

Bisphosphonate, 구강악안면외과 영역의 새로운 위험 요소인가?

권용대 · 윤병욱 · Christian Walter*

경희대학교 치과대학 구강악안면외과, 경희대학교 치과대학 구강생물학연구소,

*독일 Mainz 대학 구강악안면외과

Abstract

BISPHOSPHONATE, IS IT AN EMERGING RISK FACTOR IN ORAL SURGERY?

Yong-Dae Kwon, Byung-Wook Yoon, Christian Walter*

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Kyung Hee University Dental School,

**Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, University of Mainz, Germany*

Since the first description of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in 2002, the number of report on the disease has rapidly been increasing. Now, BRONJ is considered as a new entity, which is emerging problem in oral and maxillofacial surgery. Bisphosphonates (BPs) can be categorized into 2 groups: nitrogen-containing and non-nitrogen containing, and nitrogen-containing BPs are considered to have more efficacy and toxicity possibly. It is unusual for osteonecrosis to occur in the maxilla but BRONJ is found in both the mandible and the maxilla, which is one of the special features of BRONJ compared with common infectious osteomyelitis of the jaws.

Intravenous BPs are usually more likely to cause BRONJ than oral BPs which are frequently prescribed for osteoporosis and osteopenia. Nonetheless, the use of intravenous BPs cannot be prevented because of systemic condition of the patients. Although it is rare that oral BPs cause BRONJ in osteoporosis/osteopenia patients, we should be aware of BRONJ since the population of the patients is exceedingly increasing with the prolonging of life expectancy. So, we'd like to enlighten upon the problems and solutions of BRONJ.

Key words: Bisphosphonate, Osteonecrosis

1. 서 론

Bisphosphonate(이후 BPs)는 악성종양의 골전이로 인한 통증 및 이로 인해 발생할 수 있는 병적 골절의 방지를 위해 사용되고 있으며, 보다 흔하게는 골다공증 및 골결핍증에서 골밀도를 증가시키는데 사용되고 있다. 최근에 이들 BPs로 인한 구강악안면외과의 합병증이 나타나기 시작하였다. Bisphosphonate 유도 악골괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: BRONJ)는 Marx와 Stern에 의해 2003년 이러한 합병증이 처음으로 공식적으로 보고되기 시작하였으며 그들은 정맥투여 bisphosphonate (pamidronate 또는 zoledronate, Novartis®)와 관

련된 것으로 보이는 36증례를 보고하였다¹⁾. 그 이후 보다 많은 증례들이 발표되었으며²⁻⁴⁾, 현재 구강악안면외과 영역의 새로운 질환으로 대두되고 있는 실정이다. 현재 BRONJ의 실체는 우리나라를 비롯하여 전세계적으로 나타나고 있으며 미국구강악안면외과 학회에서는 지난 2006년 BRONJ에 대한 가이드라인을 발표한 바 있다⁵⁾. 우리나라에서도 내분비내과 전문의 및 종양내과 전문의들과의 협조로 BRONJ에 대한 조사 연구가 필요하며 예방을 위한 노력이 요구되고 있다. 이에 본 논문에서는 BRONJ의 임상적 특이점과 증례 및 문헌 고찰을 통해 BRONJ의 실체를 많은 구강악안면외과의 및 치과 관련 종사자에게 알리고자 한다.

2. Bisphosphonate(BPs)의 현재

BPs는 크게 nitrogen-containing BPs와 non-nitrogen containing BPs로 대별된다(Table 1). 이러한 BPs는 대사성 골질환, Paget's disease, 악성종양의 골전이 및 골다공증 치료에 사용되고 있다.

약동력학적인 측면에서 BPs는 위장관내에서 잘 흡수되지 않으며 혈장내에서의 반감기는 수시간 밖에 되지 않지만 골격에서는 약 10년에 이르는 것으로 알려져있다⁶⁾. BPs는 골스캔의 골 특이 방사선동위원소인 Tc 99m MDP와 같은 pyrophosphate 합성물과 관계가 있으며 골개조가 나타나는 부위에 친화성을 나타낸다. 이 pyrophosphonate는 쉽게 가수분해되어 사라지는데 이의 분자구조의 주요부분에서 산소분자가 탄소로 치환되면서 가수분해되지 않게 변화되어 결국 골기질내에서 엄청나게 긴 반감기를 가지게 된다⁷⁾. BPs의 효과는 파골세포를 저해하고 종양세포가 광화조적으로 부착하는 것을 막아 종양세포의 골격으로의 증식과 침투를 저해하는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 전술한 바와 같이 BPs는 nitrogen-containing BPs와 non-nitrogen containing BPs로 구별되는데 nitrogen을 포함하는 측쇄를 갖는 BPs는 보다 강한 효능을 보이며 그에 상응하여 부작용의 빈도 역시 높아지는 것으로 보여진다(Table 1).

