

# 재발성 아프타성 궤양의 원인과 기전

전북대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

서봉직 · 이경은

재발성 아프타성 궤양은 흔히 발생하는 비특이적 구강점막질환이다. 궤양은 비각화 점막에 발생하고 일정시간이 흐른 후 치유가 되지만, 심한 통증으로 저작과 대화 등의 일상활동에 큰 지장을 초래한다. 그러나 아직까지 정확한 원인과 기전이 밝혀지지 않아 특별한 치료방법이 없어서 대증적인 방법으로 치료가 이루어진다. 이에 저자는 아프타성 궤양의 원인과 기전에 대한 문헌을 고찰하여 최신개념을 파악하고, 향후 나아가야 할 연구방향을 생각해 보고자 한다.

주제어 : 재발성 아프타성 궤양의 원인, 재발성 아프타성 궤양의 병리기전, T-cell 면역반응, Heat shock protein

## I. 서 론

재발성 아프타성 구내염(Recurrent Aphthous stomatitis, RAS)은 구강점막 질환을 치료하는 임상가가 접하는 흔한 질환 중 하나로 주로 구강 궤양이 재발하는 것이 특징이다.<sup>1)</sup> 임상적 특징에 따라 소아프타성 궤양(minor ulcer), 대아프타성 궤양(major ulcer, Sutton's disease, periadenitis mucosa necrotica recurrence), 포진형 궤양(hertiform ulcer)으로 분류된다.

소아프타성 구내염은 전체 80%를 차지하며 지름 1cm 이하의 작은 궤양으로 7~10일 사이에 흉터 없이 치유된다. 대아프타성 구내염은 궤양의 지름이 1cm 이상이며 치유에 더 긴 시간이 걸리고 흉터가 남는다. 포진형 아프타는 다발성으로 작은 궤양들이 무리로 나타나는 독특한 아프타성 궤양이다.<sup>1,2)</sup>

전체 인구의 약 20%정도 발생하는 것으로 여겨지나 인종적, 사회적, 경제적 집단에 따라 5~50%에 이

르는 유병율을 보이며, 통증으로 먹고 말할때 고통받으며, 대아프타성 궤양은 환자로 하여금 낮기 위해 여러 병원을 다니게 만든다.<sup>1)</sup> 그러나 RAS는 아직까지 정확한 원인과 기전이 밝혀지지 않아 특별한 치료방법이 없어서 치료는 증상과 발생빈도를 감소시키는 대증적인 방법으로 이루어진다.<sup>2)</sup>

이에 아프타성 궤양의 원인과 기전에 대한 문헌을 고찰하여 최신개념을 파악하고, 향후 나아가야 할 연구방향을 생각해 보고자 한다.

## II. 본 론

### 1. 소인(Predisposing factor)

외상, 스트레스, 금연, 호르몬 불균형, 음식 과민반응 등이 RAS 발생과 관련된 소인으로 제안되고 있다.

#### 1) 외상

인위적으로 협점막에 주사침을 찔렀을 때, 일주일 후 RAS 병력이 있는 그룹의 30명중 13명에서는 궤양이 발생했으나 대조군에서는 전혀 발생하지 않았다. 이를 고려하면 국소적, 물리적 외상은 민감한 사람에게서 궤양을 일으키는 것으로 여겨진다.<sup>3)</sup>

#### 2) 금연

오랫동안 흡연자에서 RAS 발생율이 낮은 것으로

교신저자 : 이경은

전라북도 전주시 덕진구 덕진동 1가 664-14

전북대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

전화: 063-250-2044

Fax: 063-250-2058

E-mail: lke@chonbuk.ac.kr

원고접수일: 2008-03-18

\* 본 연구는 2003년도 전북대학교 해외연구비 일부 지원에 의한 연구임

인식되어져 왔다. 흡연자가 비흡연자보다 발생회수나 정도가 약하고,<sup>4,5)</sup> 담배를 중단하면 구강내 궤양 발생을 호소하였다.<sup>6)</sup> 이는 흡연으로 인한 연기가 구강점막의 각화도를 증가시킨다는 연구로 설명될 수 있을 것이다.<sup>7)</sup> 무연담배의 경우에서도 궤양의 발생율이 적은 것으로 보아 담배로 인한 각화도 증가 뿐 아니라 니코틴도 궤양 조절에 관여할 것으로 제안되었다.<sup>8)</sup>

