

# 약물유발 치은비대증의 비외과적 치료

경북대학교 치의학 전문대학원 치주과학교실

교수 서 조 영

## 1. 서 론

병적 또는 특발성 반응을 통해 치은비대증을 일으키는 약물들의 사용이 증가하고 있다. 약물에 의해 유도되는 치은비대증은 약물의 비치과적 사용의 부작용으로 야기된다. 이러한 약물과 관련된 치은비대증은 치료효과에 따라 항경련제, 면역억제제, 칼슘통로 차단제(calcium channel blockers)로 크게 3가지로 분류할 수 있다( Table 1).

약물유발성 치은비대증은 항간질약인 phenytoin의 만성적 사용과 관련하여 1939년에 처음으로 보고되었다<sup>1)</sup>. 다른 약물들도 치은비대증을 유발하는 것으로 알려져 왔는데, 특히 cyclosporine<sup>2)</sup>과 calcium channel blockers<sup>3,4)</sup>이다. 후자의 그룹 중에서 nifedipine이 가장 자주 보고되었으며 이는 이 약물이 널리 사용되고 있음을 반영한다. 또 다른 calcium channel blockers(즉, verapamil과 diltiazem)도 관련되어 있다<sup>5,6)</sup>. 유사하게 sodium valproate<sup>7,8)</sup>와 erythromycin<sup>9)</sup>과 연관된 치은의

변화를 설명하는 단일 임상결과도 있다.

서로 다른 약물에 의해 유발되는 치은비대증은 임상적, 조직학적으로 사실상 구별이 불가능하다. 그러나 이 원치 않는 효과의 발병율은 phenytoin 처방을 받는 환자의 약 50%가 주요한 치은의 변화를 경험하는 반면<sup>10)</sup> cyclosporine과 nifedipine은 각각 30%<sup>11)</sup>와 20%<sup>12)</sup>에 가까운 수치를 보임으로써 약물들 간의 차이점을 보여준다. 약물유발성 치은비대증은 어린이와 청소년에 더 호발하고 전치부 치은조직에 더 잘 나타나는 것으로 보인다. 치은의 변화는 투약 3개월 이내에 생길 수 있으며, 치은비대 성장의 양상은 환자간의 차이를 보여주지만 투약 시작 1년 이내에 평형상태에 도달하나 약물치료의 변화나 전신적 질환이 치은비대 성장 양상을 변화시킬 수 있으며 더 심한 치은 변화를 유도할 수 있다.

많은 연구들이 구강위생 상태와 약물 유도성 치은비대증의 발병율과 심도 사이의 관계를 보여준다<sup>12-14)</sup>. 이는 치태유발성 치은 염증이 치은 변화의 발현에 중요함을 설명한다. 이러한 증거들의 대부분이 횡단면

적 연구들에서 종합되었기 때문에 치태가 치은변화의 기여요소인지 결과인지에 대한 의문이 야기되나 약물 유발성 치은비대증에서 보이는 치은 외형의 변화는 부종성, 괴혈성 치은을 야기하는 치태유발성 염증에 의해 적어도 악화될 수 있다.

그러므로 치은비대증을 야기하는 3가지의 주요한 약물 (phenytoin, cyclosporine, calcium channel blockers)들의 특성 및 임상적 소견, 치은비대증을 야기하는 기전, 비외과적 치료를 중심으로

Table 1. Drugs associated with gingival overgrowth

	Agent	Trade name	
<b>Anticonvulsants</b>			
Hydantoins	Ethotoin	Paganone®	
	Mephenytoin	Mesantoin®	
	Phenytoin	Dilantin®	
Succinimides	Ethosuximide	Zerotin®	
	Methsuximide	Celontin®	
	Phensuximide	Not reported	
Valpoic acid	Valproic acid	Depakene®	
<b>Immunosuppressant</b>	Cyclosporine A	Sandimmune® Neoral®	
<b>Calcium channel blockers</b>			
Dihydropyridine derivatives	Amlodipine	Lotrel®	
		Norvasc®	
		Felodipine	Plendil®
		Nicardipine	Cardene®
		Nifedipine	Adalat®
		Procardia®	
		Other	
	Nimodipine	Nimotop®	
	Nisoldipine	Sular®	
	Nitrendipine	Not reported	
Benzothiazine derivatives	Diltiazem	Cardizem®	
		Dilacor XR®	
		Tiazaz®	
		Others	
Phenylalkylamine derivatives	Verapamil HCL	Calan®	
		Isoptin®	
		Verelan®	
		Covera HS®	
		Others	

한 처치 방법에 대해 기술하고자 한다.

