となる。保存療法では、露骨部位以外は通常のPMTcで口腔衛生を維持する。露骨部は軟毛歯ブラシにポビドンヨード含嗽剤またはクロルヘキシジン0.1%含嗽剤を滴下し、骨の表面を清潔に保つことを目的に、優しい力でブラッシングを行い、セルフケアの指導も行う。また殺菌作用を有する含嗽剤での含嗽指導も行う。外科療法を行う場合は治療方針について口腔外科と相談のうえ決定する。

iii) 自覚症状がある場合：Stage 2～3

既往歴や服薬にリスクがあり、口腔内診査・パノラマエックス線写真撮影で症状が顕著である場合は、早期に口腔外科に紹介することが望ましい。MRONJにおいても早期発見早期治療が望ましいことから、日常診療で患者に接する科や歯科診療所においては、できるだけ早く異常に気付くことが重要となる。

以上の診療時のポイントのまとめを示す。

- ①問診やお薬手帳の確認で、リスクのスクリーニングに留意する（未投薬の場合は50代以上の女性に注意する）
- ②定期健診を行う・定期的にパノラマエックス線写真撮影を行う
- ③良好な口腔衛生状態の維持で感染源を作らないようにする・歯科治療で感染源を除去する（根治・菌周治療など）
- ④除去できない感染源は抜歯も視野にいれる

MRONJに対する対応方法は近年目まぐるしく変化してきた。予防法として以前は抜歯を避けることが推奨されたが、感染源になる菌の抜歯を避けると逆にMRONJ発症率が高まるとの報告もある⁹⁾。また治療法に関する報告や^{15, 16)}、抜歯時やMRONJ治療時の休薬に関する報告などから、徐々にMRONJ治療や予防時の対応について明らかになりつつある¹⁷⁻²²⁾。本邦でも口腔外科学会等によるポジションペーパーが本年改訂される予定となっており、その内容に注目したいと考えている。

本内容はこれまでの研究および論文検索において得た知見の紹介であり、日常臨床におけるヒントや、情報整理にお役立て頂ければ大変幸いです。実臨床における判断についてはご紹介先の口腔外科の先生にご相談賜りますよう、お願い申し上げます。

引用文献

- 1) Funahara M, Hayashida S, Sakamoto Y, Yanamoto S, Kosai K, Yanagihara K, Umeda M.: Efficacy of topical antibiotic administration on the inhibition of perioperative oral bacterial growth in oral cancer patients: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* 44: 1225-1230, 2015.
- 2) Funahara M, Yanamoto S, Ueda M, Suzuki T, Ota Y, Nishimaki F, Kurita H, Yamakawa N, Kirita T, Okura M, Mekaru Y, Arakaki K, Umeda M.: Prevention of surgical site infection after oral cancer surgery by topical tetracycline: Results of a multicenter randomized control trial. *Medicine (Baltimore).* 96: e8891, 2017
- 3) Soutome S, Yanamoto S, Funahara M, Hasegawa T, Komori T, Yamada S, Kurita H, Yamauchi C, Shibuya Y, Kojima Y, Nakahara H, Oho T, Umeda M.: Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative

- pneumonia associated with esophageal cancer surgery: A multicenter case-control study with propensity score matching analysis. *Medicine*. 96: 33, 2017
- 4) Soutome S, Hasegawa T, Yamaguchi T, Aoki K, Kanamura N, Mukai T, Yamazoe J, Nishikawa M, Isomura E, Hoshi K, Umeda M.: Joint Research Committee of Japanese Society of Oral Care. Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery: a multicenter retrospective study of 775 patients. *Support Care Cancer*. 28: 4155–4162, 2020.
 - 5) Hayashida S, Funahara M, Sekino M, Yamaguchi N, Kosai K, Yanamoto S, Yanagihara K, Umeda M.: The effect of tooth brushing, irrigation, and topical tetracycline administration on the reduction of oral bacteria in mechanically ventilated patients: a preliminary study. *BMC Oral Health*. 16: 67, 2016.
 - 6) Tsuda S, Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Yanamoto S, Umeda M.: Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. *BMC Oral Health*. 20: 62, 2020.
 - 7) Ishimaru M, Ono S, Morita K, Matsui H, Hagiwara Y, Yasunaga H.: 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.
 - 8) Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M.: 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.
 - 9) Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T.: Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep*. 11: 17226, 2021.
 - 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S.: 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.
 - 11) Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D.: 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.
 - 12) Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP.: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 37: 2270–2290, 2019.
 - 13) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E.: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 20: 137–145, 2009.
 - 14) Soutome S, Otsuru M, Murata M, Morishita K, Omori K, Suyama S, Hayashida S, Umeda M, Saito T.: Risk factors for developing medication-related osteonecrosis of the jaw when preserving the tooth that can be a source of infection in cancer patients receiving high-dose antiresorptive agents: A retrospective study. *Support Care Cancer*. online. ahead of print. 2022.
 - 15) Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M.: 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.
 - 16) Kojima Y, Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Sakamoto Y, Sawada S, Umeda M.: 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.
 - 17) Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM).: 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.
 - 18) Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, Ueda N, Iwata E, Nakahara H, Kobayashi M, Soutome S, Yamada SI, Tojyo I,

