Cyclosporine에 의한 치은증식에서 성장인자들의 발현연구

김용재 · 황경균 · 오 영 · 백승삼* · 심광섭
한양대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, *한양대학교 의과대학 병리학교실

Abstract

THE GROWTH FACTORS EXPRESSION OF CYCLOSPORINE INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH

Young-Jae Kim, Kyung-Gyun Hwang, Young Oh, Seung-Sam Paik*, Kwang-Sup Shim
Div. of Oral & Maxillofacial Surgery, Dept. of Dentstry, College of Medicine Hanyang University
**Department of Pathology, College of Medicine Hanyang University*

Cyclosporine A(CsA) is a powerful immunossuppresive agent used to prevent graft rejection of organ and treat autoimmune disease. One of the major side effects associated with CsA treatment is the development of gingival overgrowth. The purpose of this study was to evaluate the expression and association of the several growth factors in gingival overgrowth induced CsA using by immunohistochemical technique. Normal tissues as control were obtained from healthy normal gingivae and overgrowth gingival tissues as experiments were obtained from the patients taken the CsA. The expressions of the MMP-1, TIMP-1, TGFβ-1, p21, p53, PCNA were evaluated by immunohistochemical technique. The more overgrowth was detected at the epithelial and connective tissue area in experimental group. The MMP-1, TGFβ-1, p21, p53, PCNA expressions were significantly increased in experimental group. The TIMP-1 expressions was not significantly increased in experimental group. We could conclude that the gingival overgrowth induced CsA was related with the collagen matabolism in connective tissue and also the production of the growth factor from epithelial tissue.

Key words : MMP-1, TIMP-1, TGFβ-1, p21, p53, PCNA, CsA

Ⅰ. 서 론

Cyclosporine(CsA)은 장기이식환자에 있어서 이식거부반응을 막기 위해서 사용되는 주된 면역억제제이며, 최근 psoriasis, Behcet's disease, rheumatoid arthritis 등의 자가 면역질환의 치료에도 사용되고 있다[1-2]. 장기이식의 성공률이 높아짐에 따라 CsA의 장기간의 투여가 불가피하게 되었는데, 이는 신독성, 간독성, 고혈압, 신경독성, 신장과 폐의 섬유화 등의 전신적인 합병증과 비정상적인 치은증식이 CsA의 주된 합병증으로 보고되고 있다[1,3-7].

CsA와 관련된 치은증식은 1980년에 Starzl[8] 등에 의해서 이식수술을 받은 환자에서 처음으로 관찰되었고, Ryffel[9] 등은 개와 고양이에 CsA를 투여하여 치은의 과성장이 발생한다는 것을 동물실험에서 확인하였다. 신장 이식환자에 사용된 면역억제제에 의한 치은증식은 1983년 Rateitschak-Pluss[10] 등에 의해 처음 치과관련 논문에서 보고된 후 많은 연구자들에 의해 논의되어 왔다. Friskopp[11] 등은 CsA에 의한 치은의 과증식은 부착치은에서 발생하며, 무치악의 경우는 과증식이 일어나지 않는다고 보고하였고, Tyldesley[12] 등은 CsA 투여와 관련된 치은증식은 모든 환자에게서 나타나는 것이 아니라, 25-81%의 범위에서 선택적으로 관찰된다고 보고하고 이러한 차이는 투여용량과 혈장내의 농도, 치료기간과 관련되고 보고하였다.

CsA에 의한 치은증식의 확실한 기전은 밝혀지지 않았지만, 많은 학자들은 섬유성 증식과 염증반응이라는 두 가지 요소가 치은증식에 영향을 미칠 것이라고 보고하였다. 과거

염증반응에 원인을 두는 기전으로 IL(Interleukin)-1이 IL-2 receptor를 가진 cytotoxic T-Lymphocyte의 전구체를 활성화시키는 과정에서 IL-2에 의한 cytotoxic T-lymphocyte의 활성화가 이식의 거부반응을 일으키는데, 이 과정에서 CsA가 작용할 것이라고 제시하였다[6,13]. 최근에는 섬유아세포에 의한 콜라겐과 단백질의 형성증가와 collagenase의 활성화 감소가 주된 원인이며, 여기에는 여러 cytokine이 영향을 미친다고 한다. IL-6와 TGF-β의 증가와 interferon-γ의 감소는 결국 섬유아세포와 콜라겐의 합성을 증가시킨다고 한다. 이런 섬유화에 관련된 성장인자들로는 MMP-1, TIMP-1, TGF-β, type I procollagen 등이 연구되고 있다[14-20]. 또 Das SJ[21]등의 연구결과에 의하면 CsA에 의한 치은증식에서 keratinocyte growth factor receptor의 receptor antigen과 gene transcript level의 증가를 관찰하고, 치은증식은 섬유아세포외에도 keratinocyte growth factor에 의한 상피세포 증식을 동반한다는 새로운 가능성을 제시하고 있다. 그러나, CsA에 의한 치은증식에서 콜라겐의 생성에 관련된 성장인자와 세포분열의 주기를 조절하는 성장자들의 관련성에 대한 연구는 아직은 드문 상태이다.

