

1

경구용 옥수수불검화정량추출물 치료제(인사돌)의 임상적 유효성 데이터의 통계적 타당성에 대한 연구

고려대학교 임상치의학연구소¹⁾, 메이요 클리닉²⁾
최용근¹⁾, Steven E Eckert²⁾, 이정열¹⁾, 신상완¹⁾

ABSTRACT

Analysis of the statistical validity of clinical effectiveness data of a systemic titrated extract of Zea Mays L. unsaponifiable fraction chemotherapeutic agent (Insadol)

Korea University Institute of Clinical Dental Research¹⁾, Mayo Clinic²⁾
Yong-Geun Choi¹⁾, Steven E Eckert²⁾, Jeong-Yol Lee¹⁾, Sang-Wan Shin¹⁾

Purpose: This study intended to analyze the validity of clinical effectiveness data of clinical trials testing systemic titrated extract of Zea Mays L. unsaponifiable fraction chemotherapeutic agent. **Material and Methods:** Among 5 clinical trials claimed as proof of clinical effectiveness on the Web site of the manufacturer of this chemotherapeutic agent, a review of 4 clinical trials, written in either Korean or English, was conducted. Data were extracted from studies for the following variables: year of publication, age, sample size, follow-up period, combination with contemporary periodontal treatments, randomization, randomization check, blinded measurement, and statistical test type. **Results:** The study subjects' age intervals were too diverse to decide a common target population to generalize the findings. No study stated clearly the rationale for the sample size determination. Follow-up period to observe the start of clinical effectiveness was inconsistent and decided without any rationale of pathophysiological latent period. Randomization to make the comparisons on the same start line was performed but failed in a study. Randomization effect was not checked in 4 studies. Performance of blinded measurement of clinical outcomes to prevent bias was unclear in 2 studies. Type of statistical test was inappropriate in 3 studies. **Conclusions:** Based on the analysis of the validity of data on clinical and demographic variables, the four available clinical trials have not demonstrated compelling evidence of therapeutic effectiveness of systemic titrated extract of Zea Mays L. unsaponifiable fraction chemotherapeutic agent to improve prognosis of periodontal disease either with the contemporary periodontal treatment or without it.

Key words : Clinical effectiveness, Titrated extract of Zea Mays L. unsaponifiable fraction, Periodontal disease

Corresponding Author

Sang-Wan Shin

Korea University Kuro hospital, Kurodong-Ro 148, Kuro-Gu, Seoul

Tel : +82-2-2626-1922, Fax : +82-2-866-1499, Email : swshin@korea.ac.kr

I. 서론

2012년 국민건강영양조사에 의하면 우리나라 19세 이상 성인의 치주질환 유병률은 22.7%이다¹⁾. 연령이 증가할수록 유병률이 증가하여 남자는 40대가 26.23%, 50대가 34.7%, 60대가 36.4%, 70대 이상이 44%로 조사되었다. 노인인구가 더욱 증가하는 추세에 있으므로²⁾, 치주질환을 앓고 있는 성인은 더욱 증가할 것이 예상된다. 치주질환 유병률과 치아상실은 비례해서^{3, 4)}, 자연치아 보유율은 40대까지 평균 27.6개로 영구치를 잘 유지하다가 50대부터 치아 수가 감소하기 시작해 70대가 되면 영구치가 평균 14.8개만 남는 결과를 보고하고 있다⁵⁾.

치주질환과 전신질환의 연관성^{6, 7)}, 그리고 치아상실과 치매의 연관성을 밝혀주는 연구가 나오고 일반인들이 이러한 사실들을 언론보도를 통해서 알게 되면서 치주질환 관리에 대한 관심은 더욱 커지고 있다^{8, 9)}. 그 근거로써 2007년에 치주질환치료제의 시장은 약 1,000억원으로 추정되고 있고¹⁰⁾, 건강보험에서 치은염 및 치주질환의 치료로 2013년에 진료받은 인원은 10,276,654명이고 지급된 요양급여비용은 6,630억 원에 이른다¹¹⁾. 치주질환치료제 중에서 옥수수불검화정량추출물을 원재료로 사용하는 약품은 지난 2011년 시장 점유율은 66.8%이고, 제피아스코르브산, 토코페롤칼슘숙시네이트, 카르바조크롬, 염화리소짐이 주 성분인 다른 약품의 시장점유율은 27.6%이다¹²⁾.

