

Contribution of Periodontal Disease in Atherosclerosis

Hee Sam Na and Jin Chung*

Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan Korea

Periodontitis is a disease that leads to destruction of the soft and hard tissues of periodontium, which can result in periodontal bone loss and tooth loss in severe cases. Atherosclerosis is a disease characterized by artery wall thickening as a result of invasion and accumulation of foam cells. Epidemiologic studies have suggested the association with periodontitis and atherosclerosis. Periodontopathogens are frequently found in atheroma plaque. The possible mechanisms for systemic dissemination of oral bacteria have been suggested: 1) direct translocation of bacteria from dental plaque to systemic circulation through transcellular mechanism or by physical perturbations of the gingiva, 2) indirect dissemination to distant sites via survival in immune cells including macrophages and dendritic cells. There are several mechanisms by which oral bacteria may contribute to atherosclerosis development: 1) activation of innate immune response, 2) mediators activated by oral bacteria and 3) involvement of cytokines and heat shock proteins from oral bacteria. Thus, better understanding the role of periodontitis in atherosclerosis may be the key to improve the prevention and treatment of atherosclerosis.

Key Words: Periodontitis, Atherosclerosis, *P. gingivalis*, Immune response

INTRODUCTION

구강 내 세균은 국소적으로 구강에 영향을 끼칠 뿐 아니라 심장 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 신생아의 저체중 출산 등 다양한 전신 질환의 발병과도 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. 취약한 구강 건강과 치아 손실은 관상 동맥 질환의 발병과 상당한 관련성을 보이며 (1), 특히 치주 질환을 앓고 있는 환자의 경우 건강한 사람에 비하여 25~50% 정도 심혈관 질환 발병 확률이 높은 것으로 보고되고 있다. 이 외에도 치주질환에 의한 치아 손실은 무증상 뇌경색과 같은 뇌혈관 질환의 예측 인자로 여겨지고 있다.

구강 건강과 심혈관 질환과의 관계는 오랫동안 제안

되어 왔다. 최근에 치주 질환과 죽상 경화의 관련에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이 두 질환의 공통적인 위험 요인으로는 노령, 흡연력, 음주, 인종, 교육 및 사회적 지위, 남성, 당뇨 및 비만 등이 있다 (2).

1. 치주염 (Periodontitis)

치주 질환은 치아를 지지하는 조직에서 발생하는 만성 염증성 질환으로 성인에서 발생하는 치아 손실의 가장 중요한 이유 가운데 하나이다. 치주 질환은 진행양상에 따라 만성과 급성으로 나누어지며, 만성 50% 정도는 중등도(moderate)의 염증을 보이고, 5~15%에서는 진행형(progressive)을 보인다 (3). 치주 질환의 원인은 복합적으로, 병원성 미생물, 염증 반응, 그 외 숙주의 유전학적 소인도 중요한 요인으로 여겨지고 있다. 치주 조직에서 염

Received: April 27, 2015/ Revised: April 29, 2015/ Accepted: April 30, 2015

*Corresponding author: Jin Chung. Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Beomeori, Mulgeumeup, Yangsan, 626-870, Korea.

Phone: +82-51-510-8252, Fax: +82-51-510-8246, e-mail: jchung@pusan.ac.kr

**This research was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University. The authors have no financial conflicts of interest.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

증 반응의 발병과 진행은 구강 내 존재하는 다양한 병원성 세균에 대한 숙주 방어 기전에 의해 매개된다.

치주 질환의 특징적인 징후로는 치태 축적에 의해 발생한 치은염증이 심화되면서 치은열구(gingival crevice)가 병적으로 깊어져서 생기는 치주낭(periodontal pocket)이 있다. 치주낭의 낮은 산화 환원 전위(redox potential), 열구액(crevicular fluid)에서의 영양 공급과 제한된 산소 분압은 그람 음성 무산소성 세균이 살아가기에 적합한 환경을 조성한다. 치주질환의 발병과 관련되는 미생물로는 *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* 등이 있다 (4). 이들 대부분의 미생물은 그람 음성이며 면역 세포를 활성화 시킬 수 있는 lipopolysaccharide (LPS)를 가지고 있다.

