

투고일 : 2011. 7. 6

심사일 : 2011. 7. 18

게재확정일 : 2011. 7. 20

BRONJ(bisphosphonate related osteonecrosis of jaw)의 진단과 치료

삼성서울병원 구강악안면외과

팬 준 영

ABSTRACT

Diagnosis and Management of BRONJ(bisphosphonate related osteonecrosis of jaw)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Samsung Medical Center
Jun-Young Paeng, DDS, PhD

BRONJ(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws) is not easy to be managed because it responds less predictably to established surgical treatment algorithms for osteomyelitis or osteoradionecrosis. The guidelines recommend that any kind of surgery should be delayed if possible. In the latest stage-dependent recommendations of the AAOMS in 2009, a conservative regime with antibiotics, antibacterial mouthe rinses and pain control in stages 0 to II. Some investigators have described the benefits of early osteotomy with primary wound closure. However, there are only a few publications with a standardized surgical concepts. In this reviews, various aspects of diagnosis and management of BRONJ will be discussed.

Key words : BRONJ, Bisphosphonate, AAOMS guideline for BRONJ, Osteonecrosis

I. 서론

비스포스포네이트와 연관된 악골괴사(bisphosphonate related osteonecrosis of jaw, 이하 BRONJ)는 2003년 경 보고되기 시작하였고, 비스포스포네이트를 장기간 경구 혹은 주사로 투여받은 환자에서 국내외에서도 많은 연구가 진행되고 있으며 증례가 증가하고 있는 추세이다. 발생을 예측하기 힘들고 일단 발생하고 나면 치료에 어려움이 있어 의사와 치과 의사의 많은 관심이 필요한 질환이다. 많은 관련단체들이 예방과 진단, 그리고 치료법에 대한 지침을 내놓고 있는 가운데, 우리나라에서도 2009년도에 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회 및 대한구강

악안면외과학회가 공동으로 비스포스포네이트 관련 악골(턱뼈)괴사에 대한 공동 지침(position statement)을 내놓은 바 있다. 하지만, 지침서에서는 다양한 증례에서의 고려사항을 자세히 설명할 수 없고, 일반적으로 지켜야할 확립된 사항을 제시하고 있어 실제의 치료과정에서는 치료와 관련된 의학적 근거에 대한 다양한 고려가 있어야 할 것으로 생각된다.

II. BRONJ의 진단

발치 후 연조직이나 경조직의 치유지연이 BRONJ 환자의 가장 흔한 증상 중의 하나이다. BRONJ의 임

상증상은 매우 다양하게 나타난다. 치아의 동요, 연조직의 부종, 염증, 뼈의 노출이 구강내 수술이후에 발생하게 되고, 신경을 포함할 경우 국소적인 통증이나 감각이상이나 나타나게 된다. BRONJ가 진행됨에 따라 뼈의 노출, 열개, 부골의 형성, 급성골수염, 병적골절 등이 동반되게 된다. 파노라마 등의 방사선 사진으로 확인될 수 있지만, 초기의 변화는 방사선 사진에서 잘 나타나지 않을 수 있음을 염두에 두어야 한다.

American Society for Bone and Mineral Research(ASBMR)은 ONJ(osteonecrosis of Jaw) 를 bisphosphonate를 투여받고 있거나 투여 받았으며 악안면 영역에 방사선 치료를 받지 않은 환자 중에 의료진에 의해 확인 된 이후 8주 이내에 치유되지 않고 노출된 악안면 골조직을 가진 경우로 정의하였다. 이 정의는 대체로 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS)와 American Dental Association(ADA) 등 다른 많은 단체의 정의와 일치한다. 최근 2009년의 AAOMS1)의 분류에서는 Stage 0인 단계를 포함시켰으며, 이 단계는 뼈의 노출은 없으나, 부종, 감염, 발치창의 치유 지연 등 비특이적인 소견을 보이는 경우를 포함하였다. 이런 경우 질환의 진행 가능성이 있는 것으로 임상상의 주의가 필요하다고 할 수 있다.

BRONJ의 진단기준

1. 비스포스포네이트를 투여받았거나 투여받고 있다.
2. 8주이상 치유되지 않고 골노출이 되어 있다.
3. 악골에 방사선치료를 받은 적이 없다.

