

투고일 : 2016. 2. 22

심사일 : 2016. 3. 2

게재확정일 : 2016. 3. 3

# MRONJ 예방과 치료를 위한 최신지견

이화여대목동병원 구강악안면외과<sup>1)</sup>이화여대 의학전문대학원 치과학교실 구강악안면외과, 난치성 악골괴사질환연구센터<sup>2)</sup>박정현<sup>1)</sup>, 김선종<sup>2)</sup>

## ABSTRACT

### Contemporary Concept for Prevention and treatment of MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of Jaw)

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Ewha Medical Center<sup>1)</sup>

Division of Oral and Maxillofacial Surgery/Director, Research Center for ONJ,

School of Medicine, Ewha Womans University<sup>2)</sup>Jung-Hyun Park<sup>1)</sup>, Sun-Jong Kim<sup>2)</sup>

Bisphosphonates are widely used mainly for the treatment of osteoporosis and bone metastasis of malignancy. Since the first report of MRONJ, there have been many studies associated, however the pathogenesis of MRONJ is not yet clear. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a serious complication associated with long-term medication therapy. It is characterized by exposed necrotic bone in the jaw, which has persisted for more than 8 weeks despite continuous treatment by dentist. The mechanism of development of MRONJ is still unclear and there is no definitive standard treatment for MRONJ. The purpose of this study is to investigate the jaw bone destruction mechanism of accumulated bisphosphonates, so that we can develop therapeutic method to repair the defect and stop the destruction process. The authors performed simultaneous application of PRF(Platelet rich fibrin) and BMP-2(Bone morphogenetic protein-2) to stimulate not only soft tissue healing but also osseous regeneration. Our case series demonstrate that simultaneous application of platelet rich fibrin and bone morphogenetic protein-2 can be a treatment of choice for MRONJ.

Key words : Bisphosphonate; Osteonecrosis of the jaw; Bone morphogenetic proteins; Platelet rich fibrin; Regeneration

Corresponding Author

김선종

이화여대 의학전문대학원 양천구 목동 911, 911 Mokdong, Seoul, Korea

sjsj7777@ewha.ac.kr

## I. 서론

약물 관련 악골 괴사(MRONJ)가 2003년 처음 보고<sup>1)</sup>된 이래 다수의 증례 보고와 임상 연구가 진행되어 왔으며, 국내에서도 학회 차원에서 진단 및 치료, 그리

고 예방에 관련된 지침서가 발표되어 왔다. 그러나 아직 MRONJ의 확립된 치료법은 물론 발생 기전조차 확실치 규명되지 않았으며, 특히 많은 연구자들에게 지침이 되고 있는 2009년, 2014년 AAOMS의 성명서에 따른 진단 기준 또한 임의적이며 예지성 있는 치

료법의 부재라는 많은 비판을 받고 있다. Marx는 혈청 CTX의 수준에 따른 BRONJ의 진단 및 발생 위험도의 기준을 발표 한 바 있다. 골 마커를 통한 이러한 질병의 예측 인자의 확립은 골다공증 및 대사성 및 병리적 골질환, 그리고 골전이 악성종양 등의 질환에서 활발한 연구가 진행되고 있다. MRONJ에 대한 CTX의 예후 인자로의 임상 연구에서는 그 예측능에 대한 많은 논란이 있다. 최근 Osteocalcin을 포함한 다른 골 마커를 통한 임상 연구가 있었으나, 연구 디자인의 문제 및 assay의 표준화, 그리고 BRONJ 심각도 진단의 문제 등의 해결 과제가 남아 있다.

