

특집: 건강기능식품의 새로운 기능성 및 제품화 기술 지원

건강기능식품 신규 기능성 평가 안내: 호흡기 건강, 잇몸 건강

박희정¹ · 김우경² · 김범식^{3*}¹상명대학교 식품영양학과²단국대학교 식품영양학과³연성대학교 식품영양학과

The New Category in Functional Foods: Respiratory Health and Gum Health

HeeJung Park¹, WooKyung Kim², and BumSik Kim^{3*}¹Department of Food Nutrition, Sangmyung University²Department of Food & Nutrition, Dankook University³Department of Food & Nutrition, Yeonsung University

서론

삶의 질 개선, 인구 고령화 등에 따라 건강기능식품에 대한 수요가 증가하고, 소비자의 다양한 욕구로 새로운 기능성 제품 시장이 부각되고 있다. 황사, 미세먼지 등으로 인한 환경오염이 대두되면서 특히 호흡기 건강에 대한 요구도는 이미 증가하고 있고, 2018년도 건강보험심사평가원의 자료에 의하면 치은염과 치주질환으로 인한 진료 인원이 2위를 차지하고 있고, 1인당 진료비는 71,265원으로 주요 건강문제로 나타났다(건강보험심사평가원, 2018). 이에 호흡기 질환 및 치주질환을 예방하기 위한 건강기능식품의 개발은 국민건강보호에 의의가 있다고 하겠다.

호흡기 질환은 호흡과 연관이 있는 기관인 비강·인두·후두·기관·기관지·폐·흉곽·횡격막 등에 영향을 주는 질병을 말하며, 외부환경에 직접적으로 노출되어 있기 때문에 공기 중에 존재하는 유해물질에 의한 만성적인 영향을 적극적으로 방어하는 것이 중요하다.

현재 PASSCALIM(Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods), Codex alimentarius guideline, EFSA(European Food Safety Authority), US FDA(U.S. Food and Drug Administration) guideline for industry, FOSHU(Food for Specified Health Uses), CFDA(China Food and Drug Administration) 등의 자료에서는 호흡기 건강 분야의 별도 가이드라인이 부족하지만, WHO에서는 미세먼지 노출에 의한 단기 및 장기 건강에 대한 영향을 보고하였으며, 단기적으로 폐 염증반응, 호흡기 증상, 약사용 증가, 심혈관계 질환에 대한 부정적 영향, 병원입원 및 사망률

증가를 초래할 수 있으며, 장기적으로는 미세 먼지 노출 시 하기도 증상 증가, 어린이 폐 기능 감소, 만성폐쇄성폐질환 증가, 성인 폐 기능 감소, 폐암 발생 증가가 있을 수 있다고 보고하고 있다.

잇몸은 각 치아의 하부를 둘러싸고 턱뼈의 일부분을 덮는 보호조직의 한 층으로 치관 주위를 단단히 밀봉하여 세균 침입으로부터 조직을 보호하는 역할을 한다. 잇몸 관련 질환(치주질환)은 잇몸병으로 알려진 치은염과 치아를 지지하는 치주조직에 염증이 발생한 치주염이 있다. 이와 같은 치주질환은 심한 경우 치조골 소실을 일으키며 적절한 시기에 치료가 이루어지지 않으면 치아를 발거하게 되는 질환이다.

치주질환은 EFSA에서는 구강건강, FDA에서는 치은염에 대한 가이드라인을 통해 바이오마커 및 측정방법 등이 제안되어 있다.

식품의약품안전처에서는 환경적 문제로 국민적 관심이 증폭된 호흡기 건강과 환자가 급증하고 있는 잇몸 건강에 대한 신규 기능성 평가 가이드를 선제적으로 마련하고자 하였으며, 본 고에서는 호흡기 건강 및 잇몸 건강에 관한 평가 가이드 제정에 관한 내용을 살펴보고자 한다.

호흡기 및 잇몸 건강 관련 기능성 평가 가이드

호흡기 건강

호흡기 질환은 호흡과 관련이 있는 기관인 비강·인두·후두·기관·기관지·폐·흉곽·횡격막 등에 영향을 주는 질병을 말한다. 백신이 없는 호흡기 바이러스와 마이코플라스마에 의한 호흡기감염, 신종플루와 같은 변이종에 의한 바이러스 감염이 호흡기 감염의 주요 원인균으로 알려져 있다. 원인균 감염 외 미세먼지, 대기오염, 가습기 살균제와 같은 유해 환경 또한 호흡기 질환의 원인이 되며, 호흡계는 외부환경에 노출되어 있기 때문에 공기 중에 존재하

*Corresponding author

E-mail: bumsik@yeonsung.ac.kr, Phone: 031-441-1338

는 유해물질에 의한 만성적인 영향을 적극적으로 방어하는 것이 중요하다 하겠다(최, 2019).

호흡기 질환의 범위는 광범위하나, 급성 상기도 질환의 범위는 식품으로 접근할 수 없는 것으로 판단하고, 금번 평가 가이드에서는 하기도 질환 중 COPD, 기관지염, 폐기종 등의 질병 카테고리를 포함할 수 있도록 하였다. 이들 질환은 기관지 내의 만성 염증이 유발되고, 과도한 점액분비, 과도한 상피세포의 섬유화 등의 공통적인 특징을 가진다. 기관지 내의 염증은 다양한 원인이 있으나, 최근 미세먼지 등의 유해환경으로 인한 염증 촉발이 관심을 받고 있다(Chun 등, 2018; Jung 등, 2020; Hwang 등, 2018; Kelly-Pieper 등, 2009; Ko 등, 2020).

미세먼지(particulate matter, PM₁₀)는 대기 중 장기간 부유하는 직경 10 µm 이하의 입자이며, 호흡기를 통해 폐로 침투한 후 혈관을 따라 체내로 전반적으로 이동하게 된다. 미세먼지는 질산염(NO₃⁻), 암모늄 이온(NH₄⁺), 황산염(SO₄²⁻) 등의 이온 성분과 탄소 화합물(carbon compounds), 금속(elements) 화합물 등으로 이루어져 있고, 미세먼지는 체내 염증반응과 활성 산소를 증가시켜 다양한 질병을 유도하게 된다. 장기간 미세먼지에 노출될 경우 면역력이 급격히 저하되어 감기, 천식, 기관지염 등의 호흡기 질환은 물론 심혈관 질환, 피부질환, 안구질환 및 암 유발 등 각종 질병에 노출될 수 있으며, 특히 직경 2.5 µm 이하의 초미세먼지(PM_{2.5})는 인체 내 기관지 및 폐 깊숙한 곳까지 침투하기 쉬워 기관지, 폐 등에 붙어 각종 질환을 유발할 수 있다(유 등, 2019). 특히, 미세먼지는 폐에 만성염증을 유발하기에 천식 등의 알레르기 증상을 포함하여 폐암의 주범으로 알려져 있으며(그림 1), WHO(2000)에서도 유해환경인자에 장기간 노출된 경우 뇌졸중 등 심혈관계질환, 폐암, COPD, 만성기관지염 등과의 밀접한 연관성과 사망률을 상승시키는 것으로 보고하고 있다.

호흡기를 통해 유입된 미세먼지는 기관지에 축적되고, 가래와 기침이 발생하면서 기관지 점막이 건조해지면 세균 침투가 용이하게 되고, 이에 따라 질환을 유발하게 된다. 임상연구를 통해 대기 중의 미세먼지 농도가 10 µg/

m³씩 증가 시 심혈관계질환 사망률이 6배 이상 증가한다고 보고되었으며, 특히 그 기전으로 미세먼지에 의한 염증과 산화적 손상이 발생하며, 혈중 IL-6, CRP, TNF-α, IL-1β 등의 증가 등 면역 체계에 문제를 야기한다고 보고되었다(이, 2017).

