

골다공증 치료 약제와 턱뼈괴사증의 이해

이화여자대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

김진우, 김선종

ORCID ID

Jin-Woo Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-1672-5730>

Sun-Jong Kim,  <https://orcid.org/0000-0003-3659-2848>

ABSTRACT

Understanding osteoporosis treatment drugs and jaw bone necrosis

Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Medicine, Ewha Womans Univesity

Jin-Woo Kim, Sun-Jong Kim

Since the first report of osteonecrosis of the jaw (ONJ) associated with bisphosphonate (BP) administration in 2003, there have been many efforts to establish the pathophysiologic nature of this disease. Given that its pathogenesis is still poorly understood, and the global dependence on BP use and the entry tor aging society, there is a pressing need of related investigations. In this article, the authors aimed to assess the possible ONJ-inducing drug including BPs, Denosumab, Romosozumab, and etc., and investigate the actual diagnosis and treatment of ONJ.

Key words : osteonecrosis of the jaw, osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, romosozumab

Corresponding Author

Sun-Jong Kim, DDS, MSD, PhD, MPA, Professor

Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Medicine, Ewha Womans Univesity

260 Gonghangdae-ro, Gangseo-gu, Seoul, 07804, Korea

Tel : 82-2-6986-3401 / Fax : 82-2-2650-2754 / E-mail : sjsj7777@ewha.ac.kr

ACKNOWLEDGEMENT This work was supported by Seoul National University Bundang Hospital and National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No. 2020R1A2C4001842).

서론

비스포스포네이트 등의 골흡수억제제는 골다공증 및 골 전이 악성 종양 등 다수 골 질환의 치료 및 증상 완화 목적으로 널리 쓰이는 약제이다. 그럼에도 불구하고 심각한 합병증으로써 턱뼈 괴사증이 보고되어 관련 연구가 진행되어 왔으나, 현재까지 명확한 발생 기전 및 치료법은 불분명한 부분이 상당 존재하며, 전세계적인 고령화 사회로의 진입에 따라 약물 관련 턱뼈 괴사증(MRON)의 발생 빈도도 또한 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 본 연재에서는 턱뼈 괴사증을 치료하는 관점에서 턱뼈 괴사증이 어떻게 진단되고 치료가 이루어지고 있는지 살펴봄으로써 골다공증의 치료 및 턱뼈 괴사증의 예방에 도움이 되고자 한다.

1. 비스포스포네이트 (Bisphosphonates) 계열 약물

1865년 처음 합성된 비스포스포네이트 계열 화합물은 탄산칼슘의 침착방지 효과를 통해 수도관 부식방지와 경수연화(water softner) 등의 산업적인 목적으로 주로 사용되었다. 비스포스포네이트가 의학적으로 사용된 계기는 Pyrophosphate가 석회화(calcification) 과정과 연관이 있음을 발견하면서 시작되는데 골다공증 약제로 개발되어 임상에서 활발하게 사용되기까지 약 50년의 세월이 소요되었다. 19세기 말 산업적 목적으로 개발된 비스포스포네이트는 의학적 목적으로 사용되기 시작한 20세기 이전에 이미 'Phossy Jaw'라고 불리는 턱뼈 괴사증 유발 소견이 보고된 바 있다¹⁾.

1969년 1세대 비스포스포네이트인 에티드로네이트(Etidronate)와 클로드로네이트(Clodronate)가 칼슘인 결정체의 형성을 억제하고 혈관의 석회화를 막는다는 연구가 보고되었으며, 이후 파미드로네이트(Pamidronate)가 골다공증 약제로 보고되었으나 임상 프로토콜의 어려움 및 골다공증에 대한 낮은 인지도 등으로 사

용이 거의 되지 않았다. 그러다 1990년대 알렌드로네이트(Alendronate)가 골다공증 약제로 개발되어 활발하게 이용되기 시작하였으며, 1990년 후반에 리제드로네이트(Risedronate)와 2000년대 중반 이반드로네이트(Ibandronate)와 졸레드로네이트(Zoledronate)가 개발되어 출시되었다.