최근 RAS를 가진 34명의 터키인 환자 연구에서, 대조군과 비교할 때 RAS를 가진 사람들은 흡연율이 낮았다.<sup>9)</sup> 자가보고에 대한 오차를 줄이기 위해 영국에서는 cotinine level로 연구하였고, 이 연구에서도 RAS 환자에서 평균 cotinine 수치가 낮았다. 물론 담배를 피는 사람이 심리적으로 스트레스를 덜 받을 수 있으므로 몇몇에서는 심리적 요소도 중요할 수 있다.<sup>10)</sup>

### 3) 호르몬 불균형

재발성 아프타성 궤양이 있는 여성의 일부는 생리 주기의 황체기와 연관되어 주기적인 구강궤양을 갖는다.<sup>11)</sup> 그러나 여성의 성 호르몬 변화와 재발성 아프타성 궤양과의 관련성을 밝히는 데는 실패했다.<sup>12)</sup>

### 4) 음식 과민반응

재발성 아프타성 궤양을 가진 환자중 몇몇에서는 특정음식을 섭취후 궤양이 발생하였다.<sup>13)</sup> 음식 과민반응에 대한 실험 연구를 보면 82%가 음식에 대한 피부검사서 양성반응을 보였고, 이중 56%는 아프타성 궤양 병력이 있었고 18%는 음식 섭취가 궤양 발생과 연관이 있었다. 그러나 원인적 역할은 밝히지는 못했다.<sup>14)</sup>

### 5) 스트레스

1957년 Sircus 등은 감정적, 환경적 스트레스가 RAS 발생과 관련이 있다고 보고한<sup>15)</sup> 이후 오랫동안 스트레스는 RAS와 연관이 있다고 여겨졌다.

Pedersen은 통계학적인 유의성은 없었으나 스트레스시 구강내 궤양이 발생한다고 했으며,<sup>16)</sup> Macartan 등은 hospital anxiety depression scale과 타액내 코티졸 측정시 RAS 환자에서 불안수치와 타액내 코티졸이 증가한 것을 볼 때, 스트레스가 RAS의 원인일 것이라고 제안했다.<sup>17)</sup> 최근 연구에서도 RAS환자에서 혈청과 타액내 코티졸 증가와 불안이 관계가 있으며, 이는 스트레스에 대한 반응으로 여겨지므로 RAS 연구에서 코티졸을 parameter로 할 것을 제안하였다.<sup>18)</sup>

### 6) 유전(Genetic Factors)

RAS의 40%가 가족력이 있는 것으로 여겨진다. 가족력이 있는 환자는 조금 더 어린시기에 발생하고 증상이 더 심하다. 부모 모두 있는 경우에는 자식에서 궤양이 발생할 가능성이 높다. 일란성 쌍둥이에서도 서로 높은 상관관계를 보인다.<sup>19,20)</sup>

그럼에도 불구하고 특정 serologically determined HLA 또는 haplotype에 대한 논란이 많으며 관련성의 유무에 대해서는 상이한 보고가 많다. 인종기원이 다른 RAS 환자 그룹에서 HLA-DR과 궤양발생 관련이 있음이 보고되었으나, 다른 연구에서는 단지 몇몇 환자에서만 나타났다. 터키인에 대한 연구에서는 건강한 대조군과 비교시 HLA-B5의 빈도는 유의성있게 증가하지 않았고, 그리스인 연구에서는 HLA-DR4의 빈도가 환자군에서 감소하였다. 시실리안인의 RAS 환자군에서 HLA-B5빈도는 감소하였으나 HLA-DR7은 유의성 있게 증가하였다.<sup>21)</sup>

IL-1의 allele에 대한 유전성이 강하게 관찰되었다. 또한 IL6-174의 allele(a/a homozygosity)가 RAS와 강하게 관련이 있었다. 다른 IL-iIRN-wNTR 1/1 homozygosity는 연관성이 적었다.<sup>21)</sup>

싸이토카인(cytokine)을 조절하는 gene과의 관련성 유무에 대한 연구가 있었는데 inflammatory markers TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  와 비타민 D receptor에 대한 gene polymorphism에서는 관련성이 없다고 하였고,<sup>22)</sup> IL-10과 IL-12 gene 또한 관련이 없다고 하였다.<sup>23)</sup>

