

비스포스포네이트 연관 악골 괴사(BRONJ)의 치과적 견해

아주대학교 의과대학 치과학교실

이 정 근

Dental Considerations of the Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw

Jeong Keun Lee

Department of Dentistry, Ajou University School of Medicine

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a disease entity which is rare, but is a serious side effect of bisphosphonate therapy. Several professional associations have published position papers on BRONJ; in 2009, the Korean position statement was reported as a collaborative effort between the Korean Endocrine Society, Korean Society of Bone Metabolism, Korean Society of Osteoporosis, and Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Diagnostic criteria and treatment strategies for BRONJ are now being established through a thorough investigation and cooperation amongst numerous specialties. Still obscure, it is suggested that the pathogenesis of BRONJ is due to the inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase of the osteoclastic mevalonate pathway, thus disturbing the cytoskeletal motility for the fusion of mononuclear cells into a multinucleated giant cell or the establishment of a ruffled border. Eventually, such changes will be followed by inactivation and apoptosis of osteoclasts, leading to decreased bone resorption. The incidence of BRONJ is known to be as low as 0.01~0.001% of the entire population, but BRONJ is as high as 1 in 300 in the case of dental intervention of patients on bisphosphonate therapy. It is important for clinicians to remember in requesting a dental consultation for a patient on bisphosphonate therapy that oral cavity has a special environment for wound healing. Routine minor trauma caused by foreignbodies, such as hard food, is compensated by an appropriate wound healing mechanism involving rapid bone turnover due to the rich vascular supply of the oral mucosa. Bisphosphonate will disturb this normal wound healing as a consequence of decreased bone turnover. It should also be kept in mind that the disturbed wound healing is further complicated by the presence of normal microflora in the oral cavity and by the unique anatomic condition of the thin oral mucosa covering the the mandible, most mobile skeleton in the head and neck area. The potency of the bisphosphonates (intravenous bisphosphonate), local factors, such as local dental intervention (especially dental extraction), and systemic factors, such as patient age (old age), have statistical significance for all BRONJ risk factors. Although the recognition of BRONJ by clinicians has been inadequate until now, the growing body of evidence is unveiling the detailed aspects of BRONJ. Continued investigation and extensive cooperation of related specialties will elucidate the nature of the disease, thus enhancing the quality of life of patients on bisphosphonate therapy.

Key Words: BRONJ, Bisphosphonate, Osteonecrosis, Jaw, Dental consideration

Received: January 12, 2010 **Revised:** January 14, 2010 **Accepted:** January 22, 2010

Corresponding Author: Jeong Keun Lee, Department of Dentistry, School of Medicine, Ajou University, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon, Gyeonggi, 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5328, Fax: +82-31-219-5329, E-mail: arcady@ajou.ac.kr

파젯씨병(Paget's disease)의 치료에 에티드로네이트(etidronate)를 처음 사용하면서 1960년대부터 비스포스포네이트(bisphosphonate)는 치료제로서의 가치가 인식되기 시작했다.¹ 비스포스포네이트를 골다공증의 치료제로 사용하기 시작한 것은 불과 10여 년 전의 일로 1994년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration; FDA)의 승인을 얻어 골다공증, 골감소증과 당질코르티코이드 유발성 골다공증 등의 치료제로 사용되었다.² 이후 2003년 Marx³가 처음으로 장기간의 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 발치 후 발생한 악골괴사 증례를 보고한 이후 유사 증례들의 보고가 계속되고 있어, 이를 통칭 비스포스포네이트 연관 악골(턱뼈) 괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)로 정의하고 있다. BRONJ는 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 구강 내 수술 후 발생한 악골 괴사로 아직 발병 원인과 치료 방법이 명확히 밝혀지지 않았지만 2003년 이후 점차 증가하고 있는 합병증이다. 그럼에도 불구하고 일반인은 물론 비스포스포네이트를 처방하는 의사나 BRONJ를 임상 현장에서 최초로 목격하는 치과의사조차도 BRONJ에 관한 인식이 충분하지 않은 것이 사실이다.⁴ 미국 국립골다공증재단(National Osteoporosis Foundation)에 따르면 2010년에는 골다공증 환자가 미국 내에서 약 1,200만 명에 이를 것으로 예측하고 있는 바,⁵ 국내에서의 경향 또한 이와 크게 다르지 않을 것으로 예측되며, 앞으로 임상에서 BRONJ에 노출되는 임상 의들의 숫자도 점점 증가할 것이다. 본 논문은 이와 같은 추세에서 비스포스포네이트와 관련 깊은 임상 의들의 BRONJ에 대한 인식을 제고하기 위하여 기획되었다.

