

방사선조사가 구루병 백서의 발치창 치유에 미치는 영향

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실
김미경 · 황의환 · 이상래

Effect of irradiation on wound healing after tooth extraction in the rachitic rats

Mee-Kyung Kim, Eui-Hwan Hwang, Sang-Rae Lee

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University

ABSTRACT

Purpose : To observe the histopathological changes following irradiation on the wound healing after tooth extraction in the rachitic rats.

Materials and Methods : In order to carry out this study, the rats were divided into four groups: Group 1 (normal diet/non-irradiation group), Group 2 (normal diet/irradiation group), Group 3 (rachitogenic diet/non-irradiation group), and Group 4 (rachitogenic diet/irradiation group). Rachitic changes were induced with rachitogenic diet No. 2 (high calcium, low phosphorus, and Vitamin D deficient diet) for 5 weeks. After the extraction of both maxillary first molars of the rats in Group 2 and 4, the head and neck of the rats were irradiated with single absorbed dose of 10 Gy. The rats were sacrificed at the 1st, 5th, 10th, and 15th day after tooth extraction. The specimens including the extraction wound were sectioned, stained with the hematoxylin-eosin and Masson's trichrome method and examined under the light microscope.

Results : In the Group 2, the amount of newly formed bone trabeculae on the periphery of extraction socket and osteoblastic activity were reduced. In the Group 3, epithelial fusion was not revealed on the 5th day after tooth extraction and growth rate of osteoid formation was reduced. In the Group 4, necrotized tissue at the outer surface of extraction socket and destructive changes on the alveolar bones were noted on the 10th day. Epithelial fusion was not revealed and large amounts of osteoclast were noted on alveolar bone on the 15th day.

Conclusion : The healing process of wound after tooth extraction was retarded by irradiation and especially in the rachitic rats. (*Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2002; 32 : 1-10)

KEY WORDS : tooth extraction; wound healing; cranial irradiation; rickets

서 론

골은 일생동안 형성과 흡수가 지속적으로 반복되면서 재형성이 이루어지는데, 이 과정에는 폴리펩티드 호르몬인 부갑상선 호르몬과 칼시토닌, 그리고 스테로이드 호르몬인 비타민 D가 관여하여 칼슘, 인산염, 마그네슘 등의 항상성을 유지시킴으로써 골의 재형성을 조절한다. 그러나 이러한 골의 재형성 과정에 장애가 발생되면 골다공증, 구루병이나 골연화증, Paget병 등과 같은 대사성 골 질환이 유발된다.^{1,2}

구루병은 골기질 또는 유골의 무기질 침착 장애에 의하여 발생되는데, 식이에서 비타민 D, 칼슘 또는 인이 결핍되면 골성장판(epiphysis)과 신생 골소주 및 피질골의 무기질 침착 중 골기질에 침착하는 hydroxyapatite에 칼슘과 인의 양이 적절하지 못하므로 광화작용이 장애를 받아 골기형 등이 초래된다.³⁻⁶ 그러나 비타민 D만이 결핍되는 경우 골기형이 유발되는지에 대해서는 명확하게 밝혀져 있지 않다.⁷

구루병의 발생원인으로는 비타민 D, 칼슘, 인의 결핍과 인산염의 결핍, 또는 대사성 산증 등이 있다. 비타민 D의 결핍은 이의 섭취 부족 또는 자외선노출 부족, 위장관 질환으로 인한 비타민 D와 metabolite의 흡수장애, 만성 신장, 간장, 췌장 질환으로 인한 비타민 D의 대사장애로 인하여 발생된다.¹⁻⁶ 칼슘 결핍은 식이성 또는 소장에서의 흡수

접수일: 2001년 12월 18일 채택일: 2002년 1월 16일
Correspondence to: Prof. Sang-Rae Lee
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University, #1 Hoeki-dong, Dongdaemun-ku, Seoul 130-701, Korea
Tel) 82-2-958-9405, Fax) 82-2-965-1256
E-mail) hehan@khu.ac.kr

장애로 인하여 일어난다.^{3,8,9} 인산염의 결핍은 식이성 인산염의 섭취 부족이나 수산화알루미늄의 과다복용, 판코니 증후군(Fanconi syndromes) 등에 의한 신세뇨관에서의 인산염의 흡수장애로 인하여 유발된다.²⁻¹⁰ 이 밖에 혈관종 등의 양성 종양이나 악성 종양에 의한 비타민 D의 대사과정의 이상, 혹은 신장에서의 인산염의 과다 배설로 인하여 구루병이 발생되기도 하는데,^{11,12} 유전성 질환으로는 비타민 D 의존성 구루병 I과 II형이 알려져 있다.⁴

비타민 D만의 결핍이 골 기형 등을 일으키는지에 대해서는 논란이 있지만 구루병시 구강조직의 변화에 관하여 Sandstead¹³는 영구치열의 맹출 지연과 법랑질 형성부전을 보고하였으며, Becks 등¹⁴은 실험적 구루병에서 치조골과 해면질골이 주로 유폴조직으로 대체되고, 치아의 생리적 이동에 따른 골 흡수의 부전과 상아모세포의 위축 소견을 관찰하였으며, Robinson 등¹⁵은 비타민 D 결핍 사료와 항경련제인 diphenylhydantoin을 백서에 투여하여 부갑상선기능저하증을 일으킴으로써 실험적 구루병에 의한 구강조직의 변화를 연구 보고한 바 있다.

