

다형홍반과 스티븐스-존슨 신드롬의 증례보고

전북대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실¹

전북대학교 구강생체과학연구소²

한국과학기술원 의과학연구소³

정원¹ · 이경은^{1,2} · 변진석³ · 서봉직^{1,2}

구강 점막에 발생하는 동통성 궤양은 다양한 질환에 의해 발생할 수 있다. 구강내 병소가 발생한 후 피부병소가 발생하는 질환 또는 구강과 피부 동시에 병소가 발생하는 질환의 경우, 구강내만 국한하여 검사를 시행하고 피부 병소를 간과할 때는 진단이 어려울 수 있다. 본 증례에서는 구강 및 전신에 발생한 통증성, 미란성 병소가 나타나는 다형홍반 및 Stevens-Johnson syndrome(SJS) 환자를 경험하여 이를 보고하고 피부병소가 동반되는 구강점막 질환에 대해 고찰해 보고자 한다.

주제어: 다형홍반, 독성표피괴사 용해증, 스티븐스-존슨 신드롬

I. 서 론

구강 점막에 발생하는 궤양성, 수포성 질환의 발생 원인은 다양하지만 임상소견은 비슷한 양상이어서 감별진단은 쉽지 않다. 특히 점막 병소와 피부병소가 동반되는 질환의 경우 적절한 진단과 처치를 위해서 이러한 질환에 대한 이해가 필요하다.

다형홍반은 점막이나 피부의 혈관을 중심으로 나타나는 확산된 과민반응으로, 재발성의 발진을 보이는 자기제한성 점막 피부 질환이다.¹⁻³⁾ 과거에는 점막 침범 정도에 따라 점막에 거의 이환되지 않고 피부에만 국소적으로 발병하는 다형홍반 minor와 다수의 점막과 피부에 이환되는 좀 더 심각한 다형홍반 major로 크게 두 가지로 분류하였고, 다형홍반 major에서 보다 심각한 형태는 Stevens-Johnson syndrome(SJS), Toxic epidermal necrolysis(TEN)라고 명명하였다.¹⁻³⁾

그러나 최근에는 다형홍반과 SJS/TEN를 원인, 임

상적, 유전적 병인이 다른 질환이며, 다형홍반과 SJS/TEN을 구별해야하는 한다는 의견들이 있다.²⁻⁴⁾ 원인에 따라 분류를 하면 다형홍반은 주로 감염, 특히 Herpes Simplex Virus(HSV)와 연관되어 발생하는 것으로 여겨지며,²⁻⁵⁾ SJS/TEN은 약물에 의해서 발생한다고 한다.^{2,3,6,7)} SJS/TEN 발생과 관련된 약물은 흔하게 사용하는 항생제나 NSAIDS이며, 감기증상이나 염증성 질환을 치료하기 위해 NSAIDS나 항생제를 복용한 후 SJS/TEN이 발생하는 것으로 알려져 있다.^{3,6,7)} 그러나 다형홍반도 항생제나 NSAIDS와 같은 약물을 복용한 후에도 발생할 수 있으며, SJS/TEN도 바이러스 관련되어 발생할 수도 있다.^{2,3)}

이렇듯, 항생제나 NSAIDS에 의해 다형홍반과 SJS/TEN 모두 발생할 수 있으며, 이러한 약물은 치과 의사가 발치나 근관치료, 치주치료와 같은 치과치료 후에 흔하게 처방하는 약물이다. 또한, herpes labialis는 치과 의사가 자주 접하는 바이러스성 병소인데, 이 질환에서도 갑자기 다형홍반이 발현되는 경우가 보고되었다.⁵⁾ 따라서, 치과 의사는 다형홍반과 SJS/TEN에 대한 지식이 있어야 할 것으로 생각된다.

이에 전북대학교병원 치과진료처 구강내과에 내원한 다형홍반 환자의 증례를 소개하여 구강점막에 발생하는 궤양성, 수포성 질환을 감별진단 하는데 도움을 주고자 한다.