정맥주사 BPs는 유방암이나 전립선 암 환자 등에서 골전이, 종양으로 인한 과칼슘혈증등의 예방을 위해 주로 사용되고 있으며 이들 문제점을 효과적으로 해결하여 악성종양의 골격계 침범에 있어 과칼슘혈증을 막고 병적골절을 방지한다. 사실상 이들 BPs가 악성종양의 전이를 차단함으로써 생존율을 높인다고 증명되지는 못하였으나, 골격계를 침범하는 진행된 악성종양환자에게 있어 그 삶의 질을 높일 수 있다. 이러한 목적으로 사용되는 대표적인 제제 중

pamidronate(Aredia[®])와 zoledronate(Zometa[®])는 이미 FDA의 승인을 받은 상태이다.

이와 대별되는 경구투여용 BPs는 골다공증과 골결핍증을 치료하는 대표적인 약물이며 보다 드물게는 Paget's disease와 골형성부전증(osteogenesis imperfecta)과 같은 질환에서도 사용된다. 특히 alendronate (Fosamax[®])는 골다공증에 쓰이는 대표적인 약물로써 널리 알려져 있다. 골다공증의 원인으로는 폐경 이외에도 염증성장자병(inflammatory bowel disease) 등의 질환이 있으므로 남자 중에도 이를 복용하는 환자들이 존재함을 주지하여야 한다⁹⁾. 미국 골다공증 재단(National Osteoporosis Foundation)의 2000년 조사에 근거한 보고에 의하면 2002년에는 미국내 약 1000만명의 골다공증 환자가 있는 것으로 추산되었으며 2010년에는 골다공증 환자가 1200만명에 이를 것으로 예측되고 있다¹⁰⁾. 따라서 골다공증의 치료를 위한 BPs의 처방도 이에 따라 증가할 것이다. 현재 우리나라에서도 노령화 추세가 진행되면서 골다공증 환자가 증가하는 추세에 있으며 이를 위한 alendronate와 같은 약물의 처방이 늘어나고 있다.

또한 2003년 공식적인 BRONJ증례의 발표 이후, 최근까지 이에 대한 증례보고들이 발표되면서²⁻⁴⁾, 2005년에는 FDA에 의해 경구투여용 제제를 포함한 BPs에 대해 경고문구가 들어가게 되고 BRONJ에 대한 인식이 높아지게 되었다.

3. BRONJ의 임상적 진단 기준과 임상적 특성

몇몇 관련 학회 및 문헌에서 BRONJ증례를 판별하기 위한 기준을 마련하였는데 이중 미국구강악안면외과 학회의 기준을 살펴보면 다음과 같다⁵⁾.

Table 1. Currently Available Bisphosphonates

Agent	Preparation	Indication	Relative Potency
Non-nitrogen Containing Bisphosphonates			
Etidronate	Oral	Osteoporosis, Paget disease	1
Clodronate	Oral, IV	Bone metastasis, multiple myeloma	10
Tiludronate	Oral	multiple myeloma	100
Nitrogen Containing Bisphosphonates			
Alendronate	Oral	Osteoporosis	1000
Residronate	Oral	Osteoporosis	1000
Ibadronate	Oral	Osteoporosis	10000
Pamidronate	IV	Bone metastasis, multiple myeloma, Paget disease	100
Zoledronate	IV	Bone metastasis	20000~100000

- 1) 일전에 또는 현재 BPs로 치료받은 경우
- 2) 8주 이상된 구강 악안면영역의 노출되고 괴사된 골병소
- 3) 악골에 방사선 치료를 받은 기왕력이 없을 것

위의 세가지 조건을 모두 만족한 경우 BRONJ로 진단 내릴 수 있다.

이들 BRONJ 환자의 경우 기타 일반적인 골괴사증과 비교되는 BRONJ만에서 나타나는 특이적인 증상은 없으며 결국 환자의 기왕력에 의존하여 진단해야 되는 것이 대부분의 실정이다.

