

투고일 : 2011. 6. 30

심사일 : 2011. 7. 8

게재확정일 : 2011. 7. 16

비스포스포네이트(Bisphosphonate)를 복용하는 환자에서 발생하는 골괴사증

한양대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

황 경 균

ABSTRACT

Bisphosphonate related osteonecrosis of jaw

Associate Professor of Oral & Maxillofacial Surgery,
Department of Dentistry, Collage of Medicine, Hanyang University
Kyung-Gyun Hwang, DDS, MSD PhD

Bisphosphonates are widely used in the management of osteoporosis patients. Many reports and clinical studies have published a relationship between necrotic bone lesions localized to the jaw and the use of chronic bisphosphonate therapy. This osteonecrosis named bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ). This article described the mechanism, chemical structure, indication, risk factor of the bisphosphonate

Key words : Bisphosphonate, osteonecrosis, jaw

I. 서론

비스포스포네이트(Bisphosphonate)는 골흡수 억제제로서 폐경기이후 골다공증의 예방 및 치료, 스테로이드에 의한 골다공증의 예방과 치료, 파켓병(Paget's Disease), 다발성 골수종, 악성종양의 전이 예방, 고칼슘혈증에 많이 사용되고 있다. 이 중 골다공증 환자에서 발생하는 골절의 예방 및 치료를 위해서 비스포스포네이트는 50%이상 처방되고, 그 수는 점차 증가하고 있다. 2003년 Marx가¹⁾ 미국구강악안면외과학회지에 비스포스포네이트 치료를 받는 36명의 환자에서 무혈성악골괴사(Avascular Necrosis of the Jaw)를 보고한 이후, 비스포스

포네이트의 부작용으로 그 심각성을 인식하기 시작하였고, 이후 비스포스포네이트 관련 악골괴사(Bisphosphonate related Osteonecrosis of The Jaw;BRONJ)에 대한 보고는 증가하기 시작하였다. 2007년, 2009년 미국구강악안면외과, 미국내분비내과에서도 그 위험성에 대한 Positional Paper를 발간하였고, 2009년 한국에서도 대한내분비학회와 구강악안면외과학회에서 그 위험성을 의사 및 치과의사들에게 알려 환자의 치료에서 주의를 요구하고 있다. 이 논문에서는 골다공증 치료에 많이 사용되고 있는 비스포스포네이트 제제와 이에 의해서 발생하는 BRONJ에 대해서 문헌고찰을 통해서 알아보려고 한다.

1. 비스포스포네이트

비스포스포네이트는 Etidronate라는 이름으로 1865년 독일에서 합성되어 사용되었다. 처음에는 부식억제제(corrosion inhibitor) 또는 식물, 비료, 석유산업의 착화제(complexing agent)로 사용되었다. 1968년부터 생물학적 용도로 사용하게 되었다. 비스포스포네이트는 인체 내에 존재하는 pyrophosphate와 유사한 형태를 가진 P-C-P 구조물(그림 1)로써 탄소 원소에 결합할 수 있는 R1, R2의 side chain에 의해서 다양한 형태의 구조물을 합성할 수 있다. 이러한 작은 구조의 변화는 물리화학적, 생물학적, 치료상의, 독물학적 특성을 가진다. 일반적으로 한 개의 R에는 수산화(-OH)기가 부착되어 뼈의 칼슘에 대한 친화력을 증가시키고, 나머지 R2에 다양한 구조물이 부착되어 뼈흡수를 억제하는 효과를 조절한다^{2, 3)}.

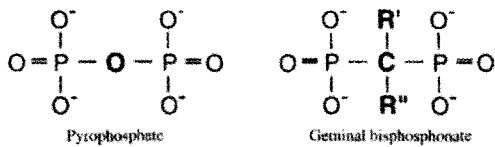


그림 1. Chemical Structure of Pyrophosphate and Bisphosphonate

비스포스포네이트는 작용기전에 따라 크게 질소(N)를 포함하는 질소-비스포스포네이트와 질소를 포함하지 않은 비질소-비스포스포네이트로 두가지로 나눌 수 있다. 비질소-비스포스포네이트는 Clodronate, Tiludronate, 그리고, Etidronate 등이 있는데, 이들은 ATP(adenosine triphosphate)를 사용하는 효소를 억제하는 기능을 한다. 즉 비스포스포네이트는 파골세포 내로 들어가서 nonhydrolyzable cytotoxic analogues APT로 대사된 후 AppCp 형태의 전환되어 세포 내 축적된다. AppCp 형태의 대사물은 미토콘드리아에 있는

