

투고일 : 2014. 3. 13

심사일 : 2014. 3. 13

게재확정일 : 2014. 3. 26

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ)에 대한 biochemical bone markers와 악골괴사와 연관된 nonbisphosphonate drugs

경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실, 난치성턱뼈질환센터

이 덕 원, 이 현 우, 권 용 대

ABSTRACT

Biochemical bone markers of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) and nonbisphosphonate drugs in osteonecrosis of the jaw

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Center for Refractory Jawbone Diseases, School of Dentistry,
Kyung Hee University

Deok-Won Lee, D.M.D, M.S.D, Ph.D., Hyun-Woo Lee, D.M.D, M.S.D, Yong-Dae Kwon, D.M.D, M.S.D, Ph.D.

Bisphosphonates are widely used in the treatment of many medical conditions, such as osteoporosis, multiple myeloma, Paget's disease, etc. However, side effect has been documented in the published data during the past years, osteonecrosis of the jaw in patients receiving long-term bisphosphonate therapy. Although pathogenesis of BRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) is not yet fully understood, it is currently known to be a disease associated with suppressed bone turnover by bisphosphonate. Recent literature has indicated a similar association with nonbisphosphonate drugs used in cancer therapy including monoclonal antibodies denosumab and bevacizumab and multikinase inhibitor sunitinib. Accordingly, many studies have been carried out on the biochemical markers examination to assess the risk for BRONJ. The treatment of BRONJ is reported with a review of the relevant literature. However, there is still a controversial discussion about the adequate treatment. It is necessary to accumulate further studies in order to establish more useful biochemical markers and effective treatment for BRONJ.

Key words : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ), Biochemical bone marker, nonbisphosphonate drugs

Corresponding Author

Yong-Dae Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Oral and Maxillofacial, Center for Refractory Jawbone Diseases,

School of Dentistry, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-872, Korea

Tel: +82-2-958-9440, E-mail: yongdae.kwon@gmail.com

I. Introduction

Bisphosphonate는 골다공증, 골감소증, 전이성 골질환, Paget's disease 등과 같은 대사성 골 질환의 치료와 다발성 골수종과 종양의 전이와 관련된 골

격적 합병증의 조절을 위해 십 년 이상 사용되어온 골 흡수 억제제이다.

Bisphosphonate는 phosphoether결합(인-탄소-인의 사슬)을 가지는 화학물질로 활동성 파골세포 사이 및 골 흡수면에 선택적으로 침착되어 파골세포의

기능을 저하시켜서 골흡수를 억제한다. 이에 따라 골 모세포의 활성 정도가 감소되어 전반적인 골의 교체를 낮추는 효과를 보인다. 또한 악성 질환에서 고칼슘 혈증치료에 석회화를 방해하는 작용을 하며 부가적으로 관절염 치료에 관절 내의 염증반응을 감소시키는 약물작용을 한다고 알려져 있다¹⁾. 이러한 효과적인 골 흡수 억제제임에도 불구하고 bisphosphonate를 장기간 사용한 경우 악골에서 골 노출, 턱뼈의 괴사라는 부작용이 발생하는 경우가 보고되고 있으며 이를 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ)로 명명하고 있다.

이는 2003년 Marx²⁾가 처음으로 보고한 이후 활발한 연구가 진행되고 있는데 BRONJ 환자들은 보통 괴사된 치조골의 노출과 화농성 삼출액, 구강 내 창상 치유 지연 및 구강점막의 소실 등으로 지속적인 통증, 구내 또는 구외 종창과 누공 형성 등이 발생된다. 심각한 경우 병리적 골절과 구강 상악동 및 구비강 누공, 그리고 머리와 목의 감염이 발생 할 수 있다³⁾.

치과 치료에서 발치 후에 발생이 가장 많으며 그 외에 외상, 입안의 위생불량, 면역기능이 저하되어 감염의 위험이 높은 경우 등에서 발생한다. 최근 들어 환자의 연령이 고령화되고 임플란트 등의 시술이 치과에서 널리 보급되면서, BRONJ 환자가 증가하는 만큼 이에 대한 관심이 높아지고 있다.

American Society for Bone and Mineral Research⁴⁾에서는 bisphosphonate를 경구 복용하는 환자 중에서 BRONJ의 발생위험은 10,000명에서 100,000명당 1명꼴로 발생한다고 하였다. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS)에서는 Bisphosphonate의 정맥 내 투여에 따른 BRONJ 발생률은 0.8-12%로, 경구투여에 따른 BRONJ 발생률은 0.01-0.04%로 보고하고 있다⁵⁾. 일반적으로 정맥내 투여 보다 경구로 투여되는 경우가 유병율이 낮고 치료 예후가 좋다고 알려져 있다.

2007, 2009년 AAOMS position paper에서는

다음 3가지의 범위에 포함되는 골 괴사를 BRONJ로 정의 하고 위험요소 및 예방에 관한 내용을 보고하고 있다^{4, 5)}.

- 1) 턱뼈 부위에 뼈가 노출되어 있으며, 적절한 치료에도 불구하고 8주 이상 지속되는 경우
- 2) 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나 현재 복용 중인 경우
- 3) 방사선치료를 받은 과거력이 없는 경우 등

BRONJ를 진단하는데 있어 bisphosphonate 복용 여부에 관한 병력조사가 필요하다. 또 임상 검사, CT, MRI 등의 방사선 촬영 검사가 시행된다. 진단의 결정과 질환을 예측하기 위하여 생화학적 표지자에 대한 연구가 시행되어 왔다.

생화학적 검사(biochemical markers)란 질병 또는 비정상적인 상태의 표시로써 뇨, 혈액, 또는 다른 몸의 체액이나 조직에서 관찰 되어지는 어떤 호르몬, 효소, 항체 등을 말한다. 특히 Bone turnover marker는 골 대사와 관련한 작은 변화를 검사하기 위한 혈액이나 뇨로써 주로 골다공증, 갑상선기능항진증, 골종, Paget's disease등의 치료 효과를 결정하는데 사용된다. Serum CTX, serum OC, BSALP, urine NTX, urine CTX 등 여러 가지 marker들이 있는데 이의 효용성에 대하여 여러 연구에서 다양한 결과가 나타나고 있다.

