

## 골다공증 환자에서 경구 비스포스포네이트 투여 이후 발생한 턱뼈 골괴사 1예 보고

제주대학교 의과대학 가정의학교실, \*제주대학병원 구강악안면외과

공미희<sup>†</sup> · 백경원\* · 김현주

인구의 고령화가 진행되면서 골다공증에 이환된 환자 수가 증가되고 있다. 현재 골다공증 치료제로 흔히 처방되고 있는 경구 비스포스포네이트는 골흡수를 억제하여 골밀도를 증가시킬 뿐 아니라 골절을 또한 감소시키는 매우 효과적인 약제이다. 그러나 최근 비스포스포네이트 투여로 발생한 턱뼈의 골괴사(osteonecrosis of jaw, ONJ)가 보고되면서 장기간 투여의 안정성에 대한 의문이 제시되고 있다. 대부분 다발성 골수종 및 유방암 환자 등 악성종양에서 골침범 시 경정맥 비스포스포네이트를 투여했던 경우에 발생하였고, 골다공증 치료를 위한 경구 비스포스포네이트는 상대적으로 안전한 것으로 알려져 있다. 지금까지 경구 비스포스포네이트 투여로 ONJ가 발생한 경우는 매우 적은 증례가 보고되어 있으며 특히 한국인에서는 현재까지 보고가 없다. 이에 본 저자들은 한국인 여성에서 골다공증 치료를 위하여 경구 비스포스포네이트를 투여하던 중 ONJ 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 골다공증, 비스포스포네이트, 골괴사

### 서론

골다공증은 골밀도 및 골의 질이 감소하여 골절의 위험이 증가되는 질환으로 인구의 고령화가 진행되면서 매우 흔한 질환이 되었다. 골다공증으로 골절이 발생하게 되면 거동을 불편하게 만들어 삶의 질이 저하되므로<sup>1)</sup> 골다공증을 효과적으로 치료하여 골절을 예방하는 것은 매우 중요하다. 또한 골다공증은 만성적인 질환으로 장기간 약물투여를 해야 하므로 골다공증 치료제는 그 효과뿐 아니라 안정성 또한 중요하다고 할 수 있다.

골다공증의 치료를 위하여 흔히 처방되는 약제인 비스포스포네이트는 효과적인 골흡수 억제제로 골밀도를 증대시킬 뿐 아니라 골절의 위험도를 감소시킨다.<sup>2-5)</sup> 비스포스포네이트는 골흡수가 일어나는 부위에 결합되어 있다가 유리되면서 파골세포(osteoclast) 내로 들어가 세포독성을 유발시켜 파골세포의 동원을 억제하고, 무기질화 기질에 고착되는 것을 방해할 뿐 아니라 파골세포의 수명을 단축시키고 기능자체를 억제하여 골흡수를

방해한다. 그러나 이러한 작용기전은 골의 재형성(remodeling)을 감소시켜 골밀도를 증가시키기 때문에 정상적으로 발생하는 골의 미세손상을 생리학적으로 제거하는 것 또한 억제하게 되어 장기간의 비스포스포네이트 사용은 골조직의 새로운 생성을 억제시켜 결국은 골을 약하게 만들 수도 있다는 우려가 제시되고 있다.<sup>6)</sup>

최근 비스포스포네이트 투여로 발생한 턱뼈의 골괴사(osteonecrosis of jaw, ONJ)가 보고되고 있다.<sup>7-11)</sup> 주로 다발성골수종 등 종양으로 인하여 비스포스포네이트를 경정맥으로 투여 받는 경우에 이러한 이상반응이 발생하는 것으로 보고되고 있으며<sup>12-14)</sup> 골다공증 치료를 위하여 경구 비스포스포네이트를 투여하는 경우에는 상대적으로 ONJ의 위험이 적은 것으로, 세계적으로 약 30예 정도만이<sup>15-17)</sup> 보고되었으며 아직까지 한국인에서의 보고는 없었다.

본 저자들은 한국인에서 골다공증 치료를 위하여 경구 비스포스포네이트를 투여하던 중 발생한 ONJ 1예를 관찰하여 이에 대한 증례와 문헌고찰을 함께 보고하고자 한다.

