

인도메타신이 개의 유치 치근 흡수에 미치는 영향

신 강 섭^a · 강 윤 구^a · 이 기 수^b

이 연구는 흡수중인 유치를 대상으로 인도메타신이 치근흡수에 미치는 영향을 조사하고, 치근흡수에 관련된 주위 조직의 변화를 관찰하기 위하여 시행되었다. 인도메타신은 파골세포의 수를 감소시키고 골흡수를 감소시키며, 골형성도 감소시키는 것으로 보고되어 왔으나 형태와 기능이 유사하다는 파치세포에 미치는 영향에 관한 연구는 희소하다. 생후 12-13주된 잠견 6마리를 통상적 복용량인 인도메타신 2 mg/kg/day를 14일간 투여한 군과 과량의 8 mg/kg/day를 14일간 투여한 군과 대조군으로 구분하였으며 흡수중인 하악 절치를 연구대상으로 하였다. 연구대상 치아는 5 µm 두께의 절편을 만들고, H & E 중염색, Masson의 trichrome 염색을 시행하고 광학현미경으로 검경하였으며, 파치세포의 수와 핵의 수를 비교하였다. 관찰 결과 유치 치근 흡수 조직은 골개조 소견과 함께 염증 소견과 유사한 소견을 보였다. 흡수중인 유치의 치수는 치근흡수부위에 가까운 조상아세포층은 변성의 소견을 보이거나 멀리 떨어진 치수는 정상인 소견을 보였으며 인도메타신이 투여된 실험군에서는 파치세포의 수적 감소와 핵의 수적 감소를 미약하게 나타냈다. 그러나 인도메타신이 흡수중인 치아의 치수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 이상의 결과에 의하면 인도메타신은 파치세포의 수적 감소를 미약하게 일으키며, 장기간의 인도메타신 투여는 유치 치근흡수의 지연을 초래할 가능성이 있음을 시사한다.

(주요 단어: 인도메타신, 생리적 치근 흡수, 파치세포, 파골세포)

서 론

인도메타신(indomethacin)은 항염, 해열, 진통의 효과를 내는 비스테로이드성 제제이며, 류마티스성 관절염, 골유착성 척추염 (ankylosing spondylitis), 골관절염, 통풍 및 기타의 염증에서 장기복용에 적합한

것으로 알려져 있다.

인도메타신은 arachidonic acid로부터 프로스타글란딘 (PGs) 생성에 관여하는 효소인 cyclooxygenase (COX) 의 작용을 억제하는 것으로 보고되었다.¹⁻⁴ COX에는 2가지 이형체가 있으며 COX-1은 대부분의 조직에서 구조적으로 분비되는 반면 COX-2는 분비가 유도되며 환경변화에 따라 분비되는 것으로 밝혀졌다.^{1,2} Peretz¹는 비스테로이드성 항염제의 중요 작용 메커니즘은 COX를 억제하여 arachidonic acid로부터 프로스타글란딘의 생성을 감소시키기 때문이라고 하였으며 또한 Barrios-Rodiles 등³은 대식세포를 모델로 한 시험관 실험에서 인도메타신은 PGE2의 생성을 현저하게 억제시켰으나 COX-1과 COX-2 mRNA

^a 대학원생, ^b 교수, 경희대학교 치과대학 교정학교실

교신저자: 이기수

서울시 동대문구 회기동 1

경희대학교 치과대학 교정학교실 / 02-958-9390

Kisslee@khu.ac.kr

원고접수일: 2004년 10월 12일 / 원고최종수정일: 2005년 1월 5일

/ 원고채택일: 2005년 1월 8일

A의 합성은 억제하지 않았다고 보고하였다.

프로스타글란딘은 파골세포의 증가와 골흡수를 촉진한다. Kawaguchi 등⁵은 프로스타글란딘은 골조직의 생리적 병리적 반응에 중요한 물질로서 골흡수와 형성을 촉진 및 억제할 수 있고, 외부에서 투여한 프로스타글란딘, 특히 PGE2의 주요 효과는 cAMP를 매개체로 하여 파골세포와 조골세포의 전구세포 증식과 분화에 관여하여 골 흡수와 형성을 촉진한다고 보고하였다. Soekanto⁶는 생쥐 골수배양을 통한 연구에서 sodium salicylate와 인도메타신이 파골세포양 다핵세포의 보충에 대한 억제효과가 있음을 보고하였다.

Leroux와 Saffar⁷는 인도메타신은 농도에 따라 파골세포의 수를 감소시킨다고 보고하였으며, Marshall 등⁸은 TRAP 양성의 파골세포 수를 감소시킨다고 하였다. Shinar와 Rodan⁹은 TGF- β 의 농도 증가시 프로스타글란딘의 합성이 촉진되는 것을 관찰하였고, 프로스타글란딘은 농도에 따라 파골세포양 세포의 증식을 촉진하며, 이는 인도메타신에 의하여 억제되었고, PGE2의 투여로 이 억제는 반전되는 것을 관찰하여 인도메타신의 골흡수 억제효과에는 PGE2가 관여함을 시사하였으며, Flanagan 등¹⁰의 실험은 이를 입증하였다. Dieudonne 등¹¹은 생쥐 태자의 두개관골과 장골에 미치는 TGF- β 1의 영향을 조직배양법으로 연구한 결과, 인도메타신에 의해 TGF- β 1에 의한 칼슘의 방출 촉진 효과가 부분적으로 억제되는 것을 관찰하였으며, Ahlen 등¹²은 생쥐 두개관 골 (calvaria)을 조직 배양한 실험에서 인도메타신이 프로스타글란딘의 형성을 차단하고 IL-11에 의한 칼슘 유리는 부분적으로 감소시킨다고 보고하였다.

