

[Review]

Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw

— Utility of Oral Care —

Masashi Shimahara*, Yasunori Ariyoshi**, Hiroshi Fujita*.****, Yuichi Ito*.****,
Yuko Takei*.****, Mami Fujikawa***, Yukiko Ikeda***, Miyuki Fujita***,
Ayako Masuda***, Naoto Uryu*, Yoshihiro Kimura****.****,
Takafumi Yamamoto***** and Takaaki Ueno*****

* Department of Dentistry and Oral Surgery, Aino Hospital

** Dentistry and Oral Surgery, Hirakata CityHospital

*** Department of Dentistry and Oral Surgery, Aino Hospital (Dental Hygienist)

**** Department of Dentistry and Oral Surgery, Aino Hanazono Hospital

***** Department of Dentistry and Oral Surgery, Osaka Medical College

Abstract

Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) was first described in 2003. Since then, BRONJ has been of interest, and the number of cases is still rising. BRONJ is defined as exposed, necrotic bone in the maxillofacial region, which has persisted for more than eight weeks, in a patient with current or previous treatment with BP and no history of radiation therapy to the jaws. Although spontaneous BRONJ occurs, development of BRONJ in most cases is linked to traumatic injuries, including oral surgical treatment including tooth extraction, sores of dentures, periodontal diseases.

To date, several recommendations have been proposed for treating BRONJ, but no consensus on a standard of care has been reached, nor is there any agreement on a surgical versus nonsurgical approach to therapy.

The prophylactic oral care is recommended for all the patients who received antiresorptive agents, not only for the patient who suffered from BRONJ.

Recently, it was reported that anti-RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) antibody denosumab also caused the osteonecrosis of the jaws. It is necessary not only for dentists but also medical doctors including oncologists, orthopedists, and physicians, to pay attention to this condition.

Key Words : bisphosphonate, osteonecrosis of jaw, oral care

ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死

—— 口腔ケアの有用性について ——

島原政司*, 有吉靖則**, 藤田 寛*,****, 伊藤雄一*,****
武井祐子*,****, 藤川麻美***池田由紀子***, 藤田美幸***
増田絢子***, 瓜生直人*, 木村吉宏****,****
山本孝文****, 植野高章****

【要 旨】 ビスフォスフォネート製剤を投与された患者において、その副作用として顎骨壊死が発症することが知られている。特に乳癌あるいは前立腺癌に注射薬として投与された患者において発症する可能性が高い事が知られている。その特徴は顎骨以外の骨には発症しないこと（顎骨にのみ発症）、発症した場合には極めて難治性であることである。原因は未だ不明であり、その処置方法は確立されたものではなく、各施設において経験的に行われているのが現状である。

現在、その原因が感染と考えられていることから、口腔環境を整えることが重要のようであり、事実、口腔ケアをはじめ口腔環境を整えることにより、発症が現象することを日常臨床において経験している。

本論文ではビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死の概要を述べるとともに、顎骨壊死に対する口腔ケアの重要性についてのべる。

キーワード：ビスフォスフォネート、顎骨壊死、口腔ケア

I. 緒 言

ビスフォスフォネートの生物学的特性についての最初の報告がなされたのは1968年である¹⁾。ビスフォスフォネート製剤は悪性腫瘍の骨転移に関連した骨吸収の阻害、高カルシウム血症の治療ならびに骨粗鬆症などの治療に有益な薬剤で、広く臨床で使用されている。本製剤の有害事象として消化管障害、筋骨格系疼痛、急性期反応などがあり、稀なものとして過敏性反

応、腎障害がある。一方、関連性が確定していないものとして顎骨壊死と非定型大腿骨骨折がある。しかしながら、顎骨壊死は推察の域を脱していないが、ほぼ、ビスフォスフォネート製剤との関連が強く示唆されている。

2003年にビスフォスフォネート製剤を投与中の患者において、初めて顎骨壊死症例が報告された^{2,3)}。本邦においても同様の顎骨壊死が生じたとの報告がみられた⁴⁻⁶⁾。以後、多数例が報告されるにいたった。

* 医療法人恒昭会藍野病院歯科

** 市立枚方市民病院口腔外科

*** 医療法人恒昭会藍野病院歯科（歯科衛生士）

**** 医療法人恒昭会藍野花園病院歯科

***** 大阪医科大学口腔外科学教室

ビスフォスフォネート製剤の投与患者における顎骨壊死症例の特徴は難治性で、特に注射薬使用症例にその特徴が認められる。

今回、著者らは現在まで経験した症例を中心に、文献的考察を加えビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死についてのべる。

II. ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死の概要

ビスフォスフォネート製剤に関連する顎骨壊死は2003年より報告されている。当初は癌化学療法を顎骨壊死の原因と考えた報告があるが²⁾、ほぼ同時期にビスフォスフォネート製剤が直接関連したとする報告がみられる³⁾。以後海外においては2006年4月までに2500例以上の症例が確認されている⁷⁾。本邦においては2006年⁴⁾と2007年⁵⁾にそれぞれ報告されているが、以後各学会において多数例が報告されている。

顎骨壊死の確立された定義はないが、米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) では以下の3条件を満たした場合に顎骨壊死と診断するとしており、世界的な診断基準となっている。3条件とは ① ビスフォスフォネート製剤による治療を現在行っているか、または過去に行っていること、② 口腔領域に8週間以上持続する露出骨あるいは壊死骨を認めること、③ 顎骨に対する放射線療法の既往がないことである⁸⁾。

症状：

局所所見：最も典型的な所見は、抜歯部位の顎骨(壊死骨)の骨露出を伴った有痛性腫脹である。その他、歯の動揺、下唇の知覚異常、二次的に膿瘍や瘻孔を形成することもある(写真1, 2)。一般的に初期症



乳癌患者にみられた下顎における顎骨壊死(ビスフォスフォネート製剤：注射薬)。右側犬歯より左側第二小臼歯に及ぶ壊死骨の露出が認められる。同症例においては後に左側上顎骨にまで及んだ。露出骨は一般の骨髄炎時の腐骨のように容易に分離しないのが特徴である。即ち、長期間壊死骨は露出したまままで、感染を繰り返しながら、拡大する。

写真1



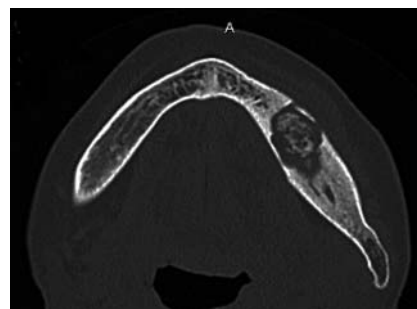
左側下顎臼歯部のビスフォスフォネート製剤(注射薬)による顎骨壊死。

写真2

状としては、ビスフォスフォネート製剤に起因しない慢性顎骨骨髄炎の症状に類似する症例が多い。

全身所見：倦怠感ならびに発熱が主な所見であるが、これらの症状を欠く症例が多い。

画像検査所見：X線CT、パノラマX線が診断に有用である。一般的な顎骨骨髄炎で見られる像が認められる。即ち、骨融解像、骨硬化像、虫食い像などが単一あるいは複合して認められる(写真3)。腐骨が確認される場合もある。^{99m}TcSシンチグラムにおいて壊死、症例においてその周囲に集積像が見られる。



CT画像では腐骨の形成が認められる。ビスフォスフォネート製剤(経口薬)では、注射薬に比べ比較的腐骨(壊死骨)の分離が容易である。

写真3

III. 骨壊死の発生機序

体内に入ったビスフォスフォネートは、ピロリン酸の類似体として代謝されることなく骨組織に吸収され、破骨細胞に貪食されることにより破骨細胞の機能を阻害し骨吸収を阻止する。具体的には、①破骨細胞のアポトーシス誘導⁷⁾ ②単核細胞や前駆細胞からの破骨細胞への分化阻害⁹⁾、③破骨細胞の酵素活性の阻害⁹⁾、④ヒドロキシアパタイトへのビスフォスフォネート沈着による骨微細構造の変化¹⁰⁾ ⑤抗血管新

生作用¹¹⁾などの機序などが報告されている。

これらの作用機序により、ビスフォスフォネートは生理的ならびに病的な骨吸収を抑制する。歯周疾患、骨髄炎などに関連する骨吸収は、元来生体にとって予防的な事象であるが、これらの予防的機序がビスフォスフォネートにより阻害されると、組織障害、組織への血液供給不足が生じ、骨壊死が起こるとされている。さらに抗血管新生作用により直接的に顎骨への血液供給ならびに組織の修復能の低下をもたらすことにより骨壊死が生じるとされている(図1)¹²⁾。



