

비스포스포네이트와 관련한 악골(턱뼈) 괴사

대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회, 대한구강악안면외과학회

Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) - Position Statement of Korea -

*The Korean Endocrine Society, The Korean Society of Bone Metabolism,
The Korean Society of Osteoporosis, The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

서 론

비스포스포네이트 약제는 파골세포의 세포사멸을 유도하고 파골세포 활성을 떨어뜨려서 과도한 골흡수를 억제하는 약제로 골다공증, 파제트병, 악성 종양의 골 전이 등에서 비교적 안전하게 사용되어 온 약제이다. 비스포스포네이트 약제는 골다공증 치료 약제로 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. 하지만 최근 비스포스포네이트 약제의 장기간 사용과 관련한 악골(턱뼈) 괴사(bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, 이하 BRONJ) 사례들이 잇달아 보고되면서 장기간 안전성에 대한 고찰이 필요한 상황이다. BRONJ는 2003년과 2004년 사이에 미국의 Marx를 비롯한 3명의 구강외과 의사들이 독립적으로 암환자에서 발생한 비스포스포네이트 관련 악골(턱뼈) 괴사(osteonecrosis of the jaws: ONJ) 104예를 보고하면서 알려지기 시작했으며, 이후 전세계와 국내에서도 사례가 보고되고 있다. 이러한 BRONJ는 그 본질이 아직까지 정확하게 알려져 있지 않았으나, 비스포스포네이트 투여 환자들 중 스테로이드 투여 등 몇 가지 위험인자가 있을 경우에 잘 발생하는 것으로 알려졌다. 비록 BRONJ는 임상적으로 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으나 일단 발생하고 나면 그 치료에 여러가지 어려움이 있기 때문에 고위험군의 환자에 있어서는 예방이 최우선적인 방법이다. 이에 대한내분비학회, 대한골대사학회, 대한골다공증학회 및 대한구강악안면외과학회가 공동으로 비스포스포네이트 관련 악골(턱뼈)괴사의 발생 위험, 예방 및 처치방법 등에 대한 최신 지견을 고찰하고 정리하여 의사 및 치과 의사들에게 이를 알리고자 한다.

1. 정의

아래의 3가지를 모두 만족하여야 한다.

- 악골(턱뼈) 부위에 뼈가 노출되어 있으면서 적절한 치

료에도 불구하고 치유되지 않고 8주 이상 지속되는 경우

- 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나, 또는 현재 복용하고 있는 경우
- 턱 부위에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 경우

2. 역학

- 일부 자연적으로 발병할 수 있지만, 대개는 발치나 구강 내 수술과 연관되어 발생할 수 있다.
- 장기간 투여할수록 BRONJ 발병 위험이 높다.
- 비스포스포네이트 경구제제가 주사제보다 BRONJ 발병 위험이 낮다.
- 골다공증 치료목적으로 사용하는 용량의 비스포스포네이트 주사제는 경구제제와 비교하여 BRONJ 발병률의 차이는 없는 것 같다.
- 경구 투여할 경우 BRONJ 발병 위험이 상당히 낮지만, 3년 이상 투여한 경우 증가할 수 있다.
- 동반질환이 있거나 글루코코르티코이드 등을 동시에 투여한 경우, 짧은 기간 투여하여도 BRONJ 발병 위험이 증가할 수 있다.
- 경구 투여한 경우에도 실제 BRONJ 발병 위험은 기존에 보고된 것 보다는 더 높을 것으로 추측된다.

3. 발생빈도

- 악성종양환자에게 비교적 고용량의 비스포스포네이트 주사제를 투여할 경우 발생 빈도가 높다.
- 골다공증 치료 목적의 용량으로 비스포스포네이트를 투여한 경우에는 발생 빈도는 매우 낮으나 향후 전향적 연구로 확인할 필요가 있다.

