

자가면역반응에 의한 구강점막질환

생체에는 자기와 비자기를 식별하는 기구를 갖추고 있으며, 이 기구가 장애를 받으면 자신의 구성성분과 반응하는 항체, 즉 자가항체(auto-antibody)가 생산된다. 자가항체가 생체의 방어 기구로 작용하여 병적인 조직장애를 일으켰을 경우에 생기는 질환을 자가면역질환(autoimmune diseases)이라 한다. 따라서 생체 자신의 구성성분에 대하여 생긴 혈청항체 또는 간접으로 야기되는 병태라 할 수 있다.

구강궤양을 유발하는 자가면역질환은 서서히 발병되어 악화와 회복을 반복하는 만성, 진행성 경과를 보인다. 궤양은 다발성으로 구강점막표면에 한정되지만, 피부나 다른 점막에도 나타난다. 발병연령은 다양하며 흔히 여자에 호발한다. 자가면역질환은 완치보다는 증상이 있는 흥반병소와 궤양병소의 관리 및 예방에 치료목표를 두며, 환자에게 질환의 특성과 치료에 대한 교육을 시킨다.

(1) 심상성천포창(Pemphigus Vulgaris)

[개 념]

천포창은 피부나 점막의 상피내에 수포를 형성하는 질환으로 심상성 천포창, 증식성 천포창, 낙엽성 천포창, 흥반성 천포창 등의 4형으로 분류한다. 원인은 상피세포내 면역 globulin침착, 혈청중 순환 자가항체(circulating autoantibody) 검출 등에 의해 자가면역질환으로 추측되고 있다. 자가항체는 상피내 교소체(desmosome)-장세사(tonofilament)복합체에 작용하여 세포간 결합 및 부착을 변성, 용해시켜 유극층 위축(acantholysis)을 일으킨다.

심상성 천포창은 구강점막이나 피부에 수포를 형성한다. 60%가 구강점막에 처음 발생하고, 안면, 흉부, 복부, 사지의 피부에 속발한다. 구강내 협점막, 치은 혀, 구순, 구개 등에서 볼 수 있다. 미란성 구내염이 4주이상 치유되지 않을 때에는 의심해 보며, 다른 천포창에 비해 발현빈도는 60~80%로 높다. 소아에서 노년까지 다양하게 나타나지만 중년에서 많고, 유아에는 드물다.

부산대학교 치과대학 구강내과학교실
전임강사 박준상

[임상증상]

구강점막에 갑자기 수포를 형성하고 파열되어 선홍색의 출혈성 미란을 나타내며 회백색 상피 조각이나 위막이 부착되어 있을 수도 있다. 주변 상피를 문지르면 쉽게 박리되어 출혈성의 미란이 된다(Nikolsky 현상). 주로 협점막에서 시작되며 때로는 교합면을 따라 외상을 받는 부위에 나타나기도 한다. 얇은 상피층은 불규칙하게 떨어져 나와 벗겨지게 되며 병소 가장자리에서는 주위로 계속 확대되어 구강이나 구순 점막까지 크게 퍼진다(그림 1). 병소부의 도말 염색표본에는 길게 염색된 세포핵과 핵소체를 보이는 둥글고, 분리된 상피세포(acantholytic cell)를 90% 이상 볼 수 있다(Tzanck 시험). 직접, 간접 면역형광항체법(direct or indirect immunofluorescence)으로 자가항체를 검출, 확인하여 진단할 수 있다.

[감별진단]

Herpes성 구내염, 편평태선, 천포창 및 유천포창의 각 형, 다형성 삼출성 홍반

[치료법]

스테로이드제를 전신적으로 대량 투여하고, 증상에 따라 점점한다. 스테로이드와 면역억제제(azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide)를 병용할 수 있다. 약제에 의한 부작용에 대해 주의를 하여야 한다.



그림 1. 심상성 천포창 : 변연부의 상피조직이 불규칙하게 벗겨지는 다발성의 불규칙한 미란.

(2) 유천포창(Pemphigoid)

[개 념]

유천포창은 천포창과 매우 비슷한 임상소견을 보이나 비교적 경도이며 예후도 양호하다(표1). 병리조직학적으로 유극층 위축(acantholysis)은 볼 수 없으며, 표피하에 소수포를 형성하는 만성 수포증이다. 유천포창은 병형에 따라 수포성 유천포창과 반흔성 유천포창으로 분류한다. 원인은 확실하지 않지만 천포창과 마찬가지로 장기 특이적 자가면역질환이라 생각된다. 수포성 유천포창은 기저막내 IgG의 침착을 보이며, 혈청내 순환항체가 검출된다. 반면에 반흔성 유천포창에서는 혈청내 순환항체의 검출률은 현저히 낮다.

