

## Cyclosporin에 의한 치은증식증의 치험 2례

계명대학교 의과대학 치과학 교실 및 의과학 연구소  
장학원\* · 김창환 · 최봉주 · 이용규 · 박효상 · 김종배

### Cyclosporin-induced Gingival Hyperplasia : Case Report

Hak Weon Jang, D.D.S.<sup>\*</sup>, Chang Hawn Kim D.D.S., Bong Ju Choi D.D.S.,  
Yong Gyoo Lee, D.D.S., Hyo Sang Park D.D.S., and Jong Bae Kim D.D.S.

*Department of Dentistry, Keimyung University School of Medicine,  
& Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

#### -Abstract-

Cyclosporin is a relatively new immunosuppressive agent which has been used to prevent organ transplant rejection, to treat type-I diabetes mellitus and several other autoimmune disorders. It is anticipated that the therapeutic use of cyclosporin will increase progressively in the future to treat numerous other disorders. As its clinical use broadens, it will be needed for health professionals to be familiar with the beneficial effects as well as some of the undesirable side effects of cyclosporin therapy. A side effect of this drug in dentistry appears to be pronounced gingival hyperplasia. Cyclosporin induced gingival hyperplasia is indistinguishable from gingival hyperplasia induced by phenytoin and nifedipine in clinical and histopathologic finding.

We experienced two cases of gingival hyperplasia secondary to cyclosporin therapy in patients, 48-year old & 28-year old females who received a kidney allograft transplant. Clinical examinations revealed a severely overgrown and inflamed gingiva. Surgical excision of the excess tissue was accomplished under local anesthesia. On follow-up check, gingival hyperplasia in a 48-year old patient whose oral hygiene was very poor showed successive recurrence after three times surgical excision, another patient who could control oral hygiene thoroughly showed good healing.

Conclusively, it seems to be very important to control oral hygiene thoroughly to decrease occurrence and recurrence of cyclosporin-induced gingival hyperplasia.

**Key Words :** Cyclosporin, Gingival Hyperplasia

#### 서 론

Cyclosporin은 1972년 Borel이 처음으로 발견한 이후 신장, 간, 심장, 폴수, 퀘장 등의 장기 이식 수술시 면역억제제로 널리 사용되고 있는 약제로 (Borel et al, 1977), 주로 T-lymphocyte 억제에

의한 세포성 면역반응을 저하시켜 이식 수술시 이식조직의 생착율을 높이는 작용을 한다. 많은 전신적인 부작용이 있으나 구강내 부작용으로는 치은 증식증이 가장 흔하며, Rateitschak-Pluss et al(1983)이 Cyclosporin에 의한 치은 증식을 처음으로 발표한 이후 현재까지 다수가 보고되고 있

다. 또한 최근에는 Cyclosporin이 Behcet's disease (French-Constant et al, 1983), insulin-dependent diabetes mellitus(Stiller et al, 1984), 건선증 (psoriasis)(Daley and Wysocki, 1984), 홍반성 낭창(Isenberg et al, 1980)등의 자가 면역질환 치료에 많이 사용되고 있고, 장기이식도 증가함으로 인해 Cyclosporin에 의한 치은증식증이 더욱 많이 발생되고 있는 추세이다.

이런 치은증식증(Drug-induced gingival hyperplasia)을 야기하는 대표적인 약제는 Phenytoin (Dilantin)으로 Kimball(1989)에 의해 처음으로 언급된 이후로 널리 알려져 왔으며, 최근에는 협심증 치료에 매우 효과적인 약제인 nifedipine에 의한 치은증식증도 많이 보고되고 있다(Barak et al, 1987; Harel-raviv et al, 1995).

이들 약제에 의한 치은증식증의 임상적, 조직학적 특징은 매우 유사하여 상하악 전치부의 순면에 호발하고, 무치악부에는 발생되지 않으며, 약물 투여를 중단하면 증상이 호전되는 것이 특징이다 (Van der wall et al, 1985). 조직학적으로는 결체조직내 교원질 섬유의 증가와 치은섬유아세포가 증식되어 있고, 만성염증세포, 특히, 임파구나 혈질세포가 증가되어 있다.(Butler et al, 1987).

저자들은 신장이식을 한 후 장기간 cyclosporine을 복용하고 치은증식이 발생한 증례를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례 보고

### (증례 1)

환자 : 신 \*\*, 49세, 여자

초진일 : 1994. 5. 24

주 소 : 상악 전치부의 치은증식

기왕증 : 1986년 9월 본원 내과에서 만성신부전 및 고혈압 진단을 받고 약물 치료를 시행하였고, 1992년에는 당뇨병 진단을 받았으며, 1992년 12월 신이식을 시행한 후 매일 2회씩 cyclosporin을 복용하였다.

