



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원 저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



2017년 2월
석사학위논문

흰쥐에서 발치 후 비스포스포네이트 관련
악골 괴사를 예방하기 위한 구강점막의 일차
폐쇄의 효과

조선대학교 대학원

치의학과

최 해 인

흰쥐에서 발치 후 비스포스포네이트 관련
악골 괴사를 예방하기 위한 구강점막의 일차
폐쇄의 효과

Effect of primary closure on wound to prevent
bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
after extraction in rats

2017년 2월 24일

조선대학교 대학원

치의학과

최 해 인

흰쥐에서 발치 후 비스포스포네이트 관련
악골 괴사를 예방하기 위한 구강점막의 일차
폐쇄의 효과

지도교수 오지수

이 논문을 치의학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2016년 11월

조선대학교 대학원

치의학과

최해인

최해인의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 교 수 장 현 선 인

위 원 조선대학교 교 수 김 수 관 인

위 원 조선대학교 교 수 오 지 수 인

2016년 11월

조선대학교 대학원

목 차

도목차.....	ii
ABSTRACT.....	iii
I. 서론.....	1
II. 실험재료 및 방법.....	3
III. 실험결과.....	5
IV. 고찰.....	7
V. 결론.....	13
VI. 참고문헌.....	15

도 목 차

Fig. 1. Computed tomography images of the maxilla.....22

Fig. 2. The microscopic photographs of experimental group.....23

Fig. 3. The microscopic photographs of control group.....24

ABSTRACT

Effect of primary closure on wound to prevent bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after extraction in rats

Choi, Hae In

Advisor: Prof. Oh, Ji-Su, D.D.S., Ph.D.

Department of Dentistry,

Graduate School of Chosun University

I. INTRODUCTION

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is defined as the presence of exposed bone in the jaw that does not heal more than 8 weeks in patients who has been bisphosphonates (BPs) treatment history and who has not undergone radiation therapy in the head and neck region. Bisphosphonates inhibit osteoclastic activity, thereby reducing the rate of bone turnover, resulting in compromised bone wound healing. The lack of primary mucosal closure over areas of exposed bone is the key factor in the development of osteonecrosis of jaw. The purpose of this study was to evaluate the effect of primary closure on extraction sockets after injection of zoledronic acid in rats.

III. MATERIALS AND METHODS

A total of 10 female Sprague-Dawley rats were intramuscularly injected with the zoledronic acid of 0.1mg/kg, 3 times a week for 8 weeks. Then, the maxillary first molars on both sides were extracted. The left extraction site was closed using collagen sponge and absorbable silk (PDS 5-0). The extraction sites were smoothed sharp alveolar bone and sutured to achieve tension-free primary closure. The right extraction site was left without any other treatment. The rats were euthanized after 8 weeks, and the extraction sockets were examined by clinical, radiological, and histological evaluation.

IV. RESULTS

Normal healing of the extraction socket was observed from the experimental group (left side) while the bone exposure was observed from the control group (right side). There were not infections such as pus discharge, gingivitis in both groups. A radiolucency of the extraction socket in the control group could be still seen from the micro-computed tomographic image. In addition, the micro-computed tomographic evaluation revealed that bone fill of the extraction socket with existing radiolucency. Histological findings of the control group showed loss of continuity of the epithelium above the extraction socket and infiltration of inflammatory cell. On the other hands, the healing of the epithelium was completed and normal healing process was observed in experimental group. Consequently, the control group showed delayed healing of tooth extraction socket compared to the experimental group.

V. CONCLUSION

This study demonstrated that, primary closure on extraction socket has the possibility of a positive effect to prevent BRONJ and wound healing. Further studies are needed in human model and in clinical randomized controlled trial.

I. 서 론

비스포스포네이트는 골의 침착을 조절하는 무기질의 pyrophosphonate 내인성 인자와 화학적 구조가 비슷한 합성 물질이며, 칼슘과 골대사 장애 질환에서 골침착과 골흡수의 균형이 깨졌을 때 첫 번째로 선택되는 약제이다. 흔히 비스포스포네이트가 이용되는 질환에는 골다공증과 파aret 병이 있으며, 악성 질환으로 인한 고칼슘혈증, 악성 종양의 골 전이성 병소, 원발성 및 속발성 부갑상선기능항진증 등에도 널리 처방되고 있다[1].

비스포스포네이트 관련 악골괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)는 비스포스포네이트를 투약 받는 환자에게서 나타날 수 있는 중대하고 심각한 합병증으로서, Marx와 Stern에 의해서 처음으로 알려진 이후[2], 지속적으로 보고되고 있다[3, 4].

