장기이식환자에서의 치은비대에 관한 azithromycin의 효과

조형호 · 이영규

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원

I. 서론

치은비대는 치주 질환의 몇 가지 일반적인 증상 중 하나이며, 지속적인 치태의 침착에 의한 염증성 변화에 기인하는데 치태의 제거로 해결될 수 있다.

치은비대는 특정한 약물의 전신적 투여후 나타나기도 하며, phenytoin, calcium channel blocker, cyclorporine 등이 대표적인 약물이다[1, 2].

phenytoin은 간질을 치료하기 위해 1930년대에 소개되었으며, Kimball[3]에 의해 phenytoin과 연관된 치은비대가 소개되어, 약물을 복용중인 환자의 57%에서 치은비대를 보고하였다. phenytoin에 의한 심한 치은비대는 간질을 앓고 있거나 지체아에서 많이 나타나기 때문에[4], 일반적으로 일반치과의사가 이런 심한 증례를 보기는 힘들었다.

그러나 1980년대에 와서는 치은비대를 일으키는 새로운 약품이 소개되기 시작하여, 고혈압과 협심증(calcium channel blocker)혹은 장기이식과 자가면역질환(cyclosporine)과 같이 보다 쉽게 접할 수 있는 질환의 치료에 이용되게 되었다[1].

신장이식이나 심장이식 등의 성공률이 높아지고 있어 위의 약물에 의한 치은비대로 이제는 아주 드물다고 보기는 어렵게 됐다.

이런 약물에 의한 치은비대는 원인이 확실하지도 않으며, 치료법도 정립이 되어 있지 않다. 가장 좋은 치료법은 원인이 되는 약물을 다른 약물로 대체하는 것이 되겠지만, 국소적인 부작용이 전신적인 효과 보다는 중요하지 않기 때문에 약물을 바꾸는 것은 비현실적이다[5]. 치석제거술과 치근활택술 및 구강위생지도로 좋은 결과를 보고한 경우도 있으나[6], 대개는 외과적 처치를 동반하게 된다[7, 8].

그러나 외과적 처치는, 조직의 증가된 혈류량으로 인한 상당량의 출혈을 감안한다면 바람직한 처치는 아니라고 생각된다. 경우에 따라서는 다량의 출혈로 인해 수혈이 필요한 경우도 보고되어 있다[9].

한편 Wahlstrom[10] 등이 2명의 신장이식 환자에서 호흡기 감염을 치료하기 위해 azithromycin을 투여한 후 치은비대의 감소를 보고한 이래, azithromycin의 치은비대에 대한 효과에 관한 보고가 계속되고 있다[11, 12].

본 논문의 목적은 약물에 의한 치은비대에 효과적이라고 보고되고 있는 azithromycin을 장기이식 후 치은비대가 있는 환자에게 투여하고 단기간의 효과를 평가하는데 있다.

Table 1. Demographic characteristics of study patients*

Patients	16
Male/female	11/5
Age(yr)	34.5±7.5
Immunosuppressive regimen	16 : cyclosporin
No.on Ca channel blocker	12(nifedipine, amlodipine, ferodipine)
Type of transplant	14 : kidney, 1 ; liver, 1 : heart
Time since transplant(mo)	28.6±15.7
CsA dose(mg/day)	236mg/day
Ca channel blocker dose	nifedipine : 60mg/day, amlodipine : 6.6mg/day felodipine : 10mg/day

* Results reported as mean±SD(range)

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 실험 대상

서울중앙병원에서 장기이식을 받고, 본과에 내원한 16명의 환자(신장이식 14증례, 심장이식 1증례, 간이식 1 증례)를 대상으로 하였다. 대상 환자는 28개 이상의 치아가 존재할 경우, 그리고 임상적인 부착의 소실 및 방사선 사진상 치조골으 흡수가 없는 경우만을 실험에 참가 시켰다. 장기이식을 받고 면역 억제제를 복용한 기간은 평균 28.6개월이었으며, 환자의 평균 연령은 34.6세, 그중 남성이 11명, 여성이 5명이었다. 환자의 분포는 table 1과 같다.

