

만성 C형 간염의 약물 치료와 연관된 구강 내 색소 침착의 치험례

연세대학교 치과대학 구강내과학교실

김영건 · 안형준 · 최종훈 · 권정승

구강내의 다발성 색소침착은 에디슨증후군, 포이츠-예거 증후군과 같은 선천성질환에 의하여 유발되거나, 악성 흑색종, 흑색극세포종, 신경섬유종증과 같은 국소적인 질환, 흡연, 만성 외상, 약물 복용 등에 의해서 유발될 수 있다. 이러한 질환 중 악성흑색종과 같은 질환은 생명을 위협할 수 있는 질환이므로 구강 내 색소 침착이 발견될 경우 정확한 진단이 필수적이다. 이러한 병소의 정확한 감별 진단을 위해서는 구강 내 색소 침착을 유발할 수 있는 원인에 대해서 숙지하고 있어야 하며, 상세한 병력 청취가 중요하다. 또한, 필요 시 혈액검사를 비롯한 이화학검사를 시행하거나 생검을 통하여 조직병리학적 소견을 확인하고, 주기적으로 환자의 임상 소견에 대한 평가를 시행하여 변화를 확인하여야 한다.

그 동안 일반적으로 색소 침착을 유발하는 것으로 알려졌던 약물 외에, 만성 C형 간염 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린의 병용 요법 중 발생한 구강 내 다발성 색소 침착 증례가 있어 문헌 상에 보고되었던 만성 C형 간염 환자의 약물 치료와 연관된 구강 내 색소 침착의 증례들과 함께 고찰해 보고자 한다.

주제어: C형 간염, 색소 침착, 인터페론, 리바비린

I. 서 론

구강내의 다발성 색소 침착은 에디슨증후군 (Addison's disease), 포이츠-예거 증후군 (Peutz-Jeghers syndrome)과 같은 선천성 질환에 의하여 유발되거나, 악성 흑색종 (malignant melanoma), 흑색극세포종 (melanocytic acanthoma), 신경섬유종증 (neurofibromatosis)과 같은 국소적인 질환, 흡연, 만성 외상, 약물 복용 등에 의해서 유발될 수 있다.¹⁾ 이러한 질환 중 악성흑색종과 같은 질환은 생명을 위협할 수 있는 질환이므로 구강 내 색소 침착이 발견될

경우 정확한 진단이 필수적이다. 이러한 병소의 정확한 감별 진단을 위해서는 구강 내 색소 침착을 유발할 수 있는 원인에 대해서 숙지하고 있어야 하며, 상세한 병력 청취가 중요하다. 또한, 필요 시 혈액검사를 비롯한 이화학검사를 시행하거나 생검을 통하여 조직병리학적 소견을 확인하고, 주기적으로 환자의 임상 소견에 대한 평가를 시행하여 변화를 확인하여야 한다.

구강 내 색소 침착을 유발하는 부작용을 갖는 약물로는 항말라리아제, 항생제, 항진균제, 항바이러스제, 항암제, 정신분열증치료약, 경구 피임약 등이 보고된 바 있다 (Table 1). 그 동안 일반적으로 색소 침착을 유발하는 것으로 알려졌던 약물 외에, 만성 C형 간염 환자에서 페그인터페론 알파 (pegylated interferon, PEG-interferon)와 리바비린 (ribavirin)의 병용 요법 중 발생한 구강 내 다발성 색소 침착 증례가 있어 문헌 상에 보고되었던 만성 C형 간염 환자의 약물치료와 연관된 구강 내 색소 침착의 증례들과 함께 고찰해 보고자 한다.

교신저자 : 권정승

120-752, 서울시 서대문구 연세로 50

연세대학교 치과대학 구강내과학교실

전화: (02) 2228-8875,

FAX: (02) 393-5673,

E-mail: jskwon@yuhs.ac

원고접수일: 2012-08-24

원고수정일: 2012-10-10

심사완료일: 2012-10-28

Table 1. 구강 점막의 색소 침착을 유발하는 약물¹⁾

Antimalarial
Quinacrine, chloroquine, hydroxychloroquine
Antineoplastic
Bleomycin, busulfan, tacrolimus, cyclophosphamide, doxorubicin, hydroxyurea,
Antibiotic
Minocycline, tetracycline
Cardiac
Amiodarone, Quinidine
Antifungal
Ketoconazole
Psychiatric
Chlorpromazine
Antimycobacterial
Clofazimine
Estrogen
Oral contraceptives
Antiretroviral
Zidovudine (AZT)
Gold therapy

