

弗素가 發育中인 白鼠硬組織의 無機質代謝 및 弗素沈着도에 미치는 影響에 關한 研究

THE EFFECT OF SYSTEMICALLY ADMINISTERED FLUORIDE DURING TOOTH DEVELOPMENT ON THE CONTENTS OF TRACE ELEMENTS IN HARD TISSUES

Cheong, Dong-Kyun. D. D. S.

Dept. of Dental Pharmacology School of Dentistry, Seoul National University

서울大學校 齒科大學 齒科藥理學教室

丁 東 均

緒 論

齒牙의 形成期中에 弗素를 投與할 경우 가장 뚜렷한 抗齶齒效果가 있다는것이 證明된 以來 이에 따르는 上水道弗素化計劃이 활발히 추진되어 온것은 周知의 事實이다. Weaver¹⁾(1944)는 弗素의 抗齶齒效果가 齒牙萌出 前 및 萌出 直後에 投與하는 것이 가장 뚜렷하다고 하였고, Jenkins²⁾(1955)는 齒牙의 石灰化時期에 投與하는 것이 가장 效果의 이라고 하였다. 그러나 萌出直後期에 어느 때 까지 齒牙가 계속 石灰化되며 弗素가 어느程度까지 incorporation되는지는 確實하지 않다. 일찌기 Weidmann³⁾(1962)은 弗素의 抗齶齒效果에 對한 研究에서 永久齒가 萌出하는 點이 사람과 유사한 고양이를 實驗動物로서 使用하였고, Saunders⁴⁾等(1969)은 개를 實驗動物로서 使用하여 石灰化程度와 弗素의 沈着도는 並行한다고 하였다. 現今 抗齶齒研究를 위한 實驗動物로서는 離乳期 또는 離乳直後期의 白鼠를 가장 많이 使用하고 있으나 이때는 이미 三大臼齒의 萌出이 終了된 時期이다. 그러나 사람에서는 石灰化가 不全한 乳齒 또는 永久齒의 形成期부터 弗素를 投與하고 있음으로 實驗時期에 있어 큰 差異가 있다.

著者は 이런點을 감안하여 白鼠에 있어서 齒牙形成의 여러時期에 여러 用量的 弗素를 投與하여 齒牙 및 各種

骨에 있어서 石灰化度 및 數種無機物質의 濃度를 測定하고 caries發生에 미치는 影響을 관찰코저 하였다.

實驗材料 및 方法

第一部實驗 :

實驗動物을 四大群으로 分類하여 第一大群은 生理食鹽水, 第二大群은 2mg/kg, 第三大群은 10mg/kg, 第四大群은 20mg/kg의 NaF를 生理食鹽水에 溶解하여 每日一回 白鼠의 體重을 計量한 後 腹腔內注射하였다. 또한 各群은 三小群으로 分類하여 第一小群은 生後 5일부터 20일까지 第二小群은 生後 15일부터 35일까지 第三小群은 生後 5일부터 35일까지 投與하고 最後日에 犧牲시켰다.

第二部實驗 :

第一部實驗計劃이 完了된 各群의 動物을 100日間 NaF를 投與하지 않고 齶齒誘導食餌와 蒸溜水로서 飼育하여 實驗에 供試하였다.

標本蒐集 :

上下顎 第一臼齒의 齒冠을 齒根으로부터 切斷하여 2개의 齒冠을 一標本으로서 수집하였고 骨은 Diaphyses, Metaphyses, Epiphyses 別로 수집하여 乾燥한 狀態에서 軟組織 및 不純物을 除去한 後 實驗에 供試하였다.

標本製作 :

수집된 標本은 100°C에서 2日間 乾燥시켜 100mesh screen에 通過하도록 粉末로 만든 後에 齒牙에 있어서 는 Manly and Hodge 法의 Gilda⁵⁾變法(1951)인 Bromoform-Acetone floatation 法으로 Enamel과 Dentin 을 分離한後 標本의 一部는 CO₂測定을 위해서 저장하였고 殘餘部는 Furnace에서 Ash로 만들어 0.5N Perchloric Acid에 溶解시켜 F, Mg, Zinc, Ca, P의 測定에 供試하였다. 分離된 Enamel과 Dentin은 Hutton의 Schiff Reagent Technique⁶⁾(1953)에 依해서 純度를 確認하였다.

定 量 :

弗素는 McCann⁷⁾(1968)法에 依하여 Fluoride Ion Activity Electrode를 Coleman의 Expanded Scale pH Meter에 連結하여 定量하였고 Mg 및 Zn은 Atomic Absorption Spectrophotometer를 利用하여 定量하였다. Carbonate는 Taylor et al⁸⁾(1960)에 따라 測定하였고 Ca은 Eriochrome Blue SE를 指示藥으로 使用하여 Kovacs⁹⁾法에 依하여 測定하였고 P는 Kuttner¹⁰⁾法에 依하여 測定하였다.

實 驗 成 績

I) 白鼠齒牙中の 여러 Trace Element의 濃度

A) 20mg/kg의 NaF를 投與한 白鼠의 第一臼齒의 弗素濃度 :

20mg/kg의 NaF를 제一小群은 5일부터 35일까지 제二小群은 5일부터 20일까지 제三小群은 15일부터 35일까지 投與한 群에 있어서 Enamel과 Dentin中の 弗素濃度는 다음과 같다(Table 1).

Dentin中の F濃度는 Enamel中 F濃度の 3倍乃至 5倍 높으며 F의 投與期間이 길수록 Enamel이나 Dentin에 沈着되는 F濃度는 增加하였다. Enamel에 있어서 生後 5일부터 35일까지 投與한 群은 5일부터 20일까지 投與한 群에 比해서 5日間이나 投與期間이 길었으나 Enamel의 F농도는 71% Dentin의 F농도는 31%가 적었다. 이것은 白鼠의 第一臼齒가 生後 11日頃에 石灰化가 完成되고 19日頃에 萌出되는 것으로 보아 石灰化過程에 있을 때 F의 Uptake가 가장 뚜렷하다고 思料된다.