그러나 91명의 RAS 환자와 대조군에 대한 genotype과의 관련성에 대한 연구에서 IL-1 $\beta$ 와 IL-6의 G/G genotype은 RAS 발생의 예측할 수 있는 예언자 역할을 할 것으로 제안되었다.<sup>24)</sup>

### 2. 전신질환(systemic disorders)

RAS와 유사한 궤양이 발생할 수 있는 전신질환은 다음과 같으며, 질환이 존재할 때 궤양이 발생할 수 있으나 가끔 관련성이 희박하거나 궤양의 발생에 크게 중요하지 않을 수 있다는 점을 유념해야 할 것이다.<sup>21,25,26)</sup>

#### 1) 위장관질환(Gastrointestinal disorders)

초기 연구에서는 RAS 환자의 5% 정도가 gluten-sensitive enteropathy(GSE; coeliac disease)로 생각 되었으며, 궤양 환자는 GSE의 증상이 없을 수도 있기에 구강내 궤양은 GSE 진단에 중요한 것으로 여겨

졌다.<sup>27,28)</sup> 그러나 gluten을 자제하는 식이조절에서 유의할 만한 성과가 없었고,<sup>29)</sup> 다른 연구에서는 대조군과 비교했을 때 발생 비율 또한 유의할 만한 차이가 없었으며 RAS의 발생율이 평균 20%인 것을 고려하면, GSE가 직접적인 원인은 아닌 것으로 여겨진다.<sup>30)</sup>

궤양성 대장염과 크론병에서도 아프타성 궤양이 구강 증상의 특징으로 나타난다.<sup>31)</sup> 그러나 이러한 질환이 궤양의 직접적인 원인이라기보다는 조절결핍을 반영할 수 있음을 고려해야 할 것이다.

2) 조혈결핍(Hematinic deficiency)

몇몇 영국, 미국, 스페인 연구에서 철분, 엽산, 비타민 B<sub>12</sub>부족이 대조군보다 RAS 그룹에서 2배 정도 많다고 보고하였다.<sup>13)</sup> 스코틀랜드 연구에서 비타민 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> 부족이 RAS 그룹의 28.2%에서 관찰되었고, 비타민 B complex 치료 후 어느 정도 개선되었다.<sup>32)</sup> RAS를 가진 성인 환자들에서 B<sub>1</sub>(thiamine)의 수치감소가 관찰되었다.<sup>33)</sup> 이상으로 보면 이러한 부족이 궤양발생에 중요한 요인으로 여겨질 수 있으나 비타민 보충으로 몇몇은 증상이 호전될지라도 일반적으로 궤양을 해결할 수 없다고 보고하고 있어 이 또한 모호한 실정이다.<sup>25,26)</sup>

3) HIV(Human immunodeficiency virus)

HIV와 관련된 경우 작거나 큰 궤양이 발생하여 통증이 심하고 몇 달씩 지속되기도 한다. 큰 궤양이 있는 HIV 감염자의 경우 CD4 T lymphocyte 수가 감소되는데, 이런 점을 고려하면 면역 불균형으로 궤양이 지속되는 것으로 여겨진다.<sup>25)</sup>

4) 주기성 호중성백혈구감소증(Cyclical neutropenia)

21일 간격으로 중성구 수가 감소하는 질환으로 환자는 구강내 궤양, 심한 치은염, 치주염 등이 나타나며 궤양은 질환의 휴지기에도 발생할 수 있다.<sup>20,24,25)</sup>

5) Behçet's disease

구강, 눈, 성기의 병소가 특징인 특발성 질환이다. 구강내 유사 아프타성 궤양이 나타나며 성기에서는 점막의 궤양이, 눈에서는 포도막염, 망막염이 나타난다.<sup>2,25,26)</sup>

6) Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome

Behçet's disease의 변형으로 구강내 궤양과 전신

적으로 연골 염증이 특징적으로 나타난다.<sup>21,25,26)</sup>

7) Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)

구강내 아프타성 궤양이 발생하나 갑작스럽게 열, 백혈구증가증, 피부구진이 발생한다.<sup>21,25,26)</sup>

8) Periodic fever with aphthae, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome)

주기적인 열, 아프타성 궤양, 인두염, 경부 선염이 특징이다. 드물기는 하나 어린이에서 주로 발생한다.<sup>21,25,26)</sup>

3. Histopathogenesis

3단계로 조직학적 변화를 겪는다.

