

## Bisphosphonate(Zoledronic acid)와 연관된 하악골의 골수염-증례보고

이수연 · 최소영 · 김진욱 · 권대근 · 장현중 · 김진수 · 이상한  
경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

### Abstract

#### BISPHOSPHONATE(ZOLEDRONIC ACID) RELATED OSTEOMYELITIS ON MANDIBLE-A CASE REPORT

Su-Youn Lee, So-Young Choi, Jin-Wook Kim, Tae-Geon Kwon,  
Hyung-Jung Jang, Chin-Soo Kim, Sang-Han Lee

*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University*

Bisphosphonate are a class of drugs with a chemical structure which inhibit bone resorption, actually used for metastatic bone disease, osteoporosis, Paget's disease and multiple myeloma. Significant complication associated with their use is reported recently : mandibular and maxillary osteomyelitis or osteonecrosis. So we here report our case about the patient who was diagnosed of prostate cancer in 2004 April and treated with bisphosphonate(Zoledronic acid-Zometa<sup>®</sup>, Novartis Co.) intravenously every 3 to 4weeks at a dose of 4mg to prevent bone metastasis, and also, the patient who came to the hospital due to the bony exposure of mandible and pain in 2006 November and was diagnosed osteomyelitis of mandible as a result of biopsy, bone scan, PET CT examination.

**Key words:** Bisphosphonate, Mandibular osteomyelitis, Prostate cancer, Metastatic bone disease

### I. 서 론

Bisphosphonate는 골흡수를 방해하는 화학적인 구조를 가지는 약제의 한 종류로 전이성 골병소나 골다공증, Paget 씨 병, 다발성 골수종 등의 치료에 널리 쓰이고 있다<sup>1)</sup>. Bisphosphonate의 작용 기전을 3가지 정도로 요약해 볼 수 있는데 첫째로, 파골세포의 기능과 파골세포를 통한 골 흡수를 방해하는 것이고, 둘째로는 혈관내피성장인자(VEGF)의 수치를 감소시켜 항혈관신생 효과를 나타내는 것이고, 셋째로 종양세포의 집합이나 광화 또는 비광화 되어있는 골조직으로의 침투를 방해하는 등 종양세포에 직접적으로 작용하는 항종양효과이다<sup>2,3)</sup>.

그러나 이 약제의 사용과 관련된 대표적인 합병증으로 악골 영역의 골수염 또는 골괴사가 최근 여러 논문을 통해 보고되고 있는바, 본 교실에서는 전립선암을 진단 받은 후

bisphosphonate 계열의 약제를 장기간 복용하고 있는 환자에게 나타난 하악골의 골수염 증례를 문헌적 고찰과 함께 보고 하고자 한다.

### II. 증례 보고

2006년 11월 24일 76세 남자 환자가 하악 우측 설측 부위의 동통과 궤양을 주소로 본원에 내원하였다. 구강 내 소견으로 직경 1cm가량의 타원 형태의 골 노출부가 하악 우측 구치부 설측에 존재하였으며, 병력 청취 상 6개월 전부터 상기 증상이 발현되었고 개인 치과에서 의치 조정 등의 치료를 몇 차례 받은 적이 있었다. 환자의 전신 병력을 조사해 본 결과 본원 비뇨기과에서 2004년 4월 22일 다발성 전이를 동반한 전립선암을 진단받았으며, 2004년 5월부터 현재 까지 총 3년 정도 bisphosphonate 계열의 약물인

Zometa®를 3-4주 간격으로 4mg씩 정맥주사 방식으로 투여받았다. 현재 이 환자는 호르몬 민감성 전립선암(HSPC, hormone sensitive prostate cancer) 상태로, 향후 비노기과에서 호르몬 치료와 bisphosphonate 약물 치료를 계속 진행할 예정이다.

2006년 11월 28일 촬영한 골 스캔 결과에서 하악 우측 치조 돌기와 우각부위에 섭취 증가 양상을 보였으며(Fig. 1), 파노라마 방사선 사진과 전산화 단층 촬영에서 하악 우측 제1소구치에서 제3대구치에 이르는 무치악 치조 돌기 부위에 비정상적인 골경화성 변화가 관찰되었다(Fig. 2). 이에 본 교실에서는 지속적인 항생제 요법을 시행하고 추후 외과적 술식을 고려할 것으로 계획을 세운 후, 항생제 투여(augmentin®)와 클로르헥시딘(hexamedin®)을 이용한 가글을 처방하였으며 2주마다 정기 검진하여 비정상적인 골 노출 부위를 제거할 것을 고려하였다.