표 1.천포창과 유천포창의 비교

	천포창	유천포창
검출가능한 순환항체	유,IgG	무
조직결합 자가항체	유,IgG(또한 보체)	유,IgG(또한 IgA,보체)
표적조직	세포간교	기저막(투명층)
수포	상피내	상피하
이환부	구강점막,피부	구강점막(치은),눈,생식기
Nikolsky현상	존재	존재
치료	전신적 스테로이드와 면역억제제	전신적 또는 국소적 스테로이드
예후	꽤 좋음	매우 좋음

[임상증상]

①수포성 유천포창(bullous pemphigoid)

고령자에게 많고, 성별차는 없다. 피부병소로 체간과 사지의 표피하에 수포가 생긴다. 피부병소가 나타나기 전에 구강점막에 발생하는 경우는 적고, 피부병소는 항상 존재하지만 구강내 병발은 경과 중에 20~30%의 빈도이다. 수포는 심상성 천포창이나 반흔성 천포창보다 크기가 작으며 훨씬 느리게 형성되며 덜 아프다. 구개점막, 협점막, 치은 등에 소수포를 형성한다. 소수포는 파열되어 작은 미란상의 출혈반이 되고, 황색을 띤 유백색 피태가 부착하는 미란이 된다.

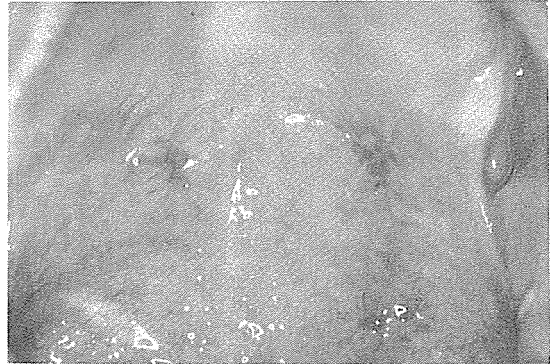


그림 2. 반흔성 유천포창 : 여러개의 불규칙한 미란이 새로 형성된 상피로 덮힘

[감별진단] 천포창, 반흔성 유천포창

②반흔성 유천포창(cicatricial pemphigoid)

점막, 피부등에 만성, 재발성의 수포를 형성하는 질환으로 양성점막 유천포창(benign mucous membrane pemphigoid)이라고도 한다. 수포는 상피하에 생기며, 직접 면역형광항체법에서 기저막부에 면역글로불린과 보체의 침착을 볼 수 있으나, 간접 면역형광항체법에서 혈청내 항기저막(antibasement membrane)순환항체를 볼 수 없다. 중년이후의 여성에 많고, 눈이나 구강점막에 처음 발생하며, 이 질환의 경과중에 80% 이상이 구강병변을 보이며 협점막, 치은(박리성 치은염), 구개점막, 혀, 구순에 발현한다(그림2, 그림3). 구강점막에 작은 수포를 형성하며 파열되어 미란이나 궤양을 형성한다. 치유후에는 점막에 반흔, 위축이 보이며 경과는 길고 재발을 반복한다. 안결막에 발현하였을 경우에는 안천포창(ocular pemphigus)이라 한다.



그림 3. 반흔성 유천포창 : 설면의 궤양

[감별진단] 심상성 천포창, 박리성 치은염, 편평태선, 삼출성 다형홍반, Behcet병.

[치료법]

천포창과 마찬가지로 스테로이드제의 대량 투여가 필요하나 증상의 심한 정도에 의해 좌우된다. 반흔성의 경우 눈에 병발된 경우에는 전신적 스테로이드 투여가 필요하나, 구강점막에 한정

된 경우는 국소적 투여가 약의 부작용을 줄이는 방법이 된다. 그외 항생제, 영양제, 면역억제제 등의 사용도 고려된다.

