

비외과적 치주치료시 30% Minocycline을 함유한 Polycaprolactone Strip(미노클린 침부제®)의 부가적 효과

지석호* · 이용무* · 한수부* · 최상묵* · 정종평* · 류인철* · 구 영* · 엄흥식**

*서울대학교 치과대학 치주과학교실

**강릉대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

여러 연구들을 통해서 치주질환의 발생과 진행에 치은열구내의 세균이 중요한 역할을 한다는 사실이 익히 알려져 왔고¹⁻³⁾, 특히 치주질환의 특정한 형태가 일부 특정한 세균과 관련이 있음이 알려지게 되면서 질환의 원인으로 의심되는 세균을 선택적으로 제거 혹은 성장을 억제할 수 있는 항생제의 사용에 많은 관심과 연구가 있어 왔다^{4, 5)}.

치주질환의 치료를 위한 항생제요법의 방법으로는 경구복용을 통한 전신적 투여, 구강항균용제를 이용한 구강세척 및 전문가에 의한 치은열구세척, 그리고 국소약물송달방법을 이용한 항생제의 치주낭내 투여 방법 등이 있다. 하지만 성공적인 항생제 요법의 가장 중요한 요건이 항균 혹은 정균 가능한 유효농도로 항생제가 치주낭기저부에 도달할 수 있느냐에 관한 문제라는 측면⁶⁾에서 볼 때, 병소부위에 직접 투여함으로써 유효한 약물농도로 장기간 유지가 가능하다는 점에서 국소약물송달방법은 치주질환의 특성상 효과적인 약물투여체계로 보인다.

현재 흔히 사용되고 있는 대표적인 치주질환을 위한 국소약물송달 항생제제로는 tetracycline fiber, metronidazole dental gel, chlorhexidine chip,

minocycline gel, doxycycline polymer 등이 있다⁷⁻⁹⁾. 여러 연구들에서 이 제제들의 투여에 의한 효과적인 결과들이 보고되고 있지만, 단독 투여시 치석제거술 및 치근활택술보다도 효과적인지 혹은 기계적인 치료법 없이 이들 약물의 투여만으로 치주질환의 치료의 효과를 얻을 수 있을지, 그리고 치석제거술 및 치근활택술과 함께 사용할 때에 유의한 부가적 치료효과가 있는지에 관해서는 여러 연구들 간에 상당한 차이를 보이고 있어서 이에 대한 평가를 위해서는 보다 조절되고 누적된 장기적 임상결과가 필요한 상황이라고 하겠다.

이 연구에서 사용된 약물담체인 polycaprolactone은 약물송달제제, 보철물, 봉합사등에 사용되는 생분해성 polyester족의 하나이다¹⁰⁾. Minocycline은 반합성 tetracycline계열의 광범위 항생제로 반감기가 길고 혈중내 지속시간이 긴 장점이 있으며, 치주조직내 교원질분해효소의 활성을 저지하는 기능과 섬유아세포의 부착성을 증진시키는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 김 등¹²⁾은 20% 및 30%의 minocycline을 함유한 polycaprolactone제제가 실험실적으로 7일간 유효농도의 약물방출능이 있음을 확인하였고, 최 등¹³⁾은 치주낭내에 삽입된 30% minocycline이 함유된 polycaprolactone 제제가 7일간 치은열구내에서 고농

*이 연구는 1998년도 서울대학교병원 임상연구비(01-98-068)의 지원에 의한 것임

도의 약물을 유리함을 확인한바 있으며 또한 이 제제의 치은섬유아세포에 대한 세포독성 측정결과 주목할만한 세포독성을 확인할 수 없었다. 임 등¹⁵⁾도 구강 점막독성 및 치은조직에서의 생분해에 관한 연구에서 가토의 치은조직내에 영구히 매립된 이 제제가 주위조직에 염증작용이나 유해작용 없이 생분해됨을 확인한 바 있다. 신 등¹⁶⁾도 이 제제의 만성변연성 치주염에서의 유효성 및 안전성을 확인하였다. 김과 신¹⁴⁾은 30% minocycline polycaprolactone을 투여한 4mm 이상의 진행된 치주염환자에서 위약에 비해 유의한 임상적 개선과 균비율에 효과적임을 보고한 바 있고, 김과 신¹⁷⁾도 0.1% chlorhexidine의 치은연하세척과 30% minocycline polycaprolactone의 효과를 평가하였는데 두군에서 모두 유의한 임상적 개선의 결과를 확인하였다. 김 등^{18, 19)}도 이 제제를 5mm 이상의 치주낭을 가진 성인형치주염환자에 사용하였을 때 위약에 비해 현저한 임상 및 미생물학적 치료효과를 확인하였다. 최 등²⁰⁾은 급속진행형 치주염환자에 대한 이 제제의 임상 및 미생물학적 효과를 확인하였다. 하지만 이 제제의 장기적인 임상결과는 부족하며, 전통적 비외과적 치료와의 비교 및 부가적 사용시 예의 효과에 관한 연구는 아직 보고된 바 없다.

