

시메티딘 고용량 투여용법에 의한 편평사마귀 치료

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학 연구소

박창욱 · 정기양 · 정우길

=Abstract=

Treatment of Verruca Plana with High Dose Cimetidine Therapy

Chang Ook Park, M.D., Kee Yang Chung, M.D., Woo Gil Chung, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: It is often a difficult problem for dermatologists to treat verruca plana. Cimetidine is a H₂ histamine receptor antagonist that has been used mainly to treat peptic ulcer disease. The successful use of cimetidine in the treatment of viral warts has been reported previously using doses of 40 mg/kg/day and has the advantage of being painless and easy to administer.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the clinical effects of high dose cimetidine therapy for verruca plana.

Methods: Thirty-six patients with verruca plana were treated with high dose cimetidine therapy (22 females, 14 males; age range 7-56 years).

Results: Of the 36 patients who completed the study, 15 patients (41.7%) showed complete remission. 8 patients (22.2%) showed partial remission. There was no significant differences among the complete remission, the partial remission and the no response groups. There were a few adverse effects including transient liver enzyme elevation and gynecomastia which were normalized after the cimetidine was discontinued.

Conclusion: High dose cimetidine therapy is an effective treatment modality for verruca plana without severe adverse effects. (*Korean J Dermatol* 2005;43(4):475~479)

Key Words: Verruca plana, Cimetidine, High dose therapy

서 론

편평사마귀(vERRUCA PLANA)는 주로 소아와 30대 전후 성인의 안면부에 호발하며 다발성으로 발생하여 미용적으로 문제를 일으킨다¹. 편평사마귀를 치료하는 방법은 크게 파괴적인 방법과 비파괴적인 방법으로 나뉘며, 이중 비파괴적인 방법은 주로 면역학적인 기전을 이용한다. 사마귀를 면역학적인 기전으로 치료하는 방법은 dinitrochloro-

〈접수: 2004년 12월 10일〉

*본 논문의 요지는 2004년 제56차 대한피부과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

교신저자: 정우길

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)361-5736 Fax: 02)393-9157

E-mail: wgchung@yumc.yonsei.ac.kr

robenzene (DNCB), diphenylcyclopropenone (DPCP) 같은 자연성 과민반응을 증강시키는 약제를 도포하는 방법과 인터페론을 병변내 주사하는 방법, 그리고 자가사마귀추출물로 감작시키는 방법 등이 있다²⁻⁵. 최근 심상성 사마귀(*verruca vulgaris*)의 치료에 시메티딘을 고용량으로 복용하는 방법이 간헐적으로 시도되어 통증, 흉터 등의 부작용이 없는 좋은 치료법으로 보고되고 있다⁶⁻¹¹. 하지만, 편평사마귀에서의 시메티딘 고용량 치료의 효과에 대해서는 6명의 환자를 대상으로 한 소규모 연구만 보고되어 있다⁷. 저자들은 편평사마귀를 가진 36명의 환자를 대상으로 고용량 시메티딘을 투여한 후 그 결과를 분석하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2004년 8월까지 연세대학교 의과대학

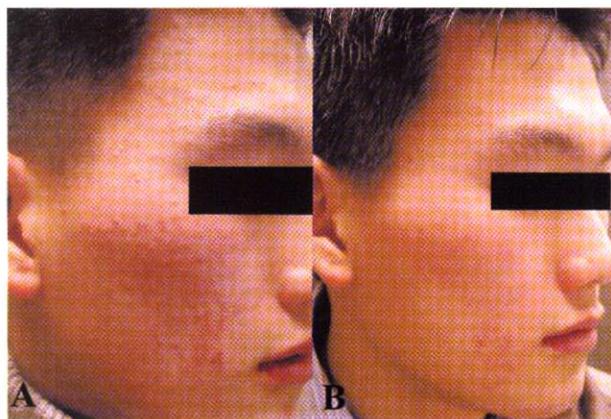


Fig. 1. A 23-year-old man with multiple flat warts before (A) and at the end (B) of treatment for 6 weeks, showing complete remission of the warts on the face

