

# Prednisolone이 家兔 頰粘膜 創傷治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究\*

서울大學校 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(主任教授 金 圭 植)  
(指導教授 金 閔 丙)

洪 鍾 潤

## AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECT OF PREDNISOLONE ON THE WOUND HEALING OF BUCCAL MUCOSA IN RABBITS

Chong Yoon Hong, D.D.S.

Chief Prof. Kyoo Sik Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Led by Assoc. Prof. Byong Il Min, D.D.S., Ph.D.

Department of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University.

### .....> Abstract <.....

In order to study the effect of Prednisolone on the wound healing of buccal mucosa, 28 healthy male albino rabbits, weighing between 1.4 and 2.0 kg., were used throughout the experiment. 14 animals were employed in one of the following groups:

1. Controls, receiving 0.1 ml. (per kg. per day) of normal saline solution intramuscularly beginning 5 days before injury and daily thereafter until sacrificed.
2. Experimental groups, receiving 0.5mg. (per kg. per day) of Prednisolone acetate intramuscularly beginning 5 days before injury and daily thereafter until sacrificed.

Wounds were made with a #15 Bard-Parker blade through mucous membrane and underlying tissue of buccal mucosa just below the mucobuccal fold on each side, approximately 0.5 cm. long.

Transverse ellipsoid necropsies of the wounds were taken on the 1st, 2nd, 3rd, 5th, 7th, 14th, and 28th postoperative days.

For histologic and cytologic examination, the hematoxylin and eosin stainings were made.

\* 이 論文은 1973年 11月 10日 第15回 大韓口腔外科學會 學術大會에서 發表하였음.

The results were as follows:

1. The delay in the appearance of elements of the inflammatory and reparative processes during the administration of Prednisolone was not apparent histologically in the earlier phases of these processes.
2. The inhibition of Prednisolone on wound healing was noted only after the phase of inflammation.
3. Prednisolone effect on epithelial regeneration was not significant.

—目 次—

第一章 緒 論  
 第二章 實驗材料 및 實驗方法  
 第三章 實驗成績  
 第四章 總括 및 考按  
 第五章 結 論  
 參考文獻  
 寫眞附圖

第一章 緒 論

Addison 卿이 生命維持에 副腎이 必要不可缺한 臟器임을 밝힌 이래<sup>1)</sup> 副腎皮質홀몬에 관한 各種의 研究가 不斷히 繼續되어왔다.

副腎皮質홀몬이 創傷治癒 및 肉牙組織形成을 遲延 或은 抑制한다는 事實은<sup>2)</sup> Ragan(1949, 1950)<sup>3)4)5)</sup> 등이 류마치스性 關節炎 患者 治療中 證明한 바 있었고, 動物實驗에서 結合組織 全 要素의 成長 發育이 遲延되거나 增殖이 完全히 抑制됨을 觀察報告한 바 있다.

Howes(1950)<sup>6)</sup> 등은 白鼠의 胃, 筋肉, 皮膚創傷의 引脹強度를 測定하여 Cortisone의 創傷治癒 抑制效果를 觀察한 結果 30~47%程度 減少됨을 보았고, Alrich(1951)<sup>8)</sup> 등은 引脹強度의 變化를 連續的으로 觀察하여 類似한 結果를 보았으며 特히 Cortisone 投與時 新生 毛細血管叢과 泡沫細胞가 出現했다고 報告한 바 있다.

Creditor(1950)<sup>9)</sup> 등은 人體의 生檢例에서 Ragan<sup>3)4)5)</sup>과 同一한 結果를 觀察하였다고 하였으며, Baxter(1951)<sup>10)</sup> 등도 Cortisone의 創傷治癒 抑制像을 觀察하였고, 特히 表皮, 膠原纖維, 毛囊 및 表在性 脂肪層이 萎縮되었다고 報告 하였으나, Cole(1951)<sup>11)</sup> 등은 Cortisone을 投與하여도 創傷治癒의 定性的 定量的인 面에서 一

次的 創傷治癒에는 거의 差異가 없었다고 하였고, Taylor(1952)<sup>12)</sup> 등도 DCA(desoxycorticosterone acetate)와 Cortisone을 投與했으나 創傷治癒를 抑制하지 않았고 纖維芽細胞의 增殖도 減少되지 않았다고 하였다.

