

구강내 발생한 심상성 천포창 환자의 치험례

김일규 · 최진웅 · 양정은 · 장재원 · 사시카라 바라라만 · 김루시아*

인하대학교 의과대학 치과학교실, *병리학교실

Abstract

ORAL PEMPHIGUS VULGARIS: A CASE REPORT

Il-Kyu Kim, Jin-Ung Choi, Jung-Eun Yang, Jae-Won Jang, Balaraman Sasikala, Lucia Kim*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry,

**Department of Pathology, College of Medicine, In-Ha University*

Pemphigus vulgaris is a chronic autoimmune intraepithelial blistering disease with oral mucosal manifestations that very often precede the skin lesions. The vesicles or bullae are produced by an acantholytic process, detachment of differentiating keratinocytes from one another in the epithelial stratum spinosum or spinous cell layer.

The pathogenesis of this disease is initially manifested by IgG(mainly) binding to desmosome(desmoglein 3 or 1) in the intercellular spaces of epithelium. This autoantibody binding caused the release of a plasminogen activator(a proteolytic enzyme) from keratinocytes. This ultimately results in cell to cell separation.

The mainstay therapy of pemphigus vulgaris is systemic corticosteroids and immunosuppressive agents to eliminate the pathogenic autoantibodies from circulation.

A 41-year old woman presented with a 1.5 year history of oral ulceration. There were no lesions on the skin or other mucosal sites. Histology and immunostaining were consistent with pemphigus vulgaris. Control of oral ulceration and normal oral function were achieved after systemic corticosteroids and immunosuppressive agents were instituted.

Key words : Pemphigus vulgaris, Oral mucosa

I. 서 론

천포창(pemphigus)은 피부 혹은 점막에 상피성 수포와 미란(erosion)의 형성을 특징으로 하는 자가면역 질환으로, 매년 십만명 당 0.1~0.5 명 정도 발생하며, 수포형성에 대한 이차적인 체액감소와 감염, 전해질의 소실, 간 및 심장의 기능저하 등으로 치명적일 수 있어, 조기 진단이 매우 중요하다^{1,2)}. 천포창은 임상 증상에 따라 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽성 천포창(pemphigus foliaceus), paraneoplastic pemphigus, IgA pemphigus 등으로 분류되며, 이 중 심상성 천포창이 가장 흔하다^{2,5)}.

심상성 천포창은 구내 병소인 수포의 급속한 파열로 인한 동통성 미란을 특징으로 국소적 혹은 미만성으로 나타나며, 확장되는 경향이 있다. 통상적으로 50대 여성에서 많이 발생하며, 연구개, 혀점막, 입술, 치은에 호발하고, 피부 병소가 나타나기 전에 몇 달동안 지속되며, Nikolsky sign에 양성 반응을 보일 수 있다^{1,2)}.

조직학적 소견으로는, 상피 기저세포층 상방의 각화세포와 각화세포 간의 분리 현상이 나타나는 극세포분리(acantholysis)가 보이고, 유리세포(loose cell)가 원형으로 나타나며, 미약하거나 중등도의 만성 염증 세포가 결합조직의 기저부에 침착되어 있다⁴⁾.

심상성 천포창은 병소 주위 조직의 면역형광 검사로 확진되며, 이 과정에서 항체(보통 IgG 혹은 IgM)와 보체 성분(보통 C3)이 상피세포 사이 세포간 공간에 형광색으로 표현된다^{3,4)}.

치료 방법은 가능하면 초기에 치료하는 것이 효과가 좋으며, 통상적으로 전신적 스테로이드를 사용하지만, 장기간 사용과 연관된 스테로이드의 부작용으로 다른 면역억제제를 보조적으로 사용할 수 있다¹⁾.

