

하악 구치부에 발생한 Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaw의 치험례

박재안¹ · 윤규호¹ · 정정권¹ · 배정호¹ · 유경하¹ · 조규홍¹ · 신재명² · 백지선²
인제대학교 ¹상계백병원 구강악안면외과학교실, ²일산백병원 구강악안면외과학교실

Abstract

Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaw on Mandibular Molar Area: a Case Report

Jae-an Park¹, Kyu-ho Yoon¹, Jeong-kwon Cheong¹, Jung-ho Bae¹, Kyung-Ha You¹,
Kyu-hong Jo¹, Jae-myung Shin², Jee-seon Baik²

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sanggye Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang, Korea

Bisphosphonates are synthetic analogue and have high affinity on bone remodeling site. Since they have a long half-reduction time, they accumulate at bone and act for a long time. They are widely used in osteoporosis derived from inflammatory bowel disease or postmenopausal osteoporosis patient for bone mineral density improvement. In addition, they neutralize hypercalcemia owing to bone metastasis of malignancy. However, a jaw bone necrosis was recently reported in some patients who have taken bisphosphonates for a long time. It is called Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws (BRONJ). It can come spontaneously, but more often after oral surgery including tooth extraction. In this case, a 80-year-old woman was treated with bisphosphonate (sodium alendronate) for 2 years to improve bone mineral density. She had her left lower second molar tooth extracted at local clinic. After extraction, she had inflammatory symptoms like a pain, a cheek swelling, and a discharge of pus. She was referred to our clinic for treatment. We treated meticulously from dressing to surgery. After following up about 1.5 years, the jaw lesion was successfully healed. So we report this case.

Key words: Bisphosphonate, Osteonecrosis, Jaw

서 론

최근 전세계적으로 평균 수명이 늘고 고령화 사회로 접어들면서 골다공증과 같은 노인성 질환에 관심이 높아지고 있다. 특히 여성의 평균 수명이 늘어남에 따라 폐경 후 골다공증 환자의 비율 역시 높아지고 있는 추세이며 골다공증 치료제에 대한 수요도 그 만큼 늘어나고 있다.

그 중 탁월한 치료제로 알려져 왔던 bisphosphonate를 주목해 볼 필요가 있다. Bisphosphonate는 골다공증 뿐 아니라 대사성 질환, 악성 종양의 골전이에 대한 치료제로도 사용되고 있으며 긴 반감기를 가지고 골에 비교적 오랜 시간 축적되어 장기적으로 효과를 나타낸다.¹⁾ 이러한 bis-

phosphonate는 간편한 투여 방법과 긴 투여주기로 노인환자에게 약물 복용에 대한 큰 부담 없이, 골밀도를 높이고 병적 골절을 방지하는 역할을 해왔다.

그러나 2003년, 정맥 투여 bisphosphonate에 의한 악골 괴사증의 36증례가 Marx²⁾에 의해 보고된 이후, 구강악안면 영역의 새로운 질환으로 대두되고 있다. Bisphosphonate에 의한 악골괴사(BRONJ)는 방어능력이 떨어지고 전신적 건강상태가 불량한 노인환자 또는 악성종양 환자에게서 나타난다는 점이 그 심각성을 배가시킨다. 이 질환은 악골 괴사증의 소견을 보이며, 외과적 방법이나 보존적 방법이나 잘 치유되지 않는다는 특징을 가지고 있다.

증례보고

2008년 11월 80세 여자환자가 발치 후 계속된 통증으로 본원으로 내원하였다. 당뇨와 고혈압, 골다공증의 전신질환이 있으며 2008년 9월 개인 치과의원에서 발치 후 통증이 있고 발치와 치유가 되지 않았다. 이를 개선시키기 위해 같은 해 10월에 국소마취 하 소파술을 시행하였으나 호전이 없어 본원으로 의뢰되었다. 발치 후 2개월 정도 지난 시기이며 염증소견 이외에는 특이한 점을 발견할 수 없었다 (Fig. 1). 환자에게 필요 시 절개 배농과 골 소파술 등이 필요할 수 있음을 설명하고 주기적 내원을 권유하였으나 환자의 개인적 사정에 의해 개인 치과의원에서 치료를 계속하기로 하였다.



Fig. 1. Initial panoramic view: 2 months after extraction.

