

# 白鼠 肝壞死 및 硬變症이 拔齒創治癒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

(指導教授 李 春 根)

沈 光 燮

## —目 次—

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 總括 및 考按
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄
- 寫眞附圖

多様な 機能을 갖고 있으며 肝에 病變이 招來되었을 境遇에는 他 器管 및 組織에 異常이 惹起되고 口腔組織에도 그 影響이 미친다<sup>37)</sup>. 肝과 口腔과의 病理學的 相互關係에 關하여 Foley<sup>14)</sup>는 齒科治療를 施術받은 後 血清性肝炎이 惹起된 15例를 報告하였으며, Wolfe<sup>43)</sup>는 肝硬變症患者에서는 耳下腺腫脹이 隨伴된 例를 報告하였고, Horner<sup>21)</sup>는 肝硬變症과 拔齒後 出血과의 相關性에 對하여 報告하였다.

拔齒創治癒에 關하여 研究, 實驗을 發表한 報告는 許多하나<sup>1, 2, 8, 17, 22, 26, 33, 36, 40)</sup> 肝疾患이 拔齒創治癒에 미치는 影響에 對한 研究報告는 文獻의 으로 殆無하여 著者는 四鹽化炭素(CCl<sub>4</sub>)를 使用하여 雄性 白鼠에 肝壞死 및 肝硬變症을 惹起시키고 拔齒術을 施行하여 그 治癒過程을 對照觀察하였기에 茲에 報告하는 바이다.

## I. 緒 論

口腔組織은 全身狀態와 密接한 關聯性을 갖고 있으며 全身疾患에 依하여 惹起되는 口腔組織의 變化 또한 多樣하여 多數先學들의 報告가 있어 왔다.

한편 口腔組織의 創傷治癒過程에 있어서도 身體 他組織에서와 같이 全身疾患이 많은 影響을 주고 있으며 많은 學者들이 創傷治癒過程에 影響을 주는 因子들에 關하여 研究檢討한 바 있다<sup>5, 6, 27, 34, 35, 42)</sup>.

口腔外科領域에서 創傷治癒에 關聯되는 全身疾患으로서는 心臟疾患, 高血壓, 糖尿病, 血友病, 貧血, 多赤血球症, 白血球減少症, 血小板疾患, 慢期梅毒 및 結核, 肝炎, 肝硬變症, Vitamin 缺乏症等 多數의 急慢性消耗性疾患이 있다<sup>15)</sup>.

肝은 人體의 重要器管으로서 三大必須營養物質의 代謝 및 Vitamin合成, 解毒作用, 酵素合成, 膽汁生成 等

## II. 實驗材料 및 方法

### 1) 實驗材料

生後 約 3個月 乃至 4個月 된 體重 150~190gm.의 雄性 白鼠 70頭를 實驗動物로 擇하였고 既成固形의 飼料로 飼育하였다.

表 1.

群	注射回數	實驗動物數
對 照 群		14頭
第 I 群	2 回	14頭
第 II 群	4 回	14頭
第 III 群	6 回	14頭
第 IV 群	8 回	14頭

\* 本 論文의 要旨는 1976年 10月 30日 大韓口腔外科學會에서 發表하였음.

Table I. Histologic Interpretation of liver in CCl<sub>4</sub>-injection groups by dosage and duration.

Experimental groups	Histologic findings	Necrosis	Regeneration of hepatic cells.	Fibrosis	Irregularity of hepatic cord
	Days				
I group	1	+	-	-	-
	3	+	-	-	-
	5	+	-	-	-
	7	±	-	-	-
	14	±	+	-	-
	21	-	++	-	-
	28	-	+++	-	-
II group	1	++	-	-	+
	3	++	-	-	+
	5	+	-	-	+
	7	+	-	-	±
	14	±	+	-	-
	21	-	+	-	-
	28	-	++	-	-
III group	1	+++	-	-	++
	3	+++	-	-	++
	5	++	-	-	++
	7	++	-	-	+
	14	++	-	-	+
	21	++	+	+	+
	28	++	++	+	+
IV group	1	++	-	+	++
	3	++	-	+	++
	5	++	-	++	++
	7	+	-	++	++
	14	+	+	++	++
	21	+	+	+++	++
	28	+	+	+++	++

\* - : absence of changes  
 + : minimal degree  
 ++ : moderate degree  
 +++ : advanced degree

實驗에 使用된 肝壞死 誘發藥物質인 四鹽化炭素(CCl<sub>4</sub>) 注射液은 CCl<sub>4</sub>溶液에 olive油를 1:1의 比率로 混合하여 使用하였다.

### 2) 實驗方法

肝壞死誘發은 CCl<sub>4</sub>溶液을 體重 100gm當 0.1cc<sup>20)</sup>의 容量으로 腹腔內 3日 間隔으로 注射하였으며 注射回數에 따라 表 1과 같이 對照群과 더불어 五個의 群으로 나누어 實驗을 施行하였다.

各群은 最終注射 直後에 下顎臼齒를 同時에 拔去하고 이들을 1日, 3日, 5日, 7日, 14日, 21日, 28日의 間隔으로 犧牲시켜 肝과 下顎骨을 摘出하였다.

摘出한 標本은 10% formalin溶液에 24時間 固定시키고 下顎骨은 Plank-Rychlo溶液에 脫灰시킨 後 paraffin에 包埋하여 肝標本은 4~6μ 두께로, 顎骨標本은 8~10μ 두께로 切片을 만든 後 Hematoxylin-Eosin重染色을 施行하여 觀察하였다.

## III. 實驗成績

### 1) 肝의 病理組織所見 (Table I. 參照)

(i) 對照群: 肝組織所見은 多角柱狀의 肝小葉과 小葉間結合組織으로 構成되어 있으며 肝小葉은 中心靜脈을 中心으로 多角形인 肝細胞가 列을지어 肝細胞索을 이루며 放射線狀으로 配列되어 있다.

(ii) 實驗群: 實驗群의 肝組織所見은 Table I에 圖示한 바와 같이 肝細胞의 形態 및 性狀, 肝細胞索配列狀, 肝實質의 破壞 및 再生程度, 肝纖維化 程度에 重點을 두고 各群의 變化를 經時的으로 觀察하였다.

