



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

치주염, 치주병원균 및
전신건강지표 간 연관성:
병원기반 건강검진 수검자를 중심으로

2019년 2월

서울대학교 대학원
치의과학과 예방치과학 전공
박 지 아

치주염, 치주병원균 및
전신건강지표 간 연관성:
병원기반 건강검진 수검자를 중심으로

The association between periodontitis,
periodontopathogens and health screening:
focused on the examinees of
hospital-based health screening program

지도교수 진 보 형

이 논문을 치의과학박사 학위논문으로 제출함

2018년 10월

서울대학교 대학원

치의과학과 예방치과학전공

박 지 아

박지아의 치의과학박사 학위논문을 인준함

2018년 12월

위 원 장 (인)

부위원장 (인)

위 원 (인)

위 원 (인)

위 원 (인)

국문 초록

치주염, 치주병원균 및 전신건강지표 간 연관성: 병원기반 건강검진 수검자를 중심으로

서울대학교 대학원
치의과학과 예방치과학 전공
(지도교수: 진보형)

박 지 아

치주염은 대표적인 구강상병으로 치주병원균과 숙주면역체계 등의 상호작용으로 발생한 지속적인 면역염증반응이 치조골 등 치아주위조직의 파괴를 유발하는 만성염증질환이다. 치주염의 병태기전에 *Porphyromonas gingivalis* 등 치주병원균과 그 내독소, 염증성 사이토카인이 중요한 역할을 하며, 이 국소적 염증매개물질들이 전신염증에 영향을 주어 비만이나 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등 여러 전신질환과 상호작용하는 것으로 알려져 있다. 따라서 치주질환과 전신건강 간 상호관리가 중요하므로 치주질환과 전신건강의 연관성을 다각도로 평가할 필요가 있다. 그래서 이번 연구는 치주염 및 치주염의 발생과 진행에 관여하는 치주병원균과 전신건강상태를 반영한 다양한 전신건강지표 간 연관성을 평가하고, 치주염 이환 여부와 치주병원균 분포를 조합한 복합치주지표를 활용하여 종합적 치주건강상태와 전신건강지표 간 연관성을 평가하고자 하였다.

2013년 3월부터 2105년 3월까지 서울대학교 건강증진센터에서 종합건강검진과 별도의 구강검진을 받은 총 237명을 연구대상자로 하였다. 종합건강검진에서 임상검사와 설문조사로 비만과 심혈관계 건강상태, 당뇨병 및 인슐린저항성, 골 대사, 염증 및 산화 스트레스, 영양표지자, 병력 등 7가지 주요 건강위험인자 및 전신질환(전신건강상태) 선별 자료와 흡연과 음주, 신체활동 등 건강관리습관(전신건강행동)에 관한 정보를 수집하였다. 구강검진에서는 치주염(치주건강상태) 진단검사와 구강건강인지 및 구강관리습관(구강건강행동) 설문조사를 시행하고, 치면세균막 및 치은열구액을 채취하여 실시간 유전자증폭 기술로 6종의 치주병원균 *P. gingivalis* 및 *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*을 정량분석하였다. 치주염 이환 여부와 치주병원균 양적 수준을 조합한 복합치주지표를 산출하고, 치주염 및 치주병원균, 치주염-치주병원균 복합지표의 세 가지 치주지표와 전신건강지표의 연관성을 다변량 로지스틱 및 선형 회귀분석으로 파악하였다.

여러 전신건강지표가 치주염 이환 여부, 치주병원균 6종의 양적 수준, 그리고 치주염-치주병원균 복합치주상태와 통계적으로 유의한 연관성을 나타내었다. 단일 치주염 또는 치주병원균 지표보다는 치주염-치주병원균 복합지표가 더 많은 전신건강지표와 유의한 연관성을 보였다. 종합적 치주건강상태와 전신건강지표 간 연관성의 상세한 결과는 다음과 같았다.

1. 전신건강지표 중 혈청 아포B지단백과 알칼리성 인산분해효소, 호모시스테인, 암표지자 CA-125 농도는 치주염 이환 여부와 뚜렷한 양의 연관성을, 암표지자 CA-19-9 농도와 골다공증 병력은 음의 연관성을 보였다. *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* 등 치주병원균 수준 또는 치주염-

치주병원균 복합지표와도 유의한 연관성을 보였으며, 단일지표보다 복합지표에서 연관성의 범위가 넓었다.

2. 임상적 치주염과 유의한 연관성을 보이지 않았던 여러 전신건강지표가 치주병원균 수준 또는 치주염-치주병원균 복합지표와 유의한 연관성을 보였다. 비만과 심혈관계 건강상태, 당뇨병 및 인슐린저항성 등 주요 건강위험인자는 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*와 대체적으로 양의 연관성을 보였다. 구강 외 다른 신체부위의 몇몇 질환과 종양표지자는 *F. nucleatum*과도 연관되었으며, *A. actinomycetemcomitans*는 당뇨병 등 일부 지표와 음의 연관성을 보였다, 이 또한 단일지표보다 복합지표와 유의한 관계를 보이는 경우가 더 많았다.
3. 성별에 따른 층화분석 결과, 성별이 치주건강상태와 전신건강상태 사이에 효과변경인자로 작용하여, 남녀에서의 그 연관성 방향에 차이가 나타났다. 비만과 고지혈증 등 주요 전신건강지표들은 여성에서 양의 연관성을 보이며 그 유의성이 강해진 데 반해, 남자에서는 그 유의성이 상실되는 경향이었으며 흡연경험이 중요한 교란요인으로 작용하였다.

결론적으로, 치주염 이환 여부 및 치주병원균 수준을 조합한 복합 치주지표가 치주건강상태와 전신건강지표의 연관성을 더 적절히 설명 해주었다. 즉, 치주건강상태와 전신건강문제의 상호작용을 파악하는데 있어, 임상적 지표와 미생물학적 지표를 동시에 고려하는 것이 더 높은 예측력을 보였다.

주요어 : 건강위험요인, 건강지표, 전신질환, 치주병원균, 치주염

학 번 : 2012-22170

목 차

| | |
|--|------|
| 국문 초록 | i |
| 목 차 | iv |
| 표 목차 | v |
| 그림 목차 | viii |
| 용어 설명 | ix |
| | |
| 제1장 서 론 | 1 |
| 1. 서 론 | 2 |
| 2. 연구의 필요성 | 5 |
| 3. 연구 목적 | 7 |
| 제2장 연구 배경 | 8 |
| 1. 치주염의 병태기전, 그리고 치주병원균 | 9 |
| 2. 치주염, 치주병원균과 전신건강상태 | 11 |
| 3. 종합건강검진 자료의 활용 | 23 |
| 제3장 연구 방법 | 24 |
| 1. 연구 설계 및 대상자 선정 | 25 |
| 2. 연구 방법 | 29 |
| 제4장 연구 결과 | 49 |
| 1. 치주염 이환 여부에 따른 전신건강지표의 분포 관계 | 50 |
| 2. 치주염 이환 여부와 치주병원균 수준의 관계 | 67 |
| 3. 치주염 및 치주병원균, 치주염-치주병원균 복합지표를 포함한 치 주건강상태와 전신건강지표 간 연관성 | 72 |
| 제5장 고 안 | 94 |
| 제6장 결 론 | 110 |
| | |
| 참고 문헌 | 113 |
| Abstract | 122 |

표 목차

| | |
|---|----|
| Table 3-1. Species-specific primers and annealing temperatures for real-time polymerase chain reaction | 33 |
| Table 3-2. The items and methods of examination in the comprehensive health screening program | 35 |
| Table 3-3. Case Definitions Proposed for Population-Based Surveillance of Periodontitis | 37 |
| Table 3-4. The items and variables of the questionnaires for oral health and health habits | 39 |
| Table 3-5. The classification of health risk factors in health screening indices | 41 |
| Table 3-6. The case definition of health screening indices according to the category of health risk factors | 43 |
| Table 3-7. The multivariate regression models for the study | 47 |
| Table 4-1. The socio-demographic characteristics in participants with and without periodontitis | 50 |
| Table 4-2. The general health behaviors in health interviews in participants with and without periodontitis | 51 |
| Table 4-3. The oral health behaviors in oral examinations in participants with and without periodontitis | 52 |
| Table 4-4. The health screening indices for health risk factors about obesity in participants with and without periodontitis | 54 |
| Table 4-5. The health screening indices for health risk factors about cardiovascular abnormal conditions in participants with and without periodontitis | 56 |
| Table 4-6. The health screening indices for health risk | |

| | |
|---|----|
| factors about diabetes and insulin resistance in participants with and without periodontitis | 58 |
| Table 4-7. The health screening indices for health risk factors about bone metabolism in participants with and without periodontitis | 60 |
| Table 4-8. The health screening indices for health risk factors about inflammation and oxidative stress in participants with and without periodontitis | 62 |
| Table 4-9. The health screening indices for health risk factors about tumor markers in participants with and without periodontitis | 64 |
| Table 4-10. The past medical history and medication informations in health interviews in participants with and without periodontitis | 66 |
| Table 4-11. The correlation between clinical periodontitis parameter and the quantity of periodontopathogens according to different percentiles | 69 |
| Table 4-12. The composition of periodontal indices combined with the quantitative levels of periodontopathogens | 71 |
| Table 4-13. The association between periodontal health status and health screening indices related to obesity in multivariate model | 74 |
| Table 4-14. The association between periodontal health status and health screening indices related to cardiovascular conditions in multivariate model | 77 |
| Table 4-15. The association between periodontal health status and health screening indices related to diabetes and insulin resistance in multivariate model | 80 |
| Table 4-16. The association between periodontal health status | |

| | |
|---|----|
| and health screening indices related to bone metabolism in multivariate model | 83 |
| Table 4-17. The association between periodontal health status and health screening indices related to inflammation and oxidative stress in multivariate model | 86 |
| Table 4-18. The association between periodontal health status and health screening indices related to tumor markers in multivariate model | 89 |
| Table 4-19. The association between periodontal health status and past medical history and medication in multivariate model | 92 |

그림 목차

| | |
|---|----|
| Figure 3-1. The flow chart of the study from participants selection to data collection | 28 |
| Figure 3-2. The flow chart of statistical analyses for the association between periodontal health status and health screening indices | 48 |
| Figure 4-1. The relative amounts of six periodontopathogens according to the severity of periodontitis | 68 |

용어 설명

전신건강지표(health screening indices): 종합건강검진에서 임상검사와 설문조사를 통해 측정하는 건강관련지표로, ‘구강’ 외 다른 신체부위나 건강 전반과 관련된 지표라는 의미에서 ‘구강’ 건강과의 대조적 의미를 부각하기 위해 ‘전신’이라는 표현을 사용하였다. 아래의 건강위험요인과 전신질환의 유소견 사항 선별을 위한 지표를 총칭한다.

WHO(2005)에서 제시한 비감염성 만성질환(non-communicable diseases)의 인과적 경로(causation pathway)를 기반으로 건강이상과 질환, 그 위험요인에 대한 용어를 정리하였다. 현대사회에서 가장 중요한 문제가 되고 있는 심혈관계 질환, 암, 당뇨병 등 비감염성 만성질환에 대해서 사회경제적 수준, 유전적 요인과 같은 기저위험요인과 생활습관을 포함하는 공통위험요인, 비만, 고혈당증, 고혈압, 고지혈증 등 중간위험요인의 계층적 요인이 만성질환의 발생에 기여한다는 것으로, 이번 연구가 다루는 전신건강지표는 주로 이에 해당하는 위험요인과 질환을 검사하는 항목이다. 관련 용어에 관한 설명은 다음과 같다.

공통위험요인(common risk factor): 나이, 흡연, 음주, 신체활동 등 대부분의 비감염성질환에 기저 영향을 준다고 알려진 건강위험요인으로 생활습관이 주 내용이며, 대부분의 분석에서 교란요인으로 고려된다.

중간위험요인(intermediate risk factor): 비만, 고혈압, 고혈당증, 고지혈증과 같이 그 자체가 명확한 질환은 아니나 심혈관계 질환, 암 등의 현대사회의 대표적 질환들의 발병과 진행에 위험요인으로 작용하거나 만성적 영향으로 합병증 발생의 위험이 증가할 수 있는

건강이상상태이다.

건강위험요인 또는 건강위험인자(health risk factor): 공통위험요인과 중간위험요인을 포함하여 현대사회의 질병 발생과 진행에 위험요소가 될 수 있는 생활습관문제와 임상검사 상 건강이상상태 모두를 지칭한다. 그러나 생활습관요인은 공통위험요인으로 기술하였기 때문에, 이 연구에서 다루는 주제인 비만, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병과 일부 생화학적 지표를 포괄하여 건강위험요인 또는 건강위험인자로 기술하였다. 종종 ‘질병위험요인’으로 서술하기도 하였다.

건강이상(상태)(abnormal health condition status): 건강위험인자에 이상소견이 있는 경우를 보통 건강이상상태로 지칭하였다.

전신질환(systemic diseases): ‘구강’ 질환과 대별하기 위해서 사용된 표현으로, 특정 부위의 질환은 국소적 문제일 수 있으나, 이 연구에서 다루는 ‘치주건강상태’와 구분하기 위한 용어로서 ‘전신’질환이라는 표현을 사용하였다. 공통위험요인과 여러 건강위험요인에 의해 발생하는 심혈관계 질환, 암 등을 뜻한다.

전신건강상태 또는 전신건강문제(systemic health status): 건강위험요인, 건강이상 및 전신질환을 통틀어 부적절한 건강상태이거나 문제가 있을 경우, ‘구강’질환과 다른 문제라는 의미에서 ‘전신’이라는 용어를 사용하여 전신건강문제로 통칭하였다.

치주건강상태(periodontal health status): 이 연구의 주제인 치주염과 관련하여, 임상적 치주염 이환 여부와 치면세균막 및 치은열구액 내 치주병원균 분포의 미생물학적 치주조직상태를 포함한 치주조직건강도를 나타내는 표현이다. 전신건강상태 또는 전신건강문제와 대조되는 표현으로 사용하였으며, 세 가지 유형의 치주지표를 나타내는 상태를 포괄한다.

제1장 서론

1. 서론

만성염증질환인 치주 질환(periodontal diseases)은 대표적인 구강 상병으로, 성인의 구강건강과 밀접한 관련이 있는 질환이다. 치주 질환의 유병률은 높아 전 세계적으로 10-60%의 유병률을 보이며(Xiong et al., 2006), 국제질병부담(global burden of diseases)을 분석한 결과, 중증 치주염은 세계에서 6번째로 유병률(10.8%)이 높은 질병으로 파악되었다(Kassebaum et al., 2014). 국민건강영양조사에 따르면, 우리나라 성인의 30% 내외가 치주염에 이환된 것으로 나타났다(보건복지부 질병관리본부, 2016), 2017년 우리나라 질병 소분류별 다발생 외래 요양급여실적 현황에서 ‘치은염 및 치주 질환’은 전체 2순위로 총 1조 2,419억 원의 비용이 소요된 것으로 파악되었다(보건복지부 건강보험심사평가원, 2018).

특히, 치주염(periodontitis)은 병변이 진행됨에 따라 치주낭 형성에 서부터 치은 부착소실, 치주인대와 치조골 등 치아 지지조직의 파괴를 유발하므로, 치주염이 심화되면 치아상실로 이어질 수 있다. 그래서 치주염은 성인 치아발거의 주요 원인이며, 우리나라에서도 영구치 발거의 절반 이상이 치주 질환 때문으로 파악되었다(Ha et al., 2012). 따라서 치주 질환은 성인의 구강건강 관련 삶의 질 저하에 강력한 영향을 미치며, 사회경제적 부담 또한 상당히 큰 질환이다.

치주염은 다요인 질환으로 국소적인 구강 내 미생물, 환경 조건과 숙주의 전신 요인 등 여러 요인이 함께 관여하는데, 특히 구강 내 병원성 미생물과 숙주면역체계의 상호작용으로 발생한 지속적인 면역염증반응이 치아주위조직 파괴를 유발하며 만성염증질환의 특성을 보인다. 치주조직 주변 병원균으로 숙주에 과도한 면역 반응이 촉발되어, 면역염증세포가 모이고, 염증매개물질과 조직분해효소, 골 대사 관련 물질 등이 활성화되면서 치주조직에 파괴적 염증 과정이 진행되는 것이다.

이러한 치주염의 발병과 진행 과정에 있어 치면세균막(dental

biofilm) 내 그람음성 혐기성세균과 그 내독소(lipopolysaccharide, LPS)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 가장 잘 알려진 치주병원균인 *Porphyromonas gingivalis*는 다양한 부착인자로 숙주의 방어벽을 약화시키고, *gingipain* 등 단백분해효소로 치주 결합조직을 파괴하여 강력한 병독성(virulence)을 나타낸다. 또, 이 세균에서 유래한 LPS는 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF- α)와 같은 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 분비를 촉진시키고, 파골세포과정을 활성화시켜 치조골 파괴를 유발한다(Kong et al., 2015; Lee et al., 2018). *P. gingivalis* 외에도 구강 내 여러 세균들이 치주염의 병태기전에 관여하는데, *P. gingivalis*와 같이 소위 *red complex*에 속하는 *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* 등의 세균이 잘 알려져 있다(Socransky et al., 1998).

한편, 치주병원균과 그 LPS, 이들이 유발하는 염증성 사이토카인 등 국소적 치주염증의 다양한 염증매개물질이 발달된 치주조직 혈관을 통해 전신 염증에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다(Ebersole et al., 2003; Seymour et al., 2007; Andrukhov et al., 2011). 그 예로, 만성치주염에서 C반응단백질(C-reactive protein, CRP)과 같은 중요한 전신염증지표의 상승을 보고하였고, 다양한 염증매개물질이 비만, 제2형 당뇨병, 대사증후군, 심혈관질환 등 전신질환자에서 높은 수치를 보이기도 했다(Ioannidou et al., 2011; Esser et al., 2014).

이에 따라, 치주조직의 염증상태가 전신염증과정과 상호작용하여 전신질환이나 건강이상을 유발하거나 악화시킬 수 있을 것으로 생각하였다. 이런 가정 하에, 구강건강과 여러 전신질환 또는 건강이상 사이의 관계를 밝히고자 하는 역학연구가 매우 활발하게 진행되어 왔다(Nazir, 2017; Sabharwal et al., 2018). 많은 역학연구에서 여러 전신질환이나 질병위험요인이 치주염과 연관성을 있다는 결과를 보고하였다. 임신성 유해반응, 폐렴 등의 건강이상이나 질환은 물론이고, 비만이나 제2형 당뇨병, 대사증후군, 심혈관계 질환을 비롯한 다수의 만

성 복합성 전신건강상태가 구강 내 만성염증인 치주염과 상호작용함을 여러 연구에서 보여주었으며(Lopez et al., 2011; Nibali et al., 2013; Nazir, 2017), 이러한 연관성에 대한 임상시험들의 근거도 일부 축적되고 있다(Sabharwal et al., 2018). 그러므로 치주염은 높은 질병부담 뿐만 아니라 전신질환이나 전신건강상태와의 상호연관성 측면에서도 중요하게 다뤄야 할 질환이다.

종합해보면, 치주염을 비롯한 치주 질환과 전신질환 또는 건강이상 의 관계에 있어, '만성염증'은 이들을 연결하는 하나의 공유기전으로 설명될 수 있다. 최근에 많은 전신질환의 병태기전에 있어 핵심인자(key factor)로서 만성염증이 더욱 중요해지고 있는데(Cho et al., 2016), 이들 질환이 만성염증의 기전을 바탕으로 질병 발생과 진행에 상호작용할 수 있음을 이해하고 치주건강관리와 전신건강관리에 통합적 접근을 꾀하는 것은 중요하다.

한편, 염증기전을 공유하는 치주 질환과 여러 전신건강문제 사이에 중요한 역할을 하는 매개물이 바로 치주병원균과 이들이 촉발하는 사이토카인 같은 염증성 물질이다. 치주병원균의 병태기전으로 유발된 국소염증이 전신에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 치주병원균과 그 LPS가 구강 외 표적에 직접 작용하여 치주조직이 아닌 다양한 신체 부위에도 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다(Xiong et al., 2006; Han et al., 2015; Kato et al., 2018). 따라서 치주염과 건강이상, 전신질환 또는 기저의 질병위험요인 간 상호작용에 대해 이해하고 종합적으로 질병을 관리하기 위해서 치주병원균의 역할과 영향을 이해하고 그 관계를 상세히 파악하는 것 또한 중요하다.

2. 연구의 필요성

현재까지 치주 질환과 건강위험인자 또는 전신질환의 관계에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔으며, 치주염과 관련된 다양한 전신건강문제와 그 기전이 밝혀져 왔다. 그러나 그 관련성이 명확하게 밝혀진 질환은 거의 없고, 연구마다 결과가 상이한 경우도 많았다. 또, 우리나라와 유전적, 문화적 배경이 다른 국가들의 연구가 다수로 우리나라 사람들에게 이를 적용하는데 무리가 있거나, 우리나라 국가규모자료 등을 이용한 연구들도 측정 지표의 유형이나 개수, 또는 연구 방식에 한계점을 지닌 경우가 많다. 따라서 우리나라 국민의 건강증진을 위한 종합적 건강관리모형의 기초를 마련하기 위해서는 우리나라 사람들의 치주건강과 전신건강문제에 대한 종합적 정보 수집과 이에 대한 이해가 필요하다.

한편, 치주 질환의 발병과 진행에 중요한 치주병원균에 대해 많은 연구들이 진행되어 왔고, 치주병원균과 비만, 제2형 당뇨병, 심혈관계 질환 등 전신건강문제의 연관성에 대한 연구보고들도 상당히 많다. 그러나, 연구결과의 방향이 정립되지 않았거나 산발적인 경우가 많고, 우리나라에서는 치주 질환과 전신건강문제의 상호작용을 매개하는 위험인자로서의 치주병원균과 전신건강상태 사이의 연관성을 파악하는 연구가 부족한 편이다.

치주 질환과 전신건강을 포괄한 상호관리가 중요하므로 이를 고려한 역학연구를 설계하여 치주 질환과 전신건강의 연관성을 다각도로 평가할 필요가 있다.

이번 연구에서는 치주염과 치주병원균, 전신건강문제의 종합적인 이해를 목표로, 임상적 치주검사와 함께 미생물학적 자료를 수집하고 종합병원급 의료기관에서 수행되는 종합건강검진의 다양한 검진지표를 활용하여, 치주 질환과 전신건강의 관계를 폭넓게 파악하고자 하였다. 구강검진, 구강미생물, 건강검진자료를 통합적으로 분석하여, 전신건강문제와 치주염 간 연관성을 파악하는 동시에 치주병원균과의

연관성도 확인하여 치주병원군의 치주 및 전신질환의 매개자로서의 역할을 살피고자 하였다.

3. 연구 목적

이번 연구는 건강위험요인과 건강이상, 전신질환을 선별하는 다양한 전신건강지표를 활용하여, 치주건강상태와 전신건강상태의 연관성을 다각도로 평가하고자 하였다. 세부적 연구목표는 다음과 같았다.

첫째, 치주염과 전신건강상태를 반영한 다양한 전신건강지표 간 연관성을 확인한다.

둘째, 치주염의 발생과 진행에 관여하는 치주병원균과 전신건강지표 간 연관성을 확인한다.

셋째, 치주염 이환 여부와 치주병원균 분포를 조합한 복합치주지표를 활용하여, 종합적 치주건강상태와 전신건강지표 사이의 연관성을 확인한다.

제2장 연구 배경

1. 치주염의 병태기전, 그리고 치주병원균

만성염증질환인 치주염은 국소적인 구강 내 미생물, 환경 조건과 숙주의 전신요인 등 여러 요인이 함께 관여하는 다요인 질환이다. 특히 구강 내 병원성 미생물과 숙주면역체계의 상호작용으로 발생한 지속적인 면역염증반응이 치아주위조직 파괴를 유발한다. 치주조직 주위 병원균과 주변 요인에 대한 숙주-특이적 취약성(host-specific susceptibility)으로 숙주에 과도한 면역 반응이 촉발되어, 다양한 면역염증세포가 모이고, TNF- α , 인터루킨(interleukin, IL)-1 β , IL-6 등 염증매개물질과 기질금속단백분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)와 같은 조직분해효소, 골 대사 관련 신호물질이 활성화되면서 치주조직에 파괴적 염증과정이 진행되는 것이다. 염증성 병변이 진행됨에 따라 치주낭 형성을 비롯하여 치은 부착소실, 치주인대와 치조골 등 치아지지조직 파괴를 유발하므로, 치주염의 심화는 치아상실로 이어지기도 한다.

이러한 치주염의 발병과 진행 과정에 있어 *P. gingivalis*와 같은 치면세균막 내 그람음성 혐기성세균과 그 LPS가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 치주염의 병태기전에 가장 중요한 세균으로 알려진 *P. gingivalis*는 다양한 부착인자를 이용하여 숙주에 부착하는 동시에 숙주의 방어벽을 약화시키고, *gingipain*, MMP-9 등 여러 단백질분해효소로 치주결합조직을 파괴하며 강력한 병독성을 나타낸다. 또, 이 세균에서 유래한 LPS는 TNF- α , IL-6, IL-8과 같은 염증성 사이토카인의 분비를 촉진시키고, 파골세포과정을 활성화시켜 치조골 파괴를 유발한다(Kong et al., 2015; Lee et al., 2018).

P. gingivalis 외에도 치주조직 주변의 여러 세균들이 이와 같은 치주염의 병태기전에 관여하는 것으로 알려져 있다. 치주 질환과 밀접한 관련으로 잘 알려진 치주병원균으로는 *P. gingivalis*와 같이 소위 *red complex*에 속하는 *T. denticola*, *T. forsythia* 등이 있다(Socransky et al., 1998). Socransky 등은 치주염에 영향을 주는

정도에 따라 치은연하세균막의 세균집락을 구분하였는데, 이 3종의 세균은 치주염에 가장 핵심적인 세균집락으로서 *red complex*로 명명되었다(Socransky et al., 1998). 이 세균들은 치주염에 이환된 사람의 구강에서 더 자주 발견되고, 치주염의 진행과 심도에 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Socransky et al., 2005). 이 외에도, *orange complex*로 분류되는 *Prevotella intermedia*나 *Fusobacterium nucleatum*도 치주염의 발생과 진행에 중요한 세균이라고 여겨진다. *P. intermedia*은 주요 3종의 세균과 함께 치주조직에 대한 영향력이 큰 것으로 알려져 있으며, *F. nucleatum*은 구강에서 흔히 발견되는 통성 혐기성세균으로 주요 치주병원균 집락에 매개자 역할을 하며, 구강뿐만 아니라 다른 신체부위에서도 흔히 발견되는 세균이다(Socransky et al., 2005; Han et al., 2015). 한편, 치주염은 일반적으로 서서히 진행되는 만성질환의 특성을 보이거나 간혹 빠르게 진행되는 급진성치주염의 형태를 보이기도 하는데, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*와 그 LPS가 급진성치주염과 만성치주염 모두에 영향을 준다고 보고되었다(Henderson, 2010).

2. 치주염, 치주병원균과 전신건강상태

치주염에는 구강과 치면세균막 내 여러 세균들이 관여하는데, 치주 병원균과 그 내독소, 염증성 사이토카인 등 국소적 치주 염증의 다양한 염증매개물질들이 치주조직에 발달된 혈관을 통해 전신염증에도 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다(Ebersole et al., 2003; Seymour et al., 2007; Andrukhov et al., 2011). 만성치주염에서 CRP 같은 주요 전신염증지표가 상승함을 보고하기도 하였고, 이러한 염증매개 물질이 비만, 제2형 당뇨병, 대사증후군, 심혈관질환 등 건강에 이상이 있거나 전신질환이 있는 사람들에게서 높은 수치를 보였다 (Ioannidou et al., 2011; Esser et al., 2014).

