

2012년

2월

석사학위논문

경구용 비스포스포네이트 관련
악골괴사의 진단 및 치료

임경섭

2012년 2월
석사학위 논문

경구용 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 진단 및 치료

조선대학교 대학원

치 의 학 과

임 경 섭

경구용 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 진단 및 치료

Diagnosis and Treatment of Oral administered
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

2012년 2월 24일

조선대학교 대학원

치의학과

임 경 섭

경구용 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 진단 및 치료

지도교수 문 성 용

이 논문을 치의학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2011년 10월

조선대학교 대학원

치 의 학 과

임 경 섭

임경섭의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김수관 (인)

위원 조선대학교 조교수 오지수 (인)

위원 조선대학교 조교수 문성용 (인)

2011년 11월

조선대학교 대학원

Contents

표 목 차	ii
도 목 차	iii
ABSTRACT	iv
I. 서 론	1
II. 연구대상 및 방법	3
III. 결과	5
IV. 고찰	7
V. 결론	12
VI. 참고문헌	14
VII. 사진부도설명	20

List of Tables

Table 1. The Staging system of BRONJ	3
Table 2. The treatment of BRONJ	4
Table 3. Patient analysis of BRONJ	18

List of Figures

Figure 1. The distribution by type of bisphosphonate	20
Figure 2. The distribution by aging	20
Figure 3. The distribution by duration of oral intake bisphosphonate	20
Figure 4. The distribution by past medical history	20
Figure 5. The distribution by BRONJ involved region	21
Figure 6. The distribution by etiologic factors	21
Figure 7. The clinical image of BRONJ Stage 1	21
Figure 8. The clinical image of BRONJ Stage 2	21
Figure 9. The clinical image of BRONJ Stage 3	22
Figure 10. The distribution by stage	22
Figure 11. The distribution by treatment methods	22
Figure 12. The distribution by follow-up period	23
Figure 13. The distribution by treatment result	23

ABSTRACT

Diagnosis and Treatment of Oral admidstrated Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

By Kyoung-Sup Yim

Advisor : Prof. Seong-Yong Moon, D.D.S., M.D.S
Department of Maxillofacial Surgery,
Graduate School of Chosun University

Objectives: Bisphosphonates(BP) have been widely used for treatment of osteoporosis. Even though the efficacy of bisphosphonate, their administration may cause Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw(BRONJ). The accurate incidence, pathogenesis and risk factor of BRONJ have not been clear and appropriate guidelines for prevention and treatment has not established. The objective of this clinical study is to provide accurate scientific information and to improve of clinicians' approach about BRONJ.

Methods: We evaluated BRONJ 30 patients taking oral BP because of osteoporosis visited Chosun University Dental Hospital from January 2008 to December 2010. All of them were female average age was 72.5. The mean duration of taking BP is 2.5 years accompanied by various systemic diseases. Occuring areas are 22 in the lower jaw, and 8 in the maxillary bone, primarily in the mandible were predominantly caused by trauma such as tooth extraction.

Results: 2 cases of Stage 1, Stage 2 of the 27 cases, Stage 3 was classified 1 case. The result of treatment according to the step proces was improvement of symptoms in 22 cases, but 8 cases was not, so conservative treatment and surgical procedures were performed repeatedly.

Conclusions: It is helped of patients understanding of the treatment that conversation about potential duration of treatment, insight of risk factors of osteonecrosis and precautions such as patients diagnosis. We must evaluate the potential states and another dangerous factor of osteonecrosis

I. 서 론

Bisphosphonates(BPs)는 골다공증, 페이젯 씨 병, 다발성 골수종, 골 대사와 관련된 질환, 악성 종양의 골 전이 및 연조직 종양의 치료에 널리 사용되는 약제로, 활동성 파골세포 사이 및 골 흡수면에 선택적으로 침착되어 파골세포의 활성을 낮추어 골 흡수를 줄이는 작용을 하며 그 사용의 범위도 증가되고 있다.^{1,2} 골감소증, 골다공증, 그리고 페이젯 씨 병의 치료를 위한 BPs의 경구투여를 받는 경우는 다발성 골수종과 골 대사 관련 질환의 치료를 위한 정맥투여를 하는 경우 보다 가능성은 낮지만 악골의 괴사를 일으킬 수 있는 위험 요소임이 밝혀져 왔다.^{3,4}

2003년 Marx가 장기간 BPs를 정맥주사로 투여 받은 환자에서 발치 이후 악골괴사가 발생한 증례를 보고한 이래로,⁵ 최근 BPs를 장기간 사용했을 때 나타나는 부작용으로 악골의 골 노출을 동반한 감염증상과 골괴사성 병소가 발생되는 증례가 현재 많이 보고 되고 있으며, 이를 Bisphosphonate-related osteonecrosis of Jaw(BRONJ)로 명명하고 있다. BRONJ는 다음에 의해 정의된다.^{6,7}

1. 8주 이상의 점막이나 피부로의 악골 노출
2. BPs 투여의 병력이 있을 경우
3. 두경부의 방사선 노출의 병력이 없을 경우이며, 골괴사의 조직병리학 적 증거가 부가적으로 고려되나 필요조건은 아니다.

BRONJ는 때때로 통증, 연조직 부종 또는 궤양, 화농, 구내 또는 구외 농루, 농양 그리고 신경기능손상과 같은 다양한 임상징후를 동반한다. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS)에서 2007년 BRONJ에 대한 보고서를 발표하였으며, 2009년 우리나라에서도 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회 및 대한구강악안면외과학회가 공동으로 BRONJ의 발생 위험, 예방 및 처치방법 등에 대한 최신지견을 발표하였다.⁶⁻⁸

그러나 BRONJ에 대한 임상적, 방사선학적 진단기준이 명확히 밝혀지지 않았으며 따라서 효과적인 치료방법이 정립되지 않아 다양한 치료법들이 제시되고 있으나 주로 환자의 증상을 완화시키고 감염 및 골괴사 진행의 억제를 위한 치료에 의존하고 있다. BRONJ는 항생제에 광범위한 저항성이 있어 BRONJ의 관리에 어려움이 있으며, 괴사된 골을 제거하기 위한 외과적 술식이 필요하다.⁹

최근 BRONJ에 대한 연구가 많이 이루어지고 있지만 골다공증 환자만을 대상으로 하여 BRONJ의 발생에 관한 연구는 많지 않다. 본 연구의 목적은 골다공증으로 인해 경구용 BPs를 복용하고, BRONJ로 진단되어 치료를 받은 환자를 분석하여 골다공증 환자에서 발생된 BRONJ의 임상적 특징을 파악하고, BRONJ 발생 가능성의 예측 및 발생시 치료에 관해 평가하는 데 있다.

