

화학요법제(chemotherapeutic agents)를 이용한 비외과적 치주치료

강릉대학교 치과대학 치주과학교실 조교수

전임강사 이 재 관

서 론

치주질환은 구강 내 여러 요소들의 복합 감염에 의한 치주지지조직의 손상이라고 정의할 수 있으며, 일차적인 원인요소는 치면세균막이다.

성공적인 치주치료는 치면세균막에 존재하는 치주병인균을 어떻게 효과적으로 제거하느냐에 달려있다.

비외과적 치주치료는 기계적 치주치료(SRP)와 화학요법제를 이용하여 치주병인균을 제거 또는 감소시키는 술식이다.

대부분의 치주질환은 기계적 치주치료만으로도 질환의 진행을 조절할 수 있으나, 급진성 치주염이나 전

표 1. Chemotherapeutic agents in nonsurgical periodontal therapy

Systemic antimicrobial agents
Local antimicrobial agents
Nonsteroid anti-inflammatory agents
Metalloprotease inhibitors
Root surface modifiers
Growth factors

신적인 질환과 연관된 치주질환 등은 질병진행을 조절하기 위해 부가적인 화학요법이 필요하다.

비외과적 치주치료시 부가적으로 사용될 수 있는 화학요법제의 종류(표 1), 사용 근거, 그리고 효과에 대해 고찰해보고자 한다.

부가적 화학요법제 사용의 근거

치석제거술과 치근활택술(SRP)은 치은연하 미생물의 수를 감소시키고, 치은 염증을 해소하는데 매우 효과적이다. 그러나 깊은 치주낭이나 치근이개부에서는 때때로 잔존 치석으로 인해 불완전한 효과를 보임이 널리 알려져 있다. 이러한 경우 기계적 치주치료에 부가적으로 화학요법제를 사용함으로써 파괴적 치주질환의 치은연하 치주병인균을 감소시킬 수 있다. 여기에서 중요한 점은 화학요법제가 기계적 치주치료를 동반하여 사용되어야만 효과적이라는 것이다. 화학요법제만을 사용할 때는 치태가 바이오필름을 형성함으

로써 바이오필름 내의 치주병인균에 적정 농도의 항균 효과를 발휘하지 못한다. 일반적으로 바이오필름을 형성한 치주병인균에 항균 효과를 위해서는 부유상태 세균의 항균 농도의 50~500배 정도가 필요하다고 알려져 있다. 치주치료에 사용되는 화학요법제는 크게 소독제 (antiseptics)와 항생제 (antibiotics)로 나눌 수 있다. 소독제는 손상 받지 않은 피부나 점막에 국소적으로 적용하여 세균을 죽이거나 증식을 억제하는 화학적 항균제로 대표적으로 클로로헥시딘 등이 있다. 항생제는 항균제의 한 형태로 미생물로부터 생산되거나 얻은 것으로 다른 미생물을 죽이거나 성장을 방해하며, 치주치료시 국소적 혹은 전신적으로 사용할 수 있으며, 대표적으로 테트라사이클린 이나 메트로니다졸 등이 있다. 이러한 화학요법제는 다양한 송달체계(delivery systems)를 이용한다(표 2).

표 2. Delivery systems of chemotherapeutic agents

Oral rinse
Gels
Dentifrices
Oral irrigation
Controlled-release devices
Systemic delivery

소독제의 국소적 적용

화학요법제 중 소독제는 주로 구강세정제(mouth rinse), 치약(dentifrice), 구강세척제(oral irrigator)에 포함되어 사용된다. 구강세정제와 치약은 가장 널리 사용되나 치은연하 세균총에 영향을 미치지 못하기 때문에 사용에 한계가 있다. 구강세척제(oral irrigator)는 1960년대 후반에 소개되어 초기에는 치은연상 치태제거에만 제한된 효능을 보였으나, 최근에는 치은염과 탐침시 출혈, 그리고 치주병인균의 감소에 효과적이라 보고되고 있다. 물만 사용해도 치은염 지수가 개선된다는 보고도 있으며, 물 대

신 광범위한 항균효과(wide-spectrum)를 가진 항균제를 사용하면 부가적인 효과를 기대할 수 있다. 국소적으로 사용할 수 있는 소독제의 종류와 특징에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

1. Chlorhexidine

Cationic bisbiguanide인 chlorhexidine gluconate는 가장 효과적인 항치태제이다. 연구 결과 0.2% 10ml 하루 2회 사용이 가장 효과적인 것으로 보고되었으나, 우리나라에서는 0.1% 용액이 시판되고 있다(그림 1). 광범위한 항미생물 효과를 가지며 치태, 구강점막, 구강내 경조직에 흡수되어 오랜 시간 동안 유효농도로 방출된다. 부작용으로는 치아나 보철물의 착색, 미각의 변화, 미약한 점막염 등이 발생할 수 있지만 가역적 변화이므로 사용을 중지하면 증상이 개선된다.



