

# 폐경 후 여성의 우울증에 수반된 구강 작열감 증후군 (Burning Mouth Syndrome)에 대한 Gabapentin의 효과

고신대학교 의과대학 신경과학교실,<sup>1</sup> 고신대학교 의과대학 정신건강의학교실<sup>2</sup>

김민정<sup>1</sup> · 김현석<sup>2</sup> · 박시성<sup>2</sup>

## Effect of Gabapentin for the Treatment of Burning Mouth Syndrome Comorbid with Depression in Postmenopausal Women

Min-Jeong Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Hyun-Seuk Kim, M.D.,<sup>2</sup> Si-Sung Park, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### ABSTRACT

**B**urning mouth syndrome is characterized by intra-oral burning sensation without any organic abnormalities. This syndrome is associated with various etiological factors such as neuropathy, malnutrition, menopause and depression. Several medications have been tried for the treatment. Those are analgesics, hormones, anticonvulsants and antidepressants. However, optimal effective pharmacologic treatment remains still unknown. The purpose of this case study is to report the clinical effectiveness of gabapentin in the treatment of burning mouth syndrome in postmenopausal women with comorbid depression. We report two menopausal women. Antidepressants were effective for improving depressive symptoms, but it had no effects on intra-oral burning sensation. Gabapentin reduced intra-oral burning sensation effectively for all two patients. One patient reported 55% reduction (a decrease from 9 to 4 on VAS), the other patient reported 35% reduction (from 8 to 5) of the intra-oral burning sensation during 16 weeks. The minimal effective daily dose of gabapentin was 300mg. This study suggests that gabapentin might be a useful, effective therapeutic option for treating burning mouth syndrome in postmenopausal women with comorbid depression. Further prospective clinical studies are needed to investigate the effectiveness of gabapentin in patients with burning mouth syndrome.

**KEY WORDS** : Burning mouth syndrome · Gabapentin · Menopause · Depression.

### 서론

구강 작열감 증후군(Burning mouth syndrome, 이하 BMS)

Received: November 27, 2014 / Revised: December 22, 2014

Accepted: December 23, 2014

Corresponding author: Si-Sung Park, Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel : (051) 990-6638 · Fax : (051) 241-5832

E-mail : ssprk@kosin.ac.kr

은 구강 내의 기질적인 질환 없이 구강이 타고, 찌르고, 가려운 느낌이 드는 만성적인 통증 질환이다.<sup>1)</sup> 일반 인구에서 유병율이 0.7~4.6% 정도이며, 평균 발병 나이가 55~60세로 고연령에서 주로 발생한다.<sup>2)</sup> 신경병증, 영양 불균형, 폐경, 우울증 등 다양한 원인이 고려되고 있으나 아직 그 병인이 명확히 밝혀지지 않는 것이다.<sup>3)</sup> 이 중 우울증은 BMS 환자에서 가장 흔하게 동반되는 정신의학적 질환이다.<sup>4)</sup>

이러한 다양한 원인과 구강 증상 그리고 비특이적인 치료로 인해 BMS 환자들은 마취통증의학과, 이비인후과, 신경과

및 정신건강의학과를 방문하고 있다. 치료 약물로는 진통소염제, 호르몬제, 항전간제 및 항우울제 등이 시도되어 왔으나, 아직까지 정규화된 임상적 지침은 없다. 한편 최효근 등<sup>5)</sup>은 신경병증성 통증(neuropathic pain)의 치료 효과가 입증된 gabapentin이 BMS의 증상을 유의하게 호전시켰다고 보고하였다.

저자들은 우울증이 동반된 BMS에서 gabapentin의 효과에 대한 임상경험을 문헌고찰과 함께 보고한다. 증례들의 경우 항우울제 치료를 통해 우울증상이 호전되고 있음에도 불구하고, 구강증상은 꾸준히 지속되었으며 gabapentin의 투여 후에 의미 있게 호전되었다.

