

## 악성종양 환자에게서 발생한 파미드로네이트 정맥투여와 관련된 악골 괴사 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 중앙혈액내과학교실<sup>1</sup>, 치과학교실<sup>2</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>

이다미 · 안미선 · 김태호 · 박태진 · 정윤석 · 박준성<sup>1</sup> · 송승일<sup>2</sup> · 이기범<sup>3</sup> · 주희재<sup>3</sup>

### A Case of Intravenous Pamidronate-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Waldenstrom's Macroglobulinemia

Da-Mi Lee, Mi-Sun Ann, Tae-Ho Kim, Tae-Jin Park, Yoon-Sok Chung,  
Joon Seong Park<sup>1</sup>, Seung-Il Song<sup>2</sup>, Kyi Beom Lee<sup>3</sup>, Hee Jae Joo<sup>3</sup>  
*Department of Endocrinology and Metabolism, Hematology-Oncology<sup>1</sup>, Dentistry<sup>2</sup>, Pathology<sup>3</sup>,  
Ajou University School of Medicine*

#### ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a rare, but serious, side effect of bisphosphonate therapy that produces significant morbidity in affected patients. It is characterized by poor wound healing and spontaneous intra-oral soft tissue breakdown, which lead to exposure of necrotic maxillary and mandibular bone.

We report a case of BRONJ in 56-year-old man who visited Ajou University Hospital Dental Clinic in March 2007. He had been diagnosed with Waldenstrom's macroglobulinemia in 2005 and had been treated with chemotherapeutic agents, along with concomitant pamidronate injections (45 mg monthly). The patient had clinical features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible precipitated by tooth extraction. The patient had multiple systemic risk factors, including extended duration of intravenous pamidronate therapy, chemotherapy, and glucocorticoid therapy for his malignancy. In the 6 months prior to presentation, curettage and debridement were performed repeatedly, but there was no improvement in the mandibular lesion. The patient was referred to the Endocrinology Clinic and was diagnosed with BRONJ. We discontinued pamidronate and started conservative care. BRONJ should be considered in the differential diagnosis when patients complain of poor oral wound healing or have recurrent exposure of necrotic maxillary and mandibular bone. (*J Korean Endocr Soc* 23:210~214, 2008)

**Key Words:** pamidronate, osteonecrosis, mandible

#### 서 론

비스포스포네이트는 악성종양에서 나타나는 고칼슘혈증 및 골전이로 인한 통증 및 병적골절의 예방과 치료에 효과적인 치료제로 사용되고 있으며[1], 경구 비스포스포네이트는 골다공증의 치료제로서 사용이 증가 추세에 있다[2]. 비스포스포네이트의 부작용으로는 위장관계 증상, 신장 독성,

급성기 반응 등이 알려져 있으나, 최근 다른 부작용으로 악골 괴사(비스포스포네이트 관련 악골 괴사, bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw, BRONJ)가 대두되고 있다[3]. BRONJ는 드물게 발생하지만 비스포스포네이트의 파괴적인 부작용으로 구강 내 상처 치유의 지연, 구강 점막의 손실, 상악 또는 하악골의 노출 및 괴사로 지속적으로 통증과 종창, 화농성 분비물이 나타나는 질환이다. 2003년 Marx 등[4]이 처음으로 BRONJ에 대하여 증례 보고를 하였으며, 이후 세계적으로 많은 사례들이 발표되고 있다. 2007년에는 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)에서 Position Paper[5]를, American Society for

접수일자: 2008년 1월 26일

통과일자: 2008년 4월 7일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Bone and Mineral Research (ASBMR)에서 Task Force Team이 BRONJ에 대하여 Task Force Report를 발표한 바 있다[6]. 이 2개의 기관은 BRONJ 진단을 ① 과거 또는 현재에 비스포스포네이트로 치료한 병력이 있으며, ② 8주 이상 지속하는 구강 악안면 부위의 노출되고 괴사된 골병소, ③ 악골에 방사선 치료를 받지 않은 경우, 이 3가지 기준을 모두 만족하는 경우로 정의하였다[5,6].

