

ISSN 0376-4672

대한치과의사협회지

THE JOURNAL OF THE KOREAN DENTAL ASSOCIATION

Vol.52 No.4 **2014. 4**



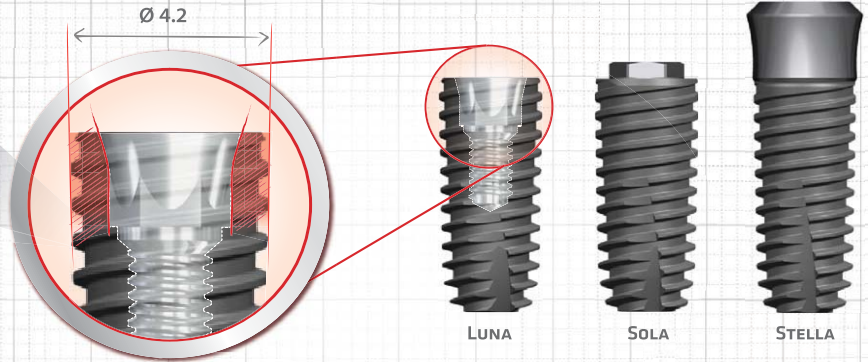
KDA 대한치과의사협회
KOREAN DENTAL ASSOCIATION

디테일 속에 감동이 있다

신흥 임플란트 시스템 곳곳에는
선생님을 위한 세심한 디자인이 숨어 있습니다
쓸수록 느껴지는 놀라운 감동이 숨어 있습니다

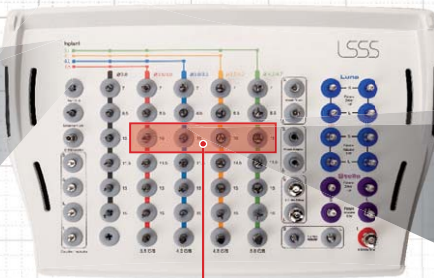
FIXTURE

Ø4.0 Fixture의 실제 외경은 Ø4.2로
외경을 표기 직경보다 두껍게 설계하여
Fixture Fracture를 방지했습니다
(Ø3.5 → Ø3.7, Ø4.0 → Ø4.2, Ø4.5 → Ø4.7,
Ø5.0 → Ø5.2)



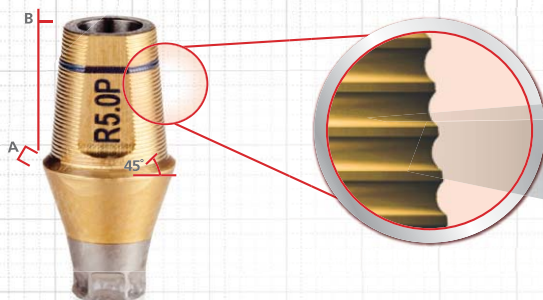
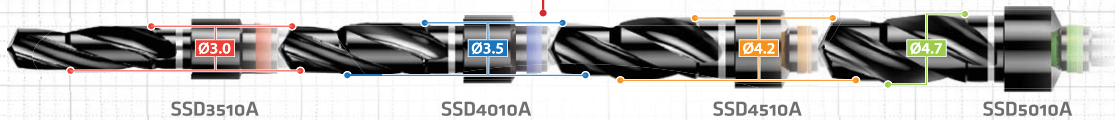
SURGICAL KIT

이제 Luna, Sola, Stella를 통합된
서지컬 키트 하나로 사용하세요.
모든 타입을 동일한 Drill Sequence에 따라
시술할 수 있어 더욱 편리하고 경제적입니다



DRILL

앞 단계와 뒷 단계 드릴이 같은 직경으로
연이어 설계되어 Pilot 드릴을 사용할 필요 없이
정확히 맞물려 절삭이 가능합니다.
간소화된 시술로 더욱 빠르고 떨림없이
부드러운 드릴링을 선사합니다



ABUTMENT

Duo Plus Abutment는 Crown연결
Post부분에 Groove를 형성하는 특수 설계로
Cement의 유지력을 보다 향상시켰습니다



News & News



올해부터 수련기관 실태조사 축소 기존 54개에서 35개 기관만 현장조사

치협 수련고시위 워크숍이 3월 14일 원광대 대전치과병원에서 열렸다.

올해부터 수련치과병원 현장실태조사 대상 기관이 기존 54개에서 35개 기관으로 축소될 예정이다.

현장실태조사에서 제외된 기관들은 평가점수에 따라 2년 또는 3년에 한 번 현장실태조사를 받게 된다.

치협 수련고시위원회(위원장 민승기·이하 수련고시위)는 3월 14일 원광대학교 대전치과병원에서 워크숍을 개최하고 2015년도 수련치과병원 실태조사 유예 대상 기관에 대한 이 같은 분류안을 최종 결정했다.

치협 수련고시국은 지난 2011년도부터 2014년도 실태조사를 받은 54개 수련치과병원에 대한 지적사항을 점수화 해 3단계로 나누는 작업을 진행했으며, 그 결과 95점 이상이 8개 기관, 90~95점 미만인 11개 기관, 90점 미만 기관이 35개 기관이었다.

이를 바탕으로 수련고시위는 95점 이상을 받은 8개 기관은 3년마다, 90~95점 미만의 점수를 받은 11개 기관은 2년마다 현장실태조사를 실시하기로 결정했으며, 90점 미만을 받은 기관에 대해서는 예년과 같은 실태조사를 실시하기로 결정했다.

이는 현장실태조사에 한정된 것으로 서류제출을 통한 연간 진료실적 및 수련의 교육경과 등의 평가는 예외 기관 없이 매년 받아야 하는 사항이다.

이 같은 수련치과병원 현장실태조사 유예제도는 보건복지부의 권고에 따른 것으로 일정 수준 이상의 시설 및 장비를 갖춘 기관에 대한 현장조사 간소화를 통해 비용·인력 효율화를 꾀하려는 조치다.

또 올해 실태조사부터는 새롭게 마련된 체크리스트를 통해 현

장 실사가 진행된다. 체크리스트에는 공통시설 및 기구, 전문과목 별 시설 및 교과과정에 대한 점검목적이 담겨 있다.

민승기 위원장은 “기존 수련치과병원들의 시설 및 기구에 대한 평가를 통해 현장실태조사 유예기관에 차등을 줬다. 올해 현장실태조사를 받는 기관들도 기준을 충족시키도록 해 점진적으로 실태조사 유예기관을 확대해 갈 것”이라고 말했다.

또한 레지던트에 지원할 경우 중복응시에 대한 처벌규정이 마련된다. 아울러 인턴으로 근무하고 있는 자가 다시 인턴과정에 응시할 경우 기존 근무하는 수련기관에 대한 사퇴를 명확히 하는 방안이 추진된다.

현재 전공의 모집 시에는 응시제한 규정에 ‘중복 지원 및 중복 응시는 일체 불허’한다고 명시하고 있지만, 실제 중복 응시 사례 발생 시 이를 처벌할 수 있는 규정이 없어 문제소지가 있어 왔다.

이에 따라 수련고시위는 ‘전공의 중복 응시 시 자동 응시 취소’ 등의 구체적 문구가 들어간 처벌규정을 만들어 보건복지부와 논의를 통해 최종 적용하기로 했다.

또 현재 인턴이 수련기관 변경이나 전공과목 선택의 효율성을 위해 다시 인턴시험에 응시하는 경우, 현재의 인턴과정을 마치고 1년 후 인턴시험에 응시하거나 기존 규정대로 현 근무하는 병원에서 사퇴를 명확히 하도록 할 방침이다. 이는 인턴 재 응시 시 전형기간이 현재의 수련과정에 영향을 미치지 않도록 하기 위해서다.

이 같은 수련의 관련 규정 강화 안들은 최근 레지던트 중복 응시사례, 인턴 재 응시의 경우 수련기관과 근무자 사이의 논쟁사태가 발생했기 때문이다.

민승기 위원장은 “예외적으로 벌어지는 상황들에 대해서도 정확한 근거규정을 만들어 놓을 필요가 있다”고 말했다.



치협 협회장 선거인단 '1484명+' 대의원 211명에 선거인단 1270여명 선

협회장 선거와 관련 62년 만에 도입되는 역사적인 선거인단제에서 투표권을 행사하는 회원은 약 '1484명+' 수준으로 예측된다.

치협 선거관리위원회가 3월 12일 공고한 선거인명부 열람에 따르면 대상인원이 1만2724명인 것으로 집계됐다.

선거인 1만2724명 중에서 10명에 1명꼴로 추첨을 통해 선출하게 되므로 투표권을 행사하는 회원은 선거인단 1273명에 대의원 211명을 더해 '1484명+'가 될 것으로 추산된다.

여기에 이의신청을 하는 회원들도 있어 실제로 투표를 하는 회

원은 1484명보다 더 늘어날 가능성이 크다.

치협 관계자는 “지난 12일부터 오는 21일까지 10일동안 선거인명부 열람이 진행된다. 이 기간동안 선거인명부에 대한 이의신청이 가능하므로 투표권을 가진 회원은 현재 추산인원보다 더 늘어날 것으로 보인다”고 설명했다.

선거인명부는 26일 확정되며, 선거인단 선출은 4월 1일 진행된다.



김세영 협회장, 서울의료봉사재단 이사장 취임 “네트워크 풀가동 풍성한 봉사 만들겠다”

김세영 협회장이 서울의료봉사재단(이사장 조병욱)의 새 이사장으로 취임했다.

서울의료봉사재단은 3월 20일 제6차 정기총회를 갖고 임기를 마치는 조병욱 이사장에 이어 김세영 협회장을 제2대 이사장으로 추대했다.

서울의료봉사재단은 베트남, 몽골, 필리핀 등 저개발 국가의 구순구개열 환자들에게 무료 수술을 해주는 등 의료봉사를 하는 단체로 지난 2008년 설립됐다.

조병욱 이사장은 이임사를 통해 “설립된 지 7년이 지났으니 사람으로 치면 초등학생 정도가 된 것”이라며 “그동안 많이 모자란 저를 도와주신 회원 분들에게 감사의 말씀을 드리며, 새로 취임하시는 김세영 협회장님이 잘 이끌어 가시리라 믿는다”고 말했다.

취임사에 나선 김세영 협회장은 “황무지에서 이렇게 훌륭한 재단으로 일궈주신 조 이사장님께 감사의 말씀을 전한다”며 “원손이 한 일을 오른손이 모르게 하라는 말이 있지만, 내가 봉사함으로써 보람을 느끼고 그것이 지속될 수 있다는 점에서 저의 인적, 물적 네트워크를 활용해 봉사를 더 풍성하게 만들 생각이다. 우리가 행복해지는 봉사, 양이 아니라 질적으로 우수한 봉사 재단을 만들어 가겠다”고 밝혔다.

김세영 신임 이사장은 김철준, 황재홍 이사를 새로 선임하고, 텔런트 이기영, 팝페라가수 채송화 씨를 서울의료재단 홍보대사로 위촉했다. 또, 강홍규 베스트그룹 대표와 박종범 영산글로벌 회장에게 공로상을 수여했다.



국립치의학연구원 설립 ‘총력’ 치과정책연구소 기획·평가위, 건보TFT 회의

“지난 3년 동안 연구소의 일을 도와주신 많은 분께 깊은 감사를 드린다. 다음 정책연구소 3기가 더 잘 될 수 있도록 앞으로도 깊은 관심을 보내주시면 좋겠다.”

3월 8일 마산에서 정책연구소(소장 노홍섭) 연구기획·평가위원회와 건강보험정책TFT의 합동회의가 열렸다.

이번 회의는 노홍섭 제2대 소장의 임기 마지막 회의로 노 소장은 참석자들에게 “대과 없이 임기를 마감할 수 있게 도와줘 감사하다”고 인사를 전했다.

특히 이날 정책연 활동보고가 이뤄지는 자리에서 김철신 정책이사는 광주광역시로부터 수주한 ‘국립치의학연구원 설립 유치를 위한 전략수립’에 대해 설명하면서 “현재 법안이 발의된 상태며, 광주에서 유치를 위한 예산을 별도로 배정했을 만큼 열의를 보이고 있다”고 밝혔다.

정책연의 전지는 연구원은 “미국 국립치의학연구원(NIDCR)을 방문했더니 유전자·세포 연구 등 기초적 연구에 많은 투자를 하고 있었다”며 “구조, 기능에 대한 부분은 참고가 됐지만 치의학연구원은 임상·정책 등 심화된 연구가 돼야 하지 않을까 생각한

다”고 말했다.

치의학연구원 설립에 대한 로드맵을 주도한 배형수 기획이사는 “유치되는 지역에 관계없이 치의학 발전이라는 대의를 명분으로 설득하고 있다”며 “여야 설득작업이 마무리 단계에 있으며 설립된다면 분원이 생길 가능성도 있다”고 밝혔다.

기태석 미래비전위원장은 “현재 준비할 것은 모두 다 갖춘 상태”라며 “정부 설득과정, 법안통과에 대한 노력만 남아 있다”고 말했다.

한편 건강보험정책TFT 활동보고에서는 마경화 치협 부회장이 지난 1월 11일 있었던 건강보험정책TFT 연구보고회를 언급하며 “한국의 일부 진료 수가가 일본에 비해 훨씬 낮게 나오는 등 현실과 괴리된 부분은 있었으나 첫 발자국으로서의 의미는 충분히 있었다고 본다. 정책연에서 고생했다”고 평가했다.

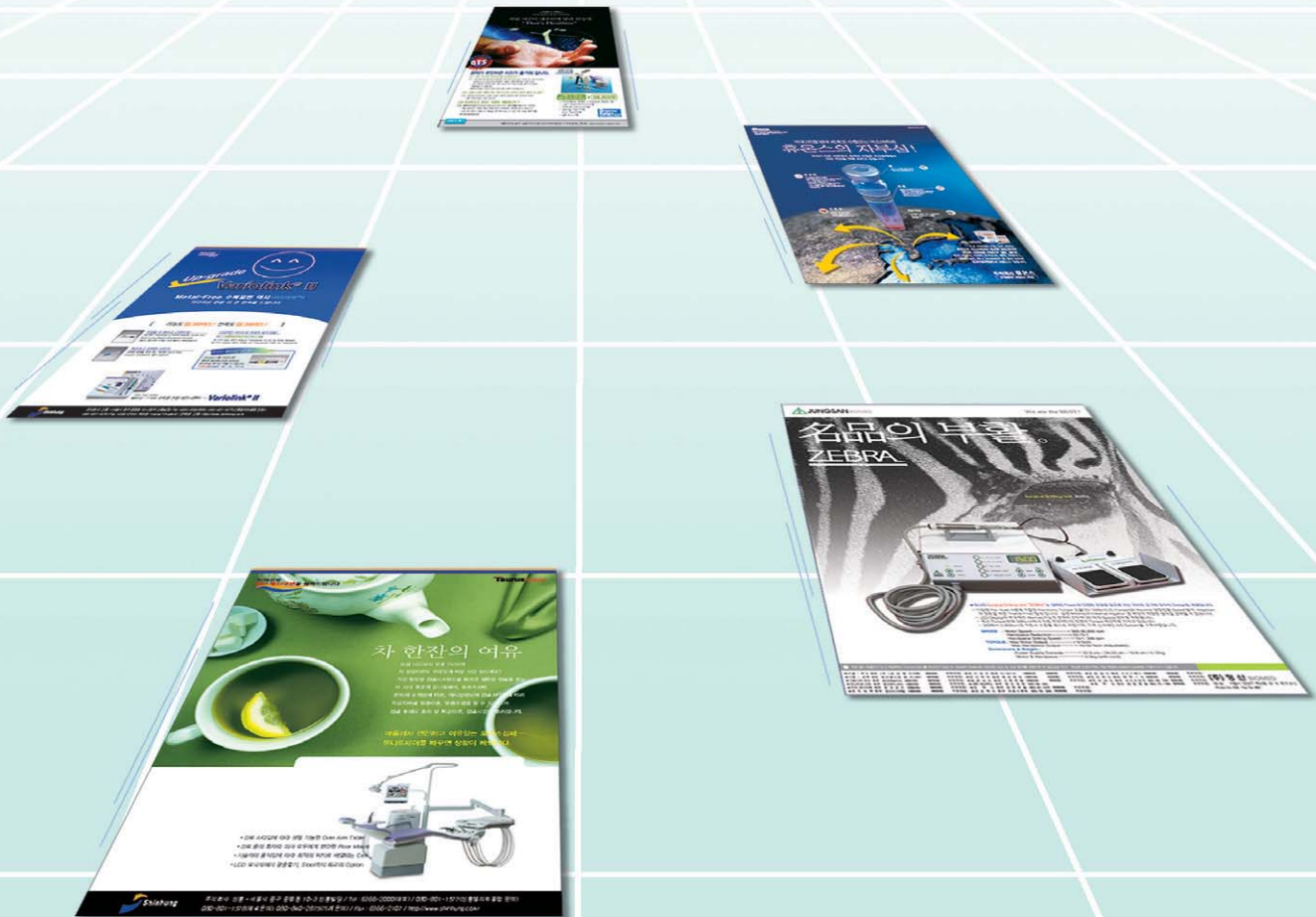
마 부회장은 이어 “이번에 임플란트 급여화를 앞두고 정부와 협상을 진행 중인데, 고무적인 현상은 틀니의 적용대상 연령이 임플란트와 연동해서 확대되고 있다는 점”이라고 강조했다.

신뢰와 정확을 생명으로
치과계를 리드하는 **치의신보**

손에 **딱!** 눈에 **확!**

KDA

21세기 사업 파트너 치의신보



**광고
문의**

TEL 2024-9290
FAX 468-4653
E-mail kdapr@chol.com

- ▶ 광고료 수납 : 외환은행
- ▶ 계좌번호 058-22-02441-8
- ▶ 예 금 주 대한치과의사협회

임상가를 위한 특집

BRONJ 임상연구와 치료의 최신지견

- 1 권 대 근**
: 비스포스포네이트 관련 골괴사의 병태생리학적 기전에 대한 검토
- 2 이 덕 원, 이 현 우, 권 용 대**
: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ)에 대한 biochemical bone markers와 약 골괴사와 연관된 nonbisphosphonate drugs
- 3 권 경 환**
: rhBMP-2 와 LFA-collagen scaffold를 이용한 BRONJ의 성공적인 치료 전략

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 NFkB 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 미세결절과의 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 보고되었다²⁵⁾. 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 고려해볼 때 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

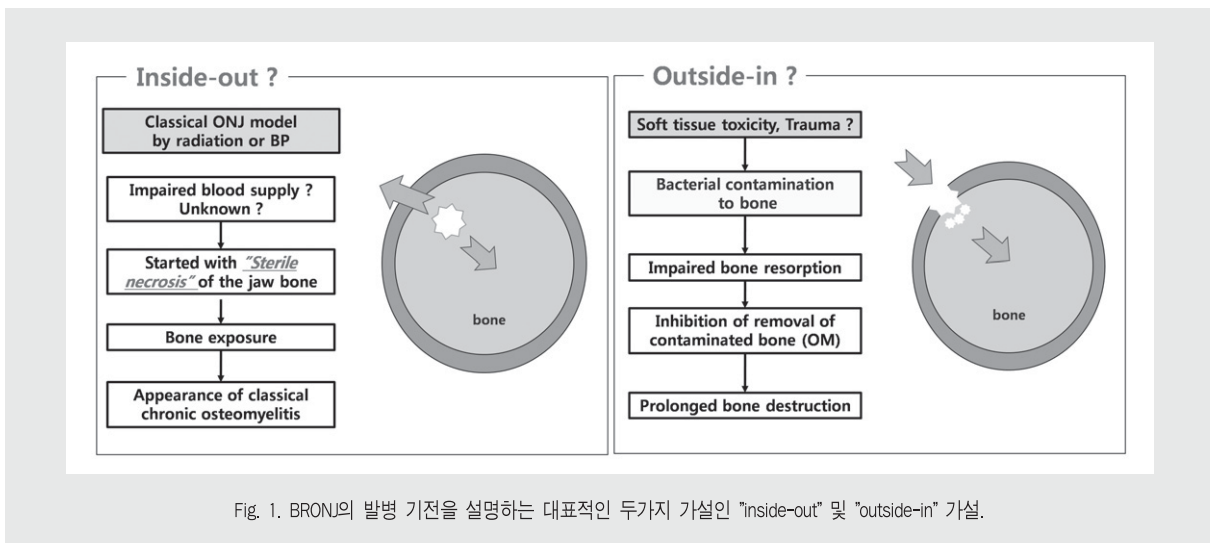


Fig. 1. BRONJ의 발병 기전을 설명하는 대표적인 두가지 가설인 "inside-out" 및 "outside-in" 가설.

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 촉진시키는것으로 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 다기관조사에 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 겪게된다. 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, Migliorati등²³에 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

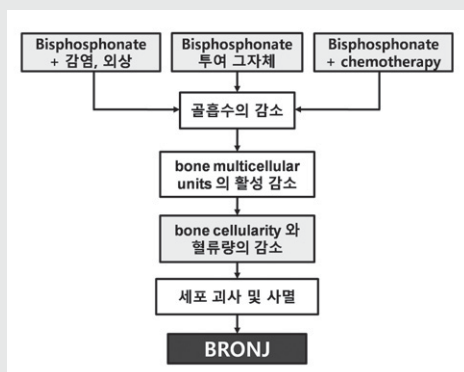


Fig. 2. BRONJ의 병인론으로 제시된 초기의 가설. (Migliorati (2006)⁶¹ 논문으로부터 재편집). 당시 저자들은 BP투여 그 자체만으로도 골흡수의 감소와 골 괴사가 초래되는것으로 생각하였으며, 이 과정에서 혈류량감소가 중요한 역할을 할것임을 제시하였다.

에 감염과 염증이 일어난다면(inside-out) 골대사의 억제가 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 되지 않

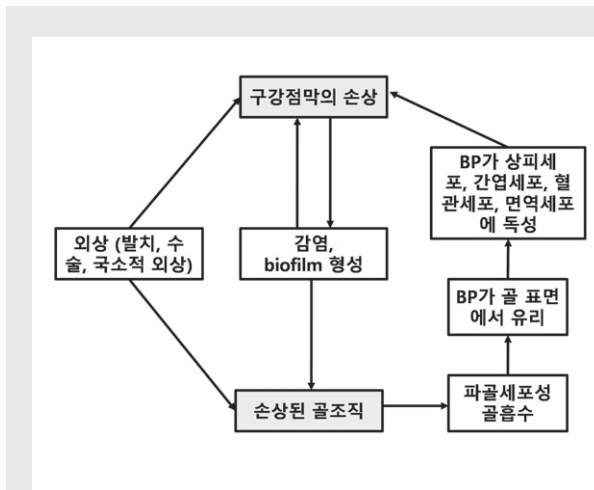


Fig. 3. 구강점막의 손상과 이에따른 감염이 파골세포성 골흡수를 더욱 증가시켜 추가적인 BP가 골표면에서 더욱 많이 유리되면서 연조직에 독성을 초래하여 골 괴사를 악화시킨다는 BP의 연조직 독성 가설. (Reid (2009)¹⁵⁾의 표를 재편집)

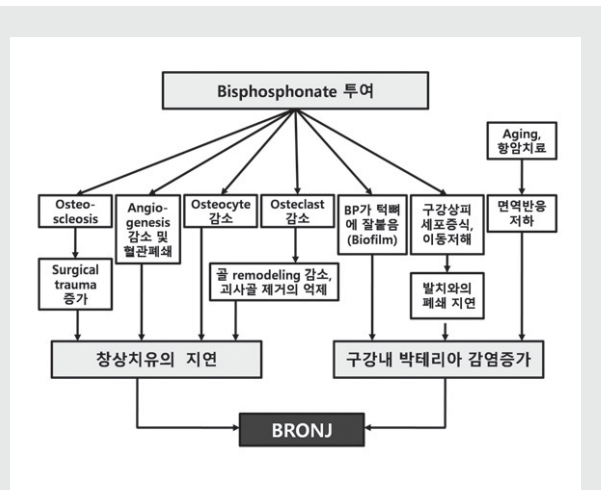


Fig. 4. 일본 골대사학회의 BRONJ position paper (2010)에서 언급된 발병기전.⁶⁾ BP 투여가 여러가지 세포의 생존과 재생에 영향을 주면서 장상치유와 구강내 박테리아 감염을 증가시킴으로써 BRONJ가 초래된다는 것을 제시함.

