

흡연과 치과질환

이화여자대학교 의과대학 치과학교실

조교수 노 준

I. 서론

흡연은 인체에 다양한 전신적, 국소적 질환을 유발할 수 있는 위험 요소(risk factor)이다.

본 내용은 흡연으로 인해 인체내로 유입되는 해로운 성분과 이로 인해 유발될 수 있는 전신적 및 국소적 질환에 대하여 알아보고 특히 흡연이 구강 건강에 미치는 영향에 대해서는 그 동안의 연구 동향을 임상역학적, 세균학적, 면역학적 및 분자 생물학적 연구로 구분하여 살펴보고, 흡연에 의한 구강내 질환 발생 및 치유 과정의 지연 등에 관련된 작용 기전을 알아봄으로써, 과거 및 현재의 연구경향에 대한 이해는 물론 앞으로의 지속적인 연구를 위해 고려되어야 하는 사항들을 제시해 보고자 한다.

II. 본론

1. 흡연의 전신적 및 국소적 영향

흡연이 주 원인 요소로 작용하는 대표적인 전신 질환으로는 폐암(lung cancer)이나 심혈관계 질환(cardiovascular disease)이 있다. 흡연으로 인해 발생되는 nicotine과 일산화탄소는 특히 심혈관계 질환에 많은 영향을 주는데, nicotine은 심근수축으로 인한 심박동 및 혈압의 상승이나, 심실 부정맥(ventricular arrhy-

themia)과 심근 경색(myocardial infarction)을 일으킬 수 있는 catecholamin과 cortisol의 생성을 자극할 수 있다. 일산화탄소는 혈색소(hemoglobin)와 부착하므로써, 심근의 산소 요구량을 증가시켜 심근 저산소증(myocardial hypoxia)을 유발할 수 있다. 흡연에 의해서 유입되는 hydrogen cyanide는 체내에서 대사되어 thiocyanate로 바뀌면서 축적되어 세포호흡을 억제시키므로써 세포독성(cytotoxicity)을 나타낸다¹⁾. 흡연은 동맥 경화증(atherosclerosis)이나 폐 경화증(lung sclerosis)과 같은 섬유화 현상(fibrosis phenomena)을 초래할 수 있으며²⁾, lung carcinoid tumor cell line의 현저한 세포분열효과(mitogenic effect)에 미치는 영향은 여러 임상적 측면에서 보고되어 왔다³⁾. 이와 같은 효과로 COPD(chronic obstructive pulmonary disease)나 폐암과 같은 치명적인 질환을 유발할 수 있음은 물론 국소적인 영향으로는 피부의 full thickness graft 와 flap의 괴사(necrosis)에 대한 연구에서 흡연자가 비흡연자에 비해 괴사면적이 3배이상 나타남을 보고하였고⁴⁾, 십이지장 궤양의 치유에 대한 연구에서도 흡연자가 궤양의 크기나 치유기간에서 더 나쁜 예후를 나타내었으며⁵⁾, 자궁경부암에 대한 연구에서도 흡연이 충분한 위험요소로 간주되고 있다⁶⁾.

2. 흡연이 구강에 미치는 영향

흡연의 결과로 생겨나는 산물은 우선적으로 구강을 통해 호흡기, 순환기로 흡수되며 이 중에서도 대표적인 nicotine은 구강점막 및 호흡기를 통해 우선적으로 체내

* "이 연구는 1996학년도 이화여자대학교 교내연구비 지원에 의한 연구임"



로 흡수된다.

흡연이 구강내 미치는 영향은 직접적인 연조직 질환의 유발이나 경조직에 미치는 직간접적인 영향은 물론 구강내 질환의 치유과정에 대한 지연 등으로 나타나는데, 니코틴성 구내염(stomatitis nicotina)이나 Actinic cheilitis는 흡연에 의해 직접적으로 유발되는 연조직 질환으로 조직학적으로 흡연의 독성이나 자극으로 인한 과각화증(hyperkeratosis)과 염증세포침윤 등을 보인다⁷⁾. 흡연과 치조골 상태와의 연관성을 본 연구에서 흡연자의 치조골 상태가 비흡연자에 비해 좋지 못함을 보고하였으며⁸⁾, 비 외과적 또는 외과적 치주치료 후 치주낭 깊이의 치유변화를 본 결과 흡연자에서 더 나쁜 예후를 보여주었다^{10,11)}. Meeghan등¹²⁾은 발치와(extraction socket)의 치유에 흡연의 부정적인 효과를 보고하였으며, 치주낭 깊이, furcation involvement 및 치아 동요도(tooth mobility)등에 대한 연구에서도 흡연이 미치는 부정적인 영향에 대한 역학적 연구들이 보고되고있다^{13,14)}. 최근 많이 시술되고 있는 치과적 메식물(dental implant)에 대한 연구에서도 시술후 예후에 대한 평가시 실패율(failure rate)이 흡연자에서 더 높게 나타남을 보여주고 있다¹⁵⁾.

(1) 연구동향

흡연 또는 nicotine과 치과질환의 연관성에 대한 연구는 임상 역학적(clinical and epidemiological), 세균학적(bacteriological), 면역학적(immunological) 및 분자생물학적 연구(molecular biological)로 나누어 알아보고자 한다.

