

전자검사를 통한 치주염의 감수성판정

박기철*, 김완규**

*Kichuel K. Park, DDS, Ph.D., Professor of Preventive and Community Dentistry, and Director of Public Health Dentistry' ** Wan Kyu Kim-Park, M.S., Ph.D., Research Scientist, Host Defense Laboratory, Department of Periodontic and Allied Health, Indiana University School of Dentistry, 1121 West Michigan St., Indianapolis, Indiana 46202, USA.

영국의 인류학자이며 치과의사인 Moore와 Orbett [1971, 1973]의 연구결과에 의하면 치주질환은 인간의 역사가 시작될 때부터 존재하던 치과질환이다. 치주질환은 치아주위조직에 발생하는 여러 가지 질병을 통틀어 말하기 때문에 언제나 복합적인 질병이라고 생각해야 한다. 치아우식증과 비슷하게 치주염(periodontitis)은 세균의 감염으로 시작되는 것이 보통이고 치주염을 시작하는 세균은 치태와 밀접한 관계를 가지고 있는 것이 보통이다. 치은염(gingivitis)이란 치아가 턱뼈에 정상적으로 유지되도록 중요한 역할을 하고 있는 접합상피(junctional epithelium)와 치은조직에 발생하는 염증성 변화를 말한다 [Genco, 1984]. 대표적인 치은염은 치은연상(supragingival) 플라aque에 존재하는 세균에 의해서 발생하지만 만성적인 치은염인 경우에 플라aque에 존재하는 세균의 25% 정도는 "그람"염색에 음성반응을 띄우는 세균들이며 [Caton, 1990], 치은염의 진행정도에 따라 치태를 구성하고 있는 세균의 양상이 더욱 복잡해진다 [Page, 1986]. 치주염도 치은에 발생하는 염증인데 치아를 치조골에 부착시키는 과정에 중요한 역할을 하는 치주인대(periodontal ligament)의 손실과 파괴를 동반하는 경우가 보통이다 [Genco, 1984]. 치주염은 치은염으로 시작되는 것이 보통이지만 모든 치은염이 치주염으로 진전되지 않으며 치주염의 진행되는 과정에 관해서는 아직까지 알지 못하는 사항이 많다 [Page, 1986].

최근에 치주염의 조기진단과 치주염에 대한 감수성 검사가 중요한 사실로 등장한 이유는 입안에 발생한 만성 염증, 주로 치은염과 치주염이 심장질환을 비롯한 여러 가지 전신질환의 직접적인 원인이 되며 태아의 조기분만과 당뇨병으로 인하여 입안에 발생하는 여러 가지 증상이 전신의 건강에 많은 영향을 준다는 사실을 과학적으로 확실하게 증명하였기 때문이다. 현재까지 알려진 사항들을 종합한다면 치은염이 치주염으로 진행되는 과정에는 염증성 변화를 일으키는 여러 가지 물질들이 중요한 역할을 하고 있으므로 [fenbacher et al., 1994; Page, 1991], 이러한 물질들을 분석 검토하여 치주질환을 확실하게 진단하여 철저한 관리 및 예방책을 마련하는 일이 중요한 과제로 등장하였다.

유전에 의해서 전해지는 신경성 질환인 헌팅턴(Huntington)병이나 [Babul et al., 1993] 낭성 섬유증(Cystic fibrosis)과 관련된 병 [Wertz et al., 1992]을 확실하게 진단하기 위하여 유전인자를 찾아내서 조기진단을 통한 예방책을 마련하고 있는 것이 1990년대의 질병진단과 예방치료방안이라는 사실을 많은 사람들이 인정하고 있다. 분자 유전학적인 기술 (molecular gene technology)은 특수질병과 직결된 개인의 감수성을 증가시킬 수 있는 변형된 유전인자(gene variants, alleles)를 찾아낼 수 있는 정확한 방법을 제공하고 있다. 그러나 Hubbard와 Lewontin [1996], 및 Freeman [1997]이 유전인자 검사의 맹점과 유전

인자의 감수성이라는 논문에서 지적한 바와 같이 이러한 검사법들은 특수한 병을 예견하고 진단하는 과정에 중요한 역할을 하지만 유전적인 전구증세의 평가에는 극히 제한을 받는다는 사실을 잘 알아야 한다.

염증성 변화를 관장하는 인터류킨-1 알파 (Interleukin-1 α : IL-1 α)와 인터류킨-1 베타 (Interleukin -1 β)가 인터류킨(IL)-1A와 인터류킨 (IL)-2B 유전 인자들과 치주염의 심한 정도와 상호관련성을 가지고 있다는 사실을 최근에 Kornman을 중심으로 한 연구진이 발표한 바 있다. 이러한 변형된 유전 인자들을 찾아내기 위한 유전자 검사방법을 임상에서 환자들을 상대로 하여 적용하기에 앞서 예측확인 (predictive validity)과 치료효능(therapeutic implication)에 대하여 주의 깊게 분석 검토해야 한다. 본 논문의 목적은 치주염에 대한 감수성을 검사하기 위한 유전자 검사방법에 대한 이해를 증진시키기 위하여 가능한 자료들을 정리하고 성인성 치주염 (adult periodontitis)을 위한 전구증세를 판단하기 위한 유전자 평가법과 관련된 실용성여부와 의견대립에 관하여 분석 검토하고자 한다.

