



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](#)

치의학석사 학위논문

만성 치주염과 알츠하이머병의
연관성에 대한 고찰

2019 년 2 월

서울대학교 대학원

치 의 학 과

이 한 솔

국문초록

만성 치주염과 알츠하이머병의 연관성에 대한 고찰

1. 목 적

알츠하이머병과 만성 치주염의 연관성을 규명하고자 진행된 다양한 연구들에서 주목하는 연관 인자들을 선별하여 각 인자가 가지는 연관성과 해당 연구의 유의성을 평가하고, 이를 기반으로 알츠하이머병과 만성 치주염의 관계를 설명할 수 있는 다양한 인자들을 정리하고 평가해 보고자 한다.

2. 방 법

“치주염”, “알츠하이머병”, “위험인자”, “염증 반응”을 핵심 단어로 선정하여 관련 논문을 선별하였다. 또한 “치주염과 알츠하이머병의 연관성”, “알츠하이머병 위험인자로써의 치주염”, “알츠하이머병에서 염증반응의 역할”을 핵심 검색어로 사용하여 염증반응을 치주염과 알츠하이머병의 연관인자로 집중한 연구들을 살펴보았다. 결과, 알츠하이머병의 진행 속도에 대한 코호트연구, 발병율에 관한 단면연구, 그리고 두 질환의 공통 발병 기작과 개별 기여인자에 주목하여 연관성을 규명하고자 진행된 연구를 포함하는 총 11개의 논문을 조사하였다.

3. 결 과

알츠하이머병과 만성 치주염의 병인기전에서 염증의 역할을 중심으로 두 질환의 연관성을 규명하고자 하는 연구들을 살펴보았다. 치주염은 유의하나, 한정적으로 알츠하이머병과 연관되어있다. 살펴본 역학 연구들에서 두 질환간의 유의한 연관성이 관찰되지만, 각각의 데이터나 가설이 완전

히 충분하게 증명된 연구는 없었고, 모든 연구들에서 가설을 지지하는 일부 데이터의 유의성만을 증명할 수 있었다.

살펴본 연구들 중 치주염은 아래의 기작으로 알츠하이머병 발병과 진행을 가속화시키는 역할을 할 수 있다.

1. 만성 치주염은 알츠하이머병의 진행속도를 가속화 시키며, 만성 치주염 환자군에서 인지능력 저하 속도의 증가가 관찰되었다. 혈청 염증성 사이토카인의 증가는 알츠하이머병의 인지능력 저하 속도의 증가와 연관성을 가지는데, 치주염 연관 병원균에 대한 항체는 염증성 사이토카인을 증가시키고, 항염증성 사이토카인을 감소시킨다.
2. 치주염 환자군에서 알츠하이머병 기작의 주요 물질인 아밀로이드 베타 전구 단백질, 인터루킨-1 베타, 보체 인자1 유전자의 발현 증가가 관찰되었다.
3. 치주염이 뇌에서 아밀로이드-베타 단백질의 축적을 유발할 수 있다.

목 차

1. 서론	1
2. 연구방법	3
3. 연구결과	4
4. 결론	11
참고문헌	13
Abstract	17

1. 서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 노년 인구의 치매에 가장 주요한 원인중 하나이다. 알츠하이머병 이환율은 연령이 증가함에 따라 증가하며, 따라서 평균 수명이 증가함에 따라 알츠하이머병 이환 인구 역시 더욱 증가할 것으로 예상된다. 알츠하이머병의 원인과 발병기전에 연관된 분자 기전이 완전히 규명되지는 않았으나, 중추신경계의 염증반응에 대한 가설이 가장 주요하게 받아들여지고 있다. 이는 말초의 감염/염증이 뇌의 염증 수준의 변화를 유발한다는 것이다. 다양한 연구들은 말초의 감염/염증이 중추신경계의 염증 수준에 영향을 미칠 것이라 추정한다.[1]

말초 감염이 알츠하이머병의 발병시기와 진행을 가속화시킨다는 사실은 이미 다양한 연구들을 통해 증명되었다[2]. 만성 치주염은 매우 흔한 말초 감염 질환으로 그람 음성 혐기성균의 감염과 C-reactive protein과 같은 혈청 염증 물질의 증가를 관찰할 수 있다. 이러한 두 질환의 발병 기작에 주목하여 최근 만성 치주염과 각종 전신질환간의 연관성을 규명하기 위한 다양한 연구들이 진행되었다.[3]