MRONJ의 정의는 현재 또는 이전부터 골흡수 억제제 혹은 혈관형성억제제 치료를 받았고, 8주 이상 악안면 부위의 구내 혹은 구외로 생긴 누공을 통해 뼈를 관찰, 탐침할 수 있거나 뼈가 노출된 경우이면서 악골에 방사선 치료의 병력이 없거나 또는 명확한 전이성 질환의 병력이 없음에도 뼈가 노출된 경우를 말한다. 골흡수 억제제는 크게 비스포스포네이트(Bisphosphonate, 이하 BP), RAN ligand inhibitor(denosumab) RANK ligand(RANK-L)에 대해 항체로 존재하며 파골세포의 기능을 억제하며 뼈 흡수에 관계있다. 혈관형성 억제제는 혈관형성 신호 체계의 다양한 신호분자와의 결합을 통해 신혈관 형성을 방해한다. 이 새로운 약들은 위장관장애, 신세포암, 신경내분비종양의 치료에 효과적이다. MRONJ와의 감별 진단이 필요한 질병은 건조와(Dry socket, 치조골염), 상악동염, 치은염, 치주염, 우식증, 치근단 병변, 측두하악 관절 장애, 그리고 턱의 종양이다. 악골 만성 골수염(osteomyelitis)과 MRONJ의 감별진단은 매우 어렵다. MRONJ의 진단은 병의 단계(미국 구강 악안면외과학회 BRONJ 지침, 2009)에 따라 0 기: 뼈는 괴사되어있지 않지만 비 특이적 증상을 호소, 1 기: 괴사된 뼈가 노출되어있지만 증상 및 감염의 증거 없음, 2 기: 괴사된 뼈가 노출되어있으면서 동통 및 감염의 증거 있음, 3 기: 2 기의 소견과 함께, 다음 중 한가지 이상 동반한 경우,

괴사된 뼈의 노출 부위가 치조골을 넘어 침범, 병적 골절 동반, 구강외누공을 형성. 구강과 비강으로 누공(fistula) 또는 개통(communication)을 형성, 하악골 아래로 골 용해가 진행된 경우를 말하며 MRONJ 치료에 대해 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons와 American Society for Bone and Mineral Research은 전신 항생제 치료, 항균성 가글액의 사용 및 최소한의 수술적 괴사 조직 제거를 포함한 보존적인 접근을 추천하고 있다<sup>2, 3)</sup>. MRONJ의 치료를 위한 다양한 방법들이 제안되고 있는데<sup>4)</sup> 제안된 여러 치료법 중 자가혈 소판 농축물 (autogenous platelet concentrate)의 한 형태인 혈소판풍부피브린(platelet rich fibrin)이 여러 연구에서 긍정적인 결과를 보였다<sup>5, 8-10)</sup>. TGF- $\beta$  superfamily에 속하는 골형성단백질은 골을 유도하는 특성(osteoinductive property)으로 골 결손의 치료에 널리 사용되어왔다<sup>6)</sup>. 비스포스포네이트의 주요 약리 효과가 파골세포의 억제이고 MRONJ의 발생의 대표적인 병인으로 제안된 가설이 골 리모델링의 과억제(oversuppression)<sup>7)</sup>라는 것을 고려할 때 골형성단백질은 리모델링이 억제된 MRONJ 악골에 잠재적인 반전 효과를 가짐으로써 MRONJ의 치유를 촉진할 것으로 기대할 수 있다<sup>11-14)</sup>. 이에 본 저자는 MRONJ에 이환된 악골에 혈소판풍부피브린과 골형성단백질-2를 동시에 적용하여 괴사된 악골의 치유를 도모한 증례들을 보고하고자 한다.

## II. 임상증례

### 증례 1

78세 여자환자가 우측 하악 치조골 부위의 지속되는 치은 부종 및 누공의 치료를 위해 2013년 8월 이대목동병원 구강악안면외과로 의뢰되었다(Fig. 1).

임상가를 위한 특집 3

의뢰를 보낸 치과의원에 의하면 환자는 내원 1년 전 하악 우측 제2대구치 및 제3 대구치가 3도의 동요도를 보여 발치 하였으며, 발치 수개월 후에도 발치와가 치유되지 않고 제2 대구치 부위에 누공이 지속되었다고 한다. 치과의원에서는 소파술을 시행하였으나 누공이 소실되지 않고 제1 대구치까지 동요를 보여 전문적인 치료를 위해 본과로 의뢰하였다. 과거력에 의하면 환자는 고혈압과 당뇨가 있었으며, 10년 전 골다공증으로 진단을 받은 이후로 3개월 간격으로 이반드로네이트를 정맥투여 받고 있었다.

