



「顎の骨壊死を含むビスフォスフォネートの副作用」 Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw

ブーミ・メロトラ (Bhoomi Mehrotra) & サルヴァトーレ・ルジェイロ (Salvatore Ruggiero)

連絡先:

ブーミ・メロトラ医師

アルバート・アインシュタイン医科大学ロングアイランド校ロングアイランド・ジュエイッシュ・メ

ディカル・センター (ニューヨーク州ニューハイドパーク 76 番街 270-05[11040]) ; 電話

718-470-7131; ファックス 718-470-0169; メール mehrotra@lij.edu

【抄録】

ビスフォスフォネート治療は、多発性骨髄腫に関連した骨病変がある患者の標準的治療に組み入れられています。このような骨関連事象を減らす効果は、骨髄腫患者の支持療法において重要ですが、より強力な静注薬であるパミドロネートやゾレドロン酸など、この種の薬剤が市販された後の経験から、特に、これらの薬剤によって発生する可

ビスフォスフォネート製剤は、多発性骨髄腫において二次的に発生する骨病変の治療に対する効果が証明されています。静注投与のビスフォスフォネート製剤は、放射線治療や外科手術が必要となる骨折、脊椎圧縮、脊髄圧迫などの骨関連の合併症が発生するまでの時間を遅らせることが知られています。また、QOL (クオリティ・オブ・ライフ; 生活の質) や PS (パフォーマンス・ステータス; 全身状態) をそれほど悪化させないで、痛みの管理を容易にし、高カルシウム血症を改善することができます。これらの薬剤を溶解性又は増骨性の骨病変を有する患者へ投与することによって、生存期間に関して一貫した効果があるかどうかは実証されていません[1,2]。

現在、骨髄腫関連の溶解性骨病変は、破骨細胞活性の増加と骨芽細胞活性の障害によって二次的に発生することが分かっています。骨髄腫細胞は、RANKL(NK-κB レセプター刺激因子リガンド)などの破骨細胞活性刺激因子と骨芽細胞活性を阻害する DKK(dickkopf1)などの可溶性分子の両方を分泌することが知られています[3]。ビスフォスフォネート製剤が破骨細胞の機能を阻害することによって、「パンチアウト」と呼ばれる溶解性骨病変の形成を妨げ、その結果として溶解性骨病変の発生を防止します。アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)では、骨髄腫の管理におけるビスフォスフォネート製剤の役割について、標準的治療法ガイドライン[4]を発行しています。クロドロネート(clodronate)(米国では利用できない)などの経口投与のビスフォスフォネート製剤と、静注投与のビスフォスフォネート製剤であるパミドロネート(pamidronate)やゾレドロン酸(zoledronic acid)は、骨合併症を減らすことが実証されています。しかし、最初に骨関連事象が発生するまでの時間については、静注投与のビスフォスフォネート製剤を評価する研究で、更に続けて調べられています。また、本ガイドラインでは、治療を開始したり終了するタイミング、無症候性の患者における役割、骨病変に対するこれらの薬

能性がある副作用に関して、注意が提起されています。このセッションの焦点は、ビスフォスフォネート製剤に関連した顎の骨壊死の危険因子、発生頻度、予防戦略、および治療法を概説することです。更に、これらの薬剤による長期的な治療の間に発生する可能性がある腎機能障害の病態生理、発生頻度、経過観察についても概説します。

剤の他の治療法との統合、および費用対効果分析を含んだ、現在未解決のまま残っているいくつかの問題点についても提起しています。

2003 年以降、ビスフォスフォネート治療を受けた患者における顎の骨壊死と腎不全の発生を含む、この薬品の有害作用プロフィールを取り上げた、いくつかの報告が発表されています[5-7]。本稿の目的は、多発性骨髄腫の管理におけるビスフォスフォネート製剤による支持療法の合併症に焦点を合わせることです。

