

## 치주 유지관리기 환자에서 PRF-K2를 함유한 nutraceutical의 효과

김유강<sup>1</sup>, 정현주<sup>1,2\*</sup>, 김세원<sup>3</sup>, 백동현<sup>4</sup>

1. 전남대학교 치의학전문대학원 치주과학교실
2. 전남대학교 치의학연구소 및 치의학전문대학원 2단계 BK 21
3. (주)오스코텍, 단국대학교 치과대학 치과약리학교실
4. 단국대학교 치과대학 구강미생물학교실

### I. 서론

치주질환은 치태 내 미생물에 의해 야기된 치주조직의 염증성 질환으로 치아 주위조직의 파괴와 부착소실을 특징으로 한다. 치은 연하 치태 세균의 항원과 내독소에 의해 면역 염증성 숙주반응이 일어나 사이토카인, 프로스타노이드, matrix metalloproteinase (MMP)가 생산되며 결합조직과 골대사에 영향을 주어 치주조직의 파괴가 일어나게 되고 임상 증상이 나타나게 된다<sup>1)</sup>. 치주 파괴와 안정 사이의 균형은 여러 요소들에 의해 좌우되며 그 중 interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 등의 염증성 사이토카인과 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), MMP의 생산이 증가되면 치주 파괴가 일어나고 interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) 등의 비염증성 사이토카인과 tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)의 생산이 증가되면 건강한 치주 상태를 유지하게 된다.

IL-1은 염증 반응의 조절에 중요한 역할을 하며 치주부착 상실, 교원질의 파괴, 치조골 흡수 등 치주 파괴와 직접적으로 관련이 있다<sup>2)</sup>. IL-1 $\beta$ 는 치주질환을 가진 환자에서 그 양이 높게 나타나고<sup>3-5)</sup> 치주치료 후 현저히 감소한다<sup>6,7)</sup>. IL-1ra는 IL-1 수용체에 부착하여 IL-1의 신호 전달을 차단하는 역할을 한다. Ishihara 등<sup>8)</sup>은 치주질환의 심도와 IL-1 $\alpha$  IL-1 $\beta$  IL-1/IL-1ra 비율 사이에 밀접한 연관관계가 있다고 하였으며 Rawlinson 등<sup>9)</sup>도 치주질환이 있는 경우 IL-1 $\beta$ 는 증가하고 IL-1ra는 감소하여 치주질환의 심도와 IL-1 사이에 강한 상관관계가 있다고 하였다. PGE<sub>2</sub>는 염증 매개와 면역 조절 효과를 가지는 아라키돈산 대사물로 치주질환이 있는 경우 그 양이 현저히 증가되며<sup>10)</sup> 치주치료 후 감소한다<sup>7,11)</sup>.

치주치료의 목적 중 하나는 치은연하의 세균막을 제거하여 세균의 침투를 감소시키고 염증성 파괴 과정을 막아 건강한 치주조직에 적합한 국소환경을 재형성하는 것이다. 치주질환의 치료는 비외과적 치주치료와 외과적 치주치료로 구분된다. 여러 연구에서 비외과적, 외과적 치주치료 후 치주낭 깊이의 감소,

\* 교신저자 : 정현주, 광주광역시 동구 학1동 5번지 전남대학교 치의학전문대학원 치주과학교실, 501-746 (전자우편 : hjchung@chonnam.ac.kr)

임상부착수준의 증진, 치은염 지수의 감소가 보고되었다<sup>12-14)</sup>. 이러한 치주치료의 장기적 성공은 적극적으로 치주치료 후 유지관리에 달려있다<sup>15)</sup>. 유지관리처치는 치주질환의 재발방지와 건강한 치주상태의 유지를 목적으로 하며 일반적으로 환자의 구강 위생 상태, 치태 형성 속도 등에 따라 3~6개월의 기간으로 시행된다<sup>16-17)</sup>.

치주치료에 대한 임상적 반응을 증대시키기 위하여 비타민 등의 영양소를 공급해 줄 수 있고 많은 연구에서 영양소와 치주질환의 연관성을 보고하였다. Neiva 등<sup>18)</sup>은 치주 수술 후 비타민 B를 공급하였을 때 부착 획득의 양이 현저히 증가하였다고 보고하였다. Nishida 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 20세 이상의 성인에게 비타민 C의 섭취를 제한한 경우 치주질환의 위험성이 증가하였고 Krall 등<sup>20)</sup>은 비타민 D와 칼슘을 3년간 지속적으로 섭취한 경우 치아 상실의 위험성이 60% 감소하였다고 보고하였다. Muñoz 등<sup>21)</sup>은 치주질환자에게 비타민과 식물의 추출물을 포함한 nutraceutical을 공급했을 때 대조군에 비해 치태지수, 출혈지수, 탐침 치주낭 깊이의 감소가 더 크다고 보고하였다. 그러나 이러한 연구 중 유지관리에 비타민 등 영양소의 공급에 대한 효과를 보고한 것은 거의 없다.

골모세포 활성을 보이는 새송이버섯, 파골세포 활성억제를 보이는 오가피, TNF- $\alpha$ 를 감소시켜 염증억제 작용이 있는 것으로 확인된 전칠삼 추출물을 원료로 하는 천연 추출화합물이 오스코텍(주)에서 PRF-K2로 개발되어 특허 출원 중이다.

이번 연구는 치주치료 후 유지관리기 환자에서 여러 비타민 성분과 PRF-K2가 포함된 nutraceutical을 복용하였을 때 일반 유지관리기 환자에 비해 임상 지수 변화나 치은 열구액 내 사이토카인 수준의

변화에 어떤 영향을 보이는지 평가하기 위하여 시행되었다.