구강내 소견 : 전구강(특히 상하악 전치부)의 순면과 설면에 걸쳐 임상치관의 2/3 이상을 덮을 정도로 치은이 과증식되어 있고, 양상은 대체로 국소적인 염상형태로 유동적이고, 자발적인 출혈

은 없으나 탐침등의 국소적인 자극에 쉽게 출혈하는 경향을 보이고, 심한 통증이나 전반적인 통요도는 없었으며, 상악 전치부의 도재전장주조관계속가공의치보철물이 매우 불량한 상태였고, 전반적인 구강위생상태 또한 매우 불량한 상태였다(Fig. 1).

임상적 진단 : Cyclosporin에 의한 치은증식증

조직검사 결과 : 상피조직은 약간의 각화된 양상(hyperkeratosis)과 극세포증(acanthosis)을 이루고, 상피돌기(epithelial rete peg)는 가늘게 신장되어 있으며 상피하방에는 만성 염증세포인 임파구와 혈질세포의 침윤과 약간의 섬유화가 관찰되었다.

치료 및 예후 : 1994년 5월 24일 초진시 전악의

치은부의 염증을 동반한 과증식이 있어서 구강위생교육을 시행하고 치석제거술을 시행한 후 경과관찰 결과 염증의 감소가 관찰되었지만 구강위생이 여전히 불량하여, 1994년 6월 27일 상악 전치부에만 치은절제술을 시행한 후 경과를 관찰하여 향후의 치료를 계획하기로 하였다. 1994년 11월 17일 경과 관찰시 상악전치부의 치은증식이 재발하여 상악전치부 및 하악전치부에 대한 치은증식을 다시 치은절제술한 후 경과관찰하기로 하고 이번에는 조직생검을 동반하였다. 1994년 12월 12일 경과 관찰시 상악전치부 및 하악전치부의 치은증식은 술후 재발되는 소견이 없이 잘 유지되어 하악좌축구치부에 치은절제술을 시행하기로 계획하여 치은절제술을 시행하였고 그후 정기적인 구강검사를 하였다. 1995년 2월에 다시 상악에 치은증식의 재발이 관찰되어 상악전치부 우측견치에서 좌측측절치에 걸쳐있던 연결성보철물이 환자가 구강위생을 유지하는데 방해가 된다고 판단하여 이 보철물을 제거후 치은증식에 대해 세 번째 치은절제술을 시행하여 비연결 성도재전장주조관으로 새로 보철하기로 계획하여 시행하였다. 그후 1년 5개월간 환자의 협조부족으로 경과관찰이 중단되었다가 1996년 7월에 환자가 다시 내원하였을 때 상악 전치부에 재발되는 소견이 관찰되었고 하악 전치부에는 심한 치은증식증이 관찰되었다. 치료를 처음부터 새로이 하는 마음으로 구강위생교육을 철저히 다시 하였고 경과관찰 후 치은절제술을 환자에게 권유하였으나 환자가 이후 치료를 포기하고 내원을 중단하여 더 이상 경과관찰이 되지 않았다(Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6).

