

原 著

## 薬剤関連顎骨壊死における

—保存療法の効果と限界および外科療法への切り替え時期の検討—

<sup>1)</sup> 獨協医科大学 口腔外科学

<sup>2)</sup> 上都賀総合病院 歯科口腔外科

<sup>3)</sup> 菅間記念病院 歯科口腔外科

俵藤 俊暉<sup>1)</sup> 福本 正知<sup>1)</sup> 澤谷 祐大<sup>1,2)</sup> 上村 亮太<sup>1)</sup> 大島 遼<sup>1,3)</sup>  
長谷川智則<sup>1)</sup> 泉 さや香<sup>1)</sup> 藤田 温志<sup>1)</sup> 和久井崇大<sup>1)</sup> 川又 均<sup>1)</sup>

### 要 旨

薬剤関連顎骨壊死（以下、MRONJ）の治療では積極的に外科療法を推奨する報告が多くみられる一方、保存療法に関して有効性や治療成績を示した報告は少ない。われわれはMRONJ治療の現状について臨床統計学的に解析し、保存療法の治療効果と限界および外科療法への切り替え時期について検討を行った。

対象は、2008年から2020年までに当科で治療を行ったMRONJ患者157例（男性44例、女性113例、平均年齢74歳）とした。

保存療法と外科療法の治療効果比較では、保存療法の有効率（61.7%）、治癒率（38.3%）に対し外科療法の有効率、治癒率はともに94.4%と有意に高い治療効果を示していた（ $P < 0.001$ ）。単変量・多変量解析における有効/無効での比較では、初診時stageが、また治癒/未治癒の比較では、初診時stageと原疾患がそれぞれ治療効果と有意に相関していた。

MRONJの初診時stageが保存療法の治療効果に有意に関連しており、初診時stage 0/1症例や骨粗鬆症症例に対しては早期の外科療法にこだわらず、保存療法単独でも治癒が期待できる可能性があると考えられた。その一方で、初診時stage 2/3や悪性腫瘍症例では最終的に外科療法の適用を考慮すべきであり、十分な保存療法を継続しながら外科療法の導入を適切に判断する必要があると考えられた。

**Key Words** : MRONJ, 顎骨壊死, 骨吸収抑制薬, 保存療法, 外科療法

### 緒 言

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) はビスホスホネート (bisphosphonate : 以下、BP) やデノスマブなどの破骨細胞を標的とした骨吸収抑制薬が原因となって引き起こされる難治性の顎骨壊死である。原因薬剤の一つであるBPは、1969年にFleischらによって破骨細胞の骨吸収抑制作用を示すことが報告された<sup>1)</sup>。BPは骨粗鬆症、悪性腫瘍の骨転移や高カルシウム血症、多発性骨髄腫における骨関連事象

の治療などを目的に幅広く使用されている。2003年にMarxやMiglioratiによりBP投与中の骨転移を示す癌患者に発症したビスホスホネート関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : 以下、BRONJ) が初めて報告された<sup>2,3)</sup>。本邦でも2006年に高橋らが乳癌の骨転移患者でのBRONJ発症を初めて報告した<sup>4)</sup>。さらに骨病変に対する新たな治療薬としてデノスマブが使用されるようになった。デノスマブはreceptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) に対するヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤であり、高い親和性でRANKLに結合し破骨細胞へのシグナル伝達を阻害して骨吸収を抑制する。2010年にデノスマブ投与患者での顎骨壊死が初めて報告され<sup>5)</sup>、BPと同様な顎骨壊死を発症することからデノスマブ関連顎骨壊死 (denosumab-related osteonecrosis of

