



비스포스포네이트 관련 악골괴사(BRONJ)의 병기 2기에서의 외과적, 보존적 치료에 대한 비교 연구

이호경 · 서미현 · 방강미 · 송승일 · 이정근

아주대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

Comparative Study on Surgical and Conservative Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) in Disease Stage 2

Ho Kyung Lee, Mi Hyun Seo, Kang Mi Pang, Seung Il Song, Jeong Keun Lee

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Ajou University School of Medicine

Purpose: This study evaluated the prognosis of conservative and surgical treatment according to the staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) by American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons and American Society for Bone and Mineral Research.

Methods: We evaluated 53 patients of BRONJ who visited Department of Dentistry, Ajou University School of Medicine from May 2007 to February 2013. Twenty eight patients in stage 2, were divided into surgical and conservative groups with cessation of bisphosphonate therapy. Fifteen patients belonged to the conservative treatment group, in which mouth rinsing and antibiotics medication were done. Thirteen patients were treated with debridement or sequestrectomy, in the surgical treatment group. Each study list was analyzed by SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., USA) software and the favorable rate was verified by the Fisher exact test. *P*-values less than 0.05% were deemed significant.

Results: Clinical outcome was evaluated on the basis of both clinical and radiographic findings. Of all the 28 patients of stage 2, 15 patients underwent conservative treatment and 13 patients received surgical treatment. In the surgical group, 9 of 13 (69.2%) showed good prognosis, 4 of 13 (30.7%) showed recurrence. In the conservative group, 13 of 15 (86.6%) showed no change during the follow-up period. Two of 15 patients even showed a bad prognosis, such as pain and pus discharge, which are criteria for stage 3. *P*-value was 0.067 (>0.05).

Conclusion: The results of the present study suggests that surgical intervention is good choice against the conservative treatment, after proper drug holidays period, while further investigation is needed for a definite solution to BRONJ.

Key words: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (BRONJ), Bisphosphonate, Osteonecrosis, Therapeutics

원고 접수일 2013년 2월 27일, 원고 수정일 2013년 3월 27일,
게재 확정일 2013년 9월 21일

책임저자 이정근
(443-749) 수원시 영통구 월드컵로 206, 아주대학교 의과대학 치과학교실 구강악안
면외과
Tel: 031-219-5328, Fax: 031-219-5329, E-mail: arcady@ajou.ac.kr

RECEIVED February 27, 2013, REVISED March 27, 2013,
ACCEPTED September 21, 2013

Correspondence to Jeong Keun Lee
Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry, Ajou
University School of Medicine
206 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea
Tel: 82-31-219-5328, Fax: 82-31-219-5329, E-mail: arcady@ajou.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

비스포스포네이트(bisphosphonates, BPs)는 생체에서 무기질 침착을 억제하는 무기성 pyrophosphate와 유사한 화학 구조를 지닌 합성 유도체로 탄소 원자에 두 개의 인산기가 phosphoether 결합된 구조(P-C-P)를 갖는다. 이러한 P-C-P 구조는 pyrophosphate의 P-O-P 구조에 비해 pyrophosphatase나 산성 조건에서도 쉽게 가수분해되지 않는다. 이런 특성으로 BPs는 현재 골다공증 치료에 가장 많이 사용되는 약제일 뿐 아니라 골형성 부전증(osteogenesis imperfect), 파젯병(Paget disease), 다발성 골수종(multiple myeloma) 등 다양한 골 관련 질환에서 널리 사용되고 있다[1]. BPs의 부작용으로는 위장관계 증상, 신장 독성, 급성기 반응 등이 알려졌고, 최근 다른 부작용으로 악골괴사(bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw, BRONJ)가 대두되었다[2]. BRONJ는 드물게 발생하지만 BPs의 파괴적인 부작용으로 구강 내 상처 치유의 지연, 구강 점막의 손실, 상악 또는 하악골의 노출 및 괴사로 인한 지속적 통증, 화농성 분비물 등이 나타나는 질환이다. 2003년 Marx[3]가 처음으로 BRONJ에 대하여 증례 보고를 하였으며, 이후 세계적으로 많은 사례들이 발표되고 있다. 2007년에는 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)에서 Position Paper[4]를, American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)에서 Task Force Team이 BRONJ에 대하여 Task Force Report를 발표한 바 있다[5]. 이 2개의 기관은 BRONJ의 진단을 ① 과거 또는 현재에 BPs 치료 병력이 있으며, ② 8주 이상 지속하는 구강 악안면 부위에 노출되고 괴사된 골병소가 있으며, ③ 악골에 방사선 치료를 받지 않은 경우, 이 3가지 기준을 모두 만족하는 경우로 정의하였다[4,5]. 외국에서는 BRONJ의 사례들이 계속하여 보고되고 있으나 현재 우리나라는 일반인은 물론 BPs를 처방하는 의사나 BRONJ를 임상 현장에서 최초로 목격하는 치과의사조차도 BRONJ에 관한 인식이 충분하지 않은 것이 사실이다[6]. 앞으로 임상에서 BRONJ에 노출되는 경우는 점점 증가할 것이나 현재까지 확실하고 효과적인 치료법은 정립되지 않은 상태로 동통을 완화하고 감염 및 괴사가 진행되는 것을 억제하는 치료가 주를 이루고 있다. 이에 본 연구에서는 BRONJ를 보다 효과적으로 진단하고 치료하기 위해서 본원에서 진단받고 치료한 증례들을 분석하여 BRONJ의 임상적, 방사선학적 특징과 BPs를 중단한 기간, 보존적 치료 및 외과적 치료가 BRONJ의 치유경과에 미치는 영향에 대하여 알아보려고 하였다.