① 第 I 群所見: 1日 經過群에서 肝小葉中央部에 壞死現象을 보였으며 壞死部와 境界를 이루고 있는 肝細胞는 크기가 增大되었고 細胞質은 空胞化 現象을 보였다. 壞死部位에는 少數의 多型核白血球 및 單核白血球들의 浸潤을 보였다.

中心靜脈 및 肝洞樣血管은 擴張되었고 肝細胞索配列은 正常이었다. 3日 經過群에서는 肝小葉中央部의 壞死部周圍에서 新生肝細胞가 出現되고 있으며 이들 細胞들은 對照群의 細胞들 보다 크기가 작았다. 5日, 7日, 14日 群의 肝壞死部位는 漸次 새로운 肝細胞들로 代替되고 있으며 21, 28日 群의 肝壞死 部位는 거의 完全히 再生되었다.

② 第 II 群所見: 1日 經過群은 I 群 1日 經過群에 比해 肝小葉中央部의 肝壞死現象은 더욱 顯著하였다. 肝細胞索의 配列은 不規則하였고 中心靜脈 및 肝洞樣血管은 顯著히 擴張되었다. 殘餘 肝細胞는 細胞質이 好酸性이었으며 核은 濃縮되었다. 壞死部位에는 多數의 多型核白血

Table II. Comparison of healing process of extr-action wound between control group and experimental groups

Group	Days	Histologic finding	Blood clot	Orga-nizat-ion	Colla-ge-nos Con- tissue	Oste-oid form-ation	epith-eliza-tion
Control	1	卅	-	-	-	-	
I	1	卅	-	-	-	-	
II	1	卅	-	-	-	-	
III	1	卅	-	-	-	-	
IV	1	+	-	-	-	-	
Control	3	卅	+	-	-	+	
I	3	卅	+	-	-	+	
II	3	卅	+	-	-	+	
III	3	卅	+	-	-	+	
IV	3	+	-	-	-	-	
Control	5	卅	+	-	-	卅	
I	5	卅	+	-	-	卅	
II	5	卅	+	-	-	卅	
III	5	+	+	-	-	+	
IV	5	+	+	-	-	+	
Control	7	+	卅	+	+	卅	
I	7	+	卅	+	+	卅	
II	7	+	卅	+	+	卅	
III	7	+	卅	-	-	卅	
IV	7	+	+	-	-	+	
Control	14	-	卅	卅	+	卅	
I	14	-	卅	卅	+	卅	
II	14	-	卅	卅	+	卅	
III	14	-	卅	+	+	卅	
IV	14	-	+	+	+	+	
Control	21	-	卅	卅	卅	卅	
I	21	-	卅	卅	卅	卅	
II	21	-	卅	卅	卅	卅	
III	21	-	卅	卅	卅	卅	
IV	21	-	卅	卅	+	卅	

Control	28	-	卅	卅	卅	卅
I	28	-	卅	卅	卅	卅
II	28	-	卅	卅	卅	卅
III	28	-	卅	卅	卅	卅
IV	28	-	卅	卅	+	卅

\* 卅 ; advanced degree  
 卅 ; moderate degree  
 + ; slight degree  
 - ; absence of change

球 및 單核白血球들이 浸潤되어 있고 壞死邊緣部位에는 巨大細胞들이 出現하였다. 肝細胞의 空胞化現象은 肝小葉全體에 걸쳐서 나타났다.

3日 經過群에서는 大體로 1日 經過群과 大同小異하나 壞死部位에 炎症細胞들의 浸潤이 더욱 顯著하다는 點이 特異하였다. 5日 經過群에서 부터 新生 肝細胞들이 壞死部位에 出現하기 始作하였으며 7日, 14日 經過群에서 肝細胞再生이 漸次 增加하여 21日, 28日 經過群에서는 거의 正常 肝小葉과 같은 組織所見을 보였다.

③ 第Ⅲ群所見: 1日 經過群은 Ⅱ群 1日 經過群에 비해 肝壞死가 더욱 顯著하게 일어났으며 壞死部位는 肝小葉의 折半 乃至 2/3에 걸쳐서 存在하였다. 中心靜脈은 充血이 甚하였으며 中心靜脈周邊에는 赤血球 및 白血球浸潤이 있었다. 肝洞樣血管擴張은 顯著하여 隣接細胞들이 壓迫萎縮된 像을 보였다. 破壞되지 않은 肝細胞들은 染色度가 好酸性이었으며, 壞死周邊의 肝細胞들은 巨大化現象을 보였다. 肝細胞質의 空胞化現象은 肝小葉全般에 걸쳐서 일어났으며 核은 濃縮되어 있었다. 3日 經過群도 1日 經過群과 비슷한 樣狀으로 壞死部位에 多型核白血球 및 單核白血球들이 多數 浸潤되어 있었다. 5日 經過群에서는 壞死部位에 肝細胞再生現象이 始作되고 7日, 14日, 21日 經過群에서도 肝細胞再生現象이 漸次 增加함을 보였다. 28日 經過群에서는 肝壞死의 1/3程度가 새로운 肝細胞들에 의해 代替되었음을 보였다. Ⅲ群 實驗動物中 最終注射後 3日제에 2頭, 8日제에 3頭가 死亡하였으며 組織檢査結果 모두 重症肝壞死가 나타났다.

④ 第Ⅳ群所見: 1日 經過群에서는 肝小葉周邊에 纖維化가 일어나 肝硬變症 組織所見을 나타내었다. 纖維化에 의해 壓迫萎縮된 肝小葉들의 크기는 多樣하였으며, 中心靜脈과 肝洞樣血管은 壓迫되어 觀察하기 어려운 程度로 크기가 작아졌다. 肝細胞의 染色度는 好酸性이었으며 細胞質의 空胞化現象은 뚜렷하였다. 3日, 5日 經過群에서는 肝纖維化現象이 漸次 增加함을 보였고 7日群부터는 肝細胞巨大化現象이 더욱 顯著히 나타났다. 14日, 21日, 28日 經過群에서는 纖維化現象이 더욱 增加되어 나

다났다. IV群 實驗動物中 3頭가 最終注射後 5日째 1頭, 12日째 2頭가 死亡했으며 組織檢査結果 肝硬變症을 보였다.

