

歯科用パノラマ X線撮影装置 CypherE および NEOOSTEOを用いた骨粗鬆症のスクリーニング と歯科医院での活用について

About osteoporotic screening and the practical use
at the dental clinic with a panorama imager CypherE
and NEOOSTEO for dentistry.

やお歯科クリニック 八尾 正己

YAO Dental Clinic YAO Masami

歯科用パノラマX線撮影装置 CypherE および NEOOSTEOを用いた骨粗鬆症のスクリーニングと歯科医院での活用について

About osteoporotic screening and the practical use at the dental clinic with a panorama imager CypherE and NEOOSTEO for dentistry.

やお歯科クリニック 八尾 正己

YAO Dental Clinic YAO Masami

緒 言

高齢者の転倒は、重篤な場合寝たきりや死亡の要因になることも少なくない。本邦において、転倒が原因で介護が必要になった症例は要介護者全体の約10.2%に上り¹⁾、転倒・骨折の予防は介護予防という観点からも重要な要素であるといえる。

近年この骨折を予防する目的で、特に閉経後女性にビスフォスフォネート系薬剤 (bisphosphonates, 以下BP製剤) が多用されている。

BP製剤は骨折予防のみならず、多発性骨髄腫、腫瘍による高カルシウム血症、乳癌などの溶骨性骨転移などに対しても極めて有用性が高い薬剤であり、大きな成果をあげているとされる²⁾。しかし2003年に副作用として難治性顎骨壊死が生じることがMarx REによって報告された³⁾。これ以後、Bisphosphonates Related OsteoNecrosis of the Jaw (以下BRONJ) と考えられる症例報告が世界的に増加してきており、本邦でも近年症例が増加してきている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。BRONJの発生頻度は低いとされているが⁷⁾、確立された治療もなく、発症すれば口腔内環境を悪化させQOLの著しい低下をひきおこす。BRONJは現在まで口腔領域においてのみその発症が報告されており、BP製剤

の使用と抜歯等の観血的処置が何らかの原因あるいは誘因として考えられている⁷⁾⁸⁾。したがって、日常的に口腔内の観血的処置を行うわれわれ歯科医師にとっては極めて注意を必要とする疾患の一つであると言える。

この様に骨粗鬆症とBP製剤の使用は、両者に対する歯科医師の認識を大きく変えた様にも感じられるが、2013年5月、(株)朝日レントゲン工業から骨粗鬆症オートスクリーニング支援システムNEOOSTEOが発売された。本システムは歯科用パノラマ撮影と同時に骨粗鬆症のスクリーニングを可能にしたもので、当院では2014年12月に本システムを導入し、歯科診療所における本システムの有用性を検討するとともに、当院で経験したBRONJの1例、および若干の文献的考察を加えて概要を報告する。

対象と方法

1 使用器材

(株)朝日レントゲン工業社製パノラマX線装置NPX 8800シリーズCypherE (図1) および骨粗鬆症オートスクリーニング支援システムNEOOSTEO (図2) を使用した。



図1 CypherE

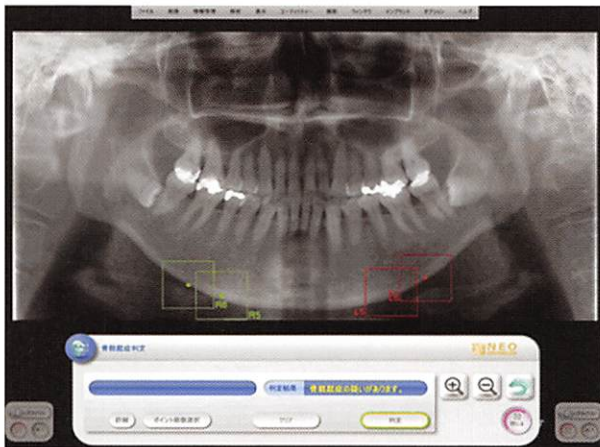


図2 NEOOSTEO

NEOOSTEOは歯科診断時に撮影するデジタルパノラマ画像からコンピュータによる骨粗鬆症のオートスクリーニングが出来るシステムで、(株)朝日レントゲン工業と広島大学歯学部グループによって開発された⁹⁾。50歳以上の女性を対象としており、それ以外の患者においては使用出来ず、またBP製剤等、骨粗鬆症治療薬を服用中の患者においては正しい結果がでない可能性もある。

