

치주질환과 만성신장질환의 연관성: 코호트 연구에 대한 체계적 고찰

이은선 · 도경이^{1†}

한양여자대학교 치위생과, ¹가톨릭대학교 대학원 보건학과

Relationship between Periodontal Disease and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Cohort Studies

Eun-Sun Lee and Kyung-Yi Do^{1†}

Department of Dental Hygiene, Hanyang Women's University, Seoul 04763,

¹Department of Public Health, Graduate of School, The Catholic University of Korea, Seoul 06591, Korea

The purpose of this systematic review was to investigate the association between periodontal disease and chronic kidney disease. A search of Embase, PubMed and The Cochrane Library databases was performed up to April 17, 2016. Article selection was based on cohort study design and the study subjects were patients with periodontal disease or severe periodontal disease. The final result was development of chronic kidney disease and kidney function decrease based on the estimated glomerular filtration rate values. The quantitative synthesis of the final selected articles was assessed using Review Manager statistical analysis software. A fixed-effects model meta-analysis was performed to estimate the degree of association between periodontal disease and chronic kidney disease. The search strategy identified 3,018 potentially eligible articles, of these, four studies were finally selected for meta-analysis, revealing that periodontal disease was significantly associated with the risk of developing chronic kidney disease (odds ratio, 1.65; 95% confidence interval, 1.44~1.90; $p < 0.001$). In order to prevent the development of chronic kidney disease and kidney function decrease it is important to prevent periodontal disease, as well as minimizing the traditional risk factors known to reduce the quality of life of patients and increase disease burden.

Key Words: Chronic kidney diseases, Cohort studies, Periodontal diseases, Systematic review

서론

만성신장질환은 세계 공중보건 문제이며¹⁾, 신장기능 저하는 남녀 모두에서 기대수명을 감소시킨다²⁾. 미국에서는 만성신장질환의 유병률이 증가하고 있으며, 이것은 만성신장질환의 위험인자인 당뇨병 및 고혈압 환자의 증가로 인한 영향으로 설명되고, 신부전 및 만성신장질환의 다른 합병증 발생률의 증가에 영향을 미칠 수 있다³⁾.

만성신장질환 발생 및 말기 신장질환으로 악화되는 것에

대한 위험인자를 밝히는 것이 중요하다⁴⁾. 따라서 신장기능 저하 및 전신 염증에 기여하는 수정 가능한 위험요인을 식별하고 새로운 대상을 찾는 것은 이러한 환자들의 이환율과 사망률 감소에 중요한 전략이 될 수 있다⁵⁾.

만성신장질환에는 60세 이상의 연령, 고혈압, 당뇨병, 불량한 혈당 조절, 비만, 거대 알부민뇨증, 흡연, C 반응성 단백질, 높은 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백, 낮은 수준의 저밀도 지단백, 인종, 성별, 저소득이 기여할 수 있다. 기존에 인과관계가 확립된 위험요인에 추가적으로 치주질환, 교육,

Received: January 26, 2017, Revised: March 2, 2017, Accepted: March 9, 2017

ISSN 1598-4478 (Print) / ISSN 2233-7679 (Online)

†Correspondence to: Kyung-Yi Do

Department of Public Health, Graduate of School, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-7072, Fax: +82-2-532-6537, E-mail: dki8684@naver.com

Copyright © 2017 by Journal of Dental Hygiene Science

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의료이용상태 등이 만성신장질환에 영향을 미칠 수 있다^{6,7)}.

치주염은 만성신장질환의 비 전통적 위험인자로 여겨지며⁷⁾, 치주조직의 국소염증은 interleukin (IL)-1, IL-6, PGE₂ 및 tumor necrosis factor- α 를 매개로 하여 전신적 염증 부담으로 이어질 수 있다^{8,9)}.

최근에 발표된 연구들에 의하면 치주염 환자는 정상인과 비교하여 급성 전신 염증 반응으로 인해 C 반응성 단백질의 수준이 상승되는 것으로 나타났다¹⁰⁾. 또한 치주질환을 발생시키는 세균이 혈류를 타고 순환하여 신장 내피 세포를 손상시킬 가능성이 있으며, 치주질환은 전신 염증 부담의 근원으로서 만성신장질환 발생과 생물학적 연관성이 있다^{11,12)}.

2013년에 발표된 치주염과 만성신장질환에 관한 체계적 고찰에서는 치주염이 있는 환자들이 약 1.6배 만성신장질환에 대한 위험이 높게 나타났다¹³⁾. 그러나 이 선행연구의 최종 메타분석에 이용된 문헌은 단면연구 3편과 후향적 코호트 연구 1편이었다. 따라서 단면연구의 제한적인 질병의 선후관계를 명확히 알 수 없는 점을 보완하기 위하여서는 코호트 연구만을 분석할 필요가 있으므로 본 연구에서는 치주질환이 만성신장질환에 미치는 영향에 관한 코호트 연구를 대상으로 체계적 고찰을 통해 최신의 근거를 제공하고자 한다.

