

투고일 : 2014. 3. 10

심사일 : 2014. 3. 10

게재확정일 : 2014. 3. 27

rhBMP-2 와 LFA-collagen scaffold를 이용한 BRONJ의 성공적인 치료 전략

원광대학교 치과대학병원 구강악안면외과, 원광치의학연구소

권 경 환

ABSTRACT

Successful strategy of treatment used to rhBMP-2 and LFA-collagen scaffold for BRONJ

Department of oral and maxillofacial surgery, college of dentistry, Wonkwang university Wonkwang dental research institute
Kyung-Hwan Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Bisphosphonates are a class of pharmaceutic agents, which induce apoptosis of osteoclast as well as impair osteoclastic activity to suppress bone resorption. Thus, bisphosphonates are effectively used to treat osteoporosis, multiple myeloma and to prevent bone metastases of malignant cancer.

However, recently dental disease have been reported associated with Bisphosphonates. Thus, there are a number of discussions about proper prevention and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw(BRONJ). Marshall R. Urist in 1965 made the seminal discovery that a specific protein, BMP(bone morphogenetic protein), found in the extracellular matrix of demineralized bone could induce bone formation newly when implanted in extraosseous tissues in a host. BMPs are multi-functional growth factors which are members of the transforming growth factor-beta super family and their ability is that plays a pivotal roll in inducing bone. About 18 BMP family members have been identified and characterized. Among of them, BMP-2 and BMP-7 have significant importance in bone development.

In this study, patients of BRONJ were recieved who visited Department of oral and maxillofacial surgery, school of dentistry, Wonkwang university for past 3 years from 2011 to 2013. We focused on the results of the surgical intervention. We suggest that new strategy of treatment used to rhBMP-2 and LFA(Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin)-collagen scaffold for patients of BRONJ. The purpose of this paper is to give a brief overview of BMPs and to critically review the clinical data currently available on rhBMP-2 and LFA collage scaffold.

Key words : rhBMP-2, BRONJ, scaffold, collagen

Corresponding author

Kyung-Hwan Kwon, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of oral and maxillofacial surgery, school of dentistry, Wonkwang university

Tel: +82-63-426-5365, Fax: +82-63-857-4002, E-mail: kkhoms@daum.net, denhouse@wku.ac.kr

본연구는 2014년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 이루어짐

I. 서론

비스포스포네이트 관련 악골 괴사(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws, BRONJ)는 2003년 Marx¹⁾에 의하여 처음으로 보고 되었고 이후 이 질환과 관련된 보고가 점차 늘어나고 있다. 비스포스포네이트 재제는 파골 세포를 억제하는 기전을 통해 골다공증 치료제로서 광범위하게 사용되고 있으며 그 외 파제트병, 다발성 골수종, 고칼슘혈증, 뼈로 전이된 악성종양에서 사용되고 있다²⁾.

BRONJ는 비스포스포네이트를 장기간 경구 혹은 주사로 투여 받은 환자에서 발생 위험성이 높으며 발치와 같은 외과적 치료 후 골 치유가 지연되고 구강 내 골 노출 및 괴사, 통증, 치은 부종, 감염, 농양, 누공 형성 등의 임상적 특징을 나타낸다³⁾. 미국 구강악안면외과학회(AAOMS)는 BRONJ를 비스포스포네이트를 투여 받고 있거나 투여 받았으며 악안면 영역에 방사선 치료를 받지 않은 환자 중 8 주 이내에 치유되지 않고 노출된 악안면 골조직을 가진 경우로 정의하였다⁴⁾.

BRONJ는 임상적, 방사선학적 심도에 따라 stage0에서 stage3까지 분류할 수 있다^{4, 5)}. BRONJ에 대한 진단 검사로써 조직학적 검사, 골 대사 표지인자 검사를 사용할 수 있다. Marx⁶⁾는 특히 골 흡수와 관련된 표지인자인 C-telopeptide(CTX)와 BRONJ와의 관련성을 강조하였으나 다른 연구에서는 상이한 결과를 제시하기도 했다.

비스포스포네이트는 파골세포 생성에 관여하는 HMG-CoA pathway(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) pathway를 억제하여 파골세포의 세포사를 유발하고 이로 인해 골개조에 관여하는 파골세포의 작용 감소로 골모세포의 활성 또한 감소되어 골괴사가 발생하는 기전과 악골내 혈류를 감소시켜 창상치유를 지연시키는 기전을 통해 BRONJ가 발생한다고 보고되었고, Ruggiero와 Drew는 장골에 비해 turnover rate가 높은 악골내에 비스포스포네이트

트의 축적이 높다고 보고하였다.

비스포스포네이트로 인해 골개조능이 저하된 BRONJ 환자를 외과적으로 치료 하였을 때 예후가 불량한 것으로 보고가 되고 있고, 현재 AAOMS의 stage 기준에 따라 예방 및 보존적인 처치를 주로 행하며, 기저골까지 침범한 심한 병소에 경우 하악골 절제와 같은 침습적인 치료를 하게 된다. 이에 따라 BRONJ 치료에 대한 많은 연구들이 있었고, 부갑상선 호르몬(Parathyroid hormone, PTH), 자가혈혈소판 농축 섬유소(Platelet rich fibrin, PRF), BMP 등을 이용한 치료법들이 소개되었다.

이중 BMP는 골전구세포의 집결과 분화를 조절하는 것에 의해 골형성을 유도한다^{8, 9)}. BMP사이에서 BMP-2와 BMP-7은 임상적으로 현재 사용되고 있다¹⁰⁾. 그러나 BMP의 임상적 적용에 있어 몇몇 장애가 존재한다. 첫째; BMP-2는 짧은 반감기로 인해 그것의 생활성이 떨어진다¹¹⁾. 추가적으로 BMP-2의 많은 용량은 확산에 의해 빠르게 소실되는 특성 때문에 임상적으로 필요하다¹²⁾. 이러한 한계는 임상적으로 사용되려면 많은 양의 BMP-2가 필요하며 이것은 높은 치료비용과 골 과증식과 면역반응과 같은 원치 않는 부작용을 야기한다¹³⁾. 이러한 문제들을 극복하기 위해서 연장된 기간과 적절한 농도로 국소적으로 BMP-2를 방출하는 적절한 전달자를 발전시키는 것은 필요하다. 골형성 능력, 생체활성 그리고 BMP-2의 적절한 용량은 운반자에 달려있다. 선행들의 연구에서 BMP-2의 Collagen membrane을 이용한 전달매개체가 동일 용량에서 단기간 전달자와 비교하였을 때 단백질의 골형성 능력을 증진한다고 보고된 바 있다¹⁴⁾.

