

국소약물송달제제가 성인형 치주염의 치료에 미치는 효과

박지원 · 권영혁 · 이만섭 · 박준봉 · 허 익

경희대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

치주치료의 궁극적인 목적은 가능한 한 많은 치아를 보존시키면서 질환의 재발을 방지하고 치주조직의 파괴를 늦추거나 정제시키는 것이다^{1,2)}. 따라서 치은연상치태의 제거는 염증을 예방하기에 충분하지만 모든 형태의 치주질환을 효과적으로 치료하기 위해서는 치은연하치태의 조절이 필수적이다³⁾.

기계적 치주치료방법인 치석제거술 및 치근면활택술과 효과적인 구강위생교육은 세균성 치태의 제거 및 치주염과 연관된 나선균 및 운동성 간균을 억제시키고 상대적으로 구균의 비율을 증가시켜 건강한 상태로의 치은연하환경을 만들 수 있다⁴⁾. 그러나 5mm이상의 깊은 치주낭에서는 기구의 접근이 어렵고 복잡한 해부학적 구조때문에 기계적 치료방법의 효과가 감소하며, 치주병인균이 상아세관내를 세균 서식처로 삼아 재집락함으로써 치주질환을 재발시킬 수도 있다⁵⁻⁸⁾. 또한 기계적 치료방법은 일시적으로 치은연하세균의 조성변화에 영향을 주어 몇 주 후면 처음과 같은 상황으로 되돌아가는 경향을 보이기 때문에 기계적 치료방법외에 보조적으로 항생제 사용을 고려하게 되었다⁹⁾.

화학치료제의 첨가는 기계적 치료방법으로 제거되지 않는 깊은 치주낭 바닥의 세균이나 상아세관내의 세균을 제거하는데 효과적이며⁷⁾, 국소적 투여방

법은 전신적 투여시에 얻을 수 있는 것보다 고농도의 치은열구내 농도를 작은 용량으로도 얻을 수 있으므로 큰 효과를 나타내었다¹⁰⁻¹²⁾. 광범위 항생제를 전신적으로 투여하였을 때 치주질환의 치료에 효과적이지만, 전신적으로 약물을 투여하는 경우에는 전체 구강내 병소를 동시에 치료할 수 있다는 장점이 있는 반면에 병소부위에서 지속적인 약물농도유지를 위하여 과량의 약물이 장기간 투여되어야 하는 단점이 있다⁹⁾. 또한 이로 인한 약물의 축적 및 부작용, 내성균 발생 및 장내 유익한 세균들에 미치는 영향등 여러 문제점들이 제기되어 왔다¹³⁻¹⁵⁾.

전신적인 항생제 투여의 단점을 극복하기 위하여 치주낭내에 직접 항생제를 투여하는 국소약물 송달법(local drug delivery system)에 대한 연구가 1970년대 후반부터 활발히 진행되어 왔다¹⁶⁻¹⁹⁾. 국소약물 송달법으로 사용되는 약제로는 tetracycline, minocycline, metronidazole, chlorhexidine 등이 있으며, 항생제 및 항균제를 치주낭내에 전달하는 방법으로 이 런 약제를 gel^{9,10, 23-27)}이나 ointments²⁸⁾ 형태로 만들어 치주낭내에 주입하거나 fibers^{6,20-22)}나 films²⁹⁻³⁰⁾과 같은 매개체를 이용하기도 하고 직접 주사기를 이용하여 치은연하세척술을 이용하기도 하였다.

최근에는 다양한 방출조절시스템을 이용한 국소약물송달법이 소개되고 있는데 대표적으로 불용성, 비분해성 합성체(insoluble, nondegradable poly-

mers)와 생흡수성 합성체(bioabsorbable polymers)가 있다. 전자의 경우는 Goodson등(1985)¹⁸⁾이 소개한 25% tetracycline monolithic fibers가 있으며 이는 643 $\mu\text{g/ml}$ 의 치료농도가 10일 이상 유지될 수 있다고 하였다. 그러나 이러한 국소약물송달법은 일정기간 후 합성체를 제거해야 하는 단점이 있다. 생흡수성 합성체의 경우는 제거해 줄 필요가 없다는 점과 약물의 송달이 적정치료농도를 유지하면서 확산과 표면부식기전에 의해서 방출된다는 점이 장점으로 작용하며 polycaprolactone films²⁹⁻³⁰⁾, poly-glycolide-colactide powder³¹⁻³²⁾, ointments^{9-11,19,23-28,33)}와 같은 형태로 사용되고 있다. 그러나 polycaprolactone film에 매개한 형태로 된 30% minocycline 국소약물 송달제제의 경우에도 치주염증의 개선과 치은연하 치태세균분포의 변화를 보이며 7일간 지속적으로 약물이 방출되지만 7일후에는 제거해야만 하는 단점이 있다. 따라서 최근에는 사용하기 쉽게 제공되는 syringeable gel에 관심이 집중되고 있으며³⁴⁻³⁶⁾, van Steenberghe등(1993)²⁴⁾과 Graca등(1997)²⁵⁾은 2% minocycline gel을 사용한 연구에서 치석제거술 및 치근면 활택술후 사용된 minocycline gel이 치주낭 깊이를 더 많이 감소시켰고, 치은염증을 감소시키는 데 부가적으로 긍정적 효과가 있음을 보여주었다. 이외에 본 연구에서 사용한 chlorhexidine은 1970년대 초부터 구강양치제로 소개되어 현재까지 효과적인 항균제로 널리 이용되고 있으며 내성균주의 발달을 보이지 않으면서 치태형성 억제 및 치은염에 효과적인 약제이다. Wennström등(1987)^{33,37)}은 0.2% chlorhexidine으로 반복적인 치은연하세척술을 시행한 경우 탐침시 출혈지수의 감소와 치주낭 깊이의 감소를 보였다고 하였다.

이상과 같이 다양한 방법의 국소약물송달법을 이용한 치주질환의 치료는 이미 많이 소개되고 있지만, 방출조절시스템을 이용한 minocycline의 효과와 chlorhexidine의 치은연하세척술의 효과를 비교한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 본 연구에서는 만성적인 성인형 치주질환의 치료를 위하여 치석제거술 및 치근면 활택술후에 부가적으로 사용한 minocycline과 chlorhexidine의 임상적, 미생물학적

효과를 비교 분석 평가하는데 그 목적이 있다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 경희대학교 치과대학 부속 치과병원 치주과에 내원한 환자들 중에서 중등도 또는 진행된 성인형 치주염을 갖는 환자로 5mm이상 8mm이하의 치주낭 깊이를 가지고 방사선 소견상 명백한 치조골 소실을 보이는 치아가 상하악 및 좌우에 적어도 2개 이상 존재하는 32명의 환자(남자 15명, 여자 17명: 평균나이 43.4세, 범위 29~57세)를 대상으로 하였다.