BRONJ의 역학

파젯씨 병에 전맥 주사로 처음 사용한 이후¹ 중앙 관련 고칼슘혈증에 대한 치료⁶를 비롯하여 골다공증 예방 및 치료 목적으로 하는 비스포스포네이트의 투약은 근래에 매우 흔한 일이 되었지만² BRONJ에 익숙한 임상 의들이 아직은 많지 않기 때문에 BRONJ의 진정한 발생 빈도를 알아내는 일은 쉬운 일이 아니다. 이와 더불어 BRONJ의 발생률을 추정하기 어렵

게 만드는 요인은 다양하다. 비스포스포네이트와 관련 없이 발생하는 골괴사 자체의 발생 빈도가 알려져 있지 않고, 비스포스포네이트의 투여 형태에 따라 BRONJ의 발생 빈도가 달라진다는 점 등이다.^{7,9} 그럼에도 불구하고 미국골대사학회 특별 조사 위원회의 보고서(Task Force Report of American Society for Bone and Mineral Research; ASBMR)에서 전반적인 BRONJ의 발생률이 10,000명당 한 명에서 100,000명당 한 명 꼴로 조사되었다고 발표한 바 있다.¹⁰ 비록 높은 발생률은 아니지만 임상에서 미리 예견하기 어려운 합병증이기에 때문에 비스포스포네이트 투약 결정 과정에서 이에 관해 환자에게 미리 설명하고 동의할 구해야 하며 병의 진행에 관하여 임상 의 스스로가 숙지하고 있어야 한다.

BRONJ의 임상 진단

비스포스포네이트 투여와 관련되어 흔히 피로, 감기 유사 증상, 빈혈, 위장관계 증상 등이 나타난다.¹¹ 하지만 이러한 비특이적인 증상만으로는 비스포스포네이트 사용에 문제점을 인식하지 못하다가, 악골괴사가 처음 보고된 2003년 이후 구강악안면외과 의사를 중심으로 한 꾸준한 문제 제기에 접하게 된다. 이후 비스포스포네이트 합병증으로 악골 괴사에 관한 보고가 축적되자 미국구강악안면외과학회(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; AAOMS)에서는 2007년 BRONJ에 관한 공식견해서(Position Paper)를 공포하여 이에 대한 인지도를 높이고자 하는 노력에 착수하게 된다.¹² 시간이 흐를수록 쌓이는 임상 자료들로 인하여 공식견해서는 2009년도에 개정되었으며¹³ 지금도 BRONJ에 대한 파악은 계속 정교해지고 있다.

미국과 거의 유사한 시기에 비스포스포네이트에 의한 악골 괴사 증례를 경험한 호주에서도 Australian and New Zealand Bone Mineral Society, Osteoporosis Australia, Medical Oncology Group of Australia 및 Australian Dental Society의 명의로 공식견해서를 발행한 바 있고,¹⁴ 우리나라에서도 본 학회를 비롯하여 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한구강악안면외과학회에서 공동 주관되어 난상 토론을 거친 후

Korean Position Statement를 공표하기에 이른다.¹⁵ 진단 지침에 근거한 BRONJ의 진단 기준은 다음의 3가지 중 모두 만족하여야 한다.

