



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](#)

치의학박사 학위논문

치주염이 대사증후군과  
암 발생에 미치는 영향

**The Effects of Periodontitis  
on the Metabolic syndrome and Cancer**

2014 년 2 월

서울대학교 대학원  
치의과학과 예방치학전공  
권 영 은

# 치주염이 대사증후군과 암 발생에 미치는 영향

지도교수 배 광 학

이 논문을 치의학박사학위논문으로 제출함

2013년 10월

서울대학교 대학원

치의과학과 예방치학전공

권 영 은

권영은의 박사학위논문을 인준함

2013년 12월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부 위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

국문초록

## 치주염이 대사증후군과 암 발생에 미치는 영향

서울대학교 대학원 치의과학과 예방치학 전공

(지도교수: 배 광 학)

### 권 영 은

본 연구는 국가 대표표본 조사인 제4차 국민건강영양조사(KNHANES)에 참여한 대한민국 성인에서 대사증후군과 치주염 사이의 연관성을 확인하고, 종합병원에 내원한 암환자의 치주질환을 평가하여 암과 치주질환과의 연관성 여부를 조사하기 위한 목적으로 시행되었다.

국민건강영양조사에 참여한 19세 이상의 성인 총 7,178명을 대상으로 대사증후군 연구를 시행하였다. 대사증후군은 NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 정의를 따랐으며, 복부비만의 기준은 대한비만학회의 제안을 기초로 하였다. 치주상태는 지역사회치주지수(Community Periodontal Index)를 이용하여 평가하고, 사회인구학적 요인과 구강건강상태, 보건행태 및 구강보건행태를 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 분석은 복합표본설계를 고려하였고, 연령, 성별, 현재흡연상태에 따른 하위집단분석을 수행하였다.

다변량 로지스틱 회귀분석 결과 대사증후군과 치주염 간 유의한 연관성을

보였다. 모든 혼동변수를 보정한 후 지역사회치주지수 3 이상을 보인 치주염 그룹과 대사증후군 그룹 사이의 오즈비(odds ratio)는 1.55(1.32-1.83)였다. 하위집단분석 결과 40세 이상의 대상에서 대사증후군과 치주염이 유의한 연관성을 보였고, 보정된 오즈비는 여성과 흡연자군에서 남성 및 비흡연자군에 비해 더 크게 나타났다.

2010년 5월부터 2012년 2월까지 한국원자력의학원에 내원한, 암으로 진단 받은 후 암 치료를 시행하기 이전이며, 본 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 57명의 환자를 대상으로 자기기입식 설문조사와 의무기록지 조사, 치주조직 검사를 실시하고, 임상적 치주조직 부착상실 정도가 가장 큰 부위에서 치은열구액을 채취하여 여섯 가지 치주질환 병원균 분석을 시행하였다. 폐암과 식도암 및 기타부위 암의 세 군으로 암종을 분류하여, 암종 별 치주염 정도의 차이는 카이제곱 검정법으로 분석하였고, 3.0 mm 이상의 치주낭 깊이를 가진 부위의 치주낭 깊이 평균 및 각 병원균량의 암종 간 차이는 Kruskal-Wallis 비모수 검정으로 분석한 결과, 치주염 심도는 암종 간 유의한 차이가 없었으나( $p>0.05$ ), 식도암 환자군에서 *Treponema denticola*의 양이 다른 암종에 비하여 더 많이 관찰되었다( $p=0.042$ ).

결론적으로, NCEP-ATP III 진단기준을 사용한 대사증후군과 치주염은 유의하게 연관되어 있었고, 치주염 심도는 암종 간 유의한 차이가 없었으나, 식도암 환자군에서 *Treponema denticola*의 양이 더 많이 관찰되었다.

---

**주요어** : 국민건강영양조사(KNHANES), 대사증후군, 암, 연관성, 치주염

**학번** : 2009-30644

# 목 차

I. 서 론 .....	1
II. 연구배경 .....	3
1. 대사증후군 .....	3
2. 암 .....	5
III. 연구방법 .....	9
1. 대사증후군 .....	9
1.1. 연구설계 및 대상 선정 .....	9
1.2. 임상변수 .....	9
1.2.1. 대사증후군 .....	9
1.2.2. 치주염 .....	10
1.2.3. 혼동변수 .....	10
1.2.4. 통계분석 .....	11
2. 암 .....	12
2.1. 연구설계 및 대상 선정 .....	12
2.2. 임상변수 .....	12
2.2.1. 설문조사 및 진료기록부 조사 .....	12
2.2.2. 구강검사 .....	12
2.2.3. 치은열구액 채취 및 병원균 정량.....	13
2.2.4. 통계분석.....	14

IV. 연구성적 .....	15
1. 대사증후군 .....	15
1.1. 치주염 이환군과 비이환군의 비교 .....	15
1.2. 치주염과 대사증후군의 연관성 .....	19
2. 암 .....	21
2.1. 치주염 이환군과 비이환군의 비교 .....	21
2.2. 암의 발생부위 차이와 치주질환과의 상호관계 .....	23
V. 고 안 .....	26
1. 대사증후군 .....	26
2. 암 .....	30
VI. 결 론 .....	36
참고문헌 .....	38
영문초록 .....	50

# I. 서론

염증이란 조직이 내외적 요인에 의해 손상 받았을 경우 나타나는 반응으로, 인체 내에 일련의 화학적 신호체계가 상처 난 조직의 치유를 위해 다각적으로 설계된 숙주의 반응을 개시하고 유지시킴으로써 신체를 정상적인 상태로 되돌리기 위한 면역 시스템 중 하나이며, 혈소판과 호중구, 대식세포 등 주요 면역 세포들이 인체를 보호하는 방어체계인 염증 반응에 관여한다<sup>1)</sup>.

치주염은 가장 흔한 만성질환 중의 하나로 2010년 국민건강영양조사에서 대한민국 19세 이상 성인의 23.9%가 치주질환에 이환되어 있다고 보고된 바 있다<sup>2)</sup>. 1991년 Moore 등<sup>3)</sup>은 초기 치은의 염증에 구강 내의 여러 국소 환경 요인 및 숙주의 전신적 요인 등이 관여하여 주변 치주조직으로 진행된 만성 염증 질환인 치주염이 광범위한 치주조직 파괴를 야기한다고 주장하였다. 치면 세균막으로 대표되는 국소 요인과 연령, 흡연, 당뇨병 등의 전신건강과 관련된 전신 요인을 치주염의 원인으로 지목할 수 있다<sup>4)</sup>. 치아상실의 주요 원인인 만성 치주염이 진행되어 치아상실로 이행되면 저작과 미용 측면의 기능적인 손상뿐 아니라 개인 삶의 질 저하를 야기하게 된다<sup>5)</sup>. 게다가 치주염이 심혈관계질환과 당뇨 및 조산 등을 포함한 전신질환의 잠재적인 위험 요인이 될 수 있다는 최근의 연구 결과들이 보고되면서 치주질환에 대한 관심이 더욱 증대되고 있는 상황이다<sup>6)</sup>.

인체 내에 병원균이 존재하며 염증이 발병 가능한 곳이 치주조직뿐만이 아님

에도 불구하고, 국소적으로 존재하고 있는 병원균과 독소, 염증성 사이토카인이 전신적으로 작용하는 기전을 설명하기 위한 연구가 주로 치주조직에서 이루어지고 있는 이유는 치주조직의 특이성 때문이다. Geerts 등<sup>7)</sup>은 67명의 연구대상에게 좌우 각각 50번씩 두 개의 검을 씹게 한 후 채취한 혈액에서 limulus amoebocyte lysate (LAL) 법으로 endotoxin 양을 측정하여 치주염의 정도에 따른 Endotoxemia 발생빈도를 살펴보았을 때, 치주염이 심한 집단에서 유의하게 발생률이 높은 것을 확인할 수 있었다. Roberts 등<sup>8)</sup> 역시 2세에서 16세 사이 735명의 아동에게 13가지 치과치료를 시행하고, 30초 안에 채혈한 샘플을 비교하여, 단순히 잇솔질을 했을 뿐인 실험군에서 균혈증이 38.5% 발생한 것을 보고하였다. 이렇게 구강 내의 단순 처치가 전신적 균혈증이나 내독소혈증을 야기할 수 있는 것은 치주조직의 발달된 혈관 때문인 것으로 여겨지며, 이것이 다른 조직의 염증과 달리 치주질환과 전신질환의 원인적 연관성을 추정하게 하는 이유라고 할 것이다.

통계청<sup>9)</sup>에서 발표한 2012년 10대 사망원인을 살펴보면, 대한민국 인구 10만 명당 남성의 184.5명, 여성의 108.5명이 암으로 인해 사망한 것으로 나타났다. 이는 집계된 사망원인 가운데 압도적인 1위이며, 심장질환과 뇌혈관 질환이 그 뒤를 이어, 3대 사망원인으로 인한 사망자가 총 사인의 47.1%를 차지했다. 이처럼 암과 심혈관 질환으로 인한 사망률이 증가하고 사회경제적 부담이 가중되어 이를 예방하고자 하는 노력이 필요한 실정이다. 이에 따라 우리나라 통합건강증진사업의 목표질환도 암뿐만 아니라 심혈관 질환의 원인으로 지목되고 있는 대사증후군에 초점을 맞추고 있다<sup>10)</sup>.

이에 본 연구에서는 치주질환과 대사증후군 및 암 발생의 관련성을 연구하여 그 상관관계를 분석하고 역학적 연관성을 확인하고자 하였다. 또한, 치주염 관련 병원균과 발생 암종 간 연관성을 분석함으로써 치주염이 암 발생에 작용하는 기전에 대한 근거를 확보하고자 시도하였다.

