

顎骨放射線性骨壊死の危険因子の特定：システマティックレビュー・メタ解析

原著：Rafaella Luiza Bergamaschi de Carli¹, Naiara Alves Marega¹, Analú Barros de Oliveira², Luana Paula Borges da Costa e Silva¹, Túlio Morandin Ferrisse¹. Identifying risk factors for osteoradionecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis. Clinical Oral Investigations (2026). DOI: 10.1007/s00784-026-07077-2 (<https://doi.org/10.1007/s00784-026-07077-2>).

非公式AI日本語訳。2026年9月15日作成。歯科医師の監修・査読は未実施。抄録・主文・全3表・全5図注・声明を翻訳し、全103件の参考文献を原文書誌情報で保持した。原図、図内の数値・文字、補足資料は含まない。原著のCC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)に基づく日本語翻訳・組版の改変物であり、著者や出版社の承認を意味しない。原文の整合しない数値・記述は補作せず、末尾で説明した。

¹ サンパウロ州立大学 (UNESP) 歯学部口腔診断・外科学講座、Humaitá Street -1680, Araraquara, SP, ブラジル。

² サンパウロ州立大学 (Unesp) 歯学部歯科材料・補綴学講座、Araraquara, São Paulo, ブラジル。

責任著者：Túlio Morandin Ferrisse。公開日：2026年8月22日。

抄録：目的

顎骨放射線性骨壊死 (ORNJ) は頭頸部放射線治療の重篤な合併症で、大きな疾病負担を伴う。本研究は ORNJと関連する因子の特定を目的とした。

抄録：材料と方法

本システマティックレビューはPRISMAとCochraneの指針に従った。PubMed、Scopus、Web of Science、SciELO、Embase、LILACS、Cochrane LibraryでORNJの観察研究を検索し、臨床特性、危険因子、画像所見、バイアスリスクを評価した。

抄録：結果

627件中27研究を定性的統合、10研究をメタ解析に採用した。最も多い画像検査はコンピュータ断層撮影 (CT) で、標本の選択が方法論上の主な限界だった。喫煙 (OR=2.56 ; $p<0.0001$)、放射線治療後の抜歯 (OR=8.38 ; $p<0.0001$)、中咽頭腫瘍 (OR=2.35 ; $p<0.0001$)、T2 (OR=1.78 ; $p=0.0002$)、T4 (OR=1.98 ; $p=0.0002$)、口腔 (OR=4.00 / $p<0.0001$) との関連を認め、良好な口腔衛生は保護的だった (OR=0.40 ; $p=0.0057$)。

抄録：結論

喫煙、放射線治療後の抜歯、口腔・中咽頭腫瘍、T2・T4はORNJのオッズ増加と関連し、良好な口腔衛生は保護効果を示した。頭頸部放射線治療患者において、治療後の抜歯を最小限に抑え、厳格な口腔衛生を維持する重要性を裏づける結果である。

臨床的意義

修正可能な危険因子の特定は、頭頸部放射線治療を受ける患者に対する多職種 of 医科・歯科連携を通じ、ORNJの予防、監視、個別管理を支援しうる。

キーワード：放射線性骨壊死、危険因子、放射線治療、保護因子、コーンビームCT。

はじめに

がんは依然として世界の主要死因の一つである。2022年には新規がん患者約2000万人 (20 million)、がん関連死亡約970万人 (9.7 million) と推定された [1]。頭頸部悪性腫瘍のうち口腔がんは頻度が高く、世界で8番目に多いがんとして特に重要である [2]。

口腔がんの第一選択は外科的切除であり、局所領域リンパ節転移を伴う患者では術後補助放射線治療を行うことが多い。広範な腫瘍や重要な解剖学的構造を侵す病変など、手術が不可能または不十分な場合は放射線治療と化学療法の併用が必要となりうる [3-5]。放射線治療は腫瘍学的に有効だが、特に顎顔面骨に関わる晩期局所合併症のリスクが高い。

放射線治療の有害作用には粘膜炎、味覚障害、唾液分泌低下を伴う口腔乾燥、開口障害、日和見感染への感受性増加、重症例ではORNJがある [6,7]。ORNJは頭頸部悪性腫瘍患者の最も重篤な放射線治療合併症の一つで、活動性または再発性腫瘍がない状態で、失活骨の口腔内露出が3か月を超えて持続することを特徴とする [8-10]。最も多い部位は下顎骨、特に60 Gyを超える照射部位である [9,10]。

正確な病態生理は未解明だが、電離放射線、低酸素、血管減少、骨細胞減少の相互作用が骨改造を障害し、進行性壊死につながるとされる [11,12]。持続痛、腐骨形成、二次感染、瘻孔、潰瘍、病的骨折を呈し、大きな疾病負担と著しい生活の質低下を生じうる [10,13,14]。

ORNJには複数の危険因子が関連する。治療関連因子では総線量、照射骨体積、照射技法、原発腫瘍の位置が重要である [15,16]。治療前・中・後の抜歯による骨外傷、不適合義歯、不十分な口腔衛生、活動性歯周病、歯性感染といった局所因子も病態に大きく寄与する [13]。糖尿病、動脈疾患、アルコール依存、栄養不良などの全身因子も、血管形成と組織修復能を障害して発症リスクを高めうる [17,18]。

強度変調放射線治療 (IMRT) などの進歩にもかかわらず、近年の知見では技術改善だけでORNJ発生率を大きく低下させるには不十分だったとされる [19]。多因子性の複雑さと素因の理解を深める必要性を示す。画像では腐骨、骨硬化、骨膜性骨形成、抜歯窩治癒遅延、下歯槽神経管への波及、ときに副鼻腔変化を認める [20]。ただし画像所見と発症危険因子を一貫して関連づけた研究は限られる。

ORNJの最適な予防・予測・治療戦略に合意がないため、発生に関連する危険因子の特定と理解が不可欠である [21-24]。そこで本研究では、発症危険因子を特定するシステマティックレビュー・メタ解析を行った。

材料と方法：プロトコルと登録

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [25] とCochraneハンドブック [26] の方法論指針に従った。プロトコルはOpen Science Framework (OSF) へ登録した (登録DOI : 10.17605/OSF.IO/4ZK9B)。

検索

PubMed/MEDLINE、Scopus、Embase、Web of Science、Cochrane Library、SciELO、LILACSを電子検索した。研究疑問に関連するキーワードと各データベース固有の統制語を組み合わせ、PubMed/MEDLINEでは適宜MeSHを用いた。OpenGreyで灰色文献も検索し、分野の主要誌をハンドサーチした。検索語には“osteoradionecrosis of the jaws” AND “risk factors”を含めた。採用論文の参考文献一覧から追加研究を探した。関連しうる研究の全文が得られない場合は、責任著者へ電子メールまたはResearchGateなどの研究交流サイトで連絡した。

適格基準

ORNJと診断され診断評価の画像検査を受けた患者を対象とする横断観察研究、コホート研究、症例対照研究を適格とした。対象がビスホスホネートなど顎骨壊死関連薬の使用歴を持つ患者のみの場合、骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、低ホスファターゼ症など骨・歯組織構造に影響する全身疾患患者、口腔外原発腫瘍が上顎骨・下顎骨へ転移した患者、または骨・歯の構造に対する最近の外科処置歴がある患者を含む場合は除外した。動物研究、症例報告、症例集積、総説、専門家意見、編集者への書簡など、規定外の研究デザインも除外した。言語・出版年の制限は設けなかった。

研究疑問とPECOS

研究疑問は「頭頸部がん治療として放射線治療を受ける患者で、ORNJを発症しなかった患者と比べて、発症に関連する危険因子は何か」である。以下のように設定した。

P (集団) : 頭頸部がんと診断された患者。

E (介入、原文表記) : 放射線治療を受けた頭頸部がん患者。

C (比較) : ORNJ発症患者と非発症患者。

O (アウトカム) : 放射線性骨壊死発症の危険因子および画像特性。

S (研究デザイン) : 横断、コホート、症例対照研究。

研究選択

同定文献を無料オンラインソフトRayyan [27] に取り込み、重複を除去した。事前に評価基準を調整した独立の2評価者が、既定基準に従って題名・抄録を選別した。その後、同じ2評価者が独立して全文を評価し、採用適格性を判断した。不一致は歯科放射線学とレビュー方法論に詳しい第3評価者への相談で解決した。採用・除外を含む選択過程を図1に示す。

図1 本システマティックレビューの研究選択過程を示すPRISMAフロー図。

データ抽出

研究選択後、標準化した抽出表にデータを記録した。第一著者名・出版年、標本数、性別分布、平均年齢、全身疾患、歯周・歯内疾患や抜歯などORNJ発症の潜在的局所危険因子、喫煙状況、1日喫煙量、累積喫煙曝露、画像所見の分類・頻度、治療法を収集した。各研究デザインの科学的エビデンス水準を決めるため、Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) のエビデンスレベルでも分類した [28]。

採用研究のバイアスリスク評価

症例対照・コホートを含む非ランダム化研究の方法論的質をNewcastle-Ottawa Scale (NOS) で評価した。NOSは研究群の選択、群の比較可能性、症例対照研究の曝露確認またはコホート研究のアウトカム確認という3領域を評価する。選択は最大4つ星、比較可能性は2つ星、曝露・アウトカムは3つ星とした。総合NOS評価をメタ解析結果の解釈に用いた [29]。

横断研究のバイアスリスクにはJoanna Briggs Institute (JBI) の分析的横断研究用批判的吟味チェックリストを用いた。妥当性が検証され、観察研究の方法論的質評価に広く使用されるツールである [30,31]。研究計画・実施・アウトカム解析に関わるバイアス源を扱う8項目を「はい」「いいえ」「不明」「該当なし」で評価した。事前に評価基準を調整した2評価者が独立して全評価を行った。

メタ解析

すべての比較で、実験群は放射線治療後にORNJを発症した患者、対照群は放射線治療後にORNJを発症しなかった患者とした。喫煙、糖尿病、化学療法、TNM病期、頸部郭清、良好な歯の健康、抜歯、治療前抜歯、治療後抜歯、腫瘍部位などのカテゴリー変数にはオッズ比 (OR) を用いた。逆分散法による固定効果モデルで統合し、疎なデータやまれなイベントにはPeto法を用いた [32]。結果はフォレストプロットで示した。R 3.6.3とmetaパッケージを用い、有意水準は $\alpha=0.05$ とした。 I^2 で異質性を評価し、50%超を高いとした [33-35]。少なくとも2研究で報告され、統合に十分なデータがある変数のみ定量統合した。

感度分析・出版バイアス

潜在的出版バイアスをtrim-and-fill法で評価した。これはファンネルプロット非対称性を評価し、未公表・欠落研究が統合効果へ与える潜在的影響を推定するノンパラメトリックな感度分析である。欠落しうる研究を補完して調整後の総合効果を示し、出版バイアスに対する結果の頑健性を評価できる [36]。

科学的エビデンスの確実性評価

各メタ解析アウトカムのエビデンスの確実性にはGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) を用いた [37]。バイアスリスク、非一貫性、非直接性、不精確性、出版バイアスの5領域 [37] から、「非常に低い」「低い」「中等度」「高い」に分類した。

結果：文献検索

文献選択を図1に示す。電子検索で627件を同定し、重複255件除去後、372件の題名・抄録を選別した。318件を除外した。その後27論文の全文を適格性評価し、定性的統合に採用した。このうち10件をメタ解析に採用した。抽出データは表1に示す。

研究の概要

採用研究は1996～2024年の28年間にわたる [38-65]。横断2研究 [43,63]、症例対照3研究 [49,60,64]、後ろ向きコホート21研究 [39,40,42,44-48,50-59,61,62,65]、前向きコホート1研究 [41] だった。最大規模のLiaoら [57] は16,701人で、平均年齢・性別・収入などの人口統計情報を報告した (表1)。Chopraら [45] は人種を発症と関連しうる変数とし、今後の検討を求めた。各研究の照射線量は60～70 Gyだった [39-65]。

最も多い照射法はIMRT [49,50,52,53,55-58,60,62-66] で、従来型放射線治療 [38,41,42,48,54,55,58]、三次元原体照射 (3D-CRT) [46,51,61,62]、コバルト60照射または光子・電子線治療 [40,45]、強度変調回転照射 (VMAT) [45,62]、コバルト遠隔照射または線形加速器による治療 [41]、強度変調陽子線治療 (IMPT) [52] が続いた。6研究 [44,47,50,53,58,60] は照射法を報告しなかった。