- ① 악골 부위에 뼈가 노출되어 있으면서 적절한 치료에도 불구하고 치유되지 않고 8주 이상 지속되는 경우
- ② 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나, 현재 복용하고 있는 경우
- ③ 턱 부위에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 경우 위의 진단 기준은 현재 진행형인 작업가설로 아직 완성된 것은 아니지만 현재로서 가장 완벽하다고 본다. AAOMS에서 2007년도에 발표된 공식견해에서는 병의 진행에 따라 병기를 1기에서 3기로 구분하다가 2009년도에 개정된 내용에서는 다음의 비특이적 증상들을 포함하는 0기가 추가되었다.¹⁶

- 0기: 뼈는 괴사되어있지 않지만 동통, 치아동요, 점막부종, 발적, 궤양 등 비 특이적 증상을 호소
- 1기: 괴사된 뼈가 노출되어있지만 증상 및 감염의 증거 없음
- 2기: 괴사된 뼈가 노출되어있으면서 동통 및 감염의 증거 있음
- 3기: 2기의 소견과 함께, 다음 중 한 가지 이상

동반한 경우

- ① 병적 골절 동반
- ② 구강의 누공을 형성
- ③ 괴사된 뼈의 노출 부위가 치조골(잇몸뼈)을 넘어 침범
- ④ 구강과 비강으로 누공(fistula) 또는 개통(communication)을 형성
- ⑤ 하악골(아래턱뼈) 아래로 골 용해가 진행된 경우

BRONJ의 검사실 소견

폐경기 후 골다공증 치료 효과 및 투약에 대한 환자의 순응도(compliance) 확인을 위하여 사용되는 골회전 표지자(bone turnover marker) 중 제1형 교원질 카르복시종단펩티드 교차연결(type I collagen C-telopeptide crosslink; CTX)은 현재 골다공증 환자의 BRONJ 예측 인자로서의 활용 가능성이 제기된 상태이다. CTX는 제1형 교원질 아미노종단펩티드 교차연결(type I collagen N-telopeptide crosslink; NTX)과 함께 골 흡수 평가에 사용되는 제1형 교원질 종단펩티드(telopeptide) 중 하나이다. I형 교원질 카르복실기 종단의 α -1 사슬은 증령(aging)과 더불어 펩티드 사슬 재배열(β -

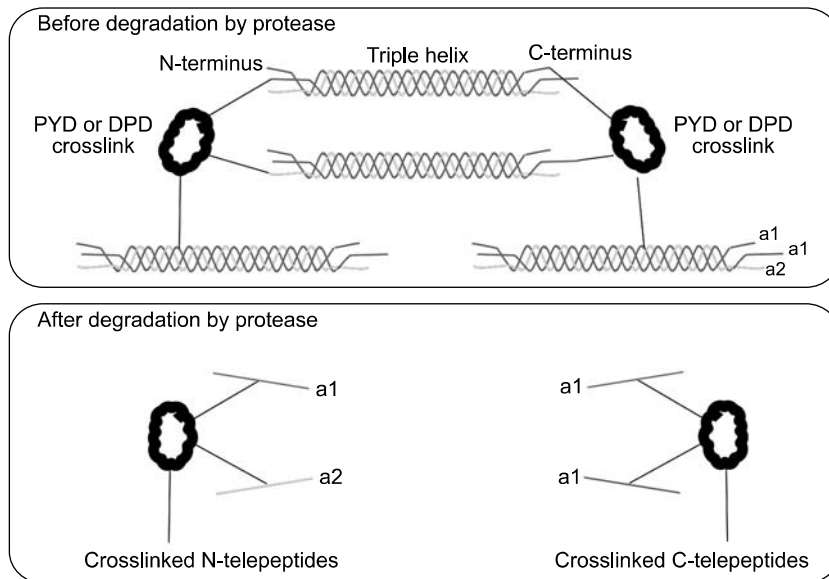


Fig. 1. Structure of type 1 collagen revealing CTX. Structure of type 1 collagen molecules linked by pyridinoline or deoxypyridinoline cross-links (pyridinoline [PYD] or deoxypyridinoline [DPD]). The N- and C-telopeptide cross-links of type 1 collagen (NTX and CTX) are released by proteases during osteoclastic bone resorption.