미국 구강악안면외과 학회에 따르면, 과거 비스포스포네이트의 투약 병력이 있고, 두 경부 영역에 대한 방사선 조사 병력이 없으며, 8주 이상의 골노출이 존재하는 경우 BRONJ로 진단할 수 있다[5]. 최근에는 비스포스포네이트 등의 항흡수제 뿐만 아니라 denosumab 등의 혈관형성억제제를 투여받는 환자들에서도 악골괴사가 보고되고 있어서[6], 미국 구강 악안면외과 학회의 2014년 가이드라인에서는 이전의 BRONJ를 MRONJ(Medication-related osteonecrosis of the jaw)로 바꾸어 명기하고 있다[5].

많은 저자들이 BRONJ의 치료에서 증상의 완화와 감염 조절을 위한 보존적인 접근을 권유한다[5]. 이는 장기간의 항생제 복용, 클로로헥시딘 등의 구강 소독제의 사용, 부골의 적출 및 병소 부위의 세척 등이다[7]. 그러나 이러한 보존적인 방법은 BRONJ의 근치적 치료에 한계를 가지고 있다. 더구나, 초기의 BRONJ에서는 진단이 어렵고 발치와 치유 지연 등의 증상을 간과하기 쉽다. 따라서 대부분 치조골을 넘어 골 괴사

가 명확하게 진행된 상태로 상급병원에서 치료를 시작하게 되므로, BRONJ의 치료에 있어 양호한 결과를 얻기 힘들다[8]. 심각하게 진행된 BRONJ에서는 골절제술이 필요하기도 하며, 이는 환자의 삶의 질을 크게 떨어뜨린다[9]. 따라서, 임상가들은 BRONJ의 발생 가능성이 상대적으로 높은 환자군에서, 최대한 BRONJ를 예방하기 위해 노력이 필요하다.

대부분의 BRONJ 발생이 발치나 구강 내 소수술에 의해 발생하는 경우가 많기 때문에, 본 연구에서는 의도적으로 BRONJ의 발생 환경을 만들어, 발치 후 BRONJ를 예방할 수 있는 방법 중 하나인 창상의 일차 폐쇄 효과를 훈취를 이용한 동물 모델의 *in vivo* 연구를 통해 알아보고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험 동물 및 bisphosphonate 투여

본 연구는 조선대학교 동물 윤리위원회의 승인(CIACUC2014-S00017)을 받아 진행되었다. 생후 6주령 Sprague-Dawley rats(평균 무게 200g±20) 10마리를 대상으로 하였다. 모든 흰쥐들은 온도(22 ± 2°C)와 습도(60 ± 5%)가 조절된 실내에서 무균 상태인 우리에서 총 16주간 사육되었다. 실험에서는 비스포스포네이트 제제로 Zometa®(zolendronic acid, Novartis, Basel, Switzerland)를 사용하였다. 흰쥐에서 0.08mg/kg를 1주간 정맥주사한 결과 상악에서 100%로 골괴사를 유도했다는[10] 결과를 참조하여 본 연구의 투여 용량은 0.1mg/kg로 하였다. Zometa를 매주 3회씩 8주 동안 총24회를 0.1mg/kg로 근육주사하였으며 매주 흰쥐의 무게를 다시 측정하여 약물 투여량이 0.1mg/kg가 되도록 증량하였다.

2. 발치

8주 간의 Zoledronic acid를 투여 후에 Zoletil® (Virbac, Carros, France, 15mg/kg) 및 xylazine (Rumpun®, Bayer, Korea)을 1:1의 비율로 혼합 후 근육 주사하여 전신마취 하였다. 본 실험에서는 기존의 흰쥐 실험에서, 상악의 발치가 하악의 발치보다 비교적 쉽고, 치근 파절 등의 합병증이 더 적었다는 보고를 토대로 흰쥐의 상악 제1대구치를 실험 대상으로 하였다[11]. 양측 상악 1 대구치를 발치 기자를 이용해 발거하였으며 실험군인 좌측에는 발거 후 날카로운 치조꼴을 제거하여 장력을 줄인 후 흡수성 봉합사(PDS 5-0)를 이용하여 일차폐쇄 시켰다. 대조군인 우측에는 발거만 시행하고 별 다

른 치치를 하지 않았다. 발치 후에 흰쥐는 양호한 지혈을 보였고 빠른 회복이 관찰되었다.

3. 방사선학적 및 조직학적 평가

발치 후 8주에 흰쥐들을 희생시켜 상악 1대구치의 발치와를 포함한 상악골을 채취하였다. 방사선학적 평가를 위해 micro-computed tomography (TVX-IMT225CT, Techvalley, Seongnam, Korea)를 이용하여 0.5mm 간격으로 촬영한 다음 좌우측 발치창의 치유 양상을 평가하였다.