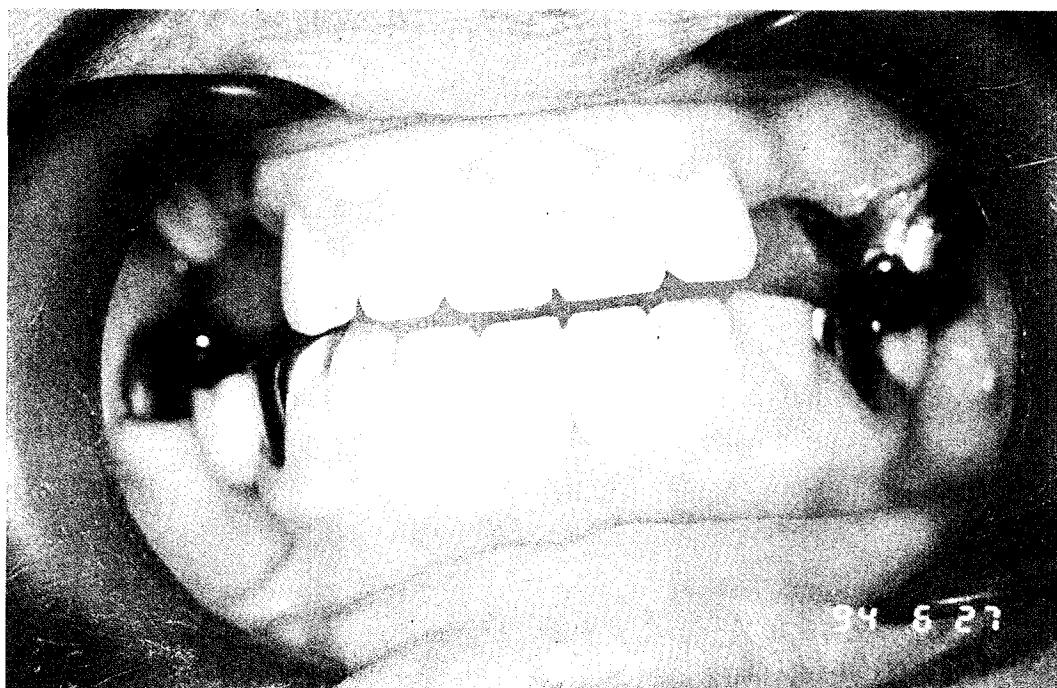


Fig. 1. 초진시 상하악 전치부 순면의 엽상형태의 치은 과증식



Fig. 2. 상악전치부 치은절제술 1주일후 모습

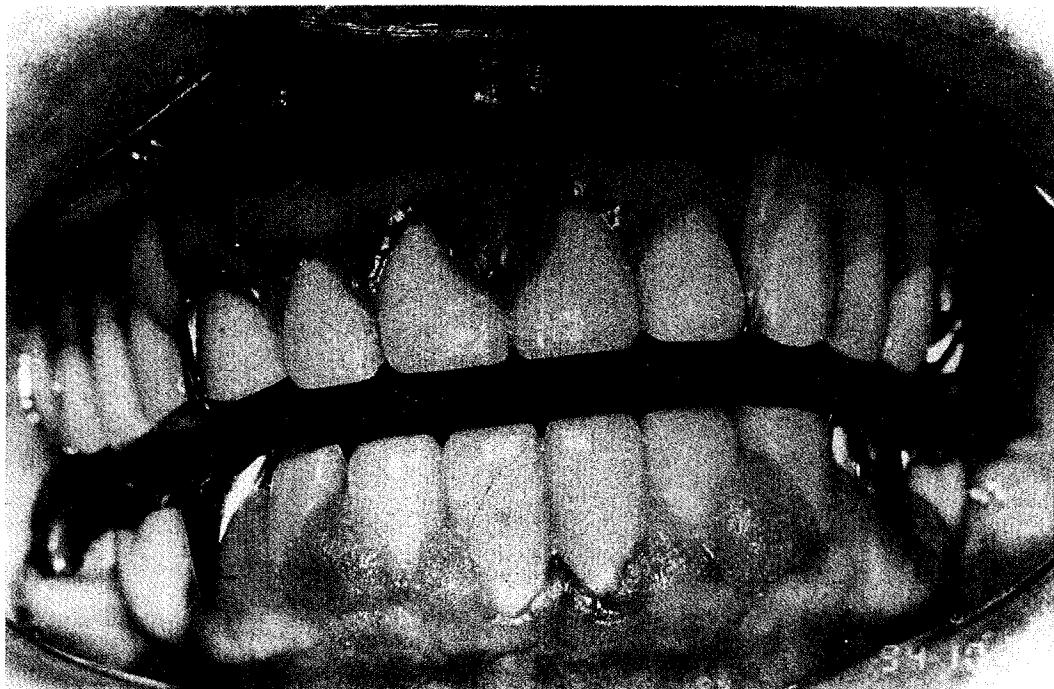


Fig. 3. 상악전치부 1차수술 후 4개월 뒤 재발한 모습

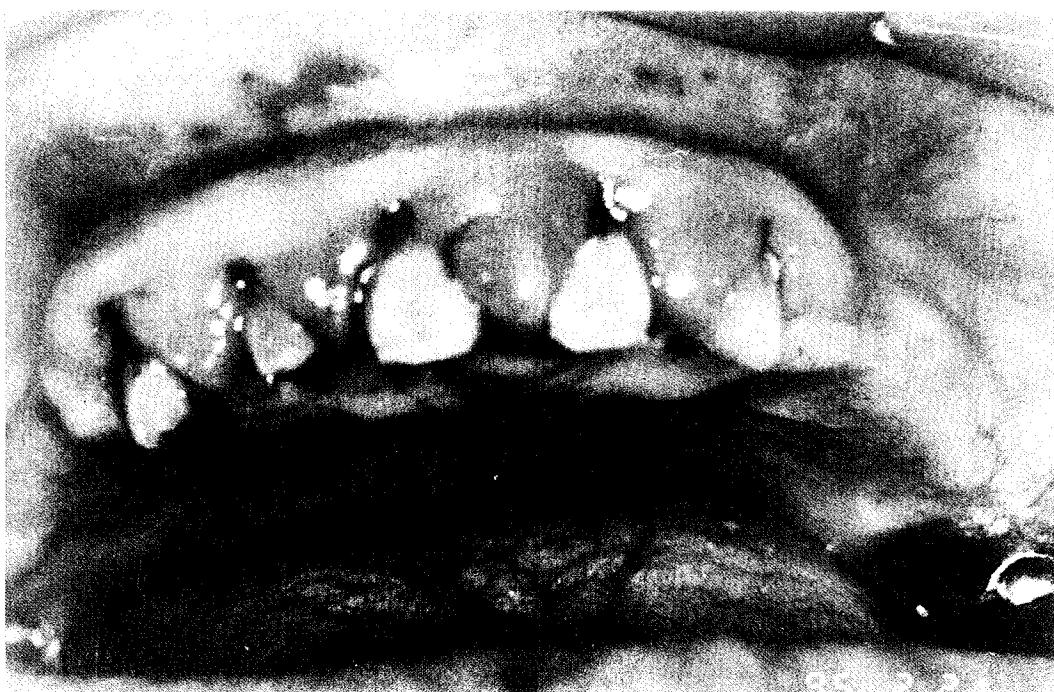


Fig. 4. 상악 2차수술 후 3개월 뒤 다시 재발하여 전치부 보철을 제거한 모습

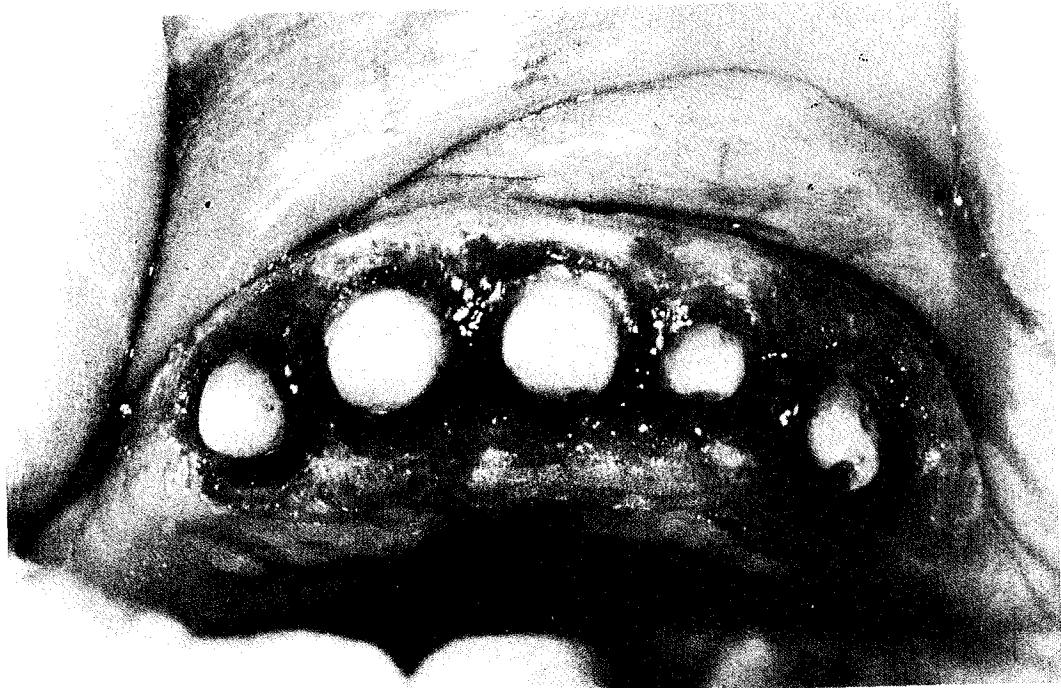


Fig. 5. 상악 전치부 보철제거 후 3차수술직후 모습



Fig. 6. 3차수술 1년 5개월 뒤 재 내원시 더욱 심하게 재발한 모습

## (증례 2)

환자 : 현 \* \*, 28세, 여자

초진일 : 1996. 1. 26

주 소 : 신장이식후 Cyclosporin복용으로 인한  
상하악전치부의 치은증식

기왕증 : 1988년 신장 조직검사후 만성신부전증 진단을 받고 계속적인 약물치료를 받았고 1994년 3월부터는 주 2회씩 투석치료를 병행하였으며 1995년 2월 23일 신장이식을 시행한 후 매일 2회 씩 cyclosporin을 복용하고 있었으며, 1992년 12월 경부터는 고혈압 및 빈혈 진단을 받고 약물치료를 병행하고 있었다.

