

미노클린 침부제의 지치주위염에 대한 유효성 및 안전성 평가를 위한 위약대조 이중 맹검 제3상 비교임상시험

설영조 · 고영경 · 이용무 · 구영 · 류인철 · 한수부 · 최상묵 · 정종평

서울대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

치관주위염은 하악 제 3대구치에서 흔히 발생하며, 증상도 동통, 배농에서 개구장애까지 다양하게 나타난다. 이런 경우에 구강위생상태를 향상시키는 것을 포함하여 절개 및 배농 나아가 발치에 이르기까지 다양한 치료방법이 있을 수 있다. 몇몇 연구에서 항생제를 전신적으로 투여하여 지치주위염의 치료에 효과적이었음을 보고하였다. 1992년 Deffez 등¹⁾은 치성감염이 있는경우에 roxithromycin 과 erythromycin이 효과적임을 보고하였고, 1995년 Sasaki 등²⁾도 급성치성감염시에 azithromycin이 효과적임을 보고하였다. 하지만, 전신적으로 항생제를 투여하는 경우에는 병소에서 효과적인 약물 농도 유지를 위해 과량으로 투여하여야 하고 약물에 의한 부작용의 발현, 내성균의 발생 등이 문제시되고 있다. 1975년 Bain 등³⁾은 지치치료를 위해 전신적 투여법으로 clindamycin을 투여한 환자에서 부작용으로 colitis가 많이 발생함을 보고하였고, 또, 1985년 Sasaki 등⁴⁾도 치성 감염이 있어 lenampicillin을 전신적으로 투여한 경우에 부작용으로 경미한 gastro-intestinal disorders, diarrhea 등이 있었음을 보고하였다. 따라서, 지치주위염 치료를 위해 항생제를 이용할 때 항생제의 방출조절을 할 수 있도록 하면서 또, 전신적인 부작용

을 줄일 수 있도록 하기 위해 국소약물송달법에 대한 연구가 진행되고 있다. 국소약물송달법을 이용하면 항생제를 최소한의 양으로 필요한 부위에 필요한 기간 만큼 유효한 농도를 유지할 수 있다. 국소적으로 항생제를 투여하는 방법은 Goodson 등⁵⁾이 tetracycline을 함유한 cellulose acetate hollow fiber를 개발하여 치은 염증의 임상적 증상을 개선시키고, 미생물에 대한 효과가 큼을 보고한 이래 수 많은 연구⁶⁻¹¹⁾가 이루어졌고, 항생제의 담체(carrier)도 다양하게 개발되어 여러 가지 생체 재료들을 이용하여 fiber, gel, chip 등의 형태로 만들고 있다.

미노클린 침부제®(동국제약, 대한민국)는 주성분으로 25% 염산 미노사이클린을 함유한 폴리카프로락톤으로 제작된 스트립 형태의 제제로써 담체로 사용된 폴리카프로락톤은 약물송달제제, 보철물, 봉합사 등에 사용되는 생분해성 polyester 계열의 물질이다.¹²⁾ 미노클린 침부제에 함유되어 있는 Minocycline은 반합성 tetracycline 계열의 광범위한 항생제로서 반감기가 길고 혈중내 지속 시간이 긴 장점이 있으며, 치주조직내 교원질분해효소의 활성을 저지하는 기능과 섬유아세포의 부착성을 증진시키는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 미노클린 침부제를 치주질환 치료에 사용하는 연구는 이미 많이 이루어졌다. 1990년 김 등¹⁴⁾은 in vitro에서 1992년 최 등은¹⁵⁾ in vivo에서 각

* 본 연구는 1999년도(06-99-007) (주)동국제약 위탁임상연구비의 지원에 의한 결과임

각 30% minocycline이 함유된 폴리카프로락톤 제제가 7일간 유효한 농도로 약물이 방출됨을 확인하였고, 최 등¹⁵⁾은 이 제제가 치은섬유아세포에 독성이 없음도 확인하였다. 임 등¹⁶⁾은 담체의 생분해 여부와 전신의 장기에 미치는 영향을 연구하였는데, 가토의 치은 조직내에 매립된 이 제제가 주위조직과 전신의 장기에 유해작용 없이 생분해가 일어남을 확인하였다. 또, 김과 신¹⁷⁾, 김과 신¹⁸⁾, 신 등¹⁹⁾, 김 등²⁰⁻²¹⁾, 그리고 최 등²²⁾, 미노클린 첨부제를 성인형 치주염 환자 혹은 급속 진행형 치주염 환자에 직접 투여하여 임상적 개선과 미생물학적 효과가 있음을 보고하였고, 지 등²³⁾은 단독 사용시와 치근활택술에 부가적으로 사용할 때 모두 치주질환 치료에 효과적임을 확인하였다. 이 제제를 이 등²⁴⁾은 지치주위염 치료를 위해 사용하여 치료효과에 대한 유효성과 안정성 평가에 대한 연구를 하여 이 제제가 임상적으로 유효하게 이용되어질 수 있음을 확인하였다. 이 연구를 바탕으로 하여 본 연구는 이중맹검검사법을 도입하여 객관성을 높이고, 객관화되어 있는 임상지수를 측정하며, 미생물학적 검사를 심도있게 함으로써 지치주위염 환자를 대상으로 미노클린 첨부제의 치료효과를 확인하고 이상반응의 빈도, 내용 및 정도를 관찰함으로써 이 약제를 지치주위염의 치료를 위해 사용할 때의 유효성과 안전성을 평가하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시험약의 제조

시험약(5.7mg/매)은 폴리카프로락톤 1매당 염산 미노사이클린을 1.4mg 함유시켰고, 대조약(위약)은 폴리카프로락톤 만으로 제조하였다.