ASBMR 가이드라인은 10개의 감별 진단을 들었으며 여기에는 치주질환, 치은염, 점막염, 감염성 골수염, 상악동염, 치아우식증 등에 의한 치근단 병소, 턱관절질환, 방사선골괴사, 신경통증에 의한 골괴사(neuralgia-induced cavitation osteonecrosis), 뼈의 종양이 포함된다.

자세한 병력 청취는 BRONJ의 진단과 처치의 기본

적인 사항이다.

병력청취

1. 복용한 bisphosphonate의 종류
2. 복용기간
3. 복용양
4. 투여방법 : PO, IV
5. 복용질환
6. 복합질환 : 당뇨
7. 동시 투여 약제 : 스테로이드

비스포스포네이트를 투여받는 질환

경구	골다공증 Paget's disease
주사약	암의 뼈 전이 다발성골수종 암에 의한 hypercalcemia

발병율은 정맥으로 bisphosphonate를 투여받는 환자의 경우 0.8~12%, 경구로 투여받는 환자는 0.00038~0.06%인 것으로 알려져 있다. 특히 nitrogen-containing bisphosphonate(예를 들면, pamidronate, zoledronic acid, alendronate, resedronate, ibandronate)가 관련이 높은 것으로 되어 있다. 경구 비스포스포네이트의 경우 주로 골다공증과 Paget's disease에 사용되며, pamidronate와 zoledronic acid 같은 potency가 높은 약제는 정맥을 통해 투여되고, 주로 뼈로 전이된 암환자의 뼈의 통증, 병적골절, 고칼슘혈증을 예방하고, 다발성골수종(multiple myeloma)에서 골흡수를 예방하기 위해 사용된다. Pamidronate보다는 zoledronic acid가 더 발생율이 높은 것으로 알려져 있는데, 이것은 뼈의 turnover를 더 많이 억제하며²⁾, Type I collagen의 분해산물을 더 많이 감소시키기 때문인 것으로 알려져 있다³⁾.

Generic Name	Brand name	Delivery	Manufacturer	RP	FDA-a
Pamidronate	Aredia	IV	Novartis	100	1991
Tiludronate	Skelid	PO	Sanofi	10	1997
Alendronate	Fosamax	PO	Merck	1,000	1997
Etidronate	Didronel	PO	Proctor & Gamble	1	1997
Risedronate	Actonel	PO	Proctor & Gamble	5,000	1998
Zoledronic acid	Zometa	IV	Novartis	100,000	2001
Ibandronate	Boniva	PO	Roche	10,000	2005

Modified from Berenson et al. RP, relative potency; FDA-a, Food and Drug Administration approval; PO, oral; IV, intravenous.

1. 방사선 검사

방사선 소견이 감별진단을 위해 중요하며, 소견으로는 osteosclerosis, osteolysis, cortical disruption, dense woven bone, thickened lamina dura and IAN canal margin, subperiosteal bone deposition, 그리고 failure of post-surgical remodeling⁴⁾이 부골 소견과 함께 혹은 부골 소견없이 나타나게 된다. 파노라마 영상이 초기 영상 진단에 유용하지만, 컴퓨터 단층촬영이 더 나은 진단영상을 제공한다. MRI나 핵의학 뼈스캔의 사용은 그 유용성이 아직은 완전히 확립되지 않았다.

Radiographic features of BRONJ

1. osteosclerosis
2. thickened and disorganized medullary trabeculation
3. cortical disruption
4. increased thickness of the lamina dura and IAN canal margins
5. periosteal bone formation
6. sequestration

1) 단순방사선 사진 (파노라마, 치근단 영상)

단순 방사선 사진 상에서 BRONJ는 초기에 periodontal space의 확대, 치조골변연의 골경화상, 치조경선의 비대나 경화 등이 증가하는 것으로 되

어 있으며, 약골골수염까지 진행된 경우 진단이 곤란하나 부골이 유리된 경우에는 진단이 용이하다. 암환자에서는 약골로의 전이와 감별진단을 하여야 한다.



그림 1. BRONJ의 파노라마 영상. 하악 좌측 소구치부의 BRONJ 증상을 보이는 증례로 하악좌측 구치부의 골경화상과 하악좌측 제1,2 소구치의 치조경선이 뚜렷하고 두꺼워져 있는 양상을 보인다.

