

비스포스포네이트 관련 약골괴사환자의 혈청 C-terminal cross linking telopeptide 수치에 따른 위험도 평가와 질환의 심도 및 조기 수술 후 치유 사이의 상관관계

송진우 · 김기현 · 송재민 · 전병도 · 김용덕 · 김옥규 · 신상훈
부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:1-8)

Clinical study of correlation between C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and risk assessment, severity of disease, healing after early surgical intervention in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws

Jin-Woo Song, Ki-Hyun Kim, Jae-Min Song, Byung-Do Chun, Yong-Deok Kim, Uk-Kyu Kim, Sang-Hun Shin
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan, Korea

Introduction: The utility of the C-terminal cross-linking telopeptide test (CTX) as a method for staging Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) and its healing process was examined.

Materials and Methods: A total 19 patients who were diagnosed with BRONJ underwent a fasted morning CTX test, were enrolled in this study. The serum CTX values ranged from 50 to 630 pg/mL (mean 60). The risk assessment was rated according to the CTX values of the individual patient (minimal risk, ≥ 150 pg/mL, moderate, 100 to 150 pg/mL, high, ≤ 100 pg/mL). The BRONJ scores were then calculated according to the number of BRONJ lesions and their stage. The operation was done as soon as possible, regardless of BRONJ stage.

Results: The mean duration of bisphosphonate therapy was 4.1 years. Of the 19 patients, 15, 2 and 2 received alendronate, risedronate and zoledronate, respectively. Of the 19 patients who underwent a sequestrectomy, saucerization and smoothing, 15 healed after the initial surgery, 1 patient healed after one more surgical procedure, 3 patients did not heal completely but showed improvement in symptoms. Therefore, 17 out of the 19 patients healed completely with complete mucosal coverage and the elimination of pain. The risk assessment using the CTX value and disease severity were not correlated ($r=-0.264$, $P=0.275$). In addition, the risk assessment using CTX value and healing after surgery were not correlated ($r=-0.147$, $P=0.547$).

Conclusion: The serum CTX should be considered carefully by clinicians as part of overall management. Early surgical intervention is of benefit in the treatment of stage II BRONJ.

Key words: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ), Jaw diseases, Collagen type I trimeric cross-linked peptide

[paper submitted 2010. 10. 19 / revised 2011. 1. 18 / accepted 2011. 2. 7]

I. 서 론

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)는 Marx¹⁾에 의해 2003년에 처음으로 학계에 정식 보고된 이후로 활발한 연구가 진행되고 있지만 아직 발병원인과 치료 방법이 명확하게 결론지어지지 않고 있다.

비스포스포네이트는 탄소원자에 연결되는 phosphoether

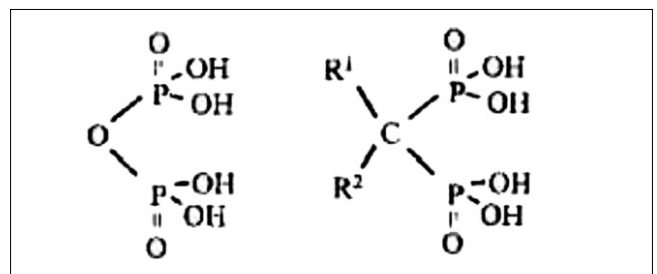


Fig. 1. Structures of bisphosphonate and pyrophosphonate.

결합(P-C-P구조)을 갖는다.(Fig. 1) 이 제제는 R1과 R2라는 측쇄사슬을 가지고 있으며, R1은 비스포스포네이트의 골 무기질에 대한 결합능력을 결정하는 부위이며 R2는 약리학적 강도 및 활성도를 결정하는 부위이다. 즉, 측쇄사슬의 변형종류에 따라서 약제를 구분하는데 1세대 약제로는

신상훈

626-770 경상남도 양산시 물금읍 범어리
부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과

Sang-Hun Shin

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Pusan National University

Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan, 626-770, Korea
TEL: +82-55-360-5100 FAX: +82-55-360-5104
E-mail: ssh8080@pusan.ac.kr

etidronate, clodronate가 있고 2세대로는 alendronate, pamidronate, 3세대는 risedronate, ibandronate, zoledronate로 분류한다. 3세대 비스포스포네이트인 zoledronic acid는 가장 강력한 효능을 가지고 있는데 질소를 포함하지 않는 1세대 비스포스포네이트인 etidronate와 비교하여 약 100,000배에 달하고 alendronate (Fosamax)와 비교하면 100배의 효능을 가진다.

이러한 비스포스포네이트는 골다공증, 전이성 골질환, Paget's disease 등의 치료와 예방에 널리 사용하는데 주요 작용은 파골세포의 기능을 저하시켜서 골흡수를 억제하고 악성 질환에서 고칼슘 혈증치료에 석회화를 방해하는 작용을 하며 부가적으로 관절염 치료에 관절 내의 염증반응을 감소시키는 약물작용을 한다고 알려져 있다². BRONJ는 이러한 비스포스포네이트의 사용에 대한 부작용으로 발생하는데 그 증상으로 상악 및 하악의 골괴사 및 노출, 구강내 창상 치유 지연 및 구강점막의 소실 등으로 지속적인 통증 및 부종, 화농성 삼출액이 나타날 수 있다³.