4. 위험인자

- 비스포스포네이트:
약효가 강력한 약제일수록, 오래 투여할수록 더 호발

- 국소 인자:
 - 치아 발치, 임플란트 및 구강 내 수술
 - 잘 맞지 않는 틀니 착용 시
 - 해부학적 요인
 - 하악골(아래턱뼈) : 상악골(위턱뼈) = 2 : 1
 - 돌출된 뼈를 덮는 점막이 얇은 부위
 - 구강 내 위생불량, 음주 및 흡연
- 전신 인자
 - 고령, 악성종양, 만성신부전, 당뇨병, 항암요법, 글루코코르티코이드 제제 사용 환자

5. 예방

- 비스포스포네이트 경구 투여 전-골다공증 환자
- 사전 치과 검진 및 정기적인 치과 진료 일정 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.
- 환자 교육을 권장한다.
 - 치과 진료 시 비스포스포네이트를 복용한다는 사실을 알림
 - 비스포스포네이트의 장점 및 드문 합병증으로 BRONJ 발생 위험성
 - 구강 위생 청결유지
 - BRONJ의 위험인자 및 증상
 - 동통이나 부종 및 노출된 뼈가 보이면 바로 알림

6. 치료

- 비스포스포네이트 투여 받는 골다공증 환자로서 증상이 없는 경우
- 1) 3년 미만 투여한 환자로 다른 위험인자가 없는 경우
 - 계획된 발치 및 치주 수술은 실시해도 좋다.
 - 임플란트는 실시할 수 있지만, 계속 비스포스포네이트를 복용할 경우 BRONJ의 발생 위험에 대해 알리고 이후 정기적으로 추적 관찰한다.
- 2) 3년 미만 투여한 환자로 글루코코르티코이드 제제를 동시에 투여하고 있는 경우
 - 침습적인(뼈가 노출되는) 수술이 필요한 경우, 처방한 의사와 상의하여 환자의 상태가 허락한다면 수술 이전 약 3개월 전부터 비스포스포네이트 투약 중단을 고려한다. 그러나 아직 비스포스포네이트 투여를 중단함으로써 수술 결과를 호전시킨다는 연구 결과는 없다.
 - 뼈가 완전히 치유된 다음 다시 투여한다.
- 3) 3년 이상 투여하고 있는 경우
 - 발치 및 치주 질환은 가능한 비수술적 치료를 한다.
 - 침습적인(뼈가 노출되는) 수술이 필요한 경우, 처방한 의사와 상의하여 환자의 상태가 허락한다면 수술하기 약 3개월 전부터 비스포스포네이트 투약 중단

을 고려한다. 그러나 아직 비스포스포네이트 투여를 중단함으로써 수술의 결과를 호전시킨다는 연구 결과는 없다.

- 발치가 필요하다면 atraumatic procedure (비외상적 수술)를 시행하도록 한다.

■ BRONJ로 진단된 환자

- 숙련된 치과 전문의로부터 치료를 받는다.
- 치료 목적은, 동통을 완화하고 연부 조직 및 뼈의 감염을 억제하며 뼈의 괴사를 최소화 하는데 있다.
- 감염에 대한 치료:
 - 구강 살균제(클로르헥시딘)로 구강 세정한다.
 - 감염의 증거가 있으면 전신 항생제 투여한다.
- 보존적 치료를 실시한다.
- 치주 수술은 수술 부위가 다시 괴사될 수 있으므로 가능한 연기하며, 3기(stage 3) 이상이거나 괴사된 뼈가 주위에 비해 확실하게 경계가 될 경우에만 실시한다.
- 괴사된 뼈 및 모서리가 뾰족한 뼈는 주위 연부조직을 자극하므로, 침범되지 않은 주위 뼈에는 손상을 주지 않는 범위에서 일부만 제거한다.
- 광범위한 골 괴사나 병적 골절이 동반된 경우에는 부분적인 턱뼈 절제가 필요할 수도 있다.