최근 임상연구를 통해 우리는 장기간 BMP-2 적용을 위한 운반자로서 리도케인-피브리노겐-아프로티닌(LFA) 국소송달운반체를 개발했다. 그리고 BMP-2의 장기간 운반자는 단기간 운반자와 동일한 용량에서 비교하였을 때 골형성 능력을 증진시킨다는 것을 확인하였다. 우리는 rhBMP-2의 골형성 능력에 대

한 임상 실험 및 이를 이용한 BRONJ 치료에 대해 보고하고자 한다. 2011년도부터 사용하기 시작한 rhBMP-2와 LFA-collagen scaffold를 이용한 치료법을 이용한 BRONJ환자에 대해서도 후향적인 조사를 통해 장기적인 효과와 기작에 대하여 언급드리고자 한다.

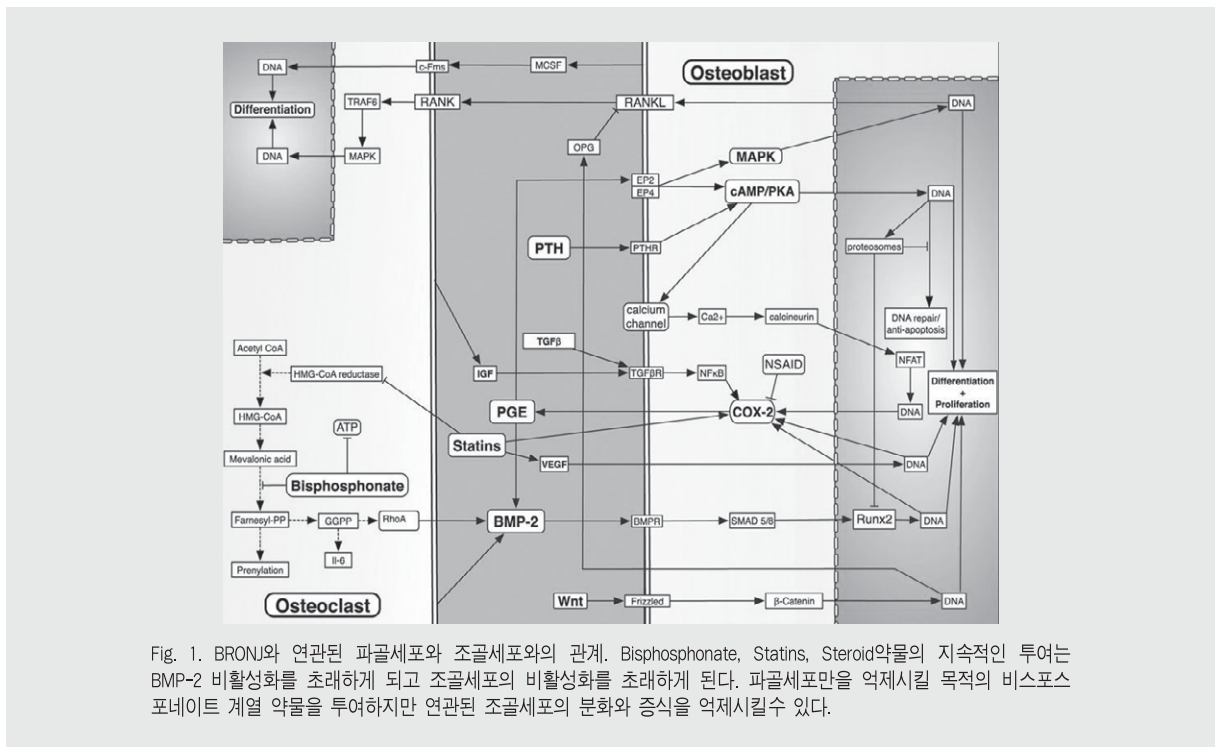
II. 본론

BRONJ환자 치료에 대한 rhBMP-2와 LFA-collagen scaffold를 이용한 치료법은 2013년 4월 구강악안면외과학회 BRONJ 심포지엄에 처음 발표 한 내용을 기초로 언급하고자 한다. BRONJ 환자는 bisphosphonate 계열의 약물을 장기간 복용시 파골세포의 기능을 감소시키고 골주변의 혈관화를 방해하여 골세포의 분화나 증식을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 골형성과 재형성이 10배에서

20배까지 빠른 양상을 보이는 치조골에서는 파골세포의 기능이 감소하게 된다면 괴사골의 제거가 불가능하게 되는 현상을 보이게 되며 이러한 괴사골이 쌓이게 되면 구강내의 세균에 의해 감염을 일으키게 된다는 이론을 기반으로 골괴사성 감염증상을 설명하고 있다. 이러한 비스포스포네이트 계열의 약물은 치조골 주변에 침착되면 치조골은 골경화현상과 함께 항혈관화 작용이 일어나게 된다. 항혈관화 증상은 골질의 경화현상을 증가시키게 되고 발치시에 치조골의 미세골절을 일으키게 된다. 이러한 미세골절 부위에서 골재생현상이 일어나야 하지만 이러한 골재생이 파골세포의 apoptosis 현상이 일어나고 파골세포의 기능저하로 인하여 발생하지 않는다.

1. Fibrinogen-Aprotinin mixture local delivery system의 기작 원리

Aprotinin과 fibrinogen은 혈액내에서 추출이



가능한 혈액제재로서 mixture material은 일주일 간을 유지하는 기능을 가지고 있으며 특히 fibrinogen의 기능을 유지하고 분해작용을 느리게 하는 기능을 가지고 있다. Fibrin은 5일 이내에 쉽게 분해되기 때문에 섬유소를 분해를 조절하면 직접적인 혈관화 작용을 조절할 수 있다고 가정할 수 있다. 이러한 가정하에서 출발했고 fibrinogen의 유지가 2주 이상 조절할 수 있다면 혈관화 작용을 오랜 기간 유지하면서도 다양한 단백질과 항생제의 효능을 2주이상 조절할 수 있는 기능을 가진 혼합물을 조성할 수 있을 것으로 사료된다. Aprotinin은 섬유소 분해를 느리게 하기 위해서 첨가되는 단백질 분해 저해제로 역할을 하고 있으며 분자량이 작은 단백질로 섬유소 분해를 억제하는 역할을 한다. Aprotinin과 fibrinogen의 혼합물은 섬유화 작용을 오랜기간 유지할 수 있으며 이러한 섬유화 덩어리를 2주간 유지하고 골형성단백질이나 항생제를 한 지역에서 오랜 기간 유지할 수 있

는 국소 전달시스템으로 개발이 가능하다.

Aprotinin을 혼합한 fibrin gel은 4일후 용해되는 aprotinin을 포함한 gel보다도 5배이상의 오랜 기간 유지되는 것으로 알려지고 있다. 이러한 가설을 바탕으로 혈관계계를 지속적으로 유지할 수 있는 gel 형태를 안정화시키는 방법으로 사료된다.

