

클로르헥시딘 nanoparticle을 함유하는 chewing gum이 치태 및 치은염에 미치는 영향

이광희, 남용옥, 김미정¹

원광보건대학 치위생과, ¹우석대학교 대학원 약학과

색인 : 나노입자, 클로르헥시딘, chewing gum

1. 서 론

중년기 이후 치아상실의 주 원인은 치주질환이다. 치주질환은 주로 만성으로 진행되며 원인은 세균을 주성분으로 하는 치태이다. 이에 따라 적절한 치태조절 능력이 치주질환 억제효과와 직결된다¹⁻⁴⁾.

치태조절 방법은 환자 스스로 하는 방법과 전문가에 의한 기계적 치태조절법 그리고 약물 효과에 의해 치태내 세균의 수를 감소시키는 화학적 치태조절법으로 분류된다^{5,6)}. 기계적 치태조절법은 많은 노력과 경비가 소요되며, 구강 청결 상태를 유지하기 위해서는 환자의 동기 유발이 이루어져야 하는 등의 문제가 있다. 또한 일반대중들이 습관적으로 시행하고 있는 잇솔질은 효과적인 구강위생방법이지만 Marsh⁷⁾, Maruniak⁸⁾에 의하면 이 방법으로 구강건강을 유지할 정도의 치태제거는 불가능하다고 하였

다. 따라서 잇솔의 물리적인 방법에만 의존해온 개인구강위생 습관의 실패는 화학적 접근법을 생각하게 되었고 Jenkin 등⁹⁾, Christersson 등¹⁰⁾, Binney 등¹¹⁾의 경우와 같이 치약과 양치액 성분에서 약물을 첨가하여 항치태 및 항치은염 효과를 얻으려는 연구가 뒤따르게 되었다. 화학적 치태조절에 이용되는 약제는 방부제, 항생제, 효소제제로 나누며, 이 중 널리 사용되는 약제는 클로르헥시딘이나 alexidine같은 bis-guanides 제제, listerine같은 석탄산 제제, sanguinarine으로 대표되는 식물에서 추출한 alkaloid 제제, 4급 암모늄 제제, halogen 그리고 중금속염들을 들 수 있으나 이중 bisguanides제인 클로르헥시딘은 hydroxyapatite 치면과 salivary mucins 등에 흡수된 후 천천히 방출되어 활성형태로 바뀌어, 치태 억제효과가 있다고 알려져 있다¹²⁾. 특히 클로르헥시딘의 치태 억제효과에 대한 연구가 시작된 이래 오늘날 치태 및

치은염의 감소효과에 있어서 클로르헥시딘이 가장 효과적인 약물로 인정되고 있다¹³⁾. Segreto 등¹⁴⁾은 0.12%와 0.2% 클로르헥시딘 양 치용액을 각각 하루에 두 번씩 사용하고, Grossman 등¹⁵⁾은 0.12%의 클로르헥시딘을 6개월간 사용했을 때 치은염과 치태형성을 유의하게 감소시킴을 확인한 바 있고, 최근에는 클로르헥시딘의 효과를 극대화하기 위한 구강양치, 젤도포, 치은연하세척, 분말의 혼합사용, varnish 등이 연구되고 있다. 클로르헥시딘 사용시 국소적이고 가역적인 부작용이 있는데 주로 치아나 혀, 레진 수복물의 갈색착색과 미각의 일시적인 변화 등을 들 수 있다. 현재까지는 전신 독성의 증거도 없고 구강미생물에 대한 내성도 없으며, 암을 유발시킨다는 보고도 없다¹⁶⁾.

한편 껌에 대한 연구는 껌 저작이 대중의 극히 일반적인 습관임에도 불구하고 껌에 대한 만족할 만한 조사는 그리 많지 않다. Volker 등¹⁷⁾은 실험군과 대조군 각각 50명을 대상으로 크래커를 먹인 뒤 껌을 씹은 실험군과 껌을 씹지 않은 대조군의 타액을 채취, 원심분리시켜 음식물 잔사의 양을 조사하여 비교한 결과 타액내 잔사는 껌을 씹은 군에서 80%가 적었다고 보고하였다. Ainamo 등¹⁸⁾의 연구에서는 치과대학생 24명을 대상으로 하루에 10개씩 4주간 껌을 씹게 하여 당분 함유 껌과 sorbitol 함유 껌간의 차이를 조사한 결과 sorbitol이 함유된 껌은 치태의 형성을 증가시키거나 감소시키지도 않았으나 당분이 함유된 껌은 치태의 형성을 증진시켰다고 보고하였다. 이¹⁹⁾의 연구에서는 두 종의 시판 껌을 대상으로 껌을 20분간 저작하게 하여 개인구강위생지수(PHP-Index)로 산출 껌의 치태제거효과를 측정한 결과, 평균 7.56%의 치태제거효과가 있는 것으로 나타났다고 보고하였고, 김²⁰⁾은 껌 저작이 치아우식증 발생에 별다른 영향을 미치지 못한다고 주장하였다. 이