교신저자: 서봉직

전라북도 전주시 덕진구 덕진동 1가 664-14

전북대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

Tel: 063-250-2054

Fax: 063-250-2058

E-mail: yonam@chonbuk.ac.kr

원고접수일: 2011-09-26

심사완료일: 2011-11-18

II. 증례보고

1. 증례 1

1) 주소 및 병력

2009년 12월 11일 25세의 여자환자가 입안이 부어 오르고 헐어서 아픈 것을 주소로 본원 피부과에서 의뢰되었다. 약 일주일 전 발생한 전신의 홍반성 반점과 구진으로 Stevens-Johnson syndrome(SJS)으로 진단 받고 치료 중에 구강 내 통증이 심하여 의뢰되었다. 의과적 및 치과적 병력은 특이사항 없었다.

구내 검사 시 구강내 심한 통증을 호소하였고 개구 제한이 있어 자세한 검사는 어려웠다.

2) 임상검사

얼굴 및 전신에 걸쳐 홍반성 반점과 수포가 산재되어 있었으며(Fig. 1), 입술은 전반적으로 붓고 발적되어



Fig. 1. Erythematous macule on the palm at first visit



Fig. 2. Swelling and ulceration on the lip at first visit

어 있었고 일부 궤양소견이 관찰되었다(Fig. 2). 구강 내 검사 시 양측 협점막에 통증성의 적색륜을 갖는 미란이 존재하고 있었고 치은은 전반적으로 발적되고 부종이 있었다.

3) 치료 및 경과

입술 및 구강 내 포타딘 dressing을 시행하였다. 초진 후 지속적으로 포타딘 dressing을 시행하였고, 12월 21일 내원 시 피부병소를 포함한 구강 병소가 전반적으로 호전되었다.

구강 내는 더 이상 촉진에 민감하지 않았고 홍반성 병소도 관찰되지 않았다. 동일하게 구강 내 포타딘 dressing을 시행하였으며 이후 환자는 증세가 호전되어 퇴원하였다.

2. 증례 2

1) 주소 및 병력

2011년 3월 11일 38세 여자환자가 구강 내 통증으로 인해 입이 잘 안 벌어지고 음식 삼키기가 어려움을 주소로 본원 피부과에서 의뢰되었다. 1주일 전 온몸에 두드러기가 발생하여 본원 피부과에 내원하였다가 Stevens-Johnson syndrome(SJS)이 의심되어 입원 치료 중이었다. 의과적 및 치과적 병력은 특이사항 없었다.

2) 임상검사

전신에 홍반성 반점이 산재하였고 입술은 약간의 부종과 함께 전체적으로 진한 붉은 색이었다. 입술 전체에 걸쳐 통증성의 궤양이 존재하였고, 출혈이 쉽게 발생하였으며 가피가 존재하였다(Fig. 3). 우측 협점



Fig. 3. Swelling and erythema on the lip at first visit



Fig. 4. Diffuse erosion on the hard palate at first visit



Fig. 5. Decreased lip swelling and erythema at second visit

막 및 경구개 부위 전반에 걸쳐 축진에 민감한 홍반성의 미란이 존재하였다(Fig. 4).

3) 치료 및 경과

구강 내 포타딘 dressing 시행하였으며 코르티코스테로이드(Dexamethasone[®]) 양치 용액을 처방하였다. 3월 14일 내원 시 입술의 부종은 감소되었으며 붉은 색의 정도도 감소하였고, 궤양의 범위가 많이 감소하였으나 통증은 여전히 호소하였다(Fig. 5). 구강 내 검사시 이전내원과 비슷하게 협점막과 경구개 부위에 축진에 민감한 홍반성의 미란이 산재되어 있었으나 그 범위가 약간 감소하였다(Fig. 6). 구강 내 포타딘 dressing을 시행하였고 이후 환자는 내원하지 않았다.