한편 최근 두경부 악성 종양의 발생률이 증가되고, 종양의 발생연령이 낮아짐에 따라 심미성의 보존을 위하여 방사선치료가 1차 치료법이나 보조 치료법으로 빈번히 이용되고 있는데,¹⁶⁻¹⁸ 악성 종양의 치료에 널리 이용되는 방사선은 종양 조직은 물론 인접 정상 조직에도 영향을 미친다.^{19,20} 특히, 구강악안면부위에서는 치배의 파괴와 발육정지, 법랑질과 상아질의 형성장애 등은 물론 점막염과 궤양, 구강건조증, 방사선골괴사 등 다양한 합병증을 일으킨다.²¹⁻²⁴

따라서 두경부 악성 종양의 방사선치료시에는 방사선조사 이전에 방사선에 의한 골수염이나 방사선골괴사를 예방하기 위하여 일반적으로 악골의 감염원이 될 수 있는 치아를 발거하게 되는데,²⁵⁻²⁸ 방사선조사 이후에는 임상적으로 방사선골괴사가 발현되지 않는 경우에도 방사선에 의한 골형성 단백질의 손상, 결합조직 세포의 손상이나 혈관의 파괴에 의하여 골의 치유가 지연된다.²⁹⁻³³

방사선이 발치창 치유에 미치는 영향에 관하여서는 많은 연구가 이루어진 바 있는데, Horn 등³⁴은 방사선조사 후 발치창의 치유 과정을 병리조직학적으로, Guglielmotti 등³⁵은 방사선 조사선량 및 조사시기에 따른 발치창의 치유 과정을 미세방사선사진과 조직형태학적으로, Iwata³⁶는 방사선조사 후 발치창의 치유 과정을 조직화학적으로 각각 연구 보고한 바 있다.

이와 같이 방사선조사에 따른 발치창의 치유 과정에 관하여서는 많은 연구가 이루어진 바 있으나, 구루병시 방사선조사가 발치창의 치유에 미치는 영향에 관한 연구는 매우 드물어서 이에 관한 연구는 의의가 클 것이며, 또한 방사선조사에 따른 다양한 구강악안면부 조직의 변화와 합병증을 숙지하는 것은 치료 임상에서 매우 중요하다고 사료된다.

이에 저자들은 실험적으로 구루병을 유발시킨 백서의 상악골에 발치창을 형성한 후, 10 Gy의 방사선을 백서의 악골에 일회 조사하여 골조직의 무기질화의 결여를 나타내는 구루병과 창상치유에 장애를 유발시키는 방사선이 발치창의 치유에 미치는 영향을 병리조직학적으로 관찰하였던 바, 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 일정한 조건 하에 사육된 체중 300 gm 내외의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 65마리를 채택하였다. 이들을 실험목적에 따라 정상식이-방사선 비조사군인 1군과 정상식이-방사선조사군인 2군을 대조군으로, 구루병유발식이-방사선비조사군인 3군과 구루병유발식이-방사선조사군인 4군을 실험군으로 정하였다.

2. 실험방법

1) 식이 투여

발치창 형성 이전에 대조군은 정상식이를, 실험군은 전 실험기간동안 직사광선이 차단되고 20-23°C가 유지된 사육실에서 구루병유발식으로 gluten (Lab Animal Co., U.S.A.) 등을 배합하여 제조된 rachitogenic diet No. 2 (Table 1)를 5주간 자유섭취시켰다.

Table 1. Composition of rachitogenic diet No. 2

Composition	Percentage
Whole yellow maize, ground	76%
Ground gluten	20%
Calcium carbonate	3%
Sodium chloride	1%

2) 발치창 형성

병리조직학적으로 실험군의 경골과 대퇴골 슬관절부 및 치아에서 구루병 상태를 확인한 후, 상악 제1대구치의 발거를 시행하였다. 치아의 발거를 용이하게 하기 위하여 체중 100 gm당 3 ml의 0.4% β-aminopropionitrile (Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 실험동물에 경구 투여한 후, 실험동물용 마취제인 Zoletil (Virbac Laboratories, France)을 체중 100 gm당 0.02 ml 근육내 주사하여 전신마취시킨 다음, 치과용 탐침과 유치용 발치검자를 사용하여 발치하였다. 또한 발치창의 감염방지를 위하여 겐타마이신 (Dongshin Pharmacy Co., Korea) 0.1 ml를 3일간 근육내 주사하였다.

3) 방사선조사

실험동물의 체중 100 gm당 0.02 ml의 Zoletil을 근육내

주사하여 전신 마취시키고 방사선조사대에 두경부와 사지를 고정시킨 다음, Co-60 심부 치료기 (Theratron 780, Atomic Energy of Canada Ltd., Canada)를 이용하여 방사선원과 피부간 거리 70 cm, 선량률 67 cGy/min으로 10 Gy의 흡수선량이 되도록 두경부에 일회 조사하였다.

4) 실험동물의 희생 및 병리조직학적 관찰

발치창을 형성하고 방사선을 조사한지 1일, 5일, 10일, 15일이 경과된 후에 척추간탈출법으로 실험동물을 희생시킨 다음 상악골을 적출하였다. 절취된 상악골을 10% 중성 formalin 용액에 충분히 고정한 후, Calci-clean Rapid (National Diagnostic Co., U.S.A.)로 탈회시켜 통법에 따라 paraffin 포매하고, 6-8 μm 두께의 연속절편을 만들어 hematoxylin-eosin 이중염색과 Masson's trichrome 염색을 시행하여 발치창의 변화상을 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 정상식이-방사선비조사군 (1군)

1) 발치창 형성 1일 후 소견

발치와는 섬유소성 망상구조 사이에 적혈구가 내재된 형태의 혈병으로 채워져 있었다. 발치와의 치조돌기에 접하는 치주인대의 일부와 소모세혈관의 손상 소견과 함께 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었으며, 치조골의 변연부에서는 골모세포의 활성화 소견도 관찰되었다. Masson's trichrome 염색에서는 섬유 소성 망상구조 내부로 결합조직의 침윤적 증식 소견이 일부에서 나타났다 (Fig. 1).

2) 발치창 형성 5일 후 소견

발치와 변연부의 점막 상피는 개창막 중심부에서 일부 유합되었으나, 상피유두 및 기저세포의 형태는 명확하지 않았다. 발치와의 중심부는 많은 섬유소성 망상구조에 의하여 혈병으로 채워져 있었고, 발치와의 측벽으로부터 섬유성 결합조직과 신생 혈관의 증식 소견도 관찰되었으며, 소량의 골양조직이 발치와 변연부의 결합조직 사이에서 나타났다 (Fig. 2).