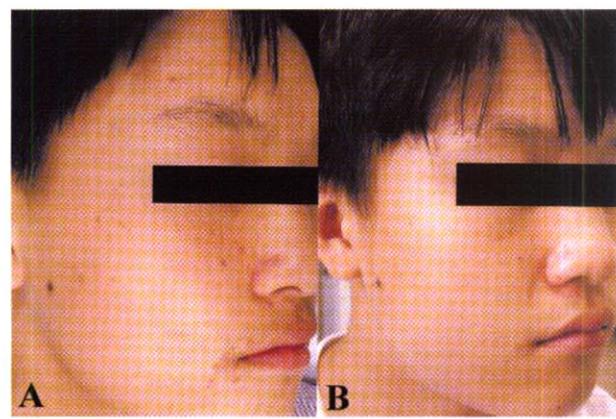


Fig. 2. A 15-year-old boy with scattered flat warts before (A) and at the end (B) of treatment for 14 weeks, showing partial remission of the warts on the face

Table 1. Characteristics of patients with verruca plana

Characteristics	Patients (N=36)
<i>Age, years</i>	
Mean	27.4
Range	7-56
<i>Sex</i>	
F	22
M	14
<i>Location of warts</i>	
Face / Neck	19
Face / Neck / Extremities	10
Extremities	5
Trunk/Extremities	1
Whole body	1
<i>Previous treatment</i>	
DPCP	9
DNCB	3
CO ₂ laser	2
DPCP and CO ₂ laser	1
DNCB and CO ₂ laser	1

DPCP: diphenylcyclopropenone, DNCB: dinitrochlorobenzene

부속 세브란스병원 피부과에 내원하여 편평사마귀로 진단된 36명의 환자를 대상으로 하였다. 임상적으로 진단이 확실하지 않은 14명의 환자는 치료 전에 조직검사를 통하여 편평사마귀로 확진하였다.

2. 치료방법

체중에 따라 kg당 40 mg의 시메티딘을 하루에 2번 복하였다. 치료는 12주 이상 반응이 없거나 심각한 부작용이 관찰되어 투약을 지속할 수 없을 때 중단하였다. 그

리고 병변이 완전히 소실되면 치료를 종결하였다. 대상환자 중 20명은 초기 내원시부터 본 치료를 시행하였으며, 그 외 16명은 시메티딘 치료 전에 DPCP (9명), DNCB (3명), CO₂ 레이저 치료(2명), DPCP와 CO₂ 레이저 병합치료 (1명) 그리고 DNCB와 CO₂ 레이저 병합치료(1명)를 받았으나 호전되지 않아 본 치료를 시행하였다. 설사나 복통, 어지러움이나 두통 같은 부작용이 발생하였을 때는 시술자에게 즉시 알리도록 하였다.

3. 임상적 평가

사마귀의 크기와 숫자가 감소하기 시작하는 것을 초기 반응이 일어나는 것으로 보았다. 50% 이상 병변의 크기나 숫자는 감소했지만 더 이상의 호전이 없는 경우를 부분관해(partial remission)로 정하였고, 병변이 완전히 사라지고 피부주름이 정상으로 환원되며 이후 최소한 3개월 이상 병변이 생기지 않는 것을 확인하고 이를 완전관해(complete remission)로 정의했다. 통계학적인 분석은 SAS 통계프로그램의 ANOVA와 Fisher exact test를 이용하여 시행하였다. 통계학적 유의수준은 *p*값 0.05 이하로 정하였다.

결 과

1. 환자

36명 중 14명(38.9%)은 남자였고 22명(61.1%)은 여자였다. 연령은 7세에서 56세까지로 다양하였으며 평균 연령은 27.4세였다. 임산부나 시메티딘과 상호작용을 하는 phenytoin, theophylline, digoxin 등의 약물을 복용하는 환자는 제외하였다. 이환된 부위는 두경부만 침범한 경우가 19명, 두경부와 사지를 침범한 경우가 10명, 사지만 침범

Table 2. Effects and comparison of the groups' responses to the therapy

Characteristics	Complete Remission (N=15)	Partial Remission (N=8)	No Remission (N=13)	P
Age, years (range)	27.1(7-45)	23.9(15-33)	30(19-56)	>.05*
Duration of disease, years (range)	3.4(1/6-8)	3.9(1-8)	3.9(1/4-10)	>.05*
Initial response, weeks				>.05†
0-4	7	3	-	
5-8	6	3	-	
9-12	2	2	-	
Previous treatment	7	4	5	>.05†
Side effects				>.05†
Pruritus	1	-	2	
Erythema with pruritus	1	-	-	
Liver enzyme elevation	1	-	-	
Gynecomastia	1	-	1	

