



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학 석사학위 논문

# 약제관련 악골괴사에 관한

## 임상적 연구

Clinical study on medication related osteonecrosis of the jaw

아주대학교 보건대학원

보건학과

김유리

# 약제관련 악골괴사에 관한

## 임상적 연구

Clinical study on medication related osteonecrosis of the jaw

지도교수 이 정 근

이 논문을 보건 학 석사학위 논문으로 제출함

2015년 12월

아주대학교 보건대학원

보 건 학 과

김 유 리

김유리의 보건 학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원 이 정 근 (인)

심사위원 송 승 일 (인)

심사위원 하 승 룡 (인)



아주대학교 보건대학원

2015년 12월

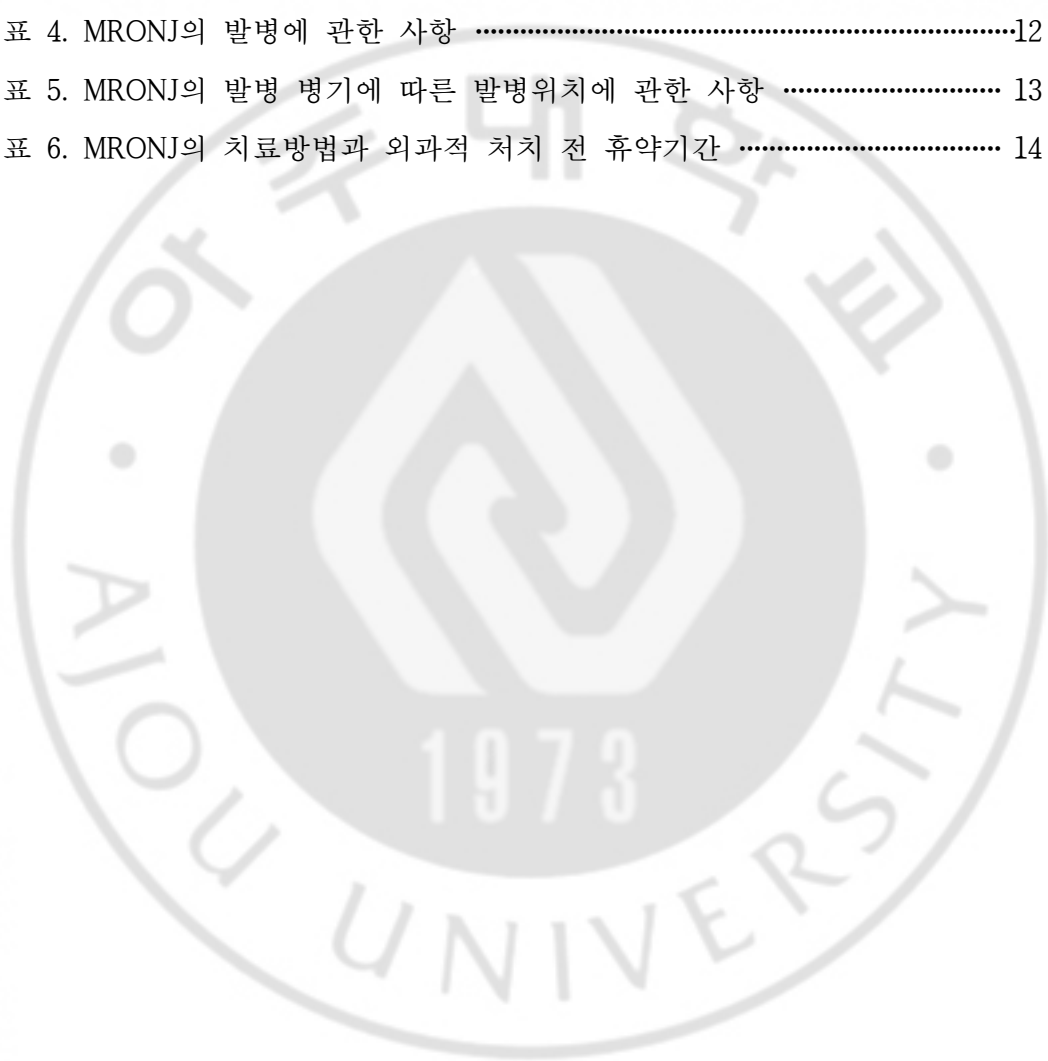
# 차 례

## 국문요약

I. 서론 .....	1
II. 연구방법 .....	3
1. 연구대상 .....	3
2. 연구절차 .....	3
3. 자료분석 방법 .....	4
4. 통계학적 검증 .....	6
III. 연구결과 .....	7
1. MRONJ 대상자의 일반적 사항 .....	7
2. MRONJ의 원인이 되었던 약제에 관한 사항 .....	9
3. MRONJ의 발병에 관한 사항 .....	11
4. MRONJ의 발병 병기에 따른 발병위치에 관한 사항 .....	13
5. MRONJ의 치료방법과 외과적 처치 전 휴약기간 .....	14
IV. 고찰 .....	15
V. 결론 .....	18
참고문헌 .....	19
ABSTRACT .....	22

