

# Prednisolone이 家兔下顎骨骨折의 治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

서울대학교 大學院 博士課程 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(主任教授 金圭植)

(指導教授 金用瑄)

鄭昊均

## EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECT OF PREDNISOLONE ON THE HEALING OF MANDIBULAR FRACTURE IN RABBIT

Ho Kyoon Chung, D.D.S. and M.S.D.

Chairman: Prof. Kyoo Sik Kim, D.D.S., M.S.D. and Ph. D.

Led by Prof. Yong Kwan Kim, D.D.S. and D.M.D.

Dept. of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University.

### Abstract

It has been debated if the protracted therapeutic adrenocorticosteroid hormone does cause delay in healing of fractures. In order to study the effect of Prednisolone on the healing of mandibular fractures, 36 healthy male albino rabbits, weighing between 1.5 and 2.0 Kg., were used in the experiment. Eighteen animals were employed in each of the following groups:

1. Control group; Received 0.1 ml./Kg. of normal saline solution intramuscularly everyday beginning 5 days prior to fracture until sacrificed.
2. Experimental group; Received 0.5mg./Kg. of Prednisolone acetate intramuscularly everyday beginning 5 days prior to fracture until sacrificed.

Under general anesthesia with Nembutal sodium, the mandibles were fractured with diamond disk of dental engine at the inferior border of the mandible.

The rabbits were then sacrificed on the 1st, 2nd, 3rd, 7th, 10th day, and 2nd, 3rd, 4th and 5th week after fractures of mandibles, and removed the mandible to make the microscopic slide, fixed in 10% solution of Formalin, decalcified, embedded, sectioned, and were stained with Hematoxylin and Eosin for histopathological examination.

The following results were obtained.

1. The delay in the healing process during the administration of Prednisolone was not apparent histologically in the earlier phases of these processes. Control group

- and experimental group revealed no difference in the earlier phases.
2. The wound was almost completely replaced by connective tissues with osteoblasts in the control group, but incompletely replaced by connective tissues with osteoblasts and osteocytes in the experimental group at 2 weeks after fracture of mandible.
  3. Osteogenesis was remarkable in the control group, but not remarkable in the experimental group at 4~5 weeks after fracture of mandible.
  4. Prednisolone-treated animals showed evidences of delayed fracture healing.

— 目 次 —

第一章 緒 論  
 第二章 實驗材料 및 方法  
 第三章 實驗成績  
 第四章 總括 및 考按  
 第五章 結 論  
 參考文獻  
 寫眞附圖

第一章 緒 論

現代醫學의 發達과 함께 steroid製劑가 廣範圍하게 使用되고 있으며 이 藥劑의 濫用으로 因하여 副作用이 많이 發生하고 있다는 것은 周知의 事實이다.

Hench, Kendall 및 Slocumb (1950)<sup>23)</sup> 등과 Ragan, Grokoest 및 Boots (1949)<sup>29)</sup> 등이 人間의 류마치스性關節炎의 治療에 副腎皮質激素과 Cortisone이 좋은 效果를 얻었다고 報告한 以來 많은 學者들이 急性關節류마티즘, 紅斑性狼瘡, 大動脈周圍炎, 皮膚筋炎等의 疾患 治療에 效果가 至大하다고 報告하였으나 이러한 慢性疾患의 治療를 爲하여 副腎皮質激素을 長期間 投與하였을때 副腎皮質機能亢進症에서 볼 수 있는 骨多孔症과 病理的 骨折까지도 誘發시킨다고 Ragan (1949)<sup>29)</sup>, Curtiss (1954)<sup>12)</sup>, Dermatini (1952)<sup>13)</sup> 및 Sissons (1955)<sup>41)</sup> 등이 報告한 바 있다. Ragan, Howes 및 Plotz (1949)<sup>38)</sup> 등은 家兎의 皮膚創傷과 같은 軟組織의 治療에 Cortisone이 抑制的으로 作用한다 하였으며, Blunt, Plotz 및 Lattes (1950)<sup>4)</sup> 등은 家兎의 實驗的 脛骨骨折의 治療가 遲延된다고 觀察 報告한 바 있다.

Spain 및 Molmut (1950)<sup>40)</sup> 등은 Cortisone을 投與한 白鼠의 創傷治療에 關係되는 間業性 要素를 大部分 抑制시킨다고 했으며 Baker 및 Whitaker (1960)<sup>5)</sup> 등은 豚

의 副腎을 摘出後 Cortisone을 局所的으로 塗布하여 創傷治療을 觀察한 바 아주 적은 또는 전혀 影響을 미치지 않았다고 報告했다.

Creditor 및 Bevan (1952)<sup>10)</sup> 등은 副腎皮質激素 治療를 받고 있는 患者의 創傷을 生檢하여 肉芽組織形成에 對하여 研究하였으며, Shafer (1954)<sup>43)</sup>, Tennenbaum 및 Shklar (1970)<sup>49)</sup> 등은 白鼠의 實驗的 拔齒創治療에 Cortisone이 미치는 影響을 研究하였고, Liu (1968, 1969)<sup>21)</sup><sup>22)</sup> 등은 齒牙齶蝕症에 미치는 影響에 對하여 研究한 바 있다.

이러한 肉眼的이고 病理組織學的인 觀察을 한 以外에도 Howes 및 Plotz (1950)<sup>20)</sup> 등은 胃腸 및 筋肉과 皮膚의 創傷에 있어서 引張強度 測定에 對하여 觀察하였다.