2. 환자선택

환자의 선택 기준은 다음과 같았다. 1) 전신적으로 건강한 18-65세의 성인, 2) 치과 방사선 사진을 통해 지치주위염으로 진단을 받은 환자, 3) 해당 지치의 치은 지수가 2이상인 경우, 4) 해당 지치의 탐침시 출

혈을 보이거나, 자연적으로 출혈을 보이는 경우, 5) 지치가 부분적으로 맹출하여 위치주낭이 형성되어 있고, 치은에 발적, 부종을 보이는 경우. 제외 기준은 다음과 같다. 1) 전신질환을 가지고 있는 환자, 2) 시험 시작 30일 내에 치주 치료를 받았거나, 항생제를 투여받은 환자, 3) 지치주위염으로 인해 심한 동통을 나타내거나, 화농이 심한 환자, 4) 임신을 하였거나, 수유중인 환자, 5) 테트라사이클린계 항생제에 과민 반응을 보이는 환자, 6) 지치주위염으로 인해 아관근 급을 호소하는 환자 등이었다. 대상 환자중에서 무작위적으로 32명을 실험군으로 하였고, 나머지 32명을 대조군으로 하여 이중맹검의 방법으로 실험하였다. 모든 환자들은 자의적인 판단하에 본 시험에 응하였으며, 시험시에 나타날 수 있는 이상반응, 그 때의 대책, 보상, 등에 대해 상세한 설명을 들었으며, 서면으로 작성된 동의서에 직접 서명한 후 시험을 시작하였다. 본 연구의 연구계획서는 서울대학병원 치과진료부의 임상시험위원회(Institutional Review Board of Seoul National Dental Hospital)에서 심의를 받았으며, 심의를 통과한 후에 임상시험을 시작하였다.

3. 시험군, 대조군의 배정방법

이 연구는 이중맹검을 통하여 이루어졌고, 두 치료군에 환자를 할당함에 있어서 통계전문가에 의해 따로 마련된 확률화계획표에 따라서 환자들이 할당되었다. 확률화계획표에서는 블럭을 사용해서 치료약을 배정하는데, 한 블럭의 크기는 4로 하고, 한 블럭에 시험약과 대조약을 2번씩 배정하였다. 연구 진행에 있어 임상시험약 관리약사가 확률화계획표를 보관하였고, 시험종료시까지 그 내용을 공개하지 않았다. 연구자는 임상시험의 피험자를 선정한 후 순서대로 번호를 부여하였고, 연구자의 처방전을 받은 관리약사는 확률화계획표에 따라 피험자번호에 해당하는 약제를 연구자에게 지급하였다.

4. 투여량, 투여방법, 투여기간

0.9% 생리식염수로 환부를 드레싱한 후 시험약 또

는 대조약 1매를 환부에 깊숙히 삽입하고 1주일 후에 제거하였다. 병용약제는 없었으며, 병용금기약제로는 항생제, 소염진통제, 및 스테로이드계 약물 등이었고, 병용금기약제가 아닌 약물로 이 약의 효과에 영향을 미치지 않는다고 생각되는 약물(비타민제, 위장약 등)은 병용가능약제로 하였다.

5. 관찰항목, 임상검사 항목 및 관찰 검사방법

유효성을 평가하기 위하여 치은지수(Gingival Index), 치은출혈지수(Papillary Bleeding Index), 치은열구액, 미생물분포 등을 검사하였다. 환부에 시험약 또는 대조약 1매를 삽입하기 전에 각각의 항목을 관찰, 검사하였고, 1주일 후에 시험약 또는 대조약을 제거하면서 각각의 항목을 관찰, 검사하였다.

치은지수와 치은출혈지수는 각각 Löe와 Silness²⁵⁾의 Gingival Index와 Mühlemann²⁶⁾의 Papillary Bleeding Index(PBI)를 이용하여 측정하였다. 배농이 있는지 알아보기 위하여 제3대구치 부위의 치은을 살짝 눌러 “0: 없음, 1: 약간 확인, 2: 확인, 3: 자연 상태에서 배농”의 지수로 측정하였다.

치은열구액(Gingival Crevicular Fluid)의 양을 검사할 때는 periopaper strip(ProFlow Inc., New York, U.S.A.)을 시험대상치아의 관찰 부위 치주낭에 30초간 삽입 후 Periotron 8000(ProFlow Inc., New York, U.S.A.)을 이용하여 측정하였다.

미생물 분포 검사는 위상차현미경 검사를 이용한 세균형태 동정과 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균 동정을 하였다. 우선 위상차현미경 검사를 할 때는 Gracey curette으로 시험대상 치아의 환부에 삽입하여 치은 연하 치태를 채취한 후, 0.2ml의 생리식염수가 들어있는 용기에 넣고 vortex로 10초간 혼합한다. 23gauge의 주사기로 흡입하여 slide에 한방울 떨어뜨리고 위상차 현미경으로 400배 배율로 구균, 비운동성 간균, 운동성 간균 및 나선균의 수를 관찰하여 분포를 백분율로 환산하였다. 또, 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균동정 검사를 할 때는 환자의 환부에서 치은연상치태를 조심스럽게 제거하고 방습한 후, #35 paper point 3개

를 저항감이 느껴질 때까지 치은연하로 삽입하고, 30초 후 빼내어 2ml VMGA III 용액이 들어있는 시험관에 넣고 vortex로 균일하게 혼합하였다. 그 후 80% N₂, 10% CO₂, 10% H₂가 들어있는 혐기성 배양기 안에서 10배 단계로 3회 희석하여 세균의 종류에 따라서 다음과 같은 방법으로 시행하였다.

