

I. 치주질환에서 치조골파괴에 대한 면역기구의 역할에 대한 고찰

경희대학교 치과대학 치주과학 교실

부교수 권 영 혁

I. 서 론

II. 치주질환의 병인

최근 치주질환의 기초 및 임상연구를 통하여 치주질환에 대한 과거의 개념에 변화를 가져오게 되었으며, 이러한 변화를 세균학적, 면역학적 연구의 발전에서 살펴보면 비교적 쉽게 이해할 수 있다.

현재 치주질환은 치태와 떼어 놓고 생각할 수 없고, 치태의 주성분인 세균과 그 산물로 인하여 발생된다는 사실은 상식화되어 있다고 생각된다. 그러나 우리가 단순히 치태라고 부르고 있는 물질은 전적으로 균일한 물질이 아니라는 사실을 항상 염두에 두지 않으면 안된다.

치주질환에 있어서 병적치조골흡수는 골파괴원인을 나타내는 치태의 부착부위에서 일어나는 국소병변으로서, 동일구강내에서도 골파괴원성이 약한 치태의 부착부위에서는 치조골흡수가 약하던지, 혹은 일어나지 않는다. 이와같이 치조골흡수가 약하던지, 혹은 일어나지 않는다. 이와같이 치조골파괴는 부위 특이적(site specific)이다. 그러나 수직성 골흡수와 수평성 골흡수가 서로 다른 골흡수기구에 기인하는 것인지, 혹은 골흡수기구는 같지만, 단지 자극인자가 강한 경우에 치주조직의 해부학적 특징에 의하여 치근을 따라 흡수가 일어나서 수직성 골흡수가 야기되는지, 또는 교합성외상등을 만들 수 있는 인자가 가하여진 경우에만 수직성 골흡수가 일어나는 지에 대해서는 아직까지 불명이다.

치주질환의 병인에 대해서는 1970년 이전과 현재와는 상당한 변화를 가져왔다. 1970년 이전에는 치태의 조성은 거의 일정하고 치주질환의 가장 큰 원인이 치태의 양적 축적에 있다고 생각되었다. 그러나 현재는 치은염이 있다고 해도 반드시 치주염으로 진행한다고 한정지을 수는 없다고 하는 보고가 나오고 있다. 즉 과거에는 치태의 양적 변화만이 중요시 되어 치태의 조성도 건강한 부위나 병적부위가 거의 동일하다고 여겼다. 그러나 현재는 개인에 따라, 동일인에서도 부위에 따라 치태의 세균조성이 서로 다르다고 하는 사실이 증명되었다.

Slots의 연구에서 건강인, 치은염 및 진행된 치주염환자의 치주낭내의 세균분포를 조사한 결과, 건강인에서는 거의 보이지 않는 G(-) 혐기성 간균이 성인의 진행된 치주염환자에서는 75%를 차지하고 그 중에서도 *B. asaccharo-lyticus*가 높은 비율을 차지한다고 하였다. 또한 White등은 염증의 정도에 따라 건강한 부위에서는 보이지 않는 black pigmented *Bacteroides*가 증가하는 사실을 보고하였다.

현재에는 Table I에서와 같이 건강한 치은구, 치은염, 치주염에 따라서, 거기에 존재하는 세균총도 서로 다르고, 나아가 그 부위에서 관찰되는 세균에 의해서 치주질환을 특징지을 수 있다고 하는 주장도 나오고 있다.

