

1

약물관련 골괴사(MRONJ) 치료권고안, 무엇이 달라졌나?

권대근

경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

ORCID ID

Tae-Geon Kwon,  <https://orcid.org/0000-0003-2799-0510>

ABSTRACT

Position Papers on MRONJ(Medication related osteonecrosis of the jaw), What has changed?

Tae-Geon Kwon

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University

Antiresorptives, such as bisphosphonate, denosumab, are widely prescribed drugs for the treatment of osteoporosis, osteopenia, malignant bone metastases, multiple myeloma and Paget's disease. They have therapeutic efficacy for controlling bone pain and reducing skeletal related events including the pathologic fractures. However, it was reported that the development of osteonecrosis of the jaw(ONJ) could be related to antiresorptive treatments. It was first defined as Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in 2007 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS) position paper. This was changed to Medication-related osteonecrosis of the jaw(MRONJ) in the AAOMS position paper 2014. This position paper was updated recently in May 2022 and contains revisions to disease definition and management strategies at "AAOMS position paper on MRONJ-2022 update". The important changes in clinical implications are as follows; 1) In the definition, immune modulators (such as Romosozumab) were included with potential medications related with osteonecrosis of the jaw (ONJ), 2) Operative therapy was included for all stages (1, 2 and 3) in treatment strategies, 3) Formerly mentioned drug holiday before surgical procedure to prevent MRONJ was not identified in 2022 AAOMS position paper. Most of the statements in AAOMS 2022 position paper were based on strict literature reviews and changes were made if there is little evidence to suggest the specific diagnosis or therapeutic options. Understanding the changes compared to the previous position papers is important in selecting adequate treatment strategies for MRONJ.

Key words : MRONJ, bisphosphonate, denosumab, antiresorptive agent, position paper

Corresponding Author

Tae-Geon Kwon, DDS, PhD. Professor, Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery
School of Dentistry, Kyungpook National University
2177 Dalgubeol-Daero, Jung-gu, Daegu 41940 Korea.
E-mail : kwondk@knu.ac.kr

I. 약물관련 골괴사(Medication-related osteonecrosis of the jaw)의 개념

1. 질환의 정의(Case definition)

비스포스포네이트(Bisphosphonate, BP) 투여 후 초래되는 골괴사에 대하여 2003년도부터 많은 증례보고가 이어지고 난 후, 2007년 미국구강악안면외과학회(AAOMS, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)에서는 이러한 경우에 대한 정의와 치료지침을 확립하는 의미에서 position paper를 발표하였고 처음으로 BRONJ(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)의 정의를 내린 바 있다¹⁾. 그 이후 BP 뿐만이 아니라 denosumab이나 항암제로 이용되는 혈관형성 억제제를 투여하여도 osteonecrosis of the jaw(ONJ)가 초래된다는 보고가 계속 발표되면서 2014년 AAOMS에서는 “Medication-related osteonecrosis of the jaw(MRONJ)”로 질환의 이름을 변경하였다²⁾. 2014 AAOMS position paper의 또 다른 큰 변화는 골괴사 병소가 존재할 경우 명확한 골노출 없이 누공만 있어도 골괴사(ONJ)로 인정한다는 정의를 채택한 것이다. 이는 2014년 AAOMS의 MRONJ가 2009년 BRONJ보다 수술적 치료를 인정하는 적응증을 더 확대하여 받아들이는 것을 의미하였다.

하지만 2015년 1월 International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw의 consensus report³⁾에 의하면 골노출이 반드시 존재해야 함을 그 정의로 하고 있으며, 2007년 Report of Task Force of the ASBMR: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaw⁴⁾, 그리고 2009년 AAOMS position paper의 입장⁵⁾을 그대로 고수하며 2014 AAOMS position paper와는 차이가 있어서²⁾ 많은 논란을 불러오게 되었다⁶⁾.

2017년 일본에서는 새로운 position paper가 수립

되면서 과학적 문헌고찰의 근거가 부족한 anti-angiogenic agent는 삭제하고 anti-resorptive agent인 BP와 denosumab만을 포함하는 ARONJ(Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw)를 제시하였다⁷⁾. 2017년 일본의 position paper에서는 골노출 증례 뿐 아니라 AAOMS 2014처럼 fistula가 존재하는 경우도 골괴사 병소로 인정하였다. 따라서 2015 JBMR에 발표된 international task force의 입장³⁾과는 다소 차이를 보였다. 이와 같이 나라별, 그리고 전문분야별 position paper 사이에 이 질환 정의에 대한 입장차이가 있었다(Table 1).

2. 최근의 변화: 약물관련 골괴사 관련한 약물의 확대 추세

2022년 5월 AAOMS에서는 MRONJ에 대한 정의를 update하여 발표하였다⁸⁾. 즉 이전에는 골흡수억제제(antiresorptive drug) 또는 antiangiogenic agent(혈관형성억제제) 사용 중 또는 사용 후에 생긴 골괴사(ONJ, Osteonecrosis of the jaw)를 MRONJ라고 했다면 이번에는 골흡수억제제 단독 또는 immune modulators나 혈관형성 억제제를 병용투여한 경우도 포함하여 확대한 것이다. 이는 recombinant fusion protein(Aflibercept), 면역억제제(Romosozumab) 등으로 인한 골괴사의 발현 가능성을 포함하는 것이다(Table 1).

현재까지 골흡수억제제인 intravenous(정맥주사, IV) BP, oral BP(경구투여 BP), RANK-ligand inhibitor(denosumab)가 MRONJ가 초래되는 원인 인자로 사료되어 많은 position paper에서도 이들을 중점적으로 언급하고 있다. 혈관형성억제제인 ① Monoclonal antibody blocks VEGF, ② mTOR inhibitors, ③ Receptor tyrosine kinase inhibitors 등이 약골괴사와 관련 있다는 2014 AAOMS position paper²⁾와 2019 영국 화학요법위원회⁹⁾ 등에서는 혈관형성 억제제로 인하여 초래된