3) 발치창 형성 10일 후 소견

발치와 변연부의 점막 상피는 완전히 유합되었고, 상피유두 및 기저세포의 형태도 정상 조직과 유사하게 관찰되었다. 발치와는 섬유조직으로 기질화가 진행되었으며, 발치와의 1/3 이상이 신생 골소주로 채워져 있었다. 발치와의 일부에서는 기존 치조골과 유합된 양상이 나타났고, 신생 골소주의 변연부에서는 골모세포도 다수 관찰되었다 (Fig. 3).

4) 발치창 형성 15일 후 소견

발치와는 신생 골소주에 의하여 대부분 채워져 있었으

며, 이의 일부에서는 골소강의 형성 소견도 관찰되었다. 신생 골소주는 성숙되어 기존 골과 유합되었으며, 발치와의 중심부로 진행되고 있었다 (Fig. 4).

2. 정상식이-방사선조사군 (2군)

1) 발치창 형성 1일 후 소견

발치와는 전반적으로 혈병에 의하여 채워져 있었으며, 섬유소성 망상구조 사이에 적혈구가 내재되어 있는 형태를 보였다. 발치와 변연부의 치은상피는 발치와의 개창부로 일부가 하방으로 성장되는 소견을 나타내었다. Masson's trichrome 염색에서는 변연부 치조골에서 발치와 내로 소량의 결합조직의 침윤 소견이 나타났다 (Fig. 5).

2) 발치창 형성 5일 후 소견

발치와의 중심부는 아직 상당량의 혈병과 섬유소성 망상조직에 의하여 채워져 있었고, 호중구와 형태가 불분명한 적혈구들도 관찰되었다. 발치와 주위의 치조골에서는 많은 파골세포를 관찰할 수 있었으며, 발치와 변연부의 치은상피는 하방으로 성장이 진행되어 일부에서는 유합되었으나, 상피유두 및 기저세포의 형태는 명확히 형성되지 않았고, 발치와 주위에 많은 염증세포 침윤이 관찰되었다 (Fig. 6).

3) 발치창 형성 10일 후 소견

발치와는 유약 결합조직으로 채워져 있었으며, 발치와의 변연부에서는 신생 골소주가 형성되어 기존 골과 유합되어 있었으나, 발치와의 중심부에서는 결합조직이 주로 관찰되었으며, 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

4) 발치창 형성 15일 후 소견

발치와는 변연부 치은의 증식으로 유합되었으나, 유두의 형태는 불명확하였다. 발치와는 신생 결합조직에 의하여 채워져 있었으나, 만성 미만성 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 치조골에서는 파골세포의 침윤도 나타났으며, 신생 골소주의 증식 소견과 함께 골모세포의 활성화 소견도 관찰되었다 (Fig. 7).

3. 구루병유발식이-방사선비조사군 (3군)

1) 발치창 형성 1일 후 소견

발치와는 혈병에 의하여 채워져 있었으며, 일부에서는 섬유소성 망상조직 사이에 적혈구가 내재되어 있는 구조로 관찰되었다. 발치와의 변연부 치조골에 부착되는 치주인대의 결합조직 잔유물을 Masson's trichrome 염색에서 확인할 수 있었다 (Fig. 8).

2) 발치창 형성 5일 후 소견

발치와의 중심부는 혈병에 의해 채워져 있었고, 혈병 내부는 적혈구가 내재된 섬유소성 망상구조로 형성되어 있

었다. Masson's trichrome 염색에서는 발치와의 변연부 일부분에서 결합조직의 침윤적 성장 소견이 관찰되었다(Fig. 9).

3) 발치창 형성 10일 후 소견

발치와는 신생 결합조직에 의하여 채워져 있었으며, 만성 염증세포의 침윤 소견이 관찰되었다. 발치와는 치은증식에 의해서 일부에서 유합되었으나, 유두의 형태는 아직 명확하지 않았다. 골 흡수를 보이는 치조골 변연부에서는 소량의 신생 골소주의 증식과 함께 골소주 변연부에서는 골모세포의 활성화 소견이 나타났다(Fig. 10).

4) 발치창 형성 15일 후 소견

발치와는 신생 결합조직에 의하여 채워져 있었으며, 발치와는 치은 변연부 증식에 의하여 유합된 부위도 있었으나, 이의 일부에서는 유약 결합조직이 부분적으로 채워져 있었다. 치조골 변연부의 활성화는 일부에서 관찰되었으며, 다핵거대세포의 출현 소견도 나타났다(Fig. 11).

4. 구루병유발식이-방사선조사군 (4군)

1) 발치창 형성 1일 후 소견

발치와의 섬유소성 망상구조에 의한 혈병 형성과 치조골 인접부 치주인대의 섬유조직의 잔존 및 소모세혈관의 손상 소견은 방사선비조사 실험군에서와 유사하였고, 만성 염증세포의 침윤 소견도 관찰되었다. 치조골 변연부의 골모세포의 활성화 소견도 타 군들과 유사하였다(Fig. 12).

2) 발치창 형성 5일 후 소견

치은 변연부의 하방 증식 소견이 관찰되었으며, 발치와의 내부는 유약 결합조직에 의하여 채워져 있었다. 발치와의 유약 결합조직의 표층에서는 많은 염증세포의 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 13).

3) 발치창 형성 10일 후 소견

발치와는 신생 결합조직에 의하여 채워져 있었으나, 일부 조직에서는 발치와 표층에 균질화된 피사조직이 나타났으며, 이 조직의 변연부에서는 많은 염증세포의 침윤 소견이 관찰되었다. 치조골 변연부의 불규칙한 흡수 소견과 함께 골양조직의 형성 소견 및 활성화 소견도 나타났다. 발치와 변연부 치은이 발치와의 중심부로 하방 증식되는 소견이 관찰되었다. Masson's trichrome 염색에서는 발치와 심층의 결합조직이 피사조직 내로 침윤적으로 성장되는 소견이 나타났다(Figs. 14, 15).

