

Dexamethasone과 Naproxen 병용투여가 하악 제3대구치 발거 후 증상에 미치는 영향에 관한 임상적 연구

신광호 · 이정근 · 황병남

아주대학교 의과대학 치과학교실

Abstract

THE CLINICAL STUDY ON THE EFFECT OF DEXAMETHASONE AND NAPROXEN TO THE SYMPTOMS AFTER REMOVAL OF IMPACTED LOWER THIRD MOLARS

Kwang-Ho Shin, Jeong-Keun Lee, Byung-Nam Hwang
Department of Dentistry, School of Medicine, Ajou University

PURPOSE : The Purpose of this study was to investigate the anti-inflammatory effect on combination dosage of dexamethasone and naproxen after removal of impacted 3rd molars. We evaluated postoperative pain, swelling, and mouth opening limitation quantitatively.

PATIENTS AND METHODS : Removal of an impacted lower third molar was done under local anesthesia with 2% lidocaine to 239 healthy patients. We randomly gave experimental group 1.5mg dexamethasone and 200mg naproxen three times a day for postoperative 2days, and also gave control group 200mg naproxen alone three times a day for postoperative 2days. Swelling and pain were measured by visual analogue scale (VAS). Mouth opening limitation was measured by maximum interincisal opening length. We estimated these measurements in the first and second postoperative days. Differences between experimental and control group were investigated considering age, sex, BMI(body mass index), impacted type, surgical site(right or left), and operation time by independent student T-test.

RESULTS : In general, swelling, pain, and mouth opening limitations were significantly reduced ($p < 0.01$) by combination dose of dexamethasone and naproxen in postoperative one day. But there was no difference in pain on the second postoperative day. As variables being considered, in the postoperative pain, there was significant difference between experimental group and control group in only male, little bony removal group, left side extraction group. In case of postoperative swelling, there was no significant differences in male, adolescence, long operating time group (over 20 minutes), medium BMI group and right side extraction group. In case of postoperative mouth opening limitation, there was significant difference between only female and long operating time group (over 20 minutes).

CONCLUSION : Variables being considered, postoperative swelling was more reduced by the combination dose of naproxen and dexamethasone than that of naproxen alone after removal of impacted 3rd molars. But there was various results in pain and mouth opening limitation.

Key words : Dexamethasone and naproxen, Impacted lower third molars, VAS

I. 서 론

하악 제3대구치의 외과적 발거 후에는 환자들에게 동통, 종창, 그리고 개구 제한 등의 증상이 생긴다. 이런 증상들은 동통유발 물질인 Kinins, Prostaglandins, Histamine, 그리고 serotonin에 의해 주로 매개된다. 이러한 합병증을 최소화하기 위해 임상에서는 항히스타민제, 단백 분해 효소, 비스테로이드성 소염제 (NSAID),

이노제, 스테로이드 등 다양한 약물을 투여해 왔다^{1,2}. 그 중에서 스테로이드는 강력한 소염 작용 (antiinflammatory effect) 때문에 구내 수술 후 임상에서 비교적 자주 투여해 왔고 약리작용에 관한 선학들의 많은 연구가 있어왔다. 스테로이드의 소염작용에 대한 최초의 연구는 1949년 Hench와 Kendall에 의한 것이었는데 이들은 류마티스성 관절염에 cortisone을 투여한 결과를 보고하였다. 치과영역에 있어서는 1952년 Spies 등과 1953년 Strean과 Horton의 연구가 그 효시를 이루었다³. 이후에는 좀더 안전하고 강력한 합성 glucocorticosteroid의 개발과 수많은 연구 보고가 있었고 구강 수술에 있어서 흔하게 쓰이게 되었다.

스테로이드 중에서 Dexamethasone은 부작용이 비교적 적고 역가가 높다. 1963년 Ware, 1965년 Linenberg가 경구 투여에 관하여, 1975년 Messer, 1982년 Ediby, 1985년 El Hag, 그리고 1985년

이정근

442-749, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5
아주대학교 의과대학 치과학교실

Jeong-Keun Lee

Dept. of Dentistry, School of Medicine, Ajou University
#5, Wonchon-Dong, Paldal-Gu, Suwon, 442-749, Korea
Tel: 82-31-219-5333 Fax: 82-31-219-5329

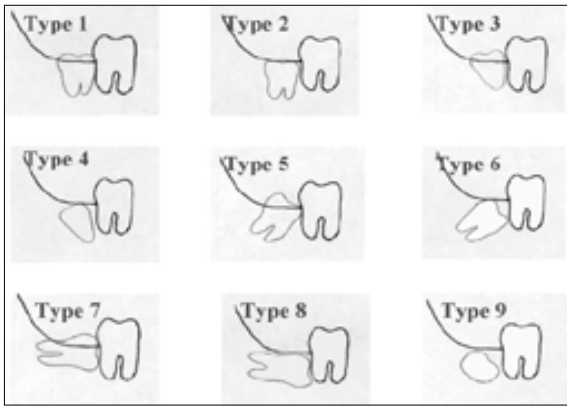


Fig. 1. Classified 9 types of Impacted lower third molar.

Pederson이 근주 투여에 관한 연구를 하였다³⁾. 그러나 대부분의 보고는 여러 가지 변수 인자의 고려 없이 시행된 연구였으므로 그 결과에 대한 의구심이 있어 왔다. 이에 저자는 dexamethasone 과 naproxen 병용투여가 매복 하악 제3대구치 발거 후 합병증에 다인자 요소가 영향을 미친다는 가정 하에 환자에 대한 여러 정보 (성별, 나이, body mass index, 매복지치의 위치, 수술의 난이도, 수술시간, 치근의 갯수)를 수집하여 이 두 약물이 하악 제3대구치 발거 후 발생하는 여러 증상들에 미치는 영향에 관한 정량적인 분석을 시도하였다.