4명의 환자는 cyclorporine만을 투여 받고 있었고, 나머지 12명은 cyclosporine과 calcium channel blocker를 동시에 투여 받고 있었다. cyclosporine의 평균 투여량은 235 mg/day 였으며, calcium channel blocker로는 nifedipine(평균 60mg/day), amlodipine(평균 6.5mg/day), felodipine(평균10mg/day)을 투여 받고 있었다.

2. 실험 방법

초진후 모든 환자에게 azithromycin을 5일간 투여하였다(제 1일에 500mg 그리고 나머지 4일간은 250mg씩).

환자는 초진시에 전악에 걸쳐 협측과 설측의 치간유두비대지수(POI)를 측정하였다. POI는 이번 실험을 위해 고안되었으며, 채점방식은 다음과 같다(Fig 1). 치아가 발거되어 보철적으로 수복된 경우 pontic과 자연치 사이의 치간유두는 정상적인 치은유두로 계산하였다.

환자는 약물 투여 후 2주일, 4주일에 다시 치과를 방문하여 POI를 측정하였다. 매 약속 때마다 구강위생지도를 시행하였으며, 치은 연상부의 치태를 제거해 주었다.

치료전, 치료후 2주, 치료후 4주의 POI와 치은비대가 있는 치간유두의 전체 치간유두에 대한 비율(FPO)을 계산하여 paired t - test를 시행하였다.

각 부위 별 치은비대의 특징을 알아보기 위해, 환자별로 상하악 구치 및 전치의 협설면 12곳에 대한 POI 와 FPO를 따로 비교하였다.

3. 결과

Table 2에서 치료전 및 치료후 2주, 치료후

POI(Papillary Overgrowth Index)	
POI 0	치간유두의 비대가 없는 경우
POI 1	비대된 치간유두와 정상치은사이에 수평적 흠을 발견할 수 있는 경우 비대된 치간유두는 주위 치아의 근원심 폭경의 ¼ 미만인 경우
POI 2	비대된 치간유두가 주위 치아의 근원심폭경의 ¼이상 ½ 미만인

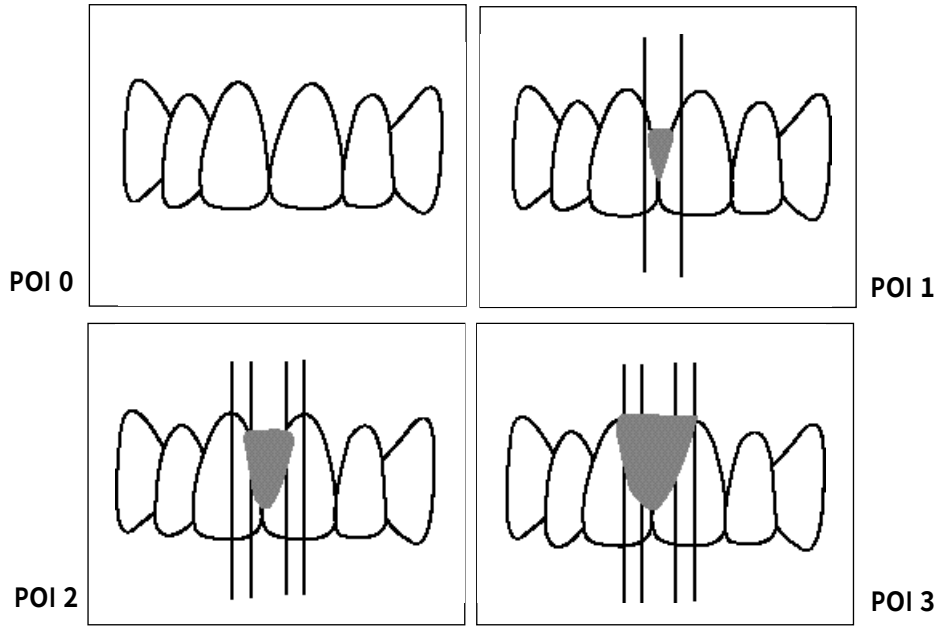

Fig 1

Table 2. Distribution of POI during experimental period(%)