American Society for Bone and Mineral Research⁴에서는 비스포스포네이트를 경구복용하는 환자 중에서 BRONJ의 발생위험은 10,000명에서 100,000명당 1명꼴로 발생한다고 하였고 Mavrokokki 등⁵은 발치를 시행할 경우 300명에서 1,130명당 1명꼴로 BRONJ가 발생한다고 보고하였다.

C-terminal cross-linking telopeptide test (CTX) level은 자동혈액검사를 이용하여 비교적 쉽게 시행할 수 있는 검사이다. 이는 하루 중 측정시간에 따라 변이(diurnal variation)가 있기 때문에 주로 아침 공복에 검사를 시행한다. CTX는 type-I collagen의 C-terminal cross linking telopeptide를 검사한다. Type-I collagen은 골의 총 단백질 중 98%를 차지하는 구조적인 유기성분(structural organic components)이다. Serum CTX는 골교체와 가장 상관성이 있는 것으로 간주된다⁶. Telopeptide fragment는 파골세포에 의해서 골흡수가 진행되는 동안 주 교차연결사슬로부터 제거되어 나온다. 따라서 telopeptide fragment의 혈청 level은 채혈이 이루어지는 시점의 파골세포의 활성 정도와 비례한다. 비스포스포네이트를 복용하지 않는 환자의 경우 실제적인 정상범주는 대개는 300 pg/mL 이상, 가장 일반적으로는 400-550 pg/mL로 알려져 있다⁷. 비스포스포네이트를 중단하면 골개조 능력이 다시 생기므로 혈청 CTX를 측정함으로써 골의 치유능력을 측정할 수 있는데, 복용을 중단할 경우 1개월에 약 25 pg/mL 정도 혈청 CTX level이 증가하였다. Marx 등⁷은 혈청 CTX 수치가 100 pg/mL 이하이면 고위험군(high risk), 100-150 pg/mL이면 중등도 위험군(moderate risk) 그리고 150 pg/mL 이상이면 최소 위험군(minimal risk)으로 분류하였다.

본 연구에서는 BRONJ의 심도 및 예후평가에 있어 CTX의 유용성을 평가하고자 한다. 그리고 BRONJ 환자를 치료하는데 있어 American Association of Oral and Maxillofacial surgeons (AAOMS)의 position paper⁸에 따르면 Stage III 환자에 국한해서 적극적인 수술적 개입을 시행하고 Stage I, II 환자

의 경우 보존적인 치료를 시행할 것을 권장하고 있는데 통증이나 농이 배출되고 있는 Stage II 환자의 경우 보존적 치료를 시행할 경우 환자의 증상이 개선되는데 시간이 오래 걸릴 것으로 예상된다. 따라서 본 연구에서는 Stage에 상관없이 초기에 외과적 개입을 시행함으로써 치료기간을 단축하고 양호한 치유결과를 얻을 수 있는지 알아보려고 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2008년 3월부터 2010년 5월까지 부산대학교 치과병원 구강악안면외과에 내원한 환자 중에서 BRONJ로 진단받은 환자 총 19명을 대상으로 시행하였다. AAOMS에서 발표한 BRONJ 진단원칙⁸을(Table 1) 기준으로 과거 또는 현재에 비스포스포네이트를 경구 또는 정맥으로 투여받은 과거력이 있으며 8주 이상 계속되는 구강악안면 부위의 골노출 및 괴사소견, 악골에 방사선치료를 받지 않은 경우를 모두 만족시킬 때 BRONJ라고 진단하였다. 환자들을 대상으로 병력을 청취하였고 임상적인 검사를 시행하였으며 혈청 CTX level을 검사하였다. 진단을 위해 모든 환자를 대상으로 파노라마방사선사진을 촬영하였고 conventional computed tomography (CT), cone beam CT, bone scan 등을 시행하였다.

열 아홉 명의 환자 중 여성은 18명이었고 남성은 1명이었으며 연령대는 53-86세(평균 73.1세)였다. 비스포스포네이트를 투여받은 이유로는 골다공증이 17명, 유방암이 1명, 전립선암이 1명이었다. 사용된 비스포스포네이트 종류로는 경구용 제제인 alendronate sodium이 15예, risedronate가 2예였으며 정맥용 제제로는 zoledronate acid가 2예였다. 비스포스포네이트를 이용한 치료기간은 1-20년(평균 4.1년)이었다.