II. 연구 재료 및 방법

본 연구는 1999년 12월부터 2000년 5월까지 본과로 내원, 하악 제3대구치의 외과적 발거를 주소로 하는 총 239명의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 성비율은 남자 : 여자가 1 : 1.2 이었고 연령 분포는 14~62세 사이였으며 평균 연령은 27세였다 (Table 1). 연령 군은 청소년 군, 청년 군, 장년 군으로 나누었으며 각각 24명, 142명, 73명 이었다 (Table 2). 또한 비만도별로도 분류하여 저비만 군, 정상 군, 비만 군의 분포가 76명, 109명, 50명 이었다 (Table 3). 위 대상환자들에게 좌측 123례, 우측 116례 발치를 시행하였다. 초진 시 환자들의 평균 최대 개구량은 48mm였고 난이도와 매복 깊이를 고려하여 9가지의 매복치 type으로 분류하였다. 또한 이 9 type을 골삭제량의 다소에 따라 type 1~5와 type 6~9의 두 그룹으로 나누었다 (Fig. 1).

발치 시 전방으로 하악 제2대구치 근심 협측까지 치은 열구를 따라 절개를 시행하였고 후방으로는 하악 제2대구치 원심면에서 후구치협측으로 약 1cm 연장되는 횡사선 절개를 동일하게 시행하여 판막을 형성하였다.

투여 경로는 경구로 하였고 dexamethasone 투여한 실험군과 투여하지 않은 대조군으로 나누었다. 투여 약물과 투여량은 다음과 같다.

실험군 (Steroid group)

Dexamethasone®(부광약품, 서울, 대한민국) 4.5mg/d×2days

Table 1. Sex and age

Female	Male	Total	Mean Age
n=107	n=132	n=239	27yrs(14-62)

Table 2. Age group

adolescence(-19yrs)	youth(20-29yrs)	adult(30- 50yrs)
24	142	73

Table 3. Body mass index group

Low(<19)	Medium(20-24)	High(>25)
76	109	53

Anaprox®(종근당, 서울, 대한민국) 600mg /d×5days

Cravit®(제일약품, 서울, 대한민국) 300mg /d×5days

대조군 (Non-steroid group)

Anaprox®(종근당, 서울, 대한민국) 600mg /d×5days

Cravit®(제일약품, 서울, 대한민국) 300mg /d×5days

환자는 술 후 첫째날, 둘째날 외래로 재내원시켜 평가하였다. 동통과 종창은 visual analogue scale (0-10 scale)을 사용하고 개구량은 술전, 술후의 최대 절치간 거리를 이맹법 (double blind technic)으로 측정하였다. 스테로이드 투여군과, 스테로이드 비투여군의 술 후 동통, 종창, 개구 제한에 대한 차이를 보기 위해 Independent sample t-test를 통하여 자료를 통계 처리하였다. 이 때 설정한 변수는 다음과 같다.

1. 전반적 비교 (General)
2. 성별 비교 (Sex)
3. 연령군 별 비교 (Age Group)
4. 매복형태 별 비교 (Impacted Type)
5. 골삭제 정도 차이 별 비교 (Amount of Bone Removal)
6. 수술 시간군 별 비교 (Operating Time Group)
7. 비만도군 별 비교 (BMI Group)
8. 좌, 우 비교 (Rt side or Lt side)

III. 연구 결과

Steroid 투여군과 비투여군은 각각 121명, 118명이었고 평균 수술 시간은 13분이었으며 매복형태는 60% 이상이 근심경사 부분 매복이거나 수평 부분 매복이었다. 먼저 전반적인 결과를 보면 실험군에 있어서 대조군보다 술 후 첫째날 동통, 종창, 개구 제한이 감소하였다. 하지만 이틀째는 종창만이 유의성있게 감소하는 차이가 있었다 (p<0.01) (Table 4).

각 종속변수별 결과로는 첫째, 성별에 따른 것을 보면 술 후 첫째 날 남성에 있어서는 실험군에서 동통의 감소가 있었고 여성은 동통에 유의한 차이가 없었다. 종창과 개구 제한은 반대로 여

Table 4. General result

V	sterold	N	Mean	SD	Sig.
VP1 ^a	NO	121	1.3	1.6	.007
	YES	117	.9	1.2	
VP2	NO	65	.6	1.0	.071
	YES	62	.3	.7	
VS1 ^b	NO	121	3.2	2.1	.0000
	YES	117	2.2	1.7	
VS2	NO	65	2.7	1.8	.002
	YES	62	1.7	1.7	
RMO1 ^c	NO	115	77.8	17.4	.004
	YES	114	83.8	13.7	
RMO2	NO	64	84.6	18.0	.019
	YES	61	90.8	10.3	

a. Visual analog scale of Pain at POD 1

b. Visual analog scale of Swelling at POD 1

c. Ratio of Mouth Opening at POD1

Table 6. Sex:Swelling

Sex	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
MALE	VS1	NO	67	2.9	2.9	.017
		YES	64	2.0	1.9	
	VS2	NO	38	2.7	1.7	.017
		YES	36	1.7	1.8	
FEMALE	VS1	NO	54	3.7	2.3	.001
		YES	53	2.4	1.5	
	VS2	NO	27	2.7	2.0	.530
		YES	26	1.7	1.6	

