

Cyclosporin A에 의한 치은 과증식의 형태학적 특성

문현주¹ · 김창성¹ · 서종진¹ · 박지숙² · 윤정훈³ · 조규성¹ · 최성호¹

¹연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직 재생 연구소

²국민건강보험공단 일산병원, 치과 진료부 치주과

³연세대학교 치과대학 구강병리학교실

I. 서론

Cyclosporin A(CsA)는 면역 억제제로, 장기이식을 받은 환자에게 널리 이용된다³⁾. 장기간 동물실험을 통해 검증한 후 1978년 처음으로 신장 이식 환자에게 사용되었다¹¹⁾. 이후 주된 면역 억제제로 단독, 혹은 스테로이드와 병행하여³⁷⁾ 간장, 췌장, 골수이식, 심장, 폐 이식시에도 사용하고 있다^{28,24,38)}.

CsA는 *Tolypocladium Inflatum* Gams에서 추출된 펩타이드로서 11개의 아미노산으로 구성되며³³⁾ 항생작용은 미미하지만 림프구 증식 억제작용⁵⁾이 있다는 것이 밝혀지면서 장기 이식시 거부반응 예방에 주로 사용되고 있다³³⁾. CsA의 림프구 증식 억제는 B-림프구보다는 T-림프구에 선택적으로 작용을 하며, 특히 조절성 T-림프구의 기능을 억제하여 이식거부를 방해한다^{6,18)}.

CsA는 장, 단기간의 부작용을 가지는데 가장 널리 알려진 것으로는 간독성, 신장독성, 고혈압, 다모증, 소화기 장애 등이다¹³⁾. 이러한 부작용은 동물 실험에선 나타나지 않고 단지 임상적으로 사용되었을 때 나타난다³³⁾.

치은 과증식은 또 다른 부작용으로 환자들에게 쉽게 해결되지 않는 문제점으로 남아있다³³⁾. CsA 치료와 치은 과증식의 관계는 이 약물을 처음 사용되기

시작한 1980년대 초에 처음 보고되었다^{10,39)}.

이를 입증하기 위한 동물 실험 결과, CsA를 각각 15-45mg/kg, 45-95mg/kg을 투여 받은 개와 고양이 모두 치은 과증식이 관찰되었다³¹⁾. CsA에 의한 치은 과증식은 1983년 처음으로 치과 문헌에 소개된 이후²⁹⁾ 치은 과증식의 발병률과 심도에 영향을 주는 요소에 대한 검토가 이어지고 있다³³⁾.

임상적으로 치은 과증식은 nifedipine이나 phenytoin같은 다른 약물에 의해 야기된 경우와 비교해 크게 다르지 않다⁹⁾. 또 병리조직학적으로도 거의 유사하기 때문에 이 두 약물이 치주조직에 같은 병리학적인 작용기전을 가질 것으로 생각하고 있다^{1,9,44)}. 이 경우 약물 그 자체뿐만 아니라 그 대사산물이 섬유 모세포에 작용한다는 논문도 있다⁸⁾. 그 외 CsA에 의한 치은 과증식에 관한 연구는 면역조직화학적 방법과 전자 현미경적 검사를 이용하는데 특히 전자 현미경 검사에 주로 집중되어 있다^{3,23,43)}. 이러한 검사 방법들에 의해 CsA에 의한 치은 과증식의 병인론에 대한 많은 연구가 행해졌다^{3,16,22,23,25,26)}. 형질세포의 침윤이 두드러진 것에 초점을 맞추어 CsA에 의한 치은 과증식을 형질세포 치은염(plasma cell gingivitis)과 같은 병리기전으로 이해하는 보고도 있다²¹⁾. 또, 전자 현미경적으로 세포간극 사이에 무정형 물질(amorphous ground substance)이 두드러지게 많은

것을 관찰하고 이러한 물질의 기원에 대해 잘 알려지지 않는 무정형 물질이 치은 과증식과 관계가 있을 것이라는 논문도 있다²²⁾. 유사한 전자 현미경적 연구에서 근섬유모세포(myofibroblast)의 활발한 증식을 치은 과증식의 원인으로 추정하기도 한다^{8,43)}.