II. 연구대상 및 방법

본 연구는 조선대학교 치과대학 부속병원에 2008년 1월부터 2010년 12월까지 내원한 환자들 중 AAOMS에서 제시한 BRONJ staging system을 진단 기준으로 하여^{6,7} 1, 2 및 3기 BRONJ로 진단 받은 30명을 대상으로 하였다 (Table 1). 환자 및 보호자를 대상으로 병력청취를 하였고, BPs를 처방한 병원에 문의하여 정확한 복용력 및 제제를 확인하였다. 임상적인 검사를 시행하였으며 진단을 위해 모든 환자의 파노라마 방사선 사진 촬영, computed tomography(CT) 촬영을 시행하였다. 각각의 환자에서 발생한 BRONJ의 유형분류 및 지속기간, BPs 치료 용량, 동반한 질병의 존재와 유형, 그리고 의과적 치료를 포함한 자료를 수집하였다. 골다공증 이외의 질환으로 BPs를 경구 복용하는 환자들은 이번 분석에 포함되지 않았다.

Table 1. Staging system of BRONJ^{6,7}

STAGE	증상
STAGE 0	특별한 임상적 증거나 징후가 관찰되지 않고 노출/괴사된 골의 임상적 증거가 없는 경우
STAGE 1	증상이 없는 노출/괴사된 골이 있고 감염의 증거가 없을 때
STAGE 2	노출/괴사된 골이 있고 동통 및 부종의 감염의 증거가 있을 때
STAGE 3	STAGE 2의 소견과 함께 병적 골절, 구강 외 누공 형성, 구강 상악동, 구강 비강의 개통 그리고 골 용해가 하악골 하연이나 상악동저까지 이루어질 때

BRONJ 진단 후 내과의와의 협진을 통하여 BPs의 대용으로 칼슘제제로 교체를 시행하였으며, 당뇨나 고혈압 등의 기저질환의 조절의 노력도 유지하였다. 환자에 대한 평가후에 각각의 환자에게는 증상에 맞게 AAOMS에서 제시한 단계에 기준하여 치료를 시행하였다(Table 2).

BRONJ Stage 1에는 0.12% chlorhexidine용액을 사용하였으며, 일부에서 항생제의 예방적 투여를 실시하였다. Stage 2에는 0.12% chlorhexidine용액 사용과 함께 Amoxillin 500mg/clavulanate 125mg(Augmentin 625, 일성) 항생제를 1일 2회 2주간 복용하였으며, 국소마취하 배농술 및 부골이 확인된 경

우에는 부골적출술이 시행되었다. Stage 3에는 Stage 2와 같은 항생제와 구강 양치액을 사용하면서, 필요시 악골 절제술 및 재건술이 시행되었다.

각 치료의 결과는 최소 6개월 이상 유지된 치유 상태를 평가하였으며, 완전 점막 치유(Stage 0으로 분류), 또는 상위에서 하위 stage로 이행(치유 개선), 재발로 평가하였다.¹⁰

Table 2. The treatment of BRONJ^{6,7}

STAGE	Treatments
STAGE 1	0.12% Chlorhexidine
STAGE 2	0.12% Chlorhexidine + Antibiotics + Debridement or sequestrectomy
STAGE 3	0.12% Chlorhexidine + Antibiotics + Segmental resection and reconstruction

Ⅲ. 결과

골다공증으로 인해 경구용 BPs를 복용중인 환자중 BRONJ로 진단된 환자 30명이었다(Table 3). 이들 환자는 모두 여성이었고 나이 분포는 40-86세로 평균 72.5세 이었으며, 70대의 환자 분포가 가장 높았다(Fig. 1).

21명의 환자가 경구용 BPs 제제인 alendronate를, 9명의 환자가 residronate를 복용중이었다(Fig. 2). 경구용 BPs의 복용기간은 평균 2.5년 이었으며 약 1년에서 10년 이상까지 분포하였다(Fig. 3).

골다공증과 동반된 전신질환으로는 고혈압 18명, 관절염 10명, 당뇨 5명, 간질환 3명, 신장질환 2명, 소화기질환 2명, 협심증 2명, 뇌혈관질환 2명 등으로 여러가지 질환에 복합적으로 이환되어 있었다(Fig. 4). 상악골에 이환된 8명은 상악 구치부에서 6례 상악 소구치부 1례, 상악 전치부 1례로 조사되었고 하악골에 이환된 22명은 하악 구치부 14례, 하악 소구치부 7례, 하악 전치부 1례로 하악골에서의 이환율이 상악골에서 보다 더 높게 나타났다(Fig. 5).

BRONJ의 발생 원인으로는 발치가 24명, 의치에 의한 외상은 3명, 발치 후 임플란트 식립 1명, 치조골 성형 1명, 원인을 알지 못하는 경우가 1명이었으며, 이것은 물리적 외상이 BRONJ의 발생의 큰 요인이 됨을 나타낸다(Fig. 6).

29명의 BRONJ 환자에서 구강내 노출된 피사골을 가지고 있었고, 동통 및 부종 등의 감염증상(28명)도 동반하고 있었다. 파노라마 사진상에서 부골 혹은 골용해 소견이 관찰되었고 이 연구에서 가장 많은 병인으로 나타난 발치 후 피사골 노출을 보인 환자의 파노라마 사진상에는 남아있는 발치와의 형태도 관찰할 수 있었다.

