

당뇨병이 백서의 이하선에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실

박철제·황의환·이상래

목 차

- I. 서 론
- II. 실험재료 및 방법
- III. 실험성적
- IV. 총괄 및 고안
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록
- 사진설명

I. 서 론

세계 전인구의 1% 이상에 이환되고, 주로 생활수준이 높은 선진국에서 발생율이 높은 성인병의 하나인 당뇨병은 최근 우리나라에서도 그 발생율이 점차 증가 추세를 보이고 있다. 더우기 의학의 발전에 따라 당뇨병 환자의 평균수명은 연장되고 있고, 당뇨병 발생소인의 하나인 비만증도 점차 증가되어 치과의사가 당뇨병 환자를 접하는 기회가 증가되고 있다.

탄수화물과 단백질대사의 이상을 동반하여 혈당을 상승시키는 당뇨병은 인슐린 분비나 이의 활용의 절대적, 또는 상대적 감소에 의하여 초래되는 대사성 장애로서^{1,2)}, 이는 인슐린 의존형인 Type I과 인슐린 비의존형인 Type II로 크게 분류되며 이외에 속발성 당뇨병, 내당력 부전형 당뇨병, 임신성 당뇨병이 있다. 당뇨병은 체장의

랑게르한스섬 (Langerhans' islet)의 β -세포에서의 인슐린 생산, 또는 유리기구의 유전적 결함³⁾이나, 인간 항인슐린 항체⁴⁾에 의해서도 발병되는 만성질환의 하나인데, 이 질환의 유병기간이 긴 환자에서는 혈관벽의 내피세포의 구조와 기능의 변화^{5,6)}로 인한 망막과 신사구체의 미세혈관병증, 신경병증, 동맥경화증등의 특징적인 합병증이 야기된다⁷⁻⁹⁾. 또한 당뇨병은 구강영역에도 많은 합병증을 유발시킨다고 보고되고 있으며 이에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다. Glickman과 Shklar¹⁰⁾는 alloxan으로 당뇨병을 유발시킨 백서의 치주조직의 변화에 대하여, Schneir등¹¹⁾은 당뇨병시의 치은조직의 변화에 대하여, Ray와 Orban¹²⁾, Sasaki등¹³⁾은 당뇨병이 치주조직의 염증 및 손상에 미치는 영향에 관하여 각각 연구 보고한 바 있는데, Bissada등¹⁴⁾과 Glickman등¹⁵⁾은 당뇨병이 감염과 순환장애를 야기시키고, 교원결합성, 조골세포의 발육 및 신생골 형성등에 장애를 일으킴으로써 치주조직의 염증반응을 증가시키며, 치은손상시 이의 치유를 지연시킨다고 하였고, Gibson등¹⁶⁾, Lamey등¹⁷⁾, Lamey와 Lamb¹⁸⁾은 당뇨병에 이환되면 구강작열감증후군, 진균이나 세균감염, 미각이상, 미란성 편평태선과 같은 구강점막병소가 야기된다고 보고하였다.

한편 당뇨병은 타액선의 기능 및 대사에도 변화를 일으켜서 구강건조증등을 유발시키기도 한다. 구강건조증에 대하여, Anderson¹⁹⁾과 Cutler

등²⁰⁾은 타액선의 위축, 자율신경의 변성, 설포세포의 괴사 후 결합조직으로의 대체에 따른 타액의 분비감소에 기인된다고 하였으며, Gorlin과 Goldman²¹⁾은 구강건조증은 당뇨병에 의하여 타액선의 지방축적과 지방변성이 원인이 되어 유발된다고 보고한 바 있다.

또한 Hu 등²²⁾, High 등²³⁾, Reuterving 등²⁴⁾, Mori 등²⁵⁾은 당뇨병이 유발된 백서 타액선에서 일어나는 무게변화에 대하여, Anderson과 Johnson 등²⁶⁾, Hand와 Weiss²⁷⁾, Morris 등²⁸⁾은 백서에 당뇨병을 유발시킨 후 타액선 설포세포내의 지방축적에 대하여, Reuterving 등²⁴⁾, Garrett 등²⁹⁾, Anderson 등³⁰⁾, Murrah 등³¹⁾은 당뇨병시의 타액선내 혈관의 변화에 대하여 각각 보고한 바 있다.

이와같이 구강조직이나 타액선조직에 많은 변화를 야기시키는 당뇨병에 대한 연구목적으로서 동물에 실험적으로 당뇨병을 유발시킬 때에는, 췌장의 인슐린 분비에는 영향을 주지 않고 포도당에 의한 인슐린 분비작용에 역치를 상승시켜 영구적으로 당뇨병을 유발시켜야 하는데, 일시적으로 고혈당치를 유발시킬수 있는 diazoxide나 corticosteroid 등과는 달리 streptozotocin (STZ)과 alloxan은 영구적으로 당뇨병을 유발시킬 수 있다³²⁾.

이에 저자들은 streptozotocin으로 백서에 당뇨병을 유발시킨 후, 이하선내 혈관세포의 변화를 관찰함으로써 타액선조직의 퇴행성 변화와 지방축적 및 변성으로 인하여 발생되어 저작, 연하등의 구강기능과 구내염, 치아우식증, 치주질환등의 구강병 발생에 많은 영향을 미치는 구강건조증의 병인을 구명하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 일정한 조건하에서 사육한 체중 250 gm내외의 웅성 백서 24마리가 사용되었으며, 이들을 대조군에는 4마리, 실험군에는 20마리를 각각 배정하였다.

2. 실험방법

실험에 사용된 당뇨병 유발물질은 STZ (Sigma Chemical Co., U.S.A.)으로써, 이를 구연산 완충용액으로 희석하여 pH 4.5의 STZ으로 조제하여, 체중 100 gm 당 0.1 ml의 용량으로 실험군 백서의 꼬리정맥에 주사하였고, 대조군에는 동량의 생리식염수를 주사하였다. 또한 백서에서 당뇨병의 유발을 확인하기 위하여 STZ 주사 후 5일이 경과된 다음 백서의 꼬리정맥에서 매일 정시에 혈액을 채혈하여, 이를 혈당측정용 테이프(ONE TOUCH Code: 7, Johnson & Johnson Co., U.S.A.)와 혈당측정용 기기(ONE TOUCH II, Johnson & Johnson Co., U.S.A.)를 이용하여 혈당을 측정하였다.

실험에 사용된 백서는 STZ에 의하여 당뇨병이 유발된 5일째부터 3일 간격으로 실험하기 위하여, 5일(DM 5d), 8일(DM 8d), 11일(DM 11d), 14일(DM 14d), 17일(DM 17d)에 각각 4마리씩을 희생시켰다.