궤양전 단계에서는 첫번째로 상피에 림프구가 침윤되기 시작한다. 이후 keratinocyte vacuolization으로 인해 국소적으로 구진형 부종(papular swelling)이 발생하고 이는 좀더 치밀하게 림프구가 침윤된 vasculitis로 둘러싸여 홍반성 halo가 나타난다. 궤양 단계에서는 구진이 궤양화 되고 궤양은 섬유성막으로 덮이고 궤양에는 중성구, 림프구, 형질세포등이 침윤된다. 마지막으로 상피재생이 일어나 궤양을 덮어 상피치유가 일어난다.<sup>21)</sup>

4. Immunopathogenesis

상피에 침윤된 림프구와 다른 림프구(대식세포, 비만세포)에서 tumour necrosis factor alpha(TNF-α)를 생성하는 T cell과 관련된 cell-mediated immune response(세포성면역반응)이 일어난다.<sup>26)</sup>

TNF-α는 염증성 매개물질(cytokine)로 상피세포의 adhesion과 중성구에 대한 주화작용(chemotatic effect)을 일으키고<sup>21)</sup> 염증반응과 major histocompatibility(MHC) complexes 발현을 유도한다. 이 결과로 cytotoxic(CD8+) T cell이 상피세포를 공격하게 된다.<sup>25)</sup>

궤양전과 궤양 시기에 상피 기저부위에서 class I, II MHC 항원 발현 증가가 관찰되나 치유단계에서는 항원이 발견되지는 않는다. 그러므로 궤양단계에서 cytotoxic T cell에 의해 이러한 세포들이 공격받아 국소적 조직손상이 발생하는 것으로 여겨진다.<sup>21)</sup>

다른 싸이토카인들 IL(interleukin)-2, IL-10, IL-1

$\beta$ , IL-6 또한 관여한다.<sup>26)</sup> IL-2는 증가하고 IL-10은 감소한다. IL-10은 치유과정 중 상피증식을 증가시키므로 RAS 환자에서는 낮은 수치로 인하여 궤양의 상피화가 지연되고, 궤양이 보다 지속될 요인이 될 수도 있다.<sup>21)</sup>

궤양의 활성화 단계에서는 IL-2는 혈청내에서 두드러지게 증가하고 IL에 의해 자연살상세포(Natural killer cell)가 증가하는 것으로 보아 자연살상세포가 질환의 단계에 관여하는 것으로 보인다.<sup>21)</sup>

RAS 환자의 상피 cytoplasm에 대한 혈청내 자가 항체가 관찰되었다는 보고도 있다. In vitro에서 궤양 환자의 peripheral blood mononuclear cell에 의해 생성된 TNF로 상피가 파괴되는 것이 관찰되었다. 유사하게 세포독성 증가가 섬유세포에 영향을 주는 것도 관찰되었다. 이로써 결합조직하방의 손상이 이 질환의 발생기전의 일부로 작용할 수 있을 것이다.<sup>22)</sup>

Gamma delta( $\gamma\delta$ ) T lymphocyte도 상피에서 항체-의존적(antibody-dependent) 세포매개 면역반응에 역할을 한다고 제안되었다.<sup>26)</sup>

최근 연구에서는 급성 궤양단계에서 TNF- $\alpha$ 가 증가한다고 한 과거 연구들과는 달리 급성궤양기 뿐 아니라 치유기에도 TNF- $\alpha$ 가 증가가 관찰되며 치유기 때 가장 높았고 IL-6은 차이가 없다고 보고하였다. 이로써 TNF- $\alpha$ 가 궤양기 뿐 아니라 치유기 동안에도 중요한 역할을 한다고 제안하였다.<sup>34)</sup>

## 5. Possible infectious basis

RAS는 T cell 관련 면역반응임을 바탕으로 하여 직접적인 병원체(pathogen) 또는 항원을 찾고자 하는 노력이 진행되었다.

