구강점막에 나타나는 면역성 병소

서울대학교 치과대학 구강병리학교실

조교수 이 재 일

구강점막에 나타나는 면역성 병소는 매우 다양하며 이 같은 병소의 발병은 점차 증가하는 추세이다. 대표적인 면역성 병소로는 심상성 천포창, 수포성 유천포창 등이 있고, 면역성임을 나타내는 강력한 증거들이 있으나 아직 정확한 발병기전은 밝혀지지 않은 편평태선, 아프타성 구내염, 흔히 나타나면서 특정한 질환이라기보다는 환경요인에 의한 손상이라 볼 수 있는 알러지성 구내염, 접촉성 구내염 등을 들 수 있다. 구강 내에 나타나는 면역기원의 병소의 임상소견은 다른 점막병소에서와 마찬가지로 수포, 궤양, 백색병소 등 다양한 형태를 보일 수 있으며 특정 질환을 임상적 소견만으로 진단이 가능한 경우는 드물다. 하지만 병소에 대한 면밀한 관찰과 주의 깊은 병력의 청취를 통해 일차 감별을 할 수 있으며 부가적인 면역학적 검사와 병리조직검사 등을 통해 확진 할 수 있다.

심상성 천포창(Pemphigus vulgaris)

가장 대표적이며 발생기전이 잘 알려진 점막 및 피부의 상피 내 수포를 형성하는 병소로 상피세포의 세포간 결합의 상실로 인한 극세포층의 분리(acantholysis)로 인해 발생한다. 이 병소의 수포는 쉽게 파열되어 광범위한 궤양면을 형성하게 되며 심한 통증을 유발하고 궤양면이 넓을 경우 체액상실, 전해질 이상 등까지도 초래할 수 있다. 따라서 스테로이드의 사용이 가능해지기 이전에는 치명적인 질환이었다. 심상성 천포창 외에도 천포창에는 몇 가지의 아형이 있는데 모든 천포창은 동일한 자가면역학적 발병기전을 가진다. 모든 환자에서 상피층의 desmosome-tonofilament complex에 대한 자가항체가 혈액에서 검출된다. 현재 밝혀진 특정 단백질은 desmosomal cadherin의 한 종류인 desmoglein 3로서 이 단백질에 대한 순환 자가항체가 환자의 혈액 중에서 검출된다. 수포의 형성과 상피의 탈락의 정도나 범위는 순환 자가항체의 역치(titer)와 비례한다. 또 특징적으로 면역학적 기전 외에도 이 항체는 표적 항원에 부착하게 되면 상피세포의 내재 단백분해효소를 활성화 시켜 상피 파괴를 가속화 하는 것으로 믿어진다.

임상적 소견을 보면 피부에서는 보통 수포가 선행되는 궤양이 나타나는데 많은 환자에서(60%) 구강 내 병소가 피부병소보다 먼저 나타나는 것으로 보고되며 때로는 피부 병소의 발현 1년 전에 구강 내 병소가 나타나기도 한다. 구강 내 병소도 피부병소와 마찬가지로 수포나 얕은 궤양으로 관찰된다. 많은 경우 형성된 수포는 조기에 파열되어 궤양면만 남기게 되는데 이 경우도 주의 깊게 관찰하면 궤양의 주변에서 파열된 수포의 흔적을 발견할 수 있다. 천포창의 궤양