러한 껌에 대한 연구는 1942년 Knighton²¹⁾이 껌의 물리적 청결작용을 보고한 이후 껌의 물리적 청결작용이 치아우식증을 예방할 것이라는 가설과 대부분의 껌에는 당분이 함유되어 있으므로 치아우식증을 증가시킬 것이라는 또 다른 가설에 토대를 두고 주로 진행되어 왔는데²⁰⁾ 최근의 껌에 대한 연구는 껌에 함유되어 있는 자당성분 대신 비우식성 감미제나 불소 등을 첨가하여 오히려 치아우식증을 예방하려는 방향으로 모색되고 있다는 점에서 새로운 국면을 맞고 있다. 하지만 아직은 껌에 대한 논문은 많지 않으며, 국내에서는 더욱 그러하다. 이처럼 껌에 대한 연구가 희소한 것은 껌을 포함한 모든 식품의 연구가 연구방법상 여러 난점을 가지고 있으며, 특히 껌은 섭취양태가 다른 일반적인 식품과는 다르다는 점에 그 원인이 있다고 할 수 있다. 껌 저작이 구강에 어떤 영향을 미치느냐에 대한 평가는 앞으로 치의학 분야에 커다란 관심사라고 할 수 있다.

본 연구의 목적은 여러 가지 기호식품을 이용한 활용법 중에서 그 섭취가 가장 광범위하게 대중화된 것이 바로 껌이라는 점에 주목하고, 치태 및 치은염에 탁월한 효과가 있는 클로르헥시딘의 약물효과를 효과적으로 이용하기 위해, 고분자물질을 이용한 약물 전달방법의 한 제형인 나노입자 형태로 삼입하여 씹을 경우 껌 속의 클로르헥시딘의 방출속도를 지연시키고 구강점막의 부착성을 증가시켜 치태 감소 및 치은염 조절에 보다 효과적으로 작용한다는 데 근거를 두고^{22,23)} 치태지수, 치은지수 등의 임상지수 측정을 통해 클로르헥시딘 나노입자 함유 chewing gum이 구강위생 및 치은염과 치태에 미치는 영향에 관하여 조사한 바 이에 보고하는 바이다.

2. 실험재료 및 방법

2.1. 실험재료

2.1.1. Chewing gum의 제조

Gum base를 40°C 오븐에서 가온한 후 약 3.0g을 취하여 각각 클로르헥시딘 용액과 나노입자 현탁액을 넣고 다시 오븐 내에서 5분간 가온하여 증산시킨 후, 건조된 gum base에 클로르헥시딘 나노입자들이 섞일 수 있도록 하였다. 이때 gum base 100 g 당 클로르헥시딘은 1.25 mg이 함유되도록 제조하였다. 제조된 gum은 상온에서 방치하여 건조시킨 후 foil로 각각 포장하여 냉장고에 보관하여 사용하였다. 제조된 chewing gum의 처방은 [표 1]과 같다. 제조된 chewing gum은 [표 2]로 구분하여 실험하였다.

2.1.2. 클로르헥시딘 나노입자의 제조

나노입자는 Fessi 등²⁴⁾의 방법에 따라 pre-

cipitation 법으로 제조하였다. Methacrylate 중합체인 Eudragit(Rhom pharm. co., Germany) RS, Eudragit RS/E(3 : 1), Eudragit RL을 각각 400 mg, 클로르헥시딘 diacetate(M.W. = Sigma co., U.S.A) 200 mg을 20 ml의 에탄올에 녹인 후, 이 용액을 정제수 50ml에 계면활성제 Pluronic F68® 250 mg을 녹인 용액에 교반하면서 점적하였다. 생성된 나노입자 현탁액을 10ml로 감압 농축하였다.

2.1.3. 시약

치태지수의 측정을 위하여 염료인 disclosing solution Red No. 28을 사용하였다.