(1) 혐기성 세균 및 BPB 동정

100μl의 희석용액을 5% 가도혈액, Hemin, vitamin K가 함유된 blood agar plate에 접종하여 혐기성 세균배양기에서 37℃ 상태로 10-14일간 배양 후 혐기성 균 및 BPB의 수를 균집락계수기로 관찰하였다.

(2) 호기성 세균의 동정

100μl의 희석 용액을 5% sheep blood가 함유된 blood agar plate에 접종하여 10% CO₂ incubator에서 37℃ 상태로 3일간 배양 후 호기성 세균의 수를 균집락계수기로 관찰하였다.

6. 통계 분석

치료 전의 대조군과 실험군의 동질성 비교를 위해 t-test 혹은 chi-square test를 하였다. 또, 치료 1주일 후의 치은지수와 치은출혈지수의 개선 여부를 알아보기 위하여 chi-square test를 시행하였고, 각 칸에 해당되는 사례수가 적게 나타나는 경우에는 Fisher's exact test를 시행하였다. 치은열구액의 양과 비선택적 배양에 의한 세균동정에 의한 결과를 paired t-test 혹은 Wilcoxon's signed rank test를 하였다. 각각의 통계는 통계용 프로그램인 SPSS 8.0(SPSS, U.S.A.)을 이용하였다.

III. 결과

미노클린 첨부제의 지치주위염에 대한 유효성 및 안전성 평가를 위한 위약대조 이중맹검 제 3상 비교 임상시험을 하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 서울대병원 치주과에 내원한 환자중에서 본 시험의 연구

계획서에서 밝힌 선정기준과 제외기준에 적합한 74명의 환자를 대상으로 하여 실험을 하였는데, 이중 6명은 구두 약속 후에 첫날부터 내원을 하지 않아 중도탈락으로 처리하였다. 실험에 끝까지 참여한 68명 중에서 부작용(이상반응)을 보인 환자는 한 명도 없었다. 재내원시 4명의 환자에서 스트립이 치주낭으로부터 탈락하여 이 환자들 또한 중도탈락으로 처리하였으며, 최종적으로는 64명의 환자를 평가대상으로 하였다. 64명 중에서 미노클린 첨부제가 사용된 그룹(실험군)은 32명이었고, 위약 그룹(대조군)도 32명이었다. 환자의 평균 나이는 25.2세(표준편차: 3.8세)였다. 42명은 남자였고, 22명은 여자였다.

1. 치료전 실험군과 대조군의 동질성 비교

치료를 시작하기전의 자료에서 대조군과 실험군의 초기 조건이 같았는지를 확인하기 위하여 연령, 성별, Gingival Index, Papillary Bleeding Index, Gingival Crevicular Fluid, 위상차 현미경 검사를 이용한 세균 형태동정, 그리고 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균동정 등에 대해서 각각 t-test 혹은 chi-square test를 통해 비교하였다. 그 결과 모든 항목의 두 군 사이의 치료전 상태에서 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1, 2, 3, 4, and 5).

2. 치은지수(Gingival Index, GI)

미노클린 첨부제의 유효성을 평가함에 있어 주 변

Table 1. Mean age of patients in each group.

	Mean Age	p-value(t-test)
Control group	25.03±2.90*	0.695
Experimental group	25.41±4.54	

*Mean±S.D.

Table 2. Sexual distribution of each group.

	Sexuality		Total
	Male	Female	
Control group	20	12	32
Experimental group	22	10	32
Total	42	22	64
p value of chi-square test			0.793

Table 3. Comparison of Gingival Index, Papillary Bleeding Index, and Gingival Crevicular Fluid of before treatment in each group

	GI of Baseline	PBI of Baseline	GCF of Baseline
Control group	2.03±0.177*	1.69±0.54	114.59±18.49
Experimental group	2.06±0.246	1.81±0.47	116.25±18.40

*Mean±S.D.

There was no significant differences between GI of Baseline and that of 1 Week(p=0.56).

There was no significant differences between PBI of Baseline and that of 1 Week(p=0.33).

There was no significant differences between GCF of Baseline and that of 1 Week(p=0.72).

Table 4. Comparison of percentage of bacteria before treatment through phase contrast microscope in each group

	Cocci of baseline	non-Motile rod of baseline	Motile rod of baseline	Spirochete of baseline
Control group	61.85±18.53*	19.47±12.46	14.20±10.93	4.50±6.14
Experimental group	57.98±12.92	20.86±12.35	14.81±9.93	6.35±7.99

*Mean±S.D.

There was no significant difference between the two groups in percentage of cocci at baseline(p=0.32).

There was no significant difference between the two groups in percentage of non-motile rods at baseline(p=0.47).

There was no significant difference between the two groups in percentage of motile rods at baseline(p=0.98).

