

<特集「癌治療における Bone Health」>

がん患者における骨吸収抑制剤関連顎骨壊死

雨宮 傑*, 山本 俊郎, 金村 成智

京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口腔科学

Antiresorptive Agent-related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer

Takeshi Amemiya, Toshiro Yamamoto and Narisato Kanamura

*Department of Dental Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、悪性腫瘍の骨転移の治療にビスホスホネート製剤、あるいはデノスマブといった骨吸収抑制剤が抗破骨細胞療法として用いられている。これら骨吸収抑制剤の副作用として問題となるのは顎骨壊死であり、骨吸収抑制剤関連顎骨壊死（ARONJ）と呼ばれている。このARONJにより露出した顎骨は感染、疼痛、腫脹などの症状を呈することで口腔内環境が悪化し、患者QOLは著しく低下する。ARONJの発症メカニズムは未だ解明されておらず、決定的な予防法や治療法が確立していないのが現状であり、骨吸収抑制剤投与に際して、治療開始前からの歯科による口腔管理・口腔ケアの実施によりその発症を減少させることができるとされる。また、ARONJ発症後においても、各病期に応じた治療法の実施により、一定の効果は得られるようになってきている。今後、がん患者の増加に伴って骨吸収抑制剤の使用頻度は上昇し、ARONJに遭遇する頻度も高くなると予測される。ARONJは医科・歯科にまたがる疾患であり、予防ならびに治療あたり、医科・歯科が連携したチーム医療体制の整備が望まれる。

キーワード：悪性腫瘍，顎骨壊死，骨吸収抑制剤，ビスホスホネート，デノスマブ。

Abstract

Antiresorptive agents, such as bisphosphonate and denosumab, have recently been employed for anti-osteoclast therapy to treat bone metastases of cancer. Adverse effects of these antiresorptive agents include jawbone necrosis, called antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ). With the development of ARONJ, the jawbone exhibits symptoms, such as infection, pain, and swelling, which deteriorate the oral environment and markedly lower the patient's QOL. However, the pathogenesis of ARONJ remains unclear and neither definitive prophylaxis nor therapy has been established. For antiresorptive agent administration, oral management and care in dentistry from the beginning of treatment prevent ARONJ. Even after the occurrence of ARONJ, certain effects can be achieved with treatments depending on disease stages. As the number of cancer patients increases and antiresorptive agents are more frequently prescribed, the inci-

平成30年1月7日受付 平成30年1月20日受理

*連絡先 雨宮 傑 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
amemiya@koto.kpu-m.ac.jp

dence of ARONJ will also increase. ARONJ is a medical and dental disease. Thus, physicians and dentists should cooperate for its treatment and prevention.

Key Words: Cancer, Osteonecrosis of the jaw, Antiresorptive agents, Bisphosphonate, Denosumab.

はじめに

近年、悪性腫瘍の骨転移の治療にはビスホスホネート (bisphosphonate: BP) 製剤 (特にゾレドロン酸), あるいはRANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 抗体 (デノスマブ) といった骨吸収抑制剤が抗破骨細胞療法として用いられている。BP製剤は、破骨細胞に特異的に作用してアポトーシスを誘導し、骨吸収やリモデリングを抑制する。デノスマブは、RANKLに対するヒト型モノクローナル抗体で、高い親和性でRANKLに結合し、その作用を特異的に阻害することで破骨細胞の形成、活性化を抑制する。BP製剤の中で最も強力な抗破骨細胞作用をもつゾレドロン酸は、腫瘍細胞に対する直接の抗腫瘍効果が期待されており、またデノスマブにおいてはゾレドロン酸と比べて、乳がん骨転移患者における骨関連事象 (skeletal-related events: SRE) リスクを有意に低下させる¹⁾などの有用性が報告されている。

しかし、これら骨吸収抑制剤の副作用として問題となるのは顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) である。このONJは、Marxらが2003年にパミドロネートとゾレドロン酸のBP注射薬を使用した悪性腫瘍症例において、ONJ発

症リスクが高くなることを初めて報告したことに始まる²⁾。その後、本邦においてもBP関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related ONJ: BRONJ) として、数多く報告されるようになり、またデノスマブを使用した症例においてもBRONJと同程度のONJ (denosumab-related ONJ: DRONJ) が発症することが明らかとなり、これらのBP製剤やデノスマブによる骨吸収抑制剤関連ONJを総称してARONJ (antiresorptive agents-related ONJ) と呼ぶようになった。さらに、ベバシズマブといった血管新生を阻害する抗VEGF (vascular endothelial growth factor), あるいは分子標的治療薬、特にチロシンキナーゼ阻害薬などを使用している症例においてもARONJの発症が増加するとされ、最近では薬剤関連顎骨壊死 (medication-related ONJ: MRONJ) という呼称も用いられるようになってきている。