2 対象

平成26年12月5日から平成27年2月28日までに当医院でパノラマ撮影を行った50歳以上の患者119例の内、女性患者74例を対象とした。

結果・症例

1 骨粗鬆症スクリーニング

119名の患者のうち、男性は35例、女性は74例であった。

NEOOSTEOでは男性に対する骨粗鬆症のスクリーニングは出来ないが、男性患者に骨粗鬆症治療薬が投与されている症例はなかった。

74例の女性患者のうち38例(51.4%)に疑いなしの判定が、36例(48.6%)に骨粗鬆症の疑いが判定された(表1)。疑いなしと判定された38例のうち3例は他科にて骨粗鬆症の治療が行われていた。疑い有りとは判定された36例のうち5例は既に治療が行われていた。

表1 NEOOSTEOによるスクリーニング

疑いなし		疑いあり	
38例		36例	
未治療	治療中	未治療	治療中
35例	3例	31例	5例

2 骨粗鬆症スクリーニングと患者年齢

骨粗鬆症は加齢とともに増加すると言われている¹⁰⁾。今回の検索では、疑いなしと判定された群の平均年齢は 63.4 ± 10.5 歳、疑いありと判定された群の平均年齢は 70.9 ± 10.0 歳で、両者の間に有意差が認められた($P < 0.05$) (図3)。

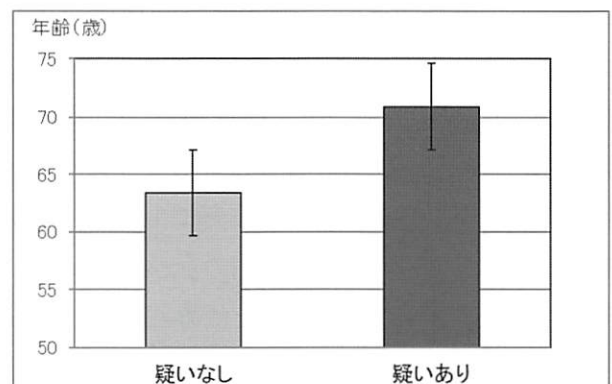


図3 骨粗鬆症スクリーニングと年齢

3 骨粗鬆症スクリーニングとアイヒナー分類

口腔機能，特に咬合様式が運動機能あるいは栄養改善等の全身状態に影響を与えるという報告が見られる¹¹⁾。そこで，骨粗鬆症と咬合様式の関係を検討した。骨粗鬆症スクリーニングで疑いなしと判定された群ではアイヒナー分類Aが多く，疑い有りと判定された群ではアイヒナー分類B，Cが多い傾向が認められた（図4）。

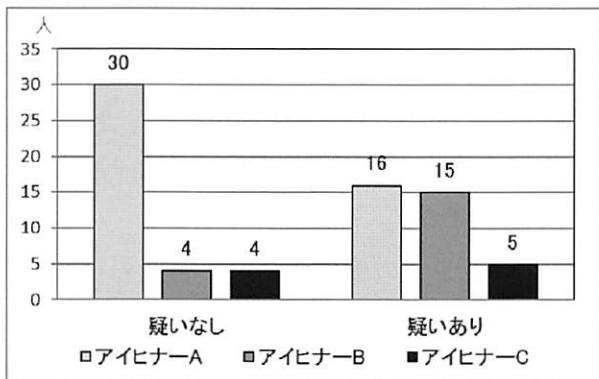


図4 骨粗鬆症スクリーニングとアイヒナー分類

4 投与されていた骨粗鬆症治療薬

現在一般的に使用されている骨粗鬆症治療薬を表2に，今回の検索対象者に使用されていた薬剤を表3に示した。BP製剤ではリセドロン酸Na（ベネット®）が1例で，活性型ビタミンD₃製剤4例，エストロゲン製剤1例，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）2例であった。これら薬剤が投与されている患者でも骨粗鬆症の疑いがあると判定された症例が5例あったが，薬剤の効果が未だ十分でないのか否かは判断出来なかった。