알렌드로네이트의 FIT (Fracture intervention trial I,II) 연구에 의하면 알렌드로네이트는 폐경 여성의 척추 골절을 44~47%까지 감소시켰으며, 대퇴골절과 손목 골절 또한 각각 51%, 48% 감소시키는 것으로 보고되었다²⁾. 알렌드로네이트는 5mg, 35mg, 70mg의 약제가 사용되고 있으며 근래에는 비타민 D3 (콜레칼시페롤)을 주 1회 제제에 포함시키거나 5mg 제제에 칼시트리올을 포함시킨 복합제도 이용되고 있다. 리제드로네이트의 골절 감소 효과는 VERT (Vertebral efficacy with risedronate therapy) 연구 발표에 따르면 척추 골절이 41~49%, 비척추골절이 33~39% 감소됨을 보고하고 있다³⁾. 알렌드로네이트와 동일하게 경구 제제만 있으며, 투여 주기에 따라 매일, 주 1회, 월 1-2회의 5mg, 35mg, 75mg, 150mg 제형이 있다.

이반드로네이트의 효과에 관련한 BONE (ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) 연구에서 치료군이 척추 골절이 50~62% 감소됨을 관찰되었으며 비척추 골절은 50% 감소를 보고하였다⁴⁾. 경구용 제제로써 월 1회 150mg, 3개월 1회의 주사용 제제 3mg 제형이 출시되어 있다. 졸레드로네이트는 강한 약효를 보임으로써 골전이 악성종양, 고칼슘혈증, SREs 등 악성 종양과 관련한 환자에게 우선 허가되었으나, HORIZON-PFT 연구에서 척추 골절이 70%, 대퇴골절이 40% 감소됨을 보고함으로써 골다공증 치료에도 현재 널리 사용되고 있다⁵⁾.

이처럼 비스포스포네이트는 수많은 임상 연구 및 역학 연구를 통해 골밀도 증가 및 골표지자 감소, 골절 감소 효과가 입증되었으며, 현재 골다공증 치료의 first-line

치료법으로 자리잡았다. 골다공증 뿐만 아니라, 골전이 약성종양, 골스캔, 고칼슘혈증 치료, 파젯병 등 다양한 골 질환에 효과적으로 사용되고 있다.

하지만 2003년 미국의 구강악안면외과 의사인 Marx가 종양 환자에서 처음으로 비스포스포네이트의 사용과 관련된 악골괴사증을 보고하였으며, 현재는 악골 괴사 증의 유발시킬 수 있는 여러 약물 중 가장 주된 약물로 받아들여지고 있다⁶⁾.

2. RANKL 단클론항체: 데노수맙 (Denosumab)

데노수맙(denosumab) 또한 골흡수를 억제할 목적으로 개발이 된 약제이나 작용 메커니즘은 확연히 다르다. 비스포스포네이트가 파골세포에 직접 작용하여 활성을 억제하고 세포 사멸을 유도하는 것이 주작용이라고 한다면, 데노수맙은 파골세포의 분화, 증식, 활성 등에 깊이 관여하고 있는 RANK/RANKL/OPG 시스템의 RANKL (RANK ligand)에 대한 monoclonal 항체이다. 이를 통해 데노수맙은 RANKL에 결합하여 파골세포의 분화 및 증식, 그리고 최종적으로 골흡수를 억제하게 된다⁷⁾.

데노수맙이 턱뼈 괴사증을 유발하는가에 대해서는 약간의 논란이 있으나 수많은 동물 실험, 임상 연구에서 데노수맙 단독 사용에 의한 턱뼈 괴사증이 규명되었으며 그 영향은 가장 강력한 비스포스포네이트인 졸레드로네이트와 유사하거나 더 높은 것으로 보고되고 있다^{8~10)}. Denosumab을 투여한 환자에서의 턱뼈 괴사증은 골다공증보다는 대개 암환자에서의 고농도 투여시의 발생하며, 연간 100,000명(patient-years)당 0 ~ 30.2%의 발생률을 보고하고 있다. 골다공증 환자에게 시행된 FREEDOM study에서는 10,000명(participant-years)당 5.2%를 보고하고 있다^{11~14)}.

현재 출시되어있는 엑스지바(Xgeva)와 프롤리아(Prolia)는 동일 성분이나 용량의 차이로 적응증이 다르며, 엑스지바는 고형암 등의 골전이 환자에서 골격계 증

상(skeletal-related events)의 발생 위험 감소 적응증을 가지며, 프롤리아는 폐경 후 여성 골다공증 치료, 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가, 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암, 환자의 골소실 치료, 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골소실 치료 등에 사용되며, 6개월마다 60mg씩 투약하도록 승인되어 있다.