사람의 염색체 안에는 약 8억의 핵 구성물질이 존재하고있으며 이들 중의 약 0.1%에 달하는 8백 만개 정도의 핵 구성물질이 다형 형상의 모습을 하고 있다 [Hubbard and Lewontin, 1996]. 이러한 변형중의 극소수만이 단백질을 구성하고 있는 "아미노 산(amino acid)"이 나열되어있는 모습에 변형을 초래하기 때문에 모든 변화가 유전자의 표현형에 중요한 역할을 하는 것이 아니다. 더 나아가서, 동일한 유전자의 변형을 초래한 경우에도 여러 가지 임상적인 증세를 나타내는 경우와 전혀 아무런 증세를 나타내지 않는 경우가 있다는 사실을 알고 있어야 한다.

치주질환의 발생경로 : 최근의 개념

치주질환의 중요한 위험요소는 세균이다. 그러나 병원성 세균이 존재한다고 해서 반드시 치주질환이 발생하는 것이 아니다. 병을 일으키려면 세균이 독성을 띄워야 하며, 저항하는 세균과 면역반응을 극복하고 양적

으로 극한점이상의 세균집단을 이루고 대상 자체가 감수성이 있어야 병적인 반응을 초래하는 것이다. 더 나아가서 병원균을 찾아내는 것이 질병의 활력이나 심한 정도를 예측할 수 있는 확실한 근거를 제시하는 방법이 될 수 없다. 치주질환을 일으키는 병원균을 보유했다 하여도 질병을 일으키는 경우는 병원균을 보유한 사람들의 20%에 지나지 않는다 [Wennstrom et al., 1997]. 치주염의 발생경로에 대한 최근의 개념은 "그람(Gram)"음성균의 세포벽으로부터 유래되는 "지질복합성탄수화물(LPS: lipopolysacchardies)"이 단핵성 세포-림파구와 연관된 작용(monocyte-lymphocyte axis)을 통하여 염증을 일으키는 단백질인 "사이토카인(cytokines)"을 유리시킨다 [Kornman et al., 1997; 1998]. 사이토카인은 염증을 유발시키는 물질로서 상피 세포, 내피세포 및 섬유세포와 같이 핵을 포함한 세포가 만들어낸다. 그러나 세포의 형태에 따라 만들어지는 사이토카인의 구조와 형태가 다르며 어느 특유한 세포가 모든 사이토카인을 생산하는 것이 아니다. 두가지 중요한 사이토카인으로는 IL-1 베타 (Interleukin-1 β)와 종양괴사요소 알파(TNF- α ; tumor necrosis factor alpha)는 그람-1에서 보는 바와 같이 섬유세포들과 다른 유핵세포들(nucleated cells)을 자극하여

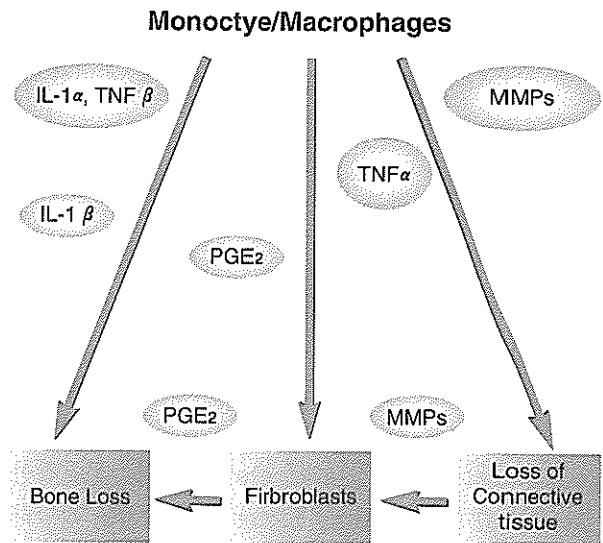


그림 1. 혈구중 단핵세포가 거핵세포가 치아주위조직을 파괴하는 경로와 이에 관련된 요소

“푸로스타글란딘 (PGE₂; prostaglandin E₂)와 기저형 금속성 단백질분해효소(MMPs; matrix metalloproteins)를 유리시킨다.

PG”는 골을 파괴하며 MMPs는 결합조직을 용해시킨다. 세균감염에 대한 면역반응은 침입된 균을 죽이는 동시에 결합조직과 골조직의 파괴를 초래한다. 같은 맥락에서 숙주의 반응 (host response)을 좌우하는 유전자들은 치주염의 심한 정도를 결정하는 과정에 중요한 역할을 할 것으로 추측하고 있다.

숙주의 감수성이 세균의 감염 후 임상적인 증세를 좌우한다는 사실은 치주염의 발병경로에 관한 주요 “패러다임(paradigm: 틀)”의 변화를 말한다. 그러나, 치주염과 관련된 유전적 구성요소가 앞날의 병을 예측하는 가장 중요한 요소라고 생각하지 말아야 한다. 성인층에서 자주 볼 수 있는 치주질환증세는 복합적인 여러 가지 원인에 의해서 발생된다. 세균성 감염경로가 이루어진 다음에 치주질환의 증세를 좌우하는 요소들은 유전적인 요소와 흡연 및 구강위생상태와 같은 환경적인 요인 및 당뇨병과 같은 후천적으로 발생한 전신질환과 같은 것들이다. 환경적인 요인과 후천적인 전신질환은 치주질환의 발생과 관련시켜 항상 존재하는 조건이 아니지만 치주질환을 일으키는 경향이 있는 유전적인 요인은 항상 존재하는 경우가 보통이다. 그러므로 이러한 유전적인 요소를 찾아내는 것이 어느 특정한 사람들의 경우 심한 치주염에 감수성이 높은 이유를 쉽게 설명할 수 있다.