본 연구는 콜라겐의 생성과 분해에 관련된 성장인자와 세포분열의 주기를 조절하여 세포의 증식에 관여하는 성장인자의 발현을 면역조직화학적 분석을 통해서 관찰하여, 면역억제제 CsA에 의한 비정상적인 치은증식에 관련된 성장인자의 조절기전을 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구를 위한 실험군은 2002년 3월부터 2004년 4월까지 한양대학교병원에서 신장이식수술을 받고, 신장내과에 내원하여 CsA를 복용하고 있는 환자 중에서 비정상적인 치은증식을 보인 환자 10명에서 치은 절제술을 시행하여 얻은 치은 조직으로 하였다. 대조군은 면역억제제를 복용하고 있지 않은 건강한 성인 10명에서 얻은 치은 조직으로 하였다.

2. 연구방법

실험군, 대조군의 치은 조직에서 H & E 염색을 시행하여, 치은 조직의 상피부분의 증식과, 결체조직의 증식과, 염증반응의 여부를 관찰하였다. 면역조직화학 염색과 슬라이드 제작을 위하여 streptavidin-biotin법을 이용하였다. 먼저 박절편을 xylene으로 탈파라핀하고 각 단계의 알콜을 거쳐 함수시켰다. 증류수로 3회 세척한 후 전처치로 0.01 M sodium citrate buffer(pH 6.0)용액에 담근상태에서 microwave로 5분씩 2회 처리하였다. 내인성 perocidase의 활성을 억제시키기 위하여 3% 과산화 수소수용액으로 10분간 처리한 후 증류수와 PBS로 세척하였다. DAKO LSABkit(DAKO®, California, USA)의 blocking 시약으로 20분간 부란시켜 비특이적 IgG 결합을 방지하였다. 그리고 상온에서 각각 MMP-1, TIMP-1, TGF-β, p21, p53, PCNA의 일차 항체로 1시간이상 부란한 뒤 PBS로 3회 세척하였다. MMP-1, TIMP-1, TGF-β1, p21,p53, PCNA에 대한 일차 항체로는 MMP-1 Ab-6 rabbit polyclonal antibody (ScyTek®, USA), TIMP-1 Ab-2 mouse monoclonal antibody Ab-6 (ScyTek®, USA), TGF-β1 sc146 rabbit polyclonal antibody (Santa Cruz Biotec®, USA), p21 sc187 monoclonal antibody(Santa Cruz Biotec®, USA), p53 monoclonal antibody DO-7(Santa Cruz Biotec®, USA), PCNA monoclonal antibody M7202 (DAKO®, California, USA)를 각각 50:1로 희석하여 사용하였다. 이 후 biotin이 표지된 이차항체로 15분간 부란한 후 PBS로 3회 세척하였다. Peroxidase가 표지된 streptavidin으로 15분간 부란시키고 PBS로 충분히 세척하였다. 조직은 갈색의 DAB (3,3-diaminobenzidine)로 5분간 발색시킨 후 증류수로 충분히 세척하였고 Meyer's hematoxyline으로 대조염색한 후 permount로 봉입하였다.

3. 통계처리

관찰된 MMP-1, TIMP-1, TGF-β1, p21, p53 단백질의 면역화학적 발현정도는 -, +, ++, +++, ++++를 0, 1, 2, 3, 4로 수치화하여서 통계처리프로그램인 SPSS를 이용하여 student-T test를 시행하였다. PCNA 단백질 발현정도는 100%를 기준으로 평균치를 비교하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 조직학적 관찰

대조군은 일정한 깊이의 상피세포를 형성하고 있고, 일정한 크기와 깊이의 상피의 돌기가 결체조직내로 들어와 있는 양상을 관찰할 수 있다. 결체조직내는 상당한 부분의 혈관조직과 콜라겐섬유를 만드는 섬유아세포가 관찰되었다(Fig. 1). 치은증식을 보인 조직은 상피조직의 두께가 대조군에 비해서 많이 증가되어 있는 양상을 보였으며, 결체조직내로의 상피돌기의 침입양상도 증가되어 있는 것이 관찰되었다. 결체 조직내에도 섬유아세포의 증가를 관찰할 수 있었고, 일부 조직에서는 염증반응으로 인해서 염증성 세포들이 증가됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

