

만성치주염 환자에 대한 저용량 독시싸이클린의 임상적 효과

김윤식, 백정원, 김창성, 최성호, 김종관
연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직 재생연구소

I. 서론

치주질환은 구강내의 여러 세균에 의한 복합 감염성 질환으로 치은의 염증, 치주조직의 파괴와 골흡수로 인해 결국 치아상실이 일어나는 주된 원인이 된다. 치주조직의 파괴는 과도 성장한 세균감염이나 방어기전의 파괴로 세균과 숙주방어 반응 사이의 균형이 변형되었을 때 발생한다. 미생물에 대해 숙주가 과도한 반응을 보일 경우 염증세포에 의해 생성되는 Matrix-degrading metalloproteinases (MMP)와 단백질분해효소의 활성도가 증가된다^{1,2)}. 이때 활성화된 MMP는 치주조직의 중요한 구성물인 교원질의 과도한 파괴를 가져오고^{3,4)} 치료 하지 않을 경우 교원질이 파괴되어 결합조직의 부착과 지지골이 상실된다⁵⁾. 이와 같이 만성치주염의 치주조직 파괴과정은 매우 복잡하며 치은의 염증, 치주조직과 치조골의 파괴에는 숙주세포에서 유래된 MMP가 중요 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{4,6)}.

이런 치주질환의 진행을 멈추게 하는 효과적인 방법으로는 기계적 치태조절방법인 치석제거술과 치근활택술(SRP)이 있다^{7,8,9)}. 그러나 위치 및 치근이개부의 침범 등 다양한 요소로 비효과적인 경우도 있고, 더욱이 치료의 지속적인 성공 여부는 잔존미생물의 독성 정도와 개인의 구강위생에 영향을 받으므로 항생제 요법이

교신저자: 김종관, 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 치과대학 치주과학교실, 우편번호 120-752

필요하게 되었다¹⁰⁾. 항생제 요법의 종류에는 전신적으로 투여하거나, 약제로 치은연상 혹은 치은연하로 세척하는 방법, 치은열구에서 국소적으로 약물이 유리되도록 하는 방법 등이 있다^{11,12,13,14,15)}. 초기에는 항생제의 전신적 투여가 선택적으로 시행되어 왔으나 병소에서의 지속적인 약물 농도 유지를 위해 필요 이상으로 많은 양을 투여하고, 이로 인해 신체내 다른 부위에 부작용이 일어날 수 있고, 항생제에 대한 숙주 내성증가와 저항균주가 생성되고, 기회감염을 일으킬 수 있는 문제점 등으로 이용이 제한되고 있다. 현재 사용되고 있는 전신적 항생제로는 tetracycline, doxycycline, minocycline, penicilline, erythromycin 등이 있는데^{12,15,16,17,18,19)}, 특히 tetracycline은 치은열구액내 세균구성에 대한 효과, 치은열구액내에서의 높은 농도, 섬유아세포(fibroblast)와 결합조직의 부착을 증진시키는 등의 장점이 인정되어 전신적으로나 국소적으로 치주염의 치료를 위해 사용되어 왔다^{14,20,21,22,23)}. 최근에는 tetracycline이나 doxycycline 등을 항균작용을 가지지 않는 20mg의 저용량으로 투약했을 경우 치주조직의 파괴를 억제하는 것으로 보고되고 있다^{21,24,25,26,27)}. Subantimicrobial dose of Doxycycline(SDD)은 교원질분해효소(collagenase) 억제 역할이 뛰어난 것으로 알려져 있다^{26,28)}. 최근 연구에서는 SDD는 항생제 투여시 나타날 수 있는 가장 큰 부작용의 하나인 저항 균주의 발현이 없이 치주조직의 상태를 개선시킴을 보여주고 있다^{24,29,30,31)}. 따라서 숙주 반응을 조절하는 약리학적 치료는 만성치주염 치료시 기계적인 술식에 보조적인 치료로 매우 유용할 것으로 생각된다.

본 연구는 중등도 및 진행된 만성치주염의 치료를 위하여 SDD를 투여하여 치주질환시 치주조직의 변화를 임상적으로 관찰한 후 SDD의 치주질환에 대한 효과를 관찰하여 다소의 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

Y대학교 치과대학 부속병원 치주과를 내원한 환자 중 4mm이상 치주낭 깊이 의 치아를 4개 이상 가진 만성치주염으로 진단된 30명의 환자를 무작위로 선택하여 시행하였다. 연구대상 환자의 분포연령은 24세에서 64세까지(평균연령 47.4세)였으며, 남자가 13명, 여자가 17명이었다. 연구대상자들은 당뇨나 신장, 간질환 같은 특이한 전신적 질환이 없고, 임신부 및 수유부, 최근 6개월 이내에 치주치료를 받은 경험이 있는 환자, 전신적인 약물투여를 받은 사람 및 테트라사이클린 제제에 과민반응이 있는 환자는 제외대상으로 하였다.