그림 1.

2. Essential Oils

오랫동안 사용된 항균제로 대표적인 Listerin(Pfizer)에는 thymol, mentol, eucalyptol



그림 2. 리스테린 액

그리고 methyl salicylate 등이 포함되어 있다(그림 2). 구강위생 수준에 관계없이 장, 단기 사용에서 치태감소는 20~35%, 치은염 감소는 25~정도로 보고되고 있다. 작용기전은 세포벽의 파괴와 효소의 억제이다.

3. Quaternary Ammonium Compounds

Chlorhexidine과 유사한 cationic surface-active agent로써 더 빠르게 부착부에서 방출되지만 치태와 치면과의 결합력은 강하다. 이러한 빠른 방출이 chlorhexidine 만큼 효과적이지 않은 이유의 하나다. 작용기전은 세포질의 투과성 증가에 의한 세포벽의 파괴이다. 부작용은 chlorhexidine과 유사하다.

4. Povidone Iodine

150년 이상 사용된 광범위의 항균제로 povidone iodine 10% (Betadine, Purdue Frederick Co.)가 구강 소독제로 주로 사용된다.

Povidone iodine과 hydrogen peroxide를 섞어서 사용하는 경우 povidone iodine과 물을 섞어 사용할 때 보다 세균 수 감소에 보다 효과적이다. 몇몇 연구에서는 발치 전 povidone iodine을 이용하여 치은연하 세정을 시행할 경우 30~50% 정도 균혈증(bacteremia)이 감소할 수 있음을 보고하였다. 작용기전은 박테리아 세포벽에 작은 구멍(pore)를 형성함으로써 세포벽을 파괴한다. povidone iodine은 박테리아의 저항성이 생기지 않으며, 구강 점막을 자극하지도 않고, 치면 착색 등의 부작용도 없어 널리 사용된다. 그러나 유아에 영향을 미칠 수 있으므로 임신부나 수유 중인 여성에서는 금기이다.

5. Stannous Fluoride

불화주석은 최초로 ADA에서 항치아우식 제재로

인정받았으나, 최근에는 치은염 감소에도 효과가 있다고 밝혀졌다. 6개월간 0.454%의 불화주석이 함유된 치약을 사용할 경우 20~33%의 치은염 감소와 20%의 탐침시 치은 출혈 감소가 보고되었다. 또한 1.64% 불화주석(SnF₂) 용액으로 치은연하 세정을 시행하면 운동성 박테리아와 나선균이 감소한다는 보고도 있다. 불화주석의 문제점은 오랜 기간 동안 안정된 형태로 유지하기 어렵고, 치아에 검은 착색이 생길 수 있다. 그러나 이러한 착색은 치면세마로 제거가 가능하다.

6. Triclosan

비누나 치약에 사용되는 저독성의 광범위 항균제로 bisphenol 화합물이다. Triclosan은 치태의 바이오필름 형성을 억제함으로써 triclosan이 함유된 치약(Total, Colgate Oral Pharmaceuticals)을 사용할 경우 20%의 치은염 감소 효과와 25%의 치태 감소 효과를 보이며, 특별한 부작용은 없는 것으로 알려져 있다.

7. Hydrogen Peroxide

이론적으로는 가수 분해시 산소를 유리함으로써 혐기성 치주병인균의 제거에 도움을 줄 수 있다고 생각되나, 실제로는 치석제거술과 치근활택술 후 부가적으로 사용했을 때 치은연하 미생물총에 거의 영향을 미치지 않는다. Hydrogen Peroxide를 궤양성 병소나 상처 부위에 사용하면 이물 제거 등의 세정 효과는 있으나, 치태 감소나 치은염 감소에 대한 효과는 정립되어 있지 않다. 부작용으로는 치은 자극이나 치유 방해 등을 유발할 수 있다고 하나 임상에서 주로 사용되는 3% hydrogen peroxide는 비교적 안전하고 거의 부작용을 유발하지는 않는다. Hydrogen peroxide를 부가적으로 사용함으로써 얻을 수 있는 치주적 장점은 거의 없다고 생각된다.