isomerization)을 일으키는데, CTX는 이때 생성되는 사슬 간 연결로, 골흡수가 일어날 때 교원질의 카르복실기 종단부에서 유리되기 때문에 일찌감치 파골 세포 활동의 표지자로서 활용되어 왔다(Fig. 1).¹⁷ 현재 혈청 CTX (sCTX)는 EKAHD-β-GGR 아미노산 서열에 대한 항체를 이용한 ELISA를 이용하여 검출하고 있는데¹⁸ 골흡수 억제 효과 및 골흡수능에 NTX보다 민감해서 BRONJ의 예측인자로서 흔히 사용된다. Marx는 CTX 측정치가 100 pg/mL보다 낮으면 고위험군, 100 pg/mL에서 150 pg/mL 사이이면 중등도의 위험군, 그리고 150 pg/mL 이상이면 저위험군으로 구분했다.²⁰ 하지만 이 수치는 실험적 증거에 의한 기준이 아니며 증거에 의거한 기준치를 확립하는 과정은 아직 진행되고 있는 상태이다. 따라서 CTX를 해석할 때 비스포스포네이트를 투여받고 있는 환자가 현재 BRONJ로부터 안전한지의 여부가 아니라 앞으로 BRONJ로 이행될 가능성이 얼마나 높은지에 관한 위험구역 측정(risk zone determination)에 불과하다는 점을 명심해야 한다.²¹ 연구 결과, 비스포스포네이트를 1개월간 휴약하는 경우 (bisphosphonate holiday) CTX 측정치가 25 pg/mL 정도 증가하는 것으로 나타났다.^{20,21} 이러한 결과는 비스포스포네이트 투여 중단 후 적절한 치과 치료시기를 가늠하는데 좋은 척도가 될 수 있다.

비스포스포네이트의 약리 작용 및 비스포스포네이트의 합병증으로서의 BRONJ

비스포스포네이트는 파이로인산염(pyrophosphate)과 유사한 P-C-P 분자 구조를 가지고 있는 안정적인 합성유사물로 P-C-P 구조의 탄소 원자에 부착되는 두 개의 고리 중 하나(R1)는 인산염과 함께 부착활(hook)로 작용하여 골결합을 결정하는 반면 나머지만 고리(R2)가 항골흡수성 효과 정도를 결정한다. R2 고리의 종류에 따라 비스포스포네이트의 종류가 결정되며 각 세대 별로 약리적인 활성도는 약 10,000배까지 차이가 난다(Table 1).²² 비스포스포네이트는 위장관 내에서 잘 흡수되지 않고 혈장 반감기도 수 시간에 불과하지만 골격에서는 장기간 침착되어 존재하는 것으로 알려져 있다.²³

발병 원인에 대한 가설은 몇 가지가 있다. 학계에

Table 1. OClassification of bisphosphonates according to R2 side chains and relative potency of each drug

| Agent | R1 side chain | R2 side chain | Relative potency |
|-------------|---------------|--|------------------|
| Etidronate | -OH | -CH ₃ | 1 |
| Clodronate | -Cl | -Cl | 10 |
| Tiludronate | -H | -S \bigcirc Cl | 10 |
| Pamidronate | -OH | -CH ₂ CH ₂ NH ₂ | 100 |
| Neridronate | -OH | -(CH ₂) ₅ NH ₂ | 100 |
| Opadronate | -OH | -(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | 500 |
| Alendronate | -OH | -(CH ₂) ₃ NH ₂ | 500 |
| Ibandronate | -OH | -CH ₂ CH ₂ N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \end{cases}$ | 1,000 |
| Risedronate | -OH |  | 2,000 |
| Zoledronate | -OH |  | 10,000 |

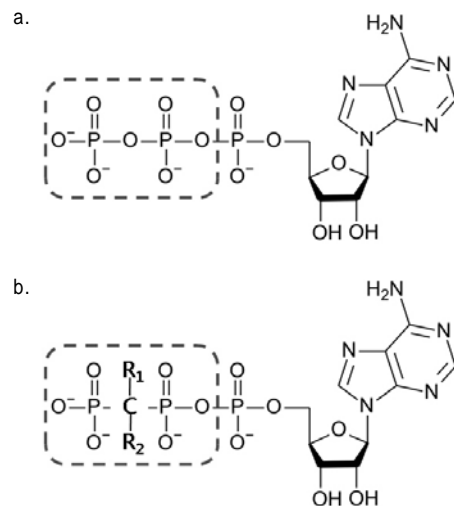


Fig. 2. Comparison of ATP (a) and ATP Analogue (b). Noteh the structural difference between the pyrophosphate group in the ATP and bisphosphonate group in the ATP analogue (dashed areas, respectively).