There was no significant difference between the two groups in percentage of spirochetes at baseline(p=0.35).

Table 5. Comparison of numbers of colony forming unit of aerobic bacteria, anaerobic bacteria, and BPB(log₁₀ value of numbers of cfu) in each group at baseline.

	Aerobes	Anaerobes	Black Pigmented Bacteria
Control group	7.51±0.43*	7.54±0.33	6.35±0.59
Experimental group	7.58±0.29	7.55±0.35	6.20±0.44

*Mean±S.D.

There was no significant differences between two groups in log₁₀ value of Aerobes at baseline(p=0.17).

There was no significant differences between two groups in log₁₀ value of Anaerobes at baseline(p=0.32).

There was no significant differences between two groups in log₁₀ value of BPB at baseline(p=0.40).

Table 6. Improvement of GI index after treatment

	Improvement of GI		Total
	No	Yes	
Control group	18	14	32
Experimental group	4	27	32
Total	23	41	64
p value of chi-square test(Fisher' s Exact test)			0.000

Experimental group showed significant improvement in GI compared with that of the control group(p<0.01).

Table 7. Average score of Gingival Index and Papillary Bleeding Index

	Gingival Index		Papillary Bleeding Index	
	baseline	after 1week	baseline	after 1 week
Control group	2.03±0.18*	1.59±0.56	1.69±0.54	1.44±0.72
Experimental group	2.06±0.25	0.69±0.69	1.81±0.47	0.66±0.7

*: Mean±S.D.

수는 치은지수(Gingival Index, GI)의 개선 여부이다. 치료약을 투여한 1주일 후에 치은지수가 한 단계 이상 호전된 경우를 효과를 나타낸 것으로 판정하였

다. 이 경우에 대조군에서는 14명이 개선된 반면, 실험군에서는 32명중에서 27명이 개선된 것으로 나타났다(Table 6). 실험군과 대조군의 치은 지수의 개선

의 자료로 Chi-square test(Fisher's Exact test)를 하였다. 그 결과, 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 이것은 치은지수의 개선이 대조군에서보다 실험군에서 현저히 높게 나타났다음을 의미한다. 참고로 치료 전과 후의 치은지수와 치은출혈지수를 Table 7에 나타내었다.

3. 치은출혈지수(Papillary Bleeding Index, PBI)

치료약을 투여한 1주일 후에 치은출혈지수가 한단계 이상 호전된 경우를 효과를 나타낸 것으로 판정하였다. 이때, 대조군에서는 32명중 8명이 개선된 반면, 실험군에서는 32명중 26명이 개선된 것으로 나타났다(Table 8). 실험군과 대조군의 치은출혈지수 개선의 자료를 Chi-square test를 통해 비교하였다. 그 결과, 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 있음이 나타났다($p < 0.001$). 이것은 치은지수의 결과와 마찬가지로 치은출혈지수의 개선이 대조군에서보다 실험군에서 현저히 높게 나타났음을 의미한다.

4. 배농

치료 전(스트립을 삽입하기 전)에 배농을 보인 환자는 대조군에서는 32명중 2명이었는데, 일주일 후에는 1명에서만 배농을 보였고, 1명에서는 배농을 보이지 않았다. 또, 치료 전(스트립 삽입전)에 실험군에서는 32명중 4명에서 배농을 보였는데, 일주일 후에는 4명 모두 배농을 보이지 않았다. 배농을 보인 환자의 수가 적었으므로 통계처리는 하지 않았다. 하지만, 배농이 생기지 않도록 하는 효과는 시험약이 위약보다 우수하게 나타났다.

5. 치은열구액(Gingival Crevicular Fluid)의 양

치은열구액 양은 Periotron 8000®으로 측정하였다. 치료전(스트립 삽입전)에 두 치료군 사이에는 치은열구액의 양이 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(대조군: 114.6 ± 18.5 , 실험군: 116.3 ± 18.4 , $p=0.72$). 일주일 후에는 두 그룹 모두 치은열구액 양이 감소하였다. 하지만, 대조군에서는 스트립 삽입 전과 삽입 일주일 후를 비교하였을 때(paired t-test) 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.13$). 그러나, 실험군에서는 스트립 삽입전과 삽입 일주일 후를 비교하였을 때, 통계적으로 유의한

Table 8. Improvement of Papillary Bleeding Index after treatment

	Improvement of PBI		Total
	No	Yes	
Control group	24	8	32
Experimental group	6	26	32
Total	30	34	64
p value of chi-square test			0.000

Experimental group showed significant improvement compared with control group($p < 0.01$).

Table 9. Amount of Gingival Crevicular Fluid

	Baseline	After 1week
Control group	$114.6 \pm 18.5^*$	111.0 ± 20.0
Experimental group	116.3 ± 18.4	$80.5 \pm 18.3^{*\S}$

*Mean \pm S.D.

*: Significantly lower than baseline($p < 0.01$).

§: Significantly lower than control group in each period($p < 0.01$).

차이를 보였다($p < 0.01$). 또, 두 치료군의 1주일 후의 결과끼리 비교하면(t-test) 실험군이 대조군보다 통계학적으로 유의한 수치의 감소를 보였다($p < 0.01$)(Table 9).