알츠하이머병의 발병이나 진행 속도를 늦추거나, 질환의 진행을 되돌릴 수 있는 새로운 치료 방법이 제안되지 않는 한 알츠하이머병의 유병율이 줄어들 것이라 기대하기 어렵다. 따라서 알츠하이머병 발병과 진행에 연관된 치료 가능한 인자를 밝히는 것은 대단히 중요하다. 현재 밝혀진 알츠하이머병의 주요한 위험인자로는 연령, 가족력, APOE ε4 유전자형이 있다.[4] 따라서 조절 가능한 위험인자의 규명은 향후 알츠하이머병 진행에 개입을 가능하게 해 줄 것이며, 이를 통해 이환율과 유병율을 감소시킬 수 있을 것이다.

만성 치주염은 치료 가능한 감염질환으로, 알츠하이머병과의 연관성이 규명된다면 알츠하이머병의 조절 가능한 위험인자로 작용할 수 있으며, 따라서 두 질환간 연관성을 밝혀내고자 하는 이와같은 시도는 향후 알츠

하이머병의 발병 예측, 예방 및 치료에 대한 발전으로 이어지는 가능성을 제시할 수 있는 의미있는 연구가 될 것이다.

이 논문에서 만성 치주염과 알츠하이머병의 발병기전에 대한 다양한 연구들을 살펴보고, 이를 통해 두 질환에서 염증의 역할, 알츠하이머병의 진행에서 치주질환의 역할을 규명하고 만성 치주염이 알츠하이머병의 발병, 진행에 기여할 수 있는 몇 가지 기전을 제안하고자 하여, 궁극적으로 알츠하이머병의 조절 가능한 위험인자로서 만성 치주염의 역할을 규명하고자 한다.

2. 연구 방법

“치주염”, “알츠하이머병”, “위험인자”, “염증 반응”을 핵심 단어로 선정하여 관련 논문을 선별하였다. 또한 “치주염과 알츠하이머병의 연관성”, “알츠하이머병 위험인자로써의 치주염”, “알츠하이머병에서 염증반응의 역할”을 핵심 검색어로 사용하여 염증반응을 치주염과 알츠하이머병의 연관인자로 집중한 연구들을 살펴보았다. 결과, 알츠하이머병의 진행 속도에 대한 코호트연구, 발병율에 관한 단면연구, 그리고 두 질환의 공통 발병 기작과 개별 기여인자에 주목하여 연관성을 규명하고자 진행된 연구를 포함하는 총 11개의 논문을 조사하였다.

3. 결과

1. 치주염과 인지저하

치주염은 노인인구에서 매우 흔한 질환이며, 알츠하이머병 환자군에서는 구강 위생 관리능력의 저하로 인해 더욱 흔하게 발생한다. 반대로 알츠하이머병은 치주염 환자군에서 발병율이 증가되어 나타난다. 치주염환자군에서 알츠하이머병의 발병 확률은 대조군의 1.69배에 달하였으며, 중증 치주염의 경우 2.98배 높은 확률을 보이며 유의한 연관성을 보였다.[5]

King's college London에서 치주염과 치매의 심도 증가, 알츠하이머병에서 인지 저하 속도 가속화의 연관성을 규명하기 위한 역학 연구를 진행하였다. 이 연구에서 6개월 동안 진행된 이 연구에서, 60명의 알츠하이머병 환자를 대상으로 코호트 연구를 설계하였고, 인지 수준과 혈중 전신염증 지표를 측정하였다. 그 결과 치주염 심도가 환자의 초기 인지 능력 수준에는 영향을 미치지 않았으나 치주염환자군에서 인지능 저하 속도의 증가가 관찰되었다. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog)에 의한 인지능 측정 결과 6개월의 추적 조사 기간 동안 인지능 저하 속도가 6배나 높게 관찰되었으며, Standardized Mini-Mental State Examination(sMMSE)를 통한 인지능 저하 속도 역시 치주염 환자군에서 유의하지는 않았지만, 동일하게 증가된 경향성을 보였다. 또한, 6개월의 추적 조사 기간 중 염증 수준의 상대적 증가 역시 치주염의 심도와 유의한 연관성을 보였다. 이 연구에 의하면 치주염은 알츠하이머병 환자의 인지 저하 속도 증가와 유의한 연관성을 보였으며, 이는 전신 염증 수준과 연관되어 연관성을 보였다.[6]