B) 20mg/kg의 NaF를 投與한 白鼠의 第一臼齒의 Trace Elements의 濃度

Table 1. Fluoride concentration(ppm of ash) in enamel and dentin of 1st molar of rats, which were administered by 20mg/kg of Na F for various duration.

Administered Duration after Birth	Non-Fluoride		20mg/kg	
	Enamel	Dentin	Enamel	Dentin
5th to 20th day	22±0.25 [※]	41±0.21	991±25.4	2565±95.3
5th to 35th day	36±0.27	125±0.98	1063±38.5	3418±158
15th to 35th day	36±0.21	125±0.98	284±8.9	1710±40.3

※ means Standard Error

* represents the average values obtained from 5 to 6 samples

Table 2. Fluoride, Magnesium, Carbonate contents and Ca/P ratio of 1st molar in rats, which were administered by 20mg/kg of NaF for 5th to 35th day after birth.

Trace Elements	N	Non-Fluoride	2mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
Emamel Tissue;					
F (ppm of ash)	5	36±0.27 [※]	130±2.1	449±20.1	1063±38.5
Mg (% of ash)	5	0.168±0.0018	0.199±0.002	0.211±0.0027	0.260±0.0026
CO ₂ (% of dry)	3	1.91±0.061	1.81±0.071	1.92±0.063	2.17±0.085
Ca/P (Ratio)	5	2.06±0.015	2.09±0.028	2.04±0.029	1.94±0.02
Dentin Tissues;					
F (ppm of ash)	6	125±0.98	443±13.5	1413±47.1	3418±158
Mg (% of ash)	6	0.461±0.0029	0.484±0.0031	0.502±0.0036	0.513±0.0038
CO ₂ (% of dry)	5	3.01±0.0039	2.89±0.040	3.03±0.061	3.32±0.073
Ca/P (Ratio)	6	2.01±0.018	1.99±0.026	1.94±0.016	1.91±0.021

※ means Standard Error

N=Number of samples analysed

Table 3. Fluoride contents (ppm of ash) of various bones' samples in rats, which were injected intraperitoneally with various doses of NaF for various duration.

Administered Dose	Administered Duration	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	35th after Birth	487 [*] ±20.0	303 [*] ±36.3	450 [*] ±40.1
2mg/kg	5th to 35th	942±22.1	1877±61.6	1722±70.4
	5th to 20th	526±21.2	713±28.9	910±30.1
	15th to 35th	730±25.3	1092±32.5	1227±25.9
10mg/kg	5th to 35th	2509±92.2	3249±94.1	3991±99.0
	5th to 20th	1568±61.0	2113±90.5	2656±87.0
	15th to 35th	2190±98.9	2873±68.8	3519±96.2
20mg/kg	5th to 35th	5128±144	5757±186	6123±258
	5th to 20th	3758±240	4323±140	4530±210
	15th to 35th	4622±375	5357±126	5370±151

* represents the average value obtained from 10 to 12 samples

生後 5일부터 35일까지 2mg, 10mg, 또는 20mg/kg 의 NaF를 投與한 白鼠의 第一臼齒의 몇 가지 trace Elements의 濃度는 다음과 같다(Table 2).

Enamel과 Dentin中の 各種 Elements의 濃度를 比較하면 Mg농도는 Enamel에 比하여 Dentin에서 2.5배가 량 높고 Carbonate濃度は Dentin에서 1/3程度가 더욱 높았으며 Ca/P ratio는 Dentin에 比하여 Emamel에서 3%~5%가 더욱 높았다.

Emamel이나 Dentin에 있어서의 Mg농도는 弗素投與量이 많을수록 더욱 增加하였으며 Carbonate濃度は 少量(2mg/kg) 投與時 減少 하였으나 大量(20mg/kg) 投與時에는 오히려 增加하였고 Ca/P Ratio는 少量投與時 增加하였으나 大量投與時에는 오히려 減少하는 傾向이 있었다. 그러나 이들間의 差異에 있어서는 統計의 有意성이 없었다. 이것으로 보아 CO₂濃도와 Ca/P ratio 사이에는 反比例的인 關係가 있다는 것을 알수있다.

II) 白鼠骨中の F濃度

A) 여러用量の NaF를 投與한 白鼠의 여러 骨中の F濃度 :

2mg, 10mg, 20mg/kg의 NaF를 生後 5일부터 35日 까지, 또는 5일부터 20日까지 또는 15일부터 35日까지 投與하여 Diaphyses, Metaphyses, Epiphysis中の 弗素濃度を 測定한 結果 Table 3과 같다.

F를 投與하지 않은 對照群에 있어 生後 35日째의 Rat 骨中の F濃도가 比較的 높은것으로 보아 飼料中에 弗素가 含有되었다는 것을 推定할수 있다. 對照群에 있어 生後 35日째의 各骨中の F濃도를 各各 1로 하였을때 2mg, 10mg, 20mg/kg投與群의 F濃度の 增加比는 다음과 같다.

Administered Dose	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	1	1	1
2mg/kg	1.5	6.2	3.8
10mg/kg	5.2	10.7	8.9
20mg/kg	10.5	19.0	13.6

이것으로 보아 骨成長과 新陳代謝가 가장 빠른 Metaphyses 에 있어서 F濃도가 가장 높았고 Diaphyses에서 가장 낮았다. 各骨에 있어서 F의 投與量이 增加될수록 比例的으로 F濃度は 增加하였고 Diaphyses에 있어서는 10mg投與群이나 20mg投與群의 濃도에 있어서 큰 差異가 없는 것으로 보아 Diaphyses는 Metaphyses 또는 Epiphyses에 比해서 飽和되기 쉽고 다른骨에 比하여 骨成長率이 Fluoride uptake率보다 크기 때문 인듯하다. 2mg, 10mg, 20mg/kg의 Fluoride를 生後 5일부터 20日까지 投與한 群의 各骨中の F濃度を 各各 1로 하였을 때 生後 15일부터 35日까지 및 5일부터 35日까지 投與한 群의 各骨中の F濃度の 比는 다음과 같다.