*Statistical analysis performed using ANOVA test, †Statistical analysis performed using Fisher exact test

한 경우가 5명, 체간과 사지를 침범한 경우가 1명 그리고 전신을 침범한 경우가 1명이었다. 시메티딘 투여 전까지의 유병기간은 2개월부터 10년까지 다양하였다(Table 1).

2. 치료 효과

환자들은 각각 최소 8주에서 최대 32주까지 치료 받았으며, 초기반응은 1주에서 12주 사이에 나타났다. 치료종결시 총 36명의 환자 중에서 15명의 환자가 완전관해(41.7%)를 보였고(Fig. 1), 8명의 환자에서는 부분관해를 보여(Fig. 2) 총 63.9%의 관해율을 보였다.

완전관해를 보인 15명의 환자의 평균 연령은 27.1세였으며 평균 유병기간은 3.4년, 평균 초기반응은 5.4주였으며 병변의 완전소실까지 평균 16.5주 걸렸다. 부분관해를 보인 8명의 환자의 평균연령은 23.9세였으며 평균 유병기간은 3.9년, 평균 초기반응은 6.1주이었다. 반면 관해를 보이지 않은 13명의 환자의 평균연령은 30세였으며 평균 유병기간은 3.9년이었다(Table 2). 관해를 보이는 경우가 관해를 보이지 않은 경우보다 평균 연령이 적고 평균 유병기간이 짧았지만 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$). 초기반응이 빠를수록 완전관해를 보이는 경향을 보였으나 통계학적으로 의의는 없었다($p>0.05$). 전치료에 저항하여 본 치료를 받은 군보다 초기부터 이 치료를 받은 군의 관해율이 더 높은 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$).

3. 부작용

치료시 부작용은 3명의 환자에서 소양증이, 1명의 환자에서 홍반과 소양증이, 1명의 환자에서 간효소수치 상승이 관찰되었으나 치료 중에 사라져 치료를 지속하였다.

또한 2명의 환자에서는 여성형유방(gynecomastia)이 관찰되어 치료를 중단하였으며 치료중단 후 정상 유방으로 회복되었다. 부작용이 있는 환자에서 관해율이 더 높았지만 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$).

고 찰

시메티딘을 고용량으로 복용하는 방법은 최근에 심상성 사마귀나 전염성 연속종, 사마귀양 표피이형성증, 편평사마귀에서 시도되어 왔으나 그 치료효과는 아직 논란이 많다⁶⁻¹⁶. 시메티딘의 고용량 투여는 억제 T세포의 히스티민 수용체를 차단하여 억제 T세포를 억제하고 이로 인해 분열촉진제에 대한 반응을 증가시키고 IL-2 생성을 증가시키며 건강한 성인에서의 CD4 양성림프구의 수를 증가시키게 되어 결과적으로 자연성 과민반응과 세포매개성 면역을 강화시키는 작용을 통해 치료효과를 나타내게 된다¹⁷⁻¹⁹. 최근 시메티딘이 바이러스에 감염된 각질세포에서 분비되는 IL-18의 활성을 증가시키지 않으면서 Th1 세포에서 분비하는 IL-2와 IFN- γ 의 활성을 증가시키는 작용이 사마귀의 치료에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다²⁰.

편평사마귀를 시메티딘으로 치료한 경우는 1993년 최등⁷이 편평사마귀 6예에서 고용량 시메티딘을 사용하여 66.6%의 완전관해율을 보고한 경우가 있으나 환자의 수가 적어서 객관화하기에는 어려움이 있다. 김 등²¹의 경우는 3명의 편평사마귀에서 1명이 완전관해를 보여 33.3%의 완전관해율을 보였으나 역시 환자군이 적은 문제점이 있다. 본 연구에서는 41.7%의 완전관해율을 보여 최 등⁷의 보고보다 낮으나 김 등²¹의 보고보다는 높은 완전관해

