

非感染性疾患の概念を歯科に導入する歯槽骨密度評価

高石佳知^a, 藤田拓男^b

Evaluation of alveolar bone density introducing the concept of non-communicable diseases into dentistry

Yoshitomo Takaishi, DDS, PhD^a and Takuo Fujita, MD, PhD^b

抄 録

歯槽骨は、骨粗鬆症や生活習慣病等の非感染性疾患による全身因子や、歯周病や過度なメカニカルストレスなどの局所因子により影響を受ける。しかし、これら歯槽骨の病態はこれまで簡便に診断することが難しく、放置されてきた。ボンライトによる歯槽骨密度診断方法は、定量的診断ができ、歯槽骨減少症と歯槽骨硬化症を診断できる。今まで診断の難しかった全身の骨低下をきたす非感染性疾患による歯槽骨吸収、歯や補綴物のトラブル、薬剤関連性顎骨壊死（MRONJ）等の予兆をいち早く捉え、歯の延命に効果的で、安心・安全な歯科治療を可能にする。

キーワード

歯槽骨骨密度, 非感染性疾患, 骨粗鬆症, インプラント周囲炎, 顎骨壊死

ABSTRACT

The alveolar bone is affected by systemic factors due to non-infectious diseases such as osteoporosis and lifestyle-related diseases, and local factors such as periodontal disease and excessive mechanical stress. However, the pathological condition of alveolar bone has been difficult to evaluate and has been left unattended. The method for evaluating alveolar bone density using Bone Right enabled quantitative diagnosis of alveolar osteopenia and alveolar sclerosis. It is effective for prolonging the life of teeth by promptly detecting the signs of excessive alveolar bone resorption, and difficulties caused by medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), etc. due to noncommunicable Diseases (NCDs) that cause systemic bone loss, which have raised difficulty in diagnosis until now, enabling safe and secure dental treatment.

Key words:

Alveolar bone mineral density, Noncommunicable diseases, Osteoporosis, Peri-implantitis, Medication-related osteonecrosis of the jaw

I. はじめに

1. 非感染性疾患と歯科

第29回日本医学会総会の健康社会宣言2015では、「特に加齢に伴う慢性疾患（いわゆる生活習慣病を含む）においては、臨床症状などの異常が現れる前に予

測し、発症前に介入する先制医療を目指すべきである」と謳っている。また、保健医療2035策定懇談会提言書には、2035年に目指すべき姿として、高齢者固有の特性を踏まえた肺炎予防、虚弱化による転倒・骨折リスクの予防がある。口腔ケアは、口腔機能の維持のみならず、誤嚥性肺炎予防や糖尿病等の改善などにも密接に関連し、今後さらに医科歯科連携を促進すると

