

## Link between Periodontal Disease and Cancer: A Recent Research Trend

Shin Hwa Lee<sup>1</sup> and Yung Hyun Choi<sup>2\*</sup><sup>1</sup>Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon 305-701, Korea<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Dongguk University College of Oriental Medicine, Busan 614-052 and Blue-Bio Industry RIC & Anti-Aging Research Center, Dongguk University, Busan 614-714, Korea

Received March 9, 2013 / Revised March 11, 2013 / Accepted April 17, 2013

The multifaceted role of chronic inflammation in multistep carcinogenesis has been extensively investigated and well documented. Periodontal diseases are associated with multifactorial agents, including bacterial endotoxins and the generation of an inflammatory response, indicating that poor oral health is associated with a variety of systemic diseases. The association between poor oral health, chronic inflammation, smoking, and increased alcohol consumption as risk factors for tumorigenesis is well established. More recently, associations between oral health and tooth loss and gastric, lung, and pancreatic cancers have been explored, with some studies pointing to smoking and oral health as a common link with an increased risk for malignant disease. In addition, epidemiological studies consistently indicate increased risks of various cancers with periodontal disease or poor oral condition caused by oral bacteria, which may activate alcohol- and smoking-related carcinogens locally or act through chronic inflammation. Appropriate oral care is vital in preventing cancer, as well as many other diseases. Thus, research on the correlation between oral care and periodontal inflammation and cancer is required. This review highlights the association between oral health and the risk of certain malignancies, such as periodontal disease-associated chemoprevention of inflammation" in this sentence.

**Key words** : Inflammation, periodontal disease, cancer

## 서 론

치주염(periodontitis)은 치주에 생기는 만성적인 염증성 질환이다. 미국에서는 30세 이상의 성인들 중 약 35%가 치주염을 앓고 있다[4]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)에 의한 1999년부터 2004년 사이의 치주 질환 유병률에 대한 조사 결과에 따르면, 20세부터 34세 사이의 성인들에게서는 중간 정도와 심각한 정도의 치주 질환의 유병률은 0.82%~18.3% 사이였으며, 75세 이상의 성인들에게서는 0.06%~2.9% 사이였다[10]. 급속 파괴성 치주염(rapidly destructive forms of periodontitis)에 대해, 그 유병률은 흑인들에게는 약 2.1%~2.6% 사이였으며, 백인들에 대해서는 약 0.09%~0.17% 사이였다[16, 20]. 만성적인 치주염(chronic periodontitis)은 치아의 지지조직에서 염증(inflammation)을 유발하는 구강 박테리아 감염에 의한 것이 특징이며, 대개 치주 조직과 치아를 지지하는 치조골(alveolar bone)의 파괴로 이어진다[11, 22]. 이 구강 염증은 보통 순환하는 염증 표지의 증가되는 농축과 혈청 염증 표지의 양과 직접적인

상호관계가 있는 질병의 심각성에 전신적인 영향을 준다[5]. 혈청에서 염증의 C-반응 단백질(C-reactive protein)과 다른 생체 표지의 양은 치주 질환을 가진 환자들이 그렇지 않은 사람들보다 높았다[15, 17]. 아울러 치주 감염은 심장 혈관병, 진성 당뇨병, 기형아 출산 등 특정 기관 및 조직의 질환과 연관된다[19, 23]. 치주 질환과 암의 가능한 연관성은 물론, 그것이 전체적인 암 위험과 관련되었는지 혹은 특정한 종양 부위와 관련되었는지는 아직 알려지지 않았다. 본문에서는 치주 감염과 췌장암, 폐암, 백혈병을 포함한 고형종양 및 혈액암과의 가능한 연관성에 관하여 최근 발표된 논문들을 중심으로 살펴보고자 한다.

## 염증 반응

면역 체계는 해로운 자극에 대해 전신적 염증반응으로 반응한다. 급성 염증(acute inflammation)은 혈액에서 상처받은 조직 부위로 혈장 단백질과 백혈구의 양이 증가하는 초기 반응이다. 만성 염증(chronic inflammation)은 단핵 면역 세포의 증가, 조직 파괴, 섬유증(fibrosis)과 혈관신생(angiogenesis)을 통한 회복시도로 특징지어진다[9]. 염증은 인체에 의해 철저히 조절되어서 아테로마성 동맥경화증(atherosclerosis)이나 부적절하고 의도치 않은 조직 괴사(parenchyma necrosis) 같은 다른 질병들의 원인이 되지 않게 치료하는 일을 해야 한다.

