

구강내 외과적 창상 치유에서 0.2% hyaluronic acid gel의 유효성에 대한 이중 맹검 연구

김재윤¹ · 이진용² · 배광학³ · 이종호²

¹서울대학교 치의학대학원 치의학과, ²서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실

³서울대학교 치의학대학원 예방치과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:157-165)

APPLICATION OF 0.2% HYALURONIC ACID GEL IN ORAL SURGICAL WOUND : A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND STUDY

Jae-Yoon Kim¹, Jin-Yong Lee², Kwang-Hak Bae³, Jong-Ho Lee²

¹*School of Dentistry, Graduate School, Seoul National University*

²*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University*

³*Department of Preventive and Public Health Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University*

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a topical 0.2% hyaluronic acid (HA) preparation in the management of wound after removal of arch bar for facial bone fracture and a suture site after orthognatic, oral cancer or oral surgery.

Forty patients participated in a randomized, placebo controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of the topical HA and preparation. HA topically applied to the wound after removal of arch bar or stitch out, 3 times a day for 4 weeks. Evaluation is performed once a week for 4 weeks. For subjective evaluation, relative pain reduction in visual analog scale (VAS) and existence of heat sensation was accessed. For objective evaluation, gross evaluation, papilla index, existence of wound dehiscence, redness and swelling was checked. The same evaluation was performed in each arch bar group and suture group.

For whole subject, 0.2% HA group resulted higher reduction than placebo group in pain of site in first week with significancy. Same findings were seen other weeks but there was no significancy. 0.2% HA group had better result than placebo in objective evaluation (papilla index, wound dehiscence, redness and swelling), but in gross evaluation placebo had better result than 0.2% HA group with no significancy. Subject was divided into suture group and arch bar group. Same aspect was seen, but only suture group had significancy not arch bar group in pain reduction score. 0.2% HA group resulted higher reduction than placebo group in pain of site in first week with significancy, especially in suture group. It reveals topical application of HA in wound especially suture site reduced pain in early stage. And 0.2% HA group had better result than placebo in papilla index, redness and swelling with no statistical significancy.

In conclusion, HA has effect of pain reduction and healing promotion in the mucosal wound after oral surgery.

Key words: Hyaluronic acid, Double blind test, Wound healing, Oral Surgery

I. 서 론

구강조직은 혈관이 많이 분포되어 있고, 점막으로 이장되어 있어서 충격이나 자상으로 인한 손상을 입었을 때 인체의 다

른 부위의 조직에 비해 치유속도가 빠른 것이 특징이다. 그러나 악골재건이나 골절의 경우 환부 고정을 위한 arch bar를 장착하는 동안 구강위생상태의 악화로 치은에서 염증반응을 보일 수 있고, 제거한 후에도 염증반응이 지속되어 이후의 치료나 보철물장착개시 기간이 길어진다. 또한 발치, 임플란트 시술 또는 낭종 제거수술 후 봉합창이 열리고 염증반응이 있으며 동통이 지속되고 치유가 지연될 수 있다. 이럴 경우 현재까지는 항생제를 사용하여 추가적인 감염을 방지하는 것이 대부분이고, 실질적으로 창상 치유 및 상처 보존을 위한 구체적인 처방이 미미한 형편이다.

Hyaluronic acid(HA)는 mucopolysaccharide의 일종으로 gly-

이종호

110-749 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 치과대학 구강악안면외과

Jong-Ho Lee

Department of OMFS, Seoul National University Dental Hospital
28 Yeongun-dong, Chongno-gu, Seoul, 110-749, Korea
Tel: +82-2-2072-2630

E-mail: leejongh@plaza.snu.ac.kr

※ 본 논문은 보건복지부 보건의료기술진흥사업비 지원(A062480)에 의하여 연구되어짐.

cosaminoglycan을 기본으로 한 200-10,000개 정도의 disaccharide 들로 구성되어 있고, 그 분자량은 10^6 Da 정도이다⁹⁾. Extracellular matrix의 연결 조직을 구성하는 주요소로 두 종류의 당골격인 D-glucuronic acid와 N-acetyl-glucosamine으로 이루어진 중합체를 기본구조로 하고 있다. (Fig. 1)

HA는 1934년 눈의 유리액으로부터 발견되었고³⁾, 1964년 처음으로 합성되었다³⁾. 또한 치은조직 및 구강 점막조직에서도 HA가 발견되었다^{4,5)}. HA는 섬유모세포 및 각화상피세포에 의하여 합성되고, 표피세포를 포함하여 대부분의 세포는 소량의 HA를 합성할 수 있는 것으로 알려져 있다^{6,7)}.

HA는 삼투압유지를 통한 체내 수분의 균형을 유도하고 피부의 항상성을 유지한다⁸⁾. 전하를 띤 많은 가지들을 가지고 있어서 많은 양의 수분을 함유하고, 이는 동통을 조절하는 역할을 할 수 있다. 즉 점막상피가 벗겨진 부위에 HA 도포 시 많은 양의 수분을 함유한 상태로 덮어서 다른 물질에 의한 자극을 줄여주고 통증을 감소시킬 수 있다⁹⁾.