## 표 차례

표 1. 미국 구강악안면학회(AAOMS)의 MRONJ분류 .....	5
표 2. MRONJ 대상자의 일반적 사항 .....	8
표 3. MRONJ의 원인이 되었던 약제에 관한 사항 .....	10
표 4. MRONJ의 발병에 관한 사항 .....	12
표 5. MRONJ의 발병 병기에 따른 발병위치에 관한 사항 .....	13
표 6. MRONJ의 치료방법과 외과적 처치 전 휴약기간 .....	14



## 약제관련 악골괴사에 관한 임상적 연구

아주대학교 보건대학원 보건학과

구강위생관리 전공 김유리

지도교수 이정근

약제관련 악골괴사 (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)는 골 흡수 억제제나 혈관 형성 억제제를 현재 투여 받고 있거나 투여 받았던 기왕력이 있고, 두경부에 방사선 치료를 받은 적이 없는 환자에서 8주 이상 지속되는 악골의 노출로 정의되는 질병이다. 지금까지 악골괴사와 관련된 약물로 비스포스포네이트 (Bisphosphonate)가 주를 이루어 왔으나 최근 다른 골 흡수 억제제나 혈관 형성 억제제에 의한 악골괴사 증례의 보고가 증가하고 있다.

본 연구는 경기 남부권의 3차 종합병원인 아주대학교병원 치과진료센터에서 MRONJ의 진단 하에 치료받은 환자 총 79명의 임상적 특성을 분석하여, 빠르게 증가하는 약제관련 악골괴사의 국내 증례 연구에 도움이 되고자 시행된 후향적 연구이다. 조사 방법은 의무기록지를 토대로 진행 하였으며, 조사된 자료는 통계 프로그램 SPSS version 18.0를 이용하여 분석하였다. 분석 방법은 대상자의 일반적 사항, 원인이 되었던 약제에 관한 사항, 발병에 관한 사항, 외과적 처치 전 휴약 기간에 관한 빈도분석과 발병 병기(Stage)에 따른 상악과 하악의 발병 위치에 관한 카이제곱 검정을 사용하였으며, 연구결과는 다음과 같다.

첫째, 성별은 여성에서 호발 하였으며, 평균연령 74.97( $\pm$ 8.43)세로 전신 질환 유무에서 당뇨와 고혈압이 많았다. 둘째, 발병원인이 되었던 약제는 Fosamax가 가장 많았으며, 골다공증으로 인한 투여 사례가 대다수였고 투여 방법은 주사제 보단 경구약의 투여가 많았다. 셋째, 발병원인은 발치로 인한 경우가 가장 많았으며, 발병위치는 하악 대구치에서 많았다. 넷째, 병기(stage)에 따른 분류에서는 stage2가 가장 많았는데, 상악/하악에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 다섯째, 치료방법은 외과적 처치보단 보존적 처치의 사례가 많았으며 외과적 처치

전 휴약 기간은 4개월 이상이 많았다.

이에 본 연구는 약제 관련 악골괴사의 예방과 치료에 관한 지침 마련에 도움이 되고자 한다.

---

\* 핵심어 : 약제관련 악골괴사, MRONJ, 악골괴사, 골다공증





## I. 서 론

지속적인 기대 수명의 증가로 65 세 이상 고령 인구는 2013 년 614 만명(12.2%)에서 2040 년에는 1,650 만명(32.3%)으로 크게 증가 할 전망이다(통계청, 2014). 고령화 사회 진행에 따른 만성 질환의 증가로 2012 년부터 관절염 및 류마티스 관절염이 45 세 이상 인구 중 20.8% 차지하고, 성별에서 여성이 31.4%로 남성의 8.5%에 비해 유병률이 더 높은 것으로 나타났다(통계청, 2012). 노인성 만성 질환의 하나인 골다공증은 65 세 이상 연령에서 2011 년 진단율은 남성의 3.9% 여성의 27.7%로 보고되어(통계청, 2012)골다공증 약제의 총 사용량은 지속 적인 증가 추세를 보인다.

국내에서는 골다공증의 치료 시 비스포스포네이트 (Bisphosphonate) 제제의 사용이 대부분을 차지하며(박형무, 2010), 이 약물은 인체 내에 흡수되어 뼈 무기질에 강력하게 결합하고, 파골세포내로 흡수되어 파골세포의 기능을 억제한다(Rodan GA, Fleisch HA, 1996). 비스포스포네이트는 골다공증이나 파궤병과 같은 골 대사 장애의 예방과 치료에 처방되거나, 다발성 골수종, 유방암, 전립선암등의 골 전이를 방지하기 위하여 사용 된다(Hryman D 등, 2004). 하지만 이 약제의 사용은 치과 영역에서 발치 후 연조직 또는 경조직의 치유 지연, 치아의 동요 등이 관찰되며, 구강 내 수술 이후 연조직의 부종, 염증, 뼈의 노출 등이 보고되었고, 신경을 포함 할 경우 국소적인 통증이나 감각 이상이 나타나는 등 부작용을 초래 한다(팽준영, 2010).

