

A treatment of drug resistant denture stomatitis by microbiological analysis and adjuvant therapy: a case report

Young-Gyun Song*

Department of Prosthodontics, College of Dentistry, Dankook University, Cheonan, Republic of Korea

In severe cases of denture stomatitis, antifungal drugs are sometimes ineffective. This case is a 72-year-old patient who was prescribed fluconazole for five months but had no improvement in symptoms. After re-diagnosis, medication was performed, and temporary dentures were fabricated for oral rehabilitation. This report describes that microbiological analysis and adjuvant therapy can be helpful, in case does not improve symptoms even with continuous medication of antifungal agent. (*J Dent Rehabil Appl Sci* 2022;38(2):120-6)

Key words: denture stomatitis; *Candida albicans*; microbiological analysis; probiotics

서론

잘 맞지 않거나 구강위생관리가 잘 되지 않은 의치는 진균감염을 유발하여 구강점막에 염증을 일으킨다. 고령의 환자 또는 면역이 저하된 환자에서 칸디다 감염이 주로 나타나며, 특히 의치상 재료에 잘 달라붙는 성질을 가지고 있어 의치장착자에게서 자주 관찰된다. 이러한 환자에서는 항진균제 투여, 부적합한 의치의 수정 또는 재제작 등 여러 가지 방법을 동원하여 치료해야 한다.¹ 그러나 칸디다 감염의 치료 시 항진균제 투여에 내성을 보일 수 있는데, 이는 다양한 칸디다종이 항진균제에 서로 다른 감수성을 나타내기 때문이다. 이러한 내성을 보이는 칸디다 감염에서는 미생물학적인 분석과 이에 따른 적절한 약제의 결정이 칸디다 감염 치료의 성공을 좌우하게 된다.

칸디다균에 사용 가능한 약제에는 국소적으로 Nystatin,

Amphotericins, Miconazole, Clotrimazole 등이 있으며, 전신적인 투여 약제로는 Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole 등이 있다. 이중 Nystatin은 비교적 저렴하고 효과적이며, 단기간사용에는 내성이 잘 발생하지 않고, 위장관으로 거의 흡수가 안되어 삼켜도 무방하기 때문에 의치성 구내염에 가장 많이 선택되는 약제이다.²

그러나 의치장착자가 대부분 고령인 점을 고려하면, 구강건조증, 광범위한 항생제복용 및 전신질환에 의한 약물 내성 등의 문제점이 있는 경우가 많다.³ 이러한 점을 고려하여, 최근에는 구강내 세균총을 조절하여, 의치성 구내염 등 구강내 연조직 질환을 조절하는 방법이 연구되고 있으며,⁴ 그중 유산균을 이용하여, 항진균 효과를 나타내는 연구도 보고되었다.⁵

이번 증례는 항진균제에 내성을 보이는 심한 의치성 구내염 환자에게 유산균을 보조요법으로 사용하여 좋은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

*Correspondence to: Young-Gyun Song
Associate Professor, Department of Prosthodontics, College of Dentistry,
Dankook University, 119, Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si, 31116, Republic
of Korea
Tel: +82-41-550-1932, Fax: +82-41-553-1258, E-mail: ygsong@dankook.ac.kr
Received: June 8, 2022/Last Revision: June 10, 2022/Accepted: June 10, 2022

Copyright© 2022 The Korean Academy of Stomatognathic Function and Occlusion.
© It is identical to Creative Commons Non-Commercial License.

증례보고

본 증례의 환자는 72세의 남자환자로, 1년 전부터 입안 전체가 다 헐어서 너무 아프다는 주소로 본원에 내원하였다. 전신병력으로 의과대학병원에서 식도염 등을 이유로 위장약을 복용하고 있었으며, 입안이 헐었다는 주소로 지난 5개월간 fluconazole를 처방받아 같이 복용하고 있었다. 기존 틀니는 약 20년전 무자격자에게 제작을 하

였으며, 본원에서 위막성 칸디다증(Pseudomembranous Candidiasis)으로 진단을 받은 상태였다(Fig. 1).

구강 내 병소부위를 도말하여 배양 후 약재 감수성의뢰를 보낸 결과, *Candida albicans*로 동정되었고, Fluconazole에 가장 높은 감수성을 보였다.(Table 1)

이에 Fluconazole 50 mg을 저녁 취침 전에 경구투약하고, Diflucan 5 ml 시럽을 취침 전 가글하도록 처방하였으며, 임시틀니 제작 및 틀니세정제 사용을 계획하였다.