2.2. 실험방법

2.2.1. 실험대상

피실험 지원자들을 대상으로 선별검사(Screening examination)를 실시한 후 18세 이상의 성인 여자 대학생 15명을 최종 피검자로 선발하였다. 피검자들의 조건은 제 3 대구치를 제외한 자연치가 26개 이상이었으며, 낮은 DMFT(Decay, Missing, Filling Tooth)와 비교적 건전한 치주조직을 보유한 상태였다. 이들 피검자는 3명씩 5군으로 나누어 배정하고 제1군(Control)은 chewing gum만을 투여하여 대조군으로 하였고, 제 2 군(CW + CH)은 클로르헥시딘을 함유한 chewing gum을, 제 3 군(CW + CH(RS))은 Eudragit RS로 만든 클로르

표 1. Preparation of chewing gums for clinical study

Composition	Weight(g)
Chewing gum base	20.0
Sorbitol	63.0
CaCO ₃	2.0
Millet gelly	10.0
Wax	5.0

표 2. Preparation of chewing gums for clinical study

Groups	Composition of chewing gum
Control	chewing gum(CW)
CW + CH	chewing gum + chlorhexidine
CW + CH(RS)	chewing gum + chlorhexidine nanoparticle(RS)
CW + CH(RS/E)	chewing gum + chlorhexidine nanoparticle(RS/E)
CW + CH(RL)	chewing gum + chlorhexidine nanoparticle(RL)

렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을, 제 4 군(CW+CH(RS/E))은 Eudragit RS/E로 만든 클로르렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을, 제 5 군(CW+CH(RL))은 Eudragit RL로 만든 클로르렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을 지급하여 5개 군으로 분류하였다[표 2].

2.2.2. 실험방법

실험 시작 전 전문가 치면세마(Professional scaling)를 실시하였으며, 실험 시작일로부터 2주 동안은 일체의 양치와 잇솔질 등 구강물리기구의 사용은 하지 못하게 하고, 피검자에게의 배부는 [표 2]와 같이 제 1 군(Control)은 chewing gum만을 투여하여 대조군으로 하였으며, 제 2 군(CW+CH)은 클로르렉시딘을 함유한 chewing gum을 제 3 군(CW+CH(RS))은 Eudragit RS로 만든 클로르렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을 제 4 군(CW+CH(RS/E))은 Eudragit RS/E로 만든 클로르렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을, 제 5 군(CW+CH(RL))은 Eudragit RL로 만든 클로르렉시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을 지급하여 5개 군으로 분류하였다. 검의 배부는 구강검사를 시행할 때마다 하였다. 배부된 실험용 chewing gum을 사용하여 하루 4회 아침, 점심, 저녁식사 후, 취침 전에 30분씩 저작하도록 하였다.

2.2.3. 지수 측정방법

실험용 chewing gum을 지급하기 전 실험대상자의 치태와 치은지수를 아래의 방법으로 정하여 판정하고 실험 당일, 3일, 7일, 10일, 14일에 측정된 치태는 Silness와 Loe의 치태지수(plaque index)²⁵⁾로, 치은지수는 Loe와 Silness²⁶⁾의 평가기준으로 판정하였다. 치은의 색조검사는 육안으로 관찰하였다.

구강검사는 Dental unit chair에서 2명의 치과위생사가 실시하였다.

(1) 치태지수(Plaque Index : Silness와 Loe)

0점 : 치태가 없는 경우

1점 : 치은연에 치태가 있으나 탐침으로 긁어야만 보인다.

2점 : 치은연을 따라 어느 정도의 양이 있다.

치간부는 치태가 없다.

치태는 눈으로 보인다.

3점 : 치은연에 많은 치태의 침착이 있다.

치간부는 치태로 채워져 있다.

(2) 치은염지수(Gingival Index : Loe와 Silness)

0점 : 염증이 없는 경우.

1점 : 정도의 치은염으로서 가벼운 색의 변화가 있는 경우.

2점 : 중증도의 치은염으로, 표면의 광택화, 발적, 부종, 종창이 있거나 가압에 의해 출혈하는 경우(둔한 기구로 치은 변연부를 따라서 촉진하여 출혈하는가의 여부로 판정한다.)

3점 : 고도의 치은염으로, 현저한 발적과 종창이 있다. 그리고 자연출혈 경향과 궤양이 있는 경우.

