

비스포스포네이트 관련 악골괴사에 대한 후향적 연구

한윤식 · 이인우 · 이 호 · 서진원 · 김성민 · 명 훈 · 황순정 · 최진영 · 이종호 · 정필훈 · 김명진 · 서병무
서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:470-6)

Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw

Yoon-Sic Han, In-Woo Lee, Ho Lee, Jin-Won Suh, Soung-Min Kim, Hoon Myoung, Soon-Jung Hwang,
Jin-Young Choi, Jong-Ho Lee, Pill-Hoon Choung, Myung-Jin Kim, Byoung-Moo Seo
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Korea

Introduction: The incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) has increased gradually in patients who have undergone surgical treatment for osteomyelitis. In this study, a retrospective analysis of BRONJ patients was carried out using the data of osteomyelitis patients treated surgically.

Materials and Methods: Osteomyelitis patients, who underwent curettage, sequestrectomy, saucerization or decortications, and partial mandibulectomy at Seoul National University Dental Hospital from 2004 to 2010 were enrolled in this study. The patients were classified and categorized into two groups based on the surgical records and progress notes. One group comprised of patients with osteomyelitis and osteoporosis, and the other group included patients with osteomyelitis only. The epidemiological data of the BRONJ patients was analyzed to identify any trend in the incidence of BRONJ in osteomyelitis patients.

Results: Among 200 patients who underwent surgical intervention for osteomyelitis, 64 (32.0%) were identified as having osteoporosis as the underlying disease. In these 64 patients, more than 81.3% had been prescribed bisphosphonates. Females were far more affected by BRONJ than males. The incidence of BRONJ also increased with age. The posterior part of the mandible was affected more frequently by BRONJ.

Conclusion: Although the availability of potent antibiotics and increased oral hygiene care can reduce the overall incidence of osteomyelitis, BRONJ can increase the total incidence. To prevent BRONJ, it is recommended that an oral examination be performed before prescribing bisphosphonates. Moreover, the patients should be educated about the potential risks of dental procedures that might be causal factors for BRONJ. Furthermore, patient who take bisphosphonates for the treatment of osteoporosis should undergo periodic follow up oral examinations to prevent BRONJ.

Key words: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Jaw, Osteomyelitis, Osteoporosis

[paper submitted 2011. 8. 23 / revised 2011. 11. 1 / accepted 2011. 11. 1]

I. 서 론

비스포스포네이트 관련 악골괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw, BRONJ)라 불리는 이 질환은 2003년 Marx¹에 의하여 처음으로 보고되었으며, 이후 이와 관련된 보고가 점차 늘어나고 있고 현재는 구강악안면 외과의사의 관심을 집중시키는 질환 중 하나가 되었다. 이 비스포스포네이트 제제는 파골세포에 의한 과도한 골흡수를 억제하는

효과를 이용하여 골다공증의 치료제로서 최근 광범위하게 사용되고 있으며, 그 외 파젯 병(Paget's disease)이나 고칼슘 혈증, 악성종양의 골전이 억제 등을 위해 선택적으로 처방되고 있다². 이 약제 및 유사파생약제의 복용환자 중 일부에 있어 악골괴사를 나타내는 경우가 보고되고 있으며, 특히 발치와 같이 외과적 치료 후 골 치유가 지연되고 악골의 괴사를 나타내는 경우가 많은 것으로 알려져 있다³. 이러한 증상이 나타난 경우 약제의 효과가 광범위하고 지속적이어서 치료의 선택에 신중하지 않을 수 없으나 이에 대한 명확한 지침은 확립되어 있지 않다.