*P. gingivalis*는 치주 질환을 유발하는 대표 미생물로 가장 많은 연구가 이루어지고 있다. *P. gingivalis*는 건강한 사람의 구강 내에서도 어느 정도 존재하는 것으로 여겨지고 있으나 치주 질환이 발병하는 경우 구강 내 세균총의 변화와 함께 *P. gingivalis*의 과증식이 자주 관찰된다. *P. gingivalis*는 단백 분해력이 매우 높은 미생물로 펩티드 내부분해효소(endopeptidase) 계열의 gingipain에 의해 영양분을 획득하게 된다. Gingipain의 강력한 단백 분해력은 pH 상승과 같은 주위 환경의 변화를 유발하여 다른 그람 음성 세균의 증식에 보다 우호적인 환경을 조성하게 된다. 주변의 미생물 밀집도가 증가함에 따라 산소 분압의 감소와 영양분의 결핍은 다시 보다 강력하게 단백 분해 효소를 활성화시키게 된다. 또한 이 단백 분해 효소는 숙주의 조직을 손상시켜 영양분을 유리하도록 유발할 뿐만 아니라 cytokine을 분해하여 염증 반응도 조절하게 한다 (5).

2. 죽상 경화증(Atherosclerosis)

죽상 경화의 발병 기전에 대한 가설로는 몇 가지가 제시되고 있다. 가장 대표적으로 내피 세포에 의한 가설이 제시되고 있다. 내피 세포는 혈관 이완, 염증, 혈전, 혈관 세포 증식 등의 조절에 관여하는 인자들을 생산함으로써 심혈관 기능을 조절하는데 중요한 역할을 담당한다. 내피 세포의 기능 손상은 toxin, metal ion, free radical 등을 포함한 다양한 원인에 의해 유발될 수 있고 이들은 심혈관 질환의 초기 표지자이다 (6). 손상된 내피 세포는 chemokine의 유리, 혈관 내막에 백혈구의 부착과 이동을 촉진하는 부착 분자의 발현 증가, 민무늬근육 세포의 증

식과 세포사 프로그램의 활성화와 같은 일련의 염증 반응을 일으키게 된다. 또한 손상된 내피 세포는 혈관의 폐색을 가져올 수 있는 혈소판의 응집과 혈전증 형성을 유발할 수 있다. 내피 공간으로 이동한 활성화된 백혈구는 염증성 cytokine과 활성 산소의 생산, 주변 세포외기질을 분해할 수 있는 tissue protease를 분비함으로써 염증 반응이 지속된다. 혈관의 내막과 중층에 분포하는 민무늬근육 세포는 matrix metalloproteinase와 세포 증식을 통하여 혈관의 병변에 기여하게 된다. 또 다른 가설로는 저밀도지질단백질(low density lipoprotein, LDL)에 의한 죽상 경화 유발이 제시되고 있다. 혈중 LDL이 내피 세포에 의해 내막으로 수송되어 산화되고 단핵구/포식 세포의 화학유인 물질(chemoattractant)로 작용하여 거품 세포(foam cell) 형성에 기여한다는 가설이다 (7).

요약하자면 죽상 경화의 발병은 내피 세포와 혈관 벽의 여러 세포들의 염증 반응에 의해 시작된다. 염증 부위로는 포식 세포, T 림프구, B 림프구, 비만 세포 등이 모여 들게 되고, 혈관 벽은 지방이 축적되어 결국 혈관 폐색에 이르게 된다. 죽상 경화의 위험 요인으로는 지질단백, 유전, 고혈압, 흡연, 비만, 당뇨 등이 있다. 위에 기술한 것처럼 죽상 경화와 치주 질환 간에는 밀접한 연관성이 있으며, 연구 결과 치주 병원균을 포함한 다양한 세균(*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) 감염과 혈액 내 이들 세균의 부산물(LPS, heat shock protein (HSP))의 존재가 죽상 경화의 발병과 관련 있는 것으로 알려졌다 (8).

