

구강 편평태선 환자에서 steroid와 cyclosporine의 국소 도포 효과

홍순민, 박성진, 박지현, 윤필영, 명 훈, 고흥섭*, 정성창*, 이종호, 김명진

서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

서울대학교 치과대학 구강내과진단학교실*

The effect of topical application with steroid and cyclosporine on oral lichen planus patients

Soon-Min Hong, Sung-Jin Park, Jee-Hyun Park, Pil-Young Yun, Hoon Myoung,

Hong-Seop Kho*, Sung-Chang Chung*, Jong-Ho Lee, Myung-Jin Kim

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Seoul National University

*Department of Oral Medicine and Oral Diagnosis, College of Dentistry, Seoul National University**

교신저자

김 명 진

110-744, 서울특별시 종로구 연건동 28-2번지

서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Myung-Jin Kim

Dept of OMFS, College of dentistry, Seoul National University

28-2, Yeongun-Dong, Chongro-Gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel: 82-2-760-2631 Fax: 82-2-766-4948

E-mail. myungkim@plaza.snu.ac.kr

별책 20부

본 연구는 서울대학교병원 일반연구과제의 지원에 의하여 이루어진 것임 (04-2000-060-0)

Abstract

The effect of topical application with steroid and cyclosporine on oral lichen planus patients

The purpose of this study was comparing the effectiveness in the topical applications of cyclosporine with that of steroid, the conventional and standard drug in the treatment of oral lichen planus.

21 patients with oral lichen planus were treated with cyclosporine (n=11) or steroid (n=10) by random allocations. They were recalled 2 weeks, 4 weeks, and 8 weeks after initial treatments. In each recall, the lesion size, clinical symptoms like pain or burning sensation, and side effects were evaluated. The differences of these measurements were compared and the effects of each drug were checked.

In reticulation types, steroid showed higher effectivity than cyclosporine and this difference was significant statistically. But in erythema type lesions, either drug showed no significant recovery, statistically. However, the effect of cyclosporine was thought to be more effective. The pain of the lesions was significantly decreased by cyclosporine but not by steroid. The decrease of burning sensation was more dependants upon steroid than cyclosporine, but no statistical relationship could be found. There were no clinical side effects.

There was limitation to draw in conclusion due to small pool of this study group. But with the results, this suggestion could be proposed that either drug might be superior to another in effectivity in a specific lesion type or patient symptom, so selection and usage of one drug in a specific case could be better than universal application of one drug in all cases.

key words : oral lichen planus, steroid, cyclosporine, immunosuppressant

I. 서론

구강 편평태선 (oral lichen planus; OLP)은 구강에 발생하는 비교적 흔한 점막 질환으로서, 그 유병율은 0.1%~4%로 보고되고 있다¹. 이 질환은 만성적인 질환으로서 치료가 어렵고, 악성도가 높은 병소로 전환이 가능한 것으로 생각되고 있다. 게다가 질환에 이환된 환자들은 대개 식사, 발음, 연하, 그리고 잇솔질 등이 힘들 정도의 큰 동통을 경험하기 때문에, 심리적 불안감과 함께 구강 내 불편감으로 인해 영양의 공급이 어려워 전신적 무력감에 빠지는 등 고통을 받게 된다.

이 질환의 조직학적 특징으로는 과각화증, 기저세포 및 기저막의 파괴, 인접 결합 조직 및 상피층 내의 T-림파구 침윤, Civatte body 출현 등이 있으며 이렇게 다양한 특성으로 보아, 이 질환의 발생은 매우 복잡한 과정에 의해 이루어짐을 알 수 있다. 게다가 아직까지 명확히 그 기원과 발생 과정이 밝혀지지 않았으며, 다만 T-림파구의 면역 매개 공격 (immunologically mediated attack)으로 각질 세포 (keratinocyte)가 파괴되는 자가 면역 질환이라는 것이 밝혀져 있을 뿐이다². 따라서 그 치료는 특정 표적 (target)에 대한 완치를 위한 접근이 아니라 면역 조절제 (immunomodulator)를 사용한 증상의 감소에 국한되고 있는 실정으로, 스테로이드 (steroid)의 국소 도포가 가장 일반적으로 사용되고 있다. 그러나, 이 약제는 치료 효과가 일정하지 않고, 드물지만 부작용이 있을 수 있으므로 cyclosporine을 포함한 다른 면역 조절제의 사용이 시도되고 있다.