- Kojima Y, Umeda M, Fujita S, Kurita H, Shibuya Y, Kirita T, Komori T; Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDDM).: Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 30: 231–239, 2019.
- 19) Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, Kato S, Iwata E, Hayashida S, Kojima Y, Shinohara M, Tojo I, Nakahara H, Yamaguchi T, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Soutome S, Akashi M; Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDDM).: 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.
- 20) Hayashida S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Kondo E, Kurita H, Umeda M.: Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab.* 38: 126–134, 2020.
- 21) Morishita K, Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Sasaki M, Takagi Y, Sumi M, Umeda M.: Relationship between drug holiday of the antiresorptive agents and surgical outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep.* 2022. (in press).
- 22) Otsuru M, Soutome S, Omori K, Suyama K, Morishita K, Hayashida S, Murata M, Takagi Y, Sasaki M, Sumi M, Kojima Y, Sawada S, Sakamoto Y, Umeda M. 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.

会 報

令和4年度 評議員会および総会

報 告 事 項

1. 令和3年度総務報告 (令和4年3月31日迄)

(1) 会員状況

- 1) 正 会 員 436名(令和2年度 533名)
- 2) 学生会員 0名(〃 0名)
- 3) コデンタル・comedical 2名(〃 8名)
- 4) 名誉会員 61名(〃 56名)
- 5) 賛助会員 7社(〃 7社)

(2) 総会および学会主催の講演会の開催

- 1) 総 会(第80回総会・学術大会) 1回
新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、誌上開催とした。
- 2) 学会主催の講演会 1回
新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、zoomウェビナーでの開催とした。

(3) 理事会および評議員会の開催

1) 理事会 3回

新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、メール・オンラインでの会議とした。

* 第1回 (令和3年5月20日)

開 催 形 式：メール会議
議事録署名人：メール会議のため省略
議 題
(協議事項)

- i) 令和2年度決算ならびに監査
- ii) 令和3年度予算案
- iii) 評議員および名誉会員の推薦
- iv) 第80回九州歯科学会総会・学術大会
- v) 次期役員案

* 第2回 (令和3年9月13日)

開 催 形 式：メール会議
議事録署名人：メール会議のため省略
議 題
(報告事項)
第80回九州歯科学会総会学術大会 総会費内訳
(協議事項)

i) 第81回九州歯科学会総会学術大会

- ・開催形式について
- ・日程案

ii) 令和3年度九州歯科学会主催講演会について

iii) 同窓会助成金について

* 第3回 (令和4年2月18日)

開 催 形 式：オンライン会議
議事録署名人：瀬田理事，小松理事
議 題
(協議事項)

i) 第81回九州歯科学会総会学術大会

- ・演題募集要項
- ・総会役割分担他

ii) 新評議員および名誉会員の推薦

iii) 九州歯科学会主催講演会

iv) その他

2) 評議員会 1回

※誌上開催のため、資料閲覧形式で開催

2. 令和3年度機関紙報告

第75巻(1-2, 3-4)掲載論文の内訳

号	総説		原著		症例報告		教育報告		トピックス		その他		計	
	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文	和文	英文
1-2	3												3	
3-4			1		1								2	
計	3		1		1		0		0		0		5	

