

투고일 : 2014. 3. 9

심사일 : 2014. 3. 9

게재확정일 : 2014. 3. 25

비스포스포네이트 관련 골괴사의 병태생리학적 기전에 대한 검토

경북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실
권 대 근

ABSTRACT

A review of pathophysiological mechanism of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University
Tae-Geon Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Bisphosphonate(BP) significantly influence the bone remodeling process. Increasing number of patients with osteoporosis and metastatic bone disease need high dose or long term bisphosphonate therapy. Major adverse effect is jaw bone necrosis and now the bisphosphonate-related necrosis of the jaw(BRONJ) is the major concern of dental practitioner. This study intended to perform the review of the current understandings concerning the pathophysiology of BRONJ. Even though pathophysiological mechanism of BRONJ is not clearly elucidated but now suggested as largely two different concepts; so-called "inside-out" or "outside-in" theory. Inside-out theory emphasize the osteonecrosis of the jaw is the initial major event and subsequent infection and inflammation is the second event that accompanies bone exposure and death of overlying mucosa. However, in "outside-in" theory, infection or inflammation initiated by traumatized oral epithelium is the major event of BRONJ. Both theory would be partially explain BRONJ. Recent research reveals the immune modulating effect and influence of microcrack accumulation by BP. These findings and those of others might explain the missing part of outside-in theory.

Key words : Bisphosphonate- related osteonecrosis, infection, soft tissue toxicity,

Corresponding Author

Tae-Geon Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University, Samduck 2 Ga, Jung Gu, Daegu, 700-421, Korea.

Fax: +82-53-426-5365, Tel: +82-53-600-7574, E-mail: kwondk@knu.ac.kr

Acknowledgements)

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF 2010-0011-445).

I. 서론

골괴사(Osteonecrosis)는 일반적으로 골조직에로의 혈행장애가 원인이 되어 일으키는 골의 생물학적 활성이 소실되는 상황을 일컫는다. 이러한 골괴사는 주로 정형외과에서 대퇴골두나 관절부에 호발하는 것으로, 다양한 전신질환이나 외상 또는 투약과 연관되어 있음이 꾸준히 보고되어져 왔다^{1, 2, 3)}. 턱뼈의 경우 방사선 치료후, 박테리아 또는 바이러스 감염 등에 의하여 골괴사가 초래될수 있으며, formocresol 혹은 비소(arsen)와 같은 약물, 마약흡입으로 인한 비중격괴사과 관련된 골괴사도 보고되어 있다⁴⁾. 이중 최근들어 가장 많은 빈도로 보고되고 있는것이 bisphosphonate(BP) 약물치료후의 턱뼈 골괴사이다. BP의 경우 골다공증이나 악성종양의 골전이를 억제하기 위하여 처방되며, 이 약이 처방되지 수년이 경과한 이후부터 이 약물의 장기투여후 생기는 골괴사, 즉 비스포스포네이트 연관 턱뼈의 골괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)가 꾸준히 보고되었으며 현재까지 다양한 임상적, 기초적인 연구가 이루어지고 있다. BRONJ와 방사선성 골괴사, 그리고 골수염간에는 명확한 차이가 있다는 주장이 있는 반면⁵⁾ 골괴사후 장기간 노출된 골에 필연적으로 미생물의 침범으로 인한 골조직의 염증성 변화가 수반된다는 점에서 이러한 BRONJ와 화농성 골수염간의 조직학적 차이를 발견하기 어렵다는 주장도 있다⁶⁾.

본 논문에서는 BRONJ의 병인론에 대한 다양한 가설과 함께 이러한 가설을 뒷받침 하는 최근의 논문들을 살펴보고, 이러한 것이 실제 임상적인 치료에 어떠한 의미를 가지는지를 살펴봄으로써, 현실적으로 BRONJ 치료의 최적의 접근법을 선택하는데 도움이 되고자 한다.

