



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 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](#)

치의과학박사 학위논문

자간전증 임부의 조산에 대한
비만과 치주염의 영향

2017년 8월

서울대학교 대학원
치의과학과 예방치학전공
이 효 진

자간전증 임부의 조산에 대한 비만과 치주염의 영향

지도교수 진 보 형

이 논문을 치의과학박사 학위논문으로 제출함
2017년 4월

서울대학교 대학원
치의과학과 예방치학전공
이 효 진

이효진의 치의과학박사 학위논문을 인준함
2017년 6월

위 원 장	(인)
부위원장	(인)
위 원	(인)
위 원	(인)
위 원	(인)

국문초록

자간전증 임부의 조산에 대한 비만과 치주염의 영향

서울대학교 대학원 치의과학과 예방치학전공
(지도교수 : 진 보 형)

이 효 진

비만과 치주염은 전 세계적으로 높은 유병률을 보이며, 여러 전신질환과 관계가 입증됨에 따라, 이 두 건강문제 간 연관성을 확인하는 연구가 수행되어 왔다. 특히, 비만과 치주염 간 연관성이 남성보다 여성에서 더 높게 보고되면서, 급격한 호르몬 변화를 겪는 가임기 여성의 임신기에 나타나는 비만과 치주염의 연관성에 대한 연구 필요성이 대두되었다.

비만은 조산 및 자간전증(子癩前症)과 같은 고위험 임신 발생에 영향을 미치는 주요 위험인자로 보고되어 왔고, 치주염도 고위험 임신 발생을 일으키는 주요 요인이 될 수 있다는 가설이 입증되어 왔다. 지금까지 보고된 여러 역학연구를 통해 비만, 치주염, 그리고 조산 및 자간전증 간 연관성을 고려했을 때, 비만과 치주염이 동시에 존재하는 경우 자간전증에 의한 조산 발생에 더 큰 영향을 줄 수 있을 것이라 판단되었다. 이에 본 연구에서는 임신 전 비만상태와 임신기 치주조직 상태 간 연관성을 확인하고, 이 두 가지 위험요인이 존

재하는 경우 자간전증으로 인한 조산 발생에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 전향적 코호트 연구 설계에 의해, 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파 수진을 위해 내원한 임신 중기 임부 중에서 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부 328명을 대상으로 기초 정보와 건강행태 및 구강건강행태 자기기입 설문, 치주병원균 양 평가용 치은열구액 채취 및 임상적 치주조직 검사, 조산과 자간전증 발생 여부를 포함한 산과력 정보 수집 후, 그 결과를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임신 전 과체중이거나 비만인 임부는 정상 체중 임부에 비해 치주염 발생 위험이 4.04배(95% 신뢰구간: 2.07-7.89) 더 높았다.
2. 만 35세 이상의 고위험 임부군에서 임신 전 과체중이거나 비만인 경우, 정상 체중 임부에 비해 *Porphyromonas gingivalis*의 양이 2.88배(95% 신뢰구간: 1.01-8.20) 더 많았다.
3. 두 가지 위험요인인 비만과 치주염을 모두 보유하지 않은 임부에 비해 치주염만 존재하는 임부에게서 조산 발생 위험이 5.56배(95% 신뢰구간: 1.22-25.39) 높아졌고, 두 가지 위험인자를 모두 보유하고 있는 임부의 경우 조산 발생의 위험이 15.94배(95% 신뢰구간: 3.31-76.71) 높아졌다.

결론적으로, 임신 전 과체중이거나 비만인 임부가 치주염에 이환된 경우, 자간전증으로 인한 조산 발생의 위험이 더욱 높아지는 것으로 조사되었다.

주요어 : 비만, 임부, 자간전증, 조산, 치주병원균, 치주질환
학 번 : 2014-31292

목 차

제 1 장 서 론	1
제 1 절 연구 필요성	2
제 2 절 연구 목적	4
제 2 장 연구 배경	5
제 1 절 비만과 치주염에 대한 역학적 특성	6
제 2 절 비만과 치주염 간 연관성	8
제 3 절 고위험 임신의 정의와 특성	11
제 4 절 비만 및 치주조직 상태와 고위험 임신 발생 간 연관성	14
제 3 장 연구대상 및 방법	18
제 1 절 연구설계 및 대상	19
제 2 절 연구방법	22
제 4 장 연구결과	29
제 1 절 비만 상태와 임상적 치주염의 연관성	30
제 2 절 비만 상태와 치주병원균 양의 연관성	36
제 3 절 자간전증에 이환된 임부의 조산 발생에 대한 비만과 치주염의 영향	42
제 5 장 고 안	50
제 6 장 결 론	61
참고문헌	63
Abstract	78

표 목 차

[Table 3-1] Species-specific primer and annealing temperatures for real-time PCR	26
[Table 4-1] Distribution of demographic information obstetric information based on pre-pregnancy BMI	32
[Table 4-2] Distribution of health behavior variables based on pre-pregnancy BMI	33
[Table 4-3] Distribution of oral health condition and behavior variables based on pre-pregnancy BMI	34
[Table 4-4] Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of BMI for periodontitis	35
[Table 4-5] Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI	38
[Table 4-6] Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI in the old age group	39
[Table 4-7] Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI in the young age group	40
[Table 4-8] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of overweight and obesity for the amount of periodontal pathogens in the old age group	41
[Table 4-9] Distribution of demographic information and obstetric information based on periodontitis and obesity	44

[Table 4-10] Distribution of health behavior variables based on periodontitis and obesity	45
[Table 4-11] Distribution of oral health behavior variables and dental care utilization variables based on periodontitis and obesity	46
[Table 4-12] Distribution of pregnancy outcomes based on periodontitis and obesity	47
[Table 4-13] Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of obesity and periodontitis for preterm birth in women with preeclampsia	48

그림 목차

[Figure 3-1] Flow chart of this prospective cohort study	19
--	----

제 1 장 서 론

제 1 절 연구 필요성

비만과 치주염은 전 세계적으로 높은 유병률을 보이며, 여러 신질환과의 연관성을 입증하는 연구가 계속적으로 보고됨에 따라, 이 두 건강상태 간 연관성을 확인하는 연구가 수행되어 왔다. 특히, 비만과 치주염 간 연관성은 남성보다 여성에서 더욱 높게 나타났다고 보고되면서, 가임기 여성이 급격한 호르몬 변화를 겪는 임신기에 나타나는 비만과 치주염 간 연관성의 변화에 대한 의문이 제기되었다.

비만은 조산 및 자간전증과 같은 고위험 임신 발생에 영향을 미치는 주요 위험인자로 보고되어 왔고, 치주염도 고위험 임신 발생을 일으키는 주요한 요인이 될 수 있다는 가설이 입증되어 왔다. 지금까지 보고된 여러 역학연구를 통해 비만, 치주염, 그리고 조산 및 자간전증 간 연관성을 고려했을 때, 비만과 치주염이라는 위험인자가 동시에 존재하는 경우 자간전증에 의한 조산 발생에 더 큰 영향을 줄 수 있을 것이라 판단된다.

치주조직 상태를 평가하기 위해 사용되는 여러 지표들 중, 임상적 치주지표로서 주로 임상적 치주조직 부착상실수준(Clinical attachment loss, CAL)과 치주낭깊이(probing depth, PD)가 사용되어 왔는데, 치주염의 예측인자(predictor)로서 치주조직 감염을 일으키는 치주병원균의 양과 분포를 고려한 연구는 그리 많지 않았다. 그러므로 치주조직 상태를 평가하기 위해 임상적 치주지표뿐만 아니라 세균학적 치주지표를 고려할 필요가 있다.

따라서 임상적 치주지표와 세균학적 치주지표를 사용하여 임신 전 비만 상태와 임신기 치주조직 상태의 연관성을 확인하는 과정이 필요하며, 조산의 주요 위험인자인 자간전증에 이환된 임부에서의 조산 발생에 영향을 미칠 수 있는 비만과 치주염의 영향을 평가하기 위해 전향적 코호트 연구의 수행이 필요하다.

제 2 절 연구 목적

- 임신 전 비만인 임부에서 치주염과의 연관성을 조사하기 위해, 임신 전 모체의 비만 상태와 임신기 치주염 간 연관성을 확인하고자 하였다.
- 비만 임부에서의 치주조직 상태 간 연관성을 확인하기 위하여, 치주조직 감염에 관여하는 치주병원균의 양과 분포를 확인하고, 비만 상태에 따른 주요 치주병원균의 양을 분석함으로써 세균학적 치주지표로서의 활용 가능성을 평가하고자 하였다.
- 전향성 코호트 연구를 통하여 자간전증에 이환된 임부의 조산 발생에 대한 임신 전 비만 상태와 임신기 치주염의 영향을 확인하기 위해, 비만과 치주염이라는 두 가지 위험요인의 보유 상태에 따른 조산 발생의 차이를 평가하고자 하였다.

제 2 장 연구배경

제 1 절 비만과 치주염에 대한 역학적 특성

과체중 및 비만은 체내에 지방조직이 과다한 상태를 말하며, 이는 당뇨병과 심혈관계 질환을 포함하는 많은 만성질환의 주요 위험 인자이다(WHO Western Pacific Region, 2000; WHO and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2003). 또한, 비만은 전 세계적으로 빠르게 급증하고 있는 건강문제이기도 하다(Engin, 2017). 전 세계적으로 비만(체질량지수 30 kg/m²이상인 경우)의 유병률은 2013-2014년 미국 성인에서 연령표준화 결과 37.7%로 나타나 그 중 남성이 35.0%, 여성이 40.4%로 보고되었고(Flegal, 2016), 2003년 통계 자료에 근거하면 과체중 및 비만(체질량지수 25 kg/m²이상인 경우)의 유병률은 영국에서 61.0%, 독일에서 59.7%로 보고되었다(Eurostat, 2008). 또한, 2008년 통계 자료에 따르면, 과체중 및 비만(체질량지수 25 kg/m²이상인 경우)의 유병률은 벨기에 47.5%, 프랑스에서 43.6%로 보고되었다(Eurostat, 2010). 한국에서는 비만(체질량지수 25 kg/m²이상인 경우)의 유병률이 19세 이상 성인에게서 31.5%로 보고된 바 있다(Korea Centers for Disease Control and Prevention & Ministry of Health and Welfare, 2015).

치주염은 치아주위조직에 발생하는 감염성 질환으로 숙주의 방어와 회복능력을 넘어서는 수준에서 많은 수의 세균이 활동성을 보일 때에 발생된다(Van Dyke, 2007). 또한 치주염은 전 세계적으로 흔히 발생하는 만성질환 중 하나로서, 치조골 흡수가 일어나면서 영구치 발거의 주요 원인이 되기도 한다(Richards et al., 2005; Aida et al., 2006). 게다가 당뇨병, 류마티스 관절염, 골다공증과 같은 전신건강

과의 연관성이 보고되면서(Genco, 1996), 여러 전신질환의 위험요인으로 여겨지고 있다. 2009-2012년 미국 국민건강영양조사 자료에 따르면, 30세 이상 성인에서 치주염의 유병률은 연령표준화 결과 46.5%이었고(Eke et al., 2015), König 등(2010)은 2005년에 독일 35-44세 성인의 치주염(치주낭깊이 4 mm 이상인 경우) 유병률이 73.0%라고 보고하였으며, 핀란드에서 61.0%, 덴마크에서 35.0%로 나타났음을 보고하였다. 아시아 지역에서도 높은 유병 수준이 보고되었는데, 2005년 중국에서 치주염(치주낭깊이 4 mm 이상인 경우) 유병률이 14.1%, 베트남에서는 56.5%로 보고되었다(Dye, 2012). 2014년 한국 30세 이상 성인의 치주염 유병률은 35.0%이었다(Korea Centers for Disease Control and Prevention & Ministry of Health and Welfare, 2015).