각 연구대상에게 실험의 목적 및 취지를 설명하고 동의를 구하였다

2. 연구방법

(1) 실험군 설정

37세에서 62세까지(평균연령 50.4세) 15명의 환자를 대조군으로 치석제거술과 치근활택술을 실시하고 위약을 4개월간 복용하도록 하였고, 24세에서 64세까지(평균연령 44.4세) 15명의 환자를 실험군으로 치석제거술과 치근활택술을 실시하고 SDD(하나제약 덴티스타 캡슐당 독시사이클린 20mg)를 하루2번씩 4개월간 복용하도록 하였다. 이때 대조군과 실험군의 약제투여 및 제 검사는 이중맹검법에 의해 실시하였다. 만성치주염의 정도에 따른 약물효과를 비교하기 위해 초진시 치주낭깊이를 기준으로 치아부위별로 4-6mm사이를 중등도 만성치주염으로, 7mm이상을 진행된 만성치주염으로 분류하였다.

(2) 측정에 사용한 임상지수들

모든 대상환자를 초진시 임상지수(치주낭 탐침 깊이, 부착수준, 치은퇴축, 탐침시 출혈유무)를 측정하고 구강위생교육과 치석제거술 및 치근활택술을 시행하고

SDD 투여를 4개월간 하였다. 투여 1개월, 2개월, 3개월, 4개월에 각각의 임상지수를 측정하였다.

1) 치주낭 깊이 측정

각 군의 대상치아에서 협측 근원심, 협측 중앙면, 설측 근원심, 설측 중앙면의 6부위를 Marquis Color coded Probe(직경 0.5mm)를 사용하여 약 20-30gram의 힘으로 근단방향으로 삽입한 후, 치은 변연부로부터 치주낭의 기저부까지 1mm 단위로 측정하였다.

2) 부착수준

백악법랑경계부를 기준으로 치주낭 기저부까지의 거리를 치주낭 깊이 측정시 동시에 측정하였다

3) 치은 퇴축량

치은변연으로부터 백악법랑경계부까지의 거리를 측정하였다.

4) 탐침시 출혈

치주낭 탐침후 10초후에 치은출혈이 없는 경우는 0, 치은출혈이 있는 경우는 1로 하였다.

3. 통계학적 분석

각군에 있어서 탐침시 출혈의 빈도를 조사하였으며, 치주낭 깊이, 임상부착수준은 동일치료군내에서 baseline값과 각 검사시기에 따른 임상지수의 변화를 구해 t-test법을 이용하여 차이를 비교하고, 모든 치료군 간의 임상지수의 변화에 대한 통계학적 유의차를 보기 위하여 paried t-test법을 시행하였다.

III. 연구성적

중등도 및 진행된 만성치주염이 있는 환자들을 무작위로 선정하여 4mm이상의 치주낭을 가진 치아가 4개 이상 있는 환자 30명을 대상으로 대조군은 치석제거술과 치근활택술후 위약을 4개월간 투여하고, 실험군은 치석제거술과 치근활택술후 독시사이클린 20mg을 4개월간 투여하고, 매월 각각의 임상지수를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 출혈지수(BOP)

치료전과 비교시 출혈지수의 빈도는 중등도 및 진행된 만성치주염이 있는 환자들에게서 모두 감소하였으며, 두 군의 비교시 중등도의 만성치주염의 경우 각 개월의 BOP가 유의성 있게 감소하였고 치료후 1개월째와 4개월째가 실험군이 대조군보다 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Table 1)($p < 0.05$). 그러나 진행된 치주염의 경우 대조군과 실험군은 각군간의 비교시 유의성 있는 차이는 없었다 (Table 2).

Table 1. Bleeding on probing(%) on moderate periodontitis(PD 4 to 6mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control (n=84)	78.57	48.68 †	39.44 †	44.58 †	46.91 †
experiment (n=88)	77.27	30.68 *†	26.14 †	30.68 †	29.55 *†

* :statistically significant difference compared to control group($p < 0.05$)

†:statistically significant difference compared to baseline ($p < 0.05$)

Table 2. Bleeding on probing(%) on advanced periodontitis(PD \geq 7mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control (n=9)	100.0	55.56 †	33.33 †	77.78 †	37.50 †
experiment (n=12)	100.0	58.33 †	16.67 †	66.67 †	33.33 †

†:statistically significant difference compared to baseline (p<0.05)

