

# 항암치료 후 발생하는 구강 점막염의 병태생리

연세대학교 치과대학 구강병리학교실 및 구강내과학교실\*, 구강종양연구소

윤 정 훈·최 중 훈\*

## 목 차

- I. 서 론
- II. 본 론
- III. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록

## I. 서 론

암 치료에 따른 재활의 목표는 환자로 하여금 신체적, 정서적, 정신적, 사회적 기능회복을 도모하여 정상적인 생활로 복귀하도록 하는 것이다. 이를 위해서는 암 치료의 초기단계 부터 재활이 고려되고 지속적인 관리가 필요하다<sup>1)</sup>.

구강암을 비롯한 두경부 암의 치료는 외과적 수술, 방사선 및 항암화학요법을 하게된다. 그러나 이러한 다양한 치료방법은 치료과정에서 여러가지 합병증이 나타나게 되고 이로 인하여 치료를 중단하게 되는 경우가 있어 합병증의 예방 및 치료는 두경부 암의 치료 결과에 중대한 영향을 미칠 수 있다<sup>2,3)</sup>.

이 중 구강 점막염은 항암화학요법을 받는 환자의 40%에서 발생하며 특히 두경부 암의 치료는 방사선 요법을 병행하는 경우가 많아서 아주 심한 점막염을 초래할 수 있다<sup>2)</sup>. 점막염은 심한 통증으로 음식물 섭취가 어렵고, 이차감염으로 패혈증을 초래할 수 있으며, 심하면 치료를 중단하는 경우가 있어 점막염에 대한 예방과 치료는 두경부 암 치료에 중요한 부분을 차지한다<sup>1-4)</sup>.

그러나 현재까지 일관화된 구강 점막염에 대한 표준 치료법은 없으며, 점막염이 심해서 음식 섭취가 불

가능하거나 삶의 질이 현저히 떨어지는 경우가 많다<sup>2)</sup>. 이와 같이 임상적으로는 매우 중요함에도 불구하고 구강 점막염의 예방과 치료에 사용하는 약제들은 여러가지가 있지만 아직까지 그 효과가 확실하게 입증된 경우가 별로 없다<sup>4,5)</sup>.

이 논문에서는 점막염의 병태생리를 현재까지 발표된 논문들을 기초로 생물학적으로 고찰하여 환자에서 관찰되는 다양한 반응을 설명하는데 도움이 되고자 하였다. 또한 병태생리를 고려해서 생물학적 기전을 근거로 구강내과 영역에서 구강 점막염의 예방 및 치료법 개발의 기회를 얻고자 한다.

## II. 본 론

### 1. 구강 점막염의 임상소견

구강 점막염은 홍반, 미란, 궤양성 병변으로 주로 협점막, 혀, 연구개, 구강저에 나타난다(그림 1). 구강 점막염을 잘 일으키는 항암 화학 요법제는 알킬화제(alkylating agents), 항대사제(antimetabolites), 자연추출물(natural products), hydroxyurea, procarbazine hydrochloride 등을 들 수 있으며, 방사선 치료와 병용할 경우에 더 잘 일어난다. 또한 환자의 치료 전 구강상태가 구강 점막염 발생과 밀접한 관계가 있다<sup>2,3)</sup>.

점막염의 정도를 나누는 등급 체계는 몇 가지가 있는데 주로 홍반 및 궤양의 정도, 음식 섭취 여부에 따라 평가한다<sup>6)</sup>. 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 등급 체계를 살펴보면 Grade 0은 점막염이 없는 경우, Grade 1은 홍반 및 궤양이 있지만 통증이 없이 약간의 아픔(soreness)을 느끼는 정도, Grade 2는 홍반 및 궤양이 있고 통증을 동반하지만 음식 섭취

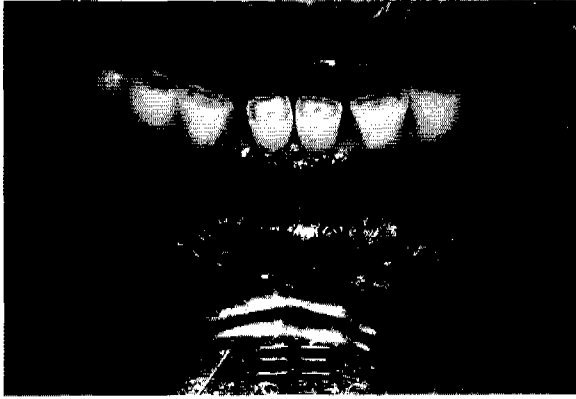


그림 1. 위암으로 위절제술과 항암화학요법 후에 발생한 Grade 2의 구강 점막염



그림 2. 유방암으로 항암치료 후에 발생한 Grade 4의 구강 점막염

취는 가능한 경우, Grade 3은 궤양 및 통증이 심해서 음식 섭취가 불가능한 경우, Grade 4는 비경구적 영양을 위해 입원이 필요한 경우로 나누고 있다(그림 2). 기타 다른 분류체계도 이와 비슷하다<sup>6,7)</sup>.