연구방법

본 연구는 2007년 5월부터 2013년 2월까지 아주대학교병원 치과진료센터 구강악안면외과 외래를 내원한 환자들 중 BRONJ

진단을 받은 환자 총 53명을 대상으로 하였다. 환자들을 대상으로 병력 취취를 하였고 임상적인 검사를 시행하였으며 진단을 위해 파노라마를 기본으로 하여 생검, computed tomography (CT), scintigraphy 등을 시행하였다. 53명 중 남성은 9명, 여성은 44명 이었으며 연령대는 41~84세로 평균 69.7세였고 환자 2명은 치료 도중 사망하여 추적 관찰할 수 없었다(Fig. 1). BPs를 투여받은 이유는 대부분 골다공증이었고(45명) 그 외에 다발성 골수종 6명, 악성 림프종 1명, 유방암 1명으로 모두 치료 목적으로 BPs를 투여받은 환자들이었다. 사용된 BPs 종류는 총 7종류이고, 정맥 제제는 3종류, 경구용 제제는 4종류였다. 총 13명의 환자에서 정맥 제제를 정주하였고 zoledronic acid와 pamidronate는 각 5명이었고, ibandronate는 3명이었다. 40명의 경구 제제 복용 환자 중에서는 alendronate가 32명으로 가장 많았고, 그 외에는 risedronate 복용 환자가 8명이었다(Fig. 2). BPs를 이용한 치료 기간은 평균 5.16년(6개월~약 20년)이었으며, 2명은 확인할 수 없었다. 전체 환자들 중 43명은 발치를 했었고, 3명은 치과 임플란트, 1명은 소파술, 1명은 부분 틀니 후 BRONJ가 발생하였다. 또한 2명은 치주 질환 등에 의한 자발적 BRONJ도 관찰되었다. 1명의 환자는 자료 부족으로 평가가 불가하였다. AAOMS와 ASBMR에서 발표한 BRONJ 진단원칙을 기준으로 진단하였고 전체 53명 중 28명의 stage 2 환자를 대상으로 보존적, 외과적 치료에 따른 예후를 평가하였다.

총 28명의 stage 2 환자 중 15명은 보존적 치료 계획하에 경과 관찰을 하였다. 보존적 치료는 경구 항생제를 투여함과 함께 구강 살균 세정제(0.12% chlorhexidin)로 구강 세정을 시행하였다.

항생제는 페니실린을 first choice로 선택하였고, 알레르기가 있는 경우에는 퀴놀론, 메트로니다졸, 클린다마이신, 독시사이클린 및 에리트로마이신 등을 투여하였다. 환자 교육을 실시하였고 3개월마다 추적 검사하였다. 나머지 13명의 stage 2 환자에서는

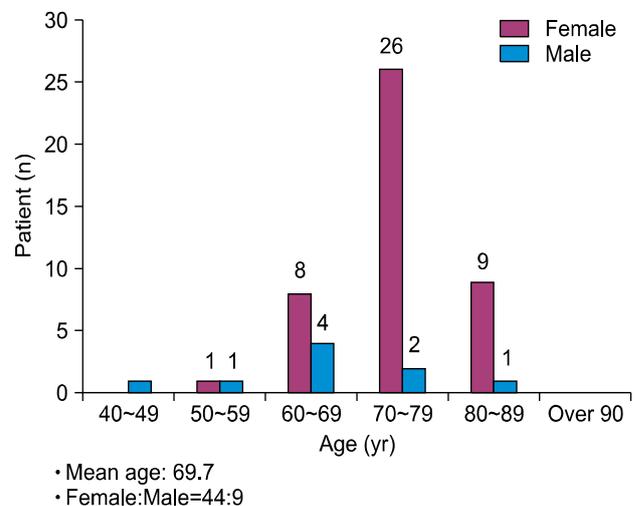


Fig. 1. Demographic data classified by age and gender.