BRONJ이외의 악골괴사증으로는 일반적인 치성감염에서 기원하는 악골 골수염 및 방사선골괴사증(Infected osteoradionecrosis: IORN)이 있다. 이들간의 감별은 대개 환자의 기왕력에 의해 비교적 명확하게 이루어 질 수 있다. 이외 방사선학적 소견으로써 BRONJ의 특징을 살펴보면 다음과 같다.

IORN 및 일반적 악골골수염의 경우 하악 구치부에 호발하나¹¹⁾ BRONJ의 경우에는 상악골에서도 비교적 높은 빈도로 나타난다. Hansen등은 IORN과 BRONJ에 대한 비교 연구를 통해 BRONJ 증례 중 37.5%에서 상악골의 괴사가 일어났으며 반면 IORN증례 중 상악골에 발생한 경우는 상,하악골 모두에서 생긴 단 한 증례에 불과하였다¹²⁾. 또한 방사선학적으로 종종 발치 이후에 악골이 치조와의 외형을 그대로 가지고 있는 경우를 종종 볼 수 있다(Fig. 1). 이러한 방사선학적 소견은 BRONJ에만 나타나는 소견은 아니지만 발치와 관련해서 BRONJ에 흔히 나타나는 일면이기도 하다^{13,14)}.

BRONJ의 증례에서는 악골괴사의 부위가 상대적으로 광범위 하게 나타나는 경우가 흔히 존재하며 또한 상, 하악골

동시에 이환되거나 양측성으로 이환되는 증례도 볼 수 있다. 이는 IORN이나 기타 악골 골수염에서 찾아 보기 어려운 양상이라 할 수 있다.

4. BRONJ- 왜 악골에서만 발생하는가?

현재까지 알려진 증례 중 BPs로 인해 발생되었다고 여겨지는 골괴사는 모두 악골에서만 발생되었다. 기본적으로 BPs가 과골세포의 기능을 억제하여 골개조 현상의 저해로 인해 발생한다고 보면 골격계의 어느 부분에서나 발생되어야 하나 실제적으로는 악골에서만 그 증례가 보고되었는데 그 이유는 다음과 같다.

- 1) 치조골을 포함한 악골의 골개조가 사지의 골격보다 약 3~10배정도 빨리 일어나 합병증을 일으키는 빈도가 높아질 수 있으며
- 2) 구강이라는 특수한 조건 속에서 미생물등의 침입이 빈번하여 감염원에 쉽게 노출되었으며
- 3) 치과적 국소 질환에 의한 외과적 처치가 빈번하며
- 4) 점막에 의한 악골의 피개 (mucosal barrier)가 취약하다는 것들이 의심되는 주된 요인이다.

따라서 예방적 측면에서 철저한 구강위생과 적절한 치과 치료가 중요시 되는 대목이다.

5. BRONJ의 발생빈도

현재까지 BRONJ의 발생 빈도에 관하여서는 몇몇 후향적 연구를 통해 제한적으로나마 파악되고 있다. 정맥주사제제와 경구투여제제로 대별하여 Zometa® 등의 정맥주사제제로 인한 발생율은 비교적 다양하게 나타났으며¹⁵⁻¹⁷⁾ 이들



Fig. 1. BP related osteonecrosis of the jaw showing persistent alveolus and sclerosis on #48 area.