많은 연구들에서 BRONJ와 그에 대한 처치가 다양하게 보고되고 있다. 항생제 처치 및 소독의 보존적인 처치, 부골적출술, 변연절제술, 부분절제술과 같은 외과적 처치, 그 외의 고압산소요법, 부갑상선호르몬을 이용한 부가요법에 이르기까지 여러 방법들이 제시되어 왔다. 하지만 장기간의 예후 등을 보장할 수 있는 확실한 치료법은 아직 없으며 질환의 원인에 대해서도 명확하게 결론지어지지 않고 있다^{6, 7)}.

스테로이드를 비롯한 류마티스 치료제 및 항암제도 악골괴사를 일으킬 수 있으며, 이를 통칭하여 약물관

런 악골괴사라고 명명하기도 한다. 따라서, 악골괴사 환자군의 원인은 더욱 다양해졌으며, 잠재적 환자의 숫자 역시 수배로 증가하였음을 알 수 있다.

이에 여러 연구 문헌들을 근거로 하여, 임상검사와 방사선 사진 외에 BRONJ를 진단하고 예측하는데 도움이 될 수 있는 Biochemical bone markers와 비스포스포네이트제제 이외에 악골괴사를 일으킬 수 있는 다른 약물들에 대해 살펴보고자 한다.

II. Biochemical Bone Markers

골 대사와 관련된 biochemical markers 는 그 원리에 따라 크게 두 그룹으로 나눌 수 있다⁸⁾.

- 1) 골 형성관련 표지(Bone formation related markers)
 - bone specific alkaline phosphatase (BSALP), osteocalcin (OC), carboxyterminal propeptide of type I collagen (PICP), aminoterminal propeptide type I collagen (P1NP) 등이 있다.
- 2) 골 흡수 관련 표지(Bone resorption related markers)
 - free and total pyridinoline (PYR), free and total deoxypyridinoline (DPD), N-telopeptide of collagen crosslinks (NTX), C-telopeptide of cross-links (CTX), Parathyroid hormone 등이 있다.

1. Serum C-Terminal Cross-linking Telopeptide of type I Collagen

C-terminal cross-linking telopeptide test (CTX) level은 혈액검사를 통하여 비교적 쉽게 시행할 수 있는 검사로 측정시간에 따라 변이가 있기 때문에 보통 아침 공복에 검사를 시행한다.

Rosen등⁹⁾은 serum C-terminal crosslin

king telopeptide of type I collagen(CTX)는 골 개조와 흡수를 측정하기 위한 생물학적 지표라고 하였다. 사실 이 지표는 antiresorptive therapy의 반응 정도 및 효능을 보기 위한 검사로 사용되어 왔으며 이러한 치료를 장기적으로 받은 환자에서 CTX가 낮게 보여졌으므로 BRONJ의 위험성 평가에 혈청 CTX가 유용하다고 주장된 바 있다.

Marx등[10]은 혈청 CTX 수치가 150pg/ml이상이면 낮은 위험군(low risk), 100-150 pg/ml은 중등도의 위험군(moderate risk), 100pg/ml이하는 높은 위험군(high risk)으로 분류하였다(Table 1).

CTX value	Risk of ONJ
300-600 pg/ml	none
159-299 pg/ml	None or minimal
101-149 pg/ml	moderate
≤100 pg/ml	high

Table 1. Risk of ONJ according to CTX value (Marx et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2007)

C-terminal telopeptide는 N-terminal telopeptide(NTX)보다 일일 변화정도가 적기 때문에 골의 전환을 측정에 보다 신뢰할 만한 marker로 여겨진다. Telopeptide 조각은 파골세포(osteoclast)가 골 흡수과정 동안 collagen의 연결 사슬을 자를 때 형성된다. 그러므로 혈청 CTX는 채혈시 파골세포의 활성도와 비례한다.

혈청 CTX는 bone turnover 측정에 신뢰할 만한 marker이며 항 흡수제제 치료 평가에 좋은 지표가 될 수 있다. 하지만 골다공증 평가에 사용될 수 없고 골다공증 평가를 위한 골의 무기질 밀도 측정을 대신하기에 부적절하다. 비록 혈청 CTX 값이 BRONJ의 위험성을 예측하는 지표로 사용되어 왔으나 이것에 대한 논란은 계속되고 있다¹¹⁾. Marx등¹⁰⁾은 BRONJ 환자는 일반적으로 낮은 혈청 CTX 값을 가진다고 보고하였다. 하지만 비스포스포네이트를 복용한 모든 환

자에서 CTX의 감소는 당연한 결과이며 비스포스포네이트 치료를 받는 환자 중 적은 수에서만 BRONJ가 발병한다는 것을 고려한다면 CTX단독으로 BRONJ의 발생을 예측하는 것은 어려운 일이다.

2009년 본과에서 18명의 BRONJ환자에서 serum CTX를 측정하여 조사한 결과 BRONJ의 심각도와 serum CTX 수치 사이에 유의한 상관성이 있었음을 밝혀 낼 수 있었다(그림 1). 실시한 연구에서 연구대상 환자의 72%가 낮은 CTX 수치를 나타낼 때 높은 또는 중등도의 위험군으로 분류되었다¹²⁾. 본 저자의 연구결과는 기왕 발생한 병소의 심각도를 stage와 병소의 개수를 동시에 고려해 판단한 것으로 이 연구결과는 BRONJ 발생과는 별개의 결과이며 발병 위험예측을 위한 별도의 연구가 필요하다.

Bagan 등¹³⁾은 정맥 비스포스포네이트치료를 받은 BRONJ 환자는 더 낮은 CTX 값을 나타내는 것을 발견하였다. 비스포스포네이트를 복용하지 않은 골다공증 환자의 CTX 수치는 400-550pg/mL으로 알려져 있는 반면 복용한 환자는 150pg/mL이다. 비스포스포네이트를 중단하면 골개조 능력이 다시 생기는데, 복용을 중단할 경우 1개월에 약 25pg/mL 정도 혈청

CTX level이 증가하였다.

비록 혈청 CTX값이 다른 지표들과 비교하여 최소한의 개인적 가변성을 가지더라도 이 검사는 아직까지 자발적 변동성을 보여줄 수 있다. 그러므로 CTX 값을 범위에 따라 여러 그룹으로 나눌 수 있고 150-200pg/mL 보다 적은 수치를 risk zone으로 범위를 설정하여 환자를 구분할 수 있다¹⁴⁾. 이는 혈청 CTX 값이 BRONJ의 위험성을 예측하고 진단하는데 참고자료로 사용될 수 있고 치료의 방향을 결정하는데 도움이 될 것으로 보이나 그 효용성이 증명된 바는 없다.