## II. 연구재료 및 방법

### 1. 대상

전남대학교 병원 치주과에 내원한 환자 중 초진 시 평균 골소실이 20~40%이고 부착 상실이 3 mm 이상인 중등도 이상의 만성 치주염<sup>22)</sup>으로 진단되어 외과적, 비외과적 치주치료 후 유지관리에 있거나 치료 종료 후 1개월의 치유기간이 지난 경우 연구대상으로 선정하였다. 이들 대상 환자들은 기능 중인 치아가 14개 이상이고 비외과적/외과적 치주치료 후 잔존 치주낭 깊이가 4~6 mm인 부위가 4곳 이상 존재하는 경우 포함되었다. 유지관리단계 중 급성감염이 발생한 환자, 최근 1개월 이상 항생제를 복용한 환자, 조절되지 않은 당뇨 등의 전신질환자와 임신부, 흡연자는 제외하였다.

2004년 7월부터 12월까지 이상의 조건을 만족하며 연구에 참여하는데 동의 서명한 환자들이 각각 실험군에 28명(평균 나이: 53.9세), 대조군에 16명(평균 나이: 53.3세) 포함되었다(Table 1).

### 2. 방법

치주치료 후 유지관리에 있는 환자와 치주치료 후 1개월의 치유 기간이 경과하여 유지관리단계에 들어간 환자에서 임상 검사 후 치은 열구액을 채취할 부위를 정하고 치면 세마를 시행한 1주일 후를 기준으로 정하여 이 시기부터 1, 2, 3개월 후 환자를 재내원시켜 임상 검사와 치은 열구액 검사를 시행하였다(Figure 1).

**Table 1.** The demographic characteristics of subjects

Group	Number	Age (mean age $\pm$ SE)	Male/Female
Test	28	53.9 $\pm$ 1.9	15/13
Control	16	53.3 $\pm$ 2.0	4/12

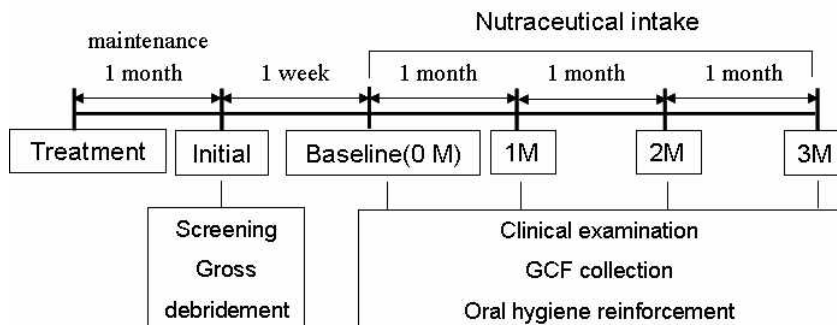


Figure 1. Experimental protocol.

실험을 시작하여 3개월간 실험군에게는 PRF-K2와 비타민을 함유한 nutraceutical (Oscotec Inc. Cheonan, Korea)을 공급하고 구강위생교육을 실시하였으며 대조군에게는 구강위생교육만 실시하였다.

### 1) 임상 검사

숙달된 조사자가 초진, 치료 후, 실험 시작 시, 1, 2, 3개월 후 치주낭 깊이, 치은 염증 지수, 치아 동요도를 측정하였으며 모든 검사는 치아당 6부위에서 측정하였다. 치주낭 깊이는 유리치은 변연에서 치주낭 기저부까지 Williams probe (23W, Hu-Friedy, Chicago, USA)를 사용하여 0.5 mm 단위로 측정하였다. 치은 염증도는 Muhlemann과 Son<sup>23)</sup>의 Sulcus bleeding index (SBI)를 사용하여 평가하였고 치아 동요도는 Miller의 지수<sup>24)</sup>를 이용하여 0~3도로 기록하였다.

### 2) 치은 열구액 검사

각 환자에서 치주낭 깊이가 4 mm 이상인 4개 부위를 선정하여 실험 시작 시, 1, 2, 3개월 후 치은 열구액을 채취하였다. 먼저 채취할 부위의 치태를 제거하고 건조한 다음, Periotron<sup>®</sup> (Proflow Inc. New York, USA) 1개를 치주낭 내로 1 mm 정도 넣고 30초간 둔 후 제거하여 Periotron<sup>®</sup> 8000 (OraFlow Inc. New York, USA)에서 치은 열구액 양을 측정하였다. 네 부위에서 채취된 Periotron<sup>®</sup>를 Eppendorf 튜브용기에 함께 넣어 -70도에 냉동 보관하였다.

### 3) 사이토카인 분석

각 대상환자로부터 채취한 4개의 Periotron<sup>®</sup>를 proteinase inhibitor를 함유한 pH 7.0의 PBS 600 µl로 추출하였다. IL-1β는 추출액 50 µl에서 Human IL-1β ELISA kit (OCT USA, Inc. Irvine, USA)로 검사하였다. IL-1ra는 추출액 150 µl, PGE<sub>2</sub>는 추출액 100 µl에 대하여 각각의 Quantikine ELISA kit (R&D systems Inc. Minneapolis, USA)를 이용하여 제조사의 지시에 따라 검사하였다. 사이토카인의 양은 ELISA에 의해 측정된 결과를 추출액 600 µl에 함유된 총량으로 산출하였다. 치은 열구액 양은 Periotron<sup>®</sup> 수치를 µl 단위로 환산하였으며 사이토카인 양을 환산된 치은 열구액 양으로 나누어 사이토카인 농도를 산출하였다. 각 사이토카인의 양은 pg으로, 농도는 pg/µl 단위로 표시하였다.