飲酒・喫煙などの生活習慣を報告したのは18研究のみだった [41,42,44,46,47,49,50,53-55,57,58,60-65]。危険因子・臨床変数には、歯肉炎 [40,42,47]、歯周炎 [40,42,47,51,58,61]、化学療法 [41,45,46,49,50,54,61,64,65]、病変位置 [41,45,51,59]、高気圧酸素療法 (HBOT) [41]、TNM分類 [41,45,47,48,51,62,63]、線量 [41,47]、抜歯 [41-44,55,58,59,64]、局所感染 [39,41,46,55,57]、骨露出 [39,41]、原因不明 [44,61]、義歯使用 [44]、口腔衛生 [46,47,49]、残存歯数 [46,49,65]、治療前抜歯 [43,45,46,49,51,54-57,63,65]、治療後抜歯 [43,46,51,65]、高血圧・糖尿病・免疫抑制などの併存疾患 [45,48-51,56,57,59,60,65]、血清クレアチニン [51]、血清アルブミン [51]、照射中の白血球最低値 [51]、照射中のリンパ球最低値 [51]、辺縁・区域・骨膜切除などの切除法 [45,48,49]、HPV感染 [50,52,55]、自然発症 [43,55,57,62]、誘発性発症 [55]、歯の外傷 [55]、歯科インプラントと抜歯後合併症 [57]、小線源治療 [62]、抜歯後期間 [56,58]、救済手術 [43]、補綴物による外傷 [43]、プレート・スクリュー感染 [42]、歯根感染 [42,43] が含まれた。

1研究 [53] は危険因子・生活習慣変数を報告しなかった。最も多い罹患部位は下顎骨 [40-47,49-51,53,55,57,59,61,63-65]、特に小白歯・大白歯部だった (表1)。上顎骨 [41-46,51,53,61,64]、眼窩骨・頭蓋冠骨 [46] は少なかった。1研究 [62] は正確な解剖学的位置を明記しなかった。

放射線治療からORNJ発症までの期間は3～6か月 [52] から5年 [39] まで大きく異なった。評価画像はCTが最も多く、パノラマ撮影 [41,45,47,51,57,58]、シンチグラフィ [45]、MRI [49,50] が続いた。詳細な画像所見を報告したのは2研究 [58,63] のみで、歯根膜腔拡大、歯槽硬線の不整・消失、骨硬化、骨吸収 [58]、皮質骨に及ぶ溶骨性または硬化性の混合病変 [63] が含まれた。追跡期間は1.8年 [49] から30年 [40] で、1研究は死亡まで追跡した [41] (表1)。

採用研究のバイアス分析

症例対照研究3件では、対照の定義によって選択領域が、無回答率によってアウトカム領域が減点された [50;61;65]。コホート研究では開始時に対象アウトカムが存在することの確認により選択領域が減点された [54;62;46;57;55;58;43;51]。3研究はコホート選択が明確でなく減点された [46;43;65]。全論文はデザインまたは解析によるコホートの良好な比較可能性を示した [54;62;46;57;55;58;43;51;64;45;56;59;53;39;60;42;41;49;47;48;52]。多くはアウトカム領域で良好だった (表2)。バイアス評価から方法論のばらつきが明らかになった。Baganら [44] は明確な組入基準、詳細な参加者配置、妥当で信頼できる曝露・アウトカム測定により、方法論的厳密性が高かった。一方、交絡因子の同定・制御を行わず、内的妥当性を損なう可能性がある。

Watsonら [63] には、組入基準が不明確、参加者配置の詳細不足、曝露測定の妥当性未検証など、大きな方法論的限界があった。一方、交絡因子を同定し制御策を適用し、病態評価には客観的基準を用いた。ただし統計解析は不適切と評価された。

メタ解析と感度分析の統合結果

二値の質的変数をメタ解析し、糖尿病とN2a、N3、T1の統合効果にはPeto法を用いた。口腔がん [54,56,57,65] はORNJの可能性増加と有意に関連した (OR=4.00 ; 95% CI 2.90-5.51 ; $p<0.0001$) (図2a)。ただし大きな異質性 ($I^2=92.3\%$) があり慎重に解釈すべきである。trim-and-fill感度分析では、潜在的出版バイアス・小規模研究効果の調整後も有意だった (OR=4.81 ; 95% CI 1.56-14.90 ; $p=0.0064$; $I^2=92.3\%$) (図2b)。

図2 ORNJに関連する臨床・腫瘍因子のメタ解析。フォレストプロットは(a)口腔がん、(c)扁桃部腫瘍、(d)舌根部腫瘍、(e)中咽頭腫瘍、(g)糖尿病との統合関連を示す。(b)口腔がん、(f)中咽頭腫瘍、(h)糖尿病には、出版バイアス・小規模研究効果を検討するtrim-and-fill感度分析を示す。効果量はORと95% CI、研究間異質性は I^2 で表す。

扁桃部腫瘍 [48,49] も舌根部腫瘍もORNJと有意に関連しなかった (扁桃部 : OR=1.32 ; 95% CI 0.87-2.01 ; $p=0.1938$; $I^2=0\%$; 舌根部 : OR=0.75 ; 95% CI 0.48-1.18 ; $p=0.2163$; $I^2=0\%$) (図2c,d)。対して中咽頭腫瘍 [54,57,65] は有意に関連した (OR=2.34 ; 95% CI 1.63-3.34 ; $p<0.0001$) (図2e)。しかし異質性は非常に高く ($I^2=97.1\%$)、trim-and-fill調整後は有意でなくなった (OR=2.61 ; 95% CI 0.32-21.52 ; $p=0.3741$) ため、慎重な解釈が必要である (図2f)。

糖尿病 [49,51,56-60,65] は有意な関連を示さなかった (OR=1.01 ; 95% CI 0.86-1.19 ; $p=0.9029$; $I^2=39.5\%$) (図2g)。trim-and-fill感度分析でも関連する出版バイアス・小規模研究効果の証拠はなく、統合推定値は不変だった (OR=1.01 ; 95% CI 0.86-1.19 ; $p=0.9029$; $I^2=39.5\%$) (図2h)。頸部郭清 [46,47] も有意に関連しなかった (OR=1.47 ; 95% CI 0.88-2.45 ; $p=0.1463$) が、中等度～大きな異質性 ($I^2=61.1\%$) を認めた (図3a)。

図3 ORNJに関連する頸部郭清とT分類のメタ解析。フォレストプロットは(a)頸部郭清、(b)T1、(d)T2、(f)T1-T2、(g)T3、(i)T4との統合関連を示す。(c)T1、(e)T2、(h)T3、(j)T4には出版バイアス・小規模研究効果のtrim-and-fill感度分析を示す。効果量はORと95% CI、異質性は I^2 で表す。

TNM解析ではT1とORNJに有意な関連はなく [47,48,52,63] (OR=1.01 ; 95% CI 0.62-1.65 ; $p=0.9576$)、異質性は大きかった ($I^2=95.6\%$) (図3b)。trim-and-fill調整値は信頼区間が広く不精確だった (OR=2.44 ; 95% CI 0.12-48.28 ; $p=0.5589$; $I^2=95.6\%$) (図3c)。T2は有意に関連した (OR=1.78 ; 95% CI 1.32-2.41 ; $p=0.0002$; $I^2=96\%$) (図3d) が、調整後は有意でなかった (OR=2.90 ; 95% CI 0.71-11.81 ; $p=0.1366$; $I^2=95.6\%$) (図3e)。T1-T2 [51,61] とT3は有意に関連しなかった (T1-T2 : OR=0.89 ; 95% CI 0.46-1.70 ; $p=0.7193$; $I^2=0\%$; T3 : OR=1.30 ; 95% CI 0.91-1.86 ; $p=0.1526$; $I^2=92.2\%$) (図3f,g)。T3は調整後も有意でなかった (OR=1.98 ; 95% CI 0.44-8.81 ; $p=0.3700$; $I^2=92.2\%$) (図3h)。T4は有意に関連した (OR=1.98 ; 95% CI 1.38-2.84 ; $p=0.0002$; $I^2=77.6\%$) (図3i) が、調整後は有意でなかった (OR=1.75 ; 95% CI 0.69-4.45 ; $p=0.2406$; $I^2=84.2\%$) (図3j)。

N分類ではN0 [47,48,63] に有意な関連はなかった (OR=1.01 ; 95% CI 0.66-1.54 ; $p=0.9724$; $I^2=68.5\%$) (図4a)。trim-and-fill調整後も有意でなく、精度が低下し異質性が増加した (OR=1.73 ; 95% CI 0.73-4.08

; $p=0.2106$; $I^2=82.6\%$) (図4b)。N1、N2、N2a、N2b、N2c、N3も有意な関連を認めなかった(図4c-k)。ただし一部の低位群ではtrim-and-fill分析が出版バイアス・小規模研究効果の可能性を示し、慎重な解釈が必要である。

図4 ORNJに関連するN分類と口腔衛生のメタ解析。フォレストプロットは(a)N0、(c)N1、(d)N2、(f)N2a、(g)N2b、(i)N2c、(k)N3、(l)良好な口腔衛生との統合関連を示す。(b)N0など選択したN分類低位群と、残りのパネルに示した対応する調整解析には、出版バイアス・小規模研究効果のtrim-and-fill感度分析を示す。効果量はORと95% CI、異質性は I^2 で表す。

臨床・行動変数では、良好な口腔衛生 [49,65] が有意な保護因子だった ($OR=0.40$; 95% CI 0.21-0.76; $p=0.0057$; $I^2=0\%$) (図4l)。化学療法 [49,50,54,56,59,61,65] は有意な逆関連を示した ($OR=0.84$; 95% CI 0.74-0.94; $p=0.0036$) が、異質性が非常に高く ($I^2=96\%$)、慎重な解釈が必要である (図5a)。trim-and-fill調整後は有意でなかった ($OR=0.72$; 95% CI 0.19-2.72; $p=0.6275$; $I^2=97.4\%$) (図5b)。喫煙 [48,49,53,56,59,60,64] は発症可能性増加と有意に関連した ($OR=2.56$; 95% CI 1.96-3.34; $p<0.0001$; $I^2=93.5\%$) (図5c)。出版バイアス・小規模研究効果の可能性が示されたが、調整後も有意だった ($OR=3.44$; 95% CI 1.22-9.73; $p=0.0199$; $I^2=92.9\%$) (図5d)。

図5 ORNJに関連する治療・行動因子のメタ解析。フォレストプロットは(a)化学療法、(c)喫煙、(e)抜歯、(f)放射線治療前抜歯、(h)治療後抜歯との統合関連を示す。(b)化学療法、(d)喫煙、(g)治療前抜歯、(i)治療後抜歯には出版バイアス・小規模研究効果のtrim-and-fill感度分析を示す。効果量はORと95% CI、異質性は I^2 で表す。

抜歯 [54,57] はORNJと強く関連した ($OR=12.31$; 95% CI 6.40-23.69; $p<0.0001$) が、非常に高い異質性 ($I^2=97.5\%$) のため慎重な解釈が必要である (図5e)。治療前抜歯 [48,50,56,58] は有意に関連した ($OR=1.15$; 95% CI 1.01-1.31; $p=0.0294$; $I^2=40.5\%$) (図5f) が、trim-and-fill調整後は有意でなかった ($OR=1.09$; 95% CI 0.75-1.58; $p=0.6368$; $I^2=46.9\%$) (図5g)。対して治療後抜歯 [50,56,58] は強く関連し ($OR=8.38$; 95% CI 7.20-9.77; $p<0.0001$; $I^2=0\%$) (図5h)、調整値もほぼ同じだった ($OR=8.50$; 95% CI 7.34-9.85; $p<0.0001$; $I^2=0\%$) (図5i)。

GRADEによる統合

GRADEでは口腔がん、扁桃腫瘍、舌根、中咽頭、糖尿病、T1-T2、N1、N2 (N2a・ N2b・ N2cを含む)、N3、良好な口腔衛生、喫煙、抜歯、治療前・後の抜歯が中等度のエビデンスだった。高いと分類された変数はなく、残りは低かった。詳細は表3に示す。

考察

頭頸部がん (HNC) 患者の約80%は経過中のいずれかの時点で放射線治療 (RT) を受ける [66]。RTは腫瘍制御と治療毒性の均衡を図る重要な非外科治療である [67]。