(3) 홍반성 낭창(Lupus Erythematosus)

[개 념]

홍반성 낭창은 전신성(급성)홍반성 낭창, 아급성 표재성 홍반성 낭창 및 원판상(만성)홍반성 낭창이 있다. 전신성(systemic)홍반성 낭창은 가장 심한 형으로 여러 장기에 파괴 병소를 보인다. 원판상(discoid)낭창은 피부와 점막에만 침범한다. 아급성 표재성(subacute cutaneous)낭창은 몇몇 장기에 침범하여 중등도의 피부 및 점막 병소를 보이는 중간형이다. 홍반성 낭창은 유전



그림 4. 원판상 홍반성 낭창 : 붉은 부종성 점막에 백색의 선조.

또는 바이러스성 요인에 의한 자가면역과정의 결과로 생각된다. 세포질 및 핵내 세포항원과 반응하는 자가항체가 존재하여 항핵 항체(antinuclear antibody:ANA) 및 LE 세포검사에 양성반응을 보인다.

[임상증상]

원판상 낭창은 중년, 여자에 흔히 발견된다. 병소는 안면, 두피와 같은 피부에 주로 나타나며 구강 및 구순에는 피부병소를 동반하여 나타난다. 피부 병소는 원판상 홍반성 반(plaques)으로 변연에 색소침착이 있다. 병소는 주변으로 퍼져 나가면서 중심부는 반흔을 남기며 치유된다. 점막병소는 환자의 25%에서 발견되며 협점막, 치은 및 구순에 호발한다. 병소는 홍반성 반 또는 궤양이며, 주위로 퍼지는 백색 각화성 선조(striae)가 있다(그림4).

전신성 낭창의 증상으로 관절염, 관절통, 발열, 체중 감소, 신(kidney)장애, 임파절 종창, 홍막염, 접협홍반("butterfly" rash), 심전도 변화, 중추신경증상(정신이상, 경련) 및 광선과민증 등이 있다. 피부병소로 비배(코등)와 협부에 이환되면 전형적인 접협홍반을 보이며 안면, 몸통, 손 등에 이환된다. 구강병소는 원판상낭창과 유사한 궤양, 홍반, 각화증 등을 보이며 입술, 협점막, 치은

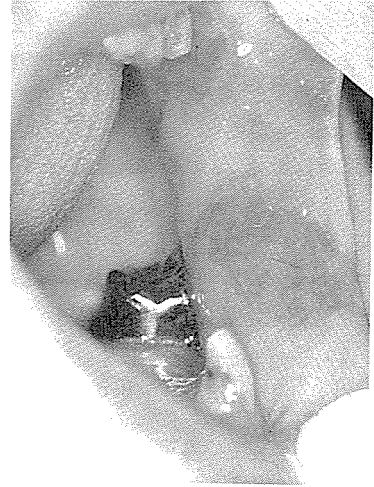


그림 5. 전신성 홍반성 낭창 : 경계가 불분명한 미란성 - 위축성 점막병소.

구개 등에 이환된다(그림5), 전신증상을 나타내며 흔히 침범되는 장기는 심장, 폐, 신장 및 관절이며, 신장병소(lupus glomerulopathy)가 있는 경우 가장 치사률이 높다.

검사소견으로는 고 γ - globulin 혈증 외에, 항핵 항체(ANA), 항DNA 항체등의 여러가지 자가항체 및 LE세포(LE cell)가 발견된다.

[감별진단]

홍반성 낭창의 각 형(표2), 편평태선, 백반증

[치료법]

점막병소의 치료목표는 증상을 완화하고 유병기간을 감소시키는 것이다.

원판상 낭창은 스테로이드를 국소적용하며, 전신성 낭창은 전신적 스테로이드제 및 면역억제제가 사용되며 그 외 항말라리아제, 비스테로이드성 항염제, 항균제(dapsone), 비타민(retinols)등도 사용된다.

(4) 편평태선(Lichen Planus)

[개 념]

편평태선은 피부와 점막에 만성각화이상을 동반하는 병변으로 표면상피내 기저세포층 파괴가

표 2.원판상및 전신성 홍반상 낭창의 비교

	원판상 홍반성 낭창	전신성 홍반성 낭창
이환된 장기		
피부	거의 항상	대개
구강	자주	때때로
관절	없음	대개
신장	없음	대개
심장	없음	대개
기타	없음	간혹
증상	없음	발열, 체중감소, 허약함
혈청소견		
ANA 검사	음성	양성
LEcell 검사	음성	양성
면역병리소견		
직접 면역형광검사	양성, 과립-선상으로 Ig가 기저막에 침착	양성, 과립-선상으로 Ig가 기저막에 침착

특징인 비감염성, 염증성 질환이다. 유사한 소견이 알려지성 약물반응이나 이식조직 대 숙주반응(graft versus host reaction)에서 발견된다. 기저세포층의 파괴는 숙주의 T림파구(T lymphocytes)가 각질세포(keratinocyte)를 외부항원으로 오인하여 과면역 반응 즉 자가면역반응을 초래하여 발생된다. 편평태선의 병소는 각화형, 수포형, 및 미란형의 3가지 기본적 유형으로 분류된다. 중년이후, 여자에 많이 발생하며 스트레스와 관련이 있는 것 같다.