이에, 특이한 전신 병력이 없는 41세 여환에서, 1년 반의 병력을 갖는 구강점막의 심상성 천포창 환자를 조직검사와 면역형광검사로 확진 후 전신적인 스테로이드와 면역억제제의 투여로 양호한 결과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

전신 병력이 없는 41세 여환으로 만성적 구강 내 미란성 궤양을 주소로 내원하였다. 1년반 전, 인후염의 증상으로 Behcet's syndrome 의 가진 하에 이비인후과에서 통원치료를 받은 바 있으나 상태가 호전되지 않았으며, 임상적 소

견 상, 상하순, 양측 헵점막, 혀의 배면 및 하악전치부 부착 치은에 홍반을 동반한 동통성 미란이 관찰되었고, 피부 병소는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 구강내 연조직 편평태선(oral lichen planus)와 천포창의 가진하에, 구강내 점막의 절개생검에 의한 조직검사 결과, 각화세포의 극세포분리를 동반한, 표피 내 기저상부 균열과 진피(dermis)상부로 입파구와 호산구의 침윤이 관찰되며(Fig. 2), 면역형광 염색 결과, 표피의 편평상피 세포 내에서 IgG가 염색되었으며, IgA, IgM, C3, C4에서는 음성 반응을 보여 심상성 천포창으로 진단 되었다(Fig. 3).

본 심상성 천포창 환자에게 methylprednisolone(4mg)과 triamcinolone(4mg)과 같은 전신적 스테로이드와 sulfone계 항생제인 dapsone(25mg)를 2주간 경구 투여하고, 다음 4주간 methylprednisolone과 dapsone 를 경구 투여한 결과, 미란의 소견은 관찰되나 증상은 소실되어, prednisolone(10mg) 과 dapsone(25mg)로 교체하여 16주간 투여하였고, 이후 12개월간 격일로 투여 후 치료를 종결하였으며, 치료 8주 후 병소가 소실된 이후 4년 반이 경과한 현재 재발소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4).

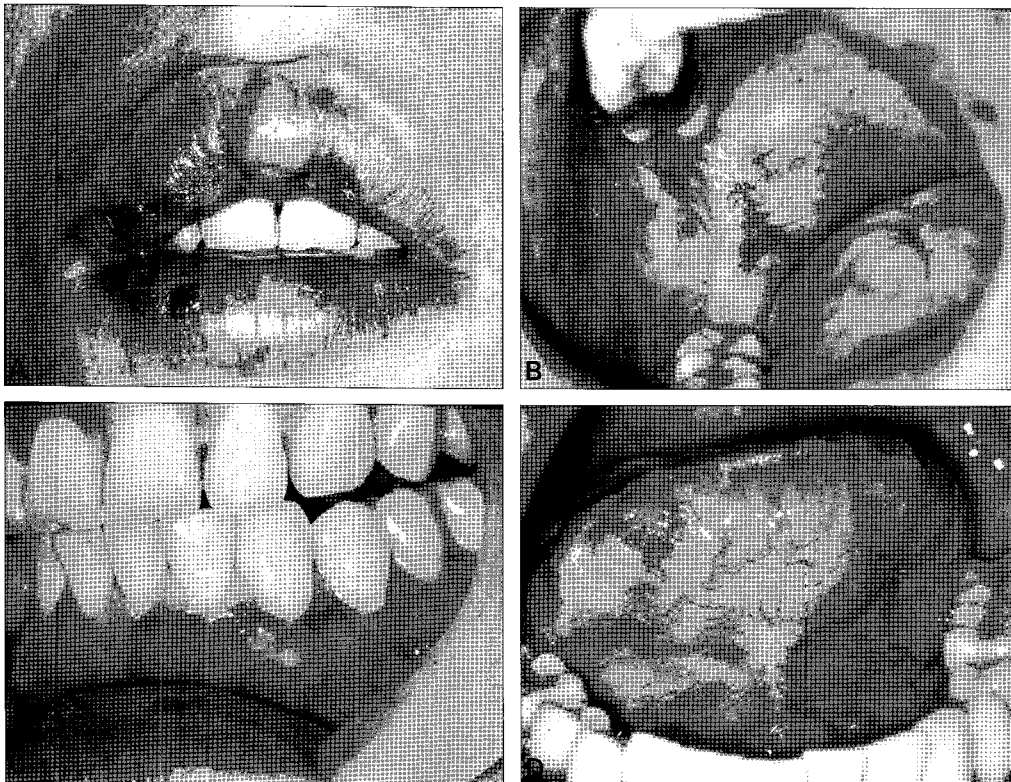


Fig. 1. Initial photographs show erosive lesions on lip(A), buccal mucosa(B), gingiva(C) and tongue(D).