Table 1. Microorganisms associated with the various clinical forms of periodontitis

Normal flora at gingival margin	Rapidly progressive periodontitis
<i>Streptococcus sp.</i>	<i>Bacteroides gingivalis</i>
<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Spirochetes</i>
<i>Rothia dentocariosa</i>	Ratio of nonmotile to motile forms 1:1
<i>Saccharolytic bacteroides</i>	Asaccharolytic, gram-negative
<i>Capnocytophaga sp.</i>	anaerobic
Ratio of nonmotile to motile forms 40:1	
Gram-positive, aerobic	
Juvenile periodontitis	Adult periodontitis
<i>Actinobacillus</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
<i>actinonycetemcomitans</i>	<i>B. intermedius</i>
<i>Capnocytophaga sp.</i>	<i>Pleomorphic bacteroides</i>
	<i>Eikenella corrodens</i>
	<i>Spirochetes</i>
	<i>Actinomyces sp.</i>

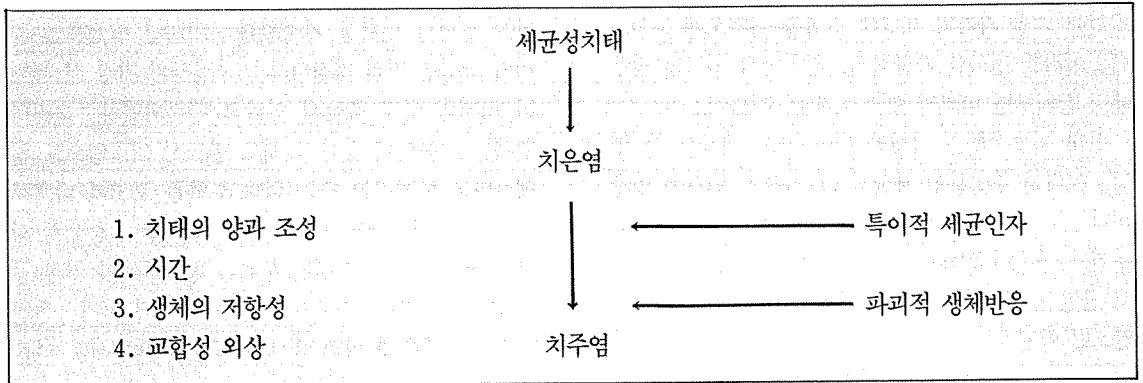


Fig. 1. 치주염의 진행에 관여하는 인자

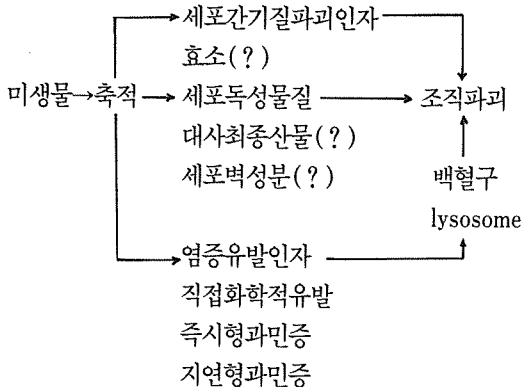


Fig 2. 치주조직파괴에 관여하는 인자

이런 결과를 치주질환의 진행의 측면에서 보면, Fig 1과 같이 치태의 양에 덧붙여서 세균의 특이성과 함께 이것에 의해서 일어나는 생체반응에 주목할 필요가 있다.

III. 치주병원균의 병원성

세균이 어떠한 기전으로 질병을 야기시키는가에 대하여, Socransky는 미생물이 조직파괴를 일으킬 때 작용하는 인자를 3가지로 나누고 있다. Fig 2에서와 같이 첫번째는 보통의 삼출성질환에 작용하는

