

Cyclosporin A 혈중농도와 백서 치은증식과의 관계

정찬길 · 정현주

전남대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

Cyclosporin A(CsA)는 *Trichoderma Polysporum* Rifai대사로부터 생산된 혼합 대사물중의 한 구성 성분이며, 11개의 아미노산으로 구성된 환상 펩타이드로서 1970년에 처음 발견되었다. 1978년 Calne등¹⁾에 의해 신장이식 수술에서 최초로 사용되었으며 현재까지 장기 이식 환자에서 이식거부를 방지하기 위해 단독 또는 Steroid와 병용하여 사용되고 있다.

Somacarrera등²⁾과 Atkinson등³⁾은 CsA는 인슐린 의존성 당뇨, Bechet 증후군, 건선 등의 자가 면역 질환의 치료에 이용되는 강력한 면역억제제이지만 신독성, 간독성, 전신떨림, 그리고 치은증식을 일으킬 수 있다고 보고하였다.

Tyldesley와 Rotter⁴⁾는 치은 증식은 약물 투여후 4-6주 후 치간유두에서 시작하여 구개면이나 설면보다는 순측치은을 따라 확장되며 부착치은대에 한정되어 나타나고 무치악 환자에서는 전혀 나타나지 않는다고 하였다. Seymour와 Jacobs⁵⁾의 고찰에 따르면 CsA투여 환자의 치은증식의 빈도는 25-81%에 이르는데, 이러한 차이는 각 연구에서 약물의 투

여용량, 혈청내 농도, 투여기간, 치은증식의 평가방법이 다르기 때문이라 하였다. Daley등⁶⁾과 McGaw등⁷⁾은 CsA의 구강내 투여용량 및 혈중농도와 치은 증식의 정도 사이에 직접적 상호관계가 존재하지 않고, 치은 증식은 치태나 치은염간에 약한 양적 상관관계가 있다고 보고하였다. 반면, Somacarrera등⁸⁾은 인간에서, Seibel등⁹⁾은 개에서, CsA의 투여용량 및 혈장농도와 치은증식 정도간에 양적 상관관계를 보고하였고, 나이, 성별, 시간도 기여요소라고 하였다.

이와 같이 CsA와 관련된 치은증식에 대한 많은 연구에서 발현빈도와 구강내 투여용량 및 혈중농도와 관계도 다양하게 보고되고 있다. 이에, 본 연구에서는 CsA 투여 후 백서의 치주조직을 임상적 및 조직병리학적으로 평가하고 구강내 투여용량과 혈중 CsA농도 및 치은증식 정도와 관계가 있는지를 알아보고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 동물

20마리의 생후 6주된 Sprague-Dawley rat를

4군으로 분류했다. 대조군은 올리브 기름만 투여하였고, 실험 1군은 3mg/kg, 2군은 10mg/kg, 3군은 30mg/kg의 CsA(싸이폴, 중근당)를 올리브 기름에 희석하여 6주 동안 매일 gastric tubing을 통해 직접 투여하였다. 약제의 전신적 영향을 평가하기 위하여 백서는 2주마다 체중을 측정하였다.

2. 치은증식 측정

2주마다 백서에 염산 케타민(케타라®, 유한양행)을 복강내 주사하여 마취시킨후 임상사진을 찍고, 알지네이트 인상을 채득하여 석고모형을 제작하였다. 모형에서는 Fu등¹⁰⁾의 방법에 의해 상,하악 전치부 유두치은에서 협설폭과 수직적 고경과 근원심폭을 측정하였다(그림 1).

3. CsA 농도

6주간의 약제 투여기간 종료후 경동맥 절개를 통해 2cc의 전혈을 채혈하였다. 혈중 CsA 농도는 fluorescence polarization immunoassay(FPIA)에 의해 정량화되었다. FPIA는 mouse monoclonal anti-CsA antibody와 fluorescein-labeled CsA를 이용하는 cyclosporin mono whole blood assay system kit와 TDxFLx Analyzer(Abbott Laboratories, IL,

U.S.A)를 이용하여 분석되었다.

4. 조직학적 검사

약제투여 종료 후 백서를 희생하고, 치은과 연조직을 포함한 상, 하악을 적출하여 포르말린에 고정후 6주간 5% formic acid에 탈회시킨 다음 paraffin wax에 포매후 4µm두께로 수평 및 시상면절편을 제작하였다. 조직표본은 Hematoxylin-eosin 용액으로 염색후 광학현미경하에서 치은증식정도 및 상피조직의 변화를 관찰하였다.

5. 자료분석

치은증식 계측치에 대하여 평균값 및 표준편차를 구하였고 각 군간의 비교분석은 ANOVA와 Duncan grouping을 이용하였으며 각 군내의 주별증식량의 비교는 Student t-test를 시행하였는데 SAS program을 이용하였다.

한편, 동일한 검사자에 의한 계측치의 재현성검사를 위해서 상,하악 모델을 선정하여 전치부 유두치은에서 협설, 수직적 증식량과 근원심 증식량을 1회 측정하였고 다음날 재측정하여 얻은 수치로 Student t-test를 시행하였고 0.05의 유의 수준에서 그 차이를 검정한 결과 측정치간에 유의한 차이를 나타내지 않

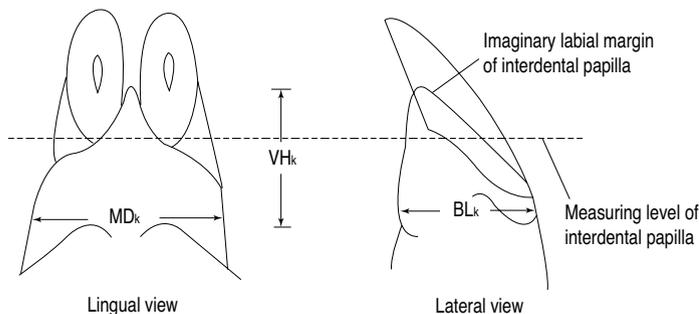


그림 1 The buccolingual(BLk), mesiodistal dimension(MDk) and the vertical height(VHk) of the keratinized gingiva were measured in the both arch in rats.