ATP/ADP translocase를 억제하는데, 이는 미토콘드리아의 세포막의 전위를 상실하게 만들어 직접적으로 세포 즉 파골세포의 세포소멸(apoptosis)을 야기한다. 비스포스포네이트의 골미네랄에 높은 친화도로 인해서 세포독성이 있는 대사물질은 파골세포 내에서 축적이 된다^{4~6)}. 다른 하나는 질소를 포함한 비스포스포네이트(nitrogen-containing bisphosphonate; N-BPs; Pamidronate, Alendronate, Ibandronate, Risedronate, 그리고, Zoledronat)는 비질소 비스포스포네이트와는 다른 기전으로 파골세포의 활성화와 생존을 조절한다. 복용 후 이들 약물은 메발론산 경로(Mevalonate pathway)에 작용하는 주요한 효소인 farnesyl diphosphonate synthase(FPPS)를 억제함으로써 파골세포의 활성화 기능을 억제한다(그림 2). 이

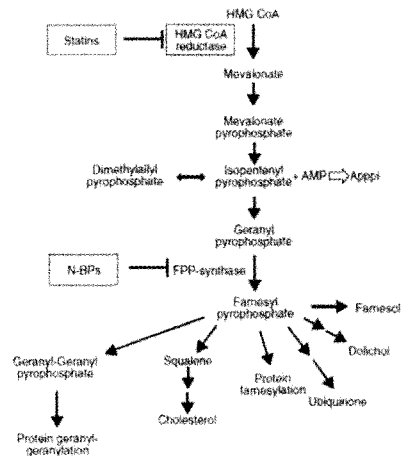
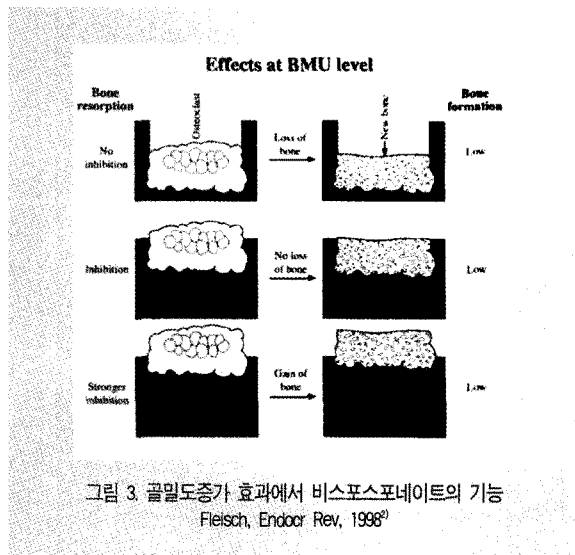


그림 2. 메발론산 경로 (Mevalonate pathway) : Green, Oncologist, 2004⁶⁾

경로에는 여러가지 중간 매개물질들이 있는데, farnesyl pyrophosphate, geranylgeranyl pyrophosphate, Ras, Rho, 그리고, Rac 등이다. 이러한 신호전달물질은 세포의 증식, 세포의 생존, 세포구조형성에 중요한 조절인자로 작용한다. 파골세포내에서 protein prenylation과 Ras

signaling의 억제제는 세포내 이동에 결함이 생기게 한다. 결과적으로 파골세포는 골흡수에 중요한 tight-sealing zone과 ruffled borders의 형성을 할 수 없게 된다³⁻⁶⁾.

비스포스포네이트는 골의 균형에서 positive로 작용하게 된다. 골다공증 환자와 같이 골생성이 낮은 경우 아래의 그림과 같이 파골세포의 기능(골흡수)은 3가지 경우를 생각해 볼 수 있다. 첫번째 그림과 같이 파골세포에 의한 골흡수가 전혀 억제되지 않으면, 골은 점차적으로 소실될 것이고, 두번째 그림과 같이 골흡수가 적당히 억제 조절된다면, 신체내의 골은 평형을 이루게 될 것이다. 하지만, 세번째 그림과 같이 골흡수의 강력한 억제는 낮은 골형성 능력에도 불구하고 골밀도를 점차 증가하게 된다(그림 3).



