

# Bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw의 기전, 예방, 위험 평가 및 치료 방법

박정철, 정의원, 김창성, 조규성, 채중규, 김종관, 최성호\*

연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직재생연구소

## Mechanism, prevention, risk assessment and treatment in bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw

Jung-Chul Park, Ui-Won Jung, Chang-Sung Kim, Kyoo-Sung Cho, Jung-Kiu Chai, Chong-Kwan Kim, Seong-Ho Choi\*

Department of Periodontology, Research institute of periodontal regeneration, College of Dentistry, Yonsei University

### ABSTRACT

**Purpose:** Bisphosphonates are drugs used to suppress osteoclastic activity and to treat osteoporosis, Paget's disease of bone and bone metastasis. The purpose of this report is to review the literatures on bisphosphonates use that could affect bone healing and cause osteonecrosis of the jaws.

**Materials and methods:** Medline research was carried out to find relevant articles on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.

**Results:** Oral administration of bisphosphonates is reported to decrease the risk of adverse bone outcomes. On the contrary, IV bisphosphonates is known to significantly increase the risk. Prevention of the osteonecrosis of the jaw is primary concern before usage. If the adverse bone reaction takes place, proper management and treatments are required to alleviate pain of patients and prevent further progression of necrosis.

**Conclusion:** Case reports of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw are increasing. Dentists and physicians should be aware of the higher frequency of osteonecrosis of the jaw in patients receiving IV bisphosphonates and be prepared to prevent and cope with adverse bone reaction. (*J Korean Acad Periodontol 2009;39:1-8*)

**KEY WORDS:** Bisphosphonates; osteonecrosis of the jaw; osteoporosis.

## 서론

Bisphosphonates(BPs)는 골다공증, 골결핍증, Paget's disease, 악성 종양의 골전이로 인한 통증 및 병적 골절의 방지를 위해 사용되는 약물로서<sup>1-4)</sup> 사회의 고령화와 더불어 골다공증 환자가 증가함에 따라 투약이 증가하고 있다<sup>5)</sup>. 일반적인 BPs의 부작용으로는 발열과 전신 통증, 위장관계 증상, 신장 독성 등이 알려져 있었으나 최근 대두되는 부작용으로는 BPs 유도 악골괴사(Bisphosphonates induced os-

teonecrosis of the jaw, BIONJ)가 있다<sup>6,7)</sup>. 2003년 Marx 와 Stern 등<sup>8)</sup>이 정주용 BPs와 관련된 것으로 보이는 36 증례를 최초 보고한 이래 Migliorati 등<sup>9)</sup>이 정주용 BPs와 관련된 악골괴사를 5 증례 추가 보고하였고, 2004년 Ruggiero 등<sup>3)</sup>은 정주용 BPs는 물론 경구용 BPs를 복용한 환자군에서 발생한 63 증례를 보고하였다. 증례가 누적됨에 따라 2007년 American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)에서는 BPs 유도 악골괴사에 관한 보고서를 발표하였다<sup>10)</sup>. 하지만 이러한 증례의 증가 추세에도 불구하고 정확한 기전, 예방, 치료에 대한 확립된 이론이 부재하며 특히 경구용 BPs의 악골괴사 발병률에 관해 의견차이가 큰 실정이다.

대표적인 정주용 BPs인 pamidronate(Aredia; Novartis, East Hanover, NJ, USA)와 zoledronate(Zometa; Novartis,

Correspondence: Seong-Ho Choi  
Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University,  
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea  
E-mail: shchoi726@yuhc.ac, Tel: 02-2228-3189, Fax: 02-392-0398  
Received: Feb. 3, 2009; Accepted: Mar. 6, 2009