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)⁶⁾

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, Tannappel 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.

투고일 : 2014. 3. 13

심사일 : 2014. 3. 13

게재확정일 : 2014. 3. 26

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ)에 대한 biochemical bone markers와 악골괴사와 연관된 nonbisphosphonate drugs

경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실, 난치성턱뼈질환센터

이 덕 원, 이 현 우, 권 용 대

ABSTRACT

Biochemical bone markers of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) and nonbisphosphonate drugs in osteonecrosis of the jaw

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Center for Refractory Jawbone Diseases, School of Dentistry,
Kyung Hee University

Deok-Won Lee, D.M.D, M.S.D, Ph.D., Hyun-Woo Lee, D.M.D, M.S.D, Yong-Dae Kwon, D.M.D, M.S.D, Ph.D.

Bisphosphonates are widely used in the treatment of many medical conditions, such as osteoporosis, multiple myeloma, Paget's disease, etc. However, side effect has been documented in the published data during the past years, osteonecrosis of the jaw in patients receiving long-term bisphosphonate therapy. Although pathogenesis of BRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) is not yet fully understood, it is currently known to be a disease associated with suppressed bone turnover by bisphosphonate. Recent literature has indicated a similar association with nonbisphosphonate drugs used in cancer therapy including monoclonal antibodies denosumab and bevacizumab and multikinase inhibitor sunitinib. Accordingly, many studies have been carried out on the biochemical markers examination to assess the risk for BRONJ. The treatment of BRONJ is reported with a review of the relevant literature. However, there is still a controversial discussion about the adequate treatment. It is necessary to accumulate further studies in order to establish more useful biochemical markers and effective treatment for BRONJ.

Key words : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ), Biochemical bone marker, nonbisphosphonate drugs

Corresponding Author

Yong-Dae Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Oral and Maxillofacial, Center for Refractory Jawbone Diseases,

School of Dentistry, Kyung Hee University, 23, Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul,130-872, Korea

Tel: +82-2-958-9440, E-mail: yongdae.kwon@gmail.com

I. Introduction

Bisphosphonate는 골다공증, 골감소증, 전이성 골질환, Paget's disease 등과 같은 대사성 골 질환의 치료와 다발성 골수종과 종양의 전이와 관련된 골

격적 합병증의 조절을 위해 십 년 이상 사용되어온 골 흡수 억제제이다.

Bisphosphonate는 phosphoether결합(인-탄소-인의 사슬)을 가지는 화학물질로 활동성 파골세포 사이 및 골 흡수면에 선택적으로 침착되어 파골세포의

기능을 저하시켜서 골흡수를 억제한다. 이에 따라 골모세포의 활성 정도가 감소되어 전반적인 골의 교체율을 낮추는 효과를 보인다. 또한 악성 질환에서 고칼슘혈증치료에 석회화를 방해하는 작용을 하며 부가적으로 관절염 치료에 관절 내의 염증반응을 감소시키는 약물작용을 한다고 알려져 있다¹⁾. 이러한 효과적인 골흡수 억제제임에도 불구하고 bisphosphonate를 장기간 사용한 경우 악골에서 골 노출, 턱뼈의 괴사라는 부작용이 발생하는 경우가 보고되고 있으며 이를 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ)로 명명하고 있다.

이는 2003년 Marx²⁾가 처음으로 보고한 이후 활발한 연구가 진행되고 있는데 BRONJ 환자들은 보통 괴사된 치조골의 노출과 화농성 삼출액, 구강 내 창상 치유 지연 및 구강점막의 소실 등으로 지속적인 통증, 구내 또는 구외 종창과 누공 형성 등이 발생된다. 심각한 경우 병리적 골절과 구강 상악동 및 구비강 누공, 그리고 머리와 목의 감염이 발생 할 수 있다³⁾.

치과 치료에서 발치 후에 발생이 가장 많으며 그 외에 외상, 입안의 위생불량, 면역기능이 저하되어 감염의 위험이 높은 경우 등에서 발생한다. 최근 들어 환자의 연령이 고령화되고 임플란트 등의 시술이 치과에서 널리 보급되면서, BRONJ 환자가 증가하는 만큼 이에 대한 관심이 높아지고 있다.

American Society for Bone and Mineral Research⁴⁾에서는 bisphosphonate를 경구 복용하는 환자 중에서 BRONJ의 발생위험은 10,000명에서 100,000명당 1명꼴로 발생한다고 하였다. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS)에서는 Bisphosphonate의 정맥 내 투여에 따른 BRONJ 발생률은 0.8-12%로, 경구투여에 따른 BRONJ 발생률은 0.01-0.04%로 보고하고 있다⁵⁾. 일반적으로 정맥내 투여 보다 경구로 투여되는 경우가 유병율이 낮고 치료 예후가 좋다가 알려져 있다.

2007, 2009년 AAOMS position paper에서는

다음 3가지의 범위에 포함되는 골 괴사를 BRONJ로 정의 하고 위험요소 및 예방에 관한 내용을 보고하고 있다^{4, 5)}.

- 1) 턱뼈 부위에 뼈가 노출되어 있으며, 적절한 치료에도 불구하고 8주 이상 지속되는 경우
- 2) 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나 현재 복용 중인 경우
- 3) 방사선치료를 받은 과거력이 없는 경우 등

BRONJ를 진단하는데 있어 bisphosphonate 복용 여부에 관한 병력조사가 필요하다. 또 임상 검사, CT, MRI 등의 방사선 촬영 검사가 시행된다. 진단의 결정과 질환을 예측하기 위하여 생화학적 표지자에 대한 연구가 시행되어 왔다.

생화학적 검사(biochemical markers)란 질병 또는 비정상적인 상태의 표시로써 뇨, 혈액, 또는 다른 몸의 체액이나 조직에서 관찰 되어지는 어떤 호르몬, 효소, 항체 등을 말한다. 특히 Bone turnover marker는 골 대사와 관련한 작은 변화를 검사하기 위한 혈액이나 뇨로써 주로 골다공증, 갑상선기능항진증, 골종, Paget's disease등의 치료 효과를 결정하는데 사용된다. Serum CTX, serum OC, BSALP, urine NTX, urine CTX 등 여러 가지 marker들이 있는데 이의 효용성에 대하여 여러 연구에서 다양한 결과가 나타나고 있다.

많은 연구들에서 BRONJ와 그에 대한 처치가 다양하게 보고되고 있다. 항생제 처치 및 소독의 보존적인 처치, 부골적출술, 변연절제술, 부분절제술과 같은 외과적 처치, 그 외의 고압산소요법, 부갑상선호르몬을 이용한 부가요법에 이르기까지 여러 방법들이 제시되어 왔다. 하지만 장기간의 예후 등을 보장할 수 있는 확실한 처치법은 아직 없으며 질환의 원인에 대해서도 명확하게 결론지어지지 않고 있다^{6, 7)}.

스테로이드를 비롯한 류마티스 치료제 및 항암제도 악골괴사를 일으킬 수 있으며, 이를 통칭하여 약물관

런 악골괴사라고 명명하기도 한다. 따라서, 악골괴사 환자군의 원인은 더욱 다양해졌으며, 잠재적 환자의 숫자 역시 수배로 증가하였음을 알 수 있다.

이에 여러 연구 문헌들을 근거로 하여, 임상검사와 방사선 사진 외에 BRONJ를 진단하고 예측하는데 도움이 될 수 있는 Biochemical bone markers와 비스포스포네이트제제 이외에 악골괴사를 일으킬 수 있는 다른 약물들에 대해 살펴보고자 한다.

II. Biochemical Bone Markers

골 대사와 관련된 biochemical markers 는 그 원리에 따라 크게 두 그룹으로 나눌 수 있다⁸⁾.

- 1) 골 형성관련 표지(Bone formation related markers)
 - bone specific alkaline phosphatase (BSALP), osteocalcin (OC), carboxyterminal propeptide of type I collagen (PICP), aminoterminal propeptide type I collagen (PINP) 등이 있다.
- 2) 골 흡수 관련 표지(Bone resorption related markers)
 - free and total pyridinoline (PYR), free and total deoxypyridinoline (DPD), N-telopeptide of collagen crosslinks (NTX), C-telopeptide of cross-links (CTX), Parathyroid hormone 등이 있다.

1. Serum C-Terminal Cross-linking Telopeptide of type I Collagen

C-terminal cross-linking telopeptide test (CTX) level은 혈액검사를 통하여 비교적 쉽게 시행할 수 있는 검사로 측정시간에 따라 변이가 있기 때문에 보통 아침 공복에 검사를 시행한다.

Rosen등⁹⁾은 serum C-terminal crosslin-

king telopeptide of type I collagen(CTX)는 골 개조와 흡수를 측정하기 위한 생물학적 지표라고 하였다. 사실 이 지표는 antiresorptive therapy의 반응 정도 및 효능을 보기 위한 검사로 사용되어 왔으며 이러한 치료를 장기적으로 받은 환자에서 CTX가 낮게 보여졌으므로 BRONJ의 위험성 평가에 혈청 CTX가 유용하다고 주장된 바 있다.

Marx등[10]은 혈청 CTX 수치가 150pg/ml이상이면 낮은 위험군(low risk), 100-150 pg/ml은 중등도의 위험군(moderate risk), 100pg/ml이하는 높은 위험군(high risk)으로 분류하였다(Table 1).

CTX value	Risk of ONJ
300-600 pg/ml	none
159-299 pg/ml	None or minimal
101-149 pg/ml	moderate
≤100 pg/ml	high

Table 1. Risk of ONJ according to CTX value (Marx et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 2007)

C-terminal telopeptide는 N-terminal telopeptide(NTX)보다 일일 변화정도가 적기 때문에 골의 전환을 측정에 보다 신뢰할 만한 marker로 여겨진다. Telopeptide 조각은 파골세포(osteoclast)가 골 흡수과정 동안 collagen의 연결 사슬을 자를 때 형성된다. 그러므로 혈청 CTX는 채혈시 파골세포의 활성정도과 비례한다.

혈청 CTX는 bone turnover 측정에 신뢰할 만한 marker이며 항 흡수제제 치료 평가에 좋은 지표가 될 수 있다. 하지만 골다공증 평가에 사용될 수 없고 골다공증 평가를 위한 골의 무기질 밀도 측정을 대신하기에 부적절하다. 비록 혈청 CTX 값이 BRONJ의 위험성을 예측하는 지표로 사용되어 왔으나 이것에 대한 논란은 계속되고 있다¹¹⁾. Marx등¹⁰⁾은 BRONJ 환자는 일반적으로 낮은 혈청 CTX 값을 가진다고 보고하였다. 하지만 비스포스포네이트를 복용한 모든 환

자에서 CTX의 감소는 당연한 결과이며 비스포스포네이트 치료를 받는 환자 중 적은 수에서만 BRONJ가 발병한다는 것을 고려한다면 CTX단독으로 BRONJ의 발생을 예측하는 것은 어려운 일이다.

2009년 본과에서 18명의 BRONJ환자에서 serum CTX를 측정하여 조사한 결과 BRONJ의 심각도와 serum CTX 수치 사이에 유의한 상관성이 있었음을 밝혀 낼 수 있었다(그림 1). 실시한 연구에서 연구대상 환자의 72%가 낮은 CTX 수치를 나타낼 때 높은 또는 중등도의 위험군으로 분류되었다²⁾. 본 저자의 연구결과는 기왕 발생한 병소의 심각도를 stage와 병소의 개수를 동시에 고려해 판단한 것으로 이 연구결과는 BRONJ 발생과는 별개의 결과이며 발병 위험예측을 위한 별도의 연구가 필요하다.

Bagan 등³⁾은 정맥 비스포스포네이트치료를 받은 BRONJ 환자는 더 낮은 CTX 값을 나타내는 것을 발견하였다. 비스포스포네이트를 복용하지 않은 골다공증 환자의 CTX 수치는 400-550pg/mL으로 알려져 있는 반면 복용한 환자는 150pg/mL이다. 비스포스포네이트를 중단하면 골개조 능력이 다시 생기는데, 복용을 중단할 경우 1개월에 약 25pg/mL 정도 혈청

CTX level이 증가하였다.

비록 혈청 CTX값이 다른 지표들과 비교하여 최소한의 개인적 가변성을 가지더라도 이 검사는 아직까지 자발적 변동성을 보여줄 수 있다. 그러므로 CTX 값을 범위에 따라 여러 그룹으로 나눌 수 있고 150-200pg/mL 보다 적은 수치를 risk zone으로 범위를 설정하여 환자를 구분할 수 있다⁴⁾. 이는 혈청 CTX 값이 BRONJ의 위험성을 예측하고 진단하는데 참고자료로 사용될 수 있고 치료의 방향을 결정하는데 도움이 될 것으로 보이나 그 효용성이 증명된 바는 없다.

2. Parathyroid hormone

PTH level 과 BRONJ 사이에 연관성에 대한 연구 자료는 많지 않다. Ardine 등¹⁵⁾은 정맥내 bisphosphonate를 투여 받은 환자 6명을 대상으로 후향적 연구를 한 결과 BRONJ의 발현 전 수치 32.3-283.5pg/mL(평균 157.9)에서 발현 후 43.2-236.8 pg/mL(평균 139.9)로 PTH값이 변하였다. 이 연구에서 PTH가 BRONJ가 발생하지 않은 환자들과 비교하여 유의하게 증가하였다. 이는 결국 과도한 골개조의 차단이 혈중 칼슘이 떨어지게 하

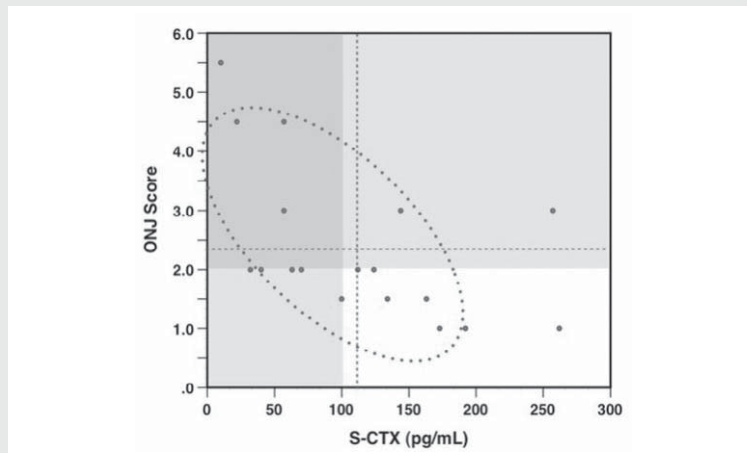


그림 1. 혈청 CTX값이 BRONJ의 심각도와 유의한 상관관계가 있음을 보임 (Kwon, Y.D., et al. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 2009)

고 이에 대한 생리적 반응으로 PTH 수준이 증가하는 것을 보여주는 것으로 골개조능이 비스포스포네이트에 의해 과도하게 억제 됨을 PTH를 통해 짐작할 수 있다는 것을 시사한다.

반대로 Lehrer등¹⁶⁾은 PTH level의 후향적 연구에서 5명의 환자 중 오직 1명만이 수치가 증가하였고 나머지 4명은 정상 범위 안에 있었는데 PTH level과 BRONJ의 발생 사이에 유의한 통계적 상관관계가 없다고 하였다.

2010년 Lazarvici등³⁾의 연구에서 BRONJ 환자의 13.3% 가 PTH 수치가 증가하였으나 증가된 PTH 수치를 가진 환자 중 더 큰 비율인 17.2%는 BRONJ 로 발현되지 않았다. 이는 PTH level과 BRONJ 사이에 유의한 상관관계가 없음을 나타낸다고 하였다.

반면 2013년 Kim등¹⁷⁾은 여러 biochemical marker중에 혈청 PTH만이 유의한 차이를 보였다고 하였다.

3. Bone alkaline phosphatase(BAP)

Bone alkaline phosphatase(BAP)는 골형성과 광화 과정에 중심이 되는 역할을 하는 marker이며 osteoblast에 의해 생산되는 주요 효소이다. 긴 반감기를 가지고 신장 청소율 (renal clearance)에 영향을 받지 않는다. 따라서 이것의 혈청 level은 골형성 정도를 측정하는데 유용한 도구가 된다^{18, 19)}.

BAP를 BRONJ의 참고 지표로 한 연구는 많지 않는데 Lazarvici등³⁾의 연구에선 BRONJ 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 BAP levels은 유의한 차이가 없다는 결과가 나왔다. 반면 Lehrer등¹⁶⁾은 5명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과 정상치 보다 낮은 BAP level(10.38ug/L)이 나왔으며 최근 대만의 한 연구진에 의하면 BRONJ의 예후와 혈청내 bone specific alkaline phosphatase의 수준이 관련이 있는 것으로 연구결과를 발표한 바 있다²⁰⁾.

4. Serum osteocalcin

Type I collagen은 골 뿐만 아니라 피부 같은 다른 구조물에도 존재한다. 그래서 bone-specific alkaline phosphatase 와 Osteocalcin(OC)은 골 형성의 평가에 빈번하게 사용되는 marker이다²¹⁾.

Serum osteocalcin(s-OC) 검사는 아직 BRONJ 환자에서 많이 시행되고 있지 않다.

많은 연구들이 bisphosphonate 치료와 관련된 biochemical turnover markers의 변화를 연구하고 있다. 어떤 연구에서는 s-OC 값이 비스포스포네이트 치료 동안 감소하였다^{22, 23)}. 그리고 골 형성은 골 개조 과정과 유기적으로 연관되는 동안 골 흡수 억제에 의해 다소 억제될 수 있다고 하였다²⁴⁾. 그러나 Lehrer등²⁵⁾은 7명의 BRONJ 환자의 s-OC 값에서 큰 변화는 없었다고 하였다.

2010년 본과에서 시행한 연구에서 침습적인 치과 수술 전에 BRONJ의 위험 정도를 평가할 수 있는 s-OC 검사와 혈청 CTX 검사 같은 Biochemical marker들의 유용성을 연구하였다²⁶⁾. 23명의 BRONJ 환자와 61명의 BRONJ가 없고 6개월 이상 비스포스포네이트 복용한 골다공증 환자에서 s-CTX와 s-OC를 측정하였다. 혈청 CTX는 정상 골다공증 환자에 비해 BRONJ환자에서 낮긴 하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, BRONJ 환자의 혈청 osteocalcin의 농도는 기준치에 비해 유의하게 낮았다(그림 2).

낮아진 s-OC 값은 골개조 과정 중 특히 골형성의 장애로 여겨질 수도 있으며 대부분의 환자가 스테로이드 등의 약물을 복용하고 있지 않은 점을 생각한다면 노령에 의한 골형성 장애나 기타 파악되지 않은 요인에 의해 osteocalcin의 수순이 현저히 낮아졌음을 생각할 수 있으며 BRONJ의 발생이 기존의 비스포스포네이트에 의한 과도한 골흡수능의 차단 뿐만이 아니라 골형성 장애를 동반한 경우 더욱 발생 가능성이 높을 것이라는 것을 보여준다. 골개조에 있어 골흡수와 골형성을 따로 떼어놓고 생각할 수 없음을 고려하면 이

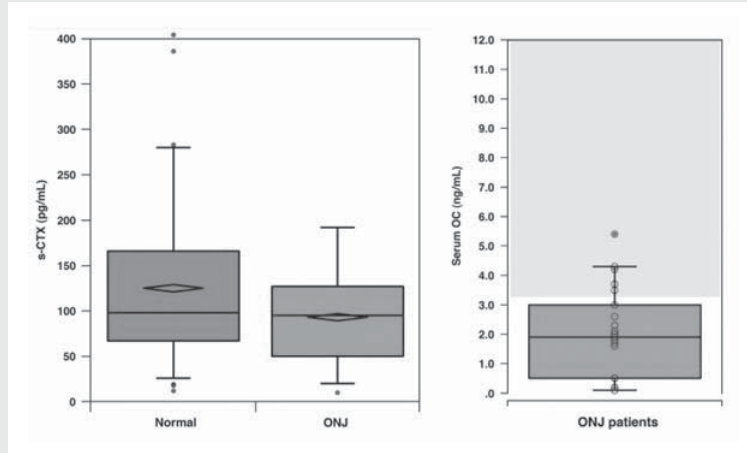


그림 2. 정상군 및 BRONJ 환자의 serum CTX 와 BRONJ 환자에서의 serum OC (Kwon, Y.D., et al. Two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis, Clin Oral Implants Res, 2011)

는 설득력 있는 생각이라 할 수 있다. 따라서 오직 s-CTX 검사에 의한 ONJ 위험성의 평가를 고려하는 것은 s-CTX 검사가 갖는 문제점과 함께 아직 논란의 여지가 있기 때문에 다른 추가적인 검사들이 보다 많은 정보를 제공해 줄 수 있을 것이다. 따라서 골 개조 기능을 평가하기 위해 s-CTX와 함께 골형성능을 평가하는 검사가 BRONJ 위험성 평가와 진단하는데 참고검사로 가능성이 있다. 보다 침습적인 외과적 수술이 예정된 환자에서 적절하게 병소를 관리하고 BRONJ의 위험성을 평가하기 위해서는 s-CTX 같은 흡수능 평가 marker와 s-OC 같은 골 형성 marker의 측정이 동시에 시행 되어지는 것을 추천한다.

4. Vitamin D

비타민 D는 lipophilic prohormone으로서 태양광선에 의하여 합성이 일어난다. 자외선 B는 피부에서 7-Dehydrocholesterol을 provitamin D3로 전환시킨다. 만약 태양에 적절히 노출되면 provitamin D3는 빠르게 비타민 D3(Cholecalciferol)로 전환된다. 이는 liver에서 25(OH)D3로 전환되고 이어서 kidney에서 활동성 형태인

1,25(OH)2D3로 전환된다. 몸의 비타민 D 감소의 주요 원인은 불충분한 태양광선에 노출이나 부족한 음식 섭취이다.

WHO는 serum 25(OH)D가 20ng/mL 이하 일 때 비타민 D 부족으로 정의 하였고 10ng/mL 이하 일 때 비타민 D 결핍으로 정의하였다²⁷⁾. 하지만 많은 연구들에서 serum 25(OH)D 의 적정 값을 30ng/mL 이상으로 보고 있고 20-30ng/mL 인 경우 불충분으로 보고 있으며 20ng/mL 이하인 경우 결핍으로 보고 있다. 이러한 기준 값은 25(OH)D가 30 ng/mL 이하로 떨어질 때 PTH 값이 증가하는 양상을 보이며 Ca의 흡수가 30ng/mL 에서 적절하게 일어난다고 하는 연구 결과를 근거로 한다²⁸⁾.

Hwang등²⁹⁾은 국내 고연령 환자들을 대상으로 연구한 결과 20.4 ng/mL 이하에서 골다공증의 위험성이 높게 나타났으며 골의 건강을 위하여 최소 20ng/mL 이상의 serum 25(OH)D 값을 제안하고 있다. Holick등³⁰⁾은 연령에 따라 피부를 통해 생산되는 비타민 D3의 양상을 연구하였다. 저 연령에서 고 연령으로 갈수록 피부의 elastic fiber의 수축과 천층 혈관들의 감소, 두께의 감소로 인해 피부의 비타민

생산 능력이 저하된다고 보고하고 있다. Epidermis 와 dermis에서 7-dehydrocholesterol 과 previtamin D3의 생산이 고연령으로 갈수록 감소 되는 결과가 나타났다.