[임상증상]

폭 1~2mm가량의 유백색 줄무늬를 나타내는 병변이며, 레이스 또는 그물 모양으로 보이는 경우가 많고(그림6), 때로는 흰 줄무늬의 안쪽은 발적 또는 미란을 나타낸다. 그러나 이 그물무늬는 시일이 경과함에 따라 붉은 색을 띠거나 그 모양이 변한다. 접촉하면 출혈하기 쉽고, 동통을 호소한다. 이 백색 줄무늬의 병변은 각화이상을 나타내는 것이며, 병변은 좌우 대칭으로 생기는 경우가 많다. 피부에 나타나는 편평태선은 작고, 편평하게 융기한 보라색 구진이다.

발생부위에 따라 병변의 양상이 다소 틀리며,



그림 6. 편평태선 : 그물모양의 백색선조.

특징이 있다. 협점막은 주로 백색병변이지만 발적, 미란 및 궤양을 동반하는 것이 특징적이며, 때로는 소수포가 형성되어 만성으로 경과한 경우에는 암갈색의 색소침착을 보인다. 혀는 명확한 경계를 지닌 편평하고 약간 융기된 콩알 크기의 유백색 반점이 특징이며, 설유두는 소실되고, 촉진하면 약간 단단하고, 동통을 동반한다(그림 7).

치은에는 백색 줄무늬로 보이는 경우도 있으나 특징적인 것은 미만성의 홍조로, 위축상을 보인다. 자각증상으로는 동통이 가장 많고, 다음으로



그림 7. 편평태선 : 설배에 발생한 병소

거칠어진 구강점막, 출혈, 불쾌감, 미각이상, 작열감 등이 있다.

병리조직학적 특징은 각화 또는 부전각화의 항진, 기저세포의 파괴, 상피적하의 대상임파구의 침윤이나, 점막상피 기저세포의 변화와 상피하조직의 대상 임파구침윤이 병변의 기본이다.

[감별진단]

원판상 홍반성 낭창 ; 홍반성 변연의 백색 반상 용기를 나타낸다. 병리조직검사가 필요하며, 부전각화와 기저층의 부중성 변화, 강한 염색성을 나타내는 결합조직 교원섬유의 변성을 볼 수 있다.

백반증 ; 각화형 편평태선과 유사하다. 그러나 백반증에서는 점막표면의 백반을 긁어도 떨어지지 않는다. 병리조직검사를 필요로 한다.

심상성 천포창 ; 초기단계에서는 미란성 편평태선과 유사하다. 병리조직검사를 필요로 하며, 특징적인 유극세포층의 위축을 볼 수 있다.

다형성 홍반 ; 대수포성 편평태선과 유사하다. 급성 경과를 보이며 구순점막의 침범이 특징이다.

[치료법]

구강편평태선을 치료하기위해 retinoic acid,

griseofulvin, cyclosporin과 같은 약제를 국소적 및 전신적으로 사용하였다. 요즘은 국소적 또는 전신적 스테로이드의 장기 치료를 시행한다. 부가적으로 속발성 구강캔디다증에 대한 고려를 해야한다.

(5) 아프타성 구내염(Aphthous Stomatitis)

[개 념]

아프타(aphtha)란 원래 점막의 원형 내지 난형, 그리고 비교적 얇은 소궤양을 의미한다. 현재는 일반적으로 홍운으로 둘러싸이고 윤곽이 명료한 작은 원형의 동통성 위막성 궤양성 병소를 임상적으로 아프타라고 한다. 아프타가 구강내에 재발성으로 발현하는 것을 재발성 아프타라고 하며 재발성 아프타성 궤양(recurrent aphthous ulcers), 재발성 구강궤양 등으로도 불린다.