表2 骨粗鬆症治療薬（商品名）

- A：腸管からのカルシウム吸収量を増やす薬
- (1) カルシウム製剤
アスパラCA
 - (2) 活性型ビタミンD₃製剤 * 4例
アルファロール，ワンアルファ，ロカルトロール，カルフィーナ，エディロール

B：骨形成を助ける薬（骨形成促進薬）

- (1) ビタミンK₂製剤
グラケー
- (2) 副甲状腺ホルモン（PTH：Parathormon）
フォルテオ

C：骨吸収を遅らせる薬（骨吸収抑制薬）

- (1) カルシトニン製剤
エルシトニン
- (2) イプリフラボン
オステン
- (3) エストロゲン製剤
ジュリナ，ウェールナラ * 1例
- (4) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）
エビスタ，ビビアント * 2例
- (5) ビスホスホネート製剤
第1世代：ダイドロネル，
第2世代：フォサマック，
ボナロン
第3世代：リカルボン，
ボノテオ，
アクトネル，
ベネット * 1例
注射薬：アレディア，
テイロック，
ゾメタ
- (6) RANKL阻害薬
プラリア，ランマーク

* 今回投与されていた骨粗鬆症治療薬の症例数

表3 NEOSTEOによる骨粗鬆症スクリーニング判定と投与されていた薬剤（商品名）

対象	OP治療薬	判定
64 y	ベネット	+
80 y	エディロール	-
76 y	ワンアルファ	-
61 y	ウェールナラ	-
89 y	ワンアルファ	+
82 y	ビビアント	+
65 y	エディロール	+
73 y	エビスタ	+

5 症 例

患 者：74歳男性

初 診：平成19年12月

主 訴：右下顎大臼歯部のびまん性腫脹及び疼痛

既往歴：平成18年

1月 多発性骨髄腫の診断。

2月 化学療法に先立ち右下6，左下45
抜歯。

3月 MTXによる化学療法開始。

7月 ゴレドロン酸による点滴治療開始。

現病歴：平成19年

12月 義歯不適合による褥瘡形成により
義歯調整。

平成20年

2月 右下顎大臼歯部のびまん性腫脹お
よび疼痛自覚。

現 症：右下顎大臼歯部のびまん性腫脹および一
部に瘻孔形成（図5）。



図5 口腔内写真

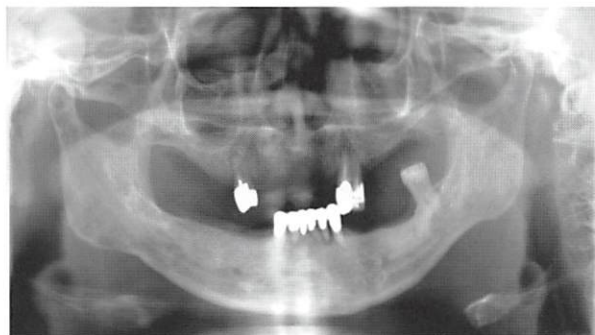


図6 パノラマ写真

パノラマ撮影にて右下顎骨体部に軽度の骨溶解と思われる像を認めた（図6）。

治 療：抗生剤，消炎鎮痛剤投与するとともに，ステージ0のBRONJを疑い大学病院血液腫瘍科および口腔外科へ紹介。

考 察

骨は骨基質と骨塩からなり，両者を併せて骨量という。骨量とは，骨全体に含まれるミネラル，すなわちカルシウムの量を意味する。骨密度（BMD：Bone Mineral Density）は，単位体積あたりの骨量のことで， $\text{骨密度} = \text{骨量} \div \text{面積} (\text{g}/\text{cm}^3)$ で示される¹⁰⁾。