2. Parathyroid hormone

PTH level 과 BRONJ 사이에 연관성에 대한 연구 자료는 많지 않다. Ardine 등¹⁵⁾은 정맥내 bisphosphonate를 투여 받은 환자 6명을 대상으로 후향적 연구를 한 결과 BRONJ의 발현 전 수치 32.3-283.5pg/mL(평균 157.9)에서 발현 후 43.2-236.8 pg/mL(평균 139.9)로 PTH값이 변하였다. 이 연구에서 PTH가 BRONJ가 발생하지 않은 환자들과 비교하여 유의하게 증가하였다. 이는 결국 과도한 골개조의 차단이 혈중 칼슘이 떨어지게 하

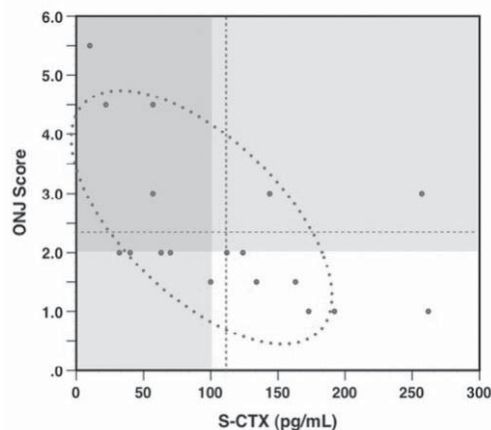


그림 1. 혈청 CTX값이 BRONJ의 심각도와 유의한 상관관계가 있음을 보임
(Kwon, Y.D., et al. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 2009)

고 이에 대한 생리적 반응으로 PTH 수준이 증가하는 것을 보여주는 것으로 골개조능이 비스포스포네이트에 의해 과도하게 억제 됨을 PTH를 통해 짐작할 수 있다는 것을 시사한다.

반대로 Lehrer등¹⁶⁾은 PTH level의 후향적 연구에서 5명의 환자 중 오직 1명만이 수치가 증가하였고 나머지 4명은 정상 범위 안에 있었는데 PTH level과 BRONJ의 발생 사이에 유의한 통계적 상관관계가 없다고 하였다.

2010년 Lazarvici등³⁾의 연구에서 BRONJ 환자의 13.3% 가 PTH 수치가 증가하였으나 증가된 PTH 수치를 가진 환자 중 더 큰 비율인 17.2%는 BRONJ 로 발현되지 않았다. 이는 PTH level과 BRONJ 사이에 유의한 상관관계가 없음을 나타낸다고 하였다.

반면 2013년 Kim등¹⁷⁾은 여러 biochemical marker중에 혈청 PTH만이 유의한 차이를 보였다고 하였다.

3. Bone alkaline phosphatase(BAP)

Bone alkaline phosphatase(BAP)는 골형성과 광화 과정에 중심이 되는 역할을 하는 marker이며 osteoblast에 의해 생산되는 주요 효소이다. 긴 반감기를 가지고 신장 청소율 (renal clearance)에 영향을 받지 않는다. 따라서 이것의 혈청 level은 골형성 정도를 측정하는데 유용한 도구가 된다^{18, 19)}.

BAP를 BRONJ의 참고 지표로 한 연구는 많지 않는데 Lazarvici등³⁾의 연구에선 BRONJ 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 BAP levels은 유의한 차이가 없다는 결과가 나왔다. 반면 Lehrer등¹⁶⁾은 5명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과 정상치 보다 낮은 BAP level(10.38ug/L)이 나왔으며 최근 대만의 한 연구진에 의하면 BRONJ의 예후와 혈청내 bone specific alkaline phosphatase의 수준이 관련이 있는 것으로 연구결과를 발표한 바 있다²⁰⁾.

4. Serum osteocalcin

Type I collagen은 골 뿐만 아니라 피부 같은 다른 구조물에도 존재한다. 그래서 bone-specific alkaline phosphatase 와 Osteocalcin(OC)은 골 형성의 평가에 빈번하게 사용되는 marker이다²¹⁾.

Serum osteocalcin(s-OC) 검사는 아직 BRONJ 환자에서 많이 시행되고 있지 않다.

많은 연구들이 bisphosphonate 치료와 관련된 biochemical turnover markers의 변화를 연구하고 있다. 어떤 연구에서는 s-OC 값이 비스포스포네이트 치료 동안 감소하였다^{22, 23)}. 그리고 골 형성은 골 개조 과정과 유기적으로 연관되는 동안 골 흡수 억제에 의해 다소 억제될 수 있다고 하였다²⁴⁾. 그러나 Lehrer등²⁵⁾은 7명의 BRONJ 환자의 s-OC 값에서 큰 변화는 없었다고 하였다.

2010년 본과에서 시행한 연구에서 침습적인 치과 수술 전에 BRONJ의 위험 정도를 평가할 수 있는 s-OC 검사와 혈청 CTX 검사 같은 Biochemical marker들의 유용성을 연구하였다²⁶⁾. 23명의 BRONJ 환자와 61명의 BRONJ가 없고 6개월 이상 비스포스포네이트 복용한 골다공증 환자에서 s-CTX와 s-OC를 측정하였다. 혈청 CTX는 정상 골다공증 환자에 비해 BRONJ환자에서 낮긴 하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, BRONJ 환자의 혈청 osteocalcin의 농도는 기준치에 비해 유의하게 낮았다(그림 2).

낮아진 s-OC 값은 골개조 과정 중 특히 골형성의 장애로 여겨질 수도 있으며 대부분의 환자가 스테로이드 등의 약물을 복용하고 있지 않은 점을 생각한다면 노령에 의한 골형성 장애나 기타 파악되지 않은 요인에 의해 osteocalcin의 수준이 현저히 낮아졌음을 생각할 수 있으며 BRONJ의 발생이 기존의 비스포스포네이트에 의한 과도한 골흡수능의 차단 뿐만이 아니라 골형성 장애를 동반한 경우 더욱 발생 가능성이 높을 것이라는 것을 보여준다. 골개조에 있어 골흡수와 골형성을 따로 떼어놓고 생각할 수 없음을 고려하면 이

