

— 臨床 —

顎矯正手術を行ったビスフォスフォネートを内服する顎変形症の1例

池田順行¹⁾, 小野和宏²⁾, 阿部裕子³⁾, 丹原 惇⁴⁾, 齋藤 功⁴⁾, 高木律男¹⁾

¹⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野 (主任: 高木律男 教授)

²⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔保健学分野 (主任: 小野和宏 教授)

³⁾ 阿部矯正歯科医院 (主任: 阿部裕子 医長)

⁴⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野 (主任: 齋藤 功 教授)

A case of jaw deformity taking oral bisphosphonate treated by orthognathic surgery

Nobuyuki Ikeda¹⁾, Kazuhiro Ono²⁾, Yuko Abe³⁾, Jun Nihara⁴⁾, Isao Saito⁴⁾, Ritsuo Takagai¹⁾

¹⁾ *Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Ritsuo Takagi)*

²⁾ *Division of Oral Science for Health Promotion, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Kazuhiro Ono)*

³⁾ *Abe Orthodontic Clinic (Chief: Dr. Yuko Abe)*

⁴⁾ *Division of Orthodontics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Isao Saito)*

平成 30 年 9 月 28 日受付 平成 30 年 10 月 17 日受理

Key words : orthognathic surgery (顎矯正手術), bisphosphonates (ビスフォスフォネート), jaw deformity (顎変形症)

Abstract

Bisphosphonate (BP) related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) has become widely known, but there are few reports of orthognathic surgery for jaw deformity receiving BP. We report a case of jaw deformity taking oral BP treated by orthognathic surgery. A 16-year-old man visited our department with the complaint of abnormal occlusion. He was diagnosed as having mandibular protrusion, and orthognathic surgery was planned. However, he was diagnosed multiple sclerosis at the end of presurgical orthodontic treatment, so oral steroids therapy was started and oral BP was began for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. The symptom of multiple sclerosis did not appear by the therapy, and the steroids were reduced in dose. At 19 years of age, orthognathic surgery was performed by Le Fort I osteotomy and sagittal splitting ramus osteotomy after discontinuance of BP for 6 months. The bone-fixed plates were removed 9 months later and then BP was restarted. During the perioperative period, care was given to avoid infection, and BRONJ did not occur. He has been followed up for 2 years after orthognathic surgery, and no abnormality has been observed.

和文抄録

ビスフォスフォネート (BP) 製剤関連顎骨壊死 (BRONJ) は広く認知されるようになってきたが, BP の投与を受ける患者に対して顎矯正手術を行った報告は少ない。今回われわれは, BP を内服する患者に対して顎矯正手術を行ったので報告する。患者は 16 歳男性で不正咬合を主訴に当科を受診した。骨格性下顎前突症の診断となり, 顎矯正手術を計画したが, 術前矯正治療終了後に多発性硬化症の診断に至り, ステロイドの内服治療が開始され, ステロイド性骨粗鬆症の予防のために BP の内服も開始された。治療により多発性硬化症の症状の出現はなく, ステロイドは減量されていった。19 歳時に, BP を 6 か月間休薬し, Le Fort I 型骨切り術と下顎枝矢状分割法による顎矯正手術を行って, 9 か月後にプレート除去を行い, BP を再開した。周術期は感染に留意し, BRONJ の発症はなかった。顎矯正手術後 2 年が経過した現在も経過観察中であるが, 異常経過は認めていない。

