

구강 작열감 증후군에서 클로나제팜의 국소적 적용

연세대학교 치과대학 구강내과학교실

심영주 · 최종훈 · 안형준 · 권정승

구강 작열감 증후군은 혀나 구강점막에 객관적인 이상징후(abnormal sign)를 보이지 않으면서 혀 및 구강점막의 지속적인 통증을 보이는 만성 질환이다. 연관된 것으로 추정되는 요인이 다양하고 환자마다 통증 양상이 다소 다르게 나타날 수 있어 적절한 진단 및 효과적인 치료를 제공하기 어려운 경우가 많다.

혀나 구강점막의 작열감은 알리지, 캔디다감염, 부기능습관, 타액선 기능저하 등과 같은 국소요인과 당뇨병, 갑상선기능저하증, 영양결핍 등과 같은 전신적 요인, 그리고 우울증, 걱정, 암공포증 등과 같은 심인성 요인과 연관되어 발생할 수 있다. 그러므로, 임상가들은 작열감을 유발할 수 있는 원인들에 대하여 숙지하고 있어야 하며, 혈액검사 등의 관련 검사를 통한 적절한 평가를 정확하고 세심하게 시행하여 효과적인 치료를 제공할 수 있어야 한다.

이러한 구강 작열감 증후군의 치료에는 약물요법, 인지행동요법, 심리치료 등 다양한 치료들이 시도되어지고 있다. 현재 구강작열감 증후군의 치료에 이용되고 있는 약물에는 클로나제팜(clonazepam), 가바펜틴(gabapentin), 삼환성항우울제(amitriptyline), 알파리포산(alpha-lipoic acid), 캡사이신(capsaicin) 등이 보고되고 있으며, 이 중 클로나제팜을 국소적으로 적용하는 것이 전신 투여하는 다른 약물에 비해 부작용이 적으면서 효과도 상당히 좋은 것으로 보고되고 있다.

이에 구강 작열감 증후군 환자에게 클로나제팜을 국소적으로 적용한 증례를 통해 그 효과를 확인하고자 하였다.

주제어: 구강 작열감 증후군, 클로나제팜, 신경활성 스테로이드

I. 서 론

구강 작열감 증후군(burning mouth syndrome)은 혀나 구강 점막에 객관적인 이상 징후(abnormal sign)를 보이지 않으면서 지속적인 통증을 호소하는 만성 질환이다.^{1,2)} 이러한 구강 작열감 증후군은 주로 혀 부위에 호발하지만, 구개, 입술, 치은 부위에도 나타날 수 있고 주로 양측성으로 나타나지만, 편측으로 나타날 수도 있다. 통증 양상은 화끈거리거나, 따끔따끔하거나, 얼얼한 느낌이 하루 종일 지속되고, 오후로 갈수록 통증이 심해지는 경향이 있으며, 음식물 섭취

시에는 보통 통증이 경감되는 경향을 보인다. 때로는 하악골의 통증, 미각변화, 구강건조감, 지도상설, 균열설, 치아통증, 하악 안정위의 상실, 조절되지 않는 하악골의 긴장감, 두통, 경부 및 견부통, 말할 때의 불편감, 오심, 구토, 연하장애 등과 동반되어 나타나는 경우도 있다고 보고되고 있다.³⁾ 일반적으로 통증으로 인해 잠을 들기가 어렵지만, 한번 잠이 들면 통증 때문에 깨는 일은 거의 없다. 또한 이러한 통증 자체에 대한 스트레스가 동반되기도 하고 불안감, 우울증 등의 심리적인 불안감이 동반되는 경우가 많다.

혀나 구강점막의 작열감은 이악물기, 이갈이 또는 혀내밀기 등의 부기능습관, 알리지, 캔디다감염, 타액선 기능저하와 같은 국소요인과 철, 비타민 B₁₂, 엽산, 아연 등의 영양결핍, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 안지오텐신 전환효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor), 당뇨병 치료제 등의 약물 부작용 등과 같은 전신적 요인, 그리고 우울증, 불안증, 신체형 장애, 암공포증 등과 같은 심인성 요인과 연관되어 발생할 수 있다.⁴⁾ 그러므로, 임상가

교신저자 : 권정승
120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지,
연세대학교 치과대학 구강내과학교실
전화: 02-2228-8880
Fax: 02-393-5673
E-mail : jskwon@yuhs.ac

원고접수일: 2009-10-20
원고수정일: 2009-11-19
심사완료일: 2009-12-03

들은 작열감을 유발할 수 있는 원인들에 대하여 숙지하고 있어야 하며, 임상검사, 임상병리검사, 타액 분비율 검사 등 관련 검사를 통한 적절한 평가를 정확하고 세심하게 시행하여 효과적인 치료를 제공할 수 있어야 한다.