Cyclosporine은 토양 균류 (soil fungus)에서 추출한 11개의 아미노산으로 이루어진 고리형 펩티드 (cyclic peptide)이다. Cyclosporine은 T-림파구 내에서 IL-2 등의 cytokine 분비를 억제함으로써 특이적으로 세포 매개 면역 반응 (cell-mediated immune reaction)을 억제하는 것으로 알려져 있다³. 따라서 구강 편평태선이 T-림파구에 의한 자가 면역 질환이라는 것이 알려진 지금, cyclosporine의 임상적 적용 효능성에 대하여 관심이 높아져 가고 있으나 이에 대한 체계적인 전향성 연구는 아직 이루어져 있지 않으며 임상적 사용시 그 안정성에 대한 검증이 필요한 실정이다. 이에 본 연구의 목적은 병소의 종류와 환자의 증상에 따라서 cyclosporine의 효과를, 기존에 구강 편평태선의 치료에 가장 대표적으로 사용 중인 triamcinolone acetonide (steroid제)의 효과와 비교 관찰하여 이 약제의 임상적 적용 효능성을 입증하고 향후 편평태선 치료를 위한 국소 도포 제제로서의 개발에 도움이 되고자 함이다.

II. 대상 및 방법

가. 연구 대상

1999년 11월 1일부터 2002년 5월 11일까지 서울 대학교 치과 병원 구강 악안면 외과에 내원하였으며, 그 병변이 임상적 검사 결과 및 조직 검사 결과 구강 편평태선으로 확진된

환자를 대상으로 하였다. 이들 중 과거에 본 연구에 사용되는 약물을 치료 받고 더 악화된 경험이 있거나 조절되지 않는 고혈압 환자, 면역 저하 환자, 최근 악성 종양의 경험을 가진 환자, 임신부, 심한 위장 궤양 환자, 당뇨 환자, 또는 심한 심장. 호흡기. 신장 질환을 가진 환자는 연구의 대상에서 제외하였다. 최종적으로 이들 환자에게 본 연구의 목적과 사용 약물의 부작용 등을 설명하며 본인의 의지에 따라 연구에 참여한다는 점이 명시된 임상 실험에 관한 환자 동의서를 제시하였고 이에 서명한 총 21명을 대상으로 하였다.

나. 연구 방법

상기 대상 환자들을 무작위로 배정하여 용액 형태의 cyclosporine(100mg/mL)을 11명에게, 연고 형태의 triamcinolone acetonide(0.1%)를 10명에게 적용하였다. 투약한 약제의 용량과 기간은 다음과 같다. Cyclosporine은 100mg/ml (Sandimmun Neoral®, Novartis, Swiss)로서 1회 3~5ml씩 1일 3회, 8주간 도포하였고 Steroid는 triamcinolone acetonide 0.1% in orabase (Kenalog®, Bristol-Myers Squibb, Belgium)로 적절량을 1일 3회, 8주간 도포하였다. Cyclosporine과 Triamcinolone약제의 투약은 연구 시행 당일에는 우선 연구자가 시행하였고 이후에는 환자 본인이 도포하였다. 환자들은 하루에 세 번씩 각 약제를 병소 부 점막에 도포 또는 함취하게 하였다. 약제 도포는 1일 3회로 조식, 중식 후 그리고 수면에 들어가기 직전에 시행했고 도포 전에 환자는 양치질을 하고 도포 후에는 최소 30분간은 식사나 음료, 흡연을 하지 않도록 하였다.

모든 환자는 치료 시작 시, 2주, 4주, 그리고 8주에 평가를 하였다. 이후 약물의 투여를 중단하고 나면 치료 시작부터 12주째, 그리고 매 3개월마다 평가를 하였다. 평가를 담당한 사람은 5명의 치과 의사로서, 평가를 하기 전 실험의 목적과 방법에 대해서는 전혀 주지시키지 않았으며 모두 동일한 평가를 내릴 수 있도록 사전에 교육받았다. 병소는 미리 제작된 투명한 grid를 사용하여 크기의 변이를 관찰했다 (Fig. 1). 즉 병소의 크기와 특징을 평가하기 위해서 2mm 간격으로 표시된 투명한 grid를 사용하여 grid를 병소 부위에 놓고 reticulation, erythema, 그리고 ulceration 부위에 맞게 가느다란 펜을 이용해서 그림을 그렸다. 이환 부위가 2부위 이상인 경우 더 심한 부위를 대표 부위(marker lesion)로 선정하여 평가를 하였다.

또한 임상적 비교의 지표에 따른 평가를 거치되 Thongprasom등에 의해 고안된 임상적 수치법을 적용하고⁴, 동통(Pain)의 경우는 무통부터 매우 심한 동통까지, 작열감(Burning sensation)의 경우에는 없음부터 매우 심한 작열감까지 정도를 10cm visual analogue scale (VAS)로서 표시하였다⁵.