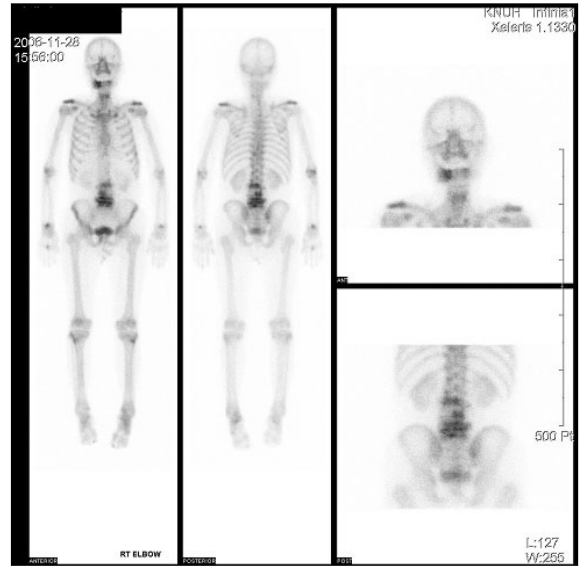


Fig. 1. Bone scan - increased uptake on right mandible and multiple osseous metastasis.

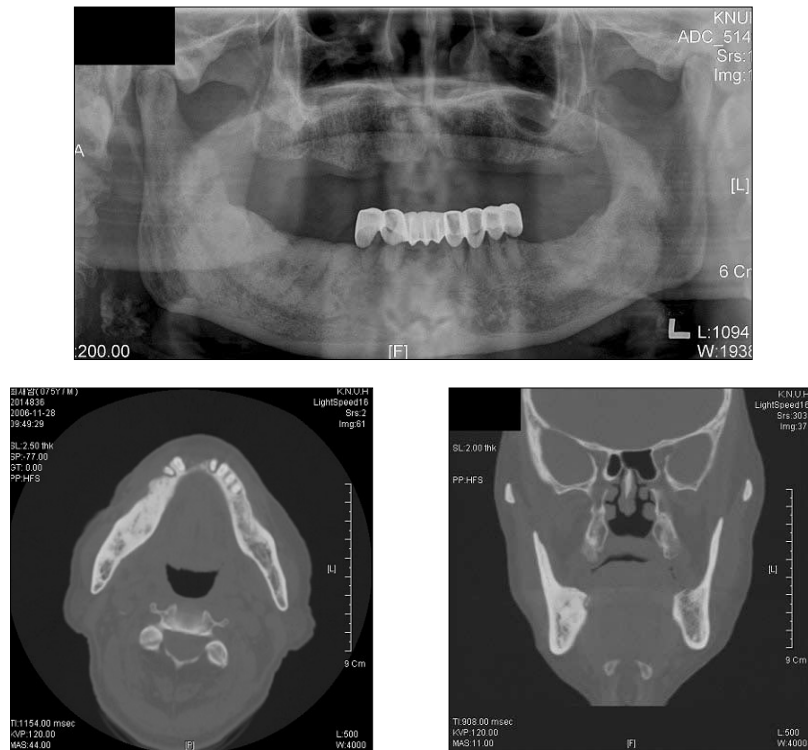
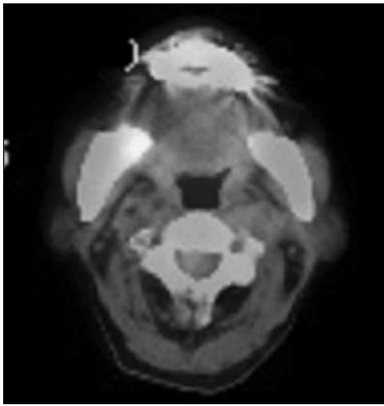
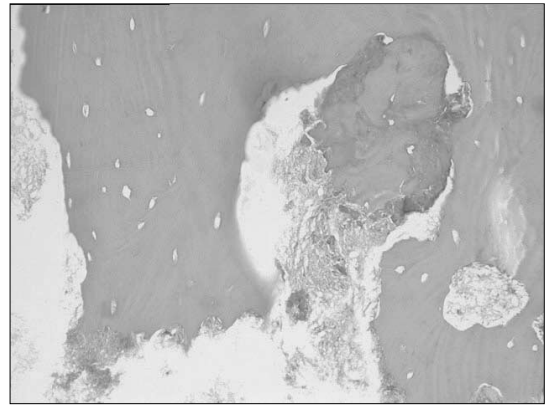