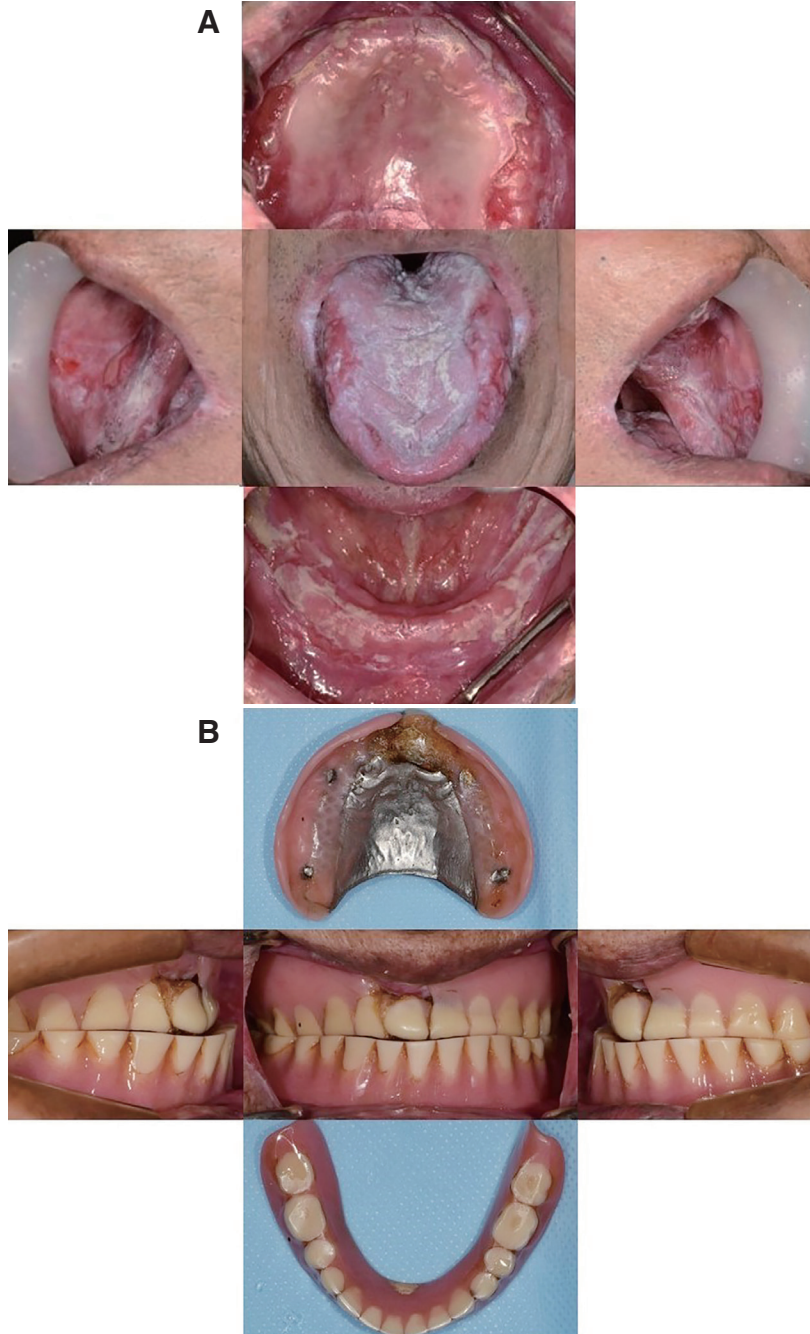


Fig. 1. Initial photographs. (A) Initial intra oral photographs, (B) Photographs of old denture.

Table 1. Initial report of antifungal susceptibility test

Fungal culture (Other)	
1 <i>Candida albicans</i>	few
Antifungal susceptibility (Media)	
1 <i>Candida albicans</i>	
Antifungal agent	1 <i>Candida albicans</i>
Amphotericin B	0.5 S
Caspofungin	≤ 0.25 S
Fluconazole	2 S
Micafungin	≤ 0.06 S
Voriconazole	≤ 0.12 S

Interpretation (S: Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant).

Table 2. Second report of antifungal susceptibility test

Fungal culture (Other)	
1 <i>Candida albicans</i>	many
Antifungal susceptibility (Media)	
1 <i>Candida albicans</i>	
Antifungal agent	1 <i>Candida albicans</i>
Amphotericin B	0.5 S
Caspofungin	≤ 0.25 S
Fluconazole	≤ 0.06 S
Micafungin	≤ 0.12 S
Voriconazole	6 I

Interpretation (S: Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant).