Table 8. Age Group:Pain

Age Group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
adolescence (<20)	VP1	NO	12	1.9	1.6	.030
		YES	12	.6	1.2	
	VP2	NO	8	.4	.7	.197
		YES	8	.0	.0	
youth (20-29)	VP1	NO	71	1.4	1.7	.048
		YES	70	.9	1.2	
	VP2	NO	42	.7	1.1	.034
		YES	38	.3	.6	
adult (30-59)	VP1	NO	37	1.0	1.3	.200
		YES	34	.7	.8	
	VP2	NO	15	.3	.6	.765
		YES	15	.3	.6	
old (59>)	VP1	NO	1	3.0	.	.
		YES	1	6.0	.	
	VP2	NO	0	.	.	.
		YES	1	4.0	.	

Table 5. Sex:Pain

Sex	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Male	VP1	NO	67	1.1	1.4	.006
		YES	64	.5	.9	
	VP2	NO	38	.4	.9	.252
		YES	67	.2	.6	
Female	VP1	NO	54	1.7	1.8	.187
		YES	67	1.3	1.3	
	VP2	NO	27	.8	1.2	.166
		YES	26	.4	.9	

Table 7. Sex:Ratio of Mouth Opening

Sex	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
MALE	RM01	NO	65	80.2	15.6	.176
		YES	62	83.9	14.7	
	RM02	NO	38	87.4	12.9	.136
		YES	35	91.7	11.3	
FEMALE	RM01	NO	50	74.5	19.2	.006
		YES	52	83.7	12.4	
	RM02	NO	26	80.6	23.2	.072
		YES	26	89.6	8.8	

Table 9. Age Group:Swelling

Age Group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
ADOLESCENCE	VS1	NO	11	3.0	2.5	.374
		YES	12	2.3	1.4	
	VS2	NO	8	1.8	1.6	.285
		YES	8	1.0	1.1	
YOUTH	VS1	NO	72	3.2	2.0	.005
		YES	70	2.2	1.9	
	VS2	NO	42	2.6	1.8	.029
		YES	38	1.7	1.9	
ADULT	VS1	NO	38	3.4	2.3	.006
		YES	35	2.1	1.6	
	VS2	NO	15	3.4	1.8	.031
		YES	16	2.0	1.6	

Table 10. Age Group: Ratio of mouth opening

Age Group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
ADOLESCENCE	RM01	NO	11	81.0	14.5	.030
		YES	12	91.9	7.0	
	RM02	NO	7	88.7	14.3	.051
		YES	8	99.9	3.9	
YOUTH	RM01	NO	69	78.4	17.5	.019
		YES	68	84.5	12.2	
	RM02	NO	41	86.7	14.4	.084
		YES	37	91.2	7.6	
ADULT	RM01	NO	35	75.4	18.1	.335
		YES	34	79.5	16.7	
	RM02	NO	16	77.6	25.5	.296
		YES	16	85.4	14.2	

Table 12. Amount of bone removal : Swelling

Amount of Removal	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Little Removal	VS1	NO	58	2.6	1.9	.000
		YES	58	1.5	1.1	
	VS2	NO	31	1.9	1.4	.046
		YES	30	1.2	1.4	
Much removal	VS1	NO	63	3.8	2.2	.017
		YES	59	2.9	2.0	
	VS2	NO	34	3.4	1.9	.010
		YES	32	2.2	1.9	

Table 14. Group of operating time:Pain

Time group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
(0-9min)	VP1	NO	12	2.3	2.3	.084
		YES	8	.6	1.1	
	VP2	NO	10	.6	1.0	.249
		YES	4	.0	.0	
(10-19min)	VP1	NO	93	1.2	1.5	.092
		YES	85	.9	1.2	
	VP2	NO	48	.6	1.0	.199
		YES	47	.3	.8	
(20-29min)	VP1	NO	11	1.6	1.6	.039
		YES	20	.7	.8	
	VP2	NO	5	.4	.5	.558
		YES	10	.2	.6	
(over30min)	VP1	NO	5	.8	1.1	.482
		YES	4	1.5	1.7	
	VP2	NO	2	1.0	1.4	.
		YES	1	1.0	.	

Table 11. Amount of bone removal:Pain

Amount of Removal	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Little revoval	VP1	NO	58	1.3	1.7	.002
		YES	58	.5	.7	
	VP2	NO	31	.4	.7	.216
		YES	30	.2	.5	
Much removal	VP1	NO	63	1.4	1.5	.430
		YES	59	1.2	1.4	
	VP2	NO	34	.7	1.2	.173
		YES	32	.4	.9	

Table 13. Amount of bone removal:Ratio of mouth opening

Amount Removal	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Little Removal	RM01	NO	56	81.2	13.9	.100
		YES	56	85.3	12.3	
	RM02	NO	29	90.3	11.7	.375
		YES	30	92.7	8.6	
Much Removal	RM01	NO	59	74.5	19.7	.016
		YES	58	82.3	14.8	
	RM02	NO	35	79.9	20.8	.036
		YES	31	89.0	11.5	

Table 15. Group of operating time:Swelling

Time group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
(0-9min)	VS1	NO	12	3.1	1.9	.098
		YES	8	1.6	1.8	
	VS2	NO	10	1.7	1.7	.129
		YES	4	.3	.5	
(10-19min)	VS1	NO	93	3.2	2.3	.001
		YES	85	2.2	1.6	
	VS2	NO	48	3.0	1.9	.002
		YES	47	1.8	1.7	
(20-29min)	VS1	NO	11	3.7	1.1	.020
		YES	20	2.1	2.0	
	VS2	NO	5	2.4	.5	.610
		YES	10	1.9	2.1	
(over30min)	VS1	NO	5	3.2	1.3	.599
		YES	4	4.0	2.9	
	VS2	NO	2	2.5	2.1	.879
		YES	1	2.0	.	