분리한 상악골은 10% 포르말린 용액에서 3일 동안 고정하였고 상온에서 10% 에틸렌 다이아민 테트라 아세트산(Ethylen diamine tetraacetic acid, EDTA, PH 7.4) 용액으로 5개월 간 탈회를 시행하였다. 중류수로 세척한 후 ethanol과 xylene로 3일간 탈수시킨 후 파라핀으로 포매하였다. 10 μ m로 두께로 만든 박편을 xylene 및 ethanol로 파라핀 제거 및 탈수시킨 뒤 H&E 염색을 시행하였다. 그 후에 광학 현미경(Eclipse Ti, Nikon, Japan)으로 조직학적인 평가를 시행하였다.

III. 결과

1. 임상적 평가

발치와를 임상적으로 관찰한 결과, 점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 발치와에서는 모든 흰쥐에서 정상적인 상피의 치유가 관찰되었다. 한편, 대조군인 우측의 발치와에서는 10마리 중 3마리에서는 좌측의 실험군과 동일하게 정상 치유가 일어났고, 7마리에서는 농 배출이나 부골 형성은 관찰되지 않았으나, 발치창 내에 치조골이 노출되어 있음이 관찰되었다.

2. 방사선학적 평가

Micro-computed tomography(マイクロ CT)상에서, 점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 발치창에서는 방사선 불투과성이 증가되어 보였고, 불투과성의 정도가 주변의 골조직과 유사하게 관찰되어 신생골이 양호한 양상으로 형성되고 있는 것으로 평가되었다. 반면, 발치창의 결손부가 육안으로 확인되었던 우측 대조군은 방사선 투과상 및 불투과상이 혼재되어 있었으나, 좌측의 실험군보다 현저한 방사선 투과상이 관찰되었다. 마이크로 CT상 저명한 부골, 상악동 천공이나 상악동염 등을 보이지 않았다.

3. 조직학적 평가

점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 실험군에서는 발치창 주변에서부터 상피의 연속성이 관찰되었다. 발치창 상부의 상피에서는 상피돌기(rete ridge)의 완전한 형성이 관찰되지

않았고 상대적으로 얇은 상피층을 보였다. 하방의 결체조직에는 림프구의 침윤과 신생골의 형성이 함께 관찰되었다. 또한 실험군에서는 발치와 내부에서 신생골이 다리 형태로 형성되는 것이 관찰되었으나, 대조군에서는 신생골은 발치와 하부에서만 형성되는 양상을 보였다. 대조군의 발치창은 상부의 상피 이상이 관찰되지 않았고, 발치 후 8주가 지났음에도 발치와의 형태가 그대로 남아 있었다. 양측 모두 파골세포의 활동이 관찰되었고, 부골이나 혈관의 폐색 등은 관찰되지 않았다. 방선균의 집락도 관찰되지 않았다.

IV. 고찰

1970년대 초 이후에 비스포스포네이트 계열의 약물은 큰 발전을 해 왔고, 약물의 효능과 화합물은 꾸준히 개선되어 왔다. 비스포스포네이트의 히드록시기는 골의 수산화 인회석 결정과 강력히 결합하며, 산성 환경에서 파골 세포에 의한 골 흡수에 의해서만 제거된다[12]. 이 약제의 가장 중요한 임상적인 효과는 골흡수의 억제이다. 비스포스포네이트는 파골세포의 생성과 활동을 저하시키고[13], 골모세포-파골세포 사이의 상호작용을 변성시킨다[14]. 비스포스포네이트가 대사되지 않으면 골에 침착된 약물은 골 내에서 장기간 동안 유지된다.

비스포스포네이트 제제는 종류에 따라 약골에 미치는 영향력이 다르고, 장기적으로 복용할수록 BRONJ의 발병률이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 3년을 경계로 하여 상당히 위험해진다고 보고되고 있다[15]. 주로 파미드로네이트와 콜렌드로네이트 등 질소기를 포함하는 2세대, 3세대 비스포스포네이트 제제가 1세대에 비해 BRONJ의 가능성이 큰 것으로 알려졌다[16]. 본 실험에서 사용한 콜렌드로네이트(Zometa[®]: Novartis Pharmaceuticals Corp.; East Hanover, NJ)는 암의 골 전이를 가진 환자에서 가장 널리 이용되는 약물이다[17]. 콜렌드로네이트는 3세대의 대표적인 비스포스포네이트 제제 중 하나로 에티드로네이트의 1000배, 알렌드로네이트의 20배에 달하는 가장 강력한 역할을 보이며[18], 훈취를 이용한 실험에서 비스포스포네이트 관련 약골 괴사를 유도하기 위해 콜렌드로네이트가 알렌드로네이트보다 효과적이었다는 보고가 있어 본 실험에서는 콜렌드로네이트를 선택하였다[1].