HA는 창상 발생 시 상처부위에 침착되어 혈관형성기전을 강화함으로써 상처치유를 도모한다. 상피의 재생촉진을 도모하고^{9,10)}, 자체적으로 자유라디칼을 흡수하는 항산화제 역할을 하는 것으로¹¹⁾, 또한 긴 사슬의 HA가 상처부위에 침착되면 섬유모세포의 증식을 억제한다. 이에 따라 창상부위에 교원질 형성이 감소되고, 흉터형성 기작이 저해되게 된다^{12,18)}.

이러한 HA의 성질을 토대로 임상에 응용하고자 많은 연구가 진행되었는데, 재발성아프타구내염 환자를 대상으로 HA 표면 도포 효과에 대한 연구를 하였는데, HA군에서 쓰린 감각이 유의하게 줄어든 것을 관찰하였다^{9,19)}. Veronique 등⁸⁾은 40명의 급성 창상 환자를 대상으로 HA를 적용한 결과 창상의 넓이가 초기에 70%로 줄어들었고, 최종적으로 56%로 줄어들었으며, 91%에서 섬유화된 상처가 나타나지 않은 연구결과를 보고하였다. Hita-Iglesias 등²⁰⁾은 CO₂ 레이저 시술 후 HA의 치유효과에 대해 관찰하였는데, HA군에서 통증정도가 더 적게 나왔다. 이외에도 만성치주염 치료 목적으로 HA를 도포한 임상실험

과²¹⁻²³⁾ 턱관절 질환을 치료하기 위한 목적으로 HA를 도포한 임상실험에서도^{24,26)} 모두 HA군에서 유효한 효과를 보였다. 앞의 임상연구에서 HA는 알리지 반응이나 항원항체 반응 등을 일으키지 않고 부작용이 없는 것으로 나타났다^{20,21,24,27)}.

본 연구는 이상의 HA의 상처치유촉진 효과 및 동통감소 효과를 토대로 구강내에서 이루어지는 다양한 수술 중 arch bar를 제거하거나 봉합사를 제거한 상처에 0.2% HA를 적용하여 상처 치유 촉진 효과 및 동통 감소 효과를 관찰하고자하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 10월부터 2007년 1월까지 17세에서 70세사이의 남녀를 대상으로 악골골절로 인해 arch bar나 구강내수술 후 봉합사를 제거한 환자들에게 본 연구의 목적, 방법 및 부작용에 대한 자세한 설명을 해준 후 직접 서면에 동의한 환자들을 대상으로 하였다. 후천성면역결핍증, 간염, 결핵, 당뇨, 심장질환 등의 전신질환이 있거나, 심한 발열성 염증상태 또는 금성염증을 동반, 정신적 질환이 있거나, 혈액 검사상 혈관계 질환이 존재하거나 항응고제를 사용하는 경우, 환자의 장기 생존에 영향을 주는 질환이 있는 환자들은 연구대상에서 제외하였다.

2. 방법

무작위로 0.2% HA gel(Gengigel®, 한미약품)과 placebo를 배열하여 코드를 부여하였으며, 순서대로 부여된 코드에 따라서 환자를 배정하였다. 연구 종료 후 무작위배정 기관에서 코드를 공개하는 이중맹검 임상시험을 실시하였다.

0.2% HA gel 또는 placebo를 4주 동안 매일 3회 면봉에 짜서(길이 1cm) 구강내 arch bar 제거 및 봉합사 제거 부위에 도포하였고, 총 4주간 1주마다 환자를 내원토록 하여 객관적 및 주관적

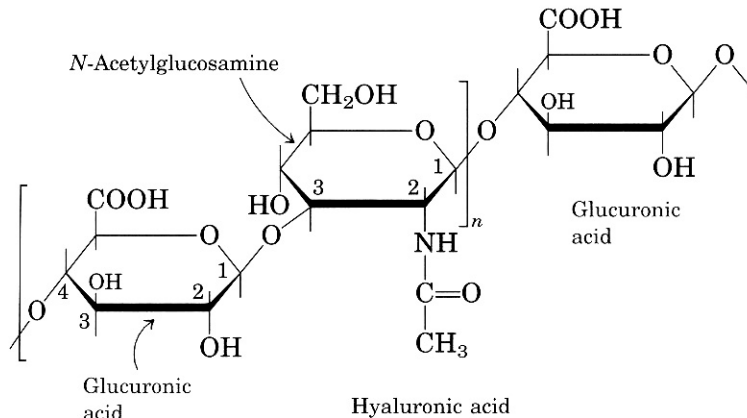


Fig. 1. Chemical structure of hyaluronic acid. a polymer based upon a double unit of D-glucuronic acid and N-acetyl-glucosamine.

으로 평가하였다.

주관적 평가수치로 동통평가와 구강내 작열감 유무를 조사하였다. 동통평가는 visual analogue scale을 이용하여서 0이 가장 편안한 상태이고, 10을 일상생활을 할 수 없을 정도의 통증으로 수치를 부여하여 환자가 현재 느끼고 있는 수치를 기록하였다. 구강내 작열감 유무는 환자가 구강내에 화끈거리는 느낌이 있는지 유무를 조사하여 감각이 없으면 '0', 감각이 있으면 '1'로 기록하였다.