ビスフォスフォネート薬剤長期投与患者における顎骨壊死発症の原因：文献¹²⁾より引用

図1

IV. 骨壊死が顎骨にのみ発症する理由

骨露出は多くの症例で顎骨の歯槽突起部に認められる。歯槽突起部の骨のリモデリングは顎骨の10倍、下顎管レベルの下顎骨の5倍、下顎下縁レベルの3.5倍であるといわれている。従って、歯槽骨にはビスフォスフォネート系薬剤がより多く取り込まれ、蓄積されることになる。ビスフォスフォネートが歯槽骨に蓄積され、抜歯などの外傷が加わると、歯槽骨において新生骨の添加に対して破骨細胞が反応できず骨は壊死する。さらに被覆粘膜への血液供給が不足し、骨露出が認められるようになる。また、う蝕、歯周病などにより顎骨の感染が引き起こされるのも一因とされている。

V. 顎骨壊死の早期発見と危険因子

顎骨壊死の早期発見と早期対応の要点は、(1) 初発症状を見逃さないことと、(2) 顎骨壊死、骨髄炎を引き起こす危険因子に注意することである。

初発症状：

初発症状としては、局所的には歯肉腫脹など歯周組織の変化、原因不明な歯肉の感染、治癒傾向が認められない粘膜の潰瘍、膿瘍または瘻孔形成、義歯性潰瘍、周囲軟組織に炎症を伴った骨露出、歯の動揺、歯肉の修復機能低下、顎骨の知覚異常、全身的には倦怠感、発熱などがみられる^{13, 14)}。典型的な症状としては、抜歯した部位の疼痛と骨露出である¹⁵⁾。これらの症状は通常の菌性感染症においても観察されるが、ビスフォスフォネート製剤投与症例においては口腔内における骨露出が特徴的である。一方、無症状で歯科検診や患者自身が口腔内を観察した際に偶然に発見される場合もある¹⁴⁾。

ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死は、何らかの理由により顎骨が露出した場合に発見されることがある。即ち、抜歯、外傷、義歯不適合による歯槽粘膜の褥創性潰瘍などにより、粘膜欠損、骨露出が生じた場合に見出されることがある。しかしながら無菌顎症例で、義歯不適合による外傷が明らかでない場合にも生じたとの報告もある。口蓋隆起、下顎隆起などの骨隆起が存在する場合には、同部の粘膜が菲薄であるため、注意が必要である¹⁶⁾。

危険因子：

顎骨壊死の危険因子としては、(1) 薬剤に関する因子、(2) 局所的因子、(3) 全身的因子が挙げられている^{17, 18)}。

① 顎骨壊死は経口薬と比較し、注射薬として投与されるビスフォスフォネート製剤で発症しやすい。経口的に投与されたビスフォスフォネート製剤においては、消化管からの吸収は1%以下とされているが、静注として投与されたビスフォスフォネート系薬剤においては30~70%が骨基質に取り込まれる。従って、経口薬と比較し、静注用ビスフォスフォネート製剤の方が顎骨壊死を生じる可能性が高いといわれている¹⁹⁾。著者らの印象においては、注射薬投与患者において生じた顎骨壊死症例は、経口薬として投与された症例に比べ治療に難渋する症例が多い印象を持っている。

ビスフォスフォネート製剤の中ではパミドロン酸よりゾレドロン酸のほうが発症しやすい。構造に窒素を含有しないエチドロン酸の活性を1とした場合、側鎖に窒素を含有するパミドロン酸、アレンドロン酸は100~1000倍、側鎖に窒素を有する環状構造を持つリセドロン酸は10000倍、さらに窒素を2個含有する環状構造を持つゾレドロン酸は10000倍以上の活性を示すとされている。

投与期間では長期投与を受けている症例に好発する傾向がみられる。

② 局所的因子

歯科処置：歯科的処置なかでも観血的処置に関連して生じる場合が多い。即ち、抜歯、歯周外科（歯槽膿漏症手術）、インプラント埋入手術、歯根端切除術などに関連して発症したとの報告が多い¹³⁾。ビスフォスフォネート製剤の経口服薬中の患者に、抜歯などの歯科的処置を行う場合には、処置の3か月前から処置後3か月の間にビスフォスフォネート製剤を中止することにより、顎骨壊死の発生率は低下するとされている¹⁸⁾。

