

Saliva: Diagnostic Applications in Medicine and Dentistry

Jiyeon Kim, Taesung Jeong

*Department of Pediatric Dentistry and Institute of Transitional Dental Sciences,
School of Dentistry Pusan National University & Dental Institute of PNU Dental Hospital*

Abstract

Due to the rapid advancements in detection technologies, saliva has the potential to become a first-line diagnostic sample of choice in the fields of medicine and dentistry. Saliva has many useful advantages to serum. Simple, non-invasive and cost-effective approaches can be made possible for the screening of large populations. There is minimal risk of infections during sample collection and saliva can be used in clinically challenging situations, such as obtaining samples from children, or disabled or anxious patients. This review examines the diagnostic application of saliva and provides a summary of recent research advancement.

Key words : Saliva, Diagnostic Fluid, Oral Diseases, Systemic Diseases

I. 서 론

타액은 사람의 치아와 구강점막을 청결하게 유지하는 역할을 하는 특수한 인체내 분비물의 일종으로 이하선, 악하선, 설하선 등 3쌍의 대타액선과 소타액선 및 치은열구액으로 구성된다. 대타액선이 타액분비의 90%이상을 담당하고, 구강저와 뺨, 입술 안쪽 등에 수 많은 소타액선이 분포한다. 타액선 분비조절은 교감 및 부교감신경계의 활성화와 연관이 있고, 이하선과 악하선은 대부분 장액성, 설하선은 점액성 타액을 주로 분비한다.

구강 내에서 타액은 구강조직의 건강을 유지하고 맛을 느끼는 매개체로 작용하며 음식물을 씹거나 삼키는데 도움을 준다. 또 발음을 위한 윤활작용과 치아와 주위조직에 대한 자정작용 등의 역할을 한다. 이외에도 여러 가지 기능이 있으나 상당부분이 보호기능이다. 생리적 또는 병적으로 구강건조증(xerostomia)을 보이는 환자는 음식물을 씹거나 삼키는데 어려움이 있거나, 발음이나 미각이상, 구강점막의 궤양과 구내감염, 치아우식증 등이 발생하기 쉽다. 소아 청소년의 경우에는 전신질환(백혈병 등)이나 기타 악성종양으로 항암치료나 두경부 방사선 치료를 진행할 경우에도 연령과 상관없이 구강건조가 나타날 수

있다. 연령대를 불문하고 타액분비량이 감소되면 구강건강이 급격히 나빠지고, 삶의 질적 저하가 나타난다.

최근 분자생물학적 분석기법의 발달로 이전에는 분석할 수 없었던 액체 내 미량 무기물에 대한 분석이 가능해진 것을 계기로 여러 분야의 연구에서 분석관련 기술의 활용도가 증가하고 있다. 타액을 이용한 진단 기술은 종래의 혈액을 분석하는 방법에 비하여 비침습적이고 간편하며 효율적인 장점이 있다. 구강질환의 진단(예, 구강암)뿐 아니라 전신질환을 예방하고 조기에 진단할 목적으로 타액사용의 타당성에 대한 다수의 연구가 보고되었다¹⁻³⁾.

이런 노력 중 최근 종양학 분야에서는 체내 유전자의 명령으로 만들어진 단백질체(proteum)를 대상으로 유전자의 기능, 단백질의 기능이상 및 구조변형유무 등을 규명하고 질병의 과정을 추적 분석하는 단백질체학(proteomics)이 각종 전신질환 연구에 활용되고 있다. 이외에도 타액을 이용한 우식활성도 검사, 타액단백질이나 호르몬, 항체, 미생물, 이온 등을 이용한 전신의 생리적, 병리적인 변화를 확인하는 데 사용되고 있다. 특히, 2011년에는 타액을 이용한 특정암(cancer)관련 생체표지자로 작용할 수 있는 Circulating nucleic acid(CNA) 또는

Corresponding author : Taesung Jeong

Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry Pusan National University, 49 Pusandaehak-ro, Yangsan, Gyeongnam, 626-870, Korea(Rep. of

Tel: +82-55-360-5181 / Fax: +82-55-360-5174 / E-mail: tsjeong@pusan.ac.kr

Received February 5, 2015 / Revised February 6, 2015 / Accepted February 6, 2015

※ This work was supported by a 2-year Research Grant of Pusan National University.

MicroRNA(miRNA)를 찾기 위한 연구결과, 암의 분화과정이나 사멸과정에서 핵산(nucleic acid)의 일부가 혈액 내를 순환하게 되어 진단의 표지자로 작용할 수 있음을 보여준 바 있다^{4,6)}.

이러한 추세에 부응하여 이 연구에서는 타액선 생리와 함께 타액선과 관련한 기초연구를 살펴보고, 임상활용을 위하여 의료현장에서 전신질환 및 구강질환의 조기발견 및 질병 예측지표로서 활용가능성을 알아보고자 기존의 진단법과 함께 타액진단과 관련한 최근의 연구동향을 정리하여 보고한다.