### 4) 통계학적 분석

모든 측정값은 평균과 표준오차로 정리하였고 SPSS 12.0을 사용하여 통계학적으로 분석하였다. 모든 임상 계수와 사이토카인 수준의 시간에 따른 변화는 반복측정 분산분석을, 두군 간의 탐침 치주낭 깊이, 치은 열구액 양의 변화량에는 독립표본 T 검정을, 치은 염증 지수(SBI)와 치아 동요도의 변화량에는 Mann-Whitney 분석을 이용하여 검정하였다. 그리고 p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

### III. 결 과

#### 1. 임상 계수의 변화

임상 계수는 모든 검사가 다 이루어진 치아(실험군 74개, 대조군 26개)를 대상으로 실험 시작 시, 1, 3개월 값을 평균과 표준오차로 정리하였다.

치주낭 깊이는 실험군에서 실험 시작 시에 4.03 mm, 1개월에 3.95 mm, 3개월에 3.51 mm였고 대조군에서 실험 시작 시에 3.98 mm, 1개월에 3.98 mm, 3개월에 3.90 mm였다. 두군 모두 1개월에는 큰 감소를 보이지 않았고 3개월간 감소량이 실험군에서 0.52 mm, 대조군에서 0.07 mm로 실험군에서 더 큰 경향을 보였다( $p=0.07$ , Figure 2).

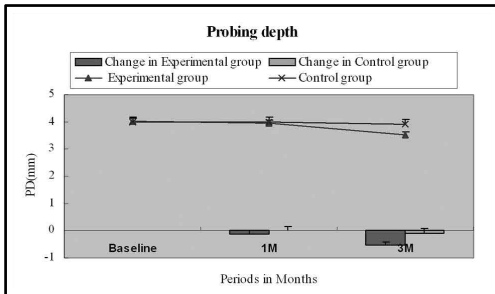


Figure 2. The change of the mean values (standard error) of probing pocket depth during experimental period (n=74 for experimental group; n=26 for control group).

치은 염증 지수(SBI)는 실험 기간 중 큰 변화를 보이지는 않았으나 실험군에서 실험 시작 시에 1.09, 1개월에 0.92, 3개월에 0.98였고 대조군에서 실험 시작 시에 0.59, 1개월에 0.78, 3개월에 0.74로, 1개월간 실험군에서는 감소하고 대조군에서는 증가하는 경향을 보였다( $p=0.088$ ). 그 변화량은 1개월 후 실험군에서 평균 0.17의 감소를 보이고 대조군에서 평균 0.19의 증가를 보여 두군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었고( $p=0.016$ ) 3개월 후 실험군에서 평균 0.11 감소하고 대조군에서 평균 0.15 증가하는 경향을 보였다( $p=0.084$ , Figure 3).

치아 동요도는 실험군에서 실험 시작 시에 0.76, 1

개월에 0.62, 3개월에 0.65였고 대조군에서 실험 시작 시에 0.28, 1개월에 0.33, 3개월에 0.30으로 두군 모두 3개월까지 큰 변화를 보이지는 않았다. 변화량은 1개월과 3개월 후 실험군에서 각각 0.14, 0.11의 감소를 보였고 대조군에서 각각 0.06, 0.02의 증가를 보였으나 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다(Figure 4).

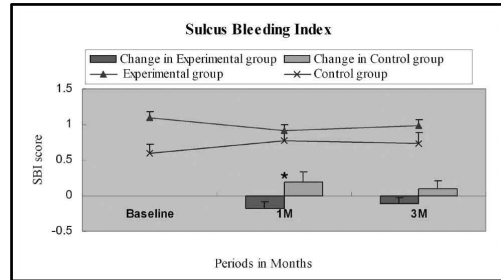


Figure 3. The change of the mean values of SBI during experimental period.

(\*: significant difference in the amount of change from baseline between test and control group by Mann-Whitney test,  $p<0.05$ )

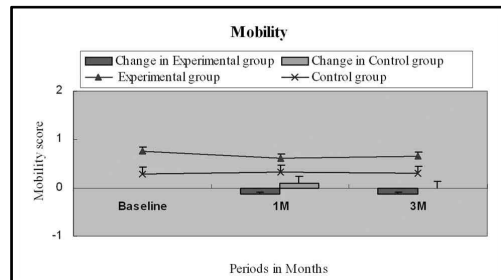
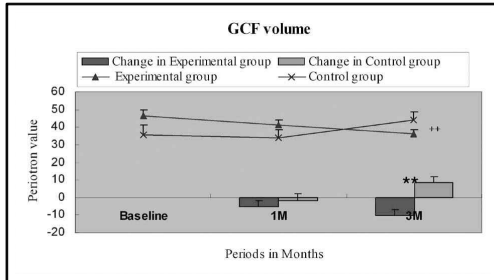


Figure 4. The change of the mean values of tooth mobility during experimental period.

#### 2. 치은 열구액 양의 변화

치은 열구액 양은 실험 시작 시, 실험 1개월, 3개월 후의 값을 평균과 표준오차로 정리하였다. 치은 열구액(Periotron® 수치)는 실험군에서 실험 시작 시에 46.6, 1개월에 41.2, 3개월에 36.0으로 계속 감소하였으나 대조군에서는 실험 시작 시에 35.5, 1개월에 33.7, 3개월에 44.1로 증가하여 두군 간 변화양상의 차이가 통계적으로 유의하였다( $p=0.005$ ).

변화량은 1개월 후 실험군과 대조군에서 각각 5.4, 1.8 감소하여 실험군이 더 큰 감소를 보였으나 통계적 의미는 없었고, 3개월 후에는 실험군이 10.6 감소하고, 대조군은 8.6 증가하여 그 차이가 두군 간에 통계적으로 유의하였다( $p < 0.001$ , Figure 5).