實驗動物에 副腎皮質激素을 投與하여 創傷과 骨折의 治療에 미치는 影響에 對해서는 Blunt (1950)<sup>4)</sup>, Ragan (1949, 1950)<sup>27)</sup><sup>38)</sup><sup>39)</sup>, Howes (1950)<sup>20)</sup>, Alrich (1950)<sup>1)</sup>, Duthie (1955)<sup>14)</sup>, Taubenhause (1949, 1950)<sup>45)</sup><sup>46)</sup>, Lattes (1954)<sup>30)</sup>, Michael (1951)<sup>35)</sup>, Plotz (1950)<sup>36)</sup>, Spain (1950)<sup>30)</sup>, Creditor (1950)<sup>10)</sup>, Sissons (1951, 1954)<sup>41)</sup><sup>42)</sup>, Shafer (1954)<sup>44)</sup>, Tennenbaum (1970)<sup>49)</sup>, Key (1952)<sup>25)</sup>, Cole (1951)<sup>11)</sup>, Taylor (1952)<sup>47)</sup> 및 Thorn (1950)<sup>48)</sup> 등의 많은 學者들이 研究한 바 있다.

이들의 研究는 觀察期間이 比較的 짧았고 副腎皮質激素을 短時日 投與했으며, 大概의 경우 激素은 Cortisone을 使用했었고 骨折部位를 거의 大腿骨과 脛骨에 局限시켜서 研究하였다.

著者는 現今 齒科臨床에서 흔히 볼 수 있는 顎骨骨折에 對하여 研究하고자 요즈음 臨床에서 많이 使用하므로서 많은 副作用을 가져오는 合成副腎皮質激素劑인 Prednisolone을 家兎에 全身的으로 投與하였을때 下顎骨骨折의 治療에 미치는 影響에 關하여 實驗的 研究를 하던 바 多少 知見을 얻었기에 玆에 報告하는 바이다.

## 第二章 實驗材料 및 方法

### 1) 實驗材料

本研究에 使用된 實驗材料는 實驗用으로 一定期間 飼育한 生後 6個月 內外의 白色 雄性家兔(1.5~2.0Kg.) 36頭 이었다.

### 2) 實驗方法

1. 本實驗에 있어서 家兔의 手術은 Nembutal Sodium 20mg/Kg. 을 靜脈內 注射하여 全身麻酔를 하고 家兔의 下顎骨咬筋前緣部에 切開線을 加하여 顎骨을 露出시키고 齒科用 Engine을 使用하여 Diamond Disk로 顎骨下緣에서 0.7cm 程度의 길이로 實驗의 骨折을 시킨 後에 骨膜과 軟組織을 完全히 縫合하여 주었다.

2. 本實驗家兔를 각각 18頭씩 對照群과 實驗群으로 區分하고 實驗群에는 人體의 治療量에 該當하는 Prednisolone acetate(Hoechst) 0.5mg./Kg. 을 1日 1回씩 動物을 犧牲할때 까지 筋肉注射하여 주었다.

3. 手術後 1日, 3日, 5日, 7日, 10日 및 2週, 3週, 4週, 5週日 後에 各各 犧牲시켜서 下顎骨을 摘出하여 10% Formalin 溶液에 固定한 後 通法에 따라 標本을 製作하여 Hematoxylin & Eosin에 二重染色하여 檢鏡觀察 하였다.

## 第三章 實驗成績

### 1. 肉眼의 研究成績

1週日 後에 있어서 實驗動物은 大體로 約 15% 程度의 體重減少를 보였고 實驗群中 3頭에서는 大腿部 麻痺가 發生되었음을 觀察할 수 있었다.

肉眼의 으로 觀察한 所見을 보면 1~3日頃에는 出血狀과 血餅形成이 觀察되었으며 一部에서는 幼弱 肉芽組織이 生成됨을 볼 수 있었고 5~7日頃에는 漸次로 血餅이 肉芽組織이나 纖維組織으로 代置됨을 볼 수 있었으나, 10~14日頃에는 肉芽組織이 骨의 基質로써 纖維組織으로 完全히 代置됨을 觀察할 수 있었다. 3週日頃에는 纖維組織은 幼弱한 假骨로써 代置되어 外科用 Scalpel로 容易하게 切斷할 수 있었으며, 4~5週日頃에는 假骨이 漸次 骨化되어 外科用 Scalpel로 切斷하기 어려울 만큼 骨로 代置되었음을 觀察할 수 있었다. 肉眼의 으로 보아서 對照, 實驗群에 큰 差異를 發見하기는 어려우나 實驗群이 對照群에 比하여 治癒가 遲延되는 現象을 觀察할 수 있었다.

### 2. 病理組織學의 研究成績

#### 1) 手術後 1日

많은 出血로 因하여 血餅으로 充滿되어 있었고 炎症性細胞의 浸潤을 보였으며 骨折斷面이 不規則하게 나타나 있었다. 實驗 및 對照群에서 같은 組織所見을 觀察할 수 있었다.

#### 2) 手術後 3日

對照群의 所見은 아직도 많은 血餅으로 充滿되어 있음은 물론 血管의 擴張으로 赤血球가 많이 觀察되었으며 炎症細胞 및 破骨細胞의 浸潤이 심하였다. 骨折斷面에는 造骨細胞의 出現이 시작되었고 血餅 一部에는 纖維芽細胞 및 纖維細胞가 觀察되었다.

實驗群의 所見은 對照群에서와 같이 赤血球와 炎症細胞의 浸潤을 볼 수 있었고 若干의 纖維細胞나 纖維芽細胞를 觀察할 수 있었으며 그 數는 적지만 骨折斷面에서 造骨細胞의 出現을 觀察할 수 있었다.

#### 3) 手術後 5日

對照群의 所見에서 赤血球의 出現은 상당히 減少되었으며 反面에 炎症細胞의 出現은 일층 增加되었음을 觀察할 수 있었고, 無數한 纖維細胞나 纖維芽細胞의 出現과 더불어 血餅의 基質化되는 現象이 뚜렷이 보였으며 骨折斷面에는 一部 破骨細胞가 보였으나, 比較的 많은 造骨細胞의 出現을 觀察할 수 있었다.

