

## 경구용 비스포스포네이트 제재 복용 후 발생한 방선균증이 동반된 상악골 괴사의 영상의학적 소견: 증례 보고<sup>1</sup>

김이경 · 김형진 · 김은희 · 정승규<sup>2</sup> · 홍종락<sup>3</sup>

악성 골종양이나 골다공증 등에 사용되는 비스포스포네이트 제재로 인한 악골 괴사는 드문 심각한 부작용 중 하나로 최근 그 보고가 증가하고 있으나 영상의학과 의사들에게는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 골다공증 치료를 위해 경구용 비스포스포네이트 제재를 3년 3개월 간 복용 하던 68세 여자환자에서 발치 후 발생한 상악골 괴사와 이와 동반된 방선균증의 영상의학적 소견을 보고한다.

2003년에 Marx 등(1)이 비스포스포네이트(bisphosphonate) 투여와 연관된 악골 괴사(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 이하 BRONJ)를 처음 보고한 이래로 이 질환에 대한 보고가 꾸준히 증가하고 있다(2-4). BRONJ의 전형적 임상 양상은 다발성골수종(multiple myeloma), 골전이(bone metastasis) 또는 골다공증(osteoporosis) 환자에서 고용량의 경정맥용 비스포스포네이트 제재를 주사했을 때 주로 하악골에 괴사가 생기는 것이다. 빈도는 떨어지나, 1/3 가량에서는 상악골에 괴사가 발생하며, 최근에는 경구용 제재에 의한 악골 괴사도 보고되고 있다. 이처럼 비스포스포네이트가 비교적 널리 사용되는 약제임에도 불구하고, 영상의학과 의사들에게 BRONJ는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 골다공증 치료를 위하여 경구용 비스포스포네이트 제재를 수년간 복용한 68세 여자 환자에서 발치 후 상악골에 발생한 BRONJ와 이와 동반된 방선균증(actinomycosis) 1예의 영상의학적 소견을 보고한다.

### 증례 보고

68세 여자 환자가 3개월 전 좌측 상악의 제1, 제2 대구치를 발치한 후 생긴 발치창(extraction socket) 부위의 지속적인 통증과 배농을 주소로 내원하였다. 환자는 골다공증의 치료를 위하여 지난 3년 3개월 간 경구용 알렌드로네이트(alendronate) 70 mg을 일주일에 한 번씩 복용하고 있었다. 안면 부위의 외상이나 방사선 치료, 구강 내 보철기구 사용 등의 과거력은 없었다. 이학적 소견에서 발치창 부위에는 커다란

골손실에 의한 누공과 배농이 관찰되었으며, 이 누공을 통하여 부골(sequestrum)로 의심되는 지저분한 골조직이 만져졌다.

전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 좌측 상악의 제1-3 대구치는 관찰되지 않았다. 상악동 하벽을 포함한 치조골(alveolar bone)은 불규칙한 골파괴 양상을 보였으며, 이 부위에 부골로 생각되는 내부에 점상의 공기음영을 동반한 2 cm 가량의 충상 모양의 불규칙한 골조직이 관찰되었다(Fig. 1A). 인접한 상악골과 익돌판(ptyergoid plate)에는 골경화(osteosclerosis) 소견이 보였으며, 상악동을 포함한 좌측 부비동 전체에는 염증으로 인한 연부조직 음영이 관찰되었다. 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 부골은 T1 강조영상에서 저신호강도(Fig. 1B), T2 강조영상에서는 불균질한 신호강도(Fig. 1C)를 보였으며, 조영증강 후 중심부의 조영증강 없이 부골의 주변부를 따라서만 테두리 모양의 조영증강을 보였다(Fig. 1D). 파괴된 치조골과 인접한 볼 공간(buccal space)과 저작근공간(masticator space) 및 날개입천장오목(ptyergopalatine fossa) 등에는 염증 파급에 의한 조영증강이 관찰되었다.

환자는 부골제거술과 부분상악절제술을 시행 받았으며, 조직검사 결과 골괴사와 미세농양을 동반한 부골이 보여 골수염에 합당한 소견이었고, 뺏속에 많은 수의 방선균종(Actinomyces species)이 관찰되었다.

