

치매와 구강 건강의 관계

경희대학교 치의학전문대학원 치주과학교실

강 경 리

ABSTRACT

Association between dementia and oral health

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kyung Hee University
Kyung Lhi Kang, DDS, Ph.D.

According to the burst of aged people, researchers have focused on aging-related diseases. Cognitive impairment including Alzheimer's disease (AD), one of the representative diseases related to aging, has no treatment option until now. Recently, it has been revealed that systemic inflammation plays a fundamental role in the pathogenesis of AD. Previous studies have suggested the association between poor oral health and cognitive impairment. Poor oral health can cause dental caries, chronic periodontitis, multiple tooth loss, and poor chewing ability, etc. Especially, periodontitis is a well-known chronic inflammatory disease and affects cognitive impairment directly and indirectly by inflammatory products mediators. Therefore, reduction of pathogenic microbial burden and inflammatory products by treating periodontitis can be a therapeutic modality to prevent cognitive impairment or to slow down the progression of it. Future studies are necessary to elucidate the causal relations and plausible mechanisms between poor oral health and cognitive impairment.

Key words : Alzheimer's Disease, Dementia, Oral health

Corresponding Author

Kyung Lhi Kang, DDS, PhD

Department of Periodontics, Kyung Hee University Dental Hospital at Gangdong
892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

Email : periokk1@khu.ac.kr

I. 서론

일반적으로 연령이 증가하면서 사람의 인지 능력은 점차 감소하고¹⁾, 인지 능력 감소는 치매의 초기 증상

일 수 있다²⁾. 치매관리법에 정의된 치매는 '퇴행성 뇌질환 또는 뇌혈관계 질환 등으로 인하여 기억력, 언어능력, 지남력(指南力), 판단력 및 수행능력 등의 기능이 저하됨으로써 일상생활에서 지장을 초래하는

후천적인 다발성 장애'이다. 즉, 치매는 특정 질환이 나 진단명이 아니라, 정상적 생활을 하던 사람이 뇌에 발생한 각종 질환으로 인해 기억력, 판단력, 추리력, 계산 능력 등의 인지기능이 떨어져 정상적 일상 생활을 할 수 없고 성격 변화와 이상 행동 등이 발생하는 상태를 말한다. 대한신경과학회의 홈페이지에서는 '치매는 진단명이 아니라 두통처럼 일종의 증상이고, 두통을 일으키는 원인이 수없이 많은 것처럼 치매의 원인은 실로 다양하며, 치매의 가장 흔한 원인은 퇴행성 질환인 알츠하이머 병(Alzheimer's Disease, AD)과 뇌혈관 질환으로 인한 혈관성 치매'라고 설명하고 있다.

치매의 정확한 발병 원인과 치료법은 아직 밝혀지지 않았으며, 크게 신경퇴행성 치매(neurodegenerative dementia), 혈관성 치매(vascular dementia), 기타 치매로 나눌 수 있다. 신경퇴행성 치매에는 AD에 의한 치매, 전두 측두 치매, 루이체 치매, 파킨슨 병 등이 속하며, 혈관성 치매에는 다발성 경색성 치매(multi-infarct dementia), 피질

하 혈관성 치매(subcortical vascular dementia), 전략적 경색 치매(strategic infarct dementia) 등이 속한다. 기타 치매는 대사성 치매, 감염성 치매, 중독성 치매, 결핍성 치매, 외상성 치매, 알콜성 치매 등을 포함한다. 임상적인 치매의 대부분은 알츠하이머 치매로 전체 치매의 60~80%를 차지하며³⁾, 전체 인구 집단 대비 비율은 85세 이상에서 10~30%로 상승한다⁴⁾. 따라서 고령화가 진행될수록 AD 환자 수는 증가하게 된다. 그 다음으로 혈관성 치매가 전체 치매의 30%를 차지하며, 알츠하이머 치매와 혈관성 치매의 교집합인 혼합형 치매가 전체의 20%를 차지한다.

AD는 치매의 가장 흔한 원인인 만성 뇌질환이며, 1907년 AD를 최초로 발견한 독일의사 알로이스 알츠하이머(Alois Alzheimer)의 이름에서 유래한다⁵⁾. AD의 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나, AD환자의 사후 뇌조직 검사 시 β -Amyloid(A β) 단백질이 침착된 노인반(senile plaque)과 Tau 단백질이 비정상적으로 엉겨 붙어 형성된 신경섬유다발(neurofi