【緒 言】

ビスフォスフォネート（以下、BP）は、骨転移を伴うがん患者や骨粗鬆症患者の治療に広く用いられている。特に骨粗鬆症に関しては、高齢者や閉経後の女性のみならず、若年者においても様々な疾患でステロイドを長期に内服する必要がある患者に対し、ステロイド性骨粗鬆症の発症を抑えるべく予防的なBPの投与が行われている¹⁾。一方、2003年にBPを内服する患者のビスフォスフォネート関連顎骨壊死（以下、BRONJ）が口腔外科領域において初めて報告された²⁾。以後、症例の蓄積とともに関連する診療科間で解析が行われ、未だ十分な対応が確立されたとは言い難いもののBRONJの予防や治療法は徐々に解明されつつある。発症の代表的な局所要因として抜歯を中心とする顎骨への侵襲的歯科治療が挙げられている^{3~5)}が、BPの投与を受ける顎変形症患者に対して顎矯正手術を行った報告は少なく^{6,7)}、その手術適応や周術期の対応に関しては不明な点が多い。今回われわれは、術前矯正治療終了後に多発性硬化症の診断に至りステロイド治療が開始され、ステロイド性骨粗鬆症の予防目的にBPの内服が開始された顎変形症患者に対して十分なインフォームドコンセントのうえで顎矯正手術を行ったので報告する。

【症 例】

患 者：16歳，男性。

初 診：2012年5月。

主 訴：下顎前突と反対咬合。

既往歴：14歳時に繰り返す手指の脱力が生じ、他院神経内科にて慢性炎症性脱髄性多発神経炎の診断で、免疫グロブリン静脈内投与療法を行って症状は改善し経過観察中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：12歳時に下顎前突と反対咬合が気になり近医矯正歯科を受診した。成長期にあったため経過観察を行い、16歳時に外科的矯正治療の適応症と判断され紹介で当科を受診した。

現 症：

全身所見：身長170 cm，体重65 kg。視力低下，手指や四肢にしびれや運動障害はなかった。

口腔外所見：中顔面の陥凹と下顎の前突を認め、口唇閉鎖時にオトガイ部に緊張がみられた（図1）。

口腔内所見：上下顎歯列に叢生を認め、上下顎中切歯間ではoverjet -10 mm，overbite 1 mmで、上下顎第一大臼歯は両側ともアンクルⅢ級の対咬関係にあった（図1）。

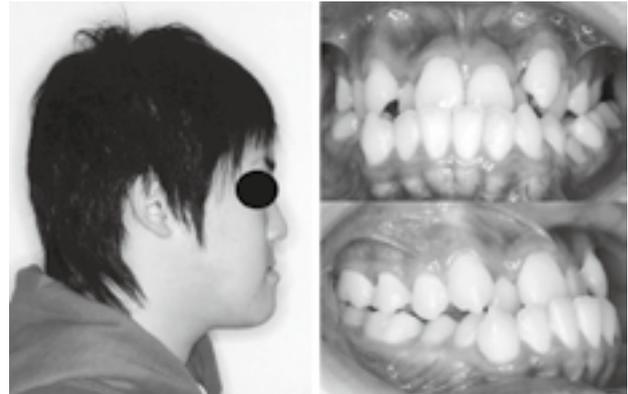


図1 初診時の顔貌写真と口腔内写真
中顔面は陥凹し下顎は前突している。上下顎に叢生がみられ、反対咬合を呈している。

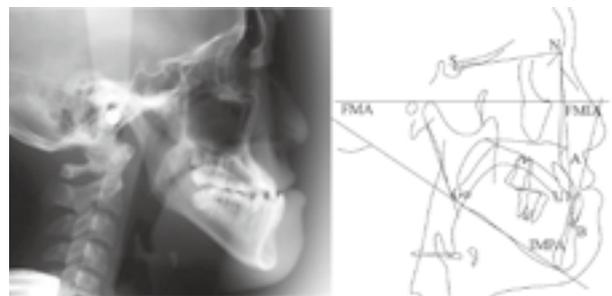


図2 初診時の側面頭部X線規格写真と分析
下顎角は開大しオトガイの伸長がみられ、骨格性下顎前突を呈している。

画像所見：側面頭部X線規格写真分析では、 $SNA=80.0^\circ$ ， $SNB=84.5^\circ$ ， $ANB=-4.5^\circ$ ， $FMA=33.5^\circ$ ， $FMIA=76.5^\circ$ ， $IMPA=70.5^\circ$ ， $UI-SN=110.5^\circ$ ， $Go=141.0^\circ$ と骨格性下顎前突の特徴を呈していた（図2）。