骨吸収抑制剤関連顎骨壊死 (ARONJ)

ARONJの診断は以下の3項目とされる³⁾。①現在または過去に、骨吸収抑制薬を使用している (使用していた)。②8週間以上継続する骨露出、もしくはプローブにより交通する口腔内外の排膿路が顎顔面領域に存在する。③顎骨に放射線治療の既往がなく、明らかな顎骨へのがん

口腔内細菌は800種類以上存在し、
10⁹個/cm² 存在する

口腔外科処置で顎骨は口腔内に露出し、
感染を受けやすい

顎骨は薄い粘膜に
被覆されている



歯が顎骨から上皮を破り
植立している

歯性感染症を介し、
顎骨に炎症が波及しやすい

図1 ARONJの顎骨発症の理由



図2 ARONJ 症例1

患者：76歳，男性．前立腺がん骨転移のためデノスマブ（ランマーク®）を3年間投与されている．下顎総義歯装着中にて，左側下顎臼歯部に骨露出を認める．デノスマブ投与中の抜歯歴はない．



図3 ARONJ 症例2（ミラー像）

症例：66歳，女性．乳がん骨転移のためゾレドロン酸（ゾメタ®）の8年10ヵ月投与後，デノスマブ（ランマーク®）を4年投与されている．両側下顎臼歯部に骨露出を認める．ランマーク投与中に両側下顎臼歯の抜歯歴があった．

転移ではない．

このARONJは顎骨に多く発症するとされてきたが，近年，極めて稀ではあるが外耳道骨壊死も報告されている．顎骨に多く発症する理由として，顎骨には他の骨にはみられない解剖学的，細菌学的特殊性があり，極めて感染しやすい環



図4 ARONJ 症例3（ミラー像）

症例：69歳，男性．多発性骨髄腫のためゾレドロン酸（ゾメタ®）を4年8ヵ月投与されていた．左側上顎臼歯部に骨露出を認める．BP製剤投与中の抜歯歴があった．

境にあることがARONJの発症に関与していると考えられるが（図1），その発症メカニズムは未だ解明されていない．多発性骨髄腫や転移性骨腫瘍などのがん症例におけるBP製剤（ゾレドロン酸）とデノスマブの効果を比較したランダム化試験の統合解析におけるONJの発症は，BP製剤群にて1.30％，デノスマブ治療群にて1.83％に認められたが，両群間で発症頻度に有意差はなく，低い発症頻度とされていた⁴⁾．2017年の国際ONJコンセンサスペーパー⁵⁾では，高用量の骨吸収抑制剤での治療を受けているがん患者は，1～15％と高い頻度でONJが発症していると報告されている．

ARONJに対する決定的な予防法や治療法が確立していない現状であるが，「顎骨」という特殊な環境がARONJ発症に関与していることは想像に難しくなく，ONJにより露出した顎骨は感染し，疼痛や腫脹といった口腔内環境の悪化へつながり，患者QOLは低下する（図2～4）．よって，われわれ医療従事者は患者口腔内環境を把握し，ONJに罹患しないように維持・管理することが極めて重要となる．

表1 ARONJのリスク因子

1. 局所性	<ul style="list-style-type: none"> 骨への侵襲的歯科治療（抜歯、インプラント埋入など） 不適合義歯、過大な咬合力 口腔衛生状態の不良、歯周病、歯肉膿瘍、歯周炎などの炎症性疾患 好発部位：下顎>上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起
2. 骨吸収抑制剤	<ul style="list-style-type: none"> 窒素含有BP>窒素非含有BP デノスマブ 投与量および投与期間
3. 全身性	<ul style="list-style-type: none"> がん（乳がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、大腸がん、多発性骨髄腫、その他のがん） 糖尿病、関節リウマチ、低Ca血症、副甲状腺機能低下症、骨軟化症、ビタミンD欠乏、腎透析、貧血、骨パジェット病
4. 先天性	<ul style="list-style-type: none"> MMP-2遺伝子、チトクロームP450-2C遺伝子などのSNP
5. ライフスタイル	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙、飲酒、肥満
6. 併用薬	<ul style="list-style-type: none"> 抗がん剤、副腎皮質ステロイド、エリスロポエチン 血管新生阻害剤 チロシンキナーゼ製剤