내원 당시 시행한 임상 검사 상 우측 하악 제2 대구치 부위 치은의 부종 및 누공을 통한 농 배출이 관찰되었으며, 하악 제1 대구치가 2도의 동요도를 보였다. 방사선 검사 상 우측 하악골의 심한 골파괴 및 주변골

의 경화가 관찰되었다. 환자는 장기간의 비스포스포네이트를 투약 받은 과거력과 상기 임상적, 방사선학적 검사 결과를 바탕으로 MRONJ로 진단되었으며 진단 받았을 당시 b-CrossLaps(CTx)는 0.182 ng/mL 이었다.

환자는 감염 증상 및 통증의 조절을 위해 입원하여 0.12%의 클로르헥시딘을 이용한 세정 및 진통제와 3세대 세팔로스포린 항생제의 정맥 투여를 일주일 간 시행 받았다. 급성 염증 증상이 가라 앉은 후, 괴사골의 수술적 제거술이 계획되었다. 병소 부위의 치은을 박리하여 하악골 내의 괴사골과 인접한 하악 제1대구치를 발치하고 신선한 출혈이 골에서 확인 될 때까지 부골 및 육아 조직을 제거하였다(Fig. 2). 세균 오염을 최소화 하고 잔해 및 이물질들을 제거하기 위해 항



Fig. 1



Fig. 2

생제 용액으로 철저한 세척을 하였다.

조직의 치유를 촉진하기 위한 방법으로 환자의 혈액에서 추출되는 혈소판풍부피브린과 골형성단백질의 보조적 적용을 시도하였다. 혈소판풍부피브린의 제조를 위해 말초 혈액 20ml를 항응고제가 없는 두 개의 10ml 튜브에 수집하고, 즉시 10분 동안 3000rpm에서 원심 분리하였다. 원심분리 후 튜브 상부의 무세포 플라즈마(acellular plasma)와 하부 적혈구 사이의 혈소판풍부피브린을 얻었다(Fig. 3-1). 동시에, 0.5cc 골형성단백질-2 용액과 하이드록시 아파타이트를 포함한 시판 키트(Novosis 대웅제약, 서울, 한국)를 준비하였다. 골형성단백질-2의 운반체로는 키트 내에 포함된 하이드록시 아파타이트를 사용하지 않고 콜라겐 스폰지(Ateroplug, Bioland, 서울, 한국)를 얇고 둥근 모양으로 잘라 사용하였다(Fig. 3-2).

하악골 병소의 철저한 항균 세척 후 골형성단백질-

2로 적셔진 콜라겐 스폰지 조각들을 골 표면과 직접 접촉하도록 넣어 골치유를 도모하였으며 그 위에 혈소판풍부피브린을 올리고 치은의 일차봉합을 시행하여 연조직의 치유를 도모하였다(Fig. 4).

수술 후 환자는 2주 간 클로르헥시딘 구강액의 사용과 함께 항생제를 복용하였고 수술 2주 후 봉합사의 제거를 시행 받았다. 수술 후 1개월에 내원하였을 때 치은부위에 염증이나 누공, 골 노출의 증거 없이 정상적인 치유가 관찰되었다(Fig. 5-1). 수술 후 2년에도 특기할 이상 없이 치유된 점막이 유지되었으며 골의 재생이 관찰되었다(Fig. 5-2).