## 2. 구강 점막염의 병리기전

세포는 두 가지 방법으로 죽게된다. 가장 흔한 하나는 유전적으로 예정된 세포의 죽음인 apoptosis이고, 둘째는 손상에 의한 파괴로서 괴사이다. 방사선과 항암 치료는 apoptosis를 촉진하고 괴사를 일으킨다. 그러므로 정상조직의 기능은 치료에 의해 변하며 이로 인해 나타나는 증상과 징후로 인하여 모든 악성종양 세포를 제거하려는 목표가 제한될 수 있다<sup>5,8)</sup>.

방사선 및 항암요법에 의한 손상의 대표적인 결과인 구강 점막염은 복합적인 생물학적 과정을 거치는데 염증 및 혈관기, 상피기, 궤양 및 세균기와 치유기의 4기로 구분한다(그림 3)<sup>3)</sup>. 각각의 진행과정은 상호 연관성이 있고, 상피에 대한 약물의 직접적인 작용, 구강 세균총과 환자의 골수 상태와 관련하여 cytokine이 매개하는 일련의 과정이다<sup>3,5)</sup>.

제1기는 염증 및 혈관기(inflammatory/vascular phase)로 숙주 대 이식질환의 모델에서와 같이 방사선이나 항암요법에 의한 숙주조직의 손상으로 상피와 결합조직에서 cytokine이 유리된다<sup>1,3,5,8)</sup>. 특히 항암요법은 상피에서 Interleukin-1(IL-1)과 Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6(IL-6)을 유리하며, 이온화 방사선은 자체적으로 직접적인 조직손상을 초래하지는 않지만, 상피와 결합조직으로부터

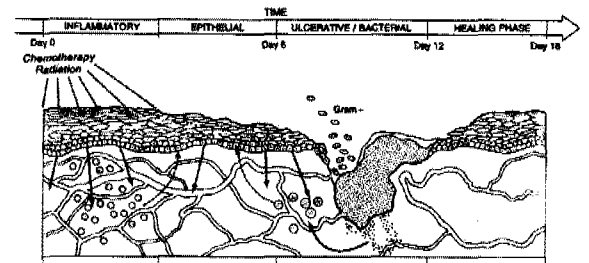


그림 3. 구강 점막염의 진행경과<sup>3)</sup>

터 cytokine이 유리된다<sup>3,5)</sup>. TNF는 조직손상을 일으키고, 점막염의 경과를 개시하고 촉진한다. IL-1도 염증반응을 촉발하여 상피하 혈관을 증가시켜 이로 인해 세포독성 약제가 국소적으로 구강점막에 증가한다<sup>3,9)</sup>.

이런 반응은 비교적 급성으로 일어나는데, 실험적으로 bleomycin이나 5-fluorouracil(5-FU)로 처리한 마우스에서 24시간 내에 상피하 조직에 세포성분의 증가, 혈관확장, 백혈구 이주를 관찰할 수 있다<sup>9)</sup>. 염증 및 혈관기는 상피기와는 달리 어떤 특정 약제에 특이성은 없다. 더욱이 방사선과 항암요법을 병용하면 cytokine의 유리가 증폭되고 연장되며 따라서 조직반응을 악화시킨다<sup>3)</sup>.