(3) 치은의 색조 변화

염증시 치은은 붉은색이 증가하고, 치간 유두 치은, 유리치은을 비롯해서 부착치은으로 발적은 확산되므로 만성화된 염증인 경우에는 선홍색이 아니고, 적색, 암적색을 나타낸다. 따라서 색조변화의 판정기준은 다음과 같이 설정하였다.

0점 : 건강한 밝은 분홍색

1점 : 분홍색

2점 : 분홍과 적색의 중간색

3점 : 적색

표 3. Plaque Index scores following chewing gum containing chlorhexidine or chlorhexidine nanoparticle

Group \ Days	0	3	7	10	14
Control	0.43±0.06	1.11±0.31	1.71±0.43	1.76±0.38	1.39±0.22
CW+CH	0.50±0.19	0.96±0.20	1.18±0.31	0.98±0.09	1.12±0.07
CW+CH(RS)	0.46±0.18	0.89±0.26	0.95±0.28	0.91±0.02	0.98±0.20
CW+CH(RS/E)	0.75±0.13	0.87±0.08	0.92±0.03	0.72±0.03	0.63±0.04
CW+CH(RL)	0.35±0.19	0.79±0.25	0.75±0.48	1.04±0.21	1.00±0.12

표 4. Gingival index scores following chewing gum containing chlorhexidine or chlorhexidine nanoparticle

Group \ Days	0	3	7	10	14
Control	0.31±0.17	0.57±0.13	0.66±0.20	0.67±0.03	0.66±0.14
CW+CH	0.26±0.04	0.38±0.19	0.47±0.08	0.27±0.07	0.36±0.05
CW+CH(RS)	0.38±0.11	0.43±0.09	0.63±0.09	0.30±0.15	0.73±0.14
CW+CH(RS/E)	0.50±0.16	0.46±0.17	0.32±0.19	0.33±0.09	0.48±0.10
CW+CH(RL)	0.20±0.05	0.29±0.07	0.18±0.03	0.33±0.09	0.56±0.09

3. 연구성적

3.1. 치태지수(Plaque index)

[표 3]은 클로르헥시딘 나노입자를 함유한 chewing gum과 클로르헥시딘 chewing gum을 하루 4번 아침, 점심, 저녁 식사 후 및 취침 전에 30분씩 씹게 한 후 0, 3, 7, 10, 14일이 된 후 치태지수의 변화를 나타낸 것이다. 치태지수는 대조군에 비해서 클로르헥시딘 함유 껌과 클로르헥시딘 나노입자 함유 껌에서 모두 낮게 나타났다으며, 클로르헥시딘 나노입자가 함유된 chewing gum을 씹은 군에서 클로르헥시딘이 함유된 chewing gum을 씹은 군에 비해 상대적으로 약간 낮은 양상을 나타냈다. 클로르헥시딘 나노입자 중에서 제4군(CW+CH(RS/E))이 10일, 14일 후 치태지수가 0.72 ± 0.03 , 0.63 ± 0.04 로 제2군(CW+CH)에 비해 치태 억제효과가 있었다[표 3].

3.2. 치은지수(Gingival index)

치은지수 역시 대조군에 비해서 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 나노입자를 함유한 군에서 치은지수가 낮게 나타났다. 클로르헥시딘 함유 gum 보다는 클로르헥시딘 나노입자를 함유한 경우가 약간 낮게 나타났다. 클로르헥시딘 나노입자 중에서는 3일과 7일에서는 제5군(RL)이 0.29 ± 0.07 , 0.18 ± 0.03 으로 치은지수가 낮게 나타났다으며, 10일과 14일에서는 제3군(RS)의 경우가 0.27 ± 0.07 , 0.36 ± 0.05 로 다른 군에 비해 치은지수가 낮게 나타났다[표 4 참조].

3.3. 치은 색조변화

[표 5]는 임상실험기간 동안의 치은의 색조변화를 나타낸 표이다. 대조군에서는 3일 후부터 색조의 변화가 관찰되었으며 클로르헥시딘 군(CW+CH)에서는 10일과 14일째 약간의 변화가 관찰되었다. 나노입자군에서는 색조변화가 나타나지 않았다. 보통 치은의 색조변화는 염증의 지표로 사용될 수 있는데 건강한 피검자의

표 5. Gingival color scores following chewing gum containing chlorhexidine or chlorhexidine nanoparticle

Group \ Days	0	3	7	10	14
Control	0	0	1	1	1
CW+CH	0	0	0	0.3	0.3
CW+CH(RS)	0	0	0	0	0
CW+CH(RS/E)	0	0	0	0	0
CW+CH(RL)	0	0	0	0	0

치은색조의 변화는 관찰되지 않는다. 클로르헥시딘군(CW+CH)에서는 10일과 14일에 동일한 한 사람의 피검자에서만 변화가 나타났는데 이것은 피검자의 이상에서 온 결과로 개인적인 특성도 고려되어야 할 것으로 보이며 염증상황으로 단정하기에는 곤란한 면이 있다. 대조군에서는 모든 피검자에서 색조의 변화가 관찰되어 chewing gum의 저작만으로는 치태 억제효과가 적음을 알 수 있다.