20～44歳までの健康女性の骨密度の平均値がYAM値（Young Adult Mean）で，若年齢の平均BMD値を100として，被験者BMD値/YAM値の百分率（%）が骨粗鬆症診断基準に用いられる。骨粗鬆症は，低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし，骨の脆弱性が生じて骨折の危険性が増大する疾患であると定義されているが，YAMの80%以上が正常，YAMの70～80%が骨量減少（Osteopenia），YAMの70%未満であれば骨粗鬆症（Osteoporosis）と診断される¹⁰⁾。

骨密度はX線や超音波を使って骨中のカルシウムなどの量を測定するものであるが，今回使用したNEOOSTEOは歯科用パノラマX線装置を用いて骨粗鬆症の判定が為される。田口らは，閉経後女性364名における下顎骨皮質骨厚みとDEXA法による腰椎及び大腿骨骨密度との相関係数は0.47と0.50で統計的に有意であることを見だし，これらを年齢や体格で補正し，歯科医師でも骨粗鬆症患者をパノラマX線からスクリーニング出来ることを示した¹²⁾¹³⁾。

今回の検索で，骨粗鬆症の疑いが有ると判定され，既に治療薬が投与されていた8例のYAM値は明らかではなかったが，上記の基準に基づいて投与されていたものと推測された。

骨粗鬆症は加齢とともに増加すると言われており¹⁰⁾、大腿骨頸部骨密度での検査では50代女性で約10%、60代女性で約25%、70代女性で45%、80代以上では70%以上が骨粗鬆症と判定されている(図7)。今回の検索で疑いありと判定された患者は被験者の48.6%であったが、その平均年齢は70.9±10.0歳で、70代女性の平均罹患率45%とほぼ一致していた。この結果は、NEOOSTEOの信頼性を裏付けるとも考えられる。

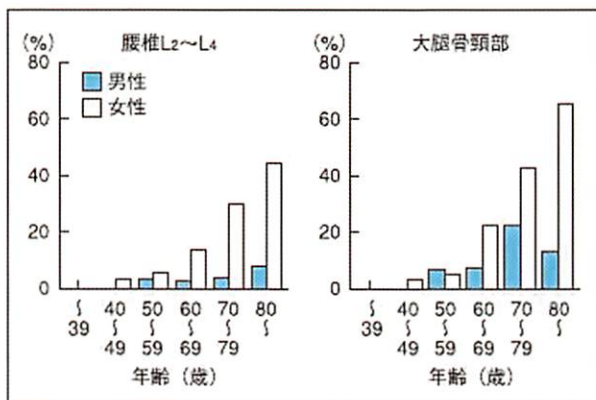


図7 文献7) より引用

骨粗鬆症の大きな問題点は、転倒による骨折であることは周知であるが、口腔領域にも影響があるとされている。Jeffcoat¹⁴⁾らは、すでに歯周炎のある患者で骨粗鬆症を有する患者では歯槽骨吸収がより強いことを示し、骨粗鬆症あるいは全身的に低い骨密度を有する者は歯周炎の進行の危険

度が高いことを指摘している。今回の骨粗鬆症スクリーニングで疑いなしと判定された群ではアイヒナー分類Aが多く、疑いありと判定された群ではアイヒナー分類B、Cが多い傾向が認められたものの有意差は無かった。これは歯牙喪失の原因が骨粗鬆症という疾患のみで決定されるのではなく、その他多くの要因が複雑に関与することに起因するためであると推測される。

今回の検索でBP製剤が使用されていた被験者は1名だけであったが、これまでの日常診療において当院でも多くのBP製剤服用者を経験している。骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対するBP製剤の有効性は多くの症例で実証されているが、BP製剤が処方されている患者においては、BRONJという併発症が危惧され、2003年のMarks REの報告以来、多くの歯科医師が注意を払いながら診療に従事しているものと想像される。

