

방사선조사가 당뇨 백서의 발치와 치유에 미치는 영향

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실
김일중 · 황의환 · 이상래

Effect of irradiation on the healing of extraction sockets in diabetic rats

Il-Joong Kim, Eui-Hwan Hwang, Sang-Rae Lee

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

ABSTRACT

Purpose : To observe the histologic pattern of healing in molar tooth extraction sockets of streptozotocin-induced diabetic rats following irradiation.

Materials and Methods : Mature Sprague-Dawley rats were divided into three groups: control, diabetic, and diabetic-irradiated groups. Diabetes mellitus was induced by injecting streptozotocin. Control rats were injected with a citrate buffer only. After 5 days, the right maxillary first molar was extracted under general anesthesia from each of the rats. After the extraction, rats in the diabetic-irradiated group were irradiated with a single absorbed dose of 10 Gy to the head and neck region. The rats were killed at 1, 3, 7, 14, 21, and 28 days after treatment. Tissue sections were stained with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome.

Results : In the diabetic and diabetic-irradiated groups, the early healing process of the socket extraction was similar to the control group, but bone formation was delayed at 7 days after the treatment. In the diabetic-irradiated group, alveolar bone surrounding the extraction socket showed signs of necrosis at 3 days after treatment, and hemorrhage was observed in connective tissue within the extraction socket at 14 days after treatment.

Conclusion : This experiment revealed that the healing process of the extraction socket was severely delayed and retarded by irradiation in the diabetic state. (*Korean J Oral Maxillofac Radiol 2003; 33 : 5-14*)

KEY WORDS : cranial irradiation; diabetes mellitus; tooth extraction; wound healing

서 론

당뇨병은 인슐린 분비가 절대적으로 부족하거나, 또는 인슐린의 생물학적 활성의 저하가 기본이 되어 대사 이상과 비정상적인 고혈당을 나타내는 증후군으로서,¹ 전신적으로는 갈증, 다뇨, 다식, 권태감과 같은 임상 증상과 케톤증, 고지혈증 등의 대사성 질환, 망막증 등의 혈관 장애, 신경 장애, 뇨로나 호흡기 감염증 등의 합병증이, 구강영역에서는 치아우식증, 치주질환, 치성 악골염, 술 후 감염증, 발치창의 치유 지연 등이 유발된다.¹⁻⁴

당뇨병에 의한 생체조직의 변화에 대하여, Russel⁵은 인슐린 결핍으로 포도당이 혈액으로부터 조직세포 내로 운반되지 못하므로 혈당치가 증가하게 되고, 세포탈수증과

알칼리 예비량의 손실이 일어난다고 하였으며, Brayton 등⁶은 당뇨병에 이환되면 모세혈관이 비후되어 백혈구가 급성 염증부위로 이동하기가 어렵다고 보고하였다. 또한 Ray와 Orban⁷은 백혈구 이동의 감소로 인하여 염증이 발생되었을 경우에는 이의 정도가 심해지며, 결합조직의 구조가 변화되고, 국소적 자극에 대해서도 염증 반응이 현저히 증가된다고 하였으며, Mowat와 Baum,⁸ MacCuish 등⁹은 당뇨병에 이환되면 다형핵 백혈구와 임파구 반응이 저하된다는 것을 구명하였다. 당뇨병은 교원질의 대사에 많은 변화를 초래하는데,¹⁰ Ramamurthy와 Golub,¹¹ Golub 등,¹² Schneur 등^{13,14}은 당뇨병 상태의 치은이나 피부에서는 교원질의 분해효소 작용이 증가된다고 하였고, Leung 등¹⁵은 건조직에서 세포 내 전교원질의 분해가 비정상적으로 증가됨을 보고한 바 있다.

한편 악성 종양의 치료법의 하나인 방사선치료 시에 구강악안면부위에서는 치배의 파괴와 발육정지, 법랑질과 상아질의 형성 장애, 점막염, 구강건조증, 방사선골괴사, 방사

접수일 : 2002년 11월 20일; 심사일 : 2002년 11월 21일; 채택일 : 2002년 12월 27일
Correspondence to : Prof. Sang-Rae Lee
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University 1 Hoigi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel) 82-2-958-9404, Fax) 82-2-965-1256
E-mail) sangrae@khu.ac.kr

선골수염, 발치창의 치유 장애 등 다양한 합병증이 유발된다.¹⁶⁻¹⁹ 따라서 두경부 악성 종양의 방사선치료 시에는 방사선골수염이나 방사선골괴사를 예방하기 위하여 악골의 감염원이 될 수 있는 중증 우식 치아들을 방사선치료 이전에 발거하는 것이 일반화 되어있다.²⁰⁻²³ 그러나 방사선치료 중이거나, 또는 치료 후 상당한 시일이 경과되었어도 악골이 방사선조사야에 포함된 경우에는 발치로 인해 방사선골수염이 유발될 수 있고, 결과적으로 발치와의 치유가 지연될 수 있다.²⁴ 방사선조사에 따른 발치와의 치유에 대해, Horn 등²⁵은 방사선조사 후 발치와 내 결합조직의 증식이 일어나지 못하거나 감소되며, 골모세포 수의 감소와 기능 장애도 일어나서 골 형성 장애와 함께 치유 지연이 일어난다고 하였고, Guglielmotti 등²⁶은 발치 후 초기에 방사선이 조사될수록 치유 지연이 연장되는데, 특히 발치 후 3일 이전에 방사선을 조사하는 경우에는 이 시기에 골 형성이 아직 시작되지 않으므로 발치와의 치유가 현저히 지연된다고 하였다. Iwata²⁷는 방사선이 조사된 발치와에서 형성된 신생 골은 방사선불투과성과 치밀도가 정상 골에 비해 감소되고, 치조골의 골 질량이 현저히 감소되었으며, alkaline phosphatase의 활성도도 발치 후 7일에는 정상 골보다 미약하였지만, 발치 후 21일에는 정상 골보다 높았다고 보고한 바 있다.