ビスフォスフォネート関連の顎の骨壊死

病態生理と危険因子

ビスフォスフォネート製剤で骨壊死が誘発されるメカニズムは解明されていません。しかし、いくつかの素因が特定されています。歯周病、歯槽手術、外傷歴、コルチコステロイド治療、感染リスクが増加する要因となる免疫機能低下状態、血管不全の可能性、および基礎疾患の悪性腫瘍から派生した潜在的凝固能亢進状態は、病因及び増悪因子の可能性があると考えられています。病理的な診断結果では、放射線起因性の骨壊死と区別がつかいません。珍しい顎の骨壊死の素因は、治療した顎骨の傷が治りきっていないところに特に感染を引き起こし易い、口内の微小植物の存在と、血管からの血液供給不足から派生する上顎と下顎の骨の微環境に関係があるかもしれません。その上、顎の動きによる恒常的な微視的損傷と、ビスフォスフォネートの存在下では適切な骨再形成が十分でないことは、顎の骨壊死(ONJ)の原因となるかもしれません。自然発生的な骨壊死が少数例で報告されていますが、その患者のほとんどは、何らかの歯科又は口腔の外科的処置の経験を持っています。特に多発性骨髄腫患者に関して、顎の骨壊死(ONJ)

発症の危険因子として、長期の露出期間、ビスフォスフォネート製剤の種類、高齢、および以前の歯科的処置歴が、数名の研究者によって特定されています[8,9]。骨溶解性疾患に使用されているビスフォスフォネート製剤の種類によって、この併発疾患を発症するまでの時間の中央値は異なります。パミドロネートは、クロドロネートより10倍強力であり、一方のゾレドロネートは破骨細胞抑制効果では、経口投与のビスフォスフォネート製剤より1万倍強力です。このように、薬の効力が強くなるにつれて、顎の骨壊死(ONJ)発症までの時間は、相対的に短くなることが予想されます。

発生率と臨床症状

症状:

典型的な症状は、局所の創面切除術(デブリードメント)や抗生物質の効果がなかった場合に、抜歯した歯槽が治癒しなかったり、骨が露出したままになったり、歯茎が腫れたり、或いは、膿が出たりするような形で現れます。多くの場合、腫れや痛みが生じ、歯がぐらついたり抜けたりして、感染し易い状態になるまで、治癒しない潰瘍や骨の露出が無症状のまま、通常の歯科検診で発見されるかもしれません。時折、レントゲン検査では何ら異常がなく、顎の骨の痛みが唯一の症状であるという場合もあります。患者の80%が症状が出る前に歯科処置を受けていたことを報告しています。一連の臨床研究では、年齢の中央値は68歳であり、病変箇所として下顎骨が患者の2/3に、上顎骨が1/3に見られました。

発生率:

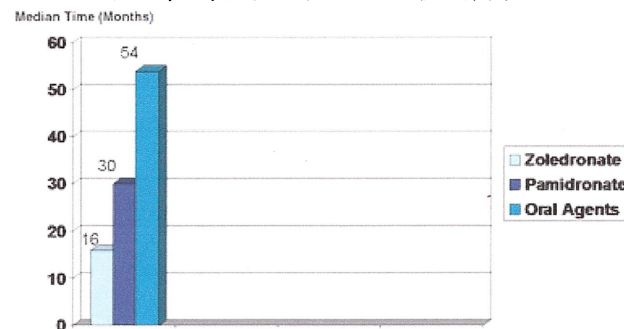
経口投与及び静注投与のビスフォスフォネート製剤は広範囲で使用されており、骨壊死はその実体が認識し難いため、顎の骨壊死(ONJ)の正確な発生率を確定することは困難です。しかし、ここ3年間で、この病気が、症候性の悪性腫瘍の骨病変の管理に使用される強力なビスフォスフォネート製剤の長期投与と同時期に発生するという観察結果や報告が明らかに増加しています。デュリー(Durie)博士のグループ[10]は、ウェブベースの調査を主導しました。骨髄腫と診断された904名の回答者のうち、62名の患者が顎の骨壊死(ONJ)と診断されており、別の54名の患者は、その疑いがあるという検査結果でした。骨髄腫患者のうち、71%がゾレドロネート治療を受けており、29%がパミドロネート治療だけを受けていました。この研究では、骨髄腫と乳がんの患者間で、骨壊死又はその疑いの発生率について、36カ月推定値に差はありませんでした。その上、他に並行して行われているサリドマイド又はコルチコステロイドによる治療もリスク増加には無関係でした。36カ月の不十分なデータでは、顎の骨壊死(ONJ)の発生率は、パミドロネート投与を受けた患者の4%と比べて、ゾレドロネート投与を受けた患者が10%であったことが注目されました。この一連の研究では、顎の骨壊死(ONJ)発症までの時間の中央値は、パミドロネート投与を受けた患者の6年と比べて、ゾレドロネート投与を受けた患者では18カ月でした。また、他の研究者も後方視的な一連の研究結果を報告しており、多発性骨髄腫患者では1.8~12.8%の発生率が推定されています(表1)。デュリー博士が行ったウェブベースの自発的な報告データと表1