## 증례 2

70세 여자환자가 하악 우측 전치부의 발치 후 상기 부위 치은의 부종과 배농, 통증이 수개월 이상 지속된

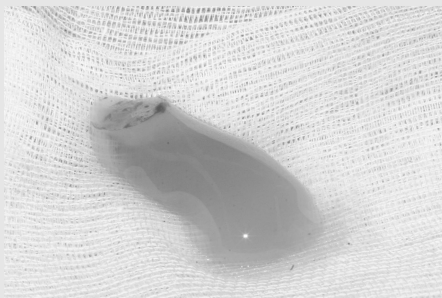


Fig. 3-1



Fig. 3-2



fig-4

임상가를 위한 특집 3

다는 주소로 2014년 7월 이대목동병원 구강악안면외과에 내원하였다(Fig. 6-1). 환자는 약 5개월 전 치과 의원에서 하악 우측 견치와 측절치 발치를 시행 받은 후, 발치 부위의 치유 지연과 함께 농이 배출되어 동일한 치과 의원 및 모대학 병원에서 수 차례 항생제 복용 및 세척 등을 시행 받았으나 별다른 차도가 없다고 하였다. 과거력 상 환자는 고혈압으로 항고혈압제를 복용 중이었고, 10년 전 골다공증을 진단 받은 후 이반드로네이트를 1주 간격으로 10년 간 경구복용 중이었다.

임상검사 상 우측 하악 전방부위에 치은의 발적 및 부종과 함께 농이 배출되는 다수의 누공이 관찰되었다. 방사선 사진 검사상 상기 부위에 경계가 불규칙한 골파괴상과(Fig. 6-2) 함께 파괴된 골 내부에 부골이 관찰되었으며 골 스캔 검사에서 hot uptake가 증가된 양상을 보였다(Fig. 6-3). 과거력과 여러 검사 결과 MRONJ로 진단되었으며 진단 시 시행한 CTx 수

치는 0.263ng/mL 이었다.

감염 증상 및 통증의 조절을 위해 입원하여 0.12%의 클로르헥시딘을 이용한 세정 및 진통제와 항생제의 정맥 투여를 시행 받았으며, 급성 염증 증상이 가라앉은 후, 괴사골의 수술적 제거술을 시행 받았다. 괴사골 제거 후 혈소판붕괴피브린과 함께 골형성단백질-2을 동시에 사용하여 치유를 도모하였으며 수술 프로토콜은 증례 1에서 설명한 바와 동일하게 수행되었다. 수술 2주 후 봉합사를 제거하였으며 수술 부위 치은에 약간의 열개가 관찰되었으나 골 노출 및 농의 배출은 없었다. 수술 2개월 후 추적에서 하악 우측 치은 부위에 염증이거나 누공, 골 노출이 없이 완전히 치유된 것을 확인하였으며(Fig. 7-1), 수술 1년 후까지 추적한 결과 특기할 이상 소견 없이 치유된 점막이 유지되었으며, 방사선 사진상 골재생도 관찰되었다(Fig. 7-2).