^a 高石歯科医院

^b 神戸大学名誉教授

^a Takaishi Dental Clinic

^b Professor Emeritus, Kobe University

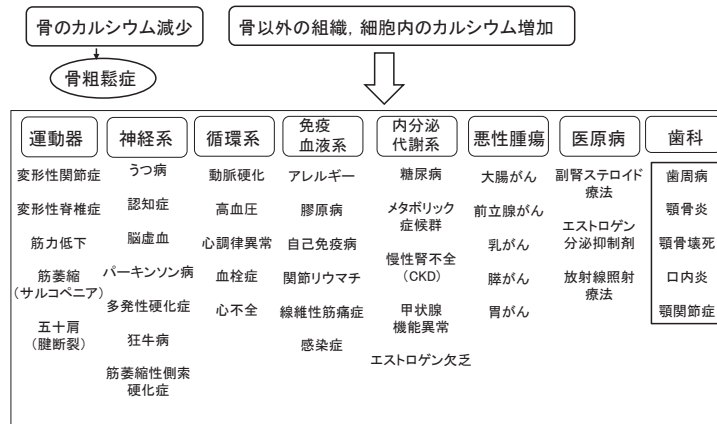


図1 カルシウム・パラドックス

謳っている。

非感染性疾患 (Noncommunicable Diseases (NCDs)) は、生活習慣病に相当する疾患群であり、中年、高齢者層で急増する、ウイルスや菌・細菌などの感染とは無関係に発症する疾患である。Bettcher は 2015 年に、健康寿命延伸のために世界保健機関 (WHO) は、NCDs を予防し、個々の健康の維持と向上を推進するとともに社会経済的な損失を防止する点からも世界共通の重要な課題であると発表した。この NCDs で WHO が最優先の治療と予防対策を必要とする疾患が骨粗鬆症である。世界に広がる潜在患者 2,500 万人の骨粗鬆症による大腿骨、椎骨その他の部位の骨折による寝たきり介護を撲滅に向け、現在、世界的に医師、歯科医師、理学療法士、放射線技師、薬剤師、栄養士、看護師、歯科衛生士による学際的医療チームが参画する骨粗鬆症リエゾンサービス (Osteoporosis liaison service: OLS) チームによる医科歯科連携の骨粗鬆症治療が実践されている。歯科に非感染性疾患がどう関わるのか、そのパラダイムを歯科に導入する歯槽骨密度評価を解説する。

II. 骨と歯の関わり

1. 骨と歯とカルシウム・パラドックス

骨と歯は、体内のカルシウム (Ca) の 99% を保有し、必要に応じてこれを分配し、各所に配達する役割を有する。血液中の Ca は、きわめて厳格に一定のレベルの濃度に保たれ、心臓や脳をはじめとする体内すべての細胞で、情報伝達と機能維持といった基本的役割を果たす。Ca 摂取が不足し、わずかでも血液中 Ca 濃度が低下すると、骨は副甲状腺ホルモンから信号を受け、直ちに体内に Ca を送り出す。この結果、骨の Ca が減少して骨の脆弱性と易骨折性がもたらされる

のが骨粗鬆症である。Ca 不足による組織内 Ca の減少は、骨のような硬組織にのみ認められる現象で、軟骨・腱・靭帯のような結合組織や、血管壁・脳などの神経細胞、免疫細胞や内分泌細胞の細胞液では、洪水のように骨から放出される破壊的な Ca のため、逆に Ca の増加や沈着が起こり、老化に伴う組織の弾力性低下や脆弱性の原因となる。このように Ca が不足しているにもかかわらず過剰な Ca が認められる奇妙で逆説的な現象を Ca パラドックスと藤田は提唱した^{1,2)}。この Ca パラドックスは、Ca 液灌流後の心筋壊死の観察を契機に認められたもので、臨床的には Elkeles が観察したように、骨粗鬆症による椎体骨折発症前に大動脈石灰化の所見が多く観察されるといった事実とも符号する³⁾。Ca 含有量の増加により、結合組織が硬化して弾力性を失うように、免疫細胞、内分泌細胞、脂肪細胞は細胞液内 Ca 濃度の増加により、機能低下・機能異常を起こす。Ca パラドックスは多くの疾患、特に加齢とともに増加する疾患の病因として注目されている (図 1)。歯周病や最近関心を集める MRONJ も、Ca パラドックスの一つではないかといわれている⁴⁾。

III. 骨粗鬆症と歯槽骨

骨粗鬆症が歯の喪失を伴うことは古くから知られている^{5,6)}。骨代謝・代謝性骨疾患学の産みの親とされる Albright は、その古典的名著「Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease 1948」のなかで骨と歯の関係について述べ、副甲状腺を摘出したラットでは骨吸収が低下するために歯が成長し過ぎて口腔粘膜を突き破ってしまうことを紹介し、骨と歯に関する副甲状腺ホルモンの役割の重要性を印象深く説明している。また、副甲状腺ホルモンの過剰分泌によ