2. 면역조직화학적 관찰

1) MMP-1 단백질 발현 : 대조군에서의 MMP-1의 발현은 극히 미약하였다. 대부분의 조직에서는 거의 발현이 되지 않았고, 3개의 조직에서 발현이 되었다(Fig. 3). 실험군에서는 MMP-1이 많이 발현이 관찰되었고, 발현은 결체조직에서보다는 상피세포와 상피세포-결체조직의 결합부분에서 많이 관찰되었다(Fig. 4). 두 군간의 발현은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 1).
2) TIMP-1 단백질 발현 : 대조군에서의 TIMP-1은 4개의 조직에서 미약하게 발현되었고, 대분부의 조직에서는 발현이 되지 않았다(Fig. 5). 실험군에서 TIMP-1는 대부분의 조직에서 약하게 발현되었다. 발현양상은 상피세포와 결체조직의 결합부분에서 주로 관찰되었다(Fig. 6). 하지만, 두 군간의 TIMP-1 발현은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$)(Table 2).
3) TGF-β1 단백질 발현 : 대조군에서의 TGF-β1의 발현은 미약하였지만, 대부분의 조직에서는 발현이 관찰되었고, 1개의 조직에서 발현이 관찰되지 않았다(Fig. 7). 실험군에서는 강한 TGF-β1의 발현이 관찰되었고, 발현양상은 상피세포-결체조직의 결합부분, 상피세포, 결체조직에서 광범위하게 관찰되었다(Fig. 8). 두 군간의 발현정도는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 3).

Table 1. Immunohistochemical Study on MMP-1 Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	-	+++
Sample 2	-	++
Sample 3	-	+
Sample 4	-	+
Sample 5	-	++
Sample 6	-	++
Sample 7	+	+++
Sample 8	++	+
Sample 9	-	+++
Sample 10	+	+
p=0.0046	0.4	1.15

Positive was graded on a scale, with - representing no staining, + weak staining, ++ moderate staining, and +++ strong staining, ++++ very strong staining.

Table 2. Immunohistochemical Study on TIMP-1 Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	+	-
Sample 2	++	+
Sample 3	-	-
Sample 4	-	+
Sample 5	-	++
Sample 6	-	+
Sample 7	-	+
Sample 8	+	+
Sample 9	+	+
Sample 10	-	+
p=0.22	0.5	0.9

Positive was graded on a scale, with - representing no staining, + weak staining, ++ moderate staining, and +++ strong staining, ++++ very strong staining.

Table 3. Immunohistochemical Study on TGF-β1 Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	++	+++
Sample 2	+	+++
Sample 3	+++	++++
Sample 4	++	++
Sample 5	+	++
Sample 6	-	++
Sample 7	+++	+++
Sample 8	+	++++
Sample 9	++	+++
Sample 10	++	+++
p=0.00251	1.7	2.9

Positive was graded on a scale, with - representing no staining, + weak staining, ++ moderate staining, and +++ strong staining, ++++ very strong staining.

Table 4. Immunohistochemical Study on p21 Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	-	+++
Sample 2	++	++
Sample 3	-	++
Sample 4	-	-
Sample 5	++	+
Sample 6	-	++
Sample 7	+	++
Sample 8	-	+
Sample 9	-	-
Sample 10	-	+++
p=0.03	0.5	1.6

Positive was graded on a scale, with - representing no staining, + weak staining, ++ moderate staining, and +++ strong staining, ++++ very strong staining.

Table 5. Immunohistochemical Study on p53 Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	++	+
Sample 2	+	+++
Sample 3	-	+++
Sample 4	+	++
Sample 5	-	++
Sample 6	+	+++
Sample 7	+	+
Sample 8	++	++
Sample 9	-	+++
Sample 10	+	+++
p=0.095	0.9	2.3

Positive was graded on a scale, with - representing no staining, + weak staining, ++ moderate staining, and +++ strong staining, ++++ very strong staining.