구강 작열감 증후군의 치료는 작열감을 유발할 수 있는 원인이 다양하므로 그 원인을 찾아내어 조절해 주는 것이 필수적이라고 할 수 있다. 하지만 관련 검사상 작열감을 유발할 만한 원인이 존재하지 않거나 관련 원인이 조절되었음에도 통증이 소실되지 않는다면 약물요법, 인지행동요법, 심리치료 등이 도움이 될 수 있다. 현재까지는 이러한 환자들의 치료에 대한 명확한 가이드라인이 존재하지 않는 실정이며, 이에 대한 연구도 충분하지 않은 실정이다.⁵⁾

구강 작열감 증후군의 치료법 중 임의적 임상 시험(Randomized clinical trials)으로 효과가 입증된 치료에는 국소약물치료로 클로나제팜(clonazepam), 전신약물치료로 알파리포산(alpha-lipoic acid), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), 아미של프라이드(amisulpride), 그리고 인지행동요법 등이 있으며, 이 중 국소약물치료인 클로나제팜을 국소적으로 적용하는 것이 전신 투여하는 다른 약물에 비해 부작용이 적으면서 효과도 좋은 것으로 보고되고 있다.^{6,7)} 그 외 경험적으로 이용되고 있는 약물치료로 캡사이신(capsaicin), 리도카인(lidocaine) 등을 국소도포하거나, 삼환성 항우울제(tricyclic antidepressants), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin-Norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 항경련제(anticonvulsants), 벤조디아제핀(benzodiazepines) 등을 전신투여하는 방법이 있다.

최근 각광받고 있는 클로나제팜의 국소적 적용 방법은 1998년 Woda등에 의해 처음 보고되었는데 25명의 환자에게 클로나제팜 타블릿(0.5~1.0mg)을 깨물어 3분 동안 침과 함께 머금고 있다가 뱉도록 하는 방법으로, 하루 2~3회 사용한 결과, 총 76%에서 효과를 보였다고 보고하였다.⁸⁾ 또한 2004년 Gremeau-Richard등은 24명의 환자에게 클로나제팜 타블릿(1.0 mg)을 빨아서 3분 동안 침과 함께 머금고 있다가 뱉도록 하였으며, 73%에서 효과를 보였다고 보고하였다.⁹⁾ 이러한 클로나제팜의 효과는 혈류 내 클로나제팜이 치료용량(therapeutic dose)보다 낮은 농도로 존재하며, 적용 시 10분 이내 빠른 진통효과가 나타나고, 지속시간 또한 짧게 유지되는 것으로 보아

국소적인 효과로 인한 것으로 추정되고 있다.⁷⁾

본 증례 보고에서는, 임상검사 상 객관적인 이상 징후 없이 구강 내 작열감만을 호소하는 환자에서 작열감을 유발할 수 있는 원인들을 관련 검사를 통해 배제한 후 클로나제팜을 국소적으로 적용함으로써 구강 작열감 증후군 환자에서 클로나제팜의 국소적 적용의 효과를 확인하고자 하였다.

II. 임상증례

1. 증례 1

60세 여환이 혀 전방부 배면(dorsal surface)과 위, 아래 입술 점막부위가 화끈거리고 불편하다는 증상을 주소로 내원하였다. 약 1년 전부터 특기할 계기 없이 통증이 시작되었으며, 병력 상 그 동안 스트레스 요인이 존재하였고, 내과, 한의원, 치과 등 여러 분야의 치료를 받으면서 관련 약을 복용하였으나 특별한 호전은 없었다고 하였다. 작열감의 강도는 수치통증등급(Numerical rating scale, NRS) 8이었으며, 하루종일 지속되지만 하루 중의 통증의 변화는 없다고 하였다. 음식물 섭취 시에는 통증이 전혀 없으며, 피로와 스트레스에 의해 악화된다고 하였다. 임상 검사, 치과방사선 사진 상 구강 내 객관적인 이상 소견은 관찰되지 않았다. 백내장, 허리디스크 수술 기왕력 외에는 현재 진단받거나 치료받고 있는 전신질환은 없었으며, 혀 증상 자체에 대한 스트레스 요인 외에 다른 스트레스 요인은 없다고 하였다. 이갈이, 이악물기 등의 부기능 습관은 없다고 하였으며, 혀나 협점막 부위의 압흔 소견도 관찰되지 않았다.