East Hanover, NJ, USA)에 의한 BPs 유도 악골괴사의 발생은 6.7%<sup>11)</sup>로서 꽤 높은 발병률이 보고되고 있다. 반면 경구용 BPs 유도 악골괴사의 발생빈도는 0~0.04%로 정맥투여에 비해 낮다고 이전까지 알려져 있었으나 최근 논란이 되고 있다<sup>12-18)</sup>. 2008년 12월 미국치과의사협회(American Dental Association, ADA)는 경구용 BPs 복용 환자 대상 치과 치료 시 권고 사항을 발표하였는데<sup>19)</sup> 경구용 BPs는 정맥용 BPs보다 낮은 빈도로 악골괴사를 야기하므로 임플란트 식립을 포함한 전반적인 치과치료에서 특별히 보존적인 치료를 선택할 필요가 없다고 권고하였다. 하지만 2009년 Sedghizadeh 등<sup>20)</sup>은 13,730명의 환자의 전자 의무기록을 검색하여 경구용 BPs(aledronate, Fosamax; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA) 복용 환자 중 약 4%에서 악골괴사가 발생했음을 보고하여 ADA의 권고 사항과 달리 경구용 BPs 유도 악골괴사의 발생빈도가 결코 낮은 수치గా 아님을 강조했다.

국내에서도 BPs를 처방 받는 환자가 지속적으로 증가하는 추세임을 고려할 때 점차 BPs 유도 악골괴사 증례가 발생할 것으로 예측되며 내과외과는 물론 치과의사의 인식이 보편화되어야 할 것이다.

본 논문의 목적은 bisphosphonates 유도 악골괴사의 기전, 예방, 치과 진료 시 위험 평가 및 치료 방법에 관한 문헌 고찰을 통해 치과의사들의 이해를 높이고 환자에 대한 적절한 예방 조치 및 대처를 가능하게 하고자 함이다.

## 1. Bisphosphonates의 약리 기전

BPs는 calcium carbonate precipitation의 억제 효과를 이용해 파이프의 부식을 막기 위해 공업적 용도로 쓰이던 물질이다. Fleisch 등<sup>21)</sup>은 혈청과 소변으로 유리되는 inorganic pyrophosphate이 calcium의 침전을 막는 성질을 통해 생체 내 calcium의 항상성을 조절하려는 시도를 하였다. 후속 연구에서 Fleisch는 이소성 석회화를 생체 내에서 예방할 수 있음을 밝혀내었으나 골형성이나 흡수에 관한 효과는 확인하지 못 했다<sup>22)</sup>. 이후 pyrophosphate의 다양한 화학구조 변화를 통해 광화와 골흡수에 관여하는 유사체인 bisphosphonates를 합성하는데 성공하였다.

약동력학적인 측면에서 pyrophosphate는 쉽게 가수분해가 되는 반면, BPs는 P-O-P 구조 가운데 산소가 탄소로 치환된 P-C-P 구조를 갖게 되어 가수분해가 되지 않아 상

대적으로 긴 반감기를 갖게 된다(Fig. 1). 일반적으로 탄소 원소에 결합하는 두 개의 측부 사슬(R1, R2) 중 R1은 수산화(-OH)기에 의해 골의 calcium과 결합하며, 다른 R2는 다양하게 변화시킴으로써 골흡수 억제효과를 증대시킨다. BPs는 경구 투여 시 장내 흡수율이 평균 1~2%로 매우 낮으며 화학적으로 매우 안전하여 대사가 거의 일어나지 않는다. 복용 후 수시간 이내에 흡수된 용량의 50%는 신장에 의해 배출되며 나머지 50%는 골격 내부에 흡수되어 장기간 잔존한다. 비록 혈장 내 반감기는 수시간 밖에 안 되지만 일단 골격 내 흡수 시 수개월에서 수년까지 지속될 수 있으므로 BPs 투여를 중단한 환자군에서도 중단 후 수년까지는 골괴사의 위험이 잔존할 수 있다.

