

경구 비스포스포네이트 복용한 환자에서 임플란트 주위로 발생한 악골 괴사증: 증례 보고

박준형, 오수석, 홍종락, 김창수, 팽준영¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 구강악안면외과, ¹강북삼성병원 구강악안면외과

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implant in patient with oral bisphosphonate: case report

Joon-Hyung Park, Suseok Oh, Jongrak Hong, Chang-Soo Kim, Jun-Young Paeng¹

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Samsung Medical Center, ¹Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Osteonecrosis of the jaw is a serious complication among patients receiving bisphosphonate therapy. Recently, numerous cases of BRONJ have been reported because of increasing the olders, however methods for early detection and identification of patients at risk for osteonecrosis of the jaw need further investigation. Most of reports state that tooth extraction is the most common event for triggering factor of BRONJ. Information about association of dental implant with the development of BRONJ in patients with oral bisphosphonate therapy is scarce. A 76 years-old woman was referred by local dental clinic for gingiva inflammation, pus discharge, necrotic bone were observed in Rt. mandible after dental implant installation. We performed surgical procedure as segmental osteotomy, partial mandibulectomy under general anesthesia. In this paper, we report the treatment method and prognosis of BRONJ in patient receiving dental implant with the review of literature. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2012;31(2):61-65)

Key Words: BRONJ, Osteonecrosis, Implant, Pathologic fracture

서 론

최근 노인인구의 증가와 함께 osteoporosis, breast cancer, prostate cancer 환자군에서 bisphosphonate의 사용이 늘어나고 복용이 장기화되면서 Bisphosphonate Related Osteo Necrosis of Jaw (BRONJ)의 발생이 많이 보고되고 있으며 특히 골괴사의 위험 요인과 유발 요소에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.

이중 경구 bisphosphonate를 복용한 환자에서의 BRONJ 발병 위험도는 정주 bisphosphonate를 복용한 경우에 비하여 훨씬 낮으며 2009년 AAOMS에 의하면 대략 0.01~0.06%로 보고되었다¹. 또 2010년 Lo 등은 경구로 복용한 환자들 중 약 0.1% (8,572명 중 9명)에서 골괴사가 발생하였음을 보고하였다².

이러한 골괴사를 유발하는 요인 중 가장 많은 비중을 차지하는 것은 발치이며 그 외 치주염, 임플란트, 의치, 관혈적 치주치료, 자발적 발생

등을 꼽을 수 있다³. 이중 임플란트 식립이 BRONJ를 유발하는가와 성공률에 영향을 미치는지 여부에 대한 연구들이 보고되어 왔다. 정주요법으로 bisphosphonate를 투여받은 환자에서 임플란트는 골괴사를 유발할 수 있으며 가급적 bisphosphonate 치료 전 치과치료를 먼저 하는 것이 추천되어 왔다^{4,5}. 그러나 Goss 등은 경구 bisphosphonate를 복용한 환자에서 임플란트의 실패율은 1%로 미미하며, 절대적인 금기증이 되지 않는다고 하였다⁶. 또한 Bell과 Bell은 경구 bisphosphonate를 복용한 환자에서 특별히 임플란트의 실패율이 더 높지는 않다고 하였다⁷. 그리고 임플란트로 인해 유발된 골괴사에 대한 보고는 적으며, 특히 경구로 복용한 경우에는 그 위험성이 미미한 것으로 알려져 있다.

반면에 2011년 Manfredi 등은 25명의 환자에서 임플란트 식립 후 발생한 골괴사를 보고하였으며, 다른 유발 요소에 비해 비율은 상대적으로 낮은 편이나 골괴사 발생이 지속적으로 보고되고 있다⁸.

