

조기발병형 치주염의 임상적 및 면역유전학적 연구

김준홍 · 김성조 · 최점일

부산대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서 론

조기발병형 치주염은 질환의 급진적인 특성으로 인해 유년기 및 청소년기에 있어 심한 치주부착상실과 치조골 흡수를 초래하여 결국 치아의 조기 상실을 초래하는 일련의 질환 군이다^{1,2)}. 조기발병형 치주염은 세균학적³⁾, 면역학적^{4,5,6,7)} 및 유전학적인⁸⁻¹²⁾ 요소들의 복합적인 기전에 의해 발현되고 진전된다고 알려져 있다. 그러나, 출현하는 치주독성 원인 세균은 질환별 차이는 있으나 복잡한 양상을 띄고 숙주의 개별 차이도 심하며¹³⁾, 숙주의 면역 반응에 있어서도 편차가 심하고, 다양한 환경 요소 및 유전학적 개체이질성^{2,14)} 때문에 일련의 조기발병형 치주염의 원인에 대한 연구 결과가 아직도 선명한 결론에 도달하지 못한 실정이다. 이 질환들의 원인 연구에 관련된 상당한 정보가 축적되어 있으나, 병인과 진행 특성을 정확히 이해하는 데 어려움이 있는 이유 중의 중요한 하나는 조기발병형 치주염의 임상적 발현 양상이 환자 각 개체간에 동질적이지 못하다는데 있다^{2,14)}.

사춘기전 치주염을 제외한 조기발병형 치주염은 전통적으로 양극단적 형태의 유형, 즉 국소성 유년형 치주염과 급속진행형 치주염으로 분류해 왔다¹⁾. 이것은 임상적으로 잔존 치아의 수, 부착 소실이 5mm이상인 치아의 비율, 눈에

띄는 부착물의 유무, 골 파괴양상 등에 따라 광범위 하게 분류했기 때문에 서로 중첩되는 임상적 특성을 세분하여 질환의 진단에 적용하기 어려웠기 때문이다^{14,15)}. 이러한 점에서 Potter^{16,17)} 등은 조기발병형 치주염을 수 개의 동질적 소집단(subgroup)으로 세분하는 데 필요한 개선된 임상척도의 개발 및 이용을 추천하였다. 이러한 작업을 통해 실험실적인 연구 자료들을 재해석하여 조기발병형 치주염의 원인을 좀 더 명확히 규명하고, 그 발현 과정상 서로 전혀 다른 독립적 유형인지 혹은 국소형에서 전반형으로 점진적으로 계속 진행되는 것인지를 규명할 수 있다고 주장하였다. 더 나아가서 새로 분류된 소집단별 환자를 대상으로 원인 세균에 대한 세균학적 검사, 면역학적 연구, 환경적 소인 및 환자개체의 유전학적인자에 대한 연구가 이 질환들의 초기 발현과 소집단간 상호 진전을 이해하는 데 중요하다.

조기발병형 치주염의 대표적 한 유형인 국소성 유년형치주염의 경우 여러 연구에서 이 질환의 원인균으로 추정되는 *Actinobacillus actinomycetemcomitans(Aa)*에 대한 IgG나 IgG2 subclass 혈청항체 역가가 상승되며¹⁸⁻³¹⁾, 다른 유형인 급속진행형 치주염의 경우 대부분의 경우 *Porphyromonas gingivalis(Pg)*에 대해서 IgG와 IgG2 subclass가 상승된다고 보고하고 있다^{32,36)}. 최근에 급속진행형 치주염에서 Ant등

³⁷⁾과 Koh등³⁸⁾은 *Pg*에 대해서는 IgG2 와 IgG3 subclass의 혈청항체 역가가, *Aa*에 대해서는 IgG1과 IgG2 subclass의 역가가 높게 나타난다고 *Pg*와 *Aa*에 대한 IgG2 subclass의 상승된 역가가 특징적인 현상이라고 보고하고 있다. *Pg*에 대한 IgG2 subclass역가가 상승하는 것은 이 질환에 있어 *Pg*나 *Aa* 세균의 carbohydrate antigen의 중요성을 시사하고 있고^{29, 30, 54, 57, 58)}, 이러한 면역반응이 급속진행형치주염의 발병과 진전의 원인 요소로 제기될 수 있는 이유들로는 IgG2 subclass의 낮은 avidity³⁹⁾와 이 항체의 complement-fixation 능력이 IgG1과 IgG3에 비해 현저히 저하되어 있기 때문인 것으로 보고 있다. 한편, 세균성 항원의 IgG의 subclass responsiveness(반응성)에 IgG1, IgG3 subclass는 주로 protein antigen에 반응하는 한편 IgG2 subclass는 carbohydrate antigen에 반응한다고 알려져 있으며⁴⁰⁾, 동시에 세균성 antigen에 대한 숙주의 IgG subclass 반응성 여부는 동시에 면역유전학적으로 subclass 반응을 통제하는 개체의 Immunoglobulin allotype에 대한 유전학적인 지표(genetic marker for allotype marker: Gm)와 관련되어 있는 것으로 보고하고 있고, 이것은 인류유전학적으로 그 유형 분포에 있어 크게 대별되는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾.

이러한 점에서 본 연구는 새로 고안된 기준을 이용하여 임상적으로 균질한 소집단으로 후향적으로(retrospective) 조기발병형 치주염을 재분류하고, 각 소집단 유형별로 선정된 환자에 있어 치주세균 *Pg*에 대한 IgG 각 subclass의 역가와 환자개체의 Ig allotype에 대한 면역유전학적 지표(Gm)를 판별함으로써, 조기발병형 치주염의 소집단별 발현양상과 상호진행을 면역학적 및 면역유전학적 측면을 중심으로 규명해 보고자 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

부산대학병원 치주과에 지난 5년간(1990-1994) 내원한 3,122명의 환자 중에서 40세 이하인 1,272명을 대상으로 초기에 조기발병형

치주염이나 성인형 치주염으로 진단된 625명을 선정하여 치간골 흡수량을 재검사하여 방사선학적으로 골소실 양상에 따라 국소형과 전반형으로 나누고, 국소형을 소집단 I과 소집단 II로 재분류하고, 전반형을 소집단 III과 소집단 IV로 재분류하였다. 그리고 이들 소집단에 해당되지않는 환자는 초기 혹은 중등도 성인형 치주염(소집단 V)으로 분류하였다.

면역유전학적 연구를 위해 소집단 I에서 3명, 소집단II에서 19명, 소집단 III에서 15명, 소집단 IV에서 24명, 성인형 치주염에서 8명을 선정하였다.

모든 임상검사는 다음과 같은 기준을 충족하는 환자에 대해서 시행하였다.

1. 모든 측정자료는 남아있는 전 치아의 방사선학적 치간골 흡수량 측정에 근거한다.
 2. 잔존 제1 대구치가 3개 이상이어야 하며, 잔존 치아가 25개 이상이어야 한다.
 3. 같은 인종의 환자를 대상으로 한다.
- 그리고 각 소집단은 다음의 기준으로 각각 분류하였다.

- (1) 소집단I: 전형적 국소형 유년성 치주염 (LJP-pattern)
 - 1) 12-25세에 발병
 - 2) 전형적인 국소형태 유지; 제1 대구치 및 전치
 - 3) 부착소실이 5mm이상인 제1 대구치가 적어도 2개
 - 4) 치면세균막과 치석의 양, 탐침 출혈, 치은 발적은 다양
- (2) 소집단II: 약간 그리고 천천히 전파되는 형태(Post-LJP Pattern)
 - 1) 시작하는 연령은 30세 후반까지로 국소형 유년성 치주염보다 높다(20-40세)
 - 2) 인접 치아로 아주 느리게 전파된다(제1 대구치/전치에서 제2 대구치/전치 및 소구치로 전파)
 - 3) 침범된 인접치아의 갯수는 1/2약당 한 두개이고, 부착소실은 5mm미만 이어야

한다.

4) 치조골의 파괴 양상은 국소형 유년성 치주염의 형태를 유지

5) 치면 세균막, 치석, 탐침 출혈, 발적은 다양

(3) 소집단III : 전반적으로 급속히 전파되는 형태(LJP-RPP Pattern)

1) 연령층이 30대 후반까지 연장되고 소집단 I 보다 높다.