## 2) 拔齒創의 病理組織學的所見 (Table II 參照)

### (1) 1日後

① 對照群: 拔齒窩內는 血餅으로 채워져 있고 血餅表層에는 多型核白血球 및 單核白血球의 浸潤像을 보였다. 拔齒窩壁의 血管은 充血 擴張되어 있고 殘餘齒根膜組織이 窩壁에 附着되어 있었다.

② 實驗群: 第 I 群, 第 II 群에서의 組織所見은 對照群과 비슷하였으며 第 III 群에서는 拔齒窩內의 血餅量이 對照群에 비해 減少되어 齒槽窩 1/2부위로 부터 齒槽窩底部에 이르면서 血餅이 存在하였다. 第 IV 群에서는 血餅이 拔齒窩의 1/3程度만을 채우고 그 上部의 齒槽窩는 露出되어 있었다.

### (2) 3日後

① 對照群: 拔齒窩底 및 側壁에서 纖維芽細胞의 增殖像이 觀察되었으며 拔齒窩周圍의 齒齦上皮層은 肥厚하며 拔齒窩內로의 增殖이 일어남을 觀察할 수 있었다.

② 實驗群: 第 I 群, 第 II 群의 所見은 對照群과 大同小異하며, 第 III 群에서는 血餅表層에 白血球 및 炎症性滲出液이 存在하여 露出된 齒槽骨壁의 血管은 擴張 充血되어 있었다. 隣接 齒齦上皮는 肥厚像을 보이고 上皮下 結締組織에는 多型核白血球 및 單核白血球의 浸潤이 있었고 血管은 擴張되어 있었다. 齒齦緣에서 窩洞內部로의 上皮增殖像은 微弱하였고 齒槽窩底部에서 纖維芽細胞의 增殖이 觀察되었다. 第 IV 群拔齒創所見은 第 III 群과 類似하였으나 上皮增殖像을 觀察할 수 없었고 拔齒窩內壁으로 부터의 纖維芽細胞 增殖像이 微弱하다는 點이 特異하였다.

### (3) 5日後:

① 對照群: 拔齒窩內는 血餅으로 채워져 있고 一部分의 血餅은 壞死되어 있었다. 血餅表層에서 白血球浸潤이 觀察되고 隣接 齒齦緣의 上皮增殖像은 顯著하였다. 齒槽窩壁에서의 纖維芽細胞 및 內皮細胞의 增殖像은 3日群에 비해 相當히 增加되었고 齒槽突起內面에서 破骨細胞들이 觀察되었다.

② 實驗群: 第 I 群, 第 II 群의 組織所見은 對照群과 別差를 보이지 않았다. 第 III 群에서는 露出된 齒槽突起의 骨髓腔血管이 擴張되어 있고 炎症細胞의 浸潤이 있었다. 隣接된 齒齦上皮緣에서는 上皮層이 拔齒窩內로 增殖되는 像이 觀察되었고 上皮下 結締組織에서 白血球의 浸潤이 있었다. 齒槽窩底部에서 纖維芽細胞 및 內皮細胞의 增殖像이 觀察되었으며 血餅의 一部分은 變性되었음이 觀察되었다. 第 IV 群은 大體로 第 III 群과 비슷하였으나 齒齦緣에서의 上皮增殖像이 微弱하였고 齒齦上皮下

結締組織에서 炎症細胞浸潤이 甚하였다.

### (4) 7日後:

① 對照群: 拔齒窩緣의 齒齦上皮는 增殖이 顯著하여 拔齒窩表面 1/3程度를 被覆하고 있었다. 拔齒窩中心部는 血餅이 殘存하고 있으며 纖維芽細胞와 內皮細胞의 增殖은 顯著하였고 纖維細胞 및 膠原纖維도 觀察되었다. 拔齒窩內壁에서는 造骨現象과 骨樣組織의 增殖像을 보였다.

② 實驗群: 第 I 群, 第 II 群의 組織所見은 對照群과 大同小異하였고 第 III 群에서는 齒槽窩周圍의 齒齦上皮가 拔齒窩內부로 相當히 增殖되어 있고 拔齒窩內에는 血餅이 殘存하였다. 拔齒窩器質化는 더욱 顯著하였으나 纖維性結締組織形成은 觀察되지 않았다. 拔齒窩內壁에는 骨樣組織의 形成은 없었으며 上部의 齒槽壁內에서 破骨現象이 觀察되었다. 第 IV 群에서는 拔齒窩緣의 齒齦上皮 增殖像이 第 III 群에 비해 微弱하였으며 器質化程度도 微弱하였다. 骨樣組織形成 및 纖維性結締組織增殖도 觀察되지 않았고 拔齒窩內부에 血餅이 殘存하고 있었다.

### (5) 14日後:

① 對照群: 拔齒窩內 血餅은 거의 消失되었으며 器質化도 中等度로 增加하였고 纖維性結締組織의 增殖像이 顯著하였다. 齒槽窩內壁과 纖維性結締組織部位 中心部에서 骨樣組織의 形成이 觀察되었고 拔齒窩表層에는 齒齦上皮로 完全히 被覆되어 있었다.

② 實驗群: 第 I 群, 第 II 群의 組織所見은 對照群과 別差異가 없었으며 第 III 群에서는 拔齒創齒齦上皮化가 顯著히 增加하였으나 完全被覆되지는 못하였고 器質化의 程度도 對照群에 비해 微弱한 纖維性結締組織形成 및 骨樣組織形成이 觀察되었다. 第 IV 群에서의 拔齒創齒齦上皮化는 第 III 群에 비해 微弱하였고 器質化, 纖維性結締組織形成의 程度도 第 III 群에 비해 輕微하였고 骨樣組織의 形成을 보였다. 拔齒創周圍의 齒齦上皮下 結締組織에는 炎症細胞浸潤이 繼續 存在하였다.

### (6) 21日後:

① 對照群: 拔齒窩는 緻密한 纖維性結締組織으로 充滿되었고 齒槽壁에는 造骨細胞가 配列되어 있으며 많은 骨樣組織이 齒槽窩中心部에서 出現되고 있었다. 齒槽窩는 上皮로 完全히 被覆되고 齒槽窩壁 上部에는 甚한 破骨現象을 보였다.

