

総説

周術期口腔機能管理の意義とその取り組みについて

後藤 哲

国立病院機構仙台医療センター 歯科口腔外科

抄録

気管挿管による全身麻酔手術時の口腔トラブルやがん化学・放射線療法時の口腔粘膜有害事象、口腔細菌による術後合併症を防止するために周術期口腔機能管理の重要性が認知されるようになってきた。2012年から医科歯科連携による周術期口腔機能管理が歯科の診療報酬に導入されたため、当院はもとより各地の病院歯科ではその推進に努めている。今回はその背景と重要性について改めて検証した。口腔ケアという言葉は医療者にとっては周知された用語となっているが、周術期口腔機能管理は単に見かけ上の汚れ取りということではなく、プロフェッショナルクリーニングとしてバイオフィルムの物理的の除去から始まり、さらに顎骨内の感染源の除去や動揺歯の抜去、さらには化学療法中の口腔有害事象対策といった口腔内に存在するリスクの低減化を図るものであり、オーラルマネージメントとも呼ばれる。原疾患の支持療法としてオーラルマネージメントを推進することの必要性とその意義について再検証したい。

キーワード：周術期口腔機能管理、口腔ケア、オーラルマネージメント

1. はじめに

気管挿管中の患者における誤嚥性肺炎の抑制には口腔ケアが有効だとしてすでに多くの病院で日常的に口腔ケアが取り入れられている¹⁾。院内に歯科がない病院でもICUなどの誤嚥性肺炎のリスクの高い病棟では担当看護師による定期的な口腔ケアを行うことはなかば常識的となっており、当院でも実践されている。そのような中で2010年のがん対策基本法の改正とそれに伴い2012年に策定されたがん対策推進基本計画²⁾に「医科歯科連携による口腔ケアの推進」が盛り込まれたこともあり、2012年度の歯科の診療報酬改定で周術期口腔機能管理が保険導入されるまでに至った。そのような背景のもと、歯科のある病院の多くで周術期口腔機能管理に取り組んでいる。

ここでいう周術期とは全身麻酔手術前後を指すだけでなく、化学療法や放射線療法などの侵襲的治療全般を意味し、この時期における口腔に関連

するすべての合併症・有害事象を回避するための準備や対応を指す。具体的には気管挿管時の歯の損傷、経気管チューブの圧迫による褥瘡性潰瘍、術後肺炎、口腔咽頭の創部感染 (SSI; surgical site infection)、さらに心臓の人工弁や人工関節などのインプラント埋入手術では口腔細菌による遠隔部位感染 (RI; remote infection) の対策が挙げられる。また、さらに化学療法中の口腔粘膜炎などの口腔有害事象への対応や口腔内環境作り、患者教育も含まれる。したがって周術期の口腔ケアにとどまらずこれら合併症を回避し口腔機能維持増進に努めるという意味合いから、岸本³⁾は「オーラルマネージメントの実践」と提唱している (表1)。

今回は、口腔の解剖学的位置関係や特徴を再検証し、周術期口腔機能管理の背景と意義に関して改めて考えたい。

口腔ケア：主に歯科衛生士	歯科治療：歯科医師
口腔衛生指導 歯ブラシ 補助清掃用具 保湿	う蝕治療 (暫間) 充填 根幹処置
術者磨き	義歯の調整/修理
専門的対応 専門的歯面清掃 歯石除去 歯周ポケット洗浄 ポケット内薬剤注入 フッ化物の歯面塗布	拔牙
口腔粘膜に関する指導 感染予防・疼痛対策	歯や補綴物の形態修正 腫瘍や皮弁が直接当たる 口腔粘膜炎の原因になる
食事指導 食形態指導 味覚障害への対応	動揺歯の暫間固定
	床装置の作成 手術プロテクター 化学療法シーネ 放射線スパーサー
	金属補綴物除去 ：放射線治療対策

表1 周術期口腔機能管理中の口腔環境の整備
主に衛生士が担当する予防的口腔ケアと歯科治療に分類できる (文献3から引用：一部改変)