2) 치조골 파괴가 국소형 유년성 치주염의 형태 유지

3) 침범된 인접치아가 1/2악당 2개 이상이고 부착 소실도 5mm이상

4) 질환이 급속히 심하게 진행되어 치조골 파괴와 부착소실이 전반형 양상을 보인다

5) 치면 세균막, 치석, 탐침 출혈, 발적은 다양

(4) 소집단IV : 전형적 급속 진행형 치주염(RPP pattern)

1) 연령층이 30대 후반까지 연장되고 소집단 I 보다 높다

2) 전반적인 심한 치조골 파괴 양상

3) 국소화된 제1 대구치/전치의 양상을 쉽게 인지하지 못한다

4) 소집단 I, II, III의 급속한 악화로 인한 결과일 수도 있고, 전혀 다른 진행일 수도 있다

5) 침범된 양상에 의해 급속히 진행된것을 분명히 보여준다

6) 나이에 따라 견치/소구치의 상실도 나타날 수 있다

7) 치면 세균막, 치석, 탐침 출혈, 발적은 다양

2. 연구 방법

가) 총 피검환자에 대한 후향적(retrospective) 연구

(1) 방사선학적 및 역학적 검사

1990-1994년 사이에 초진시 촬영된 구내 방사선 규격 사진을 판독대 위에 올려놓고 각 치아의 근원심 cemento-enamel junction에서 치조정까지의 거리(그 측정치를 각 치아별 치

간골 흡수량이라고 규정하고)를 1mm 단위 까지 측정하여 다음 수치를 계산하였다.

1) 치간골 흡수량의 전치아 평균치

2) 제1 대구치 근심치간골 흡수량의 평균치

3) 인접치아(소구치, 견치)의 치간골 흡수량의 평균

4) 방사선학적 비율 : 제1 대구치 근심골 흡수량의 평균에 대한 인접치아(소구치, 견치)의 치간골 흡수량의 평균을 비교(그림1) 하여 전반적인 치조골 흡수량상이 국소형인지 전반형인지 판별하는데 이용했다.

5) 환자를 연령별로 18-29세군, 30-35세군, 36-40세군으로 구분하고, 방사선학적 비율과 치간골 흡수량의 연령군별 평균치

(2) 통계처리

조기 발병형 치주염 소집단IV 과 성인형치주염을 포함한 소집단V 상호간의 유의성있는 차이를 판별하기 위해 평균 골 흡수량과 방사선학적 비율을 동시에 비교하는 다변량분산분석(Multivariate Analysis of Variance : MANOVA)를 시행하였다.

나) 면역연구 환자의 선별과 검사

(1) 환자의 선별

Pg 381에 대한 혈청항체역가를 판정하고 면역글로블린의 이인자형에 대한 면역유전학적 지표를 검사하기 위해 542명 중 최근 내원한 69명을 전술한 방법과 동일하게 방사선학적 계측을 시행하였다.

(2) 혈청항체의 역가 결정

a. 항원(치주세균 Pg 381)과 혈청

치주세균 Pg 381을 anaerobic chamber에서 용액배지 Mycoplasma broth(hemin 5ug/ml, menadione 0.5ug/ml 첨가)에 순수배양한 다음 phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4)으로 3회 세척하고(1,500 rpm), 최종 용액 부피 25 배에 해당하는 양의 formal saline에 다시 부유하여 1일간 실온에서 고정하였다. 용액을 18 guage 주사침으로 통과하게 한 후 점진적으로

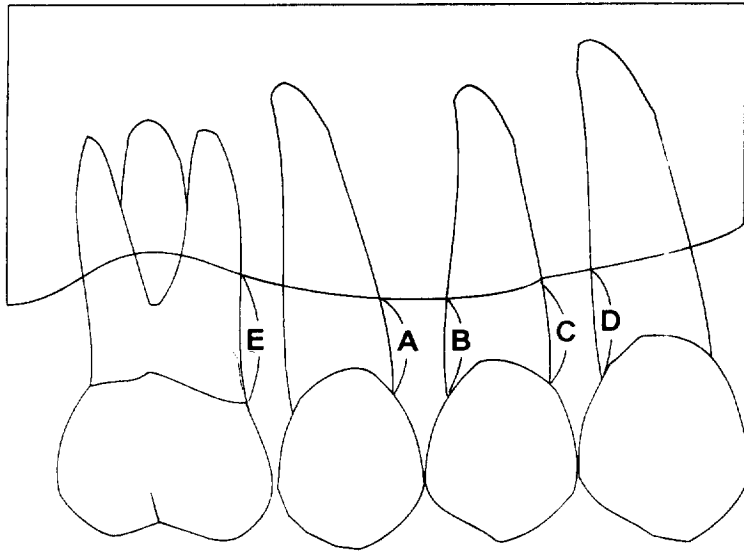


Figure 1. Illustrative representation explaining how radiographic ratio between 1st molars and premolars/canines are calculated. Each bone level is expressed as the distance from cemento-enamel junction to interproximal alveolar crest. Initially the mesial interproximal bone levels are measured from 1st molars(E). These are then divided by the mean interproximal bone levels of neighboring teeth(from mesial aspects of 2nd premolars(A) to distal aspects of canines(D)) and expressed as radiographic ratios(Ratio).

26 guage의 주사침에 최종적으로 통과시켜 세균세포가 용액에 균질하게 접촉되도록 한 다음, PBS로 세척하여 spectrophotometer의 파장 405에서 흡광도가 0.4 되도록 항원농도를 희석하여 사용때까지 냉장보관하였다. 혈청항체역가를 결정하기 위하여 각 소집단에서 선정된 69명 환자의 말초 정맥혈을 채취하여 혈청을 분리 채득한 후 사용할 때까지 -20°C 에 보관하였다.

b. ELISA TEST

치주세균 Pg 381에 대한 환자의 IgG subclass 역가를 산정하기 위해 미리 고정한 항원용 Buffer I(sodium carbonate 3.39 g, sodium bicarbonate 5.71 g, sodium azide 0.2 g/l)에 희석하여 ELISA용 multiwell plate(96-well, flat bottom)의 각 well당 0.2ml씩 분주하고 coating 하기위해 37°C 에서 3.5시간 배양한 다음 4°C 에서 익일까지 저장하였다. Buffer II(sodium carbo-

nate 9 g, Tween 20 0.5 ml/l)로 3회 세척한 다음 환자의 혈청을 Buffer II에 적당 비율로 희석하여 0.1ml씩 분주하고 실온에서 2시간 rotator로 배양하였다. 다시 plate를 Buffer II로 세척하고 2차 항체인 mouse antihuman IgG1, IgG2; IgG3, IgG4(affinity-purified monoclonal antibody, -chain specific, Sigma Chemicals, Ohio, USA)를 Buffer III(sodium phosphate diphasic 2.7 g, sodium phosphate monobasic 0.28 g, sodium chloride 8.75 g, Tween 20 0.5 ml, sodium azide 0.2 g/l) 적당한 비율로 희석하여 각각 0.1ml씩 분주하고 rotator상에서 실온에 2시간 배양하였다. plate를 Buffer II로 3회 세척한 다음 3차 항체 goat antimouse IgG (heavy/light chain specific, alkaline phosphate-conjugated, affinity purified, Calbiochem Co., Basel, Switzerland)를 Buffer III에 적정 농도로 희석하여 각각 0.1ml씩 분주한 후 rotator로 하루동안 실온 하에서 배양하였다. Buffer

II로 세척하여 발색기질 nitrophenyl phosphate (1mg/ml)를 각 well당 0.2ml씩 첨가한 30분 후 1N NaOH로 발색 반응을 정지시켰다. 파장 492 nm에서 흡광도를 측정하여 혈청 희석 배율과 흡광도간의 회귀분석 곡선을 얻은 다음 흡광도 1에 해당하는 혈청 희석 비율의 역치를 항체 역가로 결정하였다. Pg 381에 대한 환자의 IgG 총량을 측정하기 위해 2차 항체로 goat anti-human IgG(affinity purified, γ -chain specific, Calbiochem Co., Basel, Switzerland)와 3차 항체로 rabbit antigoat IgG(heavy/light chain specific, affinity purified, alkaline phosphatase-conjugated, Sigma Chemicals, Ohio, USA)를 각각 사용하여 동일한 방법으로 역가를 산정하였다.

c. 통계처리

IgG 전체 역가 및 IgG subclass에 대한 소집단별 차이를 알아보기 위해 분산분석(Analysis of Variance : ANOVA)를 시행하고 통계적 유의성은 Tukey Test로 검증하였다.

