ビスフォスフォネート関連口腔粘膜潰瘍の1例

上田 順 宏¹⁾・山本 伸 介²⁾・高 嵩 森 彦¹⁾
高 橋 佑 佳¹⁾・黒川 聡 司¹⁾・桐 田 忠 昭¹⁾

A case of bisphosphonate-related oral mucosa ulcerations

UEDA Nobuhiro¹⁾・YAMAMOTO Shinsuke²⁾・TAKASHIMA Morihiko¹⁾
TAKAHASHI Yuka¹⁾・KUROKAWA Satoshi¹⁾・KIRITA Tadaaki¹⁾

Abstract: Bisphosphonates (BPs) are widely used as effective anti-resorptive agents in the treatment of osteoporosis. Although BP-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is a well-known adverse effect, BP-related oral ulcers are not common. Here we report such a case of BP-related oral ulceration probably caused by an error in how to take the drug. A 91-year-old woman was referred to our department because of oral ulcerations. Her medical history revealed articular rheumatism, dementia, dermatomyositis, and osteoporosis. Clinical examination revealed several ulcerations on the left buccal mucosa, upper lip, soft palate, and tongue. She had been receiving treatment for osteoporosis with alendronate for approximately 10 years and suffered from recurrent oral ulcerations. It was revealed that the patient was inhaling the tablet or placing it in the mouth for an extended period, rather than immediately swallowing the tablet with water. We suspected BPs-related oral ulcerations, so we contacted her prescriber to change the medication. Three weeks after alendronate treatment cessation, the ulcerations had completely epithelialized. In addition, the patient exhibited no clinical evidence of recurrence 4 months after withdrawing alendronate treatment. This outcome confirmed that other forms of treatment may be more suitable for patients who have difficulty in swallowing BP tablets.

Key words: bisphosphonate (ビスフォスフォネート), alendronate (アレンドロネート), oral ulceration (口腔粘膜潰瘍), oral mucositis (口腔粘膜炎症)

緒 言

本邦における骨粗鬆症の患者数は1,280万人と言われており、アレンドロネートは骨折高リスク例における治療の第一選択薬として広く使用されている¹⁾。

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate : BPs) の一般的な副作用は、下痢や胃不快感などの消化器障害であるため、重篤な上部消化管の潰瘍形成にも注意を要することが報告されている¹⁾。歯科口腔外科領域では、BPsに関連した顎骨壊死 (BPs-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ)

が大きな問題となっているが^{2,3)}、BPsに関連した口腔粘膜潰瘍はあまり知られておらず、その報告はきわめて少なく^{4~18)}、本邦では、現在まで1例のみが報告されているにすぎない¹³⁾。

今回われわれは、アレンドロネートの服用方法の誤りによると考えられた口腔粘膜潰瘍の1例を経験したので、文献的検討を加えて報告する。

症 例

患 者：91歳、女性。

初 診：2019年X月。

主 訴：口のなかであれていいる。

現病歴：2019年X月、腎盂腎炎の加療のため近医内科入院中に口腔粘膜に広範な粘膜炎を認めたため、近医歯科により往診が行われた。広範に拡がる口腔粘膜炎により、入院2日前から摂食困難となっていた。以前より数度にわたり治癒と再発を繰り返しており、原因精査および加療目的

¹⁾ 奈良県立医科大学口腔外科学講座
(主任：桐田忠昭教授)

²⁾ 医療法人 賢藍会やまもと歯科医院
(主任：山本伸介院長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University (Chief: Prof. KIRITA Tadaaki)

²⁾ Yamamoto Dental Clinic (Chief: Dr. YAMAMOTO Shinsuke)
受付日：2019年6月26日
採択日：2019年10月29日

に当科紹介となった。

既往歴：糖尿病に対し食事療法中で、慢性関節リウマチに対しセレコキシブを内服加療中であり、消化性潰瘍予防のためエソメプラゾールマグネシウム水和物が投与されていた。また、78歳時に変形性股関節症に対して人工股関節置換術を受けていた。81歳時に皮膚筋炎を発症したためプレドニゾロンの投与が開始され、同時にステロイド性骨粗鬆症予防のためアレンドロネートの投与が開始された。80歳台後半に認知症を発症し、89歳より内科通院が困難となったため訪問診療を受けていた。

