대구외지 2008;34:550-554

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw의 병리조직학적 소견 및 방사선학적 특징에 대한 임상적 고찰

오주영 · 권용대 · 김여갑 · 이백수 · 윤병욱, · 최병준
경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:550-554)

FEATURES OF HISTOPATHOLOGIC AND RADIOGRAPHIC FINDINGS IN BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF JAW-CLINICAL REVIEW

Joo-Young Ohe, Yong-Dae Kwon, Yeo-Gab Kim, Baek-Soo Lee,
Byoung-Wook Yoon, Byoung-Jun Choi
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyung Hee University Dental School

Bisphosphonates (BPs) are a class of agent used to treat patient with osteoporosis or malignant bone metastases. BPs can be categorized into 2 groups: nitrogen-containing and non-nitrogen containing. Nitrogen-containing BPs are considered to have more toxicity. Despite their clinical benefits, bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw(BRONJ) is a significant complication to patients receveing these drugs.

Since the first description of BRONJ in 2003 by Marx, the number of reports on BRONJ has been rapidly increasing. BRONJ is considered as an emerging problem in oral & maxillofacial surgery.

Generally, osteonecrosis in the maxilla is rare, however BRONJ is found both in the maxilla and the mandible. This is an important feature of BRONJ compared to common infectious osteomyelitis of the jaw.

Growing number of case reports, suggest that bisphosphonate therapy may cause exposed, necrotic bone. BRONJ has simillar features compared to IORN (infected osteoradionecrosis). BRONJ has meaningful features established through the interestigation on histopathologic and radiographic findings. These features have an impact on treatment plan and prognosis. This presentation contemplates on features of histopathologic and radiographic findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

Key words: Bisphosphonate, BRONJ, Alendronate

Ⅰ. 서 론

Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw란 악골에 방사선 치료를 받은 경력이 없으며 bisphosphonates(BPs)를 꾸준히 복용한 환자들에서 8주 이상의 골노출을 보이는 것을 주증상으로 하는 질병이다[1]. 2003년 Marx[2] 등에 의해 처음 보고되었으며, 당시에는 악성종양으로 인한 골흡수를 방지하기 위한 환자들에게서 나타나는 특이한 증상으로서 보고되었다. 이후 2003년 처음으로 학계에 정식으로 보고되기 시작하여 현재는 BPs를 투여받은 환자들에게서 나타나는 합병증으로서 구강악안면영역의 새로운 위험 요소로 부각되고 있다[3].

BPs는 골다공증이나 골내 악성 종양 전이의 예방을 위해 널리 사용되어온 약제이다. BPs는 nitrogen을 포함하는 것과 포함하지 않는 그룹으로 나뉘는데, nitrogen을 포함하는 그룹이 더 독성이 높다. 그 중Alendronate(Fosamax)는 골다공증 및 골결핍증에서 가장 널리 사용되는 경구용 약물이다. Residronate (Actonel)는 다른 경구용 약물로써 골다공증 및 골결핍증을 치료하는 약물로써는 두 번째로 많이 사용된다. 이 두 약물 모두 골에서의 반감기가 10년 이상이나 되는 것으로 보고되고 있다.

Pamidronate (Aredia)는 muliple myeloma, metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, 악성 종양의 반응으로 생기는 과칼슘혈증 환자에서 암과 관련된 골흡수의 치료제로 사용되어 온 정맥 내 주사제이다. Zoledronate(Zometa) 역시 다른 nitrogen을 포함하는 정주용 약물로써 다른 것에 비해 10000배가 넘는 효능을 가지는 약물이다[3,6].(Table.1.)

일반적으로 골괴사증이 상악에서 발생하는 경우는 드물지만, BRONJ는 상악과 하악 모두에서 발견되어지고 있으며, 이는 염증성 악골 골수염과 BRONJ를 구별하는 중요한 임상적 차이점 중 하나이다[3,4].