## 증 례

### 1. 증례 1

55세 여자로 주소는 무기력감과 혀의 매운맛이었다. 내원 20년 전부터 무기력감, 피로감을 자주 느껴왔으며 수면 목적으로 매일 소주 1~2병씩을 마셨다. 내원 6개월 전부터 혀의 매운맛이 간헐적으로 발생하였으며, 3개월 전 어지러움이 심해져 방문한 신경외과에서 모야모야병으로 진단 후 심리적 스트레스가 심해지면서 2개월 전부터 무기력감, 불면, 식욕 저하 등이 심해졌다. 남편과 사별한 상태였으며, 재산 문제로 첫째 아들과 갈등이 있었다. 폐경 나이는 50세였으며 유 의한 폐경 증상은 없었다.

정신의학적 진단 및 평가는 정신과 의사에 의해 이루어졌다. DSM-IV-TR에 의거한 진단은 Dysthymic disorder, Major Depressive disorder, Alcohol abuse 등이었고, 우울증상의 정도는 해밀턴 우울척도(Hamilton rating scale for depression, 이하 HAM-D) 26점 수준이었다. 모야모야병과 관련된 기질적 이상 소견은 없었다. 구강 내 불편감의 양상은 혀의 전 영역에 맵고 따가운 느낌이었으며, 일중 변화 없이 하루

종일 지속되었으며 음식을 먹어도 완화되지 않았다. 식욕 감소, 입 마름, 미각과 후각의 저하가 동반되었다. 첫 평가 당시 구강 내 불편감의 정도에 대한 시각척도(Visual analog scale, 이하 VAS)는 10점이었다.

정신약물치료로 항우울제 mirtazapine 30mg/day 및 clonazepam 0.5mg/day을 투여하였다. 20주 후 우울증상은 HAM-D 14점으로 감소하였지만 구강증상은 VAS 9점으로 유의한 변화가 없었다.

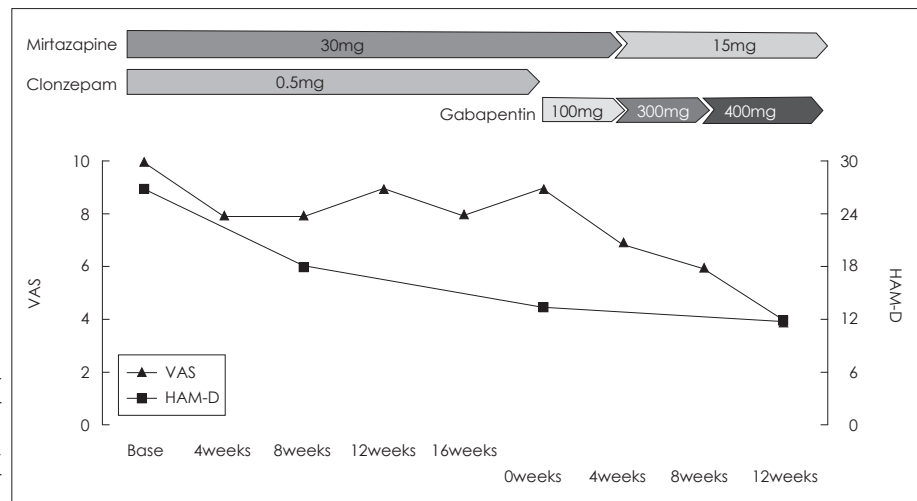
Gabapentin 투여 전 기질적 문제 감별을 위하여 이비인후과적, 신경과적 평가를 하였으며 특이 소견은 없었다. 호르몬, 전해질, 영양 상태에 대한 혈액 검사 결과에서도 이상 소견은 없었다. 구강증상은 clonazepam 투여 이전부터 지속되었고, 투여 이후에도 호전이 없어 중단하였다. Gabapentin은 100mg/day로 시작하여 400mg/day까지 증량하였으며, 항우울제는 유지하였다. 300mg/day 투여 시부터 구강증상이 점차 호전되었으며, gabapentin 투여 12주 후 구강증상은 VAS 4점 수준으로 55% 감소하였다(Fig. 1). 동반되던 식욕 감소, 입 마름 증상도 호전되었으며, gabapentin 투여에 따른 부작용은 없었다.