초진 후 최대한 빠른 시일에 내과 협진하에 drug holiday를 시행하였다. 평균 holiday 기간은 5.8개월(1개월~11개월)이었으며 전신 마취하에 surgical treatment (debridement, sequestrectomy)를 시행하였다. 술 후 1주, 2주, 1달, 3달 경과 관찰을 하였으며 주기적으로 파노라마를 촬영하였고 필요하면 CT를 추가적으로 촬영하였다. 외과적 처치 이후에도 보존적인 치료는 병행하였고, 특히 수술 부위의 2차 감염이 발생하지 않고 denture 등에 의한 지속적인 irritation이 가해지지 않도록 내원할 때마다 환자 교육을 실시하였다. 각 군의 예후를 경과 관찰 기간 동안 평가하였고, 연구항목을 통계 분석하기 위하여 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software를 이용하였다. 각 연구

항목들은 수술 후 변화가 없는 군을 1로 놓고 예후가 불량한 경우는 0, 양호한 예후를 보이는 경우는 2로 정하고 집단 통계량을 계산하였다. 수술을 시행한 군의 예후에 대한 통계적 평가를 Fisher의 정확 검정(Fisher exact test)으로 유의 수준 0.05% 수준에서 검정하였다.

결 과

외과적 수술을 한 13명의 stage 2 환자 모두에서 괴사된 골의 노출과 함께 점막부위의 염증 및 부종, 통증을 호소하였고 노출된 골 괴사부위는 탐침 시 출혈성향을 보이지 않았다. 환자들 중

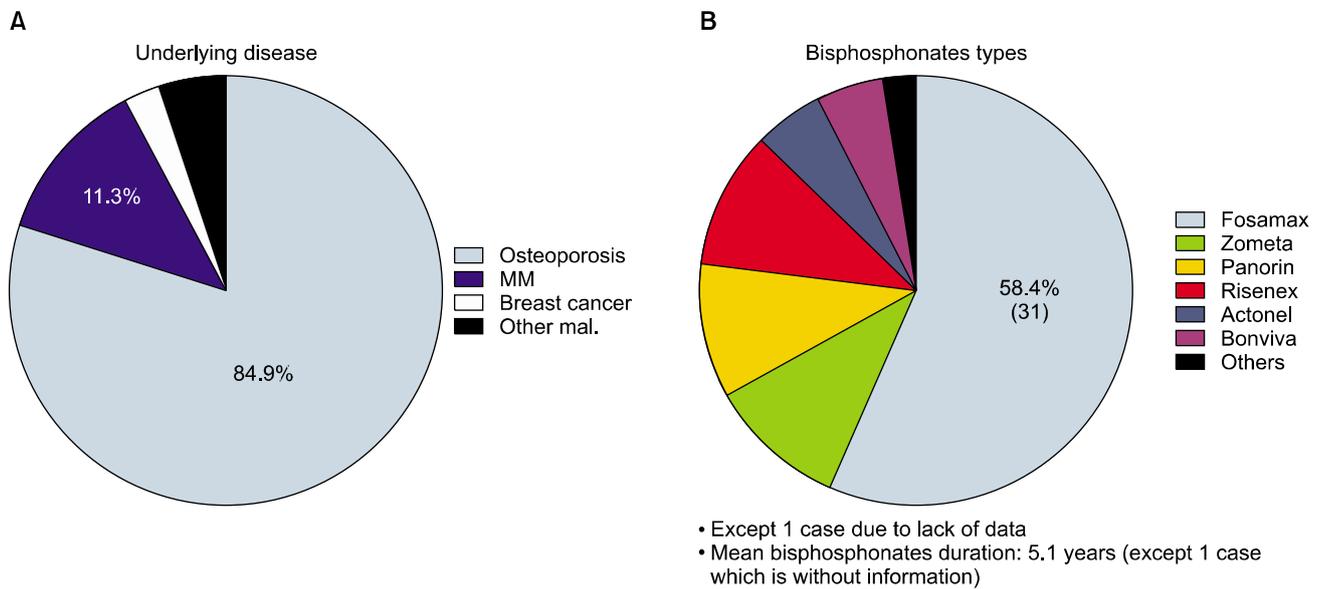


Fig. 2. Underlying diseases and bisphosphonates types. (A) Figure analysis of underlying diseases, (B) figure analysis of bisphosphonates types. MM, multiple myeloma; Other mal., malignancy lymphoma et al.

