

레이저의 항산화, 항염증 및 진통효과 (기존 NSAID와의 비교연구)

전남대학교 치의학전문대학원 구강병리학교실

교수 김옥준, 교수 최홍란

1. 빛(光) 과 레이저

빛을 이용한 의학으로의 적용은 여러 가지를 들 수 있는데, 대표적인 예가 레이저이다. 레이저는 레이저 빛을 방출하는 매질의 종류에 따라서 CO₂, He-Ne, Ar, Excimer 등의 기체성 매질의 레이저, Rhodamin, Cyanine 등의 액체 레이저, 그리고 Ruby나 Nd:Yag, Ti:Sapphire 등의 고체 레이저 등이 있으며, GaAs, GaAlAs 등의 반도체 레이저도 개발되어 있다. 이러한 레이저는 매질을 통하여 방출되는 레이저 빛의 파장이나 레이저 자체의 주파수, 혹은 세기에 따라 적용되는 영역이 다르며, 적용하고자 하는 영역의 빛의 흡수 대역의 파장에 따라 다양한 영역에서 사용 하고 있다(그림 1). 여기서 각각의 특이적 파장의 빛을 방출하는 다양한 종류의 레이저를 나타내었다.

특정 파장의 레이저를 이용하는 예로서, 피부에 드러나는 모세혈관을 제거하고자 하는 경우, 헤모글로빈이 최대한 흡수하는 파장대의 Fd Nd:Yag 레이저

빛을 이용하게 되면 모세 혈관내의 헤모글로빈에만 대부분의 레이저 빛이 흡수되어 흡수된 빛이 목표한 조직에 열적인 효과를 갖게 되어 목표한 곳을 evaporation시켜 모세 혈관을 제거하는 기능을 갖는다. 그림 2에서는 생체 내 조직이나 물질에서 각각의 빛의 파장에 대하여 흡수율을 나타내었다. 보는 바와 같이 500nm 근방에서의 빛은 대부분 물보다는 멜라닌이나 헤모글로빈 등의 생체 내 조직에 흡수되므로 이러한 조직을 자극하거나 혹은 제거하기 위해서는 500nm 근방의 레이저를 이용하게 된다.

이러한 레이저를 이용할 때 또 다른 중요한 요소는 빛의 세기이다. 주로 원하는 조직의 절개 및 제거를 위한 시술을 하고자 할 때는 500mW 이상의 고출력(hard type)을 가진 레이저를 사용하여 메스 대용으로 수술에 이용되며, 500mW 이하의 저출력 레이저(low level laser, soft type)의 경우 세포 활성을 위한 자극이나, 레이저의 직진성 특징을 이용한 조직의 진단 등에 이용 되어 진다.