대표적인 약제관련 악골괴사 (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)는 장기간 비스포스포네이트를 정맥주사로 투여 받은 환자에서 발치 이후 악골 괴사가 발생한 증례가 보고된 이래로(Marx, 2003), 최근 비스포스포네이트 이외에 항암제의 보조 용도로 쓰이거나 골다공증 치료제로 쓰이는 다른 종류의 약물에 의한 악골괴사의 보고가 증가 되면서, 미국 구강안면외과학회(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)에서는 비스포스포네이트관련 악골괴사 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) 대신 약제관련 악골괴사 (MRONJ)로의 변경을 제안하였다. 턱뼈에 방사

선 치료 병력이 없는 상태에서 현재 또는 과거에 골흡수 억제제나 혈관신생억제제를 사용한 이후 턱뼈가 노출되어 있거나 구강 내 또는 구강 외 누공이 8주 이상 지속되는 경우 MRONJ로 정의된다. MRONJ를 유발하는 것으로 새롭게 알려진 대표적인 약물에는 RANKL antibody 계열 골 흡수 억제제로 폐경 후 여성의 골다공증과 암 환자의 전이성 골질환을 예방하기 위한 용도로 2010년 미국 FDA승인을 받은 Denosumab과 혈관신생 억제제인 Bevacizumab이 있다 (Ruggiero SL 등, 2014).

대부분의 국외 연구에서는 유병율이 0.001%이하로 매우 낮고 종양환자에서의 유병율은 1.86%까지 보고되며 골다공증 환자에서 보다 높은 것으로 나타났다 (대한골대사학회, 2015). 우리나라에서 최초로 실시된 전국적 조사에서 전체 비스포스포네이트 사용 환자의 0.04%에서 약골 괴사가 나타났으며, 이 중 골다공증 환자의 비율이 78.7%로 종양 환자에서 보다 그 비율이 월등히 높았다(Lee 등, 2013). 아직 MRONJ의 원인, 진단, 치료방법에 관하여 명확히 확립되지 않은 실정으로 국내 증례들에 대한 연구가 빠르게 증가하는 MRONJ의 예방이 시급한 것으로 사료된다.

본 연구는 경기 남부권 3차 종합병원인 아주대학교병원 치과진료센터를 방문하여 MRONJ의 진단 하에 치료받은 환자를 대상으로 하여 의무기록을 토대로 환자의 일반적 사항과 원인 약제, 약제 투여기간 및 투여방법, 발병원인과 미국 구강악안면외과학회(AAOMS)에서 제시한 발병 병기(Stage)에 따른 발병위치, MRONJ의 치료방법, 외과적 처치 전 휴약 기간 등을 분석하여 임상적 특징을 파악하고 향후 진단 및 치료방안에 도움이 되고자 하였다.

## II. 연구방법

### 1. 연구대상

본 연구는 2007년 1월부터 2015년 11월까지 아주대학교병원 치과진료센터를 내원한 환자들 중 약제에 관한 악골괴사 (MRONJ)로 진단 받고 치료받은 남자 8명, 여자 71명, 총79명을 대상으로 모든 환자들은 미국 구강악안면외과학회 (AAOMS)에서 정의한 MRONJ의 진단 기준을 만족 하였다.

### 2. 연구절차

본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 조사연구로 임상연구를 목적으로 한 의무기록지 신청에 의해 아주대병원 치과 진료센터의 의무기록지를 토대로 연구 하였다. 환자의 일반적 사항, 연령, 성별, 전신질환의 종류와 같은 병력 청취 임상적 소견과 방사선 소견인 파노라마 (Panorama), 콘빔 전산화 단층촬영 (Cone beam Computed Tomograph, CBCT), 뼈 스캔 (Bone Scan), 그리고 조직학적 검사 생검 (Biopsy) 결과 자료에 기반 하여 진단을 받은 기록을 참고, 분석 하였다. 모든 분석 자료는 의무기록지를 원칙으로 하였으며 연구대상자의 일반적 사항, MRONJ의 원인이 되었던 약제에 관한 사항, MRONJ의 발병에 관한 사항, MRONJ 발병 병기(stage)에 따른 발병 위치에 관한 사항, MRONJ 치료방법과 외과적 처치 전 휴약기간으로 구분하여 조사 하였다.

### 3. 자료분석 방법

#### 1) MRONJ 대상자의 일반적 사항

MRONJ 환자의 일반적 사항인 성별, 연령, 환자의 전신질환의 유무와 종류를 알아보기 위하여 빈도와 백분율을 산출 하였다. 연령은 65세 이하, 65-75세 이하, 76세 이상 세 그룹으로 분류하였으며, 전신 질환은 환자의 문진표와 초진기록에 기재된 내용을 기준으로 분석 하였다.

#### 2) MRONJ 원인이 되었던 약제에 관한 사항

MRONJ의 원인이 되었던 약제에 관한 약제명의 종류와 약제를 투여하게 된 투여이유, MRONJ로 진단 받기 전까지의 투여기간, 투여방법인 경구약(PO)과 정맥주사(IV)를 알아보기 위하여 빈도와 백분율을 산출 하였다. 약제명의 종류 중 경구약과 주사제를 중복으로 투여한 경우의 투여기간은 투여 시작일로부터 마지막 중단 시점까지의 달(月) 수를 종합 하여 기재하였다. 약제의 복용 기간은 4년 이하, 4년 이상-8년 이하, 8년 이상으로 구분하였다.