염증 반응면역문제는 Th1 관련 염증 반응과 Th2 관련 염증 반응으로 나누어 볼 수 있다. 알레르기성 기도 염증의 경우 대기 중의 알레르기 항원이 기도로 들어와 항원표시세포(antigen presenting cell)인 수지상세포(dendritic cell)와 결합하여 림프절로 이동하게 된다. 항원과 결합된 항원표시세포가 림프절 내의 naive T-helper cell(Th0)에 작용하여 Th0가 Th2 세포로 분화되어 각종 사이토카인을 분비한다. 이들은 각종 세포를 자극하여 IgE 및 염증 매개 물질들을 분비하여 만성적인 기도 염증 상태를 만들게 된다. 기도의 호산구성 염증은 Th2 사이토카인에 의해 촉진된다. Interleukin(IL)-4는 B 세포에서 IgE의 생성과 내피세포에서 세포부착인자(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)의 발현에 관여하고, IgE 생성에는 signal transducer and activator of transcription 6(STAT-6)의 신호전달 경로를 통하게 된다. IL-13은 비만세포를 자극하고, 기도상피세포의 IL-4Ra에 결합하여 산화질소(nitric oxide, NO)를 분비시키고, 배상세포 이형화 및 점막하 상피세포의 섬유화에 관여한다. Th2 사이토카인 중 IL-5는 골수에서 호산구의 분화와 활성화를 위해 중요한 역할을 하며, IL-9은 비만세포를 자극하여 IL-5, IL-6, IL-13 등의 사이토카인 분비를 더욱 자극하며, 히스타민, 류코트리엔, 프로스타글란딘 등의 염증 매개 물질을 분비한다(Lin 등, 2019; Song 등, 2019; Zheng 등, 2019).

산화적 스트레스에 의해 발생하는 만성 염증은 주로 호중구성 염증 반응이다. 상피세포에서 tumor necrosis factor-α(TNF-α), chemokine(C-X-C motif) ligand(CXCL)-1, CXCL-8 등이 분비되고, 이는 호중구의 CXC chemokine receptor(CXCR)-2와 결합하여 중성구를 끌어들이는 작용을 한다. 호중구는 배상세포를 이형화시켜 점액 과분비를 유도한다. 대식세포에서 IL-1β, IL-6, IL-18, IL-23 등이 분비되며, IL-23은 Th17 세포를 자극시켜 IL-17 분비를 유도한다. IL-17은 TNF-α, CXCL-1, CXCL-8 등의 분비를 더욱 촉진시켜, 호중구는 더욱더 활성화된다. 한편, 산화적 스트레스는 폐포 대식세포(macrophage)와 호중구(neutrophil)를 활성화시킨다. 이들에서 분비된 단백분해효소와 반응산소종(reactive oxygen species, ROS)이 폐 손상을 야기시킨다. 대식세포는 TNF-α, IL-8, CXC 화학주성물질 등 염증 매개 물질과 산소기를 생성하고, 동시에 matrix metalloproteinase(MMP)-1, MMP-9, MMP-12, cathepsin 등의 단백분해효소를 분비한다. 호중구에서도 neutrophil elastase(NE), proteinase 3, MMP-8, MMP-9 등의 발현이 증가하여 전체적으로 단백분해효소의 활성은 증가되고,

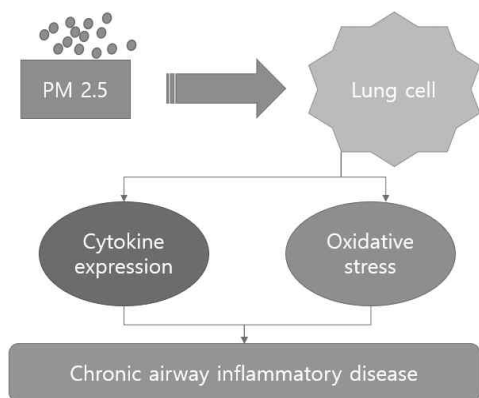


그림 1. 미세먼지의 질병유발 가능기전.

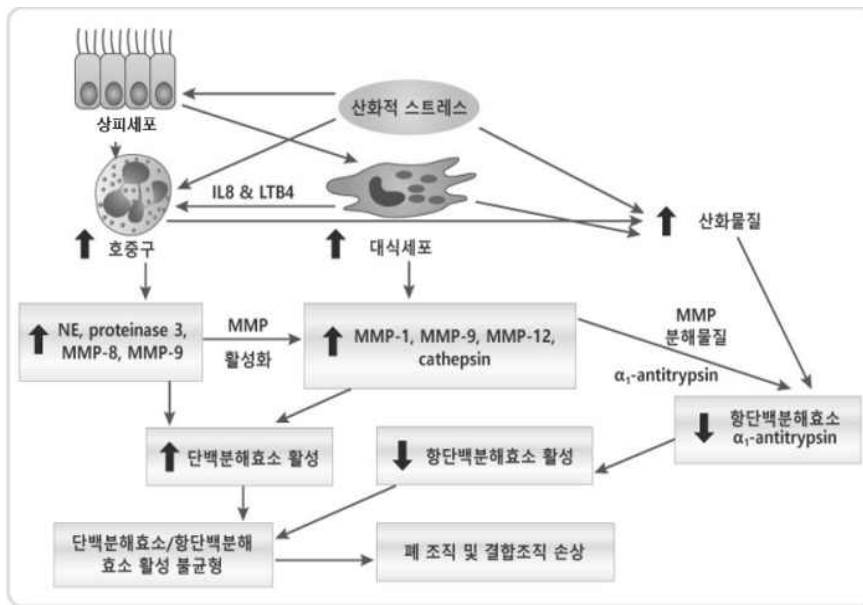


그림 2. 단백분해효소 및 항단백분해효소 활성의 불균형.

출처: Abboud와 Vimalanathan, 2008.

항단백분해 활성은 저해된다(그림 2). 단백분해효소와 항단백분해효소 활성의 불균형이 발생하면, 폐 조직 및 결합조직의 손상이 증가하게 되고, 이는 폐 조직 파괴에 기여하게 된다(Sun 등, 2019; Yan 등, 2019; 유, 2009).

기도 내부의 점액은 상피세포층을 덮고 있으며 점액섬모 청소(mucociliary clearance) 기능을 통하여 비산 화학물질, 미세분진 입자, 병원 미생물 등 인체 외부에서 유입되는 유해인자들을 포집함으로써 기도 내부를 독성 자극으로부터 보호하게 된다. 기도 점액(mucus) 혹은 객담(sputum)은 타액, 혈청 단백질 삼출물, 박리된 상피세포들과 이들에 함유된 수분, 지질, 당단백질, 단백질, 염류, 효소, 항효소 물질, 산화성 물질, 항산화성 물질, 외인성 세균, 내인성 항균물질, DNA, 히스타민 등 염증매개물질과 뮤신(점액소, mucin)의 혼합물을 지칭한다. 특히 뮤신은 점액에서 점탄성(viscoelasticity)을 부여하는 주요한 생화학적 구성요소이다. 이러한 기관지 점액은 정상적으로 기관지점막에 분포해 있는 점액선(mucous glands)과 점막하선을 구성하는 점액선세포와 장액선(serous glands) 세포로부터 분비된다(최, 2019; Sumi와 Hamid, 2007).