局所解剖：顎骨壊死の発生は上顎と比較して下顎に多いとされている。下顎においては下顎隆起ならびに顎舌骨筋線、上顎においては口蓋隆起に発生しやすいとされている^{14,18)}。

口腔内の不衛生：原則的に炎症が顎骨におよぶことにより顎骨壊死を起こすと考えられている。最も可能性のある炎症性疾患としては、歯周疾患が挙げられている¹⁴⁾。口腔内には約500種類の微生物が存在する。口腔内の清掃状態が悪い場合には、歯面に歯垢（デンタルプラーク）が付着し、バイオフィルムを形成し、さらに歯石の沈着へと進行する。歯垢、歯石は歯肉に炎症を引き起こし、辺縁性歯周炎（歯槽膿漏症）となる。辺縁性歯周炎においては、歯肉、歯槽骨の炎症により歯槽骨の吸収が認められるようになる。また、辺縁性歯周炎により歯の保存が不可能になることがあり、抜歯が必要となることがある。う蝕においても放置することにより、歯髄炎、根尖性歯周炎（歯根膜炎）と進行し、顎骨の炎症を惹起する。特に抜歯後の歯は補綴的処置をされることが多く、根尖部の炎症が無症状のまま進行することが多く、定期的な検診が必要となる。

③ 全身的因子

癌の化学療法、ホルモン療法、ステロイド剤の投与^{14,20)}：全身抗癌化学療法を受けた既往がある患者に発症することが多い。投与された抗癌剤の種類、プロトコルに関係なく生じる可能性がある。

糖尿病²¹⁾：顎骨壊死を生じた患者の約6割が糖尿病に罹患していたとの報告があり、糖尿病に罹患していない患者と比較して、高率であることが指摘されている。その原因として糖尿病の患者においては、骨の微小血管系が虚血傾向にあること、血管内皮細胞の機能不全、骨代謝不全、骨細胞または骨芽細胞のアポトーシス誘導などが挙げられる。

その他：アルコール摂取、喫煙、高齢などが関与し

ていると言われている。

VI. 顎骨壊死の発現頻度ならびに発現時期

発現頻度は本疾患に対する医療者側の認識の向上、投与期間などにより高くなる傾向にある。オーストラリアにおける報告では、ビスフォスフォネート製剤が注射薬として投与されている悪性腫瘍症例において、0.88~1.15%、抜歯された症例においては6.67~9.1%、経口服薬として投与されている症例においては0.01~0.04%、抜歯された場合には0.09~0.34%の発生頻度であるとされている²²⁾。

ビスフォスフォネート製剤の投与開始から骨露出が認められた期間に関しては、1年から4年以上¹³⁾、12~77か月¹⁹⁾、10~59か月²⁰⁾、6~66か月（平均22か月）²⁴⁾、10~70か月（中央値33か月）²⁵⁾などさまざまな報告がある。薬剤別にはパミドロン酸で14.3か月、ゾレドロン酸で9.4か月、パミドロン酸からゾレドロン酸に変更したもので12.1か月との報告がある¹⁴⁾。

VII. 予防方法ならびに治療法

ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死に対して。エビデンスが得られている治療法はなく、経験に基づいた治療がなされているのが現状である。治療の原則は保存的なアプローチ²⁵⁾であり、1) 長期間の抗菌剤投与、2) ビスフォスフォネート製剤の中止（本薬剤の中止に関しては後述するが、腫々の重要な問題があり、極めて慎重に判断すべきである）、3) 愛護的なデブリットメントであるが、治療は極めて困難である。一般的な骨髄炎に行われる外科的治療および高圧酸素療法の有効性に関しては、現時点では不明である。従って、現時点では予防が重要である。予防には腫瘍専門医、内科医などのビスフォスフォネート製剤を投与する医師と歯科医が綿密に協力する必要がある。

(1) ビスフォスフォネート製剤投与前における顎骨壊死の予防

ビスフォスフォネート製剤の投与前には、歯科医による綿密な口腔内の診査を行い、保存不可能は歯の抜歯を含め、侵襲的な歯科治療は総て終わらせておく。可能であればビスフォスフォネート製剤の投与は抜歯窩が上皮化（おおよそ2~3週間）、または骨性治癒がみられるまで延期するのがよい。う蝕および歯周疾患

