

괴사치수 근관에서 항생제 국소약물송달제제의 항균효과에 관한 연구

서울대학교 치과대학 치과보존학교실
권수경 · 윤수한

목 차

- I. 서 론
- II. 실험재료 및 방법
- III. 실험성적
- IV. 총괄 및 고안
- V. 결 론
- 참고 문헌
- 영문 초록

I. 서 론

치근단 질환의 여러가지 원인 중에서 다수의 복합적인 미생물군이 차지하는 비중이 크다는 것은 잘 알려진 사실이다^{1,2}. 근래에는 혐기성 배양기술이 발달함에 따라 혐기성 세균이 치근단 농양의 중요한 원인으로 작용한다는 것이 밝혀졌다^{3,4,5,6,7} 1976년 Sundqvist⁸는 의상으로 치수가 괴사된 전치에서 세균의 분포를 관찰하고 *Bacteroides melanogenicus* 와 임상증상 간의 관계에 관한 연구에서 임상 증상이 있는 괴사치수의 경우에 혐기성 세균의 수와 종류가 증대되며, 특히 *Bacteroides melanogenicus*는 동통, 누공형성, 악취 등과 관계가 있다고 보고한 바 있다⁹. 그 외에도 치수가 괴사된 근관내의 세균에 관한 많은 연구가 진행되어져 왔다.

근관치료의 목적이 원인제거에 있으므로 완전한 근관치료를 위해서는 기계적, 화학적, 면역화적인 자극요소 뿐 아니라 세균학적인 요소도 완전히 제거되어야 할 것이다. 이를 위해서 근관의 기계적인 형성 외에도 보조적으로 약물을 투여하는 경우가 있으며 이 때에는 약물이 유효한 농도로

충분히 유지되는 것이 중요하다 할 것이다¹⁰. 그러나 전신적 약물투여 방법은 불필요한 부위에도 약물이 전달되며 그 부작용 또한 무시할 수 없으므로, 최근에 치주영역에서는 국소약물송달법이 개발되어 병원균을 효과적으로 조절할 수 있음을 보여주었다. 국소약물송달법에 의해서는 전신적 투여법보다 목표부위에서 약물농도를 100 배 이상 유지하면서도 약물의 총량은 1000 배 이상 줄일 수 있다¹⁰. 이러한 새로운 종류의 약물송달 방법에 의한 약제는 방출조절성, 지속성, 연장성, 세방성, 제어성 또는 표적성 제제 등으로 불리우기도 한다¹¹. 일반적으로 방출조절성제제를 사용할 경우 얻을 수 있는 장점은 필요한 부위에서 충분한 정도의 약물효과를 얻는점 외에도 투약의 횟수와 양을 줄일 수 있으므로 경제성과 부작용이 최소화되며, 약제의 제거가 용이하므로 여러가지 불편감이나 위험성을 줄일 수 있다는 점 등이 있으며 현재는 멸미약, 피임약으로부터 당뇨병, 고혈압, 심장병 치료제 및 암치료제로도 많은 연구가 이루어지고 있다¹².

1979년 Goodson¹³에 의해 tetracycline 이 함유된 hollow fiber 가 고안된 이후 ethyl cellulose, acrylic strip, dialysis tube 등이 방출조절성 제제로 연구되어져 왔으며 최근에는 인체에서 분해가 가능한 collagen 에 tetracycline 을 함유시킨 방출조절성 제제들도 연구되고 있다¹⁴⁻²⁰. 본 연구에서는 항생제인 minocycline 의 방출조절소재로서 polycaprolactone 을 사용하였다. poly(epsilon-caprolactone)은 생분해성 지방성 폴리에스테르족의 하나로 보철물, 봉합사, 약물송달제제 등으로 중요하게 쓰이는 생물체이다²¹. 또한 minocycline 은 1972년 소개된 반합성, 장시간 지속형의 tetracycline 으로서 일차

적으로는 제균적이거나 고농도에서는 종종 살균성도 있는 항생물질이다²⁰).