이 연구의 목적은 성인형 치주염 환자에게 30%의 minocycline이 함유된 polycaprolactone strip(미노클린 침부제[®])을 단독 혹은 비외과적인 치주치료방법인 치석제거술 및 치근활택술에 부가하여 투여하였을 때, 임상적 변화를 장기적으로 살펴봄으로써 이 약제의 치주질환 치료제로써의 효과를 평가하는데 있다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

치은연상 치석제거술 및 치태관리 교육후 2주후에 까지 출혈이 있는 4mm이상의 치주낭을 각 4분약당 1개 이상 가진 성인형 치주염환자 12명을 대상으로 하였다. 연구대상자는 22-60세의 남자 5명 및 여자 7명이었으며 평균연령은 46.1±9.8세 였다. 이 연구에서

는 감염성 심내막염등 예방적 항생제투여가 필요한 경우, 임신이나 수유기의 여성, 치료시작 1개월 이내에 항생제를 사용한 경우, candida증의 기왕력이나 임상적 징후가 있는 환자, tetracycline계통의 항생제에 과민증이 있는 환자 및 필요로 하는 연구기간 내에 유지관리가 되지 못할 것으로 예상되는 환자는 제외하였다.

2. Minocycline Strip

이 연구에서 사용된 minocycline strip 제제(미노클린 침부제[®], 동국제약, 서울)는 polycaprolactone에 minocycline을 함입시켜 제조된 치주질환치료를 위한 국소약물송달체제로 네모서리가 둥글고 중앙부분이 잘룩한 아령모양의 직사각형 황갈색 필름으로 5.7mg의 필름중 1mg의 minocycline · HCl이 함유되어 있다.

3. 연구방법

실험기간 중 피험자와 임상 측정자는 실험군의 배정내용을 모르게 하여 이중맹검을 유지하였고 임상 시술자와 임상측정자는 각기 다른 사람으로 하여 시행하였다. 시험대상으로 가능한 환자에게 치은연상 치석제거술을 실시하고 치태관리교육을 실시한 후 2주후에 재내원하였을 때, 임상제검사를 실시하고 탐침시 출혈이 있는 4mm 이상의 치주낭을 가진 치아가 4분약당 최소 1개이상 있는 환자를 대상으로 하여 치아유형 및 치주낭깊이가 유사한 치아를 각 4분약에서 1개씩 고른 후 다음의 4군으로 무작위로 배정하였다. 실험1군(RP)은 대조군으로 하여 치석제거술 및 치근활택술을 국소마취하에 실시하였고, 실험2군(RP+MC)은 치석제거술 및 치근활택술후 치주낭내에 minocycline strip을 삽입하고 1주후에 제거하였다. 실험3군(MC)은 치근활택술 없이 minocycline strip만을 치주낭내에 삽입하여 1주간 유지한 후 제거하였고, 실험4군(MCx2)은 각 1주씩 연속하여 2회 minocycline strip을 삽입하여 2주간 유지한 후 제거하였다. 실험1군의 경우는 치석제거술 및 치근활택술

후 1주후에 재내원시켜서 잔존치석을 철저히 검사하고 제거하였다. 실험2군의 경우는 치석제거술 및 치근활택술 1주후에 삽입한 minocycline strip을 제거하고 잔존치석을 검사, 제거하였다. 실험3군은 minocycline strip 삽입 3일 후에 재내원하게 하고 strip 탈락여부를 조사하여 만약 탈락된 경우에는 새로운 strip을 재삽입하고 4일 후 제거하였다. 실험4군은 실험3군의 처치방법으로 연속하여 2주간 2회에 걸쳐 minocycline strip을 삽입하였고 각 strip 삽입후 3일 후 재내원 시켜 탈락여부를 확인하여 탈락시 새로운 strip 으로 재삽입하였다. 시험시작시점에서 구강 위생교육을 각 환자에게 다시 실시하였으며 처치 1개월, 3개월 및 6개월 후에 재내원시켜서 임상재검사를 실시하였다.

4. 임상검사

시험시작 기준점(baseline, 0), 술후 1개월, 3개월 및 6개월에 1) 치태지수(Plaque Index, Silness & L  e)²¹⁾, 2) 탐침시 출혈여부(Bleeding on probing), 3)치주낭 깊이(Probing Pocket Depth) 및 4) 부착수준(Clinical Attachment Level)이 측정되었으며, 각 시험대상치아

를 6부분으로 나누고, 탐침시 출혈이 있는 4mm 이상의 치주낭이 있는 단위를 실험대상단위로 하여 측정하였다.

5. 통계분석

각 기간별, 실험군별로 측정된 측정값들은 우선 각 실험군내에서 기간경과에 따른 치료효과를 평가하기 위해 각 기간별 측정치를 시험시작기준점의 측정치와 비교하여 paired t-test(<0.05)로 통계적 유의성을 검정하였으며, 각 기간내에서 실험군간의 비교는 분산분석법(ANOVA)을 이용하여 Tukey test(<0.05)로 각 군간의 치료효과의 차이를 검정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 치태지수

치태지수 측정결과, 실험군 모두에서 처치후 1, 3 및 6개월에서 시험시작기준점에 비하여 유의하게 감소하였으나 각 기간내에서 실험군간의 차이는 인정되지 않았다(Table 1).

Table 1. Plaque Index(mean±SD)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP+MC)	Group 3(MC)	Group 4(MC×2)
0	1.58±0.51	1.50±0.52	1.58±0.51	1.67±0.49
1	0.83±0.39*	0.92±0.29*	1.00±0.43*	1.08±0.51*
3	1.00±0.43*	0.92±0.29*	1.08±0.51*	1.00±0.74*
6	1.17±0.45*	1.00±0.43*	1.16±0.39*	1.08±0.52*

*significantly different from baseline (P<0.05)

Table 2. Percent of Bleeding on Probing(%)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP+MC)	Group 3(MC)	Group 4(MC×2)
0	100	100	100	100
1	41.7	33.3	50.0	50.0
3	50.0	41.7	58.3	58.3
6	67.7	58.3	67.7	67.7

2. 탐침시 출혈

각 실험군 모두에서 처치후 1, 3 및 6개월 측정결과 탐침시 출혈율이 실험 2군에서 가장 낮게 나타났다. 실험군 모두에서 처치후 1개월에는 모두 감소하였으나 3개월 및 6개월에서 약간씩 출혈성향이 증가하는 경향을 보이고 있다(Table 2).

