

치수 치근단 병소의 전구 위험요인으로서의 제 2 형 당뇨의 역할에 관한 소고

김진희^{1,8} · 배광식^{2,4,5,8} · 서덕규^{2,6} · 홍성태^{2,8} · 이 윤^{2,7} · 홍삼표^{3,4,5,8} · 김기연^{2,4,5,8*}

¹치의학전문대학원, ²치과보존과학교실, ³구강병리학교실, ⁴치의학연구소,
⁵BK 21 Program, ⁶연세대학교, ⁷원광대학교, ⁸서울대학교

ABSTRACT

THE ROLE OF TYPE 2 DIABETES AS A PREDISPOSING RISK FACTOR ON THE PULPO-PERIAPICAL PATHOGENESIS: REVIEW ARTICLE

Jin-Hee Kim^{1,8}, Kwang-shik Bae^{2,4,5,8}, Deog-Gyu Seo^{2,6}, Sung-Tae Hong^{2,8},
Yoon Lee^{2,7}, Sam-Pyo Hong^{3,4,5,8}, Kee-Yeon Kum^{2,4,5,8*}

¹School of Dentistry, ²Department of Conservative Dentistry, ³Department of Oral Pathology, ⁴Dental Research Institute,
⁵BK 21 Program, ⁶Yonsei University, ⁷Wonkwang University, ⁸Seoul National University

Diabetes Mellitus (DM) is a syndrome accompanied with the abnormal secretion or function of insulin, a hormone that plays a vital role in controlling the blood glucose level (BGL). Type 1 and 2 DM are most common form and the prevalence of the latter is recently increasing. The aim of this article was to assess whether Type 2 DM could act as a predisposing risk factor on the pulpo-periapical pathogenesis. Previous literature on the pathologic changes of blood vessels in DM was thoroughly reviewed. Furthermore, a histopathologic analysis of artificially-induced periapical specimens obtained from Type 2 diabetic and DM-resistant rats was compared. Histopathologic results demonstrate that the size of periapical bone destruction was larger and the degree of pulpal inflammation was more severe in diabetic rats, indicating that Type 2 DM itself can be a predisposing risk factor that makes the host more susceptible to pulpal infection. The possible reasons may be that in diabetic state the lumen of pulpal blood vessels are thickened by atheromatous deposits, and microcirculation is hindered. The function of polymorphonuclear leukocyte is also impaired and the migration of immune cells is blocked, leading to increased chance of pulpal infection. Also, lack of collateral circulation of pulpal blood vessels makes the pulp more susceptible to infection. These decrease the regeneration capacity of pulpal cells or tissues, delaying the healing process. Therefore, when restorative treatment is needed in Type 2 DM patients, dentists should minimize irritation to the pulpal tissue under control of BGL. [J Kor Acad Cons Dent 34(3):169-176, 2009]

Key words: Atheromatous deposits, BGL, collateral circulation, histopathologic analysis, pulpo-periapical pathogenesis, Type 2 DM

-Received 2008.12.19., revised 2009.1.19., accepted 2009.1.21.-

I. 서 론

당뇨는 혈당을 조절하는 인슐린의 분비나 기능에 장애를

*Corresponding Author: **Kee-Yeon Kum**
Department of Conservative Dentistry, Dental Research Institute
School of Dentistry, Seoul National University
28-2 Yeongun-dong, Chongro-gu, Seoul, Korea 110-749
Tel: +82-2-2072-2656 Fax: +82-2-764-3514
E-mail: kum6139@snu.ac.kr

야기하는 질환으로, 인슐린 의존성 여부에 따라 제 1 형과 제 2 형의 두 가지 유형으로 분류된다¹⁾. 일반적으로 당뇨 환자에서 치수 혈관은 죽상 침착(atheromatous deposits)으로 인해 혈관 내면이 점차 좁아지며, 제한된 상아질 공간 내에서 측부 순환(collateral circulation)의 제한으로 인해 미약한 치수 자극에도 감염이나 괴사의 위험성이 증대되고 치유력도 저하되는 것으로 알려져 있다²⁾.

지금까지 치수 치근단 병소와 제 1 형 당뇨와의 상관성에

관한 연구는 많이 이루어졌지만^{3,4)}, 제 2 형 당뇨병과 치수 치근단 병소의 상관성에 관한 연구는 상대적으로 미비하다. 따라서 본 중설은 문헌고찰을 통해 제 2 형 당뇨병의 병인 과정에서 나타나는 혈관 내 합병증, 특히 문제가 되는 치수혈관 변화에 대해 살펴보고, 부가적으로 제 2 형 당뇨병 쥐 모델에서 치수 치근단 병소 유발 후 조직병리학적 분석을 통해 제 2 형 당뇨병이 치수 치근단 병소의 병인 과정에서 전구 위험 요인으로 작용할 수 있는지 평가하고자 하였다.

1. 당뇨병의 정의 및 분류

당뇨병은 선천적이거나 절대적인 인슐린 결핍에 의하거나 인슐린의 세포 대사 반응에 대한 표적 조직(target tissue)의 저항성에 의한, 탄수화물과 지방 대사의 비정상적 상태로 정의되는 증후군으로, 인슐린 의존성 여부에 따라 제 1 형과 제 2 형으로 분류된다¹⁾.

제 1 형 당뇨병은 랑게르한스 섬에서 인슐린 생성을 담당하는 베타 세포(β cell)의 결핍 또는 부재와 관련되어 “인슐린 의존성 당뇨병”이라 불리며, 이 경우 생존을 위해 외부로부터 인슐린 공급을 필요로 한다. 반면, “인슐린 비의존성 당뇨병”으로 불리는 제 2 형 당뇨병은 전자에 비해 흔하며, 베타 세포의 기능 이상이나 그것을 유발하는 인슐린 저항성에 의해 야기된다. 일반적으로 제 1 형 당뇨병은 어린이나 10 대에 흔하고 대개 25세 이전에 발병하며, 전체 당뇨병 환자의 10%를 차지하는 반면, 제 2 형 당뇨병은 전체 당뇨병 환자의 90%를 차지하며 보통 40세 이상의 중년 또는 그 이후에 발병하는 것으로 알려져 있지만 최근에는 아동기나 청소년기의 젊은 환자에서도 비만과 동반하여 그 빈도가 점차 증가하고 있다.