율을 보였다. 최 등⁷은 완전관해를 보인 환자에서 홍반이 관찰되며 50%에서 소양증을 동반한다고 하였으나, 김 등²¹은 반응이 없는 환자 1명에서만 소양증을 보고하였다. 본 연구에서는 완전관해를 보인 15명의 환자 중 단지 2명이 소양증과 홍반(1명은 소양증, 1명은 소양증과 홍반)을 보였고 반응이 없는 환자 2명에서도 소양증을 보여, 이전에 치료예측 정후로 보고된 소양증과 홍반이 본 연구에서는 시메티딘의 치료효과의 예측에 도움이 되지 못하였다. 최 등⁷은 완전관해를 보인 환자의 평균 치료기간을 4주로 보고하였고, 김 등²¹은 완전관해를 보인 1명의 치료기간을 2주로 보고하였지만, 본 연구에서는 완전관해를 보인 환자의 평균 치료기간이 16.5주로 이전의 보고보다는 길었다.

평균 연령이 적고 평균 유병기간이 짧을수록, 초기반응이 빠를수록 그리고 초기부터 이 치료를 받을수록 관해율이 높은 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$). 부작용이 있을수록 관해율이 더 높은 경향을 보였지만 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$). 따라서 시메티딘 치료효과를 예견할 수 있는 임상적 특징은 없으며, 완전관해를 보인 경우 초기반응이 1주와 12주 사이에 관찰되므로 김 등²¹의 경우에서처럼 시메티딘으로 치료할 경우 적어도 12주까지는 반응을 기다려 보는 것이 좋을 것으로 사료된다.

박 등²²이 DPCP와 DNCB 면역요법으로 편평사마귀를 치료한 보고에는 각각 81.3%와 67.9%의 완전관해율을 보여, 본 연구결과보다 높은 치료 효과를 보였지만 다른 보고는 낮은 완전관해율의 보고도 있어 논란의 여지가 있는 실정이다²³. 그리고 DPCP와 DNCB 면역요법의 부작용으로 알레르기성 접촉피부염, 림프절증, 피부묘기증, 두드러기, 원격 부위 피부염, 전신적 소양증 등의 전신적인 부작용과 도포 부위에 소양감, 발적, 부종, 수포, 파색소침착 등의 국소적인 부작용이 발생할 수 있으며, 특히 DNCB의 경우는 발암성도 보고되고 있다²². Griseofulvin 내복과 DPCP, DNCB 면역요법을 병용하여 편평사마귀를 치료한 정 등²⁴의 연구에서는 87.5%의 관해율을 보여 본 연구에서의 63.9%의 관해율보다 높았지만, 두통, 소화기 장애(구토, 설사, 오심 등), 광파민성 피부염, 빈혈, 신경염 및 신장애, 현훈, 시력감퇴, 림프구 감소증 등의 부작용이 발생할 수 있다. 최근 이 등²⁵은 편평사마귀를 Q-switched alexandrite 레이저로 효과적으로 치료하였다고 보고하였지만, 28%의 낮은 완전관해율과 치료 후의 파색소침착이나 흉터 등의 부작용, 그리고 비교적 고가의 치료비용이 문제점으로 지적된다.

시메티딘을 고용량으로 복용시 오심, 설사, 피부발진, 그리고 어지럼증 같은 부작용이 나타날 수 있지만, 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 1명에서 간효소수치 상승이

관찰되었으나 치료 중 정상화 되었으며, 2명에서 여성형 유방이 관찰되었으나 치료중단 후 정상 유방으로 복구되었다. 따라서 시메티딘의 고용량 투여용법은 기존의 여러 가지 편평사마귀 치료법에 비해 통증이 없고, 반흔을 남기지 않아 미용상 뛰어나며 발암성이나 심각한 부작용이 없는 비교적 안전한 치료법으로 생각된다.

결 론

저자들은 2000년 1월부터 2004년 8월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 피부과에서 편평사마귀로 진단된 36명의 환자에게 시메티딘을 고용량으로 투여한 후 치료 효과 및 부작용을 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 36명중 14명은 남자였고 22명은 여자였으며, 연령은 7세에서 56세까지로 평균 연령은 27.4세였다.