血液検査所見：異常所見なし。

臨床診断：骨格性下顎前突症。

処置および経過：本人と家族および紹介元矯正歯科と検討し、顎矯正手術を併用した外科的矯正治療を行う方針とした。2012年7月から8月にかけて上顎両側第一小臼歯と下顎両側第三大臼歯を抜去し、マルチブラケット装置を装着して術前矯正治療を開始した。しかし、術前矯正治療が終了して顎矯正手術を予定した3か月前の2013年12月に、左眼球の運動時痛と視力低下が出現し、本院眼科にて視神経炎の診断に至り入院下でステロイドパルス療法が2クール行われたため顎矯正手術は一旦延期した。眼症状は改善したが、視神経脊髄炎の可能性も考えられたため、本院神経内科で精査が行われた。その結果、脊髄長大病変は確認されず特異的な抗アクアポリン4抗体も陰性であり視神経脊髄炎は否定されたが、髄液検査での炎症性サイトカインの上昇と頭部MRIでの脳室周囲白質内の病変が確認されるとともに、神経伝導検査で両側正中神経と腓骨神経の伝導速度の低下が認め

られ、最終的に末梢神経障害をとまう多発性硬化症の診断に至った。日常生活に支障となる有意な神経症状は認められなかったが、症状の出現予防目的に、2014年3月からプレドニゾロン（以下、PSL）20 mg/日の内服治療が開始され、ステロイド性骨粗鬆症予防のためにBPであるアレンドロン酸ナトリウム 35 mg/日の内服も開始された。PSLとBPが開始されたことで、顎矯正手術時の易感染性やBRONJ発症が懸念されたため、本人、家族、神経内科、矯正歯科と共に治療方針を再検討した。その結果、多発性硬化症の神経症状は出現しておらずPSLは予防投与であり減量予定であること、若年者であり腰椎の骨密度も1.182 g/cm²（116% AM）と高値なためアレンドロン酸ナトリウムの休薬が可能であること、すでに術前矯正治療が終了しており咬合の改善を得るためには顎矯正手術が望ましいこと、本人と家族の強い希望もあったことから、感染やBRONJ発症のリスクを十分に説明して同意を得たうえで、PSL減量後に神経症状が出現しないことを確認し、BP休薬後に顎矯正手術を行う方針とした。手術までの待機期間は矯正歯科にて口腔衛生管理を徹底した。

PSLは徐々に減量し、2015年4月から7.5 mg/日で維持されたが神経症状の出現はなく、アレンドロン酸ナトリウムは2015年9月から休薬してアルファカルシドールに変更し、2016年3月に全身麻酔下で上下顎移動術を行った。手術前にはパノラマX線写真およびCTにて骨硬化や顎骨内病変がないことを確認した。全身麻酔導入後に歯および歯科矯正装置をブラシで清掃し、ポピドンヨードで口腔内を十分に消毒して手術を開始した。上顎骨はLe Fort I型骨切り術で5 mm前方に移動させ、梨状孔側縁部は吸収性ミニプレート、頬骨下陵部はチタン製ミニプレートで固定した。下顎骨は両側とも下顎枝矢状分割法で5 mm後方移動させ、チタン製ミニプレートで固定した。骨の硬化はみられず、骨切りやプレートでの固定は通常どおり可能であった。抗菌薬は、手術当日からセフメタゾールナトリウム（以下、CMZ）3 g/日を2日間投与した。手術翌日から流動食の経口摂取を開始し、食後にはウォーターピックによる口腔内洗浄とベンゼトニウム塩化物による含嗽を徹底した。顎間固定は翌日から10日間継続し、解除とともに顎間ゴム牽引を開始して退院とした。周術期に感染所見はなかった。術後にも再度神経内科と検討し、多発性硬化症の神経症状の出現はないためPSLは7.5 mg/日で継続可能であり、もともとの腰椎の骨密度も高値であったことからアレンドロン酸ナトリウムの休薬は継続の方針とし、2016年12月に全身麻酔下でチタン製ミニプレートの除去と萌出が始まった上顎両側智歯の抜歯を行った。術前にはパノラマX線写真にて顎矯正手術時の骨切り部の骨形成が十分であることを確認した（図3）。手