제 1 형 당뇨병의 경우 인슐린 조절이 원활하지 못하면 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis: DKA)에 빠지게 되지만, 제 2 형 당뇨병은 사용 가능한 인슐린이 있기 때문에 당뇨병성 케톤산증으로 발전하지는 않는다. 따라서 제 2 형 당뇨병은 외부로부터 인슐린을 공급할 필요는 없으며, 설폰 요소제(sulfonylurea)와 같은 경구 약제를 복용하면 일차적으로 랑게르한스 섬의 베타세포를 자극하여 인슐린 분비가 증가된다⁵⁾. 또한 제 2 형 당뇨병은 췌장 탈진(pancreatic exhaustion)의 결과 제 1 형 당뇨병으로 이행되기도 하며⁶⁾, 최근의 보고에 의하면 인간과 동물 모두에서 유전적 소지가 있는 자손에서 바이러스 감염에 의해 제 2 형 당뇨병이 발병한다는 보고도 있다⁷⁾.

2. 당뇨병과 혈관 변화

제 1 형 당뇨병과 제 2 형 당뇨병에 공히 나타나는 혈관계의 주요 이상 부위로는 산소와 영양소, 노폐물의 대사적 교환이

일어나는 혈관벽의 수축근(sphincter muscle)을 구성하는 조직을 들 수 있다. 당뇨병 시 세균에 의한 감염이나 상주 균에 의한 기회 감염에 특히 취약해지는데, 이는 혈관 내부 조직에 죽상 침착이 축적됨에 따른 혈관 손상으로 전신적인 순환 장애가 초래되기 때문이다(Figure 1). 대개 대동맥으로부터 정맥, 작은 모세혈관에 이르기까지 여러 크기의 혈관이 영향을 받을 수 있으며, 특히 모세혈관의 경우 기저막 비후로 백혈구 유주 반응(leukotatic response)이 차단되어 다형핵 백혈구의 살균 능력이 현저히 저하될 수 있다⁸⁾.

잘 조절되지 않는 당뇨병에서 고혈당 상태가 지속되면 당화 생성물(glycation product)과 글리코 헤모글로빈(glycol hemoglobin)을 형성함으로써 혈관 및 모세혈관의 기저막 비후를 야기하여 혈관 폐쇄를 일으키고 살균성 다형핵 백혈구(PMNs)의 이동은 물론, 체액성이나 세포성 면역 체계 구성 요소의 효과적인 전달을 방해하기도 한다⁹⁾. 여기에 치수 혈관이 갖는 측부 순환의 부재와 당뇨병 시 살균성 다형핵 백혈구 활성 억제를 포함한 미세혈관계의 취약성 등으로 인해 치수 감염 및 괴사의 위험성이 훨씬 증가된다. 이처럼 당뇨병에서 나타나는 혈관의 병적 상태는 치수 조직의 영양 공급 및 손상 회복을 저해하여 미호기성 상태(microaerophilic state)를 만들고 이어 혐기성 상태로 진행하게 한다²⁾. 그러나 전신적 동맥경화증(arteriosclerosis)이 직접적으로 치수에 죽상판(atheromatous plaques)을 형성하지는 않으며, 치수 내 혈관에서 죽상경화증 소견이 관찰되는 것은 치수 혈관으로 혈액을 공급하는 보다 큰 혈관(주로 arteries)의 폐쇄에 의한 결과라는 의견이 지배적이다¹⁰⁾. 또한 사람의 백혈구 및 적혈구의 유동학적 성질을 평가한 연구에서는⁹⁾ 당뇨병 시 다형핵 백혈구나 림프구들은 통계학적 차이는 없지만 정상인에 비해 유동성이 떨어지는 것으로 나타났는데, 이처럼 체액성 및 세포성 면역 요소의 전달 실패뿐 아니라 살균성 다형핵 백혈구의 전달 부전에 의한 미세순환계 혈관의 폐쇄로 당뇨병 환자의 경우 더욱 심각한 혈관 합병증에 놓

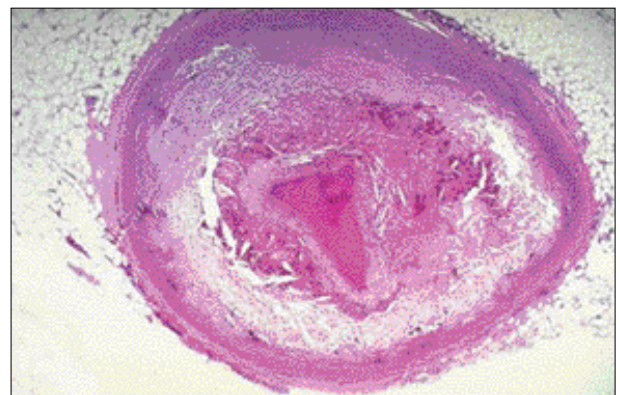


Figure 1. Obliterative endarteritis in the artery of Type 2 DM(OLEFT) rat($\times 100$).

일 가능성이 크다. 이에 더해, 당뇨병에서 나타나는 글리코 헤모글로빈이 헤모글로빈에 비해 산소 전달 능력이 훨씬 떨어지며, 인슐린 결핍이 세포 탈수(cell dehydration)를 유발하는 방향으로 체액 불균형을 일으킬 수도 있다¹¹⁾.