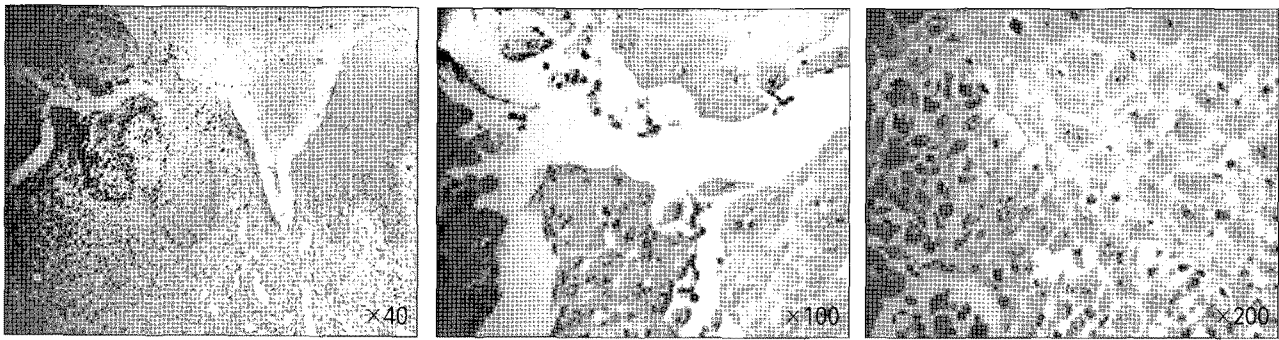


Fig. 2. Microscopic examinations show intraepidermal suprabasal clefts with acantholysis of keratinocytes and a few lymphocytes & eosinophils are infiltrated in the epidermis(H&E stain).

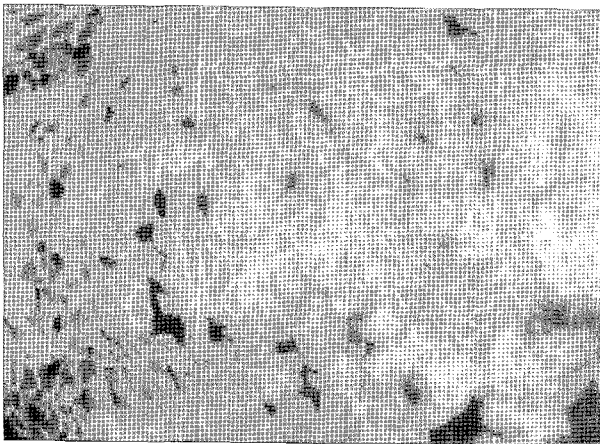


Fig. 3. Immunofluorescent stain demonstrates intercellular deposition of IgG between keratinocytes of epidermis (X400).