2009년 7월에 환자는 이전 내원 시와 비슷한 증상을 호소하며 병소 부위에 화농과 누공이 형성된 상태로 다시 본원을 내원하였다. Bisphosphonate를 장기간 복용하였다는 점과 방사선 치료의 기왕력이 없다는 점등을 통해 bisphosphonate에 의한 악골 골괴사일 것으로 추정하였다.^{3,4)} 환자의 파노라마 방사선 사진 상에는 부골이 형성되어 있었고 균배양 결과 streptococcus mitis, streptococcus oralis가 검출되었다(Fig. 2). 환자의 상태로 보아 2009년 AAOMS의 병기 분류 중 stage2로 진행되었다고 판단하여, 외과적 접근을하기로 결정하였다.⁵⁾

이전까지 복용하던 bisphosphonate를 중단하고, 항생제를 투여 하면서 2개월간 normal saline과 0.12% chlorhexidine으로 지속적인 소독을 시행하였다. 소독하던 중 화농이 줄었고, 누공의 크기가 감소되었다. 2009년 10월 국소마취 하에 부골 절제술을 시행하였다. 수술 시에는 괴사된 골조직 주변에서 출혈이 될 때까지 골절제술을 시행하고 절제된 부위가 자극되지 않게 부드럽게 골형성을 해주었다. 그리고 장력이 가해지지 않도록 연조직을 일차 봉합 하였다 (Fig. 3).

수술 1주일 후 발사 시행하였고 이후 특별한 infection의 증상 없이 발치 후의 정상적인 healing 양상과 유사하게 수술부위가 치유되었다(Fig. 4, 5). 예전에 있었던 종창, 압통의 증상도 남아있지 않았으며 술후 5개월째에는 건강한 연



Fig. 2. Periapical view, photograph, and panoramic view: after 8 months of follow up loss.

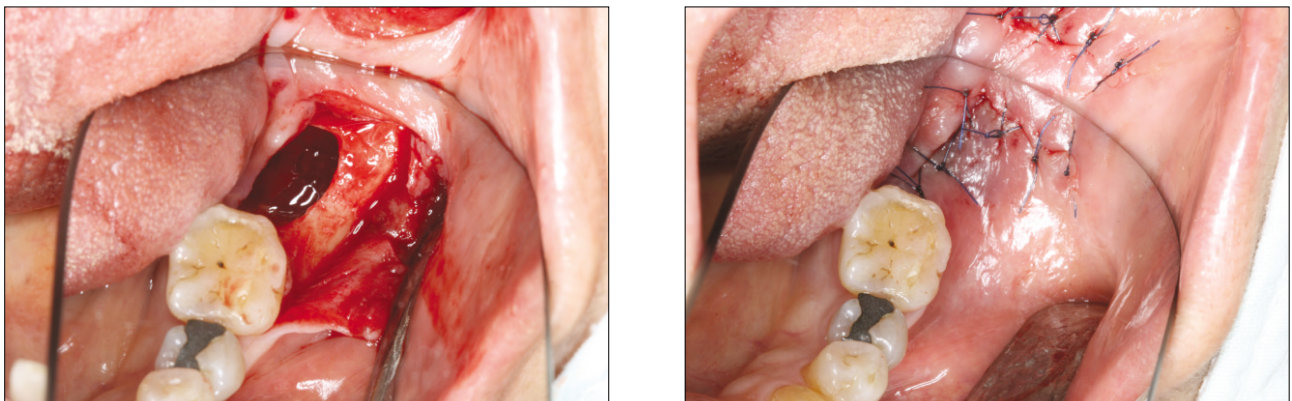


Fig. 3. Operation site: meticulous bone resection and primary closure.



Fig. 4. Postoperative photograph; 2 weeks after operation.



Fig. 5. Postoperative photograph; 2 months after operation.



Fig. 6. Postoperative photograph and panoramic view; 5 month after operation.

