



Original Article

요양보호시설 이용중인 알츠하이머 치매환자의 구강 병원성 미생물 분석

정서윤¹ · 정미애³ · 김춘성¹ · 김수관²

¹조선대학교치과대학 구강생화학 · ²상무수치과의원 구강외과 · ³강원대학교 치위생학과

Analysis of oral pathogenic microorganisms in Alzheimer's dementia patients using nursing facilities

Seo-Yun Jung¹ · Mi-Ae Jeong³ · Chun-Sung Kim¹ · Su-Gwan Kim²

¹Department of Oral Biochemistry, Chosun Dental University

²Department of Oral Surgery, Sangmusu Dental Clinic

³Department of Dental Hygiene, Kangwon National University

Corresponding Author: Su-Gwan Kim, Department of Oral Surgery, Sangmusu Dental Clinic, 91 Maruk-ro, Seo-gu, Gwangju-si, 61998, Korea. Tel: +82-62-371-4028, Fax: +82-62-371-6028, E-mail: sugwankim@daum.net

Chun-Sung Kim, Department of Oral Biochemistry, Chosun Dental University, 303 Pilmun-daero, Seo-gu, Gwangju-si, 61452, Korea. Tel: +82-62-230-7088, Fax: +82-62-232-6896, E-mail: cskim2@chosun.ac.kr

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to identify pathogenic microorganisms in the oral cavity of Alzheimer's dementia patients and recognize the necessity and importance of oral prevention management. **Methods:** The participants comprised 40 dementia patients aged 60 years or older and general patients who were using nursing care facilities in Gwangju from February to July 2017. Samples were collected with Eazyperio products for oral pathogenic microbial testing. Eighteen types of bacteria could be detected by analyzing Multiplex-Quantity Real Time polymerase chain reaction at a genetic testing agency. **Results:** The study comprised more women than men. Most participants were in their 80s. Statistically significant differences were observed in some oral pathogenic microorganisms. **Conclusions:** Pathogenic microorganisms could more easily proliferate in the oral cavities of Alzheimer's dementia patients than they could among general elderly participants due to a lack of awareness of oral hygiene and prevention management. To improve this, it is considered necessary to deploy oral health care professionals.

Kew Words: Alzheimer, Cognitive impairment, Degenerative neurological disease, Dementia, Pathogenic microorganisms

색인: 병원성 미생물, 알츠하이머, 인지장애, 치매, 퇴행성 신경질환

서론

대한민국은 현재 출산율의 감소로 고령화 속도가 급속하게 진행되고 있는 국가라고 할 수 있다[1]. 2017년에는 65세 이상 노인 비율이 14%가 넘어 과거 예상했던 것보다 고령사회에 빠르게 진입하였으며, 2020년 기준 OECD 국가 중 노인 빈곤율이 가장 높은 국가이다[2]. 2021 고령자 통계에 따르면 2021년 65세 이상 노인 비율은 16.5%로 앞으로도 계속 증가할 것이며 2025년에는 20.3%에 이르러 초고령사회로 진입할 것으로 전망된다[3]. 2008년 7월 노인 장기 요양법이 실시되면서 요양보호시설 이용 환자의 수가 증가하고 있다[4]. 전체 노인복지시설 중 요양보호시설은 2019년 4.5%에서 2020년 4.6%로 0.1% 증가하였다[3]. 향후 초고령사회에 따른 요양보호시설과 그 이용 환자의 수는 점점 늘어날 것으로 예상된다[4]. 2020년 65세 이상 노인 10만 명당 91.4명의 사망원인이 알츠하이머병으로 조사되었고 사망률은 전체 인구 사망률과 비

교하여 6.2배 수준이다[3]. 요양보호시설의 이용 환자들의 대다수가 알츠하이머 치매와 같은 질환을 앓고 있으며, 인지 기능과 이동 능력 손상으로 인해 관절 움직임 등이 저하되어 스스로 구강위생관리를 수행하기 어려운 사람이 많다[5]. 알츠하이머 치매 환자의 일상생활 수행능력 수준에 대한 연구에 따르면 목욕하기, 옷 입기, 다음으로 칫솔질하기가 수행하기 어려운 동작으로 나타났다[6].