4) p21 단백질 발현 : 대조군에서의 p21 단백질의 발현은 극히 미약하였다. 대부분의 조직에서는 거의 발현이 되지 않았고, 3개의 조직에서 발현이 되었다(Fig. 9). 실험군에서는 +에서 +++까지 다양하게 발현되었고, 일부 조직에서는 전혀 발현이 되지 않았다. 결체조직에서보다는 상피세포와 상피세포-결체조직의 결합부분에서 많이 관찰되었다(Fig. 10). 두 군간의 발현정도는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 4).
5) p53 단백질 발현 : 대조군에서의 p53 단백질의 발현은 약하지만, 대부분의 조직에서 약하게 발현되었고, ++이상 발현되는 조직도 관찰되었다(Fig. 11). 실험군에서는 p53단백질의 발현이 관찰되었고, 발현은 결체조직에서보다는 상피세포와 상피세포-결체조직의 결합부분에서 많이 되었다(Fig. 12). 두 군간의 발현은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 5).
6) PCNA 단백질 발현 : 대조군에서의 PCNA의 발현율은 평균 20.4%(±9.8)를 보였고, 발현은 대부분 상피세포와 결체조직의 결합부분에서 관찰되었다. 약하게 결체조직에서도 관찰되었다(Fig. 13). 실험군에서는 평균 38.1%(±12.1)의 발현을 보였고, 발현은 상피세포와 결체조직의 결합부분에서 많이 관찰되었다. 상피세포와 결체조직에서도 약하게 발현되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 14). 두 군의 발현율은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 6).

Table 6. Immunohistochemical Study on PCNA Expression

	Normal Gingiva	Overgrowth Gingiva
Sample 1	18%	39%
Sample 2	26%	25%
Sample 3	18%	24%
Sample 4	12%	28%
Sample 5	36%	48%
Sample 6	16%	45%
Sample 7	8%	63%
Sample 8	35%	43%
Sample 9	10%	31%
Sample 10	25%	35%
p=0.006	20.4	38.1

Ⅳ. 총괄 및 고찰

비정상적인 치은증식은 phenytoin, nifedifine 등의 약물에 의해 발생할 수 있으며, 임신과 관련된 호르몬 변화와 leukemia, ascorbic acid 결핍과 같은 전신질환에 의해서도 발생할 수 있다고 보고되고 있다[22-26]. CsA에 의한 치은증식은 1983년 Rateitschak-Pluss 등에 의해 처음 보고된 이후 많은 연구자들에 의해 논의되어 왔다[10]. CsA는 신독성, 간독성, 고혈압, 신경독성, 신장과 폐의 섬유화 등의 전신적인 합병증을 야기한다. 그리고, 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 비정상적인 치은증식도 CsA의 주된 합병증으로 보고되고 있다[1,3-6]. 하지만, 이러한 전신적인 합병증에도 불구하고 CsA는 장기이식환자에게 가장 많이 사용되는 면역억제제이다[7].

Wirnsberger[27] 등에 의하면 치은 증식은 CsA의 주된 합병증 중 하나이며, CsA을 투여 받는 모든 환자에서 나타나지는 않고, 투여환자의 25-80%에서 치은증식을 보이지만, 정확한 기전은 아직 알려지지 않고 있다. CsA을 투여한 모든 환자에서 치은증식이 나타나지 않는 것에 대해서는 major histocompatibility complex antigen과 치은증식의 관련성을 연구한 보고가 있다. 연구결과 HLA-DR2는 치은증식의 위험성을 증가시키는 숙주요소이며, HLA-DR1은 치은증식에 대항해 보호하는 요소임이 밝혀졌으며, 또한 HLA-DR2가 HLA-DR1보다 더 강하게 작용한다는 것도 알게 되었다. Cyclosporin에 의해 유독 치은만이 증식하는 것은 치은 결합조직내의 섬유아세포가 CsA에 민감하기 때문이다[28]. 치간 유두에서 시작하는 치은 증식은 CsA의 투여량보다는 투여기간에 영향을 많이 받으며, 투여 후 6개월 이내의 치은증식의 발병율이 가장 높다고 한다[29-31]. 치은증식이 발생했을 경우 그 심한 정도는 CsA의 혈장내 농도보다는 기존에 존재하고 있는 치은염이 더 영향을 미친다[32]. 또한, CsA과 함께 nifedifine을 투여하였을 경우에 치

은증식은 더욱 심해진다고 보고하고 있다[31].