### 1) 세균

세균은 오랫동안 직접적 병원체 또는 antigenic stimuli로 제안되었다. 특히 Oral streptococcus는 RAS 발병기전에서 중요한 것으로 여겨졌다. Barile 등은 궤양병소에서 L- from *streptococcus sanguis* 가 분리되었다고 하였다.<sup>34)</sup> 그러나 이후에 *S. mitis* 또는 *S. oralis*라고 밝혀졌다.<sup>35)</sup> 하지만 PCR (polymerase chain reaction)을 이용한 연구에서 *S. oralis*가 RAS에서 특이성이 없는 것으로 나타났고, 정상적인 구강점막에서도 검출되고 이 세균에 대한 과민반응이 없으므로 원인으로 받아들여지지 않는다.<sup>36)</sup>

Behçet's disease에서 streptococcal 60-65kDa HSP

(heat shock protein; stress protein)와 구강점막의 교차반응이 증명되었고, HSP에 대한 혈청 항체가 유의성 있게 증가된 것이 발견되었다.<sup>38)</sup> RAS에서도 T cell에 의한 면역반응에서 HSP 역할에 대한 연구가 있었다. mycobacteria에서 파생된 65kDa HSP는 RAS 환자에서 peripheral blood mononuclear cell을 자극하고 교차반응이 일어나 65kDa에 대한 항체는 인간의 60kDa HSP를 인식하여 T cell 면역반응이 일어난다고 보고하였다.<sup>39)</sup> 따라서, Behçet's disease처럼 RAS에서도 mycobacteria의 HSP와 유사한 인간 HSP가 상피내에서 발현한다고 가정하면 세포독성 T cell 반응에 의해 상피가 파괴되어 궤양을 발생할 수 있을 것이며, mycobacteria의 HSP가 직접적인 인자가 될 수 있을 것이다.<sup>40)</sup>

*Helicobacter pylori*와의 관련성도 제안되고 있다. Birek 등은 *H. pylori*가 궤양에서 발견되었고 PCR에서는 환자의 72%가 양성반응을 보여 RAS와의 관련성을 제안하였다.<sup>41)</sup> 김 등도 RAS의 발생원인 중 하나로 *H. pylori*의 가능성을 제시하였다.<sup>42)</sup> 그러나 RAS 환자를 대상으로 한 혈청학적 검사에서는 유의성 있는 차이를 발견하지 못했다는 연구결과도 있다.<sup>43,44)</sup>

최근 RAS 환자의 궤양 부위와 대조군의 협점막부위에서 세균의 DNA를 추출하여 두 군의 세균분포에 대한 연구가 있었다. DAN를 추출한 후 PCR로 16S ribosomal RNA bacterial gene을 증폭하여 다음과 같은 결과를 얻었다. RAS 환자군에서 대조군보다 더 많은 phylotypes이 관찰되었고, 두 그룹 모두 3종이 일반적으로 흔했는데 이는 *Gamella haemolysan*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*가 그것이다. 그리고 *prevotella*가 궤양 환자 그룹 표본에서만 관찰되었고 *H. pylori*는 발견되지 않았다.<sup>45)</sup> 향후 *prevotella*와 궤양와의 관계에 대한 더욱 세밀한 연구가 필요하리라 사료되며, *prevotella*와 *H. pylori*의 HSP에 대한 연구도 필요할 것이다.

### 2) 바이러스

바이러스도 중요한 병원체로 제안되었다. adeno-virus와의 관계가 제안되었지만 어디에서나 존재하므로 타당성이 적은 것으로 생각된다.<sup>13)</sup>

과거 RAS는 Herpes simplex virus(HSV) 감염의 일종으로 생각되었으나 연구를 통해 관련이 없는 것으로 확인되었고,<sup>46,47)</sup> 최근 연구에서도 HSV가 병소에서 성공적으로 분리되지 않았으며, PCR에서도 거의 없었다.<sup>48)</sup>

Varicella zoster virus(VZV)에 대한 Ig M, G 항체는 몇몇 환자에서 증가하여 그 관련성이 제안되었으나 이를 위해서는 acyclovir로 치료할 때 효과가 있다는 증거가 더욱 필요한 시점이다. Cytomegalovirus(CMV)에 대한 항체가 몇몇 환자에서 증가하였고 CMV-DNA도 궤양에서 발견되었고 또한 순환중인 항체가 발견되었다. 그러나 다른 연구에서는 유의성 있는 증가가 발견되지 않았다. HSV-6,7 DNA는 RAS에서 증명되지 않았으나 HHV-8은 HIV와 관련된 궤양에 존재하였다. 그러나 Herpes 바이러스가 존재하더라도 임상적 증상과 관련이 없고, 보통 잠복성이어서 건강한 사람의 구강 액에서도 발견될 수 있다.<sup>21)</sup>