그림 1.健忘증과 치매의 차이

brillary tangles)이 관찰되어, 이런 이상 단백질들 ($A\beta$ 단백질과 Tau 단백질)이 뇌 조직에 쌓이면서 서서히 뇌 신경세포가 죽어가며 AD가 발생하는 것으로 생각하고 있다³⁾. 두 물질이 쌓이는 원인 역시 밝혀지지 않았으며, AD에 의해 해마가 점진적으로 위축되면서 질병 초기에 기억 장애가 발생하여 가벼운 건망증으로 시작해 기능장애는 물론 기억력과 인지기능이 점진적으로 저하되며 일상생활의 장애가 초래된다. 참고로, 건망증은 특정 사실을 기억은 하지만 저장된 기억을 불러오는 과정의 장애로 인한 단순 기억 장애이며 차근차근 생각해보면 잊었던 기억을 해낼 수 있고 일상생활에 지장이 없으나, 치매에 의한 기억 장애는 특정 사실 자체를 아예 잊어버리며 다른 여러 인지 기능의 장애가 동반되어 사회생활이나 일상생활에 지장을 주는 차이점이 있다(그림 1). AD의 직간접적 원인으로 염증반응, 세포를 손상시키는 유리기 산소에 의한 손상, 독성 물질 등이 고려되고 있으며, 매우 서서히 발병하여 점진적으로 악화되는 것이 특징이고, 남성보다 여성에서, 나이가 많을수록, 학력이 낮을수록, 직계 가족 중에 치매 환자가 있는 경우, 심한 머리 손상(예: 교통사고, 낙상)이나 약하지만 반복적으로 머리 손상(예: 권투선수)을 입은 경우 더 잘 발생한다고 알려져 있다. AD의 진행에 심혈관계, 유전, 환경적인 위험 요소들은 개별적으로 영향을 주기보다는 복잡한 상관 관계에 의해 작용하며, 환자의 발병에 특정한 위험 요소는 대부분 찾을 수 없다⁶⁾.

AD는 인지기능 장애를 주로 보이다가 점차 뇌의 심부까지 병이 진행되어 운동장애가 동반되는 반면, 파킨슨 병은 뇌 심부에서 병이 시작되어 운동장애 증상이 먼저 나타나고 점차 뇌 표면으로 병이 진행되어 인지기능 장애가 동반되는 신경퇴행성 질환이다. AD 다음으로 흔한 퇴행성 뇌 질환이며, 뇌의 흑질에서도 파킨슨을 생성하는 신경세포가 점차 소실되어 도파민 부족으로 손발이 떨리고 뻣뻣해지며 행동이 느려지고 불안정한 자세 같은 증상이 주로 나타난다. 파킨슨 병 환자의 약 30%에서 치매가 발생한다. 치매라는 큰 범주

속에서 AD와 파킨슨 병은 이러한 증상과 진행의 차이를 나타낸다.

대표적 구강 질환이며 최종적으로 치아상실을 유발하는 만성 염증질환인 치주염과 심혈관계질환, 당뇨병, 호흡기 질환 등 여러 전신질환과의 관계는 이미 널리 알려져 있는 가운데, 인구 고령화와 더불어 전 세계적으로 심각한 문제로 제기되고 있는 퇴행성 뇌질환, 인지 장애에 대해서도 구강 건강과의 관계에 대해 많은 연구들이 이루어져 왔다⁷⁻¹⁸⁾. 최근 AD의 병태생리학과 진행에 전신적 말초 염증이 중요한 역할을 한다는 여러 연구들이 보고되고 있으며¹⁹⁻²¹⁾, 유병률이 높은 치주염은 박테리아나 염증성 사이토카인의 전파를 통해 국소적 염증에서 전신적 염증 상태를 유발할 수 있다고 알려지면서²²⁾, 특히 노인에게 있어서 치주염이 염증 상태를 악화시켜 신경퇴행성 질환의 진행을 가속화시킬 수 있다는 주장이 제기되었다²³⁾. 본 종설에서는 AD로 대표되는 인지장애나 치매와 이에 영향을 미칠 수 있는 불량한 구강 위생, 치주염, 치아상실, 저작 기능감소, 우식 등 구강 건강과의 관계와 그 기전에 대한 최근 연구들을 살펴보고자 한다.

II. 본론

1. AD의 발병과 신경염증 (neuroinflammation)

기존에는 뇌에 계속 축적되는 $A\beta$ 가 점진적으로 발생하는 시냅스 소실(synaptic loss)과 신경세포 사멸(neuronal death)에 관계되며 최종적으로 인지 장애를 일으킨다고 생각하였다^{24, 25)}. 그러나, AD환자의 사후 뇌 조직에서 노인반을 둘러싼 보체 인자(complement factors)들이 발견되면서 AD의 발병에 신경염증이 기여한다는 의견이 제시되었다^{26, 27)}. 역학연구에서 비스테로이드 소염제를 장기 복용 시 AD발병 위험이 감소하였고²⁷⁻²⁹⁾, AD환자는 정상인에

비해 뇌와 뇌척수액에서 여러가지 염증 매개물질들이 증가된 사실³⁰⁾이 이를 뒷받침한다. A β 침착이 염증 매개 물질을 유도하며 진행 중인 신경퇴행성 과정을 악화시킨다는 전통적 시각에 대해 일부 학자들은 신경염증이 AD 발병에 보다 중요한 역할을 담당한다고 주장하고 있다^{30~32)}.