이와 같이 CsA에 의한 치은 과증식의 병리기전은 다양하게 설명하고 있고 또 그 의견이 분분하다. 이에 저자는 신장이식 후 CsA를 투여받는 환자들의 생검 조직을 광학현미경적, 전자현미경적인 검토를 통해 CsA로 유래된 치은 과증식의 병인론에 대해 알아보고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 치과대학 부속병원 치주과에 내원한 환자 중 치은 과증식을 보이는 3명의 환자로부터 얻은 치은 조직 생검을 통해 광학, 전자 현미경 검사를 하였다. 이들은 신장 이식 후 CsA를 복용하는 환자로 치은 과증식 때문에 연세대학교 세브란스 병원 신장 내과에서 의뢰받은 환자들이다. 환자는 14세 여자, 25세 남자, 25세 남자로 신장이식 후 각각 3개월, 8년, 10년 동안 CsA를 투여받고 있었다. 신장 이식 후 첫 2주 동안은 정맥주사로 10mg/kg/day를 투여받았고 그 후엔 5-6mg/kg/day를 복용하고 있다. 모든 환자에서 치은 과증식은 CsA복용 약 3개월 후부터 나타나기 시작하였다. 모든 환자에게 구강 위생 교육을 실시하고 치석제거술을 시행하였으며 치태지수가 0일때 치은 조직생검을 실시하였다.

2. 연구 방법

(1) 병리조직학적 연구

국소마취하에서 특히 치은 과증식이 두드러진 치간 유두부에서 조직 생검을 시행하였다. 광학현미경 검사를 위해 조직 표본을 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 알콜로 탈수시키고 통법에 의해 파라핀을

침투시켜 파라핀 표본을 만들었다. Microtome을 이용하여 3-5 μ m 두께로 자르고 hematoxylin-eosin으로 중염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

(2) 미세구조적 연구

투과 전자 현미경 (Transmission Electron Microscopy, T.E.M.) 검사를 위한 시료 제작과정은 다음과 같다. 0.1M Cacodylate buffer 완충액(PH 7.4)으로 조정된 Karnovsky 고정액(2% Glutaraldehyde, 2% Paraformaldehyde, 0.5% CaCl₂)으로 6시간 이상 전고정한 후 0.1M Cacodylate buffer로 2시간 수세후 1.33% OsO₄(0.1M Cacodylate buffer로 만들)로 2시간 후고정한다. 후고정된 시료는 0.1M Cacodylate로 10시간 수세 후 저농도 알콜에서 무수 알콜까지 단계적으로 탈수한 후 propylene oxide에 10분간 치환한다. 이어서 EPON mixture(EPON 812, MNA, DDSA, DMP30)와 propylene oxide를 1:1로 섞어서 overnight(약 18시간정도)한 후 포매(embedding-E.M oven에서 35°C 6시간, 45°C 12시간, 60°C 24시간)한다. E.M oven에서 꺼낸 표본을 다듬는다. Ultramicrotome을 이용하여 조직을 1 μ m 두께로 semithin 절단한다. 이 절편을 1% Toluidin blue로 염색하여 광학 현미경으로 관찰한 후 전자 현미경으로 관찰하고자 하는 부위를 정하여 다시 다듬은 후 50nm정도 두께로 미세 절제한다. 미세 절제한 절편을 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색을 한 후 TEM(Philips CM-10)으로 관찰하였다.

III. 연구 결과

(1) 병리조직학적 소견

CsA를 복용하는 3명의 환자의 조직생검을 통한 조직병리학적 소견은 비슷한 양상을 보였다. 과증식된 치은은 착각화와 극세포층의 증식을 보이는 중층 편평 상피를 이루고 있었고 특징적으로 신장된 상피 돌기(rete ridges)가 보였다(Figure 1). 고유층에는 불규칙하게 배열된 결합조직 섬유와 섬유모세포가 다수 증식하며 모세혈관이 산재되어 있었다. 또 결합조직에는 염증 세포들이 국소적으로 밀집되어 침윤

되어 있는데, 특히 형질세포가 가장 두드러져 보였다. 일부 그 침윤의 정도가 심하게 밀집되어 있어 비록 핵이나 세포질 이상 소견은 없지만 마치 신생물 같이 보이고, 결합조직 주변을 둘러싸면서 결절(nodule)을 형성하기도 하였다(Figure 2).