Table 1. Definition of Medication-related osteonecrosis of the jaw

Definition
<p>2007 미국구강악안면외과학회 AAOMS position paper: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or previous treatment with a BP • Exposed, necrotic bone in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 wks. • No history of radiation therapy to the jaws
<p>2009 미국구강악안면외과학회 AAOMS position paper: BRONJ⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or previous treatment with a BP • Exposed bone in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 wks. • No history of radiation therapy to the jaws
<p>2014 미국구강악안면외과학회 AAOMS position paper: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or previous treatment with anti-resorptive or antiangiogenic agents; • Exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula(e) in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 wks; and • No history of radiation therapy to the jaws or obvious metastatic disease of the jaws.
<p>2015 약골괴사에 대한 국제 태스크포스 Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus (by International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw) "Osteonecrosis of the Jaw"³⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposed bone in the maxillofacial region that does not heal within 8 wks after identification by a health care provider • Exposure to an antiresorptive agent • No history of radiation therapy to the craniofacial region.
<p>2015 대한골대사학회, 대한구강악안면외과학회, MRONJ position statement³⁴⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or past use of antiresorptive or antiangiogenic agents • Exposure of the jaw bone or intraoral or extraoral fistula persisting for more than 8 weeks • No history of head and neck radiation therapy
<p>2017 약골괴사에 대한 일본검토위원회, Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw⁷⁾.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients have a history of treatment with BP or denosumab. • Patients have no history of radiation therapy to the jaw. Bone lesions of ARONJ must be differentiated from cancer metastasis to the jawbone by histological examination. • Exposure of alveolar bone in the oral cavity, jaw, and/or face is continuously observed for longer than 8 weeks after first detection by a medical or dental expert, or the bone is palpable in the intra- or extraoral fistula for longer than 8 weeks. These criteria do not apply to Stage 0 ARONJ.
<p>2021 대한골대사학회, 대한구강악안면외과학회, MRONJ position statement¹²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or past use of antiresorptive or antiangiogenic agents • Exposure of the jaw bone or intraoral or extraoral fistula persisting for more than 8 weeks • No history of head and neck radiation therapy
<p>2022 미국구강악안면외과학회 AAOMS position paper on MRONJ⁸⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Current or previous treatment with antiresorptive therapy alone or in combination with immune modulators or antiangiogenic medications. • Exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula(e) in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 weeks. • No history of radiation therapy to the jaws or metastatic disease to the jaws.

MRONJ를 인정하고있다. 하지만 혈관형성억제제로 인한 골괴사의 경우, 증례가 적어서 직접적인 증거가 미약하다는 이유로 데이터가 더 나오면 추가적인 발표 예정이라고 밝히거나³⁾, 증례가 희박하며 global consensus 부족하고⁷⁾, 혈관형성 억제제로 인하여 초래된 MRONJ에 대한 예방/치료에 대한 근거가 부족함을 이유로¹⁰⁾ 이 약물과 관련된 MRONJ를 인정하지 않는 학회도 있다. 또한 2019년 영국 항암치료 위원회(UK Chemotherapy Board. Medication-related osteonecrosis of the jaw)에서는 혈관형성억제제 뿐만 아니라 이제까지 비교적 골괴사와 무관한 것으로 생각되었던 SERM(Selective estrogen modulator receptors, Raloxifene 등), Recombinant fusion protein(decoy receptor to bind VEGFA & VEGFB, Aflibercept), 면역억제제(Methotrexate, Corticosteroids, Romosozumab, Sclerostin 등), Radio-pharmaceuticals 까지도 약골괴사와의 관련성이 있음을 인정하였으며⁹⁾, 2022년 AAOMS position paper에서도 이들 약물과의 관련성을 인정하였다. 다만 추가적인 연구와 보고가 필요하다고 언급하였다⁸⁾.

II. MRONJ 예방을 위한 대책

1. 골다공증 치료 등의 목적으로 골흡수억제제 투여 시의 휴약기(drug holiday)

2014년 미국구강악안면외과학회(AAOMS) position paper에서는 휴약기를 가져야 하는지의 여부를 결정할 충분한 증거는 없었지만, 4년 이상 골흡수억제제를 골다공증 환자 또는 당뇨병이나 스테로이드와 같은 위험 요인이 있는 환자에게 발치 전 2개월 휴약기를 권고한 바 있다²⁾. 2020년 이탈리아 골괴사관련 위원회가 주축이 된 권고안에서는 골다공증환자에 있어서 BP 3년 이상 투여하거

나 3년 미만이라도 전신적/국소적인 위험요소(예, corticosteroid 투여, 당뇨, 류마티스성 관절염)이 있는 경우에 BP를 중단하는 것을 고려할 수 있다고 제시하였으며 이때 치과적 수술 최소 1주전에 BP 중단을 고려하고 술후 최소 4~6주 경과후에 BP 재개하는 것을 권고하였다¹¹⁾. 2021년 대한구강악안면외과학회-대한골대사학회의 공동권고안에서는 BP를 장기투여하거나 동반되는 위험요소가 있을 경우에 치과수술이 필요한 경우, 2개월정도 전부터 BP를 중단해야 하며, 치과치료후 창상치유가 이루어질때까지 BP를 중단 하는 것을 권고하였다¹²⁾.

하지만 2022년 개정된 AAOMS Position paper에서는 이 position paper를 집필한 working group에서 휴약기에 대한 합의에 도달하지 못하였음을 밝힌바 있으며, 이는 “1) 각각의 증례별로(case-by-case basis) 결정될 수 있다는 의견과 2) 골흡수억제제 중지시 예상되는 부작용에 의한 위험이 투약시의 잇점을 상회할 수 있으므로 절대 휴약기를 추천하지 않는다는 의견이 반반으로 나뉘었기 때문”이라고 밝히고 있다⁸⁾.

따라서 2022년 AAOMS position paper의 가장 큰 변화는 골흡수억제제의 중단 기간을 명시하지 않은 것이다. 즉 2007년과 2009년 AAOMS position paper에서 “3년 초과 투여한 경우, 침습적 치과치료 3개월전 BP 중단, 치료후 3개월 중단”을 권고하였다가 2014년에 “4년을 기준으로 하여 이 기간보다 더 투여한 경우, 침습적 치과치료 2개월전 BP중단, 치료후 3개월 중단”을 권고하였던 것과는 완전히 달라진 것이다. 2014 AAOMS position paper에서는 Oral BP를 4년 이상 투여시 MRONJ 발병위험이 더 증가한다는 이전의 데이터¹³⁾에 기반하여 4년 이상 투여환자에서 휴약기를 추천하였다²⁾. 하지만 최근에는 이 데이터에 대한 접근이 불가능하다. 최근 일본에서 발표된 Nationwide Population-Based Study에 의하면 투약기간 4년 이후 MRONJ 발병이 더 급격히 증가하는 것이 아니라, 투약 기간에 정비례하여 꾸준히 증가하는 양상을 보

인다는 것을 보고되었다. 즉 4년 기준으로 MRONJ 위험도가 더 높아지는 것이 아닌 것으로 증명된 것이다¹⁴. 이러한 발표가 있는 직후 2022년 AAOMS position paper에서는 4년을 기준으로 휴약기를 설정하는 자체가 삭제되었다.

또한 이번의 2022년 권고안에서는 “투약휴지기는 논란이 있다”는 언급만 있으며, 대부분 치과치료 계획 변경

은 필요치 않으며 약제를 처방한 의사와 연락하여 용량 조절이나 투약 일정 조절, 다른 골다공증 약으로의 전환 등을 타진하는 것으로 권고하였다. 이 환자들에게서 임플란트 식립이 예정된 경우, 낮은 MRONJ의 위험성을 포함한 조기 또는 지연성 임플란트 실패(early or late implant failure)의 가능성이 포함된 동의서가 권장된다고 하였다 (Table 2).

