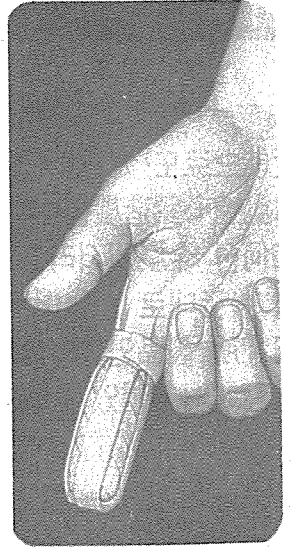
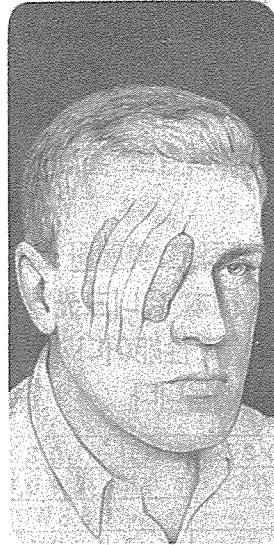
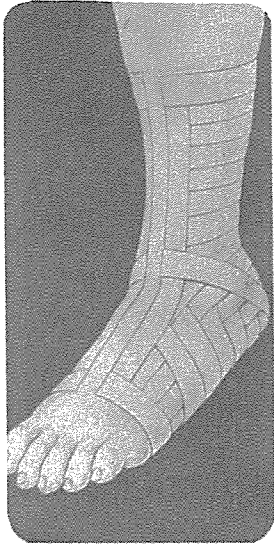


↓外傷을 입은 後・手術後의 腫張等
化膿藥와 血腫을 解消!



➔炎症緩解用酵素製劑

바리다-제 内服錠

VARIDASE * ORAL TAB. 銀箔包裝 12錠 (1,500)

■各科領域을 莫論하고……

實地 治療에 있어 血管內에 血栓이나 栓塞가 생긴 境遇의 治療는 가장 困難한 것의 하나일 것입니다.

■ 바리다-제는……

非病原性溶血性連鎖球菌이 產生하는 酵素를 精製한 混合酵素製劑로內服만으로 外傷, 手術, 或은 感染되어 일어나는 浮腫, 腫張, 疼痛, 紅班, 出血 등의 炎症症狀을 緩解하는 外에 粘稠痰의 排出을 促進시킵니다.

■ 바리다-제에 含有되어 있는……

線維素融解因子인 스트렙토키나제 (SK), 스트렙토토나제 (SD), 中 經口治療인(경우에는 특히 SK가 有効하게 作用하여 全身의인 炎症緩解效果를 갖어 옵니다.

■ 適 応 症

捻挫・挫傷・骨折・打撲傷・血腫・斑狀出血 등의 緩解・各種手術後의 炎症・浮腫・血腫의 予防과 治療에 效果가 있고 咯痰排出을 促進시킵니다.



原料 및 技術提供元
美國레드리製藥会社



製造 販 売 元
株式會社 柳韓洋行

lower concentration of E. D. T. A. by means of oral administration were not clear compared to the stripes from high concentration E. D. T. A. groups.

5) Lower concentration injected groups showed hypocalcified picture and the stripes were not clearly seen.

Higher concentration injected group showed extremely hypocalcified dentin.