당뇨에서 나타나는 이러한 혈관계 문제는 모세혈관 벽을 통과하는 산소의 감소로 인한 혐기성 균의 증가를 유발하며, 이것이 중성구의 살균 능력의 억제와 더불어 감염의 치유에 악영향을 미쳐 감염 정도가 훨씬 심각해지고 오래 지속되어 무산소증을 유발할 수도 있다²⁾. 최근의 연구에 따르면, 당뇨 시 혈관 내 반응성 산소 유리기(reactive oxygen radicals)의 생성이 증가하는 결과를 보였는데 이것이 혈관 합병증 발생의 주요 원인으로 여겨지며¹²⁾, 반응성 산소 유리기 중 초과산화물 음이온(superoxide anion)은 유전자 발현의 유도, 세포의 증식, 세포의 괴사 및 세포의 비대와 같은 다양한 생물학적 작용을 나타낸다¹²⁻¹⁵⁾. 최근 연구에서는 대식 세포뿐만 아니라, 혈관 내피세포, 혈관 평활근세포, 대동맥 외막의 섬유아세포에서도 반응성 산소 유리기가 생성됨이 밝혀졌으며, 혈관 조직에서의 반응성 산소 유리기는 주로 NAD(P)H oxidase 에 의해 형성된다^{16,17)}. 그러나 당뇨병에서 다양한 혈관 합병증과 관련된 반응성 산소 유리기의 효소적 근원은 아직 알려져 있지 않다. 당뇨병 환자와 당뇨병 동물 모델에서 내피세포 의존성 혈관 이완 반응이 저하됨이 밝혀졌으나 정확한 기전에 대해 밝혀진 바는 없으며, 내피세포에서 산화질소(nitric oxide)의 생성 또는 활성이 감소되어 나타나는 것으로 보아 반응성 산소 유리기와 관련성이 제시되고 있다. 이와 관련되어, 제 2 형 당뇨병으로 이완되는 OLETF 쥐와 당뇨 저항성(LETO) 쥐를 이용한 실험에서, 대동맥 조직에서 생성된 초과산화물 음이온 생성량이 당뇨 쥐에서 LETO 쥐보다 유의성 있게 높았다¹⁸⁾.

당뇨가 항산화계(antioxidant system)에 미치는 영향에 대한 최근 연구 결과를 보면, 당뇨에 이환된 쥐의 치수에서 총 시알산(sialic acid)의 농도가 대조군의 치수 조직에 비해 현저하게 낮게 나타났는데, 시알산은 과산화수소의 청소부(scavenger) 역할 및 항산화 작용을 갖는 물질로¹⁹⁾, 과산화수소에 의해 산화되어 안정하고 비독성의 탈카르복실화된 상태인 ADOA(4-acetylamino-2,4-dydeoxy-D-glycero-D-galacto-octonic acid)로 변하여, 조직이 활성 산소종(reactive oxygen species)에 의해 손상되지 않도록 보호하는 역할을 하는 것으로 보고되고 있다²⁰⁾. 또한 당뇨에 이환된 쥐의 치수에서 치수 염증을 조절하는 물질로 알려진 카탈라아제(catalase)의 활성이 정상군보다 높게 나타났는데, 이는 당뇨에 이환된 쥐의 치수가 산화적 스트레스(oxidative stress)에 노출되어있음을 의미한다¹²⁾.

3. 당뇨에서 나타나는 치수 혈관의 해부 병리학적 특징

조절되지 않는 당뇨 환자는 탄수화물과 지방의 만성적 대사 장애를 겪고 있으므로, 치은과 치수 손상의 위험에 노출되기 쉽다. 치수는 해부학적 관점에서 보면 제한된 공간 내에 상아질로 둘러 쌓여있고 측부 순환이 제한 받거나 결여되어 있다²⁾. 따라서 치주염과 같은 상황이 일어나면 치은열구나 치주낭 혹은 치근단 경로를 통해 치수에 영향을 주게 되고^{21,22)}, 이러한 상황에서 당뇨 등 특수한 요인이 더해질 경우 치수 내 작은 병리적 요소라도 치근단 병소로 이행될 가능성이 더욱 커지게 된다. 특히 당뇨 환자에게 고지방 식이가 동반되는 경우에는 혈관 내부는 점차 산화 지질(oxidized lipid)의 축적으로 인해 과면역 활성(hyper-immunoreactive) 상태가 되면서 면역학적인 측면에서 볼 때 치수에 대한 저 자극에도 쉽게 치수 치근단 병소를 형성할 수 있고 병소의 치유를 방해할 가능성이 높다.

또한 당뇨에 이환된 치수 혈관은 폐쇄성 내막염(obliterative endarteritis) 소견을 가지게 되고 더욱이 제한되거나 결여된 측부 순환에 의해 조금 더 빠른 노화가 일어난다²⁾. 현재까지 당뇨병에 의한 사람 치수의 병리조직학적 변화에 대한 연구는 매우 희소하나, Russell²¹⁾ 및 Bissada와 Sharawy 등²²⁾의 연구가 주목 받고 있다. Russell 은 15-24년의 장기간 당뇨 병력을 가진 23-39세 사이의 환자 7명과 정상인 13명을 대상으로 치아우식증이 없이 발거된 치아의 치수를 관찰한 결과, 치수의 모든 혈관에서 혈관 합병증과 혈관 기저막의 비후가 나타났으며, 이러한 혈관 변화는 치수의 변연부에 비해 중앙부에서 현저하다고 보고하였다. 또한 당뇨병 환자의 치수에서는 낫 형태의 석회화가 조금 더 빈번히 나타난다고 하였다. 따라서 Russell의 결론은 당뇨 시 치수 조직에서는 혈관의 변화와 함께 특정 형태의 석회화가 야기된다는 것이다.