객관적인 평가는 혈류량, gross evaluation, 창상열개유무, papilla index, 발적, 종창을 조사하였다. 혈류량측정을 위해서 laser doppler(PeriFlux system 5000, Perimed AB, Sweden)와 407 probe를 사용하고, PF1000 calibration set을 이용하여 분석하였다. Arch bar 제거 또는 봉합사 제거 부위중 발적 또는 부종이 가장 심한 부위를 조사하였다. Gross evaluation은 검사자가 '1' 주전과 비교하여 나아진 정도를 '0' 부터 '3' 까지 수치를 부여하였는데, '0'은 상태가 악화된 경우이고, '1'은 변화가 없는 경우, '2'는 상태가 약간 개선된 경우, '3'은 상태가 월등히 개선된 경우로 구분하였다. 창상열개유무(wound dehiscence)는 관찰 중 상처가 벌어진 부위가 없는 경우 '0', 벌어진 부위가 있는 경우 '1'로 표시하였다. Papilla index는 papilla의 손상이 없는 경우는 '1', 손상되었으나 cemento enamel junction(CEJ)이 노출되지 않은 경우는 '2', 손상되고 CEJ까지 노출된 경우는 '3', 부종 소견이 보이면 '4'로 기록하였다. 발적과 부종은 없는 경우는 '0'부터 가장 심한 경우를 '3'으로 하여 수치를 기록하였다.

3. 통계

전체 40명의 환자를 0.2% HA군과 placebo군으로 구분하여 각 주마다 구강내 작열감, gross evaluation, 창상열개유무, papilla index, 발적, 종창을 T-test를 통하여 검증하였고, 동통평가는 전 주와 차이를 T-test를 통하여 검증하였다²⁹⁾.

또한 전체 환자군을 arch bar를 제거한 환자는 arch bar군으로 봉합사를 제거한 환자는 flap군으로 나누어서 각 군을 각각 hyaluronic acid군과 placebo군으로 나누어서 동일한 평가를 T-test를 통하여 검증하였다²⁹⁾.

III. 결 과

총 66명의 환자 중 20명은 부정기적인 추적조사 또는 추적검사가 제대로 되지 않아서 그리고 6명은 본인이 연구중단 요구로 연구대상에서 제외되어, 총 40명(남19, 여 21)이 연구대상으로 남았다. 40명을 술식에 따라 구분하면 골절에 의한 arch bar 장착 후 제거한 환자는 13명이고 구강내 수술 후 봉합사를 제거한 환자는 27명이었다.(Table 1, 2)

전체환자군에서 주에 따라 전반적인 변화는 동통감소수치와 papilla index, 종창, 발적 모두 HA군과 placebo군 모두 감소량이 시간이 지남에 따라 줄어드는 양상을 보였다. 작열감유무는 placebo군은 시간과 관계없이 지속적으로 나타남에 비해 HA군은 시작점에서만 나타나고 나머지 주에서는 작열감을 가진 환자가 없는 것으로 나타났다. Gross evaluation은 placebo군과 HA군 모두 전 주와의 비교에서 첫 번째 주에서 가장 확연히 나아지는 수치를 보였고, 나머지 주에서는 전반적으로 나아지는 정도가 줄어들었다.(Table 3)

전체환자군의 주관적 평가에서 HA군과 placebo군을 각 주별로 비교해보면 다음과 같다. 동통감소수치는 0주에서 1주의 변화량이 placebo군에 비해 HA군에서 더 큰 것으로 유의하게 나타났다. 1주에서 2주의 변화량은 HA군이 더 크나 유의한 차이를 나타내지는 않았다.(Table 3, Fig. 2) 구강내 작열감은 0주차에서 HA군과 placebo군에서 모두 나타났으나, 나머지 주에서는 placebo군에서만 나타났다.(Table 3, Fig. 3)

전체환자군의 객관적 평가에서 각 주별 비교는 다음과 같았다. Gross evaluation은 예상과 다르게 placebo에서 더 빠른 회복이 관찰되었으나, 유의하지는 않았다.(Table 3, Fig. 4) 창상열개유무의 경우 placebo군에 비해 HA군에서 더 적게 나타났으나 유의하지는 않았다.(Table 3, Fig. 5) Papilla index의 경우 0주와 1주 3주 4주에서 각각 placebo군에 비해 hyaluronic acid군에 비해 적은 수치를 보였으나 유의하지는 않았다.(Table 3, Fig. 6) 발적의 경우 0주 1주 2주에서 placebo군에 비해 HA군에서 적게 나타났으나 유의하지는 않았다.(Table 3, Fig. 7) 종창의 경우 전 관찰 주에 따라 비슷한 정도의 평균값이 관찰되었다.(Table 3, Fig. 8)

Table 1. Demographic details of patients participated in study

	Arch bar		Suture	
	Placebo	HA	Placebo	HA
Total number	7	6	15	12
Male	3	2	8	5
Female	4	4	7	4
Age group (15 to 29)	2	1	3	7
Age group (30 to 59)	3	3	9	2
Age group (over 60)	2	2	3	3

Table 2. Patient disposition

Patients Randomized	66
HA	33
Discontinued Study	15(45%)
Loss of Follow-up	11(33%)
Consent withdrawal	3(9%)
Clinical AE	1(3%)
Completed Study	18(54%)
Placebo	33
Discontinued Study	11(33%)
Loss of Follow-up	7(21%)
Consent withdrawal	3(9%)
Clinical AE	1(3%)
Completed Study	22(67%)

Laser doppler(PeriFlux system 5000, Perimed AB, Sweden)의 경우 임상연구 중 사용이 중단되어서 유의한 결과가 나오지 못하였고, 전체적인 range는 75-280cal로 나타났다.

