

구강질환의 미생물학적 이해

경희대학교 치과대학 구강미생물학·구강생물학연구소

조교수/ 이진용

I. 서론 : 구강의 미생물 생태계

인간은 태어나는 순간부터 외부환경에 상존하고 있는 미생물에 노출된다. 인생의 첫 울음과 동시에 구강내에 나타나기 시작한 미생물들은 일생동안 우리 곁을 떠나지 않는다. 눈에 보이지 않는 이들 대부분의 작은 생물들은 다행히 우리 몸 속에서 조화를 이루면서 살게끔 적응되어 왔다. 이들은 정상 미생물총(normal microflora)으로 인체의 노출되어 있는 부위, 피부나 눈, 생식기 또는 노출부위와 연결되는 부분인 인후, 장관 등에 상존하며, 장소에 따라 미생물의 구성이나 숫자가 다르게 나타나는 독특한 미생물총을 형성하고 있다. 이것은 미생물총이 상존하는 장소의 해부학적 구조, 생리적 및 물리적 현상, 조직의 생화학적 구성, 조직 분비물에 따라 좌우된다. 이들 특정 장소에 집락을 이룬 정상 미생물총은 물리적인 힘이 가해지는 등 환경의 변화가 오지 않는 한 일반적으로 그 독특한 미생물의 분포나 숫자의 균형이 잘 깨어지지 않는다. 이 균형은 병원 미생물의 감염에 대한 억제기전으로서 작용하기도 하고, 우리 몸에 적당한 방어능력, 즉 면역기능을 형성시켜 준다. 몸의 저항력이 떨어졌을 경우 병원미생물의 침입에 의해 직접적으로 감염질환이 발생할 수도 있지만 정상총을 이루는 일부 미생물도 상처를 통해 다른 곳으로 전이되거나, 물리적 균형이 깨지거나 생리적·생화학적 환경변화가 있을 때 병을 일으킬 수도 있다. 이것을 기회성 감염질환 (opportunistic infectious disease)이라고 부른다.

구강도 예외는 아니다. 혀나 편도선에 상존하는 미생물은 음식이나 침의 유동에 따라 구강 구석구석으로 이동할 수 있고 장소에 따라 독특한 미생물총을 이루며, 이 균형은 강한 물리적 힘이 가해지는

등의 환경변화가 없는 한 잘 유지된다. 치아표면에 형성되는 치태도 실제로는 미생물 (대부분 세균)의 집합이다. 치태가 치과에서 가장 큰 주목을 받는 것은 치태내 세균들이 구강 2대 질환인 치아우식증과 치주질환의 원인이 되기 때문이다. 성숙한 치태 (mature plaque)는 gram당 $1\sim 2 \times 10^{11}$ 세균이 존재하고 300가지 이상의 다양한 세균종 (bacterial species)으로 이루어져 있다. 중요한 세균감염성 질환, 예를 들어 결핵, 파상풍등은 그 원인균이 분명하다. 이와같이 세균질환에 특정세균이 관련되어 있을 경우 세균특이성 (bacterial specificity)이 있다고 한다. 이에 반해 치아우식증이나 특히 치주질환의 경우 어떤 세균이 원인균인지 지적하기에는 치태가 너무 복잡한 세균분포와 구조를 가진 생태계로 여겨져 왔다. 최근 연구들은 치태가 성숙하여 가면서 특별한 환경변화가 없는 한 나름대로의 일정한 세균분포와 구조의 균형 (homeostasis)을 이루며, 성숙하면서 세균 수가 늘기 때문에 그 결과 비특이적 현상으로 이들 구강질환이 유발되는 것이 아니고, 치태내 특정 세균 종이 깊히 관련되어 있다고 보고하고 있다.

치아우식증은 mutans streptococci (이전의 *Streptococcus mutans*와 그 유사 세균 종을 통칭), 성인형 치주염은 *Porphyromonas gingivalis* (이전의 *Bacteroides gingivalis*)가 가장 중요한 원인균으로, 치태내에서 이들 세균수가 증가할 때 발생한다. 세균성 질환의 원인이 되는 병원균 (pathogen)은 병원성 (pathogenicity)을 갖기 때문이다. 이 병원성은 그 병원균이 갖는 병인자 (virulence factor)의 정도에 따라 결정된다. 즉, 이 병인자들이 병원균으로 하여금 숙주 (host)내에서 충분한 증식을 하여 집락을 이룸으로써 생존을 위한 터전을 마련하는 감염과정을 돕거나 감염도중 또는 감염후 직접 조

직에 유해한 영향을 미치는 작용을 한다. 본 글에서는 치태형성과 관련하여 mutans streptococci와 *P. gingivalis*가 어떤 병인자를 갖고 있으며, 이 병인자들이 어떻게 구강질환에 관여하는지 밝히고자 한다.