り発症する、骨粗鬆症の原型ともいえる原発性副甲状腺機能亢進症において、骨吸収の著明な亢進による歯槽硬線 (lamina dura) の消失が診断上の重要な所見であることも指摘されている。骨代謝研究の創成期から、骨と歯との関連はすでに注目されていたのである。Dervis の検索によると、人および動物の全身性の骨粗鬆症と口腔内組織異常の合併を取り扱った研究は 97 に及び、全身性の骨粗鬆症が口腔内骨粗鬆症の危険をも増大させることが報告されている⁷⁾。

骨代謝の異常すなわち代謝性骨疾患の代表である骨粗鬆症は、全身の代謝疾患であるとともに、生体内局所で物理学的に、あるいは生理学的にさまざまに異なった複雑な病態を呈する。すなわち、骨がカルシウム欠乏によって受ける影響がきわめて大きいことは当然だが、カルシウム調節にあたる副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ビタミン D、エストロゲンや糖質ステロイド、さらには炎症性サイトカインの IL-1, IL-6, TNF α 等や過酸化物質などが複雑に変動して骨粗鬆症の背景をつくる。代謝性骨疾患は、全身の代謝異常に影響された骨代謝の病的変化により起こり、局所的でなく全身的であり、びまん性である。全身のどこの骨を取っても一様に病変がみられることが、代謝性骨疾患の特色である。骨代謝の異常は、骨成分の異常、骨代謝回転の変化すなわち骨吸収と骨形成の亢進と低下のアンバランスとして認められる²⁾。生体の一部である歯槽骨も、Ca 欠乏と骨粗鬆症発症に起因するこれらの変動の影響は当然避けられない。もちろん、歯槽骨をめぐっては血液循環、感染による炎症、咀嚼をはじめとする物理的的刺激など、生体の他の部位とは異なる独自の環境要因が大きな役割を果たし、独自の臨床像を形成する。歯と骨、歯槽骨と骨粗鬆症との関連に注目することによって、骨粗鬆症の全身的な病態に対する理解を深めると同時に、歯槽骨を仲介にした骨粗鬆症との関連に基づいて、歯科と医科が協力して有効な対策を進めていくことが求められる。

IV. 歯槽骨骨密度評価の歴史

歯槽骨は顎骨と歯牙を結合させる骨であり、線維骨と層板骨からなる固有歯槽骨と、皮質骨と海綿骨からなる支持歯槽骨から構成されている。このうち固有歯槽骨は特有の環境で、常時炎症反応が起こっていることから、他の骨組織と異なって骨代謝回転が最も速いと考えられている⁸⁾。また、口腔インプラント治療や、歯槽骨再生治療、口腔外科治療などの歯科治療では、歯槽骨に対する治療が多く行われること

