

Capsaicin이 치주치료시 통증에 미치는 영향

한수부¹ · 강태현¹ · 김태일¹ · 양승민¹ · 장범석²

¹서울대학교 치과대학 치주과학 교실

²강릉대학교 치과대학 치주과학 교실

I. 서론

capsaicin은 고추에서 매운 맛을 내는 주성분으로 구강점막의 구심성 신경 말단에 자극 효과를 가진다¹⁻⁴⁾. 유사한 효과가 피부, 호흡계, 그리고 여러 내장기관에서도 capsaicin에 의해 일어나며⁵⁾, 이러한 반응은 capsaicin에 민감한, 무수초의 다양성 동통수용 섬유의 활성화에 연관되어 있고, 혈관확장과 혈장유출의 결과를 낳는다⁶⁻⁸⁾. 일차 감각신경의 활성화는 구강내 질환의 병리생리학적 진행에 있어 하나의 중요 인자라는 가정이 가능하며^{9, 10)}, 이 같은 신경유래성 염증은 histamine, calcitonin gene related peptide(CGRP), 그리고 특히 substance-P(SP) 등의 신경자극 전도 물질과 관련되어 있는 것으로 보인다¹¹⁻¹⁶⁾. 한편, 신생 쥐와 성숙한 쥐에서 capsaicin 전처치를 시행했을 때, 동통수용 섬유의 퇴화와 SP 고갈을 통해 구강점막 염증 반응의 해부학적, 기능적 토대를 감소시킨다는 보고도 있다⁷⁾.

또한, capsaicin은 일차 감각신경세포의 subclass를 선택적으로 자극하여 이의 기능을 가능한 유해성 기능과 같이 차단한다¹⁷⁾. 최근에는 이의 선택적 기능을 고려하여 국소적

통증치료를 목적으로 사용하는 것이 제시되고 있고, capsaicin을 반복적으로 사용하여 여러 동통 증후군환자들의 통증을 감소시켰다는 연구들이 보고되고 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

그러나 capsaicin사용에 있어 국소적 도포후 초기에 달아오르는 듯한 통증이 유발되고, 무해한 기계적 자극에 대해서도 민감해지는 등의 부작용이 수반되어, 이에 대한 대안으로 capsaicin과 유사한 진통효과를 가지며 부작용을 감소시킨 capsaicin 유도체의 개발이 요구되고 있으며, 이에 대한 임상적 비교연구가 시행되고 있다²¹⁾. 그러나, capsaicin과 그 유도체를 이용한 진통작용은 아직 확실한 기전이 규명되어 있지 않고, capsaicin의 심한 독성으로 인해 사용이 매우 제한되고 있는 실정이며 임상적 응용도 회피한 편이다.

이 연구에서는 두가지의 실험을 통해서 capsaicin을 치주질환의 만성 통증부위에 국소적 용하여 그 효과와 부작용을 평가하고자 한다.

II. 재료 및 방법

사용약물

백색 고형의 순도 99%이상인 synthetic

(E)-capsaicin((E)-N-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methyl-6-nonenamide)을, 치주포대로 사용되는 regular type Coe-pak(Coe Laboratories)의 base에 섞어서 0.01%농도로 만들어 사용하였다.

실험 방법

두가지의 실험을 행하였는데, 실험 1은 서울대학교 치과병원의 학생 및 전공의 중 경증 치주질환에 의한 만성통증을 가진 사람으로 1) 전신질환이 없으며²⁾ 최근 6개월 이내에 항생제 등의 투여를 받지 않고³⁾ 최근 6개월 이내에 치주치료의 경험이 없고, 실험에 동의한 사람 20명을 대상으로 선정하였다. 이들의 평균 연령은 24세였다(남자 13명, 여자 7명). 이상의 조건을 갖는 대상에 (E)-capsaicin을 섞은 치주포대를 동통 발생부위 치은에 부착한 후 불편감 여부에 대해 관찰하였다. 1주일 후 내원시켜 이상 여부를 기록했고, 환자가 이상을 느끼면 즉각 환자 스스로 치주포대를 제거하고 내원하도록 교육시켰다.