實驗群의 所見은 血餅에 많은 纖維芽細胞 및 纖維細胞의 出現으로 肉芽組織의 新生이 있었으며 가끔 造骨細胞를 觀察할 수 있었다.

#### 4) 手術後 1週日

對照群의 所見은 거의 纖維組織 즉 纖維芽細胞 및 纖維細胞를 含有한 結締組織의 많은 增殖과 血管의 新生을 觀察할 수 있었고 周圍에는 아직도 炎症細胞의 浸潤이 있었으며 破骨細胞를 볼 수 있었다. 또한 造骨細胞의 數가 상당히 增加되고 있는것을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서 血餅이 纖維化組織으로 代置되는 現象을 觀察할 수 있는 바 赤血球의 減少와 더불어 纖維芽細胞 및 纖維細胞의 出現과 炎症細胞의 浸潤을 觀察할 수 있었고 纖維組織의 新生을 볼 수 있었다. 骨折斷面이나 纖維組織中에서 新生骨芽細胞나 造骨細胞를 觀察할 수 있었다.

#### 5) 手術後 10日

對照群에서 血餅은 完全히 纖維細胞 및 纖維芽細胞를 含有한 新生 肉芽組織으로 代置되어 있었고 그 肉芽組織中에는 많은 毛細血管의 出現을 觀察할 수 있었다. 骨折面에는 無數한 造骨細胞가 나타나 있었으며 纖維화된 組織一部에는 骨樣組織으로 보이는 新生骨質을 볼 수 있었으며 肉芽組織이 骨基質로 代置되어 가는 組織像을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서는 역시 血餅은 纖維芽細胞 및 纖維細胞를 含有한 纖維組織으로 대부분 代置되어 가고 있었다. 新生血管을 大部分 찾아 볼 수 있었고 骨折斷面의 壞死 現象과 破骨細胞의 出現이 觀察되었고 造骨細胞의 出現도 관찰할 수 있었다. 그러나 對照群에 比해서 肉芽組織의 增殖은 훨씬 적었으며 骨基質形成이 상당히 遲延됨을 觀察할 수 있었다.

#### 6) 手術後 2週日

對照群의 所見은 많은 肉芽組織이 骨組織으로 代置되는 現象을 觀察할 수 있었는데 骨基質로서의 纖維組織 가운데도 상당량의 新生骨樣組織 또는 造骨細胞를 含有한 新生骨組織의 增殖하는 모양을 觀察할 수 있었으며, 骨折斷面에 있어서도 破骨細胞의 出現은 거의 찾아 볼 수 없었는데 比해서 많은 造骨細胞를 볼 수 있었고 結締組織中에도 纖維細胞나 纖維芽細胞 보다는 軟骨細胞나 骨細胞의 出現이 顯著히 나타나고 있었으며 完全히 形成된 假骨을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서는 아직도 肉芽組織가운데는 炎症性細胞의 浸潤이 많이 觀察되었으며 곳곳에 骨樣組織이나 骨細胞를 含有한 組織을 볼 수 있었으나 對照群에 比하여 骨再生 現象이 상당히 不良하였다.

#### 7) 手術後 3週日

對照群의 所見은 結締組織內에서 炎症細胞의 數가 상당히 減少됨과 同時에 造骨細胞를 含有한 新生骨의 많은 出現과 함께 骨化되어 나타나는 骨樣組織으로 代置되어 骨組織의 增殖이 活發하였으며 一部에서는 骨樣組織에 의하여 連結된狀態를 곳곳에서 觀察할 수 있었다. 全 骨折面으로 부터 造骨細胞가 出現함으로 맹렬히 骨形成을 이루는 組織像을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서는 아직도 血餅이 組織化하여서된 纖維組織 중 纖維細胞를 含有한 骨基質이 많이 남아 있었으며 一部에서는 炎症性細胞를 發見할 수 있었으나 그 基質의 一部에서 造骨細胞를 가진 骨樣組織들이 觀察되었고 骨斷面에서도 造骨細胞의 出現이 많이 있었다.

#### 8) 手術後 4週日

對照群에서 觀察하면 骨基質內에서 造骨細胞를 含有한 骨樣組織으로 그 基質이 거의 代置되는 樣相을 볼 수 있었으며 骨折斷面은 識別할 수 없을 정도로 骨이 增殖하여 나가는 것을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서는 아직도 纖維화된 骨基質組織이 大部分 이었고 纖維細胞 및 造骨細胞가 一部 出現함과 同時에 炎症細胞의 浸潤은 完全히 消失되지 않았다. 骨斷面에서도 造骨細胞의 數가 增加 함을 관찰할 수 있었다. 纖維基質속에서도 骨樣組織들을 볼 수 있었으나 그 數는 對照群에 比하여 상당히 微弱함을 觀察할 수 있었다.

#### 9) 手術後 5週日

對照群에서 大部分 骨組織으로 代置되는 바 新生骨의 特徵인 骨小腔을 含有한 新生骨組織으로 거의 代置되어 骨折된 像은 完全히 消失되었다. 그러나 組織中에는 아직 毛細血管을 觀察할 수 있었으며 一部에서는 完全 骨化됨으로써 造骨細胞를 含有하지 않은 骨組織으로 代置됨을 觀察할 수 있었다.

實驗群에서는 骨基質內에는 아직도 骨化되지 않은 組織들이 많이 觀察되었으며 一部에서는 纖維組織이 新生骨質에 依해 代置되는 現象이 일어나고 있었으며 對照群에 比해 많은 毛細血管을 볼 수 있었다.

### 第四章 總括 및 考按

Addison 卿이 生命維持에 副腎이 必要不可缺한 臟器임을 밝힌 以來<sup>1)</sup> 副腎皮質에 關한 各種의 研究가 있었으며 現今에 와서도 未究明된 部分이 많이 남아있다.