令和3年8月25日受付、令和3年9月14日受理

別刷請求先：俵藤俊暉

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880  
獨協医科大学医学部 口腔外科学講座

表1 MRONJの臨床症状と stage 分類

stage	臨床症状および画像所見
0	臨床症状：骨露出／骨壊死なし，深い歯周ポケット，歯牙動揺，口腔粘膜潰瘍，腫脹，膿瘍形成，開口障害，下唇の感覚鈍麻または麻痺（vincent 症状），歯原性では説明できない痛み。 画像所見：歯槽骨硬化，歯槽硬線の肥厚と硬化，抜歯窩の残存
1	臨床症状：無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 画像所見：歯槽骨硬化，歯槽硬線の肥厚と硬化，抜歯窩の残存
2	臨床症状：感染を伴う骨露出，骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。骨露出部に疼痛，発赤を伴い，排膿がある場合とない場合とがある。 画像所見：歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化/骨溶解の混合像，下顎管の肥厚，骨膜反応，上顎洞炎，腐骨形成
3	臨床症状：疼痛，感染または1つ以上の下記症状を伴う骨露出，骨壊死，プローブで触知できる瘻孔。歯槽骨を超えた骨露出，骨壊死（下顎では下顎下縁や下顎枝に，上顎では上顎洞，頬骨にいたる）。その結果，病的骨折や口腔外瘻孔，鼻・口腔上顎洞瘻形成や下顎下縁や上顎洞までの骨溶解進展。 画像所見：頬骨，口蓋骨への骨硬化/骨溶解進展，下顎骨の病的骨折，上顎洞底への骨溶解進展

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016 より引用・一部改変

the jaw：以下，DRONJ)<sup>6)</sup>と呼称された。これらの骨吸収抑制薬により正常な骨代謝が行われずリモデリングが阻害されると，不良な口腔衛生状態や不適切な侵襲的歯科治療などが誘発因子となり顎骨壊死を発症するとされている<sup>7)</sup>。顎骨壊死発症におけるメカニズムはそれぞれ異なるが，いずれも破骨細胞による骨吸収を治療ターゲットとするBPとデノスマブが臨床的に酷似する顎骨壊死の発生に関与することからBRONJとDRONJの両者を包括した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw：ARONJ)<sup>8)</sup>という名称が使われるようになった。また近年では，血管新生阻害剤やチロシンキナーゼ阻害剤なども顎骨壊死を引き起こす原因として明らかにされていることから<sup>9,10)</sup>，これら多くの関係薬剤を包括してMRONJという名称が米国口腔顎顔面外科学会（The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons：以下，AAOMS)<sup>11)</sup>で提唱され様々な学会やガイドラインで用いられている。なお本稿においてはMRONJの名称を統一して用いた。

超高齢化が進む本邦において，骨粗鬆症患者や悪性腫瘍患者に対する骨吸収抑制薬の投与機会の増加に伴いMRONJ患者も増加傾向にあることが問題となっている<sup>12,13)</sup>。骨吸収抑制薬が患者の生命予後改善に大きく寄与している一方で，MRONJは炎症に伴う腫脹や疼痛，感染に伴う悪臭や不快感，進行例では病的骨折などを起こし顎口腔領域のQOL（quality of life）低下につながる。MRONJの治療法，予防法については米国のAAOMS，本邦の顎骨壊死検討委員会のポジションペ-

ーパー2016<sup>14)</sup>が出されているが，ランダム化比較試験等の前向き試験は行われておらず明確な治療指針は確立されていない。MRONJの臨床症状とstage分類を示す（表1）。stageは0～3までの全4段階に分類され，stageが上昇するにつれ感染や顎骨壊死を伴う範囲が広くなり，自覚症状や他覚症状も悪化する。

MRONJにおける治療法は保存療法と外科療法の大きく2つの治療法に大別される。外科療法については，これまで保存療法で制御が困難とされてきた症例に対しても有効であるとされ，積極的に外科療法を推奨する報告が多くみられている<sup>15)</sup>。その一方で，保存療法に関しては有効性や治療成績を示した報告は少ない。当科においては，2007年に初めてMRONJ症例を経験して以来，保存療法を主とした治療を開始した。しかしながら，保存療法のみでは症状が軽快しない症例も認めることから2008年より症例に応じて外科療法を導入し，過去に症例の臨床病態と外科療法の治療効果について検討している<sup>16)</sup>。今回，われわれは当科におけるMRONJ治療の現状について臨床統計学的に解析を行い，保存療法の効果とその限界および外科療法への切り替え時期について検討した。

## 対象と方法

対象は，2008年1月から2020年1月までに獨協医科大学病院口腔外科でMRONJと診断された患者157例（年齢38歳～95歳）とした。治療方法の内訳は保存療法単独症例が103例，保存療法に外科療法を加えた症例が54例であり，それらの患者背景や治療結果につ