실험 2는 서울대학교 치과병원 치주과에 내원한 환자 중 중등도의 치주염으로 치은연하소파술을 시행할 환자 중 실험에 동의한 20명을 대상으로 하였다. 역시 1) 전신질환이 없으며 2) 최근 6개월 이내에 항생제 등의 투여를 받지 않고 3) 최근 6개월 이내에 치주치료를 경험하지 않은 사람들이었고 이들의 연령분포는 19세에서 60세로 평균연령은 40세였다. 실험대상 부위로는 한 악의 좌우측 구치부를 택하였으며 동일악 내에 무작위로 한 쪽은 실험군, 한쪽은 대조군으로 정하였다. 모든 시술은 같은 술자에 의하여 2% lidocaine(1:100000 epinephrine)으로 국소마취하에 치은연하소파술이 시행되었다. 대조군은 capsaicin을 함유치 않은 치주포대를, 실험군은 capsaicin함유 치주포대를 각각 7일간 시술부위에 두고 관찰하였다.

capsaicin의 영향을 배제키위해 대조군시술 1주 후 실험군에 치은연하소파술을 시행하였다. 소염제, 진통제 등의 병용을 금하였고 다른 약물도 가능한 한 사용치 않도록 하였다. 또한 그러한 약물의 투약이 불가피한 경우에도 본 약물의 투여계획은 실험기간 동안 변경되지 않았다.

평가방법 및 평가항목

동통의 정도는 환자의 주관적 느낌으로 다음 기준에 따라 기록하도록 교육시켰고(0 : 없음, 1 : 약간, 2 : 중등도, 3 : 심한), capsaicin사용에 따른 작열감은 1부터 4까지 동통정도 조사시와 같이 파악하게 하고 이외에 capsaicin 투여 중 및 투여 후의 부작용 유무를 검사, 관찰하였다. 실험과정에서 모든 측정 및 평가는 시술에 참여하지 않은 다른 사람이 실험의 과정을 모르는 상태에서 실시하였다.

Ⅲ. 결 과

table 1은 실험 1의 결과로 경주 치주질환에 의한 만성통증을 가진 환자에게 capsaicin을 함유한 치주포대를 부착한 후 환자가 느끼는 불편감을 1부터 4까지, 수치화된 작열감으로 표시한 것이다. 부착 후 1시간 동안 10분 간격으로 기록하고 2시간 후부터는 포대부착 및 동통여부에 따라 기록하였다.

실험대상자 20명 중 14명은 부착 후 심한 작열감으로 대개 2-30분내에 치주포대가 제거되었고, 5명에서만이 7일 후 내원할 때까지 치주포대를 부착하고 있었다. 나머지 1명은 저절로 탈락된 경우이다. 이들은 초기의 달아오르는 듯한 통증 외에도 치은의 발적, 가려움, 호흡장애, 그리고 답답한 느낌을 호소하였고, 치주포대 제거 후에도 이러한 불편이 어느 정도 지속되었으며 일시적 미각변화를 보

Table 1

sex	0min	10min	20min	30min	40min	50min	60min	120min	1day	2day	3day	4day	5day	6day	7day
1(M)	1	2	3												
2(M)	1	3*													
3(F)	2	3*													
4(F)	3*														
5(M)	0	0	1	2	2	2	3*								
6(M)	0	2*													
7(M)	0	2	2*												
8(M)	1	2	3	3*											
9(F)	0	3*													
10(M)	0	3*													
11(F)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
12(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13(M)	1	3													
14(M)	1	2	2	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1
15(F)	2	3	3*												
16(M)	0	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17(M)	3	3*													
18(F)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19(F)	3	3	3*												
20(M)	1	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	**			

* When patients removed periodontal pack on purpose

**When the periodontal pack removed by itself

Table 2 Types and Frequencies of adverse reactions reported

Symptom	Frequency
gingival erythema	8
tears-shedding	4
itching	2
change of taste	3
numbness	1
dyspnea	1
disgust	1
dry mouth	3
headache	1
no adverse effects	4