Table 2. Drug Holiday before dentoalveolar surgery in Osteoporosis patients

2007 ¹⁾ & 2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ³⁾
골다공증 치료를 위하여 Oral Bisphosphonate(BP) 투약하는 경우	골다공증/골감소증치료(osteopenia)를 위하여 골흡수억제제(antiresorptives) 또는 혈관형성 억제제 (anti-angiogenetics)를 투약하는 경우 [*]	골흡수억제제 단독 또는 면역조절제(immune modulators)나 혈관형성 억제제와 병용투여하는 경우
<p>1) 3년 미만 투여, 타위험 인자 없을 때 예정된 수술을 미룰 필요가 없다. 만일 임플란트 식립시 임플란트 실패의 가능성을 설명한다. BP 투약한 의사와 접촉, 환자 계속 모니터링 하고 BP 용량변화, drug holiday(휴약기), 대체약물 등을 고려할것을 권유.</p> <p>2) Oral BP를 3년 미만 투여하면서 corticosteroids 를 동시투여하는 경우, 또는 (corticosteroid 동반 투여와 무관하게) Oral BP를 3년 초과 투여하고 있는 경우, - 침습적 치과치료 3개월전 BP중단, 치료후 3개월 중단 - 처방한 의사와 상의하여 환자의 전신상태가 허락한다면 수술전 3개월이상 drug holiday를 두는 것을 고려. - 전신상태가 허락한다면 수술이후 골치유가 일어나기 전까지는 BP 재투여를 시작하지 말아야 함(선택적인 침습 치과수술, elective invasive dental surgery 이후 3개월간 BRONJ risk를 낮추기 위하여 oral BP 투약을 중지). - 완전히 골치유된 다음 BP 재투여.</p> <p>3) 골다공증 치료를 위하여 1년 한번 zolendronate 투여시 휴약기를 두는 적절한 시기는 알려진바 없음. 추가연구 필요.</p>	<p>1) 골흡수억제제나 혈관형성억제제 투약전 투약 전에 미리 치아검진과 적절한 치과치료를 하는 것이 골괴사의 위험을 줄임.</p> <p>2) 골흡수억제제치료를 하는 경우 Oral BP나 Denosumab 투여 환자에게 발치등이 필요할 경우 휴약기를 두는 것 대하여 권고사항을 수립할만한 데이터가 없음.</p> <p>① 4년 미만 투여, 타위험 인자 없을때 예정된 수술을 변경하거나 미룰필요가 없다. 만일 임플란트 식립시 장기적으로 임플란트 실패의 가능성이 있음을 설명, BP 투약한 의사와 접촉, 환자 계속 모니터링 하고 BP 용량변화, 휴약기, 대체약물 등을 고려할것을 권유.</p> <p>② 4년 미만 투여하면서 corticosteroids 또는 anti-angiogenic agent 동시투여하는 경우, 또는 4년 초과 투여하고 있는 경우 수술이 필요한 경우, 처방한 의사와 상의하여 환자의 전신상태가 허락한다면 선택적인 침습적 치과수술(elective invasive dental surgery) 최소 2개월전부터 oral BP 중단, 수술이후 3개월간 MRONJ risk를 낮추기 위하여 oral BP 투약 중지), 수술이후 완전히 골치유가 일어날 때까지는 골흡수억제제를 재투여 않음.</p> <p>Denosumab의 경우 약효가 6개월 지속되므로 휴약기를 가지는 것이 MRONJ 방지 혹은 치료에 도움이 되는지에 대한 연구가 아직 없음.</p>	<p>1. 골흡수억제제 투약전</p> <p>① 환자에게 장기적인 골흡수억제제 투여와 관련된 잠재적인 위험에 대하여 교육 (골흡수억제제를 투여시 취약골절을 방지할수 있다는 장점도 함께 설명)</p> <p>② 골흡수억제제 투여와 함께 치아건강의 최적화 확립.</p> <p>2) 골흡수억제제 투여중</p> <p>① 대부분 치과치료 계획 변경은 필요치 않음.</p> <p>② 약제를 처방한 의사와 연락하여 용량 조절이나 투약 일정 조절, 다른 골다공증 약으로의 전환 등을 타진 (특히 화학 요법, corticosteroids 혹은 혈관형성억제제가 동시에 투여되고 있는지의 여부, 기존의 감염/염증의 정도, 수술의 정도에 따라 고려)</p> <p>③ 투약휴지기는 논란이 있음 (Drug holiday is controversial)</p> <p>④ 치과임플란트 식립이 예정된 경우 낮은 MRONJ의 위험성을 포함한 조기 또는 지연성 임플란트 실패(early or late implant failure)의 가능성이 포함된 동의서가 권장.</p> <p>* MRONJ risk 파악에 bone turnover maker (CTX)는 불필요.</p> <p>Denosumab 중단 후의 골절위험을 최소화하기 위해 휴약의 시기와 기간을 최적화해야 함. Denosumab 마지막 투여 후 3~4개월 후에 파골세포 억제 수준이 약해질 때 계획된 치과수술을 완료. 수술 6~8주 후에 다시 denosumab을 시작할 수 있음.</p>

골다공증환자에서 denosumab을 투여하는 경우 약제 중단 시 골밀도가 급격히 감소하고 골표지자는 급격히 상승하며, 또한 골절 위험도는 치료 전 수준으로 상승하여 “Rebound 효과”로 인해 골절의 위험도가 더 커질 수 있다는 우려가 있으므로^{15,16} 원칙적으로 denosumab 치료 후 약물 휴약기는 고려되지 않는다는 점을 이해하고 있어야 한다¹⁷. Denosumab의 경우, 2014년 AAOMS position paper에서는 6개월간 약효가 지속되기 때문에 투약을 중지하는 것이 골괴사를 방지하거나 또는 골괴사병소 치료후의 치유에 효과가 있는지에 대한 명확한 판단을 내지 못함을 밝힌바 있다. Denosumab 투약 중단 시 골절의 위험성이 급격히 증가하는 rebound fracture 위험성이 높다는 것을 고려해야 하며 BP와는 다른 약동학적인 기전을 고려해야 한다⁵. 따라서 이미 영국 스코틀랜드 가이드라인에서는 “휴약기로 명명하기는 어렵지만, 6개월마다 denosumab을 피하주사하는 골다공증 환자에게 받아들여질 수 있는 치료선택은, asymptomatic tooth에 대한 모든 non-urgent invasive dental treatment를 환자의 다음 주사 예정일까지 연기하는 것이다. Invasive dental treatment 이후에 denosumab을 투여를 재개하는 것은 soft tissue/extraction socket이 치유될 때까지 연기되어야 한다. 따라서 이를 위해서 환자의 담당의와 긴밀하게 연락해야 한다¹⁸” 라고 밝힌바 있다. 2020년 이탈리아 권고안에 따르면 골다공증환자의 denosumab 중단은 원칙적으로 추천되지 않으며 침습적인 치과치료는 “delayed dosing window”에 실시하는 것을 추천하였다. 이는 최종 denosumab 투여 후 5개월~7개월, 즉 2개월간에 침습적 치과치료를 할 수 있다는 것이다^{11,19}. 2021년 대한구강안면외과학회-대한골대사학회 권고안에서 MRONJ 예방을 위한 골흡수억제제 휴약기의 원칙은 denosumab 투여후 5~6개월 경과후에 치과치료를 시행하고, 점막과 골치유가 완성된 2개월후까지 다음 denosumab 투여를 연기하는 것이 추천된다고 제시하였

다. 이는 통상 다음 예정된 denosumab 투여시기보다 3개월후에 투여하게 된다는 것을 의미하게 된다²⁰.