II. BRONJ 의 병태생리(pathophysiology)

골조직은 평생에 걸쳐서 체내에서 형성되고 흡수되는 과정을 거치게 된다. 골재형성(bone remodeling)과정은 골조직이 일정한 강도를 유지하고 무기질의 항상성을 유지하기 위하여 교체(renew)되는 일련의 과정을 일컫는 것으로, 평생에 걸쳐 골조직은 활성화(activation), 흡수(resorption), 역전(reversal), 그리고 골형성(formation) 과정으로 이루어진 골재형성을 겪게된다. 이 과정에서 골아세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)의 작용이 밀접하게 coupling되어 일어나게 되며 파골세포에 의한 골흡수가 6~8주, 골아세포에 의한 골형성 과정이 4~6개월 정도 소요된다⁷⁾. 따라서 정상적인 골조직의 경우 피질골에서 120일정도만에 골재형성이 이루어지고, 망상골(cancellous bone)의 경우 2년에 걸쳐서 전체 표면의 골재형성이 전부 완료되어 새로운 골조직으로 치환된다⁸⁾. BP는 이러한 골재형성 과정 중 직접적으로 파골세포에 작용하여 파골세포 전구체의 증식과 이동을 억제함으로써 파골세포의 사멸을 유도한다. 즉, 이러한 골재형성 단위(bone remodeling unit)의 수와 깊이를 줄임으로써 골재형성을 억제하여 결과적으로 골조직의 무기질 농도(bone mineral density)를 향상시킨다⁹⁾. 간접적으로는 골아세포와 골수간엽세포(bone marrow stromal cells) 표면에 존재하는 RANKL(receptor activator of NFκB ligand)와 osteoprotegerin(OPG) 생성을 억제함으로써 조혈 파골 전구세포(hematopoietic osteoclast precursor cell)와의 상호작용을 저해하고, 파골세포의 점증(recruitment)이 감소하여 골흡수를 억제하게 된다¹⁰⁾. 이와같이 BP가 골의 형성과 흡수가 역동적으로 이루어지는 골재형성 과정을 억제할뿐만 아니라 신생혈관 형성도 억제하는 것으로 밝혀져 있으므로¹¹⁾, 이 조건이 턱뼈에 골괴사가 생기는 기전을 설명할수 있음이

제시되어 있다¹²⁾.

BRONJ의 정의¹³⁾가 나타내듯이 골의 노출이 질환 성격 규정에 가장 중요한 요소가 된다. 따라서 왜 골노출이 일어나는가 하는 것을 이해하는 것이 중요하다. 여러가지 문헌에서 BP가 구강내 상피세포에 직접적으로 독성을 가지므로, 발치등 여러가지 손상에 의한 구강내 창상이 생긴 이후 치유되는 과정을 방해하는 것으로 제시되고 있다^{14, 15)}.

BRONJ의 병인론에 대한 여러가지 가설이 존재하지만 골괴사가 우선되어 골노출이 초래된다는 “inside-out” 가설과 BP의 부작용으로 인한 구강상피 독성 또는 발치등의 창상부 감염이나 염증의 적절한 치유가 이루어지지 않아서 골파괴가 더 진행되어 BRONJ가 진행된다는 “outside-in” 가설이 대표적으로 제시되어있다^{16, 17, 18)}. 본 논문에서는 이러한 가설들을 설명하는 중요한 요소인 BP의 1) 신생혈관 억제, 2) 골대사 억제, 3) 감염/염증발현 관련성, 4) 면역체계 및 미세골절과의 연관성에 대하여 기술하고자 한다.

1. 신생혈관 형성억제 - 무혈성 골괴사 (avascular necrosis of the jaw)

BP가 실험적으로 세포 또는 동물에 투여된 경우, 혈관내피세포를 억제하고 신생혈관 형성억제효과(anti-angiogenic effect)를 가진다고 보고되어 있다^{19, 20)}. 특히 BP가 항암제와 동반하여 이용될 경우 암조직의 신생혈관 형성을 억제하여 더욱 강력한 항암작용을 나타내는 것으로 보고되어 있다²¹⁾. 이와 같은 BP의 특성 때문에, 초기에 BRONJ를 보고한 Marx(2003)²²⁾나 Migliorati(2003)²³⁾는 방사선 조사시 초래되는 대표적인 후유증인 방사선성 골괴사(osteonecrosis of the jaw)나 대퇴골두의 무혈성 괴사와 마찬가지로 혈관형성의 억제가 골괴사로 이어진다고 생각하여 BRONJ를 “avascular necrosis of the jaw”라고 명명하였다.