に提示した他の研究では、このような後方視的分析に関係した固有の制限があるかもしれません。これらのいくつかの研究では、この顎の骨壊死(ONJ)の併発疾患が広く認識される前に、ビスフォスフォネート治療を受けた患者の記録を分析していますので、発生率について過少に報告する要因になっている可能性があります。パニアス(Bannias)博士のグループは、顎の骨壊死(ONJ)の発生率が、4~12カ月間治療を受けた患者の1.5%から、37~48カ月間治療を受けた患者では7.7%に増加していることを報告しています[8]。さらに、ゾレドロネート投与による顎の骨壊死(ONJ)発症の累積危険率は、パミドロネート単独、又はパミドロネートからゾレドロネートに移行した人に比べて、有意に高いことも報告しています($P < 0.001$)。私たちの最新の一連の研究[15]では、顎の骨壊死(ONJ)が記録された143名の患者において、56名の患者記録から治療期間に関するデータが利用可能であり、経口投与のビスフォスフォネート、パミドロネート、およびゾレドロネートの使用による顎の骨壊死(ONJ)発症までの時間の中央値は、それぞれ54カ月、34カ月、16カ月でした(図1参照)。したがって、使用しているビスフォスフォネート製剤の種類や投与継続期間によって、顎の骨壊死(ONJ)発症リスクは異なり、強力な薬剤は、投与期間が短くてもリスクが高くなります。

表1: ビスフォスフォネート治療を受けた骨髄腫患者における顎骨壊死(ONJ)の発生率

研究	ビスフォスフォネート治療を受けた患者数	ONJが確認されたか、疑いがある患者数	発生率 [%]
Durie et al[10] Web ベースの後方視的研究	904	116	12.8%
Badros et al[9]	340	11	3.2%
Pozzi et al[11] イタリアの質問形式の後方視的多施設共同研究	888	16	1.8%
Tosi et al[12] Bologna 2002 試験の後方視的分析	225	6	2.7%
Cafro et al[13]	104	13	12.5%
Dimopoulos et al [14]	202	15	7.4%

図1 ; 症状が発生するまでの投与期間



病期分類:

口腔外科医たちは、痛み、腫れの程度、潰瘍形成、骨の露出、局所用抗生物質含有うがい薬の効果、創面切除術(デブリードメント)の必要性、および抗生物質静注の必要性などの症状の存在に基づいたⅠ期～Ⅲ期の病期分類システムについて報告しています。この病期分類システムは最適な局所治療を適用するのに有用です(表2、図2a-c参照)。

表2. 臨床病期分類：顎骨壊死(ONJ)

病期	臨床症状
Ⅰ期	骨露出があっても無症状 軟部組織感染症がない
Ⅱ期	骨露出があり、関連する痛みや腫れがある 軟部組織感染症又は骨感染症+/-
Ⅲ期	病的骨折と骨露出 抗生物質が効果が無い軟部組織感染症

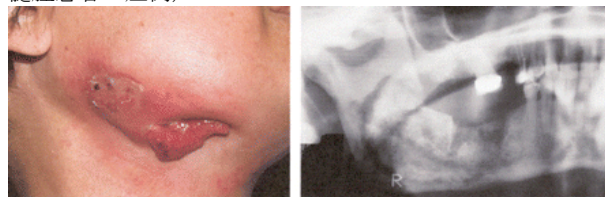
図2a：病期Ⅰの顎骨壊死(ONJ) (18ヶ月間ゾレドロネート治療を受けた骨髄腫患者の症例)