## II. 연구배경

### 1. 대사증후군

대사증후군은 인슐린저항성에 영향을 받아 심혈관계 질환을 악화시키는 이상 요인의 군락으로 이루어져있다<sup>11)</sup>. 1988년 Reaven<sup>12)</sup>은 고혈압, 고혈당, 비만, 고중성지방혈증과 저고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)-콜레스테롤혈증이 한 개체에서 동시다발적으로 나타나는 증례가 빈발하는 것을 발견하고 이를 ‘syndrome X’ 라고 명명하였다. 이후 Zimmet<sup>13)</sup>가 제시한 ‘인슐린저항성 증후군’ 이란 명칭을 거쳐, 1998년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 이를 통칭한 대사증후군(metabolic syndrome)이란 용어와 함께 그 진단기준을 제시하였다<sup>14)</sup>. WHO의 제안은 가장 먼저 대사증후군과 관련된 진단기준을 제안하였다는 의의가 있으나, 실제 임상에 적용하기에는 제한점이 있어, 여러 기관에서 이를 대체할만한 진단기준을 제시한 바 있다. 1999년의 유럽인슐린저항성연구회(European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR)<sup>15)</sup> 진단기준은 인슐린저항성을 보다 중시하며 당뇨병 환자는 제외시킨 특징이 있으나, 혈청 내 인슐린 수치의 표준화가 이루어지지 않은 약점을 가지고 있다. 미국의 국가 콜레스테롤 교육프로그램(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III)<sup>16)</sup>에서 제시했던 진단기준은 임상에서 비교적 쉽게 측정 가능하고 보편화된 검사 중심으로 이루어져 있지만, 일부 진단기준이 모호하고

상대적으로 인슐린저항성을 잘 반영하지 못한다는 비판을 받았다. 이에 2005년 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation, IDF)<sup>17)</sup>에서는 이를 개선하기 위하여 복부비만을 대사증후군 진단의 필수요건으로 포함하며, 비만의 허리둘레 기준에 대한 인종 간 차이를 인정한 진단기준을 제시하였다.

대사증후군의 유병률은 개발도상국에 비하여 선진국에서 대부분 높게 보고되었다<sup>18)</sup>. 2003-2004년에 조사된 20세 이상 미국 성인의 21.6%에서 대사증후군을 지니고 있다고 보고되었고<sup>19)</sup>, 2000-2001년 실시된 중국의 국가조사에서 35-74세 성인의 연령표준화 대사증후군 유병률은 남성 9.8%, 여성 17.8%이었다<sup>20)</sup>. 대한민국 성인에서 대사증후군의 유병률은 1998년 27.7%, 2001년 30.4%, 2005년 28.1%로 대한민국 사회의 빠른 고령화에 기인하여 높은 유병률을 보인 것으로 추정되었다<sup>21)</sup>. 대사증후군의 빠른 진단과 처치, 예방이 범세계적으로 주요 사망원인인 심혈관계 질환의 사망률과 이환율을 감소시키는데 중요한 역할을 할 것이다<sup>22)</sup>.

Dandona 등<sup>23)</sup>은 만성적인 염증 상태나 전염증 상태에서 TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ )와 IL-6 (Interleukin-6) 등의 사이토카인이 IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1)의 세린 인산화를 유도함으로써, 인슐린 신호전달을 차단하여 인슐린저항성이 커지고 이를 통해 대사증후군이 야기된다는 염증가설을 제시하였다. 그리고 만성적 치주 감염이 IL-6와 같은 염증 사이토카인 뿐 아니라 전신적인 염증반응의 생물학적 표지자로 이용되는 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)의 증가에 기여하는 것은 이미 이전 연구를 통하여 확인된 바 있다<sup>24)</sup>. 이에 치주염과 대사증후군은 모두 전신적인

염증과 인슐린저항성에 관련되어 있고, 이 두 가지 질병은 공통된 병태생리학적 기전을 가지고 있을 수 있다고 D' Aiuto 등이 주장하였다<sup>25)</sup>.

이전의 몇몇 단면조사연구에서 대사증후군과 치주염 사이의 연관성을 조사한 바 있는데<sup>26,27)</sup>, 이러한 연구의 대부분은 작은 표본을 연구대상으로 하였지만, 몇 가지 연구는 국가 대표표본을 평가하기도 하였다. 예를 들어, D'Aiuto 등<sup>19)</sup>은 미국 총인구 가운데 17세 이상인 13,994명의 남성과 여성을 대상으로 한 제3차 미국 국민건강영양조사에서 설문조사를 함께 실시하여, 45세 이상의 연구대상에서 심한 치주염과 대사증후군이 서로 유의하게 연관되어 있다는 결과를 얻었다. Timonen 등<sup>28)</sup>은 핀란드의 30세 이상 인구 8,028명 가운데 흡연경험이 없는 유치악자 2,050명을 대상으로 치주조직 검사를 실시한 결과, EGIR 진단기준의 대사증후군과 치주염 사이의 연관성이 약하게 나타났다.

대사증후군과 치주염의 연관성에 대한 연구는 일부 아시아 국가들에서도 비대표적 표본을 사용하여 시행되었다. Kushiya 등<sup>29)</sup>에 따르면, 일본 미야자키 시의 성인 1,070명의 경우, 대사증후군과 치주염 사이에 양의 상관관계가 있었다. Khader 등<sup>30)</sup>의 연구에서도 요르단의 대사증후군 환자는 대사증후군이 없는 사람에 비해 더 심각하고 광범위한 치주염 증상을 보였음을 보고하였다. Li 등<sup>20)</sup>의 환자대조군 연구는 중국에서 대사증후군 환자가 치주상태가 불량하다는 것을 보여주었다. Han 등<sup>31)</sup>은 한국의 시화-반월 지구에서 1,046명의 성인을 대상으로 대사증후군과 치주염 사이의 유의한 연관성을 확인하고 대사증후군의 각 구성요소와 치주염 사이의 관계도 평가하였다. Han 등<sup>31)</sup>과

Morita 등<sup>32)</sup>은 대사증후군과 치주염 사이의 연관성이 고령과 남성, 흡연자에서 더 높았다고 보고하였다. Nibali 등<sup>33)</sup>은 대사증후군과 치주질환 사이의 연관성을 연구한 20편의 논문을 분석하여 대사증후군과 치주질환 사이의 전체적인 오즈비는 1.71로 나타났다고 보고하였다. 그러나 이제까지 이루어진 연구는 대부분 단면조사 연구이고, 일본에서 유일한 코호트 연구가 이루어졌으나 건강검진 자료를 이용한 후향성 코호트 연구였다<sup>32)</sup>. 이는 치주염과 대사증후군의 연관성을 보기 위하여 설계된 연구가 아니기 때문에 치주염 진단과 혼동변수 고려에 한계가 있어, 앞으로 전향성 코호트 연구나 무작위 대조 임상 연구가 요구되고 있는 상황이다.

## 2. 암

대한민국 질환별 주요 사망원인 1위인 암은 인구 10만 명 당 사망자수가 1996년 110.1명, 2006년 134.8명, 2012년 146.5명으로 사망률이 가장 크게 증가한 질환이며, 향후에도 사망원인에서 암이 차지하는 비중은 계속 증가할 것으로 추정된다<sup>9)</sup>. 또한 암으로 인한 사회경제적 부담 역시 2002년 11조 3천억 원에서 2005년 14조 1천억 원으로 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있다<sup>34)</sup>. 세계보건기구(WHO)는 암 발생의 1/3은 예방이 가능하고, 1/3은 조기검진으로 완치될 수 있으며, 1/3 역시 적절한 치료로 완화가 가능해, 예방과 조기검진을 통해서 암 발생으로 인한 사회경제적 비용을 줄일 수 있다고

주장하였다<sup>35)</sup>.

국제암연구소(IRAC, International Agency for Research on Cancer)는 2003년에 발행한 조사자료를 통하여, 암 발생의 원인으로 흡연은 15-30%, 만성감염 10-25%, 음식 30%, 직업과 유전, 생식 요인 및 호르몬이 각각 5%, 음주와 환경오염 및 방사선을 각각 3%로 밝힌 바 있으며<sup>35)</sup>, Doll과 Peto<sup>36)</sup>는 만성감염을 음식, 흡연에 이은 암 발생의 주요원인으로 지목한 바 있다. 만성감염과 암 사이의 연관성을 주장하는 연구가 지속적으로 이루어지고 있으며<sup>37,38)</sup>, 실제로 위암과 간암은 위궤양과 감염의 진행으로 인하여 발생된 경우가 대부분이다. 이에 국제암연구소는 HBV (Hepatitis B Virus), HCV (Hepatitis C Virus), HPV (Human papilloma virus), *Helicobacter pylori*, EBV(Epstein-Barr Virus) 병원균 감염을 암을 유발하는 확실한 원인(1군)으로 규정하고 있다<sup>35)</sup>. 염증이 만성화되면 면역체계가 약화되어 암과 같은 질병에 걸릴 가능성이 높아지는 것으로 추정되며, Mantovani 등<sup>38)</sup>은 만성감염과 암의 연관 기전을 발암유전자에 영향을 미치는 내인성 경로와 특정 부위의 염증이 암 발생의 위험을 높이는 외인성 경로로 나눈 가설을 주장하였다. 이에 가장 흔한 만성염증 질환 중에 하나인 치주질환과 암 사이의 연관성을 시험하고자 하는 연구들이 시도되었으나 그 양은 아직 미미하여 후속 연구의 필요성이 대두되고 있다.