이와 같이 방사선은 골형성단백질의 손상, 결합조직 세포의 손상, 혈관의 파괴 등을 일으키므로 발치와의 치유가 지연되는데,²⁸⁻³² 당뇨병 환자의 방사선치료 시에는 당뇨병에 의해 모세혈관의 기저막이 비후되고, 혈관강이 폐쇄되어 인접 세포로의 물질대사가 장애를 받게됨으로써 염증의 정도가 심해지고, 결합조직의 구조가 변화되며, 국소적인 자극에 대한 조직의 반응이 증가되어^{5,7,33} 발치와의 치유가 더욱 지연될 것으로 판단된다.

본 연구의 목적은 최근 우리나라에서도 평균 수명이 연장되고 식생활 등의 변화에 따라 당뇨병의 발생률이 높아지고 있으며, 악성 종양의 방사선치료도 증가되고 있어 방사선치료 시에 악골 감염을 방지하기 위해 수복이 불가능한 치아를 발거해야 할 경우도 증가될 것으로 생각되므로 당뇨병과 방사선이 발치와의 치유에 미치는 영향을 구명하는데 있다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 일정한 조건 하에 사육된 체중 300 gm 내외의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 54마리를 사용하였다. 이들을 실험목적에 따라 대조군, 당뇨유발군 및 당뇨유발-방사선조사군으로 나누었으며, 이들 각 군에 백서 18마리씩을 배정하였다.

2. 실험방법

1) 당뇨 유발

실험에 사용된 당뇨유발제는 구연산 완충용액으로 조제된 pH 4.5의 streptozotocin (STZ, Sigma Chemical Co., U.S.A)으로, 이를 당뇨유발군 및 당뇨유발-방사선조사군 백서의 꼬리정맥에 체중 kg당 45mg씩 주사하였으며, 대조군에는 동량의 생리식염수를 주사하였다. 백서에서 당뇨의 유발을 확인하기 위해 STZ 주사 후 5일이 경과된 다음, 백서의 꼬리정맥에서 매일 정시에 혈액을 채취하여 이를 혈당측정용 테이프 (ONE TOUCH Code: 7, Johnson & Johnson Co., U.S.A)와 혈당측정용 기기 (ONE TOUCH, Johnson & Johnson Co., U.S.A.)로 혈당치를 측정하였다. 혈당치의 측정 결과, 혈액 100 ml 당 평균 혈당치가 320mg으로서 당뇨유발군 및 당뇨유발-방사선조사군의 백서 모두에서 당뇨가 유발된 것을 확인하였다.

2) 발치와 형성

치아의 발거를 용이하게 하기 위하여 체중 100 gm당 3 ml의 0.4% β -aminopropionitrile (Sigma Chemical Co., U.S.A)을 대조군, 당뇨유발군 및 당뇨유발-방사선조사군에 경구 투여한 후, 실험동물용 마취제인 Zoletil (Vibrac Laboratories, France)을 체중 100 gm당 0.02 ml씩 근육 내 주사하여 전신 마취시킨 다음, 치과용 탐침과 유치용 발치겸자를 사용하여 상악 제1대구치를 발거하였다. 또한 발치와의 감염 방지를 위하여 겐타마이신 (Dongshin Pharmacy Co., Korea) 0.1 ml를 3일간 근육 내 주사하였다.

3) 방사선조사

당뇨유발-방사선조사군의 백서에는 체중 100 gm당 0.02 ml의 Zoletil (Vibrac Laboratories, France)을 근육 내 주사하여 전신 마취시키고, 본 교실에서 고안 제작된 방사선조사대에 두경부와 사지를 고정시킨 다음, 발치 후 1일에 Co-60 심부치료기 (Theratron 780, Atomic Energy of Canada Ltd., Canada)를 이용하여 방사선원과 피부간 거리 70 cm, 선량률 67 cGy/min으로 10 Gy의 흡수선량이 되도록 두경부에 1회 조사하였다.

4) 실험동물의 희생 및 조직병리학적 관찰

발치와를 형성하고 방사선을 조사한지 1일, 3일, 7일, 14일, 21일, 28일이 경과된 후에 각군의 실험동물을 관류고정하여 희생시킨 다음, 상악골을 적출하였다. 절취된 상악골을 10% 중성 formalin 용액에 충분히 고정된 후, Calci-clean Rapid (National Diagnostic Co., U.S.A.)로 탈회시켜 통법에 따라 paraffin 포매하고, 6-8 μ m 두께의 연속절편을 만들어 hematoxylin-eosin 이중염색과 Masson's trichrome 염색을 시행하여 발치와의 변화상을 광학현미경으로 관찰하였으며, 편광현미경을 이용하여 골화과정의 교원질 주행을 관찰하였다.

결 과

1. 대조군

1) 실험 1일 소견

발치와는 섬유소성 망상구조 사이에 적혈구가 내재된 형태의 혈병으로 채워져 있었으며, 발치와의 치조돌기에 인접되어 있는 치주인대와 모세혈관이 손상되어 있었다.