6. 위상차 현미경 검사를 이용한 세균 형태 동정

위상차 현미경 검사를 이용하여 구균(cocci), 비운동성 간균(non-motile rod), 운동성 간균(motile rod), 및 나선균(spirochetes)의 수를 관찰하고 분포를 백분율로 표시하였다. 대조군과 실험군에서 각 균이 차지하는 비율을 Table 10에 나타내었다. 구균의 경우에는 대조군과 실험군 모두에서 약간 증가하는 경향을 보였다. 증가하는 비율이 실험군에서 약간 더 크게 나타났다. 비운동성간균은 대조군, 실험군에서 모두 약간 감소하였으며, 실험군에서 약간 더 감소하였다. 운동성 간균의 경우에도 대조군, 실험군 모두에서 감소하였으며, 실험군의 경우에는 감소하는 경향이 뚜렷하였다. 마지막으로 나선균의 경우에서도 두 그룹모두에서 일주일 후에 감소하는 경향을 보였

으며, 실험군에서 감소하는 경향이 더 컸다. 구균과 비운동성 간균의 분포 대조군과 실험군에서 치료 후에 약간 감소하거나 증가하는 양상을 보였고, 운동성간균과 나선균은 대조군에서보다 실험군에서 더 많은 감소를 보였다. 이러한 결과는 치은지수의 개선, 치은출혈지수의 개선의 결과와 일치하는 것이다.

7. 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균동정

치은연하 치태세균을 채취하여 배양한 후에 세균의 집락(colony) 수를 세고, 각각의 \log_{10} 값을 구하였다. 그 값의 평균과 표준편차, 그리고 paired t-test를 실시한 결과를 아래의 표에 표시하였고(Table 11), $p=0.001$ 에서 통계학적 유의성을 검사하였다. 호기성세균(Aerobic bacteria)와 혐기성세균(Anaerobic bacteria)의 경우에는 대조군에서는 일주일 후에 통계학적으로 유의한 감소를 보이지 않았으나, 실험군($p < 0.001$)에서는 일주일 후에 통계학적으로 유의한

Table 10. Bacteria distribution in phase contrast microscope examination

		Cocci	Non-Motile rod	Motile rod	Spirochetes	Total
Control group	Baseline	61.9±18.5*	19.5±12.5	14.2±10.9	4.5±6.1	100
	After 1 wk	61.1±17.0	22.9±11.3	12.8±11.0	3.1±8.2	99.9
Experimental group	Baseline	58.0±12.9	20.9±12.4	14.8±9.9	6.4±8.0	100
	After 1 wk	60.8±18.8	26.5±13.7	9.8±9.9	3.0±6.2	100.1

*: Mean±S.D, n=32

Table 11. Numbers of colony forming unit of aerobic bacteria, anaerobic bacteria, and BPB(log10 value of numbers of cfu)

		Aerobic Bacteria	Anaerobic Bacteria	Black Pigmented Bacteria
Control group	baseline	7.51±0.43*	7.54±0.33	6.35±0.59
	after 1 wk	7.42±0.58	7.41±0.35	6.07±0.63
Experimental group	baseline	7.60±0.29	7.55±0.35	6.20±0.44
	after 1 wk	7.38±0.36\$	6.30±0.52\$	5.86±0.44#

*: Mean±S.D, n=32(aerobic, anaerobic bacteria).

*: Statistically significant compared with baseline($p < 0.01$).

\$: Statistically significant compared with baseline($p < 0.001$) in each group.

감소를 보였다. 블랙피그멘티드박테리아(Black Pigmented Bacteria, BPB)의 경우에는 일부 환자의 치은연하 치태에서만 배양이 가능했다. 그래서, BPB의 경우에는 비모수적인 통계처리(Wilcoxon's signed rank test)를 하였고, 그 결과 대조군, 실험군 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 단, $p=0.01$ 수준에서 유의성을 검사한 경우에는 실험군에서만 일주일 후에 통계학적으로 유의한($p<0.01$) 감소를 보였다. 이 결과는 치은지수와 치은출혈지수의 개선을 뒷받침하는 것이며, 미노클린 제제의 항균효과에 의해 치은연하 치태세균 중에서 혐기성 세균이 많이 줄어들었고, 그 결과로 치은지수와 치은출혈지수의 개선이 나타난 것으로 생각되어진다.

IV. 총괄 및 고찰

본 연구는 미노클린 첨부제가 지치주위염에 안전하게 사용될 수 있는지를 알아보기 위해 실시되었고, 객관적인 자료를 얻기 위해 이중맹검검사법으로 실시하였다. 임상검사를 함에 있어서도 임상 검사자간의 오류를 줄일 수 있도록 사전 교육을 한 후에 실시하였다. 임상시험의 측정 항목도 환자의 주관적인 느낌에 의존하는 증상보다는 일반화되어 있는 임상지수를 측정하여 객관성을 최대한 확보하였다.

