

2

약물 관련 악골 괴사증 (MRONJ) 환자에서 Pentoxifylline and Tocopherol의 효과: 문헌고찰

김무경, 김현제, 김동혁, 이의석, 임호경

고려대학교 구로병원 구강악안면외과

간추린 제목 : 약물 관련 악골 괴사증의 보존적 치료

ORCID ID

Moo-Kyeong Kim,  <https://orcid.org/0000-0001-8173-4185>

Hyun-Je Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-9586-3532>

Dong-Hyuck Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-0085-0975>

Eui-Seok Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-1818-1140>

Ho-Kyung Lim,  <https://orcid.org/0000-0003-4083-7721>

ABSTRACT

Effect of pentoxifylline and tocopherol for MRONJ patients: A systematic review

Moo-Kyeong Kim, Hyun-Je Kim, Dong-Hyuck Kim, Eui-Seok Lee, Ho-Kyung Lim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital

Running Title : Conservative Treatment of MRONJ

MRONJ (medication related osteonecrosis of the jaw) is a disease characterized by necrosis of the jaw that occurs after administration of anti-resorptive or anti-angiogenic drugs. However, etiology and effective treatment methods of MRONJ are not yet clearly identified. In this study, a systematic review was conducted to investigate the effects of pentoxifylline and tocopherol on MRONJ. A total of 5 clinical studies using pentoxifylline and tocopherol in MRONJ patients among the papers registered in Pubmed/medline were reviewed. Pentoxifylline and tocopherol were used for therapeutic purposes in 32 patients, and the mean age was 68 years for men and 74.21 years for women. Of the 32 patients, 20 patients were stage 2, 11 patients were stage 3, and one patient was stage 0. In the most cases, the triggering factor was extraction. All patients complained of pain in the lesion area before drugs administration. The average follow-up period was 10.6 months. After drugs administration, 29 patients (90.6%) showed improvement in symptoms in terms of bone exposure and pain. Administration of pentoxifylline and tocopherol in MRONJ may improve symptoms of pain and bone exposure. However, it seems that additional studies on the appropriate use and dose, timing and duration of administration are needed.

Key words : Medication-related osteonecrosis, Pentoxifylline, Tocopherol, Jaw

Corresponding Author

Ho-Kyung Lim, DDS, PhD, Clinical Associate Professor
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital,
148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Phone : 82-2-2626-1523 / Fax : 82-2-2626-2024 / E-mail : ungassi@naver.com

I. 서론

MRONJ (medication related osteonecrosis of the jaw)는 anti-resorptive 또는 anti-angiogenic 약물 투여 후 악골에 생기는 괴사성 질환이다. 2003년 Marx는 처음으로 pamidronate와 zoledronic acid의 사용으로 인한 난치성 악골 괴사를 발표하였다¹⁾. 그 후 다른 외과 의들에 의해 bisphosphonate를 투여 중인 환자들에게 비슷한 증상을 나타내는 증례들이 보고 되었다. 2010년 경에는, 비스포스포네이트 제제 뿐만 아니라 RANK ligand 저해제인 denosumab이나²⁾, anti-angiogenic 약물인 bevacizumab³⁾과 같은 약물 투여 또한 악골 괴사를 유발할 수 있는 약물로 소개가 되었다. 2014년 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)에 의해 발표된 position paper에서 MRONJ라는 용어가 확립되었고, 악골 괴사를 유발 하는 것은 비스포스포네이트 뿐만 아니라 다른 종류의 약물에 의해서도 생길 수 있다고 제시하였다⁴⁾.

Anti-resorptive 약물은 비스포스포네이트와 RANK ligand 저해제로 나눌 수 있다. 또 비스포스포네이트는 potency와 체내 잔류 기간에 따라서 intravenous (IV)와 oral bisphosphonate로 분류된다. IV bisphosphonate는 유방암, 전립선암, 폐암의 골전이를 막거나 multiple myeloma의 치료를 위해 사용되며⁵⁾, oral bisphosphonate는 주로 골다공증이나 골감소증, 파제트 병이나 골형성 이형성증의 치료에 사용된다^{6,7)}. 그 외 RANK ligand 저해제로는 denosumab, antiangiogenic agent로는 bevacizumab, sunitinib이 대표적이며, 이 약은 골다공증의 치료, 또는 종양의 치료를 위해 사용되고 있다.