2. BRONJ에서의 rhBMP-2의 기작 원리

비스포스포네이트가 파골세포의 기능을 억제함으로써 합병증이 발생하게 되고 파골세포기능 인 과사골을 탐식할 때 생리적 활성도가 높은 ATP대신 가수분해되지 않는 ATP analogue가 파골세포내에 축적되어 세포사멸(apoptosis)을 일으킨다. 이 ATP의 전구물질인 adenosine monophosphate에 pyrophosphate대신 비스포스포네이트가 연결되기 때문이다. 반면 질소 함유 비스포스포네이트는 파골세포의 세포

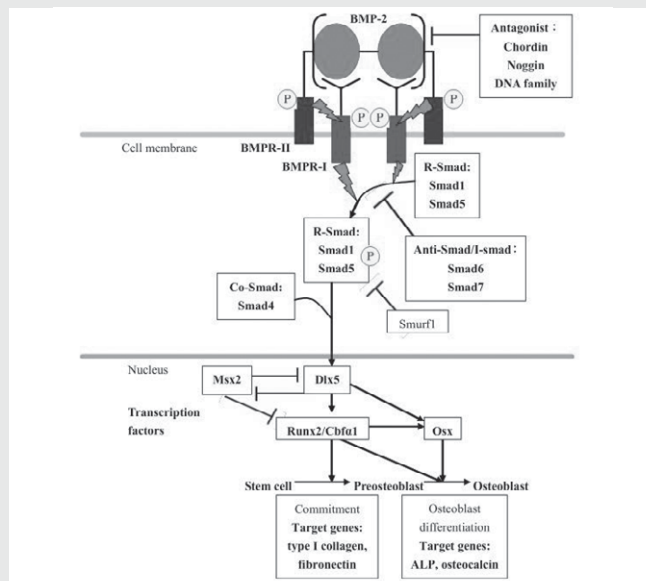


Fig. 2. Smad pathways of bone morphogenetic protein (BMP)-2 in osteogenesis. “P” indicates phosphorylation; BMPR, bone morphogenetic protein receptor; Smurf1, Smad ubiquitination regulatory factor-1; Msx, msh homeobox homolog 2; Dlx5, Distal-less homeobox 5; Runx2, Runt-related transcription factor 2; Cbfa1, core binding factor alpha 1; Ox, Osterix ALP, alkaline phosphatase. (CHIU-JOU WU, HSEIN-KUN LU. Smad signal pathway in BMP-2-induced osteogenesis. J Dent Sci, 3(1) : 13-21 , 2008에서 참고하였음)qjs

형태 유지, 세포골격 배열, 세포막 파동(membrane ruffling), 소포 수송(vesicular trafficking), 세포 사멸 등의 기능에 중요한 역할을 담당하는 신호전달 단백질의 post-translational modification과 관련 깊은 mevalonate pathway를 억제함으로써 파골세포의 세포 사멸을 야기한다고 추정되고 있다. 또한 일부에서는 항혈관화 과정을 유도하는 것으로 예측되고 있으며 이러한 증거는 BRONJ의 구강병리학적 소견에서 나타나고 있다.

BMP-2는 세포막에 있는 BMP receptor와 결합하여 세포질내부에 있는 Smads 활성화하여 핵내부로 전이하고 여러 가지 Runx2/Cbfa1, Osx, Dlx5,

and Msx2에 활성화를 하게 된다. 이들 분자들은 골형성을 유도하는 관련된 유전자에 전사하는 역할을 한다. 일련의 BMP-2의 활성화 기작은 BMP receptor, Smads, Runx2/Cbfa1, Osx, Dlx5, and Msx2등의 cascade를 거쳐 골형성 유도를 하게 된다(Fig. 2).

3. rhBMP-2를 함유한 LFA-collagen scaffold의 골형성능에 대한 동물 실험

토끼의 구개골 결손부에 2% Lidocaine with 1:100,000 epinephrin 0.5mg, 피브리노젠

Table 1. % Bone volume by micro-CT analysis

	2 week	4 week	8 week
Group1. Empty	1.82 ± 0.21	3.32 ± 0.71	7.04 ± 0.88
Group2. Lidocaine-Collagen	1.72 ± 0.31	8.21 ± 0.75	14.56 ± 0.91**
Group3. Lidocaine-Collagen-BMP2	5.33 ± 0.29*	17.22 ± 0.82*	29.24 ± 0.98*
Group4. LFA-collagen-BMP2	5.21 ± 0.25*	19.34 ± 0.95*	35.12 ± 1.08**

Each column represents mean ± SE(* P<0.05, **P<0.01)
LFA; Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin, L; Lidocaine

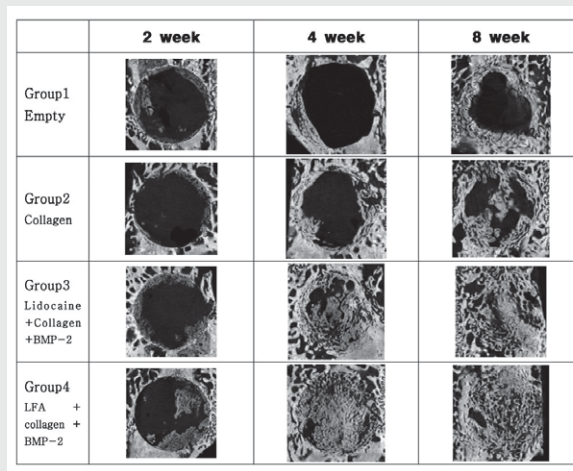


Fig. 3. Maximum intensity projection image by micro-CT for 2weeks, 4 weeks, 8weeks, 3D images of micro-CT view. All calvarial defects shows that new bone regenerated from the side of the defect margin. (1) Group1. Empty(non treatment group); (2) Group 2. Pure Collagen Type I membrane insertion group; (3) Group 3. Lidocaine mixed collagen membrane and wetting BMP-2 group; (4) Group 4. Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA) and collagen membrane wetting with BMP-2 group.

(Fibrinogen)과 아프로티닌(Aprotinin)혼합물 0.5mg, rhBMP-2 1.5mg(BMP, Cowellmed/Korea)을 섞어서 Collagen membrane (Collatape, Zimmer/USA), Ateloplug (Bioland, Korea)에 적셔서 국소 송달복합운반체형태로 이용하여 골형성 능력을 평가하였다. Group 1 (empty), Group 2 (Lidocaine-Collagen), Group 3 (Lidocaine-Collagen- rhBMP-2), Group 4 (Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin-Collagen-rhBMP-2)로 나누어 동물실험 결과 Table 1, Fig. 4에서 확인할 수 있다. 골형성능은 Group4에서 가장 높은 것으로 나타났다. rhBMP-2를 LFA-collagen에 섞었을 때 rhBMP-2가 3주에 걸쳐 서서히 방출현상을 관찰한 바 있으며 이러한 현상이 골형성능의 지속적인 향상을 가져온다라는 사실을 알 수 있다.

4. 증례 보고

증례보고 1.