하지만 무작위 임상시험 결과, 대표적인 anti-vascular endothelial growth factor(VEGF)인 bevacizumab을 투여하는 것이 턱뼈 골괴사의 확률을 유의하게 상승시키는 것이 아니라는 것이 확인되었으며²⁴⁾, 동물실험에서 유도된 BRONJ 유사 병소에서 혈관형성이 유의하게 감소하지 않음이 보고되었다^{12, 25)}. 또한 BRONJ 병소에 혈관형성이 억제되었다면 수술시 출혈이 없거나 적어야함에도 불구하고, 병소에 정상적인 혈관이 분포되어 있다는 점이 지적되어^{12, 26)} 현재는 더 이상 BRONJ를 avascular necrosis로 보고있지는 않다. 또한 대퇴부나 장골 등에서는 BP투여후 골괴사가 일어나지 않는데, 왜 상악과 같은 혈류가 풍부한 곳에서 BRONJ가 생기는지 설명하기 어렵다. 이러한 이유들 때문에 혈액 공급 장애로 인하여 골괴사가 일어나고, 그 괴사된 골 조직 상방의 연조직도 혈류가 부족하여 골노출이 된다는 BRONJ 병인론 가설은 최근들어 받아들여지기 어렵다고 본다^{5, 27)}.

2. 과도한 골대사 억제 (excessive suppression of bone turnover)

전술한 바와 같이 BP가 골대사를 극적으로 억제한다는 것은 여러 연구에서 잘 나타나있다. 경구용 BP인 alendronate를 3년이상 투여시 대조군보다 80% 정도 골대사 억제를 초래하는 것으로 보고되어 있다²⁸⁾. BP때문에 파골세포에 의한 골흡수가 감소하고 이 때문에 골재형성이 감소하면서 골세포(osteocyte)가 사멸하고 이에따라 골구조의 lacunae내에 죽은 골세포가 증가하면서 골괴사를 초래한다는 가설이 제시되었다²⁹⁾. Lesclous등(2009)¹²⁾은 원래 원인을 알수없는 염증이 시작되었다가 이것이 골괴사로 이어진후 골조직 안쪽에서 바깥쪽으로 괴사가 진행되어 골노출이 초래되고, 이렇게 노출된 골에 감염이 생기고 염증이 초래된다고 하였다. 즉 이들은 BRONJ가 기본적으로 “aseptic necrosis” 과정이라고 주장하였다. 골괴사가 일어나기 전부터 핵의학 스캔상의 골조직 염증을

나타내는 방사선동위원소 uptake 증가가 노출된 골의 감염에 대하여 선행된다는 점을 중요하게 지적하였다³⁰. 골괴사가 BRONJ(골노출) 병소의 출현에 우선하여 나타난다는 가설은 “inside-out” 가설의 근간을 이룬다(Fig. 1. 좌측).

BP의 일종인 zoledronate를 투여하였을 때 다른 부위보다 턱뼈에서 골대사억제가 더욱 강하게 일어났음을 보고되어있고³¹, 사람의 경우 피질골 내 골대사율(intracortical bone turnover) 속도가 치조골이 연간 25%, 하악 기저골(mandibular basal bone)이 연간 7%정도까지인데 반하여 경골(tibia)나 대퇴골(femur diaphysis)은 1~2%에 불과하다고 보고되어 있다³². 하지만 이에 반하여 BP가 다른 골격(사지뼈 등)보다 더 턱뼈에 고농도로 침착된다는 직접적인 증거는 부족한 편이다³³. 사실상 BRONJ 병소부위에 골대사율이 낮아져 있지 않다는 보고도 있다². 즉, 골괴사 병소에 파골세포도 존재하며 활발한 골 흡수가 일어나고 있다는 것이다^{15, 26, 34}. 또한 만성적으로 골대사가 낮아져있는 부갑상선 기능저하환자(hypoparathyroidism)에서 왜 BRONJ와 유사한 골괴사병소가 생기지 않는지 아직 잘 규명되고 있지 않다⁵. 이 때문에 핵의학 스캔상 병소의 성격만을 놓고 보면 BRONJ나 골수염이나 별다른 차이가 없으며³⁵,

BRONJ 환자의 골흡수와 침착을 나타내는 표지자가 대조군에 비하여 그다지 유의한 차이가 없다는 최근의 문헌들^{36, 37}을 고려해볼때 이러한 골대사의 저하만으로는 BRONJ의 기전을 설명하기 어렵다는 점이 지적된다.

3. 감염/염증 발현에 대한 영향 (influence of infection/inflammation)

BP가 포함된 골조직은 흡수가 잘 되지 않는다. 이 때문에 박테리아에 감염된 조직 또한 만성 골수염으로 발전하기 이전에 확실히 제거되지 않아서 감염이 확산된다^{38, 39}. BP를 투여하게 되면 구강내에서 높은 농도(10⁻⁴~10⁻³M)로 BP가 존재하는데, 이러한 고농도의 BP가 구강내 세균증식을 촉진하고, 치아표면의 biofilm 형성을 촉진한다고 알려져있다⁴⁰. 통상적으로, 외부로부터의 박테리아가 감염된 상태에서는 박테리아 부산물이 파골세포의 골흡수를 촉진시키게 된다⁴¹. BP로 인한 골흡수의 억제가 존재하면, 감염된 골의 제거가 제대로 이루어지지 않아 지속적인 골소실이나 괴사로 이어진다는 “outside-in” 가설이 최근 제시되고 있다(Fig. 1. 우측).

