

덱사메타존이 백서 발치와의 치유과정에 미치는 영향

정훈갑 · 이재목 · 서조영

경북대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

치주질환은 구강내 상존하는 세균에 의한 염증성 질환으로서, 이것이 점차 진행되어 부지지 조직인 치은결체조직, 치주인대 및 치조골의 파괴를 동반하며 치은출혈, 치은염증 등의 임상증상을 나타내는 질환이다. 따라서 치주질환의 치료는 염증의 진행과정을 억제 방지하거나, 염증의 결과로서 나타난 파괴상을 재생시킬 목적으로 시도되어 왔다.

이에 다수의 항염증약물이 치주질환의 치료에 이용되고 있는데, 이러한 약물들은 스테로이드성 약물과 비스테로이드성 약물로 분류할 수 있겠다. 비스테로이드성 약물로는 propionic acid 유도체인 ibuprofen과 flurbiprofen 등이 이용되고 있는데, 이 약물들은 치주염 환자에서 치조골의 손실을 늦출 수 있고, 또한 arachidonic acid metabolism의 cyclooxygenase pathway를 억제함으로써 프로스타글란딘 형성을 감소시켜 항염증 작용을 하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁷⁾. 스테로이드성 약물인 cortisol과 dexamethasone 등은 작용이 아주 광범위하여 탄수화물, 단백질, 지질 및 핵산대사에 영향을 주며, 체내수분 및 전해질 평형 유지에 관여할 뿐만 아니라 순환계, 신

장, 임파계, 신경계 및 골격근에 작용한다^{8, 9)}.

또한 여러가지의 유해한 자극과 주위환경 변화에 대응하는 등 생체의 항상성 유지에 중요한 역할을 하며 다른 호르몬, 즉 글루카곤 및 성장 호르몬의 작용에 영향을 미치고 항염증작용이 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 부신피질 호르몬은 관습적으로 간의 글루코겐이나 Na⁺저류의 강도에 따라 글루코코티코이드와 미네랄로코티코이드로 분류한다. 코티졸과 같은 글루코코티코이드는 간의 글루코겐 저장능력, 골격근 작업능력, 임파조직 위축 및 항염증효과 등이 나타나나 Na⁺저류에는 거의 영향을 미치지 않는다. 코티존과 같은 글루코코티코이드를 전신적으로 투여할 경우 염증반응이 감소되나 섬유아세포의 성장과 교원섬유의 합성, 혈관내세포의 형성을 억제함으로써 치유에 장애를 준다⁸⁾. 그러나 이러한 약물들이 골에서의 상처 치유과정에 미치는 효과가 확실히 밝혀져 있지 않는데, 글루코코티코이드는 다양한 실험을 통하여 생체내에서는 골형성을 감소시키고 골 흡수를 야기시키지만 골세포 배양시 첨가하면 골세포의 분화를 촉진시켜 골결절 형성수 및 크기를 증진시키는 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹⁸⁾. 또한 다수의 생체내 실험들에서 스테로이드성 항염

증약물이 골상처 치유를 억제하고^{19~21)} 육아조직의 성장을 방해하여 상처의 치유를 지연시키는 것으로 나타났다^{22~26)}.

Blunt 등¹⁹⁾이 보고한 토끼를 이용한 실험적 골절에서 코티존을 투여한 결과 골절부위에서 조직의 분화와 재건이 저하되어 지연된 치유양상을 나타내었다. 이와 유사한 실험으로서 Sisson 등¹¹⁾은 토끼의 골절을 이용한 실험에서 골 회복이 지연되어 골막 형성이 결여되고 연골성 가골이 비정상적 양상을 나타내었다. 또한 Chyun 등²⁷⁾의 연구에 의하면 골막조직의 선택적 감소가 나타났고 골 형성에서 글루코코티코이드의 억제 효과가 나타났으나, 그에 상반된 결과로 Taylor 등²⁸⁾은 백서의 실험적 골절에서 충분한 양의 코티존이 투여되었음에도 조직학적 양상의 변화와 치유의 지연이 나타나지 않은 상반된 결과를 보고하였다.

시험관적 연구에서는 태생 백서 두개골의 조직 배양 연구에서 코티졸로써 96시간 처치한 결과 교원질 합성, 알칼린 인산화 효소 활성도 및 DNA 양 등이 감소하는 것으로 나타났다^{29, 30)}, 24시간 동안의 짧은 코티졸 처치에는 교원질 생성, 알칼린 인산화 효소 활성도 및 DNA 합성능이 증가하는 것으로 나타났다^{29~31)}. 또한 글루코코티코이드는 성장인자와 병용시 세포기능을 조절하는 효과를 나타내어, 섬유아세포 성장 인자의 세포증식능을 증가시키나³²⁾, 상피 성장인자의 활성을 억제한다고 보고³³⁾되었다.

이러한 글루코코티코이드 중 효과적인 합성의 long-acting 글루코코티코이드인 dexamethasone은 시험관적 실험에서 골전구세포의 증식을 촉진하고¹³⁾, 성인 골수 세포를 조골세포로 분화하도록 하는 것으로 나타났으며¹⁴⁾, 생체내의 실험으로 쥐 두정골에 실험적 천공을 형성하고 dexamethasone을 투여한 실험에서 골 재생지연과 연조직 치유지연이 함께 나타났다고 보고하였다³⁴⁾.