### 증례

환자: 고○○, 여자, 70세

주소: 3개월 전 개인치과의원에서 발치 이후 지속되

접수일: 2008년 3월 7일, 승인일: 2008년 6월 17일

<sup>†</sup>교신저자: 공미희

Tel: 064-750-1763, Fax: 064-754-5114

E-mail: mdoc@nate.com

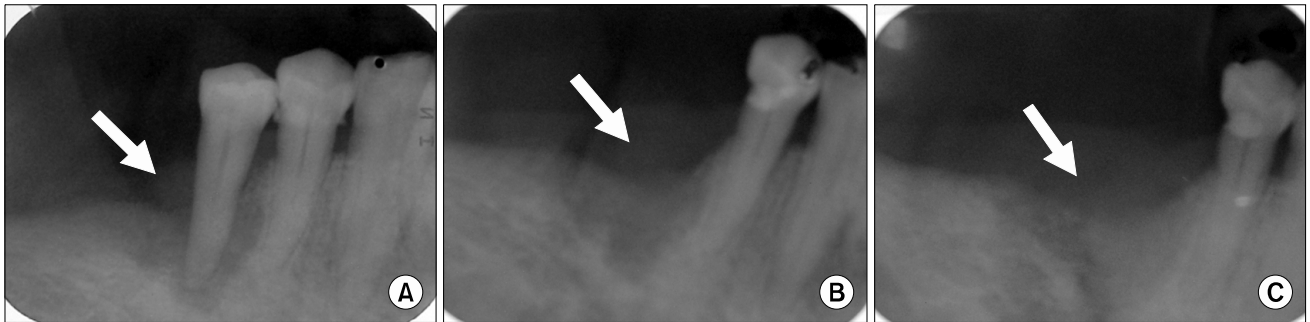


그림 1. 개인치과의원에서 촬영한 방사선 사진. 내원 당시에 촬영한 사진으로 치근의 근침까지 침범한 소견이 관찰된다(A). 발치 이후 촬영한 사진에서 호전 없이 지속되는 양상이 관찰되고 있으며(B), 이후 추적 관찰한 촬영에서는 골파괴 양상이 보다 심해지는 것인 관찰되고 있다(C).

는 염증과 치유지연으로 본원 구강외과로 내원함.

**현병력:** 골다공증으로 본원 가정의학과 외래로 약 2년간 외래 진료중인 환자로 2007년 8월 개인치과의원에서 좌측 하악 5번째 치아(제2소구치)를 발치 하였다. 그러나 발치창의 치유지연으로 지속적인 경구항생제 치료 및 소독치료를 하였으나 증세 호전 없어 2007년 11월 본원 구강외과로 내원한 이후 가정의학과와 협의진료 되었다.

**과거병력:** 상기 여환은 2005년 12월 본원에서 종합건강검진을 받은 환자로 당시 당뇨병 및 갑상선 질환 등 기저 질환 없었으며 비흡연자였고 스테로이드 등 골다공증의 위험요인이 될 약물을 복용한 과거력도 없었다. 당시 시행한 골밀도 검사상 골다공증 소견 관찰되었고 혈중 C-telopeptide of collagen type I (CTX)은 381 pg/ml였다. 골다공증 치료를 위하여 risedronate 35 mg 일주일에 한번 경구 투여 시작하였으며 고칼슘식을 권장하고 운동량 증가 등의 교육을 병행하였다. 그러나 약물 투여 이후 피곤함과 속이 더부룩한 위장증상 호소하여 2006년 2월부터 alendronate 70 mg 일주일에 한번 경구투여로 교체한 후 호소하던 증상이 호전되었다. 2006년 7월부터 alendronate 70 mg에 cholecalciferol (2800IU as vit D3)이 포함된 복합제로 변경하여 일주일에 한번 복용하면서 지속적으로 가정의학과 외래를 추적관찰 해왔다. 2007년 8월 좌측 하악부 통증과 부종으로 거주지 근처 개인치과의원에 내원하여 치주염(periodontitis)으로 인한 치조골흡수(alveolar bone resorption)로 좌측 하악 5번째 치아(제2소구치)를 발치하였다. 이후 개인치과의원에서 지속적인 경구항생제 및 소독치료를 받았으나 발치창의 치유지연 지속되고 증세호전이 없어 2007년 11월 본원 구강외과로 내원하였다.