BRONJ는 비스포스포네이트 제제를 장기 복용한 환자에서 많이 나타나며 구강내 골의 노출 및 괴사, 동통, 감염 및 농양 형성 등을 주된 특징으로 한다. BRONJ를 진단하는 기준은 대한 내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회 및 대한구강악안면외과학회에서 2009년도 정리보고한

서 병 무

110-768 서울시 종로구 대학로 101

서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실

Byoung-Moo Seo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Seoul National University Dental Hospital

101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-768, Korea

TEL: +82-2-2072-3369 FAX: +82-2-766-4948

E-mail: seobm@snu.ac.kr

내용을 바탕으로, 악골(턱뼈) 부위의 노출된 뼈가 8주 이상 치유되지 않는 경우에 비스포스포네이트를 복용한 이력이 있거나 복용 중인 환자에서 전에 악골에 방사선치료를 받은 경력이 없는 경우를 BRONJ로 진단하였다⁴. BRONJ는 그 심화된 정도에 따라 0기에서 3기로 나뉜다. 0기는 골의 괴사는 나타나지 않지만 비특이적 증상을 호소하는 상태이며, 1기는 괴사된 뼈가 노출되어있지만 증상 및 감염의 증거가 없는 상태이다. 2기의 경우에는 괴사된 뼈가 노출되면서 동통 및 감염의 징후가 나타나게 되고, 3기로 진행되면 2기의 소견과 함께 괴사된 뼈의 노출 부위가 치조골을 넘어 확장되고, 병적 골절을 동반하거나 구강 외로 누공을 형성하게 된다⁴. 미국구강악안면외과학회에서는 2007년에 입장표명문서(position paper)를 발표하여 진단의 기준과 단계별 병기를 제시하였으나 이에 대한 단서로서 이 제안이 치료의 근거나 기준으로 사용되는 것이 아니라 정보제공의 목적임을 명시하였다⁵. 이후 2009년에 추가된 문서에서도 아직 확립되지 않은 기준과 치료법 등이 어떤 법적 구속력이나 판단의 근거로 사용되어서는 안되며 각 치료방법의 선택권은 개개의 임상에게 있음을 명시하고 있다⁶.

현재 비스포스포네이트 제제는 치료목적으로 꾸준히 처방되고 있으며, 최근 들어 많은 종류의 유사 파생약제가 시판됨에 따라, 환자가 복용하는 약제의 종류도 매우 다양해진 상황이다⁶. 이번 연구에서는 골괴사 및 골수염의 증상을 주소로 서울대학교 구강악안면외과를 내원하여 악골골수염에 대한 수술을 받은 환자 중 골다공증 제제를 복용하는 환자에 대한 후향적 연구를 통해 BRONJ의 발병률에 대한 추이 및 BRONJ 환자들의 약제 복용현황에 대해 보고하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구대상

이번 연구는 2004년부터 2010년까지 총 7년간 서울대학교 치과병원 구강악안면외과에서 임상적, 방사선학적, 병리학적 진단하에 골수염으로 확진된 환자 중 의식하진정요법 혹은 전신마취 하에 소파술, 부골적출술, 배성형술 또는 피질골 박피술, 악골절제술을 받은 환자 200명을 대상으로 하였다. 외래에서 투약 및 간단한 절개 배농으로 치유된 환자의 경우 이 연구에 포함되지 않았다. 이는 기술적인 한계로 외래에 내원하는 환자의 기록을 모두 섭렵하는 것이 불가능하기 때문에 불가피한 선택이었다. 골수염으로 수술된 환자 중 남자는 76명, 여자는 124명이었으며 평균연령은 61.7세(11-88세)였다. 많은 환자들이 초기에는 증상을 잘 인식하지 못하기 때문에, 병원에 내원하는 환자들의 경우는 1기가 오래 지속된 경우 또는 2기 이상으로 진행된 경우가 많았으며 예시된 환자의 경우 1차 수술 직후 병적인 골

질이 발생하여 골의 블록절제를 추가하고 연결형 골절판으로 재건한 경우이다.

2. 연구방법

평가 자료는 방사선 사진 및 외래 기록지, 수술 기록지, 경과 기록지를 포함한 의무기록을 바탕으로 하여 일차적으로 전신마취나 의식하진정법으로 대수술장에서 수술받은 골수염의 진단된 환자를 선별하였다. 평가 항목은 성별, 연령, 골다공증의 여부, 그외 전신질환 유무, 골다공증에 대하여 투약 받은 이력이 있거나 투여 중인 골다공증 관련 약제 및 비스포스포네이트 제제의 종류, 비스포스포네이트 제제의 복용기간 및 술 전 중단기간, 골수염의 발생 부위, 시행한 수술의 종류, 술 후 재발로 인한 재수술 여부 등을 포함하였다. 평가 항목에 의거한 분류는 다음과 같다.