Tezal 등<sup>39)</sup>은 266명의 두경부 편평세포암 환자와 207명의 대조군을 비교하여 만성치주염과 두경부암 발생 사이의 연관성을 연구한 결과, 구강암, 인두암, 후두암의 순으로 강한 연관성이 나타났다고 보고한 바 있다. 특히 연관

성이 깊었던 구강 내 분화가 덜 된 종양의 발생은 만성치주염의 염증으로 인한 지속적 세포증식 자극으로 인한 것으로 추정하였다. 또한, 만성치주염과 설암 발생 간 연관성이 있을 수 있고<sup>40)</sup>, 치주염이 HPV16 감염과 상승작용을 일으켜 편평상피세포암의 설암을 발생시킬 가능성이 높다고 보고한 바 있다<sup>41)</sup>. 제3차 미국 국민건강영양조사 자료에서도 치주염과 전암병소 및 종양의 존재가 서로 유의하게 연관되어 있음이 확인되었다<sup>42)</sup>. 중부유럽과 남미에 걸쳐 실시한 Guha 등<sup>43)</sup>의 환자대조군 연구와 인도남부에서 Subapriya 등<sup>44)</sup>의 환자대조군 연구, 미국에서 실시한 Holmes 등<sup>45)</sup>의 단면조사 연구에서도 불량한 구강위생상태가 두경부암을 유발하는 독립적인 원인이 될 수 있음이 보고된 바 있다. Michaud 등<sup>46)</sup>은 1986년에서 2004년까지 17년 간의 코호트 연구를 통하여 자기기입식 설문으로 조사한 치주질환 병력이 여러 가지 암 발생에 영향을 미쳤고, 특히 췌장암을 비롯한 폐암과 신장암 및 혈액암과 강한 연관성이 있음을 보고하였다. Hujoel 등<sup>47)</sup>은 11,328명의 미국 인구를 대상으로 한 코호트 연구에서 폐암 및 기관지암으로 인한 191개의 사망증례와 치주염이 연관되어 있었던 결과를 보고했다. Meyer 등<sup>48)</sup>은 2008년까지 치주질환과 암의 연관성을 연구한 논문들을 분석하여 보고하면서 두 질환의 인과적 관계에 관하여 제시되었던 두 가지 가설을 정리하였고, 암 발생 부위별로 그 기전은 다를 수 있다고 주장하였다. 첫 번째 가설은 치주조직의 만성염증질환이 전신적으로 순환하는 염증성 지표들을 상승시켜 암을 유발하는 전염증성 단계로 진입시킨다는 것이다. 두 번째 가설은 치주질환의 병원균이 더 직접적인 역할을 담당하여 정상세포의 성장과 조절 기능을 손상시키고 종양의 생성을

유발하는 국소적 염증반응물질로써 작용한다는 것이다<sup>1)</sup>. 그러나 치주조직의 염증을 일으키는 병원균과 그 독소 및 염증매개물질이 암 발생과정에 영향을 미치는 요인으로 작용할 것이라는 가설에도 불구하고, 이들 인자가 암 발생의 위험인자로 작용하는지에 관한 연구는 충분히 이루어지지 않았고, 구강암의 미생물학적 원인 연구는 치주질환과 관련이 적은 *Candida* 와 *Streptococcus* 등에 국한되어왔다<sup>49,50)</sup>.

Arora 등<sup>51)</sup>은 전향적 쌍둥이 연구에서 일란성 쌍둥이와 이란성 쌍둥이 간에 치주질환과 암 발생의 연관성이 다르게 나타나는 것을 확인하고, 일련의 유전적 연관성을 추정할 바 있으며, Interleukin-1 (IL-1) 유전자의 변이가 만성 치주염 및 위암 발병 양쪽 모두에 연관성이 있다는 연구 보고도 있었다<sup>52,53)</sup>. 현재 치주질환과 암 사이의 연관성을 보여주는 연구가 일부 보고되고 있으나, 아직은 초기단계로, 두 질환 간 연관성을 확인하고 그 작용기전을 추론하기 위한 다양한 후속 연구가 요구되고 있는 상황이다. 또한, 지금까지 진행된 암 발생과 치주질환 사이의 연관성에 관한 연구들이 우리나라와는 유전적 문화적 배경이 다른 국가에서 주로 이루어졌고, 세계적으로도 치주질환에 대한 노출 여부를 정확히 결정하기 위한 임상지표를 활용한 연구가 거의 없었으며, 사이토카인과 미생물학적 요인을 체계적으로 분석한 연구도 부족한 상황이다. 치주질환이 암을 일으키는 위험 요인임을 확인할 수 있다면, 치주질환의 예방과 치료를 통해 비용대비 효과적인 암 예방법 개발이 가능할 수 있다는 점에서, 두 질환의 연관성과 그 작용기전을 규명하기 위한 연구의 수행이 필요할 것이다.

### III. 연구방법

#### 1. 대사증후군

##### 1.1. 연구설계 및 대상선정

본 연구는 질병관리본부에 의해 2008년에 실시된 제4차 국민건강영양조사 (Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 자료를 이용하였다. 이 조사는 보건복지부 주관으로 수행되었고, 1세 이상의 모든 국민을 모집단으로 하였다. 국민건강영양조사의 연구대상자는 기관소속 집단거주인구를 제외한 국민 인구를 대표할 수 있도록 2005년 인구주택총조사에 등록된 가구를 기초로 지역, 성별, 연령을 기준으로 하여 층화 다단계 집락 비례 추출에 의하여 추출되었다. 전국 동, 읍, 면 및 주택유형에 따라 29개 층으로 층화하고, 2005년 인구주택총조사 데이터에서 모집단 비율에 따라 200개의 1차 표본추출단위(Primary sampling unit, PSU)가 우리나라 전역에서 선정되었다. 200개의 동, 읍, 면 가운데 주택유형별 특성에 따라 조사구 1개씩 2차로 추출하고, 3차 추출로 23개 가구 1세 이상 모든 거주자가 연구대상으로 포함되었다. 국민건강영양조사 대상으로 선정된 최종표본은 4,600가구, 19세 이상 성인 총 7,178명이었고, 치주검사와 대사증후군 관련 지표의 검사가 시행된 6,520명이 본 연구에서 분석되었다. 표본선정에 대한 과정은 국민건강영양조사 보고서<sup>54)</sup>에 자세히 기술되어 있다.

## 1.2. 임상변수

### 1.2.1. 대사증후군

대사증후군은 2005년 개정된 NCEP-ATP III 기준으로 정의하였고, 복부비만에 대한 정의는 대한비만학회(Korean Society for the Study of Obesity, KOSSO)의 것을 따랐다. 복부비만의 허리둘레(WC) 기준은 정확한 대사증후군의 진단을 위해서 인종 특이적인 기준 값이 사용되어야 한다는 IDF<sup>17)</sup>의 제안에 따라 남성은 90 cm 이상, 여성은 85 cm 이상을 기준으로 하였다<sup>21)</sup>. 대사증후군의 진단을 위한 다른 구성요소는 다음과 같았다: 증가된 혈청중성지방농도  $\geq 150$  mg/dl; HDL-콜레스테롤 감소 남성 40 mg/dl 이하, 여성 50 mg/dl 이하; 고혈압  $\geq 130/85$  mmHg 또는 고혈압 약물치료; 고혈당  $\geq 100$  mg/dl 또는 당뇨병 약물치료. 위의 다섯 가지 조건 중 적어도 세 가지를 만족시키는 대상은 대사증후군을 지닌 것으로 평가되었다.

### 1.2.2. 치주염

WHO 지역사회치주지수(CPI)는 치주염을 평가하기 위해서 사용되었다. 적어도 한 군데 이상의 치아에서 치주낭 깊이가 3.5 mm를 초과하여 CPI 지수 ‘code 3’ 이상을 나타내는 것을 치주염의 진단기준으로 적용하였다. 치주낭 깊이가 5.5 mm를 초과한 부위가 적어도 한 군데 이상인 경우 ‘code 4’로 분류하고, 역시 치주염 그룹에 포함되었다. 검사 대상치아는 #17, #26, #27, #31, #36, #37, #46, #47, #16, #11 이었다.

치주검사 시에는 구강을 삼분악으로 분할하고, 각 분악 별 대표치아에 대하여 약 20g의 힘으로 WHO 가이드라인을 충족하는 CPI 치주탐침을 사용하여

검사하였다<sup>55)</sup>. 2008년 국민건강영양조사에는 15명의 훈련된 치과 의사가 조사 대상의 치주상태를 조사하였고, 조사자 간 카파값의 평균은 0.89 (0.55-1.00) 였다<sup>54)</sup>.

### 1.2.3. 혼동변수

사회인구학적 변수에는 성별, 나이, 가구소득, 교육수준과 어린 시절의 환경이 포함되었다. 가구소득은 가족 구성원의 수를 보정한 가족의 소득으로 하였다. 교육수준은 최종학력에 의해 평가되었고, 조사대상의 어린 시절 환경으로는 유년기 부모의 존재유무와 아버지의 경제상태가 조사되었다.

구강보건행태로는 치실과 치간칫솔의 사용여부가 포함되었고, 보건행태에는 음주경험과 현재흡연상태가 포함되었다. 조사대상자들은 현재흡연상태에 따라 세 군으로 분류되었다 (비흡연자: 흡연 경험이 한 번도 없거나 평생 동안 백 개피 미만의 담배를 피운 사람, 흡연자: 현재 흡연을 하고 있고, 평생 백 개피 이상의 담배를 피운 사람, 과거 흡연자: 과거에는 흡연을 하였으나 조사 시점에는 금연한 사람).

구강건강상태로는 우식치아수, 우식경험영구치아수(DMFT) 및 현존영구치아수가 포함되었다.

### 1.2.4. 통계분석

모든 자료의 분석에서 복합표본설계가 고려되었고, 분석 변수에 따른 해당가중치가 적용되었다. 다변량 로지스틱 회귀분석은 대사증후군 및 대사증후군의 구성요소와 치주염 간 독립적 연관성을 조사하기 위해 적용되었다. 로지스틱 모델에서 대사증후군에 대한 치주염의 오즈비는 위에서 언급한 혼동변수를 보

정하여 산출되었다. 나이, 성별, 흡연은 치주염과 대사증후군 간 연관성에 대한 효과조정변인으로 고려하여 하위집단분석을 수행하였다. 치주염의 유병률은 일반적으로 40세부터 급격히 증가하므로<sup>5)</sup> 40세를 고령의 기준으로 채택했다. 통계분석은 PASW Version 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 수행하였다.

## 2. 압

### 2.1. 연구설계 및 대상선정

본 연구는 한국원자력의학원 임상연구심의위원회의 승인을 받고 (IRB No. K-1009-002-013), 환자의 동의를 구하여 진행되었다. 2010년 5월부터 2012년 2월까지의 기간 동안 한국원자력의학원 치과에 내원한 환자 가운데 암으로 진단받고 다른 치료를 시행하기 전 치과에 내원하여 진료받은 21세 이상 성인 환자를 대상으로 연구대상자를 선정하였다. 흉부외과를 비롯한 각 과에서 암 수술이나 항암치료, 방사선치료를 시행하기 전에 치과검진을 위해 의뢰되어 오는 환자가 포함되었다. 이들 중 잔존치아가 10개 미만인 환자와 면역계 질환자, 이전에 암으로 진단받아 치료받았던 병력이 있는 환자는 제외하였다.