미생물 자극에 의한 숙주 면역 반응의 활성화는 죽상 경화 발병에 중요한 요인으로 작용할 수 있다. 치주 병원균의 LPS는 세포 표면에 있는 CD14과 결합하여 단핵구/포식 세포를 활성화 시킴으로써 죽상 경화의 발병과 진행에 기여하게 된다. 세균 열충격단백질의 경우, 죽상 경화 진단을 받은 환자의 혈청에서 HSP 60에 대한 항체가 증가되어 있고, 감염 동물 모델에서도 HSP 60에 대한 항체가 측정된다. 한 편, 이 항체는 혈관 내피 세포에 발현되는 HSP 60과 결합하여 염증성 자가면역 질환을 유발할 수도 있다 (9).

3. 죽상 경화 발병에 치주 질환의 역할(Role of periodontitis in the pathogenesis of atherosclerosis)

임상적으로 죽상 경화의 직접적인 원인을 밝히는 것은

다음과 같은 몇 가지 이유로 매우 어려운 문제이다. 먼저 유발 인자는 초기 증상이 없는 경우가 많기 때문에 초기 내피 세포 손상기에 간과되기 쉽다. 둘째, 죽상 경화 병변은 다양한 원인에 의해 유발되는 공통적인 염증 반응으로 그 가운데 몇 가지 또는 모두가 병변과 관련이 있을 수 있다. 셋째, 치주 질환의 영향을 연구한 임상 연구 결과 중재(intervention)가 영향이 없거나 오히려 초기 치료 후 증상이 악화되거나 시간이 경과함에 따라 증상의 호전이 유지되지 않는 등 다양한 결과를 보고하고 있다. 이러한 제한점에도 불구하고 심혈관계에 치주 질환 관련 미생물이 침입하여 죽상 경화가 촉진 또는 악화될 수 있다는 것은 많은 연구를 통해 증명되고 있다.

죽상 및 심장 내피 세포에 *P. gingivalis*의 직접적인 침투는 치주 질환과 죽상 경화의 직접적인 연관성의 대표적인 예이다. 수술적 치료 후 얻어진 죽상 경화판에서 DNA를 추출하여 PCR로 미생물을 동정한 결과 *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* 등이 보고되었다. 복부 대동맥류(abdominal aortic aneurysm) 환자의 조직을 분석한 결과 86%에서 치주 병원균이 검출되었다. 경동맥내막절제술(carotid endarterectomy)을 시행 후 얻은 조직에서 *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* 등이 양성으로 보고되었다 (10). 동물 모델에서도 죽상 경화와 치주 병원균과의 관계는 증명되었다. ApoE-null 마우스에 *P. gingivalis*를 경구로 투여하는 경우 죽상 경화가 발생하게 된다. 시간이 경과함에 따라 마우스 죽상에서 지질 무늬(lipid stripes)가 관찰되며 여기에서 *P. gingivalis*가 관찰된다. 또한 혈청 내 IL-6가 증가하였고 대동맥에서 VCAM-1의 발현이 증가하였다 (11).

치주 병원균이 심혈관계에 도달할 수 있는 기전으로 몇 가지가 제시되고 있다. 먼저 치은열구나 치주낭에 있는 세균이 잇몸의 몇몇 세포 층을 세포형단을 통해 이동함으로써 이루어 질 수 있다 (12). 보다 흔하게는 치주 병원균이 잇몸의 물리적인 손상에 이어 순환계에 이를 수 있다. 잇몸의 손상 원인으로는 치아 광택, 스케일링, 발치, 치주 질환 치료 등이 관련되어 있다. 또한 일상 생활에서 일어나는 잇몸 손상의 원인으로는 칫솔질, 치실 사용, 사과 등을 씹거나 베어 먹는 행동 등이 있다 (13). 또 다른 기전으로 치주 병원균이 면역 세포를 통하여 치주 병변에서 전신으로 퍼질 수 있다는 제안도 있다. 이러한 경우 탐식 작용은 세균에 오히려 유익하고 숙주에