옥수수불검화정량추출물이 주성분인 약품은 1978년에 국내에서 사용되기 시작하여 치주질환치료의 효능에 대해서 1982년에 처음으로 국내에서 임상시험이 있었고 그 이후, 1988년, 1991년, 1992년, 1994년까지 임상시험이 있었으나 그 이후에는 추가적인 임상연구가 없었다¹³⁻¹⁶⁾. 2006년에 과거의 옥수수불검화정량추출물 치주질환치료제에 대한 임상시험 연구결과를 종합적으로 고찰하여 치주건강에 미치는 정확한 작용 메커니즘은 불분명하다고 보고하고 있으나

임상적 유효성 데이터의 통계적 타당성(statistical validity)에 대한 구체적인 분석 정보는 없다¹⁸⁾. 따라서, 환자들은 주로 텔레비전의 광고나 약사의 권유에 의존해서 치주질환치료제의 구매여부를 결정하고, 치과의사들은 환자들에게 의료자문을 제공하거나 치주치료계획을 수립할 때 근거가 되는 치주치료제의 정보의 부족으로 어려움을 겪고 있다.

그러므로, 본 연구의 목적은 우리나라에서 가장 많이 사용하는 치주질환치료제인 옥수수불검화정량추출물 약품의 임상연구들의 임상적 유효성 데이터를 분석해서 통계적 적합성을 검증하여 치과의사들이 진료실에서 치주치료계획을 수립하고 환자와 상담을 할 때 필요한 유의하고 실질적인 정보를 제공하고자 한다.

II. 연구방법과 대상

2014년 3월 1일에 국내에서 옥수수불검화정량추출물로 제조된 치주치료제(인사돌)를 판매하는 제약회사의 홈페이지(www.insadol.co.kr)에서 임상연구를 통하여 효능이 입증되었다고 제시하고 있는 총 5편의 임상연구 논문의 명단을 확보하였다. Pubmed에서 논문의 초록을 찾아서 영어나 한글로 쓰여져 있고 구체적인 임상 데이터가 들어 있는 원문을 구할 수 있는 4개의 논문으로 제한하였다. 즉, 5편 중에서 1편은 폴란드어로 저술되었고 초록만 있어서 정확하고 구체적인 데이터 수집이 불가능하므로 본 연구에서는 제외하였다. 본 연구의 목적에 맞게 통계적 타당성을 분석할 수 있는 9개의 변수로 제한하여 관련 데이터를 추출하였고 그 변수의 종류는 다음과 같다. 1) 연구발표년도 2) 시험대상자의 연령 3) 시험대상자의 표본수 4) 시험기간 5) 치주치료와 병행여부 6) 무작위 시행여부 7) 무작위 시행 후 실험약품의 복용 유무를 제외하고 나머지는 실험군과 대조군이 비슷하게 되었는지 확인여부와 그 결과 8) 복용 후 변화가 생긴 임상지수

에 대한 측정시 바이어스(bias)를 예방하기 위한 이중 맹검법 사용여부 9) 통계적 검증방법의 종류.

III. 결과

1982년의 임상시험은 옥수수불검화정량추출물 약품을 복용하는 실험군과 위약만 복용하는 대조군으로 나누어서 3개월간 치태, 치석, 치은염증, 치주낭, 치아 동요도가 복용 전과 복용 후에 개선되는 변화를 보이는 환자의 비율을 비교하였다¹³⁾. 임상시험의 가장 중요한 요소인 무작위 배정으로 실험군(20명)과 대조군(10명)을 약물복용여부만 제외하고 유사하게 만드는 것이 실패해서 실험군이 대조군보다 훨씬 더 중증의 치주질환자들로 구성되어 있었다. 따라서, 두 군간의 임상지수의 변화의 차이를 비교하여 치주치료제 약품의 유효성을 검증하는 것은 공정하지 않았다 (Table 1).

1988년의 임상시험은 옥수수불검화정량추출물 약품을 단독으로 복용하는 것(10명)과 동시에 기존의 치과진료 즉 치석제거술과 병행하는 것(10명), 구강위생교육과 치석제거술만 병행하는 것(10명), 위약만 복용