1) 임상 역학적 연구

임상 역학적 연구로는 1940년대 Pindborg등^{16,17)}이 괴사성 궤양성 치은염(necrotizing ulcerative gingivitis)과 흡연과의 연관성을 보고한 이후, 50년대 Kowalsk¹⁸⁾는 비흡연자가 치은상부 치석 침착이 더 많음을 보고하였으며, Aron등¹⁹⁾은 치은염과 흡연이 연관성을 갖는다고 보고하면서, 흡연 남자군에서 치조골 상실이 더 많이 되어있음을 보여준 반면, Ludwick등²⁰⁾은 흡연과 치은염의 연관성을 찾아볼 수 없다고 보고하였다. 60년대 들어

Brandtzaeg와 Jamison²¹⁾은 Russell's periodontal index(PI) score를 이용하여, Solomone등²²⁾은 치은 퇴축(gingival recession)과 치조골 흡수정도를 평가하는 방법으로, Summers와 Oberman²³⁾은 PDI(Ramfjord's periodontal index)를 이용하여, 흡연자에서 더 높은 치주질환을 갖고 있음을 보고하였다. 70년대에는 Alexander²⁴⁾가 비흡연자의 구강청결상태가 흡연자에 비해 더 양호함을 보고하였으며, Sheihan, Kristofferson과 Preber^{25,26,27)}등은 같은 구강위생 상태를 갖는 조건하에서는 흡연이 치주질환에 큰 영향이 없다는데 의견을 같이 하였다.

80년대 이후 Preber등²⁸⁾은 구강위생 및 치태상수(plaque index)의 비교연구에서 흡연자가 불량한 상태를 보이지만, 치주낭 깊이나 치조골 상실정도에는 차이가 없다고 보고하였다. 또한, Bergstrom등²⁹⁾은 쌍둥이형제에 대한 비교연구에서 장기간 흡연한 대상이 더 많은 치조골 및 치아의 상실을 나타냄을 보고하였다.

위와 같은 연구들은 흡연이 치주질환에 미치는 영향을 치주 건강상태나 지수 등을 이용한 직접적인 관계로 혹은 구강위생 상태의 차이를 측정하므로써 발생하는 간접적인 관계를 보기 위해 시도된 연구들로서 연구방법이나 결과의 일관성을 비교 종합하기는 어렵지만, 대부분의 연구 결과를 볼 때 흡연이 치주질환에 영향을 미치는 것으로 생각할 수 있다^{14,30)}.

2) 세균학적 연구

세균학적 연구는 흡연이 주로 영향을 미치는 치주질환에 대하여 흡연으로 유발되는 구강내 환경의 변화가 세균분포경향이나 독성에 미칠 수 있는 영향에 관심을 두었으며 이에 대한 몇가지 연구를 정리해 보면 흡연이 구강내 혐기성 조건(anaerobic condition)을 증가시킬 수 있다는 가정 하에 시행된 임상연구에서는 흡연자와 비흡연자 사이의 호기성 및 혐기성 세균의 분포비율에 중요한 차이를 보이진 않았다^{31,32)}. 이는 다양한 세균과 흡연 외에 다른 요소가 관여됨을 체내 방어작용과 연관하여 고려해 볼 수도 있겠다. In Vitro 연구에서는 여러 종류의 구강 및 인두부위에서 상주하는 세균을 담배연기에 노출시켰을 때 대부분 세균에서 흡연의 독성에 의해 수적인 감소를 보였으나 이러한 독성 반응 가운데서



도 그람 음성(gram negative)균이 그람 양성(gram-positive)균보다 더 높은 생존율을 보여 주었다^{32,33,34}. 대체적으로 흡연에 의한 환경변화로 나타나는 구강내 세균 분포의 변화보다는 면역반응의 변화로 나타나는 이차적인 구강내 세균분포의 변화라고 볼수 있겠다.

3) 면역학적 연구

면역학적 연구에서는 흡연이 구강내 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)의 기능 및 타액내 면역항체와 혈장내 면역항체(serum antibody)등의 기능억제나 감소로 인한 숙주방어반응(host's defense response)의 저하를 가져올 수 있음을 보고하고 있다. 식 작용(phagocytosis)은 병원균에 대한 체내방어작용의 결정적인 과정으로 다형핵 백혈구가 주로 이러한 기능을 수행하게된다. Macfarlane등³⁵은 말초혈관의 다형핵 백혈구 기능장애와 난치성 치주염(refractory periodontitis)이 연관성을 갖고 있으며, 흡연이 이에 관여됨을 보고하였다. Kenney등³⁶은 흡연자에서 다형핵 백혈구의 기능 감소 즉 식 작용의 저하로 치은 세균(gingival microflora)의 침입 기회를 증가시킨다고 하였으며, Kraal등³⁷은 beagle dog을 대상으로 흡연성분이 함유된 용액을 이용하여 치아주위의 치은으로부터 다형핵백혈구의 이동을 연구한 결과 *in vivo*나 *in vitro*에서 흡연성분용액에 의해 다형핵 백혈구의 이동(migration)이 감소 또는 억제됨을 알 수 있었으나, 흡연자와 비흡연자의 타액이나 혈장에 의한 다형핵 백혈구의 화학주성 반응(chemotactic response)을 본 연구에서는 세포의 이동능력이나 이러한 이동을 자극할 수 있는 타액이나 혈장의 능력에 흡연이 아무런 영향을 미치지 않는다고 보고하면서, 실험조건이나 방법의 차이에 의해 다른 결과가 나올 수 있음을 시사하였다³⁸.