이기도 했다(table 2).

table 3과 Fig 1은 실험 2의 결과로 치은연 하소파술 시행 후 치주포대만 붙인 대조군과 capsaicin이 함유된 치주포대를 부착한 실험군 각각의 시간 경과에 따른 평균동통정도를 나타낸 것이다. 치주포대 부착 후 1시간 간격으로 8번 기록하고 익일부터는 동통여부에 따라 내원할 때까지 계속 기록케 하였다. 실험 실시 후 경과시간별로 두 군과의 동통효과에 차이가 있는 지를 알아보기위해 paired-t test를 시행하였던 바 거의 모든 시간대에서 각각 유의한 차이가 인정되지 않았다($P>0.05$, 0시간과 5일째 제외). 0시간 대에 실험군에서 유의하게 높은 동통지수를 보이는 것은 실험

Table 3 Statistical analysis of difference in analgesic efficacy

	test group	control group		test group	control group
0 hour	1,20±0,70*	0,85±0,81	1 day	0,95±0,76	0,90±0,64
1 hour	1,15±0,75	1,05±0,83	2 day	0,75±0,72	0,70±0,66
2 hour	1,60±0,82	1,40±0,88	3 day	0,50±0,61	0,55±0,60
3 hour	1,80±0,83	1,70±0,98	4 day	0,35±0,59	0,35±0,49
4 hour	2,20±0,77	2,10±0,72	5 day	0,35±0,59*	0,25±0,44
5 hour	2,10±0,72	2,05±0,69	6 day	0,15±0,49	0,20±0,41
6 hour	1,90±0,64	1,95±0,60	7 day	0,05±0,22	0,05±0,22
7 hour	1,75±0,72	1,80±0,62			
8 hour	1,65±0,67	1,70±0,66			

