

細胞性免疫과 齒周疾患의 關係에 對한 考察

「Cell-mediated immunity in periodontal disease」

慶熙大學校 齒科大學 齒周學教室

李 燮 萬 · 權 寧 赫

— 目 次 —

- I. 序 論
- II. 細胞媒介免疫機轉
 - 1) 임파구 轉移
 - 2) Lymphokines ① MAF
 - ② MIF
 - ③ CTX
 - ④ LT
 - ⑤ OAF
- III. 齒周疾患進行과 細胞性免疫
 - 1) 宿主細胞의 感作
 - 2) 細胞滲出反應
 - 3) 齒周組織破壞機轉
- IV. 結 論
- V. 參考文獻

I. 序 論

齒周組織의 狀態는 相存하는 細菌相과 宿主反應間의 상호작용에 左右된다. 齒周組織의 炎症의 확산과 유지를 조절하는 病理免疫的 機轉을 이해하는 데 齒周疾患의 研究가 집중되고 있다.

과거에는 疾患의 性質 및 深度는 개체의 宿主反應과 현존하는 특수한 원인인자 및 素因에 따라 다르게 나타난다고 생각하였다. 최근에 와서는 齒周疾患이란 齒周組織에 나타나는 여러가지 다른 疾病들을 대표하는 말이며, 여기에는 각각의 독특한 臨床的, 細菌學的, 病理的, 生化學的 및 免疫學的인 面을 나타내고 있다. 거의 모든 個체에 있어서 宿主反應機轉은 특수細菌의 출현과 그들이 분비하는 毒素과 抗原物質에 左右된다.

齒齦炎과 齒周炎의 病理組織을 관찰하면 疾病의

진행과정중에 免疫反應이 야기되는 事實을 알 수 있으며, 齒周組織의 炎症은 주로 齒苔內의 細菌에서 生成되는 抗原 및 非抗原物質에 의하여 유발된다. 炎症이란 외부 자극물에 대한 방어 및 炎症을 국소화시키는 反應이지만, 宿主자신도 이 과정에서 組織 파괴를 일으키게 되는 것이다. 따라서 炎症이란 齒周疾患이 進行되는 동안에 야기되는 組織손실의 일부라고 사료된다.

宿主의 感作(Sensitization)은 口腔細菌의 代謝産物, 毒素, Chemotactic 因子 및 기타 齒苔의 구성분들이 齒齦열구상피를 관통하므로써 일어나게 되고, 이 事實은 宿主免疫反應이 일차적으로 齒周疾患의 進行에 작용한다는 것을 암시해 준다. 이렇게 感作된 宿主의 齒齦組織內로 細菌産物의 계속적인 침투로 인하여 immediate 및 delayed hypersensitivity의 免疫反應이 야기된다. 그러므로 齒周疾患은 抗原性 齒苔구성분에 대한 宿主反應과 이 결과로 초래되는 病理免疫의인 상태에 기인한다고 할 수 있다.

일반적으로 免疫機轉은 recognition system (認知系)과 effector system (効果系)으로 되어 있다. 非感作 thymic-derived 임파구(T-cell)나 bone-marrow derived 임파구(B-cell)는 抗原에 대한 특수한 세포 표면의 receptor를 가지고 있으며, 이 세포들이 일단 자극을 認知하게 되면 活性化되어서 細胞는 분열과 증식을 거친다. 뒤 이어, 炎症과 宿主免疫에 영향을 주는 일련의 세포와 分子의 상호작용의 복합체를 일으키는 effector system에 의하여 宿主反應이 증폭된다. effector system에는 補體, Kinin 形成系, fibrolytic 및 clotting system을 들 수 있으며 vasoactive amine(basophils, mast cells, platelets 에서 분비)과 lymphokines(感作된 T-cell에서 분비) 및 effector cells(lymphocytotoxic T-cells, antibody-ki-