이에 따라, 치주조직의 염증상태가 전신염증과정과 상호작용하여 건강이상이나 전신질환을 유발하거나 악화시킬 수 있을 것으로 생각하였다. 이러한 가정 하에, 구강건강과 여러 건강이상 또는 전신질환 사이의 관계를 밝히고자 하는 역학연구가 매우 활발하게 진행되어 왔다(Nazir, 2017; Sabharwal et al., 2018). 많은 역학연구에서 여러 건강이상이나 전신질환이 치주염과 연관성을 있다는 결과를 보고하였다. 임신성 유해반응, 폐렴 등의 건강이상이나 질환은 물론이고, 비만이나 제2형 당뇨병, 대사증후군, 심혈관계 질환을 비롯한 다수의 만성 복합성 전신건강상태가 구강 내 만성염증인 치주염과 상호작용함을 보여주었으며(Lopez et al., 2011; Nibali et al., 2013; Nazir, 2017), 이러한 연관성에 대한 임상시험의 근거도 일부 축적되고 있다 (Sabharwal et al., 2018). 치주염을 비롯한 치주 질환과 전신질환 또는 건강이상의 관계에서, ‘만성염증’은 이들을 연결하는 하나의 공유기전으로 설명될 수 있다. 최근에 많은 건강이상상태와 전신질환의 병태기전에 있어 핵심인자(key factor)로서 만성염증이 더욱 중요해지고 있으므로(Cho et al., 2016), 이들 질환이 만성염증 기전을 바탕으로 서로의 질병 발생과 진행에 상호작용할 수 있음을 이해하고, 치주건강관리와 전신건강관리를 통합적으로 접근하는 것이 중요하다.

한편, 염증기전을 공유하는 치주 질환과 여러 전신건강문제 사이에 중요한 역할을 하는 매개자는 치주병원균과 이들이 촉발하는 사이토카인 등의 염증성 물질이다. 치주병원균의 병태기전으로 유발된 국소 염증이 전신에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 치주병원균과 그 LPS가 구강 외 표적에 직접 작용하여 치주조직이 아닌 다양한 신체부위에도 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다(Xiong et al., 2006; Han et al., 2015). 가장 핵심적인 치주병원균인 *red complex* 3종인 *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*는 물론이고 *F. nucleatum* 등 치면세균막에 존재하는 여러 세균이 구강 외의 다른 신체부위에도 종종 발견되고 있으며, 이 세균들이 비만, 심혈관계 질환, 위장관계 장애, 임신성 부작용 등 여러 건강이상상태와 관련된다 고 보고되었다(Socransky et al., 2005; Xiong et al., 2006; Han et al., 2015; Henne et al., 2018; Kato et al., 2018). 따라서 치주염과 건강이상, 전신질환 또는 그 질병위험요인 간 상호작용을 이해하고 종합적으로 질병을 관리하기 위해서, 치주병원균의 역할과 영향을 이해하고 그 관계를 상세히 파악하는 것도 중요하다.

그러므로 이번 연구에서는 치주염 또는 치주병원균과 건강이상 또는 전신질환 간 연관성을 질병위험요인이나 전신질환 유형별로 상세히 살펴보고자 하였다.

2-1. 비만과 치주염, 치주병원균

많은 치주 질환과 전신질환의 연관성 연구는 현대사회에서 가장 중요한 문제가 되고 있는 심혈관계 질환, 암 등 비감염성 만성질환(non-communicable diseases)과 중간질병위험요인(intermediate risk factors)인 비만, 고혈당증, 고혈압, 고지혈증 등의 건강위험인자가 치주염과 어떤 관계가 있는지를 확인하는 것이었다(WHO, 2005).

그래서 여러 역학연구와 임상연구는 비만과 치주 질환이 어떤 영향을 주는 지를 밝히고자 하였다. 여러 체계적 문헌고찰 결과, 성인의 비만 또는 과체중과 치주염이 유의한 양의 연관성을 보인다고 하였다. 즉, 비만한 사람은 정상체중을 가진 사람보다 치주염 이환율이 높은 편이고, 체중증가가 치주염의 발생 위험이나 심도 증가에 영향을 줄 수 있다(Pischon et al., 2007; Suvan et al., 2011; Suvan et al., 2018). 이들 관계가 염증과정을 공유하여 염증매개물질이 관여하는지에 대해서는 연구마다 결과가 상이하여 결론을 내리기 어렵지만, 여러 연구에서 유의성이 있다고 보고하였다(Pischon et al., 2007; Suvan et al., 2018).

치주염과 비만은 주요 치주병원균이 상호 어떤 영향을 주는지 또는 치주병원균이 비만과 연관성을 보일 수 있는지를 확인하는 연구도 있었다. 핵심 치주병원균 *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*는 *red complex* 세균으로 비만이거나 당뇨병에 이환된 사람에게서 더 높은 빈도로 확인되었다(Aemaimanan et al., 2013). 건강한 일본인을 대상으로 이들 치주병원균과 비만의 연관성을 밝힌 연구 결과, 이 세균들이 치주염 이환 여부와 독립적으로 체질량지수(body mass index, BMI) 또는 허리둘레로 표현되는 비만 상태와 유의한 양의 연관성을 지니는 것으로 확인되었다. *Red complex* 세균이 있는 사람들은 비만도가 높았고, 몇 종류의 *red complex* 종이 구강 내 발견되었는지도 비만도와 상관이 있었다(Matsushita et al., 2015). 비만한 남미 여성의 치은연하세균막의 세균 분포에 관한 연구에서는 비만한

경우와 그렇지 않은 경우 치은연하세균 분포에는 뚜렷한 차이가 없었다. 그러나 치주염에 이환된 비만 여성의 치면세균막에서 치주적으로 건강하면서 비만하지 않은 여성보다 더 높은 수준의 *P. gingivalis*와 *T. forsythia*가 확인되었고, 치주염이 없더라도 비만한 경우 *P. gingivalis* 수준이 뚜렷하게 증가하는 양상이 있었다(Silva-Boghossian et al., 2018). 따라서 임상적 치주염 상태뿐만 아니라 치주병원균도 비만과 연관성을 가지며, 치주염과 비만을 연결하는 매개인자 또는 치주병원균 자체로 비만의 위험요인일 가능성이 있다.

한편, 다른 연구에서는 치주염과 비만이 염증과정에 의해 서로 영향을 준다는 가정 하에, 치주염에 이환되었거나 비만인 사람에게서 염증지표와 일부 치주병원균에 대한 항체 수준을 측정하였다. 임상적 치주낭 깊이와 BMI로 표현되는 비만 여부는 유의한 상관관계가 있었고, 치주염과 비만은 각각 염증지표 수준에 유의한 양의 영향을 미쳤으나, 치주염과 비만이 염증지표 수준을 매개로 서로에게 영향을 미치지 않는다고 나타났다. 치주병원균 수준은 살펴보면, 비만 정도에 따라서 *P. gingivalis* 항체 수준에 유의한 차이가 없었으며, *A. actinomycetemcomitans* 항체 수준은 오히려 비만 집단에서 더 낮은 경향을 보였다(Thanakun et al., 2016).

선행 연구 결과, 비만과 치주병원균이 양의 상관관계를 보여주는 경우도 있고, 상이한 결과를 보이는 경우도 있어서 비만과 치주병원균에 대한 확인이 더 필요하다.

2-2. 심혈관계 건강상태와 치주염, 치주병원균

치주 질환과 전신질환 관계 연구 중에서 가장 많은 관심을 보인 부분은 심혈관계 질환과 위험요인인 고혈압, 고지혈증, 동맥경화와 치주염의 연관성이다.

만성치주염이 고혈압, 고지혈증 그리고 이와 관련된 동맥경화의 위험과 관련된다고 보고되었다. 고혈압과 치주염의 연관성에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 중등도 이상의 치주염에 이환된 사람은 고혈압 유병률이 높았다. 그러나 전향적 연구가 부족해 그 방향성을 파악하기 힘들다고 하였다(Martin-Cabezas et al., 2016). 또한, 관련된 연구 결과들이 상이하여 이의 유의성을 발견하지 못하거나 성별이나 나이에 따라 일부 집단에서만 유의한 관계를 보이는 경우도 있었다(Kwon et al., 2011).

혈중지질농도와 치주염은 혈중 중성지방(triglyceride)과 총콜레스테롤(total cholesterol), 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)-콜레스테롤, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL)-콜레스테롤 농도 등 주요 혈중지질 수준이 치주염 이환 여부 또는 심도와 연관되었다. 미국과 우리나라의 국민건강영양조사를 이용한 역학 연구에서도 치주염 환자에서 낮은 HDL-콜레스테롤과 높은 LDL-콜레스테롤, 높은 중성지방 수준을 확인하였다(D'Aiuto et al., 2008; Kwon et al., 2011). 그리고 치주치료가 일부 혈중지질농도를 개선한다는 임상연구도 보고되었다(Fu et al., 2016).

또한, 치주염의 여러 치주병원균이 동맥경화의 발생기전에 영향을 미칠 수 있고, 여러 동맥혈관질환에 기여인자로 작용할 수 있다고 하였다(Bale et al., 2017). 동맥경화의 위험인자인 고혈압과 높은 *P. gingivalis* 항체 수준이 연관된다는 보고가 있었고(Hanaoka et al., 2013), 4종의 치주병원균 *P. gingivalis*와 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*의 양적 부담과 혈청지질농도 프로파일과의 연관성을 확인하고자 한 일본의 연구에서는 치주염과 치주병원균이

함께 존재할 때 혈청 HDL-콜레스테롤과 중성지방 수준이 달라지며, 치주병원균의 양적 부담이 혈청 HDL-콜레스테롤 수치 저하와 유의한 연관성을 가진다고 하였다(Choi et al., 2018).

혈중지질농도 이상은 혈관내피 기능장애, 혈관 산화 스트레스, 면역염증반응 등으로 동맥경화를 유발하고, 높은 혈압과 연관될 수 있으며, 심혈관계 질환의 기저요인으로 작용할 수 있다. 치주염의 염증매개물질이나 치주병원균이 이러한 병태기전에 작용하여 심혈관계 질환 위험요인과 심혈관계 질환의 발병과 진행에 영향을 줄 수 있음을 시사하고 있다.

심혈관계 위험요인과 함께 관상동맥질환, 심근경색 등 심혈관계 질환과 치주염의 관계를 확인하고자 한 고찰연구 결과, 치주염이 동맥경화성질환에 영향을 미칠 수 있다고 하였다(Lockhart et al., 2012). 최근에도 몇몇 연구에서 치주염과 심근경색의 관계가 확인되었다. 최초의 심근경색 발병과 심각한 치주염의 연관성을 밝히기 위한 환자대조군연구에 따르면, 심근경색 환자에서 방사선사진 상 진단된 심각한 치주염의 유병률이 더 높게 나타났고, 여성에서 그 유의성이 더욱 강하였다(Nordendahl et al., 2018). 심근경색 가족력과 흡연, 치주염과의 관련성을 밝힌 코호트연구에서는 심근경색 가족력이 있는 집단에서 심각한 치주염의 발병위험이 높아진다고 하였다(Yu et al., 2018). 그러나 치주치료의 결과가 심혈관계 질환을 예방할 수 있는지에 대한 근거는 없다고 하였다(Lockhart et al., 2012).

종합하면 심혈관계 건강상태와 치주염의 연관성에 대한 많은 연구 결과 대체적으로 연관성이 있다고 밝혀졌고, 치주병원균과 심혈관계 지표의 관계를 확인한 연구들도 일부 있으나, 치주염, 치주병원균, 심혈관계 건강상태의 복합적 연관성에 대한 연구는 더 필요할 것으로 보인다.

2-3. 당뇨병 및 인슐린저항성과 치주염, 치주병원균

대표적인 만성질환인 당뇨병과 치주 질환 간 상관관계에 대한 많은 연구가 수행되었다. 미국 국민건강영양조사 자료에서 치주낭 깊이와 임상적 부착소실로 평가한 치주염 이환 여부와 당뇨병 유병률 또는 내당능장애 여부가 양의 연관성을 가진다고 보고하였고(Choi et al., 2011), 우리나라에서도 유의한 연관성을 확인하였다(Kwon et al., 2011). 치주염 환자는 혈당 수치가 높고 치주염이 혈당 수치 변화에 영향을 주기도 하고, 당뇨병이 치주염의 심도와 진행 속도에 영향을 줄 수 있음이 잘 알려져 있다(Nazir et al., 2017). 치주치료의 영향을 평가한 연구결과, 비수술적 치주치료가 단기적으로 혈당을 낮추고 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c) 수치를 개선하는데 도움이 된다고 하였다(Sabharwal et al., 2018). 또, 일부 연구에서는 치주병원균과의 연관성도 분석하였는데, *red complex* 세균이 당뇨병에 이환된 사람에게서 더 높은 빈도로 확인되기도 하였다(Aemaimanan et al., 2013). 즉, 치주병원균을 당뇨병의 위험인자로 고려해 볼 수 있는 것이다.

췌장의 인슐린분비량 변화나 인슐린저항성에 의한 공복혈당이나 당화혈색소의 변화뿐만 아니라, 췌장 아밀라아제나 리파아제의 활성 등 췌장의 다양한 기능을 반영하는 수치들이 치주염 지표와 상관관계가 있다고 하였다(Miskiewicz et al., 2018). 인슐린저항성과 더불어 췌장기능이상 전반과 치주염의 연관성에 대한 가능성도 고려할 필요가 있다.

인슐린저항성의 문제로 대표되며 비만상태와 심혈관계 질환의 위험요인인 고혈압, 혈중지질농도이상을 나타내는 건강상태지표가 대사증후군(metabolic syndrome)이다. 대사증후군은 미국 성인의 21.6% (D'Aiuto et al. 2008), 중국 성인 남자의 9.8%, 여자의 17.8%로 조사되었고(Li et al. 2009), 우리나라의 30세 이상 성인의 대사증후군 유병률은 2007-2010년도 국민건강영양조사결과, 28.8%로 상대적으

로 높게 나타났다. 즉, 다수의 질병위험요인을 가지고 있는 사람들이 많으므로 보건의료와 사회적 비용부담이 크다고 할 수 있다(보건복지부 질병관리본부, 2012). 그래서 대사증후군과 치주염과의 연관성을 확인하고자 한 연구도 계속 수행되었다.

대사증후군은 비만도, 혈당, 혈압, 혈중지질농도 등 진단기준이 되는 5개 항목 중 3개 이상의 항목을 만족할 경우 진단되는데, 치주염의 유병률과 심도는 각 항목과 연관될 뿐만 아니라 대사증후군 유무와도 유의한 연관성이 있다고 보고되었다. 미국과 우리나라 국민건강영양조사 자료를 활용한 연구에서 대사증후군인 사람은 치주염이 이환된 경우가 많았다(D'Aiuto et al., 2008; Kwon et al., 2011). 또, 우리나라 일부 지역을 대상으로 한 연구에서도 대사증후군 집단에서 치주염 유병률이 더 높았고, 대사증후군과 치주염이 함께 있을 때 IL-6 등 일부 혈청 염증매개물질 수치가 더 높은 수준을 보였다(Han et al., 2011). 앞서 언급한 바와 같이, 대사증후군의 각 요소와 치주병원균의 연관성에 대한 연구들이 있고, 소수의 연구에서 대사증후군과 일부 치주병원균이 양의 연관성이 있다고 보고하였다(Hyvärinen et al., 2015). 그러나 종합적 건강상태지표인 대사증후군과 치주병원균 사이의 종합적 연관성에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

2-4. 염증 및 산화 스트레스와 치주염, 치주병원균

염증과 산화 스트레스는 여러 전신질환이나 건강위험요인과 치주 질환의 연관성을 설명하는 매개인자이다. 비만, 당뇨, 심혈관계 위험 요인과 심혈관계 질환은 염증기전과 관련되어 있고, 혈관이나 조직에 미치는 산화 스트레스 또한 질병 발생과 진행에 영향을 준다. 염증지표가 치주염 이환 여부와 심도에 따라 달라지거나, 치주치료 결과가 염증지표 수준까지 변화를 야기할 수 있는지에 관한 연구들이 진행되어왔다.

대표적인 전신염증지표인 CRP의 수준이 치주염 환자에서 더 높은지 조사하였는데, 만성신부전 환자에서 치주염이 있는 경우 혈청 CRP 수치가 유의하게 높게 나타났다(Ioannidou et al., 2011). 그러나 그 유의성에 대한 결과는 상이하여, 우리나라에서 수행된 다른 연구에서는 대사증후군과 치주염이 모두 있는 사람들과 그렇지 않은 사람들의 혈청 CRP 수준에 유의한 차이가 없었다(Han et al., 2011). 혈청 CRP 수준과 치주염의 관계에 대한 상이한 결과와 그 방향성 차이에 대해 Singer 등은 CRP로 나타나는 산화 스트레스 수준과 치면 세균막 세균에 대한 혈청 IgG 수준이 상호작용하여 그 연관성을 달라지게 한다고 설명하였다(Singer et al., 2015).

한편, 호모시스테인(homocysteine)은 심혈관계 질환의 위험인자로 여겨지는 혈장 아미노산으로 호모시스테인 수준의 증가는 혈관의 산화 스트레스를 반영하는 것으로 동맥경화나 심혈관계 장애와 관련 있으며, 다른 염증성 질환과도 관련 있다고 알려져 있다(Humphrey et al., 2008).

호모시스테인 수치와 치주염 이환 정도를 병원기반 환자대조군연구에서 비교한 결과, 만성치주염에 이환된 환자군에서 혈장 호모시스테인 수준이 유의하게 높았다(Joseph et al., 2011). 그러나 또 다른 연구에서는 호모시스테인의 농도와 만성치주염 간에 유의한 차이가 없었다(Han et al., 2011). 염증 및 산화 스트레스와 관련된 여러 지표

와 치주염의 연관성은 연구 결과가 상이한 편이고, 치주병원균과의 연관성에 대한 연구가 부족하여 좀 더 확인할 필요가 있다.

2-5. 골 대사 및 골 질환과 치주염, 치주병원균

치주염은 지속적인 면역염증반응으로 치조골 흡수를 동반하므로 골 대사 관련 물질이나 골 질환과의 관계를 고려할 수 있다. 대표적인 골 질환인 골다공증과 치주염의 연관성에 대해 방사선사진 측정으로 두 질환 간 유의성을 확인하였다(Wang and McCauley, 2016). 또, 메타분석으로 골다공증이나 골감소증이 있는 폐경기 여성은 임상적 부착상실이 유의하게 컸다고 보고하였다(Penoni et al., 2017). 골 질환이나 대사 문제 선별을 목적으로 검사하는 혈액 표지자로 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가 있다. ALP는 대표적인 간기능 검사지표인 아스파르트산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)와 함께 간 및 담도계 질환을 평가하는 지표로서 널리 사용되지만, 수치가 높을 경우 골 질환 특히, 골 분해와 관련된 골종양, 골연화증 등의 골 대사 문제를 의심해 볼 수 있고, 암이나 갑상선기능항진증 등에도 수치가 증가하는 경향이 있어 다양한 건강문제에 대한 정보를 제공하는 지표이다. 치주염 환자에서 치은열구액의 ALP가 증가하였고, 그 농도는 치주염 진행 상태와 연관되며, 치주치료로 ALP의 농도가 낮아졌다고 하였다(Singh et al., 2017). 하지만 골 대사 지표와 치주 질환 또는 치주병원균과 관련한 연구들이 많지 않아 더 많은 연구가 필요하다.

2-6. 암 및 종양표지자와 치주염, 치주병원균

치주 질환과 관련되는 치주병원균, 그리고 구강암을 포함한 다양한 암과의 연관성에 대한 연구 결과 중, 치주건강이 궤장암과 연관될 가능성을 제시하였다. 치주병원균 중 *P. gingivalis*와 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*는 단백분해효소의 일종인 peptidyl arginine deaminase (PAD)라는 효소를 가지고 있는데, 이 효소는 p53 점 돌연변이에 영향을 주어 궤장암 등이 발병에 위험요인으로 작용할 수 있어 궤장암 환자에서 *P. gingivalis* 항체 역가가 훨씬 높게 나타났다고 하였고(Öğrendik, 2015), Miskiewicz 등도 궤장암과 치주염 지표 간에 상관성이 있다고 하였다(Miskiewicz et al., 2018).

특정 암이나 일반적인 암 이환 위험성에 대한 선별검사로서 종양표지자(tumor marker)라고 하는 혈액 내 일부 물질의 농도를 측정하기도 한다. 종합건강검진에서 자주 측정되는 혈액암 표지자로는 생식기계 암 지표인 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)이나 (난소)암항원(cancer antigen 125, CA-125) 등이 있다. 혈액 종양표지자와 이 지표가 선별하고자 하는 암 외에 다른 질환, 특히 구강상병의 연관성에 대한 연구는 극히 드르나, 혈액종양표지자의 수치를 이용하여 간접적으로 특정 암과 구강질환의 연관성을 파악하거나, 종양표지자 수준 자체와 연관성을 검토해 보는 소수의 연구가 있었다.

남자 전립선암의 혈청 내 종양표지자인 PSA 수치와 만성치주염과의 연관성을 확인한 전향적 연구에서 치주염 치료가 혈청 PSA를 낮추는데 효과가 있다고 한 연구도 있고(Alwithanani et al., 2015), 아무런 영향을 주지 않는다고 한 연구도 있다(Kruck et al., 2017).

성인 여자에서만 측정하는 지표 중 하나인 혈청 CA-125는 체강상피(coelomic epithelium)의 비정형 표면을 나타내는 수치로서 여성의 난소암을 선별하는 목적으로 측정되는데, 35U/ml 이상의 높은 CA-125 수치는 난소 종양의 악성 전환 가능성 증가와 연관된 것으로

알려져 있지만, 폐경기 여성에서는 생식기계 이상이 있어도 CA-125가 증가하지 않고 비생식기계 암이나 간경화, 심부전 등과 연관된다고 보고되었다(Miralles et al., 2003; Moss et al., 2005). 미국 국립암센터가 수행한 전향적 임상연구에서 난소암에 이환되지 않은 폐경기 여성의 3%에서 CA-125의 이상 수치가 나타났고, 추적관찰 결과 CA-125의 증가된 수치는 난소암 외의 여러 원인에 의한 사망률 증가와 연관된다고 하였다(Terada et al., 2014). 그러므로 혈청 CA-125 수치가 여성 생식기계 이상뿐만 아니라 다른 질환들과도 연관된다는 가정 하에, 구강암 환자 타액의 CA-125 수치를 조사한 결과 유의하게 증가하였다(Balan et al., 2012).

또 다른 위장관계 암표지자인 탄수화물특이항원(carbohydrate antigen 19-9 CA-19-9, monosialylated Lewis)과 구강질환 또는 치주건강과의 연관성을 보는 연구는 극소수이고, 그 결과도 일관적이지 않았다. 그러나 암 발생과 염증반응의 연관성을 고려할 때, 종양표지자와 치주질환의 연관성에 대해서도 검토해 볼 필요가 있다.

3. 종합건강검진 자료의 활용

병원기반 종합건강검진은 다양한 검사를 수행하여 건강위험인자와 전신질환의 건강이상상태를 진단하거나 선별하여, 현재 건강상태와 건강위험도를 포괄적으로 평가하므로 종합건강검진 기록에서 건강상태에 대한 많은 임상적 정보를 얻을 수 있다. 그러므로 종합건강검진과 구강검진을 연계하면 치주 질환과 다양한 전신질환이나 건강이상과의 연관성을 평가하는 것이 가능하다.

그러나 종합건강검진이나 국가건강검진에 구강검진이 포함되어 있지 않거나 포함되더라도 분리되어 진행되는 경우가 많아 자료의 연계가 부족한 편이고, 치주상태 검사가 형식적이거나 단순하여 검사 내용이 부실한 경우가 많다. 그러므로 치주염을 비롯한 구강건강을 구체적으로 확인할 수 있는 별도의 구강검사를 실시하여, 구강건강에 대해 더 정밀한 자료를 수집하여, 구강건강과 건강위험인자, 전신질환에 대한 종합적인 자료를 구축하고 치주 질환과 전신건강상태의 연관성을 포괄적으로 평가하고자 하였다. 또한, 치주병원균 정보를 확인할 수 있는 자료를 수집하여 매개자로서 치주병원균의 역할도 함께 살펴 보았다.

제3장 연구 방법

1. 연구 설계 및 대상자 선정

1.1. 연구 설계

이번 연구는 병원기반(hospital-based) 연구인 「치주염과 전신건강 검진지표 간 연관성에 관한 전향적 코호트 연구」에 기반하여 설계된 「치주염, 치주병원균 및 전신건강지표 간 연관성에 관한 단면연구」로, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 사전승인(H-1301-110-460)을 거쳐 진행되었다. 2013년 3월부터 2015년 3월까지 서울대학교병원 건강증진센터의 종합건강검진 수검자 중 이번 연구에 대한 설명을 듣고 연구 참여에 동의한 후, 별도로 진행하는 구강검진에 참여한 사람을 대상으로 하였다. 건강검진지표와 구강검진지표의 종합적 정보 수집을 목표로, 종합건강검진 후 그 결과를 상담하기 위해 내원한 대상자에게 구강건강관련 설문조사와 치주조직검사 및 치면세균막 채취를 포함한 구강검진을 시행하였고, 서울대학교병원 가정의학과 연구팀으로부터 건강관리습관, 병력, 건강검진 결과 자료를 얻었다.

1.2. 연구 대상자

이번 연구는 서울대학교병원 건강증진센터에서 종합건강검진을 받고 연구 참여에 동의하여 별도의 구강검진을 받은 성인 253명을 초기 연구대상자로 하였다. 이들 중 치주염 유병률이 5% 내외로 매우 낮고 (보건복지부 질병관리본부, 2017) 신체적으로나 사회경제적으로 청소년기와 경계에 있어 치주염과 전신질환의 상관성을 파악하기 부적합한 20대와 심신의 전반적 기능저하 등으로 신체지수나 설문조사결과에 전반적인 비뚤림이 나타날 수 있는 70대 이상의 고령층을 제외하여, 연령대를 만 30세 이상 70세 미만으로 한정하였다. 또, 무치악자

이거나 잔존한 자연치아가 없는 전악보철치료환자도 치주염 이환을 판단할 수 없고 치아상실의 원인을 특정하기 어려워 연구대상자에서 제외하였다. 한편, 중증의 심혈관계 질환이나 암 등에 이환된 환자나 임부의 경우 생화학적 지표나 건강관리행동에 특이적인 비뿔림을 보일 수 있어 제외하였다. 데이터클리닝 과정에서 구강검진자료가 불완전하거나 자료의 연결성 문제로 종합건강검진자료가 추출되지 않는 경우, 동일인이 2회 이상 연구에 참여한 경우 중복 등을 제외하여 최종적으로 총 237명의 연구대상자를 선정하였다. 구체적인 연구대상자 선정제외기준은 다음과 같았다.