인도메타신은 생체실험에서도 골 흡수를 억제하는 것으로 보고되었다. Adachi 등¹³은 중이의 gerbil bulla에 의한 국소 골흡수를 실험모델로 하여 인도메타신의 투여가 파골세포의 수적 증가를 억제하고 흡수 부위를 감소시켰다고 보고하였다. Aota 등¹⁴은 6주령의 SD계 흰쥐의 다리에 유발시킨 관절염에서 PGs의 활성 증가에 의해 골흡수가 증가하는 것을 관찰하였으며, 이 관절염에 인도메타신을 투여시 PGs의 활성을 억제하여 파골세포의 수적 증가를 억제하고 조골세포의 활성을 부분적으로 억제하였다고 하였다. Thompson과 Rodan¹⁵은 흰쥐의 뒷다리를 무릎건절제술 (tenotomy)로 고정하고 건절제술을 받은 경골에서 파골세포의 증가, 흡수면의 증가와 골소주의 용적 감소를 나타냈으나, 인도메타신 투여로 정상 대조군

과 동일하게 되어 인도메타신은 파골세포의 수적 증가와 흡수면 증가를 억제하며, 골소주 용적 감소를 차단한다고 보고하였다. 그 외에 치주질환시에 인도메타신의 투여가 골흡수를 억제한다고 다수의 논문에서 보고되었다.¹⁶⁻¹⁹

교정적 치아이동중 인도메타신의 투여는 압박측에서 골흡수를 억제하고, 긴장측에서는 골형성을 지연시키는 것으로 보고되었다. Giunta 등²⁰은 miniature pig의 교정적 치아이동에서 인도메타신의 투여 후, 치조골 흡수면의 범위가 현저하게 감소하였고, 골형성 표면에서도 골 형성이 유의성은 없으나 감소하였다고 하였다. Zhou 등²¹은 흰쥐의 상악 대구치를 40g의 힘으로 근심이동시킬 때, 인도메타신의 투여시 실험 10일까지 치아이동을 지연시키고 (초기 치아이동), 파골세포의 수적 감소와 활성의 감소를 동반하였으며, 따라서 파골세포의 보충은 인도메타신에 의하여 영향을 받는다고 하였다.

현재까지의 연구 결과로는 파치세포와 파골세포는 형태, 효소 분포 및 대사기능이 유사한 것으로 밝혀졌다. Ten Cate²²는 파치세포는 파골세포와 마찬가지로 hematopoietic stem cells이 기원이며, 이 세포가 분화된 단핵세포가 혈관으로부터 흡수부위로 이주하고, 그곳에서 서로 융합하여 다핵의 거대세포로 된다고 하였다. Addison^{23,24}은 파치세포와 파골세포에서 효소의 수준, 반응산물의 출현시기, 반응의 강도와 반응산물의 출현위치가 유사한 것으로 보고하였다.

유치 치근흡수의 지연은 영구치 맹출을 지연시킬 수 있다. 유치 치근의 흡수 속도에 관하여 Oberszstyn²⁶은 유치흡수의 기본 패턴은 염증과 교합성 외상에 의하여 촉진될 수 있다고 하였으며, Nazif 등²⁷은 제1 및 제2 유구치의 골유합에 의한 치근흡수의 지연과 그들의 후속 계승치의 치근 형성 사이에 유의한 상관성이 있으며, 유치의 골유합은 유치치근 흡수를 지연시키고, 후속 영구치의 치근형성도 지연시킨다고 보고하였으며, Jensen과 Kreiborg²⁸은 골과 유치의 흡수 지연은 후속 영구치의 맹출 지연의 원인이 될 수 있다고 하였다.

이상에서 고찰한 이전의 연구에서 치근흡수에 관여하는 파치세포는 형태와 대사기능이 파골세포와 흡사하며, 파골세포가 골을 흡수하는 기전은 프로스타글란딘이 중재자가 된다는 수많은 연구가 있으나 파치세포에서 프로스타글란딘이 치아흡수에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 없다. 이 연구의 목표는 프로스타글란딘 합성 억제제인 인도메타신의 투여가

생리적인 유치 치근흡수에 미치는 영향을 관찰하여 프로스타글란딘과 인도메타신이 파치세포에 미치는 영향을 조사하는 것이며, 유치치근의 흡수에 관여하는 조직의 조직학적 특성을 관찰하는 것이다.

재료 및 방법

실험동물 및 처치

이 실험에서 사용된 동물은 체중 5.5-8.9 kg의 생후 12-13주된 6마리의 잡견으로 1주일간의 사육장 적응 기간을 거치도록 하였으며, 구강 상태는 양호하였고 전신적인 질환은 없었다. 실험기간 동안 아침과 저녁으로 고형사료와 물을 제공하였다.

실험동물은 인도메타신 (인테반스펜술, 유한양행)의 통상적 투여량 범위인 2 mg/kg/day를 14일간 투여한 실험 1군, 약간의 과잉투여량인 8 mg/kg/day를 14일간 투여시킨 실험 2군, 그리고 대조군으로 나누었으며, 각군에 2마리씩 배정하였다. 인도메타신은 12시간 간격으로 하루에 2회 구강으로 투여하였으며, 대조군은 placebo로 빈캡셀만 투여하였다. 약물은 microbalance로 측정하여 각 실험 동물의 체중에 맞도록 정량하였고 캡셀에 밀봉하여 마취 없이 개의 연하반사가 일어나는 지점까지 구강내로 밀어 넣고 연하를 확인하고, 투여 후에 구도가 없는지를 다시 확인하였다.