기관지 점액 분비가 비정상적으로 증가하게 되면, 기관지 내 이물감, 기관지 폐쇄, 그로 인한 환기 장애 및 호흡 곤란 등이 나타나기 때문에 가래의 형태로 이를 배출한다. 기도에서 생성되는 점액의 양은 주로 생성되는 속도와 흡수, 증발, 섬모운동에 의해 제거되는 속도의 균형에 의해 조절된다. 많은 임상 질환들이 이러한 점액의 생성과 제거의 불균형으로 인해 발생한다. 정상인은 생성되는 객담의 양 자체가 그리 많지 않을 뿐 아니라 목까지 올라 오더라도 대부분 무의식적으로 삼켜버리기 때문에 실제로 밖으로 배출되는 경우가 거의 없지만, 기관지 염증을 초래하는 병적 상태에서는 기관지 점액 분비가 비정상적으로 증가하여 가래 배출량이 많아지게 된다. 병적인 상태에서 비정상적으로 가래가 많이 생성되면 우선 기관지 내의 이물감으로 인하여 기침을 자주 하게 되고, 생성된 가래로 인하여 기관지가 막히면 무기폐가 발생하여 고열, 흉통, 호흡곤란 등이 나타난다. 호흡점막에서 흔히 발견되는 병리학적 소견은 점액섬모상피의 배상세포 이행화(goblet cell metaplasia)와 점액분비세포의 과증식(hyperplasia)에 의한 점액과분비(mucus hypersecretion)이다(그림 3). 일반적으로 점액 과다분비는 계절성 알레

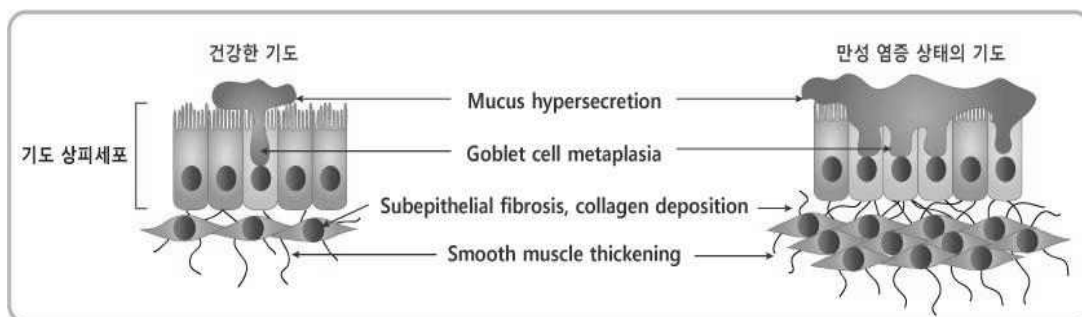


그림 3. 기도 내 점액 생성 증가 및 평활근 증식. 출처: 최, 2019.

르거나 상기도 감염과 같은 상황에 동반되는 가벼운 문제로 인식되고 있으나, 천식, COPD, 낭포성 섬유증 등의 질환에서는 점액 과다분비가 질병의 중증도와 사망률을 높이는 요인이 된다(Chun 등, 2018; Ko 등, 2017; Moon 등, 2019).

관련 기전과 관련된 바이오마커의 선정을 위해 ‘호흡기 건강’으로 PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), Google Scholar 등의 해외 데이터베이스와 NDSL, RISS 등의 국내 데이터베이스를 중심으로 자료를 수집하여 분석하고, 분석키워드는 pulmonary disease, respiratory, lung dysfunction, particular matter, compound, food, food Ingredient, herb, functional food를 이용하였다. 호흡기 질환과 기능성식품에 관한 연구는 세포실험 및 동물실험, 인체적용시험 등의 다양한 연구 논문이 보고되고 있었다. 호흡기 건강에 대한 평가는 인체적용시험에서는 FEV1, FVC, FEV1/FVC 측정, 혈중 arginine, ADMA, SDMA, oxidative stress marker(TBARS, SH, PSH), antioxidant(taurine paraoxonase 1, PON1) 등의 바이오마커가 주로 연구되고 있었으며(Amarloei 등, 2015; Chan 등, 2006; Park 등, 2012), 동물 모델에서는 환경적 요인에 의한 기관지 내 염증과 산화적 손상이 발생하며, 혈중 IL-6, CRP, TNF- α , IL-1 β 등의 증가 등 면역 체계에 문제를 야기한다는 보고가 많았다(Mahajan 등, 2009; Seo 등, 2016; Xu 등, 2017). 특히 기관지의 알레르기성 염증반응에서는 혈액 내 Th2 관련 사이토카인을 만성 염증반응에서는 Th1 관련 사이토카인을 바이오마커로 활용하고 있었다. 세포수준에서 보고된 기전에 의하면 주 기전으로, NF- κ B, MARK 신호전달체계에 대한 연구 결과들이 많이 보고되고 있었다(Chiu 등, 2008; Kim 등, 2019). 상기 내용을 바탕으로 호흡기 건강개선에 관한 바이오마커를 제시하였다(표 1).

실험동물모델은 호흡기 건강 손상을 유도한 동물모델을 이용하여, 시험물질을 투여한 후 호흡기 건강 개선과 관련된 바이오마커를 측정한다. 호흡기 건강 손상모델은 오브알부민, 흡연, 유기먼지추출물, 미세먼지 등으로 유도한다. 관찰하고자 하는 목적에 따라 다양한 모델을 사용하여 호흡기 건강 개선에 대한 효과를 종합적으로 판단한다. 호흡기 건강 손상에 사용되는 동물모델의 예는 표 2와 같다(Casaro 등, 2019; Dickinson 등, 2019; Sun 등, 2017).

인체적용시험을 위한 시험대상자는 천식 혹은 COPD로 진단되었지만, 치료로 조절이 가능한 자로 한다. 더불어, FEV1/FVC 비의 수준은 연령 대비 정상 수준인 경우가 바람직하므로, 사전 스크리닝에 FEV1/FVC 측정이 권장된다(표 3). 호흡기 건강 기능성 평가를 위한 배제기준은 폐 기능 중 폐 기능에 이상 소견을 나타낼 수 있는 alpha 1-antitrypsin 결핍증이 있거나 지난 3개월간 천식, 만성염증 상태 등이 있는 경우로 제한하였다(표 4).

잇몸 건강

잇몸은 각 치아의 하부를 둘러싸고 턱뼈의 일부분을 덮는 보호조직의 한 층이다. 건강한 잇몸은 치관 주위를 단단히 밀봉하여 세균 침입으로부터 조직을 보호한다. 잇몸이 손상되면 치아는 지지를 받지 못해 흔들리게 된다. 대부분의 치주질환은 구강위생을 청결히 함으로써 예방할 수 있다.

잇몸병으로 알려진 잇몸 염증(치은염)은 불량한 구강 위생으로 인해 잇몸에 생긴 염증으로, 성인 10명 중 9명에서 발생하는 아주 흔한 질환이다. 정상적인 핑크빛 대신 잇몸이 자줏빛을 띠며 부드럽고 빛이 나고, 특히 칫솔질할 때 쉽게 피가 난다. 이런 상황은 대개 잇몸이 치아 하부와 만나는 곳에 플라크가 축적되어 발생한다. 잇몸 염증이 갑자기 발병한 경우를 급성 괴사성 궤양성 치은염이라고 하며, 대개 십대와 젊은 성인에서 발병한다. 발병 원인은 때때로 만성 치은염이나 구강에 무해한 세균의 비정상적인 성장이 원인이 되기도 한다. 급성 괴사성 궤양성 치은염은 스트레스를 받거나 치치었거나 후천성 면역결핍 증후군에 걸린 사람에게서 흔하게 나타난다(백 등, 2004; 윤 등, 2017).