- 1) 골수염 환자들 중 골다공증을 앓고 있는 환자의 비율
- 2) 골다공증 환자들 중 골다공증 치료제를 투여받고 있는 환자의 비율 및 골다공증 약제의 종류
- 3) 골수염 환자들 중 BRONJ의 발병률
- 4) 골수염 환자들 중 연령대에 따른 BRONJ의 유병률
- 5) 상하악골의 부위에 따른 BRONJ의 발생 빈도
- 6) BRONJ를 진단으로 수술을 받은 환자들 중 재발로 인해 재수술을 받은 환자의 비율

III. 결 과

1. 골수염 환자들 중 골다공증을 앓고 있는 환자의 비율

전체 200명의 환자들 중 64명(32.0%)의 환자가 골다공증을 앓고 있는 것으로 나타났으며, 남자 76명 중 4명(5.3%), 여자 124명 중 60명(48.4%)이 골다공증을 앓고 있었다. 이외에 2명의 여자 환자의 경우 유방암을 앓은 병력을 갖고 있었으며, 1명의 남자 환자의 경우 다발성골수종을 앓고 있었다. 이 환자들은 유방암의 골 전이 및 다발성골수종으로 인한 골 흡수를 예방하기 위해 Zometa를 투여 중인 것으로 나타났다.(Table 1) 이번 연구에서는 골다공증 이외의 이유로 비스포스포네이트 제제를 투약 중인 환자는 다음의 통계연구에서 제외하였다.

2. 골다공증 환자들 중 골다공증 제제를 투여받고 있는 환자의 비율

총 64명의 골다공증 환자들 중 58명(90.6%)의 환자가 골다공증 제제를 투여받고 있었으며, 남자 4명 중 3명(75.0%), 여자 60명 중 53명(88.5%)이 골다공증 제제를 투여받고 있었다.(Table 2) 비스포스포네이트 제제 또는 비스포스포네이트 제제로 추정되는 약제를 투여받고 있는 환자

Table 1. Ratio of osteoporosis

	Osteomyelitis	Osteoporosis, n (%)	Preventing bone metastasis of malignant diseases, n (%)	Multiple myeloma, n (%)
Male	76	4 (5.3)	0 (0)	1 (1.3)
Female	124	60 (48.4)	2 (1.6)	0 (0)
Sum	200	64 (32.0)	2 (1.0)	1 (0.5)

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

Table 2. Medication for osteoporosis

	Osteoporosis	Mean age, year	Medication, n (%)
Male	4	66.3	3 (75.0)
Female	60	72.4	53 (88.5)
Sum	64	72.0	57 (87.7)

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

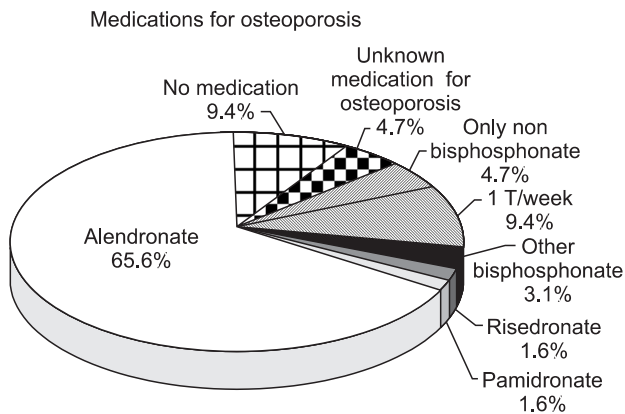


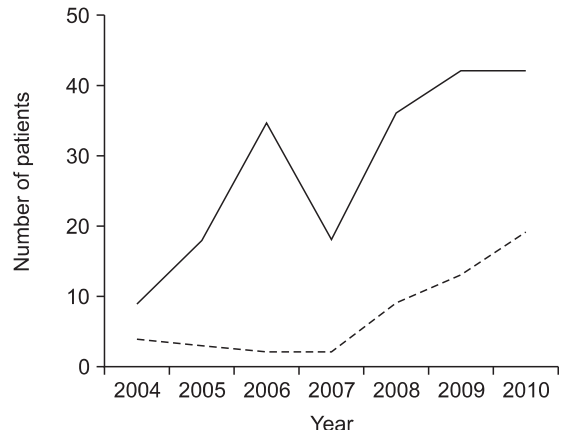
Fig. 1. Types of medications for osteoporosis. Most frequently prescribed drug for osteoporosis is alendronate.