II. 구강질환과 미생물

1. 획득피막 (acquired pellicle) 과 치태형성

세균감염과정에 있어서 가장 중요하고 근본적인 단계는 부착이다. 부착이 가능해야 세균이 증식하고 집락 (colonization) 할 수 있다. 비특이적인 물리적 현상으로 세균이 인체조직에 부착할 수도 있지만, 견고한 부착을 위해서는 세균이 조직 구성분과 특이적 반응을 해야 한다. 이 특이적 반응에 관여하는 것은 세균의 경우 부착물질 (adhesin) 이고, 이에 대응하는 조직 구성물질은 수용기 (receptor) 이다. 치아 표면에도 세균의 부착물질을 위한 수용기가 존재한다. 이 수용기는 치아표면에 형성된 획득피막이 제공한다. 획득피막은 pumice로 제거할 수 있으나 2시간 정도 지나면 재형성된다.

성숙한 획득피막은 1 μ m 정도 두께로, α -amylase, proline-rich protein (PRP), statherin, mucin type의 당단백질, cystatin, histatin, lactoferrin, immunoglobulin A (IgA) 등 주로 타액성분이 선택적으로 법랑질 표면에 흡착되어 이루어진 것이다. 획득피막의 이들 구성성분들이 구강세균의 부착을 선택적으로 결정하고 있다. 이 획득피막에 구강세균이 부착하기 시작하면서 초기치태 (early plaque)가 형성된다. 초기치태를 형성하는 첫번째 세균군은 연쇄상구균(streptococci)이 대부분이다. 그 중에서도 구강내에 떠돌고 있던 *Streptococcus sanguis* 또는 *S. gordonii*가 획득피막에 흡착된 α -amylase나 PRP에 부착함으로 치아표면에 나타나는 첫번째 세균이 된다. 그 후 나타나는 세균으로는 *Actinomyces*가 있다. *Actinomyces*는 획득피막의 PRP나 statherin과 반응하여 치아표면에 부착할 수 있다. 치아표면상에서 세균의 수나 종류가 증가하는데 있어서 구강세균이 반드시 획득피막의 구성성분과 반응할 필요는 없다. 이미 획득피막에 부착한 세균과의 반응에 의한 응집현상 (coaggregation)이나 획득피막에 이미 부착하고 있는 세균의 표면에 붙어있는 특정

타액성분과 반응하더라도 부착이 가능하다. 획득피막에서 치태로 변화되는 과정은 매우 빨라서 streptococci와 *Actinomyces*가 주성분인 초기치태는 치아표면을 깨끗이 처리한 후부터 4시간이면 형성된다. 12시간이 지나면서 치태내의 세균의 수가 크게 증가하기 시작하면서 다양한 세균종이 발견된다. 여기서 발견되는 여러 종의 *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Veillonella* 등은 획득피막의 타액성분과 직접 반응함으로써 치아표면에 집락할 수도 있으나, 대부분은 세균간 응집현상에 의해 치아표면에 출현한다. 이 때 나타나는 세균들 중 특히 *Fusobacterium nucleatum*은 적어도 17가지 속 (genus)에 속하는 많은 세균들과 응집함으로써 치태성숙 과정에서 중요한 역할을 담당한다. 초기치태가 형성되고 치태가 성숙되는 과정에서 일반적으로 나타나는 현상은 치태내 산소소비의 증가이며, 이에따라 점차 혐기성 Gram 음성균이 증가하게 된다. 실험적으로 만약 치태를 건드리지 않은 상태로 3주간 성숙되게 방치할 경우 치태내에는 사상형 (filamentous)의 Gram 음성균의 "침입"과 함께 이들 세균이 득세를 하고 치은염의 증세가 시작된다. 염증반응과 치은출혈은 결과적으로 치태내 세균종의 변화, 그리고 막 형성되기 시작한 치은연하 치태의 세균분포에 커다란 변화를 초래한다. 이같은 치태 세균 분포의 변화는 치주조직에 심각한 영향을 미치게 된다. 따라서 구강질환의 치료에 있어서 최선의 방법은 치태가 형성되지 못하도록 방해하거나 근본적으로는 치태형성을 억제하는 것이다. 참고적으로, 획득피막내의 타액성분이 세균부착을 돕는다는 이유로 획득피막을 제거해야할 필요는 없다. 제거하더라도 곧 형성될 뿐만 아니라 획득피막은 치아보호라는 더 큰 역할이 있기 때문이다.

2. Mutans streptococci와 치아우식증

Mutans streptococci는 과거 *S. mutans*의 8가지 혈청형 (a~h) 또는 유전형, 즉 *Streptococcus cricetus*, *S. rattus*, *S. ferus*, *S. macacae*, *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. downei*를 통칭하는 말이다. 사람에게서 중요한 mutans streptococci는 *S. mutans*와 *S. sobrinus*이다. Mutans streptococci는 우식이 진행 중에 있는 치아에서 많이 발견되고, 우식치아 중에

서도 우식의 중심부위에서 더 많이 발견된다. 일반적으로 mutans streptococci는 앞서 기술한 치태형성과정 중에는 잘 발견되지 않는다. *S. mutans*는 획득피막내 PRP와 300~350 kDa 크기의 mucin과 반응하여 치아표면에 부착할 수 있다. *S. sobrinus*는 *S. mutans*에 비해 타액성분과의 친화성이 높지 않다. 소수의 mutans streptococci가 치아표면에 부착하거나 접근한 경우에 구강내에 sucrose (일반 백설탕)가 존재하면 이들 mutans streptococci는 매우 독특한 기전을 통해 치아에 집락하고 치아우식증을 일으킨다. 구강세균의 우식원성을 논할 때는 교합면의 소와열구부와 같이 단순히 물리적으로 세균이 축적될 수 있는 부위에 대한 부착 (축적)능력을 관찰하는 것이 아니라 평활면에 대한 부착능력을 관찰해야 한다. Mutans streptococci는 바로 이 평활면 부착능력이 크다.