#### 3) MRONJ의 발병에 관한 사항

MRONJ가 발병하게 된 원인, 발생 위치, 발병 stage, 재발여부와 함께 빈도와 백분율을 산출 하였다. 발생 위치는 선행 논문을 기준으로 상악 전치부, 상악 좌·우소구치, 상악 좌·우대구치, 하악 전치부, 하악 좌·우 소구치, 하악 좌·우대구치 10분류로 분류하였고, 발병 stage는 미국 구강악안면외과학회(AAOMS)에서 제시한 기준에 만족하였다.[표1] 재발의 경우 보존적 처치인 경우 3개월 주기 정기관찰 진료 시 중도 재발여부와 외과적 처치 후 정기관찰 진료 시 발생한 재발을 포함 하였다.

[표 1] 미국 구강악안면외과학회(AAOMS)의 MRONJ 분류

stage	Description
At risk category	No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonate
stage 0	No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes and symptoms
stage 1	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection
stage 2	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of exposed bone with or without purulent drainage
stage 3	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone in patients with pain, infection, and one or more of the following : exposed and 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) resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor

4) MRONJ 발병 stage에 따른 발병위치에 관한 사항

미국 구강악안면외과학회(AAOMS)에서 제시한 MRONJ의 발병 Stage에 따른 MRONJ의 발병 위치를 상악과 하악 두 부분 으로 분류하여 통계적으로 유의성의 차이가 있는지를 알아보고자 카이제곱검정을 통해 분석 하였다.

#### 5) MRONJ 치료방법과 외과적 처치 전 휴약 기간

MRONJ의 치료방법인 보존적 처치와 외과적 처치, 외과적 처치를 한 환자를 대상으로 휴약 기간을 알아보고자 빈도와 백분율을 산출 하였다. 휴약 기간은 4개월 이하, 5개월-8개월 이하, 9개월-12개월 이하, 13개월-16개월 이하, 17개월-20개월 이하, 21개월-24개월 이상으로 구분하였다.

#### 4. 통계학적 검증

본 연구에서 수집된 자료는 통계프로그램 SPSS windows ver. 18.0 (SPSS GmbH, Germany)를 이용하여 분석하였으며 빈도와 백분율, 카이제곱 검정을 실시하였다. 본 통계자료는 유의수준  $p < 0.05$ 에서 검증하였다.

### Ⅲ . 연구결과

#### 1. MRONJ 대상자의 일반적 사항

성별의 경우 남성 8명(10.1%), 여성 71명(89.9%)로 여자가 많았고, 연령은 42세-91세까지 평균 74.97( $\pm$ 8.43)세로 76세 이상이 40명(50.6%)로 가장 많고 66-75세 이하 30명(38.0%), 65세 이하 9명(11.4%)순으로 조사 되었다. 전신질환의 경우 미 기재된 1명을 제외한 전신질환이 있는 환자가 54명(68.4%), 전신질환이 없는 환자가 24명(30.3%)으로 MRONJ 대상자들의 전신질환의 분포가 높게 나타났다. 전신질환의 종류는 당뇨와 고혈압, 고혈압이 각 12명씩 (22.2%)로 가장 많고, 당뇨 6명(11.1%)이 그 다음 순이었다. [표2]

[표 2] MRONJ 대상자의 일반적 사항

특 성	구 분	Case	Percentage(%)
성별	남	8	10.1
	여	71	89.9
연령	65세 이하	9	11.4
	66-75세 이하	30	38.0
	76세 이상	40	50.6
전신질환 유무	유	54	68.4
	무	24	30.3
	무응답	1	1.3
전체		79	100.0
전신질환 종류	당뇨/고혈압	12	22.2
	고혈압	12	22.2
	당뇨	6	11.1
	고혈압/신장질환	5	9.2
	당뇨/신장질환	3	5.5
	당뇨/심혈관질환	2	3.6
	고혈압/뇌졸중	2	3.6
	협심증	2	3.6
	당뇨/고혈압/갑상선질환	1	1.9
	당뇨/고혈압/심장질환	1	1.9
	당뇨/고지혈증	1	1.9
	고혈압/당뇨/협심증	1	1.9
	부정맥/고혈압	1	1.9
	심장질환	1	1.9
	신장질환	1	1.9
	고지혈증	1	1.9
	림프종	1	1.9
	파킨슨	1	1.9
전체		54	100.0



## 2. MRONJ 원인이 되었던 약제에 관한 사항

약제 종류는 기재 되지 않은 결측 2명을 포함한 Alendronate의 'Fosamax'가 40명(50.6%)으로 가장 많았고, 'Actonel'(5명)을 포함한 Risedronate 14명(17.7%), Ibandronate의 'Bonviva' 7명(8.9%) 순이었다. 투여이유는 골다공증이 61명(77.2%)로 가장 많았고, 다발성골수증 4명(5.1%), 류마티스관절염 3명(3.7%) 순이었다. 약제 평균 복용기간은 64.91( $\pm$ 58.26)개월로 4년 이상이 40명(51.9%)로 가장 많았고, 4년 이하는 37명(48.1%)으로 나타났다. 약제 투여방법은 경구약(PO)이 60명(75.9%)으로 가장 많았고, 주사약(IV)12명(15.2%), 함께 사용한 경우(PO/IV) 7명(8.9%) 순이었다.[표3]