본 연구에서는 고분자 소재인 polycaprolactone 에 tetracycline 계 항생물질인 minocycline 을 함유시킨 matrix 를 피사된 근관내에 넣어서 피사치수에서 흔히 나타나는 Black-pigmented Bacteroides 를 포함한 5종 세균에 대한 항균효과와 임상증상과의 관계를 관찰하여 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. matrix 의 제조

minocycline(중의제약)을 chloroform 5ml 와 혼합하여 등근 플라스크에 넣고 3시간동안 교반한다. 동시에 다른 등근 플라스크에 고분자 poly(epsilon-caprolactone) (M. W. 60,000 Interrox Chem. Ind. Ltd), 또는 poly(epsilon-caprolactone)과 30%의 polyethylene glycol(M.W. 20,000 과 2,000 Wako Pure Chem. Ind. Ltd) 각각의 g 을 넣고 chloroform 10

ml 을 넣은 후 3시간 동안 교반하여 용액으로 만들고, 이 용액을 2-3시간 간격으로 약물이 들어 있는 용액에 일정량씩 dropping 하여 24시간 동안 교반한다. 다음 이 약물과 고분자의 혼합용액을 실온 대기상에서 teflon plate 또는 Petri dish 위에 수평을 유지하여 부었다. 이 혼합용액은 3내지 4시간이면 완전히 건조되며, 건조된 matrix 를 다시 진공 오븐에서 3시간이상 건조하였다. 이 완성된 matrix 는 유연성이 있으며 두께는 대략 $200 \pm 10 \mu\text{m}$ 가 되게 하였다(Fig. 1)²⁰.

2. 항균실험

본 실험에서는 1990년 4월부터 9월까지 서울 대학교 병원 치과진료부에 내원한 19세에서 50세까지의 환자 17명을 대상으로 해서 치수가 피사된 17개의 치아를 선택하여, 그 중 14개는 실험군으로 사용하였고 정상 대조군으로는 3개를 사용하였다. 각 치아에 대하여 약제를 넣기 전과 약제를 넣었다가 제거한 후에 각각 세균을 채취해서 배양한 결과와 함께 임상증상의 개선유무에 대해서도 비교하였다. 치수 피사 유무는 전기치수검사, 온도검사 및 방사선 사진상의 치근단 병변 유무 등을 이용하여 결정하였으며 최종확정은 근관외동 형성시에 치수천공에 의하였다. 이전 3개월간 항생제를 복용한 경험이 있거나 치주낭 깊이가 4mm 이상되는 치아, 근관이 타액에 의해 오염된 치아등은 제외하였고 항생제의 복용여부는 환자의 기억에 의존하였다. 임상증상은 Griffes²¹의 방법에 따라 다음과 같이 8가지로 나누어 증상의 유무를 기록하여 비교하였다.

1. 동통
2. 누공형성
3. 화농성 삼출액
4. 촉진시의 과민반응
5. 타진시의 과민반응
6. 방사선 사진소견
7. 약취
8. 국소적종창

1차 세균채취는 Moller²⁰의 방법에 따라 치아를 rubber dam 으로 분리한 후 치아 및 그 주위와 clamp 를 30% H_2O_2 로 1-2분간 소독한 후 소독된 고속엔진의 bur 로 초기 근관외동을 상아질 하방

