■短報

骨形成不全症が疑われた犬の2例

Two Dogs with Osteogenesis Imperfecta

古田 健介^{1, 5)*} 石井 俊治²⁾ 新井 彩佳³⁾ 奥富 紗織⁴⁾ 左近允 巖⁵⁾

Kensuke FURUTA^{1, 5)*}, Shunji ISHII²⁾, Ayaka ARAI³⁾, Saori OKUTOMI⁴⁾ and Iwao SAKONJYU⁵⁾

¹⁾ Yokohama-Aoba Animal Hospital: 1-8-3 1F Nakagawa-Chuo, Tuzuki-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 224-0003, Japan

²⁾ Kitasato University School of Veterinary Medicine Small Animal Surgery 1: 35-1 Towada-shi, Aomori 034-8628, Japan

³⁾ Kasanami Animal Hospital: 3-21-14 Oosawa, Koshigaya-shi, Saitama 343-0025, Japan

⁴⁾ Shiraishi Animal Hospital: 4-33-2 Sayamadai, Sayama-shi, Saitama 350-1304, Japan

⁵⁾ Kitasato University School of Veterinary Medicine Small Animal Surgery 1: 35-1 Towada-shi, Aomori 034-8628, Japan

Summary: Two young dogs (a 4-month-old male French Bulldog, and a 4-month-old male Akita) presented with severe systemic pain involving bone resorption and multiple fractures. Other diseases characterized by bone fragility were excluded by clinical examinations, and so the dogs were provisionally diagnosed with osteogenesis imperfecta. In both dogs, the systemic pain resolved within 1 week after the start of diagnostic treatment with oral bisphosphonate (0.5–1.0 mg/kg), and bone unions were achieved in the multiple fractures. The two dogs have been in good physical condition without further fractures for 27 and 22 months, respectively. The definitive diagnosis of canine osteogenesis imperfecta is currently difficult because it requires genetic diagnosis. Diagnostic treatment with oral bisphosphonate is effective in alleviating potentially fatal symptoms in dogs with suspected osteogenesis imperfecta.

Key words: osteogenesis imperfecta, multiple fractures, young dog

要約: 全身の骨吸収を伴う疼痛と多発性骨折を呈した犬の2症例（症例1: フレンチブルドッグ4ヶ月齢、症例2: 秋田犬4ヶ月齢）が来院した。鑑別診断を実施した上で両症例を骨形成不全症と診断し、ビスホスホネート製剤の投与を開始した（ボナロン錠5 mg、帝人ファーマ、0.5–1.0 mg/kg）。投与開始後、両症例とも7日以内に全身の疼痛は消失し、外科的および保存的治療で良好な骨癒合が得られた。現時点で犬の骨形成不全症は診断および治療法が確立されていない。ゆえに、本疾患が疑われる患者に対するビスホスホネート製剤の投与は、重度な症状の緩和と診断的治療に有効であることが示唆された。
キーワード: 骨形成不全症、多発性骨折、若齢犬

Jpn. J. Vet. Anesth. Surg. 48(1&2): 15–20, 2017.

はじめに

骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta）は、骨変形、易骨折性および骨脆弱性を伴う進行性の先

天性疾患である²¹⁾。ヒトにおける骨形成不全の原因はI型コラーゲンをコードする1型コラーゲン遺伝子A1およびA2（以下COL1A1およびCOL1A2）の変異や、分泌されるコラーゲンの量的および質的異常が関与している^{3, 8, 18, 21)}。また、整形外科疾患以外でも、コラーゲン形成異常に伴って発生する青色強膜、歯牙形成不全および皮膚過伸などの多彩な症状が認められる²¹⁾。犬では、ダックスフント、ゴールデン・レトリバー、ビーグル、コリー、プードルで報告されているが^{6, 10, 17)}、骨形成不全と診断されたほとんどの症例が最終的に安楽死となっており⁶⁾、短期および中期的な治療経過に関する報告は見当たらない。今回、著者らは臨