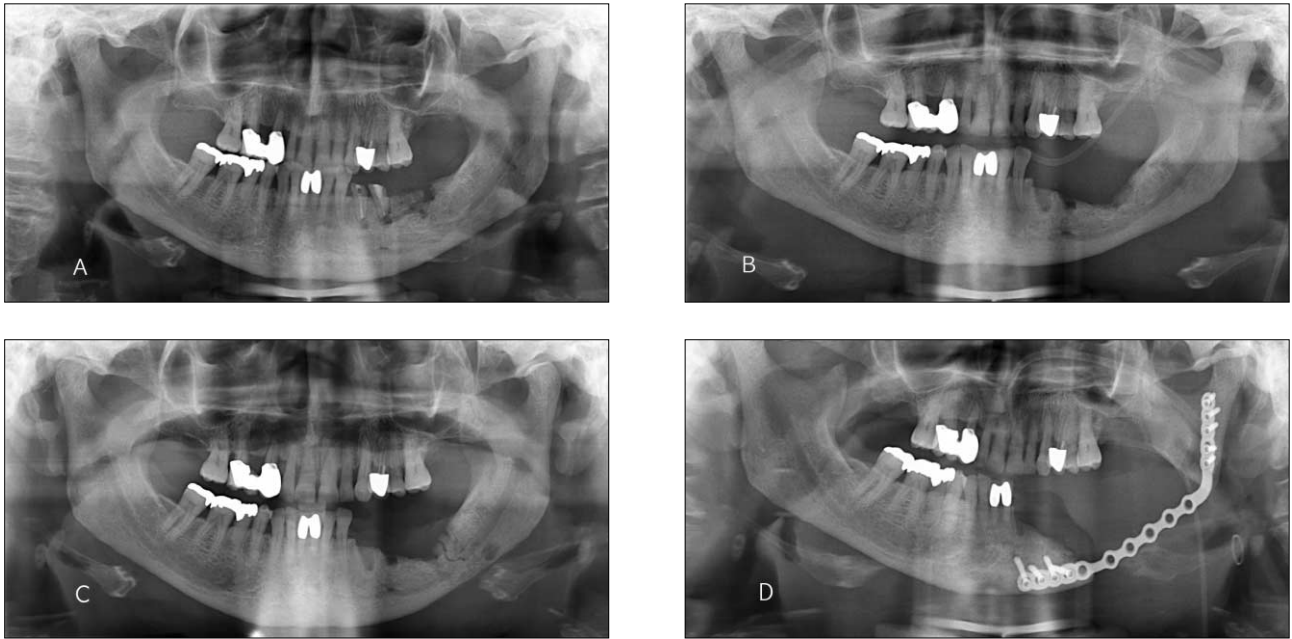


Fig. 2. Refractive course of BRONJ resulting in mandibular resection in spite of major effort. Sequestration on the left mandibular premolar and molar area(A) has been noted, and the premolars have been pulled out and sequestrectomy has been done (B). However, devitalization of the left mandible still has been ongoing and resulted in pathologic fracture(C). The devitalized mandible has been resected(D).

중 Bamias 등¹⁶⁾은 전반적으로 6.7%의 발생빈도를 보인다고 하였다. 또한 Dimopolous 등¹⁸⁾은 202명의 다발성골수종 환자를 통해 전향적 연구를 시행하였는데 발생률은 약 7.4%에 이르렀고 BRONJ가 발생한 그룹에서 BPs에 대한 노출기간이 약 39개월에 이르렀는데 이는 BRONJ가 생기지 않은 그룹의 28개월의 노출 기간에 비하면 현저히 길게 나타났으며 또한 통계적 유의성을 보였다. 이와 같이 BRONJ의 발생 빈도는 약물에 노출된 기간과 많은 연관성이 있음을 알 수 있다. 앞으로 BRONJ에 대한 인식이 높아지고 BPs를 투여받는 환자에 대한 추적조사가 이루어지면서 그 빈도는 보다 증가될 것으로 생각된다. 골다공증 및 골결핍증으로 인해 alendronate와 같은 경구제제를 투여받는 환자에서의 BRONJ발생율은 상대적으로 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 경구제제 제조사 중 하나인 Merck사의 조사 결과에 의하면 10만명당 0.7명의 발생률을 보고한 바 있다¹⁹⁾. 현대화로 인한 노령 인구의 증가로 특히 아시아 지역의 삶의 질 개선 및 복지증진으로 인해 우리나라를 비롯한 아시아권에서의 골다공증으로 인한 골반부위의 장골골절, 대퇴골 경부골절 등의 합병증이 증가되는 추세에 있으며 향후 alendronate와 같은 약물을 복용할 잠재력이 있는 환자들 이 폭발적으로 증가할 수 있으므로 비록 그 발생빈도가 정맥주사제제 BPs에 비해 현저히 낮더라도 골다공증 환자중

의 BRONJ환자 수는 무시할 수 없는 수준에 이를 것이다. 이와 더불어 최근 Novartis사에서는 골다공증환자를 위한 zoledronate 주사제제를 만들어 1년에 한번씩 주사하는 프로토콜을 갖는 새로운 제제를 시판예정인 것으로 이에 대한 세계 각국의 여러 센터에서 임상시험을 이미 거친 상태에 있다²⁰⁾. 하지만 아직 이에 따른 BRONJ발생에 대한 통제된 임상연구는 확립되지 않은 상태이다.