2) 실험 3일 소견

발치와 중심부와 치조골 골연부를 따라 부분적으로 혈병이 잔존되어 있었으나, 발치와 치조골연에 유약 섬유모세포와 신생 혈관, 림프구로 이루어진 육아조직이 부분적으로 치밀하게 분포되어 있었고, 일부에서는 신생 골양조직이 형성되기 시작하였다. 발치와의 치조골에서는 많은 수의 파골세포가 치조골 골소강 내에서 관찰되었다(Fig. 1).

3) 실험 7일 소견

발치와는 점차 섬유조직으로 대체되었고, 많은 수의 혈관이 형성되었으며, 발치와의 치조골 변연부에서는 골연에 수직 방향으로 섬유질이 배열되었고, 신생 골양조직이 형성되는 활발한 골 형성 소견이 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 관찰되었다(Fig. 2).

4) 실험 14일 소견

발치와의 표면은 치밀한 섬유조직으로 피개되어 있었으며, 발치와는 유약 섬유질과 많은 혈관들로 이루어져 있었고, 골소주 형태의 많은 양의 신생 골이 발치와에 형성되었는데, 신생 골의 골연에는 많은 수의 활성화된 골모세포가 여전히 골연에 수직 방향으로 다수 배열되었다.

5) 실험 21일 소견

치밀한 섬유조직으로 이루어진 발치와를 피개하는 결합조직 내에는 다수의 충혈된 혈관이 관찰되었고, 발치와의 대부분은 신생 골에 의하여 채워져 있었다. 또한 신생 골의 골연에는 여전히 수직 방향으로 골모세포와 골양조직들이 배열되는 왕성한 골 형성 소견이 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 관찰되었다(Fig. 3).

6) 실험 28일 소견

발치와의 신생 골은 매우 성숙되었으며, 발치와는 기존 골의 골소주 형태로 거의 대체되었다. 골소주간 결합조직도 다소 치밀해졌고, 골연에 분포된 골모세포도 골연에 수평 방향으로 배열되었다. 또한 편광현미경에서 신생 골 골기질도 골연에 수평 방향으로 일부에서만 관찰되었다(Fig. 4).

2. 당뇨유발군

1) 실험 1일 소견

대조군에서와 마찬가지로 발치와는 섬유소성 망상구조

사이에 적혈구가 내재된 형태의 혈병으로 채워져 있었으며, 발치와의 치조돌기에서 손상된 치주인대와 모세혈관이 관찰되었다(Fig. 5)

2) 실험 3일 소견

발치와의 중심부에는 적혈구가 응집된 혈병으로 채워져 있었고, Masson's trichrome 염색에서는 발치와의 치조골연과 혈병 주변부에 유약 섬유모세포와 신생 혈관, 림프구로 이루어진 육아조직이 부분적으로 치밀하게 분포되었다. 일부에서는 신생 골양조직이 형성되기 시작하였고, 파골세포가 다수 관찰되었다(Fig. 6).

3) 실험 7일 소견

발치와는 점차 대조군에 비해 다소 치밀한 섬유조직으로 대체되었으며, 신생 혈관의 수가 대조군에 미치지 못하는 하였으나, 부분적으로 신생 골이 골소주 양상으로 형성되었고, 발치와의 변연부에서는 골연에 수직 방향으로 섬유질이 배열되었으며, 신생 골양조직이 형성되는 활발한 골 형성 소견이 관찰되었다. 또한 발치와의 치조골연에서는 여전히 파골세포가 관찰되었다.

4) 실험 14일 소견

발치와에는 여전히 혈병이 잔존되어 있었으며, 주위에는 많은 신생 혈관과 유약 섬유모세포들로 이루어진 육아조직이 형성되어 있었다. 또한 나머지 부위는 다소 치밀한 섬유조직에 의하여 채워져 있었으며, 만성 염증세포의 침윤 소견이 관찰되었다. 신생 골은 다소 성숙되었으며, 편광현미경에서 섬유질이 신생 골소주 골연에 평행으로 배열되는 다소 둔화된 골 형성 소견을 보였다(Fig. 7).

5) 실험 21일 소견

다수의 크고 작은 혈관을 포함하는 치밀한 섬유조직으로 피개된 발치와는 부분적으로 신생 골로 대체되어 있었으며, 신생 골의 골연에는 대체로 수평 배열되고 감소된 골모세포가 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 관찰되었다(Fig. 8).

6) 실험 28일 소견

발치와 내에는 여전히 혈병이 잔존되어 있었고, 치밀한 섬유조직으로 채워져 발치와의 골화가 지연된 소견을 보이고 있었으며, 실험 21일 소견과 유사하게 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 섬유질과 골모세포가 신생 골소주 골연에 평행으로 배열되는 둔화된 골 형성 소견을 보였다(Figs. 9, 10).

3. 당뇨유발-방사선조사군

1) 실험 1일 소견

발치와에는 섬유소성 망상구조 내에 적혈구가 내재된 형태의 혈병이, 발치와의 치조돌기 인접부에서는 손상된

치주인대와 모세혈관이 각각 관찰되었다(Fig. 11).

