



## 저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

치의학석사 학위논문

전신질환 시의 구강 내 세균 조성의  
변화와 전신질환의 진단에 관한  
문헌연구

A Literature review on Variation of oral  
bacterial flora during systemic disease and  
diagnosis of disease

2014년 2월

서울대학교 대학원  
치의학과 치의학대학원  
이 승 우

전신질환 시의 구강 내 세균  
조성의 변화와 전신질환의 진단에  
관한 문헌연구

지도교수 김 각 균

이 논문을 치의학석사 학위논문으로 제출함  
2013년 11월

서울대학교 치의학대학원  
치 의 학 과  
이 승 우

이승우의 석사 학위논문을 인준함  
2014년 2월

위 원 장     최 봉 규     (인)

부위원장     김 각 균     (인)

위 원     최 영 님     (인)

# 국문초록

## 1. 목 적

구강 내부는 인간의 여러 부분 중에서도 습도나 영양 등의 요인 때문에 세균이 거주하기에 적합한 환경을 가지고 있다. 이 세균들은 평소에는 치아, 잇몸, 혀, 구강 내 점막 등에 구강 내 조직들에서 병적 상태를 일으키지 않고 다른 균들의 침입을 막으며 숙주와 공존하며 살고 있다. 하지만 인간의 면역체계에 이상이 있다거나 다른 환경적 요인에 의해서 특정 세균의 수가 증가하거나 감소할 경우에는 숙주에 위해를 가할 수도 있다. 그중에서도 가장 대표적인 질환 중 하나로 치주염이 있다. 치주염이 있을 경우 신체 내 다른 부위에 영향을 주어 특정한 전신질환을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 또는 이미 가지고 있는 전신질환이 여러 루트로 구강에 영향을 주어 구강의 미생물에 영향을 미쳐서 조성을 변화시키거나 oral infection을 일으킬 수도 있다.

구강 내 치주질환과 전신질환의 관계, 그리고 세균의 조성과 전신질환의 관계 등에 대해서는 많은 양의 연구들이 행해졌다. 따라서 oral microbiota와 전신의 질환이나 상태에 관한 다양한 연구들에서 밝혀진 내용들을 정리해보고, 구강 내 세균과 전신이 연결되는 기전이나 연관성이 깊은 세균, 구강감염 과의 연관성 등을 고찰할 필요성이 있다. 본 연구에서는 여러 논문들에서 밝혀진 내용들을 토대로 하여, oral microbiota와 전신질환의 관계, 연결기전 등을 정리하고, 특정 질환과 연관성이 높은 세균을 조사하여 본다. 또한 치주질환과 전신질환의 연구에 있어서 연구설계의 문제점이나 방법론에 대해서도 고찰하여 보는 것을 목적으로 한다.

## 2. 방 법

Pubmed 및 서울대학교 도서관 인터넷 DB에서 검색할 단어군을 2개로 나눈다. 먼저 구강 내 염증이나 세균총과 관련된 용어인 제 1그룹은 oral microbiota, oral infection, oral microbe, oral bacterial flora, periodontal disease, periodontitis로 한다. 관련된 전신질환 관련 용어인 제 2그룹은 pancreatic cancer, oral cancer, gastric adenocarcinoma, COPD, asthma, stroke, diabetes, preterm birth, kidney disease, nephritis, cardiovascular disease, obesity 로 한다. 이 두 개의 단어그룹에서 한 단어씩 뽑은 후, 두 개의 단어를 연관검색하여 논문 및 전문자료를 수집한다. 그 후 각 전신질환 별로 자료를 구분한 후, 그 전신질환과 관련하여 특히 미생물, 정상 세균총의 조성 변화, 정상 세균총의 세균 수 변화, 치주질환 발생 여부, 치주질환의 심각성 상관관계 등을 조사 후 정리한다. 그리고 정리된 자료를 토대로 각 질환에서 나타나는 구강 내 세균 조성 또는 구강 감염의 심각성을 정리해본다. 그리고 전신질환과 구강내 세균 조성이나 구강감염 관련 연구 시 고려할 사항 등도 고찰하여 본다.

## 3. 결 과

연구 결과, 당뇨병, 류마티스 질환, 심혈관계 질환, 암, 폐질환, 조산 등의 전신질환이 구강 내 감염과 연관성을 갖고 있는 것으로 나타났다. 이들 질환과 구강 내 감염이 연결되는 기전들은 조금씩 차이를 보였지만, 구강의 감염이 전신으로 전이되는 것에는 몇 가지 공통된 기전이 있었다. 대표적인 기전 3가지로는 일시적 균혈증에 의한 것, 순환하고 있는 미생물의 독소의 효과로 인한 전이된 상처에 의한 것, 구강 미생물에 의해 야기된 면역학적 반응에 의한 전이성 염증에 의한 것이 있었다. 그리고 전신질환과 치주의 감염에 있어서 관련된 다양한 세균이 있었는데,

그중에서 특히 전신질환과 치주질환의 매개에 염증이 있을 경우에 가장 큰 영향을 미치는 세균은 대표적으로 *P. gingivalis* 가 있었다.

그리고 전신질환과 구강 내 세균 조성이나 구강감염 관련 연구 시 고려할 사항에는 다양한 공통 factor에 대한 문제와 치주염의 정의에 관한 것이 있었다. 공통 factor의 고려의 경우, 전신질환과 치주질환에 공통으로 영향을 미치는 factor에 의해 두 질환의 상관관계 추정에 문제가 생길 수 있었으며 대표적으로는 age, race, gender, body mass index 등이 있는데 가장 큰 영향을 미치는 공통 factor는 흡연이 있었다. 치주염의 정의의 경우, 여러 논문에서 각기 조금씩 다른 기준을 삼아서 논문 간의 비교가 힘들어지고, 같은 결과에도 불구하고 논의에 차이를 보일 수 있는 문제가 있었다. 논문에서 치주염 판단 기준으로 삼은 것 중에 오류를 범하기 쉬운 것으로는 tooth loss가 있었다. 이 기준의 경우 나이 많을 경우에는 치주염과 상관성이 있을 수 있지만 나이가 상대적으로 적을 경우에는 우식에 보다 큰 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다.

**주요어** : periodontal disease, oral microbiota, systemic disease

**학 번** : 2010-22484

## 목 차

제 1 장 서 론 .....	1
제 2 장 연구 방법론 .....	4
제 3 장 본 론 .....	5
제 1 절 구강 내 세균의 조성과 특성 .....	5
제 2 절 구강 내 세균과 전신질환의 연결기전 .....	8
제 3 절 구강 내 세균과 연관된 전신질환 .....	10
제 4 절 관련연구의 설계 시 고려사항 .....	24
제 4 장 결론 .....	26
참고문헌 .....	28
Abstract .....	40

## 제 1 장 서 론

구강 내부는 인간의 여러 부분 중에서도 특수한 환경을 지닌 곳이다. 체내에서 유일하게 nonshedding surface를 지녔으며 지속적인 영양의 공급도 이루어지고 언제나 높은 습도를 지닌 공간이다. 이로 인해 구강 내부에는 약 700여종의 세균이 살고 있을 것이라고 예상되며,<sup>1)</sup> 1mg의 치태 내부에는 무려  $10^{11}$  microorganism 이상의 박테리아가 존재하고 있다.<sup>2)</sup> 또한 구강의 감염에도 다양한 세균이 관여하는데, 약 200여종이 근단성 치주염에,<sup>3)</sup> 약 500여종이 변연 치주염에 관련되어 있을 것이라 추측된다.<sup>4)</sup>

이 세균들은 평소에는 치아, 잇몸, 혀, 구강내 점막 등에 부착 혹은 비부착의 형태로 정상세균총을 이루며 존재하고 있으며, 인간이 정상 면역상태를 유지하고 있을 때에는 숙주의 몸에 유해한 작용을 미치지 않은 채로 외부의 다른 균들의 침입을 막으면서 인간과 공존하며 살고 있다. 그러나 어떤 계기로 입 안의 정상 세균총의 특정 세균의 수가 증가하거나 감소하면서 치주조직에 감염이나 염증의 문제를 일으킬 수 있는데, 이 경우 나타나는 gingivitis나 periodontitis는 인간의 가장 흔한 감염질환의 하나이다. 보고된 바에 따르면, 미국에서는 30세 이상의 성인 중 약 35%가 치주염을 가진 것으로 보고되고 있다.<sup>5)</sup> 이렇게 구강 내 염증이 있을 경우, 신체 내 다른 부위에 영향을 주어 특정한 전신질환을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 또는 이미 가지고 있는 전신질환이 여러 루트로 구강에 영향을 주어 구강의 미생물에 영향을 미쳐서 조성을 변화시키거나 oral infection을 일으킬 수도 있다.