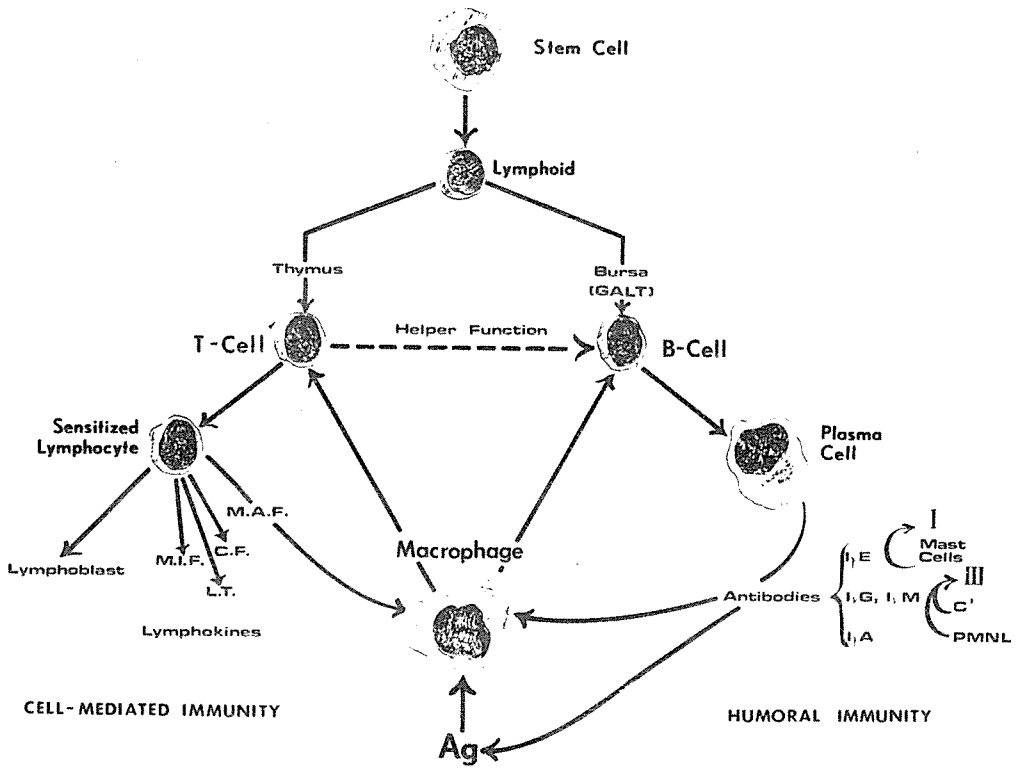


Fig. 1. Differentiation of T and B-cells and their interaction with the macrophage.

IMMUNE RECOGNITION AND EFFECTOR SYSTEMS IN HOST RESPONSE

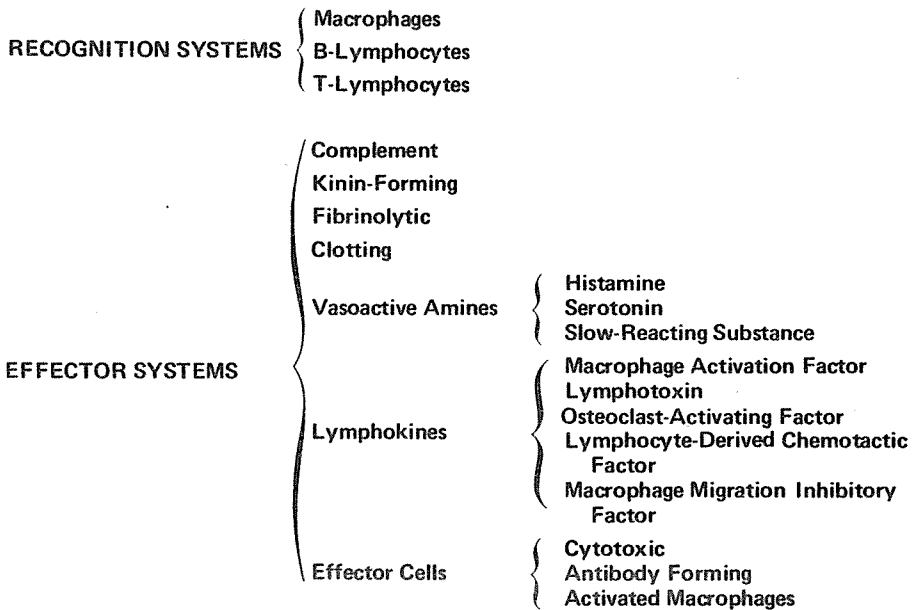


Fig. 2. Recognition and effector systems in the host response.