선정기준

- 1) 서울대학교병원 건강증진센터 종합건강검진 수검자
- 2) 별도의 구강검진에 동의한 자
- 3) 설문조사에 응하고 구강검사 받을 때 인지적·신체적 무리가 없는 자

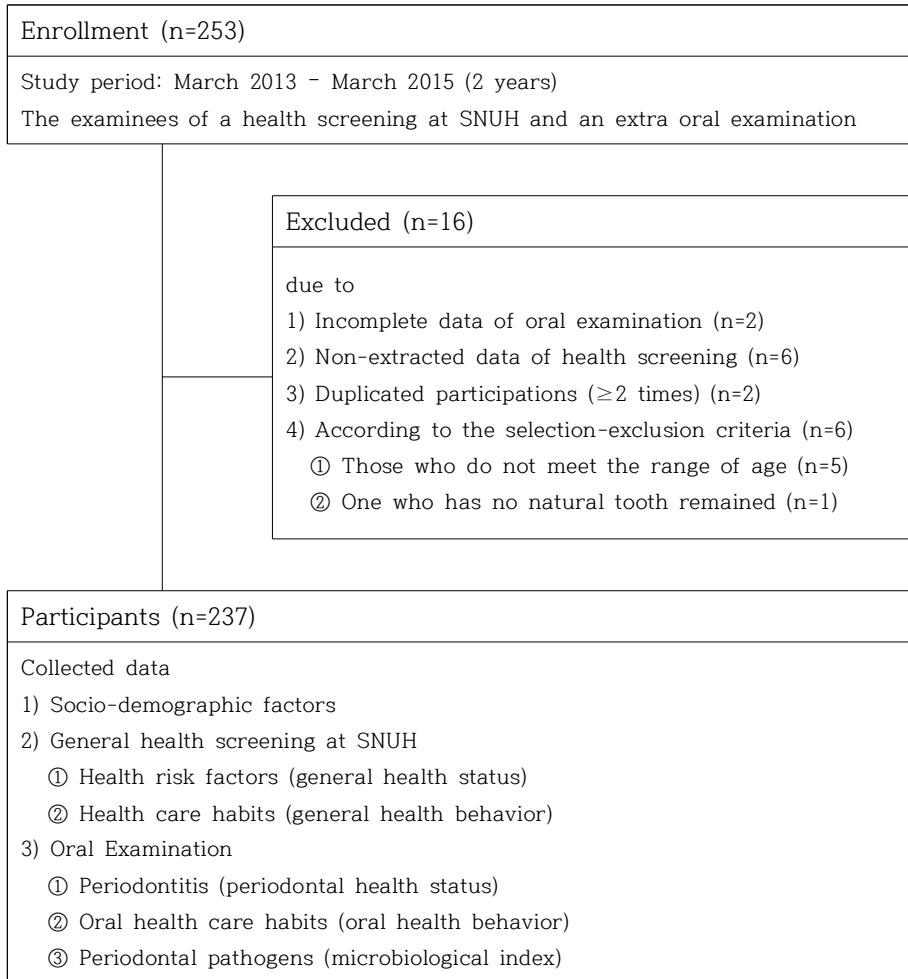
제외기준

- 1) 만 30세 미만이거나 만 70세 이상인 자
 - 2) 잔존하는 자연치아가 없는 자 (무치악자 또는 전악보철치료환자)
 - 3) 중증의 심혈관계 질환, 암 등에 이환된 환자나 임부
 - 4) 구강검진 결과자료가 불완전한 경우
 - 5) 종합건강검진 결과자료가 추출되지 않은 경우
 - 6) 동일인이 2회 이상 참여한 경우 (중복 수검자)
-

1.3. 표본 수 추정

이번 단면연구는 코호트 연구에서 대상자를 추출하면서, 치주염과 전신질환 연관성 확인을 위한 표본 수를 추정하기 위해 2008년 우리나라 국민건강영양조사 자료에서 치주염과 대사증후군의 관계를 확인한 연구결과를 참고하였다(Kwon et al., 2011). 기존 연구에서 지역사회치주지수(community periodontal index, CPI) 3 이상의 치주염 유병률은 대략 45%로 비치주염군과 치주염군의 비가 거의 1:1이었고, 비만, 인슐린 저항성, 고지혈증 등 전신건강문제를 종합적으로 반영하는 대사증후군의 유병률은 비치주염군에서 18%, 치주염군에서 36% 내외였다. 상기 연구 자료에 대한 선행분석에서 전신건강과 구강건강의 상태와 행동 간 영향 관계에 대한 경로를 검증하였는데, 치주조직 상태가 건강위험인자에 유의미한 영향을 미치는 경로가 타당한 것으로 나타났다(차은숙, 2018). 이 경로분석 결과와 치주염의 국소적 염증매개물질이 전신에 영향을 줄 수 있음을 고려하여, 치주건강상태 즉, 치주염 또는 치주병원균 수준에 따라 전신건강상태가 달라질 수 있다는 가정 하에 표본 수를 추정하였다. 치주염군(p1)과 비치주염군(p2)에 대한 건강검진지표의 대략적인 유소견율을 각각 30%, 15%로 가정하고, 치주염 유병률을 평균 50%로 가정하여, 이 값을 제1종 오류(α)를 0.05, 제2종 오류(β)를 0.20으로 한 표본 수 추정 공식에 대입하여 전체 표본 수를 240명으로 추정하였다. 이에 탈락률과 설명변수 개수 등을 고려하여 10-20% 더 많은 대상자가 필요할 것으로 추측하였다. 연구수행과정(flow chart)은 Figure 3-1에 정리된 바와 같다.

Figure 3-1. The flow chart of the study from participants selection to data collection.



2. 연구 방법

2.1. 자료 수집

이번 연구 자료는 크게 서울대학교병원 건강증진센터에서 실시하고 가정의학과에서 판정한 종합건강검진 내용과 서울대학교 예방치학교실 연구팀에 의해 별도로 수행된 구강검진 내용의 두 부분으로 구성된다. 종합건강검진에서 건강위험인자(전신건강상태), 건강관리습관(전신건강행동) 등 두 유형의 결과자료를 수집하였고, 구강검진으로 치주염(임상적 치주건강상태)와 구강관리습관(구강건강행동), 구강시료 내 치주병원균(미생물학적 치주건강상태) 등 세 유형의 결과자료를 수집하였다.

2.1.1. 구강검진

구강건강과 관련된 전반적 검사는 종합건강검진 판독결과를 상담하기 위해 내원한 대상자들에게 별도의 구강검진에 대한 동의를 얻은 후, 이동식 유닛 체어(Summit Chairs, Wiltshire, UK)가 설치된 진료실에서 진행되었다. 구강건강관련 설문조사를 실시하고, 구강검사와 구강시료 채취를 차례로 진행하였다.

2.1.1.1. 치주염(임상적 치주건강상태) 측정

구강검사는 2명의 치과 의사에 의해 수행되었다. 조사자의 머리에 장착한 헤드라이트(LED Lenser, Manchester, UK)의 조명 아래, 치주조직 검사를 위해 15mm 깊이까지 측정이 가능한 치주탐침(University of North Carolina No.15 probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA)을 이용하여 약 20g 내외의 압력으로 치주조직을

검사(periodontal probing)하였다. 제3대구치를 제외한 구강 내 모든 자연치를 대상으로 했으며, 각 치아를 근심협면, 중앙협면, 원심협면, 원심설면, 중앙설면, 근심설면의 치아면으로 6등분하여, 각 치아면에 대해 치은연부터 기저부까지의 치주낭 깊이(probing depth, PD)와 치은퇴축(gingival recession, GR)의 길이를 측정하고, 이로부터 임상적 부착상실(clinical attachment loss)의 길이를 계산하였다.

2.1.1.2. 구강건강인지와 구강관리습관(구강건강행동) 설문조사

연구 참여자들의 구강건강에 대한 주관적 인지와 행동에 대한 자기 기입 방식의 설문조사를 실시하였다. 구강건강인지는 1문항이었으며, 자신의 구강건강상태에 대한 주관적 인지에 대해 ‘매우 좋다고 생각한다’, ‘다소 좋다고 생각한다’, ‘보통이다’ ‘나쁜 편이다’, ‘매우 나쁜 편이다’의 5단계 척도로 구성되었다. 또, 구강건강행동은 2문항으로 구성되었고, 구강건강의 유지 및 증진을 위한 평소 구강관리 행동 또는 습관을 파악하기 위한 문항이었다. 최근 1년간 치과의원 혹은 치과병원 내원 여부와 세부적으로 내원 횟수, 내원 이유(충치치료, 스케일링, 정기검진 등 포함) 등을 조사하는 문항과 구강위생관리 보조용품의 사용여부 즉, 치실 및 치간솔, 구강양치액, 기타 구강관리용품(혀클리너, 워터픽, 틀니세정제 등 포함)의 사용여부에 대한 문항으로 구성되었다. 모든 설문기입과정에서 연구 대상자가 정확한 설문의 내용을 파악할 수 있도록 구강검진팀이 이들의 질문에 응대하였다.

2.1.1.3. 치주병원균(미생물학적 치주건강상태) 분석

임상적 치주조직상태와 함께 치주조직의 미생물학적 치주건강상태를 평가하기 위해, 치은연하세균막과 치은열구액을 채취하여 치주염 발생과 진행에 밀접한 관련이 있다고 알려진 치주병원균을 정량분석하였다. 기존 연구 방법을 참고하여(권영은, 2014; 하정은, 2014), 치

주조직검사 시 임상적 부착상실 정도가 가장 심했던 2개 치아의 근심협설측 부위를 격리하여, 치은연상세균막을 제거한 후 건조시키고, 멸균된 페이퍼 포인트(#20)를 각 치아의 근심협설측 치은열구에 1개씩 20초간 집어넣어 치은열구세균막과 치은열구액을 채취하였다. 채취한 구강시료는 멸균된 인산완충용액(phosphate buffer solution) 200 μ l가 담긴 튜브에 담아 실험 전까지 -80°C에 보관하였다.

정량분석의 대상이 되는 치주병원균은 치은연하세균막 중 치주 질환 발병과 진행에 중요 역할을 하는 주요 병원균인 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *A. actinomycetem-comitans*, *F. nucleatum* 등 6종의 혐기성세균으로 선정하였다. 기존 문헌을 참고하여(Henderson et al., 2010; 권영은, 2014; 하정은, 2014; Han et al., 2015), 치주 질환 병태기전에서 핵심 세균집락인 orange-red complex의 주요 세균 *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* 3종 및 *P. intermedia*를 포함하였고, 구강에서 흔히 발견될 뿐만 아니라 다른 장기의 병변에서도 자주 발견되는 *F. nucleatum*과 급진성 및 만성 치주염 모두에 관여하며 전신질환과 연관성도 보고된 *A. actinomycetemcomitans*의 집락여부와 그 양적 수준을 확인하였다.

페이퍼 포인트에 묻은 시료에서 각 세균을 검출하기 위해 DNA 추출 키트(G-spin™ genomic DNA extraction kit for bacteria, iNtRON Biotechnology, Seongnam, Korea)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 순수 세균 DNA를 추출한 뒤, -80°C에 보관하였다. 또, 표준시료로 사용되는 각 세균의 플라스미드(plasmid) DNA는 배양 후 플라스미드 DNA 추출 키트(DNA-spin™ plasmid DNA purification kit, iNtRON Biotechnology)로 추출하였다.

각 세균 DNA에 대한 동정은 실시간유전자증폭(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 방법에 의했으며, 각 세균 16S ribosomal RNA (rRNA)의 가변부위(variable regions)에 특이적인 프라이머 쌍(forward and reverse primers)을 이용하였다. 또,

시료 내 또는 시료 간 정량적 비교를 위해서 6종의 세균 외에도 시료 속 세균의 총 DNA를 감지할 수 있는 프라이머 쌍(universal primers) 쌍도 준비하였다. 1 μ l의 DNA와 10 μ l의 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] (Tli RNase H Plus, Takara Bio, Madison, WI, USA), 그리고 각각 10nM 농도의 프라이머 쌍이 포함된 총 20 μ l 혼합액을 PCR용 플레이트(MicroAMP optical 96-well reaction plate and optical caps, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 분주한 후, 실시간유전자증폭기(7300 Real-time PCR System, Applied Biosystems)에서 각 세균에 적합한 열순환체계(thermocycling program)에 따라 40회 반복의 RT-PCR을 수행하였다. 모든 데이터의 추출과 분석은 ABI PRISM 7500 software v2.06 (Applied Biosystems)를 이용하였다. 각 세균에 대한 프라이머 쌍의 염기서열과 어닐링(annealing) 온도는 Table 3-1에 제시된 바와 같았다.

Table 3-1. Species-specific primers and annealing temperatures for real-time polymerase chain reaction

| Species | Sequence of the primer (5'-3') | Annealing temperature (°C) |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| <i>P. gingivalis</i> | | |
| forward | TAG CTT GCT AAG GTC GAT GG | 60 |
| reverse | CAA GTG TAT GCG GTT TTA GT | |
| <i>P. intermedia</i> | | |
| forward | AAT ACC CGA TGT TGT CCA CA | 61 |
| reverse | TTA GCC GGT CCT TAT TCG AA | |
| <i>T. forsythia</i> | | |
| forward | ATT GAA ATG TAG ACG ACG GAG AGT | 58 |
| reverse | TTA CCT GTT AGC AAC TGA CAG TCA | |
| <i>T. denticola</i> | | |
| forward | TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T | 58 |
| reverse | TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA | |
| <i>F. nucleatum</i> | | |
| forward | CGG GAG GCA GCA GTG GGG AAT | 68 |
| reverse | TTG CTT GGG CGC TGA GGT TC | |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | | |
| forward | CTT ACC TAC TCT TGA CAT CCG AA | 60 |
| reverse | ATG CAG CAC CTG TCT CAA AGC | |
| <i>Univeral</i> | | |
| forward | TGG AGC ATG TGG TTT AAT TCG A | 60 |
| reverse | TRY GGS ACT TAA SCC RAC A | |

2.1.2. 종합건강검진

연구 대상자의 나이, 성별 등 기본 인적 정보와 함께 현재 (전신)건강상태를 반영하는 여러 건강위험인자와 병력, 전신건강행동과 관련된 건강관리습관에 대한 정보는 서울대학교 건강증진센터에서 시행된 종합건강검진 검사 결과와 설문 내용에서 추출하였다. 연령대와 성별에 따라 기본 건강검진 프로그램에 포함되는 측정 지표의 종류에는 약간의 차이가 있었으며, 이 외에 각 연구 대상자가 선택한 추가 프로그램에 따라 측정 항목의 유형과 개수는 세부적으로 달랐다.

2.1.2.1. 건강위험인자와 전신질환(전신건강상태) 평가 및 병력 정보

건강검진에서 신체 계측과 생리학적 계측, 혈액과 대소변을 포함한 생화학적 임상검사, 컴퓨터단층촬영술(computed tomography, CT)을 포함한 영상의학검사, 일부 추가적인 생리활성검사가 진행되어, 기본 건강검진 항목인 키, 몸무게, 혈압 등 신체 생리학적 자료를 비롯하여 심혈관계, 내분비계, 소화기계, 호흡기계, 생식기계 등 여러 내장기관 기능, 전해질 및 영양소, 종양표지자 등 신체 전반의 건강상태에 대한 다양한 검진지표 정보를 얻었다. 전신건강상태를 반영하는 검진지표 중 구강건강과의 연관성을 고려하여 일부 건강위험인자에 대한 정보를 추출하였고, 분석 과정 중에 일부 자료는 변환하여 사용하였다.

측정된 검진지표 외에 주요 질병과거력(전문의의 진단 과거력 등) 및 이와 관련된 현재 투약 여부, 후유증 여부를 포함하는 병력 정보는 종합건강검진에서 수집된 설문조사 결과를 이용하였다. 조사 대상 질환에는 당뇨병, 고혈압, 심근경색 및 협심증, 고지혈증, 뇌졸중, 폐결핵, 감염 보균, 골다공증, 골관절염, 전립선 비대증, 갑상선 기능 이상, 천식, 알레르기 비염, 만성신장질환, 위장관질환 등이 포함되었으며, 질병과거력과 현재 위험도에 대한 추정 자료로 사용되었다.

종합건강검진의 주요 검사방법과 측정항목은 Table 3-2와 같았다.

Table 3-2. The items and methods of examination in the comprehensive health screening program

| 측정 방법 | 측정 항목 |
|---------------|---|
| 신체계측 | 신체 지표, 비만 지표 |
| 생리학적 계측 | 혈압, 청각 기능, 시각 기능 |
| 혈액검사 대소변검사 | 당뇨병, 혈중지질, 심혈관계 기능, 간 기능, 신장 기능, 갑상선 기능, 생식기계 기능, 기본혈액검사, 전해질, 암 표지자, 염증-산화 스트레스 지표, 골 대사, 감염 등 |
| 영상의학검사 | 복부비만, 관상동맥질환 |
| 병력 설문조사 | 주요 질병과거력, 현재 투약 및 후유증 여부 |

2.1.2.2. 건강관리습관(전신건강행동) 설문

건강관리습관 즉, 전신건강행동과 관련된 정보는 자가기입 방식의 설문조사를 통해 수집하였다. 설문지는 인구통계학적 지표 및 신체활동, 흡연, 음주, 식이, 투약 등에 대한 상세한 세부 문항으로 구성되었으며, 이 중 대표적인 건강관리습관 지표인 흡연 및 음주, 신체활동 자료를 추출하였다. 흡연 항목은 흡연 여부(비흡연; 과거 흡연; 현재 흡연) 및 흡연 기간, 흡연량 등을 조사하였고, 음주 항목은 음주 여부(비음주; 과거 음주; 현재 음주) 및 음주 빈도, 음주량 등의 정보를 포함하였으며, 신체활동 항목은 격렬한 신체활동 및 중등도 신체활동, 걷기(가벼운) 신체활동 각각의 실천 여부, 활동 횟수 및 시간 등의 정보를 포함하였다. 흡연, 음주, 신체활동의 건강관리습관은 건강에 대한 공통위험요인으로서 적용되었다(WHO, 2005).

2.2. 자료 처리 및 통계 분석

2.2.1. 변수 정의 및 자료 변환

2.2.1.1. 치주염

치주염 이환 여부와 그 심도에 대한 진단기준은 2012년에 제시된 인구집단기반 치주염감시를 위한 치주염 증례 정의에 따랐다(Eke et al., 2012). 이 기준은 2007년 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 미국 치주학회(American Academy of Periodontology, AAP)가 제시한 치주염 진단 기준에 항목을 추가하여 치주염을 더 상세하게 분류한 방식으로, Table 3-3에 제시된 바와 같이, 임상적 부착상실 길이와 치주낭 깊이의 정도와 부위, 개수에 의해 치주염 이환 여부와 심도를 파악하였다. 치아 인접면에 3mm 이상 부착소실이 2군데 이상이고 다른 치아에 4mm 이상 치주낭이 2군데 이상이거나 5mm 이상 치주낭이 1군데 이상일 경우 '경미한 치주염', 다른 치아 인접면에 4mm 이상 부착소실이 2군데 이상이거나 5mm 이상 치주낭이 2군데 이상일 경우 '중등도 치주염', 다른 치아 인접면에 6mm 이상 부착소실이 2군데 이상이고 5mm 이상 치주낭이 1군데 이상일 경우 '심한 치주염'으로 총 4단계로 분류한다.

이번 연구에서도 이 기준에 따라 치주염 이환과 심도를 판정하였으며, 분석 방법에 따라 '치주염 이환 여부'의 이분형 변수로 변환하거나 치주염 심도에 따른 4단계의 범주형 변수로 사용하였다. 치주염 이환 여부를 이분형으로 설정 시, 4단계 분류 중 '치주염 없음'과 '경미한 치주염'을 '치주염 없음'으로, '중등도 치주염'과 '심한 치주염'을 '치주염 있음'으로 재분류하였다.

Table 3-3. Case Definitions Proposed for Population-Based Surveillance of Periodontitis*

| Criteria | Definition† |
|------------------------|--|
| No periodontitis | No evidence of mild, moderate, or severe periodontitis |
| Mild periodontitis | ≥2 interproximal sites with AL ≥3 mm, and ≥2 interproximal sites with PD ≥4 mm (not on the same tooth) or one site with PD ≥5 mm |
| Moderate periodontitis | ≥2 interproximal sites with AL ≥4 mm (not on the same tooth), or ≥2 interproximal sites with PD ≥5 mm (not on the same tooth) |
| Severe periodontitis | ≥2 interproximal sites with AL ≥6 mm (not on the same tooth) and ≥1 interproximal site with PD ≥5 mm |

* These definitions are commonly referred to as the CDC-AAP case definitions for surveillance of periodontitis.

† Third molars excluded; total periodontitis is defined as the sum of mild, moderate, and severe disease.

AL, attachment loss; PD, pocket depth.

2.2.1.2. 치주병원균

치은연하세균막 및 치은열구액에서 6종의 주요 치주병원균 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* 및 전체 세균에 대한 DNA를 정량하였다. 전체 세균에 대한 각 세균의 비율을 순위화한 후 50 분위(percentile)에 해당하는 값을 경계치(cut-off value)로 정하여, 각 치주병원균의 양을 ‘많음’과 ‘적음’의 이분형 변수로 변환하여 사용하였다. 또, 치주염 이환 여부와 치주병원균 척도를 조합하여 4단계로 구분 후 다시 이분화하고 복합지표를 구성하여 임상적 치주조직상태와 미생물학적 치주조직상태의 복합적 영향을 확인하였다. 치주병원균 지표와 치주염-치주병원균 복합지표를 구성하는 과정은 제4장 연구 결과에 상세히 기술하였다.

2.2.1.3. 구강건강 및 건강관리습관

구강건강 설문조사로 얻은 주관적 구강건강인지에 대한 5단계 척도는 구강건강이 '좋은 편이다', '보통이다', '나쁜 편이다'의 3단계 범주형 변수로 변환하였다. 구강건강행동에 대한 문항 중 최근 치과 내원 여부에 대한 문항은 방문한 적 '있음'과 '없음'의 이분형 변수로 변환하였다. 구강위생관리용품의 사용여부는 치실과 치간솔 사용 여부를 조합하여 치실이나 치간솔을 '사용함'과 '사용하지 않음'의 이분형 변수와 구강양치액을 '사용함'과 '사용하지 않음'의 이분형 변수로 각각 추출하였다.

흡연, 음주, 신체활동의 건강관리습관은 각각 이분형 변수나 단계별 범주형 변수로 변환하였다. 흡연 여부는 '비흡연', '과거 흡연', '현재 흡연'의 3단계로 조사되었으나, 만성질환의 특성을 보이는 치주 질환의 병태기전과 건강위험인자인 흡연이 질병에 장기적인 영향을 미치는 특성을 고려하여, 변수를 흡연 경험 '없음'과 '과거 흡연', '현재 흡연'을 포함한 흡연 경험 '있음'으로 이분화 하였다. 음주 여부도 동일하게 음주 경험 '없음'과 '과거 음주', '현재 음주'를 포함한 음주 경험 '있음'으로 이분화 하였다. 신체활동은 격렬한 신체활동 및 중등도 신체활동, 걷기(가벼운) 신체활동 각각의 실천 여부, 활동 횟수 및 시간 정보를 종합하여, 대사당량(Metabolic Equivalent, MET)을 이용한 공식에 따라 신체활동 정도에 대한 수치를 산출하였다. 격렬한, 중등도, 걷기 신체활동 각 수준에 따른 MET은 각각 8, 4, 3.3이며 각 신체활동의 MET과 활동 횟수와 시간을 곱하여 모두 더한 후, 총 MET에 체중을 곱하여 소모에너지를 추정하였고, 이를 순위화하여 신체활동 '상', '중', '하'의 3단계 범주형 변수로 변환하여 사용하였다. 활동 횟수나 시간에 대한 정보가 불완전한 경우 일부 내삽하였다.

이분형 또는 단계형 변수로 변환한 치과 방문, 치실 및 치간솔 사용, 구강양치액 사용의 구강건강습관 변수와 흡연, 음주, 신체활동의 건강관리습관 변수는 치주건강상태와 전신건강상태의 연관성 분석의

공변량으로 고려되었다. 구강건강 및 건강관리습관에 대한 설문조사의 항목과 통계분석을 위한 변수 변환에 대한 자세한 내용은 Table 3-4와 같았다.

Table 3-4. The items and variables of the questionnaires for oral health and health habits

| 설문 범주 | 설문 항목 | 답변 항목 | 변수 변환 |
|-------------|------------------|-------------|---------|
| 구강건강 | | | |
| 구강건강 인지 | 주관적 구강건강인지 | 매우 좋다고 생각한다 | 좋은 편이다 |
| | | 다소 좋다고 생각한다 | 보통이다 |
| | | 보통이다 | 보통이다 |
| | | 나쁜 편이다 | 나쁜 편이다 |
| | | 매우 나쁜 편이다 | 나쁜 편이다 |
| 구강관리 습관 | 최근 1년간 치과 방문 | 내원 여부 및 횟수 | 내원 했다 |
| | | | 내원 안 했다 |
| | 구강위생관리 보조용품사용 | 내원 이유 | 내용 참고 |
| | | 치실 또는 치간솔 | 사용 한다 |
| | | | 사용 안 한다 |
| | | 구강양치액 | 사용 한다 |
| | 사용 안 한다 | | |
| | 기타 구강관리용품 | 사용 한다 | |
| | | 사용 안 한다 | |
| 공통건강 | | | |
| 건강관리 습관 | 흡연 | 비 흡연 | 흡연경험 없다 |
| | | 과거흡연 | 흡연경험 있다 |
| | | 현재흡연 | |
| | 음주 | 비 음주 | 음주경험 없다 |
| | | 과거음주 | 음주경험 있다 |
| | | 현재음주 | |
| 신체활동 | 격렬한 신체활동 | 상 | |
| | 중등도 신체활동 | 총합 중 | |
| | 걸기(가벼운) 신체활동 | 하 | |

2.2.1.4. 건강위험인자와 전신질환

건강검진결과는 양성·음성 판정을 하는 일부 지표를 제외하고는 모두 연속형 수치로 측정되었다. 예비분석 결과를 바탕으로 건강검진지표의 일부를 추출하여, 각 검진지표가 반영하는 건강상태 또는 건강위험인자의 유형에 따라 비만과 심혈관계 건강상태, 당뇨병 및 인슐린저항성, 골 대사, 염증 및 산화 스트레스, 종양표지자, 병력의 7가지 주요 건강위험인자 범주로 분류하였다.

분석을 위해 추출된 검진지표의 구체적 내용은 Table 3-5에 기술하였다. 1) 비만은 허리둘레, 체질량지수, 체지방률 등, 2) 심혈관계 건강상태는 혈압, 혈중지질 등, 3) 당뇨병-인슐린저항성은 공복혈당, 당화혈색소, 대사증후군 등, 4) 골 대사는 혈액 골 대사 표지자, 골 대사 관련 효소 등, 5) 염증-산화 스트레스는 CRP, 비타민 B군 일부, 호모시스테인 등, 6) 종양표지자는 췌장암, 생식기계 암, 폐암, 위장관계 암 표지자 등, 7) 병력은 질병과거력과 현재 투약 정보 등의 검진지표가 포함되었다. 비만, 고지혈증의 질병위험요인을 포함하면서 인슐린저항성으로 대표되는 대사증후군은 당뇨병-인슐린저항성 지표로 분류하였고, 고혈압, 당뇨병 등 일부 건강지표는 관련 임상측정지표와 병력 정보를 합쳐 질병 이환 또는 건강이상 여부에 대한 지표를 추가하였다.

Table 3-5. The classification of health risk factors in health screening indices

| Classification | Health screening indices |
|---|---|
| Obesity | height, weight, waist circumference, body mass index (BMI), percent body fat, abdomen fat-ratio |
| Cardiovascular abnormal conditions | hypertension blood pressure, hypertension diagnosis ('yes' in PMH/med or abnormal blood pressures) dyslipidemia total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, dyslipidemia diagnosis ('yes' in PMH/med or ≥ 1 of 5 abnormal blood lipid indices) |
| Diabetes mellitus Insulin resistance | diabetes fasting blood glucose (FBS), HbA1c, insulin, diabetes diagnosis ('yes' in PMH/med or abnormal FBS/HbA1c) metabolic syndrome |
| Bone metabolism | osteocalcin, serum C-telopeptide (CTX), 25-OH vitamin D ₃ , alkaline phosphatase (ALP) |
| Inflammation oxidative stress | inflammation C-reactive protein (CRP), ferritin oxidative stress homocysteine, folate, vitamin B ₁₂ |
| Tumor markers | α -fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA)-19-9, prostate specific antigen (PSA), cancer antigen (CA)-125 |
| Past medical history medication | myocardial infarction or angina pectoris, stroke, osteoporosis, osteoarthritis, tuberculosis, infection, present medication |

PMH/med, past medical history/medication.