Received May 25, 2012. Revised June 5, 2012. Accepted June 10, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 팽준영, 110-746, 서울시 종로구 평동 108-1, 강북삼성병원 구강악안면외과

Correspondence to: Jun-Young Paeng, D.D.S., Ph.D., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, 108-1, Pyung-dong, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea. Tel: +82-2-2001-2303, Fax: +82-2-2001-2285, E-mail: jypaeng@gmail.com

이에 본 증례에서는 bisphosphonate를 장기간 복용한 환자에서 임플란트 주위로 발생한 BRONJ의 임상적 특징과 치료과정에 대해 보고하고, bisphosphonate를 복용한 환자에서 임플란트 식립 후 성공률과 골괴사 발생 가능성 및 치료방법에 관한 문헌고찰을 함께 하고자 한다.

증례보고

2011년 9월 76세 여자환자가 잇몸에서 지속적으로 고름이 나온다는 것을 주소로 개인치과로부터 삼성서울병원 구강악안면외과로 의뢰되었다. 하악 구치부에 임플란트를 식립하고 약 3년 6개월 후 #44i 주위로 염증과 농 배출, 골괴사가 발생하였고, 개인치과에서 #44i를 발거하였다. 이후 증상이 지속되어 #43를 추가로 발치하고 소파술을 시행한 상태로 본과에 내원하였다.

환자는 심한 통증을 호소하였으며 잇몸 부종, 출혈 및 누공과 함께 파노라마상에서 골병소가 관찰되었다.(Fig. 1A) 기저 질환으로는 당뇨, 협심증으로 약을 복용하고 있었으며 골다공증으로 인해 약 15년 전부터 Alendronate (Fosamax[®])를 10년간 복용하였고, 2008년 3월부터 8

월까지 Ibadronate (Bonviva[®])로 변경하여 복용한 상태였다. 혈액검사를 시행하고 Bone scan, CT를 촬영한 뒤 경구 항생제와 클로르헥시딘을 이용한 구강내 소독을 시작하였다.

Bone scan상 발치와 임플란트 발거를 시행한 하악 우측 치조골 부위에서 active lesion이 관찰되었고 CT상 irregular osteolytic lesion과 residual bone, 주변골의 sclerotic change가 관찰되었다.(Fig. 1B) 혈액검사 결과 CTx값은 0.061 ng/ml, CRP 0.13 mg/dl, ESR 38 mm/hr, osteocalcin 9.05 ng/ml, Hemoglobin A1c 7.1%로 보고되었다. 이에 해당 내분비내과에 Ibadronate (Bonviva[®])의 복용 중단 및 대체 약물 처방에 대해 의뢰하고 3개월의 drug holiday 후에 증상 및 CTx값을 Follow up하여 수술 여부를 결정하기로 하였다.

3개월 후 시행한 follow up 혈액검사에서 CTx 0.161 ng/ml로 다소 상승하였으며 CRP 0.24 mg/dl, ESR 26 mm/hr 등으로 나타났다. 골다공증 치료제는 Ibadronate (Bonviva[®]) 대신 Calcium citrate/cholecalciferol (Calteo-40[®], 파마텍)과 Raloxifen (Evista[®])으로 대체되었다. 환자는 지속적인 불편감과 통증을 호소하였고 골노출과 함께 파노라마상에서 후하방으로 진행된 골병소가 관찰되어(Fig. 2) 우선 부분적인 과사골 제거를 계획하였다.

2012년 1월 전신마취하에 #31,32 발치와 segmental osteotomy를 시행하였다.(Fig. 3) 수술 이후 통증은 감소하였으나 1차 치유가 되지 않고 일부 골노출이 지속되었으며 주 1회 소독하면서 약 12주간 3세대 Cepha계 항생제(cefixime, suprax[®])를 계속 복용하였다. 이후 증상에 큰 변화가 없어 경과 관찰하였는데 5월경부터 통증이 다시 심해지고 구강 내 새로운 누공이 관찰되었으며 파노라마상 골괴사의 진행이