図2b：病期Ⅱの顎骨壊死(ONJ) (18ヶ月間ゾレドロネート治療を受けた骨髄腫患者の症例)



図2c：病期Ⅲの顎骨壊死(ONJ) (54ヶ月間のパミドロネート治療の後、18ヶ月間ゾレドロネート治療を受けた骨髄腫患者の症例)



管理

この病気に対する標準的な治療アルゴリズムに関しては、明確なコンセンサスはありません。アメリカ内服薬学会から、顎骨壊死(ONJ)患者の管理について概説したポジションペーパー(方針書) [16]が発行されています。さらに、ノバルティス製薬会社(静注ビスフォスフォネート製剤の両方を市販しているメーカー)は、2004年6月に専門委員会を設立し、2006年5月には、顎骨壊死(ONJ)の予防・診断・治療のための推奨を提供し、すべての医療提供者の教材として使用される'白書'を更新しました[17]。顎骨壊死(ONJ)の疑いがある場合、壊死の範囲や腐骨とか骨髄炎の存在を確定し、歯茎に埋伏した歯や骨嚢胞、或いは転移病変のような他の可能性のある病因を除外するために、パノラマ式の横断面レントゲン画像撮影が推奨されます。軟部組織の腫れや、膿が出たりする場合、併存した重複感染を識別したり、最適な抗菌剤治療を適用するのに微生物培養が有用な場合があります。微生物培養によって、アクチノミセス属放線菌か、好気性と嫌気性の混合細菌による感染かを判定できるかもしれません。組織生検は、転移性病変の疑いがある場合だけに推奨されます。この相対的に虚血性の組織では、傷を促進して治りを遅くする場合がありますので、歯の傷を増やすことはどうしても避けなければなりません。生検を実施する場合は、組織の微生物培養結果を得ておくべきです。

特定の局所的及び全身的な治療を適用するために、臨床検査結果と画像診断結果に基づいた顎骨壊死(ONJ)の病期分類を使用しても良いでしょう。軟部組織感染が無く、無症状の骨露出があるという特徴を持つ病期Ⅰ期は、更に骨の傷が増えるのを避けるためにも、外科手術を伴わない保存的手段による保存療法を行っても良いでしょう。さらに、毎日の口腔洗浄と殺菌性うがい薬(グルコン酸クロルヘキシジン 0.12%)が推奨されます。少なくとも3カ月毎に口腔外科医か歯医者による臨床経過観察が推奨されます。義歯は古くても良いでしょうが、骨や軟部組織にさらに傷が増えないように調整すべきであり、就寝時は取り外すべきです。軟部組織の腫れや骨感染症から続発した骨の露出箇所の周辺に症候があるという特徴がある病期Ⅱ期は、病Ⅰ期の項で概説した保存的手段に加えて、培養結果による長期の維持的な抗菌療法と鎮痛剤による管理を必要とする場合があります。場合によっては、周辺の組織を傷つけないように鋭い刃の部分減らすために、小規模の骨の創面切除術(デブリードメント)が必要かもしれません。病Ⅲ期は、壊死した骨の量が多いため、抗生物質単独では治療効果がない、軟部組織感染に関連した骨露出と、病的骨折(転移性病変に無関係な)が存在するという特徴があります。通常、この程度の壊死では、壊死した骨の量を減らすために、鎮痛剤、培養結果による経口又は静注の抗生物質投与、および殺菌性うがい薬の保存的手段に加えて、外科的な創面切除術(デブリードメント)/切除術が必要です。国際骨髄腫財団による顎骨壊死(ONJ)になった患者に対する追加情報と推奨治療法については、下記のオンラインアクセスで利用可能です。