従来型照射は二次元透視シミュレーションに基づき複数方向から照射する。有効だが隣接正常組織への照射が避けられず、大きな毒性を伴う [68]。初期の体外照射法であるコバルト60遠隔照射は、放射性同位体コバルト60が放出する高エネルギーγ線を利用する。計画・照射技術の進歩により3D-CRT、IMRT、IMPTが導入され、線量適合性の改善と周囲構造への曝露低減が可能となった [67]。

HNCの総線量は通常50～70 Gyで、通常分割または変更分割で投与する [69]。ORNJは3D-CRTよりIMRTで多いように見える [70]。またIMPTは従来のIMRTに比べ発症可能性を2%減らすと報告された [69]。一方、最近の中咽頭扁平上皮がんの比較研究ではIMPT群の発生率がIMRT群より高かった [71]。陽子線の潜在的線量分布上の利点にもかかわらず、照射法とORNJリスクの関係には議論があり、慎重な解釈が必要である。

小線源治療は急峻な線量勾配で局所に高線量を与え、理論上周圍組織損傷を抑える [72]。早期腫瘍 (T1/T2) でよく用いられるが、Danielsson [72] は生存利益を伴わないORNJリスク増加を報告した [72]。本メタ解析もT2 (OR=1.78 [1.32-2.41]) とT4 (OR=1.98 [1.38-2.84]) でオッズ増加を示し、腫瘍の広がり照射負担が合併症リスクを大きく左右しうることを示唆する。

線量・体積関係の解明は不十分だが、照射法によらずORNJ発症の中心的要素と考えられる。高線量と大きな照射骨体積は一貫してリスク増加と関連する [54]。報告有病率は0～20%で、研究間の大きな異質性を反映する [62]。

抜歯は本レビューで最も強い危険因子だった (OR=12.31 [6.40-23.69])。RT前 (OR=1.15 [1.01-1.31]) にも、特にRT後 (OR=8.38 [7.20-9.77]) にもリスクが高かった。Moharramiら [73] は臨床・線量・社会人口学的予測因子による頭頸部がん患者の個別ORNJリスク予測モデルを開発・検証した。治療前抜歯は主要予測因子に残らず、試験の追加でも性能を改善しなかったが、最終モデルでは原発部位、下顎骨D10cc、喫煙pack-years、歯周状態、歯科保険加入が有用な予測因子だった。臨床判断は集団平均だけでなく、局所・全身・治療因子の相互作用を考慮した個別評価に基づくべきことを示唆する [73]。

放射線による血管減少、細胞減少、線維化は抜歯窩治癒を障害し、慢性難治性創傷の素因となる。下歯槽動脈分枝を含む骨髄血管の閉塞も骨の生存性を損なう [58]。骨切りを行い抜歯窩が高線量を受けるとリスクはさらに増す [74]。低侵襲抜歯と一次閉鎖が提案されるが、有効性の強い証拠は限られる [75]。顎骨恒常性は、破骨細胞性骨吸収と骨芽細胞性骨形成が密接に連動する持続的骨改造により維持される。骨細胞は機械刺激感知細胞として、特に咀嚼力などの機能負荷に応答して調節し、骨構造、ミネラル恒常性、機械的強度を保つ [76]。したがって骨改造の均衡を乱す状態はORNJリスクを高めうる。

う蝕と歯周炎も重要な寄与因子だった。RT後の唾液分泌低下は口腔微生物叢を変え、唾液の保護機能を弱めてう蝕誘発能を高める [77]。放射線は象牙質微小硬さと象牙工ナメル境を損ない、細菌定着を促進しうる。RT前から多い歯周炎は治療中に増悪し、慢性炎症巣を維持して感受性を高めうる [47,78,79]。良好な口腔衛生の保護効果 (OR=0.40 [0.21-0.76]) は予防手順の重要性を示す。

腫瘍位置はリスクに有意に影響した。特に骨浸潤を伴う下顎病変では、血管予備能の乏しい皮質構造が高線量に曝露される。口腔腫瘍 (OR=4.00 [2.90-5.51]) と中咽頭がん (OR=2.34 [1.63-3.34]) のオッズ増加は、解剖・血管上の脆弱性を裏づける。HBOTには議論がある。酸素化を高め血管新生を促しうるが、報告改善率は約15%と低く、試験にも方法論上の限界がある [9]。そのため日常的使用を支持する高水準の証拠はない。

化学療法、特にシスプラチンを用いる療法は放射線増感により組織損傷を増強しうる (100 mg/m² ≈ 7.2 Gy 相当) [80]。原著では、この知見は化学療法がORNJ発症リスク低下と関連しうるとした本メタ解析と「一致する」と記載している。生物学的機序の解明には追加研究が必要である。一方、先行研究は化学療法反応に関わるバイオマーカーで発症予測を試みた。化学放射線療法を受けた上咽頭がん患者で、血小板数が285,000 cells/μLを超える患者はORNJリスクが高く、285,000 cells/μL以下では低かった。治療中の変化を考

慮せず開始時のみを評価しており、最適カットオフの決定には限界がある [81]。

血流、組織酸素化、サイトカイン発現などは評価されなかった [81]。標本数・検出力計算もなかった。貧血を含む血液学的指標も関連予測因子とされる [81]。リンパ球 / 単球比 (LMR) は放射線治療を受ける口腔扁平上皮がん (OSCC) 患者の発症予測候補であり、LMRに基づく治療前抜歯が予防に寄与しうる [82]。またSOST遺伝子にコードされ主に骨細胞が発現する糖タンパク質スクレロステチンは骨代謝に関わる。強い骨形成阻害因子として古典的Wnt/ β -catenin経路に拮抗し骨芽細胞活性を調節するため、その発現増加は骨芽細胞分化を損ないアポトーシスを促しうる [83]。

管理不良の1型糖尿病では骨形成障害により治癒遅延・修復不全が生じうる [84]。糖尿病患者の骨治癒初期は類骨基質産生と細胞密度が低く、間葉系幹細胞 (MSC) の動員、増殖、骨分化の低下に関わる可能性がある。糖尿病はNF- κ B経路を異常活性化し、少なくとも一部は免疫調節性MSC減少を介して炎症を増悪せしめる [84]。

TNF増加を伴う持続炎症はFOXO1上方制御とIHH抑制によりMSC増殖を減らし、骨治癒を障害しうる [84]。高血糖と骨代謝の関係は複雑で未解明である。インスリンは骨同化作用を持つが、糖尿病は骨芽細胞増殖・生存を減らし、RANK発現増加で破骨細胞活性を高め、逆説的に骨改造を障害しうる。終末糖化産物 (AGEs) の蓄積もコラーゲン品質と骨強度を損ない、修復を遅らせうる [84]。生物学的妥当性は強いが、本メタ解析では糖尿病とORNJの統計的有意な関連はなかった。

高血圧も歯槽骨治癒を障害すると示唆される [84]。オステオプロテゲリン (OPG)、核因子 κ B受容体活性化因子 (RANK)、そのリガンド (RANKL) は骨改造の中心的調節因子である。OPGはRANKLのデコイ受容体として前破骨細胞のRANKへの結合を妨げ、分化と骨吸収を抑える。対してRANKLは破骨細胞形成・吸収を促す。したがってOPG/RANKL比は修復に不可欠な骨形成と骨吸収の均衡を反映する。高血圧患者でのこの系の障害は歯槽骨治癒遅延に寄与しうる [84]。

喫煙と飲酒は創傷治癒をさらに損なう。ニコチンは細胞のタンパク合成へ作用し、歯肉線維芽細胞の接着能と修復能を低下させうる [85]。たばこ曝露は炎症性サイトカイン発現、内皮障害、線維芽細胞接着低下を促して血流と治癒を損なう [85,86]。飲酒は骨芽細胞増殖と血管新生を抑え、初期炎症シグナルとコラーゲン合成も乱す [87,88]。

近年は新たなORNJ分類が提案されている。Watsonら [63] の臨床画像分類ClinRadは、重症度と進行リスクで患者を層別化する。本研究では高リスク群を同定し、5.7%が最重症型へ進行した。ステージ0は骨露出のない画像変化、1は歯槽骨内の骨露出、2は基底骨または上顎洞への波及、3は病的骨折、瘻孔、口腔上顎洞・口腔鼻腔交通を伴う進行病変である。ステージ3は低いステージより骨折・早期切除の可能性が高かった。他分類より良い性能だったが、単施設後ろ向きデザイン、実際のIMRT線量詳細不足、現時点での外部検証欠如に制約される [63]。

最近の観察者間診断性能研究は、CTとパノラマ撮影による検出・病期分類の正確度と再現性を評価した [89]。併用で診断性能が改善したが、ClinRadの観察者間一致は限定的だった。画像分類の進歩にもかかわらず観察者間のばらつきは大きく、一定した病期評価と臨床判断を損なう可能性がある。

Humbert-Vidanら [90] は機械学習で臨床・線量因子による予測モデルを作成した。96人 (ORNJ48人、対照48人) で、抜歯、手術、生活習慣と照射線量指標を解析した [90]。多変量ロジスティック回帰 (LR)、サポートベクターマシン (SVM)、ランダムフォレスト (RF)、適応的ブースティング (AdaBoost)、人工ニューラルネットワーク (ANN) を検討した。正確度はANN77%、SVM76%、AdaBoost75%、LR75%の

順だが、相互の有意差はなかった [90]。複数の臨床・線量変数の統合で、中等度の正確度で発症を予測し包括的リスク評価を支援しうる [90]。

別の機械学習研究では、関連する臨床・線量予測因子に絞ったRandom Survival Forest (RSF) モデルが、頭頸部がん患者の個別ORNJリスクを信頼できる形で推定した [73]。死亡という競合リスクを考慮して従来法に多い過大推定を抑える。頑健な性能と解釈可能性は臨床応用可能性を支持する [91]。対話型ウェブツールは臨床導入を容易にし、RT後の個別治療計画・判断を支援してリスク低減を目指せる [73]。

Chenら [91] は因果機械学習により、線量反応指標がORNJ発症へ因果的に影響すると報告し、線量反応関係を支持した。効果は不均一で、50～60歳で強く70歳超で弱かった。特に年齢別リスク層別化を取り入れた個別照射計画はリスクを減らしうるとし、より精密な臨床推奨を支える因果推論法の可能性を示す [91]。

下顎骨が最も多く侵されるのは、比較的乏しい血流、薄い粘膜被覆、咀嚼の機械的応力、高い骨改造需要のためと考えられる [88]。本レビューでは後方下顎に早期画像変化が目立ち、非皮質性辺縁に沿う非典型的骨吸収・硬化を特徴とした。放射線性内皮損傷は微小血管の進行性閉塞、慢性低酸素、骨改造障害を促し、いずれも病態の中心機序である [88]。

MRIは軟組織変化の同定と悪性所見の鑑別で特異度92%を示した。CBCTより血管特性・構造的血管損傷の評価に優れ、骨構造の評価ではCBCTが優れる [92]。black bone MRIは下顎皮質骨厚測定の高解像度CT代替法として有望で、監視・早期診断に応用できる可能性がある。固有の限界はあるが非電離放射線画像であり、皮質骨厚変化を繰り返し、より頻繁に評価できる点が重要である [93]。

シンチグラフィは早期診断法として有用とされ、感度100%と報告される。骨代謝・血流変化を反映し、下顎罹患部の骨芽細胞活性増加を検出する [72,94]。PET/CTは炎症性軟組織変化・腫瘍再発の同定と代謝情報に有用である [72]。ORNJ疑いでは所見が軟組織優位となることが多く、骨より豊富な血管網により再発も軟組織に生じやすい。ただし骨隣接悪性細胞は破骨細胞形成を刺激し、骨吸収・腫瘍進展を促しうる。PET/CTには重要な限界があり、ORNJの第一選択画像として広く使用されてはいない [95]。

初期ORNJは通常X線で検出できない場合がある。進行期のパノラマ画像には境界不明瞭な透過像が多い [91]。画像は一見正常な骨から、病的骨折、局所・広範な溶骨、腐骨までさまざまである [72]。初期にも骨崩壊・炎症を反映する不透過像や透過・不透過混合像を認めうる [72]。CTはパノラマより空間分解能が高く、皮質断裂、骨梁消失、溶骨、軟組織肥厚を正確に検出でき、診断・監視双方に推奨される [90]。他疾患との鑑別で正確度90%を示し、壊死範囲をより精密に把握できる [72]。