실험동물들을 2.5% glutaraldehyde 용액(phosphate buffer, pH 7.4)으로 관류고정하여 희생시킨 후, 이하선을 절취하여 2.5% glutaraldehyde 용액(phosphate buffer, pH 7.4)에 3시간 전고정하였으며, 전고정된 조직편을 다시 1% osmium tetroxide액(phosphate buffer, pH 7.4)에 후고정하였다. 상승알콜계열과 acetone으로 탈수시킨 조직편을 Epon 812로 60°C에서 48시간 중합시켜 포매하였다.

광학현미경적 관찰을 위하여 1 μ m 두께로 제작된 절편을 1% toluidine blue로 염색하여 검경한 후, 전자현미경적 관찰을 위하여 ultramicrotome(Sorval MT600, U.S.A.)으로 초박절편을 제작하였으며, 이들을 25분간 uranyl acetate로 염색하고, 7분간 lead citrate로 중염색한 후 투과전자현미경(Hitachi 600, Japan)으로 검경하였다.

III. 실험 성적

1. 혈당의 변화

혈당의 변화는 24마리의 백서에서 STZ 주사

전 혈당이 혈액 100ml당 평균 72 mg이었던 것이 실험군에서는 STZ 주사 후 1-3일 사이에 최소 238 mg에서 최대 388 mg으로 혈당이 상승되어 당뇨병 유발이 확인되었다. 실험시일의 경과에 따라 혈당은 변화가 대체적으로 상승되었으나, 일관성은 없었고, 혈당의 정도와 조직변화 사이에도 큰 연관성을 관찰할 수 없었다.

2. 이하선 조직의 변화

1) 광학현미경조건

(1) 대조군

기저부에 핵을 가진 선포세포의 세포질 침부에서는 많은 수의 작은 소포체가 관찰되었고, 선포세포에 인접된 개재관은 단층으로서 담염된 핵을 가지며, 내강측에서 작은 소포를 관찰할 수 있었다. 또한 농염된 긴 핵을 가진 모세혈관 내피세포는 역시 한층으로서 선엽간극 결합조직내에서 관찰되었다(Fig. 1).

(2) 당뇨병 유발 후 5일군

선포세포에서는 많은 수의 크고 작은 소포체가 세포질 전반에 걸쳐 불규칙하게 관찰되었고, 담염된 핵은 위축되기 시작하였으며, 선포세포에 인접된 개재관은 단층으로서 담염된 핵을 가지고 내강측 세포질내에서 작은 과립이 관찰되었다. 또한 농염된 긴 핵을 가진 이완된 모세혈관은 선엽간극 결합조직과 선포간극에서 관찰되었다(Fig. 2).

(3) 당뇨병 유발 후 8일군

이하선의 선엽은 서로 이개되었으며, 선포세포의 세포질내에서는 더욱 불규칙하고 그 수가 증가된 작은 소포가 관찰되었고, 개재관 세포질내에서는 작고 농염된 과립이 관찰되었다. 또한 모세혈관도 선엽간극과 선포간극에서 다수 관찰되었다(Fig. 3).

(4) 당뇨병 유발 후 11일군

선포세포는 크기가 감소되고 위축되었으며, 핵이 담염되고 용해되기 시작하였다. 또한 개재관 세포가 위축되었고, 핵도 불분명해졌으며, 선

포간극에 모세혈관이 다수 관찰되었다. 또한 혈관관 선도관 주위의 결합조직이 toluidine blue염색에 강염되었다(Fig.4).

(5) 당뇨병 유발 후 14일군

선포세포는 매우 위축되었으며, 핵용해 소견이 관찰되었고, 세포질내에서는 매우 불규칙한 크기와 형태의 소포체가 다수 관찰되었으며, 개재관 세포와 핵도 모두 위축되었다. 선엽간극과 선포간극에는 이완된 모세혈관이 다수 관찰되었고, 농염된 주위의 결합조직도 위축되었다(Fig. 5).

(6) 당뇨병 유발 후 17일군

선포세포의 세포질내에는 여전히 불규칙한 소포체가 다수 존재하기는 하나, 농염되거나 분열 중인 핵을 관찰할 수 있었고, 개재관세포도 재생되는 소견을 관찰할 수 있었다. 또한 선엽간극과 선포간극의 모세혈관은 더욱 이완되고 증가되었다(Fig. 6).

2) 전자현미경조건

(1) 대조군

선포세포의 세포질내에서는 구형의 크고 작은 많은 수의 미성숙분비과립이 관찰되었으며, 분비과립사이에는 뚜렷한 골기체가 관찰되었고, 미토콘드리아가 산재되어 있었다. 또한 잘 발달된 과립내형질망과 많은 수의 자유리보솜이 관찰되었고, 과립을 함유한 리소솜이 소수 관찰되었다. 개재관세포는 교소체에 의하여 서로 긴밀하게 연결되어 있었으며, 세포질내에는 다수의 미토콘드리아와 불규칙한 배열의 과립내형질망이 관찰되었다. 핵의 주위에는 다수의 리소솜이 관찰되었으며, 세포 침부에서는 작은 분비과립이 관찰되었고, 또한 개재관 세포의 내강측 침부에는 많은 주름이 관찰되었다. 이하선에 분포된 모세혈관은 한층의 편평한 세포로서 결합조직층으로 일정한 두께의 투명대와 치밀대를 갖는 두층의 기저막구조가 관찰되었다(Fig. 7-9).

(2) 당뇨병 유발 후 5일군

선포세포의 세포질내에서는 크기가 더욱 증가

된 미성숙 분비과립이 관찰되었으며, 핵주위에 불규칙하게 이완된 과립내형질망이 관찰되었고, 인접부에는 잘 발달된 뚜렷한 골기체와 미토콘드리아, 성숙된 분비과립, 리소솜이 관찰되었다. 개재관세포의 세포질내에는 다수의 미토콘드리아와 뚜렷한 과립내형질망이 관찰되었고, 핵주위와 세포의 침부에서는 전자밀도가 높은 다수의 성숙된 분비과립이 관찰되었다(Fig. 10-12).