2. 치주염과알츠하이머병의매개체: 염증

알츠하이머병의 염증 기작; 알츠하이머병의 발병기작을 설명하는 주요한

가설은 염증가설이다[7]. 이 가설은 뇌에서 발생하는 자가 지속적, 진행성 염증과 이에 의한 신경변성의 축적이 알츠하이머병을 일으킨다는 것이다. 즉, 노인성 반점(; senile plaque)내 A β - amyloid 1-42 peptide (A β 42), 과인산화된 tau protein (P-Tau)에 의한 신경원섬유(; neurofibrillary tangle)의 변성, 변성 뉴런 인자등과 같은 알츠하이머병의 병리적 특성들이 염증을 유발하며[7], 이러한 병적 변화는 신경아교세포(; glial cell)에 의한 tumor necrosis factor (TNF) - α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, C-reactive protein (CRP)과 같은 염증성 사이토카인의 생성을 유발한다. 염증성 사이토카인과 CRP의 증가는 신경아교세포를 활성화하여 추가적인 A β 42, P-Tau과 염증성 분자들을 생성하며 양성 되먹임 사이클을 형성하여 염증성 인자들이 신경아교세포를 활성화하고, 신경 변성으로 이어지는 분자 경로를 활성화 하게된다.

이와 관련하여, 증가된 CRP가 다양한 인구집단에서 알츠하이머병 발병 위험성을 증가시키고[8], 인지 능력 저하를 유발하였다[9]는 결과의 연구들이 보고된바 있다. 또한, Honolulu-Asia Aging Study에서 1050명을 대상으로 시행한 case-control연구에서 높은 CRP수준은 25년 후 알츠하이머병 발병 위험을 증가시킨다고 보고하였다.[10]

말초염증과 알츠하이머병 발병; 말초에서 유래된 염증성 인자들은 다음 세 가지 기작으로 뇌내 염증인자 수준을 증가시킬 수 있다.

첫째, 뇌 안으로 유입된 염증 인자는 직접 염증성 사이토카인의 증가를 유발하거나 간접적으로 신경아교세포를 활성화하여 추가적인 염증성 사이토카인의 생산을 유발할 수 있다. 알츠하이머병의 경우 신경아교세포가 이미 감작되어있어, 말초 염증성 사이토카인의 자극에 증폭된 반응을 보이며 염증 인자를 과발현시킨다.[11]

두 번째 경로는 신경 경로로, 말초 염증에서 유발된 사이토카인이 뇌내 염증성 사이토카인을 증가시킬 수 있는 또 다른 경로이다. 말초 사이토카인은 말초 신경의 구심성 섬유를 활성화할 수 있으며, 이는 뇌 안의

사이토카인의 증가나, 말초 신경의 채널을 통한 뇌내 유입으로 이어질 수 있다. 이러한 사이토카인 농도 증가는 국소적일지라도, 뇌내 사이토카인 증가로 이어질 수 있다[12]. 따라서 이러한 작용에 의하면 구강내 염증성 물질들이 신경 경로를 통해 뇌에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

마지막으로 말초 염증성 물질이 뇌의 염증성 변화를 일으킬 수 있는 또 다른 기작은, T cell, 대식세포와 같은 염증세포의 활성화를 통해서인데, 이러한 세포들이 직접 뇌로 유입되어 염증성 증가에 기여할 수 있다.

말초감염과 알츠하이머병 발병기전; 한 연구에 따르면 전신 감염 2개월 후 알츠하이머병 환자군에서 인지능력 저하가 관찰되었다[10]. 또 다른 일관성 쌍둥이를 대상으로 진행한 연구에서, 중증 말초 감염을 경험한 개체에서 더 빠른 알츠하이머병 발병이 관찰되었고, CRP수준이 더 높은 개체에서 알츠하이머병 발병 위험율이 더욱 높게 보고되었다[10].