**Figure 5.** The change of the mean values of GCF volume during experimental period.

(++: significant difference in GCF volume between experimental and control groups by repeated measured ANOVA,  $p < 0.01$ )

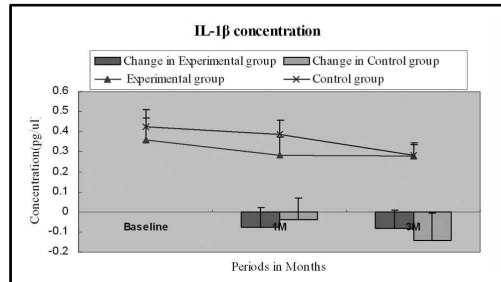
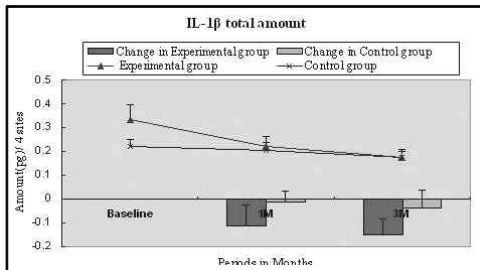
\*\*:: significant difference in change from baseline between experimental and control groups by independent t-test,  $p < 0.01$ )

### 3. 치은 열구액 내 사이토카인의 변화

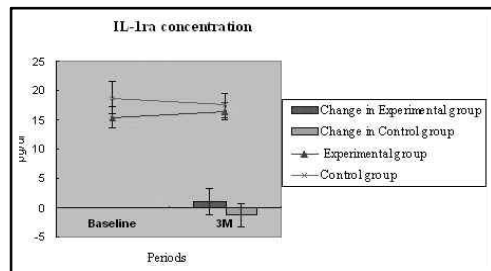
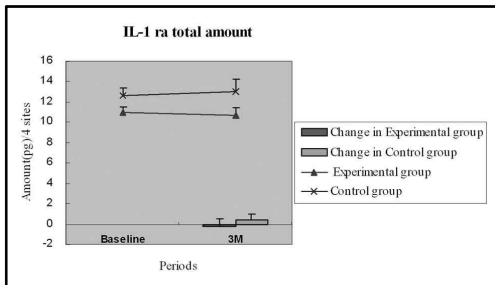
IL-1 $\beta$ 는 실험 시작 시, 1, 3개월의 양과 농도를 산출하였고 IL-1ra, PGE<sub>2</sub>는 실험 시작 시, 3개월에 측정하여 평균과 표준오차로 정리하였다.

환자당 4개 부위에서 채취된 치은 열구액 내 IL-1 $\beta$ 의 양은 실험군에서 실험 시작 시에 0.33 pg, 1개월에 0.22 pg, 3개월에 0.18 pg으로 감소하였고 대조군에서도 실험 시작 시에 0.22 pg, 1개월에 0.20 pg, 3개월에 0.18 pg으로 점차 감소하였다. 기간별 감소량은 1개월 후 실험군에서 0.11 pg, 대조군에서 0.01 pg이었고 3개월 후 실험군에서 0.15 pg, 대조군에서 0.04 pg이었으며, 실험군에서 대조군보다 감소량이 더 컸지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

IL-1 $\beta$ 의 농도는 실험군에서 실험 시작 시에 0.36 pg/ $\mu$ l, 1개월에 0.28 pg/ $\mu$ l, 3개월에 0.28 pg/ $\mu$ l, 대조군에서 실험 시작 시에 0.43 pg/ $\mu$ l, 1개월에 0.39 pg/ $\mu$ l, 3개월에 0.28 pg/ $\mu$ l로 감소를 보였으며 두군 사이에 유의한 차이는 없었다. 기간별 감소



**Figure 6.** The change of the mean values of GCF IL-1 $\beta$  amount and concentration during experimental period (n=24 for experimental group; n=15 for control group).



**Figure 7.** The change of the mean values of GCF IL-1ra amount and concentration during experimental period (n=24 for experimental group; n=11 for control group).

량은 1개월 후 실험군에서 0.08 pg/μl, 대조군에서 0.04 pg/μl이었고 3개월 후 실험군에서 0.08 pg/μl, 대조군에서 0.14 pg/μl이었으며 두군 간에 유의한 차이는 없었다(Figure 6).

IL-1ra의 양은 실험군에서 실험 시작 시에 11.0 pg, 3개월에 10.7 pg으로 0.3 pg의 감소를 보이고 대조군에서 실험 시작 시에 12.6 pg, 3개월에 13.1 pg으로 0.4 pg의 증가를 보였으나 두 군간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. IL-1ra의 농도는 실험군에서 실험 시작 시에 15.4 pg/μl, 3개월에 16.5 pg/μl로 1.1 pg/μl의 증가를 보였고 대조군에서 실험 시작 시에 18.8 pg/μl, 3개월에 17.5 pg/μl로 1.2 pg/μl의 감소를 보였으나 그 차이가 두군 간에 통계적으로 유의하지는 않았다(Figure 7).

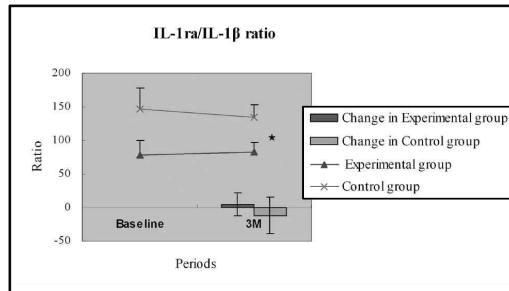
치은 열구액 내 IL-1ra/IL-1β 비율은 실험군에서 실험 시작 시에 78, 3개월에 83으로 증가하였고, 대조군에서는 실험 시작 시에 146, 3개월에 134로 감소하여 두군 간에 변화양상이 유의하게 다르게 나타

났다( $p < 0.05$ ). 변화 정도(실험군 5 증가, 대조군 11 감소)의 차이는 두군 간에 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 8).