BRONJの診断基準について統一見解はないが、現在のところ、米国口腔外科学会に準じ、以下の3つを満たした場合にBRONJと定義している。

1. BP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た。
2. 口腔顎顔面領域に8週間以上持続して露出骨/壊死骨を認める。
3. 顎骨への放射線療法の既往がない。

表4 BRONJ 病期のステージングとその治療法

ステージング	治療法
ステージ0 (注意期) 骨露出/骨壊死は認めない。 オトガイ部の知覚異常(Vincent 症状) 単純X線写真で軽度の骨溶解を認める。	局所的な薬物療法 (洗口剤の使用 局所的な抗菌薬の塗布・注入)
ステージ1 骨露出/骨壊死を認めるが、無症状。 単純X線写真で骨溶解を認める。	局所的な薬物療法 (洗口剤の使用 局所的な抗菌薬の塗布・注入)
ステージ2 骨露出/骨壊死を認める。 痛み、膿排出などの炎症症状を伴う。 単純X線写真で骨溶解を認める。	局所的な薬物療法 全身的な薬物療法
ステージ3 ステージ2に加えて、 皮膚瘻孔や遊離腐骨を認める。 単純X線写真で進展性骨溶解を認める。	局所的・全身的な薬物療法 最小限の壊死骨搔爬 露出/壊死骨内の歯の抜歯 壊死骨が広範囲に及ぶ場合: 辺縁切除や区域切除

今回経験した症例では、8週間以上持続して露出骨があったわけではないが、ステージ分類0に該当するものと考えられた（表4）。

BRONJの発症機序は未だ明確でないが、BP製剤は骨に選択的に沈着し、次に破骨細胞に選択的に取り込まれる。窒素を含まない第1世代のBP製剤では、核酸に取り込まれてアポトーシスを起こす。一方、窒素を含む第2世代以降のBP製剤（N-BP）は、同様に選択的に破骨細胞に取り込まれ、メバロン酸代謝経路を阻害して、アポトーシスを誘導し骨吸収を阻害する。このように、BP製剤は骨にだけ沈着する性質を有しており、骨を溶かすことによって初めて細胞に作用する。作用は破骨細胞だけに働き骨芽細胞には影響が及ばないので、骨は同じようにつくられて骨量は増えることになる¹⁵⁾。また、BP系薬剤の抗血管新生作用が顎骨壊死の病態生理に関与しているという説もある¹⁶⁾。その結果、(1)破骨細胞の抑制、(2)骨細胞の抑制、(3)口腔内細菌感染の増加、(4)血管新生の抑制、血管閉塞、血流低下、(5)上皮細胞の増殖、遊走の阻害、(6)骨の硬化、(7)免疫機能の低下などが要因として働きBRONJが発症すると推察されている。

発症機序は不明だが、BRONJ発症の誘因あるいは危険因子として抜歯などの骨を損傷する歯科治療と関連して発生することが多いとされている（表5）。

本症例では、発症の約2年前に抜歯を行い、抜歯の5ヶ月後からアンドレン酸（ゾメタ®）の静注が行われていた。抜歯は下顎両側であったが、発症は片側であった。しかし、義歯による褥瘡が存在した部位にBRONJが発症した。これらを勘案すれば、BP製剤の投与、特に静脈投与がされている患者においては、抜歯のみならず義歯による褥瘡もリスクとして考えなければならないと危惧される。加えて、BP製剤投与後の処置だけではなく、投与前の外科処置においても注意を要する疑いが持たれた。

義歯による補綴治療がBRONJ発症に関わる危険性を持つとするならば、インプラント治療による危険性についてはより大きな疑問が生じる。インプラント学会の見解では、BP製剤投与中の患者に、急性炎症の原因菌などの理由でやむを得ず抜歯を行う必要性はあるものの、やむを得ずインプラントを埋入する必要性は全くないとされている。しかし、過去にインプラントの埋入が行われ