본 체계적 고찰에서는 치주질환은 만성신장질환 발생에 영향을 미치는가?, 치주질환은 만성신장질환을 악화시키는데 영향을 미치는가?의 두 가지 핵심 질문에 초점을 맞추어 치주질환과 만성신장질환 간의 연관성을 평가하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구의 핵심 질문에 초점을 맞추기 위해 관찰연구 중에서 코호트 연구 설계를 한 것을 기준으로 하며, 신장기능을 결과지표로 본 연구를 대상으로 하였다. 환자군은 치주질환 또는 중증의 치주질환이 있는 대상자로 하였으며, 치주질환의 이환 기간은 고려하지 않았다. 비교군은 치주질환에 이환되지 않거나 중증이 아닌 치주질환이 있는 대상자로 하였다. 최종 결과는 만성신장질환의 발생이나 신장기능의 저하로 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 제시한 연구로 하였다.

2. 포함 기준

치주질환의 중증도 또는 존재 여부를 비교할 수 있는 데이터로 임상적 부착 소실(clinical attachment loss), 치주낭의 깊이, 임상적 부착 수준과 치은 퇴축 및 치주낭 측정 시의

출혈을 이용하여 각 대상자들의 치주질환으로 인한 염증을 정량화한 periodontal inflamed surface area (PISA) 등을 제시한 논문을 포함하였다. 또한, 다음과 같은 매개 변수를 제공하는 연구를 체계적 고찰에 포함하는 것으로 간주하였다. 1) 만성신장질환 환자의 숫자 또는 비율로써 질병의 평가를 기반으로 하되, 그것의 기준을 신장기능과 만성신장질환의 단계 측정의 대리지표인 eGFR로 한다. 2) 구강건강상태의 검사를 임상적 치주 지표를 이용한 것으로 한다. 3) 치주질환이 없거나 중증이 아닌 치주질환 그룹과 치주질환이 있는 그룹 또는 중증인 그룹 사이의 통계적 분석을 제시한 연구로 한다.

3. 제외 기준

사례 보고서, 사실과 논평은 연구대상에서 제외하였다.

4. 검색 전략

체계적 고찰에 적합하다고 간주한 Embase, PubMed, The Cochrane Library 3개의 각 데이터베이스에 대해 민감도와 특이도가 높게 포괄적인 검색 전략에 따라 중복 수행하였다. MeSH (Medical Subject Headings) 및 Emtree (Excerpta Medica Tree)에 있는 용어를 검색하는 데 이용하였고, 사전 논문 검색에서 알 수 있었던 논문의 주요 용어와 함께 검색 연산자(OR, AND)를 이용하여 2016년 4월 17일 검색을 완료하였다. 모든 검색된 연구는 출판연도와 관계없이 검색하였다. 구체적인 검색전략에 포함된 단어의 선택과 조합은 Table 1과 같다.

5. 문헌 선정

두 명의 평가자에 의해 논문 제목과 초록을 확인하여 1차 선택하고, 전문을 확보하여 2차 선택을 하였으며, 이 모든 것은 연구자 간에 독립적으로 수행되었다. 두 연구자 간 합의의 통하여 최종 평가에 포함될 문헌을 선택하였다.

검색한 문헌을 EndNote에서 중복을 제거(자동제거 및 수동제거)한 후 1차 문헌배제는 EndNote 상에서 새로운 Library를 2개(1차 선택/1차 배제) 생성하여 각각의 연구자가 1차 선택한 문헌을 결합하여 원문을 찾아 2차 문헌선택을 실시하였다.

6. 자료 분석 방법

최종 선정된 문헌의 질적 검토를 위하여 출처, 연구 방법, 대상자, 노출 및 질병의 정의, 결과에 대한 자료를 추출하였다. 자료의 양적 합성을 위하여 Review Manager (RevMan) 통계 분석 소프트웨어(ver. 5.3; The Nordic Cochrane Centre,