첫 번째 내원 시에 구강 작열감 증후군 진단 하에 구강 내 작열감을 유발할 수 있는 요인을 배제하기 위해 전혈검사(complete blood count), 혈액화학적검사(routine chemistry), 갑상선 기능검사(thyroid function; T3, fT4, TSH), 엽산(folate), 비타민 B₁₂(Vit B₁₂), 혈청 철(serum iron), 페리틴(ferritin)을 포함하는 임상병리검사를 실시하였다. 두 번째 내원 시 타액선 기능 평가를 위해 주의사항을 지키고 내원하도록 하여 오전 중에 spitting method 를 이용하여 전타액분비율을 측정하였다. 임상병리검사 소견은 모두 정상이었으며 비자극성 전 타액(unstimulated whole saliva)이 0.36 ml/min, 자극성 전 타액(stimulated whole saliva)이 0.73 ml/min으로 구강작열감에 대한 타액분비율의 영향은 없는 것으로 평가

되었다. 캔디다 감염으로 작열감이 유발되는 경우를 배제하기 위해 항진균제인 Diflucan[®](fluconazole suspension) syrup을 자기 전 1분간 머금고 있다가 삼키도록 처방하였다. 2주간의 항진균제 사용에도 통증의 정도는 전혀 변화 없다고 하여 클로나제팜을 국소적으로 적용하기로 하였다. 클로나제팜 (0.5 mg)을 가루로 만들어 불편한 혀 부위에 잘 닿도록 3분 동안 머금고 있다가 뱉어내도록 하였으며, 하루 세 번 식후에 사용하도록 하였다. 사용 2주 후, 6주 후에 재내원하여 통증의 정도를 평가하였다. 그 결과 2주 후 내원 시 통증의 정도는 NRS 4, 사용 6주째에는 NRS 2로 통증이 감소되었다. 사용 14주째에는 불편감 소실되어 치료를 종료하였다.

2. 증례 2

50세 여환이 약 3-4년 전부터 혀 배면이 전반적으로 갈라지고 아프다는 것을 주소로 내원하였다. 통증은 특별한 계기 없이 발생하였다고 하였으며 하루 중의 변화는 없고 식사시 전혀 통증이 없다고 하였다. 구강 작열감 증후군 진단 하에 증례 1과 동일한 진단 및 치료 과정을 거쳐 작열감을 유발할 수 있는 다른 요인들을 배제한 후(증례 3,4,5,6의 경우도 동일한 과정으로 진행하였다.) 클로나제팜을 국소적으로 적용하였다. 초진시 통증의 정도가 NRS 6 이었고, 사용 2주째 NRS 4, 사용 6주째 NRS 2로 통증의 정도가 감소함을 알 수 있었다. 이 증례 역시 사용 5개월 후 불편감 소실되어 치료를 종료하였다.

3. 증례 3

54세 여환이 약 6개월 전 우측 하악 제2소구치 부위의 임플란트 보철물 치료 후 우측 혀 가장자리의 통증을 주소로 본과에 내원하였다. 스트레스 요인 없다고 하였으며, 식사 시 통증은 전혀 없었으며 하루 중의 변화도 없다고 하였다. 다른 신경학적 증상은 없었으며, 금속에 대한 알러지 또한 의심되지 않는 상태였다. 구강 작열감 증후군으로 진단되어 클로나제팜을 국소적으로 적용하였으나 전혀 호전을 보이지 않아 노르트립틸린(nortriptyline, Sensival[®]), 가바펜틴(gabapentin, Neurontin[®]), 클로르다이제폭사이드(chlordiazepoxide, Liberty[®])를 사용한 전신약물요법을 시도하였으나 역시 증상의 개선이 전혀 없었다.

4. 증례 4

63세 여환이 특별한 계기 없이 약 5개월 전부터 혀 배면이 갈라지고 아프며, 혀 양측 가장자리가 화끈거리고 신맛이 난다는 것을 주소로 내원하였다. 식사 시 통증 전혀 없으며, 오전에는 증상이 덜하나, 자기 전 증상이 제일 심하다고 하였다. 전신 병력상 역류성 식도염 있었고, 내원 일주일전에 타병원에서 혀 증상과 관련하여 전신적인 종합검진 받은 상태로 내원하였다. 다음 번 내원하였을 때, 종합검진의 검사결과는 객관적으로 이상소견 없는 상태이었으며, 구강내과에서 실시한 관련 검사에서도 원인이 될 만한 요인을 발견할 수 없었다. 클로나제팜을 국소적으로 적용한 결과, 초진시 NRS 6이었던 것이 사용 2주 후 NRS 3, 사용 6주째는 NRS 2로 증상이 완화됨을 보였다. 통증이 완화되고 있었으나 환자의 개인적 사정으로 인해 더 이상 내원하지 못하였다.