즉, 전신 상태와 구강 내 세균은 밀접한 연관성을 지니고 있다. 지금까지



지 밝혀진 연구 결과에 따르면, 궤장암 환자와 건강한 사람의 구강 내 세균 조성을 조사한 결과, 건강한 사람과 궤장암 환자는 구강 내 *Neisseria elongata* 및 *Streptococcus mitis* 이렇게 2종의 세균 조성이 달랐으며 이 2종의 수치를 조사하면 약 80%의 확률로 암 환자와 건강한 피험자의 구별이 가능했다.<sup>6)</sup> 또한 비만 여성들의 구강세균총에 대한 연구에 따르면, 비만 여성들의 98.4%가 *Selenomonas noxia*라는 단일 세균을 지닌 것으로 확인이 되었다.<sup>7)</sup> 그리고 당뇨 환자에서는 치주염을 일으키는 것으로 알려진 세균의 수가 정상인에 비해 확연히 높다는 연구결과도 있으며,<sup>8)</sup> Cancer risk와 치주염 또한 높은 상관관계가 있음이 밝혀졌다.<sup>9)</sup> 특히 암환자의 경우에는 자극 타액 및 치태에서도 정상인과 구강내 세균 조성 차이를 보였는데, *Bacteroids*, *Neisseriae*, *Fusobacteria*, *S. Mutas*, *S. salivarius*는 암환자에서 유의하게 높음이 알려졌다.<sup>10)</sup> 폐질환의 경우에도 구강내 미생물 조성과의 상관관계가 있음이 밝혀졌는데, COPD 환자와 Asthma 환자의 oropharyngeal flora를 조사한 실험에서 이러한 폐질환을 겪는 환자는 *Staphylococcus aureus*와 *12-hemolytic streptococci*가 대조군에 비해 확연히 낮고, *Enterobacteriaceae* 종이 확연히 높음이 관찰되었다.<sup>11)</sup> 이외에도 구강 내 세균 총과 oral infection은 심혈관계 질환, 뇌졸중, 말초동맥 질환, 미숙아, 조산, 신장질환 등 다양한 병들과의 관계가 현재 밝혀지고 있다.

구강 내 치주질환과 전신질환의 관계, 그리고 세균의 조성과의 전신질환의 관계 등에 대해서는 많은 양의 연구들이 행해졌다. 따라서 구강 내 oral microbiota와 전신의 질환이나 상태에 관한 다양한 연구들에서 밝혀진 내용들을 정리해보고, 특히 구강 내 세균과 전신이 연결되는 기전이나 연관이 깊은 세균 등을 고찰해 볼 필요성도 있다.

본 연구에서는 여러 논문들에서 밝혀진 내용들을 토대로 하여, 구강 내 oral microbiota와 전신질환의 관계, 연결기전 등을 정리하고, 특정 질환과 연관성이 높은 세균을 조사하여 본다. 또한 치주질환과 전신질환의

연구에 있어서 연구 설계의 문제점이나 방법론에 대해서도 고찰하여 보는 것을 목적으로 한다.

## 제 2 장 연구 방법론

Pubmed 및 서울대학교 도서관 인터넷 DB에서 검색할 단어군을 2개로 나눈다. 먼저 구강내 염증이나 세균총과 관련된 용어인 제 1그룹은 oral microbiota, oral infection, oral microbe, oral bacterial flora, periodontal disease, periodontitis로 한다. 관련된 전신질환 관련 용어인 제 2그룹은 pancreatic cancer, oral cancer, gastric adenocarcinoma, COPD, asthma, stroke, diabetes, preterm birth, kidney disease, nephritis, cardiovascular disease, obesity 로 한다. 이 두 개의 단어그룹에서 한 단어씩 뽑은 후, 두 개의 단어를 연관검색하여 논문 및 전문자료를 수집한다. 그 후 각 전신질환 별로 자료를 구분한 후, 그 전신질환과 관련하여 특이 미생물, 정상 세균총의 조성 변화, 정상 세균총의 세균수 변화, 치주질환 발생 여부, 치주질환의 심각성 상관관계 등을 조사 후 정리한다. 그리고 정리된 자료를 토대로 각 질환에서 나타나는 구강 내 세균 조성 또는 구강 감염의 심각성을 정리해본다. 그리고 전신질환과 구강내 세균 조성이나 구강감염 관련 연구 시 고려할 사항 등도 고찰하여 본다.

## 제 3 장 본 론

### 제 1 절 구강 내 세균의 조성과 특성

구강 내에는 700종 이상의 세균들이 구강의 치주의 건강과 병적 상태에 관여하면서 존재하고 있다. 이 세균들은 크게 나누면 치아의 딱딱한 경조직 면이나 구강점막 같은 연조직에 머무르는 것이며,<sup>12)</sup> 작게 나누면 구강 내 치아, 혀, 협점막, 구개, 치은 등 각 세균의 특성에 맞는 장소에 머물게 된다.<sup>13)</sup> 즉, 각 세균들은 각자의 특성에 따라 자신에게 적절한 표면에 정착한다.<sup>14)</sup>

구강은 외부환경과 연속된 환경이기 때문에 구강 내 세균은 무척 역동적인 환경에서 살고있다고 볼 수 있다.<sup>15)</sup> 구강은 외부적으로는 먹고, 대화하고, 구강위생활동을 하는 등, 다양한 활동을 하는 곳이고 이는 세균 성장과 활동에도 큰 영향을 미치고 있다. 구강내부는 식습관, 나이, 건강에 따라서도 큰 변화를 나타내며, 또한 pH, 산화환원 전위, 침성분, 염성분 같은 지속적인 변화를 나타내기도 한다.<sup>16)</sup> 이러한 큰 환경변화로 인해, 자극에 대한 감수성이 낮은 세균이라도 구강내에서는 세균의 존속이 영향을 받을 수밖에 없다.

이러한 구강 내부의 환경적 변화에 저항하여, 구강 미생물들은 biofilm을 만들어 적응을 한다.<sup>17)</sup> Biofilm은 구강의 경조직면과 연조직면 모두에 존재하는 구강내 미생물의 복잡한 군체이다. 이 미생물의 군체는 구강내 환경의 항상성 유지에 큰 역할을 하면서도 구강이 병적상태로 진행되는 것에도 중요한 기능을 한다.<sup>18)</sup> 즉 건강한 상태에서는 미생물의 조성과 활동에 균형이 있어서 군체가 건강하고 안정적인 상태를 유지하지만, 병적 상태를 일으키는 세균이 갑자기 증식하게 되면 군체는 숙주에 질병을 일으킬 수도 있으므로 미생물 군체는 제거하는 것이 필요하다.

구강위생활동 및 칫분비가 미생물 군체를 제거하는 역할을 수행한다.

연구들에 따르면, 칫분비율과 미생물의 조성은 각 개인의 구강마다 독특하며, plaque의 조성과 배열은 개인에 따라 특수하다고 한다. 따라서 plaque의 생물량, pH, 미생물의 반응 등으로 현재 건강상태인지 병적상태인지를 알 수 있으며, 또한 이는 왜 개인이 같은 구강위생습관을 가졌지만 다른 사람보다 병에 더 민감할 수도 있는지를 설명한다.<sup>19)</sup>

여러 연구에 의하면, 건강한 개인에게서 존재하는 동일한 미생물 종이 있다고 한다.<sup>20)</sup> 연구에서는 건강한 개인을 상대로 분석한 결과 몇 종의 미생물을 공유하는 것으로 밝혀졌으며, 또한 반대로 개인마다 구강의 미생물 종에 있어서 상당한 개인적 차이도 존재했다는 것을 보여주고 있었다. 이는 각각 core microbiome과 variable microbiome으로 분류되었다.