실험기간이 종료 후 Xylazine (Rompun[®], Bayer) 5 mg/kg와 Ketamine (케타민[®], 유한양행) 25 mg/kg를 정맥내 주사로 마취시킨 후 4 mol의 KCL 용액을 정맥내 주사하여 희생시켰으며, 연조직을 제거하고 하악골을 절취하였다.

조직 처리 및 검경

절취된 하악골을 정중선에서 좌우로 나누고 즉시 방사선 사진을 촬영하여, 유절치 치근흡수와 후속영구치의 존재를 확인하고 유절치 중에도 치근흡수가 방사선 사진에서 명확히 관찰되는 치아를 선택하였다. 치아는 실험동물당 3개를 선정하여 절취하고, 10% 중성 포르말린 용액에서 24시간이상 고정하였다.

치아와 주위조직은 10% EDTA 용액으로 약 8-10주간 탈회하고, 통상적 방법에 따라 파라핀 포매 후, 순설방향과 치아 장축에 따라 5 µm두께로 절단하여 조직 절편을 만들었다. 통법에 따라 H & E 중염색,

Masson's trichrome staining을 시행하였다.

조직소견은 광학 현미경으로 검경하였으며, Kappa Image Base v.4.5.2를 이용하여 200배 및 400배에서 치근 흡수면에 출현한 파치세포의 수와 핵의 수를 세었다. 파치세포의 수는 치근흡수면 길이 100 µm에 출현한 수로 계산하였고, 파치세포의 핵 수는 관찰한 파치세포 전체를 대상으로 하여 구하였다. 파치세포의 수와 파치세포의 핵 수는 Mann-Whitney U test로 차의 유의성을 검정하였다.

결 과

대조군의 현미경 소견

유치 치근의 흡수면은 수 많은 다핵 파치세포와 흡수와 (resorption lacunae) 가 관찰되었으며 (Fig 1, 2, 3), 흡수조직 (resorbant organ) 에는 수 많은 섬유모세포, 혈관, 중성구 등이 풍부하게 존재하였으며, 가끔 대식세포도 관찰되었다 (Fig 2, 3). 흡수중인 치근 주위의 치조골은 파골세포가 많이 출현하였다 (Fig 3). 흡수중인 유치의 치수변화는 상아질 흡수면에 접한 치수속에서 파치세포와 조상아세포층의 변성 소견이 관찰되었으며 (Fig 4), 치근흡수부위에서 떨어진 정도에 따라 차이를 나타냈다. 흡수초기의 치수변화는 치근흡수와 인접한 조상아세포층에 변성소견을 보이고, 때에 따라 파치세포가 출현하며, 흡수면에서 멀리 떨어진 치수조직은 전상아질, 조상아세포층, 투명층 (clear zone), 세포밀집층이 있어 정상 소견을 나타냈다.

실험 1군의 현미경소견

통상 복용량의 인도메타신 2 mg/kg/day를 투여한 군 (Fig 5) 은 대체적으로 대조군과 유사한 현미경소견을 보였으나 흡수조직에 인접한 치조골면에 파골세포의 수가 감소된 소견을 보였다 (Fig 6, 7). 흡수중인 상아질 면에 수 많은 파치세포가 출현하였고 (Fig 6, 7), 치수에 파치세포의 출현과 치근흡수부에 인접한 치수의 조상아세포층 변화와 조상아세포 외형의 변화, 중성구, 섬유모세포가 많이 나타났으며 (Fig 8), 치근 흡수부위에서 멀리 떨어져 있는 치수는 조상아세포 층과 전상아질 층, 조상아세포 층 하방의 투명층과 세포밀집 층, 혈관이 정상 배열을 하고 있었다 (Fig 9).

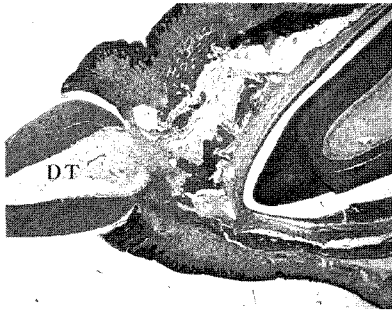


Fig 1. Control group. Resorbing deciduous incisor (DT) of dog. H & E staining, 10x.



Fig 2. Control group. Resorption organ (black circle) of deciduous teeth. Odontoclasts on the dentin surface, osteoclasts on the alveolar bone, monocytes, inflammatory cells and capillaries. H & E staining, 40x.

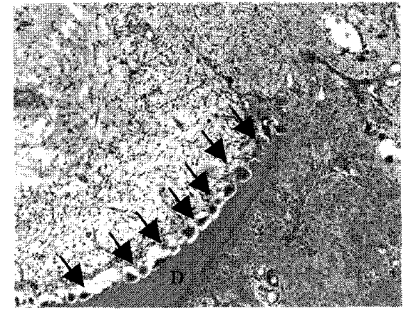


Fig 3. Control group. Odontoclasts (black arrows) and resorption lacunae on the dentin surface (D). H & E staining, 100x.

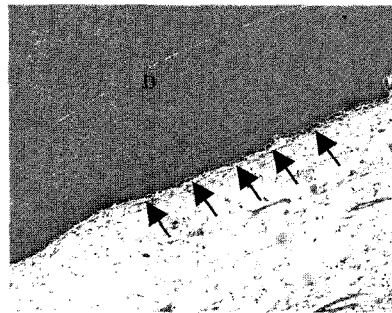


Fig 4. Control group. Odontoblasts (black arrows) on the dentin (D) surface near the root resorption area. Odontoblast shape has changed from columnar to cuboidal. H & E staining, 100x.

