

교정적 치아 이동 중 치은열구액의 Interleukin-1 β 의 발현

김 인 숙¹⁾ · 박 영 국²⁾

교정적 치아이동 중 골개조는 수종의 매개물질에 의하여 조절된다. 특히 IL-1 β 는 실험동물의 교정적 치아이동 중 압박측과 긴장측 모두의 치근막과 치조골에서 골흡수를 촉진하고 골형성을 억제하는 효과를 보이는 것으로 알려져 왔다. 이 연구는 인체에서의 교정적 치아이동 중 압박측과 긴장측 치은열구액에서 IL-1 β 의 발현을 찾고 발현양의 시간적 변화를 관찰하였다.

전신질환이 없고 임상적으로 건강한 치주조직을 가진 평균 19.2 \pm 4.2세, 12명의 남녀환자에서 편측 견치를 원심으로 견인하였다. 실험군(원심 견인측)의 근심과 원심, 대조군(동일환자의 반대편 견치)의 근심 치은열구액을 견치 후방 이동 직전, 1시간 후, 24시간 후, 168시간 후의 4개의 시간대 별로 수집하여 총단백질 농도(BCA법)와 IL-1 β (ELISA법)의 농도를 비교, 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군에서의 IL-1 β 농도는 교정력을 가한 후 증가하여 24시간 전후에 최대값에 도달하였다.
2. 대조군에서의 IL-1 β 농도는 시간에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.
3. 교정력을 가한 24시간 후에서 IL-1 β 의 농도는 압박측에서 가장 높고, 이어 긴장측과 대조군의 순이었다.

주요단어 : Interleukin 1- β , 치은열구액, 압박측, 긴장측

서 론

치아이동 시의 골개조는 파골세포와 조골세포의 작용에 의하여 일어나며, 이 세포들은 다양한 화학적, 물리적 자극에 대하여, 직접적 또는 간접적으로 반응하는 능력을 가지고 있다. 교정적 치아 이동은 치아에 기계적 힘이 가해짐으로써 치근을 둘러싼 치조골의 광범위한 개조가 발생되고 이로 인하여 치아의 위치 변화가 이루어지는 임상적 상황이다. 교정력과 같은 지속적인 기계적 힘이 치아에 가해질 때 골개조를 일으키는 세포반응을 조절하는 요소들에 대한 연구는 두 가지 관점에서 진행되어 왔다.¹⁾

첫번째는 긴장-압박 관점에서 치아이동을 치주 인대와 치조골의 세포 요소에 의한 생화학적 반응에 관련하여 고찰하는 것이며,²⁾ 또다른 가설은 치아이동을 치조골, 치주인대의 교원질 및 세포외기질(ECM)의 기계적 변형으로 인한 생전기적 현상으로 고찰하는 것이다.^{3,4)} 실제로 교정력에 대한 치아주위조직의 반응은 물리적이면서 화학적인 속성을 지닌다.

교정적 치아이동 시의 치아주위조직의 생화학적 반응을 살펴보면, 기계적 자극에 의해 치주인대의 세포외액이 이동하고,⁵⁾ 세포외기질(ECM)은 변형된다. 혈관의 팽창과 울혈, 혈관벽의 파괴 등 혈관변화가 압박측에서 나타나며,⁶⁾ 혈관벽으로 백혈구가 이동⁷⁾되는 등의 혈류의 변화가 긴장측에서도 나타난다.⁸⁾ 교정력이 가해질 때의 골개조에 관련된 매개물질에 대한 연구에서, 1975년 Davidovitch와 Shanfeld 등이 치조골

¹⁾ 경희대학교 치과대학 교정학교실 석사

국립의료원 치과 교정과 의무사무관

²⁾ 경희대학교 치과대학 교정학교실 교수.

과 치주인대 세포에서 cAMP 및 cGMP의 농도 증가를 보고⁹⁾한 이래, Prostaglandin E₂의 효과와 Substance P, Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) 등의 신경전달물질의 작용에 대한 연구가 진행되었다. 이러한 신경전달물질 외에도 면역체계의 조절기능에 대하여는, 실험적 치아이동 시 치주인대의 긴장부위와 압박부위 주위의 혈관 확장과 함께 염증세포의 세포외 공간으로의 분비와 섬유아세포나 골아세포, 염증세포 등으로부터 cytokine의 분비가 연구되었다.^{10,11)}

Cytokine은 주로 단핵세포에서 분비되는 국소적 생화학적 매개물질로서 골 세포들에게 직접적으로 영향을 미치거나, 이웃 세포들에게 영향을 주어 간접적으로 세포반응을 조절한다. 즉, cytokine은 표적세포로부터 매우 다양한 물질, 즉, prostaglandin이나 다양한 성장 요소(growth factor) 혹은 다른 종류의 cytokine을 합성하고 분비하도록 한다. 이 중 Interleukin-1은 숙주의 방어기전과 염증반응, 그리고 자가면역에 있어서 중요하고 다양한 역할을 중재하는 것으로 알려져 있다.^{7,10)}