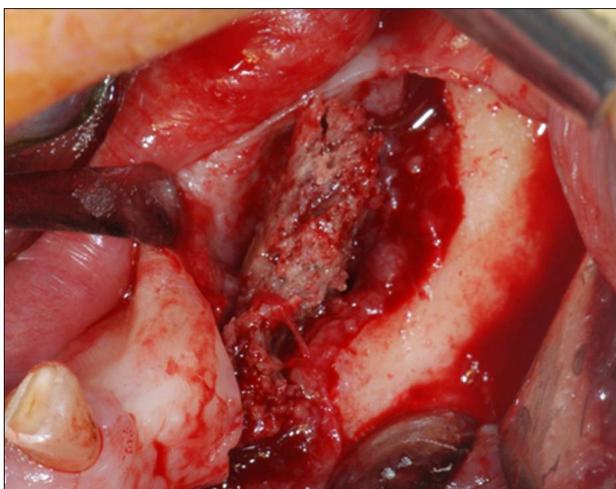


Fig. 3. Intraoperative photo of sequestrectomy that belongs to the surgical intervention group.



Fig. 4. Post-operative photo of 3-month follow-up.

Table 1. Comparative study of prognosis at stage 2 patients with Fisher exact test

| Treatment group | Prognosis | | | Group statistics analysis | | Fisher exact test |
|---------------------|------------------------|--------------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Favorable ^a | Unfavorable ^b | No change | N (samples) ^c | Mean±standard deviation | Significance probability |
| Conservative (n=15) | 0/15 (0.0%) | 2/15 (13.3%) | 13/15 (86.6%) | 15 | 0.87±0.352 | P=0.067 (>0.05) |
| Surgical (n=13) | 9/13 (69.2%) | 4/13 (30.7%) | 0/13 (0.0%) | 13 | 1.38±0.961 | |

^aContinuous trabecular bone pattern at radiographic image, no evidence of bone exposure, pain and infection symptom etc. ^bObservation of bone exposure, pain and infection symptom et al. ^cEach group evaluated their prognosis by scoring (0: poor, 1: no change, 2: good).

Table 2. Comparative analysis between surgical and conservative group

| Variable | Surgical (n=13) | Conservative (n=15) |
|----------------------------------|--|--|
| Underlying diseases (n) | Osteoporosis: 12 Others: 1 | Osteoporosis: 13 Others: 2 |
| BPs types (n) | Fosamax: 11 Panorin: 1 Others: 1 | Fosamax: 8 Zometa: 2 Actonel: 2 Others: 3 |
| Trigger factors ^a (n) | Dental extraction: 10 Others: 3 | Dental extraction: 12 Others: 3 |
| BPs duration (yr) | 4.23 | 5.42 |

BPs, bisphosphonates; BRONJ, bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. ^aRisk factors of BRONJ classified surgery-triggered factor and non surgery-triggered according to etiology of BRONJ[22].

4명은 이환된 부위로 화농성 삼출물을 관찰할 수 있었다. Sequestrectomy을 8명의 환자에게 시행하였고(Fig. 3), 나머지 5명의 환자에게는 debridement을 하였다. 수술 부위는 무장력(tension free)하게 1차성 연조직 봉합을 시행하였다. 술 후 지속적인 경과 관찰을 하면서 방사선 사진상 연속적인 trabecular bone pattern이 보이는지 확인하였고, 이학적 검사를 실시하여 임상 검사상 골 노출, 동통 및 감염의 증거가 없음을 확인하였다(Fig. 4). 평균 경과 관찰 기간은 1년 1개월(2개월~2년 1개월)이었고 방사선 사진 및 임상 검사 결과 이상 소견이 있는 경우 예후가 불량하다 판단하였고, 그 반대의 경우에는 비교적 양호한 예후를 보이는 것으로 평가하였다. 13명 중에서 9명(69.2%)은 예후가 양호하였으며, 4명(30.7%)에서는 불량한 예후를 보이는 것으로 나타났다. 보존적 치료를 하는 15명의 stage 2 환자 중에서는 13명(86.6%)은 괴사된 골 노출 범위가 거의 비슷한 상태로 지속적인 불편감을 호소하였고, 2명(13.3%)에서는 더욱 심한 통증 및 감염의 증상을 확인할 수 있었다. 집단 통계 분석(group statistics analysis) 및 Fisher의 정확 검정 결과 두 군의 평균 및 표준 편차는 각각 0.87±0.352, 1.38±0.961이었고 두 집단의 P-value는 0.067로 통계적으로 유의하지는 않음을 확인하였다(Table 1). 평균 경과 관찰 기간은 2년 6개월이었고, 동일한 구강 살균 세정제(0.12% chlorhexidin)를 사용하였고, 항생제에 이상 반응이 없는 한 같은 페니실린 계열의 항생제를 사용하였다. 보존적 치료군의 평균 항생제 투여 기간은 1년 1개월이었고, 예후가 좋지