았다.

III. 연구 성적

1. CsA투여시 백서의 체중변화와 육안적 소견

약제의 농도가 증가함에 따라 전신적으로 백서들의 체중증가율이 감소하였고, 대조군은 다른 군에 비해 최대 체중증가율을 나타내었으며 30mg/kg 투여군에서 가장 낮은 체중증가율을 보였다(그림 2). 육안적으로는 치간유두의 과증식에 따라 백서의 전치부가 점진적으로 원심 이동되고 치간접촉부는 이개되었다(그림 3).

2. 조직병리학적 소견

수평면에서 관찰했을 때 대조군은 잘 형성된 협측치은과 결합조직 및 치주인대를 보여주었다(그림 4). 그러나, 실험군은 대조군에 비해서 협측 치은이 증식된 혈관과 염증세포를 포함한 과도한 혈관성 섬유조직 및 상피층의 증식에 의해 심하게 변형되어 있었다(그림 5). 시상면에서 관찰하였을 때 대조군에서는 잘 형성된 상피돌기를 포함한 정상적 형태의 구강상피를 관찰할 수 있었으나(그림

6), 실험군에서는 두껍게 형성된 상피조직이 치은 전체에 걸쳐보였고, 열구상피의 각화와 불규칙하게 형성된 상피돌기를 관찰할 수 있었다(그림 7).

3. 약제투여용량에 따른 치은증식

대조군의 경우 6주동안 양 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치에서는 상,하악 치은 모두 유의한 증가소견을 관찰할 수 없었다. 실험군에서는 하악의 경우, 3mg/kg 투여군에서 협설측 측정치는 4주부터 유의한 증가소견을 보였으며, 근원심 및 수직적 측정치는 2주부터 약간 증가하여 4주 이후부터 유의한 증가소견을 보였다. 10mg/kg 투여군에서 수직적 측정치는 2주후에는 3mg/kg 투여군과 비슷한 증가소견을 보였으며, 협설측 측정치와 근원심 측정치는 2주 이후부터 유의하게 증가하였다. 30mg/kg 투여군에서는 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치 모두 2주 이후부터 유의한 증가량을 보였다.

상악의 경우 3mg/kg 투여군은 전치부 유두치은에서 수직적 측정치가 2주부터 증가소견을 보였고, 4주 이후부터 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치 모두 유의한 증가소견을 보였다.

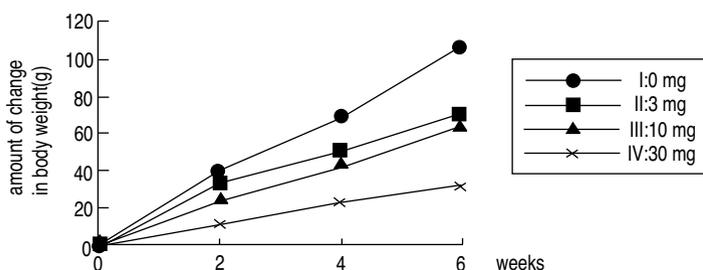


그림 2 Changes of average body weight in rats treated with CsA

Group I : non-treated control

Group II ; treated with 3mg/kg CsA

Group III ; treated with 10mg/kg CsA

Group IV ; treated with 30mg/kg CsA

10mg/kg 투여군과 30mg/kg 투여군에서는 2주이후부터 양 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치가 모두 유의한 증가를 보였다(표 1). 또한, Duncan 다중비교를 이용한 대조군과 실험군간 차이에 대한 유의성 평가에서 CsA 투여 2주후에

상,하악 모두 전치부 유두치은에서 협설 증식량과 수직적 증식량 및 근원심 증식량에 있어서 대조군과 실험군간에 모두 차이를 나타내었지만, 3mg/kg 투여군과 10mg/kg 투여군 간에서는 큰 차이가 없었다(표 2). 4주 후 상, 하악 모두 전치부 유두치은에서 협설측 증식

표 1 Gingival dimension of incisor in CSA-treated and control animals at baseline (week 0) and after 2, 4 and 6 weeks of treatment