(3) 당뇨병 유발 후 8일군

선포세포의 세포질내에서는 크기와 형태가 매우 불규칙한 미성숙 분비과립이 관찰되었고, 핵주위에서 매우 불규칙하게 이완된 과립내형질망이 관찰되었으며, 변성된 미토콘드리아가 관찰되었다. 개재관 세포의 세포질내에는 매우 불규칙하게 이완된 과립내형질망이 관찰되었고, 성숙된 분비과립도 다수 관찰되었으며, 내강측 침부에는 많은 주름이 관찰되었다. 또한 모세혈관의 기저막에서 관찰되는 치밀대는 불규칙하게 두께가 증가되었다(Fig. 13-15).

(4) 당뇨병 유발 후 11일군

선포세포의 세포질내에서는 크기와 형태가 불규칙하고 경계가 다소 불분명한 분비과립이 관찰되었고, 핵주위의 과립내형질망도 불분명하였으며, 변성된 미토콘드리아가 관찰되었고, 세포질내의 자유리보솜도 불분명하였다. 개재관 세포의 핵막은 부분적으로 불분명하였으며, 자유리보솜도 불분명하였고, 성숙된 분비과립과 리소솜도 관찰되었다. 또한 모세혈관 기저막의 이층구조가 불분명해져 투명대가 부분적으로 소실되었고, 치밀대는 불규칙하였다(Fig. 16-18).

(5) 당뇨병 유발 후 14일군

선포세포의 세포질내에서는 크기와 형태가 불규칙하고 경계가 불분명한 분비과립과 뚜렷한 형태의 분비과립이 혼합되어 관찰되었다. 또한 다수의 건전한 미토콘드리아가 출현되었으며, 잘 배열되고 성숙된 과립내형질망과 골기체도 관찰되었고, 성숙된 분비과립도 다수 관찰되었다. 개재관 세포의 세포질내에는 뚜렷한 자유리보솜과 과립내형질망이 관찰되기 시작하였고,

성숙된 분비과립과 리소솜도 관찰되었다. 그러나 모세혈관 기저막의 이층구조는 여전히 불분명하였고, 치밀대의 두께는 증가되었다(Fig. 19-21).

(6) 당뇨병 유발 후 17일군

선포세포의 세포질내에서는 다수의 건전한 미토콘드리아가 더욱 증가되었으며, 매우 이완된 과립내형질망이 관찰되었고, 잘 발달된 골기체도 관찰되었다. 또한 새로 형성되는 작은 크기의 미성숙 분비과립이 다수 관찰되었고, 뚜렷한 자유리보솜이 관찰되었다. 개재관 세포의 세포질내에는 잘 발달된 다수의 미토콘드리아와 자유리보솜, 과립내형질망이 더욱 뚜렷이 관찰되었고, 다수의 크고 작은 미성숙 분비과립과 성숙된 분비과립이 관찰되었으며, 리소솜도 다수 관찰되었다. 그러나 모세혈관 기저막의 이층구조는 여전히 불분명하여 투명대는 불연속적이었고, 치밀대의 두께는 더욱 증가되었다(Fig. 22-24).

IV. 총괄 및 고안

당뇨병은 신체의 여러기관에 영향을 미쳐서 이하선에서는 이의 무증상성 종창^{7,8,33)}과 타액의 분비 및 성분에 이상^{34,35)}이 초래된다. 백서를 이용한 실험적 당뇨병에 관한 많은 연구에서도 타액선의 성장감소³⁶⁾, 분비단백질의 성분변화와 합성장애³⁷⁻³⁹⁾, 그리고 탄수화물의 대사장애⁴⁰⁻⁴⁵⁾와 같은 타액선의 중요한 대사 및 기능적 변화가 유발됨이 보고된 바 있다. 따라서 당뇨병에 이환되면 구강내에는 구강건조증, 미각상실, 칸디다증 등의 국소감염과 같은 매우 다양한 증상들이 발현되는데, Lamey등¹⁷⁾은 구강내에 증상을 나타내는 특수질환과 당뇨병과의 상호연관성은 당뇨병의 조기진단과 악안면영역에서 발생하는 질환의 병리적 진행과정을 밝혀 줄 수 있다고 하였다.

당뇨병 환자의 약 절반 정도에서 나타나는 구강건조증⁴⁶⁾은 구강내의 위생상태를 불량하게 하는 주된 소인이며, 각종 염증이나 구강내의 이상감각증을 유발시킬 수도 있다. Shafer등⁴⁷⁾은 당뇨병으로 인한 체액의 손실에 따라 이차적으로

구강건조증이 발생된다고 보고한 반면, Gorlin과 Goldman²¹⁾은 당뇨병에 의하여 타액선에서는 지방축적과 지방변성이 야기되어 타액분비가 감소되므로 구강건조증이 발생된다고 보고하여 당뇨병으로 인하여 발현되는 구강건조증의 원인에 대하여서는 다양한 견해가 제시되고 있다. 또한 Hu등²²⁾은 당뇨병이 진행됨에 따라 이하선의 무게는 변화가 없는 반면, 악하선의 무게는 감소되었으며, 악하선에서 분비되는 상피성장인자가 18-500배가량 감소되었다고 보고하였고, High등²³⁾은 당뇨병군에서 타액선의 평균 중량과 부피의 감소를 나타냈다고 보고하였으나, Mori등²⁵⁾은 당뇨병 유발 해명의 이하선 습윤중량은 비당뇨병 해명에 비하여 보다 더 무거웠다고 보고함으로써, 당뇨병시의 타액선 조직의 양적 변화와 질적 변화에 관하여도 여러 학자들에 의하여 상반된 결과가 보고되고 있다.

당뇨병에 이환된 경우 생체조직의 기질적 변화에 대해서는, Schneir등¹¹⁾이 당뇨병 유발 백서의 치은조직에서 세포내 전교원질의 분해가 비정상적으로 증가된 것을 관찰하였고, Sasaki등¹³⁾은 당뇨병에 의하여 치주인대가 비정상적으로 형성되고, 교원질이나 이의 전구물질로 인정되고 있는 단백질의 합성과 분비가 억제됨으로써 치주인대의 섬유모세포로부터 교원질 형성이 감소된다고 하였다. 또한 Bissada등¹⁴⁾과 Glickman등¹⁵⁾은 당뇨병이 치주조직의 급성 염증부위에서 단백질분해를 증가시켜 포도당 생산의 장애를 일으키며 감염의 용이한 확산과 순환장애를 야기시키고 교원질 합성등을 억제시켜 치주조직의 염증반응의 증가와 손상된 치은의 치유지연을 야기시킨다고 하였다. 또한 Mowat와 Baun⁴⁶⁾, MacCuish등⁴⁹⁾은 당뇨병에 이환되면 다형핵백혈구와 임프구의 반응이 감소된다고 하였으나 Golub등⁵⁰⁾은 alloxan유발 당뇨병 백서의 치은조직에서 교원질 성분이 염증에 의해 감소되지 않았음을 보고하였다. 또한 Ray와 Orban²⁰⁾은 당뇨병 환자의 치은의 병리조직학적 연구에서, 심한 염증과 결합조직의 구조적 변화가 관찰되고, 국소적 자극에 대한 조직반응이 증가된다고 보고한 바 있다. 이와 같은 소견은 본실험의 당뇨병 유발 14일 후에도 관찰되었는데, 선엽간극의 결

합조직이 위축된 것이 관찰되었으며, 도관세포와 혈관주위의 결합조직이 toluidine blue에 감염되었던 것으로 보아 당뇨병에 의하여 결합조직의 구조적, 화학적 변화가 야기되었던 것으로 생각된다.