### 고 찰

미국 구강악안면외과학회(AAOMS)는 BRONJ를 비스포스포네이트로 치료하고 있거나 치료한 과거력이 있고, 악안면 부위에 8주 이상 지속하는 뼈의 노출이 있으며, 턱부위에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 경우로 정의하고 있다(2). 본 증례는 골다공증 치료를 위해 알렌드로네이트를 3년 이상 복용하

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

<sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과

<sup>3</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 구강악안면외과

이 논문은 2009년 6월 21일 접수하여 2009년 8월 4일에 채택되었음.

였고, 3개월가량 치유되지 않는 상악골 괴사가 있었으며, 방사선 치료의 과거력이 없어 BRONJ에 해당하였다.

비스포스포네이트는 피로인산염(pyrophosphate)의 무기질 유사물(inorganic analogue)로 골다공증, 다발성골수종,

파제트병, 골전이에 의한 통증, 악성종양과 연관된 고칼슘혈증 등에 사용된다. 비스포스포네이트의 부작용으로는 위장 장애, 신장 독성, 급성 반응 등이 알려졌다(2), 2003년 Marx 등(1)에 의하여 이 약물에 의한 악골 괴사가 최초로 보고된 이래

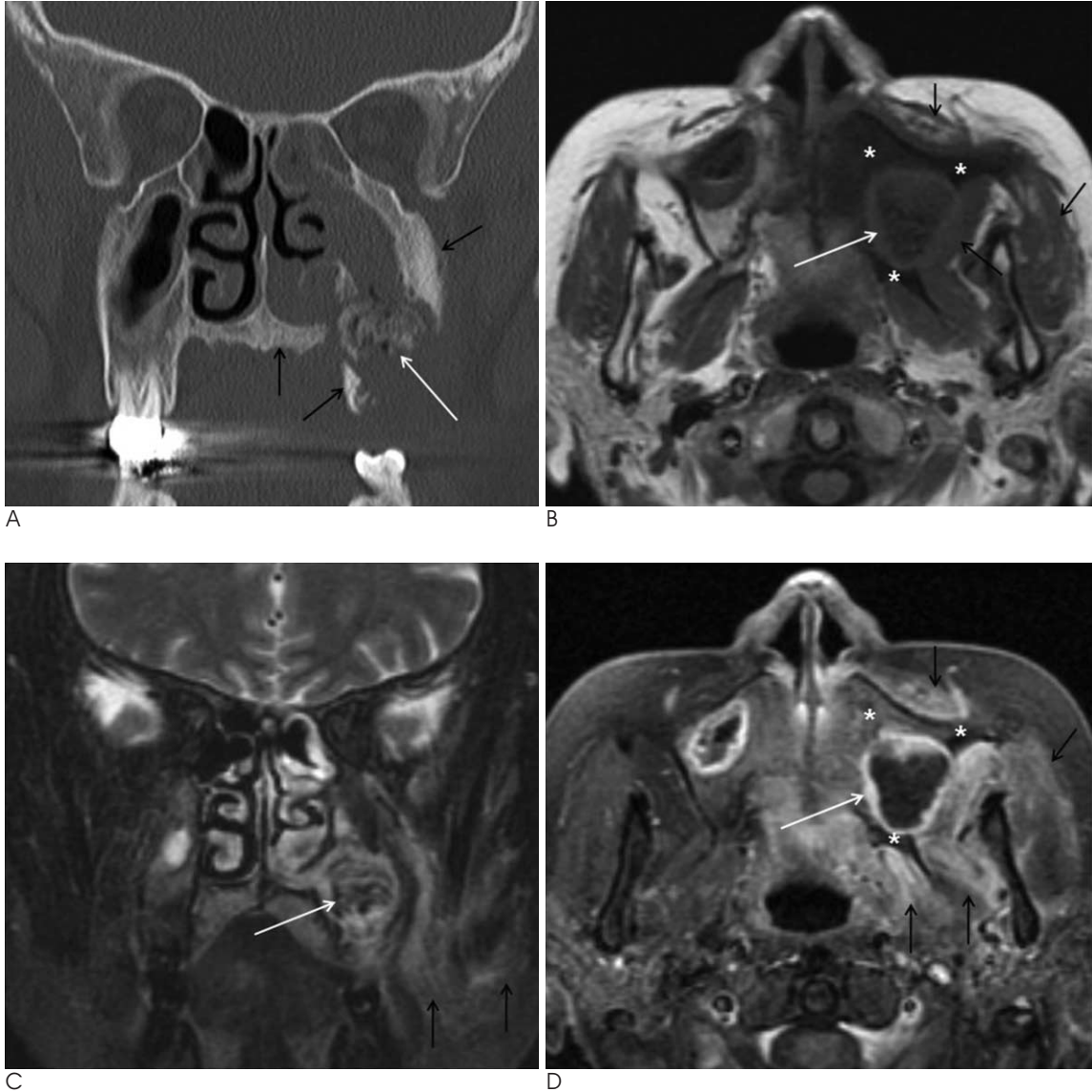


Fig. 1. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla complicated by actinomycosis in a 66-year-old woman.

A. Coronal CT scan with bone algorithm shows irregular destruction of the alveolar bone of the left posterior maxilla. There is a large sequestrum at the area of destroyed left maxillary sinus floor, manifesting as an irregular, laminated, fragmented bone containing the mottled air densities (white arrow). Ipsilateral maxillary and ethmoid sinuses as well as the nasal cavity are opacified by the inflammatory tissues. Note the sclerotic change of the adjacent bones (black arrows).

B-D. Axial T1-weighted (B), coronal fat-suppressed T2-weighted (C), and axial contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted (D) MR images nicely show the findings of sequestrum, osteosclerosis, and inflammatory infiltrates to the deep neck spaces. The sequestrum