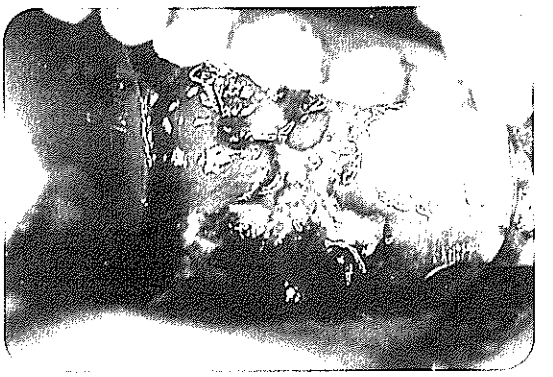

그림 1. 협점막에 발생한 심상성 천포창의 임상소견

면은 백색의 위막으로 덮여 있거나 붉은 궤양면이 그대로 노출되어 있을 수 있으며 크기는 작은 타원형의 아프타성 궤양처럼 보이거나 크고 불규칙한 지도상의 궤양을 보이기도 한다. 가장 특징적인 소견은 인접한 정상으로 보이는 점막을 손으로 부드럽게 밀면 상피가 쉽게 박리되는 소견이 관찰되는데 이를 Nikolskys sign이라 한다. 임상증상은 궤양으로 인한 통증이 주된 소견이며 연구개, 협점막, 구강저에 나타난 경우가 더 심한 통증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 발생율에 있어 성별로 차이는 없으나 특정 인종집단이나 특정한 조직적합성 항원형(Histocompatibility antigen, HLA)을 가진 사람들에게서 호발한다는 보고들이 있다. 이 질환의 확진은 병리조직학적인 소견과 면역형광법을 이용한 조직소견의 관찰을 통해 이루어지는데 특히 면역형광법에 의한 관찰이 중요하다. 면역형광법은 환자의 조직표본 (병소 인접부의 정상조직이 적당하다)을 채취해 조직 내에 존재하는 자가항체를 확인하는 직접면역형광법과 환자의 혈액을 정상 대조표본에 처리해서 순환자가항체의 존재여부를 파악하는 간접면역형광법이 있다. 간접면역형광법은 조직의 채취가 필요없이 채혈만으로 가능하나 정상 대조표본이 필요하다. 일반적으로는 두 가지 방법을 동시에 적용하여 다른 면역학적 질환과 감별하는 것이 좋다.

치료는 전신적 스테로이드 요법의 등장 이전에는 매우 높은 사망률을 보이는 질환이었으나, 스테로이드의 사용이후 질환자체에 의한 사망률은 매우 낮아졌다. 반면 스테로이드의 사용에 의한 사망률이 8-10%정도에 이르고 있다. 스테로이드의 사용 외에도 여러 약제의 병용요법이 사용되는데 주로 스테로이드 제제와 다른 비스테로이드성 면역억제제의 병행이 시도된다. 전체적으로 심상성 천포창으로 확진된 환자에서 치료 시 주의해야할 점은 사용중인 스테로이드의 영향이다.

점막유천포창(mucous memberane pemphigoid))

반흔성 유천포창(cicatrical pemphigoid)이라고도 불리는 이 질환은 기저막 구성 단백질에 대한 자가항

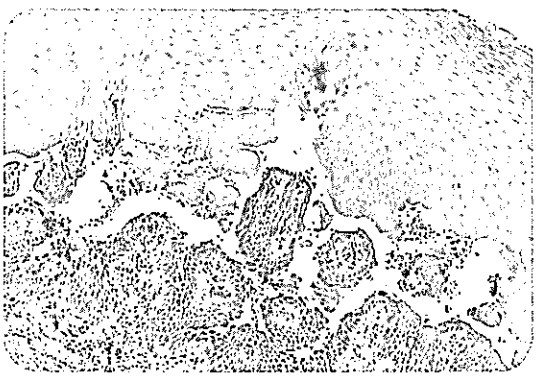

그림 2 심상성천포창의 병리 조직 소견

체의 형성을 특징으로 하며 라미닌 5(칼리닌)와 분자량 180kDa의 수포성 유천포창 항원이라는 단백질에 대한 자가항체를 형성하는 것으로 여겨진다. 그러나 혈중 항체의 역가가 매우 낮게 나타나 자가항체 형성 외의 다른 인자도 관여하는 것으로 된다. 주로 성인에게 나타나며 여성에게 호발하는 것으로 보인다. 임상적으로는 주로 미란이나 상피탈락의 소견정도로 나타나나 심할 때는 매우 큰 수포를 형성하기도 한다. 치은이 가장 호발부위로 알려져 있으나 구강 내 어떤 부위에서도 나타날 수 있다. 치은에서 경미한 형태로 나타나는 경우 탈락성 치은염(desquamative gingivitis)으로 진단되는 증례의 상당부분이 해당되는 것으로 여겨진다. 진단은 면역형광법이 가장 확실한데 직접 면역형광법으로는 기저막을 따라 선상의 반응이 나타난다. 반면 간접면역형광법에서는 혈중항체의 역가(titer)가 너무 낮아 대부분은 음성반응을 나타낸다.

치료는 일반적으로 국소적 스테로이드 도포를 선호하는데 구강위생관리를 병행하는 것이 보다 효과적인 것으로 알려져 있다. 주의할 것은 때로 눈의 점막에도 유사한 병소가 나타날 수 있으며 이 경우 실명의 위험이 있기 때문에 안과적 진찰이 요망되며 치료도 안 질환의 존재 여부에 따라 방법을 선택하는 것이 좋다.

아프타성 구내염 (Aphthous stomatitis)

비외상성으로 나타나는 구내 궤양 중 가장 흔한 질환으로 일반적으로 알려진 발병률은 20-60% 정도이

그림 3. 수포성 유천포창의 직접면역형광 소견

다. 통계적으로 전문직 종사자나 생활수준이 높은 집단에서 호발한다는 보고들이 많은데 아프타성 구내염의 발병 원인이나 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지는 않지만 주로 면역학적 기전이 중요한 인자로 생각된다. T림프구가 관여하는 세포성 면역체계와 조직적합성 항원이 중요한 요소로 지적되고 있다. 그 외 헤르페스 감염, streptoccocus sanguis에 의한 감염 등을 들고 있으나 확실한 증거는 없다. 스트레스, 호르몬 변화, 외상 등을 원인의 하나로 들기도 하나 이들은 원인 요소라기보다는 촉발인자나 심화인자로 작용하는 것으로 간주된다.