위험정도를 표현하는 통계

1996년에 Greenstein과 Lamster는 특수한 유전적인 변형이 존재한 경우에 심한 치주질환이 발생하는 증가된 가능성(increased odds)을 수학적으로 계산한 바 있다. 보고된 내용에 대한 언급을 하기 전에 위험정도를 표현할 때 사용하는 통계학적인 용어인 위험률(odds ratios)과 상대적(relative) 및 절대적인(absolute) 위험요인(risk factor)과의 관계를 간단히 설명하고자 한다. 위험이라는 용어는 원하지 않는 일이 일어날 확률(probability)을 말한다. 철저하게 통제된

임상연구와 같은 미래지향적인 연구에서 불리한 사건이 일어나는 경우를 기록하여 위험요소가 없거나 나타나면 병을 일으키는 절대적인 위험을 판단하기 위하여 사용한다. 예를 들자면 10명의 치주염 환자 중 흡연과 같은 특수한 위험 인자를 가지고 있는 사람이 4명이라면 절대적인 위험률은 40%가 된다. 특수한 위험인자가 없는 10명중에서 2명이 치주질환이 발생했다면 이러한 위험인자가 없는 절대적인 위험률이 20%라고 한다.

위험인자와 병을 일으킬 기회와의 상호관련성에 대한 강도(strength)를 표현하기 위하여 위험인자가 있을 경우에 볼 수 있는 절대적인 위험률을 위험인자가 없을 경우에 볼 수 있는 절대적인 위험률로 나누어 상대적인 위험도를 계산한다. 예를 들어 위에서 제시한 경우의 상대적인 위험(relative risk)을 계산하면 다음과 같다. [상대적인 위험 = (위험인자가 있을 경우에 병이 발생하는 절대적인 위험률)/(위험인자가 없는 경우에 발생하는 절대적인 위험률) = (4/10)/(2/10) = 2]

이러한 경우에 상대적인 위험이란 흡연과 같은 위험요소가 존재할 경우에는 병을 일으킬 경우가 2배 이상이라는 것을 의미한다. 상대적인 위험이란 연관성의 강도의 특성을 표시하는 것이지 병이 발생할 가능성을 판단하는 좋은 예견치(predictor)는 되지 않는다.

상대적인 위험과 비슷하게 병의 발생률이 흔하지 않다면 (전체 인구의 10% 이하), 가능률(odds ratios)을 사용하여 위험인자와 결과적으로 나타나는 질병과의 상호연관성의 강도를 평가한다. 가능률은 단편적인 연구(cross-sectional study) 나 임상증례를 통한 연구(case study)와 같은 추적연구(retrospective studies)를 할 경우, 증례에 대한 자료가 없는 경우에 사용한다. 추적연구를 실시할 경우, 연구하려는 질병의 증세가 있는 사람들의 특성을 선택하여 비교 분석하기 때문에 위험도를 계산할 수 없다.

상대적인 위험과 같이, 가능률도 병이 발생할 가능성을 판단하는 좋은 예견치가 되지 않고 위험인자와 질병간의 상호관련성에 대한 강도를 좀 더 자세하게 알려 줄 뿐이다. 그러므로 가능률(odds ratios)의 결과를 잘 분석해야 한다. 예를 들자면, 결과를 보고하면서

“어느 특수한 위험인자가 존재할 경우에는 이러한 위험인자가 없는 경우에 반하여 심한 치주염이 발생할 가능성이 6.8배나 크다”라고 할 경우 무엇에 비교하여 6.8배나 큰가? 라는 질문에 대한 확실한 대답을 할 수 없다. 치주염이 발생 할 경우의 전체적인 %를 알 수 없다.

유전학과 면역반응 및 치주염의 상호관련

면역반응을 조절하는 유전자들은 병의 심도(severity)에 영향을 주는 능력이 있다. 이런 사실과 관련을 맺으면서 IL-1 α 와 IL-1 β 의 유전적인 조절, IL-1과 치주염의 상호관련 및 IL-1의 유전자들의 다형형질과 치아 주위조직의 상태와의 관계에 대하여 간단히 설명하고자 한다.

인터류킨(IL)의 유전적인 조절

IL-1[IL-1 α , IL-1 β 및 IL-1ra(interleukin receptor antagonist)]을 만들어내는 과정을 조절하는 유전자들은 3가지가 있다고 Nicklin(1994)등이 보고하였다. 이 유전자들은 2q13염색체 근처에 모여 있다. IL-1A와 IL-1B와 관련된 유전자는 염증을 유발시키는 단백질인 IL-1 α 와 IL-1 β 의 생성을 조절한다. IL-1RN은 IL-1 α 와 IL-1 β 를 저지하는 저항성 단백질 합성을 유도한다. 이러한 요소이외에도 아직까지 확인되지 않은 유전자들이 IL-1의 생성을 조절하는 것으로 보고되고 있다. di Giovine등은(1997) 북부유럽인종의 29.1%가 IL-1A -889와 IL-1B +3953이 모두 유전적인 다형형체를 보이고 있다. 이러한 유전인자의 변형은 특수한 IL을 다량 생산 할 수도 있다. 이러한 “대립유전자”들의 발현빈도와 관련된 자료는 아직 문헌상으로 보고된 바 없다. 더 나아가서 여러 인종을 상대로 이러한 “대립유전자”의 발생률을 평가한일이 없고 이러한 다양성이 다른 모집단에서도 동일하지 않을 가능성에 대한 연구보고도 아직 없다.