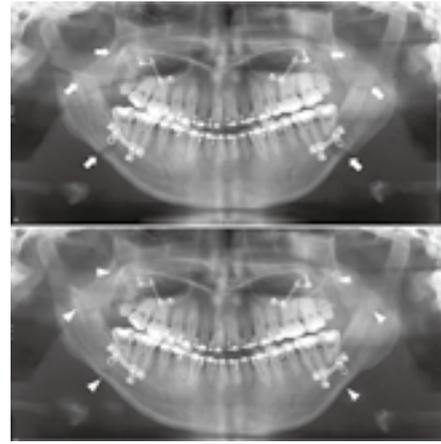


図3 顎矯正手術後とプレート除去前のパノラマX線写真
顎矯正手術時の骨切り線（矢印）は、プレート除去時には不明瞭となっている（矢頭）。

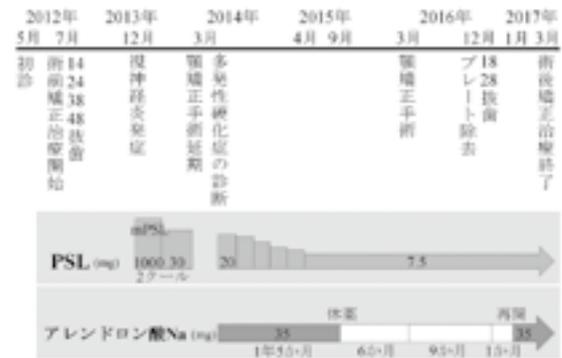


図4 処置および経過



図5 術後2年の顔貌写真と口腔内写真
中顔面の陥凹と下顎の前突はみられず、反対咬合は改善している。

術開始前には顎矯正手術時と同様に口腔内を清掃して消毒し、抗菌薬も同様に投与した。術中に確認したところ、顎矯正手術時の骨切り部の骨癒合は良好であった。術後は食後のブラッシングとベンゼトニウム塩化物による含嗽を徹底した。周術期に感染所見はなく、抜歯部の上皮化は1か月後に完了したため、2017年1月にアレンドロン酸ナトリウムを再開した。以後も異常経過はなく、

咬合も安定したため、2017年3月にマルチブラケット装置を撤去し術後矯正治療を終了した(図4)。顎矯正手術後2年が経過した現在も経過観察中であるが、顎関節を含め顎骨に異常所見はなく顔貌と咬合の改善は得られており(図5)、多発性硬化症による神経症状も出現せず患者の満足も得られている。

【考 察】

多発性硬化症は、中枢神経の脱髄変化により様々な症状が出現する自己免疫疾患であると考えられている。通常、末梢神経が障害されることはないが、ごくまれに末梢神経障害を合併する報告もある⁸⁾。自験例は、髄液検査、頭部MRIの所見および神経伝導検査により末梢神経障害をとまう多発性硬化症の診断に至り、神経症状の出現予防を目的にステロイド治療が開始され、最終的にPSL7.5 mg/日の維持量で継続投与し神経症状の出現はなかった。