전체 환자군을 arch bar군과 suture군으로 나누어서 각 군별로 HA군과 placebo를 비교한 결과 주에 따른 변화는 전체군으로 평가한 것과 비슷한 결과가 나왔다. 또한 각 주별로 HA군과 placebo군을 비교한 결과 작열감유무, gross evaluation, wound dehiscence, 발적, 종창은 전체군과 비슷한 차이가 나타났으나, 동통감소수치, papilla index는 arch bar와 suture군에서의 비교에서 차이를 나타내었다.(Table 4) 동통감소 수치는 arch bar군내에서 비교를 하면 0주에서 1주의 변화량이 유의한 차이를 보이

Table 3. Mean differences between placebo and hyaluronic acid group in objective evaluation (pain reduction score, heat sensation), subjective evaluation (gross evaluation, papilla index, redness and swelling)

		N	Baseline	1 week	2 week	3 week	4 week
Pain reduction score (SE)	Pacebo	22		2.05(0.33)	1.27(0.20)	0.73(0.21)	0.18(0.11)
	HA	18		3.39(0.30)*	1.33(0.16)	0.33(0.14)	0.11(0.08)
Heat sensation (SE)	Pacebo	22	0.09(0.06)	0.14(0.07)	0.05(0.05)	0.00(0.06)	0.05(0.05)
	HA	18	0.17(0.09)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
Gross evaluation (SE)	Pacebo	22		1.59(0.11)	1.36(0.10)	1.05(0.10)	0.73(0.13)
	HA	18		1.44(0.12)	1.11(0.08)	0.94(0.06)	0.78(0.10)
Wound dehiscence (SE)	Pacebo	22	0.36(0.12)	0.14(0.07)	0.05(0.05)	0.05(0.05)	0.05(0.05)
	HA	18	0.39(0.12)	0.11(0.08)	0.06(0.06)	0.06(0.06)	0.06(0.06)
Papilla index (SE)	Pacebo	22	2.73(0.22)	2.27(0.23)	1.73(0.19)	1.50(0.18)	1.36(0.15)
	HA	18	2.28(0.27)	1.94(0.24)	1.83(0.22)	1.39(0.16)	1.22(0.15)
Redness (SE)	Pacebo	22	1.50(0.11)	0.86(0.12)	0.59(0.13)	0.18(0.08)	0.14(0.07)
	HA	18	1.28(0.18)	0.56(0.12)	0.50(0.12)	0.28(0.11)	0.17(0.09)
Swelling (SE)	Pacebo	22	1.50(0.11)	0.73(0.10)	0.45(0.11)	0.18(0.08)	0.14(0.07)
	HA	18	1.39(0.12)	0.78(0.13)	0.56(0.12)	0.67(0.55)	0.17(0.12)

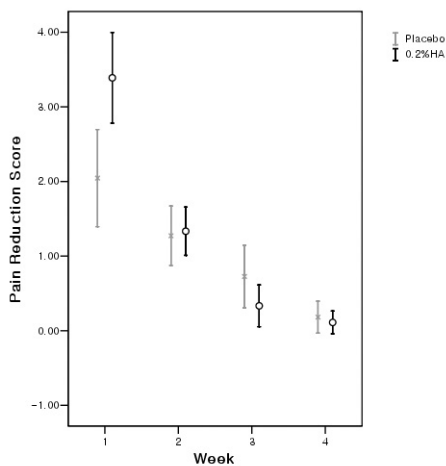


Fig. 2. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for pain reduction score in each weeks.

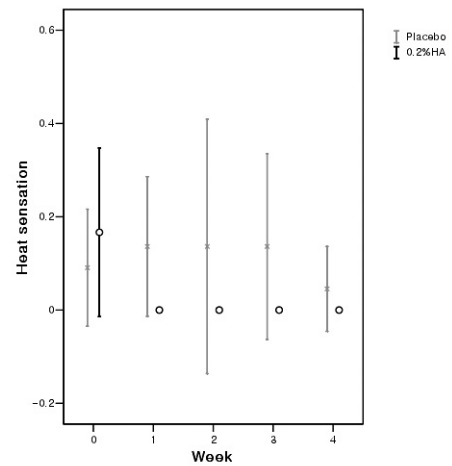


Fig. 3. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for heat sensation in each weeks.

Table 4. Pain score, heat sensation, gross evaluation, papilla index, redness and swelling between hyaluronic acid & placebo group