발치와는 치주인대조직이 잔존하고 육아조직의 형성이 활발히 진행되어 골 형성으로 이르는 조직파괴상의 재생에 대한 좋은 실험대상이다. 치아 발치후의 발치와의 치유과정이 다양한 실험동물들에서 연구되었는데^{35~46)}, 이러한 연구들에서, 발치 후 발치와는 혈액응고물로 채워지고 후에 섬유아세포가 응고물에 침투되어 밀집된 결체조직을 형성하여 결국 전 발치와는 다양한 골기질과 골세포에 의해 형성된 nascent trabecular bone으로 채워지는 일련의 세포와 조직변화 양상을 나타내는 것으로 보고되었는 바, 이 실험에서는 이처럼 조직의 재생이 활발하게 이루어지는 백서의 발치와를 이용하여 dexamethasone이 발치와의 치유에 미치는 영향을 관찰하고, 또한 dexamethasone에 의한 생체내에서의 골 재생 지연 원인 요소로서 파골세포의 활성화에 dexamethasone이 미치는 영향을 관찰하고자 이 실험을 시행하였다.

II. 연구재료 및 방법

이 실험에서는 약 2개월된 200g 내외의 건강한 Sprague-Dawley계의 백서 24마리를 사용하였으며, 실험군에 12마리, 대조군에 12마리씩 배정하여 동일 조건하에서 고정사료로 사육하였다. 발치를 용이하게 하고 외상을 최소화 하기위해 발치전 하루에 0.2 μ g/kg β -Aminopropionitrile(이하 APN이라 표기)(Sigma, 미국)을 음용수에 용해시켜 5일간 투여한 후, 32.5mg/kg pentobarbital(근화제약, 한국)을 복강주사하고 ether로 약하게 흡입마취시켜 발치를 시행하였으며 상악 제 1 대구치를 날카로운 기구를 이용하여 치은조직을 치아에서 박리시킨후 modified forceps를 이용하여 조심스럽게 돌려서 발치하였다. 치근의 파절은 거의 발생하지 않았으며 치근이 파절된 실험 동물은 제외시켰다. 발치 후 실험동물은 곧 의식을 되찾았고 건강한 상태가

되었으며, 모든 실험동물은 감염방지를 위해 1.5ml/kg ampicillin(근화제약, 한국)을 하루에 한번씩 근육주사하였고, 실험군은 0.2mg/kg dexamethasone(중외제약, 한국)을 하루에 2회씩 3일 동안 근육주사를 통하여 투여하였다.

각 군은 실험 후 1, 3, 7, 15 일 간격으로 3마리씩 희생시키고 상악 발치부위를 포함한 상악골을 채취하여 즉시 4% paraformaldehyde 용액에 고정한 후 10% EDTA 용액에 2주간 탈회하고 통법에 따라 parafin 포매하여 4µm의 박절 표본을 제작, Hematoxylin-eosin 염색하에 검경하였고, 파골세포의 활성을 관찰하기 위해 Tartrate resistant acid phosphatase(이하 TRAP이라 표기)⁴⁷⁾ 염색한 다음 관찰된 파골세포의 수를 측정하여 student t-test로 통계처리를 시행하였다.

III. 결 과

1. 광학현미경적 소견

(1) 발치 1일 후 소견

실험군과 대조군 공히 발치와의 중심부에 용해된 적혈구를 포함하고 급성염증세포가 약간 침윤된 혈병이 형성되었으며 섬유소군락을 형성하여 세포의 친화력을 증가시켜 세포가 부착된 양상을 보였다. 치주인대의 일부가 치조골에 부착되었으며, 이러한 치주인대 내에서 섬유아세포의 증식이 나타났고 골변연부에서 세포들은 유사핵분열을 통한 새로운 증식으로 혈병을 향해서 세포돌기를 내었고 이것이 치유에 동참하는 양상이었으며 근단부에서는 세포의 증식이 관찰되지 않았다(Fig 2a, 2b).

(2) 발치 3일 후 소견

대조군에서 발치와의 중심부는 혈병이 감소된 양상으로 섬유소군락이 하방으로 형성되

었으며 증식된 섬유성세포로 대체되는 양상이었다. 잔존 치주인대조직과 골변연부에서는 조골세포의 증식과 골양조직의 형성이 나타났고 파골세포의 수가 매우 증가된 양상이었다. 근단부에서도 골 흡수상이 뚜렷하였으며 혈관이 보다 증식된 양상을 나타내었다. 상피조직부위에서는 지속적인 염증성세포의 침윤으로 상피세포의 치유가 늦어진 양상으로 상피성 파개는 이루어지지 않았다(Fig 3a 3b).

실험군은 대조군과 전반적으로 거의 유사한 양상을 나타내었으나, 골변연부 일부에서 유리질의 교원질이 관찰되었고 파골세포의 수가 1일째보다 증가된 양상을 나타내었으며, 방추형의 섬유아세포양세포가 보다 명확하였다(Fig 3c, 3d).