3. 치주질환과 전신염증

치주질환 발병기전; 치주질환은 특정 세균군과 숙주 면역 반응의 상호작용으로 나타난다. 치은에서 시작된 염증은 결합조직으로 진행되며, 낭내상피 인근 결합조직으로 염증성 사이토카인과 케모카인에 의해 다형성 백혈구, 단핵구/대식세포, T, B cell과 같은 염증 세포의 침윤이 일어난다. 이후 숙주의 파골세포 작용과 matrix metalloproteinase 작용에 의한 결합조직과 골조직의 소실로 이어진다.[13]

치주낭의 총 면적을 측정한 연구에 의하면, 중등도-중증 치주염을 가진 단일 개체에서 염증성 치주낭의 총 면적은 약 8 to 20 cm²에 이렀는데, 이는 염증성 치주낭이 매우 주요한 염증-병원성 물질의 공급원이 될 수 있음을 의미한다. 30-90세 사이의 성인 인구의 약 35%정도가 치주염에 이환되어있으며, 치주염 유병율은 연령의 증가와 함께 대략 50%까지 증가할 수 있다[14].

따라서, 만성 치주염은 매우 주요한 말초 염증 공급원으로 작용할 수 있다.

숙주-병원균 상호작용; 치주낭내 세균은 복잡한 생태계인 dental biofilm(;균막)내에 존재하며, 이는 미생물과 그 연관 물질이 다당류, 단백질, 무기질등의 세포외 기질에 묻혀있는 형태로 존재한다. Dental biofilm내 존재하는 세균의 종류는 위치와 개인에 따라 차이를 보인다. 건강한 환자의 치주 세균 종은 그람 양성 호기성균이 주류를 이룬다. 반면, 치석 유발 치은염에서 50%의 세균은 그람 양성이며, 염증도가 증가함에 따라 그람 음성균의 비율도 점차 증가한다.

치주염의 주요 원인균은; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, 등이 있는데, 이중 *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*의 경우 조직 침투가 가능하다. 치주염 원인 세균과 부산물은 순환계에 유입되어, 균혈증, 세균 부산물의 전신적 전파로 이어진다.[15]

치주염 원인균의 작용기작; 치주염 연관 균은 치주낭내에서 순환계와 신경조직 유입을 통해 주요한 전신적 영향을 미치는데, 그 기작은 다음과 같다.

1. 치주염 원인균은 인접 신체 강으로 침범하여 병원성을 나타낼 수 있다.
2. 세균과 그 부산물은 흡인되어 호흡기계 질환을 유발할 수 있다.
3. 치주염 원인균은 전신 순환계로 유입되어 먼 부위에 정착할 수 있다.
4. 세균성 내독소와 그의 세균성 부산물(병원자)는 전신 순환계에 유입되어 먼 부위에서 병적 작용을 유발할 수 있다.
5. 치주염 연관균은 숙주 반응을 통해 전신적인 영향을 미칠 수 있다. 세균 감염시 숙주는 사이토카인과 같은 다양한 인자를 생산하고, 다양한

염증성 전신 질환의 기반을 제공한다.

6. *Treponema denticola*는 직접 조직 침투를 통해 먼 부위에 정착, 병원성을 나타낼 수 있다.

치주감염과 염증반응; 치주낭은 하나가 많게는 3억개의 미생물을 포함할 수 있다. 대부분 그람 음성균으로 구성된 치주염 원인균은 균혈증, 내독소혈증과 다양한 병원 요소들의 순환계 유입을 통해 전신적 영향을 미친다.

균혈증은 치주염 환자에서 치실 사용, 양치, 저작과 같은 일상 작용을 통해 유발될 수 있다. 또한, 치주염 원인균은 원발 부위에서 병원 작용을 할 수도 있다. 대부분의 치주질환 병원균종은 숙주 기저막을 분해할 수 있는 단백질 분해 효소를 분비하며, 전신 순환계에 유입될 수 있다. 치주염 원인균 중 *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*는 조직 침투가 가능하며, 원발부위에서의 발견이 보고되었다.[16]

내독소는 치석에서 흔히 발견되며, 치주질환에 이환된 치아의 치근에서도 발견될 수 있는데[17], 치과 치료뿐 아니라 일상적인 치아 관리 과정에서 순환계로 유입될 수 있다. 중증 치주염 환자군의 40%에서 내독소 혈증이 보고되었다.[18] 그외에, 내독소 혈증은 TNF- α , IL-6, CRP [19]의 증가와 발열을 동반하는데, 이는 구강 유래 내독소 혈증이 급성 전신 반응을 유발할 수 있다는 것을 의미한다.