Table 1. Search Strategy

Database	Search	Query	Items found
PubMed	#5	Search ((#1 or #3) and (#2 or #4)) Sort by: [relevance]	620
	#4	Search (“Periodontal Diseases”[Mesh]) OR “Alveolar Bone Loss”[Mesh]	75,530
	#3	Search (“Kidney Diseases”[Mesh]) OR “Renal Dialysis”[Mesh]	481,168
	#2	Search (“periodontal disease”[Text Word] OR “gingival disease”[Text Word] OR “periodontitis”[Text Word] OR “gingivitis”[Text Word] OR “alveolar bone loss”[Text Word])	50,005
	#1	Search (“kidney function”[Text Word] OR “renal function”[Text Word] OR “renal insufficiency” [Text Word] OR “chronic kidney disease”[Text Word] OR “ckd”[Text Word] OR “kidney disease” [Text Word] OR “renal disease”[Text Word] OR “renal impairment”[Text Word] OR “kidney impairment”[Text Word] OR “renal failure”[Text Word] OR “kidney failure”[Text Word] OR “renal dysfunction”[Text Word] OR “kidney dysfunction”[Text Word] OR “kidney disorder”[Text Word] OR “renal disorder”[Text Word] OR “kidney injury”[Text Word] OR “renal injury”[Text Word] OR “peritoneal dialysis”[Text Word] OR “renal dialysis”[Text Word] OR “end-stage renal disease”[Text Word] OR “esrd”[Text Word] OR “haemodialysis”[Text Word] OR “hemodialysis” [Text Word])	353,704
Embase	#3	‘kidney function’/exp OR ‘kidney function’ OR ‘renal function’/exp OR ‘renal function’ OR ‘renal insufficiency’/exp OR ‘renal insufficiency’ OR ‘chronic kidney disease’/exp OR ‘chronic kidney disease’ OR ‘ckd’ OR ‘kidney disease’/exp OR ‘kidney disease’ OR ‘renal disease’/exp OR ‘renal disease’ OR ‘renal impairment’ OR ‘kidney impairment’ OR ‘renal failure’/exp OR ‘renal failure’ OR ‘kidney failure’/exp OR ‘kidney failure’ OR ‘renal dysfunction’ OR ‘kidney dysfunction’/exp OR ‘kidney dysfunction’ OR ‘kidney disorder’/exp OR ‘kidney disorder’ OR ‘renal disorder’/exp OR ‘renal disorder’ OR ‘kidney injury’/exp OR ‘kidney injury’ OR ‘renal injury’/exp OR ‘renal injury’ OR ‘peritoneal dialysis’/exp OR ‘peritoneal dialysis’ OR ‘renal dialysis’/exp OR ‘renal dialysis’ OR ‘end-stage renal disease’/exp OR ‘end-stage renal disease’ OR ‘esrd’/exp OR ‘esrd’ OR ‘haemodialysis’/exp OR ‘haemodialysis’ OR ‘hemodialysis’/exp OR ‘hemodialysis’ AND (‘periodontal disease’/exp OR ‘periodontal disease’ OR ‘gingival disease’ OR ‘periodontitis’/exp OR ‘periodontitis’ OR ‘gingivitis’/exp OR ‘gingivitis’ OR ‘alveolar bone loss’/exp OR ‘alveolar bone loss’)	2,823
	#2	‘periodontal disease’/exp OR ‘periodontal disease’ OR ‘gingival disease’ OR ‘periodontitis’/exp OR ‘periodontitis’ OR ‘gingivitis’/exp OR ‘gingivitis’ OR ‘alveolar bone loss’/exp OR ‘alveolar bone loss’	94,369
	#1	‘kidney function’/exp OR ‘kidney function’ OR ‘renal function’/exp OR ‘renal function’ OR ‘renal insufficiency’/exp OR ‘renal insufficiency’ OR ‘chronic kidney disease’/exp OR ‘chronic kidney disease’ OR ‘ckd’ OR ‘kidney disease’/exp OR ‘kidney disease’ OR ‘renal disease’/exp OR ‘renal disease’ OR ‘renal impairment’ OR ‘kidney impairment’ OR ‘renal failure’/exp OR ‘renal failure’ OR ‘kidney failure’/exp OR ‘kidney failure’ OR ‘renal dysfunction’ OR ‘kidney dysfunction’/exp OR ‘kidney dysfunction’ OR ‘kidney disorder’/exp OR ‘kidney disorder’ OR ‘renal disorder’/exp OR ‘renal disorder’ OR ‘kidney injury’/exp OR ‘kidney injury’ OR ‘renal injury’/exp OR ‘renal injury’ OR ‘peritoneal dialysis’/exp OR ‘peritoneal dialysis’ OR ‘renal dialysis’/exp OR ‘renal dialysis’ OR ‘end-stage renal disease’/exp OR ‘end-stage renal disease’ OR ‘esrd’/exp OR ‘esrd’ OR ‘haemodialysis’/exp OR ‘haemodialysis’ OR ‘hemodialysis’/exp OR ‘hemodialysis’	994,258
Cochrane	#7	(#1 OR #3 OR #4) AND (#2 OR #5 OR #6)	23
	#6	MeSH descriptor: [Alveolar Bone Loss] explode all trees	972
	#5	MeSH descriptor: [Periodontal Diseases] explode all trees	4,293
	#4	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	4,755
	#3	MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees	11,150
	#2	“periodontal disease” OR “gingival disease” OR “periodontitis” OR “gingivitis” OR “alveolar bone loss”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5,635
	#1	“kidney function” OR “renal function” OR “renal insufficiency” OR “chronic kidney disease” OR “CKD” OR “kidney disease” OR “renal disease” OR “renal impairment” OR “kidney impairment” OR “renal failure” OR “kidney failure” OR “renal dysfunction” OR “kidney dysfunction” OR “kidney disorder” OR “renal disorder” OR “kidney injury” OR “renal injury” OR “peritoneal dialysis” OR “renal dialysis” OR “end-stage renal disease” OR “ESRD” OR “haemodialysis” OR “hemodialysis”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25,525