AAOMS의 진단기준에 따른 환자의 분류에서^{6,7} Stage 1(Fig. 7)은 2명, Stage 2(Fig. 8)는 27명, Stage 3(Fig. 9)는 1명으로 진단되었다(Fig. 10). 다수의 환자에서 동통, 부종 및 배농의 감염 증상을 보이는 양상이 나타났기 때문에 즉각적인 절개 배농술 혹은 피사 조직제거나 부골 적출술이 시행되었으며(Fig. 11) 때문에 적절한 Drug holiday의 설정은 어려웠다.

또한, 조직검사상 골소강내 골세포가 없는 피사된 골이 나타났고 염증세포

들이 다수 침습된 육아조직과 많은 세균 집락이 나타나는 소견이 관찰되었다.

경과 관찰의 기간은 2개월에서 35개월까지 분포하였으며(Fig. 12), 많은 경우에서 진행단계에 따른 치료법을 시행하였을 때 증상의 개선이 나타났으나 8명의 경우에는 지속적인 배농과 동통의 증상 및 부골의 재형성이 나타나서 보존적 요법과 외과적 요법을 반복적으로 시행하였다(Fig. 13). 보존적인 치료 및 부골적출술을 시행하였지만 만성적으로 구내외 누공을 형성한 Stage 3의 1례에서는 분절절제술 및 재건 금속판을 이용한 재건술이 시행되었다.

IV. 고찰

현재의 BRONJ 발생 기전에 대해서 여러 가설이 있으나 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 첫 번째 가설은 BPs에 의해 파골세포의 기능이 저하되어 이것이 정상적인 골흡수와 재형성을 느리게하여 발치나 감염 등의 국소적 손상이 가해졌을 때 치유되지 않고 골괴사가 일어난다는 것이다.¹¹ 두 번째 가설은 BPs의 혈관형성 억제작용에 의하여 악골의 허혈상태를 유발하여 골괴사를 일으킨다는 가설이다.^{12,13} 세 번째 가설은 BPs의 구강 상피에 대한 유해한 영향 때문에 발치 이후 연조직의 피개가 이루어지지 않아 골이 노출되며, 2차적으로 세균에 감염이 되어 골괴사가 이루어진다는 가설이다.¹⁴⁻¹⁶ 또한 BPs와 관련된 골 괴사가 악골에 민감한 이유는 턱 부위 골조직의 높은 골개조율과 관련된다.¹⁷ 현재 첫 번째 가설인 BPs에 의한 파골세포의 기능저하가 가장 널리 받아들여지고 있는 BRONJ의 발생 이론이지만^{18,19} 고용량의 BPs 치료를 받고 있는 골형성부전증이 있는 어린 환자들에게서는 발생 사례가 없다는 점에 대해서 또 다른 근거를 밝혀내지 못하고 있다.²⁰

구강내 환경은 여러 가지 면에서 독특한 환경이다. 해부학적으로는 치조골이 하악과 상악골에 존재하며, 얇은 층의 치주조직과 상피가 그 위를 얇은 결합조직과 함께 덮고 있다. 구강은 저작등의 물리적인 자극, 치과치료시에 발생 가능한 의원성 손상, 혹은 치주질환, 치아우식등에 의한 염증반응등에 의해 다양한 강도의 스트레스에 노출되어 있다. 이러한 현존하는 스트레스의 조합은 얇은 점막에 외상을 주거나 골노출에 이르게 하는 기여인자일 뿐만 아니라 골개조를 포함하는 대사성 보상을 증가시키는 요인이다. 게다가 구강과 치아는 병리학적 독성을 가질 수 있는 미세 세균총의 군집이 존재한다. 치아는 악골로 미생물들과 다른 염증성 산물들이 밑에 있는 골로 쉽게 들어갈 수 있는 통로가 될 수 있으며, 이러한 점은 다른 신체부위에서는 볼 수 없다는 특이성이 있다.

특정 미생물이 BRONJ발병에 기여하는 역할은 아직 완전히 규명되지 않았다. 흥미롭게도, 몇몇 저자들은 방선균이 그들의 BRONJ 증례에서 존재했다고 발표했다.²¹ 방선균은 구강환경에 정상적으로 존재하며, 치태, 치석, 치은열구, 치주낭의 구성성분을 이루고 있다. 방선균의 병리학적 위험성은 잘 인지

되어 있으며, 방선균성 골수염 방선균이 악골을 포함한 두경부에서 일으키는 질병이다.²² 방선균종의 존재는 많은 수의 BRONJ 병리학적 표본분석에서 Naik와 Russo에 의해서 이 유기물의 존재가 BRONJ의 발병에 중요한 역할을 한다고 제안하였다.²³ 그러나 이것은 명확하지 않으며, 방선균 집락이 구강 내에서 일차적으로 일어나는지 아니면 이차적으로 일어나는 현상인지 모른다. 게다가 방선균에 대한 조직학적 확증은 많은 세균성 유기물들이 방선균과 유사한 형태를 가질 수 있기 때문에 힘들다.²⁴