2) 실험 3일 소견

발치와의 중심부에는 적혈구가 응집된 혈병이 관찰되었으며, Masson's trichrome 염색에서 발치와의 치조골연과 혈병 주변부에서는 유약 섬유모세포와 신생 혈관, 림프구로 이루어진 육아조직이 관찰되었고, 일부에서는 비정상적인 양상의 신생 골양조직이 형성되기 시작하였다. 발치와의 인접 치조골은 부분적으로 괴사되었으며, 골연에서는 다수의 파골세포가 관찰되었다(Fig. 12).

3) 실험 7일 소견

발치와는 치밀한 섬유조직으로 대체되었으며, 변연부에서는 골연에 섬유질과 골모세포가 수평방향으로 배열되어 골 형성이 매우 둔화되어 있는 소견이 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 관찰되었다(Fig. 13).

4) 실험 14일 소견

발치와는 역시 치밀한 섬유조직으로 대체되었으며, 발치와가 점차 신생 골에 의하여 치유되기는 하지만, 신생 골 골연의 골모세포는 골 표면에 수평 방향으로 배열되어 골 형성이 매우 둔화되어 있는 소견이 Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 관찰되었다. 또한 발치와의 결합조직 내에는 조직 내 출혈 소견이 관찰되었다(Fig. 14).

5) 실험 21일 및 28일 소견

골화되지 못한 발치와는 섬유조직으로 대체되어 있었으며, 크게 이완되고 충혈된 혈관이 관찰되었고, Masson's trichrome 염색과 편광현미경에서 신생 골 골연의 골모세포나 섬유질의 방향이 골 표면에 수평으로 배열되어 골 형성이 매우 둔화되어 있는 소견을 보였다. 또한 발치와의 결합조직 내에 출혈 소견이 관찰되었다(Figs. 15, 16).

고 찰

발치와의 치유는 치아의 발거시에 연조직과 치조골의 손상이 동시에 일어나고, 발치와 부위의 해부학적 위치로 인하여 일반 창상의 치유 과정과는 다소간의 차이를 보이며,³⁴⁻³⁶ 발치와의 크기, 발치 이전의 치아 주위조직의 상태, 발치 이후의 국소적인 감염 여부, 환자의 연령과 영양상태, 계통질환의 이환 여부 등에 의하여 많은 영향을 받는다.³⁶⁻³⁸

따라서 본 실험에서는 섬유모세포와 골모세포의 교원질 유리작용을 억제시키는 당뇨병³⁹과 골 재생에 장애를 유발시키는 방사선^{28,29}이 발치와의 치유에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 백서에 실험적으로 당뇨병을 유발시킨 다음, 상악 제 1 대구치를 발거하고, 골세포 수의 감소와 골모세포의 손상을 유발시키는 선량으로 알려진 10 Gy의 흡수선량⁴⁰을 백서의 두경부에 1회 조사하였다.

본 실험에서는 당뇨유발제로 STZ, alloxan, rodenticide

vacor와 같은 약제가 영구적인 당뇨병을 유발시킨다는 점에 착안하여, 췌장의 인슐린 분비작용에 영향을 미치지 않고, 포도당에 의한 인슐린 분비작용에 대한 역치를 증가시켜 당뇨를 유발시키는 STZ⁴¹을 사용하였다.

일반적으로 손상된 골의 치유과정은 초기에 손상부위가 유기기질로 대체되었다가 무기질이 침착됨으로써 진행된다.⁴² 이 때 정상 골모세포는 골교원질 분자를 합성하고 분비하여 골기질을 만들고, 이를 무기질화시키는데,^{43,44} 당뇨병은 골교원질 대사에 장애를 야기시킨다.¹⁰ 이에 대해, Santiago 등,⁴⁵ Weiss와 Reddi,⁴⁶ Weiss 등,⁴⁷ Klein 등³⁹은 당뇨병 시에는 골모세포에 의한 골교원질과 단백질의 합성과 분비가 억제되어 골양조직의 형성 장애가 일어남으로써 골감소증이 발생된다고 하였으며, Golub 등⁴⁸은 골모세포의 비정상적인 구조와 기능에 의해 골기질의 형성부전이 초래될 수 있다고 하였고, Sasaki 등⁴⁹은 당뇨병의 결과로 입방형의 활성 골모세포가 세포질 소기관들이 극소수인 위축된 비활성 평편골 이장세포로 대체됨으로써 골기질 형성의 장애가 일어난다고 보고하였다.

본 실험에서는 대조군의 광학현미경 관찰에서 실험 3일부터 발치와의 치조골연에 유약 섬유모세포와 신생 혈관, 림프구로 이루어진 육아조직이 부분적으로 치밀하게 분포되었고, 일부에서는 신생 골양조직과 파골세포가 다수 관찰되기 시작하여, 실험 21일에 발치와는 신생 골에 의하여 대부분 채워져 있었고, 실험 28일에 발치와는 성숙 골로 거의 대체되는 등 정상적인 발치와의 치유과정이 관찰되었다. 이에 비하여 당뇨유발군에서는 실험 3일부터 발치와의 치조골 변연부에서 소량의 신생 골소주가 형성되기 시작하여, 실험 7일에는 대조군과 유사하게 활발한 골 형성 소견이 관찰되었으나, 실험 14일부터는 골 형성이 다소 둔화되었는데, 이러한 소견은 편광현미경에서도 관찰되었다. 따라서 당뇨유발군에서는 대조군에 비해 발치와의 치유가 지연되고 있음을 알 수 있었다. 당뇨병이 발치와 치유에 미치는 영향에 대해, Devlin 등⁵⁰은 STZ으로 유발시킨 당뇨 백서에서 발치와의 골교원질 형성 장애로 인하여 치유 지연과 치조골 파괴가 증가된다고 보고하였으며, Glickman 등⁵¹은 당뇨병으로 인하여 골교원질의 합성, 골모세포의 발육 및 신생 골 형성 등이 억제되기 때문에 당뇨병 시에는 손상 골의 치유 장애가 일어난다고 하였다. Hennessey 등⁵²은 당뇨병시 세포의 단백질의 당화에 대한 보고에서, 교원질의 당화는 창상 치유에 장애를 일으키며, 교원질 분해효소의 증가와 창상부에서의 교원질의 감소를 보이는 고혈당 동물에서의 혈당 농도는 새로 합성된 교원질의 증가된 당화에 의해 결정된다고 하였다. 따라서 본 실험에서 골교원질이 골의 성장에 따라 점차 성숙되었으나, 대조군에 비해 당뇨유발군에서 다소 성숙도가 낮았던 결과는 이와 같은 원인에 의한 것이라고 생각된다.