BP가 골표면에 단단히 결합하고 있다가 발치등의

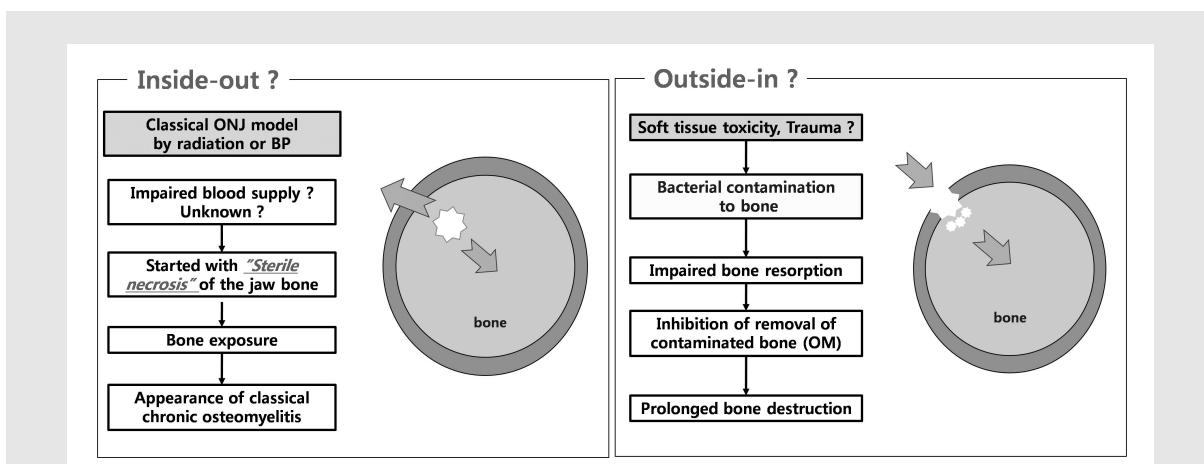


Fig. 1. BRONJ의 발병 기전을 설명하는 대표적인 두가지 가설인 "inside-out" 및 "outside-in" 가설.

연조직 창상등으로 인한 골조직으로부터의 BP의 유리가 증가하는 경우, 연조직에 대한 BP의 독성이 증가하면서 골노출이 이루어지게 된다. 이러한 노출된 골이 쉽게 감염되어 장기적으로 감염으로 이어질 경우 현저한 골 파괴를 가져온다는 설명도 설득력있게 제시되고 있다^{4, 15)}. 여러 문헌들에 의하면 구강내 각화세포(keratinocyte)의 증식, 생활력, 이동성(migration)등에 BP가 억제작용을 한다는 것이 알려져 있다^{16, 27, 42)}. 하지만 대표적인 BP인 alendronate를 연조직에 직접 닿는 gel 형식으로 만들어 치주염이 있는 골파괴 병소에 투여한 결과 6개월 후에 신생골 형성이 촉진되었으며, 치주조직 치유에 양호한 영향을 주었다는 보고가 있어 이러한 가설이 과연 타당한지는 논란의 여지가 있다⁴³⁾.

BRONJ 발병에 있어서 과연 감염이 가장 주된 것인지 아니면 2차적으로 오는 결과인지에 대한 논란은 아직도 진행중이다. BP가 결합되어있는 골조직에 박테리아가 침착하는 정도가 심화되고 이것이 특별한 단백질에 의하여 매개될 가능성이 제시되었으며, BP로 coating 된 턱뼈가 actinomycetes의 집락을 촉진시키는 것으로 보고가 되고있다⁴⁴⁾. Aghaloo등(2011)은 BP투여와 치주질환이 동반되었을 경우에 동물모델에서 BRONJ를 초래하는 충분한 조건이 되며, 단순히 BP투여만으로는 BRONJ를 초래하기는 어렵다는 것을 동물 모델에서 증명한 바 있다⁴⁵⁾. 최근들어, 반드시 골노출이 발생한 후에 BRONJ가 초래되는 것이지 노출되지 않은 골에서 일차적인 골괴사가 먼저 일어나는 경우가 드물다는 점이 지적되었으며^{46, 47)}, BRONJ가 BP투여후 저절로 생기는 법은 없고, 항상 발치 등과 같은 점막의 외상이 선행된다는 주장도 있다⁴⁸⁾. 즉, 골괴사는 어떤 형태로든지 골이 노출된 이후에야 초래된다는 것이다. Aspenberg 등(2006)은 통상적인 골괴사(방사선 치료후 골괴사와 같은 sterile bone death)와는 달리, 박테리아에 감염된 골이 빠르게 제거되지 못하여 감염이 만성화 되는 만성 골수염의 상태로 간주해야 한다고 하였다⁴⁹⁾.