당뇨병이 타액선조직에 미치는 영향에 관하여, Anderson과 Garrett⁵¹⁾은 당뇨병의 일반적인 합병증으로 타액선 자율신경계의 신경병증이 나타나며, 타액선의 형태와 생리적 변화로 미루어 보아 타액선의 기능은 교감신경과 부교감신경의 변화에 의하여 영향을 받고, 악하선의 norepinephrine의 총량은 정상보다 낮았다고 보고하였다. 또한 Cutler등²⁰⁾은 실험적으로 당뇨병을 유발시킨 후 이하선과 악하선 세포가 위축되고 괴사되는 것을 보고하면서, 이는 자율신경계의 변성에 의한 것이며, 선포세포가 파괴된 부위는 결합조직으로 대체되었다고 보고한 바 있다. 당뇨병시 타액선조직의 변화는 일반적으로 선포의 변화와 선포의 조직의 변화로 구분될 수 있는데, 선포의 변화로서는 선포세포의 위축 내지는 파괴와 선포세포내의 지방축적이, 선포외의 변화로서는 선포와 선도관을 둘러싸는 혈관의 변화와 선포간 결합조직의 변화가 보고되고 있다¹⁹⁻²¹⁾.

선포세포내 지방소적의 축적은 선포세포의 지방섭취 증가, 선포세포내 지방활용도의 감소, 지방 구성요소의 감성 증가등으로 야기된다²⁷⁾. Anderson과 Johnson²⁶⁾은 alloxan으로 백서에 당뇨병을 유발시킨 후 이하선의 선포세포내에 축적된 지방소적을 Oil red O로 염색한 결과, 선포세포내에서는 지방을 함유한 공포들이 출현하였으나, 도관세포내에서는 지방소적이 관찰되지 않았다고 보고하였다. Reuterving등²⁴⁾은 당뇨병 유발 24시간 후부터 이하선 선포세포내에서 지방소적이 관찰되기 시작하였으며, 축적된 지방의 양은 혈당치와 밀접하게 관계되며, 당뇨병으로 인한 대사장애가 선포세포의 지방축적을 야기시킨다고 보고한 바 있다. 또한 Morris등²⁸⁾도 STZ으로 유발시킨 당뇨병 백서의 대타액선에서 세포간극에 지방소적이 축적되어 있었다고 하였으며, 이 지방소적은 STZ 주사 후 점차 증가되어 2주 후에 최대에 도달하였다가 점차 감소되

어 결국에는 소실되었다고 보고하였다. 선포세포내 지방소적의 축적은 관찰대상이 되는 세포나 축적되는 시기와 양, 혈당치와의 관계등에 있어서는 본실험의 결과와 다소 차이가 있었는데, 이는 동물에 당뇨병을 유발시킨 방법과 관찰방법이 서로 상이하여 나타난 결과라고 생각되며, 이를 구명하기 위해서는 일정조건을 부여한 후 지방을 관찰하기 위한 다양하고 발전된 방법이 고안되어야 할 것으로 판단된다.

한편 당뇨병시 선포의 조직에서는 혈관의 변화가 뚜렷하게 관찰되는 것으로 알려져 있는데, Campbell⁵²⁾은 당뇨병 초기에 대부분의 혈관, 특히 모세혈관의 기저막이 비후된다고 하였고, Murrah⁵³⁾도 당뇨병 환자의 부검을 시행하여 모세혈관의 기저막을 관찰한 결과, 이들의 기저막이 비후되어 있었다고 보고하였다. Reuter-ving⁵⁴⁾은 모세혈관 기저막이 비후되면 투과성과 여과성에 영향을 미쳐 타액생산에 장애를 초래하므로 당뇨병의 정도와 유병기간이 타액선의 조직변화에 중요한 영향을 미친다고 하였다. 본 실험에서도 당뇨병 유발 후 8일째부터 기저막의 투명대가 불연속적이고, 치밀대가 점차 지속적으로 두꺼워져 이중구조가 불분명해지는 소견이 관찰되어 당뇨병에 의한 혈관의 기저막 변화가 확인되었으나, 이하선 선포세포의 변화와 비교해 볼 때 선포세포가 당뇨병 유발 후 11일까지는 위축되고 변성되었다가 14일째부터는 미세구조의 재생이 관찰되었고, 17일째에는 광학현미경상에서 선포세포의 세포질이 농염되었고, 분열 중인 핵을 관찰할 수 있었으며, 개재관 세포도 회복상을 보였던 것으로 미루어 보아, 혈관의 기저막 비후와 선포세포의 변성과는 상관성이 낮은 것으로 판단되었다. 따라서 선포세포의 위축, 변성과 회복에는 여러 요소가 관여되는 것으로 사료됨으로, 향후 이에 관한 구명이 필요할 것으로 생각된다.

한편 Garrett²⁹⁾은 탄수화물을 많이 함유하고 있는 부위에서 농염되는 GSA I-B4를 이용하여 모세혈관을 관찰한 결과, STZ으로 유도된 당뇨병 백서의 이하선내 모세혈관에서는 3주째에, 이하선내 모세혈관에서는 6개월 후에 각각 농염된 결과를 보고하여, 이 시기에 병리적 변화가 진행

된다는 것을 시사하였는데, 본실험에서도 당뇨병 유발 후 11일째에 혈관세포의 미세구조가 위축되었다가 14일째에 미토콘드리아가 다시 관찰된 결과는 시기적으로는 차이가 있었으나, Garrett²⁹⁾의 보고와 일치되는 것으로 판단되었다.