BRONJ 발생 부위는 하악이 12예 상악이 5예 그리고 상, 하악 모두 발생한 경우가 2예였다. 모든 환자는 치과치료 후 BRONJ가 발생하였고 18명이 발치를 시행하였고 1명은 임플란트를 식립하였다.(Table 2)

AAOMS의 BRONJ 진단원칙에 따라 Stage I은 1명 Stage II는 16명 Stage III는 2명이었다. 모든 환자에 있어 괴사된 골이 관찰되었고 1명만이 괴사골의 노출만 관찰되었으며 나머지 18명의 환자는 이환 부위의 동통을 함께 호소하였으며 이 중 11명은 화농성 삼출물이 관찰되었다. 발치를 시행한 후에 발생한 BRONJ 환자 18명 중 6명의 파노라마사진에서 발치와의 치조백선의 잔존이 관찰되었다.(Fig. 2) Cone beam CT를 이용하여 하악골 및 상악골의 부골을 관찰할 수 있었다.(Figs. 3, 4) 총 19명의 환자 중 2명을 제외한 17명의 환자는 내과 협진 후 비스포스포네이트를 중단하였다. Drug holiday를 시행하지 못한 2명의 환자는 각각 유방암과 전립선암으로 인해 비스포스포네이트를 계속해서 투여받았다.

Table 1. Staging and treatment strategies of BRONJ according to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

BRONJ stage	Treatment strategy
At risk category No apparent exposed/necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment indicated • Patient education
Stage 1 Exposed/necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on a quarterly basis • Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2 Exposed/necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic treatment with broad-spectrum oral antibiotics with or without purulent drainage (penicillin, cephalexin, clindamycin, or 1st generation fluoroquinolone) • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Only superficial debridments to relieve soft tissue irritation
Stage 3 Exposed/necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: pathologic fracture, extra-oral fistula, or osteolysis extending to the inferior border	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

(BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

Table 2. Patients treated with BRONJ

Pt No.	Age (yr)	Sex	Indication	Medical comorbidities	Dental comorbidities	Bisphosphonate	Duration (yr)	Lesions (n) Mn./Mx.	CTX (pg/mL)/ risk assessment	Stage	BRONJ score
1	77	F	osteoporosis	RA	ext.	alendronate	3	1/0	156/mi	II	2
2	72	F	osteoporosis	HT, DM	ext.	alendronate	10	1/0	167/mi	II	2
3	86	F	osteoporosis	HT	ext.	risedronate	3	1/0	122/mo	II	2
4	75	F	osteoporosis	HT, DM	ext.	alendronate	8	1/0	193/mi	II	2
5	78	F	osteoporosis	AP	ext.	alendronate	3	0/1	89/h	II	3
6	66	F	osteoporosis	none	ext.	alendronate	7	1/0	84/h	II	2
7	77	F	osteoporosis	none	ext.	alendronate	3	1/0	110/mo	II	2
8	76	F	osteoporosis	DM, HT	ext.	alendronate	5	0/1	50/h	II	3
9	62	F	osteoporosis	DM	ext.	alendronate	3	1/0	60/h	II	2
10	73	F	osteoporosis	CVA, Hyperthyroidism	imp.	alendronate	10	0/1	210/mi	II	3
11	67	F	osteoporosis	DM	ext.	alendronate	3	1/0	130/mo	II	2
12	76	F	osteoporosis	RA, AP	ext.	alendronate	6	0/1	120/mo	II	3
13	79	F	osteoporosis	HT, Hypothyroidism	ext.	alendronate	6	1/0	100/mo	II	2
14	72	F	osteoporosis	HT, DM	ext.	alendronate	4	1/1	270/mi	II/II	5
15	75	F	osteoporosis	AP, HT, CVA	ext.	risedronate	6	0/1	570/mi	II	3
16	73	M	prostate cancer	none	ext.	zoledronate	2	1/0	630/mi	III	3
17	53	F	breast cancer	none	ext.	zoledronate	6	2/1	270/mi	I/I	3.5
18	71	F	osteoporosis	DM	ext.	alendronate	5	1/0	40/h	III	3
19	79	F	osteoporosis	HT, DM	ext.	alendronate	1	1/0	60/h	II	2

(BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, Pt No: patient number, CTX: C-terminal cross-linking telopeptide test, Mn.: mandible, Mx.: maxilla, RA: rheumatoid arthritis, HT: hypertension, DM: diabetic melitus, AP: angina pectoris, CVA: central vascular accident, ext: extraction, imp: implant, mi: minimal, mo: moderate, h: high)

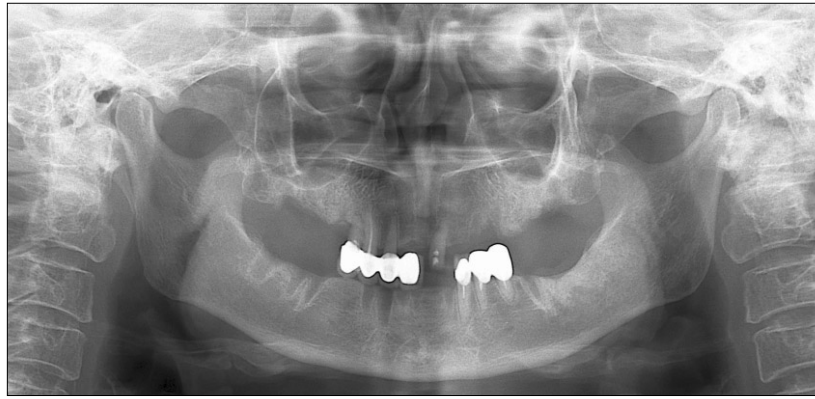


Fig. 2. The lamina dura remains after extraction.