각 검진지표의 유형과 특성, 분석 내용에 따라 각 지표를 질병 이환 여부와 같이 이분형 변수나 단계별, 4분위형 범주형 변수로 변환하거나 연속형 변수 그대로 사용하였다. 질병 이환이나 이상 상태 여부에 대한 참고치(cut-off value)가 명확한 경우 이분형 또는 질환 단계별 범주형 변수로 변환하였으며, 비만이나 고혈압, 당뇨병 지표 등이 이에 속한다. 반면, 참고치가 명확하지 않거나 확립되지 않은 경우는 수치를 순위화한 후 4분위 범주형 변수로 변환하거나 연속형 변수 그대로 사용하였고, 염증-산화 스트레스 지표, 혈액 종양표지자 등이 이에 속한다. 건강위험인자 범주별로 질병 이환 여부와 단계에 대한 정의에 대한 자세한 내용은 Table 3-6에 제시하였다.

Table 3-6. The case definition of health screening indices according to the categories of health risk factors

| Health screening indices | Case definition |
|--|--|
| Obesity | |
| waist circumference | obese: men >90; women >85 cm* |
| body mass index (BMI) | underweight: <18.5 kg/m ² normal: 18.5-24.9 kg/m ² overweight (or obese): ≥25 kg/m ² ** |
| percent body fat | obese: men ≥25%; women ≥30% |
| Cardiovascular anormal conditions | |
| Hypertension | |
| blood pressure | hypertension: systolic blood pressure ≥140 mmHg or diastolic blood pressure ≥90 mmHg*** |
| Dyslipidemia | |
| total cholesterol | normal: <200 mg/dl pre-hypercholesterolemia: 200-239 mg/dl hypercholesterolemia: ≥240 mg/dl |
| triglyceride | normal: <150 mg/dl pre-hypertriglyceridemia: 150-199 mg/dl hypertriglyceridemia: ≥200 mg/dl |
| HDL-cholesterol | normal: men >55; women >65 mg/dl pre-hyper-HDL-cholesterolemia: men 36-55; women 46-65 mg/dl hyper-HDL-cholesterolemia: men ≤35; women ≤45 mg/dl |
| LDL-cholesterol | normal: <130 mg/dl pre-hyper-LDL-cholesterolemia: 130-159 mg/dl hyper-LDL-cholesterolemia: men ≥160 mg/dl |
| apolipoprotein B | normal: men <55; women <55 mg/dl pre-hyperapobetalipoproteinemia: men 55-122; women 55-116 mg/dl hyperapobetalipoproteinemia: men >122; women >116 mg/dl |

Table 3-6. Continued

| Health screening indices | Case definition |
|---|--|
| Diabetes mellitus / Insulin resistance | |
| Diabetes | |
| fasting blood glucose (FBS) | normal: ≤ 99 mg/dl impaired glucose tolerance (IGT): 100-125 mg/dl diabetes mellitus: ≥ 126 mg/dl**** |
| HbA1c | diabetes mellitus: $\geq 6.5\%$ |
| Metabolic syndrome | |
| metabolic syndrome | 1) waist circumference: men >90 ; women >85 cm 2) triglyceride: ≥ 150 mg/dl 3) HDL-cholesterol: men ≤ 40 ; women ≤ 50 mg/dl 4) blood pressure: systolic ≥ 130 or diastolic ≥ 85 mmHg, or hypertension diagnosis or current medication 5) fasting blood glucose ≥ 100 mg/dl, or diabetes diagnosis or current medication -> metabolic syndrome: ≥ 3 of 5 criteria |
| Inflammation / Oxidative stress | |
| Inflammation | |
| CRP | low risk (for coronary artery diseases): <1 mg/L moderate risk: 1-3 mg/L high risk: >3 mg/L |

Only the indices which have definitive cut-off values for the evaluation for the related health status are presented in this table. For some indices which are not presented here such as bone metabolism, oxidative stress or serum tumor marker, quartile or original continuous values were used.

*according to Korean society for the study of obesity; **according to WHO;

***according to hypertension guideline of the eighth joint national committee (JNC 8);

****according to Korean diabetes association.

2.2.2. 통계 분석

치주건강과 다양한 건강검진지표에 반영된 전신질환이나 건강이상의 연관성을 밝히고자 통계 분석을 수행하였다. 분석 목표는 첫째, 임상적 치주염과 전신건강상태를 반영한 전신건강지표와의 연관성, 둘째, 치주병원균과 전신건강지표와의 연관성, 셋째, 임상적 치주염과 치주병원균의 복합지표와 전신건강지표와의 연관성의 3가지이었다.

분석 변수는 단면 분석의 형태이나 치주건강상태에 따라 전신건강상태가 달라질 수 있다는 가정 하에, 기본적으로 임상적 치주염 및 치주병원균 척도를 설명변수, 전신건강지표를 결과변수로 하였다. 앞서 변수 정의에서 기술한 바와 같이, 임상적 치주염은 이분형 또는 단계별 변수, 치주병원균 척도는 이분형 변수, 치주염-치주병원균 복합지표는 이분형 변수로 사용하였다. 전신건강지표는 지표의 특성에 따라 이분형 변수, 단계별 변수, 4분위형 변수 또는 연속형 변수로 사용하였다. 병력과 건강행동변수는 이분형 변수와 단계별 변수로 사용하였다.

치주염과 전신건강지표와의 관계는 치주염 이환 여부에 따른 주요 인구통계학적 특징, 구강건강행동 및 전신건강행동, 전신건강지표의 분포 차이를 확인하기 위해 단변량 분석을 수행하였다. 범주형 변수는 교차분석인 카이제곱검정(chi-square test) 및 Fisher정확검정(Fisher's exact test)을 수행하였고, 연속형 변수는 T분포검정(Student's t-test)을 수행하였다.

치주염과 전신건강지표 간 연관성을 확인하기 위해 교란요인(confounding factor)을 고려한 다변량 분석을 수행하였다. 성별, 나이, 건강관리습관인 흡연, 음주, 신체활동, 구강관리습관인 치실 및 치간솔 사용, 구강양치약 사용 여부를 교란요인으로 파악하여, 다변량 분석의 공변량으로 보정하였다. 첫 번째 분석모형(model 1)은 '공통 위험요인 모형'으로 여러 질병의 공통위험요인으로 볼 수 있는 성별, 나이, 흡연, 음주, 신체활동 변수로 보정하였고, 두 번째 모형(model

2)은 ‘공통위험요인-구강건강행동 복합모형’으로 모형1에 치실 및 치간솔 사용, 구강양치액 사용 변수를 추가로 보정하여 건강전반과 구강건강에 대한 교란변수를 모두 보정하고자 하였다. 전신건강지표가 이분형 변수인 경우, 로지스틱회귀분석(logistic regression analysis)을 통해 임상적 치주염 이환 여부에 따른 전신건강지표 유소견율의 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidential interval, CI)을 추정하였다. 연속형 변수 또는 4분위형 변수인 일부 전신건강지표는 건강검진지표 수준에 따른 치주염 이환율의 오즈비와 95% 신뢰구간을 추정하였다. 또, 연속형 변수는 선형회귀분석(linear regression analysis)으로 치주염의 이환 여부에 따른 건강검진지표 수준의 선형회귀곡선을 구했으며, 표준화선형계수 β (standardized coefficient beta), t값, 유의확률(p-value)를 제시하였다. 잠재적 효과변경요인(effect modifier)과의 교호작용(interaction)을 확인하기 위해 모든 분석은 성별에 따라 층화분석 하였다.

임상적 치주염에 따른 치주병원균의 분포 관계를 확인하기 위해 단변량 분석으로 T분포검정(Student's t-test)과 일원분산분석(ANOVA)를 수행하였다. 임상적 치주건강과 미생물학적 치주건강의 관계 파악에 따라 치주병원균 척도와 치주염-치주병원균 복합지표의 척도를 이분형 변수로 변환하였다.

치주병원균 또는 치주염-치주병원균 복합지표와 전신건강지표 간 연관성은 치주염과 전신건강지표 간 연관성 분석과 동일한 과정으로 다변량 분석을 수행하였다. 교란요인은 분석모형 1과 2로 보정하였다. 로지스틱회귀분석에서 치주병원균 또는 치주염-치주병원균 수준에 따른 전신건강지표 유소견율의 차이 또는 전신건강지표에 따른 치주건강상태의 차이를 확인하였고, 선형회귀분석에서 치주병원균 또는 치주염-치주병원균 수준에 따른 건강검진지표 수준의 변화를 확인하였다. 마찬가지로 성별에 따라 층화분석 하였다.

모든 자료는 전산화하여 통계분석 패키지 IBM SPSS Statistics 21.0[®] (IBM, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 양측검정의

유의확률이 0.05 이하일 때, 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

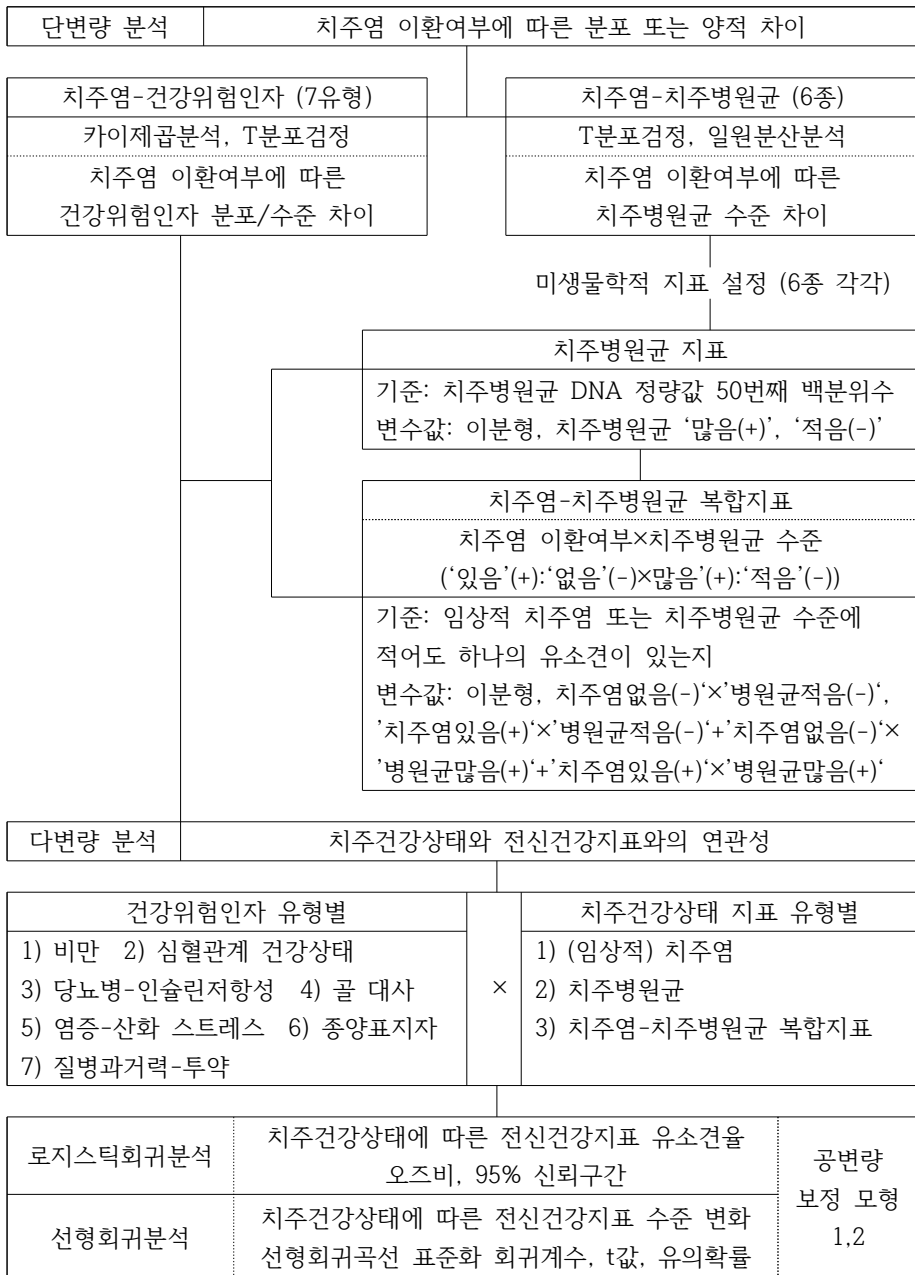
Table 3-7은 다변량 분석의 내용을 정리한 것이고, Figure 3-2는 전신건강지표와 치주염, 치주병원균, 치주염-치주병원균 복합지표의 연관성 분석 과정을 도식화한 것으로, 건강위험인자 범주별로, 6종의 치주병원균별로 분석을 수행하였다.

Table 3-7. The multivariate regression models for the study

| Regression analysis models | logistic regression analysis | | linear regression analysis |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Scale of health screening indices | binomial categorical variable | continuous or quartile variables | continuous variables |
| Explanatory variables | periodontal health status (3 types)* | health risk factors (general health status) | periodontal health status (3 types)* |
| Outcome variables | health risk factors (general health status) | periodontal health status (3 types)* | health risk factors (general health status) |
| Covariate adjusted models | model 1 (the common risk factor model): age, sex, smoking, alcohol, physical activity model 2 (the common risk factor and oral health behavior complex model): age, sex, smoking, alcohol, physical activity, floss or interdental brush, gargle | | |
| Effect modification | stratified analysis by sex | | |
| Results | odds ratio 95% confidence interval | | standardized coefficient β , t-value, p-value |

*periodontal health status comprises 3 types of variables: periodontitis (yes-no), periodontopathogen (high-low), periodontitis-periodontopathogen index or complex periodontal index (none-either).

Figure 3-2. The flow chart of statistical analyses for the association between periodontal health status and health screening indices



제4장 연구 결과

1. 치주염 이환 여부에 따른 전신건강지표의 분포 관계

1.1. 연구대상자들의 일반적 특징

연구 대상자는 총 237명으로 평균 연령은 54.67세(만 31-69세)이었고, 30대 20명(8.4%), 40대 36명(15.2%), 50대 108명(45.6%), 60대 73명(30.8%)으로 50대가 가장 많았으며, 남자는 106명(44.7%)이었고, 여자 131명(55.3%)이었다.

이번 연구에서는 중등도 이상의 치주염에 이환된 경우를 ‘치주염’으로 정의하였는데, 연구 대상자의 치주염 이환 분포는 ‘치주염 없음’이 112명(47.3%), ‘경도 치주염’이 1명(0.4%), ‘중등도 치주염’이 105명(44.3%), ‘고도 치주염’이 19명(8.0%)으로, 중등도 이상의 치주염 환자는 총 124명(52.3%)이었다. 나이와 성별 따라 치주염 유병률은 유의한 차이를 보였다. 치주염 유무에 따른 인구통계학적 지표는 Table 4-1과 같았다.

Table 4-1. The socio-demographic characteristics in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (≤mild, n=113) | periodontitis (≥moderate, n=124) | p-value (p for trend) |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | n (%) or mean (±SD) | n (%) or mean (±SD) | |
| age (years), n=237 | 53.4 (±9.5) | 55.81 (±8.1) | 0.038 |
| 30-39 | 14 (12.4) | 6 (4.8) | |
| 40-49 | 19 (16.8) | 17 (13.7) | 0.154 |
| 50-59 | 48 (44.4) | 60 (48.4) | (0.049) |
| 60-69 | 32 (28.3) | 41 (33.1) | |
| sex, n=237 | | | |
| men | 40 (35.4) | 66 (53.2) | |
| women | 73 (64.6) | 58 (46.8) | 0.006 |

The statistically significant results are shown in bold type.

1.2. 치주염과 건강행동

1.2.1 치주염과 건강관리습관

치주염 유무에 따른 일상적 건강행동의 차이에 대한 교차분석 결과는 Table 4-2에 제시된 바와 같았다. 흡연, 음주, 신체활동의 건강행동 중, 흡연 경험은 비치주염군에서 29.5%, 치주염군에서 47.9%로 비치주염군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.005$). 음주경험과 신체활동 수준은 치주염 유무에 따른 차이를 보이지 않았다. 성별에 따른 층화분석 결과, 흡연경험은 남자에서 비치주염군 64.1%, 치주염군 82.8%로 치주염 이환 여부에 따라 유의한 차이가 있었으나($p=0.032$), 여자에서는 유의하지 않았다. 남녀 각각 음주경험과 신체활동 수준에는 유의한 차이가 없었다. 남녀 층화분석의 결과는 따로 표에 제시하지 않았다.

Table 4-2. The general health behaviors in health interviews in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (\leq mild, n=113) | periodontitis (\geq mod, n=124) | p-value |
|--------------------------|---|---------------------------------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | |
| smoking, n=222 | | | |
| never | 74 (70.5) | 61 (52.1) | 0.005 |
| ever | 31 (29.5) | 56 (47.9) | |
| alcohol, n=225 | | | |
| never | 42 (39.6) | 36 (30.3) | 0.140 |
| ever | 64 (60.4) | 83 (69.7) | |
| physical activity, n=229 | | | |
| low | 40 (36.4) | 37 (31.1) | 0.659 |
| moderate | 37 (33.6) | 41 (34.5) | |
| high | 33 (30.0) | 41 (34.5) | |

The statistically significant results are shown in bold type.

1.2.2. 치주염과 구강건강인지, 구강관리습관

치주염 이환 여부에 따른 주관적 구강건강인지와 구강관리습관의 차이를 전제 집단을 대상으로 비교한 결과는 Table 4-3과 같았다. 자신의 구강건강을 부정적으로 인지하는 비율은 치주염군에서 더 높았다(p-trend=0.044). 구강위생관리용품 중 치실 또는 치간솔, 구강양치액 사용률은 비치주염군에서 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 성별에 따른 층화분석 결과, 구강양치액 사용률은 남자에서만 비치주염군 27.5%, 치주염군 12.1%로 치주염 이환 여부에 따라 유의한 차이가 있었다(p=0.045). 남녀 층화분석의 결과는 따로 표에 제시하지 않았다.

Table 4-3. The oral health behaviors in oral examinations in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (≤mild, n=113) | periodontitis (≥mod, n=124) | p-value (p for trend) |
|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | n (%) | n (%) | |
| self-cognition for oral health, n=237 | | | |
| good | 32 (28.3) | 23 (18.5) | 0.128 (0.044) |
| medium | 46 (40.7) | 50 (40.3) | |
| poor | 35 (31.0) | 51 (41.1) | |
| dental visit for past 1 year, n=237 | | | |
| none | 25 (22.3) | 34 (27.4) | 0.540 |
| 1-2 times | 50 (44.6) | 56 (45.2) | |
| > 2times | 37 (33.0) | 34 (27.4) | |
| use of floss or interdental brush, n=237 | | | |
| no | 42 (37.2) | 56 (45.2) | 0.212 |
| yes | 71 (62.8) | 68 (54.8) | |
| use of mouth rinse, n=237 | | | |
| no | 81 (71.7) | 101 (81.5) | 0.075 |
| yes | 32 (28.3) | 23 (18.5) | |
| use of other oral care product, n=237 | | | |
| no | 109 (96.5) | 115 (92.7) | 0.209 |
| yes | 4 (3.5) | 9 (7.3) | |

The statistically significant results are shown in bold type.

1.3. 치주염과 전신건강지표

치주염 이환 여부에 따른 건강검진지표의 분포를 건강위험인자 유형별로 나타내었다. 건강검진지표가 범주형 변수인 경우는 치주염 이환에 따라 교차분석을, 연속형 변수는 평균을 비교하였다.

1.3.1. 치주염과 비만

치주염 이환 여부에 따른 비만 지표 유소견을 또는 수준 차이를 신체계측 수치와 비만지표로 비교한 결과는 Table 4-4와 같았다. 비치주염군에 비해 치주염군의 키와 체중의 평균은 통계적으로 유의하게 높았으나($p=0.014$, $p=0.018$), 비만 지표인 허리둘레, 체질량지수, 체지방률, CT로 측정된 복부지방률에는 치주염 유무에 따른 유의한 차이가 없었다. 성별에 따른 층화분석 결과, 남자에서는 치주염 유무에 따라 비만지표 분포가 유의하게 다르지 않았으나, 여자에서는 치주염 유무에 따라 허리둘레와 체질량지수의 차이가 유의하거나 통계적으로 유의성 경계 수준이었다($p=0.040$, $p=0.056$). 성별에 따른 차이는 통계적으로 유의한 결과에 대해서만 표에 제시하였다.

Table 4-4. The health screening indices for health risk factors about obesity in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis | periodontitis | p-value (p for trend) |
|--|--|---|--------------------------|
| | (≤mild, n=113) n (%) or mean (±SD) | (≥mod, n=124) n (%) or mean (±SD) | |
| height (cm), n=237 | 162.0 (±8.3) | 164.8 (±8.7) | 0.014 |
| weight (kg), n=237 | 61.2 (±10.3) | 64.4 (±10.1) | 0.018 |
| Obesity | | | |
| waist circumference (cm), n=237 | | | |
| normal | 78 (69.0) | 79 (63.7) | 0.387 |
| obese (>90,85) | 35 (31.0) | 45 (36.3) | |
| BMI (kg/m ²), n=237 | | | |
| underweight (<18.5) | 6 (5.3) | 2 (1.6) | 0.278 |
| normal (18.5-24.9) | 79 (69.9) | 88 (71.0) | |
| overweight (≥25.0) | 28 (24.8) | 34 (27.4) | |
| percent body fat (%), n=237 | | | |
| normal | 70 (61.9) | 78 (62.9) | 0.879 |
| obese (>25,30) | 43 (38.1) | 46 (37.1) | |
| abdomen fat ratio, n=64 | 0.81 (±0.47) | 0.88 (±0.47) | 0.552 |
| Stratified by sex | | | |
| women | n=73 | n=58 | |
| waist circumference (cm), n=131 | | | |
| normal | 54 (74.0) | 33 (56.9) | 0.040 |
| obese (>85) | 19 (26.0) | 25 (43.1) | |
| BMI (kg/m²), n=131 | | | |
| underweight (<18.5) | 6 (8.2) | 0 (0.0) | 0.056 (0.055) |
| normal (18.5-24.9) | 54 (74.0) | 43 (74.1) | |
| overweight (≥25.0) | 13 (17.8) | 15 (25.9) | |

The statistically significant results are shown in bold type.

In the analysis stratified to sex, only the statistically significant results presented.

1.3.2. 치주염과 심혈관계 건강상태

치주염 이환 여부에 따른 심혈관계 건강상태 지표의 유소견을 차이를 확인하였다. 심혈관계 건강상태 지표는 크게 심혈관계 부담을 표현하는 고혈압 지표와 이상지질혈증 지표로 나누었다. 이상지질혈증 또는 고지혈증과 관련해서 측정된 지표는 혈중 중성지방, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포B지단백(apolipoprotein B)의 총 5가지 수치이다. Table 4-5에 제시된 바와 같이, 치주염 유무에 따라 유의한 차이를 보이는 고혈압 및 고지혈증 지표는 없었다. 성별에 따른 층화분석에서도 치주염 이환 여부에 따라 유의한 분포 차이를 보이는 지표가 없어, 층화분석 결과는 표에 따로 제시하지 않았다.

Table 4-5. The health screening indices for health risk factors about cardiovascular abnormal conditions in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (≤mild, n=113) | periodontitis (≥mod, n=124) | p-value |
|---|------------------------------------|--------------------------------|---------|
| | n (%) | n (%) | |
| Hypertension | | | |
| hypertension (high BPs, mmHg), n=237 | | | |
| no | 92 (81.4) | 106 (85.5) | 0.399 |
| yes (≥90,140) | 21 (18.6) | 18 (14.5) | |
| hypertension diagnosis (PMH/med or abnormal BPs), n=237 | | | |
| no | 79 (69.9) | 90 (72.4) | 0.650 |
| yes | 34 (30.1) | 34 (27.4) | |
| Dyslipidemia | | | |
| total cholesterol (mg/dl), n=229 | | | |
| normal | 102 (92.7) | 102 (85.7) | 0.089 |
| abnormal (≥240) | 8 (7.3) | 17 (14.3) | |
| triglyceride (neutral fat, mg/dl), n=229 | | | |
| normal | 99 (90.0) | 111 (93.3) | 0.369 |
| abnormal (≥200) | 11 (10.0) | 8 (6.7) | |
| HDL-cholesterol (mg/dl), n=229 | | | |
| normal | 100 (90.9) | 112 (94.1) | 0.355 |
| abnormal (<35,45) | 10 (9.1) | 7 (5.9) | |
| LDL-cholesterol (mg/dl), n=229 | | | |
| normal | 100 (90.9) | 100 (84.0) | 0.118 |
| abnormal (≥160) | 10 (9.1) | 19 (16.0) | |
| apolipoprotein B (mg/dl), n=229 | | | |
| normal | 95 (85.6) | 96 (79.3) | 0.213 |
| abnormal (<116,122) | 16 (14.4) | 25 (20.7) | |
| dyslipidemia diagnosis (PMH/med or abnormal blood lipid), n=237 | | | |
| no | 74 (66.7) | 74 (60.7) | 0.341 |
| yes | 37 (33.3) | 48 (39.3) | |

BP, blood pressure; PMH/med, past medical history/medication. The statistically significant results are shown in bold type. In the analysis stratified to sex, only the statistically significant results presented.

1.3.3. 치주염과 당뇨병-인슐린저항성

공복혈당 및 당화혈색소 수치에 따른 당뇨병과 인슐린저항성으로 대표되는 대사증후군의 유소견을 분포가 치주염 이환 여부에 따라 다른지 확인하였다. Table 4-6의 결과와 같이, 전체 연구집단에 대해서는 치주염 유무에 따라 유의한 차이를 보이는 당뇨병-인슐린저항성 지표는 없었다. 성별에 따른 층화분석 결과, 여자에서는 치주염군에서 내당능장애 장애나 당뇨병이 있는 비율이 유의하게 높았다($p=0.018$, $p\text{-trend}=0.020$). 성별에 따른 차이는 통계적으로 유의한 결과에 대해서만 표에 제시하였다.

Table 4-6. The health screening indices for health risk factors about diabetes and insulin resistance in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (≤mild, n=113) | periodontitis (≥mod, n=124) | p-value (p for trend) |
|---|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | n (%) or mean (±SD) | n (%) or mean (±SD) | |
| Diabetes mellitus | | | |
| fasting blood glucose (mg/dl), n=228 | | | |
| normal | 106 (96.4) | 109 (92.4) | 0.194 |
| diabetes (>126) | 4 (3.6) | 9 (7.6) | |
| HbA1c (%), n=230 | | | |
| normal | 104 (93.7) | 113 (95.0) | 0.678 |
| diabetes (<6.5) | 7 (6.3) | 6 (5.0) | |
| diabetes (PMH/med or abnormal FBS/HbA1c) | | | |
| no | 103 (91.2) | 108 (87.1) | 0.319 |
| yes | 10 (8.8) | 16 (12.9) | |
| insulin | 4.91 (±3.10) | 5.04 (±3.46) | 0.895 |
| Metabolic syndrome | | | |
| metabolic syndrome | | | |
| no | 86 (78.2) | 89 (74.2) | 0.476 |
| yes | 24 (21.8) | 31 (25.8) | |
| Stratified by sex | | | |
| women | n=73 | n=58 | |
| fasting blood glucose (mg/dl), n=131 | | | |
| normal (<100) | 58 (80.6) | 32 (58.2) | 0.018 (0.020) |
| IGT (100-126) | 11 (15.3) | 20 (36.4) | |
| diabetes (>126) | 3 (4.2) | 3 (5.5) | |

PMH/med, past medical history/medication; FBS, fasting blood glucose.