http://meloma.org/main.jsp?type=article&tab_id=0&id=1223

予防ガイドライン

顎骨壊死(ONJ)の管理における基本はその予防です。現在、危険因子と増悪因子については、十分解明されていませんので、特別な注意をもってこの病気を予防することが望ましいでしょう。高カルシウム血症の管理のために緊急を要する場合を除いて、ビスフォスフォネート治療に着手する前に、すべての患者が通常の歯の臨床検査と適切なレントゲン検査を受けることが推奨されます。すべての患者がこの可能性のある合併症についての教育を受け、治療を始める前に、選択可能な全治しないかもしれない侵襲的な歯科処置を避けるように指導されるべきです。一旦、ビスフォスフォネートによる維持療法を始めたら、患者は、一般的な口腔衛生状態と付随する危険因子によって、歯科と血液科/腫瘍科の医療提供者が決める頻度で定期的な口腔検査の予定を立てるべきです。血液科医と腫瘍科医は、通常の経過観察診療で、潰瘍の亀裂、軟部組織の腫れ、排膿、骨露出又は骨壊死、あるいは抜歯後の歯槽の回復遅れがないかを調べる、簡易的な口腔検査を実施するように助言されます。歯の検査には、歯の手入れのチェック、もしあれば義歯の検査と組織への傷を避けるために必要な調整、及び軟部組織に傷を与えない通常の歯の掃除が含まれています。また、専門委員会は、抜歯を避けることも推奨しており、その代わりに、適切な場所では歯内療法(歯根管療法)を推奨しています。侵襲的な歯科処置を選択しなければならぬ場合、数名の研究者は、手術までに1~3カ月間、静注ビスフォスフォネート治療を中断して、口腔の傷が全快した後に治療を再開することを推奨しています[18,19]。このように短期的にビスフォスフォネート投与を中断しても、骨の破骨細胞活性と骨再形成環境が変わるとは思えません。ビスフォスフォネートの抗血管新生効果をなくして、軟部組織の回復が可能になるかもしれません。

顎骨壊死(ONJ)発症後のビスフォスフォネート治療

現在、一旦顎骨壊死(ONJ)を発症した場合に、ビスフォスフォネート治療を中止するのか、維持するのか、或いは一旦中断するのかを推奨するために利用可能なデータはありません。ビスフォスフォネートは、代謝されず、長期間、骨の中で高い濃度を保ち続けるので、ビスフォスフォネートの投与量やスケジュール、或いは種類を変更して、症候性の顎骨壊死(ONJ)を併発する確率に影響があるかどうかは明らかではありません。血液科医と歯科医、及び口腔外科医との間で話し合いを継続し、リスク対効果の慎重な評価を行うことによって、個々の患者を基に先の治療を決めるべきです。顎骨壊死(ONJ)を発症した後にビスフォスフォネート治療を再開しなければならない場合、ゾレドロネートの代わりにパミドロネートを使用して、さらに標準順的な毎月投与より、少ない頻度で投与するのが賢明かもかもしれません。

ビスフォスフォネートと腎機能障害

その背景と発生率

静脈投与ビスフォスフォネートは代謝されず、ほとんど腎臓から排泄されます。ゾレドロネートとパミドロネートのクリアランス(ろ過率)は、患者毎のクレアチニン・クリアランスに依存しています。ビスフォスフォネートは腎機能に障害を与える可能性があり、しばしば元々腎不全の患者にも使用されています。臨床試験で、ゾレドロネート4mgを15分以上かけて静脈投与した場合の腎臓障害の発生率は、9%~15%と報告されています。これらの臨床試験における腎機能障害の定義は次の通りです。初診時クレアチニンが正常な患者では、クレアチニンが0.5mg/dL増加; 初診時クレアチニンが異常な患者では、クレアチニンが1.0mg/dL増加。市販された後の発表資料では、透析が必要な重大な腎機能障害が発生する可能性が報告されています[20,21]。この重度の合併症の正確な発生率は明らかではありません。チャン(Chang)博士らは[20]、FDA有害事象報告システムで2001年8月から2003年3月までに72件の症例があったことを報告しました。42名の患者が骨髄腫の骨病変の治療を受けていました。72名の患者のうち、27名が透析を必要とし、18名が死亡しました。病気の進行か、ビスフォスフォネートの投与か、或いは、非ステロイド系薬剤の同時使用がこの毒性の原因かどうかは明らかではありません。この一連の臨床試験では、腎不全の発生は、ゾレドロネート投与開始後、平均で56日以降でした。患者の25%は、ゾレドロネートを一回投与しただけで、平均11日後に腎不全を発症しました。臨床試験では血清クレアチニンが初診時の10%以内に戻った場合のみ、ビスフォスフォネートの投与が再開されました。このように、毎回静注投与する前に、血清クレアチニン値をモニターすることが推奨されます。