전신적 항생제 투여

치주질환은 만성 감염성 질환이므로 치료를 위해 전신적 항생제 투여를 고려할 수 있다. 많은 연구에서 항생제를 전신적으로 투여하여 만성, 급진성 치주염을 성공적으로 치료했음을 보고하고 있다. 이상적으로는 세균 배양을 통해 원인균을 밝히고 항생제 민감성 검사를 토대로 항생제를 선택해야 하지만, 비용상의 문제와 복잡한 절차 때문에 일반적으로 시행하기는 어렵다. 대부분의 치주병인균이 그람음성 혐기성 세균이므로 이러한 세균에 효과적인 항생제(대표적인 예 : Metronidazole + amoxicillin)를 우선 선택하게 된다. 치주질환의 치료와 예방을 위한 이상적인 항생제는 치주질환 원인균에 특이성을 가져야 하고, 독성이 없으며, 지속적인 효과를 발휘하고, 가격이 저렴해야 한다. 단독으로 모든 치주병인균을 억제할 수 있는 항생제는 없으므로 때로는 복합 처방이 필요할 수도 있다. 전신적으로 항생제를 투여할 때는 치태의 바이오필름 파괴를 동반하는 기계적 치주치료를 같이 시행해야만 보다 나은 결과를 기대할 수 있다. 그러나 항생제를 전신적으로 투여할 때는 급진성 치주염 또는 기계적 치주치료를 잘 반응하지 않는 경우 등으로 엄격히 제한하여 사용해야만 항생제 오남용을 막을 수 있다. 치주치료를 사용될 수 있는 항생제의 종류와 최근 추천되는 복용법 등에 대해 고찰해 보고자 한다(표 3).

표 3. Adjunctive systemic antibiotics regimens (Winkelhoff & Winkel 2005)

Antibiotics	Usual dosge	Microbiology
Metronidazole	250~500mg, tid 7~10 days	P. gingivalis, T. forsythia, Treponema spp.
Clindamycin	300mg, qid 7-8 days	Gram(-) anaerobes absence of A. a
Doxycycline	100~200mg, sid 7~14 days	Non-specific infection
Metronidazole + Amoxicillin	250~500mg, tid	A. actinomycetemcomitans
	375~500mg, tid 7 days	P. gingivalis with high numbers of Gram(+) pathogens
Metronidazole + Cefuroximaxetil	250~500mg, tid	A. actinomycetemcomitans
	250~500mg, bid 7days	Hypersensitivity towards amoxixillin
Metronidazole + Ciproflaxacin	250~500mg, tid	A. actinomycetemcomitans
	500mg, bid	Hypersensitivity towards β -lactams or presence of
	7 day	ssusceptible enteric microorganisms

1. Penicillins

박테리아의 세포벽 합성을 방해함으로써 bactericidal한 특징을 가진다. 광범위한 항균 효과를 가지는 amoxicillin과 β -lactamase에 대한 문제를 해결한 amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin, 일성신약)가 치주염 치료에 가장 일반적으로 사용된다. 다른 종류의 페니실린들은 그람 음성 세균에 대한 제한적 효과 때문에 사용이 추천되지 않는다. 일반적으로 amoxicillin 250~500mg에 clavulanic acid 125mg(Augmentin 375mg)을 하루 세 번, 10~14일 간 복용하면 치주낭 감소, 치은 출혈 감소, 부착 증가 등 치주질환 치료에 매우 효과적이다. 부작용으로는 위장장애(오심 또는 설사), 과민 반응 등이 발생할 수 있다.

2. Tetracyclines

Streptomyces종에서 생산되거나 반합성적(semisynthetic)으로 생산되는 항생제로 mRNA의 전사를 방해함으로써 단백질 합성을 억제하는 기전으로 세균에 대한 정균작용(bacteriostatic)을 특징으로 한다. 치은 열구 내에서의 농도가 혈장보다 2~4배 정도 높게 나타나며, 항교원질 파괴(anticollagenase) 작용을 통해 치주조직 파괴를

감소시킬 수 있으므로 치주질환의 치료에 효과적이다.