The statistically significant results are shown in bold type.

In the analysis stratified to sex, only the statistically significant results presented.

1.3.4. 치주염과 골 대사

치주염 이환 여부에 따라 대표적인 골 대사 지표의 분포에 유의한 차이가 있는지 확인하였고 그 결과는 Table 4-7에 제시된 바와 같다. 골 대사 지표 중 참고치가 명확하지 않거나 연구대상자 일부에 대해서만 검사된 오스테오칼신(osteocalcin)과 활성형 비타민D₃, 혈청 C-telopeptide (CTX) 수치는 평균을 비교하였으며 두 집단 간 유의한 차이는 보이지 않았다. 반면, 알칼리성 인산분해효소는 두 집단 간 평균에 유의한 차이가 있었고($p=0.009$), 사분위수로 변환 시 분포에 유의한 경향성이 나타났다($p=0.062$, p -trend= 0.016). 성별에 따른 층화분석 결과, 알칼리성 분해효소 수준의 차이는 여자에게서만 유의성 경계 수준이었으나 사분위수 분석에서 유의한 경향성을 보였다 ($p=0.057$, $p=0.051$, p -trend= 0.017). 성별에 따른 차이는 통계적으로 유의한 결과에 대해서만 표에 제시하였다.

Table 4-7. The health screening indices for health risk factors about bone metabolism in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis (≤mild, n=113) | periodontitis (≥mod, n=124) | p-value (p for trend) |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | n (%) or mean (±SD) | n (%) or mean (±SD) | |
| osteocalcin, n=62 | 14.3 (±5.8) | 15.6 (±7.5) | 0.486 |
| 25-OH vit D ₃ , n=190 | 22.7 (±8.8) | 23.4 (±9.9) | 0.621 |
| serum CTX, n=62 | 0.422 (±0.220) | 0.459 (±0.222) | 0.518 |
| ALP, n=228 | 59.2 (±17.8) | 65.5 (±18.4) | 0.009 |
| 1st quartile | 35 (31.8) | 20 (16.9) | |
| 2nd quartile | 29 (26.4) | 34 (28.8) | 0.062 |
| 3rd quartile | 22 (20.0) | 9 (23.7) | (0.016) |
| 4th quartile | 24 (21.80) | 36 (30.5) | |
| Stratified by sex | | | |
| women | n=73 | n=58 | |
| ALP, n=125 | 59.8 (±17.6) | 69.8 (±21.9) | 0.057 |
| 1st quartile | 23 (31.9) | 6 (11.3) | |
| 2nd quartile | 20 (27.7) | 16 (30.2) | 0.051 |
| 3rd quartile | 11 (15.3) | 12 (22.6) | (0.017) |
| 4th quartile | 18 (25.0) | 19 (35.8) | |

CTX, C-telopeptide; ALP, alkaline phosphatase.

The statistically significant results are shown in bold type.

In the analysis stratified to sex, only the statistically significant results presented.

1.3.5. 치주염과 염증-산화 스트레스

치주염 이환 여부에 따라 여러 염증-산화 스트레스 지표 수준이 달라지는지 확인하였다. 모든 지표는 참고치가 명확하지 않고 대상자 일부만 검사하였기에, 비치주염군과 치주염군 간 평균을 비교하였다. 또, 대표적인 염증반응지표인 CRP는 관상동맥질환 위험성 예측에 사용되는 기준을 적용하고, 페리틴(ferritin)과 호모시스테인, 엽산, 비타민B₁₂는 사분위수로 범주화하여 교차분석을 수행하였다. Table 4-8에 제시된 바와 같이, 염증-산화 스트레스 지표 중 혈청 호모시스테인 수치가 치주염군에서 유의하게 높았고($p=0.028$), 호모시스테인을 사분위수로 변환 시 치주염군에 더 높은 사분위에 위치한 사람의 비율이 높은 경향이 있었다($p=0.162$, p -trend=0.046). 페리틴과 엽산 수치는 치주염군에서 각각 높고 낮은 편이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 성별에 따른 층화분석은 CRP에 대해서만 수행하였고, CRP 외 다른 지표는 수검자가 적어 층화분석을 하지 않았다. 성별에 따라 치주염과 CRP 분포에 변화는 유의한 변화는 없어, 층화분석 결과는 표에 제시하지 않았다.

Table 4-8. The health screening indices for health risk factors about inflammation and oxidative stress in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis | periodontitis | p-value (p for trend) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| | (≤mild, n=113) | (≥mod, n=124) | |
| | n (%) or mean (±SD) | n (%) or mean (±SD) | |
| Inflammatory stress | | | |
| CRP (mg/l), n=232 | 0.977 (±1.904) | 0.831 (±1.485) | 0.516 |
| low risk (<1) | 84 (75.7) | 86 (71.1) | 0.374 (0.760) |
| moderate risk (1-3) | 19 (17.1) | 29 (24.0) | |
| high risk (>3) | 8 (7.2) | 6 (5.0) | |
| ferritin, n=33 | 65.2 (±46.1) | 96.3 (±54.4) | 0.095 |
| 1st quartile | 5 (35.7) | 3 (15.8) | 0.268 (0.313) |
| 2nd quartile | 2 (14.3) | 6 (31.6) | |
| 3rd quartile | 2 (35.7) | 4 (21.1) | |
| 4th quartile | 2 (14.3) | 6 (31.6) | |
| Oxidative stress | | | |
| homocysteine, n=28 | 8.00 (±2.05) | 10.51 (±3.50) | 0.028 |
| 1st quartile | 5 (35.7) | 2 (14.3) | 0.162 (0.046) |
| 2nd quartile | 5 (35.7) | 2 (14.3) | |
| 3rd quartile | 2 (14.3) | 5 (35.7) | |
| 4th quartile | 2 (14.3) | 5 (35.7) | |
| folate, n=22 | 12.05 (±2.11) | 8.93 (±4.59) | 0.062 |
| 1st quartile | 3 (30.0) | 2 (16.7) | 0.065 (0.052) |
| 2nd quartile | 5 (50.0) | 1 (8.3) | |
| 3rd quartile | 1 (10.0) | 5 (41.7) | |
| 4th quartile | 1 (10.0) | 4 (33.3) | |
| vitamin B12, n=23 | 778 (±155) | 865 (±844) | 0.750 |
| 1st quartile | 2 (20.0) | 3 (23.1) | 0.258 (0.228) |
| 2nd quartile | 5 (50.0) | 2 (15.4) | |
| 3rd quartile | 2 (20.0) | 3 (23.1) | |
| 4th quartile | 1 (10.0) | 5 (38.5) | |

CRP, C-reactive protein.

The statistically significant results are shown in bold type.

For these indices, the stratified analysis according to sex was not performed.

1.3.6. 치주염과 종양표지자

치주염군과 비치주염군 간 몇 가지 혈액종양표지자 수치가 유의하게 다른지 확인하였다. 모든 종양표지자 수치는 두 집단 간 평균을 비교하였고, 각 지표를 사분위수로 범주화하여 분포 경향이 다른지 확인하였다. Table 4-9의 결과와 같이, 간암, 생식세포종양에 대한 α -fetoprotein (AFP)과 여러 내장기관 암에 대한 carcinoembryonic antigen (CEA), 남자 전립선종양 지표인 PSA 수치는 치주염군과 비치주염군 간 유의한 차이가 없었고, 췌장암 등과 관련된 CA-19-9는 치주염군에서 그 수치가 낮은 편이었다($p=0.059$). 반면, 여자에서만 측정된 여성 난소암 및 생식계 건강 표지자인 CA-125는 치주염군에서 유의하게 높았고($p=0.016$), CA-125 수치를 사분위수 변환 시 치주염군에서는 일사분위에서 사사분위로 갈수록 그 비율이 유의하게 높아졌다($p=0.071$, p -trend=0.014). PSA는 남자만, CA-125는 여자만 측정하였고, 그 외의 지표에 대해서 성별에 따른 층화분석은 하지 않았다.

Table 4-9. The health screening indices for health risk factors about tumor markers in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis | periodontitis | p-value (p for trend) |
|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| | (≤mild, n=113) | (≥mod, n=124) | |
| | n (%) or mean (±SD) | n (%) or mean (±SD) | |
| AFP (ng/dl), n=231 | 3.60 (±1.79) | 3.56 (±1.88) | 0.860 |
| 1st quartile | 30 (27.0) | 25 (20.8) | |
| 2nd quartile | 23 (20.7) | 35 (29.2) | 0.363 |
| 3rd quartile | 25 (22.5) | 30 (25.0) | (0.958) |
| 4th quartile | 33 (29.7) | 30 (25.0) | |
| CEA, n=232 | 1.22 (±0.60) | 1.30 (±0.73) | 0.366 |
| 1st quartile | 27 (24.3) | 25 (20.7) | |
| 2nd quartile | 26 (23.4) | 30 (24.8) | 0.547 |
| 3rd quartile | 34 (30.6) | 31 (25.6) | (0.359) |
| 4th quartile | 24 (21.6) | 35 (28.9) | |
| CA-19-9, n=232 | 8.74 (±7.87) | 6.92 (±6.71) | 0.059 |
| 1st quartile | 25 (22.4) | 35 (28.9) | |
| 2nd quartile | 25 (22.4) | 31 (25.6) | 0.527 |
| 3rd quartile | 30 (27.0) | 28 (23.1) | (0.147) |
| 4th quartile | 31 (27.9) | 27 (22.3) | |
| only for men | | | |
| PSA, n=101 | 0.93 (±0.67) | 1.17 (±0.83) | 0.125 |
| 1st quartile | 13 (35.1) | 13 (20.3) | |
| 2nd quartile | 10 (27.0) | 17 (26.6) | 0.343 |
| 3rd quartile | 6 (16.2) | 17 (26.6) | (0.132) |
| 4th quartile | 8 (21.6) | 17 (26.6) | |
| only for women | | | |
| CA-125, n=127 | 11.5 (±7.23) | 15.8 (±12.7) | 0.016 |
| 1st quartile | 21 (29.2) | 10 (18.2) | |
| 2nd quartile | 21 (29.2) | 12 (21.8) | 0.071 |
| 3rd quartile | 18 (25.0) | 13 (23.6) | (0.014) |
| 4th quartile | 12 (16.7) | 20 (36.4) | |

AFP, α-fetoprotein; CEA, carcinoembryonic antigen; CA-19-9, carbohydrate antigen-19-9; PSA, prostate specific antigen; CA-125, cancer antigen-125

The statistically significant results are shown in bold type.

For these indices, the stratified analysis according to sex was not performed.

1.3.7. 치주염과 질병 과거력-투약

치주염 이환 여부와 여러 질병 과거력 및 현재 투약 여부 간 관계를 확인하였다. 고혈압이나 고지혈증, 당뇨병처럼 현재 검진지표에서 진단되는 질병인 경우, 현재 검진지표와 질병 과거력 또는 투약 여부를 종합한 지표를 산출하여 건강위험인자 유형별 분석에서 다루었다. 병력조사를 통해서만 확인되는 심근경색-협심증, 뇌졸중, 골다공증, 골관절염, 결핵, 감염 과거력과 현재 투약 여부가 치주염군과 비치주염군에서 차이가 있는지 확인하였다. 분석 결과, Table 4-10에 제시한 바와 같이 심근경색-협심증 병력을 있는 사람 6명은 모두 치주염군에 속해 두 집단 간 유의한 차이를 보였다($p=0.018$). 성별에 따른 층화분석 결과, 남자에서는 골다공증 병력에 있는 3명이 모두 비치주염군 속한 반면($p=0.024$), 여자에서는 치주염군에 현재 투약 중인 사람의 비율이 더 높았으며 통계적으로 유의성 경계 수준이었다($p=0.053$). 성별에 따른 차이는 통계적으로 유의한 결과에 대해서만 표에 제시하였다.

Table 4-10. The past medical history and medication informations in health interviews in participants with and without periodontitis

| variable (subgroup) | no periodontitis | periodontitis | p-value (p for trend) |
|--|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| | (≤mild, n=113) n (%) | (≥mod, n=124) n (%) | |
| myocardial infarction/angina pectoris, n=236 | | | |
| no | 112 (100.0) | 118 (95.2) | 0.018 |
| yes | 0 (0.0) | 6 (4.8) | |
| stroke, n=236 | | | |
| no | 110 (98.2) | 124 (100.0) | 0.135 |
| yes | 2 (1.8) | 0 (0.0) | |
| osteoporosis, n=236 | | | |
| no | 102 (91.1) | 119 (96.0) | 0.124 |
| yes | 10 (8.9) | 5 (4.0) | |
| osteoarthritis, n=236 | | | |
| no | 104 (92.9) | 114 (91.9) | 0.790 |
| yes | 8 (7.1) | 10 (8.1) | |
| tuberculosis, n=236 | | | |
| no | 107 (95.5) | 119 (96.0) | 0.869 |
| yes | 5 (4.5) | 5 (4.0) | |
| infection, n=236 | | | |
| no | 103 (93.6) | 105 (88.2) | 0.157 |
| yes | 7 (8.4) | 14 (11.8) | |
| medication, n=236 | | | |
| no | 90 (80.4) | 88 (71.0) | 0.094 |
| yes | 22 (19.6) | 36 (29.0) | |
| Stratified by sex | | | |
| men | n=40 | n=66 | |
| osteoporosis (PMH/med), n=106 | | | |
| no | 37 (92.5) | 66 (100.0) | 0.024 |
| yes | 3 (7.5) | 0 (0.0) | |
| women | n=73 | n=58 | |
| medication, n=131 | | | |
| no | 60 (83.3) | 40 (69.0) | 0.053 |
| yes | 12 (16.7) | 18 (31.0) | |

The statistically significant results are shown in bold type.

In the analysis stratified to sex, only the statistically significant results presented.

2. 치주염 이환 여부와 치주병원균 수준의 관계

2.1. 치주염과 치주병원균

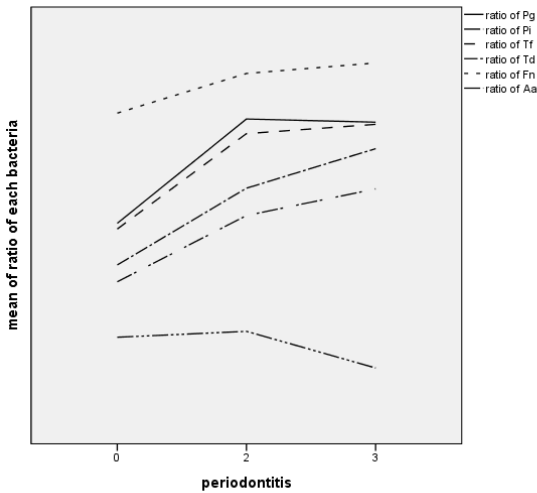
치주병원균 및 치주염-치주병원균 복합지표를 활용한 종합적 치주 건강상태와 전신건강지표와의 연관성을 확인하기에 앞서, 6종의 주요 치주병원균이 이 연구집단에서도 치주염과 유의한 관계를 보이는지를 확인하였다. 이를 바탕으로 범주형 설명변수로서 치주병원균 지표와 치주염-치주병원균 복합지표를 구성하였다.

2.1.1. 치주염 수준에 따른 치주병원균 수준

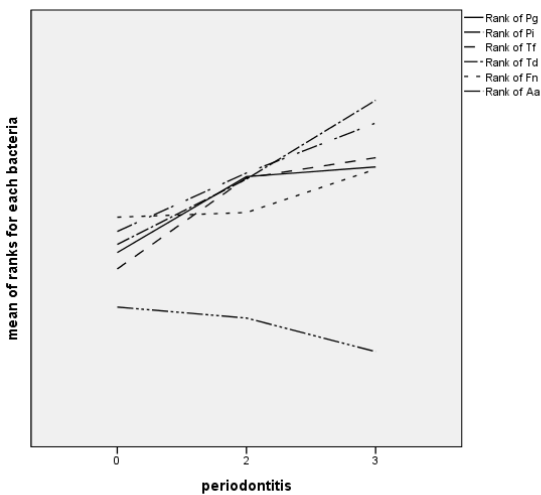
연구대상자의 치은연하세균막 및 치은열구액에서 정량한 치주병원균 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* 6종의 DNA 양과 임상적 치주염 이환 여부 및 그 심도가 유의한 상관성을 가지는지 확인하였다. 치주염 유무뿐만 아니라, ‘치주염 없음’ 및 ‘중등도 치주염’, ‘심한 치주염’의 3단계로 치주염 심도를 나눠 그 심도에 따라 치주병원균의 양이 더 증가하는지 확인하였다. 집단 간 비교 값으로는 전체 세균에 대한 각 세균의 비(ratio)와 그 비를 전체 대상자에 순위화한 값(rank)을 이용하였다. Figure 4-1은 치주염의 심도에 따른 각 치주병원균의 평균 비와 순위를 나타낸 것이다. 그래프에 나타난 바와 같이, *A. actinomycetemcomitans*를 제외한 5종의 치주병원균 모두 비치주염군보다 치주염군에서 더 높은 수준으로 발견되었으며, 대체적으로 치주염 심도가 올라갈수록 치주병원균 양적 수준도 더 높아졌다. 치주염 심도와 치주병원균 DNA 양의 상관관계를 분석한 결과, *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia* 4종에서 유의한 양의 상관관계를 보였다(4종 모두 $p < 0.001$).

Figure 4-1. The relative amounts of six periodontopathogens according to the severity of periodontitis

(a) The differences of average ratio of each bacteria according to the severity of periodontitis



(b) The differences of average ranks of each bacteria according to the severity of periodontitis



The levels of periodontitis (x-axis): 0, no periodontitis (including mild periodontitis); 2, moderate periodontitis; and 3, severe periodontitis

2.1.2. 치주병원균 지표의 산출

치주병원균 양적 수준과 전신건강지표 간 연관성을 파악하기 위해 임상적 치주염 지표와 같이 치주병원균 지표를 이분형 변수로 구성해야 할 필요가 있었다. 각 치주병원균은 대부분의 연구대상자에서 검출되었으므로, 각 치주병원균 보유 여부가 아니라 양적 수준에 따라 경계치를 설정하여 미생물학적 치주조직상태를 정의하였다. 각 치주병원균 DNA 양에 대한 백분위수 중 50분위와 75분위를 각 치주병원균의 ‘많음’과 ‘적음’에 대한 경계치로 정하여, 각 백분위수에 의해 치주병원균 집단을 나누었을 때 무엇이 임상적 치주염과 더 유의한 상관관계를 보이는지 확인하였다. 그 결과, Table 4-11에 나타난 바와 같이, 50분위에 의해 치주병원균 ‘많음(+)'과 ‘적음(-)'을 나누었을 때 치주염과의 상관성이 더 유의한 것으로 나타났다. 그래서 치주염과 치주병원균의 밀접한 관계를 더 뚜렷하게 보여준 50분위가 치주병원균 지표 경계치로 더 적합하다고 판단되어, 백분위수 중 50분위를 기준으로 각 치주병원균에 대한 이분형 양적 척도를 구성하였다.

Table 4-11. The correlation between clinical periodontitis parameter and the quantity of periodontopathogen according to different percentiles

| Species | Cut-off value for quantitative levels of periodontopathogens | |
|---------------------------------|--|--|
| | 50 th percentile high(50) : low (50) | 75 th percentile high(25) : low (75) |
| <i>P. Gingivalis</i> | <0.000 | 0.049 |
| <i>P. Intermedia</i> | <0.000 | 0.003 |
| <i>T. forsythia</i> | <0.000 | <0.000 |
| <i>T. Denticola</i> | <0.000 | 0.051 |
| <i>F. Nucleatum</i> | 0.190 | 0.880 |
| <i>A. Actinomycetemcomitans</i> | 0.860 | 0.688 |

2.2. 치주염-치주병원균 복합지표의 산출

치주병원균 척도를 50분위를 기준으로 '많음(+)'과 '적음(-)'의 이분형 변수로 선정한 후, 임상적 치주염과 미생물학적 치주조직상태를 함께 고려한 종합적 치주건강상태지표를 만들기 위해 치주염 지표와 치주병원균 지표를 조합한 새 지표를 산출하였다. 치주염-치주병원균 복합지표는 이분형 변수인 임상적 치주염 이환 여부와 치주병원균 수준을 조합하여 1) '치주염 없음(-)'×'치주병원균 적음(-)' 및 2) '치주염 있음(+)'×'치주병원균 적음(-)', 3) '치주염 없음(-)'×'치주병원균 많음(+)', 4) '치주염 있음(+)'×'치주병원균 많음(+)' 4단계의 변수집단으로 구성할 수 있었다. 그러나 각 변수집단별 표본크기가 상이하고, 임상적 치주염 또는 미생물학적 지표 하나만 유소견인 집단의 표본크기가 작아 분석에 비뚤림으로 작용할 수 있어서, 복합치주지표 또한 이분화 하였다.

각 치주병원균에 대하여, 치주염-치주병원균 복합지표를 임상적 치주염 및 미생물학적 유소견 둘 다 없음('치주염 없음(-)'×'치주병원균 적음(-)')과 임상적 치주염 또는 미생물학적 유소견 하나라도 있음('치주염 있음(+)'×'치주병원균 적음(-)'+ '치주염 없음(-)'×'치주병원균 많음(+)'+'치주염 있음(+)'×'치주병원균 많음(+)'의 합)의 이분형 변수로 정의하였다. Table 4-12에 이 연구에서 사용된 치주건강상태지표와 치주병원균 관련 치주지표의 생성과정을 요약하였다.

Table 4-12. The composition of periodontal indices combined with the quantitative levels of periodontopathogens

| 치주 지표 | 임상적 치주염 | 치주병원균 지표 | 치주염-치주병원균 복합지표 | |
|-------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------|
| 척도 | 이분형 | 이분형 | 이분형 | |
| 기준값 | 치주낭 깊이, 임상적 부착소실 기준 중등도 치주염 이상 | 각 세균 DNA 정량값 백분위수 중 50분위 이상 | 임상적 치주염 또는 치주병원균 지표에 적어도 하나의 유소견 | |
| 변수값 | 치주염 없음 : 있음 | 치주병원균 적음 : 많음 | 복합소견 없음 : 있음 | |
| 변환 과정 | 치주염 없음(-) | × | 치주병원균 적음(-) | 유소견 없음(-) |
| | 치주염 없음(-) | × | 치주병원균 많음(+) | |
| | 치주염 있음(+) | × | 치주병원균 적음(-) | 유소견 있음(+) |
| | 치주염 있음(+) | × | 치주병원균 많음(+) | |

3. 치주염 및 치주병원균, 치주염-치주병원균 복합지표를 포함한 치주건강상태와 건강검진지표 간 연관성

치주건강상태와 전신건강지표 간 연관성을 파악하기 위해 성별, 연령, 생활습관 등 공통위험요인으로 보정한 다변량 분석을 수행하였다. 임상적 치주염 이환 여부 및 치주병원균 양적 지표, 치주염-치주병원균 복합지표의 세 가지 형태로 표현되는 치주건강상태에 따라 전신질환 또는 건강이상을 반영하는 전신건강지표의 유소견율에 차이를 보이는지 확인하기 위해 로지스틱 또는 선형 회귀분석을 수행하여, 오즈비 또는 선형회귀계수로 그 연관성을 나타내었다.

분석변수가 많음을 고려하여, 각 건강위험인자별로 그리고 각 전신건강지표별로 세 가지 치주건강지표와의 연관성 유무를 연속적으로 제시하였으며, 성별에 따른 층화분석 결과도 함께 나타내었다. 일부 연속형 지표는 수집된 표본크기를 고려하여 층화하지 않았다. 각 결과는 요약표로 정리하였고, 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 경우만 오즈비 또는 선형회귀계수의 자세한 수치를 다시 제시하였다.

3.1. 치주건강상태와 비만

로지스틱 회귀분석을 통해, 세 가지 유형의 치주건강상태지표와 비만 지표와의 연관성을 분석한 결과는 Table 4-13에 제시된 바와 같았다. 각 비만 지표와 임상적 치주염, 6종의 치주병원균 지표, 6개의 치주병원균-복합지표의 연관성을 표에 순서대로 제시했으며(Table 4-13 a), 오즈비(95% 신뢰구간)가 통계적 유의한 경우, 양의 연관성은 '(+)' 표기하고 그 값을 따로 정리하였다(Table 4-13 b). 다른 전신건강지표에 대한 분석 결과도 동일한 방식으로 제시하였다.

분석 결과, 허리둘레와 체질량지수, 체지방률, 복부비만의 비만 지표 중 임상적 치주염과 유의한 연관성을 나타내는 지표는 없었으나, 치주병원균 또는 치주염-치주병원균 복합지표와의 분석에서 일부 연관성이 확인되었다. 체질량지수에 따른 과체중은 치주병원균 *P. gingivalis* 및 *P. intermedia* 높은 수준과 유의한 연관성이 있었고, 체지방률에 따른 비만은 *P. gingivalis* 및 *P. intermedia*, *T. denticola* 지표와 양의 연관성을 보였다. 성별에 따른 층화분석 결과, 남자에서는 유의한 연관성을 보이는 지표가 없었으나, 여자에서는 허리둘레 기준으로 비만일 오즈가 *P. gingivalis*가 '많은' 군에서 유의하게 높았으며, 체지방률 비만일 오즈도 *red complex* 3종 및 *P. intermedia*가 '많은' 군이나 또는 복합지표 유소견군에서 유의하게 높았다. 즉, 로지스틱 회귀분석 상 임상적 치주염과 유의한 연관성을 발견할 수 없었던 비만 지표는 치주병원균 또는 치주염-치주병원균 복합지표 일부와 연관성을 보였으며, 여자 집단에서 연관된 지표들이 많아지는 경향이였다.

Table 4-13. The association between periodontal health status and health screening indices related to obesity in multivariate model

(a) Summary table for the analysis

| Obesity | Perio | | Clinical periodontitis | | | | | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis-periodontopathogen complex index | | | | | |
|---------------------|---------|----|------------------------|-----|----|-----|----|----|--------------------------|-----|-----|-----|----|----|--|--|--|--|--|--|
| | species | M1 | M2 | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | | | | | |
| waist circumference | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| women | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| body mass index | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | (+) | . | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| percent body fat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | (+) | (+) | . | . | . | . | (+) | (+) | (+) | . | . | . | . | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| women | . | . | (+) | (+) | . | (+) | . | . | (+) | (+) | (+) | (+) | . | . | . | | | | | |
| abdomen fat-ratio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | | | | |

Table 4-13. Continued

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with obesity (according to stratification by sex)

| Stratum | Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) |
|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | Obesity indices | Periodontal indices | |
| total | body mass index | P.i | 2.428 (1.244-4.738) |
| | | periodontitis-P.g | 3.906 (1.227-12.434) |
| | percent body fat | P.g | 2.887 (1.528-5.455) |
| | | P.i | 2.809 (1.495-5.278) |
| | | periodontitis-P.g | 2.498 (1.247-5.006) |
| | | periodontitis-P.i | 3.493 (1.663-7.339) |
| | | periodontitis-T.d | 2.292 (1.145-4.589) |
| men | no significance | | |
| women | waist circumference | P.g | 2.398 (1.028-5.597) |
| | | P.g | 3.825 (1.622-9.019) |
| | percent body fat | P.i | 3.125 (1.364-7.160) |
| | | T.f | 2.744 (1.207-6.239) |
| | | periodontitis-P.g | 3.815 (1.579-9.218) |
| | | periodontitis-P.i | 4.389 (1.795-10.733) |
| | | periodontitis-T.d | 2.921 (1.242-6.869) |
| periodontitis-T.f | 2.961 (1.263-6.944) | | |

M1, multivariate model 1, common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity; M2, multivariate model 2, common and oral health risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity, floss or interdental brush, gargle; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval.