[표3] MRONJ 원인이 되었던 약제에 관한 사항

특 성	구 분	Case	Percentage(%)	
약제 종류	fosamax	40	50.6	
	risedronate	14	17.7	
	bonviva	7	8.9	
	panorin	4	5.1	
	zometa	3	3.7	
	actonel/bonviva	3	3.7	
	risenex/bonviva	1	1.3	
	fosamax/bonviva	1	1.3	
	fosamax/actonel	1	1.3	
	fosamax/zometa	1	1.3	
	maxmarvil	1	1.3	
	meloxicam	1	1.3	
	결측	2	2.5	
	투여이유	골다공증	61	77.2
		다발성골수증	4	5.1
류마티스관절염		3	3.7	
관절염		2	2.5	
유방암		2	2.5	
골절로 인한 약물복용		2	2.5	
인공관절/허리협착		1	1.3	
골다공증/관절염		1	1.3	
전립선암		1	1.3	
혈액암		1	1.3	
무응답		1	1.3	
약제 복용기간	4년 이하	37	48.1	
	4년 이상-8년 이하	23	29.8	
	8년 이상	17	22.1	
	결측	2	2.5	
약제투여방법	PO 경구약	60	75.9	
	IV 주사약	12	15.2	
	PO/IV	7	8.9	
전체		79	100.0	

### 3. MRONJ의 발병에 관한 사항

발병원인은 기재되지 않은 1명을 제외한 발치가 51명(64.6%)으로 가장 많았고, 치주염 14명(17.7%)로 그 다음이었다. 발생 위치는 상악의 경우 상악전치부와 상악우측대구치가 4명씩(5.1%)이 많았고 하악의 경우 하악좌측대구치가 19명(24.0%)으로 가장 많다. 상악과 하악의 분류에서 하악 55명(69.7%)이 상악 23명(29.1%)보다 높게 조사되었다. 발병 stage는 stage 2가 44명(55.7%)으로 가장 많았고, stage 1이 24명(30.4%), stage 0이 6명(7.6%), stage 3이 5명(6.3%) 순으로 나타났다. MRONJ의 재발 여부에서는 재발이 8명(10.1%), 재발없음이 70명(88.6%)으로 재발없음이 높게 나타났다.[표4]

[표4] MRONJ의 발병에 관한 사항

특 성	구 분	Case	Percentage(%)
원인	발치	51	64.6
	치주염	14	17.7
	임플란트제거	5	6.3
	틀니	4	5.1
	자발적	2	2.4
	발치/틀니	1	1.3
	틀니/치주염	1	1.3
	결측	1	1.3
발생위치	상악전치부	4	5.1
	상악우측소구치	5	6.3
	상악좌측소구치	5	6.3
	상악우측대구치	4	5.1
	상악좌측대구치	5	6.3
	하악전치부	8	10.1
	하악우측소구치	6	7.6
	하악좌측소구치	7	8.9
	하악우측대구치	15	19.0
	하악좌측대구치	19	24.0
	결측	1	1.3
	발병 stage	stage 0	6
stage 1		24	30.4
stage 2		44	55.7
stage 3		5	6.3
재발여부	재발	8	10.1
	재발없음	70	88.6
	결측	1	1.3
전체		79	100.0

4. MRONJ 발병 stage에 따른 발병위치에 관한 사항

상악은 MRONJ 발병 stage 2의 분포가 47.8%로 가장 높았고, 하악도 MRONJ 발병 stage 2의 분포가 60.0%로 가장 높게 나타났으나 MRONJ 발병 stage에 따른 발병위치는 통계적으로 유의성 있는 차이가 없었다.[표5]

[표5] MRONJ 발병 stage에 따른 발병위치에 관한 사항

발병 stage	발병위치		$\chi^2$	p-value
	상악	하악		
stage 0	2(8.7)	4(7.3)	1.045	0.790
stage 1	8(34.8)	15(27.2)		
stage 2	11(47.8)	33(60.0)		
stage 3	2(8.7)	3(5.5)		

P-value was calculated by  $\chi^2$ -test.