하는 것(10명)을 시행하여 치주질환의 치유에 대한 유효성을 출혈, 치은, 치태, 치주낭 변화의 크기로 1개월간 관찰해서 비교하였다¹⁴⁾. 무작위로 실험군과 대조군으로 배정하였으나 무작위배정의 결과를 확인하지 않았고 따라서 무작위배정 결과의 성공 유무를 알 수 없으므로 실험군과 대조군의 차이가 약물 복용 외에 다른 혼란변수(confounding variables)가 작용하여 결과에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한, 약품을 단독으로 복용하는 것과 동시에 기존의 치과진료 즉 치석제거술과 병행하는 것, 구강위생교육과 치석제거술만 병행하는 것을 비교할 때 통계적 유의성 검증을 동시에 실시한 후 통계적 유의성이 입증되면 각 군별로 각각 비교하는 분석을 시행하는 다중비교를 시행하지 않아서 어떤 것이 효과가 제일 치유에 좋은 영향을 주었는 지 구분할 수 있는 근거를 제공하지 못하고 있다¹⁵⁾. 3개의 치료방법을 동시에 검증하는 데 F-statistics가 보고되어 있으므로 ANOVA를 사용한 것으로 추정할 수 있는데 각 군의 표본수가 10명으로 매우 적으므로 정규분포여부가 매우 불확실하므로 비모수 통계분석방법인 Kruskal-Wallis test를 사용하는 것이 더욱 적절하므로 임상시험에서 사용되었던 분석방법도 적합하지 않았다.

Table 1. Assessment of statistical variables of titrated extract of Zea Mays L. unsaponifiable fraction chemotherapeutic agent (Insadol)

Publication	Age (years old)	Sample size	Follow-up period	Randomization	Randomization check	Blinded measurement	Statistical test
Son S.(1982) ¹³⁾	35~66	30 (20:10) patients	3 months	performed	incomplete	performed	Chi-square test
Moahammad AR. et al. (1988) ¹⁴⁾	20~54 (mean 34.1)	40(10:10:10:10) patients	1 month	performed	unclear	unclear	ANOVA
김종관 et al. (1991) ¹⁶⁾	24~60 (mean 40.0)	87 patients (2,056 tooth surfaces)	4 months	performed	unclear	performed	t-test
권영혁 et al. (1994) ¹⁷⁾	29~64 (mean 40.5)	30(15:15) patients (120tooth surfaces)	2 months	performed	unclear	unclear	t-test

1991년의 임상시험은 옥수수불검화정량추출물 약품을 각 각의 치주치료와 병행할 때 약품의 유효성을 검증하기 위하여 87명의 환자의 치아의 3면(근심, 원심, 중앙)을 대상으로 2,056면을 인사돌+구강위생교육 실시하는 것과 위약+구강위생교육 실시하는 것, 인사돌+구강위생교육+치석제거 하는 것과 위약+구강위생교육+치석제거 하는 것, 인사돌+ 구강위생교육+치석제거+치은박리수술 하는 것과 위약+치석제거+치은박리수술 하는 것을 시행하였다¹⁶⁾. 1개월 후에 치주낭깊이, 부착상실, 출혈지수, 치태지수를 이중 맹검법으로 측정하고 실험군과 대조군에서 약품을 치주치료와 병행시 치유의 변화의 크기를 각 각 술전과 술후를 비교하여 그 평균값의 차이의 통계학적 유의성을 paired t-test로 검증해야 하는데 unpaired t-test인지 paired t-test인지 불분명하여서 임상적 유효성을 입증하는 근거가 되지 못하였다¹⁵⁾. 또한 치주치료의 종류별로 실험군과 대조군을 구성할 때 무작위로 배정하였는 지가 불분명하고, 치주치료의 종류 별끼리 비교하는 데이터는 없어서 옥수수불검화정량추출물 약품을 어떤 치주치료와 병행할 때 가장 효과가 좋은 지 판단할 수 있는 근거가 부족하였다.

1994년의 임상시험은 옥수수불검화정량추출물 약품을 기존의 치과진료 중에서 치주관막술을 받은 환자들을 실험군과 대조군으로 무작위로 나누어서 2개월 간 복용하게 하고 치유효과를 측정하기 위해서 객관적 임상지수인 치주낭깊이, 치아동요도, 최대 교합력의 변화를 실험군과 대조군을 별도로 추적하였다¹⁷⁾. 무작위로 실험군과 대조군으로 배정하였는 지 불분명하고, 무작위 배정의 결과도 확인하였는 지 불확실하다. 무작위배정의 성공여부가 불확실하므로 혼란변수가 시험결과에 영향을 주었을 가능성을 확실히 배제하지 못하였다. 실험군은 약품의 복용 전과 복용 후의 변화의 차이를 student t-test로 분석하였고 대조군은 위약의 복용 전과 복용 후의 변화의 차이를 student t-test로 분석하였다. 하지만, 동일한 임상시험 대상자

들의 변화를 시험전과 후에 차이를 비교하는 것이므로 paired t-test를 사용하는 것이 적합하다¹⁵⁾. 또한, 약물을 복용하였던 실험군과 위약을 복용하였던 대조군간의 임상지수의 차이를 직접적으로 비교하는 데이터가 없으므로, 치주관막시술후 치유에 옥수수불검화정량추출물 약품을 복용하는 것이 치유에 효과적인 지 여부를 판단할 수 있는 데이터가 없었다.