Administered Dose	Administered Duration	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
2mg/kg	5th to 35th	1.8	2.6	1.9
	5th to 20th	1	1	1
	15th to 35th	1.4	1.5	1.3
10mg/kg	5th to 35th	1.6	1.5	1.5
	5th to 20th	1	1	1
	15th to 35th	1.4	1.4	1.3
20mg/kg	5th to 35th	1.4	1.3	1.4
	5th to 20th	1	1	1
	15th to 35th	1.2	1.2	1.2

Table 4. Fluoride Concentration (ppm of ash) of various bones' samples in rats, which were injected intraperitoneally by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth and were fed by cariogenic diet for 36th to 135th day after birth.

Administered Dose	Sex	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	M	60.2 [*] ±3.78	44 [*] ±5.84	80.5 [*] ±3.76
	F	69.3±3.87	67±6.91	101.7±6.48
2mg/kg	M	236±15.2	65±3.41	302±18.5
	F	279±8.15	96±5.75	403±10.6
10mg/kg	M	725±2.46	143±2.67	713±38.6
	F	946±5.61	178±2.06	1140±59.8
20mg/6g	M	1369±99.0	260±33.1	1408±40.8
	F	1471±97.1	195±17.8	1703±79.0

M=Male F=Female * represents the average value obtained from 8 samples

Table 5. The retention rate of fluoride in various bones of adult rats fed with non-fluoride-cariogenic diet for 100 days after 20mg/kg of NaF administration for 30 days, compared with fluoride contents of weanling rats fed with normal diet and injected intraperitoneally 20mg/kg of fluoride for 5th to 35th day after birth.

Administered Dose	Sex	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-fluoride	M	12.4%	14.5%	17.9%
	F	14.2	22.1	22.6
2mg/kg	M	25.1	3.5	17.5
	F	29.6	5.1	23.4
10mg/kg	M	28.9	4.4	17.9
	F	37.7	5.5	28.6
20mg/kg	M	26.7	4.5	23.0
	F	28.7	3.4	27.8

前頁下段表에 依하면 2mg 投與群에 있어서 投與期間이 길어지면 F의 uptake가 增加되었다. 그러나 10mg 또는 20mg 投與群에 있어서는 15일부터 35일까지 投與한 群이나 5일부터 35일까지 投與한 群의 骨中 F濃도가 5일부터 20일까지 投與한 群에 比해서 類似的 程度로 增加하는 것으로 보아 大量을 계속해서 投與할때는 少量을 계속해서 投與할때 보다 F에 依해서 骨이 迅速히 飽和되는 듯 하다.

B) 여러용량의 NaF를 生後 35일까지 投與한後 100日間 放置한 白鼠의 骨中의 F濃度(Table 4) :

生後 5일부터 35일까지 20mg/kg의 F를 投與한後(35日群) 100日間 F를 投與하지 않고 齧齒誘導食餌와 蒸溜水로 飼育하여 生後 135日째에 犧牲시킨 白鼠(135日群)

骨中의 F濃도는 35日群에 比하여 顯著히 減少하였다. 135日群의 對照群骨中의 F濃도에 比해서 2mg, 10mg, 20mg 投與群의 骨中 F濃도는 Diaphyses에 있어서 各各 4, 13, 22倍였고 Metaphyses에 있어서 各各 1.5, 3, 4倍였고 Epiphyses에 있어서 各各 4, 9, 17倍였다. 骨別로 比較하면 0, 2mg, 10mg, 20mg을 投與한 群의 Metaphyses中의 F濃도를 各各 1로 하였을때 Diaphyses中의 F濃도는 各各 1.2, 3.3, 5.2, 6.4였고 Epiphysis中의 F濃도는 各各 1.7, 4.4, 5.7, 7.0이었다. 이것으로 보아 生後 35日째 까지의 投與量이 많았던 群일수록 骨中 F濃도가 많았고 骨別로는 Metaphyses에서 가장 적었고 Diaphyses 및 Epiphyses에서 같은 程度의 많은 F가 殘留하였다.

Table 6. Magnesium concentration (% of ash) of various bones' samples in rats, which were injected intraperitoneally by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth.

Administered Dose	Metaphyses	Diaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	0.854*±0.0071	0.795±0.0065	0.760±0.0069
2mg/kg	0.871±0.0063	0.814±0.0061	0.815±0.0068
10mg/kg	0.824±0.007	0.744±0.0065	0.754±0.0067
20mg/kg	0.840±0.007	0.753±0.0061	0.74±0.007

* represents the average value obtained from 8 samples

Table 7. Magnesium concentration (% of ash) of various bones' samples in rats, which were injected intraperitoneally by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth and were fed by non-fluoride-cariogenic diet for 36th to 135th day after birth.

Administered Dose	Sex	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	M	0.571*±0.0058	0.596*±0.0048	0.559*±0.0047
	F	0.588±0.0053	0.597±0.0051	0.578±0.0043
2mg/kg	M	0.602±0.0048	0.611±0.0045	0.585±0.0041
	F	0.609±0.0049	0.597±0.0043	0.562±0.0042
10mg/kg	M	0.585±0.0077	0.624±0.0059	0.585±0.0057
	F	0.598±0.0051	0.602±0.0053	0.594±0.0051
20mg/kg	M	0.619±0.0057	0.590±0.0075	0.586±0.0046
	F	0.619±0.0049	0.620±0.0087	0.590±0.0045

* represents the average value obtained from 8 samples

Table 8. The ratio of Magnesium concentration (% of ash) of various bones between adult rats fed with non-fluoride-cariogenic diet for 36th to 135th after administration of various doses of NaF for 5th to 35th day and weanling rats fed with normal diet and injected by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth.