약물 투여 후 8주째에 end point를 잡아서 임상적 점수에 의해 반응률을 계산하되 동통과 작열감의 감소 및 부작용 유무를 판단했다.

각 약물에서 치료 기간에 따라서 치료 전과 비교한 병소의 크기와 임상적 비교 지표의 변화는 Wilcoxon signed-rank test를 통해 검증하였으며, 각 치료 기간에서 두 군간의 효과

차이는 Mann-Whitney U test로 검증하였다. 두 통계의 신뢰 구간은 95%로 하였으며, 이들 통계법은 SPSS 10.0 프로그램을 통해 시행하였다.

III. 결과

연구에 참여한 총 21명의 환자 (47.4±10.6세) 중 남자는 9명 여자는 12명 이었으며, triamcinolone을 투약 받은 환자는 남자 3명, 여자 7명 이었고 cyclosporine을 투약 받은 환자 중 남자는 6명, 여자는 5명 이었다. 발현 부위는 buccal mucosa가 가장 많았고, alveolar ridge, tongue, labial mucosa 그리고 lip vermilion도 있었다 (Table 1). 이중 buccal mucosa를 15명, alveolar ridge를 4명, tongue을 2명에서 대표부위로 정했다. 임상적 분류상으로는 atrophic type이 10명, reticular type이 7명, 그리고 erosive type이 4명 이었다.

치료 시작 전 cyclosporine이나 steroid를 투여 받은 두 환자군의 reticulation, erythema, 그리고 ulceration 등, 각각의 병소 크기는 통계적으로 차이가 없었다. 두 약물의 투여 후 8주까지 이들 병소는 모두 감소하는 경향을 보였다. 구체적으로, reticulation 병소는 steroid에 의해서 가장 현저하게 감소하였는데, 치료 2주째부터 통계적으로 유의한 병소 크기의 감소를 보였다 (p=0.034). 한편, cyclosporine에 의한 치료에서도 병소 크기의 감소는 보였으나 치료 전과 비교하여 병소 크기의 통계학적인 차이는 보이지 못했다. 두 치료 군간에 병소의 감소 속도가 차이가 남에 따라서 치료 8주째에는 steroid에 의한 치료에서 cyclosporine에 의한 치료보다 통계학적으로 유의한 병소 크기의 감소를 보였다 (p=0.009, Table 2). erythema 병소는 약물에 의한 치료에 그다지 반응을 보이지 않았다. 두 군내에서 병소 크기의 평균은 cyclosporine 치료군에서 더 작았지만 군간의 통계학적 차이는 없었으며 치료전과 비교하여 치료후에 병소 크기가 통계학적 차이를 보이며 줄어들지도 않았다 (Table 3). 마지막으로 ulceration 병소는 치료전에 단 두 명의 환자만 있었기 때문에 통계적인 유의성을 검정하기에 적절치 않았으며, 치료 개시 4주 만에 모두 없어졌다 (Fig. 2).

양 치료군 모두 동통의 감소를 보였는데 특히, cyclosporine 치료군에서 치료 4주째에 동통의 통계학적으로 유의할만한 감소를 보였다 (p=0.046). 그러나, steroid 치료군에서는 통계학적인 차이를 보이는 동통의 감소를 보이지 않았다. 두 치료군 간의 통계학적인 차이는 없었다 (Table 4). 작열감도 치료후에 감소하는 경향을 보였지만 치료 기간이나 군간의 통계학적 차이는 보이지 않았다. 그러나 작열감의 정도는 steroid 치료군에서 현저히 감소하는 양상을 보였다 (Table 5, Fig. 3).

두 약제를 사용한 동안과 이후의 관찰 기간 동안 임상적으로 특별한 부작용을 나타낸 환자는 없었다.

IV. 고찰

구강 편평태선은 구강에 발생하는 비교적 흔한 점막 염증 질환으로서 1869년 Wilson에 의해 처음 보고된 이후로 그 병리학적 기원과 발생 과정이 알려져 있지 않은 만성적인 질환이다⁶. 현재까지 완치 요법은 알려져 있지 않으며 치료의 1차적인 목적은 증상의 감소에 국한되고 있다. 지역적인 호발도에 대해서는 알려져 있지 않으며 아시아권인 말레이시아와 타일랜드의 학계에서 보고되기로는 3.83%의 유병율을 보고한바 있다⁷.

한편 구강 편평태선에 대한 국내의 연구 자료는 1977년에 조가⁸ 외국의 문헌 고찰과 더불어 한 환자의 임상 증례를 보고한 이후로 임 등이⁹ 10개의 증례에서 병리학적인 관찰을 한 결과를 보고하였고 정 등이¹⁰ 구강 편평태선의 전자 현미경적인 연구를 발표한 것과 정 등이¹¹ 항진균제인 griseofulvin을 이용한 치료 효과를 제시한 것이 고작으로 실질적 치료 및 예후에 관한 보고는 매우 적다.