		Lower gingiva				Upper gingiva			
		Group I	Group II	Group III	Group IV	Group I	Group II	Group III	Group IV
buccal-lingual width (weeks)	0	4.2±0.1	4.2±0.2	4.2±0.1	4.2±0.1	2.8±0.1	2.9±0.1	2.9±0.1	2.8±0.1
	2	4.3±0.1	4.5±0.1	4.6±0.1 **	5.1±0.1 **	3.0±0.1	3.1±0.1	3.3±0.1 **	3.5±0.1 **
	4	4.5±0.1	4.8±0.2 **	4.9±0.2 **	5.4±0.1 **	3.2±0.1	3.3±0.1 **	3.5±0.1 **	3.8±0.1 **
	6	4.7±0.1	5.1±0.3 **	5.4±0.1 **	5.8±0.2 **	3.3±0.2	3.5±0.2 **	3.6±0.2 **	4.2±0.2 **
mesio-distal width (weeks)	0	4.2±0.2	4.3±0.1	4.2±0.1	4.2±0.1	5.3±0.1	5.4±0.1	5.4±0.1	5.4±0.1
	2	4.4±0.2	4.6±0.1 *	4.8±0.1 **	5.2±0.1 **	5.5±0.1	5.6±0.1	5.8±0.1 **	6.1±0.1 **
	4	4.5±0.1	5.0±0.1 **	5.4±0.1 **	5.7±0.1 **	5.6±0.1	5.8±0.1 **	6.1±0.1 **	6.4±0.1 **
	6	4.7±0.1	5.3±0.1 **	5.6±0.1 **	6.0±0.1 **	5.8±0.1	6.1±0.1 **	6.4±0.1 **	6.8±0.1 **
vertical width (weeks)	0	4.0±0.1	4.0±0.1	4.1±0.2	4.2±0.1	3.3±0.1	3.4±0.1	3.4±0.1	3.4±0.1
	2	4.1±0.1	4.2±0.1 *	4.5±0.1 *	4.8±0.1 **	3.4±0.1	3.6±0.1 *	3.8±0.1 **	4.1±0.1 **
	4	4.3±0.1	4.5±0.1 **	5.1±0.1 **	5.3±0.1 **	3.6±0.1	3.8±0.1 **	4.0±0.1 **	4.4±0.1 **
	6	4.4±0.1	4.8±0.4 **	5.4±0.1 **	5.7±0.1 **	3.7±0.1	4.0±0.1 **	4.4±0.1 **	4.7±0.2 **

Group I : Non-treated control

Group II : Treated with 3mg/kg CsA

Group III : Treated with 10mg/kg CsA

Group IV : Treated with 30mg/kg CsA

Values are mean ±s,d(mm)(n=5).

Asterisk indicates statistically significant difference among 4 groups by Student t-test

(*: p<0.05, **: p<0.01)

표 2 Duncan grouping of gingival dimension at the 2nd week

	Lower						Upper					
	BL	DG	MD	DG	VH	DG	BL	DG	MD	DG	VH	DG
I	4.3±0.1	C	4.4±0.2	C	4.2±0.1	C	3.0±0.1	C	5.8±0.1	C	3.7±0.1	C
II	4.5±0.1	B	4.6±0.1	B	4.3±0.2	B	3.1±0.1	BC	6.1±0.1	B	4.0±0.1	B
III	4.6±0.1	B	4.8±0.1	B	4.5±0.1	B	3.3±0.1	B	6.4±0.1	B	4.4±0.1	B
IV	5.1±0.1	A	5.2±0.1	A	4.8±0.1	A	3.5±0.1	A	6.8±0.1	A	4.7±0.2	A

BL : Buccolingual dimension

MD : Mesiodistal dimension

VH : Vertical height

Group I : Non-treated control

Group II : Treated with 3mg/kg CsA

Group III : Treated with 10mg/kg CsA

Group IV : Treated with 30mg/kg CsA

DG : Duncan Grouping

량은 대조군과 실험군간에 유의한 차이를 보였지만 3mg/kg 투여군과 10mg/kg 투여군간에서는 큰 차이가 없었고, 수직적 증식량과 근원심 증식량은 모든 군간에 큰 차이를 보였다(표 3). 6주 후 전치부 유두치은에서 협

설 증식량과 수직적 증식량 및 근원심 증식량에 있어서 모든 군간에서 유의한 차이를 나타내었다(표 4). 이상의 결과를 종합한 그래프에서는 양 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치는 투여기간

표 3 Duncan grouping of gingival dimension at the 4th week

	Lower						Upper					
	BL	DG	MD	DG	VH	DG	BL	DG	MD	DG	VH	DG
I	4.7±0.1	D	4.7±0.1	D	4.4±0.1	D	3.3±0.2	D	5.8±0.1	D	3.7±0.1	D
II	5.1±0.3	C	5.3±0.1	C	4.8±0.1	C	3.5±0.2	C	6.1±0.1	C	4.0±0.1	C
III	5.4±0.1	B	5.6±0.1	B	5.4±0.1	B	3.6±0.2	B	6.4±0.1	B	4.4±0.1	B
IV	5.8±0.2	A	6.0±0.1	A	5.7±0.1	A	4.2±0.2	A	6.8±0.1	A	4.7±0.2	A

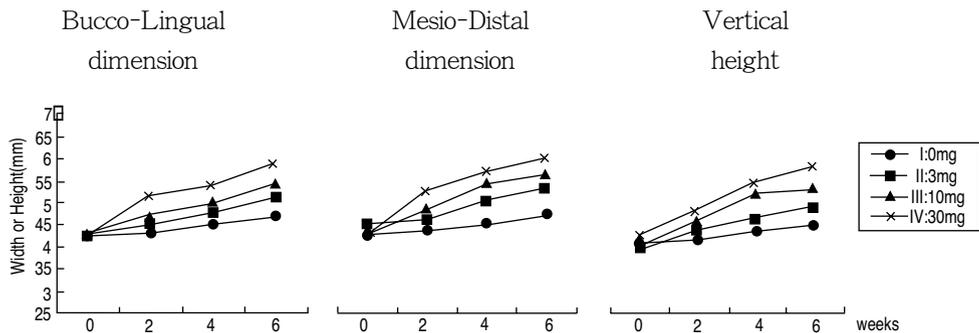
Legends are the same as 표 2

표 4 Duncan grouping of gingival dimension at the 6th week

	Lower						Upper					
	BL	DG	MD	DG	VH	DG	BL	DG	MD	DG	VH	DG
I	4.5±0.1	C	4.5±0.1	D	4.3±0.1	D	3.2±0.1	C	5.6±0.1	D	3.6±0.1	D
II	4.8±0.1	B	5.0±0.1	C	4.5±0.1	C	3.3±0.1	B	5.8±0.1	C	3.8±0.1	C
III	4.9±0.1	B	5.4±0.1	B	5.1±0.1	B	3.5±0.1	B	6.1±0.1	B	4.0±0.1	B
IV	5.4±0.1	A	5.7±0.1	A	5.3±0.1	A	3.8±0.1	A	6.4±0.1	A	4.4±0.1	A