위와같은 “outside-in” 가설을 지지하는 많은 문헌보고가 있음에도 불구하고 여전히 남는 의문점은 1) 외과적 창상등과 같은 골노출을 초래하는 특정한 원인을 방지하면 BRONJ가 예방될수 있는가 하는 것과, 2) 만성골수염과 달리 원인자극이 없어짐에도 불구하고 치료후 재발이 초래되는 경우가 빈번하게 나타나는 것을 어떻게 설명해야 하는가 하는 것이다. 일본에서 시행한 다기관 조사에 의하면 BRONJ 환자 263명중 42.6%의 경우에는 발치와 같은 어떠한 외부적 원인을 찾을수 있었지만 57.4%의 경우 그 원인을 알수없다고 하였고^{50, 51)}, 이탈리아 다기관간 조사에 의하면 전체 567 BRONJ 증례중 발치나 기타의 자극원이 전혀없이 생긴 BRONJ가 180증례로 전체의 31.6%를 차지하고 있다⁵²⁾. 저자가 속한 병원에서 경험한 2005년부터 2011년까지의 BRONJ 238증례를 확인해보면, 전체의 9.7%인 23명이 어떠한 자극이나 원인을 밝힐수 없는 경우였다. 따라서 “outside-in” 가설로 이러한 많은 환자들이 왜 이유를 알수없이 BRONJ가 발병하였는지 여전히 설명하기 어렵다는 한계점을 가지고 있다.

4. 면역체계 및 미세골절과의 연관성

1) 면역조정효과(immune modulating effect)

BP가 골조직내의 다양한 골세포에만 영향을 주는 것이 아니라 면역체계에도 영향을 준다. 정형외과 영역에서는 만성적인 BP 투여가 pro-inflammatory 또는 anti-inflammatory cytokine을 조정(modulation)하여 항염증작용을 가지는 것으로 생체 혹은 실험적 연구에서 증명되어 만성 염증성 관절염 치료에 이용된다⁵³⁾. 이와는 달리 BP를 투여한 초기에는 BP가 lymphocyte에 의하여 pro-inflammatory cytokine형성을 촉진하는것으로 알려져 있다. BP가 혈액 세포내 farnesyl diphosphate(FPP) synthase를 억제하게 되는데, 이러한 FPP 억제는 upstream metabolite인

isopentenyl pyrophosphate(IPP)를 증가시키고 이것이 T cell 에 의하여 인식되면서 pro-inflammatory cytokine을 분비하기 때문이다⁵⁴). 이러한 pro-inflammatory cytokine 분비가 과연 직접적으로 BRONJ 발병과 인과관계를 가지는지는 명확하지 않다. 통상적으로 BRONJ환자들은 장기간의 BP투여 병력을 가지고 있기 때문에 BP 투여후에 이러한 작용이 어떻게 작용하여 골 노출까지 이어지는지를 정확히 파악하기는 현실적으로 어려움이 있기 때문이다.

2) 미세골절과의 연관성

골조직은 지속적인 미세골절과 반복적인 치유를 겪게 된다. 특히 나이가 들수록 이러한 microdamage가 축적된다⁵⁵. 골아세포에 의한 microdamage / microcrack의 치유는 파골세포에 의한 골흡수의 결과로 일어나는 여러가지 국소인자들의 분비에 의한 반응이다. 만일 BP가 골 재생부위에 집중된다면 파골세포가 억제되고 골의 치유가 잘 일어나지 않게된다⁵⁶. 동물실험에서 고농도의 zoledronate를 장기간 투여하면 대조군보다 microcrack이 많이 생긴다는 것이 보고되어 있다⁵⁷. Hoefert 등(2010)은⁵⁸ 골수염에서는 잘 보이지 않는 microcrack이 골괴사 병소에 월