2. 치주낭 탐침 깊이의 변화

치주낭 깊이 측정 결과 평균값은 중등도 및 진행된 만성치주염에서 모두 감소하였으며, 전실험기간중 실험군은 지속적으로 baseline에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며(p<0.01) 대조군은 중등도의 만성치주염의 경우 유의성 있는 차이를 보였으나(p<0.05) 진행된 만성치주염의 경우 3개월째만 유의성 있는 차이를 보였다. 두 군의 비교시 baseline에서는 차이가 없었고 각기간별로 대조군과 실험군에서 통계학적으로 유의차가 있으며(p<0.05),(Table 3,4), 치료후 치주낭 깊이의 변화량은 중등도 및 진행된 만성치주염 모두 전실험기간을 통하여 실험군이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.05)(Table 5,6 Figure 1,2).

Table 3. Mean Pocket Depth on moderate periodontitis (PD 4 to 6mm)

(Mean \pm standard deviation ; mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control	4.65 \pm 0.88	3.92 \pm 1.31 †	4.35 \pm 1.62 †	3.89 \pm 1.34 †	3.72 \pm 1.43 †
experiment	4.73 \pm 0.88	3.25 \pm 1.10 *†	3.18 \pm 1.09 *†	3.22 \pm 1.25 *†	3.28 \pm 1.08 *†

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

†:statistically significant difference compared to baseline (p<0.01)

Table 4. Mean Pocket Depth on advanced periodontitis (PD \geq 7mm)

(Mean \pm standard deviation ; mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control	8.33 \pm 1.00	7.22 \pm 2.17	7.89 \pm 2.85	7.00 \pm 1.80 [†]	6.78 \pm 2.49
experiment	7.83 \pm 1.11	5.25 \pm 2.05 * [†]	4.67 \pm 1.72 * [†]	5.00 \pm 2.09 * [†]	4.41 \pm 2.15 * [†]

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

[†]:statistically significant difference compared to baseline (p<0.01)

Table 5. Mean Probing Pocket Depth Reduction on moderate periodontitis

(PD 4 to 6mm) (Mean \pm standard deviation ; mm)

	1month	2month	3month	4month
control	0.74 \pm 0.97	0.38 \pm 1.35	0.76 \pm 1.19	0.90 \pm 1.17
experiment	1.48 \pm 0.98 *	1.55 \pm 0.96 *	1.51 \pm 1.07 *	1.44 \pm 1.05 *

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

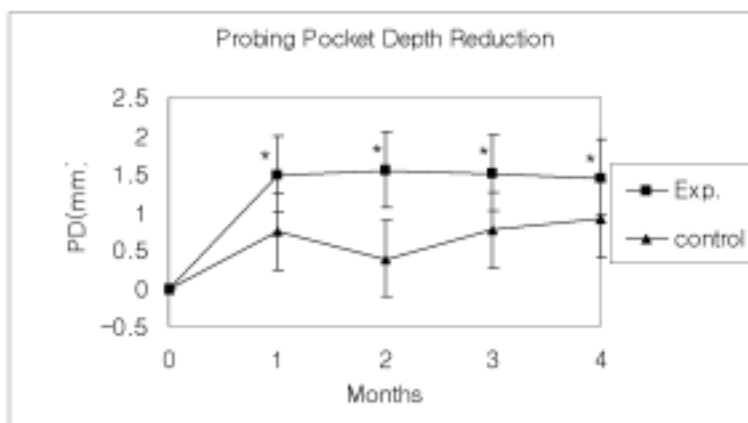


Figure 1. Probing Pocket Depth Reduction on moderate periodontitis

(PD 4 to 6mm)

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

Table 6. Mean Probing Pocket Depth Reduction on advanced periodontitis
(PD \geq 7mm) (Mean \pm standard deviation ; mm)

	1month	2month	3month	4month
control	1.11 \pm 1.54	0.44 \pm 2.35	1.33 \pm 1.12	1.56 \pm 2.35
experiment	2.58 \pm 1.68 *	3.17 \pm 1.75 *	2.83 \pm 1.90 *	3.42 \pm 1.78 *