The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)를 이용하였다. 선정된 문헌의 이질성 정도를 알기 위해 Q statistics을 이용하였으며, 이질성의 결과에 따라 고정효과모형의 멘텔-헨젤 방법(M-H)을 이용하여 메타분석을 시행하였다.

결 과

1. 검색 결과

Fig. 1은 검색 과정을 통해 선정된 문헌의 흐름도를 설명한다. 검색 전략을 이용하여 총 Embase에서 2,823개 문헌, PubMed에서 620개 문헌, The Cochrane Library에서 21개 문헌이 검색되었다. 모두 3,464개의 문헌 중에서 중복 제거 후 3,018개의 문헌이 남았고, 1차로 제목과 초록을 보고 제외된 문헌수가 3,006개이며, 12개 문헌의 원문을 확인하여 최종 8개의 논문을 제외하였다. 8개의 논문은 연구 디자인의 불일치로 제외된 논문이 5개^{5,11,14-16}, 연구 결과의 불일치로 제외된 논문이 1개¹⁷, 연구 결과 및 연구 디자인의 불일치 1개¹⁸, 정의된 치주질환과 연구 결과 및 연구 디자인의 불일치 논문이 1개였다¹⁹.

2. 결과 추정을 위한 메타분석

Table 2는 최종 포함된 문헌^{4,20-22}의 출처, 연구 방법, 대

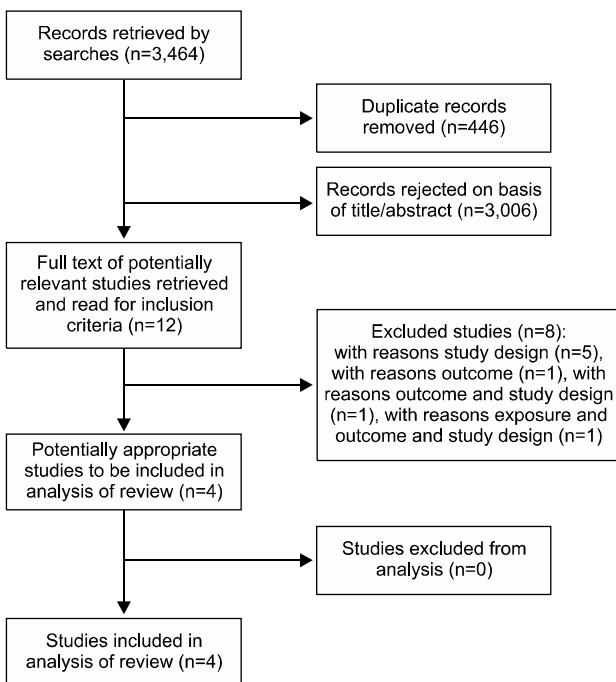


Fig. 1. Results of the search.

상자, 노출 및 질병의 정의, 결과 등을 요약한 내용이다.

Grubbs 등의 연구²¹)에서 나이, 성별, 당뇨병, 고혈압, 흡연 상태, 소득을 보정한 후, 연관성은 보정 전보다 더 강하게 나타났다(발생률 비[incidence-rate ratio, IRR], 4.18; 95% confidence interval [CI], 1.68~10.39). 경도 및 중등도 치주질환자는 치주질환이 없는 대상자와 비교하였을 때 만성신장질환과 연관성이 나타나지 않았으나 중증과 비중증의 치주질환으로 비교하였을 때 중증의 치주질환과 만성신장질환의 연관성이 나타나 치주질환의 중증도에 대한 함께 효과가 나타났으며, 치주질환 노출 정의를 PISA의 사분위수를 사용한 경우 만성신장질환과의 강도는 약화되지만 연관성은 남아있었다(IRR, 2.48; 95% CI, 1.04~5.88). 또한, 하위 그룹 분석에서 치주질환이 없는 대상자와 비교하여 경도 및 중증도의 치주질환을 가진 대상자들의 만성신장질환 발생의 위험은 관찰되지 않았다.