## II. 치은비대와 관련된 약물

### 1. 항경련제(anticonvulsants)

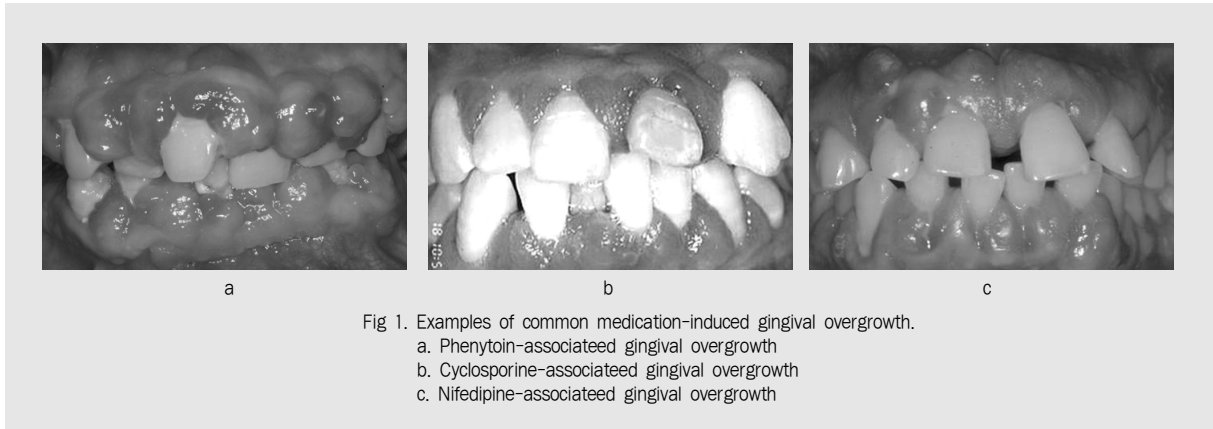
Phenytoin은 항간질약제로 1938년 처음 사용되었고 사용되고 나서 바로 후에 치은비대와의 연관성이 보고되었다. 치은비대증을 일으킨다고 알려진 다른 종류의 hydantoin은 ethotoin과 mephenytoin을 들 수가 있다. 같은 부작용을 가진 다른 항경련제로는 succinimides (ethosuximide, methsuximide)과 valpoic acid을 들 수 있다.

이런 약물을 복용하는 환자에서 치은비대증의 발생률은 3~84.5%라고 주장하는 사람도 있지만 대략 50%라고 할 수 있고, 젊은 사람에게서 더 자주 발생한다. 치은비대증의 발생과 심도는 문턱 값만 넘으면 용량과 반드시 관계가 있는 것은 아니다. Phenytoin은 타액에서도 나타나 치은비대증의 심도와 타액이나 혈장 내의 phenytoin 농도와의 관련성에 대한 합의점은 없다.

치은비대증은 주로 치간 유두의 광범위한 종창으로 시작되고, 점차 커져서 유합되고 결절모양을 형성하게 된다. (Fig 1a)는 phenytoin에 의해 유도된 치은비대증과 cyclosporine (Fig 1b) 및 nifedipine (Fig 1c)에 의해 유도된 치은비대증의 임상적 양상을 보여 준다.

### 2. 면역억제제(immunosuppressants)

Cyclosporine은 장기 이식시 거부반응을 막기 위해 널리 사용되고 있다. 신장이식 환자에 처음 사용된 이후로 간, 이자, 골수, 심장 그리고 폐 이식시 거부반응을 막기 위해 단독 혹은 다른 면역억제 약물과 혼용하여 사용되고 있고, 류마티스성 관절염 같은 자가면



역 질환의 치료에도 사용되고 있다. Cyclosporine은 위장에서 다양하게 흡수되고 생체-유용성과 혈중 최고농도는 개인마다 매우 다양하다. 약물은 대부분 세포나 지단백질에 결합하고 약 5%만이 혈장 내 자유 형태로 존재한다. 흔한 부작용은 신독성, 고혈압, 털 과다증이다. Cyclosporine의 구강 내 부작용은 드문 lingual fungiform papillae hypertrophy와 치은비대증이 있으며, 정맥 내나 구강 내 투여 시 500mg/day 이상이면 치은의 과성장을 일으킨다고 보고되고 있다.