パノラマで情報が不足する場合、一般にCBCTが推奨される。通常CTより低い被曝・費用で顎顔面骨を三次元評価できるためである [72]。病変形態・範囲を詳細に示し、骨髓炎、嚢胞、腫瘍、ORNJの鑑別を助ける。対してCTは軟組織コントラストが高く、特にガス泡検出を介して感染の同定に有用である。患部の異常な軟組織増殖は第二原発腫瘍または再発を疑わせる [72]。

主要な方法論的限界は不適切な配置手順、不明確な組入基準、標本数計算の欠如、統計的仮定の報告不足だった。内的妥当性を損ない、効果推定を過大にする可能性がある [96-101]。

大きな統計的異質性を認めた。感度分析後も残存し、単に研究数だけでなく、照射プロトコル、患者特性、アウトカム定義、研究デザインの違いを反映すると考えられる [26]。

大半が後ろ向きコホートという点は主要な限界である。選択・情報バイアス、不完全な診療記録、追跡不能、残余交絡など、後ろ向き収集固有の制約を考慮すべきである。既存の臨床・病理組織データへの依存で、曝

露・アウトカム・共変量が誤分類された可能性もある。追跡期間・臨床監視の差は、病勢進行や悪性転化の検出へ影響しうる [102,103]。一部解析の大きな異質性は、照射法、患者集団、ORNJ定義、研究デザイン、診断画像法、観察者間変動などを反映すると考えられる。過大な異質性はGRADEで確実性を下げた主要因の一つだった。

結論

本レビュー・メタ解析はORNJの多因子性と幅広い関連危険因子を示す。口腔、喫煙、抜歯、中咽頭腫瘍、T2・T4はリスク増加と関連し、良好な口腔衛生は保護因子だった。発症・進行理解を深め、早期診断、リスク層別化、個別治療計画を支援しうる。一方、より精密な予防・監視・管理戦略を確立し放射線治療患者の発生率・重症度を減らすには、頑健な方法論と標準化した診断・画像基準を備えた前向き研究がなお必要である。

謝辞

ブラジル高等教育人材育成調整機構 (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil, CAPES) - 資金コード : 001。

著者の貢献

Rafaella Luiza Bergamaschi de Carli : 構想、方法論、検証、調査、データ整理、初稿作成、原稿レビュー・編集、可視化。Naiara Alves Marega : 構想、方法論、ソフトウェア、正式解析、初稿作成、原稿レビュー・編集、監督、資金獲得。Analú Barros de Oliveira : 構想、方法論、検証、調査、データ整理、初稿作成、原稿レビュー・編集、可視化。Luana Paula Borges da Costa e Silva : 構想、方法論、検証、正式解析、初稿作成、原稿レビュー・編集、資金獲得。Túlio Morandin Ferrisse : 構想、検証、資源提供、原稿レビュー・編集、監督、プロジェクト管理。

資金

本研究の論文掲載料 (APC) はブラジルCAPESが助成した (ROR識別子 : 00x0ma614)。

データ利用可能性

本研究ではデータセットの生成・解析を行っていない。

声明

倫理承認・参加同意 : 該当なし。

出版同意 : 該当なし。

著者らは競合する利益がないと宣言する。

脚注

出版社注記。

Springer Natureは、公表地図と所属機関の管轄権に関する主張に対し中立を保つ。

関連データ：データ利用可能性の声明

データ利用可能性の声明（原文末尾の再掲）：本研究ではデータセットの生成・解析を行っていない。

表1 採用論文からの抽出データ

表1は原著同様に前半と後半に分けて示す。+ ORN = 発症群、-ORN = 非発症群。NDは原文の未記載表示であり、ゼロを意味しない。数値・小数点 / カンマの使い方と曖昧な照射計画表記は原文を保持する。

著者	研究デザイン	群	放射線治療計画	危険因子	ORN部位 (原見出しORM)
Niewald et al. 1996	後ろ向きコホート	N:168 ; 年齢:55,5歳	60 Gy:48/6週 ; 70 Gy:53/7週 ; 72-80 Gy:4/短い中断 ; 2-58 Gy:10/不完全治療	深い歯周炎 P=0.039/0.004 ; BED(oc/jS) P=0.002/0.001 ; 骨手術 P=0.032/0.002	ND
Reuther et al., 2002	後ろ向きコホート	N:830 ; ORN:68 ; 性別 F:184 M:646 ; 年齢52歳	コバルト60照射 / 電子・光子線治療:60 Gy	歯肉炎:12 ; 軽度辺縁性歯周炎を伴う / 伴わない歯肉炎:12 ; 複数歯欠損を伴う重度辺縁性歯周炎:46 ; 評価不能:10 ; 歯の硬組織に誘発性損傷を検出:46	下顎:1
Koga et al., 2008	後ろ向きコホート	N:405 ; G1:365 ; G2:5 ; G3:57 ; M:365 F:49 ; 年齢53歳	RT:63 Gy	抜歯 : RT前 上顎 I:61 C:61 PM:136 M:304、下顎 I:274 C:187 PM:298 M:326 ; RT中 上顎 I:6 C:2 PM:1 M:6、下顎 I:3 C:2 PM:9 M:4 ; RT後 上顎 I:14 C:11 PM:23 M:70、下顎 I:55 C:27 PM:47 M:43。自然発症:5 ; 初回腫瘍手術:4 ; 抜歯:3 ; 救済手術:2 ; 補綴性外傷:1 ; プレート・スクリュー感染:1 ; 歯根感染:1	上顎:1 ; 下顎 PM/M:14 I:2
Chen et al., 2005	後ろ向きコホート	N:1.758 ; ORN:48 ; M:27 F:21 ; 年齢 51-60歳	Tele-60 Co装置または6-10 MV光子を発生する線形加速器 / 70 Gy	非有意 : 併用化学療法、病変位置、RT終了~ORN初徴候の間隔、HBO使用。有意 : TNM病期、照射線量、抜歯、重度感染、出血、骨露出	大臼歯 / 小臼歯: 61 ; 上顎:31 ; 両顎:17 ; 下顎:13
Lye et al., 2007	前向きコホート	N:40 ; ORN:3 ; M:28 F:12 ; 年齢53.7歳 ; 中国系:37 マレー系:3	RT:60/76 Gy	歯周状態 : 正常10、歯肉炎51、歯周炎92、膿瘍2。歯髄状態 : 正常7、壊死136、歯髄炎8、膿瘍4。歯の特性: 155 ; 歯の位置 : 上顎前方19・中央15・後方32、下顎前方36・中央24・後方29	上顎後方:1 ; 下顎後方:2
Bagan et al., 2009	横断研究	N:73 ; 第2群 ORN:20 ; 第2群年齢62,2歳 ; 第2群 M:16 F:4	RT:64.85 Gy	抜歯:8 ; 補綴物:2 ; 原因不明:10	下顎:16 ; 上顎:4

著者	研究デザイン	群	放射線治療計画	危険因子	ORN部位 (原見出しORM)
Lee et al., 2009	後ろ向きコホート	N:198 ; M:159 F:39 ; 年齢58歳	Co-60:69 ; 4 MV:129 ; 線量16-75 Gy	全身疾患：糖尿病19、高血圧26。原発部位：口腔89、口腔舌41、口底16、白後三角8、上顎歯槽堤7、頬粘膜6、下顎歯槽堤5、硬口蓋4、口唇粘膜1、中咽頭109、扁桃67、舌根33、軟口蓋7。病期I:14 II:26 III:29 IV:129。下顎浸潤20、照射前拔牙82、手術+RT10、下顎手術59、RT単独97、導入化学療法54	上顎:5 ; 下顎:8
Chopra, et al., 2011	後ろ向きコホート	N:46 ; M:28 F:18 ; 年齢54歳 ; 白人34、アフリカ系米国人11	3DCRT/2 Gy:97%	化学療法：あり78% なし22% ; 手術：なし28% あり72% ; 完全歯列5%、部分欠損45%、無歯顎50% ; 口腔衛生：良好23%、普通18%、不良59% ; フッ化物予防：なし44% あり56% ; 二次感染：あり54% なし46% ; RT前拔牙：なし37% あり63% ; RT後拔牙：なし58% あり42%	下顎43 ; 上顎・眼窩・頭蓋冠への波及1
Niewald et al., 2014	後ろ向きコホート	N:204 ; A群90、B群114 ; 平均年齢 A群 57.1歳 B群54.6歳	A群73、B群74 ; CT:60-70 Gy ; A群 46-72 Gy、B群 41-82.8 Gy	RT開始前の歯の状態で非有意：欠損、存在、深いう蝕による崩壊、動揺、残根、失活、完全根充、不完全根充、根尖性歯周炎、嚢胞、埋伏。RT前歯科治療：歯内治療、残根除去、拔牙、保存治療、嚢胞摘出、歯科修復後の健全残存歯。有意：う蝕、N分類、総線量、BED2、1日分割線量	下顎体 A群11/90、B群22/114
Studer et al., 2015	後ろ向きコホート	N:715 ; 年齢62歳	IMRT:69,6-70/2 Gy	併存疾患43 ; 頸動脈石灰化31 ; 再発腫瘍3 ; T1:5 T2:1 T3:6 T4:13 ; 骨膜切除6/17、辺縁切除8/20、区域切除2/28	ND
Thibault De Maesschalck et al., 2016	後ろ向きコホート	RT:145、IMRT:89 ; 年齢 RT60.5-69.6歳、IMRT61.1-69.8歳	RT:69.9 Gy	糖尿病 RT8 IMRT4 ; 頸部郭清 RT43 IMRT32 ; 化学療法 RT112 IMRT81 ; 良好な歯の健康 RT20 IMRT16 ; 無歯顎 RT20/85 IMRT20/86 ; RT前拔牙 RT40/81 IMRT46/85	RT:下顎16 ; IMRT:下顎9
Caparrotti et al., 2017	症例対照	N:1196 ; -ORN:1125 + ORN:71 ; 年齢60.7歳 ; F:232 M:991	70 Gy/35/5/5日:699 ; 70 Gy/35/6/6日:271 ; 60 Gy/25/2,4/5日:118 ; 64 Gy/40/1.6/5日:116 ; 50-74 Gy/1.2-2.6/5日:19	HPV-:288 HPV+ :770 不明138 ; 全身治療 なし501 あり695 ; 化学療法 なし614 あり81	下顎:77

著者	研究デザイン	群	放射線治療計画	危険因子	ORN部位 (原見出しORM)
Kojima et al., 2017	後ろ向きコホート	N:392 ; + ORN:30 -ORN:362 ; M:296 F:96 ; 年齢66歳	3D CRT、IMRT ; RT 線量50-59 Gy	腫瘍部位 : 口腔 / 中咽頭219、 その他173 ; 病期I-II:71 III-IV:307 ; 糖尿病あり94 な し298 ; 血清クレアチニン 正常360 高値32 ; 血清アル ブミン >3.0 mg/dL:349 <3.0 mg/dL:43 ; RT中白血球 最低値 >3000/uL:196 <3000/uL:196 ; RT中リンパ 球最低値 >800/uL:99 <800/uL:293 ; 有歯顎361 無 歯顎31 ; 初診時根尖性歯周 炎 あり127 なし265 ; RT前 根尖性歯周炎 あり85 なし 307 ; 初診時智歯周囲炎 あ り6 なし386 ; RT前智歯周 囲炎 あり3 なし389 ; 初診 時う蝕残根 あり92 なし300 ; RT前う蝕残根 あり39 な し353 ; 初診時重度辺縁性歯 周炎 あり126 なし266 ; RT 前同歯周炎 あり59 なし333 ; RT前抜歯 あり132 なし 270 ; RT後抜歯 あり38 なし 354	上顎 C:2 M:4 ; 下 顎 I:1 M:23
Zhang et al2017	後ろ向きコホート	IMRT:534、IMPT:50	IMPT:25,6 Gy ; IMRT:41,2 Gy	HPV陽性 IMRT364 IMPT35 ; 陰性 IMRT75 IMPT4 ; 判 定困難 IMRT18 IMPT2 ; 未 検出 IMRT77 IMPT9	ND
Liu et al., 2018	後ろ向きコホート	N:213 ; M:168 F:45 ; 年齢56歳	RT:35/144 Gy	ND	下顎体83 ; 下顎 角23 ; 下顎角 / 枝 / 体101 ; 両側 99
Kristensena et al., 2019	後ろ向きコホート	N:1224 ; + ORN56 -ORN1168 ; 男性 + ORN42 -ORN74 ; 女 性 +ORN14 -ORN38 ; 年齢 + ORN57.5 -ORN59.5	IMRT:66-68 Gy/5-6/2 Gy	RT前抜歯100 ; シスプラチ ン : + ORN+ 41、-ORN + 84、+ ORN-15、-ORN-28	ND
Habib et al., 2020	後ろ向きコホート	ORN:197 ; M:141 F:56 ; 年齢60-70歳	IMRT:115 ; RT:<55/5 5-65/>65 Gy	主因 : 自然発症65、誘発 132、抜歯59、照射前抜歯 部位48、露出顎プレート感 染17、歯性感染2、歯の外傷 5、インプラント1 ; HPV+ 37 HPV-41 不明20	下顎1/5 : 前方部 ; 両側12.1%
Liao et al., 2020	後ろ向きコホート	N:5062 ; + ORN52 -ORN5010 ; 年齢 50.3-50.8歳 ; M:4221 F:841 ; 低所 得1451、中所得1943、 高所得1668	RT、IMRT	高血圧 あり1375 なし3689 ; 糖尿病 あり679 なし4383 ; うつ病 あり192 なし4870 ; RT前抜歯数 + ORN4.33 -ORN4.16 ; RT前抜歯時期 1-7日:1759、8-21日:3303	ND