한편 방사선조사에 의한 골 변화의 정도, 경과, 회복 여

부는 방사선의 조사시기, 조사방법, 조사선량, 조사부위 조직의 방사선감수성 등에 의하여 결정되는데, 이 중 방사선 조사선량이 가장 많은 영향을 미친다.⁵³⁻⁵⁵ 방사선 조사선량에 따른 골조직의 변화에 대해, Blackburn 등⁵⁶은 실험동물의 연령, 종류 및 방사선조사 조건에 관계없이 2-5 Gy에서 골조직의 변화나 골의 발육장애가, Aitasalo⁵⁷는 5 Gy에서 국소적인 급성 골수 손상이, 10 Gy에서 치밀골의 골세포 수의 감소와 골모세포의 손상이, 20 Gy에서는 파골세포도 손상된다고 각각 보고하였다. 또한 Gowgiel²⁰은 원숭이를 실험대상으로 하여 7,500 R 이상에서 방사선골괴사가 유발됨을, Beumer 등²³은 인체에서 6,500 rad 이상의 흡수선량에서 방사선골괴사가 유발된다고 보고 한 바 있다.

방사선치료 시에 발생할 수 있는 방사선골괴사와 방사선골수염의 주된 병인은 악골 감염이므로, 방사선조사 이전에 치아우식증이나 치주질환으로 인하여 치료가 불가능한 치아의 발거 주장은 많은 지지를 받고 있다.²⁰⁻²⁴ 그러나 발치로 인한 악골의 외상 자체가 방사선골괴사와 방사선골수염의 병인이 될 수 있기 때문에 방사선치료시 발치 여부 및 방사선의 조사시기와 조사선량에 대해서는 임상치의학 분야에서 많은 연구가 있어 왔다. Raveli 등⁵⁸은 조직형태학적 연구를 통하여 방사선조사는 발치와의 치은점막상피의 증식과 치조골의 형성을 지연시키며, 방사선 조사선량이 클수록 치유가 더욱 지연된다는 보고하였는데, 이는 방사선의 조사시기가 발치와의 치유 과정과의 밀접한 연관성을 시사한다고 생각된다. Horn 등²⁵은 15 Gy의 방사선을 1회 조사하여 방사선의 조사시기에 따른 발치와의 치유에 대한 연구에서, 발치 이전의 방사선조사는 혈병의 흡수와 섬유모세포의 증식을 지연시키며, 골모세포로의 분화를 제한하여 신생 골소주의 형성 장애를 유발시킨다고 하였으며, Itoiz 등⁵⁹은 발치 이후의 손상 조직의 치유 시 방사선조사에 의하여 alkaline phosphatase의 활성도가 저하됨에 따라 결합조직 내의 섬유모세포의 증식 및 섬유화가 감소됨으로써 치유가 지연된다고 하였다. Fujishita⁶⁰도 방사선조사 이전에 발치한 경우에 비해 방사선조사 이후에 발치하는 경우 방사선골수염이 더 많이 발생된다고 하였다. 또한 Gowgiel²⁰은 발치 후의 방사선조사로 인한 소혈관들의 변성과 골세포의 손상을, Frandsen²¹은 발치와 주변의 현저한 치조골의 흡수와 다량의 파골세포의 침윤과 함께 신생 골의 형성이 지연됨을 각각 보고하였다. 또한 Guglielmotti 등,²⁶ Stein 등⁶¹은 발치 후 방사선 조사시기까지의 기간이 길수록 발치와의 치유 장애가 감소된다고 하였으며, Shearer 등⁶²은 백서에서 발치 후 2주 이전에 방사선을 조사하면 골모세포 수의 감소와 유골 및 신생 골의 형성이 현저하게 감소된다고 하였고, Kurihashi 등²⁴은 발치 직후부터 3일 이내에 방사선을 조사하는 경우 발치와의 치유가 현저히 지연된다고 보고 한 바 있어, 본 실험에서도 발치 1일 후에 방사선을 조사하였다.