### 2.2. 임상변수

#### 2.2.1. 설문조사 및 진료기록부 조사

자기기입식 설문조사를 이용하여 연령, 성별 등의 인구통계학적 요인과 교육 및 경제수준 등의 사회경제적 요인을 조사하였다. 흡연, 음주, 운동, 식이 등 보건행태 요인을 비롯한 잇솔질, 치간 세정 등 구강보건행태 요인 및 정기적인 치과 검진 여부 등 진료 이용행태를 설문지를 이용하여 조사하였다. 환자의 진료기록부를 조사하여 전신 및 구강병력을 확인하였고, 암 발생 부위, 종

류 및 단계, 압 수술 여부와 치료계획 및 진단상황 등도 조사되었다.

### 2.2.2. 구강검사

교육 훈련을 받은 검사자 1인이 구강진료의자에서 라이트를 이용하여 현존 영구치아수를 비롯한 치주상태 임상검사를 시행하였다. 치주조직 검사는 제3 대구치를 제외한 모든 치아에서 근심협측, 중앙협측, 원심협측, 원심설측, 중앙설측, 근심설측의 여섯 부위에 치주탐침(University of North Carolina No.15 probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA)을 사용하여 치주낭 깊이와 치은퇴축량을 측정하는 방식으로 이루어졌다. 이를 통해 얻은 4.0 mm이상의 임상적 치주조직 부착상실과 치주낭 깊이 측정 후 출혈 여부, 배농여부를 검사 지표로 기록하였다. 측정 부위 가운데 임상적 치주조직부착상실이 4.0 mm 이상인 부위가 두 군데 이상이거나 치주낭 깊이가 4.0 mm 이상인 부위가 한 군데 이상인 환자를 치주염 유병자로 분류하였고, 이 가운데 치주낭 깊이 6.0 mm 이상인 치아가 전체 검진 치아 개수의 30%를 초과하는 경우를 심한 치주염으로 정의하였다.

### 2.2.3. 치은열구액 채취 및 병원균 정량분석

치주조직 검사 시 사분악 가운데 각 분악에서 상태가 가장 좋지 않은 4개의 치아를 격리하여 치은연상 세균막을 제거한 후, 건조시키고 멸균된 페이퍼포인트(#20) 4개를 각각의 치은열구에 20초간 집어넣어 치은연하 세균막 및 치은열구액(Gingival crevicular fluid, GCF)을 채취하였다. 페이퍼포인트는 멸균된 PBS (Phosphate Buffer Solution) 200  $\mu$ l가 담긴 2.0 ml 튜브에 넣어  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동 보관하였다. 보관하였던 검체를 얼음 위에서 녹인 후 원

심분리하여 얻은 세균총을 1.5 ml의 e-tube에 protease K (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA) 20  $\mu$ l와 함께 담았다. 그리고 Buffer AL (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA) 200  $\mu$ l를 e-tube에서 혼합한 후, 10분 동안 56°C의 hot plate를 이용하여 열을 가하고 세정과정을 거쳐서 각 세균의 순수 DNA를 추출하여 deep freezer에 보관하였다. Real time Polymerase chain reaction (PCR)을 위하여 1  $\mu$ l의 DNA와 10  $\mu$ l의 1\*SYBR<sup>®</sup> Premix Ex TaqT<sup>M</sup> (Perfect Real Time, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 그리고 각각 200 nM 농도의 sense와 antisense primer가 포함된 20  $\mu$ l 반응혼합액을 96 well plate (MicroAMP optical 96-well reaction plate and optical caps, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 분주한 후, 초기 95°C에서 1분, 또한 95°C에서 15초, 그리고 72°C에서 33초간 반응회로를 40회 반복한 thermo-cycling program을 수행하였다. 이 과정을 거친 모든 데이터는 ABI PRISM 7300 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 분석하였다<sup>56)</sup>.

정량분석을 시행할 치주질환 병원균은 치주병의 주요 원인균으로 고려되는 여섯 가지 균으로 정하였고, 대상이 된 치주병 병원균의 Primer 염기서열은 다음과 같았다.

Table 1. Species-specific Primers for Real Time PCR

Organisms	Sequences of the primers
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	CTAGGTATTGCGAAACAATTTG CCTGAAATTAAGCTGGTAATC
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	AGGCAGCTTGCCATACTGCG ACTGTTAGCAACTACCGATGT
<i>Treponema denticola</i>	TAATACCGAATGTGCTCATTACAT TCAAAGAAGCATTCCCTCTTCTTCTTA
<i>Tannerella forsythia</i>	GCGTATGTAACCTGCCCGCA TGCTTCAGTGTCAGTTATACCT
<i>Prevotella intermedia</i>	CGTGGACCAAAGATTCATCGGTGGA CCGCTTTACTCCCCAACAAA
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG GTCATCGTGCACACAGAATTGCTG

#### 2.2.4. 통계분석

조사 과정에서 얻은 모든 자료는 전산 입력하여 PASW (Version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 분석하였다. 치주염 심각성에 따라 분류된 두 군 간의 특성 분석을 위하여 one-way ANOVA를 시행하였다. 폐암과 식도암 및 기타부위 암의 세 군으로 암종을 분류하여 암종별 치주염 정도의 차이는 카이제곱검정법, 4.0 mm 이상의 치주낭 깊이를 가진 부위의 치주낭 깊이 평균 및 현존영구치아수, 출혈부위 수와 각 병원군량의 암종 간 차이는 Kruskal-Wallis 비모수 검정으로 분석하였다

## IV. 연구성적

### 1. 대사증후군

#### 1.1. 치주염 이환군과 비이환군의 비교

치주염을 CPI 지수 3 이상으로 정의했을 때 전체 조사인구의 32.9% (code 4는 5.9%)에서 치주염에 이환된 것으로 나타났다. 표 2, 3, 4에 치주상태에 따라 분류된 연구대상의 특성 목록을 기술하였다.

치주조직 상태와 사회인구학적 요인의 관계는 표 1과 같이 일반적으로 치주염군이 비치주염군에 비해 유의하게 연령이 높았다( $p < 0.001$ ). 최종학력과 가구소득은 비치주염군에 비해 치주염군에서 유의하게 낮았으며( $p < 0.001$ ), 유년기 시절 아버지의 무직과 부모님의 이혼 비율이 치주염군에서 유의하게 높게 나타났다( $p < 0.001$ ).

대사증후군의 유병률과 그 구성요소, 즉 복부비만, 중성지방, 혈압과 공복혈당 및 HDL-콜레스테롤은 모두 표 2와 같이 치주염과 비치주염 두 그룹 간에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ). 우식치아수와 우식경험영구치아수는 비치주염군에서 유의하게 낮았으나( $p < 0.001$ ), 현존영구치아수는 비치주염군에서 높은 것으로 나타났다( $p < 0.001$ ).

전신 및 구강보건행태와 치주염 사이의 관계는 표 4와 같이 치실과 치간칫솔을 쓰는 비율이 비치주염군에서 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 음주경험과 현재흡연상태 역시 두 군 간에 유의한 차이를 보였는데, 비흡연자가 비치주염군

에 더 많았지만( $p < 0.001$ ), 평생 음주경험이 없는 비율은 치주염군에서 더 높았다( $p < 0.001$ ). 신체활동 면에서 보면, 20분 이상의 강한 운동을 일주일에 3번 이상 하는 하위집단의 비율만이 치주염군에 비하여 비치주염군에서 더 높았다( $p = 0.033$ ).

Table 2. Univariate comparisons of the socio-demographic characteristics in subjects with and without periodontitis

	No periodontitis		Periodontitis	
	n	%* (95% CI)	N	%* (95% CI)
Age (n=7,178)		37.79 (37.03 – 38.55) <sup>†</sup>		55.00 (54.22 – 55.79) <sup>†</sup>
Gender (n=6,840)				
Male	1,398	48.9 (47.1-50.7)	2,313	58.1 (56.6-59.6)
Female	1,459	51.1 (49.3-52.9)	1,670	41.9 (40.4-43.4)
Highest diploma (n=6,803)				
Primary school	509	8.8 (7.7-10.1)	1,507	38.1 (35.5-40.7)
Middle school	326	7.6 (6.7-8.8)	444	15.3 (13.8-17.0)
High school	1,584	47.2 (44.6-49.8)	728	27.9 (25.9-30.1)
≥ University or College	1,269	36.3 (33.5-39.2)	436	18.7 (16.5-21.2)
Household income <sup>‡</sup> (n=6,928)				
< 25 %	492	10.2 (8.5-12.1)	956	24.1 (21.6-26.7)
25-50 %	993	25.6 (23.1-28.2)	830	28.7 (26.2-31.3)
50-75 %	1,165	30.1 (27.8-32.5)	644	24.7 (22.4-27.2)
> 75 %	1,276	34.1 (30.5-37.9)	572	22.6 (19.6-25.9)
Childhood background: father's economic status (n=6,678)				
Employed	3,211	90.1 (88.9-91.2)	2,552	83.9 (82.4-85.4)
Unemployed	96	2.4 (1.9-3.1)	107	3.3 (2.8-4.1)
Parted <sup>§</sup>	314	7.4 (6.5-8.4)	398	12.7 (11.4-14.1)

Each variable has different number of subjects due to missing data.

\*Weighted percent and 95% confidence interval.

<sup>†</sup>Weighted mean and 95% confidence interval.

<sup>‡</sup>Household income: monthly average family equivalent income

(=monthly average household income/ $\sqrt{\text{the number of household members}}$  ).

<sup>§</sup>Father's bereavement, Parents' separation or divorce.