5. MRONJ 치료방법과 외과적 처치 전 휴약 기간

MRONJ 치료방법은 보존적 처치 49명(6.2%), 외과적 처치 30명(38.0%)으로 보존적 처치가 많았다. 외과적 치료를 받은 30명의 처치 전 휴약 기간은 평균 8.71(±6.88)개월로 4개월 이상 19명(60.7%)가 가장 많았고, 4개월 이하는 11명(39.3%)으로 나타났다.[표6]

[표6] MRONJ 치료방법과 외과적 처치 전 휴약기간

		구 분	Case	Percentage(%)
치료방법	보존적 처치		49	62.0
	외과적 처치		30	38.0
전체			79	100.0
외과적 처치 전 휴약 기간	4개월 이하		11	39.3
	5개월-8개월 이하		4	7.1
	9개월-12개월 이하		10	35.7
	13개월-16개월 이하		1	3.6
	17개월-20개월 이하		1	3.6
	21개월-24개월 이하		3	10.7
전체			30	100.0

## IV. 고찰

본 연구는 약제관련 악골괴사(MRONJ)의 진단 하에 치료받은 환자를 대상으로 일반적 사항, 약제에 관한 사항과 질병에 대한 임상적 특징을 분석하여 국내의 증례들과 함께 향후 예방과 치료에 도움이 되고자 하였다.

약제관련 악골괴사(MRONJ) 진단에 있어 임상소견, 방사선 소견, 조직학적 소견 및 CTX (C-telopeptide)등을 고려해 볼 수 있는데, 방사선 소견에서의 콘빔 전산화 단층촬영(CBCT) 영상은 질환의 각 단계별 악골 변화를 인지할 수 있게 함으로써 BRONJ진단에 필요한 유용한 정보를 제공 한다고 하여(천해명, 2012) 본 연구 또한 의무기록지에 기재된 CBCT, Bone scan 결과를 참고하여 분석하였다. 반면 CTX 수치는 술전 CTX를 이용한 위험도 평가와 BRONJ score와의 상관관계는 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $r=-0.264, p=0.275$ )는 연구 결과는 환자의 연령, 성별, 기저질환 그리고 침습적 치과시술 시행 여부 등과 같은 여러 가지 요인들이 복합적으로 작용하여 BRONJ가 발생 하는 것이기 때문에 단순히 CTX 수치만으로 BRONJ의 심도, 예후를 예측하는 것은 한계가 있으므로 절대적인 지표가 아닌 보조적인 수단으로 이용해야 한다고 하여(송진우 등, 2011) 본 연구에서는 CTX 수치를 배제하였다.

일반적 특성 중 성별의 빈도를 보면 남성보다는 여성에서 호발 한다(김래형, 2011; 한윤식 등, 2011; 김경욱 등, 2011). 본 연구에서도 동일한 결과를 보이는데 이는 여성의 경우 폐경이 되면서 에스트로겐 분비 감소로 인한 골 흡수와 골 소실이 증가함(Melton, 1991)과 그에 따른 비스포스포네이트 약제에 대한 노출이 남성보다 여성이 높기 때문이라고 사료된다. 본 연구의 연령 분포는 42세에서 91세까지 평균연령 74.97( $\pm 8.43$ )세로 다른 선학 연구들(송진우 등, 2011; 김세경, 2011)과 비교해 보았을 때 평균연령이 높으며 전신질환이 있는 환자가 68.4%로 이는 3차 의료기관인 아주대병원의 특성이 나타난 결과로 사료된다.

전신질환의 종류는 당뇨와 고혈압의 비율이 가장 높았으며, 이는 골다공증 환자가 당뇨와 고혈압을 같이 앓고 있는 경우가 많았다는 의미가 된다. 제2형 당뇨를 대상으로 한 연구 결과 중 미세단백뇨나 단백뇨가 있는 소변 ACR 30mg/g Cr 이

상인 환자에서 골다공증의 빈도가 유의하게 높고, 통계적으로 유의성이 있다(김한별, 2014)는 연구 결과를 통해 당뇨와 골다공증의 연관성을 알 수 있다. 고혈압 같은 경우 수축기 혈압과 이완기 혈압은 골다공증 뼈 밀도 정도를 수치화 하는 T-score, 골밀도, 골질량 모두에서 유의한 상관관계가 있으므로(한범희, 2009) 고혈압 환자에 있어서 골다공증이 동반되는 경우 역시 많은 점이 결과에 반영되어 있다. 금번 연구에서 약제관련 악골괴사 발생 환자의 평균연령이 다른 연구에 비하여 높게 조사 되어 고령 환자에서 턱뼈괴사가 호발 하는 경향이 두드러졌다.