여기에서 가장 중요한 역할을 하는 mutans streptococci 병인자가 glucosyltransferase (GTF)이다. Mutans streptococci는 이 효소를 자신의 세포 밖으로 배출한다. 이 GTF는 sucrose에 대한 강한 친화성이 있으며, sucrose를 glucose 와 fructose로 분해하게 되는데, 이 때 나오는 자유에너지 (free energy)를 glucose의 중합반응에 이용하여 glucan이라는 glucose 중합체를 생성한다. 특히 점착성의 비수용성 glucan은 mutans streptococci의 세포면의 특정 단백질 (glucan binding protein)에 부착하여 세포부착 glucan (cell-associated glucan)이 된다. 이 세포부착 glucan은 세포밖으로 유출되어 떠돌아다니는 GTF를 mutans streptococci 세포 표면에 부착시킬 수 있고, 이 세포부착 GTF (cell-associated GTF)는 결과적으로 mutans streptococci 주변, 즉 치아 표면에 많은 비수용성 glucan을 합성할 수 있게 한다. 이 세포부착 GTF와 glucan을 매개로 하여 mutans streptococci 간에 상호 응집이 치아표면상에서 일어나게 된다. 즉, mutans streptococci는 부착이라는 기전보다는 비수용성 glucan에 의한 축적현상으로 치아표면에 많이 출현하게 된다. 비수용성 glucan의 증가는 결과적으로 치태의 투과성을 낮추게 된다. 이때문에 mutans streptococci를 포함한 치태세균들이 생산하는 젖산 (lactic acid)이 치태밖으로 나가지 못하고 치태내에 축적되면서 hydroxyapatite 결정이 덜 치밀한 법랑질표면하로 침투하여 그 곳 hydroxyapatite 결정체를 용해하게 된다.

비수용성 glucan에 의해 형성된 비투과성치태는 산을 중화시킬 수 있는 타액의 완충성분들의 유입을 방해하기 때문에 이 젖산의 치아탈회 현상은 오래 지속될 수 있다. Mutans streptococci가 구강내에 많이 존재하더라도, sucrose가 없는 한 새로운 비수용성 glucan이 합성되지 못하고, 결과적으로 GTF가 mutans streptococci 표면에 부착되지 않기 때문에 mutans streptococci의 치아표면 집락이 이루어지지 않는다. 따라서 sucrose 섭취의 제한은 치아우식의 예방에 중요한 관건이 된다. Sucrose는 GTF에 의해 비수용성 glucan으로 합성되는 것 이외에도 mutans streptococci에 의해 세포내 다당류 (intracellular polysaccharide)로 합성될 수 있다. 이렇게 합성된 세포내 다당류는 외부로부터 영양공급이 부족할 경우 분해되어 대체에너지원으로 사용됨으로써, mutans streptococci가 지속적으로 젖산을 생산할 수 있게 한다. 치과에서 사용하는 불소는 hydroxyapatite를 산에 대한 저항성이 높은 fluorapatite로 재결정화 시키는 효과 이외에도 당으로부터 젖산을 생성하는데 필요한 세균효소들의 활성을 억제함으로써 치아우식 예방을 도울 수 있다.

앞서 기술한 바와 같이 치아우식증 예방의 가장 근본적인 방법은 mutans streptococci의 부착 (축적)을 억제하는 것이다. 최근 연구들은 vaccin에 의한 치아우식증 예방의 가능성을 제시하고 있다. 즉, 국소적으로 타액이나 구강점막 분비물의 mutans streptococci에 대한 IgA 항체를 생성시켜 줌으로써 이 우식세균의 부착을 억제할 수 있다는 것이다. 가장 유력한 후보자는 GTF이다. 이 외에도 치아표면에 흡착된 타액성분과 반응하여 치아표면에 직접 부착하는데 필요한 mutans streptococci의 표면 단백질 I/II 또는 B가 있다. 그러나 국소적으로 면역효과를 높이기 위한 예방 vaccin의 사용을 현실화하기 위해서는 주사부위 결정의 어려움, 빈번한 주사회수의 문제를 해결해야 하고, 주사가 아닌 방법을 택할 경우 지속적인 항체생산을 위해 투여회수나 투여방법이 큰 숙제로 남아있다. 또한 mutans streptococci 세포성분에 대해 형성된 항체가 인체의 심장조직과 교차반응을 일으켜 심장에 심각한 유해반응을 일으킬 수 있다는 점도 고려해야 한다. 이 교차반응 현상은 연쇄상구균 감염후에 치과에서 특히 조심해서 다루어야 할 류마티스열 (rheumatic fever)이나 아급성 세균성 심내막염

(subacute bacterial endocarditis)의 이론적 배경을 설명해 준다.