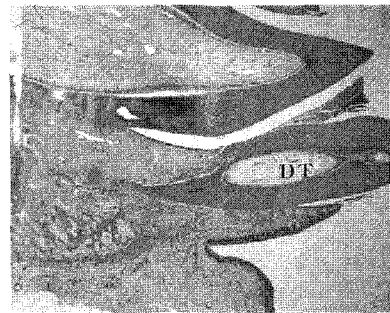


Fig 5. Group 1. Administered indomethacin of 2 mg/kg/day for 14 days. Low magnification of the resorbing deciduous teeth (DT). H & E staining, 10x.

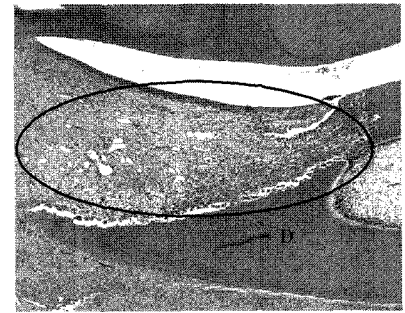


Fig 6. Group 1. Resorption organ (black circle). Odontoclasts on the dentin surface (D), many fibroblasts, neutrophils, and capillaries. A few monocytes near the capillaries. H & E staining, 40x.

실험 2군의 현미경 소견

과량의 인도메타신 8 mg/kg/day를 투여한 군 (Fig 10) 에서도 대체적으로 실험 1군과 유사한 현미경 소견을 나타냈다. 흡수조직에 인접한 치조골과 흡수중인 치아 및 후속 영구치 주위의 치조골에서 흡수와는 관찰되나 파골세포는 드물게 나타났다 (Fig 11). 흡수중인 치근면에 출현한 파치세포의 수가 감소한 소견을 보였고 (Fig 12), 치근 흡수부에 가까운 치수의 조상세포층내에 소공이 다수 출현하고, 조상아세포도

변성된 소견을 나타냈으나 (Fig 13), 치근흡수부에서 멀리 떨어진 치수는 정상이었다 (Fig 14).

파치세포의 수와 핵의 수

치근 흡수면에 출현한 파치세포의 수를 Table 1에, 파치세포당 핵의 수를 Table 2에 제시하였다. 인도메타신 투여가 파치세포의 수에 미친 영향은 검경에서 뚜렷한 차이를 나타내는 소견을 보이지 않았으나 Mann-Whitney U 검정결과 대조군과 실험 1군 및 실험 2군

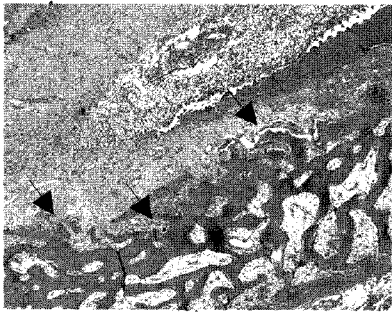


Fig 7. Group 1. Alveolar bone near resorption organ. A few osteoclasts (black arrows) on the alveolar bone. H & E staining, 40x.

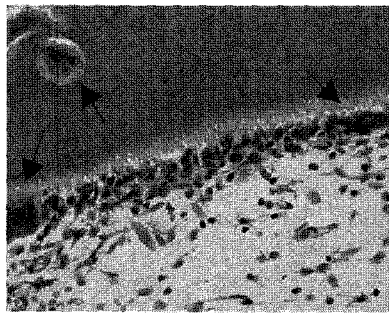


Fig 8. Group 1. Dental pulp near root resorption of deciduous teeth. Odontoclasts (black arrow), disrupted odontoblast layer, fibroblasts and neutrophils. H & E staining, 400x.

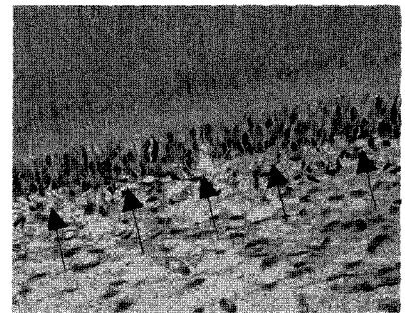


Fig 9. Group 1. Dental pulp far from root resorption. Columnar odontoblasts (black arrows) and normal arrangement of odontoblasts, predentin and dentin. Masson's trichrome staining, 400x.

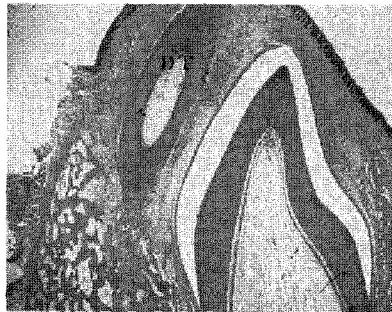


Fig 10. Group 2. Administered indomethacin of 8 mg/kg/day for 14 days. Primary tooth (DT) resorption. H & E staining, 10x.

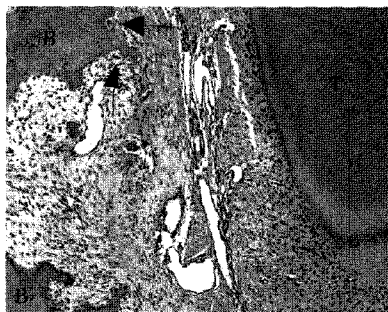


Fig 11. Group 2. Alveolar bone (B) near resorbing deciduous tooth root (T). A few resorption lacunae (black arrows) on the alveolar bone surface without osteoclasts. H & E staining, 100x.