현재까지 CsA에 의한 치은증식의 확실한 기전은 밝혀지지 않았다. 하지만 섬유성 증식과 치태에 의한 염증이라는 두 가지 요소가 치은증식에 영향을 미칠 것이라는 보고들이 있다. Leukotriene B4는 염증반응동안 세포막에서 유래하는 지질의 매개체로서 섬유아세포의 activity와 결합조직의 turnover rate를 조절한다. 또한 interferon-γ와 interleukin-2를 자극함으로써 lymphocyte의 기능을 변화시킨다. Platelet activating factor는 많은 염증반응과 면역반응에 관련하고 있으며 섬유아세포의 활성도나 증식에 영향을 미칠 수 있다. 보통 leukotriene B4와 platelet activating factor는 치주질환에 이환된 곳과 치은열구액에서 발견되어진다고 보고된 바 있다[22,31].

섬유성증식은 섬유아세포에 의한 콜라겐과 단백질의 형성증가와 collagenase의 활성화 감소가 주된 원인이며, 여기에는 여러 cytokine이 영향을 미친다고 보고하고 있다. Interleukin-6와 TGF-β의 증가와 interferon-γ의 감소는 결국 섬유아세포와 콜라겐의 합성을 증가시킨다고 보고하고 있으며, cyclosporin의 투여는 세포외 기질을 용해하는 PMN-elastase의 level을 낮추기는 하지만, MMP-8, MMP-9에는 영향을 미치지 못한다고 보고하였다. 본 연구의 결과는 CsA에 의한 치은증식 조직에서 MMP-1의 발현이 높고, TIMP-1의 발현이 낮은 것으로 보아서, 치은증식은 콜라겐의 생성과 흡수에 관련된 기전에서 CsA가 작용하는 것으로 보인다. 발현의 위치가 결체조직 뿐만아니라, 상피조직에서 많이 되는 것으로 보아서 상피조직에서 생성되는 성장인자가 결체조직에서 영향을 주는 것으로 보여진다. Das SJ 등의 연구결과에 의하면 CsA에 의한 치은증식에서 keratino growth factor receptor의 receptor antigen과 gene transcript level의 증가를 볼 수 있었다고 한다[17,18]. 세포증식의 활성은 PCNA, p21, p53의 발현으로 간접적으로 관찰해 볼 수 있는 데, 실험군에서 이들의 발현이 높은 것으로 보아서 콜라겐의 합성과 동시에 섬유아세포, 상피세포의 증식이 일어나고 있음을 알 수 있다. 이들 발현이 주로 상피세포와 결체조직의 결합부분에서 많이 있는 것으로 보아서, 세포에 의한 성장인자들의 발현조절은 결합부분에서 일어날 것으로 생각된다.

Nash[28] 등은 치은증식의 평가를 임상적인 치관길이, 치은 열구 깊이, 치간유두의 길이를 기준으로 외과적 술식이나 약물치료의 결과를 비교하여 보고하였다. 하지만, 많은 증례에서 치료 후 일정 기간 후의 재발이 생기게 되고, 환자는 주로 기능적 또는 심미적으로 개선하기 위해 내원하는 경우가 많다. 따라서, 여러 가지의 치주학적인 고려가 치료의 기준에 도움을 주지만, 환자의 기능회복과 심미성을 복합적으로 고려한 임상가의 판단이 중요할 수 있다. CsA에 의한 치은증식의 치료에 대해, Wirnsberger[11] 등은 scaling 등의 구강위생술식은 치은의 건강에는 도움이 될지 모르나, 치은증식의 치료에는 효과가 없다고 보고하고 있다. 따라서 외과적 치료가 병행되어야 하며, 구강위생술식과 치은절제술을 병행하였을 경우에도 재발율은 50%에 이른다는 결과를 보고하였다[23]. 약제를 통한 치은증식의 치료에 대해서도 연구되고 있는데, 연구자들은 긴 반감기를 가지는 azalide antibacterial agent인 azithromycin에 큰 관심을 가지고 있다[34]. Azithromycin이 치은증식을 감소시키는 기전은 확실히 규명되지는 않았지만, 첫 번째 가설은 조직의 감염을 감소시킨다는 것이고, 두 번째 가설은 azithromycin이 다양한 염증세포, 외피세포, 내피세포, 섬유아세포 등에서 만들어내는 cytokines들(interleukin, TGF-β)에 영향을 주어 섬유아세포의 콜라겐합성을 방해한다는 것이다. Nash 등에 의하면 azithromycin을 투여받은 환자의 67%에서 적어도 효과가 있다고 한다[28]. CsA을 대체할 수 있는 면역억제제로 tacrolimus가 연구되어지고 있는데, Lutkes에 의하면 tacrolimus를 투여받고 있는 환자에서 치은증식은 아직까지 발견되지 않고 있으며 신장이식환자에서 tacrolimus의 장기간 투여가 안정적이라고 했다. tacrolimus는 치은증식도 억제하지만, 혈중의 cholesterol과 trigliceride 수치도 개선시킬 수 있다고 한다[29,33].