어떤 生體에 對한 副腎皮質호르몬의 作用은 個體의 條件, Cortisone의 投與方法, 投與量, 投與期間에 따라 다르게 나타난다. 다시말해서 動物의 種類, 性, 年齡, 營養狀態 및 全身疾患 등에 따라 나타나는 效果는 다르다 하겠다.

一般的으로 實驗動物에 副腎皮質호르몬을 投與하여 創傷治癒와 骨折癒合過程을 觀察한 結果 結締組織과 肉芽組織의 形成이 遲延되었다는 是는 많은 學者들이 대개 一致하는 見解를 보이고 있으나<sup>1) 4) 10) 14) 20) 22) 24) 30) 35) 36) 37) 38) 39) 40) 42) 43) 45) 46)</sup>, Key, Odell(1952)<sup>25)</sup>, Cole(1951)<sup>11)</sup> 및 Thorn(1950)<sup>48)</sup> 등은 相反되는 結果를 報告한 바 있다.

Ragan(1949)<sup>37)</sup> 등은 家兔의 귀에 創傷을 주어 Cortisone이 肉芽組織 形成에 미치는 影響을 研究하였던 바 Cortisone 投與量이 增加할 수록 結締組織의 發育成長을 遲延시켰다고 했으며 少量投與時에는 增殖의 完全抑制가 아니라 肉芽組織의 形成이 遲延되었다고 하였고, Chandhry(1966)<sup>13)</sup> 등은 白鼠에서 口蓋의 正常的인 結合은 14.5~15.5日째에 일어나는데 Cortisone 2.5mg을 投與時에는 口蓋破裂을 形成하지 않으나 10~15mg의 大量投與時에는 口蓋破裂을 惹起시킨다고 報告했다.

Howes(1943, 1950)<sup>21) 22)</sup> 등은 白鼠의 胃, 筋肉, 皮膚, 創傷의 引張強度를 測定하여 Cortisone의 創傷治癒抑制 效果를 觀察한 結果 30~47% 程度의 引脈力의 減少됨을 觀察하였고 또한 實驗動物의 種類에 따라 感受性의 差異는 있으나 肉芽組織의 形成이 遲延됨을 觀察하였으며, Cortisone 投與로 因하여 纖維細胞의 數가 적어질 뿐만아니라 纖維化가 상당히 遲延된다고 報告하였다.

Ragan 및 Grokoest(1949)<sup>39)</sup> 등은 ACTH 治療를 받고

있는 루마치스性關節炎患者의 創傷을 觀察한 結果 肉芽組織의 形成이 遲延된 症例報告를 한 例가 있으며 Ragan 및 Plotz(1950)<sup>38</sup>等은 Cortisone을 投與 할때 纖維細胞의 活性과 新生血管의 形成이 減少된다고 報告했다.

Antopol(1950)<sup>2)</sup>은 白鼠에 Cortisone을 大量 投與하여 나타난 解剖學的인 變化를 觀察하여 淋巴球減少症이 왔으며 심한 體重減少, 脾臟과 胸腺의 萎縮, 副腎皮質과 唾液腺의 크기의 減少 및 抗體反應의 抑制現象을 가져왔다고 報告했으며 아울러 Sissons(1951)<sup>41)</sup> 등도 심한 體重減少를 가져왔다고 報告했다.

著者의 實驗에서도 一週日後에 犧牲된 實驗動物이 約 15%程度의 體重減少를 가져와 Antopol(1950)<sup>2)</sup>, Sissons(1951)<sup>41)</sup>과 같은 結果를 보였으나 Becks 및 Simpson(1944)<sup>3)</sup>等은 ACTH의 影響으로 因하여 體重減少가 오는 것이 아니라 飼育期間동안 攝食如何에 따라 體重減少가 發生하였다고 報告했다.

Lin 및 Liu(1969)<sup>32)</sup><sup>33)</sup>等은 Cortisone 投與時 唾液腺의 重量減少 및 腺細胞의 萎縮과 함께 齒牙齶蝕症이 好發한다고 했으며, Dermatini(1952)<sup>15)</sup> 및 Duthie(1955)<sup>14)</sup>等은 루마치스性關節炎, 喘息 및 그와 類似한 慢性疾患의 治療를 爲하여 副腎皮質을 長期間 投與하였을 때 骨粗鬆症과 病理的骨折까지도 誘發시킨다고 報告한 바 있다.

Michael(1951)<sup>35)</sup>等은 家兔의 皮膚創傷 炎症反應에 미치는 Cortisone의 影響은 炎症反應의 初期段階부터 遲延現象을 나타낸다고 하였으며 그 組織構成成分이 數的으로 減少된다고 報告했으나, Lattes(1953)<sup>29)</sup>等은 炎症初期에는 Cortisone의 作用이 即時 發現되지 않고 0.5~4日 後에 遲延現象이 온다고 하였으며 Menkin(1951)<sup>34)</sup>은 炎症部位가 酸性으로 되면 Cortisone의 效果가 缺如된다고 하였다. Lattes 및 Martin(1954)<sup>30)</sup> 등도 이를 確認하였으며 創傷이 細菌感染을 받으면 Cortisone의 效果가 消滅되는 反面에 肉芽組織의 顯著한 增殖이 나타난다고 報告했다.