緒 論

E.D.T.A.(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid)가 알칼리土類金屬 특히 “칼슘”과 “마그네슘”이온과 쉽게 수溶性으로 結合되는 事實은 널리 알려져 있는바 이런 特性은 化學分析에 새로운 研究方法으로 登場되고 있다고 Schwarzenbach¹⁾는 指摘하고 있다. 生物 醫學分野에 있어서는 硬組織의 脫灰에 應用되어 阿部²⁾는 脫灰過程에 있어서 몇가지 因子中 酸度變化에 따라 가장 作用이 活潑한 強度領域을 檢討報告하고 있다. Irving³⁾ 등은 E.D.T.A.의 珐瑯質脫灰作用이 “아민系表面活性劑”에 依해서 크게 抑制된다고 하였고 Panepint⁴⁾ 등도 Amino 酸의 어떤 種類가 珐瑯質에 吸着되면 其 溶解性은 減少되어가는 것을 볼 수 있으나 이런 Amino 酸이 吸着된 後에도 sodium N-lauryl glycine 或은 sodium acetyl sulfonate 와 같이 溶解性에 影響을 주지 않는 것도 있다. 阿部²⁾도 이 問題에 關해서 鹽化나트륨은 “칼슘이온”의 溶出을 높이고 Dupanol, Dimethyl sulfoxide 及 尿素는 “칼슘이온”의 溶出을 抑制한다고 하였다. 硬組織에 E.D.T.A.가 作用하여 “칼슘이온”이 溶出되는 過程에서 어떤 酵素를 作用시키면 顯著하게 그 溶出도가 높아진다고 阿部²⁾는 報告하고 Hyaluronidase의 特性을 強調하였다. 齒牙齶蝕의 本態에 關해서 現在 明確한 記述은 없지만 Belanger⁵⁾는 齒牙를 hyaluronidase 로 處理한 後에는 ³²P의 交換이 促進된다고 指摘하고 이것은 hyaluronidase가 作用할 수 있는 “유코多糖類”는 硬組織無機鹽表面을 얇은 膜으로 被覆하여 各種物 質이 齒牙無機鹽에 接觸하는 것을 妨害하는 것 같다고 說明하고 있고 Sognaes, Wislocki⁶⁾ 或은 Engel⁶⁾도 齒牙齶蝕成立에는 hyaluronidase에 依한 “유코多糖類”의 分解가 重要な 意義를 가지고 있다고 하였다. E.D.T.A.가 組織內 “칼슘이온”의 排泄에 關해서는 貴島⁷⁾는 E.D.T.A. 投與가 Ca 이온 排泄을 促進하고 磷酸이온의 排泄에는 別 影響이 없었다고 하였다. 齒牙硬組織의 石灰化問題에 關해서 Irving⁸⁾ 등은 膠原質이 石灰化의 母體가 되는 것으로 報告하고 있으나 Hess⁹⁾ 及 Stack¹⁰⁾는 珐瑯質속의 蛋白質含有量 分析에서 0.4%程

度이고 象牙質에서는 20%程度임을 究明하고 있으므로 石灰化過程은 珐瑯質과 象牙質에서는 各各 相異한 狀態로 이루어지는 것 같다. 榮養과 石灰化問題에 關해서 Jay, Hadley and Bunting¹¹⁾ 及 Johansen¹²⁾ 등은 糖類의 投與가 齒牙齶蝕發生에 큰 影響을 준다고 하였고 中井¹³⁾는 低蛋白飼料投與원칙의 齒牙硬組織內 칼슘 及 磷의 含有量 低下와 齶蝕의 出現을 報告하고 있다. 一般的으로 原子는 其周圍에 陰電子를 가지고 있고 이것이 서로 結合되어 여러가지 分子가 形成되는데 이 分子中에 金屬이온과 配位結合을 이룰 수 있는 基를 2個以上 갖고 있는 比較的 큰 分子의 化學物質은 他 金屬 이온과 쉽게 錯化合物(chelating compound)을 形成한다. Ca⁺⁺ Mg⁺⁺ 등 알칼리土類金屬이온과도 化學적으로 安定한 化合物을 이루고 또 이것은 높은 水溶性을 나타낸다.

이러한 配位結合劑 及 配位結合體는 自然界에 널리 分布되어 있고 血中헤모그로빈이나 生體의 酸化還元에 重要な 意味를 갖는 Cytochrome 系 酵素나 植物의 Chlorophyll 등은 잘 알려진 配位結合體이다. 配位結合劑로서는 或種의 蛋白, 糖, 脂肪, 核酸, amine, amide, amino 酸 등이 알려져 있다.