치주염은 치아를 지지하는 치주 조직의 염증으로, 55세 이상의 사람들이 많이 걸리며 치아가 손실되는 주된 원인이다. 치아를 치조골에 고정시키는 치주 조직에 염증이 생겨 치아가 느슨해져 결국 빠지게 된다(그림 4). 치주염으로 인한 손상은 비가역적이지만 적절히 치료하고 구강위생을 철저히 하면 더 이상의 염증은 예방할 수 있다. 치주염을 치료하지 않고 방치하면 심혈관 질환에 걸리기 쉽다(백 등, 2010; Vieira, 2014).

치주질환은 활성산소, 사이토카인, 구강 내 세균이 원인이 되어 결과적으로 치주조직 및 구조에 변화가 생겨 발생하게 된다.

치주질환의 원인 또는 진행 과정 중 발생하는 활성산소는 치주조직을 손상시켜 치주질환을 유발하거나 진행 중인 치주질환을 악화시키는 작용을 한다. 유해산소로 알려진 활성산소는 가장 안정한 형태인 삼중항산소($^3\text{O}_2$)가 환원되면서, superoxide radical(O_2^-), 과산화수소(H_2O_2), 하이드록시기($-\text{OH}$), 지질 과산화물(ROOH), 여기에서 생기는 유리기(free radical; ROO^\cdot , RO^\cdot) 등의 과산화지질을 형성하므로, 이러한 활성산소의 과산화지질이 정상적



그림 4. 치은염의 진행과정. 출처: 심, 2014.

표 1. 호흡기 건강(기관·기관지) 기능성 확인을 위한 바이오마커

구분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
염증 관련 지표	기관지 내 알레르기성 염증 개선	면역세포: 총 염증세포(total inflammatory cell) 수, 총 백혈구(leukocyte) 수, 호산구(eosinophil) 수, 비만세포(mast cell), T 세포, B 세포, Th2 세포수, Th1/Th2 ratio		
		면역물질: 인터루킨(IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-23), TNF- α , IgE, 류코트리엔, eotaxin		
		관련기전: NF- κ B(I κ -B, p50, p65 등) pathway, MAPK(ERK, p38, JNK 등) pathway, PTEN/PI3K/AKT pathway, STAT6		
	만성 염증상태 개선	면역세포: 총 염증세포(total inflammatory cell) 수, 총 백혈구(leukocyte) 수, 호중구(neutrophil) 수, 단핵구(monocyte) 수, 대식세포(alveolar macrophage) 수, CD4 ⁺ T 세포, CD8 ⁺ T 세포, Th1, Th17		
		면역물질: TNF- α , TGF- β , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IgG, CXCL-1, CXCL2(MIP-2)		
		관련효소: iNOS, COX-2		
		관련기전: NF- κ B(I κ -B, p50, p65 등) pathway, MAPK(ERK, p38, JNK 등) pathway, PTEN/PI3K/AKT pathway		
	기관지 내 항산화능 개선	항산화 효소 활성: GPX, GSH, SOD, catalase 등		
		과산화물질 농도: ROS, 8-isoprostane, H ₂ O ₂ , NO 등		
병리적 지표	폐포 구조 개선	평균폐포수		
		평균폐포직경(mean linear intercept)		
		폐 점막 상피세포 투과성		
		Matrix metalloproteinases(MMPs: MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-12) 활성, neutrophil elastase 활성, 단백질분해효소/ 항단백분해효소 비율		
		폐 세포 손상: Apoptosis pathway(Bcl-2, Bax, caspases 등)		
	근육수축 정도 개선	폐 단면수축 내강면적		
		기도 평활근 수축 정도		
		폐 조직 침윤상태		
		기도과민성 측정		
		기관지 두께		
	조직섬유화 개선	평활근 두께(콜라겐 정량)		
		섬유화 관련 기전: TGF- β 1/Smad signaling(p-Smad2, p-Smad3)		
		점액분비세포의 과증식, 배상 세포수		
	점액과분비 개선	점액 생성량, 뮤신 생성량, 거담 활성		
		MUC5AC, MUC5B, MUC2		
임상 지표	호흡기능 측정	폐 기능검사: 노력성폐활량(FVC), 1초간 노력성 호기량(FEV1), FEV1/FVC 비율		
		최대호기유량(PEF), 최대흡기유량, 분당환기량		
		폐확산능(폐포가스교환률 평가)		
		기침 빈도, 가래 빈도, 가래 배출량		
		6분 보행검사		
	주관적 설문	삶의 질 평가(EQ-5D) 설문지		
		COAT(cough assessment test), DVAS(dyspnea visual analogue scale) 설문지		
		BCSS(Breathless, cough, and sputum scale) 설문지		
		SGRQ(Saint George's Respiratory Questionnaire) 설문지		
		CAT(COPD assessment test) 설문지		
		mMRC(modified Medical Research Council Dyspnea Scale) 설문지		

표 2. 호흡기 건강 기능성 평가를 위한 동물모델

유도모델	타겟 질병
Ovalbumin-induced Balb/c	천식
Cigarette smoke induced SD rat	COPD
ODE(유기먼지추출물)-induced C57BL/6	천식, COPD
PM-induced SD rat	COPD

표 3. 호흡기 건강 기능성 평가를 위한 시험대상자(예시)

- 40세 이상 80세 이하의 성인
- ex-smoker(시험 시작 3개월 이전에 금연한 자)
- COPD 진단기준(GOLD) stage II(moderate) 만족
- 천식 진단기준(GINA) mild(단계 1) 만족
- FEV1/FVC 70% 이상(단, 연령별 기준 적용)

표 4. 호흡기 건강 기능성 평가를 위한 시험대상자 제외기준(예시)

- 현재 흡연자
- 질병 상태
 - alpha 1-antitrypsin 결핍증
 - 지난 3개월간 천식, 만성염증 상태, 전신감염 상태였던 경우
 - 간 질환 혹은 심장질환이 있는 경우
- 생리적 상태
 - 임신부, 임신을 준비하는 사람
 - 수유부
- 약물복용
 - 약물중독
 - 면역억제제 복용자
 - 항혈전제, 항당뇨제, 항우울제 복용자
 - 글루코코르티코이드 복용자
- 생활 습관
 - 알코올 섭취 > 20 g/일(여성, 맥주 2잔 혹은 소주 2잔), 30 g/일(남성, 맥주 3잔 혹은 소주 3잔)
- 알레르기
 - 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 기타
 - 시험 시작 2주 이내에 호흡기 건강개선과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
 - 최근 3개월 내 다른 임상 실험 참가자
 - 그 외 연구자에 의해 실험에 부적합하다고 판단되는 사람

으로 소거되지 않았을 때, 유리기로 인한 산화적 스트레스가 생체 내에 가해지면 이들 활성산소는 세포구성 성분들 인지질, 단백질, 당, DNA 등에 대하여 비선택적, 비가역적인 파괴작용을 나타냄으로써 치주질환을 일으킨다. 따라서, 항산화 작용을 통한 산화적 스트레스 억제효과를 측정하여 잇몸 건강 개선의 작용기전을 확인할 수 있다(Chandra 등, 2013; Chapple과 Matthews, 2000; Liu 등, 2017; Wang 등, 2017).