암이나 악성 종양은 조절되지 않은 세포의 성장, 조직 침투, 혈액과 림프계를 통한 다양한 기관들로의 전이(metastasis)라

**\*Corresponding author**

Tel : +82-51-850-7413, Fax : +82-51853-4036

E-mail : choiyh@deu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

는 특성을 가진다. 형성된 세포의 비정상적 유전적 물질은 거의 모든 암들의 원인이 되며, 이런 비정상은 보통 흡연, 방사능, 화학물질, 감염체 등의 발암물질들에 의해 유발된다. 암은 그들이 생성된 조직의 기본 종류에 따라 분류되며, 예후는 암의 종류와 질병의 단계와 정도에 따라 결정되어진다[9]. 염증은 종양 형성에서 중요한 요소이다. 억제되지 않는 종양세포와 방어적인 숙주 세포 및 미세 환경은 종양이 자라고 퍼지게 한다. 종양 생성 시기에 관찰되는 염증반응은 조직의 항상성을 유지하는데 필요한 매개체들을 제공함으로써 종양 발달의 많은 면들을 조절한다[5, 23]. 염증은 세포 증식과 돌연변이를 유도하고, 산화성 스트레스에 대한 적응력을 감소시키고, 혈관신생을 촉진하며, 세포자멸사(apoptosis)를 억제하고, 염증성 매개체의 분비를 증가시킨다[5, 22, 29]. 따라서 치주염과 암 사이의 상관관계의 연구에는 신중한 접근이 요구된다.

### 염증과 골 손실

염증과 골 손실(bone loss)은 치주 질환의 전형적인 특징이다. 그렇다면 염증이 어떻게 골 손실을 유발하는가에 대한 질문이 생긴다. 축적된 증거에 따르면 국부적인 염증 반응과 선천적인 면역 체계의 활성화를 자극하는 박테리아에 의해 발생된 요인들과 항원이 치주 질환과 관련이 있다. 염증 유발 분자와 cytokine network가 이런 프로세스에 아주 중요한 역할을 하고 있다. 그 중 interleukin (IL)-1과 종양괴사인자(tumor necrosis factor)- $\alpha$ 가 교대로 병변에 있는 세포들에 영향을 미치는 가장 주요한 분자로 보인다. 항원에 의해 자극된 림프구(B와 T 세포) 또한 중요한 인자로 추정된다. 결국 단계적으로 nuclear factor의 receptor activator - kappa B (RANK) - RANK ligand (RANKL) - osteoprotegerin (OPG) axis를 거쳐 파골세포 형성(osteoclastogenesis)과 차후의 골 손실을 일으

킨다(Fig. 1). 이 axis와 그것의 통제는 치주 질환의 특성이라기 보다는 만성 염증을 수반하는 병변에 대단히 중요하다. 치주 질환 모델에 관한 증거의 상당 부분은 RANKL mRNA 표현과 단백질 생성의 증가가 RANKL/OPG 비율을 증가시키고, 대식세포 전구 세포(macrophage precursor cell)가 파골세포(osteoclast)로 분화하는 것을 자극한다는 것을 보여준다. 또한 그것들은 파골세포의 성숙과 생존을 자극하고 이는 골 손실을 야기한다[32]. OPG mRNA 발현과 단백질 생성은 일반적으로 치주염 병변에서 증가하지 않는 것으로 보인다. 반면 RANKL과 OPG의 유전자가 삽입되거나 제거된 동물을 통한 연구는, 치주 질환에서 보이는 조직 손실에 이러한 분자들이 관련되어 있다는 것을 뒷받침하여 준다. 아이러니하게도 치주 전문의들은 치주 질환의 세균적 인과관계에 초점을 맞춰오고 있고, plaque 제거는 곧 특정 박테리아나 박테리아 집합체의 제거에 목적을 둔다고 믿고 있다. 그러나 염증의 제거와 세균성 plaque에 대한 숙주의 면역반응 약화는 결국 RANKL/OPG 비율을 감소시키고 이와 연관된 골 손실 또한 줄어들게 함으로써 치주 치료가 원하는 바를 달성하는 것이다[8]. 따라서 곧 RANK - RANKL - OPG axis의 통제를 목표로 하는 치료법이 중요한 부분을 차지할 것이다.

### 치주 질환과 암

치주 질환은 어떻게 암을 유발시키는가? 치주 질환은 구강 박테리아의 증가뿐만 아니라 위액과 구강의 니트로사민(nitrosamine)을 증가시킨다[22]. 이 모든 것은 암을 촉진시키는 물질이다. 치주염은 잇몸과 치아를 지탱하는 조직에서의 만성 염증 반응이 그 원인이다. 치주 질환의 원인이 되는 박테리아는 조직과 뼈를 파괴하고 조직 파괴 독소를 분비하는 염증 반응을 촉발시킨다. 전문가들은 이러한 염증이 발암물질

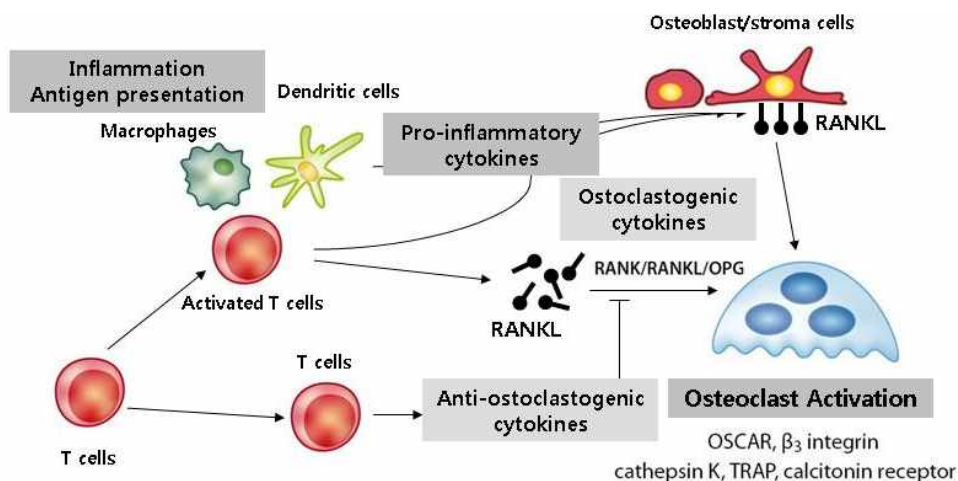


Fig. 1. Different influences of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts (TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase; OSCAR, osteoclast associated immunoreceptor).