62세 여자환자분으로 오른쪽 윗 잇몸이 붓고 코로 피가 섞여나온다는 주소로 본원 치주과를 경유하여 내원하였으며 임상 검사상 확인한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다.(Fig. 4). 먼저 병력청취를 통해 환자가 골다공증으로 장기간 BISPSPHONATE를 투약 중이라는 사실을 알 수 있었고 BRONJ라는 병명으로 잠정진단하에 방사선사진을 촬영하였다.

CT상에서 광범위하에 형성된 Sequestrum이 정상 골조직과 명확하게 분리되어 보이는 양상을 확인할 수 있었으며 상악동내에 hazzyness가 증가되어 있는 양상도 확인할 수 있었다(Fig. 5). 또한 bone scan상 hot spot이 증가되어 있어 급성의 골성병소가 존재함을 확인할 수 있었다(Fig. 6).

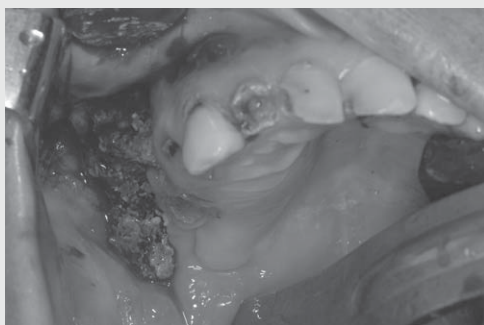


Fig. 4. Intraoral view(구강내 소견)

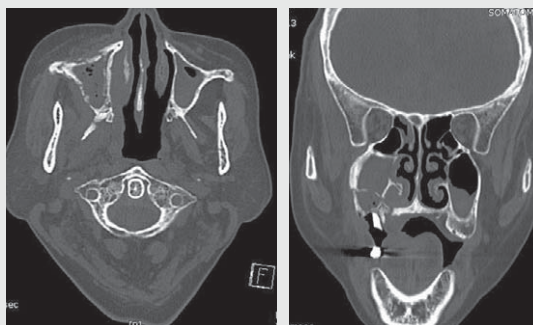


Fig. 5. CT with contrast(axial view & coronal view)

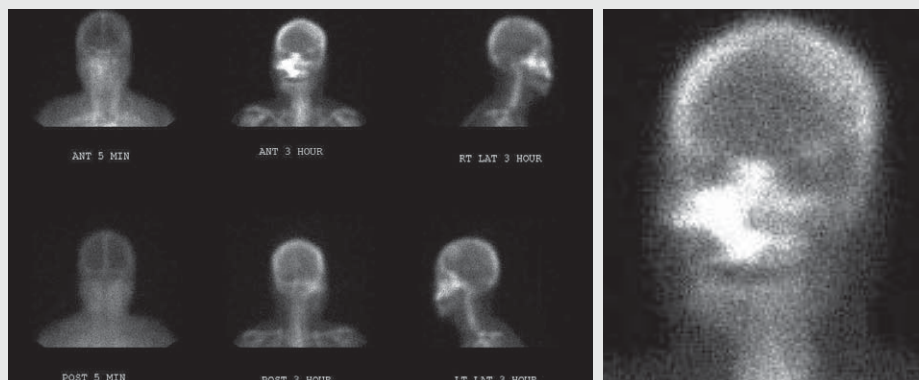


Fig. 6. bone scan

임상가를 위한 특집 3

이에 따라 전신마취하에 sequestrectomy를 계획하고 수술을 시행하였다. 통법대로 골노출을 시켰을 때 우측 상악 치조골-기저골까지의 골노출 및 골괴사 소견 확인되었다. osteotome 이용하여 괴사된 골조직을 제거하고 이에 대한 biopsy를 시행하였다. denture bur 이용하여 괴사된 골조직 제거하였을 때 전치부에서 비강저까지의 천공 보였고, 견치부-구치부에서 상악동 하방벽이 완전히 이환되었으며, 구치부 후방부의 hamular notch부위까지 이환됨을 확인하였다. fresh bleeding 보일 때까지 골조직 제

거한 후, 혈행을 유도하기 위하여 round bur로 hole 형성하였다. ostium 유지하기 위하여 우측 비공을 통하여 ostium으로 Foly catheter를 적용하였다. 골형성을 유도하기 위해 골결손부 상방에 rh-BMP2 with LFA collagen scaffold를 적용하였다. 상악동 개통부위는 buccal fat pad를 이용해서 폐쇄를 시행하였으며 절개 부위에 대하여 4-0 vicryl로 봉합을 시행하였다.(Fig. 7)

술후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만(Fig. 7) 환자는 구강상악동누공 등의 합병증이 발생하지 않았

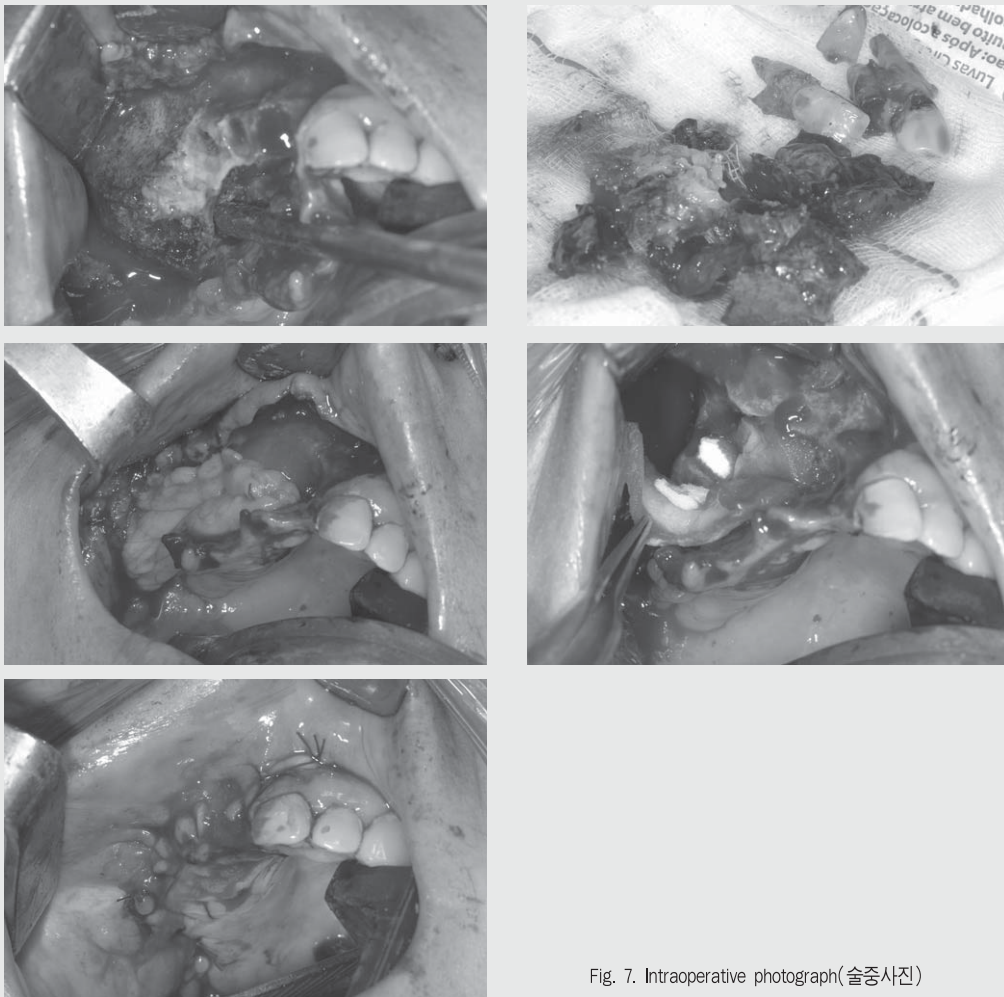


Fig. 7. Intraoperative photograph(술중사진)