¹⁾ 横浜青葉どうぶつ病院（〒224-0003 神奈川県横浜市都筑区中川中央1-8-3 1F）

²⁾ 北里大学獣医学部獣医学科小動物第1外科（〒034-8628 青森県十和田市東二十三番町35-1）

³⁾ かさなみ動物病院（〒343-0025 埼玉県越谷市大沢3-21-14）

⁴⁾ 白石動物病院（〒350-1304 埼玉県狭山市狭山台4-33-2）

⁵⁾ 北里大学獣医学部獣医学科小動物第1外科（〒034-8628 青森県十和田市東二十三番町35-1）

*連絡担当者: 古田健介 E-mail: v_kensuko@yahoo.co.jp

床症状がヒトの骨形成不全症に類似したフレンチブルドッグと秋田犬に遭遇し、その治療経過を通して若干の知見を得たので報告する。

症 例

症例1；フレンチブルドッグ、4ヶ月齢、体重7.3 kgの未去勢オス。3ヶ月齢時より原因不明の多発性骨折が四肢に生じたことから、北里大学付属小動物診療センターに紹介来院した。初診時（第1病日）には、一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査およびX線検査を実施した。来院時には、全身の触診に対して激しい痛みの兆候を示し、起立困難、元気消失、食欲不振を呈していた。血液検査では、軽度の貧血、ALPおよびCRPの上昇が認められた（表1）。また、同日に先天性代謝疾患との鑑別のためにIntact-PTH、PTH-rpおよびイオン化Ca値の測定を行った。

X線検査では、全身の皮質骨に極度の非薄化が認められ、右側では寛骨臼、大腿骨頭、大腿骨遠位内顆、上腕骨骨幹で、左側では坐骨、腸骨翼、大腿骨骨幹、大腿骨遠位成長板、脛骨および腓骨、上腕骨骨幹の合計10ヶ所で骨折が認められた（図1）。Intact-PTH、PTH-rpおよびイオン化Ca値に異常は認められず、オーナーからの稟告と血液検査では、飼育環境が原因となる疾患も該当しなかったため、臨床症状より骨形成不全症と仮診断した。疾患の確定診断が困難であることに加え、患者の病状が切迫していたため、第2病日より第2世代ビスホスホネート製剤であるアレンドロネート（ボナロン錠5 mg；帝人ファーマ）0.7 mg/kg, sidの連日経口投与による診断的治療を開始した。内服に際しては、食道炎を予防するために投与直後に約30分間動物を起立位で保持した。

アレンドロネート投与後2日目には、患者に顕著な食欲と活動性の改善が認められ、ハンドリングに対しても痛みの兆候を示さなくなった。加えて、初診時に13 mg/dlであったCRPは、投与開始後4日目に2.55 mg/dlまで低下した。その後、一般状態の改善が認められたため、第12病日に左側上腕骨骨折と左側大腿骨骨折をそれぞれ2.7 mm Cortical Pearl Systemと2.7 mm LCPにて整復を行った。また、第25病日には右側大腿骨頭骨折に対する処置として大腿骨頭切除術を実施した。その際、左側大腿骨骨折の治療部位の強度に不安が

表1 症例1初診時血液検査所見

WBC	11,100 / μ l	Glu	109 mg/dl
Seg-N	6,940 / μ l	BUN	8.3 mg/dl
Band-N	10 / μ l	Cre	0.24 mg/dl
Lym	3,130 / μ l	AST	16 U/l
Mon	870 / μ l	ALT	20 U/l
Eos	130 / μ l	ALP	426 U/l
RBC	417*10 ⁶ / μ l	CPK	305 U/l
MCV	69.1 fl	LDH	78 U/l
MCH	23.5 pg	Ca	9.8 mg/dl
MCHC	34.0 g/dl	IP	5.6 mg/dl
PCV	28.8%	Na	145.7 mEq/l
Hb	9.8 g/dl	K	4.37 mEq/l
TP	5.4 g/dl	Cl	113.8 mEq/l
PLT	516,000 / μ l	CRP	13 mg/dl

あったため、ハーフピン2本を用いたタイプI創外固定器を追加した。第33病日には、右側後肢への十分な負重が認められたため、創外固定器を除去した。第140病日に実施したX線検査では、左側上腕骨に設置したプレートでスクリュー1本のバックアウトが観察されたが、各骨折部位における骨癒合は良好であった（図2）。現在、初診より27ヶ月が経過しているが、新たな骨折や骨格異常も観察されていない。アレンドロネートは0.5 mg/kg, sidの連日経口投与を継続中である。