이러한 연구들을 통해, 건강한 구강에 존재하는 미생물의 대략적인 파악이 가능했으며, 여기서 밝혀진 미생물로는 *Streptococcus*, *Veillonella*, *Granulicatella*, *Gamella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Nisseria*, *Haemophilis*, *Treponema*, *Lactobacterium*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Eubacteria*, *Propionibacterium*이 있다.<sup>21)</sup> 건강한 상태와 병적 상태의 미생물에 대한 완전한 파악이 된다면, 이를 통해 병적 상태를 진단하고 조기에 발견하여 적절한 조치를 취할 수 있는 가능성이 열릴 것으로 기대된다.

치주질환은 가장 흔한 구강질환의 하나이며, 열구 내 plaque 축적으로 인하여 세균총이 건강한 상태에서 병적상태로 바뀔 경우 일어나게 된다. 즉 여러 세균이 관여하여 치주조직이 염증상태로 변하는 경우를 치주질환이라고 한다. 그 중 치은염은 좋은 구강위생 유지로 인해 되돌릴 수 있는 온건한 형태의 치주질환이라 할 수 있다. <sup>22)</sup> 반면에 치주염은 연조

직과 뼈를 공격하는, 심각하고 되돌리기 힘든 형태의 감염이라 할 수 있는데, 여러 종의 기회감염 병원균이 과잉 증식하여 병원성을 나타내게 된다. 이 미생물들은 단백질분해 효소를 분비하여 숙주의 조직을 파괴하며 치은의 염증을 일으키고 치은부착을 상실 시킨다. 또한 치주낭을 만들고 치조골과 치아의 파괴를 일으킨다.

치주염은 미생물의 병독력과 숙주의 저항성에 의해 발병이나 심각성이 영향을 받는데, 치주내에 존재하는 특정 미생물들이 병의 진행에 큰 영향을 미친다. 치주염과 관련된 주된 병원균으로는 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Treponema denticola* 등이 있다.<sup>23)</sup> 이 미생물들은 대부분 Gram negative 혐기성 세균들이다. 이 세균들이 군체를 이룰 경우 외부 환경 변화 등에 저항성을 갖게되며, 또한 면역 체계나 항미생물제의 공격으로부터도 보호를 받는다.

치주염 관련 세균들은 치은에 상처를 입히고, 면역체계를 교란하며 Osteoclast를 활성화시켜 조직을 파괴하여 치주염을 더 진행시킨다.<sup>24)</sup> 그 외에도 독성 물질과 조직파괴 효과를 가진 효소들을 합성하여 분비한다. Leuboctoxin과 immunoglobulin-splitting substance는 방어 체계를 피할 수 있게 한다.<sup>25)</sup> 그리고 osteoclast-activating alkaline과 acid phosphatase는 치주의 부착기구를 상실하게 하는 기능을 한다. Gram negative 세균이 세균벽에서 나오는 Lipopolysaccharides(LPSs)와 proteoglycans는 면역체계를 활성화시켜서 다양한 cytokine을 분비하게 하여 흡수를 야기하게 된다.

## 제 2 절 구강 내 세균과 전신질환의 연결기전

구강 내 세균의 활동과 전신질환은 다양한 기전으로 연결이 되어있으며 질환마다 약간의 차이를 보인다. 기전들 중에서 대표적인 것들을 살펴본다면, 구강 내 세균은 주로 치주에 염증을 일으킬 경우 다양한 전신질환들과 상호 영향을 받으며 연결이 되며 이러한 기전에는 3가지가 제시된다.<sup>26)</sup> 구강의 감염이 전신으로 전이되는 것이 일시적 균혈증에 의해, 순환하고 있는 미생물의 독소의 효과로 인한 전이된 상처에 의해, 구강 미생물에 의해 야기된 면역학적 반응에 의한 전이성 염증에 의해 일어날 수 있다.<sup>27)</sup>

전이성 감염의 경우, 구강 내 감염에 의한 균혈증으로 인해 일어날 수 있다. 구강 내 미생물이 혈액으로 들어갈 경우, 전신을 순환하게 되는데 보통은 세피내망계에 의해 수분 내에 제거되며 약간의 체온상승 외에는 별다른 증상을 나타내게 되지는 않는다.<sup>28)</sup> 하지만 분리된 미생물이 체내에서 적합한 환경을 찾을 경우에 정착할 수도 있으며, 이 경우에는 약간의 시간이 지난 후에 그 부위에서 증식하기 시작한다. 이러한 경로를 통해 일어날 수 있는 구강 외 질환에는 아급성 감염성 심내막염, 급성 세균성 심근염, 뇌농양, 해면 정맥동 혈전증, 상악동염, 폐 농양/감염, 루드비히 협심증, 안구내 봉와직염, 피부 궤양, 골수염, 인공 관절 감염 등이 있다.<sup>29)</sup>

전이성 손상의 경우, 몇몇 gram-positive 세균과 gram-negative 세균이 분비하는 확산성의 단백질이나 외독소에 의해 발생한다. 이런 물질에는 세포용해성 효소나 A, B subunit을 가진 이합체 독소 등이 있다. 외독소는 특이한 약리적 기능을 하는 가장 치명적인 독소로 알려져 있다.<sup>30)</sup> 또한 세포가 죽은 뒤 방출되는 외막의 일부인 내독소 역시 숙주 체내로 들어갈 경우 병적 증상을 일으킨다. 내독소는 lipopolysaccharide

로 구성되어 있으며 치주의 gram-negative 간균에 의해 분비된다.<sup>31)</sup> 이러한 경로를 통해 일어날 수 있는 구강 외 질환에는 뇌경색, 급성 심근경색, 조산, 지속성 열병, 특발성 삼차신경통, 탐폰 쇼크 증후군, 과립성 백혈구 질환, 만성 뇌수막염 등이 있다.

전이성 염증의 경우, 용해성 항원이 혈액으로 들어가서 순환하고 있던 특정 항체와 반응을 일으킬 경우 일어난다. 항원과 항체가 거대분자 복합체를 형성하면, 이 면역복합체는 축적된 장소에서 급성 또는 만성 염증반응을 일으킨다.<sup>32)</sup> 이러한 경로를 통해 일어날 수 있는 구강 외 질환에는 베체트 증후군, 만성 두드러기, 포도막염, 염증성 장질환, 크론병 등이 있다.



## 제 3 절 구강 내 세균과 연관된 전신질환

### 3.1 당뇨병

치주병과 관련된 대표적인 전신질환으로는 당뇨가 있다. 당뇨환자들은 치주염의 유병율과 심각성이 더 높으며, 반대로 치주염을 가진 사람의 경우 당뇨의 유병율이 높으며 치주병이 있는 당뇨환자는 혈당 조절이 잘 되지 않는다.

당뇨병은 인슐린의 부족으로 인한 고혈당이 특징인 질환이며, 주로 인슐린 의존성의 type1과 인슐린 비의존성의 type2로 나뉜다. 당뇨병의 특징으로는 비정상적인 대사와 눈, 신장, 신경계, 혈관계 등에 장기간동안 합병증 등이 있다.<sup>33)</sup> 전신적인 합병증과 함께, 구강에 나타나는 증상으로는 구강건조증, 재발성 아프타성 궤양, 구강작열감 증후군 등이 있다.<sup>34)</sup>

몇몇 연구들에서는 당뇨병 환자와 정상인의 plaque의 조성을 연구해왔다. 연구 결과에 따르면, 당뇨병 환자의 치주낭에는 더 많은 치주병원균이 발견되긴 했지만 세균조성에 있어서 정상인과 당뇨병 환자 사이에 특이한 차이는 발견되지 않았다.<sup>35)</sup> *Porphyromonas gingivalis*는 당뇨병 환자가 정상인에 비해 더 많은 수를 보였지만, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*에서는 차이를 보이지 않았다.<sup>36)</sup> 다른 연구에 따르면, 정상인에 비해 당뇨병 환자에게서는 치은열구의 plaque에서 *P. gingivalis*, *Campylobacter*, *A. actinovycetemcomitans*가 더 발견되었다는 결과도 있었다.<sup>37)</sup> 또한 좀 병독성이 높은 clone인 *P. gingivalis* Type 2 fim A gene이 2형 당뇨병의 심한 치주염에 연관되어 있다는 보고도 있다.<sup>38)</sup>

잘 조절되지 않는 치주염이 있을 경우 당뇨의 혈당 조절을 악화시켜 당뇨병에 영향을 미칠 수 있다. 연구에 따르면 심각한 치주염이 있을 때는 당뇨병 환자의 혈당 조절이 악화될 확률이 치주염이 없을 경우보다 13배나 높았다.<sup>39)</sup> 그리고 비침습성의 치주염 치료 후에 1형, 2형 당뇨병의 혈당조절에 큰 개선이 있었다는 보고가 있으며,<sup>40)41)</sup> 항생제를 치주치료에 쓴 후에도 혈당조절에 부가적 이득이 있었음이 보고되었다.<sup>42)</sup> 즉 치주치료는 당뇨병 환자의 장기적인 혈당 조절에 이득이 있는 것으로 보인다.