Ⅴ. 결 론

본 연구는 신장이식으로 면역억제제를 복용하고 있는 환자 중에서 치은증식을 보이는 환자의 치은조직을 실험군으로 하고, 정상인의 정상치은조직을 대조군으로 하였다. 각각의 조직에서 성장인자들의 발현을 관찰하기 위해서 MMP-1, TIMP-1, p53, p21, PCNA, TGF-β1에 대한 면역조직화학적검사를 시행하였다.

1. 구강점막상피 및 결체조직의 증식은 실험군에서 더욱 증가함이 관찰되었다.
2. MMP-1, p53, p21, PCNA, TGF-β1의 발현은 실험군에서 유의한 증가를 보였다.
3. TIMP-1의 발현은 두군에서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

Cyclosporine에 의한 치은증식은 결체조직의 콜라겐의 생성과 관련될 뿐만 아니라, 상피에 존재하는 세포증식과 관련된 성장인장의 발현에도 상호연관성이 있을 것이라 사료된다.

참고문헌

1. Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM : Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. Quintessence Int 30 : 775, 1999.
2. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O et al : Clinical effects of periodontal therapy on the severrity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. J Periodontol 70 : 587, 1999.

3. Tipton DA, Fry HR, Dabbous MK : Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. J Periodontal Res 29 : 401, 1994.
4. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK : On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. J Oral Pathol Med 20 : 201, 1991.
5. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS : The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 23 : 165, 1996.
6. Seymour RA, Jacobs DJ : Cyclosporin and the gingival tissues. J Clin Periodontol 19 : 1, 1992.
7. David-Neto E, Lemos FB, Furusawa EA et al : Impact of cyclosporin A pharmacokinetics on the presence on side effects in pediatric renal transplantation. J Am Soc Nephrol 11 : 343, 2001.
8. Starzl TE, Weil R 3rd, Iwatsuki S et al : The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. Surg Gynecol Obstet 151 : 17, 1980.
9. Ryffel B, Donatsch P, Madorin M et al : Toxicological evaluation of cyclosporin A. Arch Toxicol 53 : 107, 1983.
10. Rateitschak-pluss EM, Hefti A, Lortscher R et al : Intial observation that cylosprorin-A induces gingival enlargement in man. J Clin Periodontol 10 : 237, 1983.
11. Friskopp J, Klintmalm G : Gingival enlargement. A comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. Swed Dent J 10 : 85, 1986.
12. Tyldesley WR, Rotter E : Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. Br Dent J 157 : 305, 1984.
13. Emingil G, Coker I, Atilla G et al : Levels of leukotriene B4 and platelet activating factor in gingival crevicular fluid in renal transplant patients receiving cyclosporin-A. J Perodontol 71 : 50, 2000.
14. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K et al : Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. J Periodontol 71 : 955, 2000.
15. Bolzani G, Della Coletta R, Martelli Junior H et al : Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. J Periodontal Res 35 : 51, 2000.
16. Martelli-Junior H, Cotrim P, Graner E et al : Effect of transforming growth factor-beta1, interleukin-6, and interferon-gamma on the expression of type I collagen, heat shock protein 47, matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-2 by fibroblasts from normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. J Periodontol 74 : 296, 2003.
17. Cotrim P, de Andrade CR, Martelli-Junior H et al : Expression of matrix metalloproteinases in cyclosporin-treated gingival fibroblasts is regulated by transforming growth factor (TGF)-beta1 autocrinestimulation. J Periodontol 73 : 1313, 2002.
18. Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT et al : The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts. J Periodontol 74 : 437, 2003.
19. Cotrim P, Martelli-Junior H, Graner E et al : Cyclosporin A induces proliferation in human gingival fibroblasts via induction of transforming growth factor-beta1. J Periodontol 74 : 1625, 2003.
20. Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R et al : Cyclosporin-A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. J Oral Pathol Med 21 : 181, 1992.
21. Das SJ, Newton HN, Olsen I : Keratinocyte growth factor receptor is up-regulated in cyclosporine A-induced gingival hyperplasia. J Dent Res 81 : 683, 2002.
22. Maiola MP, McFadyen ML, Connolly C et al : Related Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. J Clin Periodontol 27 : 506, 2000.
23. Naidoo LC, Stephen LX : Nifedipine-induced gingival hyperplasia : non-surgical managment of a patients. Spec Care Dentist 19 : 29, 1999.
24. Tumini V, Di Placido G, D'Archivio D et al : Hyperplastic gingival lesions in pregnancy. I. Epidemiology pathology and clinical aspects. Minerva stomatol 47 : 159, 1998.
25. Weckx LL, Hidal LB, Marcucci G : Oral manifestations of leukemia. Far Nose Thoat J 69 : 341, 1990.
26. Stambaugh RV, Morgan AF, Enwonwu CO : Ascorbic acid deficiency associated with dilantin hyperplasia. J Periodontol 44 : 244, 1973.
27. Wirnsberger GH, Pfragner R, Mauric A et al : Effect of antibiotic treatment with azithromycin on cyclosporin A-induced gingival hyperplasia among renal transplant recipient. Transplant Proc 30 : 2117, 1998.
28. Nash MM, Zaltzman JS : Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosproine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. Transplant Proc 65 : 1611, 1998.
29. Kohnle M, Lutkes P, Zimmermann U et al : Conversion from cyclosporinto tacrolimus in renal transplan recipients with gum hyperplasia. Tranplant Proc 31 : 44s, 1999.
30. Turkmen A, Ak G, Furuncuoglu Y et al : Relationship between gingival hyperplasia and class Ⅱ histocompatibility antigens in renal transplant recipients. Nephron 84 : 29, 2000.
31. Atilla G, Sorsa T, Ronka H et al : Matrix Metalloproteinases (MMP-8 and -9) and neutrophil elastase in gingival crevicular fluid of cyclosporin-treated patients. J Periodontol 72 : 354, 2001.
32. Varga E, Mair LH : Medication influencing the development of gingival overgrowth renal transplant patients. Transplant Proc 30 : 2120, 1998.
33. Kohnle M, Lutkes P, Witzke O et al : Conversion to tacrolimus in cyclosporin A treated patients wit gum hyperplasia. Transplant Proc 30 : 2122, 1998.
34. Citterio F, Di Pinto A, Borzi MT et al : Azithromycin treatment of gingival hyperplasia in kidney transrecipients is effective and safe. Transplant Proc 33 : 2134, 2001.