Table 3. Univariate comparisons between the subjects with and without periodontitis in oral and general health status

	No periodontitis		Periodontitis	
	N	%* (95% CI)	n	%* (95% CI)
Active caries (n=6,681)		0.83 (0.75–0.90) <sup>†</sup>		0.91 (0.82–1.00) <sup>†</sup>
DMFT (n=6,681)		5.76 (5.57–5.95) <sup>†</sup>		7.20 (6.85–7.55) <sup>†</sup>
Present permanent teeth (n= 6,834)		28.26 (28.15–28.37) <sup>†</sup>		21.92 (21.46–22.37) <sup>†</sup>
MS (n=6,520)				
No	2,844	81.8(80.0-83.4)	1,825	63.1 (60.9-65.2)
Yes	704	18.2(16.6-20.0)	1,147	36.9 (34.8-39.1)
Waist circumference (cm) (n=6,759)		79.76 (79.23–80.29) <sup>†</sup>		83.68 (83.14–84.22) <sup>†</sup>
Normal	2,857	79.8(78.0-81.5)	1,995	66.9(64.4-69.3)
Abdominal obesity <sup>‡</sup>	805	20.2(18.5-22.0)	1,102	33.1(30.7-35.6)
Triglyceride (mg/dl) (n=6,614)		122.39 (110.14–111.53) <sup>†</sup>		154.11 (147.90–160.33) <sup>†</sup>
< 150 mg/dl	2,743	76.3(74.6-77.9)	1,971	63.7(61.5-65.9)
≥ 150 mg/dl	862	23.7(22.1-25.4)	1,038	36.3(34.1-38.5)
HDL-cholesterol (mg/dl) (n=6,614)		49.54 (49.04–50.04) <sup>†</sup>		46.49 (45.91–47.08) <sup>†</sup>
Normal	2,139	63.9(61.7-66.0)	1,445	51.9(49.6-54.3)
Low HDL-C <sup>§</sup>	1,466	36.1(34.0-38.3)	1,564	48.1(45.7-50.4)
High blood pressure <sup>  </sup> (mmHg) (n=6,836)		SBP: 110.84 (110.15–111.53) <sup>†</sup>		120.12 (119.11–121.14) <sup>†</sup>
		DBP: 73.61 (73.07–74.16) <sup>†</sup>		76.94 (76.29–77.58) <sup>†</sup>
No	2,991	81.5(79.9-82.9)	1,960	63.8(61.4-66.1)
Yes	718	18.5(17.1-20.1)	1,167	36.2(33.9-38.6)
Elevated fasting glucose <sup>¶</sup> (n=6,594)		93.90 (93.22–94.57) <sup>†</sup>		102.79 (101.60–103.99) <sup>†</sup>
No	2,859	81.3(79.6-82.9)	1,842	62.1(60.0-64.2)
Yes	733	18.7(17.1-20.4)	1,160	37.9(35.8-40.0)

Each variable has different number of subjects due to missing data.

\*Weighted percent and 95% confidence interval.

<sup>†</sup>Weighted mean and 95% confidence interval.

<sup>‡</sup>Waist circumference ≥ 90 cm in men, ≥ 85 cm in women.

<sup>§</sup>HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol)  $\leq$  40 mg/dl in men,  $\leq$ 50 mg/dl in women.

<sup>||</sup> SBP $\geq$ 130 or DBP  $\geq$ 85 mmHg or antihypertensive drug treatment.

<sup>¶</sup>Elevated fasting glucose  $\geq$  100 mg/dl or hypoglycemic drug treatment.

Table 4. Univariate comparisons of the oral and general health behaviors in subjects with and without periodontitis

	No periodontitis		Periodontitis	
	N	%* (95% CI)	N	%* (95% CI)
<b>Oral health behaviors</b>				
Use of floss (n=6,804)				
No	3,107	84.3 (82.6-85.8)	2,939	93.5 (92.2-94.6)
Yes	585	15.7 (14.2-17.4)	173	6.5 (5.4-7.8)
Use of interproximal tooth brush (n=6,804)				
No	3,277	89.1 (87.8-90.3)	2,878	90.7 (89.4-92.0)
Yes	415	10.9 (9.7-12.2)	234	9.3 (8.0-10.6)
<b>General health behaviors</b>				
Alcohol consumption experience in a lifetime (n=6,803)				
No	380	8.2 (7.2-9.3)	615	15.7 (14.4-17.1)
Yes	3,312	91.8 (90.7-92.8)	2,496	84.3 (82.9-85.6)
Present smoking status (n=6,799)				
Past smoker	130	4.2 (3.5-5.0)	60	1.9 (1.4-2.6)
Current smoker	1,239	39.7 (37.9-41.5)	1,418	52.2 (50.1-54.2)
Non-smoker	2,322	56.2 (54.4-57.9)	1,630	45.9 (44.0-47.9)

Each variable has different number of subjects due to missing data.

\*Weighted percent and 95% confidence interval.

## 1.2. 치주염과 대사증후군의 연관성

표 5에서 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 대사증후군과 치주염 사이에 유의한 연관성을 보였다. 대사증후군의 다섯 가지 구성요소 가운데 복부비만과 고혈압을 제외한 세 가지 구성요소에서 치주염이 더 높은 오즈비를 나타냈다. 치주염과의 오즈비는 전체 대사증후군과는 1.55 (95 % CI: 1.32-1.83), 고지질혈증을 나타내는 중성지방 증가 및 HDL-콜레스테롤 감소에서는 각각 1.38 (95% CI: 1.17-1.62), 1.34 (95% CI: 1.14-1.56)의 오즈비를 보였다. 당뇨병의 진단 기준인 고혈당과 치주염의 오즈비 1.43 (95% CI: 1.22-1.68)을 비롯한 대사증후군의 하위그룹분석 결과 역시 표 4에 제시하였다. 40세 이하 그룹에서 대사증후군과 치주염이 관련이 없는 반면에, 40세 이상 그룹에서는 대사증후군의 보정 교차비가 유의하게 치주염과 관련되어 있었다. 성별 면에서는 보정된 오즈비가 남성에서 1.49 (95% CI: 1.18-1.88), 여성에서 1.66 (95% CI: 1.35-2.03)으로 나타났다. 현재 흡연자그룹에서 대사증후군의 보정 오즈비는 1.69 (95% CI: 1.37-2.07)로 비흡연자그룹 (adjusted OR: 1.43; 95 % CI: 1.10-1.84)보다 높았다.

Table 5. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of periodontitis (CPI $\geq$  3) for MS and its components in total and each subgroup

	Total	Age group		Gender		Current smoker	
		< 40 age	$\geq$ 40 age	Male	Female	Yes	No
Metabolic syndrome	1.55 (1.32-1.83)	1.30 (0.91-1.86)	1.47 (1.23-1.76)	1.49 (1.18-1.88)	1.66 (1.35-2.03)	1.69 (1.37-2.07)	1.43 (1.10-1.84)
<i>Abdominal obesity</i> <sup>*</sup>	1.19 (0.99-1.41)	1.01 (0.70-1.46)	1.22 (1.00-1.49)	0.93 (0.73-1.19)	1.59 (1.29-1.97)	1.53 (1.23-1.90)	0.92 (0.70-1.21)
<i>Elevated triglyceride</i> <sup>†</sup>	1.38 (1.17-1.62)	1.21 (0.84-1.74)	1.31 (1.10-1.57)	1.48 (1.18-1.85)	1.27 (1.00-1.61)	1.22 (0.98-1.52)	1.51 (1.18-1.94)
<i>Reduced HDL-cholesterol</i> <sup>‡</sup>	1.34 (1.14-1.56)	1.35 (1.02-1.79)	1.26 (1.06-1.51)	1.42 (1.16-1.74)	1.25 (1.02-1.54)	1.35 (1.12-1.63)	1.33 (1.08-1.65)
<i>Elevated blood pressure</i> <sup>§</sup>	1.12 (0.94-1.34)	0.82 (0.49-1.35)	1.14 (0.96-1.36)	1.11 (0.87-1.41)	1.20 (0.95-1.52)	1.11 (0.88-1.40)	1.12 (0.88-1.44)
<i>Elevated fasting glucose</i> <sup>  </sup>	1.43 (1.22-1.68)	1.18 (0.82-1.69)	1.32 (1.12-1.57)	1.42 (1.14-1.77)	1.42 (1.12-1.78)	1.48 (1.17-1.88)	1.35 (1.07-1.70)

The multivariate logistic regression model was adjusted for the socio-demographic variables (age, gender, family income, educational level, childhood background), oral health behaviors (use of floss, use of interproximal toothbrush) and health behaviors (alcohol consumption experience in a lifetime, present smoking status), and oral health status (active caries, DMFT, number of permanent teeth present) except each modifier.

<sup>\*</sup>Waist circumference  $\geq$  90 cm in men,  $\geq$  85 cm in women.

<sup>†</sup>fasting Triglycerides  $\geq$  150 mg/dl.

<sup>‡</sup>HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol)  $\leq$  40 mg/dl in men,  $\leq$  50 mg/dl in women.

<sup>§</sup>SBP $\geq$ 140 or DBP  $\geq$ 90 mmHg or antihypertensive drug treatment.

<sup>||</sup> Diabetes mellitus, Serum fasting glucose  $\geq$  126 mg/dl.

## 2. 암

### 2.1. 치주염 이환군과 비이환군의 비교

치주염의 정의에 따라 연구대상에 포함된 총 57명의 암 환자 모두 치주염으로 진단되었고, 그 가운데 25명은 심각한 치주염으로 진행되어 있었다. 표 6과 표 7에 mild periodontitis와 severe periodontitis의 두 그룹으로 분류한 연구대상의 인구사회학적 특성과 전신, 구강보건행태에 대해 나타냈다.

Table 6. Socio-demographic characteristics of subjects

Variables	Mild periodontitis (n=32)	Severe periodontitis (n=25)
Age (n=57)	60.22± 9.95*	61.12± 9.12*
Gender		
Male	17	8
Female	15	7
Education level (n=53)		
Primary school	6	7
Middle school	11	6
High school	10	8
≥ University or College	3	2

Each variable has different number of subjects due to missing data.

\*Mean ± SD.

Table 7. Oral and general health behaviors of subjects

Variables	Mild periodontitis (n=30)	Severe periodontitis (n=23)
<b>Oral health behaviors</b>		
Use of oral hygiene device (n=53)		
No	19	20
Yes	11	3
Latest dental clinic visit (n=53)		
None	1	4
1-2 years ago	21	12
3 -4 years ago	3	4
5 years ago	5	3
<b>General health behaviors</b>		
Frequency of exercise (n=53)		
None	10	9
1-2 times/week	11	3
3 -4 times/week	5	5
5 times or more /week	4	6
Dietary habits (n=53)		
Twice a day	6	2
Three times a day	22	21
Irregular	2	0
Frequency of alcohol consumption (n=52)		
Never	12	10
1-2times/month	4	1
1-2times/week	7	1
3 times or more /week	6	11
Present smoking status (n=53)		
Current smoker	3	4
Past smoker	8	17
Non-smoker	19	2

\*Each variable has different number of subjects due to missing data.