Table 16. Group of operating time:Ratio of mouth opening

Time group	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
(0-9min)	RM01	NO	10	81.0	13.3	.177
		YES	8	89.3	10.8	
	RM02	NO	10	93.7	8.6	.520
		YES	4	96.9	7.5	
(10-19min)	RM01	NO	91	78.7	17.3	.056
		YES	84	83.2	13.4	
	RM02	NO	47	84.8	14.5	.047
		YES	46	90.1	10.5	
(20-29min)	RM01	NO	9	65.1	15.4	.002
		YES	19	85.4	13.7	
	RM02	NO	5	67.2	38.6	.086
		YES	10	90.7	10.2	
(over30min)	RM01	NO	5	76.1	24.2	.983
		YES	3	75.7	27.1	
	RM02	NO	2	79.1	39.7	.732
		YES	1	100.0		

Table 18. Group of Body Maxx Index:Swelling

BMI	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Low	VS1	NO	0 ^a	3.00		
		YES	1			
	VS2	NO	0 ^a			
		YES	0 ^a			
Medium	VS1	NO	38	3.2	1.9	.008
		YES	38	2.2	1.3	
	VS2	NO	26	2.8	2.0	.010
		YES	18	1.3	1.5	
High	VS1	NO	58	3.1	2.1	.115
		YES	50	2.5	2.1	
	VS2	NO	29	2.6	1.7	.418
		YES	28	2.2	2.1	
High	VS1	NO	25	3.5	2.6	.002
		YES	28	1.7	1.5	
	VS2	NO	10	2.8	1.8	.042
		YES	16	1.3	.9	

a. t cannot be computed because at least one of the

Table 20. Operating site(#38 or #48):Pain

Side	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
#38	VP1	NO	58	1.6	1.8	.005
		YES	58	.8	1.2	
	VP2	NO	32	.7	1.3	.128
		YES	27	.3	.9	
#48	VP1	NO	63	1.1	1.4	.415
		YES	59	.9	1.1	
	VP2	NO	33	.5	.7	.358
		YES	35	.3	.6	

Table 17. Group of Body Maxx Index:Pain

BMI	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Low	VP1	NO	0 ^a	2.0		
		YES	1			
	VP2	NO	0 ^a			
		YES	0 ^a			
Medium	VP1	NO	38	1.4	1.3	.153
		YES	38	1.1	1.0	
	VP2	NO	26	.7	1.1	.077
		YES	18	.2	.4	
High	VP1	NO	58	1.3	1.7	.266
		YES	50	.9	1.4	
	VP2	NO	29	.6	1.0	.132
		YES	28	.3	.8	
High	VP1	NO	25	1.4	1.8	.016
		YES	28	.4	.7	
	VP2	NO	10	.2	.6	.440
		YES	16	.4	.8	

Table 19. Group of Body Mass Index:Ratio of mouth opening

BMI	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
Low	RM01	NO	0 ^a	86.0		
		YES	1			
	RM02	NO	0 ^a			
		YES	0 ^a			
Medium	RM01	NO	36	79.9	16.5	.575
		YES	37	81.9	14.2	
	RM02	NO	26	82.9	22.5	.181
		YES	18	90.5	8.4	
High	RM01	NO	54	76.8	17.8	.019
		YES	50	84.2	13.2	
	RM02	NO	28	85.6	14.9	.144
		YES	27	90.8	10.6	
High	RM01	NO	25	76.7	18.1	.055
		YES	26	85.7	14.3	
	RM02	NO	10	86.3	13.1	.346
		YES	16	91.1	12.3	

Table 21. Operating site(#38 or #48):Swelling

Side	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
#38	VS1	NO	58	3.4	2.1	.001
		YES	58	2.2	1.8	
	VS2	NO	32	2.5	1.6	.059
		YES	27	1.7	1.8	
#48	VS1	NO	63	3.0	2.1	.024
		YES	59	2.2	1.7	
	VS2	NO	33	2.9	2.0	.014
		YES	35	1.7	1.7	

Table 22. Operating site(#38 or #48):Mouth opening ratio

Side	V	Steroid	N	Mean	SD	Sig.
#38	RM01	NO	55	78.9	16.1	.028
		YES	56	85.0	12.6	
	RM02	NO	32	83.4	19.2	.116
		YES	27	90.0	10.3	
#48	RM01	NO	60	76.7	18.6	.057
		YES	58	82.6	14.6	
	RM02	NO	32	85.8	16.8	.112
		YES	34	91.4	10.4	