치주염은 염증성 사이토카인과 다른 염증 인자들의 증가를 통해 전신적 영향을 나타낼 수 있다. 많은 연구들에서 중등도-중증 치주염 환자군의 CRP 상승을 보고한다. Third National Health and Nutrition Examination Survey에 따르면, 중증 치주염 환자군에서 정상 환자군에 비해 유의하게 높은 CRP 수치를 보였다(mean, 4.5 vs 3.3 mg/L) [20]. 치주 치료는 CRP 수치를 감소시켰으며, 이러한 경향성은 치주 치료 효과가 좋았던 환자군에서 더욱 두드러지게 나타났다. IL-1, IL-6, TNF- α 의 전신적 수준과 치주염의 연관성에 대한 연구에 따르면, 치주염 환자

군에서 더욱 높은 혈중 IL-6수치를 보고하였으며, CRP와 마찬가지로, 치주 치료 후 IL-6와 TNF- α 수치가 감소하였다. 이러한 결과는 염증성 지표가 치주 감염을 반영한다는 것을 의미한다.

4. 치주질환과 뇌 아밀로이드 부하

Amyloid- β (A β) 플라그의 축적은 알츠하이머병의 주요한 특성이나, 축적의 원인에 대해 알려진 바가 거의 없다. 사후연구에 의하면 아밀로이드 축적은 30세 부터 시작될 수 있으며, 연령이 증가함에 따라 증가한다 [21]. 따라서 알츠하이머병 증상 발현 전에 뇌 아밀로이드 축적 유발 인자와 기전을 규명한다면, 질환의 발현을 예방할 수 있는 가능성이 제시된다.

Clinical attachment loss(CAL)와 PIB-PET를 이용한 치주염 심도와 아밀로이드 축적에 대한 연구에 의하면, 아밀로이드 축적에 취약한 5 부위에서 clinical attachment loss 3mm이상 환자군에서 C-Pittsburgh compound B(PIB) retention이 유의하게 비례하며 증가되어 나타났는데, 이는 해당 부위에서의 유의한 아밀로이드 축적을 의미한다.[22]

치주염은 만성, 국소적 다균성 감염 질환으로, 국소-전신적 염증을 유발한다. 치주 유래 염증성 물질, 세균, 세균 부산물은 전신 순환과 신경 경로를 통해 뇌에 도달할 수 있으며, 뇌내 사이토카인 수준을 증가시킨다. 이러한 염증성 변화는 또한 뇌 아밀로이드 축적과 인지 능력 저하에 기여하는 것으로 보고된다.[11], [12]

다수의 동물 실험과 임상 데이터가 말초 염증과 감염이 아밀로이드 생성 증가[23]와 뇌 혈관 장벽 변화와 항체 유입을 통해[24] 뇌내 아밀로이드 부하를 증가시킨다고 보고한다.

치주염과 아밀로이드 베타 전구 단백질 발현; Abe와 동료들은 치주염 이환 치은 조직에 대한 in situ 유전자 발현 분석 연구를 통해 치주염 환

자균에서 정상환자균과 비교하여 유의한 발현 차이를 보고하였다[25]. microarray pathway frequency analyses를 이용한 또 다른 연구에서, 만성 치주염 환자균의 염증성 치은 조직에서 아밀로이드 베타 전구 단백질 (APP) mRNA 발현의 유의한 증가를 보고하였다. 만성 치주염 이환 치은 조직에 대한 transcriptome 분석과 qRT-PCR을 통해 알츠하이머병 경로 연관 유전자인 APP, IL-1b, C1QA mRNA 발현의 유의한 증가를 확인하였으며, 면역 형광 검사를 통해 염증성 치은 결합조직 내 대식세포에서 APP 국소 발현 역시 확인하였다[26].