(3) 발치 7일 후 소견

대조군의 발치와 중심부에서는 혈병이 사라지고 섬유아세포에 의해 형성된 섬유성 결체조직으로 대체되는 양상을 나타내었다. 골변연부에서는 골주형성이 부분적으로 관찰되었다. 발치와 상방에는 섬유소군락이 사라지고 치은상피의 증식이 이루어지고 있었으나, 완전한 파개는 이루지 못하였다(Fig 4a, 4b).

실험군은 대조군과 유사한 양상을 보였으나 발치와의 중심부에서 염증이 지속되었고 육아성 조직이 발달하여 혈관이 풍부한 결합조직을 이루었으며 주위로 다핵거대세포가 분포되었다. 골변연부에서는 골주형성이 미약하였고 발치와상방에서는 괴사된 골조직이 관찰되었다(Fig 4c, 4d).

(4) 발치 15일 후 소견

대조군의 발치와 중심부에서는 염증성 세포의 급격한 감소와 더불어 섬유아세포의 증식과 조골세포의 수가 더욱 많아졌고, 골변연부에서 활발한 골주형성이 관찰되었으며 치은상피의 치유는 거의 완료되었다(Fig 5a, 5b, 6d).

실험군은 발치와의 중심부에서 대조군과는 달리 염증성 세포가 잔존하였고, 골변연부의 골분화도 대조군보다 적었으며 미성숙된 결체조직이 더욱 많이 관찰되었다. 특히 상방부위에서는 골조직이 괴사되는 양상을 나타내었고 상피조직의 치유는 이루어지지 않았으며 급성 염증상태를 나타내었다(Fig 5c, 5d, 7d).

2. 파골세포 수 측정

파골세포 수의 측정에서는 파골세포의 수가 대조군에서는 3일째까지 증가하다가 이후 15일째까지는 감소하였고 실험군에서는 7일째까지는 증가하다가 15일째에는 감소된 양상을 나타내었다. 1일째와 3일째에는 실험군이 대조군보다 파골세포의 수가 낮게 나타났으며 통계학적으로 유의성있는 차이를 나타내었다($p < 0.05$, $p < 0.01$). 7일째에는 실험군이 대조군보다 파골세포의 수가 높게 나타났으나 통계학적으로 유의성있는 차이는 없었다. 15일째에는 실험군이 대조군보다 파골세포의 수가 높게 나타났으며 통계학적으로 유의성있는 차이를 나타내었다($p < 0.01$)(Table 1, Fig 1).

Table 1. Total numbers of osteoclasts on inner marginal bone area of extraction socket.

Time (Day)	Group	
	Control	Experiment
1	21±2.2	15.8±2.3*
3	53±2.3	38.5±3.8**
7	35.3±1.8	41.3±6.3
15	19.3±3.0	31.0±4.1**

* : significantly different between two groups($P < 0.05$)

** : significantly different between two groups($P < 0.01$)

Each value represents mean and standard deviation of three determinations.

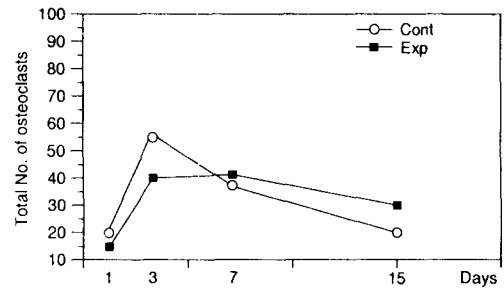


Fig 1. Total Numbers of Osteoclasts On Inner Surface of Extraction Socket

IV. 총괄 및 고안

치주치료의 궁극적인 목적은 치주질환으로 인하여 파괴된 결손부에 신생 치조골과 백악질을 형성하고 두 조직사이에 치주인대를 재형성하는 것으로 치아지지조직의 완전한 재생을 의미한다. 이러한 치주조직의 재생을 위해서 다양한 치주치료들이 시도되어 왔으며, 치료방법으로는 국소요법과 전신요법으로 대별할 수 있겠다. 국소요법은 주로 치태를 제거하고 치주조직 재생을 위한 환경을 부여해주는 외과적인 술식이 이용되며, 전신요법은 국소요법의 보조적 수단으로서 급성감염에 의한 전신적 후유증을 조절하거나 치료 후 나타나는 균혈증의 부작용을 예방하기 위한 화학요법, 지지적인 영양요법, 환자의 치주적 조건을 악화시키거나 치료중 특별한 예방책이 필요한 전신적 질병의 조절 등과 같이 특별한 목적을 위하여 도입한다. 이러한 전신요법에서, 치주질환의 치료과정 중에 필연적으로 나타나는 염증의 제거와 감소를 위해 항생제와 항염증약물 등이 이용되는데, 항염증약물은 스테로이드성 약물과 비스테로이드성 약물로 구분할 수 있겠다. 비스테로이드성 항염증약물로는 proionic acid 유도체인 flurbiprofen, ibuprofen 등이 이용되고 있으며¹⁾ 2), 스테로이드성 항염증약물로는 cortisone, dexamethasone 등이 있는데, 이러한 항염증약