Bissada와 Sharawy의 연구에서는 21명의 당뇨병 환자와 20명의 정상인을 대상으로 치수의 변화를 관찰하였는데, 당뇨 환자와 정상인 모두 치수에서 혈관 변화는 나타나지 않았으나, 당뇨 환자의 치수에서는 무정형의 석회화물이 형성되었으며, 치은에서는 혈관강의 협소화와 함께 혈관 벽의 비후가 관찰되었다고 하였다. 즉, 당뇨에 의해 치수에서 혈관 변화가 나타나기 위해서는 치은의 혈관 변화에 비해 더 많은 시간이 필요할 것이라는 결론을 내린 바 있다. 그러나 이들이 당뇨 환자에서 관찰했던 치수 조직은 치주적 평가가 완료되지 않은 상태였기 때문에 향후 추가적인 연구가 필요하다.

한편, 당뇨가 치유 과정을 지연시키고 치수 병리와 상관없이 치근단 주위 병변을 유발시키는 등 치근단 주위 면역 반응에 영향을 준다는 생물학적 근거도 있다²⁾. 따라서 당뇨가 없는 대조군에 비해 당뇨 환자에 있어 치근단 주위 질환과

합병증의 높은 유병률을 예측할 수 있다. Fouad²³⁾는 그의 종설에서 당뇨 조절을 받지 않는 제 1 형 당뇨 환자는 치근 주위 병소 크기의 증가와 더불어 근관 병원균에 의한 치근 단 병소 이환율의 증가를 경험할 것이라고 기술한 바 있다.

4. 당뇨에서 치수 감염의 한 가설로서의 anachoresis

Anachoresis는 미생물이 다른 근원으로부터 혈류를 통해 표적(target) 부위로 운반되는 체계를 뜻하는 것으로, 손상된 치수 조직에 박테리아가 달라붙게 되는 일시적 균혈증(transient bacteremia)이 이에 해당된다. 임상적으로 건전한 치관을 가지면서 치근단 병소가 있는 치아의 근관에서 세균이 검출되는 이유는 균혈증 시 치은 열구나 치주낭으로부터 세균이 혈류를 타고 치수에 도달했을 것으로 보는 의견이 지배적이며²⁴⁾, 이것이 anachoresis에 해당된다.

즉, anachoresis는 혈류 기원의 박테리아나 염료, 색소, 금속성 물질, 외부 단백질 물질들이 염증으로 둘러싸인 부위로 끌려가는 현상이라 볼 수 있다. Ronbinson과 Boling²⁵⁾은 고양이의 치아에서 anachoresis를 밝힌 바 있는데, 자극제인 파두유(croton oil)를 형성된 와동의 상아질에 적용한 후 이미 알고 있는 미생물 배양액을 실험 동물의 혈류에 주입한 결과, 염증성 치수 조직을 갖는 치아의 72%에서 미생물이 검출된 반면, 대조군 치아에서는 8.5%만이 검출되었다. 이는 파두유 자극에 따른 염증 반응으로 몇몇 모세 혈관이 파괴되어 혈류 내에 있던 미생물들이 염증 부위로 이주함으로써 생긴 것으로 설명하였는데, 이때 주입된 미생물의 검출 빈도는 치수의 염증 정도가 심할수록 증가하는 경향을 보였다. 박테리아가 달라붙게 되는 이 과정은 어떻게 치수가 치아 우식이나 세균의 누출 없이도 괴사나 역행성 치수염(retrograde pulpitis)에 이를 수 있는지에 대한 설명을 가능하게 한다. 치수가 이미 만성 염증 상황일 때 박테리아와 독성 물질이 상아 세관으로 압력을 통해 전달되면 anachoresis와 유사하게 치수 또는 치근 주위 감염을 일으킬 수 있다²⁾. 이때 치수 괴사 여부는 박테리아의 임계 농도나 침입한 미생물의 독성, 그리고 숙주 내 다형핵 백혈구의 저항성에 의해서도 영향을 받을 수 있다.

즉, 혈관 자체의 병적 상황을 만들 수 있는 당뇨와 같은 전신 질환이 치아 우식이나 세균에 노출 없이도 치수 및 치근단 병소를 일으킬 수 있다는 가설을 가능하게 하는 이론적 배경이 anachoresis라 할 수 있다.

5. 당뇨와 관련된 치수 염증 유발인자

최근, streptozotocin(STZ)으로 당뇨를 유발시킨 쥐에서 당뇨 발현 기간에 따른 치수 손상을 두 가지 주요한 유형으로 나누어 놓은 연구 결과가 있다²⁶⁾. 먼저 당뇨 초기에는 칼

리크레인(kallikrein)과 아질산염(nitrite)의 농도가 급격히 증가하며, 치수 염증의 초기 단계에 나타나는 면역 발현성 질소 산화물(inducible nitric oxide synthase, iNOS)을 합성하는 세포의 유형으로는 호중성구(neutrophil)와 대식세포(macrophage)가 있다²⁷⁾. 즉, 이 두 세포가 당뇨성 치수 염증의 초기 단계에 산화질소(nitric oxide, NO) 생산을 담당하는 것으로 보인다. 호중성구 침윤의 표지자로 널리 알려진 것이 myeloperoxidase (MPO)인데²⁸⁾, 당뇨 초기단계 즉, STZ로 당뇨 유발 후 30일 경과 시에 관찰된 MPO 활성의 개시는 이 때 다형핵 백혈구(PMN leukocyte)와 대식 세포의 치수 침윤이 있었음을 말해준다.