**이학적 소견:** 본원 구강외과 내원 당시 발치 부위는

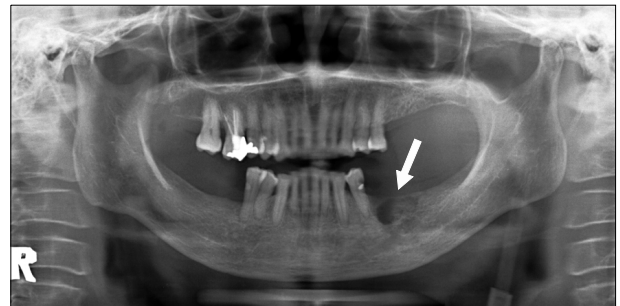


그림 2. 본원 내원 당시 촬영한 파노라마 방사선 촬영으로 발치창의 치유지연 및 주변에 불규칙한 방사선 투과성 병변을 동반한 부골이 관찰되고 있다.

붉게 부어 있었으며 출혈을 동반하고 있었다. 구강 내 누공이 형성되어 있었고 누공을 통해 부골로 의심되는 생존불가능한 뼈조각이(nonviable bone chip)이 관찰되고 있었으며 약간의 농 배출(pus discharge)을 동반하고 있었다.

**방사선 소견:** 2007년 8월 개인치과의원에서 내원 당시 촬영한 x-ray 상 치조골에 염증이 동반되어 있는 것이 관찰되었다(그림 1A). 발치 이후 촬영한 x-ray에서 염증소견은 변화가 없었다(그림 1B). 경구항생제 및 소독치료를 하며 추적 검사한 x-ray에서 골파괴 양상 악화소견이 관찰되고 있다(그림 1C). 2007년 11월 본원에 내원하여 촬영한 파노라마 촬영상 치유되지 않은 발치창에 부골편(sequestrum) 형성 및 주변에 불규칙한 변연(irregular margin)을 동반한 방사선투과 병변(radiolucent lesion)이 관찰되어 골괴사가 의심되었다(그림 2).

**골밀도 검사 소견:** 2005년 12월 건강검진 시 시행한 이중에너지방사선흡수촬영(Dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)에서 골다공증 소견이 관찰되었으며(그림

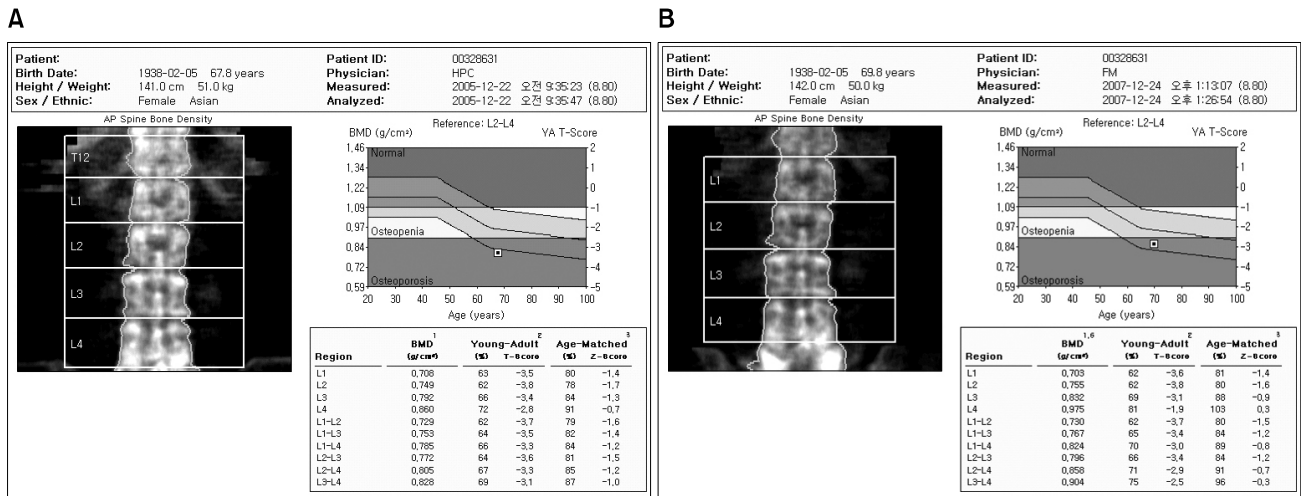


그림 3. 골밀도 측정을 위한 이중에너지방사선흡수촬영. 2005년 12월 본원에서 건강검진으로 시행한 검사로 골다공증이 관찰되고 있으며(A), 이후 추적관찰에서 약간은 호전된 골다공증이 관찰되고 있다(B).

3A). 이후 추적검사에서 L2-3 T score가 -3.3에서 -2.9로 호전추세를 보였으나 여전히 골다공증이 관찰되고 있다 (그림 3B).