表5 BRONJのリスクファクター

局所的危険因子
侵襲的歯科治療（抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科手術、歯周外科など） 口腔衛生状態の不良 局所的炎症疾患の既往（辺縁性歯周炎、根尖性歯周炎、歯周膿瘍など） 局所的危険因子
薬剤に関連した危険因子
窒素含有BP > 窒素非含有BP 悪性腫瘍用製剤 > 骨粗鬆症用製剤 ゾレドロン酸 > パミドロン酸 > 経口BP系薬剤
全身的、環境的危険因子と考えられるもの
薬物（ステロイド、シクロフォスファミド、エリスロポエチン、血管新生阻害剤など） 疾患（悪性腫瘍、腎透析、ヘモグロビン低値、糖尿病、肥満、骨パジェット病） 生活習慣（喫煙、飲酒）

ていた患者に、その後BP製剤が静脈投与された場合のBRONJ発症に関する臨床データは甚だ不十分と言わざるを得ないと思われる。

BRONJの発症頻度は米国口腔外科学会は注射薬0.8～12%、経口薬0.001%、オーストラリア口腔顎顔面外科学会は注射薬0.88～1.15%、経口薬0.01～0.05%と報告している。本邦では正確な集計は実施されていないが、BP関連顎骨壊死検討委員会が注射薬は1～2%、経口薬では0.01～0.02%と試算し、経口BP製剤によるBRONJ発生頻度は欧米より高いとしている。

この様に発症頻度は高くないとされるものの、問題はその後にある。2007年のアメリカ口腔顎顔面外科学会が治療方法のガイドラインにて、患者教育や経験に基づく保存的治療を推奨しているものの、有効な治療法は未だ確立されていない。

そのためわれわれ歯科医師は、十分な患者情報と、BP製剤やBRONJに関する知識を持って本症の予防を果たすべき責務を持たなければならないと考える。

その方法として、口腔衛生管理、口腔外科的処置に先立つBP製剤の休薬（表6）が発症予防に有効であると考えられている。経口BP製剤での臨床試験に基づいた休薬期間に関する確固たるエビデンスはないが、経口BP製剤による治療期間が3年を超えるとBRONJの発症は上昇する。ただし、コルチコステロイドを長期併用している場合には、経口BP製剤による治療期間が3年未満でもBRONJ発生のリスクは上昇する。

近年骨転移の研究が進み、破骨細胞の活性化には、腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーに属するNF- κ B活性化受容体（RANK）とそのリガンド（RANKL）とのシグナル伝達に関与していることが明らかにされた¹⁷⁾。これを基に2012年新しく骨吸収抑制薬デノスマブ（ランマーク[®]）が承認され、2013年には骨粗鬆症治療薬（プラリア[®]）としても認可された。

デノスマブは、BP製剤とは異なる作用機序で骨吸収抑制作用をもたらすが、BP製剤（ゾレドロン酸）と同頻度で顎骨壊死が発生（1例/881例）することが報告されている¹⁸⁾。このような経緯から、bone-modifying agents（以下BMA）としてビスフォスフォネートとRANKL抗体を位置づけ、顎骨壊死の発生はBP製剤自身が関与するのではなく、BP製剤とデノスマブに共通する破骨細胞の骨吸収抑制作用が関与していると推測されている。井本は¹⁹⁾、N-BPとデノスマブによる顎骨壊死の発症にマクロファージの機能低下による口腔内局所の感染防御能低下が原因と考えられるとしている。以上の事から、最近では薬剤に起因する顎骨壊死はAnti-Resorptive agents-related Osteo Necrosis of the Jaw (ARONJ)、あるいはOsteoclast-Modifying Agents related Osteo Necrosis of the Jaw (OMAONJ)と呼ばれている。

以上、骨粗鬆症およびその治療薬としてのBP製剤、BRONJについて概観したが、BP製剤とその併発症と言うべきBRONJはいずれもわれわれ歯科医師の日常診療にある種の変化を与えたと実感する。