*=P<0,05, paired t test

mean pain intensity score

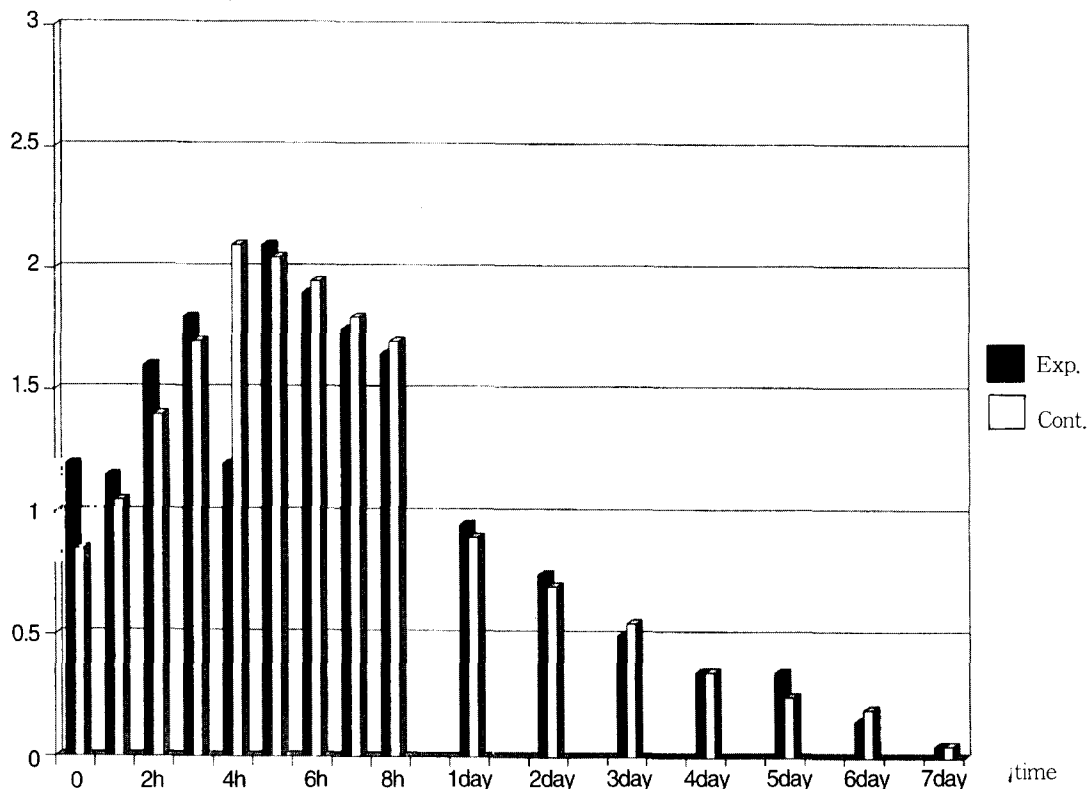


Fig 1 Mean pain intensity curves

Table 4 Types and frequencies of adverse reactions reported

symptom	frequency	
	test group	control group
gingival erythema	3	1
tears-shedding	2	-
itching	-	-
change of taste	2	-
numbness	-	1
dyspnea	-	-
disgust	-	-
dry mouth	1	1
headache	1	-
no adverse effects	12	17

1에서 보인 초기 불편감과 관련있는 것으로 보인다

실험 1의, 경증치주질환에 의한 만성 통증 환자에 적용했을 때에 비해 capsaicin에 의한 작열감을 호소하는 사람이 적었다. 또한 치은의 발적, 가려움, 그리고 미각변화 등의 부작용은 거의 발생하지 않았다(table 4). 동통감소 내지는 개선에 있어서도 capsaicin함유 치주포대 부착군은 치주포대만 부착한 대조군에 비해 별 유의한 효과를 보이지 못한 것으로 나타났다.

IV. 총괄 및 고안

이번 연구결과는 치주포대에 포함된 (E)-capsaicin이 만성동통을 가진 경증 치주질환 환자에서 작열감을 동반한 불편감을 일으키고, 치은연하소파술을 시행한 중등도의 치주염환자에서는 시술 후 동통정도의 개선에 별 다른 영향을 주지 못함을 보였다.

capsaicin은 분명 감각신경섬유로부터 substance-P(SP)를 방출시키고 반복투여 후에는 SP뉴런 자체를 고갈시키는 것으로 보

인다^{17, 21}. 이 같은 기작 때문에 capsaicin은 말단부 동통을 연구하기 위한 실험적 도구로, 그리고 급성 연조직 손상에 대한 국소도포용 약제로 널리 사용되어 왔으며 근래들어 여러 가지 만성동통 환자에서 대개 몇주간에 걸쳐 국소도포용으로 사용되고 있다. 미국과 캐나다에서는 국소도포용 capsaicin이 대상포진 감염 후에 뒤따르는 신경통의 일시적 경감을 위해 소개된 바 있다. capsaicin을 도포사용하는 만성동통 증후군으로는 포진 후 신경통 외에도 유방절제후 신경종, 반사-교감 이영양증, 당뇨병 신경장애, 건선, 혈액투석-관련 소양증, 그리고, 외음정전염 등이 있다^{5), 19), 22)}. 그러나 우리들의 실험결과에서는, 경증의 치주염을 가진 치은에 capsaicin을 치주포대에 섞어 도포하였더니, 초기에 달아오르는 듯한 통증과 함께 여러가지 부작용이 초래되어 스스로 치주포대를 제거한 경우가 많았고 계속 부착시킨 환자에 있어서도 가려움, 발적, 간헐적 동통, 미각변화 등을 야기시킴으로써 경증 치주염의 동통 감소에 별 효과가 없음을 보였다. 또한 중등도의 치주염환자에서 치은연하소파술 시행 후 1주일 동안의 동통 정도 평가에서도 대조군(capsaicin이 포함되지 않은 치주포대군)에 비해 실험군(capsaicin이 포함된 치주포대군)에서 유의한 동통감소 효과를 보이지 않았다. 이는 치주질환 자체의 특수성과 경조직을 포함하는 치주조직의 독특한 구조, 비교적 짧은 도포기간, 치주포대를 이용한 도포방법 등의 차이, 그리고 만성치주질환의 동통정도가 대개 경하다는 점등에 기인하는 것으로 생각된다. 단, 경증치주염을 가진 환자에 비해, 치은연하소파술이 시행된 중등도의 치주염환자에서 capsaicin사용에 의한 불편감은 크게 두드러 보이지 않았다. 한편 우리의 실험에서는, 치과환자에서 시행되는 수많은 동통연구들과 같이 동통정도를 평가하기 위해 four-point scale을 사용했다^{23), 24)}. 이 방법은 환자와 평가자 모두에게 쉽고 임상약리학 분야