구강 세균 중 대표적인 치주질환 병원균(periodontal pathogens)에는 *Porphyromonas gingivalis*(*P. gingivalis*), *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 등이 있는데, 이들 미생물이 형성하는 lipopolysaccharides(LPS) 내 독소 혹은 대사산물은 조직과 면역세포에서부터 전염

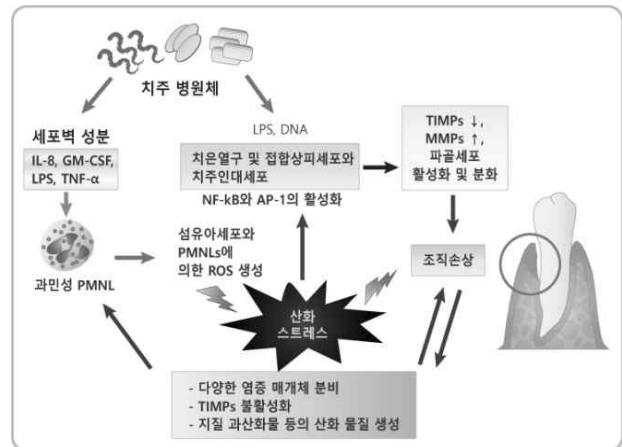


그림 5. 치주질환과 항산화. 출처: Chapple과 Matthews, 2002.

증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 분비를 증가시킨다(그림 5). 특히, IL-1 β 와 TNF- α 는 조직 파괴에 관여하는 대표적인 사이토카인으로, IL-1 β 는 염증 세포의 recruitment, 다형핵백혈구(polymorphonuclear leukocyte, PMNL)의 priming/degranulation 활성화, prostaglandin과 같은 염증성 매개체와 매트릭스 메탈로프로테나제(matrix metalloproteinases, MMPs)의 생성 증가, 콜라겐 합성 저해, T와 B 림프구 활성을 유발하며, TNF- α 는 세포 apoptosis, 골 흡수, MMP 분비, inter-cellular adhesion molecule(ICAM) 발현 및 IL-6 생성을 증가시킨다. 또한, IL-6는 파골세포 형성 및 골 흡수, T 림프구 분화를 촉진함으로써 조직 파괴 과정에 관여한다(박, 2019; Carrouel 등, 2016; Verma 등, 2010).

치주질환을 일으키는 주요한 원인은 구강 내 존재하는 세균으로, 치태 내에 존재하는 수종의 세균에 의한 혼합 감염으로 치주조직의 반응에 따른 염증진행에 의하여 치주질환이 발생된다. 이러한 세균 중 특히 red complex에 속하는 *P. gingivalis*가 치주질환의 가장 중요한 원인균으로 알려져 있다. *P. gingivalis*는 그람 음성 혐기성 세균으로 치주질환자의 병소에서 그 수가 증가되며 치주질환이 진행됨에 따라 열구상피에 침투하는 *P. gingivalis*가 종종 발견된다. *P. gingivalis*는 숙주조직과 세포에 부착 또는 침투하는 과정에서 대사산물 또는 독소를 만들어 치주조직에 직접 해를 미치기도 하지만 *P. gingivalis*와 반응하는 이들 세포에서 생산되는 사이토카인, 그리고 사이토카인에 반응하는 숙주세포에서 생산된 물질이 치주조직을 더욱 파괴시킨다(Drury와 Chung, 2015; 김 등, 2007; Sha와 Garib, 2019).

치주질환은 질병의 진행 시 치아 지지구조의 파괴와 변화를 일으키고, 치주조직이 파괴, 변성되면 치주조직의 기능에도 영향을 미쳐 저작활동에 장애가 될 수 있다. 치아의 구성조직으로는 법랑질, 상아질, 백악질, 치수 등 4개의 조직으로 구성되어 있으며 이중 치수는 연조직에 속하고, 법랑질, 상아질, 백악질은 경조직에 해당된다(심,

2014).

연조직은 치아 주위의 치은이 구강 내의 많은 병원성 미생물의 공격으로부터 하부의 다른 치주조직을 보호하듯 하부의 골 유착 부위를 보호한다. 치주질환자의 경우 일부 특정 세균에 의해 염증 반응 등이 유도되면 비활성형의 콜라게나제(collagenase)를 활성화시키거나 콜라게나제와 다른 MMPs의 분비를 자극하는 등의 반응이 일어난다(양과 박, 2015; 김 등, 2018).

MMPs는 다형핵백혈구, 대식세포, 치은섬유아세포, 골세포와 같은 다양한 세포로부터 분비되는 칼슘 및 아연 의존 펩티다제로 중성의 pH에서 작용하며, 기질로서는 다양한 세포의 기질을 이용한다. 이들 효소의 생성 기작을 살펴보면 박테로이드(*Bacteroides*)와 악티노바실러스(*Actinobacillus*)와 같은 혐기성 그람 음성균의 세포벽 구성성분인 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)와 같은 내독소에 의하여 직접 조직이 파괴되거나, 생체 면역계를 자극하여 면역계의 여러 작용에 의하여 세포 외부로 분비된 활성산소, 프로스타글란딘(prostaglandins), 인터류킨(interleukins)과 같은 여러 종류의 사이토카인 등에 의해 잇몸 염증이 유발되고, 이들 염증매개체의 자극에 의하여 분비된 콜라게나제 및 세균으로부터 분비된 콜라게나제에 의하여 치주조직의 기질인 콜라겐이 분해되어 잇몸 퇴축이 일어나고, 계속 방치하게 되면 치주질환으로 진행된다. 이는 치주조직의 질환뿐만 아니라 일상적인 치주조직의 재생, 발달 등에 기여하여 이를 파괴하는 것으로 알려져 있으며 이러한 역할을 하는 효소 중 대표적인 것이 MMP-1과 MMP-8로서, 치주질환에서 세포 외 기질 분해 즉, 치주조직의 콜라겐을 분해하여 약화시키는 작용을 한다. MMP-1은 교원조직(connective tissue)의 재생을 조절하고 염증성 치주질환이 있는 부위에 특히 높은 농도로 존재한다. 이러한 부위의 콜라겐 분해를 막기 위해 MMPs를 억제하는 것은 치주질환을 예방하는데 매우 중요하다(He 등, 2018; Kim 등, 2005; Pavan 등, 2015; 김, 2003).

반면에, Tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)는 MMP 활성을 조절하며, 4종의 TIMP가 알려져 있다. 이들 중 TIMP-1은 섬유아세포에서 유래된 MMP에 대해 강력한 억제효과를 발휘하며, TIMP-2는 다형핵백혈구에서 유래된 MMP에 강력한 억제효과를 보인다. TIMP-1은 치은열구액과 치은조직 내에 존재하는 MMP에 대한 주된 억제제로써, 염증 부위에서의 치은열구액 내에 TIMP-1 단백질이 증가되어 있으며, 치주염 이환 치은조직 내에 MMP-1과 TIMP-1 mRNA가 증가된다(Fenol 등, 2014; Schmalz 등, 2019)

경조직은 치아의 가장 바깥층으로 치관의 표면을 덮고 있는 법랑질, 법랑질 안쪽 노란 조직인 상아질과 치근(치아 뿌리)의 표면을 덮고 있는 백악질이 있다. 백악질은 치아를 치조골에 고정시키는 역할을 한다. 상아질은 법랑질보다는 부드럽고 탄력성이 있어서 법랑질을 지지하고

깨지는 것을 방지하는 역할을 한다. 법랑질은 치아를 온도(차가움, 뜨거움), 압력, 충격으로부터 보호하는 역할을 한다. 치아 경조직 손상은 치아 표면조직의 결손(loss)을 말하는 것으로 보통 나이가 들어감에 따라 일어나는 정상적이고 생리적인 과정이다. 그러나 파괴의 정도가 심해 치아의 기능적, 심미적 장애를 일으키거나 지각과민 상태를 유발하면 병적인 상태로 간주한다(양과 박, 2015; 김 등, 2018).