비타민 D의 부족이나 결핍은 골다공증을 유발 할 수 있으며 악골의 골 괴사에 관여하는 것으로 보인다. 고연령층에 있어서 비타민 D3 생산능의 감소는 비타민 D 부족이나 결핍으로 이어지고 이는 골다공증 유발 요인이 될 수 있다. 골다공증 치료를 위해 비스포스포네이트 제재 사용은 결국 악골 괴사 발생의 원인이 될 수 있음을 보여준다.

아직 비타민 D 상태와 관련하여 악골 괴사 환자에 대하여 명확히 정립된 것은 없지만 높은 위험군에 있어서 다른 요인들과 함께 비타민 D 결핍이 나타난다.

Hokugo²⁸⁾은 Rat을 이용한 동물실험에서 비타민 D 결핍과 함께 BRONJ 의 유병율에 대하여 실험 하였다. 비타민 D 결핍 상태와 비스포스포네이트 제재를 투여한 그룹에서 그렇지 않은 그룹보다 발치와의 치유가 늦어지고 악골괴사의 발생율이 증가하였다. 이는 비타민 D 결핍이 골의 지혈이나 선천성 면역의 조절장애를 유발하여 악골괴사를 유발하는 기전에 관련되는 것으로 보여진다.

요약하면 비록 혈청 CTX level이 BRONJ 발생 예측 marker로 정의 할 수 없을 지라도 치과 수술 전 위험성을 측정하는 데 있어 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 보여진다. 혈청 BAP level은 유용할 수도 있으나 그 값은 추가적인 검사를 요한다. PTH는 아직 BRONJ 발생 예측 marker로 보기 어렵다. 또한 혈청 CTX와 Osteocalcin 두 검사를 통하여 비스포스포네이트 복용환자에서 치과적 수술이 가능한지 여부를 예측할 수 있다.

외부 활동량이 적은 우리나라 노인들의 낮은 Vitamin D 수준 또한 악골 괴사 발생에 관여하는 것으로 생각되며 악골 괴사의 진단과 치료에 한 지표로써 참고 될 수도 있을 것으로 보인다. 모든 biochemical marker가 BRONJ 의 예견 지표로서

는 불충분하기 때문에 새로운 marker를 찾기 위한 추가적인 연구가 시행되어야 한다고 주장하는 연구도 있다³²⁾. 이렇게 BRONJ 와 관련하여 여러 상반되는 연구들이 있는 것을 볼 수 있다. 하지만 이는 BRONJ 를 연구하는 것이 그만큼 중요한 일이며 향후 기전이나 생화학적 표지, 그리고 치료에 대하여 추가적인 연구가 필요함을 의미한다.

III. Nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw

치과대학 시절 전신질환자에 대한 치과진료에 대한 부분을 공부하였으며 이후 지속적으로 최신 경향을 접하기 위해 일선 치과의사들이 노력하고 있지만 현대 의학의 발전이 워낙 빠르게 진행되고 이러한 부분이 치과진료에 미치는 영향에 대해서는 사실 그 업데이트가 늦을 수 밖에 없다. 비스포스포네이트 관련 악골괴사가 약 십년전 다가 왔을 때 처럼 최근 연구에 의하면 골다공증의 치료를 위한 human monoclonal antibody, 류마티스 치료제 및 항암제도 악골괴사를 일으킬 수 있다는 보고가 있다. Bevacizumab과 sunitinib같은 anti-angiogenic 약물의 단독 사용이나 Bisphosphonate 와 함께 혼합 사용에 의해서 악골 괴사가 발생한다고 하며 골다공증 치료를 위한 인간 단일클론 항체인 Denosumab(Xgeva 또는 Prolia)은 receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL)과 연관되며 파골세포의 활성화와 생존을 조절하여 악골괴사의 원인으로 보고되고 있다. 조골세포와 파골세포는 골의 흡수와 침착을 책임지는 세포이다. 조골세포는 osteocyte에서 분화되지만, 파골세포는 cytokine 성장 인자(특히 macrophage colony-stimulating factor:M-CSF, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL), vascular endothelial

growth factor(VEGF)의 영향 아래 monocyte-macrophage 계열에서 기원한다^{33, 34}. 파골세포의 분화, 활성화, 그리고 생존은 RANKL로의 노출에 의존하며 이러한 세포는 RANKL이 없거나 osteoprotegerin(OPG)의 존재로 억제된다. 조골세포 활성화는 파골세포 활성화 아래 생성된 매개체들에 의해 증가한다. 이러한 기전은 부갑상선호르몬과 비타민D의 조절 아래 있다. 다양한 매개체들 가운데 M-CSF, VEGF, RANKL 그리고 비타민 D는 monocyte-macrophage 계열로부터 기인한 면역세포들의 화학주성과 활성화에 주요한 역할을 한다. Denosumab는 파골세포의 활성화와 형성을 억제하기 위해 RANKL에 작용하고 골다공증이나 골에 전이된 암 치료에 사용된다. Bevacizumab는 VEGF를 표적으로 하고 혈관의 성장을 저해한다. 이것은 대장, 폐, 신장과 중추신경계 암의 치료에 선택적으로 사용되며 난소암과 유방암에 주요하게 사용된다. Tyrosine kinase 억제제의 그룹에 속하는 sunitinib는 VEGF 수용체, M-CSF 수용체 그리고 다른 경로를 방해함으로써 신생혈관 생성을 억제한다³⁵(그림 3).

〈Denosumab and Anti-angiogenics drugs〉

RANKL은 파골세포 전구체를 활성화 시키고 골을 용해시키며 여러 골 성장인자들(insulin-like growth factor, transforming growth factor 등)을 방출시킨다. Denosumab은 이러한 RANKL을 차단하며 osteoprotegerin, tumor necrosis factor family의 생리학적 효과를 모방하여 파골세포의 분화를 제한하고 이의 apoptosis를 촉진하여 성숙된 파골세포의 고갈로 인해 뼈의 흡수를 제한한다^{36, 37}. Denosumab 치료를 받은 환자에서 악골괴사가 보고되고 있으며 bisphosphonate와 연관된 악골괴사와 비슷한 발생율을 보인다고 한다. 약리 기전이 서로 다르기 때문에 denosumab에 의한 질환은 BPs에 의한 것보다 빠르게 해결 가능하다고 보고 있다. Angiogenesis는 종양의 진행과정과 osteoclast 분화를 이끄는 경로인 RANKL 체계에서 중요한 과정이다. 세포 표면 수용체인 vascular endothelial growth factor(VEGF) 수용체는 암의 진행에 주요 역할을 하며 tyrosine kinase activator이나 다른 이차 물질들을 제한하는 약물에 의해 표적이 될 수 있다. 대부분의 angiogenesis inhibitor들(monoclonal antibody bevacizumab)와 kinase inhibitor인 sunitinib은 VEGF 전달체계를 표적으로 한다. Bevacizumab는 임상적으로 첫

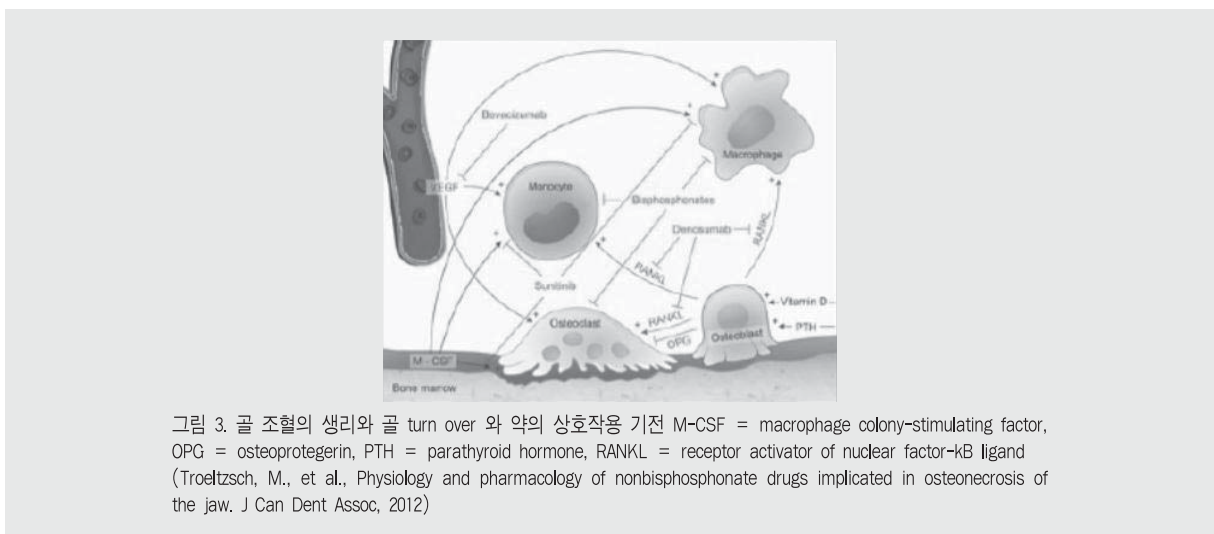


그림 3. 골 조혈의 생리와 골 turn over 와 약의 상호작용 기전 M-CSF = macrophage colony-stimulating factor, OPG = osteoprotegerin, PTH = parathyroid hormone, RANKL = receptor activator of nuclear factor-κB ligand (Troetzsch, M., et al., Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. J Can Dent Assoc, 2012)

승인된 anti-angiogenetic drug로써 처음에 대장 직장 암에서 근래에 폐나 유방암 치료에 사용된다³⁸⁾.

많은 연구들이 이 약에 의한 악골괴사를 보고 하였는데 Guarneri등은 3,560명의 유방암 환자에서 bevacizumab 단독 또는 BPs와 함께 사용하여 치료 하였을 때 악골괴사 발생율이 0.2-0.9%로 나타난다고 보고하였다³⁹⁾. Sunitinib 은 VEGF 수용체와 혈소판 유도 인자 수용체를 표적으로 하여 세포의 신호를 차단하는 multi-targeted receptor tyrosine kinase 이다. 이 약물로 인한 악골괴사에 대한 연구는 많지 않으며 발생율에 대하여 잘 알려져 있지 않다.

특히, Denosumab은 골다공증 치료에 대표적인 biologics로 향후 국내에서도 곧 시판될 것으로 예상되며 앞으로 나올 새로운 약물에 의한 치과적 부작용에 대해 적절히 대처하기 위해 사전지식을 쌓고 철저한 병력청취가 필요할 것이다.

IV. Prevention and treatment of BRONJ

BRONJ에 대하여 2009년 American Association of Oral and Maxillofacial surgeons(AAOMS)의 position paper⁸⁾에서는 Stage에 따른 치료지침을 제시하였다. 이는 대한구강악안면외과학회에서도 유사한 지침을 따르고 있다 (Table 2).

Stage I, II 환자의 경우 보존적인 치료를 시행할 것을 권장하고 있고 Stage III 환자에 국한해서 적극적인 수술적 개입을 시행할 것을 권장하고 있다.

치료법은 여러 문헌을 근거로 볼 때 보존적 처치(chlorehexidine 가글, 항생제 요법)와 외과적 처치(부분절제술 등), 대체요법으로 크게 나눌 수 있다.

1. 보존적인 처치는 어느 정도 고식적인 치료로 대

Table 2. Staging and treatment strategies of BRONJ by AAOMS position paper⁵⁾

BRONJ staging	Description	Treatment strategies
At risk category	No apparent necrotic bone in patients who have been indicated Patient education treated with either oral or IV bisphosphonates	No treatment indicated Patient education
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, but non-clinical findings and symptoms	Systemic management, including use of clinical findings and symptoms pain medication and antibiotics
Stage1	Exposed and necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	Antibacterial mouth rinse, Clinical follow-up on quarterly basis, Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy.
Stage2	Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	Symptomatic treatment with oral antibiotics, Oral antibacterial mouth rinse, Pain control Superficial debridement to relieve soft tissue irritation.
Stage3	Exposed and necrotic bone in patients with pain, infection and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	Antibacterial mouth rinse, Antibiotic therapy and pain control, Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain.

부분의 경우 근본적으로 병소를 제거하는 것이 쉽지 않다. BRONJ환자에게 외과적 치료 또는 보다 보존적인 접근과 관련하여 적절한 치료에 대하여 아직까지 논란이 있다. Lazarovici 등⁴⁰⁾ 또한 비슷한 결과를 발표하였는데 장기간의 항생제 치료와 최소한의 외과적 과정은 환자의 18%만이 치유되었다고 한다.

2. 외과적인 처치에 대하여는 아직까지 논란의 여지가 있으나 보존적인 처치만으로는 치유가 어려운 Stage 2b 및 Stage 3 환자가 주 대상이다. 외과적 처치에 관한 문헌들은 수술 시 중요한 것은 모든 괴사골의 제거와 골변연의 깨끗한 정리, 긴장없는 수술부위의 봉합이라고 공통적으로 언급하고 있다^{6, 7)}. 최초의 보존적 처리를 중요시하던 초기의 가이드라인과 달리 최근엔 수술적 치료의 효과 및 유용성이 많이 보고되고 있으며 여러 연구를 살펴 볼 때 BRONJ의 외과적 치료가 비외과적 치료, 보존적 치료보다 상태의 치유면에서 보다 효과적이라 보고된다⁴¹⁾.

독일 구강외과학회에서 BRONJ의 치료의 Guideline을 제시 하였는데 침습적인 외과적 치료의 높은 성공율을 강조하고 있다. 이는 AAOMS의 분류에 따른 Stage3에서 오직 외과적 치료가 시행되어야 한다는 것과 반대된다. 외과적 치료가 보존적 치료보다 BRONJ 치유에 효과적이며 AAOMS의

stage에 따른 치료 결정이 반드시 필요치 않다고 보고 있다³⁶⁾.

3. 보존적, 외과적 처치 외에도 부가적 처치를 또한 고려해 볼 수 있을 것이다. Harper와 Fung⁴²⁾는 저용량의 부갑상선호르몬(recombinant human parathyroid hormone 1-34(teriparatide) (rhPTH 1-34)을 이용한 치료에서 10개월 만에 만족할 만한 치료결과를 얻었다. Teriparatide (TPTD)는 부갑상선 호르몬의 1-34 아미노산을 포함한 합성 polypeptide 이다. 처음에 골다공증의 치료를 위한 골형성 자극제로 승인되었는데 직접 골 형성을 자극하고 골 강도를 높여준다. 게다가 Teriparatide 는 척추와 장골 골절의 치유에 유용하다고 밝혀졌다. 부갑상선 호르몬 치료는 골 형성을 증가시키고 골흡수를 조절한다. 전술한대로 TPTD가 골다공증 치료제의 한 가지이므로 비스포스포네이트 휴약기가 가질 수 있는 약점을 충분히 보완 할 수 있다는 점이 TPTD의 부가적 사용에서 얻을 수 있는 장점 중 하나이다.

그렇지만 Teriperatide 는 환자에게 경제적 부담이 크며 매일 스스로 주사해야하는 번거로움으로 약물 순응도에 문제가 있을 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하며 아직 24개월 이내로만 사용하도록 FDA의

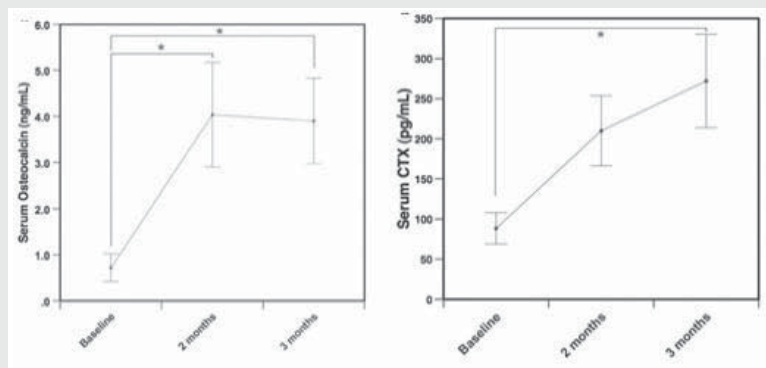


그림 5. 혈청 Osteocalcin 값과 CTX값이 술 후 2-3개월간 증가하는 양상을 보임. (Kwon, Y.D., et al., Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int, 2012)

승인을 받았다. 치과 의사의 단독적 결정으로 투여되어서는 안되며 반드시 사용시 해당 전문분야 내과전문 의와의 진료의뢰 및 긴밀한 협조체계가 필요하다.

본과에서 여섯 명의 환자를 대상으로 비스포스포네이트 투여를 중지하고, 최대한의 보존적 수술 치료와 함께 2~3개월의 짧은 기간 동안 Teriparatide를 하루에 20 마이크로그램을 투여하였을 때, 임상적으로 재발 없이 치료되었음을 확인 하였다⁴³⁾.

이 연구에서 환자의 s-OC 및 s-CTX 수치가 유의하게 상승하여 골형성이 진행됨을 확인하였는데 이러한 결과로 볼 때, Teriparatide가 BRONJ 치료의 대안이 될 수 있음을 제안 할 수 있다(그림 5). 그렇지만 아직 Teriparatide의 사용에 어떠한 효과를 가져오지 못한다는 보고도 있으며⁴⁴⁾, 본 저자들의 연구 자료 역시 아직 예비단계에 불과하며 BRONJ의 치료에 있어 BRONJ의 효용성에 대해서 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

이외에 Adornato등⁴⁵⁾은 BRONJ환자에 대하여 외과적 치조골절제술 후 수술 부위에 Platelet riched plasma(PRP)와 흡수성 막을 사용하는 방법으로 좋은 결과를 보고하였다. Freiburger⁴⁶⁾은 고압

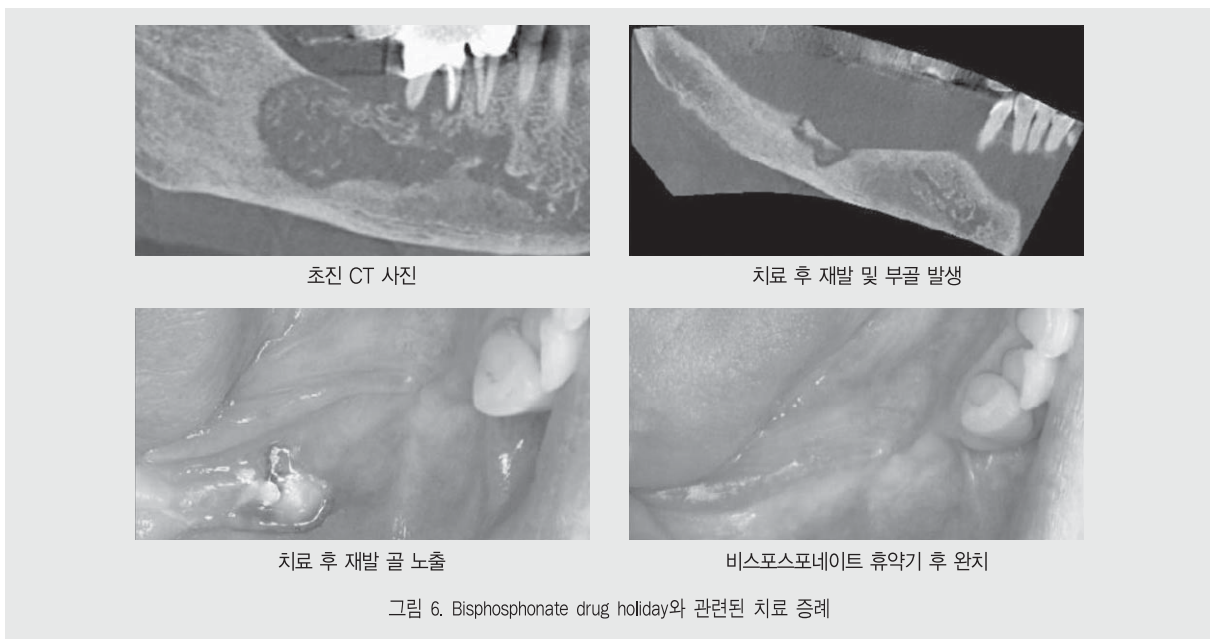
산소요법을 이용한 처치에 대하여 여러 문헌을 언급하여 효용성에 대하여 보고하기도 하였다.

4. BRONJ의 최고의 치료방법은 예방이다. 비스포스포네이트 복용을 중단한 환자일 지라도 중단 후 약 이 수년 동안 골에 남아있다는 특징 때문에 약 복용의 중단 효과는 명확하지 않은 부분이다.

비스포스포네이트의 휴약기는 치과 의사에 의해 단독적으로 시행되어서는 안된다. 아직 휴약기가 같은 risk-benefit에 대한 연구는 진행 중이며, 몇몇 연구는 여전히 휴약기로 인한 치명적인 합병증의 증가를 보고 하기도 하였다⁴⁷⁾.

게다가 병소에 골절단이 시행되었을 때 그 과정 자체가 증상을 악화시키는 침습적인 요인이 될 것으로 여겨진다. 비스포스포네이트 휴약기와 관련하여 2009년 본과에서 시행된 환자 치료 증례가 있다⁴⁸⁾. 외과적 치료 후 재발되었으나, 고령 및 전신상태로 더 이상의 외과적 치료를 할 수 없었던 BRONJ환자에게 부가적 외과적 치료 없이 6개월의 비스포스포네이트 휴약기를 통해 치료한 증례로써 논란의 대상인 비스포네이트 휴약기에 대한 유용성의 일례이기도 하다(그림 6).

비스포스포네이트 치료를 시작하기 전에, 살리기 힘



든 치아들은 미리 제거하며, 모든 침습적인 치과 수술을 사전에 시행하여 최적의 구강 상태를 만들어 둔다면, 이후 시행될 수도 있는 침습적인 치과수술의 기회가 현저히 감소하게 되고 결국 BRONJ발생의 중요한 원인이 되는 발치나 기타 치조골을 침범하는 치과치료의 빈도가 줄어 BRONJ환자의 감소를 가져올 것이다.

BRONJ가 진단된 환자들은 숙련된 구강악안면외과외에 의해 치료 되어야 하고, 치료의 목적은 연조직과 골의 감염과 통증의 감소이며 턱뼈 골괴사를 최소화 시키는 것이다.

Chlorhexidine 가글, antiseptic agent는 감염에 효과적인 치료법이고, 만약 감염의 증거가 있다면 전신적 항생제 투여가 추천된다.

Stage3 이하의 경우나 부골이 깨끗하게 분리될 때 보존적 치료는 첫 번째로 선택해야 할 치료이며 예후를 살피며 휴약기를 두어 어느 정도 지속해야 한다. 치과 수술이 수술부위를 다시 괴사 시킬 수 있는 가능성 때문이다. 다만 보존적 처치에도 불구하고 상황이 악화되거나 반응이 미비할 때는 보다 적극적인 대처를 필요로 한다. 광범위한 골 괴사 또는 병리적 골절이 발생한 경우에는 부분적 하악골 절제술이 필요할 수도 있다.

Bryan등⁴⁹⁾은 BRONJ에 대한 임상적 특징과 위험요소, 관리, 치료결과에 대하여 26명의 환자에 대해 연구하였다. BRONJ를 치료 후 결과를 stage 나 크기에 따라 비교하였을 때 유의한 차이는 없었으나, 치과치료 후 발생한 BRONJ 환자보다 자연적으로 발생한 BRONJ 환자의 경우 치료 결과가 더 양호하다고 하였다.