	Normal	POI 1	POI 2	POI 3
Baseline	51.8	34.4	10.5	3.3
2 weeks	64.7	28.2	5.1	2.0
4 weeks	74.3	20.6	4.2	0.9

4주의 각 POI값의 분포를 보이고 있다. 시간의 경과에 따라 POI O가 51.8%, 64.7%, 74.3%로 증가하게 되고, POI 1, 2, 3의 값은 상대적으로 감소하여 치은비대가 줄어드는 것을 보인다.

Table 3에서 보는 것과 같이 POI는 치료전 0.64±0.47, 치료 2주후 0.42±0.26, 치료 4주후 0.32±0.20으로 나타나, 약물 투여가 끝나고 시간이 지남에 따라 감소하는 것을 볼 수 있었다. 치료전과 치료 2주후 및 치료전과 치료 4주후의 POI는 통계학적 유의성이 있는 감소를 보였다($P<0.05$). 치료 2주후보다 치료 4주후의 POI는 감소하였으나 통계학적 유의성은 볼 수 없었다.

FPO도 시간이 지남에 따라 감소하였으며

Table 3. POI during experimental period

Patient	0 week	2 week	4 week
1	0.885	0.500	0.423
2	0.340	0.340	0.300
3	1.500	0.783	0.783
4	0.346	0.212	0.173
5	0.154	0.058	0.077
6	1.290	0.865	0.308
7	0.214	0.268	0.089
8	0.385	0.250	0.231
9	0.385	0.519	0.519
10	1.385	0.827	0.423
11	0.125	0.063	0.042
12	0.172	0.138	0.086
13	1.096	0.615	0.404
14	0.367	0.250	0.250
15	0.552	0.466	0.448
16	0.958	0.541	0.500
m	0.635	0.418	0.316
s.d.	0.474	0.263	0.202

Table 4. FPO during experimental period

Patient	0 week	2 week	4 week
1	0.538	0.327	0.250
2	0.320	0.320	0.300
3	0.983	0.650	0.650
4	0.327	0.212	0.135
5	0.135	0.058	0.058
6	0.796	0.731	0.250
7	0.214	0.268	0.089
8	0.308	0.250	0.212
9	0.385	0.519	0.519
10	1.000	0.462	0.308
11	0.086	0.063	0.042
12	0.172	0.138	0.086
13	1.000	0.054	0.327
14	0.350	0.233	0.233
15	0.389	0.310	0.396
16	0.813	0.396	0.333
m	0.487	0.312	0.262
s.d.	0.321	0.201	0.167

Table 5. Mean value of POI and FPO in each area measured

	POI			FPO		
	0weeks	2weeks	4weeks	0weeks	2weeks	4weeks
Upper Rt. Molar Buccal	0.81	0.61	0.60	0.59	0.50	0.52
Upper Ant. Labial	0.79	0.60	0.58	0.59	0.47	0.44
Upper Lt. Molar Buccal	0.72	0.45	0.41	0.54	0.37	0.31
Upper Rt. Molar Palatall	0.56	0.41	0.26	0.52	0.40	0.31
Upper Ant. Palatal	0.58	0.31	0.21	0.51	0.32	0.16
Upper Lt. Molar Palatal	0.47	0.31	0.14	0.49	0.33	0.16
Lower Rt. molar Lingual	0.59	0.26	0.22	0.46	0.23	0.22
Lower Ant Lingual	0.62	0.41	0.26	0.46	0.34	0.25
Lower Lt.molar Lingual	0.33	0.17	0.12	0.30	0.17	0.11
Lower Rt.Molar Buccal	0.59	0.37	0.26	0.47	0.29	0.21
Lower Ant Labial	1.09	0.98	0.92	0.62	0.61	0.53
Lower Lt.molar Buccal	0.46	0.28	0.17	0.38	0.27	0.15

(Table 4), POI와 마찬가지로 치료전과 치료후 2주 및 치료전과 치료후 4주 사이에는 유의성 있는 차이를 보였으나($P<0.05$), 치료후 2주와 4주 사이에는 유의성 있는 차이를 볼 수는 없었다. 즉 azithromycin의 투여는 치은비대의 심도와 빈도 모두를 2주일내의 단기간에 감소시키는 것을 알 수 있다.