Legends are the same as 표 2

(A) Lower Incisor



(B) Upper Incisor

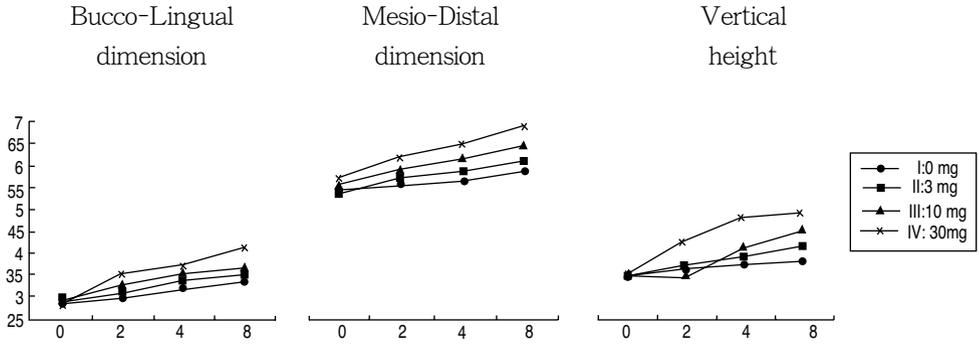


그림 8 Changes in gingival dimension after 2, 4 and 6 weeks of Cyclosporin(CsA) administration

Group I : non-treated control

Group II : treated with 3mg/kg CsA

Group III : treated with 10mg/kg CsA

Group IV : treated with 30mg/kg CsA

과 투여용량에 따라 점차 증가함을 보여준다 (그림 8).

4. 치은증식정도에 따른 혈중농도

6주된 백서에서 상, 하악 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 증식량과 근원심 증식량을 비교했을 때 30mg/kg 투여군이 대조군이나 3,10mg/kg 투여군보다 크게 나타났다. 약제의 투여용량이 증가함에 따라 혈중농도가 증가하였고 이에 따른 치은측정치도 증가

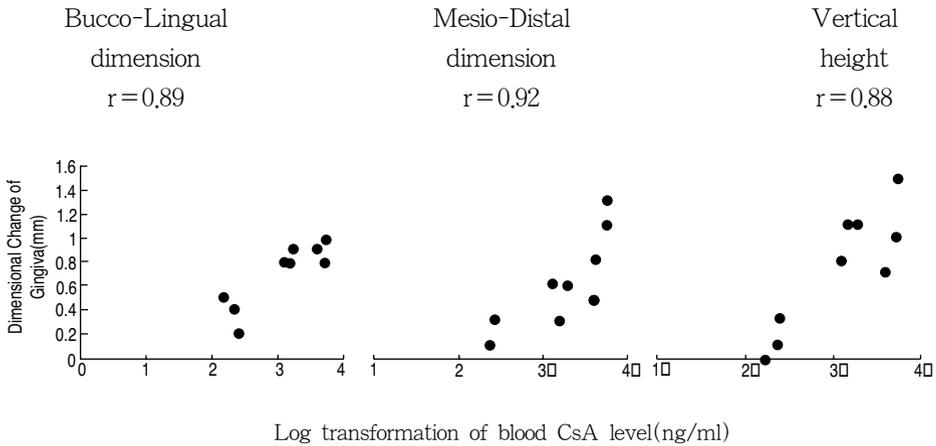
하였다(표 5). 하악 전치부 유두치은에서, 협설 증식량과 수직적 증식량에 있어서는 혈중농도와 유의한 양적 상관관계($r=0.87, 0.88$)를 나타내었고, 근원심 증식량과 혈중농도에서는 매우 유의한 양적 상관관계($r=0.92$)를 보였다. 상악의 경우 전치부 유두치은에서 협설 증식량과 수직적 증식량에 있어서는 유의한 양적 상관관계($r=0.88, 0.82$)를 나타냈으나, 근원심 증식량과 혈중농도간에 낮은 상관관계($r=0.54$)를 나타내었다(그림 9).

표 5 Effects to gingival overgrowth and blood CsA level in rats at the 6th week of CsA administration

CsAdose (mg/kg)		Bucco-Lingual Width(mm)		Mesio-Distal		Vertical		Blood CsA level($\mu\text{g/mL}$)
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	
I	0	4.6 \pm 0.1	3.2 \pm 0.1	5.1 \pm 0.1	5.6 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	3.6 \pm 0.1	0
II	3	4.9 \pm 0.2	3.4 \pm 0.2	5.2 \pm 0.1	6.1 \pm 0.1	4.5 \pm 0.4	4.1 \pm 0.1	0.22 \pm 0.06
III	10	5.4 \pm 0.1	3.8 \pm 0.2	5.6 \pm 0.2	6.4 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	1.62 \pm 0.28
IV	30	5.8 \pm 0.2	4.2 \pm 0.1	6.2 \pm 0.1	6.8 \pm 0.1	5.6 \pm 0.2	4.8 \pm 0.2	5.19 \pm 0.88

Values are mean \pm s.d(n=3)