제 2 절 비만과 치주염 간 연관성

지금까지 여러 역학연구를 통해 비만과 치주염 간 연관성에 대한 보고가 이루어졌다(Dalla Vecchia et al., 2005; Genco et al., 2005; Saito et al., 2005; Ekuni et al., 2008; Khader et al., 2009; Pataro et al., 2012). Ekuni 등(2008)은 618명을 대상으로 체질량지수(Body mass index, BMI)와 치주염 간 연관성을 확인한 결과, 체질량지수가 1 kg/m^2 증가하면 치주염 발생 위험이 16% (odds ratio [OR]: 1.16, 95% confidence interval [CI]: 1.03-1.31) 증가하는 것을 보고하였다. Saito 등(2005)은 일본에서 40-79세 여성 584명을 대상으로 비만과 치주조직 상태 간 연관성에 대해 조사한 결과, 비만(체질량지수 25 kg/m^2 이상 46.7 kg/m^2 이하인 경우)이 깊은 치주낭과 연관성이 있고, 체질량지수 수준 증가에 따른 오즈비(OR)가 4.3으로 나타났음을 보고하였다. Pataro 등(2012)은 브라질의 18-65세 여성 594명을 대상으로 과체중 및 비만과 체질량지수 간 연관성을 조사한 결과, 과체중이거나 비만(체질량지수 30 kg/m^2 이상인 경우)인 여성은 정상체중 여성에 비해 치주염에 대한 위험도가 체질량지수 수준 증가에 따라 1.17에서 1.89배 가량 유의하게 높아지는 것을 보고하였다. 이는 연령, 교육수준, 혼인상태, 흡연, 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증 등을 보정한 결과였다.

비만은 숙주의 대사 및 면역기능에 영향을 미치기 때문에, 치주 질환에 대한 숙주의 감수성을 높일 수 있다(Genco et al., 2005; Nishimura and Murayama, 2001). 또한, adipocytokine으로 알려진 여러 가지 생리활성물질이 지방조직(adipose tissue)으로부터 분비되면

서 치주조직에 직접적인 악영향을 미칠 수 있으므로(Saito and Shimazaki, 2007; Saito et al., 2001), 비만 상태는 치주질환의 위험인자로 기여할 수 있다(Saito et al., 2005). Adipokine은 체내 대사조절에 매우 중요한 역할로 작용하기 때문에, 비만은 치주염의 주요 위험인자로 고려되는 제 2형 당뇨병의 발생과도 관련이 있다(Ritchie, 2007; Kwon et al., 2011).

비만과 치주염 간 연관성은 남성보다 여성에서 더 높게 나타난다. Dalla Vecchia 등(2005)은 브라질 남부의 30-65세 성인 706명을 대상으로 여러 혼동요인(confounding factor)을 고려한 다변량 분석을 통해 비만(체질량지수 30 kg/m^2 이상인 경우) 여성에게서 정상체중의 여성에 비해 치주염 발생 위험이 2.1배(95% CI: 1.1-3.9) 더 높게 나타난 것을 확인한 반면, 남성에서는 유의한 연관성을 발견하지 못하였다(OR: 1.0, 95% CI: 0.5-1.7). 또한, 일부 역학연구를 통해 남성보다 여성에서 비만과 치주염 간 연관성이 유의하게 더 높아지는 것을 확인할 수 있었다(Alabdulkarim et al., 2005; Haffajee and Socransky, 2009). Haffajee와 Socransky (2009)는 과체중 및 정상체중에 비해 비만에서 치주염과의 연관성을 성별과 연령에 따라 나누어 제시하였는데, 남성에서의 오즈비가 2.1인 반면, 여성에서의 오즈비는 3.83으로 나타났다. 남성보다 여성에서 비만과 치주염 간 연관성이 더 명확하게 나타났음을 보고하면서, 성별이 비만과 치주조직 상태 간 연관성에 영향을 주는 요인이라고 설명하였다. 또한, Alabdulkarim 등(2005)은 남성과 여성 집단 모두에서 비만과 치주염 간 유의한 연관성을 보고하였는데, 비만 여성에서의 오즈비가 3.14 (95% CI: 1.64-6.05)인 반면, 비만 남성에서의 오즈비는 1.95 (95% CI: 1.09-3.49)로 나타나, 비만과 치주염 간 연관성에 대한 성별의 영향

에 대해 보고하였다.

이러한 연관성은 임신기 여성에서 더 뚜렷하게 나타날 수 있는데, 이는 임신과 관련된 호르몬이 면역체계에 영향을 주어 전신적 염증에 대한 숙주의 감수성을 높이기 때문이라고 하였다(Boggess and Edelstein, 2006; Palm et al., 2013).

제 3 절 고위험 임신의 정의와 특성

고위험 임신은 임신과 동시에 발생할 수 있는 장애나 상황으로 인해 임부나 태아의 건강에 실제적이고 잠재적인 위협이 있는 임신을 의미하며(Gilbert, 2007), 조산, 저체중아 및 기형아 출산 등의 유해 임신 결과(adverse pregnancy outcome)나 임신 중 나타나는 고혈압 질환 등의 임신 합병증이 발생하는 경우가 해당된다. 조산(Preterm birth)은 일반적으로 임신 37주 이전의 분만으로 정의된다(WHO, 1984). 28주 이전에 출산하는 경우를 extreme prematurity로 분류하기도 하며, 전체 조산의 약 5%를 차지한다. 또한 28-31주 사이에 출산하는 경우를 severe prematurity라고 분류하기도 하는데, 이는 전체 조산의 약 15%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 32-33주는 moderate prematurity로 전체 조산의 약 20%를 차지하고, 34-36주에 출산하는 경우를 near term으로 분류하며, 전체 조산의 60-70%를 차지하는 것으로 보고되었다(Goldenberg et al., 2008). 조산은 신생아 사망과 이환의 가장 중요한 원인이 되므로, 공중보건의 대표적인 문제 중 하나이며(Khader and Taani, 2005; McCormick, 1985; Kramer, 1987), 저출산으로 인한 인구구성의 급격한 변화를 겪고 있는 우리나라에서는 더욱 심각한 문제라 할 수 있다.

세계보건기구의 2013년 통계자료에 의하면, 전 세계적으로 조산율은 약 11.0%로 보고되었으며, 미국에서 12-13%, 유럽지역에서 6.0%, 기타 선진국에서는 5-9% 수준으로 나타났고, 아시아에서의 조산율은 다른 지역에 비해 상대적으로 낮게 나타난다고 보고되었다. 우리나라에서는 1995년 4.4% 이후 점차 증가하여, 2003년에는 10%

에 이르는 것으로 보고되었다(Lee, 2005) 또한, 2008년 아동종합실태 조사에 따르면, 0-2세에서의 조산율은 9.7%로 나타나(Ministry of Health and Welfare, 2008), 전반적으로 약 10% 정도로 보고되고 있다.

조산의 원인을 임상적으로 분류해 보면 조기진통(50%), 조기양막 파수(25-30%)와 모체 및 태아의 적응증에 의한 조산(20-25%)으로 나눌 수 있다(Ananth et al., 2005). 현재까지 자연조산의 기전으로 가장 중요하고 명확히 밝혀진 것은 자궁내 감염 및 염증이다(Meis et al., 1995; Meis et al., 1998). 조산의 각 임상적 분류에 따라, 조산의 고위험 유증상 산모에서 조산을 막고, 태어날 신생아의 사망률과 합병증을 줄이기 위해 여러 가지 치료가 시행된다. 일반적으로, 임신 34주 이전에 조산이 예상되는 경우, 태아의 폐성숙을 촉진시키기 위해서, 산모에게 산전 스테로이드를 투여하고(Roberts et al., 2006), 자궁내 감염이나 염증이 의심되는 경우나, 조기양막파수인 경우에는 산모에게 치료적 또는 예방적 항생제를 투여한다(Kenyon, 2008). 조기진통이 있는 경우, 자궁수축억제제를 일시적으로 사용할 수 있다.

조산의 위험인자로는 조기양막파열(premature rupture of membranes), 융모양막염(chorioamnionitis), 자간전증(pre-eclampsia, 子癩前症) 및 전치 태반(placenta previa) 등과 같은 모체의 임신 합병증이 있다(Goldenberg et al., 2008). 그 중, 자간전증은 임신 20주 이후에 고혈압과 함께 단백뇨가 나타나는 임신 특이성 질환으로 발병률이 약 2-8% 정도로 보고되고 있다(Villar et al., 2004; Dolea and AbouZahr, 2003). 이는 모체의 사망에까지 이르게 할 수 있는 질환이므로 여성에게 매우 주요한 임신과 관련한 공중보건문제라고 할

수 있다. 자간전증은 과거에 자간전증 발병 경험이 있는 여성에서 재발할 위험이 높게 나타나며(Koike et al., 2002), 임신 전 고혈압이나 당뇨, 신장질환, 비만과 같은 전신질환과도 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되었다(Von Dadelszen and Magee, 2002; Trogstad et al., 2001; Odegard et a., 2000; Walker, 2000). 경도의 자간전증을 갖는 여성은 별도의 증상이 없는 경우가 대부분이지만, 중증 자간전증에 이환된 경우나, 혈압이 지나치게 높은 여성의 경우에는 간이나 신장, 뇌, 혈액응고체계뿐만 아니라 태반 및 태아에도 악영향을 미칠 수 있어, 손상된 태반을 통하여 혈액이 적절하게 공급되지 않게 되면, 태아에게는 발육부전이 발생할 수 있다. 이런 경우, 모체나 태아의 원인으로 조산이 나타나게 되는데, 전체 조산 중 15-20%는 자간전증으로 인해 발생하게 된다(Jeyabalan, 2013).

제 4 절 비만 및 치주조직 상태와 고위험 임신 발생 간 연관성

비만은 조산 발생에 대한 매우 주요한 위험인자라고 알려져 있다 (Gould et al., 2014). 여러 역학연구를 통해 비만 임부가 정상 체중의 임부에 비해 자간전증, 조산, 태아 사망 등의 고위험 임신 발생 위험을 더 높게 갖는 것으로 보고되었다(Yu et al., 2006; Jeyabalan, 2013). Cnattingius 등(2013)은 스웨덴에서 1992-2010년 코호트 자료를 이용하여 총 1,857,822명의 여성을 대상으로 체질량지수와 조산 발생 간 연관성을 확인한 결과, 체질량지수의 수준에 따라 조산과의 연관성이 달리 나타났다. 과체중 및 비만(체질량지수 25 kg/m²이상인 경우)인 임부에게서 자연조산의 경우 발생 위험이 1.06-2.71배, 자연조산을 제외한 기타 원인으로 인한 조산의 경우 발생 위험이 1.22-4.16배 더 높아지는 것으로 보고되었다. 또한 임신 전 체질량지수와 조산 발생 간 연관성에 대한 메타분석을 통해, 비만인 임부에게서 조산 발생 위험이 1.20-2.43배 높아지는 것을 알 수 있었다 (Torloni et al., 2009). 비만은 adipokine의 생산을 증가시키고, 전염 증성 사이토카인의 전신적 분비를 높임으로써 염증을 더욱 유발시킬 수 있다(Ramsay et al., 2002). 그러나 Torloni 등(2009)은 비만과 고위험 임신 간 연관성을 명확히 평가하기 위해서는 향후 적절한 크기의 표본을 대상으로 보다 잘 설계된 연구방법을 포함하는 연구가 수행될 필요가 있다고 주장하였다.

치주염은 자간전증 및 조산과 같은 고위험 임신 발생에 대한 위

험인자로 기여할 수 있다(Lopez et al., 2002; Kumar et al., 2013). 여러 선행연구에서 치주염과 고위험 임신 발생 간 연관성을 확인하기 위한 역학연구가 활발히 이루어졌는데, Offenbacher 등(1996)이 18-34세의 124명 산모를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 산모에서 조산 및 저체중아를 출산할 위험이 약 7.9배 높게 나타났다고 보고하였다. Jeffcoat 등(2001)이 1,313명의 임부를 대상으로 원인적 연관성을 확인할 수 있는 전향적 코호트 연구를 수행하여 치주염이 있는 임부의 경우, 조산할 위험이 4.5-7.1배 높아지는 것을 보고하면서, 치주염은 조산의 독립적인 위험 요소라고 결론지었다. 국내에서는 Ha 등(2014)이 전향적 코호트 연구를 통해 흡연 경험이 없으면서 치주염에 이환된 임부에서 자간전증 발생 위험이 5.56배 높아지는 것을 보고하였다. 하지만, Moore 등(2004)은 영국의 임부 3,738명을 대상으로 코호트 연구를 수행한 결과, 조산 및 저체중아 출산과 치주염은 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다고 보고하였다.