ller-cells, B-lymphocytes, plasma cells)을 들 수 있다. (Fig. 2)

免疫은 특수 異物質에 대한 体液 및 細胞免疫의 전반에 걸쳐 적용되어 왔으나, 異物質에 대한 방어 및 파괴작용을 하는 宿主反應과정에서 반응부위의 宿主組織의 국소적 파괴를 야기 시킨다. 組織파괴의 정도와 범위는 異物質 자체의 毒性和 계속 출현 여부에 左右된다. 이와 같은 현상은 heart, kidney, bone joint, periodontium과 같은 특수화된 組織(specialized tissue)에서 명백하며, 이 부위에서 계속되는 炎症은 이 組織들의 기능을 심하게 손상시킨다. 組織파괴의 주된 역할은 주로 炎症과정을 중개하는 2차적인 宿主反應의 결과이다. 体液免疫(immediate hypersensitivity)과 細胞媒介免疫(delayed hypersensitivity)이 共に 炎症反應에 기여하고 있고, 齒周疾患과 같은 만성병소에서 共存하고 있다.

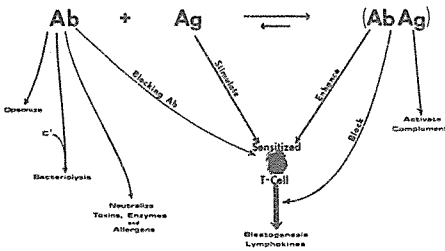


Fig. 3. Interaction of free antibody (Ab), free antigen (Ag) and antigen-antibody complexes (Ab Ag) with sensitized T-lymphocytes, bacteria, and the complement system.

II. 細胞媒介免疫機轉

細胞免疫反應은 외부의 抗原物質에 대한 반응으로, thymic-derived T-임파구에 의하여 일어난다. 免疫능력을 가진 임파구가 異物抗原에 일차노출되면 T-cell의 感作을 초래하여 T-cell은 胚子 轉移(blastogenic transformation)와 複製를 거쳐서 반응하게 된다. 임파조직에서 임파 및 혈관을 통하여 조직까지 도달되는 순환과정을 통해 T-cell은 특이 抗原과 재차 마주칠 수 있고 lymphokine의 생산을 자극하여 직접적인 조직손상을 일으킨다. 이 외에도 monocyte-derived細胞의 lymphokine-媒介活性作用으로 宿主의 組織을 파괴시킨다. 또한 표면에 抗原을 함유하고 있는 宿主細胞에 대한 직접적인 cell-mediated lymphocytotoxic effects도 있으며, 이 현상은 抗原과 접촉한 국소부위에서 임파구가 活性

化되고 複製되어 일어난다. 따라서 抗原을 지닌 宿主細胞나 반응부위에 인접한 組織까지도 직접적인 細胞反應이나, 혹은 lymphokine-媒介反應의 결과로 인하여 파괴가 일어난다.

1) 임파구 轉移(lymphocyte transformation)

임파구 轉移反應은 delayed hypersensitivity와 밀접한 상관관계가 있다는 사실이 증명되었으며, 치주질환을 포함한 많은 慢性炎症에 있어 細胞性免疫의 역할을 규명하는데 응용되고 있다. 임파양기관(spleen or lymph node)이나 말초혈액에서 분리시킨 感作임파구를 배양하면 lymphoblast와 clonal proliferation으로 轉移를 일으켜서 抗原과 반응하게 된다.