최근의 메타 분석에서는, denosumab 단독 사용에 의한 턱뼈 괴사증의 유병률이 4%인 반면 비스포스포네이트 사용 이후 denosumab 투여 환자에서 pooled weighted prevalence가 13%로 증가함을 보고한 바 있다¹⁵⁾. 이에 비스포스포네이트 사용 후 denosumab을 투여하는 환자는 턱뼈 괴사증에 대한 각별한 주의를 요한다. 반면, 치과 치료로 인한 Denosumab 중단 시 Rebound fracture 발생 가능성을 염두에 두어야 하며, 환자 개개인의 risk and benefit을 고려하여 결정하여야 한다. 비스포스포네이트와 달리 골조직에 축적되지 않으므로, denosumab 투여 중지 이후 턱뼈 괴사증의 자발적 치유를 보고하는 여러 실험적 보고가 있으나 아직 임상적 근거는 부족하다.

Denosumab이 급여화가 되면서 골다공증 치료를 위해 사용되는 경우가 최근 급속도로 늘어나고 있다. 치과 치료를 위해 휴약기를 가지게 되는 경우 Denosumab은 반감기가 약 2개월로써 약 6개월의 휴약기를 가지면 턱뼈 괴사증의 위험이 극히 감소한다. 다만 Denosumab 치료 전 비스포스포네이트 치료를 시행해 왔던 경우는 그 위험이 잔존해 있을 가능성을 염두에 두어야 한다. 또한 반대로 비스포스포네이트 치료를 해 오다가 denosumab으로 최근에 교체한 환자의 경우 약제의 Additive 혹은 Synergic 효과에 따른 턱뼈 괴사증발병 위험의 증가도 꼭 고려되어야 할 부분이다. 골다공증 치료의 입장에 있어서 Denosumab의 휴약 시 골절 위험도가 증가하는 rebound fracture의 가능성이 증가하므로, 치과 치료를 위한 약제 휴약을 상당히 꺼리게 된다. 현재의 골

다공증 치료 가이드라인은 Denosumab 치료 후 비스포스포네이트를 투여하여 골경화(Consolidation)를 시킨 후 휴약하길 권고하고 있으며, 이와 관련한 치과적 치료에 대한 권고사항은 아직 없기 때문에 개별 환자의 Risk-benefit을 고려한 치료계획 수립이 필요하다.

3. Sclerostin 중화 항체: Romosozumab

최근에 개발되어 승인된 Romosozumab은 골세포 등이 분비하는 Sclerostin에 대한 중화 항체로써, Wnt signaling 억제에 대한 중화 반응으로 골모세포 형성 및 기능을 촉진시키는 약물이다¹⁰⁾. 상기 기술한 골흡수 억제제와는 달리 골형성을 촉진하고 약간의 골흡수를 억제하는 임상적 효과를 기대할 수 있다. FDA에 승인받은 골형성 촉진제는 Teriparatide, Abaloparatide, Romosozumab 3개이다. 더 상세히 기술하자면 Teriparatide

와 Abaloparatide는 조골세포와 골세포의 부갑상샘호르몬 수용체 타입 1 (PTHr1)에 결합함으로써 Wnt 경로를 활성화시키고, 이는 골세포의 Sclerostin 발현을 낮춘다. 두 약제는 G protein-independent RO와 RG를 각 각 형성함으로써 약리 작용을 나타내며, teriparatide는 cAMP 분비를 연장하여 뼈 성장을 촉진하는 역할이라면 Abaloparatide는 일시적으로 강한 cAMP 분비를 유발하나 지속시간이 더 짧다. Romosozumab은 유사하게 sclerostin을 억제하여 Wnt/beta-catenin 경로를 활성화하지만 수용체에 작용하는 기전이 아니며 Sclerostin에 직접 작용하는 항체이다. 뼈흡수를 촉진하는 Sclerostin을 억제함으로써 뼈 생성을 촉진하고 뼈 흡수를 억제하는 약리적 효과를 나타낸다.