치주질환이 당뇨병의 혈당조절에 영향을 미치는 이유는, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 와 같은 치주 염증의 중요한 매개인자들이 당과 지질의 대사에 기능을 하기 때문이다. 비만과 2형 당뇨의 경우 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 혈장 농도는 상승할 수 있는데, 이 물질들은 이화작용을 촉진하고 체중감소를 일으키며 인슐린 저항성에도 관여한다. 염증이 있는 치주는 이러한 염증 매개물의 내분비성 공급원 역할을 하게되며, 이로 인해 인슐린 저항성이 높아지는 결과를 초래한다.<sup>43)</sup>

더 구체적으로 살펴보자면, 치주염이 있을 경우에는 감염 매개성의 cytokine 합성증가가 일어난다. 또한 당뇨시에는 치주 병원균이 분비하는 물질이 당뇨시에 작용하는 advanced glycation end product(AGE) 매개성 cytokine 반응을 증가하게 한다. 이러한 2가지 경로들을 통해 치주의 감염이 당뇨의 심도에 영향을 미치고 대사의 조절을 어렵게 만든다.<sup>44)</sup>

당뇨병이 있을 경우에는 치주염의 심도를 증가시키기도 하는데, 이를 설명하는 기전은 여러 가지가 있다. 고혈당 상태 시 AGEs를 통해 collagen의 변화가 일어날 수 있으며 이는 치주의 혈관에 미소혈관장애가 생길 수 있다.<sup>45)</sup> 또한 당뇨가 있을 경우 치주에 MMP같은

Collagenases가 증가하여 치주의 결합조직 대사에 영향을 미친다. 이에 의해 치주 조직의 건강이 감소하고 손상의 회복이 방해받는다.<sup>46)</sup> 당뇨병 시에는 중성구, 단핵구, 대식세포의 기능과 보충도 변화한다.<sup>47)</sup>

위에서 살펴본 바와 같이, 당뇨병 환자는 치주염의 발병과 심도를 증가시키는 역할을 하지만 반대로 치주염이 있을 경우에도 당뇨병의 혈당 조절에 영향을 받게 된다. 따라서 당뇨병 환자는 치주의 건강에 특히 신경을 써야하며, 치주염이 있을 경우에는 적극적인 치료를 하는 것이 당뇨병의 조절에 긍정적 영향을 미칠 수 있다.

## 3.2 류마티스 질환

류마티스 질환은 활막에 염증이 일어나는 자가면역성 질환이다. 만성 염증성 관절 질환인 류마티스 질환과 치주염은 병의 특징과 병적인 진행이 많은 부분에서 비슷하다. 최근의 연구들에서는 류마티스 질환과 치주염 사이에 통계학적으로 상당한 관련이 있다는 것을 밝혀냈다.<sup>48)</sup> 치주염을 지닌 환자들은 치주염이 없는 환자들에 비해 류마티스 질환의 유병율이 높음이 밝혀졌다.<sup>49)</sup> 류마티스 질환과 같은 전신적인 염증성 질환이 존재할 경우에는 치주염의 발생과 진행을 촉진시킬 수 있다. 반대로 치주염이 있을 경우에도 치주의 병원성 세균들이 숙주의 혈액으로 침투하여 특정장소에서 염증을 일으킬 수도 있다.

먼저 공통요소에 관해 언급된 바에 의하면, 치주염과 류마티스 질환은 유전적 요소와 흡연이나 사회경제적 지위와 같은 환경적 요소에 의해 동시에 영향을 받을 수 있다. 따라서 두 질환의 연관성 고려 시에는 이러한 공통 요소에 관한 고려가 있어야 오류를 피할 수 있다.

치주염이 류마티스 질환에 영향을 미칠 수 있는 기전을 살펴본다면, 높은 병원성을 지닌 구강 내 세균은 만성 균혈증을 일으켜 멀리있는 기관에 손상을 입힐 수 있다. *P. gingivalis*와 같은 치주 병원균은 상피의 integrity를 손상시켜 내피세포를 침입할 수 있고, 이를 통해 번역 기전과 단백질 생산에 영향을 줄 수 있다. 연구에 따르면, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum*의 DNA가 류마티스 환자의 활액에서 발견되었으며, 특히 *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*에 대한 혈청 내의 높은 항체 수치도 발견되었다.<sup>50)</sup>

여러 세균들 중에서도 *P. gingivalis*가 류마티스 환자에게서 특히 중요한 세균임이 증명되었다. 류마티스 질환을 지닌 환자를 조사한 결과, 환자의 혈액과 활액에는 *P. gingivalis*의 항체와 DNA가 정상인보다 많이 발견되는 것을 알 수 있었다.<sup>51)</sup> 최근의 연구에 따르면 *P. gingivalis*가 인간의 무릎관절에 있는 연골세포에 침입하여 세포반응을 유도할 수 있음이 밝혀졌다. 침입 후 *P. gingivalis*는 세포 주기의 진행을 지연시키는 수에 연골세포의 세포 괴사를 증가시킨다.<sup>52)</sup> *P. gingivalis*는 또한 peptidyl arginine deiminase(PAD)를 분비하는데 이는 류마티스 질환의 중요한 병인성 요소로 밝혀졌다.

반대로 류마티스 질환이 치주염에 영향을 미치는 바를 살펴보자면, 류마티스 질환이 있을 경우 치주염을 악화시키는 경향이 있었다. 이에 대한 기전들을 살펴보자면, 류마티스와 류마티스의 약제에 의한 골소실을 들 수 있다. 염증성 과정을 일으키는 류마티스 질환 그 자체의 결과로 인해 전신적 골 소실이 흔히 발생하게 되는데, 이는 류마티스 환자에서 골다공증의 위험성을 높이게 된다.<sup>53)</sup> 또한 류마티스 질환시 복용하게 되는 스테로이드와 같은 약제 역시 류마티스 질환시의 골다공증에 기여하게 된다. 이렇게 류마티스 질환 자체와 그 약제에 의한 골다공증은 치주질환시 골소실을 가속화 시켜 치주질환을 더욱 악화시키는 결과를 낳는다. 그러나 주의할 점은 류마티스 질환시 복용하는 다른 대부분의 약제는 오히려 치주질환의 발현이나 진행을 억제할 수도 있는데, 대표적으로 DMARDs에 의해 치료되고 있는 류마티스 질환자는 치주염이 적게 발생한다는 보고도 있다.<sup>54)</sup> 게다가 류마티스 질환시 복용하는 NSAIDs 또한 치주염의 치료에 이익이 된다는 증거도 있다.<sup>55)</sup> 그 외에 류마티스 질환자의 경우 상지의 활동에 제약을 받게되므로 구강위생에 심각한 손상을 입게 되어 우식의 위험성 증가와 함께 치주염의 발생과 악화에 영향을 줄 수 있다.<sup>56)</sup>

위의 내용을 통해 류마티스 질환의 전개과 치주염의 존재 사이에는 관

련이 있다는 증거들이 있음을 알 수 있었다. 특히 치주염에 관련된 세균들 중에서 *P. gingivalis*는 류마티스 질환의 진행에 큰 영향을 미치는 중요한 세균임이 제시되었다.