Zipkin¹⁵⁾ 及 Larson¹⁴⁾ 등은 0.2%의 E.D.T.A.를 원 飼料에 添加하면 短時間內에 齶蝕增加를 볼 수 있었고 또 齶蝕活動性增加를 볼 수 있었다고 하였다.

著者は E.D.T.A.를 直接 家兔에 投與함으로써 齒牙硬組織에 일어나는 變化를 檢討하여 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

生後 3 乃至 4個月의 體重 1000 乃至 1300gm의 家兔 60마리를 5群으로 分類하여 環境適應을 爲하여 一個月間 通常食으로 飼育하고 난 後 實驗에 着手하였다. 第一群을 對照群으로 하고 實驗群은 各 A, B 2組로 나누어 A組는 經口의 投與 B組는 皮下注射를 施行하였다. E.D.T.A. 溶液은 1%, 2%, 5%, 10% 濃度로 하고 經口의 投與나 皮下注射用量은 모두 2cc로 하였다.

經口의 投與는 約 5mm 內徑의 Rubber tube를 胃內

에 挿入하고 藥液을 注射器로 注入시키고 注射는 皮下에 施行하였다. 每 3日마다 反覆投與하고 10回後에 屠殺하였다. 各 群에 對한 E.D.T.A. 投與는 다음 表 1과 같다.

表 1.

群 別	實 驗 群							
	一 群		二 群		三 群		四 群	
實驗動物數(匹)	6	6	6	6	6	6	6	6
投 與 方 法	經口	注射	經口	注射	經口	注射	經口	注射
投 與 量	2cc	2cc	2cc	2cc	2cc	2cc	2cc	2cc
投 與 %	1%	1%	2%	2%	5%	5%	10%	10%
投 與 回 數	10	10	10	10	10	10	10	10
藥 物 投 與 是 每 2日에 1回式								

本實驗에서는 濃度를 달 리하는 E.D.T.A. 를 一定期間 投與함으로써 成長過程에 있는 家兔의 體重變化의 齒

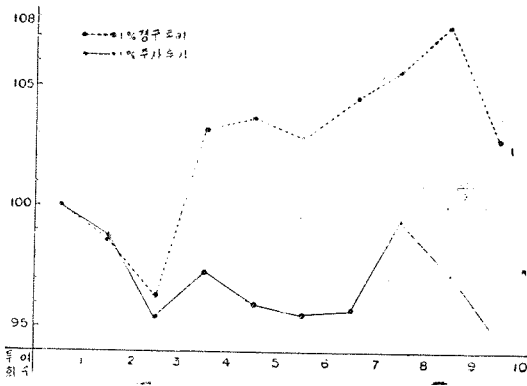


表 2.

으로 恢復되었다(表 2).

가) 2% 經口投與 : 第5日에 體重은 97.7 (2.3%)로 低下되고 24時間正常으로 恢復되어 繼續 體重的 增加를 보이고 實驗終了時는 107.5(7.5%)를 나타낸다(表 3).

나) 2% 注射 : 實驗 第5日에 約 97.4(2.6%) 最下의 體重이었고 實驗 第9日에 가서 原狀으로 恢復되어 實驗終了時는 101.3(1.3%)의 增加를 보였다(表 3).

가) 5% 經口投與 : 實驗 第5日에 體重은 97.7(2.3%)로 最低를 나타내고 以後 漸次로 上昇하여 實驗終了時는 108.6(8.6%)을 보였다(表 4).

나) 5% 注射 : 亦是 第5日에 最少值인 97.4(2.6%)를

牙組織形成에 어떤 影響을 미치는 가를 究明코자하였다. 實驗始作日의 體重平均値를 100으로 하여 每 2日마다 體重的 增減을 計算하였다. 各群齒牙는 顎骨에서 分離하여 成長이 第一하은 上顎中切齒를 約 100 μ 두께로 齒牙長軸에 따라 縱斷研磨, Kossa 氏 硝酸銀法으로 染色後 鏡檢하였다.