으며 술 후 5개월 추적조사시에 BRONJ의 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 8).

증례보고 2.

70세 남자 환자분으로 multiple myeloma로 진단하여 BISPHOSPHONATE 치료중인 환자로,

좌측 상악골 부위에 Pus discharge& bone exposure를 주소로 내원하였으며 임상 검사상 확인한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다.(Fig. 10) 이에 BRONJ라고 잠정진단하여 방사선 촬영을 시행하였다.

파노라마와 Cone-beam CT 상에서 광범위한 골

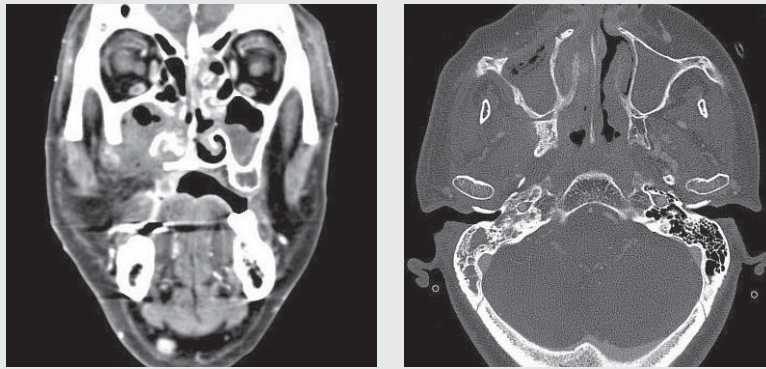


Fig. 8. Postoperative CT finding(술후 CT)



Fig. 9. 술후 5개월 후 임상사진

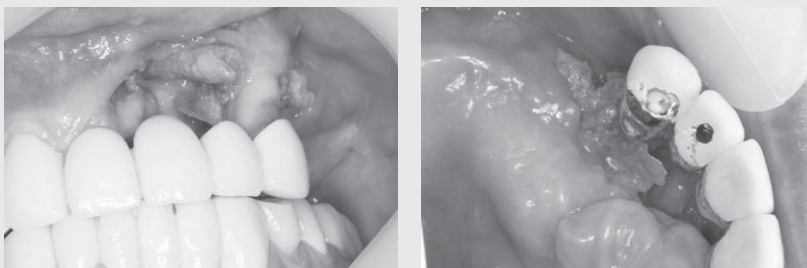


Fig. 10. Intraoral view(구강내 소견)

임상가를 위한 특집 3

파괴 양상과 함께 Sequestrum이 정상 골조직과 명확하게 분리되어 보이는 양상을 확인할 수 있었으며 상악동내에 부분적으로 hazziness가 증가되어 있는

양상과 좌측 비강저의 천공, 좌측 상악동저의 천공 소견 보였다(Fig. 11).

이에 따라 전신마취하에 sequestrectomy를 계획

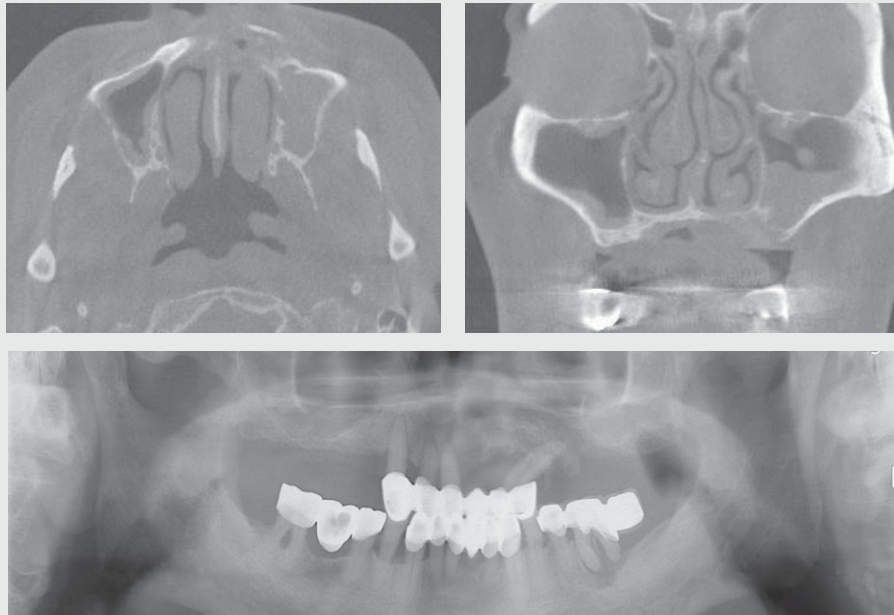


Fig. 11. Panorama and cone-beam CT (axial view & coronal view)

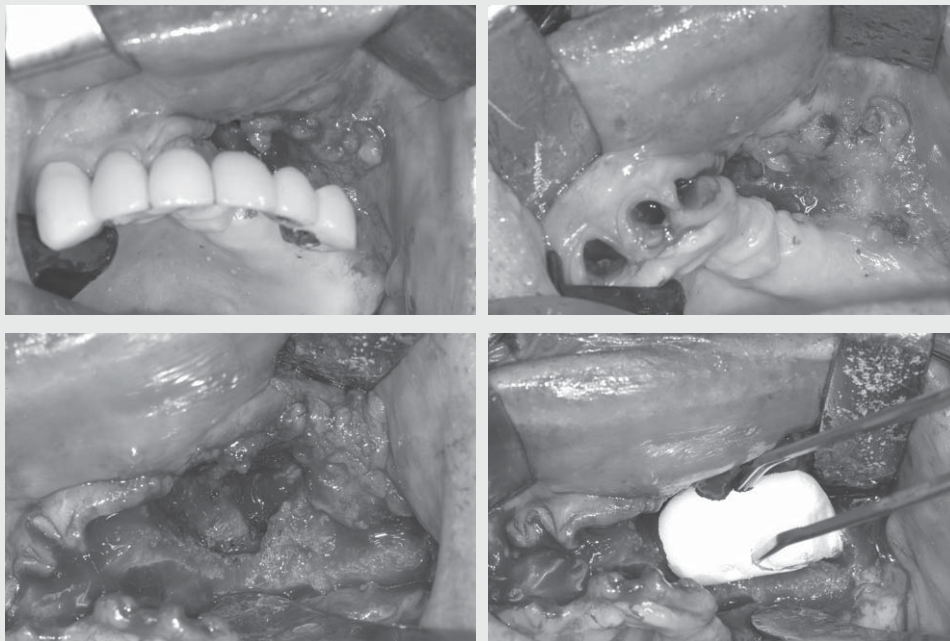


Fig. 12. Intraoperative photograph(술중사진)