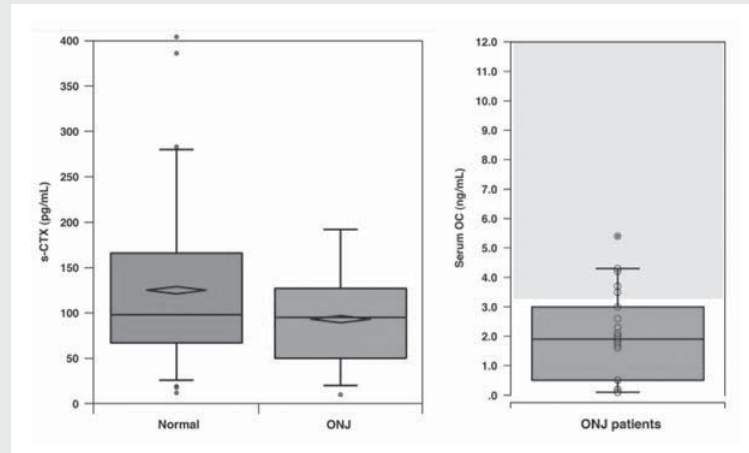


그림 2. 정상군 및 BRONJ 환자의 serum CTX 와 BRONJ 환자에서의 serum OC
(Kwon, Y.D., et al. Two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis, Clin Oral Implants Res, 2011)

는 설득력 있는 생각이라 할 수 있다. 따라서 오직 s-CTX 검사에 의한 ONJ 위험성의 평가를 고려하는 것은 s-CTX 검사가 갖는 문제점과 함께 아직 논란의 여지가 있기 때문에 다른 추가적인 검사들이 보다 많은 정보를 제공해 줄 수 있을 것이다. 따라서 골 개조 기능을 평가하기 위해 s-CTX와 함께 골형성능을 평가하는 검사가 BRONJ 위험성 평가와 진단하는데 참고검사로 가능성이 있다. 보다 침습적인 외과적 수술이 예정된 환자에서 적절하게 병소를 관리하고 BRONJ의 위험성을 평가하기 위해서는 s-CTX 같은 흡수능 평가 marker와 s-OC 같은 골 형성 marker의 측정이 동시에 시행 되어지는 것을 추천한다.

4. Vitamin D

비타민 D는 lipophilic prohormone으로서 태양광선에 의하여 합성이 일어난다. 자외선 B는 피부에서 7-Dehydrocholesterol을 provitamin D3로 전환시킨다. 만약 태양에 적절히 노출되면 provitamin D3는 빠르게 비타민 D3(Cholecalciferol)로 전환된다. 이는 liver에서 25(OH)D3로 전환되고 이어서 kidney에서 활동성 형태인

1,25(OH)2D3로 전환된다. 몸의 비타민 D 감소의 주요 원인은 불충분한 태양광선에 노출이나 부족한 음식 섭취이다.

WHO는 serum 25(OH)D가 20ng/mL 이하 일 때 비타민 D 부족으로 정의 하였고 10ng/mL 이하 일 때 비타민 D 결핍으로 정의하였다²⁷⁾. 하지만 많은 연구들에서 serum 25(OH)D의 적정 값을 30ng/mL 이상으로 보고 있고 20-30ng/mL 인 경우 불충분으로 보고 있으며 20ng/mL 이하인 경우 결핍으로 보고 있다. 이러한 기준 값은 25(OH)D가 30 ng/mL 이하로 떨어질 때 PTH 값이 증가하는 양상을 보이며 Ca의 흡수가 30ng/mL 에서 적절하게 일어난다고 하는 연구 결과를 근거로 한다²⁸⁾.

Hwang등²⁹⁾은 국내 고연령 환자들을 대상으로 연구한 결과 20.4 ng/mL 이하에서 골다공증의 위험성이 높게 나타났으며 골의 건강을 위하여 최소 20ng/mL 이상의 serum 25(OH)D 값을 제안하고 있다. Holick등³⁰⁾은 연령에 따라 피부를 통해 생산되는 비타민 D3의 양상을 연구하였다. 저 연령에서 고연령으로 갈수록 피부의 elastic fiber의 수축과 천층 혈관들의 감소, 두께의 감소로 인해 피부의 비타민

생산 능력이 저하된다고 보고하고 있다. Epidermis 와 dermis에 서 7-dehydrocholesterol 과 previtamin D3의 생산이 고연령으로 갈수록 감소 되는 결과가 나타났다.

비타민 D의 부족이나 결핍은 골다공증을 유발 할 수 있으며 악골의 골 괴사에 관여하는 것으로 보인다. 고연령층에 있어서 비타민 D3 생산능의 감소는 비타민 D 부족이나 결핍으로 이어지고 이는 골다공증 유발 요인이 될 수 있다. 골다공증 치료를 위해 비스포스포네이트 제재 사용은 결국 악골 괴사 발생의 원인이 될 수 있음을 보여준다.

아직 비타민 D 상태와 관련하여 악골 괴사 환자에 대하여 명확히 정립된 것은 없지만 높은 위험군에 있어서 다른 요인들과 함께 비타민 D 결핍이 나타난다.

Hokugo등³¹⁾은 Rat을 이용한 동물실험에서 비타민 D 결핍과 함께 BRONJ 의 유병율에 대하여 실험 하였다. 비타민 D 결핍 상태와 비스포스포네이트 제재를 투여한 그룹에서 그렇지 않은 그룹보다 발치와의 치유가 늦어지고 악골괴사의 발생율이 증가하였다. 이는 비타민 D 결핍이 골의 지혈이나 선천성 면역의 조절장애를 유발하여 악골괴사를 유발하는 기전에 관련되는 것으로 보여진다.

요약하면 비록 혈청 CTX level이 BRONJ 발생 예측 marker로 정의 할 수 없을 지라도 치과 수술 전 위험성을 측정하는 데 있어 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 보여진다. 혈청 BAP level은 유용할 수도 있으나 그 값은 추가적인 검사를 요한다. PTH는 아직 BRONJ 발생 예측 marker로 보기 어렵다. 또한 혈청 CTX와 Osteocalcin 두 검사를 통하여 비스포스포네이트 복용환자에서 치과적 수술이 가능한지 여부를 예측할 수 있다.

외부 활동량이 적은 우리나라 노인들의 낮은 Vitamin D 수준 또한 악골 괴사 발생에 관여하는 것으로 생각되며 악골 괴사의 진단과 치료에 한 지표로써 참고 될 수도 있을 것으로 보인다. 모든 biochemical marker가 BRONJ 의 예견 지표로서

는 불충분하기 때문에 새로운 marker를 찾기 위한 추가적인 연구가 시행되어야 한다고 주장하는 연구도 있다³²⁾. 이렇게 BRONJ 와 관련하여 여러 상반되는 연구들이 있는 것을 볼 수 있다. 하지만 이는 BRONJ 를 연구하는 것이 그만큼 중요한 일이며 향후 기전이나 생화학적 표지, 그리고 치료에 대하여 추가적인 연구가 필요함을 의미한다.

III. Nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw

치과대학 시절 전신질환자에 대한 치과진료에 대한 부분을 공부하였으며 이후 지속적으로 최신 경향을 접하기 위해 일선 치과의사들이 노력하고 있지만 현대 의학의 발전이 워낙 빠르게 진행되고 이러한 부분이 치과진료에 미치는 영향에 대해서는 사실 그 업데이트가 늦을 수 밖에 없다. 비스포스포네이트 관련 악골괴사가 약 십년전 다가 왔을 때 처럼 최근 연구에 의하면 골다공증의 치료를 위한 human monoclonal antibody, 류마티스 치료제 및 항암제도 악골괴사를 일으킬 수 있다는 보고가 있다. Bevacizumab과 sunitinib같은 anti-angiogenic 약물의 단독 사용이나 Bisphosphonate 와 함께 혼합 사용에 의해서 악골 괴사가 발생한다고 하며 골다공증 치료를 위한 인간 단일클론 항체인 Denosumab(Xgeva 또는 Prolia)은 receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL)과 연관되며 파골세포의 활성화와 생존을 조절하여 악골괴사의 원인으로 보고되고 있다. 조골세포와 파골세포는 골의 흡수와 침착을 책임지는 세포이다. 조골세포는 osteocyte에서 분화되지만, 파골세포는 cytokine 성장 인자(특히 macrophage colony-stimulating factor:M-CSF, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL), vascular endothelial

growth factor(VEGF))의 영향 아래 monocyte-macrophage 계열에서 기원한다^{33, 34}. 파골세포의 분화, 활성화, 그리고 생존은 RANKL로의 노출에 의존하며 이러한 세포는 RANKL이 없거나 osteoprotegerin(OPG)의 존재로 억제된다. 조골세포 활성화는 파골세포 활성화에 생성된 매개체들에 의해 증가한다. 이러한 기전은 부갑상선호르몬과 비타민D의 조절아래 있다. 다양한 매개체들 가운데 M-CSF, VEGF, RANKL 그리고 비타민 D는 monocyte-macrophage 계열로부터 기인한 면역세포들의 화학주성과 활성화에 주요한 역할을 한다. Denosumab는 파골세포의 활성화와 형성을 억제하기 위해 RANKL에 작용하고 골다공증이나 골에 전이된 암 치료에 사용된다. Bevacizumab는 VEGF를 표적으로 하고 혈관의 성장을 저해한다. 이것은 대장, 폐, 신장과 중추신경계 암의 치료에 선택적으로 사용되며 난소암과 유방암에 주요하게 사용된다. Tyrosine kinase 억제제의 그룹에 속하는 sunitinib는 VEGF 수용체, M-CSF 수용체 그리고 다른 경로를 방해함으로 신생혈관 생성을 억제한다³⁵(그림 3).

〈Denosumab and Anti-angiogenics drugs〉

RANKL은 파골세포 전구체를 활성화 시키고 골을 용해시키며 여러 골 성장인자들(insulin-like growth factor, transforming growth factor 등)을 방출시킨다. Denosumab은 이러한 RANKL을 차단하며 osteoprotegerin, tumor necrosis factor family의 생리학적 효과를 모방하여 파골세포의 분화를 제한하고 이의 apoptosis를 촉진하여 성숙된 파골세포의 고갈로 인해 뼈의 흡수를 제한한다^{36, 37}. Denosumab 치료를 받은 환자에서 악골괴사가 보고되고 있으며 bisphosphonate와 연관된 악골괴사와 비슷한 발생율을 보인다고 한다. 약리 기전이 서로 다르기 때문에 denosumab에 의한 질환은 BPs에 의한 것보다 빠르게 해결 가능하다고 보고 있다. Angiogenesis는 종양의 진행과정과 osteoclast 분화를 이끄는 경로인 RANKL 체계에서 중요한 과정이다. 세포 표면 수용체인 vascular endothelial growth factor(VEGF) 수용체는 암의 진행에 주요 역할을 하며 tyrosine kinase activator 이나 다른 이차 물질들을 제한하는 약물에 의해 표적이 될 수 있다. 대부분의 angiogenesis inhibitor들(monoclonal antibody bevacizumab)와 kinase inhibitor인 sunitinib은 VEGF 전달체계를 표적으로 한다. Bevacizumab는 임상적으로 첫

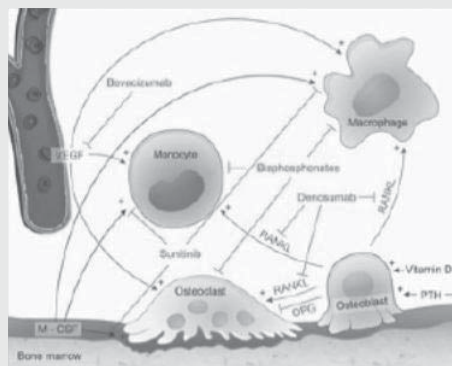


그림 3. 골 조혈의 생리와 골 turn over 와 약의 상호작용 기전 M-CSF = macrophage colony-stimulating factor, OPG = osteoprotegerin, PTH = parathyroid hormone, RANKL = receptor activator of nuclear factor-kB ligand (Troeltzsch, M., et al., Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. J Can Dent Assoc, 2012)

승인된 anti-angiogenetic drug로써 처음에 대장 직장 암에서 근래에 폐나 유방암 치료에 사용된다³⁸⁾.

많은 연구들이 이 약에 의한 악골괴사를 보고 하였는데 Guarneri등은 3,560명의 유방암 환자에서 bevacizumab 단독 또는 BPs와 함께 사용하여 치료 하였을 때 악골괴사 발생율이 0.2-0.9%로 나타난다고 보고하였다³⁹⁾. Sunitinib 은 VEGF 수용체와 혈소판 유도 인자 수용체를 표적으로 하여 세포의 신호를 차단하는 multi-targeted receptor tyrosine kinase 이다. 이 약물로 인한 악골괴사에 대한 연구는 많지 않으며 발생율에 대하여 잘 알려져 있지 않다.

특히, Denosumab은 골다공증 치료에 대표적인 biologics로 향후 국내에서도 곧 시판될 것으로 예상되며 앞으로 나올 새로운 약물에 의한 치과적 부작용에 대해 적절히 대처하기 위해 사전지식을 쌓고 철저한 병력청취가 필요할 것이다.