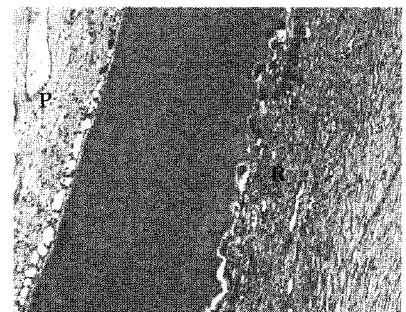


Fig 12. Group 2. Root resorption (R) and dental pulp (P). Masson's trichrome staining, 100x.

험 2군 사이의 유의확률이 각각 0.07 (< 0.1) 및 0.06 (< 0.1) 로 90% 수준으로 대조군과 실험 1군 및 실험 2군의 길이당 세포수의 차이는 유의한 차이를 보였다. 대조군의 평균순위는 34.25로 실험 1군의 27.41보다 큰 값을 보이므로 실험 1군의 길이당 파치세포수가 대조군보다 감소한 것으로 관찰되었으며 또한 실험 2군과의 비교에서 대조군의 평균순위는 26.11로 실험 2군의 19.5보다 큰 값을 보이므로 마찬가지로 실험 2군의 길이당 파치세포 수가 대조군에 비하여 감소한 것으로 관찰되었다. 그러나 실험 1군과 실험

2군과의 인도메타신 투여량에 따른 파치세포 수의 차이는 인정되지 않았다. 그러나 파치세포의 핵 수는 인도메타신 투여량이 증가하면 유의성 있게 감소한 것으로 나타났다.

총괄 및 고찰

이 연구의 결과는 인도메타신에 의하여 파치세포의 수가 감소된 것으로 나타났으며, 농도에 따른 감소는 인정되지 않았으나 파치세포의 핵 수는 농도에 따

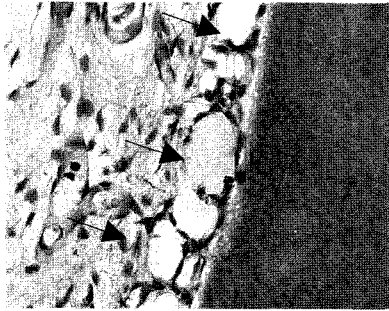


Fig 13. Group 2. Dental pulp change near root resorption. Many vacuoles (arrows) in the odontoblastic layer. Masson's trichrome staining, 400x.

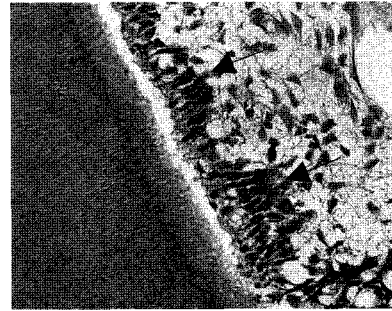


Fig 14. Group 2. Dental pulp far from root resorption. Normal odontoblasts (arrows) and dental pulp tissue. Masson's trichrome staining, 400x.

Table 1. Comparison of number of odontoclasts on the 100µm resorbing dentin surface

Group	N	Mean rank	Sum of rank	P-value
Control vs Group 1				
Control	32	34.25	1096.00	0.07 *
Group 1	29	27.41	795.00	
Control vs Group 2				
Control	32	26.11	835.50	0.06 *
Group 2	15	19.50	292.50	
Group 1 vs Group 2				
Group 1	29	23.31	676.00	0.28
Group 2	15	20.93	314.00	

* statistically significant difference at $p < 0.1$ at the 90% confidence level tested by Mann-Whitney U test.

Table 2. Comparison of number of nucleus in an odontoclast

Group 1 vs Group 2	N	Mean rank	Sum of rank	P-value
Group 1	123	90.13	11086.50	0.04 *
Group 2	52	82.95	4313.50	

* statistically significant difference at $p < 0.1$ at the 90% confidence level tested by Mann-Whitney U test.

라 감소의 경향을 나타냈다.

파치세포의 수는 치근 흡수면에 출현한 세포 수를 세고, 흡수면 길이 100 µm 당 출현한 세포 수를 계산하였다. 치근 흡수면이 불규칙하여 정확한 흡수면 길이를 측정하는 것은 어느 정도의 오차를 포함할 것으로 생각된다. 또한 비록 실험에서 사용된 실험동물의 연령은 같았으나 성숙에는 차이가 있어서 유치 치근

의 흡수 정도에도 차이가 있었다. 방사선 사진상 치근 흡수가 1/3이상 진행된 유절치만 선정하여 최소한 치근 흡수 개시기와 진행기의 차이에 의한 오차는 감소시켰으나 치근 흡수 말기와 진행기에 따른 차이는 이 실험에서 반영되지 않았다.

파치세포의 세포수는 대조군에 비해 Group 1과 Group 2 모두 감소된 수치를 나타내었으나 Group 1

과 Group 2 사이의 차이는 관찰되지 않았다. 파치세포의 핵 수는 인도메타신 2 mg/kg/day를 투여한 군에서 평균 4.71개, 과량인 8 mg/kg/day를 투여한 군에서 평균 4.02개로 유의성 있는 감소를 나타내어 인도메타신의 농도에 따른 파치세포의 활성 억제가 있음을 추정할 수 있었으며, Addison²⁹은 고양이를 대상으로 부갑상선 홀몬을 투여한 후, 파치세포의 수와 핵의 수가 증가한 것을 파치세포의 활성 증가로 추정하였다.