shows diffuse low signal intensity on T1-weighted image, heterogeneous signal intensity on T2-weighted image (white arrows), and no significant enhancement on contrast-enhanced image, and is surrounded by the inflammatory tissue which shows isointensity on T1-weighted image, hyperintensity on T2-weighted image, and intense enhancement on contrast-enhanced image. Osteosclerosis of the adjacent bone is seen as diffuse hypointense signal on T1-weighted image, diffuse hyperintense signal on T2-weighted image, and diffuse moderate enhancement on contrast-enhanced image (asterisks), indicating the associated bone marrow infection (osteomyelitis). There is extensive soft tissue infiltration into the infratemporal fossa as well as the anterior cheek due to the spread of infection, which manifests as isointensity on T1-weighted image, hyperintensity on T2-weighted image, and moderate enhancement on contrast-enhanced image (black arrows).

로 이에 대한 수많은 보고가 이어지고 있다(2-4). 일반적으로, 정맥 제제나 약물의 사용기간이 길수록 BRONJ의 발생 위험이 증가하는데, 여기에 잇몸병, 치아농양, 발치와 임플란트 등의 치과적 시술, 잘 맞지 않는 보철물, 비위생적 구강상태 등이 중요한 치과적 위험요소로 작용할 수 있다. 전신적 위험요소로는 고령, 악성종양과 항암요법, 당뇨병, 골다공증, 면역치료, 흡연, 음주 등이 있다(2). 악성종양 환자에서 정맥 제제의 비스포스포네이트를 사용하는 경우 BRONJ의 누적빈도는 0.8-12%로 비교적 높은 편이다(2). 1966년부터 2006년까지 문헌에 보고된 368명의 BRONJ 환자들을 조사한 Woo 등(4)의 연구에 따르면, 350예(95.1%)가 악성종양 환자에서 고용량의 정맥 비스포스포네이트를 사용하였을 때 발생하였고, 악성종양 환자가 아닌 경우는 18예(4.9%)에 불과하였다. 이 중 13예에서 골다공증 환자에서 경구 비스포스포네이트를 사용했을 때 발생하였다. 최근에 시행된 대규모의 무작위 임상시험에 의하면 골다공증 치료를 위하여 비스포스포네이트를 복용하는 경우 BRONJ가 발생할 확률은 1년에 100,000 환자당 0.7건 정도로 매우 낮은 것으로 보고되었으나(2), 많은 수의 환자가 골다공증 치료를 위하여 비스포스포네이트를 복용하는 점을 고려한다면 이 빈도도 상당한 사회의학적 문제가 될 수 있다.