2. 비스포스포네이트의 적응증과 치료 효과

정주 비스포스포네이트는 악성종양과 관련된 고칼슘혈증과 유방암, 폐종양, 전립성 암종의 골전이 등의 치료와 다발성 골수암종 등에 효과적인 치료방법으로 사용된다. 비록 악성종양의 생존률을 높이지는 못하지만, 종양환자의 골격에 대한 효과로 인해서 생활의 질에는 상당히 긍정적인 효과를 나타낸다.

2001년 이전에는 pamidronate(Aredia[®])이 유일하게 미국에서 승인된 비스포스포네이트계 약제이다. 2002년에 zoledronic acid(Zometa[®])가 미국 FDA승인을 받았다. 최근에 zoledronate(Reclast[®])와 ibandronate(Boniva[®])가 골다공증 치료에 있어 제한적 사용을 승인을 받았다(Table 1). 경구 비스포스포네이트는 골다공증뿐만 아니라 골감소증의 치료제로도 승인을 받았다. 골다공증은 다른 질병과 연관해서 발생할 수 있지만, 주로 스테로이드 복용이나 폐경기 이후 여성에서 많이 발생한다⁹⁾. 골다공증은 고혈압, 당뇨 등과 같이 질병이 있을 때에도 특별한 증세가 나타나지 않는다. 따라서 골다공증 환자를 정확히 추산하는 데에는 어려움이 있다. 최근 우리나라의 건강보험 심사 청구데이터를 이용한, 골다공증으로 인해 의료이용이 있었던 환자, 즉 의사진단에 의한 골다공증 환자는 2005년 107만명, 2006년 120만명, 2007년 133만명, 2008년 146만명으로 나타났다. 연령별로는 60대가 가장 많았으며, 50~79세가 전체 의료이용의 약 85%를 차지하였다. 이들에 있어서의 골절 발생률은 2005~2008년의 기간 동안 약 22만~24만건으로 나타났으며 연평균 3.8%씩 증가하는 것으로 나타났다. 치료에 있어서는 2008년도 골다공증 치료제 외래처방전을 분석한 결과, 성분별 처방분을 분석결과 비스포스포네이트를 39.68%로 가장 많이 사용하고 있고, 칼슘/비타민D 복합제(26.89%)와 칼시토닌(14.4%), 비스포스포네이트 복합제(11.53%)가 그 뒤를 따르는 양상이다. 이렇듯 비스포스포네이트는 현재 골다공증 치료의 약 50%를 차지하는 대표적인 약제로 인식되어 있다.

3. 비스포스포네이트 관련 악골괴사(Bisphosphonate related osteonecrosis of Jaw : BRONJ)

구강악안면 영역에서 비스포스포네이트 제제의 위

Table 1 사용되고 있는 비스포스포네이트 약제. Ruggiero, JOMS, 2009⁷⁾

적응증	질소(N)포함여부	용량	투여방법	상대적역가	화학구조식
Etidronate (Didronel®)	Page't s Disease No	300-750mg daily for 6 months	경구	1	
Tiludronate(Skelid®)	Page't s Disease No	400mg daily for 3 months	경구	50	
Alendronate (Fosamax®)	Osteoporosis Yes	10mg/day 70mg/week	경구	1,000	
Risedronate (Actonel®)	Osteoporosis Yes	5mg/day 35mg/week	경구	1,000	
Ibandronate (Boniva®)	Osteoporosis Yes	2.5mg/day 150mg/month 3mg every 3months	경구 정주	1,000	
Pamidronate (Aredia®)	Bone Metastasis Yes	90mg/3weeks	정주	1,000-5,000	
Zoledronate (Zometa®)	Bone Metastasis Yes	4mg/ 3 weeks	정주	10,000 +	
(Reclast®)	Osteoporosis	5mg/year	정주		

