

薬剤関連顎骨壊死の発症状況に関する臨床的検討

高山 岳志¹ 林 勝彦¹ 秋山 浩之¹
加藤 友莉奈¹ 高倉 育子¹ 鈴木 茂^{1,2}

¹ 東京慈恵会医科大学 歯科

² 独立行政法人 地域医療機能推進機構 さいたま北部医療センター

(受付 平成 29 年 8 月 4 日)

CLINICAL INVESTIGATION OF PATIENTS WITH MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Takeshi TAKAYAMA¹, Katsuhiko HAYASHI¹, Hiroyuki AKIYAMA¹,
Yurina KATO¹, Ikuko TAKAKURA¹, Shigeru SUZUKI^{1,2}

¹*Department of Dentistry, The Jikei University School of Medicine*

²*Oral Surgery Service, Japan Community Health Care Organization, Saitama Northern Medical Center*

Aim: Bisphosphonate medications are used to prevent and treat bone-related events. However, an adverse event related to bisphosphonates is osteonecrosis of the jaw (ONJ). Recently, ONJ has also been reported to be associated with novel therapeutic agents, such as antibodies against receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and angiogenesis inhibitors. Such events have been referred to as medication-related ONJ (MRONJ). The aim of the present study was to investigate the onset, risk factors, and treatment of MRONJ.

Materials and Methods: The subjects were 24 patients in whom MRONJ had been diagnosed at the Department of Dentistry, The Jikei University School of Medicine, from January 2014 through January 2016. The following information of each patient was reviewed: age; sex; primary disease; medication and period of administration; history of corticosteroid use, diabetes mellitus, or chemotherapy with an antitumor agent; MRONJ onset, site, and stage classification; and whether the medication was continued after the onset of ONJ. The cases of MRONJ were diagnosed according to the criteria of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

Results: Among the 24 cases, the most common primary diseases were cancers of the breast or prostate (7 cases each). Medication was administered by injection in 18 cases and by mouth in 6 cases; 7 patients were receiving only recently introduced therapeutic agents. The site of the MRONJ was the mandible in 20 cases and the maxilla in 4 cases. Risk factors were involved in almost all cases. The stages of MRONJ were I in 4 cases, II in 16 cases, and III in 6 cases. The occurrence of MRONJ was spontaneous in 14 cases and after surgical treatment in 10 cases.

Conclusion: For patients receiving bone resorption-suppressive drugs or angiogenesis inhibitors, surgical invasion of the jawbone or odontogenic infection might be significantly involved in the onset of MRONJ. However, the benefits of these medications are significant, and medical-dental collaboration should be established so that patients can safely acquire the appropriate treatment.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:125-131)

Key words : bisphosphonate, osteonecrosis of the jaw, adverse event

I. 緒 言

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate, 以下BP) 製剤は, 固形癌の骨転移や腫瘍随伴性の高カルシウム血症, 多発性骨髄腫などの骨関連事象の予防や治療, また骨粗鬆症などの骨代謝疾患の治療に広く用いられている。しかし, その有害事象であるBP製剤に関連した顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) は, 一度発症すると壊死組織の搔爬や抗菌薬治療などに難治性である。また近年, BP製剤とは作用機序の異なる抗RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) 抗体製剤に関連する顎骨壊死も報告されている。日本骨代謝学会や日本口腔外科学会などによる顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー²⁰¹⁶では, 双方を包括してONJ (osteonecrosis of the jaw) 国際タスクフォース¹⁾が提唱する再吸収阻害剤関連顎骨壊死 (Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw: ARONJ) の名称を使用している。さらに, がん治療において併用される血管新生阻害薬などの新規治療薬に関連した顎骨壊死の報告もされており, 米国口腔顎顔面外科学会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: AAOMS) が2014年に「ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ)」のポジションペーパー²⁾で, 薬剤関連顎骨壊死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) に名称を変更するなど対応の指針を示している。今回, 当科におけるMRONJ発症状況を調査し, リスク因子とその対応について検討した。