Fig. 2. Panorama and PNS CT indicating osteosclerotic bony change on right mandible posterior area, compared with left side.



**Fig. 3.** PET CT showing hypermetabolic lesion on right mandibular angle.



**Fig. 4.** Histologic feature (×100) showing irregular bony margins and empty lacunae due to absence of osteocyte.



**Fig. 5.** Clinical photograph.  
A. At initial diagnosis, B. At present, inflammation is reduced.

2007년 1월 5일 촬영한 PET CT 에서 하악 우측 우각부 위에 국소적인 FDG 섭취 증가 소견이 발견되었으며(Fig. 3), 이는 전립선암에 의한 전이 병소는 아닌 것으로 판독되었다. 2007년 1월 12일 병소 부위의 절개 및 생검을 시행한 결과 골수염으로 진단됨으로써(Fig. 4), 이 환자를 bisphosphonate와 연관된 하악골의 골수염으로 확진하였다. 현재 이 환자는 2주 간격으로 외래 정기 검진 중이며 항생제 복용과 구강내 소독을 병행하고 있는 상태로, 초진 상태에 비해 동통이 많이 감소한 상태이며 골노출 부위 주변 점막의 염증 또한 많이 감소한 상태이다(Fig. 5).

### Ⅲ. 총괄 및 고찰

Bisphosphonate는 Paget씨 병 또는 종양으로 인한 파골세포증 등의 병적인 골흡수 질환이나 골 전이 병소를 치료하기 위한 약물로 1960년대에 처음 발견되었고, 그 이후 골다공증 치료에도 널리 쓰이고 있으며 최근 전 세계적으로

약 2백만명 정도의 인구가 bisphosphonate 계열의 약물을 투여 받고 있다<sup>4)</sup>.

Marx 등<sup>5)</sup>은 bisphosphonate가 파골세포의 활성을 억제하고 파골세포의 수명을 단축시킴으로써 골 흡수와 골 재생을 억제하는 기전으로 인체에 작용하며, 최근 저용량의 경구투여 방식으로 골다공증과 Paget씨 병 등에 사용되고 있고 고용량의 정맥 투여 방식은 암 전이 병소나 다발성 골수종 등에 사용되고 있다고 보고하였다. Bisphosphonate의 사용과 관련된 전신적 합병증으로 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 범혈구감소증, 발열 등이 있으며, 구강외과 영역에서의 대표적인 합병증으로 상악골과 하악골의 골수염 또는 골괴사가 2003년에 Mehrotra<sup>6)</sup>와 Rosenberg 등<sup>7)</sup>에 의해 처음 보고된 이후 여러 논문에서 언급되고 있다.

Ruggiero 등<sup>8)</sup>은 bisphosphonate와 연관된 골수염으로 진단 받은 63명의 환자에 대하여 조사한 결과, 관련된 전신 질환으로 다발성 골수종(44%)이 가장 많은 부분을 차지하고 있으며 다음으로 유방암(32%), 골다공증(13%), 전립

선암(5%) 순으로 보고하였고, 약물의 종류 중에는 pamidronate(57%)와 zoledronic acid(31%) 계열이 악골에 골수염을 가장 잘 일으키는 것으로 보고하였다. 2007년 AAOMS Position Paper에 따르면 정맥 투여 방식으로 bisphosphonate를 투여 받은 환자 중 0.8~12%가 악골의 골수염으로 진단되었으며, 경구 투여 방식의 경우 0.01~0.04%정도의 발병율을 보인다고 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 본 증례의 환자는 전신 질환으로 전립선암을 진단 받은 경우이며 zoledronic acid 계열인 Zometa<sup>®</sup>를 정맥주사 방식으로 투여받았었다.