Grubbs 등의 두 번째 연구⁴)에서 치주질환을 두 가지 방법을 이용하여 정의하였다. European Workshop에 따른 정의로 치주질환을 정의하였을 때 중증의 치주질환 그룹에서 만성신장질환 발생 위험이 유의하게 높게 나타났으나(IRR, 2.04; 95% CI, 1.21~3.44), Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology (CDC/AAP)에 따른 정의로 치주질환을 정의하였을 때에는 중증의 치주질환 그룹에서 만성신장질환 발생 위험과 통계적 유의성은 없었다(IRR, 1.10; 95% CI, 0.63~1.91).

Iwasaki 등의 연구²²)에서 PISA를 사분위로 나누고 그것을 다시 하위 3개 그룹과 상위 그룹으로 분류하였을 때 하위 그룹과 비교하여 치주염증의 정도가 심한 그룹에서 유의하게 신장기능의 감소가 나타났다(odds ratio [OR], 2.24; 95% CI, 1.05~4.79).

Chen 등의 연구²⁰)에서는 노인의 치주질환은 신장기능 감소와의 유의한 연관성이 나타났다(OR, 1.59; 95% CI, 1.37~1.86; Table 2).

최종 선정된 문헌의 메타분석 결과 치주질환이 만성신장질환 발생 위험과 유의한 연관성이 있음이 나타났다(OR, 1.65; 95% CI, 1.44~1.90; p<0.001; Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 치주질환과 만성신장질환의 연관성을 알아보고자 코호트 연구 디자인을 가지고 있는 문헌을 대상으로 체계적 고찰을 하여 메타분석을 시행한 결과 치주질환 또는 중증의 치주질환을 가지고 있는 사람의 만성신장질환의 위험이 약 1.6배 높게 나타났다. 이는 2013년에 발표된 선행연

Table 2. Characteristics of Included Studies

No.	Source	Methods	Study duration (y)	Participants	Exposure	Outcomes	Results
1	Grubbs et al. ²¹⁾	Retrospective cohort study	4.8±0.6	775 subjects, aged 65.4±5.2 were enrolled to participate, but data on 699 could be included in the study.	Severity periodontal disease: ① CDC/AAP 2003 consensus definition: presence of 2 or more interproximal sites with ≥6 mm AL (not on the same tooth) and 1 or more interproximal site(s) with ≥5 mm probing depth ② PISA: amount of inflamed periodontal tissue and was calculated for each participant using clinical attachment level, recession, and bleed on probing.	Incident CKD eGFR <60 ml/min/1.73 m ² accompanied by rapid (>5% annualized loss) eGFR decline at follow-up among those with preserved eGFR at baseline	CDC/AAP: ① Severe: 9/114, ② Non-severe: 12/585, IRR: 4.18, 95% CI: 1.68 ~ 10.39 PISA: ① Highest quartile: 9/173, ② Lower 3 quartiles: 12/526, IRR: 2.48, 95% CI: 1.04 ~ 5.88
2	Grubbs et al. ⁴⁾	Retrospective cohort	4.9±0.3	1,346 subjects, aged 73.4±4.8 were enrolled to participate, but data on 761 could be included in the study.	Severity periodontal disease: ① European Workshop definition: presence of a proximal clinical attachment loss of ≥5 mm in 30% of teeth examined ② CDC/AAP definition	Incident CKD incident eGFR <60 ml/min/1.73 m ² accompanied by rapid eGFR decline (>5% annualized loss)	European Workshop: ① Severe: 32/270, ② Non-severe: 24/491, IRR: 2.04, 95% CI: 1.21 ~ 3.44 CDC/AAP: ① Severe: 17/193, ② Non-severe: 39/568, IRR: 1.10, 95% CI: 0.63 ~ 1.91
3	Iwasaki et al. ²²⁾	Retrospective cohort	2	408 subjects, aged 75 were enrolled to participate, but data on 317 could be included in the study.	Severity periodontal disease PISA: reflecting the amount of inflamed periodontal tissue	Change in eGFR category change was determined using the difference between baseline eGFR and level at follow-up	① Highest quartile of PISA: 19/79, ② Other PISA quartiles: 26/238, OR: 2.24, 95% CI: 1.05 ~ 4.79
4	Chen et al. ²⁰⁾	Retrospective cohort	3.8±1.7	100,263 subjects, aged 73.2±6.6 were enrolled to participate, but data on 41,115 could be included in the study.	Periodontal disease World Health Organization Community Periodontal Index of Treatment Need (participants with only gingival bleeding or calculus would be in the same group as those without periodontal disease in the study)	Decreased eGFR ≥30% decrease in value between baseline and the end of 1-, 2-, and 3-years' follow-up, respectively	① With periodontal disease: 221/5,554, ② Without periodontal disease: 932/35,561, OR: 1.59, 95% CI: 1.37 ~ 1.86

CDC/AAP: Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology, AL: attachment loss, PISA: periodontal inflamed surface area, CKD: chronic kidney disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate, IRR: incidence-rate ratio, 95% CI: 95% confidence interval, OR: odds ratio.