MRONJ에 대한 병인은 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 골흡수의 과억제로 인한 bone remodeling 방해, 국소 감염, 혈관형성 방해, 지속적 미세골절, 면역의 억제, Vit D 결핍 등이 제시되고 있다⁴⁾. Corticoste-

roid, anemia(Hb<10g/dL), tobacco와 같은 요소들이 MRONJ를 악화시킬 수 있는 기여요인으로 지적되고 있다^{8,9)}. 또한, 치료를 위해서 약제의 중단, CHX rinse, 고압 산소치료, 항생제 투여, 수술, platelet rich fibrin의 사용, Low level laser therapy, teriparatide 처방과 같은 다양한 치료 방법들이 시도되고 있으나 아직 명확한 treatment protocol이 정립되어 있지는 않다^{10~13)}.

최근 MRONJ의 보존적인 치료법으로서 pentoxifylline과 tocopherol의 사용이 주목 받고 있다. Pentoxifylline과 tocopherol은 osteoradionecrosis (ORN) 환자의 치료법으로서 이용되고 있으며¹⁴⁾, 그 치료의 효과는 '방사선으로 생긴 섬유화'의 병인론에 입각한다¹⁵⁾. Pentoxifylline은 허혈성 심장질환 또는 파행(claudication)과 같은 말초혈관 질환의 치료에 사용되는 약물로¹⁴⁾, 적혈구의 유연성(flexibility)을 증가 시키고, 응집(agggregation)을 감소시키며, 혈관 이완(vasodilation), 염증반응을 저해하고, 백혈구의 내피세포로의 부착(adhesion)을 감소시킴으로써 말초혈관의 확장을 유도하는 것으로 알려져 있다^{16,17)}. Tocopherol은 지용성 조효소 중 하나인 Vitamin E로, 세포막의 lipid peroxidation을 항산화 작용을 통해 막아줌으로써, 말초순환기능장애에 도움을 주는 약물로 알려져 있다¹⁸⁾. Pentoxifylline과 tocopherol의 혼합 사용은 ORN의 예방 및 치료를 위해 사용되고 있으며, 많은 문헌에서 그 치료 효과가 보고되어 왔다¹⁹⁾.

MRONJ와 ORN의 진행 양상이 비슷하다는 점에 입각하여, 최근 들어 MRONJ의 치료에 pentoxifylline과 tocopherol을 사용한 증례들이 보고되고 있다. 따라서 저자는 이러한 문헌들을 고찰하여, 실제로 MRONJ에 pentoxifylline과 tocopherol이 효과가 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

Pubmed/medline에서 'tocopherol AND pentoxifylline AND osteonecrosis'를 검색어로 2022년 7월 7일 까지 검색하였으며, 총 13개의 결과가 나왔다. 이 중 방사선 골괴사증과 관련이 있는 논문, 악골과 관련이 없는 논문, 영문이 아닌 논문, 동물실험인 논문, review article를 제외하여 최종적으로 5건의 논문을 얻을 수 있었다. 각각의 논문에서 저자 및 발행 연도, demographic data (age, gender, MRONJ stage), underlying disease, predisposing medication, trigger factor, systemic antibiotics, surgical intervention, regimen of pentoxifylline and tocopherol, clinical presentation before pentoxifylline and tocopherol, 관찰 기간, presentation after pentoxifylline and tocopherol (pain, bone exposure)를 추출항목으로 조사를 시행하였다.

III. 결과

5편의 문헌에서 pentoxifylline과 tocopherol이 투약된 환자는 총 32명 이었다. 추출한 자료는 Table 1에 기술 하였다. Demographic data에서 남성은 8명 (평균연령 68세), 여성은 24명 (평균연령 74.21세) 이었다. Ruggiero가⁴⁾ 정의한 병기를 기준으로, 여성 24명 중 17명은 stage 2, 6명은 stage 3, 1명은 stage 0 이었고, 남성 8명 중 5명은 stage 3, 3명은 stage 2 이었다. Underlying disease는 보고되지 않은 6명 환자를 제외하고, 26명 중 골다공증인 환자가 11명(42.3%), cancer인 환자가 12명(46.2%), 다발성 골수종 환자가 3명(11.5%) 이었다. Alendronate를 투여한 환자는 11명, zoledronic acid를 투여한 환자는 14명, denosumab을 투여한 환자는 4명이었다.

