

## 1

## 비스포스포네이트 연관 악골괴사의 치료 방식과 투약 휴지기가 치료 예후에 미치는 영향

<sup>1</sup>부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실,

<sup>2</sup>부산대학교 치의학전문대학원 구강조직학교실

이 승 현<sup>1</sup>), 박 군 효<sup>1</sup>), 이 재 열<sup>1</sup>), 김 용 덕<sup>1</sup>), 신 상 훈<sup>1</sup>), 정 인 교<sup>1</sup>), 김 규 천<sup>2</sup>), 김 옥 규<sup>1</sup>)

### ABSTRACT

#### The effectiveness of the surgical approach and drug-holiday on the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw patient

<sup>1</sup>Department of oral and maxillofacial surgery, School of dentistry, Pusan National University,

<sup>2</sup>Department of Oral Anatomy, School of dentistry, Pusan National University

Seung-Hyun Rhee<sup>1</sup>), Kun-Hyo Park<sup>1</sup>), Jae-Yeol Lee<sup>1</sup>), Yong-Deok Kim<sup>1</sup>),

Sang-Hun Shin<sup>1</sup>), In-Kyo Chung<sup>1</sup>), Gyoo-Cheon Kim<sup>2</sup>), Uk-Kyu Kim<sup>1</sup>)

**Objective:** The purpose of this study is to compare the surgical treatment with conservative treatment and to evaluate the effectiveness of drug-holiday in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients who were diagnosed as stage 2.

**Patients and Method:** From January 2012 to October 2014, seventy-two patients who visit to Pusan National University of Dental Hospital were diagnosed as stage 2 of BRONJ. All the patients had taken computed tomography(CT) and panoramic radiography. The surgical treatment including sequestrectomy of necrotic bone and curettage of soft tissue around the sequestrum were performed to fifty patients. Twenty-two patients underwent conservative treatment such as antibiotics medications, mouth rinsing and follow up checking for every two weeks. Prognosis of treatment was classified into 3 groups ? response, unresponse, and worsens - according to clinical, radiographic symptoms. P-value less than 0.05 were regarded as significant.

**Results:** In surgery group, forty-five patients (90%) were healed without recurrence or any complication and five patients (10%) showed the wound dehiscence or infection. In conservative treatment group, fifteen patients (68.2%) were healed without any complication, four patients (18.2%) did not show improvement and three(4.2%) patients°Ø symptoms increased. P-value among groups was 0.014. Evaluation of preoperative drug-holiday in surgery group did not show the effectiveness(p=0.478).

**Conclusion:** Statistically, the prognosis of patients with stage 2 BRONJ treated with surgery was significantly better than conservative treatment. There was no statistical difference for the preoperative drug-holiday.

**Key words :** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ), Drug-holiday, Conservative treatment, Invasive surgery

Corresponding Author

Uk-kyu Kim

Department of oral and maxillofacial surgery, School of dentistry, Pusan National University

e-mail : kuksjs@pusan.ac.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음

## I. 서론

비스포스포네이트는 pyrophosphonate 계열의 약물로, osteoclast-mediated bone resorption을 억제한다<sup>1)</sup>. 비스포스포네이트는 지난 몇 년간 골다공증, Paget's disease, 다발성 골종과 같은 대사성 질환에서부터 전이성 암종으로 인한 악성 고칼슘증으로 척수압박, 병적골절, 동통 등에 대한 치료제로 각광받고 있다<sup>2~4)</sup>. 국내에서 비스포스포네이트는 가장 많이 사용되는 골다공증 치료제로 약 85% 가량 사용되고 있으며, Risendronate와 Alendronate가 주로 사용되고 있다<sup>5)</sup>.

2003년 Marx는 BP의 3세대 약물인, Zoledronate로 인한 악골괴사에 대한 연구를 통해 처음으로 Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)를 보고하였고, 이후로 활발한 연구가 진행되고 있다<sup>6)</sup>. BRONJ의 정의에 대하여 ① 과거 또는 현재에 비스포스포네이트 치료병력이 있으며, ② 8주 이상 지속하는 구강악안면 부위에 노출되고 괴사된 골병소가 있으며, ③ 약골에 방사선 치료를 받지 않은 경우, 이 세 가지 기준을 모두 만족하는 질환으로 정의하고 있다<sup>6)</sup>.

비스포스포네이트 사용의 증가에 따라, BRONJ의 유병률은 전 세계적으로 증가 추세에 있으며, the American Society of Bone and Mineral Research에 따르면 미국 골다공증 환자의 1/10,000~1/100,000의 유병률을 보인다고 보고하였다<sup>7)</sup>. 유럽에서의 유병률은 연간 1/20,000~1/110,000으로 보고 있다<sup>8)</sup>. 이에 비해 국내에서의 유병률은 0.04%로 세계적 유병률에 비해 높은 편으로 보고되었다<sup>9)</sup>.

