

## 유전자 재조합 인간 부갑상선호르몬(1-34)으로 회복된 비스포스포네이트 연관 악골 괴사 증례

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실<sup>2</sup>

이수진<sup>1</sup> · 허지혜<sup>1</sup> · 김원진<sup>1</sup> · 김경민<sup>1</sup> · 차인호<sup>2</sup> · 이유미<sup>1</sup>

### A Case of Intractable Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Treated with Teriparatide

Sujin Lee<sup>1</sup>, Ji Hye Huh<sup>1</sup>, Won Jin Kim<sup>1</sup>, Kyoung Min Kim<sup>1</sup>, In-Ho Cha<sup>2</sup>, Yumie Rhee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

Bisphosphonates are the most widely used medications for treating high bone turnover osteoporosis, Paget's disease of bone, multiple myeloma and metastatic carcinomas, etc. However, a destructive complication of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) can occur. The treatments of BRONJ are challenging and the currently recommended managements for BRONJ are still controversial. Our case demonstrated that teriparatide can be a treatment of choice for intractable BRONJ, which had not been cured for 2 years even with the proper surgical treatment and withdrawal of bisphosphonates.

**Key Words:** Bisphosphonate, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), Teriparatide

비스포스포네이트는 골다공증 치료제로 가장 많이 투약되는 약물로 강력하게 골 흡수를 감소시켜 골량이 증가된다. 이는 파골세포의 활성도를 억제시킬 뿐 아니라 환자에서 골전이로 인한 고칼슘혈증에도 치료제로 사용되고 있다. 하지만 2003년 Mark 등이<sup>1</sup> 비스포스포네이트를 사용한 환자에서 발생한 비스포스포네이트 관련 악골괴사(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)를 처음 보고한 후, 유사 증례들이 증가하고 있다. 이를 적절히 치료하는 방법에 대한 논의가 필요한 상태이다.

BRONJ는 악골에 방사선 치료를 받지 않았으며, 비스포스포네이트를 과거에 복용하였거나, 현재 복용하고 있는 환자에서 악골 부위에 뼈가 노출되어 있으면서 적절한 치료에도 불구하고 8주 이상 치료되지 않는 경우에 진단할 수 있다.<sup>2</sup> 드물지만 치명적인 합병증에 대해 수술을 통한 외과적 처치, 부갑상선호르몬을 이용한 약물요법 등 여러 방법들이 제시되어왔으나 장기간의 예후 및 치료 결과를 보장하는 처치법은 아직 정립되지 않았다. 이에 본 저자들은 BRONJ 발생 후 비스포스포네이트의 중단 및 적절한 치료에도 불구하고 2년 이상 호전되지 않는 환자들 유전자 재조합 인간 부갑상선호르몬(1-34)으로 치료하여 호전된 경과 및 이후 다시 비스포스포네이트 재개 속에서도 문제가 없어 이를 보고하는 바이다.

**Received:** April 30, 2012 **Revised:** August 20, 2012

**Accepted:** August 24, 2012

**Corresponding Author:** Yumie Rhee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 120-749, Korea

Tel: +82-2-2228-1973, Fax: +82-2-392-5548

E-mail: YUMIE@yuhs.ac

## 증 례

72세 여자환자로 좌측 하악 구치부 통증을 주소로 2008년 4월 구강악안면외과에 내원하였다. 과거력상 8년 전 고혈압과 고지혈증 진단받고 항고혈압제와 항고지혈증 약제를 투약 중이었고, 7년 전에는 오른쪽 대퇴부 골절로 내부고정술(internal fixation)을 받았으며, 3년 전 흉추 12번 및 요추 1번 압박 골절 및 골다공증을 진단받고, 1주일에 한 번씩 35 mg의 리제드로네이트를 3년간 경구 복용 중이었다. 그 외에 특이 병력 없었으며 가족력도 특이 사항 없었다.