뼈를 구성하는 주요한 비콜라겐 단백질인 오스테오칼신(osteocalcin)은 프로트롬빈 내에서 발견된 γ -카르복시글루탐산을 포함하는 골격의 산성단백질로 조골세포(osteoblast)와 상아아세포(odontoblast)에서만 생성되며 혈장 내 오스테오칼신 농도는 골아세포의 활성을 반영한다고 보고 있다(Kubra 등, 2019). Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL)는 파골세포의 TRAP 발현, 융합과 활성화를 유도하는 주요한 파골세포 분화 유도인자이며, 파골전구세포와 파골세포는 RANKL에 대한 수용체인 RANK를 발현한다. RANKL은 조골세포 계열의 세포나 면역세포에서 생성되며, 파골전구세포와 파골세포에 발현되는 수용체인 Receptor activator of nuclear factor- κ B(RANK)를 자극함으로써 파골전구세포의 분화를 촉진하고 파골세포의 세포자연사(apoptosis)를 억제한다. 한편 RANKL은 수용성 수용체인 osteoprotegerin(OPG)과도 결합할 수 있으며, 이런 경우에는 RANKL-RANK의 결합이 억제되어 파골세포의 생성과 활성이 억제된다(백과 이, 2007). OPG는 골모세포가 분비하는 표면단백질이며 RANK에 경쟁적으로 반응하여 RANKL이 전파골세포와 결합하지 못하게 차단하여 파골세포 분화(osteoclastogenesis)를 억제한다(He 등, 2018; Pavan 등, 2015; Tabari 등, 2013).

관련 기전과 관련된 바이오마커의 선정을 위해 ‘잇몸 건강’으로 PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), Google Scholar 등의 해외 데이터베이스와 NDSL, RISS 등의 국내 데이터베이스를 중심으로 자료를 수집하여 분석하고, 분석키워드는 gum health, oral health, Gingivitis, compound, food, food Ingredient, herb, functional food 등을 이용하였다. 치주질환과 기능성식품에 관한 연구는 세포실험 및 동물실험, 인체적용시험 등의 다양한 연구 논문이 보고되고 있었다. 시험관시험에서는 구강세균에 대한 항균시험, 세포주를 활용한 항염증 시험 등이 있다. 치주인대섬유모세포(human periodontal ligament fibroblasts), 치은상피세포(human gingival epithelial cell) 등에 구강세균 또는 H_2O_2 등으로 산화적 손상 및 염증을 유발하여 시험물질의 잇몸 건강 개선 효과를 보고 있다(김 등, 2002; Drury와 Chung, 2015; Kubra 등, 2019; Sánchez 등, 2019).

이와 같은 조사결과를 바탕으로 잇몸 건강개선에 관한 기능성 평가 가이드를 구축하였다(표 5).

표 5. 잇몸 건강 기능성 확인을 위한 바이오마커

구 분	바이오마커	측정 가능한 연구유형			
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human	
항산화	항산화 효소 활성(SOD, CAT, GPx 등)	O	O	O	
	라디칼 소거능(DPPH, ORAC)	O	O	O	
	DNA damage(Comet assay, 8-OH-dG 등)	O	O	O	
항염증	IL-1β	O	O	O	
	IL-6	O	O	O	
	TNF-α	O	O	O	
	hsCRP	O	O	O	
	Prostaglandins	O	O	O	
항균	Red complex(<i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i>)	O	O	O	
	Orange complex(<i>C. gracilis</i> , <i>C. rectus</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. micra</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i>)	O	O	O	
	Green complex(<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>E. corrodens</i>)	O	O	O	
치주 조직 및 구조 변화	연조직	MMPs(MMP-3,8,9,13)	O	O	O
		TIMP-1	O	O	O
	경조직	Osteocalcin		O	O
		RANKL	O	O	O
		Osteoprotegerin(OPG)		O	O
		C-telopeptide(CTX)		O	O
		Alkaline phosphatase(ALP)		O	O
	임상적 증상	치은지수(gingival index, GI)			O
		치태지수(plaque index, PI)			O
		임상부착수준(clinical attachment level, CAL)			O
치은출혈지수(bleeding on probing, BOP)				O	
치주낭 탐침깊이(probing pocket depth, PD)				O	
100 mm VAS(visual analogue scale)				O	
치은퇴축(gingival recession)				O	
치조골 소실			O		

동물실험은 치주염을 유도한 동물모델을 이용하여, 시험물질을 투여한 후 잇몸 건강과 관련된 바이오마커를 측정한다(박 등, 2018; Cirano 등, 2016; Freire 등, 2019). 관찰하고자 하는 목적에 따라 다양한 모델을 사용하여 잇몸 건강 개선에 대한 효과를 종합적으로 판단한다. 치주염 유도에 사용되는 동물모델의 예는 아래와 같

다(그림 6).

인체적용시험을 위한 시험대상자는 만성 치주염 환자를 대상으로 하는 의약품과는 다르게 잇몸 건강에 대해 염려하는 자 또는 치은염 질환자로 치주염으로 진행이 가능한 자를 선정하는 것을 기본으로 하였다(Khalifeh-zadeh 등, 2019; Lee 등, 2014; Yuki 등, 2019). 잇몸 건강 기능성 평가를 위한 시험대상자 선정과 제외기준은 아래와 같다(표 6, 7).

결 론

호흡기 및 치주질환을 예방하기 위한 건강기능식품의 개발은 국민건강보호에 의의가 있으며, 신규 기능성 진출을 위한 사업체의 과학적 기능성 평가 가이드로 활용가치가 높다고 할 수 있다. 미세먼지 증가로 호흡기 건강에 대한 사회적 이목과 국민적 관심이 증폭되고 있으며, 치

※ 치주염 환자 유발 모델(Ligature-induced periodontitis model)

6~7주령의 Sprague-Dawley rat과 같은 실험동물을 ti-letamine/zolazepam 혼합액(Zoletil 50, Virbac Lab, Carroscedex, France)으로 전신 마취 후 하악 제 1 대구 치에 멸균된 봉합사(3-0, nylon thread)로 결찰하여 치주염을 유발한다.

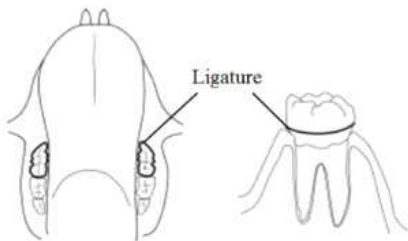


그림 6. 치주염 유발을 위한 시험디자인.
출처: 박 등, 2018.