물들은 arachidonic acid metabolism의 cyclooxygenase pathway를 억제하여 프로스타글란딘의 합성과 유리를 억제하여 항염증작용을 나타내는 것으로 알려지고 있다. 스테로이드성 항염증약물은 염증의 초기 반응인 국소부종, 발적, 발열 및 압통을 방지하고 모세혈관의 확장과 증식, 백혈구 이동 및 섬유소 침착을 억제시켜 항염증반응을 나타내는 것으로 알려지고 있다. 또한 스테로이드는 항염증작용외에 탄수화물, 광물질, 단백질 및 지방의 대사와 체액과 전해질의 균형등 생체의 기본 생리과정에 관여하며^{8, 9)}, 이에 대한 대사장애로 인하여 골성장의 장애 및 골다공증을 초래하는 경우도 있으며 심한 치조골의 상실을 유발할 수도 있는 것으로 알려지고 있다^{8, 9, 48, 49)}. 부신피질 호르몬은 글루코코티코이드와 미네랄로코티코이드로 분류되며, 이 실험에 이용된 dexamethasone은 합성된 long-acting 글루코코티코이드로 분류하고 있다.

염증은 상처 치유과정에서 나타나는 필연적인 현상으로서, 많은 연구에서 항염증약물이 골상처 치유에 다양한 영향을 미치는 것으로 보고하고있다^{13, 14, 28, 34)}.

치주질환의 진행과정은 염증반응과 더불어, 부착치은의 소실과 함께 치주낭 형성과 지지조직인 치은결합조직, 백악질, 치주인대 및 치조골의 파괴를 수반하게 된다. 치주인대는 백악질과 치조골 사이에 존재하는 치밀한 결합조직으로 치아를 경조직인 치조골에 연결하고 있을 뿐 아니라, 고유한 위치에 지탱하게 하여주는 중요한 요소이다. 치주조직은 그 형태학적 구조가 인체의 타부위에서는 발견할 수 없는 정도가 높은 경조직 사이의 연조직으로 형성되고 또한 다양한 세포들의 집합체로 구성되어 있다. 치주인대와 치조골의 파괴와 재생은 치주질환의 치료에 있어서 중요한 요소인데, 치조골 파괴 후의 재생을 잘 재현할 수 있는 곳이 발치와라고 할 수 있겠다.

이에 본 실험은 백서 발치와를 이용하여

dexamethasone 이 발치와의 치유에 미치는 영향을 관찰하고, 또한 dexamethasone에 의한 생체내에서의 골재생 지연 원인 요소로서 파골세포의 활성화에 dexamethasone이 미치는 영향을 관찰하여 생체내의 치유지연 원인을 규명하고자 시행하였다. 이 실험은 실험동물의 발치를 용이하게 하기 위해 β -APN을 5일간 투여한 후, 상악 제1대구치를 발치하여 발치와의 치유양상을 관찰하였는데, 백서 발치와의 치유양상을 대조군에서 살펴보면, 발치 후 1일째에, 발치와는 혈액 응고물로 가득찼고, 잔존 치주인대가 치조골에 남아 있었고 치주인대 섬유아세포가 정상적 형태로 잔존하였으며, 발치 후 3일째에, 섬유아세포는 더욱 분화 증식되었고, 혈액 응고는 많은 교원질 섬유소를 포함하는 육아조직으로 대체되었다. 발치후 15일째에, 발치와는 섬유성결체조직에 의해 치유되는 양상을 보였으며 치은상피의 치유는 거의 완료되었다. 이러한 발치 후 일련의 치유 양상은 Beck 등³⁹⁾, Cho 등⁵⁰⁾의 연구에서 관찰된 사항과 유사하다고 할 수 있겠다. 이 실험에서는 발치후 1일째에 실험군과 대조군에서 서로 유사한 양상을 나타내었는데 이는 Sato 등³⁴⁾, Shafer 등⁵¹⁾, Mizuno 등⁵²⁾의 연구들에서 나타난 결과와 유사하다고 할 수 있겠다. 발치 후 3일째에도 실험군과 대조군 공히 유사한 양상을 나타내었으나 실험군에서는 대조군에서 나타나지 않은 유리질의 교원질이 관찰되었는데 이는 발치시의 외상과 발치를 용이하게 하기 위해 섭취시킨 β -APN과 dexamethasone의 상호작용에 기인된 것으로 사료된다. 이와같이 1, 3일째에는 실험군과 대조군에서 치유양상에 큰 차이가 없는 것으로 나타나, dexamethasone이 발치 후 초기 치유양상에는 큰 영향을 미치지 않은 것으로 사료된다. 발치 후 7일째에는 실험군에서 대조군보다 염증이 심화되고 또한 골부형성이 미약하게 관찰되었는데, 이는 Mizuno 등⁵²⁾의 연구에서 dexamethasone 투여

결과 나타난 9일과 11일째 대퇴골의 길이와 폭의 성장이 저하된 양상과 유사하다고 할 수 있겠다. 그러나 Shafer 등⁵¹⁾의 연구에서는 코티존을 투여한 7일째의 발치와에서 대조군과 뚜렷한 차이를 나타내지 못하였는데 이는 본 실험과 상반된 결과이나 15일 이후에는 치유지연을 보여 약물의 종류와 적용기간의 차이에 기인한 것으로 사료된다.