BRONJ의 치료방식을 크게 보존적 처치와 수술적 처치로 나눌 수 있다. 2009년 미국구강악안면외과학회(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)의 Position

Paper에 따르면, stage 2 단계에서는 수술적 처치를 시행하지 않고, 골괴사 부위 주변 soft tissue debridement 만을 시행하며, 항생제 경구투여와 구강세정으로 처치하는 것을 권고하고 있다<sup>10)</sup>(Table 1.). AAOMS에 따르면, 가급적 보존적 치료를 권장하고, 보존적 처치에 따른 예후가 좋지 않을 경우에 외과적 접근을 고려하는 것을 권고하고 있다<sup>7, 11)</sup>. 그러나 Thumbigere-Math등의 연구에 따르면 stage 2에서의 치료 성공률은 완전치유가 21%, 부분치유가 47.3%로 수술적 치유에 비해 낮은 편으로 보고되고 있다<sup>12)</sup>. Stage 2단계에서의 치료 계획은 여전히 많은 논의가 진행되고 있다.

본 연구의 목적은 BRONJ 병기의 초기 단계인 stage 2 에서 환자에게 보다 나은 치료방침을 세우기 위해서 보존적 처치를 시행한 군과 수술적 처치를 시행한 군의 예후를 비교 평가하고, 각 군의 치료결과에 유의한 영향을 끼치는 요인들에 대하여 알아보하고자 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2012년 1월부터 2014년 8월까지 부산대학교 치과병원 구강악안면외과에서 BRONJ stage 2로 진단받고, 치료받은 72명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 임상적인 검사, 병력청취, 비스포스포네이트 투약기간, 중단 시점, 시약 종류, Steroid 병행투여 유무, 발치 등의 구강내 소수술 시행여부, 보존적 치료를 시행한 환자에게는 혈청 C-telopeptide crosslink(CTX)검사를 시행하였으며, 방사선검사로는 파노라마 와 CBCT 촬영을 하였다.

총 72명의 환자 중 남성은 1명, 여성은 71명 이었으

Table 1. Staging and Treatment Strategies

BRONJ Stage	Description	Treatment Strategies
At risk category	No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates	No treatment indicated Patient education
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, but nonspecific clinical findings and symptoms	Systemic management, including use of pain medication and antibiotics
Stage 1	Exposed and necrotic bone in asymptomatic patients without evidence of infection	Antibacterial mouth rinse Clinical follow-up on quarterly basis Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2	Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in region of 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
Stage 3	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, (ie, inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible or the sinus floor	Antibacterial mouth rinse Antibiotic therapy and pain control Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

Courtesy by American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) in J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:2-12. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws?2009 Update

며, 평균연령은 73.5세(52~88세)였다. 발생위치는 하악 구치부가 68.1%(49명), 상악 구치부가 23.6%(17명), 하악전치부가 9.7%(7명), 상악전치부가 1.4%(1명), 이 중 상악 구치부에 양측성으로 나타난 경우가 4명, 상, 하악 구치부에 편측으로 동반되어 나타난 경우가 2명이 있었다. 비스포스포네이트를 복용한 경우로는 골다공증이 95.8%(69명), 유방암이 2.7%(2명), 1명(1.4%)의 환자가 다발성골수종 이었다. 비스포스포네이트의 종류로는 Alendronate가 59.7%(43명), Risendronate가 20.8%(15명), Ibandronate가 12.5%(9명), Pamidronate가 2.7%(2명) 그리고 zolendronate가 1.4%(1명) 이었다. 투여 경로는 경구투여 방식이 66명으로 91.7%였고, 나머지 6명(8.3%)이 정주로 비스포스포네이트 투약을 시행하였다. 투약기간은 평균 4.7년(0.5~20

년)이며, steroid 병행 투여한 경우가 16명 있었다. 골 괴사를 유발한 것으로 추정되는 부가적인 외상 요소로 발치가 75%(54명), 치주염이 9.7%(7명), 부적합한 보철물이 8.3%(6명), 임플란트가 5.5%(4명) 그리고 치주소파술이 1명(1.4%) 있었다(Table 2.).

## 2. 연구 방법

연구에 포함된 환자들은 의무기록의 분석과 초진시와 술 후 평균 6.9개월시의 파노라마 및 CBCT 방사선 사진을 분석하여 예후를 관찰하였다. 분석한 의무기록과 방사선사진으로 병기와 예후를 결정하였다. 병기의 판정은 2009년 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS)의 Position Paper를 기준으로 하였다<sup>3)</sup>(Table 1).