2) 컴퓨터 단층촬영

컴퓨터 단층촬영을 통해서서는 협설측의 피질골의 파괴 등에 대한 정보를 얻을 수 있다. Bianchi⁵⁾ 등은 파노라마와 CT 상에서의 방사선학적 특징에 대해 보고하여 다음과 같은 특징을 가진다고 하였다. 1) trabecular alteration with changes in thickness and mineral content, including formation of microlacunae, 2) cortical bone erosion, 3) osteoclerosis, 4) sequestrum less than 15mm in size, 5) sequestrum greater than 15mm, 6) presence of periosteal new

bone. 이들 항목으로 cluster analysis를 하여 4가지 그룹으로 분류하였다. Group A는 아무런 징후가 없는 경우 group B는 trabecular alteration과 cortical bone erosion이 있는 경우 group C는 group B에 osteosclerosis와 15mm이하의 sequestrum을 보이는 경우, group D는 15mm이상의 sequestrum을 보이는 경우이다. 또한 이 보고에서 파노라마 보다는 CT영상이 상태를 확인하는데 더 우수하며, 파노라마의 소견과 CT의 소견이 반드시 일치하지는 않는다고 하였다.



그림 2. BRONJ환자의 컴퓨터 단층촬영 영상. 좌측 하악골체부의 불규칙적인 방사선 투과상과 불투과상의 불규칙적인 혼재양상을 보이고 주변 하악골의 경화상이 관찰된다.

3) MRI

MRI는 부종이나 염증성 변화를 감지하여 골수부위에 골괴사가 침범하였는지를 평가하는데 유용하다. MRI 소견에서는 표면의 노출된 골과 내부의 괴사골과의 차이를 보인다. 노출된 골에서는 T1, T2 모두에서 낮은 signal intensity를 보이며 IR(Inversion recovery)에서도 low signal을 보여 수분함량이 적은 괴사골의 소견을 보인다. 내부 골에서는 T1에서는 hypointensity를 보이며 T2와 IR에서는 hyperintensity를 나타내 상대적으로

수분 함량이 높다.

4) 뼈스캔(Bone scan)

Three phasic bone scan이 증상의 유무에 관계없이 골괴사를 가진 환자에 적용될 수 있다. 주로 Technetium-99m(Tc99m)이 표준 3 phase bone scan에 사용된다. 첫 단계로 nuclear angiogram 즉 flow phase로 동위원소를 주사하고 205초간 초기 영상을 촬영한다. 2단계로 blood pool image를 5분내에 촬영하며, 3단계로 약 3시간 이후에 연조직에서 동위원소가 배출되고 난 다음 뼈영상을 얻는다. 뼈스캔은 방사선 사진에서 골조직의 심한 탈회가 일어나기 10~14일 전부터 동위원소의 비정상적인 섭취를 확인할 수 있는 장점이 있어 초기의 골조직의 병적 변화를 감지할 수 있다. 하지만 뼈스캔은 specificity가 떨어지는 검사로 뼈의 다른 상태와의 임상적 감별이 필요하다. 특히 암환자의 경우 골조직의 전이와 감별해야 하며 이런 경우 외과적인 처치시 조직검사가 필수적이다.



그림 3. 하악좌측 BRONJ의 뼈스캔 영상. 다발성 골수종으로 정주비스포스포네이트를 투여 받은 환자로 치과에서 발치 후 증상 발생함. 좌측 하악골의 섭취증가가 관찰되며, 전신의 다발성 골수종 전이가 관찰된다.

2. 조직학적 소견

BRONJ에 있어서 조직학적 진단이 확진에 필요한 것은 아니나, 외과적 처치시 노출된 혹은 괴사골의 조직학적 검사는 법의학적으로나 의료분쟁과 관련해 의미

를 가질 수도 있다. 노출된 골조직의 조직학적 소견으로는 1) 괴사골과 염증세포 침윤을 보이는 육아조직을 포함한 골수염, 2) 괴사골에 인접하여 Actinomyces의 세균 집락, 3) 괴사골 주변에 pseudoepitheliomatous hyperplasia 등을 들 수 있다^{6,7)}. 하지만 골