3. *Porphyromonas gingivalis*와 치주질환

(1) 성인형 치주염과의 관련성

앞서 기술한 mutans streptococci는 통성 혐기성 (facultative anaerobe)의 Gram 양성 연쇄상균이고, 치아우식 발생과정중 치은연상치태에서 발견되는 반면에, *P. gingivalis*는 혐기성의 Gram 음성균으로 간구균 (cocci bacillus)의 형태를 하고 있고 치주염 환자의 치주낭 또는 치은연하치태에서 주로 발견된다. *P. gingivalis*는 치주질환, 특히 치주염유조직과 치조골 파괴를 동반하는 성인형 치주염과 깊은 관계가 있다. 그 증거로 첫째, *P. gingivalis*는 치주조직이 건강한 사람에서는 나타나지 않거나 소수의 건강한 또는 치주염환자의 치은연하치태에서 소수가 발견되는 반면, 성인형 치주염의 경우 90% 이상의 환자에서 *P. gingivalis*가 치은연하치태에서 발견된다. 그리고 종종 *P. gingivalis*는 성인형 치주염 부위의 치은연하치태를 구성하는 주 세균 종으로 나타나고 있다. 특히 급성 진행성, 파괴성 화농성 치주염에서는 치은연하치태내 *P. gingivalis*의 비율이 크게 증가한다. 반면 *P. gingivalis*의 수가 감소하는 것은 임상적 증상의 호전과 비례한다. 둘째, 성인형 치주염 환자에서는 혈청과 치은열구액 (gingival crevicular fluid)에 *P. gingivalis*에 대한 항체가 증가한다. 셋째, 무균쥐에 *P. gingivalis*를 접종하면 사람에서 관찰되는 것과 비슷한 치주염이 발생된다.

이 *P. gingivalis*가 치주염 발생과 깊은 관련성이 있다는 이유는 *P. gingivalis*가 구강조직에 부착할 수 있고, 조직파괴 잠재력이 크고 다양한 종류의 병인자를 갖고 있기 때문이다. *P. gingivalis*의 병인자를 치주염 발생과정 (감염과정)과 관련시켜 고찰한다.

(2) 집락 (colonization)

1) 부착 (adherence)

치은연하치태가 어떻게 형성되는지는 확실치 않다. 아마도 치은연상치태가 성숙되면서 치은연 하 방향으로 확장되면서 형성될 것이라고 추측하고 있

다. 치태가 치은연하에서 형성될 때는 치은연상치태와는 다른 환경에 처하게 된다. 타액보다는 치은열구액, 즉 조직삼출액 또는 혈장내 성분에 의한 영향을 받아 세균의 분포도 다르게 나타난다.

(가) Fimbriae

*P. gingivalis*가 어떻게 치은연하치태에 나타나는지 또한 확실치 않다. 가능성 있는 설명은 치은연상치태가 치은연 하방으로 확장되면서 치태에 있는 *Actinomyces* 균들과 세균간 응집으로 치은연하치태내에 집락할 수 있다는 것이다. 최근 *P. gingivalis*는 치아표면에 흡착된 타액성분중 PRP와 statherin에 부착할 수 있다는 것이 보고되었다. 이 경우 *P. gingivalis*는 치은연상치태에 존재하고 있다가 자연스럽게 치은연 하방으로 이동할 수도 있는 것으로 생각된다. 이런 부착현상에 깊이 관련되어 있는 *P. gingivalis*의 구성물이 fimbriae이다. 이 fimbriae는 *P. gingivalis*의 세포표면에서 실과 같이 뻗어 나간 5 nm 직경의 길고 가느다란 단백질 구조물이다. 한편, *P. gingivalis*는 치아표면이 타액 뿐만 아니라 치은열구액으로 피복되더라도 부착할 수 있으며, 혈전막 세포에도 부착할 수 있는 것으로 보고되고 있다.

초기 부착현상을 억제한다는 것은 감염, 즉 치주염의 발생을 근절시킬 수 있다는 것을 뜻한다. 따라서 최근 *P. gingivalis*의 fimbriae를 이용한 예방 vaccine의 사용을 연구중에 있다. 쥐 실험에서 fimbriae vaccine은 치조골 파괴 억제에 큰 효과가 있는 것으로 나타났다. Fimbriae (또는 fimbriae 유사물질)는 예방 vaccine으로 뿐만 아니라 양치용액에 포함시킬 경우 *P. gingivalis*의 치면부착을 경쟁적으로 억제할 것으로 기대하고 있다.