米田俊之ら，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・改変

骨吸収抑制剤投与と口腔管理

ARONJは予防が重要であり，その予防の第一は口腔衛生の維持である．骨吸収抑制剤投与に際して，医師と歯科医師とが緊密な連携を持ったうえで，治療開始前からの歯科介入が行われる必要がある．すなわち，医師から歯科医師への疾患の現状，治療方針，投与薬剤（種類・投与量），併存疾患，予後についての情報提供が実施され，また歯科医師から医師への歯科治療の必要性，侵襲的治療の有無，治療期間などについての情報提供の実施がなされることで，双方が疾患に対する同一の見識を持つことが必要である．

歯科治療については，口腔外科処置を含めて骨吸収抑制薬投与前までに治療を完了しておくことが理想的であるが，困難であることが多い．主疾患の治療の遅延が困難である場合などは，歯科治療が平行して実施されることもある．骨吸収抑制薬投与中のがん症例においては，歯

科治療前にONJ発症予防のための日常での口腔清掃の重要性を教育し，歯科医師による徹底した口腔管理の介入により，感染の原因となり得るもの（歯垢，歯石，う蝕，残根，歯周病，根尖病巣，不適合な義歯や補綴物など）は可及的に除去しておく必要がある．

歯科では治療に際して基本的にBP製剤は休業せず，侵襲的歯科治療はできる限り避けるが，ONJ発症の誘因となりうる予後不良歯の抜歯などの観血的外科処置が必要な場合は，術前より抗菌薬を投与したうえで実施する．デノスマブ投与中の症例への対応も同様である．デノスマブについては血中半減期が約1ヵ月であることを考慮して，外科的治療のタイミングや内容を検討することは可能であろう．小児症例においては，侵襲的歯科治療を行ってもONJの発症は認められていないことが報告されており，小児の歯科治療は通常通り行う⁶⁸⁾．

一方，高用量のBP製剤もしくはデノスマブによる治療を受けている症例や，後述するONJの

表2 ARONJのステージ分類と臨床症状

ステージ分類	臨床症状
ステージ0	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（ワンサン症状）、歯原性では説明できない痛み
ステージ1	無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死
ステージ2	感染や疼痛をともなう骨露出 骨露出部周囲軟組織の腫脹もしくは二次感染
ステージ3	上記に加えて、病的骨折、口腔外瘻孔、口腔瘻孔形成、上顎洞までの進展生骨溶解の1項目以上が含まれる

米田俊之ら、骨吸収抑制剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー
2016より一部引用・改変

リスク因子を有する患者に対する口腔外科処置（抜歯など）については、手術部位の軟組織の治癒が得られるまでの間（約1-2ヵ月）は、BP製剤もしくはデノスマブによる治療を保留するべきとされる⁹⁾。しかしながら、治療保留の適否を判断するにあたっては、医師と歯科医師が共同して、各々の悪性腫瘍症例に応じたONJリスクならびにSREリスクについての比較検討を行ったうえで決定されなければならない。

ARONJのリスク因子

ARONJ発症に関与するとされているリスク因子を表1に示す⁹⁾。局所性においては、ONJ発症した症例の2/3が抜歯を行っており、半数が何らかの菌性感染を起こしていた⁹⁾。抜歯以外にも歯科インプラント埋入などの顎骨への侵襲的外科治療、不適合な義歯や補綴物、歯周病、口腔衛生状態もONJリスクに関係する。発症部位は、下顎骨が65%と最も多く、次に上顎骨27%、上下顎骨8%に認められており¹⁰⁾、下顎骨に最も多いのはその解剖学的構造によるものと思われる。

全身性においては、化学療法、糖尿病、貧血（Hb < 10g/dl）、喫煙、甲状腺疾患などがリスク因子とされ、一番重要であるのが、がんである。

併用薬である抗がん剤での骨髄抑制による貧血、白血球減少などによる免疫能の低下、易感染性が引き起こされることや、さらにコルチコステロイド常用症例、血管新生阻害薬使用症例では、ONJ発症リスクが高くなる。ゾレドロン酸投与におけるベパシズマブの影響を検討した研究によると、ベパシズマブ併用症例ではゾレドロン酸単独症例よりONJ発症数が多かったとの報告もある¹¹⁾。