* IL-1A와 IL-1B의 두가지 대립유전자가 동시에 존재할 경우에는 심한 치주염과 밀접한 연관성을 나타낸다. 대립유전자 2의 한가지만이 나타날 경우에는 심한 치주염과 관련성이 없다.

표 1. IL-1의 생물학적인 능력을 좌우하는 유전자들과 대립유전자의 종류

주요 유전자	관련된 대립유전자*	유리되는 물질
IL-1A	대립유전자 2-889	IL-1 α
IL-1B	대립유전자 2+3,953	IL-1 β
IL-1RN		단백질 수용체에 대한 길항물질

터류킨-1과 치주염 사이의 상호관계

Korman과 di Giovane(1998)과 Offenbacher(1996)의 보고에 의하면 치주염이 발병된 부위와 IL-1 β 의 증가량과 치료후의 IL-1 β 의 감소량 사이에 통계적으로 유의한 관련성(association)을 보였다고 하였다. di Giovane등(1997)의 보고에 의하면 IL-1 β 가 생산되는 양은 특수한 유전자에 의해서 좌우된다는 것이다. IL-1B 유전자(+3953위치에 있는 대립유전자²)의 다형형체는 IL-1 β 의 과잉생산을 초래한다는 사실을 알아냈다. 이러한 사실과 연관시켜, 연구진들은 혈구의 단핵세포가 LPS에 도전한다고 생각하였고 어머니와 아버지의 IL-1B 유전자의 대립유전자1의 동질 접합체와 같은(homozygouse) 단핵세포가 5.2 g/ml의 IL-1 β 를 생산한다는 사실을 알아냈다. 그러나 부모중의 하나가 +3953위치에 있는 대립유전자2를 보유하고 있을 경우에는 IL-1 β 의 생산이 19 nl/ml로 증가한다는 것이다. 이러한 연구결과에 의하면, 만일 부모가 모두 +3953 위치에 대립유전자2를 가지고 있다면 +3953 위치에 있는 IL-1B 유전자의 유전적인 다형형질과 동일 접합체와 같은 부위에 4배나 많은 양의 IL-1 β 가 생성된다는 것이다. 다시 말해서 감수성이 있는 사람들은 면역관리작용 이전에 관여하는 물질을 과잉 생산하여 염증성인 병을 더욱 악화시킨다는 사실이다.

유전자형(genotype; □□□□)과 치아주위 조직의 상태

Korman을 중심으로 한 연구진은 치주염의 감염 정도와 특수한 유전자의 변형(variants)에 대한 연구를 실시하고 있다. 흡연을 하지 않는 사람들은 IL-1A -889와 IL-1B +3953의 대립유전자 2의 유전자형에 대한 양성인 사람들이다. 이러한 유전자형을 보유한 경우 보유하지 않은 사람들 보다 심한 치주염이 발생할 가능

성이 6.8배나 크다는 사실을 지적하였다. 더 나아가서, Komman등의 계산에 따르면 흡연을 하지 않는 사람으로 유전자형이 양성인 사람들은 40세와 60세 사이에 진단된 치주염에 포착할 기회가 18.9배나 크다고 하였다.

IL-1A나 IL-1B 유전자중의 한 개의 대립유전자나 TNF α 의 존재가 심한 치주염과 관련성이 있을 경우, 이러한 요소들과 심하게 진단된 치주염과 사이에 아무런 관련성을 찾아내지 못하였다. IL-1A와 IL-1B 유전자들에 존재한 대립유전자는 유전자형에 대한 양성인 사람들과 심한 치주염간의 관련성이 존재해야 하는 것 같은 양상을 보이고 있다. 더 나아가서, IL-1A와 IL-1B에 대한 대립유전자가 존재한 경우라 하여도 일년에 20갑 이상의 담배를 피우는 사람들의 경우에는 치주염의 심한 정도와 병의 임상적인 증세 사이에 통계적으로 의의성 있는 관련성이 없다. 흡연 여부를 막론하고 유전자의 변형과 아주 미약하거나 중간정도 심한 치주염이나 치주염간에는 아무런 관련성을 볼 수 없다. 이러한 결과들을 본다면 유전자형이 양성인 비흡연자들이 심한 치주염으로 고생할 가능성이 많다는 사실을 간접적으로 말하고 있으나 이러한 연구결과를 임상적으로 적용하기 위해서는 여러 가지 문제점에 대한 해결책을 강구해야 한다.

유전적 검사와 관련된 논쟁과 대답 없는 여러 가지 질문

심한 치주염을 위한 유전적인 소질 검사의 유용성에 대하여 간단히 설명하고자 한다. 여기서 유전자에 대한 양성 혹은 유전자에 대한 음성이란 용어는 이미 사용한 바와 같이 Kornman등이 언급한 유전적인 다형형체를 의미한다.

표 2 세 가지 질병 분류와 전체 참여인원

참여인원	질병분류	질병의 원인
49	미약함	3mm 이상 되는 치주낭이 없고 치조골의 상실이 15%이하인 경우
42	중간정도	50%이상의 치조골이 상실된 부위가 4개 이하이고 평균 치조골이 사멸이 17%내지 28%인 경우
43	아주 심함	50%이상이 치조골이 상실된 부위가 7개 이상이며 평균 치조골의 상실이 34%이상인 경우

가능률(Odds Ratios)과 절대적인 위험(Absolute Risk)

Komman등이 계산해 낸 가능률은 제한된 모집단을 상대로 한 연구 결과에 기초를 두고 있다. 표-2에 요약한 바와 같이 심한 치주염으로 고생하는 43명의 흡연자들과 비흡연자들이 이 연구에 참여하였다.