BRONJ의 발생 기전은 아직 명확하지 않으나 몇 가지 가설이 제시되어 있다(2, 4). 첫째는 비스포스포네이트가 파골세포(osteoclast)의 기능을 저하해 뼈의 재형성(remodeling)을 억제하고 이로 말미암아 감염이나 발치 등 국소적 손상이 가해졌을 때 치유되지 않고 골괴사가 일어난다는 가설이고, 둘째는 비스포스포네이트의 상피세포 독성에 의해 구강 상피세포의 손상 시 치유가 저하되고, 또한 여기에 감염이 생겨 상피세포 아래의 골까지 퍼져 골괴사가 발생한다는 가설이다. 셋째 가설은 비스포스포네이트의 혈관형성 억제작용(antiangiogenesis)에 의하여 하악골에 혈액공급이 저하되어 골괴사가 발생한다는 것이다.

이러한 비스포스포네이트에 의한 악골 괴사가 널리 알려짐에 따라 최근에는 이에 대한 영상의학적 소견이 많이 발표되었다(5-10). 15명의 BRONJ 환자들의 파노라마촬영(panoramic radiography)과 CT 소견을 분석한 Phal 등(5)은 골경화가 15예 모두에서 보여 BRONJ의 가장 흔한 영상의학적 소견이라고 보고하였다. 그들을 따르면, 골경화 부위는 치조골 표면이 10예로 가장 흔하였으며, 치조경선(lamina dura)이 7예, 치조골 전층(full-thickness)이 6예에서 보였다. 골경화 이외의 다른 영상의학적 소견으로는 근첨주위투영(periapical lucency) 5예, 낫지 않는 발치창 5예, 골용해(osteolysis) 4예, 확장된 치아인대(periodontal ligament)공간 4예, 하악관(mandibular canal) 침범 3예, 부골 3예, 구강상악동루(oroantral fistula) 2예, 골막신생골(periosteal new bone) 1예, 연조직비후 1예 등이 보였는데, 이러한 병변은 주로 이차 감염에 의한 골수염을 시사하는 소견이라고 한다(5). Bisdas 등(7)은 32명의 BRONJ 환자들의 CT를 분석하여 골경화 32예, 골용해 28예, 골수 용적감소 28예, 골막신생골 20예, 골절 16예, 하악관 침범 14예 등의 소견을 관찰하였는데, 특히 국소

적 골경화와 골주(bony trabecula)변형 및 피질수질접합부의 불분명한 경계(poor corticomedullary differentiation)가 BRONJ의 초기 CT 소견일 수 있다고 하였다. Bianchi 등(8)은 32명의 BRONJ 환자들의 파노라마촬영과 CT를 분석한 결과 CT가 파노라마촬영보다 병변의 존재와 범위를 파악하는데 훨씬 우월하다고 보고하였다. 그들을 따르면, 가장 흔한 CT 소견은 골주(bony trabecula) 흡수에 의한 구조적 변화와 피질골미란(cortical bone erosion)으로 각각 30예씩 관찰되었고, 그 외 골경화 25예, 15 mm 이하의 작은 부골 12예, 15 mm 이상의 큰 부골 13예, 골막신생골 13예 등의 소견이 관찰되었다고 하였다. 또한, 이러한 CT 소견들을 조합하여 4개의 범주로 분류한 결과 병변의 임상범위와 일치한다고 하였다(8).

최근 BRONJ의 MRI 소견에 관하여도 몇 편의 연구 결과가 보고되어 있다(7, 9, 10). MRI는 높은 조직해상도를 바탕으로 골수와 피질골의 미세한 신호강도 변화를 분석함으로써 병변의 조기진단을 가능케 하고, 또한 정확한 병변의 범위를 파악하는 데 도움이 된다. BRONJ는 T1 강조영상에서 대부분 저신호강도를 보이고 T2 강조영상에서는 병변의 시기에 따라 다양한 신호강도를 보인다고 한다. Bisdas 등(7)은 초기 병변은 T2 강조영상에서 고신호강도를 보이지만, 개방창(open wound)을 동반한 진행된 병변은 T2 강조영상에서 신호강도가 떨어지는 것으로 보고하였다. Bedogni 등(9)은 BRONJ의 MRI 소견과 조직학적 소견을 비교한 연구에서 노출된 뼈 부위에서는 T1 및 T2 강조영상에서 저신호강도를 보이는데 이는 조직학적으로 세포와 혈관분포가 매우 적은 골괴사에 해당하고, 노출되지 않은 뼈 부위에서는 T1 강조영상에서 저신호강도, T2 강조영상에서 고신호강도를 보이는데 이 부위는 조직학적으로 세포와 혈관이 풍부하고 골형성(osteogenesis)이 활발하여 골수염과 비슷한 양상을 보인다고 하였다. 또한, 심한 뼈의 노출을 동반한 진행된 병변은 이 2가지 양상은 공존하게 되며, 후자는 항상 병변의 주변부에 위치한다고 하였다. 조영증강 후 병변의 대부분은 T2 강조영상에서의 신호강도가 낮을수록, 즉 괴사한 조직이 많을수록 조영증강이 덜 되며, 부골은 T1 및 T2 강조영상에서 모두 저신호강도를 보이고 조영증강 되지 않는다(7, 10).