All analyses were performed by logistic regression model 1, but analyses for clinical periodontitis were done by both model 1 and 2. '(+)' means a positive association with statistically significant OR and 95% CI (p<0.05).

3.2. 치주염과 심혈관계 건강상태

로지스틱 회귀분석을 통해, 세 가지 유형의 치주건강상태지표와 고혈압 및 이상지질혈증을 포함한 심혈관계 건강상태 지표의 연관성을 분석하여, 그 결과를 Table 4-14에 제시하였다. 오즈비(95% 신뢰구간)에 통계적 유의성이 있는 경우, 양의 연관성은 '(+)', 음의 연관성은 '(-)' 표기하였다.

분석 결과, 고혈압 지표는 임상적 치주염과 유의한 연관성이 없었으며, 복합치주지표 중 *T. forsythia*와 유의한 음의 연관성을 나타내었다. 성별에 따른 분석 결과, 남자에서만 *T. forsythia*이 많거나 치주염이 있는 사람의 경우 오히려 혈압이 낮은 편이었고, 여자에서는 *A. actinomycetemcomitans*와의 연관성 분석에서 비슷한 결과를 보였다.

한편, 공통위험요인을 보정한 회귀분석 결과, 여러 이상지질혈증 지표가 치주지표와 유의한 연관성을 보였다. 비치주염군에 비해 치주염군에서 고아포B지단백혈증이 있을 오즈가 유의하게 높았으며(모형 1; 오즈비 2.628, 95% 신뢰구간 1.144-6.041), 여자에서는 그 유의성이 더 뚜렷하게 나타났고 남자에서는 유의성이 없어 성별이 효과변경인자로 작용했음을 알 수 있다. 혈청 아포B지단백 수준은 *P. gingivalis* 및 *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia* 등 일부 복합지표와도 연관성이 있었는데, 여자에서 더 여러 종류의 복합지표가 혈청 아포B지단백 수준과 양의 연관성을 보였다. 또, 고지혈증 진단 지표 중 고콜레스테롤혈증, 고LDL-콜레스테롤혈증과 일부 치주병원균 또는 복합지표와 유의한 양의 연관성을 보였다. 반면, 남자에서 높은 혈중 중성지방 수준은 일부 치주병원균 또는 복합지표와 음의 연관성을 보였다. 전반적으로 치주지표 중 치주염-치주병원균 복합지표가 임상적 치주염과 치주병원균 지표보다 이상지질혈증과 더 넓은 연관성을 보였다.

Table 4-14. The association between periodontal health status and health screening indices related to cardiovascular conditions in multivariate model

(a) Summary table for the analysis

| Perio CVD species | Clinical periodontitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis- periodontopathogen complex index | | | | | |
|-------------------------|---------------------------|-----|-----------------------------|----|-----|----|----|-----|---|-----|-----|-----|----|----|
| | M1 | M2 | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| Hypertension | | | | | | | | | | | | | | |
| blood pressure | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| hypertension diagnosis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . |
| Dyslipidemia | | | | | | | | | | | | | | |
| total cholesterol | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| triglyceride, | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | (-) | . | . | . | (-) | . | (-) | (-) | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| HDL-cholesterol | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| LDL-cholesterol, | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | (+) | (+) | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| apolipoprotein B | | | | | | | | | | | | | | |
| total | (+) | (+) | . | . | . | . | . | . | . | (+) | (+) | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | (+) | (+) | . | . | . | . | . | . | (+) | . | (+) | (+) | . | . |
| dyslipidemia diagnosis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | . |

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with cardiovascular conditions (according to stratification by sex)

| Stratum | Outcome variable | | Explanatory variable | ORs (95% CIs) |
|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | Cardiovascular indices | Periodontal indices | | |
| Hypertension | | | | |
| total | hypertension (BP) | periodontitis-T.f | 0.401 (0.182-0.885) | |
| men | hypertension (BP) | periodontitis-T.f | 0.287 (0.101-0.819) | |
| | hypertension | periodontitis-T.f | 0.324 (0.118-0.885) | |
| women | hypertension | A.a | 0.334 (0.122-0.913) | |
| Dyslipidemia | | | | |
| total | total cholesterol | periodontitis-P.g | 3.802 (1.053-13.725) | |
| | | LDL-cholesterol | periodontitis-P.g | 3.631 (1.169-11.277) |
| | | periodontitis-P.i | 3.195 (1.026-9.952) | |
| | apolipoprotein B | periodontitis (M1) | 2.628 (1.144-6.041) | |
| | | periodontitis (M2) | 2.623 (1.137-6.501) | |
| | | periodontitis-P.i | 4.366 (1.430-13.332) | |
| | | periodontitis-T.d | 2.948 (1.116-7.789) | |
| men | triglyceride | T.d | 0.174 (0.034-0.868) | |
| | | periodontitis-P.g | 0.194 (0.046-0.816) | |
| | | periodontitis-T.d | 0.117 (0.026-0.522) | |
| | | periodontitis-T.f | 0.186 (0.044-0.794) | |
| women | apolipoprotein B | periodontitis (M1) | 4.561 (1.408-14.774) | |
| | | periodontitis (M2) | 4.624 (1.368-15.635) | |
| | | periodontitis-P.g | 4.215 (1.098-16.180) | |
| | | periodontitis-T.d | 6.257 (1.328-29.470) | |
| | | periodontitis-T.f | 3.853 (1.015-14.627) | |
| | dyslipidemia | periodontitis-T.d | 2.456 (1.020-5.913) | |

M1, multivariate model 1, common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity; M2, multivariate model 2, common and oral health risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity, floss or interdental brush, gargle; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval.

All analyses were performed by logistic regression model 1, but analyses for clinical periodontitis were done by both model 1 and 2. '+' and '-' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI (p<0.05).

3.3. 치주염과 당뇨병-인슐린저항성

로지스틱 회귀분석을 통해, 세 가지 유형의 치주건강상태지표와 당뇨병 및 내당능장애, 인슐린저항성으로 대표되는 대사증후군 지표의 연관성을 분석하였으며, 그 결과는 Table 4-15에 제시한 바와 같았다. 임상적 치주염과 치주병원균 수준, 복합치주상태에 따라 당뇨병이나 내당능장애 유소견율은 대체적으로 달라지지 않았으나, 여자의 경우 *P. gingivalis* ‘많은’ 군에서 내당능장애의 오즈가 유의하게 높았다. 반면, *A. actinomycetemcomitans*은 반대의 결과로, 이 세균이 ‘많은’ 군이거나 치주염도 함께 이환된 군에서 공복혈당과 당화혈색소 중 일부가 오히려 유의하게 낮았으며, 성별에 따른 분석 결과 유의한 음의 연관성을 보이는 지표는 각 집단에서 조금씩 달랐다.

한편, 대사증후군은 *T. forsythia* 복합지표와 유의한 음의 연관성을 나타냈으며, 다른 치주지표들과 대사증후군 사이의 유의한 관계는 확인할 수 없었다. 이 결과는 심혈관계 건강상태 지표 중 높은 혈압과 *T. forsythia* 복합지표가 음의 연관성을 보였던 것과 관련된다.

Table 4-15. The association between periodontal health status and health screening indices related to diabetes and insulin resistance in multivariate model

(a) Summary table for the analysis

| Perio DM | Clinical periodotitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis-periodontopathogen complex index | | | | | |
|--|-----------------------|----|--------------------------|----|----|----|----|-----|--|----|----|-----|----|-----|
| | M1 | M2 | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| Diabetes / Insulin resistance | | | | | | | | | | | | | | |
| fasting blood glucose (FBS) - impaired glucose tolerance (IGT) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) |
| fasting blood glucose (FBS) - diabetes mellitus (DM) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| hemoglobin Alc (HbA1c) - diabetes mellitus | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| diabetes diagnosis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| Metabolic syndrome | | | | | | | | | | | | | | |
| metabolic syndrome | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

Table 4-15. continued

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with diabetes and insulin resistance (according to stratification by sex)

| Stratum | Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| | Diabetes indices | Periodontal indices | |
| Diabetes / insulin resistance | | | |
| total | FBS-IGT | A.a | 0.438 (0.224-0.856) |
| | HbA1c | periodontitis-A.a | 0.218 (0.057-0.819) |
| men | FBS-IGT | A.a | 0.193 (0.089-0.652) |
| | FBS-DM | periodontitis-A.a | 0.320(0.107-0.955) |
| women | FBS-IGT | periodontitis-P.g | 3.087 (1.045-9.121) |
| Metabolic syndrome | | | |
| total | | no significance | |
| men | metabolic syndrome | T.f | 0.359(0.137-0.941) |
| women | | no significance | |

M1, multivariate model 1, common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity; M2, multivariate model 2, common and oral health risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity, floss or interdental brush, gargle; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval.

All analyses were performed by logistic regression model 1, but analyses for clinical periodontitis were done by both model 1 and 2. '(+)' and '(-)' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI (p<0.05).

3.4. 치주염과 골 대사

선형회귀분석과 로지스틱 회귀분석을 통해 세 가지 유형의 치주건 강상태지표와 혈액 골 대사 지표의 연관성을 분석하였다. 그 결과는 Table 4-16에 제시된 바와 같았으며, 일부 대상자에서만 수집된 지표들로 표본크기가 작고 상이하여 성별에 따른 층화분석은 하지 않았다. 모두 연속형 변수로서 선형회귀분석을 통해 선형회귀계수가 유의 확률 값에 따라 통계적 유의성이 있는 경우, 양의 유의성을 보이는 경우 '(+)' 표기하였다. 선형회귀분석에서 유의성을 보인 알칼리성 인산분해효소는 연속형 및 사분위수 설명변수로 변환하여 임상적 치주염과 로지스틱 회귀분석도 수행하였으며, 유의한 오즈비(95% 신뢰구간)에 대해 '(+)' 표기하였다.

공통위험요인을 보정한 분석 결과, 교차분석과 마찬가지로 오스테 오칼신과 비타민D₃, 혈청 CTX, 알칼리성 인산분해효소 중 알칼리성 인산분해효소만이 치주지표와 유의한 연관성을 보였다. Table 4-16의 산점도(c)에서 나타난 바와 같이, 로지스틱 회귀분석 및 선형회귀 분석 모두에서 알칼리성 인산분해효소의 수준과 치주염 유무는 양의 선형적 연관성을 보였다. 사분위수로 변환 시 알칼리성 인산분해효소 4분위에서 치주염에 이환되었을 오즈는 유의하게 높았으며(모형 1; 오즈비 3.229, 95% 신뢰구간 1.366-7.631), 분위가 높을수록 치주염에 이환되었을 오즈가 유의하게 증가하는 경향이었다(p-trend=0.057). 치주병원균의 양적 수준 자체는 알칼리성 인산분해효소 수준과 연관성을 보이지 않았으나, 일부 치주염-치주병원균 복합지표는 알칼리성 인산분해효소 수치와 양의 선형성을 보였다.

Table 4-16. The association between periodontal health status and health screening indices related to bone metabolism in multivariate model

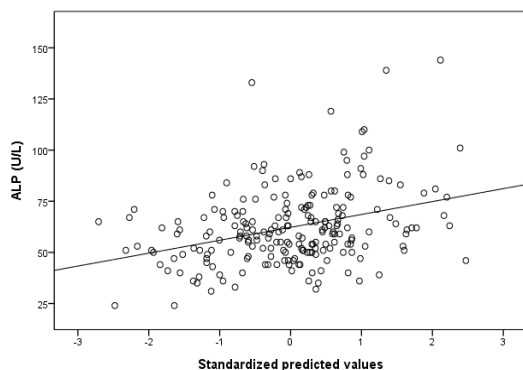
(a) Summary table for the analysis

| Perio Bone | Clinical periodontitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis-periodontopathogen complex index | | | | | |
|-----------------------------|------------------------|------|--------------------------|----|----|----|----|----|--|-----|----|----|-----|----|
| | Log | Line | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| osteocalcin | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| serum C-telopeptide (CTX) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 25-OH vitaminD ₃ | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| alkaline phosphatase (ALP) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | (+) | (+) | . | . | . | . | . | . | (+) | (+) | . | . | (+) | . |

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with bone metabolism (according to stratification by sex)

| Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) | β , t, p-value | |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---|
| Bone metabolism indices | Periodontal indices | | | |
| | periodontitis | 1.024 (1.006-1.042) | 0.198, 2.806, 0.006 | |
| | periodontitis-4Q | 0.057 (p for trend) | | |
| | 1Q | 1 (reference) | | |
| | alkaline phosphatase | 2Q | 2.254 (0.987-5.147) | - |
| | 3Q | 1.994(0.826-4.814) | | |
| | 4Q | 3.229(1.366-7.631) | | |
| | periodontitis-P.g | - | 0.142, 2.014, 0.045 | |
| | periodontitis-P.i | - | 0.175, 2.493, 0.013 | |
| | periodontitis-F.n | - | 0.140, 1.942, 0.054 | |

(c) The scatter-plot of alkaline phosphatase in linear regression model (alkaline phosphatase)



Log, logistic regression model; Line, linear regression model; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval; β , standardized coefficient beta.

The analyses with clinical periodontitis index were performed by both logistic regression and linear regression, and adjusted by model 1, which is the multivariate common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity. The analyses with periodontopathogen and complex indices were performed by linear regression, and adjusted by model 1. The '+' and '-' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI ($p < 0.05$). The results presented as OR and 95% CI in logistic and β , t, and p-value in linear regression model.

For these indices, the stratified analysis according to sex was not performed.

3.5. 치주염과 염증-산화 스트레스

선형회귀분석과 로지스틱 회귀분석을 통해 세 가지 유형의 치주건강상태 지표와 5가지 염증-산화 스트레스 지표의 연관성을 분석하였다. 그 결과는 Table 4-17에 제시하였으며, 골 대사 지표와 마찬가지로 모두 연속형 변수이므로 선형회귀분석을 수행하여 유의확률에 따라 선형회귀계수에 통계적 유의성이 있는 경우, 양의 유의성은 '(+)' 표기하였다. 또 임상적 치주염과의 연관성 확인 시, 염증-산화 스트레스 지표를 연속형 설명변수로 한 로지스틱 회귀분석도 수행하였다. CRP를 제외하고는 일부 대상자에서만 수집된 지표들로 표본크기가 작아 성별에 따른 층화분석은 하지 않았다.

선형 및 로지스틱 회귀분석 결과, 교차분석과 마찬가지로 염증-산화 스트레스 지표 중 혈청 호모시스테인 수준이 치주염 유무와 유의한 양의 선형성을 보였다. 즉, 교란요인을 보정하여도 높은 혈청 호모시스테인 수준과 치주염 이환은 양의 연관성이 유지되었다. Table 4-17의 산점도(c)에서 보는 바와 같이, 호모시스테인뿐만 아니라 염산과 페리틴도 통계적으로 유의하지는 않으나 선형적 분포를 보이고 있다. 한편, 치주병원균 또는 복합치주지표와 통계적으로 유의한 연관성을 보이는 지표는 없었다.

Table 4-17. The association between periodontal health status and health screening indices related to inflammation and oxidative stress in multivariate model

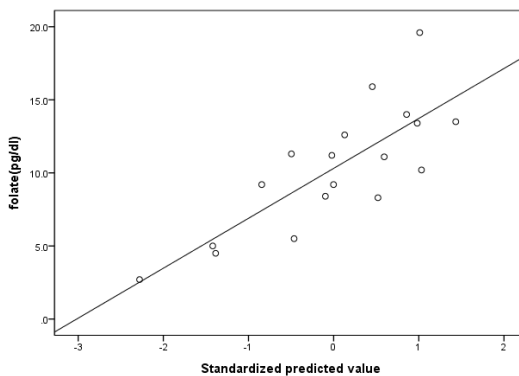
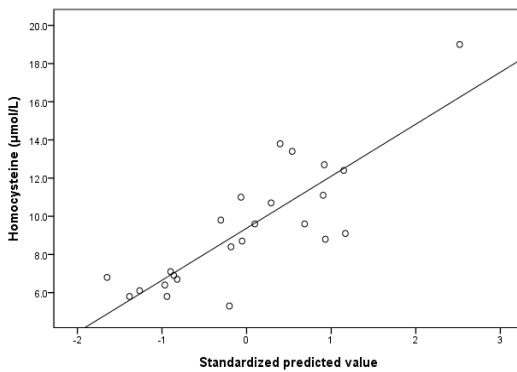
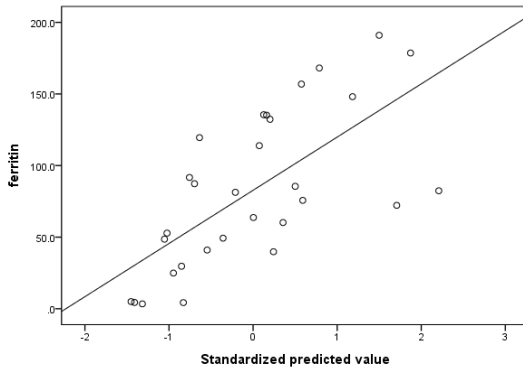
(a) Summary table for the analysis

| Perio I.O.S species | Clinical periodontitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis- periodontopathogen complex index | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|------|-----------------------------|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|
| | Log | Line | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| Inflammation | | | | | | | | | | | | | | |
| C-reactive protein (CRP) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ferritin | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| Oxidative stress | | | | | | | | | | | | | | |
| homocysteine | | | | | | | | | | | | | | |
| total | (+) | (+) | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| folate | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| vitamin B ₁₂ | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with inflammation-oxidative stress (according to stratification by sex)

| Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) | β , t, p-value |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Oxidative stress indices | Periodontal indices | | |
| homocysteine | periodontitis | 4.758 (1.159-19.526) | 0.346 2.147 0.047 |

(c) The scatter-plot of inflammation and oxidative stress indices in linear regression model (ferritin, homocysteine, and folate)



Log. logistic regression model:
 Line, linear regression model:
 Pg, *Porphyromonas gingivalis*:
 Pi, *Prevotella intermedia*:
 Td, *Treponema denticola*:
 Tf, *Tannerella forsythia*:
 Fn, *Fusobacterium nucleatum*:
 Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*:
 OR, odds ratio:
 95% CI, 95% confidential interval:
 β , standardized coefficient beta.

The analyses with clinical periodontitis index were performed by both logistic regression and linear regression, and adjusted by model 1, which is the multivariate common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity. The analyses with periodontopathogen and complex indices were performed by linear regression, and adjusted by model 1. The '(+)' and '(-)' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI ($p < 0.05$). The results presented as OR and 95% CI in logistic and β , t, and p-value in linear regression model. For these indices, the stratified analysis according to sex was not performed.

3.6. 치주염과 종양표지자

선형회귀분석과 로지스틱 회귀분석을 통해 세 가지 유형의 치주건강상태지표와 5종의 혈액종양표지자의 연관성을 분석하였다. 그 결과는 Table 4-18에 제시하였다. 모두 연속형 변수이므로 선형회귀분석을 수행하였고, 임상적 치주염과의 연관성 분석 시 종양표지자를 연속형 또는 4분위형 설명변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 일부 지표는 남자 또는 여자에서만 측정되었으며, 성별에 따른 층화분석은 하지 않았다.

분석 결과, 혈액종양표지자 중 췌장암 등 여러 내장기관 암과 관련된 CA-19-9는 임상적 치주염 및 몇몇 복합치주지표와 유의한 연관성을 보였는데, 치주염군 또는 치주지표 유소견군에서 CA-19-9의 수준이 오히려 낮은 음의 관계였다. 남자에서만 측정된 전립선암표지자인 PSA 수준도 음의 연관성을 보였다.

반면, 교차분석 결과와 마찬가지로 여자에서만 측정된 난소암 표지자인 CA-125 수치가 높아질수록 치주염 이환될 오즈가 높아지는 경향이었고(p -trend=0.027), CA-125 4분위에서 그 유의성은 뚜렷하였다(모형 1; 오즈비 7.693, 95% 신뢰구간 1.981-29.878), 선형회귀분석에서도 마찬가지로 임상적 치주염과 혈액 CA-125 농도는 양의 선형적 상관성을 보였다. 치주병원균과의 관계에 있어서 *P. gingivalis* 수준은 CA-125와 음의 상관관계를 보였으나, 복합치주지표 중 *P. intermedia*, *F. nucleatum* 지표와는 양의 상관관계를 보였다. 전반적으로 임상적으로나 미생물학적으로 치주건강상태가 불량할수록 혈액 CA-125 농도가 높았다.

Table 4-18. The association between periodontal health status and health screening indices related to tumor markers in multivariate model

(a) Summary table for the analysis

| Tumor species | Clinical periodontitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis- periodontopathogen complex index | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------|------|-----------------------------|----|----|----|-----|----|---|-----|-----|-----|-----|----|
| | Log | Line | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| α -fetoprotein (AFP) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| carcinoembryonic antigen (CEA) | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| carbohydrate antigen (CA)-19-9 | | | | | | | | | | | | | | |
| total | (-) | (-) | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | (-) | (-) | . |
| prostate specific antigen (PSA) | | | | | | | | | | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . | . |
| cancer antigen (CA)-125 | | | | | | | | | | | | | | |
| women | (+) | (+) | (-) | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | (+) | . |

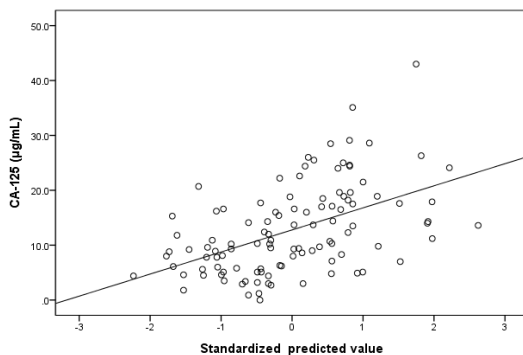
(b) The results of the periodontal indices significantly associated with tumor markers (according to stratification by sex)

| Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) | β , t, p-value |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| Tumor marker indices | Periodontal indices | | |
| | CA-19-9 | periodontitis | 0.951 (0.911-0.992) -0.172, -2.370, 0.019 |
| | | periodontitis-T.d | - -0.159, -2.207, 0.028 |
| | | periodontitis-T.f | - -0.163, -2.277, 0.024 |
| | periodontitis-F.n | - -0.150, -2.045, 0.042 | |
| PSA (men) | F. n | - | -0.297, -2.827, 0.006 |

(b) Continued

| Tumor marker indices | Periodontal indices | ORs (95% CIs) | β , t, p-value |
|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| CA-125 (women) | periodontitis | 1.087 (1.023-1.155) | 0.241, 2.776, 0.007 |
| | periodontitis-4Q | 0.027 (p for trend) | |
| | 1Q | 1 (reference) | |
| | 2Q | 1.668 (0.507-5.486) | - |
| | 3Q | 2.897 (0.824-10.080) | |
| | 4Q | 7.693 (1.981-29.878) | |
| | P. g | - | -0.246, -2.792, 0.006 |
| | periodontitis-P.i | - | 0.175, 2.493, 0.013 |
| | periodontitis-F.n | - | 0.140, 1.942, 0.054 |

(c) The scatter-plot of serum tumor markers in linear regression model (CA-125)



Log, logistic regression model; Line, linear regression model; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval; β , standardized coefficient beta.

The analyses with clinical periodontitis index were performed by both logistic regression and linear regression, and adjusted by model 1, which is the multivariate common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity. The analyses with periodontopathogen and complex indices were performed by linear regression, and adjusted by model 1. The '(+)' and '(-)' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI ($p < 0.05$). The results presented as OR and 95% CI in logistic and β , t, and p-value in linear regression model. For these indices, the stratified analysis according to sex was not performed.

3.7. 치주염과 질병 과거력-투약

로지스틱 회귀분석을 통해 세 가지 유형의 치주건강상태지표와 갑상선기능, 골다공증, 골관절염, 결핵 및 감염 등 주요 질환의 과거력 및 현재 투약 여부 간 연관성을 확인하였다. 그 결과는 Table 4-19에 제시된 바와 같으며, 심근경색 및 협심증과 뇌졸중은 로지스틱 회귀분석에 적합 되지 않아 분석에 포함하지 않았다.

분석 결과, 갑상선기능이상은 *F. nucleatum* 등 일부 치주병원균의 수준과 양의 연관성을 보였다. 반면, 골다공증이나 골관절염은 치주지표와 음의 연관성을 보였는데, 치주염군과 *P. gingivalis* 또는 *F. nucleatum*이 ‘많은’ 군에서 골다공증과 골관절염의 오즈가 오히려 유의하게 낮았다. *F. nucleatum*은 여러 질병 과거력과 연관성을 보였으며, 갑상선기능이상 및 감염과는 양의 연관성, 골다공증 및 골관절염과는 음의 연관성을 나타내었다.

Table 4-19. The association between periodontal health status and past medical history and medication in multivariate model

(a) Summary table for the analysis

| Perio PMH | Clinical periodontitis | | Periodontopathogen index | | | | | | Periodontitis-periodontopathogen complex index | | | | | |
|---------------------|------------------------|-----|--------------------------|-----|----|----|-----|----|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| | M1 | M2 | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa | Pg | Pi | Td | Tf | Fn | Aa |
| thyroid dysfunction | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . | (+) | . |
| men | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | . |
| prostate disorder | | | | | | | | | | | | | | |
| men | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . | . |
| osteoporosis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | (-) | (-) | (-) | . | . | . | (-) | . | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | . |
| women | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | (-) | . | . | (-) | . |
| osteoarthritis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | (-) | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | (-) |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| tuberculosis | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| infection | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | (+) | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| present medication | | | | | | | | | | | | | | |
| total | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| men | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| women | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

(b) The results of the periodontal indices significantly associated with past medical history (according to stratification by sex)

| Stratum | Outcome variable | Explanatory variable | ORs (95% CIs) | |
|-----------|-------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | Medical history indices | Periodontal indices | | |
| total | thyroid dysfunction | F. n | 2.098 (1.002-4.392) | |
| | | periodontitis-F.n | 2.636 (1.003-1.102) | |
| | osteoporosis | periodontitis (M1) | 0.206 (0.047-0.915) | |
| | | periodontitis (M2) | 0.142 (0.029-0.694) | |
| | | P. i | 0.221 (0.052-0.944) | |
| | osteoarthritis | F. n | F. n | 0.083 (0.010-0.696) |
| | | | periodontitis-P.g | 0.182 (0.045-0.735) |
| | | periodontitis-P.i | 0.072 (0.015-0.351) | |
| | | periodontitis-T.d | 0.169 (0.042-0.681) | |
| | | periodontitis-T.f | 0.167 (0.041-0.679) | |
| | | periodontitis-F.n | 0.061 (0.012-0.304) | |
| Infection | | F. n | 4.748 (1.422-15.861) | |
| men | thyroid dysfunction | P. i | 3.813 (1.090-13.337) | |
| | prostate disorder | F. n | 0.204 (0.043-0.973) | |
| | | osteoporosis | periodontitis-P.g | 0.022 (0.001-0.416) |
| | osteoarthritis | periodontitis-P.i | 0.030 (0.002-0.513) | |
| | | periodontitis-T.d | 0.026 (0.001-0.483) | |
| | | periodontitis-T.f | 0.022 (0.001-0.416) | |
| | | periodontitis-F.n | 0.017 (0.017-0.429) | |
| | periodontitis-A.a | 0.023 (0.001-0.479) | | |
| women | thyroid dysfunction | F. n | 4.944 (1.114-21.944) | |
| | osteoporosis | F. n | 0.071 (0.007-0.708) | |
| | | periodontitis-P.i | 0.171 (0.033-0.886) | |
| | | periodontitis-F.n | 0.146 (0.027-0.797) | |

M1, multivariate model 1, common risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity; M2, multivariate model 2, common and oral health risk factor model: adjusted by age, sex, smoking, alcohol, physical activity, floss or interdental brush, gargle; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Td, *Treponema denticola*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium nucleatum*; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidential interval.