흡연은 종양세포나 바이러스에 감염된 세포에 대한 세포 면역반응(cellular immune response)의 주역인 NK(natural killer)세포의 목표세포(target cell)에 대한 세포 독성능력에는 영향을 주지는 않지만, 신생종양세포나 NK-resistant 세포들을 제거하는 능력을 가진 LAK(lymphokine-activated killers)세포의 세포독성과 DNA합성을 억제하므로써, 흡연과 관련된 악성종양의 유발이 가능하다고 보고하고 있다³⁹. 최근 연구에서

nicotine은 호중구(neutrophil)와 단핵세포(monocyte)의 과산화물(superoxide)의 생성을 억제하므로써 *Actinomyces naeslundii*, *actinomycetemcomitans* 및 *Fusobacterium nucleatum*과 같은 호기성균의 항균작용을 저하시켜 구강내 미생물 생태계의 변화에 의한 질환과의 연관성을 보고한바 있다⁴⁰.

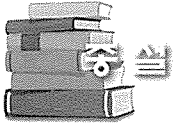
4) 분자 생물학적 연구

최근 분자생물학의 발전과 함께 nicotine과 구강내 질환의 관계에대한 연구도 이러한 측면에서 보고되고 있다.

Peacock등⁴¹은 nicotine이 치은 섬유아세포의 치아 부착성(attachment)과 세포 재생성(reproduction)을 증가 또는 촉진시킨다고 보고하였으며, Tipton등⁴²은 nicotine이 치은 섬유아 세포의 성장은 물론 fibronectin과 collagen의 생성을 억제하는 반면 collagen의 파괴를 촉진하므로써 흡연과 관련된 치주질환에서 nicotine의 역할을 연구한 바 있다.

(2) 작용기전

흡연 또는 nicotine이 체내 여러 가지 세포에 미치는 영향을 보면, macrophage나 임파구 같은 면역체계 세포가 흡연 성분의 노출시 섬유아 세포(fibroblast)나 유상피 세포(epitheloid cell)에 비해 더 민감하게 반응을 하여 세포 생존율이 더 감소하는 반면, 섬유아 세포는 면역세포와는 달리 초기에 민감하게 반응하지는 않지만, 일정한 시간경과 후 세포내 DNA합성이 증가함을 보여주고 있다. 이는 세포증식과 연관된 일련의 악성종양의 원인으로도 설명되어질 수 있다^{43,44,46}. Ringdahl⁴⁷은 nicotine을 쥐의 구강점막에 6주간 국소도포(topical application)한 결과 각질(keratin)의 두께가 증가함을 보여주므로써, nicotine이 각질세포(keratinocyte)를 증식시킨다고 보고하였다. Cuff⁴⁸등은 흡연자의 치아를 대상으로 치근활택술(root planning)의 시행여부에 따라 치근 표면에 존재하는 nicotine을 고압 액체 크로마토그라피법(high pressure liquid chromatography)을 사용하여 정량 분석한 결과 치근 활택술을 시행하지 않은 치아에서 더 많은 양의 nicotine이 검출되어 치근 활택술



이 흡연자의 치근에 존재하는 nicotine의 많은 양을 제거할 수 있음을 보고하면서, nicotine이 치은 열구 분비액(gingival crevicular fluid:GCF)에서 발견될 뿐아니라 치근 표면에서도 발견되므로 치은 섬유아세포는 물론 치주 섬유아세포에 까지 직접적인 영향을 미치므로 인해 치주치료 후 치유지연은 물론 치주조직 파괴의 요인이 될 수 있다고 지적하였다. 흡연이나 nicotine에 의한 치조골 상실 여부는 치주질환과도 밀접히 연관되기 때문에 이 분야에서도 많은 연구가 보고되어 왔으며^{49,13,14}, 이러한 영향은 흡연 또는 nicotine의 전신적 혹은 국소적인 혈관활동에 의한 염증반응(inflammatory response)으로 간주되어 단핵 식세포(mononuclear phagocyte: monocyte)에 의해 주로 생성되는 골 흡수 염증매개체(bone resorbing inflammatory mediator)인 interleukin이나 prostaglandin의 생성 및 증가에 대한 연구가 보고되고 있다^{45,49,50,51}.

Payne⁴⁵등은 nicotine과 세균에 의해 생성되는 독성 물질인 lipopolysaccharide(LPS)가 단핵세포(monocyte)에 미치는 영향을 본 결과 nicotine에 의해 PGE₂ 분비가 증가되었음을 보고하면서 치주질환의 병인에 nicotine의 역할을 강조하였으며, Ringdahl⁴⁷등은 nicotine이 arachidonic산 대사에 영향을 주어 혈관수축 요소인 thromboxane B₂(TxB₂)의 감소로 인한 혈류의 증가를 통해 혈관 활동에 의한 염증반응의 유발을 시사하였다.

비록 치주염증 부위에서 단핵세포와 거식세포가 전체 세포 수에서 차지하는 비중은 3.5%정도로 작지만 이들 세포들은 많은 양의 PGE₂와 IL-1b를 생산할 수 있는 능력을 가지고 있다⁴⁹. Johnson⁵⁰등은 흡연이 치은 각질 세포에 의한 PGE₂나 IL-1의 생성을 촉진하여 흡연에 의한 구강내 질환의 연관을 보고하였다.