實 驗 成 績

體重變化

가) 1% 經口投與 : E.D.T.A. 2cc 를 胃 카테테르를 使用하여 經口投與한 例에서는 實驗開始初의 實驗群體重을 100으로 하였을 때 第5日에 約 96.5로 最少 이었고 約 24時間 後에 原狀으로 復歸하여 以後에는 正常的으로 發育樣狀을 나타내고 實驗終末에는 約 8%인 107.5로 上昇하였다(表 2).

나) 1% 注射 : 注射 第5日에 가서 體重은 最下로 低下되어 約 96.5(4.5%)를 나타내고 第15日에 가서 原狀

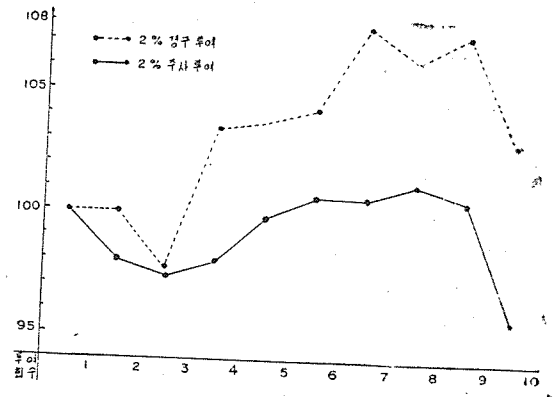


表 3.

나타내고 實驗終了時는 105.1(5.1%)을 示顯하였다(表 4).

가) 10% 經口投與 : 第5日에 最少值인 97(3%)을 보였고 24時間後 正常으로 復歸되어 實驗末期에서는 約 105(5%)를 나타냈다(表 5).

나) 10% 注射 : 實驗初期에서부터 繼續體重은 下降하여 實驗終末期에 가서는 94.4(5.6%)를 나타냈다.

5. 對照群體重

實驗開始부터 終了時까지 惹干의 起伏을 보였으나 大體로 增加되는 傾向이고 終了時에는 107.2(7.2%)를 나타냈다(表 5).

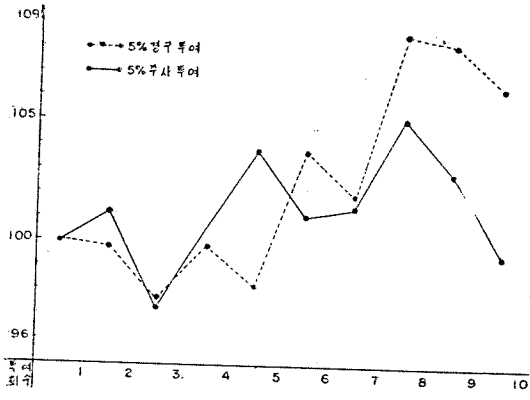


表 4.

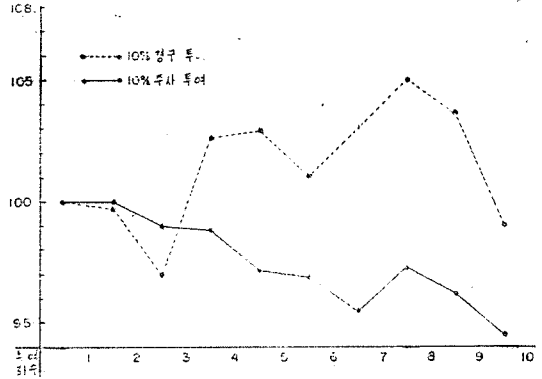


表 5.

齒牙硬組織變化

1. 가) 1%經口投與 : 象牙質의 齒牙腔側의 濃染된 層을 볼 수 있고 이 層의 幅은 全象牙質層의 約 1/3을 點하고 있으며 齒髓腔에 近接 될수록 濃度는 높아진다.

나) 1%注射 : 全象牙質層에서 齒髓腔側 2/3 部位는 惹于濃染되어 있는 傾向이고 特히 齒髓壁은 濃染되어 있다(그림 1).