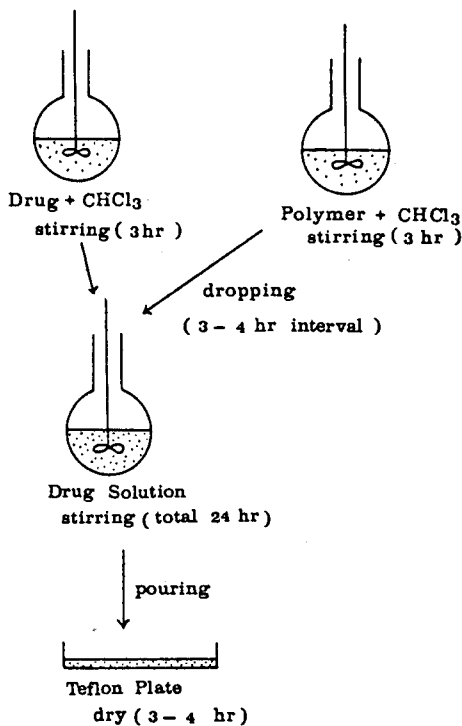


Fig. 1. Schematic view of casting procedure

1-2mm 까지 형성한 뒤 다시 30% H₂O₂와 2% iodine tincture 로 세척하고 생리식염수로 완전히 씻어내었다. 그 후 소독된 저속엔진 #2 bur 를 사용하여 근관와동을 완성한 뒤 멸균된 paper point 를 근관 내에 치근단 부위라고 생각되는 부위까지 넣어 약 15초간 방치하였다가 질소가스를 주입하며 2ml 의 pre-reduced ringer 에 넣었으며 세균을 채취한 근관에는 길이 2cm, 폭 2mm 의 썸기 모양으로 잘라 멸균시킨 matrix 를 넣고 double sealing 을 한다음, 2차 세균채취는 1주일 후에 근관에서 약제를 제거하고 전과 동일한 방법으로 다시 세균을 채취하였다. 한편, 세균을 채취한 pre-reduced ringer 액은 즉시 실험실의 혐기성 배양기(Coy anaerobic chamber MI., U.S.A.) 내로 옮겨 2분간 Vortex mixer 로 진탕한 후 단계적으로 10 배씩 즉 10, 100, 1000, 10000 배로 희석하여 다음과 같은 선택배지에 100 μ 씩 접종하였다²⁶⁾.

1. 5%가토 혈액, 5.0 μ g/ml 및 0.5 μ g/ml 의 menadine 이 첨가된 Trypticase soy agar (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, Md., U.S.A.)로 Black-pigmented Bacteroides 선택배지
2. Potassium Tellurite Solution 1ml/1가 첨가된 Mi-

tis salivarius agar(Difco lab., Detroit mich., U.S.A.) 90g/1 로 Streptococcus 선택배지

3. 혈액한천배지 (녹십자)로 Capnocytophaga 와 호기성 세균배지
4. 가토 혈액 5%와 agar 5g/1, neutral actiflavin 1.2 mg/1, Potassium tellurite 2.5mg/1 및 Bacin fuchsin 1.25mg/1 가 첨가된 Trypticase soy agar 로 Actinomyces 선택배지
5. 5%가토 혈액 Erythromycin 4 μ g/ml, Crystal violet 5 μ g/ml 와 0.5% yeast extract 가 첨가된 Trypticase soy agar 로 Fusobacterium 선택배지

Actinomyces Capnocytophaga 등의 호기성 세균은 37°C 호기성 배양기에 넣고 나머지는 N₂, 10% H₂ 및 10% CO₂가 든 37°C 혐기성 배양기에 넣어 각 균주에 맞는 적당한 Log phase 기간으로 배양하였다. 배양된 배지는 집락수를 계산하고 각 균주는 Gram 염색을 하였다. Black-pigmented Bacteroides 배지는 갈색 및 흑색 집락을 골라 계수하였고 2회에 걸쳐 순수 분리하였다. Streptococcus 는 Mannitol, Sorbitol, Lactose, Raffinose, Inulin, Esculin, L-arginine, Acetoin 검사 등을 시행하여 동정하였다(Table 1).

Table 1. Biochemical scheme for identification of oral Streptococci

	mannitol	Raffinose	Inulin	Lactose	Esculin (Hydrol)	Ammonia from L-arginine	Acetoin (V-P)
<i>S. mutans</i>	+	+/-	+	+	+	-/+	+
<i>S. uberis</i>	+	+	+	+	+	-	+
<i>S. avium</i>	+	+	+/-	+	+	-	+/-
<i>S. sanguis I</i>	-	+/-	+	+	+	+	-
<i>S. salivarius</i>	-	+	+	+	+	-	+/-
<i>S. sanguis II</i>	-	+	-	+	-	-	-
<i>S. oris</i>	-	+	-	+	-	-	+
<i>S. mitis</i>	-	-	-	+	-	-	-
<i>S. morbillorum</i>	-	-	-	-	-	-	+/-
<i>S. acidominimus</i>	-	-	-	-	-/+	-	+
<i>S. anginosus</i>	-	-	-	-	+	+	+
<i>S. intermedius</i>	-	-	-	+	+	-/+	-
<i>S. constella</i>	-	-	-	-	+	-/+	+

III. 실험성적

환자의 평균 연령은 33.6세였고 남자가 9명, 여자가 8명이었다(Table 4). Table 2. 에서는 실험군과 대조군에 있어서 호기성과 혐기성 세균의 집락수의 변화를 보여주고 있다. 일련번호 1에서 14까지는 실험군이며 15세에서 17까지는 대조군이다. 검출된 세균의 집락수에 관한 자료의 분포가 일치하지 않아서 상용대수로 변환하여(Base 10 logarithmic transformation) Wilcoxon matched-pairs Signed-ranks test를 시행하여 검정한 결과, 혐기성 세균과 호기성 세균의 전체집락수의 변화는 실험군에 대해서는 약제에 의한 감소 효과가 있었고($p < 0.05$), 대조군에서는 감소 효과가 없었다($p > 0.05$) Table 3. 은 약제 사용 전 후에 있어서 각 세균 별