② 實驗群: 第 I 群과 第 II 群의 組織所見은 對照群과 別差異가 없었으며 第 III 群에서는 拔齒創口의 齒齦上皮化가 完全히 이루어졌고 纖維性結締組織形成 및 骨樣組織의 形成도 14日에 비해 增加되어 있었다. 第 IV 群의 拔齒創齒齦上皮化는 14日에 비해 進行되었으나 完全히 被覆되지 않았고 骨樣組織의 形成은 14日에 비해 顯著하였다.

(7) 28日後 :

① 對照群 : 齒槽窩中心部 및 齒槽壁에 骨樣組織이 21日에 比해서 相當히 增加되었고 拔齒創表面은 重層扁平上皮層으로 被覆되어 있었다.

② 實驗群 : 第 I 群과 第 II 群의 組織所見은 對照群과 別差異가 없었고 第 III 群에서도 拔齒創齒齦上皮化가 完全히 이루어졌고 膠原性纖維의 形成이 21日에 比해 顯著히 增加하였고 骨樣組織形成도 顯著하였다. 第 IV 群에서는 拔齒創齒齦上皮化가 完全히 이루어졌고 骨樣組織의 沈着도 21日보다 顯著하였다.

#### IV. 總括 및 考按

人體나 實驗動物의 肝細胞에 損傷을 줄수있는 物質들의 種類는 多樣한바 四鹽化炭素, D. D. T., 벤젠誘導體, 테트라싸이클린, tannic acid., 무스카린, aflatoxin, paracetanol, 砒素, 水銀, 망간, 磷等이 報告되어 있다<sup>3, 7, 12, 18, 19, 23, 24, 32</sup>.

이들 物質中 四鹽化炭素는 實驗의으로 肝細胞에 損傷을 迅速히 惹起시키고, 肝細胞의 反應도 迅速하여 四鹽化炭素는 肝細胞破壞物質로 많이 使用되고 있다<sup>7</sup>.

人體에서 四鹽化炭素急性中毒時에 侵害를 가장 많이 받는 器官들로는 肝과 腎臟으로서, 肝의 病理組織變化로는 肝小葉中央部 細胞에 水樣性變性 乃至는 脂肪變性이 招來되며 重症의 境遇에는 肝小葉中央部 壞死 및 出血所見을 보인다<sup>37</sup>.

實驗의으로 四鹽化炭素 投與方法은 吸入式과 腹腔內注射法이 있는데<sup>20</sup>, Daniel<sup>9</sup>은 吸入式이 腹腔內注射法보다 肝破壞作用이 더 크다고 報告하였다.

Hoffman<sup>20</sup>은 四鹽化炭素에 依한 肝變化를 3期로 區分하여 報告하였는데, 1期를 肝壞死期, 2期는 炎症時期, 3期는 恢復始作期라고 報告하였다. 肝壞死期에는 肝小葉의 中央部가 壞死되고 壞死된 部位에는 多型核白血球 및 單核白血球의 浸潤을 보이며 壞死周邊部の 肝細胞는 細胞크기가 增加되고 細胞質內에 空泡化現象이 나타나고 肝細胞의 glycogen은 肝小葉邊緣部位에만 存在하며 壞死周邊部細胞에는 脂肪變性이 일어난다고 報告하였다. 炎症時期에는 肝小葉의 壞死部周圍에 炎症細胞들이 稠密하게 浸潤되고 破壞되지 않은 細胞들은 細胞와 核의 크기가 增大되고 細胞質은 鹽基性이 喪失된다고 하였다.

恢復始作期에는 肝小葉壞死部에 새로운 肝細胞들로 채워지기 始作하고 炎症細胞들은 거의 消失된다고 하였다. 또한 이 時期의 肝細胞는 脂肪變性도 보이지 않으며 glycogen은 正常과 같이 存在한다고 하였다.

Hoffman<sup>20</sup>은 時期的으로 考察할때 肝壞死期는 1日, 炎症期는 2日 乃至 3日, 治癒始作期는 14日부터라고 報告하였다. 本 研究에서는 I 群에서 壞死期는 1日에서 3日까지 持續되었고 炎症期는 5日에서 7日, 治癒期는 14日부터 始作되었다.

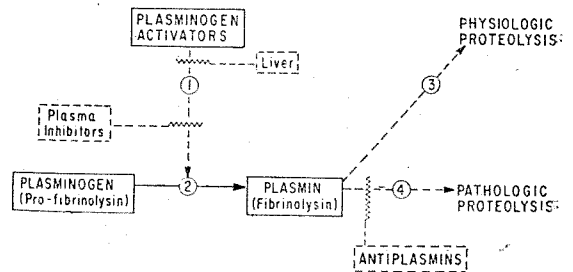
Hoffman<sup>20</sup>의 報告와 本 研究와의 差異는 Hoffman은 四鹽化炭素를 1回注射하였으나, 本 實驗의 I 群은 2回注射하였기 때문에 即 1回注射後 3日後에 再注射한 結果 肝壞死期가 延長되고 이어서 炎症期와 治癒期가 더 늦게 나타났다고 思料된다. I 群의 治癒反應은 纖維化에 依한 治癒는 없었고 正常肝細胞들로 完全再生되었다. II 群에서의 壞死期는 1日에서 3日까지 持續되었고 炎症期는 3日, 治癒期는 5日부터 始作되었다.

III 群에서의 壞死期는 1日부터 7日, 炎症期는 14日부터 21日까지 있으며 治癒期는 28日부터 始作되었다. III 群의 治癒期 特徵은 一部는 肝細胞再生, 一部는 部分的 纖維化로서 治癒되는 點이 特徵이다. IV 群에서는 壞死反應보다는 治癒反應이 顯著하였다. 即 IV 群에서는 1日, 3日의 肝壞死程度는 III 群壞死期의 壞死程度와 大同小異하였으나 治癒反應은 1日부터 뚜렷하게 나타나고 있었다. IV 群의 治癒反應은 肝細胞再生보다는 肝纖維化가 肝實質 全般에 걸쳐서 일어났으며, 5日째부터 肝硬變症 定義에 合當한 纖維化가 肝小葉 全體에 걸쳐서 일어났다.