Michael(1951)<sup>13)</sup> 등은 家兎實驗에서 Cortisone이 初期炎症反應을 遲延시킴을 觀察하였으나, Lattes(1953)<sup>14)15)</sup> 등은 炎症과 治癒過程의 初期 段階에 있어서는 그 作用이 即時 發現되지 않으며 1/2~4日 後에 效果가 나타난다고 發表한 바 있다.

Menkin(1951)<sup>16)</sup>은 炎症部位가 酸性狀態로 되면 Cortisone 效果가 缺如된다고 하였으며, Lattes(1954)<sup>17)</sup> 등은 創傷이 細菌感染을 받으면 Cortisone 效果가 消滅되는 反面에 肉芽組織의 顯著한 增殖이 나타나고, 抗生劑를 投與하면 Cortisone의 抑制效果가 나타난다고 하였고, Taubenhaus (1949, 1950)<sup>18)19)</sup> 등은 膿瘍周圍에 DCA는 肉芽組織形成을 促進시키고, 性 홀몬은 抑制하며, ACTH는 Cortisone보다 未洽하나 抑制한다고 하였다.

上記 研究가 實驗方法에 따라 相異한 結果를 나타내는 境遇도 있을뿐만 아니라 特殊한 條件下에 놓여 있는 口腔粘膜炎의 創傷治癒에 미치는 影響에 關하여는 報告한 바 없어 著者は 이에 興味를 느끼고 近間臨床에서 廣範圍하게 使用하는 合成副腎皮質홀몬劑인 Prednisolone을 人體의 治癒量에 該當하는 量을 投與하였을 때 頰粘膜炎 創傷治癒의 變化를 보코자 實驗하였던 바 多少 興味있는 知見을 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

第二章 實驗材料 및 方法

1) 實驗材料 : 實驗用으로 一定期間 飼育한 體重1.4~2.0kg의 健康한 雄性 家兎 28頭를 使用하였다. 對照群 및 實驗群으로 各各 14頭를 使用하였으며, 營養이 充分한 비지, 배추 및 豚草사료등 적절한 混合食으로 飼育하였다.

2) 實驗方法 : 口腔粘膜炎에 實驗的 創傷을 만들기 5日

前부터 體重 1kg當 對照群에는 0.1cc의 生理的 食鹽水를 實驗群에는 0.5mg의 Prednisolone acetate를 1日 1回 筋注射하였고, 動物 犧牲時까지 繼續 投與하였다.

口腔粘膜의 創傷은 兩群 모두 體重 1kg當 20mg의 Nembutal Sodium을 靜脈內 注射하여 全身麻酔한 다음 上顎前齒部의 齦頰移行部 直下方 頰粘膜에 No. 15 Bard-Parker blade로 길이 1cm 길이 0.5cm 程度의 切傷을 兩側에 주고 縫合은 하지 않았다.

對照群과 實驗群 모두 創傷을 만들고서 1日, 2日, 3日, 5日, 7日, 2週, 4週後에 各群에서 2頭씩 犧牲시킨後, 創傷部門 組織採取는 皮膚를 포함하여서 完全히 切除한 後에 10% Formalin 水溶液에 固定 하였으며 4μ 程度의 切片標本을 Hematoxylin-Eosin 二重染色하여 Prednisolone이 創傷治癒에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究로써 組織의 病理組織學的 所見을 觀察하였다.