II. 본 론

1. 진단과 관련한 타액선 생리

(1) 원시 타액(primary saliva)의 생성과 분비

대타액선과 소타액선으로부터 분비된 타액은 일반적으로 치은열구액, 탈락된 구강상피세포, 비인두 분비물, 음식물 잔사 및 세균과 그 부산물이 소량 포함되어 있으며, 타액의 분비속도와 분비량은 주로 3대 타액선의 영향을 반영한다. 타액선 세포에 의한 원시타액 및 전해질 분비는 다음 두 가지 과정을 통해 일어난다. 초기에는 말단부로 알려진 선포세포(acinar cell)에서 혈장과 유사한 원시타액을 분비하고, 이후 타액도관을 통과하면서 이온의 흡수와 분비를 통해 최종적으로 타액 내 전해질의 조성이 변화된다. 원시타액의 분비과정을 보면, 먼저 선포세포는 능동수송기전을 활성화하여 세포내 Cl⁻이온농도를 증가시킨다. 세포내 Cl⁻이온농도가 높아지면 전기적 전위차가 발생하고 Na⁺이온이 선포세포 내로 이동하는 선택적 양이온 경로를 활성화함으로써 농도차를 해소한다. Na⁺, Cl⁻의 이동으로 주위 조직에 삼투압의 불균형이 생김에 따라 최종적으로 물의 이동

을 유발하여 혈장과 유사한 등장성의 원시타액을 생성하게 된다. 선포세포 내에서 분비여부를 결정하는 중요한 단계로서 세포외 체액과 인접한(기저부) 세포막의 'Cl⁻채널 활성화'가 매우 중요하다. 이 단계는 [Ca²⁺]유입에 의해 조절되는데 세포내 증가된 [Ca²⁺]농도는 높은 음전하에서 막전위 유지기능을 지닌 기저부 세포막부위에 K⁺채널을 활성화시켜 Cl⁻방출을 위한 동력을 유지한다(Fig. 1)⁵⁾. 이후 원시타액은 타액선 내강을 통과하는 동안 K⁺가 분비되면서 과다한 Na⁺, Cl⁻은 재흡수 되고, 이어지는 연속적인 과정을 통하여 기타 이온의 조성도 변화된다^{1,7,8)}.

(2) 타액 분비기전

타액 분비기전은 일반적인 체액의 분비과정과 유사하므로 각 단계별로 원리를 확인하고, 나아가 구강 내에서 나타나는 현상과 유기적으로 재조합하여 적용하는 과정이 필요하다. 타액분비 현상은 '자극에 대한 반응으로 거대분자, 전해질 및 체액의 단방향 이동'으로 정의할 수 있다. '자극'이란 타액선이 미각과 같은 외부 신호에 반응하는 신경기전과 함께 신경계와 타액선 분비계로 활동하는 선포세포 사이에서 각종 신호를 전달하는 소통시스템을 포함한다. 세포를 통과하는 거대분자, 전해질, 체액이 한 쪽 방향으로만 이동하는 현상을 설명하는 유일한 방법은 체내 일반 세포와 달리 선포세포는 양쪽 말단이 서로 다른 기능을 수행하는, 즉 극성(polarity)을 나타내게 된다.

■ 자극 및 타액분비의 신경조절

사람의 타액분비를 자극하는 주된 인자는 맛 이다⁹⁾. 맛의 구심성 입력신호는 안면(VII)신경과 설인(IX)신경을 통하여 연수 내부에 있는 고립핵에 전달된다. 저작과 기타 감각(후각, 시각,

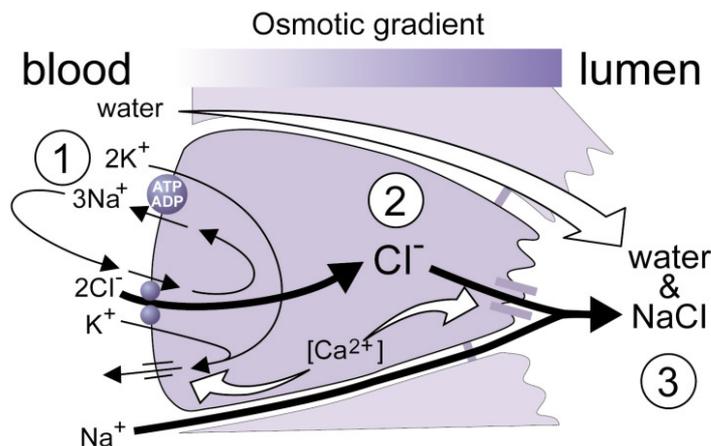


Fig. 1. Fluid secretion follows electrolyte secretion. The Na⁺/K⁺ ATPase makes direct use of ATP to pump Na⁺ out of the cell and create an inwardly directed Na⁺ gradient. This energizes the Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransport system (1) which in turn concentrates Cl⁻ above its electrochemical potential (2). Increased [Ca²⁺]_{intra} opens the Ca²⁺-dependent K⁺ and Cl⁻ channels and Cl⁻ crosses the apical membrane into the lumen of the acinus (2). Na⁺ follows Cl⁻ across the cell to maintain electroneutrality and the resultant osmotic gradient moves water (3).