조직의 형태와 방사선 사진상 방사선불투과상의 증가 역시 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

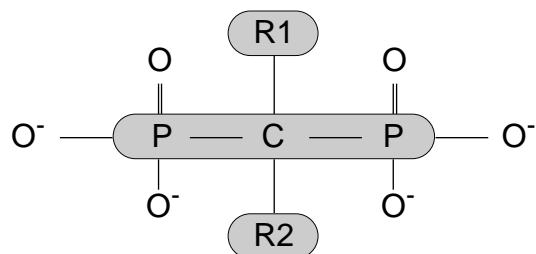
고찰

Bisphosphonate는 잘 대사되지 않는 물질로 bone에 흡수되어 국소화되고, osteoclast의 기능을 저해한다. 분자구조의 주요부분에 산소분자가 치환되어 골기질 내에서 쉽게 가수분해 되지 않으며, 따라서 반감기도 길어지게 된다.⁶⁾ 각 bisphosphonate의 종류는 R1, R2기에 의해 구분되는데, 주로 R1기는 칼슘과 결합하여, 골기질과 안정된 상호작용을 할 수 있게 하는 hydroxyl기가 결합되며, R2기에는 각 bisphosphonate의 성질과 효능을 결정하는 결사슬이 결합한다(Table 1).

R2기에 결합하는 결사슬은 또다시 nitrogen을 포함하는 것과 nitrogen을 포함하지 않는 것으로 구분할 수 있다. Nitrogen을 포함하지 않는 bisphosphonate (etidronate, clodronate, tiludronate)는 ATP 대사에 있어서 세포독성을 가진 대사물질을 형성하고, mitochondrial inhibition을

Table 1. Structure of bisphosphonate. It has R1, R2 side chains that determine their characteristics and potency

Generic name	Brandname	Delivery	Relative potency
Pamidronate	Aredia	IV	100
Zoledronate	Zometa	IV	100,000
Tiludronate	Skelid	PO	100
Alendronate sodium	Fosamax	PO	1,000
Etidronate	Didrone	PO	1
Risendronate	Actonel	PO	5,000
Ibandronate	Boniva	PO	100,000



일으켜 osteoclast의 세포사멸을 유발한다.^{7,8)} Nitrogen-containing bisphosphonate는 cholesterol 을 형성하는 mevalonate pathway (HMG-CoA pathway)에서 farnesyl pyrophosphate synthase와 geranylgeranylpyrophosphate synthase 형성을 방해한다. Bisphosphonate가 개입되어 이로 인해 prenylation이 억제되고, GTPase의 Ras superfamily가 변화를 일으켜 파골세포의 ruffled border를 형성하는 cytoskeletal function이 변성되는 결과를 가져오게 된다.⁹⁾ 이로써 파골세포 생성 자체를 방해하고, 파골세포의 세포주기를 약화시킨다. 결과적으로 bisphosphonate는 bone resorption을 방해하고, bone turnover를 감소시키게 된다. 이러한 성질 때문에 골흡수를 방지하는 역할을 할 수 있는 bisphosphonate는 긴 반감기를 가지며 골에 축적되어 오랜 시간 작용하는 약물로써, 경구 또는 정맥주사를 통해 환자에게 투여되고 있다. 이것은 염증성 창자병으로 인한 또는 폐경으로 인한 골다공증 환자에서 골밀도의 개선, 악성종양의 골전이에서 고칼슘혈증의 중화작용, 기타 골대사성 질환의 보조적인 요법으로 사용된다.¹⁾

그러나 bisphosphonate을 장기적으로 복용한 환자에게서 구강악안면 영역에서 주목할 만한 합병증이 대두되었다. BRONJ, 즉 bisphosphonate related osteonecrosis of jaw 라고 불리는 이 질환은 발병에 있어서 bisphospho-

nate이 결정적인 역할을 한다는 근거들이 마련됨에 따라 최근 BIONJ (bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw)로 소개되고 있기도 하다.¹⁰⁾

BRONJ가 최초로 보고된 것은 2003년 Marx²⁾에 의한 36증례의 보고이지만 1845년 성냥 제조 근로자들과 인을 채취하는 광부들의 악골에서 공기중의 phosphate에 의해 일어난 것으로 추정되는 phossy jaw가 보고된 바가 있다. 매일 공기중의 phosphate에 의해 노출된 환자는 심한 통증과 심한 악취를 보였다.¹¹⁻¹⁵⁾ 현재 쓰이고 있는 "bisphosphonate"라는 약물 자체에 의한 것은 아니지만 bisphosphonate의 backbone이라 할 수 있는 phosphate가 여러 경로를 통해 환자에게 투여되어 결과적으로 악골괴사의 소견을 보여주었다는 것에 의미를 둘 수 있다. 2009년 AAOMS의 position paper³⁾에 의하면 IV로 bisphosphonate를 투여한 환자의 0.8-12%에서 악골괴사증이 보고되었으며 oral bisphosphonate를 복용하는 환자의 0.00038-0.7%에서 악골괴사증이 보고되었다.