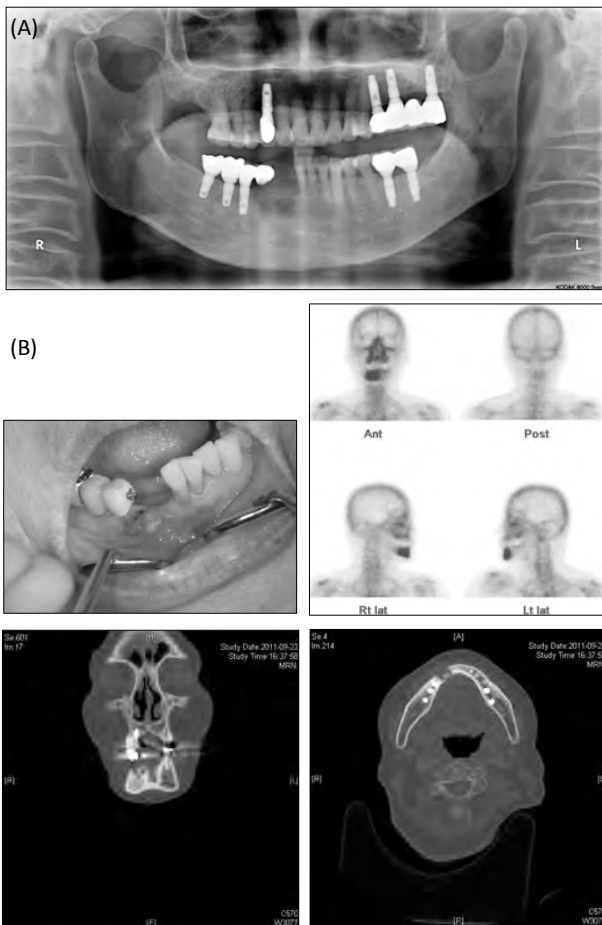


Fig. 1. (A) Initial panoramic view in OMFS at Samsung Medical Center. (B) Initial intraoral, bone scan, CT images.



Fig. 2. After drug holidays 3 months.



Fig. 3. Immediate panoramic view after segmental osteotomy.

확인되었다.(Fig. 4) 농 배양후 항생제를 clindamycin으로 교체하였고 환자에게 악하접근을 통한 하악골 부분 절제술 및 reconstruction plate를 통한 재건을 권유하였으나 큰 수술을 기피하여 거부하였다. 이후 강북삼성병원에서 두차례 sequestrectomy를 시행하였고 두 달 후 본과 내원하였을 때에는 골괴사가 더 진행되어 있었다. 병리적 골절이 발생하였고 구강외로 연조직 부종, 발적, 염증과 함께 누공이 형성된 상

태였다.(Fig. 5A, B) 제거된 #45i, 46i가 있던 부위로 골괴사가 더 진행되어 있었다. 이에 CT와 bone scan을 촬영하고 RP model을 준비하여 전신마취하 부분적 하악골 절제술 및 reconstruction plate (Stryker®)를 이용한 재건을 시행하였다.(Fig. 6, 7) 수술 이후 통증은 거의 사라졌고 구내 창상은 열개 없이 깨끗이 치유되었으나 구외 누공이



Fig. 4. 4 months after segmental osteotomy.