Collagenase를 억제하기 위한 항균 하(subantimicrobial) 농도로 사용될 때(Dentista, 하나제약)는 20mg을 하루에 두 번 복용하는 것이 추천된다. 테트라사이클린, 미노싸이클린, 독시싸이클린 등이 치주치료에 주로 사용되는데, 테트라사이클린의 경우 250mg을 하루에 3~4회 복용해야 하지만 미노싸이클린은 200mg을 하루에 두 번, 독시싸이클린은 첫 날은 100mg을 하루에 두 번 복용하고 그 다음부터는 하루 한번 100mg을 복용하므로 테트라사이클린에 비해서 환자에게 편하고 위장 장애 등의 부작용도 더 적다. 부작용으로는 오심, 구토, 설사, photosensitivity 등이 발생할 수 있으며, 특히 임신부나 10세 이하의 어린이들이 복용할 경우 성장기 치아의 상아질과 법랑질에 영구적인 착색을 유발할 수 있으므로 금기이다.

3. Metronidazole

Spirochetes, *P. gingivalis*, *P. intermedia* 같은 절대 혐기성 세균(obligate anaerobes)에 효과가 있는 bacteriocidal nitroimidazole이다. 작용 기전은 세균 DNA 합성을 방해함으로써 항균 효과를 가진다.

메트로니다졸은 *A. actinomycetemcomitans* 균이나 *Pseudomonas* 중 같은 통성 혐기성 세균(facultative anaerobes)을 치료하는데 일차적으로 선택되는 약물은 아니지만, amoxicillin과 함께 사용하면 *A. actinomycetemcomitans*의 치료에 효과적이며, 특히 혐기성 fusospirochetes에 의한 급성 괴사성 궤양성 치은염(ANUG)에 효과적인 약물이다. 부작용으로는 복용한 양에 비례해서 경련, 오심, 구토 등이 나타날 수 있으며, 알코올을 포함하는 음식은 투약 도중과 투약 중지 후 적어도 하루 동안은 금해야 한다. 또한 메트로니다졸은 항응고제(warfarin) 대사의 억제를 통해 prothrombin

time을 연장시키므로 항응고제 치료 환자에서는 투약을 피해야 한다.

4. Azithromycin

2세대 macrolide 계열의 항생제로 그람 양성, 음성 세균 모두에 광범위한 항균 작용을 가지며, macrolide 계열의 항생제 중 부작용이 가장 적은 편이다. 작용기전은 미생물의 50s ribosome과 결합하여 단백질 합성을 방해하며 bacteriostatic한 특징을 가진다.

5. Clindamycin

RNA의 전사를 방해함으로써 항균 효과를 가지는 광범위 정균 작용을 하는 항생제이다.

*A. actinomycetemcomitans*를 제외한 대부분의 치주병인균에 효과를 보인다. 난치성 치주염을 가진 환자에서 클린다마이신 150mg을 하루 4번 7일간 투여한 결과 치주낭 감소와 치은 출혈 감소, 나선균과 그람음성균의 감소가 보고되었다.

항생제의 국소적 송달

구강세정제(mouth rinse)와 구강세척법(oral irrigation) 등의 한계로 대체 송달법의 발전에 대한 연구가 가속화되어 최근에는 약물의 유리를 조절할 수 있게 되었다. 치주질환은 부위 특이성(site-specific infection)을 특징으로 하는데, 이를 치료하기 위해서는 감염된 곳에 항생제를 보내서 충분한 시간 동안 효과를 나타내는 국소적 농도를 유지해야 한다. 항생제의 국소적 송달법의 적응증으로는 기계적 치주 치료 후에도 반복적으로 치은 출혈 소견을 보이는 5mm 이상의 치주낭이나, 국소적으로 급진성 치주염 양상을 보이는 경우이다.