이상의 연구결과를 볼 때, RAS에서 바이러스가 감염성 원인이라는 제안을 지지할 결정적 증거는 없는 것으로 보인다. 바이러스 감염이 원인요소로 고려하는 것은 타당성이 희박하며, 최근에 관련된 증거를 볼 때, bacterial HSP와 상피 구성요소 사이의 교차반응이 중요한 것으로 여겨진다.<sup>21)</sup>

### III. 고찰 및 결론

지금까지 RAS의 원인과 기전에 대한 성과와 그 한계를 살펴보았다. 구강 궤양은 전신질환의 임상적 증상 중 하나로 나타날 수 있으므로,<sup>2,25-33)</sup> 구강 궤양이 있는 환자들은 전신질환에 대한 평가가 우선적으로 필요하다. 전신질환의 유무를 진단하는 것은 쉽지 않을 수 있으나 협진을 통하여 구강 궤양과 관련이 있는 전신질환을 확인할 수 있고, 전신질환을 관리하면서 구강 궤양을 치료하도록 해야 할 것이다. 그러나 관련된 전신질환이 없고, 오래전부터 재발성으로 궤양이 발생하는 대체로 건강한 환자에서는 질환의 적절한 치료를 위하여 원인 파악이 중요할 것이다.

2007년 전북대학교 치과병원에 내원한 RAS 환자 중 관련 전신질환이 없는 65명을 뽑아 후향적 연구(retrospective study)를 하였다. 발병기간이 1년 이하인 경우는 20명, 1~5년은 12명, 6~10년은 14명, 11~15년은 7명, 15~20년은 2명이었고 정확한 시기를 기억 못하고 오래전부터라고 기록된 경우는 8명, 나머지 7명은 기록이 없었다. 이 중에는 3세부터 발생한 13세 남자아이, 10세부터 발생하여 20년 정도 된 30세 여성도 있었다. 대부분의 환자들이 장기간 동안 재발성으로 구강궤양이 발생하고 이로 인하여 고통을 받고 있음을 알 수 있었다. 그러나 한편으로 대부분 구강 궤양 환자들이 전신질환이 없이 단순하게 궤양이 반복

적으로 발생할 가능성이 높다는 것을 시사한다. 이런 경우 원인을 찾는 데 임상가는 한계를 느끼게 되며, 치료는 대증적인 방법으로 이루어 질 수밖에 없다.<sup>2)</sup>

발병 원인은 25명에서 기록되어 있었는데 원인이 피로와 스트레스인 경우는 20명, 생리주기, 뜨거운 음식, 임플란트 수술, 외상, 손가락 수술이 1명씩이었고 나머지는 그 원인을 알지 못하거나 기록이 되어 있지 않았다. 가족력은 부모 중 어머니에 궤양이 있는 경우가 2명, 아버지에서 발생한 경우가 1명, 딸에서 발생한 경우는 2명이었다. 병원에 내원한 RAS 환자를 분석한 결과, 장기간 동안 발생하였고 그 원인을 알지 못하거나 피로나 스트레스 상황에서 궤양이 발생함을 알게 되었다.

이러한 환자들의 궤양의 원인과 기전을 문헌을 토대로 고찰해 보면, RAS는 T cell과 관련된 세포성 면역이며, 면역학적인 점을 토대로 원인을 생각하면 특정 항원에 의해 시작할 것으로 추정될 수 있다. 이에 과거 연구는 시작 항원을 찾고자 여러 세균 및 바이러스 등에 대해 연구가 이루어졌으며 바이러스는 실험적, 임상적 결과로 원인인자가 아닌 것으로 여겨지며,<sup>13,21,46-48)</sup> bacterial HSP와 상피 구성 요소와의 교차반응이 중요한 것으로 제안된다.<sup>15,39,44)</sup> 그러나, RAS는 일반적으로 발생 후 계속 악화되어 치명적인 상황으로는 진행되지 않으며, 일정 시간이 지난 후 치유되었다가 향후 어떠한 상황에서 재발하므로 방어인자를 고려할 수 있다.