口腔外科 領域에서 正常的인 拔齒創治癒過程에 影響을 미치는 因子로는 全身의 因子와 局所要因이 있는바 全身의 因子로는 心臟疾患, 糖尿病, 血友病, 貧血, 腎臟炎, 甲狀腺機能抗進症, 慢性梅毒, 慢性結核, 肝硬變症, 全身衰弱等이며 局所因子로는 急性齒齦炎, 急性智齒周圍炎等을 들 수 있다<sup>15</sup>.

Horner<sup>21</sup>, Fletcher<sup>13</sup>, Thomas<sup>38</sup>, Brodsky<sup>4</sup>, O'Connell<sup>29</sup>等은 肝硬變症例에서 拔齒後 血液凝固不全 現象을 報告하고 그 機轉을 究明 報告하였다. 即 Table III

Table III. Simplified diagram of the fibrinolytic system.



에 圖示한바와 같이 體內에는 纖維素溶解系(Fibrinolytic system)가 存在하는 바, 血漿內的 plasminogen은 plasminogen活性因子에 依해 plasmin으로 活性化되며 이 plasmin은 纖維素, 纖維素源, prothrombin, 凝固因子V, VIII을 溶解시킨다. 또한 plasmin에 依해 破壞分解된 纖維素와 纖維素源의 分解產物에서 凝固防禦物質인 蛋白物質이 生成되어 纖維素重合反應을 抑制하고 血小板機能을 低下시켜 血液凝固을 妨害한다. 이러한 抗血液凝固機構에 對抗하기 爲해 體內에는 血漿에 抗 plasmin이라는 物質과 肝이 plasminogen活性因子를 不活性化시키고 있다.

그러나 慢性的인 肝疾患이 있을 때에는 plasminogen 活性因子를 不活性化시키는 效率이 減少되어 相對적으로 體內에 纖維素溶解現象이 增加되어 血液凝固機能이 低下된다고 主張하였다.

本 實驗에서는 I群, II群의 血餅은 對照群과 別差異가 없었으나 III群, IV群에서는 拔齒創에 血餅이 對照群에 비해 顯著히 減少되어 나타났다. I群, II群에서 拔齒創血液凝固가 對照群과 類似한 點은 肝實質이 重症으로 破壞되어야 비로서 纖維素溶解系에 異常이 招來되지 않나 思料된다.

肝은 蛋白質代謝를 맡고 있는 重要한 器官으로 albumin, 纖維素源, prothrombin, haptoglobin, glycoprotein, transferrin, ceruloplasmin 등의 蛋白質을 合成하고 있다<sup>25)</sup>. 따라서 肝病變이 招來되었을 때에는 蛋白質代謝에 異常이 招來되며 特히 血中 albumin濃度가 影響을 많이 받는다<sup>31) 41)</sup>.

Rosenoer<sup>31)</sup>는 正常成人의 肝의 하루 平均 albumin 生産量은 11~14.7gm인데 比하여 肝硬變症患者에서는 3.5~5.9gm으로 低下된다고 報告하였다. Morris<sup>28)</sup> 등은 蛋白缺乏症의 白鼠에서 上皮의 再生能力이 低下된다고 報告하였으며, 著者の 實驗에서 III群, IV群의 上皮再生率이 對照群과 差異를 보인 것은 아마도 肝機能低下로 因한 蛋白質代謝의 異常 때문이 아닌가 생각된다. Udupa<sup>39)</sup>, Perez-Tamayo<sup>30)</sup> 등은 低蛋白症인 白鼠에서는 膠原纖維合成에 障礙가 招來된다고 하였으며, Edwards<sup>11)</sup>는 ascorbic acid合成도 低下된다고 報告하였다. Udupa<sup>39)</sup>는 蛋白質缺乏症 白鼠에서 創傷治癒結合組織의 粘液多糖類 및 Hexosamine含量이 正常群에 비해 低下됨을 觀察하였다.

Gillman<sup>16)</sup>은 創傷治癒過程에서 組織殘渣들이 溶解吸收된 後에 滲出物과는 性質이 다른 어떤 組織液이 創傷에 蓄積된다고 報告하였으며, Edwards<sup>11)</sup>, Dunphy<sup>10)</sup>, Udupa<sup>39)</sup> 등은 이 物質이 Hexosamine이며, 纖維芽細胞의 增殖에 關한 生理學的 環境을 마련해주는 役割을 하고 있다고 報告하였다.

本 研究에서 第三群, 第四群의 拔齒創器質化가 對照群에 비해 느린 點은 器質化에 必要한 蛋白物質 및 諸般狀態가 對照群에 비해 不充分하지 않았나 思料된다.

重症의 肝破壞 및 肝硬變症例에서 拔齒創治癒過程이 遲延된다는 것이 本 研究實驗에서 나타났으며 그 機轉은 單一因子보다 上記한 여러가지 因子들이 複合적으로 作用하여 拔齒創治癒에 影響을 미친다고 思料되는 바이다.

## V. 結 論

著者は 肝壞死 및 肝硬變症이 拔齒創治癒에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 雄性白鼠에 四鹽化炭素 溶液을 腹腔內에 注射하여 肝壞死 및 肝硬變症을 惹起시키고 拔齒創治癒過程을 病理組織學的으로 比較觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 四鹽化炭素 2回注射群에서는 輕度の 肝壞死, 四回注射群에서는 中等度の 肝壞死가 惹起되었으며 肝纖維化는 觀察되지 않았다. 6回注射群에서는 肝壞死가 甚하였으며 28日頃에는 部分的인 纖維化가 觀察되었고 8回注射群에서는 肝硬變症이 惹起되었다.
2. 對照群의 拔齒創治癒過程은 拔齒後 3日째 器質化 및 上皮化가 始作되었고 7日째에 膠原性纖維增殖 및 骨樣組織形成이 觀察되었으며 拔齒後 14日頃에 拔齒創은 齒齦上皮로 完全被覆되었음을 보였다.
3. 輕度乃至 中等度の 肝壞死가 惹起된 實驗群에서는 對照群과 拔齒創治癒過程의 差異를 보이지 않았다.
4. 重症의 肝壞死가 惹起된 實驗群에서는 拔齒窩內 血餅이 對照群에 비해 減少되었고 拔齒創治癒過程은 對照群에 비해 遲延되었다.
5. 肝硬變症群에서는 拔齒窩內의 血餅은 重症肝壞死群과 大同小異하였으나 器質化 및 上皮化 始作은 重症肝壞死群에 비해 遲延되었다.