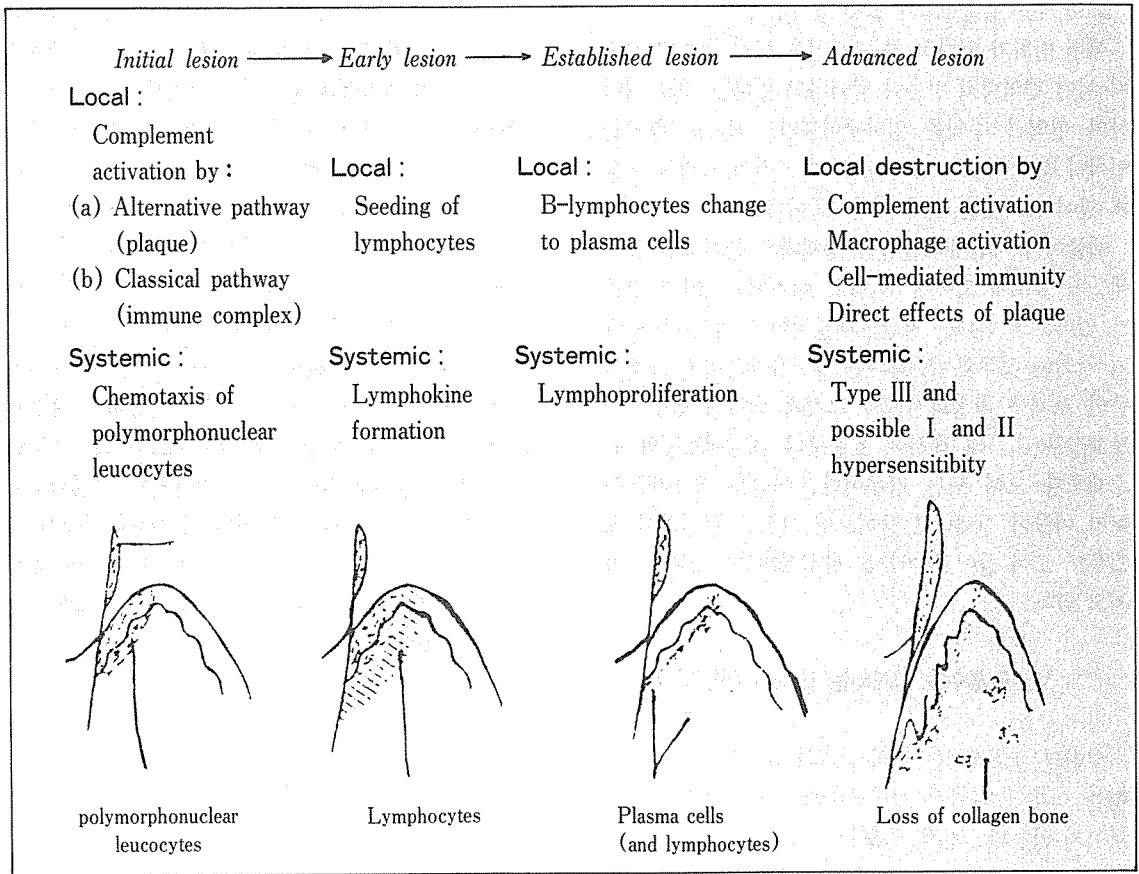


Fig. 3. Diagrammatic representation of the local immunopathological and systemic immune responses during the 4 stages of development of periodontal disease.

세포간물질을 파괴시키는 hyaluronidase 등의 효소균이고, 둘째는 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*에서 문제로 되는 leukotoxin과 같은 독소이다. 셋째는 염증유발인자로서 면역기구를 통한 조직파괴의 과정에 관여되는 인자이다.

G(-)균이 크게 증가하는 현상이 병의 진행에 따라 일어나고, G(-)균에서는 반드시 내독소가 포함되어 있다. 내독소는 세포에 대하여 직접적으로 독성을 나타내는 외에, 면역소를 활성화시켜서 과잉의 면역반응을 일으켜 소위 allergy를 유도하는 면역생물활성쪽이 중요시되고 있다.

*B. gingivalis*가 치주질환과 밀접한 관계가 있다고 하는 첫째 이유는 세포와 부착이 쉬운 것이며 부착성이라는 것은 대단히 중요한 병원인자로서 치주질환에 있어서도, *B. gingivalis*가 부착성이 강하다고 하

는 사실이 치주염의 발생과 진행에 큰 연관이 있다고 사료된다.