최근에 보고되고 있는 여러 임상 증례를 볼 때 bisphosphonates 치료는 골노출 및 골괴사를 유발할 수 있는 것으로 보인다[5]. 이 약제에 의해 발생된 골괴사증은 일반적으로 악골 내의 방사선 조사 후 나타나는 골괴사증과 환자의 기왕력을 제외하면 임상

권 용 대
130-701 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 치과대학 부속병원 구강악안면외과
Kwon Yong-Dae
Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, KyungHee University Dental School, Hoegi 1, Dongdaemunku, Seoul, 130-701, Korea
Tel: 82-2-958-9440 Fax:82-2-966-4572
E-mail : kwony@khu.ac.kr

적으로는 큰 차이가 없다. 그렇지만 병리조직학적 연구 및 방사선학적 고찰을 통해 BRONJ가 가질 수 있는 특징을 조사하는 것도 의미있을 것으로 사료된다. 이와 같은 특징을 규명하여 치료 방법 및 예후에 영향을 줄 수 있으므로 골수염 환자 진료 시 병력 조사 및 약물 복용에 대한 검사가 필히 요구된다. 본 논문에서는 2006년 5월부터 2008년 5월까지 본원에 내원한 환자들 중 AAOMS의 진단 기준에 의거하여 이에 부합되는17명의 bisphosphonate-related osteonecrosis 환자를 확진하였다. 이 논문의 목적은 이17명의 환자 중 조직 및 방사선적 소견이 확보된 환자의 자료를 분석하여 BRONJ의 병리조직학적 소견 및 방사선학적 특징에 대하여 알아보고자 한다.

Ⅱ. Bisphosphonate-related osteonecrosis (BRONJ)의 병리조직학적 소견

일반적인 골괴사증의 병리조직학적 특징은 명확하지 않다. 하지만, 이들의 대부분이 중성구, fibrin 및 조직 잔해들이 골조각과 함께 육아조직 혼합되어 구성되어 있는 양상을 보인다. 또한 이환되지 않은 골의 말단부에서는, 연조직에 림프구 및 혈장 세포가 침윤되어 있다[7,8].

BRONJ에서 보이는 병리조직학적 특징은 일반적인 염증성 악골 괴사증과 특징적으로 구별되는 소견은 없으나, 일반적으로 보았을 때 다음과 같은 특징을 나타낸다. 파골 세포가 원래의 ruffled border의 형태가 사라진 채, Howship's lacuna 내에 잔존하는데 이때 골표면으로부터 떨어져 나와 죽게 된다[6,9,10] (Fig.1)[7]. 또한 osteocytic lacuna 내에 골세포가 존재하는 양상을 보인다[6,8] (Fig.2). 많은 spindle-shape cell과 함께 혈관이 자라들어가며 많은 양의 방선균 군집이 괴사된 골이 있는 영역에서 발견되는데 이는 골괴사가 진행되어 만성적으로 되었을 때 주로 나타나는 현상이다[8,9] (Fig.3). 거의 모든 BRONJ에서 방선균 군집이 발견되는 것은 이로써 설명할 수 있다. 하지만, 이는 일반적인 골괴사증과 구분되는 소견은 아니며, 만성적으로 골이 노출되었을 때 나타날 수 있다.

Ⅲ. Bisphosphonate-related osteonecrosis (BRONJ)의 방사선학적 소견

일반적인 골괴사증에서 초기에는 방사선학적으로 명확한 골소주 양상(trabecular pattern)의 파괴나 골흡수 양상을 관찰할 수 없다. 처음에 병소부는 희미하게 나타나다가 점점 반점 형태로 정상적인 골이 중심부에 존재하며 주변부에 존재하는 양상을 보인다. 중심부의 죽은 골은 부골화된다[10,11].

통상의 방사선 사진상에서 관찰되는 특징은 BRONJ의 초기에 골이 노출되기 전, 치조 백선의 경화가 나타나며 이는 BPs의 과광화 작용의 일환이라고 생각된다[6] (Fig.4). 특징적으로, 반대로 치조 백선이 아예 소실되는 것이 관찰되기도 하며 또한 치주 인대 공간이 넓어지는 것이 관찰되는데 이는 골융해와 관련된 것으로 보인다[6,12] (Fig.5). 가장 특징적인 양상은 치아 발거 후 발치와의 형태가 사라지지 않고 치조백선이 잔존하는 것이다(Fig.6)[6,9].

컴퓨터 단층 촬영 영상에서는 명확한 부골화 양상을 관찰할 수 있으며(Fig.7)[12,13], 상악골에 발생하였을 때는 거의 대부분 화농성의 상악동염과 함께 나타난다(Fig.8)[9]. BRONJ가 진행될수록 만성화된 골수염 양상을 나타내며(Fig.9)[9,12], 하악골에서는 골막 반응(periosteal reaction)을 특징적으로 관찰할 수 있다[9] (Fig.10).