All analyses were performed by logistic regression model 1, but analyses for clinical periodontitis were done by both model 1 and 2: '(+)' and '(-)' means a positive and negative association with statistically significant OR and 95% CI (p<0.05).

제5장 고 안

치주질환과 전신질환의 연관성을 밝히고자 하는 연구의 많은 부분이, 치주염이 현대사회에서 가장 중요한 문제가 되는 심혈관계 질환, 암 등의 비감염성 만성질환과 그 중간위험요인으로 역할 하는 비만, 고혈당, 고혈압, 고지혈증 등의 건강위험인자가 어떤 관계가 있는지 밝히고자 하는 것이었다. 이러한 맥락에서 이번 연구는 건강위험인자 또는 전신질환 이환 여부를 포함하는 전신건강상태가 치주건강상태와 어떤 연관성을 보이는지를 다시 한 번 확인하는 한편, 그 관련성을 보다 다각적으로 확인하기 위해 치주조직상태를 임상적 치주염 이환 여부와 치주병원균 양적 수준을 조합하여 세 가지 형태로 구성하고, 각 지표가 치주건강상태와 전신건강상태 간 연관성을 얼마나 잘 설명할 수 있는지 확인하고자 하였다.

치주염과 건강위험인자 또는 전신질환 간 관련성을 설명하기 위한 수많은 연구가 수행되었고 유의한 결과들이 꾸준히 보고되고 있으나, 임상적 치주염과 치주병원균의 양적 수준을 동시에 고려하여 여러 전신건강문제와의 연관성을 포괄적으로 확인한 연구는 많지 않다. 그래서 이번 연구는 비만 및 고혈압, 고지혈증, 고혈당증 등 주요 건강위험요인과 주요 질환과 관련된 건강검진항목뿐만 아니라 염증-산화 스트레스, 골 대사, 혈액종양표지자 등의 다양한 건강검진항목 결과도 광범위하게 수집하는 한편, 치주건강상태도 임상적 건강도, 치주병원균 관련 미생물학적 건강도, 복합 건강도로 나눠 평가함으로써, 치주건강상태와 전신건강상태 전반을 포괄하면서도 그 관계에 대한 해석을 다양하게 하고자 하였다.

이번 연구에서는 크게 비만, 심혈관계 건강상태, 당뇨병-인슐린저항성, 염증-산화 스트레스, 골 대사, 종양표지자 및 병력의 7가지 주제의 전신건강문제를 다루었다. 분석 결과, 각 주제에서 일부 건강지표들이 치주건강상태와 연관성을 나타냈는데, 치주염 이환 여부와 가장 두드러진 연관성을 보인 지표는 혈중지질지표 중 혈청 아포B지단백 농도와 골 대사나 간 질환은 물론 여러 신체 이상과 관련된 지표인 알칼리성 인산분해효소, 대표적 산화 스트레스 지표인 혈청 호모시스

테인, 혈액종양표지자인 CA-125 및 CA-19-9였다. 이 5가지 지표들은 여러 치주병원균 지표 또는 치주염-치주병원균 복합지표와도 유의한 연관성을 나타내었으며, 단일지표보다는 복합지표와의 연관성 분석 시 연관된 지표가 더 다양했으며 그 유의성이 커지기도 하였다.

연구 결과를 정리해보면, 이번 연구를 통해서 전신건강문제의 세부적인 주제 각각을 다룬 기존 연구들보다 뚜렷한 유의성을 발견하지는 못하였으나 다수의 전신건강지표가 임상적 치주염, 치주병원균의 양적 수준, 또는 그 복합적 치주상태와 다각적으로 연관되어 있음을 확인하였다. 또, 단일 치주염 또는 치주병원균 지표보다는 치주염-치주병원균 복합지표가 더 다양한 전신건강지표와 유의한 연관성을 보여, 복합치주지표가 단일지표의 한계를 보완하며 치주건강상태와 전신건강상태의 관계를 더 효과적으로 설명해줄 수 있는 것으로 나타났다. 즉, 치주조직과 전신건강 문제의 연관성을 파악하고 서로에의 영향을 예측하는 데 있어, 임상적 지표와 미생물학적 지표를 동시에 고려하는 것이 더 높은 예측력을 가질 수 있음을 시사한다.

연구 결과에 대한 통합적인 고찰과 함께, 다음과 같이 건강위험인자 주제별로 연구 결과를 해석해 보았다.

1. 비만과 치주건강상태

이번 연구에서는 허리둘레, 체질량지수, 체지방률, 복부비만 등으로 표현되는 비만과 치주건강상태가 서로 연관성을 가지는지 확인하였다. 분석 결과, 비만 지표 중 임상적 치주염과 유의한 연관성을 지닌 지표는 없었으나, 6종의 치주병원균 및 그 복합지표 일부와 비만 지표 간 연관성이 확인되었다.

이 연구집단에서는 치주염군이 비치주염군에 비해 비만지표 유소견율은 높은 편이었으나 기존 연구들처럼 과체중이나 비만 여부에 따라 치주염 유무에 유의한 차이가 나는 정도는 아니었다(Pischon et al., 2007; Suvan et al., 2011; Thanakun et al., 2016, Suvan et al.,

2018).

그러나 치주병원균 관련 지표와 비만 지표는 일부 유의한 연관성을 보였는데, 체질량지수를 기준으로 한 과체중은 치주병원균 *P. intermedia*의 높은 수준과 유의한 연관성을 보였고, 높은 체지방률은 *P. gingivalis* 및 *P. intermedia*의 높은 수준과 연관되어 있었다. 비만 지표는 치주염에 이환되거나 치면세균막의 치주병원균 수준이 높은 경우 즉, 치주염-치주병원균 복합지표 유소견인 경우 더 다양한 지표와 넓은 연관성을 보여 *T. denticola* 관련 지표까지 포함하였다. 기존 연구들은 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia* 3종의 *red complex* 세균이 비만한 사람에게서 더 높은 빈도로 발견됨을 보고하였고(Aemaimanan et al., 2013), 치주염 이환 여부와 독립적으로 비만 상태와 유의한 양의 연관성을 지닌다고 하였는데 (Matsushita et al., 2015), 이번 연구에서도 임상적 치주염 여부와 독립적으로 일부 *red complex* 세균과 비만 지표가 연관성을 보여 기존 연구 결과들에 상응하였다.

한편, 성별에 따른 층화분석 결과, 남자에서는 어떤 치주지표나 비만 지표도 유의한 연관성이 없는 데 반해 여자에서는 더 다양한 지표들이 서로 연관되어, 성별에 따라 연관성의 방향이 달라짐을 알 수 있었다. 여자에서는 허리둘레와 체질량지수, 체지방률이 여러 치주병원균 지표 또는 복합지표와 유의하게 연관되어 있었다. 특히, 치주염이 있거나 치주병원균 '많은' 군은 *T. forsythia*까지 포함하여 높은 체지방률과 연관성을 보였다. 비만한 남미 여성을 대상으로 기존의 연구에서, 치주염에 이환된 비만한 여성의 치면세균막에서 그렇지 않은 여성보다 *P. gingivalis*와 *T. forsythia* 비율이 높고 치주염이 없더라도 비만한 경우 *P. gingivalis* 수준이 뚜렷하게 증가한다고 보고하였는데 이와 비슷한 결과로 해석할 수 있다(Silva-Boghossian et al., 2018).

연구집단 전체분석과 성별에 따른 층화분석의 결과를 종합해보면, 로지스틱분석 상 임상적 치주염과 유의한 연관성을 발견할 수 없었던

비만 지표는 치주병원균 또는 치주염-치주병원균 복합지표와 여러 종에서 연관성을 보였고, 여자에서 연관된 지표의 범위가 넓어지고 그 연관성이 강해지는 경향이였다. 즉, 임상적 치주염과 치주병원균을 복합적으로 고려할 시 비만 수준에 대한 설명력을 향상되고, 성별을 구분하여 분석할 시 유의한 연관성에 기여하는 집단을 뚜렷하게 구분할 수 있었다.

비만이 여자에서만 치주조직상태와 연관성을 보이는 것은 다른 연구들의 결과와 비슷한 경향이라고 할 수 있다. 우리나라 국민건강영양조사 자료를 활용한 연구에서도 허리둘레로 나타난 비만이 치주염과 연관되었는데, 남자에서는 유의성이 사라지고 여자에서는 연관성이 강해져 이번 연구에서처럼 남녀 차이가 뚜렷하였다(권영은, 2014). 앞서 언급한 남미 연구에서도 비만한 여성에서 비만과 치주병원균 사이의 연관성을 발견하였다(Silva-Boghossian et al., 2018). 이러한 연관성 경향에는 여성의 특징적인 호르몬 분비 양상이 어느 정도 기여할 수 있을 것으로 생각된다. 치주염과 비만은 모두 염증과정을 동반하는데 여성의 호르몬 분비 변화는 치주조직이 염증반응에 더 민감한 반응을 보이게 할 수 있으며, 어떤 연구들은 치주염과 몇몇 전신 건강문제와의 관계를 여성의 호르몬 기전으로써 설명하기도 하였기 때문이다(Krejci et al., 2012).

2. 심혈관계 건강상태와 치주건강상태

치주질환과 전신질환에 관한 많은 연구가 심혈관계 건강상태와 치주염의 연관성을 확인하고자 한 것이었으며, 이번 연구에서도 고혈압 및 고지혈증을 포함한 여러 심혈관계 건강상태 지표와 치주건강상태의 연관성을 분석하고자 하였다.

기존 문헌고찰은 중등도 이상의 치주염에 이환된 사람에게서 고혈압 유병률이 높았다고 여러 연구들을 종합하였으나(Martin-Cabezas et al., 2016), 이번 연구에서는 고혈압과 치주건강 사이에 유의한 양

의 연관성을 확인하지 못했다. 오히려 *T. forsythia*가 많거나 치주염이 있는 군에서 혈압이 유의하게 낮았고 성별에 따른 층화분석 결과에서도 남자에서 비슷한 결과를 보였다. 일부 연구들도 둘 간의 유의성이 발견하지 못하거나 성별에 따라 다른 결과를 제시하기도 하였는데(Kwon et al., 2011), 이번 연구 결과도 마찬가지였다.

한편, 혈중지질 프로파일은 치주지표와 유의한 연관성을 보였다. 미국과 우리나라의 국민건강영양조사 자료를 이용한 역학연구에서 치주염 환자에서 낮은 HDL-콜레스테롤과 높은 LDL-콜레스테롤, 높은 중성지방 수준을 확인하는 등 여러 연구에서 고지혈증과 치주염과의 연관성을 확인하였는데(D'Aiuto et al., 2008; Kwon et al., 2011), 이번 연구에서는 혈중 콜레스테롤이나 중성지방 농도가 치주염 이환에 따라 높아짐을 확인하지는 못하였으나 혈중 아포B지단백 농도가 치주염 유무와 연관되어 있음을 밝혔다.

다른 연구에서 거의 보고되지 않았던 혈중 아포B지단백의 농도가 치주염군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다. 성별에 층화분석 결과, 여자에서는 그 유의성이 더 뚜렷하였고 남자에서는 유의성이 없어, 비만과 치주건강상태의 연관성에서 확인한 바와 같이 성별이 효과변경인자로 작용하였다. 또, 여성대상자에서 혈청 아포B지단백은 일부 복합치주지표와 유의한 연관성을 보여, 치주염이 있거나 치면세균막 내 *P. gingivalis*와 *T. denticola*, *T. forsythia*, 또는 *P. intermedia*가 '많은' 군에서 아포B지단백 농도가 높았고, 치주병원군 중 *T. denticola*가 특히 혈중지질농도의 증가에 기여하는 바가 컸다. 이처럼 여자에서만 아포B지단백 농도가 치주염 또는 치주병원군과 유의한 양의 연관성을 보이는 것은 연구대상자의 나이와 관련될 수 있다는 가정 하에 여성대상자를 50세 기준으로 나눠 다시 분석하였다. 그 결과 여성대상자의 나이는 결과에 영향을 주는 것으로 나타났는데, 예를 들어 50세 이상에서 *T. denticola* 복합지표에 대한 고아포B지단백혈증 오즈비는 12.043(95% 신뢰구간 1.443-100.547)로 연령대에 따른 층화 전 오즈비 6.257 (95% 신뢰구간 1.328-29.470)보다 훨씬

높았다. 즉, 폐경기 전후의 상대적으로 높은 연령층에서 그 유의성이 컸는데, 폐경 후 여자에서의 이상지질혈증 증가와 관련될 것으로 생각된다.

한편, 고콜레스테롤혈증이나 고LDL-콜레스테롤혈증과 같이 임상적 치주염과 유의한 상관성이 보이지 않았던 지표도 일부 치주병원균 복합지표와 양의 연관성을 보였다. *red complex* 세균 3종과 *P. intermedia*의 양적 부담과 혈청 HDL-콜레스테롤 수치의 저하가 관련 있다는 보고와 다르게, 이번 연구에서는 고HDL-콜레스테롤혈증은 치주건강상태와 관련이 없었다(Choi et al., 2018).

반면, 남자에서 높은 혈중 중성지방 수준은 일부 치주병원균 지표 또는 그 복합지표와 음의 연관성을 보였다. *Red complex* 세균이 많거나 치주염이 있는 남자 군에서 오히려 혈중 중성지방 수치가 낮아, 기존 연구들에서 양의 연관성을 보고한 것과 상반된다(Kwon et al., 2011). 이는 연구집단의 크기와 이번 연구집단의 고유한 특성에 따른 결과일 수 있으나, 한편으로는 남자의 식습관 특성이 영향을 주었을 수도 있다. 혈중 중성지방 수준은 곡류식품 즉, 탄수화물의 섭취량과 연관성이 높는데, 치주염에 이환되어 평소 식습관이 불량할 경우 곡류 섭취의 정도가 낮아져 오히려 혈중 중성지방 농도가 낮아졌을 가능성도 고려해 볼 수 있다.

고혈압이나 고지혈증과 같은 심혈관계 질환의 위험인자뿐만 아니라 심근경색 및 협심증, 뇌졸중 등 심혈관계 질환 병력도 확인하였는데, 회귀분석의 불가함으로 교란요인을 보정한 연관성을 확인할 수는 없었으나 교차분석을 통해 비치주염군에 비해 치주염군에서 심혈관계 질병 과거력이 유의하게 높음을 확인하였다. 비슷하게 다른 연구들에서도 심근경색 환자군에서 심각한 치주염의 유병률이 높고, 심근경색 가족력이 있는 집단에서 치주염 발생 위험이 높아짐을 확인할 수 있다(Nordendahl et al., 2018; Yu et al., 2018).

전반적으로 고아포B지단백혈증을 제외하고는 심혈관계 질환이나 위험요인이 치주건강상태와 뚜렷하고 일관된 연관성을 보이지는 않았

다. 그러나 고혈압이나 이상지질혈증도 비만지표와 같이 치주지표 중 치주병원균 복합지표와 다수의 연관성을 보여, 임상적 치주염과 치주병원균 양적 수준을 함께 고려하면 치주건강상태의 심혈관계 건강상태에 대한 설명력이 높아진다고 할 수 있다.

3. 당뇨병-인슐린저항성과 치주건강상태

이번 연구에서는 공복혈당과 당화혈색소, 병력 정보를 이용하여 당뇨병과 치주염과의 연관성을 확인하고자 하였다. 여러 연구들이 치주염에 이환된 집단에서 혈당과 당뇨병 유병률이 유의하게 증가함을 확인하였으나(Choi et al., 2011; Kwon et al., 2011; Nazir et al., 2017), 이번 연구에서는 치주염과 당뇨병 간에 유의한 양의 연관성을 확인할 수 없었다. 다만, 여자의 경우 치주병원균 중 *P. gingivalis*가 ‘많은’ 군에서 내당능장애의 오즈가 유의하게 높았는데, *red complex* 세균이 당뇨병에 이환된 사람에게서 더 높은 빈도로 발견되었다는 일부 연구들의 결과에 상응한다(Aemaimanan et al., 2013). 반면, *A. actinomycetemcomitans* 수준은 반대의 경향을 보여, 이 세균이 많거나 치주염이 같이 있는 사람에게서 공복혈당과 당화혈색소 중 일부가 오히려 낮았다.

A. actinomycetemcomitans 양적 수준이 오히려 당뇨병 환자에게서 더 낮은 데에는 여러 요인이 있을 수 있다. 무엇보다 연관성을 확인하기에는 연구집단의 크기가 작고 이 연구집단 내 당뇨병 유병률이 낮아 당뇨병 환자군의 크기가 더욱 작았기 때문에 기존 잘 알려진 당뇨병-치주염 간 연관성 방향과 일치하지 않을 수 있다. 또, 치주염 심도에 따른 치주병원균 분포도에서 알 수 있듯이, 다른 치주병원균과 달리 이 세균은 치주염 심도의 증가에 따라 오히려 감소하는 양상이므로 이 연구에서 치주지표와 당뇨병과의 관계가 음의 연관성을 보이는 것이 자연스럽다. 한편으로, 많은 치주병원균이 혐기성세균으로 에너지원으로 당류(sugar)가 아닌 단백질, 아미노산 등을 사용한다. 따

라서 치주염과 당뇨병 자체는 양의 연관성을 보인다 하더라도, 치주 병원균과 혈당의 관계는 이를 상쇄하거나 반대 방향일 수 있음을 배제할 수는 없다.

반면, 인슐린저항성 문제로 대표되며 비만 상태와 고혈압, 혈중지질 프로파일 이상을 아우르는 전신건강지표인 대사증후군 유소견율은 오직 *T. forsythia*이 많거나 치주염도 함께 이환된 사람에서만 오히려 낮았다. 이 수치는 심혈관계 건강상태 지표 중 혈압이 높은 집단과 *T. forsythia* 복합지표가 음의 연관성을 보인데서 기인한 것으로 생각된다. 기존 많은 연구들이 대사증후군 유소견군에서 치주염 유병률이 높음을 확인했으나(D'Aiuto et al. 2008; Kwon et al., 2011), 이번 연구에서는 대사증후군 또는 각각의 구성요소와 치주건강상태 사이의 유의한 연관성을 확인하지 못했다. 대사증후군 진단에 적용되는 각각의 비만, 심혈관계 건강 및 당뇨병 지표 수준이 치주건강상태와 유의한 연관성이 거의 없었기 때문일 것이다.

4. 염증-산화 스트레스와 치주건강상태

염증과 산화 스트레스 지표는 여러 건강위험도를 반영하는 지표이자 전신질환 또는 건강위험요인과 치주염의 연관성을 설명하는 매개인자이다. 이번 연구에서는 생화학적 검사에서 얻을 수 있는 몇 가지 염증-산화 스트레스 관련 지표와 치주건강상태와의 연관성도 확인하고자 했다. 대표적인 염증지표인 CRP를 비롯해 혈중 페리틴, 호모시스테인, 엽산, 비타민B12 농도의 수준이 치주염 이환 여부와 치주병원균 농도에 따라 달라지는지 보았는데, 이 중 혈청 호모시스테인 수준만이 치주염 유무와 유의한 양의 선형성을 보였다.

호모시스테인은 혈관의 산화 스트레스를 반영하는 혈장 아미노산 성분으로서 심혈관계 질환의 위험인자로 여겨지는 동시에 여러 염증성 질환과도 관련된다고 알려져 있다(Humphrey et al., 2008). 만성 치주염에 이환된 사람들에서 혈장 호모시스테인 수준이 유의하게 높

았다고 보고한 기존의 연구처럼(Joseph et al., 2011), 이번 연구에서도 치주염군에서 호모시스테인의 농도가 유의하게 높았다. 페리틴과 엽산도 치주염 이환 여부에 따라 농도가 변하였으나, 염증-산화 스트레스 지표는 일부 수검자만 검사하여 표본 크기가 작았기에 통계적 유의성을 확인하지는 못했다. 또, 엽산과 비타민 B군 등의 영양소는 건강기능식품 등으로 보충하는 경우가 많아 단순히 혈장 수치를 평소 염증-산화 스트레스 수준과 연결하는 것은 무리이다. 다만, 산점도에서 보았던 바와 같이 선형적 관계는 확인할 수 있다. 한편, 염증-산화 스트레스 지표와 치주병원균 지표와의 연관성은 나타나지 않았다.

전반적으로 그 관계를 확인하기에는 표본 크기가 작았으나, 염증-산화 스트레스의 대표적 지표 중 하나인 혈청 호모시스테인 수준이 임상적 치주염 유무에 따라 뚜렷하게 차이가 있었고, 다른 지표들도 통계적으로 유의하지는 않으나 차이를 보여 염증-산화 스트레스와 치주염이 서로 연관되어 있음을 이번 연구에서도 다시 확인하였다.

5. 골 대사와 치주건강상태

치주염은 지속적인 면역염증반응으로 치조골 흡수를 동반하므로 여러 골 대사 관련 물질이나 골 질환과의 관련성이 있을 가능성이 높다. 여러 연구들은 골 질환이나 골 대사 관련 지표가 치주염 이환 여부에 영향을 받는다고 밝혔다(Wang and McCauley, 2016; Penoni et al., 2017; Singh et al., 2017). 이번 연구에서도 치주염과 골 대사 지표 사이에 이러한 경향을 보이는지 확인하였는데, 여러 골 대사 지표 중 알칼리성 인산분해효소의 수준과 치주염 이환이 뚜렷한 양의 선형성을 보였다. 골다공증 판별 등에 참고하는 다른 혈청 지표는 유의한 차이가 없었으나 알칼리성 인산분해효소는 치주염군에서 그 농도가 유의하게 높았다. 알칼리성 인산분해효소는 골 분해와 관련될 뿐만 아니라 간 및 담도계 질환의 중요한 선별 지표이고 여러 암과 갑상선기능이상을 선별할 때에도 참고하는 값이다. 즉, 골 흡수나 대

사가 활발히 진행되는 환경에서뿐만 아니라 여러 질병 이환 시 비특이적(non-specific)으로 증가할 수 있는 대사물질이므로, 이 효소의 혈청 수준이 높다는 것은 전반적으로 세포 손상이 많다는 것을 의미한다. 따라서 치주염이라는 염증성 질환 이환 시 이 효소는 충분히 증가할 가능성이 있다. 그러나 이 효소는 다양한 체내 대사 이상이나 병적 상태와 광범위하게 관련된 만큼, 다른 원인에 의한 증가인지를 확인할 필요가 있으나 증감의 원인을 특정하기 어려운 점이 있다.

골 질환과의 관련성을 살펴보면, 골다공증이나 골관절염 등이 치주염과 양의 연관성이 있다고 보고한 연구들과 달리 일부 치주병원균 수준 또는 그 복합지표는 골 질환 병력과 음의 연관성을 보였다. 이번 연구의 대상자들에서 골다공증이나 골관절염의 유병률이 낮아 유소견군의 표본크기가 매우 작았기 때문에, 치주염군과 비치주염군 간의 작은 차이가 유의성을 과장했을 것으로 생각된다.

6. 혈액종양표지자와 치주건강상태

종합건강검진에서 암 선별에 참고할 수 있는 몇몇 혈액 지표의 수치를 측정한다. 종양표지자와 이것이 선별하고자 하는 목표 질환인 종양 외에 이 표지자와 구강질환 또는 치주건강상태와의 연관성을 보는 연구는 극소수이고 그 결과도 산발적이어서, 이번 연구를 통해 치주염 및 치주병원균과 어떤 연관성을 보일 수 있을지 살펴보았다. 이번 연구에 포함된 종양표지자 지표는 AFP 및 CEA, CA-19-9, PSA, CA-125의 5가지였다.

이 중 혈액종양표지자 중 췌장암 등 여러 내장기관의 암과 관련된 CA-19-9는 임상적 치주염 및 몇몇 복합치주지표와 유의한 음의 연관성을 보였다. 즉, 치주염군에서 CA-19-9 농도가 더 낮았으며, 치주염에 이환되었거나 일부 *red complex*와 *F. nucleatum* 수준이 높을 때 오히려 CA-19-9 농도가 더 낮아지는 경향이였다. CA-19-9 농도

자체가 치주염과 연관성이 있을 수 있으나, 이 지표는 루이스 항원으로 루이스 혈액형에 따라 질병 유무에 상관없이 그 값이 음성을 보이는 값이므로 연구집단의 혈액형 분포에 영향을 받는다. 따라서 연구집단이 달라지면 충분히 다른 방향성을 가질 수 있으므로, 현재의 결과는 다소 비틀림이 내재된 결과일 수 있어 해석에 무리가 있다.

반면, 여자에서만 측정된 난소암 표지자인 CA-125는 치주염 이환 여부와 양의 연관성을 보였고, CA-125 수치가 증가할수록 치주염 이환율이 높아지는 경향이였다. 혈청 CA-125는 여성의 난소암을 선별하는 목적으로 측정되지만, 비생식기계 암이나 간경화, 심부전 등과 연관되며(Miralles et al., 2003; Moss et al., 2005), 난소암 외의 여러 원인에 의한 사망률 증가와 관련된 것으로 알려져 있다(Terada et al., 2014). 이번 연구에서도 CA-125는 목표 선별질환이 아닌 치주염과 양의 연관성을 보였다. 또, 치주염이 있거나 *P. intermedia* 및 *F. nucleatum* 수준이 높으면 CA-125 수치가 올라갔다. 암표지자는 무엇보다 염증과 관련된 수치이므로, 염증이라는 공통기전 아래 치주염과 건강위험인자의 관계를 파악하고자 하는 이 연구에서 종양표지자가 가지는 의미는 크다고 할 수 있다. 암표지자는 세포대사를 반영하며, 암이 염증에 영향을 미치고 염증 또한 암에 영향을 주므로 암표지자의 증가는 염증질환인 치주염증을 촉발하는 치주병원균 수준과 연관될 가능성이 충분히 있으며, 이번 연구에서 일부 연관성을 확인할 수 있었다.

7. 질병과거력과 치주건강상태

심혈관계 질환, 골 대사 질환 등 몇 가지 병력과 현재 치주건강상태가 어떤 연관성을 가지는지 확인하였는데, 임상적 치주염과 통계적으로 유의한 연관성을 보이는 질환은 없었으나 일부 치주병원균 지표와 관련되어 있었다. 비만, 고지혈증, 고혈당증 등 주요 건강위험요인은 *red complex* 세균과 *P. intermedia* 등 핵심 치주병원균 수준에

따라 달라지는 경향이었다면, 신체 다양한 부위의 질환 병력은 *F. nucleatum* 수준에 따라 그 정도가 달라지는 경향이었다.