집락수의 변화를 보여주고 있다. Streptococcus는 14예에서, Black-pigmented Bacteroides는 4예, Fusobacterium은 6예에서, Actinomyces는 1예에서 검출되었으며, Capnocytophaga는 검출되지 않았다. 각 세균별 집락수의 변화를 살펴보면, Streptococcus는 실험군 중 11명에서 검출되어 그 중 9명이 집락수가 감소하였으며, Fusobacterium은 검출된 5명이 모두 집락수가 감소하는 소견을 보였으며, Actinomyces는 1명에서 검출되어 역시 집락수가 감소하였다.

임상 증상에 대한 소견은 Table 4. 에서 보여주고 있는데, 동통이 있다가 감소한 경우가 5명 이었고, 실험 도중에 acute exacerbation된 경우가 1명이었다. 화농성 삼출액은 1차 세균채취 시에는 모든 환자에서 있었으나 2차 세균채취 시에는 14명에

Table 2. Bacteriological changes of patients with and without treatment of minocycline containing local drug delivery

No. of patients	Acrobic bacterial profiles*			Acrobic bacterial profiles*		
	pre - Tx.	post - Tx.	changes	pre - Tx.	post - Tx.	changes
1	21	21	0	51	51	0
2	7	2	-	5	1	-
3	80	35	-	40	20	-
4	25	65	+	170	650	+
5	500	90	-	72	60	-
6	800	346	-	73	24	-
7	2000	5140	+	250	400	+
8	2800	670	-	320	60	-
9	3600	6	-	24800	700	-
10	2420	1400	-	11500	2100	-
11	460	30	-	270	180	-
12	1000	580	-	60	17	-
13	960	370	-	220	74	-
14	72	23	-	940	180	-
15	180	43	-	1760	390	-
16	17	214	+	600	286	-
17	200	370	+	15	88	+

* profiles expressed as CFU/ml

Patients' No.1 to No.14 were treated with minocycline containing drug and No.15 to No.17 did not receive any treatment after chamber opening

서만 있었다. 촉진에 대한 과민반응은 대부분의 환자에서 없었고 1차에 있었던 환자도 2차에서는 없어졌다. 누공, 타진 시의 과민반응, 방사선 소견, 악취 등은 약제 사용 전 후에 차이가 거의 없었으며, 국소적 종창은 대부분의 경우에 줄어드는 경향을 보였다. 이렇게 나타난 증상들에 대하여 χ^2 test를 시행하여 검정한 결과, 동통과 국소적 종창의 감소에 효과가 있음을 알 수 있었다($p < 0.05$).

Streptococcus를 동정한 결과를 보면, 전체 34회 세균 채취에서 Streptococcus가 나타난 경우는 18회였으며 이 중에 실험군에서는 약제 사용 전에 10회, 약제 사용 후에 4회가 나타났으며, 대조군에서는 약제 사용 전에 1회, 약제 사용 후에 3회 나타났다. 당 분해 실험 결과 *S. mutans*, *S. intermedius*, *S. sanguis*, *S. mitis*의 4가지 아종이 검출 되었으며 아종이 밝혀지지 않은 경우가 1회 있었다(Table 5).

각 아종별 검출 결과도 Table 5.에서 보여주고 있다.

IV. 총괄 및 고안

치근단 질환의 주요 원인으로 혐기성 세균의 작용이 매우 크고 그 종류 또한 매우 다양하여 80여종을 넘는다는 것이 밝혀졌다^{1,2)}. 이러한 혐기성 세균은 대개 전체세균의 60%이상을 차지하는 것으로 보고되고 있으나^{3,20)}, Zavistoski¹⁾는 세균을 양적으로 분석하여 혐기성 세균과 호기성 세균이 거의 같은 양이 존재한다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 혐기성 세균이 호기성 세균보다 오히려 적은 것으로 나타났는데 이는 분석 방법의 차이와 함께 실험군의 대상 치아가 만성 치근단 병소를 가졌기 때문인 것으로 사료된다.