著者	研究デザイン	群	放射線治療計画	危険因子	ORN部位 (原見出しORM)
Dumoulin et al., 2020	後ろ向きコホート	N:415 ; 女性 + ORN10 -ORN112、男性 + ORN21 -ORN272 ; 年齢 + ORN55.5 -ORN58	IMRT:50-70 Gy/5日 /5-6週	併存疾患なし + ORN23 -ORN317、あり + ORN8 -ORN67 ; 歯科的原因11、外科的原因11、原因なし9 ; 歯性感染6 ; RT前・後抜歯の合併症5	2か所2 ; 下顎体23 ; 角 / 枝5 ; 正中部5
Khoo et al.,2021	後ろ向きコホート	N:73 ; ORN16 ; M:41 F:32 ; 年齢47歳	RT:<60 Gy	下顎切歯 / 犬歯86、上顎切歯 / 犬歯55、下顎小白歯42、上顎小白歯41、下顎大白歯75、上顎大白歯90 ; 根尖性歯周炎145、う蝕178、歯周病42、う蝕・歯周病混合8、その他4、データなし12 ; RT後抜歯時期 3か月-1年:13、1-5年:103、>5年:273	ND
Liao et al., 2021	後ろ向きコホート	N:16,701 ; + ORN903 -ORN15,798 ; 年齢 + ORN51,9 -ORN53 ; 給与所得低: + ORN273 -ORN5089、中: + ORN393 -ORN6977、高: + ORN237 -ORN3732	従来型RTとIMRT:≥60 Gy	口唇 + ORN30 -ORN496 ; 舌 + ORN241 -ORN566 ; 歯肉 + ORN147 -ORN1713 ; 口底 + ORN44 -ORN468 ; 頬 + ORN417 -ORN7088 ; 臼後部 + ORN24 -ORN365 ; DM + ORN170 -ORN2999 ; HTN + ORN243 -ORN5025 ; CVA + ORN45 -ORN1059 ; RT前抜歯 + ORN415 -ORN6583 ; RT中抜歯 + ORN107 -ORN1123	下顎
Rosenfeld, et al., 2021	後ろ向きコホート	N:93 ; ORN7 ; M:67 F:26 ; 年齢61.95歳	RT:55.45 Gy	DM17 ; 管理不良糖尿病9	ND
Lang, et al.,2022	症例対照	N:89 ; + ORN44 -ORN45 ; 年齢 + ORN70.5歳 -ORN71歳 ; 男性 + ORN35 -ORN37、女性 + ORN9 -ORN8	IMRT、3D-CRT	う蝕・歯周病 + ORN36 -ORN17 ; RT前歯科治療 + ORN31 -ORN12 ; CHT + ORN22 -ORN28 ; IT + ORN8 -ORN1 ; なし + ORN14 -ORN16	体 / 顎78% ; 角 / 枝22%
Boromand., et al., 2023	後ろ向きコホート	N:450 ; + ORN90 ; M:322 F:128 ; 年齢61.3歳	IMRT272 ; 3DCRT119 ; VMAT7	小線源治療 + ORN68.9% ; 自然発症 -ORN39.8% ; T1=16 T2=35 T3=16 T4=23	原発腫瘍同側70 ; 対側18 ; 位置不明2
Watson et al., 2023	横断研究	N:2732 ; ORN219 ; 年齢61歳 ; M:2000 F:732	IMRT:70 Gy/35	病期III-IV PC:1410 ; OCC490 ; OPC969 ; RT前抜歯 -1776 + 956	下顎
Kovarik et al., 2024	後ろ向きコホート	N:1608 ; ORN141 ; M:1194 F:414 ; 年齢61歳	IMRT:60-66 Gy/30回 /6週	抜歯25、下顎骨切開6、下顎骨切除11、上顎骨切除3、RT前・後介入67、骨切除4、RT単独37、RT + シスプラチン53、RT + セツキシマブ6	下顎133 ; 上顎8

著者	研究デザイン	群	放射線治療計画	危険因子	ORN部位 (原見出しORM)
Renouf et al., 2024	症例対照	N:171 ; -ORN114 + ORN57 ; 年齢59歳 ; 男性 + ORN46 -ORN91、女性 + ORN11 -ORN23	IMRT:70 Gy/35回	口腔衛生 不良: + ORN28 -ORN47、健全: + ORN11 -ORN21、欠測: + ORN18 -ONR46 ; IMRT前歯科評価なし: + ORN6 -ORN19、あり: + ORN50 -ORN83、欠測: + ORN1 -ORN12 ; 無歯顎なし: + ORN54 -ORN94、あり: + ORN3 -ORN11、欠測: + ORN0 -ORN9 ; IMRT前抜歯なし: + ORN15 -ORN31、あり: + ORN38 -ORN62、欠測: + ORN4 -ORN21 ; IMRT後抜歯なし: + ORN18 -ORN62、あり: + ORN38 -ORN34、欠測: + ORN1 -ORN18 ; 同時化学療法なし: + ORN19 -ORN33、あり: + ORN38 -ORN81 ; 糖尿病なし: + ORN47 -ORN106、あり: + ORN9 -ORN8、欠測: + ORN1 -ORN0	下顎臼歯領域 (歯番号35-38に43.9%、45-48に42.1%) ; 約80%は腫瘍位置と同側

表1 (続き)

表1 / 分割 1・ 全2 (識別列を再掲)

著者	ORN発症時期 (原見出しORM)	画像	画像所見	習慣
Niewald et al. 1996	5.5年:60 Gy ; 2年:70 Gy	ND	ND	ND
Reuther et al., 2002	13か月	ND	ND	喫煙51 ; 飲酒54
Koga et al., 2008	ND	ND	ND	ND
Chen et al., 2005	<24か月:10 ; 24-60か月:28 ; >60か月:10	P ; PR ; CT	ND	ND
Lye et al., 2007	ND	ND	ND	非喫煙85% ; 非飲酒82.5%
Bagan et al., 2009	ND	ND	ND	喫煙12 ; 飲酒8
Lee et al., 2009	1-69か月	パノラマ、TC、骨シンチグラフィ	ND	ND
Chopra, et al., 2011	7.5か月	ND	ND	喫煙なし65% あり35% ; 飲酒あり76% なし24%
Niewald et al., 2014	A群11/74 ; B群8/73	PR	ND	ND
Studer et al., 2015	20か月	ND	ND	喫煙74 ; 飲酒63
Thibault De Maesschalck et al., 2016	ND	CT ; MRI	ND	喫煙 RT55 IMRT37
Caparrotti et al., 2017	0.9年	CT ; MRI	ND	喫煙あり385、過去495、なし315、不明1
Kojima et al., 2017	中央値20か月	パノラマ	ND	ND
Zhang et al2017	3-6か月	ND	ND	ND
Liu et al., 2018	36か月	ND	ND	飲酒なし145 あり68 ; 喫煙なし163 あり50
Kristensena et al., 2019	10.9か月	ND	ND	非喫煙 + ORN17 -ORN51 ; 喫煙 + ORN39 -ORN61
Habib et al., 2020	<1年:71 ; >1年:126	ND	ND	喫煙あり77 なし58 過去62 ; 飲酒あり137 なし14 過去46
Liao et al., 2020	1年:13 ; 1-2年:17 ; 2-3年:10 ; 3-4年:6 ; 5年目:6	ND	ND	ND
Dumoulin et al., 2020	ND	PR:28 ; CT:18	ND	喫煙あり + ORN6 -ORN105 ; 飲酒 + ORN0 -ORN14 ; 喫煙 + 飲酒 + ORN22 -ORN184

著者	ORN発症時期 (原見出しORM)	画像	画像所見	習慣
Khoo et al.,2021	ND	CT、PR	歯根膜腔拡大 (WPLS) ; 歯槽硬線の不整・断裂・消失 ; 骨硬化 ; 骨吸収	喫煙あり4 なし59 データなし10 ; 飲酒あり3 なし53 データなし17
Liao et al., 2021	ND	ND	ND	ND
Rosenfeld, et al., 2021	ND	ND	ND	喫煙30
Lang, et al.,2022	18か月	CT	ND	喫煙あり + ORN29 -ORN19、なし + ORN15 -ORN26
Boromand., et al., 2023	3.9年	ND	ND	喫煙417
Watson et al., 2023	ND	ND	溶骨性または硬化性混合骨病変	喫煙807
Kovarik et al., 2024	6か月:23,4%	CT	ND	喫煙なし483 あり399 過去565
Renouf et al., 2024	2年	CT	ND	喫煙なし + ORN5 -ORN9、あり + ORN52 -ORN105 ; 喫煙pack-years + ORN35.4 -ORN36.8 ; IMRT後喫煙なし + ORN35 -ORN60、あり + ORN20 -ORN26、欠測 + ORN2 -ORN28 ; 飲酒なし + ORN17 -ORN40、あり + ORN40 -ORN73、欠測 + ORN0 -ORN1

表1 / 分割 2・ 全2 (識別列を再掲)

著者	ORN発症時期 (原見出しORM)	追跡	Oxfordエビデンスレベル
Niewald et al. 1996	5.5年:60 Gy ; 2年:70 Gy	2.86年	II
Reuther et al., 2002	13か月	30年	II
Koga et al., 2008	ND	G1:44.8か月、G2:53.7か月、 G3:42.8か月	II
Chen et al., 2005	<24か月:10 ; 24-60か月:28 ; >60か月:10	4年	II
Lye et al., 2007	ND	1,4週 / 12週	II
Bagan et al., 2009	ND	ND	IV
Lee et al., 2009	1-69か月	ND	II
Chopra, et al., 2011	7.5か月	35.5か月	II
Niewald et al., 2014	A群11/74 ; B群8/73	A群4.1年 ; B群5年	II
Studer et al., 2015	20か月	3-6週 ; 1年目2-3か月 ; 2・ 3年目3 か月 ; 4-5年目6か月	II
Thibault De Maesschalck et al., 2016	ND	1.8年	II
Caparrotti et al., 2017	0.9年	1,2年目3/3か月 ; 3年目4/4か月 ; 4 年目6/6か月 ; 1年	III
Kojima et al., 2017	中央値20か月	ND	II
Zhang et al2017	3-6か月	1か月、その後1年目は3ごと、2年 目4-6、その後毎年 (原文の省略 表記を保持)	II
Liu et al., 2018	36か月	47.74か月	II
Kristensena et al., 2019	10.9か月	3か月 / 2年 ; 6か月 / 5年	II
Habib et al., 2020	<1年:71 ; >1年:126	ND	II
Liao et al., 2020	1年:13 ; 1-2年:17 ; 2-3年:10 ; 3-4年:6 ; 5年目:6	4.07年	II
Dumoulin et al., 2020	ND	3年	II
Khoo et al.,2021	ND	ND	II
Liao et al., 2021	ND	ND	II
Rosenfeld, et al., 2021	ND	ND	II
Lang, et al.,2022	18か月	28か月	III
Boromand., et al., 2023	3.9年	-ORN4,5年 + ORN3,9年	II

著者	ORN発症時期（原見出しORM）	追跡	Oxfordエビデンスレベル
Watson et al., 2023	ND	ND	IV
Kovarik et al., 2024	6か月:23,4%	3年	II
Renouf et al., 2024	2年	+ ORN5,2年 -ORN4.8年	III