가장 범용으로 이용되는 알곤 레이저는 500mW 이

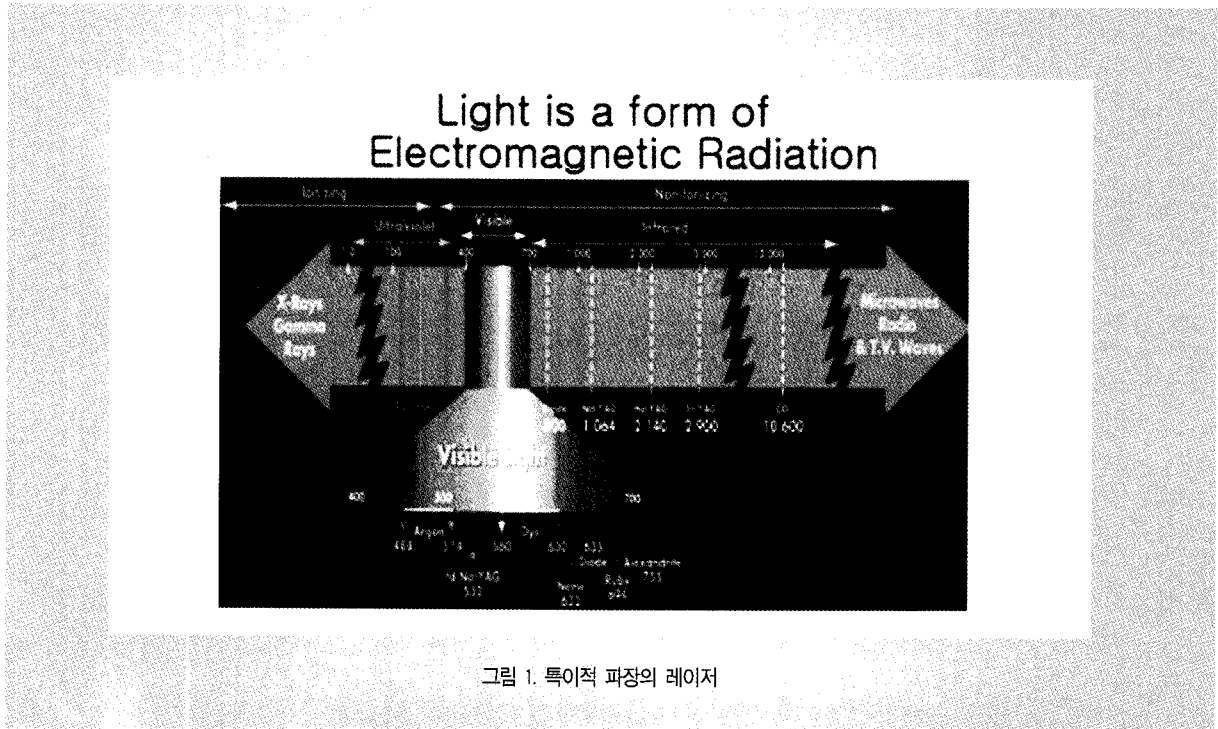


그림 1. 특이적 파장의 레이저

하의 저출력의 세기로서 457~520nm의 가시광선 파장을 지니고 있으면서 레진 중합(resin curing), 치아미백(bleaching) 및 치아 균열(crack) 부위나 우식이 있는 부위에서 형광되는 점을 이용한 진단 등에 이용되고 있다. 다이오드 레이저는 650nm의 근 적외선에서부터 810nm의 적외선으로서, 고출력 타입으로는 5000mW 이상으로 주로 수술용 메스 대용

으로 적용되며, 저출력 타입으로는 동통치료를 중심으로 신경증, 관절염, 궤양 등 상처 치유에 적용할 수 있으며, 최근 골 재생을 촉진 시켜 골 유착을 얻기 위해 임플란트 시술에 이용되기도 한다.

이 같은 레이저는, 기구의 특성상 빛의 집적(coherence) 및 직진성을 지니며, 이로 인하여 조직에서 과도한 열로 인한 부작용이 발생할 수 있다. 즉 조직 내 한 점에 과도하게 집적이 되는 경우, 생체에서는 과도한 열이 발생하게 되며, 주위 정상 조직에 손상을 가져올 수 있는 위험성을 내포하게 된다. 즉 이렇게 발생된 열은 세포나 조직에 손상을 가져오며, 예기치 못한 사고를 일으키기도 한다. 따라서 이러한 저출력의 레이저를 이용하는 경우라도 대부분 빛의 세기를 매우 낮추어 사용하게 되고, 시술에 있어서도 환자 혹은 시술자의 주의가 매우 요망된다.

앞서 서술한 바와 같이 최근 이러한 의료용으로 사용되는 레이저 장비에 있어서 500mW급 이하의 저출력의 레이저 장비를 이용한 술식의 경우 세포를 자극하여 생체 활성을 증진시키는 용도로서 많이 이용되