외국에서는 BRONJ의 사례들이 계속하여 보고되고 있으나 현재 우리나라에서는 BRONJ에 대한 인식이 낮아 많은 증례들이 간과되고 있을 것으로 생각되며 이에 대한 많은 관심과 주의가 필요하리라 생각한다. 저자들은 비스포스포네이트 정맥 제제로 치료한 56세 남자 악성 종양 환자에게서 치아가 저절로 빠진 부위가 치유되지 않고 악골 괴사의 소견을 보여 BRONJ로 진단한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 56세 남자

**주소:** 좌측 하악 통증과 부종

**현병력:** 환자는 2007년 3월 좌측 제1대구치가 저절로 빠진 후 상처가 낫지 않고 좌측 하악에 부종과 통증이 있으면서 잇몸에서 농양이 지속적으로 분비되어 치과에 내원하였다.

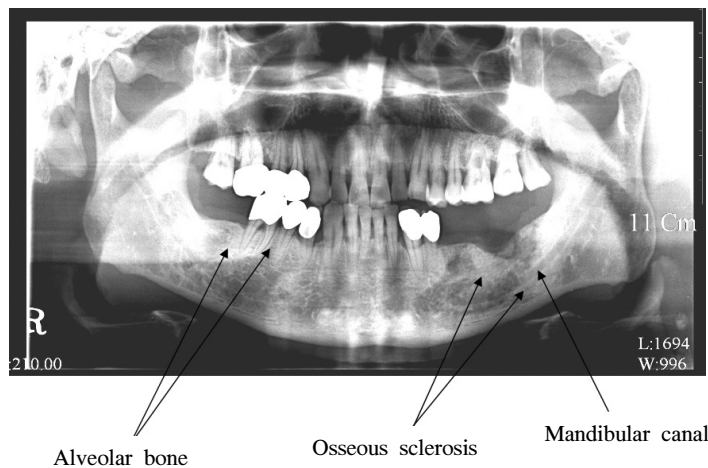
**과거력 및 가족력:** 2005년 1월에 종양혈액내과에서 Waldenstrom's macroglobulinemia를 진단받고, 이후 Melphalan + Prednisone (MP)으로 18회, Cytosan + Hydroxydaunorubicin (Adriamycin) + Oncovin (Vincristine) + Prednisone (CHOP 요법)으로 6회, Rituximab (anti-CD20 항체) + CHOP (R-CHOP) 3회로 항암 화학요법을 시행 받았다. 고칼슘혈증 치료와 병적 골절 예방을 위하여 2005년 4월부터 2007년 9

월까지 거의 매월 pamidronate (Panorin®, 한림제약) 45 mg을 26회(총 1,170 mg) 정맥주사로 투여받았다. 당뇨병, 고혈압, 폐결핵, 골다공증의 과거력은 없었고, 특이 가족력도 없었다.

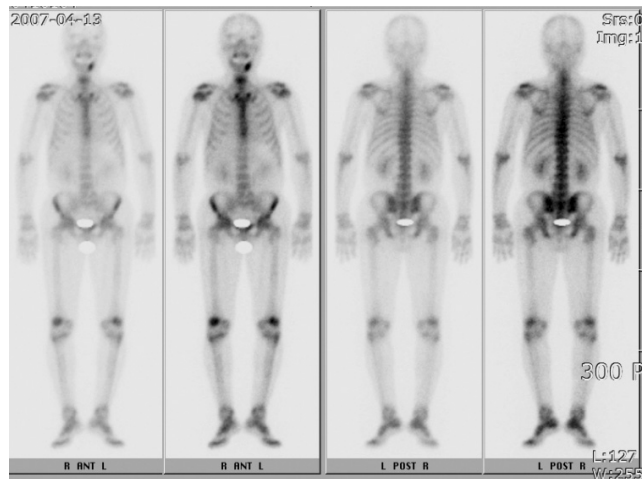
**사회력:** 15갑년의 흡연력이 있었으며 음주력은 없었다.