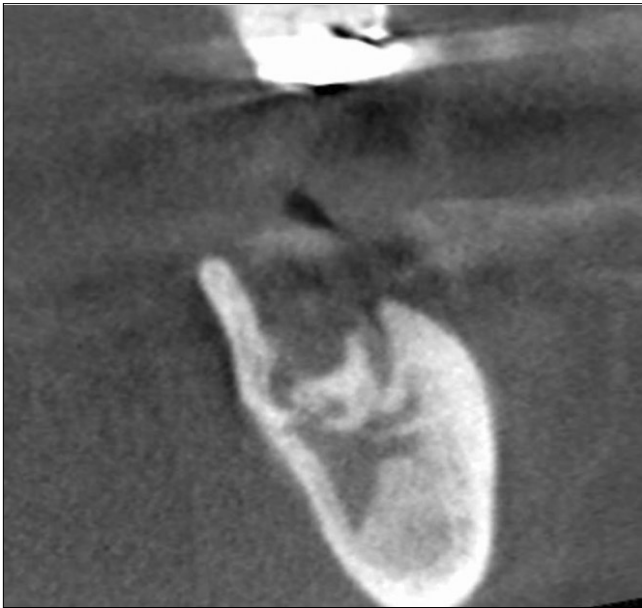


Fig. 3. Bone sequestration on mandible after extraction.



Fig. 4. Bone sequestration on left maxilla with purulent sinusitis.

2. 연구방법

1) BRONJ scoring

BRONJ score를 계산하기 위해서 하악골에 발생한 Stage I의 경우 1점으로 하고 상악골의 경우 하악에 비해 풍부한 혈류공급에도 불구하고 BRONJ가 발생한 경우이므로 1.5점으로 한다. 그리고 다시 Stage를 곱하고 끝으로 부위별 점수를 합산한다.

2) 술전 위험도 평가

Marx 등⁷의 분류대로 혈청 CTX 수치가 100 pg/mL 이하이면 고위험군, 100-150 pg/mL이면 중등도 위험군, 그리고 150 pg/mL 이상이면 최소 위험군으로 3개군으로 분류하였다.

3) Surgical protocol

- ① 비스포스포네이트는 내과와 협진 후 19명 중 유방암과 전립선암이 있는 2명의 환자를 제외한 17명이 중단하였다.
- ② 수술시기는 CTX level과 비스포스포네이트 복용을 중단한 기간과 상관없이 가급적 조기에 시행하였다.
- ③ 부골적출술, 배형성술 그리고 잔여골의 평탄화를 시행하였다.
- ④ 가능한 한 수술창상은 장력없이 1차 봉합을 시행하였다.
- ⑤ 술전에 감염의 징후가 관찰되는 경우 즉시 항생요법을 시행하였고 술중 그리고 술후 최소 4주간 2세대 세팔로스포린(Cenox, Shin Poong Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)과 메트로니다졸(Trizele, JW Pharmaceutical, Seoul, Korea)을 처방하였다.

4) 술후 BRONJ scoring

술후 약 1개월째 되는 날 술전 BRONJ scoring과 동일한 방법으로 술후 BRONJ score를 측정하였다.

5) 통계분석

혈청 CTX level을 이용하여 최소 위험군, 중증도 위험군, 고위험군인 3개군으로 분류하고, 고위험도에 속한 환자들 일수록 술전 BRONJ score가 높은지 술전 위험도 평가가 낮을수록 술전, 술후 BRONJ score의 감소폭이 큰지 상관관계 계수를 측정하였다. 모든 통계처리는 SPSS version 14.0, (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 피어슨 상관계수를 구하였다.