(本 論文을 撰筆함에 있어 始終 指導校閱해 주신 李春根 指導教授님, 金圭植 教授님, 口腔病理學敎室의 林昌潤 副敎授님께 深謝하오며 助言해 주신 金炳吉 先生, 여러 口腔外科敎授님 및 醫局員 여러분께 衷心으로 感謝하는 바입니다)

## References

- 1) Amler, M.H., Johnson, P.L., and Salman, I.: Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. J. Amer. Dent. ass., 61: 32, 1960.

- 2) Amler, M.H.: The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg., Oral Med., and Oral Path.*, 27 : 309, 1969.
- 3) Arhelger, R.B., Broon, J.S., and Boler, R. K.: Ultrastructural hepatic alterations following tannic acid administration to rabbits. *Amer. J. Path.*, 46 : 409, 1965.
- 4) Brodsky, I., and Dennis, L.H.: Evaluation of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. *Ame. J. Clin. Path.*, 45 : 61, 1966.
- 5) Cahn, L.: Influence of systemic derangement on local oral tissue. *New York J. Dent.*, 34 : 101, 1964.
- 6) Cannon, P.R. : Problem of metabolic response to injury. *Mil. Med.*, 117 : 222—228, 1955.
- 7) Christie, G.S., and Judah, J.D. : Mechanism of action of  $CCl_4$  on liver cells. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 142 : 241, 1954.
- 8) Claffin, R.S. : Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *J. Amer. Dent. Ass.*, 23 : 9, 1946
- 9) Daniel, P.H., Prichard, M.L., and Reynell, P.C. : The portal circulation in experimental cirrhosis of the liver. *J. Path. Bact.*, 64 : 53, 1952.
- 10) Dunphy, J.E., and Udupa, K.N. : Chemical and histochemical sequences in normal healing of wounds. *New Eng. J. Med.*, 253 : 847—851, 1955.
- 11) Edwards, L.C., Pernokas, L.N., and Dunphy J.E. : Use of plastic sponge to sample regenerating tissue in healing wounds. *Surg. Gynec. and Obst.*, 105 : 303—309, 1957.
- 12) Edwards, L.C., and Dunphy J.E. : Wound healing I. injury and normal repair. *New Eng. J. Med.*, 259 : 224—232, 1958.
- 13) Fletcher, A.P. : Abnormal plasminogen-plasmin system activity (Fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. *J. clin. Invest.*, 43 : 681, 1964.
- 14) Foley, F.E., and Gutheim, R.N. : Serum hepatitis following dental procedure: A presentation of 15 cases, including 3 fatalities. *Am. Intern. Med.*, 45 : 369, 1956.
- 15) Gardner, A.F. : Pathology in dentistry. Charles C. Thomas Co., 1968.
- 16) Gillman, T., and Penn, J. : Studies on repair of cutaneous wounds. *Med. Proc.*, 2 : 121—156, 1956.
- 17) Grewe, J.M., and Felts, W.J.L. : The consequences of mandibular incisor extraction in the young mouse: I. Histologic aspects. *J. Dent. Res.*, 48 : 583, 1969.
- 18) Harrison, D.C., Coggins, C.H., Welland, F. H., Nelson, S. : Mushroom poisoning in five patients. *Amer. J. Med.*, 38 : 787, 1965.
- 19) Hayes, W.J., Durham, W.F. & Cuttejev, C. : The effect of known repeated oral doses of chlorophenathalene (D.D.T.) in man. *J. Amer. Med. Ass.*, 162 : 890, 1956.
- 20) Hoffman, J., Himes, M.B., Lapan, S., Rizki, R. & Post, J. : Response of the liver to injury. *Arch. of Path.*, 59 : 429—438, 1955.
- 21) Horner, K.H., Bithell, T.C. : Postextraction bleeding in cirrhosis of the liver. *J. A. D. A.*, 81 : 125—128, July, 1970.
- 22) Huehsch, R. F., and Hansen, L. S. : A histopathologic study of extraction wound in dogs. *Oral Surg., Oral Med, and Oral Patho.*, 28 : 187, 1969.
- 23) Judah, J.D. : Effect of antihistamines on mitochondrial swelling and liver injury. *Nature*, 185 : 390, 1960.
- 24) Kunelis, C. T., Peters, J.L. & Edmondson, H.A. : Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Amer. J. Med.*, 38 : 359, 1965.
- 25) Martin, N.H. & Neuberger, A., : Protein metabolism and the liver. *Brit. Med. Bull.*, 13 : 113, 1957.
- 26) Mazorow, H.B. : Bone repair after experimentally produced defects. *J. Oral Surg., Anesth. and Hosp. D. Serv.*, 18 : 107, 1960.
- 27) Moor, F.D. : Systemic mediators of surgical injury. *Canad. M. A. J.*, 78 : 85—91, 1958.
- 28) Morris, H.P., Duhnuk, C.S., and Dunn, T. B. : Technique for studing epithelization of paired skin wounds in rats, with observation on influence of dietary protein. *J. Nat. Cancer, Inst.*, 5 : 271—282, 1945.