임상적 진단 : Cyclosporin에 의한 치은증식증

구강내 소견 : 치은 증식 양성이 중례 1과 거의 유사하나 불량한 보철물과 같은 국소적인 염증 소들이 없었으며, 구강위생관리는 중례 1보다는

양호한 상태였다(Fig. 7).

조직검사결과 : 중례 1과 유사함

치료 및 예후 : 1996년 1월 26일 초진후 1996년 2월 1일 항생제 전투약하에 전구강에 걸쳐 치석 제거술과 상악전치부에 치은연하소파술을 시행하였으며 1996년 2월 16일 상악전치부에 치은절 제술 및 조직생검을 시행하였다. 1996년 2월 23일 하악전치부에 치은연하소파술을 시행하였고 1996년 3월 13일 동부위에 치은절제술을 시행한 후 주기적으로 관찰하고 있으나, 그 후 계속적으로 Cyclosporin을 복용하고 있음에도 불구하고 현재 까지는 재발의 소견은 보이지 않으며 향후 정기적으로 전문적인 구강위생술(치석제거술 및 치근 활택술) 및 장기적인 관찰이 필요할 것으로 사료된다(Fig-8).

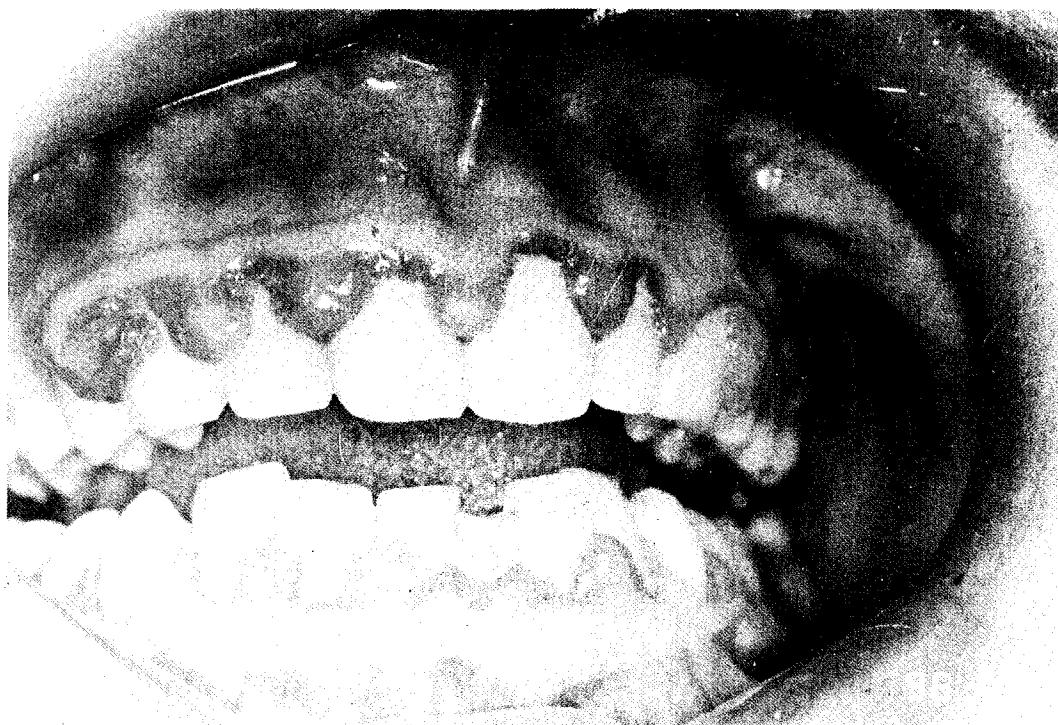


Fig. 7. 초진시 상하악 전치부 순면과 치간유두의 치은 과증식

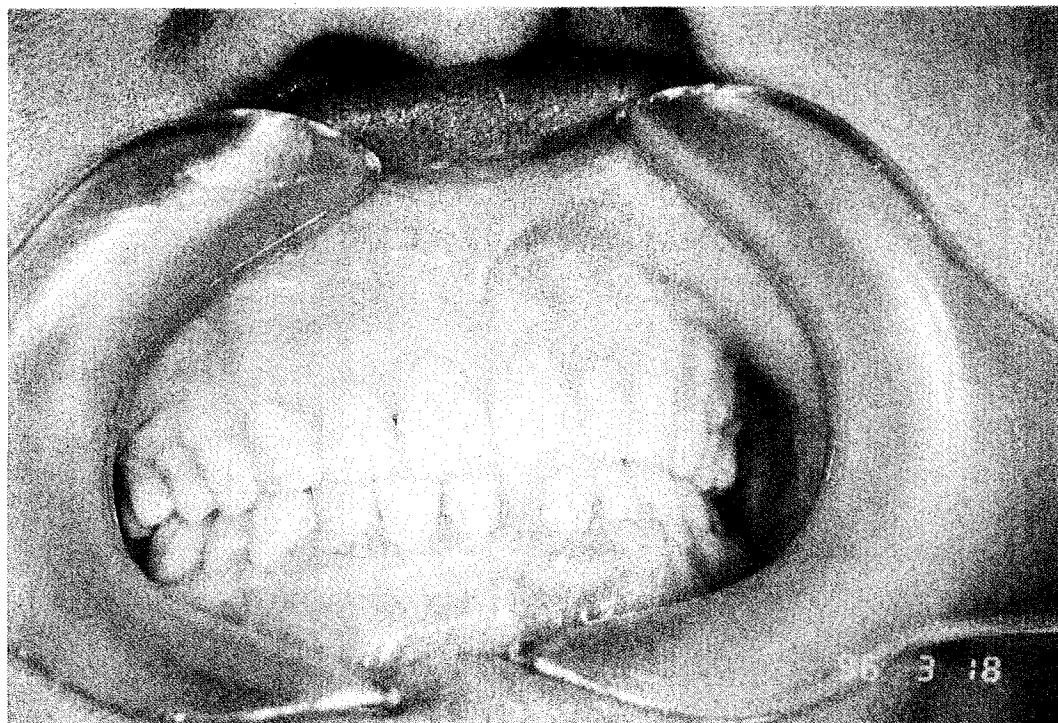


Fig. 8. 상악 전치부의 치은 절제술1달후 모습

## 고 찰

치은 증식증이란 세포수나 세포내 섬유의 증가로 인한 치은 조직의 과도한 비후(enlargement)를 의미하며, 그 원인으로는 여러 가지가 있으나 약물 부작용에 의한 의원성 원인이 가장 흔하며 (Angelopoulos, 1975). 그 외에 특발성 원인 (Shafer et al, 1974), 가족력에 의한 유전적 원인, 전신적 및 국소적 염증 반응에 의한 이차적 원인 (예: 섬유종, 화농성 육아종 등)등이 있다(Harel-Raviv et al, 1995). 