2022년 AAOMS position paper에서는 denosumab을 중단할 경우에 중단 후 골절위험을 최소화하기 위해 휴약의 시기와 기간을 최적화해야 함을 밝히고 있다. 구체적으로 denosumab 마지막 투여 후 3~4개월 후에 osteoclast inhibition 수준이 약해질 때 계획된 dentoalveolar surgery는 완료가 가능하다고 하였다. 그런 다음 수술 후 6~8주 후에 다시 denosumab을 시작할 수 있다고 밝히고 있다⁸.

최근에 발표된 많은 논문에서 PO 또는 IV BP를 투여하는 환자들에게서 휴약기를 두어도 골괴사를 방지하는 데 도움이 되지않고²⁰, BP나 denosumab 휴약기를 가진후에 발치를 한다고 하여도 MRONJ 발생에 영향을 주지 않는다는 보고가^{21~24} 발표되고 있다. 따라서 현재까지 발치나 침습적 치과치료 전에 휴약기를 가지는 것이 MRONJ 발생률을 줄인다는 것에 대한 높은 수준의 근거를 가진 논문이 없다는 것을 2022 AAOMS position paper에서 반영한 것이다.

우리나라의 임상적인 상황을 볼 때 암 치료나 골다공증 치료중인 환자가 골괴사가 생기고 나면 많은 분쟁의 소지를 가지고 있어 의료진에게 많은 압박이 주어지는 것이 사실이다. 따라서 만일 MRONJ 위험요소를 조절할 수 있다면 최대한 골흡수억제제 투여하기 전에 미리 조치하여야 한다. 위험요소의 대표적인 요소로 ① 불량한 구강위생 ② 침습적인 치과치료 ③ 잘 맞지 않는 틀니 ④ 비조절성 당뇨 ⑤ 흡연 등을 들수있으며 이러한 위험요소를 골흡수억제제를 투여하기 전에 조절하는 것이 바람직하다¹².

2. 항암치료 목적으로 골흡수억제제 투여시의 휴약기

Bisphosphonate나 denosumab 을 항암치료의 목적으로 투여하고 있다면 도중에 발치나 임플란트 식립과

같은 수술적 침습이 골괴사를 초래할 수 있다는 것은 여러 문헌에서 이미 보고된 바 있다. 만일 침습적인 치료를 해야만 한다면 반드시 주기적인 경과관찰(6~8주 간격 등)을 하여 골괴사 발병에 대한 철저한 모니터링이 필요하다는 권고도 있다¹⁰⁾. 이번 2022년 AAOMS position paper에서는 이러한 BP나 denosumab 등의 골흡수억제제 단독 또는 면역조절제나 혈관형성억제제와의 병용투여를 이용한 항암치료중, 침습적인 술식을 금한다는 것

을 명시하였다. 악성종양 치료중에 MRONJ발생의 위험성이 더 높다는 것을 환자에게 교육하며 환자에게 주기적이고 체계화된 치아관리와 예방의 중요성을 알리며, 가능하다면 dentoalveolar surgery를 피해야 한다고 하였다. 또한 전신적인 상태가 허락한다면, 골흡수억제제 투여 이전에 치아건강의 최적화를 이루도록 한다는 것을 권고하였다. 특히 발치를 피하기 위하여 치근을 남기는 방법(root retention technique)을 고려하며, 임플란트는 식립할 수

Table 3. Prevention for MRONJ development for patients with malignant disease according to the AAOMS Position papers

2007 ¹⁾ & 2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ⁸⁾
악성종양치료를 위하여 Bisphosphonate 투약하는 경우	항암치료를 위하여 골흡수억제제 (antiresorptives, IV BP 또는 Denosumab) 또는 혈관형성 억제제 (anti-angiogenetics) 를 투약하는 경우	악성종양치료를 위하여 골흡수억제제 단독 또는 면역조절제(immune modulators)나 혈관형성 억제제와 병용투여하는 경우
<p>1) IV BP 투약전 상태인 환자</p> <p>① 환자의 전신상태가 허락한다면 치과적인 건강상태가 최적화 될때까지 IV BP 투약을 연기해야 한다.</p> <p>② 이 기간동안 보존이 불가능하거나 예후가 안좋은 치아를 투약전 발치. 전신상태가 허락한다면 2~3주후 발치와가 mucosalize 되거나 골치유가 일어날때까지 투약을 연기한다.</p> <p>2) IV BP 투약중인 환자</p> <p>① 좋은 구강상태를 유지하는 것이 매우 중요하다.</p> <p>② 직접적인 골 손상을 야기하는 술식은 반드시 피해야 함.</p> <p>③ 보존이 불가능한 치아는 치관만 제거하고 치근은 남기고 근관치료를 고려.</p> <p>④ 항암용량의 IV BP 투여하는 환자는 임플란트 식립을 반드시 피해야 함.</p>	<p>1) 골괴사의 발생 위험성이 높기 때문에 가능하다면 발치등을 반드시 피할 것</p> <p>2) 골괴사 가능성을 잘 인지하고 예방적인 치과치료를 시행하며 병소를 초기에 발견하는 것이 추천됨.</p> <p>3) 만일 전신건강상태가 허락한다면 치아건강의 최적화를 이룰때까지 골흡수억제제 투여를 연기하여야 한다. 이때 보존이 불가능하거나 예후가 나쁜 치아는 미리 발치해야 한다.</p> <p>4) 침습적 치과치료전에 휴약기를 가지는 것을 뒷받침하는 데이터는 적지만, 치과수술 후에 연조직 폐쇄 (soft tissue closure)가 이루어질때까지 투약을 중지하는 것을 고려</p> <p>5) Denosumab 치료를 받고있는 환자에서 치아발치등을 필요로 하는 경우, 휴약기에 대하여 적절한 데이터가 없다.</p> <p>6) 혈관형성억제제 투여하는 환자의 경우, MRONJ 예방이나 치료를 위하여 휴약기를 가지는 것이 좋은지에 대한 데이터가 없다.</p> <p>7) 만일 전신상태가 허락한다면, 발치후에 적절한 점막재생 (2~3주)이 이루어지거나 골치유가 일어나는 기간동안 골흡수억제제나 혈관형성 억제제투여를 연기하는 것이 좋다.</p> <p>8) 환자에게 조직적인 치아관리(regimented dental care) 와 예방의 중요성을 교육.</p> <p>9) Medical oncologist가 항암치료환자치료에게 예정된 골흡수억제제 또는 혈관형성 억제제 투여시, 방사선 치료시에 준함.</p>	<p>1) 골흡수억제제 투약전</p> <p>① MRONJ risk 높음을 설명하고 조직적인 치아관리의 중요성 설명</p> <p>② 전신적인 상태가 허락한다면 골흡수억제제 투여 이전에 치아건강의 최적화를 이루도록 한다 (보존이 불가능하거나 예후가 안좋은 치아의 발치)</p> <p>2) 골흡수억제제 투약중/표적치료중</p> <p>① 악성종양 치료중에 MRONJ발생의 위험성이 더 높다는 것을 환자에게 교육.</p> <p>② 환자에게 조직적인 치아관리와 예방의 중요성을 교육.</p> <p>③ 가능하다면 dentoalveolar surgery 피함.</p> <p>④ 발치를 피하기 위하여 치근을 남기는 방법 (root retention technique)을 고려.</p> <p>⑤ 임플란트 식립은 금기..</p> <p>⑥ 투약휴지기는 논란이 있음(Drug holiday is controversial)</p>