치주염을 일으키는 치주병원균과 고위험 임신 발생 간 연관성에 대한 연구도 활발히 이루어져 왔다(Offenbacher et al., 1998; Mitchell-Lewis et al., 2001; Boggess et al., 2003; Barak et al., 2007; Kunnen et al., 2007; Ha et al., 2011). Offenbacher 등(1998)은 조산한 모체에서 *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*의 농도가 높게 나타났다고 보고하였고, Mitchell-Lewis 등(2001)은 정상분만군과 조산 및 저체중아 출산군 간 치은열구액 내 12가지 치주병원균(*Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nodatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Prevotella*

intermedia, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *T. forsythia*, and *T. denticola*) 농도 차이를 비교한 결과, *T. forsythia*와 *C. rectus*의 농도가 정상군보다 조산군에서 더 높은 수준으로 나타났다고 보고하였다. 치주병원균과 자간전증 발생 간 연관성에 대해서 Boggess 등(2003)은 임신 중에 치주염이 있는 경우, 치주병원균이 태아태반단위에 작용하여 태반에 부정적인 영향을 미치는 동시에 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제시하였다. 자간전증 산모군과 대조 산모군 사이의 치은연하 세균막 내 치주병원균의 분포를 확인한 연구에서는 *P. gingivalis*와 *T. forsythia*가 대조 산모군보다 자간전증 산모군에서 더욱 많이 나타났다고 보고하였다(Contreras et al., 2006). 또한 Barak 등(2007)의 연구에서는 자간전증이 있는 임부의 태반에서 대조군 임부에 비해 특히 *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*의 양이 유의하게 높게 나타났고, 자간전증 발생 임부의 절반은 한 가지 이상의 치주병원균에 대해 양성을 보인 반면, 대조군 임부의 14.3%에서만 치주병원균이 검출되었으며, 감염된 세균의 양도 자간전증 임부군에서 유의하게 높게 나타났다. Lockwood 등(2011)은 만성염증 반응에 의하여 활성화된 IL-1 β 나 TNF- α 가 탈락막(decidua) 내에서 증가하고, 이로 인하여 MCPs (monocyte chemoattractant protein)와 대식세포(macrophage)가 증가함으로써, 태반으로의 혈관형성 부전 및 태반의 저산소증이 발생되면서 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제기한 바 있다.

치주염이 조산 및 자간전증 발생에 작용하는 기구는 아래 3가지 가설로 압축할 수 있다(Stadelmann et al., 2013).

- (1) 치주병원균(periodontal pathogens)이 태아태반단위(fetoplacental unit)로 이동하여 직접적인 오염을 야기한다.
- (2) 치주병원균의 내독소인 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)가 혈류를 통하여 태아태반단위에 작용한다.
- (3) 치주병원균으로 인하여 염증반응을 일으킨 염증 치주조직에서 발생된 염증매개물질(inflammatory mediators), IL-1, IL-6, TNF- α , PGE₂가 태아태반단위에 작용한다.

제 3 장 연구대상 및 방법

제 1 절 연구설계 및 대상

1. 연구설계

이번 연구는 전향성 코호트 연구(Prospective cohort study)로써, 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인 후에 진행하였다 (No. H-0808-003-252). 2009년 3월부터 2013년 6월까지 서울대학교 병원 산부인과 외래에 내원한 임부에게 이번 연구에 대하여 충분히 설명하고 연구 참여 및 의무기록지 정보 이용 동의를 구한 후, 연구 참여에 동의한 임신 중기(제태연령 21-24주) 임부 328명을 대상으로 하였다(Figure 3-1).

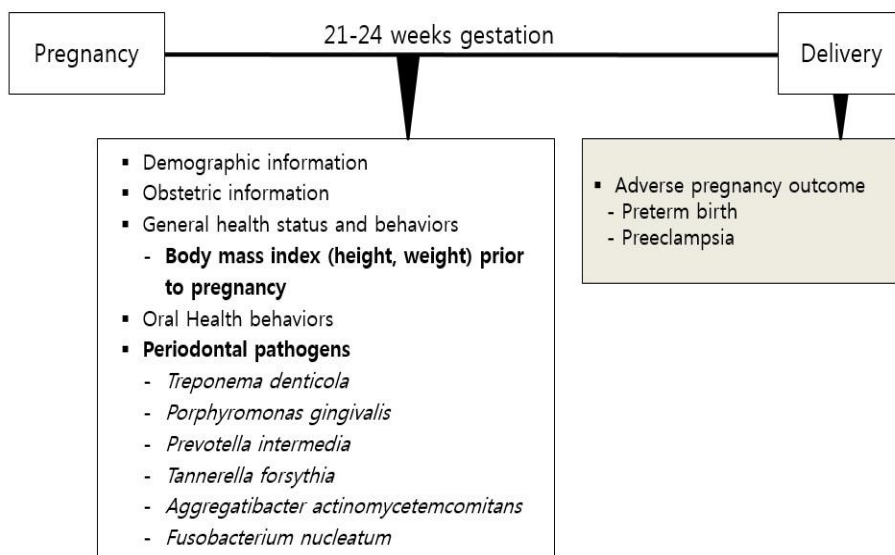


Figure 3-1. Flow chart of this prospective cohort study

임신 중기 임부를 대상으로 설문조사와 치주조직검사 및 치은열 구액 채취를 수행하였고, 분만 이후 산과력, 전신질환여부, 조산 및 자간전증 발생과 같은 고위험 임신 발생 여부는 산과의 외래기록을 통해 수집하였다. 연구에 참여한 임부에게는 치주건강 상태에 따른 맞춤형 구강보건교육 및 상담과 자가 구강건강관리를 위한 구강위생용품 세트를 제공하였다.

2. 연구대상

본 연구의 대상자는 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파를 수신하러 온 제태연령 21-24주의 단일태아를 임신한 임부 중에서 연구 참여시기에 임신 전 만성 고혈압, 당뇨, 간염, 감염질환 등 전신적인 질환이 없으며, 이번 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부를 대상으로 하였다.

연구의 제외기준은 20세 미만이거나 현존 치아수가 20개 미만인 경우, 다태아 임신, 알콜 혹은 약물중독, 만성 당뇨나 만성 고혈압, 항생제 치료가 필요한 감염성 질환인 경우로, 제외기준 중에 1개 이상 해당하는 임부는 제외하였다.

3. 표본 수 측정

비만 혹은 치주염과 조산 간 위험비를 3으로 가정하였고, I종 오류(α)를 0.05, II종 오류(β)를 0.20으로 정하며, 조산율을 10% (Koo,

2005)로 가정하여 Power and sample size program (Stattools)에 의하여 표본 수를 추정한 결과, 필요한 표본 수는 약 300명으로 추정되었다. 또한 추적조사 시 10%의 결측률을 가정하여 최종적으로 약 330명의 연구대상자가 필요한 것으로 판단되었다.

제 2 절 연구방법

1. 설문조사 및 산과관련 정보 조사

연구에 참여한 모든 연구대상자는 자기기입식 설문을 통해 기초 정보를 제공하였다. 설문항목은 임신 전 체중 및 신장, 임신 전 흡연 및 음주 여부, 임신 전 운동 여부와 같은 건강행태 정보, 치실 및 치간솔 사용 여부, 임신 전 1년 이내 치면세마 경험 여부와 같은 구강건강행태 정보로 구성되었다. 치실 및 치간솔 사용 여부는 면접 방식으로 조사되었고, 정기적으로 구강건강관리를 위해 사용하거나 가끔 사용한다고 응답한 경우를 사용군, 전혀 사용하지 않는 경우를 비사용군으로 분류하였다. 치면세마와 흡연 경험은 ‘있음’ 과 ‘없음’ 으로 조사되었고, 임신 전 운동 여부는 ‘하지 않음’, ‘주 1-2회’, ‘주 3회 이상’ 으로 조사되었으며, 임신 전 음주 여부는 ‘하지 않음’, ‘주 1회 미만’, ‘주 1회 이상’ 으로 조사되었다. 설문조사로 수집하기 어려운 임부의 산과력 정보는 서울대학교병원 산과의 외래기록으로부터 개인정보처리자에 의해 처리 후 제공받았고, 산과관련 정보로 과거 출산 여부, 첫 출산 시 연령, 과거 조산 및 유산 경험, 분만 시 특이사항을 조사하였다.

2. 비만 상태검사

면접설문방식으로 수집한 임신 전 체중과 신장을 바탕으로 체질량지수(body mass index, BMI)를 산출하여 대한비만학회(Korean

Society for the Study of Obesity, KSSO)와 WHO Expert Consultation (2004)에 의해 제안된 아시아인 비만 상태 기준에 따라, 과체중 및 비만($\geq 23 \text{ kg/m}^2$), 정상체중($18.5 \text{ kg/m}^2 - 22.9 \text{ kg/m}^2$), 저체중($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)으로 분류하였다.

3. 치주조직검사

치주조직검사는 교육훈련을 받은 검사자 2인이 시행하였다. 치주조직부착상실 검사는 제 3대구치와 제 2대구치의 원심부분을 제외한 모든 치아의 근심협측, 중앙협측, 원심협측, 원심설측, 중앙설측, 근심설측의 여섯부위에 대하여 수행하였고, 15 mm까지 측정이 가능한 치주탐침(University of North Carolina No.15 probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA)을 이용하여 임상적 치주조직 부착상실수준(CAL)을 측정하였다. 임상적 치주조직 부착상실수준에 대한 검사자 2인의 조사자간 일치도는 0.822로 나타났다.

치주염(Periodontitis)의 분류 기준은 임상적 치주조직 부착상실수준이 4.0 mm 이상인 독립적 부위가 2군데 이상인 상태로 정의하였다(Page and Eke, 2007).

4. 자간전증 및 조산

자간전증은 이번 연구에 참여한 이후 고혈압(수축기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 이상)과 단백뇨(+1 on random urine)가 동반된 경

우로 정의하였고, 조산은 분만 시 제태연령이 37주 미만인 경우로 정의하였다. 자연조산(spontaneous preterm birth)은 분만 시 제태연령이 37주 미만이며, 모체나 태아의 원인이 아닌 온전한 양막을 가진 모체에서 자연적으로 조산이 일어난 경우나 조기양막파열로 자연조산이 발생한 경우로 정의하였다. 본 연구에 참여한 이후 자간전증을 보이는 임부 중 37주 미만의 조산이 발생된 경우를 이번 연구의 주요 결과변수로 평가하였다.

5. 치은열구액 채취 및 치주병원균 정량분석

치주조직검사 결과가 가장 좋지 않은 두 개의 근심협(설측) 부위를 격리 및 건조시킨 후, 멸균된 페이퍼 포인트(#20) 4개를 치은열구에 20초간 집어 넣어, 치은연하 세균막 및 치은열구액을 채취하였고, 멸균된 PBS (Phosphate Buffer Solution) 200 μ l가 담긴 micro-centrifuge tube에 넣어 정량분석 실험 전까지 -20°C 에서 보관하였다.