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

는 전체 64명의 환자들 중 52명으로 81.3%의 비율을 차지하고 있었다. 구성은 Alendronate 계열의 약제를 투약받는 환자가 42명(65.6%)으로 가장 많은 비율을 차지하고 있었으며, 그 중 Fosmax가 48.4%, Fosaqueen이 4.7%, Aidbone이 1.6%, Fosaalen이 1.6%, Marvil이 1.6%, Alenmax가 1.6%, 기타 Alendronate 제제가 6.2%의 비율을 차지하였다. Risedronate 계열의 약제를 투약받는 환자는 1명(1.6%), Pamidronate 계열의 약제를 투약받는 환자는 1명(1.6%)으로 나타났으며 이외 기타 비스포스포네이트 제제를 투여받는 환자는 3.1%를 보였다. 또한 기록에는 명시되지 않았으나 비스포스포네이트 계열의 약물로 추정되는 약(주 1회 투여)도 9.4%가 기록되었다.(Fig. 1)

3. 골수염 환자들 중 BRONJ의 발병률

2004년 이래로 2006년까지 골수염 환자들 중 BRONJ의 발병률이 다소 감소하는 추세를 보였으나, 2006년을 기점으로 BRONJ 환자수 및 발병률이 증가하는 추세를 보인 것



	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
— OM	9	18	35	18	36	42	42
- - - BRONJ	4	3	2	2	9	13	19
Ratio (%)	44.4	16.7	5.7	11.1	25	31	45.2

Fig. 2. Incidence of BRONJ in annual bases. (OM: osteomyelitis, BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw)

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

을 알 수 있다. 총 200명의 골수염 환자들 중 BRONJ로 추정되는 환자수는 52명으로 26.0%의 발병률을 보이는 것으로 나타났다.(Fig. 2)

4. 골수염 환자들 중 연령대에 따른 BRONJ의 유병률

전반적으로 연령이 증가할수록 골수염 환자의 비율이 증가하는 경향이 나타났다. BRONJ의 경우에도 높은 연령대에서 높은 유병률을 보였다. 50대 미만의 연령대에서는 BRONJ가 발병되지 않았음을 알 수 있다.(Fig. 3)

5. 상악골의 부위에 따른 BRONJ의 발생 빈도

BRONJ의 발생은 상악골보다 하악골에서 많이 나타났다. 또한 전치부보다는 구치부에서 비교적 높은 발생빈도를 보였다.(Fig. 4)

6. BRONJ가 진단되어 수술을 받은 환자들의 각 수술 항목별 재발률

전체 52명의 BRONJ되어 환자들 중 재발로 인해 재수술

을 받은 환자는 8명(15.4%)으로 부골적출술을 시행받은 환자가 3명(5.8%), 배형성술 또는 피질골 박피술을 시행받은 환자가 5명(9.6%)이었다. 재수술은 5예에서, 3차 수술은 2예에서 시행되었으며, 1예의 경우 4번의 수술이 행해졌다.(Table 3)

IV. 고 찰

BRONJ는 상악보다는 하악에 호발한다는 보고가 많으며⁷⁻⁹, 비스포스포네이트 제제의 복용 기간이 오래될수록 발병 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다⁵. 이번 연구 결과에서도 하악골의 발생빈도가 높은 것으로 확인되었다. 경구용 제제보다는 주사용 제제를 사용하는 환자에서 더 자주 발병하는 것으로 알려져 있으나⁷, 골다공증 치료 용량의 주사제는 경구제제와 비교하여 BRONJ 발병률의 차이는 없으며, 상대적으로 고용량을 투여받은 악성종양 환자에서

보다 자주 나타나는 것으로 보고되고 있다¹⁰. 그러나 이러한 결과가 투여되는 제제의 특성에 의한 것인지, 아니면 주사용 제제의 경우가 대부분 경구용 제제에 비해 강하게 작용하기 때문인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 그 외에 전신 질환을 동반하거나 스테로이드 제제를 병용하는 환자에서는 발병 위험이 더 높다고 알려져 있다^{4,11}.