### 3.3 심혈관계 질환

동맥경화나 심근경색증과 같은 심혈관계 질환(CVD)은 유전적 요소나 환경적 요소 등 다양한 요인들의 영향으로 발생할 수 있다. 이런 요인들 중 하나로 치주질환을 들 수 있으며 여러 역학적 연구에서도 CVD와 치주염의 관계가 입증되고 있다.<sup>57)</sup> 이에 치주 질환이 CVD에 영향을 미치는 여러 기전들이 제시되었다.

먼저 *Streptococcus sanguis*나 *Porphyromonas gingivalis*와 같이 표면에 혈소판 응집단백질을 가진 구강 내 미생물들에 의해 생긴 혈전 생성을 기전으로 제시할 수 있다.<sup>58)</sup> 이러한 치주의 미생물이 심장 주위에서 항체 반응이나 보체 활성화와 같은 일련의 면역반응을 일으켜 CVD를 야기할 수 있다. 이에 관련하여 심각한 치주질환이 있는 환자의 atheromas의 42%에서 치주염 관련 병원균이 발견되었다.<sup>59)</sup>

다른 기전으로는 일부 환자의 oral infection에서는 미생물이나 LPS에 대한 숙주의 반응으로 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  같은 염증전 매개체를 과하게 방출하도록 만들 수도 있기 때문이다. hyperinflammatory monocyte phenotype을 가진 환자의 경우 LPS등에 대한 반응으로 peripheral blood monocyte가 일반 사람의 3배에서 10배의 염증전 매개체를 방출하게 하였고, 이 때문에 과한 염증반응이 야기되는 것으로 밝혀졌다.<sup>60)</sup>

또한 oral infection은 간에서 C-reactive protein(CRP)를 생산하도록 자극하고 이에 의해 손상된 혈관에서 침전물 생성이 많아지도록 할 수 있다. Plasma 내 CRP의 농도가 높을 경우 심근경색과 뇌졸중의 위험성이 높아진다. 연구에 따르면 치주염이 없는 환자에 비해 치주염을 가진 환자에서는 더 높은 양의 CRP를 가진 것으로 밝혀졌다.<sup>61)</sup> 또한 치주염과 심장병을 동시에 지닌 환자는 대조군에 비해 CRP의 mean level이

높았으며 치주염을 치료할 경우 CRP 농도의 65% 감소효과가 있었다는 연구도 있다.<sup>62)</sup>

위에서 언급한 바와 같이, 관상 동맥 질환과 뇌졸중 등은 치주병에 의해 영향을 받고 있다는 역학 연구결과가 있고 이와 관련하여 몇 개의 가능성 높은 기전이 제시되고 있긴 하지만, 최근의 연구결과에서도 여전히 관상 동맥 질환과 뇌졸중과 같은 심혈관계질환이 치주염과 연관되어 있다는 증거는 확실하지는 않다.<sup>63)64)</sup> 추가적인 연구를 통해 좀 더 가능성 높은 연결고리를 찾을 필요가 있다.



### 3.4 cancer

치주염은 여러 종류의 암과의 연관성이 꾸준히 제시되어 왔다. 알려진 risk factor를 조절한 연구에 따르면, 치주염 병력이 있을 경우에 total cancer risk는 증가하는 것으로 알려졌다.<sup>65)</sup> 그중에서는 실제 연관성이 있는 것으로 생각되는 암도 있고, 적은 가능성이 예상되는 암이나 연관성이 없을 것으로 추정되는 종류도 있었다.

Oral cancer의 경우, 치주염과 연관성이 있는 것으로 여러 연구들에서 밝혀졌다.<sup>66)</sup> Tooth loss를 비롯하여 여러 치주질환의 증거들이 있는 경우에 구강암의 위험성이 올라가는 것이 밝혀졌다. 몇몇 연구들을 종합하면, 흡연과 음주 요소를 조절했을 때 tooth loss는 구강암의 위험성을 2,3배 상승시키는 것으로 보고했다.<sup>67)68)69)70)</sup> 정확히 어떤 기전에 의해 연결이 되는지는 확실히 밝혀지지 않았고 추가적인 연구가 필요하다. 그러나 이미 알려진 흡연, 음주, HPV가 구강의 위치별로 다른 효과를 나타내므로, 구강암에 대한 치주염의 효과도 또한 구강의 위치별로 다를 것으로 추정된다.<sup>71)</sup> 따라서 이에 대한 추가적인 연구도 필요하다.

tooth loss나 치주염과 상부 위장관암과 위암의 경우에도 관련이 있는 것으로 많은 연구에서 평가하고 있다. 연구들의 결과를 살펴보면, tooth loss가 10개 이상일 경우 위암의 위험성이 2배 상승한다는 연구,<sup>72)</sup> tooth loss와 upper GI cancer로 인한 사망 위험 사이에 큰 연관성이 있다는 연구,<sup>73)</sup> *Helicobacter Pylori*의 감염 test를 통한 tooth loss와 gastric non-cardia cancer의 연관 연구에서 암의 위험성이 2배 상승했다는 연구 결과<sup>74)</sup> 등이 있었다. 종합적으로 살펴 볼 때, 치주염은 상부 위장관암이나 위암과 연관성이 있다는 결과가 많았으며 그 중에서도 non-cardia gastric cancer가 특히 가장 강한 연관관계를 지닌 것으로 밝혀졌다. 이는 non-cardia gastric cancer과 연관된 것으로 알려진 *H. Pylori*를 조절

한 연구에서도 동일한 결과가 나왔다. 따라서 tooth loss시 이러한 암의 위험성이 증가하는 것으로 보아 oral infection을 일으키는 세균 중 하나가 비슷한 염증 기전을 일으킬 것으로 추정되지만 밝혀진 바는 없다. 그러나 위의 연구들은 tooth loss를 치주염의 증거로 삼은 연구가 많기에 주의하여 받아들여야 한다. 더 정확한 연구를 위해서는 흡연과 *H. pylori*의 조절을 더 엄격히 한 상태에서 연구가 진행되어야 할 것이다.

폐암의 경우, 몇몇 연구에서 살펴보았는데 결과적으로는 치주질환을 일으키는 병원균과 폐암사이의 관계는 논란의 여지가 있는 것으로 보인다. 최근의 연구에서는 흡연 유무와 관계없이 폐암과 tooth loss 사이에 관계가 없다는 결과도 있다.<sup>75)</sup> 다른 연구에 따르면 치주염과 폐암으로 인한 사망에서 흡연자의 경우 치주염 환자의 경우 폐암으로 인한 사망률이 2배로 상승하지만 비흡연자로 연구 대상을 한정했을 경우에는 관련이 없는 것으로 나왔다.<sup>76)</sup> 이상의 결과를 종합해 보면, 흡연요소를 제어했을 경우에 tooth loss를 비롯한 치주염에서 폐암과의 관련성은 크지 않은 것으로 보인다.

췌장암의 경우, tooth loss와 연관성이 있다는 연구가 많았다. Stolzenberg-Solomo등의 연구에 따르면 lost teeth의 수에 따라 췌장암의 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>77)</sup> 그리고 Michaud 등의 연구에 의하면 치주염 병력이 있는 환자에서도 췌장암의 위험성이 64% 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>78)</sup> 또한 치주염 환자와 췌장암환자 사이에는 비흡연자 사이에서도 강한 연관성이 있었다. 결과적으로 치주염이 흡연에 관계없이 췌장암의 발현에 큰 기능을 하는 것으로 생각된다. 하지만 확실한 결론을 내고 기전을 알기 위해서는 좀 더 추가적인 연구는 필요할 것으로 생각된다.