(나) 적혈구응집소 (hemagglutinin)

*P. gingivalis*는 다른 *Porphyromonas*와 *Prevotella* 또는 *Bacteroides*에 속하는 세균 종 즉, 혈액한천배지상에서 검은 색소를 생성하는 혐기성 구강 Gram 음성 간균중에서 독특하게 적혈구와 응집하는 능력이 있다. 이 능력은 세균이 동물세포 표면에 존재하는 수용기와 반응하여 그들 세포에 부착하는 능력, 즉 질병 유발과 관련이 깊은 것으로 간주되고 있다. *P. gingivalis*에는 이같은 적혈구응집소가 여러종류 있는 것으로 보고되고 있다.

*P. gingivalis*는 또한 적혈구분해물질 (hemolysin)이 있어 적혈구를 파괴시켜 *P. gingivalis* 성장에 필요한 heme (hemoglobin을 구성하는 물질로 철을 함유하고 있다)을 유리시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 이 사실로 볼때 적혈구 응집소는 *P. gingivalis*의 적혈구 분해과정중 전단계에 꼭 필요한 병인자로 사용되는 것이 아닌가 생각된다.

(배) 세균간 응집과 공생 (symbiosis)

앞서 설명했듯이 *P. gingivalis*는 이미 치태내에 존재하는 *Actinomyces*와 반응함으로써 치아표면에 부착할 수 있다. 이외에도 *P. gingivalis*는 초기 치태에서 발견되는 연쇄상구균과도 응집반응을 보인다. 또한 *P. gingivalis*는 *F. nucleatum*하고도 강하고 특이적인 세균간 응집반응을 보인다. 이 세균간 응집은 *P. gingivalis*의 부착을 돕는다는 의미 이외에도 생존에 필요한 영양분을 제공한다는 점에서도 의미가 크다. *P. gingivalis*는 단백질을 분해하여 작은 peptide 형태로 *F. nucleatum*에 제공하여 에너지원으로 사용할 수 있게 한다. *P. gingivalis*는 또 다른 치주질환 원인균인 *Treponema denticola*와 응집하여 상호 근접한 상태에서 효과적으로 *P. gingivalis*는 *T. denticola*의 성장촉진요소인 isobutyric acid를, *T. denticola*는 *P. gingivalis*의 성장에 필요한 hemin의 대체물로 사용 가능한 succinate를 제공하여 상호 공생관계를 갖는다.

호기성 세균과의 혼합감염 (mixed infection)에서 *P. gingivalis*는 중요한 역할을 담당한다. 혼합감염 부위에서 호기성 세균들이 백혈구에 의해 탐식되는 것을 *P. gingivalis*가 방해한다. *P. gingivalis*의 도움을 받은 세균이 생존함으로써 혼합감염부위의 산소를 소비하여 혐기성 세균인 *P. gingivalis*의 생존을 도울 뿐 아니라 성장에 필요한 성분을 공급해준다.

(배) Vesicle (bleb)

치주질환 발병기전 (pathogenesis)에 있어 또 하나의 중요한 요소는 *P. gingivalis*가 유리하는 vesicle이라는 구조물이다. 이것은 *P. gingivalis*의 외막 (outer membrane)의 일부가 돌출되면서 *P. gingivalis*의 원세포와 분리되어 형성되는 50~150 μm 크기의 작은 원형 구조물이다. 이 구조물에는 fimbriae, 적혈구응집소 등이 있어 *P. gingivalis* 뿐만 아니라 다른 세균 종과의 응집을 도모한다. 또한

vesicle에는 내독소 (endotoxin)인 lipopolysaccharide (LPS) 등 여러가지 독소가 존재하고 특히 여러 가지 단백질분해효소 (proteolytic enzymes)가 고농도로 농축되어 있다. 이 vesicle 들은 주변환경이 좋지 못할 때 *P. gingivalis*로부터 많이 유리된다. 즉, 환경이 좋지 못해 증식이 어려운 상황에서도 많은 vesicle이 유리됨으로써 *P. gingivalis*가 많이 증식할 수 있는 좋은 환경하에서 치주조직에 끼칠 수 있는 만큼의 유해작용을 보낼 수 있는 한 수단으로서 환경에 적응되어 온 것이 아닌가 추측되고 있다.

2) 증식 (multiplication)

*P. gingivalis*가 치주조직이나 치아표면에 부착을 하고 안정된 집락을 형성하기 위해서는 성장 또는 증식이 필요하다. *P. gingivalis*의 성장에 필요한 요소로는 hemin(또는 heme)과 vitamin K (menadiolone)가 있다. 치태가 성숙하면서 치은에는 부종이 생기고 출혈이 발생한다. 적혈구의 유출로 heme의 공급이 가능해지고, *P. gingivalis*의 증식은 촉진된다. *P. gingivalis*는 사춘기 전까지는 치태내에서 잘 발견되지 않는다. 특히 임신한 경우 *P. gingivalis*의 출현이 증가하는데 이는 hormone과 깊은 관계가 있는 것으로 생각된다. 실제 estradiol과 progesterone은 *P. gingivalis*의 증식에 도움을 준다. 이들 steroid hormone은 vitamin K의 대용물로 이용되는 것으로 보인다.