Table 3. Changes of predominant cultivable microflora in necrotic pulp before and after treatment with minocycline containing local drug delivery (CFU/ml)

No. of patients	B. P. B.		FUSO		ACTINO		CAPNO		STREPTO	
	pre*	post**	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
3	0	5	1	0	1	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
5	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	8	0	0	0	0	0	0	0	5	58
8	0	0	1	0	0	0	0	0	10	1
9	0	0	21	0	0	0	0	0	10	0
10	0	0	12	0	0	0	0	0	28	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
15	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1
16	10	5	0	39	0	0	0	0	0	10
17	0	0	5	48	0	0	0	0	0	1

* pre - treatment, ** post - treatment

Patients' No.1 to No.14 were treated with minocycline containing drug delivery and No.15 to No.17 did not receive any treatment after chamber opening

Black-pigmented Bacteroides 는 비활성의 포자를 형성하지 않는 그람 음성의 간균으로서 장관, 여성 생식기, 그리고 호흡기의 심한 혐기성 감염증에서

많이 발견되며, 구강내에서는 치주염 환자나 치근단 질환에서 많이 분리되고²⁷⁾, hematin 이라는 흑색소를 형성한다²⁸⁾. Sundqvist 등⁸⁾은 치근단 병소가

Table 4. Relationship to the chnges of bacterial profiles and clinical features

No.	Age/Sex	Tooth	Changes of bacterial profile		Pain	Exudate	palpation Sensitivity	Local Swelling
			aerobic	anaerobic				
1	22/F	5	0	0	-	0	0	-
2	38/M	1	-	-	0	0	0	0
3	28/M	2	-	-	-	0	-	0
4	21/F	1	+	+	-	0	-	0
5	48/M	1	-	-	0	0	0	0
6	49/M	3	-	-	0	0	0	0
7	41/M	5	+	+	0	0	-	-
8	48/M	5	-	-	0	0	0	0
9	50/F	4	-	-	0	0	0	-
10	36/F	2	-	-	0	-	0	-
11	29/M	4	-	-	-	-	0	-
12	35/F	2	-	-	-	-	0	0
13	24/M	2	-	-	+	0	0	+
14	42/F	4	-	-	0	0	0	0
15	19/M	1	-	-	0	0	0	0
16	34/F	5	+	-	0	0	0	0
17	27/F	3	+	+	0	0	0	0

Patient No.1 to No.14 were treated with minocycline containing drug celivery and No.15 to No.17 did not receive any treatment after chamber opening

- : reducing the symptom and bacterial colony

+ : increasing the symptom and bacterial colony

0 : no change

Table 5. Frequency of Streptococcus species in the necrotic pulp before and after minocycline containing local drug delivery

Streptococcus species	Experimental group		Control group	
	pre - treatment	post - treatment	pre - treatment	post - treatment
Total Streptococcus	10/14	4/14	1/4	3/4
S. mutans	3	2	-	-
S. intermedius	5	-	-	3
S. sanguis	1	1	1	-
S. mitis	1	-	-	-
unidentified	-	1	-	-

있고 치수가 피사된 치아에서 동통이 있는 경우에는 *Bacteroides melaninogenicus*가 적어도 1종의 다른 혐기성 세균과 혼합되어 나타난다고 보고하였으며, 이 세균은 임상증상과도 밀접한 관계가 있어서 악취, 동통, 누공의 형성, 촉진시의 파민반응, 삼출액 등과 관계가 있다고 보고되고 있다. 또한 동통은 세균에 의해 형성되는 endotoxin 과도 관련이 있다²⁰. 본 연구에서는 근관내에서 흔히 발견되는 Black-pigmented *Bacteroides* 외에도 그람 양성 균인 *Streptococcus* 와 *Actinomyces* 를 선택하였고, 혐기성 그람 음성 세균으로는 *Fusobacterium* 을 선택하였다. *Capnocytophaga* 는 근관내에서 흔히 발견되지는 않으나 호기성 세균의 전체 집락수 측정을 위하여 선택하였다.

치근단 병소 뿐 아니라 치주염이나 구강내에서 흔히 볼 수 있는 다른 감염 병소들도 혐기성 세균이 차지하는 비중이 크기 때문에 이런 혐기성 세균에 대한 적절한 항생 물질의 선택이 중요한 것으로 사료된다. 또한 화학요법제로서의 항생물질의 사용은 관련세균의 성장을 억제할 수 있는 항생제의 종류, 용량, 그리고 감염부위에 도달되는 항생제의 농도에 대한 지식에 의존한다. 그러나 임상적으로 근관에서 분리된 세균에 대한 항생제 사용에 관한 연구는 희소하여 근관치료 시 항생제 사용을 위한 지침은 부족하다고 사료된다.