略語（原表）：CT = コンピュータ断層撮影、MRI = 磁気共鳴画像、PR = パノラマX線、P = 根尖部X線、M = 男性、F = 女性、RT = 放射線治療、IMRT = 強度変調放射線治療、ORN = 放射線性骨壊死、BED = 生物学的実効線量、DM = 糖尿病、CHT = 化学療法、WPLS = 歯根膜腔拡大、3D CRT = 三次元原体照射、OPC = 中咽頭がん、OCC = 口腔がん、PC = 歯周状態、HTN = 高血圧、CVA = 脳血管障害。歯種欄のI/C/PM/Mは切歯 / 犬歯 / 小白歯 / 大白歯として読む。IT、TC、BED(oc/jS)など原表で定義が不明な表記は補完しない。

表2 採用研究のバイアスリスク評価

研究	研究デザイン	評価ツール	質評価の詳細
Caparrotti et al., 2017	症例対照	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★
Lang et al., 2022	症例対照	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★
Renouf et al., 2024	症例対照	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★
Kristensen et al., 2019	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Boromand et al., 2024	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Chopra et al., 2011	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★
Dumoulin et al., 2020	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★
Habib et al., 2020	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Khoo et al., 2021	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Koga et al., 2008	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Kojima et al., 2017	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Kovarik et al., 2024	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Lee et al., 2009	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Liao et al., 2020	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Liao et al., 2021	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Liu et al., 2018	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Maesschalck et al., 2016	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Nieward et al., 1996	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Nieward et al., 2014	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★

研究	研究デザイン	評価ツール	質評価の詳細
Reuther et al., 2002	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Rosenfeld et al., 2021	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Studer et al., 2016	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Zhang et al., 2017	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★
Liy et al., 2007	前向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Chen et al., 2005	後ろ向きコホート	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	選択：★★★★; 比較可能性：★★; アウトカム / 曝露：★★★
Bagan et al., 2009	-	JBI批判的吟味チェックリスト	組入基準：はい; 参加者の詳細：はい; 曝露の妥当性・信頼性：はい; 標準化した病態基準：はい; 交絡因子の同定：いいえ; 交絡への対策：いいえ; 結果の妥当性・信頼性：はい; 適切な統計：はい
Watson et al., 2023	-	JBI批判的吟味チェックリスト	組入基準：いいえ; 参加者の詳細：いいえ; 曝露の妥当性・信頼性：いいえ; 標準化した病態基準：はい; 交絡因子の同定：はい; 交絡への対策：はい; 結果の妥当性・信頼性：はい; 適切な統計：いいえ

表3 メタ解析アウトカムのエビデンス確実性 (GRADE)

比較群は方法に定義された実験群 (ORNJ発症) と対照群 (非発症) 。「陽性イベント数の平均の範囲」は原文の表現を保持し、罹患率などへ読み替えていない。人口数欄の「6.872」等は原表の区切り記号を保持する。

結果	例示的比較：実験群	例示的比較：対照群	効果量OR [95% CI]	標本集団数	GRADEの質	コメント
口腔がん	口腔がんの陽性イベント数の平均の範囲：19～33。	口腔がんの陽性イベント数の平均の範囲：48～1194。	OR = 4.00 [2.90; 5.51]	6.872	(-)(-)(+)(+)(+) 中等度	I ² =92.3%の異質性と研究デザインの違いにより格下げ。
扁桃腫瘍	扁桃腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：12～43。	扁桃腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：97～584。	OR= 1.32 [0.87; 2.01]	1.430	(-)(+)(+)(-)(+) 中等度	信頼区間が広すぎることに研究デザインの違いにより格下げ。
舌根部腫瘍	舌根部腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：8～21。	舌根部腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：76～411。	OR= 0.75 [0.48; 1.18]	1.430	(-)(+)(+)(-)(+) 中等度	信頼区間が広すぎることに研究デザインの違いにより格下げ。
中咽頭腫瘍	中咽頭腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：12～31。	中咽頭腫瘍の陽性イベント数の平均の範囲：54～165。	OR = 2.34 [1.63; 3.34]	1.810	(-)(+)(+)(+)(+) 中等度	研究デザインの違い。
糖尿病	糖尿病の陽性イベント数の平均の範囲：0～170。	糖尿病の陽性イベント数の平均の範囲：8～2,999。	OR= 1.01 [0.86; 1.19]	23.068	(-)(+)(+)(+)(+) 中等度	研究デザインの違い。
頸部郭清	頸部郭清の陽性イベント数の平均の範囲：7～14。	頸部郭清の陽性イベント数の平均の範囲：67～121。	OR= 1.47 [0.88; 2.45]	1.430	(-)(-)(+)(-)(+)低い	I ² =61.1%の異質性、研究デザインの違い、広すぎる信頼区間により格下げ。
T1	T1の陽性イベント数の平均の範囲：1～13。	T1の陽性イベント数の平均の範囲：7～207。	OR=1.01 [0.62; 1.65]	2.825	(-)(-)(+)(-)(+)低い	I ² =95.6%の異質性と研究デザインの違いにより格下げ。
T2	T2の陽性イベント数の平均の範囲：9～28。	T2の陽性イベント数の平均の範囲：34～388。	OR= 1.78 [1.32; 2.41]	2.825	(-)(-)(+)(-)(-)低い	出版バイアスのリスクがあり格下げ。調整tri-and-fill検定 (原表表記) でもI ² =96%の異質性、研究デザインの違い、広すぎる信頼区間を認めた。
T1-2	T1-2の陽性イベント数の平均の範囲：6～28。	T1-2の陽性イベント数の平均の範囲：32～65。	OR= 0.89 [0.46; 1.70]	481	(-)(+)(+)(-)(+) 中等度	信頼区間が広すぎることに研究デザインの違いにより格下げ。
T3	T3の陽性イベント数の平均の範囲：4～18。	T3の陽性イベント数の平均の範囲：13～312。	OR= 1.30 [0.91; 1.86]	2.825	(-)(-)(+)(-)(+)低い	I ² =92.2%の異質性と研究デザインの違いにより格下げ。

結果	例示的比較：実験群	例示的比較：対照群	効果量OR [95% CI]	標本集団数	GRADEの質	コメント
T4	T4の陽性イベント数の平均の範囲：7～19。	T4の陽性イベント数の平均の範囲：21～144。	OR= 1.98 [1.38; 2.84]	2.825	(-)(-)(+)(-)(-)低い	I ² =77.6%の異質性、trim-and-fillで調整した出版リスク、研究デザインの違い、広すぎる信頼区間により格下げ。
N0	N0の陽性イベント数の平均の範囲：4～16。	N0の陽性イベント数の平均の範囲：36～162。	OR= 1.01 [0.66; 1.54]	1.601	(-)(-)(+)(-)(-)低い	I ² =68.5%の異質性、trim-and-fillで調整した出版リスク、広すぎる信頼区間、研究デザインの違いにより格下げ。
N1	N1の陽性イベント数の平均の範囲：5～20。	N1の陽性イベント数の平均の範囲：30～96。	OR= 1.19 [0.74; 1.92]	1.601	(-)(+)(+)(+)(-)中等度	trim-and-fillで調整した出版リスクと研究デザインの違いにより格下げ。
N2	N2の陽性イベント数の平均の範囲：16～21。	N2の陽性イベント数の平均の範囲：29～789。	OR= 1.01 [0.87; 1.17]	1.601	(-)(+)(+)(+)(-)中等度	trim-and-fillで調整した出版リスクと研究デザインの違いにより格下げ。
N2a	N2aの陽性イベント数の平均の範囲：1～2。	N2aの陽性イベント数の平均の範囲：10～73。	OR= 0.58 [0.24; 1.41]	1.430	(-)(+)(+)(-)(+)中等度	信頼区間が広すぎるものと研究デザインの違いにより格下げ。
N2b	N2bの陽性イベント数の平均の範囲：7～23。	N2bの陽性イベント数の平均の範囲：66～412。	OR= 0.89 [0.65; 1.20]	1.430	(-)(+)(+)(-)(+)中等度	信頼区間が広すぎるものと研究デザインの違いにより格下げ。
N2c	N2cの陽性イベント数の平均の範囲：7～21。	N2cの陽性イベント数の平均の範囲：51～304。	OR= 1.15 [0.73; 1.82]	1.430	(-)(+)(+)(-)(+)中等度	信頼区間が広すぎるため格下げ。
N3	N3の陽性イベント数の平均の範囲：0～5。	N3の陽性イベント数の平均の範囲：9～78。	OR= 0.60 [0.31; 1.19]	1.601	(-)(+)(+)(+)(-)中等度	trim-and-fillで調整した出版リスクにより格下げ。
良好な口腔衛生	良好な口腔衛生の陽性イベント数の平均の範囲：3～11。	良好な口腔衛生の陽性イベント数の平均の範囲：33～47。	OR= 0.40 [0.21; 0.76]	337	(-)(+)(+)(-)(+)中等度	信頼区間が広すぎるものと研究デザインの違いにより格下げ。
化学療法	化学療法の陽性イベント数の平均の範囲：22～517。	化学療法の陽性イベント数の平均の範囲：28～10,442。	OR= 0.84 [0.74; 0.94]	24.677	(+)(-)(+)(-)(-)低い	I ² =96%の異質性、trim-and-fillで調整した出版リスク、広すぎる信頼区間により格下げ。
喫煙	喫煙の陽性イベント数の平均の範囲：2～52。	喫煙の陽性イベント数の平均の範囲：19～357。	OR= 2.56 [1.96; 3.34]	3.422	(+)(-)(+)(+)(-)中等度	I ² =93.5%の異質性とtrim-and-fillで調整した出版リスクにより格下げ。
抜歯	抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：25～43。	抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：57～255。	OR= 12.31 [6.40; 23.69]	1.629	(+)(-)(+)(+)(+)中等度	I ² =97.5%の異質性により格下げ。

結果	例示的比較：実験群	例示的比較：対照群	効果量OR [95% CI]	標本集団数	GRADEの質	コメント
放射線治療前の抜歯	放射線治療前の抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：7～415。	放射線治療前の抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：80～6,583。	OR= 1.15 [1.01; 1.31]	17.674	(+)(+)(+)(+)(-) 中等度	trim-and-fillで調整した出版リスクにより格下げ。
放射線治療後の抜歯	放射線治療後の抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：11～692。	放射線治療後の抜歯の陽性イベント数の平均の範囲：27～4,398。	OR= 8.38 [7.20; 9.77]	17.508	(+)(+)(+)(+)(-) 中等度	trim-and-fillで調整した出版リスクにより格下げ。

参考文献 (原文書誌情報)

1. Word Health Organization Cancer. Available online. Acesso em 27 de novembro de 2024. Disponível em <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>

2. National Cancer Institute (Brazil) (2023) Estimate : Cancer Incidence in Brazil / National Cancer Institute. - Rio de Janeiro: INCA, 2022. Available at <http://www.inca.gov.br>

3. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M (2004) European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350(19):1945-1952. 10.1056/NEJMoa032641

4. Huang SH, O'Sullivan B (2013) Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 18(2):e233-e240. 10.4317/medoral.18772

5. D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H (2018) Oral cancers: Current status. Oral Oncol 87:64-69. 10.1016/j.oraloncology.2018.10.013

6. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST (2011) Oral complications in the treatment of cancer patients. Oral Dis 17(6):550-559. 10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x

7. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS (2017) Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med 6(12):2918-2931. 10.1002/cam4.1221

8. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda A (2015) Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. J Maxillofac Oral Surg 14(4):891-901. 10.1007/s12663-015-0762-9

9. Hirsch J, Krause I, Tangmanee C, Vorwerk H, Stuck B, Pitak-Arnnop P, Neff A (2026) Surgical predictors of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: Jaw resection increases risk whereas neck dissection does not. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 127(1):102538. 10.1016/j.jormas.2025.102538

10. Fitzgerald KT, Lyons C, England A, McEntee MF, Devine A, O'Donovan T, O'Sullivan E (2024) Risk factors associated with the development of osteoradionecrosis (ORN) in Head and Neck cancer patients in Ireland: A 10-year retrospective review. Radiother Oncol 196:110286. 10.1016/j.radonc.2024.110286

11. Marx RE (1983) Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg 41(5):283-288. 10.1016/0278-2391(83)90294-x

12. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P (1987) Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. Head Neck Surg 10(1):48-54. 10.1002/hed.2890100108

13. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R (2002) Radiotherapy-induced mandibular bone complications. Cancer Treat Rev 28(1):65-74. 10.1053/ctrv.2002.0254

14. Hou T, Bell WR, Mesa H (2024) Invasive Fungal Infections of the Head and Neck: A Tertiary Hospital Experience. Pathogens 13(7):530. 10.3390/pathogens13070530

15. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L (2000) Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg 58(10):1088-93; discussion 1093-5. 10.1053/joms.2000.9562

16. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T (2008) Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105(6):731-738. 10.1016/j.tripleo.2007.10.011
17. Piret P, Deneufbourg JM (2002) L'ostéoradionécrose mandibulaire: épée de damoclès de la radiothérapie cervico-faciale? [Mandibular osteoradionecrosis: sword of Damocles of radiotherapy for head and neck cancers?]. *Rev Med Liege* 57(6):393-399 French
18. Merring-Mikkelsen L, Brincker MH, Andersen M, Kesmez Ö, Nielsen MS (2024) Mandible osteoradionecrosis after high-dose radiation therapy for head and neck cancers: risk factors and dosimetric analysis. *Acta Oncol* 63:273-276. 10.2340/1651-226X.2024.35222
19. de Almeida-Silva LA, Lupp JDS, Sobral-Silva LA, Dos Santos LAR, Marques TO, da Silva DBR, Caneppele TMF, Bianchi-de-Moraes M (2024) The incidence of osteoradionecrosis of the jaws in oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 138(1):66-78. 10.1016/j.oooo.2024.04.008
20. Yfanti Z, Tetradis S, Nikitakis NG, Eleni Alexiou K, Makris N, Angelopoulos C, Tsiklakis K (2024) Radiologic findings of osteonecrosis, osteoradionecrosis, osteomyelitis and jaw metastatic disease with cone beam CT. *Eur J Radiol* 173:111387. 10.1016/j.ejrad.2024.111387
21. Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, Mylotte JM (2009) A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 13(4):R117. 10.1186/cc7967
22. Banjar A, Patel V, Abed H (2023) Pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) with/without clodronate for the management of osteoradionecrosis: A scoping review. *Oral Dis* 29(1):29-39. 10.1111/odi.14058
23. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LF (2015) The management of osteoradionecrosis of the jaws-a review. *Surgeon* 13(2):101-109. 10.1016/j.surge.2014.07.003
24. Dhanda J, Pasquier D, Newman L, Shaw R (2016) Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28(7):459-466. 10.1016/j.clon.2016.03.002
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71. 10.1136/bmj.n71
26. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2022) Title of subordinate document. In: *Cochrane Hand-book for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. www.training.cochrane.org/handbook. Accessed 08/01/2025
27. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5(1):210. 10.1186/s13643-016-0384-4
28. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H (2011) The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
29. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2000) The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute
30. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Leonardi-Bee J, Tufanaru C, Aromataris E, Munn Z (2023) Revising the JBI quantitative critical appraisal tools to improve their applicability: an overview of methods and the development process. *JBIEvid Synth* 21(3):478-493. 10.11124/JBIES-22-00125
31. Munn Z, Stone JC, Aromataris E, Klugar M, Sears K, Leonardi-Bee J, Barker TH (2023) Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. *JBIEvid Synth* 21(3):467-471. 10.11124/JBIES-22-00224
32. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A (2007) Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 26(1):53-77. 10.1002/sim.2528
33. de Oliveira AB, Ferrisse TM, Fontana CR, Basso FG, Brighenti FL (2022) Photodynamic therapy for treating infected skin wounds: A systematic review and meta-analysis from randomized clinical trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 40:103118. 10.1016/j.pdpdt.2022.103118
34. Nunes GP, Pirovani BO, Nunes LP, Silva ANA, Morábito MJSD, Nunes-Júnior NA, Delbem ACB, Ferrisse TM (2022) Does oral lichen planus aggravate the state of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 26(4):3357-3371. 10.1007/s00784-022-04387-z
35. Ferrisse TM, Dias LM, de Oliveira AB, Jordão CC, Mima EGO, Pavarina AC (2022) Efficacy of Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by Photosensitizers Conjugated with Inorganic Nanoparticles: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*

14(10):2050. 10.3390/pharmaceutics14102050

36. Duval S, Tweedie R (2000) Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56(2):455-463. 10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x

37. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al (2004) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328(7454):1490. 10.1136/bmj.328.7454.1490

38. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, Berberich W (1996) Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 69(825):847-851. 10.1259/0007-1285-69-825-847

39. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A (2003) Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32(3):289-295. 10.1054/ijom.2002.0332

40. Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, Tseng IY, Chang HH, Chen HM, Kuo YS, Hahn LJ, Kok SH (2006) A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(1):90-97. 10.1016/j.ijrobp.2005.06.021

41. Lye KW, Wee J, Gao F, Neo PS, Soong YL, Poon CY (2007) The effect of prior radiation therapy for treatment of nasopharyngeal cancer on wound healing following extractions: incidence of complications and risk factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(4):315-320. 10.1016/j.ijom.2006.11.006

42. Koga DH, Salvajoli JV, Kowalski LP, Nishimoto IN, Alves FA (2008) Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105(5):e1-6. 10.1016/j.tripleo.2008.01.007

43. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, Carbonell E, Sanchis JM, Gavalda C, Scully C (2009) Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14(12):e616-e619. 10.4317/medoral.14.e616

44. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, Kim GE, Choi EC, Cha IH (2009) Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4):1084-1091. 10.1016/j.ijrobp.2008.12.052

45. Chopra S, Kamdar D, Ugur OE, Chen G, Peshek B, Marunick M, Kim H, Lin HS, Jacobs J (2011) Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 33(11):1600-1605. 10.1002/hed.21654

46. Niewald M, Mang K, Barbie O, Fleckenstein J, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C (2014) Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer - a comparison of two 10 years' observation periods. *Springerplus* 3:263. 10.1186/2193-1801-3-263

47. Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C (2016) Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol* 192(1):32-39. 10.1007/s00066-015-0875-6

48. Maesschalck T, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, Koutsouvelis N, Dulguerov P (2016) Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 38(11):1695-1702. 10.1002/hed.24505

49. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, Cho J, Giuliani M, Kim J, Waldron J, Hansen A, Tong L, Xu W, O'Sullivan B, Wood R, Goldstein D, Hope A (2017) Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 123(19):3691-3700. 10.1002/cncr.30803

50. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada SI, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H (2017) Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 124(2):139-145. 10.1016/j.oooo.2017.04.012

51. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, Fuller CD, Chambers M, Hutcheson KA, Ye R, Lai SY, Radwan MAS, Zhu XR, Frank SJ (2017) Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 123(3):401-405. 10.1016/j.radonc.2017.05.006

52. Liu Z, Cao Y, Ma C, Sun J, Zhang C, He Y (2018) Nomogram model to predict postoperative relapse after mandibular osteoradionecrosis surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 46(11):1960-1967. 10.1016/j.jcms.2018.08.010

53. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J (2019) Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol* 58(10):1373-1377. 10.1080/0284186X.2019.1643037

54. Habib S, Sassoon I, Thompson I, Patel V (2021) Risk factors associated with osteoradionecrosis. *Oral Surg* 14(3):227-235

55. Liao PH, Chu CH, Tang PL, Wu PC, Kuo TJ (2020) Preradiation tooth extraction and jaw osteoradionecrosis: Nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Clin Otolaryngol* 45(6):896-903. 10.1111/coa.13624
56. Dumoulin S, van Maanen A, Magremanne M (2021) Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 122(2):127-134. 10.1016/j.jormas.2020.05.022
57. Khoo SC, Nabil S, Fauzi AA, Yunus SSM, Ngeow WC, Ramli R (2021) Predictors of osteoradionecrosis following irradiated tooth extraction. *Radiat Oncol* 16(1):130. 10.1186/s13014-021-01851-0
58. Chu PH, Hung CH, Tang YM, Kuo PL (2021) Tumor subsites and risk of osteoradionecrosis of the jaw in patients with oral cavity cancer: a national-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 278(9):3425-3433. 10.1007/s00405-020-06529-z
59. Rosenfeld E, Eid B, Masri D, Popovtzer A, Mizrahi A, Chaushu G (2021) Is the risk to develop osteoradionecrosis of the jaws following imrt for head and neck cancer related to co-factors? *Med (Kaunas)* 57(5):468. 10.3390/medicina57050468
60. Lang K, Held T, Meixner E, Tonndorf-Martini E, Ristow O, Moratin J, Bougattf N, Freudlsperger C, Debus J, Adeberg S (2022) Frequency of osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy of oral cancer patients correlated with dosimetric parameters and other risk factors. *Head Face Med* 18(1):7. 10.1186/s13005-022-00311-8
61. Boromand G, Haugen-Cange H, Asparusova M, Ekestubbe A, Kjeller G (2024) Long-term follow-up of osteoradionecrosis of the mandible. *Acta Odontol Scand* 82(1):48-54. 10.1080/00016357.2023.2257316
62. Moharrami M, Watson E, Singhal S, Huang SH, Yao C, Hosni A, Quinonez C, Glogauer M (2026) Estimating the individualized effect of tooth extraction before radiotherapy on osteoradionecrosis using causal machine learning. *J Dent Res* 12:220345261424748. 10.1177/00220345261424748
63. Watson EE, Hueniken K, Lee J, Huang SH, El Maghrabi A, Xu W, Moreno AC, Tsai CJ, Hahn E, McPartlin AJ, Yao CMKL, Goldstein DP, De Almeida JR, Waldon JN, Fuller CD, Hope AJ, Ruggiero SL, Glogauer M, Hosni AA (2024) Development and Standardization of an Osteoradionecrosis Classification System in Head and Neck Cancer: Implementation of a Risk-Based Model. *J Clin Oncol* 42(16):1922-1933. 10.1200/JCO.23.01951
64. Kovarik PD, Cvek J, Patil R, Macdougall C, Kelly C, Jackson M, McKenzie L, West N, Willis N, Kovarik JP, Anwar MN, Ellabban I, Shahid Iqbal M (2024) Timing of development of osteoradionecrosis post head and neck radiotherapy: does a safe time interval exist for dental extraction? *Strahlenther Onkol* 200(10):882-894. 10.1007/s00066-024-02251-5
65. Renouf M, Auger S, Campion L, Delpon G, Longis J, Dupas C, Blery P, Thariat J, Doré M (2024) Prognostic Factors of Mandibular Osteoradionecrosis Including Accurate Colocalization of Avulsions and Dosimetric Dental Mapping Software, a Case-control Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 120(3):783-795. 10.1016/j.ijrobp.2024.04.019
66. Strojan P, Hitchenson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A, Ferlito A (2017) Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 59:79-92. 10.1016/j.ctrv.2017.07.003
67. Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, Burnet NG (2009) Normal tissue reactions to radiotherapy: tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 9(2):134-142. 10.1038/NRC2587
68. Mallick I, Waldron JN (2009) Radiation therapy for head and neck cancer. *Semin Oncol Nurs* Vol. 25. No. 3. WB Saunders
69. Healy BJ, van der Merwe D, Christaki KE, Meghzi A (2017) Cobalt-60 Machines and Medical Linear Accelerators: Competing Technologies for External Beam Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29(2):110-115. 10.1016/j.clon.2016.11.002
70. Yilmaz B, Somay E, Kucuk A, Pehlivan B, Selek U, Topkan E (2023) Challenges in the Radiological Diagnosis of Osteoradionecrosis of the Jaw in Head and Neck Cancer Patients. In: Sergi CM (ed) *Advancements in Cancer Research* [Internet]. Exon, Brisbane (AU). Aug 17. Chapter 1. PMID: 37756428.
71. Yang F, Dee EC, Singh A, Wu Y, Suggitt JO, Treechaisame T, Silverio Polanco E, Honawar A, Zhang Z, Mah D, Sine K, Shim A, Lin H, Kang JJ, Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Gelblum DY, Zakeri K, Chen L, Shamseddine A, Yu Y, Huryn JM, Yom SK, Cracchiolo J, Ganly I, Cohen MA, Sherman EJ, Ho AL, Wong RJ, Estilo CL, Lee NY (2026) Osteoradionecrosis After Intensity-Modulated Radiation Therapy or Proton Therapy in Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 152(2):135-143. 10.1001/jamaoto.2025.4179
72. Danielsson D, Hagel E, Dybeck-Udd S, Sjöström M, Kjeller G, Bengtsson M, Abtahi J, von Beckerath M, Thor A, Halle M, Friesland S, Mercke C, Westermarck A, Högmo A, Munck-Wikland E (2023) Brachytherapy and osteoradionecrosis in patients with tongue base cancer. *Acta Otolaryngol* January 143(1):77-84. 10.1080/00016489.2022.2161627
73. Moharrami M, Watson E, Huang SH, Madathil S, Kim J, McPartlin A, Malik NH, Singhal S, Hahn E, Waldron J, Bratman S, de Almeida J, Yao C, Hope A, Quinonez C, Glogauer M, Hosni A (2026) Machine Learning Models for Individualized Osteoradionecrosis Risk Prediction in Head and Neck Cancer. *J Med Syst* 50(1):30. 10.1007/s10916-026-02359-4