하고 수술을 시행하였다. #13,12,11,23 잔존치근을 발거한 후, #13-23 열구내 절개를 전후방으로 연장하여 시행하고, 골막 박리하여 술부를 노출시켰다. #21,22,23 치근단부의 골조직이 소실되었으며 육아조직으로 차 있는 것을 확인하였다. 육아조직을 제거하였을 때, 우측 비강저가 노출된 소견을 확인할 수 있었다. #11,12,13 치조골의 경화된 소견 보여, denture bur를 사용하여 fresh blood가 확인될 때까지 골조직을 제거하였다.

천공된 비강저의 점막을 4-0 vicryl로 봉합하여 비강과 구강을 분리하고, bone defect 부위와 #11,12,13 발치부위에 rh-BMP2 with LFA-collagen scaffold 적용한 후, 4-0 vicryl 이용하여 tight suture 시행하였다(Fig. 12).

술 후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만(Fig. 13) 환자는 구강상악동누공 등의 합병증이 발생하지 않았으며 술 후 약 10개월간의 추적조사 시에 BRONJ의 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 14).

증례보고 3.

62세 남자 환자분으로 골다공증과 류마티즘치료제로 Forsamax를 4년째 치료중인 환자로, 우측 사랑니를 발치하고 난 다음 발치부위가 잘 낫지 않고 Pus discharge & bone exposure를 주소로 내원하였으며 임상 검사상 확인한 골괴사 양상을 확인할 수가 있었다(Fig. 15). 이에 BRONJ라고 잠정진단하여 방사선 촬영을 시행하였다.

술 후 CT상 상당한 양의 골결손을 보였지만 환자는

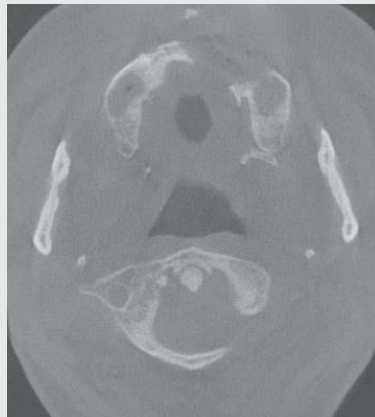
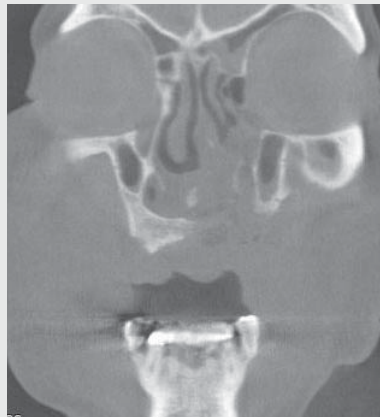


Fig. 13. Postoperative CT finding(술후 CT)



Fig. 14. Postoperative 5 months intraoral photograph(술후 5개월 후 임상사진)

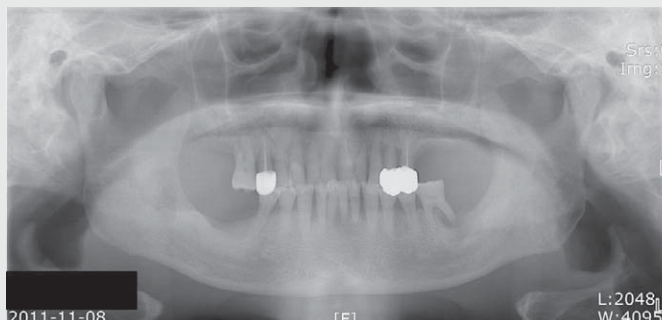


Fig. 15. 초진 파노라마 사진으로 우측 #48을 발치하고 난 다음 지속적인 pus discharge와 동통으로 내원하였음.

골괴사증의 재발이 발생하지 않았으며 cone beam CT상에 골형성 양상을 보였다.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA)와 콜라겐 스폰지를 이용한 골이식술에 대한 평가를 위해서 시행한 연구로 다양한 Group으로 나누어서 평가를 시행해 보았다. 콜라겐 스폰지는 골형성을 위한 BMP-2 운반체로서 현재 임상에서 사용되고 있다²⁰⁾.

하이드록시 아파타이트와 함께 골의 주성분인 콜라겐은 세포의 분화와 부착 및 골모세포의 분화를 촉진시키는 물질로서 뼈조직공학에 주목을 받아오고 있다²⁴⁾.

Heparin Conjugated Fibrin(HCF)은 골재생을 위한 BMP-2의 지연 송달을 위해 사용되어 왔다. HCF 국소송달시스템이 콜라겐 스폰지 전달자에 비해 우월하며 BMP-2의 지연된 송달을 더 효과적으로 제공한다고 보고한바 있다^{20, 25)}. 본 연구에서 사용된 Lidocaine-Fibrinogen-Aprotinin(LFA)-Collagen복합 운반체의 국소 운반시스템은 BMP-2 뿐만 아니라 항생제의 지연 송달 역할을 동시에 진행