家族歴：特記事項なし。

初診時所見：

全身所見：身長148 cm、体重50 kg、体格中等度であった。日中のほとんどはベッドか椅子で過ごし、介助歩行は可能であるが、外出時には車椅子を使用していた。

口腔外所見：上眼瞼部には、皮膚筋炎の特徴である紫紅色で浮腫性のヘリオトロープ疹を認めた。

口腔内所見：上下顎は無菌顎であり、平素は上下全部床義歯を使用していた。左側頬粘膜から上唇にかけて粘膜潰瘍を認め、易出血性であった(写真1A, 2A)。また、舌背の2か所には、8 mm 大の白色の壊死組織を認め、同部と接触する軟口蓋に周囲に発赤を伴う潰瘍を認めた(写真1B)。口腔粘膜の広範な潰瘍形成による接触痛を訴え、義歯は装着せず経口摂取は困難な状態であった。

臨床検査所見：血液検査結果では、末梢血液検査は正常範囲内であり、生化学検査では腎盂腎炎の影響もあり、C反応性蛋白が8.85mg/dLと上昇していた。総蛋白は5.5g/dL、アルブミンは2.6g/dLと低栄養状態であった。自己免疫性水疱症を除外するために、抗デスモグレイン1抗体、抗デスモグレイン3抗体、抗BP180NC16a抗体の測定を行ったが、基準値以下であり、その他特記事項は認められなかった。

臨床診断：薬剤性口腔粘膜潰瘍の疑い。

処置および経過：初診時、強い接触痛により口腔清掃状態が不良であったため、スポンジブラシによる口腔清掃後に口腔粘膜を観察した。口腔粘膜潰瘍は、左側頬粘膜を中心に上下唇粘膜に広がっていたが、右側頬粘膜や口蓋、上下顎歯肉粘膜は正常であった。家族への聴取より機械的刺激、熱刺激および化学的刺激などによる外傷のエピソードはなく、自己免疫性水疱症は血液検査結果より除外されたため、薬剤性口腔粘膜潰瘍を疑った。セレコキシブによる口腔粘膜潰瘍およびエソメプラゾールマグネシウム水和物による口内炎も考慮されたが、舌背に円形の壊死組織を認め、それと接触する軟口蓋に粘膜潰瘍を認めたこと、アレンドロネート内服時には上下全部床義歯を使用しており義歯に被覆された粘膜に潰瘍を認めないことから、錠剤の接

触部位および溶解した唾液が貯留し接触した部位に生じた薬剤性口腔粘膜潰瘍と考えられた。粘膜に直接障害を及ぼす被疑薬と考えられたアレンドロネートの服用方法を家族に確認したところ、認知症発症以前は自己にて服薬管理がなされていたが、発症後は家族により配薬されたものを自己内服していたことが聴取された。また、その服薬は錠剤を水で服用するのではなく、長時間かけて口腔内で溶解しているとのことであった。最終内服日は初診4日前であり、経口摂取が困難となった時期と一致していたため、アレンドロネートによるものと最終診断した。そこで、アレンドロネート処方医と協議の上、骨粗鬆症の病状および経過より、骨粗鬆症治療薬の変更は可能と判断され、初診日よりアレンドロネートは中止し、選択的エストロゲン受容体調節薬(Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM)に変更された。

経過観察を行ったところ、初診3日後には軟食摂取が可能となり、1週間後には口腔粘膜潰瘍は上皮化傾向を示し、全部床義歯を使用して常食摂取が可能となった。2週間後には、左側頬粘膜および上唇に一部上皮化に至らない部位を残すものの、潰瘍の大部分は上皮化し(写真2B)、3週間後には完全な上皮化を認めた(写真2C)。現在、アレンドロネート中止後4か月経過しているが、口腔粘膜潰瘍の再発は認めていない。