			N	Baseline	1 week	2 week	3 week	4 week
Pain reduction score (SE)	Arch bar	Placebo	7		2.71(1.98)	1.43(0.98)	1.14(1.07)	0.29(0.49)
		HA	6		4.00(1.67)	1.50(0.84)	0.33(0.52)	0.17(0.41)
	Suture	Placebo	15		1.73(1.22)	1.20(0.94)	0.53(0.92)	0.13(0.52)
		HA	12		3.08(1.00)	1.25(0.62)	0.33(0.65)	0.08(0.29)
Heat sensation (SE)	Arch bar	Placebo	7	0.00(0.00)	0.14(0.14)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
		HA	6	0.17(0.41)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	Suture	Placebo	15	0.13(0.35)	0.13(0.09)	0.07(0.07)	0.13(0.09)	0.07(0.07)
		HA	12	0.17(0.39)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
Gross evaluation (SE)	Arch bar	Placebo	7		1.71(0.49)	1.43(0.53)	1.14(0.38)	0.43(0.53)
		HA	6		1.50(0.55)	1.17(0.41)	1.00(0.00)	0.83(0.41)
	Suture	Placebo	15		1.53(0.52)	1.33(0.49)	1.00(0.53)	0.87(0.64)
		HA	12		1.42(0.51)	1.08(0.29)	0.92(0.29)	0.75(0.45)
Wound dehiscence (SE)	Arch bar	Placebo	7	0.57(0.79)	0.14(0.38)	0.14(0.38)	0.14(0.38)	0.14(0.38)
		HA	6	0.17(0.41)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	Suture	Placebo	15	0.27(0.46)	0.13(0.35)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
		HA	12	0.50(0.52)	0.17(0.39)	0.08(0.29)	0.08(0.29)	0.08(0.29)
Papilla index (SE)	Arch bar	Placebo	7	3.29(0.76)	2.86(0.90)	2.29(1.11)	1.86(1.21)	1.71(1.11)
		HA	6	2.67(0.82)	2.50(0.84)	2.33(0.82)	1.83(0.98)	1.67(1.03)
	Suture	Placebo	15	2.47(1.06)	2.00(1.07)	1.47(0.64)	1.33(0.62)	1.20(0.41)
		HA	12	2.08(1.24)	1.67(0.98)	1.58(0.90)	1.17(0.39)	1.00(0.00)
Redness (SE)	Arch bar	Placebo	7	1.43(0.53)	0.71(0.18)	0.43(0.20)	0.14(0.14)	0.14(0.14)
		HA	6	1.33(0.82)	0.50(0.22)	0.33(0.33)	0.33(0.21)	0.17(0.17)
	Suture	Placebo	15	1.53(0.52)	0.93(0.15)	0.67(0.16)	0.20(0.11)	0.13(0.09)
		HA	12	1.25(0.75)	0.58(0.15)	0.58(0.15)	0.25(0.13)	0.17(0.11)
Swelling (SE)	Arch bar	Placebo	7	1.71(0.49)	0.57(0.53)	0.43(0.53)	0.14(0.38)	0.00(0.00)
		HA	6	1.50(0.55)	0.83(0.75)	0.67(0.52)	1.83(4.02)	0.50(0.84)
	Suture	Placebo	15	1.40(0.51)	0.80(0.41)	0.47(0.52)	0.20(0.41)	0.20(0.41)
		HA	12	1.33(0.49)	0.75(0.45)	0.50(0.52)	0.08(0.29)	0.00(0.00)

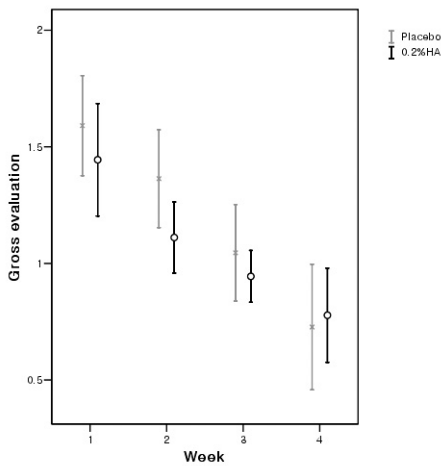


Fig. 4. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for gross evaluation in each weeks.

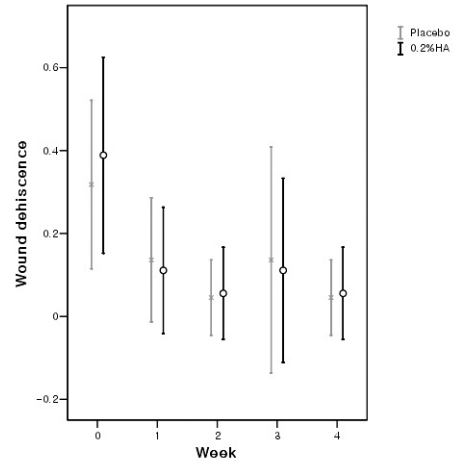


Fig. 5. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for wound dehiscence in each weeks.

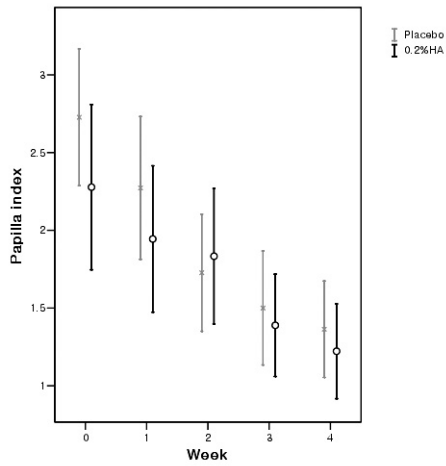


Fig. 6. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for papilla index in each weeks.

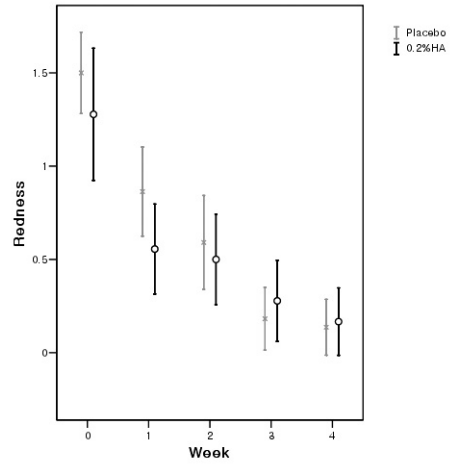


Fig. 7. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for redness in each weeks.