5. 증례 5

63세 여환이 혀 배면이 전반적으로 화끈거린다는 것을 주소로 내원하였다. 한달 전 가정 문제로 극심한 스트레스를 받고 난 후 증상이 발생하였으며, 식사 시에는 전혀 통증 없고, 오후에 증상이 심하다고 하였다. 전신질환으로는 항고혈압제(베타 차단제)를 투약하고 있었으며, 일주일에 한 번씩 골다공증으로 포사맥스를 투약하고 있다고 하였다. 클로나제팜을 국소적으로 적용한 결과 초진 시 NRS 8, 사용 2주째 NRS 4, 사용 6주째 NRS 2로 통증이 감소함을 알 수 있었다. 사용 4개월째 특별한 불편감이 없다고 하여 치료를 종료하였다.

6. 증례 6

71세 여환이 약 두 달 전에 하악 양측 중절치 발치 후, 하악 양측 측절치를 지대치로 하는 고정성 계속 가공 의치 제작을 위해 임시 보철물 장착 후부터 발생한 혀 끝 부위의 통증을 주소로 본과에 내원하였다. 상기 통증으로 인하여 최종 보철물 교체 후에도 통증이 지속되었고 하악 전치부 치주치료를 시행하였으나 통증 지속되어 구강내과로 의뢰되었다. 식사 시에는 통증이 전혀 없다고 하였으며, 통증의 하루 중의 변화는 없다고 하였다. 현재 가정문제로 인하여 스트레스 요인 존재한다고 하였다. 클로나제팜을 국소적

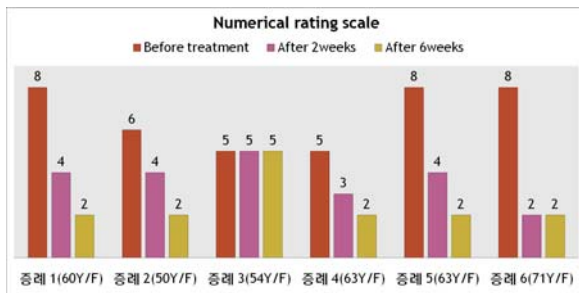


Fig. 1. 클로나제팜의 국소적 적용에 따른 수치통증등급 (NRS)의 변화

으로 적용한 결과 초진시 NRS 8, 사용 2주째 NRS 2, 사용 6주째 NRS 2로 통증이 감소하였으며, 사용 8주째에 특기할 불편감 없다고 하여 치료를 종료하였다.

앞에서 열거한 6 증례들의 결과이다. 한 명을 제외한 나머지 5명의 증례에서 클로나제팜을 국소적으로 적용했을 때 현저한 통증 감소를 보였다(Fig. 1).

III. 고 찰

구강 작열감 증후군의 발생 기전에 대한 가설로서, 타액 성분 변화에 의한 신경병증 또는 신경 전달장애, 삼차 신경의 흥분을 유발하는 흑질선조체 도파민계 (Nigrostriatal dopaminergic system)의 변화, 고삭 신경(tympanic nerve)이나 설인 신경(glossopharyngeal nerve) 손상으로 인한 미각손상으로 인하여 작은 체성 구심 신경(small somatic afferents)에 대한 중추억제(central inhibition) 효과의 소실, 삼차신경의 외상성 손상 또는 대상포진 바이러스 감염 등에 의한 교감신경매개 신경병증 등이 제시되어 왔다.¹⁰⁾

현재까지 명확한 연관성은 밝혀지지 않았으나 최근에는 구강 작열감 증후군도 일종의 신경병증성 통증으로 이해하고 있는 추세이며 이와 관련된 치료들이 많이 시도되고 있다.¹¹⁾ 이와 관련하여 2009년 Woda 등은 신경활성 스테로이드(neuroactive steroid)의 조절부전(dysregulation)을 가설로서 제시하였다.¹¹⁾ 신경활성 스테로이드는 국소 부위에서 합성되어 신경재생과 신경보호의 기능을 가지고 있는데 국소부위의 신경활성 스테로이드 합성에 문제가 생겨 구강에 한정되어 통증이 발생하며 클로나제팜을 국소적으로 적용하면 구강 점막의 스테로이드 합성(steroidogenesis)에 관여하는 말초 벤조다이아제핀 수용기(peripheral benzodiazepine receptor)에 작용하게 되어 신경활성 스테로이드가 생성되게 한다는 것