Key 및 Odell(1952)<sup>25)</sup>等은 實驗動物에 Cortisone acetate를 Kg.當 10~15mg.씩 每日 投與함과 함께 實驗的骨折를 誘發시켜 骨折癒合過程을 觀察한 結果, 骨折癒合에 所要되는 期日은 Cortisone을 주지않은 對照群과 別差異가 없고 다만 假骨의 크기가 훨씬크고 出血部 血餅의 吸收가 遲延된다고 했다. Cole(1951)<sup>11)</sup>, Hench(1950)<sup>23)</sup> 및 Thorn(1950)<sup>47)</sup>等은 Cortisone 投與가 一次的인 創傷治癒에는 別로 影響을 미치지 못한다고 報告했으며, Taylor(1952)<sup>47)</sup>等도 亦是 白鼠에서 Cortisone 投與後 創傷治癒가 抑制되지 않았으며 纖維細胞의 增殖도 減少되지 않았다고 하였는데, 이것은 實驗的 創傷

이 모두 開放創傷이 아니었고 特히 投與量이 他實驗에 비해 小量을 使用하였기 때문에 아닌가 推定된다.

Blunt(1950)<sup>4)</sup>等은 成兔의 大腿骨에 實驗的骨折를 誘發시키고 同時 Cortisone 25mg.을 動物犧牲時까지 每日 投與하여 骨折의 治癒過程을 研究하였던 바 血餅의 吸收와 骨折癒合이 顯著하게 遲延됨을 報告하였으며 이 研究에서 手術後 4日까지는 實驗 및 對照群이 別差異를 보이지 않고 4日後부터는 實驗群보다 對照群에서 新生血管이 더욱 많이 나타나 組織學的으로 差異를 나타내기 시작했다고 報告했고, Duthie(1955)<sup>14)</sup>等은 放射性同位元素 <sup>35</sup>S를 使用하여 Cortisone이 骨折周圍 Blastema와 Enchondral Ossification에 影響을 준다고 했으며 手術後 1~3日은 對照, 實驗群에 別差異가 없었고 4日後부터 差異를 나타내어 遲延됨을 觀察했고, Shafer(1954)<sup>49)</sup>은 白鼠에 實驗的인 拔齒創의 治癒過程에 미치는 Cortisone의 影響을 觀察한 結果 拔齒後 10日까지는 實驗群에서 Cortisone에 對하여 遲延되는 現象을 보지 않아 對照, 實驗群이 別差異를 나타내지 않았으나 그 後부터는 拔齒創內에 新生骨의 形成에 있어서 抑制現象을 보여 주어 拔齒創의 治癒가 遲延되었음을 報告한 바 있다.

著者의 實驗에서 手術後 1~5日까지의 組織所見 즉 出血으로써 形成된 많은 血餅과 赤血球의 出現, 炎症細胞의 浸潤, 血餅에서 볼 수 있는 纖維芽細胞 및 纖維細胞等과 骨斷面에서 나타나는 造骨細胞等을 對照, 實驗群에서 모두 觀察할 수 있어 對照群과 Prednisolone을 投與한 實驗群과 別差異가 없었다. 著者의 結果는 創傷治癒過程에 있어서 初期단계에서는 Cortisone의 影響이 미치지 않는다고 報告한 Blunt(1950)<sup>4)</sup>, Duthie(1955)<sup>14)</sup>, Lattes(1953)<sup>29)</sup>, Cole(1951)<sup>11)</sup> 및 Hench(1950)<sup>23)</sup>等의 研究報告와 同一한 結果를 보여 주었으나 反面에 Michael(1951)<sup>35)</sup>等은 家兔의 皮膚創傷에 對한 Cortisone의 反應이 初期부터 나타남을 報告하여 著者의 實驗과 多少異見을 보여 주고 있었다.

著者의 實驗에서 手術後 10日頃에는 無數한 造骨細胞가 出現하여 纖維化된 組織의 一部에서는 新生骨質인 假骨形成을 對照群에서 관찰할 수 있었고 實驗群에서는 新生骨質인 假骨形成을 거의 볼 수 없었으나 Sissons(1951)<sup>42)</sup>等은 骨折後 7日頃에 對照群에서 假骨形成이 微弱하나마 一部 觀察할 수 있었고 實驗群에서는 骨로 代置되지 않은 不規則한 假骨를 관찰하였으며, 또한 Han(1967)<sup>21)</sup>은 對照群에서 骨折 1週後에 이미 骨膜下假骨形成이 顯著하였고 實驗群에서는 骨膜下假骨形成이 少量나타남을 관찰했다. 著者의 實驗觀察이 Sissons(1951)<sup>42)</sup> 및 Han(1967)<sup>21)</sup>等에 比하여 약간 遲延됨을 보여 주고 있으나 放射線性同位元素 <sup>35</sup>S를 使用한 研究에서 對照群은 10日頃에 假骨이 形成되었다고 報告

한 Duthie(1955)<sup>14)</sup> 등과 같은 결과를 나타내어 주었다.

著者の實驗 3, 4 및 5 週日後에서 對照群과 實驗群을 比較하던 肉芽組織이 新生骨組織으로 代置되는 現象은 對照群에 比하여 實驗群이 遲延되어 進行되는 過程을 組織學的으로 觀察할 수 있었다. 이는 앞서 列擧한 Howes (1950)<sup>20)</sup>, Blunt(1950)<sup>4)</sup>, Ragan (1949, 1950)<sup>37)39)</sup>, Alrich(1950)<sup>1)</sup>, Duthie(1955)<sup>14)</sup>, Lattes(1954)<sup>30)</sup>, Sissons (1951)<sup>42)</sup> Plotz(1950)<sup>36)</sup>, Spain(1950)<sup>40)</sup>, Creditor(1950)<sup>10)</sup> 및 Han (1967)<sup>21)</sup> 등의 Cortisone을 投與한 動物에서 創傷治癒와 骨折治癒가 遲延된다고 觀察한 報告와 同一한 結果를 보여주었으나 Key, Odell(1952)<sup>25)</sup> Cole (1951)<sup>11)</sup> 및 Thorn(1950)<sup>48)</sup> 등과는 어느정도 相反되는 見解를 보여주었다 하겠다.