(1) Interleukin-1

Interleukin-1(IL-1)은 IL-1 α 와 IL-1 β 같은 두 가지 단백질 형태를 갖는 cytokine이며, 염증반응과 연관된 결합조직의 파괴와 연관되어 mononuclear cell factor, catabolin, osteoclast-activating factor(OAF)라고도 알려져 왔다. OAF의 경우에는 치주질환과 같은 국소적 골흡수의 기전을 연구하다 밝혀진 것으로 결국 IL-1으로 분류되었다⁵². IL-1은 *in vivo* 와 *in vitro* 에서 골형성을 억

제하며, 골흡수를 자극하는 물질로 보고되고 있으며 화학적, 세균적자극(LPS)에 반응하여 각질 세포를 비롯한 여러 세포로부터 생성되며, 섬유아 세포나 골아 세포(osteoblast)를 포함한 다양한 세포에 의해 prostaglandin의 합성과 protease생산을 촉진한다^{53,54,55}.

LPS에 의해 자극 받은 치주조직내의 섬유아 세포는 interleukin을 생성하며, recombinant human(rh) IL-1 β 자극에 의한 치은 섬유아세포는 대조군에 비해 5배나 넘는 교원질 용해활동(collagenolytic activity)을 보였다고 보고하였으며⁵⁶, 골세포 역시 collagenase의 생성이 촉진되었다고 보고되고 있다⁵⁷.

구강 내에서는 치은염이나 치주염과 같은 염증 질환 시 그 농도가 증가되어 치조골과 같은 치주조직의 파괴에 영향을 주는데, IL-1 α 는 주로 분화가 덜된 각질세포(macrophage)에 의해 생성되며, 성숙된 세포에서는 생성되지 않는 반면 IL-1 β 는 주로 조직내의 대식세포(macrophage)에 의해 생성된다⁵⁸.

Masada⁵⁹등이 치주염 환자의 치은 열구 분비액에서 증가된 IL-1을 분석한 결과 IL-1 α 의 농도가 더 높게 측정되었는데 이는 IL-1 α 가 주로 치주낭 상피세포(pocket epithelium)에서 생성되어 치은 열구 분비액 내에서 상대적으로 높은 분포를 보이는 반면, 치주염증조직을 분리하여 분석한 결과에선 IL-1 β 가 IL-1 α 보다 40배 이상이 측정되므로써, IL-1 β 가 치주염의 중요한 매개체임을 보고하고있다⁶⁰. 결국 두 종류의 IL-1의 주 생성세포가 다르므로 치주염증 질환시 부위에 따른 분포차이를 보여주는 것이라 생각된다. 치조골 파괴와 연관된 IL-1의 작용에 영향을 미치는 다른 요소로는 부갑상선 호르몬(PTH), Vitamine D, TGF(transforming growth factor) α 와 β , PDGF(platelet derived growth factor), Bradykinin, TNF, IL-3등이 촉진작용을 하는 한편, androgen, cortisol, interferon(IFN), IL-4등은 억제하는 역할을 한다고 보고되어지고 있다⁵².

(2) Prostaglandin

Prostaglandin(PG)은 세포막을 구성하고 있는 인지질(phospholipid)과 연관된 불포화 지방산인 arachidonic acid로부터 cyclooxygenase 대사과정을 통해 생성된다. PG와 관련된 골흡수에 대한 생화학적 기전은 아직



명확하진 않지만, 많은 경우에서 PGE가 파골세포의 활성화에 의한 골 흡수를 자극하는 것으로 간주된다^{61,62}. Goodson등⁶³은 백서 두개관(rat calvarium)에서 PG에 의해 유도되어지는 골 흡수를 보고하였으며, Nefussi등⁶⁴은 골조직 배양을 통한 *in vitro* 실험에서 PGE₂에 의한 ⁴⁵Ca 유리(release)가 많아지므로써 골 흡수가 증가되었음을 보인 반면, 전체 골부피는 일정함을 보여 이 부위에서 골 흡수와 형성이 균형을 이루고 있음을 추측하게 하였으며, 형태학적 및 정량적 결과분석에서 PGE₂로 처리한 결과 골 조직의 골막(periostrum)을 따라 다량의 조골세포(osteoblast)를 발견할 수 있었다. 결론적으로 PGE₂는 골막을 따라 골 흡수와 형성을 동시에 자극하며, 골내막(endosteum)을 따라서는 단지 골 흡수만을 보고하였다. Payne⁶⁵등은 PGE₂가 혈관확장과 증가된 혈관 투과성으로 치주조직에 염증성 변화를 유발할 수 있으며, 더 나아가서는 파골세포에 의한 골 흡수와 교원질(collagen)의 파괴를 촉진한다고 보고하였다. 최근의 연구에서 PGE₂가 면역구(immunoglobulin)생성을 유도하므로써 면역반응을 자극하여, 결합조직(connective tissue)의 세포외 기질 요소(extracellular matrix component)를 파괴하는 metalloproteinases(MPs)의 생성을 조절한다고 보고하고 있다. 또한 치주질환과의 연관성을 보기 위해 치주질환 정도에 따른 조직내의 PGE₂ 농도를 측정한 결과 건강한 조직은 1.7-7.7ng/g tissue, 치은염에서는 5.8-58.9ng/g tissue, 치주염에서는 23.2-103.8ng/g tissue 와 같은 차이를 보여 질환이 심화됨에 따라 조직내 PGE₂ 농도가 증가되어 있음을 보여 주었다⁶². 이외에도 PG은 피부 염증(cutaneous inflammation) 및 각질세포 증식(keratinocyte proliferation)과도 연관이 있으며⁶⁶, IL-1에 의해 유도되어진다고 보고되고 있다⁶⁰(Table 1).