4. 고 인

최근 들어 구강위생제제에 대한 관심이 증대되는 가운데 치약, 양치용액 등의 구강위생보조제제의 개발이 눈에 띄게 증가하고 있고, 이러한 용품들의 판매 또한 매우 높은 추세로 올라가고 있다. 구강병이 발생하는 데에는 무수히 많은 원인요소가 작용하는데 이들 원인요소들의 제거방법으로는 숙주요인 제거법, 병원체요인 제거법, 환경요인 제거법으로 분류할 수 있다. 이러한 구강병 발생요인 제거법 중에서도 가장 용이한 방법이 환경요인 제거법으로 가장 일반적으로 행하는 관리법이 여기에 해당한다. 환경요인 제거법은 식이조절법과 세치법으로 나뉘며 세치법의 종류로는 잇솔질, 치간세정, 양치질, 치면세마, 껌저작으로 분류된다²⁷⁾. 따라서 구강병을 억제시키고자 하는 많은 환경요인 제

거법에 대해 많은 노력들과 연구가 행해져 왔으며, 특히 치약이나 양치용액에 관한 많은 연구가 이루어지고 있는 상황이다. 하지만 가장 대중적이고 일반적인 껌저작에 관해서는 아직까지 많은 연구가 이루어져 있지 않은 실정에서 본 연구에서는 치태 및 치은염의 발생을 감소시키는 효과적인 화학제제 중 클로르헥시딘을 선택하였다. 이 등²⁸⁾, Michael 등²⁹⁾의 연구에 의하면 클로르헥시딘은 치은염이나 중등도의 치주염 환자에서도 세균수의 감소, 임상지수의 개선 등에 효과가 있다고 하였다. 본 연구는 구강양치액이나 치약이 아닌 클로르헥시딘 gum으로의 제제화를 시도하여 껌이 가지고 있는 편리성, 휴대의 간편성 등의 장점을 이용하여 구강질환의 예방에 효과를 줄 수 있는 제제를 개발하고자 고분자물질을 이용한 담체로서 약물수송의 가능성을 검토하기 위한 방법으로, 클로르헥시딘 나노입자를 제조하여 gum base 속에 포함시켜 chewing gum을 제조하였다. 임상실험을 위해 제조한 chewing gum은 시중 시판 껌이 gum base의 함량 20%, 당류 함량이 73%인데, 이 당류가 치아우식증의 발생을 촉진시킨다는 보고³⁰⁾에 의해 충치발생에 영향을 주지 않는 것으로 알려진 sorbitol을 사용하여 gum을 제조하였는데 피검자들이 저작시에는 sorbitol과 millet gelly만의 혼합으로도 충분한 감미를 느꼈으며, 따라서 피검자들의 실험에 대한 순응도도 높았다. 또한 제조된 나노입자 중