IL-1에는 IL-1 α 와 IL-1 β 의 2가지 분자형태가 존재하며, 같은 세포 표면의 수용기와 결합한다. 생물학적 활성은 기본적으로 동일하지만 혈류(circulation)에서의 IL-1의 활성은 주로 IL-1 β 에 의한 것으로 알려져 있다. Shimizu 등¹²⁾에 의하면 치주인대세포는 in vitro에서 기계적 인장력에 반응하여 다량의 IL-1 β 를 생산하고 골흡수를 일으키는 것으로 보고되었다. 또한 실험동물의 교정적 치아이동 중 압박측과 긴장측 모두 치근막과 치조골에서 골흡수를 촉진하고 골형성을 억제하는 효과를 보이는 것으로 알려져 왔다.¹³⁾

그러나, 인체에서의 교정적 치아이동 중 이 cytokine의 발현에 대한 정보가 잘 알려져 있지 않으며, 또한 비관혈적 실험모델에 대한 유용성이 문제가 되어 왔었다.

이 연구는 인체에서의 교정적 치아 이동 중 압박측과 긴장측 치은열구액에서 IL- β 의 발현을 찾고 발현량의 시간적 변화를 관찰하는데 그 목적이 있다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

전신질환이 없고 임상적으로 건강한 치주조직을

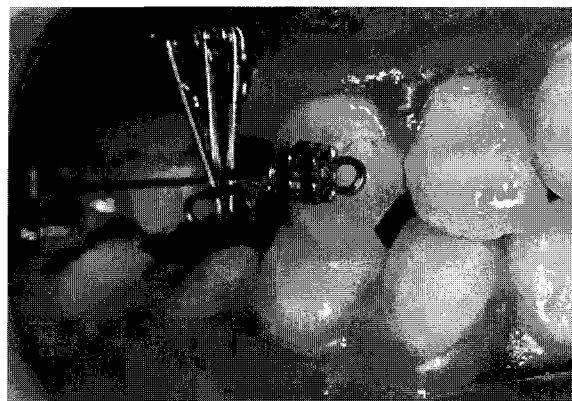


Fig. 1. Application of Canine Retraction Spring.

가진 19.2 \pm 4.2세의 12명 남녀환자(남 6명, 여 6명)중 교정치료를 목적으로 좌우 양측의 상악 제1소구치를 발치한 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자의 동의를 얻어 다음의 조건을 만족시키는지를 검사하였다.

즉, 상악 견치와 그 인접치아들에서 치은지수(Löe and Silness, 1963)값이 1 이하로서 치주탐침으로 문질러 출혈이 없고, 치태지수(Löe and Silness, 1964) 값이 2 이하로 눈에 보이는 치태는 있으나 많은 치태가 치면을 덮고 있지 않으며, 치주낭의 깊이가 3mm 이하인 환자를 대상으로 하였다.

임상적으로 건강한 치주조직을 실험기간 동안 유지하기 위하여 치태점검 및 구강위생 지도를 브라켓의 장착 전 1회와 장착 후 3일 간격으로 2회씩, 총 3회 실시하였다. 이를 확인하기 위하여, 실험기간 동안 상악 견치와 측절치의 치은지수와 치태지수를 기록하였다.

또한, 교정치료 시작 1개월 이내에 투약을 받은 병력이 없으며, 소구치 발치 후 합병증이 없었던 증례만을 선택하여 실험 1주일 이전부터 항생제와 소염제를 비롯한 모든 종류의 투약을 제한하였다.

교정증례는 교정치료를 위해 양측 상악 제1소구치를 발거하여 상악견치를 후방이동시킬 수 있는 경우로 선정하였다. 하악에서는 발치 혹은 비발치증례 모두를 포함하였으나, 실험 기간 동안 발치 등의 외과적 술식과 교정적 치아 이동을 시행하지 않았다.

2. 연구방법

1) 실험의 고안

연구대상 환자의 상악 견치와 제1대구치에 .022

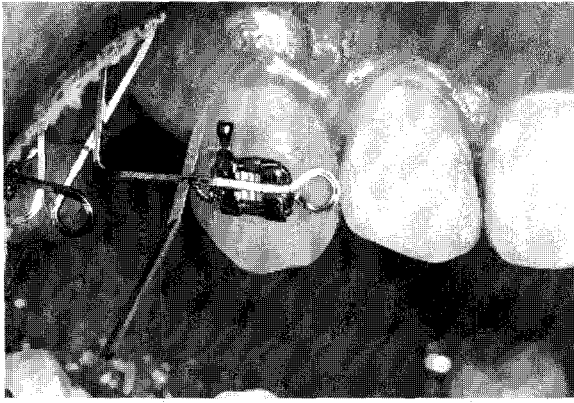


Fig. 2. Collection of GCF by Periopaper Strip.

preadjusted bracket을 접착하였다. 연구대상 환자의 양측 상악 제1소구치는 실험 시작 7일에서 16일 이전에 발치하였다. 이 때 동일환자에서 후방이동시키는 견치를 실험군으로 하고, 반대편(contralateral side)을 대조군으로 하였다. 견치와 제1대구치의 보조튜브에는 Canine Retraction Spring(018x025 Blue Elgiloy)을 장착하고, 실험군의 견치를 원심으로 견인하기 위하여 초기에 200g의 힘으로 spring을 활성화하였다(Fig. 1).