구인 치주염과 만성신장질환에 관한 체계적 고찰에서 치주염이 있는 환자들이 약 1.6배 만성신장질환에 대한 위험이 높게 나타난 결과와 유사하다¹³⁾. 그러나 선행연구의 최종 메타분석에서 이용된 논문은 단면연구 3편과 후향적 코호트 연구 1편이었다. 본 체계적 고찰에서 문헌검색 및 선정 결과

최종 양적 합성에 이용된 문헌은 선행연구에서 포함된 1개의 후향적 코호트에 2015년 이후에 새로 발표된 3개의 코호트 연구가 추가되었다. 선행연구에서 질병의 선후를 알 수 없어 결과의 해석에 제한점이 있었지만, 본 연구에서는 코호트 연구만을 합성하여 치주질환이 시간이 지남에 따라 만

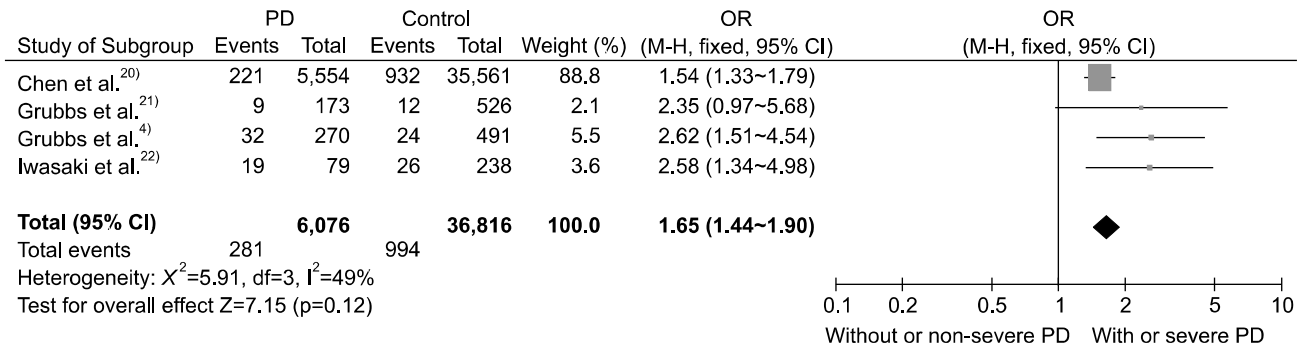


Fig. 2. Forest plot of fixed effects odds ratio meta-analysis evaluating studies odds ratio of participants with kidney function decline with (severe) and without (non-severe) PD. PD: periodontal disease, M-H: Mantel-Haenszel estimation method, OR: odds ratio, CI: confidence interval, χ^2 : Q statistic, df : degree of freedom, I^2 : Higgins's I^2 statistic, Z: Z-test.

성신장질환에 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

만성신장질환이 있는 대상자들에게 치주치료를 시행하였을 때 만성신장질환에 미치는 영향에 관한 무작위 시험 연구가 2개^{23,24)} 시행되어 이는 본 체계적 고찰에 포함시키지는 못하였지만, 현재 2015년에 프로토콜이 게재된 문헌이 1개²⁵⁾ 있다. 추후 현재 진행 중인 연구들이 종료되어 발표될 시에는 무작위 시험 연구를 대상으로 체계적 고찰이 이루어져 만성신장질환을 갖고 있는 대상자에서 치주질환의 치료 효과에 대한 근거가 제시되길 기대한다.

2013년에 한국 성인 15,729명의 데이터를 이용한 연구에서는 치주염의 존재에 따른 eGFR (< 60 ml/min/1.73 m²), 단백뇨, 혈뇨와 같은 만성신질환 지표에 대해 분석한 연구가 있었다. 이 연구에서 치주염은 모든 공변량에 독립적으로 감소된 eGFR의 유의한 예측 인자였다(OR, 1.39; 95% CI, 1.03~1.89; $p=0.034$). 그러나 감소된 eGFR에 대한 치주염의 효과는 고혈압 및 당뇨병에 의한 영향을 받은 것 같다. 치주염은 단백뇨의 독립적인 예측 인자는 아니었으며, 공변량에 대한 보정 후에도 혈뇨에 대해서 유의한 OR을 나타냈다(OR, 1.29; 95% CI, 1.15~1.46; $p < 0.001$)²⁶⁾.