II. 対象と方法

対象は, 2014年1月から2016年1月までの2年間に東京慈恵会医科大学附属病院 歯科を受診し, MRONJと診断した24例とした。年齢, 性別, 原疾患 (悪性腫瘍病名や骨粗鬆症), 薬剤名, 薬剤開始時期から顎骨壊死発症までの投与期間, ステロイド投与の有無, 糖尿病の既往の有無, 抗腫瘍薬による化学療法の有無 (以下, 化学療法), 発症契機, 顎骨壊死の発症部位, stage分類, 加療内容, 顎骨壊死発症後の薬剤継続の有無について, 担当医がプロトコルに記入し, MRONJ発症に

関して後ろ向きに検討した。また, 本研究における調査はヘルシンキ宣言に則って行った。MRONJの診断は, AAOMSにより定義された診断基準²⁾に沿って行った。すなわち, 現在または過去に骨吸収抑制薬か血管新生阻害薬による治療歴があること, 顎顔面領域に骨露出または口腔内外の瘻孔より骨の触知が認められ, その状態が8週間以上持続していること, 顎骨への放射線照射歴がなく, 明らかな顎骨への転移性の疾患がないこと, 以上の項目にすべて該当する場合にMRONJと診断した。

III. 結 果

1. 対象症例の背景因子

MRONJ症例は男性13例, 女性11例で, 症例数の合計は24例だった (Table. 1)。症例の年齢は27~92歳 (平均67.6歳) で, 悪性腫瘍患者は18例, 骨粗鬆症患者 (高安病, リウマチ患者のステロイド性骨粗鬆症患者を含む) は6例であった。投与経路としては注射薬が20例, 経口薬が4例であり, 注射薬によるMRONJ症例は経口薬の5倍であった。

2. 原疾患と投与薬剤

原疾患として, 乳癌, 前立腺癌の患者がもっとも多くそれぞれ7例で計14例だった。ついで肺癌の4例であった。いずれも注射薬投与で, 顎骨壊死発症時の投与薬剤は, デノスマブ (ランマーク[®]) が11例ともっとも多く, ついでゾレドロネート (ゾメタ[®]) の4例であった。また, 分子標的薬であるペバシズマブ (アバスチン[®]) が3例であり, 肺癌症例での1例は単体投与であった。骨粗鬆症患者の投与経路は, 注射薬投与が2例, 経口薬投与は4例であった。顎骨壊死発症時の投与薬剤としては, 注射薬ではデノスマブ (プラリア[®]) が2例, 経口薬はリセドロネート (ベネット[®]) が3例, ミノドロネート (ボノテオ[®]) が1例であった (Table. 2)。また, 新規治療薬単体投与例としては, デノスマブ (ランマーク[®]) が5例, デノスマブ (プラリア[®]) が1例, ペバシズマブ (アバスチン[®]) が1例であった。

3. 薬剤投与期間とリスクファクター (化学療法, ステロイド療法, 糖尿病)

悪性腫瘍患者における注射薬18例でのMRONJ発症までの投与期間は、平均37.8 ± 9.2か月であった。また、骨粗鬆症患者における経口薬4例での投与期間では、平均51.5 ± 21.9か月で、悪性腫瘍患者と比較しMRONJ発症までの投与期間が長かった。MRONJ患者24例中22例でリスクファクターの化学療法、ステロイド療法、糖尿病のいずれかを認め、そのうち化学療法は16例で悪性腫瘍の治療中にMRONJを発症する傾向にあった。

4. 発症部位と stage 分類, 加療内容

部位別では下顎が20例、上顎が4例であった。AAOMSによるMRONJ病期の分類では、Iが4例、IIが14例、IIIが6例だった (Table. 3)。発症契機としては、自然発症 (義歯による褥瘡や歯周炎を含む) が14例、外科処置後が10例であった。MRONJ発症後、24例全例に顎骨壊死部の局所洗浄や口腔衛生管理を施行し、必要に応じて抗菌薬を投与した。また、投与薬剤の休薬・変更は、原疾患の治療医により悪性腫瘍患者で14例 (77.8