성에 있어서만 유의한 차이로 감소하였다 ($p < 0.01$). 술 후 둘째 날은 성별에 관계없이 동통에 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.01$) (Table 5-7). 둘째, 연령군에 따른 결과를 보면 술 후 첫째 둘째 날 모두 실험군에서 동통이나 개구 제한의 유의한 차이는 없었다 ($p > 0.01$). 그러나 종창에 있어서 술 후 첫째 날에만 청년과 장년군의 실험군에서 유의하게 감소하는 차이가 있었다 ($p < 0.01$) (Table 8-10). 셋째, 골삭제 정도에 따른 결과는 술 후 첫날 적은 골삭제군에서만 동통과 종창이 유의하게 감소하는 차이를 보였다 (Table 11-13). 넷째, 수술시간에 따라서는 동통은 수술시간과 관계없이 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 종창은 10분대를 제외하고 모두 유의한 차이가 없었다. 개구 제한의 감소는 술 후 첫날 20분대에서만 유의한 차이가 있었다 (Table 14-16). 다섯째, 비만도군 별 결과이다. 동통은 비만도와 관계없이 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 종창은 낮은 비만도 지수와 높은 비만도 지수에서 유의한 차이가 있었다. 개구 제한의 감소는 모두 유의한 차이가 없었다 (Table 17-19). 여섯째, 좌우의 수술부위에 따른 결과이다. 동통과 종창은 좌측에서 유의한 감소가 있었다. 개구 제한의 감소는 모두 유의한 차이가 없었다 (Table 20-22).

IV. 총괄 및 고안

생화학적 염증유발 매개체로서 kinin, prostaglandins, histamine, serotonin 등이 있다. kinin에는 bradykinin과 kallidin이 있으며 이들은 각각 독립적으로 작용하지만 arachidonic acid의 부산물과 상승작용 (synergistic reaction)으로 혈관 투과성을 증진시키며 과민성 동통반응을 일으킨다⁴⁾. Prostaglandin은 다른 염증 물질의 작용을 증폭시키며 염증반응에 참여하고 histamine은 급성 통증과 종창을 야기한다. Serotonin은 인간의 급성염증에는 비교적 적게 관여한다.⁹⁾

Glucocorticosteroid의 정확한 antiinflammatory mechanism은 밝혀지지 않았지만 크게 두 가지로 구분하고 있다. 첫째, 면역학적으로 보면 백혈구와 대식 세포의 염증 장소로의 이동⁸⁾ 및 기능의 억제 등을 들 수 있고 둘째, 세포 수준에서 보면 염증 물질 합성 등 염증반응을 억제하는 effector protein 합성에 관여한다는 것이다⁷⁾. 1970년대에는 steroid가 lipocortin이라는 내인성 단백질 합성을 유도하여 phospholipase A2의 효소 활성을 차단시킨다는 것이 밝혀

짐으로써 prostaglandin, leukotriene, thromboxane-related substance 등의 염증물질 합성의 차단 과정이 밝혀졌다⁸⁾.

Rosa, Calignano, Carnuccio 등은 Glucocorticosteroid의 소염 효과에 대한 세포 수준에서의 기전에 대해 보고하였는데^{9,10)}, glucocorticosteroid가 유발시키는 생물학적 작용을 갖고 있는 단백질의 작용으로 소염 반응이 일어난다고 하였다¹¹⁾. 이들은 1980년에 쥐에 hydrocortison 투여 후 anitphospholipase 작용을 갖는 polypeptide인 macrocortin을 발견했는데 이를 다시 세 가지 effector protein인 lipocortin, vasocortin, angiotensin converting enzyme (kinase II)으로 분류하여 보고하였다. 즉, 지용성인 glucocorticosteroid는 자유로운 확산 현상에 의해 세포막을 통과하여 세포질 용해성 단백질과 결합하여 hormone-receptor complex를 이룬다. 이 복합체는 핵으로 이동하여 mRNA와 tRNA의 transcription, translocation의 과정을 통하여 생물학적으로 유효한, 위에서 언급한 세 가지 effector hormone을 만들게 되는 것이다. 그런데 이 세 가지 hormone은 각각 다른 기능을 수행함으로써 소염 반응을 보이게 된다. 첫째, lipocortin은 phospholipase를 억제함으로써 cyclooxygenase pathway나 lipoxygenase pathway를 차단하고 그에 따라 prostaglandin, PAF, leukotriene 등의 염증 산물 생산을 억제한다. 둘째, vasocortin은 혈관 투과성을 낮추어 염증 세포 이동을 억제하고 조직의 종창을 막는다. 셋째, kinase II는 혈관의 긴장성을 유지시키면서 혈관 확장을 억제함으로써 vasocortin처럼 혈관 투과성 및 국소 혈류량을 조절하여 소염작용에 관여한다.

많은 염증매개 산물 중에서 bradykinin은 강력한 동통 유발 인자이면서 동시에 매우 광범위한 염증을 일으키게 하는 물질이다¹²⁾. 이 물질의 합성과 작용을 차단하는 여러 소염 물질이 개발되었는데 Hargreaves와 Costellos¹³⁾는 microdialysis probe를 이용한 실험을 통하여 immunoreactive bradykinin은 구강 수술 후 3시간째 가장 혈장 농도가 높았고 125 mg의 methylpredisolone 술전 투여로 bradykinin level를 62% 감소 시켰다고 보고하였다. 그러나 Troullos 등¹⁴⁾은 수술 전에 ibuprofen만 100mg 경구 투여한 집단과 methylprednisolon 125 mg 정주 투여한 집단으로 나누어 연구한 결과 동통은 술 후 3시간 이내에서 ibuprofen만 투여한 집단이 동통이 50% 낮았으나 24시간 후부터 두 집단간 차이는 없다고 하였다. 이들은 steroid가 β -endorphin분비를 억제함으로써 술 후 초기에 진통효과가 낮아진다고 설명하였다. 본 연구에서는 여러 변수를 고려하여 naproxen 단독 투여 집단과 비교할 때 동통이 통계학적 유의성의 차이를 보이지 않는 부분이 많았다. 수술 후 stress는 pituitary adrenal axis를 활성화시켜 ACTH, β -endorphin, β -lipotrophin의 분비를 촉진시키는데 이중 β -endorphin은 내인성 동통 조절 기전에 참여한다. 대체로 corticosteroid가 소염 작용으로 동통을 억제한다고 하였으나¹⁵⁾ Hargreaves 등¹⁶⁾에 의하면 여러 농도의 dexamethasone을 정맥주사로 수술 직후 투여하여 β -endorphin의 혈중농도를 측정한 결과 농도와 관계없이 술 후 3시간 안에 혈중 β -endorphin 농도가 투여하지 않은 집단보다 80% 정도 낮음을 보고하였다. 특히 저 용량 (0.1 mg)시는 위약군보다 동통이 높았다고 하였다. 하지만 적정용량 (0.32 mg)과 고용량 (1.0 mg)에서는 그 동통의 차이가 없었다고 하였는데 그 이유를