74. Rupe C, Gioco G, Massaccesi M, Tagliaferri L, Pastore F, Micciché F, Galli J, Mele D, Specchia ML, Cassano A, Cordaro M, Lajolo C (2024) Osteoradionecrosis incidence in pre-radiation teeth extractions: A prospective study. *Oral Dis* 30(8):5129-5139. 10.1111/odi.14941 Epub 2024 Apr 9. PMID: 38591808
75. Lajolo C, Rupe C, Gioco G, Troiano G, Patini R, Petruzzi M, Micciche' F, Giuliani M (2021) Osteoradionecrosis of the Jaws Due to Teeth Extractions during and after Radiotherapy. *Syst Rev Cancers* 13(22):5798. 10.3390/cancers13225798
76. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A (2022) Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 10:48
77. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H (2006) Radiation-related damage to the dentition. *Lancet Oncol* 7(4):326-335. 10.1016/S1470-2045(06)70658-1
78. Liao PH, Lin C, Huang JY, Lin HM, Kuo TJ (2023) Association between tooth extraction during radiotherapy and the risk of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryng* 280(6):2945-2952. 10.1007/S00405-023-07885-2
79. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, Jöhrens K, Thieme N, Doll C, Nahles S, Hartwig ST, Stromberger C (2016) Patient- and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121(3):215-21e1. 10.1016/j.oooo.2015.10.006
80. Usubuchi M, Kanemura S, Hozawa A, Tsuji I (2025) Association between tooth extraction 2 weeks before radiotherapy and osteoradionecrosis in patients with advanced oral and oropharyngeal cancer. *J Cancer* Jul 28(12):3567-3578. 10.7150/jca.97294
81. Somay E, Topkan E, Kucuk A, Ozturk D, Ozkan EE, Ozdemir BS, Besen AA, Mertsoylu H, Pehlivan B, Selek U (2024) Pre-chemoradiotherapy high platelet counts predict jaw osteoradionecrosis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 125(3S):101838 Epub 2024 Mar 20. PMID: 38518893
82. Kubota K, Furudate K, Ito R, Narita N, Tanaka Y, Tamura Y, Takagi K, Yamazaki S, Matsumura A, Matsumiya T, Kobayashi W (2024) Utility of lymphocyte-to-monocyte ratio and pretreatment tooth extraction in intra-arterial chemoradiotherapy for oral cancer to prevent osteoradionecrosis of the jaw. *Sci Rep* 14(1):30892. 10.1038/s41598-024-81766-4
83. Schulz RE, Wopereis S, Schussel JL, Sassi LM, Santos AMB, Grando LJ, Gondak RO, Rabelo GD (2025) Bone-formation-related markers in osteonecrosis of the jaws and their correlation with radiographic findings. *Oral Maxillofac Surg* 29(1):140. 10.1007/s10006-025-01439-y
84. Manrique N, Pereira CCS, Luvizuto ER et al (2015) Hypertension modifies the expression of OPG, RANK, and RANKL during the bone healing process of the dental socket in spontaneously hypertensive rats. *Clin Oral Invest* 19:1319-1327. 10.1007/s00784-014-1369-0
85. Acharya S, Pai KM, Acharya S (2020) Risk assessment for osteoradionecrosis of the jaws in patients with head and neck cancer. *Med Pharm Rep* 93(2):195-199. 10.15386/MPR-1418
86. Kasat V, Ladda R (2012) Smoking and dental implants. *J Int Soc Prev Community Dent* 2(2):38-41. 10.4103/2231-0762.109358.8
87. Xu B, Anderson DB, Park ES, Chen L, Lee JH (2021) The influence of smoking and alcohol on bone healing: a systematic review and meta-analysis of non-pathological fractures. *Electron Med* 42:101179. 10.1016/j.eclim.2021.101179
88. Li C, Gong Z, Jumatai S, Fang C, Pataer P, Zhao H (2025) Risk factors associated with prognosis in patients with osteoradionecrosis of the jaws: a single institutional experience over 15 years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 30(4):e597-e604. 10.4317/medoral.27164
89. Kaffey Z, Mirbahaeddin S, Wahid K, Kamel S, Vouffo M, Otun AO, Belal Z, Aponte Wesson RA, Carriere PP, Dede C, Maniakas A, Goepfert RP, Garden AS, Lee A, Choi KY, Christensen JM, Lincoln C, Manzar GS, Dudzinski SO, Thomas R, Mehrens H, Cardoso RC, Schellingerhout D, Watson E, Chen MM, Lai SY, Fuller CD, Moreno AC, Humbert-Vidan L, MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group (2025) Radiographic classification of mandibular osteoradionecrosis: A blinded prospective multi-disciplinary interobserver diagnostic performance study. *Radiother Oncol* 208:110917. 10.1016/j.radonc.2025.110917
90. Humbert-Vidan L, Patel V, Oksuz I, King AP, Guerrero Urbano T (2021) Comparison of machine learning methods for predicting the incidence of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer. *Br J Radiol* April 1 94(1120):20200026. 10.1259/bjr.20200026
91. Chen J, Yang Y, Muller OM, Zeng L, Liu Z, Liu T, Foote RL, Ma DJ, Patel SH, Liu Z, Liu W (2026) Causal machine learning reveals age-dependent radiation dose effects on mandibular osteoradionecrosis. *ArXiv [Preprint]* arXiv:2602.06212v2
92. Reddy Gade MK, Pattanaik K, Riba H, Ahmed T, Mujoo S, Ravuri P, Kubavat AK (2025) Assessing the Bone Condition in Osteolytic Lesions of the Jaw via Higher Diagnostic Imaging Techniques: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Bioallied Sci* 17(Suppl 5):S3542-S3544. 10.4103/jpbs.jpbs_493_25 Epub 2025 Oct 13. PMID: 41846783; PMCID: PMC12991596
93. Van Dijk LV, Ventura J, Wahid KA, Zhu LL, McDonald BA, Ahmed S, Sanders KL, Stieb SM, McCoy L, Sharafi CS, Preston KE, West NA, Mirbahaeddin S, El-Habashy DM, Salzillo T, Mulder S, Fahim J, DeArmas A, Arbab M, Ding Y, Wang J, Rigaud B, Sen A, Chambers M, Hutcheson KA, Brock KK, Mohamed ASR, Lai SY, Fuller CD (2026) MRI-Radiotherapy Development Cooperative. *Black bone MRI*

morphometry for mandibular cortical bone measurement in head and neck cancer patients: prospective method comparison with CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 141(5):690-700 Epub 2025 Dec 29. PMID: 41702795; PMCID: PMC12962360

94. Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K (2019) Cc-99m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging of osteonecrosis of the jaw: Osteoradionecrosis versus medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Sci Dent* 49(1):53-58. 10.5624/isd.2019.49.1.53

95. Cheng NM, Lin CY, Liao CT, Tsan DL, Ng SH, Yen TC (2023) The added value of F-FDG PET/CT in differentiating cancer recurrence and osteoradionecrosis of the jaw in patients with treated oral squamous cell carcinoma. *EJNMMI Res* 13(1):25. 10.1186/s13550-023-00965-8

96. Schulz KF, Grimes DA (2002) Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 359(9305):515-519. 10.1016/S0140-6736(02)07683-3

97. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M, STROBE Initiative (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 4(10):e297. 10.1371/journal.pmed

98. Vetter TR (2017) Fundamentals of Research Data and Variables: The Devil Is in the Details. *Anesth Analg* 125(4):1375-1380. 10.1213/ANE.0000000000002370

99. Kumar AA, Valakkada J, Ayyappan A, Kannath S (2025) Basic statistics for radiologists: part 1-basic data interpretation and inferential statistics. *Indian J Radiol Imaging* 35(Suppl 1):S58-S73. 10.1055/s-0044-1796644

100. Shintani S, Li C, Ishikawa T, Mihara M, Nakashiro K, Hamakawa H (2004) Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C, and D in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 40(1):13-20. 10.1016/s1368-8375(03)00127-1

101. Greene T (2015) Randomized controlled trials 5: Determining the sample size and power for clinical trials and cohort studies. *Methods Mol Biol* 1281:225-247. 10.1007/978-1-4939-2428-8_13

102. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 4(10):e297. 10.1371/journal.pmed.0040297

103. Sedgwick P (2014) Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 348:g1072. 10.1136/bmj.g1072

ライセンス

原著はCreative Commons表示4.0国際ライセンスのオープンアクセス論文である。原著者と出典の適切な表示、ライセンスへのリンク、変更の明示を条件に、あらゆる媒体・形式で使用、共有、改変、配布、複製を許可する。画像その他第三者資料も、資料のクレジットに別表示がなければ同ライセンスに含まれる。対象外資料の使用が法令による許容を超える場合は、著作権者へ直接許可を得る必要がある。CC BY 4.0本文 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)。本訳は日本語化・書式変更を加え、同ライセンスで提供する。

訳注・原文の不整合と限界

- 選択数は原文どおり627-255=372、題名・抄録で318除外、その後27件の全文評価・採用とした。372-318=54であり、残り27件の扱いはこの本文段落から不明である。補作しない。

- 中咽頭のORは抄録2.35、主文・表3は2.34。T2の異質性も本文の未調整96%・調整95.6%と表の記載を保持した。中咽頭、T2、T4、化学療法、治療前抜歯の関連はtrim-and-fill調整後には有意でない。結論の関連記述を、この感度分析の限界や因果効果の確証へ読み替えてはならない。

- 化学療法による組織損傷増強をリスク低下と「一致する」とする考察には方向上の不整合がある。LMRに基づく抜歯、因果機械学習、画像の感度・特異度などは原著が引用研究について述べた内容であり、本訳で独立に有効性や因果性を認定したものではない。

- 表1には、KogaのN405に対し群合計427・性別合計414、CaparrottiのN1196に対し性別合計1223・部位数77対ORN71、KojimaのRT前抜歯132+270に対しN392、Liao 2020の高血圧1375+3689に対しN5062など、分

母・群数の不一致がある。患者数・歯数・解析下位集団の違いを原表が明示しない箇所は勝手に補正しない。

- 本文の線量60~70 Gy、発症まで最長5年という要約と、表1の16-75 Gy、35/144 Gy、5.5年などは一致しない。表1の血清アルブミン単位mg/dL、ORM、-ONR、IT、PCの用法、著者名・年の揺れ (Boromand 2023/2024、Studer 2015/2016、Niewald/Nieward、Lye/Liyなど) も原文のまま保持した。連続した数字はXMLのセル内段落境界に基づき区切った。

- 研究種別・引用番号には、本文の横断研究番号と表2の研究名など一致しない箇所がある。表3のGRADE記号、評価水準、格下げ理由は原著の評価を保持し、本訳でGRADEを再計算していない。

- メタ解析を行った本文に対し、データ声明は「データセットの生成・解析を行っていない」とする。末尾の再掲も原文として保持した。後ろ向き研究の限界に記載された「悪性転化」も、ORNJが悪性化するという新たな主張を加えず原文を訳した。

- 図1~5の図注は主文中に収録した。原図・図中の各研究別推定値や補助文字、補足資料は未収録であり原著を参照する。サイトの検索・共有リンクと参考文献リンクの操作文言は収録対象外。

原著・翻訳情報

PMID : 42631744 | DOI : 10.1007/s00784-026-07077-2

原文確認資料 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13499862/fullTextXML>

原著公開日 : 2026-08-22 | 翻訳日 : 2026-09-15

主文・全3表・全5図注の日本語訳 (原図・図中数値・補足資料は原著参照)

原著・翻訳の利用条件 : CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

非公式AI翻訳・歯科医師による監修未実施。原図、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。研究方法・数値・結論は原著の記述であり、個別患者への診断・治療指示ではありません。原著と最新の診療指針をご確認ください。