- 29) O'Connell, R. A., Grossi, C. E., and Roussetot, L. M. : Role of inhibitors of fibrinolysis in hepatic cirrhosis. *Lancet*, 2 : 990, 1964.
- 30) Perez-Tamayo, R. P., and Ihnen, M. : Effect of methionine in experimental wound healing morphologic study. *Am. J. Path.*, 29 : 233—250, 1953.
- 31) Rosenoer, V. M., Caigie, A. & Travill, A. S. : The measurement of the synthetic rate of albumin in man. *Clin. Sci.*, 33 : 152, 1968.
- 32) Schultz, J. C., Adamson, J. S. Jr., Workman, W. W. & Norman, T. D. : Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *New Engl. J. Med.*, 269, 1969.
- 33) Schram, W. R. : Histologic study of repair in the maxillary bones following injury. *J. Am. Dent. Ass.*, 16 : 1987, 1929.
- 34) Seyle, H. : The general adaptation syndrome as a basis for unified theory of medicine. *Oral Surg.*, 05 : 408, 1952.
- 35) Shannon, I. L., Prigmore, J. R., Hester, W. R., Ishell, G. H., and McCall, C. M. : Stress patterns in dental patients : I : Serum free 17-hydroxy corticosteroids, Sodium and potassium in subjects undergoing local anesthesia and simple endodontic procedure. *J. Oral surg.*, 19 : 486, 1961.
- 36) Shearer, H. T. : Effect of Cobalt<sup>60</sup> radiation on extraction healing in the mandibles of dogs. *J. Oral Surg.*, 25 : 115., 1967.
- 37) Sherlock, S. : Diseases of the liver and biliary system. Oxford and Edinbury Co., 4th ed., 361—362, 1970
- 38) Thomas, D. P., Ream, V. J., and Stuart, R. K. : Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *New Eng. J. Med.*, 276 : 1344, 1963.
- 39) Udupa, K. N., Woessner, J., and Dunphy, J. E. : Effect of methionine on production of mucopolysaccharides and collagen in healing wounds of protein-depleted animals. *Surg., Gynec., & Obst.*, 102—639—645, 1956.
- 40) Versnel, J. C. : Healing of extraction wounds after introduction of hemostatics and antibiotics. *J. Amer. Dent. Ass.*, 4 : 146, 1953.
- 41) Williams, R., Speyer, B. E., and Billing, B. H. : Serum haptoglobin in liver disease. *Gut.*, 2 : 297, 1961.
- 42) Williamson, M. B. : Metabolism of proteins and amino acids during healing. In the healing of wounds : A symposium on recent trends and studies. Edited by M. B. Williamson. 213pp. New York: McGraw, 1957. Pp 1—27.
- 43) Wolfe, S. J., Summerskill, W. H. J. & Davidson, C. S. : Parotid swelling, alcoholism and cirrhosis. *New Engl. J. Med.*, 256 : 491, 1957.



# THE EFFECTS OF LIVER NECROSIS AND CIRRHOSIS ON THE HEALING PROCESSES OF EXTRACTION WOUND OF ALBINO RATS.

Kwang Sup Shim, D.D.S., M.S.D.

*Dept. of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University.*

*Led by Prof. Choon Gun Rhee, D.D.S., Ph.D.*

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

In order to assure the influence of the necrosis and cirrhosis of the liver on the healing process of extraction wound, 70 male albino rats of 3 to 4 months old, weighing 150 to 190gm., were divided into two groups: control and experimental group.

1. Control group : 14 rats were fed by ready-made diet, were extracted lower molar in all rats at the same time, and sacrificed at interval of 1.3.5.7.14. 21.28 days as done in experimental group.
2. Experimental groups : Fifty-six rats dieted as the control group were injected with 50% aqueous solution of carbon tetrachloride (solvent : olive oil) in dosage of 0.1cc/100gm. body weight into the peritoneal cavity at 3 days interval.

The experimental groups are subdivided into 4 groups as follows.

- a. Group I (14 rats) : Two times injection group for 6 days.
- b. Group II (14 rats) : Four times injection group for 12 days.
- c. Group III (14 rats) : Six times injection group for 18 days.
- d. Group IV (14 rats) : Eight times injection group for 24 days.

Immediately final injection the lower molars were extracted in all rats of each groups at the same time, and sacrificed at interval of 1.3.5.7.14.21.28 days.

Autopsy was performed at the time of sacrifice, the liver and mandible were removed.

The specimens taken were fixed in 10% neutral formalin.

The mandibles were decalcified in Plank-Rychlo solution.

After paraffin embedding histologic sections were made with Hematoxylin-Eosin stain. The results were as follows. ;

1. The mild hepatic necrosis was developed in group I, the moderate hepatic necrosis in group II, the severe hepatic necrosis in group III and the liver cirrhosis was appeared in group IV.
2. In control group, organization and epithelization of extraction wound was revealed at 3rd day, collagenous fibrous tissue replacement and osteoid formation was observed at 7th day, and epithelization of extraction wound was

completed at 14th day.

3. The healing processes of extraction wound in mild and moderate hepatic necrosis group (group I, II) were not significant in compared with control group.
4. The blood clot volume of extraction wound in severe hepatic necrosis group (group III) was reduced as compared with control group, and the healing process of extraction wound was delayed as compared with control group.
5. The blood clot volume of extraction wound in cirrhotic group (group IV) was similar with severe hepatic necrosis group (group III), but the organization and epithelization of extraction socket in cirrhotic group (group IV) was delayed as compared with severe hepatic necrosis group (group III).