본 실험에서는 당뇨유발-방사선조사군의 광학현미경 관찰에서 실험 3일에서는 발치와의 골연은 부분적으로 골이 괴사되었으며, 실험 7일부터 치조골 변연부에서 매우 미약하게 신생 골이 형성되었으나, 실험 21일 이후에는 더 이상의 신생 골은 형성되지 않았다. 또한 편광현미경 관찰에서도 실험 7일 이후에 매우 미약한 조골현상이 관찰되었다. 따라서 당뇨유발-방사선조사군에서는 당뇨유발군에 비하여 발치와의 치유가 지연됨을 알 수 있었는데, 이는 당뇨병에 의한 교원질 합성 장애, 골모세포의 발육 및 신생 골의 형성 억제 등으로 인한 발치와의 치유 장애와 더불어 방사선조사로 인한 신생 골 형성과 결합조직의 재생 장애가 골 형성 장애를 더욱 심화시킨 결과로 판단된다.

이상과 같이 본 연구에서는 당뇨병과 방사선조사가 백서의 발치와의 치유에 미치는 영향을 관찰하였던 바, 당뇨병과 방사선조사에 의한 발치와의 골양조직과 골소주의 형성 장애가 현저하여 발치와의 치유가 지연됨을 확인할 수 있었다. 따라서 방사선치료 시에는 발치로 인한 제반 계발증을 예방하기 위해 발치 여부와 발치시기, 방사선의 조사시기와 조사선량 등 방사선치료 계획을 체계적으로 수립해야 할 것으로 판단된다. 또한 발치와의 치유과정이 인간과 유사한 실험동물을 대상으로 골스캔법, 미세혈관조영술 등을 이용하여 발치와의 치유시 골의 동적인 대사상태, 혈관분포 등에 관한 보다 상세한 연구와 더불어 조직형태학적 계측을 통한 체계적인 연구도 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

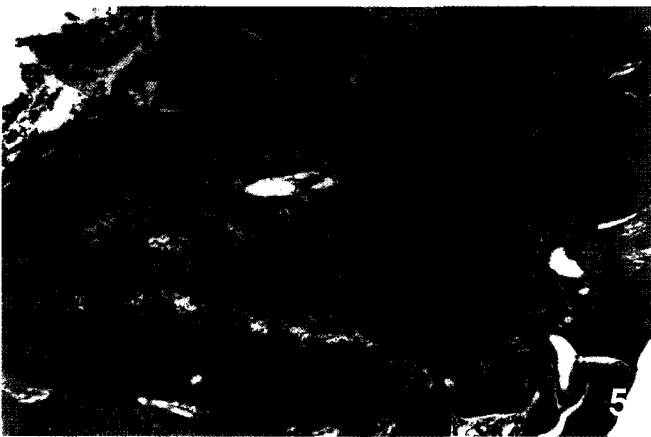
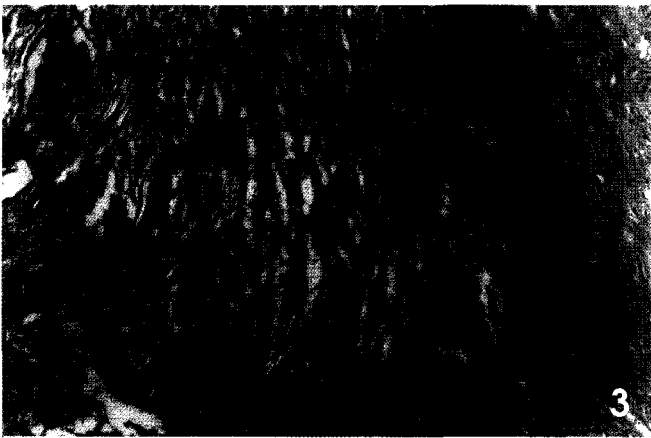
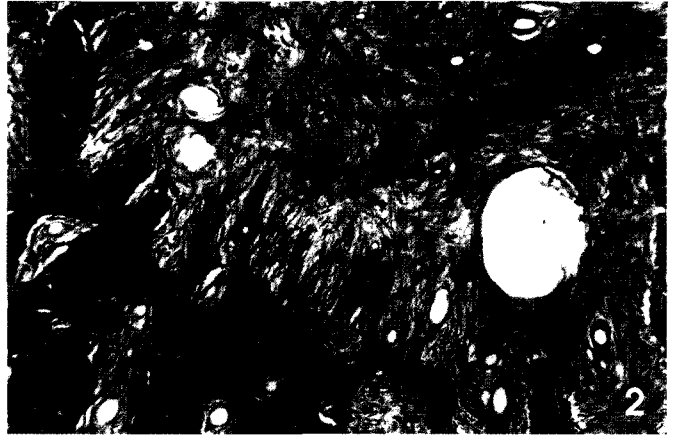
1. Akasaka Y. Study of practical procedures on comprehensive dental care for the systemic diseased patients. *JADS* 1986; 5 : 56-62.
2. Glickman I, Shklar G. The effect of systemic disturbances on the pulp of experimental animals. *J Oral Surg* 1954; 7 : 550-67.
3. Reuterving CO, Hagg E, Henriksson R, Holm J. Salivary glands in long-term alloxan-diabetic rats. A quantitative light and electron-microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1987; 95 : 131-6.
4. Larmey PJ, Darwazeh AM, Frier BM. Oral disorders associated with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1982; 9 : 410-6.
5. Russel BG. Gingival changes in diabetes mellitus. I. vascular changes. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 86 : 161-6.
6. Brayton RG, Stokes PE, Schwarts MS, Louria DS. Effect of alcohol and various disease on leukocyte mobilization, phagocytosis and intercellular bacterial killing. *New Engl J Med* 1970; 282 : 123-8.
7. Ray HG, Orban B. The gingival structures in diabetes mellitus. *J Periodontol* 1950; 21 : 98-108.
8. Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284 : 621-7.
9. MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJP, Irvine WJ. Phytohemagglutinin transformation and circulation lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1974; 23 : 708-12.
10. Ramamurthy NS, Zebrowski EJ, Golub LM. Insulin reversal of allox-