등히 많다고 보고하였다. 즉 통상적인 저작력에도 골 조직에 microcrack이 생기게 되는데, BP로 인하여 이러한 손상에 대한 치유를 담당하는 파골세포나 골아세포의 억제로 인하여 microcrack이 없어지는 것이 아니라 점진적으로 축적된다⁵⁹. 이 상태가 임상적으로는 골노출이 없는 상태의 잠재적인 골괴사 병소가 된다. 여기에 박테리아가 침범하여 염증과 감염을 일으켜 더 깊고 심한 병소를 만들게 된다^{31, 60}. 이러한 기전 설명은 다양한 양상의 BRONJ 병소를 이해하는데 상당히 유용하므로 inside-out 혹은 outside-in 가설이 설명하지 못하는 부분을 이해하는 실마리가 될 것으로 보인다.

Ⅲ. BRONJ 연구의 최근 경향

BRONJ 가 처음으로 2003년 Marx등²²), Migliorati등²³)에 의하여 보고된 이후, 그 기전을 파악하고자 연구가 시작되던 2006년 Migliorati 등은⁶¹) BP 투여 그 자체만으로도, 즉 구강내 감염이나 창상 없이도 골흡수의 저하가 일어나고 혈류량이 감소하면서 세포사멸과 골 괴사가 초래됨을 제시한바 있다 (Fig. 2). 만일 골 괴사가 우선적으로 일어나고 이후

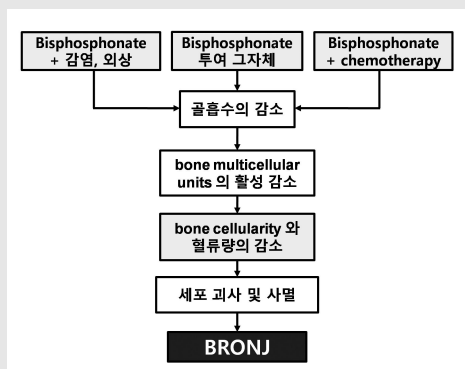


Fig. 2. BRONJ의 병인론으로 제시된 초기의 가설. (Migliorati (2006)⁶¹) 논문으로부터 재편집). 당시 저자들은 BP투여 그 자체만으로도 골흡수의 감소와 골 괴사가 초래되는것으로 생각하였으며, 이 과정에서 혈류량감소가 중요한 역할을 할것임을 제시하였다.

임상가를 위한 특집 1

에 감염과 염증이 일어난다면(inside-out) 골대사의 억제제가 가장 설득력 있는 기전이 되지만 왜 국소적으로 특정 뼈의 특정부위에만 골괴사가 일어나는지에 대하여 제대로 설명하지 못한다. 이에반하여 치과적인 질환이나 외상으로 인하여 2차적으로 초래된 감염이

골흡수를 촉진하여 골 괴사가 초래되었다고 생각해볼 수 있다¹⁵⁾(Fig. 3). 하지만 이 경우, 외상에 의하지 않는 BRONJ를 설명하기가 어렵다. 주목할만한 것은 BRONJ 기전을 설명함에 있어서, 최근에는 BP투여 그 자체가 골괴사를 초래하는 충분한 조건이 되진 않