考 察

強力な骨吸収抑制作用をもつ骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートは、最初の窒素含有BPとして1993年にイタリアで承認された。本邦においても2001年より販売が開始され、2006年までに95か国以上で許認可を受けている。広く使用されるにつれ、副作用と安全性について多くの報告がなされている。2003年にMarx²⁾が最初のBRONJを報告し、2010年には米国骨代謝学会のタスクフォースから非定型大腿骨骨折に対する調査結果の報告もあり¹⁹⁾、長期使用の安全性と効果について疑問視されるようになった。

長期使用の安全性の他に、早期に発現する副作用としては、上部消化管への障害が最も多い。Lichtenbergerら²⁰⁾は、ラットの胃粘膜上皮にBPを作用させ、粘膜に疎水性・耐酸性を与えるホスファチジルコリンとBPの構造が類似していることよりこれらが置換することで、リン脂質による粘膜防御機構を破壊することが粘膜障害の原因であると報告している。これらの研究より、BPは粘膜に直接障害をおこすと考えられている。粘膜障害の詳細なメカニズムはすべてが解明されているとは言えないが、BPの静脈内投与による上部消化管障害の発生がまれであること、本報告のようにBPを口腔内で直接溶解させることで口腔粘膜

写真1 初診時写真

A：口腔内写真（咬合面観）；上唇の粘膜は全域にわたり周囲に発赤を伴う潰瘍形成を認め、易出血性であった。
 B：口腔内写真（正面観）；錠剤が接触していた部位と考えられる舌背には、2か所の壊死性組織を認め、後方の壊死組織部と接触する軟口蓋には潰瘍形成を認める（矢印）。

写真2 口腔粘膜潰瘍の経過

A：初診時；左側頬粘膜を中心に広範な粘膜潰瘍を認める。強い接触痛を伴い易出血性であった。
 B：初診2週後；口腔粘膜潰瘍の大部分は上皮化している。
 C：初診3週後；口腔粘膜潰瘍は完全に消失している。

潰瘍が生じたということは、BPsの局所刺激性によることが考えられる。しかしながら、BPsは創傷治癒のプロセスを阻害し、露出した骨や口腔粘膜に二次感染や壊死の危険性を高めることも知られており、ゾレドロン酸の静脈内投与に関連した口唇潰瘍の報告もある²¹⁾。そのためBPsによる粘膜障害は、局所による直接刺激だけではなく全身的なメカニズムも関与していることを忘れてはならない。

アレンドロネートの服用方法は、起床してすぐに約180

mLの水とともに服用するとされている。また、口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚥んだりまたは口中で溶かしたりしないこと、と注意事項が記載されているが、アレンドロネートによる口腔粘膜潰瘍はあまり周知されているとは言えない。また、リセドロネートおよびエチドロネートにおいても同様の報告がみられるため注意を要する¹⁷⁾。

口腔粘膜潰瘍の主な原因は、一般的に、機械的刺激、熱

表 1 アレンドロネートで生じた口腔粘膜潰瘍の報告例 (1999 年～2019 年)