そしてこの根底には骨粗鬆症という疾患が在り、これは歯周疾患、あるいは転倒による骨折からの訪問歯科診療など、われわれにとっては熟知を要する疾患になったと思われる。

今回使用したNEOOSTEOは、歯科医院でこの骨粗鬆症のスクリーニングを可能にし、歯科受診者に対する骨粗鬆症に関する啓発を行う事が出来るシステムであるとも考えられる。

また、われわれが歯牙の保存か否かを考慮する場合の新たな基準を与えてくれる事も期待出きるのかも知れない。すなわち、骨粗鬆症の疑いが在り、将来的にBP製剤の処方を受ける事が予想される患者については歯科治療方針の判断材料を与えてくれる可能性がある。

この様に、歯科医師は骨粗鬆症の何らかの影響を受けながら日常診療をしている側面もあるのだが、翻って、われわれがこの疾患に与える可能性も示唆されている²⁰⁾²¹⁾²²⁾。すなわち、歯科診療による咬合機能の回復が転倒あるいは骨粗鬆症を予防し、ひいてはBMA投与の機会を減少させ得る可能性も有るのではなからうか。同時に、顎骨壊死に対する最善策は発症予防であり、それを実現させるためには医師、歯科医師、薬剤師等の連携が必要となるが²³⁾、NEOOSTEOは歯科から各職種への情報発信としても有用であると考えられる。

結 語

NEOOSTEOは、歯科医院でこの骨粗鬆症のスクリーニングを可能にし、歯科から各職種への情報発信、歯科治療の方針決定の判断に貢献する可能性が示唆された。また、歯科診療による咬合機能の回復が転倒あるいは骨粗鬆症を予防し、ひいてはBMA投与の機会を減少させ得る可能性も考えられる。

表6 侵襲的歯科治療前に休薬が推奨されている、あるいは侵襲的歯科治療禁忌とされる骨粗鬆症治療薬

商品名	一般名	適応症	投与間隔	休薬期間
経口 選択的エストロゲン受容体				
エビスタ錠60mg	ラロキシフェン	閉経後骨粗鬆症	1日1回	3日
ビビアント錠20mg	バゼドキシフェン	閉経後骨粗鬆症	1日1回	3日
経口 BP製剤				
ダイドロネ錠	エチドロン酸Na	骨粗鬆症	1日1回	3ヶ月
フォサマック錠	アレンドロン酸Na	骨粗鬆症	1日1回	3ヶ月
ボナロン錠5mg	アレンドロン酸Na	骨粗鬆症	1日1回	3ヶ月
ボナロン錠35mg	アレンドロン酸Na	骨粗鬆症	週1回	3ヶ月
リカルボン錠1mg	ミノドロン酸	骨粗鬆症	1日1回	3ヶ月
リカルボン錠50mg	ミノドロン酸	骨粗鬆症	1日1回	3ヶ月
ボノテオ錠50mg	ミノドロン酸	骨粗鬆症	4週間に1回	3ヶ月
アクトネ錠17.5mg	リセドロン酸Na	骨粗鬆症	週1回	3ヶ月
アクトネ錠75mg	リセドロン酸Na	骨粗鬆症	月に1回	3ヶ月
ベネット錠17.5mg	リセドロン酸Na	骨粗鬆症	週1回	3ヶ月
ベネット錠75mg	リセドロン酸Na	骨粗鬆症	月に1回	3ヶ月
(術前3ヶ月は休薬し、術後は2ヶ月後から投与再開が推奨される)				
注射 BP製剤				
アレディア注 15mg 30mg	パミドロン酸Na	悪性腫瘍 高Ca血症	2-4ヶ月に1回	原則として休薬しない。口腔外科の処置は原則禁忌。
		乳癌の骨転移		
		骨形成不全症		
ゾメタ注 4mg	ゾレドロン酸	悪性腫瘍 高Ca血症	週1回	
		多発性骨髄腫の骨転移	4週間に1回	
注射 RANKL抗体製剤				
プラリア皮下注 60mg	デノスマブ	骨粗鬆症	6ヶ月に1回	休薬も推奨されるが、明確な休薬期間は不明。
ランマーク皮下注 120mg	デノスマブ	多発性骨髄腫、固形癌骨転移による骨病変	4週間に1回	