IV. 고찰

Table 1에서 보여지듯이, 옥수수불검화정량추출물의 임상적 효과를 검증하는 연구는 1994년 이후로 20년동안 한 건도 없었다. 1994년 이전에 시행된 4개의 임상시험에서 피험자들의 연령대의 범위는 20세에서 66세까지 서로 상이하고 비슷한 연령대에서 시행된 연구가 없으므로, 연구결과를 일반화하여 적용할 수 있는 모집단의 연령대를 몇 세로 정할 지 근거가 부족하다. 70세 이상의 고령 인구계층이 증가하고 있으므로 차후 연구에서는 우리나라 노인인구의 평균기대수명인 82세까지 포함하는 임상시험이 시행되어야 한다. 표본의 크기를 결정하는 기준이나 근거에 관한 데이터는 어떤 임상시험에도 명시되어 있지 않았다. 통계적 유의성을 발견하지 못한 원인이 작은 표본의 크기 때문인 지 아니면 실제로 임상적 유효성이 없어서 인지 평가하기 위해서는 표본크기에 대한 결정과정이 있어야 하고 추후에 표본의 크기의 영향을 평가할 수 있는 신뢰구간도 제시되었어야 한다. 임상적 유효성이 발현되는 시점을 반영하는 관찰(추적)기간은 최소 1개월부터 4개월까지 인데, 역시 잠복기를 고려한 병리학적 근거는 제시되지 않았다. 실험군과 비교군을 약제 복용만 다르고 나머지 변수는 모두 같게 만들어 주는 무작위배정은 모두 시행되었지만 한 개의 임상시험에서는 무작위배정이 실패하였고 나머지 3개의 임상시험은 무작위배정의 결과를 점검하였는 지도 명

시되지 않아서 그 결과의 성공여부도 평가할 수 있는 근거가 없다. 임상지수의 측정과정에서 바이어스를 방지하기 위한 맹검 실시여부는 2개의 임상시험에서 불분명하다. 통계적 유의성에 대한 분석방법은 2개의 임상시험에서 실험군의 약물 복용 전후의 변화를 비교하는 것에 맞지 않았고 1개의 임상시험에서는 표본의 크기와 정규분포 가능성을 고려할 때 비모수방법의 채택에 실패하였고 다중비교까지 완전히 마치지 않아서 치주치료제의 임상적 유의성을 입증할 수 있는 데이터가 존재하지 않았다.

시판중인 경구 치주질환치료제의 일반인들의 인식 조사에서 14%의 응답자들은 현재 경구 치주질환치료제를 복용하고 있고 63%는 장래에 사용할 의향이 있는 것으로 나타났다⁸⁾. 현재 복용중인 응답자들은 약품의 품목을 선택할 때 64.3%는 약사에게, 28.6%는 가족 및 친한 사람한테 의존하였고, 치과 의사에게 문의한 경우는 단 한 사람도 없었다(0%). 또한, 복용하는 이유는, 치과치료는 불필요하다고 판단하는 경우가 42.9%에 달하였고 효과가 있는 것으로 자각적으로 판단하는 경우는 28.6%뿐 이었다. 현재 복용중인 응답자들은 치과에서 치주질환치료제에 대한 정보를 얻는 경우는 12%이고 텔레비전을 통해서 얻는 경우가 52%에 달했다. 치과 의사에게 문의하지는 않지만 치과에서 정보를 얻는 것은 치과의 스태프로부터 정보를 얻는 것으로 해석할 수 있다. 향후에 치주질환치료제를 선택할 때 치과 의사에게 물어보겠다는 응답자는 35%이었고 약사에게 묻겠다는 응답자는 20%였다. 일반인들은 치주질환치료제에 대한 정보를 치과 의사에게 제일 많이 기대하고 있지만 현실에서는 거의 필요한 정보를 공급받지 못하고 있는 정보의 수급과 공급의 불균형이 심각하게 존재한다는 것을 알 수 있다.