4. 결론

만성 치주염의 전신 염증에 대한 기여와 염증의 알츠하이머병 발병, 진행에 대한 기여에 대한 위의 다양한 연구들을 살펴본 결과, 만성 치주염이 알츠하이머병의 발병과 진행의 위험인자로 작용할 수 있다고 결론 내릴 수 있다.

치주염은 만성 염증성 질환으로, 수 년동안 뇌신경 말단과 주변의 국소적 염증성 물질 증가를 유발하며, 전신적으로 염증성 사이토카인과 CRP에 속주를 노출시킨다. 치주염 유래 사이토카인은 전신 경로와 신경 경로를 통해 뇌에 유입되며, 뇌내 사이토카인 수준을 증폭시킨다. 염증성 사이토카인은 국소적으로 치주 염증에 의해, 전신적으로 치주 유래 내독소혈증에 의해 증가된다. 이렇게 생성된 사이토카인은 알츠하이머병 환자군에서 이미 감작된 신경아교세포의 작용을 증폭시켜 알츠하이머병의 진행을 가속화 할 것이다.

뇌내 염증 물질의 증가는 또한 세균의 직접적인 작용과 세균 부산물에 의해 나타날 수 있다. 치주염 원인균은 그람 음성 혐기성균으로, 내독소를 생성하여 염증성 사이토카인의 증가를 유발할 뿐 아니라, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*와 *T. denticola*는 직접 뇌 조직 침투를 통해 뇌내 염증수준을 증가시킨다. 특히 *T pallidum* 종의 경우 뇌 조직에 침투하여 만성 염증, 피질 위축, 아밀로이드 축적등을 유발하는 것으로 보고된다.[27]

결과적으로 치주염은 유의한 염증 부하의 증가를 유발하고, 이는 뇌내 염증성 물질의 증가로 이어져 궁극적으로 알츠하이머병 진행에 기여한다.

이 논문의 의의는 알츠하이머병 발병과 진행에서 치주염과의 연관성을 규명하고자 하는 것으로, 치주염이 치료 가능한 감염이라는 점을 통해 알츠하이머병의 조절 가능한 위험인자로서의 치주염을 규명하고자 하였

다. 전신 감염과 염증이 알츠하이머병의 기여인자라면, 구강을 포함한 다양한 분야의 전신 감염 방지에 초점을 맞춘 예방법과 치료법이 적용될 수 있다. 또한 치주 감염의 치료는 전신 감염과 염증의 감소를 통한 알츠하이머병 위험 인자의 감소라는 의미를 가질 수 있다. 그러한 발전은 알츠하이머병의 예방법이 전무한 현재 상태를 고려해 볼때 매우 의미있는 접근이 될 것이다.

지금까지의 연구만으로는 만성치주염이 알츠하이머병의 위험인자라고 결론 짓기에는 아직 부족함이 있다. 예를 들어 현재, 치주염의 성공적인 치료가 염증 수준을 감소시킨다고 보고되나[28], 이 사실을 알츠하이머병과 직접적으로 연결하기 위해서는 그것이 치매와 같은 전신질환의 발병을 감소로 이어진다는 결론을 낼 수 있어야 할 것이다. 또한, 살펴본 대부분의 연구들에서 실험군의 크기가 100명 이내로 너무 작았다. 최대한 많은 환경 요인이 차단된 실험 역시 추가로 진행되어야 할 것이며, 장기 추적 연구를 통한 알츠하이머병의 발병 가능성에 대한 분석 역시 요구된다.

참고 문헌

- [1] McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:799 - 809.
- [2] Nee LE, Lippa CF. Alzheimer's disease in 22 twin pairs: 13-year follow-up—hormonal, infectious and traumatic factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:148 - 51.
- [3] Yucel-Lindberg T, Båge T. et al. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. 2013;15
- [4] Crous-Bou M, Minguillón C. Alzheimer's disease prevention from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017;9:71
- [5] Leira Y, Domínguez C. et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2017;48:21 - 31
- [6] Ide M, Harris M. et al. Periodontitis and Cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2016.
- [7]; Akiyama H, Barger S. et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21: 383 - 421.
- [8] Engelhart M, Geerlings I. et al. Inflammatory proteins in plasma

and the risk of dementia: the rotterdam study. Arch Neurol 2004;61:668 - 672

[9] Yaffe K, Kanaya A. et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. JAMA 2004;292:2237 - 2242