Addison²⁹은 고양이 파치세포의 핵 수는 평균 7.0개라고 보고하였으며, Addison³⁰은 치근 흡수부에서 치근흡수조직을 슬라이드에 직접 smear한 연구에서 사람 파치세포의 핵수는 7.8 ± 4.8 개이고 최소 2개에서 28개까지 관찰되었다고 하였으며, 사람의 TRAP 양성 파치세포를 연구한 Domon 등³¹은 평균 5.3개이고, 단핵 파치세포는 전체 파치세포의 2.9%라고 보고하여 연구자 마다 차이를 보였다.

이 연구는 H & E 중염색과 Masson의 trichrome 염색으로 치근 흡수부위에서 흡수강을 가지고 있는 파치세포의 수를 계산하였다. 골흡수 활성을 나타내는 파골세포와 마찬가지로 치아조직 흡수활성을 나타내는 파치세포는 다핵세포와 단핵세포가 있으므로, 효소조직화학법에 의한 TRAP 양성 파치세포를 관찰하여야 단핵 파치세포 수를 평가할 수 있을 것으로 생각된다.

유치 치근 흡수조직은 많은 파치세포, 섬유모세포, 중성구 (neutrophils), 대식세포, 혈관이 풍부하게 존재하는 결체조직이었으며, 이러한 소견은 TenCate와 Anderson,³² Sasaki 등^{33,34} 외에 많은 연구자들이 보고한 것과 일치하였다. Francini 등³⁵과 Sahara 등³⁶은 파치세포의 분화를 촉발하는 요인으로 후속연구치에서 나오는 압력이 중요한 역할을 할 것이라고 하였다.

흡수중인 치아의 치수는 치근흡수부에서 떨어진 부분은 조상아세포의 배열이 정상이었고, 투명층과 세포밀집층, 혈관이 많은 소성 결체조직과 전상아질의 형성이 정상 치수의 조직소견을 보였으며, Francini 등,³⁶ Rolling,³⁷ Sari 등³⁸도 유사한 소견을 발표하였다. 치근 흡수부에서 가까운 조상아세포는 편평세포 혹은 입방 세포이며, 멀리 떨어지면 정상인 원주세포의 형태로 나타났으며, Sari 등³⁹의 보고와 일치하였다. Rolling³⁷과 Sari 등³⁹은 유치 치수가 치근흡수에 영향을 미치지 않는다고 한 반면에 Eronat 등⁴⁰은 흡수중인 치아의 치수 섬유모세포의 활성증가를 관찰하고 어떤 역할을 할 것이라고 추정하였다. 이러한 치

수 소견은 실험군과 대조군에서 동일하게 관찰되어 이 실험에서는 인도메타신이 흡수 중인 치아의 치수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

이 연구에서는 정확히 계측하지는 않았으나 현미경적인 관찰에서 파치세포 보다 파골세포의 밀도가 명확히 감소된 소견을 보여 파골세포가 파치세포보다 인도메타신에 의하여 더 많은 영향을 받는 것으로 추정할 수 있는 조직학적 소견을 보였다. 인도메타신은 파골세포의 활성과 수적 증가 및 골 흡수를 억제하며, 그 기전은 인도메타신이 프로스타글란딘 생산을 억제하기 때문이라는 보고가 많이 있으며,⁵⁻⁸ 파치세포는 세포의 구조와 기능, 대사산물 등이 파골세포와 유사하며,²³⁻²⁵ 파치세포의 기원은 파골세포와 동일하다고 한다.²⁶ 따라서 경조직을 흡수하는 파골세포와 파치세포는 인도메타신에 의하여 세포수의 증가와 흡수 능력에서 동일하게 억제될 것으로 추정된다. 그러나 Zhou 등²¹은 교정적 치아이동중 인도메타신이 치근흡수를 촉진하였다고 하였으며, Lasfargues와 Saffar⁴⁰은 흰쥐의 치아이동 (drift) 중에 인도메타신은 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 파골세포의 수와 치조골 흡수를 억제하지만, 파치세포는 치근흡수를 증가시켰다고 보고하여 이 두가지 세포가 서로 다른 방법으로 활성화 될 수 있음을 시사하였다. 또한 Hammarstrom과 Lindskog⁴²은 광화조직을 흡수하는 세포는 동일한 세포타입이지만, 골 조직은 조골세포로 둘러싸여 있으나 치근은 조상아세포와 조백악세포로 둘러싸여 있기 때문에, 파치세포에 의한 치근흡수 기전과 파골세포에 의한 골흡수 기전은 알려지지 않은 차이가 있을 것이라고 하였다.

이 연구는 개괄적인 방법으로 진행되었으나 인도메타신은 이 실험모델에서 파치세포의 수를 부분적으로 억제하여 프로스타글란딘의 합성 억제가 파치세포의 수를 감소시켜서 유치의 흡수를 지연시킬 가능성이 있다는 결과를 얻었다. 이러한 내용은 파골세포와 마찬가지로 파치세포에서도 활성 및 보충에 있어서 프로스타글란딘이 매개체로서의 작용을 한다는 것을 시사한다. 그러나 치근흡수를 조절하는 요인에 대한 연구가 더 필요하며, 파골세포의 골흡수 기전과의 차이에 대한 연구가 필요하다.

결 론

인도메타신은 파골세포의 수를 감소시키고 골흡수를 감소시키며, 골형성도 감소시키는 것으로 보고되

어 왔으나 형태와 기능이 유사하다는 파치세포에 미치는 영향에 관한 연구는 희소하다. 이 연구는 흡수중인 유치를 대상으로 인도메타신이 치근흡수에 미치는 영향을 조사하고, 치근흡수에 관련된 주위조직의 변화를 관찰하기 위하여 시행되었다.