Cyclosporine 유발성 치은비대증은 약물 투여를 인간에게 처음 시도했을 때 처음 보고되었지만, 치과 문헌에는 1983년 Rateitschak-Pluss와 그의 동료들<sup>2)</sup>에 의해 보고되었다. Cyclosporine에 의한 치은비대증은 phenytoin에 의한 것과 임상적으로 구분하기가 어려우며, 과증식은 치간 유두에서 시작되고, 전치부와 치아의 순면에서 더욱 흔하게 나타난다(Fig 2b). 과증식은 보통 부착치은에 한정되지만 치관측으로 확장되어 교합, 저작 그리고 발음을 방해하지만 하방 치주조직의 변화를 반드시 수반하지는 않는다. 치은비대증의 발생률은 투여 받은 환자의 30% 정도에서 발생하고 어린이에게 더 자주 발생하며 심도는 환자의 치주상태보다는 혈장 내 농도와 더 관련이 있다. 치은비대증은 cyclosporine과 calcium channel blocker를 함께 복용한 사람

에게서 더 크게 나타난다.

### 3. 칼슘통로차단제(calcium channel blockers)

Calcium channel blockers는 1980년대부터 널리 사용되기 시작했다. Calcium channel blockers는 서로 다른 화학적 구조와 효과를 가진 약물 그룹이지만 모두 세포내로 들어가는  $Ca^{2+}$  channel의 길항제이다. 이 약물은 협심증, 고혈압, 상심실 부정맥 그리고 일부형태의 급성 심근경색 같은 많은 심혈관계 질환의 치료에 널리 처방된다. Calcium channel blocker의 가장 흔한 부작용은 두통, 어지럼증, 안면 홍조 그리고 부종 등이 있다. 치은비대증은 1984년 nifedipine과 관련 되어 처음 보고되었고 곧 verapamil, diltiazem, felodipine, amlodipine에 대해서도 보고되고 있다.

가장 흔히 사용되는 약물 중의 하나인 nifedipine은 통상적으로 20%에서 44% 까지 치은비대를 야기한다. Nifedipine 유발성 치은비대증은 쥐 실험에서 약의 용량이 비례하여 나타나지만 사람에서는 약의 용량과의 비례관계는 확실하지 않다. Dihydropyridine 유도체인 isradipidine은 nifedipine을 대체할 수 있는데 이는 치은비대증을 유발하지 않는다고 보고되었다.

### III. 약물유발 치은비대증의 병리기전

Phenytoin에 의한 치은비대에 관한 여러 연구결과를 볼 때 이것의 병인론은 다양한 인자에 의해 영향을 받는다는 것을 알 수 있으며, 이러한 치은의 변화에는 약물 변수에 의한 염증성 변화, 치태에 의한 염증성 변화, 유전적 요인들 등의 세 가지 중요 인자가 있다 (Fig.2).

유전적 요인은 치은 섬유아세포의 이질성을 결정하며, 약물의 대사 (metabolism), 약동학 (pharmacokinetics), 약력학 (pharmacodynamics)에 모두 영향을 미친다. 치은조직 내에서 일어나는 많은 염증성 변화는 약물, 섬유아세포, 그리고

이 세포의 활동성의 상호작용에 의해 일어난다. 반면에 어떤 약물들은 세포의 cytokine, prostaglandin, growth factor를 분비하게 함으로써 직접적으로 염증을 일으키기도 한다. 세 가지 중요 인자 모두 matrix metalloproteinases와 tissue inhibitors of metalloproteinases의 합성과 분비에 관여함으로써 교원질 기질 형성에 영향을 준다.

Phenytoin은 치은비대를 유발하는 첫 약물로 밝혀졌으며, 다른 약물들 또한 치은의 변화를 일으키는 것이 밝혀지자, 이러한 약물들의 공통적인 역할을 알아내려고 노력해왔다. 이러한 약물들은 모두 약리학적으로는 다르지만, 칼슘/나트륨 유동률에 영향을 미친다는 것을 규명하였다. Phenytoin과 verapamil,