[10] Schmidt R, Schmidt H. et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu- Asia Aging Study. Ann Neurol 2002;52:168 - 174

[11] Dantzer R, Konsman JP. et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? Auton Neurosci 2000;85:60 - 65

[12] Miller A, Luheshi G. et al. Local cytokine induction by LPS in the rat air pouch and its relationship to the febrile response. Am J Physiol 1997;857 - 861

[13] Taubman M, Valverde P. et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. J Periodontol 2005; 76:2033 - 2041

[14] Albandar J. Periodontal diseases in North America. Periodontol 2002;29:31 - 69

[15] Socransky S, Haffajee A. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2002;28:12 - 55

- [16] Okuda K, Ishihara K. et al. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001;39:1114 - 1117
- [17] Daly C, Seymour G. et al. Bacterial endotoxin: a role in chronic inflammatory periodontal disease? *Journal of Oral pathology* 1980;9:1-15
- [18] Lucas V, Roberts G. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatric Dent* 2000;22:96 - 100
- [19] Ide M, Jagdev D. et al. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6. *J Periodontol* 2004;75:420 - 428
- [20] Slade G, Offenbacher S. et al. Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49 - 57
- [21] Kok E, Haikonen S. et al. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann. Neurol.* 2009;65:650-657
- [22] Kamer A, Pirraglia E. et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2005;36:627 - 633
- [23] Weintraub M, Bisson C. et al. Imatinib methane sulfonate

reduces hippocampal amyloid-beta and restores cognitive function following repeated endotoxin exposure. *Brain Behav. Immun.* 2003;33:24-28

[24] Erickson M, Hartvigson P. et al. Lipopolysaccharide impairs amyloid beta efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood-brain barrier. *J. Neuroinflammation* 2012;9:150-165

[25] Abe D, Kubota T. et al. Altered gene expression in leukocyte trans-endothelial migration and cell communication pathways in periodontitis-affected gingival tissues. *J Periodontal Res* 2011;46:345 - 353

[26] Kubota T, Maruyama S. et al. Amyloid beta(A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Archives of oral biology* 2014;59:586-594

[27] Riviere G, Riviere K. et al. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:113 - 118

[28] Taylor B, Tofler G. et al. Full mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res.* 2006;85:74 - 78

Abstract

Review on association between chronic periodontitis and Alzheimer's disease

Lee, Han-Sol

Department of Dentistry

The Graduate School

Seoul National University

1. Objective

In this review, I aimed to determine the association between chronic periodontitis and Alzheimer's disease (AD). I selected possible common risk factors and reviewed the association of each factors evaluating their association to both disease and the research validity.

2. Method

I searched studies first using "Periodontitis", "Alzheimer's disease", "Risk factor", "Inflammation" as keywords then narrowed the results using the following phrases: "the association between periodontitis and Alzheimer's disease", "Periodontitis as risk factor of Alzheimer's disease", "Role of inflammation in Alzheimer's disease". As a result, I sorted out 11 studies focusing on the common pathogenic pathways, shared risk factors, a cohort study on the effect on the progress of AD, cross sectional studies on prevalence.

3. Result

I evaluated studies on the association between AD and

periodontitis focusing on the role of periodontitis as a risk factor for AD. As a result, periodontitis has a significant but limited association with AD. Although all the selected studies showed association between the two diseases, none were able to provide full dimension of the association, providing partially significant data or data with positive relation but lacking significance.

Periodontitis can contribute to AD pathogenesis and progress by the following mechanisms.

1. Chronic periodontitis increases AD progress rate and cognitive decline rate. An increase in the level of serum inflammatory cytokines is associated with increased cognitive decline rate in AD patients and increased levels of antibodies against periodontal pathogens lead to increased pro-inflammatory cytokines and decreased anti-inflammatory cytokines.

2. Patients with periodontitis showed upregulated in AD associated molecules such as amyloid beta precursor protein, Interleukin-1, complement component 1

3. Periodontitis can cause increase in amyloid beta load in brain.