MRONJ를 발생시키는 약제는 모두 비스포스포네이트 제제였으며, 그 외의 최근 MRONJ 발생에 언급된 다른 약제에 의한 악골괴사의 증례는 아직 없었다. Fosamax가 원인 약제인 경우가 40명(50.6%)으로 가장 많았고, 투여 사유 중 61명(77.2%)이 골다공증으로 투여 받았다. 골다공증으로 인한 투여 사례가 많은 점은 우리나라 전체 치과 의료기관을 대상으로 하는 연구의 결과와 동일하였다.(Lee 등, 2013) MRONJ의 발생률은 비스포스포네이트 노출기간, 투여량 및 투여 빈도에 비례하여 증가하고, 투여 방법에 따라 차이가 있는데(Ruggiero SL 등, 2009)골다공증 환자에서 비스포스포네이트 투여 기간이 4년 이상인 경우 MRONJ의 발병율이 급격히 증가 한다는 기존 연구(Ruggiero 등, 2014) 에 의하여 본 연구를 진행 한 결과 역시 약제의 투여 기간은 4년 이상 40명(51.9%)으로 많았다. 이는 향후의 치과 관리에 있어 서로 유의해야 할 점으로 사료된다. 또한 외과적 처치 전 휴약 기간은 4개월 이하 11명(39.3%)로 외과적 처치 후 불량한 예후를 방지하기 위한 약제의 휴약 기간을 4개월로 권장(Kim 등, 2014)하는 연구 결과 일관성이 있게 나타났는데, 약제의 휴약 기간에 대해서는 학술적 증거를 갖춘 제안은 없으며 앞으로의 지속적인 연구가 필요하다. 투여 방법별 분류로는 경구약 투여 후 발생 증례가 60명(75.9%)으로 정주 투여 후 발생 증례 12명(12%)보다 많았다. 이는 연구의 대상자 대부분이 골다공증으로 인한 투여사례가 많았기 때문으로 사료된다. 치료가 종료된 후에 약제의 재 투여의 사례가 없지 않아서 투여기간의 정확한 한계 구분에 어려움이 있었다.

MRONJ는 일부 장기적으로 발병할 수 있지만, 대개는 발치나 구강 내 수술,



잘 맞지 않은 의치와 연관되어 발생할 수 있고 해부학적으로 하악이 상악에 비해 호발 한다고 보고되고 있다(Hoefert S, 2011). 본 연구 역시 발치로 인한 증례가 51명으로 가장 많았으며, 자발적으로 발생한 증례도 5명이 있었다. 이는 비스포스포네이트가 파골세포의 기능을 억제하고, 골 교체율을 저하시킴으로써 다른 사지골 보다 3-10배 골 교체율이 빠른 악골에서의 골 재형성을 억제하기 때문에 이로 인해 발치나 감염 등의 국소적인 손상이 가해졌을 때 치유되지 않고 골 괴사가 일어난다(Marx et al, 2005)는 선학들의 연구와 부합한다. 병기 2의 경우 수술적 방법이 보존적 방법보다 예후가 좋은 것으로 보고되어 있지만(이호경 등, 2013; 이승현, 2015) 그 밖의 병기까지 아우르는 복합적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 발생위치는 선학(한윤식 등, 2011)의 연구와 마찬가지로 치아의 부위를 10부위로 분류하여 조사하였으며, 치아 위치상 전치부 보다는 구치부에서 비교적 높은 발생빈도를 보이고 있고 상악과 하악에서는 하악골의 발생 빈도가 높은 것으로 확인되어 선학의 연구 결과와 같았다.

미국 구강악안면외과학회(AAOMS)에서 제시한 병기(stage)에 따른 치료전략의 가이드를 기준으로 총 4개의 stage로 구분된다. 본 연구에서는 stage2의 비율이 44명(55.7%)으로 다른 병기에 비해 높았으며, 병기에 따른 상악과 하악의 발병 위치는 유의한 관계가 없었다. 선행 연구 중 대다수의 stage2 비율이 68%(김래형, 2011), 62%(김세경, 2011)로 상대적으로 과반수 이상을 차지하였는데 본 연구의 결과도 이와 유사했다. 본 연구에서는 외과적인 처치보다는 보존적인 처치의 빈도가 62.0%로 많았고 병기의 변동 사례가 5증례가 있었는데 이 중 2증례는 휴약 기간을 갖는 도중 항생제 사용으로 증상이 호전되어 보존적 치료만으로 치료를 마친 증례였다. 다른 연구에서는 보존적인 치료로는 완전한 치유에 한계가 있다고 할 수 있지만 외과적인 치료로는 비교적 양호한 예후를 보였다고 하여(이호경 등, 2013) 외과적 처치의 필요성이 강조된 점을 기억할 필요가 있을 것으로 사료된다.

## V.결론

본 연구는 2007년 1월부터 2015년 11월까지 아주대학교 병원 아주대학교 치과 진료센터에서 약제관련 악골괴사(MRONJ)의 진단 하에 치료받은 환자 79명을 대상으로 분석한 결과 다음과 같은 결과를 도출하였다.

첫째, MRONJ 성별의 분포는 남성보다 여성이 많았고, 연령대는 75세 이상, 전신 질환이 있는 환자 중 당뇨와 고혈압이 가장 많았다.

둘째, MRONJ의 발병의 원인이 되었던 약제는 골다공증으로 인한 투여사례가 많았으며, 투여약제는 Alendronate ‘fosamax’ 가 많았다. 주사제 보단 경구약의 투여가 높은 빈도를 차지하였다.

셋째, MRONJ 발병 원인은 발치가 대다수였으며, 위치는 상악 보다 하악이 소구치보다 대구치부위에서 호발 하였고, 병기는 stage2 가장 많았다.

넷째, MRONJ 발병 병기stage에 따른 상악과 하악의 발병위치는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

다섯째, MRONJ 치료방법은 보존적처치가 많았고, 외과적 처치 전 휴약 기간은 4개월 이상이 많았다.