ARONJの病期と臨床症状

本邦でのARONJの病期はステージ0～3に分類され⁹⁾、各ステージにおける臨床症状を表2に記す。BP投与患者における下唇を含むオトガイ部の知覚低下もしくは麻痺（ワンサン症状）はARONJの初期症状とされるが、ステージ0のうち約半分はONJに進展しないとされ、ONJの過剰診断につながることで、2017年の国際ONJコンセンサスペーパーでは診断に採用されていない⁵⁾。

ARONJの治療

ARONJの基本的な治療指針は、患者教育ならびに口腔管理の徹底により、疼痛・排膿・知覚

表3 ARONJの各ステージにおける治療法

ステージ分類	治療法
ステージ0および1	<ul style="list-style-type: none"> ・ 保存的療法（口腔衛生状態の改善） ・ 積極的な歯科治療と歯周治療 ・ 抗菌性洗口剤の使用 ・ 局所的抗菌薬の塗布、注入
ステージ2	<ul style="list-style-type: none"> ・ ステージ1の治療 ・ 抗菌性洗口剤の使用と抗菌薬の併用 ・ 感染部の外科的搔爬
ステージ3	<ul style="list-style-type: none"> ・ ステージ1の治療 ・ 感染部の外科的搔爬 ・ 再建を含めた顎骨の辺縁切除や区域切除

米田俊之ら，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より一部引用・改変

異常などの症状緩和，二次的感染の制御，顎骨壊死の伸展・拡大防止により，がん患者のQOLを維持することに集約される．ARONJのステージに応じた治療を表3に示す．なお，がん患者のARONJの治療中における骨吸収抑制剤の投与は原則として休業しない．

以前はARONJ治療の基本方針は保存的療法が第一選択とされ，外科的療法の適応についてはONJの拡大，感染の進展を防げない場合と限定されていた．最近では，外科的療法はステージ2以上のARONJに関して有効性があるとの報告が散見され¹²⁾¹³⁾，ARONJの外科的療法は積極的に推奨されつつある⁹⁾．すなわち，外科的療法に際しては，十分な抗菌薬を投与しつつ，出血を認めるまで骨削除および壊死骨の除去を行い，手術創部の緩やかな閉創を行うことで，ステージ1で87%，ステージ2で96%，ステージ3では81%と高い治療成績が報告されている¹⁴⁾．なお，悪性腫瘍に対する注射用BP製剤のみを受けたBRONJステージ2および3におけるBP製剤の休業は，外科的療法の治療結果に影響を及ぼさないと報告されており¹³⁾，悪性腫瘍に対するBP製剤の休業は積極的に行わず，全身の治療を優先すべきである．一方，外科的療法における

抗菌薬の予防投与（抗菌薬の種類，投与方法，投与期間など）の効果については不明であり³⁾⁹⁾，今後の検討が必要とされる．

このように，ARONJの外科療法の有用性を示唆する報告が集積しつつあり，診査・診断，ステージ分類，リスク因子の同定と予防・管理を行うことで，一定の効果は得られるようになってきている．特にステージの進行した症例や，保存的療法が奏功しない難治性の症例に対して積極的な外科的療法が推奨される傾向にある．よって，難治性ARONJで，なおかつ患者の生命予後が長期に見込まれる場合は，QOLの改善と感染コントロールを目的に病変部の切除や再建術を行う意義は大きいものと考えられる．

しかしながら現在，ARONJが100%治癒する治療法はなく，依然として難治性の硬軟組織疾患であることには変わりはない¹⁵⁾．今後の課題として，抗菌薬の種類と使用方法，各ステージにおける治療法の有効性について，さらなる検討と症例の蓄積が必要と考えられる．

おわりに

ARONJは，骨吸収抑制剤を使用する悪性腫瘍患者のすべてに発症するわけではない．感染，

骨代謝抑制, 血管新生抑制, 遺伝がONJの大きな原因と考えられており⁵⁾, 最近では顎骨への「感染」がONJの原因との考えが主流となりつつある¹⁶⁾¹⁷⁾. 抜歯などの外科的処置, ステロイド投与, 化学療法, 糖尿病, 喫煙, 歯周病などは, ONJの主たる原因ではなく, あくまでも「修飾因子」である.

その感染リスクへの対処法として, 最も重要であるのが厳密な口腔管理, ならびに口腔ケアの徹底である. すなわち, 骨吸収抑制剤の投与開始前に口腔内の感染巣の除去し, その後も徹底した口腔管理により口腔内の保清が維持されることが最良である. がん患者における高用量BP製剤使用に際して, 口腔ケアの実施によりONJの発症が76%減少したとも報告があり¹⁸⁾,

徹底した口腔清掃でONJの多くは予防可能と考えられる.