정량분석을 시행할 치주병원균은 치주병의 주요 원인균으로 고려되는 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* 로 정하였고, 6종 병원체의 DNA 검출을 위하여, 보관하였던 검체를 얼음 위에서 녹인 후, 13,000g에서 10분간 4°C 에서 원심 분리하여 세균 pellet을 얻었다. 1.5 ml e-tube에 protease K (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA)를 20 μ l 담고, 같은 e-tube에 세균 샘플을 담았다. 또한, Buffer AL (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA) 200 μ l를

e-tube에 담아서 혼합한 후, 10분 동안 56°C hot plate를 이용하여 열을 가하고 세정 과정을 거쳐서 각 세균의 순수 DNA를 추출한 뒤, Deep-freezer에 보관하였다. Real-time PCR을 수행하기 위하여 1 µl의 DNA와 10 µl의 1×SYBR® Premix Ex Taq™ (Perfect Real Time, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 그리고 각각 10 nM 농도의 sense와 antisense primer가 포함된 20 µl 반응 혼합액을 96-well plate (MicroAMP optical 96-well reaction plate and optical caps, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 분주한 후, 초기 94°C에서 2분, 또한 94°C에서 15초간, 치주병원균별 annealing 온도에서 15초간, 그리고 72°C에서 33초간 반응회로를 40회 반복하여, thermocycling program으로 real-time PCR을 수행하였다. 수행 후 모든 데이터는 ABI PRISM 7300 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 분석하였다. PCR 산물에 대해서는 용해곡선분석법(melting curve analysis)으로 분석하였는데, 세균 DNA의 카피 수는 각각의 세균에 대해 16S 리보솜 DNA를 함유하는 플라스미드 DNA (pGEM-T)로 계산하였다. 플라스미드 DNA를 10⁰배에서 10⁸배로 10배씩 연속적으로 희석하였고, 플라스미드 DNA의 카피 수에 대한 임계 사이클을 플로팅(plotting)함으로써 표준 곡선(standard curve)을 생성하였다. 플라스미드 표준샘플(standards)과 치은열구액 샘플은 모두 두 번씩 분석하여 그 평균값을 활용하였다.

Table 3-1. Species-specific primer and annealing temperatures for real-time PCR

Bacteria	Sequences of the primers	Annealing temperature (°C)
<i>P. gingivalis</i>	5'-TGC AAC TTG CCT TAC AGA GGG-3' 5'-ACT CGT ATC GCC CGT TAT TC-3'	61
<i>P. intermedia</i>	5'-AAT ACC CGA TGT TGT CCA CA-3' 5'-TTA GCC GGT CCT TAT TCG AA-3'	61
<i>T. denticola</i>	5'-TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T-3' 5'-TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA-3'	58
<i>T. forsythia</i>	5'-ATT GAA ATG TAG ACG ACG GAG AGT-3' 5'-TTA CCT GTT AGC AAC TGA CAG TCA-3'	58
<i>F. nucleatum</i>	5'-CGG GAG GCA GCA GTG GGG AAT-3' 5'-TTG CTT GGG CGC TGA GGT TC-5'	68
<i>A. actinomy-cetemcomitans</i>	5'-CTT ACC TAC TCT TGA CAT CCG AA-3' 5'-ATG CAG CAC CTG TCT CAA AGC-3'	60

6. 통계분석

모든 자료는 전산으로 입력하였고, SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 또한 모든 자료의 통계학적 유의 수준은 0.05로 정하였다.

임신 전 비만 상태에 따른 임신 중기 임부의 건강행태, 구강건강 행태, 산과관련 정보의 차이를 조사하기 위하여, 각 조사항목에 대해 범주형 자료의 경우 Chi-square test, 연속형 자료의 경우

Analysis of variance (ANOVA)로 검정하였다. 주요 치주병원균으로 고려되는 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* 및 *A. actinomycetemcomitans* 의 치은열구액 내 DNA 양에 대한 분포를 확인하였고, 로그(log)값으로 변환한 DNA 양에 대한 75 percentile에 해당하는 값을 cut-off value로 선정하여 치주병원균의 양이 ‘많다’ 와 ‘적다’ 의 이분형 척도로 변환하여 활용하였다. 임신 전 비만 상태에 따른 그룹 간 치주병원균 양의 차이는 범주형 자료의 경우 Chi-square test, 연속형 자료의 경우 ANOVA로 검정하였고, 유의한 차이를 보이는 변수에 대해 잔차검정 및 Scheffe 사후분석을 실시하였다. 임신 전 비만 상태와 임신기 치주상태 간 연관성을 확인하기 위하여, 변수특성별 보정효과의 확인이 가능하도록 단계별로 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariable logistic regression)을 시행하였다. 모든 모형에는 연령이 포함되었고, 최종 분석모형의 공변량은 입력방법(entering procedure)에 의하여, 연령, 첫 출산 연령, 출산 경험, 임신 전 흡연 및 음주 경험, 임신 전과 임신기 운동 여부, 치실 및 치간솔 사용, 임신 전 1년 이내 치면세마 경험으로 선정하였다. 비만 상태와 치주병원균 양의 연관성을 확인하기 위해, 고위험 임부를 선별하는 기준인 만 35세 이상(대한산부인과학회, 2015)을 고위험 임부군으로 정의하여 하위집단분석을 시행하였다.

비만과 치주염의 존재 여부에 따른 그룹 간 건강상태 및 행태, 구강건강행태, 산과관련 정보의 차이를 조사하기 위하여, 각 조사항목에 대해 범주형 자료의 경우 Chi-square test, 연속형 자료의 경우 ANOVA로 검정하였다. 자간전증 임부의 조산 발생에 대한 비만 및 치주염의 영향을 확인하기 위하여, 변수특성별 보정효과의 확인이

가능하도록 단계별로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 모형에는 연령이 포함되었고, 최종 분석모형의 공변량은 입력방법 (entering procedure)에 의하여, 연령, 첫 출산 연령, 과거 출산 경험, 과거 유산 및 조산 경험, 임신 전 흡연 및 음주 경험, 임신 전 운동 경험, 치실 및 치간솔 사용, 임신 전 1년 이내 치면세마 경험으로 선정하였다.

제 4 장 연구결과

제 1 절 비만 상태와 임상적 치주염의 연관성

임신 전 비만 상태에 따른 연구대상자의 특성은 Table 4-1에서 Table 4-3과 같았다. 임부의 평균 연령은 비만 상태에 따라 유의하게 동일한 수준을 보이지 않았고($p=0.033$), 비만 상태에 따른 그룹 간 차이에 대한 사후분석 결과 저체중 임부에 비해 과체중 및 비만 임부의 평균 연령이 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$). 첫 출산 연령 또한 비만 상태에 따라 통계적으로 유의하게 동일하지는 않았으며($p=0.005$), 저체중 임부에 비해 정상체중 혹은 과체중 및 비만 임부에게서 높게 나타나는 경향을 보였다($p<0.05$, Table 4-1). 임신 전 비만 상태에 따른 연구대상자의 건강행태에서는 유의한 차이가 발견되지 않았다(Table 4-2). 연구대상자의 구강건강행태에서는 비만 상태에 따른 그룹 간 차이가 발견되지 않았으며, 저체중 및 정상체중 임부에 비해 과체중 및 비만 임부에게서 임상적 치주염이 더 많이 나타났다($p<0.001$, Table 4-3).

임신 전 비만 상태와 임상적 치주지표(임상적 치주조직 부착상실 수준, CAL)로 평가한 임신기 치주염 간 연관성 확인을 위해, 연령, 산과력(첫 출산 연령, 과거 출산 여부), 건강행태(임신 전 흡연 및 음주 여부, 임신 전 운동 여부), 구강건강행태(치간관리 여부, 임신 전 1년 이내 치면세마 여부)를 공변량으로 선정하여 다변량 분석을 수행한 결과는 Table 4-4와 같았다. 모든 모형(Model 1-5)에는 연령이 포함되었으며, 포함된 공변량에 따라 과체중 및 비만 임부에서의 치주염 발생에 대한 오즈비는 3.50-4.04로 나타났고, 이는 모두 통계적으로 유의한 수준을 보였다. 모든 공변량을 보정한 모형(Model 5)

에서 임신 전 과체중 및 비만 임부는 정상체중 임부에 비해 치주염 발생 위험이 4.04배(95% CI: 2.07-7.89) 더 높은 것으로 나타났다. 저체중 임부에게서는 치주염과의 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다.

Table 4-1. Distribution of demographic information obstetric information based on pre-pregnancy BMI* (n=328)

Variables	BMI			p-value [†]
	Underweight (n=55)	Normal (n=209)	Overweight and obese (n=64)	
Age (yrs)	31.89 ± 3.30^a (26-40)	32.96 ± 3.62 ^{a,b} (24-47)	33.70 ± 4.5^b (23-43)	0.033
Age at first delivery (yrs)	30.24 ± 2.99^a (25-40)	31.50 ± 3.49 ^{a,b} (24-41)	32.33 ± 3.93^b (24-43)	0.005
Delivery experience				
No	24 (43.6)	94 (45.0)	27 (42.2)	0.922
Yes	31 (56.4)	115 (55.0)	37 (57.8)	

Number (%) was presented except for age & age at first delivery.

Age & age at first delivery are presented as mean ± SD (range).

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.

^{a,b}Determined from the Scheffe post-hoc test.

Table 4-2. Distribution of health behavior variables based on pre-pregnancy BMI* (n=328)

Variables	BMI			p-value [†]
	Underweight (n=55)	Normal (n=209)	Overweight and obese (n=64)	
Smoking before pregnancy				
No	52 (94.5)	194 (92.8)	57 (89.1)	0.490
Yes	3 (5.5)	15 (7.2)	7 (10.9)	
Weekly alcohol consumption before pregnancy				
No	26 (47.3)	112 (53.6)	34 (53.1)	0.920
Less than once	21 (38.2)	74 (35.4)	23 (35.9)	
Once or more	8 (14.5)	23 (11.0)	7 (10.9)	
Weekly exercise before pregnancy				
No	36 (65.5)	134 (64.1)	32 (50.0)	0.253
1~2 times	15 (27.3)	51 (24.4)	22 (34.4)	
≥ 3 times	4 (7.3)	24 (11.5)	10 (15.6)	

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables.

Table 4-3. Distribution of oral health condition and behavior variables based on pre-pregnancy BMI* (n=328)

Variables	BMI			p-value [†]
	Underweight (n=55)	Normal (n=209)	Overweight and obese (n=64)	
Flossing or interdental brushing user				
Yes	21 (38.2)	73 (34.9)	22 (34.4)	0.889
No	34 (61.8)	136 (65.1)	42 (65.6)	
Scaling within one year before pregnancy				
Yes	21 (38.2)	67 (32.1)	21 (32.8)	0.690
No	34 (61.8)	142 (67.9)	43 (67.2)	
Periodontitis[‡]				
Yes	14 (25.5)	35 (16.7)	27 (42.2)	< 0.001
No	41 (74.5)	174 (83.3)	37 (57.8)	

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables.

[‡]Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CA loss ≥ 4.0 mm not on the same tooth.

Table 4-4. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of BMI* for periodontitis† (n=328)

Model	BMI	Adjusted OR	95% CI
Model 1	Normal	Reference	-
	Underweight	1.81	0.89 - 3.70
	Overweight and obese	3.51	1.89 - 6.52
Model 2	Normal	Reference	-
	Underweight	1.81	0.88 - 3.71
	Overweight and obese	3.50	1.88 - 6.51
Model 3	Normal	Reference	-
	Underweight	1.77	0.84 - 3.70
	Overweight and obese	3.88	2.03 - 7.44
Model 4	Normal	Reference	-
	Underweight	1.81	0.87 - 3.75
	Overweight and obese	3.65	1.94 - 6.87
Model 5	Normal	Reference	-
	Underweight	1.80	0.84 - 3.83
	Overweight and obese	4.04	2.07 - 7.89

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

†Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CA loss ≥ 4.0 mm not on the same tooth.

All the models were adjusted for age as a continuous variable.

Model 1 was adjusted for age.

Model 2 was adjusted for age and obstetric information (age at first delivery and delivery experience).

Model 3 was adjusted for age and health behaviors (smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, and weekly exercise before pregnancy).

Model 4 was adjusted for age and oral health behaviors & dental care utilization (flossing or interdental brushing and scaling within one year prior to pregnancy).

Model 5 was adjusted for age, age at first delivery, delivery experience, smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, weekly exercise before pregnancy, flossing or interdental brushing, and scaling within one year prior to pregnancy.

제 2 절 비만 상태와 치주병원균 양의 연관성

임신 전 비만 상태에 따른 임부의 치주병원균의 분포는 Table 4-5와 같았다. 주요 치주병원균 6종인 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*의 양은 임신 전 비만 상태에 따라 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 고위험 임부의 분류 기준인 만 35세 이상인 임부군(n=110)에서 임부의 비만 상태에 따라 *P. gingivalis* ($p=0.090$)와 *P. intermedia* ($p=0.054$) 양의 차이가 있는 경향을 보였다(Table 4-6). 그러나 나머지 치주병원균의 양에는 비만 상태에 따른 그룹 간 유의한 차이가 나타나지 않았다. 만 35세 미만인 저위험 임부군에서는 비만 상태에 따른 그룹 간 주요 치주병원균 6종의 양 차이는 발견되지 않았다(Table 4-7).