2. 口腔の解剖学的特徴と機能について

口腔は解剖学的には消化器に分類されその入口であり、外方は上下唇から頬粘膜、歯列に至り、後方では上壁は口蓋、下方は舌口腔底の粘膜であり、口峽咽頭部に続く。人体でもっとも硬い臓器である歯を有し、食物を咀嚼し、消化酵素アミラーゼ(唾液)と混和して消化が始まる。歯槽骨上の歯肉は薄く傷つきやすいほか歯との境界部分は歯周ポケットとして口腔内細菌の繁殖の場となりやすい。耳下腺、顎下腺を中心に消化酵素としての唾液が、成人で1日に約1.5リットル流出しているといわれ無意識のうちに嚥下動作を繰り返している。口腔の中心に位置する舌は、粘膜の下はほぼすべてが筋肉からなり、頬粘膜と連動してタイミングよく歯列上に食塊を運んで咀嚼を助けるほか、その後の嚥下の口腔期(第1相)に深くかかわる。

呼吸器の入口は鼻腔であるが、消化器である口腔と咽頭で交差し、口腔は鼻閉時などでは補助的に気道の役割を担う。また口唇、歯列、口蓋、口腔底、軟口蓋、舌を使い、呼気を利用して発声している。

先に述べたように、口腔は消化器の入り口として外界との境界にあり常に異物にさらされている。口腔粘膜は感覚器として非常に繊細だが、食べ物以外にも外来異物との接触が多く傷つきやすい。さらに歯科治療の中では昔から歯の抜去という外科手術を外来局所麻酔下に行っている。この際、操作に使用する器具は当然滅菌して使用するものであるが術野

は簡易消毒のもと骨に達する創を形成し、通常は開放創としている。術後も当日より食事という外来汚染の状態にさらされているが、一般的には拔牙前に明らかな感染状態になれば抗菌薬の投与なしでも、血餅で満たされ、上皮化して治癒する。

3. 口腔内の感染巣

口腔内には1,000種類以上の細菌が存在すると考えられており⁴⁾、歯周ポケットや舌苔などには多数の嫌気性菌が同定される。これらの菌は異種菌間の共凝集によって、歯の表面では歯垢という強固なバイオフィルムを形成する⁵⁾。口腔内の2大感染性疾患はう蝕と歯周炎であるが、特に歯肉と歯槽骨の感染性炎症である辺縁性歯周炎は罹患率が高く、軽症までを含めると成人の約80%が罹患している(表2)。また、慢性に進行するため自覚症状が乏し

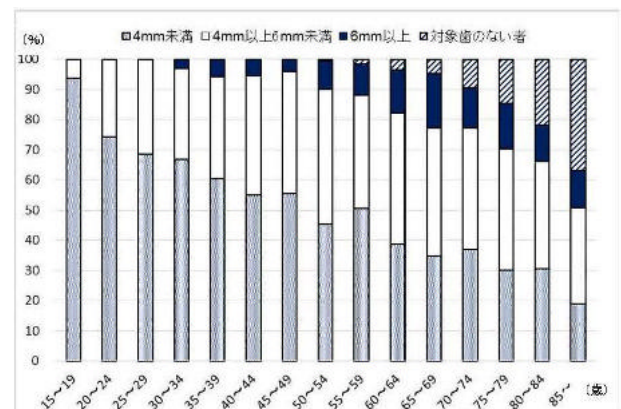


表2 年齢階級別の歯周ポケットの保有者の割合
60歳以上では対象歯がある中の50%以上が4mm以上の歯周ポケットを有する (平成28年歯科疾患実態調査結果の概要より)

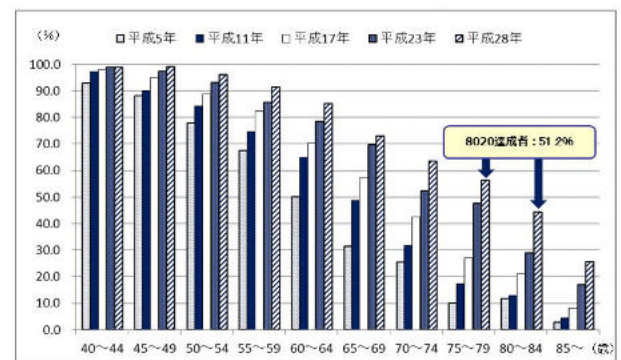


表3 20本以上の歯を有する者の割合の年次推移
平成28年では8020達成者が51.2%に達した (平成28年歯科疾患実態調査結果の概要より)