치은 증식(Gingival hyperplasia)을 야기할 수 있는 약제로는 Phenytoin, Cyclosporin, Sodium valproate, Erythromycin, Primidone, Phenobarbital과 Nifedipine, Verapamil, Diltiazem, Felodipine, Nitrodipene과 같은 Calcium Channel Blocker등이 있다(Barak et al, 1987).

Cyclosporin은 이식 수술시 이식조직의 생착률을 증가시키기 위해 사용되는 강력한 면역억제제로, 두 종류의 곰팡이 즉, *Trichoderma polysporum*, *Cyclindocarpon lucidum*의 발효(fermentation)로

추출되는, 11개의 아미노산으로 구성된 cyclic polypeptide이다(Laupacis et al, 1982). 이 약제의 작용기전은 immunocompetent lymphocyte의 특이하고 가역적인 억제를 통해 일어난다(Bennet 및 Christian, 1985). T-lymphocyte가 주로 억제되며 이러한 세포성 면역반응의 억제가 연쇄적으로 체액성 면역반응을 억제시킴으로써 이식거부반응 억제에 이상적으로 작용한다(Bennet 및 Christian, 1985). 그러나 이러한 약제의 유용성에도 불구하고 많은 부작용이 보고되고 있는데, Ota 및 Bradley (1983)는 100명의 신이식환자를 대상으로 조사한 결과 Cyclosporin의 부작용으로 간독성(53%), 신독성(50%), 진전(15%), 조모증(12%), 골수억제(2%), 치은증식(6%)등이 있으며, 이런 모든 부작용들은 가역적이라고 보고하였다.