실험군의 근심과 원심, 대조군의 근심 치은열구액을 견치 후방 이동 직전, 1시간 후, 24시간 후, 168시간 후의 각각 4개 시간대 별로 나누어 periopaper strip을 이용하여 수집하였고, 치아 이동량을 측정하였다.

2) 치은열구액(gingival crevicular fluid, GCF)의 수집 및 정량

치은열구액을 수집하기 위하여 Periopaper (PERIOPAPER, PRO FLOWTM)를 사용하였다. 실험군과 대조군의 치아를 흐르는 물로 조심스럽게 씻어내고 건조시킨 후 타액이나 수분에 오염되지 않게 분리하였다. 치은열구액은 paper strip을 치은열구내로 1mm정도 삽입하여 30초간 수집하였다(Fig. 2). 이 때 첫번째 strip은 버리고, 이후 1분 간격으로 4회 수집한 strip을 사용하였다. 각 periopaper는 수집 즉시 Periotron 8000으로 점수를 기록하였다.

기록 후 즉시 strip 끝의 흰 부분을 잘라서 원심분리용 시험관에 넣은 후 dry ice로 얼려서 영하 70°C의 냉동고에 보관하였다.

3) 검체의 용리

Periopaper로부터 검체를 얻어내기 위해 Protease inhibitor tablet(Complete Mini, Boehringer Mannheim, GmbH, Germany)을 넣은 PBS(phosphate buffered saline) 80 μ l에 4개의 strip을 넣었다. 이 용액을 16,816 \times g에서 5분간 원심분리하여 상층액을 수집하였다. 다시 70 μ l의 PBS를 더한 후 16,816 \times g에서 5분간 원심분리하였다. 얻어진 검체용액은 단백질 정량과 IL-1 β 정량을 위하여 영하 70°C의 냉동고에 보관하였다.

4) 단백질 정량

단백질 정량은 Bicinchoninic Acid(BCA) 정량법을 이용하였다. BSA(Bovine Serum Albumin)를 표준농도로 하여, 각 검체와 표준용액에 BCA정량시약용액과 4% CuSO₄를 더하였다(BCA 용액:CuSO₄=50:1). 37°C의 incubator에 30분간 반응시킨 후 Spectrophotometer로 562nm에서의 흡광도를 측정하였다.

5) IL-1 β 의 정량

IL-1 β 의 정량은 Human IL-1 β Immunoassay kit(Quantikine, R&D Systems, Inc. USA)를 사용하여 Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)를 하였다. 이 방법은 IL-1 β 에 specific한 단일클론 항체를 microtiter plate에 먼저 coating한 후, 검체에 존재하는 IL-1 β 를 immobilized antibody에 결합시키는 면역항체반응을 이용한 것이다. IL-1 β 에 specific한 enzyme-linked polyclonal antibody는 well과 IL-1 β 사이에 sandwich방식으로 붙는다(Two-sites sandwich technique). 실험에 사용된 ELISA kit은 human SLF, IL-3, IL-6, M-CSF, erythropoietin과 교차반응을 하지 않는 것이었다.

검사에 필요한 검체의 양은 200 μ l이고, 측정가능한 IL-1 β 의 범위(sensitivity)는 3.9pg/ml-250pg/ml이므로, 검사가 가능한 농도로 검체를 희석하기 위하여 예비검사를 실시하였다. 이를 토대로 180 μ l의 PBS에 20 μ l의 검체용액을 더하여 10배로 검체를 희석하기로 하였다.

ELISA 과정은 다음과 같다. 먼저 표준용액과 검체 200 μ l씩을 단일클론 항체(mouse anti-human IL-1 β mAb)가 coating된 각각의 well에 넣고, 2시간 동안 실온에서 incubation하였다. 세척 후 200 μ l의 conjugate를 더하고 다시 결합하지 않은 antibody-enzyme reagent를 씻어낸 후, 200 μ l의 기질용액(substrate)을

Table 1. Volume of Gingival Crevicular Fluid($\mu\text{l}/4$ strips).

	T1(0 hr)	T2(1 hr)	T3(24 hr)	T4(168 hr)
M(긴장측)	0.72 \pm 0.40	0.86 \pm 0.30	0.84 \pm 0.58	1.30 \pm 0.58
D(압박측)	0.71 \pm 0.35	0.83 \pm 0.37	0.70 \pm 0.25	0.81 \pm 0.27
C(대조군)	0.69 \pm 0.35	0.97 \pm 0.53	0.86 \pm 0.48	0.81 \pm 0.41

Table 2. Protein Quantification($\mu\text{g}/\mu\text{l}$).