Fig. 5-1

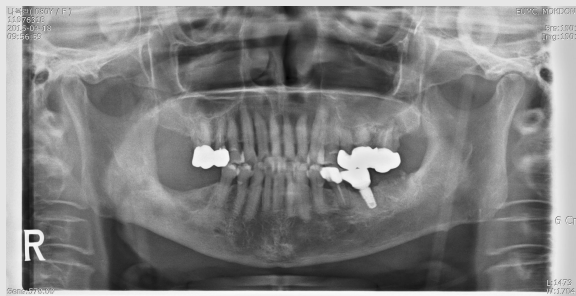


Fig. 5-2



Fig. 6-1

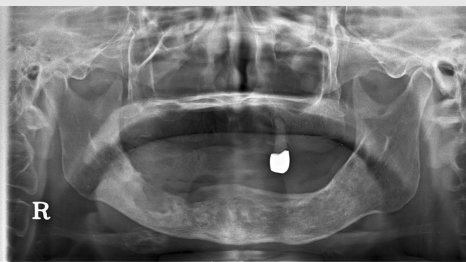


Fig. 6-2



Fig. 6-3

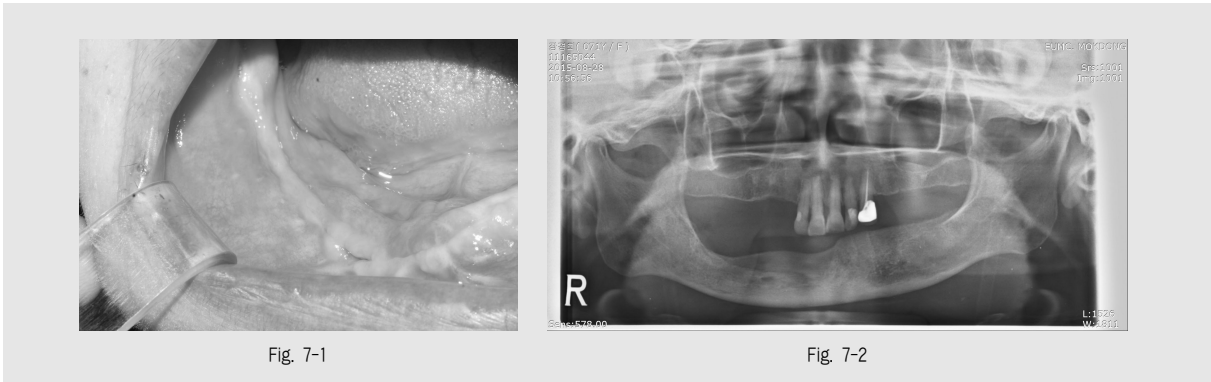


Fig. 7-1

Fig. 7-2

### III. MRONJ의 치료 와 약복용중지

#### 1. Staging과 치료전략

0 기 - Stage 0, 증상에 대한 치료를 실시하며, 필요할 경우 항생제를 투여한다. 충치 및 치주질환이 있는 경우에는 보존적 치료를 실시한다.

1 기 - Stage 1, 구강 살균 세정제(클로르헥시딘)로 구강을 세정한다. 3개월 마다 추적 검사한다. 수술은 실시하지 않는다. 환자 교육과 함께 계속 비스포스포네이트를 투여할 필요성에 대해 내과처방의와 치과 의가 협의한다.

2 기 - Stage 2, 경구 항생제를 투여함과 함께 구강 살균 세정제로 구강을 세정한다. 대개 페니실린에 잘 반응하지만, 알러지가 있는 경우에는 퀴놀론, 메트로니다졸, 클린다마이신, 독시사이클린 및 에리트로마이신을 투여한다.

3기- Stage 3, 항생제를 투여하고 구강살균제 세정. 외과적으로 과사골조직을 완전히 제거하고 연조직의 치유를 위한 처치를 동반한다.

#### 2. 치료목표

A. 항암치료를 위해 정맥내 골 흡수억제치료나 혈관형성억제 치료를 시작한 환자들: 치료의 목표는 MRONJ의 발생 위험을 최소화시키는 것이다. 전신 상태가 양호하다면 흡수억제치료의 시작은 구강건강이 최적화될때까지 연기해야 한다. 수복불가능하고 예후가 좋지 않은 치아들은 발치되어야 한다.

B. 골다공증을 위해 골흡수억제치료를 시작한 환자들: 치료 시작할 때, 환자들은 흡수억제치료의 MRONJ의 잠재적인 위험성에 대해 교육을 받아야 하며 약물을 4년 이상 치료받을 수 있다는 것을 알아야 하고 이 치료기간동안 건강한 구강건강의 중요성에 대해 교육받아야 한다.

C. 암치료위해 IV BP를 주사받는 무증상환자들: 직접적인 골손상을 주는 술식은 피해야 한다. 비수복 치아는 제거하거나 신경치료를 해야하며 흡수억제치료나 혈관형성억제 치료를 받는 동안의 임플란트 술식은 피해야 한다.

D. 골다공증을 위해 골흡수억제치료를 받는 무증상환자들: 경구 BP복용과 연관되어 발생하는 MRONJ의 위험도는 4년 이상 치료를 받았을 때 증가한다. 환

자들에게 불량한 골치유가 발생할 수 있음을 알려야 한다. 경구 BP복용과 관련되어 발생하는 MRONJ의 위험도는 낮은 반면에 치료 받은 기간이 4년 이상이면 위험도는 증가한다. 만성코르티코이드 질환이나 혈관형성억제치료를 동반하여 받았다면 치료기간이 4년보다 짧아도 위험도는 증가한다. 만약 전신적인 상태가 허락된다면, 임상가들은 치료전 2달과 치료 후 3달 동안 약물복용을 중단시켜야 한다.