여러 저자들은 BRONJ에서 초기에 나타나는 사건이 BPs의 노출에 의해 원인이 되는 뼈의 혈액 공급이 어려워지는 것이라고 발표해왔다. 따라서 BRONJ와 방사선골괴사(Osteoradionecrosis, ORN) 사이에 유사성이 있음이 나타났고, 환자들에서 방사성 유도 섬유화의 설정에서 감소된 뼈의 혈관분포의 결과로 괴사성 뼈가 발생하였다. 이 이론을 지지하는 것으로, Kapitola 등은 pamidronate 만 처리된 쥐는, 성장 호르몬만 또는 성장 호르몬에 pamidronate를 함께 처리한 대조군과 비교하여 뼈의 혈류 흐름과 뼈 흡수율의 전체적인 감소를 경험하였다.²⁵ 그러나 BRONJ와 ORN 사이에는 임상적으로 또 현미경 관찰에서 모두 분명한 차이를 나타낸다. ORN은 대부분 상악에서 발생하지 않는 반면, BRONJ의 상악병소: 하악병소는 2:1로 극적이지는 않지만 대체로 상악골에서 많은 수의 증례가 보고된다.⁴ 해부학적으로 ORN의 압도적인 하악 편향은 -혈관분포의 감소, 저산소증, 세포질의 감소의 특성을 갖는 상태- 하악이 한 개의 주요 혈관에 의해서만 혈류 공급을 받고 있기 때문이라고 이해될 수 있다.²⁶ 게다가 BRONJ는 또한 조직학적으로 ORN과 차이가 있을 수 있다. Hansen 등은 BRONJ 시료에 비교하여 ORN 시료에서 유리화된 혈관의 증가와 세포질의 감소를 발견했다.²⁷

BP의 신생혈관형성을 억제하는 특성이 BRONJ의 발병에 주요한 역할을 하는지 안하는지에 대한 것 때문에 많은 질문들이 남아있다. 주목할만한 상악에서 BRONJ의 발병은, BRONJ의 단독 원인으로 서 BP에 의해 유도된 신생혈관형성 억제를 반박하는 것으로 보인다. 게다가 이 가설은 왜 BP와 결합된 골괴사가 턱뼈에서 보다 다른 뼈에서 일반적으로 보이지 않는지를 설명하는데 실패했다. 그래서 Bps의 신생혈관형성 억제의 특성은 BRONJ의 발달에 기여하지만 턱 뼈에서 내재성 해부학적 생리학적인 차이를 포함한 다른 요인

들 역시 중요한 역할을 하는 것 같다.

현재, BRONJ의 위험에 대한 의존가능하거나 널리 이용할만한 실험은 없다. Marx 등은 BP를 경구 섭취한 환자를 평가하기 위해 뼈의 치환율에 대한 대리 지표인 CTX의 사용을 제안했다.²⁸ 그는 CTX농도는, 상대적으로 적은 수의 환자가 포함된 연구이고 아직 실험적으로 고려되어야만 하는 저위험군과 결합되어 있다고 제안했다. 비슷하게, Kunchur에 의한 연구는 발치환자에서 낮은 CTX 농도와 BRONJ 사이의 가능한 관련성을 보여주었다. 그러나 많은 경우에서 너무 낮은 BRONJ의 유발률로 CTX와 연관성을 찾을 수 없었다.²⁹ 다른 저자들은 발치술 후 BRONJ의 위험을 평가하기 위해 유사한 골 치환 표시자와 CTX의 사용을 기술해 왔지만 그것에 대한 타당한 증거가 없다.^{30,31}

비록, 치과 파노라마 방사선 사진과 CT와 같은 다른 영상 방법이 BRONJ의 진단의 확정에 사용될지 모르나, 이러한 것들은 예방을 위한 예측 가능성이 없다.³²⁻³⁶

치과 치료와 BRONJ와의 관계를 살펴보면 BPs를 처방받은 환자는 치주적 그리고/또는 치수적 감염이나 국소적 외상 뿐 아니라 수술적 치과 술식 후에도 BRONJ가 더 악화될 수 있다는 보고가 있다. 다기관 후향적 연구에서, BRONJ 로 진단받은 567명의 환자중 205 명(36.2%) 에서 침습적인 치과치료와 관계없는 병소를 보였으며 362명의 환자(63.8%)에서 침습적인 치과치료와 관계된 병소를 보였다. 침습적인 치료와 관계없이 발생할 수 있는 것이 BRONJ이며, 이는 곧 BPs를 복용하는 환자에서 눈에 보이지 않는 BRONJ의 증후가 있다는 것이다. 즉 BPs를 복용하는 모든 사람에게서 BRONJ가 발생하는 것이 아니므로 BPs를 복용하는 환자에게서 BRONJ가 발생할 수 있는 임상적, 방사선학적, 임상병리적 검사결과와의 연관성을 찾는 것이 중요하다고 하였다.³⁷

즉 막연하게 어떤 환자에게서 BRONJ의 발생 가능성이 높다 이러한 결과보다는 어떤 환자에서 BRONJ가 발생할지 말지를 결정지을 수 있는 중요한 표시자를 찾는 것이 중요하다. 이러한 것은 눈에 보이지 않는, 즉 증상이 없는 stage 0의 BRONJ를 찾아내어 이러한 환자에서 시술에 제한을 두거나, 혹은 Drug holiday 이후에 증상의 완화가 이루어졌을 때, 즉 정확한 진단과 치료 계획을 세운 후에 치료를 시행할 수 는 것을 의미한다.³⁸

BRONJ로 진단된 대개의 경우에서 치유되지 않은 발치창이 보인다. 이러한 케이스의 몇가지 경우에서 치아발거 전에 이미 골괴사가 나타났다. 치과병력의 전반적 통계는 치과질환으로 치과의사에 의해 취급되어지는 비수술적으로 촉발된 BRONJ의 침습적인 치료와 관계하여, BRONJ의 분류에 유용할 수 있다. BPs 복용동안 환자들의 치유할 수 없는 감염된 치아의 발거와 관련하여 BRONJ의 위험성을 예견할 길은 없다. 선택은 각 개인의 케이스에 이점과 위험성을 평가해야 하는 임상가에 달려있다. BRONJ의 비수술적 촉발 형태의 높은 빈도는 주목할만하며, 효율적 예방치과 프로토콜의 중요성에 대해 환자들에게 설명하고 조언하는 종양학자, 혈액학자, 일반 외과의에 의해 고려되어야 한다.³⁷

BRONJ와 환자의 기저질환과의 다양한 연구에서 니코틴 남용과 혈관질환, 당뇨, 고혈압이 BRONJ의 위험성을 증가시킨다고 설명해왔다.^{16,17,39}