III. 결 과

1. 술전 CTX를 이용한 위험도 평가와 BRONJ score와의 상관관계는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.(Fig. 5, $r=-0.264, P=0.275$)

2. 술전 CTX를 이용한 위험도 평가와 술후 치유 사이의 상관관계는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.(Fig. 6, $r=-0.147, P=0.547$)

3. 조기에 적극적인 수술을 시행한 후 치료결과

본 연구에서 술후 경과관찰 기간은 2-23개월이었으며 평균 8개월이었다. 총 19명의 환자 중 1명은 2번의 수술 후에 치유되었고 15명은 1번의 수술 후에 양호한 치유결과를 얻었다. 그리고 3명의 환자는 1번의 수술 후 완전히 치유되지 않았지만 골노출 양, 동통, 화농성 삼출물 등은 술전에 비해 많이 감소하였다.(Table 3)

Table 3. BRONJ management outcome

Patient No.	Risk assessment	Preoperation BRONJ score	Postoperation BRONJ score
1	minimal	2	0
2	minimal	2	0
3	moderate	2	0
4	minimal	2	0
5	high	3	1.5
6	high	2	0
7	moderate	2	0
8	high	3	0
9	high	2	0
10	minimal	3	3
11	moderate	2	0
12	moderate	3	1.5
13	moderate	2	2
14	minimal	5	0
15	minimal	3	0
16	minimal	3	0
17	minimal	3.5	0
18	high	3	0
19	high	2	0

(BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

IV. 고 찰

BRONJ에 관한 연구가 활발히 진행되고 AAOMS의 paper position에서 제시한 3가지 기준⁸ 외에 실상 다른 질환에 비해 명확한 진단방법이 없는 실정이다. 이는 병리조직학적 및 방사선학적 특징이 다른 질환과 구분 짓는 명확한 특징이 없기 때문이다.

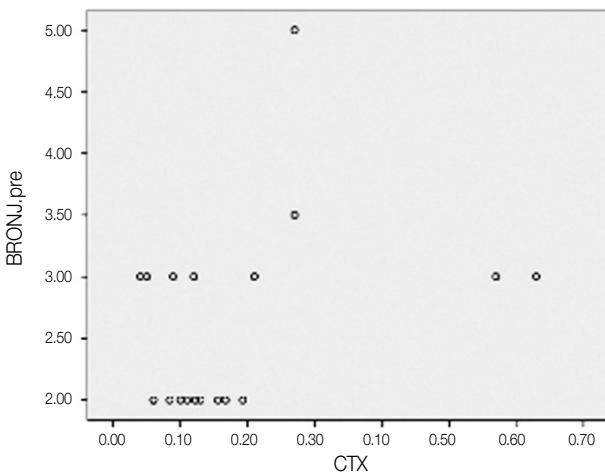


Fig. 5. Scatter graph of preoperative BRONJ score and CTX values. (pg/mL)
(BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, CTX: C-terminal cross-linking telopeptide test)

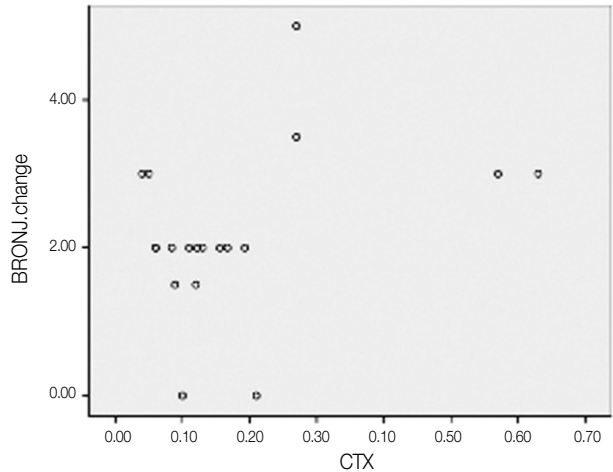


Fig. 6. Scatter graph of BRONJ score change after operation and CTX values. (pg/mL)
(BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, CTX: C-terminal cross-linking telopeptide test)

현재까지 보고된 조직학적 특징으로는 일반적인 염증성 악골괴사증과 특징적으로 구별되는 소견은 없으나, 일반적으로 다음과 같은 특징을 나타낸다. 파골세포가 원래의 주름변연의 형태가 사라진 채, Howship's lacuna 내에 잔존하는데 이때 골표면으로부터 떨어져 나와 죽게 된다^{9,11}.

또한 골용해성 소와 내에 골세포가 존재하는 양상을 보인다¹⁰. 많은 방추형 세포와 함께 혈관이 자라 들어가며 많은 양의 방선균 군집이 괴사된 골이 있는 영역에서 발견되는데 이는 골괴사가 진행되어 만성이 되었을 때 주로 나타나는 현상이다^{10,12}. 거의 모든 BRONJ에서 방선균 군집이 발견되는 것은 이로써 설명할 수 있다. 하지만, 이는 일반적인 골괴사증과 구분되는 소견은 아니며, 만성적으로 골이 노출되었을 때 나타날 수 있다.