	T1(0 hr)	T2(1 hr)	T3(24 hr)	T4(168 hr)
M(긴장측)	89.58 \pm 69.13	314.95 \pm 335.91	217.43 \pm 311.97	46.78 \pm 19.09
D(압박측)	134.28 \pm 114.34	184.49 \pm 252.48	144.08 \pm 82.77	143.38 \pm 54.70
C(대조군)	118.54 \pm 146.14	122.82 \pm 113.12	141.20 \pm 163.23	134.26 \pm 121.76

각각의 well에 더하여 20분간 실온에서 incubation하였다. 50 μl 의 stop 용액을 첨가하여, 450nm에서 발색 반응의 정도를 30분 이내에 읽었다.

각 군 별, 각 군 내의 IL-1 β 농도의 평균과 표준편차를 구하고, ANOVA를 시행하였다.

연구결과

1. 임상적 결과

실험군의 치아 이동량은 평균 0.3 \pm 0.2mm/168hr이었고, 대조군에는 가시적 치아 이동을 관찰할 수 없었다.

치은열구액의 양은 평균 0.84 \pm 0.43 $\mu\text{l}/4$ strips 이었다. 치은열구액의 양은 각 strip에서 다양하게 나타났다(Table 1).

2. 단백질 정량과 IL-1 β 정량

치은열구액의 단백질 농도는 한 부위에서 수집된 4개 strip에서의 치은열구액의 양으로 환산하여 계산하였다. 치은열구액 단백질의 평균 농도는 149.3 \pm 182.2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 이었으며, 측정부위와 측정시기에 따라 다양하게 나타났다. 그러나, 측정시기에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 통계적 분석은 각 시간대 별로 긴장측과 압박측 그리고, 대조군의 ANOVA를 시행하였다($p>0.1$).

단백질 농도에 대한 IL-1 β 의 농도는 실험군에서

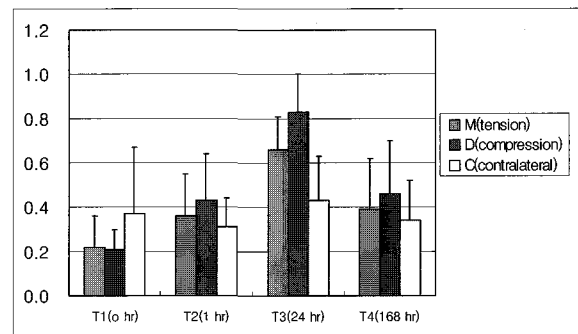


Fig. 3. Changes of IL-1 β Concentration in GCF during Orthodontic Tooth Movement.

교정력을 가한 후 시간이 지나면서 증가하다가 24시간 후에 최대값을 보이고 그 이후에는 감소하였다(Fig. 3).

각각의 시간대에서 실험군의 긴장측과 압박측 및 대조군의 IL-1 β 농도를 비교하였을 때 초기(T1)와 1시간 후(T2)에서의 IL-1 β 의 농도는 각 군 별로 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 24시간 후(T3)에는 유의한 차이를 보였으며, 168시간 경과 후(T4)에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

각 군에서 시간의 경과에 따라 IL-1의 농도가 유의하게 변화하는지를 알기 위하여 통계적 분석을 한 결과 긴장측과 압박측에서의 IL-1 β 농도는 유의하게 변화하였으나 대조군에서의 IL-1 농도는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 4).

Table 3. Comparison of IL-1 β Concentration among Three Groups in Each Time.

	T1(0 hr)	T2(1 hr)	T3(24 hr)	T4(168 hr)
Sig.	0.101	0.310	0.000*	0.433

Statistical Analysis(*;p<0.05, **;p<0.001);ANOVA

Table 4. Changes of IL-1 β Concentration in Each Group.

	M(긴장측)	M(압박측)	C(대조군)
Sig.	0.000**	0.000**	0.580

Statistical Analysis(*;p<0.05, **;p<0.001);ANOVA

총괄 및 고찰

1. 실험의 고안

본 실험에서는 양측 견치 중 교정력이 가해진 견치를 실험군으로 하고, 교정력이 가해지지 않은 반대편 견치를 대조군으로 하였다. 대조군에는 교정력을 가하지 않기 위하여 연속호선이 아닌 분절호선을 사용하였다. 교정력이 가해지는 점 이외에는 가능한 한 동일한 조건을 만들기 위하여 같은 종류의 브라켓을 부착하였으며, 내원시마다 치태점검과 구강위생관리를 시행하였다.