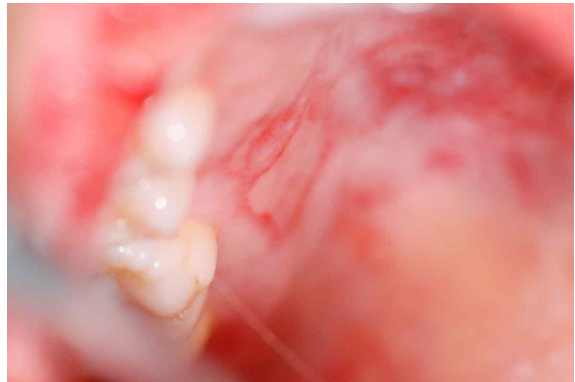


Fig. 6. Erosive lesion on the hard palate at second visit

3. 증례 3

1) 주소 및 병력

2011년 7월 20일 1세 남아가 입술의 부종과 출혈을 주소로 본원 피부과에서 의뢰되었다. 약 10일 전부터 피부에 붉은 반점과 함께 입술이 붓기 시작하여 본원 피부과에서 다형홍반으로 진단받고 입원 치료 중이었으며 입술부위의 증상이 심하여 의뢰되었다. 의과적 병력은 특이사항 없었다.

2) 임상검사 및 방사선 검사

팔과 다리에 타겟 모양의 붉은 병소가 존재하였고 붉은 원형의 병소 내부에는 가피가 존재하였으며 축진 시 동통을 호소하였다(Fig. 7). 입술은 출혈성 가피로 뒤덮여 있었고, 가피 주변으로 동통성의 궤양성 및 미란성의 병소가 관찰되었다(Fig. 8).



Fig. 7. Erythematous target lesions at first visit

환아의 협조도 부족으로 구강 내 검사는 원활하지 못하였고 혀와 치은부위의 미란성의 병소만 부분적으로 확인하였다.



Fig. 8. Hemorrhagic crusts and ulcerations on the lip at first visit

3) 치료 및 경과

구강 내 포타딘 dressing 시행하였고 코르티코스테로이드(Dexamethasone[®]) 양치를 통한 구강 내 국소적인 스테로이드 용액의 적용을 시행하려 하였으나 피부과에서 환아가 어리고 상태가 점차 호전되고 있으므로 국소적인 스테로이드 용액의 사용은 보류 하였다.

7월 22일 내원 시 피부의 병소는 통증이 사라졌으며 가피도 제거 되어 눈에 띄게 호전을 나타냈다(Fig. 9). 그러나 구강 및 입술의 병소는 큰 호전을 보이지 않았다(Fig. 10). 환아 퇴원 예정이어서 피부과와 다시 협진 후 구강 내 국소적 스테로이드의 적용을 시행하도록 하였다.

III. 고찰 및 결론

본 증례들은 모두 피부과에서 진단받고 구강증상의 개선을 위해 구강내과로 의뢰된 환자들이 있었기에 진

단에 큰 어려움은 없었다. 그러나 구강에 먼저 증상이 발생하여 내원하는 환자들의 경우 적절한 진단을 통해 추가적인 피부과적 치료를 받을 수 있게 해야 한다.

구강에만 증상이 나타난 초기 다형홍반 병소의 경우 다른 궤양성, 수포성 질환과 유사하다. 특히 구강 점막의 미란을 특징으로 하는 천포창과 점막 유천포창, 구강 편평태선이 흔히 감별이 필요한 질환⁸⁻¹⁰⁾으로 이에 대한 고찰이 필요할 것이라 생각된다.

천포창은 상피의 접착반을 자가면역 항체가 공격하여 상피내 손상이 발생해서 수포가 발생하는 자가면역 질환이다. 대부분 느리게 진행되며 어떤 점막이나 피부에서도 발생할 수 있지만 60%정도는 구강 내 병소가 먼저 나타나게 된다.¹¹⁻¹³⁾ 병소는 얇은 벽으로 둘러싸인 수포로 나타나게 되는데 수포는 빠르게 파괴되면서 점차 주변으로 퍼지게 되며 넓은 면적의 피부가 벗겨진 양상이 된다. 또한 특징적인 소견으로 니콜스키 사인을 보인다.^{12,13)} 진단은 생검을 통해 확진을 내리게 되는데, 이환된 점막을 채취하여 직접 면역형광법을 시행하면 상피세포사이에 부착된 IgG를 확인할 수 있다.¹¹⁻¹³⁾