내원 당시 시행한 이학적 검사상 급성 병색 보였고, 좌측 하악에 통증 및 부종이 있었으며, 고름이 관찰되었다. 이후 항생제 복용 및 치주소파술을 시행하였으나 염증 호전되지 않고 상처가 8주 이상 지속되었으며, 당시 시행했던 단층컴퓨터촬영 스캔에서 좌측 하악체 부분에 주위와 경계가 불명확한 불규칙한 경화가 관찰되었고(Fig. 1A), 방사선 투과 병

변(radiolucent lesion) (Fig. 1B)이 관찰되었다. 이 환자는 3년 이상 비스포스포네이트를 복용한 과거력 및 상기 증상으로 BRONJ 진단받고, 2008년 5월 28일 괴사된 뼈 조직을 제거하는 부골 적출술(sequestrectomy)을 시행받았다. 부골 적출술 시 시행했던 조직검사 결과에서 골괴사 및 만성 비특이적 염증소견(bone necrosis and chronic nonspecific inflammation)을 보였다. 이후 틀니 제작하여 지내던 중 2010년 10월 틀니 부분 잇몸 부종 및 통증으로 고름이 생겨 발치하였으나, 발치한 부위에서 출혈이 지속되고 골생성이 되지 않아 내분비내과에 의뢰되었다.

2008년 BRONJ 진단 받았을 당시 b-CrossLaps (CTx) 0.221 ng/mL (정상치 1.008)이었으며, 2010년 내분비 내과로 의뢰되었을 당시 혈청 칼슘 8.7 mg/dL (정상치 8.5-10.5), 인산 2.9 mg/dL (정상치 2.5-4.5), 혈청 총 단백 7.1 g/dL (정상치 6.0-8.0), 알부민 4.3 g/dL (정상치 3.3-5.3), 혈액 요소질소 16.0 mg/dL (정상치 5.0-25), 크레아티닌 0.82 mg/dL (정상

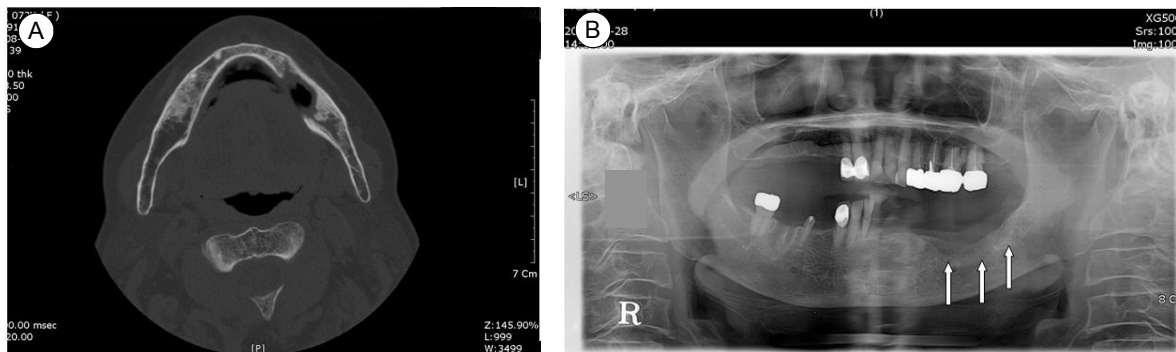


Fig. 1. (A) Initial CT scan, transverse view. Low attenuated intrabony lesion and destructive bony change of left mandibular body area. (B) Panoramic radiograph. A osteolytic lesion in the edentulous ridge of left mandibular body on initial examination.

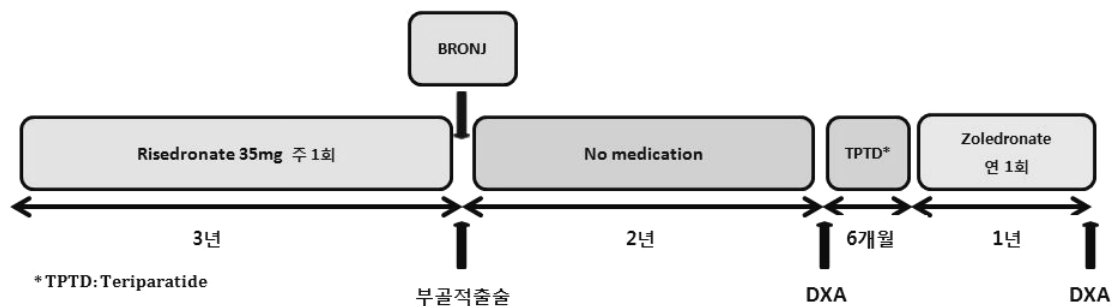


Fig. 2. Medication history.

치 0.5-7.5), alkaline phosphatase 48 IU/L, (정상치 38-115), AST 21 IU/L (정상치 13-34), ALT 17 IU/L (정상치 5-46), 총 콜레스테롤 211 mg/dL (정상치 100-220)였다. 골대사 표지자 b-CTx는 0.333 ng/mL (정상치 1.008), Osteocalcin 22.67 ng/mL (정상치 15-46), PTH 20.61 pg/mL (정상치 15-65), 25-OH-Vitamin D 28.56 ng/mL (정상치 9-37.6)였으며 24시간 소변 칼슘량은 335.1 mg/hr (정상치 70-180)이었다.