하지만, 현재에 국내에서 가장 많이 복용되고 있는 옥수수불검화정량추출물이 주성분인 약품에 대해서도 영어나 한국어로 쓰여진 문헌도 4개에 국한되어 있고 그것도 매우 오래되었으며 각 각의 연구방법과 측정된

임상지수가 다르고 연구결과도 서로 달라서 과학적 지식의 절대 기준(gold standard)인 연구결과의 재현성(replication)이 확립되지 못하는 것이 가장 큰 문제점 중에 하나다. 재현성의 부족은 연구 문헌의 수가 적은 것과 각 연구의 표본수가 작은 것 그리고 연구방법에 객관성을 확보하는 과학적 연구방법의 타당성과 통계적 분석방법의 적합성에 영향을 받는다. 따라서, 기존 연구의 수를 늘릴 수는 없으므로, 본 연구에서는 기존 연구의 데이터를 수집하여 과학적 타당성과 통계적 적절성에 결정적인 영향을 미치는 9개의 변수에 대한 데이터를 2번 반복 측정하여 기록하고 분석하였다. 9개의 변수는 측정자의 주관적 판단이 개입될 수 없는 객관적 데이터의 존재 유무이므로 데이터 측정 시에 바이어스(bias)가 섞였을 가능성은 없다고 사료된다. 또한, 본 연구에서는 임상적 유효성이 입증되어 있다고 제시하는 4개의 연구 전체를 조사하였으므로 표본에서만 발견될 우연의 확률을 추정하는 p-value나 추정되는 모수(母數)의 확률적 신뢰구간(confidence interval)을 구하는 통계적 방법은 사용되지 않았다.

Pubmed에서 “Insadol”이라는 검색어로 총 10편의 문헌이 검색되었고 8편은 영어나 한국어가 아닌 기타 외국어로 저술되어 있었고²²⁾ 1편은 언어는 불명확하였고 1967년도에 발표되어서 본 연구의 대상이 되는 약품이 출시된 1978년 이전이라 본 연구에 포함되지 않았다. 나머지 1편은 본 연구에 포함되었다. 검색된 문헌들이 국내에서 시판중인 옥수수불검화정량추출물 약품과 동일한 것인지 구분하기 어려워서 본 연구에서는 데이터 수집을 국내에서 시판중인 인사들이라는 약품을 시판하는 제약회사의 공식사이트에서 임상연구자료로 제시하고 있는 데이터로 국한하였다⁹⁾. 해당 사이트에는 총 5편의 임상연구 자료가 있었는데 1편은 Pubmed에서 검색된 문헌과 동일하였다. 5편 중에서 1편은 폴란드어로 저술되었고 초록만 있어서 정확하고 구체적인 데이터 수집이 불가능하므로 본 연구에서는 제외하였다^{20, 21)}. 2006년의 연구결과에 의

하면, 옥수수불검화정량추출물(Zea May Extract) 치주치료제와 관련된 데이터는 총 3개의 임상연구와 3개의 실험실연구가 있다고 하며, 임상적인 유효성을 시험하는 3개의 임상연구 중에서 한 개는 임상적 유효성에 의문을 제기하고 있다고 보고하였다²⁸⁾. 본 연구자들이 Pubmed나 해당 제약회사 공식사이트외에 구글을 검색해서 찾은 논문에 의하면, 1970년도에 발표된 동경의과치과대학에서 시행된 임상시험에서도 Insadol[®]이라는 약품을 치주질환 환자에 7개월동안 투여하고 임상효과를 검증한 논문에서도 치료효과에 대한 근거를 발견하지 못하였다고 보고하고 있다²³⁾. 하지만, 시험에 사용되었던 Insadol[®]이 국내산과 같은 약품인지는 확인할 수 있는 방법이 없었지만 상표 등록 표시가 있는 것을 볼 때 연관이 있을 것으로 추정된다.