임상적으로 편평태선의 양상은 여러 가지로 분류되나, 백선 (white line), plaque, 그리고 구진 (papule)의 형태를 포함하는 reticular와 atrophic 또는 erythematous, 그리고 궤양 (ulceration)과 대수포(bulla) 형태를 포함하는 erosive 등으로 구분할 수 있다¹. 세 가지 임상 양상은 대개 비슷한 정도로 발현되는데, 한 가지 양상만이 단독으로 나타나는 경우는 드물고 대부분 두 가지 이상의 양상이 복합적으로 발현된다. 이 질환은 협점막에 가장 호발하며 치은, 혀, 순점막, 하순 등의 순서로 호발한다¹. 양측성으로 발생할 수도 있으나 보통은 편측성으로 발생하며 구개에는 드물게 발생한다¹². 본 연구는 그 대상이 비록 적기는 하였지만 역시 협점막에서 가장 발현 빈도가 높았다 (n=15, 71%). 협점막에 발생한 경우엔 대부분 양측성이었다. 이외엔 치조정의 치은 조직 (n=4, 19%), 혀점막 (n=3, 14%) 등에 가장 많이 발현되었다.

이 질환은 동통, 작열감, 부종, 출혈, 과민증 등 환자에게 불편감을 줄 수 있는 여러 가지 증상을 보이는데, reticular, papular type의 편평태선은 보통 무증상이며 이러한 경우엔 치료가 불필요하나 atrophic, erosive type은 구강 내 soreness를 유발하고 동통과 작열감을 나타내는 것으로 알려져 있다¹³. Scully 등은¹⁴ 10년간의 조사를 통해 이러한 증상을 발견 시 치료하지 않으면 결국 증상이 완화되지 않는 만성적인 ulcer를 형성하게 된다고 하였다. 본 연구에서는 동통과 작열감만을 그 평가 대상으로 하였는데, 모든 환자에서 두 증상이 모두 나타났으며, 두 명의 환자에서는 작열감이 참을 수 없을 정도로 심하게 나타났다 (VAS scale=10).

악성 전환율은 확립되어 있지 않으나 구강 편평태선은 전암병소로 알려져 있으며, 보고된 바에 따르면 0.4%에서 5%에 이르는 구강 편평태선이 악성으로 전환된다. 대부분의 악성 병소는 atrophic, 또는 erosive 병소에서 발생한다. 그러나, 이 질환이 실제로 악성으로 전환되는지에 대해서 아직까지 논란이 많다. 최근 들어 Barnard등이 지적했듯이¹⁵, 많은 연구자들은 구강 편평태선을 과연 어떠한 기준으로 진단했는가에 대해 의문을 제기하고 있다. 즉, 어떤 연구에서는 임상적, 조직학적 진단이 모두 포함된 반면에, 어떤 연구에서는 임상적 진단만이 포함되었다. 따라서, 후향적인 연구에서, 적색과 백색의 병소가 혼재 되어 마치 구강 편평태선처럼 보이는 병소가 악성으로 전환된 것으로 추측한 증례가 실제로는 오진된 것

일 가능성도 배제할 수 없다. 실제로 lichenoid dysplasia라 불리는 병소는 독립적인 전암병 소임에도 불구하고 임상적으로 구강 편평태선과 매우 유사한 양상을 보일 수도 있다¹.

이렇듯 구강 편평태선은 증상이 심할 수 있고 비교적 흔하게 발생하며, 악성 전환을 배제할 수 없기 때문에 적극적 치료가 필요하지만 그 원인과 진행 과정이 알려져 있지 않은 만큼, 현재 병인론에 대한 연구가 우선적으로 매우 활발하게 진행되고 있는 실정이다. 연구의 방향은 대개 그 면역 과정에 주목한 것들로서^{16,17} 기저세포, Langerhans 세포, 비만 세포, T-림프구 등이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 세포들은 RANTES 등의 Chemokine, TNF-alpha, IL-3, 그리고 IF-gamma 등의 cytokine, 마지막으로 Chymase, Tryptase, 그리고 MMP-9 등의 효소 등을 분비하여 질환을 진행시킨다. 이렇듯 면역 과정에 대해서는 알려진 바가 많기 때문에 현재 몇 가지 가설도 제기되었다. 이중 가장 가능성 있는 가설로서 받아들여지는 것은 Zhao 등이 제시한 바 있다¹⁸. ; (1) 외부의 원인적 인자와 항원이 기저세포와 반응한다. (2) 변형된 기저세포가 chemokine을 분비하여 비만 세포를 활성화한다. (3) 비만 세포는 항원 제공 (antigen presenting), 또는 비특이적 분자의 분비를 통해 T-림프구를 활성화 시키고 활성화된 T-림프구는 다시 비만 세포를 자극한다. (4) 비만 세포에서 분비된 Chymase와 Tryptase, 그리고 T-림프구에서 분비된 MMP-9이 상피층의 기저막을 용해하여 파괴시킨다. (5) 이 공간을 통해 CD8+ T-림프구가 상피층 내로 이주하여 기저세포를 직접 살상하거나 세포사를 유도한다. 위의 가설과 연구는 대개 기저세포의 파괴를 면역 과정에 의한 염증 반응으로 인해 이차적으로 발생하는 현상으로 이해하는 개념에 기초한다.