정맥 주사로 비스포스포네이트를 투약 받은 환자들은 경구투여로 투약 받은 환자들보다 비스포스포네이트 관련 약골 괴사의 상대적으로 높은 위험도를 보이며, 화학요법, 스테로이드 치료와 병행하는 경우에는 더욱 발병율이 증가한다[5]. BRONJ의 발병율에

관해서 아직 정확한 결론이 나오지는 않았지만, 최근의 후향적 연구로는 0.8%에서 12%까지 다양하게 보고되고 있다[5].

BRONJ가 장골 등 타 부위에 비해 악골에서 빈발하는 원인에 대해서는 몇몇의 가설들이 보고되고 있다. 상악골과 하악골은 높은 골 전환율을 지니며, 특히 치아의 교합력에 의해 지지되는 치조골은 발치 등의 시술 시에 흡수되는 속도가 빠르다. BRONJ는 이전의 치아 발치 병력 등과 같이 골 전환율에 대한 수요가 증가하는 상황과 연관되어 흔히 발생하기도 한다[3]. 또한, 반면에 비스포스포네이트가 높은 골 전환율을 가지는 악골 부위에 더 많이 침착된다고 생각되었으나, 최근의 연구에서는 타 부위에 비해서 악골에 비스포스포네이트가 더 많이 침착되는 증거는 없다고 보고되기도 하였다[19]. 또한, 악골은 얇은 점막과 골막으로 덮여 있으며 외상이나 발치 등에 의해 외부 환경에 쉽게 노출될 수 있다[4].

BRONJ의 발병에 관해 많은 연구가 이루어졌으나, 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 많은 저자들은 비스포스포네이트가 국소 혈관의 폐쇄를 유도하며 무혈관성 골 괴사를 일으킨다고 주장한다[20]. 비스포스포네이트는 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서 모두 혈관 내피 세포의 기능을 억제하는 것으로 나타났다[21]. 골은 매우 잘 혈관화가 된 생체 조직이며, 혈관 내피 세포는 골의 리모델링에 있어서 중요한 역할을 한다. 비스포스포네이트의 투약은 골수 내의 혈류를 감소시키고, 골 속에서 발생한 암세포의 세포 침습과 분화를 억제하는 효과가 있다[21]. Ruggiero 등은 비스포스포네이트가 골의 혈관화를 저하시키는 것과 파골세포의 대한 영향력을 연관시켜 제시하였다[22]. 생활력을 잃은 골세포들이 모세혈관계에 의해서 흡수되지 못해 유지되면서 무혈관성 괴사를 일으킨다는 가설이다. 이 외에도, 비스포스포네이트가 각질세포 주기에 대한 억제 효과를 갖는다는 증거가 있으며[23]. 이런 파골세포를 제외한 세포들에 대한 비스포스포네이트의 효과가 BRONJ의 병인론에서 2차적인 역할을 할 것이라는 주장이 있다. 특히 항혈관 효과는 악골의 허혈성 괴사에 대해 기여 요인으로 보인다[22].

비스포스포네이트 제제가 연조직에 직접적으로 유해한 영향을 미칠 수 있다는 가능성도 제기되었다[24]. BRONJ의 혼한 임상적 증상인 구강 내 골 노출이 발생하였을 때, 월발성 병소는 억제된 골 전환율 때문에 발생했다고 해도, 연조직의 상실이 동반되는 이유를 설명하기 어렵다. 가능한 설명 중 하나는 골에 침착된 비스포스포네이트가 연조직에 직접적인 독성을 나타내거나, 발치나 수술 등의 창상, 틀니 등에 대한 외상에 대한 치유지연을 일으킨다는 것이다[24]. 쥐를 이용한 동물 모델에서 알렌드로네이트가 피하 조직에 손상을 주는 것이 보고된 바 있으며[25], 특히 경구 투여 시, 비스포스포네이트 제제는 소화기계 상피 세포에 독성을 나타내 위장관계 부작용을 가져온다고 보고된 바 있다[26]. 이처럼 높은 농도의 비스포스포네이트가 침착된 하부의 골조직에서 이장 상피에 비스포스포네이트 제제가 방출되어 비슷한 영향을 미칠 가능성이 있다. 점막의 치유 지연은 하부 골조직이 구내 세균에 노출되는 시간을 더 연장시키고, 이차적인 감염을 촉발시키게 된다.