症例2；秋田犬、4ヶ月齢、体重10.4 kgの未去勢オス。症例1と同様に、原因不明の多発性骨折を認めたため紹介来院した。初診時（第1病日）には、一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、Intact-PTH、PTH-rp、イオン化Ca値の測定およびX線検査を実施した。起立時には、左右足根関節の内旋とそれに伴う歩行異常を呈していたが、歩行は可能であった。

X線検査では、右側では大腿骨骨幹部、脛骨、腓骨および腸骨に、左側では腸骨と仙骨に計5ヶ所の骨折が認められた（図3）。しかし、多くの骨折部位ですでに仮骨形成が進行しており、負重に耐える骨強度を有していた。また、症例1と異なり、血液検査では明らかな異常は認められず、食欲低下や痛みの兆候も認められなかった。よって、本症例は骨折の外科的整復を行わず、ケージレストと投薬による経過観察を行う目的で入院とし、第2病日よりアレンドロネート1.0 mg/kg, sidの投与を開始した。

第21病日のX線検査では、右側大腿骨および右側脛骨に骨折の治療に伴う変形が認められたもの

図1 症例1初診時X線検査

- a. 左側上腕骨骨折 (左：側方像 右：頭尾像)
 - b. 右側大腿骨頭骨折、寛骨臼骨折、左側腸骨翼骨折、座骨骨折 (腹背像)
 - c. 左側大腿骨幹部骨折、大腿骨遠位成長板骨折、脛骨腓骨骨折 (左：側方像 右：頭尾像)
 - d. 右側大腿骨遠位内顆骨折 (頭尾像)
 - e. 右側上腕骨骨折 (側方像)
- 計10ヶ所の骨折が認められた

図2 症例1 第140病日

- a. 左側上腕骨：一部スクリューのバックアウトが認められたが良好な骨癒合が認められた (左：側方像 右：頭尾像)。
- b. 骨盤骨折の癒合と右大腿骨骨頸部骨切り後の骨増成。
- c. 右側上腕骨骨折癒合 (左：頭尾像 右：側方像)。
- d. 左側大腿骨骨折：LCPを用いた固定と骨癒合 (左：側方像 右：頭尾像)。
- e. わずかに外反、前屈を伴う左側脛骨変形癒合 (左：側方像 右：頭尾像)。

図3 症例2 初診時X線の検査

- a. 右側大腿骨骨幹部骨折、左側脛骨骨折、骨盤腔の狭窄(腹背像) b. 右側脛骨腓骨骨折(左:頭尾像 右:側方像)
c. 仙骨骨折(側方像) が認められた。

図4 症例2 第21病日

- a. 各骨折部位の骨癒合が進んでいる(腹背像)
b, c. 自然治癒に伴う変形癒合を認める (b: 右側大腿骨骨折、
c: 右側脛骨骨折)

の、各骨折部位の骨癒合は順調に進行してい(図4)。この変形に対して、骨切り矯正術を飼い主に提案したが、日常生活に支障が無いことを理由に手術の同意が得られなかった。現時点で、初診よりおよそ22ヶ月が経過しているが新たな骨折は生じておらず、アレンドロネート0.5 mg/kg, sidまたはbidの投与を継続しながら経過観察を行っている。

考 察

現時点で、小動物において骨形成不全症が疑われる疾患については有用な情報が少なく、診断と

治療の双方で臨床現場での対応が難しい。今回の2症例でも診断の正当性は、試験的なアレンドロネート投与後における臨床症状の改善のみでしか担保されていない。事実、国内外において本疾患の治療例に関する報告は極めて少なく、診断の参考となるガイドラインも存在しない。しかし、本疾患は早急に治療を開始しないと致死的な状況に陥る場合もあるため⁶⁾、臨床現場における本疾患の診断と治療においては、少なからず類症鑑別に基づく試験的な治療を考慮する必要がある。