### 2. 증례 2

63세 여자로 주소는 전신 쇠약감과 몸의 열감 및 혀의 타는 듯한 통증이었다. 내원 2년 전부터 몸의 열감이 자주 느껴졌으며 어깨, 허리 등의 통증이 잦았다. 기분이 우울하였으며, 피로감을 자주 느꼈고 거의 하루 종일 활동을 하지 않았다. 내원 1개월 전부터는 입 안이 뜨겁고 혀가 타는 듯한 통증으로 인해 식사를 더욱 꺼리게 되었다. 식사를 잘 못하면서 전신 쇠약감이 증가하였고 몸의 열감으로 인한 불편감이 지속되었다. 남편과 사별한 상태였으며, 경제적 상황에 대해 부담감을 느끼고 있었다. 폐경 나이는 55세였다.

정신의학적 진단 및 평가는 정신과 의사에 의해 이루어졌다. DSM-IV-TR에 의거한 진단은 Major depressive disorder

**Fig. 1.** Reduction of symptoms of Burning Mouth Syndrome in a postmenopausal patient with depression : case 1. VAS : Visual analogue scale, HAM-D : Hamilton rating scale for depression.



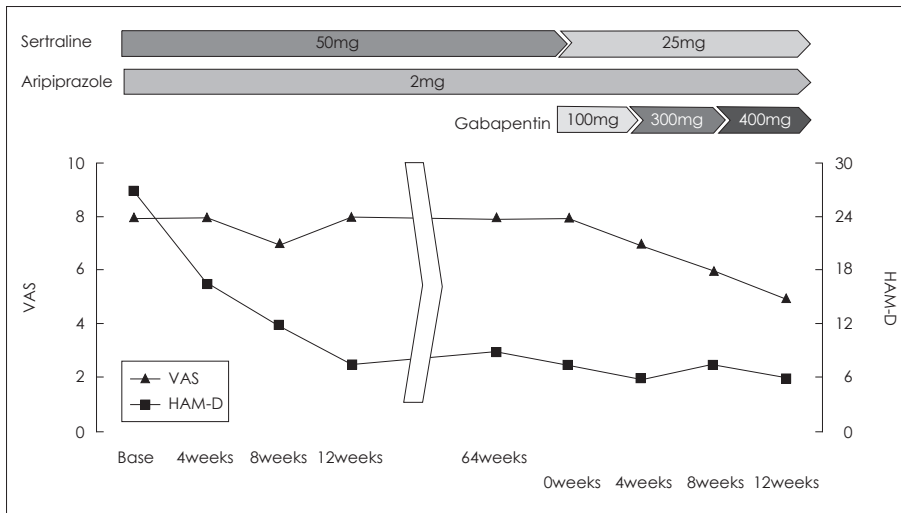


Fig. 2. Reduction of symptoms of Burning Mouth Syndrome in a postmenopausal patient with depression : case 2. VAS : Visual analogue scale, HAM-D : Hamilton rating scale for depression.

der, Undifferentiated somatoform disorder이었으며, 우울 증상의 정도는 HAM-D 28점 수준이었다. 구강 내 불편감의 양상은 혀가 타는 듯한 통증과 입 주위가 화끈거리는 느낌이 었다. 하루 종일 지속되나 오전에 더 심했으며 음식의 맛과 냄새를 느끼기 어려웠다. 첫 평가 당시 구강 내 불편감의 정도는 VAS 8점 수준이었다.

정신약물치료로 sertraline 50mg/day, aripiprazole 2mg/day을 투여하였으며 12주 후 우울증상은 HAM-D 8점 수준으로 호전되었다. 구강증상은 지속적인 항우울제 투여에도 불구하고 VAS 8점으로 변화가 없었다.