2상 임상 연구 결과 12개월 간 매달 Romosozumab을 투여 시 요추 골밀도 증가가 11.3% 보고되었으며 이는 PTH (1-34)보다 증가폭이 큰 것이며, FRAME 연구

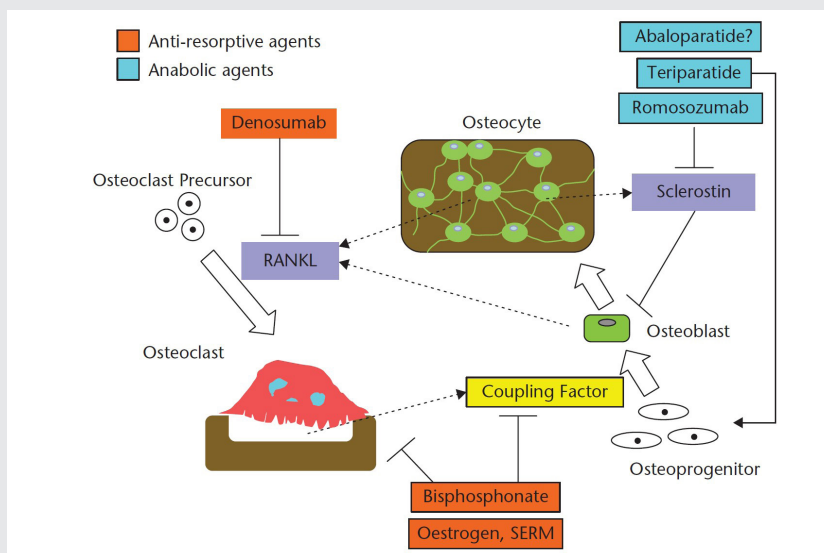


Figure 1. Drugs used for the treatment of osteoporosis and its mechanism (EFORT Open Rev 2019;4:158-164)

에서 Denosumab(프롤리아) 투여군 대비 Romosuzumab(이베니티)-Denosumab(프롤리아) 전환 투여군이 척추 골절 위험을 75% 감소시킨 것으로 나타나 골다공증 치료에 큰 기대를 받고 있다¹⁷⁾. 그러나 동일 연구에서 매우 적은 환자 수이지만 (3321명 중 2명) 악골 괴사증 환자가 발병한 것으로 보고되어, 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

4. 그 외 약물 관련 턱뼈괴사증을 유발할 수 있다고 알려져 있는 약물

주로 악성 종양의 치료 및 장기 이식 후 면역 억제 등을 위한 혈관 생성 억제제 및 표적 치료제 일부가 턱뼈 괴사증의 발병과 관련되어 있다고 알려져 있다¹⁾.

(Antiangiogenic or Targets of the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway)

- Tyrosine kinase inhibitor : Sunitinib, Sorafenib
- Humanized monoclonal antibody : Bevacizumab
- Mammalian target of rapamycin pathway : Sirolimus

5. 약물 관련 턱뼈 괴사증 진단의 실제

약물 관련 턱뼈 괴사증은 현재 또는 이전에 골흡수억제제 혹은 혈관형성억제제를 투여받았으며, 구강내를 포함하여 악안면 부위에서 턱뼈의 노출 혹은 괴사가 8주 이상 지속되는 경우 진단을 내릴 수 있다. 이 때 유사한 임상 양상을 나타낼 수 있는 방사선 턱뼈 괴사증 및 전이성 골종양은 배제되어야 한다¹⁾.

8주는 구강 내 병소의 원인이 제거되면 자연적으로 치유를 기대할 수 있는 일반적인 시간을 의미하며 의심되는 원인을 제거 및 치료하였음에도 불구하고 골 노출이 존재하거나 상피화가 되지 않으면 턱뼈 괴사증으로 진

단한다. 예를 들어 진행된 치주염을 원인으로 발치하였으나 정상적인 발치와의 조직화와 2차 상피화가 일어나지 않고 치조골염 등의 염증이 지속되는 경우가 있다. 이 경우 8주 동안 치유가 일어나지 않더라도 이를 턱뼈 괴사증으로 바로 진단하지는 않는다. 발치 시 잔존 염증육아조직의 충분한 제거가 시행되지 않아 치조골염 및 치유 부전을 야기하는 경우가 빈번하므로, 이 경우 임상적인 판단 하에 추가적인 소파술 등 치유 부전의 원인 제거를 시행하게 된다. 그러나 처치 이후에도 8주 이상 골노출이 지속될 시에 턱뼈 괴사증으로 최종 진단을 내릴 수 있다. 즉, 치과적인 원인이 없는데도 골노출이 지속된 지 8주가 지난 경우에만 턱뼈 괴사증을 진단을 할 수 있다.