ヒトにおける骨形成不全症は、I型コラーゲン生成異常に起因する様々な症状と病態が報告されている^{21,25)}。主要症状である骨の脆弱化に起因する進行性の骨変形や骨折以外にも、強膜障害による青色強膜、エーラスダンロス症候群としての皮膚過伸、歯牙形成不全による歯形成異常、耳骨形成異常による伝音性難聴など、様々な病態を呈する。さらに、出生直後に死亡してしまう重症型から、偶発的に発見される無症状型が存在し、従来臨床症状、重症度および合併症(骨変形、青色強膜、象牙質形成不全)から4つの型に分類される²⁵⁾。遺伝子解析ではCOL1A1の異常と臨床症状の関連が明らかになっており、鑑別診断が必要な場合には遺伝子検査も可能である^{4,21)}。しかし、I型コラーゲン遺伝子自体が巨大であり、そのほぼ全長に異常が存在しうること、I型コラーゲン遺伝子座とは異なる部位の異常によって骨形成不全症を発症した例も存在することから^{1,9)}、遺伝子検査は現時点で日常的に行われている検査ではない。またヒ

トでは臨床的に腰椎における骨密度の低下が重要とされ²²⁾、臨床像、レントゲン所見、骨密度の評価、骨折部位、年齢に伴う骨折回数の減少、合併症状などをあわせて総合的に診断される²⁶⁾。

一方、犬においても、ヒトと同様に遺伝子異常によるI型コラーゲン形成異常が本疾患の発症原因と考えられている^{7, 10, 24)}。常染色体劣性遺伝ではあるが、ビーグルでCOL1A2、ゴールデン・レトリバーでCOL1A1、ダックスフントではコラーゲン生成を制御しているセルピン遺伝子H1（以下SERPINH1）に異常があることが分かっている^{9, 17)}。ヒトと異なり、動物では犬種によって異常を示す遺伝子が異なるため、遺伝子診断による確定診断はヒト以上に難しい。ゆえに、現時点では動物でも同様の臨床症状を示す疾患との類症鑑別のみが診断の手掛かりとなる。本症例の診断では、若齢動物で多発性骨折を呈する可能性がある疾患として外傷、原発性もしくは二次性上皮小体機能亢進症などの内分泌疾患、代謝疾患、栄養不良、腫瘍性疾患も考えられた。しかし、血液検査において血中Ca、PTH濃度等の骨の恒常性維持に係る項目に異常はなく、他の疾患に該当する所見も得られなかった。Campbellらは、実際に遭遇した犬の骨形成不全症例では骨折、関節および骨変形以外に歯牙形成不全を伴っていたことを報告しているが⁶⁾、今回の症例では明らかな歯牙形成不全は認められなかった。また、症例1にはCRPの高値と痛みを伴う全身の炎症兆候が存在したのに対し、症例2では多発性骨折があるにも関わらず同様の所見は観察されなかった。この理由は不明であるが、ヒトにおける本疾患の症状も多様であることから²⁵⁾、犬の臨床症状による本疾患の診断には、これからの情報の集積が必要と考えられた。

獣医学領域では、骨形成不全症の多くが若齢時に発生する多発性骨折、骨や関節の変形および歩行障害を主訴として来院する⁶⁾。ヒトの骨形成不全症における骨格異常は、骨塩量の減少に伴う骨密度の低下によって生じることがわかっており⁴⁾、現在、その治療にはいくつかのビスホスホネート製剤が使用されている^{4, 8, 18, 22, 25, 26)}。ヒトでは、小児の骨形成不全症患者に対するビスホスホネートの投与によって明らかな骨塩量の増加が報告されている¹⁸⁾、獣医学療域では正確な骨塩量測定を頻回に行うことが難しい。今回の2症例では、治療開始前の全身状態が悪かったこともあり、CT

検査による骨塩量の評価はできなかった。しかし、アレンドロネート投与後における経時的なX線検査と新たな骨折の有無から判断する限り、本剤投与の効果は明らかであった。犬では、骨形成不全症における安楽死後の病理検査において、皮質骨の非薄化が確認されている。さらに、ヒトと同様に、骨芽細胞の形態的な変化が認められている^{6, 13, 21, 24)}が、これらは全ての骨形成不全症に特異的な所見ではないうえ、骨形成不全症の臨床所見、重症度により異なるため、病理学的検査のみによる他疾患との鑑別は難しい²¹⁾。現時点では、骨塩定量ファントムを使用したX線CT撮影による骨塩量の定量化²⁷⁾が、初期診断およびビスホスホネート製剤投与の効果判定に有用と考えられる。