4) 발치창 형성 15일 후 소견

발치와 변연부 치은의 하방 침윤성 증식 소견이 관찰되었으나, 아직 양측 치은상피는 유합되지 않았다. 발치와는 신생 결합조직으로 대체되었으나, 많은 양의 만성 염증세포 침윤이 관찰되었다. 치조골 변연부에서는 다핵거대세포

가 다량 침윤되어 있었으나, 골소강의 골세포는 소실된 부위가 많았다(Fig. 16).

고 찰

일반적으로 정상적인 발치창의 치유는 혈병의 형성과 세포 침윤을 보이는 혈병기, 미분화 간엽세포와 육아조직의 증식 및 혈관의 신생을 보이는 육아기, 염증성 변화가 소실되고, 신생골의 형성을 보이는 가골기 및 층판골로의 치환과 치밀골, 해면골로의 이행을 보이는 치유기의 순서를 거치는데,^{37,43} 발치창의 치유는 치아의 발거시 연조직과 치조골의 손상이 동시에 일어나고, 발치창 부위의 해부학적 위치에 따른 영향에 의하여 일반 창상의 치유 과정과는 다소간의 차이를 보인다.⁴³⁻⁴⁵

일반적으로 발치창의 치유는 발치와의 크기, 발치 이전의 치아 주위조직의 상태, 발치 이후의 국소적 감염 여부, 환자의 연령과 영양상태 및 전신질환 여부 등에 의하여 많은 영향을 받는다.^{37,38,45}

본 연구는 신생골 형성을 위하여 필요한 기질인 유골이 적절히 광화되지 못하고 유골이 과도하게 생성되는 대사성 골질환의 하나인 구루병³⁻⁶과 골조직의 골재생능을 저하시키고, 초기 골형성의 감소 등을 유발시키는 방사선^{29,30}이 발치창의 치유에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 백서에 실험적으로 구루병을 유발시킨 후, 상악 제1대구치를 발거하고, 골형성 장애를 유발시키는 것으로 알려진 10Gy의 방사선⁴⁶을 백서의 두경부에 일회 조사한 다음, 발치창의 치유과정을 대조군과 비교, 검토하였다.

실험적으로 구루병을 유발시키는 방법에는 비타민 D가 결핍된 식이를 투여하거나,¹⁴ diphenylhydantoin과 같은 항경련제 등을 투여하는 방법이 있는데,¹⁵ 구루병은 비타민 D, 칼슘 및 인의 세 가지 요인 중 비타민 D가 결핍되고 칼슘과 인의 비율이 부적절한 경우에 유발되는 것으로 보고된 바 있다.⁴⁷⁻⁵⁴ 본 연구에 사용된 rachitogenic diet No. 2는 비타민 D가 결핍되어 있는 고칼슘, 저인산 사료로서,⁵⁵ rachitogenic diet No. 2를 투여한 실험동물에서는 골기질의 광화가 적절한 시기에 이루어지지 않으므로 골성장판의 골단이 넓어지면서 골간부로 연골돌기가 확장되는데,^{49, 52, 53} 이의 변화 정도는 영양결핍의 시기와 기간에 따라 상이하며, 보다 어린 실험동물에서 현저하게 나타나는 것으로 보고되고 있다.^{52, 53}

본 연구에서는 구루병 상태를 확인하기 위하여 병리조직학적으로 실험동물의 슬관절부 경골과 대퇴골 및 치아를 관찰하였는데, 구루병시 골조직의 변화에 대하여, Lamm 등⁵⁶은 장골 골단부의 확장이, Stauffer 등⁵⁷은 유골붕합 두께의 비후가 관찰된다고 하였다. 또한 구루병시 치아조직의 변화에 대하여, Ferguson 등⁵⁰은 전상아질의 석회화 지연과 구간상아질의 증가가, Becks 등¹⁴은 상아모세포의 위

축, 퇴행에 따른 상아질의 형성장애가 관찰된다고 하였다. 본 연구에서도 실험군의 슬관절부 경골과 대퇴골에서 골단부의 연골 변화와 골간단부 연골세포층의 불규칙한 배열 및 연골층의 비후가, 그리고 치아에서는 상아질 균열과 상아모세포의 위축, 전상아질 두께의 증가 및 구간상아질의 증가가 관찰되어 백서의 구루병 상태를 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 구루병시 발치와의 치유 양상을 대조군과 비교, 관찰하였는데, 1군에서는 발치창 형성 1일 후에 변연부 치은상피의 하방 성장과 함께 치조골에서 발치와 내로의 결합조직의 침윤 및 치조골 변연부 골모세포의 활성화 소견이, 발치창 형성 5일 후에는 발치와 벽에서 섬유성 조직과 신생 혈관의 증식 및 골양조직이 관찰되었으며, 발치창 형성 10일 후에는 상피의 유합과 섬유조직의 기질화가 이루어졌고, 발치와의 상당 부분이 신생 골소주로 채워졌다. 발치창 형성 15일 후에는 발치와가 신생 골소주로 대부분 채워져 기존 골과 유합되었으며, 일부 골소주에서는 골소강도 관찰할 수 있어 정상적인 발치와의 치유과정을 관찰할 수 있었다.