- an diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of the rat. *J Dent Res* 1974; 9: 199-206.
11. Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Period Res* 1983; 18: 23-30.
 12. Golub LM, Wolff M, Lee HM, McNamara TF, Ramamurthy NS, Zambon J, Ciancio S. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J Period Res* 1985; 20: 12-23.
 13. Schneir ML, Ramamurthy NS, Golub LM. Extensive degradation of recently synthesized collagen in gingiva of normal and streptozotocin-induced diabetic rat. *J Dent Res* 1984; 63: 23-7.
 14. Schneir ML, Ramamurthy NS, Golub LM. Skin collagen metabolism in the streptozotocin-induced rat: free hydroxyproline, the principal in vivo degradation product of newly synthesized collagen, probably procollagen. *Collagen Rel Res* 1984; 4: 183-93.
 15. Leung MK, Folkes GA, Ramamurthy NS, Schneir ML, Golub LM. Diabetes stimulates procollagen degradation in rat tendon in vitro. *Biochem Biophys Acta* 1986; 880: 147-52.
 16. Poyton HG. The effects of radiation on teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 26: 639-46.
 17. 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.
 18. Brown WE Jr. Oral manifestations produced by early irradiation: report of a case. *J Am Dent Assoc* 1949; 38: 754-7.
 19. Stafne EC, Bowing HH. The teeth and their supporting structures in patients treated by irradiation. *Am J Orthod* 1947; 33: 567-81.
 20. Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39: 176-97.
 21. Frandsen AM. Effects of roentgen irradiation of the jaws on socket healing in young rats. *Acta Odont Scand* 1962; 20: 307-29.
 22. 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.
 23. Beumer II J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head and Neck Surg* 1983; 5: 514-21.
 24. Kurihashi T, Iwata H, Nasu Masanori, Yosue T. Experimental study on wound healing of alveolar bone socket in the rat maxilla after X-ray irradiation. *Odontology* 2002; 90: 35-42.
 25. Horn Y, Sela MN, Shlomi M, Ulmansk M, Sela J. Effect of irradiation-timing on the initial socket healing in rats. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 457-61.
 26. 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.
 27. Iwata H, Nasu M, Yosue T. Observation of the alveolar socket of rats irradiated before tooth extraction. In: Fuchihata H et al. *Oral and maxillofacial radiology today*. Elsevier science BV; 2000. p. 16-8.
 28. Hayashi S, Suit HD. The effect of fractionation of radiation dose on callus formation at site of fracture. *Radiology* 1971; 101: 181-6.
 29. Pelker RR, Friedlaender GE, Panjabi MM, Kapp D, Doganis A. Radiation-induced alteration of fracture healing biomechanics. *J Orthop Res* 1984; 2: 90-6.
 30. Urist MR, Hernandez A. Excitation transfer in bone; deleterious effects of cobalt-60 radiation-sterilization of bank bone. *Arch Surg* 1974; 109: 486-93.
 31. 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.
 32. Green N, French S, Rodriguez G, Hays M, Fingerhut A. Radiation-induced delayed union of fractures. *Radiology* 1969; 93: 635-41.
 33. Campbell MJ. Periodontal disease in the diabetic patient and its treatment. *Austral Dent J* 1967; 12: 117-22.
 34. Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure, function*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1989. p. 456-68.
 35. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *A textbook of oral pathology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1983. p. 594-608.
 36. Claffin RS. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1936; 23: 945-59.
 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. Klein L, Ying-Yan XI, Wong KM. Effects of short-term streptozotocin-induced diabetes on bone resorption, mineralization and collagen formation in the rat. *J Bone Mineral Res* 1986; 1: 85-91.
 40. Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 849-66.
 41. Simon OR, West ME. Unstable diabetes state produced by a small dose of streptozotocin in rats. *West Indian Med J* 1992; 411: 146-9.
 42. Vauhkonen M, Peltonen J, Karaharju E, Aalto K, Alitalo I. Collagen synthesis and mineralization in the early phase of distraction bone healing. *Bone Miner* 1990; 10: 171-81.
 43. Weinstock M. Elaboration of precursor collagen by osteoblasts as visualized by radioautography after ³H-proline administration. In: Slavkin HR, Greulich. *Extracellular matrix influences on gene expression*. Academic Press; 1975. p. 119-28.
 44. Takaki M, Parmley RT, Toda Y, Denys FR. Ultrastructural cytochemistry of complex carbohydrates in osteoblast, osteoid, and bone matrix. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 309-19.
 45. Santiago JV, McAlister WH, Ratzan SK, Bussman Y, Haymond MW, Shkelfold G, Weldon VV. Decreased cortical thickness and mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 845-8.
 46. Weiss RE, Reddi H. Influence of experimental diabetes and insulins on matrix-induced cartilage and bone differentiation. *Am J Physiol* 1980; 238: 200-7.
 47. Weiss RE, Gorn AH, Nimni ME. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans on experimental diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 670-7.
 48. Golub LM, Ramamurthy NS, Kaneko H, Sasaki T, Rifkin B, McNamara TF. Tetracycline administration prevents diabetes-induced osteopenia in the rat: initial observation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990; 68: 27-40.
 49. Sasaki T, Ramamurthy NS, Golub LM. Tetracycline administration increases collagen synthesis in osteoblasts of streptozotocin-induced diabetic rats: a quantitative autoradiographic study. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 411-9.
 50. Devlin H, Garland H, Sloan P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetic mellitus. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 1087-91.
 51. Glickman L, Smulow JB, Moreau I. Postsurgical periodontal healing in alloxan diabetes. *J Periodontol* 1967; 38: 93-9.
 52. Hennessey NS, Ford EG, Black CT, Andrassy RJ. Wound collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetes rats. *J Pediat Surg* 1990; 25: 75-8.
 53. Levendag PC. A simple device to protect against osteoradionecrosis