2. 가) 2%經口投與 : 齒髓腔側 象牙質은 濃染되어 있고 이 層은 珐瑯質에 向하여 全象牙質의 半을 占하고 있고 不明瞭한 明暗의 條線을 보인다.

나) 2%注射 : 齒髓壁에 近接된 象牙質層 約半에 明暗의 條線을 보이며 이 條線은 거의 齒牙長軸에 平行하고 있다.

3. 가) 5% 經口投與 : 象牙質層約中間部位에서 부터 明暗의 條線이 齒牙長軸에 平行하여 나타나고 十個의

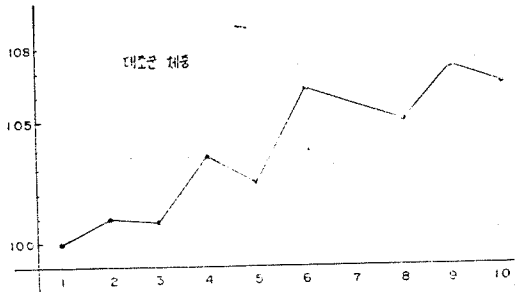


表 6

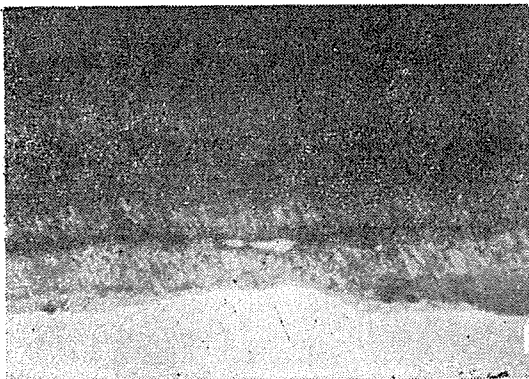


Fig. 1.

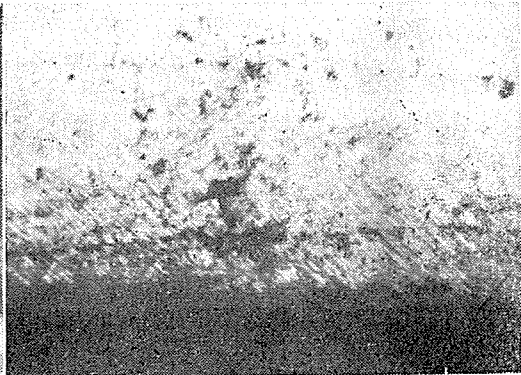


Fig. 2.

條線을 볼 수 있으며 最初의 條線間隔보다 齒髓腔에 近接된 條線의 間隔은 더욱 크게 나타난다(그림 II).

나) 5%注射: 象牙質層中間部位에 條線이 나타나기 始作하여 齒髓腔에 이르기까지 齒牙長軸에 平行한 條線이 十個形成되어 있으나 明暗의 度는 漸次로 不明瞭하게 나타난다.

4. 가) 10%經口投與: 5% 經口投與所見과 비슷하나 濃染된 條線의 幅이 惹干 적어지는 傾向이다.

나) 10%注射: 5%注射例 所見과 비슷하다.

考 按

E.D.T.A. 投與實驗의 全期間을 通하여 體重變化를 觀察한바는 實驗初期體重을 100으로 하였을때 經口投與群은 試藥濃度에 關係없이 第5日에 最低의 指數를 나타내고 實驗終末期에는 對照群과 거의 同一한 指數인 104~108의 成績을 나타냈다(表六). 第5日까지는 繼續 體重의 下降을 보였으나 其以後 上昇을 持續하는 것은 試藥에 對한 生體의 適應 或은 耐性이 獲得되는 것으로 思料된다. 一般의 經口投與 實驗動物의 體重은 攝取되는 食餌의 成分, 量, 氣候, 環境等 여러가지 要因이 作用될 것임은 勿論이다. Larson¹⁴⁾은 食餌에 따라 實驗動物의 正常體重增加를 檢討하였고 實驗用 쥐 食餌에 E.D.T.A. 를 添加하여 體重增加率이 거의 半減되는 것을 報告하였고 Harrison¹⁶⁾도 0.2% E.D.T.A.의 混合食의 飼育에 있어 實驗 쥐의 攝取量減少가 體重增加率減少의 原因일 것으로 보고있다. 本實驗에 있어서도 20日間의 實驗期間中 初5日까지 體重의 減少를 보이다가 約一週日前後에는 原狀으로 恢復되고 其以後는 對照群과 何等 差異를 보지 못했다. 注射群에서는 同一濃度試藥의 經口投與와 比較할때 顯著한 體重增加率減少를 보였고 濃度의 增加에 따르는 減少率은 增加하는 傾向이다. 低濃度注射群(1~2%)에서는 實驗末期에 增加率의 上昇을 보이나 高濃度注射群(5%~10%)에서는 惹原狀復歸傾向이거나 或은 極甚한 低下만을 보였다.