세균을 비롯한 미생물의 존재는 BRONJ에서 중요한 조건 중 하나이나[27]. 미생물이 그 자체로 병인론에서 역할을 하는지 혹은 단순히 이차적인 감염에만 관여하는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 최근에는 BRONJ의 조직 검사상에서 흔히 등장하는 방선균의 역할에 대해서도 연구가 진행되고 있다[28]. 이는 후향적 연구에서 BRONJ의 골 병변 중 73.2%에서 방선균의 분리가 관찰되었으며, 방선균성 골수염과 BRONJ의 조직학적 양상이 거의 동일하다는 점, 방선균에 감수성이 높은 항생제를 장기간 BRONJ 환자에게 투약하였을 때 양호한 예후를 보이는 점에서 착안한 것이다[29]. 하지만 아직까지 방선균이 BRONJ를 일으키는지 혹은, BRONJ가 방선균성 골수염의 방아쇠가 되는지는 명확히 밝혀지지 않았다[29].

현재 BRONJ의 병기에 관해서 2009년 미국 구강악안면외과 학회에서 제정립한 가이드라인이 일반적으로 받아들이고 있으며, i) 0기는 임상적, 방사선학적인 변화를 찾을 수 없으며 부골이 보이지 않는 경우, ii) 1기는 골이 노출되었지만 증상이 없으며 감염

의 소견이 보이지 않는 경우, iii) 2기는 부골 혹은 누공이 형성되어 있으며 노출된 골 주위에 통증과 발적을 동반한 감염의 증상이 있는 경우, iv) 3기는 2기에서 추가적으로 부골이 치조골을 넘어 광범위하게 존재하여 병적 골절, 구강외 누공, 상악동이나 비강과의 개통이 있는 경우로 구분된다[30].

본 실험의 조직학적 평가에서 대조군에서는 발치와 상방의 상피가 이장되지 않고 신생골이 형성되는 양상이 저조함이 관찰되었으나, 부골이나 2차 감염의 증거, 미생물의 침락 등은 보이지 않았다. 육안상에서 실험군에서는 발치와의 상피 이장이 완전히 완료된 정상 치유를 보였으나 대조군의 발치와 부위에서는 치은의 궤양과 치조골 노출을 보였다. 따라서, 본 실험의 대조군은 AAOMS의 BRONJ 병기 중에서 1기에 해당되었다.

발치 혹은 구강 소수술 시에, BRONJ의 가능성을 줄이고 예방하기 위한 연구가 여러 방면으로 진행되고 있으나 아직까지 명확한 가이드라인은 제시되지 못했다.

탄산수소나트륨을 창상에 적용하여 BRONJ의 가능성을 감소시키려는 연구가 진행되었다. 발치 등의 외상에 대한 국소 염증으로 조직 내 pH가 감소하면, 비스포스포네이트가 골에서 기질로 유리되는 양이 증가하면서 중간엽 세포에 비스포스포네이트가 축적되고 순차적으로 기능을 잃어 사멸한다는 가설을 근거로 한다[31]. Sato 등의 흰쥐 실험에서는 골과 결합한 알렌드로네이트가 산성 환경에서 방출되는 것을 보였다[32]. 정상적인 구강 내의 환경은 자연적으로 pH 7.4의 약한 알칼리성을 띠나, 염증이 있을 시에는 pH 6.2의 범주까지 내려간다[33]. 따라서 발치 시 국소적으로 탄산수소나트륨을 적용하면 발치 후에 발생하는 급격한 pH 변화를 완화하며 골 내에 침착되어 있던 비스포스포네이트의 방출을 감소시키고, 국소적인 alkaline phosphatase의 활동을 증가시킨다는 이론이다. 흰쥐를 이용한 실험에서 발치 시 탄산수소 나트륨을 발치와 내에 적용한 실험군에서는 그렇지 않은 대조군보다 양호한 치유 결과를 보였다[31].

지방 유래 줄기 세포나 PRF(Platelet-rich fibrin)등 자가 재료를 발치와에 적용하여

BRONJ를 예방하려는 시도도 있다[34]. PRF는 주파의 동물인 뮤린을 이용한 실험에서, 발치와 함께 지방 유래 줄기 세포와 PRF를 함께 적용한 실험군의 치유 결과가 발치만 하였거나, 발치 후에 PRF만 적용한 대조군보다 치유 결과가 양호하였다[34]. PRF로 대표되는 자가 혈소판 농축체는 골조직과 연조직의 치유를 가속하는데 효과적인 재료로 알려져 있으며 고사된 골을 외과적으로 절제한 후나 비스포스포네이트의 투약 기간이 길고 BRONJ 발생 가능성이 높은 환자에서 발치 등의 수술 후 예방적으로 적용되고 있다[35]. BRONJ의 보존적인 부골 적출술 후 골노출 부위에 PRF를 적용하여 양호한 예후를 얻은 임상 사례도 보고되었다[36].