최근 새롭게 알려진 중요한 개념은 중추신경계(central nervous system, CNS)가 면역이 없는 부위가 아니라 뇌와 말초 면역계 사이에 양방향의 cross-talk가 존재하여^{20, 31)} 말초 부위의 전신적 염증이 AD의 신경퇴행 진행을 악화시킬 뿐만 아니라 AD의 발달에도 근본적인 역할을 한다는 것이다^{31, 33)}. 기본적으로 뇌는 혈액 뇌관문(blood-brain barrier, BBB)에 의해 면역 세포의 진입이 제한된다³⁴⁾. 그러나 정상 환경에서 CNS의 면역 감시를 위해 BBB를 통한 저농도의 면역 세포 이주가 가능하며³⁵⁾, 최근 AD의 초기에 백혈구가 BBB를 넘어 이주한다는 것이 알려졌다³⁴⁾. 또한 Interleukin-1 (IL-1) 과 같은 말단 유래 사이토카인이 비 섬유 형태의 A β 에서 불용성 A β 섬유로의 전환 및 축적을 자극하여 AD를 진행시킨다고 보고되었다³⁶⁾. 이런 연구결과들을 보면 치주염에 의한 전신적 염증도 BBB를 거쳐 뇌 속에서 AD를 일으키는데 연관될 것으로 추측된다. 실험동물의 말단부에 lipopolysaccharide(LPS)를 주사했을 때, 그 부위 뿐 아니라 뇌에서도 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6)가 증가하였으며^{37, 38)}, BBB를 통한 A β 이동을 변화시켜 뇌의 A β 가 증가하였고^{39, 40)}, 특히 늙은 동물은 신경염증반응이 악화되어 AD의 증상과 같은 우울증 유사 행동 및 인지 결손을 보였다는 연구보고는 이런 추측을 뒷받침 한다³⁷⁾. 사람 대상의 전향적 중단 연구에서도 급, 만성 전신 염증 후 혈청 TNF- α 증가는 AD환자의 인지 증가와 관계가 있음을 보여주었다⁴¹⁾. 한편, CNS에서 외부로의 면역세포 출입에 대해서는 잘 밝혀지지 않았으나, 뇌에도 림프계(glymphatic system)가 존재하여 수면 중 뇌

척수액 속의 노폐물(A β 및 tau단백질 포함)을 제거하게 되는데, 신경염증과 신경퇴행성 질환은 이 림프 면역계의 기능 이상과 관계가 있다는 새로운 의견이 제시되었다⁴²⁾.

뇌 속에서는 노화, AD 발병과 관련된 단백질(A β , tau), 전신 염증에 의해 뇌 내의 소교세포(microglia)가 공격적인 전염증 표현형(pro-inflammatory phenotype)으로 바뀌는 현상 등이 신경염증과 신경퇴행을 악화시킨다는 연구도 보고되었다²⁰⁾. 젊고 건강한 뇌에서는 소교세포 활성화에 의한 염증 반응을 억제할 수 있으나, 늙거나 병든 뇌에서는 염증반응의 악화로 인지 감소가 가속화 된다는 것이다^{21, 31)}. 흥미롭게도, AD의 위험 요인으로 예방 또는 조절이 가능한 5가지 요인인 흡연, 우울증, 고혈압, 당뇨병, 비만을 들 수 있으며, 이 모두는 전신 염증과 관련된 공통점을 갖고 있어 전신 염증이 AD발달과 진행에 근본적 역할을 한다는 가설에 힘을 실어주고 있다^{31, 33)}.

이상의 연구로 볼 때, 만성 염증성 질환인 치주염은 AD로 대표되는 치매, 인지장애와 상당한 연관성이 있을 것으로 추측되며, 치주염과의 관계 및 다른 구강 내 상태나 질환과의 관계에 대해 좀 더 살펴보겠다.

2. 치주염과 AD

AD환자의 인지 장애는 구강 위생 관리에 영향을 미쳐 구강 건강에 큰 장애가 되고^{10, 36)}, 치주염으로 인해 유발된 전신적인 염증 반응은 AD의 발병 위험을 증가시킨다고 보고되었다⁴⁷⁾. 치주염은 만성 염증성 질환으로, 치주병원균은 숙주의 면역 염증 반응을 유발하여 치주 조직을 파괴하고 방치하면 결국 치아를 소실하게 만든다. 이때 발생한 면역 염증 반응은 각종 전신 질환에 대한 숙주의 민감도를 증가시키며, 여기에 해당되는 전신 질환에는 골다공증, 당뇨병, 암, 심혈관계 질환, 자가면역질환, 치매 및 신경퇴행성 질환^{5, 36, 43~46)} 등이 알려져 있다. 지금까지 알려진

임상가를 위한 특집 1

여러 연구들을 토대로 치주염이 AD에 영향을 미치는 경로를 크게 치주병원균의 이동, 염증성 물질, 다른 전신질환을 통한 간접적 영향의 3가지로 생각해 볼 수 있겠다(그림 2).