3. 치주낭깊이

시험시작기준점에서의 각 군에서의 치주낭깊이는

실험군간에 유의한 차이는 없었다. 처치후 1, 3 및 6개월 후의 치주낭깊이 측정결과 모든 실험군에서 실험시작기준점에 비해 유의한 치주낭 감소가 확인되었으며, 모든 경과기간에서 실험2군에서 가장 낮게 나타났다. 처치후 1개월 경과후의 치주낭 깊이에서는 실험군간에 유의한 차이는 인정되지 않았으며, 처치후 3개월 및 6개월에서 실험군간에 유의한 차이가 나타나기 시작하였는데, 처치후 3개월의 결과에서 실험 1군, 3군 및 4군에 비하여 실험2군에서 유의하게 낮은 치주낭 깊이를 보이고 있었다. 처치후 6개월의 결과에서는 실험2군에서 실험1군 및 3군에 비하여 유의하

Table 3. Probing Pocket Depth(mean±SD in mm)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP+MC)	Group 3(MC)	Group 4(MCx2)
0	5.50±0.52	5.17±0.83	5.25±0.75	5.08±0.79
1	4.00±0.74*	3.83±0.83*	4.08±0.79*	3.67±0.98*
3	4.08±0.51*, ⁺⁽²⁾	2.91±0.29*, ^{+(1,3,4)}	4.08±0.67*, ⁽²⁾	3.75±0.92*, ⁺⁽²⁾
6	4.16±0.72*, ⁺⁽²⁾	3.08±0.67*, ^{+(1,3)}	4.25±0.45*, ⁺⁽²⁾	3.83±0.94*

*significantly different from baseline (P<0.05).

^{+()}significantly different from those shown parenthesis at each periods (P<0.05).

Table 4. Reduction of Probing Pocket Depth(mean±SD in mm)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP+MC)	Group 3(MC)	Group 4(MCx2)
1	1.50±0.67	1.25±0.62	1.17±0.83	1.42±1.08
3	1.42±0.67 ⁺⁽²⁾	2.33±0.89 ^{+(1,3,4)}	1.17±0.71 ⁺⁽²⁾	1.33±0.98 ⁺⁽²⁾
6	1.33±0.89	2.00±0.60 ^{+(3,4)}	1.00±0.67 ⁺⁽²⁾	1.25±0.87 ⁺⁽²⁾

^{+()}significantly different from those shown parenthesis at each periods (P<0.05).

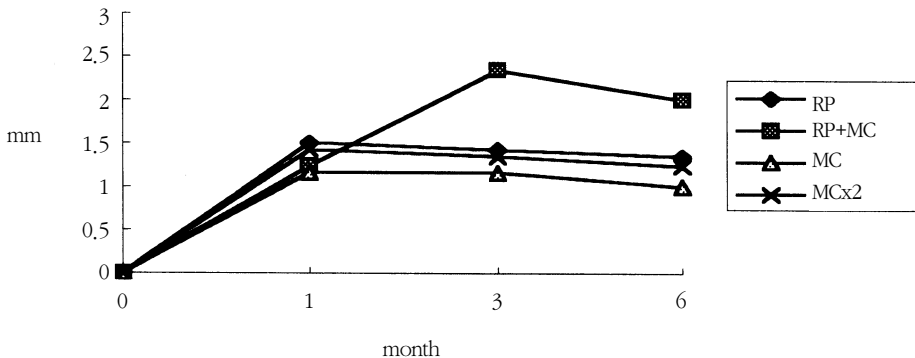


Figure 1. Mean reduction of probing pocket depth

게 낮은 치주낭깊이가 확인되었다. 실험2군의 경우는 처치후 3개월 경과시까지 치주낭깊이가 시간 경과에 따라 감소하다가 6개월 후에는 다시 반등하는 경향을 보이고 있었고, 실험 1군, 3군, 및 4군에서는 처치후 1개월 경과시까지의 치주낭깊이의 감소현상을 보이고 있었으나 3개월 부터 6개월 경과시까지 약간씩 증가 되는 경향을 보이고 있었고, 이들간의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

치주낭 깊이의 감소량을 측정한 결과, 처치후 1개월 경과시에는 실험1군에서 가장 큰 치주낭깊이의 감소를 보였으나 각 실험군간의 차이는 유의하지 않았다. 실험2군에서 처치후 3개월 및 6개월 경과후의 치주낭 감소량은 가장 크게 나타났는데, 처치 3개월 경과후까지는 증가하다가 6개월 경과시에는 약간 감소하였다. 반면 실험1군, 3군 및 4군에서는 처치 1개월 경과후의 치주낭깊이 감소량이 가장 컸고 3개월 및 6개월 경과시까지 치주낭깊이 감소량이 점점 줄어드는 경향을 보였으며, 이들간의 유의한 차이는 없었다(Table 4, Figure 1).