요양보호시설을 이용하는 인지 기능이 손상된 알츠하이머 치매 환자는 구강위생관리능력이 매우 낮으므로 요양보호 인력의 도움을 통해 구강위생관리를 해야 한다. 노인장기요양보험법에는 요양보호 인력이 매일 '장기 요양 급여제공 기록지'에 구강위생관리 및 건강관리에 대한 기록을 하는 제도를 두고 있다[7]. 그러나 보건복지부 및 건강보험공단의 미흡한 실태조사로 인해 요양보호시설을 이용 중인 알츠하이머 환자의 구강위생관리는 공백의 사각지대에 놓이게 된다[7]. 알츠하이머 치매 환자의 구강위생관리가 소홀해질 경우 치면에 잔존한 음식물 잔사는 미생물 형태로 집락화 하여 치태를 형성한다[8]. 구강 내에서 제거되지 않고 방치되어 축적된 수많은 미생물군이 전신질환 유발 가능성을 높여 합병증을 일으킬 수 있다는 연구결과[9]와 코로나19 감염 군의 치주 질환군이 비감염군보다 코로나 바이러스로 인한 합병증 가능성이 3.67배 높고, 사망률이 약 9배(8.8)배 높아진다는 보고[10]는 구강위생관리의 중요성을 알리고 있다.

구강 질환은 하나의 미생물군에 의해 발병하지 않고, 구강 내 연조직과 경조직에서의 미생물의 축적과 그 미생물들의 상호작용으로 인해 발병한다[11]. 치주염의 경우 *Porphyromonas gingivalis*(*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia*(*T.forsythia*) 등의 치주염 유발 세균들의 복잡한 상호작용에 의해 유발된다[11]. 특히 알츠하이머 치매 환자의 뇌와 뇌 척수액에서 *P.gingivalis* DNA를 발견하였고 *in vivo* 실험에서 쥐의 구강 내 *P.gingivalis*를 감염시킨 결과 알츠하이머 치매 증상이 나타남으로써 치매의 직접적인 원인균이라고 확신하였다[12]. *P.gingivalis*를 타겟으로 한 치매 치료 약이 개발될지는 미지수이나 알츠하이머 치매에 대한 병인론이 세균에 의한 염증성 질환이라는 여러 가지 연구결과[13,14]에 의해 구강관리의 중요성은 앞으로 더 대두될 것이 분명하다[15]. 구강 내 병원성 미생물의 차이를 확인하기 위해 Easyperio(YD Life science company, Seongnam, Korea)제품을 사용하였다[16].

따라서 본 연구의 목적은 요양보호시설을 이용 중인 만 60세 이상 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자와 치매 진단을 받지 않은 환자를 대상으로 구강 내 병원성 미생물의 차이를 확인하고, 결과적으로 요양보호시설을 이용 중인 치매 진단을 받지 않은 환자들의 예측 가능한 질환에 대해 예방할 기회를 제공하며, 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자들의 구강위생관리의 필요성 및 중요성을 향상시킬 수 있는 기초자료로 활용되는데 의의를 두고자 한다[17].

연구방법

1. 연구대상

2017년 2월부터 2017년 7월까지 광주광역시 동구 위치한 요양보호시설을 이용 중인 만 60세 이상의 알츠하이머 치매 진단을 받고 구강 내 타액 채취에 협조가 가능한 환자 20명과 만 60세 이상의 알츠하이머 치매 진단을 받지 않은 환자 20명을 대상으로 조사하였고, 총 40명을 최종 분석 대상으로 하였다.

2. 연구방법

연구 대상자의 윤리적인 보호를 위하여 00대학교 치과병원 생명윤리위원회(IRB No. CUDHIRB-1710-049)의 승인을 받아 진행하였다. 검체 채취 전 대상자들에게 연구의 목적과 방법, 자발적인 연구 참여로 동의와 거부가 가능함을 설명하였다. 해당 연구 참여시 발생 가능한 이익과 불이익, 익명성 보장을 포함하는 내용을 구두와 서면으로 설명 후 동의를 구하였다. 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자의 경우 인지 장애로 인한 의사결정력의 결여를 고려하여 법정대리인에게 구두와 서면으로 설명 후 동의를 구하였다[17].

연구 대상자의 일반적인 특성으로 성별, 나이를 조사하였고, 구강검진을 통해 상실 치아 개수를 조사하였다. 구강검진은 치과의사 1인 조사자에 의해 치경, 편셋, 탐침으로 자연광 하에 실시하였다[17].