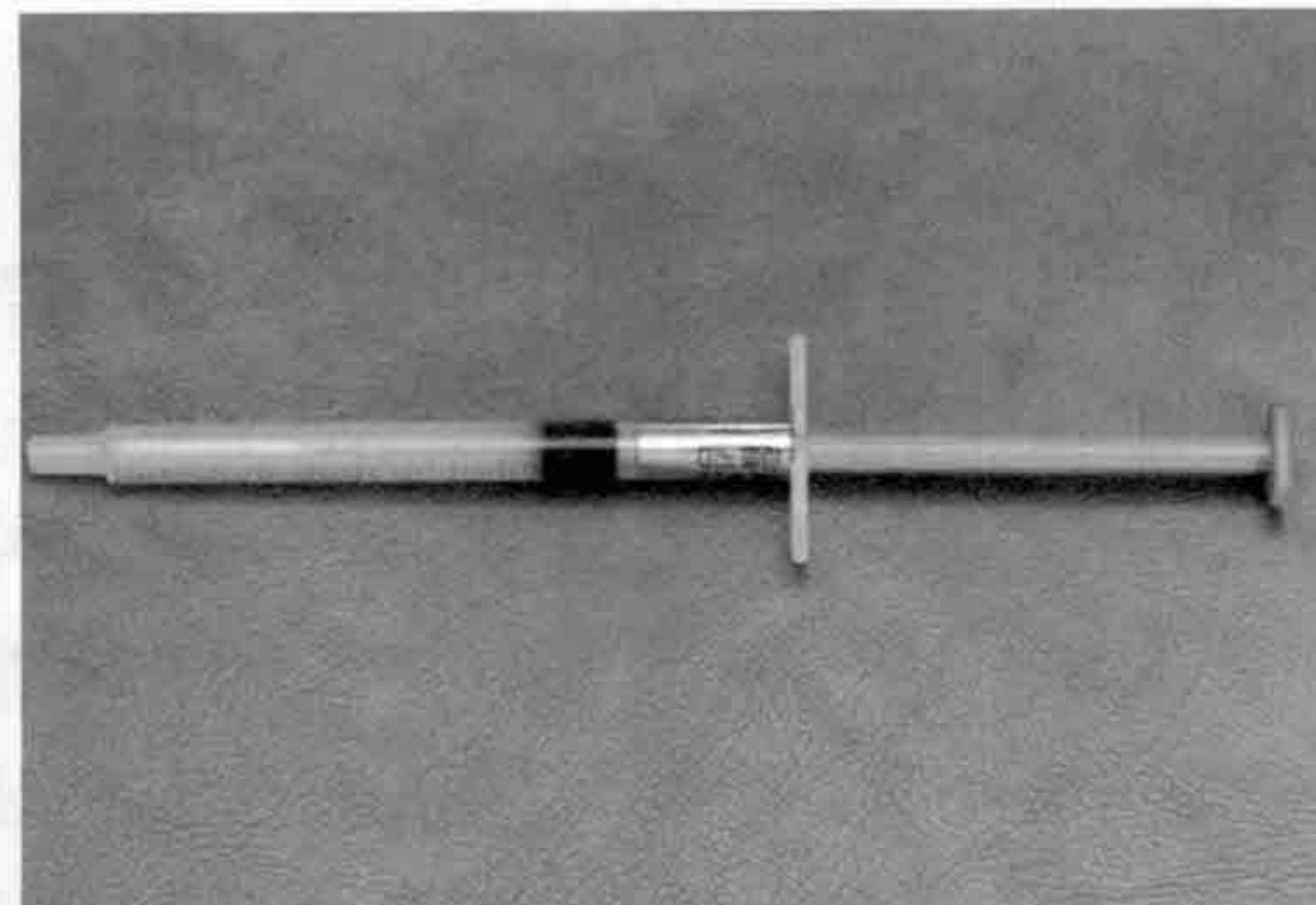
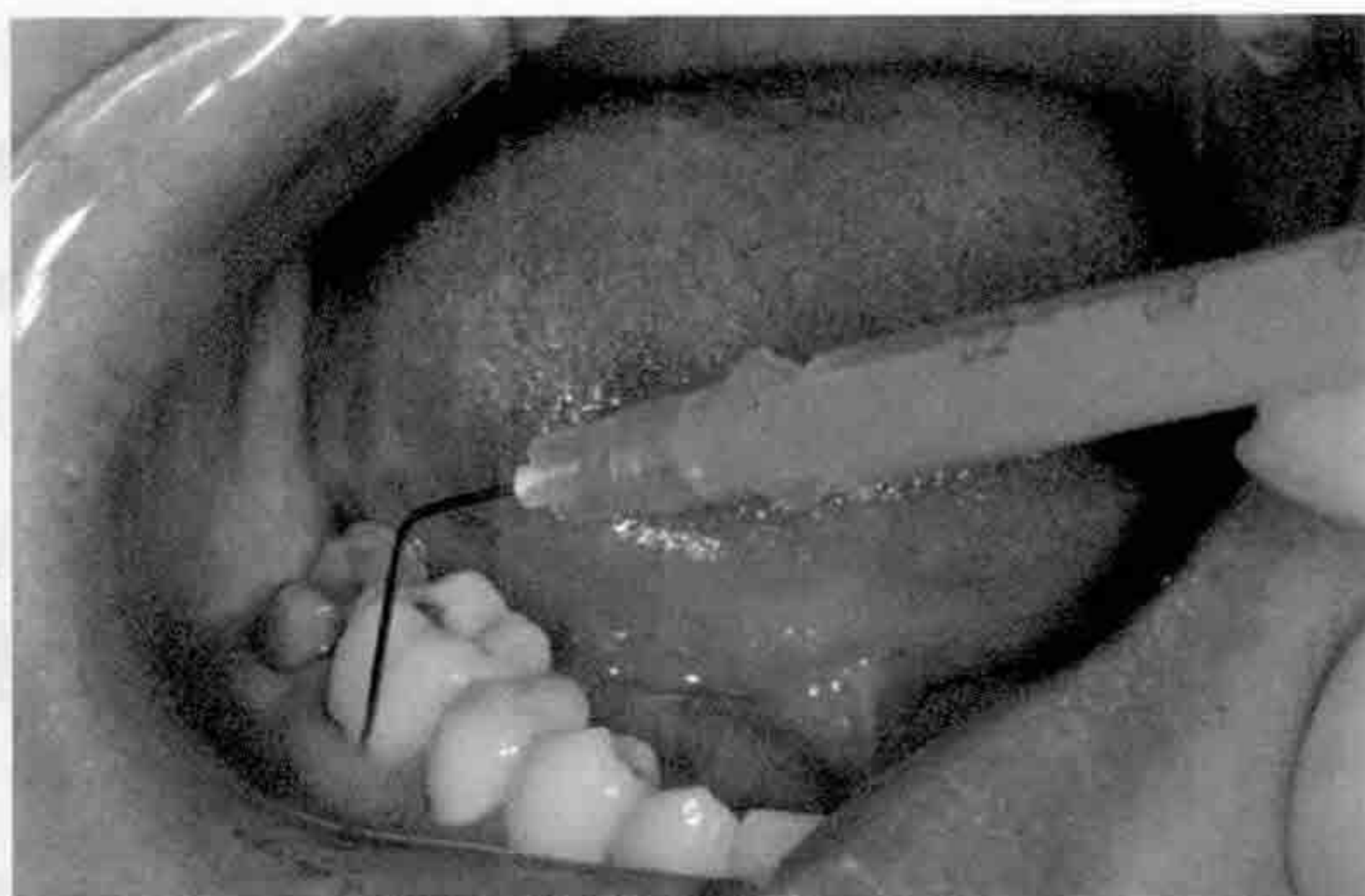