서 받아들이고 있는 가설은 비스포스포네이트가 파골 세포의 기능을 억제함으로써 합병증이 발생한다는 견해이다. 비스포스포네이트는 두 번째 고리(R2) 중의 질소 존재 여부에 따라 단순 비스포스포네이트와 질소 함유 비스포스포네이트로 구분된다. 즉 질

소 존재 여부에 따라 서로 다른 작용 기전에 의하여 파골 세포 억제 효과를 보인다. 질소를 함유하고 있지 않은 단순 비스포스포네이트의 약리 작용 기전은 다음과 같이 추정되고 있다. 파골 세포는 파골 작용을 일으키면서 세포내 이입(endocytosis)을 통하여 골성분을 세포 내로 흡수하는데 비스포스포네이트가 침착된 골을 파골 세포가 탐식할 경우 가수분해되지 않는 ATP 유사체(analogue)가 파골 세포 내에 축적되어 세포 자멸사(apoptosis)를 일으킨다. 이는 ATP의 전구 물질인 AMP (adenosine monophosphate)에 파이로인산염(pyrophosphate) 대신 비스포스포네이트가 결합하여 생기는 결과이다(Fig. 2). 반면 질소 함유 비스포스포네이트는 파골 세포의 세포 형태 유지, 세포 골격 배열, 세포막 파동(membrane ruffling), 소포 수송(vesicular trafficking) 등의 기능에 중요한

역할을 담당하는 신호 전달 단백질의 전사 후 변형(posttranslational modification)과 관련 깊은 메발론산 경로(mevalonate pathway)를 억제함으로써 파골 세포의 세포 사멸을 야기하는 것으로 추정하고 있다(Fig 3).^{4,24} 두 종류의 비스포스포네이트 제제 모두 파골 세포의 억제라는 공통 작용 기전을 가지는데 이를 통하여 골교체율이 낮아지면 감염이나 골절에 노출된 뼈의 정상적인 골재형성을 방해함으로써 골괴사의 원인이 된다고 본다.²⁵ 추정되는 다른 작용 기전으로 비스포스포네이트의 혈관 형성 억제 효과에 근거하는 무혈관 괴사 가설²⁶과 광범위한 약골 내 비스포스포네이트 축적에 의한 연조직 독성 가설²⁷이 있지만 신빙성은 낮은 편이다.