(1) 機関誌の発行状況について

令和3年度は、「九州歯科学会雑誌」第75巻1号2号(合併号)，第75巻3号4号(合併号)の2冊を発行し，電子配信した。

(2) 掲載論文について

1) 九州歯科学会雑誌

「九州歯科学会雑誌」第75巻(1-2, 3-4)は掲載論文数5編，本文45頁であり(74巻1～4号は8編，60頁)その内訳は上表のとおりである。

3. 九州歯科学会総会学術大会優秀演題賞

第80回九州歯科学会総会・学術大会

(令和3年5月29日・誌上開催)

ステロイド軟膏による口内炎疼痛抑制機序

九州歯科大学 多職種連携推進ユニット

浪花 真子

Development of Silica-UDMA Based Resin
Composite for 3D Printing

九州歯科大学 生体材料学分野

Pirat Karntiang

第81回九州歯科学会総会・学術大会

(令和4年5月28日・オンライン開催)

【口頭発表部門】

SEMDJL2の責任遺伝子KIF22は軟骨前駆細胞様
細胞株ATDC5の増殖と軟骨分化に必須である

九州歯科大学 口腔発達学分野/生化学分野

川上 紘佳

【ポスター発表部門】

Nobiletin promotes BMP-induced bone formation
via suppressing NF- κ B signaling.

九州歯科大学 歯周病学分野/生化学分野

Thira Rojasawasthien

4. 総務理事の交代について

協 議 事 項

1. 令和4年度事業計画
2. 令和3年度決算ならびに監査
3. 令和4年度予算
4. 会費変更について
5. 会則変更について
6. 新評議員
該当なし
7. 新名誉会員
九州歯科大学 顎口腔欠損再構築学分野 教授
鱒見 進一 先生
九州歯科大学 生体材料学分野 教授
清水 博史 先生
東北大学 顎顔面・口腔外科学分野 教授
高橋 哲 先生
日本大学 口腔診断学講座 教授
今村 佳樹 先生

令和4年度事業計画案

事業	令和4年度(令和4年4月1日～令和5年3月31日)
学術大会等の開催	第81回総会 会期：令和4年5月28日，29日 開催形式：WEB開催 (zoom) 学会主催講演会 1回
機関誌等の刊行	九州歯科学会雑誌 刊行 年4回 「総会抄録号」 刊行 年1回 「THE JOURNAL OF THE KYUSHU DENTAL SOCIETY」 刊行 年1回
研究の奨励・表彰	優秀発表賞の選考，表彰
各種会合	総会：5月 評議員会：5月 理事会：年3回(予定) 常任理事会：年3回(予定) 編集委員会：随時(予定) 各種委員会：その他随時
広報活動	学会ホームページの拡充・SNSの活用
学術関連会議	日本学術会議 日本歯学系学会協議会
その他	大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)，学術著作権協会，科学技術振興機構 (JST) メディカルオンライン

令和5年度

第82回九州歯科学会総会 開催予定(案)

【開催日程】：令和5年5月下旬

【開催形式】：未定

令和３年度決算書

(自 令和３年４月１日)
(至 令和３年３月３１日)

令和３年度 収入総額 15,033,002円

令和３年度 支出総額 4,075,441円

令和４年度への繰越金 10,957,561円

(収 入)

費 目	令和３年度予算額	令和３年度決算額	差 異	執行率	備 考
会 費	2,016,000	1,760,000	256,000	87%	294名(コ：１名)
過 年 度 費	102,000	72,000	30,000	71%	12名
本 年 度 費	1,914,000	1,688,000	226,000	88%	282名(コ：１名)
賛 助 会 費	470,000	470,000	0	100%	7社
総 会 参 加 費	120,000	99,000	21,000	83%	未納７名
同 窓 会 助 成 金	300,000	300,000	0	100%	
投 稿 掲 載 料	1,000,000	154,000	846,000	15%	
雑 収 入	110,000	111,919	▲ 1,919	102%	
預 金 利 息	10,000	93	9,907	1%	
そ の 他	100,000	111,826	▲ 11,826	112%	
小 計	4,016,000	2,894,919	1,121,081	72%	
前 年 度 繰 越 金	12,138,083	12,138,083	—	—	
合 計	16,154,083	15,033,002	1,121,081	93%	
	(円)	(円)	(円)		

(支 出)