表2 患者背景

性別, 男性/女性, n (%)	44 (28.0), 113 (72.0)
年齢, 平均 (SD) y	74 (11.7)
年齢, 中央値 y	75
発症部位 (重複あり), n (%)	
下顎臼歯部	88 (47.6)
上顎臼歯部	51 (27.6)
上顎前歯部	26 (14.1)
下顎前歯部	18 (9.7)
骨隆起部	2 (1.0)
初診時 stage, n (%)	
stage 0	9 (5.7)
stage 1	45 (28.7)
stage 2	86 (54.8)
stage 3	17 (10.8)
原疾患, n (%)	
原発性骨粗鬆症	59 (37.6)
ステロイド誘発性骨粗鬆症	39 (24.8)
悪性腫瘍	59 (37.6)
糖尿病, n (%)	15 (9.5)
ステロイド使用あり, n (%)	42 (26.8)
血管新生阻害剤あり (悪性腫瘍症例のみ), n (%)	11 (7.0)
初診から外科療法導入までの期間, (日), 平均 (SD)	382 (455.9)
外科療法への切り替え理由, n (%)	
up staging または症状増悪	31 (57.4)
保存療法未治癒	16 (29.6)
待機的保存療法のうえ早期に手術施行	7 (13.0)
治療法, n (%)	
保存療法単独	103 (65.6)
保存療法+外科療法	54 (34.4)

いて臨床統計学的に解析した。検討項目は性別、年齢、発症部位、初診時 stage、原疾患、糖尿病の有無、ステロイド使用の有無、血管新生阻害剤の有無、初診から外科療法導入までの期間、保存療法から外科療法への切り替え理由、治療法、治療成績、経過と予後とした。統計解析については IBM SPSS Statistics Ver.27 を使用して  $\chi^2$  検定、二項ロジスティック回帰分析を行い、それぞれ  $P < 0.05$  を有意差ありとした。保存療法における多変量解析の比較項目は、糖尿病の有無 (糖尿病/非糖尿病)、ステロイド使用 (あり/なし)、原疾患 (悪性腫瘍/骨粗鬆症)、初診時 stage (stage 3+stage 2/stage 1+stage 0) とした。

本稿で述べる“保存療法”とは、局所洗浄や抗菌薬投与等の非侵襲的治療と単純な腐骨除去のみ行うことを示

している。“外科療法”とは、“腐骨を除去し、炎症性肉芽組織を搔爬して周辺壊死骨あるいは感染骨を除去すること”、“顎骨の辺縁切除または区域切除を行い、粘膜骨膜弁で完全閉鎖すること”を示している。なお簡潔に“外科療法”と記載しているが、実際には外科療法全症例において必ず“保存療法”が併用されることを念頭においている。

なお治療の効果判定は stage の変化にもとづき、治癒：stage 0 以下に移行、改善：down staging、不変：stage 変化なし、増悪：up staging、の4つで評価したうえで、さらに有効 (治癒+改善)、無効 (不変+増悪) に分類した。

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会 (R-35-22J) の承認を受け実施した。

表3 保存療法(全症例)と外科療法の治療効果比較

	有効	無効		治癒	未治癒(改善+不変+増悪)	
保存療法(全症例)	92 (61.7%)	57 (38.3%)		55 (36.9%)	94 (63.1%)	
外科療法	51 (94.4%)	3 (5.6%)	P<0.001	51 (94.4%)	3 (5.6%)	P<0.001

χ<sup>2</sup>検定

表4 保存療法全症例の治療効果(評価不能例を除く)