제2기인 상피기(epithelial phase)는 가장 잘 알려진 단계이다. 구강점막 상피에서 분열하는 세포는 여러 항암약제에 비특이적으로 영향을 받는다<sup>10)</sup>. 모든 약제가 똑 같이 영향을 미치지 않고, 세포주기의 S기인 DNA합성에 영향을 미치는 약제가 가장 영향력이

높다. 그러므로 methotrexate, 5-FU, cytarabine와 같은 항대사제가 S기에 특이약물이어서 세포주기 비특이 약물에 비해 구강독성이 더 심하다<sup>2,3)</sup>. 임상적인 관찰이나 실험을 통해 이런 가설이 입증되고 있는데, 상피 증식이 빠른 어린이에서 증식이 낮은 성인보다 더 흔히 점막염이 발생하며<sup>7)</sup>, 항암치료 전에 증식을 높이는 cytokine 상피성장인자(Epidermal Growth Factor)를 동물에 노출시키면 점막염의 비율이 증가한다<sup>11)</sup>. 또한, 항암치료 전에 증식을 억제하기 위해 점막에 Transforming growth factor- $\beta$ 3(TGF- $\beta$ 3)로 일시적으로 보호하여 apoptosis과정을 변형시키면 점막염이 감소한다<sup>12)</sup>. 그러나 최근 여러 임상 연구결과를 고려할 때 손상기전은 단지 상피에만 국한하기보다는 더 복잡한 과정으로 결합조직, 내피세포, 상피와 같은 국소조직의 독성, 골수억제 수준의 정도와 구강 환경의 복합적인 상호작용에 의해 임상적인 결과가 나타날 것이라고 생각하고 있다<sup>1-3)</sup>.

상피기는 나중에 궤양성 병변의 형성이라는 점에서 가장 중요하다<sup>3)</sup>. 상피재생이 감소하여 위축이 일어나는데, 약물 투여 약 4-5일 후에 시작한다. 처음에는 염증 및 혈관기와 동시에 시작한다. 임상적으로 심한 홍반은 혈관 증가와 상피두께가 감소한 결과로, 일단 조직이 위축되고 재생이 억제되면 외상으로 인해 궤양이 발생한다<sup>9-11)</sup>.

제3기인 궤양 및 세균기(ulcer and bacteriologic phase)는 증상이 가장 심하고 내인성 및 외인성 요인이 상호작용 하는 생물학적으로 가장 복잡한 단계이다<sup>3)</sup>. 이로 인해 환자는 삶의 질이 떨어진다. 약물 투여 약 1주 후에 임상적으로 전형적인 궤양이 나타나고, 호중구감소증(neutropenia)이 시작된다<sup>4,7)</sup>.

대개 치료 시작 후 약 14일, 점막염이 최고조에 도달한지 3-4일 후에 호중구감소증이 심해져서 최저점(nadir)에 이른다<sup>6,7)</sup>. 점막 궤양부에 세균 집락이 흔하여 국소적인 이차감염이 일어나고 이는 전신적으로 세균이 유입되는 저장고가 된다. 이때 중요한 것은 호중구감소증 환자의 세균과 정상인의 구강 세균총이 다른데, 호중구감소증 환자에서 정상인에 비해 그람 음성균과 a-연쇄상구균이 많다<sup>1)</sup>. 그 결과 내독소(lipopolysaccharides)가 점막하 조직으로 유입되어 조직내 단백질과 상호작용하여 더욱 더 IL-1과 TNF가 유리되고 nitric oxide의 형성을 일으켜<sup>5)</sup> 환자의 국소 점막손상을 증폭하는 역할을 한다. 이때 NF- $\kappa$ B와 같은 전사인자가 조직손상을 초래하는데 중요한 효소나 cytokine 유전자의 전사를 자극하여 이들의

mRNA와 단백질 합성을 증가시킨다<sup>3,13)</sup>.

점막염의 최종단계인 제4기는 치유과정(healing phase)으로 상피세포의 증식과 분화, 말초혈액 백혈구의 정상화 및 국소적인 미생물 군총의 조정으로 이루어진다<sup>3,9)</sup>.

이러한 구강 점막염을 연구하는 데에는 환자에서 생검을 쉽게 얻지 못하여 동물모델을 이용하고 있다. 동물로는 햄스터가 점막염의 모델로 추천되고 있다<sup>10)</sup>. 그 이유는 햄스터 혀는 해부학적으로 접근이 용이하고 점막표면이 넓으며, 특히 실험적 발암과정 등이 잘 연구되어 있기 때문이다<sup>8)</sup>. 더우기 인체 구강점막과 비슷하고, 구강 세균총도 사람과 매우 유사하다<sup>9)</sup>. 또한 햄스터의 말초혈액세포의 크기가 사람과 비슷하여 자동화 분석이 간단하여 경제적이기 때문이다<sup>11)</sup>. 현재까지의 연구들을 볼 때 햄스터 혀 점막과 골수가 항암치료에 용량 의존적이며 골수억제와 점막염의 상호관계가 사람에서 기술한 것에 필적할 만하여 흔히 이용한다<sup>2,3)</sup>.