의 생성을 촉진시킴으로써 암에 대한 위험을 증가시킨다고 믿는다. 잇몸 질환을 앓는 환자들에게서는 암세포의 성장을 촉진시키는 C-반응 단백질을 포함한 염증 표지가 일반적으로 증가되어 있다. 치면 세균막은 구강에서 조화롭게 공존하는 수만의 박테리아로 이루어져 있다. 박테리아들의 균형 붕괴는 잇몸 질환과 염증 조건과 같은 병을 일으키는 병원균의 분비를 촉진시킨다. 결국 이 병원균들은 신체를 감염과 암을 포함한 염증 조건에 민감하게 만들면서 신체의 면역 체계를 약화시킨다.

발암 요소들 중 하나는 당뇨병(diabetes)이다. 잇몸 질환이 당뇨병을 발생시킬 위험을 증가시키고 혈당을 조절하기 힘들게 만드는 과학적 증거들은 충분하다. 잇몸 질환은 당뇨병과 암을 촉발시킴과 동시에 당뇨병은 발암의 위험을 높인다. 두부와 경부에 암을 가진 사람들에게서 만성 치주 질환의 발생 정도의 상관성을 알아차린 연구원들은 만성 잇몸 질환을 두부와 경부에 암을 발생시키는 심각한 위험 요인으로 정하기에 이르렀다. 발암 요인 중 가장 큰 위험 요소는 만성 치주 질환이긴 하지만, 심지어 가벼운 치주 질환도 암을 발생시킬 확률을 증가시킨다. 또 다른 암과 치주 질환의 일반적인 관계는 흡연이다. 흡연은 암과 치주 질환 모두의 위험 요소이며, 이는 암과 치주 질환이 흡연자들 사이에서 동시에 발생하는 사실을 설명할 수 있을 것이다. 뿐만 아니라 흡연은 그것 자체로도 발암의 원인이 되며, 두부, 경부, 구강과 폐에 발생하는 암의 심각한 위험 요소이다. 따라서 치주 질환, 혹은 이로 인한 치아 손실이 특정 부위의 암과 어떤 연관성을 가지고 있는지 좀 더 자세히 살펴보고자 한다.

### 췌장암

췌장암(pancreatic cancer)은 보통 말기에 진단이 되며 생존율은 매우 낮다. 흡연은 검증되어진 변함없는 위험요소이며[26], 가공되거나 훈제된 육류의 섭취나 *Helicobacter pylori*의 군집, 당뇨병 이력을 포함한 다른 위험요소들도 제기되었다[24]. 핀란드에서 이루어진  $\alpha$ -Tocopherol- $\beta$ -Carotene Cancer Prevention의 데이터를 이용한 한 전향 연구(prospective study)는 췌장암과 치아 손실 사이의 양의 상관관계를 보여 준다. 치아 손실은 *H. pylori* 양성혈청반응과는 크게 연관되지 않는다고 알려졌으나, 그 연구의 대상들은 나이 많은 흡연자 남성들이었다. 개인 통계 모델에서 계단형식으로 잠재적인 영향 요소가 추가되었다. 어떤 흡연 이력의 변인도 위험 판단을 변화시키지 않았다. 다른 잠재적 혼란요소로는 나이, 키, 몸무게, 신체질량지수(body mass index, BMI), 도시 거주여부, 교육, 담석(gallstone) 이력, 췌장염(pancreatitis), 소화기관과 십이지장 궤양 혹은 당뇨병, 에너지원, 에너지 보정 탄수화물, 지방, 포화 지방, 염산, 알코올이 있었다. 나이는 그 상관관계에서 위험 판단에 영향을 주었으나, 다른 잠재적 요소들은 그러지 않았다[26]. NHANES I의 자료를 사용한 다른 연구에서는 치은염(gingivitis), 치주염, 치아 손실을 가진 개인은 암으로 인한 사망