임신 전 비만 상태와 임신기 치주병원균의 양 간 연관성 확인을 위해, 연령, 산과력(첫 출산 연령, 과거 출산 여부), 건강행태(임신 전 흡연 및 음주 여부, 임신 전 운동 여부, 임신 중 운동 여부), 구강건강행태(치간관리 여부, 임신 전 1년 이내 치면세마 여부)를 공변량으로 선정하여 다변량 분석을 수행한 결과는 Table 4-8과 같았다. 공변량의 특성에 따라 보정을 달리한 모든 모형(Model 1-3)에서 임신 전 과체중 및 비만 임부는 정상체중 임부에 비해 *P. gingivalis*의 양이 2.57-2.88배 유의하게 더 높은 것으로 나타났다. 구강건강행태를 보정한 모형(Model 2)을 통해, 과체중 및 비만 임부는 정상체중 임부에 비해 *P. intermedia*의 양이 2.85배(95% CI: 1.12-7.24) 더 높게 나타났음을 알 수 있었다. 나머지 치주병원균의 양에는 유의한 차이

가 나타나지 않았다. 또한, 저위험 임부인 만 35세 미만 임부군과 전체 임부군에서 임신 전 비만 상태와 주요 치주병원균 6종의 양과의 연관성을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 모든 모형에서 유의한 연관성이 나타나지 않았다(표로 제시되지 않음).

Table 4-5. Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI* (n=328)

Periodontal pathogens	BMI (n [%])			p-value [†]
	Underweight (n=55)	Normal (n=209)	Overweight and obese (n=64)	
<i>P. gingivalis</i>				
High	14 (25.5)	52 (24.9)	17 (26.6)	0.964
Low	41 (74.5)	157 (75.1)	47 (73.4)	
<i>P. intermedia</i>				
High	15 (27.3)	50 (23.9)	19 (29.7)	0.622
Low	40 (72.7)	159 (76.1)	45 (70.3)	
<i>T. denticola</i>				
High	11 (20.0)	58 (27.8)	15 (23.4)	0.456
Low	44 (80.0)	151 (72.2)	49 (76.6)	
<i>T. forsythia</i>				
High	12 (21.8)	61 (29.2)	12 (18.8)	0.187
Low	43 (78.2)	148 (70.8)	52 (81.3)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	12 (21.8)	57 (27.3)	14 (21.9)	0.554
Low	43 (78.2)	152 (72.7)	50 (78.1)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	14 (25.5)	48 (23.0)	21 (32.8)	0.285
Low	41 (74.5)	161 (77.0)	43 (67.2)	

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables.

Table 4-6. Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI* in the old age group (n=110)

Periodontal pathogens	BMI (n [%])			p-value [†]
	Underweight (n=11)	Normal (n=72)	Overweight and obese (n=27)	
<i>P. gingivalis</i>				
High	2 (18.2)	17 (23.6)	12 (44.4)	0.090
Low	9 (81.8)	55 (76.4)	15 (55.6)	
<i>P. intermedia</i>				
High	2 (18.2)	18 (25.0)	13 (48.1)	0.054
Low	9 (81.8)	54 (75.0)	14 (51.9)	
<i>T. denticola</i>				
High	2 (18.2)	16 (22.2)	9 (33.3)	0.455
Low	9 (81.8)	56 (77.8)	18 (66.7)	
<i>T. forsythia</i>				
High	2 (18.2)	22 (30.6)	7 (25.9)	0.666
Low	9 (81.8)	50 (69.4)	20 (74.1)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	3 (27.3)	21 (29.2)	8 (29.6)	0.989
Low	8 (72.7)	51 (70.8)	19 (70.4)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	4 (36.4)	17 (23.6)	11 (40.7)	0.212
Low	7 (63.6)	55 (76.4)	16 (59.3)	

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables.

Table 4-7. Distribution of the amount of periodontal pathogens based on pre-pregnancy BMI* in the young age group (n=218)

Periodontal pathogens	BMI (n [%])			p-value [†]
	Underweight (n=44)	Normal (n=137)	Overweight and obese (n=37)	
<i>P. gingivalis</i>				
High	12 (27.3)	35 (25.5)	5 (13.5)	0.262
Low	32 (72.7)	102 (74.5)	32 (86.5)	
<i>P. intermedia</i>				
High	13 (29.5)	32 (23.4)	6 (16.2)	0.369
Low	31 (70.5)	105 (76.6)	31 (83.8)	
<i>T. denticola</i>				
High	9 (20.5)	42 (30.7)	6 (16.2)	0.131
Low	35 (79.5)	95 (69.3)	31 (83.8)	
<i>T. forsythia</i>				
High	10 (22.7)	39 (28.5)	5 (13.5)	0.164
Low	34 (77.3)	98 (71.5)	32 (86.5)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	9 (20.5)	36 (26.3)	6 (16.2)	0.385
Low	35 (79.5)	101 (73.7)	31 (83.8)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	10 (22.7)	31 (22.6)	10 (27.0)	0.849
Low	34 (77.3)	106 (77.4)	27 (73.0)	

*Body mass index = kg/m² (underweight, < 18.5 kg/m²; normal, 18.5 to 22.9 kg/m²; overweight and obese, ≥ 23 kg/m²).

[†]Determined from the chi-square test for categorical variables.

Table 4-8. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of overweight and obesity* for the amount of periodontal pathogens in the old age group (n=110)

Periodontal pathogens	Model 1	Model 2	Model 3
<i>P. gingivalis</i>	2.87 (1.02-8.07)	2.57 (1.01-6.55)	2.88 (1.01-8.20)
<i>P. intermedia</i>	2.42 (0.89-6.59)	2.85 (1.12-7.24)	2.61 (0.92-7.41)
<i>T. denticola</i>	1.53 (0.53-4.44)	1.78 (0.67-4.76)	1.61 (0.54-4.82)
<i>T. forsythia</i>	0.78 (0.27-2.24)	0.76 (0.28-2.07)	0.86 (0.28-2.61)
<i>F. nucleatum</i>	0.73 (0.24-2.21)	1.11 (0.41-3.00)	0.77 (0.24-2.46)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	2.02 (0.75-5.48)	2.29 (0.88-5.93)	2.05 (0.71-5.91)

*Overweight and obesity = body mass index \geq 23 kg/m².

Model 1 was adjusted for health behaviors (smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, weekly exercise before pregnancy, weekly exercise during pregnancy).

Model 2 was adjusted for oral health behaviors & dental care utilization (flossing or interdental brushing and scaling within one year prior to pregnancy).

Model 3 was adjusted for age at first delivery, delivery experience, smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, weekly exercise before pregnancy, weekly exercise during pregnancy, flossing or interdental brushing, and scaling within one year prior to pregnancy.

제 3 절 자간전증에 이환된 임부의 조산 발생에 대한 비만과 치주염의 영향

임신 전 비만 상태 및 임신기 치주조직 상태에 따른 연구대상자의 특성은 Table 4-9에서 Table 4-12와 같았다. 연구대상자의 인구통계학적 특성 및 산과정보에 대한 분포는 Table 4-9와 같이, 비만과 치주염이 모두 존재하는 임부의 첫 출산 연령은 다른 임부에 비해 높게 나타나는 경향이 있었다($p=0.066$). 또한, 치주염만 존재하는 임부에서의 과거 조산 경험률이 다른 임부군에 비해 높은 경향을 보였다($p=0.058$). 임신 전 주 1회 이상 음주 경험률은 치주염만 있는 임부군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.014$, Table 4-10). 평소 치간관리 실천율은 치주염만 있는 임부군에서 낮게 나타났다($p=0.028$, Table 4-11). 평균 제태연령은 비만과 치주염 둘 다 존재하는 임부군에서 낮게 나타났으며($p=0.006$), 자간전증 이환율과 자간전증에 이환된 임부에서의 조산 발생률도 비만과 치주염 둘 다 존재하는 임부군에서 유의하게 높게 나타났다(Table 4-12).

자간전증 이환 임부의 조산 발생에 대한 비만과 치주염의 영향을 확인하기 위해, 연령, 산과력(첫 출산 연령, 과거 출산 여부, 과거 유산 및 조산 경험), 건강행태(임신 전 흡연 및 음주 여부, 임신 전 운동 경험), 구강건강행태(치간관리 여부, 임신 전 1년 이내 치면세마 여부)를 공변량으로 선정하여 다변량 분석을 수행한 결과는 Table 4-13과 같았다. 모든 모형(Model 1-5)에는 연령이 공통적인 공변량으로 포함되었고, 공변량의 특성에 따라 치주염만 존재하는 임부에서의 조산 발생에 대한 오즈비가 5.56-6.25로 나타났고, 비만과 치주

염 모두 존재하는 임부에서의 조산 발생에 대한 오즈비는 11.29-15.94로 나타났다. 모든 공변량을 보정한 모형(Model 5)에서 비만과 치주염 모두 존재하지 않는 임부에 비해 치주염만 존재하는 임부에게서 조산 발생 위험이 5.56배(95% CI: 1.22-25.39) 높아지는 것으로 나타났고, 비만과 치주염 둘 다 존재하는 임부의 경우 조산 발생의 위험이 15.94배(95% CI: 3.31-76.71) 높아지는 것으로 확인되었다(Table 4-13). 치주염은 존재하지 않으나 과체중 및 비만인 임부는 조산 발생의 위험이 유의하게 높게 나타나지는 않았다.

Table 4-9. Distribution of demographic information and obstetric information based on periodontitis* and obesity† (n=328)

Variables	Co-existence of periodontitis and obesity (n [%])				p-value‡
	Neither overweight/obesity nor periodontitis (n=215)	Only periodontitis (n=49)	Only overweight/obesity (n=37)	Both overweight/obesity and periodontitis (n=27)	
Age (yrs)	32.63 ± 3.70 (24-47)	33.22 ± 3.00 (27-40)	33.24 ± 4.54 (23-43)	34.33 ± 4.45 (25-43)	0.131
Age at first delivery (yrs)	31.19 ± 3.39 (24-41)	31.47 ± 3.61 (25-40)	31.78 ± 3.44 (24-40)	33.07 ± 4.48 (25-43)	0.066
Delivery experience					
No	96 (44.7)	22 (44.9)	17 (45.9)	10 (37.0)	0.888
Yes	119 (55.3)	27 (55.1)	20 (54.1)	17 (63.0)	
History of abortion					
No	136 (63.3)	24 (49.0)	21 (56.8)	20 (74.1)	0.129
Yes	79 (36.7)	25 (51.0)	16 (43.2)	7 (25.9)	
History of preterm birth §					
No	171 (79.5)	30 (61.2)	27 (73.0)	20 (74.1)	0.058
Yes	44 (20.5)	19 (38.8)	10 (27.0)	7 (25.9)	

Number (%) was presented except for age and age at first delivery.

Age and age at first delivery are presented as mean ± SD (range).

*Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL ≥ 4.0 mm not on the same tooth.

†Overweight and obesity was defined as ≥ 23 kg/m².

‡Determined from the Chi-square test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.

§Preterm birth was defined as < 37 weeks.

Table 4-10. Distribution of health behavior variables based on periodontitis* and obesity† (n=328)

Variables	Co-existence of obesity and periodontitis (n [%])				P-value‡
	Neither overweight/obesity nor periodontitis (n=215)	Only periodontitis (n=49)	Only overweight/obesity (n=37)	Both overweight/obesity and periodontitis (n=27)	
Smoking before pregnancy					
No	203 (94.4)	43 (87.8)	34 (91.9)	23 (85.2)	0.191
Yes	12 (5.6)	6 (12.2)	3 (8.1)	4 (14.8)	
Weekly alcohol consumption before pregnancy					
No	116 (54.0)	22 (44.9)	20 (54.1)	14 (51.9)	0.014
Less than once	80 (37.2)	15 (30.6)	16 (43.2)	7 (25.9)	
Once or more	19 (8.8)	12 (24.5)	1 (2.7)	6 (22.2)	
Weekly exercise before pregnancy					
No	137 (63.7)	33 (67.3)	17 (45.9)	15 (55.6)	0.470
1~2 times	54 (25.1)	12 (24.5)	14 (37.8)	8 (29.6)	
≥ 3 times	24 (11.2)	4 (8.2)	6 (16.2)	4 (14.8)	

*Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL ≥ 4.0 mm not on the same tooth.