人間的 齒苔内の 抗原物質을 齒齦炎이나 齒周炎을 가진 환자의 말초혈액 임파구에 반응시킬 때 正常人의 임파구에 대한 반응보다 훨씬 더 높은 임파구 轉移를 보였다. 人間的 齒苔에서 추출한 抗原에 의한 임파구자극도는 疾患의 임상적 심도와 직접적인 관계가 있다는 것이 밝혀졌다. Ivanyi와 Lehner는 치주질환을 가진 환자에서 추출한 말초혈액 임파구는 試驗管内에서 여러가지 齒苔抗原이 존재하는 가운데 유지되었고, 胚子轉移(blast transformation)를 한다는 사실을 보여 주었다. 또한 細胞들은 DNA를 합성하고 lymphokine을 분비하며 cytotoxic반응을 보인다. Russell Index에 따른 中等度の 齒周疾患을 가진 환자의 말초혈액내의 임파구는 輕度の 齒周疾患을 가진 환자에서 보다 더 크게 반응하였으며, 重症의 齒周組織파괴를 가진 환자에서는 특이抗原에 대한 반응이 감소되었다. 이러한 현상은 重症치주질환을 가진 환자의 혈청내에는 lymphoid cell-반응을 차단시키는 因子가 존재하기 때문이라는 것을 밝혀 내었다. Oppenheim은 과도한 溶解性抗体는 특이抗原에 대한 感作임파구의 반응을 차단내지는 조정하는 반면, 抗体에 의한 응집 抗原은 lymphoproliferative 반응을 상승시킨다. 齒周組織에 抗原物質이 계속해서 존재하게 되면 과도한 抗体가 생산될 수 있다. 抗原抗体 complex의 형성이 계속되는 局所炎症부위에서는 uncomplexed 抗原보다 더욱 효과적으로 임파구를 자극한다. 따라서 순환임파구 반응력의 감소를 보이는 심한 질환을 가진 환자에서 그 질환이 더욱 악화되고 진행되는 것을 예측할 수 있다.

2) Lymphokines (Fig. 4)

轉移 B-및 T-임파구는 다양한 생물학적 능력을 가진 많은 物質(soluble biologically active subst-

Fig. 4. Lymphokines: Biological Activity of Mediators of Cell-Mediated Immunity

Biological Activity	Lymphokine (or Mediator)
(Effects on Macrophages)	
Chemotaxis	Chemotactic factor (CTX)
Inhibition of migration	Migration inhibition factor (MIF)
Activation	Activation factor (MAF)
(Effects on Other Cells)	
Inhibition of leukocyte migration	Inhibition factors
Chemotaxis of neutrophils, basophils, and eosinophils	Chemotactic factors
Blast formation of lymphocytes	Eosinophil chemotactic factor (ECF)
Cytotoxicity (fibroblasts and other cells)	Mitogenic factor
Activation of osteoclasts	Lymphotoxin (LT)
(Other effects)	Osteoclast activating factor (OAF)
Transfer of cell-mediated immunity	Transfer factors
Inhibition of virus replication	Interferon
Inhibition of yeasts (in vitro)	Antifungal factors

ances)를 생산 분비하고 있다. 이 물질들을 통틀어 lymphokine이라고 하며, 염증에서 일어나는 cellular exudative 반응과 조직의 파괴를 조정하는 것으로 믿어진다. lymphokine이 처음 소개되었을 때는 단지 感作 T-임파구에서 유래되며, delayed hypersensitivity를 수행하는 effector molecules로 간주되었다. 그러나 최근의 연구에서는 lymphokine의 생산이 독립적으로 DNA 합성 및 유사분열로 일어난다는 사실이 밝혀졌다. 현재는 T-임파구와 마찬가지로 B-임파구도 lymphokine을 생산할 수 있는 능력이 있음이 증명되었다. lymphokine이 염증성齒齦 및 齒周疾患에 중요하게 관계되고 있으며, 여기에는 cytotoxic factor, chemotactic factor, osteoclastic activating factor 등이 속한다.