腎臓毒性は、投与量と投与時間の両者に依存しています。1600名を超える骨髄腫と乳がんの患者を対象に、ゾレドロネートとパミドロネートを比較した大規模な第III相臨床試験[22]では、ゾレドロネートの投与量を8mgから4mgに減らすと、腎臓毒性のリスクが減少すること、さらに、投与時間を5分から15分に延ばすと、腎臓毒性のリスクが減少することが明らかになりました。この臨床試験では、推奨の投与量と投与時間でのゾレドロネートによる腎臓障害の発生率は、パミドロネート(9.3%)とほぼ同じく、10.7%という結果でした。

病態生理学

腎臓毒性のメカニズムは、急性の尿管損傷から二次的に発生するものと考えられています。マーコビッツ(Markowitz)博士らは、ゾレドロネート投与で腎不全を発症した6名の患者を対象にした、腎臓生検の検査結果について報告しています[23]。尿管に退行性変化があるという有力な検査結果が報告されました。更に程度は異なる尿管の萎縮、間質性線維症、間質性炎症、及び、軽度から中程度の血管障害が認められました。また、パミドロネート誘導毒性による腎尿細管壊死も報告されています[24,25]。パミドロネートの大量投与では、危機的な巣状分

節状糸球体硬化症が報告されています[26]。また、パミドロネートの投与で原因不明のタンパク尿も報告されています。専門医委員会は、パミドロネート投与を受けている患者は、この毒性の有無を監視するために、定期的に尿検査でタンパク尿、特に尿中アルブミン量をモニターすることを推奨しています。

予防措置と投与量の調節

広く利用されている強力なビスフォスフォネート製剤による腎臓毒性について、現在公開されている臨床経験から考えると、連続的に腎機能をモニターし、特に毎回投与する前には、水分摂取状態を維持すること、治療を開始してからは、初診時の値までクレアチニン・クリアランスを減少させるために投与量を調整すること、また、急性の障害が発生した際は、腎機能が初診時に近い状態に戻った場合にだけ治療を再開することなどが重要です。進行性の骨髄腫によっても腎臓障害が引き起こされる可能性があり、また、標準的なビスフォスフォネート投与継続期間は明確にされていないため、治療する臨床医には一定のリスク/効果の評価が必要とされています。

慢性腎不全で血液透析中の患者におけるビスフォスフォネート投与

多くの場合、多発性骨髄腫患者の病気の経過は、腎不全があるために複雑になります。時々透析が必要な終末期腎臓疾患に進行する場合があります。この状況でのビスフォスフォネート投与に関して、明確な推奨を行うには、利用可能なデータが限られています。数件の症例研究[27-30]では、腎不全患者に対し、パミドロネートを1,2カ月毎に60~90mgの用量で安全に投与できることが報告されています。安全性データの多くは、腎不全患者に対する高カルシウム血症の管理から、及び、血液透析を受けている患者の重度の二次性副甲状腺機能亢進症に対してパミドロネートの有用性を評価する一連の臨床試験から得られています[29]。上述したようなビスフォスフォネートの腎臓毒性の特徴を考えると、ビスフォスフォネートの投与時間をより長くし、投与量を少なくして使用することが賢明でしょう。しかし、推奨すべき明確な投与量、投与スケジュール、および投与継続期間が得られる臨床試験が不足しています。

骨髄腫治療における最適なビスフォスフォネート使用継続期間

多発性骨髄腫を対象にビスフォスフォネートの有効性を評価した初期の臨床試験では、9カ月間に渡る静注投与治療をプラセボ投与と比較しました。この時点で、薬剤の選択や治療継続期間、及び何らかの投与スケジュール変更に関して推奨するのに利用できるようなレベルIの証拠は全くありませんでした。しかし、最近、多発性骨髄腫へのビスフォスフォネート使用に対するメイヨー・クリニックのコンセンサス指針[18]では、2年間まではビスフォスフォネート(この薬剤による顎骨壊死(ONJ)のリスクが低く、骨病変を防ぐのにゾレドロネートに劣るという証拠がないと考えられるパミドロネートが好ましい)を毎月投与