**신체 검진:** 내원 당시 환자는 급성 병색 보였으며 의식은 명료하였고, 지남력 장애는 없었다. 결막의 빈혈 및 공막의 황달 소견 없었다. 좌측 하악에 통증과 부종이 있었고 좌측 제1대구치 부위 잇몸에 화농성 분비물이 관찰되었다. 호흡음은 깨끗하고 심음은 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부청진에서 장음은 항진되어 있지 않았고, 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 양 하지 및 신경학적 검사에서 건반사 및 근력 정상 소견 보였고 감각소실 없었다. 그 외 특별한 이상 소견은 없었다.

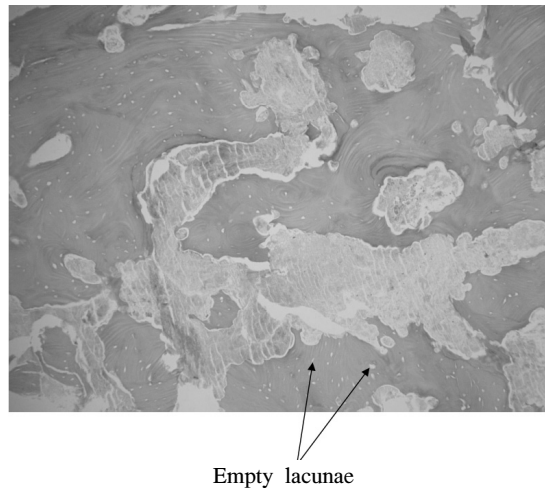
**검사실 소견:** Waldenstrom's macroglobulinemia 진단 당시 2005년 1월에는 beta-2-microglobulin > 4.0 mg/L, 혈청 알부민 2.9 mg/dL로 국제 다발성 골수종 병기분류 (International Staging System for Myeloma, ISS)상 2기에 해당되었으며 단클론 단백(monoclonal protein, M-protein) 수치는 6.7 g/dL이었으나 복합 항암화학요법을 시행한 후 M-단백은 감소하여 2005년 12월 이후 2.7 g/dL로 추가치료 없이 유지되고 있었다. 2005년 1월 진단 당시 혈청 칼슘 10.0 mg/dL, 인산 6.1 mg/dL이었으며, 2007년 3월 말초혈액 검사에서 백혈구 3,800/uL, 혈색소 10.3 g/dL, 헤마토크리트 30.3%, 혈소판 211,000/uL이었다. 혈청 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL이었으며, M-단백 수치는 2.7 g/dL이었다. 혈청 생화학 검사는 혈당 84 mg/dL, 혈청 칼슘 8.6 mg/dL, 인산 3.6 mg/dL, 혈액 요소질소 19.6 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, alkaline phosphatase 61 U/L, 혈청 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 19 U/L, ALT 12 U/L, 총 콜레스테롤 110 mg/dL였다.



**Fig. 1.** A dental panoramic view demonstrated osseous sclerosis of alveolar bone in both sides of mandible. Mandibular canals were accentuated by surrounding osseous sclerosis.



**Fig. 2.** A whole body bone scan showed focal increased uptake in left mandible suggesting dental problem. Diffuse increased uptake in both patella and both shoulder joints suggesting probably arthritic change.



**Fig. 3.** Sections of bone showed chronic osteomyelitis associated with dead bone with empty lacunae, bone resorption, and fat necrosis in the marrow space (H&E stain,  $\times 100$ ).

**방사선 소견:** 내원 시 시행한 흉부 X선 촬영에서는 양측 폐야에 이상 소견 및 심비대 없었고, 파노라마 방사선 촬영술(panoramic radiography)에서 치조골(alveolar bone)과 치조 백선(lamina dura)의 경화가 관찰되었다(Fig. 1). 2007년 4월 시행한 전신 골 스캔에서 좌측 하악에 치과적 문제로 생각되는 국소적 골섭취 증가가 보였고, 양측 무릎과 어깨에는 관절염으로 인한 것으로 보이는 미만성 골섭취 증가가 관찰되었으나 전신에 병적 골절은 없었다(Fig. 2).