임산부와 수유중인 환자는 대상에서 제외하고, 급·만성 전신질환이 있으며 최근 6개월 이내에 치주치료를 받은 경험 및 최근 3개월 이내에 항생제를 복용한 경험이 있는 환자와 tetracycline계 항생제에 과민증이 있는 환자도 대상에서 제외하였다. phenytoin, nifedipine, cyclosporin등 치은에 영향을 미칠 수 있는 약제를 투여받는 환자와 심한 치아우식증 및 타액선 장애가 있거나 1년 이내에 포괄적인 치주 치료를 받은 환자도 제외하였다. 또한 국소의치의 지대치로 사용되거나 2급이상의 동요도를 보이거나 예후가 불량하리라 예견되는 치아도 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

(1) 실험군과 대조군의 설정

split-mouth design을 하여 실험군과 대조군을 설정하였다. 실험군에서는 치석제거술 및 치근면활택술 시행후 0, 1, 2, 3주차에 1회씩 각각 치주낭내에 2% minocycline gel (Minocline dental ointment, 동국제약, 한국)을 주입하고(n=70), 대조군에서는 동일술식을 시행후 0.1% chlorhexidine digluconate용액(n=37)과 생리식염수(n=41)를 각각 양성대조군 및 음성대조군으로 설정하여 치은연하 세척술을 실시하였다.

환자에게 초진시부터 적절한 치태조절방법을 위

한 구강위생교육을 실시한 후, 초진시부터 0주차까지 치석제거술 및 치근면 활택술을 시행하였다. 처음 4주간은 매주 환자를 내원시켜 치주낭 깊이측정을 제외한 여러 가지 임상검사를 실시하였고 4, 8, 12주차에 모든 임상검사 및 미생물학적 검사를 각각 시행하였다.

(2) 임상검사 및 미생물학적검사

임상검사는 초진시 William's probe(직경 0.5 mm)를 사용하여 치주낭 깊이를 측정하고, 치태지수(Silness and Loe (1964))³⁸⁾, 치은지수(Loe and Silness (1963))³⁹⁾, 치은열구출혈지수(Mühlemann and Son (1970))⁴⁰⁾ 및 치은퇴축양을 측정하였다. 미생물학적 검사는 선택된 치아의 치은연상치태 및 부착물을 제거하고 멸균된 큐렛으로 치은연상치태를 채취하여 glass slide위에 놓고 0.85% 생리식염수를 떨어뜨려 분산시킨후 위상차현미경하에서 400배의 배율로 관찰하여 1군-구균, 직선형 간균, 비운동성 간균; 2군-방추상균, 사상균; 3군-나선균; 4군-운동성 간균의 네범주로 분류하여 동정하였다⁴¹⁾. 각 slide마다 최소한 3군데이상의 부위를 찾아 세균수를 세어 백분율을 구하였으며, 모든 조작과정은 1시간 이내로 하였다.

(3) 통계학적 분석

2-way ANOVA Test를 통하여 군내 및 군간 분석을 시행하였다.

III. 연구성적

본 연구는 중등도 및 진행된 성인형 치주염이 있는 환자들을 대상으로 하여 1/4악당 적어도 2개이상의 치아가 5~8mm의 치주낭깊이를 보이는 환자 32명을 대상으로 하였다. 치석제거술 및 치근면 활택술을 시행한 후, minocycline gel을 실험군으로, chlorhexidine과 생리식염수를 각각 양성대조군 및 음성대조군으로 하여 치주낭에 적용하고 12주간 임상검사 및 세균검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임상검사

(1) 치태지수

치태지수는 실험군과 대조군 모두에서 초진에 비하여 8주까지 현저히 감소하였으며 이러한 양상은 12주까지 유지되었다. 초진과 비교하여 각 기간간에는 실험군과 양 대조군 모두에서 유의성있는 차이를 보여주었다($p < 0.05$). 12주에는 실험군, 대조군 모두에서 8주에 비하여 치태지수가 약간 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다. 각 기간별로 실험군과 두 대조군의 치태지수를 비교하여 볼 때 유의성있는 차이는 없었다(Table 1).

(2) 치은지수

실험군과 대조군 모두에서 초진에 비하여 1주차에 치은지수가 가장 크게 감소하였으며($p < 0.05$), minocycline gel을 사용한 실험군에서 다른 두 대조군에 비하여 치은지수의 감소가 더 크게 나타났다. 실험군에서는 1주에서부터 12주까지 음성대조군과 비교하여 통계학적으로 유의성있는 치은지수의 감

Table 1. Mean plaque index(mean±SD)

group	week							
	initial exam.	0	1	2	3	4	8	12
saline	2.40±0.28	1.22±0.35	0.83±0.25	0.73±0.22	0.72±0.21	0.72±0.24	0.72±0.20	0.71±0.15
chlorhexidine	2.50±0.30	1.20±0.28	0.84±0.27	0.70±0.22	0.68±0.20	0.62±0.19	0.61±0.18	0.59±0.14
minocycline	2.44±0.28	1.17±0.28	0.67±0.22	0.59±0.23	0.59±0.20	0.53±0.18	0.46±0.13	0.51±0.09

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

Table 2. Mean gingival index(mean±SD)

group	week							
	initial exam,	0	1	2	3	4	8	12
saline	2.43±0.25	1.13±0.30	0.84±0.18	0.78±0.19	0.76±0.23	0.71±0.21	0.65±0.20	0.65±0.20
chlorhexidine	2.50±0.24	1.60±0.80	0.77±0.22	0.70±0.22	0.64±0.24	0.66±0.19	0.56±0.15	0.56±0.15*
minocycline	2.45±0.21	1.38±0.49	0.67±0.21*	0.56±0.21*	0.59±0.20*	0.53±0.19*	0.45±0.16*	0.45±0.16*

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

*: Statistically significant difference at the saline group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

Table 3. Mean sulcular bleeding index(mean±SD)

group	week							
	initial exam,	0	1	2	3	4	8	12
saline	2.93±0.24	1.34±0.28	0.95±0.18	0.87±0.19	0.86±0.16	0.86±0.16	0.90±0.16	0.94±0.16
chlorhexidine	2.90±0.33	1.27±0.33	0.88±0.22	0.79±0.19	0.79±0.17	0.77±0.21	0.73±0.21	0.78±0.22
minocycline	2.99±0.31	1.31±0.31	0.63±0.21*	0.43±0.19**	0.30±0.18**	0.27±0.16**	0.26±0.13**	0.33±0.08**

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

*: Statistically significant difference at the saline group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

** Statistically significant difference at the chlorhexidine group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

소를 보였으며($p < 0.05$), chlorhexidine 사용군에서는 마지막 12주째에 생리식염수 사용군과 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였다($p < 0.05$)(Table 2).