발치 후 15일째에는 실험군에서 대조군보다 치유지연과 더불어 염증이 심화된 양상이었는데 이는 Sato 등³⁴⁾, Shafer 등⁵¹⁾, Nishimura 등⁵³⁾의 연구에서 dexamethasone을 투여한 실험군의 2주째에 나타난 결과와 유사하다고 할 수 있겠다. 그러므로 7일 이후부터 dexamethasone이 발치와의 치유를 전반적으로 지연시키는 결과로 나타났다고 볼 수 있으며, dexamethasone 영향의 정확한 기시점을 본 실험에서는 알 수 없었으며, 이에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다. 그런데 Tenenbaum 등⁵⁴⁾, Quarto 등⁵⁵⁾, Rogers 등⁵⁶⁾, Young 등⁵⁷⁾의 시험관적 연구에서 dexamethasone은 골 증식과 분화를 증가시키는 것으로 나타났는데 이러한 결과는 전 관찰일 정에서 본 실험의 결과와 상반된 결과를 보였으며, 그 이유는 단일 환경에서 골세포의 분화능력에 대한 dexamethasone이 미치는 효과를 관찰한 시험관적 연구로서 다른 항염증성 물질의 작용을 비롯한 생체내 호르몬대사 그리고 이에 대한 조직반응의 차이가 배제된 때문으로 사료된다. 또한 dexamethasone에 의한 생체내에서의 골재생 지연 원인 요소로서 파골세포의 활성화에 dexamethasone이 미치는 영향을 관찰하여 생체내의 치유지연 원인을 규명하고자 파골세포의 수를 관찰한 결과, 실험군에서는 파골세포의 수가 7일째까지 증가하였다가 이후 감소하였고 대조군에서는 3일째까지 증가하였다가 이후 감소하는 경향을 보였다. 실험군과 대조군의 비교에서는 파골세포의 수가 실험군에서 1, 3일째에 대조군보다 적었으나 7일째까지 지속적으로 증가된

후 감소하여 파골세포의 수가 오랫동안 지속적으로 증가된 양상을 보였으며, 이는 dexamethasone이 조골세포와 파골세포의 분화에 영향을 미쳐 치유양상을 지연시킨 것으로 사료되나, 골 치유양상에서 dexamethasone이 직접적으로 파골세포의 분화에 영향을 미친 것인지, 혹은 발치를 용이하게 하기 위해 투입한 β -APN과의 상호작용에 의한 것인지를 여부는 확실하지 않으며 향후 규명되어야 할 것으로 사료된다. 1, 3일째에 실험군에서 대조군보다 파골세포의 수가 낮은 양상을 보였고 7, 15일째에는 실험군이 대조군보다 높은 양상을 보였는데 이는 dexamethasone이 골조직 치유과정의 골세포 분화과정에서 파골세포의 활성화에 대한 영향이 초기에는 활성이 감소되는 방향으로 영향을 미치고 초기치유과정이 지난 7일 이후에는 파골세포의 활성이 증가되는 양상으로 영향을 미쳐 골조직의 치유양상을 지연시키는 것으로 사료되며, 이러한 결과는 Sato 등³⁴⁾, Shafer 등⁵¹⁾의 실험에서 나타난 골형성 지연결과와 유사하다고 할 수 있으나, Bellows 등¹²⁾, Tenenbaum 등⁵⁴⁾, McCulloch 등⁵⁸⁾의 연구에서 나타난 골세포 분화의 증가현상과는 상반된다고 할 수 있겠는데, 이것은 시험관적 실험의 단일 환경과 생체내의 복잡한 환경의 차이에 의한 것으로 사료된다.

이상의 연구에서 dexamethasone은 생체조직 치유과정에서 발치와의 치유와 파골세포의 활성화에 관여하여 전반적인 치유양상을 지연시키는 것으로 나타났으며, 향후 dexamethasone이 생체내의 치주조직에 미치는 효과를 확실하게 규명하기 위해서는 면역조직화학적 접근이 더욱 필요할 것으로 사료되고, 조직의 치유에 영향을 미치는 시기의 규명과 치주인대와 치조골의 분화 및 증식 양상에서 각 세포들의 유래기원에 대해 밝혀져야 할 것으로 사료되는 바이다.

V. 결 론

백서 발치와의 치유과정에서 dexamethasone 이 미치는 효과에 대해 관찰하고자 생후 2개월의 Sprague-Dawley계의 백서 24마리의 발치와를 이용하여 실험을 시행하였다.