이러한 특징을 가지는 BRONJ의 병인론은 아직 밝혀지지 않았다. 가장 주된 병인으로 고려되는 것이 파골세포의 작용을 저해하여 정상적인 골개조의 주기를 방해한다는 것이며, Allen¹⁶⁾ 등은 alendronate를 매일 투여한 beagle dog의 골형성 속도를 비교한 실험을 통해 bisphosphonate가 골형성을 저해함을 보여준 바 있다. Reid¹⁷⁾ 등은 치조골에

Table 2. BRONJ 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

높은 농도로 축적되어 있던 bisphosphonate가 구강점막에 유리되면서 상피세포의 분화를 방해하여 치유를 늦추고 기저 치조골이 세균층에 노출되어 이차적으로 감염을 일으킨다고 하였다.

그리고 골세포에 직접 독성을 가져 nonviable osteocyte를 축적시킨다는 이론과 혈관내피 성장인자의 수치를 감소 시킴으로써 혈관신생을 방해해서 조직에 허혈상태를 일으켜서 나타난다는 것 등 여러 기전이 주장되고 있다.^{18,19)} 만약 환자가 당뇨, 흡연, 비만, 스테로이드 장기 복용과 같은 전신적 상태를 부가적으로 가지고 있다면 그 위험성은 더 증가된다고 한다.¹⁹⁾

BRONJ의 임상적 양상을 살펴보면 상악보다 하악에 2배 정도 더 호발하며, 발치 또는 구강외과적 수술이 동반되었을 때 그 확률이 5배에서 17배 정도 증가한다.³⁾ 병소를 관찰해보면, gray-tan color의 경조직이 노출되어있는 양상을 띠고, 화농과 누공을 동반하기도 한다. 또한 골이 구강 내에 노출되었을 때, 세균 감염을 일으켜 주변 연조직에 육아조직을 형성시키거나, 농양을 일으키기도 한다. 또한 이에 수반하여 병적 골절, 구강-안면 누공, 구강-상악동 누공, 구강-비강 누공 등을 일으킬 수 있다.²⁰⁾ 병기에 따른 진행양상은 병의 초기인 0기에는 골노출 없이 비특이적 증상을 호소하며 1기부터 괴사된 뼈의 노출이 드러나고 2기에는 동통과 감염의 증거가 생긴다. 이보다 더 진행된 3기에는 앞서 언급한 증상과 함께 병적 골절이나 구강이나 비강을 통한 누공, 심하면 골 아래로의 골융해가 진행되는 등의 증상이 생긴다.⁴⁾

BRONJ는 방사선학적으로 발치와가 치유되지 않는 상태로 치조백선을 따라 발치와의 형태로 남아있는 형태를 띤다. 간혹 감염의 결과로 좀먹은 듯한 양상을 나타내고 그에 대한 반응으로 부골을 형성하기도 한다. 조영술 영상에서는 Tc99m의 uptake가 증가된 양상으로 보여진다.

AAOMS는 2009년 BRONJ 환자를 4개의 병기로 구분하여 단계에 따른 치료방법을 소개하였다.³⁾ stage 0,1과 같이 증상이 비교적 경미한 환자에게는 bisphosphonate의 복용을 중단하는 것과 함께 항생제 투여, 지속적인 소독과 관찰을 추천하며, stage 2, 3, 4와 같이 괴사된 골의 노출을 동반하는 경우에는 괴사된 골의 외과적 제거를 추천한다 (Table 2). 이러한 보존적, 외과적 접근에 부가적으로 고압 산소요법을 시행할 수 있는데, 이는 골대사를 증진시키는 역할을 하여 연조직 치유에 도움을 준다는 취지이다.²¹⁾ 그러나 고압산소 요법의 효과에 대해서는 아직 연구결과가 충분하지 않은 상태이다.