따라서 구강 편평태선은 근본 치료가 아직 확립되지 못한 채, 증상의 감소를 위해 외과적 절제, 한랭 요법, 레이저 요법, 약물 요법 등 많은 형태의 치료가 시도되고 있는데 이들 중 보존적 치료법으로서 약물 도포 요법이 선호되고 있다. 과거 약물 치료로서 시도된 것으로는 arsenic, mercury, bismuth 등의 중금속이었는데 이에 대해서는 과학적인 역학 연구가 진행된 바가 없다¹⁹. Griseofulvin 등의 항진균 제제는 Aufdemorte 등에 의해서 사용 약물로 소개되었고²⁰, 편평태선에 이환된 환자의 약 30-40%의 환자에서 *Candida albicans*의 양성 반응을 보이고 있어²¹ 이는 약물의 항진균 작용에 의한 효과로 볼 수 있다. Retinoid의 전신적, 국소적 투여는 중증의 편평태선에서 그 증상을 감소시킨 것으로 보고되었지만²² 약물 중단 후의 부작용과 재발이 문제가 된다. PUVA(psoralen+ long wave UVA light) 치료법이 피부의 편평태선에 성공적으로 사용되었고 최신 보고에 의하면²³ 장기 지속된 구강 편평태선에도 효과가 좋은 것으로 되어있다. 한랭 요법과 레이저 치료를 포함하는 외과적 절제술 역시 편평태선의 치료에 이용되는 여러 가지 방법 중 하나이다²⁴. 치료에 대한 반응률 및 재발률은 보고에 따라서 다양하나 대개 20%이상의 재발률이 보고되고 있다. Pederson 등에 의하면 steroid는 T-cell의 기능을 억제하고 소염 작용을 통해서 구강 내 편평태선에 좋은 효과를 보였다고 하였으며²⁵, Zegarelli는 전신적인 부작용을 줄이면서 치료 효과를 가져오기 위해서는 국소 도포가 필수적이라고 하였다²⁶. 병소 내 주사법은 난치성이나 만성적인 경우에만 국한해서 사용하며 전신적인 투여는 장기간 사용시 부작용으로 인해 사용되지

않는다²⁷.

Cyclosporine에 대한 임상적 역학 조사 보고 결과는 전혀 효과가 없다는 보고부터 유의한 효과가 있다는 보고까지 다양하다^{28,29}. 한 가지 지적할 점은 대부분의 임상 실험에서 실험 대상이 적었고 일정하지 않은 용량과 적용 방법을 사용했기 때문에, 이 약제의 효과에 대해서는 선부르게 판단할 수 없다는 점이다. Cyclosporine은 면역 억제제로서 편평태선에 대한 효과를 나타내는 기전은 알려져 있지 않으나 진피 부위의 T-cell의 기능 억제를 통해서 keratinocyte의 위해를 가져오는 IF-gamma의 생성을 억제하는 기전이 신빙성 있게 대두되고 있다. 최근에는 상업적으로 시판되고 있는 용액 (100mg/ml)를 희석시키지 않고 함취시키는 방법이 가장 널리 쓰이고 있다. 또한 본 연구에서와 동일하게 한 회에 3~5ml씩, 1일 3회 5분간 함취하는 것이 추천된다³⁰. 이 약제는 고농도의 전신 투여 시 매우 다양한 합병증을 유발할 수 있기 때문에 그 사용에 신중을 기해야 한다. Eisen 등은 cyclosporine의 국소 도포 치료를 막 마치고 채취한 점막 시편에서 cyclosporine농도를 측정 한 결과 전신적 투여 시의 농도와 거의 같다는 것을 알아냈다²⁹. 이는 피부와는 달리 점막에 도포 시 높은 흡수를 보인다는 것을 의미하며 cyclosporine의 혈중 농도는 검출되지 않거나 30-151ng/ml로서 매우 경미하여 국소 도포가 전신적인 부작용을 야기하지 않을 것으로 보인다.