과거 연구들은 직접적인 악화요인들에 대해서만 다루어졌는데, 구강은 타액이 존재하고 구강점막으로 이루어진 특수한 환경이다. 타액은 구강건강을 유지하는데 중요한 것으로 타액내 다수의 단백질은 항세균, 항진균, 항바이러스 작용을 하며 무기질은 완충작용을 함으로써 구강에서 방어자 역할을 한다.<sup>49)</sup> 그리고 구강점막은 부위에 따라 고유한 특성을 바탕으로 다양한 기능을 한다.<sup>50)</sup>

타액은 스트레스 상황에 처하면 여러 가지 변화가 초래된다. 스트레스시 분비율이 감소하고 면역반응을 일으켜 방어기능을 하는 immunoglobulin의 조성이 극적으로 바뀐다.<sup>49)</sup> 시험이라는 스트레스 하에 있는 학생을 대상으로 한 연구에서는 타액 유출량과 수소이온농도가 감소되는 것이 관찰되어 스트레스는 타액유출량을 감소시키고 구강을 보다 산성화시킨다고 제안하였다.<sup>51)</sup> 타액의 완충작용은 세균의 생존과 집락을 억제시키는데<sup>50)</sup> 스트레스시 pH가 저하되면 구강내 세균에도 영향을 줄 수 있으며 이는 세균의

HSP에도 영향을 줄 수 있으리라 여겨진다. 스트레스가 지속될 때는 부신피질에서 코티졸이 분비되어 면역기능을 떨어뜨리고 여러 가지 질병을 일으킬 위험성이 높아지는데 타액에서도 코티졸이 증가한다.<sup>52)</sup> 이로 말미암아 다양한 구강 변화가 일어난다. 이렇듯 타액은 환경에 따라 변화하므로 RAS 환자들의 타액에 대한 연구, 스트레스와 타액변화의 관계에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

상피표면이 각화되어 있는 경우 상피는 강인하고 마모에 잘 견디게 된다.<sup>50)</sup> 그런데 이와 기,<sup>53)</sup> 송 등<sup>54)</sup> RAS 환자에서 각화세포의 비율이 낮고 각화도가 낮다고 하였다. RAS의 소인 중 국소적, 물리적 외상이 제안되는데 이는 점막의 각화도와도 연관지어 생각할 수 있을 것이다.

RAS는 단 하나의 원인으로 발생하기 보다는 스트레스, 외상, 유전적 문제 등의 소인, bacterial HSP와 같은 악화인자와 타액과 점막각화도 같은 구강을 보호하는 방어인자들의 복합적인 상호작용으로 발생하는 것으로 여겨지며 향후 이러한 인자들의 상호작용에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

### 참 고 문 헌

- Greenberg MS, Glick M. *Burkit's Oral Medicine. Diagnosis and treatment.* 3rd ed., Philadelphia, 2003, BD Decker Inc., pp. 63-66.
- 이승우, 김종열, 정성창 등. 구강진단학. 제 5개정판, 서울, 1995, 신흥인터내셔널, pp. 355-357.
- Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1569 - 1570.
- Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;29:832-836.
- Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985;93:239-242.
- Dorsey C. More observations on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. *Calif Med* 1964;101:377 - 378.
- 최광식, 김종열. 꺾연이 구강점막에 미치는 영향에 관한 박리세포학적 연구. *대한구강내과학회지* 1981;6:111 -116.
- Grady D, Emster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:463-465.
- Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39: 358 - 360.
- Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002;8:173 - 176.
- Segal AL, Katcher AH, Brightman VJ, Miller MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res* 1974;53:797 - 803.
- McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992;80:455 - 458.
- Porter S, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000;18:569-578.
- Wilson CW. Food sensitivities, taste changes, aphthous ulcers and atopic symptoms in allergic disease. *Ann Allergy* 1980;44:302 - 307.
- Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth. *QJ Med* 1957;26:235-249.
- Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119 - 122.
- McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996;25:357 - 359.
- Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2008;Apr; 214(4):291-296.
- Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Q J Med* 1957;26:235 - 249.
- Ship IL. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965;44:837 - 844.
- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series : Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1-12. Review.
- MR Bazrafshani1, AH Hajeer1, WER Ollier1, MH Thornhill. Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Diseases* 2002;8:303-307.
- MR Bazrafshani1, AH Hajeer1, WER Ollier1, MH Thornhill. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent

- aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 2003;9:287 - 291.
24. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. IL-1 $\beta$  and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis. *Genes and immunity* 2002;3: 302-305.
  25. Field EA, Allan RB. review article : oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 200;18(10):949-962. Review.
  26. Scully C, Porter SR. Oral mucosal disease : recurrent aphthous stomatitis. *British J of Oral and Maxillofac Surg* 2008;46:198-206. Review.
  27. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980;21:223-226.
  28. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.
  29. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, et al. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:595-598.
  30. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(4):474-478.
  31. 대한구강내과학회 편. 전신질환자 및 노인, 장애인자의 치과치료. 제 2편, 서울, 2007, 신홍출판사, pp. 74-79.
  32. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20(8):389-391.
  33. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:634 - 636.
  34. Boras V, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordic D. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patient with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35:241-243.
  35. Barile MF, Graykowski Ea, Driscoli EJ. L-form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:1395-1402.
  36. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell-wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2+3 hot from recurrent oral aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol* 1983;28:917 - 922.
  37. Riggio MP, Lemon A, Ghodrattnama F. Lack of association between streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2000;29:26-32.
  38. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der ZR, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434 - 1441.
  39. Hasan A, Childerstone A, Pervin K, et al. Recognition of a unique peptide epitope of the myobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immuno* 1995;199:392-397.
  40. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Seminars in Cutaneous Med and Surg* 1997;16(4):284-294. review.
  41. Birek C, Grandhi R, McNeill K. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28:197-203.
  42. 김현철, 김재홍, 이상섭, 신경진, 최중훈, 김종열. 재발성 아프타성 궤양 환자에서 Helicobacter pylori의 발현 정도 및 병인과의 상관성. *대한구강내과학회지* 2002;27(4):401-413.
  43. Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfariance G, Bain L. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral surg Oral med Oral pathol Oral Radio Endod* 1997;83:325-328.
  44. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. Helicobacter pylori in oral ulceration. *J of Oral Sceince* 2000;42:225-229.
  45. Marchini L, Campos MS, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral Microbiol Immuno* 2007;22:225-231.
  46. Griffin JW. Fluorescent antibody study of herpes simplex virus lesion and recurrent aphthae. *Ora Surg* 1963;16:945.
  47. Lennette EH, Magoffin RL. Virologic and immunologic aspects of major oral ulceration. *J Am Dent Assoc* 1973;87:1055.
  48. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase

- chain reaction. J Med Microbiol 1991;34:39 - 43.
49. Amerongen N AV, Veerman ECI. Saliva - the defender of the oral cavity. Oral Disease 2002;8:12-22.
50. 황성명 외 공역. 구강조직학. 개정판, 서울, 1996, 과학서적센터, pp. 356-358, 397-400.
51. 김현정, 서봉직. 스트레스 하에서 타액유출량과 pH 변화. 대한구강내과학회지 2001;26:11-16.
52. 안종모, 유지원, 이장근, 이영수, 윤창륙, 조영곤. 스트레스와 연관된 질환의 연구에 있어서 타액내 코티졸의 활용에 대한 문헌고찰. Oral biology Research. 2007;31: 113-120.
53. 이유경, 기우천. 재발성 아프타성 궤양과 구강점막 각화도의 관계에 대한 연구. 대한구강내과학회지 1995;39: 449-458.
54. 송주종, 김병국, 최홍란. 구강내 연조직 질환과 구강점막 각화도와의 관계. 전남대학교치과대학 논문집 2000; 12:384-395.

---

- ABSTRACT -

### Etiology and Pathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis

Bong-Jik Suh, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D., Kyung-Eun Lee, D.D.S.,M.S.D.

*Department of Oral medicine, School of Dentistry  
Chonbuk National University*

Recurrent aphthous stomatitis is common oral disease in the world. It is characterized by multiple, recurrent, painful ulcer with circumscribed margins, erythematous haloes and yellow or grey floors. Patients with recurrent aphthous stomatitis suffer from its painful ulcer. But unfortunately, its etiology and pathogenesis is not clear and still unknown. So we review etiology and pathogenesis of recurrent aphthous ulcer and wish to propose direction of the future study.

Key words : Recurrent aphthous stomatitis, Etiology, Pathogenesis, T-cell cytotoxicity, Heat Shock Protein

---