(3) 면역글로불린 이인자형 결정(Immunoglobulin allotyping)

면역글로불린 이인자형(allotype)에 대한 면역유전학적 지표(immunogenetic marker)를 찾기위해 Hemagglutination inhibition test를 시행하였는데, 먼저 피검혈청을 Agglutinator와 섞고 이것을 다시 감작 적혈구와 반응시켜서 응집이 되면 factor가 없고, 응집이 되지 않으면 factor가 있는 것으로 판정하였으며, 위양성반응 판별을 위해 Control test를 반드시 포함하였다.

a. Coating of indicator RBC (CRBC)

감작적혈구를 만들기 위해 200 μ l의 RBC (Coatcells)에 100-200 μ l의 Coating Antigen (Anti-D)를 test tube에 넣고, 37 $^{\circ}$ C에서 30-60분간 배양하고, 생리 식염수로 채워서 1,000 rpm에서 2분간 원심 분리하고 따라내는 washing을 3회 실시하고, 2.0ml 생리식염수를 첨가하여 그 현탁액 200 μ l를 취하여 다시 2.0ml의

생리식염수를 첨가하였다.

b. Optimization of agglutinator

응집 인자들의 Working dilution을 정하기 위해서 최초 희석 농도(a;1/50, x;1/10, f;1/10, b;1/10, g;1/100, s;1/5, t;1/5)를 첫번째 줄에 각각 분주하고, 각 well에 1% BSA-saline 100 μ l씩 첨가하고 제 1줄에서 100 μ l 취하여 제 2줄과 섞고 다시 제 2줄을 제 3줄과 섞는 방법으로 제 8줄까지 2배씩 희석하여 microplate의 각 줄에 분주하고, “-”열에는 1% BSA-saline 25 μ l씩 첨가하고, “+”열에는 positive inhibitor control(PIC)를 25 μ l씩 첨가하고, 각 열에 0.2% CRBC를 25 μ l씩 분주하고 1시간 냉장고에서 배양한 후, 2,000RPM에서 1-15초 원심분리하여 판독기에 놓고 10분 경과한 후 분석하였다.

Working dilution은 end point의 바로 한단계 앞의 농도로 결정하였다.

c. Allotyping Sera

0.9% 식염수로 1/20 희석한 피검 혈청을 65 $^{\circ}$ C 수조에서 15-20분간 가열하여 비활성화 시키고, 이 피검 혈청을 1,000RPM 에서 2-3분간 원심분리 하고 microplate에 labelling하여, “-”줄(negative control)의 well에 1% BSA saline을 25 μ l씩 첨가하고, “+”줄(positive control)의 well에 Positive Inhibitor Control (PIC)를 첨가하고, 각줄에 환자 혈청을 25 μ l씩 분주하고 각열에서 적절한 농도(a;1/100, x;1/15, f;1/8, b;1/15, g;1/100, s,t;1/2)로 희석된 각각의 agglutinator(Anti G1m(a), Anti G1m(x), etc)를 분주하고 각열에 0.2% CRBC를 25 μ l씩 분주하여 1시간 4 $^{\circ}$ C에서 배양하고, microplate carrier를 이용해서 2,000rpm으로 2분간 원심분리하여, 60 $^{\circ}$ 각도에 놓고 15-20분후 결과를 분석하였다.

d. 실험 결과의 판정

응집이 일어나지 않으면 V-bottom microplate에 smooth vertical stream이 보이고 피검 혈청에 allotype인자가 존재하는 것으로, 응집

이 되면 V-bottom microplate의 중앙에 round button이 보이고 피검 혈청에는 allotype인자가 없는 것으로 판정하였다.

(4) 면역유전학적 판정

Hemagglutination inhibition test에 의해 판정된 면역글로블린 이인자형을 각각 개체에 따라 haplotype으로 세분하여 유전학적으로 각 haplotype의 출현 빈도를 계산하였고, 각 소집단과 동일 연령 대조군(age-matched control)의 haplotype의 출현 빈도의 차이에 대한 통계적 유의성을 Chi-square test로 검증하였다.

Table 1. Numbers and proportions of patients classified into each subform and AP, respectively

Total Patient No.	3,122
aged \leq 40(%)	1,272(40.7)
aged $>$ 40(%)	1,850(59.3)
unaccessible	730
accessible	542
subform I : LJP	35(6.5)
subform II : post-LJP	100(18.4)
subform III : LTP-RPP	159(29.3)
subform IV : RPPP	159(29.3)
AP	89(16.4)

III. 연구성적

1. 총 피검환자의 방사선학적 및 역학적 검사

가) 조기발병형 치주염 소집단의 이환율

총 542명을 대상으로 방사선학적 분석을 시행하였다. 소집단 I(LJP-pattern), 소집단 II(post-LJP pattern), 소집단 III(LJP-RPP pattern), 소집단 IV(RPP pattern)은 각각 35명(6.5%), 100명(18.4%), 159명(29.3%), 159명(29.3%) 분포되었으며, 어떤 소집단에도 속하지 않는 89명(16.4%)은 성인형 치주염으로 분류하였다 (표1).

나) 총 피검환자의 임상적 소견 및 방사선학적 측정치

총 피검환자 542명의 소집단별 인원분포, 연령 및 성별의 분포는 표 2에 나타나있다. 성별 분포에 있어서는 소집단 I에서 여성이 우세한 경향을 보였으나, 나머지 다른 소집단에서는 유사한 성별분포를 보였다. 각 소집단의 치간골 흡수량(BL)은 소집단 I, II, III, IV에서 각각 3.91, 4.54, 5.18, 5.85였고, 성인형 치주염의 경우 3.95였다. 한편 방사선학적 비율(Ratio)은 소집단 I, II, III, IV에서 각각 1.48, 1.38, 1.13, 1.06을 나타냈고, 성인형 치주염에서는 1.05를 나타냈다(표 2).

Table 2. Distributions of age, gender, mean radiographic bone levels, and ratios of four subforms and adult periodontitis group (Total patients)

Subform	I	II	III	IV	AP
n	35	100	159	159	89
mean age	22.5	34.6	35.0	34.4	31.2
range	18-25	22-40	22-40	20-40	25-40
gender					
male(%)	34.3	51.0	52.6	49.0	51.4
female(%)	65.7	49.0	47.4	51.0	48.6
mean BL	3.91	4.54	5.18	5.85	3.95
range	2.73-6.42	2.80-6.80	2.78-7.98	3.32-9.89	2.01-6.54
mean Ratio	1.48	1.38	1.13	1.06	1.05
range	0.87-3.41	0.73-2.44	0.51-2.61	0.10-2.12	0.48-1.82

Table 3. Mean radiographic ratios(Ratio) and mean bone levels(BL) according to the patient age groups

Patiens Age Group	Number	Mean Bone Level	Radiographic Ratio
18-29	82	4.41	1.36
30-35	167	5.29	1.20
36-40	166	5.53	1.16

전체 환자를 연령별로 세 집단(18-29세, 30-35세, 36-40세)으로 대별하여 연령군별 치간골 흡수량(BL)과 방사선학적 비율(Ratio)을 추정해 보았을때, 연령이 증가할수록 치간골 흡수량은 증가하고, 방사선학적 비율은 감소하는 경향이 나타났다(표 3).

Table 4. Observed statistics values(F-value) and p-value by one-way multivariate anlysis of variance to seek the differences among four subforms and AP

statistic	F-value	p-value
Wilk's Lambda	37.9145	0.0001
Pillai's Trace	36.5399	0.0001
Hotelling-Lawley Trace	39.2959	0.0001
Roy's Greatest Root	61.8828	0.0001

Table 5. Distributions of age, gender, mean radiographic bone levels, and ratios of four subforms and adult periodontitis group (69 blood sampling patients)

Subform	I	II	III	Iv	AP
n	3	19	15	24	8
mean age	23.5	34.6	34.5	34.4	36.4
range	22-25	25-40	28-40	24-40	31-40
gender					
male(%)	33.3	42.0	60.0	66.7	62.5
female(%)	66.7	58.0	40.0	33.3	37.5
mean BL	4.08	4.96	5.85	6.73	4.05
range	3.27-4.61	3.26-7.50	4.42-7.43	3.89-8.90	2.11-6.61
mean Ratio	2.08	1.51	1.39	1.17	1.11
range	1.11-3.28	1.02-2.45	0.95-2.23	0.80-1.67	0.50-1.92

다) 통계학적 분석

방사선학적 평균 치간골 흡수량과 방사선학적 비율의 두가지 측정치를 동시에 비교한 MA-NOVA분석에 의하면 소집단간에 $p < 0.001$ 의 유의한 차이를 나타낸다(표 4).