今後, がん患者の増加に伴って骨吸収抑制剤の使用頻度は上昇し, ARONJに遭遇する頻度も高くなると予測される. ARONJは医科・歯科にまたがる疾患であり, ONJの拡大により患者の口腔内環境は著しく悪化し, 患者は大きな不利益を被ることとなる. 医師-歯科医師間のコミュニケーションをとり, 緊密な医科・歯科連携を構築することで, ARONJの病因の解明だけでなく, 予防ならびに治療するチーム医療体制が整備されることが望まれる.

開示すべき潜在的利益相反状態はない.

文 献

- 1) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-3092.
- 2) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
- 3) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. 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.
- 4) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carriere P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-1347.
- 5) Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. 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* 2017; 20: 8-24.
- 6) Chahine C, Cheung MS, Head TW, Schwartz S, Glorieux FH, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr* 2008; 153: 719-720.
- 7) Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 434-438.
- 8) Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3954-3955.
- 9) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, 太田博明, 高橋俊二, 宗圓 聡, 田口 明, 永田俊彦, 浦出雅裕,

- 柴原孝彦, 豊澤 悟. 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. https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf
- 10) Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1117-1124.
 - 11) Lescaillie G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, Tolédo R, Goudot P, Azérad J, Berdal A, Spano JP, Ruhin B, Descroix V. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 2014; 58: 103-107.
 - 12) Pichardo SE, Kuijpers SC, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44: 1216-1220.
 - 13) Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121: 367-372.
 - 14) Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, Di Lenarda R, Biasotto M. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014; 50: 1049-1057.
 - 15) Kuroshima S, Kaku M, Matsuura T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw; what should we do as prosthodontists? *J Prosthodont Res* 2016; 60: 229-230.
 - 16) Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43: 847-854.
 - 17) Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 127-134.
 - 18) Sim IeW, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3887-3893.

著者プロフィール



雨宮 傑 Takeshi Amemiya

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口腔科学・学内講師

略 歴：2000年3月 大阪歯科大学卒業

2000年6月 京都府立医科大学附属病院 研修医（歯科）

2005年3月 京都府立医科大学附属病院 助手（歯科）

2007年4月 京都府立医科大学 助教（大学院医学研究科）

2011年4月～現職

専門分野：歯科保存学・障害者歯科学・口腔外科学

- 主な業績：1. Amemiya T, Endo Y, Asai T, Adachi T, Adachi K, Nishigaki M, Oseko F, Yamamoto T, Kanamura N. Development of human periosteal-derived cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate. *Jpn J Conserv Dent* 2016; 59: 394-401.
2. Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, Kinoshita S, Kanamura N. Autologous transplantation of oral mucosal epithelial cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate for intraoral mucosal defects. *PLoS ONE* 2015; 10: e0125391.
3. Honjo K, Yamamoto T, Adachi T, Amemiya T, Mazda O, Kanamura N, Kita M. Evaluation of a dental pulp-derived cell sheet cultured on amniotic membrane substrate. *Biomed Mater Eng* 2015; 25: 203-212.
4. Adachi K, Amemiya T, Nakamura T, Honjo K, Kumamoto S, Yamamoto T, Bentley AJ, Fullwood NJ, Kinoshita S, Kanamura N. Human periodontal ligament cell sheets cultured on amniotic membrane substrate. *Oral Dis* 2014; 20: 582-590.
5. Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, Kinoshita S, Kanamura N. Tissue engineering by transplantation of oral epithelial sheets cultivated on amniotic membrane for oral mucosal reconstruction. *Inflam Regener* 2010; 30: 176-180.
6. Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, Kinoshita S, Kanamura N. Immunohistochemical study of oral epithelial sheets cultured on amniotic membrane for oral mucosal reconstruction. *Biomed Mater Eng* 2010; 20: 37-45.
7. Amemiya T, Adachi K, Nishigaki M, Yamamoto T, Kanamura N. Experiences of preclinical use of periodontal ligament-derived cell sheet cultured on human amniotic membrane. *J Oral Tissue Engin* 2008; 6(2): 106-112.
8. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1280-1284.
9. Amemiya T, Nakamura T, Oseko F, Yamamoto T, Fukushima A, Nakanishi A, Kinoshita S, Kanamura N. Human oral epithelial and periodontal ligament cells sheets cultured on human amniotic membrane for oral reconstruction. *J Oral Tissue Engin* 2004; 1(1): 25-35.