### III. 결 론

구강 점막염은 빠르게 분열하는 구강점막의 기저 세포에 항암화학요법이나 방사선 치료에 의한 비특이적인 독성의 직접적인 결과라고 생각한다. 발생기전을 요약하면 다음과 같다.

약물이나 방사선 노출은 증식세포에 손상을 주어 분열이 정지하고 위축을 초래하며 결국 궤양을 형성하게 된다. 항암화학요법과 방사선에 대해 초기 구강 조직의 반응은 내피세포와 결합조직 수준에서 일어난다. 이때 구강점막의 초기 반응으로 전사인자의 활성을 초래하여 염증 전구 cytokine의 형성과 조직손상을 자극한다. 또한 내피세포에 대한 손상이 같이 일어나며, 동시에 기저 상피세포의 손상으로 증식이 억제된다. 염증 전구 cytokine을 표현하는 염증세포의 유입이 점막이 파괴되는 동안 일어나며 점막염은 최고조에 이른다. 손상된 상피에 세균 집락이 발생하고, 환자의 골수 억제 상태에 의해 가속화 된다. 그람 양성이나 음성 세균의 세포벽 부산물이 손상된 점막을 뚫고 침입하여 더욱 더 cytokine의 유리를 자극하는 과정으로 이어진다.

이와같은 과정으로 구강 점막염이 발생하는 것을 고려해 볼 때, 구강 점막의 세포반응을 조절하기 위해서는 세포의 기질 대사를 조절하여 결합조직을 보호하거나, 염증 전구 cytokine 발현의 감소, 또는 아포프

토시스 유도를 억제하는 방향으로 예방 및 치료제의 개발과 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

### 참고문헌

1. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 11:261-266, 1999
2. Sonis S, Edwards L, Lucey C. The biologic basis for the attenuation of mucositis: the example of interleukin-11. *Leukemia* 13:831-834, 1999
3. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34:39-43, 1998
4. Spijkervet FKL, Sonis ST. New frontiers in the management of chemotherapy-induced mucositis. *Curr Opin Oncol* 10(suppl 1): s23-s27, 1998
5. Trepicchio WL, Bozza M, Pedneault G, Dorner AJ. Recombinant human IL-11 attenuates the inflammatory cytokine release and nitric oxide production. *J Immunol* 157:3627-3634, 1996
6. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assesment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 69:2469-2477, 1992
7. Tardieu C, Cowen D, Thrion X, Franquin JC. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. *J Dermatol Surg Oncol* 32B:381-387, 1995
8. Orazi A, Du A, Yang Z, Kashai M, Williams DA. Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. *Lab Invest* 75:33-42, 1996
9. Sonis ST, Shklar G. Early tissue event in the development of experimental chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 85:2103-2113, 1999
10. Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:437-443, 1990
11. Sonis ST, Costa JW Jr, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74:749-755, 1992
12. Sonis ST, VanVugt AG, O'Brien JP et al. Transforming growth factor  $\beta$ 3-mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncol* 33:47-54, 1997
13. Barnes PJJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B-a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New E J Med* 336:1066-1071, 1997

- ABSTRACT -

## Pathophysiology of Oral Mucositis induced by Anticancer Therapy

Jung-Hoon Yoon, D.D.S., M.S.D., Ph.D., Jong-Hoon Choi\*, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

*Departments of Oral Pathology and Oral Medicine\*,  
Oral Cancer Research Institute, School of Dentistry, Yonsei University*

Oral mucositis or stomatitis produced by stomatotoxic chemotherapy and/or radiation therapy are painful, restrict oral intake and, importantly, act as sites of secondary infection and portals of entry for the endogenous oral microflora often leading to bacteremias or sepsis. A number of clinical observations and studies of animal model suggests a pathophysiological complexity in the development of mucositis. The condition appears to represent a sequential interaction of the oral mucosal cells and tissues, pro-inflammatory cytokines, and local environmental factors in the mouth. This article discussed and reviewed biological process of the mucositis and, the role of cytokines as initiators and amplifiers of the process. The recognition that the pathophysiology of mucositis is a multifactorial process has presented opportunities for intervention based upon biological attenuation.

---

**Key words:** Oral mucositis, anticancer therapy, biological process, cytokine