文献10), 16), 17) を改変して引用

引用文献

- 1) 厚生労働省：要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合，平成22年度国民生活基礎調査の概況，2010.
- 2) Beupre LA, Mossish DW, H, et al : Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture, *Osteoporos Int*, 22 : 983-991, 2011.
- 3) Marx RE : Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws, A growing epidemic, *J Oral Maxillofac Surg*, 61 : 1115-1117, 2003.
- 4) 井川浩海, 河阪明彦, 他 : 当科におけるビスフォスフォネート系薬剤関連顎骨壊死患者の臨床的検討, *山梨医科学誌*, 29(1) : 31-40, 2014.
- 5) 浦出雅裕 : ビスフォスフォネート治療による顎骨壊死発症の現状, *日口外誌*, 56(5) : 292-297, 2010.
- 6) 浦出雅裕, 田中徳昭, 他 : 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30症例に関する追跡調査～2年後の現状について, *日口外誌*, 55(11) : 553-561, 2009.
- 7) Tony Mavrokokki, et al : Natute and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Austoralia. *J Oral Maxillofac Surg*7, 65 : 415-423, 2007.
- 8) Elizane Shane, et al : Editorial Osteonecrosis of the Jaw, More Reseach Needed, *J. Bone and Mineral Research*, 21 : 1503-1505, 2006.
- 9) 田口明 : パノラマX線写真による骨粗鬆症スクリーニング法, IDP出版, 2012.
- 10) 骨粗鬆学会 : ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー改訂追補, 2012.
- 11) 吉田光由, 菊谷武 : 口腔機能向上が運動器の機能向上、栄養改善にもたらす効果, *京府医大誌*, 121(10) : 549-556, 2012.
- 12) 田口明 : 口腔と骨粗鬆症, *日本歯科評論*, 64(12) : 75-82, 2004.
- 13) 田口明 : パノラマX線写真による歯科診療所における骨粗鬆症スクリーニング, *日本歯科医師会雑誌*, 57(11), 2005.
- 14) Jaffcoat KM, et al : Osteoporpsia and Periodontal Bone Loss, *CLINICAL CALCIUM* 13(5) : 33-37, 2003.
- 15) 今井祐 : 補綴歯科治療でも見逃せない顎骨壊死—骨吸収阻害薬に関連するBRONJ, ARONJの最新の知見について, *日補綴会誌*, 6 : 233-241, 2014.
- 16) 日本口腔外科学会 : ビスフォスフォネート系薬剤と顎骨壊死, 2008.
- 17) 高見正道 : 抗RANKLモノクローナル抗体製剤デノスマブの開発とその薬理学的作用, *日本臨床免疫学会会誌*, 36(3) : 162-169, 2013.
- 18) Stopeck AT, Lipton A, et al : Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study, *J Clin Oncol*, 28(35) : 5132-5139, 2010.
- 19) 井本しおん : 骨粗鬆症治療薬ビスフォスフォネートの新たな役割—抗腫瘍効果の可能性, *神戸常盤大学紀要*, 6 : 9-19, 2013.
- 20) 赤川安正 : 健康長寿に与える補綴歯科のインパクト, *日補綴会誌*4 : 397-402, 2012.
- 21) Yamaga T, Yoshihara A, et al : Relationship between dental occlusionand physical fitness in an elderly population, *J Gerontol ABiol Sci Med Sci*, 57 : 616-620, 2002.
- 22) Yoshida M, Kikutani T, et al : The effect of tooth loss onbody balance control among community-dwelling elderly persons, *Int J Prosthodont*, 22 : 136-139, 2009.
- 23) 米田俊之 : ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の病態とそのマネージメント, *日口外誌*, 56(5) : 286-291, 2010.