또한 면역을 통한 조직손상을 야기시키는 인자로서는 내독소나 균자체의 표층물질을 들 수 있으며, *A. actinomy cetemcomitans*에 있어서 특히 문제가 되는 것은 leukotoxin이라고 하는 내독소이다.

IV. 치주질환에서 면역반응의 역할

치주질환의 진행에 따른 숙주의 면역반응을 Fig3에 표시하였으며 병변을 Initial, Early, Established, Advanced의 4단계로 나누었다. Initial stage에는 다형핵백혈구가 모이고, Early stage로 되면 T세포가 출현하게 된다. Established, Advanced Stage로 되면 대단히 많은 B세포가 출현하고, 특히 Advanced

stage에서는 형질세포가 크게 증가된다.

이런 변화가 있다고 하는 사실은 필시 국소에 있어서 어떤 면역학적 반응이 일어나고 있다는 것을 의미하며 면역의 주역은 임파구이지만, 최초로 항원을 인식하고, 혹은 effector cell으로써 조직의 파괴와 수복에 관여하고 있는 것이 대식세포이다.

세균이나 세균유래물질이 생체내로 들어오면 유주세포가 국소에 모이게 되는데, 여기에는 2가지 경로가 있다. 그 하나는 세균유래물질이 직접 유주를 야기시키는 경우와 또 하나는 세균유래물질이 조직액 중의 보체를 활성화시켜서 그것에 의하여 만들어진 보체성분(C_{5a})에 대하여 호중구나 대식세포등의 유주세포가 모여 드는 경우이다. 어쨌든 유주세포는 어떤 이물이 신체내로 들어오면 그것을 탐지하여 침입부로 모여 들어서 이물을 탐식처리하는 기능을 가지고 있다.

V. 골흡수에 관계되는 세포와 제인자

성인의 골조직에는 골의 첨가와 흡수가 서로 잘 균형을 이루어 나가서 정상상태에서는 골량의 변화는 보이지 않는다. 병적 골흡수는 골의 remodeling의 균형이 어떠한 기전으로 깨어진 결과, 골의 첨가가 감소되거나, 혹은 골의 흡수속도가 항진되어 일어나는 것으로 여겨진다.

골흡수의 과정은 다음의 3가지로 대별할 수 있다.

① 골염(Calcium, inorganic phosphoric acid)의 분해)

② 골기질(Collagen, non-collagen물질)의 파괴

③ 가용화된 골염 및 골기질붕괴산물의 세포외액 혹은 혈관계로의 수송

골염과 non-collagen성 골기질은 파골세포에 의하여 분해되고, collagen섬유는 fibroblast와 macrophage에 의하여 탐식소화된다.

즉, 골은 먼저 파골세포에 의하여 골염 및 noncollagen골기질이 분해되고 이로 인하여 노출된 collagen은 macrophage나 collagenase에 의하여 파괴되고 소화되어 그 결과 골은 서서히 흡수되어 간다는 산탈회-lysosome효소설(Heershe's hypothesis)이 있다.

최근, 골흡수작용을 가진 부갑상선Hormone (PTH)이나 활성형 Vitamine D의 receptor가 파골세포가 아니라 골아세포에 있다는 사실과, in vitro에서 골아세포가 PHT와 반응하여 collagenase를 다량으로 분비하는 반면, 파골세포는 PTH에 반응하지 않는다는 사실이 밝혀졌다. 이와같은 사실에서 Sakamoto등은 새로운 골흡수의 가설을 제창하고 있다. 즉, 골흡수를 자극하는 Hormone등의 인자가 골아세포 또는 그 전구세포에 작용하여 이를 분해한다. 이 분해에 의하여 생긴 collagen peptide 또는 골기질유래의 단백질의 무엇인가가 주화성인자로 작용하여 파골세포의 전구세포를 골염이 노출된 골표면으로 유도한다. 전구파골세포 또는 어떤 기전으로 파골세포로 분화된 세포가 유기기질을 이미 상실하여 약해진 골염을 탐식한다고 하였다. 그러나 어떤 가설이 옳은가는 아직까지 불명으로 금후 더 자세한 검토가 필요하다고 사료된다.