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons staging system for bisphosphonate associated jaw osteonecrosis

At risk	No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings and symptoms
Stage 1	Exposed / necrotic bone in asymptomatic patients without evidence of infection
Stage 2	Exposed / necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in region of exposed bone with or without purulent discharge
Stage 3	Exposed / necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone resulting in pathological fracture, extraoral fistula, oral antral oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible or the sinus floor



그림 4 A. Stage 0, B. Stage 1, C. Stage 2, D. Stage 3

수염이 비스포스포네이트와 관련된 골괴사에 의해 이차적으로 발생한 것인지 아니면 일차 감염이 골괴사를 유발한 것인지는 확실하지 않은 것으로 알려져 있다.

3. 골대사 표지인자(Bone metabolic markers)

골대사와 관련된 많은 생화학적 표지인자가 있다. 이들 표지인자는 크게 골형성과 관련된 인자(Osteocalcin, Bone alkaline phosphatase, Procollagen I extension peptide)와 골흡수와 관련된 인자(Pyridium crosslinks, Deoxypyridinolin, N-telopeptide(NTx), C-telopeptide(CTx))로 나누어 뼈의 회전율(turn over)과의 관련성을 생각해 볼 수 있다. 이들 표지인자를 이용하여 BRONJ 발병의 예측, 진단, 경과관찰, 치료 효과의 관찰 등과 관련하여 유용하게 사용할 수 있을 것이다. Marx⁸⁾는 특히 골흡수와 관련한 표지인자인 C-telopeptide(CTx)의 관련성을 강조하며, 150pg/ml 이상이면 골파괴세포의 기능이 회복되어 BRONJ를 일으킬 가능성이 떨어진다고 하였다. 하지만 다른 논문들에서는 다른 결과를 제시하고 있고⁹⁾ 현재까지의 문헌으로는 이들 골대사 표지인자와 BRONJ의 발생과 진행과의 유의한 관련성을 뒷받침하기는 어렵다고 할 수 있다¹⁰⁾.

III. BRONJ의 처치

BRONJ의 외과적 치료에 대해서는 많은 논란이 있다. 현재 추천되고 있는 것은 과도한 외과적 치료를 피하라는 것이다. 즉 외과적 수술의 결과를 예측하기 어려울 뿐 아니라 오히려 상태의 악화를 초래할 수도 있다는 이유 때문이다.

치료전에 환자와 의사가 모두 인식해야 하는 것은 치료의 목적이 반드시 BRONJ를 완전히 없애고 완치를

하는 것만은 아니라는 것이다. 즉 상태에 따라 통증과 감염을 조절하고, 골괴사의 진행을 억제함으로써 삶의 질을 증가시키는 것일 수도 있다. 이것은 단순히 골다공증으로 국소적인 골괴사를 가진 환자와 암 등의 중증의 질환과 관련된 골괴사증을 일으킨 환자와의 질환의 조절 정도가 다를 수도 있다는 것을 포함한다. 질환의 조절과 함께 환자의 교육 또한 골괴사를 치료하는데 중요한 요소가 될 수 있다고 하겠다. Vescovi는 임상적으로 치료의 성공 혹은 목표를 상태의 호전(즉, 높은 병기에서 낮은 병기로 상태의 전환이나 점막의 치유)이나 최소한 3개월 동안 증상이 없는 것으로 정의하였다¹¹⁾.

BRONJ 환자의 치료의 목표

1. BRONJ의 진행을 최소화한다.
2. 통증, 이상감각, 감염을 줄여 환자의 삶의 질(QOL)을 향상시킨다.
3. BRONJ의 개발을 방지하기 위하여 환자의 교육과 지속적인 외래 검진을 한다.

1기의 환자는 증상이 없이 골괴사를 노출만 있는 경우로 항균 구강세정제의 처방과 자주 외래 검진을 하는 것 이외에 특별한 치료를 필요로 하지는 않는다. 만약 노출된 뼈가 주위 연조직에 자극이 되지 않는다면 외과적 처치가 요구되지는 않는다.

2기인 노출된 괴사골이 통증을 유발하거나 이차적인 감염이 있는 경우, 환자는 항생제의 투여와 항균 구강 세정제로 개선될 수 있다. 캐나다 구강악안면외과 학회는 2단계의 환자의 경우 3주 동안 지속적으로 항생제 치료를 할 것을 권하고 있다.