이 진단의 관점에 대해서 여러 논란이 존재한다. 미국 골대사학회 (ASBMR)의¹⁸⁾ 2015년 진단 기준은 health-care provider에 의해 확인된 지 8주 이상의 골노출로써 적절한 치료가 들어감에도 골노출이 지속되는 것을 의미하는 반면, 미국 구강악안면외과학회 (AAOMS)의¹⁾ 2014년 진단 기준은 다른 전제 조건 없이 8주 이상의 골노출이면 진단이 가능하다고 명시하고 있다. 즉 AAOMS의 기준이 더 광의적인 진단 기준이라고 할 수 있다. 현재 턱뼈 괴사증 진단의 명확한 방사선학적, 조직학적, 혈청학적 기준이 없으므로 위와 같은 임상적인 기준에만 의지하고 있는데, 따라서 이에 대한 논란은 아직 많은 이견이 존재한다.

6. 턱뼈 괴사증 치료의 실제

턱뼈 괴사증의 치료와 관련하여 이 병이 2003년 처음 보고되고 그 당시에 권고되던 치료 컨센서스와 현재의 접근은 조금 다른 양상이다. 대표적으로 2007년의 미국 구강악안면외과학회의 치료 권고는 보존적 치료를 우선 시하였다. 즉, 구강내 감염성 원인 및 치아, 치주 질환의 제거와 클로르헥시딘과 같은 항균 세정액의 사용, 경구 항생제의 사용, 구강 위생 유지 등의 보존적 치료가 우선

권고되었다. 그러나 이러한 접근은 골괴사의 진행과 주변 침범을 막고 부골화시켜 치유를 도모한다는 개념으로 장기적인 증상 해소에는 기여할 지 몰라도, 병소의 완전한 제거를 기대하기는 어렵다.

근래에는 턱뼈 골수염에 준하여 수술적 절제를 우선시하는 접근의 우수한 치료결과를 보고하는 많은 문헌이 발표되었으며 임상적으로도 높은 지지를 얻고 있다. 수술적 절제는 그 범위에 따라 부골적출술 (sequestrectomy), 피질골박리술 (decortication), 배형성술 (saucerization)으로 구분될 수 있으며, 더 나아가 턱뼈 기저부까지 절제를 요하는 경우 악골 절제술 (segmental resection)과 유리피판 재건술 (free flap reconstructio)

를 요하는 경우도 간혹 있다. 이를 통해 턱뼈 괴사의 완전한 해소를 얻을 수 있다고 사료되나, 악골 절제에 따른 저작, 발음 등의 기능적인 문제를 고려하여 절충하여 절제연을 결정하게 된다. 턱뼈 괴사증은 충분히 진행되어 골파괴가 일어나기 전에는 Plain X-ray 및 CT에서 구분이 쉽지 않으며 (골괴사가 진행된 경우에도 정상처럼 보이는 경우가 다수 존재함), MRI는 marrow의 변성을 확인할 수는 있으나 보편적인 문제로 촬영이 어렵다. 이에 단순 bone scan 혹은 SPECT-CT에 상당 부분 의존하고 있으며 실제 수술 중 확인할 수 있는 괴사부와 높은 상관성을 보이고 있다. 다만 scintigraphy의 특성 상 특이도에 비해 민감도는 떨어지는 편이다(Fig. 2).