이와같이 骨再生過程에 있어서 結締組織의 形成이 實驗群에서 弱화되고 遲延되는 것은 Prednisolone이라고 하는 物質이 血液供給에 어떤 影響을 미쳐서 遲延現象이 오지 않았나 生覺된다. 卽 新生된 血管의 弱화로 因한 組織에의 不充分한 榮養供給이 結締組織의 成長과 發達에 影響을 미쳐서 抑制 및 遲延現象이 오지 않나 思慮되는 바이다.

## 第五章 結 論

著者は 서울大學校 齒科大學 附屬病院 口腔外科에서 實驗用으로 一定期間 飼育한 生後 6個月 内外의 白色 雄性家兎 (1.5~2.0Kg.) 38頭를 實驗材料로 하여 Prednisolone이 下顎骨骨折治癒에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究를 하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 下顎骨 骨折의 治癒過程에 있어서 初期段階에서는 Prednisolone의 影響이 없음을 觀察하였다. 즉 對照 및 實驗群이 別. 差異가 없었다.

2. 骨折後 2週日頃 對照群에서는 結締組織으로 거의 代置되었으나 實驗群에서는 對照群에 比하여 微弱하였으며 상당량의 血餅이 觀察되었다.

3. 骨折後 4~5週日頃의 對照群에서는 顯著한 骨再生을 볼 수 있었으나 實驗群에서는 骨再生 現象이 對照群에 比하여 微弱하였다.

4. 大體로 Prednisolone을 長期間 投與했을때 顎骨骨折의 治癒가 遲延됨을 觀察할 수 있었다.

(끝으로 本研究를 指導하여 주신 金用瑄教授님께 深甚한 謝意를 表하며 始終助言을 베 풀어주시신 李春根教授님, 金圭植教授님, 南日祐助教授님과 여러 醫局員들께 衷心으로 感謝하는 바이다).

## REFERENCES

1. Alrich, E. M., Carter, J. P., and Lehman, E. P.: The Effect of ACTH and Cortisone on Wound Healing. *Ann. Surg.* 133: 783, 1950.
2. Antopol, W.: Anatomic Changes produced in Mice treated with Excessive Doses of Cortisone. *Proc. Soc. Exp. Med.* 73:262, 1950.
3. Becks, H., Simpson, M. E., Marx, W., Li, C. H., and Evans, H.: Effects of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) on the Osseous System in Rat: *Endocrinology*, 34:305, 1944.
4. Blunt, J. W., Plotz, C. M., Lattes, R., Meyer, K., Howes, E. L., and Ragan, C.: Effect of Cortisone on Experimental Fractures in the Rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 73:678, 1950.
5. Baker, B. L., and Whitaker, W. L.: Interference with Wound Healing by the Clinical Action of Adrenocortical Steroids. *Endocrinology*, 46: 544, 1950.
6. Baxter, H., Schiller, C., Whiteside, J., and Straith, R. E.: The Influence of Cortisone on Skin and Wound Healing in Experimental Animals. *Plast. and Reconst. Surg.* 7:24, 1951.
7. Baldrige, G. D., Kligman, A. M., Lipnik, M. J., and Pillsbury, D. M.: In Vitro Effect of Cortisone on Mesodermal Tissue. *Arch. Path.*, 51:593, 1951.
8. Bae, Dae Kyung and Lee, Han Koo: Clinical Study of Steroid induced Side Effects in Orthopedic Field. *J. K. O. A.*, 7: No. 4, 1972.
9. Copp, D. H., and Greenberg, D. M.: Studies on Bone Fracture Healing. 1. Effect of Vitamins A and D. *J. of Nutrition*, 29:261, 1945.
10. Creditor, M. C., Bevans, M., Mundy, W. L., and Ragan, C.: Effect of ACTH on Wound Healing in Humans. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 74:245, 1950.
11. Cole, J. W., Orbison, J. L., Holdera, W. D., Hancock, T. J., and Lindsay, J. F.: A Historical Study of the Effect of Cortisone on Wounds. *Healing per Primam. Surg. Gynec. and Obst.* 93:321, 1951.