본 연구에 이용된 제제에 함유된 미노싸이클린(Minocycline)은 세포내에서 단백질 합성을 억제함으로써 정균(bacteriostatic)작용을 나타내는 반합성 테트라사이클린으로 지용성이 더 크고 혈청반감기가 길며 노배출이 낮은 성질이 있다. Gordon 등²⁷⁾은 경구투여시에 테트라사이클린이 혈액내에서보다 치은열구액내에 2배에서 10배 정도의 고농도로 존재한다고 하였으며 약 6시간 간격으로 250mg의 tetracycline을 복용하였을 때 48시간 후에 치은열구액에서 약 4-8ug/ml의 평균농도를 유지한다고 하였다. Ciancio 등²⁸⁾은 미노싸이클린이 혈청내 보다 치은열구액에서 5배 정도의 높은 농도를 나타낸다고 하였고, 하루 150mg의 미노싸이클린을 8일동안 투여하였는데 48시간 후에 치은열구액내에 약 6.6 내지 15.9ug/ml의 농도를 유지하였으며 8일 이상 치은 연

하치태 및 치은 염증이 감소하였다고 보고하였다. 또, Baker 등²⁹⁾은 치주질환에서 국소도포용으로 이용되어지고 있는 17가지의 항생제를 비교하여 미노싸이클린이 가장 우수한 substantivity를 가지고 있고, 지금까지 가장 주요한 치주병인균으로 알려져 있는 세균, 즉 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* 등에 대해 우수한 억제능력을 가진다고 하였다. 또, 이들은 미노싸이클린이 collagenase를 억제하는 능력을 가지고 있어 치주질환 치료시의 보조적 수단으로 유용함을 보고하였다.

치주질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀진 미노싸이클린이 지치주위염에서도 효과적으로 작용할 수 있을지에 대한 의문이 있을 수 있다. 미노싸이클린은 반합성 테트라사이클린인데, 테트라사이클린 계열의 항생제는 광범위(broad-spectrum) 항생제로 정균작용을 가지고 있는 항생제이다. 1993년 Rajasuo 등³⁰⁾은 하악 제3대구치가 부분적으로 맹출되어 있는 경우, 치주염 원인균(periodontopathic bacteria)이 제2대구치의 치은낭에서보다 제3대구치의 pericoronal space에서 유의하게 많음을 보고하였다. 또, 이들은 제2대구치의 치은낭에서 제3대구치를 발치한 후에 발치전보다 미생물의 분포가 유의하게 감소한다는 것도 보고하였다. 1991년 Wade³¹⁾등은 지치주위염에서는 *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Veillonella species*, *Fusobacterium nucleatum* 그리고, *Streptococcus mitis* 등이 흔히 분리, 배양되어짐을 확인하여, 만성 치주염에서와 비슷하게 나타남을 보고하였다. 1993년 Leung 등³²⁾도 하악 제3대구치의 치관주위염과 연관된 미생물을 배양하여 확인한 결과 미생물총(microflora)이 치주질환이 있는 치주낭에서 나타나는 종류와 유사함을 보고하였다. 이런 보고들은 치주염에 효과적인 것으로 증명된 미노클린 첨부제가 지치주위염에서도 효과적으로 사용될 수 있음을 시사하는 것이며, 이번 연구에서 나온 결과도 임상지수와 미생물 수를 감소시키는 결과를 보였다.

연구를 시작하기 전 실험군과 대조군은 확률화계획표에 따라 무작위로 배분하였다. Table 1, 2, 3, 4,

및 5에서 나타나듯이 실험군과 대조군 환자들의 평균 연령과 성별, 그리고 임상지수와 미생물분포에서 유의한 차이를 보이지 않았고, 임상지수에서는 실험군의 염증상태가 약간 더 높게 나타났다. 치은지수와 치은출혈지수의 개선 여부는 각 지수가 한 단계 이상 호전된 것을 유효한 것으로 하여 자료를 정리한 후 Chi-square test(교차분석)를 하여 대조군과 실험군 사이에 유의성이 있는 것으로 판정하였으며, 평균 값에 있어서도 상당한 차이를 보였다.(Table 6, 7 및 8) 치은지수와 치은출혈지수는 환자의 증상을 객관적으로 수치화시킨 것이라 할 수 있으며, 지치주위염과 관련된 동통, 불편감도 어느 정도 반영할 수 있는 지수로 생각되며, 이 지수의 개선은 지치주위염이 호전되었음을 나타낸다. 치은열구액의 양도 실험군에서 1주 후 유의한 감소를 보였으며, 1주 후의 결과를 대조군과 비교하였을 때에도 유의한 감소를 보여 임상지수와 같은 양상을 보였다. 위상차현미경을 이용한 미생물검사에서 실험군에서 치주원인균으로 여기고 있는 Motile rod 와 Spirochetes의 비율을 감소시켰으며, 대조군에서는 Motile rod 와 Spirochetes를 감소시키는 정도가 덜하였다. 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균 동정을 통한 미생물검사에서 미생물의 cfu에서 log 값을 취하여 결과를 분석하였으며, 실험군의 경우 Anaerobic Bacteria와 Aerobic Bacteria를 통계적으로 유의하게 감소시켰다. Anaerobic Bacteria에서 더욱 그러하였는데, Aerobic Bacteria의 경우, 다시 약간 Rebound하였다고 보인다. Black pigmented bacteria(BPB)는 배양 시에 나타나지 않는 경우가 많았으며, 배양이 안 된 경우에는 결측값으로 처리하여 통계분석을 하였다. BPB도 실험군에서 유의하게 감소한 것으로 나타났다.