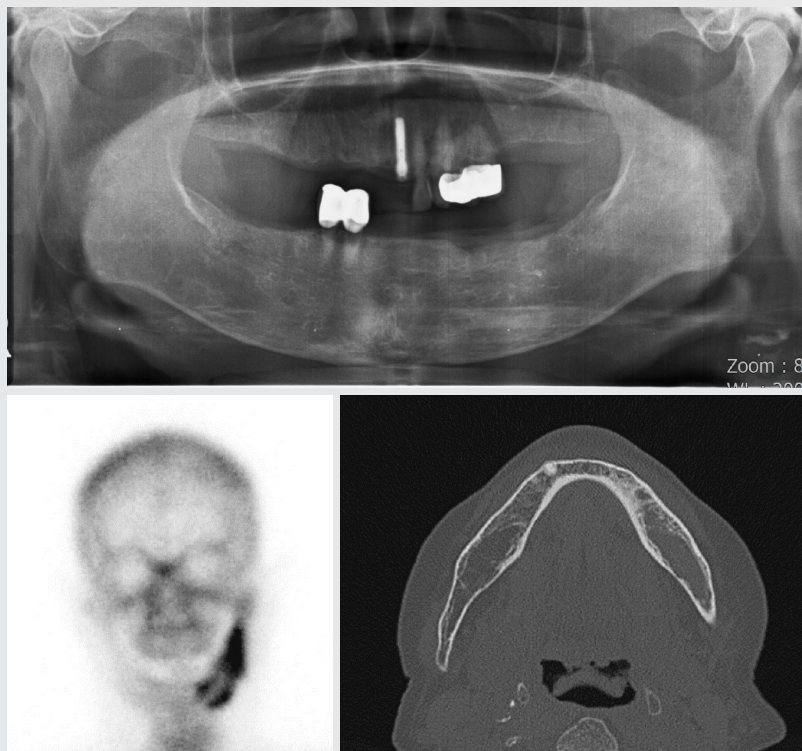


Figure 2a. Plain panoramic x-ray and CT showed close to normal findings even though the clinical fistula and bone scan showed hot spots.

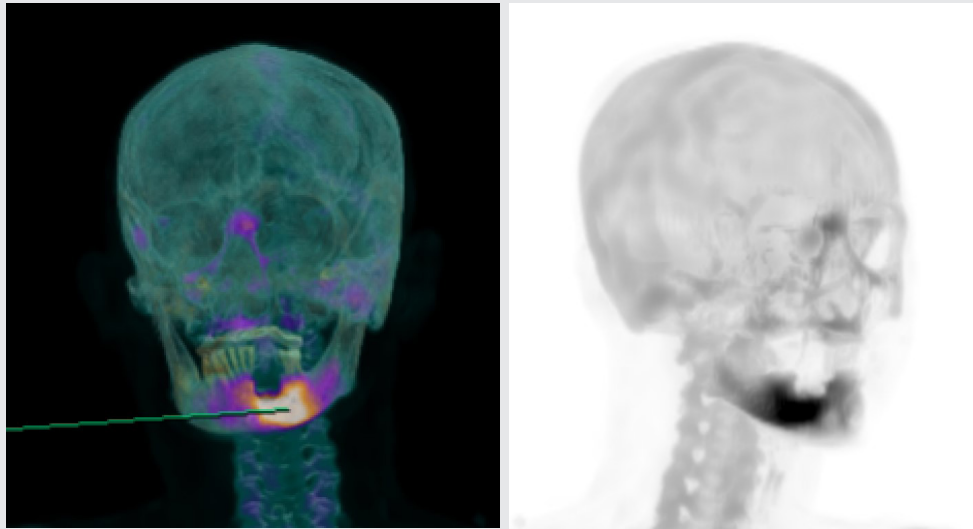


Figure 2b. Possible to identify the affected bone with jaw bone necrosis through 3D SPECT CT.

충분한 절제연을 두고 일차적 연조직 피개를 얻을 시 높은 치료 성공률을 보이게 되나, 턱뼈 괴사증환자의 경우 고령의 전신질환자가 대부분이고 주변 해부학적 제한점 (구강-상악동 누공 및 병리골절 위험성 및 하치조 신경 근접손상)의 문제로 실제로는 충분한 절제연을 두지 못하고 절제범위를 좁혀서 괴사부만 제거하는 경우가 많다. 이에 조직재생의 개념으로 rhBMP-2,7, L-PRF 등의 국소 적용이 추천은 되지만 명확하고 우월한 치료 효과는 아직 근거가 부족하다. 만성 부비동염이 확인되거나 하치조신경의 비가역적 변성이 명확하게 확인되는 경우는 악골 절제술과 동시에 FESS 혹은 Caldwell-luc 수술, 하치조신경 절제를 동시에 시행한다. 단기 및 장기의 항생제 치료는 수술 결과 및 장기적 치료 효과를 유의하게 개선시킨다고 알려져 있으며¹⁹⁾, 기타 고압산소, 레이저 치료 등의 타 치료법은 악골괴사증에 효과가 규명된 치료법은 아니다.