이다.⁸⁾

또한, 만성 스트레스에 의해 DHEA(dehydroepian-drosterone), prognanolone, 프로게스테론(progesterone) 등의 부신 스테로이드(adrenal steroid)가 감소되더라도 폐경기 이전에는 에스트로젠, 프로게스테론 등의 생식샘 스테로이드(gonadal steroid)에 의해 국소 부위에서 신경활성 스테로이드가 합성되기 때문에 부신 스테로이드 감소에 의한 신경활성 스테로이드의 조절 부전을 보상할 수 있으나 폐경 이후에는 이에 의한 보상 작용마저 소실되므로 폐경 이후 유병율 증가를 설명할 수 있다고 하였다.¹¹⁾

구강 작열감 증후군은 현재까지도 그 원인과 기전이 명확히 밝혀지지 않은 만성 질환이다. 그러므로 구강 내 작열감을 주소로 내원한 환자에게 있어 세심한 병력청취와 임상검사 및 관련검사를 통해 적절한 평가를 시행하여 효과적인 치료를 제공할 수 있어야 한다. 환자가 구강 작열감 증후군이라고 진단이 되었을 때, 임상가는 환자에게 이 질환에 대해 믿을 수 있는 설명을 할 수 있어야 하며, 심각한 질환이 아니라는 것을 강조하여 환자를 안심시킬 필요가 있다. 모든 경우에 있어서 만족할만한 치료 효과를 보이는 것은 아직 없지만, 앞선 증례에서 적용하였듯이 클로나제팜을 국소적으로 적용하는 것은 구강 작열감 증후군 환자의 통증 감소에 상당한 효과를 보였다. 그러나 모든 증례에 효과가 있지는 않았으며, 이에 대해 논리적으로 설명할 근거가 아직까지는 많지 않다. 앞으로 이 부분에 있어서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되며 클로나제팜의 국소적 적용에 대한 장기간의 사용에 따른 효과 및 부작용에 대한 연구 또한 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Grinspan D, Fernandez Blanco G, Allevato MA et al. Burning mouth syndrome. *Int J Dermatol* 1995;34 (7):483-487.
2. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63 (1):30-36.
3. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:278-287.
4. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2008;20:255-271.
5. Carey Rivinius. Burning mouth syndrome : indentification, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Nurse*

- Pract 2009;21(8):423-9.
6. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, Laat AD. Management of burning mouth syndrome : systemic review and management recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103 (suppl 1): S39.e1-S39.
 7. Maria PMS, Cesar SL, Francisco J, Silvestre D. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome : A review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12:299-304.
 8. Woda A, Navez ML, Picad P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia(Burning mouth syndrome). J Orofac Pain 1998;12(4):272-278.
 9. Gremeau-Richard C, Woda A, Marie LN, Attal N et al. Topical clonazepam in stomatodynia : a randomized placebo-controlled study. Pain 2004;108:51-57.
 10. Crispian Scully. Oral and maxillofacial medicine. 2nd ed., Philadelphia, 2008, Churchill livingstone Elsevier, pp. 171-176.
 11. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C et al. Steroid dysregulation and stomatodynia(Burning mouth syndrome). J Orofac Pain 2009;23(3):202-210.

- ABSTRACT -

Topical Application of Clonazepam to Burning Mouth Syndrome

Young-Joo Shim, D.D.S., Jong-Hoon Choi, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.,
Hyung-Joon Ahn, 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, College of Dentistry, Yonsei University

Burning mouth syndrome (BMS) is defined as burning pain in the tongue or other oral mucous membrane associated with normal sign and laboratory findings at least 4 to 6 months. There are many factors that affect this condition and the pain characters are various among the sufferers, so it is difficult to diagnose exactly and treat properly.

The cause of BMS is currently unknown. The etiology is presumed to be that it is related with local, systemic and psychogenic factor. The BMS is related with local factor such as allergic reaction, oral fungal infection(candidiasis), parafunctional oral habits and systemic factors such as diabetes mellitus, hypothyroidism, nutritional deficiencies(vitamin B₁₂, folic acid), hyposalivation and psychogenic factor such as depression, anxiety, cancerphobia. So clinicians must be aware of these factors and can give proper treatment options to patients.

The management of BMS are pharmacologic management, cognitive behavioral therapy and psychotherapy treatment. Clonazepam, gabapentin, amitriptyline, alpha-lipoic acid and capsaicin are used to manage the BMS. Among these, topical clonazepam is reported that the effect is higher than systemic medication and the complications are rare.

This case report is about some cases of the effect of topical clonazepam on BMS.

Key words: Burning mouth syndrome, Clonazepam, Neuroactive steroid