から、al-BMD は歯科治療によって大きく影響を受ける。MRONJ に対しても al-BMD は要因の一つとして関与すると考えられており、そのために特に顎骨の al-BMD 評価が重要となってくる。支持歯槽骨の皮質骨と海綿骨の構成比率は腰椎と同じく 25 : 75 で、支持歯槽骨の海綿骨部分である al-BMD は腰椎の骨密度 (BMD) と正相関が認められ、全身の BMD が低減すると al-BMD も低減して歯が脱落しやすくなるとされる⁹⁾。さらに感染症である歯周炎は歯槽骨吸収を加速させる。歯が脱落することで、残っている歯槽骨の吸収、さらには顎骨の吸収が続いて引き起こされる。このような一連の骨吸収は、顎骨も全身の骨と同様に破骨細胞を介して行われる。Geurs らは 3 年間にわたる 58 人の歯槽骨と骨粗鬆症の研究で、下顎骨 al-BMD と腰椎 BMD との間に相関があること、骨粗鬆症患者で有意に歯槽骨吸収が大きいことを報告している¹⁰⁾。Krall らは、ホルモン補充療法を受けていない 189 人の閉経後女性では BMD の減少が歯の喪失リスクの上昇と相関があり、顎骨の骨喪失は骨粗鬆症の低 BMD に関連し、全身性の骨粗鬆症があると、顎骨、特に歯槽骨にまず骨粗鬆症が発現することを報告している⁶⁾。また、二重エネルギー X 線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)), 末梢骨定量的コンピューター断層撮影法 (peripheral quantitative computed tomography (pQCT)), 医用コンピューター断層法 (CT) を利用した顎骨 BMD が利用されて、骨粗鬆症と顎骨 BMD 減少との間に相関があることも報告されている¹¹⁾。しかしながら、これら顎骨 BMD 測定の方法は被曝線量が多いこと、口腔内金属片などによる評価困難、費用が高額であること、再現性が低いことなどから、一般臨床で行われるには至っていない。また、従来の X 線撮影の技術では、画像撮影時や現像時の諸条件によって画像の濃淡に差異が生じ、個々の撮影画像ごとに BMD 評価の基準が異なるために、身体全体の BMD を経年的にかつ正確に比較評価することができないのが現状である。また、CT 画像の画素サイズは、ピクセルサイズ 0.625×0.625 mm、臨床用 CT スライス厚は 0.5 mm で歯根膜腔の厚みの 0.2~0.4 mm、顎骨梁幅の 0.3~0.5 mm により分解能は不十分である。同様に歯科用コンビーム CT でも解像度 1 mm×0.1×0.1~0.1 mm×0.1×0.1 の等方性ボクセルのため分解能は不十分であることから、CT では al-BMD 診断は難しい。また、DXA のピクセルサイズは 1 mm で歯槽骨の微細構造の評価は不可能である¹²⁾。

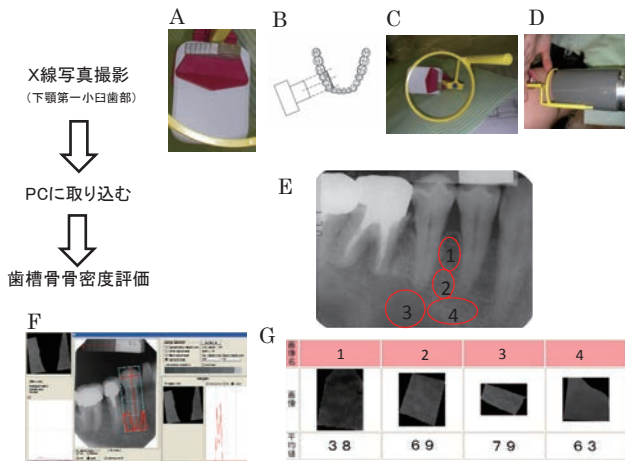


図2 歯槽骨骨密度評価方法

V. 歯槽骨骨密度診断方法

al-BMDの評価に関して、一般歯科臨床で使用されている歯科用X線撮影画像の濃淡度を補正してヒストグラムで表示することによって、経年的なBMDの変化を簡便かつ安価に、しかも高い精度と再現性で測定し、被曝線量も少ないal-BMD診断ソフトウェア（Bone Right, デンタルグラフィック・コム社製）が第二種医療機器（ボーンライト228ALBZX00002000）として認証された。

アルミニウムのステップウェッジに一部金属板を貼り、歯科用X線フィルムにこのステップウェッジを貼る（図2-A）。これはアルミニウムの厚さを評価するためではなく、X線フィルムの補正と正規化を目的としたものである。例えば下顎第一小白歯を中心に、フィルムホルダーを用いて撮影する（図2-B,C）。この時、X線管筒をフィルムに平行に位置付けることが重要である（図2-D）。そして撮影後のX線フィルムはスキャナーで取り込むが、この時デジタルX線撮影装置であれば、そのままパーソナルコンピュータ（PC）に入力できる。このソフトウェアを使用すれば3分間の処理で、評価領域のal-BMDをPC上で定量的診断ができる（図2-E, F, G）。