V. Conclusion

Bisphosphonate를 복용하고 있는 환자 중 치과수술이 필요한 환자의 경우 BRONJ 발생 예측이나 진단을 위하여 임상 및 방사선 검사와 생화학적 검사가 필요하다. Biochemical marker들은 여러 연구에서 그 유용성에 대해 논란이 있고 치료법 또한 명확한 방법을 제시하지 못하며 BRONJ에 관한 지침 또한 변하고 있는 상태이다. 하지만 여러 문헌에서 보듯이 BRONJ 진단이나 예측을 위한 생화학적 검사에 대해 활발히 연구가 진행되고 있으며 몇몇 marker들은 유용하게 사용되고 있다.

Bisphosphonate제제 외에 denosumab 같은 항암제나 bevacizumab, sunitinib 같은 anti-angiogenic drug들이 악골괴사를 일으킨다고 보고가 있다. 아직 국내에는 많이 보고 되지 않은 제제들이지만 향후 악골괴사를 유발하는 요인으로써 관심을 가질 필요가 있을 것으로 보인다. 질환을 유발하는 원인에 대한 것과 이를 진단하는 생화학적 검사에 대하여 추가적인 연구가 필요하며 이는 악골괴사의 예측을 통한 발병율의 감소와 치료 성공율을 높이는 데 기여할 것으로 보인다.

결론적으로 환자에게에 대한 철저한 병력청취와 내과 의사와의 시의 적절한 상호 의견교환을 통해 질환을 예방하고 환자에게 이러한 질환에 대한 구체적인 정보제공이 필요할 것이다. 또한, BRONJ로 의심되는 환자를 보았을 때 구강악안면외과로의 진료의뢰를 통해 환자에 대한 즉각적인 치료가 제공되도록 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Saad, F. and A. Lipton, Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol*, 2007. 34(6 Suppl 4): p. S17-23.
2. Marx, R.E., Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003. 61(9): p. 1115-7.
3. Lazarovici, T.S., et al., Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010. 68(9): p. 2241-7.
4. Khosla, S., 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(10): p. 1479-91.
5. Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*, 2009. 35(3): p. 119-30.
6. Williamson, R.A., Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010. 39(3): p. 251-5.
7. Carlson, E.R. and J.D. Basile, The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(5 Suppl): p. 85-95.
8. Vasikaran, S., et al., Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011. 22(2): p. 391-420.
9. Rosen, H.N., 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(2): p. 100-3.
10. Marx, R.E., J.E. Cillo, Jr., and J.J. Ulloa, Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007. 65(12): p. 2397-410.
11. Schwartz, H.C., Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(6): p. 1319-20; author reply 1320.
12. Kwon, Y.D., et al., Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(12): p. 2644-8.
13. Bagan, J.V., et al., Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*, 2008. 44(11): p. 1088-9.
14. Kunchur, R., et al., 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(6): p. 1167-73.
15. Ardine, M., et al., Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol*, 2006. 17(8): p. 1336-7.
16. Lehrer, S., et al., Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008. 106(3): p. 389-91.
17. Kim, J.W., et al., Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*, 2013. 57(1): p. 201-5.
18. Martinez, J., et al., Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta*, 2009. 409(1-2): p. 70-4.
19. Trento, L.K., et al., Role of type I collagen C telopeptide, bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009. 35(1): p. 152-9.
20. Lee, J.J., et al., Factors predicting the prognosis of oral alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a 4-year cohort study. *Head Neck*, 2013. 35(12): p. 1787-95.
21. Bowers, G.N., Jr. and R.B. McComb, Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem*, 1975. 21(13): p. 1988-95.
22. Raisz, L., et al., Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical

참 고 문 헌

- markers of bone turnover. *Osteoporos Int*, 2000. 11(7): p. 615-20.
23. Looker, A.C., et al., Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int*, 2000. 11(6): p. 467-80.
 24. Baim, S. and P.D. Miller, 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(4): p. 561-74.
 25. Lehrer, S., et al., Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(1): p. 159-61.
 26. Kwon, Y.D., et al., Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res*, 2011. 22(1): p. 100-5.
 27. in *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. 1997: Washington (DC).
 28. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
 29. Hwang, Y.C., et al., Optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for bone health in older Korean adults. *Calcif Tissue Int*, 2013. 92(1): p. 68-74.
 30. MacLaughlin, J. and M.F. Holick, Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*, 1985. 76(4): p. 1536-8.
 31. Hokugo, A., et al., Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res*, 2010. 25(6): p. 1337-49.
 32. Kim, S.W., et al., Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J*, 2005. 52(6): p. 667-74.
 33. Pazianas, M., Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(3): p. 232-40.
 34. Baron, R., S. Ferrari, and R.G. Russell, Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 2011. 48(4): p. 677-92.
 35. Troeltzsch, M., et al., Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*, 2012. 78: p. c85.
 36. Bekker, P.J., et al., A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(7): p. 1059-66.
 37. Lumachi, F., et al., Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res*, 2009. 29(5): p. 1551-5.
 38. Sivolella, S., et al., Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res*, 2013. 33(5): p. 1793-7.
 39. Guarneri, V., 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): p. 181-8.
 40. Lazarovici, T.S., et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(4): p. 850-5.
 41. Hoff, A.O., 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(6): p. 826-36.
 42. Harper, K.D., et al., Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res*, 2007. 22(2): p. 334.
 43. Kwon, Y.D., et al., Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int*, 2012. 23(11): p. 2721-5.
 44. Narvaez, J., et al., Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*, 2013. 24(2): p. 731-3.
 45. Adornato, M.C., I. Morcos, and J. Rozanski, The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am*

참 고 문 헌

- Dent Assoc, 2007. 138(7): p. 971-7.
46. Freiburger, J.J., Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(5 Suppl): p. 96-106.
47. Curtis, J.R., et al., Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*, 2008. 19(11): p. 1613-20.
48. Kwon, Y.D., et al., Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence Int*, 2009. 40(4): p. 277-8.
49. Thuniger-Math, V., et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(9): p. 1904-13.

투고일 : 2014. 3. 10

심사일 : 2014. 3. 10

게재확정일 : 2014. 3. 27

rhBMP-2 와 LFA-collagen scaffold를 이용한 BRONJ의 성공적인 치료 전략

원광대학교 치과대학병원 구강악안면외과, 원광치의학연구소

권 경 환

ABSTRACT

Successful strategy of treatment used to rhBMP-2 and LFA-collagen scaffold for BRONJ

Department of oral and maxillofacial surgery, college of dentistry, Wonkwang university Wonkwang dental research institute
Kyung-Hwan Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Bisphosphonates are a class of pharmaceutic agents, which induce apoptosis of osteoclast as well as impair osteoclastic activity to suppress bone resorption. Thus, bisphosphonates are effectively used to treat osteoporosis, multiple myeloma and to prevent bone metastases of malignant cancer.

However, recently dental disease have been reported associated with Bisphosphonates. Thus, there are a number of discussions about proper prevention and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw(BRONJ). Marshall R. Urist in 1965 made the seminal discovery that a specific protein, BMP(bone morphogenetic protein), found in the extracellular matrix of demineralized bone could induce bone formation newly when implanted in extraosseous tissues in a host. BMPs are multi-functional growth factors which are members of the transforming growth factor-beta super family and their ability is that plays a pivotal roll in inducing bone. About 18 BMP family members have been identified and characterized. Among of them, BMP-2 and BMP-7 have significant importance in bone development.

In this study, patients of BRONJ were recieved who visited Department of oral and maxillofacial surgery, school of dentistry, Wonkwang university for past 3 years from 2011 to 2013. We focused on the results of the surgical intervention. We suggest that new strategy of treatment used to rhBMP-2 and LFA(Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin)-collagen scaffold for patients of BRONJ. The purpose of this paper is to give a brief overview of BMPs and to critically review the clinical data currently available on rhBMP-2 and LFA collage scaffold.

Key words : rhBMP-2, BRONJ, scaffold, collagen

Corresponding author

Kyung-Hwan Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of oral and maxillofacial surgery, school of dentistry, Wonkwang university

Tel: +82-63-426-5365, Fax: +82-63-857-4002, E-mail: kkhoms@daum.net, denhouse@wku.ac.kr

본연구는 2014년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 이루어짐

I. 서론

비스포스포네이트 관련 악골 괴사(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws, BRONJ)는 2003년 Marx¹⁾에 의하여 처음으로 보고되었고 이후 이 질환과 관련된 보고가 점차 늘어나고 있다. 비스포스포네이트 재제는 파골 세포를 억제하는 기전을 통해 골다공증 치료제로서 광범위하게 사용되고 있으며 그 외 파궤병, 다발성 골수종, 고칼슘혈증, 뼈로 전이된 악성종양에서 사용되고 있다²⁾.

BRONJ는 비스포스포네이트를 장기간 경구 혹은 주사로 투여 받은 환자에서 발생 위험성이 높으며 발치와 같은 외과적 치료 후 골 치유가 지연되고 구강 내 골 노출 및 괴사, 통증, 치은 부종, 감염, 농양, 누공 형성 등의 임상적 특징을 나타낸다³⁾. 미국 구강악안면외과학회(AAOMS)는 BRONJ를 비스포스포네이트를 투여 받고 있거나 투여 받았으며 악안면 영역에 방사선 치료를 받지 않은 환자 중 8주 이내에 치유되지 않고 노출된 악안면 골조직을 가진 경우로 정의하였다⁴⁾.

BRONJ는 임상적, 방사선학적 심도에 따라 stage0에서 stage3까지 분류할 수 있다^{4, 5)}. BRONJ에 대한 진단 검사로써 조직학적 검사, 골 대사 표지인자 검사를 사용할 수 있다. Marx⁶⁾는 특히 골 흡수와 관련된 표지인자인 C-telopeptide(CTX)와 BRONJ와의 관련성을 강조하였으나 다른 연구에서는 상이한 결과를 제시하기도 했다.

비스포스포네이트는 파골세포 생성에 관여하는 HMG-CoA pathway(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) pathway를 억제하여 파골세포의 세포사를 유발하고 이로 인해 골개조에 관여하는 파골세포의 작용 감소로 골모세포의 활성화 또한 감소되어 골괴사가 발생하는 기전과 악골내 혈류를 감소시켜 창상치유를 지연시키는 기전을 통해 BRONJ가 발생한다고 보고되었고, Ruggiero와 Drew는 장골에 비해 turnover rate가 높은 악골내에 비스포스포네이

트의 축적이 높다고 보고하였다.

비스포스포네이트로 인해 골개조능이 저하된 BRONJ 환자를 외과적으로 치료 하였을 때 예후가 불량한 것으로 보고가 되고 있고, 현재 AAOMS의 stage 기준에 따라 예방 및 보존적인 처치를 주로 행하며, 기저골까지 침범한 심한 병소에 경우 하악골 절제와 같은 침습적인 치료를 하게 된다. 이에 따라 BRONJ 치료에 대한 많은 연구들이 있었고, 부갑상선 호르몬(Parathyroid hormone, PTH), 자가혈혈소판 농축 섬유소(Platelet rich fibrin, PRF), BMP 등을 이용한 치료법들이 소개되었다.

이중 BMP는 골전구세포의 집결과 분화를 조절하는 것에 의해 골형성을 유도한다^{8, 9)}. BMP사이에서 BMP-2와 BMP-7은 임상적으로 현재 사용되고 있다¹⁰⁾. 그러나 BMP의 임상적 적용에 있어 몇몇 장애가 존재한다. 첫째; BMP-2는 짧은 반감기로 인해 그것의 생활성이 떨어진다¹¹⁾. 추가적으로 BMP-2의 많은 용량은 확산에 의해 빠르게 소실되는 특성 때문에 임상적으로 필요하다¹²⁾. 이러한 한계는 임상적으로 사용되려면 많은 양의 BMP-2가 필요하며 이것은 높은 치료비용과 골 과증식과 면역반응과 같은 원치 않는 부작용을 야기한다¹³⁾. 이러한 문제들을 극복하기 위해서 연장된 기간과 적절한 농도로 국소적으로 BMP-2를 방출하는 적절한 전달자를 발전시키는 것은 필요하다. 골형성 능력, 생체활성 그리고 BMP-2의 적절한 용량은 운반자에 달려있다. 선행들의 연구에서 BMP-2의 Collagen membrane을 이용한 전달매개체가 동일 용량에서 단기간 전달자와 비교하였을 때 단백질의 골형성 능력을 증진한다고 보고된 바 있다¹⁴⁾.

최근 임상연구를 통해 우리는 장기간 BMP-2 적용을 위한 운반자로서 리도케인-피브리노겐-아프로티닌(LFA) 국소송달운반체를 개발했다. 그리고 BMP-2의 장기간 운반자는 단기간 운반자와 동일한 용량에서 비교하였을 때 골형성 능력을 증진시킨다는 것을 확인하였다. 우리는 rhBMP-2의 골형성 능력에 대

한 임상 실험 및 이를 이용한 BRONJ 치료에 대해 보고하고자 한다. 2011년도부터 사용하기 시작한 rhBMP-2와 LFA-collagen scaffold를 이용한 치료법을 이용한 BRONJ환자에 대해서도 후향적인 조사를 통해 장기적인 효과와 기작에 대하여 언급드리고자 한다.

II. 본론

BRONJ환자 치료에 대한 rhBMP-2와 LFA-collagen scaffold를 이용한 치료법은 2013년 4월 구강악안면외과학회 BRONJ 심포지엄에 처음 발표 한 내용을 기초로 언급하고자 한다. BRONJ 환자는 bisphosphonate계열의 약물을 장기간 복용시 파골 세포의 기능을 감소시키고 골주변의 혈관화를 방해하여 골세포의 분화나 증식을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 골형성과 재형성이 10배에서

20배까지 빠른 양상을 보이는 치조골에서는 파골세포의 기능이 감소하게 된다면 괴사골의 제거가 불가능하게 되는 현상을 보이게 되며 이러한 괴사골이 쌓이게 되면 구강내의 세균에 의해 감염을 일으키게 된다는 이론을 기반으로 골괴사성 감염증상을 설명하고 있다. 이러한 비스포스포네이트 계열의 약물은 치조골 주변에 침착되면 치조골은 골경화현상과 함께 항혈관화 작용이 일어나게 된다. 항혈관화 증상은 골질의 경화현상을 증가시키게 되고 발치시에 치조골의 미세골절을 일으키게 된다. 이러한 미세골절 부위에서 골재생현상이 일어나야 하지만 이러한 골재생이 파골세포의 apoptosis현상이 일어나고 파골세포의 기능저하로 인하여 발생하지 않는다.

1. Fibrinogen-Aprotinin mixture local delivery system의 기작 원리

Aprotinin과 fibrinogen은 혈액내에서 추출이

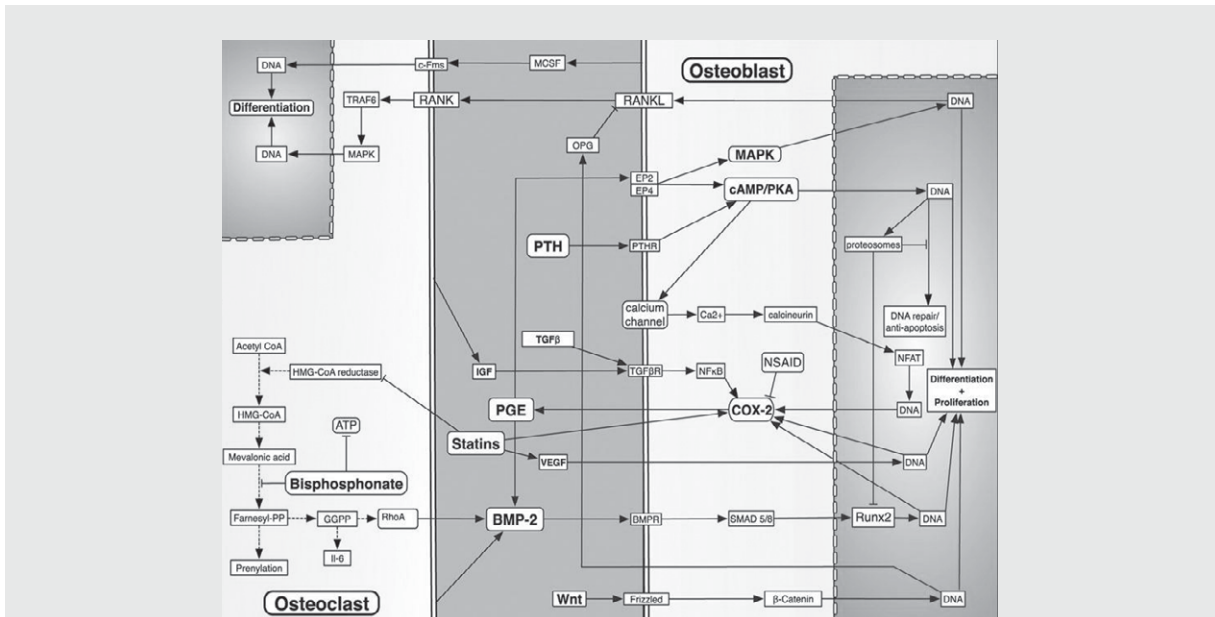


Fig. 1. BRONJ와 연관된 파골세포와 조골세포와의 관계. Bisphosphonate, Statins, Steroid약물의 지속적인 투여는 BMP-2 비활성화를 초래하게 되고 조골세포의 비활성화를 초래하게 된다. 파골세포만을 억제시킬 목적의 비스포스포네이트 계열 약물을 투여하지만 연관된 조골세포의 분화와 증식을 억제시킬수 있다.

가능한 혈액제재로서 mixture material은 일주일 간을 유지하는 기능을 가지고 있으며 특히 fibrinogen의 기능을 유지하고 분해작용을 느리게 하는 기능을 가지고 있다. Fibrin은 5일 이내에 쉽게 분해되기 때문에 섬유소를 분해를 조절하면 직접적인 혈관화 작용을 조절할 수 있다고 가정할 수 있다. 이러한 가정하에서 출발했고 fibrinogen의 유지가 2주 이상 조절할 수 있다면 혈관화 작용을 오랜 기간 유지하면서도 다양한 단백질과 항생제의 효능을 2주 이상 조절할 수 있는 기능을 가진 혼합물을 조성할 수 있을 것으로 사료된다. Aprotinin은 섬유소 분해를 느리게 하기 위해서 첨가되는 단백질 분해 저해제로 역할을 하고 있으며 분자량이 작은 단백질로 섬유소 분해를 억제하는 역할을 한다. Aprotinin과 fibrinogen의 혼합물은 섬유화 작용을 오랜기간 유지할 수 있으며 이러한 섬유화 덩어리를 2주간 유지하고 골형성단백질이나 항생제를 한 지역에서 오랜 기간 유지할 수 있

는 국소 전달시스템으로 개발이 가능하다.

Aprotinin을 혼합한 fibrin gel은 4일후 용해되는 aprotinin을 포함한 gel보다도 5배이상의 오랜 기간 유지되는 것으로 알려지고 있다. 이러한 가설을 바탕으로 혈관계계를 지속적으로 유지할 수 있는 gel 형태를 안정화시키는 방법으로 사료된다.

2. BRONJ에서의 rhBMP-2의 기작 원리

비스포스포네이트가 파골세포의 기능을 억제함으로써 합병증이 발생하게 되고 파골세포기능 인 괴사골을 탐식할 때 생리적 활성도가 높은 ATP대신 가수분해되지 않는 ATP analogue가 파골세포내에 축적되어 세포사멸(apoptosis)을 일으킨다. 이 ATP의 전구물질인 adenosine monophosphate에 pyrophosphate대신 비스포스포네이트가 연결되기 때문이다. 반면 질소 함유 비스포스포네이트는 파골세포의 세포

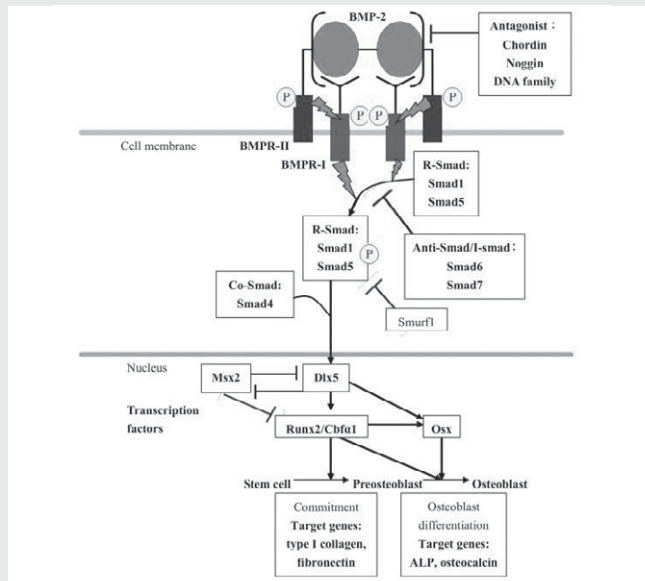


Fig. 2. Smad pathways of bone morphogenetic protein (BMP)-2 in osteogenesis. “P” indicates phosphorylation; BMPR, bone morphogenetic protein receptor; Smurf1, Smad ubiquitination regulatory factor-1; Msx2, msh homeobox homolog 2; Dlx5, Distal-less homeobox 5; Runx2, Runt-related transcription factor 2; Cbfa1, core binding factor alpha 1; Osx, Osterix ALP, alkaline phosphatase. (CHIU-JOU WU, HSEIN-KUN LU. Smad signal pathway in BMP-2-induced osteogenesis. J Dent Sci, 3(1) : 13-21 , 2008에서 참고하였음)qjs

형태 유지, 세포골격 배열, 세포막 파동(membrane ruffling), 소포 수송(vesicular trafficking), 세포 사멸 등의 기능에 중요한 역할을 담당하는 신호전달 단백질의 post-translational modification과 관련 깊은 mevalonate pathway를 억제함으로써 파골세포의 세포 사멸을 야기한다고 추정되고 있다. 또한 일부에서는 항혈관화 과정을 유도하는 것으로 예측되고 있으며 이러한 증거는 BRONJ의 구강병리학 적 소견에서 나타나고 있다.

BMP-2는 세포막에 있는 BMP receptor와 결합하여 세포질내부에 있는 Smads 활성화하여 핵내부로 전이하고 여러 가지 Runx2/Cbfa1, Osx, Dlx5,

and Msx2에 활성화를 하게 된다. 이들 분자들은 골형성을 유도하는 관련된 유전자에 전사하는 역할을 한다. 일련의 BMP-2의 활성화 기작은 BMP receptor, Smads, Runx2/Cbfa1, Osx, Dlx5, and Msx2등의 cascade를 거쳐 골형성 유도를 하게 된다(Fig. 2).

3. rhBMP-2를 함유한 LFA-collagen scaffold의 골형성능에 대한 동물 실험

토끼의 구개골 결손부에 2% Lidocaine with 1:100,000 epinephrin 0.5mg, 피브리노젠

Table 1. % Bone volume by micro-CT analysis

	2 week	4 week	8 week
Group1. Empty	1.82 ± 0.21	3.32 ± 0.71	7.04 ± 0.88
Group2. Lidocaine-Collagen	1.72 ± 0.31	8.21 ± 0.75	14.56 ± 0.91**
Group3. Lidocaine-Collagen-BMP2	5.33 ± 0.29*	17.22 ± 0.82*	29.24 ± 0.98*
Group4. LFA-collagen-BMP2	5.21 ± 0.25*	19.34 ± 0.95*	35.12 ± 1.08**

Each column represents mean ± SE(* P<0.05, **P<0.01)
LFA; Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin, L; Lidocaine

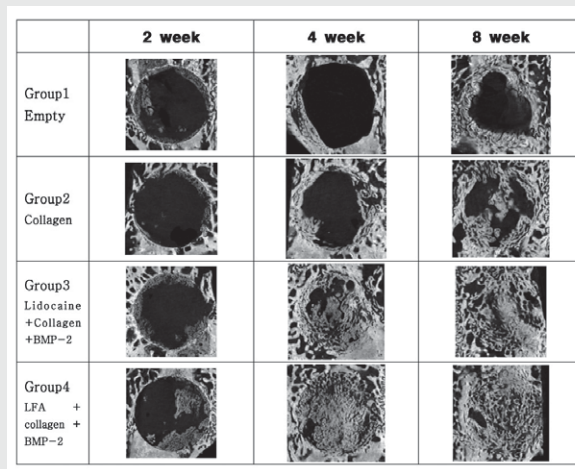


Fig. 3. Maximum intensity projection image by micro-CT for 2weeks, 4 weeks, 8weeks, 3D images of micro-CT view. All calvarial defects shows that new bone regenerated from the side of the defect margin. (1) Group1. Empty(non treatment group); (2) Group 2. Pure Collagen Type I membrane insertion group; (3) Group 3. Lidocaine mixed collagen membrane and wetting BMP-2 group; (4) Group 4. Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA) and collagen membrane wetting with BMP-2 group.