(3) 치은열구출혈지수

실험군과 양성대조군 및 음성대조군 모두에서 초진에 비하여 12주까지 치은열구출혈지수는 유의성있게 감소하였으며($p < 0.05$), 특히 실험군에서는 초진시 2.99±0.31의 치은열구출혈지수가 2주에 0.43±0.19로 다른 두 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), 이는 12주까지 지속적으로 유지되었다. 1주에서부터 12주까지는 실험군과 음성대조군간에 통계학적으로 유의성있는 치은열구출혈지수의 차이를 보였으며($p < 0.05$), 실험군과 양성대조군간에는 2주에서부터 12주까지 통계학적으로 유의성있는 치은열구출혈지수의 차이를 나타내었다($p < 0.05$). 이에 반해 양 대조군에서는 2주째에 치은열구출혈지수의 가장 큰 감소를 보였으며 이후 더 이상의 감소없이 유지되면서 12주째에는 약

간 증가하는 경향을 보였다(Table 3).

(4) 치주낭 깊이

실험군에서는 평균 치주낭 깊이가 초진시 5.60mm에서 8주에 4.13mm로 1.48mm감소하였으며, 음성대조군에서는 5.24mm에서 8주에 4.08mm로 약 1.16mm 감소량을 보였으며, 양성대조군에서는 5.62mm에서 8주에 4.34mm로 약 1.28mm 감소량을 보였다. 이런 결과는 실험군에서 12주까지 유지되었으나 양성대조군과 음성대조군에서는 12주째에 치주낭 깊이의 증가를 보여 0주째와 유사한 수준으로까지 회복되었다. 초진과 비교시 각 기간간에는 실험군과 대조군 모두에서 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였으며($p < 0.05$), 치료후 치주낭 깊이의 감소는 4, 8, 12주에 실험군과 음성대조군간에 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였다($p < 0.05$) (Table 4, Table 5, Figure 1).

(5) 치은퇴축

초진시에 치은퇴축양이 실험군에서는 0.57mm, 양

Table 4. Mean probing pocket depth(mean±S.D., mm)

week group	initial exam	0	4	8	12
saline	5.24±0.45	4.13±0.41	4.07±0.37	4.08±0.36	4.23±0.34
chlorhexidine	5.62±0.70	4.44±0.64	4.36±0.58	4.34±0.56	4.46±0.58
minocycline	5.60±0.70	4.46±0.58	4.25±0.53*	4.13±0.52*	4.15±0.50*

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance).

*: Statistically significant difference at the saline group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

Table 5. Mean reduction of probing pocket depth from the initial examination(mean±S.D., mm)

week group	initial exam	0	4	8	12
saline	5.24±0.45	1.12±0.27	1.18±0.25	1.16±0.26	1.02±0.28
chlorhexidine	5.62±0.70	1.18±0.27	1.26±0.27	1.28±0.29	1.16±0.32
minocycline	5.60±0.70	1.14±0.22	1.36±0.26*	1.48±0.28*	1.45±0.31*

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance).

*: Statistically significant difference at the saline group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

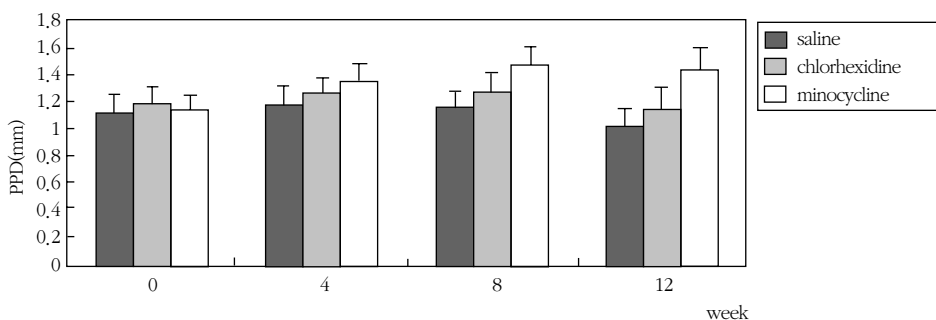


Figure 1. Schematic illustration of mean probing pocket depth reduction between each group

Table 6. Mean gingival recession(mean±SD., mm)

week group	initial exam.	0	1	2	3	4	8	12
saline	0.74±0.60	1.37±0.69	1.36±0.68	1.36±0.68	1.39±0.66	1.43±0.63	1.42±0.65	1.42±0.65
chlorhexidine	0.55±0.59	1.22±0.62	1.22±0.61	1.22±0.61	1.27±0.60	1.30±0.57	1.34±0.54	1.32±0.54
minocycline	0.57±0.59	1.23±0.65	1.26±0.66	1.25±0.66	1.28±0.65	1.32±0.64	1.32±0.64	1.32±0.64

Statistically significant difference at each group from the initial examination($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

성대조군에서는 0.55mm, 그리고 음성대조군에서는 0.74mm였으며, 치석제거술 및 치근면 활택술 후에

각각 1.23mm, 1.22mm, 1.37mm로 유의한 증가를 보였으며($p < 0.05$), 이러한 증가양상은 12주까지 각

군 공히 계속되었다. 그러나 실험군과 각각의 대조군 사이에는 유의성있는 차이는 없었다(Table 6).

2. 세균검사

실험군과 양 대조군 모두에서 나선형 세균과 운동성 간균의 비율이 감소한 반면 구균과 비운동성 간균의 비율은 상대적으로 증가하는 양상을 보였다. 실험군에서는 구균과 비운동성 간균의 비율은 점차 증가하는 양상을 보였으며 나선형 세균과 운동성 간균의 비율은 치료가 끝난후인 4주때부터 양성대조군과 음성대조군에 비해 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였다($p < 0.05$). 양성대조군에서는 음성대조군과 비교하여 나선형 세균의 경우 8주와 12주에 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였으나($p < 0.05$) 운동성 간균의 경우에는 유의성있는 차이를 보이지 않았다. 방추상균과 사상균의 변화는 세 군 모두에서 시간에 따른 유의성있는 변화는 보이지 않았다(Table 7, Figure 2).