이에 비하여 3군에서는 발치창 형성 1일 후에 치조골의 변연부에서 골모세포의 활성화 소견을, 발치창 형성 5일 후에는 발치와 변연부에서 골양조직을 관찰할 수 없었다. 발치창 형성 10일 후에는 치은상피의 유합이 일부에서 이루어졌으나, 상피유두와 기저세포의 형태가 불명확하였으며, 치조골 변연에서 골흡수 소견과 함께 신생 골소주가 소량으로 관찰되었다. 발치창 형성 15일 후에는 발치와가 신생 결합조직으로 채워져 있었으나, 치은상피의 유합이 불완전하였다. 또한 치조골의 변연부에서는 골모세포의 활성화가 일부에서 관찰되었다. 비타민 D는 소장에서 칼슘과 인의 흡수와 식이내 다양한 무기질의 양에 따른 체내 비타민 metabolite의 합성을 조절함으로써 세포내외액의 칼슘의 양을 유지시킨다. 이는 골기질에 칼슘과 인산염이 적절한 농도로 침착되어 hydroxyapatite 결정체를 형성하게 함으로써 골의 형성에 관여하게 된다.⁵ Sandstead¹³는 비타민 D의 결핍시에는 위장관에서 칼슘과 인의 흡수가 감소되어 저칼슘, 저인산염혈증이 야기되어 부갑상선성호르몬(PTH)의 분비를 촉진시키게 되며, PTH는 파골세포에 작용하여 골을 흡수시켜 혈중 칼슘과 인의 농도를 증가시키고 신장에서 칼슘의 재흡수와 인산염의 배설을 촉진시켜 성장 중인 골에 무기염의 침착이 억제됨으로써 골조직에서의 기질 형성과 석회화에 영향을 미친다고 하였다. Johnson 등⁵⁸은 백서에 구루병을 유발시킨 다음 구루병유발식이를 계속 투여한 군과 정상식으로 바꾸어 투여한 군과의 경골에서의 골 변화상을 비교함으로써 골의 광화기전을 연구하였는데, 정상식이군에서는 혈장내 alkaline phosphatase의 활성도와 인산염 농도가 증가하며 빠른 속도로 정상 골조직으로 치유된 반면 구루병유발식이를 유지한 군에서는

치유의 속도가 훨씬 지연됨을 관찰할 수 있었다고 하였다. 본 연구에서도 구루병으로 인하여 대조군인 1군에 비하여 3군에서 발치와의 치유가 지연된 결과를 얻었다.

한편 방사선조사에 의한 골 변화의 정도, 경과, 회복 여부는 방사선의 조사시기, 조사방법, 조사선량, 조사부위의 조직의 감수성 등에 의하여 결정되는데, 이 중 방사선조사선량이 가장 많은 영향을 미친다.⁵⁹⁻⁶¹ 방사선조사선량에 따른 골조직의 변화에 대하여, Blackburn 등⁶²은 실험동물의 연령, 종류 및 방사선조사 조건에 관계없이 2-5 Gy에서는 골조직의 변화나 골의 발육장애가, Aitasalo⁴⁶는 5 Gy에서 토끼 대퇴골의 국소적인 급성 골수 손상이, 10 Gy에서 치밀골의 골세포 수의 감소와 골모세포의 손상이, 20 Gy에서는 파골세포가 손상된다고 각각 보고하였다.

이와 같이 방사선은 골조직에 다양한 영향을 미치는데, 방사선치료시 악골의 감염은 방사선골괴사와 방사선골수염의 원인이 될 수 있으므로 감염의 원인이 될 수 있는 치아는 방사선조사 이전에 발거하는 것이 일반적이다.²⁵⁻²⁸ 그러나 발치 후의 방사선조사는 발치창 치유의 지연을 야기시킬 뿐만 아니라 발치로 인한 악골의 외상 자체가 방사선골괴사와 방사선골수염의 원인이 될 수 있기 때문에 방사선치료시 발치 여부 및 방사선조사의 시기와 조사량에 대해서는 임상치의학 분야에서 많은 연구가 있어 왔다. Gowgiel²⁵은 발치 후의 방사선조사로 소혈관들의 변성과 골세포의 손상소견을, Frandsen²⁶은 발치창 주변의 현저한 치조골의 흡수와 다량의 파골세포의 침윤과 함께 신생골의 형성이 지연됨을 관찰하였다. Stein 등⁶³은 발치 후 방사선조사 시기까지의 기간이 길수록 발치창의 치유 장애가 감소된다고 하였으며, Shearer 등⁶⁴은 백서에서 발치 후 2주 전에 방사선조사를 하면 골모세포 수의 감소와 유골 및 신생골의 형성이 현저하게 감소된다고 하였다. Horn 등³⁴은 15 Gy의 방사선을 일회 조사하여 방사선조사 시기에 따른 발치창의 치유에 대해 연구하였는데, 발치 전의 방사선조사는 혈병의 흡수와 섬유모세포의 증식을 지연시키며, 골모세포의 분화가 제한되어 신생 골소주의 형성에 장애를 유발시킨다고 하였다. Itoiz 등⁶⁵은 손상 조직의 치유시 방사선조사에 의하여 alkaline phosphatase의 활성도가 저하됨에 따라 결합조직 내의 섬유모세포의 증식 및 섬유화가 감소됨으로써 치유가 지연된다고 하였다. 최근에 Raveli 등⁶⁶은 조직형태학적 연구를 통하여 방사선조사는 발치창 치은점막상피의 증식과 치조골의 형성을 지연시키며, 조사선량이 클수록 치유가 더욱 지연된다고 하였다. 또한 Iwata 등³⁶은 방사선조사시 발치창 내의 alkaline phosphatase의 활성도와 Type I collagen의 양이 감소됨을 조직화학적으로 확인하여 발치창 치유시 신생골의 형성과 결합조직의 재생에 장애를 유발하며, 방사선 조사선량이 적을수록 발치 후 치유가 진행될수록 방사선조사에 따른 발치창의 치유 장애가 감소되므로 방사선의 조사시기가 발치창의 치유

과정과 밀접한 연관성을 가진다고 하였다.