표 6. 잇몸 건강 기능성 평가를 위한 시험대상자(예시)

- 만 19세 이상 만 80세 미만의 성인남녀
- 치주낭 탐침깊이가 3~5 mm인 자
- 탐침 시 출혈이 있는 자
- 치은염 또는 경증 치주염 증상이 있는 자
- 잔존 자연치아 20개 이상인 자

표 7. 잇몸 건강 기능성 평가를 위한 시험대상자 제외기준(예시)

- 질병 상태
 - 시험 시작 1개월 이내에 스케일링 또는 6개월 이내에 치주치료를 받은 자
 - 구강 내 연조직에 심각한 병적 소견을 보이는 자
 - 과거 5년 이내에 암이 발현된 환자
 - 시험 기간 중 동반되는 치과질환에 의해 수술, 발치 등이 필요한 경우
 - 조절되지 않는 고혈압환자(160/100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준)
 - 혈당이 조절되지 않는 당뇨병환자(공복혈당 180 mg/dl 이상 또는 3개월 이내에 당뇨로 인해 약제를 새로 시작하는 경우)
- 생리적 상태
 - 임신부, 임신을 준비하는 사람
 - 수유부
 - 출산 후 6개월 이내 여성
- 약물복용
 - 출혈성 병력이나 질환을 가진 환자, 또는 이의 예방을 위해 항혈소판제제 또는 항응고제를 복용하고 있는 환자
 - 최근 1개월 이내 치주상태에 영향을 줄 수 있는 약물(phenytoin, CCBs, cyclosporine, cumadin, NSAIDs, aspirin 등)을 5일 이상 연속 복용한 자
 - 최근 1개월 이내 항생제, 치주질환 보조치료제를 복용한 경험이 있는 환자
- 생활 습관
 - 과도한 알코올 섭취(> 2 g/일)
- 알레르기
 - 시험물질에 대한 알레르기/부작용
- 기타
 - 시험 시작 1개월 이내에 잇몸 건강과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
 - 최근 1개월 내 다른 임상실험 참가
 - 연구자에 의해 실험에 부적합하다고 판단되는 사람

주질환 환자의 급증으로 산업계에서 ‘호흡기 건강’, ‘잇몸 건강’ 등을 신규 진입 시장으로 판단하고, 기능성 원료가 연구·개발되고 있으나, 과학적인 기능성 평가 가이드 부재로 제품 출시에 많은 어려움이 있었다. 따라서 급변에 마련된 신규 기능성 평가 가이드는 다양한 건강기능식품 개발 지원 및 산업 활성화에 도움을 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008. 12:361-367.
- Amarloei A, Jafari AJ, Mahabadi HA, Asadollahi K, Nourmoradi H. Investigation on the lung function of general population in Ilam, west of Iran, as a city exposed to dust storm. *Glob J Health Sci.* 2015. 7(3):298-308.
- Carrouel F, Viennot S, Santamaria J, Veber P, Bourgeois D. Quantitative molecular detection of 19 major pathogens in the interdental biofilm of periodontally healthy young adults. *Front Microbiol.* 2016. 7:840. doi: 10.3389/fmicb.2016.00840.
- Casaro M, Souza VR, Oliveira FA, Ferreira CM. OVA-induced allergic airway inflammation mouse model. *Methods Mol Biol.* 2019. 1916:297-301.
- Chan CK, Kuo ML, Shen JJ, See LC, Chang HH, Huang JL. Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyper-responsiveness in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006. 17:316-322.
- Chandra RV, Srinivas G, Reddy AA, Reddy BH, Reddy C, Nagarajan S, et al. Locally delivered antioxidant gel as an adjunct to nonsurgical therapy improves measures of oxidative stress and periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci.* 2013. 43:121-129.
- Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol.* 2000. 43:160-232.
- Chiu PR, Lee WT, Chu YT, Lee MS, Jong YJ, Hung CH. Effect of the Chinese herb extract osthon on IL-4-induced eotaxin expression in BEAS-2B cells. *Pediatr Neonatol.* 2008. 49: 135-140.
- Chun JM, Lee AR, Kim HS, Lee AY, Gu GJ, Moon BC, et al. *Peucedanum japonicum* extract attenuates allergic airway inflammation by inhibiting Th2 cell activation and production of pro-inflammatory mediators. *J Ethnopharmacol.* 2018. 211:78-88.
- Cirano FR, Casarin RCV, Ribeiro FV, Casati MZ, Pimentel SP, Taiete T, et al. Effect of resveratrol on periodontal pathogens during experimental periodontitis in rats. *Braz Oral Res.* 2016. 30(1):e128. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol 30.0128.
- Dickinson JD, Sweeter JM, Staab EB, Nelson AJ, Bailey KL, Warren KJ, et al. MyD88 controls airway epithelial Muc5ac expression during TLR activation conditions from agricultural organic dust exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019. 316:L334-L347.
- Drury JL, Chung WO. DNA methylation differentially regulates cytokine secretion in gingival epithelia in response to bacterial challenges. *Pathog Dis.* 2015. 73(2):1-6.
- Fenol A, Peter MR, Perayil J, Vyloppillil R, Bhaskar A. Comparison of salivary TIMP-1 levels in periodontally involved and healthy controls and the response to nonsurgical periodontal therapy. *Int J Chronic Dis.* 2014. Article ID 363581. doi: 10.1155/2014/363581.
- Freire JMO, Chaves HV, Teixeira AH, de Sousa LHT, Pinto IR, Costa JDN, et al. Protective effect of *Platymiscium flo-*