*F. nucleatum*은 구강에서 흔히 발견되는 그람음성 혐기성세균으로서 치주 질환의 발병과 진행에 중요한 역할을 한다. 그런데 이 세균은 구강뿐만 아니라 인체 여러 조직의 감염 부위에서 쉽게 발견되며 대장암 등 위장관계 장애, 조산 등 임신 부작용처럼 다양한 전신질환이나 전신이상상태와 연관성이 있는 것으로 알려져 있다(Han et al., 2015; Henne et al., 2018). 이번 연구에서도 *F. nucleatum*과 전신 건강지표와의 연관성 양상은 다른 치주병원균들과 달라, 다양한 신체 부위의 질환과 이 세균의 양적 수준이 연관되어 있었다. 최근 *F. nucleatum* 아종 및 이와 밀접하게 관련된 치주조직 세균인 *F. periodonticum*의 구강 내 분포를 조사한 연구에서는 성별에 따라 *F. nucleatum* 아종들의 분포가 유의하게 다르며, 특히 여성에서는 연령에 따른 차이도 있음을 보여주었는데, 이 *F. nucleatum*의 분포 차이는 성별에 따라 다른 영향을 받는 질환과 관련될 가능성을 시사한다(Henne et al., 2018). 이번 연구에서 질환과 성별에 따라 달라졌던 *F. nucleatum*의 분포를 설명할 수 있는 부분이다.

8. 치주지표와 전신건강지표의 연관성 수준과 성별에 따른 차이

이번 연구는 다양한 전신건강지표를 다루고 치주건강상태를 다양화하여 다각적으로 평가하려고 노력했음에도 불구하고 전신건강지표와 치주지표와의 연관성이 다른 연구들에 약하거나 없었다. 우리나라 자료를 바탕으로 한 연구들에 비해서 치주 질환과 전신건강상태와의 연관성이 뚜렷하지 않았다. 국민건강영양조사를 이용한 전신질환과 치주염의 연관성에 대한 연구 등 기존 연구들에 비해 여러 전신건강지표와 치주염의 연관성이 약했던 이유는, 연구집단의 크기와 연구집단을 구성하는 대상자들의 특성에 기인한 것으로 생각된다.

이번 연구의 대상자들은 대체적으로 많은 시간과 비용을 지불하는

종합건강검진을 자발적으로 받은 만큼, 이 연구집단은 건강관심 정도가 높은 집단으로 생각할 수 있다. 따라서 높은 건강관리도에 따라 치주염 및 전신건강검진지표의 유소견율이 낮아 기존 연구들에 비해 뚜렷한 연관성을 확인하기 어려웠던 것으로 생각된다. 대표성 있는 국민건강영양조사 대상자와 이 연구집단의 대상자를 짝지어 치주염 유병률과 몇몇 건강위험인자나 건강행동을 비교한 선행연구에서는, 이 연구집단에서 CPI를 기준으로 치주염 유병률이 유의하게 낮고 ($p=0.045$), 또 음주 및 흡연경험과 비만 및 고혈압, 고지혈증 건강위험인자 유소견율도 더 낮다고 밝혔다(차은숙, 2018).

그리고 이 연구는 초기에 코호트연구로서 설계되었다. 코호트연구 설계 당시 치주염과 전신질환 연관성 확인을 위한 표본 수는, 2010년 국민건강영양조사에서 조사된 성인의 치주병 유병률과 전신건강지표의 유소견율, 탈락률, 다변량 모형의 설명변수 개수를 고려하여 700명 내외로 추정되었다. 코호트연구에 기반을 둔 단면연구를 구성하는 과정에 표본 수를 다시 추정했는데, 우리나라 자료에서 치주염과 대사증후군의 연관성을 보고한 문헌을 참고하여(Kwon et al., 2011) 치주염 유병률과 전신건강지표 유소견율을 설정하고 표본 수를 250-300명 수준으로 추정하였다. 그런데 참고한 우리나라 국민의 평균적인 건강지표 유소견율과 건강관심집단인 이 연구집단의 건강지표 유소견율이 상이하야, 전신건강지표와 치주지표 간 유의한 차이를 확인하기 위해서는 더 많은 대상자가 필요했던 것으로 생각된다.

한편, 연구 결과를 보면 성별에 따른 차이가 뚜렷하였다. 남녀의 연관성 방향은 상당한 차이가 있어 성별은 효과변경인자로서 작용하며 치주건강상태와 전신건강상태의 교호작용을 매개하는 것으로 확인되었다. 남자 또는 여자에서만 유의성을 보이는 경우들이 있었으나, 대체적으로 비만, 고지혈증 지표 등 주요 지표들은 여자에서 그 유의성을 강해졌으며, 남자에서는 연관성이 상실되는 경향이였다. 남자는 흡연이 강한 교란요인으로 생각되며 여자는 비만, 고지혈증, 암표지자 등에서 유의성을 보이면서 대체로 더 많은 지표와 연관된 경향이였

다. 앞서 언급한 바와 같이 여성 호르몬 분비 등에 영향을 받아 치주염증이 전신질환과 더 강하게 상호작용했을 것으로 추측된다.

9. 연구의 한계점과 의의

이번 연구에서는 2012년 Eke 등이 제시한 치주염 증례 정의 기준에 따라 치주염 이환 여부와 그 심도를 구분하였다. 이 치주염 정의는 ‘치주염 없음’과 ‘경미한 치주염’, ‘중등도 치주염’, ‘심한 치주염’의 4단계 분류방식으로, 연구 분석 내용에 따라 치주염 이환 여부나 심도로 단계를 조정하여 사용하였다. ‘경미한 치주염’에 해당하는 대상자가 1명밖에 없었고, 이 증례 기준이 참고한 2007년 기준에는 ‘경미한 치주염’이 ‘치주염 없음’에 해당하기 때문에 분석의 원활함을 위해 이번 연구에서는 ‘경미한 치주염’에 해당하는 경우를 ‘치주염 없음’으로 설정하였다(Eke et al., 2012).

이 연구에서는 CPI로 판정하는 간이치주검사가 아닌 전악치주검사를 하였으므로 다양한 방식으로 치주염을 정의할 수 있다. 그러나 건강위험인자, 건강관리습관, 구강관리습관 등 이번 연구에서 다룬 지표가 매우 다양했기 때문에, 하나의 전신건강지표에 가장 예측력 높은 치주염 기준은 다른 지표에 대해서는 그렇지 않을 수 있어, 특정한 지표를 바탕으로 치주염 증례 기준을 마련하는 것은 적절치 않았다. 예비분석 결과, 기존의 치주염 증례 정의 방식이 치주병원균의 양적 수준과 상관성이 높은 것으로 판단되어, 이를 사용하게 되었다.

한편, 최근 치주염의 분류와 증례 정의와 관련된 새로운 논의로 치주염 이환 여부와 심도에 대한 체계가 새롭게 제시되었다. 2017년 정립된 이 체계는 단계화(staging)와 점수화(grading) 방식으로 치주염 증례를 정의하는 체계로, 치주염의 심도 및 관리의 복잡도, 이환 범위에 따른 단계와 치주염 진행 정도에 입각한 점수를 동시에 고려하여 치주염 증례를 더 정밀화하고자 하였다. 새로운 치주염 증례 체

계는 치주탐침검사와 방사선학적 소견, 치아상실 확인, 경시적 임상자료, 치주염 위험요인 등에 대한 정보 등을 종합하여 평가함으로써, 복잡한 양상의 치주염을 좀 더 세밀하게 단계화하여 실제 임상적 치주염 상태를 더 명확하게 구분하는 장점이 있다(Tonetti et al., 2018). 그러나 이번 연구는 이동식 유닛체어에서 진행된 구강검사의 한계점으로 방사선학적 소견 정보가 없어 새로운 체계를 적용하지 못했다. 또, 새로운 정의는 치주 질환에 의해 상실한 치아가 하나라도 있으면 치주염 단계를 stage III 이상의 심도로 평가하기 때문에, 기존 방식보다 과잉 추정될 가능성이 있어 본 연구에서는 새로운 정의 체계를 사용하지 않았다. 그러나 임상검사와 함께 방사선학적 정보도 함께 수집된다면 치주염 이환 여부와 심도를 더 정밀하게 구분하여 더 명확한 연구결과를 도출할 수 있을 것으로 생각된다. 이번 연구에서는 임상적 치주조직 검사결과와 대부분의 전신건강지표 간의 연관성이 미약했으나, 방사선학적 정보를 추가하면 치주염 진단에 정확성이 높아지므로 그 경향이 달라질 수 있을 뿐만 아니라 그 결과의 신뢰성도 높일 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구는 앞서 언급하였듯 단면연구로의 설계, 연구집단의 대표성 부족, 방사선학적 자료 부족 등 많은 한계점을 지니나 여러 측면에서 이 연구의 의의를 살필 수 있다. 지금까지 대규모 또는 국가규모 연구는 매우 많았으나, 대부분 CPI로 대표치아만 검사하여 정밀도 낮은데 비해 이번 연구는 전악치주검사를 통해 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있었다. 또, 건강보험심사평가원이나 국민건강보험공단이 제공하는 자료는 표본크기는 크나 치주염 임상검사 정보가 없고 상병코드에 의존하여 정확성이 낮은 데 반해 이 연구는 정밀한 치주검사 정보를 얻을 수 있었다는 것이 장점이다. 한편, 코호트연구가 아니므로 연관성의 방향을 확인하기 어렵고 상대적으로 근거의 강도가 약하나, 종합병원급 건강검진 자료와 연계하여 치주염과 다양한 건강검진지표를 동시에 파악 가능했으며, 국가자료 등에 없는 치주병원균 자료가 있어 다각적인 관계 평가가 가능했다는 것에 가장 큰 의의가 있다.

제6장 결 론

이번 연구는 비만에서부터 종양표지자까지 건강위험인자 및 전신질환을 선별하는 다양한 전신건강지표와 치주건강상태 간 연관성을 다각도로 확인하고자 하였다. 세부적인 전신건강문제 각각의 주제를 다룬 연구들보다 뚜렷한 유의성을 발견하지는 못했으나, 다수의 전신건강지표가 임상적 치주염, 치주병원균의 양적 수준, 또는 그 복합적 치주상태와 다각적으로 연관되어 있음을 알 수 있었다. 또, 단일 치주염 또는 치주병원균 지표보다는 치주염-치주병원균 복합지표가 더 다양한 전신건강지표와 유의한 연관성을 보여, 복합치주지표가 치주건강상태와 전신건강상태의 관계를 더 잘 설명해줄 수 있는 것으로 나타났다. 치주염 이환 여부 및 치주병원균 수준을 조합한 복합치주지표를 활용하여, 종합적 치주건강상태와 다양한 전신건강지표 간 연관성을 좀 더 상세히 확인할 수 있었다. 즉, 치주조직과 전신건강 문제의 연관성을 파악하고 서로에의 영향을 예측하는 데 있어, 임상적 지표와 미생물학적 지표를 동시에 고려하는 것이 더 높은 예측력을 보였다.

치주염 이환 여부와 치주병원균 분포를 조합한 치주지표를 활용하여, 종합적 치주건강상태와 전신건강지표 간 연관성은 다음과 같았다.

1. 비만 및 심혈관계 건강상태, 당뇨병-인슐린저항성, 염증-산화 스트레스, 골 대사, 종양표지자 및 병력의 7가지 범주의 전신건강지표 중 일부 지표들이 치주염 이환 여부, 치주병원균 6종의 양적 수준, 그리고 치주염 유무와 치주병원균 수준의 복합치주상태와 통계적으로 유의한 연관성을 나타내었다.
2. 성별에 따른 층화분석 결과, 성별이 치주건강상태와 전신건강상태 사이에 효과변경인자로 작용하여, 남녀에서의 그 연관성 방향에 차이가 나타났다. 특히 비만이나 고지혈증 지표 등 주요 건강지표들은 여자에서는 양의 연관성을 보이며 그 유의성이 강해진 반면, 남

자에서는 연관성이 상실되는 경향이었으며 흡연경험이 중요한 교란요인으로 작용하였다.

3. 치주염 이환 여부와 가장 뚜렷한 연관성을 보이는 전신건강지표는 혈중지질지표 중 혈청 아포B지단백 농도와 골 대사 지표인 알칼리성 인산분해효소, 대표적 산화 스트레스 지표인 호모시스테인, 암표지자 중 CA-125 및 CA-19-9의 5가지 건강지표였다. 이 지표들은 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* 등 주요 치주병원균 지표 또는 치주염-치주병원균 복합지표와도 유의한 연관성을 나타내었으며, 단일 지표보다는 복합지표에서 연관된 지표가 다양해지고 그 효과가 커지는 경향이었다.
4. 임상적 치주염과 유의한 연관성을 보이지 않았던 여러 전신건강지표가 치주병원균 수준과 치주염-치주병원균 복합지표와 연관성을 보였다. 비만과 심혈관계 건강상태, 당뇨병-인슐린저항성 등 주요 건강위험요인은 *P. gingivalis* 및 *T. denticola*, *T. forsythia* 및 *P. intermedia* 지표와 연관된 경향이었고, 구강 외 다른 신체 부위의 여러 질환과 종양표지자는 *F. nucleatum*과의 연관성도 종종 보였다. 단일 지표보다는 복합치주지표가 치주건강상태와 전신건강상태의 계를 더 잘 설명해줄 수 있는 것으로 나타났다.

결론적으로, 치주염 이환 여부 및 치주병원균 수준을 종합한 복합 치주지표를 활용하여 종합적 치주건강상태와 전신건강문제 간 연관성을 더 상세히 평가할 수 있었다. 이 연구는 치주건강상태와 전신건강문제의 상호작용을 파악하는 데 있어, 임상적 지표와 미생물학적 지표를 동시에 고려하는 것이 더 높은 예측력을 가질 수 있음을 시사한다.

참고 문헌

- 권영은. (2014). *치주염이 대사증후군과 암 발생에 미치는 영향* (Doctoral dissertation, 서울대학교 대학원).
- 보건복지부 질병관리본부. (2017) *2015 국민건강통계: 국민건강영양조사 제6기 3차년도(2015)*. 세종: 보건복지부.
- 차은숙. (2018). *건강관심도에 따른 건강위험요인과 치주조직 건강* (Doctoral dissertation, 서울대학교 대학원).
- 하정은. (2014). *임부의 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향* (Doctoral dissertation, 서울대학교 대학원).
- Aemaimanan, P., Amimanan, P., & Taweechaisupapong, S. (2013). Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe*, 22, 64-68.
- Alwithanani, N., Bissada, N. F., Joshi, N., Bodner, D., Demko, C., MacLennan, G. T., ... & Gupta, S. (2015). Periodontal treatment improves prostate symptoms and lowers serum PSA in men with high PSA and chronic periodontitis. *Dentistry*, 5(3), 1.
- Amampai, R., & Suprasert, P. (2018). Cancer Antigen 125 during Pregnancy in Women without Ovarian Tumor Is Not Often Rising. *Obstetrics and gynecology international*, 2018.
- Balan, J. J., Rao, R. S., Premalatha, B. R., & Patil, S. (2012). Analysis of tumor marker CA 125 in saliva of normal and oral squamous cell carcinoma patients: a comparative study. *J Contemp Dent Pract*, 13(5), 671-5.

- Bale, B. F., Doneen, A. L., & Vigerust, D. J. (2017). High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgraduate medical journal*, 93(1098), 215-220.
- Cho, Y., Lee, J., Oh, J. H., Shin, A., & Kim, J. (2016). Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer: a case-control study in Korea. *Nutrients*, 8(8), 469.
- Choi, H., Kim, E., Kang, J., Kim, H. J., Lee, J. Y., Choi, J., & Joo, J. Y. (2018). Real-time PCR quantification of 9 periodontal pathogens in saliva samples from periodontally healthy Korean young adults. *Journal of periodontal & implant science*, 48(4), 261-271. (Choi et al., 2018)
- Choi, Y. H., Kosaka, T., Ojima, M., Sekine, S., Kokubo, Y., Watanabe, M., ... & Amano, A. (2018). Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. *BMC oral health*, 18(1), 77.
- Choi, Y. H., McKeown, R. E., Mayer-Davis, E. J., Liese, A. D., Song, K. B., & Merchant, A. T. (2011). Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*, DC_101354.
- D'Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J., & Tsakos, G. (2008). Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large US population-based survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 3989-3994.
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the case definitions for

- population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*, 83(12), 1449-1454.
- Fu, Y. W., Li, X. X., Xu, H. Z., Gong, Y. Q., & Yang, Y. (2016). Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*, 20(6), 1263-1269.
- Han, D. H., Shin, H. S., Kim, M. S., Paek, D., & Kim, H. D. (2012). Group of Serum Inflammatory Markers and Periodontitis-Metabolic Syndrome Coexistence in Koreans. *Journal of periodontology*, 83(5), 612-620.
- Han, Y. W. (2015). *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Current opinion in microbiology*, 23, 141-147
- Hanaoka, Y., Soejima, H., Yasuda, O., Nakayama, H., Nagata, M., Matsuo, K., ... & Ogawa, H. (2013). Level of serum antibody against a periodontal pathogen is associated with atherosclerosis and hypertension. *Hypertension Research*, 36(9), 829.
- Henderson, B., Ward, J. M., & Ready, D. (2010). *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*: a triple A* periodontopathogen?. *Periodontology 2000*, 54(1), 78-105.
- Henne, K., Schilling, H., Stoneking, M., Conrads, G., & Horz, H. P. (2018). Sex-specific differences in the occurrence of *Fusobacterium nucleatum* subspecies and *Fusobacterium periodonticum* in the oral cavity. *Oncotarget*, 9(29), 20631.
- Humphrey, L. L., Fu, R., Rogers, K., Freeman, M., & Helfand, M. (2008, November). Homocysteine level and coronary

- heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *In Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 83, No. 11, pp. 1203-1212). Elsevier.
- Hyvärinen, K., Salminen, A., Salomaa, V., & Pussinen, P. J. (2015). Systemic exposure to a common periodontal pathogen and missing teeth are associated with metabolic syndrome. *Acta diabetologica*, 52(1), 179-182.
- Ioannidou, E., Swede, H., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2011). Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *Journal of dental research*, 90(12), 1411-1415.
- Joseph, R., Nath, S. G., & Joseraj, M. G. (2011). Elevated Plasma Homocysteine Levels in Chronic Periodontitis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Journal of periodontology*, 82(3), 439-444.
- Kato, T., Yamazaki, K., Nakajima, M., Date, Y., Kikuchi, J., Hase, K., ... & Yamazaki, K. (2018). Oral Administration of *Porphyromonas gingivalis* Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere*, 3(5), e00460-18.
- Krejci, C. B., & Bissada, N. F. (2012). Women's health: periodontitis and its relation to hormonal changes, adverse pregnancy outcomes and osteoporosis. *Oral health & preventive dentistry*, 10(1).
- Kruck, S., Hennenlotter, J., Amend, B., Geiger, M., Filipova, E., Neumann, T., ... & Huettig, F. (2017). Chronic Periodontitis Does Not Impact Serum Levels of Prostate-specific Antigen. *Anticancer research*, 37(6), 3163-3167.
- Kwon, Y. E., Ha, J. E., Paik, D. I., Jin, B. H., & Bae, K. H.

- (2011). The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *Journal of clinical periodontology*, 38(9), 781-786.
- Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., ... & Wilson, W. R. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125(20), 2520-2544.
- Magnani, J. L., Nilsson, B. O., Brockhaus, M., Zopf, D., Steplewski, Z., Koprowski, H., & Ginsburg, V. (1982). A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *Journal of Biological Chemistry*, 257(23), 14365-14369.
- Martin-Cabezas, R., Seelam, N., Petit, C., Agossa, K., Gaertner, S., Tenenbaum, H., ... & Huck, O. (2016). Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American heart journal*, 180, 98-112.
- Matsushita, K., Hamaguchi, M., Hashimoto, M., Yamazaki, M., Yamazaki, T., Asai, K., ... & Nakamura, N. (2015). The novel association between red complex of oral microbe and body mass index in healthy Japanese: a population based cross-sectional study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 57(2), 135-139.
- Michaud, D. S., Izard, J., Rubin, Z., Johansson, I., Weiderpass, E., Tjønneland, A., ... & Dossus, L. (2013). Lifestyle,

- dietary factors, and antibody levels to oral bacteria in cancer-free participants of a European cohort study. *Cancer Causes & Control*, 24(11), 1901-1909.
- Miralles, C., Orea, M., Espana, P., Provencio, M., Sanchez, A., Cantos, B., ... & Gea, T. (2003). Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Annals of Surgical Oncology*, 10(2), 150-154.
- Miskiewicz, A., Szparecki, G., Durlík, M., Rydzewska, G., Ziobrowski, I., & Gorska, R. (2018). The correlation between pancreatic dysfunction markers and selected indices of periodontitis. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*.
- Moss, E. L., Hollingworth, J., & Reynolds, T. M. (2005). The role of CA125 in clinical practice. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 308-312.
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences*, 11(2), 72.
- Nordendahl, E., Gustafsson, A., Norhammar, A., Näsman, P., Rydén, L., & Kjellström, B. (2018). Severe Periodontitis Is Associated with Myocardial Infarction in Females. *Journal of dental research*, 0022034518765735.
- Öğrendik, M. (2015). Oral bacteria in pancreatic cancer: mutagenesis of the p53 tumour suppressor gene. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 11835.
- Parra-robert, M. A. R. I. N. A., Santos, V. M., Canis S. M., Pla, X. F., Fradera, J. M. A., & Porto, R. M. (2018).

- Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer research*, 38(10), 5883-5888.
- Penoni, D. C., Fidalgo, T. K. S., Torres, S. R., Varela, V. M., Masterson, D., Leão, A. T. T., & Maia, L. C. (2017). Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dental research*, 96(3), 261-269.
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P., Kleber, B. M., Willich, S. N., & Pischon, T. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of dental research*, 86(5), 400-409.
- Sabharwal, A., Gomes-Filho, I. S., Stellrecht, E., & Scannapieco, F. A. (2018). Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontology 2000*, 78(1), 212-226.
- Silva-Boghossian, C. M., Cesário, P. C., Leão, A. T. T., & Colombo, A. P. V. (2018). Subgingival microbial profile of obese women with periodontal disease. *Journal of periodontology*, 89(2), 186-194.
- Singer, R. E., Moss, K., Kim, S. J., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2015). Oxidative stress and IgG antibody modify periodontitis-CRP association. *Journal of dental research*, 94(12), 1698-1705.
- Singh, N., Chandel, S., Singh, H., Agrawal, A., & Savitha, A. N. (2017). Effect of scaling & root planing on the activity of ALP in GCF & serum of patients with gingivitis, chronic and aggressive periodontitis: A comparative

- study. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 7(2), 123-126.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1), 135-187.
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent Jr, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.
- Suvan, J. E., Finer N., D'Aiuto F. (2018). Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*, 78(1), 98-128.
- Suvan, J. E., Petrie, A., Nibali, L., Darbar, U., Rakmanee, T., Donos, N., & D'aiuto, F. (2015). Association between overweight/obesity and increased risk of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 42(8), 733-739.
- Suvan, J., D'Aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A., & Donos, N. (2011). Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews*, 12(5), e381-e404.
- Terada, K. Y., Elia, J., Kim, R., Carney, M., & Ahn, H. J. (2014). Abnormal CA-125 levels in menopausal women without ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 135(1), 34-37.
- Thanakun, S., & Izumi, Y. (2016). Effect of periodontitis on adiponectin, C-reactive protein, and immunoglobulin G against *Porphyromonas gingivalis* in Thai people with overweight or obese status. *Journal of periodontology*, 87(5), 566-576.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and

- proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Wallet, S., Puri, V., & Gibson, F. (2018). Linkage of infection to adverse systemic complications: periodontal disease, toll-like receptors, and other pattern recognition systems. *Vaccines*, 6(2), 21.
- Wang, C. W. J., & McCauley, L. K. (2016). Osteoporosis and periodontitis. *Current osteoporosis reports*, 14(6), 284-291.
- World Health Organization, Public Health Agency of Canada, & Canada. Public Health Agency of Canada. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization.
- Yu, Y. H., Doucette-Stamm, L., Rogus, J., Moss, K., Zee, R. Y. L., Steffensen, B., ... & Chasman, D. I. (2018). Family History of MI, Smoking, and Risk of Periodontal Disease. *Journal of dental research*, 0022034518782189.

Abstract

The association between periodontitis, periodontopathogens and health screening: focused on the examinees of hospital-based health screening program

Park Ji-A

*Department of Preventive and Social Dentistry
The Graduate School, Seoul National University
(Directed by Prof. Jin Bo-Hyoung, DDS, MSD, PhD)*

Periodontitis is a chronic inflammatory disease leading to the destruction of periodontal tissue including alveolar bone loss by immuno-inflammatory response between the host immune system and microbes. The periodontal pathogens in dental biofilms, its lipopolysaccharide, and proinflammatory cytokine play an important role in the etiopathogenesis of periodontitis. In addition, the local inflammatory mediators have effect on systemic inflammation, and periodontitis interacts with many complex systemic conditions including obesity, diabetes, and cardiovascular disease. Thus, it is important to evaluate the relationship between periodontal disease and systemic health in various aspects. Therefore, this study aimed to examine the association between periodontitis, periodontopathogens and health screening

indices reflecting the systemic health status, and to evaluate the relationship between comprehensive periodontal health status and health screening indices by using the complex periodontal indices combined with the presence of periodontitis and distribution of periodontopathogens.

The participants were a total of 237 people who underwent a comprehensive health screening at the center for health promotion and optimal aging in Seoul national university and extra oral examinations from March 2013 to March 2105. In the health screening program, were the data for seven categories of health risk factors and systemic diseases (systemic health status) including obesity, cardiovascular abnormal conditions, diabetes and insulin resistance, bone metabolism, inflammatory and oxidative stress, tumor markers, and medical history and health habit (systemic health behaviors) including smoking, alcohol intake, and physical activity collected. In the oral examinations, were the examination for periodontitis (peridontal health status) and the interview for oral health habit (oral health behaviors) conducted. Also, the quantitative analysis was performed for six periodontopathogens (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitan*) in subgingival biofilms and gingival crevicular fluid using real-time polymerase chain reaction. As inducing the complex periodontal indices combined with the periodontitis and the quantitative levels of pathogens, the association between three periodontal indices of periodontitis,

periodonto-pathogens, and periodontitis-periodontopathogen indices and health screening indices were analysed in multivariate logistic and linear regression model.

Several health screening indices were statistically significantly associated with periodontitis, the quantitative levels of six periodontopathogens, and complex periodontitis-periodontopathogen status. Complex periodontal indices were widely associated with health indices compared to single periodontitis or periodontopathogen indices. The detailed results for the association between comprehensive periodontal health status and health screening indices were as follows.

1. Of health screening indices, serum apolipoprotein B, alkaline phosphatase, homocysteine, and a tumor marker cancer antigen-125 were positively associated with periodontitis, whereas another tumor marker carbohydrate antigen-19-9 was done negatively. These indices also had the association with periodontopathogens and complex periodontal status including *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, and *F. nucleatum*.
2. Several health screening indices which were not significantly associated with periodontitis, presented the association with periodontopathogens and periodontitis-periodontopathogens complex indices. Major health risk factors such as obesity, cardiovascular status, and diabetes were mostly positively associated with *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, and *P. intermedia*. *F.*

nucleatum-related indices were also associated with some diseases in extra-oral body parts and tumor markers, and *A. actinomycetemcomitans*-related indices were negatively done with some health indices such as diabetes.

3. In stratification analysis according to sex, as the sex had the effect on the interaction between periodontal health status and systemic health status, the direction of associations were different depending on men and women. Most health indices such obesity and hyperlipidemia showed a positive association with periodontal health indices in women, which was stronger whereas the significance was weaker or disappeared in men.

In conclusion, the complex periodontal indices combined with the presence of periodontitis and the quantitative levels of periodontopathogens explained comprehensively the association between periodontal health status and systemic health problems. In other words, the simultaneous consideration for clinical and microbial periodontal indices presented higher prediction for the interaction between periodontal tissue and systemic health problems.

Keyword: health risk factor, health screening indices, periodontitis, periodontopathogens, systemic disease

Student number: 2012-22170