본 연구에서도 2군의 발치창 형성 1일 후와 5일 후 소견이 1군의 소견과 유사하게 관찰되었고, 발치창 형성 10일 후에는 발치와의 기저부에 신생 골소주가 형성되었으나, 1군에 비하여 기존 골과 일부만이 유합되어 있었고, 발치와의 중심부에서는 많은 양의 결합조직이 관찰되었다. 또한 발치창 형성 15일 후에는 치은상피가 유합되었으나, 기저세포의 형태가 불명확하였으며, 신생 골소주의 증식이 1군에 비하여서는 미약하였던 바, 방사선에 의하여 발치창의 치유에 장애가 유발되었음을 알 수 있었다.

특히, 본 연구의 4군에서는 발치창 형성 10일 후에 발치와의 표층 부위에서 피사조직과 치조골 파괴 소견이 관찰되었으며, 발치창 형성 15일 후까지도 상피의 유합이 일어나지 않았을 뿐만 아니라, 골양조직과 신생 골소주의 형성 장애와 함께 골소강 내의 골세포 소실이 여러 부위에서 관찰되어 2군과 3군에 비하여 발치창의 치유가 가장 지연됨을 관찰할 수 있었는데, 이는 구루병에 의한 발치창의 치유 장애와 더불어 방사선조사가 이를 더욱 심화시킨 것으로 판단된다.

이상과 같이 본 연구에서는 구루병과 방사선조사가 백서의 발치창의 치유에 미치는 영향을 관찰하였던 바, 구루병과 방사선조사에 의한 발치창에서의 골양조직과 골소주의 형성 장애 및 골의 활성도의 저하가 현저하여 발치창 치유가 지연됨을 확인할 수 있었다. 따라서 방사선치료시에 발치로 인한 후유증을 예방하기 위해서는 환자의 전신 상태, 특히 대사성 골 질환들의 이환 여부 등을 면밀히 사전에 진단하여 치료하는 것이 필요하며, 발치 여부와 발치 시기, 방사선 조사시기와 조사선량 등 방사선치료 계획을 합리적으로 수립해야 할 것으로 판단된다. 또한 발치창의 치유과정이 인간과 유사한 실험동물을 대상으로 골스캔법, 미세혈관조영술 등을 이용하여 발치창 치유시의 골의 동적인 대사상태, 혈관분포 등에 관한 보다 상세한 연구와 더불어 조직형태학적 계측을 통한 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

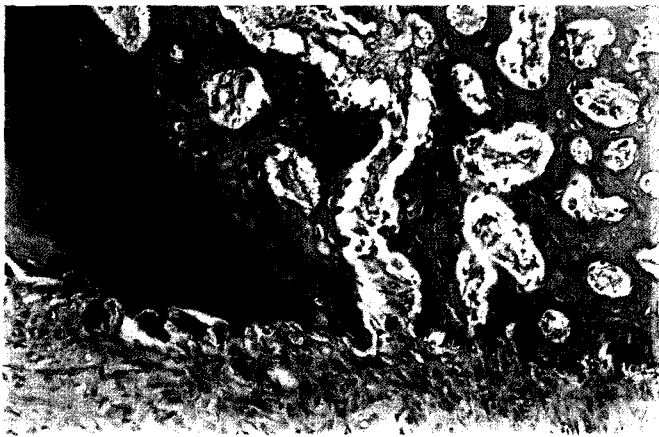
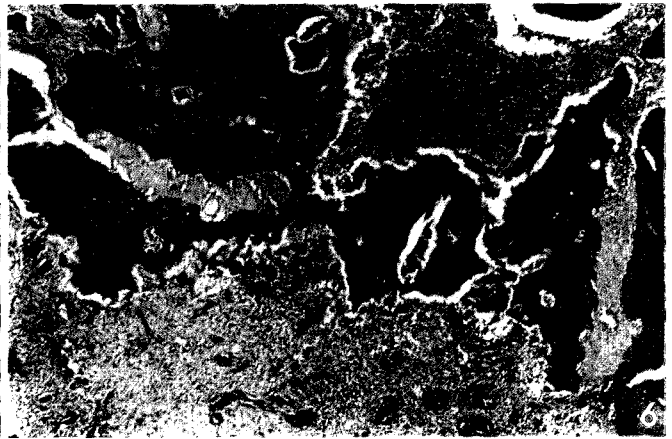
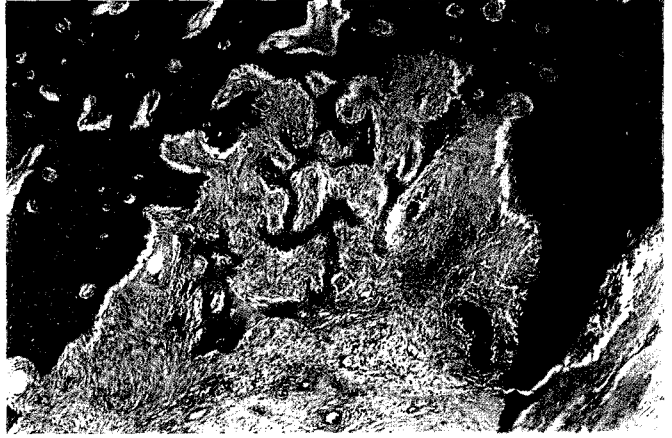
참 고 문 헌