†Overweight and obesity was defined as ≥ 23 kg/m².

‡Determined from the Chi-square test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.

Table 4-11. Distribution of oral health behavior variables and dental care utilization variables based on periodontitis* and obesity† (n=328)

Variables	Co-existence of obesity and periodontitis (n [%])				<i>p</i> -value‡
	Neither overweight/obesity nor periodontitis (n=215)	Only periodontitis (n=49)	Only overweight/obesity (n=37)	Both overweight/obesity and periodontitis (n=27)	
Flossing or interdental brushsing					
Yes	84 (39.1)	10 (20.4)	16 (43.2)	6 (22.2)	0.028
No	131 (60.9)	39 (79.6)	21 (56.8)	21 (77.8)	
Scaling within one year before pregnancy					
Yes	68 (31.6)	20 (40.8)	14 (37.8)	7 (25.9)	0.471
No	147 (68.4)	29 (59.2)	23 (62.2)	20 (74.1)	

Number (%) was presented.

*Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL \geq 4.0 mm not on the same tooth.

†Overweight and obesity was defined as \geq 23 kg/m².

‡Determined from the Chi-square test for categorical variables.

Table 4-12. Distribution of pregnancy outcomes based on periodontitis* and obesity† (n=328)

Variables	Co-existence of obesity and periodontitis (n [%])				P-value‡
	Neither overweight/obesity nor periodontitis (n=215)	Only periodontitis (n=49)	Only overweight/obesity (n=37)	Both overweight/obesity and periodontitis (n=27)	
Gestational age (weeks)	38.47 ± 2.51 ^{a,b} (24-41)	37.82 ± 3.01 ^{a,b} (25-41)	39.08 ± 1.30^a (35-41)	37.04 ± 3.16^b (29-40)	0.006
Preeclampsia					
No	200 (93.0)	42 (85.7)	36 (97.3)	20 (74.1)	0.003
Yes	15 (7.0)	7 (14.3)	1 (2.7)	7 (25.9)	
Spontaneous preterm birth[§]					
No	204 (94.9)	47 (95.9)	37 (100.0)	25 (92.6)	0.486
Yes	11 (5.1)	2 (4.1)	0	2 (7.4)	
Preterm birth in women with preeclampsia					
No	211 (98.1)	44 (89.8)	36 (97.3)	22 (81.5)	< 0.001
Yes	4 (1.9)	5 (10.2)	1 (2.7)	5 (18.5)	

Number (%) was presented except for gestational age.

Gestational age is presented as mean ± SD (range).

*Periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL ≥ 4.0 mm not on the same tooth.

†Overweight and obesity was defined as ≥ 23 kg/m².

‡Determined from the Chi-square test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.

§Preterm birth was defined as < 37 weeks.

^{a,b}Determined from the Scheffe post-hoc test.

Table 4-13. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of obesity and periodontitis for preterm birth in women with preeclampsia (n=328)

Model	Co-existence of periodontitis and obesity	Adjusted OR	95% CI
Model 1	Neither overweight/obesity nor periodontitis	Reference	-
	Only periodontitis	6.12	1.57 – 23.81
	Only overweight/obesity	1.49	0.16 – 13.72
	Both overweight/obesity and periodontitis	12.61	3.08 – 51.59
Model 2	Neither overweight/obesity nor periodontitis	Reference	-
	Only periodontitis	5.71	1.38 – 23.63
	Only overweight/obesity	1.44	0.15 – 13.74
	Both overweight/obesity and periodontitis	15.68	3.52 – 69.76
Model 3	Neither overweight/obesity nor periodontitis	Reference	-
	Only periodontitis	5.99	1.49 – 24.07
	Only overweight/obesity	1.64	0.18 – 15.37
	Both overweight/obesity and periodontitis	13.02	3.11 – 54.47
Model 4	Neither overweight/obesity nor periodontitis	Reference	-
	Only periodontitis	6.25	1.56 – 25.01
	Only overweight/obesity	1.68	0.18 – 15.68
	Both overweight/obesity and periodontitis	11.29	2.68 – 47.49
Model 5	Neither overweight/obesity nor periodontitis	Reference	-
	Only periodontitis	5.56	1.22 – 25.39
	Only overweight/obesity	2.08	0.20 – 21.24
	Both overweight/obesity and periodontitis	15.94	3.31 – 76.71

All the models were adjusted for age as a continuous variable. Model 1 was adjusted for age.

Model 2 was adjusted for age and obstetric information (age at first delivery, delivery experience, history of abortion and preterm birth).

Model 3 was adjusted for age and health behaviors (smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, weekly exercise before pregnancy).

Model 4 was adjusted for age and oral health behaviors & dental care utilization (flossing or interdental brushing and scaling within one year prior to pregnancy).

Model 5 was adjusted for age, age at first delivery and delivery experience, history of abortion and preterm birth, smoking before pregnancy, weekly alcohol consumption before pregnancy, weekly exercise before pregnancy, flossing or interdental brushing, and scaling within one year prior to pregnancy.

제 5 장 고 안

전 세계적으로 높은 유병률을 보이는 비만 및 치주염과 여러 전신질환 간 연관성을 확인한 연구가 보고되면서, 이 두 건강상태 간 연관성에 대한 연구가 수행되어 왔다. 가임기 여성은 임신기에 급격한 호르몬 변화를 겪게 되므로 비만과 치주염 간 연관성에도 변화가 있을 것이라 생각되었다. 또한, 여러 선행연구를 통해 비만과 치주염이 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생과 같은 고위험 임신에 영향을 미치는 가능성에 대해 보고되어 왔다(Lopez et al., 2002; Yu et al., 2006; Jeyabalan, 2013; Kumar et al., 2013). 여러 역학적 선행연구를 바탕으로 비만과 치주염, 그리고 고위험 임신 간 연관성을 고려해봤을 때, 비만과 치주염이라는 주요 위험인자가 동시에 존재하는 경우 고위험 임신 발생에 기여하는 정도에 대한 의문을 가지게 되었다. 이에 이번 연구에서는 임신 전 비만상태와 임신기 치주조직 상태 간 연관성을 확인하고, 이 두 가지 위험요인이 존재하는 경우 자간전증으로 인한 조산 발생에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

이번 연구에서는 임부의 비만 상태와 임신기 치주염 간 연관성을 확인하기 위하여, 임신 중기의 임부 328명을 대상으로 전향적 코호트 연구를 수행한 결과, 임신 전 과체중 및 비만인 임부는 정상 체중 임부에 비해 치주염 발생 위험이 4.04배(95% CI 2.07-7.89) 더 높아지는 것을 확인하였다(Table 4-4). 이는 연령, 산과력, 건강행태, 구강건강행태를 모두 공변량으로 보정한 결과이었고, 저체중 임부에서는 치주염과의 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 여러 선행연구 결과와 동일하며(Dalla Vecchia et al., 2005; Genco et al., 2005; Saito et al., 2005; Ekuni et al., 2008; Khader et

al., 2009; Pataro et al., 2012), 흥미롭게도 남성보다 여성에서 비만과 치주염 간 연관성이 더욱 강력해지는 것을 알 수 있었다. Saito 등(2005)은 일본 여성 584명을 대상으로 비만 상태와 치주조직 상태 간 연관성에 대한 연구를 실시하였고, 경구포도당부하시험의 보정 결과 비만은 깊은 치주낭과 관련이 있었다. Dalla Vecchia 등(2005)은 브라질 남부에서 30-65 세 706명을 대상으로 연구를 수행한 결과, 인구통계학적, 행동 및 기타 변수를 보정한 후 비만(BMI \geq 30 kg/m²) 여성은 정상 체중 여성보다 치주염을 가질 위험이 유의하게 높았음을 보고하였다(OR=2.1). Pataro 등(2012)은 브라질에서 18-65 세 여성 594명을 대상으로 비만 상태와 치주염 간 연관성을 확인한 결과, 과체중 및 비만 여성은 정상 체중인 여성에 비해 체질량지수에 따라 1.17-1.89의 오즈비를 갖는 것으로 보고하였다. 이는 연령, 교육수준, 혼인상태, 흡연, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등을 고려한 결과였다. 이번 연구 결과에 따르면, 모든 다변량 로지스틱 회귀 모형에서 과체중 및 비만과 치주염 간 유의한 연관성(OR=3.51-4.04)을 확인하였다(Table 4-4). 여성에 초점을 둔 이전 연구 결과와 비교하여, 과체중 및 비만과 치주염 사이의 더 강한 연관성을 확인할 수 있었다.

최근 선행연구에서는 지방조직(adipose tissue)이 많은 면역조절인자(immune-modulatory factor)를 분비하는 중요한 역할을 수행하고, 체내 대사 및 혈관 생물의 조절에 중요한 역할을 한다고 보고해왔다(Trayhurn and Wood, 2004; Ritchie, 2007; Hajer et al., 2008). 지방세포, 지방선구세포 및 대식세포를 포함하는 지방세포는 아디포카인(adipokine)으로 알려진 50개 이상의 생리활성물질을 분비한다(Kershaw and Flier, 2004; Ritchie, 2007). 아디포카인은 호르몬 유사

단백질(hormone-like proteins), classical cytokines, 혈관지혈(vascular hemostasis) 관련 단백질, 신생혈관 생성(angiogenesis)의 촉진제, 급성기 반응제(acute-phase respondents)와 같이 매우 다양한 역할을 한다(Pischon et al., 2007). 이는 치주질환과 직접 관련이 있을 수 있으며(Saito et al., 2001), 치주조직에 직접 악영향을 미칠 수 있다(Saito and Shimazaki, 2007).

또한 임신은 면역체계에 대한 임신 관련 호르몬의 영향으로 전신적 염증에 대한 숙주의 감수성을 증가시킬 수 있으므로(Boggess and Edelstein, 2006; Palm et al., 2013), 비만과 치주염 간 연관성을 더욱 높이게 될 것이다. 임신 중에는 에스트로겐 및 프로게스테론의 수준이 증가하며, 이는 치주낭깊이와 치주탐침 시 출혈이 증가하는 임신성 치은염을 악화시키는데 기여하게 된다(Loe and Silness, 1963). 비만 상태, 임신 여부, 그리고 치주조직 상태의 관계를 고려했을 때, 비만과 임신은 치주질환의 발생과 진행에 시너지 효과(synergistic effect)를 일으킬 것이라 사료된다. 그러므로 임신 전 비만 여성은 정상 체중의 여성보다 임신기에 겪는 치주염에 대한 위험을 더욱 높게 가질 수 있다.

임신기 치주질환은 고위험 임신 발생을 일으키는 위험인자가 될 수 있다(Lopez et al., 2002; Boggess et al., 2003; Canakci et al., 2004; Jarjoura et al., 2005; Haberle, 2011; Kumar et al., 2013). 치주조직 상태와 고위험 임신 발생 간 연관성은 여러 연구에서 확인되었다. 이번 연구에서도 비만 여부와 상관없이 이전 연구와 동일한 결과를 확인할 수 있었다. Offenbacher 등(1998)은 치주조직 염증과 태아성장 문제 간 연관성을 설명하는 메커니즘에는 치주병원균, 염

증매개물질 및 지질다당체(LPS)와 같은 박테리아 산물의 태아태반 단위로의 전이를 포함할 수 있다고 제안하였다. 또한, Boggess 등(2003)은 임신기 활동성 치주질환이 있는 여성에게 치주병원성 세균이 자궁태반단위로 전이가 발생할 수 있으며, 결국 태반을 손상시키고 자간전증을 일으킬 수 있다고 설명하였다.