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

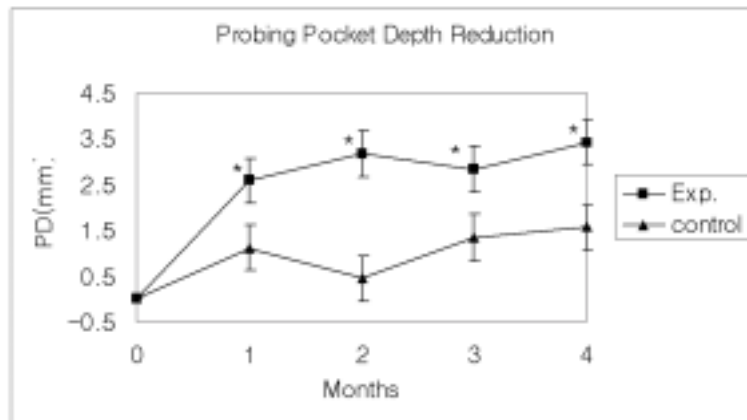


Figure 2. Probing Pocket Depth Reduction on advanced periodontitis
(PD \geq 7mm)

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

3. 부착수준(CAL)

부착수준을 측정된 결과, 평균값은 중등도 및 진행된 만성치주염에서 모두 감소하였으며, 두 군의 비교시 baseline에서는 차이가 없었고 각기간별로 대조군과 실험군에서 통계학적으로 유의차가 있다(Table 7,8)(p<0.01). 초진과 비교시 SDD를 복용한 실험군은 지속적으로 baseline에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며 (p<0.01) 대조군은 중등도의 만성치주염의 경우 2개월째를 제외한 나머지 기간에

는 유의성 있는 감소를 보였으나(p<0.05) 진행된 만성치주염의 경우 3개월만 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.05). 치료후 부착수준의 변화량은 실험군과 대조군간에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.01)(Table 9,10 Figure 3,4).

Table 7. Mean Clinical Attachment Level on moderate periodontitis
(PD 4 to 6mm) (Mean±standard deviation ; mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control	4.95±1.63	4.45±2.14 †	4.77±2.14	4.36±1.79 †	4.38±1.94 †
experiment	4.83±1.18	3.40±1.19 *†	3.36±1.44 *†	3.51±1.66 *†	3.51±1.52 *†

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

†:statistically significant difference compared to baseline (p<0.01)

Table 8. Mean Clinical Attachment Level on advanced periodontitis
(PD ≥7mm) (Mean±standard deviation ; mm)

	baseline	1month	2month	3month	4month
control	8.44±0.88	7.89±1.83	8.33±2.65	7.22±1.79 †	6.75±2.31
experiment	8.50±1.51	5.33±2.19 *†	5.33±2.71 *†	6.75±2.99 *†	5.92±2.68 *†

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

†:statistically significant difference compared to baseline (p<0.01)

Table 9. Mean Clinical Attachment Gain on moderate periodontitis
(PD 4 to 6mm) (Mean±standard deviation ; mm)

	1month	2month	3month	4month
control	0.54±1.23	0.31±1.81	0.60±1.48	0.56±1.57
experiment	1.43±1.20 *	1.47±1.52 *	1.32±1.60 *	1.32±1.62 *

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

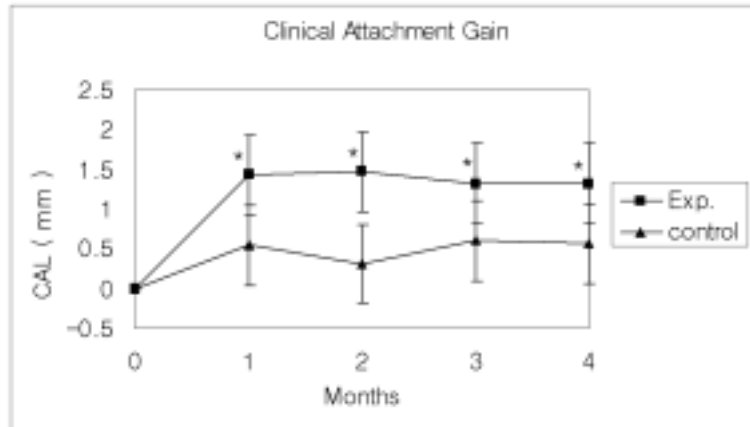


Figure 3. Clinical Attachment Gain on moderate periodontitis
(PD 4 to 6mm)

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

Table 10. Clinical Attachment Gain on advanced periodontitis
(PD ≥7mm) (Mean±standard deviation ; mm)

	1month	2month	3month	4month
control	0.56±1.33	0.11±2.31	1.22±1.30	1.50±2.39
experiment	3.17±2.17 *	3.17±2.86 *	1.75±3.14 *	2.58±2.11 *