통상의 방사선사진에서 관찰되는 특징은 BRONJ의 초기에 골이 노출되기 전, 치조백선의 경화가 나타나며 이는 비스포스포네이트의 과광화작용의 일환이라고 생각된다. 특징적으로, 반대로 치조백선이 아예 소실되는 것이 관찰되기도 하며 또한 치주인대 공간이 넓어지는 것이 관찰되는데 이는 골용해와 관련된 것으로 보인다^{9,13}. 가장 특징적인 양상은 치아 발치 후 발치와의 형태가 사라지지 않고 치조백선이 잔존하는 것이다^{9,10}. 본 연구에서도 발치 시행 후 발생한 18명의 환자 중 6명의 환자에서 발치와의 치조백선의 잔존을 관찰할 수 있었다.(Fig. 2)

컴퓨터단층촬영한 영상에서는 명확한 부골화 양상을 관찰할 수 있으며^{13,14}(Fig. 3), 상악골에 발생하였을 때는 거의 대부분 화농성의 상악동염과 함께 나타난다¹⁰.(Fig. 4) BRONJ가 진행될수록 만성화된 골수염 양상을 나타내며^{10,13}, 하악골에서는 골막반응(periosteal reaction)을 특징적으로 관찰할 수 있다¹⁰.

Reid 등¹⁴은 골에 축적된 비스포스포네이트가 구강 상피에 유해한 영향을 미쳐 발치 이후에 연조직으로 괴괴되지 않고 골이 노출되며 이후에 2차적으로 감염이 되어 괴사골이 생긴다고 주장하였다. 같은 맥락에서 악골 이외의 장골에서 BRONJ가 발생하지 않는 이유에 대해서도 악골에서 처럼 발치 등에 의한 연조직 결손이 생기지 않기 때문이라고 설명하였다. 하지만 이러한 가설로는 발치 등의 외과적 개입 없이 자연적으로 발생하는 BRONJ 증례에 대해서는 그 이유를 설명할 수가 없어 단지 하나의 가설로만 남아 있다¹⁵.

골절의 치유에 대한 문헌에서 비스포스포네이트는 교직골의 생성을 저하시키지 않고 이것의 개조를 유의성 있게 더디게 함이 명확하게 밝혀졌다¹⁶⁻¹⁹. 이는 발치 이후에 발생하는 골괴사를 설명할 수 있는데 즉, 발치 후 혈병이 차고 모세혈관들이 혈병 속으로 자라 들어가 육아조직을 형성한 이후에 골개조에 의해서 치유가 일어나야 하지만, 골개조 단계에서 비스포스포네이트에 의해서 장애가 일어나 골괴사가 발생할 수 있다. 하지만 이는 이론적인 추측일뿐 이를 뒷받침하는 연구는 없는 실정이다.

비스포스포네이트는 암종관련 골흡수에 저항할 수 있는 용량이 치료적이다. 그리고 골부피의 소실을 막고 심지어 골감소증, 골다공증 환자에 있어 골부피를 증가시킨다. 그러나 과량의 비스포스포네이트가 골에 축적될 경우 골교체에 현저한 감소를 야기한다. 즉, 파골세포의 억제에 의해서 골재생이 억제되는 것이다. 파골세포의 역할은 죽거나 오래된 골세포를 포함하는 오래된 골과 미세골절을 흡수하고 신생골 형성을 유도하는 bone morphogenetic protein, insulin like growth factor 1, 2 등의 사이토카인을 분비하는 것이다. 이렇게 생성된 새로운 골은 세포성분이 많은 반면 무기질 성분은 더 적고 탄성은 더 크다. 하지만 시간이 지나면서 세포성분이 감소하고 광화가 진행되고 탄성이 떨어지는데 결국 자체적으로 흡수되고 새로운 골에 의해 대체된다. 따라서 어떤 부위의 골이 됐든 골교체 속도는 비스포스포네이트에 대한 취약성과 직접적으로 관련이 있다. 하악 치조골의 골교체 속도는 경골과 같은 장골의 10배이다^{20,21}. 이는 BRONJ가 왜 악골에만 발생하는가에 대한 가장 근접한 설명이 될 수 있다. 게다가 치조능의 골교체 속도는 하악관의 2배이고 하악 하연보다는 3-5배에 달한다²². 이는 BRONJ가 왜 치조골에서부터 발생하는가에 대한 설명이 된다.

현재 가장 널리 받아들여지고 있는 골개조가 비스포스포네이트에 의해 억제되어 BRONJ가 발생한다는 이론의 한계는 고용량의 비스포스포네이트 치료를 받는 골형성부전증이 있는 어린 환자들에게서는 BRONJ가 발생한 사례가 하나도 없다는 점이다^{23,24}. 만약에 비스포스포네이트가 어른과 어린이의 악골의 개조에 각각 다르게 영향을 미친다면 이에 대해서는 밝혀진 바가 없다²⁵. BRONJ의 발병에 대해서는 아직 연구가 더 필요한 실정이다.