Table 2. Patients Clinical Information (N = 72)

Features	N (%)
<b>Sex</b>	
Female	71 (98.6%)
Male	1 (1.4%)
<b>Median Age(Range) at Diagnosis</b>	73.5 (52 ~ 88) years
<b>Location of Lesion</b>	
Mandibular Posterior	49 (68.1%)
Maxillary Posterior	17 (23.6%)
Mandibular Anterior	7 (9.7%)
Maxillary Anterior	1 (1.4%)
<b>Indication for Bisphosphonate Treatment</b>	
Osteoporosis	69 (95.8%)
Breast Cancer	2 (2.8%)
Multiple Myeloma	1 (1.4%)
<b>Type of Bisphosphonate</b>	
Alendronate	43 (59.7%)
Risendronate	15 (20.8%)
Ibandronate	9 (1.25%)
Pamidronate	2 (2.8%)
Zolendronate	1 (1.4%)
<b>Route of Administration</b>	
Peroral	66 (91.7%)
Intravenous	6 (8.3%)
<b>Mean Duration of Medication (Range)</b>	4.7 (0.5 ~ 20) years
<b>Steroid Combination Therapy</b>	16 (22.2%)
<b>Trauma Factor</b>	
Extraction	54 (75%)
Gingivitis	7 (9.7%)
Ill-fit denture	6 (8.3%)
Implantation	4 (5.6%)
Curettage	1 (1.4%)

총 72명의 stage 2 환자 중 50명은 보존적 치료 대신 수술 치료 계획 하에 초진 후 평균 5.4개월 (0.2~11개월) 이내에 전신마취 수술을 시행하였으며, 그 기간 동안 환자의 내과 주치의와 협진 하에 drug-holiday(약물투여중단)를 시행하였다. 수술 내용은 부골절출술 및 연조직의 소파술이었고, 대부분의 시술은 일차봉합술로 마무리 되었다. 술 후 1주,

2주, 1개월, 3개월째 경과관찰을 시행하였으며, 술 후 6개월경에 파노라마 사진을 촬영하여 술 전 파노라마와의 경과를 비교하였다. 외과적 처치 이후 수술 부위 2차 감염을 예방하도록 보존적인 치료를 병행하였다.

수술적 처치를 시행하지 않은 나머지 22명의 환자는 전신적인 상태, 고령, 환자의 수술에 대한 거부감 등의 이유로 보존적 치료를 시행하였다. AAOMS

2009 Position Paper상의 stage<sup>23)</sup>(Table 2)의 치료전략과 같이 경구 항생제 치료와 살균세정제 (0.12% chlorhexidine)로 mouth rinse를 시행하였다. 경구 항생제로는 페니실린을 1차 선택약으로 하였다. 구강내 위생교육을 실시하였고, 2주마다 추적 검사하였다.

각 군의 예후 평가로 치료 시작 후 약 6개월경에 시행하였다. 동통, 감염소견, 골 괴사 부위의 재 노출 누공의 형성이 관찰되지 않으며, 방사선 투과성이 감소하고, 임상적으로 호전된 경우에 치료에 양호한 예후를 보인 경우 치료에 반응한 것(Response)으로, 치료 전과 후에 임상적으로, 방사선학적으로 차이를 보이지 않았거나 재발한 것은 치료에 반응하지 않은 것(Unresponse)으로, 골 괴사가 기저골까지 침투하거나 임상적인 증상(동통, 구외누공, 병적골절 등)이 심해진 경우 병이 진행됨(Worsen)으로 구분하여 평가하였다. 두 군의 치료 후 예후에 대한 통계적 평가는 카이제곱 검정으로, drug-holiday에 따른 수술 예후의 평가는 Mann-whitney로, CTX에 따른 예후 평가는 Pearson correlation test를 이용하여  $P < 0.05$  수준에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 21.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

본 연구는 임상 증례를 통한 후향적 역학연구로 부산대학교 치과병원 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board)의 승인을 받아 진

행하였다(IRB No. PNUDH-2014-041).

### Ⅲ. 연구 결과

72명의 환자에 대해 수술적 처치를 시행한 50명과 보존적 처치를 시행한 22명으로 나누어 예후를 평가하였다.

50명의 수술군 중 45명(90%)이 술 후 합병증이나 재발의 소견 없이 치유 되었으며(Figure 1), 5명(10%)의 환자는 wound dehiscence(4명)와 infection(1명) 소견을 보여 예후 평가시에 치료 무반응군으로 정하였다. 항생제 처치를 포함한 보존적 처치를 시행한 22명의 환자 중 치료에 반응한 군이 15명(68.2%), 무반응군이 4명(18.2%) 이었으며, 구외누공형성(1명) 과 병적 골절(2명)을 보인 3명(4.2%)이 stage 3으로 병기 증가를 보여 악화군 으로 평가하였다. 두개의 군으로 나누어 시행한 카이 제곱 검정에서 수술을 시행한 군과 보존적 처치를 시행한 군의 예후 차이가 통계적으로 유의하였다( $p=0.014$ )(Table 3).