치은열구액에서 IL-1 β 의 수준을 측정하는 것은 치아 이동이 일어난 국소부위의 IL-1 β 농도를 직접적으로 알 수 있으면서도 비관혈적인 방법으로서 인체에 적용하여 신속하고도 불편감없이 검체를 취할 수 있으므로 매우 유리한 방법이다. 치은 열구액의 수집은 filter paper strip을 사용하였다. 이 방법은 micropipette이나 bead를 이용하는 것보다 간편하며, Periotron 8000을 이용하여 적은 양으로도 정량 가능하여 유용하였다^{14,15,16}. 그러나 실제로 치은열구액을 수집할 때마다 동일한 치은열구액을 사용하여 표준곡선을 만들어 비교할 수 없으므로 본 실험에서는 증류수를 이용하여 표준곡선을 만들어야 하였다. 따라서, 측정된 치은열구액의 양은 절대적인 값이 아닌 상대값으로 인정되어야 한다.

2. IL-1 β 농도의 결정

치은열구액에서의 IL-1 β 농도를 결정하는 방법

은 지금까지 세 가지 방법으로 연구되었다. 첫번째는 치은열구액을 일정 시간 채취하여 그 총량을 바로 비교하는 방법¹⁷과, 두번째는 총량을 치은열구액의 양으로 환산하여 측정하는 방법¹⁸, 세번째로 수집한 치은열구액의 총 단백질양에 대한 IL-1 β 의 양을 측정하는 방법¹⁹이 있다. 본 실험에서는 세번째 방법을 선택하였는데, 그 이유는 비록 일정 시간 동안 치은열구액을 수집하였으나 단백질 농도와 ELISA를 통한 IL-1 β 값은 각각 매우 다양한 반면, 총 단백질양에 대한 IL-1 β 의 값은 각 군 별로 시간대 별로 유의한 차이를 보였다. 따라서, 이번 결과를 토대로 치은열구액의 양으로 환산하지 않고, 총 단백질양에 대한 특정한 cytokine의 양을 측정한다면 더욱 간편하면서도 의미있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

3. 임상적 결과

치은열구액의 증가를 치주질환의 지표로 사용할 수 있다는 보고가 있다²⁰. 본 실험에서 시간 경과에 따른 치은열구액의 양은 유의한 차이를 보이지 않았고, 원심 이동(실험군)측의 치은열구액과 교정력을 가하지 않은 대조군의 치은열구액 사이에서 유의한 차이가 없었다. 이 결과는 교정적 치아 이동이 염증반응을 동반하지 않는다는 증거가 아니라 교정적 치아 이동 중인 치아의 치은열구액이라는 특수한 임상적 상황 때문에 생긴 것으로 보아야 할 것이다. 교정적 치아 이동의 초기반응은 치주조직에서의 혈관확장과 모세혈관으로부터의 백혈구 이주 등의 급성 염증반응을 따르기는 하지만, 치은열구 내로 strip을 삽입할 때의 압력과 깊이로 인한 차이와 측방 교정력에 의한

근원심에서의 치근막에서의 압력의 차이, 시야와 접근성의 차이 때문에 다양한 결과를 나타낸 것으로 생각된다.

치아의 이동량은 개인에 따라 치아이동이 거의 보이지 않은 경우로부터 0.5mm의 이동이 보이는 경우 까지 다양하였다.

따라서, 교정적 치아이동 중 치은열구액의 양에 대한 평가는 교정력에 의한 초기 염증반응이나 치아이동에 대한 단서를 주지 못하였다.

4. 치은열구액에서의 IL-1 β 의 발현

기계적 힘(stress)에 의한 치아이동에 대한 생물학적 기초를 설명하기 위해 다양한 가설들이 제시되었다. 이 중 기계적인 자극이 치주조직에 염증반응을 일으킨다는 가설은 많은 주목을 받아왔다. 이러한 가설에 따르면 치아이동 시 다양한 염증매개물질이 유리되어 치조골의 흡수와 첨가에 관련된 생물학적 과정을 일으키는 것으로 설명한다. 이러한 염증매개물질 중에서 IL-1은 염증조직과 면역질환에서 중요한 조절기능을 한다²¹). 주로 단핵세포와 대식세포가 미생물이나, 미생물의 산물, 염증을 일으키는 다양한 인자나 항원 등의 자극을 받아 IL-1을 생산한다. IL-1은 면역세포와 염증반응에 관련된 다른 세포들에 국소적, 전신적 영향을 미치는데, 그 예로는 T-림파구의 생산, B-림파구의 증식, 항체 생산의 자극 등이 있다. 또한 IL-1은 다핵 중성구, 단핵구의 흡착을 증가시키며, granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), PGI₂, PGE₂를 유리하고, platelet activating factor (PAF)의 합성을 유도하며, 내피세포의 기능을 조절한다. IL-1으로 자극을 받으면, 치주조직의 섬유아세포는 증식하여 더 많은 PGE₂를 유리하고, collagenase와 hyaluronate synthetase의 활성이 증가하고, 골 흡수가 촉진된다²²).