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

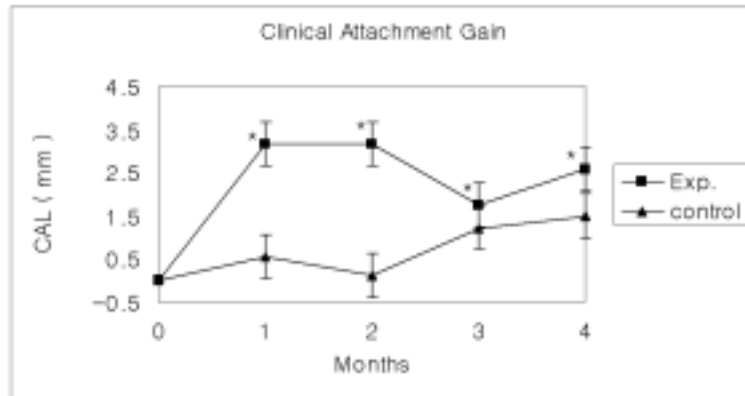


Figure 4. Clinical Attachment Gain on advanced periodontitis
(PD \geq 7mm)

* :statistically significant difference compared to control group(p<0.05)

IV. 총괄 및 고찰

치주질환은 치태세균에 의한 면역조직학적 반응 및 염증반응의 결과로 진행되는 감염성질환이다. 치주질환의 치료는 연조직과 경조직의 복합적인 치료로 기계적 또는 외과적인 방법에 의한 치태조절이 치주치료의 근본이 되어 왔으며 치주영역에서 약물에 의한 화학적 치료의 유용성은 널리 알려져 있다^{6,21,32,33,34,35}. 기계적인 치료방법인 치석제거술과 치근활택술은 모든 치주치료에 있어서 초기치료와 부가적인 치주치료에 유용할 뿐만 아니라 그 자체로도 만성치주염의 치료에 효과적인 치료결과를 얻어낼 수 있는 방법이나 깊은 치주낭의 경우 접근도와 해부학적인 복잡성 때문에 그 효과가 감소하여 치주병인균이 재집락함으로써 치주질환을 재발시킬 수도 있어 다양한 약물치료가 단독으로 치주염의 치료에 쓰이기도 하고 기계적 치료의 부가적인 수단으로 사용되기도 한다^{8,30,33,35}. 항생제 요법으로는 전신적인 투여나 국소적 투여, 치주낭 세척술 등이 있는데, 전신적인 투여시 세균의 성장을 억제할 수 있을 정도의 혈중 유효농도를 유지하기 위해 많은 양의 약물투여가 필요해 저항균주의 생성이나 다른 몇가지 부작용 등이 생길 수 있어 이용이 제한되고 있다. 전신적으로 투여되는 항생제 중 tetracycline계 항생제는 치주병인균에 대해 낮은 농도로도 다른 항생제와 비슷한 정도의 억제효과를 냄으로써 치주질환에 효과적인 것으로 알려져 있다²⁸. 최근에는 치주낭 내의 병적 세균의 제거만이 목적이 아니라 치주조직의 구성성분을 파괴하는 효소(collagenase)의 활성을 억제하는 등 숙주의 방어기전에도 작용하여 치주조직의 재생에도 도움을 주고 있다^{26,28,31,36}. 본 연구의 목적은 만성치주염환자의 치료에 있어서 SDD의 복용이 기계적 치주치료(치석제거술 및 치근활택술)의 유용한 보조치료 수단이 될 수 있는가를 임상지수를 통해 평가하는 것이었다. Golub 등^{26,28}은 20mg의 저용량 독시사이클린의 복용은 tetracycline에 비해 흡수율이 높아 장내 세균총에 대한 영향력이 낮아 소화기관내 부작용이 적고 소량으로 긴 반감기를 가져 약효가 장기

간 나타나고 치주낭 깊이, 부착수준, 치은열구액 내 교원질분해효소 활성도에 유의한 개선을 보고하였고, Bouwsma²¹⁾, Caton^{24,30)}, Ciancio³⁷⁾ 등의 연구에서는 SDD가 항균작용과는 무관한 기전으로 기계적 치료와 예방치료를 받은 만성치주염환자의 몇몇 임상지수를 개선시키고 교원질분해효소의 활성을 억제함으로써 치주조직의 파괴를 억제하고 치은을 증진시킴이 보고되었다. Genco 등은 치주질환시 박테리아의 유독성과 숙주의 감수성으로 인해 병리적인 MMP의 활성화가 촉진되고 파골세포가 조직의 파괴를 일으키기 때문에 이 MMP의 파괴활성을 감소시키고 제거하는데 목적이 있다고 하였다^{1,5,38)}. Gloub²⁶⁾와 Kornman²¹⁾ 등은 치주질환환자의 치은조직과 치은열구액내에 있는 collagenolytic activity를 억제하고 neutrophil-type MMP(MMP 8,9)만을 선택적으로 억제하여 다른 세균에 대한 효과가 없고 내성이 발생되지 않음을 보고하였다. 이러한 연구결과는 저항균의 발생 없이 장기간의 SDD의 복용이 기계적인 치료의 유용한 보조수단이 될 수 있음을 보여준다. Lindhe 등²²⁾은 치석제거나 tetracycline의 국소투여가 탐침시 출혈의 빈도를 감소시킨다고 보고한 바 있고 본 연구에서 탐침시 출혈정도는 대조군과 실험군 모두 감소하였으나 진행된 치주염이 있는 환자의 경우 각군간의 비교시 유의성 있는 차이가 없었는데 이는 깊은 치주낭의 경우 내원시마다 치태조절과 구강위생교육의 재실시가 출혈정도 감소에 영향을 미친 것으로 사료되고 또한 저용량 독시사이클린의 항미생물효과는 미미하거나 없는 것으로 평가되고 조직파괴의 억제가 더욱 중요한 역할을 담당할 것으로 사료된다.