II. 증 례

만 66세의 여자 환자가 자극적인 음식에 대한 혀 통증 및 색의 변화를 주소로 연세대학교 치과대학병원 구강내과에 내원하였다. 환자의 진술에 따르면 약 8개월 전부터 C형 간염과 관련한 인터페론 주사요법을 시작한 이후부터 혀의 통증과 색 변화가 발생하였다고 하였다. 자발통은 없었고, 식사 시 음식물 자극에 의한 통증을 주로 호소하였으며, 통증 부위는 혀의 배면이었다. (Fig. 1)

환자는 당뇨, 말초신경병증, C형간염, 협심증, 척추협착증으로 인한 수술 병력을 가지고 있었고, 혀 증상을 주소로 내원할 당시까지 C형 간염에 대하여 약 34주간 PEG-interferon과 ribavirin의 병용 요법을 이용한 치료를 시행하였다. 내원 당시 주당 1회 180 µg의 pegylated-interferon-alpha (Pegasys[®])을 주사하고 하루에 총 600mg의 ribavirin(Rovabin[®])을 복용하고 있었다.

임상 검사 상 혀 전반에 걸쳐 색소침착이 일어나 있는 양상을 보였고, 혀 배면의 정중 부위에 설유두의



Fig. 1. 초진 시 혀의 임상 소견

퇴축이 있었으며, 설유두 퇴축이 있는 부위를 면봉으로 건드렸을 때 불편감을 호소하였다. 타액 분비율 검사 상 spitting 방법을 통한 비자극성 전타액 분비율은 분당 0.291 ml이었고, 껌 베이스를 이용하여 측정한 자극성 전타액 분비율은 분당 0.765 ml으로 자극성 전타액 분비율만 다소 감소되어 있는 소견을 보였다. 혈액 검사 상, 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿 수치가 감소되어 있었고 (RBC count 2,620,000/µl, WBC count 2,410/µl, Hemoglobin 8.4 g/dl, Hematocrit 27.0%), 혈당 및 당화헤모글로빈 수치가 다소 증가되어 있었으며 (serum glucose 115 mg/dl, HbA1c 6.4%), 갑상선 기능과 관련된 free T4 수치가 감소되어 있었다 (serum freeT4 0.80 ng/dl).

임상 제반 검사 상 PEG-interferon 및 ribavirin 병용 요법으로 인한 구강 내 색소 침착, 약물치료의 부작용으로 유발된 빈혈에 의한 설염과 구강건조증 진단 하에 관련 치료를 시행하기로 하였다. 환자가 호소하는 주된 증상은 색소 침착과 통증이었는데, 색소 침착의 경우 현재 시행하는 C형 간염에 대한 약물 치료가 끝난 후 서서히 감소할 것으로 예측되어 특별한 처치 없이 경과를 관찰하기로 하였다. 혀 통증의 경우 약물치료에 의한 유발된 빈혈에 의한 설염으로 인한 증상으로 판단되어 항염증, 윤희를 위한 보조 약제와 계면활성제가 없는 치약 등을 처방하기로 하였다. 환자의 병력 상 당뇨로 인한 말초신경병증이 혀 통증의 원인일 가능성도 완전히 배제할 수는 없었으나 환자

III. 고 찰



Fig. 2. 약물 치료 중단 후 9주 쯤 혀의 임상 소견

가 이미 신경과에서 gabapentin을 처방받고 있어 그대로 유지하기로 하였다. 증상의 호전이 없을 경우, 당뇨병성 신경통 치료에 사용하는 alpha lipoic acid 등의 투약을 고려하기로 하였다. 환자의 구강건조 증상을 개선하기 위하여 인공타액제제 (Taliva[®] spray)와 계면활성제가 포함되지 않은 치약 (Wiconi[®] toothpaste)을 처방하였고 항염증효과와 함께 윤활 효과를 위해 topical hyaluronate (Hyalogel[®] gel)를 처방하였다.