IL-1을 아미노산 서열 분석을 통하여 분자를 분류하면 IL-1 α 와 IL-1 β 의 두 종류로 나뉜다. 이 둘 중 IL-1 β 는 파골세포를 활성화하는 가장 강력한 요소로 알려져 있으며, 동시에 골 생성을 억제한다. IL-1 β 는 치주염을 가진 환자의 치은열구액²³과 치은²⁴에서 다량의 발현이 보고되었고, Saito 등은 in vivo와 in vitro에서 치주인대 세포들은 PGE의 생성을 증가시킴으로써 기계적인 힘에 반응하고, IL-1 β 는 이러한 반응을 촉진한다고 하였다²⁵).

교정적 치아이동 중 IL-1 β 의 농도가 증가하는 것

은 치주조직 내에서 IL-1 β 를 생산하는 세포가 교정력에 반응하여 더 많은 양의 IL-1 β 를 생산하는 것을 의미한다. 교정적 치아이동 시에 IL-1 β 의 생산에 관여하는 세포는 치근막과 치조골의 세포로서 섬유아세포, 대식세포, 백악아세포, 백악세포, 조골세포, 파골세포 등이 있다. Lynch 등은 고양이 실험에서 초기 치아이동(12시간과 24시간 후)시기에 많은 치근막 세포들이 IL-1 β 에 염색되고, 특히 교정력을 가한 후 24시간 후에 IL-1 β 의 염색이 크게 증가한 것을 관찰하였으며²⁶), 박 등은 압박측과 긴장측 모두의 치근막과 치조골에서 IL-1 β 의 염색을 보고하였다.¹³)

교정력을 가한 후 시간대 별로 IL-1 β 의 농도 변화를 살펴보면, 긴장측과 압박측, 대조군에서 교정력을 가하기 전에는 각 농도에 유의한 차이가 없다가 교정력을 가한 후 24시간 후(T3)의 농도에서 가장 큰 차이를 나타내었다. 실험군에서의 IL-1 β 농도는 교정력을 가한 24시간 후에 근원심 모두에서 가장 높게 나타났다. 이는 Lynch 등과 박 등의 실험과 일치하는 결과를 나타내었다. 이는 교정력이 가해진 후 1시간과 24시간 사이 혹은 24시간과 168시간 사이에서 IL-1 β 가 최대로 발현되고, 그 이후 어떤 조절에 의하여 발현이 억제되는 것으로 보인다.

반면, 대조군에서의 IL-1 β 의 농도는 시간경과에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 반대측의 교정력이 가져온 전신적인 영향은 대조군의 IL-1 β 농도를 변화시킬 정도로 강력하지 않았거나, 인체 내에서 일어나고 있는 다른 기전에 의해 상쇄된 것으로 추정된다.

각 군 별로 IL-1 β 의 농도 차이를 살펴보면, 교정력을 가한 이후 실험군(긴장측과 압박측)에서의 IL-1 β 농도가 대조군보다 항상 높게 나타나며, 압박측에서 긴장측보다 더 많은 양의 IL-1 β 가 발현되었다. 이는 압박측에서의 골 흡수 정도가 긴장측에서 보다 더욱 광범위하게 일어난다는 것을 의미하며, 교정적 치아 이동시의 골 생리는 압박측 뿐만 아니라 긴장측에서도 골 흡수가 동시에 일어나는 것을 보여준다.

교정적 치아이동의 속도는 개인의 조직반응 잠재력이나 적용되는 힘의 종류나 기계적인 원리에 의해 영향을 받는다. 따라서, 교정의는 교정적 치아이동의 속도를 증가시키기 위해 약한 힘을 사용한다던가 마찰력이 작은 장치를 사용하거나, 호르몬,²⁷ 전기적 힘,²⁸ 자석의 힘²⁹을 사용하는 것을 연구해 왔다. 최근에는 기계적인 힘 자체만이 치아를 움직이는 가장 효과적인 장치가 아니라는 전제가 받아들여지고 있다.

왜냐하면, 기계적인 힘에 의한 반응은 매우 다양하고, 그 적용에 대한 임상적 결과는 항상 예측 가능한 것은 아니기 때문이다. 이러한 현상은 같은 종류의 장치를 장착한 환자들 사이에서 나타날 뿐만 아니라 실험 동물 사이에서도 서로 다른 속도로 치아가 움직이는 것으로 증명된다³⁰⁾. 그러므로, 치아이동 속도는 골개조 능력과도 밀접하게 관련되어 있는 것 같다. 따라서, 각 환자에서의 특정한 생화학적 기전(specific biochemical pathway)을 이해할 수 있다면 이것은 기계력에 대하여 개인의 치아가 어떻게 반응할 것인지를 알려주는 중요한 단서를 제공할 것이다. 이러한 지식은 나아가서 치아 이동을 생화학적으로 조절할 수 있게 해 줄 것이다. 생화학적 기전이 치아 이동의 효율에 미치는 영향에 대한 보고로는, Yamasaki 등이 교정적 치아 이동시 PGE₁을 주사한 견치와 단지 매질(medium)만 주사한 견치를 비교하여, 치아 이동의 속도가 2배 가량 증가하는 것을 보고한 바 있고³¹⁾, 갑상선 기능 항진증에서 치조골의 칼슘대사가 치아 이동에 미치는 영향³²⁾과 아스코르브 산 부족시 치아 이동에 미치는 영향³³⁾에 대한 보고가 있다. 최근의 이러한 연구들은 다양한 세포유형에 대하여 국소적 전신적 요소들 간의 상호작용에 의하여 골 개조가 조절된다는 것을 증명하고 있다.