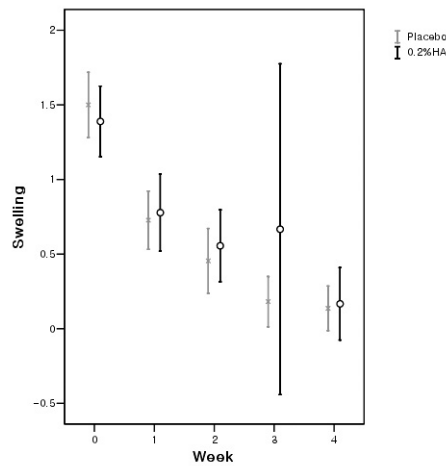


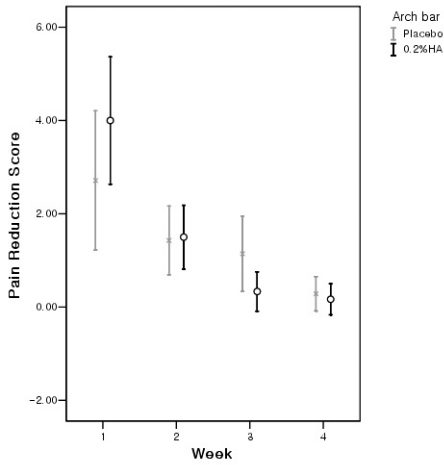
Fig. 8. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for swelling in each weeks.

지 않았으나, flap군에서 비교 시 0주에서 1주의 변화량이 HA군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 따라서 전체 환자군에서 동통감소수치가 HA군에서 유의하게 낮게 나타난 것은 suture군의 차이가 더 큰 영향을 나타낸 것이라 볼 수 있었다.(Table 4, Fig. 9) Papilla index는 flap군에 비해 arch bar군에서 더 papilla의 손상이 삼한 것으로 나타났는데, 이는 시술의 특성이 반영된 것이라 볼 수 있었다.(Table 4, Fig. 10)

IV. 고 찰

0.2% HA gel을 창상에 도포하였을 때 특이한 부작용을 나타내는 환자는 관찰되지 않았다. 처음 도포 시 약간 가려웠고, 다음날부터는 아무 이상이 없었다는 환자가 2명이 있었고, 추가적인 작열감이나 통증을 유발하는 경우는 관찰되지 않았다. Laser doppler를 통한 창상의 혈류량 측정은 임상연구 초기에 15명 정도의 추적조사 실패로 인하여 유의한 결과를 보지 못하

(a) Arch bar group.



(b) Suture group.

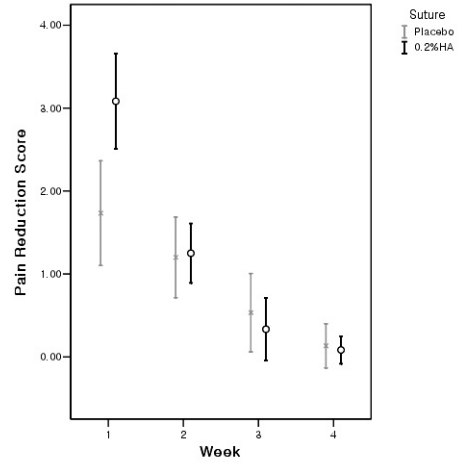
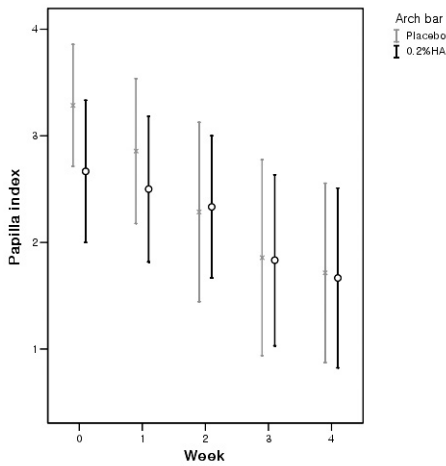


Fig. 9. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for pain score difference in each weeks.

(a) Arch bar group.



(b) Suture group.

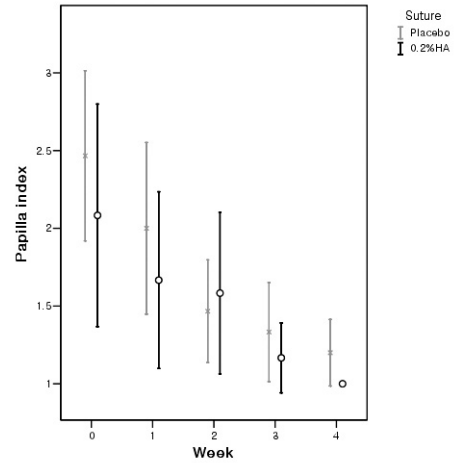


Fig. 10. Comparison of placebo and hyaluronic acid group for papilla index difference in each weeks.

였다. 초기 연구 계획 시 임상연구 대상마다 생검을 하려했으나, 환자의 협조도 문제와 생검이 결과에 미칠 수 있는 영향을 고려하여 실제 연구에서는 생략되었다.