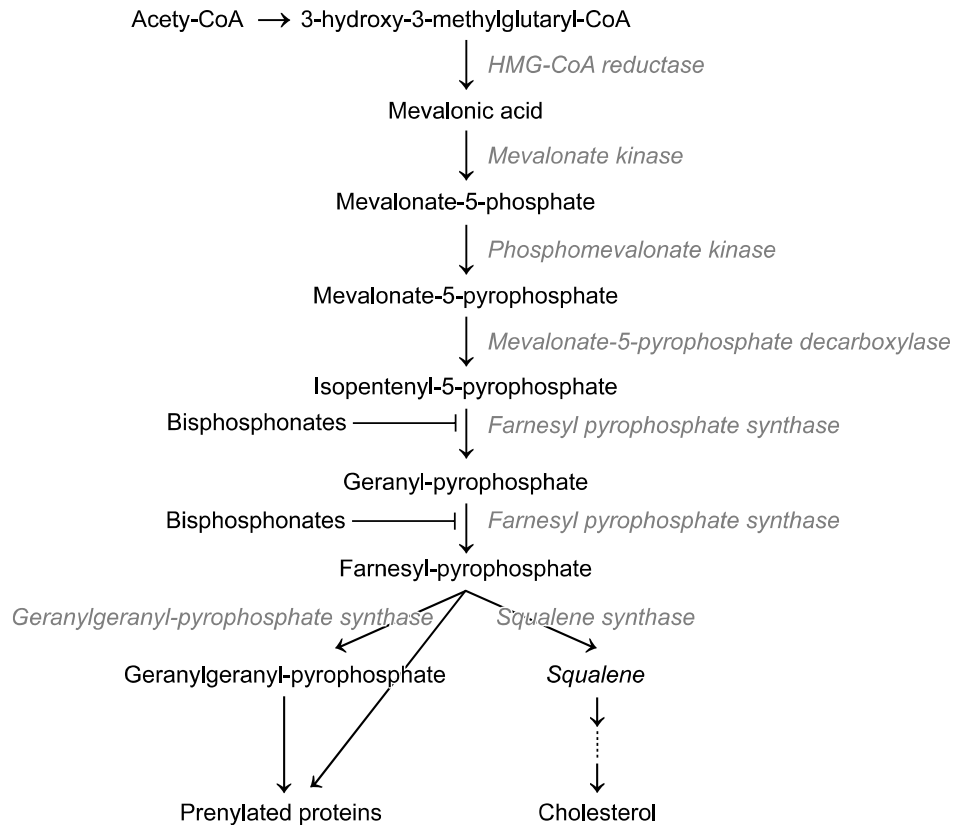


Fig. 3. Overview of the mevalonate pathway. The product of HMG CoA reductase is mevalonate. Inhibition of posttranslational modification (prenylation) & function of osteoclast GTP-binding proteins is postulated to be targeted to the osteoclast farnesyl pyrophosphate synthase.

BRONJ의 위험 요소

가장 강력한 위험요소는 비스포스포네이트의 효능이다. 효능이 강한 약제일수록, 투여 기간이 길수록 BRONJ의 발생 확률이 높아진다. 비스포스포네이트는 파젯씨 병, 다발성 골수종(multiple myeloma), 전이성 골질환(metastatic bone diseases), 악성 질환(malignant diseases)의 경우 고용량을 정맥으로 투여하는 반면, 골다공증의 경우 저용량의 경구 투여가 일반적이다. 비스포스포네이트를 고농도로 정맥 주사하는 경우 악골 괴사의 발생률이 1.8~12%로 보고된 반면 경구 투여의 경우 0.01~0.001%의 발생률을 보고하고 있다.^{10,28} 반면, 경구 투여를 하더라도 투여 기간이 3년을 넘으면 발생률이 증가하기 때문에 대체로 5년의 투여 기간이 경과한 후에는 1년 정도의 휴약 기간이 추천된다.²⁹ 악골괴사 발생 위험요인 중 전신인자로는 고령, 악성종양, 만성신부전, 당뇨병, 항암요법, 스테로이드제 등이 있고 국소인자로는 구강 내 소수술, 잘 맞지 않는 틀니, 돌출된 뼈를 덮는 점막이 얇은 부위 등의 해부학적 요인, 구강 내 위생불량, 음주 및 흡연 등의 여러 요인이 있으나, 기존 논문에 보고된 증거에 입각하여 분석했을 때 비스포스포네이트 정주, 치과 치료, 고령 등의 요소가 가장 중요한 위험요인으로 생각된다.^{15,30}

비스포스포네이트 정주, 치과 외상, 고령 등의 환경 요인과 아울러 유전 요인 분석에서 최초로 발견해낸 유전적 요인은 cytochrome P450-2C의 유전자인 CYP2C8의 단일유전자다형성(single nucleotide polymorphisms)이다.³⁰ 이는 다발성 골수종의 치료 목적으로 비스포스포네이트를 정맥 주사한 증례들에 관한 분석이었는데 이를 시점으로 다발성 골수종 외에 BRONJ와 관련된 다양한 질환⁷을 대상으로, 환경 요인과 함께 유전적 요인에 관한 고찰도 활발히 이루어질 것으로 기대된다.

BRONJ의 치과적 고려 사항

BRONJ의 위험요소 중 국소 요인에 해당하는 대부분의 요인이 치과와 관련 깊다. 돌출된 뼈 등의 해부학적인 요인이나 구강 내 소수술 등 구강악안면의

과학적 요인, 잘 맞지 않는 틀니 등 치과보철학적인 요인 모두 치과에서 다루는 치조골(alveolar bone)이라는 공통점을 갖는다. 비스포스포네이트의 기대 효과가 전신적 효과임에 비하여 유난히 치조골만 국소적으로 이와 관련된 비정상적 증상이 생기는 원인은 무엇일까?