않은 2명의 평균 항생제 복용 기간은 약 9개월이었다. 두 군 간 BPs 복용기간은 큰 차이는 없었고, underlying diseases는 대부분 골다공증이였다. BPs 종류는 alendronate가 두 군 모두 가장 많았고 BRONJ의 etiology도 dental extraction이 가장 많았다(Table 2). 외과적 수술을 한 군에서, 예후가 불량한 4명의 평균 drug holiday 기간은 4개월로 예후가 좋은 나머지 9명의 평균 holiday 기간(6개월 1주)보다 약 2개월 짧았다.

고 찰

BPs 투여와 관련하여 흔히 피로, 감기 유사 증상, 빈혈, 위장관계 증상 등이 나타난다. 하지만 이러한 비특이적 증상에서 파괴적인 증상으로 악골괴사가 처음 보고된 2003년 이후에는 구강악안면외과를 중심으로 꾸준히 문제 제기를 하였다. 2007년에 공표한 AAOMS의 Position Paper는 이에 대한 인지도를 높였으며(4) 2009년 개정되었고(8) 현재도 이에 대한 연구는 계속되고 있으며 더욱 세밀해지고 있다. 우리나라에서도 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한구강악안면외과학회에서 공동 주관이 되어 토론을 거친 후 Korean Position Statement를 발표하기에 이르렀다(9). 2009년 AAOMS의 개정된 Position Paper(4)에서는 병의 진행에 따라 병기를 0기에서 3기까지 4단계로 구분하였고 본 연구에서도 이를 기준으로 하였다(Table 3). 본 연구에서는 병의 단계에 따른 치료 전략으로(4) 특히 stage 2에서 제시한 ‘괴사된(경)조직의 제거’를 바탕으로 하여 보존적 치료 시 예후가 좋지 않은 경우 외과적 치료를 시행하였다. 외과적 처치 이후에도 보존적인 치료는 병행하였고, 특히 수술 부위의 2차 감염이 발생하지 않도록 구강 내 위생 청결에 유의하였고 denture 등에 의한 지속적인 irritation이 가해지지 않도록 하였다.

BRONJ의 검사실 소견으로는 BPs 치료 효과 및 투약에 대한 환자의 순응도(compliance) 확인을 위하여 사용되는 골회전 표지자(bone turnover marker) 중 제1형 교원질 카르복시종단펩티드 교차연결(type I collagen C-telopeptide crosslink, CTX)이 있는데 골흡수 억제 효과 및 골흡수능에 민감하여 BRONJ 예측인자로 많이 사용한다. Marx 등(10)은 혈청 CTX 수치가 100 pg/mL 이하이면 고위험군, 100~150 pg/mL이면 중등도 위험군, 150 pg/mL 이상이면 최소 위험군으로 분류하였다. 그리

Table 3. Clinical staging of BRONJ and treatment guideline

| Stage | Treatments guidelines |
|--|--|
| Stage 0 No apprant exposed/necrotic bone in patients treated with either oral or iv bisphosphonates | No treatment indicated Patients education |
| Stage 1 Exposed/necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection | Antibacterial mouth rinse Clinical follow-up every 3 months |
| Stage 2 Exposed/necrotic bone associated with infection. Presence of pain and erythema in the lesional area with or without purulent drainage | Treatment with broad spectrum oral antibiotics Antibacterial mouth rinse Pain control Superficial debridement to relieve soft tissue irritation |
| Stage 3 Exposed/necrotic bone in patients with infection and pain. Presence of one or more of the following: pathologic fracture, extraoral fistula, or osteolysis extending to the inferior border | 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 2003;61:1115-7. BRONJ, bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw.

고 Kwon 등[11]은 18명의 BRONJ 환자를 대상으로 시행한 연구에서 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 질환의 심도 사이에 유의할 만한 상관관계가 있음을 보여주었다. 하지만 이 수치는 실험적 증거에 의한 기준이 아니며 증거에 의거한 기준치를 확립하는 과정은 아직 진행되고 있는 상태이다. Song 등[12]의 연구에 의하면 술 전 혈청 CTX 수치를 이용한 위험도 평가와 술 전 BRONJ score 사이에는 유의할 만한 상관관계가 없었다는 결과도 보고하는 등 CTX를 해석할 때 BRONJ로 이행될 가능성이 얼마나 높은지에 대한 간접적인 위험구역 측정(risk zone determination)으로만 의미를 두어야 한다[13]. 본 연구에서도 이를 바탕으로 하여 치료 계획을 세우는 데 있어서 CTX value는 큰 의미가 없다고 판단하여 조사 항목에서 배제하였다.