Administered dose during 5th to 35th day	Sex	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	M	*84(%)	86(%)	74(%)
	F	87	86	76
2mg/kg	M	74	70	72
	F	75	69	69
10mg/kg	M	78	76	78
	F	80	73	79
20mg/kg	M	82	70	79
	F	82	74	80

$$\ast \frac{\text{Mg contents on 135th day after birth}}{\text{Mg contents on 35th day after birth}} \times 100$$

35日群의 骨中濃도에 對한 135日群의 骨中 F濃도의 比率은 女性의 骨成長率 및 石灰化가 男性에 比하여 낮은데 理由가 있는듯 하다. 또한 骨別弗素의 殘留度를 比較하면 Metaphyses가 3~15% 殘留한데 比

하여 Diaphyses는 약 10~40%의 殘留度를 보였다. 이것은 Metaphyses가 Diaphyses에 比하여 骨의 成長 및 代謝가 빠르기 때문인듯 하다. 그러나 同一骨類에 있어서의 F 殘留度는 投與量에 關係없이 一定하였다.

Ⅲ) 白鼠骨中の Mg濃度

A) 여러用量的의 NaF를 投與한 白鼠의 여러 骨中の Mg濃度 :

2mg, 10mg, 20mg/kg의 NaF를 生後 5일부터 35日 까지 또는 5일부터 20日 까지 또는 15일부터 35日 까지 投與하여 Diaphyses, Metaphyses 및 Epiphyses中的 弗素濃度を 測定한 結果 Table 6과 같다.

Mg濃度は 對照群에 比하여 2mg投與群에서 2~7%가 增加되었고 10mg 및 20mg投與群에서는 3%乃至 6%가 減少되었다.

B) 여러 用量的의 NaF를 生後 35日 까지 投與한後 100 日間 放置한 白鼠의 骨中の Mg濃度 :

여러用量的의 NaF를 生後 5일부터 35日 까지 投與한 後

(35日群). 齶齒誘導食餌로 飼育하면서 NaF를 投與하지 않은 群(135日群)에 있어서 大體적으로 男性群에 比하여 女性群에서 Mg濃도가 높은 傾向을 보였다. 또한 Metaphyses, Epiphyses, Diaphyses에 있어서 對照群보다 弗素投與群에서 높은 Mg濃도의 傾向을 보였다.

또한 對照群에 있어서는 生後 35日群보다 135日群에서 13~16%의 Mg濃도의 減少를 보였으나 F 投與群에 있어서는 20%~30%의 減少率을 보였다. 이것은 Metaphyses를 除外하고 Epiphyses와 Diaphyses에 있어서 F 濃도의 減少와 Mg濃도의 減少가 並行해서 이루어지고 있다는 것을 보여주고 있다.

Ⅳ) 白鼠骨中の Ca/P比

Table 9에서 보는바와 같이 對照群에 比하여 2mg 및 10mg投與群에서 Ca/P ratio가 增加하고 20mg投與群에서는 오히려 減少하는 傾向을 보였다. 그러나 이들間의 差異는 統計的有意성이 없었다.

Table 9. Ca/P ratio of various bones in rats administered by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth.

Administered Dose	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	1.90 ± 0.02 [*]	1.91 ± 0.018 [*]	1.91 ± 0.091 [*]
2mg/kg	2.01 ± 0.036	2.02 ± 0.024	1.94 ± 0.041
10mg/kg	1.99 ± 0.021	1.97 ± 0.023	1.98 ± 0.035
20mg/kg	1.87 ± 0.019	1.85 ± 0.02	1.90 ± 0.037

* represents the average value obtained from 10 to 12 samples

Table 10. Zinc concentration (ppm of ash) in various bones of rats administered by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth.

Administered Dose	Diaphyses	Metaphyses	Epiphyses
Non-Fluoride	738 ± 28.5 [*]	786 ± 26.6 [*]	766 ± 34.3 [*]
2mg/kg	451 ± 13.5	590 ± 24.7	577 ± 22.4
10mg/kg	502 ± 22.3	569 ± 21.3	617 ± 17.0
20mg/kg	488 ± 8.9	712 ± 12.3	641 ± 19.5

* represents the average value obtained from 10 to 12 samples

Table 11. The body weight gain in rats, which were administered by various doses of NaF for 5th to 35th day after birth.

Administered Dose	5th	10th	15th	20th	25th	30th	35th
Non-Fluoride	13.5 ± 20.22	6.9 ± 0.92	39.1 ± 1.29	60.2 ± 1.72	80.2 ± 3.20	103.5 ± 4.47	137.7 ± 4.32
10mg/kg		22.5 ± 2.23	32.8 ± 2.31	46.9 ± 3.45	70.1 ± 2.52	101.6 ± 5.16	138.1 ± 5.89
20mg/kg		20.9 ± 0.17	27.7 ± 1.18	48.5 ± 1.45	71.7 ± 1.48	101.7 ± 2.94	126.0 ± 1.75

★ = gram

Table 12. The mortality of rats, which were injected intraperitoneally by 20mg/kg of NaF for various duration.

Administered Duration	5th to 20th (15 days)	15th to 35th (20days)	5th to 35th (30days)
No. of total animals injected	136	59	84
No. of dead animals till the end of experiment	69	36	56
% Mortality	51%	61%	67%

V) 白鼠骨中の Zn濃度

Table 10에서와 같이 對照群에 比해서 弗素投與群은 投與量에 關係없이 25% 乃至 40%가량 減少된 Zn濃도를 보였고 骨別로는 Diaphyses에서 Zn濃도가 가장 적었다.