좌측 견치의 근심측 치간유두에서 우측 견치

의 근심측 치간유두까지를 전치부의 치간유두로 생각하고, 좌우측 제 1소구치의 근심측 치간유두부터 원심측에 있는 치간유두를 구치부의 치간유두로 생각하여, 전치 및 구치부의 치간유두에 대한 POI와 FPO는 다음과 같다(Table 5).

하악전치의 협측 치간유두의 POI가 상대적으로 높은 것을 볼 수 있으며 치료후에도 같은 경향을 보이고 있다. FPO에서는 그런 경향을 볼 수 있다. 즉 치료전에 하악전치부 협측의 치간유두 비대가 다른 부위에 비해 컸으며 치간유두의 비대가 나타난 비율도 컸다. 이는 치료후에도 2, 4주에 걸쳐 지속되었다. 반대로 하악 설측부는 치료전후에 걸쳐 POI와 FPO가 가장 낮게 나타났다.

Ⅲ. 고안 및 결론

장기 이식환자에서 환자를 사망하게 하는 가장 큰 이유는 감염과 거부반응이다[19]. 구강내의 감염을 예방하기 위해서는 치과 의사가 장기 이식전 처치에 포함되는 것이 바람직하며[20], 일반적으로 장기이식후 3개월간은 치과 치료를 피해야 한다[21]. 그리고 구강위생을 향상시키고 환자를 자주 점검하는 것이 합병증을 최소로 할 수 있는 방법이 된다. 장기이식후 환자는 평생에 걸쳐 면역억제제를 투여 받게 되며 면역억제제로 대표적인 cyclosporine은 치은비대를 일으킬 뿐 아니라, 간, 심장, 골수에 작용하여 혈압이 상승하고, 출혈 경향이 높아지며, 감염에 위험이 높아지게 된다. 그러나 현재까지는 예방적인 항생제 투여에 대한 원칙이 세워지지는 않고 있지만 그렇다고 예방적 투여를 반대할 만한 과학적 근거도 발견할 수 없다[22]. 이런 의미에서 장기이식환자에서의 항생제의 효능에 관한 연구는 의미가 있다고 본다.

Azithromycin은 erythromycin과 같이 macrolide계에 속하는 항생제[13]로 erythomycin과의 구조적 차이에 의해 산성에 안정되고 특이한 약물동태학적 차이를 보인다. 즉 azithromycin은 혈액에서부터 조직으로 더 많이 추출되며[14] 더구나 azithromycin은 광범위한 항생 효과를 보여서 그람음성 세균과 혐기성 세균에도 모두 효과적이다[13]. 또한 Actinobacillus actinomycetenicomitans의 모든 혈청형에 효과가 있으며[15] Porphyromonas gingivalis에도 효과가 있다고 밝혀졌다[16].

그리고 Malizia등의 연구[17]에 의하면 타액(2.14± 0.30mg/ℓ), 치은(6.47± 0.57mg/kg), 치조골(1.86±0.15mg/kg)에서 모두 혈청(0.33±0.04mg/ℓ)보다 높게 나타나며, 이런 농도는 거의 일정하게 약물 투여후 6.5일 후에도 계속된다고 한다. 약물의 농도는 투여후 12시간에서 6.5일 후까지 치은에서 가장 높게 나타났으며, 투여후 12시간에서부터 6.5일까지 타액 및 치주조직의 혈장에 대한 높은 비율은 그대로 유지되었다고 한다. 즉 치주감염에 있어 그람음성의 혐기성 원인균주에 지속적으로(6.5일 이상) 작용하므로 탁월한 효능을 기대할 수 있다.