Table 1. Cases of medication-related osteonecrosis of the jaw

Case	Patient age (years)	Patient sex	Primary disease	Medication	Route	Administration period	Corticosteroid use	Diabetes mellitus	Chemo-therapy	Site of onset	Stage	Development	Management	Medication continued
1	77	M	prostate cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	2 yr	yes	no	no	maxillary	II	extraction	oral hygiene	no
2	62	F	breast cancer	zoledronate	i.v.	7 yr	yes	yes	yes	maxillary	II	extraction	oral hygiene	no
3	81	F	osteoporosis	risedronate, alendronate, minodronate → denosumab (Pralia®)	p.o.	5 yr	no	no	no	mandibular	III	extraction	sequestrectomy	no
4	92	M	osteoporosis	risedronate	p.o.	1 yr 6 mo	no	no	yes	maxillary	III	spontaneity	sequestrectomy	no
5	68	M	lung cancer	denosumab (Ranmark®)	i.v.	6 mo	no	no	yes	mandibular	I	extraction	oral hygiene	yes
6	56	F	lung cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	1 yr 5 mo	no	yes	yes	mandibular	I	spontaneity	oral hygiene	no
7	68	F	breast cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	9 yr 6 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
8	51	F	breast cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	8 yr 8 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
9	80	M	prostate cancer	zoledronate	i.v.	3 yr 5 mo	no	no	yes	mandibular	III	spontaneity	segmental mandibulotomy	no
10	63	M	prostate cancer	denosumab (Ranmark®)	i.v.	1 yr	yes	no	yes	mandibular	II	extraction	oral hygiene	no
11	54	M	osteoporosis	risedronate	p.o.	3 yr	yes	yes	yes	mandibular	II	spontaneity	sequestrectomy	no
12	62	F	breast cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	1 yr 6 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
13	72	M	lung cancer	bevacizumab	i.v.	1 mo	no	no	yes	mandibular	I	spontaneity	oral hygiene	yes
14	69	M	lung cancer	zoledronate → bevacizumab	i.v.	10 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
15	87	M	prostate cancer	denosumab (Ranmark®)	i.v.	6 mo	no	no	yes	mandibular	III	extraction	oral hygiene	no
16	27	M	osteoporosis	denosumab (Pralia®)	i.v.	1 yr	yes	no	no	maxillary	II	extraction	oral hygiene	yes
17	79	M	prostate cancer	denosumab (Ranmark®)	i.v.	2 yr	yes	no	no	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	yes
18	66	F	breast cancer	zoledronate → denosumab (Ranmark®)	i.v.	3 yr	yes	no	yes	maxillary	II	extraction	oral hygiene	yes
19	66	F	breast cancer	zoledronate, denosumab (Ranmark®) → bevacizumab	i.v.	2 yr 5 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
20	65	M	prostate cancer	denosumab (Ranmark®)	i.v.	1 yr 5 mo	yes	no	no	mandibular	III	extraction	oral hygiene	no
21	71	F	osteoporosis	alendronate → risedronate	p.o.	9 yr 8 mo	yes	no	no	mandibular	III	extraction	oral hygiene	no
22	75	M	prostate cancer	zoledronate	i.v.	10 yr	no	no	no	mandibular	I	spontaneity	oral hygiene	no
23	73	F	breast cancer	zoledronate	i.v.	1 yr 6 mo	no	no	yes	mandibular	II	spontaneity	oral hygiene	no
24	58	F	osteoporosis	minodronate	p.o.	3 yr	yes	no	no	maxillary	II	spontaneity	oral hygiene	yes

Abbreviations: i.v., intravenous; p.o., by mouth

Table 2. Drug and route of administration in 24 cases of medication-related osteonecrosis of the jaw

Disease	Drug type	Drug name	Cases
Malignancy, 18 cases	Bone resorption	zoledronate	4
	inhibitors	denosumab (Ranmark®)	11
	Angiogenesis	bevacizumab	3
Osteoporosis, 6 cases	Injection drug	denosumab (Pralia®)	2
	Oral drug	minodronate	1
		risedronate	3

Table 3. Definition of stages of medication-related osteonecrosis of the jaw

Stage	Definition
0	No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes, and symptoms
I	Exposed and necrotic bone, without infection
II	Exposed and necrotic bone, associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone
III	In addition to stage II, extending beyond the region of alveolar bone / inferior border and ramus in the mandible or maxillary sinus / pathological fractures / external dental fistula