원인은 아직 밝혀지지 않았으나 여러 인자가 검토되고 있다. 음식물예의한 알려지나 비타민 등의 영양물질 결핍, 정신적 스트레스나 환경변화 등이 유인이라고 추측되는 증례가 있고, 여성의 월경주기나 임신이 본병의 발증, 소실에 관련된 경우도 있고, 성 혼몬의 관여가 예측되는 증례도 있다. 증상발현과 만성화에 면역학적기전을 추정하는 연구보고가 많이 있으며 구강점막에 대한 항체나 세포성 면역반응의 검사에 의해 나타나는 장기 특이성 자가면역기전의 관여를 추정한 보고가 인정을 받고 있다.

구강점막질환 중에서 재발성 아프타가 가장 많이 경험되고 발생빈도는 인구의 20~60%이며 여성에 많다. 연령적으로는 20대가 가장 많고, 다음으로 30대이며, 고령자에게는 거의 볼 수 없다. 병변의 재발주기를 살펴보면 발진이 연속적으로 일어나서 아프타를 계속 나타내는 예도 적지 않으나, 재발이 1~3개월의 주기로 일어나는 경우가 대부분이고, 1년에 1~2회 정도는 드물다. 병변은 구강점막의 모든 부위에서 발현하며 인후에서도 볼 수 있다. 호발부위는 혀가 가장 많고, 다음으로 협점막, 상하구순점막, 구개, 치은, 치은협이행부에 생긴다.



그림 8. 아프타 궤양 : 홍운.

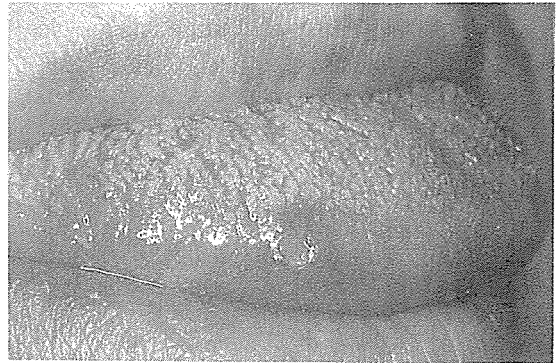


그림 9. 설측에 발생한 병소.

표 3. 여러형의 아프타성 궤양의 특징

	소궤양	대궤양	포진형	베체트
원인	면역장애	면역장애	면역장애	면역장애
이환부	모든부위(제외;치은, 경구개 및 구순)	모든부위(제외;치은, 경구개 및 구순)	구강내 모두	모든부위(제외;치은, 경구개 및 구순)
궤양수	소수	수개	다수	소수
임상양상	난형궤양 5mm이하	난형,불규칙궤양 5~20mm 수주간 지속	무리를 이룸	난형궤양 10mm이하
구강외병소	없음	없음	없음	있음. 생식기, 눈
치료	없음;전신적, 국소적 스테로이드	국소적 병소내, 또는 전신적 스테로이드	국소적 또는 전신적 스테로이드	전신적 스테로이드, 면역억제제

[임상증상]

구강점막의 재발성 아프타는 가벼운 발열이나 발생부위에 위화감을 느끼는 전구증상이 나타날 때도 있으나, 대개는 이렇다 할 전구증상 없이 발생한다. 발생한 아프타는 원형의 궤양이며, 궤양면에는 황백색의 태선을 형성하고 접촉통이 심하다. 궤양 주위에는 홍운이 있다(그림8). 전신 증상은 없다.

재발성 아프타에는 세 가지 임상형을 볼 수 있다.

①소 아프타형(minor aphthous ulcers) ; 재발성 아프타의 약 80%로 발생빈도가 가장 높으며, 병변은 구순점막, 혀점막과 설연 등의 구강점막의 비각화부에 호발한다(그림9). 아프타의 직경은 5mm이하이며, 그 수는 소수이다. 궤양은 알

고, 2주 정도면 치유되고, 치유후에 반흔을 남기는 일은 거의 없다. 재발빈도도 1~4개월 간격으로 휴지기가 길다. 증상은 전반적으로 경하다.

②대 아프타형(major aphthous ulcers) ; 소 아프타형에 비하여 발생빈도가 낮아 재발성 아프타의 약 10%정도이며, 병변은 각화부분을 포함하여 구강점막의 어느 곳이나 발생하고, 인두에도 발생한다. 그 수는 1~2개 정도로 많지 않지만, 직경이 5mm이상으로 크며, 깊은 궤양을 형성한다. 치유에는 약 1개월이 소요되며, 치유후에 반흔을 남기는 경우가 많다. 식사 섭취나 회화가 곤란해지는 중증형이다. 심한 형태는 소타액선 주위까지 염증이 파급된 상태인 재발성 괴사성 점액성 주위염(periadenitis mucosa necrotica recurrens) 또는 Sutton질환이다.