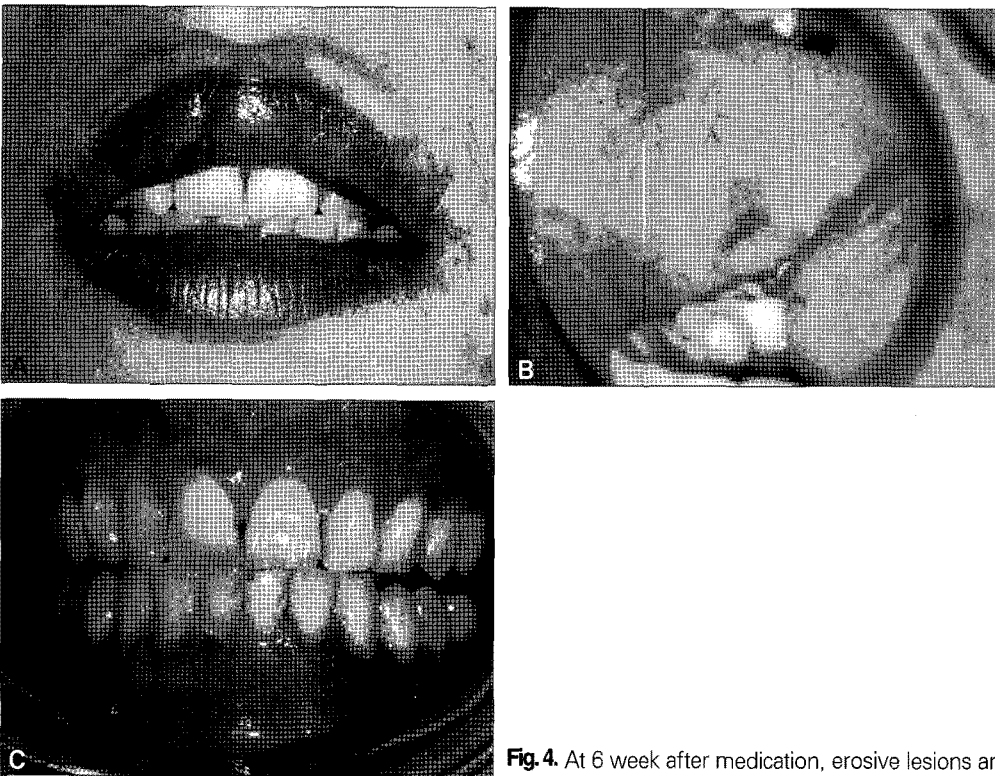


Fig. 4. At 6 week after medication, erosive lesions are almost returned to normal.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

구강상피는 주로 각화세포(keratinocyte)로 구성된 세포들의 층별 배열로 구성된 복잡한 구조이며, 이들 세포들은 교소체(desmosome)로 상호간에 접촉되어 있고, 상피기초막(basement membrane)과 더불어 고유층(lamina propria)과는 반교소체(hemidesmosome)로 접촉되어 있으며, 각 구성요소는 다양한 단백질로 이루어져 있어 세포 상호간의 인식과 신호 및 접촉등의 중요한 기능을 갖고 있다. 세포간 접촉은 치밀이음부(tight junction), 틈새이음(gap junction) 및 교소체로 구분되며, 이 중 교소체는 세포접착 단백질로 알려진 cadherin supergene family의 당단백질의 일종인 desmogleins과 desmocollins으로 구성되어 있으며 이들은 세포내의 demoplakins과 plakoglobin을 통해 세포각소(cytokeratins)과 연결되어 있다. Cadherin은 칼슘에 의존적인 extracellular domain, transmembrane domain 및 intracellular domain으로 구성되어 있다^{2,4)}.

천포창은 피부와 구강, 코, 결막, 성기, 식도, 인두 및 후두의 점막에서, 교소체의 구성 성분으로 cadherin의 extracellular domain인 desmogleins(Dsg)에 대항하는 자가항체(autoantibody) 즉 IgG 혹은 IgA가 desmogleins과 결합하여, 각화세포로부터 단백질해 효소의 분비를 야기하며, 이에 의해 교소체에 손상을 유발하고, 상피내에 세포간 접촉이 와해되어(acantholysis), 상피내 수포를 발생시키는 자가면역 질환이다^{2,3,6)}.

구강상피와 피부상피와는 교소체의 성분이 다르며, 피부에는 desmoglein 3(Dsg 3)과 Dsg 1가 둘 다 존재하지만 구강상피에는 Dsg 3 만이 존재한다. 그러므로 구강내 심상성 천포창의 주 항원은 Dsg 3 이나 피부에 발생한 낙엽성 천포창의 주항원은 Dsg 1이다. 그러나 구강내 심상성 천포창환자의 50% 이상은 Dsg 1에 대한 자가항체도 역시 갖고 있어, 구강내 질환 이후에 피부 병변의 발생과 함께 증세가 악화될 수 있다^{2,4,6)}. 본 증례에서는 병변의 발생 후 1년 6개월 이상 경과 시 까지 구강내 병소만 관찰되었으며, Dsg 3 만이 존재하였을 것으로 예상되었다.