骨粗鬆症患者で4例(66.7%)の計18例(75.0%)に行われた。その中で、全身状態が許容された患者4例に、腐骨除去・搔爬術などの外科治療が施行された。その代表例を供覧する。

症例9は、80歳男性、前立腺癌のため化学療法を施行中であった。骨転移に対してゾレドロネート(ゾメタ®)を投与中に、左側下顎臼歯部に顎骨骨髄炎、さらに顎骨壊死の自然発症を認めた。治療医によってBP製剤が休薬され、抗菌薬投与



Fig. 1-1. Case 9, in an 80-year-old man with prostate cancer. Arrows show osteonecrosis and sequestration at the left side of the mandible.

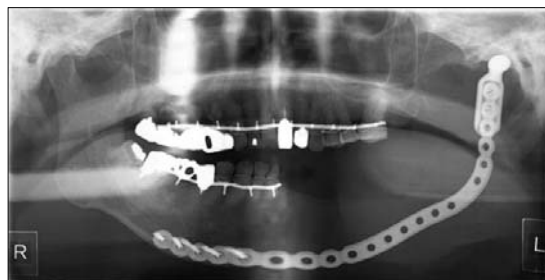


Fig. 1-2. A panoramic X-ray film showed the postoperative condition after segmental mandibulotomy.

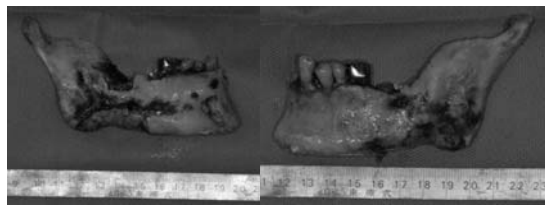


Fig. 1-3. Resected specimen findings (left: lingual; right: buccal).

The bone had undergone necrotic changes: the color was abnormal, and the bone marrow had been replaced with pathological granulation tissue.

や局所洗浄により感染のコントロールに努めたが、病状は進行・増悪した。そのため、感染原除去のため全身麻酔下に下顎骨半側切除術、即時プレート再建を施行した (Fig. 1)。

症例14は、69歳男性、肺癌のためベバシズマブ(アバズチン®)の化学療法と骨転移に対してゾレドロネート(ゾメタ®)を投与中であった。右側下顎臼歯部に顎骨骨髄炎、さらに顎骨壊死の自然発症を認めた。感染のコントロールは困難で、全身状態も不良のため外科治療は施行できず、BP製剤は休薬し、急性症状に対して抗菌薬投与と継続的な局所洗浄を継続した (Fig. 2)。

症例15は、87歳男性、前立腺癌の骨転移に対してデノスマブ(ランマーク®)を投与予定であっ



Fig. 2-1. Case 14, in a 69-year-old man with lung cancer. Observed were swelling and bone exposure at the right lingual side of the molar part of the mandible (arrows) after zoledronate and bevacizumab had been administered.



Fig. 2-2. Computed tomographic findings of the same case. Arrows show osteonecrosis and sequestration at the mandibular bone with torus. The mandibular torus is at risk for medication-related osteonecrosis of the jaw.

た。多数歯の重度歯周炎により慢性硬化性骨髓炎に移行していたため、原因歯を抜去した。治癒をまって抜歯2か月後にデノスマブ (ランマーク®) を開始した。その後、同部に瘻孔を形成し顎骨骨髓炎・壊死へと進展した。治療医により薬剤は休薬し抗菌薬投与と局所洗浄を施行しているが、病