에서 용출율이 낮은 것으로 나타난 Eudragit RS(CW+CH(RS)), 빠른 Eudragit RL(CW+CH(RS/E))을 선택하여 사용하였고, 또한 식사 후 구강내 pH가 낮아지는 것을 감안하여 낮은 pH에서 용해될 수 있는 Eudragit RS/E(제 4 군)를 선택하였다. Chewing gum의 저작은 30 분간 실시하도록 하였는데 이는 임상실험의 유의성을 높이기 위한 것으로 단 30분간 지속적으로 저작하기보다는 의식하지 않은 범위에서 저작하게 함으로써, 지나친 저작으로 인한 악관절의 이상이나 임상실험에 대한 순응도가 저하되지 않도록 노력한 결과 실험기간 동안 피검자들의 불만이나 고통을 호소하는 경우는 없었다. 실험에 사용된 치은 및 치주의 변화와 치주병의 주된 원인인 세균성 치태는 지수를 사용하여 분석 및 정량할 수 있었는데, 이러한 지수들은 일차적으로 역학적 연구에 유용하고 또 각 환자의 구강위생을 관찰할 때 사용되기도 한다. 하지만 치태지수는 대부분 치관부에서 치태축적의 범위 및 두께에 근거하여 평가하는 것으로 실제로 이것을 육안으로 정확하게 조사하는 데에 따라 어려움이 따르는 관계로 역학지수로서의 제한점이 따른다는 것을 인정하지 않을 수 없다. 또한 치은염증의 측정에 있어 치은지수 또한 역학지수로서의 제한점이 있다는 것을 인정하는 바이다. 실험 결과 클로르헥시딘과 클로르헥시딘 나노입자를 함유하는 chewing gum에서 클로르헥시딘을 함유하지 아니한 chewing gum을 단독 투여한 군에 비하여 치태지수 및 치은지수가 낮게 나타났는데, 이것은 실험 전 어느 정도 예상되어졌으므로 실제 이 실험에서의 의미는 클로르헥시딘 함유 gum 및 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum간의 어느 정도의 차이가 있는지에 대한 지수의 의미가 더 크다고 볼 수 있다. 먼저 치태지수는 실험 7일째에 대조군에 비해 클로르헥시딘 함유 gum

및 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum을 저작한 군에서 낮게 나타났고, 클로르헥시딘 함유 gum을 사용한 군과 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum을 사용한 군에서의 차이는 크게 없었으나, 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum을 사용한 군에서 치태지수가 더 낮아지는 경향을 나타내었는데, 이는 남 동²²⁾이 보고한 약물송달방법에 있어 클로르헥시딘 표준품을 직접 사용하는 것보다 나노입자화 하여 사용한 경우 클로르헥시딘의 용출이 지연됨으로써 구강내에서 클로르헥시딘 약물효과가 곧바로 소실되지 않아 클로르헥시딘이 구강내에 머무는 시간을 지속시킴으로써 그 효과를 높인 결과로 사료된다. 이 외에도 클로르헥시딘 나노입자가 +29mV 이상의 하전을 갖고 있어 클로르헥시딘 나노입자의 안정성을 확보했고 아울러 구강내 점착성이 높아진 결과로 사료되어진다²²⁾. 치은 색조변화에서도 대조군에서는 3일 후부터 모든 피검자에서 색조의 변화가 관찰되었으나 클로르헥시딘 함유 chewing gum에서는 10일, 14일째 발생하였고 나노입자 함유 chewing gum에서는 모든 처방에서 치은 색조의 변화는 관찰되지 않았다. 치은지수에서도 유사한 효과가 나타났는데 치은의 색조변화에 대해서는 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum의 경우 치은의 색조변화에 차이가 거의 없었으며, 7일째에 대조군에서 색조의 변화가 관찰되었다. 이는 치태가 축적되어 임상적으로 치은염을 유발시킬 수 있을 정도의 기간이 되지 않았기 때문으로 사료되며, 10일 이후에는 클로르헥시딘 함유 gum의 경우에도 약간의 색조변화가 있었으나 이를 염증상황으로 단정하기에는 곤란하였다. 치은지수 역시 나노입자를 함유한 chewing gum에서 감소율이 더욱 크게 나타났다. 이것은 치태지수가 낮아질 경우 염증유발인자가 줄어들고 치은의 염증 또한 낮아지므로 염증이 유발되어 발

생하는 치은의 색조 변화는 나타나지 않은 것으로 사료된다.

한편, 클로르헥시딘에 대한 치아 착색 등의 부작용에 대해서는 그 기전에 관해서 잘 알려져 있지 않으나, 클로르헥시딘을 장기간 사용 시 치아착색이나 구강점막 박리현상 등의 부작용이 보고되어 있어 유의하게 관찰하였다. 이러한 부작용은 클로르헥시딘의 농도가 중요하며 개인간 착색의 정도는 매우 다양하다고 알려져 있다. 하지만 클로르헥시딘 양치액, 젤 또는 spray형태의 제품을 단기간 사용하거나, 낮은 (0.1~0.2%) 농도를 가진 클로르헥시딘 상품을 사용하면 거의 발생하지 않도록 예방할 수 있다. 본 실험에서도 클로르헥시딘 chewing gum을 사용한 군에서는 치아착색이 나타났으나, 클로르헥시딘 나노입자를 함유한 chewing gum을 사용한 군에서는 치아 착색이 관찰되지 않았는데 이는 클로르헥시딘의 방출이 지연된 결과로 사료되어진다. 이러한 실험결과를 종합해보면 클로르헥시딘 나노입자 함유 chewing gum이 클로르헥시딘 chewing gum에 비해 치태형성과 치은염 억제작용에 강한 영향을 나타낸 것은 나노입자가 갖는 용출의 지연과 점막에 대한 bioadhesivity에 의한 것으로 사료된다. 따라서 나노입자 제제를 활용하면 클로르헥시딘의 효과가 우수하면서도 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 아직은 임상실험에 대한 역학지수 등의 오차범위가 크다는 점을 감안 할 때 지속적인 연구를 통해 많은 부분을 보완해야 할 것으로 사료된다.