에서도 오랫동안 효력과 민감성을 보여왔다. visual analogue scale(VAS)도 많은 임상연구에서 재현성, 민감성을 보여왔으나 사용하기 까다롭고 평가자의 주의깊은 설명과 환자의 협조를 필요로 한다. 게다가 VAS이용시 환자들은 그들의 동통정도를 평가척도의 극단 또는 정중앙으로 평가하려는 경향, 즉 경함, 심함, 또는 그 중간 정도로 표현하므로 결국에는 four-point numeric scale과 유사하게 된다²⁵⁻²⁷.

결론적으로 우리들의 결과는 capsaicin을 경증 치주질환 환자의 치은에 국소도포시, 그리고 중등도 치주염 환자에서 치은연하소파술 시행후 치주포대와 함께 사용시 모두에서 그 동통감소에 유의한 효능을 나타내지 못함을 보였다. 또한 대개의 소량 약물포함 실험에서, 누적되는 부작용을 인지할 수 없는 데 반해 이 실험에서는 capsaicin이 소량 포함된 치주포대를 사용하였음에도 불구하고 부작용이 빈번한 편이었다.

위에 언급된, 여러가지 안전 및 효율성의 부족을 고려할 때 치주질환을 포함한 여러가지 만성동통 증후군에서의 약효를 증명하기 위해 더 많은 임상적 연구가 진행되어야 하며, 치조골을 포함한 전반적 치주수술 등의 통증이 심한 경우에 있어서 capsaicin의 효용가능성에 대한 임상적인 시도가 있어야 한다. 한편 실험적으로 유도된 신경유래성 염증기전이 치태잔존, 세균독소, 그리고 열적자극에 의해 야기된 치주염증반응 발생과 관련있는지 여부도 밝혀야할 과제다.

참고문헌

1. Kennis P. Responses of single nerve fibers to capsaicin applied to the skin. *Neuroscience Letters* 29 : 83-88, 1982.
2. Izumi H, Karita K. The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation in cat gingiva.

- Neuroscience Letters* 112(1) : 65-9, 1990.
3. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide, and other neuropeptides. *Neuroscience* 24(3) : 739-768, 1988.
4. Lynn B. Capsaicin : Actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* 41 : 61-69, 1990.
5. Rumsfield JA, West DP. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP* 25(4) : 381-7, 1991.
6. Couture R, Cuello AC. Studies on the trigeminal antidromic vasodilatation and plasma extravasation in the rat. *J Physiol* 346 : 273-286, 1984.
7. Fazekas A, Vindisch K, Posch E, Gyorfi A. Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. *J Periodont Res* 25 : 276-282, 1990.
8. Kerezeudis NP, Olgart L, Edwall L. Evans blue extravasation in rat dental pulp and oral tissue induced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve. *Arch Oral Biol* 38(10) : 893-901, 1993.
9. Gyorifi A, Fazekas A, Rosivall L. Neurogenic inflammation and the oral mucosa. *J Clin Periodontal* 19(10) : 731-6, 1992.
10. Listgarten MA. Nature of periodontal disease : Pathogenic mechanisms *J Periodont Res* 22 : 172-178, 1987
11. Gamse R, Holzer P, Lembeck F. Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Brit J Pharmacol* 239 : 207-213, 1980.