또한 비만은 자간전증 및 조산 발생에 기여하는 가장 큰 원인이며, 잠재적으로 수정 가능한 위험요인 중 하나이다(Torloni et al., 2009). Cnattingius 등(2013)은 산모의 과체중 및 비만이 조산 발생에 대한 위험을 높일 수 있다고 보고하였다. 모체의 비만 상태는 아디포카인의 생산과 전염증성 사이토카인의 전신적 분비를 증가시킴으로써 염증을 더욱 유발시킬 수 있다(Ramsay et al., 2002). 비만 상태에서 발생하는 임신 관련 특정 합병증 또한 조산을 유발할 수 있다(Parker et al., 2014). 임신 전 비만 및 조산 발생의 잠재적 매개는 비만 여성에서 나타나는 임신기 고혈압성 장애, 용모양막염, 임신성 당뇨병 및 기타 질환 등에 의해 이루어질 수 있다 (Berkowitz et al., 1998, Galtier-Dereure et al., 2000, Goldenberg et al., 2008). 그러나, Ehrenberg 등(2009)는 모체 비만과 자연 조산 간 연관성에 대해 반대의 결과를 보고하였으며, 이러한 결과는 작은 크기의 표본수 또는 조산의 정의로 인해 나타나는 차이에 기인한 것이라고 설명하였다. 또한 이번 연구에서는 비만 상태와 자간전증으로 인한 조산 발생 간 유의한 연관성을 확인하지 못하였는데, 이러한 결과는 과체중 및 비만의 정의 차이와 이전 연구와는 다른 인구집단에 대한 결과로 부분적으로 해석이 가능할 것이라 생각된다.

이번 연구에서 비만과 치주조직 염증이라는 두 가지 위험인자를

보유하고 있는 여성에게서 치주염만 존재하는 여성보다 자간전증이 있는 임부의 조산 발생에 대한 위험이 더욱 높게 나타났다(Table 4-13). 비만은 조산과 같은 비만 관련 모성장애를 통해 전신적 문제로 인한 조산 발생(medically indicated preterm birth)의 위험을 어느 정도 증가시킬 수 있다(Nohr et al., 2007; Khatibi et al., 2012). 또한 Goldenberg와 Culhane (2005)은 기존 위험인자의 결과로 임신 전 염증상태가 조산 발생에 대한 위험을 높이고, 이러한 조산은 전신적 염증상태가 증가됨으로써 발생하는 결과라고 설명하였다. 치주염이 만성 전신적 염증반응을 일으킬 수 있다고 가정할 때, 임신 전 비만은 치주염을 통해 조산 발생의 위험을 증가시킬 수 있다는 것은 생물학적으로 가능한 기전으로 사료된다. 그러므로 임신 전 비만 상태는 치주염이 존재하는 임부에서의 전신적 염증 발생에 시너지 효과를 일으킬 수 있으며, 이는 자간전증이 있는 임부의 조산 발생에 대한 위험을 증가시킬 것으로 판단된다.

지금까지 비만과 치주염의 연관성, 그리고 비만 혹은 치주염과 자간전증, 조산 및 저체중아 출산의 고위험 임신 간 연관성을 확인한 연구에서는 각기 다른 임상적 치주염의 정의를 사용하였다. Page와 Eke (2007)는 치주염의 분류 기준을 임상적 치주조직 부착상실수준(CAL)이 4.0 mm 이상인 독립적 부위가 2군데 이상인 상태 혹은 치주낭깊이(PD)가 5.0 mm 이상인 독립적 부위가 2군데 이상인 경우로 정의하였으며, 치주염의 분류 기준 값의 작은 차이는 위험비에 큰 결과 차이를 초래할 수 있다고 설명하였다. 대다수 역학적 연구에서는 임상적 치주조직 부착상실수준 혹은 치주낭깊이와 같은 임상적 치주지표를 측정하여 치주조직 상태를 평가하였는데, 치주조직 감염을 일으키는 치주병원균의 양과 분포를 고려한 연구는 많지 않

았다. 그러므로 이번 연구에서는 치주조직 상태를 평가하기 위해 치주병원균의 양과 분포를 고려하는 세균학적 치주지표를 활용하여 비만 상태와 치주조직 상태 간 연관성을 확인하고자 하였다.

이번 연구에서는 주요 치주병원균 6종인 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* 에 대한 정량분석을 실시하여 임신 전 비만 상태에 따른 임부의 치주병원균의 분포를 확인하였다. 만 35세 이상의 고위험 임부군에서 임신 전 비만 상태와 임신기 치주병원균의 양 간 연관성 확인을 위해, 공변량의 특성에 따라 보정을 달리한 모든 모형에서 임신 전 과체중 및 비만 임부는 정상 체중 임부에 비해 *P. gingivalis*의 양이 2.57-2.88배 유의하게 더 높은 것으로 나타났다(Table 4-7). 구강건강행태를 보정한 모형에서 과체중 및 비만 임부는 정상 체중 임부에 비해 *P. intermedia*의 양이 2.85배(95% CI: 1.12-7.24) 더 높게 나타났다(Table 4-7). *P. gingivalis*는 대표적인 치주병원균으로 알려져 있고(Mysak et al., 2014), 심혈관계 질환, 당뇨병, 비만 및 고위험 임신 발생과 같은 심각한 전신질환과의 연관성에 대한 여러 역학적 근거가 존재한다(Dasanayake et al., 2003; Chi et al., 2004; Campus et al., 2005; Nishimura et al., 2006).

비만은 면역기능장애와 관련이 있는 것으로 보고되어 왔는데, 비만 상태인 개체 내에서 전염증성 사이토카인이 검출되며, 이는 염증 반응의 조절 이상을 뜻한다(Lamas et al., 2004; Smith et al., 2007). Amar 등(2007)은 마른 마우스에 비해 식이유도비만 마우스에서 *P. gingivalis*의 양이 유의하게 높은 수준으로 나타났음을 보고하였고, 이는 비만인 마우스에서 구강 내 *P. gingivalis*를 제거하는 숙주의 능

력이 마른 마우스만큼 효과적이지 못하다는 것을 설명하였다. 또한, Arimatsu 등(2014)의 연구에 따르면, 구강 내 *P. gingivalis*는 인슐린 저항성 및 전신적 염증과 관련된 대사변화(metabolic change)를 일으킨다고 보고되었다. Sage 등(2017)은 *P. gingivalis*의 지질다당체(LPS)가 염증성 아디포카인 분비에 관여하는 영향을 평가하는 연구를 수행하였고, *P. gingivalis* LPS는 아디포카인 분비조절의 기능장애를 일으킴으로써 지방세포의 염증상태를 높이는 것을 입증하였다. 아디포넥틴(adiponectin)은 지방세포에서 분비되는 단백질로 항염증성 물질로서의 역할을 수행하게 되는데, *P. gingivalis* LPS에 의해 비만세포에서 분비되는 아디포넥틴의 생성이 감소하는 것을 보고하였다(Sage et al., 2017).

치주염을 일으키는 치주병원균에 대한 분석은 치주병원균과 고위험 발생 간 연관성을 확인하기 위한 여러 선행연구에서 수행되었다. Barak 등(2007)은 치주염의 주요 원인균으로 고려되는 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, 및 *A. actinomycetemcomitans*의 양을 Real-time PCR로 정량분석하여 확인한 결과, 6종의 치주병원균이 대조 산모에 비해 자간전증 산모의 태반에서 모두 유의하게 높게 나타났다고 보고하였다. 이번 연구에서는 선행연구에서 거의 확인된 바 없었던 치주병원균과 비만 상태 간 연관성을 확인하고자 주요 치주병원균 6종(*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, 및 *A. actinomycetemcomitans*)에 대하여 정량분석을 실시하였는데, 이 중 과체중 및 비만과 연관성을 보인 치주병원균은 *P. gingivalis*와 *P. intermedia*로 나타났다. 이는 기존 연구와는 다르게 치주염을 일으키는 여러 치주병원균에 대해 연령, 산과력, 건강행태, 구강건강행태를

공변량으로 보정한 다변량 분석결과이므로 기존 연구와 차별화된 점이라고 사료되며, 여러 치주병원군과의 연관성에 대해서는 향후 연구에서 추가적으로 확인 되어야 할 것이다.

이번 연구에서는 비만 상태를 평가하기 위해 체질량지수를 사용하였다. 체지방은 일반적으로 체중과 신장을 고려하여 평가 하게 된다(Kopelman 2000). 이러한 계산법은 동일한 신장을 가진 사람의 체중 변화가 대부분 지방의 무게 때문이라는 가정에 근거한다. 체질량지수으로는 체지방량(fat mass)과 제지방량(lean mass)을 구분하지 못하지만, 이는 역학 연구에서 가장 빈번하게 활용이 되어 왔다(Kopelman 2000). 또한, 이번 연구에서는 과거의 기억에 의존하여 임신 전 비만 상태를 추정하였기 때문에 체질량지수를 사용하는 것이 기억에 의한 오류를 조금이나마 감소시킬 수 있었을 것이라 생각된다. 향후 연구에서 비만 상태를 평가하기 위해 체질량지수법(BMI)뿐만 아니라 허리둘레 측정법(W/H ratio)과 같은 다양한 방법을 적용하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 일개 대학병원에 내원한 임부를 대상으로 피험자를 모집했기 때문에 대한민국 전체 임부를 대표하기 어려워 선택편향(selection bias)을 통제할 수 없었다. 이번 연구에서의 주요 결과변수는 자간전증으로 인한 조산 발생이므로, 표본 수 측정 시 자간전증으로 인한 조산율을 고려하는 것이 더욱 적절하겠지만, 기존 연구에서 자간전증으로 인한 조산 발생을 평가한 경우가 거의 없어서, 이번 연구의 표본 수 측정을 위해 실제 활용할 수 있는 우리나라 임부의 조산율을 활용하였다. 그러나, 대학병원 산과의 특성상 타 의료기관에 비해 고위험 임부의 내

원율이 높은 편이므로(Kim, 2009), 자간전증으로 인한 조산 발생률은 전국 평균보다 높을 것으로 생각되어, 이번 연구에서 조산율을 고려한 표본 수에 따른 결과 차이는 크지 않을 것으로 사료된다. 또한, 자간전증으로 인한 조산의 발생률은 평균 10%인 조산율보다 더욱 낮으므로 이번 연구에서 주요 결과인 자간전증으로 인한 조산 발생의 임부가 매우 적었다. 결과적으로 다변량 로지스틱 회귀분석 결과 값의 신뢰구간이 넓은 편이었고, 이에 따른 결과 해석에 주의가 필요하다고 생각된다. 둘째, 연구방법의 특성상 임신 전 비만상태를 직접 측정 할 수 없었기 때문에 임부들에게 임신 전 체중과 신장에 관해 설문조사를 시행하여 체질량지수를 평가하였다. 즉, 설문응답에 근거한 체질량지수 산출로 인해 객관적인 비만 상태의 평가가 어려웠다. 또한 이번 연구에서는 비만 임부가 적었기 때문에 분석을 위해 과체중 및 비만 임부를 단일 카테고리 분류하였다. 셋째, 이번 연구에서는 치주조직 상태를 평가하기 위해 치주낭깊이(PD) 측정 없이 임상적 치주조직 부착상실수준(CAL)만 평가하였다. 임상적 치주조직 부착상실수준은 비염증성 치은퇴축을 고려하게 되므로, 이는 임상적 치주지표로서 치주조직 염증상태를 과측정하게 될 수 있다. 그러나 이번 연구에서는 대다수 젊은 연령의 임부였기 때문에 치은퇴축을 동반한 임부는 거의 없었으므로 과측정의 문제는 크지 않을 것으로 사료된다.