PGE<sub>2</sub>의 양은 실험군에서 실험 시작 시에 1.22 pg, 3개월에 1.22 pg으로 변화가 없었으며 대조군에서 실험 시작 시에 2.02 pg, 3개월에 2.36 pg으로 0.34 pg의 증가를 보였으나 두군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. PGE<sub>2</sub>의 농도는 실험군에서 실험 시작 시에 1.52 pg/μl, 3개월에 1.65 pg/μl로 0.13 pg/μl의 증가를 보였고 대조군에서 실험 시작 시에 2.86 pg/μl, 3개월에 3.39 pg/μl로 0.53 pg/μl의 증가를 보여 실험군의 증가량이 대조군보다 작게 나타났으나 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 9).

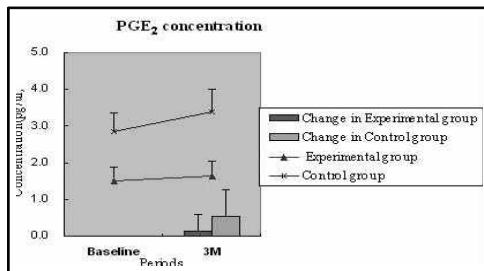
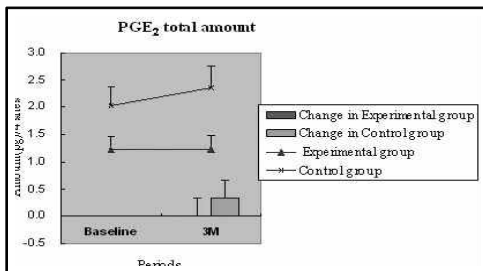
## IV. 고찰

치주질환은 치태 내 미생물의 여러 성분들에 의해



**Figure 8.** The change of the mean values of IL-1ra/IL-1β ratio in GCF during experimental period (n=24 for experimental group; n=11 for control group).

(\*: significant difference on IL-1ra/IL-1β ratio between experimental and control groups by repeated measured ANOVA,  $p < 0.05$ ).



**Figure 9.** The change of the mean values of GCF PGE<sub>2</sub> amount and concentration during experimental period (n=24 for experimental group; n=11 for control group).

야기되는 숙주 반응 결과, 사이토카인, 프로스타노이드, MMP가 생산된 후 임상적 양상이 나타나게 된다. 염증성 질환인 치주질환의 치료 목적 중 하나는 치은 연하의 세균막을 제거함으로써 건강한 치주조직에 적합한 국소환경과 미생물군의 구성을 재형성하는 것이다. 치주치료 방법으로는 비외과적 치주치료와 외과적 치주치료가 있으며 두 치료 방법 모두 치주낭 깊이를 감소시키고 부착을 증진시킨다<sup>12-14</sup>. 유지관리치치는 치주질환의 재발방지와 건강한 치주상태의 계속적 유지를 목적으로 하며 일반적으로 3~6개월의 기간으로 시행된다<sup>16-17</sup>.

Caton 등<sup>25</sup>은 유지관리기 환자에게 치석제거술과 함께 doxycycline을 복용시켰을 때 치석제거술만 단독으로 시행한 경우보다 임상 부착 수준과 치주낭 깊이의 개선에 더 효과적이라고 보고하였다. Soder 등<sup>26</sup>은 비외과적 치주 치료 후 metronidazole을 복용하였을 때 6개월 후 대조군에 비해 현저한 임상적 개선을 보였다고 하였다. 치주치료와 더불어 비타민을 공급해 주는 것이 치주 조직 건강 유지에 도움을 준다고 알려져 있다<sup>18-21</sup>. Muñoz 등<sup>21</sup>은 치주질환자가 비타민과 양배추, 포도씨 등 식물의 추출물을 포함한 nutraceutical을 복용했을 때 대조군에 비해 치주낭 깊이와 부착 수준의 감소가 더 크다고 보고하였다. 그러나 유지관리기에 doxycycline이나 metronidazole 등 항생제의 효과에 대한 연구는 많이 보고되었지만 비타민이나 nutraceutical의 효과를 연구한 것은 거의 없다.

오스코텍(주)에서 새송이버섯, 오가피, 전칠삼을 원료로 한 천연 추출물(PRF-K2)를 개발하고 특허출원 중이다. 각 추출물에 대한 실험에서 새송이버섯 추출물의 농도가 증가할수록 골모세포 활성도가 증가하였으며 오가피 추출물은 대조군에 비해 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 활성을 감소시켜 파골세포 활성을 억제하였고 전칠삼 추출물은 TNF- $\alpha$  농도를 현저히 감소시켰다. 이러한 실험 결과로 PRF-K2 사용에 의한 골모세포 활성 촉진, 파골세포 활성 억제, 염증 억제 작용을 기대할 수 있다. 이번 연구에서는 치주 치료 후 유지관리기

환자에서 비타민과 PRF-K2를 포함한 nutraceutical의 복용이 치주질환의 진행에 있어 사이토카인 수준과 임상적 양상의 변화에 있어 유리한 효과가 있는지를 알아보았다.