비스포스포네이트 제제를 복용하게 되면 약제가 전신의 골조직에 모두 축적되지만, 왜 악골에 이러한 현상이 발생하는지에 대해서는 여러 의견이 있다. 첫 번째로 악골은 박테리아 및 외상에 대해 얇은 점막으로만 보호받고 있으며, 신체의 다른 골조직에 비해 골 개조가 활발하게 일어난다는 특징으로 인하여 보다 쉽게 BRONJ에 이환될 수 있다는 견해가 있다^{12,13}. 또한 발치 등 소수술에 노출되는 경우가 많다는 것을 원인으로 제시하기도 한다⁵. 이러한 소수술을 시행하게 되면 치유를 위한 골 개조가 일어나야 하는데 비스포스포네이트 제제를 복용하는 경우 골개조를 위한 파골세포의 기능이 저하되어 BRONJ에 이환될 수 있는 상황에 처한다고 보는 것이다. 현재까지 정립되고 검증된 발병기전은 알려진 것이 없고 가설의 수준에서 여러가지 의견이 제시되고 있다¹⁴.

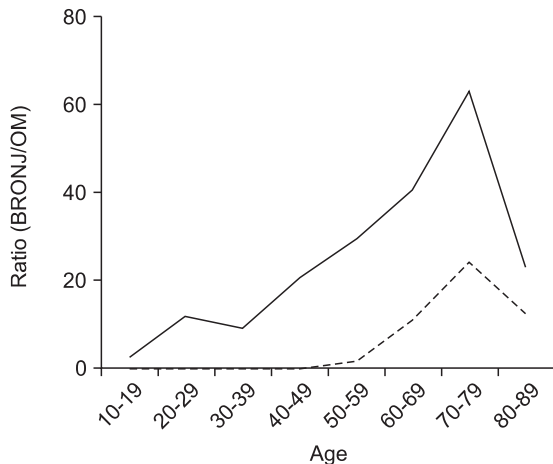


Fig. 3. Prevalence of BRONJ in osteomyelitis according to ages. (OM: osteomyelitis, BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw)

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

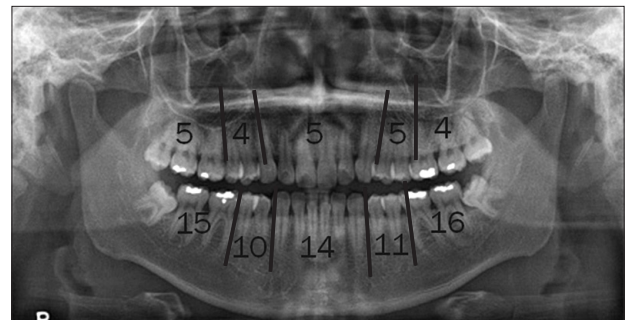


Fig. 4. Distribution of osteonecrotic sites of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. Mandible is more frequent affected area; especially posterior portion of mandible. This diagram showed overlapping incidence of the cases which involved more than one part in the same patient.

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

Table 3. Summary of recurrence cases

Case	Type of medication	Duration of medication (month)	Drug holiday (day)	1st-op	2nd-op	3rd-op	4th-op
1	Alendronate	36	7	S	C		
2	Alendronate	60	0	S	M		
3	Alendronate	24	0	S	M		
4	Alendronate	20	7	D	C		
5	Not specified (1t/w)	N/A	N/A	D	D		
6	Alendronate	N/A	N/A	D	D	C	
7	Alendronate	48	0	D	C	C	
8	Alendronate	12	14	D	C	C	S

(op: operation, S: sequestrectomy, C: curettage, M: mandibulectomy, D: Decortication or saucerization, N/A: not applicable)
1t/w: Unidentified drug which taken by once a week, presumably bisphosphonate or its derivatives.