Gabapentin 투여 전 이비인후과 및 신경과적 평가를 하였으나 특이 소견은 없었다. 호르몬, 전해질, 영양 상태에 대한 혈액 검사 상에서도 이상 소견은 없었다. 항우울제는 우울증상의 호전에 따라 25mg으로 감량하였고, Gabapentin은 100 mg/day로 시작하여 400mg/day까지 증량하였다. 300mg/day 용량에서부터 구강 내 불편감은 의미 있게 호전되었고, 12주 후 구강증상은 VAS 5점 수준으로 35% 감소하였다(Fig. 2). 혀의 불편감은 잔존하였으나 그 빈도는 감소하였다. 식욕이 증가하였고 체중도 2kg 늘었다. Gabapentin 추가 사용에 따른 부작용은 없었다.

## 고 찰

BMS는 일차성(primary)과 이차성(secondary) BMS로 구분된다. 일차성 BMS의 경우 말초신경과 중추신경의 신경 병리학적 기전이 주로 관여하며, 이차성 BMS의 경우 기저 질환, 호르몬, 영양 결핍, 정신의학적 요소 등이 포함된다.<sup>6)</sup>

말초신경의 병리적 기전에 관한 연구에서 BMS 환자 군의 경우 정상군 보다 상피 신경섬유 밀도가 더 낮았다.<sup>7)</sup> 이러한 밀도 감소는 맛을 느끼는 역치를 증가시킴으로써 미각 감소에 영향을 줄 것으로 판단된다. 맛과 통증을 조절하는 역할

을 하는 뇌신경인 chorda tympani nerve의 기능 손상 또한 BMS 환자들이 쓴맛과 혀의 통각을 느끼는 한 원인으로 생각된다.<sup>3,8)</sup>

중추신경에서는 도파민성 기능 손상과 NMDA 수용체의 과 자극이 BMS를 일으키는 원인기전이 된다.<sup>9)</sup> 이들 신경전달물질과 수용체의 변화는 세포의 자극 과민성을 증가시키게 되고 일반 자극이 재해석 되게 됨에 따라 통증으로 느끼게 된다. BMS 환자를 대상으로 한 fMRI 연구에서 anterior cingulate cortex의 활성화 및 thalamus의 활성이 저하되어 있었다.<sup>10)</sup> 그러나 thalamus의 기능 저하가 직접적으로 BMS에 어떻게 관여하는지는 분명하지 않으며, 다른 신경병증 질환에서 나타나는 활성 변화와도 유사하여 BMS에 특이적인 소견이라고 보기는 어렵다.

이차성 BMS에서 가장 주목 할 요소는 폐경과 호르몬의 변화이다. 특히 BMS는 여성과 남성의 발생비율이 7 : 1일 정도로 여성에서 흔하게 나타나며, 폐경 전 후가 주된 호발 시기라는 점을 고려하여야 한다.<sup>3)</sup> BMS는 폐경 후 여성의 12~18%에서 경험하는 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup> 에스트로겐과 프로게스테론의 감소는 침 분비의 조절, 점막의 건조화를 유도하게 되는데, 이러한 구강 내 환경 변화가 통증에 더 예민한 반응을 유발하는 것으로 생각된다. 호르몬 치료를 통해 BMS 증상과, 생식기 부위의 열감이 호전되었다는 사례들은 이러한 기전을 지지한다.<sup>11)</sup> 성 호르몬이 가지는 신경 세포 자극, 시냅스 형성, 신경보호성 작용이 호르몬의 감퇴로 인해 줄어들 경우 신경병증을 유발하게 된다는 점도 BMS의 기전으로 호르몬이 작용할 수 있음을 추정하게 한다.<sup>12)</sup>

한편 헤모글로빈의 저하, 비타민 B12의 저하, 철분의 저하, 호모시스테인의 비정상적인 상승이 BMS의 발생에 영향을 미칠 수 있다.<sup>13)</sup> 알코올 중독, 노인, 채식주의자들에게 이러한 위험성이 발생할 가능성이 높으며, 비정상적 요소들을 보충하거나 교정해 주는 것만으로도 BMS 증상이 호전된다

는 결과도 이 요소들이 관여되어 있음을 보여준다.