## 2.2. 암의 발생부위 차이와 치주질환과의 상호관계

본 연구에는 폐암 환자 35명, 식도암 환자 14명과 그 외 갑상선, 간, 유방, 혈액암 등의 환자가 8명 연구대상으로 포함되었다. 암의 발생 부위에 따라 폐암과 식도암 및 나머지 다른 암의 세 군으로 분류하여, 표 8과 같이 치주질환의 정도를 나타내는 세 변수의 결과값을 암종 별로 비교하였으나, 그 차이는 유의하지 않았다( $p>0.05$ ). 치주염 정도에 따라 분류된 Mild periodontitis 와 Severe periodontitis 두 그룹과 세 암종 사이에도 유의할만한 연관성은 나타나지 않았다( $p>0.05$ ). 그러나, 세 암종 군의 치주질환 병원균 분석을 시행한 결과에서는 표 9와 같이 식도암 환자군에서 다른 암종에 비하여 *Treponema denticola*의 양이 더 많이 관찰되었다( $p=0.042$ ).

Table 8. Periodontal conditions of each cancers

	Lung cancer (n=35)		Esophageal cancer (n=14)		Other cancers (n=8)		p-value
	mean	± SD	mean	± SD	Mean	± SD	
Bleeding on probing	5.31	6.82	6.14	5.08	3.86	2.99	0.432
Number of teeth	24.23	3.90	19.93	6.73	23.00	5.27	0.161
Average PD of ≥ 3.5 mm site	4.44	0.50	4.47	0.62	4.45	0.69	0.940
Mild periodontitis	21(65.6%)		5(15.6%)		6(18.8%)		0.154
Severe periodontitis	14(56.0%)		9(36.0%)		2(8.0%)		

\*Statistical significance test was done by Kruskal-Wallis test for continuous variables and Chi-square test for categorical variable.

†Other cancers: Tonsil cancer, Thyroid cancer, Multiple myeloma, Thymoma, Plasmacytoma, Breast cancer, Liver cancer, Ovary cancer.

Table 9. Differences in bacterial distribution between the cancers

Bacterial species ( $\times 10^3$ ) in 1 $\mu\text{l}$ of GCF DNA	Lung cancer (n=35)		Esophageal cancer (n=14)		Other cancers (n=8)		p-value*
	mean	$\pm$ SD	mean	$\pm$ SD	mean	$\pm$ SD	
<i>Prevotella intermedia</i>	1.96	9.19	4.48	10.59	2.92	5.08	0.167
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	51.68	107.17	851.79	1951.78	145.14	315.37	0.129
<i>Tannerella forsythia</i>	33.76	47.37	157.38	261.37	45.78	94.18	0.293
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1.23	3.95	7.88	29.42	0.01	0.01	0.597
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	107.95	196.20	280.75	572.62	41.86	75.75	0.246
<i>Treponema denticola</i>	2.71	5.63	41.4	86.86	2.42	4.87	0.042

\*Statistical significance test was done by Kruskal-Wallis test.

†Other cancers: Tonsil cancer, Thyroid cancer, Multiple myeloma, Thymoma, Plasmacytoma, Breast cancer, Liver cancer, Ovary cancer.

## V. 고안

### 1. 대사증후군

본 연구에서는 대사증후군과 치주염 사이의 연관성이 사회인구학적 요인과 구강 및 전신보건의행태, 구강건강상태에 대한 보정을 한 후에도 유의한 것으로 나타났다. 특히, 높은 중성지방, 고혈당, 낮은 HDL-콜레스테롤 수준을 가진 경우 치주염에 대해 유의하게 높은 오즈비를 보였다. 이것은 미국의 국가 대표표본 조사를 시행했던 D'Aiuto 등<sup>19)</sup>과 유사한 결과를 나타냈으나, 치주염과 대사증후군 사이에 약한 상관관계를 보였던 Timonen 등<sup>28)</sup>의 핀란드 인구 조사와는 거리가 있었다. 이는 인종이나 민족적인 배경에서 오는 혼동요소들의 차이에서 기인한 것으로 여겨진다. 최근의 연구들은 치주염과 대사증후군 사이의 유의한 연관성을 제시하고 있고<sup>11,19,20)</sup>, 아시아 국가에서도 대사증후군이 흔하게 발병하고 있지만<sup>26,27)</sup> 광범위한 국가 대표표본 조사를 기반으로 한 치주염과 대사증후군 간의 연관성을 조사한 연구는 거의 없었다. 그러나 비대표적 표본을 사용하여 아시아에서 시행되었던 Kushiya 등<sup>29)</sup>과 Li 등<sup>20)</sup>, 그리고 Han 등<sup>31)</sup>의 연구에서도 대사증후군과 치주염 사이의 양의 상관관계를 보여주어 이 연구와 비슷한 결과를 얻었다.

본 연구에서 대사증후군의 구성요소를 개별 분석한 결과, 대사증후군의 단일 구성요소 각각의 연관성은 대사증후군과 치주염의 연관성보다는 약하게 나타났다. 그러나 대사증후군의 다섯 가지 구성요소 가운데, 높은 공복혈당은 치주염의 가장 강력한 위험 요인으로 지목되었다. 이러한 결과는 Timonen 등<sup>28)</sup>의 연구 결과와 유사한 경향을 보였는데, 고혈당이 치주조직의 건강에 부정적인 영향을 미치고, 치주염 역시 혈당조절에 악영향을 미친다고 Taylor<sup>57)</sup>가 보

고한 바 있다. 그리고 최근의 연구에서는 지방조직이 직접적으로 치주조직에 손상을 줄 수 있는 생화학 물질을 분비한다는 주장이 제시되기도 하였다<sup>58)</sup>. 그러므로 치주염과 대사증후군 사이의 양의 상관관계는 치주염과 이러한 구성 요소의 연관성의 총합에 기인한 것이라 할 수 있다. 이번 연구 결과에서 혈압은 치주염과 연관성을 보이지 않았는데, Shimazaki 등<sup>59)</sup> 역시 치주낭의 깊이가 깊었던 많은 환자들이 고혈압약을 복용하고 있었음에도 불구하고, 혈압과 치주염 사이의 유의한 상관관계가 기대되지 않는다고 언급한 바 있다. 그러나 Kushiyama 등<sup>29)</sup>과 Han 등<sup>31)</sup>은 고혈압과 대사증후군이 유의한 연관성을 보이는 상반된 결과를 보고하였다.

40세 이상에서 치주염이 대사증후군과 유의한 연관성을 가지며, 이러한 관련성이 흡연자에서 더 높았던 이번 연구결과는 이전의 치주염과 대사증후군 사이의 양의 상관관계를 보여줬던 연구들에 의하여 지지되었다<sup>31,32)</sup>. 그러나 여성에서 치주염과 대사증후군이 더 강하게 연관되어 있었던 이번 연구결과는 다른 연구에서 보고된 것과는 차이가 있었다<sup>31,32)</sup>. 따라서 이러한 성별차이를 규명하는 데 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

치주염과 대사증후군 사이의 관계를 설명하기 위해서 두 가지 가설이 제시되었다<sup>20)</sup>. 첫번째 가설은 인과관계이다. Morita 등<sup>32)</sup>은 치주질환과 대사증후군 사이의 인과관계의 증거를 축적하기 위한 코호트 연구를 시행하여, 치주염과 대사증후군 구성요소 변화 사이의 연관성을 살펴보았다. 1,023명의 연구대상을 4년 동안 검진한 결과, 치주낭을 가진 환자에서 대사증후군 구성요소가 양의 방향으로 전환되는 것을 확인할 수 있었다. 또한, Acharya 등<sup>60)</sup>은 치주치료가 혈청 내 high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)과 총백혈구수, 혈청중성지방 및 HDL을 유의하게 조절할 수 있고, 이것은 진전된 치주염 환

자와 대사증후군 환자 모두에 유익하게 작용할 것이라고 보고한 바 있다. 이러한 연구들이 치주질환을 예방하는 것이 대사증후군도 예방할 수 있으리라는 주장을 제시하는 반면, Shimazaki 등<sup>59)</sup>은 대사증후군의 각 구성요소와 치주질환 사이에는 양방향으로 상호연관 되어 있다고 주장하였다. 그렇지만, 대사증후군과 치주염 사이의 인과관계를 확인하기 위해서는 장기적으로 잘 설계된, 많은 수의 표본을 대상으로 한 코호트 연구와 무작위 대조 임상연구가 더 필요하다고 할 수 있다. 치주염과 대사증후군의 관계에 관한 다른 가설은 치주염과 대사증후군이 공통된 위험 요인을 공유하고 있다는 것이다. Ohnishi 등<sup>61)</sup>은 산화 스트레스(oxidative stress)의 생산은 치주염과 대사증후군 모두에 있어 기본적으로 내재된 전신상태라고 제안하였다. Bullon 등<sup>62)</sup>도 대사증후군과 치주염의 각 구성요소 사이의 관계를 설명하는 잠재적인 공통 기전으로 산화스트레스를 제시한 바 있다.

2005년 미국당뇨병협회와 당뇨병 연구를 위한 유럽협회의 공동성명에 따르면, 대사증후군은 부정확하게 정의되어 있고, 그 병인이 확실하지 않아, 대사증후군의 실체에 대해 고려해 볼만한 의심의 여지가 있다고 하였다<sup>63)</sup>. 이후 대사증후군의 중요성에 대해 지난 5년 동안 상당한 논란이 있어 왔다. 근본적인 문제는 여전히 논쟁 중이나<sup>64-68)</sup>, 대사증후군은 심혈관계 질환과 당뇨병의 위험이 증가된 복부비만 환자를 식별하는 데 널리 받아들여지는 개념이다<sup>69)</sup>. 또한, 통일되어 있지 않았던 대사증후군의 진단기준이 최근 NCEP ATP III 정의와 IDF의 정의를 큰 의미에서 통합하여 개정되었다. 이 진단기준에 따라 대사증후군과 치주염 간의 관계를 살펴보았던 본 연구는 이런 면에서 의미가 있다 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 치주 상태를 평가하기 위해 사용

한 CPI는 지역사회 단위에서 치주치료 요구를 평가하는 쉬운 방법이지만, 대표된 조사치아가 가치주낭을 포함하여 치주염의 유병률을 과대평가하거나 대표치아만을 조사함으로써 과소평가할 수도 있다<sup>70)</sup>. 이 연구의 가장 중요한 한계 중 하나는 대사증후군과 치주염 간의 인과관계의 방향을 결정하는 것이 불가능한 단면연구 설계에 있다.