(A) Lower Incisor



(B) Upper Incisor

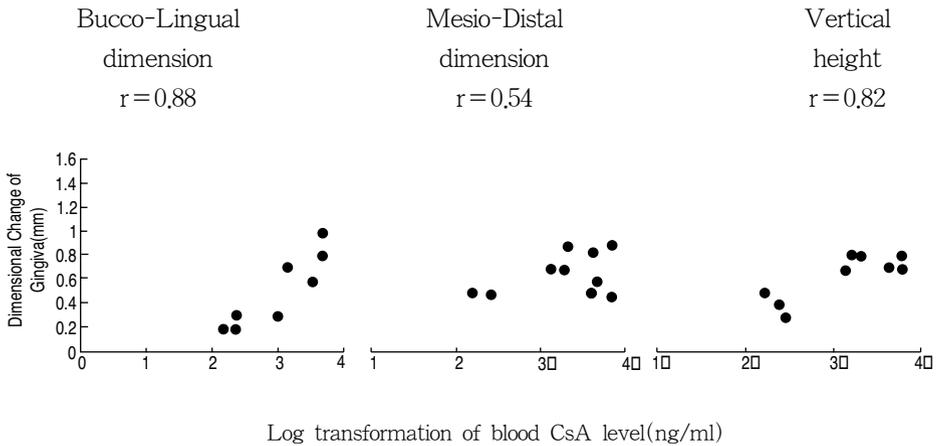


그림 9 Scattergram of the blood CsA level and the change in gingival dimension of upper and lower incisors. Significant positive correlation was found between dimensional change of gingiva and blood CsA level.

IV. 총괄 및 고찰

신장이식과 같은 장기이식이 많이 시행됨에 따라 면역억제제의 사용이 증가하고 있다. 이러한 약물의 장기 복용으로 인한 부작용으로써 구강내에서 대표적인 것이 치은증식이고 그외에 신독성, 간독성, 전신떨림, 손의 경련, 이상감각, 임파종 등이 보고되고 있다. Daley

등¹¹⁾은 CsA는 면역학적으로 대식세포의 활성화와 IL-1과 IL-2의 생산을 억제하여, T 세포의 생성을 방해한다고 보고하였고, Butler등¹²⁾과 Dongari등¹³⁾은 그 기전으로 세포수준에서 1차 target tissue에 작용하여 세포막내로의 칼슘통로를 막고, 2차 target tissue로 치은 조직에 작용하여 과증식된 치은을 만든다고 보고하였다. Thomason등¹⁴⁾과 King등¹⁵⁾은 CsA 복

용후 야기되기 쉬운 신장 고혈압을 조절하기 위하여 칼슘채널 차단제인 nifedipine을 복합 투여시, CsA 단독으로 사용했을 때보다 치은 증식을 더 일으킨다고 보고하였다. Bartold 등¹⁶⁾은 lipopolysaccharide 존재 하에서 과증식된 치은조직으로부터 얻어낸 치은 섬유아세포는 건강한 조직으로부터의 치은 섬유아세포보다 크게 반응한다고 보고했고 이는 치주영역에서 치태축적이 심한 곳에서 치은이 과증식할 수 있음을 의미한다. 최근 Hefti 등¹⁷⁾은 다발성 경화증 환자의 경우 혈중CsA 농도가 0.4 μ g/ml 이하인 환자보다 0.4 μ g/ml 이상인 환자에서 치은증식의 유병율이 더 높게 나타나 각각 17%, 59%라고 하였다.

치은증식의 정도는 육안적으로 관찰하였을 때 백서의 CsA 투여용량이 증가할수록 치간 유두부의 과증식에 따라 전치부가 점진적으로 원심이동되었고 치간접촉부가 이개되었다. 약제의 전신적 효과로 30mg/kg 투여군의 백서에서 가장 낮은 체중증가율을 보였고 대조군에서 가장 높은 체중증가율을 보였다. 본 연구에서 쓰인 치은체적분석법은 Fu 등¹⁰⁾의 방법을 응용한 것으로써 약제 투여후, 2주간 격으로 알지네이트 인상을 채득하여 석고 모형상에서 백서의 상, 하악 전치부의 증식량을 측정하였다. 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 측정치와 근원심 측정치를 비교했을 때 30mg/kg 투여군에서 대조군과 비교하였을 때 가장 높은 증가율을 보였고, 대조군에서 가장 낮은 증가율을 보였다. 치은증식의 시작은 3mg/kg 투여군에서는 4주째부터 10, 30mg/kg 투여군에서는 2주째부터 증가양상을 보였고 그 정도는 혈중농도에 의존하였다. 또한, 군간 비교에 있어서는 2주후 대조군과 실험군에서 차이가 나타났으나, 3, 10mg/kg 투여군에서는 큰 차이를 나타내지 않았다. 4주 후 3, 10mg/kg 투여군에서 상, 하악의 협설측 증식량을 제외하고는 4군간에 모두 유의한 차이가 나타났으며, 6주이후에는 모든 군간에

서 유의한 차이가 나타났다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 양 전치부 유두치은에서 협설 및 수직적 증식량과 근원심 증식량은 투여 용량과 투여기간이 증가할수록 심해졌다.

Daley 등⁶⁾과 McGaw 등⁷⁾은 CsA의 구강내 투여용량 및 혈중농도와 치은 증식의 심도 사이에 직접적 관계가 존재하지 않고, 오히려 치태나 치은염간에 약한 양적 상관관계가 있다고 보고하였다. 그러나, 본 연구 결과 약제의 혈중농도와 치은증식간에 유의한 관련이 있었으며 이는 치은증식시 이 약물의 평균 혈장농도는 치은증식이 없는 환자의 평균 혈장농도보다 높았다고 보고한 Somacarrea 등⁸⁾, Seibel 등⁹⁾, Seymour 등¹⁸⁾의 연구결과와 일치하였다.