Yoon-Sic Han et al: Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011

현재까지 BRONJ의 진단에는 다음의 3가지 기준이 제시되고 있다^{4,6}. (1) 구강악안면 부위에 뼈가 노출되어 있으면서 적절한 치료에도 불구하고 치유되지 않고 8주 이상 지속되는 경우, (2) 비스포스포네이트 제제를 과거 혹은 현재 투여받고 있는 경우, (3) 턱 부위에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 경우이다. 실제 치과의사들이 BRONJ에 이환된 환자를 만나게 되는 경우 기타 골질환과 임상적으로 구분이 힘든 경우가 대부분이기 때문에, BRONJ를 진단하기 위해서는 철저한 문진이 필수적인 요소라 하겠다. 문진 시 가장 중요한 점은 환자의 비스포스포네이트 제제의 복용 여부를 확인하는 것이나, 환자가 복용하는 약의 종류를 정확히 알지 못하는 경우가 많고 환자의 진술이 잘못되는 경우도 많으므로 문진에 어려움이 많다. 따라서 철저한 문진을 시행하되 문진에만 의존하지 않고 환자가 내원하는 병원의 처방의에게 문의하여 환자의 현 상황을 파악하는 것이 가장 이상적인 방법이라 하겠다.

환자가 골다공증을 앓고 있는 것이 확인된 경우 어떤 종류의 약을 투여하거나 복용 중인지를 확인하여야 한다. 이때 대부분의 비스포스포네이트 제제는 경구로 1주일에 한번 복용하거나, 주사로 1-3개월에 한 번 투약하는 경우가 대부분이므로 이에 대한 것을 기억하지 못하는 환자들이 많다. 따라서 문진 시 1주일에 한 번 복용하는 약물이 있는지 확인한다면 많은 도움이 된다. 또 대부분의 비스포스포네이트 제제들은 부작용으로 위궤양을 일으킬 위험이 있어 환자에게 복용 후 30분-1시간 동안 눕지 말고 움직일 것을 권고하고 있으므로, 환자에게 이 점을 확인하는 과정 또한 진단에 많은 도움이 될 것이다.

한편 BRONJ의 진단에 있어 술자의 관찰에 의존하는 주관적 방법 외에 임상 검사 등을 통한 객관적 평가 기준을 도입하려는 노력이 계속되어 왔다. 그 중 가장 대표적인 것으로 혈장 내 Type I collagen의 C-Terminal Cross-linking telopeptide 농도(CTX)를 이용하는 방법을 들 수 있다. CTX는 골개조와 골흡수의 척도를 알 수 있는 지표로, BRONJ의 진단에도 이용될 수 있다. 이전에는 N-telopeptide 농도 또는 소변 내의 CTX를 측정하는 방법도 사용되었으나, 혈장 내 CTX를 사용하는 방법이 다른 방법에 비하여 개인 간의 차이가 적은 장점이 있다. 그러나 아직 CTX 농도가 BRONJ의 임상적 진행 정도와 연관성이 있다는 것이 확실히 밝혀지지 않아 BRONJ의 진단에 CTX 농도를 사용하는 방법은 현재까지도 많은 논란이 있다. 그럼에도 불구하고, CTX 농도를 측정하는 것은 BRONJ의 위험도를 예측, 평가하는 데에 하나의 지표가 될 수 있는 상황이므로 앞으로 보다 많은 연구가 필요하다 하겠다. 통상적으로 CTX 농도가 150 pg/mL 이상인 경우를 저위험군(low risk), 100-150 pg/mL인 경우를 중등도 위험군(moderate risk), 100 pg/mL 미만인 경우를 고위험군(high risk)으로 분류한다¹⁵.

이외에도 비침습적인 방법으로서, 전산화 단층 촬영

(computed tomography, CT)을 이용한 골 밀도 측정을 통해 BRONJ의 정도를 파악하려는 연구들이 있다. Allen과 Ruggiero¹⁶는 13명의 BRONJ 환자에서 micro-CT를 통해 조직의 밀도를 측정하여 대조군과 비교하였는데, 그 결과 일부 환자에서만 밀도의 증가가 관찰되었다. 아직까지 CT를 이용한 방법을 임상적으로 적용하기에는 무리가 따를 것으로 보인다.