32명의 환자 중에 10명만이 trigger factor를 보고 하

Table 1. Patients treated with pentoxifylline and tocopherol for MRONJ

Author and year	Demographic data (gender/age/stage)	Underlying disease	Predisposing medication	Trigger factor	Systemic antibiotic therapy	Intervention	Regimen of pentoxifylline and tocopherol	Clinical presentation before pentoxifylline and tocopherol	Follow-up extent (months)	Clinical Presentation after treatment with pentoxifylline and tocopherol
Varoni et al. (2021) ²⁰⁾	68/F/2	Cancer	Alendronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
	65/F/2	Cancer	Zoledronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Worsened
	53/F/2	Cancer	Zoledronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Stable
	51/F/2	Cancer	Zoledronate-Denosumab		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Worsened

Author and year	Demographic data (gender/age/stage)	Underlying disease	Predisposing medication	Trigger factor	Systemic antibiotic therapy	Intervention	Regimen of pentoxifylline and tocopherol	Clinical presentation before pentoxifylline and tocopherol	Follow-up extent (months)	Clinical Presentation after treatment with pentoxifylline and tocopherol
	93/F/2	Osteoporosis	Alendronate-Denosumab		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
	85/F/2	Cancer	Zoledronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
	65/M/2	Cancer	Denosumab		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
	90/F/2	Osteoporosis	Alendronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
	77/M/2	Cancer	Zoledronate		Yes	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 U.I./day			Healed
Seo et al. (2020) ²⁹⁾	F/61/2	Osteoporosis	Alendronate	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	10.6	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/79/3	Osteoporosis	-	Dental extraction	No	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, purulence, exposed bone	7.9	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/83/2	Osteoporosis	Risendronate, Alendronate	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	7.6	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/71/2	Osteoporosis	-	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	3.7	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/86/2	Osteoporosis	Ibandronate	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	2.8	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure

Author and year	Demographic data (gender/age/stage)	Underlying disease	Predisposing medication	Trigger factor	Systemic antibiotic therapy	Intervention	Regimen of pentoxifylline and tocopherol	Clinical presentation before pentoxifylline and tocopherol	Follow-up extent (months)	Clinical Presentation after treatment with pentoxifylline and tocopherol
	F/70/2	Multiple myeloma	-	-	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	1.8	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	M/84/2	Osteoporosis	Ibandronate	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	5.6	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/69/2	Osteoporosis	Alendronate	-	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	5.9	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	F/82/2	Osteoporosis	Alendronate	Dental extraction	No	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	3.9	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
Owosho et al. (2016) ³⁰⁾	63/M/3	Multiple myeloma	Zolendronate, Sunitinib	-	-	Saucerization	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, purulence, exposed bone	48	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	66/M/3	Multiple myeloma	Zolendronate, Alendronate	-	-	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, purulence, exposed bone	13	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	54/M/3	Metastatic gastrointestinal stromal tumor	Zolendronate	-	-	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, purulence, exposed bone	22	No pain or discharge, no bone exposure
	62/F/2	Metastatic breast cancer	Zolendronate, Denosumab	-	-	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, discharge, exposed bone	3	No pain or discharge, reduced in size, no bone exposure
	57/F/2	Metastatic breast cancer	Denosumab	-	-	Sequestrectomy	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain and bone exposure, right maxilla, left maxilla, and mandible	5	No pain and partial resolution of bone exposure
	68/F/2	Metastatic breast cancer	Zolendronate	-	-	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, bilateral bone exposure	3	No pain and partial bone exposure resolution