결 론

BRONJ는 장기적으로 복용한 bisphosphonate가 오랫동안

동안 악골에 잔존한 상태에서 특별한 계기 없이, 또는 발치나 구강 내 소수술을 계기로 언제든지 발병 할 수 있다. 또한 약물의 특성 상 악성종양 환자나, 골다공증을 가진 노인 환자 등 쇠약한 환자에게 주로 처방되고 그러한 환자들의 전신적 상태를 고려해 보았을 때 치료나 예방에도 어려움이 있다. BRONJ는 최근 대두되는 질환으로 수많은 문헌이 보고되고 있지만 아직 그 병인이 정확히 밝혀지지 않았으며, 치료방법도 확실히 정해진 바가 없다.

본 증례에서는 장기적으로 bisphosphonate를 복용한 골다공증 환자에서 치아 발치 후 발생한 악골괴사증을 장기간에 걸친 보존적 처치와 수술을 통해 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 발생한 질환을 치료하기 이전에 질환의 예방이 무엇보다도 중요하며 이를 위해서는 치과치료에 앞서 환자에 대한 정확한 병력청취와 그에 따른 신중한 치료계획의 수립이 중요하다.

References

1. Bhoomi Mehrotra : Bisphosphonates-Role in Cancer Therapies. J Oral Maxillofac Surg 67 : 19, 2009.
2. Marx RE : Pamidronate(AREDIA) and zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61 : 1115, 2003.
3. Salvatore J, Rubgiero : AAOMS Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws -2009 update, American Association of Oral and Maxillofacial surgery, 2009.
4. Korea endocrine society : Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)-Position Statement of Korea. J Kor Endocr Soc 24 : 227, 2009.
5. 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.
6. Yoh Sawatari, Robert E. Marx : Bisphosphonates and Bisphosphonate Induced Osteonecrosis. Oral Maxillofacial Surg Clin N Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 19 : 487, 2007.
7. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näpänkangas JP *et al* : Further insight into mechanism of action of clodronate : inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a non-hydrolyzable, adenine-containing metabolite. Mol Pharmacol 62 : 1255, 2002.
8. Reid IR : Bisphosphonates: new indications and methods of administration. Curr Opin Rheumatol 15 : 4585, 2003.
9. Paul K, Piper Jr, Ugis Gruntmanis : Management of osteoporosis in the aging male : focus on zoledronic acid. Clinical Interventions in Aging 4 : 289, 2009.
10. Robert E. Marx : Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 67 : 107, 2009.
11. Donoghue AM : Bisphosphonates and osteonecrosis : analogy to phossy jaw. Med J Aust 183 : 163, 2005.
12. Purcell PM, Boyd IW : Bisphosphonate and osteonecrosis of jaw. Med J Aust 182 : 417, 2005.
13. Hellstein JW, Marek CL : Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st cen-

13. tury? J. OralMaxillofac Surg 63 : 682, 2005.
14. Marx RE : Uncovering the cause of "phossy jaw" circa 1885 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files case closed. J Oral Maxillofac Surg 66 : 2356, 2008.
15. Miles AEW : Phosphorus necrosis of the jaws:"phossy jaw." Br Dent J 133 : 203, 1972.
16. Allen MR, Burr DB : Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. J Oral Maxillofac Surg 66 : 987, 2008.
17. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB : Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone 41 : 318, 2007.
18. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E : Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw : background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102 : 433, 2006.
19. Matthew R. Allen, David B *et al* : The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw : So Many Hypotheses, So Few Data, 2009 American
20. John E. Fantasia : Bisphosphonates What the Dentist Needs to Know : Practical Considerations, J Oral Maxillofac Surg 67 : 53, 2009.
21. Freiburger JJ : Utility of Hyperbaric oxygen in treatment of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67 : 96, 2009.

저자 연락처

우편번호 139-707
서울특별시 노원구 상계7동 761-1
인제대학교 상계백병원 구강악안면외과학교실
정정권

원고 접수일 2010년 04월 16일
게재 확정일 2010년 07월 23일

Reprint Requests

Jeong-Kwon Cheong
Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Sanggye Paik Hospital, Inje University
761-7 Sanggye 7 dong, Nowon-gu, Seoul, 139-707, Korea
Tel: +82-2-950-1161 Fax: +82-2-950-1163
E-mail: dentpd@paik.ac.kr

Paper received 16 April 2010
Paper accepted 23 July 2010