많은 *in vivo* 혹은 *in vitro* 실험에서 흡연 혹은 nicotine이 prostaglandine과 IL-1의 생성 및 분비를 증가시켜 치주질환을 유발하거나 심화시킬 수 있는 위험요소(risk factor) 혹은 조건요소(conditioning factor)로 설명하고 있는 해로운 효과에 대한 연구와는 달리, 최근 한 연구에서 nicotine이 신경 성장인자 수용기(nerve growth factor receptor)의 생성을 자극하므로써 Parkinson씨 병 또는 Alzheimer씨⁶⁷ 병과 같은 퇴행성 신경질환(neurodegenerative disease)의 예방에 긍정적인 효과를 갖는다고 발표한 바 있다⁶⁸.

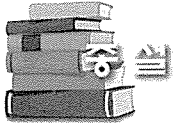
3. 흡연의 영향에 대한 연구시 고려사항

위와 같은 연구들은 주로 *in vitro*에서 질환과 관련된 세포에 다양한 농도의 nicotine 처리를 한 후 결과되어 나오는 세포산물(cell product)이나 세포막 수용기(cell membrane receptor) 등과 같은 세포기질의 생성 또는 변화를 면역 조직 화학적(immunohistochemistry) 방법이나, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay) 등과 같은 검사 방법을 이용하였다. 흡연의 대표적인 산물중의 하나인 Nicotine에 대한 연구를 위해서 고려되어야 할 사항 중의 하나가 흡연에 의한 혈중 또는 혈장 nicotine의 농도변화 및 체내대사 등에 대한 것이다.

흡연에 의한 혈중 또는 혈장내 nicotine농도에 대한 연구를 보면, Isaac등⁶⁹이 nicotine의 혈장수치(plasma level)는 흡연 직후 10분까지 최대농도인 20-50ng/ml에 이르며, Haines등⁷⁰은 방사 면역법(radio-immunoassay)을 이용해 혈장 nicotine을 측정된 결과 흡연경험이 없는 사람의 흡연 직후 농도는 평균 7.6ng/ml, 8시간 이후 측정된 잔여 농도는 평균 3.8ng/ml인 반면, 습관성 흡연자의 흡연 직후 농도는 평균 20.6ng/ml로 무경험 자에

Table 1. 숙주 요인과 골흡수 (*TNF:tumor necrosis factor)

IMMUNE CELLS	CYTOKINES		BONE RESORPTION
Macrophage	IL-1	increased	multinucleated
PMN leukocyte	TNF	osteoclastic	osteoclast which
Lymphocyte	PGE2	activity	attached to bone



비해 3배 정도의 높은 수치를 보였으며, 8시간 이후 농도는 평균 4.5ng/ml로 나타남을 보고하였다. Hill등⁶⁵⁾은 같은 방법을 이용하여, 혈장 nicotine의 반감기(half life)는 30-80분이며, nicotine의 체내 대사산물인 cotinine은 36시간, 세포독성을 보이는 thiocynate는 14일이 경과함을 보고하였다. Russell등⁶⁶⁾은 흡연자의 평균 혈중 nicotine 농도를 33ng/ml로 보고하였으며, Hoffmann과 Adams⁶⁹⁾는 흡연에 의한 nicotine의 혈중 농도는 15ng/ml정도임을 보고하였으며, 파이프 형태(snuff)의 흡연시 타액 nicotine의 농도는 1.56mg/ml로서, 100,000배 이상이 됨을 보고하였다. 기타 다른 연구에서 인용된 nicotine의 혈장 혹은 혈중농도는 20-80ng/ml로 보고되고 있다.^{69,70)}

위와 같은 체내 nicotine 농도에 관한 고찰은 *in vivo* 나 *in vitro* 를 통해 nicotine의 영향을 보기위한 연구계획에서 반드시 고려되어야 할 사항으로 생각되는 한편, nicotine자극의 농도 또는 시간에 따른 반응이 세포나 조직의 종류나 형태에 따라 다를 수 있으며, 때로는 *in vivo* 와 *in vitro* 에서 다른 결과를 가져올 수도 있음을 고려해 주어야 한다. 또한 흡연으로 인해 생성되어 체내 영향을 줄 수 있는 nicotine이외의 일산화탄소 및 nicotine의 대사산물인 cotinine과 thiocynate, tar등에 대한 각각의 또는 복합적인 역할에 대해서도 고려되어야 한다고 본다. 이는 위에서 고찰해 본 바와 같이 nicotine자체의 체내 유지기간이 대사산물인 cotinine에 비해 짧기 때문에 흡연자의 빈번한 흡연에 의한 간헐적인 nicotine의 자극에 대한 연구 뿐아니라, 이로 인해 체내 장기간 축적되어지는 cotinine이나 thiocynate와 같은 대사 산물에 의한 영향도 만성적 자극의 관점에서 고려되어야 할 점이라고 생각된다. 흡연 행위 자체만을 보더라도 담배의 종류에 따른 성분의 함량차이에 대한 고려⁷¹⁾, 개개인의 흡연 습관 등의 규정화 할 수 없는 다양성 등도 고려되어야 할 사항중 하나인 것 같다. 한 예로 혈중 nicotine 농도의 결정에 관한 연구에서 흡연 행위에 대한 개개인의 다양성을 배제하기 위하여 기계 사용의 적합성을 본 연구도 찾아 볼 수도 있다⁷²⁾. 물론 *in vitro* 에서는 그 단점으로 세포와 조직, 조직과 조직 간의 복합적이고, 상호적인 결과에 대한 기대는 할 수 없는 한계를 갖고 있다. 반대로 흡연의 결과로 나타나

는 임상적 접근방법의 연구는 체내에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인으로 인해 단독적인 작용기전이나 기초원리를 밝혀 내는데는 역시 어려움이 있다. 이러한 연구방법이나 접근방법의 차이에 따라 얻어지는 결과의 해석과 연구에 따른 적절한 연구모델 설정등도 역시 고려되어야 할 사항으로 생각된다.