본 연구의 대상이 되는 제약회사의 홈페이지에 수록되어 있지는 않지만 옥수수불검화정량추출물 치주치료제의 임상적 유효성에 대한 임상연구를 시행한 다른 문헌의 데이터도 분석하였다. 1992년에 발표된 초기 치주염의 치료에 치주치료와 병행하여 옥수수불검화정량추출물 약품을 복용한 임상시험에서도 옥수수불검화정량추출물 약품만 복용한 실험군과 위약을 복용한 대조군은 치유 효과면에서도 아무런 차이도 발견 못하였고, 옥수수불검화정량추출물 약품+ 구강위생교육+치석제거+치은연하소파술을 했던 실험군은 오히려 위약+인사돌+ 구강위생교육+치석제거+치은연하소파술을 했던 대조군보다 부착상실, 출혈지수, 치태지수에서 더 좋지 않은 임상결과를 나타내어서 옥수수불검화정량추출물 약품 복용을 치주치료와 병행하면 오히려 치주치료 효과를 감소시키는 부정적 상호작용(negative interaction)을 하는 것을 입증하는 데이터가 있었다²⁴⁾. 하지만, 치주치료를 4개의 치주치료군에 무작위로 배정하지 않았고 임상지수의 변화를 측정할 때 맹검법 이행과정이 상세히 명시되어 있지 않았기 때문에 임상적 유효성에 대한 데이터는 타당성

(validity)이 입증되지 못하였다. 1991년에 치주질환의 진행된 정도에 따라 진행된 치주염에 치주치료와 병행해서 임상적 유효성을 측정한 연구가 발표되었다²⁵⁾. 하지만, 이 연구에서도 치주치료를 무작위로 배정하지 않았고 임상지수의 변화를 측정시 맹검법 이행과정이 상세히 기재되어 없었다. 같은 해인 1991년도에 발표된 임상연구에서는 중등도의 치주염이 있는 환자들 대상으로 옥수수불검화정량추출물 치주치료제의 임상적 유효성을 검증하였는데, 치주치료를 무작위로 배정하였지만, 무작위의 효과를 확인하지 않았고 임상지수의 변화를 측정시 맹검법 이행과정이 상세히 기재되어 없었다²⁶⁾. 임상연구외에도 실험실에서 동물(용성백서)을 대상으로 옥수수불검화정량추출물 치주치료제의 유효성을 검증하였지만 본 연구는 사람을 대상으로 하는 임상적 유효성 데이터에 대한 연구이므로 제외하였다²⁶⁾.

식품의약품안전처는 2018년부터 의약품허가등록 갱신제 시행을 앞두고 3만여 전 품목에 대한 의약품재평가를 2014년부터 단계적으로 실시하여 올해의 재평가품목 중에서는 치주질환치료제가 포함되어 있고, 유효성을 평가하는데 전문의약품의 경우에는 과학적 근거를 중시하는 반면 일반의약품은 매출현황 및 사용량 등도 하나의 평가지표로 삼겠다는 것이다. 즉, 기업들이 일정 규모 이상으로 제품을 육성하기 위해 그동안 투자해 온 부분을, 국내에서 오랫동안 꾸준히 사용돼 온 일반의약품들이 외국에서 사용되지 않거나 임상시험자료가 없다는 이유만으로 일방적 시장퇴출을 결정하지 않겠다는 것이라고 한다²⁸⁾. 하지만, 전문의약품과 일반의약품을 규정하고 있는 약사법 2조 9항에는 “안전성 및 유효성을 기대할 수 있는 의약품”이라고 명시되어 있다²⁹⁾. 그리고, 본 연구에 의하면 옥수수불검화정량추출물 약품의 효능으로 제품안내서에 명시되어 있는 “치주질환[치아지지조직질환, 치은염, 치주증(유년형 치주염)]³⁰⁾에 대한 유효성을 실증할 수 있는 데이터가 현재로서는 불충분하다. 또한,

2006년 연구에서 나타난 것처럼 현재 치주질환치료제를 복용하는 국민들 중에서 28%만이 효과가 있는 것으로 주관적으로 평가하고 있고¹⁸⁾, 객관적인 재현성을 입증하는 과학적인 근거도 전무한 상태에서 제약회사의 경제적 생존을 보장하기 위해서 임상적으로 무의미한 일반의약품을 계속 국민들에게 복용하도록 방치하는 것은 생명윤리적인 문제는 물론 국제적인 기준에도 맞지 않다^{31, 32)}. 오히려 제약회사의 미래를 생각한다면 지난 4개의 임상시험에서 미비한 점을 거울로 삼아 잘 설계된 임상시험을 신속히 실시하여 안전성과 임상적 유효성에 대한 과학적 근거를 확보할 수 있도록 해당 관련기관에서 격려하고 지원해주어야 한다. 본 연구에서는 우선 치주질환치료제 중에서 가장 많이 사용하는 옥수수불검화정량추출물을 원재료로 사용하는 약품의 임상적 유효성에 대한 데이터를 분석하고 검증하였다. 또한, 제피아스코르브산, 토코페롤칼슘숙시네이트, 카르바조크롬, 염화리소짐이 주성분이고 시장점유율이 27.6%인 다른 경구용 치주치료제의 유효성 임상데이터에 대해서도 추가적인 분석연구를 제안한다²⁾.