BRONJ에 이환된 환자를 치료하는 것은 아직 술자 개개인의 경험에 의존하는 요소가 많다. BRONJ에 이환된 환자에서 비스포스포네이트 제제의 복용을 중단해야 하는지의 여부에 대해서는 아직 논란이 많으나, 많은 내분비내과 의사와 구강악안면외과 의사들은 3개월 이상의 비스포스포네이트 계열의 약제 복용 중단을 권하고 있다. 만약 골다공증이나 기타 골질환의 진행 정도가 심한 경우에는 대체 약물의 투여를 고려해야 할 것이다¹⁷. 그러나 아직 비스포스포네이트 투여를 중단함으로써 수술의 결과를 호전시킨다는 명확한 결론을 뒷받침할 만한 연구 결과는 없는 실정이다. 다만 임상적으로 BRONJ 환자의 경우 비스포스포네이트 제제의 중단 이후 서서히 증상의 완화와 개선이 관찰되는 것은 일반적인 현상이라고 볼 수 있다. 이와 관련하여 비스포스포네이트 제제의 투여 중단기간에 대해서는 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

치료의 목표는 크게 환자의 증상을 완화시키고 병의 진행을 막는 것이다. BRONJ가 진행된 정도에 따라 치료 계획은 달라지게 되는데, 0기-1기에서는 환자의 자각증상 감소에 중점을 두며, 항생제 치료와 구강 소독 등의 치료가 주를 이룬다. 2기에서는 항생제 투여 및 필요 시 최소한의 수술적 치료를 권장하며, 3기에는 전신적 항생제 사용 및 괴사 부위의 제거가 권고된다^{4,13}. BRONJ가 악골의 넓은 부위에 이환되어 있을 경우, 광범위한 절제술을 언제 시행해야 하는지에 대해서 논란이 많다. 골수염 또는 방사선 골 괴사증과 달리, 비스포스포네이트 제제는 복용 및 주사할 경우 전신에 퍼지므로, 악골 뿐만 아니라 신체의 모든 골조직이 비스포스포네이트의 영향을 받게 된다. 따라서 이환된 악골을 광범위하게 절제하고 다른 부위에서 골이식을 하게 되는 경우, 혈행 공급 등의 문제가 발생되면 이식된 골 또한 BRONJ에 이환될 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 많은 임상가들은 되도록 보존적인 접근 및 필요시 최소한의 외과적 치료를 권장하고 있다¹⁸.

그럼에도 불구하고, 외과적 절제를 통해 BRONJ를 효과적으로 치료한 사례들도 보고되고 있다. Carlson과 Basile¹⁹은 74명의 BRONJ 환자에서 95개의 병소에 대한 외과적 절제를 시행하여 91.6%인 87개의 병소를 효과적으로 치료했음을 보고하고 있다. 그에 따르면 경구용 비스포스포네이트 제제를 복용하는 환자의 경우에는 대부분 외과적 절제를 통해 좋은 결과를 보였으며, 특히 상악에 발생한 병소의 경우에는 경구용 또는 주사용 제제에 상관없이 외과적 절

제를 통해 높은 성공률을 보였다고 한다. 또한 주사용 제제인 Aredia 또는 Zometa를 투여하는 환자에서 발생한 병소의 경우에는 성공적인 치료를 장담하기가 비교적 어렵다 하였다. 그리고 외과적 절제를 통한 접근 시 성공을 위해 중요한 요소는 골표면에서 출혈이 되는 것을 확인하고 적절한 점막의 폐쇄를 얻는 것이라 주장하였다¹⁹.

BRONJ는 그 임상적 특성이 골수염과 유사하며, 병인론적 원인에서는 골화석증과 많은 유사성을 띠고 있다. 따라서 골수염이나 골화석증 환자의 치료 방법에 대한 고찰을 통하여 BRONJ에 대한 적절한 치료법을 찾을 수 있을 것이다. 예를 들어 골수염이나 골화석증 환자의 경우 고압산소 치료가 도움이 되는 경우가 있다. 이번 연구에서도 부골적 출혈 이후 창상 열개가 발생한 환자에게 3주간의 고압산소 치료를 통해 점막 폐쇄를 유도한 사례가 있었다. Shimura 등²⁰은 고압산소치료를 항생제 치료와 병용하여 사용한 경우 BRONJ의 치료에 효과가 있다는 결과를 보고하였다.