본 연구는 구강 편평태선을 치료하는데 있어서 cyclosporine이 steroid에 비해 병소의 크기 감소와 환자의 임상 증상 감소에 얼마나 효과를 나타낼 수 있는지를 정량적으로 평가하여 최초로 보고하였다¹. 비록 그 대상의 수가 적긴 하였지만 무작위적으로 균등하게 분배하여 전향적인 평가를 하였다. 본 연구는 병소의 임상적 분류를 reticulation, erythema, 그리고 ulceration으로 나뉘었으며, 통계적인 작업을 할 수 있는 reticulation과 erythema 병소에서 그 효과를 판단하였다. Reticulation 병소는 cyclosporine보다는 steroid에 의해 더 좋은 치료 효과를 얻을 수 있었으며 치료 2주째부터 통계학적으로 유의한 병소 크기의 감소를 보였다. 두 약제에 의한 치료 효과의 차이는 치료 후 8주째에 확실히 나타났다. Erythema 병소는 이들 약제에 의한 치료 효과가 그다지 확연하지 않았으며, cyclosporine에 의해서는 병소 크기가 전반적으로 감소했지만 steroid 치료는 별다른 효과를 나타내지 않았다. 통계학적으로 유의한 병소 크기의 감소나 두 치료군간의 효과 차이는 보이지 않았다.

환자의 임상적 증상인 동통과 작열감은 두 치료 약제에 의해서 모두 감소하는 경향을 보였지만 치료 전에 비해 통계학적 유의성을 갖는 감소는 거의 없었다. 두 치료군 간의 통계학적인 차이는 보이지 않았다.

본 연구는 연구의 대상이 된 환자의 수가 적은 편이었기 때문에 (n=21) 비교적 검정력이 떨어지는 비모수적 통계법으로 자료를 분석할 수 밖에 없었던 한계가 있었다. 그러나, reticulation 병소는 통계학적으로 유의한 차이를 보이며 steroid가 cyclosporine 보다 더 좋은 효과를 나타냈으며 erythema 병소는 비록 통계학적 차이를 보이지 않았지만 cyclosporine이 steroid보다 더 좋은 효과를 보였다는 점과 작열감이 cyclosporine 사용시 많이 감소했다는 점에서, 구강 편평태선의 조직학적, 임상적 구분에 따라서 steroid와 cyclosporine을 선택적으로 사용하는 것이 좋을 수 있다는 점을 시사하였다.

V. 결론

본 연구에서는 구강 편평태선 환자에게 cyclosporine과 steroid를 국소 적용하고 그 효과를 정량적으로 측정된 병소의 크기와 환자의 임상 증상에 따라 관찰하여 비교하였다. 이에 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. cyclosporine은 erythema병소에, steroid는 reticulation병소에 더 좋은 효과를 보이는 등 구강 편평태선의 특별한 임상 양상에 따라 다른 결과를 보였다.
2. 또한 steroid는 작열감을, cyclosporine은 동통을 더 많이 감소시켜서 환자의 증상에 대한 효과도 달랐다. 따라서 이 질환의 특정한 경우에 두 약제를 선택적으로 사용하는 것이 더 좋은 치료 효과를 얻을 수도 있다는 점을 시사하였으나 연구 대상이 적었고 두 약제의 혼합 사용에 대한 효과도 고려해야 하기 때문에, 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Eisen D. Evaluating and treating patients with oral lichen planus. *Dermatologic Therapy* 2002;15:206-217
2. Felice F, Fernando G, Crispian S. Oral erosive/ulcerative lichen planus: preliminary findings in an open trial of sulodexide compared with cyclosporine therapy. *Int J Dermatol* 2003;42:308-311
3. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
4. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinonone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992;21:456-458
5. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2:175-184
6. Wilson E. On leichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 1869;3:117-32
7. Axell T, Siwamogstham P, Tantiran D, Tampipit J. Prevalence of oral soft tissue lesions in outpatients at two Malaysian and Thai dental schools. *J Comm Dent Oral Epidem* 1990;18:95-99
8. 조한국. Oral lichen planus, Review of literature and report of a case. *대한 구강병리학회지* 1977;1:7-9
9. 임창윤, 손광웅, 류광희. 구강에 발생된 편평태선의 병리학적 연구. *대한구강병리학회지* 1980;3:53-60
10. 정성창, 이승우, 고재승. 수종 구강점막질환에 관한 전자 현미경적 연구, 편평태선. *대한 구강내과 학회지* 1982;7:95-121
11. 정성창, 김기석, 임동우. 미란성 구강편평태선에 대한 griseofulvin의 치료효과. *대한치과 의사협회지* 1987;7:673-679
12. Andreasen JO. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:31-42
13. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus: A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1998;17:213-8
14. Scully C, Cawson R. Potentially malignant oral lesions. *J Epidem Biostats* 1996;1:3-12
15. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:421-4
16. De Panfilis G. 'Activation-induced cell death': a special program able to preserve the homeostasis of the skin?. *Exp Dermatol*. 2002;11:1-11