이 외에도 Selva⁶⁾은 당뇨병시에는 여러 기전에 의하여 혈관벽이 손상을 받게 되어 미세동맥변을 나타낸다고 하였으며, Russel⁵³⁾은 당뇨병 유발시 혈관강이 폐쇄되고, 이로 인하여 인접 세포로의 물질대사 장애가 초래된다고 하였으며, Anderson³⁰⁾은 당뇨병시에 악하선에서 병적으로 증가되고 치밀해진 모세혈관을 관찰한 바 있어, 당뇨병시의 혈관의 변화는 매우 중요한 변화인 것으로 생각된다. 본실험에서는 당뇨병 유발 후 시일이 경과됨에 따라 광학현미경상에서 모세혈관이 다수 관찰되었는데, 이러한 소견은 실제로 혈관이 증식되어 나타난 소견인지, 또는 선포가 위축되어 기존의 모세혈관이 다수 관찰된 것인지는 확인할 수 없었다. 따라서 향후 혈관조영술을 시행해 보거나, 혈관내에 합성수지를 주입하여 이에 대한 체계적인 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

타액선조직의 퇴행성 변화와 지방축적 및 변성으로 인하여 발생되어 저작, 연하등의 구강기능의 장애와 치아우식증, 구내염, 치주질환등의 구강병 발생에 많은 영향을 미치는 당뇨병의 합병증의 하나인 구강건조증의 병인을 구명하고자, 저자들은 체중 100 gm 당 0.1 ml의 streptozotocin(Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 백서의 꼬리정맥에 주사하여 당뇨병을 유발시킨 후 백서 이하선의 조직변화를 광학현미경 및 투과전자현미경을 이용하여 병리조직학적으로 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 백서의 이하선조직은 당뇨병 유발 후 점차 위축 내지 변성되었다가 14일이 경과된 후부터 회복되기 시작하였다.
2. 백서 이하선조직의 혈관 기저막은 당뇨병 유발 후 이의 투명대가 불연속되었고 불규칙한

치밀대의 두께가 증가되었으나, 모세혈관의 수는 점차 증가되고 이완되었다.

3. 백서 이하선조직의 선포세포와 개재관 세포에서는 당뇨병 유발 후 미토콘드리아, 과립내형 질망, 분비과립, 그리고 자유리보솜의 변화가 뚜렷하였다.

본연구에서는 당뇨병 유발 후 혈관의 기저막 두께가 점차로 증가되었으나, 이하선 조직은 일정기간이 경과된 후에 회복되었던 것으로 미루어보아, 이하선 조직의 변성은 전적으로 두꺼워진 혈관의 기저막에 의한 것은 아닌 것으로 생각되며, 당뇨병시에 야기되는 구강건조증의 원인을 상세히 구명하기 위하여서는, 향후 보다 체계적인 방법과 관찰을 통한 연구가 이루어져야 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Felig P : The endocrine pancreas ; diabetes mellitus. In : Endocrinology and metabolism. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA ed. p. 761. McGraw-Hill, 1981.
2. Wyngaarden JB, Smith LH : Cecil textbook of medicine. 17th ed. pp 1320-1341. WB Saunders Co, 1985.
3. Jones JH, Mason DK : Oral manifestations of systemic disease. p. 310. WB Saunders Co, 1980.
4. Faulk WP, Karam JH, Fudenberg HH : Human anti-insulin antibodies. J Immunol 106 : 1112-1116, 1971.
5. Hsuehl WA, Anderson PW : Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. Hypertension 20(2) : 253-263, 1992.
6. La Selva M, Beltramo E, Passera P, Porta M, Molinatti GM : The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. Acta Diabetol 30(4) : 190-200, 1993.
7. Davidson D, Leibel BS, Berris B : Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Ann Intern Med 70 : 31, 1969.
8. Donath K, Seifert G : Ultrastructural studies of the parotid glands in sialoadenosis. Virchows Arch (Pathol. Anat) 365 : 119, 1975.
9. Russotto SB : Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 52 : 594, 1981.
10. Glickman I, Shklar G : The effect of systemic disturbances on the pulp of experimental animals. J Oral Surg 7 : 550, 1954.
11. Schneir ML, Ramamurthy NS, Golub LM : Extensive degradation of recently synthesized collagen in gingiva of normal and streptozotocin-induced diabetic rat. J Dent Res 63 : 23-27, 1984.
12. Ray HG, Orban B : The gingival structures in diabetes mellitus. J Periodontol 21 : 98, 1950.
13. Sasaki T, Ramamurthy NS, Yu Z, Golub LM : Tetracycline administration increases protein (presumably procollagen) synthesis and secretion in periodontal ligament fibroblasts of streptozotocin-induced diabetic rats. J Periodontal Res 27 : 631-639, 1992.
14. Bissada NF, Schaffer EM, Lazarow A : Effect of alloxan diabetes and local irritation factors on the periodontal structures of the rat. Periodontics 4 : 233-240, 1966.
15. Glickman I, Smulow JB, Moreau I : Postsurgical periodontal healing in alloxan diabetes. J Periodontol 38 : 93-99, 1967.
16. Gibson J, Lamey PJ, Lewis M, Frier B : Oral manifestations of previously undiagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. J Oral Pathol Med 19(6) : 284-287, 1990.
17. Lamey PJ, Darwazeh AM, Frier BM : Oral disorders associated with diabetes mellitus. Diabet Med 9(5) : 410-416, 1992.
18. Lamey PJ, Lamb AB : Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. Br Med J(Clin Res Ed) 296(6631) : 1243-1246, 1988.
19. Anderson LC : Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on rat parotid gland. Am J Physiol 245 : G431-G437, 1983.
20. Cutler LS, Pinney HE, Christian C, Russotto SP : Ultrastructural studies of the rat submandibular gland in streptozotocin induced diabetes mellitus. Virchows Arch A Pathol Anat Histo 382 : 301-311, 1979.
21. Gorlin RJ, Goldman HM : Diseases of salivary gland in Thomas' oral pathology. Vol. 2, 6th ed. pp 989-990. The CV Mosby Co, 1970.
22. Hu Y, Nakagawa Y, Purushotham KR, Humphreys