1. 골흡수에 관계되는 세포

현재 골흡수에 관여하는세포로서 파골세포, 골아세포, 골세포, macrophage및 어떤 종의 종양세포가 거론되고 있다.

1) 파골세포(osteoclast)

파골세포는 다핵의 거대세포로 일반적으로는 흡수 중에 있는 골조직의 함몰부(Howship's lacunae)에 있다. 때로는 한개의 파골세포가 사방으로 족양세포 돌기를 뻗어서 여러 군데의 골표면을 동시에 흡수하고 있는 것 같은 모양도 관찰된다. 전자현미경관찰에 의하면 파골세포에는 brush border와 clear zone으로 불리는 특징적인 구조가 보이며, 이 brush border에서 골흡수를 좋게하는 미소환경을 만들고 있다. brush border에는 acid phosphatase, β -glucuronidase, esterase등 lysosome효소나 collagenase등이 국재하고 있는 것이 밝혀져 있고, 이 효소가 골의 탈회 및 골기질의 파괴에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 추측된다.

2) 골아세포(osteoblast)

골아세포는 골기질의 유기성분의 합성, 분비의 대부분을 담당하고 있고, 골첨가의 중심적인 역할을

하고 있는 세포이지만, 다른 한편으로 골흡수기전에도 관여하고 있다는 사실이 밝혀졌다. 즉, 골아세포는 PTH나 활성형 Vitamine D에 대한 receptor를 가지고 있고, collagenase를 생산하여 골흡수에 관여한다. 더우기 활성화된 골아세포는 bone Gla protein (BGP)라고 불리는 물질을 생산하고 이것은 전구과골세포를 국소부위로 당기는 작용이 있는 동시에 과골세포로의 분화를 촉진하는 작용이 있다는 것이 시사되고 있다. 이것은 과골세포의 유도에 골아세포가 밀접하게 관여하고 있다는 사실을 뒷바침해 주고 있다.

3) 골세포

골아세포가 자신이 분비한 골기질에 의하여 기질내로 매입된 것이 골세포이다. 갓 매입된 유약골세포에서는 활발한 기질형성이 보이고 골아세포와 유사한 기능을 가지며, 골심부에 이룸에 따라서 성숙골세포가 되면 그기능은 저하된다. 한편 골세포에는 collagenase생산능력도 보이고 있고, 골아세포나 섬유아세포와 같이 골기질의 형성 및 흡수의 양면에 관여하는 사실이 시사 되고 있지만 아직까지 불명한 점이 많다.

4) Macrophage

조직에 존재하는 유주능력을 가진 대형의 식세포를 macrophage라고 부른다. 간의 Kuppfer세포나 피부의 Langhans세포 등의 조직고착성의 세포로 macrophage계 세포이다. 이들 세포는 골수의 조혈세포에서 유래하고 말초혈중에서는 단구로 존재하고 있으며, 이들 세포군을 총칭하여 단핵식세포계(MPS)라고 부른다.

macrophage는 그 자신이 골흡수작용을 지니고 있으며, 상황에 따라서 다양한 생물활성을 나타내는 물질을 생산분비하여 이 물질이 골흡수에 관여하고 있다고 추측된다. macrophage가 생산분비하는 collagenase는 골기질의 소화와 관여하고 lysosome효소는 골의 탈회에 직접 작용한다고 생각된다. 또한 plasminogen촉진인자는 조직중의 불활형의 collagenase를 활성형으로 전환시키는 작용을 가지며, elastase는 collagen다음으로 골기질중에 많이 존재하는 proteoglycan의 분해에 관여하고 있다고 생각된다.