그림 3. 미노클린 치과용 연고와 사용법

항생제의 국소적 송달이 가능한 제품들과 그 특징을 살펴보고자 한다.

10일 후 fiber를 제거해야하므로 유사한 시스템의 개발에 따라 더 이상 사용되지는 않는다.

1. Tetracycline fibers (Actisite)

최초로 상업적으로 개발된 항생제의 국소적 송달이 가능한 제품으로 Ethylene vinyl acetate fiber에 25% tetracycline HCl 12.7mg이 포함되어 있다. 치주낭 내로 삽입되면 구강조직에 의해 잘 유지되며 10일간 천천히 유리되어 치주낭에서 치주병인균의 성장을 억제할 만큼 고농도로 유지가 된다. 10일 후 비흡수성 fiber는 제거를 해야 한다.

Newman 등은 tetracycline fiber와 SRP를 같이 시행한 경우와 SRP만을 시행한 경우를 비교한 결과 SRP 단독 시행군에 비해 실험군에서 더 우수한 결과를 보고하였다. 그러나 tetracycline fiber는

2. Doxycycline ploymer gel (Atridox)

Atridox는 주사기에 10% 독시사이클린 겔을 담은 형태로 치주낭에 투여된 겔은 7일간 독시사이클린을 유리함으로써 치주낭에서 치주병인균의 성장을 억제할 만큼 고농도로 유지가 된다.