현재까지 옥수수불검화정량추출물 치주질환치료제의 임상적 유효성에 대한 연구만 있을 뿐 안전성에 대한 연구는 단 한편도 없었다. 연구 결과만 보고하고 있어서 연구방법이나 표본에 대해서는 구체적으로 확인할 수가 없지만, Widman 판막수술후 옥수수불검화정량추출물 치주질환치료제를 복용하였을 때 위약만을 복용했을 때와 비교해서 방사선 사진에서 치조백선(lamina dura)의 출현율이 훨씬 높다는 것을 보고하고 있다³³⁾. 방사선 사진의 치조백선이 조직학적 절편에서는 Alveolar bone proper인데 치조골 형성을

조절하게 된다. 치아에 움직임이 있을 때 Alveolar bone proper는 fibrous bone을 만들어 내고 치아의 움직임이 멈추면 lamellar bone로 바뀌게 된다. 방사선 사진에서 fibrous bone은 두껍고 선명한 치조백선으로 보이게 된다³⁴⁾. 따라서, 치아 동요도가 없고 치주조직이 건강할 때는 치조백선이 선명하지만³⁵⁾, 치아 동요도가 있는 치주질환 환자에게 옥수수불검화정량추출물 치주질환치료제를 투여했을 때는 치근주위에 fibrous bone 형성을 촉발시켜서 치근주위에 없었던 치조백선이 두텁고 선명하게 재현되며 이것은 오히려 치아 동요도에 좋지 않은 영향을 줄 수 있는 불안정성의 가능성을 검증할 수 있는 안전성 연구도 필요하다^{36, 37)}. 2013년의 연구에 의하면, 비스포스포네이트(bisphosphonate) 투여 후에 골경화증이 생기고 58.3 %의 환자의 치근단 방사선사진에서 치조백선이 두텁게(thickening) 된 것을 보고하는 연구도 있다³⁸⁾.

V. 결론

1. 경구용 옥수수불검화정량추출물 약품은 치주질환[치아지지조직질환, 치은염, 치주증(유년형 치주염)]에 대한 임상적 유효성을 입증할 수 있는 데이터가 부족하다
2. 우리나라에서 고령화되는 인구구조, 고령자의 치주질환의 유병률, 경구용 치주질환제에 대한 선호도를 고려하여 경구용 치주질환제의 유효성과 안전성을 과학적인 데이터로 검증할 수 있도록 잘 설계된 임상시험이 신속히 이루어져야 한다.