치수 염증에 관여하는 염증 전 매개인자(pro-inflammatory mediator) 가운데 kallikrein-kinin system이 염증의 개시에 주도적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다²⁹⁾. Kallikrein-kinin system은 IL-1, TNF 등의 사이토카인을 분비하며³⁰⁾, 프로스타글란딘(prostaglandin)이나 류코트리엔(leukotriene) 같은 여러 2 세대 매개체(second generation mediators)를 분비한다. 이 연구에서 치수 내 칼리크레인(kallikrein)의 초기 농도의 증가는 당뇨 시 고혈당증에 따른 염증 반응의 결과로 여겨지며, 치수의 제한된 방어 능력 또한 작용한 것으로 보인다. 호중성구 키니노겐(neutrophil kininogen)에 의해 분비된 브래디키닌(bradykinin)은 초기 염증 과정의 중개자로서, 특히 세정맥(venule) 수축을 촉진하고 모세혈관 막의 투과성을 증가시킨다³¹⁾.

당뇨 환자의 혈관 내부에서 일어나는 죽상 침착의 축적 및 내피 세포의 투과성 증가는 백혈구 유주 반응(leukotactic response)을 저해하고, 백혈구의 살균 활동을 감소시킨다는 사실은 전술한 바 있다. 한편, STZ에 의해 유도된 당뇨의 초기(30일 경과) 단계에서 alkaline phosphatase (ALP)의 농도는 급격히 증가한 반면, 콜라겐 농도는 급격히 감소하였다. 즉, ALP 역시 당뇨병의 초기 치수 염증의 단계를 구분하는 특성이 될 수 있음을 암시하며, 반면 콜라겐 합성은 최종 당산화물(advanced glycation end-products; AGEs)이 증가할 무렵에 영향을 많이 받는다. 한편, 다형핵 백혈구에 의해 세포 외 환경으로 분비된 myeloperoxidase(MPO)는 과산화수소(hydrogen peroxide)를 호중성구의 세포독성을 일으키는 주요 산물인 차아염소산(hypochlorous acid)으로 전환하는 것을 촉매한다³²⁾. 장기간 지속되는 당뇨에서 MPO 및 칼리크레인의 활성 증가는 AGEs의 생성을 촉진하며 이것이 당뇨 합병증 유도에 가장 핵심적인 역할을 담당한다³³⁾.

당뇨가 오랜 기간(STZ로 당뇨 유발 후 90일 경과) 동안 지속되어 나타나는 치수 손상의 다음 단계는, 치수 혈관 전체를 괴사에 이르는 하는 비가역적 변화가 나타난다. 결론적으로 이들 연구들은 치수의 초기 당뇨성 염증 요소를 조

절할 수 있다면 당뇨 환자의 성공적 치수 치료를 기대할 수 있음을 보여준다.

6. 당뇨 환자의 감염 근관에서 발현되는 특이 미생물 분포

당뇨가 심각한 치수 감염에 좀 더 이환되기 쉬운 이유를 설명하는 가설로, 당뇨 환자의 감염 근관에서는 정상(비당뇨) 환자의 근관 내와는 다른 강력한 미생물 분포 패턴을 갖고 있다는 것이다³⁴⁻³⁶. 지금까지 당뇨 및 비당뇨 환자에서 치주질환과 관련된 미생물 분포 패턴에 대한 연구들은 많이 이루어져왔지만^{37,38}, 당뇨와 특이 근관 감염균과의 상관성에 대한 연구는 아직 미비하다. 이에 Fouad 등³⁴은 이들 상관성을 조사하기 위해 6명의 당뇨 환자를 포함한 24명 환자의 괴사된 근관 내 세균을 채취하여 분석한 결과, *F. nucleatum*, *P. micros*, 그리고 *Streptococcus spp.*의 검출 빈도가 높았으며, 진정 세균(*Eubacterium spp.*)의 몇 종에 대해 특이한 primer를 사용하여 분석한 또 다른 연구에서는, 중증의 치주 질환에서는 빈도가 높았으나 감염 근관에서는 이전에 보고된 바 없는 *E. infirmum*이 당뇨 환자의 감염 근관 내에서 유의성 있게 높게 검출되었다³⁶.

7. 당뇨 환자의 치근 주위 골조직의 방사선적 분석

당뇨가 하악골 전체의 밀도에 미치는 영향을 조사하기 제 2 형 당뇨 환자 19명과 대조군인 정상 환자 17명을 대상으로 DXA(dual energy X-ray absorptiometry)를 이용해 정산(calibration)한 파노라마 영상을 통해 골 밀도(bone mineral density)를 측정된 연구 결과³⁹, 하악골의 평균 골 밀도(g.cm^{-2})는 제 2 형 당뇨인 여자에서 1.53 ± 0.27 , 당뇨인 남자에서 1.52 ± 0.29 의 수치를 보였다. 한편, 대조군인 정상 여자에서 1.56 ± 0.28 , 정상 남자에서 1.46 ± 0.23 를 보여, 두 그룹 간의 하악골의 골 밀도는 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다. 즉, 하악골의 골 밀도는 제 2 형 당뇨에 크게 영향을 받지 않는다는 결론을 내릴 수 있다. 그러나 아직 제 2 형 당뇨와 골 밀도의 상관관계에 영향을 미치는 요인들에 대한 연구가 완료되지 상태이기 때문에, 추후 성 호르몬, 과혈당증(hyperglycaemia), 비만, 그리고 고인슐린혈증(hyperinsulinaemia) 등과의 상관성에 관한 지속적인 연구가 필요하다.

8. 당뇨환자에서의 치수-치근단 병소의 심도 및 크기 분석

Toshiaki 등⁴⁰은 streptozotocin(STZ)으로 제 1 형 당뇨를 유발시킨 쥐를 이용하여 정상 쥐와 치수-치근단 병소의 심도 및 크기를 비교하였는데, 대조군에 비해 당뇨 군에서 치근단 주위 치주 인대에서 염증 조건이 큰 것으로 나타났

으며, 치근 및 치조골 흡수 역시 대조군에 비해 더욱 심각하게 나타났다. 또한 당뇨 군의 치근단 병소의 크기도 대조군보다 큰 것으로 나타났다. 즉, 제 1 형 당뇨병 존재 시 치수 치근단 질환의 심도 및 크기가 증가된다는 결론을 제시하였다. 이상의 연구 결과에서 보듯이 제 1 형 당뇨는 구강 내에서 극심한 치조골 파괴를 야기하며 치근단 병소의 치유율도 떨어뜨리는 것으로 보고되고 있지만, 제 2 형 당뇨가 치수 치근단 병소의 진행 및 치유 기전에 미치는 영향이나 예후에 미치는 요인, 치료 성공률에 관한 연구 등은 상대적으로 미비하다.