험성을 인지하고 보고된 것은 2003년 Marx 정주의 IV 비스포스포네이트에 의한 치유되지 않는 골이노출에 대한 보고가 처음이다¹⁾. 2004년부터 비스포스포네이트에 의한 골괴사들이 많이 보고되고 있고, 최근에는 그 보고의 수가 늘어나고 있다⁸⁻¹²⁾. 2007, 2009년 미국구강악안면외과학회 position paper에서는 다음 3가지의 범위에 포함되는 골괴사를 BRONJ로 정의 하고 위험요소 및 예방에 관한 내용을 보고하고 있다. ① 현재 또는 과거에 비스포스포네이트 치료를 받은 환자, ② 구강악안면 영역에 8주이상 골의 노출이 된 환자, ③ 과거 악골의 방사선치료

병력이 없는 상태로 정의한다(그림 4, 5). BRONJ는 모든 골다공증 환자에서 발생하지는 않는다. 이와 관련된 요인을 살펴보면, 악성종양에서 골전이나 골칼슘혈전의 치료로 사용하는 정주형태의 비스포스포네이트의 경우에서 0.8%~12%의 범위로 많이 발생한다. 반면, 골다공증의 치료제로 많이 사용되는 경구형태의 비스포스포네이트는 현재 미국에서는 190만의 처방건수를 보이고 있으며, 2008년 기준으로 한국에선 24만의 처방건수를 보인다. 그러나, 경구형태의 비스포스포네이트 복용환자에서 BRONJ의 발생 비율은 0.01~0.04%로 낮은 것으로 보고되고

있다. AAOMS Position Paper⁷⁾에 의하면, 정주 비스포스포네이트는 경구 비스포스포네이트에 비해서 7배이상의 dentoalveolar surgery에서 위험이 높고, 5.3~20배의 위험성이 높은 것으로 보고되기도 한다. 복용기간에 따른 발생 위험은 장기간 복용한 환자에서 많이 발생하고 경구복용의 경우에도 3년이상 복용환자에서 발생율이 높다⁷⁾.

Ⅲ. 결론

비스포스포네이트는 파골세포에 작용하는 강력한

골흡수억제로 현재 골다공증으로 인한 골절예방을 위해서 가장 보편적으로 사용되는 약제이다. 비스포스포네이트를 복용하는 환자의 일부에서 악골의 괴사가 발생하는 증례들이 최근 증가하고 있으나, 현재 정확한 발생기전은 모르고 있는 상태임으로 발치, 임프란트 등 구강 내에서 악골노출이 되는 수술을 계획하고 있는 치과의사들은 환자의 과거력, 복용약물, 구강검사, 방사선 사진 촬영 등의 세심한 술전검사를 시행하고, 약물에 의한 악골괴사의 가능성이 있는 환자들에게는 환자에게 충분한 설명과 담당 내과와의 협진을 시해하여 BRONJ의 발생으로 인한 문제를 예방하는 것이 필요하다.



그림 4. 골다공증 치료를 위해서 경구 비스포스포네이트를 복용하던 72세 여자환자의 우측 하악골에서 발생한 골괴사(BRONJ)



그림 5. 전립선 암환자의 골전이를 예방하기 위해서 정주 비스포스포네이트 치료를 받던 64세 남자환자의 하악골에서 발생한 골괴사(BRONJ)

참 고 문 헌

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
3. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-34.
4. Green J, Clezardin P. The molecular basis of bisphosphonate activity: a preclinical perspective. *Semin Oncol* 2010; 37 Suppl 1: S3-11.
5. Rondeau JM, Bitsch F, Bourcier E, et al. Structural basis for the exceptional in vivo efficacy of bisphosphonate drugs. *ChemMedChem* 2006; 1: 267-273.
6. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 4: 3-13.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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.
8. Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183: 549-550.
9. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1115-1119; quiz 1169-1170.
10. Kanat O, Ozet A, Ataergin S, et al. Bisphosphonate treatment as a cause of jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2007; 13: 346-347.
11. Infante Cossio P, Cabezas Macian A, Perez Ceballos JL, Palomino Nicas J, Gutierrez Perez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E52-57.
12. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 2009; 60: 85-96.