많은 연구에도 불구하고 Cyclosporin이 치은 증식을 일으키는 원인 및 기전에 대해서는 현재까지 정확하게 밝혀지지 않았으나, Phenytoin에 의한 치은증식증과 거의 유사하여 Cyclosporin이 간접적으로 세포대사에 작용해 섬유아세포의 증식에

의한 교원질섬유의 합성을 촉진시키고, 불활성 교원효소의 증가에 의한 교원질 섬유의 분해를 감소시키며(Wysocki et al, 1983; Adams 및 Davies, 1986; Butler et al, 1987) 치은의 국소적인 염증반응이 치은증식에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Wysocki et al, 1983). Tyldesley 및 Rotter(1984)는 치태조절이 되지 않는 실험군에서 대조군에 비해 치은 증식의 발생빈도가 더욱 증가한다고 하였고, Rateischak-Pluss et al(1983)도 구강위생이 불량하고 치은 염증이 존재하는 경우에 비대증의 정도 및 빈도는 더욱 저명하다고 하여 치태, 치석과 같은 국소적인 원인이 치은증식의 발생에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다. Hajil 및 Sundin(1988)은 nifedipine을 투여한 개의 실험에서 염증이 존재하는 부위에는 증식변화가 시작되었으나, 건강한 부위에는 증식변화가 없다는 것을 관찰하고 이미 존재하는 치은의 염증이 치은의 증식에 필수적이라는 것을 제시하고 엄격한 치태조절이 치은의 증식을 예방하는데 효과적이라고 하였다.

Cyclosporin에 의한 치은증식의 임상적인 특징은 Phenytoin에 의한 치은증식증과 거의 유사하여(Butler et al, 1987) 상하악 전치부의 순축치은에서 가장 호발하고, 무치악부에는 발병하지 않으며, 성인보다는 어린이나 청년층에서, 설면보다는 순면에서, 구치부보다는 전치부에서 호발하고(Daley 및 Wysocki, 1984), 일반적으로 약물투여를 중단하면 증상이 완화되나 치은절제술 후 다시 투약하면 재발되는 것이 특징이다(Van der wall et al, 1985). 주로 치간유두에서 기시하여 점차 치면을 따라 순축 및 협축으로 확장하며, 치은 증식 양상은 대체로 국소적인 염상형태를 띠고, 초기에는 섬유성이고 출혈성 성향이 적으나 점차 염증이 진행될수록 부종 및 출혈이 심해지며, 치관을 덮어 교합장애를 일으킬정도로 증식되기도 한다(Wysocki et al, 1983; Butler et al, 1987).

발생빈도는 다양하나 Cyclosporin복용환자의 8-26 %에서 발생하고(Beveridge, 1983; Laupacis, 1983) 구강위생이 나쁘고 치태지수가 높을수록 발생빈도는 증가한다(Rateitschak-Pluss et al, 1983). Slavin et al(1987)은 Cyclosporin단독 투여시(8%) 보다 Nifedipine과 같이 복용하면 치은증식의 빈

도가 증가(51%)한다고 하였다.

조직학적 소견으로는 상피돌기가 가늘게 신장(thin tubular elongation)되어 있고 상피세포가 극세포층을 이루며 결체조직내 교원질 섬유의 증가와 만성 염증세포 특히 임파구나 형질세포가 증가되어 있는 것이 특징이다(Mariani et al, 1993). 이러한 소견들은 Dilantin, Nifedipine에 의한 치은증식증의 조직소견과 유사하나, 최근의 연구에서는 Phenytoin, cyclosporin, nifedipine에 의한 치은증식증의 조직학적 특징으로 세포의 기질 단백질의 조성과 분포가 달라, 서로 감별진단이 가능하다고도 한다(Ramanos et al, 1993). 한편, Rostock 등(1986)은 결체조직내 섬유아세포의 증가는 보이지 않고 점액성의 변성만이 관찰된다고도 보고하였다.

Cyclosporin복용 환자의 치은 증식의 예방을 위해서는 Cyclosporin치료전에 치태나 치석이 치은증식을 야기하는데 중요한 요소라는 것을 인식시켜 구강위생이 잘 되도록 철저히 교육시키고, 모든 치은 연하 치석 및 연상 치석을 제거하고 불량한 수복물이나 보철물은 제거하여 구강위생이 잘 되도록 대체시켜야 하며, 구호흡과 같은 악습관은 미리 제거하는 것이 좋다. 치은 증식이 일단 발현하면 철저한 구강위생 교육과 전문적인 치석제거술 및 치근 활택술 후 재평가하여 증상이 호전되지 않는다면 치은 성형술이나 치은 절제술과 같은 외과적 제거술이 필요하다. 또한 중요한 점은 Cyclosporin복용동안에 철저한 감시가 필요한데 치은 증식이 완전히 사라진 후에도 주기적으로 장기간 재평가 하는 것이 필요하다(Daley 및 Wysocki, 1984).