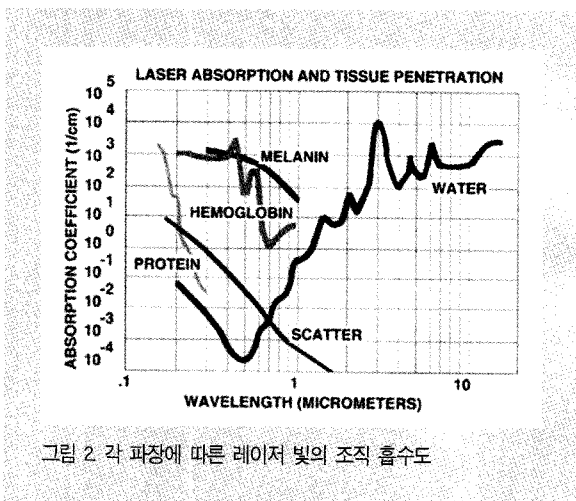


그림 2. 각 파장에 따른 레이저 빛의 조직 흡수도

고 있다. 생체에서의 저출력 레이저에 의한 빛의 흡수는 특정 파장을 가진 빛이 생체의 특정 부위나 특정 세포에 흡수되어 조직 및 세포의 생물학적 활성을 증진시키고, 다시 말해 특정 유전자를 발현을 조절하여 임상 효과를 나타내게 된다. 이러한 특정 광원을 이용한 생체 자극의 경우 생체의 각 조직이나 세포는 빛의 특정 파장에 의해 선택적으로 흡수되어 생체 자극 효과를 갖게 되고, 이에 따라 임상적 효과를 보인다고 알려져 있다. 특히 최근 NASA의 보고에 따르면 레이저의 파장과 동일한 파장의 다른 빛을 사용한 경우에도 레이저와 같은 임상적 효과가 있음을 밝혔고, 이는 레이저 자체의 특성(빛의 집적화)으로 인한 임상 효과라기 보다는 레이저가 지닌 빛의 파장에 이유가 있음을 시사한다. 따라서 레이저의 단점을 피하면서도 세포가 잘 흡수하는 파장의 광원이 있다면 세포 활성을 증가시키는 효과를 보일 수 있다. 우리는 빛 파장에 의한 결과를 확인하기 위해 레이저와 같은 파장대의 light emitting diodes(LEDs)를 이용하여 빛의 항염증, 항산화, 진통 효과에 대해 관찰해 보았다.

2. Cyclooxygenase pathway 와 635nm 조사(irradiation)

저출력 레이저를 이용한 동통 억제, 항염증 및 창상 치유에 관한 많은 임상연구가 보고되었으며 [Garavello-Freitas et al. 2003; Al-Watban et al. 2001; Karu et al. 2001], 이는 PGE₂ 생성의 억제와 COX-1 및 COX-2 효소 발현억제와 관련이 있다 하였다 [Sakurai et al. 2000]. COX 효소 저해제는 COX 활성 부위에 결합하여 프로스타글랜딘(PGE₂) 합성을 억제하며, 이는 염증 반응에 중요한 역할을 한다 [Rowlison et al. 2003]. 많은 COX 저해제들은 아라키돈산이 COX 효소에 의해 프로스타글랜딘 (PGE₂)으로 전환되는 것을 억제시키는 항염증 약물로 이용되고 있다.

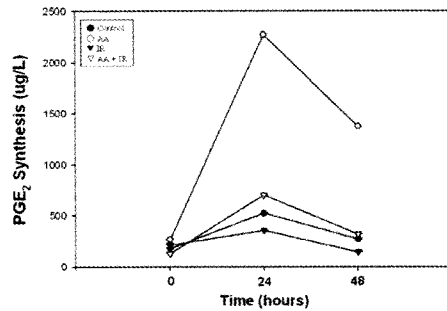


그림 3. PGE₂ level by LEDs irradiation to a time dependent manner in arachidonic acid treated human gingival fibroblasts. Control(●), Arachidonic acid treated (200uM) group(○), LEDs irradiation group (▼), LEDs irradiation after arachidonic acid treated (200uM) group(▽).