따라서 구강위생이 소홀해지기 쉬운 청소년시기나 임신전에 치주질환을 예방하기 위해서 구강청결은 기본적인 것이다. 또한 *P. gingivalis*는 가족간 특히 배우자간의 전파가 가능하기 때문에 가족을 위해서도 개인 구강위생은 철저히 지켜져야 한다.

3) 숙주방어기전 (host defense mechanism)과의 관계

치은열구액과 접하게 되는 치은연하의 세균이 생존하기 위해서는 특별한 장치 (machinery)가 필요하다. 왜냐하면 치은열구액은 세균의 탐식, 살균에 필요한 다형핵백혈구, 항체 (antibody; immunoglobulin), 보체 (complement) 등을 함유하고 있기 때문이다. *P. gingivalis*가 증식을 하고 집락을 형성하기 위해서는 이들 숙주방어물을 견뎌낼 수 있어야 한다. *P. gingivalis*는 아주 강력하고 다양한 단

백질분해효소를 생산한다. 이들 단백질분해효소는 IgG, IgM, IgA 뿐만 아니라, 보체 특히 C3, C5 등을 분해하여 다형핵백혈구의 탐식을 방해한다. 이외에도 세균감염 억제나 염증억제에 필요한 혈장내 많은 성분들을 분해시킬 수 있다. 다형핵백혈구의 탐식에는 항체나 보체의 도움을 필요로 하고 이들을 감지하는 수용기가 다형핵백혈구 표면에 존재해야 한다. 이들 항체와 보체에 대한 수용기가 *P. gingivalis*에 의해 파괴될 수 있다. 치주염 환자의 치은열구액에서 수집한 다형핵백혈구는 이들 수용기의 숫자가 실제로 감소되어 있다.

일부 *P. gingivalis*는 다형핵백혈구에 의해 탐식, 살상될 수 있는데 이 과정에서 다형핵백혈구내 lysosome으로부터 필연적으로 분해효소들이 유리되고, 이 효소들은 치주조직에 직접적으로 해를 끼칠 수 있다. *P. gingivalis*가 조직세포와 반응할 때 더 큰 문제가 되는 것은 숙주 collagenase의 유리와 활성의 촉진이다. 예를들어 *P. gingivalis*는 여러 세포, 즉 fibroblast나 macrophage 등으로 부터 collagenase를 유리시킨다 (fibroblast-type collagenase). 또한 다형핵백혈구로부터도 collagenase를 유리시킬 수 있다 (polymorphonuclear cell [PMN]-type collagenase). 이 두가지 collagenase가 처음 유리될 때는 비활성 (inactive)인 상태이다. 치은열구액에서 발견되는 collagenase는 주로 PMN-type이다. 이 비활성의 PMN-type collagenase는 *P. gingivalis* (또는 다른 세균)가 다형핵백혈구와 반응할 때 (respiratory burst in low oxygen tension) 생기는 강력한 산화제인 HOCl에 의해 활성화 (activation) 된다. 활성화된 이 PMN-type collagenase는 치은의 결합조직내 collagen이나 더 나아가서 치조골의 collagen을 분해시킨다.

Tetracycline 계열의 항생제는 치주질환 치료에 널리 사용되고 있다. Tetracycline의 사용은 방금 서술한 관점에서 볼 때 매우 타당하다. 왜냐하면 첫째, tetracycline은 다른 항생제와는 달리 혈중내보다 치은열구액내에서 5배 높은 농도로 나타난다. 둘째, tetracycline 계는 세균단백질 합성을 억제하여 효과를 발휘하는 정균성 (bacteriostatic) 항생제이다. 셋째, tetracycline은 다형핵백혈구에서 유리된 HOCl을 처리 (scavenge)하여 유리된 PMN-type collagenase의 활성을 차단하여 치주질환에 탁월한 효과를 발휘할 수 있다. 이 tetracycline계 항생제는

유년형 치주염의 원인균중 하나인 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*에 대해서도 큰 효과가 있다.

(3) 조직내 침투 (invasion)

치은열구액내에서 *P. gingivalis*가 숙주방어기전으로부터 더 안전하게 피할 수 있는 길은 치주조직내로 침투하는 것이다. 현미경 관찰에서 *P. gingivalis*가 치주염시 치주조직내에 침투하여 있는 것이 발견되고 있고 이 *P. gingivalis*는 조직내에서 증식이 가능한 것으로 보인다. 조직내 침투를 위해서, 우선 상피세포내로 합입되어야 한다. *P. gingivalis*가 배양된 상피세포의 coated pit을 통해 합입되는 것이 전자현미경 하에서 관찰되었다. 그러나 *P. gingivalis*가 단백질분해효소를 사용하여 능동적으로 상피세포내로 침입할 수 있다는 예상도 배제할 수 없다. 다음에 *P. gingivalis*는 기저막 (basement membrane)을 통과하여야 한다. *P. gingivalis*는 기저막의 주 구성물질인 collagen을 분해시킬 수 있는 collagenase (숙주 collagenase와는 다름)를 생산함으로써 기저막 통과가 가능하다.