섬유아세포는 체내 대부분의 결합조직에 가장 널리 분포하고 있는 세포로서, 그 기능이 매우 다양하며, 경우에 따라서는 다른 여러 형태의 세포로 분화할 수 있는 능력을 갖는 세포이다⁷³⁾. 치주 연조직에 있어서 섬유아세포는 일차적인 세포형태로서 치주조직의 정상적 기능이나 물리적, 화학적 또는 병적인 변화에 대하여 중요한 역할을 한다⁷⁴⁾. 구강내에서도 다양한 형태의 섬유아세포가 존재하고 있는데 그 대표적인 예가 치은섬유아세포(gingival fibroblast:GF)와 치주섬유아세포(periodontal ligament fibroblast:PF)로서 그 특성을 살펴본 연구한 의하면 GF와 PF는 기능은 물론 세포의 물질(extra cellular matrix:ECM)의 합성도 서로 다른 양상을 보인다고 보고한 바 있으며⁷⁵⁾, Ogata 등⁷⁶⁾은 PF가 GF에 비하여 더 가는 방추모양(sharper spindle shape)의 세포형태와 높은 증식률을 보였고, c-AMP생성과 ALPase 활동도 PF에서 더 높게 나타났으며 다른 화학매개체에 대한 반응도 서로 다르게 나타남을 보고하였다. 이러한 관점에서 볼 때 흡연이 치과질환에 미치는 영향을 구강내 여러 종류의 섬유아세포 예를 들면, 치은(gingiva), 치수(pulp), 치주(periodontal)섬유아세포 등에 관심을 두고 많은 연구가 진행되어 왔지만 미분화된 섬유아세포에서 다른 형태 세포로의 전환이나 어떤 형태의 자극으로부터 생성된 세포 외적 물질이나 성장요소에 의한 반응 및 작용기전에 대해서도 아직 모르는 부분이 많기 때문에 연구계획시 고려되어야 할 사항으로 생각된다.

III. 결 론

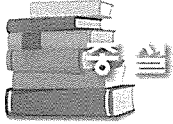
흡연이 인체에 해롭다는 것은 널리 알려진 사실이고, 이미 전세계적으로 금연운동이 활발하게 이루어 지고 있으며, 흡연이 인체에 미치는 해로운 영향에 대한 여러 연구결과 및 대중적인 홍보에도 불구하고, 흡연 인구는



줄지 않고 있으며, 오히려 청소년기 같은 저 연령층이나 여성에서 증가하고 있는 실정이다. 흡연이 전신적 질환은 물론 구강내 질환에 미치는 영향의 중요성을 고려해 볼 때 구강건강을 담당하는 치과의사는 환자에 대한 홍보는 물론 경각심을 주므로써 흡연으로 인한 구강내 질환의 발생이나 악화를 예방하는데 책임이 있으며, 이를 바탕으로 환자의 전신적 건강을 증진시킬 수 있다. 위의 고찰들을 종합해 볼 앞으로 흡연이 인체에 미치는 영향에 대한 연구는 그 동안의 많은 연구 결과를 토대로 면역학적, 생리학적, 생화학적 및 분자생물학적 분야 등 다양한 방면의 접근을 통해 그 작용기전 및 경로에 대한 더 깊은 이해와 금연의 필요성은 물론 흡연으로 인한 피해를 줄일수 있는 방법을 위한 지속적인 연구가 필요하다고 본다.