비록 β -endorphin이 감소하였지만 steroid의 소염 반응에 대한 유효 약리 작용 용량으로 투여했기 때문이라고 설명하였다. Troullos, Hargreaves 등¹⁶⁾은 NSAID의 두드러진 진통효과를 볼 때 두 가지 약물의 혼합사용이 바람직하다고 하였다.

Huffman¹⁷⁾은 prednisolone, dexamethasone 등의 합성 steroid는 염류나 수분의 재흡수가 적은, 즉 mineralocorticosteroid의 작용이 최소인 범위 내에서 강력한 소염작용을 한다고 하였다. 그리고 methylprednisolon succinate를 투여한 그룹에서 종창이 술 후 24시간, 48시간 모두 유의성 있게 감소하였다고 하였다. methylprednisolon succinate의 용량을 40 mg, 125 mg 투여했을 때 각각 술 후 24시간에만 유의하게 차이가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서 종창은 술 후 48시간 이내에서 steroid 집단이 전반적으로 작았다. 종창은 주로 염증물질인 prostaglandin이 혈관 확장을 일으키거나 bradykinin이 혈관 투과성을 증진시킴으로서 일어난다. Williams¹⁸⁾는 동물 실험을 통하여 NSAID가 steroid보다 항부종 효과가 적은 이유를 다음과 같이 설명하였는데, NSAID는 혈류가 낮은 조직, 즉 주로 피부 같은 곳에서 항부종 효과가 있고 혈류량이 많은 조직에서는 혈관 투과도가 영향을 많이 끼치므로 그런 조직에서는 prostaglandin만 억제하는 NSAID의 항부종 작용이 steroid보다 작기 때문이라고 하였다. Garcia 등¹⁹⁾은 수술 난이도를 4 type으로 나누어 술 후 동통과 개구 제한에 대해 연구하였다. 가장 난이도가 낮은 군, 즉 단순 겹자 발치일 때에만 골삭제, 치관 절단 등의 나머지 3군에 비해 동통과 개구 제한에 현저한 감소가 있다고 하였다. 본 연구에서도 골삭제가 경미한 즉 난이도가 낮은 집단에서 유의성 있는 동통과 종창의 감소가 있었다 ($p < 0.01$). 골삭제가 많은 집단에서 유의성의 차이가 없는 이유는 steroid의 유효 약리작용 이상의 동통이나 종창이 존재하였기 때문일 것이라고 생각된다.

동통, 종창, 개구 제한에 대한 측정 방법은 매우 다양하게 개발되어 왔다. Messer와 Keller²⁰⁾는 5,000명 이상의 환자를 대상으로 dexamethasone을 4 mg 근주 투여하여 종창, 개구 제한, 동통의 감소를 보고하면서 많은 변수들이 술 후 합병증에 관여하기 때문에 술 후 합병증은 근본적으로 객관적 측정 방법으로 평가하기에는 부적합하다고 하였다. 즉, 수술 난이도가 환자 개인마다 다르고 심지어 한 환자에 있어서 좌우 수술이 다른 점, 수술 당일의 수술의와 보조원의 상태가 항상 같을 수는 없다는 점을 지적하였다. 동통은 환자마다 그 역치가 모두 다르기 때문에 평가하기가 매우 곤란한 것이 사실이다. 동통은 그 자체가 주관적인 속성 때문에 VAS나 진통제 사용 빈도나 여부로 주로 평가되고, 개구 제한은 최대개구량 조사로 간단히 해결될 수 있다. 하지만 종창의 경우 측정이 곤란한 점이 많다. 그 측정 방법으로는 간단히 길이를 이용한 tape method^{21,22)}, 두께를 이용한 caliper method²³⁾, facebow method¹⁴⁾, photography¹⁾, ultrasonography²¹⁾, 삼차원 stereophotometry²³⁾, 9 pointer facebow transfer method²⁴⁾, MRI²⁵⁾, CT 등이 있다. 그래서 이런 수많은 방법들 중 종창의 측정방법을 택할 때에는 다음의 3가지를 충족시킬 수 있어야 하는데 첫째, 정확성과 재현성이 있어야 하고, 둘째, 종창은 부피의 변화이므로 삼차원적인 측정 방법이 필요하며 셋째, 실용적이면서 윤리적인