의 높은 위험을 가지고 있다는 것을 발견했고, 췌장암과의 연관성을 시사했다. 그러나 흡연 습관이나 알코올 섭취 등의 잠재적 혼란 요소의 보정은 이러한 관련성을 약화시켰다[14]. 남성 건강 전문가들의 Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)의 자료를 토대로 한 전향 연구에서 치주 질환 이력이 있는 사람에게서 그렇지 않은 사람보다 더 큰 췌장암 위험이 있음을 밝혔다[22]. 그리고 치주 질환을 치아 손실과 함께 분석해보면, 치주 질환과 최근의 치아 손실이 없는 췌장암 환자들에 비해 있는 사람들이 2.7배 많았다. 이 결과는 치주 질환의 시기와 심각성이 암과의 관계에 어떤 역할을 한다는 것을 말해준다. 치주 질환의 이 연관성은 흡연을 전혀 하지 않거나 BMI가 25 미만인 사람에게서 더 강하게 드러났으며, 이는 단순히 흡연이나 비만이 이 연관성을 설명하기엔 불충분하다는 것을 말해준다. 또한 이 연관성은 어리거나 고령층 환자들에게서 공통적으로 나타났으며, 나이가 영향을 주지 않는다는 것을 의미한다. 통계학적 모델은 나이에 따라 계층화되었고, 그들은 흡연, 당뇨병, 기준 BMI, 인종, 키, 신체활동, 비스테로이드성 항염증 약물 사용여부, 종합 비타민제 사용여부, 지리학적 위치, 담낭적출 이력에 따라 보정되었다. 식단의 요소는 통제되었고, 소득과 사회경제적 지위에 대한 자료는 수집되지 않았으며 이 연관성에 영향을 주었을 수도 있다. 그러나 이 연구를 주도한 연구자들은 치주 질환의 예들이 개인 스스로의 응답에 의존한 것을 연구의 한계로 인정했다[22]. 이런 전향 연구들로부터 얻어진 결과들에도 불구하고, 이 발견을 입증하고 생물학적 메커니즘을 탐구할 더 많은 연구들이 필요하다. 몇몇 저자들은 치주 질환이 염증이나 니트로사민 같은 발암물질의 생성을 통해 췌장의 발암을 촉진한다는 가설을 연구 중이다. 니트로사민과 위액은 췌장암에 어떤 중요한 역할을 한다고 알려져 있으나 어쩌면 우연적인 관계일지도 모른다[2, 3, 24, 26].

### 폐암

치주 질환과 폐암(lung cancer)과의 연관성은, 이미 잘 정립된 흡연과 폐암의 강한 연관 때문에 논란의 여지가 많다[21]. NHANES I의 조사 자료를 분석한 결과, Hujoel 등[14]은 치주염이 전체적인 암으로 인한 죽음, 특히 폐암과 중요하게 연관되었음을 알아냈다. 이 연관성은 빈곤지수나 비타민 A와 C같은 요소들로 분석이 보정됨에 따라 감소했다. 분석이 흡연 경험이 없는 사람에게 한정된다면, 치주 질환과 폐암 사이의 어떤 연관성도 확인되지 않았다. Glasgow Alumni Cohort의 자료를 살펴본 다른 연구 역시 흡연의 정도에 따른 보정을 하거나 하지 않거나 상관없이, 치아 손실과 폐암 사이의 관련성을 찾지 못하였다. 환자들의 실험 당시 나이, 성별, 아버지의 사회경제적 지위, 흡연 정도, BMI, 수축기 혈압이 감안되었다[28].

치주 질환과 폐암과의 가능한 연관성은 복잡할 것이다. 치주 질환은 흡연 이력의 알려지지 않은 면을 보여주는 것일 수도 있다. 치주 질환은 뇌졸중과 같은 다른 흡연 연관 질병들과도 관계가 있다[28]. 추가로, 치주염과 전신적 질병의 관련

성에 대한 상대적인 정도는 흡연과 전신적 질병 사이의 관련성의 정도와 흡사하며, 이는 치주염이 흡연의 알려지지 않은 효과를 대변하는 표지이며, 흡연의 효과와 비슷한 효과를 가진다는 것을 암시한다. 치주염은 폐의 조직과 멀리 떨어져 있으므로, 염증의 침투가 폐 조직에 집중되어 암을 유발한다고 하기는 어려울 것이며 생물학적으로 자연스럽지 않다[28]. 이 연관이 입증되려면, 흡연 정도가 적은 표본에서 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