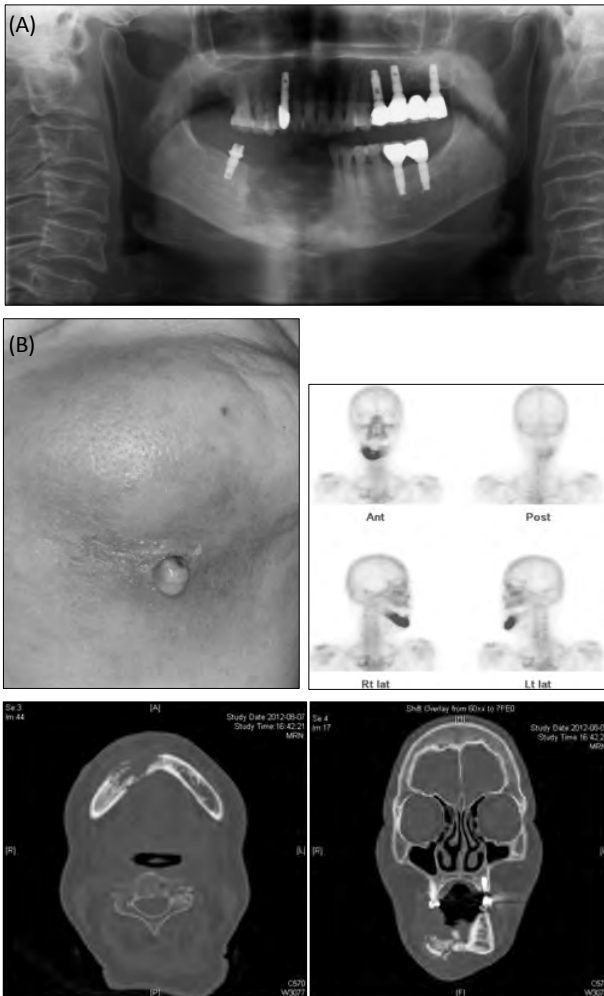


Fig. 5. (A) Pathologic fracture: 7 months after segmental osteotomy. (B) Extraoral photo, bone scan, CT images.

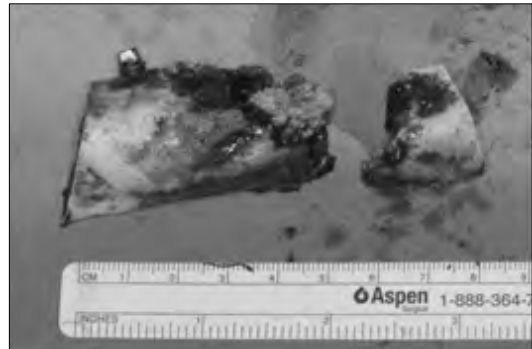
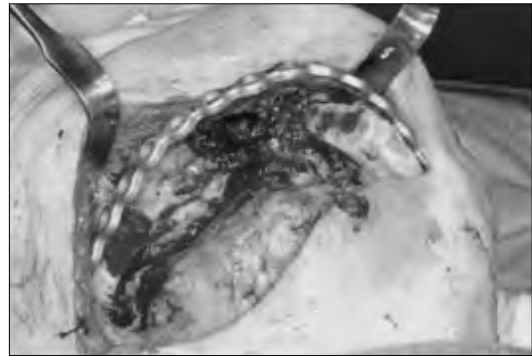


Fig. 6. Intra-operative figures.



Fig. 7. Post-partial mandibulectomy & R-plate adaptation.

있던 부위로 치유가 불량하여 주기적으로 내원하여 치료 중이다.

고 찰

임플란트와 BRONJ의 연관성에 대한 많은 연구들에서 임플란트가 직접적으로 골괴사를 유발한다는 증거들을 찾기는 어렵다⁹⁾. 특히 경구 bisphosphonate 복용 환자에서는 임플란트가 위험요소가 아니라는 보고들도 많다^{10,11)}. 그러나 대개 매일이나 전화, 설문지 등 환자의 주관에 의한 조사가 많고, 다른 요소들이 통제되지 않았으며, 전향적인 연구는 거의 이루어지지 않은 한계가 있다.

본 증례에서 골괴사가 발생하기 시작한 것은 식립 후 3년 5개월이 지난 후였다. #44i 주변으로 임플란트 주위염이 발생하면서 치조골이 노출되었고, 이에 대한 치료를 위해 임플란트를 제거하였지만 치유되지 않고 더 진행된 것으로 생각된다. #44i 외에 식립한 다른 부위에서는 별다른 합병증이 발생하지 않았는데, 이는 임플란트의 surgical trauma 자체가 골괴사를 유발하는 요인으로 작용한 것은 아니라고 볼 수 있다. Lazarovici 등은 임플란트 후 골괴사가 발생한 환자 27명에 대하여 분석하였는데 bisphosphonate 복용 후 골괴사 증상이 나타나기까지 평균기간이 68개월이었고 임플란트 식립 후 나타난 기간은 평균 16.2개월이었다고 하였다¹²⁾. 임플란트 식립 후 6개월 이내에 발생한 골괴사를 surgical trauma로 인한 것으로 분류하였는데 총 6명이 해당되었고, 나머지 21명은 6개월 이후 delayed failure가 자발적으로 발생하였다.