턱뼈 괴사증이 진단되어 수술이 결정되면 골흡수억제

제는 휴약을 시행한다. 이는 예방적인 목적의 휴약과는 성격이 다르며, 괴사부의 수술적 절제와 일차 치유의 획득, 그리고 약 4-6개월 시점까지 점막의 완전 치유와 재발의 부재 확인까지는 골흡수억제제 투여 중지를 권고하고 있다. 다만 골다공증이 아닌 다발성 골수종 및 골전이 악성 종양의 골흡수억제제 투여 환자의 경우 생존과 관련된 사안이므로 턱뼈 괴사증의 치료 시에도 골흡수억제제의 휴약이 불가능한 경우가 많다. 이는 골다공증 관련 턱뼈 괴사증의 치유률에 비해 골전이 악성 종양 관련 턱뼈 괴사증의 치유률이 훨씬 낮은 것과 깊은 관련이 있다.

근래에 큰 효과를 보고 있는 치료 접근으로써 rhPTH를 이용한 치료를 통해 탁월한 임상적 효과를 기대할 수 있다^{20,21)} (Fig. 3). 골다공증 치료와 동시에 턱뼈 괴사증의 치유 효과를 기대할 수 있으며, 골다공증의 경우 골재형성의 증가로 인한 추가 고려 사항 및 약가로 인해 우선적으로 선택할 수 있는 약제는 아닐 수 있으나 턱뼈 괴사

증의 난치성 특성을 고려할 때 적극적인 사용이 권장될 수 있다. 골흡수억제제를 치료하는 환자에서 턱뼈 괴사증이 발생하지 않았음에도 rhPTH로 전환할 근거는 없

으나, 턱뼈 괴사증이 발생한 골다공증 환자는 rhPTH 치료의 가치가 있다고 사료된다.