생각 등)으로부터 전달되는 입력신호도 고립핵에서 통합된다. 설하선과 악하선을 지배하는 부교감신경의 원심성 경로(efferent pathway)는 악하신경절을 경유, 안면신경으로 전달되며, 이하선은 이신경절을 경유, 설인신경으로 전달된다. 이러한 경로들의 작용을 통하여 타액선포세포 표면의 아세틸콜린 유리로 타액의 분비를 조절한다. 거대분자 분비는 교감신경으로부터 노르아드레날린의 유리를 통해 조절된다. 교감 신경계 후신경절 경로(postganglionic pathways)는 경부신경절로부터 전달된다(Fig. 2)⁵⁾. 복잡한 타액 분비과정에서 교감신경과 부교감신경의 명확한 작용에 대한 구분은 다소 애매하다^{10,11)}.

■ 거대 분자의 분비기전

일반적으로 거대분자는 세포막을 통과하지 못한다. 따라서 단백질은 분비하는 세포는 세포내에서 단백질을 합성하여 분비하는 것이 유일한 방법이다. 분비용 단백질의 합성과정은 세포질 내에서 유전자 전사를 통해 핵으로부터 소포체로 유전정보를 나르는 mRNA의 생산으로 시작된다. 세포질 소포체에서 합성과정을 거쳐 만들어진 분비용 단백질은 golgi-condensing vacuole내에서 농축되고 분비소포 내에 저장되어 말단(도관)쪽으로 점차 이동한다. 최종적으로는 분비자극에 대한 반응으로, 분비소포가 말단부 세포막과 융합되면서 세포외부로 방출된다(Fig. 3)⁵⁾. 분비과정은 4단계(합성, 분리 및 포장, 저장과 유리)로

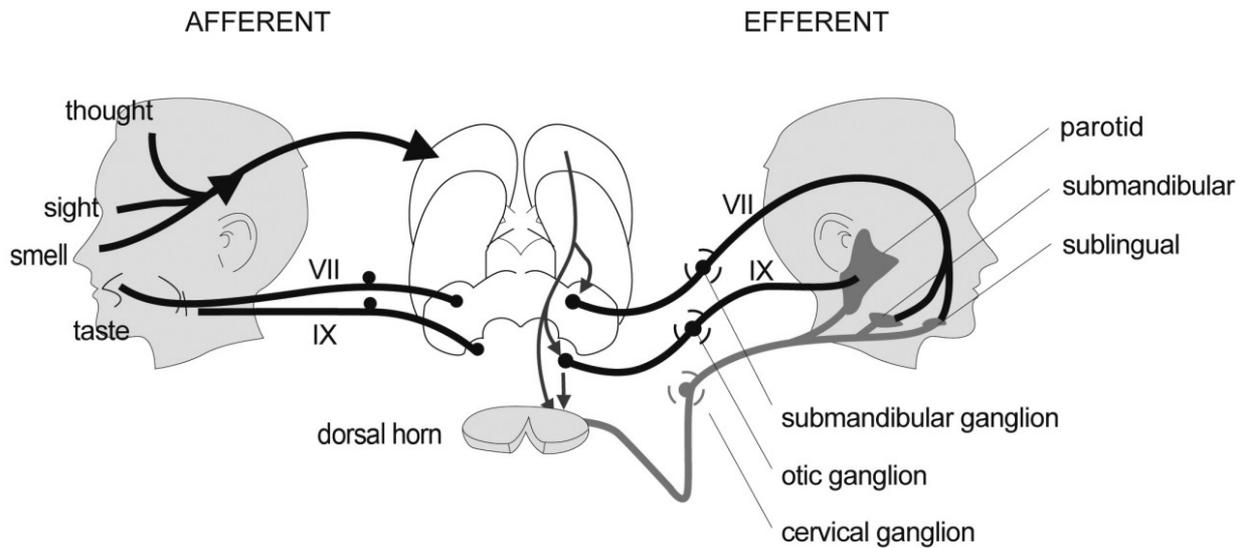


Fig. 2. Neural control of salivation. The first step in stimulus-secretion coupling is release of neurotransmitter. Afferent pathways: taste; facial (VII) and glossopharyngeal (IX) nerves to solitary nucleus in the medulla. Also input from higher centers in response to smell, etc. Efferent pathways: parasympathetic; sublingual and submandibular from facial nerve via submandibular ganglion. Parotid from glossopharyngeal via otic ganglion. Sympathetic post-ganglionic from cervical ganglion of sympathetic chain.