이러한 결과들로 볼 때, 여러 cytokine과 신경전달 물질들의 수준을 치은열구액에서 측정하는 것은 교정임상에서 치료반응에 대한 정보를 줄 수 있다. 즉, 이러한 방법은 각 개인에서 적용된 교정력에 반응하여 치아주위조직을 개조하는 잠재력에 대한 정보를 주어 진단과 치료계획에 도움을 줄 수 있을 것이다. 현재까지 이러한 예민한 방법은 임상에서 적용할 수 있을 정도로 연구되어 있지는 않지만, 교정진단과 치료계획에서 잠재적인 생물학적 요소의 중요성은 나날이 강조됨에 따라 이에 관한 연구도 더욱 활발해질 것으로 생각된다.

결 론

IL-1 β 는 염증조직에서 골흡수를 촉진하고 골형성을 억제하는 효과를 보이는 것으로 알려져 왔다. 교정력을 가한 후 치아 이동과 함께 일어나는 골개조의 조절기전에 있어서 IL-1 β 의 관련성의 일단을 구명하기 위하여 치아 이동 중 치은열구액에서 IL-1 β 의 발현을 찾고 이의 변화를 경시적으로 관찰하였다.

임상적으로 건강한 치주조직을 가진 평균 19.2 \pm 4.2

세의 남녀환자 12명을 대상으로 하여, 교정치료를 위해 양측 상악 제 1소구치를 발거한 후, 편측 상악 견치를 분절호선으로 원심이동시켰다. 이 때 치아이동 직전과 1시간 후, 24시간 후와 168시간 후의 4개의 시간대별로 치은열구액을 수집하여 IL-1 β 의 농도를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군에서의 IL-1 β 농도는 교정력을 가한 후 증가하여 24시간 전후에 최대값에 도달하였다.
2. 대조군에서의 IL-1 β 농도는 시간에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.
3. 교정력을 가한 24시간 후에서 IL-1 β 의 농도는 압박측에서 가장 높고, 이어 긴장측과 대조군의 순이었다.

이상의 결과로 교정력에 의한 치아이동 시 치은열구액에서의 IL-1 β 농도는 긴장측보다 압박측에서 더욱 증가하며, IL-1 β 의 활성은 24시간 전후에 최대값에 도달하였다가 감소하는 것으로 보아 교정적 치아이동의 초기 염증반응에 기여하며, 압박측에서의 골흡수를 촉진하고 긴장측에서의 골형성을 억제하여, 압박측과 긴장측 모두에서 치아 이동과 연관된 골개조 반응에 기여하는 것으로 평가되었다.

참 고 문 헌

1. Reitan K: Biomechanical principles and reaction. In: Orthodontics, current principles and reactions. Graber TM, Swan BF, editors. St. Louis; C.V. Mosby, 1985 : 101-92.
2. Baumrind S: A reconsideration of the propriety of the "pressure-tension" hypothesis. Am J Orthod, 1969 : 55 : 12.
3. Zengo AN, Pauluk RJ, Bassel L: Stress-induced bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. Am J Orthod, 1973 : 64 : 17.
4. Zengo AN, Bassett CAL, Pauluk RJ, et al: In vivo bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. Am J Orthod, 1974 : 66 : 130.
5. Bien SM: Fluid dynamic mechanism which regulate tooth movement. Adv Oral Biol, 1966 : 2 : 173.
6. Righ P: Ultrastructural vascular changes in pressure zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. Scand J Dent Res 1972 : 80 : 307.
7. Davidovitch Z, Nicolay OF, Nagan PW: Neuro-

