

Bisphosphonate 복용환자에서 임플란트를 식립하는 것이 정당한가?

박원서, 김형준¹, 정원윤², 김기덕, 윤희정

연세대학교 치과대학 통합진료학과, ¹구강악안면외과학교실, ²구강생물학교실

Implant placement under bisphosphonate therapy

Wonse Park, Hyung-Jun Kim¹, Won-Yoon Chung², Kee-Deog Kim, Hee-Jung Yun

Departments of Advanced General Dentistry, ¹Oral and Maxillofacial Surgery and ²Oral Biology, Division of Biochemistry, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

Bisphosphonate is a group of drug that inhibits the function of osteoclast and used for multiple myeloma, Paget's disease, metastatic malignant bone disease. Recently the use of bisphosphonate on osteoporosis increasing so the side effect is also increasing even though it is relatively safe drug. The complication includes gastrointestinal disturbances, esophageal cancer, atypical fracture of femur, and osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is mostly evoked by invasive bone surgery like tooth extraction. BRONJ associated with dental implant is rare, however, as the use of bisphosphonate increase, BRONJ cases with dental implant are increasing. In this article, we will describe the considerations during dental implant treatment for patient under bisphosphonate therapy. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2012;31(1):1-4)

Key Words: Implant, Osteonecrosis, Failure, Bisphosphonate, Jaw

2003년 Marx가 보고한 이래^{1,2)}, bisphosphonate 약물을 복용 중인 환자에서 발생하는 악골괴사(bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw)에 대한 수없이 많은 많은 증례들이 보고되고 있다³⁻⁸⁾. BRONJ의 발생 원인은 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않았지만, 대부분 경구용 제제보다는 정맥주사 제제 사용 시 발생하며, 65세 이상의 고령의 환자에서 호발하며, 발치 시술 후 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다^{7,9-11)}.

임플란트와 BRONJ와의 관계 역시 아직까지 뚜렷하게 밝혀지지 않았다. 임플란트 수술 이후에 악골 괴사가 발생하였다는 증례보고도 있는 반면, 몇몇 후향적 연구에서 임플란트 식립 후에도 BRONJ 발생없이 기능한다는 보고들도 있기 때문이다. 아직까지 임플란트와 관련된 가이드라인이 확실하게 정립되지 않은 상태이기 때문에, 임상가 입장에서 골다공증 약물을 복용 중인 환자에게 임플란트식립을 해야 할 경우 판단이 어려울 수 있다.

본 Short communication에서는 bisphosphonate를 복용 중이거나, 투약했던 경력이 있는 환자에서 임플란트를 식립하는 것이 정당한가에 대해 현재까지의 지식들에 근거하여 정리해 보고자 한다.

서론

무엇보다도 bisphosphonate와 관련된 환자들과, 이 약물에 의한 악골괴사에 대한 기본적인 지식을 이해하는 것이 우선일 것이다. Bisphosphonate는 osteoclast의 function을 억제하는 기전을 가진 약제로, multiple myeloma, Pagets' disease, 전이된 암에 의한 악성 골질환에 주로 사용되기 시작했으며, 이후 골다공증의 예방과 치료에 사용되고 있다^{7,9-11)}. 약물의 제형을 변화시킴으로써 약의 potency, 투약기간, 투약방법이 달라지며, 대개 정맥주사용 제제가 강력한 효과를 가지는 것으로 알려져 있다(Table 1).

Bisphosphonate를 투약하면 osteoclast의 기능이 저하되지만, 더 정확하게 이야기하면 bone turnover rate가 느려진다고 말할 수 있다. 골은 정적인 기관이 아니라, 매우 다이نام릭한 기관으로 평생 동안 골조직은 개조되는데, 그 골개조의 큰 축인 osteoclast의 역할에 문제가 생기게 되면 골파괴뿐만 아니라 골재생에도 문제가 발생하게 된다.

이러한 골교체율의 감소(low bone turnover) 양상은 골다공증

Received January 3, 2012. Revised January 25, 2012. Accepted February 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: 박원서, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 치과대학 통합진료학과

Correspondence to: Wonse Park, D.D.S., M.S.D., Department of Advanced General Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University, 50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-8980, Fax: +82-2-2227-8906, E-mail: wonse@yuhs.ac

Table 1. Bisphosphonate drugs used in Korea.