Table 4. Other position papers - MRONJ prevention

2019 MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline ¹⁰⁾ Multinational Association of Supportive Care in Cancer(MASCC), International Society of Oral Oncology(ISOO), American Society of Clinical Oncology(ASCO)	2020 Italian Consensus update: MRONJ 예방과 진단 ¹¹⁾ Italian Society of Maxillofacial Surgery(SICMF), Italian Society Oral Pathology and Medicine(SIPMO)	2021 대한골대사학회와 대한구강악안면외과 학회 권고안 ¹²⁾ Korean Society for Bone and Mineral Research(KSBMR), Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons(KAOMS)
만일 MRONJ risk factor(위험요소)를 조절할 수 있다면 최대한 빨리 조절해야 한다 (위험요소는 ① 불량한 구강위생 ② 침습적인 치과치료 ③ 잘 맞지 않는 틀니 ④ 비조절성 당뇨 ⑤ 흡연 등) 1) 암치료를 위하여 골흡수억제제를 투여중에 선택적인 치과수술을 하지말것(elective dentoalveolar surgical procedures 금지, 예를들어 임플란트 식립 등을 피할것) 만일 해야만 한다면 반드시 주기적인 정기검진(6-8주 간격)필요. 2) 암 환자의 경우, 치조골수술 전에 골흡수억제제를 중단하는 것을 지지 또는 반대할 증거가 충분치 않다 (현재는 가이드라인 수립이 어려움). 환자와 치과의사와의 논의를 거쳐 담당 의사의 재량으로 투약을 연기할 수 있다. 3) MRONJ가 이미 생겼거나 의심되는 경우, 투약 중단을 지지하는 증거가 아직 미약하지만 치료의사와 치과의사, 환자의 의견에 따라 투약을 연기할 수 있다.	1) BP - 골다공증 환자 BP 3년이상 투여 또는 3년미만이라도 전신적/국소적인 위험요소(예, corticosteroid 투여, 당뇨, 류마티스성 관절염) 있는 경우에 BP 중단고려가능, 이때 수술 최소 1주 전에 BP 중단 고려, 술후 최소 4~6주 경과 후에 BP 재개 2) Denosumab - 골다공증 환자 골다공증환자의 Denosumab 중단은 원칙적으로 추천되지 않음. 침습적인 치과치료는 "delayed dosing window"에 실시 (최종 Denosumab 투여후 5개월~7개월, 2개월간) 3) BP - 암 환자 수술 최소 1주전에 BP 중단, 술후 최소 4-6주 경과후에 BP 재개 4) Denosumab - 암환자 수술 최소 3주전에 Denosumab 중단, 술후 최소 4-6주 경과후에 Denosumab 재개	투약 전에 미리 치아검진(구강검진, 치주질환 정기검사, 구강관리, 보존아 불가능한 치아발치, 등을 포함)과 적절한 치과치료를 하는 것이 골괴사의 위험을 줄임. MRONJ 예방을 위한 골흡수억제제 휴약기의 원칙 1) BP-골다공증 BP 장기투여 또는 동반되는 위험요소가 있을 경우 수술이 필요한 경우, 치과치료 2개월정도 전부터 BP 중단해야하며 창상치유가 이루어질때까지 중단 2) Denosumab-골다공증 Denosumab 투여후 5~6개월 경과후에 치과치료시행, 점막과 골치유가 완성된 2개월 후까지 다음 Denosumab 투여연기. - 통상 다음 예정된 Denosumab 투여시기보다 3개월후에 투여하게 됨

없음을 강조하고 있다. 다만 아직까지도 휴약기가 이러한 골괴사를 방지할 수 있는지에 대한 결론이 확실치 않아서 논란의 여지가 있음을 밝히고 있다 (Table 3). 미국이외의 다른나라 position paper 중에서 중요한 사항은 Table 4에 요약하였다.

III. MRONJ 생긴 후의 치료 방침과 휴약기

MRONJ가 발생한 후에 휴약기를 가지는 것이 좋은지에 대한 여부에 대하여 2009년 AAOMS position paper에서는 BP를 지속 또는 중단하는 것은 치료하는 의사와

중앙전문의와의 상의후에 환자와 함께 결정할것을 권고 하였으며, 골다공증환자에서는 MRONJ 발병후 Oral BP 중단에따라 임상증상이 점진적으로 완화될 수 있다고 하였다. 또한 IV BP를 중단하는 것은 단기적인 잇점이 없음에도 불구하고 BP 중단이 확립된 골괴사 부위를 안정화하고 새로운 병소의 발병을 줄이고 임상증상을 완화시키므로 고려할 수 있다고 하였다. 2014년 Position paper에서는 IV BP를 중단하는데 대한 근거가 희박함에도 불구하고, 만일 골괴사가 생기면 연조직 폐쇄가 일어날 때까지 골흡수억제제를 중앙전문의가 중지할 수 있다고 하였으며, denosumab을 중지하는데 대한 찬성 또는 반대의 근거가 없다고 밝혔다.

2022년 AAOMS position paper에서는 MRONJ 발생 후에 휴약기 가지는 것이 수술후의 예후를 향상시키는지 여부는 입증되지 않음을 밝히면서 구체적인 휴약기를 제시하지 않고 있다. MRONJ 치료에 휴약기를 가지는 것이 예후에 영향을 미치지 못하므로 차라리 빨리 수술하는 것이 낫다는 보고도 있다²⁵⁾. Ohmori 등(2022)의 발표에 의하면 BP나 denosumab으로 인한 골괴사 발병후 휴약기를 두는 것이 치료의 예후에 영향을 주지않았다고 하였고²⁴⁾, Hayashida 등(2022)에 의하면 악성종양환자의 경우 BP나 denosumab의 중단이 수술적 또는 비수술적 치료의 예후에 영향을 미치지 않았다고 하였다. 같은 논문에서, 골다공증 환자에게 발생한 MRONJ에 대한 수술적 치료시 투약중단이 더 나쁜 치유결과를 보였으며, 비수술적인 치료시에는 골흡수억제제 투약중단이 더 나은 경과를 보인다는 보고를 한바 있다²⁶⁾.

Malan 등(2012)은 명확한 근거는 없으나 Denosumab이 BP 보다 bone turnover가 더 빨리 회복되므로 denosumab 투여이후 골괴사가 생긴 이후 휴약기를 가진 후 보존적인 수술치료를 시행하면 BRONJ 발생후 BP 복용을 중단한 환자보다는 더 빠른 치유 속도를 기대할 수 있다고 주장하였다²⁷⁾. Denosumab 투여후 생긴 골괴사 발생후의 경과를 양호하게 하기위해서 또는 발치후 치유 기간 동안에 골괴사병소 형성을 방지를 위하여 발치전에 denosumab 중지를 추천하거나²⁸⁾, 동물실험에서 발생된 MRONJ병소에 denosumab 을 중지하는 것이 병소치유를 촉진한다는 보고²⁹⁾등을 바탕으로 denosumab 휴약기의 타당성을 주장하는 경우도 있었다. 하지만 denosumab 투여후 골괴사가 초래된 경우에도 denosumab 을 중단한 경우와 중단하지 않은 경우에 치료후 예후가 차이가 나지 않는다는 연구결과가 계속 보고되고 있다^{24,26,30~33)}.