한국인을 대상으로 한 또 다른 연구는 2015년에 제2형 당뇨병 환자의 초기 신장기능의 변화를 나타내는 소변 알부민 배출과 치주염의 관계를 알아보기 위해 2012년 국민건강영양조사 데이터를 분석한 연구에서 소변 알부민 배출은 뚜렷한 신장 손상이 없는 제2형 당뇨병 한국 성인에서 치주염의 위험과 양의 연관성이 있었다²⁷⁾. 이렇듯 한국인을 대상으로 한 연구는 단면연구 디자인으로 2개의 연구가 있어 본 체계적 고찰의 선택 기준인 연구 디자인의 불일치로 포함되지 못하였다.

Grubbs 등의 연구²¹⁾에서 두 가지의 치주질환의 정의를 이용하였으며, 또 다른 Grubbs 등의 연구⁴⁾에서도 다른 두

가지 치주질환의 정의를 이용하였다. 두 개의 연구에서 공통으로 이용한 치주질환 정의는 CDC/AAP로 연구대상이나 데이터에 따라 IRR이 4.18로 매우 높게 나타나기도 하고, 반대로 1.10으로 매우 낮게 나타나기도 하여 치주질환에 대한 정의로서 정확도가 다소 떨어지는 것을 알 수 있다. 따라서 본 연구에서는 두 가지 지표를 이용한 각각의 문헌에서 CDC/AAP외의 다른 정의를 이용한 결과를 추출하여 메타분석에 이용하였다. Grubbs 등의 2개 연구^{4,21)}에서 모두 만성신장질환의 위험인자인 비만에 대한 정보가 없어 연구 결과에 혼란변수의 잠재 효과가 남아있을 수 있으며, 미국의 일부 인종과 특정 지역 거주자를 대상으로 함으로써 결과를 다른 인구집단으로 확대해석하기에 어려움이 있다.

Iwasaki 등의 연구²²⁾는 치주질환과 만성신장질환의 인과 관계를 밝히는 초기 연구라는 점에서 그 의미가 크다 할 수 있다. 그러나 신장기능 저하 지표를 3단계로 분류하여 단계의 변화를 신장기능의 변화로 정의하면서 eGFR의 변화 정도를 충분히 반영하지 못하였다.

본 연구의 제한점은 선정된 문헌의 출판 비뮌림(publication bias)을 평가할 수 없었다는 점이다. 본 체계적 고찰에 포함된 문헌들이 최근에 출판되었으므로 추후 더 많은 연구들이 이루어져 10개 이상의 문헌이 포함되었을 때 이것을 평가하여 보정한 메타분석이 필요하다고 생각된다. 그럼에도 불구하고 우리나라에 사회·경제적으로 큰 부담이 되는 만성신장질환의 위험요인에 대한 근거를 제시함으로써 그 의미가 크다고 생각된다.

치주질환과 당뇨²⁸⁾, 고혈압²⁹⁾, 류마티스 관절염³⁰⁾, 골다공증³¹⁾ 등 여러 전신질환의 연관성에 관한 연구가 이루어지고 있다. 그 중에서도 만성신장질환은 개인의 삶의 질 저하와 의료비용 부담을 줄이기 위해 기존에 알려진 전통적 위험인자 외에 만성신장질환에 영향을 미치는 치주질환의 예

방 및 관리의 필요성이 크다.

요약

본 연구는 치주질환과 신장질환의 연관성을 알아보기 위한 체계적 고찰이다. Embase, PubMed, The Cochrane Library 데이터베이스에서 2016년 4월 17일 검색을 완료하였다. 문헌의 선택은 코호트 연구 설계를 기준으로 하였으며, 환자군은 치주질환 또는 중증의 치주질환이 있는 대상자로 하였다. 최종 결과는 만성신장질환의 발생이나 신장기능의 저하로 eGFR을 제시한 연구로 하였다. 최종 선정된 문헌의 양적 합성을 위하여 Review Manager (RevMan) 통계 분석 소프트웨어를 이용하였다. 고정효과모형 멘텔-헨젤 방법(M-H)을 이용하여 메타분석을 시행하여 치주질환과 만성신장질환의 연관성을 추정하였다. 검색 전략을 이용하여 총 3,018개의 문헌이 검색되었고, 그 중 4개의 문헌이 최종 분석에 포함되어 메타 분석한 결과 치주질환이 만성신장질환 발생 위험과 유의한 연관성이 있음이 나타났다(OR, 1.65; 95% CI, 1.44~1.90; $p < 0.001$). 만성신장질환 발생 및 신장기능 저하를 예방하기 위해서는 개인의 삶의 질 저하와 의료비용 부담을 줄이기 위해 기존에 알려진 전통적 위험인자 외에 만성신장질환에 영향을 미치는 치주질환의 예방 및 관리의 필요성이 크다.