는 해로울 수 있다. *P. gingivalis*는 포식 세포와 수지상 세포 내에서 생존할 수 있다. 포식 세포 내에서 생존하기 위하여 *P. gingivalis*는 콜레스테롤이 풍부한 지질 뗏목(cholesterol-rich lipid raft)에 있는 CR3 (complement receptor 3)를 통하여 포식 세포 내로 침입한다 (14). 수지상 세포에서 생존하기 위하여 *P. gingivalis*는 DC-SIGN (DC specific ICAM-3 grabbing non-integrin)을 통하여 세포 내로 침입한다 (15). 두 경우 모두 *P. gingivalis*의 가는 털(fimbria) 단백질들을 통하여 매개된다. 수지상 세포를 통한 세균의 이동은 만성 치주 질환 환자의 혈액 내 골수성 수지상 세포 내에서 *P. gingivalis*가 관찰됨으로써 더욱 지지를 받게 되었다. 면역 형광 분석 결과 만성 치주 질환 환자의 구강 점막이나 죽상 경화판에서 *P. gingivalis*와 골수성 수지상 세포의 공존(colocalization)도 관찰되었다 (15).

결국 기전에 관계 없이 구강 내 세균이 순환계에 자주 노출된다는 점은 명백하다. 구강 내 세균은 치태(dental plaque)라는 세균막(biofilm)의 형태로 구강 내 존재하는데, 이 형태는 구강 세균이 다양하고 역동적인 구강 내 환경 변화에도 구강에 비교적 잘 머무를 수 있도록 돕는다. 치태 세균이 죽상 경화를 유발하거나 촉진하는 기전으로 다음과 같은 기전이 제안되고 있다; 1. 선천 면역의 활성화, 2. 치태 세균에 의해 생산된 cytokine과 HSP의 관여, 3. 두 질환에 공통적으로 영향을 끼치는 선행요인.

1) 선천 면역의 활성화

염증과 관련된 표지자 가운데 혈청 내 C-reactive protein (CRP)의 증가가 있다. CRP는 자멸사하는 세포, 산화 LDL (oxLDL), 산화 인지질과 결합하지만 자연 LDL과는 결합하지 않는다. 죽상 경화 병변에서 CRP와 oxLDL이 관찰되기 때문에 CRP가 죽상 경화의 발달에 관여하는 것으로 여겨지고 있다. 따라서, 치주 질환과 관련된 CRP 증가는 심장동맥 혈관 질환의 위험도를 증가시키며, 또한 CRP 증가로 심장동맥 혈관 질환을 예측할 수도 있다 (16). 또 다른 선천 면역 활성화의 징후로는 환자 혈청 내 neopterin의 증가가 있다. Neopterin은 죽상 경화 환자의 타액, 소변, 혈청 등에서 증가되는 포식 세포 활성화를 나타내는 표지자로, 치주염 환자의 혈청에서 증가됨이 보고되었다 (17). 또한, 혈청 내 neopterin의 증가는 급성 심장 동맥 증후군에서 면역 반응의 활성화와 깊은 상관 관계를 보인다 (18).

구강 내에 존재하는 그람 양성, 그람 음성 세균 모두 숙주의 면역계를 자극하거나 치주 조직을 직접적으로 손

상시킬 수 있는 많은 구조물 또는 분비물을 가지고 있다. 그람 음성 세균의 세포벽은 peptidoglycan, 다당체, 단백질, 지질, LPS, lipoprotein 등으로 구성되어 있고, 그람 양성 세균의 세포벽은 peptidoglycan, teichoic acid, 다당체로 구성되어 있다. LPS는 Toll-like receptor 4 (TLR4) (*Escherichia coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*의 LPS의 경우)와 결합하거나 Toll-like receptor 2 (TLR2) (*P. gingivalis*의 LPS의 경우)와 결합하여 면역 반응을 활성화시키는 것으로 잘 알려졌다. 또한 LPS는 costimulatory molecule인 CD80/86의 발현을 증가시키고, T 림프구의 활성화에 중요한 major histocompatibility complex-II를 활성화시킬 수 있다. Peptidoglycan은 Toll-like receptor 2와 결합하여 세포를 활성화시킬 수 있으며 보체계와 특정 수용체에 인식되어 보체계를 활성화시킬 수 있다 (19).