통법에 따라 임시의치를 제작하였으며, 1주 후에 내원하도록 하였다. 1주 후에 내원하였을 때, 구강내 상태 및 증상의 개선이 없었다. 이에 약제의 노출시간을 늘리기 위해, 연성 이장재(Coe-Comfort™, GC America Inc., Chicago, USA)에 Diflucan (Diflucan®, Pfizer, New York, USA)을 혼합하여, 이장을 해 주었으며, 감수성 검사를 재 시행하였다(Fig. 2, Table 2).

약제 감수성 검사 결과, 기존에 가장 강한 민감성을 보인 Fluconazole의 민감성은 매우 떨어진 것을 확인할 수 있었다. 이에 실험실에서 배양한 *Candida albicans* (*C. albicans*)와 환자에게서 얻은 균주의 유전적 분석을 시행하였다. 실험실에서 배양한 표준 균주는 yeast type과 hyphae type으로 배양하였다. 환자의 병소에서 채취한 샘플과 표준 균주를 Trizol reagent를 이용하여 용해시킨 뒤, 원심분리기를 이용하여 RNA를 추출하였고, RT-PCR을 시행하여 *C. albicans*의 약제 내성과 관련된 유전자의 발현량을 살펴보았다(Table 3). 그 결과, 환자의 균주가 약제 내성의 유전자를 많이 가진 균주로 확인되어, 보조요법으로 Probiotics를 이용한 방법을 약물요법과 같이 시행하기로 결정하였다(Table 4, Fig. 3).



Fig. 2. New temporary denture and soft liner with Diflucan.

Fluconazole의 양을 줄이고, 보조 요법으로 *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*)와 *Lactobacillus casei* (*L. casei*)가 함유된 유산균제품을 입안에 5분이상 머금었다가 삼키도록 지시하였다.

Table 3. Drug resistance related genes of *C. albicans*

Gene	Orientation	Sequence	GeneBank ID	Size
ERG11	Forward	TGG AGA CGT GAT GCT CAA	KX631424.1	204 bp
	Reverse	AGT ATG TTG ACC CAT AAG A		
MDR1	Forward	GCT TGG AGT TTG GGT GCT GT	XM_714072.2	201 bp
	Reverse	TTA CCG GTG ATG GCT CTC AAT		
ACT1	Forward	GTT CCA GCT TTC TAC GTT TCC	XM_019475182.1	210 bp
	Reverse	AAA CTG TAA CCA CGT TCA GAC A		

Table 4. Comparison of real-time RT-PCR expression levels of drug resistance related genes of *C. albicans*

	Cr			Expression level	
	Actin	ERG11	MDR-1	ERG11	MDR-1
Yeast	26.02887726	32.00104141	31.14854687	0.015929401	0.02876245
Hypahe	26.28070068	28.8663826	29.94331741	0.166583577	0.07896643
Test	26.71489334	29.09946442	28.73806152	0.191501676	0.246017324

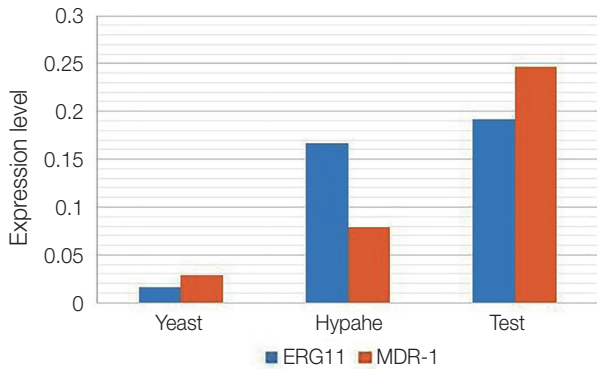


Fig. 3. ERG11 and MDR-1 gene expression level of yeast and hyphae type of standard *C. albicans* and a sample from the patient using RT-PCR.

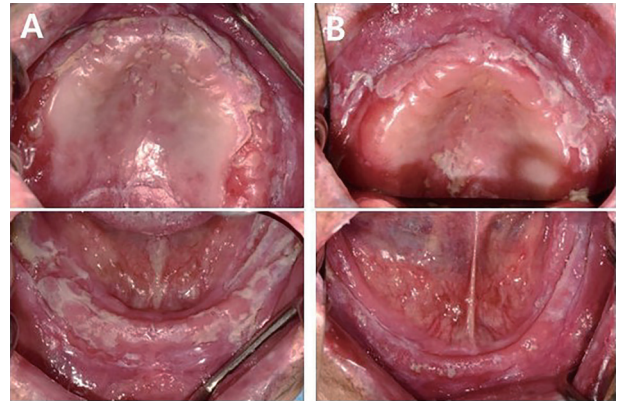


Fig. 4. Intra oral photographs. (A) Initial intra oral photographs, (B) Intraoral photograph of post treatment.