### 第三章 實驗成績

1週後에 犧牲한 實驗動物은 約 15%程度의 體重減少가 있었고, 3頭의 實驗群은 大腿部 痲痺가 發生되었으며 肉眼的으로는 兩群의 治癒程度가 類似하게 나타났다.

病理組織學的 所見은 切開後 1~2日까지는 相異한 像을 觀察할 수 없었다. 即 1日에는 創傷面 사이에 血餅이 充滿되어 있었고, 粘膜固有層과 粘膜下組織의 浮腫이 觀察되었으며 炎症細胞의 浸潤과 더불어 充血되어 있었다. 2日에는 上皮의 再生이 觀察되지 않았으며, 纖維芽細胞나 血管芽細胞의 增殖도 亦是 觀察할 수 없었다(第1圖參照). 3日後의 對照群에 있어서는 纖維芽細胞와 血管芽細胞의 增殖이 관찰되기 始作하였으며 不規則한 纖維狀 網絡을 形成하였으며 많은 組織球를 包含한 炎症細胞 浸潤을 觀察하였으나(第2圖 參照), 實驗群은 細胞增殖이 分明하지 못하거나 아직 나타나지 않는 境遇도 있었다(第3圖參照). 5日 및 1週後의 對照群은 上皮의 再生과 結合組織이 中等度로 成熟되어 있었으며 基質이 어느程度 形成되어 肉芽組織形成을 이루는 것으로 보였지만 實驗群의 上皮再生은 若干 形成되어 있으나 結合組織은 定性的定量的인 面에서 減少 或은 弱화되어 新生毛細血管의 數가 적었으며 纖維芽細胞도 小數밖에 觀察되지 않았다(第4圖參照). 對照群에 있어서 切開部의 粘膜上皮는 오히려 肥厚된 像을 보였다. 2週後 對照群의 上皮 基底膜은 周圍의 健康 基底膜과 類似한 두께를 나타내는 反面에 實驗群은 基底膜을 形成하고 있으나 肥厚하지 못하였고 基底膜 直下의 組織은 深部組織보다 結合組織의 增殖이 增加되어 있었고 基質이 豊富하게 形成

되어 있었다(第5圖參照).

4週後에는 實驗群도 對照群과 同一하게 成熟된 組織像을 觀察할 수 있었다.

### 第四章 總括 및 考按

審美的인 面과 機能的인 面에서 問題가 되는 外傷性 創傷의 治癒는 炎症期과 創傷治癒期로 區分되며, 治癒期는 一次的인 細胞增殖과 二次的인 細胞成熟으로 이루어 지는데 이에 影響을 미치는 要因으로는 年齡, 全身의 代謝機能狀態, 營養, 血液學的 變化, 또는 全身疾患 및 內分泌系統等의 全身的 要因과 組織의 潰滅, 血液供給程度, 創傷面의 不適合한 接着, 感染如何, 縫合의 種類 및 數, 그리고 創傷部의 可動性等의 局所要因이 있다<sup>10)20)</sup>.