약물사용과 치주낭 깊이 변화에 관한 여러 연구에서 Goodson 등³⁹⁾은 tetracycline과 치석제거술을 함께 시행한 군이 치석제거술만 시행한 군보다 더 감소함을 보고하였고, Newman 등^{11,40)}은 tetracycline fiber와 치석제거술과 치근활택술을 함께 시행한 군이 치석제거와 치근활택술만 시행한 군보다 탐침 깊이가 더 감소되었다고 보고했으며, Drisko 등¹⁷⁾은 6개월간 비교한 결과 앞의 두 군간에 차이가 없다고 보고하였다. Goodson 등³⁹⁾은 탐침깊이의 변화와 부착수준의 변화는 비슷하다고 보고하였다. 본 연구에서 SDD의 복용이 중등도 및 진행된 만성치주염환자에 있어서 치주낭 깊이의 감소를 보이고 있으며, 부착수준에서도 비슷한 결과를 보이고 있다. Caton^{24,30)}, Ciancio³⁷⁾, 정²⁷⁾ 등의 연구결과와 마찬가지로 이번 연

구에서도 비수술적 치료(치석제거술과 치근활택술)를 받은 중등도 및 진행된 만성 치주염을 가진 환자에서 SDD의 사용이 치료효과를 더 증진시킴을 보여 주고 있다. 실험군의 치근활택술에 의한 조직염증의 감소는 실험 초기부터 반영되어 잘 나타나고 있고 부가적인 SDD의 효과도 실험 전반에 걸쳐 실험군이 대조군보다 상대적으로 임상지수가 개선됨을 보이고 있으며 전반적인 기간 동안 유지되고 있음을 보여준다. 그리고 이런 SDD의 장기간의 복용이 내성균의 발생이나 다른 부작용에 대해서도 많은 연구가 있었으나^{21,37)}, 진행된 치주염환자에서 치주수술을 받은 후 장기간의 복용이 치료결과를 증진시키는지의 연구가 방사선학적 골계측 및 조직학적인 비교연구가 앞으로 더 행해져야 한다고 본다.

V. 결론

Y대학교 치과대학 부속병원 치주과를 내원한 환자 중 4mm이상 치주낭 깊이의 치아를 4개 이상 가진 중등도 및 7mm 이상의 진행된 만성치주염으로 진단된 30명의 환자를 대상으로 임의로 각각 15명씩 2개의 그룹으로 나누어 치석제거술과 치근활택술을 실시하고 위약을 4개월간 복용하도록 한 15명의 환자를 대조군으로 설정하였고, 치석제거술과 치근활택술을 실시하고 Subantimicrobial dose of Doxycycline (SDD : 독시사이클린 20mg)를 하루2번씩 4개월간 복용하도록 한 15명의 환자를 실험군으로 설정하였다.

각군의 초진과 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 후에 치주낭 탐침 깊이, 부착수준, 탐침시 출혈유무 등의 임상지수를 측정하고 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 중등도 만성치주염에서 치주낭 깊이는 대조군과 실험군 모두에서 유의성 있는 감소를 보였으나($p<0.01$), 진행된 만성치주염에서는 실험군에서 유의성 있는 감소를 보였다($p<0.05$). 치주낭 깊이의 변화량은 실험군이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였다($p<0.05$).

2. 중등도 만성치주염에서 부착수준은 대조군과 실험군 모두에서 유의성 있는 감소를 보였으나($p<0.01$) 진행된 만성치주염에서는 실험군에서 유의성 있는 감소를 보였다($p<0.05$). 부착수준의 변화량은 실험군이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였다($p<0.01$).