① Macrophage Activating Factor (MAF)

齒周炎時에 chemotactic factor (CTX)에 의하여 macrophage가 齒周組織에 친화력을 가지게 되고, MIF에 의해서 저류되며 MAF에 의해서活性化된다는 주장이 있다. 또한 MAF는 macrophage가 collagenase를 분비하도록 자극한다.

② Macrophage Migration Inhibitory Factor (MF), lymphokine이 活性임파구에서 분비된 부위로부터 macrophage의 이주를 억제시키는 작용을 하는 lymphokine을 MIF라고 한다. 生体시험에서 이媒介物質은 局所炎症 부위에 macrophage를 모으고 이 부위에서 抗原을 탐식하고 소화시키는 기능을 가진다. 염증반응에서 active macrophage의 수를 증가시키는 MIF는 齒齦炎組織內的 轉移임파구에 의해서 분비된다.

③ Chemotactic Factor (CTX)

齒周疾患에서 관찰되는 炎症病巢는 多形核 및 單核白血球의 침윤으로 특징지을 수 있으며, 이것은 CTX의 생산으로 인한다는 사실을 추측할 수 있다. 이 침윤현상은 complement system과 齒苔細菌 및 CTX를 생산하는 宿主 임파구에 의해 야기된다. T- 및 B-임파구는 in vitro에서 內毒素나 他抗原에 의해서 lymphokine의 생성이 촉진된다.

④ Lymphotoxin (LT)

Horton과 Oppenheim은 lymphotoxin은 組織細胞 파괴의 한 機轉이라고 하였다. in vitro에서 齒苔內物質로 인한 齒周疾患환자의 感作된 임파구는 齒齦 fibroblast에 대해 cytotoxic한 LT를 생산하였다. 또한 齒苔抗原에 대한 반응으로 형성된 임파구가 생산한 LT의 양은 치주질환의 深度와 직접적인 상관관계를 나타내었다.

組織細胞에 대한 cytotoxicity는 표면에 抗原을 지닌 target cell과 임파구와의 직접적인 상호작용을 통해서 영향을 받는다. 感作임파구에 의한 抗原이 매우 특이하게 작용하기도 하지만, 임파구 宿主細胞 상호작용에 의해서 만들어진 cytotoxicity는 非특이적으로 작용한다. 이 임파구의 상호작용으로인하여 齒齦組織에 齒苔抗原物質의 계속적인 침착은 lymphotoxin-生産細胞의 世代를 좋게 하고 또 직접적인 lymphocytotoxicity를 조장하여 그 결과 齒周疾患時에 심한 組織의 손상을 초래하게 된다.

⑤ Osteoclast Activating Factor (OAF)

최근 Horton 등은 새로운 溶解性 lymphokine을 발견하였다. OAF는 組織培養에서 骨의 破骨性흡수

를 유도하는 것이 관찰되었다. 組織學的으로 骨흡수는 破骨細胞의 수가 증가되고 또 骨基質의 소실과 연관되어 나타났다. 破骨細胞는 크고, 多核構造이고 강한 原形質 空胞化(cytoplasmic vacuolization)을 보인다. OAF의 骨吸收力은 매우 강력하여서 高농도의 phosphate나 plasma가 존재하여도 骨을 흡수시킨다. 다른 종류의 骨消失유도물질 즉 parathormone이나 Vit. D의 active metabolite 등은 plasma나 phosphate에 의해서 骨吸收가 차단되며, 또한 OAF는 prostaglandin과 반대로 熱不安定性이다. OAF는 骨 인접부위에 존재하는 많은 慢性炎症疾患時에 局部的骨吸收를 일으키는 중요한 因子임이 증명 되었다.