**조직 검사 소견:** 본원 구강외과에서 시행한 발치창의 조직검사상 연부조직에서는 염증성 육아조직(inflamed granulation tissue)이 관찰되었으며 골조직에서는 부골(sequestrum) 소견이었다.

**경과 및 치료:** 환자는 본원 내원 이후 항생제 치료 및 소독치료 지속하면서 골다공증 치료를 위해 복용하던 alendronate와 cholecaliferol 복합제제는 중단하였다. 그리고 골다공증 치료를 위해 선택적 에스트로젠 수용체 조절제인 raloxifene으로 변경하여 투여하고 있다. 현재 지속적인 항생제 치료 및 소독치료 병행하면서 증세는 호전되고 있으며 구강외과와 가정의학과 외래 지속 추적 관찰 중이다.

### 고 찰

비스포스포네이트는 골흡수를 억제하는 약제로 pamidronate나 zoledronate는 주로 경정맥으로 투여하여 파렛 병, 다발성골수종 및 각종 암으로 인한 골전이 시에 사용하며<sup>13)</sup>, alendronate, risedronate는 주로 골다공증 치료를 위하여 경구약제로 사용하고 있다.<sup>18)</sup>

최근 비스포스포네이트 제제에 의한 ONJ 증례가 세계적으로 보고되기 시작하였다. 주로 상악(maxilla)보다는 하악(mandible)을 침범하였으며 드물게 상악과 하악을 침범한 보고도 있었다.<sup>8,19)</sup> 보고된 ONJ의 전형적인 양상은 치과적 발치나 치료 이후에 발생한 것으로<sup>12,20)</sup> 발치

창에 치유가 지연되면서 괴사성 골조직의 관찰되고 국소적인 부종, 농배출, 누공 형성 및 탈락된 부골이 관찰된다.

비스포스포네이트가 ONJ를 일으키는 기전은 몇 가지로 설명해 볼 수 있다. 실험적 연구에 의하면 비스포스포네이트는 신생혈관형성을 억제하고 내막세포의 세포자멸을 유도하여 뼈의 혈액공급을 방해한다.<sup>21)</sup> 또한 비스포스포네이트가 파골세포에 의한 뼈의 재형성을 억제하므로 미세손상이나 미세골절을 제거하지 못하며 불안정한 뼈가 형성되어 발치나 혹은 저작작용의 힘에 의한 국소적인 감염에 골괴사가 발생 가능하다.<sup>9,19)</sup>

그러나 경구 비스포스포네이트가 경정맥 비스포스포네이트보다 흡수율이 떨어지기 때문에 비스포스포네이트 투여로 인한 ONJ 이상반응은 주로 악성종양의 골전이 등 경정맥 투여 시 발생이 보고 되어 있으며 골다공증 치료를 위한 경구 투여는 상대적으로 안전한 것으로 알려져 있다. Woo 등<sup>13)</sup>이 발표한 보고에 의하면 비스포스포네이트 투여로 골괴사가 발생한 경우 중 91.6%가 다발성골수종이나 유방암 환자에서 투여된 경우였고 오직 4.1%만이 골다공증으로 인한 투여라고 하였다. 또한 경구 비스포스포네이트 투여로 턱뼈의 골괴사가 발생한 증례는 2007년에 Pazianas 등<sup>15)</sup>이 1966년부터 2006년까지 영어로 된 문헌을 검색한 결과로는 26예, Marx 등<sup>17)</sup>이 American associated of oral and maxilla surgeons (AAOMS)에 의해 보고한 증례는 30예였다. 세계적으로 골다공증으로 경구 비스포스포네이트를 투여하고 있는 모든 경우를 고려해보면 매우 적은 발생이라고 할 수 있다.