Delayed failure의 일반적인 원인은 불량한 구강 위생으로 인한 임플란트 점막염이나 주위염, 과중한 교합력 등을 들 수 있다. 성공적인 osseointegration을 위해서 임플란트의 loading이 가해진 후 fixture 주위 골의 리모델링을 통해 새로운 골 형성과 흡수가 적절히 일어나야 한다. 그러나 장기간 bisphosphonate를 복용한 환자에서는 파골세포의 활성 저하로 인해 골 전환율이 낮아져 감염과 하중에 대한 반응이 취약해질 수 있고, 골괴사가 보다 파괴적이고 빠르게 발생할 수 있다¹³⁾. 본 증례에서도 segmental osteotomy 시행 후 치아가 있는 좌측보다는 임플란트가 있는 우측 후방부를 따라 병소가 진행되었음을 알 수 있다. Yuan 등은 3년간 Risedronate와 Alendronate를 복용한 환자에서 복용 전에 식립한 임플란트 주위로 발생한 BRONJ에 대해서도 보고하였다¹⁴⁾. 이처럼, 임플란트가 골괴사를 유발할 가능성이 높지 않더라도 발생하였을 때 합병증으로 인한 손상은 크기 때문에 각 환자에서 미리 위험도를 예측하고 평가하여 임플란트를 식립할 것인지 다른 보철 치료로 대체할 것인지를 결정하는 것이 중요하다.

정주 요법을 받은 환자들에서의 BRONJ 발생 가능성은 경구 환자들에서 보다 분명히 높기 때문에 가급적 비관혈적인 치과치료를 변경된 치료계획을 고려해야 하며, 특히 장기간 스테로이드를 병용하였거나 항암치료를 받은 경우는 더욱 비관혈적인 접근이 요구된다. 경구 복용한 환자들 중에서는 복용기간이 3년 미만인 경우 위험성이 낮다고 알려져 있고, 골괴사가 발생하더라도 보존적인 치료에 잘 반응한다¹⁵⁾. 복용기간이 길어질수록 위험성은 크고 치료에 대한 반응도 나빠진다. 본 증례는 골괴사가 발생하기

까지 경구로 bisphosphonate를 복용한 기간이 10년 이상으로 매우 길었고 환자가 기저질환으로 당뇨가 있어 고위험군에 속하였다.

저위험군에서 임플란트를 식립하였더라도 골괴사가 발생하면 먼저 클로르헥시딘을 이용한 구강 세척, 경구 항생제 요법, pain control, doxycycline 국소 도포 등의 보존적 치료가 바람직하다¹⁶⁾. 임플란트 주위로 빠른 골파괴와 동요도가 관찰되면 해당 임플란트만 제거하고, 방사선 사진상 부골이 형성되어 분리되면 최소한으로 제거하는 것이 추천된다. 본 증례에서 초기 병소는 AAOMS 분류에 의한 stage 2에 해당되어, 이에 대한 치료 protocol에 의해 보존적인 치료를 꾸준히 시행하였더라면 병소의 진행이 가속화되지 않았을 수도 있었다. 또 골괴사가 발생한 이후에도 내과 협진을 통한 bisphosphonate의 중단이나 변경 없이 복용이 지속되었고, 임플란트 제거 후 다시 발치를 시행하는 등의 초기 처치에 다소 미흡한 점들이 있었다.