BRONJ의 발생률은 정맥 BPs 제제의 경우 0.8~12%로 보고되었다[4,5]. 경구 제제의 경우 정맥 제제에 비하여 발생률이 현저하게 낮게 나타나 1/100,000~1/10,000으로 추정하고 있으며 [4,5], Mavrokokki 등[14]은 alendronate를 복용한 경우 0.01~0.04%의 발생 빈도를 보인다고 보고하였다. BRONJ가 발생하는 기전은 명확하지는 않으나 몇 가지 가설이 있다. 이중 학계에서 대부분 받아들이고 있는 가설은 BPs가 파골 세포의 기능을 억제함으로써 합병증이 발생한다는 견해이다. 즉, 파골 세포의 기능을 억제함으로써 골 교체율(bone turnover rate)이 낮아지면 감염이나 골절에 노출된 뼈의 정상적인 골재형성을 방해함으로써 골괴사의 원인이 된다고 본다[15]. 이러한 골괴사가 BPs가 전신의 뼈에 침착되는 것에 비하여 특히 악골에만 집중적으로 발생하는 것은 치조골을 포함한 악골의 골 교체는 풍부한 혈류에 힘입어 축골(axial bone)이나 사지의 골격(extremity bone)보다 약 3~10배 빨리 일어나기 때문이다[16,17]. 즉, 정상적으로 빠른 회전율을 보이는 악골은 기본적으로 파골 세포의 활동도 그만큼 높은 상태로, 동일한 양의 BPs에 의하여 나타나는 골 재형성 억제 효과도

악골에서는 그만큼 강조되어 나타나게 되기 때문이다[18]. 또한 구강 환경이 미생물의 침입이 빈번하고 치과적 국소질환에 의한 악골의 외과적 치치가 빈번하다는 점, 구강점막의 방어력이 취약하며 반복되는 저작운동에 의해 미세 골절의 축적 등이 주요 요인으로 생각된다[19,20].

BRONJ의 위험 요소 중 가장 강력한 것은 BPs의 효능이다. 효능이 강한 약제일수록, 투여 기간이 길수록 BRONJ의 발생 확률은 높아진다. 일반적으로 정맥 제제의 경우 경구 제제보다 효능이 크며, 이로 인하여 정맥 제제를 사용하였을 경우 그 발생률이 현저히 증가하였다[4,5,14]. 투여 기간이 길수록 위험성도 높아지며 경구 제제의 경우 복용 기간이 3년을 넘으면 BRONJ 발생 빈도가 증가하기에 대체로 5년의 투여 기간이 경과한 후에는 1년 정도의 휴약기간이 추천된다[21]. 국소적인 위험 요소로는 발치 등의 구강 내 소수술, 잘 맞지 않는 틀니, 임플란트를 비롯한 치과적 수술을 한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 발생 위험률이 7배 높았고 상대적으로 얇은 점막을 갖는 하악골 용기, 상악 협측 부 또는 구개부 골융기 등의 해부학적인 구조물에서 많은 빈도로 나타났대[4,5,19,20]. 전신적 요소로는 고령, 약성 종양, 당뇨병, 스테로이드 및 항암치료, 흡연, 음주, 비위생적 구강 상태 등이 있었다[4,5,15,19]. 또한 최근 Vescovi 등[22]의 후향적 연구에 의하면 BRONJ의 위험 요소 중 기존의 surgery-triggered factor 보다는 non surgery-triggered BRONJ의 유병률도 높음을 강조하였고, 이는 대부분 치주 질환과 같은 dental disease에 의해 발생하며 소수는 국소적 해부학적 변이에 의해 미약한 외상에 의해서도 발생할 수 있다고 하였다. 이와 같은 spontaneous BRONJ도 최근 상당부분 보고되고 있다고 하며, 이는 최근 유병률이 높아진 것도 있겠지만 과거에는 만성 치주염이나 치주 농양 등으로 진단하여 누락됐을 가능성도 있다고 발표하였다. 이러한 위험 요소 중에서 기존 논문에 보고된 증거에 입각하여 분석했을

때 BPs의 정맥 투여, 치과 치료, 고령 등의 요소가 가장 중요한 위험 요인으로 생각한다[9,23]. 본 연구에서도 경구 제제보다 정맥 제제, 발치 등과 같은 surgery-triggered factor가 대부분이었고 평균 연령도 69.7세로 고령도 주요한 위험 요인으로 판단된다.