이번 연구 결과 탐침 치주낭 깊이는 실험군에서 대조군에 비해 1개월에서 3개월까지 감소가 더 큰 경향을 나타내었고 치은 염증 지수는 실험군에서 3개월 후 감소를 보이고 대조군에서 증가를 보였으며 1개월 후 두 군간 변화량의 차이가 통계적으로 유의하였다. 이러한 실험군의 결과는 치주치료 후 4개월 동안 탐침 시 출혈의 빈도와 치주낭 깊이 감소를 보고한 Pedrazzoli 등<sup>12</sup>, 비외과적 치주치료 후 1년 동안 치주낭 깊이와 탐침시 출혈의 감소를 보고한 Badersten 등<sup>13</sup>, 외과적, 비외과적 치주치료 후 1년 동안 치주낭 깊이와 치은 염증 지수의 감소를 보고한 Becker 등<sup>14</sup>, 그리고 외과적, 비외과적 치주치료 후 6개월 동안 치주낭 깊이의 감소를 보고한 김 등<sup>27</sup>의 연구 결과와 유사하였다. 이번 연구에서 보여진 탐침 치주낭 깊이나 SBI의 감소도 치주치료의 영향에 의한 것으로 고려할 수 있다. 그러나 김 등<sup>27</sup>의 연구에서는 탐침 치주낭 깊이의 변화가 치료 1개월 후 가장 크게 나타났고 그 후 안정적으로 유지되었다고 하였다. 이번 연구에서는 실험군에서 대조군에 비해 유의하지는 않았지만 1개월에서 3개월간 변화가 더 크게 나타나 치주치료에 의한 치유 효과 외에도 nutraceutical의 효과가 탐침 치주낭 깊이의 변화에 영향을 준 것으로 추측할 수 있다. SBI는 실험군에서 감소를 보였고 대조군에서 증가를 보여 두군간에 변화 양상이 다르게 나타나 nutraceutical의 영향으로 SBI의 변화가 초래되었다고 추정된다.

치은 열구액을 분석하는 것은 표본의 수집이 특정 치아에 제한되어 사용될 수 있으므로 부위 특이적이고 방법이 환자에게 덜 침습적이며 소량으로도 면역화학적 방법을 통하여 그 성분을 분석할 수 있기 때문에 치주질환의 유용한 진단방법이 될 수 있다<sup>28</sup>. 치은 열구액 양의 증가와 염증 심도 증가와의 연관성은 여러 연구에서 보고되었다<sup>29-31</sup>. 치은 열구액의 양은 Periotron<sup>®</sup>을 이용하여 정확하게 측정될 수 있

으며 Periotron<sup>®</sup> 측정 수치가 20이하인 경우 건강한 상태를 21~40인 경우 경도, 41~80은 중등도, 81 이상은 중증의 염증을 나타낸다고 알려져 있다<sup>32)</sup>. 이번 연구에서도 치은 열구액의 양을 Periotron<sup>®</sup> 8000으로 측정하였다. 임상적으로는 확실한 염증의 양상이 보이지는 않았지만 임상 증상이 나타나기 전 단계의 치은 열구액 양 측정 시 실험군이 실험 시작 시에서 46.6의 중등도 염증 상태였지만 3개월 후 36.6으로 감소하여 염증의 감소를 나타내었고 대조군에서는 35.5의 경도 염증이 3개월 후 44.1로 염증의 증가를 나타내어 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 실험군에서 치은 열구액 양의 감소를 나타내는 것으로 보아 PRF-K2를 포함한 nu-traceutical이 염증 억제 작용이 있는 것으로 추정된다.

IL-1은 염증성 사이토카인으로 치주질환 상태를 나타내는 잠재적 표지자이다. Masada 등<sup>4)</sup>은 IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$  모두 치주질환이 있을 때 증가하고 치주치료 후 감소되어 치주 조직 파괴 정도를 나타내는 표지자가 될 수 있다고 하였다. IL-1 $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 두 가지 형태 중 질환이 있는 부위에서 IL-1 $\alpha$ 보다 IL-1 $\beta$ 를 함유하는 세포가 40배 정도 더 많기 때문에 IL-1 $\beta$ 를 평가하는 것이 더 유용하다<sup>33)</sup>. Hou 등<sup>6)</sup>은 치주질환자에서 IL-1 $\beta$ 의 양과 농도를 평가하였는데 IL-1 $\beta$ 의 양은 치은 지수와 탐침 치주낭 깊이의 증가에 따라 유의하게 증가하였으나 농도는 연관성이 나타나지 않았다고 하였다. 농도의 산출 시 총량을 치은 열구액의 양으로 나누어 계산하기 때문에 농도의 변화는 표본 채취 당시 치은 열구액의 양에 따라 변화될 수 있으므로 IL-1 $\beta$ 의 양이 질환의 상태를 반영하는 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서도 IL-1 $\beta$ 의 양과 농도를 모두 측정하였는데 양은 실험군에서 대조군에 비해 더 크게 감소하였고 농도는 3개월간 대조군의 감소량이 더 현저하여 양과 농도의 평가 후 결과가 달랐다. 이것은 치주상태에 따라 치은 열구액 양이 변화하고 그에 따라 사이토카인 농도에 영향을 주므로 농도보다는 양이 치주상태와 관련되어 양에 의한 평가가 더 유효한 것으로 알려져 있다. 따라서 IL-1 $\beta$ 의 양은 유의하지는 않았으나 실험군이

대조군보다 더 개선된 양상을 보임을 알 수 있었다. Engebretson 등<sup>5)</sup>은 치주질환의 심도에 따른 IL-1 $\beta$ 의 양을 측정하였는데 건강한 사람에서 8.9 pg, 심한 치주질환을 가진 환자에서 121.9 pg으로 질환의 심도에 따라 유의한 증가를 보였다. Rawlinson 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 IL-1 $\beta$ 의 농도가 건강한 부위에서 0.01~0.04 pg/ $\mu$ l, 질환이 있는 부위에서는 0.11 pg/ $\mu$ l로 측정되었다. 이번 연구에서는 측정된 IL-1 $\beta$ 의 양이 0.18~0.33 pg으로 Engebretson 등<sup>5)</sup>의 연구보다는 현저히 낮았고 농도는 0.28~0.43 pg/ $\mu$ l으로 Rawlinson 등<sup>9)</sup>의 연구와 유사하였다. 이번 연구에서는 치주치료 후 건강한 치주 상태를 회복한 상태에서 치은 열구액 내 사이토카인의 수준을 측정하였기 때문에 더 낮은 수치로 측정된 것으로 보인다.