VI. 歯槽骨骨密度診断の特徴

1. 歯槽骨減少症と歯槽骨硬化症

全身の骨粗鬆症が歯を支えている歯槽骨に影響を与えることは古くから知られ、歯の生存や義歯を支える顎堤の形態、ひいては義歯やインプラント体の

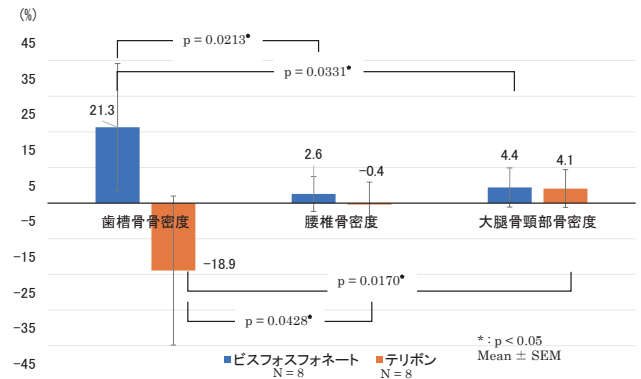


図3 歯槽骨骨密度診断の薬物反応性

予後に大きな影響を与えることから、al-BMD評価は歯科の検査として非常に重要な意義をもたらすことに疑いはなく、多くの研究者がその検査法の確立に挑んで来た。しかし、どの程度al-BMD低減が進むと、臨床的に問題が生じるカットオフ値の設定に研究者達は悩んでいた。高石は、医科の手指のX線写真撮影を用いた骨粗鬆症の診断に用いることが出来るmicrodensitometry (MD)法をモデルにして、全国の歯科医院で頻りに撮影される歯科用X線写真を用いてal-BMDを簡便に測定する方法を開発した。また、骨代謝学会の創始者の一人である神戸大学 藤田拓男名誉教授と日本骨粗鬆症学会の創始者である大阪市立大学 森井浩世名誉教授の下、全身の骨粗鬆症や骨減少症のカットオフと同等のカットオフを用いることが臨床的に意味のある検査結果を生み出すことも見いだした。al-BMDは、年齢と共に有意に減少し (brightness=166.8-1.3×age, r=0.65, p<0.0001)、骨粗鬆症スクリーニングにal-BMDの有用性を認める^{9,13)}。具体的には、BMDを用いて骨粗鬆症は定義されるが、腰椎のDXA値が、若年健常女性平均値 (young adult mean: YAM) の70~80%の骨減少症やYAMの70%以下の骨粗鬆症と診断された患者の下顎小白歯部のal-BMDを測定し、骨減少症患者のal-BMDが84.9、骨粗鬆症患者のal-BMDが71.4であることを明らかにし、al-BMDが84.9以下を示した者は歯槽骨減少症と診断することとした¹³⁾。一方、al-BMDのYAMは131.7であり、遺伝的疾患等に罹患しない限り、歯槽骨硬化症は自然には発症しない。しかし、MRONJ、放射線治療等により高値を示すことが明らかになっている。われわれは、MRONJ発症患者の平均al-BMDが160.8であることを報告し¹⁴⁾、

表 1 低骨量を呈する疾患

原発性骨粗鬆症	続発性骨粗鬆症
閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症 特発性骨粗鬆症	内分泌症 副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症, 性腺機能不全, クッシング症候群
	薬物 ステロイド薬, 性ホルモン低下療法治療薬, SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) その他の薬物 (ワルファリン, メトトレキサート, ヘパリンなど)
	その他 関節リウマチ, 糖尿病, 慢性腎臓病 (CKD), 肝疾患, アルコール依存症