**상부 위장암**

많은 연구들은 치아 손실과 상부 소화관, 식도, 위를 포함한 상부 위장암과의 연관성에 주목했다. 일본의 한 환자대조군 연구에서는 성별, 나이, 거주 지역을 맞춘 242명의 위암환자와 484명의 정상인을 비교한 결과, 위암 발병율과 손실된 치아의 수에는 확실한 노출량-반응 관계가 드러났다. 스트레스, 장시간의 노동, 불규칙한 수면시간 등의 요소는 높은 발병률로 나타났다[30]. 식도와 위 부분(gastric cardia) 암의 발병률이 세계적으로 가장 높은 중국 Linxian 지역의 사람들을 대상으로 한 Abnet 등[2]의 연구에 의하면 40에서 69세 사이인 29,584명의 암이 없는 정상인들에게서 식도 편평상피 세포암과 위 부분 선암(adenocarcinoma), 위 비부분(gastric noncardia) 선암의 주목할 만큼 높은 위험성을 발견했다. 그들은 이 높은 위험성이 몇 개의 치아 손실과 강력히 연관되어 있으며, 주로 어린 대상 집단에 국한되는 것을 알았다. 나이, 성별, 흡연 여부, 음주 여부는 언제나 통계 모델에 포함되었다. 그들은 치아 손실이 상부 위장암의 위험을 증가시키는 4가지 가능한 메커니즘을 제시했다. 첫째, 치아 손실은 그 자체로는 위험 요소가 아니며, 전체적인 건강 상태의 악화를 나타내는 표시이거나, 둘째, 치아 손실은 식사 양식의 변화를 가져왔고 이로 인해 암의 위험이 높아졌으며, 셋째, 치아 손실은 씹기와 삼키기에 영향을 주어 식도 상피에 자극이나 손상을 주어 식도암을 유발했고, 넷째, 치아 손실은 구강 박테리아 종류를 변화시켜 니트로사민의 노출과 생성을 증가시켜 상부 위장암의 위험을 증가시켰다. 후에 같은 연구대상에 이어진 연구에서 나이에 의한 효과를 고려할 때 치아 손실과 상부 위장암으로 인한 죽음 사이에 중요한 관계가 있음이 밝혀졌다[3]. 이 높은 위험은 남성 흡연자, 남성 비흡연자, 거의 비흡연자인 여성들에게서 나타났다. 통계적 모델은 나이, 성별, 흡연 여부, 음주 여부, 키, 몸무게, 수축기 혈압 등을 고려하였으며, 그 표본 대상들은 구강 질환 예방을 위한 치과 방문이 제한적이었고, 만약 추후 연구들이 치주염과 암으로 인한 사망률 사이의 확실한 인과관계를 밝힌다면, 치의학의 공중위생 개입이 그들의 조기 사망을 막을 수 있을 것이다. Abnet 등[1]에 의한 세 번째 연구는 50세에서 69세 사이의 29,133명의 사람들로 이루어진 자료를 통한 전향 연구였다. 치아가 전혀 없는 대상들과 치아 손실이 10개 미만인 사람들을 비교함으로써, 저자들은 위 비부분 선

암의 위험이 2배나 높아진다는 것을 발견했다. 하지만 치아 손실과 식도 편평상피 세포암이나 식도/위 부분 선암 사이에는 확실한 통계학적 연관이 없었다. 식습관적 요소, 흡연, 그리고 *H. pylori* 같은 잠재적 요인들에 대한 보정 또한 결과에 대해 아무런 설명도 하지 못했다. 그러나 다른 구강 박테리아 또한 비슷한 염증 메커니즘이 이들 암에서 어떤 역할을 할지도 모르기 때문에 흡연과 *H. pylori* 감염 요소를 더 적절히 통제한 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

**구강암**

구강 위생은 구강암(oral cancer)의 잠재적 위험 요소로 여겨져 왔다. 흡연과 음주는 주된 위험 요소이고, 둘 모두 구강 위생을 악화시키는 요소이며 치아 손실과의 연관성에 영향을 줄 것이다. 최근 치아 손실, 치주 질환, 구강암 사이의 연관성에 대한 6개의 환자대조군 연구가 있었다. 베이징에서 시행된 한 연구에서 흡연과 음주의 효과를 보정하고 난 뒤 치아 손실로 나타나는 나쁜 치아 위생상태가 강력한 위험 요소로 드러났으며, 백반증(leukoplakia)과 편평태선(lichen planus)을 가진 사람들은 구강암에 걸릴 위험이 높음을 보여주었다[31]. 그들은 음주, 흡연, 사회경제적 지위를 나타내는 교육의 정도를 잠재적 영향 요소로 고려하였다. Marshall 등 [18]은 흡연과 음주가 구강암의 실질적 위험을 말해준다는 초기의 발견을 입증했을 뿐 아니라, 나쁜 구강 위생이 구강암의 위험을 높인다는 것을 발견했다. 그러나 이 위험은 담배나 음주에 의한 것에 비하면 크지 않았다. 또한 흡연과 음주를 하며 대체물이 없는 치아 손실이 있는 사람들은 구강암의 위험이 더 높았다. 덴마크의 한 연구진들은 구강 내 편평상피 세포암의 발달에 대한 연구를 수행하였는데, 저자들은 흡연과 음주에 의한 효과를 교정한 뒤, 5개 미만의 치아를 가진 사람들과 15개 이상을 가진 사람들을 비교하였을 때 암의 위험이 2배 가까이 된다는 것을 발견했다[6]. 또한, 결혼 여부와 치아 상태는 그 위험과 크게 연관되어 있었다. Garrote 등[12]은 쿠바의 인구를 대상으로 조사하였는데, 손실된 치아와 전반적으로 좋지 않은 구강 상태가 각각 구강암 위험을 2.7배와 2.6배 증가시켰음을 밝혔다. 환자들은 나이, 성별, 거주 지역, 교육, 흡연과 음주 습관에 따라 조정되었다. 그러나 이탈리아의 한 연구는 16개 이상의 치아가 손실된 것과 암 위험 사이의 어떤 상관관계도 보여주지 못하였다[27]. 그들은 나이, 성별, 흡연과 음주 습관, 그리고 과일과 채소의 섭취를 고려했다. 구강과 구강 이후의 편평상피 세포암을 연구한 스웨덴의 또 다른 연구에서는 구강 위생, 치아 상태, 구강 점막 상처, 음주와 흡연 여부, 바이러스 감염과 더불어 생활양식과 관련된 것들을 잠재적인 위험 요인으로 보았다[25]. 그들은 좋지 않은 구강 위생 상태, 5개 이상의 손상된 치아, 20개 이상의 망실된 치아, 그리고 결함이 있는 의치 등이 구강 이후 편평상피 세포암의 발달에 중요한 위험 요소임을 밝혔다. 그러나