症 例	著者 (報告年)	年 性 齢 別	既往歴	潰瘍発症 までの アレンドロネート 使用期間	潰瘍発症時の アレンドロネート 内服用量	部 位	義歯の 使用	治癒に至った 治療法	潰瘍の 改善 までの 期間
1	Demerjian et al ⁴⁾ (1999)	67 F	多発性筋炎/皮膚筋炎, 脊椎骨折, 骨粗鬆症	4 日	10mg/ 日	舌, 口腔, 中咽頭	記載なし	BP 内服の中止, 含嗽剤	7 日
2	Gonzalez-Moles et al ⁵⁾ (2000)	79 F	骨粗鬆症, 貧血	5 か月	10mg/ 日	硬口蓋, 歯槽堤	あり	BP 内服の中止	4 か月
3		67 F	骨粗鬆症	12 か月	10mg/ 日	舌, 硬口蓋, 下唇	あり	BP 内服の中止, ナイスタチン	4 か月
4	Schmutz et al ⁶⁾ (2000)	54 M	骨粗鬆症	4 日	10mg/ 日	舌, 口腔, 中咽頭	記載なし	BP 内服の中止	7 日
5	Krasagakis et al ⁷⁾ (2004)	77 F	骨粗鬆症, 深部静脈血栓症	1 か月	10mg/ 日	硬口蓋, 下唇	あり	BP 内服の中止	2 週
6	Rubegni et al ⁸⁾ (2006)	68 F	骨粗鬆症	2 か月	10mg/ 日	硬口蓋	あり	正しい BP の服用法と 内服前の義歯の 取り外しの指示	2 週
7	Dicko et al ⁹⁾ (2007)	85 M	骨粗鬆症, パーキンソン病	記載なし	70mg/ 週	硬口蓋, 下唇	記載なし	BP 内服の中止	15 日
8	Cardona Tortajada et al ¹⁰⁾ (2008)	74 F	骨粗鬆症	記載なし	70mg/ 週	硬口蓋	あり	BP 内服の中止	3 か月
9	Aleid et al ¹¹⁾ (2009)	49 M	関節炎 (膝関節置換術後), ダウン症, 糖尿病	記載なし	記載なし	舌	記載なし	BP 内服の中止	2 週
10	García-Font et al ¹²⁾ (2009)	68 M	脊椎骨折, 高血圧症	12 か月	10mg/ 日	舌, 口蓋, 下唇, 口腔粘膜	記載なし	BP 内服の中止	2 週
11		57 F	骨粗鬆症	2 週	10mg/ 日	舌, 口蓋, 口腔粘膜	記載なし	BP 内服の中止	2 週
12	神部ら ¹³⁾ (2010)	82 F	骨粗鬆症, 脳梗塞, 高血圧症	5 年	5 mg/ 日	軟口蓋, 下唇, 歯肉	記載なし	正しい BP の 服用法の説明	1 週
13	Kharazmi et al ¹⁴⁾ (2010)	85 F	慢性関節リウマチ, 骨粗鬆症, パーキンソン病, 脳梗塞, 高血圧症	3 か月	70mg/ 週	舌, 下唇, 頬粘膜	あり	BP 内服の中止	13 か月
14	Dik et al ¹⁵⁾ (2010)	90 F	骨粗鬆症, 認知症	記載なし	記載なし	舌, 頬粘膜, 口腔前庭	記載なし	BP 内服の中止	3 か月
15	Ng et al ¹⁶⁾ (2010)	48 M	骨粗鬆症, 脳性麻痺, 統合失調症, 食道裂孔ヘルニア	記載なし	70mg/ 週	舌, 下唇, 頬粘膜	記載なし	BP 内服の中止	6 週
16		65 F	骨粗鬆症, 片麻痺	記載なし	70mg/ 週	口腔前庭	記載なし	BP 内服の中止	5 か月
17	Kharazmi et al ¹⁷⁾ (2012)	78 F	記載なし	4 日	10mg/ 日	口腔	記載なし	BP 内服の中止	記載なし
18		61 F	記載なし	6 週	10mg/ 日	舌	記載なし	BP 内服の中止	数週
19		68 F	記載なし	4 年 2 か月	10mg/ 日	軟口蓋	記載なし	BP 内服の中止	記載なし
20		89 F	記載なし	1 日	70mg/ 週	口腔	記載なし	BP 内服の中止	2 週
21		63 F	記載なし	1 か月	70mg/ 週	舌	記載なし	BP 内服の中止	3 週
22		67 M	記載なし	3 か月	70mg/ 週	口腔	記載なし	BP 内服の中止	記載なし
23		80 F	記載なし	1 週	10mg/ 日	口腔	記載なし	BP 内服の中止	1 か月
24		55 F	記載なし	2 日	10mg/ 日	口腔	記載なし	BP 内服の中止	3 週
25		71 F	記載なし	< 3 週	10mg/ 日	口腔	記載なし	BP 内服の中止	記載なし
26	Lengfeld et al ¹⁸⁾ (2016)	76 F	骨粗鬆症	20 か月	70mg/ 週	硬口蓋, 下唇, 歯肉	あり	BP 内服の中止	4 週
27		86 F	骨粗鬆症, 認知症	4 週	70mg/ 週	舌, 口唇, 頬粘膜, 上咽頭	記載なし	BP 内服の中止	4 週
28	自験例 (2019)	91 F	慢性関節リウマチ, 皮膚筋炎, 骨粗鬆症, 認知症	約 5 年	35mg/ 週	舌, 軟口蓋, 上下唇, 頬粘膜	あり	BP 内服の中止	3 週