BPs의 약리 기능은 그 구조의 특성에 기인하는데 BPs는 크게 non-nitrogen BPs와 nitrogen-containing BPs로 나눌 수 있다<sup>23)</sup>. 현재 상용화되어 사용되는 약물에는 수 종류가 보고되어 있는데<sup>24)</sup>(Table 1, Fig. 2), 2세대 BPs인 nitrogen-containing BPs는 1세대 non-nitrogen BPs에 비해 강한 효능을 보인다<sup>25)</sup>. 그 작용기전을 살펴보면 두 형태 모두 골의 광화 구조에 유입된 뒤 파골세포에 의한 흡수 시 유리되어 파골세포 내부로 들어가 작용한다. Non-nitrogen BPs는 파골세포에 의해 대사되어 세포 독성을 가진 adenosine triphosphate(ATP) 형태가 되는데<sup>26)</sup> 이 ATP 유사 물질이 축적되면 파골세포는 결국 세포사멸(apoptosis)한다. 반면 nitrogen-containing BPs는 파골세포에 의해 흡수된 뒤 콜레스테롤 합성 단계 중 mevalonate 기전을 교란시킨다<sup>27-29)</sup>. 이로 인해 post-translational modification이 차단되면 세포 내 소포체 운송이 저해 받게 되고 결국 골흡수에 필수적인 ruffled border를 형성하지 못 하게 된다<sup>30)</sup>.

## 2. Bisphosphonates 유도 악골괴사의 기전 및 진단

현재 BPs 유도 악골괴사의 정확한 기전은 알려지지 않았으나 근본적으로 BPs에 의한 파골세포의 억제가 과도하게 진행되어 미세 손상과 골절이 있는 골이 누적되고 불안정하고 파쇄되기 쉬운 골이 형성되는 것이 원인으로 추정된다. 하악 치조골의 교체율(bone turnover rate)은 경골(tibia)과 같은 장골에 비해 10배 이상 높아 BPs의 작용에 특히 많은 영향을 받는 것으로 사료되며<sup>31-33)</sup>, 치조골정의 골교체율은 하치조신경관 부위보다 2배, 하악연보다 3~5배 높은 것으로 알려져 있어<sup>30)</sup> 일반적 BIONJ의 기시 부위가 된다. 또한

최근 동물 실험에 의하면 BP의 혈관 형성 억제 작용으로 충분한 혈류 공급이 안 되어 BIONJ의 가능성이 높아진다고 하며<sup>34)</sup>, 근래에는 BP가 직접 연조직에 독소로 작용하는 가능성에 대한 보고도 등장하였다<sup>35)</sup>.

현재 학계에서는 BP의 유도 약골괴사의 명칭 통일이 이루어지지 않은 실정이다. 미국구강악안면외과학회(American association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)는 Bisphosphonate related osteonecrosis of the Jaw(BRONJ)<sup>24)</sup>라는 표현을 사용하고 있으며, 미국치과의사 협회(ADA)는 Bisphosphonate associated osteonecrosis (BON)이라는 명칭을 쓰고 있다. 증례의 최초 보고자인 Marx 등은 BP와 약골괴사의 정확한 인과 관계를 표현하기

위해 Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw(BIONJ)라는 명칭을 사용할 것을 제안하고 있다<sup>36)</sup>(본 논문에서는 최초 보고자의 의견을 존중하여 이하 BIONJ로 통일함).

BIONJ의 진단에 관해서는 논문마다 차이를 보이나, AAOMS는 아래 세 가지 조건을 모두 만족한 경우 BIONJ라 진단하고 있다.

- 1) 과거 또는 현재 BP 치료 받은 경우
- 2) 8주 이상 된 구강악안면 영역의 노출되고 괴사된 골병소 존재
- 3) 약골에 방사선 치료를 받은 기왕력이 없을 것

Table 1. Current Commercially Available Bisphosphonates

Generic Name	Brand Name	Nitrogen	Delivery route	Indication	Relative potency
Zoledronic acid	Zometa	+	IV	Bone metastasis	20000-100000
Pamidronate	Aredia	+	IV	Bone metastasis, multiple myeloma, Paget disease	100
Risedronate	Actonel	+	Oral	Osteoporosis	1000
Alendronate	Fosamax	+	Oral	Osteoporosis	1000
Ibandronate	Bondronat or Boniva	+	IV/Oral	Osteoporosis	10000
Etidronate	Didronel	-	IV	Osteoporosis, Paget disease	1
Clodronate	Bonefos	-	IV/Oral	Bone metastasis, multiple myeloma	10
Tiludronate	Skelid	-	Oral	Multiple myeloma	100