費 目	令和３年度予算額	令和３年度決算額	差 異	執行率	備 考
雑 誌 刊 行 費	400,000	195,701	204,299	49%	73巻(１, ２)(３, ４)
報 奨 費	150,000	93,550	56,450	62%	
総 会 費	800,000	627,055	172,945	78%	
会 議 費	200,000	96,250	103,750	48%	
負 担 金	50,000	50,000	0	100%	日本歯科系学会協議会 会費
事 務 費	610,000	536,478	73,522	88%	
通 信 費	300,000	331,535	▲ 31,535	111%	
印 刷 費	230,000	156,430	73,570	68%	
文 具 費	30,000	13,426	16,574	45%	
備 品 費	50,000	35,087	14,913	70%	
人 件 費	2,200,000	2,064,896	135,104	94%	
基 本 給 付	1,408,000	1,370,460	37,540	97%	
交 通 費	132,000	132,000	0	100%	
社 会 保 険	550,000	492,108	57,892	89%	令和３年３月～令和４年２月迄
残 業 代 他	110,000	70,328	39,672	64%	
旅 費	50,000	0	50,000	0%	
賃 借 料	200,000	185,293	14,707	93%	
光 熱 水 費	150,000	110,694	39,306	74%	令和３年２月～令和４年１月迄
雑 費	100,000	115,524	▲ 15,524	116%	
小 計	4,910,000	4,075,441	834,559	83%	
予 備 費	11,244,083	0	11,244,083	0%	
合 計	16,154,083	4,075,441	12,078,642	25%	
	(円)	(円)	(円)		

監査の結果、上記決算額に相違ないことを確認いたしました。

令和４年４月12日

九州歯科学会 監事 竹内 弘◎
吉野 賢一◎

令和4年度予算書(案)

(自 令和4年4月1日)
(至 令和5年3月31日)

(収 入)

費 目	令和3年度決算額	令和3年度予算額	令和4年度予算額	差 異	備 考
投稿掲載料	154,000	1,000,000	154,000	▲ 846,000	22頁(7千円/頁)
会費	1,760,000	2,016,000	2,854,000	838,000	
教員一般収入			702,000		117/117名(100%)
一・デ・ン・タ			1,488,000		248/330名(75%)
コ・ナ・金・回			4,000		2/2名(100%)
未納学生会費			660,000		内40/40+外70/103
学名学生会費	-	0	0		670名(会員数増大を目的)
替助会費	0	0	0		
賛助会費	470,000	470,000	470,000	0	7社
総会参加費等	99,000	120,000	294,000	174,000	98名参加を見積
同窓会助成金	300,000	300,000	300,000	0	
雑収入	111,919	110,000	111,919	1,919	
預金の利息	93	10,000	93	▲ 9,907	
その他の収入	111,826	100,000	111,826	11,826	
小計	2,894,919	12,138,083	4,183,919	167,919	
前年度繰越金	12,138,083	16,154,083	10,957,561	▲ 1,180,522	
合 計	15,033,002		15,141,480	▲ 1,012,603	
	(円)	(円)	(円)	(円)	

(支 出)

費 目	令和3年度決算額	令和3年度予算額	令和4年度予算額	差 異	備 考
雑誌刊行費	195,701	400,000	200,000	▲ 200,000	PDF編集のみ
報奨金	93,550	150,000	98,315	▲ 51,685	
主催講演会	51,650		51,650		
主会場の他	30,000		30,165		振込手数料を追加
総会費・zoom金	11,900		16,500		葬儀花代
会費・zoom金	627,055	800,000	721,183	78,817	
謝礼・賞状	0		14,118		年間zoom契約
録送の他	150,000		230,000		特別5X1, シンボ3X5, 優秀1X3
会議費	474,065		474,065		1000部印刷・郵送
会費	2,990		3,000		
負担金	96,250	200,000	100,000	▲ 100,000	委員手当・弁当代
事務費	50,000	50,000	50,550	550	日本歯学系学会協議会
通信費	536,478	610,000	477,146	▲ 132,854	
印刷費	331,535	300,000	402,146	102,146	アプリ契約を加算
文書費	156,430	230,000	50,000	▲ 180,000	印刷機リース終了のため
備品費	13,426	30,000	15,000	▲ 15,000	
人件費	35,087	50,000	10,000	▲ 40,000	
基本手当	2,064,896	2,200,000	2,218,738	18,738	
通勤手当	1,370,460	1,408,000	1,600,800	192,800	正確な基本給計算による
社会労働保険	132,000	132,000	132,000	0	
賞与	492,108	550,000	282,538	▲ 267,462	社保を半額に
残業代	0	0	133,400	133,400	賞与0.5を2回
旅費(交通費)	70,328	110,000	70,000	▲ 40,000	例年に合わせた
貸借料	0	50,000	10,000	▲ 40,000	タクシー代のみ
光熱水費	185,293	200,000	185,293	▲ 14,707	毎年ほぼ同額
雑費	110,694	150,000	110,694	▲ 39,306	決算額に合わせた
小計	115,524	100,000	12,000	▲ 88,000	手数料とアプリ代移動
予備費	4,075,441	4,910,000	4,183,919	▲ 726,081	
合 計	0	11,244,083	10,957,561	▲ 286,522	
	4,075,441	16,154,083	15,141,480	▲ 1,012,603	
	(円)	(円)	(円)	(円)	