수술을 시행한 50명의 환자들 중 drug-holiday를 시행한 환자들의 예후를 평가하였다. 모든 환자의 drug-holiday는 평균 7.1주 이었으며, 술 후에는 관련과의 협의진료 하에 모든 환자가 비스포스포네이트 투약을 중단하였다. 26명(52%)의 환자가 1개월 이하, 14명(28%)의 1~3개월, 그리고 10명(20%) 환

Table 3. Comparative study of prognosis of surgery and conservative group with Khai square test

	Response (n)	Unresponse (n)	Worsen (n)	Khai square test
Surgery Group (n=50)	45 (90%)	5 (10%)	0 (0%)	p=0.014 (<0.05)
Conservative Group (n=22)	15 (68.2%)	4 (18.2%)	3 (13.6%)	
Total (n=72)	60 (83.3%)	9 (12.5%)	3 (4.2%)	

자가 2009년 AAOMS 의 position paper<sup>10)</sup>가 제안했던 대로 3개월 이상의 drug-holiday를 시행하였다. 수술 시행군에서 예후가 안 좋아진(worsen) 환자는 없었으므로, drug-holiday에 따른 예후의 평가는 수술의 반응한 환자(response)와 반응하지 않은 환자(unresponse)로 구분 되었다. Response로 예후 평가 한 수술군 43명 중 23명(53.8%)이 1개월 이하, 12명(27.9%)이 1~3개월, 8명(18.6%)이 3개월 이상의 drug-holiday를 가진 후에 수술을 시행하였다. Unresponse로 예후 평가된 수술 군 7명 중 3명(42.3%)이 1개월 이하, 1~3개월 사이와 3개

월 이상의 drug-holiday를 시행한 환자는 각각 2명(28.6%) 이었다. drug-holiday의 시행은 내과의사와 협의 하에 이루어 졌으며, 수술 시기에 맞추어 정해졌다. drug-holiday 시간의 증가에 따른 예후 평가는 Mann-whitney U test로 검정하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.478, Table 4).

보존적 치료를 시행한 22명의 환자에서 혈청 CTX 수치를 조사하여 예후결정인자로 작용하는지를 평가하였다. 비스포스포네이트를 복용하지 않는 환자의 경우 정상범주는 대개 300pg/mL 이상, 일반적으

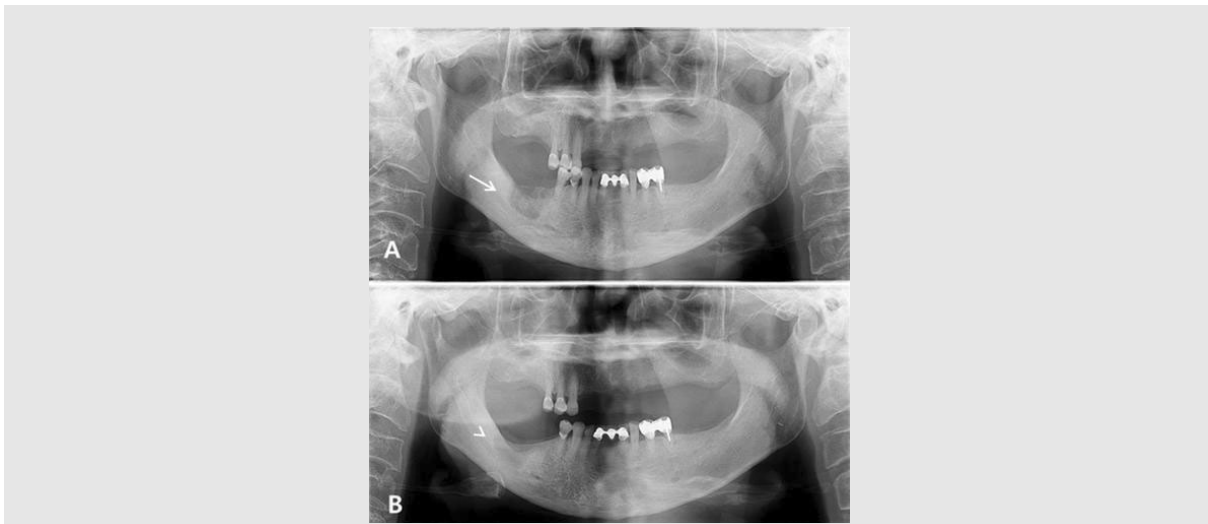


Fig. 1. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws that developed spontaneously 24 months after extraction of the mandibular right molar in a 65-year old woman with osteoporosis who was being treated with alendronate. (A) Preoperative panoramic radiograph; osteolytic lesion(Arrow) around the right mandibular body. (B) Postoperative 6 months panoramic radiograph; radiopacity improved(Arrow head) after the sequestrectomy.