Panorama와 같은 통상의 방사선 사진상에서는 일반적인 골괴사증과 BRONJ은 명확히 구별되는 점은 없다. 하지만, 위에 기술한 바와 같이 컴퓨터 단층 촬영에서는 일반적 골괴사증에서 보이지 않는 골막 반응 등의 특징적 양상이 나타난다.

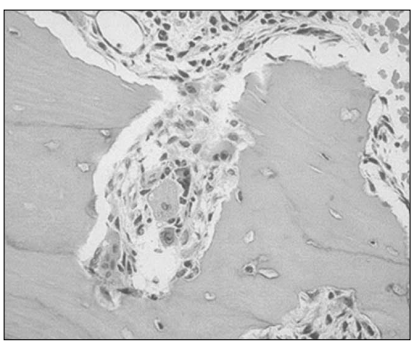

Fig. 1.[7] Numerous osteoclast in a tissue specimen from a patient with bisphosphonate treatment. Note the osteoclast is observed to lose its normal ruffled border at the Howship lacuna resorption site (H-E stain, original magnification X200).

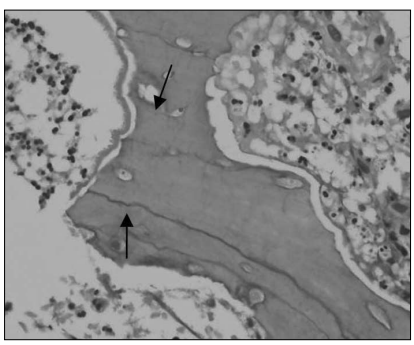

Fig. 2. The osteocytes in empty osteolytic lacunae (H-E stain, original magnification X400)

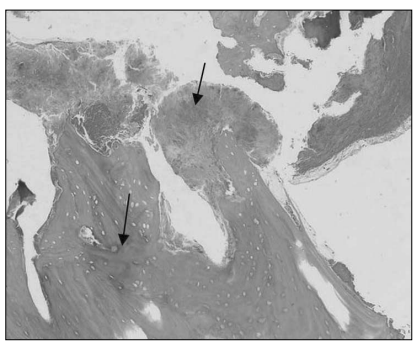

Fig. 3. Pseudoepitheli-omatous hyperplasia & spindle-shape cell at the site of a necrotic bone. Actinomyces growing on the bony surface(H-E stain, original magnification X100)

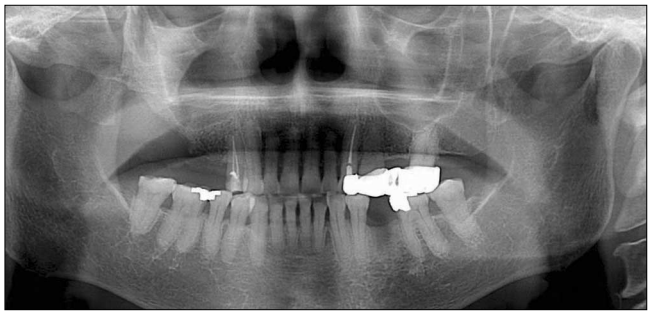

Fig. 4. Sclerosis of the lamina dura may seen before exposed bone developes.

Fig. 5. Widening of the periodontal ligament space may be an early or overt sign of bisphosphonate toxicity to the alveolar bone and may also be associated with significant osteolysis.

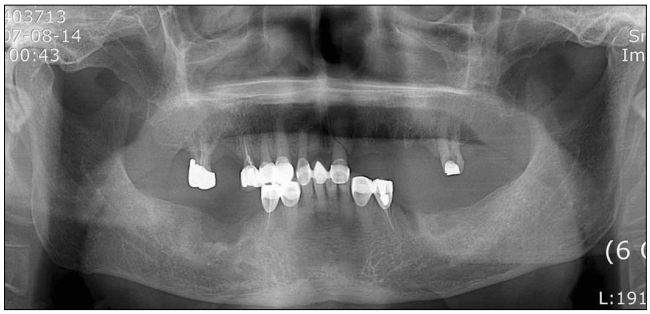

Fig. 6. After extraction, the extraction sockets remain.