내분비 내과에 의뢰된 후 이중 에너지 방사선 흡수법(DEXA)으로 시행한 골밀도 결과 L1-L4의 T-score가 -2.7, 경부 대퇴골에서의 T-score는 -3.6, 전체 대퇴골에서의 T-score는 -2.4로 골다공증 소견이었다. BRONJ 호전이 없었고, 골절에 대한 위험도가 높았기 때문에 테리파라타이드를 하루에 20 ug씩 피

하주사로 2010년 12월에 투여하기 시작하여 6개월 동안 투약했다(Fig. 2). 5개월 후 혈청 b-CTx 및 osteocalcin이 각각 처음에 비해 227%, 249% 증가하였고(Fig. 3), 파노라마 방사선 촬영술(panoramic radiography) (Fig. 4)에서 하악골에 골생성이 일어난 것을 확인할 수 있었으며, 임상적으로도 잇몸 병변이 호전된 것을 확인하였다.

테리파라타이드 중단 이후, 증가된 골량의 유지목적으로 졸레드로네이트 5 mg을 정맥 투여하였으며, 이후에도 지속적으로 부작용 발생 없이(Fig. 4) 외래에서 추적 관찰 중이며, 2012년 3월 시행한 골밀도 측정 결과 L1-L4의 T-score는 -2.2, 경부 대퇴골 T-score -3.4로 2010년에 비해서 각각 18%, 5%씩 증가되었으며, 전체 대퇴골은 T-score -2.4로 변화 없었다.

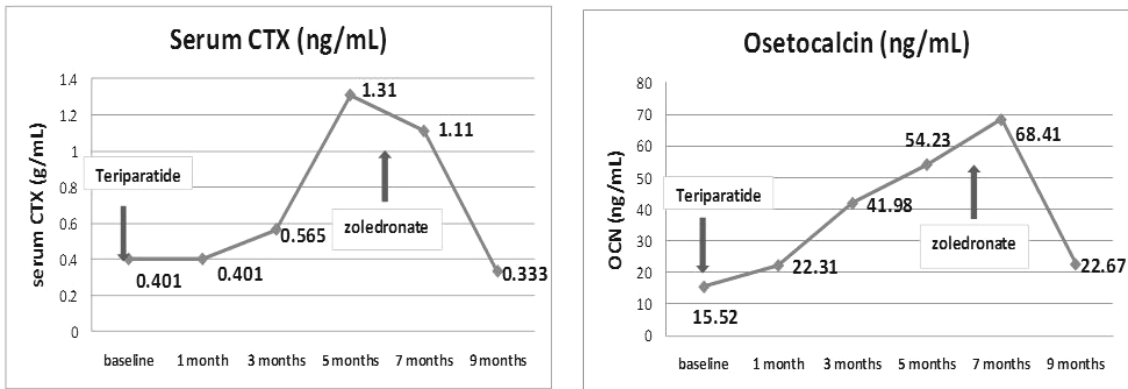


Fig. 3. Serum CTX and osteocalcin levels were elevated after teriparatide therapy.