1) 검체 채취 방법

대상자들의 구강 병원성 미생물 검사를 위해 Multiplex-Quantity Real Time PCR 기법을 이용한 Easyperio를 사용하였다. Easyperio 제품에 동봉되어 있는 가글 용액을 이용하여 30-60초 이상 충분히 가글을 한 후 입안을 헹구낸 가글(12 mL)을 준비된 검체 용기에 빨은 후 용기 마개를 닫아 2-4°C에서 보관하여 유전자 검사 기관(YD Life science company, Seongnam, Korea)에 보내도록 하였다[16].

2) 구강 병원성 미생물의 DNA 분석

검체가 들어있는 용기가 잘 혼합되도록 하여 1분 이상 혼합한다. 혼합된 검체 1 mL을 멸균된 1.5 mL E-tube로 옮겨 담는다. 12,000 RPM으로 원심분리 후 상온에서 10분간 침전물을 가라앉힌다. 상등액을 버리고 Phosphate-buffered saline(PBS) buffer 1 mL을 넣고 12,000 RPM으로 원심분리 후 상온에서 10분간 침전물을 가라앉힌 후 상등액을 버린다. 침전물만 남은 상태에서 Deoxyribonucleic acid(DNA)추출 과정을 진행하도록 한다. 침전물만 남은 E-tube에 NEXamp™ EasyDirect-PCR Buffer(Genes Laboratories, Seongnam, Korea) 100 μ L를 넣고 상온에서 10분간 배양한다. 10초 동안 잘 혼합되도록 한 후 12,000 RPM으로 원심분리한 다음 상온에서 4분간 침전물을 가라앉힌다[17]. 상등액을 PCR 반응에 직접 사용하여 분석을 통해 구강 내 발견되는 미생물을 검출 할 수 있었다[17]. 검출된 미생물에는 *Porphyromonas gingivalis* (구강 내 잇몸의 혈관을 파괴시켜 염증 및 치조골 파괴를 유발), *Tannerella forsythus*(구강 내 상피세포에 침투하여 조직을 파괴 후 biofilm을 형성), *Fusobacterium nucleatum*(*F.nucleatum*, 구강 내 고위험군의 bridge 역할), *Prevotella intermedia*(*P. intermedia*, 구강 내 치주염 중에서 호르몬 관련성 치주염 및 복합 감염을 유발), *Prevotella nigrescens*(*P.nigrescens*, 치수 및 치근단 질환, 치주염, 치주농양을 유발), *Parvimonas micra*(*P.micra*, 구강 내 치주조직을 파괴하여 임플란트 식립 실패를 초래), *Campylobacter rectus*(*C.rectus*, 구강 내 치주질환 발생시 치주낭 및 치근막 질환 유발), *Eikenella corrodens*(*E.corrodens*, 치주질환 중 급성 치주염에서 높은 수치를 나타내며 복합 감염을 촉진), *Streptococcus mitis*(*S.mitis*, 치주질환 중 급성 치수염 및 급성 치근단 농양의 치근관, 치아우식 유도), *Streptococcus mutans*(*S.mutans*, 치아 표면에 플라그를 생성, 구강 내 다른 균과 함께 치수염, 치아우식에 관여), *Lacobacillus casei*(*L.casei*, 소아의 치아우식증 진행, 젖산 분비 및 충치 상태 악화에 관여)가 있다[16].

3. 자료분석

수집된 자료는 IBM SPSS program(ver. 27.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의수준은 0.05로 하였다. 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자와 진단을 받지 않은 환자의 일반적인 특성에 대한 빈도 분석을 하였으며, 구강 병원성 미생물의 특성에 따른 차이를 검정하기 위해 비모수 검정(Mann-Whitney U test)을 실시하였다.

연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 일반적 특성을 살펴보면 알츠하이머 치매 환자의 성별은 남성(20%), 여성 (80%)이었고 일반 환자의 성별은 남성(45%), 여성 (55%)이었다. 알츠하이머 치매 환자의 나이는 90세 이상(30%), 80-90세(40%), 70-79세(25%), 70세 이하(5%)이었고 일반 환자의 나이는 80-90세(15%), 70-79세(40%), 70세 이하(45%)였다<Table 1>.