(4) 치주조직 파괴와 이에 관여하는 병인자들

*P. gingivalis*의 조직내 침투 자체가 치주조직의 파괴를 가져오는 것은 아니다. 치주조직내에서 *P. gingivalis*가 생존하면서 유리하는 대사물질이나 효소들이 직접 조직을 파괴하거나 면역세포들과 반응함으로써 간접적으로 치주조직을 파괴한다.

1) 독성물질 (toxic products)

*P. gingivalis*의 대사물질로써 분비되는 독성을 띤 물질들, 예를 들어 butyric acid, propionic acid, valeric acid, ammonia, 황화합물 (sulfur compounds) 들은 직접 숙주세포에 독작용을 보일뿐만 아니라 분자량이 작기 때문에 조직사이로 쉽게 확산되어 치은염의 발생을 용이하게 하고 치주조직 파괴를 가속화 시킨다.

2) 숙주 collagenase 활성화에 관련된 병인자들

*P. gingivalis*가 유리하는 효소중 trypsin과 비슷한 단백질분해효소들 (trypsin-like proteases)중 일부는 치은 fibroblast를 자극하여 collagenase의 유리를 증가시킬 수 있다. 실제 이 collagenase는 *P. gingi-*

valis의 단백질분해효소에 의해 fibroblast로부터 직접 유리되는 것이 아니다. 단백질분해효소가 먼저 fibroblast나 macrophage를 자극하여 interleukin-1 (IL-1)을 유리한다. 유리된 IL-1이 2차적으로 fibroblast에 작용하여 collagenase의 유리를 증가시킨다. 이와 비슷하게 LPS도 macrophage로부터 IL-1과 tumor-necrosis factor (TNF)를 유리시키고 결과적으로 fibroblast로부터 collagenase의 분비를 증가시킨다. 이같이 분비된 비활성의 fibroblast-type collagenase는 *P. gingivalis*의 단백질분해효소에 의해 절단되면서 활성화될 수 있다. *P. gingivalis*의 또 다른 종류의 단백질분해효소는 혈소판 (platelet)을 자극하여 여러가지 염증물질 (inflammatory cytokines)을 유리시킨다. 한편, *P. gingivalis*에 대한 항체는 *P. gingivalis*와 반응할 때 단핵 또는 다형핵백혈구로부터 IL-1 등과 같은 cytokine을 유리하여 치주조직 파괴를 증진시킬 수 있다.

3) collagen 분해효소 (collagenolytic enzymes)

*P. gingivalis*는 숙주의 collagenase와는 성격이 다른 여러종류의 collagenase를 생산할 수 있다. 기저막 침입에 collagenase가 중요하긴 하나 실제 치주조직 파괴에는 숙주세포에서 유리된 collagenase가 직접 관여하고 있기 때문에 *P. gingivalis*의 collagenase가 치주조직 파괴에 어떤 역할을 하고 있는지는 아직 분명치 않다. *P. gingivalis*의 collagenase는 collagen 뿐만 아니라 다른 세포간물질들을 분해할 수 있기 때문에 조직내에서 세균의 확산이나 영양공급의 역할을 담당하는 것으로 믿어진다.

4) 세포간기질 분해효소 (matrix macromolecule-hydrolyzing enzymes)

*P. gingivalis*는 collagenase 이외에도 수많은 기능을 갖는 trypsin-like proteases, 그리고 cysteine proteases, aminopeptidases, neuraminidase, phosphatase, lipases, glucosylsulfatase 등을 생성함으로써 거의 모든 세포내, 세포의 물질들을 분해시킬 수 있는 능력을 가지고 있다. *P. gingivalis*가 hemin과 함께 배양될 때는 더 강한 단백질 분해효소를 생산할 수 있다고 보고되고 있다. 이들 여러 종류의 분해효소들은 크게 4가지 기능을 갖는다. 첫째, 거대물질 (macromolecule)을 분해하여 작은 물질로 전환시킨 다음 성장과 증식에 필요한 영양분으로 사