측정한 임상지수(GI, PBI)의 결과와 미생물검사(배양에 의한 검사) 결과 사이의 연관성을 분석하기 위하여 상관분석을 하였는데(Kendall's tau b correlation analysis), 실험군에서의 GI와 혐기성세균 사이에 유의한($p < 0.01$) 상관관계(0.553)을 보였고, 호기성 세균과는 상관성을 보이지 않았다. PBI는 혐기성 세균, 호기성세균 모두와 유의성이 있는 상관관계를

보이지 않았다. 대조군의 경우에는 PBI와 혐기성세균 사이에 유의한($p < 0.01$) 상관관계를 나타내었고, 치은지수와 미생물검사결과 사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

부분적으로 맹출되거나 근심 혹은 원심 등으로 경사진 지치에서 생긴 지치주위염인 경우 제3대구치를 발치를 해야 하는 경우가 대부분이다. 하지만, 급성 지치주위염인 경우 항생제를 투여하는 경우가 많으며, 이 경우 미노클린 첨부제를 사용함으로써 경구투여의 문제점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다. 이 등도²⁴⁾ 미노클린 첨부제를 지치주위염에 사용하여 효과적으로 동통을 조절할 수 있었음과 임상적으로 유용함을 보고하였다. 본 연구는 모두 74명이 임상시험 참가 동의서를 작성하였고, 그 중에서 미노클린 첨부제를 투여받은 환자는 68명이다. 이중에서 불편감을 호소하거나, 부작용을 나타낸 환자는 없었다. 따라서, 미노클린 첨부제의 안전성에도 아무런 문제가 없는 것으로 나타났다. 미노클린 첨부제가 7일이 되기 전에 빠져버린 환자는 4명이었는데, 이 중에서도 특기할만한 부작용을 나타낸 환자는 없었으며, 미노클린 첨부제가 언제 빠졌는지는 정확하게 알 수 없었으나, 4명 모두 지치주위염이 악화되지는 않았다.

V. 결론

경미한 지치주위염 환자에게 미노클린 첨부제의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 위약대조 이중맹검 제 3상 비교임상 시험을 한 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치료 일주일 후에 대조군, 실험군 모두에서 치은지수와 치은출혈지수가 개선되었고, 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
2. 치료 일주일 후에 대조군에서보다 실험군에서 유의하게 치은열구액이 감소하였다.
3. 위상차 현미경 검사를 이용한 세균 형태 동정 결과, 치료 일주일후에 운동성 간균과 나선균의 분포가 실험군에서 대조군보다 더 감소하였다.

4. 치은연하 치태세균의 비선택적 배양에 의한 세균동정 결과, 치료 후에 실험군에서 혐기성 세균이 대조군보다 유의하게 감소하였다.
5. 시험기간 동안, 미노클린 첨부제의 부작용(이상반응)을 보인 환자는 없었다.
6. 이상의 결과로, 미노클린 첨부제가 경미한 지치주위염 환자에게 유효하게 또, 안전하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

VI. 참고문헌

1. Deffez JP, Scheimberg A, Rezvani Y : Multicenter double-blind study of the efficacy and tolerance of roxithromycin versus erythromycin ethylsuccinate in acute orodental infection in adults. *Odontogenic Infections Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis*, May-Jun;15(4 Suppl):133S-137S, 1992.
2. Sasaki J, Kaneko A, Karakida K, Shiiki K, Sakamoto H, Naitoh H, Yamane N, Tomita F, Katoh H, Yoshida H, et al. Comparative clinical study of azithromycin with tosufloxacin tosilate in the treatment of acute odontogenic infection *Jpn J Antibiot*, Sep;48(9):1093-118, 1995.
3. Bain M, Windell HC, Drinnan AJ, Ziter W. Colitis after clindamycin therapy. *J Oral Surg*, Apr;33(4):307-10, 1975.
4. Sasaki J, Gotoh J, Morihana K, Sekiguchi T, Takai H, Ohmura H, Abe H, Ikejima K, Nishiyama K, Shiiki K, et al. Clinical evaluation of lenampicillin in oral and maxillofacial infections *Jpn J Antibiot*, Jun;38(6):1468-508, 1985.
5. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol*, Apr;6(2):83-92, 1979.
6. Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodontal Res*, Jul;25(4):243-9, 1990.
7. Litch JM, Encarnacion M, Chen S, Leonard J, Burkoth TL. Use of the polymeric matrix as internal standard for quantitation of in vivo delivery of tetracycline HCl from Actisite tetracycline fiber during periodontal treatment. *J Periodontal Res*, Nov;31(8):540-4, 1996.
8. Greenstein G. Re: A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients (*J Periodontol* 1993;64:685-691). *J Periodontol*, Mar;66(3):246-7, 1995.
9. Mombelli A, Lehmann B, Tonetti M, Lang NP. Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol*, Jul;24(7):470-7, 1997.
10. Jeong SN, Han SB, Lee SW, Magnusson I. Effects of tetracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*, Sep;65(9):840-7, 1994.
11. Yeom HR, Park YJ, Lee SJ, Rhyu IC, Chung CP, Nisengard RJ. Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded microcapsules in adult periodontitis. *J Periodontol*, Nov;68(11):1102-9, 1997.
12. Woodward SC, Brewer PS, Moatamed F : The intercellular degradation of poly(ϵ -caprolactone) *J Biomed Mat Res*, 19:437-444, 1985.
13. Somerman MJ, Foster RA, Vorsteg G, Progebin K, Wynn RL : Effect of minocycline on fibroblast attachment and spreading. *J Periodont Res*, 23:154-159, 1988.
14. 김동균, 김수인, 정서영, 정종평, 손성희 : 국소약물송달에 의한 치주질환 치료제 개발에 관한 연구. *대한치과 의사협회지*, 28:177-188, 1990.
15. 최현순, 이상철, 김강주, 장원규, 정서영, 정종평 : 30% Minocycline 국소 약물송달제제의 생체내, 외 방출역학, 세포독성 및 세포활성도 측정. *대한구강생물학회지*, 16:169-174, 1992.