③포진성 궤양형(herpetiform aphthous ulcers) ; 직경이 1~2mm 정도의 얇고 작은 아프타가 10~20개 발생하며, 때로는 이들이 유합하여 부정형의 동통성 궤양을 형성한다. 병변은 각화부분을 포함하여 구강점막의 어느곳에나 재발성으로 생긴다. 1~2주내에 치유된다. 단순포진바이러스(herpes simplex virus)감염에 의한 포진성 치은 구내염의 병상과 비슷하다.

[감별진단]

Behcet병의 재발성 아프타성 궤양 ; 만성적 전신성 염증성 질환인 Behcet병의 구강점막의 재발성 아프타성 궤양과 구강내에 국한하는 재발성 아프타는 병변의 임상상과 병리조직상으로는 감별할 수가 없다.

외상성 궤양 ; 치아나 의치 등과 관련한 외상의 원인이 확실할 때가 많다. 원인을 제거하면 치유되고, 재발하지는 않는다.

구강암 ; 대 아프타형과 유사하지만 치유경향을 보이지 않는다.

단순포진바이러스에 의한 병변 ; 단순포진바이러스 감염에 의한 구강내 병변인 포진성 치은 구내염이나 구순포진은 포진상 궤양형 아프타와 유사하다. 대개 발열, 임파선 종창 등의 전신증상을 나타내는 경우가 많으며, 재발성은 아니다. 환자의 구강에서 단순포진바이러스가 분리된다. 회복기의 환자혈중에 단순포진바이러스에 대한 중화항체가 검출된다.

[치료법]

재발성아프타는 중증 후유증을 남기지 않는 동통성 궤양병변이다. 원인을 알지못하므로 치유촉진과 증상경감을 목적으로 대증적 국소요법을 주로 한다. 이를 위하여 구강내에 잘 접촉되고 병소 보호작용이 있는 구강용 연고나 정제에 항염증작용이 있는 부신피질 홀몬을 섞어 궤양면에 직접 투여 또는 도포하는 방법이 일반적으로 이용된다.

다음은 스테로이드의 국소적 및 전신적 적용의 예이다.

1. 스테로이드 국소적용의 처방예

Fluocinonide gel 0.05%

Dis. : 15-g tube;

Sig: 식후와 자기전 병소에 적용

Betamethasone valerate ointment 0.1%

Dis. : 15-g tube;

Sig: 식후와 자기전 병소에 적용

Triamcinolone acetonide in corboxymethyl cellulose sodium,
U.S.P.0.1%

Dis. : 100mL;

Sig: 식후와 잘때 병소에 적용

Dexamethasone elixir 0.5mg/5mL

Dis. : 100mL;

Sig : 용액 한숟가락을 2분간 머금고 빨아냄.
하루에 4회 실시.

2. 전신적 스테로이드 및 면역억제제의 처방예
심한 병소의 경우 :

Dexamethasone elixir 0.5mg/5mL

Disp: 420mL

Sig: 1. 3일간, 큰술갈(15mL)로 머금고 삼킴. 하루 4회 실시.

2. 3일간, 작은술갈(5mL)로 머금고 삼킴. 하루 4회 실시.

3. 3일간, 작은술갈(5mL)로 머금고 한번씩 걸르면서 삼킴. 하루 4회 실시.

4. 작은 술갈로 머금고 빨음. 하루 4회 실시.
증상완화후 투약중단. 증상이 재발하면, 3 단계부터 치료시작. 식후와 잘때 시행.

매우 심한 병소인 경우 :

Prednisone tablets 5mg

Disp: 100 tablets

Sig: 증상완화시까지 아침에 9정을 복용하고, 그 다음날부터 1정씩 감한다.

Azathioprine tablets 50mg

Disp: 30 tablets

Sig: 1정씩 하루 2회 복용.

(Azathioprine은 임신중에는 복용을 금한다.)

3. 주사용 스테로이드의 사용술식

(1) 국소마취제로 해당부위를 마취한다.

(2) 25-gauge needle로 병소의 경계부에 주사용 dexamethasone phosphate(4mg/mL) 0.5~1mL를 자입한다.

(3) 병소가 치유될 때까지 주 2회 시행한다.