그럼에도 불구하고, 대부분의 연구에서 많은 혼동변수를 고려하지 않았던 것에 비해, 이번 연구에서는 사회인구학적 요인과 전신보건 및 구강보건행태 요인, 구강건강상태 등 다양한 혼동변수에 대하여 조정한 후에도 대사증후군과 치주염 사이에서 유의한 연관성을 발견하는 성과를 얻을 수 있었다. 본 연구에서 고려된 혼동변수는 현재의 전신건강과 사회경제적 지위에 국한되지 않았을 뿐만 아니라, 치주건강과 신진대사장애에 영향을 미칠 수 있는, 조사대상개개인의 구강 및 전신보건행태와 유년기의 배경까지 포함되어 있다. 게다가, 본 연구는 대한민국의 국가 대표표본 조사자료를 활용하였다는 면에서도 의미가 있을 것이다.

## 2.암

본 연구에서는 폐암과 식도암을 비롯한 암과 치주염 사이에 유의한 연관성을 찾을 수 없었으나, 이전에 이들 사이의 유의한 관계를 보고한 몇몇 연구들이 있었다. Hujoel 등<sup>47)</sup>은 1차 미국 국민건강영양조사의 인구역학조사 시점부터 연구대상을 추적 조사한 결과, 사망에 이르게 된 치명적인 여러 암종 가운데 폐암과 치주염 사이에 강한 연관성이 있음을 보고하였다. Hiraki 등<sup>71)</sup>의 연구에서는 흡연과 음주 요인을 보정한 후에도 식도암과 폐암의 위험도가 상실치아수의 증가와 유의하게 관련되어 있음을 발견하였다. Michaud 등<sup>46)</sup>

이 치주질환 병력과 방사선 검사상의 치조골 소실을 변수로 치주염과 암의 관련성을 조사하였을 때, 흡연을 비롯한 폐암의 위험 요인을 보정한 후에도 폐암과 치주염 간 연관성은 유의하였으나, 식도암에서는 유의성을 찾지 못하였다. Guha 등<sup>43)</sup>과 Abnet 등<sup>72-75)</sup>은 세계 각지에서 상실치아수와 식도암 사이의 연관성을 조사, 분석하여 유의한 상관관계를 보고한 바 있다. 그렇지만 이 가운데 핀란드에서 실시한 Abnet 등<sup>75)</sup>의 코호트 연구에서는 식도암 및 위암 모두에서 상실치아수의 증가에 따른 암 발생 위험도 증가를 확인할 수 없었고, Tu 등<sup>76)</sup>의 폐암 연구에서도 마찬가지였다. 기존의 연구를 취합하였던 Fitzpatrick 등<sup>77)</sup>의 보고에 따르면 암종 가운데 구강암이 가장 치주질환과의 연관성이 강했고, 혀장암과 전체 암 발생률이 치주질환과 양의 상관관계를 보이며, 다른 암종에 관해서는 엇갈리는 연구결과가 있었다.

그러나 Meyer 등<sup>48)</sup>은 기존의 연구에서 치주질환을 설명하는 변수가 명확하지 않고 통일되지 않았던 것을 지적하였다. 대부분의 연구에서 치주질환의 지표로 사용되었던 상실치아수는 치주염뿐만 아니라 치아우식증 및 외상 등과 관련되어 증가될 수 있기 때문이다. Tu 등<sup>76)</sup>은 상실치아수가 증가함에 따라 치주질환에 이환된 치아수는 오히려 감소할 수 있다고 주장하였고, 15개 이상의 치아를 상실하였을 때 식도암과 치주염 사이의 상관관계가 사라졌던 Guha 등<sup>43)</sup>의 연구가 이를 뒷받침했다. 이런 한계점을 극복하기 위하여 몇몇 연구에서는 우식경험영구치아수를 비롯한 다른 구강건강지표를 독립변수로 측정하기도 하였고<sup>40)</sup>, Russell index<sup>47)</sup>나 치주병력과 방사선사진 상 골소실량을 지표로 활용하기도 하였다<sup>46)</sup>. Fitzpatrick과 Katz<sup>77)</sup>가 치주질환을 측정하는 데 있어 가장 신뢰성 있는 방법으로 제시한 것은 직접적인 치주낭 깊이 측정 검사였는데, 본 연구에서는 전악을 치주탐침으로 검사하여 임상적 치주

조직 부착상실량을 조사하였다. 이는 Ha 등<sup>56)</sup>과 Salazar 등<sup>78)</sup>이 치주질환 병원균 분석연구에서 이용한 치주조직 검사법과 유사하였고, 치주염 진단을 위하여 사용한 기준은 Chapple과 Gilbert<sup>79)</sup>의 저서를 참고하였다. 특히, 한 명의 치과 의사가 모든 연구대상을 같은 장소에서 검사하여 조사자 간 오차를 없앴고, 치주질환의 진행에 영향을 미칠 수 있는 수술을 비롯한 항암치료와 방사선치료 등, 검사 이전에 암 치료 병력이 있는 환자는 배제하였으며, 암 발생과 관련이 있을 수 있는 흡연 및 음주여부와 사회경제학적 요인, 전신 및 구강보건행태를 함께 조사한 것은 이 연구의 강점이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 연구에 참여한 암 환자들의 치은열구액을 채취하여 치주질환 병원균으로 잘 알려진 *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*의 여섯 가지 균을 Real-time PCR 을 통해 정량분석 하였는데<sup>56)</sup>, 폐암과 식도암 및 나머지 암종으로 분류하여 병원체 검출량을 비교하였을 때 식도암에서 *T. denticola* (*Td*)의 병원균량이 다른 암종에 비해 유의하게 많은 결과를 얻을 수 있었다. *Td*는 급성 진행성 치주염이나 괴사성 궤양성 치주염에 관련되어 있는 혐기성 구강 나선균으로, 치주조직의 섬유아세포 및 상피세포에 부착하여 염증 반응과 치주조직의 파괴를 야기하는 것으로 알려져 있다<sup>80)</sup>. 최근에는 치주염뿐만 아니라 농양을 일으키는 치근단 감염 부위에도 관련된 균으로 지목되고 있는데<sup>81)</sup>, Foschi 등<sup>82)</sup>은 면역결핍쥐(severe-combined-immunodeficiency, SCID)실험을 통하여 근관 내 주입을 통한 *Td* 감염이 *P. gingivalis*, *T. forsythia*에 비해 비장과 심장 및 뇌를 비롯한 원격장기에도 영향을 크게 미침을 발견하여, 면역저하된 숙주의 전신적 증상의 원인으로 작용할 수 있음을 제시한 바 있다. 식

도암 환자의 식도 상피세포 가운데 종양조직과 정상조직 모두에서 *Td*의 검출량이 대조군에 비해 현저하게 높았던 Narikiyo 등<sup>83)</sup>의 연구도 *Td*와 식도암의 연관성을 뒷받침하고 있다. 이런 일련의 연구 결과를 통해 치주 병소의 *Td* 균이 식도암의 발생에 영향을 줄 가능성을 추정해 볼 수 있을 것이다.

그밖에 치주질환과 전신질환 사이의 연관성 연구에서 미생물학적 분석을 이용하여 그 연관기전을 알아보고자 하는 시도들이 있었는데<sup>84)</sup>, 최근에 *F. nucleatum*(*Fn*)을 포함한 여러 *Fusobacterium* 종들이 대장암(colorectal cancer)과 연관되어 있다는 연구가 보고된 바 있다<sup>85,86)</sup>. Kostic 등<sup>85)</sup>은 대장암의 선종(adenoma)과 암종(carcinoma) 조직 모두에서 *Fusobacterium* 종이 유의하게 증가되어 있음을 발견하고, 이를 *Fn*에 노출된 창자 종양형성(intestinal tumorigenesis) 쥐실험을 통해서도 확인하였다. Rubinstein 등<sup>86)</sup>은 *Fn* 표면의 독특한 분자인 FadA가 직장과 결장의 상피세포 상에 종양억제 유전자인 E-cadherin에 결합하여, 대장암 세포의 성장을 자극하는 발암성 염증반응을 일으킨다고 주장하였다. 미국 국민건강영양조사연구를 대상으로 추적 조사한 Ahn 등<sup>87)</sup>의 연구에서는 혈청 내 *P. gingivalis*, IgG (Immunoglobulin G)의 증가가 구강소화기계 암종의 치사율에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이는 치주질환자와 비치주질환자 양측에서 유의해, *Pg*가 독립적인 소화기계 암의 사망 위험율과 연관된 미생물학적 생체지표로 이용될 수도 있다는 가능성을 보여주는 결과라 할 수 있다. Groeger 등<sup>88)</sup>은 일차 배양된 인간의 치은각화세포(primary human gingival keratinocytes)와 편평상피암세포에 *Pg*를 감염시켜, 염증을 만성화하고 암종으로 발전시키는데 관여하는 것으로 알려진 B7-H1, B7-DC 수용체가 증가하는 것을 관찰한 바 있었다. 그리고, Salazar 등<sup>78)</sup>은 위내시경 검사와 구강검진을 시행하여, 타액 및

치면세균막의 *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* (*Aa*), *P. gingivalis*, *T. denticola*를 분석한 결과, 3.0 mm 이상의 치주낭을 가진 부위 수가 평균 이상인 환자에서 위암의 전암병소와 *Aa*가 유의하게 관련되어 있는 것을 확인하였다. 그러나 이런 병원균 연구를 비롯한 암과 치주질환과의 연관성에 관한 연구는 충분하지 않은 실정으로, 이 둘 간의 명확한 상관관계를 밝히기 위해서는 더 많은 연구 조사가 필요할 것이다. 비록 이번 연구가 대조군을 포함하지 않은 단면조사연구에 불과한 한계를 가지고 있고, 주로 흉부외과에서 의뢰된 환자들이 다수인 원인으로 위암을 비롯한 다른 암종이 포함되지 않은 제한점이 있지만, 치주염과 그 병원균이 암과 가지는 연관성을 밝히기 위한 향후 연구의 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

## VI. 결론

치주질환과 대사증후군 및 암 발생의 역학적 연관성을 평가하고, 치주염 관련 병원균과 발생 암종 간 상관관계를 분석함으로써 치주염이 암 발생에 작용하는 기구 규명을 위한 기초자료를 확보하고자 제4차 국민건강영양조사 참가자 7,178명을 대상으로 대사증후군과 치주염 사이의 연관성을 평가하고, 한 국원자력의학원 치과에 내원한 암 치료를 시행하기 전인 암 환자 57명의 암 발생과 치주질환 및 병원균 분석을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. NCEP-ATP III 기준을 사용하여 정의된 대사증후군과 치주염 사이의 오즈비는 1.55 (95 % CI: 1.32-1.83)로 유의하게 관련되어 있었다.
2. 대사증후군의 다섯 가지 구성요소 가운데 복부비만과 고혈압을 제외한 중성지방 증가 1.38 (95% CI: 1.17-1.62), HDL-콜레스테롤 감소 1.34 (95% CI: 1.14-1.56), 고혈당 1.43 (95% CI: 1.22 -1.68)이 치주염과 유의한 오즈비를 나타냈다.
3. 치주염과 대사증후군 사이의 유의한 연관성은 40세 이상의 고령자에서 1.47 (95% CI: 1.23-1.76), 흡연자에서 1.69 (95% CI: 1.37-2.07)로 더 크게 나타났다.
4. 치주염 심도는 암종 간 유의한 차이가 없었으나( $p>0.05$ ), 식도암 환자군에서 *Treponema denticola*의 양이 다른 암종군에 비해 많은 것으로 나타났다( $p=0.042$ ).