し、病態が骨髄腫治療が不要な寛解又は安定したプラトー期に達したら、治療を続けることを差し控えることを推奨しています。この委員は、まだ積極的な治療が必要な患者には、3カ月毎までビスフォスフォネートの投与間隔を延ばすことを推奨しています。

今後の方向性

ビスフォスフォネートは、多発性骨髄腫の生物製剤及び化学療法による全身的管理で重要な支持療法薬です。この薬剤は、骨関連事象を減少させ、痛みを減らすことによって、明らかに重要なクオリティ・オブ・ライフの向上を提供します。しかし、現在広く使用される様になって、市販後の経験から、毒性の監視について注意が必要なが示されています。顎の骨性と腎臓毒性は、重大な病的状態につながる可能性があり、クオリティ・オブ・ライフにおいて重要です。今後の臨床試験では、臨床医が、症候性の悪性骨病変がある患者の管理において、証拠に基づいた推奨を行うことができるように、至適投与量、投与継続期間、使用する薬剤強度、投与間隔、及び、クオリティ・オブ・ライフ評価項目を評価しなければなりません。

参照文献；

1. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334:488-493.
2. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med.* 1996;335:1785-1791.
3. Glass DA, Patel MS, Karsenty G. A new insight into the formation of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349:2479-2480.
4. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2006;2:7-14.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-534.
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
7. Migliorati C, Siegel M, Elting L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet.* 2006;7:508-514.
8. Bannias A, Kastritis E, Bannia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;23:8580-8587.
9. Badros A, Weikei D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24:945-952.
10. Durie GM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (correspondence). *N Engl J Med.* 2005;353:199-102.
11. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Blood.* 2005;106:5057a.
12. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: incidence in a homogenous series of patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Blood* 2005;106:3461a.
13. Cafro A, Barbarano L, Adriani A et al. Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonate therapy: An Italian experience. *Blood* 2005. 106:5152a.
14. Dimopoulos M, Kastritis E, Amagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk alter treatment with zoledronic acid. *Hematologica.* 2006;91:968-971.
15. Mehrotra B, Ruggiero SL. Bisphosphonate related osteonecrosis (BRON) of the jaw. Single institutional update. *Blood.* 2005;106:11 89a
16. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Amer Acad Oral Med (position paper).* 2005;136:1658-1668.
17. Damata K, Gralow J, Hoff A, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. (Expert Panel). Novartis Pharmaceuticals. 2004.
18. Lacy M, Dispenzieri A, Gertz M, et al. Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1047-1053.
19. Thakkar S, Isada C, Smith J, et al. Jaw complications associated with bisphosphonates use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol.* 2006;23:51-56.
20. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2003;349:1676-1679.
21. Munier A, Grass V, Andrejak M, et al. Zoledronic acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharm.* 2005;39:1194-1197.
22. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long term efficacy and safety of Zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer.* 2003;98:1735-1744.
23. Markowitz GS, Paul FL, Stack JI, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003;64:281-289
24. Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis.a case report. *Clin Nephrol.* 2004;61:63-67.
25. Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston RA, Bourgoigne JJ, Roth D. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonates nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:E18.
26. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with highdose pamidronate. *J Amer Soc Nephrol.* 2001;12:1164-1172.
27. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol.* 1996;45:175-179.
28. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Treatment of hypercalcemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. *Scan J Urol Nephrol.* 1993;27:447-451.
29. Torregrosa J, Moreno A, Mas M et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Internatl.* 2003;85:S88-90.
30. Sellers E, Sharma A, Rodd C. The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:778-781.

原著：

Bhoomi Mehrotra and Salvatore Ruggiero
Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw.
Hematology, Jan 2006; 2006: 356 - 360.

Full Text

<http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2006/1/356?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=mveloma&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=2006&issue=1&resourcetype=HWCIT>

PDF

<http://www.asheducationbook.org/cgi/reprint/2006/1/356?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=mveloma&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=2006&issue=1&resourcetype=HWCIT>

翻訳：一休(2007/02/17)