Generic name	Trade name (Korea)	Administration route	Nitrogen containing	Potency ratings
Etidronate	DINOL	Oral	No	1
Clodronate	OSTAC	Oral	No	10
Pamidronate	PANORIN	Oral & IV	Yes	100
Alendronate	FOSAMAX, AIBONE, ALENMAX, MARVIL	Oral	Yes	500~1,000
Ibandronate	BONVIVA	Oral & IV	Yes	1,000
Risedronate	ACTONEL	Oral	Yes	2,000~5,000
Zoledronate	ACLASTA	IV	Yes	10,000

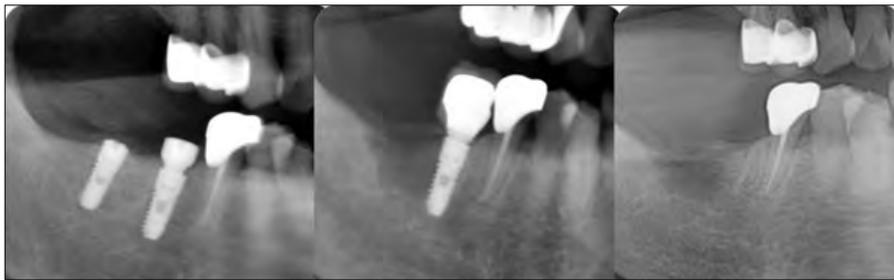


Fig. 1. Progression of osteonecrosis associated with dental implant under oral bisphosphonate therapy.

환자에게서는 좋은 결과를 나타내는데, 골다공증의 심각한 합병증인 골절 발생율이 줄어들고, 이에 따라 생존율도 통계학적으로 유의하게 증가하게 된다. 방사선학적으로도 골밀도가 증가하는 것으로 보이기 때문에 골다공증의 일차적인 치료약물로 사용되고 있다. 그러나 이 약물이 골강도를 증가시키지는 의문인데, 골강도는 골밀도와 골질을 동시에 고려해야 하기 때문이다. 발치나 임플란트의 실패, 그리고 악골괴사는 결국 골밀도의 문제가 아닌, 골질의 문제, 즉 골교체율의 감소, 미세손상에 대한 치유 지연 등에 의해 발생하기 때문이다.

즉, 다른 골 조직보다 골교체율이 빠르고, 항상 구강내 세균에 의한 감염 위험성이 높은 악골부위에 비스포스포네이트가 투약되고 난 후 발치, 임플란트등 손상을 받게 되면, 치유가 느려지게 되고, 감염에 취약하기 때문에, 골이 치유되지 않고 구강내로 노출되게 되며, 염증이 진행되면서 통증과 부종을 동반하게 된다. 악골의 염증을 치유하기 위한 시술을 하더라도, 결국 또 다른 골손상을 받게 되는 것이므로, 골치유에 문제를 가진 상태에서는 잘 낫지 않고 병소가 점점 진행되는 양상을 보이게 되는 것이다.(Fig. 1)

임플란트를 식립할 것인가 말 것인가?

그렇다고 해서, 악골괴사를 두려워하여 치과외과가 임플란트 시술을 무조건 기피할 수는 없다. 전통적인 보철적 수복방법인 crown and bridge, removable partial or full denture를 이용하여 적절하게 보철수복을 할 수 있는 경우라면 큰 문제가 없지만, 임플란트를 이용한 보철물을 제작하지 않으면 적절한 보철수복이 어려운 경우도 있기 때문이다.

임상가가 이러한 갈림길에서 생각해야 하는 것은 risk and benefit이다. 즉 시술을 함으로서 생기는 이득과 위험, 시술과 관련된 시술을 하지 않음으로서 생기는 이득과 위험을 비교하여, 환자의 이득을 극대화하는 방향으로 치료계획을 수립해야 한다. 비스포스포네이트와 관련된 환자에서 임플란트 시술과 관련된 risk and benefit은 Table 2와 같다.