Rateitschak 등¹⁹⁾은 CsA를 인간에서 10mg/kg, Pell 등²⁰⁾은 백서에서 15mg/kg, Seibel 등⁷⁾은 비글견에서 30mg/kg을 투여후 치은 증식량을 비교하였으며, 이들의 문헌을 고려해 볼 때 3mg/kg 투여군은 낮은 용량을, 10mg/kg 투여군은 임상적 용량을, 30mg/kg 투여군은 주로 높은 용량을 투여받은 상태라 가정할 수 있었다. Nishikawa 등²¹⁾은 인간과 백서의 차이에 관한 연구를 통하여, CsA를 투여한 백서모두에서 육안적으로 치은증식이 나타난 반면, 인간에서는 다른 발현율을 나타내었다. 이는 인간의 약제대사능력이 다양함을 의미하고 백서에서도 Sprague-Dawley rat와 Fisher rat의 잡종을 사용하면 발현율은 감소할 것이라고 주장하였다. Daley 등⁶⁾과 Allman 등²²⁾은 인간에 있어서는 약제 투여후 3개월부터 과증식이 급격히 나타나고 12개월 정도에 최대치에 이른다고 보고하였으며 다른 연구에서는 다양한 발현율을 보여주었다. 이러한 차이는 투여약제용량²³⁾, 약제의 혈장농도^{7, 15)}, 투여기간¹⁵⁾, 치은증식 측정방법²⁴⁾, 치주조직상태²⁵⁾, 환자의 구강위생 관리능력²⁶⁾, 사용한 약제의 상태에 따라 다르다고 알려지고 있다. 이러한 차이를 최소화하기 위하여

Morisaki등²⁷⁾은 백서의 먹이에 약제를 섞어투여 후 혈중농도를 측정하였지만 좀 더 정확한 약물 투여를 위하여 본 연구에서는 약제를 올리브기름에 희석하여 gastric tubing으로 직접 투여하였다.

조직병리학적으로 Somacarrea등²⁾은 CsA에 의한 치은증식이 무치악 환자에서는 발생하지 않는 것으로 보아, 치아와 치주조직이 치은증식에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였으며, Nieh등²⁸⁾은 CsA에 유도증식된 백서에서 협설축의 치주인대는 치아를 덮을 정도로 증식을 촉진시킬 수 있다고 보고하였다. 이번 연구에서 수평면에서 관찰하였을 때 대조군은 잘 형성된 협축치은과 결합조직 및 치주인대를 볼 수 있었고, 실험군은 치아와 치주조직의 치주인대로부터 뺄어나오는 협축치은으로부터 과도한 혈관성 섬유조직의 증식을 볼 수 있었다. 시상면에서 관찰하였을 때 실험군은 두껍게 형성된 상피조직이 치은 전체에서 보였고 열구상피의 각화와 불규칙하게 형성된 상피돌기를 관찰할 수 있었다. 또한, 본 연구의 실험군은 대조군과 현격한 차이는 없었지만 염증성 세포상도 나타났는데, 이는 약제의 조직내 침투량과 침윤 정도가 병적상태에 중요한 역할을 하고 치은과 증식의 정도와 밀접한 관계가 있다고 보고한 O'Valle등²⁹⁾의 연구와 일치하였다. 조직병리학적으로도 약제의 농도가 높게 투여된 군에서 과도한 치은증식을 관찰할 수 있었다.

Ross등³⁰⁾은 간이식 환자의 CsA 투여후 치은상태에 대한 연구에서 조직을 배양하여 체외실험을 한 결과 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 정도에서는 감지할 만한 증식이 없었지만 0.4-0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 치은증식을 촉진한다고 보고하였다. 본 실험결과 3mg/kg 투여군과 10mg/kg 투여군 사이에서 인간의 치료 용량이라고 알려진 0.04-0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈중농도를 보였으며, 30mg/kg 투여군에서 가장 높은 농도를 나타내었다. Pell등²¹⁾은 인간에서 약제 투여용량이 5-20mg/kg이

면 신독성을 일으킬 수 있다하였고, 실험적 연구로 백서에서 15mg/kg 투여후 혈중농도를 평균 3.5-4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 라고 보고하였다. 이와 같은 결과는 본 연구에서 10mg/kg 투여군과 30mg/kg 투여군 사이에서 1.6-5.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈중농도로 유사한 소견을 보였다. Seibel등⁹⁾은 인간과 유사하다고 보고된 비글견에서 30mg/kg 투여후 혈중농도가 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 라고 보고하였으며 본 실험 결과와는 차이가 있음을 알 수 있었다. 이와같이 실험동물과 인간에서 차이가 있었지만 치은증식의 발현과 정도는 혈중 CsA의 농도에 관련이 있음을 알 수 있었다.

혈중농도와 치은 증식량의 상관관계에 대한 연구로써 하악의 경우 전치부 유두치은에서 협설 증식량과 수직적 증식량에 있어서는 혈중농도 사이에 유의한 양적 상관관계($r=0.87, 0.88$)를 나타내었고, 근원심 증식량과 혈중농도에서는 매우 유의한 양적 상관관계($r=0.92$)를 보였다. 상악의 경우 전치부 유두치은에서 협설 증식량과 수직적 증식량에 있어서는 유의한 양적 상관관계($r=0.88, 0.82$)를 나타냈으나, 근원심 증식량과 혈중농도에서는 중등도의 상관관계($r=0.54$)를 나타내었다. 따라서, 치은증식의 발현정도는 혈중농도에 유의한 양적 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