Table 4. Evaluation of the prognosis following with term of drug-holiday in surgery group

Surgery Group	Patient with Preoperative Drug-Holiday(patients)			Average follow-up time
	Less than a month.(No.)	1~3 months (No.)	Over 3 months (No.)	
Response	23/43 (53.8%)	12/43 (27.9%)	8/43 (18.6%)	P = 0.478 (>0.05)
Unresponse	3/7 (42.8%)	2/7 (28.6%)	2/7 (28.6%)	
				4.4 week

로 400~550pg/mL으로 알려져 있다. Marx<sup>29)</sup> 등의 분류에 따라 혈청 CTX 수치가 100pg/mL 이면 고위험군(High risk), 100~150pg/mL이면 중등도 위험군(moderate risk) 그리고 150pg/mL 이상이면 최소 위험군(minimal risk)로 나누어 예후를 평가하였다. 고위험군의 환자 중 5명은 치료에 반응하였고, 1명은 악화되었으며, 중등도 위험군의 환자 중 8명이 반응, 3명이 미반응, 2명이 악화되었다. 최소위험군의 환자 중 2명이 치료에 반응, 각각 한명씩 미반응과 악화된 예후를 보였다(Table 5.). CTX level이 예후에 영향을 미치는지에 대해 pearson

correlation test로 검정한 결과, 두 요인의 상관관계는 매우 낮은 것으로 평가되었다( $r=0.182$ ).

본 연구에서 수행한 72명의 비교연구에는 50명의 수술적 처치군과 22명의 보존적 처치군이 포함되어 임상적, 병리학적 관찰을 통해 예후를 평가하였다. 수술적 처치에는 부골적출술 및 연조직 소파술이 포함되었고(Fig 1, 2), 대부분의 시술은 일차봉합술을 시행하였다. 수술적으로 제거된 부골과 연조직은 병리검사를 수반하였으며(Fig 3, 4), 골 괴사 주변부위에 소파술도 시행하여 혈행개선을 도모하였다. 대부분의 골조직 병리 검사 결과에서 괴사골은 미성숙한 섬유성

Table 5. CTX concentration and prognosis in conservative group

Conservative Group	High risk (<100pg/mL)	CTX level(pg/ml) Moderate risk (100~150pg/mL)	Minimal risk (>150pg/mL)	Total(n)
Response	5	8	2	15
Unresponse	0	3	1	4
Worsen	1	2	1	3

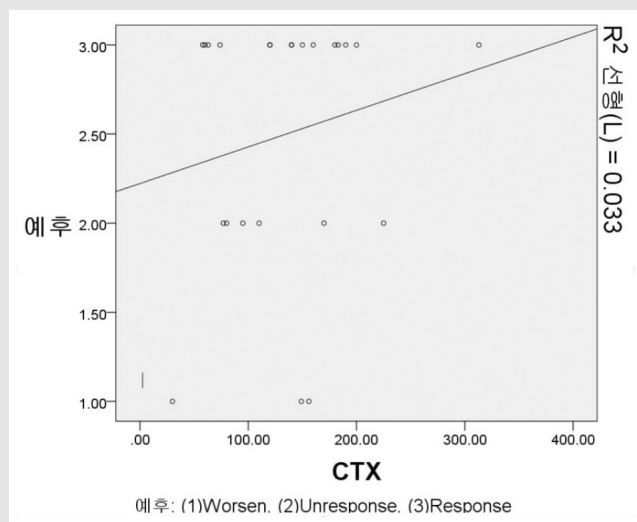


Fig. 2. Scatter graph of CTX values(pg/mL) and prognosis of the BRONJ patients. (CTX: C-terminal cross-linking telopeptide, BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