그들의 보고에 의하면 정기적인 치과 진료는 이러한 위험 요소들을 감소시켰음을 알 수 있었다[25]. 치아 손실과 구강 위생은 흡연과 음주와의 상호작용을 통해 구강의 발암에 영향을 줄 것이다. 또한 알려진 위험 요소들의 상관 정도는 인두, 후두, 구강 등 부위에 따라서 다양하므로, 추후의 연구들은 이런 특정 부위를 고려해야 할 것이다.

Michaud 등[22]은 치주 질환이나 치아 손실이 전체적인 암의 위험과 연관되어있는지에 대한 연구를 했다. HPFS의 표본을 분석하며, 저자들은 흡연이나 식단과 같은 잘 알려진 위험 요인 효과를 조정한 뒤, 치주 질환 이력이 있는 사람들은 그렇지 않은 사람과 비교해 전체적인 발암 위험이 높았다. 통계적 모델은 나이와 태생, 신체활동, 흡연 기간, 당뇨병 이력, 지리

학적 지역, 키, 음주, 비타민 D 점수, 칼슘 섭취, 과일과 채소 섭취, 육류 섭취, 그리고 전체 칼로리 섭취에 의해 계층화되었다. 흡연을 비롯한 다른 위험 요소를 통제하니 치주 질환과 간, 신장, 췌장, 혈액의 암들 사이의 확실한 상관관계가 드러났다. 0개에서 16개 사이의 적은 치아를 가진 것 또한 높은 폐암 위험과 관련되었다. 한 번도 흡연하지 않은 사람들에서 치주 질환은 전체적인 암과 혈액암(leukemia) 위험의 증가와 관련이 있었으나, 폐암과는 아무런 연관이 없었다. 흥미롭게도, 반대의 연관성이 치아의 수와 피부의 흑색종(melanoma), 진단된 전립선암(prostate cancer) 사이에서 관찰되었다. 그러나 이 연구는 수많은 발암 부위에서 이루어진 만큼 우연의 일치일 수 있으며, 결과는 조심스럽게 해석되어야 할 것이다.

Table 1. The Connection between periodontal disease and cancer

Cancer	Interrelationship with cancer
<b>Pancreas</b>	
Stolzenberg-Solomon et al. [26]	Tooth loss was associated with pancreatic cancer but not associated with <i>H. pylori</i> .
Hujoel et al. [14]	Person with periodontitis have an increased risk of death from cancer, also there is a suggestion of association with pancreatic cancer.
Michaud et al. [22]	There is an increased pancreatic cancer risk in those with a history of periodontal disease.
<b>Lung</b>	
Hujoel et al. [14]	Periodontal disease was associated with all cancer death, yet lung cancer specifically.
Tu et al. [28]	There was no association between tooth loss and lung cancer.
<b>Stomach</b>	
Watabe et al. [30]	There are significant response relationship between odds of developing gastric cancer and the number of teeth loss.
Abnet et al. [3]	There are risk of esophageal squamous carcinoma, gastric noncardia adenocarcinoma, gastric cardia adenocarcinoma which can found associated with loss of the few teeth.
Abnet et al. [2]	There are significant relationship between tooth loss and dying risk of upper gastrointestinal cancer with age.
Abnet et al. [1]	No teeth patient had double risk of gastric noncardia adenocarcinoma compared with <10 teeth person. There is no a significant association between tooth loss and carcinoma.
<b>Oral cavity</b>	
Zheng et al. [31]	Smoking and alcohol can strong risk factor for oral cancer to no teeth patient.
Marshall et al. [18]	Bad oral environment increased oral cancer. Yet, it is smaller than smoking and alcohol.
Bundgaard et al. [6]	Considering smoking and alcohol, there is double risk in intraoralsquamous cell carcinoma with less than 5 teeth.
Talamini et al. [27]	There is no association between increased oral cancer and teeth loss.
Garrote et al. [12]	Teeth loss and bad hygiene is increasing oral cancer.
Rosenquist [25]	Bad hygiene, teeth loss more than 5 defective teeth, and more than 20 teeth loss and bad oral condition increase oral cancer.
<b>Total</b>	
Cabrera et al. [7]	Cannot find relationship between tooth loss and cancer
Michaud et al. [22]	People with a history of periodontal disease had a significant risk of cancer compared with normal person.
Grant [13]	There is risk factor between periodontal disease and tooth loss with cancer. Vitamin D reduces the risk of cancer.