초진 이후 약 6주쯤에 전신적인 피로감과 컨디션의 악화를 호소하여 PEG-interferon 및 ribavirin 병용 치료를 중단하였다. 혀의 통증 완화를 위하여 hyaluronate와 함께 topical steroid를 사용하기 시작하였으며, 구강건조와 전신적인 건강 상태, 스테로이드 이용으로 인한 candida 감염의 가능성이 있었기에 이에 fluconazole 제재인 Diflucan[®] syrup을 국소 적용하였다. 초진 이후 약 8주까지 관련 치료를 시행함에도 불구하고 뚜렷한 증상의 호전을 보이지는 않았다. 이후 약 6주 간 내원하지 않다가, 초진 이후 약 14주 쯤에 재내원 하였을 때 혀 통증이 소실되었고, 색소 침착도 감소하였다고 하였다. 이 시점은 PEG-interferon 및 ribavirin 의 병용 치료를 중단한지 약 9주 쯤 되는 시점이었다. 주사 치료를 시행하고 있던 중의 혀의 소견과, 주사 치료 중단 후 9주가 지난 뒤의 혀의 소견을 비교하여 볼 때, 혀의 배면에 존재하던 설유두의 위축이 감소하고 색소 침착도 다소 감소하였음을 확인할 수 있었다 (Fig. 2).

만성 C형 간염 환자에서 PEG-interferon과 ribavirin의 병용 요법은 바이러스의 수를 감소시키기 위한 목적으로 사용된다. 2011년 European association of the study for the liver hepatitis C virus clinical practice guidelines에 따르면 C형 간염 바이러스의 유전자형 (genotype), baseline에서의 바이러스 수, 바이러스 반응률 (virological response)에 따라 병용 요법 치료가 12주에서 72주까지 진행될 수 있다고 한다.²⁾ 병용 요법의 부작용으로는 심한 피로감, 우울, 수면장애, 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 피부반응 등이 일어날 수 있다.

PEG-interferon과 ribavirin 병용 요법에 의한 구강 내 색소 침착 증상에 대하여 2006년부터 2011년까지 여러 차례에 걸쳐 증례 보고가 있었다 (Table 2). 2003년에 Willems등이 처음으로 interferon 주사 치료 시행 중 발생한 색소 침착의 증례를 보고한 이후³⁾, 2003년부터 2011년까지 총 15개의 케이스가 보고되었다.³⁻¹¹⁾ 대부분의 증례는 피부색이 어두운 인종에서 보고되는 경향성을 보였으며, 대체로 혀의 통증을 호소하지 않았으나 일부 케이스에서는 혀의 통증이 동반되었다고 하였다. 대체로 혀의 배면에서 가장자리로 약간 치우친 쪽에 색소 침착이 나타나며, 대부분의 증례에서는 PEG-interferon 및 ribavirin 병용 요법이 종료된 이후 서서히 증상이 감소되었음을 보고하였다.

2003년에 Willems등은 interferon 주사 치료 시행 중 발생한 구강 내 색소 침착의 증례를 보고하면서 관련 가설을 제시하였다. Willems등은 이러한 색소 침착은 주로 피부색이 어두운 인종에서 더 자주 발생하며, 이러한 인종에서 PEG-interferon 치료 시 알파 멜라닌 세포 자극 호르몬 (alpha-melanocyte-stimulating hormone)의 레벨이 증가될 가능성이 있다고 설명하였다. 알파 멜라닌 세포 자극 호르몬은 멜라닌 세포 (melanocyte)의 수용체를 상향조절 (up-regulation)하는데, 이에 따라 interferon 치료는 멜라닌의 생산을 유발하거나 증가시키며 2차적으로 색소 침착을 유발할 수 있다는 가설을 제시하였다. 이러한 가설에 대해서는 이후 추가적으로 밝혀진 바는 없다.

구강 내 색소 침착은 PEG-interferon과 ribavirin 병용 요법의 중요한 부작용 중 하나로서, 대부분의 경우는 색소 침착 외의 큰 증상을 호소하지 않았으나,

Table 2. PEG-interferon-alpha와 rivabirin 병용 요법에 의한 색소 침착의 증례

년도	저자	증례 수	증상발현시점	혀 통증	동반 증상	증상 호전	비고
2003	Willems	2 dark-skinned	9-12개월	-	피부 색소침착, 탈모	치료 종료 후 2년	
2006	Gurguta	5 dark-skinned	1-10개월	-	피부 색소침착		
2007	Torres	1 white (caucasian)	6주	화끈거림	빈혈, 혈소판감소증	-	HIV coinfection
2008	Fernandez	1 white (caucasian)	12주	불편감	호중구감소증, 피로	-	
2008	Dell'Isola	1 white (caucasian)	44주	-	-	치료 종료 후 1년	
2009	Krishna	1 dark-skinned	2개월	-	전신 색소침착 psoriasiform dermatitis 가려움증, 우울증, 근육통	치료 종료 후 6개월	
2009	Moraes	1 dark-skinned	32주	-	-	치료 종료 후 6개월	
2010	Farshidi	1 white (caucasian)	2개월	민감성, 불편감	-	-	
2011	Karabay	1 dark-skinned	2개월	약간 화끈거림	-	-	
2011	Ghosh	1 dark-skinned	42주	불편감	-	치료 종료 후 6개월	