췌장암의 경우 추가적으로 연구된 바에 의하면, 만성 췌장암 환자에서는 건강한 사람의 구강 내에서 발견되는 *Neisseria elongata*와

*Streptococcus mitis* 2종의 세균 수치가 확연히 낮은 것으로 밝혀졌다.<sup>79)</sup> 따라서 이 2종의 수치를 조사하여 80%의 확률로 궤장암 환자와 건강한 피험자를 구분할 수 있다는 결과도 나왔다. 정확한 기전은 밝혀지지 않았기 때문에 결과를 확정짓기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

그 외에 전립선암과 치주염은 유의미한 상관관계가 발견되지 않았다.<sup>80)</sup> 혈액암의 경우에는 Michaud 등의 연구에 따르면 치주염 병력이 있을 경우 증가된 non-Hodgkin lymphoma, leukemia, myelomas가 있었지만 유의미한 상승은 non-Hodgkin lymphoma 뿐이었다.<sup>81)</sup> 하지만 Hiraki 등의 연구에서는 lymphoma와 tooth loss의 관련성을 밝혀내지 못했다. 추가적인 연구가 필요하지만, non-Hodgkin lymphoma는 어느정도 연관성을 보이는 것으로 보고되었다. 그 외 유방암이나 다른 암종에 관해서도 서로 상반된 결과들이 관찰되었고 유의미한 상관관계가 있는 것으로 판명된 암종은 보이지 않았다.

결론적으로, 전반적인 암의 비율은 치주염과 연관이 있는 것으로 보이며<sup>82)83)84)</sup> 특히 궤장암, 상부 식도암, 구강암과 일부 혈액암은 치주염과의 관련성이 높은 것으로 관찰된다. 하지만 확실하게 밝혀진 기전은 없었으며 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 것으로 보인다.

### 3.5 폐렴

치주질환이 세균성 폐렴과도 연관성이 있다는 연구가 있다. 많은 경우 세균성 폐렴은 oropharyngeal flora의 흡인으로 세균이 하기도에 들어갈 경우 일어난다.<sup>85)</sup> 이러한 문제를 일으키는 세균들은 흡인이 일어나기 전에 구강이나 인두의 점막에 먼저 군체를 형성하는 것으로 알려져 있다. 이 세균들은 외부 유래일 수도 있고 정상세균총에서 여러 가지 이유로 과증식해서 생길수도 있다. 호흡기 점막에 문제를 일으킬 수 있는 병원균으로는 *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*가 있다. 그 외 정상 세균총에는 *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus constellatus* 등이 또한 하기도관에 흡인되어 폐렴을 일으킬 수 있다.<sup>86)</sup>

### 3.6 그 외의 질환

위에서 살펴본 전신질환 외에도 치주와 연관성을 보이는 전신질환이나 전신적 상태에 관한 연구 결과가 있었다. 대표적으로 조산이나 비만 등에 관한 연구가 있다.

Oral infection은 저체중아의 출산의 위험성을 증가시킨다는 연구결과가 있다.<sup>87)</sup> 저체중아 출산은 출생 시 체중이 2.5kg 이하인 경우를 의미하며 여러 개발도상국의 중요한 건강문제 중 하나이다. 저체중아 출산이 문제가 되는 것은 정상 체중의 출산아에 비해 저체중아의 신생아 시기 사망률이 높기 때문이다.<sup>88)</sup> Oral infection이 있을 경우, gram-negative infection에 의해 여러 염증성 인자가 숙주의 혈중에 배출되는데, 미생물 요소인 LPS에 의해 대식세포를 활성화시키고 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, matrix metalloproteinases(MMP) 등의 cytokine들이 배출된다.<sup>89)</sup> 이러한 물질들이 몸을 순환하다가 태반장벽을 통과할 경우, 양수의 TNF- $\alpha$  등의 농도를 올려서 조기분만을 야기하는 것으로 추정된다. *Bacteroides forsythus*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*가 대조군에 비해서 저체중아 출산을 한 모체에서 높은 농도가 발견되었다.

전신질환은 아니지만 비만 역시 최근 구강세균과의 연관성이 언급된 연구가 있다. 연구 결과에 따르면, 비만 여성과 비만이 아닌 여성 사이에 구강 내 타액에 포함된 세균의 조성이 차이가 있음이 밝혀졌다.<sup>90)</sup> Goodson등에 따르면 Body Mass Index가 17~32인 비만 여성과 정상 체중의 여성에서 타액 시료의 DNA를 분석하여 세균총 비교를 한 결과, 40여종의 세균에서 종의 세균이 큰 차이를 보였는데 각각 2% 정도의 증가된 수치를 보였다. 그리고 비만 여성의 98.4%는 *Selenomonas noxia*라는 세균이 발견 되었는데, 비만 여성 구강 세균의 1%를 차지하고 있는

것으로 밝혀졌다. 이를 이용하면 비만 진행을 확인하는 표지자의 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 이 결과를 확실히 하기 위해서는 이에 대해서 추가적인 연구가 필요하다.

## 제 4 절 관련연구의 설계 시 고려사항

전신질환과 oral infection 또는 구강 내 세균의 구성에 관한 연구를 할 때 common factor에 대한 고려가 꼭 필요했다. common factor 요소를 고려하지 않을 경우, 실제로는 서로 영향을 주지 않는 질환임에도 불구하고 상관관계가 있는 것으로 잘못된 결과가 나올 수도 있기 때문이다. 이러한 예로 폐암의 경우, 치주염과 폐암의 common factor인 smoking에 대한 고려가 필수적이었다. 위의 결과에서 나온 것처럼 smoking을 고려하지 않은 경우 폐암과 치주염은 상관관계가 있는 것처럼 결과가 나왔지만 비흡연자를 대상으로 한 실험에서는 폐암과 치주염은 큰 상관관계가 없는 것으로 나왔다. 즉, 전신질환과 치주질환에 공통으로 영향을 미치는 factor에 의해 두 질환의 상관관계 추정에 문제가 생길 수 있으니 실험 설계 시에는 common factor에 대한 염두를 포함해야 한다. 이러한 common factor에는 대표적으로는 age, race, gender,<sup>91)</sup> body mass index,<sup>92)</sup> smoking, diabetes, nutrition,<sup>93)</sup> low socioeconomic status 등이 있다. 이 중 가장 큰 영향을 미치는 common factor는 흡연이다.

또한 고려해야 할 요소로 통계적인 문제가 있다. 특히 여기에는 치주염의 측정에 관한 사항이 중요하다. 연구마다 치주질환을 가진 환자에 대한 기준이 차이를 보였는데, 어떤 논문에서는 tooth loss를, 또 다른 연구에서는 환자의 치주염 병력, 임상적 검사, 방사선학적 검사를 기준으로 삼았다. 이렇게 논문마다 조금씩 다른 기준을 가질 경우, 논문 간의 비교가 힘들어지며 같은 결과에도 불구하고 논의에 차이를 보일 수 있는 문제가 있었다. 논문에서 치주염 판단 기준으로 삼은 것 중에 오류를 범하기 쉬운 것으로는 tooth loss가 있다. 이 기준의 경우 나이 많을 경우에는 치주염과 상관성이 있을 수 있지만 나이가 상대적으로 적을 경우에는 우식에 보다 큰 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>94)</sup> 또한 그 외에도 외

상 등에 의해 tooth loss는 영향을 받을 수 있다. cancer와 치주질환의 상관관계에 대한 연구에서는 대부분 tooth loss를 치주염의 기준으로 삼고 있었다. 이에 대해, 상실된 치아수가 늘어나면 무치악환자는 더 이상 활동성 치주질환을 가지지 않으므로 치주질환에 대한 노출이 줄어들기 때문에 tooth loss를 치주염의 근거로 삼는 것은 문제가 있음을 지적한 논문도 있다.<sup>95)</sup> 치주염 정도의 측정에 있어서 가장 객관적이고 믿을 수 있는 기준으로는 부착 소실의 임상적 측정이라 할 수 있다. 이러한 임상적 검사가 힘들 경우에는 치주염 병력이나 치주염으로 인한 치아 상실의 자가 보고, 교익 방사선 사진이 치주질환의 존재에 대한 더 나은 진단을 제공한다.