- ribundum* Vog. in tree extract on periodontitis inflammation in rats. PLoS ONE. 2019. 14(11):e0223800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223800>
- He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A. Point-of-care periodontitis testing: biomarkers, current technologies, and perspectives. Trends Biotechnol. 2018. 36:1127-1144.
- Hwang KA, Hwang YJ, Song J. *Aster yomena* extract ameliorates pro-inflammatory immune response by suppressing NF- κ B activation in RAW 264.7 cells. J Chin Med Assoc. 2018. 81:102-110.
- Jung TY, Lee AY, Song JH, Lee MY, Lim JO, Lee SJ, et al. *Scrophularia koraiensis* Nakai attenuates allergic airway inflammation via suppression of NF- κ B and enhancement of Nrf2/HO-1 signaling. Antioxidants. 2020. 9(2):99. <https://doi.org/10.3390/antiox9020099>
- Kelly-Pieper K, Patil SP, Busse P, Yang N, Sampson H, Li XM, et al. Safety and tolerability of an antiasthma herbal Formula (ASHMI) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study. J Altern Complement Med. 2009. 15:735-743.
- Khalifehzadeh S, Haghani S, Jenabian N, Kazemi S, Hajiahmadi M. Clinical and radiographic evaluation of applying 1% metformin biofilm with plasma rich in growth factor (PRGF) for treatment of two-wall intrabony periodontal defects: A randomized clinical trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2019. 13:51-56.
- Kim DI, Song MK, Kim SH, Park CY, Lee K. TF-343 alleviates diesel exhaust particulate-induced lung inflammation via modulation of nuclear factor- κ B signaling. J Immunol Res. 2019. Article ID 8315845. <https://doi.org/10.1155/2019/8315845>
- Kim JH, Ko JS, Kim HM, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, et al. The effect of periodontal flap surgery on Matrix metalloproteinases (MMPs) and Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) levels in gingival crevicular fluids of periodontitis patients. J Periodontal Implant Sci. 2005. 35:123-131.
- Ko JW, Kwon HJ, Seo CS, Choi SJ, Shin NR, Kim SH, et al. 4-Hydroxycinnamic acid suppresses airway inflammation and mucus hypersecretion in allergic asthma induced by ovalbumin challenge. Phytother Res. 2020. 34:624-633.
- Ko JW, Shin NR, Park SH, Cho YK, Kim JC, Seo CS, et al. Genipin inhibits allergic responses in ovalbumin-induced asthmatic mice. Int Immunopharmacol. 2017. 53:49-55.
- Kubra B, Andreas H, Thomas B. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* studies. Fitoterapia. 2019. 132:30-39.
- Lee J, Park JC, Jung UW, Choi SH, Cho KS, Park YK, et al. Improvement in periodontal healing after periodontal surgery supported by nutritional supplement drinks. J Periodontal Implant Sci. 2014. 44:109-117.
- Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory cytokines in asthma. Cells. 2019. 8(7):685. doi: 10.3390/cells8070685.
- Liu C, Mo L, Niu Y, Li X, Zhou X, Xu X. The role of reactive oxygen species and autophagy in periodontitis and their potential linkage. Front Physiol. 2017. 8:439. doi: 10.3389/fphys.2017.00439.
- Mahajan SG, Banerjee A, Chauhan BF, Padh H, Nivsarkar M, Mehta AA. Inhibitory effect of n-butanol fraction of *Moringa oleifera* Lam. seeds on ovalbumin-induced airway inflammation in a guinea pig model of asthma. Int J Toxicol. 2009 Jun 4. 28:519-527. Epub ahead of print.
- Moon J, Cho ES, Lee MY, Son HY, Lee K. Magnesium augments immunosuppressive effects of a corticosteroid in obese mice with airway inflammation. Asian Pac J Allergy Immunol. 2019. doi: 10.12932/AP-091018-0412.
- Park CS, Kim TB, Lee JY, Park JY, Lee YC, Jeong SS, et al. Effects of add-on therapy with NDC-052, an extract from *Magnoliae Flos*, in adult asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. Korean J Intern Med. 2012. 27:84-90.
- Pavan KA, Jagdish RG, Raja BP. Biomarkers in periodontal disease. Dent Oral Craniofac Res. 2015. 1(2):48-52.
- Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Esteban-Fernández A, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, et al. Antimicrobial activity of red wine and oenological extracts against periodontal pathogens in a validated oral biofilm model. BMC Complement Altern Med. 2019. 19(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2533-5>
- Schmalz G, Davarpanah I, Jäger J, Mausberg RF, Krohn-Grimberghe B, Schmidt J, et al. MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression—First results of a cross-sectional study. J Microbiol Immunol Infect. 2019. 52:386-394.
- Seo JH, Bang MA, Kim G, Cho SS, Park DH. *Erythronium japonicum* attenuates histopathological lung abnormalities in a mouse model of ovalbumin-induced asthma. Int J Mol Med. 2016. 37:1221-1228.
- Sha AM, Garib BT. Antibacterial effect of curcumin against clinically isolated *Porphyromonas gingivalis* and connective tissue reactions to curcumin gel in the subcutaneous tissue of rats. Biomed Res Int. 2019. Article ID 6810936. <https://doi.org/10.1155/2019/6810936>
- Song JL, Qian B, Pan C, Lv F, Wang H, Gao Y, et al. Protective activity of mogroside V against ovalbumin-induced experimental allergic asthma in Kunming mice. J Food Biochem. 2019. 43(9):e12973. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12973>
- Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. Allergol Int. 2007. 56:341-348.
- Sun J, Bao J, Shi Y, Zhang B, Yuan L, Li J, et al. Effect of simvastatin on MMPs and TIMPs in cigarette smoke-induced rat COPD model. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis. 2017. 12:717-724.
- Sun X, Feng X, Zheng D, Li A, Li C, Li S, et al. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. Clin Sci. 2019. 133:1523-1536.
- Tabari ZA, Azadmehr A, Tabrizi MAA, Hamissi J, Ghaedi FB. Salivary soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in periodontal disease and health. J Periodontal Implant Sci. 2013. 43:227-232.
- Verma RK, Rajapakse S, Meka A, Hamrick C, Pola S, Bhattacharyya I, et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* mixed microbial infection in a rat model of periodontal disease. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2010. 2010:605125. doi: 10.1155/2010/605125.
- Vieira RW. Cardiovascular and periodontal diseases. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2014. 29(1):7-9.
- Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. Front Physiol. 2017. 8:

910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
- WHO. Fact sheet No 187: Air pollution including WHO's 1999 guidelines for air pollution control. 2000. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Xu B, Huang S, Wang C, Zhang H, Fang S, Zhang Y. Anti-inflammatory effects of dihydromyricetin in a mouse model of asthma. *Mol Med Rep*. 2017. 15:3674-3680.
- Yan P, Liu P, Lin R, Xiao K, Xie S, Wang K, et al. Effect of ambient air quality on exacerbation of COPD in patients and its potential mechanism. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2019. 14:1517-1526.
- Yuki O, Furutani C, Mizota Y, Wakita A, Mimura S, Kihara T, et al. Effect of bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2019. 27:e20180564. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0564>
- Zheng M, Guo X, Pan R, Gao J, Zang B, Jin M. Hydroxysafflor yellow A alleviates ovalbumin-induced asthma in a guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction. *Front Pharmacol*. 2019. 10:328. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00328>
- 건강보험심사평가원. 2018년 상반기 진료비통계자료. 2018.
- 김각균. 치주질환의 면역학. *Immune Netw*. 2003; 3:261-267.
- 김선규, 신미경, 어규식, 이진용, 홍정표, 전양현. *P. gingivalis*에 대한 피톤치드의 항균효과. *대한구강내과학회지*. 2007. 32:137-150.
- 김애옥, 최충호, 홍석진. 식초음료의 *Candida albicans*에 대한 성장억제 기전에 관한 연구. *한국융합학회논문지*. 2018. 9 (12):137-143.
- 김태일, 최은정, 정종평, 한수부, 구영. 옥수수 불검화 추출물 (*Zea Mays* L.)과 후박(*Magnoliae cortex*) 추출물 혼합물의 치주질환원인균에 대한 항균작용 및 치은섬유아세포 활성화에 미치는 영향. *대한치주과학회지*. 2002. 32:249-255.
- 박준혁, 이해수, 양용모. 한련초 추출물의 치주염 개선 효과에 관한 연구. *대한한의학회지*. 2018. 39(1):63-74.
- 박지아. 치주염, 치주병원균 및 전신건강지표 간 연관성: 병원 기반 건강검진 수검자를 중심으로. 박사학위논문. 서울대학교, 서울. 2019.
- 백대일, 진보형, 황인경. 건강기능식품의 기능성 시험 가이드 (II): 치아관련 기능성 시험. *식품의약품안전청*. 2004. p 795-820.
- 백영란, 이재목. 만성 치주염 환자의 치은 조직에서 RANK 및 RANKL의 발현. *대한치주과학회지*. 2007. 37:849-857.
- 백혜진, 최연희, 이상규, 송근배, 권호장. 우리나라 성인의 대사증후군과 치주질환의 관련성. *대한구강보건학회지*. 2010. 34:338-345.
- 심수영. 치아맨 구강건강: 충치와 잇몸병. *악어미디어*, 전북. 2014. p 124-125.
- 양달남, 박용덕. 흡연과 구강질환. *대한금연학회지*. 2015. 6:1-9.
- 유이란, 김진후, 양원경, 김승형, 박양춘. 미세먼지 관련 호흡기 질환 임상연구 동향. *대한한방내과학회지*. 2019. 40:443-457.
- 유철규. 만성폐쇄성폐질환의 병인과 병태생리. *대한내과학회지*. 2009. 77:383-400.
- 윤준호, 김영택, 김만용, 유진주, 김제훈, 박성기 등. 치아 상실, 치아 우식, 치주질환이 노인성 치매에 미치는 영향. *국민건강보험 일산병원 연구소*. 2017.
- 이현재. 염증성 호흡기 질환에서 기도점액 과다분비의 병태생리학적 의의 및 조절 방법 탐색. *약학회지*. 2017. 61:30-40.
- 최병철. 만성호흡기질환(Chronic Respiratory Diseases) (1). 이슈&트렌드. *약학정보원*. 2019.02.26. Available from: http://www.health.kr/Menu.PharmReview/View.asp?PharmReview_IDX=2773