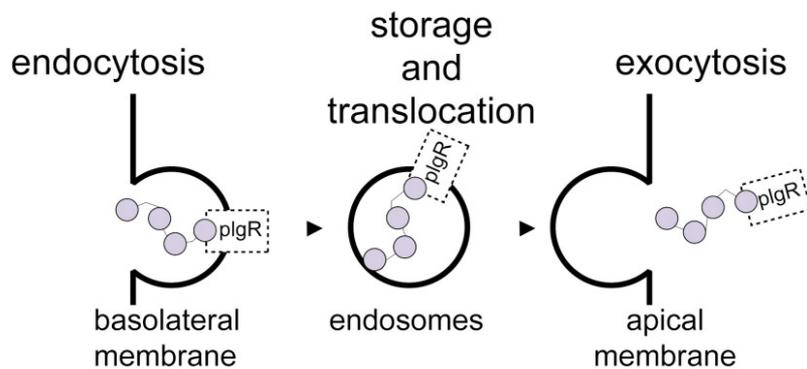


Fig. 3. Transcellular protein transport. Polymeric IgA and IgM are transported across salivary gland cells by the polymeric immunoglobulin receptor (plgR). The plgR binds its ligand at the basolateral surface and is internalized into endosomes. Here it is sorted into vesicles that transcytose it to the apical surface. At the apical surface the plgR is proteolytically cleaved and the large extracellular fragment is released together with the ligand.

구분할 수 있다. 각 단계는 목표 단백질에 대한 cAMP-dependent protein kinase A에 의한 인산화과정을 통해 조절된다.

■ 물의 통로(water channel)

물이 세포를 통과하는데 두 가지 경로가 존재한다. 세포간 결합부를 통과하거나 세포를 가로질러 말단부와 기저부 세포막을 통과하는 경로이다. 어떤 쪽이 더 주된 기전인지에 대하여 연구자들 간에 이견이 있으나 검증된 자료는 거의 없다¹²⁾. 물과 관련한 원형질막의 내재적 투과능은 매우 낮으므로 세포를 가로질러 물을 이동시키기 위하여 기저, 말단부 세포막에 각각 물의 통로가 있다. 타액선세포에서 물의 통로는 아쿠아포린(aquaporin)의 일종이다. 아쿠아포린은 세포막 단백질로 4개의 하부단위로 구성되어 있고, 각각은 6개의 물을 투과할 수 있는 구멍을 형성하는 세포막간 영역이 있다. 아쿠아포린은 두 가지 형태가 있는데 하나는 물만 운반하고 다른 하나는 글리세롤도 함께 통과시키나 두 가지 형태 모두 이온은 통과시키지 못한다¹³⁾.

■ 단방향(Unidirectional) 이동

정상적인 환경의 분비과정에서 물질의 이동은 한쪽 방향으로만 나타난다. 분비가 한 방향으로 나타나는 것은 분비세포와 도관세포가 타액과 세포의 체액사이에서 세포수준의 구조 및 기능적 극성(polarization)이 장벽역할을 하는 까닭이다(Fig. 4)⁵⁾. 타액 분비에 관여하는 각각의 세포는 그 기능에 부합하도록 단방향의 극성을 가진다. 선포세포와 도관세포는 단단한 세포간 결합을 통해 연결되어있으므로 타액선이 도관측 말단 세포막과 기저측 세포막 간에 기능적인 구조화가 나타난다. 이러한 두 세포막의 서로 다른 성질은 분비기능에 필요한 세포기능의 극성화를 위하여 필수적이다.

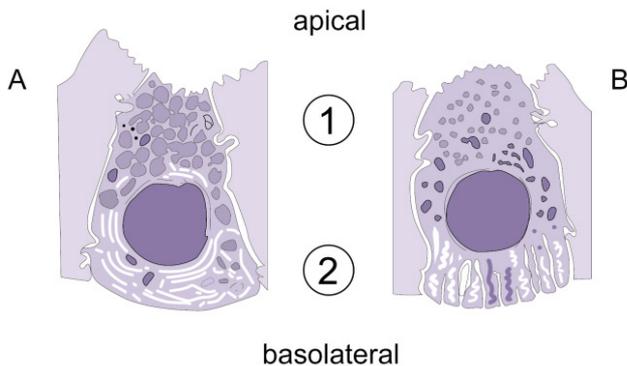


Fig. 4. Histological polarity. Acinar and striated ducts are obviously polarized. Acinar cells (A) have a high density of secretory vesicles at the apical pole (1) and striated duct cells (B) have basal infoldings and a high density of mitochondria (2).