실험군과 대조군 모두 발치를 용이하게 하고 외상을 최소화 하기위해 발치전에 0.2g/kg β -APN을 음용수에 용해시켜 5일간 투여하였고, 발치후에는 감염방지를 위해 1.5ml/kg ampicillin 을 하루에 한번씩 근육주사하였고 실험군에서는 0.2mg/kg dexamethasone 을 하루에 2회씩 3일 동안 근육주사를 통하여 투약하였다. 각 군은 발치후 1, 3, 7, 15 일 간격으로 3마리씩 희생시켜 조직학적인 검경과 TRAP 염색에 의한 파골세포 활성의 관찰을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전반적인 치유양상은 실험군과 대조군 공히 유사한 양상이었으나 실험군이 대조군보다 골성회복이 지연되었다.
2. 파골세포의 활성은 대조군에서는 3일째에 증가되고 이후에 감소되는 양상이었으나 실험군에서는 7일째까지 증가되었다가 이후에 감소된 양상을 보였다.
3. 골조직의 변화에서 골주형성이 7일째에 관찰되었으나 실험군이 대조군보다 미약하였고 파골세포의 활성은 7일째를 제외하고 양군간에 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였다($p < 0.05$, $p < 0.01$).

이상의 연구를 미루어 볼 때 dexamethasone 은 생체조직 치유과정에서 발치 와의 치유와 파골세포의 활성에 관여하여 전반적인 치유양상을 지연시키는 것으로 나타났다.

참고문헌

1. Offenbacher, S., Braswell, L.D., Loos,

A.S., et al. : Effects of flurbiprofen on the prgression of periodontitis in Macaca mulatta. J. Periodont. Res., 24 : 473, 1987.

2. Offenbacher, S., Odle, B.M., Braswell, L.D., et al. : Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in Macaca mulatta. J. Periodont. Res., 24 : 63, 1989.

3. Williams, R.C., Jeffcoat, M.K., Howell, T.H., et al : Ibuprofen : An inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. J. Periodont. Res., 23 : 225, 1988.

4. Williams, R.C., Jeffcoat, M.K., Kaplan, M.L., Goldhaber, P., Johnson, H.G.,and Wechter, W.J. : Flurbiprofen : A potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. Science, 227 : 640, 1985.

5. Williams, R.C., Jeffcoat, M.K., Howell, T.H., et al. : Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. J. Periodont. Res., 23 : 166, 1988.

6. Jeffcoat, M.K., Williams, R.C., Reddy, M.S. et al. : Flurbiprofen treatment of human periodontitis : effect in alveolar bone height and metabolism. J. Periodont Res., 23. : 381, 1988.

7. Jeffcoat, M.K., Williams, R.C., Wechter, R.J., et al. : Flurbiprofin treatment of periodontal disease in beagles. J. Periodont. Res., 21 : 624, 1986.

8. 이만섭 : 치의학도를 위한 영양학 개요. 홍릉과학출판사 : 125-127, 163, 1985.

9. Carranza, F.A. : Glickman's clinical periodontology 6th ed. Saunders Co : pp.472-474, 1984

10. Gupta, O.P., Blechman, H. and Stahl, S.S. : The effect of stress in the periodontal tissue of young adult male

- rats and hamsters. *J. Periodontol* 31 : 413-417, 1960.
11. Sissons, H.A. and Hadfield, G.J. : The influence of cortisone in the rabbit. *Br. J. Surg* 39 : 172-178, 1951.
 12. Bellows, C.G., Heersche, J.N. & Aubin, J.E. : Determination of the capacity for proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in the presence and absence of dexamethasone. *Developmental Biology* 140 : 132-138, 1990.
 13. Kasugai, S., Todescan, R., Nagata, T., Yao, K-L, Butler, W.T. & Sodek, J. : expression of bone matrix proteins associate with mineralized tissue formation by adult marrow cells in vitro ; inductive effects of dexamethasone on osteoblast phenotype. *Journal of cell physiology* 147 : 11-120, 1991
 14. Baylink, D.J. : Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med* : 309-308, 1983.
 15. Burckhardt, P. : Corticosteroids and bone. A review, *Hormone Res* 20 : 59-64, 1984.
 16. Meunier, P.J., Dempster, D.W., Edouard, C., Chapuy, M.C., Arlot M., Charon, S. : Bone histomorphometry in syndrome. *Adv. Exp Med Biol* 171 : 191, 1984.
 17. Jowsey, J., Riggs, B.L. : Bone formation in hypercorticism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 63 : 21, 1970.
 18. Jee Wss, Park HY, Roberto WE, Kanner GH : Corticosteroid and bone. *AM J Anat* 129 : 477, 1970
 19. Blunt, J.W., Plotz, C.M., Latters, R., Howes, E.L., Meyer, K., and Ragan, C. : Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 73 : 678-681, 1950.
 20. Kostenszky, K.S. and Olah, E.H. : Effect of prednisolone on Callus formation *Acta Biol. Acad. Sci. Hung* 25 : 49-60, 1974.
 21. Murakami, H. and Kowalewski, K. : Effect of cortisone and on anabolic androgen on the fractured humerus in guinea pigs. Clinical and histological study over a six-week period of fracture healing *can. J. Surg.* 9 : 425-434, 1966.
 22. Ragan, C., Grokoest, A.W. and Boots, R.H. : Effect of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med* 7 : 741, 1949.
 23. Creditor, M.C., Bevans, M., Mundy, W.L. and Ragan, C. : Effect of ACTH on Wound Healing in Humans. *Pedc. SOC. Exper. Biol & Med* 74 : 245, 1950.
 24. Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C.M., Meyer, K. and Blunt, J.W. : Effect of cortisone on Production *Proc. Soc. Exper. Biol & Med* 72 : 718, 1949.
 25. Howes, E.L., Plotz, C.M., Blunt, J.W., and Ragan, C. : Retardtion of Wound Healing by cortisone : *Surgery* 28 : 177, 1950.
 26. Alrich, E.M., Carter, J.P. and Lehman, E.P. : Effect of ACTH and Cortisone on Wound Healing : *Ann Surg* 133 : 783, 1951.
 27. Chyun, Y.S., Kream B.E. and Raisz L.G. : Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 114 : 477-480, 1984.
 28. Key, J.A., Odell, R.T. and Taylor, L.W. : Failure of cortisone to delay or to prevent the healing of fractures in Rats.