状は進行している (Fig. 3)。

IV. 考 察

1. MRONJ患者について

2003年にBP製剤による有害事象として顎骨壊死 (BRONJ) が報告³⁾ され、その後、本邦でも多く報告されている。日本口腔外科学会によるBRONJ全国調査⁴⁾ では、2006年～2008年は263例であったのが、2011年～2013年では4797例と著しい増加を示した。また近年、BP製剤の投与歴がなく、その作用機序とは異なる骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬においても、顎骨壊死が報告^{5)~8)} されている。そのため、2014年のAAOMSポジションペーパー²⁾ では、BP製剤に限らず、関連する薬剤が骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬に拡大され、BRONJの呼称をMRONJと変更した。また、日本骨代謝学会や日本口腔外科学会などによる顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016では、ARONJの名称を使用している。今回の調査では、この新規治療薬の単体投与によるMRONJ症例は7例であった。骨転移診療ガイドライン⁹⁾ では、ゾレドロン酸 (ゾメタ®) やデノスマブ (ランマーク®) は骨転移を有する肺癌、乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫に対して骨関連事象を抑制するために強く推奨されている。そのため、「地域がん診療連携拠点病院」である当院は、これらの薬剤の使用機会が多いことが示唆される。とくに、デノスマブは、MRONJ患者24症例中13例で発症時に使用されており、その利便性から今後の使用頻度の増加が示唆されるとともに、デノスマブ投与患者に対する顎骨壊死の前向きな調査が必要である。

2. MRONJの発症頻度、薬剤投薬期間について

本邦におけるMRONJの発生頻度は、経口薬で0.01～0.02%、注射薬では1.0～2.0%と報告¹⁰⁾ されている。欧米では経口薬で0.01～0.34%、注射薬では0.8～12%と報告¹¹⁾ されており、MRONJ発症のリスクは、悪性腫瘍患者に使用する注射薬が高い。また、BP製剤や骨吸収抑制薬の投与期間が長いほど、MRONJの発生リスクは高く¹²⁾¹³⁾、薬剤の累積投与量が重要であることが示されている。

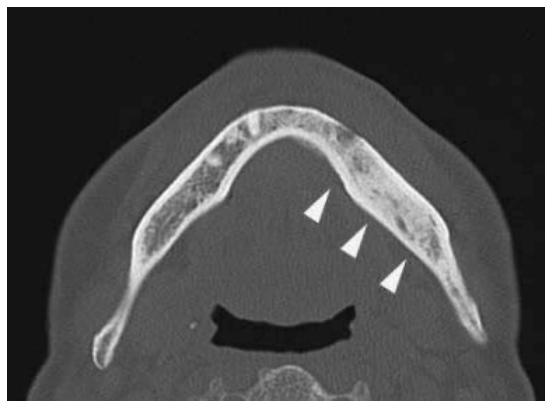


Fig. 3-1. Case 15, in an 87-year-old man with prostate cancer. Computed tomographic findings of the mandible before denosumab (Ranmark®) administration. Because of severe periodontitis, the mandible showed a change in curability, and chronic sclerosing osteomyelitis was observed (arrows).

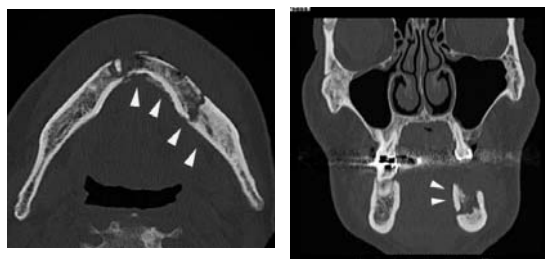


Fig. 3-2. Computed tomographic findings of the same case, after denosumab (Ranmark®) was administered for 6 months. An arrow shows osteonecrosis and sequestration at the left side of the mandible.



Fig. 3-3. Intraoral findings of the same case. Bone exposure at the left molar side of the mandible.

2008年の日本口腔外科学会のBRONJ全国調査⁴⁾では、BRONJ有病者263例のうち、悪性腫瘍患者163例(62%)、骨粗鬆症患者100例(38%)であった。しかし、2013年のBRONJ全国調査では、BRONJ有病者4797例のうち、2296例(49.2%)は経口薬により発症し、そのうち、2140例(44.6%)は骨粗鬆症患者であった。このことから、MRONJの有病率では、骨粗鬆症患者の割合が増加しており、悪性腫瘍患者の割合に近似してきている(Table. 4)。BP製剤経口投与による骨粗鬆症患者のMRONJ発症リスクは、4年を超えると増加する¹⁴⁾ことから、骨粗鬆症患者のMRONJ有病率の増加は、骨粗鬆症患者総数の増加やMRONJの原因薬剤の長期服用による発症などが関与している可能性が示唆される。当科でのMRONJ患者は、周術期口腔機能管理により受診した注射薬投与の悪性腫瘍患者が多いが、今後は骨粗鬆症患者やBP製剤経口投与患者でのMRONJ発症の増加が危惧されるため、さらなるMRONJ患者の増加が見込まれる。