IV. 총괄 및 고찰

치주질환의 진행은 결체조직내의 염증과 치주인대소실, 치조골 흡수, 부착상피의 근단 이동과 증식, 괴사 등과 같은 특징적인 소견을 가지며, 치주질환은 임상적으로 치은출혈과 종창, 치주낭의 형성, 화농 등의 증상을 보이며 치아상실의 주된 원인이 되고 있다. 치주질환의 예방과 치료는 세균의 집락화와 성장을 억제하는 방법에 기초하고 있으며 치은연상 치태의 제거는 염증을 예방할 수 있지만 모든 형태의 치주염을 효과적으로 치료하기 위해서는 치은연하치태의 조절이 반드시 필요하다.

치은연하 치태세균의 조절은 환자 스스로 하는 방법 및 전문적인 기계적 치태조절법과 약물효과에 의해 치태내 세균의 수를 감소시키는 화학적 치태조절법으로 분류할 수 있다. 치석제거술 및 치근면활택술과 같은 기계적 치료방법은 염증발생인자를 제거하는 측면에서 기본적인 치료법이며 치주조직의 건강을 회복시킬 수 있으나, 치주낭이 깊거나 복근치나 다근치의 경우 기구도달의 어려움이나 해부학적 복잡성 때문에 그 효과가 떨어진다. 또한 치석제거술 및 치근면활택술만으로는 치료결과가 안정적으로 유지되지 못하고 3~6주 후에는 치은연하 세균분포가 이전상태로 되돌아가며 모든 치주병인균을 제거

Table 7. Percent of mean distribution of subgingival bacteria(mean%±S.D.)

organisms	week group	initial exam,	0	4	8	12
cocci+rods	saline	54.50±5.40	66.20±4.50	67.37±5.40	63.12±4.25	62.55±3.51
	chlorhexidine	53.68±4.52	66.56±5.04	70.43±4.93	68.12±3.77	69.04±2.81
	minocycline	52.22±4.55	68.55±5.03	77.76±4.31	75.47±4.22	76.93±3.77
fusiforms + filaments	saline	10.79±3.74	11.13±3.72	13.31±3.55	14.33±2.06	14.55±1.97
	chlorhexidine	11.46±3.29	10.22±3.50	12.61±2.81	13.93±1.81	13.54±1.88
	minocycline	11.52±3.26	10.62±4.11	11.75±3.68	13.96±2.27	13.98±3.01
spirochetes	saline	20.98±2.42	16.47±3.72	12.89±3.52	13.26±1.89	12.54±1.41
	chlorhexidine	20.93±3.02	14.67±3.72	11.31±4.03	9.95±2.52*	6.96±1.45*
	minocycline	21.58±3.11	14.55±4.34	7.27±2.77**	6.68±2.88**	4.96±1.34**
motile rods	saline	13.73±3.15	6.19±2.45	6.43±2.49	9.29±2.62	10.37±2.03
	chlorhexidine	13.94±2.83	6.54±2.55	5.63±2.22	8.01±2.17	10.46±2.03
	minocycline	14.69±2.61	6.28±2.72	3.22±1.10**	3.89±1.55**	4.13±1.02**

*: Statistically significant difference at the saline group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

** : Statistically significant difference at the chlorhexidine group($p < 0.05$ by two-way analysis of variance)

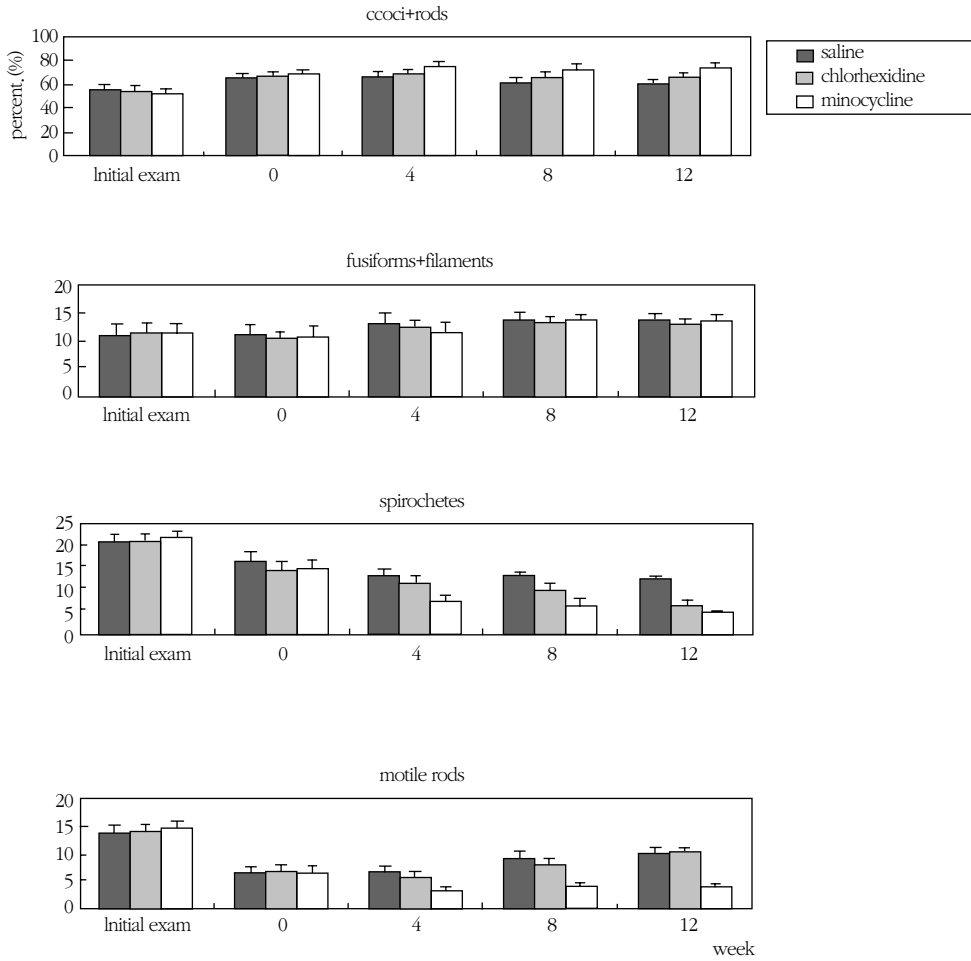


Figure 2. Schematic illustration of % variation of cocci+rods, fusiforms+filaments, spirochetes and motile rods between each group at the various time intervals

하기란 불가능하다^{1,28)}. Magnusson 등(1984)⁴²⁾은 치석제거술 및 치근면 활택술 후에도 깊은 치주낭이 잔존한다면 치은연상 치태조절이 엄격하게 시행된다 할지라도 치은연하세균의 재집락화에는 영향을 미치지 못한다고 하였으며, Lavancy 등(1987)⁴³⁾은 전문적인 구강위생교육과정을 배웠다 해도 치은연하세균에는 영향을 끼치지 못하며 기계적 치주치료후에 치주낭에 잔존하는 세균은 치은연하세균의 재형성 및 재집락에 중요한 역할을 한다고 하였다. 따라서 기계적 치주치료후에 치은연상 치태조절방법에 따른 치은연하의 세균분포에는 차이가 없음이 여러

연구를 통해서 알려져 왔다^{29,44-46)}.