今回の症例で使用したアレンドロネートは、腫瘍性疾患における骨吸収抑制や高Ca血症治療に使用されているが²⁸⁾骨形成不全症に対する長期の治療報告はない。ゆえに、本症例での投与量は、過去の報告を参考に健常犬に長期投与した場合の安全量（0.5–1.0 mg/kg）とした^{2, 19)}。症例1では、骨折の外科的治療を実施する際、正常な癒合機転が得られるか否かを懸念した。途中、一部でスクリューの緩みは認められたものの、上腕骨骨折治療後140日目のX線検査では良好な骨癒合が観察された。一般に、正常な骨癒合機転では、遅くとも術後3ヶ月後には仮骨によるリモデリングが明らかになる¹²⁾。ゆえに、症例1の術後経過と症例2の自然治癒過程を観察した限りにおいて、骨形成不全症患者へのビスホスホネート製剤の投与は、骨の正常な癒合機転を大きく妨げないことが示唆された。ヒトでは、アレンドロネートの長期投与による大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部の非定型骨折、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生が報告されているが^{4, 8)}、その発生機序は未だに明確にはなっていない。犬では、ビスホスホネート製剤（ゾレドロネート）の使用による顎骨壊死が報告されている^{5, 30)}。本邦で入手できるビスホスホネート製剤の中でも、ゾレドロネートは特に骨吸収抑制作用が強く、アレンドロネートはその作用が1/10以下とされている²⁹⁾。また、顎骨壊死を引き起こす誘発因子としていくつかの項目が報告されているが^{22, 29)}、中でも口腔内における衛生状態の不良は犬で最も注意すべき要因と考えられた。通常、ビスホスホネート製剤の投与が必要になる症例には高齢動物が多く、そのために歯肉炎等の口腔内汚染を伴っていることが多い^{5, 30)}。少なく

とも今回の2症例では、2年以上におよぶ継続投与でも、特に大きな副作用は観察されず、日常生活が可能までの改善が得られた。これは症例が若齢で口腔内の衛生状態が極めて良好であったこと、あるいはアレンドロネートにおける比較的弱い骨吸収抑制作用が影響した可能性が考えられた。

今回、骨形成不全が疑われる2症例を経験し、ビスホスホネート製剤の投与による中期的な経過を観察することができた。今後、確定診断を得るための努力は無論のこと、当面の課題として本疾患が疑われる患者に対する仮診断ガイドラインおよび治療に必要な薬物の投与プロトコルの確立が急務であると考えられた。