6. BRONJ의 위험인자(Risk Factors)

BRONJ의 발생빈도를 증가시킬 수 있는 요소로는 크게 약물에 의한 요인, 국소적 요인, 전신적 요인으로 범주화 될 수 있다⁵⁾. 사용되는 BPs의 효능(potency) 및 사용기간에 따라 그 발생율이 달라질 수 있다. Zoledronate (Zometa[®])는 같은 정맥주사제제인 pamidronate(Aredia[®])에 비해 높은 효능을 보이고 있으며 또한 이들 정맥제제는 경구제제에 비해서 일반적으로 높은 효능을 가지고 있다(Table 1). 약물의 복용기간에 관한 보고에는 전술한 바와 같이 Bamias 등¹⁶⁾ 및 Dimopolous 등¹⁸⁾의 연구를 통해 관련이 있음을 알 수 있다.

국소적인 원인으로는 발치를 비롯한 외과적 시술에 관련된 것과 매우 얇은 점막을 갖는 하악 골융기, 상악 협측부

또는 구개부의 골융기 등의 해부학적 구조물로 나뉜다. BRONJ환자들 중 상당수에서 발치의 병력이 있음을 알 수 있는데 Hansen 등은 조사된 8명의 BRONJ환자중 6명의 환자에서 골괴사부의 발치의 기왕력이 있음을 보였다¹²⁾. 또한 본 논문의 공동저자인 Walter의 최근 보고에 의하면 BRONJ환자의 약 53%에서 발치 기왕력을 보였으며 발생의 기여요소로서 여겨지고 있다²¹⁾. 임플란트 수술역시 치조골 및 악골에 외과적 손상을 주는 술식으로서 BRONJ를 발생시킬 수 있는 기여요소로 떠오르고 있다. 특히 임플란트가 노년층에서 많이 식립되면서 BRONJ위험이 있는 환자에게 임플란트가 식립될 확률도 그만큼 높아지고 있는 실정이다.

구강내에서 흔히 시술되는 각종 외과적 시술 이외에도 하악골융기 부위와 같이 점막이 극히 얇은 부분에서는 자발적으로 BRONJ의 양상이 나타날 수도 있다. 그 외에도 기존의 심한 치주염과 같은 염증성 질환이 BRONJ의 발생율을 높일 수 있다. Ficarra 등²²⁾은 정맥주사제제 BPs를 투여받은 환자들 중 악골괴사를 보인 9명의 환자들이 심한 치주염의 병력과 발치의 병력이 있음을 지적하였다.

전신적인 측면에서의 위험요소는 당뇨병, 흡연, 음주, 열악한 구강 청결상태 등이 있고 위험요소로서의 BPs이외의 약물이 있는데 항암제, 장기적인 스테로이드 복용 등이 있다.

7. BRONJ의 치료전략

다른 여타의 질병들과 같이 예방이 최선의 치료이다. 가능하다면 BPs를 투여받기 전에 구강검사를 시행하여 보존하기 어려운 치아는 BPs를 투여받기 전에 미리 제거되어야 하고 모든 침습적인 치과치료를 시행하고 치주질환에 대한 평가와 함께 적절한 치료가 행해져야 한다. 이를 위해서는 환자의 담당 내과의와의 긴밀한 협조가 요구되는 부분이다. 만일 점막지지형태의 의치를 제작해야 하는 경우에는 하악골융기 등의 얇은 점막부분에 대한 평가가 이루어져야 하며 환자의 전신적인 상태가 허락된다면 치과치료가 완료된 이후에 BPs가 투여되어야 한다.

일단 투여받는 중이라면 치주질환의 조절 및 구강청결 유지가 중요하며 zoleronate와 같은 정맥주사제제를 투여받는 환자들에서는 치조골의 수술을 동반하는 어떠한 외과적 치료도 금기시 되어야한다. 수복이 불가능한 치아라도 근관치료를 시행하여 잔근을 유지시켜 외과적 수술을 피해야만 할 것이다²³⁾. 치과 임플란트를 포함한 모든 외과적 치료는 이러한 환자들에서 금기이다. 반면, alendronate와 같은 경구제제를 투여받는 환자들에서는 치조골에 대한 처치를 포함하는 구강외과적 처치가 절대적 금기사항은 아니다. 만