모든 환자들을 통틀어 평가할 경우 질병의 정도와 유전자 양성으로 판정된 사람들간에는 아무런 관련성을 찾아볼 수 없다. 그런데, 연구대상자들 중에서 흡연자들을 제외한 연구결과를 비교하면 비흡연자들 중 유전자가 양성인 사람들과 질병의 정도간에 가능률이 68로 밀접한 관련성을 보이고 있다. 그러나, 전체 환자의 56%가 흡연자이므로 가능률을 계산하는데 사용한 연구결과는 심한 치주염으로 고생하는 환자 18명만을 대상으로 한 것이다.

표-3에서 보는 바와 같이, 심한 치주질환을 보유한 18명의 환자들 중 12명이 유전자 양성이라는 사실을 유전자가 양성인 사람들의 66.7%가 심한 치주염으로 고생할 것이라고 해석하지 말아야 한다. 치주염이 일단 발생한 다음에 선정한 환자들을 상대로 하였기 때문에 이러한 연구결과에 기준을 두고 절대적인 위험을 계산해 낼 수 없다. Komman등은 이러한 연구결과에 기초를 두고 심한 병의 발생을 예견한다고 언급하지는 않았지만 가능률이 68이라는 사실을 지적하고 유전자 양성인 비흡연자들과 심한 치주염간의 관련성의 정도에 대하여 말하고 있다.

표 3. 유전자 양성 환자들의 수:비흡연자 IL-1A와 IL-1B 전체의 대립유전자

질병의분류	전체환자수	유전자 양성반응수	유전자 양성 반응자들의 %
아주심함	44	9	22
중간정도	37	13	37
미약함	18	12	67

가능률이 18.9인 40세에서 60세인 사람들이 심한 치주염이 발생할 위험정도를 결정하기 위한 가능률을 계산 할 때, 비흡연자 9명만이 아주 심한 치주염 환자들이

고 신뢰정도(confidence level)의 폭이 대단히 넓다(가능률이 1.04에서 345.05이다). 그러므로 유전자 양성인 사람들의 나이로서 심한 치주염의 위험이 증가한다는 개념을 보장할 수 있는 충분한 연구결과가 없다.

추적(longitudinal)연구와 단편적인(cross-sectional)연구

Korman 등(1997)은 유전자 양성인 비흡연자들(두 가지 대립유전자가 동시에 존재한 경우)과 심한 치주염간의 상호연관성에 대한 연구를 한 바 있다. 그러나, 연구자체가 단편적이며 환자들을 상대로 하여 오랫동안 추적연구를 실시하지 않았다. 그러므로 Daveau 등(1997)의 연구보고에서 볼 수 있는 결과와 같이 상상하는 병원균들과 치주염간의 상호관련성과 비슷하게 강한 상호관련성은 존재하지만 질병을 예측할 수 있는 좋은 정보를 제시하지 못한다. 치주염을 예견할 수 있는 유전자검사의 진정한 능력을 검증하기 위해서는 절대적인 위험도를 계산하는데 반드시 필요한 미래지향적인 연구를 실시해야 한다. 이러한 연구를 통하여 유전자 양성반응을 하는 사람들 중 몇 명에 치주염이 일어나는가? 와 같은 질문에 대한 적절한 대답을 할 수 있어야 한다. 이러한 연구는 유전자 양성반응을 하는 사람들과 관련된 질병의 발생에 대한 신뢰할만한 예측률(valid predictive rates)을 제시할만한 참여인원수와 통계적 능력(statistical power)이 있어야 한다.

유전자 양성반응 ; 치주염을 일으키기에 반드시 필요충분조건은 아니다

표-3에서 보는 바와 같이 Kornman 등의 연구에서 심한 치주염으로 고생하는 비흡연자들의 33.3%에 달하는 18명 중 6명이 유전자형에 음성인 반응을 하고 있다. 다시 말하자면 비흡연자들 중, 37%가 중간정도의 치주염을 나타내고 있으며 22%가 아주 약한 치주염으로 고생하고 있는 사람들의 경우, 유전자형에 양성반응을 하고 있다. 그러므로 치주염은 유전자형에 음성반응을 하는 사람들에게도 발생할 수 있다는 것이다. 더 나아가서, 치주염과 관련된 유전자 변형을 찾았다고 해서 이

러한 사람들이 심한 치주염으로 고생할 것을 예외 없이 예측한다는 것이 아니다. 같은 맥락에서 IL-1의 과잉생산에 관련된 대립유전자 자체가 심한 치주염을 일으키는 것이 아니고 치주염을 일으키는 과정에 반드시 필요하다고 할 수도 없다.

염증과 감염성 질병

치주염의 심한 정도는 특수한 IL을 대표하는 IL-1B와 IL-1A 유전자의 대립유전자가 직접 관련되고 있다는 사실에 치주염의 유전적 검사의 이론적인 근거를 두고 있다. 여러 가지 의학연구지에 발표한 내용들을 분석해보면 염증성 질병인 류마티스성 관절염이나 건선(psoriasis)과 같은 병과 특수한 IL을 조절하는 유전자들과의 연관성에 대한 연구결과를 보게된다. 그러나 치주염은 세균 감염으로 인한 감염성 질환으로 세균성감염경로를 통하지 않고 발생하는 염증성변화와 같은 경로를 밟지는 않으리라고 생각한다. 예를 들자면, 치주염과 연관시켜서, 세균의 침입이 없거나, 제거 혹은 감소할 경우 염증성 반응을 제외시킬 수 있으나 이러한 과정이 유전자형의 결정적인 요소들을 제거할 수는 없다.