2. 면역연구 환자에 대한 실험결과

(가) 피검환자의 임상적 및 방사선학적 측정치

면역학적 연구를 위해서 혈청을 채취한 61명의 소집단별 분포와 그 방사선학적 측정치는 표 5에 나타나있다. 이 환자들의 평균치간골 흡수량(BL)은 소집단 I, II, III, IV 에서 각각 4.08, 4.96, 5.85, 6.73였고, 방사선학적 비율(Ratio)은 각각 2.08, 1.51, 1.39, 1.17였다(표 5).

(나) 혈청항체 역가와 면역유전학적 검사

① 혈청항체 역가

Pg 381에 대한 IgG 각 subclass 역가의 소집단별 평균치와 총 IgG 역가는 표 6에 요약해 놓았다. IgG1, IgG2, IgG4의 경우에는 각 소집단간에 유의성있는 차이를 보이지는 않았으나 (표 6), IgG2 역가는 소집단 I을 제외한 나머지 소집단 II, III, IV으로 진행되면서 증가하는 경향이 뚜렷하였다. 한편 IgG3의 경우 소집단 I과 소집단 IV간에 유의성있는 차이를 보여 주었다($p < 0.05$). IgG 총량에 있어서는 소집단

I, III와 소집단 II, IV간에 유의성있는 차이를 나타냈다($p < 0.05$). 연령별 IgG subclass 역가를 살펴볼 때 18-29세군에서 30-35세군으로 가면서 모든 IgG subclass 역가가 작아졌다가 다시 36-40세군의 경우 모두 커지는 양상을 나타냈다(그림 2).

성인형치주염의 경우 전반적으로 IgG1을 제외한 전 항체역가가 모든 소집단에 비해 현저히 작았다. IgG 4 역가에 대한 IgG1 역가의 상대적 비율을 살펴 보았을 때 소집단 I, II, III, IV별로 각각 0.07, 0.76, 0.44, 0.37로써 소집단 II, III,

Table 6. IgG subclass titer of each subform and adult periodontitis patients (mean \pm s.d.)

	subform I n=3	subform II n=19	subform III n=15	subform IV n=24	Adult periodontitis n=8
IgG1*	45.0 \pm 77.4	256.6 \pm 365.4	381.3 \pm 636.8	154.7 \pm 154.7	53.5 \pm 151.3
IgG2*	531.0 \pm 645.9	233.2 \pm 220.9	321.3 \pm 222.3	488.1 \pm 623.4	165.4 \pm 232.6
IgG3*	270.0 \pm 126.2	84.1 \pm 163.8	128.1 \pm 186.4	16.3 \pm 63.8	0.0 \pm 0.0
IgG4*	761.0 \pm 290.8	339.4 \pm 273.8	859.1 \pm 1725.5	419.5 \pm 694.2	178.3 \pm 214.0
Total IgG*	15502.3 \pm 3899.9	5590.3 \pm 3572.9	10100.3 \pm 6062.7	4172.3 \pm 3297.0	7876.9 \pm 2930.4

* no statistically significant differences among subforms

significantly different between subform I and subform IV ($p < 0.05$)

§ significantly different among subforms I,III and subform II, IV($p < 0.05$)

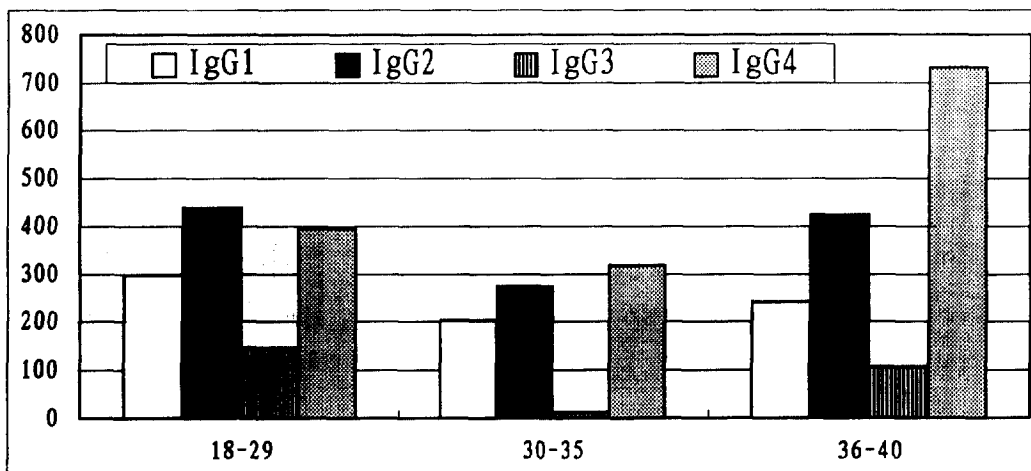


Figure 2. Diagrammatic representation of mean IgG subclass titers according to the patients age groups, 18-29, 30-35, and 36-40, respectively

IV로 진행되면서 그 비율이 점차 작았고, 또 연령군으로 볼 때 18-29세군, 30-35세군, 36-40세군에서 각각 0.76, 0.64, 0.33으로 점차 그 비율이 작아졌다(표 7).

소집단 I과 소집단 II로 구성되는 국소형에서 평균치간골 흡수량(BL)이 5mm이하를 나타내는 질환심도가 비교적 경미한 환자군 13명중에서 국소적으로 질환의 진전을 심하게 보이는 군(방사선학적비율 ≥ 1.5)과 국소 비진전형 군(방사선학적비율 ≤ 1.5)으로 대별했을때 이들 각 집단의 P_g 에 대한 각 개인별 IgG subclass 및 집단별 IgG subclass 평균치가 현저하게 증가되어 있음을 알 수 있었다(그림 3, 4).

② 면역유전학적 지표의 판정과 IgG subclass 항체역가

IgG heavy chain의 면역유전학적 지표인 이 중형 지표의 haplotype 출현빈도를 각 소집단 II, III, IV별 및 연령-조합 대조군별로 요약하면 표 8과 같다. 소집단 IV의 경우에 있어서만 대조군에 비해 4가지 haplotype 모두 유의한 차이를 보였다(표 8). 한편, IgG2에 대한 면역글로블린 allotype genetic marker인 G2m(n) 양성환자군의 평균 Ig1, IgG2 및 IgG4의 평균 역가를 비교하였을 때 G2m(n) 음성환자군에 비해 모두 유의하게 높았다(표 9).

Table 7. Relative value of IgG1 relative to IgG4 (expressed as Ratio) according to each subform and the different patient age groups

	Subforms				Age groups		
	I	II	III	IV	18-29	30-35	36-40
Ratio IgG1/IgG4	0.07	0.76	0.44	0.37	0.76	0.64	0.33

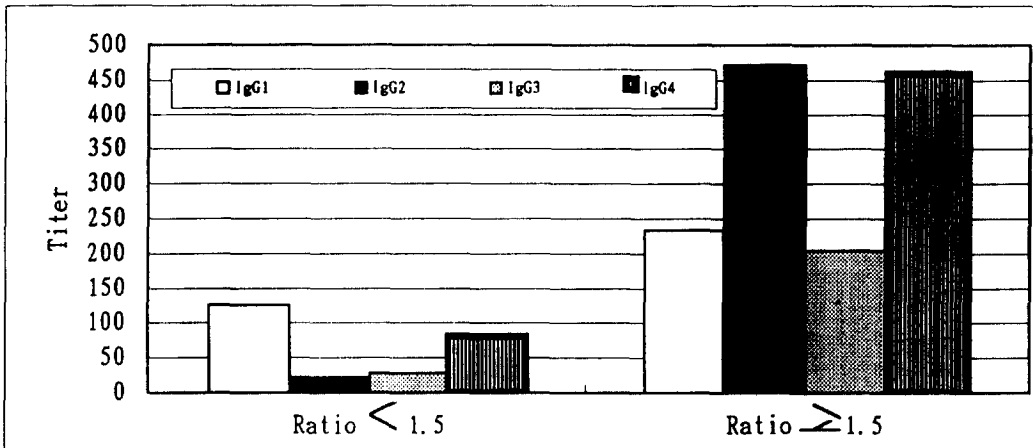


Figure 3. Mean IgG subclass titers of subform I-II patients at their early stages of disease development characterized by the mean bone levels under 5mm. The patients were divided into two groups according to the Ratio ; one group with Ratio ≥ 1.5 , the other group with Ratio <1.5

Figure 4. Graphic representation of IgG subclass titers of the same patients described in Figure 3.