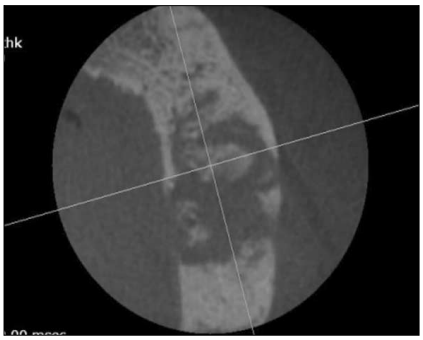

Fig. 7. Bone sequestration was predominant in advanced stage of disease

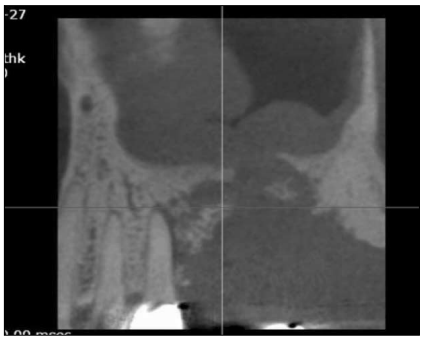

Fig. 8. Maxillary involvement was always associated with purulent sinusitis

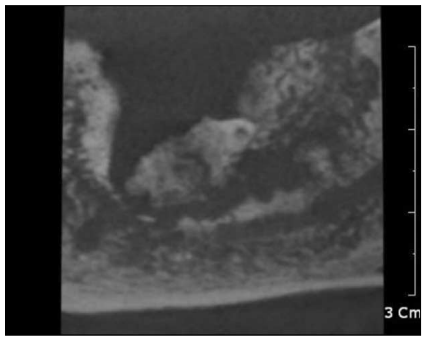

Fig. 9. The CT features of jawbone disease resembled those of a chronic osteomyelitic process : osteolysis is evident

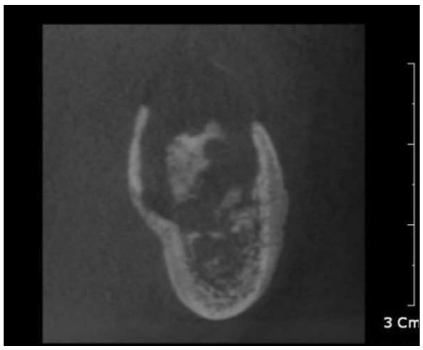

Fig. 10(A). Periosteal reaction & bone squestration were flank.

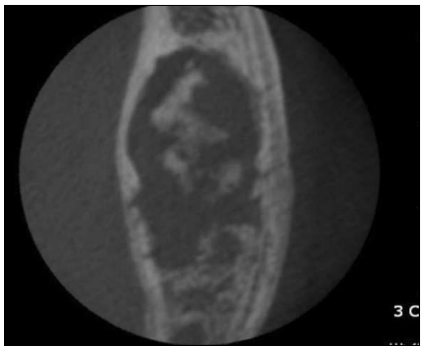

Fig. 10(B). Periosteal reaction & bone squestration were flank.

Table 1. Primary indications and dosage information for all bisphosphonates currently available

Agent	Preparation	Indication	Relative potency
Non-nitrogen containing BPs			
Etidronate	Oral	Osteoporosis, Paget disease	1
Clodronate	Oral,IV	Bone metastasis, Multiple myeloma	10
Tiludronate	Oral	Multiple myeloma	100
Nitrogen containing BPs			
Alendronate	Oral	Osteoporosis	1000
Residronate	Oral	Osteoporosis	1000
Ibadronate	Oral	Osteoporosis	10,000
Pamidronate	IV	Bone metastasis, Multiple myeloma, Paget disease	100
Zoledronate	IV	Bone metastasis	20,000~100,000

Ⅳ. 총괄 및 고찰

골다공증은 45세 이상의 성인에게서 발생되는 질환으로써 이는 남성과 여성 모두에서 나타날 수 있으나 폐경기 이후 여성에게서 더 많이 나타난다. 이는 폐경기 이후의 estrogen 감소가 골모 세포로의 분화를 낮추기 때문이라고 생각된다[14,15]. 현재 우리나라에서 노령화가 가속되면서 이러한 골다공증에 이환되는 환자 역시 증가 추세에 있다. 이에 따라 BPs를 복용하는 환자가 증가하고 있으며 따라서 BRONJ 증례의 숫자도 증가할 것으로 예상된다.

골다공증에 이환된 환자는 방사선 사진에서 관찰했을 때 하악골 하연 경계가 얇아지면서 치아가 소실되고, 해면골 및 피질골의 내골성 변연이 변화하게 된다. 이는 골용해 과정이 진행되면서 나타나는 현상으로 PMI(panoramic mandibular index) 등에 의해서 정량적으로 나타낼 수 있다[16].