복합적인 원인에 의해서 발생하는 질병

치주염은 여러 가지 복합적인 원인에 의해서 발생한다. 그러므로 여러 가지 질병의 변화요소들이 치주질환의 감염경로를 변화할 수 있다. 여기서 변화요소란 전염성이 강한 병원균, 흡연, 전신질환, 개인구강건강관리 및 구강건강진료에 의한 전문적 구강건강관리와 같은 것들이다. 복합성질병은 만성적으로 진행되어 임상적인 증세가 늦게 나타나는 경우가 보통이다. 이러한 질병의 진행경로는 여러 가지 유전적인 침투와 유전자와 유전자사이의 반응 및 환경요인들 때문에 예측하기가 대단히 어렵다. 그러므로 유전적인 변화의 검출은 치주염으로 진행될 감수성이 증가되었다는 것을 암시하는 경우도 있지만 확실하게 예측을 할 수 없다. 치주염과 같이 유전자적(genotypically)이나 체질적(phenotypically)으로 이질적인 질병의 유전적인 정보는 가능성을 제시할 수는 있으나 결정적인 요소가 될 수는 없다. 유전자

가 양성인 사람과 유전자가 음성인 사람들을 비교할 경우, 유전자가 음성인 환자들 가운데 심한 치주염에 더욱 민감한 경우도 있으나 유전자가 양성인 사람인 경우에도 세균의 침입과 같은 다른 요소들의 정도에 따라 위험도가 낮을 수도 있고 높을 경우도 있다.

그람 음성균과 그람 양성균

치주염의 유전적 검사는 염증성 반응을 시작하는 여러 가지 요소, 특히 그람 음성균의 세포벽을 구성하고 있는 LPS를 찾아내는 과정에 의존하고 있다. 그러나, Simon(1994)의 보고에서 지적한 바와 같이 이러한 검사방법은 치주염과 관련된 "토코커스 마이크로스 (Peptococcus micros)", "이유박테리움(Eubacterium)", 및 "스트 토코커스 인터메디우스 (Streptococcus intermedius)"와 같은 그람 양성균들은 세포벽에 "라이포테코익 산(lipotechoic acid)"을 함유하고 지질복합합수탄소가 포함되어있지 않으므로 적절하지 않다. 그러므로 치주염과 연관시켜 다른 발병 과정을 거칠 경우에는 특수한 II반응을 예측하는 유전 검사로 병을 예측하기 어렵다.

적격심사법(Screening Tests)과 관리검사법 (Management Tests)

관념적으로 생각할 경우, 유전적인 소질검사(genetic predisposing testing)는 환자들의 적격검사와 관리검사를 위하여 사용한다. 적격검사는 치주염이 발생할 위험이 있는 사람들을 찾아내는데 도움을 준다. 그러나 유전자 양성 혹은 유전자 음성인 사람들의 백분율을 알 수 없다. 또한 어떤 특수한 나이나 부위에 질병이 발생하는가를 모른다. 이러한 사항들은 언제, 어떤 형태의 치료를 해야 하며 유전적으로 양성인 사람들이 임상적인 증세를 나타내지 않을 경우 얼마나 자주 검사를 해야 하는가에 대한 의문점들이 발생하기 마련이다. 유전자가 양성인 환자를 찾아내는 적격검사를 위해서 여러 가지 복잡한 심한 검사를 하거나 세균의 침입이 전혀 없어 질병의 증세를 나타내지 않은 사람에게 불필요한 치료를 실시하는 경우도 있다.

치주염의 병력이 있는 가족인 경우, 모든 가족들을 상대로 더욱 자주 검사를 해야 하는 경우도 있다. 그러나 치주염의 진전속도는 비교적 느린 경우가 대부분이고 치주조직의 파괴는 시간이 지남에 따라 계속해서 축적되며 나이가 중년층이 될 때까지 질병의 증세가 나타나지 않는 경우가 보통이다. 그러므로 증세가 없는 사람들일 경우 일년에 두 번 검사를 실시하도록 권장하는 것이 보통이다.

환자의 관리와 관련시켜, 치주염이 있는 사람이 유전자 검사결과가 양성이라고 확인되었다는 사실은 치료에 영향을 줄 수도 있고 아무런 영향을 미치지 않을 경우도 있다. 현재 알려진 사실에 의하면 유전자가 양성인 환자들이나 유전자가 음성인 환자들을 위한 치료로서 수술요법이 더 효과적이나 아니면 비 수술요법이 더욱 좋은 결과를 가져오는데 대한 확고한 기준이 없다. 개념적으로 볼 경우, 유전적으로 양성인 환자들의 경우 더욱 확실한 치주맥랑 제거방안을 강구해야 하지만 이 분야에 대한 조정적 연구(intervention studies)가 더욱 필요하다. 유전자 평가에 국소적인 약물투여법이 전신 약물투여법 보다 더욱 효과적이거나 대한 연구도 전혀 없는 상황이다. 궁극적으로 볼 때 세균의 도전에 대한 관리가 성공적인 치주치료의 기본원칙으로 생각할 것이다.

어린이들의 검사와 유전적 상담

치주염은 나이가 든 후 만년에 나타나는 경우가 보통이므로 치주염에 대한 감수성을 어린이들을 상대로 유전적 검사를 실시한다는 사실은 별로 효율적이지 아니다. 보통 권장하는 사항으로 정기적으로 구강검사를 실시하여 치아주위조직의 문제점을 조기에 찾아낼 수 있도록 한다.