한편 초기에 500mg을 투여하고 나머지 4일간 250mg을 투여하여, 하루에 250mg씩 4회에 걸쳐 10 14일 투여하는 erythromycin과 비교하여 훨씬 간편한 사용법을 갖는다[18].

본 실험에서 azithromycin을 5일간 투여하여 부분적인 치은비대의 해소를 볼 수 있었다. 그 이유가 azithomycin의 미생물에 대한 효과인지, 혹은 치은비대를 억제하는 다른 약물 동태학적 이유에서인지는 확실하지 않다.

장기이식 환자는 고혈압을 조절하고 cyclosporine에 의한 신독성을 줄이기 위해 calcium channel blocker를 투여한다[23]. 또한 환자가 cyclosporine과 calcium channel blocker를 동시에 투여 받으면 치은비대의 정도와 빈도도 더욱 증가한다[24]. 또한 치주치료후에도 치은비대가 재발할 위험이 커지게 된다[25].

일반적으로 약물에 의한 치은비대의 원인을

치태와 치석이라고 생각하고 있으나 치주의사의 일반적인 생각같이 치태와 치석의 원인론에 대해서는 의문이 남아 있다[26]. 본 실험에서 하악전치의 협측에서 POI와 FGO가 가장 높았고 반대로 치태의 형성이 가장 많은 하악전치의 설측에서 가장 낮았던 것은 치태와 치석 및 구강위생의 중요성에 대해 의문을 제기하는 부분 중에 하나이다.

아직까지 장기이식환자의 치주관리에 대해 확립된 것은 없으며 일반적으로 증상이 심해진 경우 환자가 치과를 방문하는 것이 일반적이지만, 원칙적으로 장기이식의 전처치과정에 치과의사가 보다 적극적으로 참여하여야 할 것이며 정기적인 의학적 점검과정에 치과적 점검이 필수적인 항목이 되어야 한다. 이미 치은비대가 있는 환자에서는 azithromycin을 이용하여 치은비대를 줄이고, 외과적 처치의 가능성을 줄이는 것이 환자나 술자에게 모두 도움이 될 것으로 생각한다. 그리고 azithromycin 투여 후 2주일만에 통계적으로 유의성 있는 감소를 보였던 바, 장기이식환자에게 azithromycin을 투여하고 비교적 단기간 내에 그 효과를 평가하여, 필요한 경우라면 출혈을 줄일 수 있는 외과적 방법에 대한 연구가 계속되어야 한다고 본다. 위의 사항은 장기이식환자만이 아니라 고혈압으로 calcium channel blocker를 복용하는 환자에서도 같을 것으로 생각된다.

결론적으로 azithromycin은 이전의 보고에서와 같이 치은비대를 완전히 없애지는 못했지만, 부분적인 감소는 관찰 할 수 있었고, 장기이식후 나타나는 약물에 의한 치은비대의 관리에 적절히 사용 될 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 azithromycin을 이용한 치주처치에 대한 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