1) 치주병원균의 혈류로 이동 또는 삼차신경을 통한 뇌 침투

치아의 biofilm내 세균이 혈류나 신경(주로 삼차신경)을 통해 뇌로 침투할 수 있음이 보고되었고⁴⁷⁾, 치은연하 biofilm의 약 85%는 LPS를 가진 그람 음성 박테리아로 구성된다. 이러한 세균과 면역 물질들은 특정 농도에 다다르면 CNS에서 염증반응을 유발할 수 있다⁴⁸⁾. AD 생쥐의 뇌에서 발견된 *Porphyromonas gingivalis*(*P. gingivalis*) LPS는 BBB의 투과성을 증가시켜 말단 염증에 대해 더욱 취약하게 만들며, 이는 AD환자의 뇌에서 LPS가 어떻게 신경염증을 가속화 시키는지를 보여준다^{49, 50)}. 60세 이상의 노인에서 치주병원균인 *P.gingivalis*의 혈청 표지자가 증가할수록 단어 기억 능력 등 인지 기능 검사 결과

가 낮게 나타났다⁵¹⁾. 치주염과 관련된 *Treponema*는 AD환자군의 뇌에서 대조군보다 더 높은 빈도로 발견되었으며⁴⁷⁾, 10명의 AD 환자 뇌조직을 사후 12시간 이내에 검사하였을 때 4명에서 *P. gingivalis* 유래 LPS를 확인하였다⁵²⁾. 이러한 CNS의 박테리아 감염은 선천 면역반응을 악화시킬 수 있다^{53, 54)}. 또, 치주염이 있는 다운증후군 환자에서 AD는 더 심각하게 문제가 된다⁵⁵⁾. 다른 치주병원균(*Fusobac terriumnucl eatum*, *Prevotella intermedia*)에 대한 혈청 표지자 역시 가벼운 인지 장애와 AD의 잠재적 위험 표지자로 소개되었다⁵⁶⁾.

2) 치주염의 염증성 물질에 의한 영향

치주염으로 인한 전신적인 염증 반응이 인지장애, AD의 발병 위험을 증가시킨다고 보고되었다⁵⁷⁾. C-Reactive Protein(CRP)는 전신적 염증에 대한 표지자로서, 치주염과 혈중 CRP농도는 양의 관계로 알려져 있다. 또한, AD환자의 높은 혈중 TNF- α 수준이 치주병원균(*Aggregatibacter actinomy*

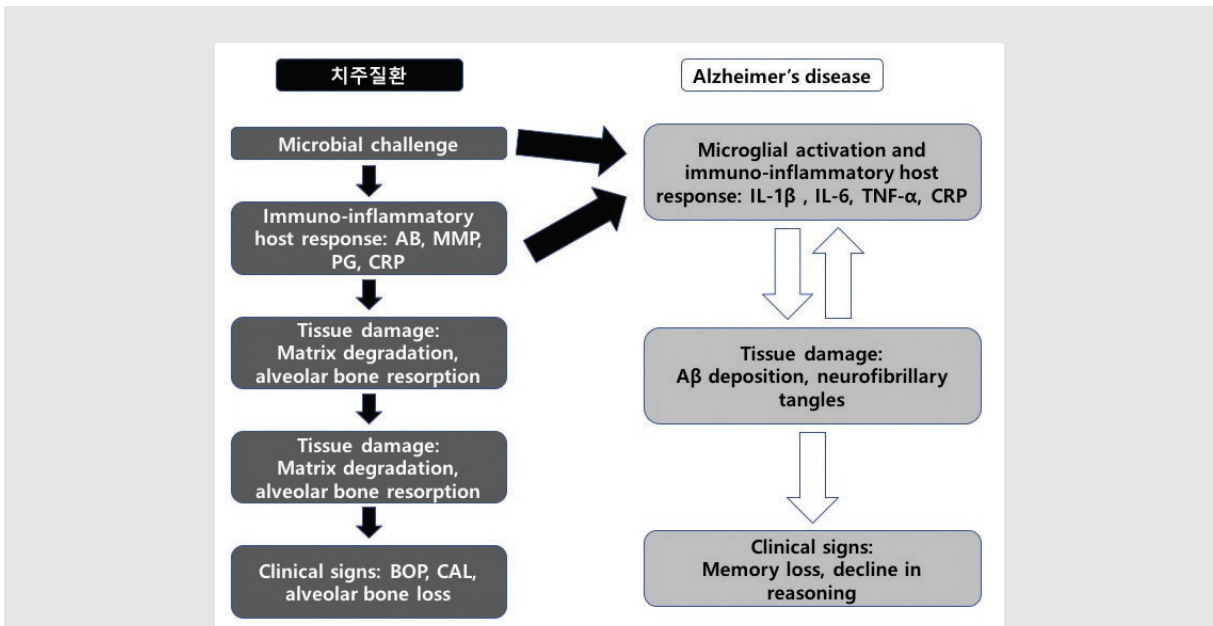


그림 2. 치주질환과 AD의 관계²³⁾. AB, antibody; A β , β amyloid protein; BOP, bleeding on probing, CAL, clinical attachment loss, CRP; C-reactive protein; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; PG, prostaglandin; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