따라서 여러 최근 문헌과 AAOMS position paper의 권고를 살펴볼 때 MRONJ가 발생하여도 투약을 중단하는 것이 별다른 예후에 중요한 영향을 미치지 않는다는 결

론으로 기울고 있음을 알수있다 (Table 5). 하지만 현실적으로 MRONJ가 발생하면 수술전후에 환자의 통증을 줄이고 감염이 조절하기 위하여 항생제, 진통제 등 투약을 지속할 수밖에 없는데, 이러한 상태에서 MRONJ 원인과 밀접한 관련이 있는 골흡수억제제를 계속 투여해도 된다고 환자에게 설명하기가 쉽지않다. 또한 MRONJ 치료후에 재발이 계속 반복되는 환자의 경우, 투약 중단을 고려할 수밖에 없다.

MRONJ가 이미 생긴 경우나 의심되는 경우에 침습적인 dentoalveolar surgery를 시행하지 않는 것을 추천하며, 이는 이미 위험성을 가지고 있는 부위나 환자에게 임플란트 식립등의 침습적인 치료를 하지 않는 것이 현명하기 때문이다. 또한 이때 투약을 중단해야 한다는 것을 지지하는 증거가 아직 미약하지만, 치료하는 의사와 치과의사, 환자의 의견을 받아들여서 일단 투약 연기할 수 있다. 골괴사치료가 종료된 후, 골괴사가 나타나지 않은 다른 건전한 부위에 임플란트를 심거나 하는 침습적인 치료가 가능한지, 언제 수술 재개가 가능한지 등에 대한 원칙에 대하여는 현재까지 일관된 consensus나 명확한 가이드라인이 나오지 않고 있다.

2022년 AAOMS position paper에서는 비수술적인 치료가 실패하였을 경우, 조기에 수술적 치료를 시행하는 것이 추천된다고 하였다. 또한 임상적 또는 방사선학적으로 진행되고 있는 질환 또는 더 진전된 상태인 경우에는 처음부터 장기적인 비수술적인 치료를 시작하지 말고 MRONJ에 대한 외과적 절제를 시행해야 한다고 언급하였다(“In patients with a progressive clinical or radiographic disease or more advanced disease at presentation, surgical resection of MRONJ should be performed without first instituting prolonged non-operative measures”⁸⁾).

비록 수술적 치료와 비수술적 치료에 대한 논란이 있다고 하여도, MRONJ 병소에 대한 수술적 치료를 시행한 환

Table 5. Treatment for established MRONJ patients according to the AAOMS Position papers

2007 ¹⁾ & 2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ⁸⁾
<p>1) 치료 목적: 통증조절, 연조직 및 경조직의 감염조절, 골괴사의 진전과 발생을 최소화</p> <p>2) 이미 MRONJ병소가 있는 경우, 선택적 수술(elective dentoalveolar surgical procedure)은 노출된 괴사골을 추가적으로 발생시킬 수 있어서 금한다.</p> <p>3) 증상이 있는 환자는 Stage에 따라서 절제와 재건술 시행함.</p> <p>4) MRONJ 발생후의 휴약기</p> <p>① 암환자의 경우 BP가 골성통증(bone pain)과 병적골절의 위험을 조절하기 때문에 치료효과가 크다. IV BP를 중단하는 것은 단기적인 잇점이 없다. 하지만 만일 전신 상태가 허락한다면 장기적인 중단이 확립된 BRONJ 부위를 안정화하고 새로운 BRONJ 병소의 발병을 줄이고 임상증상을 완화시키므로 고려할 수 있다. BP를 지속하는 것은 중앙전문의가 구강악안면외과 의사 및 환자와 상의하여 결정해야 함.</p> <p>② 골다공증환자에서의 Oral BP 중단후 임상 증상이 점진적으로 완화될 수 있다. BP를 지속 또는 중단하는 것은 치료하는 의사 및 환자와 상의하여 진행함.</p>	<p>1) 치료 목적: 통증조절, 연조직 및 경조직의 감염조절, 골괴사의 진전과 발생을 최소화</p> <p>2) 이미 MRONJ병소가 있는 경우, 추가적인 선택적 수술(additional elective dentoalveolar surgical procedure)은 노출된 괴사골을 추가적으로 발생시킬 수 있어서 금한다.</p> <p>3) 괴사골은 계속적인 연조직의 자극요소가 되므로 Stage에 관계없이 loose bony sequestra는 반드시 제거하고 괴사골에 포함된 치아는 발치.</p> <p>4) MRONJ 발생후의 휴약기</p> <p>① IV BP를 중단하는데 대한 근거가 희박함에도 불구하고 만일 골괴사가 생기면 연조직 폐쇄가 일어날 때까지 골흡수억제제를 중앙전문의가 중지할수있다.</p> <p>② MRONJ 방지 또는 치료를 위하여 Denosumab을 중지하는데 대한 찬성 또는 반대의 근거가 없다.</p>	<p>1) 치료 목적: 질환의 치유와 삶의 질 향상</p> <p>2) 비수술적인 방법: 환자의 교육, 통증조절, 노출된 괴사골의 부골화를 위한 이차 감염의 조절이 목적인 현저한 위험인자(significant comorbidities)가 있어서 수술이 불가능한 경우, 초기단계에서 질환을 치유하거나 질환의 진전을 방지하는데 비수술적인 방법이 유효.</p> <p>고압산소요법, Ozone 요법등 부가요법의 사용하는 것이 추천된다는 근거는 희박함.</p> <p>3) 수술적 방법: 초기의 수술치료 결과가 양호하다. 병소에 mucosal cover(점막의 피복)을 유지하고, 삶의 질을 향상시키며 골흡수억제제를 투여가 용이하다는 장점.</p> <p>4) MRONJ 발생후의 휴약기</p> <p>휴약기를 가지는 것이 수술후의 예후를 향상시키는지 여부는 입증되지 않음.</p>

자의 경우 점막의 피복(mucosal cover)을 유지하고, 삶의 질을 향상시키며 골흡수억제제를 재투여하기에 용이하다는 장점이 있다⁸⁾.

IV. Staging 의 개념

Table 1에서 제시된 바와 같이 2007년 AAOMS position paper 에서는 반드시 골노출과 괴사골이 존재하여야 한다는 입장¹⁾에서 2009년 골노출이 있으면 MRONJ staging 에 무리가 없다고 입장을 선회하였으며⁵⁾, 2014년부터는 골노출이 보이지 않아도 누공이 형성되어 잠재적인 골괴사부위에 닿는 경우도 MRONJ staging에 포함하였다²⁾. 2022년 AAOMS position paper의 staging을 보면 2014년과 큰 변화는 없었으며 다른 문헌에서 여러

번 지적된 at risk 카테고리과 stage 0 는 그대로 유지하는 것으로 결정되었다⁸⁾(Table 6).