2. 타액의 특징과 기능

전타액(whole saliva)은 각각의 타액선에서 분비되는 여러 가지 특징적인 단백질 등을 함유하고 유동성을 가지며 구성성분이 계속적으로 변하는 구강 내 혼합 분비물이다. 기계적 자극이나 미각자극 환경에서는 이하선으로부터 중탄산염이 풍부한 묽은 타액이 분비된다. 주요 단백질은 아밀라제 20%, 인단백질 7%, 프롤린부유단백질 60%이다. 인단백질과 프롤린부유단백질은 치아표면에서 단백질 막을 구성하는데 중요한 역할을 하며 타액에 칼슘이 풍부하게 하는 역할을 한다. 따라서 이하선에서 분비된 타액은 세척, 산의 중화와 치아표면의 피막형성에 중요한 역할을 한다. 잠을 자거나 휴식기 동안에는 주로 약하산과 설하산이 활성화된다. 다양한 소타액선과 함께 타액 내 점액인 MUC5B, MUC7을 분비한다¹⁴⁾.

MUC5B는 겔을 형성하는 큰 분자로, 주요기능은 각종 화학적, 물리적, 미생물에 의한 손상으로부터 구강 내 경조직과 연조직을 보호하는 것이다. 또한, 점액층의 중추로서 구강상피의 표면을 덮어 유해물질의 치아침투를 막는 동시에 대합치간 마찰로 생기는 손상(치아마모)을 감소시킨다. 반면 MUC7은 저분자구조로 구성된 점액으로 다양한 세균과 결합능이 있어 구강 내 세균을 구강에서 제거하는데 기여한다. 더욱이 HIV와 같은 바이러스도 주위로 피막을 형성하여 불활성화시킴으로써 인체를 보호한다. 반면, 치아표면에서 피막의 구성성분인 MUC7은 *Streptococcus mutans*와 같은 구강세균이 치아표면에서 집락을 형성하는 것을 촉진할 수 있다. 만일 타액내에 점액이 없다면 구강점막과 치아표면이 감염, 염증 및 마모에 매우 취약해질 것이다¹⁵⁾.

타액의 복잡성은 많은 다양한 기능을 부여한다. 주요한 타액의 기능은 구강조직의 건강을 유지하는 것이며 대부분을 차지하는 것은 보호기능이다. 완충능 또한 중요한 기능으로 간주된다. 완충능은 타액분비율과 밀접한 관련이 있으며 분비율이 높아지면 중탄산염이온의 농도 증가로 타액의 완충능이 비례해서 증가된다. 자극성 타액 내에서는 탄산/중탄산염 체계(carbonic acid/bicarbonate system)가 주된 작용기전으로 생각되고 있다.



기타 구강 내 타액의 여러가지 기능이 Table 1에 정리되어 있다.

3. 타액을 이용한 진단법

약 10여년 전 부터 최근까지 타액을 이용한 구강 및 전신질환에 대한 진단법을 찾고자 많은 연구자들이 노력하고 있다. 최근 검사장비 및 분석기법의 급속한 발달로 기존의 진단검사시 사용되는 검체인 혈액에 비하여 타액은 감염에 대한 위험이 적고, 비침습적이며, 비용-효과면에서 유리하므로 건강과 질병을 관리하고 진단하는 검체로서 매우 전망이 밝다.

Table 1. Functions of saliva

Fluid/ Lubricant	Coats mucosa and helps to protect against mechanical thermal and chemical irritation. Assists smooth air flow, speech and swallowing.
Ion reservoir	Solution supersaturated with respect to tooth mineral facilitates remineralization of the teeth.
Buffer	Helps to neutralize plaque pH after eating, thus reducing time for demineralization.
Cleansing	Clears food and aids swallowing.
Antimicrobial actions	Specific (ex. IgA) and non-specific (ex. lysozyme, lactoferrin and myeloperoxidase) antimicrobial mechanisms help to control the oral microflora.
Agglutination	Agglutinins in saliva aggregate bacteria resulting in accelerated clearance of bacterial cells. Examples are mucins and parotid saliva glycoproteins.
Pellicle formation	Thin (1-10 μ m) protective diffusion barrier formed on enamel from salivary proteins.
Digestion	The enzyme α -amylase is the most abundant salivary enzyme; it splits starchy food into maltose, maltotriose and dextrans.
Taste	Saliva acts as a solvent thus allowing interaction of foodstuff with taste buds to facilitate taste.
Excretion	As the oral cavity is technically outside the body, substances that are secreted in saliva are excreted. This is a very inefficient excretory pathway as reabsorption may occur further down the intestinal tract.
Water balance	Under conditions of dehydration, salivary flow is reduced, dryness of the mouth and information from osmoreceptors are translated into decreased urine production and increased drinking.