12. Curtiss, F.H., Clark, W.S., and Herdon, C. H. : Vertebral Fractures resulting from Prolonged Cortisone and Corticotropin Therapy. *J. A.M.A.*, 156:467, 1954.
13. Chaudhry, A.P., Schwartz, S., and Schmatz, J.A. : Effect of Cortisone and Thalidomide on Morphogenesis of Secondary Palate in A/Hej Mice. *J. Dent. Res.* 45:1767, 1966.
14. Duthie, R.B., and Barker, A.N. : The Histchemistry of Proseous State of Bone Repair Studied by Autoradiography; The Effect of Cortisone. *J. B.J.S.*, 37-B:691, 1955.
15. Dermartini, F., Grokoest, A.W., and Ragan, C. : Pathological Fractures in the Patients with Rheumatoid Arthritis treated with Cortisone. *J.A.M.A.* 149:750, 1952.
16. Editorials and Comments: ACTH and Wound Healing. *J. A.M.A.* 144:47, 1950.
17. Follis, R.H., Jr. : Effect of Cortisone on growing Bone of the Rat. *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 76:722, 1951.
18. Forrman, P., Bartter, F.C., Albert, F., Dampsey, E., Carrol, E., and Alexander, J. Effects of 17-hydroxycorticosterone in Man. *J. Clin. Invest.* 29:1462, 1950.
19. Goth, A. : Medical Pharmacology, 5th Ed., The C.V. Mosby Co., 1970.
20. Howes, E.L., Plotz, C.M., Blunt, J.W., and Ragan, C. : Retardation of Wound Healing by Cortisone. *Surgery*, 28:177, 1950.
21. Hahn, Doojin: Effect of Prednisolone on the Experimental Fracture in Rabbit. *The New Medical Journal*, Vol. 10, No. 6, 43. 1967
22. Howes, E.L. : The Rate and Nature of Epithelization in Wounds with Loss of Substances. *Surg. Gynec. and Obst.* 76:738, 1943.
23. Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., and Polley, H.F. : Effect of Cortisone and Pituitary ACTH on Rheumatoid Disease. *J.A.M.A.*, 147:1629, 1950.
24. Kruger, G.O. : Healing of Bone. A Textbook of Oral Surgery. 3rd Ed., Mosby Co., 307, 1968.
25. Key, J.A., Odell, T.R., and Taylor, L.W. : Failure of Cortisone to Delay or to Prevent the Healing of Fractures in Rats. *J. B. J. S.*, 34 : 665, 1952.
26. Kim, Ho Wohn and Kim, Young Chang: A Histochemical studies on Cementum, Periodontal Membrane and Alveolar Bone of ACTH Injected Mice. *The New Medical Journal* 8: No. 1, 97, 1965.
27. Kwon, Kong Woong: Hydrocortisons induced Arthropathy in Rabbits. *The Journal of Catholic Med. Coll.* 25:383, 1973.
28. Lattes, R., Blunt, J.W., Rose, H.M., Jessar, R.A., Vaillancourt, de G., and Ragan, C. : Lack of Cortisone Effect in the early Stages of Inflammation and Repair. *Am. J. Path.* 29:1, 1953.
29. Lattes, R., Jessar, R.A., Meyer, K., and Ragan, C. : Factors modifying the Cortisone of Inflammation and Repair. (Abstract) *Am. J. Path.* 29:598, 1953.
30. Lattes, R., Martin, J.R., and Ragan, C. : Suppression of Cortisone Effect on Repair in the presence of Local Bacterial Infection. *Am. J. Path.* 30:901, 1954.
31. Liu, F.T.Y., and Lin, H.S. : Effect of Hydrocortisone Acetate on Dental Caries and Salivary Glands in Adrenalectomized Female Rats. *J. Dent. Res.* 47:158, 1968.
32. Liu, F.T.Y., and Lin, H.S. : Influence of Cortisone on the Integrity of Salivary Glands and the Incidence of Dental Caries in the Rat. *J. Dent. Res.* 48:467, 1969.
33. Lee, Hae Chul and Kim, Dong soon: Experimental Studies on the Plup Tissues of Rate following Adrenalectomy and Cortisone Treatment. *J.K. D.A.* 10: No.12, 825, 1972.
34. Menkin, V. : Effects of Cortisone on the Mechanism of Increased Capillary Permeability to Trypan Blue in Inflammation. *Am. J. Path.* 166:509, 1951.
35. Michael, M., and Whorton, C.M. : Delay of the early Inflammatory Response by Cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 76:754, 1951.
36. Plotz, C.M., Howes, E.L., Meyer, K., Blunt, J.W., and Ragan, C. : The Effect of the Hypoadrenal State on Connective Tissue. (Abstract) *Am. J. Path.* 26:709, 1950.
37. Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C.M., Meyer,

- K., and Blunt, J.W.: Effect of Cortisone on Production of Granulation Tissue in the Rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 72:718, 1949.
38. Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C.M., Meyer, K., Blunt, J.W., and Lattes, R.: The Effect of ACTH and Cortisone on Connective Tissue. *Bull. New York Acad. Med.*, 26:251, 1950.
  39. Ragan, C., Grokoest, A.W., and Boots, R.H.: Effect of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) on Rheumatic Arthritis. *Am. J. Med.* 7:741, 1949.
  40. Spain, D.H., Molomut, N., and Haber, A.: The Effect of Cortisone on Granulation Tissue in Mice. (Abstract) *Am. J. Path.* 26:710, 1950.
  41. Sissons, H.A.: The Osteoporosis of Cushing's Syndrome. *J. B. J. S.* 39B:418, 1955.
  42. Sissons, H.A., and Hadfield, G.J.: The Influence of Cortisone on the Repair of Experimental Fractures in the Rabbit. *Brit. J. Surg.* 39:172, 1951.
  43. Shafer, W.G.: The Effect of Cortisone on the Healing of Extraction Wounds in the Rat. *J. Dent. Res.* 33:4, 1954.
  44. Shfer, W.G., Hine, M.K., and Levy, B.M.: *A Textbook of Oral Pathology*, 2nd Ed., Saunders Co., 1966.
  45. Taubenhaus, M., and Amromin, G.D.: Influence of Steroid Hormones on Granulation Tissue. 44:359, 1949.
  46. Taubenhaus, M., and Amromin, G.D.: The Effects of the Hypophysis, Thyroid, Sex Steroid, and the Adrenal Cortex upon Granulation Tissue. *J. Lab. and Clin. Med.* 36:7, 1950.
  47. Taylor, F.W., Dittmer, T.L., and Porter, D.O.: *Wound Healing and the Steroids*. *Surg.* 31:683, 1952.
  48. Thorn, G.W., Forsham, P.H., Frawley, F., Hill, S.R., Roche, M., Staehelin, D., and Wilaon, D.L.: The Clinical Usefulness of ACTH and Cortisone. *New England J. M.* 242:783, 1950.
  49. Tennenbaum, R., Shklar, G.: The Effect of an Anabolic Steroid on the Healing of Experimental Extraction Wounds. *Oral Sug., Oral Med. and Oral Path.* 30:824, 1970.
  50. Urist, M.R., and Mclean, F.C.: Calcification and Ossification. 1. Calcification in the Callus in Healing Fractures in Normal Rats. *J. B. J. S.*, 23:1, 1941
-