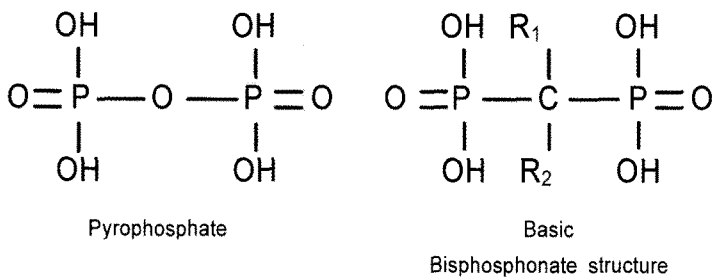


Figure 1. Chemical formula of basic bisphosphonates structure.

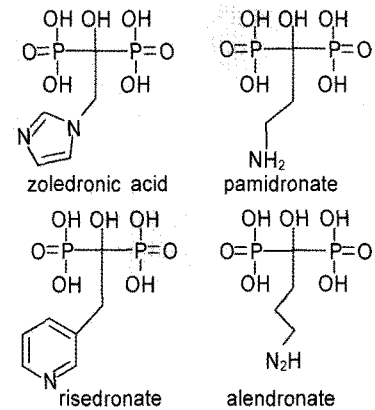


Figure 2. Chemical formula of nitrogen-containing bisphosphonates

### 3. Bisphosphonates 유도 악골괴사의 예방 및 위험 인자 평가

BIONJ의 발생빈도를 증가시키는 인자로는 전신적 요인과 국소적 요인을 들 수 있다. 전신적인 위험인자는 당뇨, 음주, 흡연, 구강 위생상태의 결핍 등이 있고 BPs와 함께 복용하는 항암제, 스테로이드 계열의 약물 등을 들 수 있다. 국소적 인자로는 발치 등을 비롯한 외과적 술식이나 얇은 점막이나 하악 골융기, 상악 협측 골융기 상의 가철성 보철물이 야기하는 연조직 외상 등을 들 수 있다. 특히 BIONJ 환자들 중 상당수에서 발치 병력이 보고되었는데 Hansen 등<sup>37)</sup>은 8명의 환자 중 6명의 환자에서 발치 기왕력을 확인하였고, Walter 등<sup>38)</sup>은 BIONJ 환자 중 약 53%에서 발치 기왕력을 보고하였으며, Sedghizadeh 등<sup>20)</sup>은 9건의 BIONJ 환자 모두가 발치 기왕력을 보였다고 보고하여 발치의 위험성을 강조하였다. 또한 근래에 임플란트의 시술이 증가함에 따라 이를 위험인자로 고려하고 평가해야 하며, 기존의 심한 치주염과 같은 염증성 질환 존재 시 BIONJ의 발생률이 높아질 수 있다고 Ficarra 등<sup>39)</sup>은 보고하였다. BIONJ 환자 중 25~40%의 경우에서는 물리적 외상 없이도 발생하는 것으로 알려져 있는데<sup>40,41)</sup> 특히 정주용 BPs 투약군의 25%에서 외상 병력 없이 BIONJ가 발생한 이유는 정주용 BPs의 골 내 침착 속도가 상대적으로 빨라 골대사를 신속하게 억제하였기 때문이라 사료된다.

BPs를 복용한 적이 없는 환자가 투약 치료를 고려하는 경우 경구용 BPs는 투약 후 3년까지는 큰 위험성 없이 치과 술식을 시행할 수 있다. 하지만 되도록 내과의와 협진 하에 투약 전 통합적인 치과 검진을 받도록 환자를 교육해야 하며 수복이 불가능하거나 농양을 야기하는 치아는 투약 전 발치하는 것이 권장된다. 이후 정상적인 치주 치료를 시행하거나, 근관치료를 통상적으로 시행할 수 있다. 임플란트의 경우도 안전한 식립이 가능하고 골유착도 성공적으로 기대되나<sup>42,43)</sup> 일단 경구용 BPs에 노출 된지 3년 정도 경과하면 임플란트가 실패하거나 골괴사가 발생할 가능성에 대해 미리 고지하는 것이 좋다.