(2) 전자현미경적 소견

상피층 중에서 기저층은 prismatic cell로 구성되어 있는데 하부 결합조직과 접하고 있는 기저면은 많은 introflexion을 가지고 있다. 이는 기저판쪽으로 위치하고 있는 plasmatic columns을 형성한다. 인접 세포와 합류하고 있는 많은 plasmatic estroflexions 때문에 위와 옆면들은 매우 불규칙한 표면을 보였다(Figure 3). 가시층에서는 세포간극(intercellular space)이 넓어진 것을 관찰할 수 있었고 많은 세포질 돌기들이 교소체를 형성하고 있었다(Figure 4). 고유층에서는 많은 섬유모세포와 교원 섬유(collagen fiber), 교원 섬유속(collagen fibril)이 배열되어 있는 것이 특징적으로 관찰되었다(Figure 5). 또, 염증세포 침윤 성분은 거의 대부분 형질세포였고 그 외 대식세포, 림프구도 드물게 관찰되었다. 형질세포는 흔히 결합조직섬유나 혈관 주변에 밀집되어 위치하고 있었다. rER(rough endoplasmic reticulum)-cisternae이 뚜렷이 배열되어 있고 형질세포 주위에는 전자 치밀한 과립(electron dense granule)이 관찰되었다(Figure 6).

IV. 총괄 및 고찰

CsA 복용으로 인해 생기는 치은 과증식은 골수이식 환자보다는 신장이식 환자에서 더 많이 보고되고 있다⁹⁾. CsA에 의한 치은 과증식은 특히 치간유두 과증식이 두드러지는데 구개면이나 설측면보다 치은의 순측면에 더 많이 나타난다⁴²⁾. 과증식은 부착 치은의 폭 때문에 제한되지만 치관쪽으로 계속 증식하여 교합과 저작, 발음을 방해한다⁴²⁾. 과증식된 치은 조직은 간혹 염증성 변화를 보이고 phenytoin 유도 치은 과증식된 조직보다 출혈지수가 높게 나타난다³³⁾. 발생빈도는 25-85%로 다양하며 이 차이는 약물

용량, 혈중 농도, 치료기간, 측정방법, 치료시 환자의 치주와 전신상태, 나이 등에 관련되어 있다³³⁾. 특히 연령에 따라 감수성이 다른 것으로 보고되는데 이는 젊은 환자의 섬유모세포가 약물에 더 민감하기 때문이다³³⁾.

이 연구에서는 모든 환자에서 구강 위생 교육을 실시하고 치석 제거술을 시행하여 치태지수가 0일 때 치은 조직생검을 시행하였는데, 치태에 의한 치은염이 CsA에 의한 치은 과증식을 더욱 악화시키기 때문이다^{3,12,27)}. 또 많은 연구에서 치태에 의한 염증성 변화가 약물과 치은 섬유모세포사이의 작용을 촉진시킨다는 보고가 있다³⁴⁾. 따라서 이 연구에서는 약물과 세포 성분간의 순수한 작용기전을 보기 위해 치태에 의한 염증반응을 배제하였다.

CsA에 의한 치은 과증식의 병인론에 대해선 현재까지 의견이 분분하다. 알리지 반응에 의한 결과라는 보고도 있고^{13,21)}, 고유층에 두드러지게 관찰되는 무정형 물질때문이라는 보고도 있다²²⁾. 또, 근섬유모세포(myofibroblast)가 CsA에 의한 치은 과증식의 원인이라는 보고도 있다⁴³⁾.

Lubow(1984)등²¹⁾은 형질세포 치은염(plasma cell gingivitis)과 같은 병리 기전을 거칠 것이라 가설을 정하였는데 이는 형질세포의 침윤이 두드러진 것에 초점을 맞추어서 외인적 요소에 의한 개인의 민감성 때문에 치은 과증식이 유발되는 것으로 생각하였다. 예를 들어 치약, 껌 등의 국소적 자극 인자 등에 대한 알리지 반응의 결과라 추정하였다. 그러나, 이 연구에서는 치약, 껌, 그 외 국소적 자극 인자 등에 대한 알리지 반응에 대해선 환자들의 과거병력이 없었으며 내원 당시 알리지 반응을 일으킬 만한 국소적 자극 인자를 발견할 수 없었다. 또 광학 현미경이나 전자 현미경 소견상에서 두드러지게 나타난 형질세포의 침윤은 일반적인 염증 반응시에도 나타나는 소견이므로 크게 비중을 두지 않았다. 더욱이, CsA에 의한 치은 과증식은 주로 순측면에 과증식이 나타나는데 알리지 반응에 의한 과증식은 순측면뿐만 아니라 설측면에도 나타나므로 그 양상으로 보아 알리지 반응으로 보기에 무리가 있다.