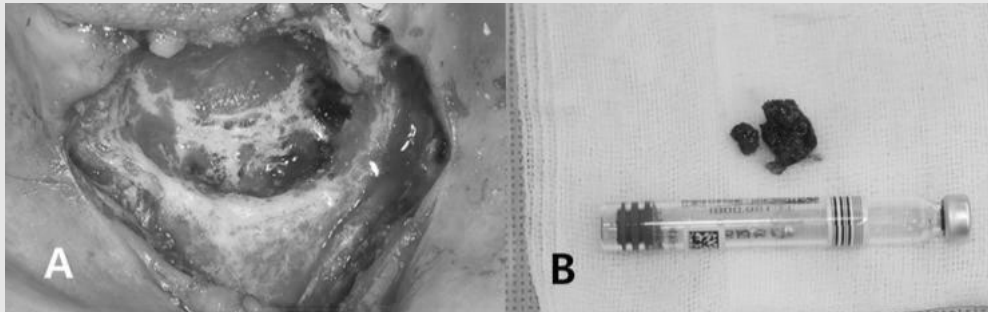


Fig. 3. Intraoperative photo of BRONJ patients who had performed the surgery of sequestrectomy on anterior mandible. (A)The normal bone pattern exposed by removing sequestrum. (B)The sequestrum of the anterior mandible.

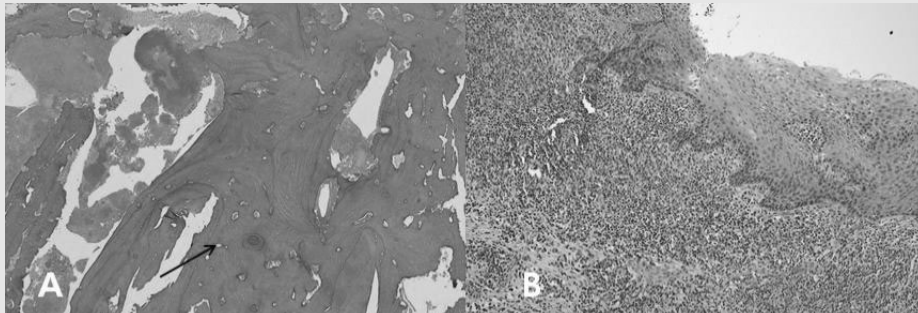


Fig. 4. Histological findings of the lesion. (A) Bone biopsy pathology showed dead bone with empty lacunae(Arrow) and bony resorption.(HE stain, x200), (B) Granulation tissue with intense generalized mixed inflammatory cell.(HE stain, x200)

골과 괴사된 골세포가 관찰되었으며, 소파된 육아조직은 심한 염증 세포 침윤 및 괴사세포 및 거대 조직세포가 관찰되었다. 만성염증세포군이 잔존하여 보존적 처치에서 수술적 치료로 치료 전환 시 참고할 만한 지표를 나타내었다. 보존적 처치를 시행한 22명의 치료는 전신적인 항생제 투여(1차 penicillin 선택)와 구강살균제(0.12% chlorhexidine)의 국소적인 도포를 시행하였다. 수술군의 90%(45/50명)가 합병증이나 재발의 소견 없이 치유(Response) 되었으며, 보존적 처치를 시행한 군에서는 31/8%(7/22명)가 개선이 없거나, 증상이 악화 되었다(Unresponse, Worsen). 이 두 치료법의 예후 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.014$ ).

#### IV. 총괄 및 고찰

2007년 AAOMS의 position paper<sup>7)</sup>에 공표된 이후로, 비스포스포네이트에 의한 악골괴사는 구강악 안면외과를 중심으로 지속적으로 문제제기를 하였고, 2009년<sup>10)</sup>에 이르러 병기에 대한 재설정과 drug-holiday에 대한 기준을 제시하였다. 국내에서도 2009년 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한구강악안면외과학회에서 공동 연구하여 토론을 거친 후 Korean Position Statement<sup>13)</sup>를 발표하였고, 최근에는 국외에 비해서 국내 발병률이 더 높다는 의견도 제시하는<sup>9)</sup> 등의 활발한 연구가 이루어지고 있다. 2014년에 AAOMS는 이 질병에 관한 세 번째 position paper<sup>14)</sup>를 통해 BRONJ의 정의를



medication related osteonecrosis of the jaw로 변경하였고, 이는 bisphosphonate이외의 denosumab과 같은 다른 antiresorptive drug들과 antiangiogenic therapy들의 사용 증가를 질병에 포함하기 위해서이다.