IV. Prevention and treatment of BRONJ

BRONJ에 대하여 2009년 American Association of Oral and Maxillofacial surgeons(AAOMS)의 position paper⁸⁾에서는 Stage에 따른 치료지침을 제시하였다. 이는 대한구강악안면외과학회에서도 유사한 지침을 따르고 있다 (Table 2).

Stage I, II 환자의 경우 보존적인 치료를 시행할 것을 권장하고 있고 Stage III 환자에 국한해서 적극적인 수술적 개입을 시행할 것을 권장하고 있다.

치료법은 여러 문헌을 근거로 볼 때 보존적 처치(chlorehexidine 가글, 항생제 요법)와 외과적 처치(부분절제술 등), 대체요법으로 크게 나눌 수 있다.

1. 보존적인 처치는 어느 정도 고식적인 치료로 대

Table 2. Staging and treatment strategies of BRONJ by AAOMS position paper⁵⁾

BRONJ staging	Description	Treatment strategies
At risk category	No apparent necrotic bone in patients who have been indicated Patient education treated with either oral or IV bisphosphonates	No treatment indicated Patient education
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, but non-clinical findings and symptoms	Systemic management, including use of clinical findings and symptoms pain medication and antibiotics
Stage1	Exposed and necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	Antibacterial mouth rinse, Clinical follow-up on quarterly basis, Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy.
Stage2	Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	Symptomatic treatment with oral antibiotics, Oral antibacterial mouth rinse, Pain control Superficial debridement to relieve soft tissue irritation.
Stage3	Exposed and necrotic bone in patients with pain, infection and one or more of the following: exposed and necrotic bone Antibiotic therapy and pain control, extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	Antibacterial mouth rinse, Antibiotic therapy and pain control, Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain.

부분의 경우 근본적으로 병소를 제거하는 것이 쉽지 않다. BRONJ환자에게 외과적 치료 또는 보다 보존적인 접근과 관련하여 적절한 치료에 대하여 아직까지 논란이 있다. Lazarovici 등⁴⁰⁾ 또한 비슷한 결과를 발표하였는데 장기간의 항생제 치료와 최소한의 외과적 과정은 환자의 18%만이 치유되었다고 한다.

2. 외과적인 처치에 대하여는 아직까지 논란의 여지가 있으나 보존적인 처치만으로는 치유가 어려운 Stage 2b 및 Stage 3 환자가 주 대상이다. 외과적 처치에 관한 문헌들은 수술 시 중요한 것은 모든 괴사골의 제거와 골변연의 깨끗한 정리, 긴장없는 수술부위의 봉합이라고 공통적으로 언급하고 있다^{6, 7)}. 최초의 보존적 처치를 중요시하던 초기의 가이드라인과 달리 최근엔 수술적 치료의 효과 및 유용성이 많이 보고되고 있으며 여러 연구를 살펴 볼 때 BRONJ의 외과적 치료가 비외과적 치료, 보존적 치료보다 상태의 치유면에서 보다 효과적이라 보고된다⁴¹⁾.

독일 구강 외과 학회 에서 BRONJ의 치료의 Guideline을 제시 하였는데 침습적인 외과적 치료의 높은 성공율을 강조하고 있다. 이는 AAOMS의 분류에 따른 Stage3에서 오직 외과적 치료가 시행되어야 한다는 것과 반대된다. 외과적 치료가 보존적 치료보다 보다 BRONJ 치유에 효과적이며 AAOMS의

stage에 따른 치료 결정이 반드시 필요치 않다고 보고 있다³⁶⁾.

3. 보존적, 외과적 처치 외에도 부가적 처치를 또한 고려해 볼 수 있을 것이다. Harper와 Fung⁴²⁾는 저용량의 부갑상선호르몬(recombinant human parathyroid hormone 1-34(teriparatide) (rhPTH 1-34)을 이용한 치료에서 10개월 만에 만족할 만한 치료결과를 얻었다. Teriparatide (TPTD)는 부갑상선 호르몬의 1-34 아미노산을 포함한 합성 polypeptide 이다. 처음에 골다공증의 치료를 위한 골형성 자극제로 승인되었는데 직접 골 형성을 자극하고 골 강도를 높여준다. 게다가 Teriparatide 는 척추와 장골 골절의 치유에 유용하다고 밝혀졌다. 부갑상선 호르몬 치료는 골 형성을 증가시키고 골흡수를 조절한다. 전술한대로 TPTD가 골다공증 치료제의 한 가지이므로 비스포스포네이트 휴약기가 가질 수 있는 약점을 충분히 보완 할 수 있다는 점이 TPTD의 부가적 사용에서 얻을 수 있는 장점 중 하나이다.

그렇지만 Teriperatide 는 환자에게 경제적 부담이 크며 매일 스스로 주사해야하는 번거로움으로 약물 순응도에 문제가 있을 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하며 아직 24개월 이내로만 사용하도록 FDA의

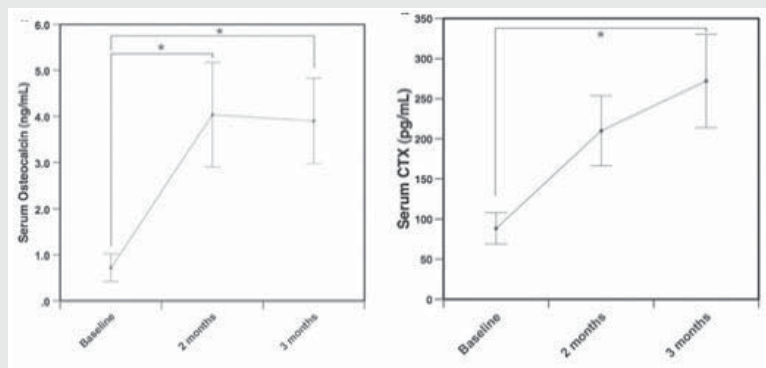


그림 5. 혈청 Osteocalcin 값과 CTX값이 술 후 2-3개월간 증가하는 양상을 보임.

(Kwon, Y.D., et al., Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int, 2012)

승인을 받았다. 치과 의사의 단독적 결정으로 투여되어서는 안되며 반드시 사용시 해당 전문분야 내과전문 의와의 진료의뢰 및 긴밀한 협조체계가 필요하다.

본과에서 여섯 명의 환자를 대상으로 비스포스포네이트 투여를 중지하고, 최대한의 보존적 수술 치료와 함께 2~3개월의 짧은 기간 동안 Teriparatide를 하루에 20 마이크로그램을 투여하였을 때, 임상적으로 재발 없이 치료되었음을 확인 하였다⁴³⁾.