17. Kromminga A, Sitaru C, Meyer J, Arndt R, Schmidt E, Christophers E, Brocker EB, Zillikens D. Cicatricial pemphigoid differs from bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis regarding the fine specificity of autoantibodies to the BP180 NC16A domain. *J Dermatol Sci.* 2002;28:68-75
18. Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2001;7:246-51.
19. Jungell P. Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20:129-135
20. Aufemorte TB, De Villex RL, Gieseke DR. Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen plauns. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:459-62
21. Simon M, Hornstein O. Prevalence rate of candida in oral cavity of patients with oral lichen planus. *Arch Derm Res* 1980;267:317-8
22. Regezi JA, Ellis CN, Stewart JCB, Giustina TA. Histologic changes associated with the topical use of isotretinoin on oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:479-484
23. Lehtinen R, haponen RP, Kuusileto A, Jansen C. A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus. *Proc Finn Dent Soc* 1989;85:29-33
24. Roodenberg JLN, Panders AK, Vermey A, Verschueren RCJ. Treatment of superficial lesions of the oral mucosa with the carbon dioxide laser: a report of 58cases, with 5 years follow-up. *J Exp Clin Cancer Res* 1983;3:283-6
25. Pedersen A, Klansen B.. Glucocorticosteroids and oral medicine. *J Oral Pathol* 1984;13:1-15
26. Zegarelli DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. *J Oral Med* 1983;3:127-30
27. Silverman S Jr Lozada-Nur F, Migliorati C. Clinical efficacy of prednisolone in the treatment of Patients with oral inflammatory ulcerative diseases: A Study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:360-63
28. Ho VC, Conkin RJ. Effect of topical cyclosporine rinse on lichen planus. *N Engl J Med* 1991; 325:435
29. Levell NJ, MacLeod RI, Marks JM. Lack of effect of cyclosporine mouthwash in oral lichen planus. *Lancet* 1991;337:796-7
30. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Effects of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: A double blind analysis. *N Engl J Med* 1990;323:290-94

Table 1. The occurrence sites and their proportions of oral lichen planus in steroid group and cyclosporine group.

		steroid(n=10)		cyclosporine(n=11)		Sum (n=21)	
		number	percentage	number	percentage	number	percentage
Lip vermilion	upper	0	0 %	0	0 %	0	0 %
	lower	0	0 %	1	9 %	1	5 %
Commisure	Rt.	0	0%	0	0 %	0	0 %
	Lt.	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Labial mucosa	Upper	1	10 %	0	0 %	1	5%
	Lower	0	0%	0	0 %	0	0 %
Buccal mucosa	Rt.	7	70%	8	73 %	15	71 %
	Lt.	7	70%	8	73 %	15	71 %
Alveolar ridge	Upper	3	30%	1	9 %	4	19 %
	Lower	3	30 %	1	9 %	4	19 %
Pharyngeal arches	Rt.	0	0 %	0	0 %	0	0 %
	Lt.	0	0%	0	0 %	0	0 %
Palate		0	0 %	0	0 %	0	0 %
Tongue		1	10 %	2	18 %	3	14 %
Floor of mouth		0	0 %	0	0 %	0	0 %

Rt.=Right side, Lt.=Left side

n=The number of patients

Table 2. The change of reticulation area(cm²) in oral lichen planus according to the treatment period.

period type	baseline I	2weeks II	4weeks III	8weeks* IV
steroid	53.10±41.13 (n=10)	39.67±34.95 [#] (n=9)	27.50±34.32 [#] (n=8)	1.67±4.08 [#] (n=8)
cyclosporine	51.27±54.69 (n=11)	36.50±30.70 (n=10)	41.50±35.76 (n=8)	34.86±32.90 (n=7)

n=The number of patients who could be followed up

* The size of the lesion was different in each group statistically on the time of treatment period. (p<0.05)

The size of the lesion was different from the initial size (baseline, I) statistically on the time of treatment period. (p<0.05)

Table 3. The change of erythema area(cm²) in oral lichen planus according to the treatment period.