く、適切な歯科の加療を受けないまま放置されている場合が多い。一方、歯の喪失は減少傾向にあり、2016年の歯科疾患実態調査の概要⁶⁾によると8020達成者の割合（80歳で20本以上の歯を有する者の割合）は、51.2%に達している（表3）。これは2011年の前回調査時の38.3%から大きく増加している。歯を失わなくなったことは喜ばしいことではあるものの、一方で細菌繁殖の温床となる歯周ポケットが多く残存するという問題点を持つ。口腔ケアによりこれら口腔内細菌の量的、質的制御を行うことは感染予防の観点から重要となる。この際、患者本人によるセルフケアや医療従事者による介助のケアは日常の細菌数の減少には有効であるが、歯垢が石灰化して形成された歯石の除去や歯周ポケット内部の除菌は専用の器具が必要で自力では除去できない。そこで歯科医師や歯科衛生士によるプロフェッショナルケアが重要となる。

上記の事項は一般に歯周病と呼ばれる辺縁性歯周炎の問題であるが、これに対して、歯槽骨の炎症には根尖性歯周炎と呼ばれるもう一つの感染による炎症形態がある。齶蝕などによって感染した歯髄は壊死し、汚染された歯髄腔内の細菌は根尖經由で歯槽骨に炎症感染が及んだ状態である。通常は根管治療により根管内の壊死組織を除去し、薬剤消毒をして根尖を封鎖し歯の保存を図る治療が行われる。しかし十分に感染制御ができなかった場合は根尖周囲の歯槽骨内に炎症性の肉芽や嚢胞を形成することがある。通常は慢性に経過し、たまたま撮影されたX線撮影により顎骨内の透過像として見つけられるケースが多い。原疾患の支持療法との観点からどこまでを加療対象とするかは議論のあるところではあるが、患者自身のセルフケアの利かない感染巣であるため、歯科医師による診断と治療が必要となってくる。

4. 全身麻酔と口腔機能管理

全身麻酔時には気管挿管を行って気道確保を行うことが一般的であるが、その際における歯の損傷の発生率は0.1～0.3%と言われている⁷⁻⁹⁾。開口障害や小下顎症、肥満などがあると喉頭展開は困難となりやすく、喉頭鏡を無理に使用すれば歯や口腔粘膜

の損傷のリスクが高くなる。損傷を受ける部位は上顎の前歯部が多く審美的な領域でもあるため、損傷の程度によっては訴訟にも発展しやすい事象とされる。歯の損傷があった症例では辺縁性歯周炎などでもともと歯の動揺があったケースも多く、術前に歯科受診をすすめ、該当歯の抜去や直接暫間固定を行うこと、あるいは脱落防止用のマウスガードを作成する（図1）などの対策を講じることによりこのようなリスクを最小限にとどめることができるといわれている¹⁰⁻¹¹⁾。



図1 下顎の歯に脱落防止用のマウスガードが装着されたところ
動揺する下顎残存歯が連結されるように覆われている

5. 術後の創部感染（SSI; surgical site infection）

口腔咽頭領域の手術では口腔内の汚染は直接術創の汚染につながり、創部感染リスクとなる。口腔咽頭の腫瘍では咀嚼や食事摂取に難があったり、出血や疼痛があったりするため、セルフケアがおろそかになり口腔内環境は不良な場合が多い。直感的にも理解しやすいが、周術期口腔ケアによってSSIの予防効果が示されたことが報告されている¹²⁾。

6. 術後肺炎

気管挿管は経口あるいは経鼻により気管チューブを気管内に挿入する操作である。全身麻酔手術の大部分でこの操作を行うが、挿管操作により挿管チューブは口腔粘膜や鼻腔、咽頭粘膜に一時的に触れて気管内に挿入される。もともと口腔・鼻腔・咽頭粘膜には細菌が多く存在し、挿管操作が術後肺炎のリスクとなりそうなことは想像に難くないが、一般的に栄養状態が良く、通常の免疫能があれば術後

肺炎の発生を見ることはない。ところが栄養状態が悪い症例や、術後に挿管された状態が続く症例、あるいは口腔、咽頭、食道手術などにより、嚥下に支障が生じるような解剖学的術後変化が生じる術式をとった症例においては術後肺炎が大きな問題となる。

ICUにおいて挿管中の患者に対して口腔ケア介入することにより、人工呼吸器関連肺炎 (VAP; ventilator associated pneumonia) の原因菌を減少させ、口腔ケア非介入群に比べ優位に VAP の発症を減少させたと報告されている¹³⁻¹⁴⁾。したがって現在では、ICU を持つ病院では歯科医師や衛生士がいない場合でも看護師等による口腔内の衛生管理がなされている。周術期口腔ケアによる術後肺炎の予防効果に関しては、食道癌手術を対象とした臨床研究が多くみられており、Akutsu ら¹⁵⁾ は 41 例のコントロール群と 45 例の術前から 1 日 5 回の歯ブラシをした群を比較し、口腔ケアにより術後肺炎の発生率が 32% から 9% に減少し、気管切開をした症例も 12% から 0% に減少したと報告している。また、Soutome ら¹⁶⁾ は 7 つの大学の共同研究として 569 例の食道がん手術症例を対象に調査を行い、306 の口腔ケア群と 233 のコントロール群に分け検討し、420 項目の多変量解析にて術後肺炎の発生と相関のあった因子は手術時間の延長と、術後の嚥下障害、口腔ケア介入の欠如であったとしている。