## 제 4 장 결 론

문헌 조사 결과, 당뇨병, 류마티스 질환, 심혈관계 질환, 암, 폐질환, 조산, 비만 등의 여러 전신질환에서 구강 내 감염과 연관성을 갖고 있다는 연구가 있는 것으로 나타났다. 하지만 연관성이 있다고 나온 질환들도 대부분은 제한된 수의 연구를 근거로 하고 있으며 추정되는 연결 기전이 있을 뿐 확실하게 정립된 기전은 찾기 힘들었다. 또한 추정되는 연결 기전 역시 조금씩 차이를 가지고 있다.

그중에서도 구강의 감염이 전신으로 전이되는 기전을 예측하는데 자주 등장하는 몇 가지 공통된 기전이 있었다. 대표적인 기전 3가지로는 일시적 균혈증에 의한 것, 순환하고 있는 미생물의 독소의 효과로 인한 전이된 상처에 의한 것, 구강 미생물에 의해 야기된 면역학적 반응에 의한 전이성 염증에 의한 것이 있었다. 즉 대부분이 치주염에 의한 염증성 작용이 전신으로 파급되는 기전을 통해 치주염이 전신질환의 유병율이나 심각성을 높이는 것에 기여하고 있었다.

반대로 전신질환이 있을 경우 치주염의 유병율이나 심각성을 높이는 것도 다양한 기전이 있었다. 자주 등장하는 기전으로는 전신질환이 치주로의 혈류를 방해하거나 골다공증을 일으키는 등, 골이 가진 염증 저항성을 낮추는 것이 있었고, 또 다른 것으로는 치주조직에서 염증매개인에 대한 감수성을 높여서 치주염에 대한 반응을 격렬하게 하는 것이 있었다. 또한 전신질환 시 신체의 움직임을 제한하여 oral hygiene을 유지하는 것을 어렵게 만들어 치주질환의 발생율과 심각성을 높이는 결과가 발생하는 경우도 많이 있었다.

그리고 전신질환과 치주의 감염에 관련된 다양한 세균이 있었는데, 그

중에서 특히 전신질환과 치주질환의 매개에 염증이 있을 경우에 가장 큰 영향을 미치는 세균 중 하나로 *P. gingivalis*가 있다. 이 세균은 당뇨, 류마티스 질환, 심혈관계 질환, 폐렴, 조산 등 여러 질환에서 가장 중요한 역할을 하는 세균 중 하나로 등장했다. 이 세균은 염증에 관련된 기전에서 중요한 기능을 하는 것으로 추정된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Jiyoung Ahn, Calvin Y Chen, Richard B Hayes. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control* 2012;23:399-404.
- 2) Xiaojing Li, Kristin M Kolltveit, Leif Tronstad. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct;13(4):547-58.
- 3) Tronstad L. Recent development in endodontic reserch. *Scan J Dent Res.* 1992;100:52-59.
- 4) Moore W E C, and et al. The bacteria of periodontal disease. *Periodontol* 2000;5:66-77.
- 5) Georgy S Sfyroeras, Nikolaos Roussas, Vassileios G saleptsis, Christos Argyriou, Athanasios D Giannoukas. Association betweenperiodontal disease and stroke. *J Vasc Surg* 2012;55:1178-84.
- 6) James J Farrell, and et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012 Apr;61(4):582-8.
- 7) J M Goodson, D Groppo, S Halem, E Carpino. Is obesity an oral bacterial disease?. *J Dent Res* 2009;88:519-23.
- 8) M Sharma, S C Tiwari, K Singh, K Kishor. Occurrence of bacterial flora in oral infections of diabetic and non-diabetic

- patients. *Life Sciences and Medicine Research* 2011;1-6.
- 9) Dominique S Michaud, Yan Liu, Mara Meyer, Edward Giobannucci, Kaumudi Joshipura. Periodontal Disease, Tooth Loss and Cancer Risk in a Prospective Study of Male Health Professionals. *Lancet Oncol* 2008;9(6):550-8.
  - 10) Brown L R, Dreizen S, Handler S, Johnston D A. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975;54(4):740-50.
  - 11) Sachs A P, Van der waaij D, Groenier K H, Koeter G H, Schiphuis J. Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1302-7.
  - 12) Zaura E, Keijser B J, Huse S M, Crielaard W. Defining the healthy "core Microbiome" of oral microbial communities. *MBMC microbiol* 2009;259:12.
  - 13) Dewhirst F E, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J bacteriol* 2010;192:5002-17.
  - 14) Aas J A, Paster B J, Stokes L N, Olsen I, Dewhirst F E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J clin Microbiol* 2005;43:12.
  - 15) Parahitiyawa L B, Scully C, Leung W K, Jin L J, Samaranayake L P. Exploring the oral bacterial flora. *Oral Dis* 2010;16:10.
  - 16) Badger J H, Ng P C, Venter J C. The human genome, microbiomes, and disease. *Metagenomics of the human body* 2011;17:1-14.

- 17) Avila M, Ojcius D M, Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol* 2005;28:7.
- 18) Flemming T F, Beikler T. Control of oral biofilms. *Periodontol* 2000;55:9-15.
- 19) Filoche S, Wong L, Sissons C H. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res* 2010;89:8-18.
- 20) Bik E M, Long C D, Armitage G C, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of ten healthy individuals. *ISM E J* 2010;4:962-974.
- 21) Jenkinson H F, Lamont R J. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol* 2005;13:589-595.
- 22) Horz H P, Conrads G. Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis. *Expert Rev Anti infect Ther* 2007;5:11.
- 23) Dashiff A, Kadouri D E. Predation of Oral Pathogens by *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Mol Oral Microbiol* 2011;26:16.
- 24) Wang P L, Ohura K. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:132-142.
- 25) Haffajee A D, Socransky S S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000;5:78-111.
- 26) Thoden van velzen, Abraham-Inpijn, Moorer W R. Plaque and systemic diseases: a reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol* 1984;11:209-20.
- 27) Xiaojing Li, Kristin M, Kolltveit, Lief Tronstad, Ingar Olsen. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-88.

- 28) Kilian M. Systemic diseases: manifestations of oral bacteria. *Dental Microbiology* 1998;832-38.
- 29) Page R C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Periodontol* 1998;3:108-20.
- 30) Hammond B F. Major bacterial diseases. *Contemporary oral microbiology and immunology* 1992;165-190.
- 31) McHgee J R. Microbial pathogenic mechanisms. *Dental microbiology* 1982;374-87.
- 32) Van Dyke T E, Dowell Jr, Offenbacher, W Snyder, T Hersh. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Immun* 1986;53:671-77.
- 33) Foster D W. Diabetes mellitus. *Harrison's principles of internal medicine* 1994;1979-2000.
- 34) Lamster I B, Lalla E, Borgnakke W S, Taylor G W. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 2008;139:19S-24S.
- 35) Mandell R L, Dirienzo J, Kent R, Joshipura K, Haber J. Microbiology of healthy and diseased periodontal sites in poorly controlled insulin dependent diabetics. *J periodontol* 1992;63:174-9.
- 36) Thorstensson H, Dahlen G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1995;22:449-58.
- 37) Ebersole J L, Holt S C, Hansard R, Novak M J. Microbiologic

- and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic americans with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2008;79:637-46.
- 38) Ojima M, Takeda M, Yoshioka H, Nomura M, Tanaka N, Kato T, and et al. Relationship of periodontal bacterium genotypic variations with periodontitis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:433-4.
- 39) Taylor G W, Burt B A, Becker M P, Genco R J, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-93.
- 40) Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 2004;6:160-5.
- 41) Rodrigues D C, Taba M J, Novaes A B, Souza S L, Grisi M F. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1361-7.
- 42) Grossi S G, Skrepcinski F B, DeCaro T, Robertson D C, Ho A W, Dunford R G, et al. Treatment of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007;34:46-52.
- 43) Preshaw P M, Foster N, Taylor J J. Cross-susceptibility between Periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol* 2007;45:138-57.
- 44) Grossi S G, R J Genco. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Periodontol* 1998;3:51-61.
- 45) Schnider S L, Kohn R R. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glycosylation of human skin

- collagen. J Clin Invest 1981;67:1630-5.
- 46) Ramamurthy N S, Golub L M. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. J Periodontal Res 1983;18:23-30.
- 47) Salvi G E, Collins J G, Yalda B, Arnold R R, Lang N P, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. J Clin Periodontol 1997;24:8-16.
- 48) Jacqueline Detert, Nicole Pischon, Gerd R Burmester, Frank Buttgerit. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. Arthritis Research and Therapy 2010;12:218-24.
- 49) Georgiou T O, Marshall R I, Bartold P M. Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients. Aust Dent J 2004;49:177-84.
- 50) Kempzell K E, Cox C J, Hurle M, Wong A, Wilkie S, Zanders ED, and et al. Reverse transcriptases-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. Infect Immun 2000;68:6012-26.
- 51) Mikuls T R, Payne J B, Reinhardt R A, Thiele G M, Maziarz E, Cannella A C, Holers V M, Kuhn K A, O'Dell J R. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Int Immunopharmacol 2009;9:38-42.
- 52) Pischon N, Roehner E, Hocke A, N'guessan P, Mueller H C, Matziolis G, Kanitz V, Purucker P, Kleber B M, Bernimoulin J P, Burmester G R, Buttgerit F, Detert J. Effects of *porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. Ann Rheum Dis 2008;68:1902-7.