심상성 천포창의 원인은 불분명하나, 일부에서는 Ashkenazi 유대인과 지중해연안의 종족과 같은 특정 민족에서 호발하여 강한 유전적 요인이 거론되며, HLA Class II 유전자(DRBI*0402 와 DQBI*0503)와 강력한 연관성이 알려져 있다. 또한, 금속성 기화물질과 살충제의 노출에 민감하고, 가임 여성에 호발하며 흡연자에서 비흡연자에 비해 발생율이 낮아 발정물질(estrogen effect)과의 연관성이 추측되며, 마늘, captopril과 penicillamine 같은 유황기(-SH)가 있는 약품, rifampicin 등의 약물도 원인으로 알려져 있다^{2,4,7)}. 또한 심상성 천포창 산모는 산모의 IgG 항체가 태반을 통해 태아의 혈관으로 전달되어 심상성 천포창 신생

아를 분만할 수 있다^{8,9)}. 본 증례는 특정약물 혹은 살충제등에 노출된 적은 없으나, 가임성이 있는 비흡연 여성환자로 한국인의 특성상 마늘 섭취 등을 원인으로 추정할 수 있다.

심상성 천포창은 만성적인 자가 면역성 표피 내 수포 형성 질환으로, 피부와 식도, 인두, 후두, 비강, 생식기 등과 같은 점막에 발생되기 전에, 50% 이상의 증례에서 구강에서 처음으로 발생하며, 구강에만 발생하는 경우도 50%정도이다^{3,4)}. 구강내 병소로 부착성 치은에 발병하면 수포가 파열되어 붉은 미란이나 깊은 궤양성 함몰이 형성되어 심한 박리성 치은염으로 기술되며, 피부 병소 또한 이완성 체액 수포가 병소 부위에 발생한다. 외상에 의해 수포가 파열하여 피부가 벗겨지게 되고, 이것이 계속 확장된다면 수포형성에 대한 이차적인 체액감소와 감염, 전해질의 소실, 간 및 심장의 기능저하 등으로 환자에게 치명적일 수 있다^{3,4)}.

감별해야할 질환으로는 치은에 발생한 경우에는 박리성 치은염(desquamative gingivitis), 기타 구강내 점막에 발생하는 경우 편평태선(lichen planus), 건선(psoriasis), 만성 괴양성 구내염(chronic ulcerative stomatitis), 다형성홍진(erythema multiforme), 포진상피부염(dermatitis herpetiformis), 표피수포증(epidermolysis bullosa) 등이다^{3,4)}. 본 증례에서도 양측성 협점막, 혀의 배면, 하악 전치부 치은 및 상하순 점막에 홍반을 동반한 동통성 미란이 관찰되었으며, 생리 전 성기부위의 증상도 호소하였으나 확인되지는 않았으며, 피부병소는 발생하지 않았다.

다른 미란성 병소와 감별하여 진단하기 위해, 심상성 천포창은 조직 검사와 함께 최근에는 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)를 이용하여 Dsg 3와 Dsg 1에 대한 자가항체를 감지하고, 자가항체의 양을 측정하여 피부병변의 예측과 중증도를 예측할 수 있다⁴⁾. 본 증례의 경우에서도, 구내 병소의 조직 검사와 면역형광 검사소견 상 상피의 각화세포들 간에 IgG의 침착이 확인되었다(Fig. 3).

심상성 천포창 환자의 치료는 전신적인 자가면역 질환이므로 초기 용량으로 prednisolone, 0.75~1mg/Kg/day을 투여하는 전신적 스테로이드 약물 요법이 선택되며, prednisolone, 1mg/Kg/day을 초과하는 경우 azathioprine, cyclophosphamide 혹은 cyclosporin등과 같은 면역억제제, 혹은 dapsone 등의 약물이 치료효과를 높이고 스테로이드의 부작용을 줄이기 위해 처방될 수 있다^{1,2,4)}. 그 밖에 조속한 증상개선과 부작용의 최소화를 위한 methylprednisolone 혹은 betamethsone의 정맥주사와 prednisolone의 경구복용의 교차치료(pulse therapy)^{3,10)}, cyclosporin 혹은 cyclophosphamide를 동반한 혈장분출법(plasmapheresis, therapeutic plasma exchange)^{2,11)} 및 스테로이드에 반응의 없는 병변에대한 면역글로불린의 정맥주사(intravenous immunoglobulins)^{2,12)}등의 술식과