References

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, et al.: The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 66: 1310-1314, 2004.
2. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR: Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3182-3186, 2012.
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298: 2038-2047, 2007.
4. Grubbs V, Vittinghoff E, Taylor G, et al.: The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. *Nephrol Dial Transplant* 31: 466-472, 2016.
5. Sharma P, Dietrich T, Sidhu A, et al.: The periodontal health component of the Renal Impairment In Secondary Care (RIISC) cohort study: a description of the rationale, methodology and initial baseline results. *J Clin Periodontol* 41: 653-661, 2014.
6. Fisher MA, Taylor GW: A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 80: 16-23, 2009.
7. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, et al.: Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 51: 45-52, 2008.
8. Beck JD, Slade G, Offenbacher S: Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000 23: 110-120, 2000.
9. Ebersole JL, Cappelli D: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 23: 19-49, 2000.
10. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG: A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35: 277-290, 2008.
11. Brotto RS, Vendramini RC, Brunetti IL, Marcantonio RA, Ramos AP, Pepato MT: Lack of correlation between periodontitis and renal dysfunction in systemically healthy patients. *Eur J Dent* 5: 8-18, 2011.
12. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, et al.: Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 711-717, 2011.
13. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, et al.: Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol* 40: 443-456, 2013.
14. Garcez J, Limeres Posse J, Carmona IT, Feijoo JF, Diz Dios P: Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 224-228, 2009.
15. Ioannidou E, Hall Y, Swede H, Himmelfarb J: Periodontitis associated with chronic kidney disease among Mexican Americans. *J Public Health Dent* 73: 112-119, 2013.
16. Salimi S, Ng N, Seliger SL, Parsa A: Periodontal disease, renal dysfunction and heightened leukocytosis. *Nephron Clin Pract* 28: 107-114, 2014.
17. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al.: Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 306-311, 2007.
18. Ricardo AC, Athavale A, Chen J, et al.: Periodontal disease,

- chronic kidney disease and mortality: results from the third national health and nutrition examination survey. *BMC Nephrol* 16: 97, 2015.
19. Yoshihara A, Nakamura K, Miyazaki H: The association between renal function and tooth loss in Japanese community-dwelling postmenopausal women. *Gerodontology* 29: e363-e367, 2012.
 20. Chen YT, Shih CJ, Ou SM, et al.: Periodontal disease and risks of kidney function decline and mortality in older people: a community-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 66: 223-230, 2015.
 21. Grubbs V, Vittinghoff E, Beck JD, et al.: Association between periodontal disease and kidney function decline in African Americans: the Jackson Heart Study. *J Periodontol* 86: 1126-1132, 2015.
 22. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H: Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis* 59: 202-209, 2012.
 23. Fang F, Wu B, Qu Q, et al.: The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 42: 537-546, 2015.
 24. Wehmeyer MM, Kshirsagar AV, Barros SP, et al.: A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients with ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis* 61: 450-458, 2013.
 25. Jamieson L, Skilton M, Maple-Brown L, et al.: Periodontal disease and chronic kidney disease among Aboriginal adults; an RCT. *BMC Nephrol* 16: 181, 2015.
 26. Han SS, Shin N, Lee SM, Lee H, Kim DK, Kim YS: Correlation between periodontitis and chronic kidney disease in Korean adults. *Kidney Res Clin Pract* 32: 164-170, 2013.
 27. Han K, Nam GE, Kim DH, et al.: Association of periodontitis with urinary albumin excretion in Korean adults with diabetes: The 2012 Korea national health and nutrition examination survey. *Medicine (Baltimore)* 94: e1839, 2015.
 28. Won JH, Ha MN: An association of periodontitis and diabetes. *J Dent Hyg Sci* 14: 107-113, 2014.
 29. An ES, Kim MY: Relationship between oral health care behaviors and perceived periodontal disease on hypertension patients. *J Dent Hyg Sci* 16: 101-109, 2016.
 30. Choi ES, Cho HA: Association between oral health status and rheumatoid arthritis. *J Dent Hyg Sci* 15: 612-619, 2015.
 31. Jang YJ, Kim NS: Community periodontal index and osteoporosis relevance. *J Korean Soc Dent Hyg* 12: 943-952, 2012.