- 53) Deodhr A A, Woolf A D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br. J. Rheumatol.* 1996;35:309-322.
- 54) Pischon N, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J. Periodontol* 2008;79:979-986.
- 55) Howell T H. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J. Periodontol* 1993;64:828-833.
- 56) Arneberg P, et al. Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent. Oral Epidemiol* 1992;20:292-296.
- 57) Janket S J, Baird AE, Chuang S K, et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Sug Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:559-569.
- 58) Herzberg M C, Meyer M W. Effects of oral flora on platelet: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-1142.
- 59) V IHaraszthy, J J Zambon, M Trevisan, R Shah, M Zeid, R J Genco. *J Dent Res.* 1998;77:666.
- 60) Hernichel-Gorbach, et al. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:8-16.
- 61) Ridker P M, Cushman M J Stampfer, et al. Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *Engl J Med* 1997;336:973-979.
- 62) Genco R J, et al. Overview of risk factors for periodontal disease and implications for diabetes and cardiovascular disease.

- Compendium 1998;19;40-45.
- 63) P P Hujoel. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease?: a review of the literature. *JADA* 2002;133:315-365.
  - 64) George S, Nikolaos Roussas, et al. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg* 2012;55:1178-84.
  - 65) Dominique S Michaud, Yan Liu M S, et al. Periodontal disease, Tooth Loss and Cancer Risk in a Prospective Study of Male Health Professionals. *Lancet Oncol* 2008;9(6):550-558.
  - 66) Tezal M, Sullivan M A, et al. Chronic periodontitis and the risk for tongue cancer. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007;133:450-4.
  - 67) Marshall J R, Graham S, Haughey B P, et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncaol* 1992;28B:9-15.
  - 68) Bundgaard T, Wildt F, Frydenberg M, et al. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;6:57-67.
  - 69) Garrote L F, Herrero R, Reyes R M, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001;85:46-54.
  - 70) Talamini R, Vaccarella S, et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* 2000;83:1238-1242.
  - 71) Furniss C A, McClean M D, Smith J F, et al. Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007;120:2386-2392.
  - 72) Watabe K, Nishi M, Miyake H, et al. Lifestyle and gastric cancer:

- a case-control study. *Oncol Rep* 1998;5:1191-4.
- 73) Abnet C C, Qiao Y L, Dawsey S M, et al. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-74.
- 74) Abnet C C, Kamangar F, Dawsey S M, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:681-7.
- 75) Tu Y K, Galobardes B, Smith G D, McCarron P, et al. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* 2007;93:1098-1103.
- 76) Hujoel P P, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss N S. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol* 2003;13:312-316.
- 77) Stolzenberg-Solomon R Z, Dodd K W, Blaser M J, et al. Tooth loss, Pancreatic cancer, and *Helicobacter Pylori*. *Am J Clin Nutr* 2003;78:176-81.
- 78) Michaud D S, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs C S. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:171-5.
- 79) James J Farrell, Lei Zhang, Hui Zhou, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic disease including pancreatic cancer. *Gut* 2011;61(4):582-8.
- 80) Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. A Publication of the

American Association for Cancer Research cosponsored by the American Society of preventive Oncology 2008;17:1222-7.

- 81) Michaud D S, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2008;9:550-8.
- 82) Hujoel P P, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Annals of Epidemiology* 2003;13:312-6.
- 83) Tu Y K, Galobardes B, Smith G D, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe M S. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* 2007;93:1098-103.
- 84) Cabrera C, Hakeberg M, Ahlqwist M, Wedel H, Bjorkelund C, Bengtsson C, et al. Can the relation between tooth loss and chronic disease be explained by socioeconomic status? a 24-year follow-up from the population study of woman in Gothenburg, Sweden. *European Journal of Epidemiology* 2005;20:229-36.
- 85) Bonten M J, C A Gaillard, F H van Tiel, H G Smeets, S van der Geest, E E Stobberingh. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;105:878-84.
- 86) Scannapieco F A, J M Mylotte. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol* 1996;67:1114-1122.
- 87) Offenbacher S, J D Beck, S Lieff, G Slade. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ* 1998;62:852-8.
- 88) McCormick M C, The contribution of low birth weight to infant

- mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:92-90.
- 89) Darveau R P, A Tanner, R C Page. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000;14:12-32.
- 90) J M Goodson, D Groppo, S Halem, E Carpino. Is obesity an oral bacterial disease?. *J Dent Res* 2009;88:519-23.
- 91) Irfan U M, Dawson D V, Bissada N F. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. *J Int Acad Periodontol* 2001;3:14-21.
- 92) Genco R J, Grossi S G, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76:2075-2084.
- 93) Pihlstrom B L, Michalowicz B S, Johnson N W. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-1820.
- 94) Papapanou P N. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
- 95) Marshall J R, Graham S, Haughey B P, et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:9-15.

## Abstract

# A Literature Review on Variation of oral bacterial flora during systemic disease and diagnosis of disease

Lee, Seung Woo

Department of Dentistry

The Graduate School

Seoul National University

Considerable research has been conducted into the relationship between periodontal disease and systemic disease, between composition of oral microflora and systemic disease, and so on. Accordingly, there is a need to organize all of the findings from various studies on oral microbiota and diseases or conditions of the human body, and to analyze the mechanism connecting oral microflora with the human body, bacteria related to oral microflora, and the correlation between oral microflora and oral infection. Based on the findings from various research papers, this paper organizes the relationship between oral microbiota and systemic disease, and their connecting mechanism, and finds bacteria to be highly related to

specific diseases. This research also aims to analyze any possible problem or methodology for the research design in the study on periodontal disease and systemic disease.

The results from previous research show a correlation between oral infection and systemic diseases, such as diabetes, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, cancer, lung disease, and renal disease, as well as with low birth rate. Slight differences exist in the connecting mechanisms between these diseases and oral infection, but there are some common mechanisms in the systemic metastasis of oral infection. The three most common are the mechanism from transient bacteremia, the mechanism from metastatic injury that comes from the toxin effect of circulating microorganisms, and the mechanism from metastatic inflammation that comes from the immunological reaction caused by oral microflora. Among various bacteria related to systemic disease and oral infection, *P. gingivalis* has the greatest effect on inflammation of the vectors of systemic disease and periodontal disease.

There are two problems in the research on systemic disease, composition of oral microflora, and oral infection: the matter of various common factors and the definition of periodontitis. On the issue of various common factors, there could be a problem in estimating the correlation between systemic disease and periodontal disease because of the common factors that affect both of them. Those common factors are age, race, gender, body mass index, etc. Of these, smoking has the biggest effect. Regarding the definition of periodontitis, it is difficult to compare previous studies because each

has different criteria for periodontitis—and even if they draw similar conclusions, their analyses could be different. Among the criteria for periodontitis, tooth loss could easily lead to erroneous analysis. This criterion would have a correlation with periodontitis in older test subjects, but it would have a stronger correlation with dental caries in relatively younger test subjects.

**keywords : oral microflora, periodontitis, oral infection,  
systemic disease**

***Student Number : 2010-22484***