더불어, 이 연구는 피부의 흑색종의 위험 요소 중 하나인 태양광 노출에 대한 보정을 하지 않았고, 가설적으로는 치아의 수와 연관되거나 결과에 영향을 주는 변인일 수 있다. 세 개의 다른 연구들은 치주 질환과 모든 암에 의한 사망과의 관계에서 제한된 결과를 도출하였는데, Cabrera 등[7]은 나이, 허리와 엉덩이 둘레 비율, BMI, 흡연, 출산 경력, 사회경제적 위치 등을 고려하였다. Tu 등[28]은 그들의 전향연구에서 치아 손실과 암 사이의 연관성을 찾지 못하였으며, Hujoel 등[14]은 심각한 암의 위험성이 치주염, 치은염, 무치의 등과 관련 있음을 밝혔다.

### 결 론

현재 치주 질환과 암 사이의 가능한 연관성에 대해 수많은 가설들이 있으며, 중요한 내용을 부분적으로 Table 1에 정리하였다. 그러나 많은 암들은 물론 치주 질환, 치아 손실의 위험 요소로도 이미 알려진 흡연으로 인한 나머지 명확하지 않은 효과에 대해서도 고민해야 한다. 식단과 당뇨병 이력 또한 직접적인 요인일 수 있으며, 이들은 치주 질환에 상당한 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 한편 염증은 치주 질환과 암 둘 다에 모두 영향 준다. 치주 병원균에 의한 만성 염증은 세포분열을 촉진시키고 정상적인 성장을 방해하여 발을 일으키는데 기여할 수 있다. 만성 염증은 또한 체내에 종양이 자라는 것을 감지하지 못한 것에 대한 징후일 수도 있다. 아울러 박테리아에 의한 내인성 니트로사민의 형성은 불충분한 구강 위생과 치주 질환에 의해 증진될 수 있다[21]. 흥미롭게도 Grant [13]는 치주 질환 및 치아 손실과 암 사이 관계의 숨겨진 요소로 “혈청에서의 25-hydroxyvitamin D (calcidiol)의 낮은 농도”를 제시했다. 비타민 D는 cathelicidin (LL37)을 유도함으로써 치주 질환의 위험을 감소시키며, 이로 인해 Epstein-Barr virus를 비롯한 바이러스성 감염의 위험을 감소시키고 결국 몇 가지 암들의 위험을 감소시킨다고 제안하였다.

치주 질환은 전체적인 면역 체계의 결핍을 나타내는 신호이거나, 혹은 암을 직접 유발하는 요인일 수도 있다. 어느 쪽이건, 몇몇 연구들은 치주 질환과 암 사이의 잠재적 연관을 보여주었고, 몇몇은 그러지 못했다. 남겨진 과제는 이 연관성이 확실한 인과관계인지 우연인지 밝히는데 있을 것이다. 마지막으로, 우리는 치주 질환을 비롯한 구강 감염을 방지하고 즉각적인 치료를 위해 정기적인 치과 진료를 받아야 할 것이다. 이것은 구강의 건강뿐만 아니라 일반적인 신체적 건강을 증진시켜준다. 올바른 구강 위생 관리는 암 뿐만 아니라 다른 심각한 치명적인 질병을 방지하기 위한 필수적인 도구이자 수단이다. 치과 전문의는 심각한 치주 감염이나 치아 손실이 있는 환자에게 내과에서 철저한 검사를 받아보도록 조언하는 것이 확실할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 지식경제부 및 한국산업기술평가관리원의 항노화 산업 제품화 기술개발사업의 일환으로 수행하였음 (10040391, 노화성 근기능 저하 방지를 위한 기능성식품소재 및 기기 개발).

### References

1. Abnet, C. C., Kamangar, F., Dawsey, S. M., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Albanes, D., Pietinen, P., Virtamo, J. and Taylor, P. R. 2005. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* **40**, 681-687.
2. Abnet, C. C., Qiao, Y. L., Dawsey, S. M., Dong, Z. W., Taylor, P. R. and Mark, S. D. 2005. 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* **34**, 467-474.
3. Abnet, C. C., Qiao, Y. L., Mark, S. D., Dong, Z. W., Taylor, P.R. and Dawsey, S. M. 2001. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control* **12**, 847-854.
4. Albandar, J. M., Brunelle, J. A. and Kingman, A. 1999. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* **70**, 13-29
5. Amabile, N., Susini, G., Pettenati-Soubayroux, I., Bonello, L., Gil, J. M., Arques, S., Bonfil, J. J. and Paganelli, F. 2008. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med* **263**, 644-652.
6. Bundgaard, T., Wildt, J., Frydenberg, M., Elbrønd, O. and Nielsen, J. E. 1995. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control* **6**, 57-67.
7. Cabrera, C., Hakeberg, M., Ahlqwist, M., Wedel, H., Björkelund, C., Bengtsson, C. and Lissner, L. 2005. Can the relation between tooth loss and chronic disease be explained by socio-economic status? A 24-year follow-up from the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Eur J Epidemiol* **20**, 229-236.
8. Cochran, D. L. 2008. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* **79**, S1569-1576.
9. Cotran, R. S., Kumar, V. and Collins, T. 1999. *Robbins Pathologic Basis of Disease* pp. 50-88, 260-327, 6th eds. WB Saunders Co., Philadelphia.
10. Dye, B. A., Tan, S., Smith, V., Lewis, B. G., Barker, L. K., Thornton-Evans, G., Eke, P. I., Beltrán-Aguilar, E. D., Horowitz, A. M. and Li, C. H. 2007. Trends in oral health status: United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Vital Health Stat* **11**, 1-92.
11. Flemmig, T. F. 1999. Periodontitis. *Ann Periodontol* **4**, 32-38.