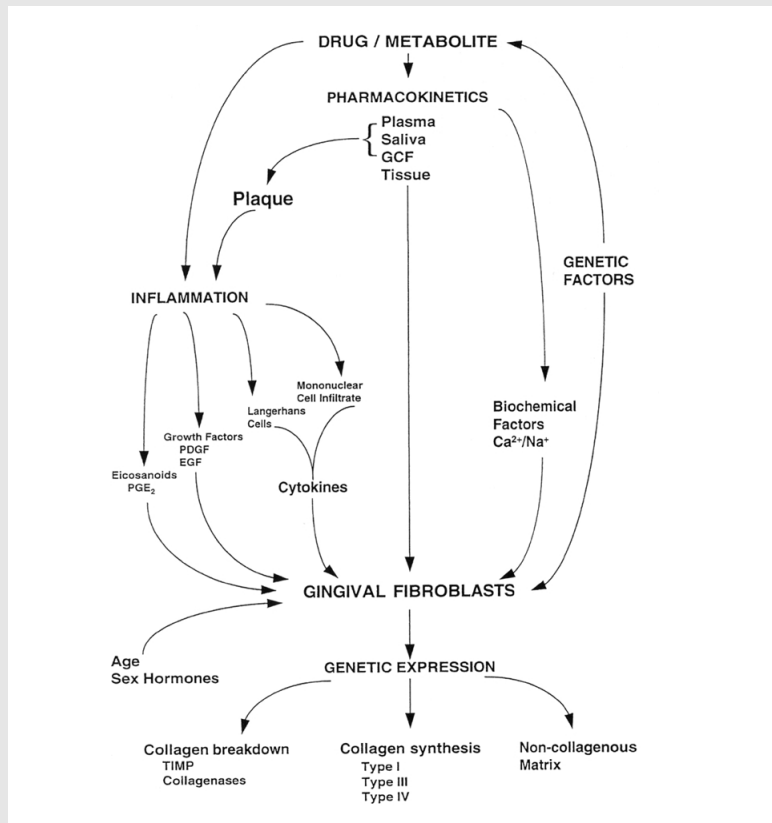


Fig 2. Schematic diagram to illustrate the potential multifactorial features and interactions involved in the pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth(From Seymour et al.,<sup>15)</sup>)

nifedipine 모두 치은 섬유아세포 내로의 칼슘 흡입을 막는다는 결과가 나왔다. 따라서 이러한 약물들의 칼슘/나트륨 유동률의 역할이 치은비대증을 야기시킬 수 있는 공통적인 가설이 될 수 있겠다.

## IV. 약물유발 치은비대증의 비외과적 치료

### 1. 약물의 변경

치은비대증의 명확한 해결책 중 하나는 약제를 변경하는 것이다. Phenytoin의 사용은 부작용적인 측면과 새로운 항간질약의 등장으로 현재 감소하고 있다. 그러나 간질 약제의 변경은 힘든 일이 될 수 있으며 단계적인 접근이 필요하다. 이것은 발작의 심각성과 빈도를 모니터링하며 2~3개월 간 항간질약제의 혈중 농도 측정이 필요하다. Carbamazepin, ethosuximide 그리고 sodium valproate 등은 치은비대증의 발병률을 줄일 수 있는 phenytoin의 대체 약물이다.

수년 간 cyclosporine은 대체약이 없었으나 새로운 면역억제제 (e.g. tacrolimus)의 발전으로 현재 대체가 가능하다. 성인 장기 이식 환자에서 tacrolimus 복용 시 cyclosporine에 비해 치은비대증의 발병률이 절반 정도로 줄어들었다. 면역억제제를 변경하는 것이 가능하더라도 많은 수의 환자들이 cyclosporine과 tacrolimus의 신독성을 경화시키기 위하여 calcium channel blocker 약제의 투여가 필요하다. 면역억제제와 calcium channel blocker의 병용은 치은비대증의 발병률을 증가시키므로 cyclosporine에서 tacrolimus로 약제를 바꾼 뒤에도 치은비대증은 여전히 부분적으로 있을 수 있는데 이는 calcium channel blocker에 의한 것이다. 그럼에도 불구하고 cyclosporine에서 tacrolimus로의 전환은 치은비대증을 감소시켜 외과적 시술의 필요성을 감소시킬 수 있다.