결론적으로, 국소적인 염증요소들이 치은증식의 발현에 필수적이며 Cyclosporin은 염증성 조직에 간접적으로 작용하는 것으로 생각되므로 치은증식부의 외과적 절제술후 엄격한 치태조절이 Cyclosporin복용이 필수적인 환자에서 재발을 방지하는데 필요할 것으로 사료된다.

## 요약

Cyclosporin은 이식수술시 사용되는 면역억제제로, 구강내 부작용으로 치은증식증이 많이 보고되

고 있으며, 최근에는 심장, 신장, 간, 폴수, 췌장 등의 장기이식이 증가추세에 있으므로 Cyclosporin에 의한 치은증식증에 많은 관심을 가져야 할 것으로 사료된다.

저자들은 신장이식후 장기간의 Cyclosporine을 복용한 환자에서 발생한 치은증식증 2 증례중, 1 증례에서는 치은절제술을 통해 외과적 제거를 하였으나 불량보철물과 부적절한 치태관리로 인해 재발하였으며, 1 증례에서는 치은절제술을 통한 외과적 제거와 엄격한 치태조절을 시행하여 양호한 결과를 얻었고, 술후 계속적인 약제 복용에도 불구하고 재발의 소견이 없었으므로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- Adams D, Davies G : Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A; A report of two cases. *Br Dent J* 1986; 157: 89.
- Angelopoulos AP : Diphenylhydantoin gingival hyperplasia: A clinicopathological review. I. Incidence, Clinical Features and Histopathology. *J Can Dent Assoc* 1975; 41: 103-106.
- Barak S, Engelberg IS, Hiss J : Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *J Periodontol* 1987; 58: 639-642.
- Bennet JA, Christian JM : Cyclosporin-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 272.
- Beveridge T : Cyclosporin A: An evaluation of clinical results. *Transplant Proc* 1983; 15: 433-437.
- Borel JF, Feurer C, Mavnee C, Stahelin H : Effects of the New Antilymphocyte Peptide Cyclosporin A in Animals. *Immunology* 1977; 32: 1017-1025.
- Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB : Drug induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *J Am Dent Assoc* 1987; 114: 56-60.
- Daley T, and Wysocki G : Cyclosporine therapy: its significance to the periodontist. *J Periodontol* 1984; 55(12): 708-712.
- French-Constant C, Wolman R, Geriant James D : Cyclosporine in Behcet's disease (letter). *Lancet* 1983; 2: 454 .
- Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani K, et al : Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a comprehensive review and analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 715-22.
- Heijl L, Sundin Y : Nifedipine-induced gingival overgrowth in dogs. *J Periodontol* 1988; 60: 104-112.
- Isenberg D, Snaith M, Al-Khader A, et al : Cyclosporin relieves arthralgia, causes angioedema. *N Engl J Med* 1980; 303: 754.
- Kimball O : The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. *JAMA* 1939; 112: 1244-5.
- Laupacis A : Complications of cyclosporin therapy-A comparison to azathioprine. *Transplant Proc* 1983; 15: 2748-2749.
- Laupacis A, Keown PA, Ulan RA, et al : Cyclosporin A: a powerful immunosuppressant. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 1041.
- Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Marzola R, Calura G: Ultrastructural features of cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993; 64: 1092-1097.
- Ota B, Bradley M : Side effects of cyclosporine in 100 renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1983; 15(4): 3150-3156.
- Ramanos GE, Strub JR, Bernimoulin JP : Immunohistochemical distribution of extracellular matrix proteins as a diagnostic parameter in healthy and diseased gingiva. *J Periodontol* 1993; 64: 111.
- Rateitschak-Pluss E, Hefti A, Lortscher R, Theil G : Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237.
- Rateitschak-Pluss E, Hefti A, Rateitschak K : Gingival Hyperplasie bei cyclosporin-A

- medikation. *Acta Parodontol* 1983; 93: 57.
- Rostock MH, Fry HR, Turner JE : Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. *J Periodontol* 1986; 57(5): 294-299.
- Shafer WG, Hine MK, Levy BM : A *Textbook of Oral Pathology*, ed 3. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1974, pp 732-733.
- Slavin J, Taylor J : Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia(letter). *Lancet* 1987; 2(8561): 739.
- Stiller C, Laupacis A, Dupre J, et al : Effects of Cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes Mellitus of recent onset.
- Science* 1984; 223: 1362.
- Tyldesley WR, Rotter E : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br Dent J* 1984; 157(9): 305-309.
- Van der wall EE, Tuinzing DB, Hes J : Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 38-40.
- Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR : Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin-A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 274-278.