우리는 사람 유래 치은 섬유아세포에 아라키돈산 (arachidonic acid)을 처리 하고 635nm light emitting diodes(LEDs)조사 후, PGE₂ 의 합성이 실제로 억제가 됨을 조사해 보았다. 아라키돈산을 처리하자 PGE₂ 수치가 증가하였으나, 635nm LEDs 조사 후 PGE₂ 는 감소함을 알 수 있었다 (그림 3). 이 실험의 결과로 635nm 파장은 아라키돈산 염증 모델에서 프로스타글랜딘 합성이 억제가 됨을 알 수 있었다. 잘 알려진 비스테로이드 항염증 약물(NSAID)인 Aspirin, Indomethacin 및 Ibuprofen 역시 프로스타글랜딘(PGs) 합성을 억제시켜 통증과 염증을 감소시킨다. 우리는 이미 상용화되어 많이 사용하고 있는 항염증 약물인 Indomethacin 과 Ibuprofen을 635nm LEDs 광조사군과 비교하여 프로스타글랜딘 합성 정도를 비교해보았으며 결과는 635nm 광조사를 통해서도 만족할 만한 프로스타글랜딘 합성 억제를 관찰할 수 있었다. 본 실험 결과 사람 치은 섬유아세포에서 염증을 유도 한 후 635nm 는 프로스타글랜딘 합성을 억제해 상용화 항염증 약물과 마찬가지로 항염증 및 진통 효과를 보임을 알 수 있었다.

3. 항산화(Antioxidation) 와 635nm 광조사

635nm 광조사가 프로스타글랜딘 합성을 억제시키는 기전을 알아보기 위해, 세포 내 활성산소 수준을 조사해보았다. 아라킨돈산을 사람 치은 섬유아세포에

10, 30 그리고 60분 처리하고 Indomethacin, Ibuprofen 그리고 635nm 광조사를 시행하였다 (그림 4 A, B). 유세포 검사 상, DCF 형광은 1mM Indomethacin 혹은 Ibuprofen 군에 비해 광조사 군에서 놀랄 정도로 감소 하였다 (그림 4A). 공촉점현 미경상 DCF 형광은 시간이 흘러감에 따라 광조사군