저자 연락처
우편번호 133-792
서울시 성동구 행당동 17
한양대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과
황 경 균

원고 접수일 2005년 3월 6일
게재 확정일 2005년 6월 27일

Reprint Requests
Kyung-Gyun Hwang
Department of OMFS, College of Medicine, Hanyang University
17 Haengdang-Dong, Seoungdong-Gu, Seoul, 133-792, Korea
Tel: 82-2-2290-8676 Fax: 82-2-2290-8673
E-mail: hkg@hanyang.ac.kr

Paper received 6 March 2005
Paper accepted 27 June 2005

Figures ①

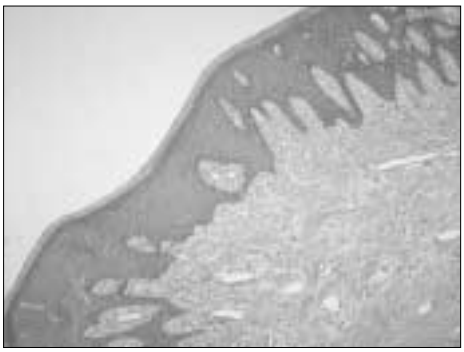

Fig. 1. Microscopic exam. showed the normal gingival tissue (×200, H&E stain).

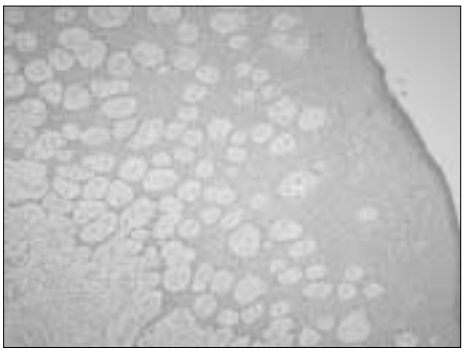

Fig. 2. Microscopic exam. showed the gingival overgrowth tissue (×200, H&E stain).

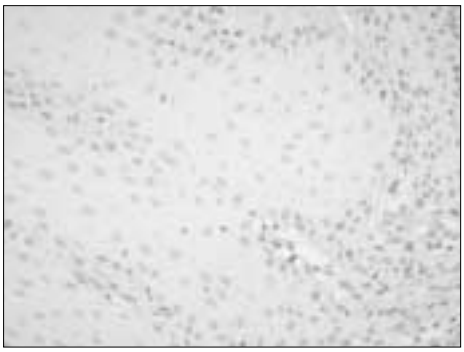

Fig. 3. Immunohistochemical exam. of MMP-1 in normal ginigival tissue (×400).