III. 齒周疾患進行과 細胞性 免疫

1) 宿主細胞의 感作(Sensitization)

치아에 축적되는 齒苔와 齒石은 疾患의 深度에 따라 증가한다. 細菌은 직접 齒齦組織을 침투하지 못하고 염증반응으로 해서 일어나는 cellular change에 의해 細菌產物이 齒齦組織을 관통하는 것으로 믿어진다. 침범 당한 裂溝上皮는 細菌產物의 침입을 막는 barrier로 여겨지고 있지만, 최근의 연구에서 內毒素가 細胞탈락을 야기시키고 裂溝上皮를 관통하는 사실을 보여 주었다. 더 나아가 齒苔內的 단백질溶解素나 外傷性潰瘍으로 인한 裂溝上皮細胞의 탈락이나 변성을 통하여 免疫原物質이 齒齦組織을 관통하게 된다. 소량의 抗原이 皮下組織으로 들어가면, 말초부위에 cellular hypersensitivity가 유도되고 광범위한 lymphatic network가 치은조직에 나타난다(Fig. 5) 宿主의 초기 感作後 同一抗原의 계속 침입으로 細胞性免疫反應이 계속 자극된다.

2) 細出反應(Exudative Response)

정상 齒齦組織이나 초기 病巢는 주로 小 및 中等度 淋巴구와 單核球의 침윤으로 특징 지을 수 있다. 이러한 종류의 淋巴구가 축적되는 현상은 齒齦裂溝內的 毒素에 대한 免疫反應을 추측케 하여 준다. 또한 blastogenic lymphocyte로 나타나며, 細胞滲出物은 delayed hypersensitivity에서 관찰되는 '초기 病理組織反應과 유사하며, delayed hypersensitivity는 혈관 주변의 cuffing과 單核白血球의 침윤으로 이루어진다.

慢性病巢內 대부분의 炎症細胞는 plasma cell의 침윤으로 특징 지을 수 있다. 慢性炎症齒齦에는 抗

체를 合成할 수 있는 B-淋巴구가 출현한다. 또한 전형적인 淋巴구도 나타나고 이 淋巴구는 특히 인접한 深部の 혈관주위에 출현한다. 더우기, hypogammaglobulinemic 환자(순환 B-淋巴구와 면역글로불린 함유細胞가 결여된)의 炎症齒齦組織에는 plasma cell의 침윤없이 단지 강한 淋巴구 침윤을 볼 수 있다. 따라서 慢性炎症齒周組織에는 抗体生産 plasma cell과 細胞媒介免疫에 참가하는 T-淋巴구가 서로 共存하고 있는 것 같다.

3) 齒周組織 破壞機轉

Schroeder와 Page는 초기 齒齦病巢에서 나타나는 結核조직의 fibroblast의 病的 변화에 대한 보고를 한 바 있다. 小 및 中等度 淋巴구나 blastogenic 淋巴구의 출현은 변성 fibroblast와 밀접한 관계가 있으며, 변성 fibroblast는 L T-媒介 cytotoxicity나 직접적인 lymphocytotoxicity를 암시해 준다. 또한 macrophage 및 neutrophil에서 형성된 collagenase에 의해 야기되는 膠原섬유의 용해를 lymphokine이

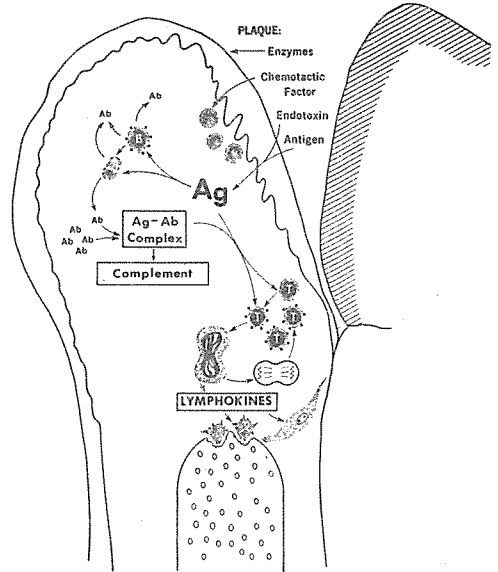


Fig. 5. Diagrammatic representation of probable immunologic events in the gingival tissues which are relevant to the pathogenesis of periodontal disease. The bonemarrow derived lymphocytes (B) are involved in antibody (Ab) production. This leads to the formation of antigen Ag-Ab complexes which activate effector systems such as complement. Also depicted are the thymic-derived lymphocytes (T) which upon encountering Ag produce biologically-active molecules (lymphokines). These lymphokines are cytotoxic for fibroblasts and activate osteoclasts to resorb bone. All of these events could contribute to the immunopathology of periodontal disease.