점막유천포창은 반접착반에 존재하는 표적항원을 자가항체가 공격하여 발생하는 만성 자가면역의 상피하 질환으로 구강점막의 기저막 부위가 영향을 받게 된다.¹⁴⁾ 어떠한 점막부위에서도 발생 가능하나 사례의 85-90%가량에서 구강점막병소가 나타나고 치은병소는 동통성의 미란형 병소로 나타나게 된다. 수포는 천포창과 비교했을 경우 경계가 좀 더 명확하며 오랫동안 지속된다. 박리성 치은염도 흔하게 나타난다.^{11,12,14)} 진단은 조직학적 검사를 통해 확진할 수 있는데, 면역형광검사에서 기저막부위에 IgG가 매끄러



Fig. 9. Skin lesions at second visit



Fig. 10. Hemorrhagic crusts and ulcerations on the lip at second visit

운 선상으로 침착되어 있음을 관찰할 수 있다.^{12,14)}

구강편평태선은 T세포 매개 만성염증성 질환으로 알려져 있으나 그 기전이 명확하진 않다. 각질세포에 의한 항원제시가 일어나는 것으로 보고 있으며 표층부 상피와 하방 결합조직 사이의 접촉면에서 반응이 발생한다.^{10,15)} 주로 중년층에서 호발하며, 증상의 악화와 완화가 번갈아가며 나타나는 만성질환으로 정신적 스트레스, 자극, 약물 등 다양한 요소가 증상의 악화에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 편평태선이 편평상피세포염으로 진행되는 경우도 0-10%로 보고되고 있으나 확실히 밝혀진 것은 아니다.^{15,16)} 구강내 병소는 망상형, 구진형, 위축형, 미란형 등 6가지 유형이 존재한다. 가장 대표적인 유형은 망상형으로 특징적인 레이스 모양의 백색선조가 존재하며 병소는 무증상에 벗겨지지 않고 주로 대칭으로 발생한다. 통증을 유발하는 유형은 미란형으로 홍반성 부위와 백색의 위막부위가 혼재되어 존재하며 특히 뜨거운 음식, 매운 음식 등에 민감한 통증을 호소하며, 접촉 시에 통증이나 출혈발생 할 수 있다.^{15,16)} 진단은 역시 생검을 통해 내릴 수 있는데 면역형광요법으로 검사 시에 섬유소원이 기저막을 따라서 침착해 있는 양상을 관찰 할 수 있다.^{15,16)}

다형홍반은 빠른 발생, 자발적인 회복 가능성, 구순의 침범, 전형적인 피부병소를 갖는 다는 특징으로 앞서 나열한 질환들과 감별할 수 있다.¹⁷⁾

다형홍반은 점막이나 피부의 혈관을 중심으로 나타나는 확산된 과민반응으로, 재발성의 발진을 보이는 자기제한성의 점막 피부 질환이다.¹⁻³⁾ 과거에는 점막 침범 정도에 따라 점막에 거의 이환되지 않고 피부에만 국소적으로 발병하는 다형홍반 minor와 다수의 점막과 피부에 이환되는 좀 더 심각한 다형홍반 major로 크게 두 가지로 분류하였다. 다형홍반 major에서 보다 심각한 형태는 Stevens-Johnson syndrome(SJS), Toxic epidermal necrolysis(TEN)라고 명명하였다.¹⁻⁴⁾