병의 진행에 따른 병기의 구분에 대해서도 지속적으로 논의의 대상이 되고 있다. 본 연구에서는 병기의 구분을 2009년 발표된 position paper<sup>10)</sup>에 따른, 0~3단계의 4단계를 따랐다. 병기에 따른 치료 방법에 대해서는 stage 2를 기준으로, 더 낮은 병기에서는 보존적 치료를, 더 높은 병기에서는 수술적 치료를 권하고 있으며, stage 2에서는 노출된 연조직의 소파술을 제안하고 있다. Lerman 등<sup>15)</sup>은 120명의 평균 12개월 이상의 추적관찰을 시행하였는데, 이 중 51명의 Stage 2 환자에게 의 보존적 처치를 시행한 결과 71%의 치료성공률을 보였다. 이에 반해, Lee 등<sup>16)</sup>의 연구에 따르면, stage 2, 13명의 환자를 수술적인 방법으로, 15명을 보존적인 방법으로 치료한 결과, 수술적인 치료를 시행 군의 예후가 더 좋았다고 발표하였으며, 적절한 drug-holiday를 동반한 수술적 처치가 stage 2병기에서 더 나은 선택일 수 있다고 하였다. Stage 2에서의 새로운 치료대안으로 기존의 BRONJ 항생제의 1차 선택인 penicillin이 아닌, Bio film이 형성된 검체를 배양된 결과에 따른 항생제를 전신적, 국소적으로 투여 하는 방법이나<sup>17, 18)</sup>, 저주파 레이저<sup>19)</sup> 등의 치료방법도 제시되고 있다.

침습적인 치과 치료 전의 drug-holiday에 대해서는 여러 이견이 있다. 기존의 guide line으로는, 2009년 AAOMS position paper<sup>10)</sup>에서는 전신적 상황이 허락한다면, 침습적인 치과시술 술 전과 술 후에 각각 3개월간의 비스포스포네이트의 중단을 제안하고 있다. 하지만, 2014년 position paper<sup>14)</sup>에서는 비스포스포네이트 중단에는 명확한 학술적 증거가 없다고 보았으며, Damm과 Jones<sup>20)</sup>의 연구에 따르면 혈청 비스포스포네이트가 신장 배출을 통해 제거되

고, osteoclast의 활성을 회복하기 위해서 최대 2개월이 필요하기 때문에 발치 등의 침습적인 악골수술 이전 2개월간의 drug-holiday의 전환을 제시하였다. 하지만, drug-holiday에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하며, 명확한 학술적 증거를 갖춘 제안은 부재한 상황이다.

본 연구에서는 수술군인 50명의 stage 2 BRONJ 환자 중, 52%(26명)에게 1개월 이하, 28%(14명)가 1~3개월 그리고 20%(10명)에게 기존의 guide line인 3개월 이상의 drug-holiday를 수술적 처치 이전에 수행 하였다. 이 중 경과가 나빠진 환자는 없었으며, 좋아진 환자가 43명, 변화가 없었던 환자가 7명 이었다. drug-holiday에 따른 예후는 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 기존의 guide line에서 제시한, 3개월 이상의 drug-holiday의 치료 유의성을 뒷받침하지 못하고 있으며, 술 전 drug-holiday를 시행하지 않거나 1개월 이하로 시행한 군과의 예후와 차이점을 보여주지 못하였다. Drug-holiday의 장기적인 연구와 더 많은 표본연구가 필요하리라 사료된다.

Stage 2의 BRONJ 예후결정인자 중에서는, 본 연구에서 수행한 drug-holiday나 수술적 처치 여부 이외에도 비스포스포네이트 투약기간, 투약 경로(정맥주사여부), 비스포스포네이트 종류, 혈청 CTX 수치, steroid 투약 여부, Surgery-trigger factor 등이 있다. BRONJ 발병 및 예후 평가에 있어서 가장 신뢰할 만한 요소로는 비스포스포네이트의 효능이라고 알려져 있다<sup>9, 10, 21)</sup>. 정맥 제제가 경구 투여제에 비해서 월등한 발병률과 좋지 않은 예후를 보였다. 투여 기간이 길수록 예후가 좋지 않은 것도 일반적이다<sup>22)</sup>. Ruggiero<sup>14)</sup>등에 따르면 골다공증 환자에게 비스포스포네이트 투여 시에 4년 이하일 경우 BRONJ의 발병률은 0.05%로 0%에 가까울 정도 이지만, 4년 이상에서의 발병률은 0.25%로 4배 이상 증가하게 된다. 따라서 4년 이상 비스포스포네이트를 투약해야 하는 경우 구강위생을 매우 향상시켜야 한다. 환자의

BRONJ에 대한 인식과 구강위생관리도 발병률에 영향을 끼친다<sup>23, 24, 25</sup>. 비스포스포네이트 치료를 시작할 시기에 환자들은 반드시 BRONJ 발병의 위험성에 인지해야 하며, 투약 기간과 투약중의 구강위생에 대한 정보를 정확히 알고 있어야 한다. 특히, 의치장착 들은 구강점막의 미세한 손상이 반복되기 때문에 구강위생 교육이 더욱 강조되고 있다<sup>26, 27</sup>. CTX 수치는 골흡수능의 평가(bone turnover rate)를 통한 BRONJ 예측인자로 사용되었다. Marx<sup>28</sup> 등에 따르면, 혈청 CTX 수치가 100pg/ml 이하이면 고위험군, 100~150pg/ml 이면 중등도, 150pg/ml 이상이면 최소위험군으로 분류하였다. 하지만, 본 연구의 결과와 마찬가지로 Kwon 과 Song 등<sup>29, 30</sup> 등에 따르면, CTX 수치를 이용한 위험도 평가는 수술의 예후와 유의할 만한 상관관계가 없다고 보고 있으며, 최근에는 NTX, osteocalcin 등의 다른 골 교체율 표지자가 BRONJ의 예측인자로 거론되고 있다<sup>31</sup>.