## 참고문헌

김경욱, 김범진, 이충현. 비스포스포네이트 관련 악골괴사의 진단 및 치료에 대한 임상적 연구. 대한구강악안면외과학회지 2011;37:54-61

김래형. 지난 3년간 원광대학교 치과병원에 내원한 비스포스포네이트 관련 악골괴사증(BRONJ) 환자의 임상적 고찰. [석사학위논문] 원광대학교대학원 ;2011

김세경. 악성 골종양 환자에 발생한 BRONJ의 임상적 고찰. [석사학위논문] 경북대학교대학원;2011

김한별. 제2형 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에서 골다공증과 소변ACR과의 관련성. [석사학위논문] 계명대학교 대학원;2014

대한골대사학회. 대한골대사학회 권고안;2015

박형무. 한국인 골다공증 약제의 사용 현황. 중앙대학교 의과대학. 대한산부인과학회지 2010;53(2):152-159.

이승현. 비스포스포네이트 연관 악골괴사 환자의 치료방식에 있어서 drug-holiday를 포함한 보존적 치료와 침습적인 수술의 효과에 대한 비교연구. [석사학위 논문] 부산대학교대학원;2015

이호경, 서미현, 방강미, 송승일, 이정근. 비스포스포네이트 관련 악골괴사(BRONJ)의 병기 2기에서의 외과적, 보존적 치료에 대한 비교연구. 대한구강악안면외과학회 2013;35(5);302-309

송진우, 김기현, 송재민 등. 비스포스포네이트 관련 악골괴사환자의 혈청 C-terminal cross linking telopeptide 수치에 따른 위험도 평가와 질환의 심도 및 조기 수술 후 치유 사이의 상관관계: 대한구강악안면학회지 2011;37:1-8

천해명. 콘빔 전산화 단층촬영을 이용한 비스포스포네이트 관련 악골괴사 환자의 후향적 연구. [석사학위논문] 원광대학교대학원;2012

통계청. <http://kosis.kr> 장래인구추계 시도편(2014)

통계청. <http://kosis.kr> 고령화연구 패널조사(2012)

통계청. <http://kosis.kr> 노인(65세 이상)의 성별 만성질환의 본인인지 유병률 및 의사진단율

팽준영. BRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)의 진단과 치료. 대한치과의사협회지 2011;49:378-388

한윤식, 이민우, 이호 등. 비스포스포네이트 관련 악골괴사에 대한 후향적 연구. 대한구강안면외과 학회지 2011;37:470-476

한범희. 노령여성에서 골다공증과 혈압관련인자의 관련성에 대한 연구. [석사학위 논문] 한서대학교건강증진대학원;2009

황경균. 비스포스포네이트(bisphosphonate)를 복용하는 환자에서 발생하는 골괴사증. 대한치과의사협회지 2011;49(7):372-377

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(3):369-376.

Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR, Redini F. Bisphosphonate: new therapeutic agents for the tretment of bone tumors. 2004;10:337-343.

Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the tretment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 2011;69:362-380

Jeong Keun Lee, Kyung-Wook Kim, Jin-Young Choi et al. Bisphosbhonates-related osteonecrosis of the jaw in korea:a preliminary report. J Korea Assoc Oral Maillofac Surg 2013;39:9-13

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone(osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factor, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-1575.

Marx RE, Pamidronate (Aredia) and zoledronate(Zomata) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:1115-1117

Melton LJ, Atkinson EJ, Ofallon WM, Riggs BL. Long-term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *Journal of Bone and Mineral Research* 199;6 Suppl 1:S136.

Rizzoli R. Zoledronic acid for the treatment and prevention of primary and secondary osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(1):3-16.

Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J clin Invest* 1996;97(12):2692-2696.

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 jaw-2009 update. *AustEndodontic J: J Aust Soc Endodontol Inc.* 2009;35:119-130

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2014 update.

Yoon Ho Kim, Ho Kyung Lee, Seung Il Song, Jeong Keun Lee. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014;40:206-210.

[ABSTRACT]

## Clinical study on medication related osteonecrosis of the jaw

Yu-Ri kim

Graduate School of Public Health

Ajou University

(Supervised by Professor Jeong-Keun Lee, D.D.S., Ph.D)

This study was performed for the purpose of improvement of treatment results of MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw). The present study was performed on 79 patients who were diagnosed as MRONJ at Ajou University Hospital Dentofacial Center.

Investigation was based on medical records and the research data were statistically analyzed using SPSS version 18.0. Analysis was upon general characteristics of the patients, details on the drug, details about the outbreak, and drug holiday before surgical treatments. We used the chi-square test on the maxillary and mandibular outbreak location for the break stage, results were as follows.

First, MRONJ was more frequent in females with 74.97 ( $\pm$  8.43) of average age, and diabetes was the most frequent comorbidities. Second, the most frequent causative drug was fosamax via per os for the management of osteoporosis. Third, the most frequent local factor was tooth extraction with the most frequent site of mandibular posterior region. Fourth, the most frequent stage of MRONJ was stage 2, but there was no statistical significance in its frequency in maxilla or mandible. Fifth, surgical management was outnumbered by conservative one, and drug holiday was more than 4 months in most cases.

These result would be helpful to establish guidelines for the prevention and treatment of MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw).