골다공증이 50대 이상 여성환자에게 호발하고 연령이 증가할수록 유병률이 증가하는 것을 감안할 때, 비스포스포네이트 제제에 노출이 높은 50대 이상의 여성에서 BRONJ의 유병률이 높으며 연령이 증가할수록 유병률이 증가하는 것은 예측 가능한 결과이다⁷.

이번 연구를 통해 골다공증 치료제로서 비스포스포네이트 제제의 사용비중이 높음을 알 수 있었다. 전체 64명의 골다공증 환자들 중 52명(81.3%)의 환자들이 비스포스포네이트 제제 또는 비스포스포네이트 제제로 추정되는 약제를 투여받고 있었다. 그 중 Alendronate 계열의 약제를 투여받은 환자가 42명(65.6%)으로 가장 높은 비율을 차지하고 있었다. 상악골에 비해 하악골이 BRONJ위험에 쉽게 노출되어 있었으며, 전치부보다 구치부에서 보다 높은 발생률을 보였다. 2006년도부터 2010년도까지의 BRONJ의 발병률의 추이를 볼 때, 앞으로도 BRONJ의 발병률은 꾸준히 증가할 것이라는 예측이 가능하다.

소파술이나 악골절제술을 시행받은 환자군에서는 재발이 나타나지 않았던 반면, 부골적출술이나 배성형술 또는 피질골 박피술을 시행받은 환자군에서만 재발을 보였다. 이는 소파술을 시행받은 환자는 경도의 골괴사(bone necrosis)를 보였던 환자들로 판단되며 소파술만으로도 충분한 치료 효과를 기대할 수 있었고, 중증도의 골괴사를 보인 환자의 경우 광범위한 악골절제술을 시행받았기에 재발을 보이지 않았던 것으로 해석할 수 있다. 부골적출술이나 배성형술 또는 피질골 박피술 시행 후 재수술을 경험한 8명(15.4%)의 환자의 경우 괴사된 골조직이 악골 내에 잔존하였을 가능성이 있거나 새로 노출된 골 조직이 추가적으로 괴사를 보이는 것일 가능성이 있다. 그러나 어떤 상태가 존재하였는지에 대한 명확한 평가는 어렵다.

골수염으로 방문한 환자들의 경우 문진을 통해 병력을 확인하여 골다공증 및 악성종양의 유무를 확인하고, 투약

하는 약제를 확인하여 BRONJ의 가능성을 의심해 보아야 한다. 만약 비스포스포네이트 제제를 투약하는 환자라면 치료에 앞서 처방 주치의와 상의하여 비스포스포네이트 제제로 약제를 대체하는 노력이 필요하다. 그러나 무엇보다 중요한 것은 철저한 문진과 함께 환자가 내원하는 병원의 처방의에게 문의하여 환자의 현 상황을 파악하고 예방에 초점을 맞추는 것이 BRONJ에 접근하는 가장 이상적인 방법이라 하겠다.

V. 결 론

이번 연구에서는 골다공증 등 전신적인 이유로 비스포스포네이트 제제를 투여받고 있는 환자에서 골괴사가 나타나는 환자의 빈도를 조사하고 그 치료 결과를 분석한 결과 골수염으로 수술받은 환자에서 BRONJ로 진단할 수 있는 환자가 증가되었으며 이를 치료하기 위해서 비스포스포네이트 제제의 투약 중지 및 보존적인 처치 후 일정기간이 지난 후 외과적 치료를 권장할 수 있을 것으로 판단된다.

References

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58.
3. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:272-7.
4. The Korean Endocrine Society, the Korean Society of Bone Metabolism, the Korean Society of Osteoporosis, the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)-position statement of Korea. *J Korean Endocr Soc* 2009;24:227-30.
5. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
7. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86:1013-21.
8. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009;119:323-9.
9. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:362-80.
10. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a

- task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
11. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
 12. Rizzoli R, Burllet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
 13. Adamo V, Caristi N, Saccà MM, Ferraro G, Arcanà C, Maisano R, et al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1351-61.
 14. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277-85.
 15. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
 16. Allen MR, Ruggiero SL. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1373-7.
 17. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;28:158-63.
 18. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:831-2.
 19. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):85-95.
 20. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;84:343-5.