に対する治療も重要であり、歯石除去、ブラッシング指導などを徹底することが必要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷（義歯性潰瘍）がないかを注意深く観察し、適切な義歯の調整を行う。場合により新しい義歯を作製する。即ち、投与前の総合的な口腔ケアが極めて重要である。難しい問題であるが、口腔ケアを開始して、口腔内の環境が良好な状態になるには、3～6か月を要すると言われていることから、理想的には将来ビスフォスフォネート製剤を投与することが予想される疾患の診断が確定した時点から、総合的な口腔ケアを開始することが理想的である。

(2) ビスフォスフォネート製剤投与中・投与後における顎骨壊死の予防

投与前ならびに投与後においても、投与前と同様に歯科医による口腔内の定期的な診査および歯石除去を含めた口腔ケアを行う。診査においては、骨露出の有無、X線写真による顎骨の状態の把握を行う。軽度の動揺歯は歯周病の処置に準じて固定し、可能な限り保存する。高度の動揺歯は抜歯する必要があるが、その際にはビスフォスフォネート系薬剤の中止ならびに全身状態に関して、処方医と協議する必要がある²⁴⁾。経口ビスフォスフォネート製剤を投与されている場合には、全身的に可能であれば、抜歯などの侵襲的な歯科処置前の3か月から処置後の3か月まで服薬を休止することにより、顎骨壊死の発症率を下げるができるとの報告がある¹⁷⁾。

なお、ビスフォスフォネート製剤が投与されている患者には、顎骨壊死の有無の確認を含め、口腔内の状態をチェックするために1か月～2か月に1回程度の

歯科検診を行うことが推奨される。

(3) 顎骨壊死の処置

壊死した顎骨の露出自体が疼痛などの症状を惹起するのではなく、2次の感染により症状が認められるものと推察される。従って、抗菌剤の投与、局所の洗浄を行い、感染のコントロールを積極的に行うとともに口腔ケアに配慮することが重要と考えられる。しかしながら、現段階ではビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死に対する有効な処置方法は報告されていないが現状である。米国口腔顎顔面外科学会では病期に応じた治療方法を提唱している¹⁸⁾（表1）。しかしながら、現時点では日常臨床においては、経験に基づいた処置がなされている。

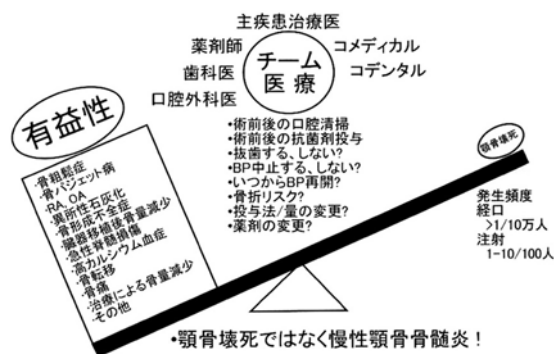
ビスフォスフォネート製剤投与の中止に関しては、さまざまな問題がある。特に、経静脈的に投与を受けている患者は、乳癌の溶骨性転移または悪性腫瘍による高カルシウム血症患者であり、除痛ならびに病的骨折の予防が必要で、投与の有益性は極めて大きい。従って、ビスフォスフォネート製剤を中止するか否かは、主治医とその利益、不利益について十分相談し決定する必要がある（図2）¹²⁾。

一方、経口ビスフォスフォネート製剤は、現在骨粗鬆症に対して処方されていることがほとんどである。経静脈投与と比較し、顎骨壊死の生じる可能性は低いと言われている。顎骨壊死の徴候が認められた場合には、もし可能であれば、6か月から12か月間ビスフォスフォネート製剤の服用を中止し、腐骨分離を待つとの考えがある¹⁸⁾。