생후 12-13주된 잠견 6마리를 통상적 복용량인 인도메타신 2 mg/kg/day를 14일간 투여한 군과 과량의 8 mg/kg/day를 14일간 투여한 군과 대조군으로 구분하였으며 흡수중인 하악 절치를 연구대상으로 하였다. 연구대상 치아는 5 μ m 두께의 절편을 만들고, H & E 염색, Masson의 trichrome 염색을 시행하고 광학현미경으로 검경하였으며, 파치세포의 수와 핵의 수를 비교하여 다음의 결과와 결론을 얻었다.

1. 개의 유치 치근흡수 조직은 많은 수의 파치세포, 섬유모세포, 중성구, 혈관이 풍부하였으며, 파치세포는 흡수중인 치근 상아질 표면을 덮고 있었다. 흡수 조직 주위의 치조골 면에는 파골세포가 다수 출현하고 조골세포가 풍부하여 골개조의 현상을 보였다. 흡수중인 유치의 치수는 치근흡수부위에 가까운 조상아세포층은 변성의 소견을 보이거나 멀리 떨어진 치수는 정상인 소견을 보였다.
2. 인도메타신은 파치세포의 수적 감소와 핵의 수적 감소를 미약하게 나타냈다.
3. 치근흡수조직에 인접한 치조골은 인도메타신 투여로 파골세포의 수적 감소를 나타냈다.
4. 인도메타신이 흡수중인 치아의 치수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

이상의 결과에 의하면 인도메타신은 파치세포의 수적 감소를 미약하게 일으키며, 장기간의 인도메타신 투여는 유치 치근흡수의 지연을 초래할 가능성이 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Peretz A. New NSAIDs: COX-1, COX-2, what about them? Rev Med Brux 1998;19:A399-402.
2. Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. J Pharm Pharmacol 2001;53:1679-85.
3. Barrios-Rodiles M, Keller K, Belley A, Chadee K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit cyclooxygenase-2 enzyme activity but not mRNA expression in human macrophages. Biochem Biophys Res Commun 1996;225:896-900.
4. Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the

- induction of bone formation by mechanical loading in vivo. J Bone Miner Res 1996;11:1688-93.
5. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. Clin Orthop 1995; 313:36-46.
6. Soekanto A. Inhibition of osteoclast-like cell formation by sodium salicylate and indomethacin in mouse bone marrow culture. Jpn J Pharmacol 1994;65:27-34.
7. Leroux P, Saffar JL. Dose-effect and evidence of escape of inhibition after indomethacin treatment in a synchronized model of bone resorption. Agents Actions 1993;38:290-4.
8. Marshall MJ, Holt I, Davie MW. The number of tartrate-resistant acid phosphatase-positive osteoclasts on neonatal mouse parietal bones is decreased when prostaglandin synthesis is inhibited and increased in response to prostaglandin E2, parathyroid hormone, and 1,25 dihydroxyvitamin D3. Calcif Tissue Int 1995;56:240-5.
9. Shinar DM, Rodan GA. Biphasic effects of transforming growth factor-beta on the production of osteoclast-like cells in mouse bone marrow cultures: the role of prostaglandins in the generation of these cells. Endocrinology 1990;126:3153-8.
10. Flanagan AM, Stow MD, Kendall N, Brace W. The role of 1,25-dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 in the regulation of human osteoclastic bone resorption in vitro. Int J Exp Pathol 1995;76:37-42.
11. Dieudonne SC, Foo P, van Zoelen EJ, Burger EH. Inhibiting and stimulating effects of TGF-beta 1 on osteoclastic bone resorption in fetal mouse bone organ cultures. J Bone Miner Res 1991;6:479-87.
12. Ahlen J, Andersson S, Mukohyama H, Roth C, Backman A, Conaway HH, Lerner UH. Characterization of the bone-resorptive effect of interleukin-11 in cultured mouse calvarial bones. Bone 2002;31:242-51.
13. Adachi K, Chole RA, Yee J. Indomethacin inhibition of middle ear bone resorption. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:267-9.
14. Aota S, Nakamura T, Suzuki K, Tanaka Y, Okazaki Y, Segawa Y, Miura M, Kikuchi S. Effects of indomethacin administration on bone turnover and bone mass in adjuvant-induced arthritis in rats. Calcif Tissue Int 1996;59:385-91.
15. Thompson DD, Rodan GA. Indomethacin inhibition of tenotomy-induced bone resorption in rats. J Bone Miner Res 1988;3:409-14.
16. Torbinejad M, Clagett J, Engel D. A cat model for the evaluation of mechanisms of bone resorption: induction of bone loss by simulated immune complexes and inhibition by indomethacin. Calcif Tissue Int 1979;29:207-14.
17. Carter-Bartlett P, Dersot JM, Saffar JL. Periodontal and femoral bone status in periodontitis-affected hamsters receiving a high dose indomethacin treatment. J Biol Buccale 1989;17:93-101.
18. Bezerra MM, de Lima V, Alencar VB, Vieira IB, Brito GA, Ribeiro RA, Rocha FA. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. J Periodontol 2000;71: 1009-14.
19. Li L, Khansari A, Shapira L, Graves DT, Amar S. Contribution of interleukin-11 and prostaglandin(s) in lipopolysaccharide-induced bone resorption in vivo. Infect Immun 2002;70:3915-22.
20. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995;108:361-6.
21. Zhou D, Hughes B, King GJ. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. Arch Oral Biol 1997;42:717-26.
22. Ten Cate AR. Oral histology. 5th ed. 1998. p. 300-5.