ステロイドは様々な疾患において投与されているが、長期の投与を受ける患者に発症するステロイド性骨粗鬆症は重大な副作用として挙げられており、罹患年齢も小児から高齢者と幅広い⁹⁾。2014年のステロイド性骨粗鬆症管理と治療ガイドライン¹⁾では、ステロイドを3か月以上使用する患者において、骨折危険因子を既存骨折の有無、年齢、投与量、および腰椎骨密度でスコア評価し、スコア ≥ 3 ではBPの投与を推奨している(図6)。自験例は、若年者で腰椎の骨密度は高値であったが、長期的なPSL投与量が7.5 mg以上/日となることが予測され、スコアが4であったためBPの内服が開始された。ステロイド治療の対象疾患は多く、対象となる患者の年齢層も幅広いことから、若年者が対象となることが多い顎変形症においても、BPを内服する患者に遭遇する機会は増加することが予測される。

BRONJの発症は、顎骨への感染が引き金であり、そ

のリスクの1つとして侵襲的歯科治療による顎骨の口腔内へ直接露出が挙げられている^{3~5)}。顎矯正手術は、創を完全に閉鎖するため、抜歯などとは異なり術後に顎骨が口腔内に露出することはない。しかし、手術中には顎骨が一旦口腔内に広く暴露され、また仮に術後感染が生じて創を開放した場合、顎骨を固定したプレートなどが異物となって感染が長期化し、創の閉鎖に時間を要する可能性もある。したがって、顎矯正手術においても顎骨への感染リスクがあることから、やはりBRONJには留意しなければならないと考えられる。

BRONJの予防に関して、感染予防を十分に行えば発症率が減少するとの報告があり、侵襲的歯科治療前に口腔衛生状態を良好に保つことの重要性が挙げられている⁵⁾。したがって、術野が口腔内となる顎矯正手術においても、手術時の口腔衛生状態を良好に保つことや、口腔内の感染巣の除去を確実に終わらせておくことがBRONJ発症予防の重要な因子になると考えられる。自験例では、手術時の口腔衛生状態を良好に保つべく、定期的に矯正歯科にて口腔衛生管理を徹底し、手術開始直前には歯および装着した矯正装置をブラシで清掃した後ポビドンヨードで口腔内を十分に消毒することで対応した。また、抗菌薬の予防投与により抜歯後のBRONJ発症が減少したとの報告もある⁵⁾。BPを内服する患者の顎矯正手術において、抗菌薬をどのように投与すべきか明確なガイドラインはないが、まずはBRONJ発症の引き金となる術後感染を成立させないことが目的となるため、特に感染の兆候がない限り過剰な抗菌薬投与は不要と考えられる。自験例では、術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン¹⁰⁾で推奨されているように、CMZを手術執刀開始30分前から開始し、以後は8時間ごとに3 g/日で2日間継続し感染の兆候はなかった。

顎骨への侵襲的歯科治療前のBP休薬に関しては、未だ積極的に支持する根拠はない。日本骨粗鬆症学会が行った調査では、BPを予防的に休薬してもBRONJ発症の減少はなかったと報告されている¹¹⁾。一方、アメリカ口腔顎顔面外科学会は、BP治療が4年以上にわたる場合やステロイドなどのリスク因子を有する場合にBRONJ発症が増加したとのデータを示しており、骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば2か月前後のBP休薬について医科主治医と協議検討することを提唱し¹²⁾、日本口腔外科学会もこれに賛同している¹³⁾。BPの投与を受けた患者の顎矯正手術の報告は、渉猟し得た限り2例であり、いずれもBPを休薬して顎矯正手術を行い、休薬期間はそれぞれ6か月および術前矯正治療開始から顎矯正手術までの間で、BRONJ発症はなかったとしている^{6,7)}。自験例では、2012年のBRONJ検討委員会のポジションペーパー¹⁴⁾の提唱を参考に、BP投与