- Beher MG : Functional changes in salivary glands of autoimmune disease-prone NOD mice. *Am J Physiol* 263 : 607-614, 1992.
23. High AS, Sutton J, Hopper AH : A morphometric study of submandibular salivary gland changes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Oral Biol* 30(9) : 667-71, 1985.
 24. Reuterving CO, Hagg E, Henriksson R, Holm, J : Salivary glands in longterm alloxan-diabetic rats. A quantitative light and electron-microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 95(3) : 131-136, 1987.
 25. Mori Y, Muratsu K, Nara Y, Morioka T : The histopathological observation of the salivary gland in hamsters with streptozotocin induced diabetes. *Fukuoka Igaku Zasshi* 81(9) : 298-302, 1990.
 26. Anderson LC, Johnson DA : Effects of alloxan diabetes on rat parotid gland and saliva. *Comp Biochem Physiol* 70 : 725, 1981.
 27. Hand AR, Weiss RE : Effects of streptozotocin-induced diabetes on the rat parotid gland. *Lab Invest* 51(4) : 429-440, 1984.
 28. Morris PA, Prout RE, Proctor GB, Garrett JR, Anderson LC : Lipid analysis of the major salivary glands in streptozotocin-diabetic rats and the effects of insulin treatment. *Oral Biol* 37 : 489-494, 1992.
 29. Garrett JR, Winston DC, Proctor GB, Schulte BA, Anderson LC : Changes in the lectin-binding of capillaries in rat salivary glands after streptozotocin-induced diabetes. *Arch Oral Biol* 37 : 759-761, 1992.
 30. Anderson LC, Garrett JR, Suleiman AH, Chan KM : Secretory oedema in diabetic submandibular glands during parasympathetic nerve stimulation ; relationship to microvascular abnormalities in streptozotocin-treated rats. *Comp Biochem Physiol A* 103(A) : 145-149, 1992.
 31. Murrh VA, Crosson JT, Sauk JJ : Parotid gland basement membrane variation in diabetes mellitus. *J Oral Pathol* 14 : 236-246, 1985.
 32. Ferner RE : Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6 : 849-866, 1992.
 33. Lyon E : Swelling of the parotid gland and diabetes mellitus. *Gastroenterologia* 68 : 139, 1943.
 34. Conner S, Iranpour B, Mills J : Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 30 : 55, 1970.
 35. Vogt K, Zahl J : Über Einflüsse von Diabetes mellitus und Gesschlecht auf die Sekretion der Glandula parotis des Menschen. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 203 : 327, 1979.
 36. Liu FTY, Lin HS : Role of insulin in body growth and growth of salivary glands in rats. *J Dent Res* 48 : 559-567, 1969.
 37. Anderson LC, Shapiro BL : The effect of alloxan diabetes and insulin in vivo on peroxidase activity in the rat submandibular gland. *Arch Oral Biol* 24 : 343, 1979.
 38. Anderson LC, Shapiro BL : The effect of alloxan diabetes and insulin on protein synthesis in the rat submandibular gland. *Horm Metab Res* 12 : 47, 1980.
 39. Zebrowski EJ, Brimmer M : Effect of alloxan-diabetes on α -amylase and sialic acid levels in the parotid and submandibular glands of rats. *Pharmacol Ther Dent* 3 : 7, 1978.
 40. Hatakeyama K, Hiramatsu M, Minami N : Reduction of N-acetyl- β -glucosaminidase activity in the submaxillary glands of streptozotocin diabetic mice. *J Biochem* 88 : 613, 1980.
 41. Knull HR : Levels of glycogen, ATP and lactate in control and diabetic rat submandibular and sublingual gland. *IRCS Med Sci Biochem* 7 : 565, 1979.
 42. Mickleborough ME : The metabolism of certain carbohydrate constituents of rat submaxillary gland. *J Dent Res* 46 : 82, 1967.
 43. Murakami H : Changes in activities of several enzymes for carbohydrate metabolism in the rat submaxillary gland in response to experimental diabetes and insulin treatment. *J Nihon Univ Sch Dent* 16 : 91, 1974.
 44. Nicolau J, Rosa R, Fava-de-Moraes F : The effect of alloxan diabetes upon N-acetylneuraminic acid concentration in the submaxillary glands of rats. *Acta Physiol Lat Am* 19 : 106, 1969.
 45. Szymczyk T, Swiatkowska B, Jachimowicz M : Effect of alloxan diabetes on the content of sialic acids and activity of uridylyltransferases in rat salivary glands. *Acta Biochem Pol* 18 : 177, 1971.
 46. Sreebny LM, Valdin A, Yu A : Xerostomia. Part II : Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68(4) : 419-427, 1989.

47. Shafer WG, Hine MK, Levy BM : A textbook of oral pathology. 4th ed. p. 34. WB Saunders Co, 1983.
48. Mowat AG, Baum J : Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 284 : 621-627, 1971.
49. McCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJP, Irvine WJ : Phytohemagglutinin transformation and circulation lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 23 : 708-712, 1974.
50. Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS : Minocycline reduce gingival collagenolytic activity during diabetes ; preliminary observations and proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 18 : 516-526, 1983.
51. Anderson LC, Garrett JR : The effects of streptozotocin-induced diabetes on norepinephrine and cholinergic enzyme activities in rat parotid and submandibular glands. *Arch Oral Biol* 39(2) : 91-97, 1994.
52. Campbell MJA : Periodontal disease in the diabetic patient and its treatment. *Austral Dent J* 12 : 117-122, 1967.
53. Russel BG : Gingival changes in diabetes mellitus. I. vascular changes. *Acta Pathol Microbiol Scand* 86 : 161-168, 1966.

-ABSTRACT-

THE EFFECTS OF DIABETES ON THE RAT PAROTID GLAND

Chull-Jea Park, Eui-Hwan Hwang, Sang-Rae Lee

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University

The purpose of this study was to observe microscopic change of salivary gland tissue, which is a cause of xerostomia in diabetic condition ; for this target, the author injected streptozotocin 0.1 ml/100 gm b.w. on the rat, Sprague Dawley, to induce diabetes, and then observed microscopic changes in parotid gland tissue using light microscopy and electron microscopy.

The results were as follows :

1. Parotid gland tissue of the diabetic rat was atrophied or degenerated in lapse of experimental time, but began to repair from 14 days after diabetic induction.
2. In the basal lamina of the vessel of parotid gland tissue in the diabetic rat, lamina lucida was discontinued and lamina densa was increased in thickness, but the number of capillary was gradually increased and dilated.
3. In acinic and intercalated ductal cells of parotid gland in the diabetic rat, changes of mitochondria, RER, secretory granule, free ribosome were prominent.

In conclusion, the present study demonstrated that degenerative changes of the parotid gland tissue were due to not completely thickening of the basal lamina of vessels, but many other causal factors, because thickness of the basal lamina of vessels was not related with degenerative changes.