IV. 참고 문헌

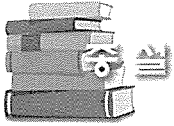
1. Hill P, Haley NJ, and Wynder EL : Cigarette smoking: Carboxyhemoglobin, plasma nicotine, cotinine and thiocyanate vs self-reported smoking date and cardiovascular disease. *J Chron Dis* 36:439-449,1983.
2. Rabinowitz BD, Thorp K, Huber GL, and Abelman WH : Acute hemodynamic effects of cigarette smoking in man assessed by systolic time intervals and echocardiography. *Circulation* 60:752-760,1979.
3. Schuller HM : Carbon dioxide potentiates the mitogenic effects of nicotine and its carcinogenic derivative NNK, in normal and neoplastic neuroendocrine lung cells via stimulation of autocrine and protein kinaseC-dependant mitogenic pathways. *Neuro Toxicology* 15(4):877-886,1994.
4. Goldminz D, and Bennett RG : Cigarette smoking and flap and full thickness graft necrosis. *Arch Dermatol*. 127:1012-1015,1991.
5. Lam S-K, and Koo J : Accurate prediction of duodenal-ulcer healing rate by discriminant analysis *Gastroenterology* 85:404-412,1983.
6. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, Hoffman D, and Wynder E : Smoking and cervical intraepithelial neoplasia : Nicotine and cotinine in serum and cervical mucose in smokers and non smokers. *Am J Obstet Gynecol* 158:910-913,1988.
7. Lewis R Eversole : Clinical outline of oral pathology. Lea & Febiger, Philadelphia.
8. Bergstrom J, Eliasson S, and Preber H : Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 62:232-246,1991.
9. Bergstrom J and Eliasson S : Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects which high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol* 14:466-469,1987.
10. Preber H and Bergstrom J : Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin periodontol* 17:324-328,1990.
11. Preber H and Bergstrom J : The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 13:319-323,1985.
12. Meeghan JG, Mac Gregor DM, Rogers SM, Hobson RS, Bates JPC, Dennison M : The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful sockets. *Br J Oral Maxillofacial surgery* 26:402-409,1988.
13. Bergstrom J and Eliason S : Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodon Res* 22:513-517,1987.
14. Bergstrom J and Preber H : Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 65:545-550,1994.
15. Bain CA and Moy PK : The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8:609-615,1993.
16. Pindborg JJ : Tobacco and gingivitis. I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus. *J Dent Res* 26:261,1947.
17. Pindborg JJ : Tobacco and gingivitis. II. Correlation between consumption of tobacco, ulcermembranous gingivitis and calculus. *J Dent Res* 28:460,1949.
18. Kowalski CJ : Relationship between smoking and calculus deposition. *J Dent Res* 50:101,1971.
19. Arno A, Waerhaug J, Lovdal A, and Schei O : Incidence of gingivitis as related to sex, occupation, tobacco consumption, tooth brushing and age. *Oral Surg* 11:587,1958.
20. Ludwick W and Massler M : Relation of dental caries experience and gingivitis to cigarette smoking in males 17 to 21 years old. *J Dent Res* 31:319,1952.
21. Brandtzaeg P and Jamison HC : The effect of controlled cleansing of the teeth on periodontal health and oral hygiene in Norwegian army recruits. *J Periodontol* 35:308,1964.
22. Solomon HA, Priore RL and Bross IDJ : Cigarette smoking and periodontal disease. *JADA* 77:1081,1968.



23. Summers CJ and Oberman A : Association of oral disease with 12 selected variables. I Periodontal disease. *J Periodont Res* 47:457,1968.
24. Alexander AG : The relationship between smoking calculus and plaque accumulation and gingivitis. *Dental health* 9:6,1970.
25. Sheiham A : Periodontal disease and oral cleanliness in tobacco smokers. *J Periodont* 42:259,1971.
26. Kristofferson T : Periodontal conditions in Norwegian soldiers : an epidemiological and experimental study. *Scand J Dent Res* 78:34,1970.
27. Preber H and Kant T : Effect of tobacco smoking on periodontal tissue of 15-year-old school children. *J Periodont Res* 8:278,1973.
28. Preber H, Kant T and Bergstrom J : Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol* 7:106,1980.
29. Bergstrom J and Floderus-Myrhed B : Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Comm Dent Oral Epider* 11:113,1983.
30. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshiquira K and Kent RL : Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 64:16-23,1993.
31. Rivera-Hidalgo F : Smoking and periodontal disease. A review of literature. *J Periodontol* 57:617-624,1986.
32. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pilstrom BL, Herzberg MC, Aepli DM, Wolff LF and Fischer GE : Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 64:1225-1230,1993.
33. Bardell D : Viability of six species of normal oropharyngeal bacteria after exposure to cigarette smoke in vitro. *Microbios* 32:7-14,1981.
34. Bardell D and Smith JE : An in vitro study of the exposure of mixed populations of normal oropharyngeal bacteria to cigarette smoke. *Microbios* 26:159-164,1979.
35. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA : Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 63:908-913,1992.
36. Kenny EB, Kraal JH, Saxe SR and Jones J : The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodont Res* 12:227-234,1977.
37. Kraal JH, Chancellor MB, Bridges RB, Bemis KG and Hawke JE : Variations in the gingival polymorphonuclear leukocyte migration rate in dogs induced by chemotactic autologous serum and migration inhibitor from tobacco smoke. *J Periodont Res* 12:242-249,1977.
38. Kraal JH and Kenney EB : The response of polymorphonuclear leukocytes to chemotactic stimulation for smokers and non-smokers. *J Periodont Res* 14:383-389,1979.
39. Lindemann RA and Park NH : Inhibition of human lymphokine-activated killer activity by smokeless tobacco(snuff) extract. *Arch Oral Biol* 33(5):317-321,1988.
40. Pabst MJ, et al. : Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol* 66:1047-1055,1995.
41. Peacock ME, et al. : The effect of nicotine on reproduction and attachment of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 64:658-665,1993.
42. Tipton DA and Dabbous MK : Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 66:1056-1064,1995.
43. Holt PG, Roberts LM and Keast D : DNA synthesis in cell culture following repeated exposure to fresh cigarette smoke. *Specialia* 15:109-110,1975.
44. Holt PG, Batholomaeus WN, Keast D : Differential toxicity of tobacco smoke to various cell types including those of the immune system. *AJEBAK* 52:211-214,1974.
45. Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA, Dyer JK, Maze CA and Dunning DG : Nicotine effects on PGE2 and IL-1b release by LPS-treated human monocytes. *J Periodont Res* 31:99-104,1996.
46. Ramp WK, Lenz LG and Galvin RJS : Nicotine inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity but stimulates DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Soci, for Exp Bio and Med* 197:36-43,1991.
47. Ringdahl BE, Ali RB, Johnson GK and Organ CC : Effect of topical nicotine on arachidonic acid metabolites and histological parameters in rat oral mucosa. *J Periodontol* 65:986-987,1994.
48. Cuff MJA, McQuade MJ, Sutherland DE and Van Dyke TE : The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased tooth in smokers. *J Periodontol* 60:564-569,1989.
49. Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA, Maze CR, Dyer JK and Patil KD : Smokeless tobacco effect on monocyte secretion of PGE2 and IL-1b. *J Periodontol* 65:937-941,1994.
50. Johnson GK, Poore TK, Payne J, Band Organ CC : Effect