본 연구에 사용된 국소약물송달제에 함유된 항생제의 종류는 minocycline 으로서, 이것은 tetracycline 계의 항생 물질이다. Baker 등²⁰의 연구에 의하면, 구강내에서 흔히 발견되는 혐기성 세균에 대한 항균 효과를 관찰한 결과 minocycline 에 대해서는 98%의 균주가 조건적인 감수성을 보였으며, Black-pigmented *Bacteroides* 에 대한 억제 효과는 1 μ g/ml 이하에서도 충분하였다고 보고한 바 있다. 또한 tetracycline 계의 항생물질들은 생체내에서 다른 항생제들과는 다른 우수한 성질을 가지는데 이는 약물이 조직에 흡착되어 약효의 지속성이 있는 것과 collagenase 의 활성을 억제하여 치유를 돕는 것이다²⁰.

본 연구에 사용된 제제는 김 등²⁰의 연구 결과를 토대로 하여 실험적으로 제조한 약제를 사용하는데, 이들이 연구한 바에 의하면, 국소 부위에서 약물농도가 7일 후 까지도 구강내 혐기성 세균의

최소 억제 농도보다 높은, 시간 당 4-8 μ g/ml 가 유지되며 체의 항균 실험에서도 세균의 성장을 충분히 억제하였다고 한다. 또 안정성에 있어서도 섬유아 세포에 대한 세포 독성 실험에서 polycaprolactone 자체는 세포성장에 대해 아무런 영향도 미치지 않았으며, minocycline 자체가 갖는 세포 독성 이상의 독성을 보이지 않으며, 완성된 약제는 Ethylene oxide 가스로 소독이 가능하다고 보고되었다. 그러므로 이 약제를 근관 치료 시에 이용하여 1주일 간격으로 항균 효과를 관찰하는 것이 적절한 것으로 생각되었다. 다만 약제의 형태가 근관치료 시에 이용되는 paper point 와 같은 제제를 만들 수 있다면 더욱 유용할 것으로 사료된다. 일반적으로 방출조절성 제제를 사용할 경우에는 약물을 전신적으로 투여하는 것보다 약물의 제거가 용이하고 부작용의 가능성이 매우 적어서 더 유리하다고 생각된다.

본 연구의 결과에서는 혐기성 세균과 호기성 세균의 전체 집락수가 polycaprolactone 에 minocycline 을 함유시킨 국소약물송달제제를 사용한 후에 통계적으로 유의성 있는 감소를 보여주어(p<0.05) 이 제제가 근관내에서 항균 효과가 있는 것으로 나타났으나, 각 세균별 집락수의 변화는 통계적으로 유의성 있는 감소를 보여주지 못하였다(p>0.05). 그러나 *Streptococcus* 는 실험군에서는 약제 사용 전에는 10 예에서 발견되었으나 약제 사용 후에는 4 예에서만 발견되어 항생제 국소약물송달에 의해 감소되는 경향을 보이는 것으로 사료되며, 특히 여러 아종들 중에서 *S. intermedius* 는 실험군에서 두드러지게 감소한 반면, 대조군에서는 오히려 증가된 결과를 보여주어 약제에 가장 민감하게 반응한 아종인 것으로 사료된다. *Actinomyces* 도 발견된 1 예에서 집락수가 감소하였다. 임상 증상에 대한 결과는 동통과 국소적 종창(p<0.05) 외에는 통계적으로 유의성있는 변화를 보여주지는 못하였으나 누공, 삼출액, 촉진 시의 파민반응 등은 1차 내원시에 있었던 예에서는 2차 내원 시에 감소하는 경향을 보여주었다. 그러나 타진에 대한 반응이나 악취, 방사선 사진상의 병변 크기에는 거의 변화가 없었다.

이상의 결과들로부터 국소약물송달제에 의해 근관내의 병원균을 제거함으로써 이 제제가 근관 치료 시에 쓰일 수 있는 전문 약제로 개발될 수

있는 가능성은 보았다고 생각되나, 이분야에 대한 연구가 거의 전무하다 할 수 있으므로 실제로 사용될 수 있는 약제를 개발하기 위해서는, 근관치료 시에 항생제를 처방하는 경우인 급성 치근단 농양이나 기타 다른 치근단 질환을 가진 환자를 대상으로 하여 세균학적 연구와 더불어 임상적인 효과에 대해서도 더 많은 연구가 요구되며, 실험에 사용되는 항생물질 역시 minocycline 외에도 여러 약제를 이용한 연구가 요구된다고 사료된다.