이 연구에서 환자의 s-OC 및 s-CTX 수치가 유의하게 상승하여 골형성이 진행됨을 확인하였는데 이러한 결과로 볼 때, Teriparatide가 BRONJ 치료의 대안이 될 수 있음을 제안 할 수 있다(그림 5). 그렇지만 아직 Teriparatide의 사용에 어떠한 효과를 가져오지 못한다는 보고도 있으며⁴⁴⁾, 본 저자들의 연구 자료 역시 아직 예비단계에 불과하며 BRONJ의 치료에 있어 BRONJ의 효용성에 대해서 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

이외에 Adornato등⁴⁵⁾은 BRONJ환자에 대하여 외과적 치조골절제술 후 수술 부위에 Platelet riched plasma(PRP)와 흡수성 막을 사용하는 방법으로 좋은 결과를 보고하였다. Freiburger⁴⁶⁾은 고압

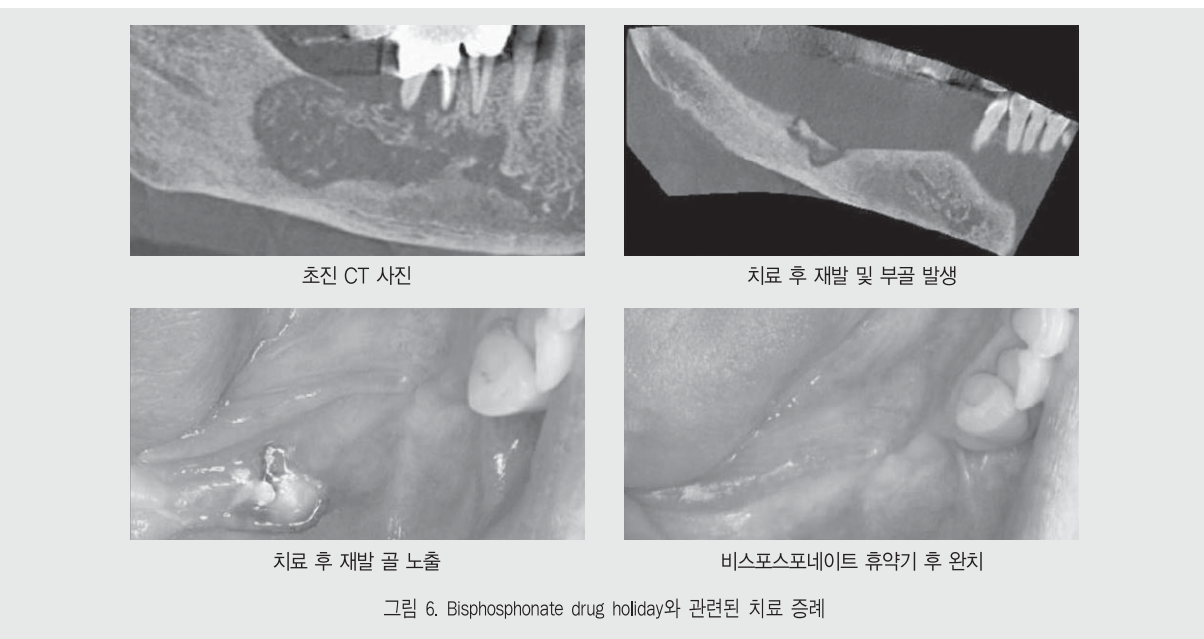
산소요법을 이용한 처치에 대하여 여러 문헌을 언급하여 효용성에 대하여 보고하기도 하였다.

4. BRONJ의 최고의 치료방법은 예방이다. 비스포스포네이트 복용을 중단한 환자일 지라도 중단 후 약이 수년 동안 골에 남아있다는 특징 때문에 약 복용의 중단 효과는 명확하지 않은 부분이다.

비스포스포네이트의 휴약기는 치과 의사에 의해 단독적으로 시행되어서는 안된다. 아직 휴약기가 같은 risk-benefit에 대한 연구는 진행 중이며, 몇몇 연구는 여전히 휴약기로 인한 치명적인 합병증의 증가를 보고 하기도 하였다⁴⁷⁾.

게다가 병소에 골절단이 시행되었을 때 그 과정 자체가 증상을 악화시키는 침습적인 요인이 될 것으로 여겨진다. 비스포스포네이트 휴약기와 관련하여 2009년 본과에서 시행된 환자 치료 증례가 있다⁴⁸⁾. 외과적 치료 후 재발되었으나, 고령 및 전신상태로 더 이상의 외과적 치료를 할 수 없었던 BRONJ환자에게 부가적 외과적 치료 없이 6개월의 비스포스포네이트 휴약기를 통해 치료한 증례로써 논란의 대상인 비스포네이트 휴약기에 대한 유용성의 일례이기도 하다(그림 6).

비스포스포네이트 치료를 시작하기 전에, 살리기 힘



든 치아들은 미리 제거하며, 모든 침습적인 치과 수술을 사전에 시행하여 최적의 구강 상태를 만들어 둔다면, 이후 시행될 수도 있는 침습적인 치과수술의 기회가 현저히 감소하게 되고 결국 BRONJ발생의 중요한 원인이 되는 발치나 기타 치조골을 침범하는 치과치료의 빈도가 줄어 BRONJ환자의 감소를 가져올 것이다.

BRONJ가 진단된 환자들은 숙련된 구강악안면외과에 의해 치료 되어야 하고, 치료의 목적은 연조직과 골의 감염과 통증의 감소이며 턱뼈 골괴사를 최소화 시키는 것이다.

Chlorhexidine 가글, antiseptic agent는 감염에 효과적인 치료법이고, 만약 감염의 증거가 있다면 전신적 항생제 투여가 추천된다.

Stage3 이하의 경우나 부골이 깨끗하게 분리될 때 보존적 치료는 첫 번째로 선택해야 할 치료이며 예후를 살피며 휴약기를 두어 어느 정도 지속해야 한다. 치과 수술이 수술부위를 다시 괴사시킬 수 있는 가능성 때문이다. 다만 보존적 처치에도 불구하고 상황이 악화되거나 반응이 미비할 때는 보다 적극적인 대처를 필요로 한다. 광범위한 골 괴사 또는 병리적 골절이 발생한 경우에는 부분적 하악골 절제술이 필요할 수도 있다.