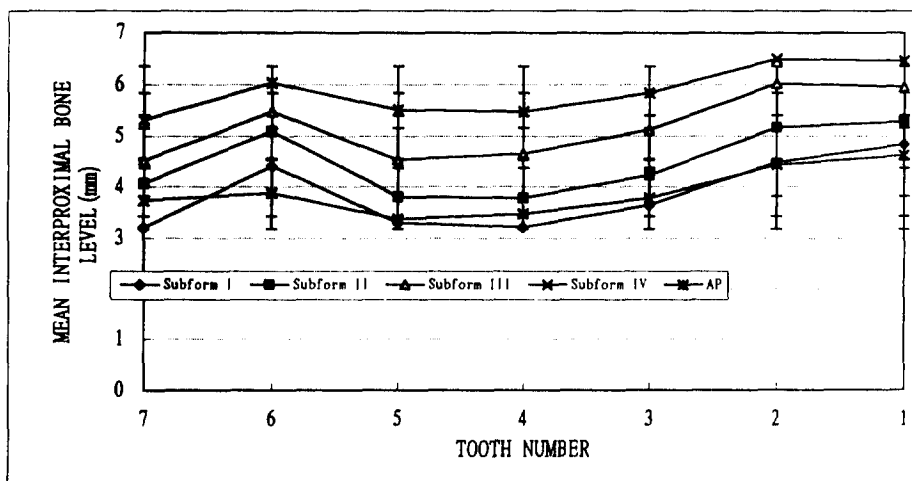


Figure 5. Diagrammatic representation of mean bone levels on the proximal aspects of four representative teeth (selected for calculating radiographic ratios) from four quadrants of all the patients from subforms I (a), II(b), III(c), IV(d), and adult periodontitis group(e), respectively (M or D indicates mesial or distal interproximal surfaces, respectively, and number 3, 4, 5, 6 indicates canines, premolars and 1st molars, respectively)

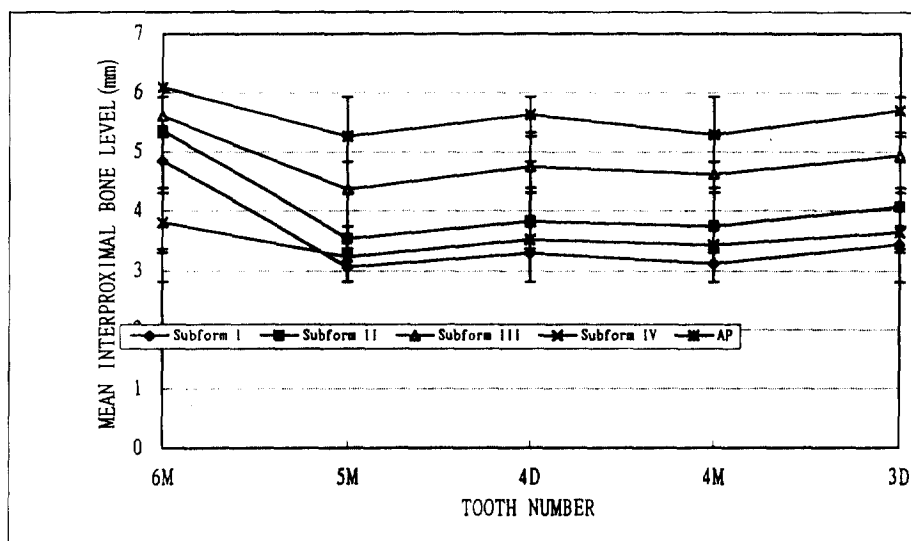


Figure 6. Diagrammatic representation of subform mean values of radiographic interproximal bone levels at a selected sites of 4 representative teeth (which have been used for calculating radiographic ratios)

Table 8. Observed haplotype frequencies in the subform II, III, IV patients and the age-matched control subjects

Haplotypes	Haplotype frequencies			
	subform II n=19	subform III n=15	subform IV* n=24	Control n=50
ag(1,21)	0.4474	0.3571	0.4271	0.5350
axg(1,2,12)	0.2895	0.3214	0.2604	0.1950
ab ³ st(1,13,15,16)	0.0526	0.1786	0.0417	0.1200
afb1b3(1,3,5,13)	0.2105	0.1429	0.2708	0.1500

* significantly different from control group by Chi-square analysis(df=3 $\lambda^2=9.589$ $p<0.05$)

Table 9. IgG subclass titers of G2m(n) positive and negative patients (mean \pm s.d.) of early-onset periodontitis

	G2m(n) + n=21	G2m(n) - n=40
IgG1	413.1 \pm 502.0*	141.6 \pm 284.0
IgG2	614.4 \pm 626.5*	241.3 \pm 247.0
IgG3	67.0 \pm 164.2	82.9 \pm 142.7
IgG4	865.6 \pm 1563.5**	331.0 \pm 324.9

* $p<0.01$, ** $p<0.05$

IV. 총괄 및 고안

본 연구의 목적중 하나는 임상적 표현형에 있어 이질성이 강한 조기발병형 치주염을 본 연구에 고안 사용된 방사선학적 기준으로 보다 더 균질한 소집단으로 재분류하는 것이었다. 이렇게 소집단으로 세분하는 목적은 조기 발병형 치주염의 각 소집단의 상호 진전양상을 추정하고, 소집단별로 측정자료를 이용하여 선명하게 분리시키며¹⁶⁾, 전통적인 분류체계에 의한 질환의 실험실적 연구자료의 해석을 용이케 하며, 질환 소집단간의 상호진전에 있어 어떻게 국소형에서 전반형으로, 또는 급속형으로 진행되는지 여부에 관해 면역학적, 유전학적으로 규명하여¹⁵⁾ 청소년기에 발현하는 독특한 조기발병형 치주염의 원인을 궁극적으로 규명하고 최종적으로 예방하는 데 도움이 되는 자료로 삼고자 함에 있었다⁵⁾.

통상적인 조기발병형 치주염 분류기준에 의한 국소성유년형 치주염의 이환율은 인종별로 많은 차이를 보고하여 유사한 연령층에서 낮게는 0.1%^{61, 62)}에서 높게는 2.4%까지⁶³⁾ 보고하고 있다. 본 연구에서 집계한 이환율은 내원환자에 대한 이환율로서 직접 비교하기는 어렵지만 내원환자의 1%가 넘는 환자가 국소성 유년성 치주염이었고, 남녀 이환비율에 있어 1:2로 성별 차이를 나타낸 바, 다른 연구와⁶³⁾ 유사한 결과를 보여 주었다. 그러나, 이 국소성유년형 치주염의 남녀차이를 유전학적으로 편견이라 주장하는 학자들과는 상이한 결과이나, 본 연구에서는 내원 환자만을 중심으로 한 소집단의 연구이었기 때문에 그 결과의 해석상 한계점이 있었다.

본 연구에서 임상이가 조기발병형 치주염을 임상적으로 진단할 때 일반적으로 방사선학적 정보를 주로 의존하면서 최종 진단과 치료계획 설정 및 예후의 판정을 위해 탐침 부착소실량, 탐침출혈, 화농, 치석의 유무 등에 대한 정보를 얻어내기 때문에 본 연구에서도 방사선학적인 측정치를 소집단간 분류의 주 정보원으로 활용하는 기준을 고안하여 사용하였다. 이로써 소집단 재분류의 기준에 사용된

두 방사선학적 기준치, 즉 치간골 흡수량의 평균치와 인접치아간의 방사선학적 비율의 평균치의 두 지표를 동시에 사용하여 각 소집단간의 차이를 통계적으로 판별해 보았을 때 매우 유의성있게 분류할 수 있었다(표 2와 그림 5, 6).

치간치조골의 흡수량을 중심으로 살펴볼 때 소집단 I, II, III의 경우 제1 대구치와 전치부에서 가장 현저하고 특징적인 골흡수상을 관찰할 수 있었다. 이러한 경향은 급속진행형 치주염 양상으로 분류된 소집단IV와 성인형치주염에 있어서도 분명히 인지할 수 있었다. 치조골 흡수상에 있어 이러한 공통적 편향적인 특성은 조기발병형 치주염의 전통적인 유형이나 본 연구의 소집단을 막론하고 초기 치주질환 이환부위가 공통적으로 제1대구치와 전치부위일 것으로 추정할 만한 방사선학적 자료를 제시하고 있다. 여러 학자들도 유년기에 발현하는 국소형 치주염은 전반형과 독립적인 것이라기보다 연령 증가나 질환의 시간적인 경과에 따르는 연속적인 현상으로 이해해야 한다는 점을 가족간의 연구나 증령적 연구, 그리고 미생물 및 면역학적 연구를 통해서 주장하고 있다^{4, 37, 38)}. 따라서 조기에 이환된 치주염은 모두 제일 먼저 맹출하는 제1대구치와 전치에서 시발하고 서로 다른 속도와 범위로 인접치아로 확산된다고 할 수 있지만 미생물학적, 면역학적, 유전학적 및 환경적 요인에 의해 여러가지 형태로 발현된다고 사료된다. 본 연구에서도 이러한 소집단간 공통적 성향은 뚜렷하게 관찰될 수 있었고, 3가지 연령군으로 구분해서 살펴본 치간골 흡수량과 방사선학적 비율도 연령이 증가함에 따라 각각 흡수량 증가와 비율감소를 나타냈던 점으로 보아 국소형 소집단과 전반형 소집단간에는 연속성이 있을 것으로 강하게 시사하였다.