**임상경과 및 병리 소견:** 환자는 3주간 경구 항생제 cefditoren (Meiact<sup>®</sup>)로 치료하였으나 지속적으로 화농성 분비물 배출되고 상처 치유가 지연되어 골수염 의심 하에 좌측 제1대구치 자연 발치된 부위에 소파술을 시행하였으며, 조직검사에서 골괴사가 동반된 만성 골수염 소견을 보였다. 1개월 후 이전에 발치한 우측 하악 제3대구치 부위에도 통증 및 화농성 분비물 소견을 보여 다시 소파술 시행하였고,

역시 조직검사에서 골괴사가 동반된 만성 골수염 소견이 보였다. 환자는 계속하여 매월 pamidronate 정주 중이었으며, 소파술 이후 치유가 잘 되는 골수염과는 다르게 수술 후에도 연조직의 치유가 지연되어 또 다른 부골(sequestrum)을 형성하는 양상을 보였으며, 2007년 8월 치과 추적 관찰 중 다시 양측 하악의 이전 수술 부위에 종창 및 농양 배출 지속되어 광범위한 소파술 및 부골적출술을 시행하였다. 수술 시 괴사된 골조직 위로 연조직이 치유되지 않아 괴사된 골이 구강 내로 노출되어 있는 양상을 보였고, 조직검사에서 골괴사가 동반된 골수염 소견을 보였다(Fig. 3). 2007년 11월 내분비내과사와 협의의 진료를 통하여 BRONJ로 진단하여 pamidronate 투약을 중지하였으며, 특별한 투약 없이 경과 관찰을 하였다. 2007년 12월 외래 추적 관찰에서 양측 소파술 부위의 호전을 보였다.

## 고 찰

본 증례의 경우, 악성 종양을 진단 받은 후 고칼슘혈증과 병적 골절 예방을 위해 정맥 pamidronate를 27개월간 투여 받은 과거력이 있으며, 4개월이 넘도록 항생제 치료와 반복적인 소파술에도 발치 부위가 낫지 않았고, 두경부에 방사선을 조사한 과거력이 없어 BRONJ로 진단이 가능하였다. 국내에서는 2006년 류마티스 학회지에 박 등[7]이 76세 여자 환자에서 골다공증 치료를 위해 경구 alendronate (70 mg 주 1회)를 3년 동안 투여 후에 발생한 좌측 하악골 무혈관 괴사 1예를 발표한 논문이 있었으며, 2007년 대한악안면성형재건학회지에 권 등[8]이 BRONJ에 대한 증설을 발표한 바가 있다.

BRONJ의 발생률은 정맥 비스포스포네이트 제제의 경우 0.8~12%로 보고되었다[5,6]. 경구 제제의 경우 정맥 제제에 비하여 발생률이 현저히 낮게 나타나 1/100,000~1/10,000으로 추정하고 있으며[5,6], Mavrokoski 등은 alendronate를 복용한 경우 0.01~0.04%의 발생 빈도를 보인다고 보고하였다[9].