- transmitters, Cytokines, and the Control of Alveolar Bone Remodeling in Orthodontics. *Dent Clin North Am*, 1988 : 32 : 3 : 411-35.
8. Righ P, Bowling K, et al: Activation of the vascular system: a main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 1986 : 89 : 453.
 9. Davidovitch Z, Shanfeld JL: Cyclic AMP levels in the alveolar bone of orthodontically treated cats, *Arch Oral Biol*, 1975 : 20 : 567.
 10. Heath JK, Saklatvala J, Meikle MC, Atkinson SJ, Reynolds JJ: Pig Interleukin-1(Catabolin) is a potent stimulator of bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*, 1985 : 37 : 95-7.
 11. Ngan PW, Crock B, Barghese J, Lanese R, Shanfeld J, Davidovitch Z: Immunohistochemical assessment of the effect of chemical and mechanical stimuli on cAMP and prostaglandin E levels in human gingival fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol*, 1988 : 33 : 163-74.
 12. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Ozawa Y, Saito K, Takiguchi H, Iwasawa T, Abiko Y: Cyclic-tension force stimulates interleukin-1 β production by human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 1994 : 29 : 5 : 328-33.
 13. Park YG, Taverne AA, Shanfeld JL, Davidovitch Z: Early and late elevations of IL-1 β in Mechanically-stressed paradental cells. *J Dent Res*, 1995 : 74 : 459.
 14. Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM: Prostaglandin E and Interleukin- β levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement *Am J Orthod*, 1994 : 105 : 369-74.
 15. Lowney J, Norton L, Shafer DM, Rossomando EF: Orthodontic Forces increase tumor necrosis factor α in the human gingival sulcus. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1995 : 108 : 5 : 519-24.
 16. Rossomando EF, White LB, Hadjimichael J: Immunomagnetic separation of tumor necrosis factor alpha II. In site procedure for the human gingival space. *J Chromatogr*, 1992 : 583 : 19-26.
 17. Tzannetou S, Efstratiadis S, Nicolay O, Gribic J, Lamster I: Interleukin-1 β and β -Glucuronidase in GCF from molars during rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1998 : 114 : 686-96.
 18. Preiss DS, Meyle J: Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, 1994 : 65 : 5 : 423-8.
 19. Uematsu S, Mongi M, Deguchi T: Interleukin-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, 1996 : 75 : 1 : 562-7.
 20. Ryan RJ: The accuracy of clinical parameters in detecting periodontal disease activity. *JADA*, 1985 : 111 : 753-60.
 21. Tatakis DN: Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol*, 64 : 416-31.
 22. Charon JA, Luger TA, Mergenhagen SE, Oppenheim JJ: Increased thymocyte-activating factor in human gingival fluid during gingival inflammation. *Infect Immun*, 1982 : 38 : 1190-5.
 23. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Rage RC, Allison AC: Measurement of Interleukin-1 α and Interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: Implication for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodon Res*, 1990 : 25 : 156-63.
 24. Hönig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F: Increased interleukin-1 beta(IL-1B) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res*, 1989 : 69 : 430-5.
 25. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z, Interleukin-1 β and prostaglandin E are involved in the response of podontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod*, 1991 : 99 : 226-40.
 26. Lynch PR, Davidovitch Z, Shanfeld J: Interleukin-1 β at bone resorption sites; localization during tooth movement in vivo. *J Dent Res*, 1998 : 67 : 1474.
 27. Gianelly AA, Schnur RM. The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 1969 : 55 : 305.
 28. Davidovitch Z, Shanfeld JL, Montgomery PC, et al. : Biochemical mediators of the effects of mechanical forces and electric currents on mineralized tissues. *Calcif Tissue Int*, 1984 : 36 : S86-S97.
 29. Blechman AM, Smiley H. Magnetic force in orthodontics. *Am J Orthod*, 1978 : 74 : 435-43.
 30. Mitchell DL, Boone RM, Ferguson JH: Correlation of tooth movement with variable forces in the cat. *Angle Orthod*, 1973 : 43 : 154-61.
 31. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T: Clinical application of prostaglandin E₁(PGE₁) upon orthodontic tooth movements. *Am J Orthod*, 1984 : 85 : 508-18.
 32. Midgett RJ, Shaye R, Fruge JF: The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 1981 : 80 : 256-62.
 33. Litton SF: Tooth movement during ascorbic acid deficiency. *Am J Orthod*, 1974 : 65 : 290-302.

-ABSTRACT-

Interleukin-1 β levels in human gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement

In-Sook Kim, Young-Guk Park

Department of Orthodontics, Kyung Hee University Graduate School

Department of Orthodontics, National Medical Center

Bone remodeling is a complex process regulated by various mediators. Cytokines are known to be associated with the mechanically induced response in orthodontic tooth movement. In particular, IL-1 β stimulates bone resorption and induces osteoclast proliferation. The purpose of this study was to identify and quantify IL-1 β in human gingival crevicular fluid(GCF), and to investigate the changes in its level during orthodontic tooth movement. Twelve patients(mean age of 19.2 years) were used as the subjects. An upper canine of each patient having treatment for distal movements served as the experimental tooth, whereas the contralateral was used as the control. The GCF of compression and tension side of the experimental teeth and the GCF of mesial side of control teeth was taken from the each subject immediately before activation, and at 1, 24, and 168 hr after initiation tooth movement. IL-1 β amount was detected by ELISA. The concentration of IL-1 β was higher in experimental group than in the control group after treatment. Its level was elevated after initiation of tooth movement and it was the highest level at 24 hr in compression side of experimental group. But there was no significant change in control group.

The results indicate that the change in IL-1 β level in GCF is associated with orthodontic tooth movement.

KOREA. J. ORTHOD. 2000 ; 30 : 423-431

※ **Key words** : Interleukin-1 β , gingival crevicular fluid, compression side, tension side