이러한 제한점이 있음에도 불구하고 본 연구는 전세계적으로 고위험 임신 발생에 대한 비만과 치주염의 영향(synergistic effect, joint effect)을 평가한 최초의 연구로서, 향후 고위험 임신 발생에 대한 모체의 비만 상태와 치주조직 상태의 영향을 평가하는데 기초적인 근거를 마련하였다고 판단되었다. 더욱이, 치주병원군의 감염

은 치주염 발생에 필수요인임에도 불구하고 비만과 치주염 간 연관성을 확인하고자 수행되었던 연구에서 치주조직 상태를 평가하는데 치주병원균을 고려한 연구는 많지 않았다. 이번 연구에서는 비만 상태와 치주조직 상태 간 연관성을 확인하기 위하여 주요 치주병원균 6종에 대한 분포에 따라 ‘많다’와 ‘적다’의 이분형 척도로 분류하여 세균학적 치주지표로 활용하였기 때문에 의미가 크다고 사료되었다. 향후 이번 연구의 결과를 입증하기 위한 연구를 수행하기 위해서는 치주조직 평가를 위해 임상적 치주조직 부착상실수준과 치주낭깊이를 모두 고려한 임상적 치주지표뿐만 아니라 세균학적 치주지표를 활용해야 하며, 비만과 치주염이 고위험 임신 발생에 작용하는 기전을 입증할 수 있는 대규모 역학연구가 추가적으로 수행될 필요가 있다.

제 6 장 결 론

이번 연구에서는 임신 전 비만상태와 임신기 치주조직 상태 간 연관성을 확인하고, 이 두 가지 위험요인이 존재하는 경우 자간전증으로 인한 조산 발생에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 전향적 코호트 연구 설계에 의해, 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파 수진을 위해 내원한 임신 중기 임부 중에서 본 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부 328명을 대상으로 기초 정보와 건강행태 및 구강건강행태 자기기입 설문, 치주병원균 양 평가용 치은열구액 채취 및 임상적 치주조직 검사, 조산과 자간전증 발생 여부를 포함한 산과력 정보 수집 후, 그 결과를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임신 전 과체중 및 비만인 임부는 정상 체중 임부에 비해 치주염 발생 위험이 4.04배(95% 신뢰구간: 2.07-7.89) 더 높았다.
2. 만 35세 이상의 고위험 임부군에서 임신 전 과체중 및 비만 임부는 정상 체중 임부에 비해 *P. gingivalis*의 양이 2.88배(95% 신뢰구간: 1.01-8.20) 더 많았다.
3. 비만과 치주염이라는 두 가지 위험요인을 모두 보유하지 않은 임부에 비해 치주염만 존재하는 임부에게서 조산 발생 위험이 5.56배(95% CI: 1.22-25.39) 높아졌고, 두 가지 위험인자를 모두 보유하고 있는 임부의 경우 조산 발생의 위험이 15.94배(95% CI: 3.31-76.71) 높아졌다.

결론적으로, 임신 전 과체중이거나 비만인 임부가 치주염에 이환된 경우, 자간전증으로 인한 조산 발생의 위험이 더욱 높아지는 것으로 조사되었다.

참 고 문 헌

- Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol* 2006;16:214-219.
- Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005;7:34-38.
- Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20466-20471.
- Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005;105:1084-1091.
- Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Yamazaki K. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep* 2014;4:4828.
- Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of

- women with preeclampsia. *J Periodontol* 2007;78:670-676.
- Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* 1998;9:279-285.
- Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J* 2006;10:S169-174.
- Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:227-231.
- Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005;76:418-425.
- Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M, Ozgoz M, Demir T, Dilsiz A, Yagiz H. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: A case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:568-573.
- Chi H, Messas E, Levine RA, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation* 2004;110:1678-1685.

- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013;309:2362-2370.
- Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006;77:182-188.
- Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005;76:1721-1728.
- Dasanayake AP, Russell S, Boyd D, Madianos PN, Forster T, Hill E. Preterm low birth weight and periodontal disease among African Americans. *Dent Clin North Am* 2003;47:115-125.
- Dolea C, AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. *Global Burden of Disease Working Paper*. 2003. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf. Accessed May 20, 2016.
- Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol* 2000 2012;58:10-25.
- Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Dombrowski MP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units

- Network (MFMU). Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009;113:48-52.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015;86:611-622.
- Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res* 2008;43:417-421.
- Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1-17.
- Eurostat. Health>Public health>Data>Database>Body mass index (BMI) by sex, age, and educational level (%) - collection round 2008. Available at: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>. Accessed May 20, 2016.
- Eurostat. Europe in figures, Eurostat yearbook 2010. 2010;231-234.
- Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284-2291.
- Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1242S-1248S.
- Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J*

- Periodontol 1996;67:1041-1049.
- Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76:2075-2084.
- Gilbert ES. *Manual of high-risk pregnancy and delivery*. Mosby. 2007.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- Goldenberg RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:89-90.
- Gould JB, Mayo J, Shaw GM, Stevenson DK, March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine. Swedish and American studies show that initiatives to decrease maternal obesity could play a key role in reducing preterm birth. *Acta Paediatrica* 2014;103:586-591.
- Haberle J. Role of carginic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:327-332.
- Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol* 2009;36:89-99.
- Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between

- periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol* 2014;41:869-874.
- Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, Jun JK, Jin BH, Paik DI, Bae KH. Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: a case-control study in Korea. *J Periodontol* 2011;82:1685-1692.
- Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959-2971.
- Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:513-519.
- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:875-880.
- Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev* 2013;71:S18-25.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-1318.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin*

Endocrinol Metab 2004;89:2548-2556.

Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol* 2009;36:18-24.

Khader Y, Taani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005;76:161-165.

Khatibi A, Brantsaeter AL, Sengpiel V, Kacerovsky M, Magnus P, Morken NH, Myhre R, Gunnes N, Jacobsson B. Prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:212.e1-7.

Kim JH. Recent changes in preterm birth and perinatal prognosis in one university hospital. Master's thesis, Busan, Inje University. 2009. [Korean].

Koike T, Minakami H, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato I. Recurrence risk of preterm birth due to preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:22-27.

Koo YH. Analysis of preterm birth rate based on birth certificate data: from 1995 to 2003. Master's thesis, Ulsan, University of Ulsan. 2005. [Korean].

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.

König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe:

future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. Eur J Dent Educ 2010;14 Suppl 1:4-24.

Korea Centers for Disease Control and Prevention & Ministry of Health and Welfare. Korea Health Statistics 2014: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-2). 2015:240-268.

Korean Society Of Obstetrics and Gynecology. Obstetrics. KMS. 2015.

Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ 1987;65:663-737.

Kumar A, Basra M, Begum N, Rani V, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S, Sharma S. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol Res 2013;39:40-45.

Kunnen A, Blaauw J, van Doormaal JJ, van Pampus MG, van der Schans CP, Aarnoudse JG, van Winkelhoff AJ, Abbas F. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. J Clin Periodontol 2007;34:202-207.

Kwon YE, Ha JE, Paik DI, Jin BH, Bae KH. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a

- Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol* 2011;38:781-786.
- Lamas O, Martínez JA, Martí A. Energy restriction restores the impaired immune response in overweight (cafeteria) rats. *J Nutr Biochem* 2004;15:418-425.
- Lee PR. Prevention of preterm birth: What is new?. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;91:19-28.
- Le Sage F, Meilhac O, Gonthier MP. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2017;446:102-110.
- Lockwood CJ, Huang SJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, Schatz F. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:158-164.
- Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontol Scand* 1963;21:533-551.
- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002;81:58-63.
- McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*

1985;312:82-90.

Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:562-567.

Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:590-596.

Ministry of Health and Welfare. National Children Survey. 2008.

Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001;109:34-39.

Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004;197:251-258.

Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance - Lessons from obesity. *J Dent Res*

2001;80:1690-1694.

Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, Soga Y, Iwamoto Y, Kokeguchi S, Kuroe A, Fukushima M, Nakai Y, Seino Y. Periodontal infection and dyslipidemia in type 2 diabetics: association with increased HMG-CoA reductase expression. *Horm Metab Res* 2006;38:530-535.

Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:5-14.

Odegard RA, Nilsen ST, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-955.

Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-250.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population - Based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1387-1399.

Palm M, Axelsson O, Wernroth L, Larsson A, Basu S. Involvement

of inflammation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:601-605.

Parker MG, Ouyang F, Pearson C, Gillman MW, Belfort MB, Hong X, Wang G, Heffner L, Zuckerman B, Wang X. Prepregnancy body mass index and risk of preterm birth: association heterogeneity by preterm subgroups. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:153.

Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MHNG, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig* 2012;16:727-734.

Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007;86:400-409.

Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer LA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4231-4237.

Richards W, Ameen J, Coll AM, Higgs G. Reasons for tooth extraction in four general dental practices in South Wales. *Br Dent J* 2005;198:275-278.

Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:154-163.

- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
- Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontal Res* 2005;40:346-353.
- Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 2001;80:1631-1636.
- Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007;43:254-266.
- Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *J Nutr* 2007;137:1236-1243.
- Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2013;17:1453-1463.
- Stattools. Available at: <http://www.stattools.net>. Retrived 29 May 2017.
- Torloni MR, Betran AP, Dager S, Widmer M, Dolan SM, Menon R,

- Bergel E, Allen T, Merialdi M. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:957-970.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355.
- Trogstad LIS, Eskild A, Bruu AL, Jeansson S, Jenum PA. Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1036-1038.
- Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006;113:1117-1125.
- Van Dyke TE. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol* 2000 2007;45:158-166.
- Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, Merialdi M. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2004;85:28S-41S.
- Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-648.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-1265.

WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-163.

WHO and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization, 2003. Available at: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf. Accessed May 20, 2017.

WHO. The incidence of low birth weight: an update. *Weekly Epidemiol Rec* 1984;59:205-211.

WHO Western Pacific Region. Redefining obesity and its treatment. International Obesity TaskForce, 2000. Available at: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>. Accessed May 20, 2016.

Abstract

Effect of maternal obesity and periodontitis on preterm birth among pre-eclampsia women: a prospective study

Lee, Hyo-Jin, BSDH, MSD

(Directed by Prof. Jin, Bo-Hyoung, DDS, MSD, PhD)

Department of Preventive and Social Dentistry

The Graduate School, Seoul National University

Obesity and periodontitis have a high prevalence around the world. Studies have been performed to demonstrate the association between these two health-related problems and several systemic diseases. In particular, the association between obesity and periodontitis has been reported higher in females than males. This stronger association in females could be found more clearly in

pregnant women as pregnancy may increase the host's susceptibility to a systemic inflammation by pregnancy-related hormonal influences on the immune system.

Pre-pregnancy obesity could be an important and potentially modifiable source of preterm birth (PTB) or pre-eclampsia (PE), and periodontal disease during pregnancy could also be a risk factor for adverse pregnancy outcomes such as PTB or PE. Considering the abundance of evidence supporting the association among obesity, periodontitis, and PTB, it can be inferred that obesity and periodontitis before or during pregnancy have synergistic effects on PTB. Therefore, the aim of this study was to investigate if pregnant women with both obesity and periodontitis are more strongly associated with PTB with PE than pregnant women with only obesity or only periodontitis.

This study was designed as a hospital-based study, and the study sample included 328 pregnant women from March 2009 to June 2013. Full mouth periodontal probing was taken by two trained examiner (inter-examiner Kappa value = 0.822). Periodontitis was defined as clinical periodontal attachment loss of 4.0 mm and over on 2 or more sites, not on the same tooth. The gingival crevicular fluid was collected using a sterilized paper point for quantitative analysis of *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* and *T. denticola*. The six periodontal pathogens were dichotomized as the cut-off of 75

percentile. After delivery, data on the pregnancy outcome were taken. Multivariable logistic regression analysis was performed.

After adjusting for other important co-factors, the adjusted odds ratio (OR) of periodontitis was 4.04 (95% confidence interval [CI]: 2.07–7.89) for overweight and obese women (BMI \geq 23 kg/m²). In the old age group of high-risk, obese women had 2.88 times higher (95% CI: 1.01–8.20) *P. gingivalis* compared to normal weight women. After adjusting for other covariates, pregnant women with periodontitis were 5.56 times (95% CI=1.22–25.39) more likely to have PTB with PE than women without periodontitis. The association was much stronger (OR=15.94, 95% CI=3.31–76.71) in women with both obesity and periodontitis.

Therefore, the results of this study indicate that pregnant women with both pre-pregnancy obesity and periodontitis are significantly more likely to have PTB with PE than pregnant women with only periodontitis.

Keywords: Obesity, Periodontal disease, Periodontal pathogen, Preeclampsia, Pregnancy women, Preterm birth

Student Number: 2014-31292