이러한 득실을 면밀히 분석하여 임플란트를 식립할지 여부에 대한 판단을 하게 되는데, 이때 환자의 나이, 질병의 종류, 전신상태, 투약기간 등 다양한 요소들을 통합적으로 고려하는 것이 필요하다.

예를 들어 하악 제1 대구치를 수복하기 위해 내원한 환자라고 하더라도 환자의 전신상태에 따라 많은 변수가 존재하고, 이에 따라 치료 전략이 달라질 수 있다. 환자가 유방암 등 악성종양으로 골 전이가 된 환자로, 5년 생존율이 낮은 환자라면, 비교적 장기간의 시간이 요하는 임플란트 치료보다는 인접치를 삭제하더라도 빨리 보철물을 장착하여 환자의 기능을 수복해 주는 것이 필요할 것이다. 그러나 비교적 젊은 나이의 여성으로, 심하지 않은 골다공증 치료를 위해 경구로 단기간 bisphosphonate를 복용하였다면, 임플란트 식립으로 인한 BRONJ의 가능성은 낮기 때문에 인접치를 삭제하는 치료보다는 임플란트를 식립하는 것이 도움이 될 것이다. Kennedy class I으로 분류되는 부분 무치악이나, 하악 총치악인 경우, 통상적인 보철시술보다 임플란트를 이용한 구강내 회복이 훨씬 유리하며, 경구용 bisphosphonate를 복용중이라면, 임플란트를 식립하는 것이 피하는 것보다 환자에게 이득이 될 수 있다.

Table 2. Risk and benefit of implant therapy under bisphosphonate therapy.

Risk for dental implant therapy	Benefit for dental implant therapy
<ul style="list-style-type: none"> • BRONJ가 발생할 수 있음 • 치료가 어렵고 재발하는 경향이 있음 	<ul style="list-style-type: none"> • BRONJ가 발생하지 않는다면, 통상적인 보철방법보다 심미적, 기능적으로 우수한 수복물을 제작할 수 있음 • 통상적인 보철물보다 상대적으로 오랫동안 사용할 수 있음
Risk for avoiding dental implant therapy	Benefit for avoiding dental implant therapy
<ul style="list-style-type: none"> • 임플란트를 이용한 수복물보다 기능이 떨어짐 • 대개 인접치아를 삭제함 • 지대치의 우식, 치주질환 발생 가능성이 높음 • 가철성보철물로 인한 BRONJ가 발생할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> • BRONJ가 발생할 가능성이 낮음 (가철성보철물로 인해 발생할 수는 있음)

관련된 최신 논문 경향

아직까지 BRONJ와 치과 임플란트에 관한 prospective study는 아직 보고된 바가 없다. 대부분의 retrospective study에서는 임플란트의 식립이 BRONJ를 유발한다는 보고는 적다¹²⁻¹⁴). 2008년 Bell과 Bell¹³)의 retrospective study에서 42명 101개의 임플란트를 추적 조사한 연구결과에 따르면 95%성공율을 보였고, BRONJ의 발생은 일어나지 않았다고 하였다. Grant 등¹⁴)의 보고에서는 1,319명의 40대 이상 여자환자에서 115명, 468개의 임플란트를 식립한 결과 2개의 임플란트가 실패했다고 하면서 심각한 합병증은 발생하지 않는다고 하였다.

이러한 후향적인 연구 결과를 근거로 임플란트와는 관계가 적다고 말할 수도 있지만, 최근의 증례 보고와 literature review에서는 조금 다른 견해를 엿볼 수 있다. 2009년 shirota가 상악골에 생긴 임플란트와 관련된 증례를 보고한 이후¹⁵) 2010년에 JOMS에 serial case series가 보고되면서, 드물지만 임플란트 치료와 관계된 BRONJ 증례들이 알려지기 시작하였다¹⁶⁻²⁰). 이 논문들에서는 BRONJ 발생 외에도 임플란트의 failure와의 관계도 조사하였는데, early failure보다는 late failure가 많고, 성공적으로 integration된 기능을 하고 있는 임플란트에서 나중에 발생할 수 있다고 하였다¹⁷). 그러므로 발생률이 1% 미만이지만, late failure를 조기에 발견하기 위해 장기간 close follow up의 중요성을 언급하고 있다.