1. 경구 BP를 4년 넘지 않는 기간 동안 복용하였고 임상적 위험요소가 없는 환자의 경우, 계획된 수술을 변경하거나 연기할 필요가 없다. 만약 임플란트 식립대상 환자가 있다면, 골흡수제제를 계속 복용하는 경우 임플란트의 장기적인 예후를 불량하게 할 수 있고 ONJ의 낮지만 발생 가능성을 설명하고 사전동의를 얻도록 한다. 처음에 BP를 처방한 의사(M.D.)에게 연락하여 환자를 관찰하고 BP의 용량, 휴약기(Drug Holiday), BP치료의 변경을 고려할 것을 제안하는 것이 추천할 만하다.

2. 경구 BP를 4년 넘지 않는 기간 동안 복용하면서 corticosteroids 또는 혈관생성억제제를 병용하는 경우, 전신적인 상태가 허락한다면 치조골 수술 시행 2달 전에 경구 BP를 끊어야 한다. 골치유가 진행되는 경우라면 골흡수억제제를 복용해도 괜찮다. 이러한 전략은 corticosteroid와 혈관생성억제제가 골흡수억제제와 병용될 때 MRONJ를 발생시킬 위험이 증가하고 휴약기가 위험을 감소시킨다는 보고에 기초하고 있다.

3. 경구 BPs를 4년 넘게 복용하였지만 전신 상태가 양호한 경우 전신적인 상태가 허락한다면, 치조골 수술 시행 2달 전부터 BP의 복용을 중단한다. Osseous healing이 진행되는 경우라면 골흡수억제제를 복용해도 괜찮다.

#### E. MRONJ로 확진된 환자

확실하게 MRONJ 진단을 받은 환자의 치료목표는 통증의 감소, 연조직과 경조직의 감염 조절, 그리고 골괴사의 진행이나 재발을 최소화하는 것이다. 치조골 수술에 의한 괴사성 골의 노출을 추가적으로 일으킬 수 있기 때문에, 가급적 치과치료를 피해야 한다. 병의 단계와 관계없이, 연조직 자극과 가동성 부골편의 지속적인 원인이 되는 괴사골 부위는 완전히 제거하고 연조직이 긴장없이 봉합될 수 있도록 골삭제하여야 한다.

## IV. 총괄 및 고안

비스포스포네이트는 1995년 도입된 이후 10년 이상 사용되어 오면서 다양한 대규모 임상 연구를 통해서 골밀도 감소 억제와 골절 예방 효과가 입증된 바 있어 골다공증 환자들에게 널리 쓰이고 있다. IV용과 경구용이 있다. IV용 BP는 고칼슘혈증, 유방암, 전립선암, 폐암과 같은 고형 종양의 뼈전이와 관련된 골격 관련 합병증, 다발성 골수종을 포함하는 암관련 치료에 쓰인다. 경구 BP는 골다공증 치료, 골연화증 치료제, 파제트병, 골형성부전증에도 사용된다. 대표적 약물인 Alendronate(포사맥스)는 폐경여성의 척추, 골반뼈 흡수 및 골절 위험성 약 50% 정도 감소시킨다고 보고되었다. 미국 임상 종양 학회(American Society of Clinical Oncology)가 가이드라인에 기초하여 비스포스포네이트사용은 다음과 같은 경우에 표준 치료법으로 여겨진다. 악성암과 관련된 중증-고도의 고칼슘혈증, 유방암, 다발성 골수종(multiple myeloma) 환자의 항암 화학요법 치료제와 연관된 전이성 파골성 병소, RAN ligand inhibitor (denosumab)는 RANK ligand(RANK-L)에 대해 항체로 존재하며 파골세포의 기능을 억제하며 뼈 흡수에 관계있으며 denosumab(Prolia)가 피하로 6개월마다 투여된