Ⅳ. 참고문헌

1. Batler RT. Kalkwarf KL, Kaldahl WB: Drug - induced gingival hyperplasia , Phenytoin, cyclospoin and nifedipine: J Am Dent Assoc 114:56 - 60, 1987.
2. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP: Drug - induced gingival over - growth: Oral Surg Oral Med Oral Pathol 76:543 - 8, 1993
3. Kimball OP: Treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate : J Am Med Assoc 1244 - 1245, 1939
4. Panuska HJ, Gorlin RJ, Bearman JE, Mitchell PF: The effects of anticon - vulsant drugs upon the gingiva , A series of analysis of 1048 patients: J Periodontol 32:15 - 28, 1961
5. Page EH, Wexler DM, Guenther LC: Cyclosporin A: J Am Acad DermatOl 14:785 - 791, 1986
6. Hancock RH, Swan RH : Nifedipine - induced gingival overgrowth, Report of a case treated by controlling plague: J Clin Periodontol 19:12 - 24, 1992.
7. Darbar UR, Hopper C, Speight PM. Newman HN: Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy: J Clin Periodontol 23:941 - 944, 1996.
8. Pilloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA: Surgical treatment of Cyclosporine A - and nifedipine - induced gingival enlargernet , Gingivectomy versus periodontal flap: J Periodontol 69:791 - 797, 1998
9. Tyldesley WR, Rotter E: Gingival hyperplasia induced by cyclosporin A: British Dent J 159:305 - 349, 1984
10. Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S: Improvement in cyclosporin asso - ciated gingival hyperplasia with azithromycin therapy: N Engl J Med

332 - 753, 1995
11. Gomez E, Sanchez - Nunez M, Sanchez JE, Corte c, Aguado s, Portal c, Baltar J, Alvarez - Grande J: Treatment of cyclosporin - induced gingival hyper - plasia with azithromycin: Nephrology, Dialysis, Transplantation 12:2694 - 2697, 1997
12. Nash MM, Zaltaman JS : Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclospoin - induced gingival hyper - plasia in renal transplant recipients: Transplantation 65:1611 - 1615, 1998.
13. Peters DH, Friedel HA, McTavish D: Azithromycin, A review of its antini - crobial activity, pharmacoknetic prop - erties and clinical efficacy: Drugs 44:750 - 799, 1992.
14. Foulds G: ohnson RB: Selection of dose regimens for azithromycin : J Antimicrob chemother 31(Suppl E) : 39 - 50, 1993
15. Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusuna S, Jousimies - Somer H: In vitro activity of azithromycin com - pared with that of erythromycin against Actinobacillus actino - mycetemcomitans :Antimicrob Agents Chemother 36:1241 - 1243, 1992.
16. Pajukanta R: In vitro susceptibility of porphyromonas gingivalis to azithromycin, A novel macrobide: Oral Microbial Immunol 8:325 - 326, 1993.
17. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca M, Blandizzi C, Danesi R, Campa M, Del Tacca M: Periodontal tissue distribu - tion of azithromycin :J Periodontol 68:1206 - 1209, 1997.
18. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochowski CR, Faiella JA, Haskell SL, Retsema JA: Pharmacokinetic and in vivo studies

with azithromycin(CP - 62, 993), A new macrolide with extended half - life and excel - lent tissue distribution: Antimicrob Agents Chemother 3:1948 - 1954, 1987.
19. Little JW, Rhodus NL: Dental management of the heart transplant patient: Gen Dent 40:126 - 131, 1992.
20. Golder DT, Drinnan AJ: Dental aspects of cardiac transplantation : Transplant Proc 25:2377 - 2380, 1993.
21. Rhodus NL, Little JW: Dental management of renal transplant patient: Compendium Continuing Educ Dent 50:518 - 532, 1993.
22. Mealey BL: Periodontal Implications , Medically compromised patients: In Annal peri - odontol 1:256 - 321, 1996.
23. Feehally J, Walls J, Miotry N, Horsburgh T, Taylor J, Vietch PS, Bell PRF: Does nifedipine ameliorate cyclosporin A nephrotoxity?: Brit Med J 295:310, 1987.
24. Thomaxon JM, Seymour RA, Rice N: The prevalence and severity of cyclosopin and nifediprine - induced gingival overgrowth: J Clin Periodontol 20:37 - 40, 1993.
25. Pernu HE, Pernu LMH, Knuuttila MLE: Effect of Periodontal treatment on gingival overgrowth among cyclorporine A - treated renal transplant recipients : J Periodontol 64:1098 - 1100, 1993
26. Seymour RA, Smith DG: The effect of a plaque control program on the incidence and sevenity of cyclosporin - induced gingival changes: J Clin Periodontol 18:107 - 110, 1991