BRONJ 치료의 목표는 기본적으로 통증을 경감시키고 2차적 감염을 조절하며 더 이상의 골노출을 막음으로써 환자의 삶의 질을 유지할 수 있게 하는 것이다[8]. BRONJ의 효과적인 치료는 아직 정립되지 않은 상태로 예방이 최선의 치료이며, 이미 발생한 경우에는 통증 감소 및 항생제 치료 등의 보존적 치료가 주를 이루었다[4,5,19]. AAOMS에서는 BPs 제제 사용 시 주로 BRONJ 예방에 초점을 맞추고 있다. BPs 치료가 필요한 환자에서는 약물 투여 전 구강 검사를 시행하여 가능하다면 발치를 비롯한 치과적 처치를 먼저 시행하도록 권고하고 있다[6]. 그리고 이미 BPs 투여 중인 경우에는 치주 질환의 조절 및 구강 청결 유지가 중요하며 정맥 제제를 투여 받은 환자들에게서는 치조골 수술을 동반한 어떤 외과적인 치료도 피해야 한다고 강조하고 있다[5,15]. 수술적 치료는 가급적 자제하도록 하였는데 그 이유는 수술 범위가 넓어 질수록 악골이 더 노출되기 때문이다[5,15]. 가급적 보존적 치료를 시행하고 보존적 처치가 반응하지 않을 때 외과적 방법을 생각하는 것을 권고하고 있고[19], 보존적 치료에는 0.12% chlorhexidin 같은 외용액의 사용이나 항생제 투여를 포함한다. 골노출이 존재하지만 감염의 증거가 없고 통증이 없다면 하루 3번씩 30 mL 0.12% chlorhexidin으로 구강세척을 하는 것만으로도 충분하다. 만약 노출된 골 주위 연조직의 발적, 화농 등의 감염이 관찰되면 전신적 항생제의 투여를 실시해야 한다[19]. 외과적 접근을 반대하는 이유로는 여러 가지를 들 수 있다. BPs는 전신적으로 침착되기 때문에 외과적 처치 시 정상골과 과사골의 경계를 정확히 설정하는 것이 어렵고, 외과적 접근으로 인하여 골노출이 증가될 수 있으며 이는 증상을 심화시키고 병리적 골절로 이어질 가능성도 존재한다[24,25]. 따라서 외과적 처치는 가능한 미루는 것을 추천하고 있다[25]. 그러나 2009년 Thumbigere-Math 등 [26]의 연구에서 stage에 따라 BRONJ 환자를 보존적으로 치료한 사례에 의하면 26명의 환자 중에서 stage 1에서는 2명(100%) 모두 완전치유가 일어난 반면, stage 2에서는 4명(21%)은 완전치유, 6명(26.3%)은 부분치유로 47.3%의 비교적 낮은 성공률을 보였으며 5명(9.2%)에서는 증상이 심화되었다고 보고하고 있다. Stage 3 환자에서는 완전치유된 경우는 없었으며 2명(7.7%)은 증상이 심화되었다. 본 연구에서도 stage 2 환자 28명 중 보존적 치료를 한 15명의 사례 중 13명(86.6%)은 증상의 개선이 없는 비슷한 상태였고, 2명(13.3%)은 증상이 악화되어 수술적 처치를 계획하고 있다.

현재 AAOMS의 Position Paper에서는 stage 3의 환자에서만 외과적 처치를 권고하고 있다. 하지만 stage 2의 환자에서도 장기간의 항생제 투여에도 불구하고 증상이 심해지는 경우가 많이