임상에서 가장 문제가 되는 경우는 3년 이상 BPs를 복용해 온 환자에게 치과 치료를 해야 하는 경우이다. 먼저 환자의 BPs의 투약 시기와 농도, 기타 약물 복용 여부를 정확히 채득해야 한다. 3년 이상 경구용 BPs를 복용하며 동시에 corticosteroid를 복용하는 환자의 경우 주치의와 상의 하에

구강 내 수술 전 최소 3개월간 BPs를 중단하는 것이 권장된다. 또한 수술 후 골치유가 일어나기 전까지는 재복용해서는 안 된다. Marx 등은 3년 미만의 기간 동안 경구용 BPs를 복용한 환자에게 있어서는 골치유에 특이할 문제는 발생하지 않지만, 3년 이상 복용했거나 정주용 BPs를 치료 받고 있는 환자군에 있어서는 혈청 카르복시말단 텔로펩타이드(C-terminal telopeptide, CTX)를 오전 공복 시 측정하도록 권장하고 있다<sup>42)</sup>. 골흡수의 산물이 혈청과 소변으로 배출되는 양을 측정하는 골흡수 표지자 중 하나인 CTX는 1형 콜라겐의 crosslink peptide를 측정하는 검사로서 골개조를 가장 정확히 반영하는 수치로 알려져 있다<sup>44)</sup>. 골다공증 환자의 일반적인 CTX 수치는 300 pg/mL 이상이며 BPs를 복용하지 않는 일반인의 경우 400~550 pg/mL이다. 수치가 낮을수록 정상적인 골개조, 즉 신생골의 형성 정도가 낮음을 의미한다. Marx 등은 150 pg/mL 이상이면 침습적 외과 수술 시 BIONJ의 위험이 최소화되며, 100~150 pg/mL 사이면 중등도의 위험, 100 pg/mL 미만이면 고도의 위험군으로 분류하고 수술을 연기할 것을 권장하고 있다.

위험군 환자의 외과적 치료를 위해서는 내과 주치의와 협의 하에 BPs를 중단하는 drug holiday를 갖거나 대체 약물을 복용하도록 권하고 있고, raloxifene(Evista; Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA), calcitonin salmon(Miacalcin, Novartis, East Hanover, NJ, USA) 등이 현재 권장되고 있다. 약물 중단 4~6주 후에 다시 CTX를 측정하여 이 때도 수치가 150 pg/mL 미만이면 내과 주치의의 동의 하에 다시 중단 기간을 연장한다. 통계적으로 6~9개월이면 150 pg/mL 이상의 수치를 얻을 수 있다고 Marx는 보고하고 있다. 만일 골다공증 증상이 심하거나 약물 중단 시 골다공증이 악화될 소지가 있어 중단이 불가능하다면 치과의사는 치료 계획을 변경해야 한다.

정주용 BPs 투약을 시작하려는 환자군에서는 BIONJ의 발생을 최소화하는 것이 치료의 목적이 될 것이다. 치과 치료로 인해 BIONJ가 발생하는 빈도가 높으므로 되도록 치과 치료를 우선 시행 후 투약해야 하며 가철성 보철물에 의해 점막 외상이 가해지지 않도록 조절해야 한다. 일반적으로 두정부 방사선 치료 예정 환자를 대하듯이 전치치를 시행하는 것이 좋은 지침이 되며, 현재 정주용 BPs 투약 중이나 증상이 없는 환자군에서는 구강 위생 유지가 핵심 사항으로 일반적인 골 외상을 가할 수 있는 치과 치료는 피해야 한다. 특히 zoledronic acid나 pamidronate와 같은 고효능 BPs를

투여 받은 경우 임플란트의 식립이 금기시 된다.