반면 IL-1ra는 IL-1에 대해 길항적 역할을 하여 치주질환이 있는 경우 IL-1 $\beta$ 는 증가하지만 IL-1ra는 감소한다고 보고되었다<sup>9)</sup>. Ishihara 등<sup>8)</sup>은 IL-1과 IL-1ra의 비율이 치조골 흡수가 증가할수록 유의하게 증가하여 치주질환의 심도와 밀접하게 연관되어 있다고 하였다. 따라서 이번 연구에서는 염증 상태의 생화학적 평가를 위해 IL-1 $\beta$ , IL-1ra에 대한 치은 열구액 내 양과 농도를 분석하였고 그 비율을 산출하였다.

Ishihara 등<sup>8)</sup>은 IL-1ra의 양이 경도의 치조골 흡수를 보이는 부위에서 27.9 ng, 심한 치조골 흡수를 보이는 부위에서 42.2 ng로 질환의 심도에 따라 증가하고 IL-1/IL-1ra 비율도 경도의 치조골 흡수를 보이는 부위에서 4.6, 심한 치조골 흡수를 보이는 부위에서 27.2로 질환의 심도에 따라 증가한다고 보고하였다. Rawlinson 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 IL-1ra의 농도가 건강한 부위에서 0.59~9.65 pg/ $\mu$ l, 질환이 있는 부위에서 0.44 pg/ $\mu$ l로 측정되었다. 이번 연구에서는 IL-1ra의 양이 10.7~13.1 pg, 농도가 15.4~18.8 pg/ $\mu$ l으로 Ishihara 등<sup>7)</sup>의 연구보다는 낮고 Rawlinson 등<sup>9)</sup>의 연구 결과보다는 약간 높은 값을 보였다. IL-1ra의 농도는 통계적 의의는 없었지만 실험군에서 증가하고 대조군에서 감소하는 경향을



보여 증가, 감소의 양상이 다른 연구와 유사하였다. 또한 치은 열구액 내 IL-1ra/IL-1β 비율이 3개월 후 실험군에서 증가하였고 대조군에서 감소하여 두 군 간의 변화 양상이 유의하게 다르게 나타났다.

PGE<sub>2</sub>는 염증성 매개체로 IL-1과 TNF-α로부터 분비가 자극되고 골흡수와 부착 상실을 야기하며 치주질환이 있는 경우 양이 증가되고 치주치료 후 감소를 보인다<sup>10,11)</sup>. Alexander 등<sup>7)</sup>은 PGE<sub>2</sub>의 농도가 11.0 ng/ml에서 치주치료 후 8.16 ng/ml 으로 감소하였다고 하였다. 이번 연구에서는 치은 열구액 내 PGE<sub>2</sub> 양이 1.22~2.36 pg로 실험군에서는 3개월간 변화가 없었고 대조군에서는 증가하였고 PGE<sub>2</sub> 농도는 1.52~3.39 pg/μl로 두 군 모두에서 3개월간 증가하였는데 실험군에서 그 증가 정도가 더 적었으나 두군 간의 차이는 유의하지 않았다. 대조군에 비해 실험군에서 PGE<sub>2</sub> 증가 양상이 완화된 경향을 보여 주었지만 다른 연구들과 다르게 PGE<sub>2</sub>의 감소는 보이지 않았다. 이는 치주치료를 완료 후 유지관리기 환자를 대상으로 하였기 때문에 PGE<sub>2</sub>의 큰 변화가 없었을 것으로 추정할 수 있다.

이번 연구에서는 SBI와 치은 열구액 양의 변화에 있어서 실험군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보여 PRF-K2를 함유한 nutraceutical이 염증 감소에 효과가 있음을 추측할 수 있었다. 탐침 치주낭 깊이는 3개월까지 감소가 실험군에서 더 크게 나타나는 경향이 있었고 사이토카인 수준의 변화에 있어서도 IL-1β IL-1ra, IL-1ra/IL-1β 비율에서 실험군이 대조군에 비해 더 개선되는 경향을 보였다. 표본수가 적고 단기간의 연구였기 때문에 통계적 의의가 나타나지 않은 것으로 보이나 향후 더 많은 표본에서 6개월 이상의 장기간의 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 이번 연구에서는 3개월간 PRF-K2 함유 nutraceutical을 복용한 후 임상 지수와 사이토카인 수준을 분석하였는데 복용 기간을 늘린 연구도 필요할 것이다.

## V. 결 론

이번 연구에서는 전남대학교 병원 치주과에 내원하여 치주치료 후 유지관리기에 있는 환자를 대상으로 비타민과 천연 추출화합물인 PRF-K2를 포함한 nutraceutical을 3개월간 공급하였을 때 임상 계수와 치은 열구액의 변화에 어떤 영향이 있는지를 알아보았으며 유지관리치치만 받은 대조군과 비교하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 임상 계수의 변화에서 탐침 치주낭 깊이는 3개월까지의 감소량이 실험군에서 더 큰 경향을 보였고 치은 염증 지수는 실험 시작 시에 비해 실험 1개월 후 실험군에서 유의한 감소를 보였다.
2. 치은 열구액 양은 실험 기간 동안 실험군에서 지속적으로 감소하여 대조군과의 차이가 유의하였다.
3. 치은열구액 내 IL-1β는 두군 모두 3개월간 감소하였고 IL-1ra의 농도는 실험군에서 증가하고 대조군에서 감소하는 경향을 보였다. IL-1ra/ IL-1β 비율은 실험군에서 증가 양상을, 대조군에서 감소 양상을 보였다. PGE<sub>2</sub>의 양은 실험군에서 변화하지 않았으나 대조군에서 증가하는 경향을 보였다.