보존적 처치에 반응하지 않고 악화된 경우 외과적 절제를 고려해야 한다. Bedogni 등은 30명의 BRONJ 환자에서 외과적 절제술을 시행하고 2년간 추적 연구한 결과 통증의 현저한 감소와 낮은 재발율을 보여 예측가능한 결과를 보인다고 보고하였다¹⁷⁾. 괴사골의 외과적 절제를 시행할 때에는 약 1 cm 정도의 margin을 포함하고, 외상을 최소화하며 날카로운 변연을 없애주어야 한다. 무엇보다 세심하게 연조직을 다루는 것이 중요하며 긴장 없는 봉합과 폐쇄는 필수적이다¹⁸⁾. 본 증례에서 환자가 병리적 골절과 구외 누공이 발생한 채로 재내원하였을 때, 바로 외과적 절제를 권유하였으나 환자와 보호자가 거부하여 수개월 지체되었다. 이후 연조직 염증과 부종, 배농이 지속되었고 부분적 하악골 절제 이후 골괴사의 재발은 없으나 연조직 치유에 영향을 미친 것으로 생각된다. 따라서 적절한 외과적 절제의 시기를 결정하는 것이 중요하며, stage 2에서 3으로 넘어가기 전 단계가 가장 예측가능한 예후를 기대할 수 있는 시기라 생각된다.

부분적인 골편 제거의 경우 재건이 불필요하나 악골의 continuity가 상실되는 경우 reconstruction plate나 block bone, vascularized bone graft를 이용한 재건이 필수적이다. 본 증례에서는 환자의 연령과 전신상태를 고려할 때 plate로 재건하였다. 그 외 fibula free flap이나 iliac bone flap을 이용한 성공적인 재건이 많이 보고되었다¹⁹⁻²¹⁾.

본 증례와 문헌 고찰을 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 일반적으로 경구 bisphosphonate 복용환자는 주사 bisphosphonate에 비해 ONJ 발생 가능성이 현저히 낮으며, 임플란트 식립으로 인한 발병 가능성도 낮은 편이다.
2. 그러나 경구 복용 환자에서도 임플란트 식립 전 대사성 전신질환, 연령, 구강 위생상태, 스테로이드 요법 유무, 약 복용 기간 등의 위험요소의 면밀한 평가와 식립 후 장기간 지속적인 추적관찰이 필수적이다.
3. 대개 임플란트 주위로 골괴사가 의심되더라도 모든 fixture를 제거할 필요는 없으며 경구 항생제요법, 클로르헥시딘 소독 등의 보존적인 처치를 먼저 시행하는 것이 바람직하다. 더 침습적인 처치는 골괴사의 진행과 확산을 유발할 수 있다.
4. 하악골 절제 및 재건 시 적절한 수술시기의 결정이 필수적이며 이

는 증상의 재발 여부와 치유 양상에 영향을 준다.

REFERENCES

1. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2698-9.
2. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
3. 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;63:1567-1575.
4. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent* 2006;15:212-8.
5. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-72.
6. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:337-43.
7. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1022-4.
8. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:277-84.
9. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:223-30.
10. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010;54:108-11.
11. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;21:349-53.
12. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:790-6.
13. Subramanian G, Fritton JC, Iyer S, Quek SY. Atypical dental implant failure with long-term bisphosphonate treatment-akin to atypical fractures? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 Aug 15. [Epub ahead of print]
14. Yuan K, Chen KC, Chan YJ, Tsai CC, Chen HH, Shih CC. Dental implant failure associated with bacterial infection and long-term bisphosphonate usage: a case report. *Implant Dent* 2012;21:3-7.
15. 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;65:2397-410.
16. Zadik Y, Abu-Tair J, Yarom N, Zaharia B, Elad S. The importance of a thorough medical and pharmacological history before dental implant placement. *Aust Dent J* 2012;57:388-92.
17. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;47:420-4.
18. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:85-95.
19. Pautke C, Otto S, Reu S, Kolk A, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw—manifestation in a microvascular iliac bone flap. *Oral Oncol* 2011;47:425-9.
20. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:999-1003.
21. Mucke T, Haarmann S, Wolff KD, Holzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37:291-7.