HA는 앞서 말했던 것과 같이 혈관재형성 촉진, 상피 재생 촉진, 항산화제 역할 그리고 섬유모세포의 침착억제 기전으로 인한 창상형성 감소기전 등에 의한 상처치유 기전을 가지고 있는데 반해서 이번 연구에서는 gross evaluation, wound dehiscence, papilla index에서 창상치유촉진양상이 유의하게 나타나지 않았고, redness, swelling에서 유의한 염증감소양상 또한 나타나지 않았다. 그러나 HA군에서 동통감소가 유의하게 나타났고, 더 정확히는 flap군에서 placebo에 비해 HA군에서 동통감

소가 더 크게 나타났다.

동통감소정도를 측정하기 위해서 visual analogue scale(VAS)를 이용하였는데, 환자의 통증에 대한 역치 및 이전 시술의 양상 정도 또한 환자의 전신적인 건강상태에 따라서 변화가 가능한 수치인데 이러한 통증수치에서 0.2% HA군과 placebo의 차이가 나타난 것은 HA의 창상치유기전과 더불어 창상부위를 구강내 자극적인 요소를 차단하여 통증을 줄일 수 있다는 기존의 연구와 상통한다. Nolan 등⁹⁾은 HA가 어떤 차단막 역할을 통하여 상처부위에 통증을 줄일 수 있다고 했는데, HA는 자체적으로 삼투압이 매우 높은 물질로 창상에 따른 반응이나 염증반응 시 충분한 수분을 유지할 수 있게 해주는 역할을 통하여 안

정 및 후후 세포 이동이나 증식에 도움을 줄 수 있다 하였다.

환자의 나이 분포 차이에 결과가 영향을 받았을 수 있다. suture군의 HA group에서 15에서 30세 사이의 환자수가 다른 군에 비해 상대적으로 많은데, 나이가 적을수록 동통에 대한 역치가 감소한다는 가정에 의하면, stitch out 직후 통증이 상대적으로 어린 연령층에서 높다고 볼 수 있고 이러한 사실은 0주와 1주와의 차이에서 동통이 급격하게 감소한 결과를 일부분 설명해준다.

염증개선이나 창상치유 촉진이 수치상으로 HA군이 placebo 군에 비해 더 크게 나타나기는 하였으나 유의한 결과를 나타내지 못한 것은 다음과 같은 이유에 의한 것으로 생각되었다. 첫째, 임상연구 시작 후 처음 재내원 시기가 일주일 후인데, 이 간격이 너무 길었던 것이 문제가 되었을 수 있다. 구강은 인체의 다른 부위에 비해서 혈류공급이 뛰어나고, 상처가 생겼을 때 치유되는 속도 역시 다른 부위의 조직에 비해 빠르다. 대부분의 일차치유의 경우는 2주정도면 대부분 진행되는데, 이번 연구에 있어서 측정간격이 일주일 이었고, 초반 일주일간의 변화를 중간에 충분히 반영하지 못했다는 점이 이러한 결과를 나타내는 하나의 요인으로 작용했을 수 있다. Nolan 등⁹⁾은 HA 및 placebo를 아프타성 구내염 케양 병소에 도포 후 하루 간격으로 차이를 보았는데, 4일째에 유의한 차이를 보였고, 이는 본 연구에서 시작점과 첫 주 사이에 유의한 차이를 보이는 점이 존재했을 가능성을 시사하였다. 둘째, HA는 염증반응에서 염증정도를 조절하는 전염증조절효소를 생산하고, 육아조직 단계에서는 염증관련세포를 유도하여서 치유를 촉진시킨다. HA와 placebo 모두 염증반응이 나타났을 때, 치유 촉진을 위한 염증반응의 정도의 차이가 잘 반영되지 못하여서 유의한 차이가 나타나지 못했을 수 있다. 셋째, 골수염이나 구강암 등 병소를 다량 적출하는 수술 후 나타나는 치유 지연과 단순 골절에 의한 arch bar 시술 또는 단순한 flap 형성후 봉합한 부위에서 치유되는 양상이 차이가 있을 수 있다. 임상연구 시 각 경우가 균등하게 분배되지 못한 점이 원인일 수 있다. 넷째, Suresh 등³⁾은 기존의 HA가 창상치유에 도움이 된다는 가정은 맞더라도 양의 상악동염을 회복하는 과정에 있어서 HA와 placebo가 차이가 나지 않는다고 밝혔는데, 이는 이번 연구에서 통증감소 수치 이외의 수치들에서 유의한 결과를 얻지 못한 것과 연관이 있다. 그의 실험에서 비강에 HA를 도포 하였고, 이번 연구에서는 구강점막에 도포 하였는데, 적용한 부위가 모두 습도가 높고, 점액 등에 의해서 쉽게 약제가 씻길 수 있는 환경에 있다는 것이 특징이다. HA 투여 군에서 실질적인 약제의 작용보다 작용 부에서 부착에 따른 약효지속효과의 차이로 인해 실질적인 작용시간이 짧아서 의미있는 비교가 불가능했을 수 있기 때문이다.

결과에서 동통감소정도가 suture군의 비교에서는 유의했고, arch bar군의 비교에서는 유의하지 않았다. 시술의 비교에 있어서 flap 수술 등과 같이 미약한 정도의 창상의 동통감소에 HA가 효과가 있다는 가설을 세우고, 이에 대한 추가 연구가 필요하다. 또한 수술 후 봉합사 제거나 arch bar 장치 제거 시기에서

의 비교가 아니라 수술 후 즉시 hyaluronic acid를 도포하여 창상치유, 염증 감소, 동통감소 등의 비교를 하는 추가적 연구 또한 필요하다.