이상의 결과는 치주 유지관리기 환자에게 PRF-K2를 함유한 nutraceutical을 공급하는 것이 치주 건강을 증진시키는데 도움을 줄 수 있음을 시사하였다.

## VI .참고문헌

1. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology 10th ed. Saunders 2006:275-282.
2. Listgarten MA. Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. J Periodontal Res 1987;22:172-178.
3. Honig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increased interleukin-1 beta concentration in gingival

- tissue from periodontitis patients. *J Periodontol Res* 1989;62:362–367.
4. Masada MP, Persson R, Kenney JS et al. Measurement of interleukin-1 $\alpha$  and 1 $\beta$  in gingival crevicular fluid: Implication for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* 1990;25:156–163.
  5. Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1 $\beta$  profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002;29:48–53.
  6. Hou L-T, Liu C-M, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 $\beta$  in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995;22:162–167.
  7. Alexander DCC, Martin JC, King PJ et al. Interleukin-1 beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 1996;67:755–762.
  8. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontol Res* 1997;32:524–529.
  9. Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S et al. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738–743.
  10. Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 1974;6:81–85.
  11. Offenbacher S, Odle BM, van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res* 1986;21:101–112.
  12. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T, Kirkegaard E. Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1991;18:598–604.
  13. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981;8:57–72.
  14. Becker W, Becker BE, Ochsenbein C et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: Results after one year. *J Periodontol* 1988;59:351–365.
  15. Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981;8:281–294.
  16. Ramfjord SP. Maintenance care for treated periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1987;14:433–437.
  17. Wilson TG Jr. Maintaining periodontal treatment. *J Am Dent Assoc* 1990;121:491–494.
  18. Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti FH Jr, Soehren S, Wang HL. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *J Periodontol* 2005;76:1084–1091.
  19. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG et al. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71:1215–1223.
  20. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452–456.
  21. Muñoz CA, Kiger RD, Stephens JA, Kim J, Wilson AC. Effects of nutritional supplementation on periodontal status. *Compend Contin Educ Dent*. 2001;22:425–438.

22. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
23. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding— a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971;15:107-113.
24. Miller WD. Experimental and observations on the wasting of tooth tissue variously designated as erosion, abrasion, chemical abrasion, denudation, etc. *D Comos* 1907; 49:1-23.
25. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000;71:521-532.
26. Soder PO, Frithiof L, Wikner S et al. The effects of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol* 1990;61:281-288.
27. 김지현, 정현주. 만성 치주염에서 비외과적 또는 외과적 치주치료 후 유지관리기 동안 임상적 변화의 비교. *대한치주과학회지* 2006;1:69-84.
28. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests *Ann Periodontol* 1997;2:123-137.
29. Brill N. Gingival conditions related to flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta Odontol Scand* 1960;18:421-446.
30. Loe H, Holm-Pedersen P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics* 1965;3:171-177.
31. Mann WV. The correlation of gingivitis pocket depth and exudate from the gingival crevice. *J Periodontol* 1963;34:379-387.
32. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31:32-42.
33. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of one resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991;62:504-509.

# The effect of nutraceutical containing PRF-K2 on periodontal condition during maintenance phase

Yu-Kang Kim<sup>1</sup>, Hyun-Ju Chung<sup>1,2</sup>, Se-Won Kim<sup>3</sup>, Dong-Heon Baek<sup>4</sup>

1. Department of Periodontology, School of Dentistry, Chonnam National University
2. Dental Research Institute, Chonnam National University and 2nd stage of Brain Korea 21 for School of Dentistry
3. Oscotec Inc. and Department of Dental Pharmacology, Dankook University School of Dentistry
4. Department of Oral Microbiology and Immunology, Dankook University School of Dentistry

The long term success of periodontal treatment is dependent upon the effectiveness of the maintenance care program after active treatment. The purpose of this study was to evaluate whether nutraceutical containing PRF-K2 as natural product from plant and seaweed has beneficial effects on clinical parameters, gingival crevicular fluid (GCF) volume and GCF cytokine levels during maintenance phase after periodontal treatment.

Among the generally healthy and non-smoking, moderate to severe chronic periodontitis patients during maintenance phase in Department of Periodontics, Chonnam National University Hospital, twenty eight patients took nutraceutical containing PRF-K2 (Oscotec Inc. Cheonan, Korea) for 3 months as experimental group and sixteen patients received only maintenance care as control group. Clinical examination and GCF collection were performed at baseline, 1, 2 and 3 months of experiment. Total amounts and concentrations of GCF IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> were evaluated using ELISA kit.

In probing pocket depth, experimental group showed the tendency of more reduction than control group after 3 months of experiment. Sulcus bleeding index (SBI) and GCF volume were significantly decreased in experimental group ( $p < 0.05$ ), whereas they were increased in control group.

GCF IL-1 $\beta$  level tended to decrease in both experimental and control group and IL-1 $\alpha$  concentration tended to increase in experimental group and to decrease in control group. IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  ratio tended to increase in experimental group and to decrease in control group during experimental period. GCF PGE<sub>2</sub> amount did not show any change in experimental group and tended to increase in control group.

These results suggest that nutraceutical supplement which contain PRF-K2 could improve periodontal condition during maintenance phase after periodontal therapy.

---

**Key words** ; nutraceuticals, maintenance phase, GCF, cytokine