기본적으로 골조직은 골내외의 물리적 및 생화학적 환경에 반응하여 끊임없이 골재형성이 이어나고 있다. 축골(axial bone)이나 사지골(extremity bone)에 비하여 치조골은 악안면 조직의 풍부한 혈류에 힘입어 골개조가 약 10배가량 활발하게 이루어진다.^{31,32} 악안면 영역에 국한해 보더라도 치조골을 위시하여 치주인대(periodontal ligament), 백악질(cementum), 치은(gingiva)의 네 가지 치아 주위 조직 중 가장 회전(turnover)이 빠른 것이 치조골이다.³³ 비스포스포네이트의 사용으로 악골에서 유난히 원인 설명이 어려운 괴사 현상이 나타나는 이유가 여기에 있다. 즉, 정상적으로 빠른 회전율을 보이는 악골은 기본적으로 파골 세포의 활동도 그만큼 높은 상태로, 동일한 양의 비스포스포네이트에 의하여 나타나는 골재형성 억제 효과도 악골에서는 그만큼 강조되어 나타나게 되기 때문이다. 정상적으로 미생물의 서식이 일반화되어 있는 구강 내는 섭취된 음식물 등 이물에 의해 작은 상처가 빈번하게 발생할 수 있는데, 쉽게 치유되어야 할 작은 구강 내의 상처가 비스포스포네이트에 의해 치유가 지연되고 여기에 구강 내 미생물의 감염이 겹쳐지면서 BRONJ가 발생하기 쉬운 상태가 된다. 이와 더불어 하악골의 설측 등 점막의 피개가 얇은 부분에 BRONJ의 발생 빈도가 높은 점을 고려해보면 해부학적인 요인도 기여 요인의 하나로 작용하는 것으로 여겨진다.

일반적으로 BRONJ의 이환율은 10,000~100,000명당 한 명으로 알려져 있지만 발치를 시행한 후 급격히 상승한다. 경구 및 정주 여부에 관계없이 비스포스포네이트 투여군에서 발치를 시행한 경우 BRONJ의 발생률이 300명당 한 명의 꼴로 증가되는 것이 확인된다.³⁴ 비스포스포네이트를 투여받고 있는 환자를 치과에 의뢰할 때 BRONJ의 발생 가능성에 관한 지견을 의뢰서에 반드시 포함시켜 치과의사의 치료 계획 수립에 도움을 주도록 한다. 골다공증으로 비스포스

포네이트를 경구 투여하고 있는 경우에는 비교적 BRONJ의 발생률이 낮지만 중앙 등의 이유로 고농도의 비스포스포네이트를 정주하고 있는 환자에서 발치 등 구강 내 수술이 불가피할 경우 병원급의 구강악안면외과로 이송하기 전 의뢰서에 비스포스포네이트의 투여 중단 시기(bisphosphonate holiday)에 관한 의견 교환이 필요하다. 최근 질소 함유 비스포스포네이트를 질소를 함유하지 않는 일반 비스포스포네이트로 전환하여 투약한 경우 BRONJ를 감소시킬 수 있다는 증례 보고가 있는데 이 점 역시 참고 대상이 될 수 있겠다.³⁵

향후의 과제

최초의 발견 이후 많은 임상가의 축적된 경험이 현재의 BRONJ 진단 및 치료 기준을 세워온 초석이 되었다. 그러나 아직은 진행형 가설의 수준으로 BRONJ에 관하여 확고히 정해진 바는 없다. 발병 원인부터 전술한 바와 같이 여러 가지 가설 중 가장 그럴듯한 가설을 현재 채택하고 있을 뿐이며 BRONJ에 관한 지식 및 경험의 축적에 따라 더욱 정교해진 가설은 언젠가 이론으로 정립되리라 기대해 본다. 정교해지는 가설의 설립 과정에 임상가들 각각의 임상 경험이 모아질 때 이런 노력들이 환자들에게 보다 직접적인 혜택으로 구체화될 수 있을 것이다. 그리고 질병 자체의 과학적인 파악 및 이에 대한 대응 체계 확립과 함께 꾸준한 대국민 홍보를 통하여 환자들로 하여금 질환에 대한 인식을 높이는 작업이 이에 못지않게 중요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Russel RG. Bisphosphonates. From bench to bedside. *Ann NY Acad Sci* 2006;1068:367-401.
2. Chung YS, Kim EK, Lee MS, Lee JK, Kwon YD, Park YD, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Characteristics of Patients in Korea. *J Kor Soc Osteoporos* 2010;8: 73-80.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate

(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1115-8.