V. Staging 에 따른 치료

2022년 AAOMS position paper에서 가장 많이 변경된 부분이 치료개념이다. 예를 들어 2015 International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw에서는 MRONJ 치료개념을 다음과 같이 밝히고 있다. “보존적인 치료는 ① 질환의 현저한 악화, ② 보존적인 치료로는 동통이 조절되지 않을 경우, ③ 골괴사 때문에 중앙전문의가 골흡수억제제 투여를 중단시킨 경우가 아닌 경우 이 이외에는 계속 되어야 한다” 고 밝히고 있으며 “현저하게 악화된 골괴사가 아니라면 동통과 감염을 조

Table 6. MRONJ staging: 2007, 2009, 2014, 2022 AAOMS position papers

	2007 AAOMS Position paper ¹⁾	2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ⁸⁾
At risk	No apparent exposed / necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV BPs	No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV BPs	No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV BPs	No apparent necrotic bone in asymptomatic patients who have been treated with IV or oral antiresorptive therapy
Stage 0	-	(Non-exposed bone variant) No clinical evidence of necrotic bone, but nonspecific clinical findings and symptoms	(Non-exposed bone variant) No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes and symptoms	(Non-exposed bone variant) No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes and symptoms
Stage 1	Exposed / necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection.	Exposed and necrotic bone in asymptomatic patients without evidence of infection	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection /inflammation
Stage 2	Exposed / necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in region of exposed bone with or without purulent drainage	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone , associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone , associated with infection / inflammation as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage
Stage 3	Exposed / necrotic bone in patients with pain, infection , and one or more of the following: • Pathologic fracture. • Extra-oral fistula, • Osteolysis extending to the inferior border	Exposed and necrotic bone in patients with pain, infection , and one or more of the following: • Exposed necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) • Pathologic fracture, • Extra-oral fistula, • Oral antral/oral nasal communication, • Osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	Exposed and necrotic bone or fistulae that probes to the bone, with evidence of infection , and one or more of the following: • Exposed necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) • Pathologic fracture, • Extra-oral fistula, • Oral antral/oral nasal communication, • Osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	Exposed and necrotic bone or fistulae that probes to the bone, with evidence of infection , and one or more of the following: • Exposed necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) • Pathologic fracture, • Extra-oral fistula, • Oral antral/oral nasal communication, • Osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor

절하는, 가급적 보존적 치료가 권고된다”고 하였다. (“In the absence of debilitating ONJ lesions conservative therapy with optimal oral hygiene, topical antibiotic rinses and systemic antibiotics are advised as needed for pain or infection”)⁴⁾. 이는 2014 AAOMS position paper²⁾도 유사한 개념이라고 볼 수 있다. 즉 이전의 position paper 에는 가급적 MRONJ stage³⁾ 이외에는 적극적인 외과적 치료를 하지 않고 보존적인 치료를 우선적으로 고려하는 것이 강조되었다. Stage 2의 경우 2007년 AAOMS position paper 에서는 오직 표면적인 제거수술(only superficial debridement), 2009년에는 표면적인 제거수술(superficial debridement)로 약간 달라졌다가 2014년에는 제거수술(debridement)로 변경되었고 감염조절이 치료원칙에 삽입되었다. 2022년에는 상악과 하악 그리고 수술적, 비수술적인 치료가 자세히

언급되어 구체적인 치료 방식을 일목요연하게 인지할 수 있도록 하였다.

적극적인 수술이 좀더 나은 경과를 보여주며, 보존적인 치료를 계속 진행하는 것은 환자의 동통을 제대로 조절할 수 없으며 감염 조절도 쉽지 않다는 보고가 이어져 왔으며 2022년 AAOMS position paper에서는 이를 적극 수용하였다. 따라서 이번 position paper에서는 환자의 전신적 질환 등을 고려하고 환자의 불편함과 통증 등을 조절하며 삶의 질을 회복한다는 것을 기본 치료 목표로 하여 보존적 치료와 수술적 치료를 선택하되, 수술 방법을 병소의 위치 (상악/하악)에 따라 좀더 구체적이고 체계적으로 정리하였으며 치료 선택 과정을 치료 흐름도로 제시하였다. 즉, 이전보다 좀더 적극적인 수술을 제시한 것이 특징이라고 할 수 있다 (Table 7).

이러한 staging 에 따른 치료방향은 다음과 같이 요약

Table 7. MRONJ treatment: 2007, 2009, 2014, 2022 AAOMS position papers

	2007 AAOMS Position paper ¹⁾	2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ⁸⁾
At risk	No treatment indicated. Patient education	No treatment indicated. Patient education	No treatment indicated. Patient education	
Stage 0	-	Systemic management, including use of pain medication and antibiotics	Systemic management, including use of pain medication and antibiotics	
Stage 1	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on quarterly basis • Patient education and review of indications for continued BP therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on quarterly basis • Patient education and review of indications for continued BP therapy (Same as 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on quarterly basis • Patient education and review of indications for continued BP therapy (Same as 2007) 	<p>1. Non-operative therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Local wound care to exposed bone • Antibacterial mouth rinse • Removal of mobile/well formed sequestrum <p>2. Operative therapy (may not be indicated in the absence of disease progression)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mn: lesion above IAN - Marginal resection • Mx: lesion inferior to Sinus floor - Alveolectomy

	2007 AAOMS Position paper ¹⁾	2009 AAOMS Position paper ⁵⁾	2014 AAOMS Position paper ²⁾	2022 AAOMS Position paper ⁸⁾
Stage 2	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic treatment with broad-spectrum oral antibiotics (eg, penicillin, cephalexin, clindamycin, or 1st-generation fluoroquinolone) • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Only superficial debridements to relieve soft tissue irritation 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic treatment with oral antibiotics • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Superficial debridement to relieve soft tissue irritation 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic treatment with oral antibiotics • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Debridement to relieve soft tissue irritation and infection control 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Non-operative therapy <ul style="list-style-type: none"> • Local wound care to exposed bone • Antibacterial mouth rinse • Removal of mobile/well formed sequestrum • Systemic antibiotics. Pain control 2. Operative therapy (may not be indicated in the absence of disease progression) <ul style="list-style-type: none"> • Mn: Systemic antibiotics – lesion at or blow IAN in atrophic edentulous Mn – Segmental resection • Mx: Systemic antibiotics – lesion at or superior to sinus floor – Partial infrastructure maxillectomy
Stage 3	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement / resection for longer term palliation of infection and pain 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement / resection for longer term palliation of infection and pain (same as 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement / resection for longer term palliation of infection and pain (same as 2007) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Non-operative therapy <ul style="list-style-type: none"> • Local wound care to exposed bone • Antibacterial mouth rinse • Removal of mobile/well formed sequestrum • Systemic antibiotics(Oral/ IV). Pain control 2. Operative therapy (may not be indicated in the absence of disease progression) <ul style="list-style-type: none"> • Mn: Systemic antibiotics – Segmental resection • Mx: Systemic antibiotics – Partial infrastructure maxillectomy

Mn, Mandible; Mx, Maxilla; IAN, Inferior alveolar nerve

할 수 있다. 첫째, MRONJ 치료에 있어서 보존적 치료가 치료의 선택지로 고려되지만 최근에는 수술적 치료후에 높은 성공률을 보인다는 보고가 증가하고 있으므로 보이므로 환자의 통증과 감염을 조절하기 위하여 stage와 무관하게 가급적 신속하게 수술하는 것이 추천된다. 둘째,

환자의 전신상태가 MRONJ 치료를 위한 수술 또는 재수술을 시행하는 것이 불가능한 경우가 있으므로, 이 경우에는 통증과 감염을 조절하고 부골형성을 기다리는 보존적 치료를 진행하고 경과를 잘 관찰하는 것이 추천된다.