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 P19



図 4 ミトコンドリア脳症患者の口腔内写真

al-BMD が 160.8 以上を呈した場合に歯槽骨硬化症と診断することとした。この歯槽骨減少症と歯槽骨硬化症の臨床的に意義のあるカットオフ値を見いだしたことは歯科治療において非常に有益な情報を与えることになった。また、この al-BMD 評価のカットオフ値を用いれば、副次的に、全身の骨減少症や骨粗鬆症を予測することが可能となる。医科の全身の骨粗鬆症の確定診断を黄金律にした場合、al-BMD 評価法により全身の骨粗鬆症を予測した場合の感度は 90%、特異度は 94%、また、歯槽骨減少症と診断した患者が、椎骨の圧迫骨折を発症する頻度 (骨折予測的中率) は、86.7% となる¹³⁾。この数値は、al-BMD 評価法が、全身の骨粗鬆症のスクリーニング検査や椎骨の圧迫骨折に対して临床上十分な予測妥当性を有していることを示す。

したがって、歯科において歯槽骨減少症と診断された場合には、医科に紹介し、医科において DXA 法により精密検査を実施し、必要があれば、投薬などの処置を行うという医科歯科連携スキームを描くことができる。既に、香川県歯科医師会ではこの医科歯科連携の試行がなされており、少なからず骨粗鬆症患者の発

見に繋がっていることが第 23 回日本歯科医学会総会で報告された。

2. 薬物反応性

最新の藤田らの報告では、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤 (BP) とテリパラチドの al-BMD への薬物反応性を al-BMD 評価法は繊細に評価し、腰椎、大腿骨と違った歯槽骨の特殊性と特徴を報告した¹⁵⁾。このなかで、BP 剤投与では al-BMD は腰椎、大腿骨と同様に BMD は増加するが、テリパラチド投与では al-BMD のみ大きく減少している (図 3)。また、MRONJ にテリパラチドの治療効果が報告されているが¹⁶⁾、歯槽骨の薬物反応性の特殊性による治療の可能性が窺える。さらに、医科から歯科へ紹介を受けた、BP、デノスマブなど骨吸収抑制剤投与患者の抜歯等の歯科治療に際しても、al-BMD 診断は MRONJ を回避する安心と安全の歯科治療に繋がる。

3. 非感染性疾患との関わり

低骨量を呈する非感染性疾患として原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症がある (表 1)。また、Frost によると、慢性の消耗性疾患においては筋力の低下、活動性の低下、易疲労性などによって骨減少状態にいたる¹⁷⁾。森井らは、慢性消耗性疾患で骨減少を生じるミトコンドリア脳症 40 歳女性の al-BMD を報告した¹⁸⁾ (図 4)。

20 歳頃より眼瞼下垂、咀嚼運動の疲労、嚥下障害、聴力障害をきたすようになった。歯科所見は、下顎右側第一小白歯 al-BMD 83.305、残存歯数 24 本の歯槽骨吸収率の平均は 37.62%、動揺度の平均は 0.54、ポケットデプスの平均は 2.58 mm、アタッチメントレベルの平均は 5.0 mm である。骨形成マーカーである骨型 ALP は低値傾向にあり骨リモデリングはア

	1	2	3	4	5
病名	骨粗鬆症	関節リウマチ	インプラント周囲炎	MRONJ	放射線性ONJ
al-BMD	64.0	74.5	89.7	200.5	191.0
X線写真					