VI) 生後 35일까지의 體重變動

Table 11에서와 같이 生後 20日頃까지는 弗素投與群의 體重增加가 對照群에 比해서 20% 乃至 30% 25日頃에는 10%程度 낮으나 30日頃부터는 거의 類似하였다.

VII) 20mg/kg의 NaF 投與群의 死亡率

Table 12에서와 같이 20日間 投與群의 死亡率이 61% 이나 30日間 投與群이 67%밖에 되지 않은 것으로 보아 反覆投與하는 동안에 弗素에 對한 耐性이 생기는 듯하다.

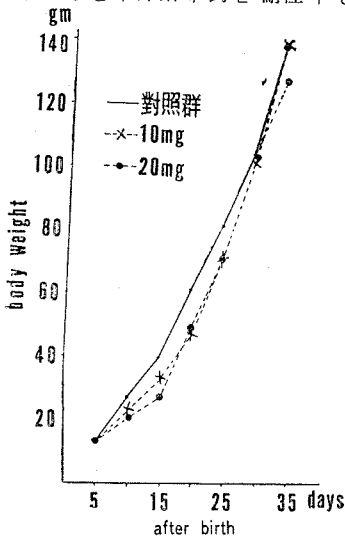


Fig. 1. The Body weight gain in rats, which were administered by various doses of NaF for 5 th to 35 th day after birth

考 察

A) 硬組織中の 弗素濃度

(1) Enamel 및 Dentin의 弗素濃度

20mg/kg의 F를 生後 15日부터 35日까지 投與한 群의 第一臼齒는 5日부터 20日까지 投與한 群에 比해서 F濃도가 Enamel에 있어서 71% Dentin에 있어서 31% 나 적었다. 또한 Enamel조직에 있어서 生後 5日부터

35日까지 20mg/kg의 F를 投與한 群의 第一臼齒의 F농도는 5日부터 20日까지 投與한 群에 比해서 顯著히 增加되지 않았으나 Dentin에서는 約30% 增加하였다. 이런 結果는 授乳期의 어린 白鼠에 少量 및 大量의 NaF를 投與한 後 齒牙別弗素濃도를 定量한 結果와 類似하였다¹²⁾.

Cheyne¹¹⁾(1942)은 白鼠第一臼齒는 生後 1日에 石灰化가 始作되어 11日에는 石灰化가 終了되고 19日에는 萌出된다고 하였다. Weidmann⁹⁾(1962)은 어린 고양이 齒牙에서는 F濃도가 顯著히 增加되나 늙은 고양이에서는 그다지 顯著하지 않은 것으로 보아 石灰化過程의 齒牙에 있어 弗素沈着이 顯著하다 하였고 Zipkin¹³⁾(1952)은 늙은 白鼠에 比해서 120gm內外의 離乳期白鼠의 齒牙에 더욱 많은 弗素가 沈着된다고 하였다. 그러므로 生後 5日부터 20日까지 F를 投與한 群의 第一臼齒에 있어 F의 uptake가 가장 많았던것은 石灰期임으로 招來되었다고 思料된다.

(2) 骨中の 弗素濃度

大體的으로 投與量이 增加될수록 投與期間이 長수록 骨中の 弗素濃도가 增加하였고 骨別로는 Metaphyses > Epiphyses > Diaphyses의 順位로 弗素濃도가 높았다. 이것은 Singer and Armstrong¹⁴⁾(1962) 및 Zipkin¹³⁾(1952)의 所見과 一致된다. Zipkin¹³⁾(1952)은 投與한 弗素가 骨成長이 가장 왕성하고 石灰化가 가장 不完全한 部位인 Metaphyses部位에 가장 잘 沈着된다고 하였다. 2mg投與群에 있어서는 生後 15日부터 35日까지 投與한 群과 5日부터 35日까지 投與한 群의 骨中弗素濃度 사이에 뚜렷한 差異가 있으나 10mg 및 20mg投與群에서는 15日부터 35日까지 投與한 群과 5日부터 35日까지 投與한 群의 骨中濃度 사이에 顯著的 差異는 없었다. 이것은 弗素가 白鼠의 骨에 沈着되는 率이 年齡과는 關係 없이 骨의 弗素에 依한 飽和程度에 따라 左右된다고 한 Suttie and Phillips¹⁵⁾(1955)의 業績과 類似하다.

(3) 齒牙 및 骨의 弗素濃度の 相關關係 :

生後 5日부터 35日까지 0, 2mg, 10mg 및 20mg/kg을 腹腔內投與한 實驗群에 있어서 Dentin內 弗素濃도와

Administered Dose	Dentin Dentin	Enamel Dent	Diaphyses Dent	Metaphyses Dent	Epiphyses Dent
Non-Fluoride	1	0.29	3.9	2.4	3.6
2mg/kg	1	0.29	2.1	4.2	3.9
10mg/kg	1	0.32	1.8	2.3	2.8
20mg/kg	1	0.31	1.5	1.7	1.8

Enamel, Diaphyses, Metaphyses 및 Epiphyses中的 弗素濃度を 比較하면 다음과 같다.