---

### 沈光燮 論文 寫真附圖 說明

#### Explanation of Photomicrograph of Liver

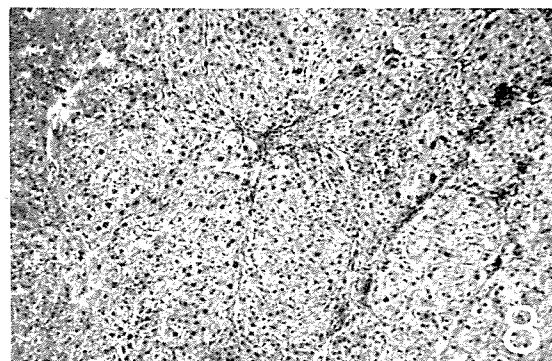
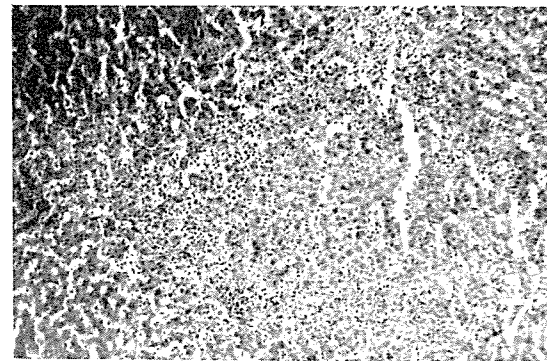
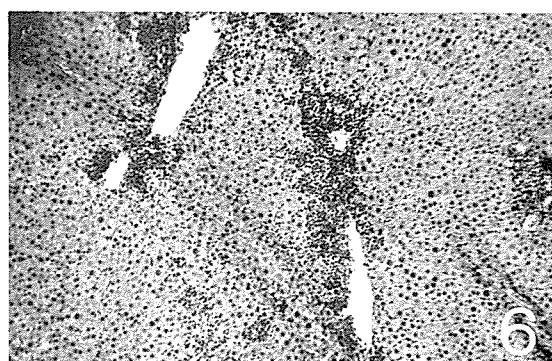
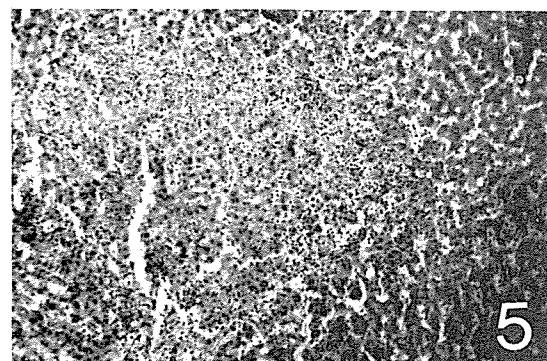
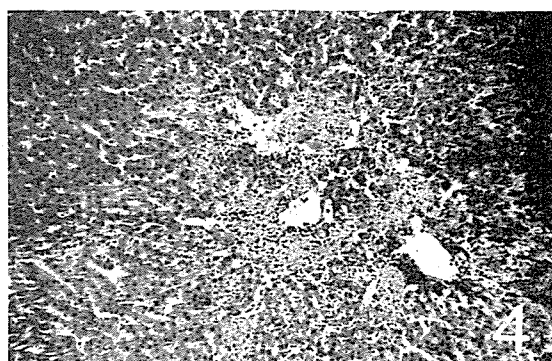
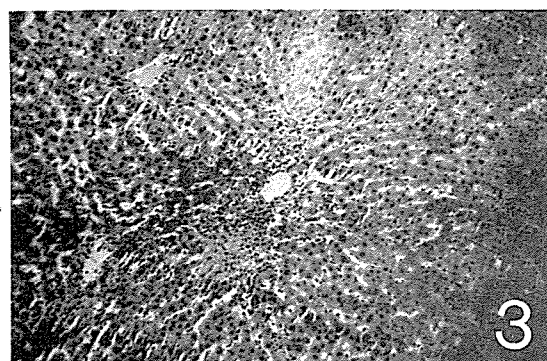
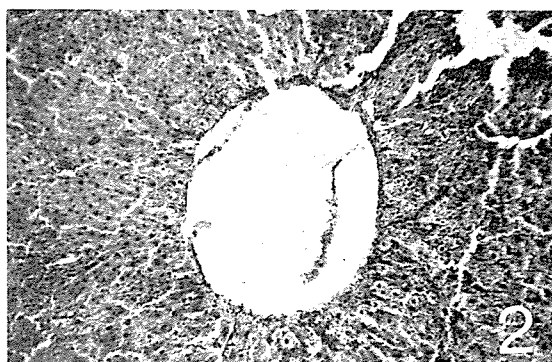
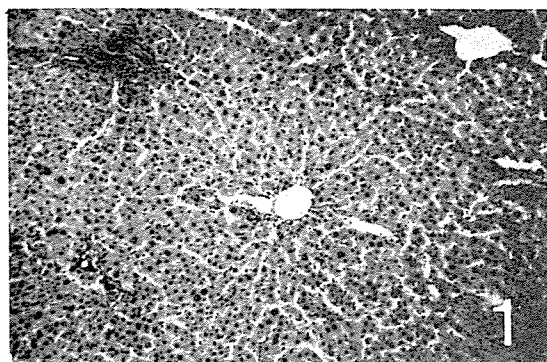
- Fig. I Photomicrograph of control group liver ( $\times 100$ )
- Fig. II Photomicrograph showing marked dilation of central vein: group I, after 14 days ( $\times 100$ )
- Fig. III Photograph demonstrating minimal necrosis of centrilobular region and inflammatory cells infiltration around central vein: group I, after 1 day ( $\times 100$ )
- Fig. IV Photograph revealing minimal necrosis of hepatic lobule: group I, after 3 days ( $\times 100$ )
- Fig. V Microphotograph showing moderate necrosis of hepatic lobule: group II, after 1 day ( $\times 100$ )
- Fig. VI Photograph showing inflammatory changes around central vein and diffuse dissolution of hepatocytes: group III, after 1 day ( $\times 100$ )
- Fig. VII Microphotograph revealing severe necrosis of hepatic lobule: group III, after 3 days ( $\times 100$ )
- Fig. VIII Photomicrograph showing cirrhotic changes: group IV, after 1 day ( $\times 100$ )

#### Explanation of Photomicrograph of Extraction Socket

- Fig. I Photograph revealing organization of extraction socket: group III, after 7 days ( $\times 100$ )
- Fig. II Photograph showing fibrous connective tissue formation in socket: control, after 7 days ( $\times 100$ )
- Fig. III Photograph revealing organization at socket base: group IV, after 14 days ( $\times 100$ )
- Fig. IV Photograph demonstrating organization of socket: group III, after 14 days ( $\times 100$ )
- Fig. V Microphotograph showing epithelization of socket: control, after 14 days ( $\times 100$ )
- Fig. VI Photomicrograph revealing fibrous connective tissue formation and necrotic debris in superficial layer of socket: group IV, after 21 days ( $\times 100$ )
- Fig. VII Photograph showing focal ossification in socket: group IV, after 28 days ( $\times 100$ )
- Fig. VIII Photograph demonstrating marked bone formation in socket: control, after 28 days ( $\times 100$ )

沈光變論文写真附圖①

Explanation of Photomicrograph of Liver



Explation of Photomicrograph of Extraction Socket