文 献

- 1) Antonella, F., Wayne, A.C., Aileen, M.B., Joan, C.M. (2011): New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*. 7: 540-557.
- 2) Balena, R., Markatos, A., Seedor, J.G., Gentile, M., Stark, Christopher., Peter, C.P., Rodan, G.A. (1995): Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. II. Histomorphometric analysis of the L5 vertebrae. *J. Pharm. Exper. Thera*. 276: 277-283.
- 3) Boskey, A.L., Wright, T.M., Blank, R.D. (1999): Collagen and bone strength. *J. Bone Miner. Res*. 14: 330-335.
- 4) Burnei, G., Vlad, C., Georgescu, I., Gavrilu, T.S., Dan, D. (2008): Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 16: 356-366.
- 5) Burr, D.B., Allen, M.R. (2009): Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates. *Orthod. Craniofac. Res*. 12(3): 221-228.
- 6) Campbell, B.G., Wootton, J.A.M., Krook, L., DeMarco, J., Minor, R. (1997): Clinical signs and diagnosis of osteogenesis imperfecta in three dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 211: 183-187.
- 7) Campbell, B.G., Wootton, J.A.M., Krook, L., DeMarco, J., Minor, R. (2001): Canine COL1A2 mutation resulting in C-Terminal truncation of Pro- α 2(I) and severe osteogenesis imperfecta. *J. Bone Miner. Res*. 16: 1147-1153.
- 8) Castells, S. (1973): New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop*. 93: 239-249.
- 9) Drogemüller, C., Becker, D., Brunner, A., Haase, B., Kircher, P., Seeliger, F., Fehr, M., Baumann, U., Lindblad-Toh, K., Leeb, T. (2009): A missense mutation in the SERPINH1 gene in Dachshunds with osteogenesis imperfecta. *PLoS Genet*. 5(7): e1000579. doi: 10.1371/journal.pgen.1000579.
- 10) Eckardt, J., Kluth, S., Dierks, C., Philipp, U., Distl, O. (2013): Population screening for the mutation associated with osteogenesis imperfecta in dachshunds. *Vet. Record*. 10.1136/vr.101122.
- 11) Evason, M.D., Taylor, S.M., Bechuk, T.N. (2007): Suspect osteogenesis imperfecta in a male kitten. *Can. Vet. J*. 48: 296-298.
- 12) Fossum, T.M. (2002): Small animal surgery, 4th ed., pp. 1093-1101. Elsevier. Mosby, St Louis.
- 13) Glorieux, F.H., Rauch, F., Plotkin, H., Ward, L., Travers, R., Roughley, P., Lalic, L., Glorieux, D.F., Fassier, F., Bishop, N.J. (2000): Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J. Bone Miner Res*. 15: 1650-1658.
- 14) Joan, C.M., Wayne, A.C., Aileen, M.B. (2010): Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfect. *Cell Tissue Res*. 1: 59-70.
- 15) Kishore, M., Benjamin, J. (2000): Intramedullary rodding in osteogenesis imperfect. *J. Pediatr. Orthop*. 20: 267-273.
- 16) Omar, A.R. (1961): Osteogenesis imperfecta in Cats. *J. Pathol. and Bacteriol*. 82: 303-314.
- 17) Ostrander, E., Ruvinsky, A. (2014): The Genetics of the Dog, 2nd ed., p. 153. CAB Intl, Cambridge.
- 18) Pizones, J., Plotkin, H., Parra-Garcia, J.I., Alvarez, P., Gutierrez, P., Bueno, A., Fernandez-Arroyo, A. (2005): Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with Bisphosphonates. *J. Pediatr. Orthop*. 25: 332-335.
- 19) Peter, C.P., Guy, J., Shea, M., Bagdon, W., Kline, W.F., Hayes, W.C. (1995): Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. I. General safety and biomechanical properties of bone. *J. Pharm. Exper. Thera*. 276: 271-276.
- 20) Peter, C.P., Cook, W.O., Nunamaker, D.M., Provost, M.T., Seedor, J.G., Rodan, G.A. (1996): Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J. Ortho. Res*. 14: 74-79.
- 21) Rauch, F., Glorieux, F.H. (2004): Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 363: 1377-1385.
- 22) Rauch, F., Plotkin, H., Zeitlin, L., Glorieux, F.H. (2003) Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J. Bone Miner. Res*. 18: 610-614.
- 23) Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Assael, L.A., Landesberg, R., Marx, R.E., Mehrotra, B. (2009): American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 67: 2-12.
- 24) Seeliger, F., Leeb, T., Peters, M., Brugmann, M., Fehr, M., Hewicker-Trautwein, M. (2003): Osteogenesis imperfecta in two litters of Dachshunds. *Vet. Pathol*. 40: 530-539.
- 25) Sillence, D.O., Senn, A., Danks, D.M. (1979): Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet*. 16: 101-116.
- 26) 田中弘之, 田中敏章, 神崎 晋, 杉原茂孝, 横谷 進, 長谷川奉延, 原田正平, 藤枝憲二 (2006): 骨形成不全症の治療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌* 110: 1468-1471.
- 27) Weishaupt, D., Schweitzer, M.E., Dicuccio, M.N., Whitley, P.E. (2001): Relationships of cervical, thoracic, and lumbar bone mineral density by quantitative CT. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 25(1): 146-150.
- 28) Wong, R.K.S., P.J., Wiiffen. (2002): Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. The cochrane database of systematic reviews. issue2: CD002068.
- 29) 矢島安朝 (2009): ビスホスホネート系薬剤とインプラント治療. *日本口腔インプラント学会*
- 30) 座間ともね, 別府雅彦, 難波裕之, 難波信一, 枝村一弥 (2016): 孤立性骨形質細胞腫に対してゾレドロン酸を使用した犬の一例. *日本獣医麻酔外科学雑誌* 47: 53-58.