7. 全身感染症

歯列不正特に叢生の部分や歯周ポケットには細菌が多く、咀嚼などの日常的活動や歯磨きによっても菌血症を起こすといわれている¹⁷⁻¹⁸⁾。歯周ポケットに直接接触するスクレーピング・ルートプレーニングなどの歯科治療ではさらに高頻度で菌血症が生じると報告されているが¹⁹⁾、血中の菌数の増加は一過性であり数十分で急速に減少すると考えられている²⁰⁾。したがって通常の免疫能を有する人の場合は血管内に侵入した細菌は免疫担当細胞によって捕食され身体症状には至らないが、免疫不全の状態や体内に人工物が埋入されている場合には敗血症への進展や、インプラント周囲炎の発症のリスクファクターとなりうる。SSI 予防のガイドライン²¹⁾ では手術

患者に対する術前対応として、「待機手術では遠隔部位に感染症がある場合はあらかじめ治しておく (B II)」とある。口腔内の感染巣という直接的な記載ではないが意義深い。

細菌性心内膜炎発症した患者の血液培養から検出された細菌の 87.1% は口腔常在菌であり、そのうちの一部では遺伝子検索により同一のクローンであったと報告している²²⁾。また、日本循環器学会 (JCS) のガイドライン²³⁾ では、感染性心内膜炎の原因菌のうち一定割合は口腔由来の菌血症の関与があるという見地から、高リスク心疾患患者の観血的歯科処置に対しては抗菌薬の予防的術前投与を強く推奨している。

8. 疾患治療薬の併発症・合併症としての口腔疾患:

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw)

放射線治療の晩発性障害の一つとして放射線性顎骨壊死・顎骨骨髓炎は、古くから知られていた口腔外科疾患である。照射野に含まれた歯の抜去などの外科的侵襲によって生じやすく、いったん発症すると難治性でその治療は困難を極めてきた。2003 年 Marx²⁴⁾ によってビスフォスフォネート注射製剤パミドロネート、ゾレドロネート投与後の顎骨壊死を報告して以来、世界中でビスフォスフォネート製剤 (以下 BP 製剤) による顎骨壊死 (BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) として報告された。その後、作用機序の異なる骨吸収抑制剤である抗 RANKL 抗体のデスノマブでも BP 製剤と同様の顎骨壊死が生じ、さらに血管新生阻害薬のベバシズマブにおいても関連骨壊死が生じることが報告されたことから、2014 年のアメリカ口腔外科学会のポジションペーパー²⁵⁾ では BRONJ の呼称を MRONJ と変更した。日本の口腔外科学会でもこれに倣って呼称しているが、日本の複数学会の顎骨壊死検討委員会による最新のポジションペーパー²⁶⁾ では BRONJ とデスノマブによる顎骨壊死を包括し、ARONJ (Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw) という用語を用いている。

呼称の変遷はあるが薬剤関連顎骨壊死はこれら薬

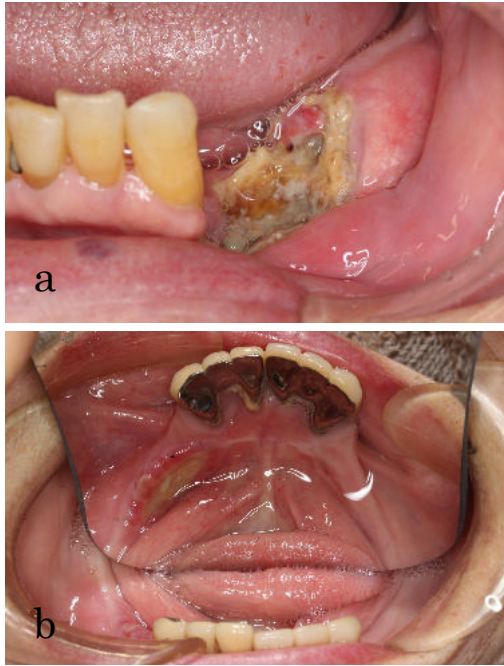


図2 骨吸収抑制剤使用による下顎骨壊死
 a : 下顎臼歯部に広範囲に感染した腐骨の露出が見られる
 b : 義歯が強く当たった舌側歯肉に骨露出があり、義歯の使用を中止しても上皮化してこない（鏡面像）