副腎皮質激素은 蛋白質合成을 抑制하여 成長을 阻害하고 創傷治癒를 遲延시킨다고 하였는데<sup>1)</sup>, Chaudhry (1966)<sup>21)</sup>等은 Cortisone 投與한 白鼠의 二次口蓋形成이 大量 投與時 抑制되어 口蓋破裂을 惹起함을 觀察하였고 Liu(1968, 1969)<sup>22)23)</sup>等은 副腎皮質激素(Hydrocortisone, Corticosterone)을 白鼠에 投與한 結果 唾液腺의 重量 減少, 腺細胞萎縮 그리고 齒牙蝕蝕症도 好發함을 觀察할 수 있었다고 報告하였으며, 이러한 副腎皮質激素은 Hench等이 류마치스性 關節炎에 Cortisone과 ACTH가 特效藥이라고 한 以來, Bassett, Howards等은 間葉組織의 疾患 即 急性 關節류마티즘, 播種狀紅斑性 狼瘡 및 結節性 動脈周圍炎등의 治療에 效果가 있었다고 報告한 바 있으며<sup>3)</sup>, Brown, Mason, Forsham, Sayers等은 ACTH 代謝에 관한 研究, Addison氏 病의 診斷, 副腎皮質豫備能의 測定, 副腎機能不全症의 治療, 原發性 低血糖症의 治療, 痛風性 關節炎, 淋巴性 白血病 및 好酸球 增多症에 臨床的으로 利用할 수 있다고 하였던 바<sup>24)</sup>, 現在 廣範圍하게 使用되고 있는데, Ragan(1949)<sup>25)</sup>等은 ACTH 投與로 開放創의 肉芽組織形成이 일어나지 않음을 觀察한 바, 이는 副腎機能充進에 基因하는 것이라고 推測하였으며, 家兔를 利用한 實驗에서 Cortisone은 結合組織 全要素의 發育遲延을 惹起시켰다고 하였으며<sup>26)</sup>, 小量 投與時에는 增殖의 完全抑制가 아니라 肉芽組織의 出現이 遲延되었다고 하였다<sup>5)</sup>.

Howes(1950)<sup>7)</sup>等은 實驗動物의 種類에 따라 感受性의 差異는 있으나 肉芽組織形成이 遲延됨을 觀察하였으며, 防禦機能을 阻止시키는 激素樣 物質이 存在하는 것과 같이 이를 相殺하는 機能이 存在하리라고 推測하였으며, Cortisone 投與로 纖維細胞가 存在하지 않을 때

라도 纖維素는 肉芽組織形成의 土臺가 되지 않았다고 하였고 上皮形成으로 인하여 纖維增殖이 始作될 수 있었다고 하였으며, Alrich(1951)<sup>8)</sup> 등도 ACTH와 Cortisone이 間葉組織細胞의 增殖을 遲延시켜 白鼠의 腹部創傷治癒를 遲延시킴을 觀察하였고 特히 Cortisone 投與時 毛細血管叢 및 泡沫細胞가 出現함을 보았으나 그 原因은 알 수 없다고 하였으며, Spain(1950)<sup>25)</sup> 등도 白鼠에서 同一한 遲延된 像을 보았으나 上皮는 完全히 形成되어 있었다고 하였다.

Creditor(1950)<sup>9)</sup> 등은 人體의 生檢 例에서 Ragan<sup>2)</sup>과 同一한 結果를 보았으나, Seifter 등이 Hyaluronidase의 活動을 Cortisone이 抑制한다고 하였으므로, 創傷治癒에 Hyaluronidase의 活動이 必要하며 이 活動의 阻害로 治癒 遲延效果가 發現되지 않은가 推測하고 創傷에 Hyaluronidase를 投與해 보았으나, 纖維細胞의 增殖은 보이지 않았고 단지 上皮만으로 被覆됨을 觀察하였으며, Baxter(1951)<sup>10)</sup> 등도 抑制現狀을 보고 創傷이 堅固한 癒合을 이루지 못하는 것은 上皮에 어떤 缺乏現狀이나 肉芽組織의 缺損이 原因이 아닌가 하였으며 細胞의 透過性을 變化시킴으로 이러한 抑制效果가 나타나는 것으로 推測하였다.

Cole(1951)<sup>11)</sup> 등은 成犬에 Cortisone을 投與했으나 一次의 創傷治癒에는 거의 差異가 없었다고 하였으며, Hench 등도 人體의 一次의 治癒에는 ACTH나 Cortisone이 影響을 미치지 못한다고 하였고, Thorn(1950)<sup>24)</sup> 등도 類似한 結果를 보았다고 하였으며, Taylor(1952)<sup>12)</sup> 등亦是 白鼠에서 創傷治癒가 抑制되지 않았고 纖維芽細胞의 增殖도 減少되지 않았다고 하였는데, 이들의 實驗의 創傷은 모두 開放創이 아니었으며 特히 投與量이 他實驗에 비해 小量을 使用하였기 때문이 아닌가 推定된다.