Fig. 16. 초진 구내소견



Fig. 17. 술후 8개월 후 임상사진

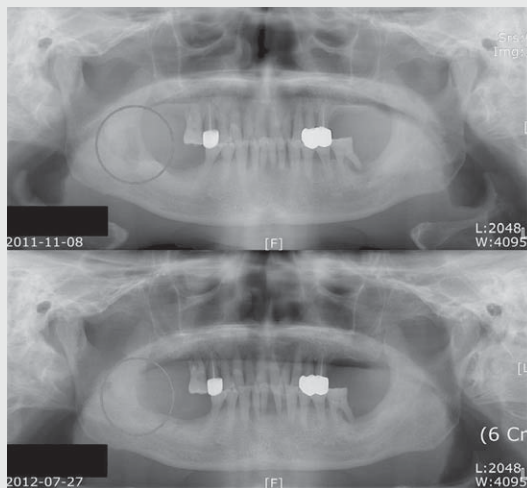


Fig. 18. 술전 술후 파노라마

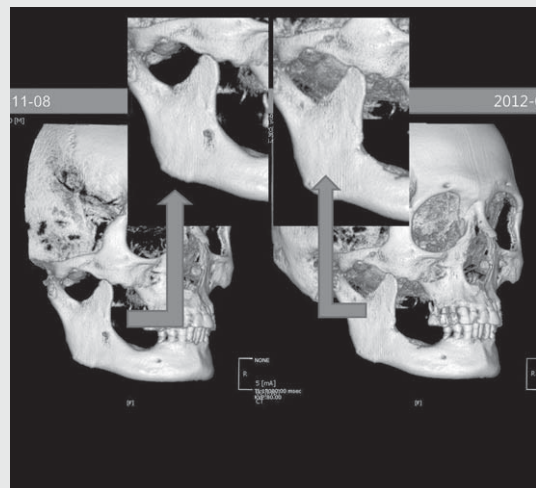


Fig. 19. 술전 술후 Cone beam 3차원 영상

할 수 있는 방법이며 골형성유도와 골감염에 부작용을 감소시키면서 적은 용량을 4주이상 유지 시킬 수 있는 방법으로 본 연구에 사용되었다. BMP-2 단백질 내에 아미노산 잔기의 양전하와 LFA 안의 리도케인의 음전하 사이에 정전기적 상호작용에 의해 얻어지는 강력한 결합력 때문에 지연형 국소 운반시스템으로 개발이 가능케 하였다. 반면 콜라겐 스폰지는 대부분 BMP-2 단백질의 흡착과 유리에 의존한다.

체내 골형성 지역은 BMP-2 유리 기간에 달려 있다. 임상적 치료를 위해서 BMP-2의 고용량이 요구되는데 콜라겐 스폰지 전달자로부터 빠른 속도로 유리되기 때문이다^{26, 27}. 그러나 전달자로부터 빨리 유리되는 것과 고용량의 BMP-2가 합쳐서 발생하는 것은 과도한 골형성이나 면역반응과 같은 부작용으로 나아갈 수 있다. 이러한 부작용을 LFA를 사용한 BMP-2전달자를 사용하는 것에 의해 감소할 수 있다. 이러한 결과는 마이크로 CT를 이용한 3차원적 분석법에서도 Group 4가 4주와 8주에서 현격한 골 재생효과를 보여주고 있어서 향후 골재생효과를 높이면서 부작용을 줄이며 BMP-2용량을 줄일 수 있는 방안으로 사료된다.

결론적으로 본 연구는 BMP-2의 충분한 긴 시간동안 지연된 송달을 위해 LFA전달자가 기존의 콜라겐 스폰지만을 사용한 것보다 송달시간을 지연시킬수 있다는 점과 BMP-2전달자로서 LFA는 콜라겐 스폰지와 비교하여 증가된 골형성을 이룩할 수 있다는 사실을 알려주고 있다. 또한 LFA 전달자는 BMP-2의 감소된 용량을 사용하였는데 이는 충분한 골재생에 적합하고 BMP-2의 과도한 사용에 의해 야기될 수 있는 잠재적인 부작용을 없앨 수 있으리라 사료된다.

LFA-collagen scaffold를 이용해 rhBMP-2를 BRONJ 치료에 적용하였을 때 술 후 발생한 합병증으로 통증은 21.4%로 대부분의 증례에서 통증을 호소하지 않았다. 가장 많은 합병증은 부종으로 35.7% 차지하고 감염이나 염증 소견은 보이지 않았으며 술 후 1개월까지 부종이 발생하는 양상을 보였습니다. 창

상 열개와 골노출이 발생한 증례가 있었지만, 술 후 1개월 뒤 치유되는 양상 보였다. 술 후 3개월까지 경과 관찰하였을 때 연조직의 치유 양상은 양호하였다. 모든 증례에서 BRONJ의 재발은 발견되지 않았다.

대부분의 합병증은 부종으로 rhBMP-2의 재혈관화 효과에 의한 혈류 증가에 의한 것으로 사료되며 부종이 발생한 경우는 적절한 압박드레싱이 유지되지 못한 경우에 발생하였다. 부종을 방지하기 위해 적어도 1주일 정도 압박드레싱을 유지하여야 하며, 연조직의 치유는 대부분 1개월 뒤에 안정화 되는 것을 볼 수 있습니다.

Boonyapakorn 등은 BRONJ의 외과적 치료 후 50~89%의 성공률을 보고 하였고, 외과적 치료에 대한 효과를 예측하는 것은 불명확하다고 하였다. 또한 Frank 등은 BRONJ의 외과적 치료 후 성공률을 88%로 보고하였다. Thomas 등은 수술 후 60주 경과 관찰한 결과 전반적인 BRONJ의 재발율을 28.7%로 보고하였습니다. 본 증례에서는 94%의 성공률을 보였고, rhBMP-2의 적용 시 성공적인 치료 효과를 보였다.

IV. 결론

BRONJ는 예방이 중요하다.

Bisphosphonate 계열의 약물은 파골세포의 기능을 억제함으로써 합병증을 발생하게 된다. 골조직은 골내외의 물리적 및 생화학적 환경에 반응하여 끊임없이 골개조를 단행하고 있다. 특히 치조골은 골형성과 골개조현상이 다른 골조직에 비해 10배 이상이 빠른 양상을 보이고 있어서 이러한 과사골의 제거와 파괴가 이루어지지 않으며 골형성 또한 이루어지지 않는다. 골다공증 환자의 경우 Bisphosphonate 계열의 약물은 골흡수의 감소시키기 보다는 골형성과 골재생의 관여하는 조골세포의 억제를 초래하게 되는 악순환구조를 유발하게 된다. Bisphosphonate 계열의 약물은

골다공증 치료보다는 골괴사증이나 골경화증을 유발하고 있으며 골다공증에 대한 대체약물을 고려해야 할 것으로 사료된다. 최근 골다공증 치료약물로 rhBMP-2, RANKL-RANK 관련 약물, 칼슘을 포함한 Vitamin D 등을 추천하고 있다.

BRONJ는 LFA-collagen scaffold포함한 rhBMP-2로 치료가 가능하다.

최근 2011년에서 2013년까지 진행된 후향적 연구(2013년도 4월 구강악안면외과학회에 발표)를 통해 85증례를 분석한 결과, 1 증례에서만 수술 중 부골 부적절한 제거가 원인이 되어 재수술한 증례를 제외하고는 전 증례에서 평균 1년 이상의 재발양상을 관찰되지 않았으며 정상적인 골치유양상을 보이고 있다.

Bisphosphonate 계열의 약물은 치료전후로 중지하고 대체약물을 권유하도록 한다.

BRONJ는 치조골의 골괴사증과 연관되어 발치시 치조골 제거가 필요하다.

치조골에 남아 있는 골경화성 골질은 비스포스포네이트가 침착되어 있는 상태이다. 미세외상을 받는다고 하더라도 bone remodeling의 능력이 떨어지고 괴사성 골조직의 흡수가 이루어지지 않기 때문에 염증을 유발할 가능성이 높으며 염증이 유발된 치조골은 지연형으로 골괴사양상이 치조골 하방과 골수내부로 확산되는 경향이 있게 된다. 발치시에는 비스포스포네이트의 중지 및 대체약물로의 교체와 함께 치조골의 적절한 처치가 권유한다.