剤の長期投与後、特に抜歯などの骨侵襲治療後の創が治癒に至らず顎骨に壊死・感染が生じ、ときに病的な骨折に至るなど長期にわたり QOL を損ねる病態である（図2）。また、時に顎骨壊死は外科的侵襲を加えなくても発症することがある。その発症頻度は患者 10 万人当たり 0 から 90 人と低いものの、注射薬の使用や長期使用ではその頻度は高くなる傾向がある。いまだ病態解明や治療には不明な点が多いが、投与前に徹底的に感染源の除去を図り、投与中、投与後も口腔衛生管理を継続することが推奨されている²⁶⁾。

Dimopoulos ら²⁷⁾ は初めてゾレドロン酸の投与を受ける多発性骨髄腫患者 128 名を対象に顎骨壊死の発生率を調査したところ、口腔ケアの施行は骨壊死の発生リスクを 1/3 に減少させたと報告している。また、NCCN 診療ガイドライン中の乳がん 2015 年第 3 版²⁸⁾ では、乳がんの骨転移に使用するビスホスフォネート系薬剤およびデノスマブは、顎骨壊死の発生リスクと関連し、ベースラインにおける歯科口腔衛生が不良であることまたは治療中に歯科処置が必要になることが、顎骨壊死に対する既知

の危険因子である。このように、静注ビスホスフォネート系薬剤またはデノスマブを用いた治療を開始する前に、予防歯科的介入を伴う口腔内検診が推奨され、治療中の侵襲的歯科処置は可能な限り避けることとされる。近年は年 1 回投与の骨吸収抑制剤も使用され始め、侵襲的歯科治療後の治癒状況が判断しにくい状況になっていることから、やはり投与前の口腔内精査が最も重要と考える。

9. がん化学療法、放射線療法における口腔有害事象対策について

がん化学療法および頭頸部の放射線療法によって生じる口腔有害事象の代表は口腔粘膜炎である。口腔粘膜炎は、副作用として高頻度に生じる悪心・嘔吐と並んで摂食障害となりやすく栄養状態の悪化を招く。栄養状態が悪くなれば粘膜炎の治癒障害を招いて悪循環となるため、口腔粘膜炎の発症前からセルフケア指導を含めた口腔ケアが重要であるといわれている。その意義は、口腔ケアは口腔粘膜炎の発症を抑制することはできないものの、粘膜炎による疼痛や出血の緩和や、口腔内の慢性感染巣の急性化の防止などを図ることが可能であるとされる。日本口腔ケア学会では、最も重篤な口腔有害事象を引き起こす造血細胞移植に対する口腔ケアガイドライン²⁹⁾ を作成しており、このなかで口腔有害事象として口腔粘膜炎、口腔細菌感染症、口腔カンジダ症、口腔出血、GvHD、口腔乾燥、歯周病の悪化を挙げられており、それぞれの対処法を具体的に示している。そのほかの悪性腫瘍に対する口腔有害事象もほぼ上記項目に包含されるため、その対処法は同様と考えてよい。

口腔粘膜炎に対する対策として、現行では冷罨法や洗口剤・ステロイド剤の使用が主であった。2018 年の診療報酬改定では新しく発売されるゲル化する口腔粘膜保護材を使用可能となり点数化されたため、ますます歯科の役割が重要になるものと思われる。

10. おわりに

当院は高度救命救急センターを有する地域医療支援病院であり、3 次医療機関として地域の医療施設

からの紹介を中心とした診療体制をとっている。手術室では年間におよそ 4,000 件の全身麻酔手術が行われており、そのうち約 900 件が悪性腫瘍手術である。歯科口腔外科においても現在紹介に基づいた口腔外科手術を中心とした診療体制をとっている。周術期口腔機能管理はあくまで原疾患の手術やその他の治療に対する支持療法であり、診療科内では別枠の診療体制を構築する必要がある。院内で必要とされる口腔管理のすべてを診療科内で管理することは実質不可能であり、院内紹介を受けたのちは患者のリスク評価を行い、地域の歯科診療施設と連携を取りその役を共有している。近い将来加療予定あるいは加療中の患者であるため時間的な制約もあり、また患者自身も主疾患の治療前ということで精神的にも落ち着かず、全身状態の不安定な場合も多い。そのような状態の中でも敢えて口腔管理に向かわせることは、必要性の理解が得られたのちには逆に医療の信頼に繋がるものと考えられる。