1. Frost HM. Bone dynamics in metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg* 1966; 48: 1192-203.
2. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 13rd ed. New York: McGraw Hill Inc; 1994. p. 2172-7.
3. Klein GL. Nutritional rickets and osteomalacia. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1st ed. Richmond: William Byrd Press; 1990. p. 149-212.
4. White SC, Pharoah MJ. Oral radiology; principles and interpretation. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 481-2.
5. Holick MF. Vitamin D. In: Modern nutrition in health and disease. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994. p. 308-25.
6. Rubin E, Farber JL. Pathology. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven Pub; 2000. p. 1369-73.
7. Kline GL, Chesney RW. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. In: Leibel E. Total parenteral nutrition: indications, utilization, complications, and pathophysiological considerations. 1st ed. New York: Raven Press; 1986. p. 431-43.
8. Kooh SW, Fraseer D, Reilly BJ, Hamilton JR, Gall DG, Bell K. Rickets due to calcium deficiency. *N Engl J Med* 1977; 297: 1264-6.
9. Marie PJ, Pettifor JM, Ross FP, Glorieux FH. Histological osteomalacia due to dietary calcium deficiency in children. *N Engl J Med* 1982; 307: 584-8.
10. Godsall JW, Baron R, Insogna KL. Vitamin D metabolism and bone histomorphometry in a patient with antacid-induced osteomalacia. *Am J Med* 1984; 77: 747-50.
11. Ryan EA, Reisse E. Oncologic osteomalacia. *Am J Med* 1984; 77: 501-12.
12. Wilkins GE. Oncologic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1628-34.
13. Sandstead HH. Clinical manifestations of certain classical deficiency diseases. In: Goodhart RS, Shils ME. Modern nutrition in health and diseases. 6th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980. p. 693-6.
14. Becks H, Ryder WB. Experimental rickets and calcification of dentin. *Arch Pathol* 1931; 12: 358-86.
15. Robinson PB, Rawe DJF, Harris M. The effect of diphenylhydantoin and vitamin D deficiency on developing teeth in the rat. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 137-43.
16. Semba SE, Mealey BL, Hallmon WW. The head and neck radiotherapy patient; part 1-oral manifestation of radiation therapy. *Compendium* 1994; 15: 250-60.
17. Mealey BL, Semba SE, Hallman WW. The head and neck radiotherapy patient; part 2-management of oral complications. *Compendium* 1994; 15: 442-52.
18. Nwoku AL, Koch H. Effect of radiation injury on the growing face. *J Maxillofac Surg* 1975; 3: 28-34.
19. Cook TJ. Late radiation necrosis of the jaw bones. *J Oral Surg* 1992; 10: 118-37.
20. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39: 176-97.
21. Poyton HG. The effects of radiation on teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 26: 639-46.
22. Bruce KW, Stafne EC. The effect of irradiation on the dental system as demonstrated by the roentgenogram. *J Am Dent Assoc* 1950; 41: 684-9.
23. Brown WE Jr. Oral manifestations produced by early irradiation: report of a case. *J Am Dent Assoc* 1949; 38: 754-7.
24. Stafne EC, Bowing HH. The teeth and their supporting structures in patients treated by irradiation. *Am J Orthod* 1947; 33: 567-81.
25. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39: 176-97.
26. Frandsen AM. Effects of roentgen irradiation of the jaws on socket healing in young rats. *Acta Odont Scand* 1962; 20: 307-29.
27. Makkonen TA, Kiminki A, Makkonen TK, Norman E. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 56-64.
28. Beumer II J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head Neck Surg* 1983; 5: 514-21.
29. Hayashi S, Suit HD. The effect of fractionation of radiation dose on callus formation at site of fracture. *Radiology* 1971; 101: 181-6.

30. Pelker RR, Friedlaender GE, Panjabi MM, Kapp D, Doganis A. Radiation-induced alteration of fracture healing biomechanics. *J Orthop Res* 1984; 2: 90-6.
31. Urist MR, Hernandez A. Excitation transfer in bone; deleterious effects of cobalt-60 radiation-sterilization of bank bone. *Arch Surg* 1974;109: 586-93.
32. Friedenstein AJ, Latzinik NV, Gorskaya UF, Sidorovich SY. Radio-sensitivity and postirradiation changes of bone marrow clonogenic stromal mechanocytes. *Int J Radiat Biol* 1981; 39: 537-46.
33. Green N, French S, Rodriquez G, Hays M, Fingerhut A. Radiation-induced delayed union of fractures. *Radiology* 1969; 93: 635-41.
34. Horn Y, Sela MN, Shlomi M, Ulmanskoy M, Sela J. Effect of irradiation-timing on the initial socket healing in rats. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 457-61.
35. Guglielmotti MB, Ubios AT, Cabrini RL. Alveolar wound healing after x-irradiation: a histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 972-6.
36. Iwata H, Nasu M, Yosue T. Observation of the alveolar socket of rats irradiated before tooth extraction. In: Fuchihata H. *Oral and maxillo-facial radiology today*. Elsevier Science BV; 2000. p. 16-8.
37. Amler MH. Histologic and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1960; 61: 32-44.
38. Smith N. Extraction socket healing in the calcium deficient rat. *Aust Dent J* 1975; 20: 22-6.
39. Boyne PJ. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 21: 805-13.
40. Sela J, Jaffe A. The role of bone remodelling in the healing of extraction socket in rats. *Acta Anat* 1977; 97: 241-7.
41. Todo H. Healing mechanism of tooth extraction wounds in rats-I. Initial cellular response to tooth extraction in rats studied with ³H-thymidine. *Arch Oral Biol* 1968; 13: 1421-7.
42. Todo H. Healing mechanism of tooth extraction wounds in rats-II. Histochemical observations on hydrolytic and oxidative enzymes in tooth extraction wounds in the rat. *Arch Oral Biol* 1968; 13: 1429-43.
43. Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure, function*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1989. p. 456-68.
44. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *A textbook of oral pathology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1983. p. 594-608.
45. Claflin RS. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1936; 23: 945-59.
46. Aitasalo K. Bone tissue response to irradiation and treatment model of mandibular irradiation injury. An experimental and clinical study. *Acta Otolaryngol* 1986; 428: 1-54.
47. Weinmann JP, Schour I. Experimental studies in calcification I. The effect of a rachitogenic diet on the alveolar bone of the white rat. *Am J Pathol* 1945; 21: 821-30.
48. Weinmann JP, Schour I. Experimental studies in calcification II. The effect of a rachitogenic diet on the alveolar bone of the white rat. *Am J Pathol* 1945; 21: 833-54.
49. Hartles RL, Leaver AG. Citrate in mineralized tissues-III. The effect of purified diets in low calcium and vitamin D on the citrate content of the rat femur. *Arch Oral Biol* 1961; 5: 38-44.
50. Ferguson HW, Hartles RL. The effect of vitamin D on the dentine of the incisor teeth and on the alveolar bone of young rats maintained on diets deficient in calcium or phosphorus. *Arch Oral Biol* 1964; 9: 447-60.
51. Hartles RL, Shapiro IM. Changes in the rat incisor teeth in response to dietary deficiencies of calcium or phosphorus in the presence and absence of added vitamin D. *Arch Oral Biol* 1966; 11: 21-9.
52. Rasmussen P. The action of vitamin D deficiency on bone tissue and epiphyseal plate in rats given adequate amounts of calcium and phosphorus in the diet. *Arch Oral Biol* 1969; 14: 1293-304.
53. Leaver AG. Inter-relationships of calcium, phosphorous and vitamin D in the bones and teeth of the rat. *Clin Orthop Related Res* 1971; 78: 90-107.
54. Rasmussen P. Histologic and microradiographic observations on teeth during calcium deprivation in rats. *Scand J Dent Res* 1977; 85: 549-56.
55. Oser BL. *Hawk's philosophical chemistry*. 14th ed. New Dehli: McGraw-Hill Inc; 1976. p.710.
56. Lamm M, Neuman WF. On the role of vitamin D in calcification. *Arch Pathol* 1958; 66: 204-9.
57. Stauffer M, Rich C. The direct action of vitamin D and lactose on bone in osteomalacia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1119.
58. Johnson TF, Morris DC, Anderson HC. Matrix vesicles and calcification of the rachitic rat osteoid. *J Exp Pathol* 1989; 4: 123-32.
59. Levendag PC. A simple device to protect against osteoradionecrosis induced by interstitial irradiation. *J Prosth Dent* 1990; 63: 665-70.
60. Matsumura S, Hiranuma H, Deguchi A, Maeda T, Jikko A, Fuchihata H. Effects of x-ray irradiation on the proliferation and differentiation of osteoblasts. In: Farman AG. *IADMR/CMI '97-Advances in maxillofacial imaging*. Elsevier Science BV; 1997. p. 423-6.
61. Vaughan J. The effect of skeletal irradiation. *Clin Orthop* 1968; 56: 283-303.
62. Blackburn J, Wells AB. Radiation damage to growing bone: the effect of x-ray doses of 100-1000 r on mouse tibial and knee joint. *Br J Radiol* 1963; 36: 505-13.
63. Stein M, Brady LW, Raventos A. The effects of radiation on extraction-wound healing in the rat. *Cancer* 1957; 10: 1167-81.
64. Shearer HT. Effect of Cobalt-60 radiation on extraction healing in the mandibles of dogs. *J Oral Surg* 1967; 25: 115-21.
65. Itoiz ME, Mayo J, Cabrini RL, Carranza FA. Histochemical study of healing wounds: alkaline and acid phosphatase. *J Oral Surg* 1969; 27: 641-4.
66. Raveli DB, Ferreira BA, Cordeiro RCL, Okamoto T, Gabrielli MFR. x-radiation influence on the chronology of wound healing of tooth extractions, histomorphometric study in rats. *Rev Odont USP* 1990; 4: 119-25.