Atridox는 기계적 치주치료를 동반하지 않고 단독으로 사용하여도 치주질환의 치료에 효과가 있는 유일한 항생제의 국소적 송달 제품이다. 그러나 일반적으로는 기계적 치주치료를 동반하여 사용한다. 투여 후 1주일간은 양치질이나 치실을 사용할 때 겔이 움직이지 않도록 주의가 필요하다.

표 4. Comparison of local and systemic antimicrobial therapy

Issue	Systemic administration	Local administration
Drug distribution	Wide distribution	Narrow effective range
Drug concentration	Variable levels in different body compartments	High dose at treated site, low levels elsewhere
Therapeutic potential	May reach widely distributed microorganisms better	May act locally on biofilm associated bacteria better
Problems	Systemic side effects	Re-infection from non-treated sites
Clinical limitations	Requires good patient compliance	Infection limited to the treated sites
Diagnostic problems	Identification of pathogens, choice of drug	Distribution pattern of lesions and pathogens, identification of sites to be treated

3. Minocycline gel (Dentomycin and Periocline)

2% 미노싸이클린 젤을 주사기에 담은 형태로 치주낭에 투여되면 24시간 동안 미노싸이클린을 유리한다.

Steenberghe 등은 기계적 치주치료에 동반하여 미노싸이클린 젤을 치은연하에 반복적으로 사용한 결과 대조군에 비해 미생물의 감소, 치주낭 깊이, 임상적 부착수준, 출혈 지수 등의 임상지수 개선을 보고하였다. 현재 국내에서는 미노클린 치과용 연고(동국제약)를 이용할 수 있다(그림 3).

맺음말

대부분의 증례에서는 기계적 치주치료만으로도 부

착 상실 없이 치주 건강을 유지 할 수 있다.

그러나 전반적 급진성 치주염이나 이전의 기계적 치주치료 후에도 지속적으로 부착 상실이 진행되는 난치성 치주염 환자에서는 기계적 치주치료와 더불어 전신적 항생제 투여를 고려할 수 있으며, 국소적으로 치주치료에 잘 반응하지 않거나 국소적으로 난치성 치주염의 특징을 보이는 경우에는 국소적 항생제 투여를 고려할 수 있다.

표 4에서는 전신적, 국소적 항생제 투여의 특징을 보여준다. 또한 기계적 치주 치료 전후에 사용되는 소독제는 치주치료 후의 치면세균막 관리를 용이하게 하여 치료의 예후를 높여줄 수 있다. 항생제의 오남용과 전신적 부작용의 위험성을 조절할 수 있다면, 엄격한 기준에 따라 사용되는 부가적 항생제 치료는 치주치료의 예후를 높여줄 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. 대한치주과학교수협의회. 치주과학. 제4판. 군자출판사. 2004.
2. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Clinical periodontology and implant dentistry. 4th edition. Blackwell Munksgaard. 2008.
3. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, et al. Carranza's clinical periodontology. 10th edition. Saunders. 2006.
4. Ciancio SC. Chemotherapeutic agents and periodontal therapy. Their impact on clinical practice. J Periodontol 1986;57(2):108-11.
5. Ciancio SG. Chemotherapeutics in periodontics. Dent Clin North Am 1980;24(4):813-826.
6. Ciancio SG. Nonsurgical chemical periodontal therapy. Periodontol 2000 1995;9:27-37.
7. Deasy MJ. Chemotherapy. A viable periodontal treatment modality? Dent Clin North Am 1990;34(1):1-11.
8. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000 2001;25:77-88.
9. Finkelman RD, Williams RC. Local delivery of chemotherapeutic agents in periodontal therapy: has its time arrived? J Clin Periodontol 1998;25:943-946.
10. Herrera D, Sanz M, Jepsen S et al. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. J Clin Periodontol 2002;29:136-159.
11. Howell TH. Chemotherapeutic agents as adjuncts in the treatment of periodontal disease. Curr Opin Dent 1991;1(1):81-86.
12. Johnson RH, Rozanis J. A review of chemotherapeutic plaque control. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1979;47(2):136-41.
13. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. J Clin Periodontol 2005;32:108-129.
14. Slots J, Jorgensen MG. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? Periodontol 2000 2002;28:298-312.
15. Walker C. The supplemental use of antibiotics in periodontal therapy. Compend Contin Educ Dent 1999;20:4-12.