BRONJ가 발생하는 기전은 명확하지는 않으나 일반적으로 비스포스포네이트가 파골세포의 기능을 억제하여 골교체(bone turnover)를 둔화시킴으로써 노화된 골의 흡수와 새로운 골의 형성이 저해되면서 골경화가 진행되고 이로 인하여 감염이나 골절 발생 시 치유가 되지 않고 골괴사로 나타난다고 생각되고 있다[10~13]. 두 번째는 연부조직 독성 이론으로 비스포스포네이트가 악골에 고농도로 축적되어 악골을 덮고 있는 구강 점막에 독성을 나타내어 구강 점막을 파괴시키고 이차적으로 주변의 악골에 감염을 일으켜 골 괴사를 일으킨다는 것이다[14]. 세 번째 가설로는 무혈관 괴사 이론이다[15]. 비스포스포네이트는 여러 논문에서 혈관형성 억제 효과(anti-angiogenic effect)가 있다고 보고된 바가 있으며 이로 인하여 혈관 수가 줄어들면서 무혈관괴사를 일으킨다는 것이다. 그러나 비스포스포네이트 이외의 다른 혈관형성 억제 효과를 가지는 약제는 BRONJ을 일으키지 않는다는 점과 실제로 BRONJ가 나타난 악골의 조직 검사를 시행하였을 경우 악골 내 혈관의 수가 정상이라는 점이 이에 반하는 증거로 제시되었다[15].

비스포스포네이트가 전신의 뼈에 침착되지만 골괴사가 특히 악골에만 발생하는 것은 치조골을 포함한 악골의 골교체가 사지의 골격보다 약 3~10배 빨리 일어나 합병증을 일으키는 빈도가 높으며, 구강환경이 미생물의 침입이 빈번하고 치과적 국소 질환에 의해 악골의 외과적 처치가 빈번하다는 점, 구강 점막의 방어력이 취약하며, 빈번한 저작운동에 의해 미세 골절의 축적 등이 주요 요인으로 생각된다[8,11].

비스포스포네이트의 효과가 강력할수록, 사용 기간이 길수록 BRONJ의 발생 위험성이 증가하는 것으로 나타났다[5,6,8,11~13,16]. 일반적으로 정맥 제제의 경우 경구제제

보다 효능이 크며, 이로 인하여 정맥 제제를 사용하였을 경우 그 발생률이 현저히 증가하였다[5,6,8,11~13,16]. 또한 최근에 개발된 강력한 효과를 가진 zoledronate 사용 시 발생률이 가장 높았다[4~6,9~12,16]. 사용 기간이 길수록 위험성이 높아지며 경구제제의 경우 3년이 넘게 사용할 경우 그 빈도가 증가하였다[5,6,8,11]. 국소적 요인으로는 발치, 임플란트를 비롯한 치과적 수술을 한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 발생 위험률이 7배 높았고 상대적으로 얇은 점막을 갖는 하악골 용기, 상악 협착부 또는 구개부 골용기 등의 해부학적 구조물에서 많은 빈도로 나타났다[5,6,8,11,13,16]. 전신적 요소로는 고령, 악성 종양, 당뇨병, 골다공증이 있는 경우, 스테로이드 및 항암치료, 흡연, 음주, 비위생적 구강 상태 등이 있다[5,6,8,10~13].

본 증례의 경우 Waldenstrom's macroglobulinemia라는 악성 종양 환자에었는데 이 질환은 비정상적 림프구 증식을 보이는 악성 림프종과 단클론성 단백 생산이라는 다발성 골수종의 특징을 모두 나타내는 질병으로서 혈청 단클론 단백이 검출되었고, beta-2-microglobulin 수치가 측정 가능치 이상으로 초과되어 오랜 기간 동안 복합 항암화학치료를 받았고, 질병의 특성상 항암 치료 때마다 당질코르티코이드가 포함되었으며, 발치의 과거력이 있고, 정맥제제인 pamidronate를 오랜 기간 주사한 것이 악골 괴사를 일으킨 위험요소로 작용하였다고 생각된다.