4. Park YD, Kim YR, Kim DY, Chung YS, Lee JK, Kim YG, Kwon YD. Awareness of Korean dentists on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Preliminary report. *J Kor Assoc Oral Maxillofac Surg* 2009;35:153-7.
5. National Osteoporosis Foundation. America's bone health. Available from: URL: <http://nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>
6. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117:209-57.
7. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1852-4.
8. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
9. Dimopoulos MA, Kastiritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.
10. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, 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: 1479-91.
11. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated

- approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care* 2007; 34(Suppl 11):S290-308.
12. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
 13. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
 14. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Position statement on behalf of the Australian and New Zealand Bone Mineral Society, Osteoporosis Australia, Medical Oncology Group of Australia and the Australian Dental Society. *Aust Fam Physician* 2006;35:801-3.
 15. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)-Position statement of Korea. Korean Endocrine Society, Korean Society of Bone Metabolism, Korean Society of Osteoporosis, Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Available from: URL: http://www.kaoms.org/file/BRONJ_Korea_Position_Statement.pdf.
 16. Ruggiero SL. Diagnosis of BRONJ. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 1):2-3.
 17. Baim S, Miller PD. 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;24:561-74.
 18. Nordic Bioscience Diagnostics. Serum CrossLaps ELISA [package insert]. Nordic Bioscience Diagnostics, Herlev, Denmark; 2002.
 19. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, 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;66:100-3.
 20. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397-410.
 21. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. 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;67:1167-73.
 22. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 2006;38:613-6.
 23. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
 24. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:917-23.
 25. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007;18:1363-70.
 26. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 2007;28: 1139-45.
 27. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
 28. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
 29. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355: 2278-81.
 30. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteone-

- crosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases* 2009;15:382-7.
31. Jeffcoat MK, Williams RC, Kaplan ML, Goldhaber P. Nuclear medicine techniques for the detection of active alveolar bone loss. *Adv Dent Res* 1987;1: 80-4.
 32. Ohmae M, Saito S, Morohashi T, Seki K, Qu H, Kanomi R, et al. A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchors for orthodontic intrusion in the beagle dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119:489-97.
 33. Carranza Jr. FA. The alveolar bone. In: Glickmann's clinical periodontology. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984. p. 51-61.
 34. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 (Suppl 1):35-43.
 35. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of the Jawbones in 2 Osteoporosis Patients Treated With Nitrogen-Containing Bisphosphonates: Osteonecrosis Reduction Replacing NBP With Non-NBP (Etidronate) and Rationale. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:889-97.

Peer Reviewers' Commentary

.....

비스포스포네이드 연관 악골 괴사(BRONJ)는 점차 증가하고 있지만 아직 발병 원인과 치료방법이 명확히 밝혀지지 않고 있다. 본 종설은 BRONJ의 역학, 임상진단법, 검사실 소견, 비스포네이트의 약리작용, 위험 요소, 치과적 고려 사항을 정리하였으며 향후 과제의 제시로 독자들에게 많은 정보를 전달하고 있다. BRONJ의 가장 잘 알려진 위험요소는 효능이 강한 억제일수록, 투여 기간이 길수록 발생 확률이 높다는 것이다. 정확한 가설은 아직까지 성립이 되어 있지 않지만, 비스포네이트가 파골 세포의 기능을 억제함으로써 발생한다는 가설이 학계에서 가장 유력하게 받아들여지고 있다. 치과적 치료는 BRONJ의 발생을 유발할 수 있는 매우 연관이 높은 국소 위험요인으로서 비스포네이트를 투여 받고 있는 환자를 치과에 의뢰할 때는 발생 가능성에 대한 지견을 의뢰서에 포함하여야 한다고 저자들은 주장하고 있다. 본 종설에서는 BRONJ를 독자들이 이해가 쉽도록 요약하였으며 BRONJ에 관심 있는 의사들에게 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

(정리: 편집위원회)