(Fibrinogen)과 아프로티닌(Aprotinin)혼합물 0.5mg, rhBMP-2 1.5mg(BMP, Cowellmed/Korea) 을 섞어서 Collagen membrane (Collatape, Zimmer/USA), Ateloplug (Bioland, Korea)에 적셔서 국소 송달복합운반체형태로 이용하여 골형성 능력을 평가하였다. Group 1 (empty), Group 2 (Lidocaine-Collagen), Group 3 (Lidocaine-Collagen- rhBMP-2), Group 4 (Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin-Collagen-rhBMP-2)로 나누어 동물실험 결과 Table 1, Fig. 4에서 확인할 수 있다. 골형성능은 Group4에서 가장 높은 것으로 나타났다. rhBMP-2를 LFA-collagen에 섞었을 때 rhBMP-2가 3주에 걸쳐 서서히 방출현상을 관찰한 바 있으며 이러한 현상이 골형성능의 지속적인 향상을 가져온다라는 사실을 알 수 있다.

4. 증례 보고

증례보고 1.

62세 여자환자분으로 오른쪽 윗 잇몸이 붓고 코로 피가 섞여나온다는 주소로 본원 치주과를 경유하여 내원하였으며 임상 검사상 확연한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다.(Fig. 4). 먼저 병력청취를 통해 환자가 골다공증으로 장기간 BISPSPHONATE를 투약 중이라는 사실을 알 수 있었고 BRONJ라는 병명으로 잠정진단하에 방사선사진을 촬영하였다.

CT상에서 광범위하에 형성된 Sequestrum이 정상 골조직과 명확하게 분리되어 보이는 양상을 확인할 수 있었으며 상악동내에 hazzyness가 증가되어 있는 양상도 확인할 수 있었다(Fig. 5). 또한 bone scan상 hot spot이 증가되어 있어 급성의 골성병소가 존재함을 확인할 수 있었다(Fig. 6).

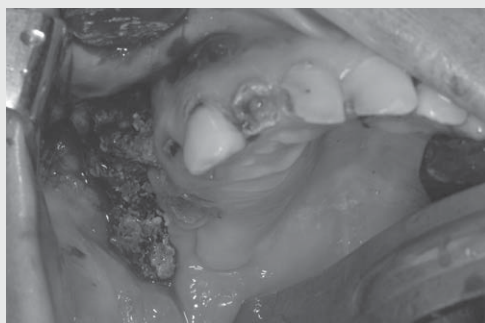


Fig. 4. Intraoral view(구강내 소견)

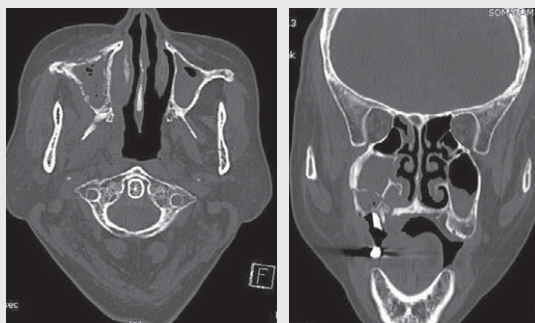


Fig. 5. CT with contrast(axial view & coronal view)

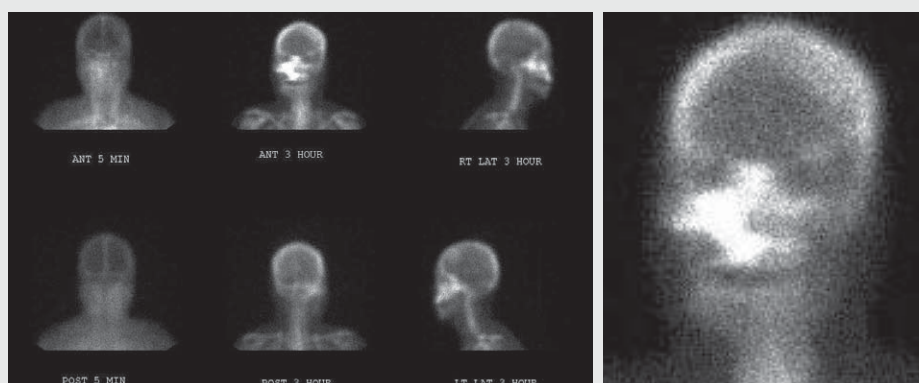


Fig. 6. bone scan

이에 따라 전신마취하에 sequestrectomy를 계획하고 수술을 시행하였다. 통법대로 골노출을 시켰을 때 우측 상악 치조골-기저골까지의 골노출 및 골괴사 소견 확인되었다. osteotome 이용하여 괴사된 골조직을 제거하고 이에 대한 biopsy를 시행하였다. denture bur 이용하여 괴사된 골조직 제거하였을 때 전치부에서 비강저까지의 천공 보였고, 견치부-구치부에서 상악동 하방벽이 완전히 이환되었으며, 구치부 후방부의 hamular notch부위까지 이환됨을 확인하였다. fresh bleeding 보일 때까지 골조직 제

거한 후, 혈행을 유도하기 위하여 round bur로 hole 형성하였다. ostium 유지하기 위하여 우측 비공을 통하여 ostium으로 Foly catheter를 적용하였다. 골형성을 유도하기 위해 골결손부 상방에 rh-BMP2 with LFA collagen scaffold를 적용하였다. 상악동 개통부위는 buccal fat pad를 이용해서 폐쇄를 시행하였으며 절개 부위에 대하여 4-0 vicryl로 봉합을 시행하였다.(Fig. 7)

술후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만(Fig. 7) 환자는 구강상악동누공 등의 합병증이 발생하지 않았

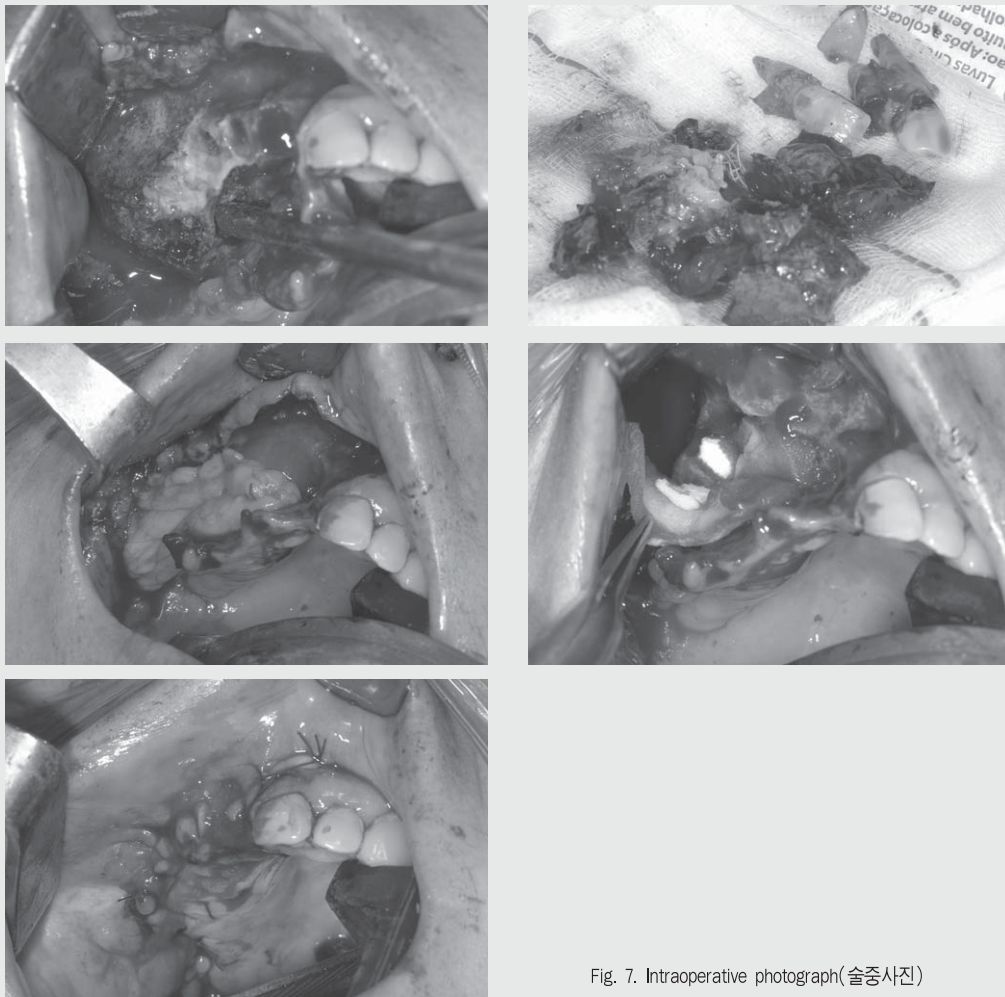


Fig. 7. Intraoperative photograph(술중사진)

으며 술 후 5개월 추적조사시에 BRONJ의 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 8).

증례보고 2.

70세 남자 환자분으로 multiple myeloma로 진단하여 BISPHOSPHONATE 치료중인 환자로,

좌측 상악골 부위에 Pus discharge & bone exposure를 주소로 내원하였으며 임상 검사상 확인한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다.(Fig. 10) 이에 BRONJ라고 잠정진단하여 방사선 촬영을 시행하였다.

파노라마와 Cone-beam CT 상에서 광범위한 골

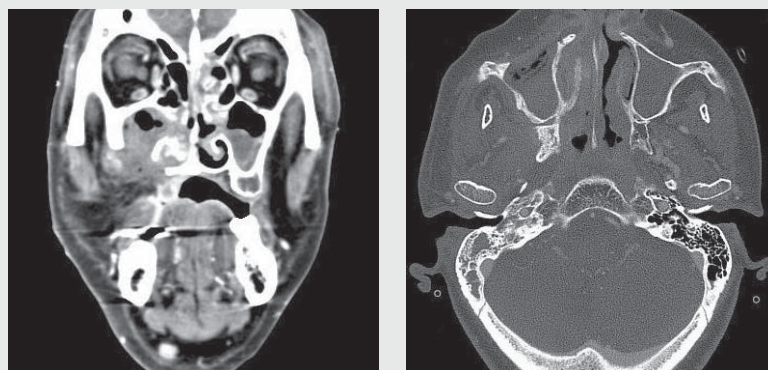


Fig. 8. Postoperative CT finding(술후 CT)



Fig. 9. 술후 5개월 후 임상사진

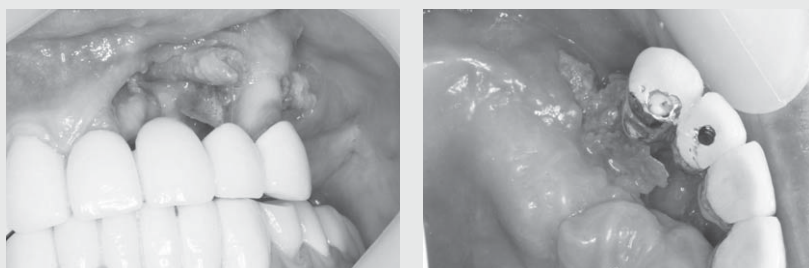


Fig. 10. Intraoral view(구강내 소견)

파괴 양상과 함께 Sequestrum이 정상 골조직과 명확하게 분리되어 보이는 양상을 확인할 수 있었으며 상악동내에 부분적으로 hazziness가 증가되어 있는

양상과 좌측 비강저의 천공, 좌측 상악동저의 천공 소견 보였다(Fig. 11).

이에 따라 전신마취하에 sequestrectomy를 계획

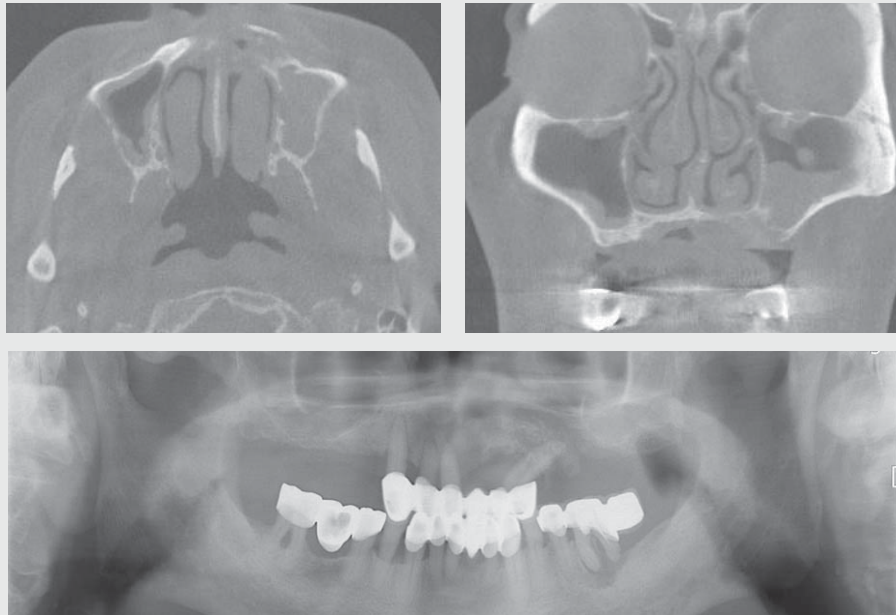


Fig. 11. Panorama and cone-beam CT (axial view & coronal view)

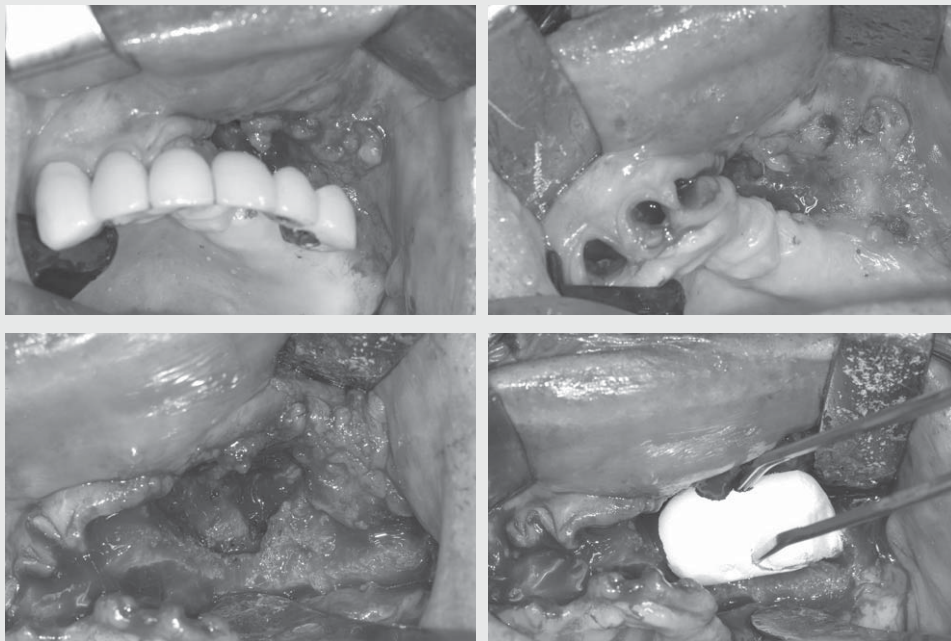


Fig. 12. Intraoperative photograph(술중사진)

하고 수술을 시행하였다. #13,12,11,23 잔존치근을 발거한 후, #13-23 열구내 절개를 전후방으로 연장하여 시행하고, 골막 박리하여 술부를 노출시켰다. #21,22,23 치근단부의 골조직이 소실되었으며 육아조직으로 차 있는 것을 확인하였다. 육아조직을 제거하였을 때, 우측 비강저가 노출된 소견을 확인할 수 있었다. #11,12,13 치조골의 경화된 소견 보여, denture bur를 사용하여 fresh blood가 확인될 때까지 골조직을 제거하였다.

천공된 비강저의 점막을 4-0 vicryl로 봉합하여 비강과 구강을 분리하고, bone defect 부위와 #11,12,13 발치부위에 rh-BMP2 with LFA-collagen scaffold 적용한 후, 4-0 vicryl 이용하여 tight suture 시행하였다(Fig. 12).

술 후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만(Fig. 13) 환자는 구강상악동누공 등의 합병증이 발생하지 않았으며 술 후 약 10개월간의 추적조사 시에 BRONJ의 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 14).

증례보고 3.

62세 남자 환자분으로 골다공증과 류마티즘치료제로 Forsamax를 4년째 치료중인 환자로, 우측 사랑니를 발치하고 난 다음 발치부위가 잘 낫지 않고 Pus discharge & bone exposure를 주소로 내원하였으며 임상 검사상 확인한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다(Fig. 15). 이에 BRONJ라고 잠정진단하여 방사선 촬영을 시행하였다.

술 후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만 환자는

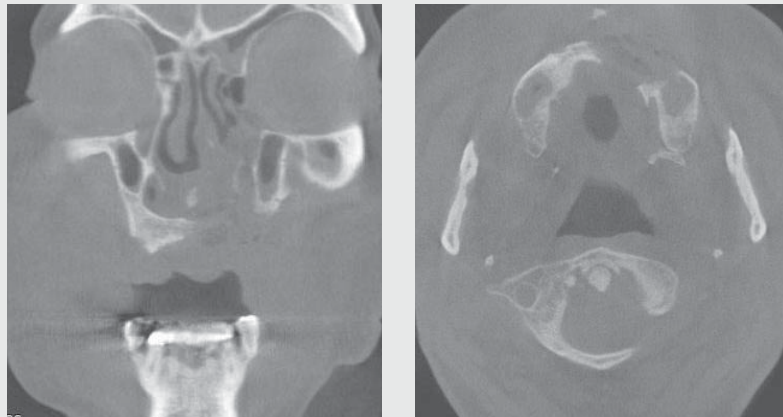


Fig. 13. Postoperative CT finding(술후 CT)

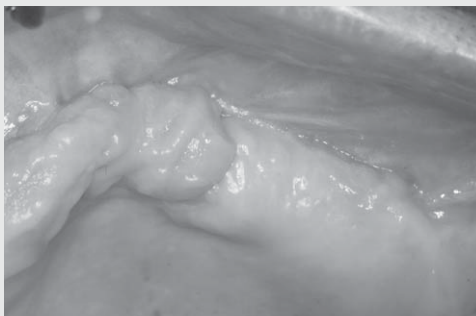


Fig. 14. Postoperative 5 months intraoral photograph(술후 5개월 후 임상사진)

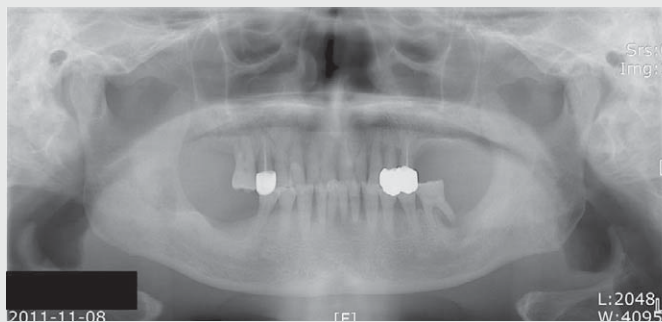


Fig. 15. 초진 파노라마 사진으로 우측 #48을 발치하고 난 다음 지속적인 pus discharge와 동통으로 내원하였음.

골괴사증의 재발이 발생하지 않았으며 cone beam CT상에 골형성 양상을 보였다.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA)와 콜라겐 스폰지를 이용한 골이식술에 대한 평가를 위해서 시행한 연구로 다양한 Group으로 나누어서 평가를 시행해 보았다. 콜라겐 스폰지는 골형성을 위한 BMP-2 운반체로서 현재 임상에서 사용되고 있다²⁰⁾.

하이드록시 아파타이트와 함께 골의 주성분인 콜라겐은 세포의 분화와 부착 및 골모세포의 분화를 촉진시키는 물질로서 뼈조직공학에 주목을 받아오고 있다²⁴⁾.

Heparin Conjugated Fibrin(HCF)은 골재생을 위한 BMP-2의 지연 송달을 위해 사용되어 왔다. HCF 국소송달시스템이 콜라겐 스폰지 전달자에 비해 우월하며 BMP-2의 지연된 송달을 더 효과적으로 제공한다고 보고한바 있다^{20, 25)}. 본 연구에서 사용된 Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA)-Collagen복합 운반체의 국소 운반시스템은 BMP-2 뿐만 아니라 항생제의 지연 송달 역할을 동시에 진행



Fig. 16. 초진 구내소견



Fig. 17. 술후 8개월 후 임상사진

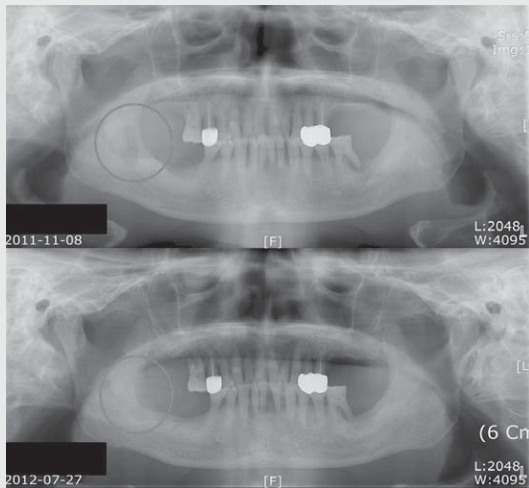


Fig. 18. 술전 술후 파노라마

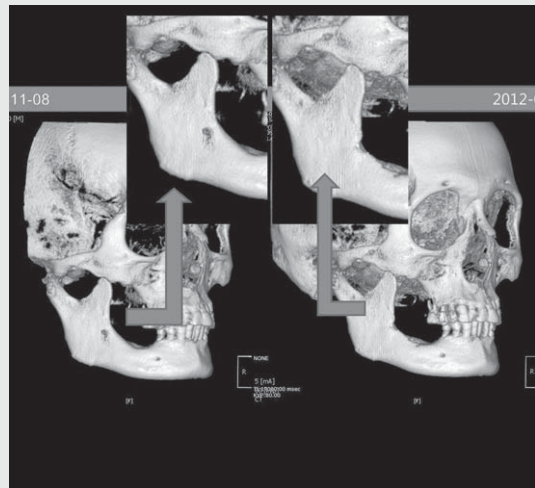


Fig. 19. 술전 술후 Cone beam 3차원 영상

할 수 있는 방법이며 골형성유도와 골감염에 부작용을 감소시키면서 적은 용량을 4주이상 유지 시킬 수 있는 방법으로 본 연구에 사용되었다. BMP-2 단백질 내에 아미노산 잔기의 양전하와 LFA 안의 리도케인의 음전하 사이에 정전기적 상호작용에 의해 얻어지는 강력한 결합력 때문에 지연형 국소 운반시스템으로 개발이 가능케 하였다. 반면 콜라겐 스폰지는 대부분 BMP-2 단백질의 흡착과 유리에 의존한다.