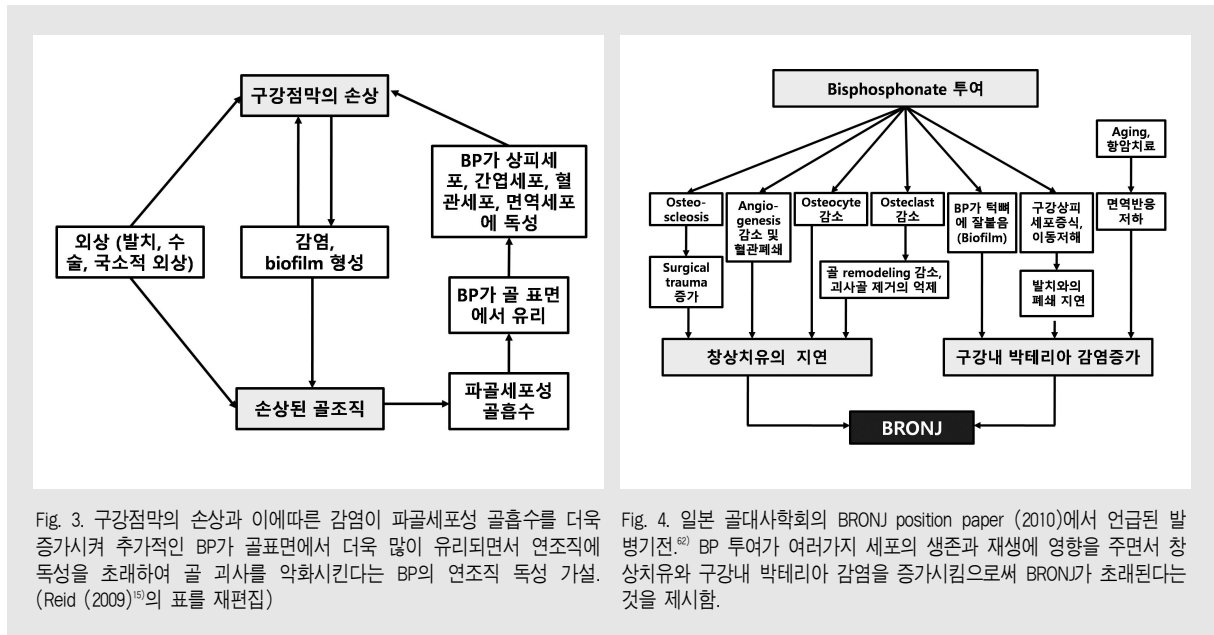


Table 1. Comparison of the Osteomyelitis, BRONJ and ORN

	Suggested mechanism	Location
Suppurative Osteomyelitis	1. Intense marrow inflammation (by microorganisms, toxins) 2. Blood vessel thrombosis, low oxygen tension 3. Invasion of anaerobic microbes	Dominantly mandible
Osteoradionecrosis	1. Direct damage to all existing bone cells, marrow stem cells, blood vessels in the field of the radiation. 2. Loss of viable cells progressing over time in a dose related manner. 3. Secondary infection	Dominantly mandible
BRONJ("inside-out")	1. Osteoclast apoptosis, reduced bone remodeling 2. Necrotic mineralized trabecular and cortical bone, but viable periosteum and soft tissue initially 3. Mucosal necrosis -> Bone exposure 4. Secondary infection	Mandible + Maxilla
BRONJ("Outside-in")	1. BP containing bone resorbed slowly 2. Bacterially contaminated bone cannot be removed fast 3. Development of chronic osteomyelitis	Mandible + Maxilla

Modified from Marx & Tursun (2012)⁵⁾ and Abtahi(2012)⁴⁶⁾

는다는 것으로 이해되고 있다는 점이다⁶²⁾(Fig. 4). 이와같이 BRONJ는 그 기전에 있어 골수염이나 통상적인 방사선성 골괴사와는 상당한 차이가 있으며 이것은 Table 1로 요약될수 있다.

IV. 결론

BRONJ의 병태생리학적인 기전을 이해하는데 있어서 다양한 학설이 제시되어있다. 현재로서는 BRONJ가 생기는 것이 미생물 침범으로 인한 감염과 염증에 대한 골조직의 일차적인 반응의 결핍이 원인이 되어 골괴사를 유발하게 되는것인지(즉, septic necrosis의 한 과정으로 볼것인지), 아니면 골개조

(bone remodeling)과정이 억제되어 aseptic necrosis, 즉 골대사의 억제로 인한 골괴사와 이로인한 상방 연조직의 궤양이 골노출의 악순환을 초래하는 더 중요한 원인요소인지 아직도 명확히 밝혀지지 않고 있다. 두 이론중 전자를 inside-out 가설, 후자를 outside-in 가설로 흔히 명명하며 모두 나름대로의 설득력을 지니고 있으며 이를 뒷받침 하는 다양한 실험적, 임상적 데이터가 보고되고 있다. 하지만 현재로서는 이 두 가설이 모든 증례를 전부 명쾌하게 설명해 주지는 못하며, 추가적인 요소로서 BP의 장기투여로 인한 microcrack의 축적이나 면역반응의 영향에 대하여 향후 다양한 실험적, 임상적 연구가 이어져야 할 것으로 전망된다.