3. MRONJのリスクファクターについて

細菌感染である辺縁性歯周炎や根尖性歯周炎などの炎症性歯科疾患は、MRONJ発症への関与が示唆され¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、動物モデルにおいてはその関与が示されている¹⁷⁾。また、ステロイド投与患者、抗腫瘍薬や免疫抑制薬の使用患者および糖尿病患者では、骨質や感染への抵抗性を低下させるため、MRONJのリスク因子として関連性が示唆されている¹³⁾¹⁵⁾。その中でも、ステロイドは大腿骨頭などの無菌性骨壊死のリスク因子でもあり、顎骨壊死との関連性が強く疑われる。今回の調査でも、MRONJと診断した24例中11例(45.8%)にステロイド投与、15例(66.7%)に化学療法を認めており、リスクファクターとしての関連性が示唆された。局所的要因として、抜歯などの歯槽部外科手術がMRONJの主要なリスク因子とされ、その発症リスク7~10倍といわれている¹⁰⁾。BP製剤、

とくにゾレドロネート投与患者での抜歯の既往は、MRONJ発症オッズ比が16.4倍と報告され、不適合な義歯使用ではそのオッズ比が4.9倍である¹⁸⁾。また、口蓋隆起や下顎隆起などの骨隆起部、顎舌骨筋線の隆起部分などの顎堤粘膜が薄い部位はMRONJの好発部位とされる。そのため全身状態が許容されれば、薬剤投与開始前には抜歯やこれらの骨隆起を除去しておく必要がある。AAOMSポジションペーパー²⁾では、BP製剤経口投与の骨粗鬆症患者での術前の予防的休薬として、投与期間が4年以上の患者、または4年未満でもリスクファクターがある患者は、全身状態が許容されれば術前2か月間、侵襲的処置部の骨性治癒が得られる術後3か月間のBP製剤経口薬の休薬を推奨している。

4. MRONJの予防と口腔管理について

MRONJの病態や発症リスクなどについては一定のコンセンサスは得られておらず、予防や治療法は十分には確立されていないが、口腔管理によりその発生率の減少が報告¹¹⁾されている。骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬の投与中患者では、MRONJ発症を予防するために、これらの薬剤投与前に、早期の口腔内スクリーニング検査による予防的歯科処置や抜歯などの外科処置を完了することが重要で、投与中は定期的な歯科受診や口腔管理を徹底し、口腔内感染症に留意する必要がある。MRONJ患者の治療は、疼痛を制御し、軟組織や硬組織の感染を制御することにより顎骨壊死の新たな発生や進行を最小限にすることである。今後、デノスマブや血管新生阻害薬投与患者の増加と、高齢化による骨粗鬆症患者の増加や原因薬剤の長期投与などからMRONJ患者が増加する可能性が懸念される。しかし、これら薬剤の有益性は高く、MRONJの発症率は必ずしも高くはないため、患者が安心して医療あるいは歯科医療を享受できる医科歯科連携の構築に努める必要がある。

Table 4. Nationwide survey of cases of medication-related osteonecrosis of the jaw by the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons

Survey date	Number of cases of osteonecrosis of the jaw		
	Osteoporosis	Malignant tumor	Total
2006-2008	100	163	263
2011-2013	2,140	2,657	4,797

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 3-23.
- 2) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 1938-56.
- 3) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-7.
- 4) Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: e364-71.
- 5) Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011; 15: 63-6.
- 6) Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113: e1-3.
- 7) Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113: 234-8.
- 8) Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19: 403-10.
- 9) 日本臨床腫瘍学会編. 骨転移診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2015. p. 29-36.
- 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 365-83.
- 11) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009; 20: 137-45.
- 12) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1125-32.
- 13) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1341-7.
- 14) Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 243-53.
- 15) Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71: 1360-6.
- 16) Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41: 1397-403.
- 17) Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1871-82.
- 18) Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4634-8.