2016 年度診療報酬改定からは緩和医療に対しても周術期口腔機能管理が導入され、がん治療に対しては初期治療の段階から終末期にかけて一貫して関与することが可能となった。2018 年度からはがんや心臓血管外科手術以外の体内へのインプラント埋入手術やその他必要とされる患者すべてに適用することが可能となった。術後肺炎やインプラントへの感染などの術後合併症を起こした場合、患者自身へ大きな不利益を与えることだけでなく、そのリカバーに要する医療費の損失が莫大になることが一因とも思えるが、周術期の口腔機能管理の重要性が認知されてきた結果であり、歯科医師の責任の重さが痛感される。

11. 文献

- 1) 田戸朝美, 立野淳子, 山勢博彰: 集中治療領域における気管挿管患者への口腔ケアに関する看護師の認識と実際 日本クリティカルケア看護学会誌 2015;11:25-33
- 2) がん対策推進基本計画・厚生労働省 www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf: 2018 年 3 月 1 日アクセス
- 3) 岸本裕充: 周術期オーラルマネージメントの実際 日口外誌 2017;63:9-14
- 4) Wade WG The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69:137-143
- 5) Rickard AH1, Gilbert P, High NJ, et al. Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol.* 2003 ;11:94-100.
- 6) 厚生労働省「平成 28 年歯科疾患実態調査」資料 報道発表資料 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-28-01.pdf>: 2018 年 3 月 1 日アクセス
- 7) Gaiser RR, Castro AD. The level of anesthesia resident training does not affect the risk of dental injury. *Anesth Analg* 1998;87:225-7.
- 8) 久保田貴倫子, 中村守厳, 他: 気管挿管時歯牙損傷の後ろ向き調査と解析. *麻酔* 2010 ; 59 : 1053-7.
- 9) 上田順宏, 桐田忠昭, 他: 全身麻酔中に生じる歯牙損傷と防止対策についての検討. *麻酔* 2010 ; 59 : 597-603.
- 10) Mańka-Malara K, Gawlak D, Hovhannisyan A, Klikowska M, et al. Dental trauma prevention during endotracheal intubation - review of literature. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;4:425-429.
- 11) 縄稚久美子, 曾我賢彦, 他: 気管挿管における口腔内偶発症防止対策の必要性. *日集中医誌* 2012 ; 19 : 431-2.
- 12) Sato J1, Goto J, Harahashi A, et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. *Support Care Cancer.* 2011;19:409-416
- 13) Mori H, Hirasawa H, Oda S, et al. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med.* 2006 ;32:230-236
- 14) Stonecypher K Ventilator-associated pneumonia: the importance of oral care in intubated adults. *Critical care nursing quarterly,* 2010 ;33 :339-347

- 15) Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, et al. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Surgery*. 2010;147:497-502
- 16) Soutome S, Yanamoto S, Funahara M, et al. 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* 2017;96:e7436
- 17) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteria associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, 117(24): 3118-3125,2008.
- 18) Lucus VS, Gafan G, Dewhurst S, et al. Prevalence, intensity and nature of bacteremia after toothbrushing. *J Dent*, 36(7): 481-487,2008.
- 19) Morozumi T, Kubota T, Abe D, et al. Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planning. *J Periodontal* 81(11): 1555-1563,2010.
- 20) Wilson W, Taubert KA, Gewitz, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation*, 116(15): 1736-1754,2007.
- 21) 3. 病態別ガイドライン 3) 手術部位感染防止 国立大学医学部附属病院感染対策協議会 (編) 病院感染対策ガイドライン (改訂第2版)、じほう、東京：じほう 2015;p150
- 22) 博多研文, 川又均, 今井裕: 感染性心内膜炎発症における口腔内細菌の関与. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 2014;41:103-113
- 23) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心エコー学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本脳卒中学会、日本感染症学会、日本化学療法学会: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版)
- 24) Marx RE :Pamidronate(Aredia) and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 1115-1117.
- 25) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 ;72:1938-1956
- 26) Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017 ;35: 6-19
- 27) Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20:117-20
- 28) Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761
- 29) 小佐野仁志: 口腔有害事象に対する処置 日本口腔ケア学会・編: 造血細胞移植患者の口腔ケアガイドライン 東京: 口腔保険協会 2015 : p44-52