이상과 같은 결과들을 종합해볼 때 CsA 성 치은증식은 약제의 투여용량에 따라 비례하여 증식하였고 이는 약제의 혈중농도와 관련이 있음을 알 수 있었다. 그러나, 면역억제제의 치주조직에 대한 영향에 대해 명확하게 알려지지 않았으므로 앞으로 면역학적 연구와 치은 섬유아세포의 배양을 통한 Cyclosporin A의 영향에 대한 연구가 앞으로 더 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 실험은 백서에서 Cyclosporin A(CsA)의

투여 후 백서의 치주조직을 임상적 및 조직 병리학적으로 평가하고, 구강내 투여용량과 혈중 CsA 농도 및 치은증식의 정도와 관계가 있는지를 알아보려고 시행하였다. 20마리의 생후 6주된 Sprague-Dawley rat를 4군으로 분류하여, 대조군은 올리브 기름만 투여하였고 1군은 3mg/kg, 2군은 10mg/kg, 3군은 30mg/kg의 CsA를 올리브 기름에 희석하여 6주간 투여하였다. 약제에 의한 전신적인 영향을 평가하기 위하여 2주마다 체중을 재고, 농도증가에 따른 증식의 정도를 알아 보기위해 상,하악 전치부에 대해 2주 간격으로 알지네이트 인상을 채득하여 석고모형을 제작하였다. 6주후 채혈을 하여 약제의 혈중농도를 측정하였고, 희생시킨 후 인접치은과 결합조직을 포함한 상, 하악골을 제거하여 광학현미경 관찰을 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 약제의 투여용량이 증가함에 따라 체중 증가율이 감소하였고, 육안적으로는 백서의 전치부가 점진적으로 원심이동되어 치간접촉부가 이개되었다.
- 2) 조직병리학적으로 치은조직내 과도한 혈관성 섬유조직과 상피층의 증식소견을 보였다.
- 3) 전치부유두치은에서 협설, 수직적 증식량과 근원심 증식량도 약제 용량 및 투여기간이 증가할수록 심해졌다.
- 4) 약제 투여 6주후 치은증식정도는 모든 실험군에서 혈중농도와 유의한 양적 상관관계를 보였다.

이상의 결과로써 백서에서 CsA 투여후 나타난 치은증식은 약제의 투여용량과 그에 따른 혈중농도에 의존됨을 알 수 있었다.

VI. 참고 문헌

1. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJG, Evans DB,

- Dunn DC, Pentlow BD & Rolles K : Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *J Lancet* i : 1323-1327, 1978.
2. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, and Moskow BS : Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin Therapy. *J Periodontol* 65 : 666-670, 1994.
3. AtkinsonK, BiggsJ, DarvenizaP, BolandJ, Concannon A&D oddsA:Cyclosporin-associated central nervous system toxicity after allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation* 38 : 34-37, 1984.
4. Tyldesley WR and Rotter E : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin A. *Br Dent J* 157 : 305-309, 1984.
5. Seymour RA, Jacobs DJ : Cyclosporin and the gingival tissue. *J Clin Periodontol* 19 : 1-11, 1992.
6. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in Cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62 : 417-421, 1986.
7. McGaw T, Lam S, Coates J : Cyclosporin-induced gingival overgrowth : Correlation with dental plaque scores, gingitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64 : 293-297, 1987.
8. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, MoskowBS :Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patient. *A longitudinal study. J Periodontol* 65:744-749, 1994.
9. SeibelW, YahiaNA, McClearyLB,

- Lesko LJ, Hassell TM: Cyclosporin-induced gingival overgrowth in beagle dogs. *J Oral Pathol Med* 18 : 240-245, 1989.
10. Fu E, Nieh S, Chang HL : Cyclosporin A induced gingival overgrowth in rats : Macroscopic and microscopic observation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 16 : 3-15, 1996.
 11. Daley TD, Wysocki GP : Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol* 55 : 708-712, 1984.
 12. Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia : Phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J Am Dent Assoc* 114 : 56-60, 1987.
 13. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP : Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76 : 543-548, 1993.
 14. Thomason JM, Seymour RA, Rice N : The prevalence and severity of cyclosporine and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 20 : 37-40, 1993.
 15. King GN, Fullinwider R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Wiesenfeld D : Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 20:286-293, 1993.
 16. Bartold PM : Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. *J Periodontol* 24: 314-321, 1989.
 17. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C : Gingival overgrowth in cyclosporin A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 65 : 744-749, 1994.
 18. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR : The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 14 : 610-613, 1987.
 19. Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R and Theil G : Initial observation that Cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 10 : 237-246, 1983.
 20. Pell MA, Rosano TG, Brayman KL, Freed BM, Shaw LM, Lempert N : Predominance of native cyclosporine over metabolites in rat blood and tissue. *Transplant Proc* 20(Suppl. 2) : 674-679, 1988.
 21. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H : Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A Review of Studies in the Rat Model. *J Periodontol* 67 : 463-471, 1996.
 22. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS : Evaluation of cyclosporin A induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediat Dent* 16 : 36-40, 1994.
 23. Fu E, Nieh S, Chang HL, Wang SL : Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J Periodontol* 66 : 594-598, 1995.
 24. Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN : The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 12 : 413-419, 1985.
 25. Friskopp J, Engstrom PE, Sundqvist KG : Characterization of mononuclear cells in cyclosporin A induced gingival enlargement. *Scand J Dent Res* 94 : 443-476, 1986.