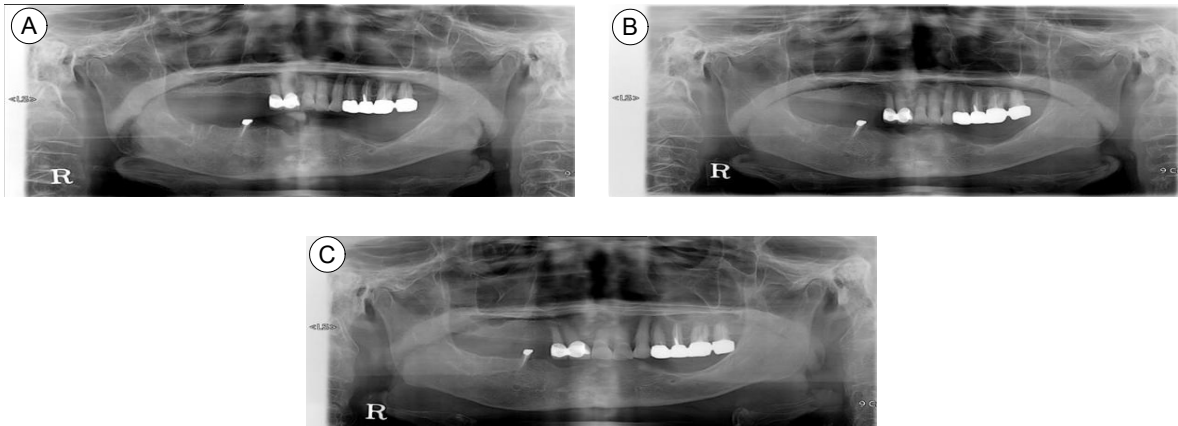


Fig. 4. Panoramic radiographs. (A) At the point of starting the teriparatide. (B) 8 months after teriparatide. (C) 6 months after restarting bisphosphonate.

## 고 찰

비스포스포네이트는 파골세포의 활성을 낮추어 골흡수를 줄이며, 이에 따라 골모세포의 활성도가 감소되어 골의 재형성(bone remodeling)을 억제시키는 약제로, 골다공증 예방 및 치료 목적으로 가장 많이 쓰이고 있는 약제다. 최근 들어 이 약제와 관련된 약골괴사(BRONJ)가 발생하는 경우가 보고되고 있다.<sup>1,2</sup> 가장 널리 쓰이는 알렌드로네이트로 인한 골괴사 발생률은 0.01~0.04%로 보고되었고,<sup>2</sup> 본 증례의 환자가 복용하고 있었던 경구 리제드로네이트로 인한 골괴사도 보고된 바 있다.<sup>3</sup>

비스포스포네이트 관련 약골 괴사는 고령, 여성, 말치 과거력이 있는 환자에서 발생 빈도가 높으며,<sup>4</sup> 상악골보다는 하악골에 많이 발생하며, 특히 후방부 설측에 호발하는 것으로 알려져 있는데 이는 다른 부위에 비해 점막이 얇고 혈관 분포가 좋지 못하고, 뼈돌출이 현저하여 위험에 노출되어 있을 뿐 아니라, 비스포스포네이트에 의하여 나타나는 골 재형성 억제 효과도 강하기 때문이다.

BRONJ의 치료에 대해서는 아직도 논란의 여지가 많지만, BRONJ의 정도에 따라<sup>2</sup> 항생제 및 구강세척과 같은 보존적 치료와 외과적 처치를 할 수 있다. 보존적, 외과적 처치 외에도 부갑상선 호르몬<sup>5-7</sup> 혹은 고압산소요법을<sup>8</sup> 부가적으로 시도할 수 있다.

부갑상선 호르몬제로 사용되는 테리파라타이드는

부갑상선 호르몬 N말단의 34 아미노산을 포함하고 있는 합성 호르몬으로 조골모세포를 자극하여 파골모세포의 활성을 간접적으로 증가시켜 골의 재형성 속도, 피질골의 두께 및 해면골의 연결성을 증가시킨다.<sup>9,10</sup> 실제로 척추골절 과거력이 있는 1,637명의 폐경 후 여성에게 부갑상선 호르몬을 투여했을 때 척추 및 대퇴부 등 전체 골밀도를 증가시켰으며, 골절위험도가 65% 감소되고, 8개월 동안 투여해서 척추 골밀도가 10% 정도 증가하는 것을 보고한 바 있다.<sup>11,12</sup>

BRONJ 치료 시 비스포스포네이트 제제를 중단하는 것만으로도 치료의 효과가 나타날 수 있으나,<sup>13</sup> 치과적 수술로 해결되지 않는 BRONJ를 테리파라타이드 투여로 치유한 증례가 있으며, 국내에서도 보고된 증례가 있다(Table 1).<sup>6,14</sup> 본 환자에서도 보존적 치료, 외과적 처치 및 비스포스포네이트 제제를 중단하였음에도 불구하고 2년이 지나도 골형성이 되지 않고, 염증이 해결되지 않아 테리파라타이드를 부가적으로 6개월 동안 1일 1회 20 mcg을 피하지방에 투여하였다.