Marx에 의하면 90%의 환자가 1 혹은 2단계에 속하며, 구강 위생과 항생제의 투여로 대부분 안정될 수 있다고 하였다¹²⁾.

3기인 경우 통증과 감염이 심하여 삶의 질(quality of life)에 영향을 미치는 경우로 골괴사의 정도가 심하여 안면부의 누공이나 병적인 골절(pathologic fracture) 혹은 항생제에 반응이 없는 상악동염을 가

임상가를 위한 특집 2

진 경우가 많다. 이 단계의 경우 치료가 어려워지는 경우가 많다. 외과적인 처치(부분적인 혹은 하악골의 구역절제술)를 통해 급성감염이나 통증을 해소할 수 있다.

BRONJ의 치유는 골괴사의 병기와 밀접한 관련이 있는 것으로 되어 있으며 병기의 단계가 높을수록 치유속도가 늦다.

항생제의 사용

Sedghizadeh 등은 BRONJ의 sample을 조사하여 세균의 바이오필름을 조사한 결과 extracellular polymeric substance에 묻혀있는 세균부위가 있는 것을 보고하였다. 이들 세균은 Fusobacterium, Bacillus, Actinomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Selenomonas, Treponema 등으로 나타났다. 이들은 주로 그람음성인 균들로 조직의 파괴에 역할을 하거나, 조직파괴에 관여하는 효소에 의해 혈액순환에 장애를 일으키고, 혐기성균의 증

병기에 따른 처치법

병기	임상증상	처치
위험도가 높은상태	골괴사나 증상이 없으나 구강 혹은 주사로 Bisphosphonate를 투여받은 환자	환자에게 BRONJ의 발생과 그 증상증에 대해 설명한다.
0	괴사골이 노출되지는 않았으나 비특이적인 증상이 있음. 감염의 증거는 없음	치아우식이나 치주질환 같은 보존적인 처치. 항생제 투여나 통증의 조절을 할 수 있다.
1	골의 노출이나 골괴사가 있으나 다른 증상은 없고, 감염의 증거도 없다.	0.12% chlorohexidine등으로 구강 세정을 하고, 외과적 치료는 필요가 없다.
2	골노출이나 괴사가 있고 통증과 임상적으로 감염이 동반되어 있다.	0.12% chlorohexidine등으로 구강 세정과 항생제 투여
3	골노출과 골괴사 감염, 통증과 함께 다른 합병증 (치조골 하방으로 골괴사가 진행, 병적골절, 안면 누공, 하악하연까지 골흡수가 진행)의 발생	외과적인 괴사골 제거와 항생제 투여, 0.12% chlorohexidine으로 구강세정

Ruggiero, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009;67(suppl):2-12.



그림 5. 괴사된 부골(sequestrum)을 제거한다. 부골과 아래의 건전한 골이 분리되어 있는 것을 관찰할 수 있고, 아래 건전한 골에 대한 외상이 최소한이 되도록 주의한다.

식을 일으켜 궁극적으로 조직파괴가 일어난다고 하였다¹³⁾. 이들 세균은 골조직의 표면에만 있는 것이 아니라 뼈의 inner surface에서도 발견이 되어 장기간의 항생제 사용이 필요하다고 하였다. 많은 연구에서 치과 치료전 그리고 외과적 치료전 항생제의 사용이 치료 성적을 향상시키는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. Actinomyces가 BRONJ의 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 여러 연구에서 제기되어 왔다^{7,15)}. 하지만 아직까지 이들이 BRONJ를 일으키는지 아니면 괴사된 골에 이차적으로 감염된 것인지 확실하지 않다.