16. 임병무, 김형섭, 한상섭, 이호일, 채현석 : 미노클린 침부제의 구강점막독성 및 치은조직내에서의 생분해에 관한 연구. 대한치주과학회지, 24:397-405, 1994.
17. 김영옥, 신형식 : 치주염환자에 있어서 방출조절성 제제를 이용한 치료에 관한 연구. 대한치주과학회지, 21:205-212, 1991.
18. 김재현, 신형식 : 30% Minocycline strip와 0.1% chlorhexidine 치은연하세척이 치주염에 미치는 영향에 관한 연구. 대한치주과학회지, 21:213-222, 1991.
19. 신형식, 한경운, 정종평 : 미노클린 침부제의 만성변연성 치주염의 치료효과에 대한 유효성 및 안전성의 평가. 대한치주과학회지, 24:493-502, 1994.
20. Kim WK, Chung CP, Choi SM : Clinical & microbiological effects of minocycline loaded polycaprolacton film on adult periodontitis. J Kor Acad Periodontol, 21:222-236, 1991.
21. 김원경, 정서영, 정종평, 최상묵 : 성인형 치주염에서 국소약물송달제제의 치은연하세균에 대한 효과에 관한 연구. 대한미생물학회지, 22:237-247, 1992.
22. 최현순, 엄홍식, 정종평 : 급속진행형 치주염에서 Minocycline을 함유한 Polycaprolactone film의 임상 및 미생물학적 효과에 관한 연구. 대한치주과학회지, 24:421-431, 1994.
23. 지석호, 이용무, 한수부, 최상묵, 정종평, 류인철, 구영, 엄홍식 : 비외과적 치주 치료시 30% Minocycline을 함유한 Polycaprolactone Strip(미노클린 침부제?)의 부가적 효과. 대한치주과학회지, 28:419-430, 1998.
24. 이동근, 김강주, 이은영 : 하악 지치주위염 치료시 미노클린 침부제의 치료 효과에 대한 유효성과 안정성 평가. 대한구강악안면외과학회지, 23:179-186, 1997.
25. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. Acta Odontologica Scandinavica, 21: 533-551, 1963.
26. Mühlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. J Prev Dent, 4:6, 1977.
27. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline: levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. J Periodontol, Oct;52(10):609-12, 1981.
28. Ciancio SG, Mather ML, McMullen JA. An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J Periodontol, Sep;51(9):530-4, 1980.
29. Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use. J Clin Periodontol, Mar;12(3):201-8, 1985.
30. Rajasuo A, Meurman JH, Murtomaa H. Periodontopathic bacteria and salivary microbes before and after extraction of partly erupted third molars. Scand J Dent Res, Apr;101(2):87-91, 1993.
31. Wade WG, Gray AR, Absi EG, Barker GR. Predominant cultivable flora in pericoronitis. Oral Microbiol Immunol, Oct;6(5):310-2, 1991.
32. Leung WK, Theilade E, Comfort MB, Lim PL. Minocycline Tetracycline loading and release. J Oral Microbiol Immunol, Oct;8(5):306-12, 1993.

Effects and Safety of Minocycline Loaded Polycaprolactone for Pericoronitis

Yang-Jo Seol, Young-Kyung Ko, Yong-Moo Lee, Young Ku, In-Cheul Rhyu, Soo-Boo Han,
Sang-Mook Choi, and Chong-Pyoung Chung

Dept. of Periodontology, College of Dentistry, Seoul National University, Korea

This clinical study was designed to determine the clinical and microbiological outcomes and safety of using minocycline loaded polycaprolactone strip for pericoronitis patients. 64 patients showing symptoms and signs of pericoronitis were enrolled according to the inclusion criteria in this double blind study. They were randomly assigned to two groups. 32 patients comprised control group and they received only polycaprolactone films in pericoronal spaces, and another 32 patients comprised experimental group and they received polycaprolactone films loaded with 30% minocycline. Informed consent was obtained from all the participants before beginning the study. At the initial visit, gingival index(GI), papillary bleeding index(PBI), amount of gingival crevicular fluid(GCF) were recorded, and microbiological sampling was done. Then, loaded or unloaded polycaprolactone film was inserted into the pericoronal spaces. No drug was prescribed excepting this film. After one week, clinical and microbiological exam was repeated. Presence of any side effects or inconveniences were checked. Chi-square test and t-test was performed to compare outcomes. At baseline, there were no significant differences in all the criteria between experimental group and control group. Experimental group showed significant improvement compared with control group both in GI($p < 0.01$) and PBI($p < 0.01$). The amount of GCF of the experimental group was significantly decreased compared with the control group($p < 0.01$) and baseline($p < 0.01$). In microbiological study, percentage of motile rod was prominently decreased in the experimental group. Also, aerobic($p < 0.001$), anaerobic($p < 0.001$) and black pigmented($p < 0.01$) bacteria were significantly decreased from the baseline. Furthermore, no side effects or inconveniences was reported in the experimental group. From this study, it was concluded that insertion of polycaprolactone film with 30% minocycline into the pericoronal spaces would be effective and safe treatment for pericoronitis.