참 고 문 헌

1. Burchardt H. The biology of bone graft repair. Clinical orthopaedics and related research 1983;28.
2. Jeon S, Chae J, Lee E. Recent research trends of bone graft. Tissue Eng Regen Med 2008;5:791.
3. Urist M, Dowell T, Hay P, Strates B. Inductive substrates for bone formation. Clinical orthopaedics and related research 1968;59:59.
4. Nyström E, Legrell P, Forssell, Kahnberg K. Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla Postoperative evaluation by computed tomography. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 1995;24:20.
5. Choi J, Shin H. Requirements of artificial materials for alveolar bone regeneration. Tissue Eng Regen Med 2007;4:478.
6. Yun S, Kim Y, Kwon O. Fabrication and characterization of biodegradable nanofiber containing gelatin. Tissue Eng Regen Med 2008;5:835.
7. Friedlaender G. Osteogenic protein-1 in treatment of tibial nonunions: current status. Surg technol int 2004;13:249-52.
8. Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). J Tissue Eng Regen Med 2008;2:81-96.
9. Kanakaris NK, Giannoudis PV. Clinical applications of bone morphogenetic proteins: current evidence. J Surg Orthop Adv 2008;17:133-46.
10. Mont MA, Ragland PS, Biggins B, Friedlaender G, Patel T, Cook S, Etienne G, Shimmin A, Kilday R, Rueger DC. Use of bone morphogenetic proteins for musculoskeletal applications: an overview. J Bone Joint Surg Am 2004;86: 41-55.
11. Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata Y. Enhanced osteoinduction by controlled release of bone

참 고 문 헌

- morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and β -tricalcium phosphate. *Biomaterials* 2005;26:4856-65
12. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1417-25.
13. Shields LB, Raque GH, Glassman SD, Campbell M, Vitaz T, Harpring J, Shields CB. Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine* 2006;31: 542-7.
14. Hoexter D. Bone regeneration graft materials. *Journal of Oral Implantology*. 2002;28:290.
15. Patel ZS, Young S, Tabata Y, Jansen JA, Wong MEK, Mikos AG. Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a critical size defect model. *Bone* 2008;43:931-40.
16. La WG, Kang SW, Yang HS, Bhang SH, Lee SH, Park JH, Kim BS. The efficacy of bone morphogenetic protein-2 depends on its mode of delivery. *Artif Organs* 2010;34: 1150-3.
17. Liu HW, Chen CH, Tsai CL, Hsiue GH. Targeted delivery vehicle for juxtacrine signaling growth factor based on rhBMP-2-mediated carrier-protein conjugation. *Bone* 2006; 39:825-36.
18. Uludag H, D'Augusta D, Palmer R, Timony G, Wozney J. Characterization of rhBMP 2 pharmacokinetics implanted with biomaterial carriers in the rat ectopic model. *J Biomed Mater Res* 1999;46:193-202.
19. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: current challenges in BMP delivery. *Biotechnol Lett* 2009;31:1817-24.
20. Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung UI, Koike T, Takaoka K, Kamijo R. Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2006;281:23246-53.
21. Friberg O. Local collagen-entamicin for prevention of sternal wound infections: the LOGIP trial. *Apmis*. 2007;115:1016-71.
22. Jensen T, Rahbek O, Overgaard S, S?alle K. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants. *International orthopaedics* 2005;29:67.
23. Linde A, Thoren C, Dahlin C, Sandberg E. Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993;51:892.
24. Byne EM, Farrel E, McMahon LA, Haugh MG, O'Brien FJ, Campbell VA, Prendergast PJ. & O'Connell, BC. Gene expression by marrow stromal cells in a porous collagen-glycosaminoglycan scaffold is affected by pore size and mechanical stimulation, *J Mat Sci Mat Med* 19:3455.
25. Boerckel JD, Kolambkar YM, Dupont KM, Uhrig BA, Phelps EA, Stevens HY, Garc?a AJ, Guldberg RE. Effects of protein dose and delivery vehicle on BMP-mediated bone regeneration. *Biomaterials* 2011;32:5241-51
26. Fu YC, Nie H, Ho ML, Wang CK, Wang CH. Optimized bone regeneration based on sustained release from three dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffolds loaded with BMP-2. *Biotechnol Bioeng* 2008;99:996-1006
27. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: current challenges in BMP delivery. *Biotechnol Lett* 2009;31:1817-24
28. Dayisoğlu EH, Şenel Fç, Üngör C, Tosun E, Çankaya M, Ersöz S, Taskesen F. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013 Nov;42(11):1475-80
29. Maroo Mozzati, Giorgia Gallesio, Valentina Arata, Renato Pol, Matteo Scoletta. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral oncology* 48(2012):469-474

참 고 문 헌

30. Curi MM1, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;65(2):349-55.
31. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol.* 2007;33(6):371-82
32. Adornato MC1, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc.* 2007 Jul;138(7):971-7.
33. Bocanegra-Pérez S1, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías A. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;41(11):1410-5
34. Coleman RE. Bisphosphonate: clinical experience. *Oncologist* 2004;9(4):14-27
35. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet oncol* 2006;7:508-14
36. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective study. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:46-53
37. Molina-Minano F, Lopez-Jronet P, Camacho-Alonso F, Vicente-ortega V. Plasma rich in growth factors and bone formation: a radiological and histomorphometric study in New Zealand rabbits. *Braz Oral Res* 2009;23:275-80
38. Marx R. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing Co., Inc.; 2007
39. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J Craniofac Surg.* 2006 Sep;17(5):876-9.
40. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med.* 2007 Jul;36(6):319-28.
41. Magopoulos C1, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol.* 2007 May-Jun;28(3):158-63.
42. Wutzi A1, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, Watzinger F, Schicho K, Ewers R, Millesi G. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2008 Sep;30(9):1224-30. 3
43. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct;104(4):473-7.
44. Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M, Yonamine Y, Izumi Y. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. *J Periodontal Res.* 2006 Oct;41(5):455-62
45. Badr MS, Oliver RJ. Platelet-rich plasma: an adjunctive treatment modality for bisphosphonate osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;67(6):1357.
46. Dehari H, Tomihara K, Ueda M, Shimanishi M, Ono M, Sasaki T, Igarashi T, Shiratori K, Abe M, Ogi K, Nakamori K, Miyazaki A, Nagai I, Hiratsuka H. Clinical investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009 Dec;36(13):2587-92.
47. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010 Apr;59(4):181-203, 204-13
48. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY.

참 고 문 헌

- Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2012 Nov;23(11):2721-5
49. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):35-43.
50. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):44-52.