3. 탐침시 출혈의 변화는 실험군과 대조군 모두 치료 후 유의성 있는 감소를 보였으나, 중등도 만성치주염의 경우 실험군에서 1,4개월에 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였으며($p<0.05$), 진행된 만성치주염의 경우 모두 치료 후 유의성 있는

감소를 보였다($p < 0.05$).

이상의 결과로 중등도 및 진행된 만성치주염의 치료시 SDD의 투여는 기계적인 술식에 보조적인 치료로 치주낭 감소, 탐침 후 출혈 감소 등의 임상지수 향상에 효과가 있는 것으로 사료된다.

VI. 참고문헌

1. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge. *J Periodont Res.* 1996;31:90-98.
2. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tscherche H, Haerian A, Kinane DF, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996.
3. Birkedal-Hansen H. The role of cytokine and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res.* 1993;28:500-510.
4. Birkedal-Hansen H. The role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993;64:474-484.
5. Genco RJ. Host response in periodontal disease, current concept, Mechanism of connective tissue matrix destruction in Periodontitis. *J Periodontol* 1992;63:338-355.
6. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res.* 1991;26:230-242.
7. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:63-76.
8. Caffesse R.G., Sweeney P.L. and Smith B.A. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol* 1986;13:205-211.
9. Pascale D, Gordon J, Lamster I, Mann P, Seiger M. and Arndt W. Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol* 1986;13:841.
10. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: Advantages and

disadvantages. J Clin Periodontol 1990;17:479-493.

11. Newman H.N. Modes of application of antiplaque chemicals. J Clin Periodontol 1986;13:965.

12. 권영혁, 박지원, 허익, 박준봉. 치근면 활택술후 2% minocycline gel의 치료 효과. 대한치주과학회지, 1998;28:531-543.

13. 박지원, 권영혁, 이만섭, 박준봉, 허익. 국소약물송달제제가 성인형 치주염의 치료에 미치는 효과. 대한치주과학회지, 1999;29:371-385.

14. 조규성, 류동현, 서종진, 최성호, 채중규, 김종관. 치근활택술과 Tetracycline fiber 적용의 임상적 효과. 대한치주과학회지, 1998;28:389-400.

15. 최성호, 현석주, 구현서, 서종진, 조규성, 채중규, 김종관. 성인성 치주질환에서 미노클린 국소송달제 효과에 관한 연구. 대한치주과학회지, 1998;28:193-203.

16. Demirel K, Baer PN, McNamara TF. Topical application of doxycycline on periodontally involved root surfaces in vitro: Comparative analysis of substantivity on cementum and dentin. J Periodontol 1991;62:312-316.

17. Drisko C, Cobb C, Killoy R, et al. Clinical response to tetracycline fiber periodontal therapy. J Dent. Res. abstract 1994;73:306.

18. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B. and Borjesson I. Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. J Clin Periodontol 1983;10:100.

19. Osterberg S.K., Williams B.L. and Jorgensen J. Long-term effects of tetracycline on the subgingival microflora. J Clin Periodontol 1979;6:133.

20. Golub L.M., Goodson J.M., Lee H.M., Vidal A.M., McNamara T.F. and Ramamurthy N.S. Tetracyclines inhibit tissue collagenases effects of ingested low-dose and local delivery systems. J Periodontol 1985;56:93-97.

21. Kornman KS, Karl EH. The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the sub gingival microflora in refractory adult periodontitis. J Periodontol 1982;53:604-610.

22. Lindhe J, Liljenberg B. and Adielsson B. Effect of long term tetracycline

therapy on human Periodontal disease. J Clin Periodontol 1983;10:590-601.

23. Newman M.G., Korman K.S., Doherty F.M. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing patients : clinical results. J Periodontol 1994;65:685.

24. Caton J, Ciancio S, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. J Periodontol 2000;71:521-532.

25. Golub L.M., Ramamurthy N., et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: a new mechanism in the treatment of periodontal disease. J Periodont Res. 1984;19:651-655.

26. Gloub L.M, Sorsa T, Lee H.M, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995;22:100-109.

27. 정성남, 한수부. 저용량독시사이클린 투여가 당뇨병환자 및 성인성 치주염 환자의 치은열구액내 효소 활성도에 미치는 영향에 관한 비교연구. 대한치주과학회지, 1997;27:701-722.

28. Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose docycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. J Periodont Res. 1990;25:321-330.

29. Bouwsma O, Payonk G, Baron H, Sipos T. Low-dose doxycycline effects on clinical parameters in adults in adult periodontitis(abstract). J Dent Res. 1992;71(Spec. Issue):245(Abstr.1119).

30. Caton J, Blieden T, Adams D, Crout R, Hefti A, Killoy W, et al. Subantimicrobial doxycycline therapy for periodontitis . J Dent Res. 1997;76(Spec Iss):177(abstr.1307).