	有効	無効		治癒	未治癒(改善+不変+増悪)	
初診時 stage						
stage 3 (n=15)	3 (20.0%)	12 (80.0%)		0 (0.0%)	15 (100.0%)	
stage 2 (n=81)	48 (59.3%)	33 (40.7%)		14 (17.3%)	67 (82.7%)	
stage 1 (n=44)	32 (72.7%)	12 (27.3%)		32 (72.7%)	12 (27.3%)	
stage 0 (n=9)	9 (100.0%)	0 (0.0%)	P<0.001	9 (100.0%)	0 (0.0%)	P<0.001
原疾患 骨粗鬆症(原発性+ステロイド誘発性)・悪性腫瘍						
骨粗鬆症 (n=93)	63 (67.7%)	30 (32.3%)		47 (50.5%)	46 (49.5%)	
悪性腫瘍 (n=56)	29 (51.8%)	27 (48.2%)	P=0.05	8 (14.3%)	48 (85.7%)	P<0.001
糖尿病・非糖尿病						
糖尿病 (n=15)	12 (80.0%)	3 (20.0%)		3 (20.0%)	12 (80.0%)	
非糖尿病 (n=134)	114 (85.1%)	20 (14.9%)	P=0.61	52 (38.8%)	82 (61.2%)	P=0.15
ステロイド使用あり・なし						
ステロイド使用あり (n=42)	39 (92.8%)	3 (7.2%)		19 (45.2%)	23 (54.8%)	
ステロイド使用なし (n=107)	87 (81.3%)	20 (18.7%)	P=0.08	36 (33.6%)	71 (66.4%)	P=0.19
血管新生阻害剤あり・なし(悪性腫瘍症例のみ)						
血管新生阻害剤あり (n=11)	3 (27.3%)	8 (72.7%)		1 (9.1%)	10 (90.9%)	
血管新生阻害剤なし (n=45)	26 (57.8%)	19 (42.2%)	P=0.07	7 (15.6%)	38 (84.4%)	P=0.58

χ<sup>2</sup>検定

## 結 果

### 1) 患者背景

検討を行った患者背景を示す(表2)。患者の性別は、男性44例(28.0%)、女性113例(72.0%)であった。年齢の平均は74歳(11.7 SD)で中央値は75歳であった。発症部位は、下顎臼歯部88例(47.6%)、上顎臼歯部51例(27.6%)、上顎前歯部26例(14.1%)、下顎前歯部18例(9.7%)、骨隆起部が2例(1.0%)であった。初診時 stage 別では、stage 0:9例(5.7%)、stage 1:45例(28.7%)、stage 2:86例(54.8%)、stage 3:17例(10.8%)であった。原疾患別では、原発性骨粗鬆症と悪性腫瘍がそれぞれ59例(37.6%)、ステロイド誘発性骨粗鬆症が39例(24.8%)であった。糖尿病が15例(9.5%)であった。ステロイド使用ありが42例(26.8%)であった。血管新生阻害剤あり(悪性腫瘍症例のみ)が11例(7.0%)であった。初診から外科療法導入までの期間は平均382日(455.9 SD)であった。外科療法への切り替え理由はup stagingまたは症状増悪が31例(57.4

%)、保存療法未治癒が16例(29.6%)、待機的保存療法のうえ早期に手術施行が7例(13.0%)であった。治療法は、保存療法単独が103例(65.6%)、保存療法後に外科療法を行った症例が54例(34.4%)であった。

### 2) 保存療法(全症例)と外科療法の治療効果比較

保存療法(全症例)と外科療法の治療効果比較を示す(表3)。有効/無効での比較では、保存療法全体での有効率は61.7%であったのに対し、外科療法では94.4%と有意に高い有効率を示していた(P<0.001)。また治癒/未治癒(改善+不変+増悪)での比較でも保存療法全体での治癒率は36.9%であったのに対し、外科療法では94.4%と有意に高い治癒率を示していた(P<0.001)。

### 3) 保存療法(全症例)の治療効果

全症例での保存療法の治療効果を示す(表4)。有効/無効での比較において、初診時 stage 別では stage 3:有効率(20.0%)、無効率(80.0%)、stage 2:有効率(59.3%)、無効率(40.7%)、stage 1:有効率(72.7%)、



表5 保存療法の効果における単変量・多変量解析結果 有効/無効

	単変量解析結果			多変量解析結果		
	adjusted HR	95% CI	P value	adjusted HR	95% CI	P value
糖尿病 VS 非糖尿病	0.788	0.255 — 2.437	0.680	0.597	0.186 — 1.917	0.386
ステロイド使用, あり VS なし	0.991	0.475 — 2.065	0.980	1.329	0.586 — 3.011	0.496
原疾患, 悪性腫瘍 VS 骨粗鬆症	1.955	0.990 — 3.863	0.054	1.708	0.796 — 3.666	0.170
初診時 stage, stage 3+2 VS stage 1+0	3.015	1.413 — 6.433	0.004	2.837	1.288 — 6.249	0.010

HR : Hazard ratio, CI : Confidence interval

二項ロジスティック回帰分析

表6 保存療法の効果における単変量・多変量解析結果 治癒/未治癒 (改善+不変+増悪)