외과적 처치

많은 연구에서 외과적 치료보다는 보존적 치료를 추천하였다^{16,17)}. BRONJ를 처음 보고한 Marx도 괴사골의 제거는 뼈의 노출을 더 진행시키고, 연조직을 이용하여 덮는다 하더라도 누공이 형성되어 다시 골이 노출된다고 기술하였다¹⁸⁾. Lam 등은 환자들이 다시 완전히 치유될 수 없기 때문에 골노출과 함께 살아가야 한다는 것을 인정하게 해야 한다고도 하였다¹⁹⁾. 많은 논문에서 외과적인 치료는 상태가 진행된 경우 (Stage II, III)에 시행해야 한다고 보고하고 있다. 하지만 증상이 심할 경우 즉 약골의 골절, 누공, 세균감염을 동반한 뼈노출, 통증이 동반된 경우 외과적 치료를 충분히 고려해야 할 것이다. 초기의 보존적 치료를 권장한 보고들과는 달리 최근에는 많은 논문에서 발생 초기의 외과적 치료가 효과적일 수 있다고 보고하고 있다^{11,20,21)}.

일반적으로 경구 비스포스포네이트의 경우 암환자의 정맥 투여를 통한 비스포스포네이트 보다 범위가 적어서 치료에도 잘 반응한다고 알려져 있다⁸⁾. 정맥투여인 Aredia와 Zometa와 관련된 BRONJ의 경우 외과적인 수술이 권장되며 특히 상악의 경우 외과적인 치료가 더 유리할 수 있다고 알려져 있다.

외과적 처치는 크게 3가지로 접근할 수 있다. 1) 주변 연조직에 자극을 주는 뼈의 날카로운 부분을 제거해 준다. 2) 괴사되지 않은 정상적인 골을 노출시키지 않으면서 동요도를 보이는 부골을 제거 3) 골괴사의

범위가 크거나, 병적골절을 보이는 증상이 심한 환자에서 부분절제술(segmental jaw resection).

동요도를 보이는 부골(sequestrum)은 병기에 상관없이 제거해야 한다. 노출된 혹은 괴사된 골에 있는 치아가 증상이 있을 때는 발치한다고 해도 상태가 악화되지 않기 때문에 발치를 시행한다. 날카롭게 노출된 뼈가 혀나 치은 등 다른 구강내 연조직을 자극할 경우 병기에 상관없이 부드럽게 해준다. 정맥으로 bisphosphonate를 주사받은 경우 투약을 중단하여도 단기간의 이득은 없으나 장기적으로는 임상 증상을 줄이는 데 유리하다.

Debridement를 통한 성공율은 약 50~89%로 보고되고 있다. 재발율은 합병증의 증가와 관련있는 것으로 보고되고 있으며, 재발 횟수는 debridement의 실패의 반복된 환자에서 높은 것으로 보고되었다. 이런 결과로 미루어 볼 때 좀더 근치적인 한번의 치료가 여러번의 수술보다 추천된다고 할 수 있다.

부골(sequestrum)이 형성되어 있는 경우에는 부골만 제거하고 정상인 골을 노출시키지 않도록 해야 하며, 치유가 잘 되는 것으로 알려져 있다. 하지만 치료가 어려운 경우는 부골이 아직 형성되지 못한 경우라고 할 수 있다. 특히 Stage III의 경우 수술 후 재발이 많다고 할 수 있는데, 괴사골 혹은 진행된 골과 정상골과의 경계가 불분명하고 외과적 처치시에 어느정도 골을 제거해야 하는지 결정하기가 어려운 경우가 많다. 술자는 되도록이면 남아 있는 골을 보존하고, 하악골의 연속성을 확보하여 환자의 삶의 질(Quality of life)을 향상시키고 싶어한다. 하지만 수술 후 남아 있는 골에 대한 불량한 혈류에 의해 새로운 부골이나 골괴사가 일어날 위험이 있다. 뼈에서의 출혈은 뼈의 생활성(vitality)을 나타낸다고 하지만 이 징후의 신뢰성은 아직 논란이 되고 있다. Pautke 등은 수술 7~10일 전 tetracycline을 투여한 후 fluorescence-guided bone resection 법을 개발하였으나, 장기간의 연구가 필요하다²¹⁾.

재발의 위험은 외과적으로 부골의 제거가 효과적이지

않을 경우 증가하게 된다²²⁾. Carlson²³⁾의 연구에 의하면 재발한 증례에서 segmental resection을 한 경우가 가장 성공율이 높았으며 marginal osteotomy는 한번만 시행해야 하고 계속 병소가 지속될 경우 segmental resection을 할 것으로 권하고 있다.