다. 혈관형성 억제제는 혈관형성 신호 체계의 다양한 신호분자와의 결합을 통해 신혈관 형성을 방해한다. 이 새로운 약들은 위장관종양, 신세포암, 신경내분비 종양의 치료에 효과적이다. MRONJ의 위험인자를 보면 약효가 강력한 억제일수록, 오래 투여할수록 더 잘 발생하며 국소 인자로는 치아 발치, 임플란트 및 구강 내 수술, 잘 맞지 않는 틀니 착용시 가능하며 하악골이 상대적으로 상악골보다 빈도가 2배정도 높으며 돌출된 뼈를 덮는 점막이 얇은 부위(Torus 등)가 이환이 잘된다. 구강 내 위생불량, 음주 및 흡연 전신인자, 고령, 악성종양, 만성신부전, 당뇨병, 항암요법, 스테로이드 치료를 동반하는 경우 빈도가 증가한다. 악성종양환자에서 비교적 고용량의 BP 주사제를 투여할 경우 발생 빈도가 높으며(0.8-12%), 골다공증 치료 목적의 용량으로 BP를 투여할 경우 발생 빈도는 미국과 유럽의 발표는 매우 낮으나(0.001% to 0.007%) 일본에서의 경구 BP 관련 ONJ의 실제 발병률은 약 0.01-0.02 %로 산출되었으며 국내 모 치과대학병원의 2009년 발표에 의하면 경구 제제로 인한 ONJ의 발생 빈도는 대략 0.05~0.07% 정도였으며, BP를 처방받은 환자가 다른 병원에서 ONJ가 진단된 경우는 파악이 불가능하여 사실상 실제 발생 빈도는 이보다 약간 높을 수 있을 것이므로 향후 전향적 연구가 필요하다. MRONJ의 병태생리학적 관점에서 보면 10여년 전부터 MRONJ의 사례가 보고되었지만 병리생리학적 과정은 명확하게 밝혀지지 않았다. MRONJ가 악골에만 발생하는 데 대한 가설은 첫째, 파골세포의 골 흡수와 재생의 억제: 악골의 골괴사(ONJ)는 오직 상악과 하악의 치조골에 국한되어 발생한다. 왜냐하면 몸통뼈대나 부속골격과는 달리 악골은 빠른 remodeling rate를 갖기 때문에 차등적인 ONJ의 특성을 설명할 수 있다. 둘째, 염증/감염: 전신적인 그리고 국소적인 oral risk factors는 ONJ의 발병과 연관이 있으며, 몇몇 human studies를 통해 치아 질환 혹은 박테리아 감염과의 연관성을 확인했다. 초창기 연구들은 ONJ