감염에 따른 면역 반응은 조직의 파괴를 조장하게 된다. *P. gingivalis*에 의해 활성화된 잇몸 접합상피(junctional epithelium)의 세포들은 TNF- α 와 IL-1 β 를 생산할 뿐만 아니라 ICAM-1과 VCAM-1의 발현을 증가시킨다. *P. gingivalis*는 잇몸 상피 세포(gingival epithelium cell)에서 IL-8의 축적을 억제하고 IL-1 β 를 분해하여 불활성화시키는 단백 분해 효소를 생산한다. 특히 *P. gingivalis*가 생산하는 cysteine 단백 분해 효소인 gingipain은 단백질을 분해하여 자유 arginine이나 lysine을 생산하여 세균의 생존에 필요한 펩타이드와 아미노산을 획득한다. 뿐만 아니라, 이 효소는 주변 환경과 세포 표면의 다양한 분자들을 분해할 수 있으며 특히 IL-8, IL-6, IL-1 β , ICAM-1, CD14, LPS binding protein, 보체계 몇몇 단백질, 항체 등을 분해하여 *P. gingivalis*를 면역 반응으로부터 보호하는 역할을 담당하기도 한다 (20).

2) 치태 세균에 의해 생산된 cytokine과 HSP의 관여
세균과 그 구성 성분에 의해 활성화된 치주 조직은 염증성 cytokine (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-10), chemokine (MCP-5, IL-8, MIP-1 α), prostaglandin PGE2, nitric oxide 등을 생산하게 된다. 또 *A. actinomycetemcomitans*의 LPS는 β 2 integrin과 L-selectin의 발현을 증가시킨다. 그람 양성 세균의 세포벽 성분인 peptidoglycan은 TLR-2와 결합하여 면역 세포를 활성화시킬 뿐만 아니라 보체계를 활성화시켜 포식 세포에서 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MIP-1 α , NO의 생산을 유발한다. 혈액 내 구강 세균과 그 구성 성분은 cytokine의 분비를 자극할 수 있다. 스케일링 후 혈청 내 IL-6가 증가한다는 보고가 있다. 또한 건강한

사람에 비하여 치주 질환을 갖는 환자들의 혈청 내 IL-6가 증가되어 있다. 뿐만 아니라, 중증 치주 질환과 제2형 당뇨병 환자에서 국소적으로 생산되는 TNF- α , IL-1 β , IL-6와 같은 염증성 cytokine은 순환기에 도달하여 간에서 CRP, fibrinogen, amyloid A 증가 등과 같은 급성기 반응(acute phase response)을 유발하여 죽종(atheroma) 형성을 촉진할 수 있다 (21).

HSP는 세균의 구성 성분 가운데 가장 항원력이 강한 것으로 알려졌다. 사람과 세균의 HSP 유사성은 죽상 경화 활성화에 기여할 수 있을 것으로 여겨지고 있다. 치주 질환 환자의 경우 말초 혈액 내 세포 증식이 감소되어 있는 것으로 보고되었다. 치주 질환 환자의 말초 혈액 내 단백질을 HSP60과 HSP70으로 자극한 경우 IFN- γ 의 생산이 대조군에 비하여 감소되었다. 이러한 결과는 치주 질환 환자에서의 감소된 Th1 반응이 급진성 치주 질환(aggressive periodontitis)의 발생에 유리함을 나타낸다 (22). *P. gingivalis*의 GroEL은 HSP 60와 상동기관(homologue)으로 HSP 60 family에 포함되며 신생 단백질의 folding에 중요한 역할을 담당한다. 치주 질환 환자의 혈청과 염증이 있는 잇몸에서 건강한 대조군에 비하여 HSP 60와 *P. gingivalis* (GroEL)에 대한 항체(antibody titer) 증가가 관찰되었다. 또, 죽상 경화 변화가 양성인 환자의 혈청에서 HSP60에 대한 항체가 증가되어 있다. *P. gingivalis*의 GroEL과 HSP 60의 분자적 유사성은 면역 기전에 중요한 역할을 담당할 것으로 여겨지고 있다 (23). 동물 실험 결과 세균 감염은 혈관 내피 세포에서 발현되는 HSP 60에 대한 항체의 생산을 촉진하였다. 이들 항체와 내피 세포와의 결합은 염증성 자가 면역 질환을 유발할 수 있다.