- of smokeless tobacco extract on human gingival keratinocyte levels of prostaglandin E2 and interleukin-1. *J Periodontol* 67:116-124,1996.
51. Johnson GK, Poore TK, Squier CA, Wertz PW, Reinhardt RA and Vincent SD : Prostaglandin E2 and interleukin-1 levels in smokeless tobacco-induced oral mucosa lesions. *J Periodon Res* 29:430-438,1994.
52. Tatakis DN : Interleukin-1 and bone metabolism; A review. *J Periodontol* 64:416-431,1993.
53. Tatakis DN, Schneeberger G, Dziak R : Recombinant interleukin-1 stimulates prostaglandin E2 production by osteoblastic cells: Synergy with parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 42:358-362,1988.
54. Gowen M, Wood DD, Ehrie EJ, McGuire MKB and Russell RGG : An interleukin 1-like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature* 306:378-380,1983.
55. Mizel SB, Dayer JM, Krane SM and Mergenhagen SE : Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor(interleukin-1). *Pro Nat Acad Sci(USA)* 78:2474-2477,1981.
56. Richards D and Rutherford RB : The effects of Interleukin-1 on collagenolytic activity and Prostandin E secretion by human periodontal ligament and gingival fibroblast. *Arch oral bio* 33:237-243,1988.
57. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK, : There is more than one interleukin. *Immunology Today*. 7:45-56,1986.
58. Charon JA, Luger TA, Mergenhagen SE, Oppenheim JJ : Increased thymocyte activating factor in human gingival crevicular fluid during gingival inflammation. *Infec Immun* 38:1190-1195-1982..
59. Masada MP, Persson R, Kenny JS, Lee SW, Page RC and Allison AC : Measurement of interleukin-1a and -1b in gingival crevicular fluid : Implications for the aetiology of periodontal disease. *J Periodont Res* 25:156-163,1990.
60. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J and Socransky SS : Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease *J Periodontol* 62:504-509,1991.
61. Norton LA and Burstone CJ : The biology of tooth movement. CRC Press Inc. 1989.
62. Offenbacher S, Heasman PA and Collins JG : Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 64:432-444,1993.
63. Goodson JH, McClatchy K and Revell C : Prostaglandin-induced resorption of the adult rat calvarium. *J Dent Res* 53:670-677,1974.
64. Nefussi JR and Baron R : PGE2 stimulates both resorption and formation of bone in vitro : Differential responses of the periosteum and the endosteum in fetal rat long bone cultures. *The Anat Rec* 211:9-16,1985.
65. Terry AV Jr. and Clarke Mark SF : Nicotine stimulation of nerve growth factor receptor expression. *Life science* 55:91-98,1994.
66. Issac PE and Rand MJ : Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. *Nature* 236:308-310,1972. 67. Haines CF Jr., Mahajan DK, Milikovic M and Vesell ES : Radioimmunoassay of plasma nicotine in habituated and native smokers. *Clin Pharm and therap* 16:1083-11089,1974.
68. Russel MAH, Jarvis M, Iyer R and Feuerabend C : Relation of nicotine yield of cigarette to blood nicotine concentrations in smoker. *Brit Med J*:971-975,1980.
69. Hoffman D, Adams JD : Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamins in snuff and in the saliva of snuff dippers. *Cancer Res* 41:4305-4308,1981.
70. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ and Hanson BS : The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surface in vitro. *J Periodontol* 59:318-325,1988.
71. Tilashalski K, Rodu B and Mayfield C : Assessing the nicotine content of smokeless tobacco products. *JADA* 125:590-594,1994.
72. Hernig RI, Jones RT, Benowitz NL and Mines AH : How a cigarette is smoked determine blood nicotine levels. *Clin Pharm Ther* 33:84-90,1983.
73. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K and Watson JD : Molecular biology of the cell. 3rd Edi GARLAND publishing Inc.
74. McCulloch CAG and Bordin S : Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *J Periodon Res* 26:144-154,1991.
75. Hou LT and Yaeger JA : Cloning and characterization of human gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 64:1209-1218,1993.
76. Ogata Y et al. : Comparison of the characteristics of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J periodontol* 66:1025-1031,1995.



- ABSTRACT -

SMOKING AND DENTAL DISEASES

Row, Joon

Dept. Dentistry, College of Medicine, Ewha Womans University

Smoking is one of the risk factors which can provoke various systemic and local diseases. This review is about the previous research results on the relationship between smoking and general or oral health, which can be divided into the clinico-epidemiological, bacteriological, immunologica, and molecular biological aspects. Underlying mechanisms related to occurrence of oral diseases and healing process are also described. In additon, various factors which must be considered for further studies are suggested.

Key words: Fibroblas, Interleukin, Nicotine, Prostaglandin, Smoking.