전술한 소집단간의 진행상 연속성이 소집단간의 환자의 면역 및 면역유전학적 조절인자와 어떠한 연관성이 있는지 규명해 보기 위하여 2차적으로 각 소집단별 환자를 선정하였다. 조기발병형 치주염과 원인균으로 밀접히 관련된 치주세균의 하나인 *Porphyromonas gingivalis*

(Pg) 381에 대한 소집단별 환자의 혈청항체 역가를 전 IgG역가 및 IgG subclass별 역가를 산정하여 본 결과, 소집단중 II, III, IV에서 점진적으로 IgG2의 역가가 현저하게 상승되는 경향을 보여 줌으로써 국소형에서 전반형으로 급속히 진행되는 데 있어서 이 세균성 carbohydrate antigen의 중요성과^{29, 30, 39, 56, 57, 58}) 이에 대한 IgG2 subclass의 역가가 일종의 modulating 역할을 담당하는 것으로 생각되었다. 이는 IgG2 subclass의 기능적 특성인 낮은 avidity와³⁰) 약한 보체활성능력으로 인해 이 세균을 국소형 발현초기에 효과적으로 제거하는 데 실패함과 동시에 질환이 완만하게 또는 상황에 따라서는 급속하게 전반형으로 진전하는 데 관련이 있는 것으로 생각할 수 있었다^{5, 36}). 조기발병형 치주염에서의 Pg나 Aa에 대한 IgG2의 역할에 대해서는 다른 학자들도 동일한 견해를 보이고 있다.^{32, 33, 34}). 한편 IgG3 subclass의 경우 소집단 I과 IV간에 유의성있는 차이를 보여 줌으로써 국소형과 급속전반형간의 특징적인 대조를 이루는 IgG subclass로 추측해 볼 수는 있으나, 본 연구를 통해 어떤 단정적인 결론에 이르지 못했다. 다른 IgG subclass의 역가에 있어서는 소집단간 유의성있는 차이를 관찰할 수 없었다. 다만 IgG 총량에 있어 소집단 I, III과 소집단 II, IV 간에 유의성있는 차이를 보였으나 해석상 어떠한 결론에 도달할 수는 없었다.

학자들은 조기발병형 치주염중에서 국소성 유년형 치주염이나 급속진행형 치주염의 경우 유전적 소인과 관련된 가족력을 보고하고 있다. 유전적인 소인에는 다양한 종류의 인자들이 제시될 수 있으나^{8, 11}), 그 중에서 급속진행형 치주염 환자에서 제시되는 유전적 소인으로는 세균성 항원(특히 탄수화물성)에 대한 IgG2 subclass의 반응성을 조절하는 면역유전학적 지표인 IgG 이인자형 지표(Gm)를 들 수 있다⁹). 이 지표들은 본 연구에서 사용한 항혈청응집반응을 이용해서 판정할 수 있는데⁴⁰), 환자 개체별로 양성반응을 보인 각 지표들을 토대로 Gm haplotype분석과 그 빈도를 판정한 결과 소집단 IV에서만 유의성있는 차이를 보였다(표 8). 이로써 임상적으로나 항체역가를 중심으로

본 면역학적인 측면에서 소집단간의 연속성을 시사하고 있음에도 불구하고 전형적인 급속진행형치주염의 특징을 나타내는 소집단 IV의 경우에 한해서는 유전학적인 소인을 강하게 시사하고 있음을 알 수 있었다^{8, 9, 10, 60}). 아직 치주질환을 중심으로 한 유사한 연구보고는 없으나 몇 가지의 전신질환의 유전적 소인에 대한 연구들에서도 Gm haplotype의 출현빈도 차이를 보고하고 있어서^{41, 42, 43, 44}) 향후 이 분야에 대한 연구가 좀 더 구체적으로 진행되어야 할 것으로 생각된다. 특히 면역글로블린 gene의 완전한 sequence가 밝혀져 있기 때문에, 치주질환자들의 혈액을 소량 채취하여 PCR 기법을 이용하여 유전자를 증폭한 후 개발한 표지자로 제한절편장 다변화를 관찰할 수 있는 연구가 향후 바람직할 것이다.

본 연구에서도 다른 연구결과들과 유사하게 G2m(n) 양성을 보이는 환자들에서 소집단에 관계없이 전반적으로 Pg에 대한 IgG2 subclass가 유의성있게 높았다. 이는 IgG2의 세균 항원에 대한 역가가 면역유전학적 지표 G2m(n)의 통제하에 있음을 입증하고 있다. 비록 통계학적으로 유의성있는 차이는 없었으나, G2m(n)의 출현빈도가 높았던 소집단 IV에서 소집단 II, III에 비해 상당히 높게 나타났던 것으로 보아(표 6), 면역학적으로나 면역유전학적으로 소집단 IV로의 진전은 IgG2 역가증가와 밀접하게 관련이 있는 것으로 생각된다. 학자들의 연구에 의하면 혈액내의 각 IgG subclass의 양이 정상치에 도달하는 연령은 다소 차이가 있으나, 혈중 농도에 있어 대개 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 순으로 나타나고^{48, 49}) 이는 동시에 Gm marker의 통제하에 있음을 알 수 있다^{40, 49, 50, 51, 54}). 다른 질환에 있어서도 세균항원에 대한 IgG2 역가는 환자의 G2m(n)에 대한 유전학적 지표유무에 밀접하게 관련된다고 보고하고 있다^{47, 53}).

흥미로운 것은 G2m(n) 양성환자들에 있어 IgG2 subclass 뿐만 아니라 IgG4 subclass 역가도 유의성있게 상승되었다는 사실이다(표 9). 이러한 결과의 원인은 다음 두 가지로 추측된다. 그 한가지 이유는 이 항원들에 대한

단일 클론성 항체연구에서 밝혀졌던 바 IgG2b와 IgG4는 서로 유사한 화학구조를 가지고 있기 때문이라고 할 수 있다^{46, 52, 53}). 다른 한 이유는 Aalberse 등이⁴⁵ 지적한 바와 같이 단백질성 세균항원의 자극이 장기적으로 지속될 때 통상적으로 IgG1 subclass의 반응이 우세하다가 점차 IgG4 subclass의 반응으로 전환되기 때문이라 할 수 있다. 본 연구에서도 IgG1 역가의 IgG4 역가에 대한 상대적 비율이 소집단 II, III, IV로 진전됨에 따라 점차 작아지고 동시에 연령이 증가함에 따라서 작아졌다(표 7). 이는 질환의 진전이나 연령의 증가에 따른 세균성 항원의 장기 자극에 의한 IgG subclass의 전환이 치주 질환에서도 나타날 수 있음을 입증하는 결과였다. IgG4 subclass 역가가 상승된 정확한 원인을 규명하기 위해서는 혈청을 이용한 Immunoblot 연구를 통해 면역우세항원을 검증하는 것이 필요하기에 본 실험실에서 이에 대한 연구가 진행중이다.

국소형인 소집단 I, II에서 질환초기(평균치간골 흡수도 5mm이하)에 질환의 활성을 띄는 진전형(Ratio \geq 1.5)과 비진전형(Ratio $<$ 1.5)으로 대별해 보았을 때 진전형에서 Pg에 대한 전 IgG subclass가 공히 상승하였다.(그림4). 이러한 결과는 소집단 II, III, IV에서 질환이 점진적인 확산형으로 발전됨과 관련하여 Pg에 대한 IgG2가 증가되는 경향이 나타나는 것과는 대조적인 양상을 나타냈다. Aa에 대한 IgG2 역가상승은 조기발병형치주염을 국소형으로 제한하게 하는 역할을 하는 한편⁶⁰ Pg에 대한 IgG2 역가상승은 급속진행형 치주염으로의 진전과 깊은 관련이 있는 것으로 보는 견해³³) 반해 본 연구의 결과는 국소성 유년형 치주염이 진전에 Pg에 대한 전체 IgG 전 subclass 역가 상승이 긴밀하게 관련되어 나타났던 점이 흥미로웠다. 전술한 Schenkein⁶⁰의 연구는 국소성 유년성치주염의 국소활성(진전) 여부에 관계없이 이 질환 자체의 표현형에 초점을 맞춘 연구였기 때문에 국소성 유년성 치주염의 초기 진전은 Aa에 대한 IgG2 역가보다 오히려 Pg에 대한 IgG subclass의 역가가 더 긴밀한 관련이 있는 것으로 추정된다.