4. 부착수준

시험시작기준점에서의 각 군간에 부착수준의 유의한 차이는 없었다. 처치후 기간경과에 따른 부착수준의 변화를 보면, 모든 실험군에서 실험 경과후 1개월까지는 유의한 부착수준의 감소가 확인되었고 실험 2군을 제외한 모든 군에서 3개월 경과후부터는 다시 증가하는 경향을 보였다. 실험 2군에서는 처치후 3개월까지 부착수준이 감소하다가 6개월 경과후에는 다시 증가하는 경향이 확인되었다. 경과기간별 부착수준의 각군간 차이를 보면, 모든 경과기간에 걸쳐 실험 2군에서 가장 낮은 부착수준을 보였는데, 처치후 1개월경과시에는 유의한 차이가 인정되지 않았고 3개월 및 6개월 경과시에 실험 1군 및 3군에 비해 유의하게 낮았다. 측정기간 모두에서 실험1군, 3군 및 4군간에는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(Table 5).

부착증진의 측정결과, 모든 경과기간에서 실험2군의 부착증진량이 가장 크게 나타났으나, 처치후 3개월 후에서만 다른 실험군에 비해 유의한 차이가 인정되었다. 실험 2군의 경우 처치후 3개월까지는 부착증진이 증가하다가 6개월 경과후에는 다시 감소경향이 보였으나 실험1군, 3군 및 4군의 경우는 3개월 및 6개월까지 계속 감소하는 경향이 나타났다. 모든 측정기

Table 5. Clinical Attachment Level(mean±SD in mm)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP±MC)	Group 3(MC)	Group 4(MC×2)
0	5.92±0.51	5.67±0.65	5.67±0.65	5.42±0.51
1	5.33±0.49*	4.83±0.39*	5.00±0.43*	4.83±0.57*
3	5.41±0.51* ⁺⁽²⁾	4.25±0.45* ^{+(1,3)}	5.17±0.94 ⁺⁽²⁾	4.92±0.78
6	5.58±0.51 ⁺⁽²⁾	4.58±0.39* ^{+(1,3)}	5.33±0.78 ⁺⁽²⁾	5.08±0.67

*significantly different from baseline (P<0.05).

^{+()}significantly different from those shown parenthesis at each periods(P<0.05).

Table 6 Clinical Attachment Gain(mean±SD in mm)

month	Group 1(RP)	Group 2(RP±MC)	Group 3(MC)	Group 4(MC×2)
1	0.58±0.51	0.75±0.45	0.58±0.52	0.67±0.49
3	0.50±0.52 ⁺⁽²⁾	1.42±0.67 ^{+(1,3,4)}	0.42±0.90 ⁺⁽²⁾	0.50±0.90 ⁺⁽²⁾
6	0.42±0.67	1.08±0.58	0.33±0.78	0.33±0.89

^{+()}significantly different from those shown parenthesis at each periods(P<0.05).

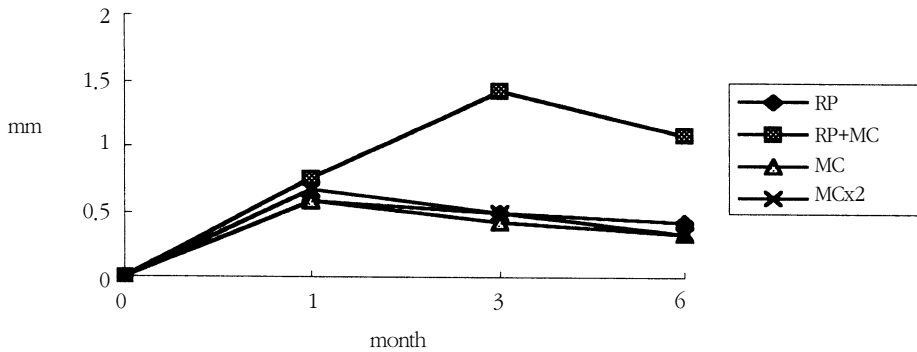


Figure 2. Mean clinical attachment gain

간에서 실험1군, 3군 및 4군간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6, Figure 2).

IV. 총괄 및 고찰

Minocycline은 반합성 tetracycline으로 지용성이 tetracycline 보다 더 크고 혈청반감기가 더 길며 노배출이 낮은 성질이 있으며, Ciancio등²²⁾에 의하면 경구 투여시 혈청 내보다 치은열구액에서 5배 정도 높은 농도를 보인다고 하였는데, 하루 150mg을 8일간 투여시 48시간 후에 치은열구액 내에 6.6-15.9 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도를 유지하였으며 8일 이상 치은연하치태 및 치은염증이 감소하는 것으로 보고하였다. 또한 국소도포용으로 17가지의 항생제를 비교 관찰한 Baker등²³⁾의 연구에 의하면 minocycline이 가장 우수한 substantivity를 가지고 있으며, 현재 가장 유력한 치주 병원균으로 인정되고 있는 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* 등에 대한 우수한 억제능력이 확인된 바 있다. 또한 minocycline은 교원질분해효소에 대한 억제능력이 있어 치주질환치료의 보조적 수단으로 유용하다는 것이 밝혀진 바 있다. 따라서 minocycline이 치주치료를 위한 국소약물송달 항생물질로서 적합한 항생제로 생각된다.