Table 1. Dementia patient characteristics

Unit: N(%)

Characteristics	Division	Dementia	Control
Gender	Male	4 (20.0)	9 (45.0)
	Female	16 (80.0)	11 (55.0)
Age (yrs)	≤ 70	1 (5.0)	9 (45.0)
	70 - 79	5 (25.0)	8 (40.0)
	80 - 89	8 (40.0)	3 (15.0)
	≥ 90	6 (30.0)	0 (0.0)
Total		20 (100.0)	20 (100.0)

2. 연구대상자의 구강 병원성 미생물

요양보호시설을 이용 중인 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자와 알츠하이머 치매 진단을 받지 않은 환자의 구강 병원성 미생물 분포를 살펴 보면 치매 환자의 경우 Red complex의 *P.gingivalis*가 167.42×10^4 로 일반 환자의 31.57×10^4 보다 높았다. *T.forsythensis*는 치매 진단을 받은 환자에서 나타나지 않았으나 일반 환자에서 0.50×10^4 나타났다. Orange complex의 *F.nucleatum*은 치매 진단을 받은 환자가 47.45×10^4 로 일반 환자 25.27×10^4 보다 높았다($Z=-3.563$, $p<0.05$). 또한 *P.nigrescens*도 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자가 51.67×10^4 로 일반 환자 3.95×10^4 보다 높았다($Z=2.153$, $p<0.05$). *P.micra*은 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자 2.40×10^4 로 일반 환자 1.02×10^4 보다 높았다($Z=-2.119$, $p<0.05$). Green complex의 *S.mutans*는 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자 230.45×10^4 로 일반 환자 78.41×10^4 보다 높았다($Z=-3.951$, $p<0.05$). *L.casei*는 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자에서 0.13×10^4 나타났으나 일반 환자에서는 나타나지 않았다($Z=-3.363$, $p<0.05$). *F.nucleatum*, *P.nigrescens*, *P.micra*, *S.mitis*, *L.casei*에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다<Table 2>.

Table 2. Oral pathogenic microorganisms according to object

Unit: Mean \pm SD

Division	Bacteria	Object	Number of microorganisms ($\times 10^4$, N = 20)	Z	p^*	
Red Complex	Pg	Dementia	167.42 \pm 299.60	-0.941	0.355	
		Control	31.57 \pm 61.27			
	Tf	Dementia	00.00 \pm 00.00	-1.432	0.602	
		Control	0.50 \pm 2.18			
Orang Complex	Fn	Dementia	47.45 \pm 28.72	-3.563	< 0.001	
		Control	25.27 \pm 25.42			
	Pi	Dementia	1.41 \pm 6.25	-0.580	0.620	
		Control	12.54 \pm 51.23			
	Pn	Dementia	51.67 \pm 86.86	-2.153	0.030	
		Control	3.95 \pm 7.62			
	Pm	Dementia	2.40 \pm 3.08	-2.119	0.035	
		Control	1.02 \pm 1.52			
	Cr	Dementia	Dementia	1.94 \pm 3.11	-1.719	0.096
			Control	0.97 \pm 2.24		
		Ec	Dementia	0.05 \pm 0.18	-0.958	0.565
			Control	1.07 \pm 3.82		
Green Complex	Sm	Dementia	230.45 \pm 101.70	-3.951	< 0.001	
		Control	78.41 \pm 134.57			
	Smu	Dementia	0.30 \pm 0.71	-1.631	0.114	
		Control	8.04 \pm 35.76			
	Lc	Dementia	0.13 \pm 0.31	-3.363	0.001	
		Control	0.00 \pm 0.03			

Pg: *P.gingivalis*, Tf: *T.forsythensis*, Fn: *F.nucleatum*, Pi: *P.intermedia*, Pn: *P.nigrescens*, Pm: *P.micra*, Cr: *C.rectus*, Ec: *E.corrodens*, Sm: *S.mitis*, Smu: *S.mutans*, Lc: *L.casei*.

*by Mann-Whitney U test

총괄 및 고안

2016년 기준 중앙치매센터의 대한민국 치매현황에 따르면 여성 치매환자는 46만명이며, 남성 치매환자는 18만명으로 나타났고 2018년 65세 이상 치매 유병률은 여성 치매환자 47.5만명, 남성 치매환자 27.5만명으로 추정되었다[18]. 치면세균막에 존재하는 세균들은 치면에 부착하여 치주염 및 임플란트 주위염으로 발전시킬 수 있으며 풍부한 세균막을 생성함으로써 다른 구강 병원성 미생물을 확산시키는 중요한 요인으로 작용한다. 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자의 경우 구강 내 고위험군의 bridge 역할을 하는 *F.nocleatum*과 구강 내 잇몸의 염증 및 치조골 파괴와 연관성이 높은 *P.nigrescens*가 월등히 높았으며, 상실 치아의 개수가 많아 상실된 치면이 많으므로 치아우식을 유발하는 *S.mutans*가 비교적 낮게 검출되었다.