Michael(1951)<sup>13)</sup> 등은 옷으로 惹起시킨 皮膚創傷의 炎症反應에 對해 Cortisone은 初期 段階에서 부터 그 反應을 遲延시키거나 數의으로 減少시킴을 보았으나, 이와 달리 Lattes(1953)<sup>14)15)</sup> 등은 炎症과 治癒過程의 初期 段階에 있어서는 Cortisone의 作用이 即時 發現되지 않고 刺戟種類에 따라 1/2~4日後에 나타났다고 하였으며, Cortisone 投與群에서는 發生되지 않는 粘液多糖類의 化學的 變化로 創傷治癒가 誘導된다고 假定하였으며, Cortisone 投與群에서도 上皮가 再生된 後에는 再生 上皮에서 만들어진 粘液多糖類에 의해 基底層 直下에만 纖維芽細胞가 나타나 이 細胞가 增殖할 수 있는 條件을 만들어 주지 않는가 推測하였다.

Menkin(1951)<sup>11)</sup>은 炎症部位가 酸性으로 되면 Cortisone 效果가 缺如된다고 하였으며, Lattes (1954)<sup>17)</sup> 등

은 이를 確認하면서 細菌感染을 同伴한 機械的 刺戟으로 Cortisone의 治癒抑制效果는 나타나지 않으며 創傷治癒에 必要한 化學物質의 하나는 酸性 粘液多糖類라고 하였으며 이 多糖類가 缺如되면 纖維芽細胞나 內皮細胞의 增殖이 일어나지 않는다고 하였다.

著者가 觀察한 바로는 口腔內 實驗의 創傷이 開放創이기는 하지만 開放程度가 微弱하였으며, 切開 1~2日後의 組織像은 Prednisolone을 投與한 實驗群도 對照群과 類似한 像을 보여 創傷治癒抑制效果가 나타나지 않음은 Thorn(1950)<sup>24)</sup>, Cole(1951)<sup>11)</sup>, Taylor(1952)<sup>12)</sup>, Lattes(1953)<sup>14)15)</sup> 등의 結果와 同一하며, Lattes(1954)<sup>17)</sup> 등이 主張한 바와 같이 口腔內 常住菌의 影響이 存在하기 때문이 아닌가 推測되지만, Taubenhause(1949, 1950)<sup>18)19)</sup> 등은 오히려 膿瘍周圍에 肉芽組織이 形成되는 것을 ACTH와 Cortisone이 抑制하였다고 하였으므로 여기에 未知의 他 要因이 存在하지 않는가 思料된다.

## 第五章 結 論

著者는 家兎를 實驗動物로 하여 人體의 治療量에 該當하는 量의 Prednisolone 投與가 類粘膜 創傷治癒에 미치는 影響을 切傷을 加하기 5日前부터 生理的 食鹽水를 投與한 對照群과 Prednisolone을 投與한 實驗群으로 나누어 病理組織學의으로 觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

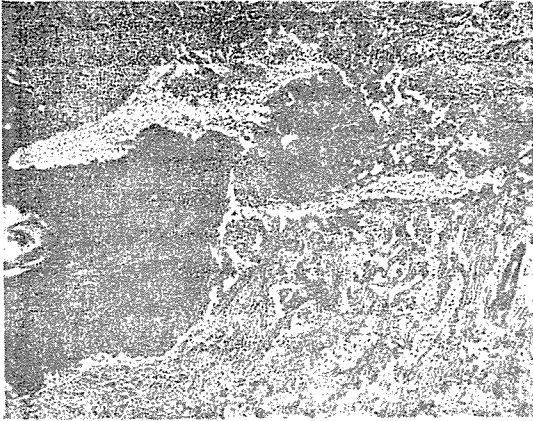
1. 類粘膜 創傷治癒過程에 있어서 初期 段階에는 Prednisolone의 治癒抑制效果가 發見되지 않았다.
2. Prednisolone은 炎症期 以後에 創傷治癒를 抑制하였다.
3. 上皮形成에 對한 Prednisolone의 作用은 顯著하지 못하였다.