Iwama 등⁴¹은 자발적인 인슐린 비의존성 당뇨병을 가진 GK rats와 대조군인 Wistar rats에 정상적인 식이를 하면서 음료수를 물 또는 30% 자당 용액(sucrose solution)으로 차이를 두어 공급하고 하악 좌측 제 1 대구치의 치수 노출 2주와 4주 후에 조직 시편을 얻어 조직학적으로 관찰한 결과, 자당용액을 준 GK rats군에서 치조골 흡수가 유의성 있게 증가하였고, 치근 주위 병변의 크기도 더 큰 것으로 나타났다. 이 결과는 당뇨에 의해 유발된 대사적 상황 악화가 실험 동물인 쥐에서 치근 주위 질환을 보다 진행시켰음을 보여준다. 이런 결과에 대해 저자들이 가능한 원인으로 언급한 것은 첫째, 백혈구 기능 부전이 있다. 즉, 당뇨에 걸린 쥐는 박테리아의 끊임없는 침입에 대항하는 불충분한 백혈구 수로 인해 더 심각한 치근 주위 병소를 형성하게 된다는 것이다. 둘째로 체내의 negative calcium balance를 들 수 있다. 당뇨에 이환된 경우 지속적인 칼슘 항상성 문제 및 골소실이 동반되는데 당뇨병이 유발된 쥐에서도 이러한 현상이 발생된다고 알려져 있다⁴². 즉, 당뇨병에 이환된 쥐에 있어 인슐린의 감소가 체내의 negative calcium balance와 관련되어 골의 재편성(turnover)을 감소시키고, 성장을 정지시키는 역할을 한다는 것이다⁴³. 또한 당뇨 상태에서 자당의 지속적인 주입은 체장 및 혈장의 인슐린 함량을 감소시킴으로써 인슐린 조절의 실패로 인해 병소의 심도를 더욱 높일 수 있음이 보고되고 있다⁴⁴.

최근 전 세계적으로 비만과 동반되어 제 2 형 당뇨의 빈도가 증가하면서 제 2 형 당뇨가 치수 치근단 조직 병소의 진행 및 치유에 전구 위험 요인으로 작용할 수 있으리라는 가설이 점차 대두되고 있다. 이에 본 저자들은 연세대학교 의료원 동물실험 윤리위원회의 심의를 거쳐 고지방 식이를 통해 비만과 더불어 제 2 형 당뇨가 유발되는 당뇨 쥐인 OLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) 쥐와 대조군인 당뇨 저항성 LETO(Long-Evans Tokushima Otsuka rat) 쥐의 하악 제 1 대구치에 인위적인 치수 노출 후 6주 경과하고 얻은 치아 및 치근단 골 조직이 포함된 시편을 조직병리학적으로 분석하여 두 군간의 치수 및 치근단 조직의 염증 세포 침윤 등 염증 반응의 차이와, 치근단 병소의 크기 차이를 비교하였다(unpublished data). 조직학적

분석 결과 동일 자극에 대해 제 2 형 당뇨 쥐에서 대조군에 비해 치수 치근단 병소의 크기가 증가하였고(Figure 2), 치수 내 염증 반응도 심하게 나타난 것으로 보아 당뇨 자체가 숙주를 감염에 취약한 상태로 만드는 전구 위험요소로 작용하였음을 알 수 있었다. 이러한 결과들은 당뇨에서 흔히 나타나는 치수 내 혈관 합병증들 즉, 혈관 내부가 죽상 침착으로 인해 혈관 내벽이 두꺼워지면서 미세 순환의 장애를 일으키게 되고, 탐식 세포의 세균 탐식 기능을 떨어뜨리거나 면역 반응에 관여하는 면역 세포들의 혈류 이동이 차단되어, 저 자극에도 효과적으로 치수를 방어하지 못하고 쉽게 병소로 이환되기 때문인 것으로 설명할 수 있다. 또한 근관 내 치수 혈관에서 특징적으로 나타나는 측부 순환의 부재로 인해 감염이 일어나면 치수 및 치근단 주위 조직으로 염증이 쉽게 파급되어 치수 괴사의 위험성이 증대되고, 괴사된 세포나 조직의 재생능이 저하되어 추가적인 감염원의 공격에 대한 방어 및 치유 저하를 더욱 심화시켰기 때문인 것으로 보인다.

II. 결 론

본 종설은 최근 비만과 더불어 점차 증가하고 있는 제 2 형 당뇨가 치수 치근단 병소의 병인 과정에 전구 위험요인으로 작용할 수 있는지에 관해 알아보고자 문헌고찰을 통해