특히 rhPTH를 통한 치료로의 전환은 골다공증의 치

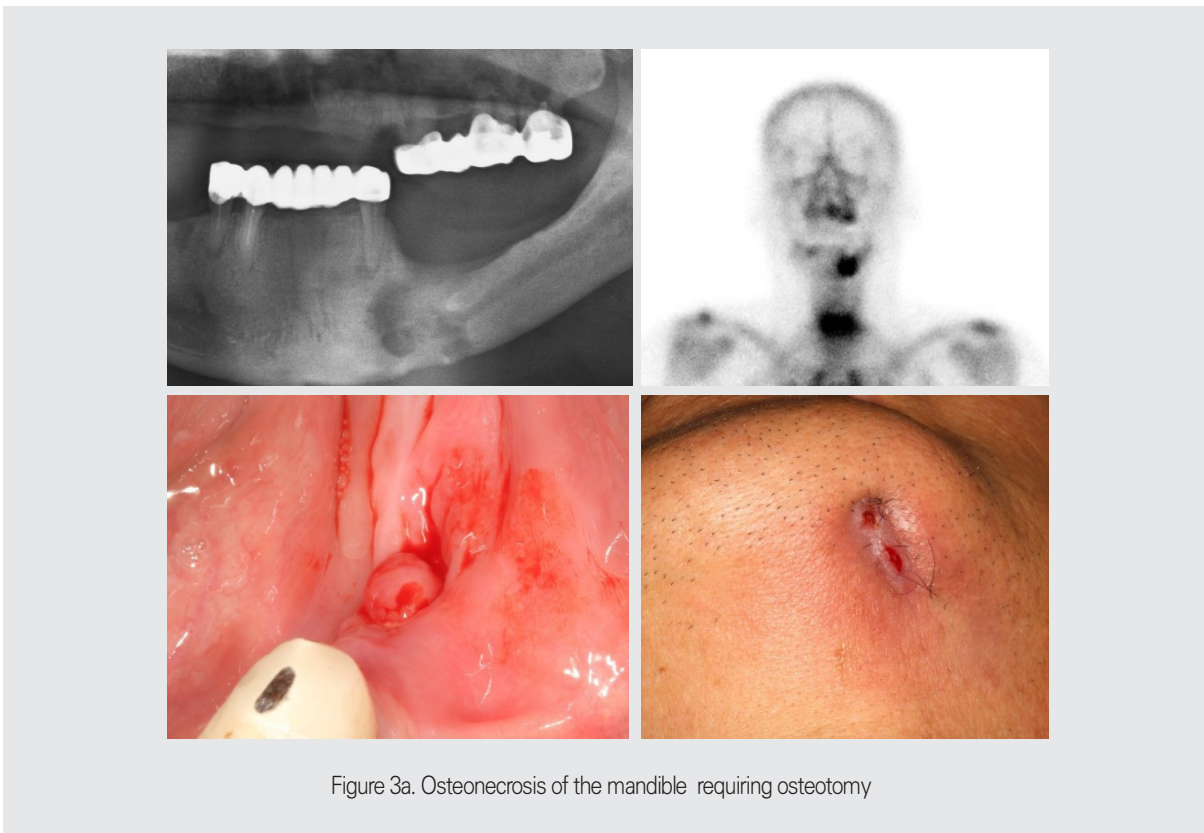


Figure 3a. Osteonecrosis of the mandible requiring osteotomy



Figure 3b. Improvement of jaw bone necrosis through rhPTH alone treatment

료 뿐만 아니라 턱뼈 괴사증의 예방적 측면에서도 긍정적인 효과를 기대할 수 있으므로 적극적으로 고려될 수 있을 것이다. 동물 실험 상에서 고농도 rhPTH의 주입에 따른 골육종이 보고되어 2년 이상의 사용은 teriparatide 사용이 금지되어 있다. 그리고 식약처 허가사항 상 골격 악성종양 또는 골전이기가 있는 환자는 사용이 금지되어 있다. 다만, 최근 골전이 악성종양 환자에서 rhPTH를 투여를 통해 턱뼈 괴사증에 큰 임상적 효과를 얻었다는 문헌이 보고되었다²²⁾. 골육종의 문제는 차치하더라도 파골세포 매개 골전이의 악영향에 대한 고려 및 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

최근 에스트로겐 화합물, SERM, 비스포스포네이트 외에도 새로운 신약들이 많이 소개되어 골다공증 치료를 위한 선택지가 많아졌다. 폐경 후 골다공증은 에스트로겐 분비 억제에 따른 골재형성 증가와 골흡수 증가에 따라 골흡수 억제에 초점이 맞춰져 있었으나, 새로운 약제들, 특히 골형성을 촉진할 수 있는 약제는 골흡수억제제와 비교하여 미세골환경 구조 개선 및 실제의 골절 감소 효과 등의 효과를 보이고 있다. 이에 아직 충분한 근거는 없으나 여러 학회 가이드라인 상으로는 순차적 치료법을 권고하고 있다. 이와같이 호르몬치료 혹은 비스포스포네이트 일변도의 골다공증 치료에서 급변하고 있는 골다공증 치료 트렌드를 숙지하고 이에 맞춰 치과 치료를 위한 협진 체계를 수행한다면 턱뼈 괴사증의 위험을 최소화할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938, 2014
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118, 2000
3. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11:83, 2000
4. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, Masanaukaite D, Ethgen D, Delmas PD: Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study. *J Clin Densitom* 12:71, 2009
5. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243, 2012
6. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115, 2003
7. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced

참 고 문 헌

- cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125, 2011
8. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzebec P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48:3082, 2012
 9. Sinnigen K, Tsourdi E, Rauner M, Rachner TD, Hamann C, Hofbauer LC: Skeletal and extraskeletal actions of denosumab. *Endocrine* 42:52, 2012
 10. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S: Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 68:959, 2010
 11. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG: Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27:694, 2012
 12. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S: A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3161, 2012
 13. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756, 2009
 14. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S: The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4483, 2013
 15. Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME, Naing A, Myers JN, Li Y, Chambers MS: Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2020
 16. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A: Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 375:1532, 2016
 17. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A: FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res* 33:1219, 2018
 18. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30:3, 2015
 19. Kim JW, Kim SJ, Kim MR: Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014
 20. Blick SK, Dhillon S, Kearn SJ: Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs* 68:2709, 2008
 21. Rubin MR, Bilezikian JP: The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 19:415, 2003
 22. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziomos Hjelle C, Siddique M, Cook GJR, Seymour JF, Ebeling PR: Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38:2971, 2020