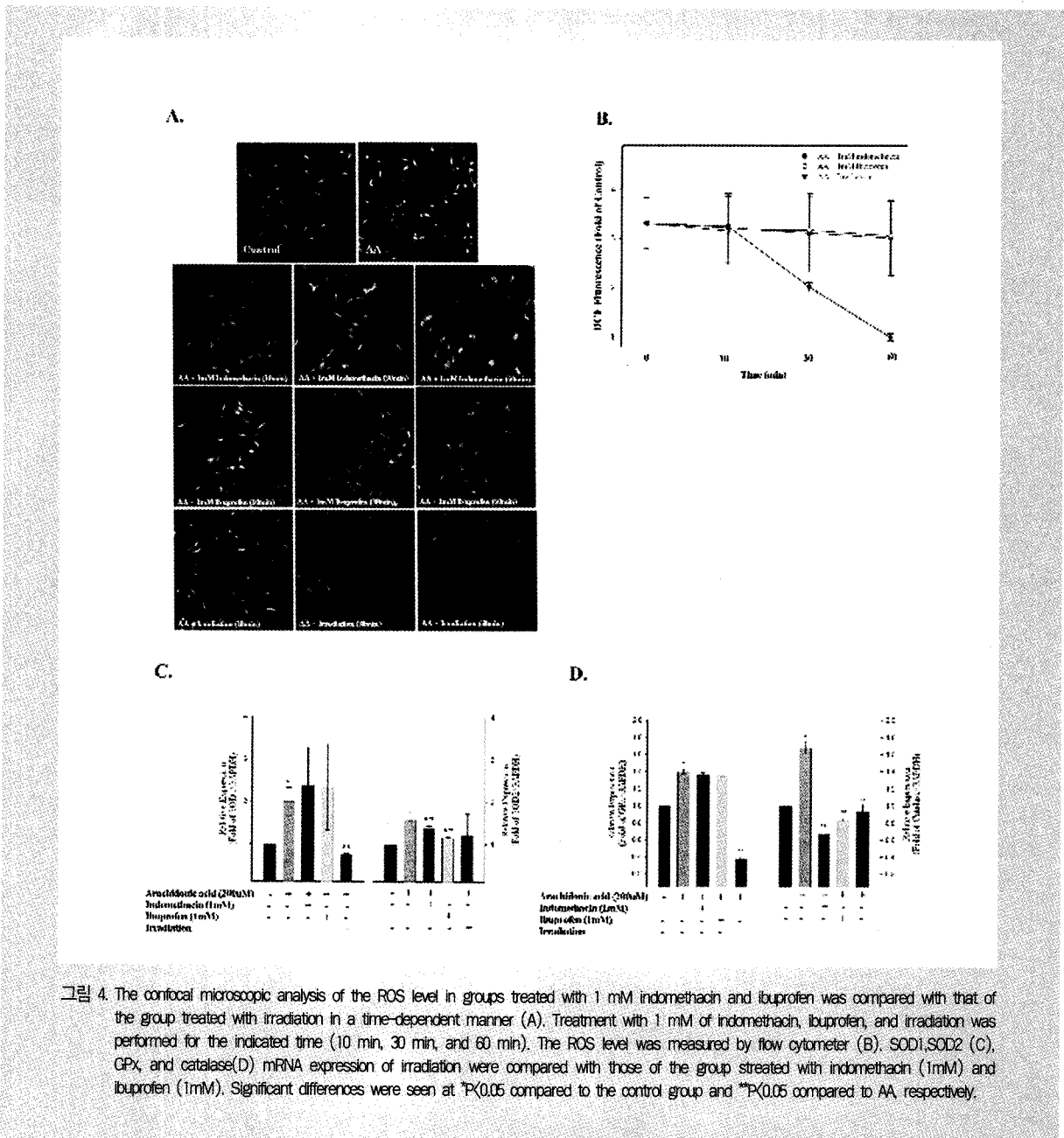


그림 4. The confocal microscopic analysis of the ROS level in groups treated with 1 mM indomethacin and ibuprofen was compared with that of the group treated with irradiation in a time-dependent manner (A). Treatment with 1 mM of indomethacin, ibuprofen, and irradiation was performed for the indicated time (10 min, 30 min, and 60 min). The ROS level was measured by flow cytometer (B). SOD1, SOD2 (C), GPX, and catalase (D) mRNA expression of irradiation were compared with those of the group treated with indomethacin (1mM) and ibuprofen (1mM). Significant differences were seen at *P<0.05 compared to the control group and **P<0.05 compared to AA, respectively.

에서는 명확히 사라지는 반면 Indomethacin 과 Ibuprofen 군에서는 큰 차이를 보이지 않았다 (그림 4B). 본 결과에서 Indomethacin 과 Ibuprofen의 프로스타글랜딘 합성 억제제는 COX 효소 억제와 관련이 있으나 635nm 광조사에 의한 프로스타글랜딘 합성 억제제는 COX 효소 억제 보다는 활성산소 감소와 관련이 있음을 알 수 있다.

4. 결 론

저출력 레이저의 항염증, 항산화 그리고 진통 작용은 레이저 빛의 특성인 집적화 및 직진성 보다는 빛의 파장에 따른 광생물학적 특성으로 발생한다. 이는 기존에 보고된 저출력레이저(LLLT, low level laser treatment)의 결과와 동일하게 다른 광원인 LEDs를 이용하여 관찰해본 결과와도 일치한다.

참 고 문 헌

1. Al-Watban FA, Andres BL. The effect of He-Ne laser (632.8nm) and solcoseryl in vitro. *Lasers Med Sci* 2001; 16:267-275.
2. Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dol Pai-Silva M, Da Cruz-Hofling MA. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B* 2003; 70:81-89.
3. Lim WB, Lee SG, Kim IA, Chung MA, Kim M, Lim HS, Park JS, Kim OJ, Choi HR. The anti-inflammatory mechanism of 635nm light-emitting-diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers Surg Med* 2007;39:614-621.
4. Rowlison SW, Kiefer JR, Presakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalutkar AS, Srallings WC, Kurumbail RG, Marnett LJ. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J Biol Chem* 2003; 278:45763-45769.
5. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000;108:29-34.