經口的 投與에서는 E.D.T.A.의 胃內消化過程에서 大部分 分解되거나 또는 體液內吸收가 緩慢한데 比해서 注射에 있어서는 體液內 移行이 急激하게 일어나므로 新陳代謝機能이 低下되는 結果라고 思料된다. 貴島⁷⁾도 生體內에 沈着된 ⁴⁵Ca의 排泄에 對한 E.D.T.A.의 効果에 關해서 論及하여 輕微한 效果만을 認定할 수 있었다고 하였고 其 排泄量도 第6日前後가 가장 많았다고 하였다.

齒牙硬組織形成에 關해서는 Aitchison¹⁷⁾及 押鍾¹⁸⁾ 등이 其著書에서 記述하는바와 같이 石灰化過程은 極히 微妙複雜한 相關關係에서 이루어진다고 하였다. 膠原質의 存在下에서만 石灰化가 이루어지며 組織呼吸에

서 發生되는 CO₂의 量이 充分해야만 石灰化結晶이 沈着된다고 한다. 또 各種의 酵素內分泌, 비타민 等도 같은 關聯이 있는 것으로 指摘되고 있다. 生體의 代謝가 變함에 따라서 硬組織에도 어떤 變化가 올 수 있다는 것은 쉽게 推測되는 일이고 齒牙發育不全 或은 成長線의 異常은 日常齒科臨床에서 볼 수 있는 現象이다. 그러나 이런것은 主로 齒牙硬組織形成期에는 比較的 銳敏하지만 이미 成熟된 齒牙에서는 其影響이 뚜렷치 못하다. 本實驗에서 家兔象牙質에서 보는바와 같이 試藥投與時期에 있어서 石灰化過程에 惹干 異常을 보이는것은 極히 當然한 現象으로 본다. 1%及 2% E.D.T.A. 投與群에서는 齒髓腔에 近接된 象牙質의 石灰化度가 弱한 傾向이며 過石灰化部와 低石灰化部가 交代로 形成되어 條線을 나타내는 明暗層은 不明瞭하고 따라서 硬組織에 對한 影響은 그리 크다고는 할 수 없다. 5% 以上の 例에서는 經口投與나 注射例에서 모-두 投與回數와 거의 一致하는 明暗의 條線을 보이나 5% 經口投與 例에 特히 鮮명한 像을 나타내고 있다. 5% 試藥의 注射나 其以上 濃度의 投與로서는 石灰化過程이 크게 阻害되는 듯한 感을 주고 이점은 또한 家兔體重의 下降과도 거의 一致하는 所見이라고 하겠다.

結 論

E.D.T.A. 1%, 2%, 5% 及 10%를 家兔에 經口投與와 皮下注射로써 齒牙硬組織成長에 미치는 影響과 體重의 增加에 미치는 影響에 關하여 實驗한 結果 다음과 같은 知見을 얻었다.

1) 經口投與에 있어서는 試藥濃度에 큰 差異없이 第5日에 最低의 增加指數減少를 보였고 第六日 或 第七日에 原狀으로 復歸되고 實驗終末期에 있어서는 對照群과 同等한 狀態를 보였다.