表1

顎骨壊死の病状	治療
潜在的患者：顎骨の露出、壊死を認めないが、経口または経静脈的ビスフォスフォネート系薬剤の投与を受けている患者	<ul style="list-style-type: none"> ・治療の必要はない ・顎骨壊死発症に関する患者教育（顎骨壊死を発症する可能性があること、ならびに顎骨壊死の徴候、症状）と歯科検診・歯科予防処置
ステージ1：無症状で感染を伴わない骨露出、骨壊死	<ul style="list-style-type: none"> ・含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・外科的治療の適応にはならない ・年4回程度の歯科検診・経過観察 ・患者教育とビスフォスフォネート系薬剤投与の適応について再評価
ステージ2：感染を伴う骨露出、骨壊死、疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合とない場合がある	<ul style="list-style-type: none"> ・広域抗菌剤（β—ラクタム剤が第一選択で、ペニシリン系薬剤にアレルギーの既往がある患者には、クリンダマイシン、第一世代ニューキノロン剤）の投与と含嗽（含嗽剤の使用が望ましい）を推奨する ・鎮痛 ・軟組織への刺激を軽減させるための表層組織に限局したデブリットマン
ステージ3：疼痛、感染を伴う骨露出、骨壊死で、以下いずれかを伴うもの；病的骨折、外歯瘻、下顎下縁にいたる骨融解	<ul style="list-style-type: none"> ・含嗽（含嗽剤の使用が望ましい） ・抗菌剤の投与と鎮痛 ・急性感染ならびに疼痛を軽減させるための姑息的デブリットマンまたは切除

顎骨壊死の病状と治療；米国顎顔面外科学会編；文献17)より引用改変



ビスフォスフォネート製剤の有用性と顎骨壊死の発生頻度を考えた場合、現時点ではビスフォスフォネートの有益性の方が高いと考えられる。そこで、顎骨壊死に対処するにはチーム医療が極めて重要である。なお、顎骨壊死という言葉は患者に不安を与えるため、一般に用いられている慢性顎骨髄炎という用語を用いることも、必要と考えている。：文献12)より引用。

図2

VIII. ま と め

ビスフォスフォネート製剤によると思われる顎骨壊死に関して、現段階では極めて難治性であり、口腔ケアが重要であることが理解されているが、その予防法ならびに治療法とも未だ確立されていない。本邦における発生頻度に関しては、母数であるビスフォスフォネート製剤の投与を受けている総患者数が明らかでなく、把握できていないのが現状である。今後、本邦においても本病態に遭遇機会増加することが予測される。従って、予防ならびに治療に対する基礎的研究が早急に望まれる。

さらに、近年においては、抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブ投与患者においても、ビスフォスフォネートと同様に顎骨壊死が生じたとの報告がみられる²⁷⁾。ビスフォスフォネート投薬患者と同様に積極的な歯科の対応が望まれる。

文 献

- 1) Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, Casey PA and Mühlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res* 1968; 2(Suppl): 10-10a.
- 2) Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1104-7.
- 3) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the Jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-8.

- 4) 高橋喜久雄, 川畑彰子, 小池博文, 唐司則之. ビスホスホネートによって発症したと考えられた上顎骨壊死の1例. *日本口腔外科学会雑誌* 2006; 52(7): 416-9.
- 5) 岸直子, 足立忠文, 小泉英彦, 飯田征二, 古郷幹彦. ビスフォスフォネートにより発症した下顎骨壊死の1例. *日口外誌* 2007; 53(1): 28-32.
- 6) 島原政司, 有吉靖則, 今井裕, 水城春美, 嶋田淳, 古澤清文, 森田章介, 上山吉哉. ビスフォスフォネート投与と関連性があると考えられた顎骨骨髓炎ならびに顎骨壊死に関する調査. *日口外誌* 2007; 53(10): 594-602.
- 7) Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10(10): 1478-87.
- 8) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3): 369-76.
- 9) Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranyleranoil, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1): 133-8.
- 10) Assael LA. A time for prospective on bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(6): 877-9.
- 11) Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302(3): 1055-61.
- 12) Purcell P, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182(8): 417-8.
- 13) 米田俊之. ビスフォスフォネートの有用性と顎骨壊死下. *保団連* 2009; 990: 58-64.
- 14) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1567-75.
- 15) Reggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-34.
- 16) Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(10): 613-7.

- 17) Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel M. Therapy Insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat clin pract Oncol* 2007; 4(1) : 42-55.
- 18) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3) : 369-76.
- 19) 浦出雅裕. ビスフォスフォネートと顎骨壊死. *Clinical Calcium* 2007; 17 : 241-8.
- 20) Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81(1) : 73-5.
- 21) Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3) : 1172-5.
- 22) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(3) : 415-23.
- 23) Bagan JV et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42(3) : 327-9.
- 24) Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183(10) : 549-50.
- 25) Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32(11) : 1123-8.
- 26) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2(1) : 7-14.
- 27) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diei IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal E, 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(5) : 1341-7.