체내 골형성 지역은 BMP-2 유리 기간에 달려 있다. 임상적 치료를 위해서 BMP-2의 고용량이 요구되는데 콜라겐 스폰지 전달자로부터 빠른 속도로 유리되기 때문이다^{26, 27}. 그러나 전달자로부터 빨리 유리되는 것과 고용량의 BMP-2가 합쳐서 발생하는 것은 과도한 골형성이나 면역반응과 같은 부작용으로 나아갈 수 있다. 이러한 부작용을 LFA를 사용한 BMP-2전달자를 사용하는 것에 의해 감소할 수 있다. 이러한 결과는 마이크로 CT를 이용한 3차원적 분석법에서도 Group 4가 4주와 8주에서 현격한 골재생효과를 보여주고 있어서 향후 골재생효과를 높이면서 부작용을 줄이며 BMP-2용량을 줄일 수 있는 방안으로 사료된다.

결론적으로 본 연구는 BMP-2의 충분한 긴 시간동안 지연된 송달을 위해 LFA전달자가 기존의 콜라겐 스폰지만을 사용한 것보다 송달시간을 지연시킬수 있다는 점과 BMP-2전달자로서 LFA는 콜라겐 스폰지와 비교하여 증가된 골형성을 이룩할 수 있다라는 사실을 알려주고 있다. 또한 LFA 전달자는 BMP-2의 감소된 용량을 사용하였는데 이는 충분한 골재생에 적합하고 BMP-2의 과도한 사용에 의해 야기될 수 있는 잠재적인 부작용을 없앨 수 있으리라 사료된다.

LFA-collagen scaffold를 이용해 rhBMP-2를 BRONJ 치료에 적용하였을 때 술 후 발생한 합병증으로 통증은 21.4% 로 대부분의 증례에서 통증을 호소하지 않았다. 가장 많은 합병증은 부종으로 35.7% 차지하고 감염이나 염증 소견은 보이지 않았으며 술 후 1개월까지 부종이 발생하는 양상을 보였습니다. 창

상 열개와 골노출이 발생한 증례가 있었지만, 술 후 1개월 뒤 치유되는 양상 보였다. 술 후 3개월까지 경과 관찰하였을 때 연조직의 치유 양상은 양호하였다. 모든 증례에서 BRONJ의 재발은 발견되지 않았다.

대부분의 합병증은 부종으로 rhBMP-2의 재혈관화 효과에 의한 혈류 증가에 의한 것으로 사료되며 부종이 발생한 경우는 적절한 압박드레싱이 유지되지 못한 경우에 발생하였다. 부종을 방지하기 위해 적어도 1주일 정도 압박드레싱을 유지하여야 하며, 연조직의 치유는 대부분 1개월 뒤에 안정화 되는 것을 볼 수 있었습니다.

Boonyapakorn 등은 BRONJ의 외과적 치료 후 50~89%의 성공률을 보고 하였고, 외과적 치료에 대한 효과를 예측하는 것은 불명확하다고 하였다. 또한 Frank 등은 BRONJ의 외과적 치료 후 성공률을 88%로 보고하였다. Thomas 등은 수술 후 60주 경과 관찰한 결과 전반적인 BRONJ의 재발율을 28.7%로 보고하였습니다. 본 증례에서는 94%의 성공률을 보였고, rhBMP-2의 적용 시 성공적인 치료 효과를 보였다.

IV. 결론

BRONJ는 예방이 중요하다.

Bisphosphonate계열의 약물은 파골세포의 기능을 억제함으로써 합병증을 발생하게 된다. 골조직은 골내외의 물리적 및 생화학적 환경에 반응하여 끊임없이 골개조를 단행하고 있다. 특히 치조골은 골형성과 골개조현상이 다른 골조직에 비해 10배이상 빠른 양상을 보이고 있어서 이러한 고사골의 제거와 파괴가 이루어지지 않으며 골형성 또한 이루어지지 않는다. 골다공증 환자의 경우 Bisphosphonate계열의 약물은 골흡수의 감소시키기 보다는 골형성과 골재생의 관여하는 조골세포의 억제를 초래하게 되는 악순환구조를 유발하게 된다. Bisphosphonate계열의 약물은

골다공증 치료보다는 골괴사증이나 골경화증을 유발하고 있으며 골다공증에 대한 대체약물을 고려해야 할 것으로 사료된다. 최근 골다공증 치료약물로 rhBMP-2, RANKL-RANK 관련 약물, 칼슘을 포함한 Vitamin D 등을 추천하고 있다.

BRONJ는 LFA-collagen scaffold포함한 rhBMP-2로 치료가 가능하다.

최근 2011년에서 2013년까지 진행된 후향적 연구(2013년도 4월 구강악안면외과학회에 발표)를 통해 85증례를 분석한 결과, 1 증례에서만 수술 중 부골 부적절한 제거가 원인이 되어 재수술한 증례를 제외하고는 전 증례에서 평균 1년 이상의 재발양상을 관찰되지 않았으며 정상적인 골치유양상을 보이고 있다.

Bisphosphonate 계열의 약물은 치료전후로 중지하고 대체약물을 권유하도록 한다.

BRONJ는 치조골의 골괴사증과 연관되어 발치시 치조골 제거가 필요하다.

치조골에 남아 있는 골경화성 골질은 비스포스포네이트가 침착되어 있는 상태이다. 미세외상을 받는다 고 하더라도 bone remodeling의 능력이 떨어지고 괴사성 골조직의 흡수가 이루어지지 않기 때문에 염증을 유발할 가능성이 높으며 염증이 유발된 치조골은 지연형으로 골괴사양상이 치조골 하방과 골수내부로 확산되는 경향이 있게 된다. 발치시에는 비스포스포네이트의 중지 및 대체약물로의 교체와 함께 치조골의 적절한 처치가 권유한다.

참 고 문 헌

- Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clinical orthopaedics and related research* 1983;28.
- Jeon S, Chae J, Lee E. Recent research trends of bone graft. *Tissue Eng Regen Med* 2008;5:791.
- Urist M, Dowell T, Hay P, Strates B. Inductive substrates for bone formation. *Clinical orthopaedics and related research* 1968;59:59.
- Nyström E, Legrell P, Forssell, Kahnberg K. Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla Postoperative evaluation by computed tomography. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1995;24:20.
- Choi J, Shin H. Requirements of artificial materials for alveolar bone regeneration. *Tissue Eng Regen Med* 2007;4:478.
- Yun S, Kim Y, Kwon O. Fabrication and characterization of biodegradable nanofiber containing gelatin. *Tissue Eng Regen Med* 2008;5:835.
- Friedlaender G. Osteogenic protein-1 in treatment of tibial nonunions: current status. *Surg technol int* 2004;13:249-52
- Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). *J Tissue Eng Regen Med* 2008;2:81-96
- Kanakaris NK, Giannoudis PV. Clinical applications of bone morphogenetic proteins: current evidence. *J Surg Orthop Adv* 2008;17:133-46
- Mont MA, Ragland PS, Biggins B, Friedlaender G, Patel T, Cook S, Etienne G, Shimmin A, Kilday R, Rueger DC. Use of bone morphogenetic proteins for musculoskeletal applications: an overview. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86: 41-55
- Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata Y. Enhanced osteoinduction by controlled release of bone

참 고 문 헌

- morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and β -tricalcium phosphate. *Biomaterials* 2005;26:4856-65
12. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1417-25.
 13. Shields LB, Raque GH, Glassman SD, Campbell M, Vitaz T, Harpring J, Shields CB. Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine* 2006;31: 542-7.
 14. Hoexter D. Bone regeneration graft materials. *Journal of Oral Implantology*. 2002;28:290.
 15. Patel ZS, Young S, Tabata Y, Jansen JA, Wong MEK, Mikos AG. Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a critical size defect model. *Bone* 2008;43:931-40.
 16. La WG, Kang SW, Yang HS, Bhang SH, Lee SH, Park JH, Kim BS. The efficacy of bone morphogenetic protein-2 depends on its mode of delivery. *Artif Organs* 2010;34: 1150-3.
 17. Liu HW, Chen CH, Tsai CL, Hsiue GH. Targeted delivery vehicle for juxtacrine signaling growth factor based on rhBMP-2-mediated carrier-protein conjugation. *Bone* 2006; 39:825-36.
 18. Uludag H, D'Augusta D, Palmer R, Timony G, Wozney J. Characterization of rhBMP 2 pharmacokinetics implanted with biomaterial carriers in the rat ectopic model. *J Biomed Mater Res* 1999;46:193-202.
 19. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: current challenges in BMP delivery. *Biotechnol Lett* 2009;31:1817-24.
 20. Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung UI, Koike T, Takaoka K, Kamijo R. Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2006;281:23246-53.
 21. Friberg O. Local collagen-entamicin for prevention of sternal wound infections: the LOGIP trial. *Apmis*. 2007;115:1016-71.
 22. Jensen T, Rahbek O, Overgaard S, S?alle K. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants. *International orthopaedics* 2005;29:67.
 23. Linde A, Thoren C, Dahlin C, Sandberg E. Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993;51:892.
 24. Byne EM, Farrel E, McMahon LA, Haugh MG, O'Brien FJ, Campbell VA, Prendergast PJ, & O'Connell, BC. Gene expression by marrow stromal cells in a porous collagen-glycosaminoglycan scaffold is affected by pore size and mechanical stimulation, *J Mat Sci Mat Med* 19:3455.
 25. Boerckel JD, Kolambkar YM, Dupont KM, Uhrig BA, Phelps EA, Stevens HY, Garc?a AJ, Guldberg RE. Effects of protein dose and delivery vehicle on BMP-mediated bone regeneration. *Biomaterials* 2011;32:5241-51
 26. Fu YC, Nie H, Ho ML, Wang CK, Wang CH. Optimized bone regeneration based on sustained release from three dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffolds loaded with BMP-2. *Biotechnol Bioeng* 2008;99:996-1006
 27. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: current challenges in BMP delivery. *Biotechnol Lett* 2009;31:1817-24
 28. Dayisoylu EH, şenel Fç, Üngör C, Tosun E, çankaya M, Ersöz S, Taskesen F. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013 Nov;42(11):1475-80
 29. Marco Mozzati, Giorgia Gallesio, Valentina Arata, Renato Pol, Matteo Scoletta. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral oncology* 48(2012):469-474

참 고 문 헌

30. Curi MM1, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;65(2):349-55.
31. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol.* 2007;33(6):371-82
32. Adornato MC1, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc.* 2007 Jul;138(7):971-7.
33. Bocanegra-Pérez S1, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías A. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;41(11):1410-5
34. Coleman RE. Bisphosphonate: clinical experience. *Oncologist* 2004;9(4):14-27
35. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet oncol* 2006;7:508-14
36. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective study. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:46-53
37. Molina-Minano F, Lopez-Jronet P, Camacho-Alonso F, Vicente-ortega V. Plasma rich in growth factors and bone formation: a radiological and histomorphometric study in New Zealand rabbits. *Braz Oral Res* 2009;23:275-80
38. Marx R. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing Co., Inc.; 2007
39. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J Craniofac Surg.* 2006 Sep;17(5):876-9.
40. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med.* 2007 Jul;36(6):319-28.
41. Magopoulos C1, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol.* 2007 May-Jun;28(3):158-63.
42. Wutzl A1, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, Watzinger F, Schicho K, Ewers R, Millesi G. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2008 Sep;30(9):1224-30. 3
43. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct;104(4):473-7.
44. Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M, Yonamine Y, Izumi Y. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. *J Periodontal Res.* 2006 Oct;41(5):455-62
45. Badr MS, Oliver RJ. Platelet-rich plasma: an adjunctive treatment modality for bisphosphonate osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;67(6):1357.
46. Dehari H, Tomihara K, Ueda M, Shimanishi M, Ono M, Sasaki T, Igarashi T, Shiratori K, Abe M, Ogi K, Nakamori K, Miyazaki A, Nagai I, Hiratsuka H. Clinical investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009 Dec;36(13):2587-92.
47. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010 Apr;59(4):181-203, 204-13
48. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY.

참 고 문 헌

- Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2012 Nov;23(11):2721-5
49. 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 May;67(5 Suppl):35-43.
50. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):44-52.

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

Aprli

- Title : Council on Membership(CM)
- Sponsor : Membership and Dental Society Services
- Event Dates : 4/2/2014 thru 4/3/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. Elizabeth Bronson
- Phone : (312) 440-2500
- Fax : (312) 440-7494
- E-Mail : online@ada.org
- Internet Site : www.ada.org

- Title : AADA Convention
- Sponsor : Alliance of the American Dental Association
- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/5/2014
- City : New Mexico
- State : NM
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. Patricia Rubik-Rothstein
- Website : www.allianceada.org
- Email : trish@allianceada.org

- Title : Western Regional Dental Convention

- Session Description : Western Regional Dental Convention
- Sponsor : Arizona Dental Association
- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/5/2014
- Location : Phoenix Convention Center
- City : Phoenix
- State : AZ
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 300
- Contact : Ms. Beverly Giardino
- Website : www.azda.org
- Email : beverly@azda.org

- Title : IDEM Singapore
- Event Dates : 4/4/2014 thru 4/6/2014
- Location : Suntec Singapore International Convention & Exhibition Centre
- City : Singapore
- Country : Singapore
- Exhibits : Y
- Contact : To be determined
- Website : http://www.idem-singapore.com/

- Title : New Orleans Dental Conference & LDA Annual Session
- Sponsor : New Orleans Dental Association
- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/5/2014
- Location : New Orleans Morial Convention

- Center
- City : New Orleans
- State : LA
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 170
- Contact : Ms. Normalee Ward
- Website : www.nodc.org
- Email : norma@nodc.org

- Title : Oregon Dental Conference
- Session Description : Oregon Dental Conference
- Sponsor : Oregon Dental Association
- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/5/2014
- Location : Oregon Convention Center
- City : Portland
- State : OR
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 278
- Contact : Ms. Lauren Malone
- Website : www.oregondental.org
- Email : odc@oregondental.org

- Title : Tripartite System Users Group (TUG)
- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/3/2014
- City : Chicago
- Country : USA

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

- Exhibits : N

- Contact : Mr. Alan Bardauskis

- Website : www.oregondental.org

- Email : odc@oregondental.org

■ Title : CONTACT program

- Event Dates : 4/3/2014 thru 4/3/2014

- City : Chicago

- State : IL

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Mr. Ron Polaniecki

- Phone : (312) 440-2599

- Fax : (312) 440-2883

- E-Mail : polanieckir@ada.org

■ Title : Oral Cancer Lecture

- Sponsor : Sixth District Dental Society

- Event Dates : 4/4/2014 thru 4/4/2014

- Location : Holiday Inn Arena

- City : Binghamton

- State : NY

- Country : USA

- Exhibits : Y

- Contact : Ms. Nicole Bruster

- Website : www.6dds.org

- Email : sdds@stny.rr.com

■ Title : Conference on Membership Recruitment

& Retention (R&R)

- Event Dates : 4/4/2014 thru 4/5/2014

- City : Chicago

- State : IL

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Ms. April Kates-Ellison

- Phone : (312) 440-2624

- E-Mail : katesellisona@ada.org

■ Title : Council on Scientific Affairs (CSA)

- Event Dates : 4/7/2014 thru 4/9/2014

- City : Chicago

- State : IL

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Ms. Jessie Elie

- Phone : (312) 440-2527

- Fax : (312) 440-2536

- Internet Site : www.ada.org

■ Title : NDEAF

- Event Dates : 4/7/2014 thru 4/7/2014

- City : Chicago

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Ms. Annie Driscoll

- Address : 211 E. Chicago

■ Title : Joint Commission on National Dental Examinations (JCND E)

- Event Dates : 4/9/2014 thru 4/9/2014

- City : Chicago

- State : IL

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Ms. Carrie Woodfork

- Phone : (312) 440-2676

- Fax : (312) 440-7494

■ Title : Council on Ethics, Bylaws and Judicial Affairs (CEBJA)

- Sponsor : Legal

- Event Dates : 4/10/2014 thru 4/11/2014

- City : Chicago

- State : IL

- Country : USA

- Exhibits : N

- Contact : Mr. Earl Sewell

- Phone : (312) 440-2499

- Fax : (312) 440-7494

- Internet Site : www.ada.org

■ Title : ASDA Annual Scientific Session

- Sponsor : Arkansas State Dental Association

- Event Dates : 4/11/2014 thru 4/12/2014

- Location : Statehouse Convention Center

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

<ul style="list-style-type: none"> • City : Little Rock • State : AR • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables 90 • Contact : Ms. Angela Rogers • Website : www.arkansasdentistry.org • Email : info@arkansasdentistry.org <p>■ Title : Council on Ethics, Bylaws and Judicial Affairs (CEBJA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Legal • Event Dates : 4/10/2014 thru 4/11/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Mr. Earl Sewell • Phone : (312) 440-2499 • Fax : (312) 440-7494 <p>■ Title : Star of the North Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Session Description : Star of the North Meeting • Sponsor : Minnesota Dental Association • Event Dates : 4/24/2014 thru 4/26/2014 • Location : RiverCentre • City : Saint Paul • State : MN • Country : USA 	<ul style="list-style-type: none"> • Exhibits : Y • Booths/Tables : 240 • Contact : Ms. Juli Schneider • Website : www.mndental.org • Email : info@mndental.org <p>■ Title : Oklahoma Dental Association Annual Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Oklahoma Dental Association • Event Dates : 4/24/2014 thru 4/27/2014 • Location : Cox Convention Center • City : Oklahoma City • State : OK • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 130 • Contact : Ms. Lynn Means • Website : www.okda.org • Email : lmeans@okda.org <p>■ Title : Council on Dental Benefit Programs (CDBP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 4/24/2014 thru 4/25/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Anna Hudson • Phone : (312) 440-2759 	<ul style="list-style-type: none"> • Fax : (312) 440-7494 • Internet Site : www.ada.org <p>■ Title : 146th PDA Annual Session</p> <ul style="list-style-type: none"> • Session Description : Annual Session • Sponsor : Pennsylvania Dental Association • Event Dates : 4/25/2014 thru 4/26/2014 • Location : The Hotel Hershey • City : Hershey • State : PA • Country : USA • Exhibits : N • Booths/Tables : 0 • Contact : Ms. Rebecca Von Nieda • Website : www.padental.org • Email : rvn@padental.org <div style="text-align: center; background-color: #cccccc; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>May</p> </div> <p>■ Title : The Texas Meeting, Annual Session of the TDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Texas Dental Association • Event Dates : 5/1/2014 thru 5/4/2014 • Location : Henry B Gonzalez Convention Center • City : San Antonio • State : TX • Country : USA • Exhibits : Y
--	---	---

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

- Booths/Tables : 450
- Contact : Ms. Sandy Blum
- Address : exas Dental Association 1946 S.
IH35 #400
- Phone : (512) 443-3675
- Website : www.tda.org
- Email : sblum@tda.org

■ Title : Iowa Dental Annual Session

- Session : Description: Annual Session
- Sponsor : Iowa Dental Association
- Event Dates : 5/1/2014 thru 5/3/2014
- Location : Coralville Marriott Hotel &
Conference Center
- City : Coralville
- State : IA
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 111
- Contact : Ms. Suzanne Lamendola Click on the
contact name for additional
information
- Website : www.iowadental.org
- Email : suzanne.lamendola@iowadental.org

■ Title : MDA 111th Annual Meeting

- Sponsor : Montana Dental Association
- Event Dates : 5/1/2014 thru 5/2/2014
- Location : Hilton Garden Inn

- City : Missoula
- State : MT
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 60
- Contact : Ms. Jean Strainer
- Organization : Montana Dental Association
- Address : P. O. Box 1154 17 1/2 S. Last
Chance Gulch
- City, State, Postal Code : Helena, MT 59624
- Phone : (406) 443-2061
- Fax : (406) 443-1546
- Website : www.mtdental.com
- Email : jeans@mt.net

■ Title : 145th SCDA Annual Session

- Session Description : Annual Session
- Sponsor : South Carolina Dental Association
- Event Dates : 5/1/2014 thru 5/4/2014
- Location : Embassy Suites at Kingston
Plantation
- City : Myrtle Beach
- State : SC
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 100
- Contact : Ms. Laura Jordan
- Organization : South Carolina Dental
Association

- Address : 120 Stonemark Lane
- City, State, Postal Code : Columbia, SC 29210-
3841
- Phone : (803) 750-2277
- Fax : (803) 750-1644
- E-Mail : laurahjordan@msn.com
- Website : www.scdca.org
- Email : lauracreativeeventsandmeetings.com

■ Title : Council on Dental Practice (CDP)

- Event Dates : 5/1/2014 thru 5/3/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. GraceAnn Pastorelli
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-
2678
- Phone : (312) 440-2882
- Fax : (312) 440-7494

■ Title : North Coast Spring Meeting 2014

- Sponsor : Greater Cleveland Dental Society
- Event Dates : 5/2/2014 thru 5/2/2014
- City : Warrensville Heights
- State : OH
- Country : USA
- Exhibits : Y

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

<ul style="list-style-type: none"> • Booths/Tables : 20 • Contact : Ms. Margaret Morrish • Organization : Greater Cleveland Dental Society • Address : 200 Treeworth Boulevard • City, State, Postal Code : Cleveland, OH 44147 • Phone : (440) 717-1891 • Fax : (440) 717-1894 • E-Mail : margaret@gcds.org • Internet Site : www.gcds.org <p>■ Title : 149th Annual Charter Oak Dental Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Connecticut State Dental Association • Event Dates : 5/7/2014 thru 5/9/2014 • Location : Mohegan Sun Resort Casino • City : Uncasville • State : CT • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 130 • Contact : Ms. Crystal Soucy • Organization : Connecticut State Dental Association • Address : 835 West Queen Street • City, State, Postal Code : Southington, CT 06489 • Phone : (860) 378-1800 • Fax : (860) 378-1807 	<ul style="list-style-type: none"> • Website : www.csda.com • Email : csoucy@csda.com <p>■ Title : Music City Dental Conference</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Tennessee Dental Association • Event Dates : 5/8/2014 thru 5/10/2014 • Location : Nashville Convention Center • City : Nashville • State : TN • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 120 • Contact : Ms. Sharon Melvin • Organization : Tennessee Dental Association • Address : Suite 300 660 Bakers Bridge Ave • City, State, Postal Code : Franklin, TN 37067 • Phone : (615) 628-0208 • Fax : (615) 628-0214 • E-Mail : sam@tenndental.org • Website : www.tenndental.org • Email : sam@tenndental.org <p>■ Title : Council on Dental Education and Licensure (CDEL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 5/8/2014 thru 5/9/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N 	<ul style="list-style-type: none"> • Contact : Ms. Esperanza Gonzalez • Address : 211 East Chicago Avenue • City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2678 • Phone : (312) 440-2698 • Fax : (312) 440-7494 <p>■ Title : 146th Semi-Annual Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Sixth District Dental Society • Event Dates : 5/9/2014 thru 5/9/2014 • Location : Holiday Inn Arena • City : Binghamton • State : NY • Country : USA • Exhibits : Y • Contact : Ms. Nicole Bruster • Website : www.6dds.org • Email : sdds@stny.rr.com <p>■ Title : Annual Session</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Delaware State Dental Society • Event Dates : 5/9/2014 thru 5/9/2014 • Location : Chase Center on the Riverfront • City : Wilmington • State : DE • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 30 • Contact : Ms. Patricia A. Kashner
--	--	---

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

- Website : www.delwarestatedentalsociety.org
- Email : dsds@dol.net
- Title : Evidence-Based Dentistry (EBD)
Champion Conference
- Event Dates : 5/9/2014 thru 5/10/2014
- Location : ADA Headquarters
- City : Chicago
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. Erica Vassilos
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2678
- Phone : (312) 440-2500
- Fax : (312) 440-7494
- E-Mail : online@ada.org
- Title : Council on ADA Sessions (CAS)
- Sponsor : Conference and Meeting Services
- Event Dates : 5/14/2014 thru 5/17/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. Glynis Wilkins
- Organization : Conference and Meeting Services
- Address : 211 East Chicago Avenue

- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2678
- Phone : (312) 440-2500
- Fax : (312) 440-7494
- E-Mail : online@ada.org
- Title : 156th IDA Annual Session
- Session Description : Annual Session
- Sponsor : Indiana Dental Association
- Event Dates : 5/15/2014 thru 5/17/2014
- Location : Hyatt Regency Indianapolis
- City : Indianapolis
- State : IN
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 80
- Contact : Ms. Heather Parton
- Website : www.indental.org
- Email : heather@indental.org
- Title : New Hampshire Dental Society Annual Meeting
- Sponsor : New Hampshire Dental Society
- Event Dates : 5/15/2014 thru 5/17/2014
- Location : Church Landing at Mill Falls
- City : Meredith
- State : NH
- Country : USA
- Exhibits : Y

- Booths/Tables : 30
- Contact : Mr. James J. Williamson
- Website : www.nhds.org
- Email : jwilliamson@nhds.org
- Title : CDA Presents in Anaheim
- Session Description : Spring Scientific Session
- Sponsor : California Dental Association
- Event Dates : 5/15/2014 thru 5/17/2014
- Location : Anaheim Convention Center
- City : Anaheim
- State : CA
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 600
- Contact : Ms. Deborah Irwin Click on the contact name for additional information
- Website : www.cda.org
- Email : debi.irwin@cda.org
- Title : 158th NCDS Annual Session
- Session Description : Annual Session
- Sponsor : North Carolina Dental Society
- Event Dates : 5/15/2014 thru 5/18/2014
- Location : Kingston Plantation Embassy Suites
- City : Myrtle Beach
- State : SC
- Country : USA

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

<ul style="list-style-type: none"> • Exhibits : Y • Booths/Tables : 125 • Contact : Ms. Priscilla M Allen • Website : www.ncdental.org • Email : pallen@ncdental.org <p>■ Title : Annual Session</p> <ul style="list-style-type: none"> • Session Description : Annual Session • Sponsor : South Dakota Dental Association • Event Dates : 5/15/2014 thru 5/17/2014 • Location : Sioux Falls • City : Sioux Falls • State : SD • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 65 • Contact : Ms. Brenda Goeden • Website : www.sddental.org • Email : brenda.goeden@sddental.org <p>■ Title : Washington Leadership Conference (WLC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 5/19/2014 thru 5/21/2014 • City : Washington, DC • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Mr. Brian Sodergren • Address : 1111 14th Street, NW Suite 1100 • City, State, Postal Code : Washington, DC 	<p>20005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phone : 202-789-5168 • Fax : 202-789-2258 • E-Mail : sodergrenb@ada.org <p>■ Title : Annual Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Rhode Island Dental Association • Event Dates : 5/21/2014 thru 5/21/2014 • Location : Crowne Plaza at the Crossings • City : Warwick • State : RI • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 20 • Contact : Ms. Valerie Celentano • Website : www.ridental.com • Email : val@ridental.com <p>■ Title : 43rd Annual Convention of the Ordre des Dentistes du Quebec</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 5/24/2014 thru 5/27/2014 • City : Montreal • Country : Canada • Exhibits : N • Contact : To be determined • Website : www.odq.qc.ca • Email : congres@odq.qc.ca <p>■ Title : NYS Dental Assn. House of Delegates</p>	<p style="text-align: center;">Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : New York State Dental Association • Event Dates : 5/30/2014 thru 6/1/2014 • Location : Grand Hyatt New York Hotel • City : New York • State : NY • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Beth Wanek • Website : www.nysdental.org • Email : bwanek@nysdental.org <div style="text-align: center; background-color: #cccccc; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>June</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ■ Title : KDA Summer Get Away • Sponsor : Kansas Dental Association • Event Dates : 6/5/2014 thru 6/6/2014 • Location : Cheyenne Mountain Resort • City : Colorado Springs • State : CO • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 65 • Contact : Ms. Niki Gustafson • Website : www.ksdental.org • Email : niki@ksdental.org <p>■ Title : 127th Annual Session</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Colorado Dental Association
---	--	---

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

- Event Dates : 6/5/2014 thru 6/7/2014
- Location : Vail Marriott Mountain Resort
- City : Vail
- State : CO
- Country : USA
- Exhibits : N
- Booths/Tables : 25
- Contact : Ms. Molly Pereira
- City, State, Postal Code : Denver, CO 80237-1808
- Phone : (303) 996-2845
- Fax : (303) 740-7989
- Website : www.cdaonline.org
- Email : molly@cdaonline.org

■ Title : Board of Trustees (BOT) Meeting

- Sponsor : Administrative Services
- Event Dates : 6/8/2014 thru 6/10/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Booths/Tables : 0
- Contact : Ms. Michelle Kruse
- Organization : Colorado Dental Association
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL
- Organization : Internet Site www.cdaonline.org

■ Title : 145th Annual Session

- Sponsor : Alabama Dental Association
- Event Dates : 6/10/2014 thru 6/15/2014
- Location : Perdido Beach Resort
- City : Orange Beach
- State : AL
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 80
- Contact : Ms. Michelle Waren
- Organization : Alabama Dental Association
- Address : 836 Washington Avenue
- City, State, Postal Code : Montgomery, AL 36104-3839
- Phone : (334) 265-1684
- Fax : (334) 262-6218
- Website : www.aldaonline.org
- Email : waren@aldaonline.org

■ Title : Florida National Dental Convention

- Sponsor : Florida Dental Association
- Event Dates : 6/12/2014 thru 6/14/2014
- Location : Gaylord Palms Resort/Convention Ctr
- City : Kissimmee
- State : FL
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 325

- Contact : Ms. Crissy Tallman
- Organization : Florida Dental Association
- Address : 1111 E. Tennessee St. Ste. 102
- City, State, Postal Code : Tallahassee, FL 32308-6913
- Phone : (850) 681-3629 ext 7105
- Fax : (850) 561-0504
- Website : www.floridadentalconvention.com
- Email : ctallman@floridadental.org

■ Title : Pacific Northwest Dental Conference

- Session Description : Pacific Northwest Dental Conference
- Sponsor : Washington State Dental Association
- Event Dates : 6/12/2014 thru 6/13/2014
- City : Bellevue
- State : WA
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 173
- Contact : Ms. Amanda Tran
- Organization : Washington State Dental Association
- Address : 126 NW Canal
- City, State, Postal Code : Seattle, WA 98107
- OPhone : (206) 448-1914
- Fax : (206) 443-9266
- Website : www.wsda.org/pndc
- Email : amanda@wsda.org

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

<p>■ Title : Maine Dental Association Annual Convention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Maine Dental Association • Event Dates : 6/13/2014 thru 6/14/2014 • Location : Samoset Resort • City : Rockport • State : ME • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 47 • Contact : Ms. Cindy Sullivan • Website : www.medental.org • Email : csullivan@medental.org 	<ul style="list-style-type: none"> • City : Dubai • Country : United Arab Emirates • Exhibits : Y • Contact : To be determined • Website : www.mediafire.com/view/?47irl7z3bc1dv3h • Email : Yukonthon (Tour) Pradsarakee ypradsarakee@kenes.com 	<p>■ Title : Council on Communications (CC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 6/20/2014 thru 6/21/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Marcia Cebula
<p>■ Title : National Fluoridation Advisory Committee (NFAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 6/16/2014 thru 6/17/2014 • City : Chicago • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Sharon Clough • Organization : Alabama Dental Association • Address : 211 E. Chicago • City, State, Postal Code : Chicago • Email : cloughs@ada.org <p>■ Title : 36th Asia Pacific Dental Congress 2014 (APDC 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 6/17/2014 thru 6/19/2014 	<p>■ Title : 18th World Congress on Dental Traumatology</p> <ul style="list-style-type: none"> • Session Description : Conference topics include Dental Trauma, Cone Beam CT and other Radiology Methods in Trauma Patients, Pulp Revascularization and Regeneration, Bone and Tooth Transplantation, Prosthetics, Pediatric Dentistry • Event Dates : 6/19/2014 thru 6/21/2014 • City : Istanbul • Country : Turkey • Exhibits : N • Contact : Ms. Molly Major • Website : http://www.iadt-dentaltrauma.org/2014conference/index.html • Email : molly@res-inc.com 	<p>■ Title : the International Federation of Dental Educators and Associations Symposium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : International Federation of Dental Education Associations • Event Dates : 6/25/2014 thru 6/28/2014 • City : Cape Town • Country : South Africa • Exhibits : N • Contact : To be determined • Email : pferrillo@pacific.edu <p>■ Title : American Dental Society of Europe - 120th Annual Meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 6/26/2014 thru 6/28/2014 • City : The Netherlands • Country : France • Exhibits : N • Contact : Jean Jacques Dupuis, President • Website : www.ads-eu.org • Email : adse@thedentist.fr

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

■ Title : 2014 Garden State Dental Conference and Expo

- Sponsor : New Jersey Dental Association
- Event Dates : 6/27/2014 thru 6/28/2014
- Location : Revel Resort & Casino
- City : Atlantic City
- State : NJ
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 150
- Contact : Ms. Patricia Decotiis
- Organization : New Jersey Dental Association
- Address : One Dental Plaza P.O. Box 6020
- City, State, Postal Code : North Brunswick, NJ 08902-6020
- Phone : (732) 821-9400
- Fax : (732) 821-1082
- Website : www.njda.org
- Email : pdecotiis@njda.org

July

- Title : NDA Annual Summer Meeting
- Sponsor : Nevada Dental Association
- Event Dates : 7/5/2014 thru 7/7/2014
- Location : Omni Hotel
- City : San Diego
- State : CA
- Country : USA

- Exhibits : N
- Booths/Tables : 6
- Contact : Dr. Robert H. Talley
- Website : www.nvda.org
- Email : robert.talleydds@nvda.org

■ Title : Council on Scientific Affairs (CSA)

- Event Dates : 7/14/2014 thru 7/16/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Ms. Jessie Elie
- Organization : Nevada Dental Association
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2678
- Phone : (312) 440-2527
- Fax : (312) 440-2536
- Internet Site : www.ada.org

■ Title : New Dentist Committee (NDC)

- Sponsor : Membership and Dental Society Services
- Event Dates : 7/15/2014 thru 7/16/2014
- City : Denver
- State : CO
- Country : USA
- Exhibits : N

- Contact : Ms. Chris Chico
- Organization : Membership and Dental Society Services
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2678
- Phone : (312) 440-3524
- Fax : (312) 440-7494
- E-Mail : chicoc@ada.org
- Internet Site : www.ada.org

■ Title : 108th Annual Session

- Sponsor : West Virginia Dental Association
- Event Dates : 7/17/2014 thru 7/20/2014
- Location : The Greenbrier Resort
- City : White Sulphur Springs
- State : WV
- Country : USA
- Exhibits : Y
- Booths/Tables : 15
- Contact : Mr. Richard D. Stevens
- Website : www.wvdental.org
- Email : wvrds@aol.com

■ Title : GDA Annual Meeting

- Sponsor : Georgia Dental Association
- Event Dates : 7/17/2014 thru 7/20/2014
- Location : Ritz Carlton
- City : Amelia Island

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

<ul style="list-style-type: none"> • State : FL • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 67 • Contact : Ms. Patrice Williams • Website : www.gadental.org • Email : williams@gadental.org <p>■ Title : Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations (CAPIR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 7/17/2014 thru 7/19/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Amy Radosevich • Email : Radosevicha@ada.org <p>■ Title : ADPAC American Dental Political Action Committee</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 7/18/2014 thru 7/20/2014 • City : Kansas City, MO • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Natalie Halpern • Email : halpernn@ada.org <p>■ Title : Joint Symposium: Teeth for a Lifetime: Interdisciplinary Evidence for Clinical</p>	<p style="text-align: center;">Success</p> <ul style="list-style-type: none"> • Session Description : In collaboration with American Association of Endodontists & American College of Prosthodontists • Sponsor : American Academy of Periodontology • Event Dates : 7/19/2014 thru 7/20/2014 • City : Chicago • State : IL • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Ms. Susan Schaus • Website : www.perio.org • Email : aap-info@perio.org <p>■ Title : Management Conference Week</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Membership and Dental Society Services • Event Dates : 7/21/2014 thru 7/24/2014 • City : Chicago • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Mr. Ron Polaniecki • Organization : Membership and Dental Society Services • Address : 211 East Chicago Avenue • City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611 • Phone : (312) 440-2599 • Fax : (312) 440-2883 	<ul style="list-style-type: none"> • E-Mail : polanieckir@ada.org • Internet Site : www.ada.org <p>■ Title : Tripartite System: Shared Platform/Shared Vision</p> <ul style="list-style-type: none"> • Event Dates : 7/23/2014 thru 7/23/2014 • City : Chicago • Country : USA • Exhibits : N • Contact : Mr. Alan Bardauskis • Address : 211 East Chicago Avenue • City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611-2637 • Phone : (312) 440-3536 • Fax : (312) 440-7494 • E-Mail : online@ada.org • Internet Site : www.ada.org <p>■ Title : 118th ISDA Annual Session</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor : Idaho State Dental Association • Event Dates : 7/24/2014 thru 7/28/2014 • Location : Conference Hall • City : Sun Valley • State : ID • Country : USA • Exhibits : Y • Booths/Tables : 35 • Contact : Ms. Rachel Wickham • Website : www.TheISDA.org
---	--	---

해외 학술 행사 일정(2014년 4월~2014년 7월)

- Email : Rachel@TheISDA.org

- Title : Board of Trustees (BOT) Meeting

- Sponsor : Administrative Services
- Event Dates : 7/27/2014 thru 7/29/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Booths/Tables : 0
- Contact : Ms. Michelle Kruse
- Organization : Administrative Services
- Address : 211 East Chicago Avenue
- City, State, Postal Code : Chicago, IL

- Title : Commission on Dental Accreditation

(CODA)

- Event Dates : 7/31/2014 thru 8/1/2014
- City : Chicago
- State : IL
- Country : USA
- Exhibits : N
- Contact : Mr. Paul Dohearty
- Address : 211 E. Chicago Ave
- City, State, Postal Code : Chicago, IL 60611
- Phone : (312) 440-4653

2.7

- 2013년도 제2회 대한치의학회 분과학회 협의회 개최
- 참석 : 김경욱
- 내용 : 대한치의학회 선거관리위원회 규정 개정의 건, 대한치의학회 선거관리위원회 위원 구성의 건, 2013년 제1회 분과학회 학술활동 평가 심의위원회 결과보고의 건, 대한치의학회 학술상(연송치의학상) 변경사항 보고의 건, 분과학회 별 2014년도 사업계획서 심의의 건, 분과학회 학술활동 평가 심의위원회 운영 세칙 제정의 건, 대한치의학회 홈페이지 운영에 관한 건

- 대한치의학회 임원 리더십 향상을 위한 워크숍 개최

- 참석 : 최남섭, 김경욱, 김철환

- 제10차 임플란트 급여 대책 TF 개최

- 참석 : 김세영, 마경화, 안민호, 박경희

- 내용 : 임플란트 급여화를 위한 전문가 자문회의 주요쟁점사항 검토, 어르신 임플란트 보험급여화 방안 토론회 개최(안), 임플란트 급여적용 치과계 토론회 개최(안), 공단 급여우선순위 국민참여위원회 임플란트 시술이해 연차 추천 등

2.10

- 치과 전문지 기자 간담회

- 참석 : 김세영, 정철민

- 치과의료정책연구소 업무회의 개최

- 참석 : 김철신

- 내용 : 「치과의료과오에 대한 판례연구」 연구과제 계약 진행의 건, 「지역사회구강건강조사 방안 개발」 연구과제 연구비 정산의 건, 연구기획·평가위원회, 건강보험정책 TFT 합동회의 개최 준비의 건, 노인틀니&영양논문 Gerodontology minor revision답변의 건, 「공공의료 효율성 제고를 위한 공

중보건 의사 근무환경 실태조사 및 의무 복무기간」 결과보고서 검토의 건, 「국립치의학연구원 설립·유치를 위한 전략수립」 연구과제 진행사항 점검의 건

2.11

- 치과보조인력 상생을 위한 협의체 참석

- 참석 : 홍순호, 이성우

- 내용 : 치과보조인력 상생 방안 토의

2.12

- 보건의료단체장 간담회

- 참석 : 김세영

- 제2차 치과 전문과목별 진료영역 심의위원회

- 참석 : 최남섭, 이강운

- 보건복지부 보험급여화 업무협의

- 참석 : 마경화

- 내용 : 건강보험 보장성 확대 관련 논의

- 새누리당 직능특별위원회 의료복지분과위원회 발대식

- 참석 : 홍순호, 배형수, 박선욱

2.13

- 제2회 선거관리위원회

- 참석 : 안민호, 김홍석

- 내용 : 선거관리 일정 및 제반사항 검토의 건

- '노인 임플란트 급여화 최선책은?' 건치 기획좌담회

- 참석 : 마경화, 박경희

- 내용 : 성공적인 임플란트 급여화를 위한 논의

2. 13

- YTN 관계자 간담회
- 참석 : 김세영, 이민정

2. 14

- 임플란트 급여 관련 「5개 전문학회」 학회장 간담회
- 참석 : 마경화
- 내용 : 임플란트 급여화에 따른 대처 방안 마련을 위한 논의 등

2. 15

- 재경 경북치대 동문회 총회
- 참석 : 최남섭
- 열린치과봉사회 총회
- 참석 : 홍순호

2. 17

- 임플란트 급여화 관련 치과계 토론회 개최
- 참석 : 최남섭, 홍순호, 마경화, 심현구, 박경희
- 내용 : '임플란트 급여화' 관련 회의
- 「국립치의학연구원 설립·유치를 위한 전략수립」연구과제 미국 방문의 건
- 참석 : 김철신
- 내용 : NIH와 NICDR의 운영체계 조사

2. 18

- 대한간호협회 총회
- 참석 : 김세영
- 제10회 정기이사회
- 참석 : 김세영, 최남섭, 홍순호, 우종윤, 김경욱, 마경화, 심현구,

전영찬, 안민호, 이성우, 이강운, 김철환, 박선욱, 김종수, 김홍석, 송민호, 김종훈, 박경희, 배형수, 최치원, 장재완, 이민정, 민승기, 최병기

- 내용 : 공로표창 수여대상자 선정의 건, 아모레퍼시픽 칫솔제품 추천연장 및 신규추천의 건, 치과의료기기표준개발업무규정 개정의 건, 학회 회칙 개정의 건 (대한구강악안면방사선학회, 대한치과기재학회, 대한턱관절교합학회), 대한치의학회 회칙 개정의 건, 선거관리규정 개정의 건, 치의신보 운영규정 세칙 개정의 건

- KIworks와 업무협약
- 참석 : 김종훈
- 내용 : 의료폐기물 처리에 관한 사항을 논의함

2. 19/3. 5

- 제144~145차 의료광고심의위원회 회의
- 참석 : 이강운
- 내용 : 의료광고 심의

2. 19

- 경희대학교 치의학전문대학원 학위수여식 축하
- 참석 : 김세영

2. 20

- 원광대학교 치과대학 학위수여식 축하
- 참석 : 김세영

- 국제포럼 품평회 개최
- 참석 : 박선욱, 이성우
- 내용 : YESDEX 글로벌 덴탈 포럼 평가

2. 21

· 한국치과기재산업협회 총회

· 참석 : 김세영, 김중훈

· 2014 스마일시상식

· 참석 : 김세영

· 제2차 장기요양위원회 회의

· 참석 : 박경희

· 내용 : 치매등급 도입 방안, 장기요양 제도발전기획단 추진경과, 실무위원회 구성 등

· 75세 이상 어르신 임플란트 보험 급여화를 위한 토론회

· 참석 : 마경화, 박경희

· 내용 : 급여적용개수, 부위에 따른 보험급여 제한 여부, 틀니와 중복급여 여부, 브릿지를 위한 임플란트 급여여부, 임플란트 본체재료 별도 산정 여부, 임플란트 보철재료 종류에 따른 급여 여부, 부가수술 급여 여부

· 복지부와 업무협약

· 참석 : 배형수

· 내용 : 중장기 구강정책 관련 논의

2. 22

· [치아가 건강한 대한민국] 캠페인 무료진료활동

· 참석 : 최치원

· 내용 : 성인 중증지적장애인 무료진료

· 대한치과위생사협회 총회

· 참석 : 김세영

· ICOI 정기총회 축사

· 참석 : 김세영

2. 23

· 대한약사회 총회

· 참석 : 김세영

2. 24

· 서울치과 의사 신용협동조합 총회

· 참석 : 김세영

· 제11차 임플란트 급여 대책 TF 개최

· 참석 : 김세영, 마경화, 안민호, 박경희

· 내용 : 별도 신설이 필요한 유지관리항목(수술, 보철) 검토, '임플란트 급여 관련 보철학회 의견 검토' 등

2. 25

· 민주평화통일자문회의 의료봉사단 임명식

· 참석 : 김세영

· 2014 스마일 Run 페스티벌 관련 업무협약

· 참석 : 장재완

· 내용 : 2014 스마일 Run 페스티벌의 홍보 및 운영방향을 논의함

· 치과의료정책연구소 업무회의 개최

· 참석 : 김철신

· 내용 : 「치과의료과오에 대한 판례연구」, 「노인장기요양보험의 구강보건서비스 수가 개발」연구과제 착수 진행의 건, 「지역사회구강건강조사 방안 개발」연구과제 연구비 정산의 건, 연구기획·평가위원회, 건강보험정책 TFT 합동회의 준비 진행의 건, 소규모 연구모임지원(콜로키움) 결과 자료 요청의 건, 「국립치의학연구원 설립·유치를 위한 전략수립」연구과제 진행사항 점검의 건

2. 26

- 연세대학교 치과대학 학위수여식 축하
- 참석 : 홍순호
- 제16회 경영정책위원회 세미나
- 참석 : 심현구, 최병기
- 내용 : 치과의료기관의 감염관리의 팁과 환자소통

2. 27

- 서울대학교 치의학대학원 학위수여식 축하
- 참석 : 최남섭
- CBS라디오 녹음
- 참석 : 이민정
- 내용 : 서울시치과외사회 CBS라디오 공익광고

2. 28

- 임플란트산업협약체 간담회
- 참석 : 마경화
- 내용 : 임플란트 본체재료 별도 산정 여부 등
- 임플란트 급여화 관련 제5차 전문가 자문회의
- 참석 : 마경화, 박경희
- 내용 : 임플란트 급여화에 따른 보험급여 적용 방안

3. 3

- 제33차 산재심사위원회 심의회의 참석
- 참석 : 마경화
- 아시아타임즈 인터뷰
- 참석 : 김세영
- 내용 : 기업형 사무장 치과 척결, 의료영리화 문제 등 3년 임기

에 대한 소회

- 치과의료정책연구소 업무회의 개최
- 참석 : 김철신
- 내용 : 연구기획·평가위원회, 건강보험정책 TFT 합동회의 준비 진행의 건, 「국립치의학연구원 설립 법제도 정비 방안」과 제 진행 점검의 건, 「미래복지사회 구현을 위한 미래치의학기술 로드맵 수립, 2014년도 연구수요조사 및 소규모연구회 지원 사업 계획 논의의 건, 「국립치의학연구원 설립·유치를 위한 전략수립」연구과제 진행사항 점검의 건

3. 5

- DUR 실무협의회
- 참석 : 박경희
- 내용 : DUR 점검 확대 안내 및 의견 수렴(효능군 중복 의약품 확대, 치료용량 적용 등), DUR시스템 사용자 편의성 개선 사항 안내
- 제3차 건강보험정책심의위원회
- 참석 : 마경화
- 내용 : 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」개정안, 임플란트급여화 본인부담율 결정, 약제 급여 목록 및 급여 상한금액표 개정안, '14년 4대 중증질환 보장강화 계획(안), 상대가치 및 가산제도 관련 기획단 구성·운영 보고, 선택진료비 등 비급여 제도 개선 방향, 리베이트 적발 약제 급여적용 제한 기준 관련

- 기획관련 법률 언론관계자 면담
- 참석 : 배형수
- 내용 : 의료현안 관련 논의

3. 6

- 구강검진의원급 기관 현장평가 위원 설명회 개최
- 참석 : 이성우, 이강운, 김철환, 김종수, 이민정, 김철신
- 내용 : 구강검진의원급 기관 현장평가 설명회

- 제12차 임플란트 급여 대책 TF 개최
- 참석 : 마경화, 박경희
- 내용 : 제5차 전문가자무노회의('14.2.28) 주요 논의 결과 검토, 심평원 의견 요청사항 검토, 치과임플란트 급여화 관련 치료재료 결정신청 설명회 결과 보고회, 2014년 제3차 건강보험정책심의위원회 결과 보고 등

3. 7

- 보건의료증장기 추계 자문회의 참석
- 참석 : 이성우
- 내용 : 치과외사 수급 추계 관련 자문회의

- 동화약품과 업무협의
- 참석 : 우중윤, 김종훈
- 내용 : 구강보건주간 행사 협조에 관한 사항을 논의함

3. 10

- 국군수도치과병원 개원식 참석 및 보조금 지원
- 참석 : 김세영, 최남성, 박영섭, 송민호
- 내용 : 창군 이래 최초로 군내 국군수도치과병원 개원에 따른 행사 준비에 필요한 보조금 지원 및 개원식 행사 참석



양식 1

대한치과의사협회지 원고게재신청서

No. _____

제 1 저 자 성 명	(한글)	치 과 의 사 면 허 번 호	
	(한자)	학 위	(한글) (영문)
소 속	(한글) (영문)	직 위	(한글) (영문)
공 동 저 자 1	(한글) (영문)	소 속 / 직 위	(한글) (영문)
공 동 저 자 2	(한글) (영문)	소 속 / 직 위	(한글) (영문)
공 동 저 자 3	(한글) (영문)	소 속 / 직 위	(한글) (영문)
공 동 저 자 4	(한글) (영문)	소 속 / 직 위	(한글) (영문)
공 동 저 자 5	(한글) (영문)	소 속 / 직 위	(한글) (영문)
원 고 제 목	(한글)		
	(영문)		
교 신 저 자 연 락 처 (원고책임자)	(성 명) (전 화) (FAX) (E-Mail) (주 소) □□□-□□□		
특 기 사 항			



대한치과의사협회지 학술원고 투고 규정

1. 원고의 성격 및 종류

치위학과 직/간접적으로 관련이 있는 원저, 임상 증례보고, 중설 등으로 하며 위에 속하지 않는 사항은 편집위원회에서 심의하여 게재 여부를 결정한다. 대한치과의사협회 회원과 협회지 편집위원회에서 인정하는 자에 한하여 투고한다.