2주 경과 후 환자의 상태는 많이 개선되었으며, 화끈거리는 느낌은 사라졌다고 하였으며, 약물은 Nystatin으로 조절되는 상태였다(Fig. 4).

장기간 심각한 의치성 구내염으로 단기간에 완치는 어려울 수 있으나, 약제 내성이 있는 환자에게 유산균을 이용한 보조요법은 임상적으로 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

고찰

의치장착자에서 칸디다로 인한 의치성 구내염의 유병율은 60 - 100%에 이르고 있으며, 이는 의치로 인해 산소 및 타액의 순환이 어렵고, 의치상의 재료가 일반적으로 소수성을 가지고 있기 때문에 의치의 안정을 위해서는 바이오필름의 형성이 필수적이기 때문이다.¹ 일반적으로 *C. albicans*에 의해 형성된 바이오필름은 의치구내염의 주요 요인이며, 환자의 면역이나, 항진균요법에 저항을 갖는데 기여한다.¹ 구강 칸디다증은 잘 맞지 않는 의치 등의 원인 요소가 제거되어도 자연치유가 어렵다고 알려져 있으며, 의치의 조정과 함께 항진균요법이 필수적이다.⁶

이러한 항진균요법에 저항을 보이는 균주로 인한 의치성 구내염은 항진균제의 전신적 투여에 효과가 크지 않기 때문에 국소적인 적용을 고려해야 한다. 국소적으로 적용하는 방법은 주로 약제를 함유한 가글액으로 가글하는 방법이 주로 이용되고 있다. 또한 적용시간을 늘리기 위해서 의치상 재료에 항진균제를 섞는 방법이 사용되기도 하는데, 주로 연성 이장재에 최소억제 농도의 항진균제를 혼합하여 사용한다. 이러한 방법은 환자의 불편감을 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 약제의 적용이 용이하게 해줄 수 있다. 보고된 바에 따르면, 이러한 방법은 연성 이장재를 교체하는 약 14일 정도까지 약제의 효과를 기대할 수 있기 때문에 환자 내원 주기를 연성 이장재의 교체 시기에 맞추어 정할 수 있어, 불필요한 내원 횟수를 줄일 수 있다.⁷

일반적으로 항진균제 감수성 검사는 환자의 병소 및 타액을 이용하여, 항진균제에 민감성을 파악하는 검사로, 항진균제에 대한 저항이 있는 진균주의 경우 감수성이 변화하여, 정확한 파악이 어려운 경우가 있어, 주기적인 평가가 필요한 방법이다. *C. albicans*의 항진균제 저항과 관련된 유전자중 MDR1은 여러 약제에 대한 efflux

pump와 관련이 있으며, ERG11은 azole계열에 내성을 나타내는 돌연변이와 관련된 유전자이다.⁸ 이러한 유전자를 가지고 있는 칸디다 균주는 일반적인 약제처방만으로는 큰 효과를 보기 어려울 수 있다. 항진균제에 내성을 가진 균주는 이번 증례에서와 같이 항진균제 내성 검사에도 잦은 감수성의 변화를 보인다. 이번 증례에서도 장기간의 전신적인 항진균제 복용에도, 증상의 개선이 없으며, 첫 감수성 검사에서 장기간 복용중인 항진균제에 민감성이 높은 것으로 나타났으나, 이후, 민감성이 떨어지는 것으로 나타났다.

이렇게 항진균제에 대한 내성을 갖고 있는 균주에서 보조요법을 병행하면, 좋은 결과를 얻을 수 있다. 이번 증례에서는 보조적인 요법으로 유산균을 사용하였다. 유산균의 경우 구입하기 용이하며, 전신질환이나 고령으로 약물을 많이 복용하는 경우에도 부작용 없이 쉽게 적용할 수 있는 장점이 있다. 유산균은 면역력이 떨어진 환자의 면역력을 높일 뿐만 아니라,⁹ 균주에 따라 우식유발 바이오필름은 물론 항진균효과도 있는 것으로 보고되었다.^{10,11} 특히, 유산균은 구강내 바이오필름의 구성 균주를 변화시킬 뿐만 아니라, 구강내 pH를 낮추어 칸디다균이 생존율을 낮추는데 효과적으로 알려져 있다.⁵ 유산균 중에서 *L. rhamnosus*와 *L. casei*는 칸디다균 억제에 효과적이며, 의치의 표면에도 영향을 미치지 않기 때문에 이번 증례에 사용되었으며, 좋은 효과를 얻을 수 있었다.¹²