그러므로 비스포스포네이트를 복용 중인 환자에서 임플란트가 금기는 아니지만 risk가 높은 경우, 고령이거나 복용기간이 길거나, 정맥주사제제를 투여받았거나 steroid 등을 투여받은 경우에는 주의해야 하고, 위와 같은 high risk group이 아니라고 하더라도, 보철물 delivery 후에도 다른 환자보다도 자주 follow up을 하면서 임플란트 주변골의 변화양상을 관찰하는 것을 추천하고 있다^{17,18}).

임플란트 시술시 고려사항

위 내용을 근거로 임상가가 기억해야 할 내용을 정리하면 다음과 같다.

1. 정맥주사용 bisphosphonate 제제와 관련된 환자를 스크리닝한다. 다발성 골수종, 파젯씨병, 악성종양으로 인한 골전이 환자, 골절 등을 동반한 심한 골다공증 등을 시술전 문진을 통해 확인해야 하며, 이 환자들에게서 임플란트 식립은 피해야 한다.

2. 경구제제라 하더라도 고령의 환자, 장기 약물 복용자, 스테로이드 사용 경력, 당뇨 등 다른 원인 요소가 있는 경우에는 주의해서 식립해야 한다.

3. 경구제제 복용자인 경우 내과의사에게 의뢰하여 약물을 일시적으로 중단할 수 있는지 문의해야 하며, 술 전에 bone turnover marker를 이용하여 risk evaluation을 하는 것이 필요하다. Bone turnover marker에 대한 논란은 있지만, 약물 중단 전, 후를 비교하면 osteoclast activity를 가늠할 수 있으므로 사용하는 것이 추천된다.

4. 가능한 한 복잡한 골이식술을 동반하는 술식보다는 간편한 술식을 진행하는 것이 좋으며, hygiene 유지를 위해 attached gingiva를 확보하는 노력이 필요할 것이다.

5. Late failure가 발생할 수 있으므로 close follow up이 중요하며, 내원시마다 구강위생관리의 중요성을 교육해야 하고, 주기적인 방사선 촬영을 통해 조기에 문제를 발견하도록 한다.

6. 최근 BRONJ 환자에서 PTH를 이용한 치료기법 등이 소개되는 등 빠르게 치료방법이나 개념들이 재정립되고 있다. 무조건 식립을 피하는 것보다는 환자를 정확히 평가하여 적절한 구강기능을 회복해 주는 것이 중요할 것이다.

결 론

Bisphosphonate를 투약중인 환자에서 임플란트 치료가 정당한가는 환자의 득과 실을 고려하여 판단해야 한다. 정맥주사제제인 경우 BRONJ 발생 가능성이 높기 때문에 시술을 피하는 것이 좋고, 정맥주사용 제제를 투약하는 병인 다발성 골수종, 파젯씨병, 악성종양으로 인한 골전이 환자, 골절 등을 동반한 심한 골다공증 등을 스크리닝 해야 한다. 경구용제제인 경우에도 장기간 복용하였거나, 65세 이상이거나 당뇨, 스테로이드 사용 등 전신병력이 있는 경우 주의

4 박원서 등: Bisphosphonate 복용환자에서 임플란트를 식립하는 것이 정당한가?

해야 한다.

단기간의 경구용제제인 경우 BRONJ의 발생은 비교적 낮기 때문에, 임플란트를 식립하는 것이 득이 많다고 판단되는 경우 환자에게 동의를 구하고, bone turnover marker를 이용한 술전 위험도 평가를 실시한 후 임플란트를 시술하며, late failure를 예방하기 위해 정기적인 체크와 구강위생관리에 신경써야 할 것이다.

REFERENCES

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. 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;62:527-34.
3. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102; discussion 99-102.
4. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
5. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:945-52.
6. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134:620-3.
7. 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;65:369-76.
8. 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.
9. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22: 1479-91.
10. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-7.
11. 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. *Aust Endod J* 2009;35: 119-30.
12. Fugazzotto PA, Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Mass Dent Soc* 2006;55:5.
13. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1022-4.
14. 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.
15. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:1402-8.
16. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1662-6.
17. 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.
18. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol* 2010;81:479-84.
19. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:508-14.
20. Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40:90-5.