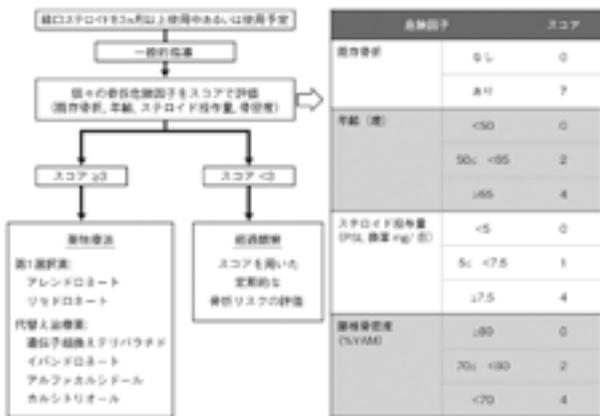


図6 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン¹⁾

期間は1年5か月と3年未満であったが、ステロイド内服のリスクファクターが存在したため、休薬に関して医科主治医と検討した。その結果、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインにおいて骨折危険リスク群に入るが、スコアは4と低値であり、もともとの骨密度も高値であったためBPの休薬を選択した。また、当初の休薬予定期間は2012年のBRONJ検討委員会のポジションペーパー¹⁴⁾の提唱を参考に3か月で計画したが、患者の手術希望日の変更などもあり結果的に休薬期間6か月で顎矯正手術に臨み、休薬を継続したまま9か月後にプレート除去を行った。BPの投与期間がBRONJ発症に与える影響や、BPを休薬すべきか否かに関して明確な根拠はないが、顎矯正手術においては、顎骨への広範囲におよぶ侵襲のため、仮にBRONJが発症した場合の対応は困難が予想されるため、BPの休薬に関して医科主治医と十分に検討する必要があると思われる。

顎矯正手術を行う時期に関して、BPの投与期間が4年以上にわたる場合にBRONJの発症が増加したとする報告¹²⁾をふまえると、投与期間が長期におよぶ前に顎矯正手術を計画するべきであるとも考えられる。しかし、通常のPSL治療は、ある程度の高用量から開始されて維持量に漸減していくため、ステロイド性骨粗鬆症の予防目的でのBP投与の場合、BP投与開始初期は比較的高用量のPSLが投与されている時期でもある。PSL投与患者の感染症発症率は、用量依存的に増加すると言われており¹⁵⁾、BRONJの発症は感染に起因することを考えると、PSLの減量が可能であるならば減量後の手術が望ましいと考えられる。自験例においては、PSLの減量が可能であったため、維持量まで減量した後に多発性硬化症の神経症状が出現しないことを確認し手術を行った。

術式の選択に関して、過去の報告2例^{6,7)}では、それぞれ下顎枝矢状分割法による下顎単独手術、Le Fort I型骨切り術と下顎枝矢状分割法による上下顎移動術が行われていたが、術式の選択理由は明確ではなく使用したプレートも不明であった。自験例においては、BRONJ発症のリスクを少しでも減らすために下顎単独の手術も検討したが、上顎ではBRONJの発症率がより低いこと¹⁴⁾、理想の顔貌と咬合を得ること、および術後の安定性を考慮し、患者と相談のうえで上下顎移動術を選択し、下顎は骨片の安定性を考慮して下顎枝矢状分割法を選択した。プレートの選択に関しては、手術回数を減らすべく吸収性プレートを使用することも検討したが、負荷の大きい部位での破損も報告されている¹⁶⁾。したがって、破損による再手術のリスク回避を最優先し、咬合力の負荷が大きい頬骨下陵部と下顎骨はチタンプレートを選択するとともに、プレート除去時の侵襲と感染リスクを少しでも減らすため梨状孔側縁部は吸収性プレートを

使用した。

BPは破骨細胞の活性を抑制し骨のリモデリングを阻害するため、BPの投与を受ける患者の顎矯正手術においては骨切り部の骨癒合不全が心配される。しかし、ラット大腿骨の膜内骨化の骨形成過程において、BPが骨形成を阻害することはなかったとされ¹⁷⁾、BP投与中患者の大腿骨骨折例においてもBP投与の継続を推奨している¹⁸⁾。BPの投与を受ける患者の顎矯正手術の過去の報告例においても、骨癒合状態に関して問題はなかったようであり、自験例においても骨癒合は良好であった。したがって、BPの投与を受ける患者の顎矯正手術において、休薬が骨癒合にどのように影響するかは定かでないが、骨癒合不全が生じる心配は少ないのではないかと考えられる。