Table 2. 골 흡수 촉진인자

1. Hormone	Parathyroid H. (PTH) 활성형 비타민 D ₃ Prostaglandin(PGE ₂) Glucocorticoid
2. Lymphokine, Cytokine	과골세포 활성인자(OAF) lymphotoxin(LT) Interleukin 1 중양 괴사인자(TNF- α)
3. 성장인자	상피성장인자(EGF) 혈소판 유래 성장인자(PDGE) Transforming Growth Factor(TGF- α)
4. 세균성 인자	Endotoxin Lipopolysaccharide Peptidoglycan
5. 신경성 인자	Vasoactive Intestinal Peptide(VIP)
6. 기타	활성화 보체 Bradykinin Heparin

2. 골흡수에 관여하는 제인자

1) Prostaglandin(PG)

PG의 골흡수활성에 관하여는 Klein등(1970)이 처음으로 보고하였다. 즉 골의 흡수외에는 과골세포의 수가 증가하여 있는 사실이 조직학적으로 인정되고 PG에 의한 골흡수는 과골세포성인 것이 밝혀졌다. 그 후 PG의 과골세포를 활성화하는 능력은 E형의 PG(PGE)가 가장 강한 사실이 증명되었다. PGE는 골아세포나 섬유아세포의 collagen합성을 억제하는 사실이 밝혀졌으며, 따라서 PGE가 공존하면 골흡수가 촉진되는 동시에 collagen합성이 억제되고 골형성능력이 저하하기 때문에 그 결과로써 골이 소실되어 간다.

2) 파골세포 활성화인자(OAF)

OAF는 T lymphocyte뿐만 아니라 B lymphocyte에서는 분비되는 lymphocyte의 일종이며, OAF에 의한 골흡수의 경우 파골세포의 크기가 증가하는 것이 정량형태학적 검색으로 밝혀졌고, OAF는 이미 분화된 파골세포의 활성을 증진시킴으로서 골흡수를 촉진하는 것으로 생각되고 있으나, OAF가 골흡수에 관여하는 자세한 작용기전은 아직도 불명이다.

3) Interleukin-1(IL-1)

IL-1은 macrophage에서 분비되는 monokine의 일종은 T lymphocyte와 B lymphocyte에 작용하여 그들의 성숙을 도와서, 분열과 증식을 촉진시킨다는 사실이 밝혀져 있다. 또한 IL-1은 결합조직에 작용하여 protein분해효소와 collagenase, 혹은 PGE의 생산을 높여 준다.

4) 세균내독소(LPS)

LPS는 G(-)균의 세포벽외막에 존재하는 Lipopolysaccharide이다. LPS를 in vitro의 골배양계에 첨가하면 골흡수가 촉진되며, macrophage나 lymphocyte 또는 보체계에 대하여 다양한 생물활성을 보인다는 사실에서, LPS는 다양한 기전으로 골흡수에 관여하고 있는 것으로 추정된다. 배양골조직에 LPS를 단독으로 가한 경우보다도 PGE나 OAF 또는 PTH를 동시에 첨가한 경우가 보다 강하게 골조직이 파괴되는 사실에서, PGE, OAF 또는 PTH가 LPS에 상승적으로 작용하여 골흡수를 보다 촉진시킨다고 추측된다.

IV. 결 론

현 시점에서는 치태의 어떠한 세균성물질이 치조골흡수에 중심적인 역할을 담당하고 있는지? 또한 그 골파괴가 어떠한 기구에 의한 것인지는 분명하지 않다. 동일 구강내에서도 치조골파괴가 부위에 따라 다르며, 같은 치태양에 대해서도 골파괴가 현저한 경우와 그렇지 않은 경우가 있는 등 다양한 양상을 보이고 있다. 이와같이 치조골의 흡수는 국소인자인 치태로-인하여 야기되는 site specific한 질환이며, 치태의 세균성인자가 생체세포에 작용하여 여러가지 기전에 의하여 골흡수가 일어나는 것으로 생각된다.