높혀 준다. 임파구에서 유래된 chemotactic factor가 macrophage 및 neutrophil에 대해 친화력을 가지며, lymphokine-activated macrophage가 collagenase의 양을 증가 시킨다. 마지막으로, 뼈 표면과 인접하여 있는 혈관주위의 임파구는 OAF의 생산을 통해서 뼈의 破骨性 파괴를 야기시킨다.

IV. 結 論

人間的 齒苔內的 細菌과 그 들의 代謝產物이 齒周疾患의 主된 原因인자로 밝혀 지고 있으며, 이 細菌產物에 대한 宿主反應에서 細胞媒介免疫이 齒周病巢의 進行에 대단히 중요한 역할을 담당하고 있다. 여기에는 또한 体液免疫을 포함한 다른 免疫反應들도 참가하게 된다.

抗原細菌에 대한 宿主의 反應機轉은 초기에는 방어작용으로 참가하여 구강細菌이 深部組織으로 침투하는 것을 방지하고 있다. 이와는 반대로 免疫反應의 결과로 인한 인접組織의 손상은 피할 수 없는 현상이며, 組織파괴의 범위와 심도는 齒苔細菌의 자체 毒性 및 계속存在如否와 이 것에 대한 免疫反應의 지속기간에 左右된다고 결론 지을 수 있다. 齒苔細菌이 齒周疾患時에 일어나는 宿主反應을 야기시키는 가장 중요한 인자가 되는 이상, 이 齒苔를 여하히 제거 해 주느냐 하는 문제가 疾患予防에 捷徑이 될 것이다. 그러나 아직까지 host-parasite interaction에 대한 完전한 本態를 규명하지 못하고 있기 때문에, 우리들은 慢性炎症疾患 특히慢性齒周病巢에서 야기되는 다양한 免疫機轉을 이해하는 데 더 많은 관심을 기울여야 할 것이다.

參考文獻

1. Burnet, F.M.: Immunology: Readings from Scientific American, Freeman, 1974, pp. 12-58.
2. Carranza, F.A.: Glickman's Clinical Periodontology, 5th ed., Saunders, 1979. pp.

- 354-374.
3. Schluger, S., et al: Periodontal Disease, Lea & Febiger, 1977, pp. 199-238.
4. Baram, P., et al: Immunologic aspects of periodontal disease, J. Periodont., 41:617, 1970.
5. Cohen, S., et al: Cellular immunity and the inflammatory response, J. Periodont., 45:384, 1974.
6. Genco, R.J., et al: Antibody-mediated effects on the periodontium, J. Periodont., 45:330, 1974.
7. Horton, J.E., et al: A role for cell-mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease, J. Periodont., 45:351, 1974.
8. Irving, J.T., et al: Cellular response to subgingival injection of bacterial products in the rat, J. Periodont. Res., 10:324, 1975.
9. Lang, N.P., et al: Lymphocyte blastogenesis to plaque antigens in human periodontal disease. I. Population of varying severity of disease, J. Periodnt. Res., 12:298, 1977.
10. Nisengard, R.J.: The immunology in periodontal disease, J. Periodont., 48:505, 1977.
11. Rylander, R., et al: Experimental cellular immune reactions in the gingiva of beagle dogs, J. Periodont. Res., 13:513, 1978.
12. Smith, F.N., et al: Lymphocyte blastogenesis to plaque antigens in human periodontal disease. II. The relationship to clinical parameters, J. Periodont. Res., 12:310, 1977.
13. Smith, F.N., et al: Cell mediated immune response to plaque antigens during experimental gingivitis in man, J. Periodont. Res., 13:232, 1978.