12. Garrote, L. F., Herrero, R., Reyes, R. M., Vaccarella, S., Anta, J. L., Ferbeyre, L., Muñoz, N. and Franceschi, S. 2001. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* **85**, 46-54.
13. Grant, W. B. 2008. Vitamin D, periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Lancet Oncol* **9**, 612-613.
14. Hujoel, P. P., Drangsholt, M., Spiekerman, C. and Weiss, N. S. 2003. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol* **13**, 312-316.
15. Joshipura, K. J., Wand, H. C., Merchant, A. T. and Rimm, E. B. 2004. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J. Dent. Res.* **83**, 151-155.
16. Löe, H. and Brown, L. J. 1991. Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol* **62**, 608-616.
17. Loos, B. G. 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* **76**, S2106-2115.
18. Marshall, J. R., Graham, S., Haughey, B. P., Shedd, D., O'Shea, R., Brasure, J., Wilkinson, G. S. and West, D. 1992. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **28B**, 9-15.
19. Mealey, B. L. and Rose, L. F. 2008. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent* **29**, 402-408, 410, 412-413.
20. Melvin, W. L., Sandifer, J. B. and Gray, J. L. 1991. The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population. *J Periodontol* **62**, 330-334.
21. Meyer, M. S., Joshipura, K., Giovannucci, E. and Michaud, D. S. 2008. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control* **19**, 895-907.
22. Michaud, D. S., Joshipura, K., Giovannucci, E. and Fuchs, C. S. 2007. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* **99**, 171-175.
23. Persson, G. R. and Persson, R. E. 2008. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* **35**, S362-379.
24. Risch, H. A. 2003. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst* **95**, 948-960.
25. Rosenquist, K. 2005. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* **179**, 1-66.
26. Stolzenberg-Solomon, R. Z., Dodd, K. W., Blaser, M. J., Virtamo, J., Taylor, P. R. and Albanes, D. 2003. Tooth loss, pancreatic cancer, and Helicobacter pylori. *Am J Clin Nutr* **78**, 176-181.
27. Talamini, R., Vaccarella, S., Barbone, F., Tavani, A., La Vecchia, C., Herrero, R., Muñoz, N. and Franceschi, S. 2000. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* **83**, 1238-1242.
28. Tu, Y. K., Galobardes, B., Smith, G. D., McCarron, P., Jeffreys, M. and Gilthorpe, M. S. 2007. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* **93**, 1098-1103.
29. van Kempen, L. C., de Visser, K. E. and Coussens, L. M. 2006. Inflammation, proteases and cancer. *Eur J Cancer* **42**, 728-734.
30. Watabe, K., Nishi, M., Miyake, H. and Hirata, K. 1998. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study. *Oncol Rep* **5**, 1191-1194.
31. Zheng, T. Z., Boyle, P., Hu, H. F., Duan, J., Jian, P. J., Ma, D. Q., Shui, L. P., Niu, S. R., Scully, C. and MacMahon, B. 1990. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* **1**, 235-241.
32. Zupan, J., Jeras, M. and Marc, J. 2013. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochimica Medica* **23**, 43-63.

#### 초록 : 염증-치주 질환과 암에 관한 최근 연구 동향

이신화<sup>1</sup> · 최영현<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>한국과학기술원 생명과학기술대학 생명과학과, <sup>2</sup>동의대학교 한의과대학 생화학교실 및 향노화연구소)

만성적인 염증이 다단계 발암과정에서 다면적인 역할을 하고 있음은 이미 잘 알려진 사실이다. 치주 질환의 원인은 구강 박테리아에서 분비되는 내독소들과 염증 유발인자들의 생성 등이 관여하는 다양한 요인들을 포함하며, 이는 잘못된 구강 위생 관리가 신체의 여러 가지 전신병적 원인과 연관되어 있음을 의미한다. 비위생적인 구강 상태와 연관된 만성 염증, 흡연, 알콜 섭취의 증가 등은 암의 발병 위험 요소로 작용함은 명확한 사실이다. 최근에는 구강 위생과 치아 손실이 위장관암, 폐암 및 췌장암 뿐만 아니라 혈구암 발병 증가와 직접적인 연관성이 있음이 밝혀졌다. 또한 흡연은 악성 질환 발병의 위험 요소로서 구강 위생의 강력한 위해요인은 명백하며, 역학적 조사결과들에 의하면 구강 박테리아에 의한 치주 질환은 만성 염증을 통하여 흡연과 알콜 연관 발암원을 활성화시킴으로서 다양한 암의 발병 위험 요소를 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다. 따라서 암 뿐만 아니라 다른 다양한 질환의 예방을 위한 적절한 구강 관리는 필수적이다. 본 논문에서는 암예방을 위한 악성질환의 위해 요소로서 염증과 치주질환 및 구강 위생과의 연관성을 논하였다.