Deliliers(1986)등¹³⁾도 Lubow등과 같은 견해를 갖

고 있지만 그 원인을 CsA나 그 대사산물에 대한 개인의 과민 반응으로 보았다. 골수 이식 환자에서 CsA를 중단했을 때 치은 과증식이 사라진다는 실험이 이 가설을 뒷받침한다고 주장하였다. 이 연구에서는 CsA나 그 대사산물에 대한 개인의 감수성 차이에 의한 결과라는 데는 동의하나 형질세포의 침윤이 치은 과증식의 주된 원인이라고는 생각하지 않는다. 마찬가지로 형질세포의 침윤은 일반적인 염증 반응 시에도 나타나는 소견이므로 특별히 CsA에 의한 치은 과증식의 경우에 나타나는 소견이라고는 생각하지 않았다.

Mariani(1993)등²²⁾은 결합조직 섬유나 형질세포의 침윤에 비해 무정형 물질(amorphous ground substance)이 두드러지게 많은데 초점을 맞추어 이것이 치은 과증식의 원인이라고 보고하였다. 이 물질은 인접 기저세포(basal cell)사이의 공간을 지나가는데 이를 세포간 세관(intercellular canals)이라 가정하였다. 그러나, Mariani등이 주장한 무정형 물질은 이 연구에서는 원인이라고 결론지를 만큼 두드러지게 나타나진 않았다.

또, Yamasaki(1987)등⁴³⁾은 치은 과증식이 근섬유모세포(myofibroblast)가 관여할 것이라 생각하였다. 근섬유모세포는 주로 창상 치유 과정에서 작용하여 활동성 섬유 증식증을 특징으로 하는 모든 질환에서 관찰되고, 종양이나 종양 유사 증식성 질환에서도 주요한 세포 성분으로 작용한다. CsA에 의한 치은 과증식에서의 근섬유모세포 기능은 명확히 밝힐 수는 없으나, 이 치은 과증식이 종양 유사 증식성 질환과 비슷하다고 본다면 능동적으로 증식하는 섬유성 조직에서 근섬유모세포가 중요한 역할을 할 것이라 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 근섬유모세포가 주구성성분이 아니며 특징적인 근섬유모세포도 관찰할 수 없어 Yamasaki등⁴³⁾과의 결과와는 달랐다.

이 연구에서 광학 현미경과 전자 현미경 소견을 종합해 보면 다층의 불규칙하고 착각화된 다양한 두께의 상피층은 그 상피돌기를 결합조직 깊숙이 침투시키고 있었고 고유층에는 섬유모세포와 교원 섬유의 과증식이 두드러지게 나타나 있고 혈관이 발달되어 있고 염증 세포 침윤이 부분적으로 나타난다. 이 염

증성 침윤의 주를 이루는 것은 형질세포인데 과다한 침윤을 보여 마치 신생물의 양상을 보인다. 이 세포들은 내형세망질(endoplasmic reticulum)과 골지체의 왕성한 발육과 동반하여 활동성 면역 글로불린을 생산하고 있었다. 형질세포와 결합조직다발사이의 긴밀한 위치적 관계로 볼때 세포의 공간에서 단백질의 분비와 침착에 의해 섬유모세포의 증식을 자극할 것으로 생각하였다. 또한 활동성의 섬유모세포의 증식과 교원 섬유의 합성 및 세포간질내로의 교원 섬유의 분비가 특징이었다.

따라서 이 연구에서는 고유층에 나타난 증식된 섬유모세포와 교원 섬유가 CsA에 의한 치은 과증식의 원인으로 작용한다고 생각한다. 그러나 어떤 기전으로 CsA가 교원질 합성 및 분비를 유도하는지는 해결해야 할 과제이다. 앞으로 이러한 결과를 좀 더 뒷받침하기 위해 CsA외에 치은 과증식을 일으키는 다른 약물들-phenytoin, dihydropyridines, nifedipine 등에 의한 치은 과증식과의 병리조직학적, 면역조직화학적, 미세 구조적 비교도 그 병인론을 연구하는데 많은 도움이 될 것으로 생각한다.

V. 결론

CsA에 의한 치은 과증식의 병인론에 대해 알아보고자 신장이식후 CsA를 복용하는 환자 3명의 생검조직의 광학 현미경, 전자현미경적 소견을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 병리조직학적으로 착각화와 극세포층의 증식을 보이는 상피층이 상피하 조직으로 깊게 침투되어 있었고, 고유층에는 결합조직 섬유와 섬유모세포가 많이 증식되어 있었고 형질세포의 침윤이 특징이었다.
2. 전자 현미경적으로 특징적으로 고유층에서 많은 섬유모세포와 교원 섬유, 교원 섬유속이 배열되어 있었다.
3. 섬유모세포는 교원질의 활발한 합성과 분비가 특징이었다.