2. 원고의 게재

원고의 게재 여부와 게재 순서는 편집위원회에서 결정한다. 본 규정에 맞지 않는 원고는 개정을 권유하거나 게재를 보류할 수 있다. 국내와 외국학술지에 이미 게재 된 동일한 내용의 원고는 투고할 수 없으며, 원고의 내용에 대한 책임은 원저자에게 있다.

3. 원고의 제출

본지의 투고규정에 맞추어 작성한 논문의 원본 1부(영문초록 포함)와 복사본 3부를 제출한다. 제출된 원고의 내용은 저자가 임의로 변경할 수 없다. 사진은 원본을 제출한다. 편집위원회에서 논문의 게재가 승인되면 최종원고 1부와 컴퓨터 파일(CD 또는 USB 등)을 편집위원회에 제출한다. 원고는 아래의 주소로 등기우편으로 제출한다.

(133-837) 서울특별시 성동구 송정동 81-7 대한치과의사협회 학술국
Tel : 02-2024-9150 / Fax : 02-468-4656

4. 협회지 발간 및 원고 접수

본지는 연 12회 매월 발간하며, 원고는 편집위원회에서 수시로 접수한다.

5. 원고의 심의

투고된 모든 원고는 저자의 소속과 이름을 비공개로, 게재의 적합성에 대하여 편집위원회에서 선임한 해당분야 전문가 3인에게 심의를 요청하고 그 결과에 근거하여 원고 채택여부를 결정하며 저자에게 수정 또는 보완을 권고할 수 있다. 저자가 편집위원회의 권고사항을 수용할 경우 원고를 수정 또는 보완한 다음 수정 또는 보완된 내용을 기술한 답변서, 이전본과 수정본 모두를 편집위원회로 보낸다. 편집위원회에서 2차 심의를 거친 다음 게재 여부를 결정한다. 심의결과 재심사 요망의 판정이 2회 반복되면 게재 불가로 처리한다.

6. 편집위원회의 역할

편집위원회에서는 원고 송부와 편집에 관한 제반 업무를 수행하며, 필요한 때에는 편집위원회의 결의로 원문에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 원고 중 자구와 체제 등을 수정할 수 있다. 모든 원고는 제출 후에 일체 반환 하지 않는다.

7. 저작권

저작권과 관련해 논문의 내용, 도표 및 그림에 관한 모든 출판소유권은 대한치과의사협회가 가진다. 모든 저자는 이에 대한 동의서(대한치과의사협회지 원고게재 신청서)를 서면으로 제출해야 하며 원고의 저작권이 협회로 이양될 때 저자가 논문의 게재를 승인한 것으로 인정한다.

8. 윤리규정

- 1) 학회지에 투고하는 논문은 다음의 윤리규정을 지켜야 한다.
 - ① 게재 연구의 대상이 사람인 경우, 인체 실험의 윤리성을 검토하는 기관 또는 지역 “임상시험윤리위원회”와 헬싱키 선언의 윤리기준에 부합하여야 하며, 연구대상자 또는 보호자에게 연구의 목적과 연구 참여 중 일어날 수 있는 정신적, 신체적 위해에 대하여 충분히 설명하여야 하고, 이에 대한 동의를 받았음을 명시하는 것을 원칙으로 한다.
 - ② 연구의 대상이 동물인 경우에는 실험동물의 사육과 사용에 관련된 기관 또는 국가연구위원회의 법률을 지켜야 하며, 실험동물의 고통과 불편을 줄이기 위하여 행한 처치를 기술하여야 한다. 실험과정이 연구기관의 윤리위원회 규정이나 동물보호법에 저촉되지 않았음을 명시하는 것을 원칙으로 한다. 편집위원회는 필요시 서면동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.
 - ③ 연구대상자의 얼굴 사진을 게재하고자 할 때에는 눈을 가리며 방사선 촬영 사진 등에서 연구대상자의 정보는 삭제하여야 한다. 부득이하게 눈을 가릴 수 없는 경우는 연구대상자의 동의를 구하여 게재할 수 있다.
- 2) 위조, 변조, 표절 등 부정행위와 부당한 논문저자표시, 자료의 부적절한 중복사용 등이 있는 논문은 게재하지 않는다.
- 3) 투고 및 게재 논문은 원저에 한한다.
 - ① 타 학회지에 게재되었거나 투고 중인 원고는 본 학회지에 투고할 수 없으며, 본 학회지에 게재되었거나 투고 중인 논문은 타 학술지에 게재할 수 없다.
 - ② 본 규정 및 연구의 일반적인 윤리원칙을 위반한 회원은 본 학회지에 2년간 논문을 투고할 수 없었다. 기타 관련 사항은 협회지 연구윤리규정을 준수한다.

대한치과의사협회지 학술원고 투고 규정

9. 원고 작성 요령

1) 원고는 A4 용지에 상, 하, 좌, 우 모두 3cm 여분을 두고 10point 크기의 글자를 이용하여 두 줄 간격으로 작성한다.

2) 사용언어

① 원고는 한글 혹은 영문으로 작성하는 것을 원칙으로 한다.

② 한글 원고는 한글 맞춤법에 맞게 작성하며 모든 학술용어는 2005년 대한치의학회와 대한치과의사협회가 공동발간한 (영한·한영) 치의학용어집, 2001년 대한의사협회에서 발간된 넷째판 의학용어집과 2005년 발간된 필수의학용어집에 수록된 용어를 사용한다. 적절한 번역어가 없는 의학용어, 고유명사, 약품명 등은 원어를 그대로 사용할 수 있다. 번역어의 의미 전달이 불분명한 경우에는 용어를 처음 사용할 때 소괄호 속에 원어를 같이 쓰고 다음에는 번역어를 쓴다.

③ 외국어를 사용할 때는 대소문자 구별을 정확하게 해야 한다. 고유명사, 지명, 인명은 첫 글자를 대문자로 하고 그 외에는 소문자로 기술함을 원칙으로 한다.

④ 원고에 일정 용어가 반복 사용되는 경우 약자를 쓸 수 있으며 약자를 사용하는 경우, 용어를 처음 사용할 때 소괄호 안에 약자를 같이 쓰고 다음에는 약자를 쓴다.

⑤ 계측치의 단위는 SI단위(international system of units)를 사용한다.

⑥ 원고는 간추림부터 시작하여 쪽수를 아래쪽 바닥에 표시한다.

3) 원 고

원고의 순서는 표지, 간추림, 서론, 재료 및 방법, 결과, 표(Table), 고찰, 참고문헌, 그림설명, 그림, 영문초록의 순서로 독립하여 구성한다. 영어논문인 경우에는 Title, Authors and name of institution, Abstract, Introduction, Materials and methods, Results, Table, Discussion, References, Legends for figures, Figures, Korean abstract 의 순서로 구성한다. 본문에서 아래 번호가 필요한 경우에는 예)의 순서로 사용한다.

예) 재료 및 방법

1, 2, 3, 4

1), 2), 3), 4)

(1), (2), (3), (4)

a, b, c, d

4) 표 지

표지에는 다음 사항을 기록한다.

① 논문의 제목은 한글 50자 이내로 하며 영문의 대문자를 꼭 써야할 경우가 아니면 소문자를 사용한다. 논문의 제목은 간결하면서도 논문의 내용을 잘 나타낼 수 있도록 하고 약자의 사용은 피한다.

② 저자가 2인 이상인 경우에는 연구와 논문작성에 참여한 기여도에 따라 순서대로 나열하고 저자명 사이를 침표로 구분한다. 소속이 다른 저자들이 포함된 경우에는 각각의 소속을 제 1저자, 공저자의 순으로 표기하여 뒤쪽 어깨번호로 구분한다. 저자의 소속은 대학교, 대학, 학과, 연구소의 순서로 쓰고, 소속이 다른 저자들이 포함된 경우 연구가

주로 이루어진 기관을 먼저 기록하고 그 이외의 기관은 저자의 어깨번호 순서에 따라 앞쪽 어깨 번호를 하고 소속기관을 표기한다. 간추린 제목 (running title)은 한글 20자, 영문 10단어 이내로 한다.

③ 논문제목, 저자와 소속은 가운데 배열로 표기한다.

④ 아래쪽에는 연구진을 대표하고 원고에 대해 최종책임을 지는 교신저자의 성명을 쓰고 소괄호속에 교신저자의 소속과 전자우편주소를 기술한다. 필요한 경우 연구비수혜, 학회발표, 감사문구 등 공지사항을 기술할 수 있다.

5) 초 록

한글 원고인 경우에는 영문초록을, 영문 원고인 경우에는 한글 초록을 작성해야 하며 한글 500자 이내, 영문 250단어 이내로 간결하게 작성한다. 연구의 목적, 재료 및 방법, 결과와 결론을 간단·명료하게 4개 문단으로 나누어 기술하고 구체적 자료를 제시 하여야 한다. 약자의 사용이나 문헌은 인용할 수 없다. 간추림의 아래에는 7단어 이내의 찾아보기 낱말을 기재한다.

6) 본 문

① 서 론

서론에서는 연구의 목적을 간결하고, 명료하게 제시하며 배경에 관한 기술은 목적과 연관이 있는 내용만을 분명히 기술하여야 한다. 논문과 직접 관련이 없는 일반적 사항은 피하여야 한다.

② 재료 및 방법

연구의 계획, 재료 (대상)와 방법을 순서대로 기술한다. 실험방법은 재현 가능하도록 구체적으로 자료의 수집과정, 분석방법과 치우침 (bias)의 조절방법을 기술하여야 한다. 재료 및 방법에서 숫자는 아라비아 숫자, 도량형은 미터법을 사용하고, 장비, 시약 및 약품은 소괄호 안에 제품명, 제조회사, 도시 및 국적을 명기한다.

③ 결 과

연구결과는 명료하고 논리적으로 나열하며, 실험인 경우 실측치에 변동이 많은 생물학적 계측에서는 통계처리를 원칙으로 한다. 표(Table)를 사용할 경우에는 논문에 표의 내용을 중복 기술하지 않으며, 중요한 경향 및 요점을 기술한다.

④ 고 찰

고찰에서는 역사적, 교과서적인 내용, 연구목적과 결과에 관계없는 내용은 가능한 한 줄이고, 새롭고 중요한 관찰 소견을 강조하며, 결과의 내용을 중복 기술하지 않는다. 관찰된 소견의 의미 및 제한점을 기술하고, 결론 유도과정에서 필요한 다른 논문의 내용을 저자의 결과와 비교하여 기술한다.

⑤ 참고문헌

a. 참고문헌은 50개 이내로 할 것을 권고한다. 기록된 참고문헌은 반드시 본문에 인용되어야 한다. 참고문헌은 인용된 순서대로 아라비아 숫자로 순서를 정하여 차례로 작성한다. 영어논문이 아닌 경우 기술된 문헌의 마지막에 소괄호를 이용하여 사용된 언어를 표기 한다.

b. 원고에 참고문헌을 인용할 때에는, 본문 중 저자명이 나올

대한치과의사협회지 학술원고 투고 규정

경우 저자의 성을 영문으로 쓰고 소괄호속에 발행년도를 표시하며, 문장 중간이나 끝에 별도로 표시할 때에는 헝표나 마침표 뒤에 어깨번호를 붙인다. 참고문헌이 두 개 이상일 때에는 소괄호속에 “, ”으로 구분하고 발행년도 순으로 기재한다. 저자와 발행년도가 같은 2개 이상의 논문을 인용할 때에는 발행년도 표시뒤에 월별 발행 순으로 영문 알파벳 소문자 (a, b, c, ...) 를 첨부한다.

- c. 참고문헌의 저자명은 한국인은 성과 이름, 외국인은 성과 이름, 외국인은 성 뒤에 이름의 첫 자를 대문자로 쓴다. 정기학술지의 경우 저자명, 제목, 정기간행물명 (단행본명), 발행연도, 권, 호, 페이지 순으로 기록한다. 단행본의 경우 저자명, 저서명, 판수, 출판사명, 인용부분의 시작과 끝 쪽 수 그리고 발행년도의 순으로 기술한다. 학위논문은 저자명, 학위논문명, 발행기관명 그리고 발행년도 순으로 한다. 참고문헌의 저자는 모두 기재하며 저자의 성명은 성의 첫 자를 대문자로 하여 모두 쓰고, 이름은 첫문자만 대문자로 연속하여 표시한다. 이름사이에는 헝표를 쓴다. 논문제목은 첫 자만 대문자로 쓰고 학명이외에는 이탤릭체를 쓰지 않는다. 학술지명의 표기는 Index Medicus 등재 학술지의 경우 해당 약자를 사용하고, 비등재학술지는 그 학술지에서 정한 고유약자를 쓰며 없는 경우에는 학술지명 전체를 기재한다. 기술양식은 아래의 예와 같다.

- d. 정기학술지 논문 : Howell TH. Chemotherapeutic agents as adjuncts in the treatment of periodontal disease. *Curr Opin Dent* 1991;1(1):81-86 정유지, 이용무, 한수부. 비외과적 치주 치료: 기계적 치주치료. *대한치주과학회지* 2003;33(2):321-329
- e. 단행본 : Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th edition. Blackwell Munksgarrd, 2008. 대한치주과학교수협회의. 치주과학. 제4판. 군자출판사. 2004.
- f. 학위논문 : SeoYK - Effects of ischemic preconditioning on the phosphorylation of Akt and the expression of SOD-1 in the ischemic-reperfused skeletal muscles of rats Graduate school Hanyang University 2004.

⑥ 표 (table)

- a. 표는 영문과 아라비아숫자로 기록하며 표의 제목을 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다. 문장의 첫 자를 대문자로 한다.
- b. 분량은 4줄 이상의 자료를 포함하며 전체내용이 1쪽을 넘지 않는다.
- c. 본문에서 인용되는 순서대로 번호를 붙인다.
- d. 약자를 사용할 때는 해당표의 하단에 알파벳 순으로 풀어서 설명한다.
- e. 기호를 사용할 때는 *, †, ‡, §, ..., ¶, **, ††, ‡‡의 순으로 하며 이를 하단 각 주에 설명한다.
- f. 표의 내용은 이해하기 쉬워야 하며, 독자적 기능을 할 수 있어야 한다.
- g. 표를 본문에서 인용할 때는 Table 1, Table 2, Table 3 이라고 기재한다.

h. 이미 출간된 논문의 표와 동일한 것은 사용할 수 없다.

⑦ 그림 및 사진 설명

- a. 본문에 인용된 순으로 아라비아 숫자로 번호를 붙인다. 예) Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3,
- b. 별지에 영문으로 기술하며 구나 절이 아닌 문장형태로 기술한다.
- c. 미경 사진의 경우 염색법과 배율을 기록한다.

⑧ 그림 및 사진 (Figure)

- a. 사진의 크기는 최대 175×230mm를 넘지 않아야 한다.
- b. 동일번호에서 2개 이상의 그림이 필요한 경우에는 아라비아숫자 이후에 알파벳 글자를 기입하여 표시한다 (예: Fig. 1a, Fig. 1b)
- c. 화살표나 문자를 사진에 표시할 필요가 있는 경우 이의 제거가 가능하도록 인화된 사진에 직접 붙인다.
- d. 그림을 본문에서 인용할 때에는 Fig. 1, Fig. 2, Fig.3, ... 라고 기재한다.
- e. 칼라 사진은 저자의 요청에 의하여 칼라로 인쇄될 수 있으며 비용은 저자가 부담한다.

⑨ 영문초록 (Abstract)

- a. 영문초록의 영문 제목은 30 단어 이내로 하고 영문 저자명은 이름과 성의 순서로 첫 자를 대문자로 쓰고 이름 사이에는 하이픈“-”을 사용한다. 저자가 여러명일 경우 저자명은 헝표로 구분한다. 저자의 소속은 학과, 대학, 대학교의 순서로 기재하며 주소는 쓰지 않는다. 제목, 저자와 소속의 기재방법은 한글의 경우와 같다.
- b. 영문초록의 내용은 600 단어 이내로 작성하며 논문의 목적, 재료 및 방법, 결과와 결론의 내용이 포함되도록 4개의 문단으로 나누어 간결하게 작성한다. 각 문단에서는 줄을 바꾸지 말고 한 단락의 서술형으로 기술한다. 영문초록 아래쪽에는 7단어 이내의 주제어 (keyword)를 영문으로 기재하며 각 단어의 첫글자는 대문자로 쓴다. 이때 주제어는 Index Medicus 에 나열된 의학주제용어를 사용하여야 한다. 영문초록의 아래에는 교신저자 명을 소괄호속의 소속과 함께 쓰고 E-mail 주소를 쓴다.

⑩ 기타

- a. 기타 본 규정에 명시되지 않은 사항은 협회 편집위원회의 결정에 따른다.
- b. 개정된 투고규정은 2009년 11월 18일부터 시행한다.

10. 연구비의 지원을 받은 경우

첫 장의 하단에 그 내용을 기록한다.

11. 원저의 게재 및 별책 제작

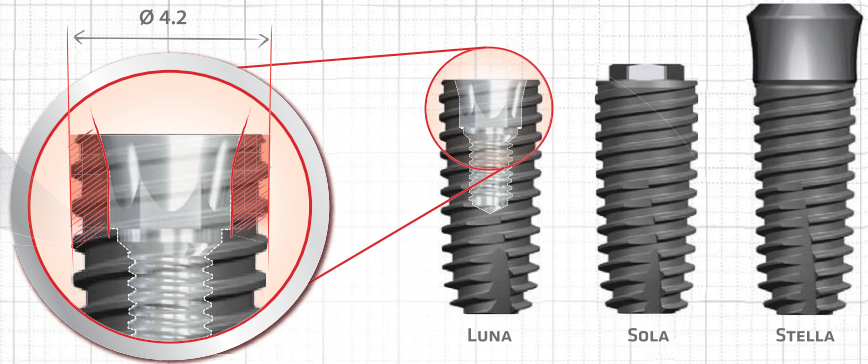
원저의 저자는 원고게재에 소요되는 제작실비와 별책이 필요한 경우 그 비용을 부담하여야 한다.

디테일 속에 감동이 있다

신흥 임플란트 시스템 곳곳에는
선생님을 위한 세심한 디자인이 숨어 있습니다
쓸수록 느껴지는 놀라운 감동이 숨어 있습니다

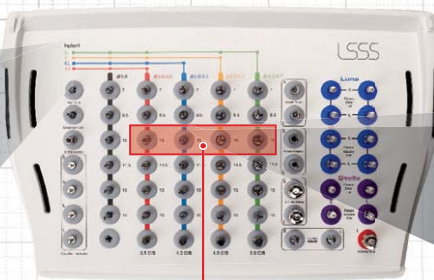
FIXTURE

Ø4.0 Fixture의 실제 외경은 Ø4.2로
외경을 표기 직경보다 두껍게 설계하여
Fixture Fracture를 방지했습니다
(Ø3.5 → Ø3.7, Ø4.0 → Ø4.2, Ø4.5 → Ø4.7,
Ø5.0 → Ø5.2)



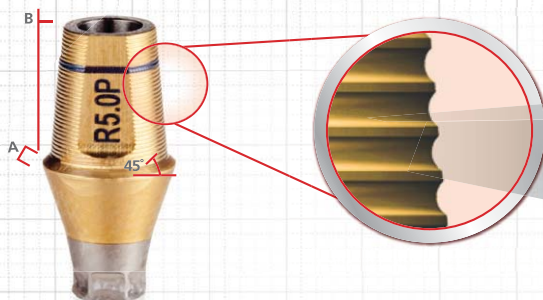
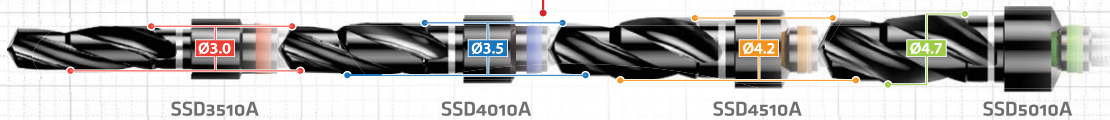
SURGICAL KIT

이제 Luna, Sola, Stella를 통합된
서지컬 키트 하나로 사용하세요.
모든 타입을 동일한 Drill Sequence에 따라
시술할 수 있어 더욱 편리하고 경제적입니다



DRILL

앞 단계와 뒷 단계 드릴이 같은 직경으로
연이어 설계되어 Pilot 드릴을 사용할 필요 없이
정확히 맞물려 절삭이 가능합니다.
간소화된 시술로 더욱 빠르고 떨림없이
부드러운 드릴링을 선사합니다



ABUTMENT

Duo Plus Abutment는 Crown연결
Post부분에 Groove를 형성하는 특수 설계로
Cement의 유지력을 보다 향상시켰습니다