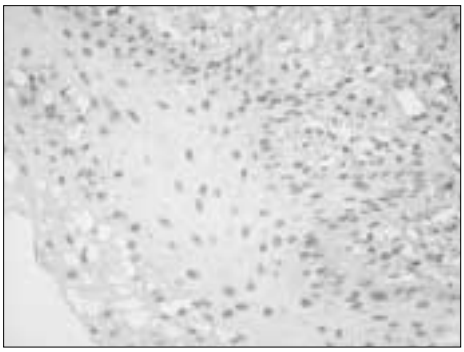

Fig. 4. Immunohistochemical exam. of MMP-1 in ginigival overgrowth tissue (×400).

Fig. 5. Immunohistochemical exam. of TIMP-1 in normal ginigival tissue (×400).

Fig. 6. Immunohistochemical exam. of TIMP-1 in ginigival overgrowth tissue (×400).

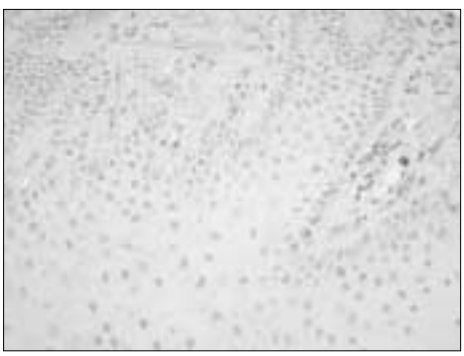

Fig. 7. Immunohistochemical exam. of TGFβ1 in normal ginigival tissue (×400).

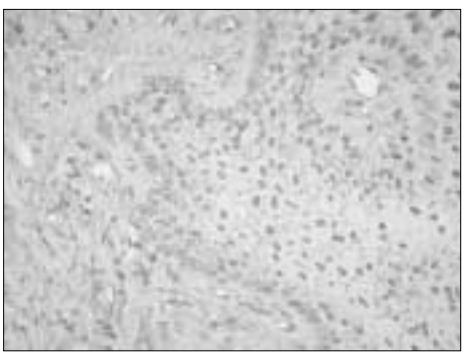

Fig. 8. Immunohistochemical exam. of TGFβ1 in ginigival overgrowth tissue (×400).

Figures ②

Fig. 9. Immunohistochemical exam. of p21 in normal ginigival tissue (×400).

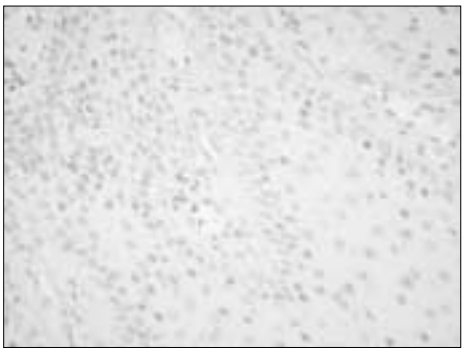

Fig. 10. Immunohistochemical exam. of p21 in ginigival overgrowth tissue (×400).

Fig. 11. Immunohistochemical exam. of p53 in normal ginigival tissue (×400).

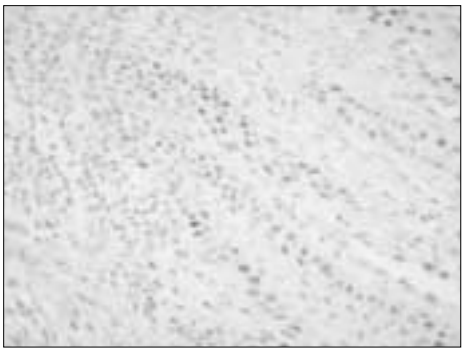

Fig. 12. Immunohistochemical exam. of p53 in ginigival overgrowth tissue (×400).

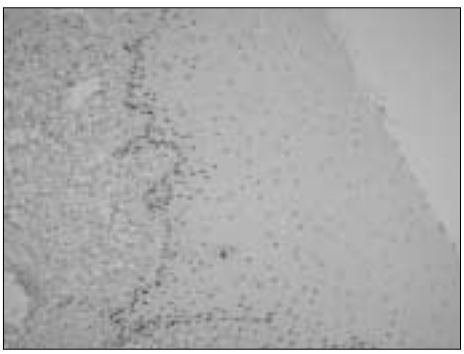

Fig. 13. Immunohistochemical exam. of PCNA in normal ginigival tissue (×200).

Fig. 14. Immunohistochemical exam. of PCNA in ginigival overgrowth tissue (×200).