2) 注射例에서의 體重變化는 試藥濃度 增加에 따라 增加率은 減少된다.

3) 象牙質에 있어서는 石灰化過程은 E.D.T.A.의 投與로서 過石灰化層과 低石灰化層이 形成되어 染色像은 濃淡의 條線으로 나타났다.

4) 1%及 2%의 經口投與群에서의 條線形成은 뚜렷치 못하였으나 5%, 10%에서 比較的 明瞭한 像을 보였다.

5) 1%及 2%의 注射群에서는 低石灰化現象을 보여 條線은 經口投與群에 比해 훨씬 不明瞭하고 5%, 10%에서는 條線을 區分키 어려운 程度로 低石灰化像을 보였다.

参 考 文 献

- 1) Schwarzenbach: Die Komplexometrische Titration. 1956.
- 2) 阿部勇雄: E.D.T.A.による脱灰過程に及ぼす影響とその因子について 一報 温度の影響 二報 表面活性剤その他の化学物質の影響 三報 酵素の影響 p.169~179 口病誌 26卷. 2號 1959.
- 3) Panepinto, G.C.: Richter, V.J., and King, W.J. Absorption of the surface active agents by powdered human tooth enamel. Dent abstr. 3:180, 1958.
- 4) Belanger, L.F.: Autoradiographic visualization of atomic interexchange in various mineralized tissue. J. Nat Cancer Juvest. 13: 238, 1952.
- 5) Sognaes, R.F., Wislocki, G.B.: Histochemical observation on enamel and dentin undergoing caries destruction. Oral Surg. Oral Med., Oral Patho. 3:1283, 1950.
- 6) Engel, M.B.: The softening and solution of the dentin in caries, J. Am. Dent. Asso. 40:284, 1950.
- 7) 貴島享: 歯牙硬組織中に撮取せられた放射性同位元素の排除に関する研究 第一報 ^{45}Ca に對するの效果について Acta Scholae Medicinalis. GiFu. Vol.6, No.5 Oct. 1958. 第二報 ^{32}P に對する Ca-E.D.T.A.の效果について Acta Scholae Medinalis. Gifu Vol.7, No.6, Dec. 1959.
- 8) Irving, Neuman: Calcification of the dentin matrix. (Calcification in Biological system) Am. Ass. for advancement of Science, Washington, D.C. p.203, 1969.
- 9) Hess, Lee.: The amino acid composition of proteins isolated from the healthy enamel and caries teeth. J. Dent. Res. 33:62, 1954.
- 10) Stack: Organic constituents of enamel. J. Am. Dent. Ass. 48:297, 1954.
- 11) Jay, Hadley, and Bunting.: Observation on relationship of lactobacillus acidophilus to dental caries children during experimental feeding of candy. J.Am. Den. Ass. 23:846~851 1936.
- 12) Johansen, E.: The effect of diets containing various Percentages of sucrose on initiation and progression of hamster caries. J. Dent. Res. 34, 758, 1955.
- 13) 中井一仁: Caseinを蛋白源とした高蛋白並びに低蛋白飼料を與へたシロネズミの實驗的齲齒の發生. 齒科學報 及 び歯牙の灰分 Ca及びP含有量について No.2, Vol.6, p.187~194, 1966.
- 14) Larson, R.H.: The effect of E.D.T.A. on the pattern of careis development and its association with histologic changes in the rat J. Dent Res. 38:1207, 1959.
- 15) Zipkin. I.& Larson.: Caries. pontentiating effect of Na-E.D.T.A, Ca-E.D.T.A. and Mg-E.D.T.A. in the rat. J. Dent. Res. 38:1240, 1959.
- 16) Harris, M.R.: The effect of E.D.T.A. and food consumption on dental caries in rats, J.D. Res. 34:694, 1955.
- 17) James, Aitchison.: Dental anatomy and physiology for student p.53~62 End. Edi. Staples Press. Limited. London.
- 18) 押鐘篤: 齒學生化學 p.139~148, 1966. 醫齒藥出版.