cetemcomitans(*A. actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia*, *P. gingivalis*) 및 그에 대한 항체와 관련됨이 보고되었다^{54, 58}). 또한, 만성 치주염은 IL-1, IL-6 등 다양한 혈청 사이토카인의 증가를 통해 전신적 염증 반응에 영향을 미치며⁵⁹⁻⁶²), 단핵구에 의해 IL-1이나 TNF- α 의 수치가 높아질수록 향후 AD의 발병 위험이 증가하였고⁶³), 혈청 IL-6과 CRP의 증가도 치매와 AD발생에 뚜렷한 연관성을 보였다⁶⁴).

3) 다른 전신질환을 통한 간접적 영향

치주염은 심혈관계 질환이나 당뇨병 등 다른 전신질환에 대해서도 위험 인자로 작용하여, 간접적으로 인지 장애의 진행에 영향을 줄 수도 있다. 대표적 예로, 혈관성 치매를 들 수 있다. 치주염은 죽상경화증(atherosclerosis) 발발과 관련되며^{65, 66}), 죽상경화증은 혈관성 치매의 발병에 기여하므로⁶⁷), 치주염은 간접적으로 혈관성 치매에 영향을 미친다고 할 수 있다. *A. actinomycetemcomitans* 나 *P. gingivalis* 등 특정 치주 병원균의 집락화 수준이 높을수록 경동맥의 내막-내측 비후화 정도가 심해지며⁶⁸), 치주 병원균에 대한 혈청 항체의 수준이 높을수록 대동맥의 죽상 형성이 가속화되는 경향이 있었다⁶⁹). 진행 중인 치주염을 치료 시, 혈청 IL-6, CRP는 뚜렷하게 감소하고 혈관 내피 기능도 상당한 개선을 보였다⁶⁰).

3. 치주염 외에 치매와 관련된 구강 건강

1) 불량한 구강위생

인지 장애나 치매에 의한 불량한 구강 위생은 우식, 치주염을 유발하고, 그로 인한 치아 상실 시 무치악이나 저작 기능 감소라는 결과를 낳게 되며, 이는 다시 인지 장애나 치매의 발생과 진행에 악영향을 미치는 것으로 보인다. 치매를 가진 군과 치매가 없는 군을 비교 시, 치매군에서 우식이나 치주질환이 더 많고, 잔존 치아 수가 더 적은 등 불량한 구강 상태를 나타내었

다^{70, 71}). 원인으로서는 인지 장애에 인한 운동 기능 저하와 그로 인한 자가 구강 위생관리의 부족, 치과 내원 횟수의 감소를 고려할 수 있다⁶). 6년간 구강 건강 관리와 인지 기능 변화의 관계를 살펴본 종단 연구는 칫솔질 횟수 부족과 인지 장애의 진행 사이에 유의한 상관관계를 보고 하였다⁷²).

2) 치아 상실 및 저작기능 약화

치아 상실은 젊은층 보다는 노년층에서 더 흔하게 나타나는 문제로, 특히 사회경제적 지위가 낮을수록 더욱 높은 비율로 나타나는데, 이는 사회적 지위가 낮을수록 유년기의 교육 수준이 낮고 성인이 되어서도 저수입의 가능성이 높아지며, 자연스럽게 건강 관리도 잘 되지 않아 노년기에 인지 장애와 치아 상실 등이 나타난다고 설명된다⁷³). 치아 상실과 인지 장애 사이의 관계에 대해서는 많은 연구가 진행되었다. 2007년 영국에서 65세 이상의 인구를 대상으로 치아 건강과 인지 장애에 대한 국가적 횡단 연구결과를 발표하였는데, 치아 상실, 특히 무치악과 인지 장애 간에 Odds Ratio(OR) 2.6의 강한 연관성이 존재하였다⁷⁴). 일본에서 발표된 65세 이상을 대상으로 한 대규모의 지역사회 기반연구도 적은 잔존치 수와 인지 장애 사이의 높은 연관성을 보여주었다(OR 1.71)⁷⁵). 상실치 수가 많을수록, 상실 기간이 길수록 인지 장애가 더욱 진행되는 경향이 있으며⁷⁶), 동일 조건에서 치아 상실 시 남성보다 여성이 인지 기능에 더 큰 영향을 받았다⁷⁷). 또한, 치매나 뇌졸중이 없어도, 치아 상실은 뇌백질 변성 및 무증상 뇌경색 발생과 상관관계가 존재하였다⁷⁸).

그러나, 낮은 인지 기능 검사 결과에 대해 무치악 유무보다는 그 기간이 강한 상관 관계를 나타내는 것으로 볼 때⁷⁶), 인지 장애와 치아 상실이 반드시 직접적인 인과관계를 갖는다고 보기는 힘들 수도 있다. 단순 치아 상실보다 이로 인한 저작 기능의 약화가 인지 장애와 연관된다는 보고가 있는데, 77세 이상 노인을 대상으로 치아 상실과 저작기능 감소를 구분하여 인

지장애와의 관계를 조사했을 때 성별, 나이, 교육 정도 등을 보정 후 치아 상실과 인지 장애는 관계 유의성이 감소되었으나, 저작 기능 감소와 인지 장애는 여전히 연관성을 나타내었다⁷⁹⁾. 의치와 임플란트 식립으로 무치악에서 저작 기능을 회복했을 때 뇌파와 인지 검사에 긍정적인 영향을 나타내었다⁸⁰⁾. 또한 노인 층을 대상으로 한 지역사회 기반 연구에서의 전향적 관찰에서 치아 상실이 있고 의치가 없는 사람에서 의치가 있는 사람보다 치매가 더 빠르게 진행되는 경향이 나타났다(OR 1.61)⁸¹⁾. 이러한 연구들로 볼 때, 치아 상실보다는 그로 인한 저작 능력 감소가 인지 장애에 더 큰 영향을 주는 요소로 생각된다. 윤리적인 문제로 사람에서 적극적 실험은 불가능하지만, 강한 저작과 이악물기에서 뇌 혈류량이 증가하는 것을 볼 때, 인지 장애에 뇌 혈류량도 관련될 것이라는 연구도 있었다⁸²⁾.

저작 능력과 인지장애 사이의 기전을 밝히기 위해 여러 동물 연구가 진행되었다. 생쥐에서 치아 제거 시 해마 내 치상회(dentate gyrus)에 영향을 미쳐 학습과 기억 능력이 감소되었고⁸³⁾, 쥐에서 의도적 무치악 상태를 만든 실험군에 가루 사료를 공급하면 유치악인 대조군에 비해 공간 기억 능력과 두정엽에서의 아세틸콜린 분비 자극이 현저하게 감소하였으며⁸⁴⁾, 생쥐의 구치 치관을 삭제하거나 뽑은 경우 공간기억 능력과 학습 능력이 감소하였다⁸⁵⁾. 학자들은 쥐에서 저작-유발 자극이 뇌의 인지 관련 부분인 해마의 치상회에서 신생 세포를 유지시키며, 저작-유발 감각 자극이 감소하면 이차적인 뉴론 퇴화, 뇌의 추상 세포 감소로 해마의 아세틸콜린 감소와 기억력 저하가 나타나는 것으로 설명하였다^{84, 86-88)}. 또, 인위적으로 만든 무치악은 해마의 신경세포 손상, 유전자 발현 변화를 유발하였으며^{89, 90)}, 생쥐에서 *P. gingivalis*로 치주염을 유도, 무치악을 형성하자 기억 장애, 전반적 해마 및 뇌의 아밀로이드반 형성 증가, 뇌의 IL-1 β 와 TNF- α 증가를 나타내었다⁹¹⁾.

3) 치아 우식 및 식이

아동기 이후 노인에서는 치관부 우식 뿐 아니라 치주질환 등으로 인해 노출된 치근 부위에서 발생하는 치아 우식 또한 문제가 된다. 그러나, 치주염과 달리 치아 우식은 숙주의 전신적 염증 반응을 유발하지는 않으므로, 전신적 문제라기 보다는 우식을 발생시킨 불량한 구강위생 상태와 심한 우식으로 인한 저작 장애가 또다른 문제를 유발한다.

치아 우식을 가진 노인 대상의 횡단적 연구에서 치아 우식은 인지 장애와 연관성을 보였다⁹²⁾. 여러 원인으로 인해 저작 효율이 감소하면 씹기 어려운 섬유소나 필수 미량원소가 많은 식이 보다는 부드럽고 먹기 편한 포화지방과 콜레스테롤이 많은 음식을 선호하는 식습관이 생기며, 이러한 식습관은 AD를 예방하는 지중해식 식사와는 동떨어진 것으로 이차적으로 뇌졸중이나 치매의 발생위험을 증가시킨다^{93, 94)}.

Ⅲ. 결론 및 고찰

인구 고령화에 따라 치매, AD와 같은 노인성 질환에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나, 아직까지 그 원인을 밝히지 못했으므로 당연히 치료법도 없는 상황이다. 또, 많은 임상연구들이 발표되고 있으나 상관관계를 밝히는 정도의 수준으로, 인과관계나 중재연구, 기전 연구는 많이 부족한 실정이다.