Author and year	Demographic data (gender/age/stage)	Underlying disease	Predisposing medication	Trigger factor	Systemic antibiotic therapy	Intervention	Regimen of pentoxifylline and tocopherol	Clinical presentation before pentoxifylline and tocopherol	Follow-up extent (months)	Clinical Presentation after treatment with pentoxifylline and tocopherol
	53/F/0	Metastatic breast cancer	Zolendronate	-	-	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800 I.U./day	Pain, swelling, no exposed bone	24	No pain or swelling
Magremanne and Reychler (2014) ⁽³¹⁾	58/M/3	Osteoporosis	Alendronate, Zolendronate	Dental extraction	Yes	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 1,000mg/day	Persistent pain, recurrent infection, lip paresthesia, bony spicule expulsion	12	Resolved pain and paresthesia, no more bony spicules, bone recovery
Epstein et al. (2010) ⁽²⁸⁾	58/F/3	-	Zolendronate	-	Yes	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Pain, purulence, exposed bone	3	No pain, erythema, or purulence; 16% decrease in area of exposed bone
	89/F/3	-	Pamidronate, Zolendronate	-	Yes	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Pain, purulence, exposed bone	19	No pain, erythema, or purulence; 92% decrease in area of exposed bone
	64/F/3	-	Aredia	-	No	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Pain, exposed bone	12	No pain, erythema, or purulence; 83% decrease in area of exposed bone
	81/F/3	-	Alendronate, Ibandronate	Dental extraction	No	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Rough/irregular bone at extraction site	10	No pain, erythema, or purulence; 100% decrease in area of exposed bone
	85/F/3	-	Alendronate	-	No	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Pain, exposed bone	12	No pain, erythema, or purulence; 94% decrease in area of exposed bone
	77/M/3	-	Zolendronate	Dental extraction	No	No	Pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 800mg/day	Rough/irregular bone at extraction site	9	No pain, erythema, or purulence; 57% decrease in area of exposed bone

였으며, 모두 다 발치로 나타났다. Systemic antibiotics는 32명 중 보고되지 않은 환자 7명을 제외 하고, 12명(48.0%)이 투여하였다. 부가적으로 MRONJ 치료를 위한 Surgical intervention은 총 32명 중 21명(65.6%)에서 시행되었으며, 11명(34.4%)은 수술적 치료가 시행되지 않았다. Surgical intervention을 받은 21명의 환자 중 12명(57.1%)이 sequestrectomy를, 9명(42.9%)의 환자가 saucerization을 받았다. 인용된 5개의 연구 모두 pentoxifylline은 800 mg/day를 투여하였으며, tocopherol은 연구마다 상이하게 투여되었다 (500mg twice a day or 400 mg twice a day or 400 U.I twice a day).

Pentoxifylline과 tocopherol 투여 전 증상은 통증, 골 노출, pus discharge, 부종으로 다양했다. 32명 환자 모두 통증이 나타났으며, 31명(96.9%)의 환자가 골 노출을 호소하였다. 또한 골 노출되지 않은 환자 1명도 발치 부위 불규칙한 골이 있었다. 경과 관찰 기간은 보고되지 않은 환자 9명을 제외하고, 평균 10.6개월이었다.

Pentoxifylline과 tocopherol 투여 후 29명(90.6%)의 환자에서 증상이 개선되었다. 고찰에 포함된 연구들에서는 “Healed”를 증상의 개선으로 평가하였다 20). 또한, 통증과 pus discharge는 32명 중 29명(90.6%)에서 없어졌으며, 2명(6.3%)은 악화되었고, 1명(3.1%)은 변화가 관찰되지 않았다. 골 노출의 크기의 측면에서 보고되지 않은 9명의 환자를 제외 하고 23명의 환자 중 14명(60.9%)의 골 노출이 완전히 사라졌으며, 7명(30.4%)은 골 노출의 부분적 감소가 관찰 되었다.

IV. 고찰

총 5편의 임상연구 문헌 고찰을 통해서 pentoxifylline과 tocopherol이 MRONJ의 치료에 효과가 있음을 확인하였다. 실제로 32명의 대상자 중에 90.6%(29/32)의 환

자가 통증 개선 및 pus discharge의 해소가 있었고, 또 60.9%(14/23)의 환자에서 골 노출의 감소가 있었다. 연구대상자는 상대적으로 고령의 여성 환자가 더 많았는데, 이는 폐경 이후에 증가하는 골다공증의 발현과 관련이 있으며, 또한 유방암의 경우 여성 한정적인 질병이기 때문일 것으로 생각된다.