본 연구의 분석 결과 연구를 위해 협조 가능한 요양보호시설 및 구강 내 타액 채취에 협조가 가능한 알츠하이머 치매 환자 선정 및 법정대리인의 동의를 구해야 하는 것에 대한 절차로 인해 대상자 확보에 많은 어려움이 있었으나 적은 표본 수임에도 불구하고 알츠하이머 치매 환자는 알츠하이머 치매가 없는 환자보다 특정 구강 병원성 미생물의 수가 더 높은 것을 확인하게 되며 통계적 유의한 차이가 있어 그 의미가 크다[6].

그러나 *P.gingivalis*의 경우 구강 병원성 미생물의 수가 더 높으나 대조군과의 통계적 유의성을 찾지 못하였다. 이는 연구 참여 대상 수에 영향을 받을 수 있을 것으로 고려되며, 통계적 유의성 관계보다는 연구결과가 실질적으로 집단 간 차이가 있는지 또는 변수 간 고려할 만한 관계가 있는지 의미를 파악하며 연구 결과 해석에 있어 통계적 유의성과 마찬가지로 실제적 유의성도 충분히 고려해야 한다고 할 수 있다[19].

본 연구는 고령화에 따른 요양보호시설을 이용하는 알츠하이머 치매 환자와 일반 환자의 구강 내 병원성 미생물을 분석하여 구강 병원성 미생물이 알츠하이머 치매에 대한 환경적 요인이 될 수 있으므로 구강위생관리는 치주질환과 치매 질환을 모두 예방할 수 있는 방법이 될 가능성을 확인하였다[20]. 향후 고령화와 평균수명 연장에 따른 요양보호시설을 이용하는 알츠하이머 치매 환자의 수는 점점 증가할 것이며, 구강위생관리에 대한 필요성과 효과성을 입증하는 후속 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것이다. 따라서 꾸준한 후속 연구를 바탕으로 요양보호시설을 이용중인 알츠하이머 치매 환자들의 구강관리 미흡으로 인한 2차 합병증을 예방하기 위해서는 요양보호시설 의무 관리 인력 규정에 치위생사를 배치하여 구강건강증진을 유도할 수 있도록 노력해야 한다[6,21].

결론

본 연구는 2017년 IRB 승인 후 광주광역시 동구에 위치한 요양보호시설을 이용하고 있는 만 60세 이상의 알츠하이머 치매 환자와 일반 환자를 대상으로 Eazyperio를 이용한 구강 병원성 미생물 검사를 통해 알츠하이머 치매 환자와 일반 환자의 구강 병원성 미생물을 분석하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 연구 대상자의 일반적 특성을 살펴보면 알츠하이머 치매 환자의 성별은 여성(80%), 남성(20%)으로 여성이 더 높았다.
2. 알츠하이머 치매 환자의 나이는 80대가 높게 나타났다.
3. Orange complex의 *F.nucleatum*, *P.nigrescens*, *P.micra*와 Green complex의 *S.mitis*, *L.casei*에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 알츠하이머 치매 환자의 경우 일반 환자에 비해 스스로 구강위생관리능력 및 구강예방관리 인지가 많이 부족하여, 취약한 구강 환경에서 병원성 미생물이 증식하기 매우 쉽고, 이로 인한 2차 감염을 일으킬 가능성이 있다[22]. 요양보호시설 이용 중인 알츠하이머 치매 진단을 받은 환자의 건강을 유지하는데 중요한 요건 중 하나는 구강위생관리이다[23]. 하지만 요양보호시설 의무 인력 배치에 치과위생사는 규정되어 있지 않으므로 특히 알츠하이머 치매 환자들의 전문적인 구강위생관리 서비스 제공은 어렵다고 볼 수 있다[24]. 따라서 고령사회에 따른 요양보호시설을 이용하는 알츠하이머 치매 환자가 늘어날 것을 예상하여 요양보호시설 의무 인력에 치과위생사를 적극 배치하는 방안도 필요할 것으로 사료된다.

Conflicts of Interest

The authors declared no conflicts of interest.