본 연구처럼, 발치와의 접막 폐쇄를 통해 세균의 창상 오염을 피하고 비스포스포네이트에 노출된 골의 혈류량 공급을 증가시켜 BRONJ를 예방하려는 연구도 진행되었다. 알렌드로네이트와 텍사메타손을 함께 투여한 환경에서 발치 후 접막 폐쇄를 시행한 실험군과 접막 폐쇄를 시행하지 않은 대조군을 비교하였을 때, 실험군에서는 정상 치유를 보인 것에 반해 대조군 모두의 발치와에 부골과 상피의 결손이 관찰되었다[37]. 임상적으로도 같은 결과를 보였는데, 하악에 발생한 BRONJ의 부골을 제거하고 설측의 피판과 협측의 피판을 함께 거상하여 접막의 폐쇄를 도모한 시도에서는, 21명의 환자 중에서 20명에서 양호한 예후를 보였다[38]. 이는 본 실험 결과와도 유사하게 나타났다.

아직까지 BRONJ의 치료에 있어, 명확한 가이드라인이 존재하지는 않는 상태이며, 이에 치료보다는 BRONJ의 예방이 무엇보다 중요하다.

본 연구에서는 발치 후 접막의 일차 폐쇄가 치유를 돋고 BRONJ의 예방에 긍정적인 가능성을 보였다. 단 이는 동물과 인간의 해부학적 구조 등의 차이로 동일한 실험 조건을 만들기 어렵고, 실험 개체수가 적다는 한계가 존재하며, 임상에서 무작위 대조 시험으로 검토되어야 할 것으로 생각된다. 본 연구 결과를 바탕으로 볼 때, BRONJ의 위험이 높은 환자에서 발치 혹은 소수술을 시행할 때, 가능하면 1차적인 접막 폐쇄를 얻

을 수 있도록 하는 것이 BRONJ의 예방에 효과적일 것으로 생각된다.

V. 결론

본 연구는 졸렌드로네이트를 투여하여 BRONJ를 유도한 암컷 흰쥐에서 발치 후 일차폐쇄를 시행하여 대조군과 치유 정도를 비교하였다. 이를 토대로 BRONJ 예방에 있어 발치 후 일차폐쇄가 갖는 효과를 평가하고자 하였고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임상적 평가

발치와를 임상적으로 관찰한 결과, 점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 발치와에서는 모든 흰쥐에서 정상적인 상피의 치유가 관찰되었다. 한편, 대조군인 우측의 발치와에서는 70%가 발치창 상방의 연조직이 결손되고 치조골이 노출되어 있음이 관찰되었다.

2. 방사선학적 평가

마이크로 CT상에서, 점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 발치창에서는 방사선 불투과성이 증가되어 보였고, 불투과성의 정도가 주변의 골조직과 유사하게 관찰되어 신생골이 양호한 양상으로 형성된 것으로 평가되었다. 반면, 발치창의 결손부가 육안으로 확인되었던 우측 대조군은 방사선 투과상 및 불투과상이 혼재되어 있었으나, 좌측의 실험군 보다 현저한 방사선 투과상이 눈에 띄었다.

3. 조직학적 평가

점막의 일차폐쇄를 시행한 좌측 실험군에서는 발치창 주변에서부터 상피의 연속성이 관찰되었다. 발치와 내부에서 신생골의 형성이 관찰되었다. 대조군의 발치창은 상부의 상피 이장이 관찰되지 않았고, 발치 후 8주가 지났음에도 발치와의 모양이 그대로 남아 있었다.

본 연구에서는 발치 후 점막의 일차 폐쇄가 치유를 돋고 BRONJ의 예방에 긍정적인 가능성을 보였다. BRONJ의 위험이 높은 환자에서 발치 혹은 소수술을 시행할 때, 가능하면 1차적인 점막 폐쇄를 얻을 수 있도록 하는 것이 BRONJ의 예방에 효과적일 것으로 생각된다.

VI. 참고문헌

1. Maahs MP, Azambuja AA, Campos MM, Salum FG, Cherubini K. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. Head Neck. 2011;33:199–207.
2. Marx RE, Stern D. Oral and maxillo-facial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. 1st ed, chapter 2. Carol Stream, IL: Quintessence; 2003:36–38.
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. 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.
5. Schwartz HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73:377.
6. Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. J Am Dent Assoc. 2012;143:981–4.

7. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:251–5.
8. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:13–8.
9. Filleul O, Cromptot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1117–24.
10. Biasotto M, Chiandussi S, Zacchigna S, Moimas S, Dore F, Pozzato G, et al. A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:390–6.
11. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* 2009;45:164–72.
12. Marx RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2356–63.

13. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1989;83:1930–5.
14. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80–100.
15. Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:192–320.
16. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527–34.
17. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist.* 2004;9:28–37.
18. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:186–93.
19. Bauss F, Pfister T, Papapoulos S. Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:406–8.
20. Salesi N, Pistilli R, Marcelli V, Govoni FA, Bozza F, Bossone G, et al.

- Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: a review of twelve cases. *Anticancer Res.* 2006;26:3111–5.
21. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62:6538–44.
22. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am.* 2008;52:111–28.
23. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol.* 2001;59:193–202.
24. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007;41:318–20.
25. Moreira MS, Katayama E, Bombana AC, Marques MM. Cytotoxicity analysis of alendronate on cultured endothelial cells and subcutaneous tissue. a pilot study. *Dent Traumatol.* 2005;21:329–35.
26. Modi A, Siris ES, Tang J, Sajjan S, Sen SS. Gastrointestinal events and

association with initiation of treatment for osteoporosis. Clinicoecon Outcomes Res. 2015;7:603-13

27. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer. 2005;104:83-93.
28. Li CL, Seneviratne CJ, Huo L, Lu WW, Zheng LW. Impact of *Actinomyces naeslundii* on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats with periodontitis. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43:1662-9.
29. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. *Actinomyces* osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:1873-80.
30. 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;67:2698-9.
31. Dayisoylu EH, Ungor C, Tosun E, Ersoz S, Kadioglu Duman M, Taskesen F, et al. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117:329-34.

32. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991;88:2095–105.
33. Hays RC, Mandell GL. PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1974;147:29–30.
34. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, Georgiev-Hristov T, Ruiz Bravo-Burguillos E, Abarrategi A, Burgueno M, et al. Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:1161–8.
35. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc.* 2007;138:971–7.
36. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:322–6.
37. Abtahi J, Agholme F, Aspenberg P. Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. *Int J Oral Maxillofac Surg.*

2013;42:632–6.

38. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Muller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:719–25.

VII. 사진부도 및 설명

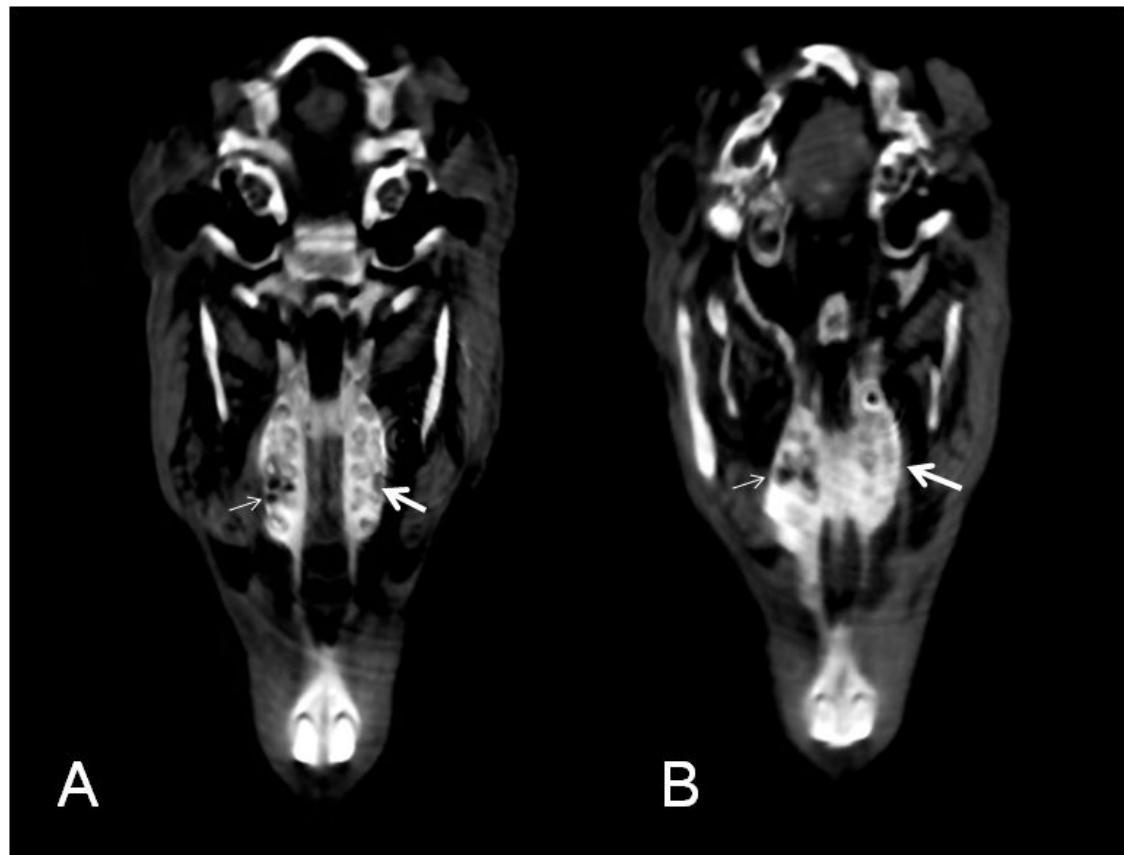


Figure 1. Computed tomography images (axial views) of the maxilla. Control group (narrow arrow) exhibited low radiopacity of extraction socket. In contrast, relatively rapid bone healing was observed in the experimental group (wide arrow).