아프타성 궤양은 임상적 증상에 따라 세 가지의 형태로 분류하는데 실제로는 동일한 질환이 임상증상에서 차이를 보이는 정도로 간주된다. 소아프타, 대아프타, 헤르페스양 아프타의 세 가지로 임상적 소견의 차이로 구분된다. 가장 흔히 나타나는 형태는 소아프타(minor aphtha)로 보통 통증이 심한 5mm이내의 타원형 궤양이 비각화 점막상피에 주로 나타나서 1-2주간 지속된다. 반복해서 나타나는 경우가 많은데 재발의 주기는 사람에 따라 차이가 심한 편으로 수주마다 반복하기도하고 몇 년에 한 번 정도 나타나기도 한다. 대아프타(major aphtha)는 5mm 이상의 크기로 때로는 수 cm에 이르기도 한다. 6주정도 지속되며 매우 심한 동통을 수반하고 치유된 후에도 소아프타와는 달리 반흔을 남긴다. 헤르페스양 아프타(herpetiform aphtha)는 헤르페스 바이러스 감염때와 유사하게 작은 궤양이 군집상으로 나타나는 것이 특징인데 헤르페스시 나타나는 소수포가 나타나지는 않으며 바이러스도 검출되지 않는다.

아프타성 구내염의 소견은 단독으로 나타나는 경우가 대부분이지만 전신질환과 관련해서 나타나는 경우가 있으며 이때 주의 깊은 문진과 신체검사를 통해 심각한 전신질환을 발견할 수도 있다. 아프타성 궤양을 보이는 환자에서 먼저 감별진단을 해야할 병소가 베체씨 병(Behcet's disease)이다. 눈의 염증과 구강과 생식기의 궤양, 관절염 등을 동반하고 나타나는 면역계 질환의 하나이다. 대부분의 환자에서 구강 내 병소가 선행되어 나타나므로 이질환의 조기발견에서 치과의사의 역할이 중요하다. 구강 내 궤양의 경우 아프타의 일반적인 발생부위와 달리 연구개나 구인두부에 잘생기며 궤양의 형태가 불규칙하고 주변의 홍반이 넓게 나타난다.

일반적으로 아프타성 궤양에 대한 특별한 치료는 필요 없으며 실제 사용되는 치료약제도 주로 대증요법제로, 스테로이드 제제를 함유한 국소도포제나 구강세정액을 가장 많이 사용한다. 대아프타의 경우 증상이 심한 경우가 많으며 이때는 스테로이드제제의 병소부 주입이나 전신적 투여를 시도하기도 한다. 그러나 모든 아프타성 궤양에 공통적으로 효과적인 약제는 없으며 따라서 간단하게 적용할 수 있는 일반적이고 효과적인 치료법은 없다. 하지만 대부분의 병소는 특별한 치료없이도 일반적으로 2주에서 1개월 정도면 자연히 소실된다.

약물에 대한 과민반응(drug reaction)

대부분은 면역계를 통해 나타나는 일종의 과민 반응의 형태이다. 실제로 모든 약물은 비정상적인 면역반응을 초래할 가능성이 있으며, 또 사람에 따라서는 다른 사람들에 비해 과민반응을 쉽게 일으키는 경향을 가지고 있기도 한다. 구강영역에서 보이는 약물 과민반응의 가장 대표적인 예는 혈관성 부종(angioedema) 인데 이전에는 맥란신경성 부종(angioneurotic edema)로 잘못 알려져 있었는데 실제로 신경계의 관여는 없다. 경우는 점막에 병소를 형성하기보다는 종창이 나타나는 것이 특징이다.

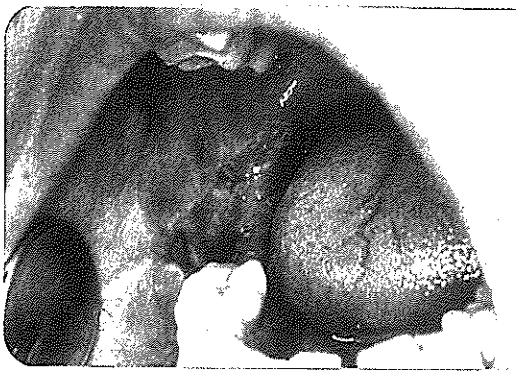

그림 4. 편평태선의 임상소견

그림 5. 편평태선의 병리조직소견

약물에 대한 과민반응으로 나타날 수 있는 점막병소로는 가려움, 발진, 홍반, 수포, 궤양, 표적형 병소 등인데 실제 점막에 나타나는 모든 병소의 유형이 포함된다. 때로는 편평태선과 유사한 병소가 나타나는데 이 경우 태선양 약물 반응(lichenoid drug reaction)이라고 한다. 진단을 위해서는 주의 깊은 관찰과 병력 청취가 매우 중요하다.