令和4年九州歯科学会役員(案)

(令和4年5月現在)

会長 森本泰宏
副会長 瀬田祐司(機関紙), 小野堅太郎(財務)
理事 吉岡 泉(総務), 中島啓介(学術), 松尾 拡(広報HP), 川元龍夫(会則),
中道敦子(多職種連携推進), 古株彰一郎(優秀発表賞), 原田孝昭(北地区歯科医師会代表),
小松智成(同窓会学術)
顧問 西原達次
監事 竹内 弘, 小野堅太郎
評議員(98名)

氏名	所属	氏名	所属	氏名	所属
赤間 伸	宗像歯科医師会	志賀百年	聖隷浜松病院	原田孝昭	八幡歯科医師会
秋房住郎	九歯大	嶋崎義浩	愛知学院大	原田英光	岩医大・歯
有田正博	九歯大	島添武雄	朝倉歯科医師会	廣瀬康行	琉球大・歯
有吉 渉	九歯大	島田慶一	小倉歯科医師会	福泉隆喜	九歯大
栗野秀慈	九歯大	下川聖人	八女筑後歯科医師会	福原正代	九歯大
安細敏弘	九歯大	首藤俊介	久留米歯科医師会	藤井雅洋	若松歯科医師会
池田 弘	九歯大	白水智明	筑紫歯科医師会	藤井 航	九歯大
岩崎正則	東京都健康長寿医療センター	邵 仁浩	九歯大	船越栄次	福岡市(九歯大・臨床教授)
植村 森	粕屋歯科医師会	瀬田祐司	九歯大	細川隆司	九歯大
牛嶋真徳	小郡三井歯科医師会	園木一男	九歯大	正木千尋	九歯大
臼井通彦	九歯大	竹内 弘	九歯大	松尾 拡	九歯大
大山 茂	福岡県歯科医師会	田中達朗	九歯大	松田宏一	大牟田歯科医師会
大渡凡人	九歯大	玉山光吾	田川歯科医師会	松原琢磨	九歯大
沖永敏則	大歯大	陳 克恭	高雄医大・歯	松本陽一	柳川山門歯科医師会
小野堅太郎	九歯大	辻内俊文	近畿大	真鍋義孝	長大・医歯薬
角館直樹	九歯大	辻澤利行	九歯大	三宅正輝	遠賀中間歯科医師会
河原 博	鶴見大・歯	筒井修一	豊前築上歯科医師会	村岡昌哉	門司歯科医師会
川元龍夫	九歯大	堤 清之	大川三潞歯科医師会	村田比呂司	長大・医歯薬
神田晋爾	福岡市歯科医師会	寺山隆司	広大・歯	森川和政	岩医大・歯
北村知昭	九歯大	富永和宏	九歯大	守下昌輝	九歯大
鬼頭慎司	明海大・歯	豊野 孝	九歯大	森本景之	産医大
木下俊則	糸島歯科医師会	豊福司生	久留米市(聖マリア病院・歯口外)	森本泰宏	九歯大
鯨 吉夫	九歯大	内藤 徹	福岡大	諸富孝彦	九歯大
古株彰一郎	九歯大	内藤真理子	広大・歯	矢田直美	九歯大
後藤哲哉	鹿大・院・医歯	中島啓介	九歯大	山口章	飯塚歯科医師会
木尾哲朗	九歯大	中島秀彰	九歯大	吉居慎二	九歯大
小松智成	九歯大・同窓会	中國陽一	直方歯科医師会	吉岡 泉	九歯大
近藤誠二	福大	永松 浩	九歯大	吉岡真一	北九州市歯科医師会
近藤啓二	戸畑歯科医師会	中道敦子	九歯大	吉賀太午	九歯大
榊 恭範	京都歯科医師会	中村博幸	琉球大・歯	吉田明弘	松歯大
笹栗正明	九歯大	中本哲自	朝日大・歯	吉野賢一	九歯大
佐藤敬一郎	浮羽歯科医師会	丹羽 均	阪大・歯	渡邊誠之	九歯大
椎葉俊司	九歯大	濱崙朋子	九女大・家政		
佐藤敬一郎	浮羽歯科医師会	丹羽 均	阪大・歯		
椎葉俊司	九歯大	濱崙朋子	九女大・家政		