하지만, 이번 증례보고에서도 구내염 병소가 개선이 되었지만, 완전히 사라지지 않고 여전히 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 유산균을 사용한 치료방법은 보조적인 요법으로는 효과가 있으나, 더 확실한 효과를 확인하기 위해서는 장기간에 걸친 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 증례는 장기간 항진균제 치료에도 개선이 없는 의치성 구내염 환자에게 미생물학적 분석과 유산균을 이용한 보조요법으로 만족할 만한 결과를 얻을 수 있음을 보여주었다. 의치성 구내염을 치료할 경우, 항진균제에 내성을 보이는 진균이 원인이 될 수도 있음을 염두 하여야 하며, 유산균 등을 이용한 보조요법을 이용하는 방법도 효과적일 수 있음 고려하여야 할 것이다.

Acknowledgements

이 연구는 2020학년도 단국대학교 대학연구비 지원으로 연구되었음.

ORCID

Young-Gyun Song <https://orcid.org/0000-0003-3789-9585>

References

- Gleiznys A, Zdanavičienė E, Žilinskas J. Candida albicans importance to denture wearers. A literature review. Stomatologija 2015;17:54-66.
- Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2016;10:1161-71.
- Pereira-Cenci T, Fernandes FS, Skupien JA, Mesko ME, Straioto FG, Del Bel Cury AA. Can new dentures decrease Candida levels? Int J Prosthodont 2013;26:470-7.
- Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. Appl Microbiol Biotechnol 2008;81:591-606.
- Gerbardo GA, Barberis C, Pascual L, Dalcero A, Barberis L. Antifungal activity of two Lactobacillus strains with potential probiotic properties. FEMS Microbiol Lett 2012;332:27-33.
- Ellepola AN, Samaranyake LP. Oral candidal infections and antimycotics. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11:172-98.
- Neppelenbroek KH. Sustained drug-delivery system: a promising therapy for denture stomatitis? J Appl Oral Sci 2016;24:420-2.
- Monroy-Pérez E, Paniagua-Contreras GL, Rodríguez-Purata P, Vaca-Paniagua F, Vázquez-Villaseñor M, Díaz-Velásquez C, Uribe-García A, Vaca S. High virulence and antifungal resistance in clinical strains of Candida albicans. Can J Infect Dis Med Microbiol 2016;2016:5930489.
- Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:938-56.

10. Lee SH, Kim YJ. A comparative study of the effect of probiotics on cariogenic biofilm model for preventing dental caries. *Arch Microbiol* 2014;196:601-9.
11. Ilavenil S, Park HS, Vijayakumar M, Arasu MV, Kim DH, Ravikumar S, Choi KC. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains with antifungal activity isolated from animal manure. *ScientificWorldJournal* 2015;2015:802570.
12. Song YG, Lee SH. Inhibitory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* on *Candida* biofilm of denture surface. *Arch Oral Biol* 2017;76:1-6.

미생물학적 분석과 보조요법을 이용한 내성을 가진 의치성구내염 치료

송영균* 부교수

단국대학교 치과대학 치과보철학교실

심한 의치성 구내염의 경우, 항진균제의 처방이 효과적이지 않은 경우가 있다. 이번 증례는 5개월간 fluconazole을 처방 받았으나, 증상의 개선이 없었던 72세의 환자에 증례이다. 본원의 재진단을 거쳐 약물치료를 시행하였고, 임시의치를 제작하여, 구강회복을 기하고자 하였다. 그러나 계속되는 약물치료에도 구강상태가 호전되지 않는 증례에서 미생물학적인 분석 및 보조요법이 도움이 될 수 있음을 본 증례를 통해 살펴보고자 한다.

(구강회복응용과학지 2022;38(2):120-6)

주요어: 의치성 구내염; 칸디다균; 미생물학적 분석; 유산균

*교신저자: 송영균

(31116)충남 천안시 동남구 단대로 119 단국대학교 치과대학 치과보철학교실

Tel: 041-550-1932 | Fax: 041-553-1258 | E-mail: ygsong@dankook.ac.kr

접수일: 2022년 6월 8일 | 수정일: 2022년 6월 10일 | 채택일: 2022년 6월 10일