BP의 복용 및 투여 중인 환자군의 치주 치료에 있어서 위험성을 평가한 보고는 미국치과의사협회의 권고사항이 있다. 미국치과의사협회에서는 치주 치료의 경우 비외과적 술식 후 4~6주 후 재평가를 시행하며 필요 시 외과적 술식을 적용하도록 권고하고 있다<sup>19)</sup>. 필요하다면 적절한 수준의 골삭제 술식을 병행할 수 있으며 GTR(guided tissue re-generation)이나 GBR(guided bone regeneration)이 BIONJ의 발생을 증가하거나 감소한다는 근거는 없다고 한다. 치주 개선을 위한 교정 치료 시 BP의 복용 환자군에서 치아 이동이 저해되었다는 보고가 있다<sup>45,46)</sup>. 따라서 환자의 현재 상태에 맞게 적절한 치료를 시행하는 것이 좋으며 반드시 1차 봉합을 하여 구강 내 치조골을 노출되지 않을 것을 강조하고 있다. 임플란트의 식립에 있어서는 몇 건의 문헌 보고가 있었다<sup>47,48)</sup>. 임플란트 시술 시 골삭제가 동반되고 골이식술이 필요할 수 있기 때문에 BIONJ의 고위험군에 속할 수 있어 정확한 치료 계획이 필요하다. 식립 후에는 임플란트 주위염이 생기지 않도록 유지 관리를 잘해야 하며 일단 발생 시 비외과적 시술을 우선으로 하되 해소가 안 되는 경우 외과적 수술이나 골삭제나 골재생 처치도 가능하다고 보고하고 있다.

#### 4. Bisphosphonates 유도 악골괴사의 치료 방법

AAOMS는 2007년 position paper에서 BIONJ 발병 환자

의 치료 목표를 아래와 같이 규정하고 있다.

- 정주용 BP의 투약 환자에서는 항암 치료의 우선 시행 및 지속적인 치료 진행
  - 암환자는 골 주사의 통증과 기타 골격성 합병증의 유발이 BP의 사용으로 감소하여 혜택을 누릴 수 있음
- 삶의 질 유지
  - 환자 교육과 신뢰 구축
  - 통증 조절
  - 2차 감염 예방
  - 병소의 확장 예방과 새로운 골괴사 병소 발현 방지

확립된 병소를 가진 BIONJ 환자의 치료 목표는 절대적으로 통증의 경감, 감염의 조절 및 골괴사의 확장과 추가 골병소의 발생 방지이다. 하지만 골괴사의 경계가 불명확하며 약골 전체가 약물에 노출된 것이기 때문에 일반적인 골제거술의 적용은 불가능하며 되도록 연기하는 것이 좋고 부골 형태로 분리된 경우에만 절편을 제거하는 것이 권장된다<sup>49)</sup>. 고압 산소 치료술의 효과는 아직 입증된 바 없다. BIONJ의 전반적인 치료 전략에 대해서는 2007 AAOMS에서 병소의 진행 단계를 세분화하고 이에 맞는 치료 전략을 제시한 바 있다(Table 2).

Marx 등<sup>49)</sup>은 경구용 BP의 복용 환자의 BIONJ 발병 시 주치의와 상담 하에 BP를 중단하며 대체 약물을 사용하거나 일정 기간 중단(drug holiday)하도록 권장하고 있다. 통증

Table 2. Staging of BIONJ and Recommended Treatment Plans

BIONJ 단계	치료 전략
위험군 : 경구용/정주용 BP를 투약 받은 환자로서 노출되거나 괴사된 골이 없는 경우	치료 불필요 환자 교육
1단계 : 증상과 감염 없이 노출되거나 괴사된 골 존재	항생성분 구강 양치액 주기적 검진 환자 교육과 BP의 계속적 투약 여부 검토
2단계 : 통증과 홍반을 동반한 노출되거나 괴사된 골 존재 농루 동반/비동반	광범위 경구 항생제 이용 증상 치료 (penicillin, cephalixin, clindamycin, 1세대 fluoroquinolone) 항생성분 구강 양치액 통증 조절 연조직 자극 경감을 위한 골괴사 표면 박리
3단계 : 통증, 감염된 노출되거나 괴사된 골 존재 하기 중 하나 이상 포함 ; 병리적 골절, 구강외 농루 형성, 하악연을 포함한 골용해	항생성분 구강 양치액 항생제 투약 및 통증 조절 장기간 감염과 통증 경감을 위한 외과적 박리와 제거술