제 2 형 당뇨에서 나타나는 혈관계의 병리학적인 특성에 관해 알아보고, 부가적으로 제 2 형 당뇨로 발현되는 OLEFT rat에 치수 치근단 병소를 유발시킨 후 얻은 시편의 병리 조직학적 분석을 통해 그 상관성을 평가하고자 하였다. 조직학적 분석결과 제 2 형 당뇨 쥐에서 대조군(비당뇨) 쥐에 비해 치근단 병소의 크기가 증가했으며, 치수 혈관 내 염증 반응의 정도도 심하게 나타난 것으로 보아 당뇨 자체가 치수 조직을 감염에 취약한 상태로 만드는 전구 위험요소로 작용할 수 있음을 시사한다. 이러한 원인은 당뇨 시 치수 혈관 내부에 죽상 침착(atheromatous deposit)이 일어나면서 혈관 내벽이 두꺼워져 혈관 내 미세순환의 장애가 일어나고, 탐식 세포의 세균 탐식 기능을 떨어뜨리거나 면역 반응에 관여하는 면역 세포들의 혈류 이동이 차단되어, 치수에 가해지는 저 자극에도 효과적 방어를 하지 못하기 때문이다. 또한 상아질로 둘러싸인 치수 혈관의 특징인 측부 순환(collateral circulation)의 부재로 인해 감염된 치수의 재생능이 저하되어 감염원의 공격에 대한 방어 및 치유 저하를 더욱 심화시키기 때문이다. 따라서 제 2 형 당뇨를 가진 환자의 수복치료 시 치과외사는 당뇨의 조절 하에서 치수나 치근단 조직에 최소한의 자극이 가해지도록 세심한 처치가 필요하며, 추후에는 감염 초기의 치수 보존을 위한 효과적인 약제나 protocol을 확립하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

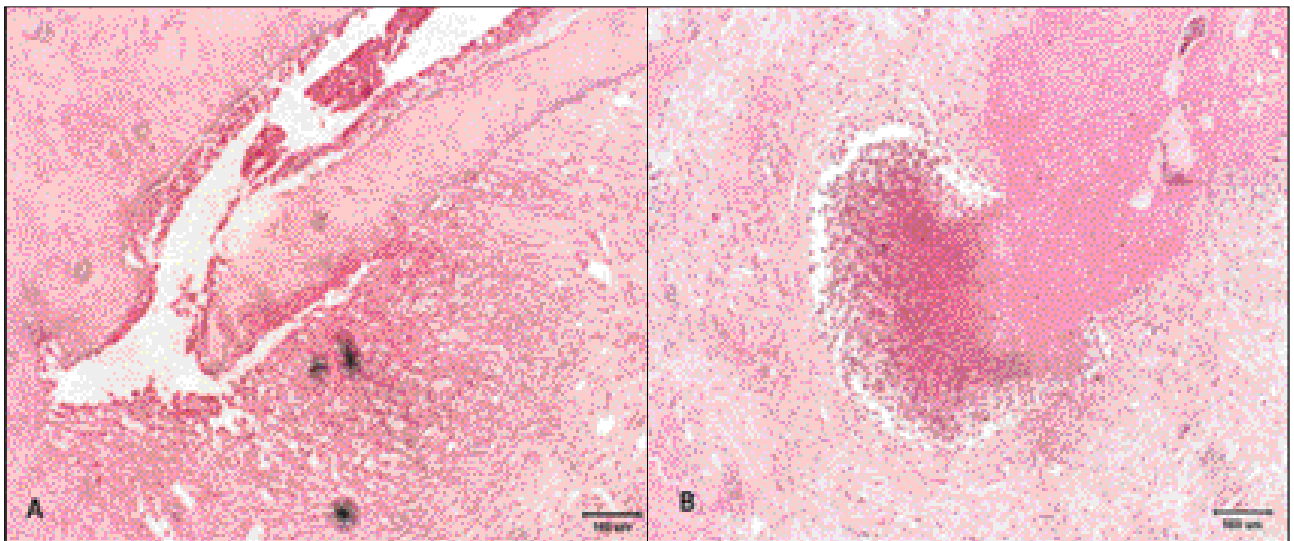


Figure 2. Histopathological analysis of block specimens including mandibular first molars and periapical bone. In the OLEFT (A, Type 2 DM rat) group, there were lots of inflammatory cells such like macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the large periapical lesion of the mesio-buccal roots (A). In the LETO (B, DM-resistant rat) group, there was relatively small apical lesion with inflammatory cells and apoptotic bodies($\times 100$, unpublished data).