이상의 결과로 볼 때 고유층에서 특징적으로 보이는 섬유모세포와 교원질 섬유가 CsA에 의한 치은 과증식의 원인이라고 생각할 수 있다. 그러나 어떤 기전으로 CsA가 능동적인 교원질 합성을 유도하는지는 앞으로 해결해야 할 과제이다.

VI. 참고문헌

- Adams, D., Davies, G. : Gingival hyperplasia associated with Cyclosporin A: a report of two cases, *Br. Dent. J.*, 157:89, 1983.
- Barber, M.T., Savage, N.W., Seymour, G.J. : The effect of cyclosporin and lipopolysaccharide on fibroblasts: implications for cyclosporin-induced gingival overgrowth, *J. Periodontol.*, 63:397-404, 1992.
- Barclay, S., Thomason, J.M., Idle, J.R., Seymour, R.A. : The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth, *J. Clin. Periodontol.*, 19:311-314, 1992.
- Bennet, J.A., Christian, J.M. : Cyclosporin-induced gingival hyperplasia: Case report and literature review, *J. Am. Dent. Assoc.*, 111:272, 1985.
- Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H. U. : Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent, *Agents and actions*, 6:468-475, 1976.
- Britton, S., Palacios, R. : Cyclosporin A-usefulness, risks and mechanisms of action, *Immunological Review*, 65:5-22, 1982.
- Brown, R.S., Beaver, W.T., Bottomley, W.K. : On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia, *J. Oral. Pathol.*, 20:201-209, 1991.
- Buchanan, J.T., Smith, P. : Cyclosporin and human gingival fibroblasts, *J. Dent. Res.*, 65:789, 1986.
- Butler, R.T., Kalkwarf, K.L., Kaldahl, W.B. : Drug-induced gingival hyperplasia: Phenytoin, cyclosporin and nifedipine, *J. Am. Dent. Assoc.*, 114:56, 1987.
- Calne, R.Y., Rolles, K., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D.B., Henderson, R., Hamilton, D.L., Boone, N., McMaster P., Gibby, O., Williams, R. : Cyclosporin-A in clinical organ grafting, *Transplantation Proceedings*, 13:349-358, 1981.
- Calne, R.Y., Thiru, S., McMaster, P., Craddock, G.N., White, D.J.G., Evans, D.B., Dunn, D.C., Pentlow, B.D., Rolles, K. : Cyclosporin-A in patients receiving renal allograft from cadaver donors, *Lancet*, 1:1323-1327, 1978.
- Daley, T.D., Wysocki, G.P., Day, C. : Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia, *Oral. Sur. Oral. Med. Oral. Pat.*, 62:417-421, 1986.
- Delilieri, G.L., Santoro, F., Polli, N., Bruno, E., Fumagalli, L., Risciotti, E. : Light and Electron Microscopic Study of Cyclosporin A-Induced Gingival Hyperplasia, *J. Periodontol.*, 57:771-775, 1986.
- Fischer, R.G., Edwardsson, S., Klinge, B., Attstrom, R. : The effect of Cyclosporin A on the oral microflora at gingival sulcus of the ferret, *J. Clin. Periodontol.*, 23:853-860, 1996.
- Friskopp, J., Engstrom, P.E., Sundqvist, K.G. : Characterization of mononuclear cells in CsA induced gingival enlargement, *Scand. J. Dent. Res.* 94:443-447, 1986.
- Hall, B.K., Squier, C.A. : Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin-induced gingival overgrowth in the ferret, *J. Dent. Res.*, 61:942-952, 1982.
- Hefti, A.F., Eshenaur, A.E., Hassell, T.M., Stone, C. : Gingival Overgrowth in Cyclosporin A Treated Multiple Sclerosis Patients, *J. Periodontol.*, 65:744-749, 1994.
- Hess, A.D., Colombani, P.M. : Mechanism of action of cyclosporin: a unifying hypothesis, *Adv. Exp. Med. Bio.*, 213:309-330, 1987.