23. Addison WC. beta-Hydroxybutyrate dehydrogenase activity in human and kitten odontoclasts and kitten osteoclasts. *Histochem J* 1978; 10:731-7.
24. Addison WC. Enzyme histochemical characteristics of human and kitten odontoclasts and kitten osteoclasts: a comparative study using whole cells. *Histochem J* 1979;11:719-35.
25. Bhaskar SN(ed). Orban's oral histology and embryology. 8th ed. St Louis, CV Mosby, 1976.
26. Oberszstyn A. Experimental investigation of factors causing resorption of deciduous teeth. *J Dent Res* 1963;42:660-74.
27. Nazif MM, Zullo T, Paulette S. The effects of primary molar ankylosis on root resorption and the development of permanent successors. *ASDC J Dent Child* 1986;53:115-8.
28. Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in cleidocranial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 1990;19:89-93.
29. Addison WC. The number of parathyroid hormone on the numbers of nuclei in feline odontoclasts in vivo. *J Periodont Res* 1980;15:536-43.
30. Addison WC. The distribution of nuclei in human odontoclasts in whole cell preparations. *Archs Oral Biol* 1978;23:1167-71.
31. Domon T, Osanai M, Yasuda M, Seki E, Takahashi S, Yamamoto T, Wakita M. Mononuclear odontoclast participation in tooth resorption. The distribution of nuclei in human odontoclasts. *Anat Rec* 1997;249: 449-57.
32. Ten Cate AR, Anderson RD. An ultrastructural study of tooth resorption in the kitten. *J Dent Res* 1986;65:1087-93.
33. Sasaki T, Shimizu T, Suzuki H, Watanabe C. Cytodifferentiation and degeneration of odontoclasts in physiologic root resorption of kitten deciduous teeth. *Acta Anat (Basel)* 1989;135:330-40.
34. Sasaki T, Shimizu T, Watanabe C, Hiyoshi Y. Cellular roles in physiological root resorption of deciduous teeth in the cat. *J Dent Res* 1990;69:67-74.
35. Francini E, Mancini G, Vichi M, Tollaro I, Romagnoli P. Microscopical aspects of root resorption of human deciduous teeth. *Ital J Anat Embryol* 1992;97:189-201.
36. Sahara N. Cellular events at the onset of physiological root resorption in rabbit deciduous teeth. *Anat Rec* 2001;264:387-96.
37. Rolling I. Histomorphometric analysis of primary teeth during the process of resorption and shedding. *Scand J Dent Res* 1981;89:132-42.
38. Sari S, Aras S, Gunhan O. The effect of physiological root resorption on repair potential of primary tooth pulp. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23: 227-33.
39. Sari S, Aras S, Gunhan O. The physiological root resorption on the histological structure of primary tooth pulp. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23:221-5.
40. Eronat C, Eronat N, Aktug M. Histological investigation of physiologically resorbing primary teeth using Ag-NOR staining method. *Int J Pediatr Dent* 2002;12:207-14.
41. Lasfargues JJ, Saffar JL. Inhibition of prostanoid synthesis depresses alveolar bone resorption but enhances root resorption in the rat. *Anat Rec* 1993;237:458-65.
42. Hammarstrom L, Lindskog S. Factors regulating and modifying dental root resorption. *Proc Finn Dent Soc* 1992;88 Suppl 1:115-23.

- ORIGINAL ARTICLE -

Effects of Indomethacin on the physiologic root resorption of deciduous teeth in dogs

Kang-Seob Shin, DMD, MSD, PhD,^a Yoon-Goo Kang, DMD, MSD,^a Ki-Soo Lee, DMD, MSD, PhD^b

This study was aimed to investigate the effects of indomethacin on physiologic root resorption and to examine the dental pulp and tissue changes around the resorbing teeth. 13-14 week old six mongrel dogs were divided into 3 groups: two experimental groups administered indomethacin 2 mg/kg/day and 8 mg/kg/day orally two times a day for 14 days respectively, and control group administered a placebo. The deciduous incisors showing root resorption were selected, fixed for 24 hrs in 10% formalin solution, demineralized in 10% EDTA solution, invested in paraffin and sectioned in 5 μ m thick sections. The preparations were stained with H & E staining and Masson's trichrome staining and examined under the light microscope. Observation revealed that deciduous root resorbing tissue resembles inflammatory tissue and accompanies bone remodelling. The dental pulp was normal except the area near root resorption, well organized columnar odontoblasts layer under the predentin, and the odontoblasts near root resorption were cuboidal or flat cells in the disrupted layer under the predentin. Indomethacin administered group showed a partial decrease in the number of odontoclasts and nucleus. But there was no sign of pulp change by indomethacin. These results suggest that indomethacin inhibits recruitment of odontoclasts partially and that of osteoclasts more, and so when it is administered for long periods, deciduous root resorption can be delayed and eruption of the successor can be delayed for a short period.

Korean J Orthod 2005;35(2):106-15

※ **Key words:** Indomethacin, Physiologic root resorption, Odontoclast, Osteoclast

^a Graduate Student, ^b Professor, Department of Orthodontics, College of Dentistry, Kyunghee University

Reprint requests: **Ki-Soo Lee**

Department of Orthodontics, College of Dentistry, Kyunghee University, 1 Hoeki-Dong, Dongdaemun-Gu, Seoul, Korea
+82 2 958 9393

Kisslee@khu.ac.kr

Received October 12, 2004; Last Revision January 5, 2005; Accepted January 8, 2005