26. 고은아, 유형근, 신형식 : Cyclosporin A 유도 치은증식과 국소적 요인과의 상관관계에 대한 연구. 대한치주과학회지 25 : 14-23, 1995.
27. Morisaki I, Akiyama YM, Miyawaki N and Mori Y : Positive correlation between blood cyclosporin A level severity of gingival overgrowth in rats. J Periodontol 68 : 7-11, 1997.
28. Nieh S, Fu E, Chang HL, Wang SL, Wikesjo UME : Histopathologic alterations of periodontium in cyclosporin-treated rats. Is the periodontium a target tissue for the drug? J Clin Periodontol 23 : 730-736, 1996.
29. O'Valle F, Mesa FL, Gomez-Morales M, Aguilar D, Caracuel MD, Medina-Cano MT, Andujar M, Lopez-Hidalgo J, Moral RG : Immunohistochemical study of 30 cases of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. J Periodontol 65 : 724-730, 1994.
30. Ross PJ, Nazif MM, Zullo T, Zitelli B, Guevara P : Effects of cyclosporin A on gingival status following liver transplantation. J Dent Child 56 : 56-59, 1989.

사진부도 설명

- 그림 3 Facial view of the gingiva of the mandibular incisor.
- A. Experimental group(10mg/kg CsA treated group) at first day.
Normal gingival structure was found in interdental papilla.
 - B. Experimental group (10mg/Kg CsA treated group) at 4 weeks.
Gingival overgrowth in bucco-lingual, mesiodistal dimension of anterior teeth and vertical height in the interdental papilla was found.
 - C. The central incisors were distally displaced and gradually separated.
- 그림 4 Control group at the horizontal section($\times 40$) and higher magnification of the area in the box($\times 100$).
- A well-organized normal structure consisting of buccal epithelium, periodontal ligament and root was found.
- 그림 5 Experimental group (10mg/kg CsA treated group) at the horizontal section(x40) and higher magnification of the area in the box($\times 100$).
- The buccal gingiva was enlarged by extensive fibrovascular connective tissue including proliferating blood vessels and scattered inflammatory infiltrates in an edematous stroma.
- 그림 6 Control group at the sagittal sections(x40) and higher magnification of the area in the box($\times 100$).
- A well-organized attachment structure consisted of junctional epithelium, alveolar bone and connective tissue.
- 그림 7 Experimental group (10mg/kg CsA treated group) at the sagittal section(x40) and higher magnification of the area in the box(x100).
- The thickened epithelium with increased keratinization and exaggerated rete peg formation was observed in lingual gingiva.

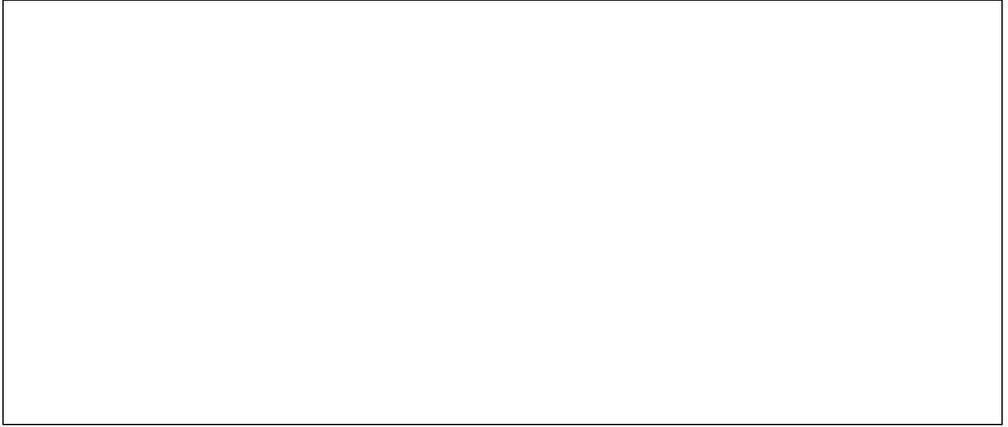
사진부도 약자 풀이

R : Root	BE : Buccal epithelium
FV : Fibrovascular tissue	CT : Connective tissue
Oe : Oral epithelium	B : Bone

논문사진부도 (1)



논문사진부도(Ⅱ)



The Study on the Relationship between blood Cyclosporin A level and Gingival Overgrowth in rats

Chan-Gill Chung, Hyun-Ju Chung

Department of Periodontology, College of Dentistry, Chonnam National University

The purpose of this study was to evaluate clinically and histopathologically the effects to the periodontal tissue in rats after Cyclosporin A(CsA) administration and to determine whether there is a relationship between dosage of CsA or blood CsA level and the severity of gingival overgrowth in rats.

Twenty 6-week-old Sprague-Dawley rats were randomized into 4groups. The control group received olive oil only and the test groups received daily CsA in olive oil via gastric feeding for 6weeks at a 3,10, and 30 mg/Kg. Rats were weighed to evaluate the systemic effect of drug and stone models were made from alginate impressions of upper and lower anterior region at 2-week interval.

On completion of oral CsA administration, blood were collected and blood CsA levels were quantitated by TDxFLx analyzer. Rats were sacrificed and their upper and lower jaws were removed together with the surrounding gingiva and soft tissue for light microscopic examination.

The results were as follows :

1. The weight gain of CsA-treated rats was much less than of the control group and central incisors were gradually displaced and separated in the test groups.
2. The extensive fibrovascular proliferation and scattered inflammatory infiltrates in an edematous stroma were observed in enlarged gingiva of CsA-treated rats.
3. The increase in buccolingual, mesiodistal dimension of the anterior teeth and vertical height of the interdental papilla showed dose-dependent manner in CsA-treated rats.
4. Significant positive correlation exists between blood CsA level and the severity of gingival overgrowth in anterior teeth.

This result indicates that the severity of gingival enlargement in CsA treated rats is correlated with dosage of CsA administration and blood CsA level.