치주염에 대한 감수성에 양성인 검사결과는 특정환자들에 문제가 될 수도 있다. Codori (1997)의 보고에 따르면 환자들에게 이러한 검사결과를 알려줄 경우 결과자체가 유전적인 병으로 생각하고 의학적인 취약성에 대하여 기본적인 질문을 한다. 또한 이러한 결과를 알려줄 경우, 환자들은 얼굴을 찡그리고 이러한 결

과를 알게됨으로써 전체적인 개인의 인상에 영향을 줄 수도 있다. 그러므로 병소가 발생할 경우 예방치료와 치료를 위한 조정의 효능에 대하여 환자들에게 세심한 상담을 실시해야 한다.

유전적인 감수성 검사의 활용가능성

치주염은 복합적인 원인에 의하여 발생하는 질병이고 여러 가지 위험요소들이 병이 발생하기 전에 나타나기 마련이다. 그러므로, 여러 가지 추가적인 연구와 유전자감식으로 중요한 위험요소에 영향을 준다는 사실이 확인된다면 다른 위험요소를 생각하지 않고 질병의 위험이 상당히 증가된 것으로 해석하게 된다. 결과적으로 다른 여러 가지 위험요소와 함께 유전자 감식법을 사용하는 평가가 치주질환을 확실하게 예측하게 할 것이다.

유전자 감식법은 진단법이 아니라 위험도를 평가하는 것이라는 사실을 강조해야 한다. 그러므로 심장순환기에 문제가 있을 경우 고혈압과 "콜레스테롤"을 평가하는 것과 비슷하게 고혈압과 콜레스테롤에 이상이 없는 경우에도 심장순환기 질병이 발생할 수도 있다. 더 나아가서, 이러한 위험을 알려주는 표식자들(indicators)의 검사를 통해서 질병에 노출될 가능성이 있는 사람을 알아내지 못하는 경우도 있다. 예를 들자면, 심장순환기 질병과 관련시켜 높은 콜레스테롤과 낮은 콜레스테롤의 가능률은 24이다. 가능률이 비교적 낮게 나타나지만 한가지 요소와 관련시켜서 복합적인 요소에 의한 병이 위험도가 증가한다는 사실이 중요하다.

유전자 감식법의 다른 혜택은 환자들에게 최소한의 위험을 주고 객관적으로 평가할 수 있다는 것이다. 유전자 검사는 위험이라고 판정된 환자들 사이에 장래의 질병발생에 관한 자세한 내용을 제시하는 경우도 있다. 예를 들자면, 최근에 Mcguire와 Nunn이 발표한 연구결과에 의하면 유전자가 양성인 환자들이 유전자가 음성인 환자들 보다 치아를 더 쉽게 상실한다는 것이다. 유전자가 양성인 사람들이 유전자가 음성인 사람들 보다 약 3배나 치아 상실의 위험률이 높다. 유전자 감식이 어떤 치아를 상실할 것인가를 설명하는 과정에 많은 도

움이 된다. 유전감식이 누가 치아를 상실할 위험도가 큰가를 알아낼 것인가에 연구결과를 재확인하는 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

사람의 유전자에 관한 전체적인 내용이 밝혀지고, 밝혀진 정보의 진정한 의미가 무엇인가를 알게되면 유전자 감식법을 이용하여 여러 가지 질병의 진행경과, 진단 및 치료에 관한 삼위일체에 급진적인 발전이 있으리라 생각된다. 그러나, 증세가 없는 사람들에서 치주염이 발생할 것인가를 예측한다는 일은 대단히 어렵다. 유전자 검사는 심한 치주염이 발생할 환자의 감수성에 대한 정보를 제공하지만 질병의 체질적인 표현에 영향을 주는 복잡한 병에는 여러 가지 다른 요소가 있다는 사실을 염두에 두어야 한다.

치주염의 증세가 일어나기 전에 실시하는 검사가 통상적으로 사용될 것이며 분자 생표시물질(biomarkers)이 새로운 치료방안을 제시하는 과정에 도움을 줄 수 있는 환자들의 위험도를 지적하는 요소가 될 것이다. 그러나, 현재의 상황을 본다면 세밀한 분석과 냉철한 분석과정을 거치지 않고 유전자 감식법을 임상진료에 적용하여 질병의 예후판단과 치료에 적용할 수 있다고 오해하는 사람들도 많다. 확실한 결론을 내릴 수 없는 검사는 환자들에게 불신감을 불러일으키고 양성인 반응결과는 환자들에게 필요이상의 관심을 가지도록 한다. 양성인 결과는 불필요한 수술치료를 하도록 하는 경우가 많고 음성인 반응결과는 반드시 필요한 치료를 받지 않게 하는 경우가 많다. 이상적인 경우는 양성검사결과는 유전적인 감수성에 대하여 환자들의 관심을 집중시켜서 일어날 가능성이 있는 질병이 발생하지 않도록 예방책을 강구하는 것이다.

II-1유전자의 다형형체에 관한 유전인자 검사를 치주질환을 치료할 경우 통상적으로 이용하기 위해서는 아직도 확실한 대답을 할 수 없는 여러 가지 의문점들을 해결하기 위하여 많은 연구가 필요하다.