환자들의 괴사된 골 안에는 박테리아, 특히 Actinomycetes 종을 동정하였다. 박테리아와 함께 fungi, viruses가 combination되어 있다는 것을 확인 하였다. 셋째, 혈관형성의 억제: 혈관형성은 신생혈관으로부터 온 내피세포의 성장, 이주, 분화의 전반적인 과정을 포함한다. Angiogenesis는 종양의 성장뿐만 아니라 종양의 침입에도 영향을 미쳐 전이를 유발한다. 골괴사는 혈관의 공급에 문제가 있거나, 무혈관성 괴사가 있는 경우에 발생한다고 알려져 있기 때문에 혈관형성이 저해되는 경우 ONJ가 발생한다는 가설은 당연하다. MRONJ의 예방과 약물 중단(Drug Holiday)에 대해서는 치과 임플란트 식립, 치주 치료 또는 apical endodontic treatment와 같은 osseous injury를 포함하는 치료 또는 발치를 시행하기 전 골다공증/골감소증을 위한 흡수억제치료로서 International ONJ Task Force는 4년이상 비스포스네이트를 복용한 환자를 포함하여 ONJ로 발전가능성이 높은 환자가 류마티스 관절염이나 글루코코르티코이드 노출, 당뇨, 흡연자에게 drug holiday를 추천하였다. FDA는 drug holiday의 시작이나 기간에 대한 결정을 내릴수 있는 증거자료가 없다고 하였고 Damm and Jones는 혈청 BP의 50%는 신장으로 배설되고 BP의 주요 저장소는 파골세포이고 이들의 생존기간은 2주라고 말하고 있다. 즉 혈청안의 free BP의 대부분은 구강 복용한 후 2달안에 급격히 감소되며 침습적인 치과술식 전에 2개월의 약물중단은 적합하다고 주장하였다. 또한, 종양 치료를 위해 한달에 한번씩 정맥으로 BP 혹은 denosumab을 투여받는 환자들에서도 치아 발치 후 ONJ의 발생가능성이 높으므로 가능하면 치과술식을 하지 않는 것이 좋다. 따라서 치과에서의 환자 문진 방법을 정리하면 관련된 환자는 고령이고 보호자 없이 치과에 내원하는 경우가 증가하고 있으며 자신의 약처방내역을 정확히 인지하지 못하는 경우가 많다. 치과스텝은 환자에게 BP약물의 복용방법(1주 1회 혹은 1달1회 식전 많은 물과 함께 먹

는 약이 있나요?) 주사 (3개월마다 1회 맞는 주사가 있나요?) 라는 특성을 이용하여 문진하고 처방전 등을 가지고 오라고 하여 확인할 수도 있다. 정기 검사는 4-6개월 마다 X-ray 촬영(파노라마), 6개월마다 CT 촬영하고 임상적인 병의 단계 측정. 또한 병소 부위의 미생물 배양을 시행하여 이차 감염을 유발할 수 있는 박테리아 등의 미생물학적 원인균을 확인하고 구취 측정(Halimeter, OralChroma)을 통해 보조적인 검사를 시행한다.

## V. 결론

관련한 약물 복용이 예상되는 환자에서 처방전에 치과 의사에게 의뢰되어 수술치료 및 구강위생교육 받아

야 함을 의사와의 협진을 통해 인지시키고 구강투여 3년이상, 정맥주사 1년이상 처방 후에는 치과진료시 특히 주의하도록 교육한다. 피할 수 없는 치과치료시 3개월이상 투여중지를 협진의뢰하고 대체약을 처방할 수 있도록 관련의사에게 연락하여야 한다. Stage 1, 2에서 control 할 수 있도록 조기치료가 원칙이기 때문에 괴사증이 명확한 경우 의뢰하여 신속한 처치가 선행되어야 할 것으로 사료된다. 혈소판풍부피브린과 골형성단백질-2의 동시 적용은 연조직과 골의 치유를 동시에 도모함으로써 MRONJ의 치유에 긍정적인 효과를 가지며, MRONJ의 발생 기전을 고려할 때 난치성 케이스에서 성공적인 치료에 기여할 것으로 기대된다.

• 참고 문헌 •

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 9// 2003;61(9):1115-1117.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw?2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 10// 2014;72(10):1938-1956.
3. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research*. 2007;22(10):1479-1491.
4. Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2013;25(1):11-20, v.
5. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. Nov 2014;52(9):854-859.
6. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth factors*. 2004;22(4):233-241.
7. Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology*. 2011;112(6):744-753.
8. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e37-e44.
9. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e56-e60.
10. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*. 2009;27(3):158-167.
11. Kim RY, Oh JH, Lee BS, Seo Y-K, Hwang SJ, Kim IS. The effect of dose on rhBMP-2 signaling, delivered via collagen sponge, on osteoclast activation and in vivo bone resorption. *Biomaterials*. 2014;35(6):1869-1881.
12. Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE, Pickett DO. Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(1):61-66.
13. Ciccíú M, Herford AS, Juodzbaly G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(3):784-788.
14. Kawamura M, URIST MR. Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. *Clinical orthopaedics and related research*. 1988;235:302-310.