어야 한다. 이중 tape, caliper method는 비교적 간단하고 실용적이지만 그 정확성은 그다지 높지 않다. Facebow나 photographic method는 좀더 정확하나 설치비용과 시간, 비용 문제에 있어서 바람직하지 않다. 그래도 가장 정확하게 삼차원적인 측정을 가능케 한 방법은 삼차원 stereophotography, 9 pointer facebow technic, 그리고 MRI와 CT가 있다. 하지만 이 방법들은 고가의 비용, 특별한 기계 제작의 필요성, 시간의 소요 등 단점이 많은 것이 현실이다. Troullos 등¹⁶⁾은 동통과 종창, 최대개구량, 국소적 온도 4 항목에 대하여 관찰하였다. 측정방법으로 동통은 visual analogue scale(0~100mm)을, 종창은 facebow metric technic을 이용하였다. Beime 등은 15명의 실험대상에게 methylprednisolon 125 mg을 술 전 정주 투여한 결과 수술 당일 날에는 대조군보다 동통, 종창, 개구 제한이 작았고, 수술 다음날에는 종창만이 유의성 있게 작았다고 하였다¹⁾. Beime 등의 실험은 5단계의 동통정도의 질문과, facebow technic과 standardized photographic method를 사용하였다. Schmelzeisen과 Frolich²⁶⁾은 40명의 환자를 대상으로 좌우의 제3대구치를 6주 간격으로 수술 발거하여 비교하였다. 이때 dexamethasone 6 mg을 술 전 술 후 한 번씩 구강내 투여했고 측정방법으로 gauge method, tape method, ultrasonic method와 VAS를 사용하여 술 후 종창, 동통, 개구 제한을 모두 위약군보다 향상시켰다고 보고하였다. 이들은 환자 선정이 매우 조절된 연구이고 측정방법도 상당히 객관적이라고 주장하였다.

저자가 술 후 종창의 평가방법으로 객관적인 방법보다 주관적인 방법인 VAS를 선택한 이유는 일단 외래에서 측정하기 간단하고 고도의 측정 훈련이 필요하지 않으며, 비용과 시간이 절감되며, 임상 경험에 의하자면 환자마다 종창의 정도를 주관적으로 생각하므로 사회생활에서 환자 본인이 스스로 평가하는 일이 대부분이기 때문이다. 따라서 방대한 자료 수집이 가능하여 객관적인 방법에서 발생하기 쉬운 측정 오차 등의 통계적 오류를 최소화 할 수 있다는 최대 장점이 있다. Berge²⁶⁾에 의하면 종창의 평가에 있어서 VAS와 metric method의 상관 관계에 대해 유의성이 있었다고 하였다. 즉 환자가 내리는 종창의 평가에 어느 정도 신뢰성이 있음을 주장하였다.

Steroid의 금기증으로 활동성 또는 비활동성 결핵, 녹내장, 당뇨, 급성 및 만성 감염, 정신질환, 장문합, 활동성 또는 잠복성 위궤양, 쿠싱 증후군, 신부전증, 골다공증, 임신부, 수유부 등이 있고 지치치관주위염도 금기증에 해당된다. steroid의 부작용으로 Koerner²⁷⁾과 Baumgarther²⁸⁾은 각각 dexamethasone의 근주 후 급성 고혈압 및 빈맥과 methylprednisolon 정주 후 anaphylaxis를 보고하였다. Novak 등²⁹⁾ 다량으로 한번만 methylprednisolon 투여 시 부작용이 없다고 하였고 Williamson 등³⁰⁾은 dexamethasone 8 mg 정주 시 초기에만 부신의 억제 (initial adrenal suppression) 현상이 있고 일주일 후 원상 복귀됨을 보고하였다. 같은 연구에서³⁰⁾도 8 mg의 dexamethasone을 정주 투여 후 metyapone test를 이용하여 adrenal insufficiency에 대해 연구하였는데, 술 후 3일째까지 adrenal function이 억제되다가 7일째부터 정상범주로 돌아왔다고 보고하였다. Dionne 등³¹⁾은 연구에서 장기간 작용 국소마취제, NSAID와 steroid의 혼합사용은 염증 부작용을 최소화한다고 하

였다.

Montgomery 등³⁾은 구강 수술 후 steroid 선택 시 한번 투여에 장시간의 작용시간을 가지는 것과 mineralocorticosteroid의 작용이 없거나 미약한 것이 바람직하다고 하였다. glucocorticosteroid에는 그 상대적 역가순에 따라 hydrocortison(Solucortef[®]), prednison(Solondo[®]), methylprednisolon succinate 또는 acetate(Solumedrol[®]), 또는 depomedrol, triamcinolone, betamethasone, dexamethasone로 분류할 수 있다. 여기서 hydrocortison과 prednison을 제외한 steroid들은 sodium retention이 미미하고, 특히 dexamethasone과 bethamethasone은 긴 작용시간까지 가지고 있다. Koerner³⁰⁾은 구강수술 시 steroid 투여에 대한 지침을 언급하였는데 첫째, steroid와 친숙할 것 즉 steroid의 종류 및 그 역가, 투여의 적응증, 비적응증, 부작용, 투여량 등에 대해 상세히 숙지할 것과 둘째, 환자 선정을 주의 깊게 할 것, 셋째, 투여경로, 방법에 대해 고려할 것, 마지막으로 투여 후 계속적인 환자와의 관계를 가질 것 등이 그것이다. Montgomery 등³⁾은 또한 투여 방법 등에 대한 투약 지침에 대해 기술하였다. 투여 경로로서 정주는 분해 속도 때문에 술전, 술후 모두 투여해야 효과를 지속시킬 수 있고, 그와 반대로 근주는 고농도 주입 시 체내에서 서서히 확산과 분해가 되므로 술 전이나 술 후 단 한 번만 투여한다고 하였다. 그리고 경구 투여는 지속적으로 하는 것이 바람직하다고 하였다. 제조 회사에서 권장하는 하루 최대량의 1/2-2/3 용량으로 최적 용량을 삼을 수 있으므로 하루 최대 용량이 8 mg인 dexamethasone의 최적의 구강내 투여량은 4-6 mg이 적절하다.