이 없는 경우는 0.12% 클로로헥시딘 구강 양치액을 처방하며 통증이나 감염 증상이 있는 경우 항생제를 추가 투약한다. BIONJ로 노출된 골의 2차 감염에 가장 많이 관여하는 *Actionmyces*, *eikenella*, *moraxella* 종에 효과적인 페니실린 V-K 500 mg을 1일 4회 투약한다. 페니실린 알러지 환자의 경우 levofloxacin(Levaquin, Ortho-McNeil, NJ, USA) 500 mg을 1일 1회 투약하는 것을 추천한다. 항생제 투약 기간은 14일 이상 처방하거나 통증이 조절될 때까지 투여한다.

### 결론

BP는 전세계적으로 매년 1억 9천만회 이상 처방되는 보편화된 약제로서<sup>50)</sup>, 고령 인구의 증가에 따른 골다공증의 검진율과 치료율도 높아지는 최근의 추세를 고려할 때 더욱 BP의 처방이 증가할 것으로 사료되지만, 현재 국내에서는 BP 유도 골괴사(Bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw, BIONJ)에 대한 인식이 부족한 실정이다. 최근 수년간 BP에 의한 골괴사 보고가 증가하고 있는 것은 누적된 약물의 양이 증가하여 발병한 것이 아닌 치과 의사와 내과 의사의 BIONJ에 대한 인식이 보편화된 것이 원인인 만큼, 국내 임상계에서도 점차 많은 보고가 발생할 것이다. BIONJ는 치료가 쉽지 않고 환자의 통증이 심하므로 예방과 조기 진단이 중요하며, 무엇보다 확립된 치료 지침이 보급되어야 한다. BP 복용 환자의 치과 치료 시 BIONJ 발생을 줄이기 위해 치과 의사는 철저한 예방적 조치를 시행해야 하며, 발병 시 합리적인 치료를 통해 환자의 통증을 최소화 해주어야 할 것이다. 또한 BIONJ의 정확한 기전에 대한 연구 및 적절한 치과 처치를 위한 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28:151-173.
2. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-952.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL.

- Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.
4. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-3736.
5. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care* 2007;13 Suppl 11:S290-308; quiz S309-312.
6. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780-786.
7. Wynn RL. Oral bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Gen Dent* 2007;55:8-10.
8. Marx RE. Pamidronate(Aredia) and zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
9. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4254.
10. Khosla S, Burr D, Cauley J, 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;22:1479-1491.
11. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
12. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139:32-40.
13. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278-2281.
14. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-869.
15. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-423.
16. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zole-

- tronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
17. Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol* 2008;35:691-695.
  18. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
  19. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1674-1677.
  20. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, et al. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-66.
  21. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966;212:901-903.
  22. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30-4.
  23. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9 Suppl 4:3-13.
  24. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-376.
  25. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2978.
  26. Benford HL, Frith JC, Auriola S, et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999;56:131-140.
  27. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000;373:231-241.
  28. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a non-hydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002;61:1255-1262.
  29. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:253-271.
  30. Alakangas A, Selander K, Mulari M, et al. Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 2002;70:40-47.
  31. Dixon R, Tricker N, Garetto L. Bone turnover in elderly canine mandibles and tibia. *J Dent Res* 76(IADR Abstracts) 1997:2579.
  32. Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec* 1980;196:191-200.
  33. Brunski JB. In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. *Adv Dent Res* 1999;13:99-119.
  34. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-6544.
  35. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-320.
  36. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:487-498, v-vi.
  37. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-160.
  38. Walter C, Grotz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15:197-202.
  39. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-8.
  40. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-1575.
  41. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-329.

42. 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;65:2397-2410.
43. Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L. Branemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001;3:50-56.
44. 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* 2000;66:100-3.
45. Schwartz JE. Ask us: Some drugs affect tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:644.
46. Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:321-326.
47. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:349-353.
48. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007;78:584-594.
49. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.
50. IMS, HEALTH. NPA Plus May, 2006.