V. 결 론

0.2% HA군의 환자가 느끼는 통증의 감소정도는 첫 1주간 유의하게 높았고, 특히 suture군에서 유의하게 나타나 이는 HA 도포는 수술 후 창상 특히 봉합창 형성 환자에 있어서 초기 동통감소 효과가 명확하였다. 또한 placebo군에 비해 0.2% HA군에서 통계적으로 유의하지는 않으나 발적, 종창 또한 치은유두 지수가 양호하게 나왔다. 따라서 HA는 구강내 수술후 발생한 창상의 통증을 줄이고 치유를 촉진하는 측면과 치유후의 보철물 제작 및 추가 술식의 진행을 촉진시킬 수 있다고 사료되었다.

참고문헌

1. Toole BP: Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins. *Current Opinion in Cell Biology* 1990;2:839-844.
2. Cardaropoli D, Re S, Corrente G: The Papilla Presence Index (PPI) : a new system to assess interproximal papillary levels. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:488-92.
3. Suresh PR, Allison C, Damian A, Peter-john W: The effect of a hyaluronic acid-based nasal pack on mucosal healing in a sheep model of sinusitis. *Oceanside Public* 2005;19:572-576.
4. Bartold M, Weibkin OW, Thonard JC: Glycosaminoglycans of human gingival epithelium and connective tissue. *Connective Tissue Research* 1981;258:919-922.
5. Tammi r, Tammi M, Hakkinen L, Larjave H: Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe. *Arch oral Biol* 1990;35:219-224.
6. Heldin O, Laurent TC, Heldin CH: Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochem J* 1989;258:919-922.
7. Kaustabh G, Xiang-Dong R, Xiao Zheng S, Glenn DP, Richard AFC: Fibronectin functional domains coupled to hyaluronan stimulate adult human dermal fibroblast responses critical for wound healing. *Tissue Engineering* 2006;12:601-613.
8. Veronique V, Psdvs1 V, Jrtome K: Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:353-357.
9. Nolan A, Baillie C, Badminton K, Rudralinghan M, Seymour RA: The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35:461-465.
10. Ricard DP, Simon M, Irene ML, Harshad AN: The rold of hyaluronic acid wound healing ; Assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:393-402.
11. Wang TW, Sun JS, Wu HC, Tsuang YH, Wang WH, Lin FH: The effect of gelatin-chondroitin sulfate-hyaluronic acid skin substitute on wound healing in SCID mice. *Biomaterials* 2006;27:5689-5697.
12. Ghosh K, Ren XD, Shu XZ, Prestwiche GD, Clark RA: Fibronectin functional domains coupled to hyaluronan stimulate adult human dermal fibroblast responses critical for wound healing. *Tissue Engineering* 2006;12:601-613.
13. West DC, Hampson IN, Arnold F: Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1991;228:1324-1326.
14. Sattar A, Rooney P, Kumar S: Application of angiogenic

- oligosaccharides of hyaluronan increases blood vessel numbers in rat skin. *J Invest Dermatol* 1994;103:576-579.
15. Richard DP, Victoria DG, Irene ML, Harshad AN: A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. *Tissue Engineering* 2006;12:3001-3011.
 16. Cabrera RC, Siebert JW, Eidelman Y, Gold LI, Longaker MT, Garg HG: The in vivo effect of hyaluronan associated protein-collagen complex in wound repair. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 37:151-158.
 17. Weigel PH, Frost SJ, LeBoeuf RD, McGary CT: The specific interaction between fibrin (ogen) and hyaluronan: possible consequences in haemostasis, inflammation and wound healing. Chichester; Wiley, 1989;19:2101-2127.
 18. Yasushi F, Koichi U, Hiromichi F, Kentaro K, Yoshimitsu K: Skin regeneration for children with burn scar contracture using autologous cultured dermal substitutes and superthin auto-skin grafts. *Ann Plast Surg* 2006;57:408-414.
 19. Mark AS, Walter TA, Al-Karim FR, Alan LR, George JE: Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:356-361.
 20. Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL: Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyaluronate gel in patients subjected to surgical treatment with CO₂ laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:514-517.
 21. Xu Y, Hofling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervoe-Storm PM: Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004;75:1114-1118.
 22. Alexander P, Monika M, Brita W, Philip R: The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36:531-538.
 23. Jentsch H, Pomowshi R, Kundt G, Gocke R: Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30:159-164.
 24. Charles NB, Thomas G, Glenn TC, Jill R, Vivek S, Changruri L et al: Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:232-242.
 25. Eiji T, Tatsunori I, Diego A, Nobuhiko K, Theo VE, Masao T, et al: The effect of experimental cartilage damage and impairment and restoration of synovial lubrication on friction on the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 2005;19:331-336.
 26. Eiji T, Tatsunori I, Eizo Y, Masao T, Takashi T: The effect of removal of the disc on the friction in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1221-1224.
 27. Kayhan O, Huseyin Y, Mustafa CA, Hamdi A, Bahar K, Yavuz U: Effectiveness of merogel hyaluronic acid on tympanic membrane perforations. *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126:1158-1163.
 28. Vag J, Fazekas A: Influence of restorative manipulations on the blood perfusion of human marginal gingiva as measured by laser doppler flowmetry. *J Oral Rehabil* 2002;29:52-57.
 29. Chung-Lak K: Statistics for clinical trial and analysis. *Biowave* 2004;6(21).