함께 스테로이드의 도포 혹은 병소내 주입과 진통제, 소염제, 항생제등을 증상에 따라 처방할 수 있다^{1,2,4)}. 심상성 천포창 산모에서도 초기에 발견하고 전신적인 스테로이드투여로 치료하면 부작용없이 신생아를 출산할 수 있다^{8,9)}. 본 증례에서는 methylprednisolone과 triamcinolone 같은 전신적 스테로이드와 sulfone계 항생제인 dapsone를 초기 2주간 경구 투여하고, 다음 4주간 methylprednisolone과 dapsone 를 경구 투여한 결과, 미란의 소견은 관찰되나 증상은 소실되어, predenisolone 과 dapsone를 최종 약물로 선택하여 16주간 투여하였고, 이후 12개월간 격일로 투여 후 치료를 종결하였으며, 치료 8주 후 병소가 소실된 이후 4년 반이 경과한 현재 재발소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4).

Ⅳ. 요 약

심상성 천포창은 구강 내 및 피부에 수포 및 미란을 형성하는 드문 자가면역질환으로 치료방법은 전신적 스테로이드 약물을 다른 면역억제제와 병용하여 사용하며, 이때 스테로이드 부작용에 대한 주의가 필요하다.

이에, 특이한 전신 병력이 없는 41세 여환에서, 1년반의 병력을 갖는 협점막, 혀, 부착치은, 상하순등의 구강 점막에 발생한 심상성 천포창 환자를, 초기 2주간 corticosteroid(methylprednisolone and triamcinolone) 와 dapsone를, 다음 4주간 methylprednisolone과 dapsone 를 경구 투여하고, predenisolone 과 dapsone를 최종 약물로 16개월간 치료하였으며, 치료 8주 후 병소가 소실된 이후 4년 반이 경과한 현재 재발소견은 관찰되지 않았다.

References

1. Castellano Suarez JL : Gingival disorders of immune origin. *Med Oral* 7 : 271, 2002.
2. Scully C, Challacombe SJ : Pemphigus vulgaris: Update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 13 : 397, 2002.
3. Mignogna MD, Lo Muzio L, Bucci E : Clinical features of gingival pemphigus vulgaris. *J Clin Periodontol* 28 : 489, 2001.
4. Robinson NA, Yeo JF, Lee YS *et al* : Oral pemphigus vulgaris: a case report and literature update. *Ann Acad Med Singapore* 33 : 63, 2004.
5. Gazit E, Loewenthal R : The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev* 4 : 16, 2005.
6. Anhalt GJ, Diaz LA : Pemphigus vulgaris-A model for cutaneous autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 51 : s20 , 2004.
7. Brenner S, Tur E, Shapiro J *et al* : Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 40 : 562, 2001.
8. Campo-Voegeli A, Muniz F, Mascaro JM *et al* : Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Fr J Dermatol* 147 : 801, 2002.
9. Muhammad JK, Lewis MA, Crean SJ : Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy. *J Oral Pathol Med* 31 : 121, 2002.
10. Femiano F, Gombos F, Scully C : Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J EADV* 16 : 353, 2002.
11. Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA *et al* : Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfusion and Apheresis Science* 28 : 13, 2003.
12. Bhol KC, Desai A, Kumari S *et al* : Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol* 100 : 172, 2001.

저자 연락처

우편번호 400-711
인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의과대학 치과학교실 구강약안면외과
김 일 규

원고 접수일 2009년 4월 27일
게재 확정일 2009년 7월 8일

Reprint Requests

Il-Kyu Kim
Dept. of OMFs, Dept. Dentistry, College of Medicine, In-Ha Univ.
#7-206, 3rd St. Shinheung-Dong, Choong-Gu, Incheon, Korea
Tel: 82-32-890-2470 Fax: 82-32-890-2475
E-mail: kik@inha.ac.kr

Paper received 27 April 2009
Paper accepted 8 July 2009