BRONJ의 치료에 있어서 환자들은 BRONJ 발생 위험에 따른 정보를 제공 받아야 하며 이 질환의 과정의 증상과 징후에 대한 정보도 제공 받아야 한다. AAOMS에 따르면 Stage 0에서는 전신적 치료 제공, 다른 국소적 요인(충치와 치주질환 같은)을 보존적 치료, 전신적 관리에는 만성 통증을 치료를 위한 사용과 항생제로 감염을 조절하는 것을 포함한다. Stage1에서는 0.12% Chlorhexidine 같은 구강 항미생물 세정액의 사용에 이점을 가지며, 수술적 치료는 추천되지 않는다. Stage 2에서는 항생제 치료와 병행하여 구강 항미생물 세정액의 사용에 이점을 가지며 BRONJ의 발생은 뼈의 개조에 역으로 영향을 주는 요인들과 관련되어 있을지 모른다. 부가적으로 BRONJ는 초기 감염성 병인 때문이 아니다. 분리된 미생물의 대부분은 항생제의 페니실린 그룹에 민감하다. Quinolones, metronidazole, clindamycin, doxycyclin, 그리고 erythromycin은 페니실린 알러지가 있는 환자들에서 성공적으로 사용되었다. 미생물 배양은 또한 박테리아의 방선균의 존재를 알기위해 미생물 배양 또한 분석된다. 만약 이 미생물이 배양된다면, 항생제가 적절히 적용되어야만 한다. 다루기 힘든 증례의 경우 환자들은 복합 항생 요법, 장기간의 항생제 유지, 또는 IV 항생요법 과정을 요구할 수 있다. Stage 3에서는 이 환자들은 절개를 포함해서, 항생제의 복합 요법으로 괴사조직 제거의 이점이 있다. 그리고 이것은 급성 감염과 통증의 해소 및 장기간의 완화를 제공할 수

있다. 질병의 단계에 관계없이, 부골의 이동성 조각들이 제거되어야만 한다. 노출된 피사성 뼈 내부의 증상있는 치아의 발치는 발치과정이 확립된 피사성 과정을 확장시킬 것으로 보이지 않기 때문에 고려되어야만 한다. 또한 치과적 재활치료단계에서, 점막외상은 점막부착을 확실히 하기 위해 피해야만 한다. 이러한 환자들은 통증의 제거, 골피사의 재발이나 심각화 완화, 연조직과 경조직의 감염을 조절하는 것이 매우 중요하다.

V. 결론

본 연구에서 경구용 BPs를 복용하여 BRONJ가 발생한 환자의 임상적 특징은 다음과 같다.

1. 환자의 평균 연령은 72.5세이었으며, 70대의 환자 분포가 가장 높았다.
2. 경구용 BPs 제제인 alendronate를 21명이, residronate 9명이 복용중이었다
3. 경구용 BPs의 복용기간은 평균 2.5년 이었다.
4. 골다공증과 동반된 전신질환으로는 고혈압 18명, 관절염 10명, 당뇨 5명, 간질환 3명, 신장질환 2명, 소화기질환 2명, 협심증 2명, 뇌혈관질환 2명 등으로 여러가지 질환에 복합적으로 이환되어 있었다
5. 상악골에 이환된 8명은 상악 구치부에서 6례 상악 소구치부 1례, 상악 전치부 1례로 조사되었고, 하악골에 이환된 22명은 하악 구치부 14례, 하악 소구치부 7례, 하악 전치부 1례로 하악골에서의 이환율이 상악골에서 보다 더 높게 나타났다.
6. BRONJ의 발생 원인으로는 발치가 24명, 의치에 의한 외상은 3명, 발치 후 임플란트 식립 1명, 치조골 성형 1명, 원인을 알지 못하는 경우가 1명이었다.
7. Stage 1은 2명, Stage 2는 27명, Stage 3는 1명으로 진단되었다.
8. 조직검사상 골소강내 골세포가 없는 괴사된 골이 나타났고 염증세포들이 다수 침습된 육아조직과 많은 세균 집락이 나타나는 소견이 관찰되었다.
9. 외과적인 처치후에 8명의 경우에는 지속적인 배농과 동통의 증상 및 부골의 재형성이 나타나서 보존적 요법과 외과적 요법을 반복적으로 시행하였다.

BPs가 처방되어질 때 내과의사는 환자에게 약물 선택의 위험인자에 대한 정보를 제공하고, 전체적인 구강 상태 평가를 위해 치과 전문의에게 진료 받아야 함을 조언해야만 한다. 즉, 환자가 BPs 치료를 시작하기 전에 치과적으로 적합해야 할 필요성을 설명하고, 약물 치료 전의 주의 깊은 치과적 준비가 BRONJ의 위험성을 감소시킬 수 있음을 설명해야 한다.

치과적 문제점이 확인된다면, BPs 치료가 이루어지기 전에 치과치료가 선행되어야만 한다. 그리고 발치해야 하는 경우가 발견되면 발치부위가 완전히 치료될 때까지 약물치료를 연기해야만 한다. 환자의 의학적 상태가 BPs 치료가 연기되기 어렵거나, 연기가 추천되지 않는다면 약물치료 시작 직후 치과적 문제를 치료받아야만 하고, 비침습적인 방법으로 행해져야 한다.