외과적 처치전 Bisphosphonate의 중단

미국 구강악안면외과학회의 가이드라인에 따라 3년 이상 혹은 3년 이내라 하더라도 장기간 스테로이드를 투여받은 환자의 경우 비스포스포네이트 경구투여를 외과적 처치 전 3개월 동안 중단할 경우 위험도를 낮출 수 있다고 하여, 뼈의 치유가 일어나면 비스포스포

네이트를 다시 시작할 수 있다. 이러한 접근법은 Bone²⁴⁾의 2004년도 연구에 근거를 두고 있는데 이 연구에서는 골다공증 환자에서 비스포스포네이트 투여를 중단할 경우 몇 개월 이내에 골의 리모델링 표지자들이 다시 증가하기 시작한다고 하였다. 이것은 파골세포의 기능이 다시 회복된다는 것을 의미한다. 이미 발생한 BRONJ의 경우에도 투여를 중단하는 것이 유리하다고 알려져 있으나, 암으로 인해 정맥내 투여를 받고 있는 환자의 경우 장기적으로 치료에 유리한지는 아직 밝혀진 바가 없다. 정맥으로 비스포스포네이트를 투여받았던 BRONJ환자에서 외과적 수술 전 비스포스포네이트의 중단과 치료 성적과의 관련이 밝