V. 결 론

국소약물송달법에 의한 약제가 근관치료 시에 사용될 수 있는지의 가능성을 관찰하기 위해, 서울대학교 치과대학 보존과에 내원한 17명의 환자로 부터 치수가 괴사된 17개의 치아를 선택하여 minocycline 을 함유한 polycaprolactone 을 근관내에 넣고 그 전 후에 세균을 채취하고 배양하여, 항균효과와 임상증상의 개선여부를 관찰한 실험으로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전체 세균 중 호기성 세균이 56.08%, 혐기성 세균이 43.92%였다.
2. 혐기성 세균과 호기성 세균의 전체 집락수에 대하여 항균 효과를 나타내었다($p < 0.05$).
3. Streptococcus, Black-pigmented Bacteroides, Fusobacterium, Actinomyces를 각각의 집락수도 약제 사용 후 감소하는 경향을 보였다.
4. 임상 증상에 대해서는 동통과 국소적 종창의 감소에 효과가 있었다($p < 0.05$).

참 고 문 헌

1. Jamens Zavistoski : Quantitative bacteriology of endodontic infections. ; Oral Surg. Vol. 49, No.2, Feb. 1980, p. 171 - 174
2. Michael B. Griffee : The relationship of Bacteroides melaninogenicus to symptoms associated with pulpal necrosis. : J. of Oral Surg. Vol. 50, No. 5 Nov. 1980, p.457 - 461.
3. Howard R. Attebery : An acute anaerobic infection following endodontic treatment. : JOE. Vol.6, No.10, Oct. 1980, p. 793 - 795.

4. Don walter kannagara : Bacteriology and Treatment of Dental Infections. : Oral Surg. Vol.7, No.8, aug. 1981, p.103 - 109
5. Itzhak Brook : Bacteriology of acute periapical abscess in children. : JOE. Vol.7, No.8, aug. 1981, p.378 - 380
6. Arie J. van Winkelhoff : Bacteroides endodontalis and Other Black - pigmented Bacteroides Species in Odontogenic Abscesses. : Infection and Immunity, Sep. 1985, p.494 - 497.
7. Wadsworth. : Anaerobic Bacteriologic Manual. Dept of continuing Education in health Science. : UCLA. USA, 1975, p.1 - 53.
8. Sundqvist G. : Bacterial Study of Necrotic pulps, Umea University Odontological Dissertation No.7. Umea, Sweden. 1976. University of Umea.
9. Goran K. sundqvist : Capacity of Anaerobic Bacteria from Necrotic Dental Pulp to induce Purulent Infections. Infection and Immunity, Aug. 1979, p.685 - 693.
10. Ciancio, S.C. : Chemotherapeutic agents and periodontal therapy. J. Periodontol., 67 : 108, 1986.
11. Mirth, D.B. : Controlled - release therapeutic systems : Technology applicable to the treatment of oral disease. Adv. dent. res. 1(1) : 109, 1987.
12. Jeong, S.Y. and Kim, S.W. : Biodegradable polymeric drug delivery systems. arch. Pharm. Res., 9(2) : 63, 1986.
13. Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S.S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. J.Clin. Periodontol., 6 : 83, 1979.
14. Goodson, J.M., Holborow, D., Hogan, P. and Dunham, S. : Characteristics of monolithic tetracycline containing fibers for periodontal therapy. Abs. No. 860(IADR) : 274, 1982.
15. Goodson, J.M., Holborow, D., Dunn, R.L., Hogan, P. and Dunham, S. : Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to pockets. J. Periodontol., 54 : 575, 1983.
16. Golomb, G., Friedman, M., Soskolne, A., Stabholz, A. and Sela, M.N. : Sustained release device containing metronidazole for periodontal use. J.