그러나 최근의 분류는 다형홍반과 SJS/TEN를 임상적, 유전적 병인이 다른 질환으로 보고 있다.²⁻⁴⁾

다형홍반은 주로 감염, 특히 Herpes Simplex Virus(HSV)와 연관되어 발생하는 질환으로 보고 있다.^{2,4,5)} 그러나 비록 다형홍반의 병변에서 HSV항원이 발견되더라도 직접적으로 HSV가 배양이 되지 않아 정확한 원인균의 검출은 임상적으로 어렵다.^{1-3,18)} 병소는 갑작스럽게 나타나서 전형적인 타겟 병소를 보이며 국소화 되어 나타나고, 비전형적인 타겟 병소가 발생할 경우에는 raised type이 발생한다. 보통 병

소는 사지 말단에서부터 시작하여 대칭적으로 나타나며 몸통과 안면에는 훨씬 덜 발생한다.²⁻⁴⁾ 전형적인 타겟 병소는 중심원상의 반점으로 중심부, 부종성의 원, 홍반성 반점의 경계가 뚜렷한 3층을 반드시 포함해야 한다.^{3,4)} 점막의 이환은 약 25%정도로 나타나며, 초반에는 작열감을 나타내다 점차 홍반과 부종이 발생하고, 수포가 터지면서 괴사한 상피나 fibrin으로 덮인 궤양 형태를 띠게 된다. 입술에는 특징적인 출혈성 가괴가 형성된다.^{1,3)}

SJS/TEN는 약물에 의해서 발생하는 질환으로 보고 있다.^{2,3,6,7)} 주목해야 할 점은 SJS을 유발하는 약이 흔하게 사용하는 항생제나 NSAIDS라는 점이다. 다른 질환의 치료를 받기 위해 병원에 내원하여 NSAIDS나 항생제를 처방받은 후 SJS이 발생한 증례들이 보고 되고 있어 주의를 요한다.^{3,6,7)} 유발 약제에 대한 확인은 오로지 과거력을 통해서만 알 수 있어 이 역시 정확한 원인 약물의 파악이 어렵다. 원인 약물에 대한 경험적 판단과 병력이 중요하고 주로 최근 4주 이내 새로 투입된 약제가 원인이 될 확률이 높다.³⁾ 병소는 자반성의 반점이나 경계가 불명확한 비전형적인 타겟 병소가 몸의 중심부에서 발생하여 점차 사지로 퍼져나가며 각 병변의 크기가 커지면서 병변간의 융합이 발생하기도 한다. SJS/TEN 차이는 이환된 체표면적 기준으로 피부 박탈정도에 따라 10% 미만일 경우 SJS, 30%이상일 경우 TEN으로 분류하고 있다. 인위적인 분류이지만 침범된 체표면적 비율이 환자의 예후에 중요하기 때문에 의미가 있다.^{2,3,6)} 최소한 두 군데의 점막을 포함하게 되는데, 가장 흔한 이환 부위가 구강점막과 눈이다. 특히 100%에서 구강점막의 침범이 발생하며, 점막 병소는 적색의 미란이 나타나고 회색의 위막성 삼출물로 덮이게 된다. SJS/TEN는 종종 치명적인 질환으로 분류되는데 피부의 많은 부분이 괴사되면서 결합조직이 노출되어 전해질 상실과 감염 등이 발생할 수 있다.^{3,6)}

치료는 초기 질환의 진행을 막는 것이 가장 중요하다. 그러기 위해선 원인을 밝혀내는 것이 우선인데, 약물에 의해 유발된 경우는 원인약제의 사용을 즉시 중단해야 한다. HSV와 관련이 있을 거라 의심되는 경우에는 항바이러스성 약제의 사용이 다형홍반의 진행을 막는데 효과적이다.^{1,3)} 또한 국소적인 스테로이드의 적용이 일반적으로 사용되고 있다. 경미한 경우 항히스타민제와 진통제를 혼합하여 사용할 수 있다.^{1,3,6)} 보다 광범위하게 질환이 발생한 경우에는 전신적인 코르티코스테로이드의 투여와 입원치료가 필

요할 수 있다. 증상의 정도에 따라 화상센터에서의 집중 치료가 필요할 수도 있는데 수분과 전해질 균형을 맞춰주고, 이차감염을 예방하며 괴사조직의 조심스러운 제거가 필요하다.^{1,3,6,19)}