Calcium channel blockers에 있어서 많은 대체 약물이 존재하며 유사한 화학 구조를 가진 약에서조차 치은비대증의 심도와 발병률이 다양함이 밝혀졌다. Nifedipine과 amlodipine은 모두 dihydropyridine 계열이나 amlodipine은 nifedipine보다 치은비대증을 절반 정도 밖에 유발시키지 않는다(3.3%, 6.3%). 또한 nifedipine 복용 환자의 치은비대증의 발병률이 통상적으로 20%에서 44% 까지 보고되는 반면 다른 calcium channel blockers인 diltiazem과 verapamil과 연관된 치은비대의 발병률은 각각 20%와 4%이기 때문에 가능한 대체 약물로 사용될 수 있다. 그러나 보통 약제 변경은 구조적으로 완전히 다른 고혈압 약제, angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril,  $\beta$ -blocking drug, atenolol, thiazide diuretics 등으로 이뤄진다. 약제의 변경은 반드시 주치의와 상담하여 치은비대증을 보이는 환자에서 새로운 약제가 고혈압의 조절에 이점이 있을 경우에 고려되어야 하며, 모든 약제는 부작용이 있을 수 있다는 점과 대체 약물로 인한 다른 가능한 부작용과 치은비대증의 이환율을 고려하여야 한다. 약물의 대체를 시도한다면 외과적 치료를 결정하기 전에 약물의 복용중단과 치은비대의 치유 사이에 6-12개월 기다리는 것이 중요하다.

### 2. 항균성 구강세정제

치은비대증의 치료에 부가적으로 화학적인 치태 제거가 사용될 수 있다. 동물 연구에서 cyclosporine에 의해 유도된 치은비대증을 가진 쥐에서 클로르헥시딘 수용액을 규칙적으로 사용한 경우 대조군에 비해 유의하게 적은 치은비대증을 일으켰다는 보고가 있다. 인간에서는 현재까지 클로르헥시딘은 phenytoin에 의해 유발된 치은비대증의 치료에 사용된 보고만이 있는데 구강세정제의 규칙적인 사용은 수술 후에 재발을 줄이는 데 도움을 준다고 하였다. 그러나 클로르헥시

딘의 부작용인 세균 내성과 미각 장애는 장기적 사용을 제한하게 된다. 수술 후 치은 증식의 재발을 감소시키기 위한 목적으로 다른 구강 세정제는 아직 연구되지 않았다.

### 3. 전신적 항생제 투여

Azithromycin과 metronidazole의 단기간 사용이 구강위생 강화와 함께 장기 이식한 환자의 치은비대증의 치료에 효과적일 수 있다는 증거가 제시되었다. Azithromycin의 전신적 투여가 치은비대증의 치료에 유효하며 국소 송달 체계에 비해 치은비대증을

감소시키는데 보다 효과적인 것으로 나타났다. 또한 metronidazole을 이용한 치료로 신장이식환자에서 치은비대증이 치유되었음이 보고된 바 있다. 그러나 치은비대증은 재발할 수 있으며 계속적으로 발생할 수 있는 문제이므로 면역 억제된 환자에서 장기간에 걸친 항생제의 반복적인 사용에 대한 고려가 필요하다.

### 4. 다른 약제들

Phenytoin은 엽산 대사를 저해하는 것으로 알려져 있으나 그 기전은 분명하지 않다. 엽산이 포함된 구강세정제(1mg/ml)가 phenytoin에 의해 유발된 치