정신의학적 요인도 BMS 발생에 중요한 원인이다. Al Quran<sup>14</sup>은 BMS 환자와 일반 대조군을 비교했을 때 신경증과 불안, 화, 적대성, 우울감, 충동성 등이 유의한 차이가 있음을 보고하였다. De Souza 등<sup>15</sup>의 연구에서는 BMS 환자에서 주요우울장애, 범불안장애, 긴장염려증, 암 공포증의 빈도가 유의하게 높았으며, Buljan 등<sup>16</sup>은 BMS 증상의 정도와 우울과 불안 증상의 정도가 양의 상관관계를 가진다고 하였다. 이러한 소견들은 우울과 불안이 말초 수용체로부터 신경 전도를 줄이거나 높이며 통증의 지각을 조절한다는 기전과도 부합한다.<sup>17</sup>

BMS는 원인으로 다요인이 복합적으로 작용하는 것으로 여겨지는 만큼 그 치료적 시도 또한 다양하다. 무작위 임상시험(randomized clinical trials) 결과 국소적인 clonazepam 도포 즉 경구 약제를 분쇄하여 분말을 혀에 바르는 방법, alpha-lipoic acid, SSRI 등의 항우울제, amisulpride 투약, 인지행동치료가 증상 개선에 효과가 있으며, 그 외에도 경험적으로 capsaicin, lidocaine, anticonvulsant, opioid, benzodiazepine 등이 추천된다.<sup>18</sup> 특히 최효근 등<sup>5</sup>은 BMS 환자에서 trazodone, paroxetine, clonazepam, gabapentin의 치료 효과를 비교하였는데, 4주 경과 상에서 paroxetine, clonazepam, gabapentin이 구강 내 불편감이 감소되었다고 보고하였다.

Gabapentin은 복합부위통증증후군, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근병증, 뇌졸중후 통증증후군, 척수 손상 등 다양한 종류의 만성적인 신경병증 통증을 조절에 효과가 입증되어 왔다는 점에서 BMS의 치료로서 고려될 만하다.<sup>19</sup> Gabapentine의 진통 효과에 대한 작용 기전은 명확하지는 않으나 다음과 같은 가설이 제시되고 있다. 첫째 gabapentin은 GABA receptor에 직접 작용하지는 않으나, glutamic acid decarboxylase를 활성화시켜 GABA의 합성을 증가시키고 branched chain amino acid transferase와 경쟁하여 GABA의 대사를 억제시킴으로써 억제성 아미노산인 GABA의 농도를 증가시킴으로써 통증을 조절하는 것으로 생각된다. 둘째, Governo 등의 동물실험에 의하면 gabapentine 투여 후 fMRI상의 thalamus, tegmental area, periaqueductal gray matter에서 신호강도가 증가하였는데,<sup>22</sup> 활성이 저하된 thalamus와 tegmental area의 기능이 gabapentine에 의하여 촉진됨으로써 통증을 조절하는 것이라 추측할 수 있다.

본 연구의 두 증례는 모두 폐경 후 여성으로 우울증을 지니고 있었으며, 한 증례는 만성적인 음주 문제가 수반되어 있었다. 이 요인들이 BMS의 발생에 주요한 원인기전으로 작용할 것이라고 제시한 여러 연구들에 부합하는 소견이다. 항우울제 투여 기간 동안 치료적 반응이 없었던 BMS의 구강증상은 gabapentin 300mg/day 투여로 호전되었는데, 이는 우울

증에 BMS가 수반되더라도 항우울제에 의해 BMS 증상이 호전되지 않을 경우 gabapentin의 추가 사용이 치료적으로 유의할 수 있음을 제시한다.

그러나 본 증례 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 구강 내 불편감을 VAS로 측정하여, 환자의 주관적인 평가에 의존하였다. 다양한 형태의 구강증상에 대한 객관적인 평가를 위해서는 혀의 감각에 대한 신경학적 검사가 필요할 수 있다. 둘째, 타 진료과 자문의뢰와 혈액화학 검사로 다요인을 배제하고자 하였지만 드문 원인이 되는 전신 질환들을 모두 배제하지는 못했다. 셋째, gabapentin을 단독 사용하지 않고 항우울제와 병용하였으며, 용량과 투여기간 등의 요인을 전향적으로 고려할 수 없었다. 넷째, 우울증의 발생과 경과, 폐경 후 경과한 기간 및 BMS의 지속기간 등의 임상적 요인들을 충분히 평가할 수 없었다. 향후 보완된 연구 설계를 바탕으로 충분한 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요하다.