HSP 60에 대한 면역 반응은 죽상 경화 및 만성 치주 질환의 공통 발병 기전으로 제시되었다. 죽상 경화 환자의 혈청 내 사람 및 *P. gingivalis*의 HSP 60에 대한 항체는 유의하게 증가되어 있다. 죽상 경화 환자의 말초 T 림프구를 분석한 결과 사람과 *P. gingivalis* HSP GroEL에 반응하는 T 림프구가 발견되었다. T cell receptor의 유전자 염기 서열 분석 결과 사람 HSP60에 반응하는 T 림프구와 치주 질환 병변에 침윤하는 T 림프구가 동일한 레파토리를 가지고 있다 (24). Cytokine을 분석한 결과 치주 질환 환자에서 사람 HSP 60에 반응하는 T 림프구는 다량의 IFN- γ 를 분비하는 반면 *P. gingivalis* GroEL은 Th1이나 Th2 cytokine profile을 보이지 않았다. 이러한 결과는 치주 질환 환자의 사람 HSP 60 반응 T 림프구는 Th1 반응

의 특징을 보임을 제안하고 있다. 또 다른 연구에서는 말초 혈액 유래 GroEL 특이 T 세포주와 죽상 경화관 유래 GroEL-, 인산 HSP 60-, *P. gingivalis*-특이 T 림프구 세포주를 분석한 결과 교차 반응이 관찰되었다. 죽상 T 림프구 세포주는 Th2 중심의 cytokine profile을 보였다 (25). 치주 병원균을 포함한 세균과 HSP 60를 발현하는 내피 세포의 교차 반응성은 치주 질환과 죽상 경화의 상관 관계를 설명하는데 도움을 주고 있다.

3) 두 질환에 공통적으로 영향을 끼치는 선행 요인

두 질환에 공통적인 위험 요인으로 흡연, 비만, 당뇨병이 있다. 장기간 추적 조사 결과 치주 질환이 있는 경우 심근 경색의 위험이 20~25% 증가하였고, 뇌졸중의 위험이 17% 증가하였다 (26). 두 질환 모두 다인자 질환이나, 죽상 경화의 경우 혈관에 지질 무늬가 처음으로 나타나는 시기가 10세 전후이며 1살 미만의 유아에서도 거품 세포가 발견되는 반면 (27), 치주 질환의 경우 급진성 치주염을 제외하고는 비교적 성인이 된 이후에 발병한다. 그러나 치아가 맹출한 후 부터는 치아와 잇몸사이에 치은열구가 형성되고, 이 부위에 치태가 발달하게 되면 무산소성 세균이 증식이 가능하고, 칫솔질, 발치 등에 의해 발생하는 일시적인 균혈증을 통해 구강에서 심혈관으로 침범할 수 있다. 따라서 치주 병원균 또는 치주 질환이 죽상 경화의 원인인지 아니면 악화시키는 요인인지는 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

CONCLUSIONS

죽상 경화는 다인자 질환으로 유년기에 시작하여 어른이 되었을 때 첫 증상이 나타난다. 거품 세포는 유아에서도 발견되고 10세 전후에 혈관에서 지질 무늬가 발견되기 때문에 치주 질환 자체가 죽상 경화를 유발할 가능성은 그리 높지 않을 것으로 여겨지고 있다. 어린이와 청소년들의 비만을 증가는 지질 무늬 발달에 영향을 끼칠 수 있는 위험 요인이다. 유년기 지질 무늬 형성 이후 내피 세포의 손상은 치주 질환 뿐만 아니라 발치나 치과 치료에 따른 치태 내 구강 세균의 포획을 가져올 수 있다. 죽상은 20~30대에서 주로 진단되며 이는 급진성 치주 질환 (aggressive periodontitis)이 진단되는 연령과 유사하다. 섬유성 죽종(fibroatheroma)은 40대 이상에서 주로 진단되며 이는 치주 질환의 50% 이상이 진단되는 연령과 유사하다.