클로르헥시딘은 항균제이므로 gum에 넣어서 저작할 경우 양치액에 비해 전신으로 섭취되는 양으로 인한 인체에 대한 안전성이 우려되나 유리되는 양이 작기 때문에 큰 문제는 없으리라 사료된다. 또한 아직까지 전신독성의 증거도 없고 구강미생물에 대한 내성도 없으며, 암을

유발시킨다는 보고도 없었다¹⁶⁾. 따라서 몇 가지 문제점을 보완한다면 클로르헥시딘의 효과를 높이기 위한 방법으로 클로르헥시딘을 함유한 나노입자를 만들어 chewing gum에 혼합하여 사용할 경우 클로르헥시딘을 그대로 사용하는 경우보다 구강내 질환의 예방 및 치료에 좀더 나은 효과를 나타냄은 물론이고 다른 약물에도 응용할 수 있을 것으로 사료된다. 이외에 구내염 등의 치료에도 응용할 수 있으며 나아가 식품학적으로도 chewing gum의 주성분인 당류와 flavor 등에 나노입자를 응용함으로써 감미, 향료 등의 지속에도 효과가 있을 것으로 사료된다.

이상의 실험결과 클로르헥시딘 나노입자 함유 chewing gum은 구강내에서 지속적인 항균 작용을 나타내었기 때문에 구강위생 제제로서의 개발 가능성이 있다고 사료된다.

5. 결 론

본 연구는 클로르헥시딘을 함유하는 나노입자를 제조하여 chewing gum에 혼합하여 사용할 경우와 chewing gum만을 씹는 경우, 클로르헥시딘을 그대로 chewing gum에 넣어 씹을 경우 등의 효과를 임상지수를 이용하여 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 클로르헥시딘과 클로르헥시딘 나노입자를 함유하는 chewing gum에서 클로르헥시딘을 함유하지 아니한 chewing gum을 단독 투여한 군에 비하여 치태지수 및 치은지수가 감소되었다.
2. 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum을 저작한 군이 클로르헥시딘 함유 gum에서 보다 약간 낮은 치태지수를 보였다.
3. 클로르헥시딘 나노입자 함유 gum을 저작한 군에서는 치아 착색이 관찰되지 않았다.

이러한 결과들을 종합하면 클로르 헥시딘 나노입자를 chewing gum에 혼합하여 사용할 경우 효과적인 응용법이 될 수 있을 것으로 사료되어진다.

참고문헌

1. Löe E, Theilade E, Jensen B. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965; 36 : 177
2. Ellison SA. Oral bacteria in periodontal disease. J Dent Res 1970; 49 : 198
3. Socransky SS. Microbiology of periodontal disease. Present status and future considerations. J Periodontol 1977; 48 : 497
4. Listgarten MA. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. J Clin Periodontol 1988; 15 : 485
5. Lindhe J. Textbook of clinical periodontology. 2nd ed Munksgaard 1989; 129-192
6. Genco RJ, Evans RT, Ellison SE. Dental research in microbiology with emphasis on periodontal disease. J Am Dental Assoc 1969; 78 : 1016-1036
7. Marsh PD. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. J Dent Res 1992; 71 : 1431-1438
8. Maruniak J, Clark WB, Walker CB, et al. The effect of 3 mouth rinses on plaque and gingivitis development. J Clin Periodontol 1995; 22 : 686-689
9. Jenkins S, Addy M, Newcomb R. Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth. Treclosan with and without zinc citrate formulations. J Clin Periodontol 1989; 16 : 385-387
10. Christersson LA, Grossi SG, Dunford RG, Machtei EE, Genoc RJ. Dental plaque and calculus : Risk indicators for their formation. J Periodontal Res 1992; 71 : 1425-1430
11. Binney A, Addy M, McKeown S, Everatt L. The choice of controls in Toothpaste studies. The effect of a number of commercially available toothpastes compared to water on 4 day plaque regrowth. J Clin Periodontol 1966; 23 : 456-459
12. Muller HP, Haremann J, Flores-de-Jacoby. Clinical alterations in relation to the morphological composition of the subgingival microflora following scaling and root planing. J Clin Periodontol 1986; 13 : 825-832
13. 한수부, 이인경, 김원경, 문혁수. 치주포대에 함유된 chlorhexidine이 치주 수술후 초기창상 치유기에 미치는 영향. 대한치주과학회지 1990; 20(2) : 523-529
14. Segreto VA, Collins EM, Beisqanger BB. Acomparision of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. J Periodont Res 1986; 21(Suppl) : 23
15. Grossman GR, Reiter G, Sturzenberger OP. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthwash on gingivitis in adults. J Periodont Res Suppl 1986; 16(21) : 23-32
16. Glickman. 임상치주학, 지성출판사 1997 : 538