(1) 전신질환

■ 유전질환

낭섬유증(Cystic Fibrosis)은 전반적인 외분비 이상이 나타나는 전염성 질환으로 어린이와 청소년에서 자주 볼 수 있다. 북아메리카 백인에서 치사율이 가장 높은 상염색체-열성질환으로 2500명 중 1명의 비율로 증상이 발현되나 25-30명 중 1명의 빈도로 증상이 나타나지 않는 잠복성향으로 알려져 있다. 7번 염색체의 유전자와 세포막 투과조절용 단백질에 결함이 나타남으로써 상피세포에서 전해질 수송장애 및 상피와 분비선에서 점도가 높은 점액이 분비되는 것이 특징이다. 진단은 대부분 임상증상과 증후 및 땀에서 증가된 염소농도를 통해 알 수 있다. 대부분의 환자에서 타액내 칼슘레벨이 증가하고 악하선의 단백질 농도가 상승하며 칼슘-단백질 결합이 나타나 타액의 탁도가 높아진다. 소타액선 역시 영향을 받기 때문에 타액내 Na^+ 농도가 올라가고 분비율의 감소가 나타난다. 대부분의 검사법은 예전부터 시행해오던 것으로 생화학적 검사법의 발달로 현재는 타액을 검체로 사용하는 경우는 많지 않다. DNA검사를 통한 잠복성향의 환자를 찾아내는 것이 더 중요하게 간주된다¹⁶⁾.

만성 소화 장애증(Coeliac Disease)은 소장의 선천성질환으로 글루텐(단백복합체)의 흡수에 장애가 나타난다. 혈청과 타액내 IgA-antigliadin항체가 증가되며 수포성 피부질환이 나타난다. 그러나 타액내 IgA-antigliadin항체의 측정은 낮은 민감도로 인해 널리 사용되지는 못하고 있다¹⁷⁾.

21-Hydroxylase 결핍증은 스테로이드 생성에 장애로 부신증식이 나타나는 선천성질환이다. 혈장 및 타액내 17-hydroxypregesteron(OHP)의 레벨을 측정 진단할 수 있다.

■ 자가면역 질환- 쇼그렌증후군

쇼그렌증후군은 원인불명의 자가면역질환으로 외분비계 이상이 나타난다. 여성에서 호발하고 눈물과 타액분비 감소로 인해

각결막염과 타액분비감소증이 나타난다. 진단적 근거는 명확하지 않으나 타액선 실질 내에 림프구 침윤을 볼 수 있다. 휴지기 타액분비율이 낮고, 자극시에도 비정상적으로 낮은 분비율을 보인다. 타액화학 분석에서 Na^+ , Cl^- 가 증가된 양상을 볼 수 있다. 동시에 IgA, IgG, 락토페린, 알부민 및 인의 농도가 감소되어 있다. 그러나 발병초기에 타액이나 혈청성분으로 쇼그렌증후군을 진단하는 것은 쉽지 않다. 체액내 구성성분의 기준에 대한 가이드라인을 정하기가 어렵기 때문이다¹⁸⁾.

■ 암-종양성질환

혈장이나 체액에는 구강암이나 그 외 암을 진단하는 데 도움이 되는 종양특이적 DNA marker가 있다. 구강암 환자의 62.5%에서 p53 gene 위치에 DNA 변이가 관찰된다. 또한 두경부 암 환자의 경우에는 타액 내 mitochondrial DNA의 비율이 증가한다. Human papilloma virus 연관 두경부 암 환자의 경우에는 타액 내 HPV DNA가 발견되며, HIV DNA나 HHV-8 DNA가 타액 내에서 발견되는 경우에도 구강암이나 그 외 다른 부위의 암 발생과 관련이 깊은 것으로 밝혀졌다. 타액 내 단백질을 이용해도 종양을 발견 할 수 있다. Cancer antigen인 CA15-3이나 tumor marker protein인 c-erbB-2, CA-125, tumor suppressor protein antibody인 p53 등이 타액 내에서 증가하게 되면 구강 악성 종양이나 다른 부위에 발생한 악성 종양을 의심해 볼 수 있다^{19,20)}. 구강암 분야에서는 타액 내 전사체와 구강 내 세균총을 분석한 연구에서 구강편평상피세포암에서 긍정적인 결과가 나타났다²¹⁾.

■ 감염성질환

위궤양을 관리하기 위하여 타액 내 *Helicobacter pylori*세균의 면역학관련 연구기법이 개발되었는데 *H. pylori*균의 타액내 항체농도가 증가되면 감염을 의심할 수 있다²²⁾.