(本 論文을 撰筆함에 있어 指導校閱 해 주신 李春根 教授님, 金圭植 教授님, 閔丙一 教授님께 深謝하였으며 助言해 주신 여러 口腔外科教授님 및 醫局員 여러분께 衷心으로 感謝하는 바 입니다.)

## References

1. Goth, A.: Medical Pharmacology, 5th Ed., The C.V. Mosby Co., 1970.
2. Ragan, C., Grokoest, A. W., and Boots, R. H.: The Effect of ACTH in Rheumatoid Arthritis, Am. J. Med. 7: 741, 1949.

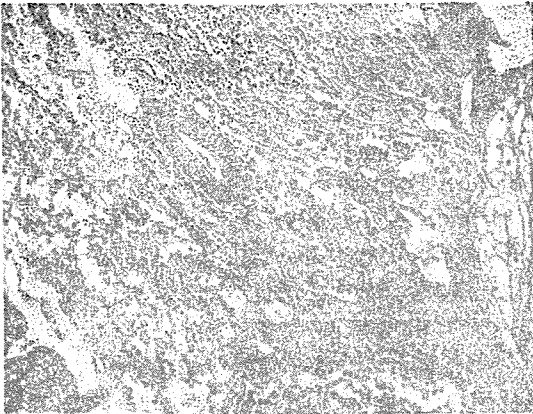
3. Ragan, C., Howes, E.L., Potz, C.M., Meyer, K., and Blunt, J.W.: Effect of Cortisone on Production of Granulation Tissue in the Rabbit, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 72 : 718, 1949.
4. Editorial: *J.A.M.A.* 144 : 47, 1950 (ACTH and Wound Healing).
5. Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C.M., Meyer, K., Blunt, J.W., and Lattes, R.: The Effect of ACTH and Cortisone on Connective Tissue, *Bull. New York Acad. Med.* 26 : 251, 1950.
6. Howes, E.L.: The Rate and Nature of Epithelization in Wounds with Loss of Substance, *Surg. Gynec. and Obst.* 76 : 738, 1943.
7. Howes, E.L., Plotz, C.M., Blunt, J.W., and Ragan, C.: Retardation of Wound Healing by Cortisone, *Surgery* 28 : 177, 1950.
8. Alrich, E.M., Carter, J.P., and Lehman, E.P.: The Effect of ACTH and Cortisone on Wound Healing, *Ann. Surg.* 133 : 783, 1951.
9. Creditor, M.C., Bevans, M., Mundy, W.L., and Ragan, C.: The Effect of ACTH on Wound Healing in Humans, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 74 : 245, 1950.
10. Baxter, H., Schiller, C., Whiteside, J., and Straith, R.E.: The Influence of Cortisone on Skin and Wound Healing in Experimental Animals, *Plast. and Reconst. Surg.* 7 : 24, 1951.
11. Cole, J.W., Orbison, J.L., Holden, W.D., Hancock, T.J., and Lindsay, J.F.: A Histological Study of the Effect of Cortisone on Wounds Healing per primam, *Surg. Gynec. and Obst.* 93 : 321, 1951.
12. Taylor, F.W., Dittmer, T.L., and Porter, D.O.: Wound Healing and the Steroids, *Surgery* 31 : 683, 1952.
13. Michael, M., Jr., and Whorton, C.M.: Delay of the Early Inflammatory Response by Cortisone, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 76 : 754, 1951.
14. Lattes, R., Blunt, J.W., Jr., Rose, H.M., Jessar, R.A., Vaillancourt, de G., Ragan, C.: Lack of Cortisone Effect in the Early Stages of Inflammation and Repair, *Am. J. Path.* 29 : 1, 1953.
15. Lattes, R., Jessar, R., Meyer, K., and Ragan, C.: Factors modifying the Cortisone-induced Depression of Inflammation and Repair (Abstract), *Am. J. Path.* 29 : 598, 1953.
16. Menkin V.: Effects of Cortisone on the Mechanism of Increased Capillary Permeability to Trypan Blue in Inflammation, *Am. J. Path.* 166 : 509, 1951.
17. Lattes, R., Martin, J.R., and Ragan, C.: Suppression of Cortisone Effect on Repair in the Presence of Local Bacterial Infection, *Am. J. Path.* 30 : 901, 1954.
18. Taubehaus, M., and Amromin, G.D.: Influence of Steroid Hormones on Granulation Tissue, *Endocrinology*, 44 : 359, 1949.
19. Taubehaus, M., and Amromin, G.D.: The Effects of the Hypophysis, Thyroid, Sex Steroids and the Adrenal Cortex upon Granulation Tissue, *J. Lab. and Clin. Med.* 36 : 7, 1950.
20. Shafer, W.G., Hine, M.K., and Levy, B.M.: *A Textbook of Oral Pathology*, 2nd Ed., Saunders Co., 1966.
21. Chaudhry, A.P., Schwartz, S. and Schmutz, J.A., Jr.: Effects of Cortisone and Thalidomide on Morphogenesis of Secondary Palate in A/Hej Mice, *J. Dent. Res.* 45 : 1767, 1966.
22. Liu, F.T.Y., and Lin, H.S.: Effect of Hydrocortisone Acetate on Dental Caries and Salivary Glands in Adrenalectomized Female Rats, *J. Dent. Res.* 47 : 158, 1968.
23. Liu, F.T.Y., and Lin, H.S.: Influence of Corticosterone on the Integrity of Salivary Glands and the Incidence of Dental Caries in the Rat, *J. Dent. Res.* 48 : 467, 1969.
24. Thorn, G.W., Forsham, P.H., Frawley, F., Hill, S.R., Roche, M., Staehelin, D., and Wilson, D.L.: The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone, *New England J. M.* 242 : 783, 1950.