끝으로 강조하고자 하는 사항은 "왜 치주염의 발생에 대하여 관심을 집중시키는가?"에 있다. 입을 통해서 생

체 내로 침입한 미생물은 입안의 염증만을 일으키는 것이 아니라 혈관을 통하여 온몸으로 옮겨다니다가 높은 지방질 흡수로 인하여 이미 진행되고 있는 혈관 내 플라크에 정착한다. 이때 우리 몸의 면역시스템이 예민하게 작용하여 중성백혈구(neutrophil)가 응집하여 유리기(free radical)들을 생성하고 혈관 내에 상처를 증가시킨다. 좁아진 혈관 내에서 지방질 분해 물과 엉켜 붙은 백혈구 집단이 혈관 벽에서 떨어져 날 때 혈관을 완전히

차단하고 혈액의 흐름이 저지되는 것이다. 외부로 난 상처는 피부가 재생함에 따라 떨어져 나가지만 혈관 벽의 상처는 좁혀진 혈관을 막는 길 이외에 다른 방법이 없다 또한 혈관벽안에 염증은 유리기의 축적으로 인하여 새로운 단백질 합성에까지 영향을 미쳐서 암의 원인이 되기도 한다는 사실이 우리의 주위를 불러일으키고도 남지 않을까! 치아가 나쁜 사람들이 제2차 심장마비나 뇌졸중에 걸리는 확률이 높은 것을 재인식해야 되겠다.

참 고 문 헌

1. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, et al.(eds) (1994). *Assessing Genetic Risk*. Washington DC, National Academy Press, p 105.
2. Babul R, Shelin A, Kremer B, et al (1993). Attitudes toward direct predictive testing for the Huntington disease gene. *JAMA* 270:2321-2325.
3. Caton J. Periodontal diagnosis and diagnostic aids. In: Nevins M, Becker W, Kornman K. eds: *Proceedings of the World Workshop In Clinical Periodontics*. Chicago: American Academy of Periodontology, 1990:11-21.
4. Chromosome structure and function. In Strachen T, Read AP(eds): *Human Molecular Genetics*. New York, Bios Scientific Publishers, pp 33-59, 1996.
5. Codori AM (1997). Psychological opportunities and hazards in predictive genetic testing for cancer risk. *Gastroenterol Clin North Am* 26:19-39.
6. Darveau RP, Tanner A, Page RC (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 14:12-32.
7. di Giovine FS, Cork MJ, Crane A, et al (1997). Novel genetic association of an IL-1B gene variation a +3953 with IL-1B protein production and psoriasis. *Cytokine* 7:606, 1995; (abstract #A65). Specific data with regard to ng/ml of interleukin was reported by Kornman K at the annual AAP meeting in San Diego.
8. DNA structure and function. In Strachen T, Read AP(eds): *Human Molecular Genetics*. New York, Bios Scientific Publishers, pp 1-31, 1996.
9. Duff GW (1993). Cytokines and anti-cytokines. *Br. Rheumatol* 32:15-20.
10. Freedman TG (1997). Genetic susceptibility testing. A therapeutic illusion? *Cancer* 79:2063-2065.
11. Genco RJ. Classification and clinical and radiographic features of periodontal disease. In: Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW, eds: *Contemporary periodontics*. St. Louis: Mosby, 1990:63-81. Greenstein G, Lamster I (1995). Understanding periodontal diagnostic testing for periodontal diseases. *J Periodontol* 66:659-666.
12. Hubbard R, Lewontin RC (1996). Sounding board. Pitfalls of genetic testing. *New Engl J Med* 18:1192-1194.
13. Kornman KS, Wang HY, di Giovine FS, et al (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24:72-77.
14. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 14:33-53.
15. Kornman KS, di Giovine FS (1998). Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 3:327-338.
16. McGuire M, Nunn ME (1999). PST positive genotype:

- increased tooth loss. *J Periodontol* 70:49-56.
17. Mendelian pedigree patterns. In Strachen T, Read AP(eds): *Human Molecular Genetics*. New York, Bios Scientific Publishers, pp 61-65, 1996.
 18. Moore WJ, Corett ME. The distribution of dental caries in ancient British populations. I. Anglo-Saxon period. *Caries Res* 1971; 5:151-68.
 19. Moore WJ, Corett ME. The distribution of dental caries in ancient British populations. II. Iron Age, Romano-British and Mediaeval periods. *Caries Res* 1973; 7:139-53.
 20. Nicklin MJH, Weith A, Duff GW (1994). A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, beta, and interleukin 1 receptor antagonist genes. *Genomics* 19:382-384.
 21. Offenbacher S (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1:821-878.
 22. Offenbacher S, Collins JG, Yalda B, Haradon G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco RJ, Hamada S, Lehner T, et al., eds: *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. Washington DC: American Society of Microbiology, 1994.
 24. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol Res* 1991;(26)3 Pt 2):230-42.
 25. Page RC, Offenbacher S, Schoeder HE, et al (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future direction. *Periodontol* 2000 14:216-248.
 26. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986;13:345-59.
 27. Position paper of the National Society of Genetic Counselors Predisposition genetic testing for late onset disorders in adults. *JAMA* 278:1217-1220, 1997.
 28. Ranney RR. Pathogenesis of periodontal disease. In: *International Conference on Research in the Biology of Periodontal Disease*. Chicago: University of Illinois School of Dentistry, 1977:223-300.
 29. Simon HB (1994). Patient-directed, nonprescription approaches to cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 154:2283-2296.
 30. Wertz DC, Janes SR, Rosenfield JM, et al (1992). Attitudes toward the preatal diagnosis of cystic fibrosis: factors in decision making among affected families. *Am J Hum Genet* 50:1077-1085.
 31. Wennstrom JL, Dahlen G, Svensson J, et al (1997). *Actinoacillus actinomycescomitans*, *bacterioides gingivalis* and *bacterioides intermedius*: predictors of attachment loss? *Oral Microbiol Immunol* 2:158-163.
 32. Wilson MR, Henderson B (1996). Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res* 31:393-407.