Pentoxifylline은 methylxanthine 유도체이며, cyclic nucleotide phosphodiesterase의 비선택적 저해제로 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) phosphodiesterase를 저해하여, 적혈구에서 cAMP의 농도를 증가시키며, 유연성 (flexibility) 을 증가시킨다²¹⁾. Tocopherol은 유기화합물로서, 지질 과산화(lipid peroxidation)를 막아 세포막을 보호하고, 베타 성장 인자(growth factor-beta)의 변성을 저해한다. Delanian, S.(2004)²²⁾의 연구에서 ORN에서 반복적인 방사선 조사는 골수의 섬유화를 유발하고, 결국 골의 저혈관화를 일으킨다고 하였다. 그리고 이 저혈관화는 pentoxifylline 과 tocopherol의 항산화 치료를 통해 되돌릴 수 있다고 제안하였다. 따라서 ORN과 마찬가지로 MRONJ의 병인 중에 하나인 혈관 형성의 관점에서 생각했을 때, pentoxifylline과 tocopherol이 질환의 개선에 긍정적인 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 본 고찰에서도 실제로 그러한 경향을 관찰할 수 있었다.

ORN에 미치는 Pentoxifylline and tocopherol의 효능에 관한 임상연구는 활발히 진행되어 왔다. Delanian, S (2005)²³⁾에 의해 처음으로 ORN에서의 pentoxifylline과 tocopherol의 전향적 연구가 진행되었다. 저자는 18명의 ORN 진단을 받은 환자에서 10명의 환자에서는 pentoxifylline과 tocopherol을 투여 하였고, 8명의 환자에서는 pentoxifylline과 tocopherol에 clodronate를 추가 투여하였다. 그 결과 pentoxifylline과 tocopherol만 투여한 10명의 환자 중 9명이, clodronate를 같이 투여한 환자군에서는 8명중 7명이 점막 치유를 보였음을

확인하였다. 또한 D'Souza, J (2014)²⁴⁾는 pentoxifylline 800mg/day, tocopherol 1000 IU/day, doxycycline 100mg/day를 투여한 후향적 연구를 진행하였다. 저자는 stage1 과 stage2 의 환자군에서 70% 치료율을 가졌고, stage 3 환자에서는 40%가 안정적이라고 발표 하였다. Patel, V.(2016)²⁵⁾은 두정부 방사선 치료를 받은 82명에서의 390개의 발치와의 양상을 후향적으로 연구하여, 발치 전 평균 11개월, 발치 후 평균 13.6개월 pentoxifylline 과 tocopherol을 투여한 환자에서 기존 ORN 발병율이 7% 인 것에 비교하였을 때 1.7%로 낮았다고 보고 하였다. Martos-Fernandez, M (2018)¹⁴⁾은 pentoxifylline과 tocopherol은 방사선 치료를 받은 환자에서 발치 후 발생 할 수 있는 ORN을 예방하는데 효과적이라고 하였다. 그러나 18개월 미만 기간의 pentoxifylline과 tocopherol의 투여는 반대의 효과 (rebound effect)를 낼 수 있으며, 또한 2-3년 이상의 투여는 불필요 하다고 하였다.

MRONJ 유도 후 Pentoxifylline and tocopherol의 효능을 검증하는 in vivo animal study도 진행되어 있다. Delfrate, G (2022)²⁶⁾는 rat에 zolendronic acid를 투여 후 발치를 하여 MRONJ 유도를 통한 pentoxifylline과 tocopherol의 예방적(prophylactic) 효과와 치료적 효과를 비교하였다. Rat에 발치 전 pentoxifylline과 tocopherol을 예방적으로 투여한 군과 발치 후 MRONJ 발병 후 치료적으로 투여한 군을 비교하였을 때, 발치 전 예방적으로 투여한 군은 골 노출, 궤양, 누공, 부종, 홍반 형성을 예방하지 못하였던 반면 발치 후 투여 한 군에서는 홍반 형성을 예방하는 효과를 보였다고 하였다. 또한 pentoxifylline과 tocopherol의 투여 시기와 관련 없이, 투여 시 과사된 골의 범위가 줄어들었음을 관찰하였다. 하지만 예방적으로 투여한 군과 치료적으로 투여한 군을 비교하였을 때, 치료적으로 투여한 군에서 과사된 골이 유의하게 더 줄어들었다고 보고하였다.