표 1. 구강 내 증상을 나타낼 수 있는 약제

Aspirin
Barbiturate
Chlorpromazine
Cimetidine
Erythromycin
Gold compound
Hydralazine
Ibuprofen
Indometacine
Local anesthetics
Mercury
Palladium
Penicillin
Phenytoin
Retinoid
Streptomycin
Sulfonamide
Tetracyclin

구강 내 소 견을 나타낼 수 있는 것으로 알려진 약제를 일부 예를 들면 다음과 같다.

치료는 원인 인자를 제거하는 것으로 충분하다. 그러나 급성반응으로 아나필락시스를 보이는 경우 전신적인 에피네프린이나, 스테로이드, 항히스타민제의 투여가 필요하다.

접촉성 구내염(contact stomatitis)

약물에 대한 과민반응과 동일하며 원인을 찾기가 어려운 경우가 많다. 많은 경우 일반적으로 사용되는 식품 식품첨가물, 구강청정제, 치약 등에 포함된 특정 성분에 대한 과민반응으로 나타나는 것으로 여겨지나 대부분의 경우 그 원인 물질을 발견할 수가 없다. 원인의 확인을 위해 주의 깊은 과거력 청취가 필수적이며 의심이 가는 물질에 대한 피부와 구강점막에 대한 patch test를 통해 확인할 수 있으나 대부분의 경우 정확한 물질을 지적하기란 어렵다. 치료는 원인인자의 제거가 일차적인 방법이며 대증적인 요법으로서 국소적 스테로이드의 투여가 일반적으로 사용된다.

편평태선(lichen planus)

매우 흔하게 나타나는 병소이며 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 면역학적 요소가 주된 역할을 하는 것으로 생각된다. 1869년에 처음 기술되었고 1906년에 그 병리학적 소견이 발표되었다. 피부에서는 가렵고 융기된 각질상의 병소가 나타나며 특징적으로 백색의 점이나 융기된 실선이 그물처럼 얽혀서 나타나며 이들을 Wickham striae라 한다.

구강 내 병소는 전체의 70% 정도에서 나타나며 피부병소가 보통 1-2년 지속되는데 반해 더 오랜 기간

지속된다. 주로 협점막에 양측성의 백색병소로 나타나며 피부병소와 마찬가지로 Wickham striae를 보이는 경우가 흔하며 때로 궤양을 동반하기도 한다. 이 질환의 발현 양상은 개인에 따라 매우 다르며 특히 발생빈도나 통증의 정도에 따라 치료법이 결정되며 특히 비슷한 양상을 보이거나 동반해서 나타날 수 있는 다른 질환과의 관련성이 중요하다. 병리조직학적 소견으로는 과민반응(hypersensitivity reaction)에서 보이는 일반적인 조직의 특징을 보인다. 상피-결합조직 경계에 심한 T림프구의 침윤을 나타내며 상피내 랑거한스 세포의 증가가 뚜렷이 나타나는 점 등이 면역학적 기전의 존재를 강력히 뒷받침하는 증거이다.

특별한 효과를 보이는 약제는 없으나 스테로이드 제제가 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 그 외에도 레티노이드(retinoid)의 사용이 시도되고 있으나 뚜렷한 효과가 있는 것으로 보고된 바는 없다. 많은 경우 편평태선의 구내병소에 캔디다의 중복감염이 나타나므로 항진균제의 사용이 필요하거나 효과적일 수 있다.

참 고 문 헌

1. 임창윤, 홍삼표, 이재일. 원색도보구강병리학 2판 고려의학 1999
2. Anhalt G. Pemphigus: bullous and cicatrical. Dermatol Clin 8:701-716, 1990
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB saunders, Philadelphia, 1999
4. Marinkovich MP. The molecular genetics of basement membrane diseases. Arch Dermatol 129:1557-1565, 1993
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. WB Saunders Philadelphia, 1995
6. J. Behcets syndrome. N Engl J Med 323:326-327 1990
7. Regezi JA, Sciubba JJ. Oral pathology; Clinical pathologic correlation. 3rd ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1999
8. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis, An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 81:141-147, 1996
9. Vincent SD, Fotos PG, Bakers KA, Williams TP. Oral lichen planus: The clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70:165-171, 1990