—ILLUSTRATION OF PHOTOGRAPHS—

- Fig.1. In control group, 2 weeks after fracture, the histopathological findings in the longitudinal sectioned slide showed abundant fibroblasts and fibrocytes in the newly formed granulation tissue as the initial bony matrix. 100 X, H. and E. double staining.
- Fig.2. In experimental group, 2 weeks after fracture, the histopathological findings in the longitudinal sectioned slide showed abundant blood clot and newly formed granulation tissue. 100 X, H. & E. double staining.
- Fig.3. In control group, 3 weeks after fracture, the histopathological findings in the longitudinal sectioned slide showed remarked bony formation and bony matrix such as connective tissue with fibrocytes, osteoblasts and osteocytes. 100 X, H. & E. double staining.
- Fig.4. In experimental group, 3 weeks after fracture, the histopathological finding in the longitudinal sectioned slide showed massive fibroblsts and connective tissue. 100 X, H. & E. double staining.
- Fig.5. In control group, 5 weeks after fracture, the histopatholigical findings in the longitudinal sectioned slide showed homogenous bone regeneration and some capillaries. 100 X, H. & E. double staining.
- Fig.6. In experimental group, 5 weeks after fracture, the histopathological findings in the longitudinal sectioned slide showed partial bone repair and bone matrix with fibrocytes, osteoblasts and osteocytes. 100 X, H. & E. double staining.

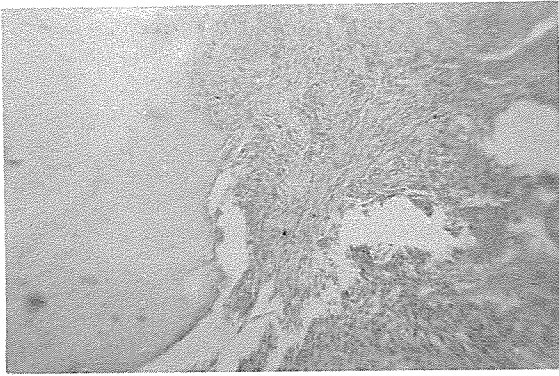


Fig. 1

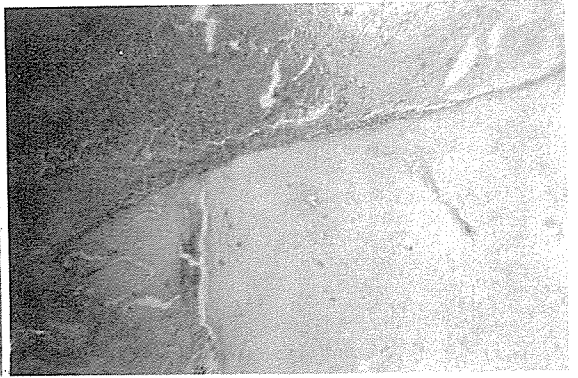


Fig. 2

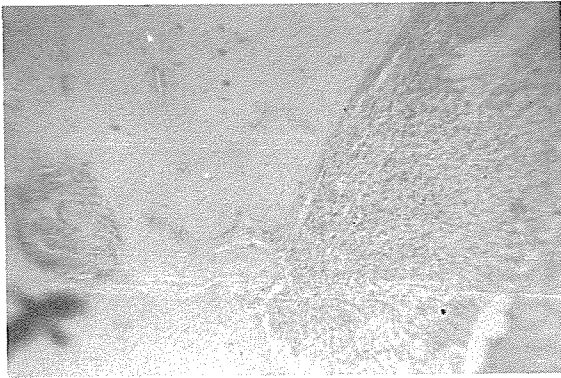


Fig. 3

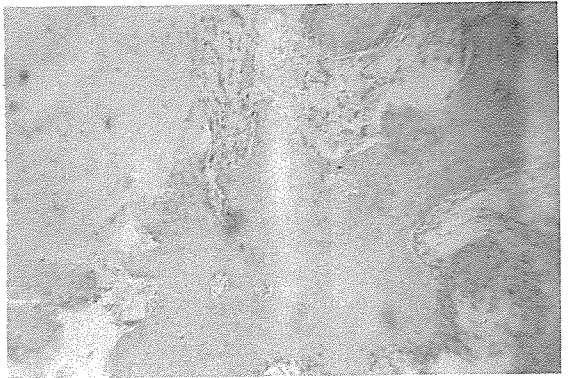


Fig. 4

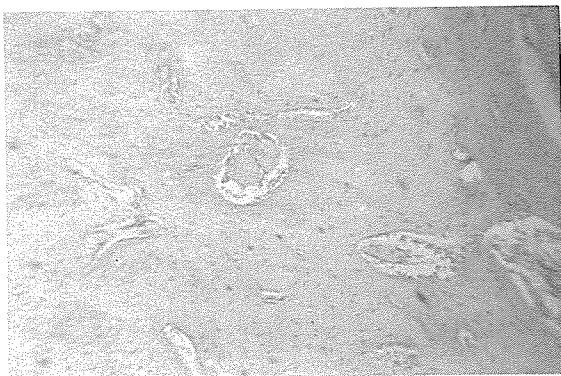


Fig. 5

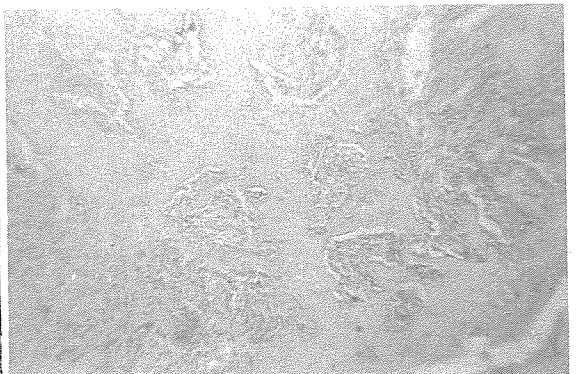


Fig. 6