구강에 통증성의 광범위한 궤양을 호소하는 환자는 진단에 있어 치과 의사를 당혹스럽게 만든다. 특히 구강에 병소가 발생하여 피부병소가 뒤따라 나타나는 경우 구강만 살펴보는 직업적 특성으로 인해 진단에 실패하거나 당황할 가능성이 있다. 다양한 질환들이 피부와 점막 동시에 발생하고 있으므로 치과 의사는 항상 피부병소와 동반되는 구강 점막질환을 염두에 두고 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Oliveira LR, Zucoloto S. Erythema Multiforme Minor: A Revision. American Journal of Infectious Disease 2008;4:224-231
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L. et al. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol 2002;138:1019-1024
- 대한피부과학회 교과서 편찬 위원회. 피부과학. 5판. 서울. 2008. 도서출판 여문각. pp.221-227
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. Arch Dermatol 1993;129:92-96
- Weston WL, Morelli JG, Rogers M. Target lesions on the lips: Childhood herpes simplex associated with erythema multiforme mimics Stevens-Johnson syndrome. J Am Acad Dermatol 1997;37:848-850
- Harr T, French Le. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5-39
- Shetty SR, Chatra L, Shenai P, Rao PK. Stevens-Johnson syndrome: a case report. Journal of Oral Science 2010;52:343-346
- Scully C, Felix DH. Oral Medicine - Update for the dental practitioner. Mouth ulcers of more serious connotation. British Dental Journal 2005;199:339-343
- 홍성주, 강승우, 안종모. 구강에 발생한 급성 및 만성 궤양성 병소의 치료 : 증례보고. 대한구강내과학회지 2009;34:55-62
- Grattan CE, Scully C. Oral ulceration: a diagnostic problem. British Medical Journal 1986;292:1093-1094
- 이종선, 윤숙경, 김성진 등. 자가면역 수포성 질환의 임상 및 역할적 고찰. 대한피부과학회지 2008;46(2):189-195
- Fadi AA, Javier AA. Pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid: Update on etiopathogenesis, oral manifestations and management. J Clin Exp Dent 2011;3(3):e246-50
- Black M, Mignongna MD, Scully C. Mucosal Diseases Series Number II Pemphigus vulargis. Oral Diseases 2005;11:119-130
- Bagan J, Lo Muzio L, Scully C. Mucosal Diseases Series Number III Mucous membrane pemphigoid. Oral Diseases 2005;11:197-218
- Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. J Oral Pathol Med 2010;39:729-734
- 김대석, 방동식. 구강편평태선 35예의 임상적 고찰. 대한피부과학회지 2007;45(1):1-8
- Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: Erythema multiforme. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2008;46(2):90-95
- Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes Simplex Virus Associated Erythema Multiforme(HAEM) is Mechanistically Distinct from Drug-Induced Erythema Multiforme: Interferon- γ is Expressed in HAEM Lesions and Tumor Necrosis Factor- α in Drug-Induced Erythema Multiforme Lesions. J Invest Dermatol 1999;113:808-815
- Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A Systematic Review of Treatment of Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011;18:e121-e133

ABSTRACT

Erythema Multiforme and Stevens-Johnson Syndrome : Case Reports

Won Jung¹, D.D.S., **Kyung-Eun Lee**^{1,2}, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.,
Jin-Seok Byun³, D.D.S.,M.S.D., **Bong-Jik Suh**^{1,2}, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.

*Department of Oral medicine*¹, *School of Dentistry, Chonbuk National University*
*Institute of Oral Biosciences*², *Chonbuk National University*
*Graduate School of Medical Science and Engineering*³, *KAIST*

Painful, ulcerative lesions of various systemic disease can affect the oral mucosa membrane at first. If you don't consider the skin lesion, followed or accompanied by oral mucosa, you are likely to fail in differential diagnosis. In this cases, we introduced erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome(SJS) patients with painful, ulcerative lesions on oral mucosa and skin. Also we review oral mucosal diseases come with the skin lesions.

Key words: Erythema multifome, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis
