

Original Article / 원저

치주질환에 대한 한의치료의 환자성과, 연구 가능성, 예비 효과, 안전성 및 경제성 평가를 위한 예비 연구 프로토콜

이지윤¹ · 한경선²

¹동국대학교 일산불교한방병원 한방재활의학과(수련의)

²동국대학교 한의과대학 한방재활의학과학교실(교수)

A Preliminary Study Protocol to Evaluate Patient Outcomes, Feasibility, Preliminary Effectiveness, Safety and Economic Evaluation of Korean Medicine Treatment for Periodontal Disease

Jiyun Lee¹ · Kyungsun Han²

¹Dep. of Rehabilitation Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Medical Clinic

²Dep. of Rehabilitation Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to assess the feasibility of conducting a study on traditional Korean medicine treatments for periodontal diseases, specifically gingivitis and mild periodontitis.

Methods : This study will employ a randomized, controlled, parallel-group design. Subjects with gingivitis and mild periodontitis will be recruited in one university hospital. In total, 45 subjects will be randomized into three arms (Acupuncture therapy group, herbal mouthwash group and usual care group), and will be followed up for 4 weeks. We will assess clinical variables such as, pocket depth, bleeding on probing, gingival index, plaque index, visual analog scale, uroqol-5 dimensions-5 levels to analyze changes in microbial flora before and after the intervention.

Results : The protocol for this study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Dongguk University Ilsan Oriental Medicine Hospital, and registered with the Korean Clinical Trial Registry on March 29, 2024.

Conclusions : This study is the first clinical research on periodontal diseases conducted in a Korean traditional medicine institution. The research aims to broaden the scope of traditional Korean medicine and is expected to serve as crucial data for future large-scale studies.

Key words : Periodontal disease; Gingivitis; Herbal treatment; Acupuncture; Randomized clinical trial

I. 서 론

치주질환은 치아 주위 조직의 염증으로 인해 잇몸과 치조골이 파괴되는 질환이다. 2019년 국민건강보험공단 건강보험 통계연보에 따르면 질병 소분류별 다 발생순위에서 치주질환이 1위를 차지했고 관련 의료비는 12년 동안 약 40배 증가했다. 치주질환의 생애 치과의료비는 약 1,000만원가량으로 추정되는데 40세 이후에 그 절반 이상이 발생하여¹⁾ 추후 만성 치주질환에 대한 보건 의료 지출이 상승할 것으로 예상된다. 해당질환으로 인한 건강보험 총진료비는 2016년 1조 156억 원에서 2020년 1조 4천 564억 원으로 연평균 9.4%의 증가율을 보였다²⁾.

치주질환은 한의학적으로 風齒에 속하며 虛症과 實症으로 나누어 잇몸 재생력이 떨어지는 고령층에서는 주로 진액을 보충하는 치료를, 붓고 열이 나는 경우에는 통증과 염증을 제어하는 치료법을 적용한다. 치주질환은 발병과 진행정도가 환자의 전신적인 상태에 영향을 크게 받기 때문에 전신적인 치료를 우선시하는 한의 치료 기술을 기존 국소치료에 병행하면 높은 치료효과가 기대되거나 임상적 효과와 안전성 및 비용효과성에 대한 근거가 부족한 상황이다.

한의 치료 중 한약은 대부분 경구로 투여되고 있으며 효율적으로 약물을 전달하기 위해 투여 경로가 다양화될 필요가 있다. 특히 외용제를 사용하면 소화기 대사로 인해 약물의 효과가 감소되는 초회통과효과(first-pass effect)와 약물로 인한 간의 손상을 피할 수 있어 약물의 효용성을 높일 수 있으나³⁾, 한약 외용제에 대한 연구는 주로 전임상으로 이뤄지고 있고 한의의료기관에서 시행한 사례가 전무하다. 甘草 또는 가시오가피 등을 활용한 임상 연구가 시행되었으나 주로 치주질환보다는 구강세균에 대한 항균활성만을 평가하여 한약 외용제를 치주질환에 사용할 근거가 부족한 실정이다.

Corresponding author : Kyungsun Han, Dep. of Korean Rehabilitation Medicine, Dongguk University Ilsan oriental hospital, 27, Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea. (Tel : 031-961-9112, E-mail : hks8158@gmail.com)

• Received 2024/4/5 • Revised 2024/4/29 • Accepted 2024/5/6

침치료는 질병과 관련된 경맥과 혈위에 침을 자입하여 기혈을 활성화하는 치료법이며 전통적으로 風齒는 상부 치통은 보통 족양명위경의 혈로, 하부 치통은 주로 수양명대장경의 혈로 다스린다⁴⁾. 얼굴의 협부에 위치하는 頰車(ST6)와 下關(ST7)은 족양명위경에 속하며 消腫止痛 및 清胃瀉火 효과가 있어 두면부의 통증을 치료하고 合谷(LI4)은 통증 제어 연구에 사용되는 혈위로 수양명대장경의 원혈로서 본경의 시동소생병인 치통을 주관한다⁵⁾. Mao Kaiping 등⁶⁾의 연구에서는 위화증에 해당하는 치주질환에 청위산과 침 치료를 병행하여 유의한 치료 효과를 확인했고 Tang Yuanyun 등⁷⁾은 치주염 쥐 모델에 전침치료를 적용하여 치주염 환자의 수술 후 관리에 대한 전침의 효과를 검토하였다. 그러나 사람 대상으로 침 치료를 활용한 치주질환 또는 치통에 대한 임상적 근거를 보고한 연구는 부족한 실정이다.

이에 본 연구는 한약 외용제 사용과 침 치료가 치주질환자의 통증과 삶의 질 등 다양한 방면에서 어떤 영향을 미치는지 평가하는 대규모 무작위 대조 임상연구의 실행 가능성을 알아보고 전침 치료와 金銀花(*Lonicera japonica*) 전탕액의 유효성과 안전성을 평가할 수 있는 예비 임상연구를 시행하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 디자인

임상시험 참가 동의서에 자발적으로 서명한 시험대상자에 한하여 아래 시험흐름도(Fig. 1)와 임상시험 계획서에 따라 최초방문에 문진, 활력징후 측정, 설문지 조사와 스크리닝 검사를 시행하여 본 임상시험에 적합하다고 판단되는 대상자를 선정한다. 선정된 대상자는 침치료군, 한약 가글군, 일상관리 대조군 중 한 군에 1:1:1로 무작위배정 된다. 침 치료군에 배정된 대상자는 4주간 주 2회 내원하여 치주질환 치료에 대한 약속된 혈위에 침치료 시술을 받고 한약 가글군과 일상관리 대조군은 미리 배부된 한약 가글액 및 일상관리 매뉴얼에 따라 생

할 관리를 실시한다. 증재 전과 후로 치주질환에 대한 평가를 위해 동국대학교 일산병원 치과를 방문하여 해당 질환에 대한 면밀한 검진을 받고 매 방문 시 치주질환으로 인한 잇몸 통증의 VAS 평가, 삶의 질 평가 등을 실시한다. 또한 시험 전후로 구강점막을 통한 구강미생물을 채취하여 세균총의 변화를 전후 비교 분석한다.

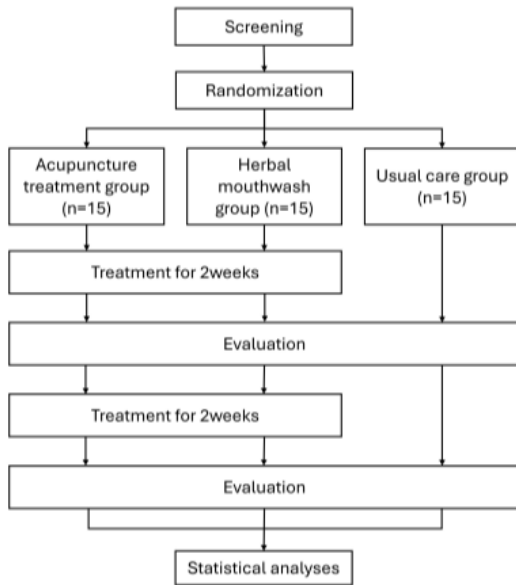


Fig. 1. Study Flow Chart

2. 연구대상

1) 대상자 수

본 임상시험은 치은염 및 경도의 치주염 환자에서 일상관리 대조군 대비 침 치료군 또는 한약 가글액의 치주질환 증상 개선 효과를 평가하기 위한 최초의 탐색적 연구로서 선행 연구를 통한 정확한 대상자 수 계산은 시행하지 않았다. 이에 생명과학분야의 예비연구에서 군당 모집인원을 최소 12명으로 권고한 연구⁸⁾와 중도탈락을 20%를 고려하여 각 군당 15명씩 총 45명을 목표 대상자 수로 설정하였다.

2) 대상 환자 모집

본 연구의 연구 대상자는 대중매체, 병원 내 게시판 및 웹사이트, 지역광고 등을 통해 모집한다. 치과에서 치은염 및 경도의 치주염으로 진단받은 환자가 광고 또는 연구진의 소개를 통해 참여 의사를 밝히면 연구 담당자와 연구 동의서를 작성한다. 치은염 및 치주질환에 대한 진단이 불명확하거나, 시험자가 대상자의 치주질환에 대한 평가가 필요하다고 판단하는 경우 동국대학교 일산병원 치과의 외래진료를 통해 선정/제외기준에 대한 평가를 의뢰하도록 한다. 동의의 과정은 병원 내 클리닉의 비공개된 방에서 이루어지고 연구의 목적과 특징에 대해 설명하고 동의서에 서명하도록 한다. 이후 환자의 선정 및 제외 기준의 여부를 확인하는 스크리닝 과정을 진행 후 본 연구에 적합하다고 판단된 자에 한해 연구를 진행한다. 연구 시작 이후에 피험자에게 중대한 이상반응이 발생하거나 연구 담당자의 판단에 의해 시험 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우 연구에서 제외한다.

3. 대상자 선정 및 제외 기준

1) 선정기준

언어소통에 지장이 없으며 제외기준에 해당되지 않는 자로서 아래 항목에 해당하는 자

- (1) 만 20세 이상 65세 미만의 남·여 대상자
- (2) 치은염 및 경도의 치주염으로 진단받은 자
- (3) 본 인체적용시험 동의서에 자발적으로 서면동의를 한 자

2) 제외기준

다음 사항 중 하나라도 해당하는 경우는 본 연구에 참여할 수 없다.

- (1) 중증, 심각한 치주염 환자
- (2) 동의서 작성일 기준 3개월 이내에 스케일링 및 예방적 치주치료를 받은 자
- (3) 흡연자
- (4) 치열교정장치를 장착하고 있는 자
- (5) 구강 내 연조직에 병적 소견 및 타과 진료를 받아야 하는 자

- (6) 구강 내 즉시 치아우식증의 치료를 받아야 하는 자
- (7) 조절되지 않는 당뇨, 간질환, 심장질환, 신장질환, 출혈성병력이나 질환 등의 만성질환을 가진 자
- (8) 임상적으로 유의미한 면역, 감염, 종양, 정신질환으로 치료를 요하는 자
- (9) 치주 질환에 영향을 줄 수 있는 약물 복용자 (nifedipine, phenytoin, cyclosporine)
- (10) 최근 4주 이내 항생제를 복용했거나 항생제를 복용중이거나 추후 항생제 투여 예정자
- (11) 임상시험 참여 전 30일 이내에 다른 임상시험용 의약품 혹은 임상시험용의약품의 투여받은 자
- (12) 임신 혹은 수유 중인 여성, 허용 가능한 피임법을 사용하지 않고 있는 가임기의 여성
- (13) 상기 이외에 임상시험책임자 및 담당자가 본 시험의 대상으로 부적합하다고 판단하는 경우

4. 무작위배정 및 눈가림

1) 무작위 배정

본 연구의 설계에 관여하지 않은 의학통계학자가 통계 프로그램 R을 활용하여 블록 무작위배정(block randomization) 방식으로(block size=9) 피험자들을 전침 치료군, 한약 가글액군과 일상관리 대조군에 1:1:1로 배정하여 무작위배정표(randomization list)를 작성한다. 무작위 배정 시 층화는 따로 두지 않는다.

무작위배정표에 따른 시험대상자별 고유코드는 사전에 작은 봉투에 밀봉하며, 라벨의 기재는 군별로 차이가 나지 않도록 한다. 고유코드의 군 할당 내역은 눈가림 담당자가 관리하고 중대한 이상반응 발생으로 부득이하게 군 정보 열람이 필요한 경우를 제외하고는 임상시험이 완전히 종료될 때까지 공개하지 않는다. 자의로 임상시험 동의서에 서명하고 선정/제외 기준을 만족한 피험자가 본 임상시험에 등록되면 고유한 스크리닝 번호를 부여한다. 이후 무작위배정 목록에서 사용 가능한 최소 번호를 배정하고, 이에 따라 대상자 식별코드를 확정하여 이를 증례기록서(case report form, CRF)에 기재하며 배정된 번호는 재사용하지 않는다. 스크리닝 대상자 중

무작위 배정이 시행되지 못한 경우 대상자의 스크리닝 번호와 배정이 이루어지지 않은 사유를 선별검사기록(screening log) 및 CRF에 기재한다.

2) 눈가림

본 시험은 시술자의 눈가림과 일상관리 대조군의 눈가림이 불가능하므로 평가자 눈가림(outcome assessor blinding) 방식을 활용하여 비틀림(bias)을 통제하고자 한다. 평가자는 평가 항목과 CRF 작성을 위한 내용만 단순하게 질문하고 그 내용을 상세하게 작성하지만 시험 대상자가 어떤 종류의 치료를 받는지는 알 수 없다.

5. 연구 윤리

이 연구의 프로토콜은 동국대학교 일산한방병원 기관생명윤리 위원회 (Institutional review board, IRB)의 승인을 득했으며, 질병관리청 국립보건연구원 임상연구정보서비스(Korean Clinical Trial Registry)에 2024년 3월 29일에 등록되었다.

6. 중재

1) 전침 치료군

전침 치료를 받는 실험군의 환자들은 4주간 주 2회 시술을 원칙으로 하여 총 8회 전침 치료를 받는다. 0.30 x 30mm 일회용 멸균 호침(동방침구제작소, 한국)을 이용하여 시술하며 침을 자입 후 빈도 2Hz, 대상자가 자극을 인지하는 강도의 80%로 전침을 적용한 후 15분간 유침한다. 치료에 사용하는 시술 혈위는 침구학교과서 등을 검토하여 치통 치료에 가장 빈번히 제시되고 고전 문헌과 임상 연구에서 공통적으로 선택된⁵⁾ 양측 頰車(ST6), 下關(ST7), 合谷(LI4)을 기본 혈로 선택하였고(Table 1) 이외에 치통이 가장 심한 부위에 따라 4개 이내의 경혈을 추가 시술하며 사암도인침구요결을 참고하여 上齒痛에 足通谷(BL66), 內庭(ST44), 陽谷(SI5), 解谿(ST41)을, 下齒痛에 陰陵泉(SP9), 尺澤(L5), 足三里(ST36), 懸鍾(GB39)을, 통증이 가장 심한 부위가 명확하지 않은 경

Table 1. Details of Treatments Based on the Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture 2010 Checklist

Item	Detail	Description
1) Acupuncture rationale	1a) Style of Acupuncture	Electroacupuncture
	1b) Reasoning for treatment provided	1) Textbook of acupuncture and moxibustion medicine 2) Consensus of DKMs
	1c) Extent to which treatment was varied	Standardized treatment
2) Details of Acupuncture	2a) Number of needle insertions per subject per session	6-10 needles 1) Fixed Acupoints : ST7, ST6, LI4 2) Depending on the symptoms presented by the patient, the attending doctor of Korean medicine may perform additional acupuncture procedures at up to 4 acupoints at their discretion. 3) In the case of lymphedema and if the subject refuses, acupuncture at acupoints near the swelling site may be omitted.
	2b) Names (or location if no standard name) of points used	
	2c) Depth of insertion	5-20mm
	2d) Response sought	De-qi
	2e) Needle stimulation	Delivering electrical stimulation at 2Hz, with the intensity adjusted such that the subject perceives the stimulation without discomfort.
	2f) Needle retention time	15 min
	2g) Needle type	Sterilized stainless steel needle measuring 0.30mm in width and 30mm in length (Dongbang Medical co., Boryung, Korea)
3) Treatment regimen	3a) Number of treatment sessions	8 sessions
	3b) Frequency and duration of treatment sessions	twice a week for 8 weeks
4) Other components of treatment	4a) Details of other interventions administered to the acupuncture group	- Brochures related to oral hygiene education guidelines are distributed to all participants and education is provided. - Concurrent therapies that are deemed likely to influence the clinical trial evaluation indicators other than the treatments provided in this clinical trial are prohibited.
	4b) Setting and context of treatment	The therapist restricts all unrelated conversations with the patient beyond those necessary for treatment.
5) Practitioner background	Description of participating acupuncturists	A doctor of Korean medicine with over one year of clinical experience.
6) Control and comparator interventions	6a) Rationale for the control or comparator in the context of the research question, with sources that justify this choice	not applicable
	6c) Precise description of the control or comparator	not applicable

우에는 曲池(LI11), 足三里(ST36), 陽谿(LI5), 陽谷(SI5)을 선혈한다. 전침은 양측의 頰車(ST6)-下關(ST7)혈에 적용한다.

2) 한약 가글군

한약으로 가글을 하는 실험군은 4주간 아침과 저녁, 하루 2회 약 10-15ml의 金銀花(*Lonicera japonica*) 전탕액을 입 안에 넣고 약 30초간 가글한 후 뱉는다. 대상자는 2주마다 방문하여 동국대학교 일산한방병원 탕전실에서 제조한 金銀花 열수 추출물 가글액을 제공받으며, 가글액 사용에 대한 순응도를 평가하기 위해 사용일지를 작성한다. 대상자는 방문마다 남은 가글액을 반납하도록 하여 사용된 가글액의 용량을 확인하고 증례기록지에 기록하도록 한다. 전탕액은 한방안이비인후과학 도서⁹⁾를 참고하여 風齒의 외치 처방으로 빈용된 金銀花(*Lonicera japonica*)를 선택하였다.

3) 일상관리군

일상관리 대조군에 배정된 대상자는 방문 시마다 구강위생교육지침(oral hygiene instruction manual)을 교육받도록 하며 2주마다 방문하여 증상에 대한 설문과 평가를 시행한다. 구강위생교육지침은 2020년에 보건복지부와 한국건강증진개발원에서 배포한 자료 등을 참고하여 제작하였으며 칫솔질을 올바르게 하는 방법, 입 체조방법과 피해야 하는 음식 등을 포함하고 있다. 일상 관리하는 모든 군에서 실시하며 전침 치료군은 1주, 2주차(visit1, visit4)에, 한약 가글군과 일상관리군은 1주, 2주차(visit1, visit2)에 구강위생교육지침을 배부 및 교육한다.

III. 결 과

1. 평가 항목

선정기준에 부합하는 환자를 대상으로 연구일정표(Table 2)에 따라 방문시기별로 아래 평가를 위한 항목

을 수집한다.

1) 피험자들의 기초 특성

모든 대상자들에 대하여 최초 방문 시 인구학적, 사회경제학적 특성, 치주질환과 관련된 병력 및 치료력과 임상적으로 유의한 1년 이내 기타 병력을 조사하여 기록한다. 스크리닝 방문일로부터 4주 이내의 기간 동안 복용한 약물과 현재 복용중인 약물 및 기타 치료를 조사해 CRF에 기록한다. 스크리닝 검사 상 발견된 유의할 만한 사항은 증례기록서의 신체검진 항목란에 기록한다.

2) 연구 가능성 평가 변수

모집률율(전체 스크리닝 대상자 수에 대한 등록 대상자 수의 백분율), 순응률(전체 등록 대상자 수 및 각 군별 대상자 수에 대한 전체 임상시험 중재의 70%를 달성한 대상자의 백분율), 완료율(전체 등록 대상자 수 및 각 군별 대상자 수에 대한 임상시험을 완료한 대상자 수의 백분율)을 평가한다.

3) 치주질환에 대한 객관적 평가 변수

스크리닝 후 첫 방문과 종료방문에 평가하고 그 평균 변화량을 평가한다.

(1) 치주낭 깊이(pocket depth, PD)

치주낭(periodontal pocket)은 치은열구(gingival sulcus)에 염증으로 인해 병적인 변화가 생긴 것으로, 치주낭 탐침 검사를 통해 치은연에서 치은열구의 정점까지의 거리로서 측정한다¹⁰⁾.

(2) 잇몸출혈지수(bleeding on probing, BOP)

치은 탐침 시 출혈로 염증을 평가하는 지표로, 치주낭 기저부에 출혈이 있으면 (+), 없으면 (-)로 평가한다¹¹⁾.

(3) 치은염지수(gingival index, GI)

근심, 원심, 협측, 설측으로 구분하여 0-3점 척도로 평가한다. 0점: 정상 치은, 1점: 경미한 색깔변화와 종창이 관찰되나 탐침으로 출혈이 되지 않는 치은염, 2점: 발적과 종창이 관찰되며 탐침으로

출혈이 되는 치은염, 3점: 현저한 발적과 종창이 관찰되며 궤양이 동반될 수 있고 자연적으로 출혈될 수 있다. 관찰한 치아면의 점수의 평균이 치은 지수이며, 0.1-1점: 경미한 염증, 1.1-2.0점: 중등도 염증, 2.1-3.0점: 심각한 염증을 의미한다¹²⁾.

(4) 치태지수(plaque index, PI)

치태 염색을 통해 협측 및 설측 치아 표면에 나타난 치태를 0-5의 척도로 평가하는 지표이다¹³⁾. 0점: 치태 없음, 1점: 치은변연에 얇게 부착되어 있어 탐침으로 가볍게 긁거나 착색제 도포 후 관찰된다. 2점: 치은변연을 따라 1mm 이하로 덮인 치태를 육안으로 확인할 수 있다. 3점: 치아면 1/3 이상에 1mm 이상의 치태가 덮여있다. 4점: 치아면 1/3-2/3에 치태가 덮여있다. 5점: 치아면 2/3 이상에 치태가 덮여있다.

4) 치주질환에 대한 주관적 평가 변수

스크리닝 후 1주차 첫 방문, 2주차 두 번째 방문 및 종료방문에 평가하고 그 변화량을 평가한다.

(1) 시각적 통증 평가 척도(visual analog scale, VAS)

시험대상자의 지난 2주간 주관적인 잇몸의 통증 또는 불편감(pain/discomfort), 붓기(swelling)에 대하여 각각 0-100이 그려진 수평선 모양의 시각상사척도를 사용하여 대상자 스스로 체크하도록 한다. 0은 잇몸의 통증/불편감/붓기가 없는 상태이며, 100은 상상할 수 있는 최고의 불편감을 의미한다.

(2) 삶의 질 평가 척도(euroqol-5 dimensions-5 levels, EQ-5D-5L)

삶의 질을 평가하기 위한 도구로 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편감 및 불안/우울의 5개 영역에 대하여 5점 척도로 평가하는 자기보고식 설문지이다.

5) 경제성 평가 지표

별도의 설문지와 기관자료 (의무기록, 원무과)를 통해 임상시험 기간 동안의 직접 의료비용(입원, 외래, 응급실, 약제, 건강기능식품, 민간요법, 보조기기 등), 직접 비 의료비용(교통비용, 환자시간 비용, 간병 비용), 간접 비용(이환 비용)을 수집하며 필요시 통계청 자료 등을 활용할 수 있다. 조기 종료되는 대상자의 경우, 중재가 종료된 시점까지의 비용을 수집한다. 이후 방문 시점마다 산출된 시험군과 대조군 간의 점증적 비용-효용비(ICUR)와 점증적 비용-효과비(ICER)를 평가한다.

6) 안전성 평가

연구 기간 중 발생한 모든 이상 반응에 대하여 시행하며 이상 반응 발생 빈도를 수집한다. 이상 반응은 매 방문 시 시험대상자의 활력징후 측정, 자타각적 증상에 대한 검진, 이상 반응 모니터링을 통해 조사하고, 시험자가 대상자에게 임상적으로 유의한 증상 및 변화가 있다고 판단되는 경우 이상 반응으로 판단한다.

7) 탐색적 평가 지표

추가분석으로 한의학적 변증을 시행하고 구강(치은연 하 플라그) 마이크로바이옴 조성과 타액 바이오마커의 변화 등을 평가한다.

(1) 변증 설문지

辨證은 한의학에서 처방의 선택에 결정적인 역할을 하는 핵심적 진단기술로 치료에 따른 반응도를 평가하기 위해 스크리닝 후 첫 방문과 종료방문에 팔강변증의 구성요소인 한열변증 설문지 및 허실 변증 설문지를 통해 평가를 시행한다.

① 허실 변증 설문지는 허증과 실증 각각 20문항으로 이루어진 설문지로, 허증은 기허, 혈허, 진액 부족 증상지표를 중심으로, 실증은 어혈, 기체, 담음 증상지표를 중심으로 5점 척도로 구성되어 있다. 각 설문의 점수가 높을수록 각각 허증과 실증 가능성이 높음을 의미하며 점수 범위는 각 20-100점이다¹⁴⁾.

② 한열변증 설문지는 5점 척도의 15문항으로 이루어

어진 평소증상 기반 한열변증 설문도구이다. 한증은 총 8문항으로 구성되어 있으며 점수의 범위는 8-40점으로 점수가 높을수록 한증의 정도가 높음을 의미한다. 열증은 7문항으로 구성되어 있으며 점수의 범위는 7-35점으로 점수가 높을수록 열증의 정도가 높음을 의미한다¹⁵⁾.

(2) 구강(치은연하 플라그) 마이크로바이옴 조성 스크리닝 방문과 종료방문에 치은연하 플라그를 수집하여 미생물 조성 변화를 분석한다. 치은연하 플라그의 채취는 공동연구자인 동국대학교 일산 병원 치과에서 시행한다. 시료의 채취를 위해 구강전정에 코트롤을 위치시켜 치아면에 대한 타액의 오염을 최소화한 상태에서 진행하며, 치은연하 플라그가 있으면 큐렛을 사용하여 출혈이 생기지 않도록 주의하며 제거하도록 한다. 이후 압축공기를 사용하여 치아면을 건조시킨 후 소독된 Gracey 큐렛을 사용하여 채취하고자 하는 부위의 치은연하 플라그를 채취, 500 μ l 멸균수가 들어있는 1.5ml E-tube에 큐렛의 끝을 침지시켜 5초 정도 휘저어 채취한 시료를 멸균수에 현탁시킨다. 채취한 시료는 즉시 얼음이 든 용기에 보관하여 실험실로 이동한다. 시료는 vortexing(30초, 3회)하여 1.5ml e-tube에 옮기고 원심분리(14,000xg, 10분, 4 $^{\circ}$ C)하여 세균 pellet를 획득하며, 차세대 염기서열 분석을 통한 장내미생물 분석을 위해 DNA 분리 전까지 -80 $^{\circ}$ C에 보관한다.

(3) 타액 바이오마커 스크리닝 방문과 종료방문에 타액은 실험실 검사를 위해 분석 전까지 -80 $^{\circ}$ C에 보관한다. 잇몸건강 기능성을 평가하기 위한 바이오마커로써 항염증 효과 규명을 위한 IL-1 β IL-6, TNF- α 를 평가하고, 치주조직 및 구조변화 중 연조직 평가를 위한 MMPs 및 TIMP-1를 전후로 비교 평가하며, 각 바이오마커들은 ELISA kit를 이용해 측정한다.

(4) 치료 신뢰도/기대치 설문지 스크리닝 후 첫 방문에 시행한다. 설문지는 Devill

y GJ, et al.의 “credibility/expectancy questionnaire”¹⁶⁾를 변용 및 국문화하여 침 치료에 대한 대상자의 기대치 및 신뢰도를 5점 리커트 척도로 측정한다.

(5) 환자 만족도 조사

침치료 군과 한약 가글액군만을 대상으로 종료 방문에 시행한다. 침 치료 또는 한약 가글액에 대한 대상자의 만족도를 5점 리커트 척도로 측정한다.

2. 통계 및 분석

모든 통계분석은 양측검정을 원칙으로 하고 유의수준은 5%로 설정한다. 분석도구는 통계 프로그램 R을 이용하고 결측치가 발생하면 다중대체법(multiple imputation)으로 처리한다. 연속형 자료는 평균 및 신뢰구간을 제시하고, 범주형 자료는 빈도 및 백분율을 제시한다. 필요한 경우 스크리닝 방문 또는 기저 방문 시 시험대상자의 초기 특성으로 범주화하여 subgroup analysis를 시행한다(치주질환 변증 유형, 성별, 연령 등). 계획된 시험대상자가 모두 모집되어 마지막 시험대상자의 방문까지 완료하고 모니터링을 통해 자료의 정확성 및 완전성이 확보되었을 때, 임상 효과 및 안전성 변수에 대한 통계분석을 수행한다. 인구학적·사회경제학적 특성과 치료 전 대상자 특성에 대한 요약 통계를 군 별로 제시할 때는 연속형 자료는 평균과 95% 신뢰구간을 제시하고, 범주형 자료는 빈도와 백분율을 제시한다. 필요한 경우 정규성 여부에 따라 연속형 자료는 independent t-test 또는 wilcoxon rank sum test를 이용하여 분석하며, 범주형 자료는 chi-square test 또는 fisher's exact test를 이용하여 분석한다. 본 임상시험 대상자로부터 얻어진 자료 분석 중 효과 분석은 원칙적으로 FAS (Full Analysis Set) 분석을 주 분석법으로 하고 필요한 경우 PPS (Per Protocol Set) 분석을 보조적으로 확인한다.

Ⅳ. 고 찰

치주질환은 양치질을 할 때 잇몸에서 피가 나는 증상으로 흔히 자각되며, 증상을 인식하면 통증, 정신적 불편과 다양한 영역의 능력 저하에 대한 경험이 더 많아지는 경향이 있어 치주질환 자각증상의 감소는 삶의 질을 향상시키는데 중요하다¹⁷⁾. 또한 중년 이후 인구의 비율이 급속히 증가하고 있어 2072년에는 65세 이상 인구 비중

47.7%의 초고령화 사회로 진입할 것으로 전망되는데¹⁸⁾, 구강의 상태는 영양섭취와 전신건강 및 행복감, 우울감에 영향을 주고¹⁹⁾ 정신적 스트레스는 다시 치주질환에 영향을 미치는 것으로 밝혀져²⁰⁾ 구강 건강이 노인의 삶의 질에 영향을 주는 요인으로 중요하게 꼽히고 있다. 한편 중년 이후 건강수명에 대한 관심이 증가하며 질병의 치료뿐만 아니라 예방의 중요성이 높아지고 있는데 성인의 대사성 질환이 치주질환의 유병위험인자로 밝혀짐에

Table 2. The Schedule of the Trial

Period		Intervention							
Week		1*		2		3		4	
Assessment		Visit1		Visit2		Visit3		Visit3	
Usual care group,		Visit1		Visit2		Visit3		Visit3	
Herbal mouthwash group		Visit1		Visit2		Visit3		Visit3	
Acupuncture therapy group		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Informed consent form	●								
Assigning a Screening Number	●								
Basic characteristics of subjects	●								
Random assignment		●							
Oral Hygiene Education		●			●				
Visit Schedule Training		●	○	○	●	○	○	○	
Acupuncture Treatment		○	○	○	○	○	○	○	○
Objective clinical outcomes for periodontal disease†		●							●
Subjective clinical outcomes for periodontal disease‡		●			●				●
Cost Analysis		●							●
Confirmation of Adverse Reactions, Vital sign		●	○	○	●	○	○	○	●
Verification of Changes in Concurrent Medication (Treatment)		●	○	○	●	○	○	○	●
Exploratory factor analysis§		●							●
Therapeutic Reliability/Expectancy Questionnaire		●							
Patient Satisfaction Survey									●

● Applicable to all subjects

○ Applicable to acupuncture treatment group only

* If the evaluation for selection/exclusion criteria can be made during the screening visit, it can be conducted together with Visit 1.

†: Pocket depth, bleeding on probing, gingival index, plaque index,

‡: Visual analog scale, euroqol-5 dimensions-5 levels

§: Collection of human specimens, eight principles identification questionnaire

따라²¹⁾ 구강 건강을 관리하고 치주질환을 효과적으로 예방하기 위해 전신적 상태가 고려되어야 함을 알 수 있다.

치주질환은 치태에 의해 유발되는 감염으로 치태와 치석을 제거하는 것이 치료법으로 채택되고 있으며 비외과적 치료는 치석제거술과 치면활택술, 구강위생교육, 치아우식증 치료, 교합조정 등을 포함한다. 해당 치료의 목적은 치주질환의 원인균을 정상 세균총으로 바꾸고 염증을 제거하며 치주낭의 깊이를 줄이고 치근 표면을 결합조직이 부착하기에 적합하게 바꾸는 것이다. 그러나 외과적 수술법을 사용하지 않고 치은연의 침착물을 완벽하게 제거하는 것은 매우 어려우며 시술자의 기술에 따라 치료결과가 상당히 달라진다. 또한 3mm 이하의 초기 치주낭이 존재하는 경우 치석제거술과 치면활택술이 효과적이며²²⁾ 올바른 칫솔질과 정기적인 스케일링이 좋은 예방법임이 잘 알려져 있음에도 불구하고 방치되는 경우가 많고 고령화와 치은염 및 치주질환의 유병률 증가함에 따라 치과의료비가 큰 폭으로 상승할 것으로 예측된다. 따라서 치주질환으로 유발되는 신체적·사회적 문제를 고려할 때 이를 관리하기 위해 과학적 근거에 기반한 효과적인 중재를 파악하고 제공하는 것이 중요하다.

기존 구강세척제는 항균 효과가 있는 chlorhexidine, triclosan 및 CPC cetylpyridinium chloride 등의 화학 합성 재제를 함유하고 있고 일부는 항생제가 포함되어 장기간 사용 시 치아 및 혀의 변색, 미각 이상, 점막 과민증을 유발하고²³⁾ 내성 부작용을 일으킬 수 있다. 이에 천연물을 원료로 하는 구강세척제에 대한 수요가 증가하고 있고 細辛, 丁香, 厚朴, 甘草, 薄荷, 桔梗, 川芎, 은행잎 등의 구강질환 군에 대한 항균 효과가 있는 한약재가 한방구강세척제 제조에 주로 사용되고 있으며²⁴⁾ 고체 발효 한약재 추출물을 함유한 구강세척제가 구강질환 군에 대한 항균활성을 보인다는 보고²⁵⁾ 등이 있으나 치주질환에 대한 한약 외용제의 효과를 밝히기 위해 한의의료기관에서 시행한 임상연구가 전무하다. 한편 전침 치료가 동측 치통 역치를 증가시킨다는 보고²⁶⁾가 있고, 치주염 쥐 모델에서 전침치료의 효과를 보인 연구²⁷⁾와 치주질환에 수술적 처치 후 통증 경감에 침 치료의 효과를

보인 무작위 대조 연구²⁸⁾ 등이 보고되었으나 역시 치주질환자에 대한 침 치료 및 전침치료의 효과를 밝힌 임상 연구는 찾을 수 없었다. 이에 접근성 높은 한의 치료의 초기 치주질환에 대한 효과와 안전성에 대한 근거를 마련하기 위한 양질의 임상연구가 필요한 시점이다.

본 연구는 치주질환에 대한 정량화된 전침 치료 및 한약 전탕액 가글요법의 근거를 마련하기 위해 한의의료기관에서 시행하는 최초의 임상연구로서, 대상자수가 45명인 소규모 연구라는 한계점이 있다. 그러나 치주질환에 대한 한의치료 연구 가능성과 경제성을 평가하고 침구학 교과서²⁹⁾ 등에서 치주질환 치료에 공통적으로 제시하고 있는 下關(ST7), 頰車(ST6), 合谷(LI4)혈을 포함한 전침치료와, 치주질환에 대표적인 외치처방으로 제시되며 치주질환 원인균에 대한 항균활성을 보인^{30,31)} 金銀花 (*Lonicera japonica*) 전탕액의 효과를 일상관리 대조군과 비교 분석하여 치주질환에 대한 기초적인 한의학 치료의 효과와 안전성을 제시할 예정이다.

치주질환은 많은 경우 熱證으로 보고 치료하나 風熱, 濕熱, 陰虛 등 세부적으로 구분하여 변증할 수 있기 때문에 한의학 이론에 기반한 허실한열변증을 통해 적절한 치료법을 선택하면 그 효과를 극대화시킬 수 있을 것으로 보인다. 또한 치료 전후로 치아우식증과 관련이 있는 것으로 알려진 *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* 그리고 *Actinomyces sp.* 등³²⁾의 구강 미생물총의 변화를 관찰하여 이후 대규모 연구를 위한 자료로서 한의학의 외연을 넓힐 것으로 기대된다. 더불어 추후 실제 임상에서 치주질환에 대한 한의 치료가 어떻게 이루어지고 있는지 파악하기 위한 질적 연구가 이뤄지고 빈용 치료의 효과와 안전성에 대한 검증이 뒤따른다면 임상환경에 적절한 한의표준진료지침 개발이 가능하고 다빈도 상병 1위인 치주질환에 대한 의료비 절감을 모색할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

1. 치주질환에 한의치료 연구의 수행가능성을 평가한다.

2. 무작위 대조군 임상연구를 통해 치주질환에 대한 한의치료의 안전성, 효과, 경제성을 확인 한다.
3. 이 연구 결과는 한약 외용제를 치주질환에 사용할 근거가 되고 한약 외용제를 다양화하기 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.
4. 이 연구 결과는 치주질환에 대한 한의 임상진료지침과 표준임상경로 개발의 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : HF23C0175).

ORCID

Jiyeon Lee

(<https://orcid.org/0009-0002-9764-6520>)

Kyungsun Han

(<https://orcid.org/0000-0002-9710-7845>)

References

1. Kim YJ, Kwang JS. Estimation of lifetime dental expenditures for periodontitis. J Korean Soc Dent Hyg. 2021;21(3): 245-53.
2. Gum disease, which causes swelling and bleeding gums, accounts for 25% of the population covered by health insurance. 2022[cited 2024 Feb 5] Available from: URL: <https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaea01600m01.do?mode=view&articleNo=10816133&article.offset=0&articleLimit=10>
3. Park, SJ, Woo SC, Park JY. Herbal Patch Analysis in Korean Patent. Soc. Prev. J Korean Med. 2018;22(1):45-59.
4. Liu X, Tian B. Analysis of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Periodontal Disease. MEDS Chinese Medicine. 2023; 5(8):131-7.
5. Kim SY, Oh JY, Hong JH, Park SK, Park HJ. A Comparison Study of Acupuncture Points Selection between Classics of Traditional Medicine and Clinical Trials in Dental Disorders. Korean J Acupunct. 2013;30(4): 201-11.
6. Kaiping M, Gang R, Jie Z. Clinical observation on the treatment of periodontitis caused by gastric fire and inflammation with Jiawei Qingwei Powder combined with acupuncture. Hubei J Tradit Chin Med. 2018;40(12):31-3.
7. Yuanyun T, Boqiang J, Weijian X. Effect of electroacupuncture on alveolar bone healing after tooth extraction in mice with periodontitis. Hunan J Tradit Chin Med. 2021;37(7):150-3.
8. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of for a pilot study. Pharm. Stat. 2005;4(4): 287-91.
9. Roh SS. Primary color otolaryngology. 1st ed. Seoul:Iljungsang.1999:743-52.
10. Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean?. J Clin Periodontol. 1980; 7(3):165-76.
11. Checchi L, Montecvecchi M, Checchi V, Zappulla F. The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopical Evaluation. Open Dent J. 2009;3:154-60.
12. Benamghar L, Penaud J, Kaminsky P, Abt F,

- Martin J. Comparison of gingival index and sulcus bleeding index as indicators of periodontal status. *Bull World Health Organ.* 1982; 60(1): 147-51.
13. Kim TH, Lee DW, Kim JG, Yang YM. Clinical Assessment and Survey of Periodontal Condition among Adolescents. *J Korean Acad Pediatr Dent.* 2016; 43(3): 227-36.
14. Baek, YW, Jung KS, Kim YY, Jang ES. Evaluation of validity of deficiency and excess pattern identification questionnaire. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2020; 34(3):142-8.
15. Bae KH, Jang ES, Park K, Lee, Y. Development on the questionnaire of cold-heat pattern identification based on usual symptoms: reliability and validation study. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2018;32(5):341-6.
16. Devilly GJ, Thomas DB. Psychometric properties of the credibility/ expectancy questionnaire. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2000;31(2):73-86.
17. Lee MR, Choi JS. Relationship of Self-Perceived Symptoms of Periodontal Disease to Quality of Life in Adults. *J Korean Soc Dent Hyg.* 2012;12(2):115-21.
18. Yu SD. Population Projection: 2022-2072. Statistics Korea [Internet] 2023 [cited 2024 Apr 3];1(1):[1 screen]. Available from: URL: https://sri.kostat.go.kr/board.es?mid=a10301020600&bid=207&tag=&act=view&list_no=428476&ref_bid=
19. Kim YH, Lee JH. The effects of mental health status and subjective oral health status on periodontal disease for the elderly. *J Korean Soc Dent Hyg.* 2019;19(4):555-64.
20. Akhter R, Hannan M, Okhubo R, Morita M. Relationship between stress factor and periodontal disease in a rural area population in Japan. *Eur J Med Res* 2005;10(8):352-7.
21. Ki SY, Jang HG. Influence of metabolic on periodontal disease in Korean adults. *J Korean Soc Dent Hyg.* 2015;15(3):399-410.
22. Han SB. Clinical Aspects of Non-Surgical Periodontal Therapy. *The Journal of the Korean dental association.* 2008;46(6): 352-61.
23. Gagari E, Kabani S. Adverse effects of mouthwash use: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(4):432-9.
24. Yu YE, Park EY, Jung DH, Byun SH, Kim SC, Park SM. Antibacterial effect of oriental medicinal herbs on dental pathogens. *Korean J Microbiol.* 2010;46(2): 200-6.
25. Cho BJ, Hong JY, Kim MJ, Song YO. Development of Mouthwash Products with Solid Fermented Oriental Medicinal Herb. *The Korean Society of Food Science and Nutrition.* 2014;43(9):1380-7.
26. Yukizaki H, Nakajima S, Nakashima K, Yamada Y, Sato T. Electroacupuncture Increases Ipsilaterally Tooth Pain Threshold in Man. *Am j Chin Med.* 1986;14(1~2):68-72.
27. Lisboa MRP, Gondim DV, Ervolino E, Vale M L, Frota NPR, Nunes NLT, et al. Effects of Electroacupuncture on Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol.* 2015;86(6):801-11.
28. Arslan H, Ahmed HMA, Yıldız ED, Gündoğdu EC, Seckin F, Arslan S. Acupuncture reduces

the postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis: a preliminary randomized placebo-controlled prospective clinical trial. Quintessence Int. 2019;50(4):270-7.

29. Journal of acupuncture research. Text of Acupuncture Medicine. 2nd rev. ed. Seoul:Han mi Uihak. 2020:884-6.
30. Hong SJ, Choi EG, Lim HS, Shon JB, Jeong SS. Effect of herbal dentifrice on dental plaque and gingivitis. J Korean Acad Oral Health. 2001;25(4):347-55.
31. Lee SH, Kim MH. Antimicrobial Effect of Natural Plant Extracts against Periodontopathic Bacteria. Jour of KoCon a. 2019;19(1):242-55.
32. Min YK, Jeon JK, Kim SG, Chang KW. Inhibitory effects of Schizandra chinensis extracts on the growth and adsorption to saliva-coated HA beads of some oral bacteria. J Korean Acad Oral Health. 2001;25(2):165-83.