Authorship

Conceptualization: SY Jung, SG Kim; Data collection: SY Jung, CS Kim; Formal analysis: SY Jung; Writing - original draft: SY Jung, MA Jeong; Writing - review & editing: SY Jung, MA Jeong, CS Kim, SG Kim

References

1. Kim KM, Park YN, Lee MK, Lee JH, Yoon HS, Jin HJ, et al. Oral health knowledge level on oral care and elder oral hygiene care of the nursing home staff in long - term care facilities. J Korean Soc Dent Hyg 2014;14(5):723-30. <https://doi.org/10.13065/jksdh.2014.14.05.723>
2. Yeo YJ. Poverty and Retirement Income in Korea. Korea Institute for Health and Social Affairs 2019;364:1-8. <https://doi.org/10.23064/2019.07.364>
3. Statistics Korea. 2021 advanced age statistics[Internet]. Statistics Korea. [cited 2022 May 23]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=403253.

4. Ahn MS, Park JH. A study on the problems and improvement of long - term care insurance for the elderly. *Jour. of KoCon.a* 2019;19(8):525-34. <https://doi.org/10.5392/JKCA.2019.19.08.525>
5. Vanobbergen JN, De Visschere LM. Factors contributing to the variation in oral hygiene practices and facilities in long - term care institutions for the elderly. *Community Dental Health* 2005;22(4):260-5.
6. Ko HJ, Jeon ES, Kim HJ. Analysis of periodontal pathogens in care facilities for the elderly with dementia. *J Korean Soc Dent Hyg* 2017;17(1):155-68. <https://doi.org/10.13065/jksdh.2017.17.01.155>
7. Dental news. Dementia patients in nursing facilities, blind spots for oral care[Internet]. Dental news. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <http://www.dentalnews.or.kr/news/article.html?no=33432>.
8. Kim EK, Kim MS, Lee HK. The effect of oral exercise on oral health and oral health related quality of life in the elderly people. *J Korean Soc Dent Hyg* 2016;16(1):103-9. <https://doi.org/10.13065/jksdh.2016.16.01.103>
9. Park MS. Educational needs in the provision of oral care by nursing staff in long - term care facility for elderly people. *J Korean Gerontol Nurs* 2010;12(1):72-80.
10. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, et al. Association between periodontitis and severity of COVID - 19 infection: a case - control study. *J Clin Periodontol* 2021;48(4):483-91. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
11. Lee YS. A study on the quantitative analysis of bacteria by Real - Time PCR [Master's thesis]. Gwangju: Univ. of Chonnam National, 2011.
12. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small - molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019;5(1):eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
13. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, Eilmer WA, Tucker S, Ghofrani J, et al. Amyloid - β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016;8(340):340ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059>
14. Maheshwari P, Eslick GD. Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta - analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;43(3):957-66. <https://doi.org/10.3233/JAD-140621>
15. Daily dental. Are oral bacteria the main cause of dementia?[Internet]. Daily dental. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <http://www.dailydental.co.kr/mobile/article.html?no=111123>.
16. Easyperio. Easyperio inspection manyal[Internet]. Easyperi oral health care system. [cited 2017 Jan 16]. Available from: <http://easyperi.com/page/m3/sub3-1.html>.
17. Genes Laboratories. NEXamp™ Easy Direct - PCR Buffer[Internet]. Genes Laboratories. [cited 2017 Sep 26]. Available from: http://www.geneslabs.com/02_pro/search_list.html.
18. Central Dementia Center[Internet]. Central dementia center. [cited 2017 Jan 16]. Available from: <http://www.nid.or.kr/main/main.aspx>.
19. Seong TJ. Understanding of educational research methods. 4nd ed. Seoul: Hakjisa; 2016: 1-431.
20. Jeong JA. A literature review of association between periodontal disease and Alzheimer's disease[Master's thesis]. Gwanju: Univ. of Chonnam National, 2016.
21. Yang SB, Moom HS, Han DH, Lee HY, Chung MK. Oral health status and treatment need of institutionalized elderly patients. *J Korean Acad Prosthodont* 2008;46(5):455-69. <https://doi.org/10.4047/jkap.2008.46.5.455>
22. Ko HJ, Jeon ES, Kim HJ. Analysis of periodontal pathogens in care facilities for the elderly with dementia. *J Korean Soc Dent Hyg* 2017;17(1):155-68. <https://doi.org/10.13065/jksdh.2017.17.01.155>
23. Park MS. Oral care and considerations for dental treatment in dementia patients. *JKDA* 2018;56(4):231-7.
24. Ko HJ. A study on the causes of periodontal disease in the elderly with dementia in nursing care facilities[Doctoral dissertation]. Busan: Univ. of Dongui, 2016.