참 고 문 헌

1. 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-S308.
2. Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 2007;34(Suppl 4):S17-S23.
3. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):35-43.
4. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(4):272-7.
5. Marx RE. Pamidronate (AREDIA) and zoledronate(ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-8.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral, Maxillofacial Surgeons (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl):2-12.
7. 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.
8. 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.
9. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kri-walsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis - severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev*

- 2007; 33: 58 – 63.
10. Vescovi P, Merigo M, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1460 – 2.
 11. 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.
 12. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318–20.
 13. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Belhacene A, Devy L, Foidart JM, Castonovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055 – 1061.
 14. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007; 19:487–98, v-vi.
 15. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451:1009 – 17.
 16. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, Hughes PJ, Michalowicz BS, Leach JW, Swenson KK, Swift JQ, Adkinson C, Basi DL. 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.
 17. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94 – 124.
 18. 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* 2007;73:417–22.
 19. 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.
20. Product information sheet, Aredia. Pamidronate sodium for injection for intravenous infusion. East Hanover, NJ:Novartis AG;2001.
 21. Lugassy G,Shaham R,Nemets A,Ben-Dor D,Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440 - 1.
 22. Hall V. 2008. Actinomyces: gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe* 14: 1 - 7.
 23. Naik NH, TA Russo. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of Actinomyces. *CID* 2009;49:1729 - 32.
 24. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu. Rev. Microbiol* 2000;54:413 - 37.
 25. Kapitola J, J Zak. Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. *Physiol. Res* 1998;47:237 - 40.
 26. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J. Oral Maxillofac. Surg* 1983;41:283 - 8.
 27. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jawshistopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451:1009 - 17.
 28. 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.
 29. Kunchur R, Need A, Hughe T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J OralMaxillofac Surg* 2009;67:1167 - 73.
 30. American Society for Bone and Mineral Research Taskforceon osteonecrosis of the jaw.Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1320 - 2 [Erratum: *J Oral Maxillofac Surg*2008;66:1778].
 31. Don-Wauchope AC, Cole DE. The (mis)use of bone resorption mark-

- ers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. *Clin Biochem* 2009;42:1194 – 6.
32. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009;15:88 – 92.
 33. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009;50:30 – 5.
 34. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:249 – 58.
 35. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35:236 – 43.
 36. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jaw bone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:358 – 64.
 37. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, 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(3):191–4.
 38. Fedele S, Porter SR, D’Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;10:753 – 61.
 39. Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1541 – 7.

Table 3. Patient analysis of BRONJ

Patient	Sex	Age	Reason for Bisphosphonate	Etiophosphonate	Duration (year)	Staging	Location	Etiologic factor	Treatment	F/U period (month)	Treatment result	PMH
1	F	74	Osteoporosis	Residronate		stage 2	Rt. Mn.Molar	none	surgical tx--seq.	27	Recurred	RA,Osteoporosis,HTN
2	F	84	Osteoporosis	Alendronate	4	stage 2	Lt. Mn.Molar	denture trauma	surgical tx.	8	Recurred	HTN,Osteoporosis
3	F	74	Osteoporosis	Alendronate		stage 2	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq.	8	Improved	Osteoporosis
4	F	78	Osteoporosis	Alendronate	3	stage 2	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq. + PRF	9	Recurred	D.M,Liver cirrhosis, Osteoporosis
5	F	78	Osteoporosis	Residronate	3.5	stage 2	Rt. Mn.Molar	denture trauma	surgical tx--seq.	21	Improved	HTN,Arthritis
6	F	86	Osteoporosis	Alendronate	5	stage 3	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--res. Recon.	35	Recurred	Osteoporosis, Leg neuralgia
7	F	64	Osteoporosis	Alendronate	3	stage 2	Rt. Mk.Molar	extraction	surgical tx.	15	Improved	D.M,HTN,Kidney disease, Osteoporosis
8	F	79	Osteoporosis	Alendronate	4.5	stage 2	Lt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq.	17	Recurred	HTN,Hepa A,Osteoporosis, Arthritis
9	F	74	Osteoporosis	Residronate	3	stage 2	Lt. Mn.Fremolar	extraction	surgical tx--seq.	24	Improved	HTN, Cerebral infarction
10	F	68	Osteoporosis	Alendronate	1	stage 2	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq.	18	Improved	GI disease, Arthritis, HTN, Liver cirrhosis
11	F	69	Osteoporosis	Alendronate	1.5	stage 2	Lt. Mk.Molar	extraction	surgical tx--seq,Ducical fat	10	Improved	HTN, Cerebral infarction
12	F	74	Osteoporosis	Alendronate	4	stage 2	Rt. Mk.Molar	extraction	surgical tx--seq.	4	Improved	RA, Osteoporosis
13	F	86	Osteoporosis	Alendronate	10	stage 2	Lt. Mn.Molar	extraction	antibiotics	5	Improved	RA, Osteoporosis, HTN
14	F	82	Osteoporosis	Residronate	5	stage 2	Lt. Mn.pra.Molar	implant + extraction	surgical tx--seq.	5	Improved	HTN,Arthritis,Angine pectoris
15	F	40	Osteoporosis	Residronate	2	stage 2	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq. + PRF	7	Improved	HTN,Kidney Tras.,Steroid
16	F	80	Osteoporosis	Alendronate	3	stage 2	Rt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--deth.	2	Improved	Arthritis,Osteoporosis
17	F	74	Osteoporosis	Alendronate	2	stage 1	Lt. Mn.Fremolar	extraction	antibiotics	14	Recurred	Osteoporosis
18	F	74	Osteoporosis	Alendronate	5	stage 2	Rt. Mk.Molar	extraction	surgical tx--seq. + PRF	13	Recurred	RA,HTN,Osteoporosis
19	F	72	Osteoporosis	Alendronate	1.5	stage 2	Rt. Mn.Fremolar	alveoloplasty	antibiotics	2	Improved	HTN, DM, Arthritis,Osteoporosis
20	F	73	Osteoporosis	Alendronate	5	stage 2	Lt. Mk.Incisor	denture trauma	surgical tx--seq.	4	Improved	DM,HTN
21	F	61	Osteoporosis	Alendronate	2	stage 2	Rt. Mk.Molar	extraction	surgical tx--seq + PRF	6	Improved	Angina pectoris,Osteoporosis
22	F	76	Osteoporosis	Alendronate	3	stage 2	Lt. Mn.Fremolar	extraction	antibiotics	2	Improved	Osteoporosis, Arthritis
23	F	71	Osteoporosis	Residronate	1	stage 2	Lt. Mn.Molar	extraction	surgical tx--seq	11	Recurred	
24	F	78	Osteoporosis	Residronate	3	stage 2	Lt. Mk.Fremolar	extraction	surgical tx--seq.	3	Improved	PCN allergy,HTN,Osteoporosis
25	F	78	Osteoporosis	Alendronate	5	stage 2	Lt. Mn.Incisor	extraction	surgical tx--seq.	2	Improved	Osteoporosis
26	F	63	Osteoporosis	Alendronate	3.5	stage 2	Lt. Mk.Molar	extraction	surgical tx--seq. + PRF	9	Improved	RA,Osteoporosis,HTN,DM
27	F	77	Osteoporosis	Alendronate	5	stage 1	Rt. Mn.Molar	extraction	antibiotics	3	Improved	Osteoporosis
28	F	77	Osteoporosis	Alendronate	10	stage 2	Lt. Mn.Fremolar	extraction	surgical tx--seq.	3	Improved	Osteoporosis,HTN,GI disease
29	F	82	Osteoporosis	Residronate	3	stage 2	Rt. Mn.Fremolar	extraction	surgical tx--seq.	9	Improved	HTN,Osteoporosis,
30	F	71	Osteoporosis	Residronate	1	stage 2	Rt. Mn.Fremolar	extraction	surgical tx--deth.	3	Improved	HTN, Osteoporosis