2. 총 36명의 환자 중에서 15명의 환자가 완전관해(41.7%)를 보였고 8명의 환자는 부분관해를 보여 총 63.9%의 관해율을 보였다.

3. 평균 연령이 적고 유병기간이 짧을수록, 초기반응이 빠를수록 그리고 초기부터 이 치료를 받을수록 관해율이 높은 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다($p>0.05$).

4. 치료시 부작용은 3명의 환자에서 소양증이, 1명의 환자에서 홍반과 소양증이 그리고 1명의 환자에서 간효소수치 상승이 관찰되었으나 치료 중 사라졌다. 2명에서는 여성형유방이 관찰되었으나 치료중단 후 정상 유방으로 회복되었다.

이상의 결과를 볼 때, 고용량 시메티딘을 이용한 편평사마귀 치료법은 심각한 부작용이 없는 비교적 안전하고, 또한 효과적인 치료법으로 편평사마귀 치료에 일차적으로 사용할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Cobb MW. Human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 1990;22:547-566
- Lee JH, Hong CK, Ro BI. Immunotherapy of wart with dinitrochlorobenzene in children. Kor J Dermatol 1991; 29:500-505
- Kim YJ, Choi KC. The effects of bleopuncture technique in the treatment of warts. Kor J Dermatol 1994;32: 446-450
- Werfel S, Wolff H. Bleomycin prick in therapy-resistant verruca vulgaris. Hautarzt 2001;52:638-641
- Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev

- 2001;2:CD001781
6. Gooptu C, Higgins CR, James MP. Treatment of viral warts with cimetidine; an open-label study. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:183-185
 7. Choi YS, Hann SK, Park YK. The effect of cimetidine on verruca plana juvenalis: clinical trials in six patients. *J Dermatol* 1993;20:497-500
 8. Karabulut AA, Sahin S, Eksioglu M. Is cimetidine effective for nongenital warts: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1997;133:533-534
 9. Orlow SJ, Paller A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol* 1993;28: 794-796
 10. Glass AT, Solomon BA. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults. *Arch Dermatol* 1996;132:680-682
 11. Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1005-1007
 12. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients. *Pediatr Dermatol* 1996;13:310-312
 13. Cunningham BB, Paller AS, Garzon M. Inefficacy of oral cimetidine for nonatopic children with molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol* 1998;15:71-72
 14. Yashar SS, Shamiri B. Oral cimetidine treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol* 1999;16:493
 15. Micali G, Nasca MR, Dall'Oglio F, Musumeci ML. Cimetidine therapy for epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S9-10
 16. de Oliveira WR, Neto CF, Rivitti EA. The lack of a clinical effect of cimetidine in the treatment of epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:e14
 17. Brockmeyer NH, Kreuzfelder E, Guttmann W, Mertins L, Goos M, Ohnhaus EE. Cimetidine and the immune-response in healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1989; 93:757-761
 18. Katoh J, Tsuchiya K, Sato W, Nakajima M, Iida Y. Cimetidine and immunoreactivity. *Lancet* 1996;348:404-405
 19. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, et al. The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1999;89:218-224
 20. Mitsuishi T, Iida K, Kawana S. Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-gamma expression but not IL-18 expression in lesional skin. *Eur J Dermatol* 2003;13:445-448
 21. Kim KH, Chung KY. Treatment of multiple warts with high dose cimetidine therapy. *Kor J Dermatol* 2002;40: 1374-1378
 22. Park JH, Kim S-J, Lee S-C, Won YH, Chun IK. Comparative studies in the therapeutic effects between DNCB and DPCP in the verruca plana. *Kor J Dermatol* 1997; 35:1082-1087
 23. Shah KC, Patel RM, Umrigar DD. Dinitrochlorobenzene treatment of verruca plana. *J Dermatol* 1991;18:639-642
 24. Jeong S-W, Cha S-H, Park SD. Combination therapy with griseofulvin and immunotherapy (DNCB, DPCP) on plane warts. *Kor J Dermatol* 1999;37:320-324
 25. Lee M-W, Choi J-H, Sung K-J, Moon K-C, Koh J-K. Treatment of verruca plana by alexandrite laser. *Kor J Dermatol* 2000;38:864-867