아직까지 경구 비스포스포네이트 투여로 ONJ가 발생

할 위험요인은 알려져 있지 않다. 단지 보고된 경구 비스포스포네이트 투여로 인한 골괴사 발생이 대부분 alendronate 투여 시 발생하였고 본 증례에서도 alendronate를 투여 받은 경우였으나 alendronate가 10년 이상 많은 골다공증 환자에서 투여된 것으로 미루었을 때 다른 비스포스포네이트 보다 위험도가 높다고 할 수는 없다. 또한 Pazianas 등<sup>15)</sup>의 보고에 의하면 주로 60세 이상, 여자, 치과적 치료를 받은 경우에 발생하였다고 하였으나 골다공증 자체가 고령의 여자에서 주로 발생하므로 이러한 조건이 ONJ의 상대적 위험인자라고 단정하기는 어렵다고 할 수 있다. Marx 등<sup>17)</sup>은 비스포스포네이트 투여기간과 낮은 혈중 CTX농도를 위험인자로 제시하였다. 이 저자들은 경구 비스포스포네이트를 3년 정도 사용하게 되면 치과적 검진을 중간에 받을 것을 권유하고 있으며, 이미 비스포스포네이트를 복용하고 있는 환자가 치과적 수술이 필요 하다면 혈중 CTX를 측정하여 150 pg/ml 보다 낮다면 수술 전 비스포스포네이트 처방의사와의 상의를 할 것을 권장하고 있다. 본 증례의 환자의 경우 비스포스포네이트 투여 이후 CTX를 추적검사 하지 않아서 이 부분에 대한 평가를 비교하기에는 한계성이 있다. 비스포스포네이트 투여로 인한 ONJ발생의 대부분 보고들이 일관성을 보이고 있는 것은 치과치료와의 연관성이다. 따라서 일부 저자들은 비스포스포네이트 치료를 시작하기 전에 종합적인 치과적 평가를 받아야 한다고 제안하기도 한다.<sup>16)</sup> 또한 AAOMS에서는 비스포스포네이트를 투여 시 환자에게 이러한 이상반응에 대한 정보를 미리 제공할 것을 권장하고 있다.<sup>22)</sup>

출생률은 저하되고 인간의 수명이 길어지면서 인구의 고령화가 진행되어 골다공증에 이환 되는 환자군은 증가되고 있다. 골다공증으로 인한 골절은 삶의 질을 떨어뜨리는 질환이므로 골다공증의 치료는 매우 중요하며, 경구 비스포스포네이트는 이러한 치료에 중요한 약제이다. 처방되는 현실에 비하면 ONJ의 발생은 매우 드물다. 따라서 이러한 빈도가 낮은 약제의 이상반응으로 그 약제가 주는 많은 장점을 이용하지 않을 수는 없다. 임상 의사들은 환자에게 약을 처방할 때 항상 그 약이 주는 이득과 위험을 잘 고려하여야 하며 또한 환자에게 정확한 정보를 제공해야만 한다. 본 저자들은 이 증례를 통하여 가정의들이 흔히 처방하고 있는 비스포스포네이트 제제의 드물지만 발생 가능한 이상반응에 대해 주의를 해보는 계기가 되었으면 한다.

## ABSTRACTS

### Osteonecrosis of the Jaw in Korean Woman with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonate: Case Report

Mi-Hee Kong, Kyung-Won Baek\*, Hyeon-Ju Kim

Department of Family Medicine, College of Medicine, Cheju National University, \*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Cheju National University Hospital, Jeju, Korea

The prevalence of osteoporosis was increased. Bisphosphonates are effective medications for osteoporosis because these are increasing bone mineral density and lowering the risk of fractures. Recently, bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws has been well documented. Most reports relate to complications resulting from intravenous bisphosphonate therapy. Oral bisphosphonates have a good safety profile in the treatment of osteoporosis. A few cases were reported about oral bisphosphonates associated osteonecrosis, and we could not find Korean case in literatures. The aim of this report is to present a Korean women case of osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonate treatment for osteoporosis. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:520-524)

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonate, osteonecrosis

## 참 고 문 헌

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006;194 Suppl 2:3-11.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. Jama 1998;280(24):2077-82.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348(9041):1535-41.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study.

- Osteoporos Int 2004;15(10):792-8.
5. Harris ST. Risedronate treatment and extended fracture protection in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6):625-6.
  6. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1897-9.
  7. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355(22):2278-81.
  8. 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* 2004;62(5):527-34.
  9. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.
  10. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1675-81.
  11. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005;71(2):111-3.
  12. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17(8):1197-204.
  13. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
  14. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother* 2007;41(2):276-84.
  15. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29(8):1548-58.
  16. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(6):780-6.
  17. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397-410.
  18. Sarioglu M, Tuzun C, Unlu Z, Tikiz C, Taneli F, Uyanik BS. Comparison of the effects of alendronate and risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26(3):195-200.
  19. 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;63(11):1567-75.
  20. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17(6):897-907.
  21. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62(22):6538-44.
  22. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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.