	単変量解析結果			多変量解析結果		
	adjusted HR	95% CI	P value	adjusted HR	95% CI	P value
糖尿病 VS 非糖尿病	2.537	0.683 — 9.420	0.164	1.292	0.28 — 5.967	0.743
ステロイド使用, あり VS なし	0.614	0.296 — 1.271	0.189	0.991	0.366 — 2.684	0.986
原疾患, 悪性腫瘍 VS 骨粗鬆症	6.130	2.616 — 14.368	<0.001	5.173	1.778 — 15.051	0.003
初診時 stage, stage 3+2 VS stage 1+0	20.012	8.491 — 47.166	<0.001	17.848	7.144 — 44.585	<0.001

HR : Hazard ratio, CI : Confidence interval

二項ロジスティック回帰分析

無効率 (27.3%), stage 0 : 有効率 (100.0%), 無効率 (0.0%) と初診時 stage が進行している症例ほど有意に無効例が多い結果であった ( $P < 0.001$ ). 原疾患別では, 骨粗鬆症 (原発性+ステロイド誘発性) が有効率 (67.7%), 無効率 (32.3%) であり, 悪性腫瘍が有効率 (51.8%), 無効率 (48.2%) であった. 骨粗鬆症 (原発性+ステロイド誘発性) と比較し, 有意に悪性腫瘍で無効例が多い結果であった ( $P = 0.05$ ).

次に治癒/未治癒 (改善+不変+増悪) での比較を示す. 初診時 stage 別では stage 3 : 治癒率 (0.0%), 未治癒 (100.0%), stage 2 : 治癒率 (17.3%), 未治癒 (82.7%), stage 1 : 治癒率 (72.7%), 未治癒 (27.3%), stage 0 : 治癒率 (100.0%), 未治癒 (0.0%) と有効/無効での比較と同様, 初診時 stage が進行している症例ほど有意に未治癒が多い結果であった ( $P < 0.001$ ). 原疾患別では, 骨粗鬆症 (原発性+ステロイド誘発性) が治癒率 (50.5%), 未治癒 (49.5%) であり, 悪性腫瘍が治癒率 (14.3%), 未治癒 (85.7%) であった. 骨粗鬆症 (原発性+ステロイド誘発性) と比較し, 有意に悪性腫瘍で未治癒が多い結果であった ( $P < 0.001$ ). 糖尿病の有無, ステロイド使用の有無, 血管新生阻害剤の有無で保存療法による有効率および治癒率に有意差は認めなかった.

#### 4) 単変量解析/多変量解析結果

保存療法の治療効果における単変量・多変量解析の結果を示す (表 5, 6). 有効/無効の評価 (表 5) では, 単変量解析にて検討したリスク因子のうち初診時 stage が保

存療法の治療効果に有意に関連していた (adjusted HR 3.015, 95% CI : 1.413-6.433,  $P = 0.004$ ). また多変量解析においても同様に有意差を示していた (adjusted HR 2.837, 95% CI : 1.288-6.249,  $P = 0.010$ ).

また治癒/未治癒 (改善+不変+増悪) の評価 (表 6) では, 単変量解析にて悪性腫瘍と初診時 stage 3+2 が有意に治癒に対するリスクとなっていた (原疾患 : adjusted HR 6.130, 95% CI : 2.616-14.368,  $P < 0.001$ ), (初診時 stage : adjusted HR 20.012, 95% CI : 8.491-47.166,  $P < 0.001$ ). また多変量解析でも同様な結果であった (原疾患 : adjusted HR 5.173, 95% CI : 1.778-15.051,  $P = 0.003$ ). (初診時 stage : adjusted HR 17.848, 95% CI : 7.144-44.585,  $P < 0.001$ ).