전술한 바와 같이 염증성 악골 골수염 초기에는 방사선학적으로 명확한 골소주 양상(trabecular pattern)의 파괴나 골흡수 양상을 관찰할 수 없으나 골수염이 진행되어감에 따라 처음에 희미하게 나타나던 것이 점점 반점 형태로 되면서 정상적인 골이 중심부에 존재하며 그 주변에 방사선 투과성의 병소가 나타나게 된다. 이후에 중심부의 골은 부골화되는 양상을 보인다[6,9,12].

위에서 언급한 바와 같이 BRONJ의 병리조직학적 소견과 방사선학적 특징은 다른 골괴사증과 구별되는 특징이 있으나 이와 같은 특징들이 BRONJ라는 것을 확실히 판별할 수 있는 것은 아니며, 현재까지의 연구에서는 위와 같은 특징들만이 나열되었을 뿐, 감별 진단할 수 있는 진단 기준은 미흡한 것이 사실이다.

최근에 Bedogni (2008) 등은, 컴퓨터 단층 촬영 및 자기 공명 촬영 영상을 분석하여 BRONJ의 특징적 소견을 기술하였다. 컴퓨터 단층 촬영 영상에서는 증가된 골밀도, 확연한 골막 반응(periosteal reaction), 부골화가 나타났다. 자기 공명 촬영에서는 컴퓨터 단층 촬영 영상보다 더 특징적으로 일반적인 악골 골수염과 구별할 수 있는 소견을 볼 수 있었다. 일반적인 악골 골수염은 T1 영상에서는 낮은 신호 강도를 보였으며, T2 영상에서는 높은 신호 강도를 보였다. 또한 부골화 된 부위에서는 T1 및 T2 모두에서 낮은 신호 강도를 보였다. 하지만 BRONJ에서는 노출된 골에서는 T1과 T2 영상에서 모두 낮은 신호 강도를 보였으며 IR 영상에서도 마찬가지였는데 구성 요소 중 물이 부족하기 때문으로 여겨지며 이는 골괴사증 양상을 의미하는 것이다. 노출되지 않은 골에서는 T1에서 hypointensity, T2 및 IR에서 hyperintensity를 보였으며 이는 염증 양상과 관련된 것으로 보이며 골수염 양상을 의미한다. 만약 BRONJ가 진행되어 심한 단계까지 가면 이 두 가지 양상이 같이 나타난다고 하였다[9,12,17]. 통상적인 방사선 사진상에서 나타나는 특징은 BRONJ의 진단 기준을 제시하는 것이 미흡하므로, 이와 더불어 컴퓨터 단층 촬영 영상 및 자기 공명 영상을 통해 BRONJ만이 가질 수 있는 특징들과 병리조직학적 소견을 통합하여 관찰한다면 BRONJ의 보다 객관적인 진단 기준을 확립할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-376.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-1117.
3. Kwon YD, Yoon BW, Walter C. Bisphosphonate, is it an emerging risk factor in oral surgery J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg 2007;29:456-462.
4. 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.

5. 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;65:2397-2410.
6. Marx RE. Oral & intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws. Florida: Quintessence Co, Inc; 2007.
7. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 2006;35:155-160.
8. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E et al. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. Virchows Arch 2007;451:1009-1017.
9. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:358-364.
10. Hansen T, Kirkpatrick CJ, Walter C, Kunkel M. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis--a paradoxical observation Virchows Arch 2006;449:448-454.
11. Boonyapakorn T, Supanchart C, Reichart PA. Radiopaque lesion with peripheral radiolucency of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102:713-718.
12. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008;42:841-847.
13. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol 2006;35:236-243.
14. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. Dentomaxillofac Radiol 2002;31:84-92.
15. Devlin H, Horner K. Diagnosis of osteoporosis in oral health care. J Oral Rehabil 2008;35:152-157.
16. Vlasiadis KZ, Skouteris CA, Velegrakis GA, Fragouli I, Neratzoulakis JM, Damilakis J et al. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. Maturitas 2007;58:226-235.
17. Kaneda T, Minami M, Ozawa K, Akimoto Y, Utsunomiya T, Yamamoto H et al. Magnetic resonance imaging of osteomyelitis in the mandible. Comparative study with other radiologic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:634-640.