치주 질환 환자에서 혈관에 순환하는 세균이나 HSP와

같은 구성 성분은 죽상 경화관 발병이나 혈관 벽의 국소 염증을 촉진하여 혈전이나 혈전의 형성을 촉진할 수 있다. 치태 내 세균은 죽상 경화 발달의 위험 요인이며 따라서, 만성 치주 질환 환자 치료 및 관리시 심혈관 질환에 대한 예방 프로그램의 강조가 필요하다. 치주 조직에 초기 염증 징후가 있는 환자의 경우 치과 검사와 함께 심혈관계 검사가 동반되어야 할 것이다. 두 질환의 조기 치료는 질병의 진행을 감소시키고 질병에 의한 여러 가지 문제를 예방할 수 있다. 치과 치료 후에 균혈증이 발생하고 소아기에 첫 지방 무늬가 발생하기 때문에 구강 세균을 포함하는 죽상 경화 초기 발생에 대한 연구 및 위험 요인 분석은 죽상 경화의 예방과 치료에 기여할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

- 1) Gomes MS, Chagas P, Padilha DM, Caramori P, Hugo FN, Schwanke CH, *et al.* Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. *Braz Oral Res* 2012;26:436-42.
- 2) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284:1406-10.
- 3) Page RC. Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodontal Res* 1999;34:331-9.
- 4) Cortelli SC, Cortelli JR, Romeiro RL, Costa FO, Aquino DR, Orzechowski PR, *et al.* Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. *Arch Oral Biol* 2013;58:67-74.
- 5) Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, *et al.* *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res* 2014;2014: 476068.
- 6) Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-20.
- 7) Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, Barbour SE, Tew JG, *et al.* Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2007; 42:495-502.
- 8) Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S431-3.
- 9) Wick G, Jakic B, Buszko M, Wick MC, Grundtman C. The

- role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:516-29.
- 10) Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005;76:731-6.
 - 11) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, *et al.* Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1405-11.
 - 12) Takeuchi H, Furuta N, Morisaki I, Amano A. Exit of intracellular *Porphyromonas gingivalis* from gingival epithelial cells is mediated by endocytic recycling pathway. *Cell Microbiol* 2011;13:677-91.
 - 13) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with tooth-brushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
 - 14) Slocum C, Coats SR, Hua N, Kramer C, Papadopoulos G, Weinberg EO, *et al.* Distinct lipid moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004215.
 - 15) Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, *et al.* Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 2012;189:3178-87.
 - 16) D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004;39:236-41.
 - 17) Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Candido S, Di Marco R, Mangano K, *et al.* Neopterin: a potential marker in chronic peripheral arterial disease. *Mol Med Rep* 2013;7:1855-8.
 - 18) Smith DA, Zouridakis EG, Mariani M, Fredericks S, Cole D, Kaski JC. Neopterin levels in patients with coronary artery disease are independent of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am Heart J* 2003;146:69-74.
 - 19) Kopp E, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2003;15:396-401.
 - 20) Imamura T. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2003;74:111-8.
 - 21) Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today* 2010;29:60-2.
 - 22) Petit MD, Wassenaar A, van der Velden U, van Eden W, Loos BG. Depressed responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to heat-shock proteins in periodontitis patients. *J Dent Res* 1999;78:1393-400.
 - 23) Chung SW, Kang HS, Park HR, Kim SJ, Choi JI. Immune responses to heat shock protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected periodontitis and atherosclerosis patients. *J Periodontal Res* 2003;38:388-93.
 - 24) Yamazaki K, Nakajima T. Antigen specificity and T-cell clonality in periodontal disease. *Periodontol* 2000 2004;35:75-100.
 - 25) Yamazaki K, Ohsawa Y, Tabeta K, Ito H, Ueki K, Oda T, *et al.* Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infect Immun* 2002;70:2492-501.
 - 26) Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:559-69.
 - 27) Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1297S-306S.