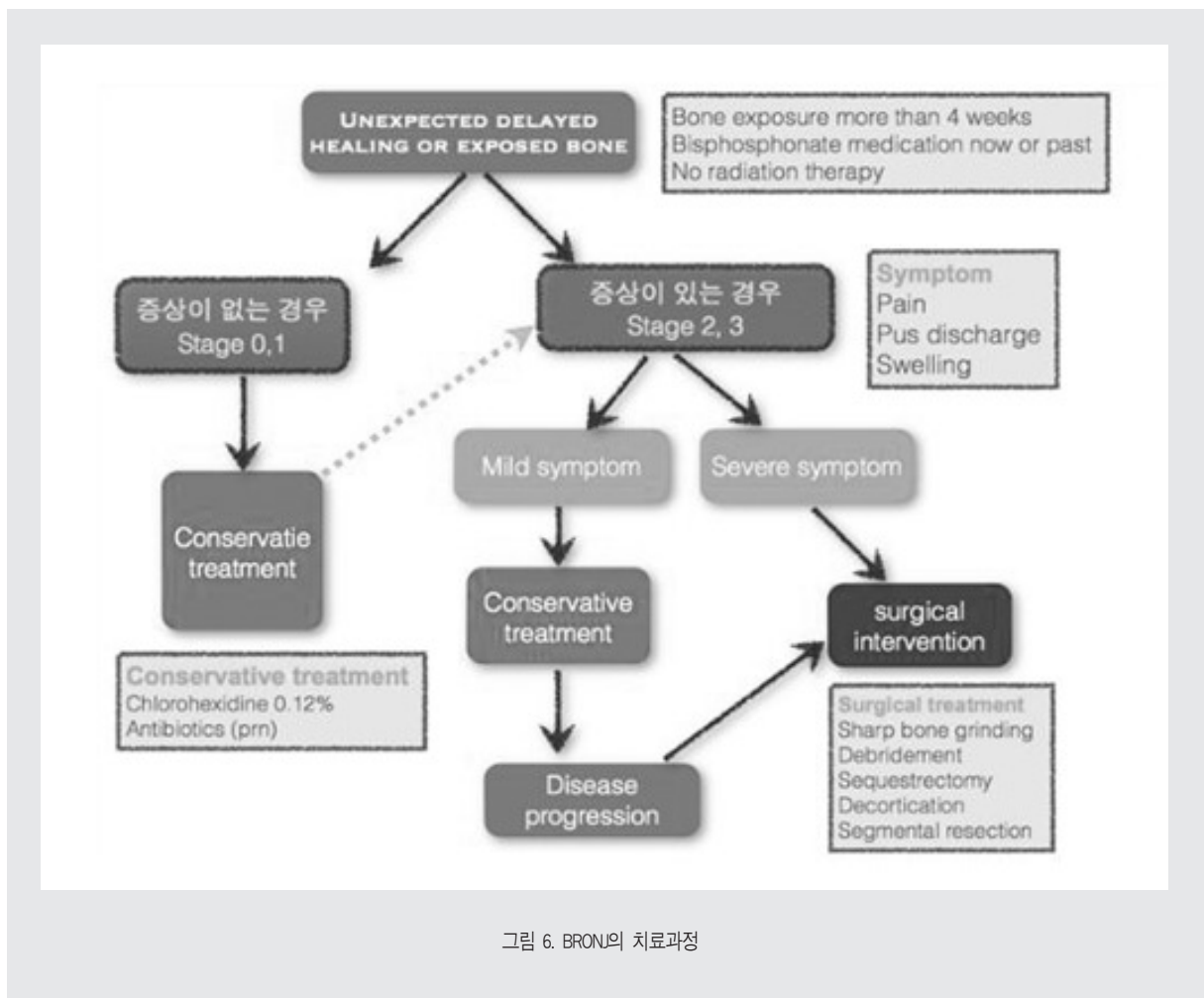


그림 6. BRONJ의 치료과정

혀진 바가 없으며, 정맥투여 비스포스포네이트의 작용이 강력하고 반감기가 길다는 점을 고려한다면, BRONJ의 치료에서 비스포스포네이트를 중단하는 것의 영향이 제한적일 수 밖에 없다고 생각할 수 있으며, 암환자의 경우 암의 진행을 고려한다면, 비스포스포네이트의 중단은 치과의사에 의해 결정되는 것보다는 투여한 의사와의 상의 후에 결정되어야 한다.

기타 치료방법

다른 치료 방법으로 제시되는 것들이 Platelet-rich-plasma, platelet-derived growth factor(PDGF)²⁵⁾, recombinant human parathyroid hormone²⁶⁾, local ozone therapy²⁷⁾, Nd:YAG biostimulation¹¹⁾, Hyperbaric oxygen therapy²⁸⁾ 등을 들 수 있다. 하지만 장기간

의 임상적 근거가 필요한 상태이다.

결론

2003년 이후 많은 연구가 있었지만 여전히 처치방법이나 외과적 치료의 효과에 관해서 논란이 되고 있다. 보존적인 치료를 통한 증상의 조절이 기본적인 처치방법이라고 할 수 있으며, 근치적인 외과적 치료는 암환자에서 비스포스포네이트가 사용된 병기가 진행된 증상이 심한 환자의 경우에 적용하게 되고 치료의 주된 목적은 증상을 줄이는 것을 목표로 하는 것이 바람직하다. 하지만, 병기의 진행을 멈추거나 혹은 증상을 감소시키는 것이 필요하거나, 병기 악골의 골절, 누공, 세균감염을 동반한 뼈노출, 통증이 동반된 경우에는 외과적 치료를 충분히 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May 1;67(5 Suppl):2-12.
2. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996 Feb.;18(2):75-85.
3. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal (Sudbury, Mass.).* 2001 Aug.;7(5):377-387.
4. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May 1;67(5 Suppl):75-84.
5. BIANCHI S, Scoletta M, CASSIONE F, 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 Aug.;104(2):249-258.
6. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Mar. 1;105(3):358-364.
7. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006 Mar.;35(3):155-160.
8. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec. 1;65(12):2397-2410.
9. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun.;66(6):1320-1; author reply 1321-2.

참 고 문 헌

10. Fantasia JE. Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May 1;67(5 Suppl):53-60.
11. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr.;66(4):831-832.
12. 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 Nov.;63(11):1567-1575.
13. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr.;66(4):767-775.
14. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb. 1;69(2):362-380.
15. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Sep. 1;67(9):1904-1913.
16. Badros A. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Jan. 17;24(6):945-952.
17. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep.;44(9):857-869.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *YJOMS.* 2003 Sep.;61(9):1115-1117.
19. Lam DK, S?ndor GKB, Holmes HI, Evans AW, Clokie CML. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *Journal (Canadian Dental Association).* 2007 Jun.;73(5):417-422.
20. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2010 Apr.;18(4):449-460.
21. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(1):84-91.
22. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Oct. 7;
23. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May 1;67(5 Suppl):85-95.
24. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004 Mar. 18;350(12):1189-1199.
25. 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 Jul.;138(7):971-977.
26. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *YJOMS.* 2007 Mar.;65(3):573-580.
27. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep.;18(5):1071-1075.
28. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May 1;67(5 Suppl):96-106.