보고되고 있다[26,27]. 외과적 처치는 크게 debridement, sequestrectomy, resection of mandible or maxilla로 나눌 수 있다[28]. Mandible의 resection은 marginal resection과 segmental resection으로 다시 구분할 수 있으며 maxilla의 resection 또한 complete maxillectomy와 partial maxillectomy로 다시 구분된다[28,29]. 외과적 접근 시 가장 주의해야 할 점은 연조직을 조심스럽게 견인하여 외상을 최소화하는 것이며[30], 혈관수축제는 사용하지 않는 것이 바람직하며 지혈에 주의하여야 한다. 그리고 무장력의 1차성 연조직 봉합이 요구된다[31]. Carlson과 Basile[32]은 mandible resection과 partial maxillectomy를 시행한 결과 양호한 결과를 보인다고 발표한 바 있다. 그러나 현재, 외과적 접근은 증례보고에만 의존하고 있으며 장기간의 결과가 보고되지 않아 한계점을 여전히 지니고 있다고 할 수 있다. 본 연구에서도 stage 2 환자 28명 중 외과적 치료를 한 13명의 사례 중 9명(69.2%)이 양호한 경과를 보였다. 유의 확률은 0.067로 통계적으로 유의하진 않지만 의미 있는 수치라고 할 수 있다. 특히 이 중에서 drug holiday 기간이 6개월 이상인 환자는 7명(77.7%)으로, holiday 기간이 긴 환자에서 비교적 양호한 예후를 보인 것은 이전 골다공증 환자에서 BPs 중단 후 약간의 골밀도의 감소는 있었으나 골절의 위험성은 증가하지 않았다는 Black 등[33]의 연구결과를 뒷받침할 수 있으며, AAOMS에서는 오래 중단할수록 새로운 부위에 BRONJ가 발생하는 위험을 감소시키고 임상적 증상도 감소할 수 있기에 전신적 상태가 허락하는 한 가능한 오래 중단하는 것을 추천하고 있다[5,8]. 하지만 수술 후 평균 관찰기간이 1년 1개월이기에 추후 장기적으로 추가적 평가가 필요할 것으로 생각한다.

결론

국내에서도 앞으로 노령층의 급증으로 노인인 여성에게 더욱 대사성 골 질환이 빈번히 나타날 것으로 예상된다. 이와 같이 BPs를 투여받는 환자의 수가 지속적으로 증가하는 최근의 추세 속에서 BRONJ의 발생도 더욱 빈번해질 것으로 생각한다. 그러나 그 증상과 징후가 심각한 것에 비해 BRONJ의 치료방법에 대하여 아직까지 명확하게 밝혀진 바는 거의 없다. 보존적, 외과적 처치가 다양하게 시도되어 왔으나 각각의 한계가 존재하는 것이 사실이다. 이번 연구에서는 골다공증 등 전신적인 이유로 BPs를 투여받고 있는 환자에서 골괴사가 나타나는 환자의 빈도를 조사하였고, 그 치료 결과를 분석하였다. 그 결과 보존적인 방법으로 치료를 시행한 경우에는 감염 및 동통과 같은 초기 환자의 주소를 개선시킬 수는 있었으나 골노출 부위는 여전히 유지되었고 일부에서는 증상이 악화되어 수술적 처치를 계획중인 환자도 있었다. 즉, 보존적인 치료는 환자의 삶의 질에 있어서는 분명한 개선이 있었으나 완전한 치유에는 한계가 있었다고 할 수 있었지만 외과

적인 치료에서는 비교적 양호한 예후를 보였다. 장기간의 추적 경과 보고가 이루어지지 않은 점 등의 한계점이 남아있지만 앞으로 이와 관련하여 치료 방법, 실패 원인 등에 대한 대단위의 연구가 이루어진다면 적절한 치료법에 대한 근거 있는 치료 지침의 변화를 기대할 수도 있을 것으로 생각한다.

References

1. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:331-5.
2. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007;5:475-82.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
4. 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.
5. Khosla S, Burr D, Cauley J, *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.
6. Park YD, Kim YR, Kim DY, *et al*. Awareness of Korean dentists on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2009;35:153-7.
7. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care* 2007;13 Suppl 11:S290-308.
8. 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 jaw—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 Suppl 1:2-12.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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. *Osteoporos Int* 2007;18:1363-70.
16. Jeffcoat MK, Williams RC, Kaplan ML, Goldhaber P. Nuclear medicine techniques for the detection of active alveolar bone loss. *Adv Dent Res* 1987;1:80-4.
17. Ohmae M, Saito S, Morohashi T, *et al*. A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchors for orthodontic intrusion in the beagle dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119:489-97.
18. Lee JK. Dental considerations of the bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis* 2011;9:18-27.
19. Park YJ, Pyo SW, Kim JA, Min JK. A case of avascular necrosis of mandible associated with the use of bisphosphonate in a patient with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:150-4.
20. Marx RE, editor. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence Pub. Co.; 2007.
21. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278-81.
22. Vescevi P, Campisi G, Fusco V, *et al*. Surgery-triggered and non surgery-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011;47:191-4.
23. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 2009;15:382-7.
24. Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:199-206.
25. 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.
26. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, *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.
27. 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* 2006;102:433-41.
28. Tirelli G, Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, De Nardi E, Di Lenarda R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: the limits of a conservative approach. *Head Neck* 2009;31:1249-54.
29. 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.
30. You KH, Yoon KH, Bae JH, *et al*. Consideration for treat-

- ment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2010;36:206-10.
31. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, *et al*. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Head Neck 2008;30:1224-30.
 32. 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.
 33. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al*; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006;296:2927-38.