図5 症例ごとの歯槽骨密度評価結果

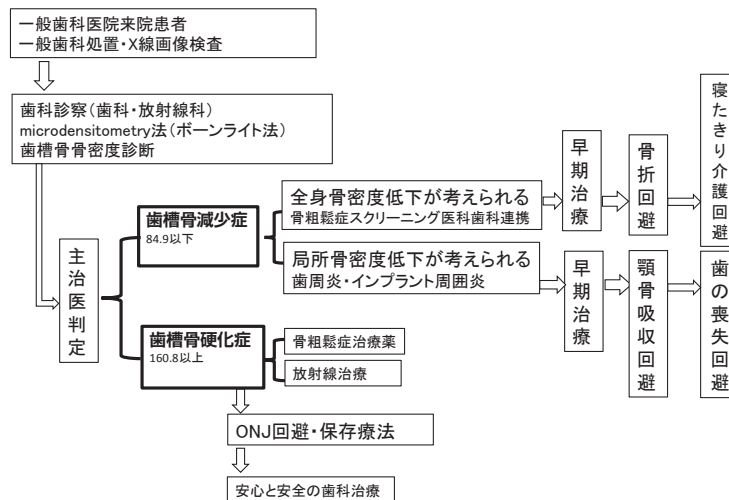


図6 歯槽骨密度診断

ンバランスである。尿中カルシウム排泄は高値を示しており、al-BMDはYAMの63.25%に低下し、橈骨のBMD減少よりも著明である。三叉神経の機能障害により咀嚼運動の障害があり、栄養摂取と骨形成の障害がal-BMDの低下の原因を作ったと考えられる。

4. 期待される効果

2015年の薬事法改正に伴い、ボーンライトは、al-BMD診断ソフトウェアとして第二種医療機器に認証された。日本補綴歯科学会と日本口腔インプラント学会策定のイノベーションロードマップに掲載され、短期的に実現されるべき技術として認定されている。現在、一般歯科臨床のみならず各科の研究にも使用されている。

1) 国内潜在患者1,300万人の原発性骨粗鬆症・続発性骨粗鬆症患者の歯科治療時でのal-BMD診断で、早期歯科治療につながり、歯の喪失、インプラント体脱離の回避が期待出来る。また、関節リウマチなどの歯槽骨減少者のスクリーニングによる無症状の骨粗鬆症患者に医科への受診紹介が可能となり、OLSでの医科歯科連携の実践が進む(図5-1, 2)。

2) インプラント周囲炎は、骨免疫・続発性骨粗鬆症・

薬物・荷重が重要な要因で骨代謝異常を認める。粘膜炎は必ず常に存在するが細菌の関与は少ない¹⁹⁾。インプラント周囲炎は、異物排除と組織保護によるチタン排除の粘膜炎と骨免疫による引き起こされる骨反応であり、防衛機構による骨吸収であることから²⁰⁾、al-BMD診断によりインプラント周囲炎の早期治療と発症回避が期待できる(図5-3)。

3) MRONJの背景として硬化性骨髄炎があり、これに血管傷害性変化の関連が特徴的で、MRONJが生じる前に骨硬化症があったことが確認されている²⁰⁾。al-BMD診断により歯槽骨硬化を捉えることで、MRONJの回避が期待できる(図5-4)²¹⁾。

4) 放射線治療患者のal-BMD診断では明らかに高値で硬化を認めることから、al-BMD診断で放射線性ONJ発症予防と安心と安全の歯科治療が期待できる(図5-5)。

VII. 終わりに

従来、歯科と医科はそれぞれの領域で独立した診療原理と技術体系を築いてきた。しかし、本稿で紹介してきたように、内分泌代謝学の進歩により、Caパラ

ドックスの概念を通じて、歯科疾患が局所要因だけでなく、骨低下をきたす非感染性疾患等、全身的な Ca 代謝の原理に支配されていることが明らかになり、一方、口腔内で起こる変化が全身疾患の前兆として、あるいは原型として注目されるようになってきた。特に非感染性疾患の最優先課題である骨粗鬆症と骨減少疾患は DXA の開発で定量的診断ができるようになった。歯科 X 線フィルムを目視による定性的診断から、定量的診断ができる al-BMD 評価法が開発されたことで、歯槽骨減少症、歯槽骨硬化症の客観的診断が可能となり、歯槽骨と関わる非感染性疾患患者の安心と安全の歯科治療と新たな医科歯科連携の構築が期待できる (図 6)。al-BMD 評価が、非感染性疾患患者の歯科先制治療を大きく担うパラダイムシフトの時代を迎えた。