Enamel/Dentin 比는 投與量에 關係없이 0.3程度로 一定하였으나 Diaphyses, Metaphyses 및 Epiphyses 와 Dentin과의 各各의 比는 投與量이 增加될수록 적이 었다. Singer and Armstrong¹⁴⁾(1962), Savchuck and Armstrong¹⁵⁾(1951), McCann and Bullock¹⁷⁾(1957)은 Dentin과 다른 各種의 骨中の 弗素濃度は 一定한 相關關係가 있기 때문에 이 硬組織中的의 어느 一 種의 弗素濃度만 알면 다른 組織中的의 弗素濃度도 比較的 正確하게 推定할 수 있다고 하였다. 이들은 體重 180gm內 外的 齒牙石灰化가 完成된 白鼠 또는 成人에게 少量의 弗素를 投與한 後에 얻은 結果이다. 그러나 著者의 實驗에서는 齒牙가 石灰化中에 있는 離乳前의 어린 白鼠 에게 大量을 投與하였기 때문에 Dentin과 다른 여러가 지 骨中弗素濃度間에 一定相關關係가 成立되지 않고 따 라서 어느 一 種의 骨中弗素濃度로서 다른 種類의 骨中弗 素濃度を 推定할 수 없다.

(4) 弗素投與中斷後의 骨中弗素殘留度

生後 5日부터 35日까지 20mg/kg을 投與한 群(35日群) 에 比해서 30日間 20mg/kg을 投與한 後 100日間 放置한 群(135日群)의 骨中弗素濃度は Diaphyses에서 25%~ 38%가 Epiphyses에서 18%~29%가 Metaphyses에서 3%~6%가 殘留하였다. 이와같이 弗素濃도가 顯著하 게 減少되는 것은 弗素가 Hetero-ionic exchange에 依해서 沈着되고 Crystallites의 內部까지 들어가지 못 하든가 또는 hydration shell에만 머물러 있기 때문에 體液에 依해서 洗사리 除去되는데 歸因하는듯 하다. 骨 中에서 Metaphyses에 弗素殘留度가 가장 적은것은 成 長度 및 新陳代謝가 가장 왕성하기 때문인듯 하다¹³⁾.

B) 硬組織中的의 Mg濃度

(1) 齒牙中の Mg濃度 :

全體적으로 Dentin이 Enamel보다 2.5배가량 높은 Mg농도를 보였고 Enamel이나 Dentin에 있어서의 Mg 濃度は 投與한 弗素量에 並行하였다. 이는 Gedalia et al¹⁸⁾(1967), Alcock¹⁹⁾(1965), Vogel et al²⁰⁾(1967), Kick et al²¹⁾(1933), McClure and Mitchell²²⁾(1931), Schütz²³⁾(1936), Zipkin et al²⁴⁾(1960), 및 Mc Cann

and Bullock¹⁷⁾(1957) 등의 業績과 類似하다.

(2) 骨中の Mg濃度 :

對照群에 比하여 生後 5日부터 35日까지 2mg을 投與 한 群에서는 2~7%가 增加되었고 10mg 또는 20mg을 投與한 群에서는 3%乃至 6%가 減少되었다. 이와 같이 10mg 또는 20mg을 投與한 群에서 Mg濃도가 오히려 減少되는 理由는 分明치 않다. 그러나 Vogel et al²⁰⁾ (1967)은 增齡에 따라 骨中 Mg濃도가 減少되는 것이 骨의 成熟에 따라 骨에 依한 Mg의 uptake가 抑制되기 때문이라고 하였고 Gedalia et al¹⁸⁾(1937)은 Mg가 骨 中の Crystal 表面에 있던가 또는 Apatite以外的의 部位 에 있기 때문에 骨의 成熟과 더불어 骨中 Mg濃度は 減 少한다고 하였다. 이런 點으로 보아 弗素의 大量投與에 依하여 骨의 Crystal表面이 變化하던가 또는 Mg의 沈 着이 抑制되기 때문이 아닌가 思料된다.

生後 5日부터 35日까지 20mg/kg의 NaF를 投與한 後 (35日群) 100日間 NaF를 投與하지 않은 實驗群(135日 群)에 있어서는 35日群에 比하여 Mg濃도가 減少하였 다. 이것은 Gedalia et al¹⁸⁾(1967) 및 Vogel et al²⁰⁾ (1967)등의 業績과 類似하다.

또한 135日群에서는 對照群보다 모든 弗素投與群에서 Mg濃도가 높았고 이것은 여러 學者들의 業績과¹⁸⁻²⁴⁾ 類 似하다.

C) 硬組織中的의 Ca/P比

Enamel과 Dentin中的의 Ca/P比는 2mg投與群에서 增 加하고 10mg 및 20mg投與群에서는 減少하는 傾向이 있 었다. 그러나 이들의 差異는 統計的 有意性이 없었다. 少 量의 弗素를 投與할때 Ca/P比가 增加하는 것은 Gedalia et al¹⁸⁾의 業績과 類似하나 大量에서 Ca/P比가 減少하 는것은 그 理由가 分明치 않다.

D) 硬組織中的의 Zn濃度

弗素投與群의 骨中Zn濃度は 恒常 對照群에 比해서 大 端히 적이었다. 그러나 그 理由는 分明치 않다.

E) 硬組織中的의 CO₂濃度

(1) 齒牙中の CO₂濃度 :

Enamel과 Dentin 中の CO₂濃度は 少量(2mg) 投與 時 減少하는 傾向이 있었으나 大量(10mg 또는 20mg) 投與時는 增加하는 傾向이 있었다. 少量을 投與했을때

CO₂가 減少한다는 것은 Taylor and Kirkley²⁵⁾(1967), Zipkin, et al.²⁴⁾(1960) 및 O' Lonnor and Walsteinholme²⁶⁾(1956)의 業績과 類似하다. 그러나 大量 投與時 CO₂가 增加 한다는 것은 그 機轉이, 分明치 않으나 Carbonate濃도가 높으면 Apatite의 Crystallization을 不良토록 하고²⁷⁾ Fluorosed Enamel에서는 有機質이 增加한다는 業績과²⁸⁾²⁹⁾ 關聯性이 있다고 思料된다.

(2) 齒牙中 CO₂濃도와 Caries發生率과의 關係 :

少量(2mg)投與群에서는 Caries發生率을 若干 抑制하는 傾向이 있었으나 20mg投與群에서는 對照群에 比하여 3倍 乃至 6倍나 높은 Caries罹患率을 보였다³⁰⁾.