Explanation of Figures

- Fig. 1.** In the Group 1 on the 1st day after extraction, extraction socket was filled with blood clot consist of fibrin mesh, small part of periodontal ligament with tore capillaries was remained at the periphery of socket. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 2.** In the Group 1 on the 5th day after extraction, osteoid tissues interspersed with hypercellular fibrous connective tissues were noted at the socket. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 3.** In the Group 1 on the 10th day after extraction, epithelium was fused, papillae, rete pegs were formed. And the socket was filled with newly formed bone trabeculae. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 4.** In the Group 1 on the 15th day after extraction, basal layer of epithelium covering the socket completely formed, the socket was filled with bone trabeculae interspersed by fibrous connective tissues. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 5.** In the Group 2 on the 1st day after extraction, remaining periodontal ligament was noted at the inner side of socket. (Masson's trichrome staining, original magnification $\times 4$)
- Fig. 6.** In the Group 2 on the 5th day after extraction, large amounts of blood clots were still noted at the socket and infiltrative growth of fibrous tissue to clot was noted. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 7.** In the Group 2 on the 15th day after extraction, bone trabeculae fused to neighbouring alveolar bone with osteoclasts at the periphery of alveolar bone, and also osteoblasts at the periphery of bone trabeculae were revealed. (H-E staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 8.** In the Group 3 on the 1st day after extraction, most of the socket were filled with fibrin mesh and RBC between mesh was identified. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 9.** In the Group 3 on the 5th day after extraction, epithelium fused, most of the socket filled with fibrin mesh and clots were noted at the center. (Masson's trichrome staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 10.** In the Group 3 on the 10th day after extraction, socket was filled with connective tissues and small amount of bone trabeculae, fused to alveolar bone. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 11.** In the Group 3 on the 15th day after extraction, socket was filled with fibrous connective tissues and irregular bone trabeculae. (H-E staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 12.** In the Group 4 on the 1st day after extraction, socket was filled with fibrin mesh and blood clot. (H-E staining, original magnification $\times 40$)
- Fig. 13.** In the Group 4 on the 5th day after extraction, socket was filled with immature fibrous connective tissues but still blood clots remained at the center. (H-E staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 14.** In the Group 4 on the 10th day after extraction, socket was filled with immature fibrous tissues, and small amount of newly formed bone trabeculae. (H-E staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 15.** In the Group 4 on the 10th day after extraction, socket was filled with fibrous connective tissues. And infiltrative growth to necrotized tissues were noted. (Masson's trichrome staining, original magnification $\times 100$)
- Fig. 16.** In the Group 4 on the 15th day after extraction, socket was filled with fibroblasts and small amount of irregular bone trabeculae without any osteoblastic activity. (H-E staining, original magnification $\times 100$)



방사선조사가 구루병 백서의 발치창 치유에 미치는 영향