(敬称略)

◇名誉会員(65名)

天野仁一郎	喜久田利弘	佐藤博信	中島昭彦	林寿恵子	鱈見進一
荒井秋晴	河岸重則	清水博史	中原 敏	引地尚子	松浦智二
井口次夫	木村光孝	高田 豊	中道正義	日高勝美	松尾 繁
井上博雅	空閑祥浩	高橋 哲	中村修一	平川 要	宮崎秀夫
稲永清敏	久保田浩三	仙波伊知郎	西原達次	平下斐雄	村上繁樹
今村佳樹	黒木賀代子	高浜有明夫	荷宮文夫	福田仁一	本川 渉
内田康也	小城辰郎	田川俊郎	野代悦生	藤田邦彦	守川雅男
大住伴子	小園凱夫	竹原直道	花田信弘	藤田茂之	山口和憲
大庭 健	児玉高盛	千綿かおる	羽地達次	藤原智子	横田 誠
大矢亮一	小林 繁	寺下正道	濱田 傑	本田栄子	六反田篤
柿木保明	迫田隅男	豊島邦昭	林田 裕	本田武司	

(敬称略)

◇賛助会員(7社)

医歯薬出版株式会社	株式会社 ニッシン
株式会社 石川鉄工所	株式会社 モリタ
M'sクリエイト	株式会社 ヨシダ
株式会社 松風	

(敬称略)

編集委員

編集委員長 瀬田 祐司

副編集長 秋房 住郎

編集委員 中道 郁夫

編集委員 池田 弘

編集委員 小田 昌史

九州歯科学会雑誌

第76巻第1・2号

令和4年9月25日発行

発行所 九州歯科学会
〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴2-6-1

九州歯科大学内

TEL・FAX 093-571-9555

E-mail: info@kyu-dent-soc.com

URL: <http://kyu-dent-soc.com/>

郵便振替口座 01700-5-32794

発行者 森本 泰宏

編集 M's クリエイト

北九州市門司区社ノ木1-3-17

TEL 093-381-1762



正晃

SEIKO CO.,LTD.

医療・科学の専門商社として
 社は誠正精(誠意・正義・精力)のもと
 豊かな社会の発展に貢献します。

正晃株式会社 〒813-0062 福岡市東区松島3丁目34番33号 TEL:092-621-8199 FAX:092-611-4415 www.seikonet.co.jp
 正晃グループ 正晃ホールディングス(株) 関東エリア:(株)バイオテック・ラボ 関西エリア:竹内化学(株) 北海道エリア:(株)フロンティア・サイエンス 医療ソフトウェア開発:正晃テック(株) 中国・東南アジア:上海正晃商貿有限公司

的確な情報で研究をバックアップ

最適な研究環境をコンサルティング

ハイレベルな製品の提案

信頼のサポート体制

あらゆる分野における研究機関の環境づくりに
 長年にわたって携わってきた実績から、
 細かなニーズにお応えする提案力が

私たち「新興精機」にはあります。



株式会社 新興精機

〒812-0054 福岡市東区馬出6丁目14番17号

Tel : 092-624-8010 Fax : 092-624-8024

<http://www.shinkouseiki.co.jp>

佐賀営業所 〒849-0937 佐賀市鍋島3丁目9番6号
 北九州営業所 〒807-0872 北九州市八幡西区浅川1丁目18番37号
 熊本営業所 〒862-0950 熊本市中央区水前寺6丁目46-27
 宮崎営業所 〒880-0929 宮崎市まなび町2丁目37番5号
 鹿児島営業所 〒891-0113 鹿児島市東谷山5丁目35番12号
 東京営業所 〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目25番5号角地ビル