참 고 문 헌

1. Nixon JE. Avascular necrosis of bone: a review. J R Soc Med. 1983; 76(8): 681-92.
2. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. Avascular necrosis. Compr Ther. 1998; 24(5): 251-5.
3. Kerachian MA, Harvey EJ, Cournoyer D, Chow TY, Seguin C. Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses. Endothelium. 2006; 13(4): 237-44.
4. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. J Am Dent Assoc. 2009; 140(7): 864-75.
5. Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012; 41(3): 283-9.
6. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7(4): 491-512.
7. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3 Suppl 3: S131-9.
8. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11(4): 219-27.
9. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev. 1998; 19(1): 80-100.
10. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis. 2008; 14(3): 277-85.
11. Kidd LJ, Cowling NR, Wu AC, Kelly WL, Forwood MR. Bisphosphonate treatment delays stress

참 고 문 헌

- fracture remodeling in the rat ulna. *J Orthop Res.* 2011; 29(12): 1827-33.
12. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* 2009; 45(5): 843-52.
 13. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(3): 369-76.
 14. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone.* 2008; 42(5): 848-60.
 15. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone.* 2009; 44(1): 4-10.
 16. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1218: 62-79.
 17. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med.* 2009; 122(2 Suppl): S33-45.
 18. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl): 61-70.
 19. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002; 62(22): 6538-44.
 20. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(3): 1055-61.
 21. Guise TA. Antitumor effects of bisphosphonates: promising preclinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 Suppl 1: S19-24.
 22. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115-7.
 23. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22): 4253-4.
 24. Guarneri V, Miles D, Robert N, Dieras V, Glaspy J, Smith I, 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): 181-8.
 25. Yamashita J, Koi K, Yang DY, McCauley LK. Effect of zoledronate on oral wound healing in rats. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(6): 1405-14.
 26. 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(3): 155-60.
 27. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 233-47.
 28. Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(5): 987-94.
 29. Allen MR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs.* 2009; 189(1-4): 289-94.
 30. Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL. Histopathological features of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. *Histopathology.* 2012; 60(3): 514-6.
 31. Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology.* 2011; 99(1): 8-17.
 32. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB. Cancer treatment dosing regimens of zoledronic acid result in near-complete suppression of mandible intracortical bone remodeling in beagle dogs. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1): 98-105.
 33. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.*

참 고 문 헌

- 2010; 68(5): 1158-61.
34. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(7): 1363-72.
 35. Choi SY, An CH, Kim SY, Kwon TG. Bone turnover and inflammatory markers of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in female osteoporosis patients. *J Oral & Maxillofac Surg Med Pathol.* 2013; 25: 123-8.
 36. Kwon TG, Choi SY, Ahn BC, An CH. Comparison of chronic osteomyelitis versus bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in female patients without malignant bone disease *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* 2013; 25(3): 201-98.
 37. Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone.* 2013; 57(1): 201-5.
 38. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140(10): 1259-65.
 39. Hansen T, Kirkpatrick CJ, Walter C, Kunkel M. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis--a paradoxical observation? *Virchows Arch.* 2006; 449(4): 448-54.
 40. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28(2): 165-75.
 41. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun.* 1996; 64(7): 2371-80.
 42. Allam E, Allen M, Chu TM, Ghoneima A, Jack Windsor L. In vivo effects of zoledronic acid on oral mucosal epithelial cells. *Oral Dis.* 2011; 17(3): 291-7.
 43. Reddy GT, Kumar TM, Veena. Formulation and evaluation of Alendronate Sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in Periodontitis. *Drug Deliv.* 2005; 12(4): 217-22.
 44. Kos M, Brusco D, Kuebler J, Engelke W. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(11): 1097-102.
 45. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(8): 1871-82.
 46. Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41(6): 494-9.
 47. Jones AC, Sedghizadeh PP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws is caused by dental procedures that violate oral epithelium; this is no longer a mysterious disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(3): 392-3.
 48. Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(3): 287-92.
 49. Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(6): 743-5.
 50. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(11): e364-71.
 51. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphon

참 고 문 헌

- ates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011; 39(4): 272-7.
52. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol.* 2011; 47(3): 191-4.
 53. Corrado A, Santoro N, Cantatore FP. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Joint Bone Spine.* 2007; 74(1): 32-8.
 54. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, et al. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a non-NBP): a proposal for possible utilization of etidronate as a substitution drug for NBPs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(5): 1043-54.
 55. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone.* 2006; 39(4): 872-9.
 56. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(9): 905-16.
 57. Brennan O, Kennedy OD, Lee TC, Rackard SM, O'Brien FJ. Effects of estrogen deficiency and bisphosphonate therapy on osteocyte viability and microdamage accumulation in an ovine model of osteoporosis. *J Orthop Res.* 2011; 29(3): 419-24.
 58. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* 2010; 14(3): 271-84.
 59. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2011; 22(12): 2951-61.
 60. Subramanian G, Fritton JC, Quek SY. Osteonecrosis and atypical fractures-common origins? *Osteoporos Int.* 2013; 24(2): 745-6.
 61. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6): 508-14.
 62. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28(4): 365-83.