BRONJ 처치에 있어서 stage 2는 보존적 처치와 외과적 처치에 대해 공존하는 병기라 볼 수 있다. 본 연구에서 50명의 수술환자 중 45명(90%)이 좋은 예후를 보였으며, 이는 보존적 처치를 시행한 22명의 환자 중 증상이 변하지 않은 4명(18.2%)과 악화된 3명(13.6%)에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.014$ ). BRONJ stage 2에서 외과적 치료에 대한 객관적인 자료가 뒷받침되기 위해서는 더 많은 장기간의 후향적 연구가 필요 할 것으로 보인다. BRONJ환자의 수술적 접근시에 기존의 drug-holiday guide line에 대한 고려도 필요하다. 본 연구에서 3개월 이상 비스포스포네이트를 중단한 군과 1~3개월, 1개월 이하 중단한 군과의 통계적 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.478$ ). 이는 최근의 여러 논문들과 새로이 발표된 2014 AAOMS position

paper의 내용과도 의견을 같이한다. 이에 관하여도 장기 관찰된 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결론

본 연구에서는 2012년 1월부터 2014년 8월까지 부산대학교 치과병원 구강악안면외과를 방문하여 BRONJ의 stage 2로 진단받은 72명의 환자를 대상으로 하였다. 이 연구의 목적은 BRONJ 병기의 초기 단계인 stage 2에서 보존적 처치를 시행한 군과 수술적 처치를 시행한 군의 예후평가를 시행하였다. 또한, 수술군에서의 drug-holiday의 효용성과 보존적 처치군에서 CTX level과 예후와의 상관관계에 대해 알아보았다.

1. 수술적 처치를 시행한 stage 2의 BRONJ 환자의 예후가 보존적 처치만을 시행한 군에 비해 통계적으로 유의하게 좋았다.

2. drug-holiday의 효용성에서는 1개월 미만, 1~3개월 그리고 3개월 이상의 각 군을 비교시 각 군간의 예후에서 통계적 차이는 없었다.

3. 보존적 처치를 시행한 군에서의 CTX level의 차이는 예후결정인자로서의 연관성을 나타내지 못하였다.

4. 수술을 시행한 환자에서 골 조직 검사 시 골 괴사가 진행되어 부골화된 경우가 많았고 만성염증세포군이 잔존하여 보존적 처치와 수술적 처치의 치료 비교시 병리적 소견은 참고할 만한 지표를 나타내었다.

보다 장기적인 예후평가와 추적관찰이 필요하며, 각 병기에 따른 치료 지침의 변화 혹은 병기의 상세화가 필요 할 것으로 보인다.

## 참고 문헌

1. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-78.
2. Coleman RE. Optimising treatment of bone metastases by arediaTM and zometaTM. *Breast Cancer* 2000;7:361-9.
3. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
4. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
5. Park HM, Lee ES, Kim SM. The use of osteoporosis medications in Korea in 2008. *J Bone Metab* 2009;16:87-93.
6. Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D 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;22:1479-91.
8. 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.
9. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in korea: A preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;39:9-13.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
11. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporosis Int* 2007;18:1363-70.
12. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1904-13.
13. 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;24:227-230.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the Jaw-2014 update. 2014;
15. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2013;49:977-83.
16. Lee HK, Seo MH, Pang KM, Song SI, Lee JK. Comparative Study on Surgical and Conservative Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) in Disease Stage 2. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2013;35:302-309.
17. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:767-75.
18. Wanger G, Gorby Y, El-Naggar MY, Yuzvinsky TD, Schaudinn C, Gorur A et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related

## 참고 문헌

- osteonecrosis of the jaw biofilms. 2013;115:71-8.
19. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmasso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg* 2010;28:179-84.
  20. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug-holidays. *Gen Dent* 2013;61:33-8.
  21. 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.
  22. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
  23. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27:5356-62.
  24. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
  25. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
  26. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. 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;67:1167-73.
  27. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4634-8.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Song JW, Kim KH, Song JM, et al. 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. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2011;37:1-8.
  31. Saad F, Eastham JA, Smith MR. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcomes in men with prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30:369-78.