## 考 察

MRONJ が本邦において 2006 年に初めて報告されて以降, これまで外科療法の有効性については多く報告<sup>17,18)</sup>されてきたが保存療法について述べられた報告は少ない. MRONJ に対する治療法や予防法については, これまで数多くの報告や検討により見直しがなされてきたが, 大規模調査や前向きな検討がなされていない. そのため抗菌薬の選択や投与期間, 保存療法/外科療法の適応などは施設ごとで異なっているのが現状である. MRONJ の治療法に関して, 当初は外科療法に伴う感染・壊死組織の除去がかえって症状悪化を招くことがあるとされ保存療法が推奨されていたが<sup>19)</sup>, 近年では外科療法が保存療法よりも治癒率が高いとの報告が多く外

科療法が積極的に推奨・支持される傾向にある。当科においては2007年に初めてMRONJ症例を経験し、抗菌薬投与や局所洗浄等の保存療法を中心に行っていたが、症状が軽快しない症例に対して外科療法を導入し、その有効性について明らかにした<sup>16)</sup>。

本研究においても外科療法の有効率、治癒率はともに94.4%と保存療法よりも有意に高い治療効果を示していた。その一方で、保存療法でも有効率(61.7%)、治癒率(36.9%)と一定の治療効果はみられていた(表3)。そこで保存療法がどのような患者に対して奏効/治癒したか、あるいは外科療法へ切り替えざるを得なかったのかを調べるために、MRONJの初診時stageおよび各種患者背景での比較・解析を行った。

初診から外科療法導入までの期間は平均382日であり、一定期間保存療法が継続されていることが推察されたが、一方で標準偏差455.9日と患者ごとのばらつきは大きかった。外科療法への切り替え理由としては、up stagingや症状増悪に保存療法未治癒を加えたものが85%以上を占めており、保存療法による改善が見込めないと臨床的に判断されたものであった。各因子での比較(表4)では、有効/無効、治癒/未治癒(改善+不変+増悪)ともに初診時stageが進行するほど有意に無効および未治癒症例が多くなり( $P<0.001$ )、原疾患では骨粗鬆症に比較し、悪性腫瘍で有意に無効( $P=0.05$ )、および未治癒( $P<0.001$ )の症例が多い結果であった。糖尿病の有無、ステロイド使用の有無、血管新生阻害剤の有無は、保存療法の治療効果に対する有意な影響はみられなかった。各リスク因子の多変量解析における有効/無効での比較では、初診時stage( $P=0.010$ )が、また治癒/未治癒の比較では、初診時stage( $P<0.001$ )と原疾患( $P=0.003$ )がそれぞれ治療効果と有意に関連していた。

本研究の結果、MRONJの初診時stageが保存療法の治療効果に有意に関連しており、初診時stage 0/1症例や骨粗鬆症症例に対しては、早期の外科療法にこだわらず保存療法単独でも治癒が期待できる可能性があると考えられた。

その一方で、初診時stage 2/3や悪性腫瘍症例すなわち高用量ビスホスホネートやデノスマブ投与症例では保存療法単独での改善、治癒は困難であることが示唆され、最終的には外科療法の適用が望ましいと考えられた。stage 2/3における根治的外科療法では、一般に広範な顎骨切除や顎骨離断を要する場合も多い。特に悪性腫瘍患者では、外科療法導入に際して原疾患の加療状況、全身状態や生命予後、当科のMRONJ手術による侵襲なども含め慎重に判断する必要があるが、MRONJ

によるQOL低下や原疾患治療の停滞・阻害も考慮し、可能な限り積極的な外科的介入を検討するべきであると考える。その一方で外科療法を適用できない、あるいは希望しない患者についてはどのようにして保存療法を行っていくかが今後の課題になるとと思われる。

## 結 論

今回われわれは、MRONJ治療における保存療法の効果と限界について再考した。保存療法単独でも一定の治療効果が見込める一方で、初診時stage 2以上、悪性腫瘍症例については積極的な外科療法の導入が適切であると考えられた。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Fleisch H, Russell RG, Simpson B, et al : Prevention by a Diphosphonate of Immobilization "Osteoporosis" in Rats. *Nature* **223** : 211-212, 1969.
- 2) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* **61** : 1115-1117, 2003.
- 3) Migliorati CA : Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* **21** : 4253-4254, 2003.
- 4) 高橋喜久雄, 川畑彰子, 小池博文, 他 : ビスホスホネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の1例. *日本口腔外科学会雑誌* **52** : 416-419, 2016.
- 5) Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD : Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* **48** : 221-223, 2010.
- 6) Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, et al : Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw : denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* **52** : 308-313, 2014.
- 7) 久野彰子, 服部 馨, 太田修司, 他 : 当科における薬剤関連顎骨壊死症例の検討 がん患者を主とした4年間の調査. *老年歯科医学* **34** : 422-427, 2019.
- 8) Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al : American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis : executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J*