Legeros and Trantz²⁷⁾(1967)는 高濃度の Carbonate가 apatite의 Crystallization을 不良토록하고 Apatite 構造의 Bond를 弱화시키기 때문에 溶解性이 增加하여 Caries에 抵抗性이 적어지리라고 推測하였고 Fluorosed Enamel에서는 石灰化不全部位가 增加되고³¹⁾³²⁾³³⁾ 有機質이 增加된다고 하였으며²⁸⁾²⁹⁾ 이런 點으로 보아 大量 投與時 오히려 Caries發生率이 增加되는것은 CO₂濃度の 增加와 有機物의 增加에 因한듯 하다.

F) 弗素의 致死率

實驗 全期間을 通해서 10mg/kg 投與群에서는 死亡한 例가 거의 없었지만 20mg/kg을 20日間 投與한 群의 死亡率은 61%였는데, 30日間 投與한 群에 있어서는 67% 밖에 되지않았다. Keplinger³⁴⁾(1969)는 Mice, Rats 및 Rabbits에 少量의 弗素를 反覆吸入시켜 肺組織의 損傷度를 實驗하여 弗素의 反覆投與가 弗素에 對한 耐性을 惹起시킨다고 한것으로 보아 弗素의 反覆投與가 耐性을 誘導할수 있을 可能性은 充分히 있다고 思料된다.

結 論

抗齲齒實驗動物로서 가장 자주 利用되는 것은 白鼠로서 通常 體重 100gm以上の 離乳期의 動物을 利用하고 있으나 이때는 이미 三大臼齒의 石灰化가 完了된데이다. 사람에서는 石灰化가 始作될때부터 弗素를 投與하고 있음으로 實驗時期에 있어서 큰 差異가 있다. 그럼으로 弗素가 齒牙發育期의 白鼠硬組織에 미치는 影響을 알기 위하여 一群은 生後 5日부터 35日까지(5~35日群), 二群은 生後 5日부터 20日까지(5~20日群), 三群은 生後 15日부터 35日까지(15~35日群) 2mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg의 NaF를 腹腔內로 注射하여 實驗動物의 唾은 곧 化學實驗에 供試하고 殘餘半의 動物은 100日間 放置한 後, 硬組織中의 몇가지 化學成分을 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 第一臼齒의 石灰化時期에 弗素를 投與했을때 가장 顯著하게 沈着되었다. 對照群에 比하여 實驗群의 Enamel에는 45倍, Dentin에는 63倍까지 弗素가 沈着되었다.

2) 5~35日群에서 弗素投與量이 增加할수록 Enamel 이나 Dentin에서의 弗素濃度 및 Mg濃도가 增加되었고 CO₂濃도는 少量의 弗素投與時 減少되었고 大量投與時는 增加하는 傾向을 보였다. Ca/P比는 CO₂濃度の 變化와 反對인 傾向을 보였다.

3) 骨에 있어서의 弗素濃도는 Diaphyses에서 가장 높았고 Metaphyses에서 가장 낮았다.

또한 NaF의 少量投與群은 投與期間에 따라 骨中 弗素濃도가 增加되나 大量投與群에서는 5~20日群에 比하여 5~35日群의 骨中 弗素濃度の 增加率은 顯著하지 않았다.

4) 生後 5日부터 35日까지 弗素를 投與한 後 100日間 放置한 群에 있어서 弗素의 殘留度는 Epiphyses와 Diaphyses가 20%~30%이고, Metaphyses가 5%였다.

5) 5~35日群에 있어서 骨中 Mg濃도는 弗素의 少量 投與群에서 增加되었고 大量投與群에서는 減少되는 傾向이 있었다. 또한 5~35日群을 100日間 放置한 群의 骨中 Mg濃도는 5~35日群의 70%~80%였다.

6) 5~35日群에 있어서 骨中 Zn濃도는 對照群에 比하여 減少되었다.

7) 20mg/kg 投與群에 있어서 死亡率은 15~35日群에서 61%, 5~35日群에서 67%였다.

REFERENCES

- 1) Weaver, R.: Fluorine and Dental Caries: further investigations on Tyneside and Sunderland, Br. dent. J., 77: 185-193, 1944
- 2) Jenkins, G. N.: The pros and cons of fluoridation, Br. dent. J., 99:249, 1955
- 3) Weidmann, S. M.: Uptake and retention of fluoride by teeth of animals under experimental fluorosis, Archs oral Biol., 7: 63, 1962
- 4) Saunders, M. and S. M. Weidmann: Uptake and retention of fluoride by teeth of dogs of different ages, Archs oral Biol., 14: 365, 1969
- 5) Gilda: J. det. Res., 30: 445, 1951
- 6) Hutton, William E.: A test for the purity of powdered enamel, J. Dent. Res., 32:626, 1953
- 7) McCann, H.G.: Determination of fluoride in mineralized tissues using the fluoride ion electrode, Arch. Oral Biol., 13:475, 1968
- 8) Taylor, T.G. and F. Herteleendy: Variations in the mineral composition of individual bones of the skeleton of the domestic fowl, Brit. J. Nutr., 14:49, 1960.
- 9) Kovacs, G.S. and K.E. Tranoky: A simple