period type	baseline I	2weeks II	4weeks III	8weeks IV
steroid	15.80±21.80 (n=10)	16.00±25.31 (n=9)	16.88±26.41 (n=8)	17.00±26.71 (n=8)
cyclosporine	19.55±27.58 (n=11)	18.80±25.27 (n=10)	14.13±29.69 (n=8)	15.29±24.12 (n=7)

n= number of patients who could be followed up

Table 4. The change of pain VAS in oral lichen planus according to the treatment period.

period type	baseline I	2weeks II	4weeks III	8weeks IV
steroid	3.05±3.08 (n=10)	2.56±2.51 (n=9)	2.69±2.55 (n=8)	2.92±2.87 (n=8)
cyclosporine	3.09±2.59 (n=11)	2.70±2.54 (n=10)	1.69±1.75* (n=8)	1.93±1.54* (n=7)

n= number of patients who could be followed up

VAS=Visual analog scale

* The pain VAS was different from the initial value (baseline, I) statistically on the time of treatment period. (p<0.05)

Table 5. The change of burning sensation VAS in oral lichen planus according to the treatment period.

period type	baseline I	2weeks II	4weeks III	8weeks IV
steroid	2.10±3.25 (n=10)	0.78±1.09 (n=9)	0.38±0.74 (n=8)	0.08±0.20 (n=8)
cyclosporine	2.36±2.73 (n=11)	2.25±3.07 (n=10)	2.13±3.14 (n=8)	2.29±2.98 (n=7)

n= number of patients who could be followed up

VAS=Visual analog scale

그림 설명

Fig. 1. The grid used in this study.

R: reticulation (black line), E: erythema (red line), U: ulceration (green line)

Fig. 2. The changes of the sizes in the lesions. Each type of lesion (reticulation, erythema, and ulceration) was considered separately.

Fig. 3. The changes of the pain and burning sensations in the lesions.

Fig. 1.

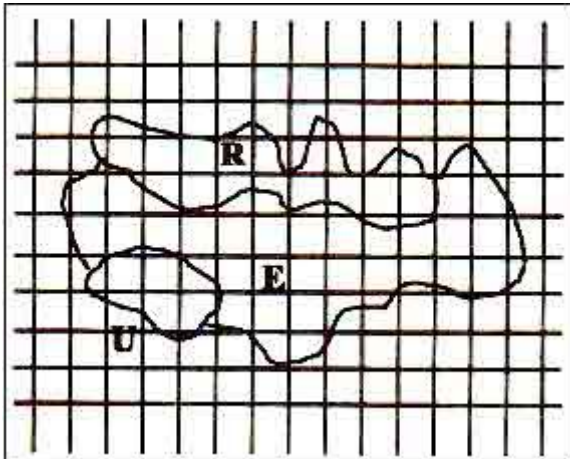


Fig. 2.

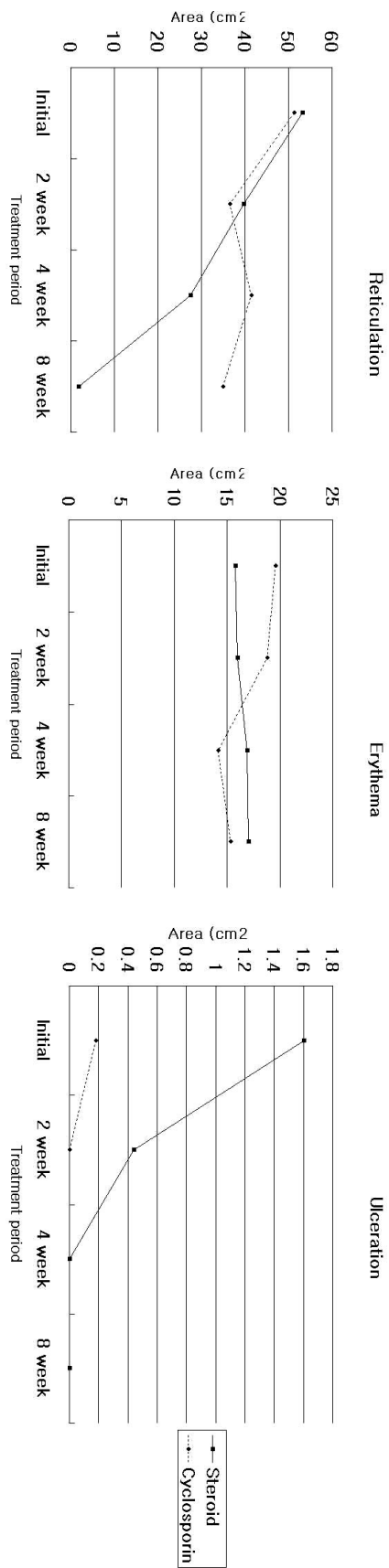


Fig. 3.