조기발병형치주염(EOP)을 가진 542명을 본 연구에서 고안한 새로운 방사선학적 분류기준을 이용하여 균질한 표현형 소집단으로 재분류하고 각 소집단별 환자의 치주세균 *P. gingivalis*에 대한 IgG subclass의 역가와 환자별 Ig allotype marker(Genetic marker typing : Gm)를 판별함으로써, EOP의 소집단간 임상적 발현과 진행에 관련된 면역학적 및 면역유전학적 지표를 규명하고자 본 연구를 시행하였다. 평균 치간골 흡수량(BL)과 방사선학적 비율(Ratio)로 구성되는 두 방사선학적 측정 지표를 동시에 비교할 경우에 조기발병형 치주염은 4개의 균질한 소집단으로 구분되었으며($p < 0.001$ by MANOVA test) 이들 소집단들은 성인형 치주염과도 현저히 다른 양상을 보였다. 초기의 국소형 치주염이 국한적으로 진전할 경우 *P. gingivalis* 381에 대한 IgG subclass가 모두 현저히 증가되었으나, Immunoglobulin allotype의 특정한 genetic marker(Gm type)와는 무관하였다. 한편 국소형을 제외한 나머지 소집단에서는(소집단 II, III, IV) 질환의 확산적 진전과 함께 통계적으로는 유의하지 않으나 IgG2 및 IgG4 subclass의 역가가 증가하는 경향을 보였고, 특히 소집단 IV에 있어서는 immunoglobulin allotype의 genetic marker인 G2m(n) 양성환자의 출현 빈도가 동일연령군에 비해 유의성있게 높았다($p < 0.05$). 동시에 G2m(n) 양성환자의 IgG2와 IgG4의 평균치는 전 소집단을 통하여 현저히 높았다.(각각 $p < 0.01$, $p < 0.05$)

본 연구에서 조기발병형 치주염은 방사선학적인 지표를 이용하여 균질한 소집단으로 분류될 수 있음을 입증되었고, 이 소집단의 임상적인 발현과 치주세균 *P.gingivalis*에 대한 IgG subclass 역가 상승과 밀접한 관련이 있으며 이 역가는 또한 IgG의 genetic marker의 통제 하에 있음을 알 수 있었다. 특히 급속진행형 치주염의 속성을 나타내는 소집단 IV에서는 면역유전학적인 지표의 출현빈도가 현저히 높았던 것으로 미루어 보아 이 질환의 유전적인 소인을 강하게 시사하였다.

참고문헌

1. Early Onset Periodontitis : Glossary of Periodontal Terms, 38p, American Academy of periodontology, 1992.
2. Ranney, R.R. : Classification of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2 : 13-25, 1993
3. Moore, W.E.C, Holdeman, L.V., Smibert R. M., Hash, D.E., Brumeister, J.A. and Ranney, R.R. : Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans. *Infect. and Immun.*, 39 : 1137-1148, 1983.
4. Vincent, J.W., et al. : Reaction of human sera from juvenile periodontitis, rapidly progressive periodontitis and adult periodontitis patients with selected periodontal pathogens. *J. Periodontol.*, 56 : 464-469, 1985.
5. Page, R.C. : The humoral response in patients with periodontitis ; effects of treatment and prospects for a vaccine. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 15 : 5666-5671, 1994.
6. Ebersole, J.L. : Systemic humoral responses in periodontal disease. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 1 : 238-331, 1990.
7. Ranney, R.R. : Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal disease ; An assessment. *J. Periodont. Res.*, 26 : 243-254, 1991.
8. Hart, T.C. : Genetic considerations of risk in human periodontal disease., *Cur. Opinions. Periodontol.*, 3-11, 1994.
9. Michalowicz, B.C. : Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 65 : 479-488, 1994.
10. Sofaer, J.A. : Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 17 : 401-408, 1994.
11. Schenkein, J.A. and van Dyke, T. : Early-onset periodontitis : systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontology* 2000, 6 : 7-25, 1994.
12. Boughman, J.A. et al. : Problems of genetic testing in early onset periodontitis. *J. Periodontol.*, 59 : 332-337, 1988.
13. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Smith, G.L. F. and Dzink, D.L. : Difficulties encountered in the search for etiologic agents of destructive periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 14 : 588-593, 1987.
14. Ranney, R.R. : Diagnosis of periodontal disease. *Adv. Dent. Res.*, 5 : 21-36, 1991.
15. Discussion Section I. In : Nevins, M., Becker, W., Kornman, K. eds. *Proceedings of The World Workshop in Clinical Periodontics*. Chicago : AAP, I-23-I-32, 1989.
16. Potter, R.H. : Etiology of periodontitis : The heterogeneity paradigm. *J. Periodontol.*, 60 : 593-597, 1989.
17. Potter, R.H. : Genetic studies of juvenile periodontitis. *J. Dent. Res.*, 69 : 94-95, 1990.
18. Sjostrom, K., et al. : Opsonic antibody activity against actinobacillus actinomycetemcomitans in patients with rapidly progressive periodontitis. *Infect. and immun.*, 60 : 4819-4825, 1992.
19. Ranney, R.R., et al. : Relationship between attachment loss and precipitating serum antibody to actinobacillus actinomycetemcomitans in adolescents and young adults having severe periodontal destruction. *J. Periodontol.*, 53 : 1-7, 1982.
20. Gunsolley, J.G., Brumeister, J.A., Tew, J.G., Best, A.M. and Ranney, R.R. : Relationship of serum antibody to attachment level patterns in young adults with juvenile periodontitis or generalized severe periodontitis. *J. Periodontol.*, 58 : 314-320, 1987.
21. Lu, H., Wang, M., Gunsolley J.C., Schenkein, H.A. and Tew, J.G. : Serum Immunoglobulin G subclass concentrations in

- periodontally healthy and diseased individuals. *Infect. and Immun.*, 62 : 1677–1682,1994.
22. Wilson, M.E., Bronson, P.M. and Hamilton, R.G. : Immunoglobulin G2 antibodies promote neutrophil killing of actinobacillus actinomycetemcomitans. *Infect. and Immun.*, 63 : 1070–1075,1995.
 23. Watanabe, H., Marsh, P.D. and Ivanyi, L. : Antigens of actinobacillus actinomycetemcomitans identified by immunoblotting with sera from patients with localized human juvenile periodontitis and generalized severe periodontitis. *Archs. Oral Biol.*, 34 : 649–656,1989.
 24. Wilson, M.E. : IgG antibody response of localized juvenile periodontitis patients to the 29 kilodalton outer membrane protein of actinobacillus actinomycetemcomitans. *J. Periodontol.*, 62 : 211–218,1991.
 25. Sim, T.J., Moncla, B.J., Darveau, R.P. and Page, R.C. : Antigens of actinobacillus actinomycetemcomitans recognized by patients with juvenile periodontitis and periodontally normal subjects. *Infect. and Immun.*, 59 : 913–924,1991.
 26. Califano, J.V., Schenkein, H.A. and Tew, J.G. : Immunodominant antigen of actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 in high-responder patients. *Infect. and Immun.*, 57 : 1582–1589,1989.
 27. Wilson, M.E. and Hamilton, R.G. : Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis patients to actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 lipopolysaccharide. *Infect. and Immun.*, 60 : 1806–1812, 1992.
 28. Califano, J.V., Schenkein, H.A. and Tew, J.G. : Immunodominant antigens of actinobacillus actinomycetemcomitans serotypes a and c in high-responder patients. *Oral Microbiol. Immunol.*, 6 : 228–235, 1991.
 29. Wilson, M.E. and Hamilton, R.G. : Immunoglobulin G subclass response of juvenile periodontitis subjects to principal outer membrane proteins of actinobacillus actinomycetemcomitans. *Infect. and Immun.*, 63 : 1062–1069,1995.
 30. Lu, H., Califano, J.V., Schenkein, H.A. and Tew, J.G. : Immunoglobulin class and subclass distribution of antibodies reactive with the immunodominant antigen of actinobacillus actinomycetemcomitans serotype b. *Infect. and Immun.*, 61 : 2400–2407,1993
 31. White, P.A., et al. : Characterization of an antiproliferative surface-associated protein from actinobacillus actinomycetemcomitans which can be neutralized by sera from a proportion of patients with localized juvenile periodontitis. *Infect. and Immun.*, 63 : 2612–2618,1995.
 32. Chen, H.A. et al. : Humoral immune responses to Porphyromonas gingivalis before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients. *J. Periodontol.*, 62 : 781–791,1991.
 33. Whitney, C., et al. : Serum immunoglobulin G antibody to Porphyromonas gingivalis in rapid progressive periodontitis ; Titer, avidity, and subclass distribution. *Infect. & Immun.*, 60 : 2194–2200,1992.
 34. Johnson, V. et al. : Effects of treatment on antibody titer to Porphyromonas gingivalis in gingival crevicular fluid of patients with rapidly progressive periodontitis. *J. Periodontol.*, 64 : 559–565,1993.
 35. Astemborski, J.A., et al. : Clinical and laboratory characterization of early onset periodontitis. *J. Periodontol.*, 60 : 557–563,1989.
 36. Ogawa, A., Kusumoto, Y., Hamada, S., Mcghee, J.R. and Kiyono, H. : Bacteroides gi-