19. Kahan, B.D., Van Buren, C.T., Lin, S.N., Ried, M., Legrue, S.J. : Pharmacokinetics of cyclosporin A in renal allograft recipients, In: Cyclosporin A ed., 413-426, 1982.
20. Lederman, D., Lumerman, H., Reuben, S., Freedman, P.D. : Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy: report of case, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 57:620-622, 1986.
21. Lubow, R.M., Cooley, R.L., Hartman, K.S., McDaniel, R.K. : Plasma-cell gingivitis: report of a case, J. Periodontol., 55:235-241, 1984.
22. Mariani, G., Calastrini, C., Carinci, F., Marzola, R., Calura, G. : Ultrastructural Features of Cyclosporin A-induced gingival hyperplasia, J. Periodontol., 64:1092-1097, 1993.
23. McGaw, W.T., Porter, H., Edmonton, B.S. : Cyclosporin-induced gingival overgrowth: An ultrastructural stereologic study, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 65:186-190, 1988.
24. McMaster, P., Gibby, O.M., Calne, R.Y., Loke, M., Luzio, S.D., Rolles, K., White, D.J., Evans, D.B. : Human pancreatic transplantation-preliminary studies of carbohydrate control, Transplant Proc., 13:371-373, 1981.
25. Niimi, A., Tohnai, I., Kaneda, T., Takeuchi, M., Nagura, H. : Immunohistochemical analysis of effects of cyclosporin A on gingival epithelium, J. Oral. Pathol. Med., 19:397-403, 1990.
26. O'Valle, F., Mesa, F.L., Gomez-Morales, M., Aguilar, D., Caracuel, M.D., Medina-Cano, M.T., Andujar, M., Lopez-Hidalgo, J., Garcia del Moral, R. : Immunohistochemical Study of 30 Cases of Cyclosporin A-induced Gingival Overgrowth, J. Periodontol., 65:724-730, 1994.
27. Pernu, H.E., Pernu, L.M., Huttunen, K.R., Nieminen, P.A., Knuuttila, M.L. : Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors, J. Periodontol., 63:548-553, 1992.
28. Powles, R.L., Clink, H.M., Spence, D., Morgenstern, G., Watson, J.G., Selby, P.J., Woods, M., Barrett, A., Jameson, B., Sloane, J., Lawler, S.D., Kay, H.E., Lawson, D., McElwain, T.J., Alexander, P. : Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation, Lancet, 16:327-329, 1980.
29. Rateitschak-Pluss, E.M., Hefti, A., Lortscher, R., Thiel, G. : Initial observation that cyclosporin A induces gingival enlargement in man, J. Clin. Periodontol., 10:237-246, 1983.
30. Rostock, M.H., Fry, H.R., Turner, J.E. : Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy, J. Periodontol., 57:294, 1986.
31. Ryffel, B., Donatsh, P., Mandorin, M. : Toxicological evaluation of cyclosporin A, Arc. Tox., 53:107-141, 1983.
32. Schuller, P.D., Freedman, H.L., Lewis, D.W. : Periodontal status of renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy, J. Periodontol., 44:167-170, 1973.
33. Seymour, R.A., Jacobs, D.J. : Cyclosporin and the gingival tissues, J. Clin. Periodontol., 19:1-11, 1992.
34. Seymour, R.A., Thomason, J.M., Ellis, J.S. : The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth, J. Clin. Periodontol., 23:165-175, 1996.
35. Somacarrera, M.L., Hernandez, G., Acero, J., Moskow, B.S. : Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study, J. Periodontol., 65:671-675, 1994.
36. Somacarrera, M.L., Hernandez, G., Acero, J., Moskow, B.S. : Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy, J. Periodontol., 65:666-670,

- 1994.
37. Starzl, T.E., Hakala, T.R., Iwatsuki, S., Rosenthal, T.J., Shaw, B.W., Klintmalm, G., Porter, K. A. : Cyclosporin A and steroid treatment in 104 cadaveric renal transplantation, *Cyclosporin A* ed., 365-377, 1982.
 38. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Klintmalm, G., Schroter G.P.J., Weil, R., Koep, L.J., Porter, K. A. : Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin A, *Transplantation Proceedings*, 13:281-285, 1981.
 39. Starzl, T.E., Weil, R., Iwatsuki, S., Klintmalm, G., Schroter G.P.J., Koep, L.J., Iwaki, Y., Terasaki, P.I., Porter, K. A. : The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation, *Sur. Gyn. Obs.*, 151:17-26, 1980.
 40. Tipton, D.A., Stricklin, G.P., Dabbous, M.K. : Effect of cyclosporin on gingival fibroblast collagenolytic activity, *J. Dent. Res.*, 66:312, 1987.
 41. Tipton, D.A., Stricklin, G.P., Dabbous, M.K. : Fibroblast heterogeneity in collagenolytic response to cyclosporin, *J. Cell. Bio.*, 46:152-165, 1991.
 42. Tyldesley, W.R., Rotter, E. : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A, *Brit. Dent. J.*, 157:305-309, 1984.
 43. Yamasaki, A., Rose, G.G., Pinero, G.J., Mahan, C.J. : Ultrastructure of fibroblasts in Cyclosporin A-induced gingival hyperplasia, *J. Oral. Pathol.*, 16:129-134, 1987.
 44. Wysocki, G.P., Gretzinger, H.A., Laupacis, A., Ulan, R.A., Stiller, C.R. : Fibrous hyperplasia of the gingiva. A side effect of Cyclosporin A therapy, *Oral. Surg.*, 55:274, 1983.