참 고 문 헌

1. 치주질환유병률: 성별, 만19세이상, 사회경제적위 치지표별, 2012년 국민건강통계. 보건복지부, 질병 관리본부. 2013.
2. 치과의료연감. 대한치과의사협회 치과의료정책연구 소 2014.
3. 이수경, 이강욱, 장기완. 발거치아(拔去齒牙) 관찰 에 의한 한국인의 발치원인분석. 대한구강보건학회 지. 2001;25(2):139-63.
4. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. J Periodontol. 2005;76(11):1910-8.
5. 현존 자연치아수; 성별, 만19세이상, 사회경제적위 치지표별, 2012년 국민건강통계. 보건복지부, 질병 관리본부. 2013.
6. Shangase SL, Mohangi GU, Hassam-Essa S, Wood NH. The association between periodontitis and systemic health: an overview. SADJ. 2013;68(1):8, 10-12.
7. Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, Lip GY, Thackray S. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. Curr Med Res Opin. 2008;24(6):1635-43.
8. Minn YK, Suk SH, Park H, Cheong JS, Yang H, Lee S, Do SY, Kang JS. Tooth loss is associated with brain white matter change and silent infarction among adults without dementia and stroke. J Korean Med Sci. 2013;28(6):929-33.
9. Park H, Suk SH, Cheong JS, Lee HS, Chang H, Do SY, Kang JS. Tooth loss may predict poor cognitive function in community-dwelling adults without dementia or stroke: the PRESENT project. J Korean Med Sci. 2013;28(10):1518-21.
10. 혈관생성억제제를 이용한 비만억제제, 항암제, 치 주질환치료제 개발기술. 보건산업기술센터. 2007.
11. 다빈도 상병 순위별 현황. 2013년 진료비통계지표, 건강보험심사평가원. 2014.
12. 스카이데일리. 2014.03.21
13. Son S. Influence of standard extract of the unsaponifiable fraction of Zea Mays L on prionidal disease. Quintessence Int. 1982;13(8): 1-7
14. Moahammad AR, Sintes JL, Semanya K. Use of an adjunct systemic chemotherapeutic agent for the control of periodontal disease. Clin Prev Dent. 1988;10(5):18-25.
15. 남민숙, 전창길, 한경윤, 김병옥, 신광웅. 대한치주 과학회지에 게재된 학술논문의 통계분석에 대한 평가. 대한치주과학회지. 2000;30(3):699-706.
16. 김종관, 채중규, 조규성, 문익상, 최성호. Zea Mays L.불검화 정량추출물의 치주염 치료효과에 대한 임상적 연구. 대한치주과학회지. 1991;21(2):225-31.
17. 권영혁, 이만섭, 양승한, 김영, 박준봉. 치주수술 후 Zea Mays L.투여가 치유과정에 미치는 영향에 대한 임상적 연구. 대한치주과학회지. 1994;24(3):649-60.
18. 손강배, 양병근, 이철우, 김태일, 구영, 한수부. 시 판중인 경구 치주질환치료제의 효과에 대한 일반 인 인식도 조사. 대한치주과학회지. 2006;36(1):179-94.
19. http://www.insadol.co.kr/product/product__03_01.asp, 2014년 3월
20. Banach J, Syry ska M. Insadol in the treatment of periodontal diseases. Czas Stomatol. 1987;40 (1):65-8.
21. Diggle PJ, Chetwynd AG. Statistics and scientific method. 1st edition. Oxford University Press. 2011.
22. Marxer MA, Studer-Stäheli C. Clinical study on the effectiveness of Insadol. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd. 1978;88(5):582-91.
23. Kohji S; Hitoshi K; Kohji H; Hideaki S; Teruaki Y; Hiroyuki S. "Double-Blind" study of Insadol® pills on periodontal disease. J Japanese Soc Periodontology. 1970;12(2):28-35.
24. 김현영, 조규성, 채중규, 김종관. Zea Mays L. 불 검화 정량 추출물의 초기 치주염 치료효과에 대 한 임상적 연구. 대한치주과학회지;1992;22(1):59-67.
25. 오제익. 진행된 치주염에서 Zea Mays L. 불검화 정량 추출물의 치료효과에 대한 임상적 연구. 연 세대학교 대학원 치의학과 석사학위논문. 1991.

참 고 문 헌

26. 임완규. Zea Mays L. 불검화 정량 추출물의 중등도 치주염의 치료효과에 대한 임상적 연구. 연세대학교 대학원 치의학과 석사학위논문. 1991.
27. 민원기, 이만섭. Ascorbic acid와 Zea Mays L.의 불검화 정량추출물이 치주염 치유에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 대한치주과학회지. 1988;18(2):6-23.
28. 약사신문. 2014.1.15
29. 약사법. 국가법령정보센터. <http://www.law.go.kr/LSW/lsInfoP.do?lsiSeq=142993#0000>
30. 인사돌 제품설명서 (코드번호 002345-001)
31. Jasny BR, Chin G, Chong L, Vignieri S. Data replication & reproducibility. Again, and again, and again....Introduction. Science. 2011;334(6060):1225.
32. Benatar SR., Singer PA. A new look at international research ethics. British Med J. 2000;321(7264):82476.
33. 최상목, 한수부, 황광세. Zea Mays L.의 불검화 정량추출물(DENTADOL®)이 외과적 치주치료후의 치유에 미치는 효과에 관한 임상적 연구. 대한치주과학회지. 1989;19(1):131-2.
34. Massler M. The lamina dura in roentgenographic interpretation: Changes during tooth movement: Angle Orthodontist.1945;15:3-17
35. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of radiographic crestal lamina dura for predicting periodontitis disease-activity. J Clin Periodontol. 1994;21(9):571-6.
36. Greenstein G, Polson A, Iker H, Meitner S. Associations between crestal lamina dura and periodontal status. J Periodontol. 1981;52(7):362-6.
37. Goldacre B. Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients. 1st Edition. Faber & Faber, New York, 2014.
38. Moeini M, Moeini M, Lotfizadeh N, Alavi M. Radiography finding in the jaws in children taking bisphosphonate. Iran J Ped Hematol Oncol. 2013;3(3):114-8.