문헌 고찰에 포함된 환자 모두에서 Pentoxifylline and tocopherol 투약에 따른 adverse effect는 관찰되지 않았다. Pentoxifylline은 800 mg/day으로 투여 되었으며, tocopherol은 500mg twice a day or 400 mg twice a day or 400 U.I twice a day로 투여 되었다. 실제로 Pentoxifylline은 위장관 증상이 가장 흔하고²¹⁾, Tocopherol의 경우에는 고용량으로 장기간 복용 시에 죽상 경화증, 협심증, 위장관출혈이 일어날 수 있다고 보고 되어 있다²⁷⁾. 하지만 대부분의 Pentoxifylline and tocopherol을 therapeutic dose로 사용한 임상연구에서는 약제에 따른 부작용이 관찰되지 않았다고 보고되고 있다. 실제로, Epstein, M.S.(2010)²⁸⁾은 ORN에서 pentoxifylline과 tocopherol을 pentoxifylline 800 mg/day, tocopherol 800mg/day로 투여한 환자에서 부작용은 없었다고 보고 했다. 또한, Delanian, S.¹⁵⁾도 ORN의 치료로서 이용된 pentoxifylline 800 mg/day, tocopherol 1,000 IU/day 투여 시 특별한 부작용이 없다고 보고 하였다.

문헌 고찰에 포함된 연구들에서는 antibiotics의 투약이나 추가 시행된 수술(sequestrectomy 또는 saucerization)과 같은 다른 MRONJ의 치료방법도 적용되었기 때문에, pentoxifylline과 tocopherol이 단독 투약되지 않은 점을 고려할 때, 실제 약물 투약이 직접적인 임상적인 효과가 있다고 단언하기는 어렵다. 또한 발병을 예측할 수 없는 pathologic한 질환의 특성 상 prospective 연구를 진행하기 어렵다는 점이 연구들의 한계로 지적될 수 있다. 따라서, pentoxifylline과 tocopherol의 적정 용량 및 투여 기간에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그럼에도 불구하고, 본 문헌고찰을 통해서 pentoxifylline과 tocopherol의 긍정적인 임상 효과를 다수 문헌 및 증례에서 관찰할 수 있었으며, pentoxifylline과 tocopherol의 투여가 표준화된 치료법으로 시행 될 만한 가능성을 엿볼 수 있었다.

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(9):1115-7. [http://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](http://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).
2. Sivoletta S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res.* 2013;33(5):1793-7.
3. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg.* 2013;17(4):303-6. <http://doi.org/10.1007/s10006-012-0379-9>.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.
5. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(2):192-200. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.017>.
6. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-57. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.016>.
7. Fliefel R, Troltzsch M, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>.
8. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(8):1360-6. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>.
9. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-7. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>.
10. Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodriguez-Bocanegra E, Rodriguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-5. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.04.020>.
11. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiburger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis.* 2017;23(2):141-51. <http://doi.org/10.1111/odi.12489>.
12. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.078>.
13. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-7. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.03.019>.
14. Martos-Fernandez M, Saez-Barba M, Lopez-Lopez J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescos-Atin C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):431-9. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.004>.
15. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-9. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.029>.
16. Neuner P, Klosner G, Schauer E, Pourmojib M, Macheiner W, Grunwald C, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology.* 1994;83(2):262-7.
17. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Høglund P. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol.* 2008;581(3):290-5. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.054>.
18. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med.* 2014;72:76-90. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
19. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw.

참 고 문 헌

- Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD012432. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>.
20. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, Pispero A, Sardella A, Lodi G. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2). <http://doi.org/10.3390/antibiotics10020195>.
 21. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987;34(1):50-97. <http://doi.org/10.2165/00003495-198734010-00003>.
 22. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):119-31. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>.
 23. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005;27(2):114-23. <http://doi.org/10.1002/hed.20121>.
 24. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(4):356-62. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.003>.
 25. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(5):547-50. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.02.024>.
 26. Delfrate G, Mroczek T, Mecca LEA, Andreis JD, Fernandes D, Lipinski LC, et al. Effect of pentoxifylline and alpha-tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Arch Oral Biol*. 2022;137:105397. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>.
 27. Lindberg AE. Vitamin E: Nutrition, Side Effects, and Supplements. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2011.
 28. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(5):593-6. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.067>.
 29. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020;46(1):19-27. <http://doi.org/10.5125/jkaoms.2020.46.1.19>.
 30. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):455-9. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019>.
 31. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):334-7. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2013.06.188>.