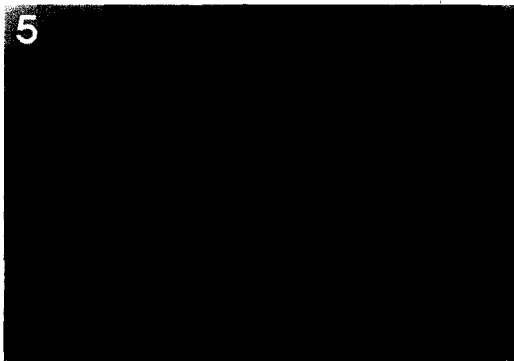
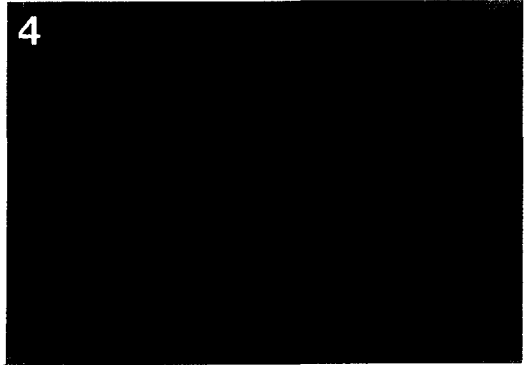
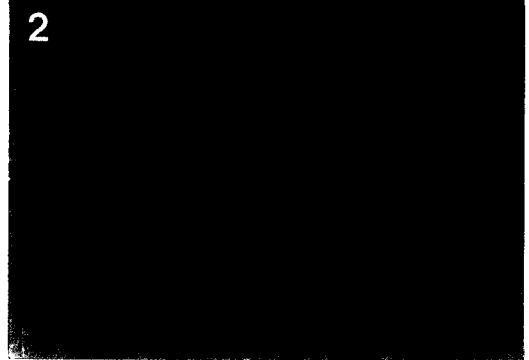
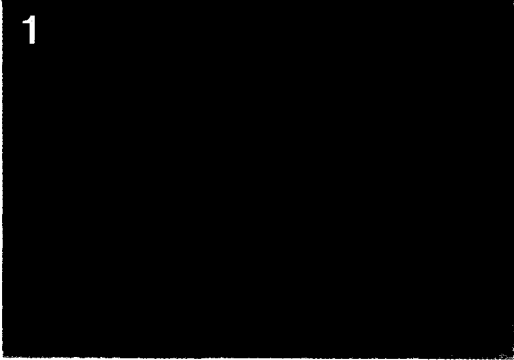
EXPLANATION OF FIGURES

- Fig. 1. Photomicrograph shows normal parotid gland. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 2. Photomicrograph shows parotid gland in 5 days after induction of DM by streptozotocin injection. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 3. Photomicrograph shows parotid gland in 8 days after induction of DM by streptozotocin injection. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 4. Photomicrograph shows parotid gland in 11 days after induction of DM by streptozotocin injection. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 5. Photomicrograph shows parotid gland in 14 days after induction of DM by streptozotocin injection. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 6. Photomicrograph shows parotid gland in 17 days after induction of DM by streptozotocin injection. (toluidine blue stain, LM, $\times 100$)
- Fig. 7. Photomicrograph shows acinic cell of normal parotid gland. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)
- Fig. 8. Photomicrograph shows ductal cell of normal parotid gland. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)
- Fig. 9. Photomicrograph shows capillary cell of normal parotid gland. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)
- Fig. 10. Photomicrograph shows acinic cell of parotid gland in 5 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)
- Fig. 11. Photomicrograph shows ductal cell of parotid gland in 5 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)
- Fig. 12. Photomicrograph shows capillary cell of parotid gland in 5 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)
- Fig. 13. Photomicrograph shows acinic cell of parotid gland in 8 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)
- Fig. 14. Photomicrograph shows ductal cell of parotid gland in 8 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)
- Fig. 15. Photomicrograph shows capillary cell of parotid gland in 8 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)
- Fig. 16. Photomicrograph shows acinic cell of parotid gland in 11 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)
- Fig. 17. Photomicrograph shows ductal cell of parotid gland in 11 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)
- Fig. 18. Photomicrograph shows capillary cell of parotid gland in 11 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)
- Fig. 19. Photomicrograph shows acinic cell of parotid gland in 14 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)
- Fig. 20. Photomicrograph shows ductal cell of parotid gland in 14 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)
- Fig. 21. Photomicrograph shows capillary cell of parotid gland in 14 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)
- Fig. 22. Photomicrograph shows acinic cell of parotid gland in 17 days after induction of DM by streptozotocin injection. (uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 12,000$)

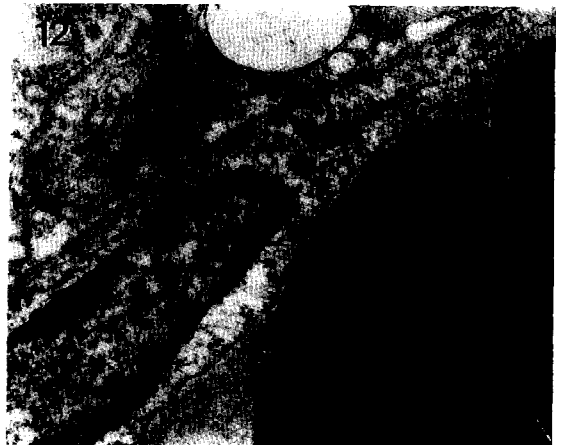
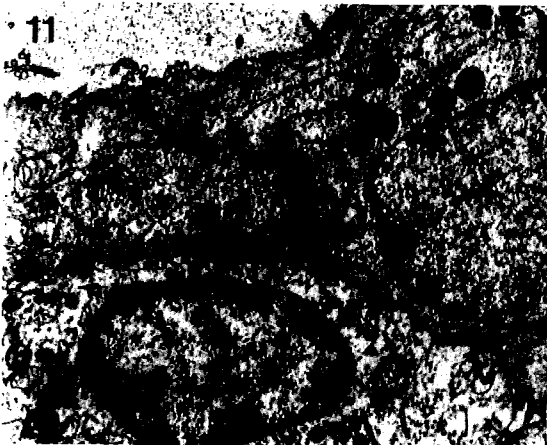
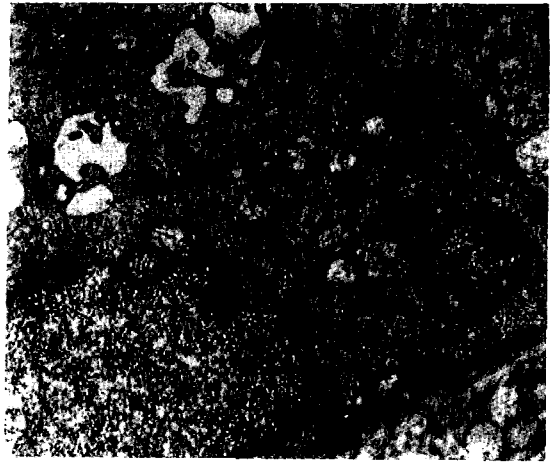
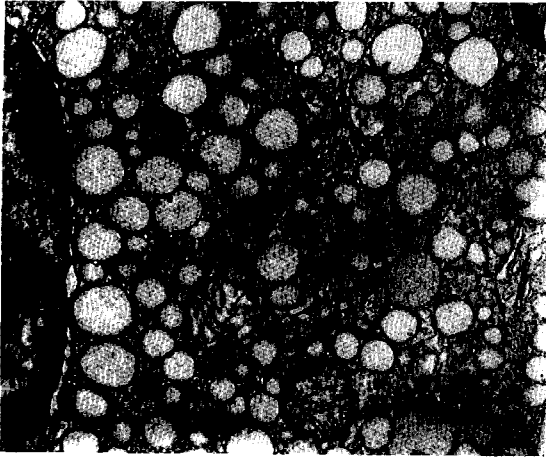
Fig. 23. Photomicrograph shows ductal cell of parotid gland in 17 days after induction of DM by streptozotocin injection.(uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 10,000$)