- Am Dent Assoc **142** : 1243-1251, 2011.
- 9) 安居孝純, 鬼澤勝弘, 兵藤朋子, 他 : 抗 VEGF モノクローナル抗体ベバシズマブの関与が疑われた顎骨壊死の 1 例. 日本口腔科学会雑誌 **60** : 16-22, 2011.
  - 10) 岩田英治, 古土井春吾, 鰐渕 聡, 他 : スニチニブ投与患者に発症した顎骨壊死の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 **64** : 83-87, 2018.
  - 11) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al : American Association of Oral Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg **72** : 1938-1956, 2014.
  - 12) 加納慶太, 中井道明, 村山高章, 他 : 超高齢者に発症した薬剤関連顎骨壊死に対し外科的療法を行った 1 例. 有病者歯科医療 **26** : 354-359, 2017.
  - 13) 五月女さき子, 鳴瀬智史, 六反田 賢, 他 : 80 歳以上高齢者における薬剤関連顎骨壊死の治療と予後. 老年歯科医学 **34** : 94-100, 2019.
  - 14) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 他 : 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理 : 顎骨壊死検討委員会ボジションペーパー 2016.  
[https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/up](https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf)
  - 15) 林田 咲, 松下祐樹, 坂本由紀, 他 : Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) に対する手術方法の検討. 日本口腔外科学会雑誌 **62** : 441-447, 2016.
  - 16) 越路千佳子, 栗林伸行, 増山恵里, 他 : 当科におけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) 57 例の臨床病態の検討と外科療法の効果. 日本口腔外科学会雑誌 **63** : 338-346, 2017.
  - 17) 有川 翔, 上田順宏, 高橋佑佳, 他 : 病的骨折が危惧された薬剤関連顎骨壊死に対して外科的療法が奏功した 1 例. 日本口腔診断学会雑誌 **31** : 29-34, 2018.
  - 18) Sukegawa S, Kanno T, Kawai H, et al : 薬剤関連顎骨壊死に対する外科的治療の後向き臨床研究 (A Clinical Retrospective Study of Surgical Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw). J Hard Tissue Biol **25** : 447-454, 2016.
  - 19) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg **65** : 369-376, 2007.

## Outcomes and Limitations of Conservative Treatment and Timing of Switching to Surgical Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Toshiki Hyodo<sup>1)</sup>, Chonji Fukumoto<sup>1)</sup>, Yuta Sawatani<sup>1,2)</sup>, Ryouta Kamimura<sup>1)</sup>, Ryo Oshima<sup>1,3)</sup>, Tomonori Hasegawa<sup>1)</sup>, Sayaka Izumi<sup>1)</sup>, Atsushi Fujita<sup>1)</sup>, Takahiro Wakui<sup>1)</sup>, Hitoshi Kawamata<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo Medical University School of Medicine*

<sup>2)</sup> *Section of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kamitsuga General Hospital*

<sup>3)</sup> *Section of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kamma Memorial Hospital*

Surgical treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is widely recommended, but few reports have examined the outcomes of conservative treatment. We performed a retrospective cohort study to investigate the therapeutic effects and limitations of conservative therapy and the timing of switching to surgical therapy for MRONJ. The subjects were 157 patients (44 males, 113 females, average age 74 years) with MRONJ treated at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo Medical University School of Medicine from 2008 to 2020.

We evaluated the effectiveness of treatment based on the change in stage; "healing" : shift to stage 0 or below, "improvement" : down staging, and further classified the sum of healing and improvement as "efficacy".

The outcomes were significantly better in surgical treatment compared to conservative treatment (efficacy rate : 94.4% vs. 61.7%, healing rate : 94.4% vs. 38.3%,  $P <$

0.001). In univariate and multivariate analyses, stage at primary diagnosis was significantly correlated with treatment efficacy ; and both stage at primary diagnosis and underlying disease were significantly correlated with healing. Stage at primary diagnosis was also significantly related to the therapeutic effect of conservative treatment. Patients with stage 0/1 osteoporosis were cured by conservative treatment alone without early surgery, whereas stage 2/3 cases and patients with malignant tumors should be considered for surgery. These findings indicate the need to make an appropriate decision on the introduction of surgical treatment while continuing with adequate conservative treatment.

**Key Words** : MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw), osteonecrosis of the jaw, bone resorption inhibitor, conservative therapy, surgical therapy