31. Rifkin BR, Vernillo AT, Golub LM. Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue destructive enzyme: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. J Periodontol

1993;64:819-827.

32. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* 1978;5:133-151.

33. Braatz L, Garrett S, Claffey N and Egelbverg J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy II. Daily irrigation. *J Clin Periodontol* 1985;12:630.

34. Ciancio S.G. Chemotherapeutics in Periodontics. *Dent. Clin. Nor. Am.* 1980;24:813.

35. Genco R.J. Antibiotics in the treatment of human periodontal disease. *J Periodontol* 1981;52:545.

36. Lee W, Aitken S, Kulkarni G, Birek P, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG. Collagenase activity in recurrent periodontitis: relationship to disease progression and doxycycline therapy. *J Periodont Res.* 1991;26:479-485.

37. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv. Dent. Res.* 1998;12:27-31.

38. Ellison S.A. Oral bacteria and periodontal disease. *J Dent. Res.* Supplement No. 2 1970;49:198.

39. Goodson J.M., Hogan P. and Dunham S. Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol* 1985;56:81.

40. Newman H.N., Yeung F.I.S., Wan Yusof W.Z.A.B. and Addy M. Slow release metronidazole and simplified mechanical oral hygiene regimen in the control of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:576.

41. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz -Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 and 1/2 years. *J Clin Periodontol* 1983;10:524-541.

42. 김종관, 채중규, 조규성, 문익상. 치석 제거술이 임상지표 및 치은연하 치태

분포에 미치는 영향. 대한치주과학회지, 1990;2:43-52.

43. 조중희, 김상목, 김병옥, 한경윤. 테트라사이클린계 약물이 치은섬유아세포 내 MMP-3의 활성도에 미치는 영향. 대한치주과학회지, 1999;29:677-691.

Abstract

Clinical Effect of the Subantimicrobial Dose of Doxycycline (SDD) on the Chronic Periodontitis

Yoon-Sik Kim, Jeong-Won Paik, Chang-Sung Kim, Seong-Ho Choi,
Chong-Kwan Kim

Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University,
Research Institute for Periodontal regeneration

Periodontal disease is a complex infectious disease caused by bacteria in the oral mucosa, which results in gingival inflammation, breakdown of periodontal tissues, bone resorption, and finally tooth loss. Mechanical plaque control methods—scaling and root planing are effective methods to stop the progression of such periodontal disease. It was reported that subantimicrobial dose of doxycycline(SDD) regimen could improve clinical conditions of periodontal tissues without causing the overgrowth of opportunistic organisms that was a typical antibiotic side effect. Therefore pharmacological therapy, used in conjunction with mechanical therapy could be considered a useful treatment modality in the treatment of chronic periodontal disease. In this study, 30 patients diagnosed as moderate to advanced chronic periodontitis were divided into 2 groups. In this double-blind, placebo-controlled study, the patients were administered 20mg doxycycline capsule or placebo capsule b.i.d. for 4months, after scaling and root planing. Clinical parameters—bleeding on probing, pocket depth and clinical attachment level were compared and evaluated between these groups at periods of first visit, 1 month, 2 months, 3 months, 4 months.

The results were as follows ;

1. In case of moderate periodontitis, pocket depth showed significant reduction after treatment in both the control & experiment groups, when compared with the baseline values($p < 0.01$), but in case of advanced periodontitis, only the experiment group showed significant reduction after treatment when compared with the baseline values($p < 0.05$). Statistically significant reduction in pocket depth was observed in the experiment group compared to the control group($p < 0.05$).

2. In case of moderate periodontitis, clinical attachment level showed significant reduction after treatment in both the control & experiment groups, when compared with the baseline values($p < 0.01$), but in case of advanced periodontitis, only the experiment group showed significant reduction after treatment when compared with the baseline values($p < 0.05$). Statistically significant reduction in clinical attachment level was observed in the experiment group compared to the control group($p < 0.05$).

3. Bleeding on probing improved after treatment in both the groups. In case of moderate periodontitis, the experiment group showed statistically significant reduction of bleeding on probing when compared with the control group at 1 and 4 months after treatment($p < 0.05$). In case of advanced periodontitis, treatment resulted in statistically significant reduction of bleeding on probing in both the groups($p < 0.05$).

These results indicate that the use of subantimicrobial dose of doxycycline is a useful supplement to mechanical treatment for periodontal patients in ameliorating the clinical parameters such as periodontal pocket, attachment level, and bleeding on probing.

Key words : subantimicrobial dose of doxycycline(SDD), scaling and root planing, periodontitis, double-blind