Fig. 24. Photomicrograph shows capillary cell of parotid gland in 17 days after induction of DM by streptozotocin injection.(uranyl acetate & lead citrate stain, TEM, $\times 20,000$)

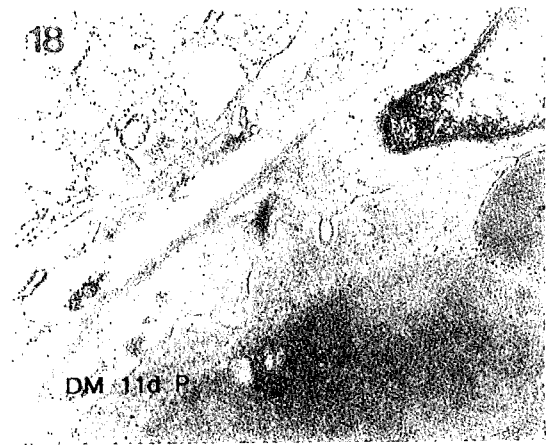
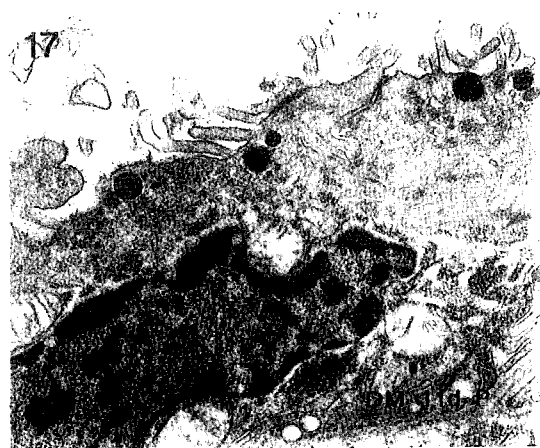
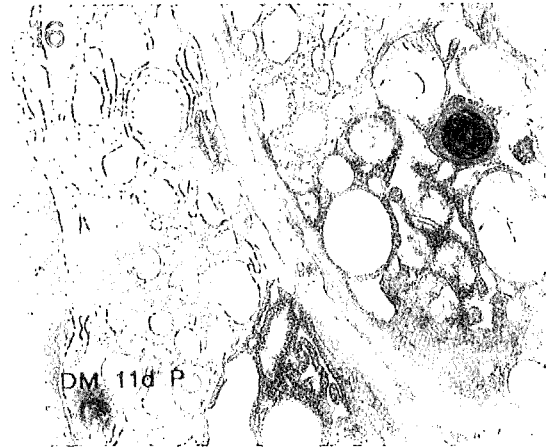
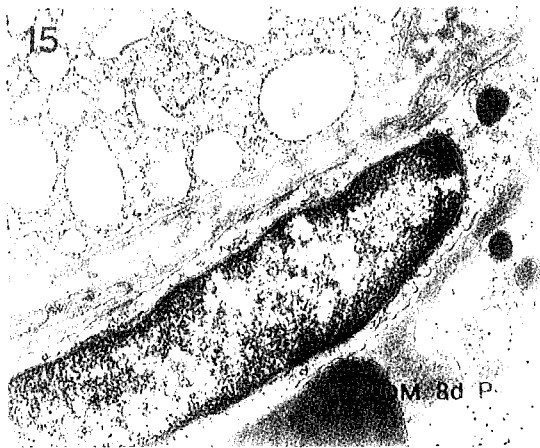
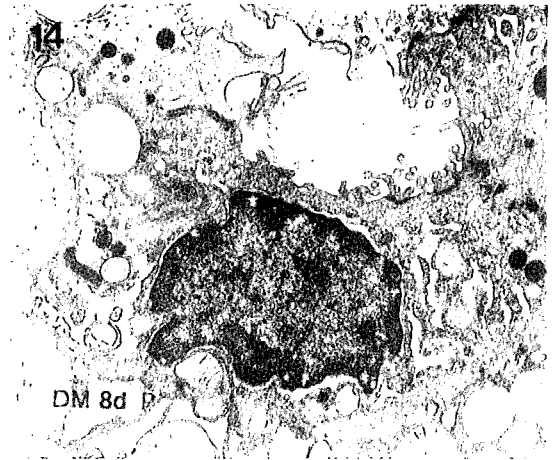
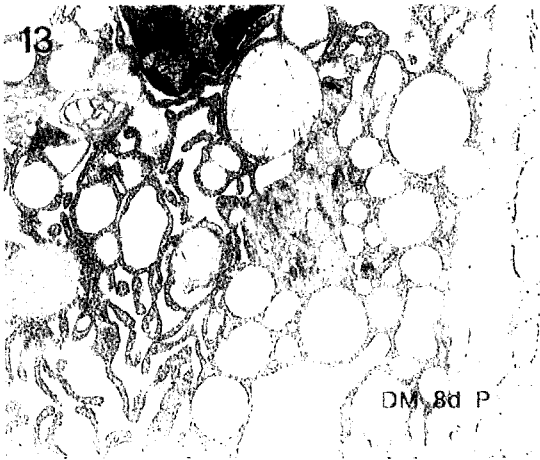
논문사진부도①



논문사진부도②



논문사진부도③



논문사진부도④