이 연구에서 사용된 minocycline strip은 이전의 연구¹³⁾에서 생체내 실험결과 열구내 삽입 후 24시간 경과 후 minocycline의 열구내 검출결과 1,319 $\mu\text{g/ml}$ 이며

8일째에 553 $\mu\text{g/ml}$ 로 대부분의 혐기성세균에 대한 최소성장억제농도(MIC) 보다 충분히 높게 유지됨이 확인된 바 있다. 이를 근거로 이 제제가 치주낭내에 한번의 삽입으로 1주이상 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각하여 이 연구에서도 strip의 유지기간을 1주로 하여 시험을 실시하였다. 이 연구의 결과에서 치근활택술의 시행 없이 minocycline strip의 단독 투여하는 단일요법(monotherapy)만으로 치근활택술에 준하는 치주낭 감소 및 부착증진 효과가 있는 것으로 나타났으며 minocycline strip의 1회 및 2회 연속투여간에 유의할 만한 임상적 결과차이는 나타나지 않았다. 이는 minocycline strip의 치주낭내에서의 약물방출기전상 1회의 투여만으로도 1주이상 치주질환원인균에 대하여 충분히 유효한 억제 농도를 유지하기 때문인 것으로 생각된다.

이번 연구에서 확인된 6개월간의 결과에서는, minocycline strip만의 단일 요법으로 치근활택술과 비슷한 임상적 효과를 보였다. 이것은 다른 제제를 사용한 여타의 연구들²⁴⁻³¹⁾과 비슷한 결과이지만, 과연 국소약물송달요법에 의한 항생제의 투여만으로 전통적인 치주치료의 방법을 대신할 수 있을 지에 대해서는 아직은 확신할 수 없는 상황이다. 대부분의 연구에서 국소약물송달법에 의한 항생제 투여로 치석 제거술 및 치근활택술과 비슷한 임상적 개선을 보인다는 보고를 하고 있지만, 항생제 사용에 의한 내성균의 발현의 문제와 치근면에 부착된 치석제거 없이 항생제 요법만으로 완전한 병원성세균의 제거가 가능

할 지에 관한 문제 그리고 제거되지 않은 치석이 치태 축적의 소인이 될 수 있으며 또한 항생제의 국소투여 만으로는 치근백악질의 깊숙히 내재한 내독소를 해결할 수 없다는 문제들로 해서 아직은 국소약물송달 방법이 전통적인 치근청소술식을 완전히 대체할 수 있을 것이라는 고안은 무리가 있어 보인다. 하지만 strip이나 gel등의 제형은 치근활택술보다는 시술이 간단하고 치근백악질을 제거하지 않으므로 지각과민증이 나타날 염려가 없어서 환자에게도 보다 편안한 시술이 된다는 측면에서 장점이 있다.

일반적으로 여러 종의 국소약물송달제제의 단일사용시의 임상적 효과에 관해서는 대부분 인정하고 있지만²⁴⁻³¹ 치석제거술 및 치근활택술과 동반 사용하는 복합요법에 관한 부가적 효과에 관하여는 여러 연구들 간에 상당한 차이를 보이고 있다. Tetracycline fiber의 경우, 치근활택술만을 시행한 것에 비해 이를 동반 투여하였을 때 별다른 부가적인 효과가 없는 것으로 평가한 보고들^{25, 26, 32}이 있는 반면, 치근활택술 단독시행시보다 복합요법에서 보다 효과적인 결과를 얻은 보고들³³⁻³⁵도 있다. 25% metronidazole gel³⁶⁻³⁸ 및 25% minocycline gel³⁹⁻⁴¹의 경우에도 치근활택술과 병용시 치근활택술을 단독시행한 경우보다 효과적인지에 관한 연구들에서도 보고들 간에 이견이 있다. Doxycycline polymer의 경우는 치근활택술에 부가하여 치주질환의 증상개선에 부가적 도움은 없는 것으로 보고되고³¹ 있고, chlorhexidine chip의 경우는 치석제거술과 치근활택술에 부가적 효과가 있는 것으로 보고되고 있으나⁴² 임상적으로 의미가 있는 정도는 아닌 것으로 보인다. 이 연구에서는 음성대조군이 없이 치근활택술을 양성대조군으로 하여 minocycline strip의 1회 단독 및 2회 연속투여에 의한 항생제만의 단일요법 그리고 치근활택술에 부가하여 투여시의 복합요법(combined therapy)의 효과를 비교하고자 하였다. 연구결과 모든 실험군에서 치은염증 및 치주낭감소 그리고 부착증진의 효과를 보였는데, 치근활택술과 함께 minocycline strip을 투여한 군에서 치근활택술만을 시행한 군이나 minocycline strip만을 투여한 군에 비해 각 경과기간에서 여러 임상지표에 대한 개선효과가 가장 높게 나타났다. 이것

은 치근활택술만을 시행하는 것보다 minocycline strip을 함께 사용하였을 때 부가적인 효과가 있음을 보여주고 있는 것인데, 시술 6개월 경과후의 결과에서 치주낭깊이의 감소효과(2.00 vs. 1.33 mm) 및 부착증진효과(1.08 vs. 0.42 mm)가 치근활택술만을 시행한 군보다 높게 나타나고 있다. 이 것은 tetracycline fiber를 이용한 Newman등의 6개월 연구보고(치주낭 깊이감소: 1.81 vs. 1.08mm, 부착증진 1.08vs. 0.58 mm)³³와 유사한 결과이다.