(2) 바이러스 질환

HIV, Hepatitis, Epstein-Barr, Human Herpes Virus(HHV) 및 cytomegalovirus 등의 바이러스감염 진단용 생체표지자가 개발되었다. Viral DNA와 RNA, 항체, 항원 등을 찾아냄으로써 바이러스 감염을 진단할 수 있다. DNA와 RNA를 이용하여 바이러스 감염을 확진하는 것은 아직 연구가 더 필요한 상황이나, 항체와 같은 단백질을 이용한 분석은 이미 널리 사용되고 있다. Viral DNA를 찾는 방법으로 cytomegalovirus, HHV type 6, HHV type 7, HHV type 8 등을 진단할 수 있으며, proviral DNA를 찾아내 HIV type1 등을 진단할 수 있다. Viral RNA로 hepatitis G virus, HIV-1를 진단할 수 있다. 바이러스성 항체를 측정하는 방법으로 다양한 바이러스 진단이 가능한데, hepatitis A, B, C, HIV-1, measles, mumps, rubella 등이 여기에 해당된다. 바이러스성 항원을 검사하는 방법으로 hepatitis B virus를 찾아낼 수 있다²³⁻²⁵⁾.

(3) 약물 모니터링

다른 체액(혈청, 오줌 및 땀 등)과 마찬가지로 타액은 약물의 전신적 레벨을 반영하고 있다. 인체 내로 투여된 약물이 타액 내로 배출되기 위한 조건으로 혈청 내에 존재하는 약물분자가 타액선을 통과해서 구강 내로 분비되어야 한다. 이 과정에는 약물의 농도차이에 따른 수동확산이 주요 기전으로 추정된다. 타액 내 약물농도를 측정함으로써 환자의 치료약복용에 대한 협조도(예. 정신과약물 복용여부)를 확인할 수 있고, 항암제를 투여할 경우에도 타액을 통한 일부 약물의 모니터링방법은 신빙성이 있는 것으로 나타났다. 특히, 알콜농도에서는 혈청과 타액 내 농도가 매우 밀접하게 연관되어 있음이 보고되었다. 음주 후 약 20분이 경과시 타액 내 에탄올 농도는 혈액 내 에탄올 농도의 반영지수로 충분히 사용이 가능하다. 이외에 금지약물, 약물 남용의 확인이나 법의학적인 목적을 포함하여 타액을 이용한 약물모니터링 대상 약제가 Table 2에 있다²⁶⁻²⁸⁾.

4. 구강질환 및 기타감염질환

타액 내 *Streptococcus Mutans* 및 *Lactobacilli* 세균의 수는 우식활성과 연관되어 있고, *Porphyromonas gingivalis*의 출현은 치주질환의 감염과 관련이 있다²⁹⁻³²⁾.

구강 내 산화스트레스와 치아우식의 관련성을 보고한 연구에 따르면 산화스트레스는 치아우식 및 염증성 구강질환의 시작과 발달에 중요한 역할을 한다. 치아우식의 경우 타액은 항산화제를 포함한 다양한 생화학적 복합체로 구성되고, 자유라디칼을 통해 산화스트레스에 저항하는 첫 번째 방어선 역할을 한다. 항산화제는 산화반응을 일으키는 산화스트레스를 차단하며, 사람의 체액 및 조직에 존재한다. 내부 항산화 시스템이 손상되었거나 제대로 작용하지 않을 때 산화적 손상이 나타난다.

치아우식증과 산화스트레스와의 연관성이 존재한다는 연구는 많이 보고되었다³³⁻³⁵⁾. 비자극성 타액의 총단백질 수준, 총항산화능 수준(TAC), 항산화제인 superoxide dismutase(SOD),

Table 2. Drug Monitoring in Saliva

Therapeutic Drugs	Antipyrene
	Caffeine
	Carbamazepine
	Cisplatin
	Cyclosporin
	Diazepam
	Digoxin
	Ethosuximide
	Irinotecan
	Lithium
	Methadone
	Oxprenolol
	Paracetamol
	Phenytoin
	Primidone
	Procainamide
	Quinine
	Sulfanylamide
Theophylline	
Tolbutamide	
Drug Abuse/ Recreational Drugs	Amphetamines
	Barbiturates
	Benzodiazepines
	Cocaine
	Ethanol
	Marijuana
	Nicotine
	Opioids
Phencyclidine	

uric acid(UA), glutathione(GSH)를 측정하여 치아우식의 위험성에 대해 판단할 수 있다. 이들을 측정하기 위해 비자극성 타액을 이용하기에 간단하고 편리하다. 특히 TAC수치는 시판 중인 진단용 kit로 쉽게 측정이 가능하다. TAC 측정원리는 2,2'-Azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulphonate)(ABTS)의 산화를 억제하기 위한 수계 및 지질 항산화제의 능력을 기반으로 하는 반응이다. 타액과 kit를 혼합한 뒤 spectrophotometer(405 nm)를 이용하여 확인이 가능하다.

치주질환과 심장질환이 타액 내 C-reactive protein의 레벨과 상관성이 있음이 나타났고, 신장질환자에서 타액 내 creatinin이 진단목적으로 사용되고 있으며, 타액 내 다양한 분석인자를 통하여 신장투석의 효율성을 효과적으로 모니터링 할 수 있다. 타액 내 진균의 레벨을 측정하여 구강칸디다증을 확인할 수 있다^{4,32)}.