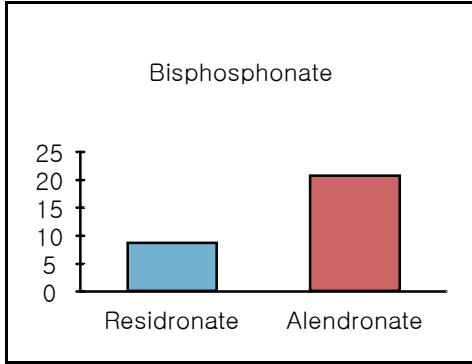


Fig. 1.

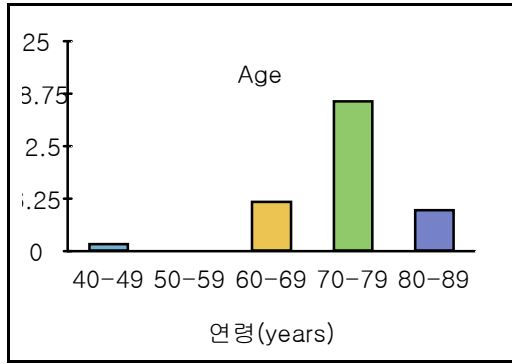


Fig. 2.

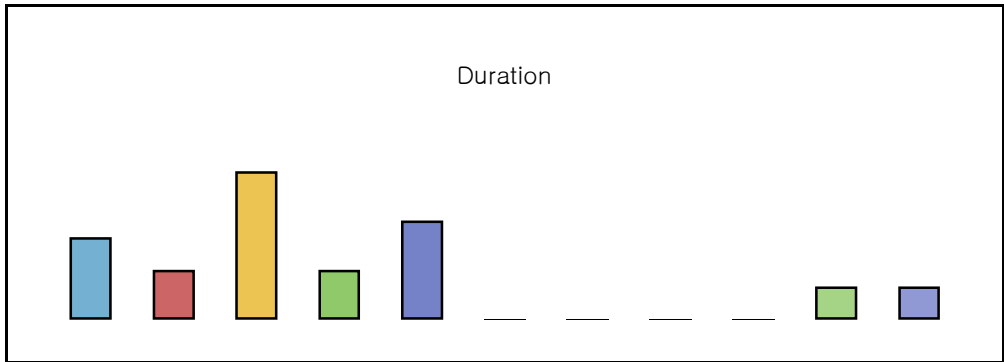


Fig. 3.

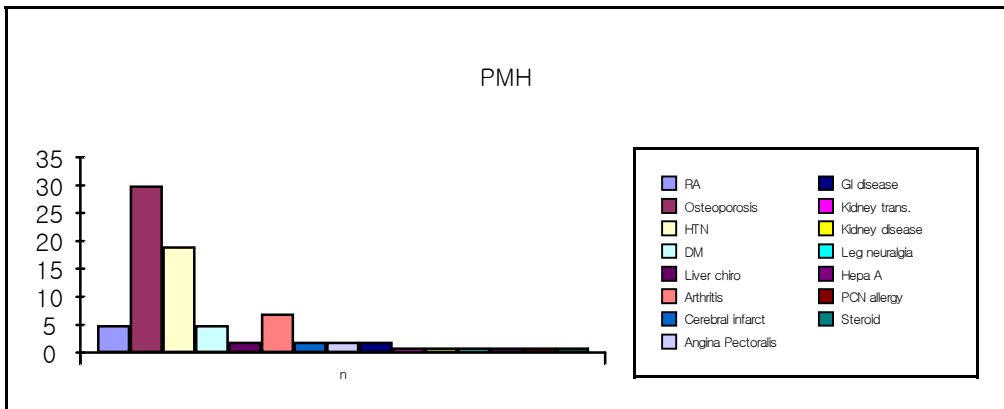


Fig. 4.

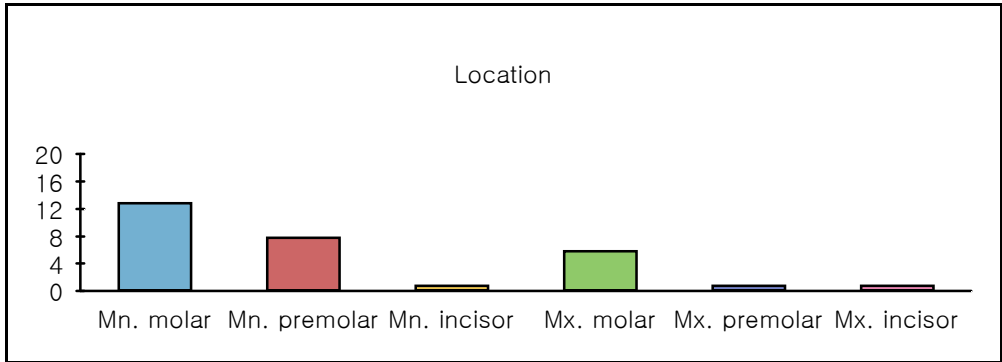


Fig. 5.