- J. Bone & Joint surg 34A : 665, 1952.
29. Dietrich, J.W., Canalis, E.M., Maina, D.M. and Raisz, L.G. : Effect of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro *Endocrinology* 104 : 715-721, 1979.
 30. Canalis, E.M. : Effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology* 112 : 931-939, 1983.
 31. Hahn, T.J., Westbrook, S.L. and Halstead, L.R. : Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in cultured neonatal rat bone. *Endocrinology* 114 : 1864-1870, 1984.
 32. Holley, R.W & Kiernan, J.A. : Control of the initiation of DNA Synthesis in 3T3 cells. Serum factors. *Proceedings of the National Academy of science(USA)* 71 : 2908-2911, 1974.
 33. Otto, A.M., Natoli, C., Richmond, K.M.V., Iacobelli, S & De Asusa L.J. : Glucocorticoids inhibit the stimulatory effect of epidermal growth factor on the initiation of DNA synthesis. *Journal of Cellular physiology* 107 : 163, 1981.
 34. Seiichi Sato, Takashi Kim, Shichiro Maruyama, Masamishi Tajima and Nobuo Utsumi : Comparison between the Effects of Dexamethasone and Indomethacin on Bone Wound Healing. Japan. *J.Pharmacol.* 42: 71-78, 1986.
 35. Schram, W.R. : A histologic study of repair in the maxillary bones following surgery. *J. Am. Dent. Asso.* 16 : 1987-1997, 1929.
 36. Claflin, R.S. : Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *J. Am. Dent. Assoc* 23 : 945-959, 1936.
 37. Mangos, J.F. : The healing of extraction wounds. An experimental study based on microscopic and radiographic investigations. *N. Z. Dent. J* 37 : 4-24, 1941.
 38. Hubbel, A.O. and L.T. Austin : Extraction wounds and therapeutic agents. An experimental Study. *J.Am. Dent. Assoc* 28 : 251-258, 1941.
 39. Huebsch, R.F., R.D. Coleman, A.M. Frandsen, and H. Beck : The healing process following molar extraction. I. Normal male rats (Long-evans strain). *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol* 5 : 864-876, 1952.
 40. Versnel, J.C. : Healing of extraction wounds after introduction of hemostatics and antibiotics. *J.Am.Dent.Assoc* 46 : 146-153, 1953.
 41. Alling, C.C. and D.A. Kerr : Trauma as a factor causing delayed repair of dental extraction sites. *J.Oral Sur* 15 : 3-11, 1957.
 42. Simpson, H.E. : Experimental investigation into the healing of extraction wounds in macacus rhesus monkeys. *J. Oral Surg. Anesth. Hosp. Dent. Serv* 18 : 391-399, 1960.
 43. Amler, M.H., P.L. Johnson and I. Salman : Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wound. *J.Am.Dent Assoc* 61 : 32-44, 1960.
 44. Boyne, P.L. : Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg.Oral Med. Oral Pathol* 21 : 805-813, 1966.