치주조직에 대한 치석제거술 및 치근면 활택술의 효과를 배가시키기 위한 방법으로 기계적 치주치료 후에 치주낭에 잔존하는 치은연하세균의 제거를 위하여 다양한 항생제 및 항균제가 전신적 또는 국소적 방법으로 이용되어 왔으나, 전신적인 약물사용시 야기되는 여러 부작용들로 인하여 최근에는 국소적 항균제 및 항생제를 직접 치주낭내를 세척하거나 직접 치주낭내로 투여하는 치료방법에 초점을 맞추고 있다. 이는 과량의 항생제를 장기간 복용해야 되는 전신적 항생제 투여에 비해 항생제를 직접 치주낭내

에 주입함으로써 고농도의 치주낭 억제농도를 얻을 수 있다는 장점 때문이다.

본 연구에서 사용된 minocycline은 tetracycline의 반합성유도체로서 비교적 짧은 노출시간에도 불구하고 치주질환과 연관된 많은 치태세균을 억제시킬 수 있다^{9,27)}. 또한 *Bacteroides species*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*와 *Capnocytophaga species*를 포함한 치주병인균에 대한 항균효과와 지속성이 tetracycline보다 더 좋기 때문에 국소약물송달제제로 선택하게 되었다²⁹⁾. O'Conner등(1990)¹³⁾은 minocycline의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration)는 0.03~32 $\mu\text{g/ml}$ 이며 최소살균농도(minimum bactericidal concentration)는 0.5~32 $\mu\text{g/ml}$ 라 하였으며, 만약 32 $\mu\text{g/ml}$ 이상의 최소살균농도를 갖는 균주에 전신적으로 minocycline을 투여했을 경우에는 효과가 없지만 2% gel 형태의 minocycline을 국소적으로 투여한 경우에는 효과가 있다고 하였다. 이는 전신적으로 투여시 체내의 다른 부위에서 내성균주의 발생에 대한 위험성이 증가하는 반면에 치주질환과 같이 진행중인 국소적인 감염과정에 치은연하 도포와 같은 방법은 minocycline의 높은 농도가 살균효과를 제공하기 때문에 저항균주의 수를 감소시킬 수 있어 전신적 투여 방법보다 더 바람직하다고 할 수 있다²⁷⁾.

Minocycline은 다른 tetracycline계열의 항생제에 비하여 더 적은 용량으로 긴 혈장반감기와 낮은 노배설을 보이며 가장 높은 지방용해성을 가지고 있어서 혈장내 침투가 용이하다. 또한 치주염의 원인균과 tetracycline에 저항성이 있는 균주나 포도상구균에 대한 감수성이 좋고 항균력이 강력한 반면에 내성균 발현율이 낮으며 조직친화성이 좋고 치면의 칼슘에 침착하는 성질이 있어 지속적인 약효를 나타내고 치주조직의 파괴에 관여하는 효소인 collagenase를 불활성화시키는 특성이 있어 치주질환치료에 더 적합한 항생제라고 할 수 있다¹³⁾. 신등(1994)⁵²⁾은 minocycline 첨부제의 치료효과에 대한 유효성과 안전성의 평가에서 단독 사용뿐만 아니라 치석제거술 및 치근면 활택술과 병용하여 사용한 경우에도 치주

병인균의 살균 및 정균효과와 염증해소에 효과가 있는 안전한 약제라 하였다.

Chlorhexidine 용액은 변연성 치주염의 치료로서 기계적인 치태조절과 함께 화학적인 치태조절의 목적으로 널리 이용되어왔고, chlorhexidine digluconate는 cationic bisguanide가 세균의 세포벽, 타액의 mucopolysaccharide와 hydroxyapatite에 높은 친화력이 있어 구강내에 천천히 방출되며, G(-)세균에 대해 살균효과가 있다고 보고되었다⁴⁷⁾. Wennström 등(1987)^{33,37)}과 Southard등(1989)⁴⁸⁾은 0.2% chlorhexidine으로 치은연하 세척술을 반복적으로 시행한 경우 탐침시 출혈지수의 감소와 치주낭깊이의 감소를 보였으며 *Porphyromonas gingivalis* 또는 black-pigmented bacteroides의 수를 감소시키는데 효과적이라 하였다. Khoo와 Newman(1983)⁴⁹⁾은 0.2% chlorhexidine으로 치은연하 세척술을 한달간 매일 실시하였을 때 운동성세균과 나선형세균이 감소하고 임상지수가 개선되며 그 효과가 2달간 지속됨을 보고하였다.

본 연구에서는 초진시 구균과 비운동성 간균의 비율이 전체세균의 52~54%였으며 나선균은 20~21%, 운동성 간균의 비율은 13~14%가량을 차지하였다. 그러나, 치석제거술과 치근면활택술 후에는 구균과 비운동성 간균의 비율이 66~68%로 증가하였으며 나선균과 운동성 간균의 비율은 각각 14~16%와 6%정도로 감소하였다. 2% minocycline gel을 국소적용한 후인 4주때에는 나선균과 운동성 간균의 비율이 각각 7%와 3%로 감소하였고, 이런 감소경향이 나선균의 경우는 12주 때까지 유지되었으며 운동성 간균의 경우는 8주때부터는 서서히 증가하는 양상을 보였으나 초진때와 비교해보면 상당비율의 운동성 간균이 감소되어 유지되고 있음을 보여주었다. 생리식염수로 치은연하 세척술을 시행한 경우에는 치석제거술 및 치근면 활택술을 시행한 후의 결과가 4주때까지 유지되다가 그 후부터는 치료전의 비율로 되돌아가려는 경향을 보였으며, 이는 생리식염수의 치은연하 세척술의 효과라기보다는 기계적 치주치료방법과 효과적인 구강위생교육에 의해서 치주염과 연관된 나선균과 운동성 간균을 억제시켜 상대적

으로 건강한 치은연하 환경으로 만든 것이라 사료된다. chlorhexidine으로 치은연하 세척술을 사용한 군에서는 나선균의 비율이 12주까지는 꾸준히 감소하였으나 운동성 간균의 비율은 8주경부터는 증가하였다. 이 결과 chlorhexidine의 사용은 나선균의 감소에는 효과적이나 운동성 간균의 경우에는 그 약효가 오래 지속되지 못함을 알 수 있었다. 따라서 치은연하 세척술을 이용한 치료방법은 치주질환의 치료지표로 사용되는 나선균과 운동성 간균의 변화에 일시적으로 효과를 보였으며 이는 치주낭내에서 약제농도가 오래 지속되지 못하기 때문이라 사료된다. 본 연구에서 사용된 minocycline gel은 적정농도의 약제가 치은연하부위에서 오랫동안 유지될 수 있는 장점을 가지기 때문에 치주질환 치료에 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다.