Marx 등²³은 그들의 연구에서 모든 경구 비스포스포네이트를 복용하기 시작한지 3년이 지나서 골괴사가 발생하였다. 게다가 5년 이상 비스포스포네이트를 복용한 환자들의 경우 3년 이후부터 발병과 심도가 선상으로 증가하였다. 이러한 사실들은 비스포스포네이트를 정맥 내로 투여받은 환자들의 경우와 확연한 차이가 나는데 골노출이 발생하기까지 Zometa의 경우 단지 9.3개월이 걸렸고 Aredia의 경우 14.1개월이 걸렸다²⁶. 이러한 괴사골의 빠른 노출은 그 투여경로의 차이에 기인하는데 정맥으로 투여했을 경우 약 40%정도가 소변을 통해서 여과된 후 나머지는 골에 침착된다^{27,28}. 주기적인 투여로 인해 이처럼 빠르게 고용량으로 골에 침착될 경우 단순히 파골세포의 자연사만 유도하는 것이 아니라 골수의 골수 내 파골전구체로부터 파골세포를 생산하는 능력도 저하시킨다. 반면에 경구로 투여된 비스포스포네이트의 경우 점진적으로 서서히 골에 침착되어 골수가 파골세포의 소실에 적응할 수 있도록 하기 때문에 임상적으로 골이 노출되기까지 정맥제제보다 시간이 오래 걸리고 심도가 덜하며 복용을 중단하였을 때 회복이 가능하게 한다⁷.

Marx 등⁷은 혈청 CTX 수치가 100 pg/mL 이하이면 고위험군, 100-150 pg/mL이면 중등도 위험군, 150 pg/mL 이상이면 최소 위험군으로 분류하였다. 비스포스포네이트의 경우 복용을 중단한 후 매달 25.9-26.4 pg/mL의 CTX의 증가를 보고하였다. 그리고 4-6개월 동안 drug holiday를 시행하면서 CTX level이 최소 위험군에 도달했을 때 침습적인 구강 수술을 시행하는 것은 합리적이고 안전하며 ONJ의 발생 가능성을 최소화 할 수 있다고 하였다. 그리고 150 pg/mL 이상으로 CTX 수치가 상승하였을 때 자발적인 치유와 외래에서 간단하게 괴사조직제거술(debridement) 후 완전히 치유된 증례를 보고하였다. 그리고 Kwon 등²⁹은 18명의 BRONJ 환자를 대상으로 시행한 연구에서 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 질환의 심도 사이에 유의할 만한 상관관계가 있음을 보여주었다. 하지만 본 연구에서는 유의할 만한 상관관계를 관찰할 수 없었는데 이는 19명의 환자 모두 치과치료 후에 BRONJ가 발생하였는데 이는 치료 범위에 따라 BRONJ score가 변하기 때문에 유의할 만한 상관관계를 얻지 못한 것으로 사료된다. 즉, 같은 BRONJ 발생 위험도에 있는 환자라 할지라도 전악 발치를 시행한 환자와 단일치만을 발치한 환자가 모두 발치와의 치유가 안 되고 BRONJ가 발생한다고 했을 때 전악 발치를 시행한 환자가 BRONJ score가 월등히 높을 것이기 때문이다.

David 등³⁰은 최소 2개월간의 drug holiday를 시행하고 33명의 BRONJ 환자 중에 증상 경감을 위해서 부골적출술만 먼저 시행한 4명 중 3명은 치유되었고 1명은 추가적인 괴사조직제거술(debridement)을 시행한 후에 치유되었다. 증상완화를 위해 부골적출술을 우선적으로 시행한 후 치유가 되지 않은 1명의 환자를 포함하여 총 30명의 환자를 대상으로 배형성술을 포함한 부골적출술, 잔여골의 평탄화를 시행하였는데 이 중 18명이 치유되었고, 5명은 다른 부위에 병소가 새롭게 발생하여 다시 수술 후 치유되었으며 1명은 동일 부위의 재수술을 1번 더 시행한 후 치유되었고 나머지 1명은 동일 부위의 2번의 재수술 후에 치유되었다. 즉, 수술을 시행한 30명 중 25명이 치유되었고 치유가 되지 않은 5명의 환자 중 3명은 창상에 작은 열개가 관찰되었고 2명은 점상의 골 노출이 관찰되었다. 치유되지 않은 5명의 환자 중 2명은 사망하였고 3명은 경과관찰 중이라고 보고하였다. 이 연구에서 특이할 만한 사항은 수술을 시행 받은 환자들 중 Stage II, III 환자들도 다수 포함되었다는 사실이다.

본 연구에서는 총 19명의 환자 중 1명은 2번의 수술 후에 치유되었고 15명은 1번의 수술 후에 양호한 치유결과를 얻었다. 그리고 3명의 환자는 1번의 수술 후 완전히 치유되지 않았지만 골노출 크기, 동통, 화농성 삼출물은 술전에 비해 많이 감소하였다. Stage III 환자에 국한하여 수술적 개입을 시행하는 기존의 보존적인 치료접근법에 비해서 Stage II 환자들도 조기에 다소 공격적인 수술적 개입을 시행함으로써 보존적으로 치료를 시행하는 동안 생길 수 있는 감염으로 인한 동통과 불편감을 최소화하며 치료기간