- and rapid method of the simultaneous determination of calcium and magnesium from the same sample of blood stream, *J. Clin. Path.*, **13**:160, 1960
- 10) Kuttner and Cohen: *J. Biol. Chem.*, **75**:517, 1947. Cited from Oser, D.L.: *Hawk's physiological chemistry*. 14th Ed. P. 113, 1965. McGraw-Book Co.
 - 11) Cheyne, V.D.: Production of graded mottling in molar teeth of rats by feeding of pot. fluoride, *J. Dent. Res.*, **21**:145, 1942
 - 12) Cheong, D. K. and E. Johansen.: The uptake of systemically administered fluoride by developing rat molars, *IADR Abstract*, NO. 592, 48th meeting, 1970.
 - 13) Zipkin, I. and F.J. McClure: Deposition of fluorine in the bones and teeth of the growing rat, *J. Nutr.*, **47**:611, 1952
 - 14) Singer, L. and W.D. Armstrong: Comparison of fluoride contents of human dental and skeletal tissues, *J. Dent. Res.*, **41**:154, 1962
 - 15) Suttie, J.W. and P.H. Phillips: The effect of age on the rate of fluoride deposition in the femur of the rat, *Archs Biochem.*, **83**:355, 1959
 - 16) Savchuck, W.B. and W.D. Armstrong: Metabolic turnover of fluoride by the skeleton of the rat, *J. Biol. Chem.*, **193**:575, 1951
 - 17) McCann, H.G. and F.A. Bullock: The effect of fluoride ingestion on the composition and solubility of mineralized tissues of the rat, *J. Dent. Res.*, **36**:391, 1957
 - 18) Gedalia Itzhak, Leon Singer, James J. Vogel and Wallace D. Armstrong: Fatal and neonatal fluoride uptake by calcified tissues of rats, *Israel J. Med Sci.*, **3**:726, 1967
 - 19) Alcock, N.W.: The relation of fluoride to other inorganic substances in vivo, *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **120**:150, 1965
 - 20) Vogel, J.J., Leon Singer and W.D. Armstrong: Skeletal magnesium changes in the rat during varying dietary intake and growth, *J. Nutr.*, **93**:425, 1967
 - 21) Kick, C.H., R.M. Bthke and B.H. Edgington: The effect of fluorine on the nutrition of swine and special reference to bone and tooth composition, *J. Agr. Res.*, **46**:1023,
 - 22) McClure, F.J., and H.H. Mitchell: The effect of fluorine on the calcium metabolism of albino rats and the composition of the bones, *J. Biol. Chem.*, **90**:297, 1931.
 - 23) Schultz, J.A.: Effects of the ingestion of fluorides on some constituents of the teeth, bones, blood and tissues of albino rats: Iowa Agricultural Experiment Station, *Ann. Rep.* No. 51, Ames, Iowa, p. 78.
 - 24) Zipkin, I., F.J. McClure and W.A. Lee.: Relation of the fluoride content of human bone to its chemical composition., *Arch. Oral Biol.*, **2**:190, 1960
 - 25) Taylor, T.G. and Jean Kirkley: The relation between the fluoride, citrate and carbonate contents of individual bones of the skeleton of the fowl, *Calc. Tiss. Res.*, **1**:33, 1967
 - 26) O'Lonnor, C.M. and G.E.W. Wolsteinholme: In vitro uptake and exchange of bone citrate, *Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism.*, p.103, London:Churchill 1956
 - 27) Legeros, Racquel E. and Otto R. Trantz.: Apatite Crystallites: Effects of carbonate on morphology, *Science*. **155**:1409, 1967
 - 28) Awazawa Y: An electron microscopic aspect of mottled enamel, *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, **4**:157, 1962
 - 29) Kruger, B.J.: Electron microscopy of enamel formed in the presence of fluoride and molybdenum. *J. Dent. Res.*, **48**:1303, 1969
 - 30) Cheong, D.K. and E. Johanson.: Caries in rats that received systemically administered fluoride during tooth development. *IADR Abstract*, No. 783, 49th meeting, 1971
 - 31) Williams, J.L.: Mottled enamel and other studies of normal and pathological conditions of this tissue, *J. Dent. Res.*, **5**:117, 1923.
 - 32) Boyde, A.: The structure and development of mammalian enamel, Ph.D. thesis. p. 160 Univ. London 1964
 - 33) Gustafson, A.G.: The histology of fluorosed teeth, *Arch. Oral.*, **4**:67, 1961
 - 34) Keplinger, M.L.: Effects from repeated short-term inhalation of fluorine, *Toxicology and applied pharmacology*, **14**:192, 1969

«Abstract»

The effect of systemically administered fluoride during tooth calcification on the concentration of several trace elements in hard tissues of rats

The weanling rats, which molars almost complete it's calcification, have been used most often as the experimental animals for anticariogenic agents. On the other hand, fluoride has been administered from the beginning of tooth calcification in clinical experiments.

In order to observe the effect of systemically administered fluoride during tooth development on the contents of several trace elements and retention rate of fluoride in the hard tissues, 2mg, 10mg, and 20mg/kg of NaF were injected intraperitoneally for various duration till 35th day after birth.

Half of above experimental animals were sacrificed and remaining half of those were saved for the retention experiment during 36th to 135th day after birth.

The results were as follow:

1) The fluoride uptake by enamel and dentin was

determined by the state of the tooth calcification at the time of fluoride administration.

- 2) The Mg contents of enamel and dentin were increased in fluoride administered groups. The carbonate contents of enamel and dentin were decreased in 2mg of NaF administered groups but increased in 20mg of NaF administered groups. On the other hand, Ca/P ratio had the reverse situation to the carbonate contents.
- 3) The metaphyses showed the highest contents of F. among the bones observed
- 4) The bones of 20mg of NaF administered groups were saturated with fluoride earlier than those of 2mg groups.
- 5) The retention rate of fluoride in bones was as follow. Metaphyses: 5% Epiphyses and Diaphyses: 20%~30%
- 6) Mg contents in bones were increased in 2mg group but decreased in 20mg groups and the aged groups.
- 7) Zn contents of the bones were decreased in all the fluoride administered groups.
- 8) Twenty mg/kg of NaF administered groups for 15th to 35th day and for 5th to 35th day after birth showed the mortality of 61% and 67%.