국소약물송달법으로 사용되는 항생제는 minocycline외에도 metronidazole, tetracycline등이 있으며, 25% metronidazole gel을 국소적으로 투여한 경우 8시간후에도 128ug/ml 이상의 농도를 유지하면서 치은연하세균의 조성에 영향을 미쳐 black pigmented G(-)rods의 비율을 감소시킨다고 하였다³⁴⁾. 또한 치은연하 치석제거술을 시행한군과 필적할만한 치은출혈지수의 향상과 치주낭깊이의 감소를 보였으며 이런 효과가 24주간 지속되었다고 하였다⁹⁾.

가장 많이 이용된 tetracycline 경우에서는 Goodson등(1985)⁵⁰⁾이 25% tetracycline monolithic fiber를 사용한 치료에서 치석제거술만 단독 시행한 경우에서보다 치주병인균의 감소 및 부착수준의 향상이 더 크게 나타났으며 그 결과도 오래 지속되었다고 하였다. 또한 치주병인균의 제거, 전체병인균수의 감소, 치은출혈감소 및 치은지수의 감소효과가 각각의 치료법만 시행한 경우보다 더 좋은 결과를 얻었으며²⁰⁾, 유지관리기동안 재발된 치주염치료에 부가적인 임상적 향상효과가 있었다²¹⁾. Eckles등(1990)⁵¹⁾은 40% tetracycline ointment를 치은열구내로 투여시 출혈지수의 향상과 치은연하 나선균의 비율이 감소되었음을 보고하였고, 35% tetracycline gel을 일반적인 기계적 치주치료와 병행한 치료법에서도 개선된 미생물학적 향상효과를 더 오래 지속시킬

수 있다고 하였다¹¹⁾.

다양한 국소약물송달제제를 이용하여 임상지수향상을 보고한 연구들 중에서 van Steenberghe등(1993)²⁴⁾은 기계적 치주치료에 대한 보조제로서 2% minocycline을 반복적으로 치은연하부위로 투여한 경우 탐침시 출혈지수와 치주낭 깊이의 향상을 가져왔으며 이는 초진시 치주낭깊이가 7mm이상되는 부위에서 가장 큰 효과를 나타냈다고 하였으며 Braatz등(1985)⁵³⁾은 철저한 치석제거술 및 치근면 활택술 후에 0.2% chlorhexidine으로 매일 치은연하 세척술을 시행한 결과 임상지수가 3개월간 유지될 수 있음을 보여주었고, 임등(1994)⁵⁴⁾은 0.1% chlorhexidine 용액으로 2주간 구강양치를 실시한 결과 나선형 세균과 운동성 간균의 많은 감소를 보였으며 임상지수의 향상을 보였다고 하였다. Christersson등(1993)⁵⁵⁾은 10% tetracycline용액으로 치은연하세척술을 시행한 경우에서 생리식염수를 사용한 경우에서보다 치주낭깊이, 부착수준면에서 많은 개선을 보였다고 보고하였다.

본 연구에서 수종의 국소약물송달제제를 적용한 후의 임상효과를 살펴보면 치석제거술 및 치근면 활택술 후에는 임상지수에서 세 군 모두 큰 차이를 보이지 않았으며, 치태지수나 치은지수는 12주까지 그 결과가 유지되었다. 치은열구 출혈지수는 minocycline gel을 사용한 군에서 두드러진 감소를 보였으며 이 결과는 8주까지 유지되다가 12주경부터는 증가하려는 경향을 보였으며 생리식염수나 chlorhexidine으로 치은연하세척술을 한 군과 비교시 유의성있는 변화를 보여주었다. 치은열구 출혈지수는 치주질환의 활동성을 보여주는 지표로서 minocycline gel을 사용한 군에서 다른 군에 비해 치주질환의 활동성이 많이 감소하였음을 보여주었다. 치주낭 깊이가 감소량을 살펴보면 minocycline gel을 사용한 군에서 약제의 치주낭적용이 끝나는 시기인 4주때에 다른 군에 비해 유의성있는 변화를 보였으며 12주까지 지속적으로 유지된 반면에 생리식염수와 chlorhexidine으로 치은연하세척술을 한 경우는 8주때부터 치주낭 깊이가 증가되었다. 이런 결과로 미루어 보아 치석제거술 및 치근면 활택술과 더불어 minocycline gel

을 사용한 치료군에서 치석제거술만 단독 시행한 환자들에 비해 치주낭 깊이 감소측면에서 통계학적 유의성이 있었으며 치은출혈지수의 감소와 같은 치주염증을 감소시키는데 부가적인 효과가 있다는 점에서 여러연구들의 결과와 유사하였다^{23-25,32,56-57}).

본 연구의 실험군과 대조군 모두 임상지수 및 세균 검사에서 유의한 향상을 보인 것은 약물에 의한 치태억제뿐 아니라 내원하는 동안 환자의 구강위생에 대한 동기유발효과도 있는 것으로 보인다. 이번 연구결과 치석제거술 및 치근면 활택술후 minocycline gel을 국소약물송달제제로 사용한 경우에서 가장 좋은 임상적 미생물학적 효과를 얻을 수 있었다. chlorhexidine을 치은연하세척술로 이용한 경우에는 깊은 치주낭에서 완전히 치주낭깊이만큼 투과시키는데 어려움이 있기 때문에 중등도 및 진행된 성인형 치주염의 치료에는 비효과적이었다. 그러나 치주낭내로 도달된 약제의 투과성이 완전하다 할지라도 치은열구액의 분비로 인한 약제의 제거와 이런 약제를 불활성화시키는 혈액요소 때문에 그 효과는 제한적일 수 밖에 없을 것이다. 앞으로 국소약물송달제제로 사용되는 약제의 정확한 투여량의 결정 및 약효의 지속성등에 대한 장기간의 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 결론