사진부도 설명

Figure 1. 광학 현미경 소견(H-E, X 100)

상피층은 과증식 되어있고 불규칙하게 신장된 상피돌기가 상피하 조직으로 깊게 침투되어 있고, 고유층에는 증식된 섬유모세 포와 염증세포의 침윤을 보인다.

Figure 2. 광학 현미경 소견(H-E, X 200)

고유층의 고배율 소견으로 증식된 결합조직 섬유와 섬유모세포와 함께 뚜렷한 형질세포의 침윤을 보인다.

Figure 3. 전자 현미경 소견(TEM, X 5,900)

상피 기저세포층으로 특이한 무정형 물질의 침착은 관찰되지 않는다.

Figure 4. 전자 현미경 소견(TEM, X 5,400)

상피 세포질 돌기가 가시층 세포로 확장된 세포간극과 많은 세포질 돌기가 관찰된다.

Figure 5. 전자 현미경 소견(TEM, X 7,200)

고유층의 소견으로 섬유모세포와 그 주위로 많은 교원 섬유속이 보인다.

Figure 6. 전자 현미경 소견(TEM, X 7,488)

고유층의 소견으로 잘 발달된 내형세망질과 골지체를 갖는 형질세포가 관찰된다.

사진 부도(1)

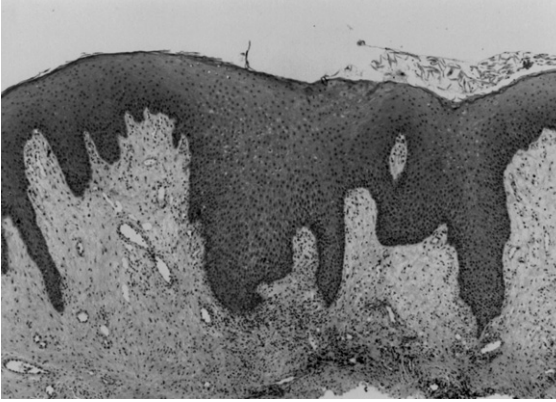


Figure 1

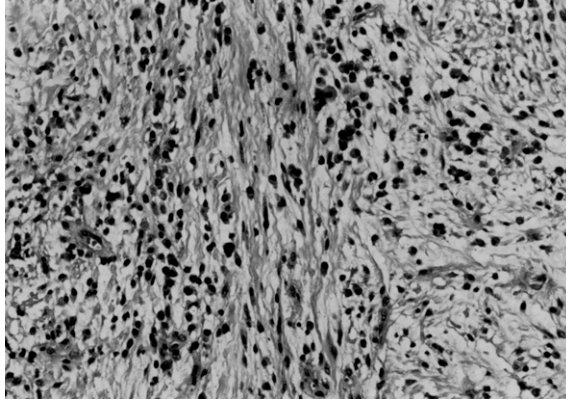


Figure 2

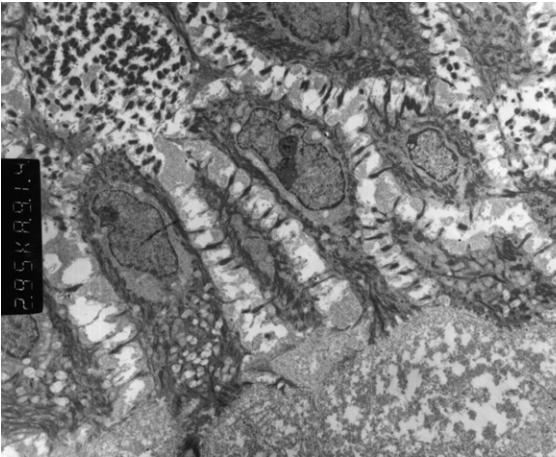


Figure 3

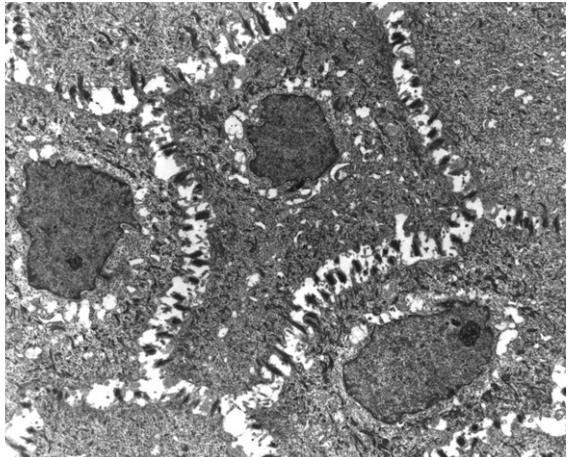


Figure 4

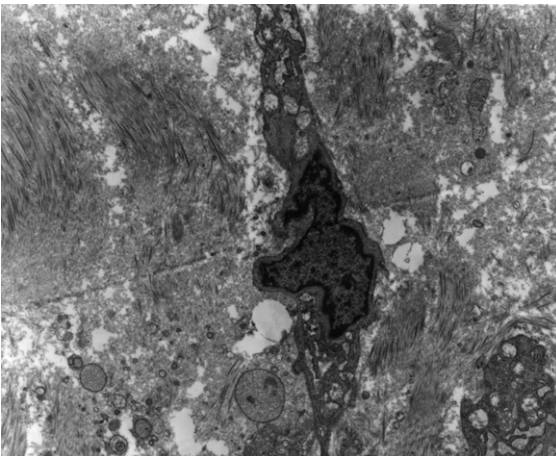


Figure 5

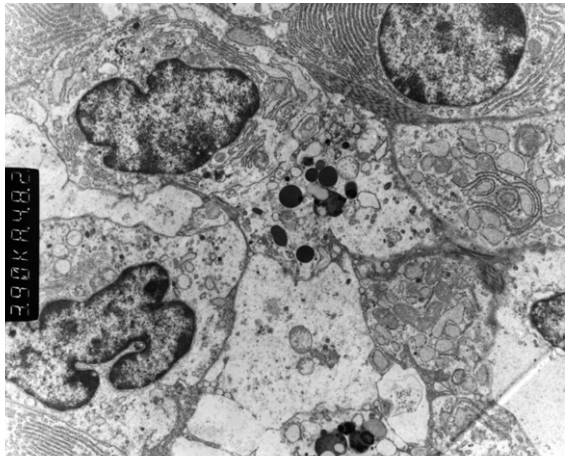


Figure 6

Morphological features of Cyclosporin A-induced Gingival Hyperplasia

Hyun-Ju Moon¹, Chang-Sung Kim¹, Jong-Jin Suh¹, Ji-Sook Park²,
Jung-Hoon Yoon³, Kyoo-Sung Cho¹, Seong-Ho Choi¹

¹Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University
Research Institute for Periodontal Regeneration

²Department of Periodontology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital

³Department of Oral Pathology, College of Dentistry, Yonsei University

Cyclosporin A(CsA) is now widely used to treat organ transplant recipients. But CsA has various short-and long-term side effects. Especially, gingival hyperplasia is not easy to resolve since its nature is still unknown. This study discusses the pathogenesis of CsA-induced gingival hyperplasia on the basis of data obtained from light and electron microscopic studies of biopsy from patients on CsA treatment after kidney transplantation. Light microscopically, the multilayered squamous epithelium showed an irregular surface of parakeratosis and deep invaginations in the subepithelial tissue. At lamina propria, we observed bundles of irregularly arranged collagen fiber, some fibroblasts, numerous capillary vessels and a large diffuse infiltration of plasma cells. Ultra-structurally, many fibroblasts, collagen fibers, collagen fibrils were present in lamina propria. On the basis of the data collected, we propose that the morphological features of the dimensional increase in gingival tissue associated with CsA treatment in kidney transplant patients may be considered proliferative fibroblasts, collagen fibers, collagen fibrils in lamina propria.

Key words : Cyclosporin A, gingival hyperplasia, lamina propria, collagen fibers, fibroblasts, collagen fibrils