- Dent. Res., 63 : 49, 1984.
17. Addy, M. : Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. J. Clin. Periodontol., 13 : 957, 1986.
 18. Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H.N. and Coventry, J.F. : The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. J. Periodontol., 53 : 693, 1982.
 19. Addy, M., Hassan, H., Moran, J., Wade, W. and Newcombe, R. : Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease. J. Periodontol., 59 : 557, 1988.
 20. Minabe, M., Takeuchi, K., Tomomatsu, E., Hori, T. and Umemoto, T. : Clinical effects of local application of collagen film - immobilized tetracycline. J. Clin. Periodonto., 16 : 291, 1989.
 21. Woodward, S.C., Brewer, P.S. and Moatamed, F. : The intracellular degradation of poly(ϵ -caprolactone). J. Biomed. Mat. Res., 19 : 437, 1985.
 22. American Dental Association : Accepted Dental Therapeutics, 40th ed. p. 288 - 292, 1984.
 23. 김동균, 김수연, 정서영, 정종평, 손성희 : 국소약물송달에 의한 치주질환치료제 개발에 관한 연구. 대한치과보존학회지, Vol. 28, No.3, 1990, p. 279 - 290.
 24. Moller, A.J.R. : Microbiological examination of root canals of peribapical tissues of human teeth, Odontol. J. 74 : Suppl. 1, p.380, 1966.
 25. Finegold, S.M., P.T. Sugihara and V.L. Sutter : Isolation of anaerobes. Ed. by Shapton and Board. Academic press, London 1971, Chap. 32 isolation of Anaerobic Bacteria. p. 265 - 279., Chap. 35, Gram - Negative nonsporeforming anaerobic Bacilli. p. 286 - 289.
 26. Han Seuk, Choi : A Study on the Isolation of Black - pigmented Bacteriodes in the Necrotic pulp. 대한치과보존학회지 1985, Vol.11, No. 1, p. 97 - 103
 27. Chung, C.P. : Isolation and Identification of Bacteroides gingivalis of Korean rapidly progressive periodontitis, J. Korean Dent. Asso. Vol. 22, No, 10, 1984 : p.865 - 868.
 28. D.B. Foley, F.S. Weine, J.C. Hagen, J.J. deobarrio : Effectiveness of Selected Irrigants in the elimination of B.melaninogenicus from the root canal system : An in vitro study J. Endod. 6 : 236 - 41, 1983.
 29. Samuel Seltzer, B.A., : Endodontology 2nd Ed. Lea & Febiger Philadelphia 1988, p.333 - 334
 30. Baker, P.J., Evans, R.T., Slots, J. and Genco, R.J. : Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the Human oral cavity. J. Dent. Res., 64(10) : 1233, 1985.
 31. Somerman, M.J., Foster, R.A., Vorsteg G., Progebin, K., and Wynn, R.L. : Effects of minocycline on fibroblast attachment and spreading. J. Periodontol. Res., 23 : 154, 1988.
 32. Bergeys manual of Systemic Bacteriology. Vol.1, 9th edition.
 33. Jerry R.Mc Ghee, Suzanne M.Michalek, Gail H. Cassell : Dental Microbiology Harper & Row, Publishers, Inc.

ANTIMICROBIAL EFFECT OF MINOCYCLINE EMBEDDED IN POLYCAPROLACTONE ON NECROTIC CANAL

Soo Kyoung Kwon, D.D.S., Soo Han Yoom, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Conservative Dentistry, College of Dentistry, Seoul National University

Therapeutic use of antibiotics in the pulpal disease should reduce the clinical symptoms and pathogenic microflora in the pulp. The purpose of this study was focused on local drug delivery into the root canal in endodontic therapy. Monolithic films from polycaprolactone and polyethylene glycol preparations with minocycline were prepared, and then the antimicrobial effect of these films on necrotic canal was tested.

A total 17 necrotized pulp teeth were sampled before and 1 week after insertion of film into the pulp. Bacterial culture were performed with anaerobical condition and seeded in the 5 selective and non-selective media for 7 days in 37°C of anaerobic chamber. Bacterial identification were performed with Gram staining, biochemical test, and API kit.

There was significantly decreased of anaerobic and aerobic microflora of 13 among 17 patients after therapy. Among the identified microflora, Streptococcus species, black-pigmented species and Fusobacterium species were significantly reduced 1 week after treatment with local delivery antibiotics. Furthermore, clinical symptoms included in pain and local swelling were continuously reduced after therapy. These results suggest that local drug delivery with minocycline is efficient to treat the endodontic involved teeth for releasing clinical symptoms and microbiological shifting.

Keywords : local drug delivery, minocycline, polycaprolactone, antimicrobial activity, pain, local swelling.