이 연구에서 처치후 시간경과에 따른 추이를 볼 때, 처치후 1, 3 및 6개월 후의 치주낭깊이 측정결과 모든 실험군에서 시험시작기준점에 비해 유의한 치주낭 감소가 확인되었으나, 치근활택술에 부가하여 minocycline strip을 투여한 군에서만 3개월까지 지속적인 치주낭 감소현상을 보였고 다른 군들은 모두 1개월 경과시 까지만 감소하다가 이후 6개월까지 다시 반등하는 경향을 보이고 있다. 부착수준의 측정결과를 보면, 치근활택술에 부가하여 minocycline strip을 투여한 군에서만 6개월까지 모든 경과기간에서 시험시작기준점에 비해 유의한 감소가 확인된 반면, 치근활택술군은 3개월까지 그리고 minocycline strip만을 투여한 군들에서는 1개월 경과후에서만 유의한 감소가 확인되고 있으며, 부착수준의 시간 경과에 따른 증감현상 역시 치주낭깊이의 증감현상과 비슷한 양상을 보이고 있다. 이것은 치근활택술에 더해 minocycline strip을 투여했을 때 치주낭 감소 및 부착증진의 효과가 치근활택술만을 시행했을 경우나 minocycline strip만을 투여했을 때 보다 안정되게 유지되고 있음을 나타내는 것이다. Killoy등⁴³은 1년간의 연구결과 1-2회의 tetracycline fiber의 사용한 군에서 전통적인 3개월 간격의 유지관리를 시행하였을 때 보다 효과적인 임상결과를 얻음을 근거로 tetracycline fiber를 사용함으로써 치주질환 환자의 유지관리를 위한 재방문 간격을 연장할 수 있을 것으로 제시한 바 있다. 이 연구의 결과에서도 minocycline strip의 부가적 사용으로 치주낭의 재발 및 부착상실의 진행을 저지하는 효과를 보여주고 있는데 이것은 치주질환환자의 유지관리에 전통적인 방법의 부가적 수단으로 유용하게 이용될 수 있음을 시사하는 것이

라 하겠다. 하지만 이 연구나 Killoy 등의 연구⁴³⁾는 모두 대상환자의 수가 적고 치주질환의 심도에 따른 계층화에 대한 고려가 충분치 않아 조심스런 해석이 필요할 것으로 보인다.

이 연구 뿐만 아니라 다른 제제를 이용한 여타의 연구에서 국소약물송달 항생제제의 부가적 효과에 관한 연구들간에 상당한 임상적 결과의 차이를 보이고 있다. 따라서 이들 연구의 각기 다른 결과를 해석하는 데에는 몇 가지 고려해야 할 요인들이 있을 것으로 본다. 우선 대상환자의 수 및 질환의 성격과 진행 정도에 있어서 여러 연구들간 차이를 보이고 있다. 이 연구에서는 성인형 치주염환자를 대상으로 하여 split mouth design으로 장기적인 관찰을 의도하였지만, 대상환자수가 적어서 치주낭 심도에 따른 계층화에 대한 고려가 이루어지지 못한 한계가 있을 것으로 생각된다. 둘째로 각 연구들간에 사용한 항생제의 종류에 따른 치주질환세균의 감수성의 차이 및 사용한 제형에 따른 약물 방출기전과 유효농도의 유지기간등의 요인을 들 수 있다. 치주병원균의 특이성 및 병소의 특수성을 생각할 때 이 점은 국소약물송달항생제제의 효과를 평가하는데 아주 절대적인 요인으로 생각된다. 이 연구에서 사용한 minocycline strip의 치주병원균에 대한 감수성 및 치은열구내 방출역학은 이미 이전의 연구들^{12, 13)}을 통해서 확인된 바 있다. 마지막으로 관찰기간에 대한 고려를 들 수 있는데 국소약물송달제제를 이용한 치주질환치료에 관한 현재까지의 임상연구들이 대부분 1년 미만의 단기간 보고여서, 정확한 결과평가와 해석을 위해서는 보다 잘 조절된 장기간의 추적연구가 필요할 것으로 보인다.

V. 결론

성인형 치주염 환자에게 30%의 minocycline이 함유된 polycaprolactone strip(미노클린 첨부제[®])의 효과를 평가하고자 split mouth design으로 4가지 실험군 즉, 치근활택술만을 시행한 군(실험1군), 치근활택술 및 minocycline strip을 1회 투여하여 1주간 유지한 군(실험2군), minocycline strip을 1회 투여하여 1주간 유지한 군(실험3군), minocycline strip을 1주씩 연속

하여 2회 투여한 군(실험 4군)에 대하여, 6개월간의 임상적 변화를 장기적으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 처치후 1, 3 및 6개월 측정결과 모두에서 탐침시 출혈율이 실험2군에서 가장 낮게 나타났다. 실험군 모두에서 처치후 1개월에는 모두 감소하였으나 3개월 및 6개월에서 약간씩 출혈성향이 증가하는 경향을 보이고 있다.
2. 처치후 1, 3 및 6개월 후의 치주낭깊이 측정결과 모든 실험군에서 시험시작기준점에 비해 유의한 낮은 치주낭 깊이가 확인되었으며, 모든 경과기간에서 실험2군에서 가장 낮게 나타났다. 치주낭 깊이의 감소량은, 처치후 1개월 경과시에는 실험1군에서 가장 큰 치주낭깊이의 감소를 보였으나 각 실험군간의 차이는 유의하지 않았다. 처치후 3개월 및 6개월 경과후의 치주낭 감소량은 실험2군에서 가장 크게 나타났으며, 실험 1, 3 및 4군간에 유의한 차이는 없었다.
3. 부착수준 측정결과, 모든 경과기간에서 실험2군에서 가장 낮게 나타났다. 실험결과 1개월 후의 측정에서는 모든 실험군에서 시험시작기준점에 비해 유의한 부착수준의 감소가 확인되었고, 실험2군을 제외한 모든 군에서 3개월 경과 후부터는 다시 증가하는 경향을 보이고 있다. 부착증진의 양은 모든 경과기간에서 실험2군의 부착증진량이 가장 크게 나타났으나, 처치후 3개월 측정에서만 다른 실험군에 비해 유의한 차이가 인정되었다. 모든 측정기간에서 실험1군, 3군 및 4군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

이 상 의 결 과 30% minocycline을 함유한 polycaprolactone strip은 단독 혹은 치근활택술에 부가적으로 사용할 때 치주질환 치료에 효과적인 제제임이 확인되었다.