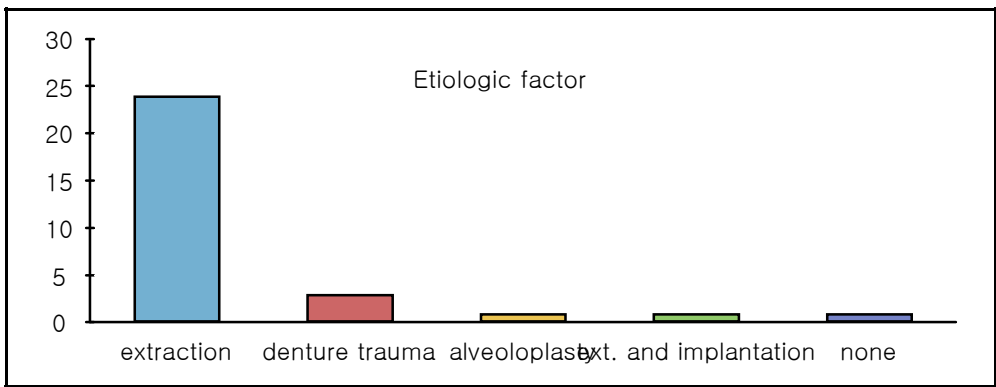


Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

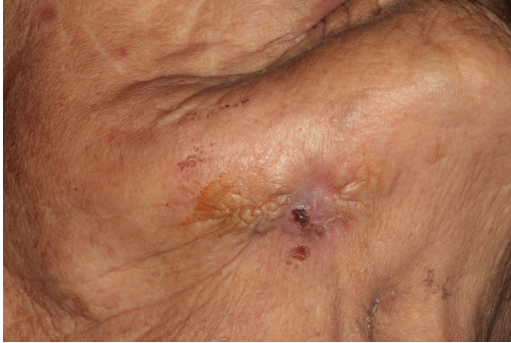


Fig. 9.

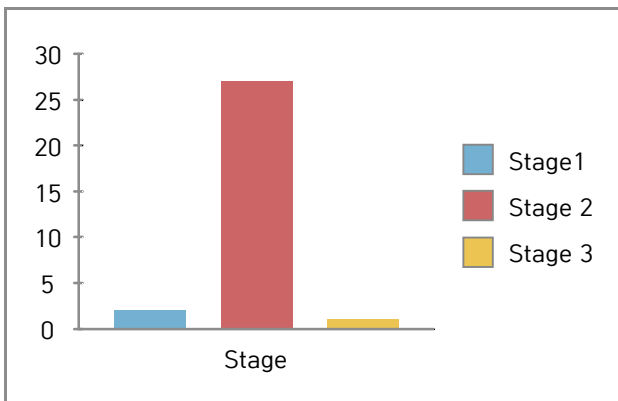


Fig. 10.

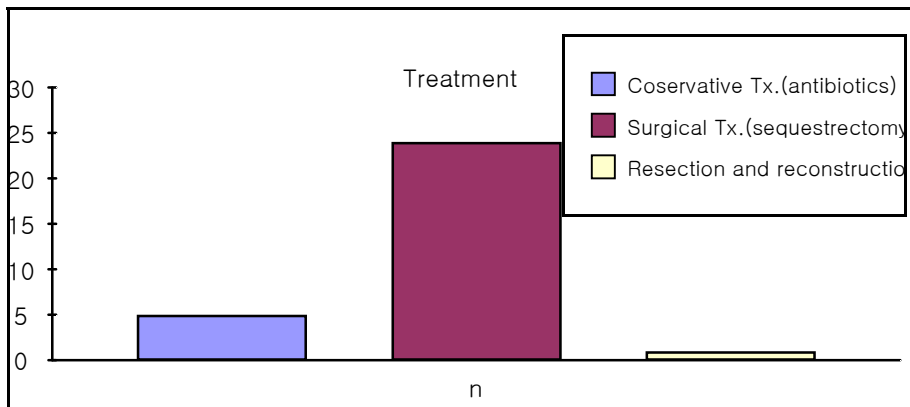


Fig. 11.

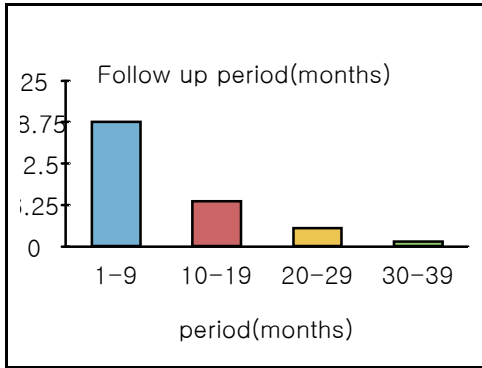


Fig. 12.

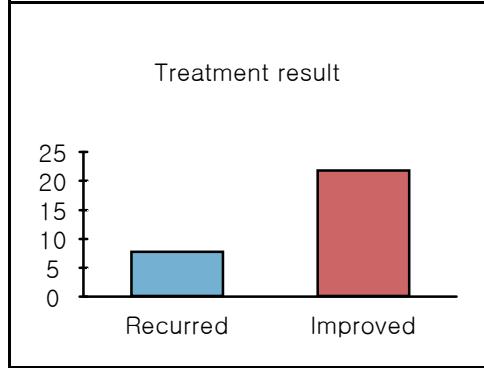


Fig. 13.

저작물 이용 허락서

학 과	치의학과	학 번		과 정	석사
성 명	한글: 임 경 섭	한문:	영문: Kyoung-Sup Yim		
주 소					
연락처			E-mail		
논문제목	한글 : 경구용 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 진단 및 치료				
	영어 : Diagnosis and Treatment of Oral administered Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(○) 반대()

2012 년 2 월 24 일

저작자: 임 경 섭 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하