따라서 치주질환의 치료와 예방에 있어서 이와같은 국소인자인 치태를 제거하여 "plaque free"상태를 만들어 이상태를 계속 유지시켜 주는 것이 기본이 되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Chambers, T.J. et al.: Effect of substrate composition on bone resorption by rabbit osteoclasts, *J. of Cell Science*, 70:61-71, 1984.
2. Chambers, T.J.: The pathobiology of the osteoclast, *J. of Clin. Pathol.*, 38:241-252, 1985.
3. Eilon, G et al.: Comparison of the effects of stimulators and inhibitors of resorption on the release of lysosomal enzymes and radioactive calcium from fetal bone in organ culture, *Endocrin.*, 103:1969-1975, 1978.
4. El Attar, T.M.A.: Prostaglandins. physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications, *J. Oral. Pathology*, 7 175-282, 1978.
5. Fullmer, H.M. et al.: Human gingival collagenase: Purification, molecular weight and inhibitor studies, *J Dent. Res.*, 51 349, 1972.
6. Gibbons R.J. et al.: Degradation of collagenous substrates by bacteroides melaninogenicus, *J Bacteriol.*, 81:614-621, 1961.
7. Goldhaber, P.: Heparin enhancement of factors stimulating bone resorption in tissue culture, *Science*, 407-408, 1965.
8. Goldhaber, P. et al.: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease, *J.A.D.A.*, 87 (Special Issue): 1027-1033, 1973.
9. Goldhaber, P. et al.: Influence of pharmacological agents on bone resorption, *In*

- Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases, 363-375, R.J. Genco, and S.E. Mergenhausen (eds.), ASM Publications, Washington, 1982.
10. Golub, L.M. et al.: Some characteristics of collagenase activity in gingival crevicular fluid and its relationship to gingival diseases in humans, J. Dent. Res., 55:1049, 1976.
 11. Hausmann, E. et al.: Bacterial components which result in bone loss, In Host-parasite Interactions in Periodontal diseases, 151, R.J. Genco, and S.E. Mergenhausen (eds.), ASM Publications, Washington, 1982.
 12. Heersche, J.N.M.: Mechanism of osteoclastic bone resorption. A new hypothesis. Calcif. Tissue Res., 26:81-84, 1978.
 13. Horton, J.E. et al.: Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes, Science, 177: 793, 1972.
 14. Loe, H. et al.: Strategies in the use of antibacterial agents in periodontal disease, In Host-Parasite Interactions in Periodontal disease, 376-381, R.J. Genco, and S.E. Mergenhausen (eds.), ASM Publications, Washington, 1982.
 15. Norman, A.W.: Bone and the vitamin D endocrine system, In Fundamental and Clinical Bone Physiology, 243-267, M.R. Urist, J.B. Lippincott (eds.) Philadelphia, 1980.
 16. Page, R.C. et al.: Periodontitis in the man and other animals, A comparative view, Karger, New York, 1982.
 17. Raisz, L.G. et al.: Complement-dependent stimulation of prostaglandin synthesis from bone resorption, Science, 185:789, 1974.
 18. Schluger, S. et al.: Periodontal disease, Lea and Febiger, Philadelphia, 1978.
 19. Socransky, S.S.: Microbiology of periodontal disease, Present status and future consideration, J Periodont., 48:497-504, 1977.
 20. 坂本征三郎: 齒周疾患と骨吸收(1), 日本齒科評論, 536: 180~196, 1987.
 21. 坂本征三郎: 齒周疾患と骨吸收(2), 日本齒科評論, 537: 190~201, 1987.
 22. 坂本征三郎: 齒周疾患と骨吸收(3), 日本齒科評論, 538: 182~190, 1987.

□ 學術用語中 잘못表記하기 쉬운 單語 □

- cementum의 珐(벽돌 악)은 아가 아니고 악
- eruption의 萌(풀싹날 맹)은 붕이 아니고 맹
- forceps의 鉗(재갈 겸)은 감이 아니고 겸
- coping의 罩[篋] (가리 ^조 _{고기잡는} 데마쿠니)는 탁이 아니고 조