VI. 참고문헌

1. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L : Effect of

- tetracycline and/or scaling on human periodontal disease - Clinical, microbiological and histological observations. J Clin Periodontol 1978;5:246-251.
2. Slots J : Subgingival microflora and periodontal disease. J Clin Periodontol 1979;6:351-358.
3. Slots J, Mashimo PA, Levine MJ, Genco RJ : Periodontal therapy in human. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planning for adjunctive tetracycline therapy. J Periodontol 1979;50:495-592.
4. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slot J : Systemic antibiotic therapy in periodontics. Periodontol 2000 1996;10:47-78.
5. Drisko CH : Nonsurgical therapy: Pharmacotherapeutics. Ann Periodontol 1996;1:491-518.
6. Goodson JM: Controlled drug delivery: A new means of treatment of dental disease. Compend Cont Educ Dent 1985;6:27-36.
7. Komman KS : Controlled release local delivery antimicrobials in periodontics: Prospects for the future. J Periodontol 1993;64:782-791.
8. Rams TE, Slots J : Local drug delivery of microbial agents in the periodontal pocket. Periodontol 2000 1996;10:139-159.
9. Greenstein G, Polson A : The role of local drug delivery in the management of periodontal disease: A comprehensive reviews. J Periodontol 1998;69:507-520.
10. Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F : The intercellular degradation of poly(ϵ - caprolactone). J Biomed Mat Res 1985;19:437-444.
11. Somerman MJ, Foster RA, Vorsteg G, Progebin K, Wynn RL : Effect of minocycline on fibroblast attachment and spreading. J Periodont Res 1988;23:154-159.
12. 김동균, 김수인, 정서영, 정종평, 손성희 : 국소 약물송달에 의한 치주질환 치료제 개발에 관한 연구. 대한치과의사협회지 1990;28:177-188.
13. 최현순, 이상철, 김강주, 장원규, 정서영, 정종평 : 30% Minocycline 국소 약물송달제제의 생체 내, 외 방출역학, 세포독성 및 세포활성도 측정. 대한구강생물학회지. 1992;16:169-174.
14. 김영옥, 신형식 : 치주염환자에 있어서 방출조절성 제제를 이용한 치료에 관한 연구. 대한치주과학회지 1991;21:205-212.
15. 임병무, 김형섭, 한상섭, 이호일, 채현석 : 미노클린 침부제의 구강점막독성 및 치은조직내에서의 생분해에 관한 연구. 대한치주과학회지 1994;24:397-405.
16. 신형식, 한경윤, 정종평 : 미노클린 침부제의 만성변연성 치주염의 치료효과에 대한 유효성 및 안전성의 평가. 대한치주과학회지 1994;24:493-502.
17. 김재현, 신형식 : 30% Minocycline Strip와 0.1% chlorhexidine 치은연하세척이 치주염에 미치는 영향에 관한 연구. 대한치주과학회지 1991;21:213-222.
18. Kim WK, Chung CP, Choi SM : Clinical & Microbiological effects of minocycline loaded polycaprolacton film on adult periodontitis. J Kor Acad Periodontol 1991;21:222-236.
19. 김원경, 정서영, 정종평, 최상묵 : 성인형 치주염에서 국소약물송달제제의 치은연하세균에 대한 항균효과에 관한 연구. 대한미생물학회지 1992;27:237-247.
20. 최현순, 엄홍식, 정종평 : 급속진행형치주염에서 Minocycline을 함유한 Polycaprolactone film 의 임상 및 미생물학적 효과에 관한 연구, 대한치주과학회지 1994;24:421-431.
21. Silness J, L  e H : Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand 1964;121-135.
22. Ciancio SG, Mather MA, McMullen JA : An