7. 비스포스포네이트의 투여 중단

- BRONJ 환자는 비스포스포네이트 투여를 중단한다.
- 일반적으로 6~12개월 동안 중단한 경우 괴사된 부위의 경계가 잘 형성(부골(sequestrum) 형성)되면 수술적 제거로 잘 치유된다.
- 전신 상태가 허락한다면, 주치의와 환자가 상의하여 대체약물 투여를 고려한다.

8. 병의 단계에 따른 치료 전략(AAOMS, 2009)

■ 병의 단계

- 0기(stage 0):
 - 뼈는 괴사되어있지 않지만 비 특이적 증상을 호소
- 1기(stage 1):
 - 괴사된 뼈가 노출되어있지만 증상 및 감염의 증거 없음
- 2기(stage 2):
 - 괴사된 뼈가 노출되어있으면서 동통 및 감염의 증거 있음
- 3기(stage 3):
 - 2기의 소견과 함께, 다음 중 한가지 이상 동반한 경우
 - 괴사된 뼈의 노출 부위가 치조골(잇몸뼈)을 넘어 침범
 - 병적 골절 동반
 - 구강 외 누공을 형성
 - 구강과 비강으로 누공(fistula) 또는 개통(communication)을 형성

- 하악골(아래턱뼈) 아래로 골 용해가 진행된 경우

■ 치료 전략

• 0기

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

• 1기

- 구강 살균 세정제(클로르헥시딘)로 구강을 세정한다.
- 3개월 마다 추적 검사한다.
- 수술은 실시하지 않는다.
- 환자 교육과 함께 계속 비스포스포네이트를 투여할 필요성에 대해 처방의와 치과과의 협의를 한다.

• 2기

- 경구 항생제를 투여함과 함께 구강 살균 세정제로 구강을 세정한다.
- 대개 페니실린에 잘 반응하지만, 알러지가 있는 경우에는 퀴놀론, 메트로니다졸, 클린다마이신, 독시사이클린 및 에리트로마이신 등을 투여한다.
- 경구 항생제에 잘 반응하지 않을 경우에는 항생제 복합요법을 실시할 수 있고 필요하면 주사제를 투여한다.
- 괴사된 조직은 주위 연부조직을 자극하지 않도록 표층만 제거한다.

• 3기

- 구강 살균 세정제로 구강을 세정한다.
- 동통 완화와 함께 전신적인 항생제를 투여한다.
- 괴사된 뼈 부위는 제거한다.

Endocrine Issues and Positioning Meeting for BRONJ

위원장 : 임승길(연세의대 내과)

참석자 : 강무일(가톨릭의대 내과), 강병문(울산의대 산부인과), 고정민(울산의대 내과), 김덕운(경희의대 핵의학), 김정구(서울의대 산부인과), 김형중(연세대학교 치과), 남웅(연세대학교 치과), 민용기(성균관의대 내과), 박원서(연세대학교 치과), 박형무(중앙의대 산부인과), 변동원(순천향의대 내과), 양규현(연세의대 정형외과), 원예연(아주의대 정형외과), 윤현구(관동의대 내과), 이정근(아주대학교 치과), 이종호(서울대학교 치과), 장재석(울산의대 정형외과), 정윤석(아

주의대 내과), 정호연(경희의대 내과), 차인호(연세대학교 치과), 최한석(연세의대 내과), 최훈(인제의대 산부인과), 한기욱(관동의대 내과) (가나다 순)

참 고 문 헌

1. Task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update. Approved by the Board of Trustees. January 15th, 2009. http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
2. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 22:1479-1491, 2007
3. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61:1115-1118, 2003
4. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62:527-534, 2004
5. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 144:753-761, 2006
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 356:1809-1822, 2007
7. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI: Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. J Am Dent Assoc 139:23-30, 2008
8. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss A: The nature

- and frequency of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65:415-423, 2007
9. Watts NB, Marciani RD: Osteonecrosis of the jaw. South Med J 101:160-165, 2008
10. Silverman SL, Landesberg R: Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonate: a critical review. Am J Med 122:S33-S45, 2009