刺激および化学的刺激などの外傷, 再発性アフタ性口内炎, 細菌やウイルスなどの微生物感染症, 粘膜皮膚疾患, 全身性疾患との関連によるもの, 悪性腫瘍および薬物療法によるものが挙げられる²²⁾。また, 薬物療法によるものでは, 抗悪性腫瘍薬, 抗菌薬, 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs), 抗てんかん薬, β 遮断薬, 免疫抑制薬, 抗コリン作動薬, 気管支拡張薬, 血小板凝集抑制薬, 血管拡張薬, プロテアーゼ阻害薬, 抗レトロウイルス薬, 降圧薬など, 多くの薬剤が口腔潰瘍

を引き起こし²³⁾, なかでも NSAIDs が口腔粘膜潰瘍を誘発することはよく知られている。本症例においても, 慢性関節リウマチに対してセレコキシブ, 消化性潰瘍予防にエソメプラゾールマグネシウム水和物を内服されていたが, これらはアレンドロネートの投与中止後の投与継続下で口腔粘膜潰瘍の治癒に至ったため, 被疑薬とはなり得なかった。

われわれが渉猟し得たアレンドロネートによる口腔粘膜潰瘍の報告は, 本症例を含み国内外で 28 例 (表 1) であり, 患者の年齢は 48～91 歳, 平均 71.4 歳と高齢で, 78.6% が女

性であった。服用方法では、18例において薬剤を口腔内で長時間保持したり、口腔内で溶解させるなどの服用方法の誤りが認められた。しかし、1例においては服用方法の誤りがなかったにも関わらず口腔粘膜潰瘍が生じていた¹⁴⁾。Kharazmi ら¹⁷⁾が報告した9例は、スウェーデンの国家機関である Medical Products Agency の adverse drug reaction (ADR) reporting system から検索された報告であり、服用方法の誤りに関する記載はみられなかった。既往に関しては、ADR からの報告を除いた19例のうち認知症や脳梗塞、ダウン症などの精神神経疾患が7例に認められた。本症例では、アレンドロネートの服用については、服薬状況の聴取により、錠剤を口腔内に含み溶解させていたものであり、予防の観点から BPs 内服患者や家族に対する服薬指導が重要と考えられた。

治療法については、他の薬剤性口腔粘膜潰瘍同様にステロイド軟膏の塗布は効果がないとされている²²⁾。過去の報告では、26例においてアレンドロネートの中止がなされ、2例では正しいアレンドロネートの服用方法を説明することにより、口腔粘膜潰瘍の改善や治癒が認められていたことから、服用方法の説明が困難な場合はアレンドロネートの中止が必要であり、潰瘍の治癒そのものがこの病状の診断になり得ると考えられる。しかし、薬剤性口腔粘膜潰瘍を疑うものの、治癒を認めず再燃を繰り返す場合には、病理組織学的検査が必要になることもあり、鑑別疾患を念頭に置いた経過観察を行うことが肝要である。

本症例においては BPs 処方医と協議のうえ、骨粗鬆症治療薬を SERM に変更した。Ng ら¹⁶⁾は、片麻痺を有するアレンドロネートによる口腔粘膜潰瘍を認めた患者において、アレンドロネートを錠剤から液状製剤に変更したが潰瘍は持続し、中止により治癒に至ったと報告している。高齢者に多い骨粗鬆症患者の服用方法に不安がある場合は、重症度や病態によるが、BPs 以外の内服骨粗鬆症治療薬への変更や、副甲状腺ホルモン薬、デノスマブや2019年に世界に先駆けて本邦で承認を受けたロモゾマブなどの皮下投与、静脈内投与など投与経路の変更も考慮する必要があると考えられる。