최근 AD의 발병 및 진행에 염증이 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지면서, 전신 염증과 관련된 AD의 위험인자들을 조절하여 AD를 예방하고자 노력하고 있다. 치주염은 구강 내 질환 중 대표적 만성 염증성 질환으로 유병률이 매우 높으며, 치료와 관리가 가능하고, 치주염을 일으키는 그람 음성 혐기성 세균의 LPS 성분이 비정상적인 숙주의 면역 염증 반응과 뇌의 염증, 비정상적 단백질 침착에 관여함이 밝혀졌다. 따라서, 인지 장애에 대한 확실한 치료법이 제시되지 않아 예방과 조기 진단, 진행 속도 완화에 관심이 모아

지고 있는 현 상태에서, 세균성 치태 조절로 세균을 감소시키고 치주염 치료로 염증성 사이토카인의 생성을 억제하는 것은 구강건강과 저작 기능을 유지하는 방법

인 동시에 인지 장애에 대해 우리가 할 수 있는 최선의 예방책 중 한 가지가 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Drag LL, Bieliauskas LA. Contemporary review 2009: cognitive aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:75-93.
2. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:81-104.
3. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-28.
4. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.
5. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr u Grenzgeb*. 1907;64:164-168.
6. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4:242-250.
7. Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Oral diseases and conditions in community- living: Older adults with and without dementia. *Spec Care Dentist* 2003;23:7-17.
8. Chapman PJ, Shaw RM. Normative dental treatment needs of Alzheimer patients. *Aust Dent J* 1991;36:141-144.
9. Ghezzi EM, Ship JA. Dementia and oral health. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:2-5.
10. Gordon SR. Survey of dental need among veterans with severe cognitive impairment. *Gerodontology* 1988;4:158-159.
11. Horn VJ, Hodge WC, Treuer JP. Dental condition and weight loss in institutionalized demented

참 고 문 헌

- patients. *Spec Care Dentist* 1994;14:108-111.
12. Jette AM, Feldman HA, Douglass C. Oral disease and physical disability in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1102-1108.
 13. LOesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol* 2000 1998;16:80-105.
 14. Nordenram G, Ryd-Kjellen E, Johansson G, Nordstrom G, Winblad B. Alzheimer's disease, oral function and nutritional status. *Gerodontology* 1996;13:9-16.
 15. Ship JA. Oral health of patients with Alzheimer's disease. *J Am Dent Assoc* 1992;123:53-58.
 16. Warren JJ, Chalmers JM, Levy SM, Blanco VL, Ettinger RL. Oral health of persons with and without dementia attending a geriatric clinic. *Spec Care Dentist* 1997;17:49-53.
 17. Weyant RJ, Pandav RS, Plowman JL, Ganguli M. Medical and cognitive correlates of denture wearing in older community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:596-600.
 18. Whittle JG, Sarll DW, Grant AA, Worthington HV. The dental health of the elderly mentally ill: a preliminary report. *Br Dent J* 1987;162:381-383.
 19. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol* 2007;7:161-167.
 20. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol* 2013;35:601-612.
 21. Cunningham C, Hennessy E. Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:33.
 22. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:30-44.
 23. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, Lima RR. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:327.
 24. Hsiao K, Chapman P, Nilzen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, $A\beta$ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996;274:99-102.
 25. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
 26. Eikelenboom P, Stam FC. Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol*. 1982;57:239-242.
 27. McGeer PL, McGeer EG. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathol* 2013;126:479-497.
 28. McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 1990;335:1037.
 29. in't Veld B, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
 30. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL., et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:388-405.
 31. Holmes C. Review: systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl. Neurobiol* 2013;39:51-68.
 32. Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol* 2015;16:229-236.
 33. VanItallie TB. Alzheimer's disease: innate immunity gone awry? *Metabolism* 2017;60S:S41-S49.
 34. Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA. Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2013;8:38.
 35. Greenwood J, Heasman SJ, Alvarez JL, Prat A, Lyck

참 고 문 헌

- R, Engelhardt B. Review: leucocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1);24-39.
36. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:391-404.
 37. Godbout JP, Chen J, Abraham J, Richwine AF, Berg BM, Kelley KW, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J* 2005;19:1329-1331.
 38. Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience* 2009;158:1062-1073.
 39. Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, Lynch JL, Owen JB, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid β protein: a mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2009;23:507-517.
 40. Sly LM, Krzesicki RF, Brashler JR, Buhl AE, McKinley DD, Carter DB, et al. Endogenous brain cytokine mRNA and inflammatory responses to lipopolysaccharide are elevated in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2001;56:581-588.
 41. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:768-774.
 42. Berton M, Lorette G, Baulieu F, Lagrue E, Blesson S, Cambazard F, et al. Generalized lymphedema associated with neurologic signs (GLANS) syndrome: a new entity? *J Am Acad Dermatol* 2015;72:333-339.
 43. Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pias-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: a literature review. *Neurologia* 2016;S0213-4853(16)30178-5. doi: 10.1016/j.nrl.2016.07.013 [Epub ahead of print].
 44. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2015;36:627-633.
 45. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: a review. *Oral Health Prev Dent* 2017;15:7-12.
 46. Sochocka M, Sobczynski M, Sender-Janeczek A, Zwolinska K, B r achowicz O, Tomczyk T, Zietek M, Leszek J. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res* 2017;14:978-990.
 47. Riviere GR, Riviere KH, and Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:113-118.
 48. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, and Chidambar YS. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci* 2015;7:241-246.
 49. Rivest S, Lacroix S, Valli?res L, Nadeau S, Zhang J, Laflamme N. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:22-38.
 50. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013;36:665-677.
 51. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(11);1206-1211.
 52. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013;36:665-677.
 53. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L,