VI. 결론

2009년에 AAOMS에서 처음으로 BP 투여후의 골괴사에 대한 position paper를 펴낸 이후 많은 후속 보고와 연구, position paper들이 발표되고 있다. 최근 2022년 5월에 AAOMS에서 발표한 position paper에서는 이제 까지 축적된 문헌의 결과를 반영하고 임상인들의 의견을 많이 수렴하여 새로운 권고안이 제시되었는데 이는 기존의 position paper와 상당한 차이점이 있다. 이번에는 1) 골흡수억제제 단독 또는 immune modulators나 혈관형성 억제제를 병용투여한 경우도 포함하여 골괴사의 발현 가능성을 확대하였으며, 2) 모든 stage 에서 환자의 상태에 따라 MRONJ에 대한 수술적 치료가 적용될 수 있음을 표방하였으며, 3) 2014년 AAOMS position paper와는 달리 골흡수억제제의 중단 기간을 명시하지 않은 것이 특징이다. 또한 간단명료한 가이드라인으로 정리된 것이 아니라 증례의 특성에 따라 다양한 접근이 필요함을 밝히고 있으므로 향후 이를 숙지하여 임상에 적용하는 것이 필요하다.

현재까지의 AAOMS position paper와 우리나라 임상 상황을 고려할 때 다음과 같이 MRONJ 치료방향을 요약할 수 있다.

1. MRONJ 예방을 위하여 BP, denosumab 투여 전에 침습적 치과수술(invasive oral procedure 발치, 임플란트, 치주수술)을 미리 해놓는 것이 좋다. 특히 비조절성 당뇨, 흡연, 불량한 구강위생환자와

ill-fitting denture는 투약전에 반드시 필요한 치료를 미리 시행하는 것이 추천된다.

2. Denosumab 투여 후 주기적으로(6개월 간격 등) 치과검진을 받는 것이 추천된다.
3. 항암용량의 골흡수억제제 투여 중에 침습적 치과치료는 불가하며, 특히 임플란트 식립은 절대 금한다.
4. 골다공증환자의 경우 BP, denosumab 투여중에 치과 수술전 휴약을 권고할 근거는 없으나, 가능성은 낮아도 MRONJ 가능성을 설명해야 한다.
5. 골다공증환자에서 denosumab을 투여하는 경우 약제 중단 시 골밀도가 급격히 감소하고 골표지자는 급격히 상승하며, 또한 골절 위험도는 치료 전 수준으로 상승하여 “Rebound 효과”로 인해 골절의 위험도가 더 커질수있다는 우려가 있으므로 원칙적으로 denosumab 치료후 약물 휴약기는 고려되지 않는다는 점을 이해하고 있어야 한다.
6. 골다공증환자에서 MRONJ가 발생하여 수술한 환자의 경우, AAOMS 2022 position paper에서는 휴약기에 대한 권고사항이 없어졌음에도 불구하고 본 저자는 연조직 치유기간 동안 일시 휴약을 추천한다. 이는 MRONJ 수술후 다수의 환자가 병소의 재발 및 추가치료를 필요로 하는 경우가 많기 때문이다. 이 경우 치료하는 의사와 치과의사, 환자의 의견을 받아들여서 MRONJ 치료 과정에 일단 투약을 연기할 수 있다.

참고 문헌

1. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws AAO, Maxillofacial S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-76.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.
5. 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;67(5 Suppl):2-12.
6. Otto S, Marx RE, Troltsch M, Ristow O, Ziebart T, Al-Nawas B, et al. Comments on "diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus". *J Bone Miner Res.* 2015;30(6):1113-5.
7. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the J, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):6-19.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.
9. UK_Chemotherapy_Board. Medication-related osteonecrosis of the jaw, Guidance for the oncology multidisciplinary team. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/medication-related-osteonecrosis-jaw-guidance-oncology-multidisciplinary-team>. 2019; Accessed on 2023-03-14.
10. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270-90.
11. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16).
12. Kim JW, Kwak MK, Han JJ, Lee ST, Kim HY, Kim SH, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab.* 2021;28(4):279-96.
13. US_FDA. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs and drug safety and risk management advisory committee. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>.
14. Ishimaru M, Ono S, Morita K, Matsui H, Hagiwara Y, Yasunaga H. Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(4):714-27.
15. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80.
16. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-8.
17. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, Bruyere O, Silverman S, McCloskey E, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1733-43.
18. The_Scottish_Dental_Clinical_Effectiveness_Programme(SDCEP). Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance <https://www.sdcep.org.uk/media/m0ko0gng/sdcep-oral-health-management-of-patients-at-risk-of-mronj-guidance-full.pdf>. 2017; Accessed on 2023-03-14.
19. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Fusco V, Bedogni A. A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis. *Head Face Med.* 2021;17(1):25.
20. Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, Stevens M, Awad ME, Elsalanty M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of

참고 문헌

- the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J.* 2019;10(1):21–9.
21. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, Kato S, Iwata E, Hayashida S, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2021;32(11):2323–33.
 22. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):231–9.
 23. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int.* 2017;28(8):2465–73.
 24. Omori K, Otsuru M, Morishita K, Hayashida S, Suyama K, Naruse T, et al. Ineffectiveness of Antiresorptive Agent Drug Holidays in Osteoporosis Patients for Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Consideration from Immunohistological Observation of Osteoclast Suppression and Treatment Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(17).
 25. Morishita K, Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Sasaki M, et al. Relationship between drug holiday of the anti-resorptive agents and surgical outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):11545.
 26. Hayashida S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, et al. Drug holiday clinical relevance verification for anti-resorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):126–34.
 27. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):671–6.
 28. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws – the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J.* 2014;59(4):516–9.
 29. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Piri FQ, Dry SM, Kostenuik P, et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1627–40.
 30. Owosho AA, Blanchard A, Levi L, Kadempour A, Rosenberg H, Yom SK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(3):265–70.
 31. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570–8.
 32. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Troltsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1515–25.
 33. Yoshida T, Watanabe T, Akizuki S, Okishio Y, Fujikawa N, Mori A, et al. Adverse events caused by the discontinuation of anti-resorptive agents during treatment for anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A single-center cohort study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* 2021;33(2):115–9.
 34. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab.* 2015;22(4):151–65.