용하거나; 둘째, 거대물질 파괴과정을 통해 *P. gingivalis*의 조직내 침투나 확산을 돕고; 셋째, 세균 억제물질이나 숙주방어기전 물질을 파괴함으로써 인체내에서의 생존 가능성을 높이고; 넷째, *P. gingivalis*가 구강조직에 부착하는데 도움을 준다. 예를 들어, 협점막 상피와 세포간기질 물질 등에 부착할 때 분해효소가 도움을 주고 있다. 이 현상은 "cryptitope"이라는 개념으로 설명된다. 즉, 부착현상에 관여하는 구강조직의 수용기는 일반적으로 노출되지 않은 상태로 숨어 있다가 3차 구조가 변형되거나 위에서와 같이 분해효소에 의해 cryptitope의 일부가 제거될 경우야 비로소 수용기가 실제로 노출되어 세균의 부착물질에 의해 감지되는 것이다. 이 현상은 임상적으로 큰 의미가 있다. 치주조직 세포나 조직 구성물질은 대개의 경우 cryptitope이라 일반 구강세균이 쉽게 부착하지 못한다. 구강위생이 유지되지 않을 때, *P. gingivalis* 같은 세균이 늘어나면 이들이 생성하는 분해효소들이 cryptitope의 일부를 변형시켜 수용기가 노출 (형성)되고 그 결과, *P. gingivalis* 뿐만 아니라 다른 세균의 부착도 증가시켜 치주조직 파괴가 가속될 수 있다. 실제 예를 들어보자. *P. gingivalis*는 neuraminidase를 생산한다. 이것은 세포를 구성하는 당단백질이나 타액당단백질의 N-acetylneuraminic acid (sialic acid)를 제거한다. 당단백질의 외부 말단에 위치한 sialic acid가 제거된 다음, 이들 당단백질의 외부 말단에 새롭게 나타나게 되는 것은 galactose기 (galactosyl residue)이다. Sialic acid 보다는 galactose에 대한 친화성을 갖는 구강세균들이 더 많기 때문에 구강조직에서의 세균부착이 증가된다. 따라서, 반복되는 얘이지만, 치과영역에서 성공적인 치료의 첫단계는 구강위생의 유지, 즉 치태의 형성억제에 있는 것이라고 할 수 있다.

5) LPS

LPS는 Gram 음성 세균에서만 발견되는 외막의 주성분이다. LPS를 내독소라고 하는 이유는 Gram 음성세균이 파괴되는 등 세포 밖으로 LPS가 노출 또는 유리될 때 인체에서는 발열이나 저혈압 증세, 혈액학적 변화를 초래할 수 있기 때문이다. LPS는 반복다당체 (repeating polysaccharide; O-antigen), core 다당체, lipid A로 구성되어 있고 실제 독작용은 lipid A에 의한다. 국소적으로 봤을 때 LPS는 B

임파구의 증식을 촉진하는 mitogen으로 작용한다. 또한 골흡수에도 관여하고 있다. LPS는 osteoblast의 calcium 유입을 억제하고 골조직으로 부터는 calcium 유리를 증가시킨다. LPS는 치은 fibroblast를 자극하여 prostaglandin E₂ (PGE₂)를 유리시키는데, 이는 골조직의 흡수를 유도한다. 유리된 PGE₂는 또한 macrophage의 cAMP에 의한 자극 전달과정 (cAMP-dependent signal transduction mechanism)을 촉진시킴으로써 macrophage로 부터 골조직 분해효소의 유리를 증가시킨다. LPS가 숙주조직 collagenase를 유리시킨다는 것은 앞서 기술하였다. 이외에도 LPS는 collagen의 합성에 필요한 효소인 prolyl/lysyl hydroxylases를 억제함으로써 결과적으로 치주조직의 파괴를 증대시킨다.

P. gingivalis LPS의 lipid A는 hemin에 부착하는 능력이 있어, *P. gingivalis* 성장에 필요한 hemin을 *P. gingivalis* 세포 표면에 축적시키고 사용하는데 중요한 역할을 하게 된다. 이 hemin은 *P. gingivalis*의 치주질환 발생과정에서 중요한 역할을 하고 있음을 주지할 필요가 있다. 이렇게 섭취된 hemin은 *P. gingivalis*의 성장에 필요할 뿐 아니라 (*P. gingivalis*는 적혈구를 파괴하여 heme 또는 hemin으로부터 철분을 유리하여 성장과 증식에 필요한 요소로 사용한다), 조직파괴 잠재력이 큰 다양한 종류의 단백질분해효소를 유리하는데 직접적인 도움을 준다.

치과 임상적으로도 LPS는 매우 중요하다. LPS는 백악질 (cementum)에 부착할 수 있다. 이 부착 LPS는 치은 fibroblast가 치근에 부착하는 것을 방해함으로써 치주조직 재생을 지연시킬 수 있다. 따라서 치주질환 치료시 root planning의 중요성은 강조될 필요가 있다.

Ⅲ. 결 언

치아우식증이나 치주질환은 각각 치태내에 존재하는 mutans streptococci와 *P. gingivalis*의 수가 증가하면서 유발된다. 치태내에서 이들 세균의 숫자가 늘어나는 동기는 mutans streptococci의 경우 sucrose, 즉 백설탕의 섭취증가, *P. gingivalis*의 경우 치태가 성숙될 때까지 방해받지 않고 방치되었을 경우 초래되는 염증의 발생, 치은출혈과 관계가 깊다. 이 사실은 치과진료실에서 환자에게 식이방

법, 구강위생 개념을 확립시켜야 한다는 중요성을 다시 한번 강조하고 있다.

이 두 구강질환의 성격은 각 원인세균의 병인자와 구강조직간의 반응에 의해 결정되기 때문에 이들 병인자의 질환유발 기전에 관한 이해는 치료와 환자 계몽에 유익하게 응용될 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 병인자들에 대한 보다 광범위한 연구가 진행되어 치아우식증이나 치주질환을 예방할 수 있는 방법이 가까운 장래에 개발되기를 기대하면서 본 글을 끝맺는다.