- evaluation of minocycline in patient with periodontal disease. *J Periodontol* 1980;51:530-534.
23. Baker PJ, Evans RT, Slot J, Genco R : Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use. *J Clin Periodontol* 1985;12:201-208.
24. Goodson JM, Cugnigi RL, Kent RL, Armitage GC, Cobb CM, Fine D, Fritz ME, Green E, Imoberdorf MJ, Killoy WJ, Mendieta C, Niederman R, Offenbacher S, Taggart EJ, Tonetti M : Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II Clinical response *J Periodont Res* 1991;26:371-379.
25. Goodson JM, Hogan P, Dunham S : Clinical response following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol* 1985;56:81-87.
26. Heijl L, Sudin Y, Wenande A, Goodson JM : A 4 quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline containing drug delivery and scaling. *J Clin Periodontol* 1991;18:111-116.
27. Klinge B, Attstrom R, Karring T, Kitsch J, Lewin B, Stoltze K : 3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992;19:708-714.
28. Ainamo J, Lie T, Ellingsen BH, Hansen BF, Johansson LA, Karring T, Kisch J, Paunio K, Stoltze K : Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effects of subgingival scaling in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992;19:723-729.
29. Jonse A, Wood R, Newbold D, Manwell M, Kornman K. : Clinical effects of subgingival minocycline in periodontitis. *J Dent Res* 1992;71(Spec Issue):245(Abstr.1114).
30. Braswell L, Offenbacher S, Fritz M, Van Dyke TE. : Local delivery of minocin to periodontal lesions in a slow release polymer. *J Dent Res* 1992;71(Spec Issue):245(Abstr.1115).
31. Garret S, Adams D, Bandt C, Beiswanger B, Bogle G, Caton J, Doly K, Drisko C, Hallmon W, Hancock B, Hances B, Hawley C, Johnson L, Kiger R, Killoy W, Mellonig J, Polson A, Ryder M, Wang H, Wolinsky L, Yukna R. : Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1997;76(Spec Issue):153(Abstr.1113).
32. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Philstrom BL, Lowenguth RA, Caton JG, Encarnacion M, Knowles M, Goodson JM : Evaluation of periodontal treatment using controlled-release tetracycline fiber. *Clinical response J Periodontol* 1995;66:692-699.
33. Newman MG, Komman KS, Doherty FM : A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994;65:685-691.
34. Vanderkerckhove BNA, Qurynen M, van Steenberghe D : The use of tetracycline containing controlled release fibers in treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1997;68:353-361.
35. Michalowicz BS, Philstrom BL, Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Caton J, Lowenguth RA, Quinones C, Encarnacion M, Knowles M, Goodson JM : Evaluation of periodontal treatment using controlled-release tetracycline fibers: Maintenance response. *J Periodontol* 1995;66:708-715.
36. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L : Metronidazole application as an adjunct to subgingival scaling. *J Dent Res* 1996;75(Spec Issue):159(Abstr.1109).

37. Riep B, Puruker P Hopfenmuler W, Bemimoulin JP : Repeated local metronidazole application combined with scaling and root planing. J Dent Res 1996;75(Spec Issue):159(Abstr,1135).
38. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E : A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. J Clin Periodontol 1997;24:158-165.
39. van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaeillie A, Adriaenssen C, Rompen E, De Vree H, McCarthy EF, Vandenhoven G : Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double blind, vehicle controlled, multicenter study. J Periodontol 1993;64:637-644.
40. Timmerman MF, van der Weiden GA, van Steenberghe TJM, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U : Evaluation of the long term efficacy and safety of locally applied minocycline in adult periodontitis patients. J Clin Periodontol 1996;23: 707-716.
41. Graca MA, Watts TLP, Wilson RF, Palmer RM : A randomized, controlled trial of 2% minocycline gel as adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. J Clin Periodontol 1997;24:249-253.
42. Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, Newman HN : Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multicenter study. J Periodontol 1997;68:32-38.
43. Killoy WJ, Rapley JW, Drisko CL, Yonke ML, Ridenhour LS : Single and repeated tetracycline fiber treatment vs. periodontal maintenance. J Dent Res 1996;75(Spec Issue):153(Abstr,1136).

The Adjunctive Effect of 30% Minocycline-Containing Polycaprolactone Strips on Nonsurgical Periodontal Therapy

Seok-Ho Ji*, Yong-Moo Lee*, Soo-Boo Han*, Sang-Mook Choi*, Chong-Pyoung Chung*,
In-Chul Rhyu*, Young Ku*, Heung-Sik Um**

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

**Department of Periodontology, College of Dentistry, Kangneung National University

This study was undertaken to assess the effect of 30% minocycline containing polycaprolactone strip to adult periodontitis patient with respect to utility as a monotherapy, effectiveness of this drug device compared to scaling and root planing, and their ability to enhance scaling and root planing. 48 teeth of 12 adult patients who had at least one teeth qualifying pocket ≥ 4 mm at each quadrant were enrolled in this study by split mouth design. All patients received supragingival scaling and oral hygiene instruction 2 weeks prior to the study. At baseline (time 0), enrolled tooth at each quadrant randomly assigned following one of 4 treatment modalities: root planing only (RP); root planing and placement of minocycline strip into pocket for a week (RP+MC); placement of minocycline strip into pocket for a week with out root planing (MC); 2 consecutive placement of minocycline strip into pocket for 2 weeks by one week (MCx2). Each teeth was evaluated at baseline and months 1, 3 and 6. Clinical indices included plaque index, bleeding on probing, probing pocket depth and clinical attachment level. Among 4 groups, RP+MC group showed the lowest percent site of bleeding on probing at 1, 3 and 6 months. Compared to baseline, all group showed significant reduction of pocket depth at 1, 3 and 6 months. The average pocket depth reduction in RP+MC sites was significantly greater than in the sites receiving RP, MC, and MCx2 at 3 months and in sites receiving MC and MCx2 at 6 months. The reduction in clinical attachment at the sites receiving RP+MC was significantly greater than in the sites receiving RP, MC, and MCx2 at 3 months. Between MC and MCx2 groups, no statistically significances was shown in reduction of pocket depth and clinical attachment level at all period examined. This result suggest that the use of 30% minocycline containing strip may improve periodontal health and may be an effective adjunct to conventional nonsurgical therapy in the treatment of adult periodontitis.

Key words: minocycline, polycaprolactone; antibiotics, local drug delivery; adult, periodontitis; nonsurgical therapy