## 참고문헌

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-867.
2. 보건복지가족부. 질병관리본부. 2010 국민건강통계 및 2010 건강행태 및 만성질환 통계. 2010.
3. Moore WE, Moore LH, Ranney RR, Smibert RM, Burmeister JA, Schenkein HA. The microflora of periodontal sites showing active destructive progression. *J Clin Periodontol* 1991;18:729-739.
4. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041-1049.
5. Bae KH, Kim HD, Jung SH, Park DY, Kim JB, Paik DI, et al. Validation of the Korean version of the oral health impact profile among the Korean elderly. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35:73-79.
6. Kinane D, Bouchard P; Group E of the European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:333-337.
7. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002;73:73-78.
8. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, LonghurstP. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:24-27.

9. 통계청. 사망원인통계. 2012.
10. 보건복지가족부. 2013 년도 지역사회 통합건강증진사업 안내. 2013.
11. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Chamontin B, Sixou M, Ferrières J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010;37:601-608.
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
13. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology from West to the rest. *Diabetes Care* 1992;15: 232-252.
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
15. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-376.
16. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.

17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469–480.
18. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351–375.
19. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3989–3994.
20. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:541–549.
21. Park J, Hilmers DC, Mendoza JA, Stuff JE, Liu Y, Nicklas TA. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years: comparison between the United States and Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:75–82.
22. Isomaa B, Almgren p, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.
23. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448–1454.

24. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221–1227.
25. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010;89:1241–1246.
26. Park J, Mendoza JA, O'Neil CE, Hilmers DC, Liu Y, Nicklas TA. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome in the United States (US) and Korea in young adults aged 20 to 39 years. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:471–482.
27. Rakugi H, Ogihara T. The metabolic syndrome in the Asian population. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:103–109.
28. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L, Jula A, Knuuttila M, Ylöstalo P. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res* 2010;89:1068–1073.
29. Kushiyama M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol* 2009;80:1610–1615.
30. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol* 2008;79:2048–2053.

31. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol* 2010;37:609-616.
32. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol* 2010; 81:512-519.
33. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D'Aiuto F, Rizzo M. Clinical review: association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:913-920.
34. 보건복지가족부. 국립암센터. 통계로 본 암 현황. 2008
35. Bernard WS, Paul K. World cancer report. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer 2003.
36. Doll R, Peto R. The cause of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
37. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357: 539-545.
38. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.

39. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2406–2412.
40. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:450–454.
41. Tezal M, Sullivan Nasca M, Stoler DL, Melendy T, Hyland A, Smaldino PJ, et al. Chronic periodontitis–human papillomavirus synergy in base of tongue cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:391–396.
42. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol* 2005;76:406–410.
43. Guha N, Boffetta P, Wünsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case–control studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:1159–1173.
44. Subapriya R, Thangavelu A, Mathavan B, Ramachandran CR, Nagini S. Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, Southern India: a case–control study. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:251–256.
45. Holmes L Jr, desVignes–Kendrick M, Slomka J, Mahabir S, Beeravolu S, Emani SR. Is dental care utilization associated with oral cavity

- cancer in a large sample of community-based United States residents?  
*Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:134 –142.
46. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9: 550–558.
47. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis–cancer association. *Ann Epidemiol* 2003;13:312–316.
48. Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control* 2008;19:895–907.
49. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck* 2009;31:1228–1239.
50. Meurman JH, Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scand* 2008;66:321–326.
51. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. *Am J Epidemiol* 2010;171:253–259.
52. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol* 2008;35:754–767.

53. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
54. 질병관리본부. 국민건강영양조사 제 4 기 표본설계 보고서. 2008.
55. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*, 4<sup>th</sup> edition. Geneva: World Health Organization. 1997.
56. Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, Jun JK, Jin BH, Paik DI, et al. Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: a case-control study in Korea. *J Periodontol* 2011;82:1685-1692.
57. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001;6:99-112.
58. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007;43:254-266.
59. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res* 2007;86:271-275.
60. Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8: 335-341.
61. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in

- metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodontal Res* 2009;44:43–51.
62. Bullon P, Morillo JM, Ramirez–Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009;88:503–518.
63. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289–2304.
64. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29:1689–1692.
65. Citrome L, Holt RI, Dinan TG. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al. *Diabetes Care* 2006;29:177–178.
66. Giugliano D, Esposito K. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al. *Diabetes Care* 2006;29: 175–176.
67. Cheta DM. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al.

- Diabetes Care 2006;29: 176–177.
68. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al. Diabetes Care 2006;29:177.
69. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2010; 375:181–183.
70. Kingman A, Albandar JM. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. Periodontol 2000 2002;29:11–30.
71. Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17: 1222–1227.
72. Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. Cancer Causes Control 2001; 12:847–854.
73. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. Int J Epidemiol 2005;34:467–474.
74. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3062 –3068.

75. Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg–Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non–cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:681–687.
76. Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* 2007;93: 1098–1103.
77. Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer:a review of the literature. *J Dent* 2010; 38:83–95.
78. Salazar CR, Sun J, Li Y, Francois F, Corby P, Perez–Perez G, et al. Association between selected oral pathogens and gastric precancerous lesions *PLoS One* 2013;8:e51604.
79. Chapple IL, Gilbert AD. Understanding periodontal diseases: assessment and diagnostic procedures in practice. p 94–95. London: Quintessence Pub Co Ltd, 2002.
80. Sela MN. Role of *Treponema denticola* in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:399–413.
81. Baumgartner JC, Khemaleelakul SU, Xia T. Identification of spirochetes (treponemes) in endodontic infections. *J Endod* 2003;29:794–797.
82. Foschi F, Izard J, Sasaki H, Sambri V, Prati C, Müller R, et al.

- Treponema denticola in disseminating endodontic infections. J Dent Res 2006;85:761–765.
83. Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, et al. Frequent and preferential infection of Treponema denticola, Streptococcus mitis, and Streptococcus anginosus in esophageal cancers. Cancer Sci 2004;95:569–574.
84. Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. Anaerobe 2013;24:90–93.
85. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor–immune microenvironment. Cell Host Microbe 2013;14:207–215.
86. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E–cadherin/ $\beta$ –catenin signaling via its FadA adhesin. Cell Host Microbe 2013;14:195–206.
87. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. Carcinogenesis 2012;33:1055–1058.
88. Groeger S, Domann E, Gonzales JR, Chakraborty T, Meyle J. B7–H1 and B7–DC receptors of oral squamous carcinoma cells are upregulated by Porphyromonas gingivalis. Immunobiology 2011; 216:1302–1310.

Abstract

**The effects of periodontitis  
on the metabolic syndrome and cancer**

**Young–Eun Kwon, DDS, MSD**

Department of Preventive and Social Health Dentistry,

The Graduate School, Seoul National University

(Directed by: Professor **Kwang–Hak Bae**, DDS, MSD, PhD)

The aim of this study was to assess the correlation between metabolic syndrome (MS) with periodontitis using a represent–tative sample of Korean adult participants in the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). Additionally, the correlation between periodontitis and cancer types was assessed from 57 patients who visited Korea Cancer Center Institute from April in 2010 to February in 2012.

In this study, the definition of MS proposed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III was adopted. The periodontal status was evaluated based on the Community Periodontal Index. A complex sampling design of 7,178 subjects over the age of 19 years was considered in all analyses. Multivariate logistic regression

analysis with adjusted covariates was performed in subgroups based on the participants' age, gender, and smoking habits.

As a result, the adjusted odds ratio of periodontitis (CPI  $\geq$  3) was 1.55 (1.32 to 1.83) for MS. Periodontitis was correlated with MS in subject over age 40. Additionally, the adjusted odds ratios were higher in females and smokers than in the groups of males and non-smokers, respectively.

Information about the socioeconomic, oral and general health behaviors of cancer patients was acquired through self-administered questionnaire survey. Periodontal status was examined with full mouth probing by one trained examiner. And then the bacterial pathogens were evaluated with gingival crevicular fluid which was collected from the deepest periodontal pocket of each quadrant through a sterilized paper point. Several variables of mild and severe periodontitis groups were respectively compared with each other by one-way ANOVA. And severities of periodontitis and periodontal pathogens in three groups of cancer patients, divided by type of cancer, were analyzed by Chi-square and Kruskal-Wallis test.

As a result, the effect of cancer type was not significant on the severities of periodontitis ( $p > 0.05$ ), but *Treponema denticola* was significantly more prevalent in esophageal cancer patients ( $p = 0.042$ ).

In conclusion, there was a close correlation between periodontitis and MS base on the NCEP-ATP III criteria, while the effect of cancer type

on periodontitis was not observed significantly, except the prevalence of *Treponema denticola* in esophageal cancer patients.

---

**Keyword:** Cancer, KNHANES, Metabolic syndrome, Periodontitis,  
Relationship

**Student Number :** 2009–30644