을 단축시킬 수 있음을 확인할 수 있었다. 단, 본 연구에 포함된 환자들은 모두 침습적인 치과시술을 시행 받은 후에 발생한 BRONJ였다. 즉, 외상이 가해지기 전까지는 BRONJ가 발생하지 않았던 환자들로서 외부자극 없이 발생한 BRONJ 환자들과 비교 시 치유능력이 양호할 것이다. 침습적 치과치료 등에는 외상을 견디지 못하고 BRONJ가 발생하였으나 이미 발생한 BRONJ 병소의 경우 지속적인 감염의 원인이 되는 과사골을 제거하고 1차 봉합술을 시행함으로써 구강 내 상주 세균에 의한 재감염을 막아 양호한 치유를 얻을 수 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 BRONJ 환자의 치료전략을 세우는데 있어 자연적으로 발생했느냐 또는 침습적 치과시술 후에 발생했느냐에 따라 적극적으로 수술을 시행할 것인지 아니면 보존적인 치료를 시행할 것인지를 구분해서 치료전략을 세워야 한다. 차후 자연적으로 발생한 BRONJ 환자에 대한 조기수술에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 술전 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 술전 BRONJ score 사이에는 유의할 만한 상관관계가 없었는데 이는 기저질환의 다양함, 연령의 다양함, 그리고 발치한 수와 위치 등의 차이로 인한 결과라고 생각한다. 이와 같은 변수를 줄이기 위해서 무치악부에 발치나 임플란트 시술과 같은 외부적 자극 없이 발생한 BRONJ 환자들을 대상으로 하는 연구가 필요하다. 그리고 술전 혈청 CTX 수치와 술후 BRONJ score 변화량 사이도 유의한 상관관계가 없었다. 이는 BRONJ의 발생 자체가 골개조의 저하 단독으로만 발생하는 것이 아니고 환자의 연령, 성별, 기저질환 그리고 침습적 치과시술 시행 여부 등과 같은 여러 가지 요인들이 복합적으로 작용하여 BRONJ가 발생하는 것이기 때문에 단순히 혈청 CTX 수치만으로 BRONJ의 심도, 예후를 예측하는 것은 한계가 있다. 따라서 혈청 CTX는 BRONJ 환자를 치료하는데 있어 절대적인 지표가 아닌 보조적인 수단으로 이용되어야 할 것으로 생각한다.

V. 결 론

총 19명의 BRONJ 환자를 대상으로 술전 혈청 CTX를 이용하여 위험도 평가를 시행한 후 술전 BRONJ의 심도와 술 후 치유에 관한 연구에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 술전 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 BRONJ의 심도 사이에는 유의할 만한 상관관계가 없었다.
2. 술전 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 BRONJ 환자의 수술 후 치유 사이에는 유의할 만한 상관관계가 없었다.
3. Stage II BRONJ 환자도 조기에 부골적출술, 배형성술, 잔여골의 평탄화를 시행하여 양호한 치유결과를 얻을 수 있다.

이상의 결과에서 술전 혈청 CTX 이용한 위험도 평가를 이용하여 BRONJ의 심도 및 치유를 예상하는 것은 연령,

유발요인, 기저질환 등의 다양함에 의해서 한계가 있는 것으로 사료된다. 하지만 Stage III 환자뿐만 아니라 Stage II인 환자에서도 조기에 적극적인 수술적 개입을 통해 양호한 치유를 얻을 수 있음을 알 수 있었다.

References

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 2007;34(6 Suppl 4):S17-23.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007;5:475-82.
- 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.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
- Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH, Bala JF, Kashemirov BA, McKenna CE, et al. Use of a fluorescent analogue of risedronate to study localisation and cellular uptake of bisphosphonates *in vivo*. *Bone* 2008;42(Suppl 1):S85.
- 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.
- 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.
- Marx RE, ed. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. 1st ed. Chicago: Quintessence Pub. Co.; 2007.
- Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451:1009-17.
- 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;449:448-54.
- Rizzoli R, Burlet 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.
- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35:236-43.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
- McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Szyndra T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone* 2008;43:653-62.
- Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:429-36.
- Li J, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res* 2000;15:242-51.
- Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14:74-9.
- 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.
- Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008;74:537-42.
- Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec* 1980;196:191-200.
- Enlow DH. Functions of the Haversian system. *Am J Anat* 1962;110:269-305.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- Product information sheet, Aredia. Pamidronate sodium for injection for intravenous infusion. East Hanover, NJ: Novartis AG; 2001.
- Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:281-90.
- Product information sheet, Zometa. Zoledronic acid injection. East Hanover, NJ: Novartis AG; 2004.
- Neff MJ; American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG releases guidelines for clinical management of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2004;69:1558, 1560.
- US Food and Drug Administration. Boning up on osteoporosis, Pub No. FDA 04-1322C [Internet]. Rockville, MD: FDA Consumer magazine Vol. 30, No. 7, Sep, 1996. Available from: http://webharvest.gov/peth04/20041109083843/http://www.fda.gov/fdac/features/796_bone.html.
- Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. 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;67:2644-8.
- Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:943-50.