第1圖：實驗群 2日後，創傷面 사이에 血餅이 若干의 炎症細胞를 包含하고 無構造하게 보이며 粘膜下組織은 炎症細胞가 浸潤되어 있고 浮腫像을 본다. (10×10)



第四圖：實驗群 5日後，上皮가 再生되며 若干의 結合組織細胞의 增殖像을 본다. (10×10)



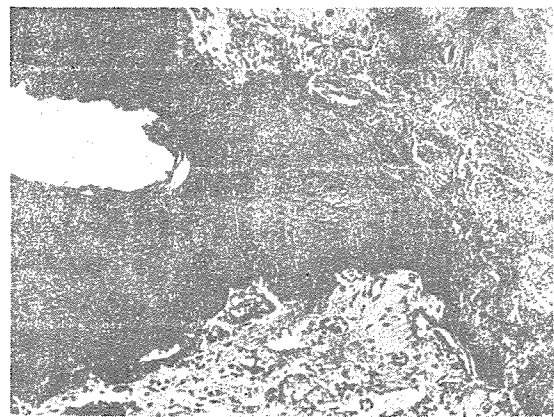
第二圖：對照群 3日後，纖維芽細胞와 血管芽細胞가 增殖되고 不規則한 纖維狀網絡을 본다. (10×10)



第五圖：實驗群 2週後，基底膜이 肥厚되어 있지않고 粘膜下組織과 深部組織의 成熟度에 差異가 있다. (10×10)



第三圖：實驗群 3日後，結合組織細胞의 增殖이 缺如된 像을 본다. (10×10)



第六圖：實驗群 4週後，結合組織細胞의 完全한 成熟像을 본다. (10×10)