중등도 및 진행된 성인형 치주염을 갖는 환자로 5~8mm의 치주낭깊이를 가지고 방사선 소견상 명백한 치조골 소실을 보이는 치아가 상하악 및 좌우에 적어도 2개이상 존재하는 32명의 환자를 대상으로 하여 수종의 국소약물송달제제의 치주치료시 부가적 사용의 효과를 평가하였다. 초진시에 임상지수검사(치태지수, 치은지수, 치은열구 출혈지수, 치주낭 깊이, 치은퇴축양)와 세균검사를 시행하였으며, 치석제거술 및 치근면 활택술 후에 2% minocycline gel을 치주낭내로 주입하여 실험군으로 하였으며, 음성대조군에서 생리식염수를, 양성대조군에서는 0.1% chlorhexidine용액으로 치은연하세척술을 사용하였다. 0, 4, 8, 12주에 각각의 임상지수와 세균분포를 검

사하여 이들의 변화를 비교, 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생리식염수로 치은연하 세척술을 시행한 군에서는 치석제거술 및 치근면 활택술 후에 치주낭 깊이나 치은열구출혈지수등의 임상지수 개선측면에서 부가적인 효과는 얻을 수 없었으며, 치은연하 세균분포에서도 유의성있는 변화가 없었고 8주때부터는 반전되려는 경향을 보였다.
2. chlorhexidine으로 치은연하 세척술을 시행한 군에서는 생리식염수로 치은연하세척술을 시행한 음성대조군에 비하여 각종 임상지수의 개선된 효과가 있었으나 통계학적으로 유의성있는 변화는 없었으며, 세균분포변화에서는 나선형세균의 분포가 음성대조군에 비하여 술 후 8주때부터 유의성있는 감소를 보였으며 이런 결과는 12주때까지 지속되었으나($p < 0.05$), 운동성 간균의 분포에는 유의한 차이가 없었다.
3. minocycline gel을 국소약물 송달제제로 사용한 실험군에서는 생리식염수로 치은연하 세척술을 시행한 음성대조군과 비교하여 치은지수 및 치은열구출혈지수, 치주낭 깊이의 유의성있는 감소를 보였으며($p < 0.05$), chlorhexidine을 사용한 양성대조군에 비하여도 치은열구출혈지수의 유의한 감소를 보였고 치주낭 깊이 또한 더 많이 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다.
4. 세균분포의 변화는 두 대조군에 비하여 minocycline gel을 사용한 실험군에서는 4주째부터 나선형 세균과 운동성 간균의 상대적 분포가 유의성있게 감소하였으며($p < 0.05$), 구균과 비운성동 세균의 상대적 분포는 시간경과에 따라 점차 증가하여 12주때까지 지속되었으나 두 대조군에 비하여 통계학적 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과를 통해 볼 때, 치은연하 세척술은

5mm이상의 치주낭에서 적정약제농도를 유지하며 약제효과를 유지시키는데는 제한적이며, minocycline gel은 치석제거술 및 치근면활택술과 함께 부가적으로 사용하였을 경우 치은연하 세균분포와 임상지수 개선측면에서 중등도의 성인형 치주염 치료에 부가적인 효과가 있다고 생각된다.

VI. 참고문헌

1. Bollen, C. M. L., and Quirynen M. : Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A reviews of the literature. J. Periodontol., 67: 1143-1158, 1996.
2. Lindhe, J., and Nyman, S. : Clinical trials in periodontal therapy. J. Periodont. Res., 22: 217-221, 1987.
3. Goodman, C. H., and Robinson, P. G. : Periodontal therapy : Reviewing subgingival irrigations and future considerations. J. Am. Dent. Assoc., 121: 541-543, 1990.
4. Shiloah, J., and Hovious, L. A. : The role of subgingival irrigations in the treatment of periodontitis. J. Periodontol., 64: 835-843, 1993.
5. O'Leary, T. J., Barrington, E. P., and Gottsegen, R. : Periodontal therapy. A summary status report 1987-1988. J. Periodontol., 59: 306-310, 1988.
6. Radvar, M., Pourtahi, N., and Kinane, D. F. : Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. J. Periodontol., 67: 860-865, 1996.
7. Adrianes, P. A., De Boever, J. A., and Loesche, W. J. : Bacterial invasion in root cementum and radicular dentine of periodontally diseased teeth in humans. J. Periodontol., 59: 222-230, 1988.
8. Caffesse, R. G., Sweeney, P. L., and Smith, B. A. : Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. J. Clin. Periodontol., 13: 205-211, 1986.
9. Slots, J., and Rams, T. E. : Antibiotics in periodontal therapy : advantages and disadvantages. J. Clin. Periodontol., 17: 479-493, 1990.
10. Pedrazzoli, V., Kilian, M., and Karring, T. : Comparable clinical and microbiological effects of topical subgingival application of a 25% metronidazole gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. J. Clin. Periodontol., 19: 715-722, 1992.
11. Needleman, I. G., Gerlach, R. W., Baker, R. A., Damani, N. C., Smith, S. R., and Smales, F. C. : Retention, antimicrobial activity, and clinical outcomes following use of a bioerodible tetracycline gel in moderate-to-deep periodontal pockets. J. Periodontol., 69: 578-583, 1998.
12. Ainamo, J., Lie, T., Ellingsen, B. H., Hansen, B. F., Johansson, L-A., Karring, T., Kisch, J., Paunio, K., and Stoltz, K. : Clinical response to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. J. Clin. Periodontol., 19: 723-729, 1992.
13. O'Connor, B. C., Newman, H. N., and Wilson, M. : Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. J. Periodontol., 61: 228-233, 1990.
14. Komman, K. S., and Karl, E. H. : The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. J. Periodontol., 53: 604-610, 1982.
15. Lundström, A., Johansson, L. A., and Hamp, S. E. : Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 11: 321-330, 1984.
16. Goodson, J. M., Haffajee, A. D., and