Ruggiero 등<sup>2)</sup>이 2006년 새로이 발표한 논문을 살펴보면, Bisphosphonate와 연관된 악골 골수염의 임상적 특징으로 무증상인 경우와 동통, 치아동요, 점막의 부종, 홍반, 궤양 및 골 노출 등의 증상이 있는 경우가 있으며 잠재적인 위험 요소로 외상병력, bisphosphonate를 투여 받은 기간 및 종류 등이 있다고 하였다. 또한 증상과 치료법에 따라 세 단계로 분류하였는데 먼저 1 단계는 증상이 없는 골 노출을 동반하며 치료법으로 항생제 가글 요법과 정기적 검진이 추천된다. 2 단계는 동통과 감염이 동반된 골 노출을 보이며 항생제와 진통제 복용 및 철저한 구강위생관리가 요구된다. 3 단계는 2 단계의 증상에 골절과 누공 및 하악골 하연까지의 골 흡수를 동반하며 2 단계의 치료법에 외과적 술식이 추가된다. 본 증례는 상기 분류상 2 단계에 해당하여 이에 준하는 치료를 시행하였다.

Bisphosphonate와 연관된 골수염이 악골에 잘 생기는 이유로는 악골이 다른 골에 비해 혈행 공급이 좋고 골세포 교체율이 빠른 것으로 인해 bisphosphonate가 악골 내 고농도로 축적될 수 있으며, 체내 골격 중 유일하게 외부 환경에 노출되어 있어 외상이나 국소 염증, 발치를 비롯한 구강 내 수술 등이 원인이 되어 골수염을 잘 일으킬 수 있게 된다고 알려져 있다<sup>5,10)</sup>.

Bisphosphonate와 연관된 골수염의 일반적인 치료 원칙은 일반적인 골수염과는 달리 감염이라기 보다 국소적 혈행의 문제와 부적절한 창상 치유가 원인요소가 되므로 치료 또한 보존적으로 접근하여야 하며, 치료의 목표는 통증 조절과 감염 조절, 골괴사의 진행을 막는 것에 초점을 맞추어야 하며, 외과적인 치료는 가능한 한 지연되어야 한다<sup>3,5,9)</sup>.

저자 연락처

우편번호 700-421  
대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지  
경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실  
이상한

원고 접수일 2008년 4월 22일  
게재 확정일 2008년 7월 8일

IV. 결 론

본 교실에서는 하악의 골노출과 동통을 주소로 본원에 내원한 환자로서 비뇨기과 병력 상 다발성 골전이를 동반한 전립선암을 진단 받아 장기간 bisphosphonate를 복용하고 있었으며 조직 검사와 골 스캔, PET CT 촬영을 통해 bisphosphonate와 연관된 하악골의 골수염으로 확진된 환자를 항생제 요법과 정기 검진을 통한 구강내 위생 관리로 치료한 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Rossi R, Dorto O, Agazzi A *et al* : Bisphosphonate-vascular osteonecrosis of the jaws: Medical or surgical approach? *J Cranio-Maxillofac Surg* 34 : 34, 2006.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102 : 433, 2006.
- Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ : Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 66 : 658, 2005.
- Dannemann C, Grätz KW, Riener MO *et al* : Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: A severe secondary disorder. *J Bone* 40 : 828, 2007.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M *et al* : Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral and Maxillofac Surg* 63 : 1567, 2005.
- Mehrotra B, Fantasia J, Nissel HS *et al* : Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy. A case report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 75, 2003.
- Rosenberg TJ, Ruggiero SL : Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. *J Oral and Maxillofac Surg* 61 : 60, 2003.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ *et al* : Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral and Maxillofac Surg* 62 : 527, 2004.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral and Maxillofac Surg* 65 : 369, 2007.
- Senel FC, Tekin US, Durmus A *et al* : Severe Osteomyelitis of the Mandible Associated With the Use of Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report of a Case. *J Oral and Maxillofac Surg* 65 : 562, 2007.

Reprint Requests

Sang-Han Lee  
Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,  
Kyungpook National Univ. Samduck 2 Ga, Daegu, 700-412, Korea  
Tel: +82-53-420-5911 Fax: +82-53-426-5365  
E-mail: shalee@knu.ac.kr

Paper received 22 April 2008  
Paper accepted 8 July 2008