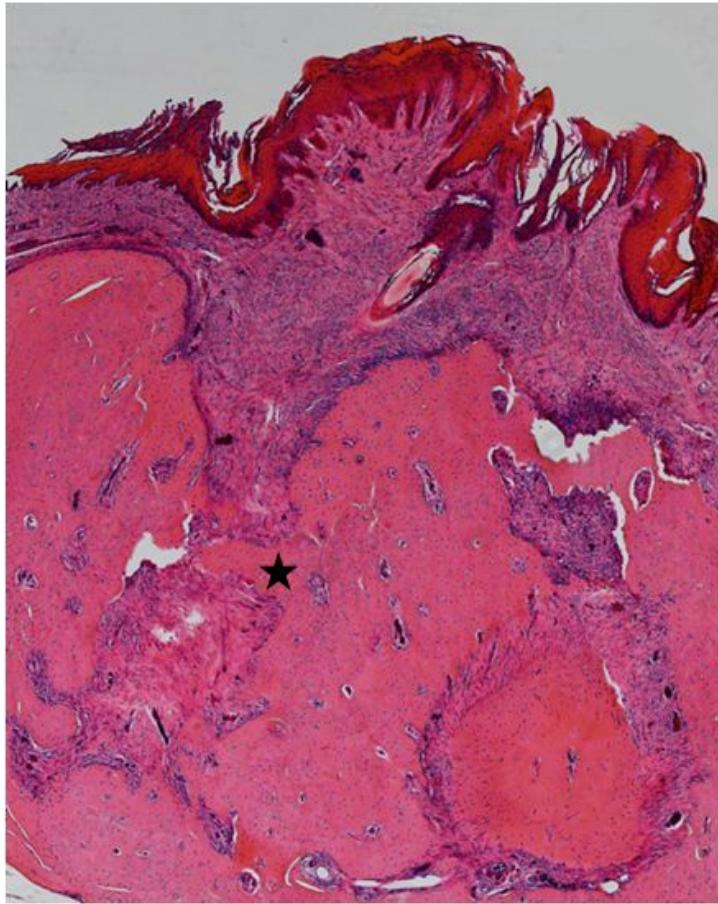


Fig. 3. The microscopic photographs(x 100) of experimental group. Complete continuity of the epithelium was observed from the extraction socket. Also, the formation of new bone (star) was observed in the extraction socket.

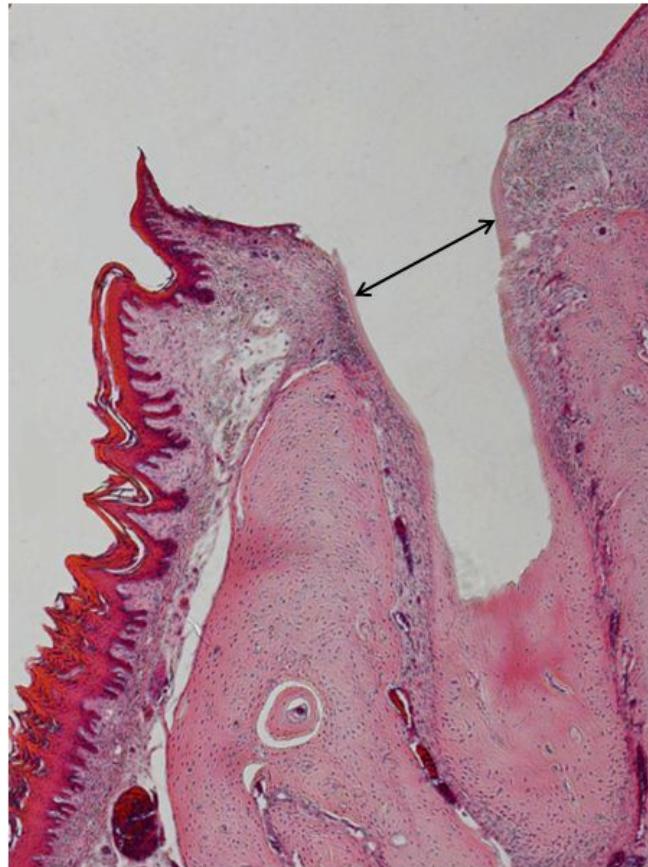


Figure 4. The microscopic photographs(x 100) of control group. The continuity of the epithelium above the extraction socket (arrow bar) was lost and new bone formation was delayed.