編集委員会からの謝辞

医学系研究の利益相反 (COI) に関する共通指針 (平成 30 年 6 月 22 日) に則り、著者が、所属する企業 (デンタルグラフィック・コム) の開発担当者であり、紹介されたソフトウェアの直接の開発者であることをここに開示する。また、本依頼論文掲載をもって、本学会がこのソフトウェアの使用を推奨する立場を示しているわけではなく、学会員にこのような開発のビジョンを紹介することを起点に、多くの研究者や臨床家がこのような検査技術の臨床現場における有効性や信頼性を検討する端緒となることを期待するものである。

利益相反

本論文の内容に関して、著者に開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Fujita T, Palmieri GMA. Calcium paradox disease; calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 109-125.
- 2) 藤田拓男. カルシウムと骨代謝. *Osteoporosis J* 1999; 8, 145-167.
- 3) Elkeles A. A comparative radiological study of calcified atherom in males and females over 50 years of age. *Lancet* 1957; 273: 714-715.
- 4) Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1337.
- 5) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-45.
- 6) Krall EA. Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin Calcium* 2006; 16: 287-290.
- 7) Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 349-356.
- 8) 池尾 隆, 合田征司, 堂前英資. 歯槽骨の代謝. *Clin Calcium* 2006; 16: 117-121.
- 9) Takaishi Y, Ikeo T, Morii H et al. Correlation between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1875-1882.
- 10) Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003; 32: 105-110.
- 11) Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calc Tiss Int* 1996; 9: 433-437.
- 12) 千葉 恒. HR-pQCT による骨粗鬆症の画像評価. *日本骨粗鬆症学会誌* 2018 ; 4 : 363-368.
- 13) Takaishi Y et al. Assessment of alveolar bone mineral density as a predictor of lumbar fracture probability. *Adv Ther* 2013; 30: 487-502.
- 14) Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M et al. A pilot case control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Osteoporos Int* 2010; 21: 815-825.
- 15) 藤田拓男, 高石佳知, 大植 睦, 常德 剛, 藤井芳夫, 宮内章光, 三木隆己ほか. 歯槽骨骨密度測定 (Bone Right) の示した顎骨のビスホスホネートに対する反応の特異性ことに腰椎・大腿骨頸部との比較. *Osteoporosis Jpn* 2014 ; 22 : 74-76.
- 16) Iwamoto J, Yago K, Sato Y, Matsumoto H. Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 547-553.
- 17) Harold M. Frost, The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2000; 18: 305-316.
- 18) 森井浩世, 高石佳知. 咀嚼筋と顎骨骨粗鬆症—ミトコンドリア脳症の筋肉委縮と歯槽骨吸収—. *咀嚼筋と顎骨骨粗鬆症. CLINICAL CALCIUM* 2006 ; 16 : 40-44.
- 19) Albrektsson T, Chrcanovic B, Molne J, Wennerberg A. Foreign body reactions, marginal bone loss and allergies in relation to titanium implants. *Eur J Oral Implantol* 2018; 11: 37-46.
- 20) Trindade R, Albrektsson T, Galli S, Prgomet Z,

Tengvall P, Wennerberg A. Osseointegration and foreign body reaction: titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. Clin Implant Dent Relat Res 2018; 20: 82-91.

- 21) 長谷川真弓, 程 瑠, 丸山 智, 小林孝憲, 又賀泉, 田中 彰, 岡田康男ほか. ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死の病理組織学的検討. 日口科誌 2009 ; 58 : 199.

著者連絡先：高石 佳知
〒 670-0935 姫路市北条口 3 丁目 32
医社) 天聖会 高石歯科医院
Tel: 079-224-1578
Fax: 079-222-7222
E-mail: takaishi@dentalgraphic.com