참고문헌

1. Diabetes. *Newsweek*, September 4, 2000.
2. Bender IB. Diabetes and the dental pulp. *J Endod* 29:383-389, 2003.
3. Soskolne WA and Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 91:263-270, 2001.
4. Mehmet I et al. Dental lesions in adult diabetic patients. *NY State Dent J* 73:58-60, 2007.
5. Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compend Contin Educ Dent* 19:41-58, 1998.
6. Campbell J et al. Pancreatic islet ultrastructure, serum and pancreatic immunoreactive insulin in somatotrophic and metastomatrophic diabetes in dogs. *J Submicrosc Cytol* 13:599-608, 1981.
7. Yoon JW. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 164:95-123, 1990.
8. Witko-Sarsat V and Deschamps-Latscha B. Neutrophil-derived oxidants and proteinases as immuno-modulating mediators in inflammation. *Med Inflamm* 3:257-273, 1994.
9. Schmid-Schonbein GW. et al. Viskoelastic deformation of white cells. Theory and analysis. In: Meiselman HJ, Liehtman MA, La Celle PL, eds. White cell mechanics: basic science and clinical aspects. New York: Alan R. Liss, Inc., p.19-51, 1984.
10. Keith V, et al. Vasculature of the Dental pulp of atherosclerotic monkeys: Light and electron microscopic findings. *J Endod* 20:469-473, 1994.
11. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 46(Suppl 2):S19-25, 1997.
12. Cai H and Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease, the role of oxidant stress. *Circ Res* 87:840-844, 2000.
13. Sen CK and Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 10:709-720, 1997.
14. Matsubara T and Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol* 137:3296-3298, 1986.
15. Li PF et al. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell. *FEBS Lett* 404:249-252, 1997.
16. Griengling KK et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 74:1141-1148, 1994.
17. Zalba G et al. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 35:1055-1061, 2000.
18. 김인주 등. 제 2 형 당뇨병 모델 쥐에서 내피세포 의존성 혈관 이완 장애의 기전. 혈관세포연구회, 대한당뇨병학회. *Biowave* 6:243-249, 2002.
19. Iijima R et al. Novel biological function of sialic acid(N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. *FEBS Lett*. 561:163-166, 2004.
20. Iijima R et al. Characterization of the reaction between sialic acid(N-acetylneuraminic acid) and hydrogen peroxide. *Biol Pharm Bull* 30:580-582, 2007.
21. Russell B. The dental pulp in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 70:319-320, 1967.
22. Bissada NF and Sharawy AM. Histologic study of gingival and pulpal vascular changes in human diabetics. *Egypt Dent J* 16:283-296, 1970.
23. Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Edu* 67:459-467, 2003.
24. Suchitra U et al. In search of endodontic pathogens. *Kathmandu Univ Med J* 4:525-529, 2006.
25. Robinson HBG and Boling LR. Anochoretic effect in pulpitis. *J Am Dent Assoc* 28:268, 1968.
26. Orlando C et al. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci* 48:195-199, 2006.
27. Kawashima N. et al. Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX₂ expression in rat pulpitis. *J Dent Res* 84:762-767, 2005.
28. Deguchi S et al. Neutrophil-mediated damage to human periodontal ligament-derived fibroblasts: role of lipopolysaccharide. *J Periodontal Res* 25:293-299, 1990.
29. Bhoola KD et al. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 44:1-80, 1992.
30. Tiffany CW and Burch RM. Bradykinin stimulates tumor necrosis factor and interleukin-1 released from macrophages. *FEBS Lett* 247:189-192, 1989.
31. Bhoola KD. Translocation of the neutrophil kinin moiety and changes in the regulation of kinin receptors in inflammation. *Immunopharmacology* 33:247-256, 1996.
32. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med* 320: 365-376, 1989.
33. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 46:S19-25, 1997.
34. Fouad AF et al. PCR-based identification of bacteria in endodontic infections. *J Clin Micro* 40:1491-501, 2002.
35. Kum KY and Fouad AF. PCR-based identification of *Eubacterium* spp. and *eggerthella denta* in endodontic infection. *J Kor Acad Cons Dent* 28: 241-248, 2003.
36. Fouad AF, Kum KY, Zhu Q. Molecular characteristics of the presence of *Eubacterium* spp. and *Streptococcus* spp. in endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol* 28:241-248, 2003.
37. Sbordone L et al. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin-dependent juvenile diabetics. *J Periodontol* 66:452-61, 1995.
38. Sbordone L et al. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 69:120-8, 1998.
39. Ay S et al. Assessment of mandibular bone mineral density in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Dentomaxillofac Radiol* 34:327-331, 2005.
40. Toshiaki K et al. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 22:418-421, 1996.
41. Iwama A et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with Type 2 diabetes. *J Dent Res* 82:322-325, 2003.
42. Ward DT et al. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol* 12:779-790, 2001.
43. Schneider L and Schedl H. Diabetes and intestinal calcium absorption in rat. *Am J Physiol* 223:1319-1323, 1972.
44. Soskolne WA and Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 91:263-270, 2001.

국문초록

치수 치근단 병소의 전구 위험요인으로서의 제 2 형 당뇨의 역할에 관한 소고

김진희^{1,8} · 배광식^{2,4,5,8} · 서덕규^{2,6} · 홍성태^{2,8} · 이 윤^{2,7} · 홍삼표^{3,4,5,8} · 금기연^{2,4,5,8*}

치의학전문대학원¹, 치과보존과학교실², 구강병리학교실³, 치의학연구소⁴,
BK 21 Program⁵, 연세대학교⁶, 원광대학교⁷, 서울대학교⁸

당뇨(Diabetes Mellitus)란 혈당을 조절하는 인슐린의 분비나 기능에 장애를 야기하는 질환으로 인슐린 의존성 여부에 따라 제 1 형과 제 2 형으로 분류된다. 본 중설은 최근 증가 추세에 있는 제 2 형 당뇨가 치수 치근단 병소의 병인 과정에 전구 위험요인으로 작용할 수 있는지를 평가 하고자 문헌고찰을 통해 당뇨의 병인 과정에서 특징적으로 나타나는 혈관 합병증에 관해 알아보고, 부가적으로 제 2 형 당뇨 쥐 모델에서 인위적인 치수 감염 후 얻은 치근단 조직의 조직병리학적 분석을 시행하였다. 조직학적 관찰 결과 제 2 형 당뇨 쥐에서 대조군에 비해 치수 치근단 병소의 크기가 증가하였고, 치수 염증 반응도 심하게 나타난 것으로 보아 당뇨 자체가 숙주를 감염에 취약한 상태로 만드는 전구 위험요소로 작용하였음을 알 수 있었다. 이러한 이유로는 첫째, 당뇨 시 전반적으로 나타나는 혈관 내 죽상 침착(atheromatous deposits)에 의해 혈관 내벽의 두께가 두꺼워져 미세 순환의 장애는 물론 탐식 세포의 기능 저하, 면역 세포의 혈류 이동이 차단되어 치수 감염 시 쉽게 치근단 병소로 이환될 가능성이 높고, 둘째 치수 혈관에서 특징인 측부 순환(collateral circulation)의 부재에 따른 살균성 다형핵 백혈구의 활동 억제를 포함한 미세 혈관계의 취약성으로 인해 치수 조직의 재생능이 저하되어 추가적인 감염원의 공격에 대한 방어 및 치유 저하를 더욱 심화시키기 때문인 것으로 사료된다. 따라서 제 2 형 당뇨 환자의 수복치료 시 치과의사는 당뇨 조절 하에서 치수 조직의 자극을 최소화하기 위한 세심한 처치가 필요하다.

주요단어: 제 2 형 당뇨, 조직병리학적 분석, 죽상 침착, 측부 순환, 치수 치근단 병소, 혈당치