- Socransky, S. S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, 6: 83-92, 1979.
17. Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H. N., and Coventry, J. F. : The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubings for local drug delivery. *J. Periodontol.*, 53: 693-699, 1982.
 18. Goodson, J. M., Hloborow, D., Dunn, R. L., Hogan, P. E., and Dunham, S. : Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J. Periodontol.*, 54: 575-579, 1983.
 19. Norling, T., Landing, P., Engström, S., Larsson, K., Krog, N., and Nissen, S. S. : Formulation of drug delivery system based on mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 19: 687-692, 1992.
 20. Somayaji, B. V., Jariwala, U., Jayachandran, P., Vidyalakshmi, K. and Dudhani, R. V. : Evaluation of antimicrobial efficacy and release pattern of tetracycline and metronidazole using a local delivery system. *J. Periodontol.*, 69: 409-413, 1998.
 21. Heijl, L., Dahlén, G., Wenander, Y., and Goodson, J. M. : A 4-quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline-containing drug delivery fibers and scaling. *J. Clin. Periodontol.*, 18: 111-116, 1991.
 22. Newman, M. G., Kornman, K. S., and Doherty, F. M. : A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients : Clinical results. *J. Periodontol.*, 65: 685-691, 1994.
 23. Yeom, H-R., Park, Y-J., Lee, S-J., Rhyu, I-C., Chung, C-P., and Nesengard, R. J. : Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded microcapsules in adult periodontitis. *J. Periodontol.*, 68: 1102-1109, 1997.
 24. van Steenberghe, D., Bercy, P., Kohl, J., De Boever, J., Adriaens, P., Vanderfaeille, A., Adriaenssen, C., Rompen, E., De Vree, H., McCarthy, E. F., and Vandenhoven, G. : Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis : A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-center study. *J. Periodontol.*, 64: 637-644, 1993.
 25. Graca, M. A., Watts, T. L. P., Wilson, R. F., and Palmer, R. M. : A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 249-253, 1997.
 26. Timmerman, M. F., van der Weijden, G. A., van Steenberghe, T.J.M., Mantel, M.S., de Graaff, J., and van der Velden, U. : Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 23: 707-716, 1996.
 27. Preus, H. R., Lassen, J., Aass, A. M., and Ciancio, S. G. : Bacterial resistance following subgingival and systemic administration of minocycline. *J. Clin. Periodontol.*, 22: 380-384, 1995.
 28. Hitzig, C., Fosse, T., Charbit, Y., Bitton, C., and Hannoun, L. : Effects of combined topical metronidazole and mechanical treatment on the subgingival flora in deep periodontal pockets in cuspids and bicuspid. *J. Periodontol.*, 68: 613-617, 1997.
 29. Kim, W-K., Chung, C-P., and Choi, S-M. : Clinical & microbiological effects of minocycline-loaded polycaprolacton film on adult periodontitis. *J. Korean Academy Periodontol.*,

- 21: 248-262, 1991.
30. 김강주, 김동균, 김형욱, 정서영, 정종평 : 30% minocycline을 함유한 polycaprolacton film의 생체내 방출역학에 관한 연구. 대한치주과학회지, 20: 28-35, 1990.
 31. Okuda, K., Wolff, L., Oliver, R., Osborn, J., Stoltenberg, J., Bereuter, J., Anderson, L., Foster, P., Hardie, N., Aepli, D., and Hara, K. : Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. J. Periodontol., 63: 73-79, 1992.
 32. Johnes, A. A., Kornman, K. S., Newbold, D. A., and Manwell, M. A. : Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. J. Periodontol., 65: 1058-1066, 1994.
 33. Wennström, J. L., Heijl, L., Dahlén, G. and Gröndahl, K. : Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets. I. Clinical observations. J. Clin. Periodontol., 14: 541-550, 1987.
 34. Stoltze, K. : Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of metronidazole 25% dental gel. J. Clin. Periodontol., 19: 698-701, 1992.
 35. Stoltze, K. : Elimination of elyzol 25% dental matrix from periodontal pockets. J. Clin. Periodontol., 22: 185-187, 1995.
 36. Goodson, J. M. : Antimicrobial strategies for treatment of periodontal disease. Periodontol 2000, 5: 142-168, 1994.
 37. Wennström, J. L., Dahlén, G., Gröndahl, K., and Heijl, L. : Periodic subgingival antimicrobials irrigation of periodontal pockets. II. Microbiological and radiographical observations. J. Clin. Periodontol., 14: 573-580, 1987b.
 38. Silness, J., and Løe, H. : Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta. Odontol. Scand., 22: 121-135, 1964.
 39. Løe, H. and Silness, J. : Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. Acta. Odontol. Scand., 21: 533-551, 1963.
 40. Mühlemann, H. R., and Son, S. H. : Gingival sulcus bleeding a leading symptom in initial gingivitis. Helv. Odonto. Acta., 15: 107-113, 1971.
 41. Listgarten, M. A., and Helldén, L. : Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. J. Clin. Periodontol., 5: 115-132, 1978.
 42. Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., and Liljenberg, B. : Recolonization of subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J. Clin. Periodontol., 11: 193-207, 1984.
 43. Lavanchy, D. L., Bickel, M., and Baehni, P. C. : The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. J. Clin. Periodontol., 14: 295-299, 1987.
 44. Loos, B., Claffey, N., and Crigger, M. : Effects of oral hygiene measures on clinical and microbiological parameters of periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 15: 211-216, 1988.
 45. Sbordone, L., Ramaglia, L., Gulletta, E., and Iacono, V. : Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. J. Periodontol., 61: 579-584, 1990.
 46. Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., and Liljenberg, B. : Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J. Clin. Periodontol., 11: 193-207, 1984.
 47. Loesche, W. : Chemotherapy of dental infections. Oral Sciences Reviews, 9: 65-107, 1976.
 48. Southard, S. R., Dirsko, C. L., Killoy, W. J., Cobb, C. M., and Tira, D. E. : The effects of

- 2% chlorhexidine digluconate irrigation on clinical parameters and the level of *Bacteroides gingivalis* in periodontal pockets. *J. Periodontol.*, 60: 302-309, 1989.
49. Khoo, J. G. L., and Newman, H. L. : Subgingival plaque control by simplified oral hygiene regimen plus local chlorhexidine or metronidazole. *J. Periodont. Res.*, 18: 607, 1983.
50. Goodson, J. M., Offenbacher, S., Farr, D. H., and Hogan, P. E. : Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J. Periodontol.*, 56: 265-272, 1985.
51. Eckles, T. A., Reihardt, R. A., Dyer, J. K., Tussing, G. J., Szydlowski, W. M., and DuBois, L. M. : Intracrevicular application of tetracycline in shite petrolatum for the treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 17: 454-462, 1990.
52. 신형식, 한경윤, 정종평 : 미노클린 침부제의 만성 변연성 치주염의 치료효과에 대한 유효성과 안전성의 평가. *대한치주과학회지*, 24: 493-502, 1994.
53. Braats, L., Garrett, S., Claffey, N., and Egelberg, J. : Antimicrobial irrigation on deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *J. Clin. Periodontol.*, 12: 630-638, 1985.
54. 임흥기, 양승오, 신형식 : Chlorhexidine 구강양치 용액이 치은연하 세균에 미치는 영향에 대한 연구. *대한치주과학회지*, 24: 503-512, 1994.
55. Christersson, L. A., Zambon, J. J., and Genco, R. J. : Topical application of tetracycline-HCl in human periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 20: 88-95, 1993.
56. 정미현, 권영혁, 허익, 이만섭, 박준봉 : Minocycline 국소 약물 방출제제의 치주질환 치료효과. *대한치주과학회지*, 28: 37-56, 1998.
57. 임상철 : 치근면 활택술후 metronidazole gel의 치료효과에 관한 연구. *대한치주과학회지*, 28:

57-70, 1998.