45. Schulte, W.C. : Effect of an osteogenic extract on the healing of extraction wounds. *J. Dent. Res* 46 : 656-660, 1967.
46. Kuboki, Y., F. Hashimoto and K. Ishibshi : Tissue-dependent changes of collagen crosslinks in the socket after tooth extraction in rabbits. *J. Dent. Res* 67 : 944-948, 1988.
47. 제갈 승주 : Acid phosphatase 증명방법. *조직기술학, 고려의학* : 261-262, 1988.
48. Shafer, W.G., Hine, M.K., Levy, B.M. and Tomich, C.E. : A textbook of oral pathology. 4th ed. Saunders Co., pp.662-665, 1983.
49. 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.
50. Wen-Lang Lin, Christopher A.G. McCulloch, and Moon-il Cho : Differentiation of Periodontal Ligament Fibroblasts Into Osteoblasts During Socket Healing After Tooth Extraction in the Rat. *The anatomical record* 240 : 492-506, 1994.
51. Shafer, W.G. : The effect of cortisone on the healing of extraction wounds in the rat. *J. Dent. Res* 33 : 4-11, 1954.
52. Mizuno-H, Liang-RF, Kawabata-A : Effects of oral administration of various non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone growth and bone wound healing in mice., *Meikai-Daigaku-Shigaku-Zasshi.* 19(2) : 234-50, 1990.
53. Nishimura S., Maruyama S., Tajima M., Kim T., Arai T., Mizuno H., Ohhara Y., Hatano M., Sato S., : Effect of platonin on bone wound healing in rat calvaria- with special reference to the interaction of platonin and steroid hormones., *Nippon-Yakurigaku-Zasshi, May* : 89(5) : 285-90, 1987.
54. Tenenbaum, H.C. and Heersche, J.N.M. : Dexamethasone stimulates osteogenesis in chick periosteum in vitro. *Endocrinology* 117 : 2211-2217, 1985.
55. Quarto R., Thonas D., Liang, C.T. : Bone progenitor cell deficits and the age-associated decline in bone repair capacity. *Calcif-Tissue-Int.* Feb : 56(2) : 123-9, 1995.
56. Rogers, J.J., Young, H.E., Adkison, L.R., Lucas, P.A., Black, A.C. : Differentiation factors induce expression of muscle, fat, cartilage, and bone in a clone of mouse pluripotent mesenchymal stem cells. *Am-Surg. Mar.* : 61(3) : 231-6, 1995.
57. Young, H.E., Ceballos, E.M., Smith, J.C., Mancini, M.L., Wright, R.P., Ragan, B.L., Bushell, I., Lucas, P.A. : Pluripotent mesenchymal stem cells reside within avian connective tissue matrices. *In-Vitro-Cell-Dev- Biol. Sep* : 29A(9) : 723-36, 1993.
58. C.A.G. McCulloch, H.C. Tenenbaum : Dexamethasone induces proliferation and terminal differentiation of osteogenic cells in tissue culture. *The anatomical record* 215 : 397-402, 1986.

정훈갑 논문 사진부도 설명

Fig 2a : 1 day after extraction

Photomicrographs shows shows blood clot that is composed of slightly infiltrated acute inflammatory cells and red blood cells(RBC) in the socket. Note that blood clots makes fibrin network to the cells attached(H&E×100).

Fig 3a : 3 days after extraction

Photomicrographs shows decreased blood clots in the control group. Note that fibrin network grows downward and proliferated fibrous cells replace it(H&E×40).

Fig 3d : 3 days after extraction

Photomicrographs shows hyalinization collagen on the margin of the bone and increased osteoclasts rather than day 1 in the experimental group. Note that the appearance of spindle-shape fibroblasts is appeared(H&E×100).

Fig 4a : 7 days after extraction

Photomicrographs shows dens collagen matrix in the socket and fibroblasts between dens collagen matrix. Note that fibrous connective tissue replace it in the control group(H&E×40).

Fig 4d : 7 days after extraction

Photomicrographs shows continued inflammation in the center of socket , development of granulation tissue and multinuclear giant cells in the experimental group(H&E×100).

Fig 5a : 15 days after extraction

Photomicrographs shows significant decrease of inflammatory cells and appearance of healing by fibrous connective tissue in the control group(H&E×40).

Fig 5b : 15 days after extraction

Photomicrographs shows formation of trabecular pattern in the marginal bone area and more increase of fibroblasts and osteoblasts in the control group(H&E×100).

Fig 5d

Photomicrographs shows inflammatroy cells in the center of socket and less proliferation of bone than control group in the experimental group(H&E×100).

Fig 6b : 3 days after extraction

Photomicrographs shows proliferation and formation of osteoblasts in the PDL remnants and marginal bone area and significant increase of osteoclasts in the control group(TRAP×200).

정훈갑 논문 사진부도(I)

정훈갑 논문 사진부도(Ⅱ)

정훈갑 논문 사진부도(Ⅲ)

정훈갑 논문 사진부도(Ⅳ)

정훈갑 논문 사진부도(V)

정훈갑 논문 사진부도(VI)

The Effects of Dexamethasone on Healing of Tooth Extraction Socket of the Rat

Hoon-Kap Jeong, Jae-Mok Lee, Jo-Young Suh

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kyungpook National University

The purpose of this study was to evaluate the effect of dexamethasone on the healing aspect of gingiva and alveolar bone after extraction. Extracted socket of 24 Sprague-Dawley rat was used. To extract easily and minimize injury, β -APN 0.2g/kg/day soluted in mineral water was administrated for 5 days before extraction in both group. Ampicillin 1.5ml/kg i.m.,q.d. was administered for preventing infection after teeth extraction in both group, and dexamethasone 0.2 mg/kg/day was injected for 3 days in experimental group. 3 rats on each day was sacrificed on 1, 3, 7, 15 days after extraction. Histologic examination and the activity of osteoclasts by tartrate resistant acid phosphatase was observed.

The results were as follows :

1. The Overall healing pattern was similar with both the experimental and control group, but in experimental group osseous healing was delayed.
2. The activity of osteoclasts was increased to day 3 and then decreased after day 3 in the experimental group. In comparison to the control group, the experimental group showed increased appearance to day 7 and then decreased appearance following day.
3. Regarding to the change of osseous tissue, the activity of osteoblasts was shown at day 7, but osteoclastic activity of the experimental group was less than that of the control group. The osteoclastic activity was statistically significant between two groups except day 7 ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

In conclusion, the effects of dexamethasone for healing of extraction socket were considered as limiting the activity of osteoclasts, and the healing of extraction socket was delayed.