BRONJ의 효과적인 치료는 아직 정립되지 않은 상태로 예방이 최선의 치료이며, 이미 발생한 경우에는 통증 감소 및 항생제 치료 등의 보존적 치료가 주를 이룬다[5,6,8,13]. 수술적 치료는 가능한 자제하도록 하는데 그 이유는 수술 범위가 넓어질수록 악골이 더 노출되기 때문이다[6,10]. AAOMS에서는 비스포스포네이트 제제를 사용할 경우 BRONJ 예방에 대하여 강조하고 있다. 비스포스포네이트 치료가 필요한 환자에서는 약물 투여 전에 구강검사를 시행하여 가능하다면 발치를 비롯한 치과적 처치를 먼저 시행하도록 권고하고 있다[6,13]. 이미 비스포스포네이트를 투여 받은 경우에는 치주질환의 조절 및 구강 청결 유지가 중요하며 정맥제제를 투여 받은 환자들에게서 치조골의 수술을 동반한 어떤 외과적 치료도 피해야 한다[6,10]. 경구제제를 투여 받은 경우에는 그 복용 기간이 3년 이내라면 위험성이 상대적으로 적어 구강외과적 처치가 급기는 아니지만 3년 이상 복용한 경우라면 구강외과적 처치 3개월 전 비스포스포네이트를 중단하고 치과 치료를 시작할 것을 권고하고 있다[5,13]. 이미 BRONJ로 진단 받은 경우라면 구강 항생제 린스 및 전신적 항생제 사용, 통증 조절 등 보존적 치료가 주를 이루며 수술적 치료는 가능한 피하되 이차 감염을 막고 통증 조절을 위하여 소파술이 가능하다[5,10].

본 증례와 같이 악성종양 환자에게서 비스포스포네이트 정맥제제의 사용으로 인한 BRONJ의 증례는 최근 증가하고

있으며, 경구 제제의 경우 그 발생률이 매우 낮기는 하나 골다공증의 증가로 많은 환자가 경구제제를 사용한다는 점에서 BRONJ 증례가 발생할 수 있다. 현재 국내에서는 BRONJ에 대한 인식이 부족하여 단순한 골수염 또는 골감염이라 생각하여 진단되지 않고 간과하는 경우가 있을 것으로 생각된다. BRONJ는 치료가 어려운 만큼 예방과 조기 진단이 중요하다고 할 수 있겠다. 향후 악골의 괴사 및 골수염이 반복적으로 발생하였을 때 비스포스포네이트의 부작용으로 생긴 골괴사의 가능성을 고려하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

### 요 약

비스포스포네이트로 인한 악골괴사는 심각한 비스포스포네이트의 부작용으로 구강 내 상처 치유의 지연, 구강 점막의 손실, 상악 또는 하악골의 노출 및 괴사로 지속적으로 통증과 종창, 화농성 분비물이 나타나는 질환이다. 저자 등은 비스포스포네이트 정맥 제제로 치료한 56세 남자 악성 중앙환자에게서 반복적인 소파술에도 발치 부위가 낮지 않고 악골 괴사의 소견을 보여 BRONJ로 진단한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Saad F, Lipton A: Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 34 (Suppl 4):S17-S23, 2007
2. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM: An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care* 13 (Suppl 11): S290-S308, 2007
3. Diel IJ, Bergner R, Grotz KA: Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 5:475-482, 2007
4. Marx RE: Pamidronate (AREDIA) and zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115-1118, 2003
5. 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* 65:369-376, 2007
6. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling

- PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendry DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Poznak CHV, Watts N, Woo SB, Shane E: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22:1479-1491, 2007
7. 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 Kor Rheum* 13:150-154, 2006
8. Kwon YD, Yoon BW, Walter C: Bisphosphonate, is it an emerging risk factor in oral surgery? *J Kor Maxillofac Plastic Recon Surg* 29:456-462, 2007
9. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Gross A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65:415-456, 2007
10. 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* 18:1363-1370, 2007
11. Marx RE: Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. pp77-95, Quintessence Publishing, IL, USA, 2007
12. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Systematic review: bisphosphonate and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761, 2006
13. Lam DK, Sandor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM: A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 73:417-422, 2007
14. Reid IR, Bolland MJ: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 41:318-320, 2007
15. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL: Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 28:1139-1145, 2007
16. Wilkinson G, Kuo YF, Freeman KJ, Goodwin JS: Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: A population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:1016-1024, 2007