방선균증은 구강과 호흡기 및 소화기계에서 정상적으로 발견되는 혐기성의 그람양성 세균인 방선균에 의한 감염으로 이 세균 자체는 점막 투과를 할 수 없어 증상 발현을 위해서는 선행적인 점막 손상이 필수적이다. 특히, 불결한 구강 위생, 충치, 구강 외상, 발치, 면역저하 등이 중요한 선행병변으로 알려져 있다. 방선균에 의한 경부감염은 흔치 않은 것으로 알려져 있으나, BRONJ와 관련된 방선균증의 빈도는 매우 높은 것으로 알려져 있다. Hansen 등(3)은 악골의 방선균증 환자 45명 중 58.7%가 BRONJ에서 나타났고, 또한 BRONJ 환자의 90%이상에서 방선균이 발견되었다고 보고하였다. Bisdas 등(7)은 연구에 포함된 32명의 BRONJ 환자 모두에서 방선균증이 동반되어 있었다고 하였다. 따라서, BRONJ에서 보이는 만성적인 난치성 염증은 방선균증의 동반과 밀접한 관계가 있

음을 시사한다. 본 증례에서도 조직학적으로 방사선균에 의한 골수염이 관찰되었으며, 경부 심부공간으로 파급된 염증도 방사선균에 의한 것으로 판단된다.

BRONJ와 영상의학적으로 감별이 필요한 질환에는 골수염, 골전이, 방사선골괴사(osteoradionecrosis), 파제트병 등이 있다. 특히, 만성 경화성 골수염(chronic sclerosing osteomyelitis)에서는 위에서 언급한 BRONJ의 영상의학적 소견들이 모두 관찰될 수 있다(5-7).

BRONJ의 치료는 아직 뚜렷한 효과적인 방법이 없는 상태로 진통제 및 항생제 등의 보존적 치료가 주를 이룬다. 심각한 합병증이 없는 한 수술적 치료는 되도록 미루는 것이 좋으나 부골은 반드시 제거하여야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl 1):2-12
3. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws-histopathological study of 45 patients

- shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451:1009-1017
4. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761
  5. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1139-1145
  6. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 suppl):75-84
  7. Bisdas S, Chambron Pinho NC, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;63:71-77
  8. 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;104:249-258
  9. 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;105:358-364
  10. Garcia-Ferrer L, Bagán JV, Martinez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, Garcia R, Jiménez-Soriano Y, et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:949-955

## Radiologic Findings of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Maxilla, Complicated by Actinomycosis: A Case Report<sup>1</sup>

Yi Kyung Kim, M.D., Hyung-Jin Kim, M.D., Eunhee Kim, M.D.,  
Seung-Kyu Chung, M.D.<sup>2</sup>, Jongrak Hong, DDS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a rare, but serious complication, which has recently been more frequently reported. However, this entity is unfamiliar to radiologists. We report a case of BRONJ complicated by actinomycosis following a tooth extraction in a 68-year-old woman who has been treated with oral bisphosphonate for treatment of osteoporosis over the last 3 years and 3 months.

**Index words :** Bisphosphonate  
Osteonecrosis  
Jaws, CT  
Jaws, MR  
Jaw Disease

Address reprint requests to : Hyung-Jin Kim, M.D., Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea.  
Tel. 82-2-3410-6451 Fax. 82-2-3410-2559 E-mail: hyungkim@skku.edu