12. Gamse R, Petsch U, Lembeck F, Jancso-Gabor A. Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmatic transport of substance P and somastatin. *Brain Res* 238 : 447-467, 1982.
13. Louis SM, Jamieson A, Bussell NJW, Dockray GJ. The role of substance P and calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation and vasodilatation in the rat. *Neuroscience* 32 : 581-6, 1989.
14. Uddman R, Grunditz T, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide : a sensory transmitter in dental pulps? *Scand J Dent Res* : 94 : 219-224, 1986.
15. Brodin E, Gazelius B, Lundberg JM, Olgart L. Substance P in trigeminal nerve endings : occurrence and release. *Acta Physiol Scand* : 111 : 501-3, 1981.
16. Olgart L, Gazelius B, Brodin E, Nilsson G. Release of substance P-like immunoreactivity from the dental pulp. *Acta Physiol Scand* 101 : 510-2, 1977.
17. Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J. Neurogenic inflammatory responses. *J Dent Res* 51 : 264-9, 1972.
18. Baumann TK, Simone DA, Shain CN. Neurogenic hyperplasia : the search of the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J neurophysiol* 66 : 212-227, 1991.
19. Fusco BM, Alessndri M. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth Analg* 74 : 375-7, 1992.
20. Lamotte RH, Shain CN, Simone DA. Neurogenic hyperalgesia : Psychophysical studies of underlying mechanisms. *J neurophysiol* 66 : 190-211, 1991.
21. McMahon SB, Lewin G, Bloom SR. The consequences of long-term topical capsaicin application in the rat. *Pain* 44(3) : 301-10, 1991.
22. Tandan R, Lewis GA, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy : Effect on sensory function. *Diabetes Care* 15 : 15-8, 1992.
23. James S. Evaluation of preoperative Diflunisal for postoperative pain following periodontal surgery. *J Periodontol* 59 : 914-8, 1988.
24. Gallardo F, Rossi E. Effects of sodium Meclofenamate on postoperative pain following periodontal surgery. 63 : 166-8, 1992.
25. Chapman CR, Cazey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement : an overview *Pain* 22 : 1-31, 1985.
26. Richard I, Vogel, Paul J, Desjardins, Kerdal VO Major. Comparision of presurgical and immediate postsurgical Ibuprofen on postoperative periodontal pain. *J Periodontal* 63 : 914-8, 1992.
27. Gallardo F, Rossi E. Analgesic efficacy of Flurbiprofen as compared to acetaminophen and placebo after periodontal surgery. *J Periodontol* 61 : 224-7, 1990.
28. Amann R, Donnerer J, Lembeck F. Capsaicin-induced stimulation of polymodal nociceptors is antagonized by ruthenium red independently of extracellular calcium. *Neuroscience* 32 : 255-9, 1989.

29. Gyorfi A, Fazekas A, Suba Zs, Ender F, Rosivall L. Neurogenic component in

ligatureinduced periodontitis in the rat. J Clin Periodontol 21 : 601-5, 1994.

ANALGESIC EFFICACY OF CAPSAICIN IN PERIODONTAL THERAPY

Soo-Boo Han*, Tae-Heon Kang*, Tae-Il Kim*, Seung-Min Yang*, Beom-Seok Chang**

*Department of Periodontology, School of Dentistry, Seoul National University

**Department of Periodontology, School of Dentistry, Kannung National University

The purpose of present study is to assess the effects of capsaicin topically applied to the chronic periodontal pain suffering area.

In the First study, twenty patients with chronic pain caused by mild periodontal disease were selected, and periodontal pack containing capsaicin(PPC) was attached to these patients gingiva around pain suffering area. Then the presence of discomfort had been recorded every ten minutes for the first 1 hour. After 1 hour again, It had been recorded according to the presence of pack and to the existence of pain.

In the second study, twenty moderate periodontitis patients were selected. After subgingival curettage of two quadrant area, non-euginol periodontal pack or PPC were attached to the curretted gingival margins of them(Non-euginol pack bearing area and capsaicin pack bearing area is supposed to control group and test group respectively.), and the degrees of pain with time had been recorded eight times with 1 hour interval(at that day) or recorded once in a day(from the next day to the next appointment day).

The results are as follows :

1. PPC has caused discomfort accompanied by burning sensation to the mild periodontitis patients with chronic pain.
2. PPC has given little effects to improve the pain after subgingival curettage of moderate periodontitis patients.