## REFERENCES

- (1) Grigoriy EG, Amy Tan. Burning mouth syndrome. World J Gastroenterol 2013;19:665-672.
- (2) Barker KE, Savage NW. Burning mouth syndrome: an update on recent findings. Aust Dent J 2005;50:220-223.
- (3) Ducasse D, Courtet P, Olie E. Burning mouth syndrome: current clinical, physiopathologic, and therapeutic data. Reg Anesth Pain Med 2013;38:380-390.
- (4) Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:308-311.
- (5) Choi HG, Jung EJ, Lee WY, Kim HJ, Cha WJ, Hah JH. Comparison of pharmacological treatments for burning mouth syndrome. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:707-711.
- (6) Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. J Oral Pathol Med 2013;42:649-655.
- (7) Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain 2005;115:332-337.
- (8) Minguez-Sanz MP1, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: a review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:e144-e148.
- (9) Satu KJ. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clin Neurophysiol 2012;123:71-77.
- (10) Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. Pain 2006;122:223-234.
- (11) Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, Botticelli A, Volpe A. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discom-



- fort. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:570-574.
- (12) **Norbury R, Cutter WJ, Compton J, Robertson DM, Craig M, Whitehead M, Murphy DG.** The neuroprotective effects of estrogen on the aging brain. *Exp Gerontol* 2003;38:109-117.
- (13) **Lin HP, Wang YP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, Sun A.** Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. *J Formos Med Assoc* 2013;112:319-325.
- (14) **Al Quran FA.** Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:339-344.
- (15) **De Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, Dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA, Kummer A.** Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2012;72:142-146.
- (16) **Buljan D, Savić I, Karlović D.** Correlation between anxiety, depression and burning mouth syndrome. *Acta Clin Croat* 2008;47:211-216.
- (17) **Tracey I, Mantyh PW.** The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-391.
- (18) **Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A.** Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(suppl 1):S39.e1-e13.
- (19) **Rose MA, Kam PC.** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-462.
- (20) **Ben-David B, Friedman M.** Gabapentin therapy for vulvodinia. *Anesth Analg* 1999;89:1459-1460.
- (21) **Löscher W, Hönack D, Taylor CP.** Gabapentin increases aminooxyacetic acid-induced GABA accumulation in several regions of rat brain. *Neurosci Lett* 1991;128:150-154.
- (22) **Governo RJM, Morris PG, Marsden CA, Chapman V.** Gabapentin evoked changes in functional activity in nociceptive regions in the brain of the anaesthetized rat: an fMRI study. *Br J Pharmacol* 2008;153:1558-1567.

#### 국문 초록

구강 작열감 증후군(Burning mouth syndrom)은 기질적인 질환 없이 구강이 타는 듯한 통증을 호소하는 질환이다. 병인으로는 신경병증, 폐경, 영양불균형 등 여러 요인이 관련되어 있을 것으로 추정되며, 정신의학적으로는 우울증이 가장 잘 동반된다. 진통소염제, 호르몬제, 항진간제 및 항우울제 등이 치료로 시도되었으나 효과는 비특이적이다. 이 증례보고는 폐경 후 여성에서 우울증에 동반된 구강 작열감 증후군에 대한 gabapentin의 효과를 보고한다. 항우울제는 우울증상을 호전시켰지만 구강증상에는 효과가 없었다. Gabapentin을 12주간 하루 300mg 용량으로 추가 투여 후 구강증상은 주관적으로 유의하게 감소되었다. 폐경 후 여성에서 항우울제로 개선되지 않는 구강 작열감 증후군 환자에서 gabapentin의 추가 투여가 효과적일 수 있다.

**중심 단어 :** 구강 작열감 증후군 · Gabapentin · 폐경 · 우울증.