V. 결 론

하악 제3대구치의 외과적 발거에 있어서 dexamethasone (4.5mg/day)과 naproxen (600mg/day)의 구강내 병용 투여는 전반적으로 naproxen 단독 투여에 비해 술 후 첫째날 동통, 중창, 개구제한을 감소시키고 술 후 둘째날 동통과 개구제한에는 차이가 없으나 중창을 감소시켰다 ($p < 0.01$). 그러나 여러 가지 변수, 즉 성별, 연령군, 매복형태, 골삭제 정도 차이, 수술 시간군, 비만도군, 수술부위 (좌, 우)에 따른 분류를 하여 평가하였을 때에는 dexamethasone과 naproxen의 경구 병용 투여가 naproxen 단독 투여와 비교해 볼 때 항상 동통, 중창, 개구 제한을 감소시키지는 않았다.

참고문헌

1. Beirne OR, Hollander B : The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986 Feb, 61:2, 134-8.
2. Nordstrom RE, Nordstrom RM : The effect of corticosteroids on postoperative edema. Plast Reconstr Surg, 1987 Jul, 80:1, 85-7.
3. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW : The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg, 1990 Feb, 48:2, 179-87.
4. Metz SA : Antiinflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. Med Clin Am 65:713,1981.
5. Ferreira SH : Prostaglandins, Aspirin-like drugs and analgesia.

- Nature New Biol 240:200,1972.
6. RJ Flower : Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. Br. J Pharmacol 94:987-1015 1988.
7. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR : Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs Br. J Pharmacol 49:86 1973.
8. Flower RJ, Blackwell GJ : Antiinflammatory steroids induce biosynthesis of phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature 278:456, 1979).
9. M Di Rosa, A Calignano, R Carnuccio et al. : Multiple control of inflammation by glucocorticosteroid. Agents and Actions, vol 17 3/4 1985.
10. M Di Rosa, RJ Flower, F. Hirata et al. : Antiphospholipase protein, Prostaglandins.28:441-442 1984.
11. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M, Flower RJ, Parente L, Persico P : Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids : Nature, 1980 Sep, 287:5778, 147-9.
12. Regolo D, Barbe J : Pharmacology of bradykinin and related kinins. Pharmacol. Rev 32:1-46, 1980.
13. Kenneth M Hargreaves , Ann Costello : Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. Clin Pharm Ther 48:168-78 1990.
14. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA : Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. J Oral Maxillofac Surg, 1990 Sep, 48:9, 945-52.
15. Axelrod J, Reisine T : Stress hormones: their interaction and regulation. Science 224:452-9, 1984.
16. Hargreaves KM, Schmidt EA, Mueller GP, Dionne RA : Dexamethasone alters plasma levels of beta-endorphin and postoperative pain. Clin Pharmacol Ther, 1987 Dec, 42:6, 601-7.
17. Gerald G Huffman : Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after surgical removal of impacted third molars. J Oral Surg, 35:198-201. 1977.
18. Williams TJ : Vascular responses and their suppression: Vasodilation and edema, The Netherlands, Elsevier, 1985 p45.
19. Garcia Garcia A, Gude Sampedro F, Gandara Rey J, Gallas Torreira M : Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. J Oral Maxillofac Surg, 1997 Nov, 55:11, 1223-6.
20. Messer EJ, Keller JJ : The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1975 Nov, 40:5, 594-8.
21. S. Schultze-Mosgau et al. : Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of third molars. J Oral Maxillofac Surg, 53:2-7 1995.
22. Schmelzeisen R, Froich JC : Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. Eur J Clin Pharmacol, 1993, 44:3, 275-7.
23. Breytenbach HS : Objective measurement of post-operative swelling. Int J Oral Surg, 1978 Aug, 7:4, 386-92.
24. Holland CS : The development of a method of assessing swelling following third molar surgery. Br J Oral Surg, 1979 Nov, 17:2, 104-14.
25. Lewelyn J, Ryan M, Santosh C : The use of magnetic resonance imaging to assess swelling after the removal of third molar teeth. Br J Oral Maxillofac Surg, 1996 Oct, 34:5, 419-23.
26. Berge TI : Visual analogue scale assessment of postoperative swelling. A study of clinical inflammatory variables subsequent to third-molar surgery. Acta Odont Scand 46:233-240, 1988.
27. Koerner KR : Problems with steroid. JADA 107(6):906, 1983.
28. Baumgarther TG:Laskin, JL : suspected anaphylaxis from methylprednisolon injection : Case report and literature review. Am J Intravenmous Ther Clin Nutr 10(4):44-54, 1983.
29. Novak E, Stubbs SS, Seckman CE et al. : Effect of single large intravenous dose of methylprednisolon sodium succinate. Clinic Pharm Ther 11:711-717, 1970.
30. Williamson LW, Lorson EL, Osborn DB : Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short term dexamethasone therapy for

- oral surgical procedures. J Oral Surg. 38:20-28, 1980.
31. Dionne RA, Wirdzek PR, Fox PC : Suppression of postoperative pain by the combination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, flurbiprofen, and a long acting local anesthetic, etidocaine. J Am Dent Assoc 108:598-601, 1984.
32. Koerner KR : Steroids in third molar surgery: a review. Gen Dent, 1987 Nov, 35:6, 459-63.