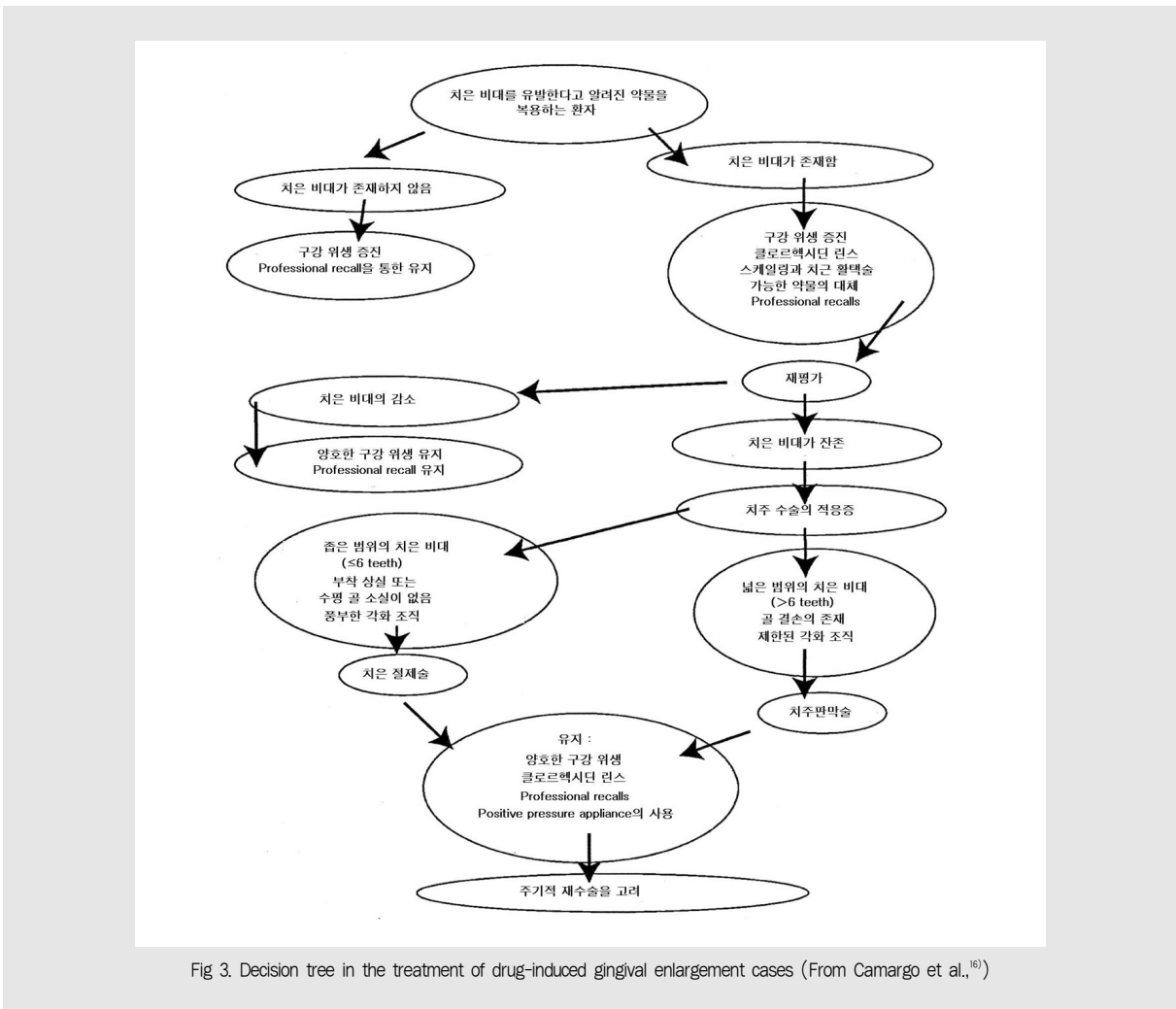


Fig 3. Decision tree in the treatment of drug-induced gingival enlargement cases (From Camargo et al.,<sup>16)</sup>)

## 임상가를 위한 특집 2



치료전

비외과적 처치 후 1개월

비외과적 처치 후 4년 6개월

Fig 4. 50세 남자 환자로 이가 흔들리고 잇몸에서 피가 난다는 것을 주소로 내원하였다. 구강검사 시 전악에 걸쳐 치은비대 양상을 보였으며, 특히 상하악 전치부 순면에 심한 치은비대 양상과 2도 정도의 동요도를 보였다. 의과병력은 고혈압으로 6년 전부터 calcium channel blockers 인 dihydropyridine 유도체 중 하나인 amlodipine을 복용하고 있다. 비외과적 술식(치석제거, 치근활택)을 시행함과 동시에 내과에 의뢰하여 amlodipine에서 atenolol로 약물을 변경하였다. 그리고 심한 맹출 양상을 보인 좌측 상악 절치는 발치하고 치관부를 이용하여 인접치아와 레진으로 고정하였다. 비외과적 술식 시행 2주 후부터 치은비대 양상은 다소 감소하였으며 1개월 후 거의 정상치은 형태를 거의 회복하였다. 그 후 환자자신의 철저한 구강위생관리와 정기적인 내원을 통한 치태관리로 인하여 양호한 상태로 계속 유지되었다.

은비대증의 재발을 감소시키는데 효과적이라는 증거가 있으며 전신적인 투여보다는 구강 세정이 보다 효과적이라는 보고가 있다. 엽산의 도포는 치태 기원의 내독소에 결합함으로써 치은 염증을 감소시킬 수 있으며 이것은 차례로 치은비대증을 감소시킬 수 있다.