- induced by interstitial irradiation. *J Prosth Dent* 1990; 63 : 665-70.
54. 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. *IADMFR/CMI '97-Advances in maxillofacial imaging*. Elsevier Science BV; 1997. p. 423-6.
55. Vaughan J. The effect of skeletal irradiation. *Clin Orthop* 1968; 56 : 283-303.
56. 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.
57. 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.
58. Raveli DB, Ferreira BA, Cordeiro RCL, Okamoto T, Gabrielli MFR. X-radiation influence on the chronology of wound healing of teeth extractions, histometric study in rats. *Rev Odon USP* 1990; 4 : 119-25.
59. Itoiz ME, Mayo J, Cabrini RL, Carranza FA. Histochemical study of healing wounds: alkaline and acid phosphatase. *J Oral Surg* 1969; 27 : 641-4.
60. Fujishita M. Studies on the radiation injury of jaw bone following radiotherapy. *Dent Radiol* 1980; 20 : 237-61.
61. Stein M, Brady LW, Raventos A. The effects of radiation on extraction-wound healing in the rat. *Cancer* 1957; 25 : 115-21.
62. Shearer HT. Effects of cobalt-60 radiation on extraction healing in the mandibles of dogs. *J Oral Surg* 1967; 25 : 115-21.

Explanation of Figures

- Fig. 1.** Control group: At 3 days after experiment, blood clot and granulation tissues were shown in the extraction socket, which consisted of young fibroblasts, newly formed capillaries, and lymphocytes. Newly formed osteoid tissues and many osteoclasts were observed on the wall of the extraction socket. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 2.** Control group: At 7 days after experiment, extraction socket was gradually filled with fibrous tissues with many capillaries. Active bone formation was shown at the periphery of the extraction socket. Fibers were orientated vertical direction to the alveolar bone surface. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 3.** Control group: At 21 days after experiment, bone matrix arranged vertical direction of newly formed bone surface to the center of the extraction socket. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 4.** Control group: At 28 days after experiment, extraction socket was almost filled with mature bone. Bone matrix and osteoblasts were arranged parallel to the alveolar bone surface. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 5.** Diabetic group: At 1 day after experiment, extraction socket was filled with blood clot on the fibrinous mesh. Periodontal ligaments were torn at the periphery of the extraction socket. (H-E, $\times 40$)
- Fig. 6.** Diabetic group: At 3 days after experiment, extraction socket was filled with fibrous tissues, consisted of young fibroblasts, newly formed capillaries, and lymphocytes. Matrix of the newly formed osteoid tissues were arranged vertical direction to the center of the extraction socket. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 7.** Diabetic group: At 14 days after experiment, extraction socket was filled with dense fibrous tissues and many blood vessels. Osteoblastic activity was shown on the margin of the newly formed bone. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 8.** Diabetic group: At 21 days after experiment, extraction socket was covered with dense fibrous tissues. Osteoblasts and bone matrix were arranged parallel to the surface of the alveolar bone. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 9.** Diabetic group: At 28 days after experiment, extraction socket was filled with dense fibrous tissues. (H-E, $\times 100$)
- Fig. 10.** Diabetic group: At 28 days after experiment, dense fibrous tissues were remained in the extraction socket, not repaired with bone tissues. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 11.** Diabetic-irradiated group: At 1 day after experiment, extraction socket was filled with blood clot on the fibrinous mesh. Periodontal ligaments were torn at the periphery of the extraction socket. (H-E, $\times 100$)
- Fig. 12.** Diabetic-irradiated group: At 3 days after experiment, extraction socket was filled with fibrous tissues, consisted of young fibroblasts, newly formed capillaries, and lymphocytes. Formation of abnormal osteoid was shown on the periphery of the extraction socket. Partial necrosis was observed at neighboring alveolar bone. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 13.** Diabetic-irradiated group: At 7 days after experiment, extraction socket was filled with dense fibrous tissues. Fibers and osteoblasts were arranged parallel to the surface of the alveolar bone. (Polarizing microscope, $\times 100$)
- Fig. 14.** Diabetic-irradiated group: At 14 days after experiment, extraction socket was filled with dense fibrous tissues. Osteoblasts were arranged parallel to the surface of the alveolar bone. Hemorrhage was observed on the connective tissue. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 15.** Diabetic-irradiated group: At 21 days after experiment, dense fibrous tissues were remained in the extraction socket, not repaired with bone tissues. Enlarged and congested capillaries were observed and hemorrhage was shown on the connective tissue. (Masson's trichrome, $\times 100$)
- Fig. 16.** Diabetic-irradiated group: At 28 days after experiment, fibers and osteoblasts were arranged parallel to the surface of the alveolar bone. (Polarizing microscope, $\times 100$)



방사선조사가 당뇨 백서의 발치와 치유에 미치는 영향