- ngivalis-specific serum IgG and IgA subclass antibodies in periodontal diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 82 : 318–325,1990.
37. Ant, J. et al. : Serum IgG subclass response to *Bacteroides gingivalis* in rapidly progressive periodontitis. *J. Dent. Res.* 70 : 584(Abst. # 2546),1991.
 38. Koh, H. et al. : Serum IgG subclass response to *actinobacillus actinomycetemcomitans* in rapidly progressive periodontitis. *J. Dent. Res.* 70 : 584(Abst. # 2545),1991.
 39. Hammarstrom. L. and Smith, C.I.E. : IgG subclass in bacterial infection. In Derby S.F.eds. *Basic and clinical aspects of IgG subclass. Monographs in allergy. Vol 19, Basel ; Karger : 122–133,1986.*
 40. van Loghem, E. : Allotypic markers. In Derby S.F.eds. *Basic and clinical aspects of IgG subclass. Monographs in allergy. Vol 19, Basel ; Karger : 40–51,1986.*
 41. Nakao, Y. et al. : IgG heavy chain allotype (Gm), in autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 42 : 20–26,1980.
 42. Nakao, Y. et al. : Gm allotypes in myasthenia gravis. *Lancet*, 677–680,1980.
 43. Nakao, Y. et al. : IgG heavy chain (Gm) allotypes and immune response to insulin-requiring diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.*, 304 : 407–409,1981.
 44. Nakao, Y. et al. : IgG heavy chain allotype (Gm), a genetic marker for human chromosome 14q32, and haematopoietic malignancies. *Clin. exp. Immunol.*, 56 : 628–636,1984.
 45. Aalberse, R.C., van der Gaag, R. and van Leeuwen, J. : Serologic aspects of IgG4 antibodies ; I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J. Immunol.*, 130 : 722–726,1983.
 46. Walker, M.R., Bird, P. et al : Immunogenic and antigenic epitopes of immunoglobulins : XIV. Antigenic variants of IgG4 proteins revealed with monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 57 : 25–28,1986.
 47. van der Giessen, M. et al. : Qualitative and quantitative studies on IgG2 globulins in individual human sera with an antiserum capable of differentiating between Gm(n+) and Gm(n-) proteins. *Clin. Exp. Immunol.*, 14 : 127-139,1973.
 48. Van der Giessen, M. et al. : Quantification of IgG subclass in sera of normal adults and healthy children between 4 and 12 years of age. *Clin. Exp. Immunol.*, 21 : 501–509,1975.
 49. Morell, A. et al. : Correlations between the concentrations of the four subclasses of IgG and Gm allotypes in normal human sera. *J. Immunol.*, 108 : 195–205,1972.
 50. Slack, J.H. : Strain-dependent IgG subclass response patterns. *J. Immunol.*, 139 : 3734–3738,1987.
 51. Yount, E.J., Dormer, M.M., Kunkel, H.G. and Kabat, E.A. : Studies on human antibodies ; VI. Selective variations in subgroup composition and genetic markers. *J. Exp. Med.*, 127 : 633–646,1986.
 52. Steinberg, A.G., Morrell, A. Skvaril, F. and van loghem E. : The effect of Gm(23) on the concentration of IgG2 and IgG4 in normal human serum. *J. Immunol.*, 110 : 1642–1646,1973.
 53. Granoff. D.M., Saurez, B.K. Pandey, J.P. and Shackelford, P.G. : Genes associated with the G2m(23) immunoglobulin allotype regulate the IgG subclass responses to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. *J. Infect. Dis.*, 157 : 1142–1149,1988.
 54. van Loghem, E. : The immunoglobulin genes : Genetics, biological and clinical significance. *Clinics in Immunology and Allergy*, 4 : 607–622,1984.
 55. Ambrosino, D.M. et al : Correlationship

- between G2m(n) Immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J. Clin. Invest.*, 75 : 1935–1942, 1985.
56. Schifferle, R.E., Wilson, M.E., Levine, M.J. and Genco, R.J. : Activation of serum complement by polysaccharide-containing antigen of porphyromonas gingivalis. *J. Periodont. Res.* 28 : 248–254,1993.
 57. Schifferle, R.E., Genco, R.J. and Levine, M.J. : Modification of external porphyromonas gingivalis murine infection by immunization with a polysaccharide-protein conjugate, *Oral Microbiol. Immunol.*, 8 : 266–271,1993.
 58. Schifferle, R.E. : Bacterial polysaccharide as microbial virulence factors. In Genco, R. eds. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. Washington DC ; American society for microbiology press, 83–92, 1994.
 59. Jefferis, R. et al. : Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG subclass : results of an IUIS/WHO collaborative study. *Immunol. Lett.*, 10 : 223–252,1985.
 60. Schenkein, H.A. : Genetics of early-onset periodontal disease. In Genco, R. eds. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. Washington DC. American society for microbiology press, 373–386,1994.
 61. Saxby, M. : Prevalence of juvenile periodontitis in a british school population. *J. Commun. Dent. and Oral Epidem.*, 12 : 185–187,1984.
 62. Saxen, L : Juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 7 : 1–19,1980.
 63. Barnett, N.L., Baker, R.L. and Jancey, J.M. : The prevalence of juvenile periodontitis in a dental school patient population. *J. Dent. Res.*, 61 : 391–392,1982.

CLINICAL AND IMMUNOGENETIC STUDY ON THE EARLY-ONSET PERIODONTITIS

Jun-Hong Kim · Sung-Jo Kim · Jeom-Il Choi

Department of Periodontology, College of Dentistry, Pusan National University

542 periodontal patients having early-onset periodontitis(EOP) have been reclassified into a more homogeneous phenotypic subsets by newly revised radiographic criteria. Representative patients of each EOP subform have been examined of serum IgG subclass antibodies against periodontopathic bacteria, *Porphyromonas gingivalis*(Pg) 381 and of genetic markers for IgG allotypes to clarify the relationship between these parameters and phenotype expression of each subform.

The early-onset periodontitis could be reclassified by the radiographic parameters combining the mean interproximal alveolar bone loss(BL) and the radiographic ratio(between 1st molars and the adjacent teeth : Ratio) with statistical significance($p < 0.001$ by MANOVA). Moreover these EOP subforms could clearly be delineated from adult periodontitis.

Of subform I and II(localized-type EOP) patients with minimal mean bone loss($BL < 5.0$), patients demonstrating disease activities in localized areas($Ratio \geq 1.5$) showed the elevated responses in all the IgG subclasses against Pg compared with those of patients without disease activity($Ratio < 1.5$).

There were gradual increase in the IgG2 and IgG4 titers against Pg as the disease developed into the generalized forms suggesting the possible role of these antibodies in modulating the phenotype expression. The genetic marker study for IgG allotype revealed that mean IgG2 and IgG4 subclass titers were significantly higher($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively) in patients who were positive for G2m(n). This indicated that IgG subclass responsiveness against the bacterial antigens are under the immunogenetic control. The observed frequencies of G2m(n) were significantly higher($p < 0.05$) in subform IV patients who had the characteristic features of classical rapidly progressing periodontitis indicating the possible genetic predisposition in these patients.

keywords : early-onset periodontitis(EOP), IgG subclass, *Porphyromonas gingivalis*, Gm types, immunogenetics