17. Volker JF. The effect of chewing gum chewing on the teeth and supporting structures. *J Am Dental Assoc* 1949; 36 : 23-37
18. Ainamo J, Sjoblom M, Ainamo A, Tainen S. Growth of plaque while chewing sucrose and sorbitol flavoured chewing gum. *J Clin Periodontol* 1977; 4 : 151-160
19. 이홍수. 껌 저작이 우식, 치주, 타액, 치태, 구강위생에 미치는 영향. 치의학 석사학위 논문 원광대학교 대학원 1988
20. 김종배. 공중구강보건학, 고문사 1990 : 54-63
21. Kington HT. Effect of various foods and cleaning agents on the elimination of artificially inoculated yeasts from the mouth. *J Am Dental Assoc* 1942; 29 : 1011-1016
22. 남용옥, 김영일, 양재현. Chlorhexidine이 함유된 나노입자의 제조 및 물리적 특성에 관한 연구. *대한구강보건학회지* 2000; 23(4) : 399-408
23. 이광희, 남용옥, 김미정. Eudragit을 이용한 Chlorhexidine함유 나노입자의 제조 및 용출에 관한 실험연구. *대한구강보건학회지* 2000; 23(4) : 409-418
24. Fessi H, Devissaguet JP, Puisieux F, Thies C. Rrocede de preparation de systemes colloidaux dispersibles d'une substance, sous forme de nanoparticules French Patent 1986; 2 : 608
25. Silness J, L e H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964; 22 : 121
26. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* 1963; 21 : 533-551
27. 김종배. 공중구강보건학. 서울 : 고문사, 1990 : 48-63
28. 이명은, 조규성, 채중규, 김종관. 클로르헥시딘 및 테트라사이클린 치은연하 치주낭 세척이 만성치주질환에 미치는 효과에 대한 연구. *대한치주과학회지* 1990; 20 : 133-152
29. Michael G, Newman, Thomas F, Flemmig, Sushma Nachnani, Andre Rodrigues. Irrigation with 0.06% chlorhexidine in Naturally Occurring Gingivitis. II. 6 Months Microbiological observations. *J. Periodontol* 1990; 61 : 427-433
30. Edgar WM. Sugar substitutes, chewing, gum and dental caries-a review. *Br Dent J* 1998; 184(1) : 29-32

Abstract

Clinical effect of chewing gum containing chlorhexidine nanoparticles on the dental plaque and gingivitis

Gwang-Hee Lee, Young-Ok Nam, Mi-Jeong Kim¹

Dept. of Dental Hygiene. Wonkwang Health Science College, Dept. of Pharmacy Graduated school of Woosuk University¹

Key word : chewing gum, chlorhexidine, nanoparticles

Estimating by clinical index the efficacy of three cases, where chewing gum is mixed with nanoparticle containing chlorhexidine, where chewing gum doesn't contain neither of them, and where with chlorhexidine only, this study has come to the following conclusion.

1. The chewing gum with chlorhexidine and chlorhexidine nanoparticle has shown more reduction of plaque index and gingival index than that with no chlorhexidine.
2. There could be seen a difference between the gum with chlorhexidine and the gum with chlorhexidine nanoparticle.
3. The gum with chlorhexidine nanoparticle has shown less level of plaque index than that chlorhexidine, which difference was only slight.
4. The gum with chlorhexidine nanoparticle wasn't absorbed any tooth coloring.

To put these results together, it is proposed that mixing chewing gum with chlorhexidine nanoparticle can be an efficient application.