### 5. 비외과적 치료

비외과적 치료의 일차적 목적은 치은 조직의 염증성 요소들을 감소시켜서 수술의 필요성을 줄이는데 있다. 치태와 치은비대증의 발현과의 관계는 불명확하며 치태 축적이 그 원인이 되는지 또는 그 결과인지 역시 논란이 분분하다. 그러나 치은비대증의 소인을 가지고 있는 환자에서 효과적인 구강 위생관리 및 치석제거술, 치근활택술은 치은 조직에서 염증성 요소들을 제거하여 치은비대의 정도를 감소시키고 전반적 치은 건강을 향상 시킨다. 또한, 적절한 치태조절은 외과적으로 치료한 경우에서 치은비대의 재발을 예방하거나 지연시키는 것을 돕는다. 잘못 제작된 수복물이나, 파절된 치아 혹은 우식 병소와 같은 치태축적을 용이하게 만드는 국소 환경 요소들은 제거되어야만 하며 고정성 혹은 가철성 보철물은 치태축적을 최소화 하도록 디자인되어야 한다. 치은비대증이 식사나 양치 혹은 외모

에 영향을 미칠 만큼 심하지 않다면 우리는 비외과적 치료를 우선적으로 고려해야 한다(Fig 4).

## V. 결 론

지난 50년 동안 phenytoin에 의한 약물 유발 치은비대증이 보고되었으며 cyclosporine, calcium channel blockers는 지난 20년 동안 확인되었다. 이러한 치은비대증을 일으키는 약물의 사용은 증가하고 있으며, 비록 빈도는 낮지만 대부분의 치과 의사가 치은비대증을 호소하는 몇 명의 환자를 접하게 된다. 그러므로 모든 치과 의사들은 이러한 현상을 일으키는 약물들을 명확히 이해하고 관리 하는 것이 중요하다고 하겠다.

약물 유발 치은비대증은 전신질환과 관련되어 야기 되는 질환이므로 내과 의와 상의하여 먼저 국소인자의 제거와 약물의 중지 및 변경을 포함한 비외과적인 처치를 고려해야 한다(Fig 4). 비외과적 접근이 비효율적이라면 치은절제술 또는 치주관막술과 같은 형태의 치주수술이 추천된다. 그리고 치료된 경우 환자자신의 철저한 구강위생관리와 치과 의사의 정기적인 치태관리가 중요하며 질환의 재발 여부를 확인하여야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Kimball OP. : The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *JAMA* 1939;112:1244-1245.
2. Rateitschak-Pl?ss EM., Hefti A., L?rtscher R., Thiel G. : Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983;157:237-246.
3. Lederman D., Lumerman H., Reuben S., Freedman PD. : Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984;57:620-622.
4. Ramon Y., Behar S., Kishon Y., Engelberg IS. : Gingival hyperplasia caused by nifedipine - a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984;5:195-204.
5. Colvard MD., Bishop J., Weissman D., Gargiulo AV. : Cardizem induced gingival hyperplasia : a report of two cases. *Periodontal Case Rep.* 1986;8:67-8.
6. Giustiniani S., Robustelli della Cuna F., Marieni M. : Hyperplastic gingivitis during diltiazem therapy. *Int J Cardiol.* 1987;15:247-9.
7. Syrj?nen SM., Syrj?nen KJ. : Hyperplastic gingivitis in a child receiving sodium valproate treatment. *Proc Finn Dent Soc.* 1979;75:95-8.
8. Behari M. : Gingival hyperplasia due to sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:279-80.
9. Valsecchi R., Cainelli T. : Gingival hyperplasia induced by erythromycin. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:157.
10. Angelopoulos AP., Goaz PW. : Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;34:898-906.
11. Seymour RA., Smith DG., Rogers SR. : The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1987;14:610-3.
12. Barclay S., Thomason JM., Idle JR., Seymour RA. : The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1992;19:311-4.
13. Addy V., McElnay JC., Eyre DG., Campbell N., D'Arcy PF. : Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1983;54:373-7.
14. Daley TD., Wysocki GP., Day C. : Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62:417-21.
15. Seymour RA., Thomason JM., Ellis JS. : The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996;23:165-75.
16. Camargo PM., Melnick PR., Pirih FQ., Lagos R., Takei HH. : Treatment of drug-induced gingival enlargement: aesthetic and functional considerations. *Periodontol 2000.* 2001;27:131-8.