BPの投与を受ける患者への顎矯正手術のインフォームドコンセントは、BRONJに関しても未だ不明な点が残されているため困難である。自験例では、手術を行った場合、骨粗鬆症患者におけるデータを参考に、BRONJ発症率は0.001～0.01%であり、発症した場合は抗菌薬の投与や頻回の洗浄が必要となり、改善が得られず進行した場合は顎骨の切除までもが必要になる可能性があることを説明した。また、手術を行わなかった場合は現状のまま治療を終了するか、下顎の便宜抜歯を行って矯正歯科治療で下顎歯列を後退させる治療となるが顔貌や反対咬合の改善は得られないことも説明した。結果的に、すでに術前矯正治療が終了していたことと、本人と家族の強い希望もあったことから手術を行う方針となった。しかし、顎変形症の治療において、顎矯正手術は絶対的に適用しなければならない治療法ではないため、手術を選択した場合のBRONJ発症は避けなければならない。したがって、BPの投与を受ける患者の顎矯正手術においては、リスクとベネフィットを考慮した治療計画の立案が必要となり、治療開始前からのBRONJ発症に関する十分なインフォームドコンセントが重要であると考えられる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

【引用文献】

- 1) 鈴木康夫, 宗圓 聰, 他: ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン: 2014年度改定版, 1-8, 2014.
- 2) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61: 1115-1117, 2003.
- 3) Campisi G, Fedele S, et al: Epidemiology, clinical

- manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 10: 257-275, 2014.
- 4) Khan AA, Morrison A, et al: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30: 3-23, 2015.
 - 5) Otto S, Tröltzsch M, et al: Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 43: 847-854, 2015.
 - 6) 君塚幸子, 米満郁男, 他: ステロイドとビスフォスフォネート製剤を内服する骨格性下顎前突症患者に外科的矯正治療を行った1例(抄). *日顎変形誌* 21: 114-114, 2011.
 - 7) 古川祥子, 豊嶋健史, 他: ビスフォスフォネート製剤投与を受けたターナー症候群患者に外科的顎矯正手術を施行した1例(抄). *日顎変形誌* 22: 163-163, 2012.
 - 8) Kawamura N, Yamasaki R, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 81: 714-722, 2013.
 - 9) Weinstein RS: Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 365: 62-70, 2011.
 - 10) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本外科感染症学会: 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン. 1-61, 2016.
 - 11) Taguchi A, Shiraki M, et al: Impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis treatment in Japan: Results of a questionnaire-based survey by the adequate treatment of osteoporosis (A-TOP) research group. *Calcif Tissue Int* 97: 542-550, 2015.
 - 12) Ruggiero SL, Dodson TB, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1938-1956, 2014
 - 13) 米田俊之, 萩野 浩, 他: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016. 1-16, 2016.
 - 14) 米田俊之, 萩野 浩, 他: 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 (改定追補 2012 年版). 1-7, 2012.
 - 15) 市川陽一: 全身性エリテマトーデスの予後因子と治療. *日本維持新報* 3332: 3-11, 1987.
 - 16) 別所和久, 飯塚忠彦, 他: 口腔外科領域における生体内吸収性ポリ-L-乳酸骨接合ミニプレートの開発と臨床応用. *日口外誌* 40: 1154-1159, 1994.
 - 17) Kashii M, Hashimoto J, et al: Alendronate treatment promotes bone formation with a less anisotropic microstructure during intramembranous ossification in rats. *J Bone Miner Metab* 26: 24-33, 2008.
 - 18) 中野哲雄: 骨折後にビスフォスフォネート治療は可能か? 骨粗鬆症治療 4: 246-250, 2005.