歯科口腔外科の臨床において、BRONJ の問題以降 BPs 内服患者と接する機会は多くなっている。また、そのなかで精神神経疾患を有する患者も少なくない。骨粗鬆症治療に関連する臨床医として、BPs の服用方法を確認し服薬指導を行うこと、BPs 処方医と連絡をとり、その危険性を共有することは、歯科口腔外科医に求められる重要な役割であると考えられる。

結 語

繰り返す口腔粘膜潰瘍に対し、アレンドロネートを中止

することにより、良好な結果を得た BPs 関連口腔粘膜潰瘍の1例を経験したので報告した。

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) 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 他: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. chrome-extension://oemmnndcbldboiebfnladdacbfmadadm/http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf Accessed on: June 18, 2019.
- 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) 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. https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf. Accessed on: June 18, 2019.
- 4) Demerjian N, Bolla G, et al: Spreux Severe oral ulcerations induced by alendronate. Clin Rheumatol 18: 349-450, 1999.
- 5) Gonzalez-Moles MA and Bagan-Sebastian JV: Alendronate-related oral mucosa ulcerations. J Oral Pathol Med 29: 514-518, 2000.
- 6) Schmutz J, Barbaud A, et al: Monosodium alendronate. Ann Dermatol Venereol 127: 1138, 2000.
- 7) Krasagakis K, Krüger-Krasagakis S, et al: Chronic erosive and ulcerative oral lesions caused by incorrect administration of alendronate. J Am Acad Dermatol 50: 651-652, 2004.
- 8) Rubegni P and Fimiani M: Images in clinical medicine: Bisphosphonate-associated contact stomatitis. N Engl J Med 355: e25, 2006.
- 9) Dicko A, Toulemonde A, et al: Ulcérations buccales. Ann Dermatol Venereol 134: 389-390, 2007.
- 10) Cardona Tortajada F, Sainz Gómez E, et al: Chronic mouth ulcer due to inadequate ingestion of alendronate. Aten Primaria 40: 430-431, 2008.
- 11) Aleid W and Sidebottom A: Oral mucosal irritation with incorrect use of alendronate. Br J Oral Maxillofac Surg 47: 170-171, 2009.
- 12) García-Font M, Curcú N, et al: Mouth sores caused by alendronate. Actas Dermosifiliogr 100: 77-78, 2009.
- 13) 神部芳則, 井岡友梨, 他: ビスフォスフォネート(アレンドロネート)を口腔内で溶解させたため発症した口腔粘膜潰瘍の1例. 日口粘膜炎誌 16: 24-27, 2010.
- 14) Kharazmi M, Sjöqvist K, et al: Oral ulcer associated with alendronate: A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: 11-13, 2010.
- 15) Dik EA, van Es RJ, et al: A toxic reaction of the oral mucosa to alendronate (Fosamax). Ned Tijdschr Tandheelkd 117: 387-390, 2010.
- 16) Ng S, Chow L, et al: Oral erosive mucositis associated with improper administration of a drug. J Can Dent Assoc 76: a156, 2010.

- 17) Kharazmi M, Persson U, et al : Pharmacovigilance of oral bisphosphonates : adverse effects manifesting in the soft tissue of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 2793-2797, 2012.
- 18) Lengfeld J, Buder-Bakhaya K, et al : Bisphosphonate-Mediated Oral Ulcers : A Rare Differential Diagnosis of Erosive Oral Lesions. *Dermatology* 232: 117-121, 2016.
- 19) Shane E, Burr D, et al : Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25: 2267-2294, 2010.
- 20) Lichtenberger LM, Romero JJ, et al : Effect of bisphosphonates on the surface hydrophobicity and phosphatidylcholine concentration of rodent gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 45: 1792-1801, 2000.
- 21) Andreadis D, Mauroudis S, et al : Lip Ulceration Associated with Intravenous Administration of Zoledronic Acid : report of a case. *Head Neck Pathol* 6: 275-278, 2012.
- 22) Field EA and Allan RB : oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 18: 949-962, 2003.
- 23) Jinbu Y and Demitsu T : Oral ulcerations due to drug medications. *Jpn Dent Sci Rev* 50: 40-46, 2014.