구강내 점막의 민감성이나 작열감을 호소할 수 있다. 대부분의 경우에, 병용 요법 치료가 종료된 이후 서서히 색소 침착등의 증상이 개선되는 것으로 알려져 있다. PEG-Interferon과 ribavirin 병용 요법은 구강 내 색소 침착을 유발하는 약물 요인 중의 하나로서, 치과 의사가 인지하고 있어야 한다. 또한 이러한 색소 침착은 병용 요법 중단 이후 서서히 감소되므로 환자에게 이러한 사항에 대하여 설명하고 안심시킬 필요가 있다.

참 고 문 헌

1. S. Muller, Melanin-Associated Pigmented Lesions of the Oral Mucosa: Presentation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther*, 2010 ; 23 : 220-9.
2. 2011 European Association of the Study of the Liver Hepatitis C Virus Clinical Practice Guidelines, *Liver Int*, 2012 ; 32 Suppl 1 : 2-8.
3. M. Willems, K. Munte, J. M. Vrolijk *et al.* Hyperpigmentation During Interferon-Alpha Therapy for

Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Br J Dermatol*, 2003 ; 149 : 390-4.

4. P. C. de Moraes, C. W. Noce, L. A. Thomaz *et al.* Tongue Hyperpigmentation Resulting from Peginterferon Alfa and Ribavirin Combination Therapy: A Case Report. *J Am Dent Assoc*, 2009; 140 : 1377-9.
5. D. Farshidi, and M. W. Chiu, Lingual Hyperpigmentation from Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment of Hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*, 2010 ; 62 : 164-5.
6. A. Fernandez, S. Vazquez, and L. Rodriguez-Gonzalez, Tongue Hyperpigmentation Resulting from Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin Treatment in a Caucasian Patient with Chronic Hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009 ; 22 : 1389-91.
7. S. Ghosh, A. Duseja, R. K. Dhiman, and Y. K. Chawla, Tongue Hyperpigmentation Resulting from Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin Treatment in a Patient with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 820-1.

8. C. Gurguta, C. Kauer, U. Bergholz *et al* Tongue and Skin Hyperpigmentation During Peg-Interferon -Alpha/Ribavirin Therapy in Dark-Skinned Non-Caucasian Patients with Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2006 ; 101 : 197-8.
9. O. Karabay, N. Goksugur, and A. Ogutlu, Tongue Hyperpigmentation During Interferon Therapy, *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 290-1.
10. Y. Radha Krishna, and S. Itha, What Caused This Lingual Hyperpigmentation in a Patient with Chronic Hepatitis C?, *Liver Int*, 2010 ; 30 : 416.
11. H. A. Torres, L. Bull, R. C. Arduino *et al*. Tongue Hyperpigmentation in a Caucasian Patient Coinfected with HIV and Hepatitis C During Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy, *Am J Gastroenterol*, 2007 ; 102 : 1334-5.

ABSTRACT

Oral Pigmentation Resulting from Pharmacological Treatment
in Patient with Chronic Hepatitis C

Young Gun Kim, D.D.S., Hyung-Joon Ahn, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.,
Jong-Hoon Choi, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D., Jeong-Seung Kwon, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.

*Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, Yonsei Dental Hospital,
Yonsei University College of Dentistry*

Oral pigmentation has numerous etiologies. It can be associated with congenital diseases and syndromes, certain acquired diseases, and systemic medications. Pigmented lesions caused by serious disease such as melanoma should be diagnosed correctly, because it would be fatal. For appropriate differential diagnosis, clinicians should know about the etiologies causing oral pigmentation and take patients history carefully. Biopsies would be necessary for histopathological findings. Close follow up for clinical symptoms are also necessary.

In this case report, we presented a case of oral hyperpigmentation in Asian patient who was receiving pegylated interferon and ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection.

Key words : Hepatitis C virus, Oral hyperpigmentation, Interferon, Ribavirin