일 경우 BPs를 2.5년 이내 복용한 경우라면 임상적으로 BRONJ에 대한 위험은 없다고 볼 수 있지만 이러한 술식을 시행할 때는 환자에게 충분한 설명과 위험성을 알려야 한다. 치과 임플란트가 식립된다면 BPs의 복용이 지속되는 동안 향후 골괴사가 발생할 수도 있음을 주지시켜야 하고 지속적인 추적이 필요하다. 구강외과적 처치가 필요하다면 외과적 외상을 최소화 하도록 노력해야만 하며 술전 술후 항생제 요법을 시행하여야 한다. 또한 환자들의 지속적인 재내원을 통해 구강 청결상태를 체크하고 점막 결손부가 발생하는지를 유심히 살펴야 한다.

이미 BRONJ로 진단받은 환자들에 있어서 치료전략은 기본적으로 동통을 감소시키고 감염의 파급을 막고 골괴사가 더 이상 진행되지 않도록 하는 것이다. 일단 BRONJ로 진단되면 모든 구강외과적, 치조골의 처치를 동반하는 모든 치주외과적 수술은 시행되어서는 안된다. 가급적 보존적인 치료를 시도하고 보존적 처치가 반응하지 않을 때 점차 외과적인 방법을 생각하여야 한다. 외과적인 처치 시 괴사된 골을 제거하고 출혈이 일어나는 신선한 악골의 부분을 찾기 어려울 때가 종종 있는데 이는 BPs로 인한 영향에 의한 것이다. 괴사된 부분에 대한 외과적 처치의 예후에 대하여서는 아직 통제된 연구결과가 없는 상태이며 그 경과가 다양하게 나타난다²⁴⁾. 치료 초기에 보존적 치료로 시작된 악골괴사에 대한 처치는 그 경과가 좋지 못하면 점차 광범위한 외과적 치료를 요하며 결국 악골의 완전한 절제가 시행되는 경우도 종종 있다(Fig. 2). 심지어는 BPs의 영향으로 하악골의 금속재건판이 연결된 부위에서 골괴사가 다시 진행되는 경우도 있다. 또한 BRONJ로 인한 하악골의 결손을 골이식으로 재건하는 것은 이식된 골과 수혜부에서 골괴사가 일어날 수 있으므로 금기사항이며 이는 비골피판과 같은 혈관화 골피판을 이용한 경우에도 마찬가지이다.

BPs를 투여받는 환자들에 대한 치료 전략에 관해서는 전에 소개한 미국구강악안면외과학회의 가이드라인에 상세히 기술 되어 있으므로 이를 참고하면 좋다⁵⁾.

8. BRONJ의 예방과 잠재적 위험을 갖는 환자의 관리

전술한 바와 같이 BRONJ의 예방을 위해서는 첫째로 해당 내과전문의와의 긴밀한 협조가 필요하며 환자로 하여금 질환에 대한 인식을 높여 구강청결 및 적절한 치과치료가 필요함을 알려야 한다.

골다공증으로 BPs를 투여 받고 있는 환자들에서는 BMD(Bone marrow density)수치를 확인하여 가능하다면 담당 내과의와의 상의하에 BPs를 일시적으로 중단하는 "bisphosphonate holiday"를 가질 수 있다. 이는 폐경후

골다공증 여성들에서의 10년간 추적 조사 연구에서 약 3년간 Fosamax®의 투여후 인체 각 부위의 BMD수준이 이후 약 2년 정도까지는 통계적으로 유의한 감소가 없음을 보임으로써 그 타당성을 인정받은 바 있다²⁵⁾. 골흡수에 관련된 표지자중에 type I collagen telopeptide의 농도를 측정하는 방법으로 NTX(N-terminal telopeptide crosslink of type I collagen)와 CTX(C-terminal telopeptide crosslink of type I collagen)가 있으며 이들 모두는 파골세포의 기능을 평가하는 방법이다. 이 지표들은 소변 및 혈장에서 측정 가능하고 일반적으로 혈장내의 농도를 구하는 것이 보다 객관적인 결과를 나타내는 것으로 알려져 있다. NTX와 CTX중 CTX가 골흡수를 저해하는 치료의 효과 및 골흡수능에 대해 NTX보다 밀접하게 연관되어 있음이 밝혀져 이것이 보다 흔히 사용된다²⁶⁾. CTX홀로 골다공증 환자의 골밀도를 판단하기에는 부족하나 BRONJ의 발생가능성에 대한 가시적인 지표로써 이용될 수 있다. CTX의 혈중농도가 낮다면 (100pg/ml이하) BRONJ발생 가능성이 매우 높다는 것을 뜻하며 이러한 상황에는 담당 내과의사와 상의하여 BPs중단에 따른 risk/benefit를 평가하여 BPs의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 추천된다.

9. 결 론

국내에서도 BPs를 처방받는 환자의 숫자가 지속적으로 증가되리라 기대되는 시점에서 BRONJ증례의 숫자도 점차 늘어날 것으로 생각된다. 하지만 아직 국내에서는 이에 대한 인식이 부족한 면이 있고 특히, 일반 치과의사들이 임상에서 BRONJ의 잠재성을 갖고 있는 환자들을 만나고 있으며 그 가능성도 높아지고 있으나 BRONJ에 대한 인식은 미국이나 유럽국가들에 비해 아직 미비하다고 여겨진다. BPs를 처방하는 해당 전문과목의 의사들과의 의견공유를 통해 이러한 잠재적인 위협에 대한 공동의 대처가 필요하며 모든 치과 의사 및 치과관련 종사자들의 BRONJ에 대한 인식을 높이고 환자에 대한 충분한 사전 설명과 동의가 중요하다.

참고문헌

- Marx RE : Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg:61(9) : 1115, 2003.
- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D : Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 35(7) : 588, 2006.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al : Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62(5) : 527, 2004.
- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y et al : Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy : series of 10 cases. J Oral Pathol Med 34(2) : 120, 2005.
- American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons : 2006 position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Available at <http://www.aamos.org/>, 2006.
- Lin JH : Bisphosphonates : a review of their pharmacokinetic properties. Bone 18(2) : 75, 1996.
- Glowacki J : Bisphosphonates and bone. J at Harvard Med School 7 : 64, 2005.
- van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E et al : Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. J Clin Invest 98(3) : 698, 1996.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA et al : Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 119(3) : 639, 2000.
- National Osteoporosis Foundation : America's Bone Health. Available at <http://nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>.
- troetz KA : Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Paper presented at : Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund- und Kieferheilkunde : Germany, 2003.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A et al : Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 35(3) : 155, 2006.
- Altundag K, Bulut N, Tezcan E et al : Tooth extraction : Is it inciting event or sequela of osteonecrosis of the jaws associated with intravenous bisphosphonates? J Oral Maxillofac Surg 65(1) : 154, 2007.
- Groetz KA, Al-Nawas B : Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? J Oral Maxillofac Surg 64(10) : 1571, 2006.
- Zavras AI, Zhu S : Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data : is it osteonecrosis? J Oral Maxillofac Surg 64(6) : 917, 2006.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al : Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 23(34) : 8580, 2005.
- Durie BG, Katz M, Crowley J : Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 353(1) : 99 : discussion 99-02, 2005.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A et al : Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates : evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica 91(7) : 968, 2006.
- American Dental Association : Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy : expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 137(8) : 1144, 2006.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al : Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 356(18) : 1809, 2007.
- Walter C, Grotz KA, Kunkel M : Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. Support Care Cancer 15(2) : 197, 2007.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I et al : Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 32(11) : 1123, 2005.
- American Association of Endodontists : Endodontic impli-

- cations of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. In : <http://www.aae.org/NR/rdonlyres/4CF5373C-690A-40D8-A542-2346F1996B4A/0/bisphosonatesstatement.pdf>, editor : American Association of Endodontists, 2006.
24. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4) : 433, 2006.
25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al : Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350(12) : 1189, 2004.
26. Rosen HN, Moses AC, Garber J 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* 66(2) : 100, 2000.

저자 연락처

우편번호 130-702
서울시 동대문구 회기동
경희대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
권 용 대

원고 접수일 2007년 6월 26일
게재 확정일 2007년 8월 21일

Reprint Requests

Yong-Dae Kwon
Dept. of OMFS, Kyung Hee University Dental School
Hoeki-Dong, Dondaemoon-Ku, Seoul, 130-702, Korea
Tel: 82-2-958-9440 Fax: 82-2-966-4572
E-mail: kwony@khu.ac.kr

Paper received 26 June 2007
Paper accepted 21 August 2007