참 고 문 헌

- and Crean S. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm* 2015;137357.
54. Olsen I, Taubman MA, and Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol* 2016;22:33029.
 55. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, and Carmona-Iragui M. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;2:49-57.
 56. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8:196-203.
 57. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:865-876.
 58. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009;216:92-97.
 59. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Porphyromonas gingivalis-induced inflammatory mediator profile in an ex vivo human whole blood model. *Clin Exp Immunol* 2006;143:50-57.
 60. D' Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *J Dent Res* 2004;83:156-160.
 61. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-1534.
 62. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006;94:10-21.
 63. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003;61:76-80.
 64. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000 2014;64:139-153.
 65. Etemadifar R, Konarizadeh S, Zarei A, Farshidi H, and Sobhani A. Relationship between periodontal status and C-reactive protein and interleukin-6 levels among atherosclerotic patients in Bandar Abbas, Iran in 2014. *Electron Physician* 2015;7:1010-1016.
 66. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis* 2016;251:311-318.
 67. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, and Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:1561-1578.
 68. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, et al. Periodontal Microbiota and Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 2005;111:576-582.
 69. Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM, Seymour GJ. Anti-P. gingivalis Response Correlates with Atherosclerosis. *J Dent Res* 2007;86:35-40.
 70. Syrjala AM, Ylostalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, Et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology* 2012;29:36-42.
 71. Wu F, Lu B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 2011;218:536-542.
 72. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis -

참 고 문 헌

- an elusive link. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60(2);173-180.
73. Thomson WM, Poulton R, Milne BJ, Caspi A, Broughton JR, Ayers KM. Socioeconomic inequalities in oral health in childhood and adulthood in a birth cohort. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004;32:345-353.
 74. Stewart R, Hirani V. Dental Health and Cognitive Impairment in an English National Survey Population. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1410-1414.
 75. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, et al. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: The Fujiwara-kyo study. *Brain Res* 2010;1349:68-75.
 76. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the Fujiwara-kyo study. *Behav Brain Funct* 2010;6:77.
 77. Grabe HJ, Schwahn C, Vo¨lzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, et al. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol* 2009;36:550-557.
 78. Minn YK, Suk SH, Park H, Cheong JS, Yang H, Lee S, et al. Tooth loss is associated with brain white matter change and silent infarction among adults without dementia and stroke. *J Korean Med Sci* 2013;28:929-933.
 79. Lexomboon D, Trulsson M, W?rdh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1951-1956.
 80. Banu RF, Veeravalli PT, Kumar VA. Comparative Evaluation of Changes in Brain Activity and Cognitive Function of Edentulous Patients, with Dentures and Two-Implant Supported Mandibular Overdenture-Pilot Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18:580-587.
 81. Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(9):850-855.
 82. Hasegawa Y, Ono T, Hori K, Nokubi T. Influence of Human Jaw Movement on Cerebral Blood Flow. *J Dent Res* 2007;86:64-68.
 83. Su S, Qi T, Su B, Gu H, Wang J, Yang L. Tooth loss inhibits neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Neural Regen Res* 2014;9(17):1606-1609
 84. Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res* 1997;83:239-242.
 85. Weijenberg RA, Scherder EJ, Lobbezoo F. Mastication for the mind?The relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:483-497.
 86. Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil* 2010;37:624-640.
 87. Gobel S. An electron microscopic analysis of the trans-synaptic effects of peripheral nerve injury subsequent to tooth pulp extirpations on neurons in laminae I and II of the medullary dorsal horn. *J Neurosci* 1984;4:2281-2290.
 88. Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T. Effect of Tooth Loss on Spatial Memory and TrkB-mRNA Levels in Rats. *Hippocampus* 2008;18:542-547.
 89. Onozuka M, Watanabe K, Nagasaki S, Jiang Y, Ozono S, Nishiyama K, et al. Impairment of spatial memory and changes in astroglial responsiveness following loss of molar teeth in aged SAMP8 mice. *Behav Brain Res* 2000;108:145-155.
 90. Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, et al. The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. *Behav Brain Res* 2002;128:19-25.
 91. Ishidaemail N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *Alzheimer's and Dementia* 2013;9:851.

참 고 문 헌

92. Jones JA, Lavalley N, Alman J, Sinclair C, Garcia RI. Caries incidence in patients with dementia. *Gerodontology* 1993;10:76-82.
93. Sheiham A, Steele J. Does the condition of the mouth and teeth affect the ability to eat certain foods, nutrient and dietary intake and nutritional status amongst older people? *Public Health Nutr* 2001;4:797-803.
94. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Risk for Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 2006;59:912-921.