Bryan⁴⁹⁾은 BRONJ에 대한 임상적 특징과 위험요소, 관리, 치료결과에 대하여 26명의 환자에 대해 연구하였다. BRONJ를 치료 후 결과를 stage 나 크기에 따라 비교하였을 때 유의한 차이는 없었으나, 치과치료 후 발생한 BRONJ 환자보다 자연적으로 발생한 BRONJ 환자의 경우 치료 결과가 더 양호하다고 하였다.

V. Conclusion

Bisphosphonate를 복용하고 있는 환자 중 치과수술이 필요한 환자의 경우 BRONJ 발생 예측이나 진단을 위하여 임상 및 방사선 검사와 생화학적 검사가 필요하다. Biochemical marker들은 여러 연구에서 그 유용성에 대해 논란이 있고 치료법 또한 명확한 방법을 제시하지 못하며 BRONJ에 관한 지침 또한 변하고 있는 상태이다. 하지만 여러 문헌에서 보듯이 BRONJ 진단이나 예측을 위한 생화학적 검사에 대해 활발히 연구가 진행되고 있으며 몇몇 marker들은 유용하게 사용되고 있다.

Bisphosphonate제제 외에 denosumab 같은 항암제나 bevacizumab, sunitinib 같은 anti-angiogenic drug들이 악골괴사를 일으킨다고 보고가 있다. 아직 국내에는 많이 보고 되지 않은 제제들이지만 향후 악골괴사를 유발하는 요인으로써 관심을 가질 필요가 있을 것으로 보인다. 질환을 유발하는 원인에 대한 것과 이를 진단하는 생화학적 검사에 대하여 추가적인 연구가 필요하며 이는 악골괴사의 예측을 통한 발병율의 감소와 치료 성공율을 높이는데 기여할 것으로 보인다.

결론적으로 환자에게 대한 철저한 병력청취와 내과 의사와의 시의 적절한 상호 의견교환을 통해 질환을 예방하고 환자에게 이러한 질환에 대한 구체적인 정보제공이 필요할 것이다. 또한, BRONJ로 의심되는 환자를 보았을 때 구강악안면외과로의 진료의뢰를 통해 환자에 대한 즉각적인 치료가 제공되도록 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Saad, F. and A. Lipton, Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol*, 2007. 34(6 Suppl 4): p. S17-23.
2. Marx, R.E., Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003. 61(9): p. 1115-7.
3. Lazarovici, T.S., et al., Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010. 68(9): p. 2241-7.
4. Khosla, S., et al., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2007. 22(10): p. 1479-91.
5. Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*, 2009. 35(3): p. 119-30.
6. Williamson, R.A., Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010. 39(3): p. 251-5.
7. Carlson, E.R. and J.D. Basile, The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(5 Suppl): p. 85-95.
8. Vasikaran, S., et al., Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011. 22(2): p. 391-420.
9. Rosen, H.N., et al., Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int*, 2000. 66(2): p. 100-3.
10. Marx, R.E., J.E. Cillo, Jr., and J.J. Ulloa, Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007. 65(12): p. 2397-410.
11. Schwartz, H.C., Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(6): p. 1319-20; author reply 1320.
12. Kwon, Y.D., et al., Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(12): p. 2644-8.
13. Bagan, J.V., et al., Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*, 2008. 44(11): p. 1088-9.
14. Kunchur, R., et al., Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(6): p. 1167-73.
15. Ardine, M., et al., Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol*, 2006. 17(8): p. 1336-7.
16. Lehrer, S., et al., Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008. 106(3): p. 389-91.
17. Kim, J.W., et al., Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*, 2013. 57(1): p. 201-5.
18. Martinez, J., et al., Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta*, 2009. 409(1-2): p. 70-4.
19. Trento, L.K., et al., Role of type I collagen C telopeptide, bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009. 35(1): p. 152-9.
20. Lee, J.J., et al., Factors predicting the prognosis of oral alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a 4-year cohort study. *Head Neck*, 2013. 35(12): p. 1787-95.
21. Bowers, G.N., Jr. and R.B. McComb, Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem*, 1975. 21(13): p. 1988-95.
22. Raisz, L., et al., Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical

참 고 문 헌

- markers of bone turnover. *Osteoporos Int*, 2000. 11(7): p. 615-20.
23. Looker, A.C., et al., Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int*, 2000. 11(6): p. 467-80.
 24. Baim, S. and P.D. Miller, Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res*, 2009. 24(4): p. 561-74.
 25. Lehrer, S., et al., Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(1): p. 159-61.
 26. Kwon, Y.D., et al., Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res*, 2011. 22(1): p. 100-5.
 27. in *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. 1997: Washington (DC).
 28. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
 29. Hwang, Y.C., et al., Optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for bone health in older Korean adults. *Calcif Tissue Int*, 2013. 92(1): p. 68-74.
 30. MacLaughlin, J. and M.F. Holick, Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*, 1985. 76(4): p. 1536-8.
 31. Hokugo, A., et al., Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res*, 2010. 25(6): p. 1337-49.
 32. Kim, S.W., et al., Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J*, 2005. 52(6): p. 667-74.
 33. Pazianas, M., Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(3): p. 232-40.
 34. Baron, R., S. Ferrari, and R.G. Russell, Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 2011. 48(4): p. 677-92.
 35. Troeltzsch, M., et al., Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*, 2012. 78: p. c85.
 36. Bekker, P.J., et al., A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(7): p. 1059-66.
 37. Lumachi, F., et al., Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res*, 2009. 29(5): p. 1551-5.
 38. Sivoilella, S., et al., Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res*, 2013. 33(5): p. 1793-7.
 39. Guarneri, V., et al., Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 122(1): p. 181-8.
 40. Lazarovici, T.S., et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(4): p. 850-5.
 41. Hoff, A.O., et al., Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 2008. 23(6): p. 826-36.
 42. Harper, K.D., et al., Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res*, 2007. 22(2): p. 334.
 43. Kwon, Y.D., et al., Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int*, 2012. 23(11): p. 2721-5.
 44. Narvaez, J., et al., Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*, 2013. 24(2): p. 731-3.
 45. Adornato, M.C., I. Morcos, and J. Rozanski, The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am*

참 고 문 헌

- Dent Assoc, 2007. 138(7): p. 971-7.
46. Freiburger, J.J., Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 96-106.
47. Curtis, J.R., et al., Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int, 2008. 19(11): p. 1613-20.
48. Kwon, Y.D., et al., Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: favorable outcome after bisphosphonate holiday. Quintessence Int, 2009. 40(4): p. 277-8.
49. Thumigere-Math, V., et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(9): p. 1904-13.