BRONJ에 대한 치료로서<sup>15</sup> 테리파라타이드의 치료 용량 및 유지기간에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.<sup>16</sup> 테리파라타이드는 투약 중단 시 증가한 골량이 감소하게 되기 때문에 투약 후 골량 유지를 위한 조치가 있어야 한다. Rhee et al.<sup>17</sup> 등이 실험한 결과에서 테리파라타이드를 투여하다가 중단한 경우 증가

**Table 1.** Cases of BRONJ treated with teriparatides in Korea

Author and year	Patients Sex/Age	Bisphosphonate	BP Duration (years)	Teriparatide duration (months)	Dental treatment	BRONJ site
(Kwon et al. 2011)	M/88	Risedronate	5	1	Marginal resection	Mandible
	F/74	Alendronate	8	3	Marginal resection	Mandible
	F/80	Alendronate	3	2	Segmental resection	Mandible
	F/76	Alendronate	3	1	Decortication and curettage	Mandible
		Risedronate				
	F/79	Ibandronate	5	2	Surgical debridement, sequestrectomy	Mandible
	M/68	Alendronate	4	3	Spontaneous regression	Maxilla
(Song et al. 2008)	F/74	Alendronate	5	6	Debridement and curettage	Mandible

했던 골밀도가 감소하게 되는데, 이를 비스포스포네이트를 이어서 사용한 경우 예전 치료의 골량 및 골밀도에 대한 효과를 유지한 결과를 보고한바 있으며 다른 연구에서도 실제로 테리파라타이드를 중단하고 2년 반 이후에 척추 골밀도가 2~3% 감소하는 것을 보고하였다.

이 환자는 테리파라타이드를 투여하기 전에 비록 비스포스포네이트를 사용하였지만 FRAX<sup>®</sup> (Fracture Risk Assessment Tool)를 이용하여 계산한 고관절 골절 및 대퇴부 골다공증성 골절에 대한 10년 발생률이 각각 19%, 11%로 골절 위험도가 높은 환자였으며, 골다공증에 대한 지속적인 치료가 필요한 상태였기 때문에, 테리파라타이드 중단 시 발생하는 골밀도 감소를 막기 위해 졸레드로네이트 5 mg 1회를 정맥투여 하였다.<sup>18</sup> 테리파라타이드 투여 후 15개월 되는 시점에서 골밀도를 재평가하였고, FRAX<sup>®</sup>로 계산한 골절 위험도는 각각 17%, 9.1%로 감소한 것을 확인할 수 있었다.

본 증례는 비스포스포네이트를 사용해야 하는 심한 골다공증 환자에서 발생한 BRONJ 합병증으로 복용하고 있던 비스포스포네이트를 중단하고, 수술적 치료에도 불구하고 치유되지 않았던 환자에서 테리파라타이드를 단기간 사용하여 골재형성을 증가시켜 골병변이 회복된 이후 비스포스포네이트 재투여 하였으나 합병증이 발생하지 않고 경과 관찰 중인 환자에 대한 보고이다.

## 결 론

악골괴사는 드물지만, 골다공증 치료제로 사용하는 비스포스포네이트의 복용으로 생기는 심각한 합병증의 하나이다. 치과에서 수술적 치료 및 약물 중단했음에도 잘 치유되지 않았던 비스포스포네이트 관련 악골괴사가 유전자 재조합 인간 부갑상선호르몬(1-34) 투여로 치유되었고, 이후 비스포네이트를 재시작하였으나 합병증 없는 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

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. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 2009;60:85-96.
3. 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.
4. Chung YS, Kim EK, Lee MS, Lee JK, Kwon YD, Park YD, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Characteristics of Patients in Korea. *J Korean Soc Osteoporos* 2010;8:73-81.
5. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:573-80.
6. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2012 Jan 5. [Epub ahead of print]
7. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011;33:1366-71.
8. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:96-106.
9. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-41.
10. Grey A. Teriparatide for bone loss in the jaw. *N Engl J Med* 2010;363:2458-9.
11. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathy-

- roid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
12. Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt DC, Rosen E, et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2166-72.
  13. Choi SW, Kim SR, Lee KB, Nam KW, Seo KB, Nam U, et al. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates. *J Korean Orthop Assoc* 2010;45:151-4.
  14. Song K-E, Min Y-K, Lee J-K, Lee KB, Joo HJ, Kwack K-S, et al. A probable case of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and recovery with parathyroid hormone treatment. *Current Therapeutic Research* 2008;69:356-62.
  15. de Souza Faloni AP, Queiroz TP, Comelli Lia RC, Cerri PS, Margonar R, Rastelli AN, et al. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2011; 22:2185-90.
  16. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
  17. Rhee Y, Won YY, Baek MH, Lim SK. Maintenance of increased bone mass after recombinant human parathyroid hormone (1-84) with sequential zoledronate treatment in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2004;19:931-7.
  18. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 15:992-7.