타액 내 steroid, estradiol 및 progesteron등 호르몬의 농도는 난소의 기능, 스트레스정도 및 Cushing's Syndrome의 진행정도를 관찰, 평가하는데 이용되고 있다. 예로써, 정신적인 스트레스가 있는 상태에서는 타액내 단백질체와 전사체의 변화가 나타난다. 심리적 스트레스가 지속될 경우, 타액내 amylase

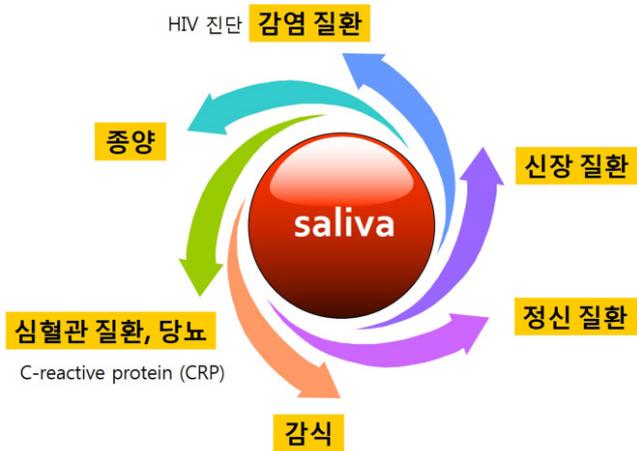


Fig. 5. Schematic diagram of salivary diagnostics and other application.

의 분비가 많아지고 mRNA레벨의 증가와 IgA레벨 감소가 나타난다. 지속적인 연구를 통하여 다양한 stress-marker와 함께 스트레스에 대한 감수성도 알 수 있다^{2,36-40}. 이러한 질병과 타액내 매개변수의 연관성에 대한 여러 연구는 향후 새로운 진단검사법의 개발을 위한 기초가 될 수 있을 뿐 아니라 자체로도 임상에서 침습적이지 않으면서 경제적이며 간단한 검사로 다수의 환자를 대상으로 선별적인 검사가 가능하다.

이외에 타액의 전신질환 및 기타 활용도는 Fig. 5에 모식도로 정리되어 있다.

III. 결 론

타액이 진단검사목적으로 혈청의 대안으로 등장하고 있다. 전타액은 구강 내 물질 뿐 아니라 혈청으로부터 유래된 생물학적 표지자를 함유하고 있는 것으로 알려지고 있으며 전신적 질환을 진단하는데 유용함이 밝혀졌다. 타액은 검체를 얻는데 비침습적일 뿐 아니라 간단한 훈련으로도 기술을 익힐 수 있으므로 환자가 가정에서 스스로 선별검사(screening test)를 할 수 있다. 타액 분석은 대중을 대상으로 선별적 접근을 함에 있어서도 비용-효과면에서 유리하므로 혈액채취가 어렵거나 협조가 불가능한 환자에서 좋은 대안이 될 수 있다⁴¹.

여러 연구들을 검토한 결과, 부분적으로 타액의 진단적 유용성이 상당히 높은 것으로 확인되었다. 간염과 HIV와 같은 바이러스 감염증에 대한 면역반응의 관찰로 감염자, 보균자, 면역환자를 찾아낼 수 있고 치료약의 레벨, 약물사용의 검출과 내분비 장애도 일부 유용한 정보제공이 가능하다. 그러나 일부 표지자는 혈청에 비하여 타액에서는 신뢰성이 떨어지는 것으로 나타났다. 이러한 한계에도 불구하고 진단적 목적의 타액에 대한 연구와 사용은 급격히 증가하고 있다. 몇 가지 진단검사법(예, HIV)은 이미 상업적으로 시판되어 환자, 연구자 및 임상에서

널리 사용되고 있다. 타액검사법은 많은 잠재적 장점으로 인해 침습적이고 비경제적일 뿐 아니라 소모적이면서 복잡한 방법을 대체할 수단으로 상당한 가능성이 있다. 타액 검사법이 기존의 진단검사를 대체하기 위해서는 향후 더 많은 연구를 통하여 특정 대상질환의 진단기준에 맞는 표지자의 민감도와 특이도 및 재현성을 향상시키는 노력이 필요하다.

요약하면, 진단검체로서 타액의 용도는 점차 증가할 것이 확실시되므로 향후 치과의사는 구강질환 외의 전신질환의 진단과정과 관찰과정에서 더 많은 역할을 하게 될 것이다. 또한, 타액 내 생체지표를 확인하고 측정하는 기술의 발달은 인터넷기술과의 융합을 통하여 쉽게 특정질환을 진단하는데 사용될 수 있어 궁극적으로 인간의 수명 연장과 삶의 질 향상에 크게 기여할 수 있다. 더불어 소아·청소년에서도 타액을 검체로 사용하여 치아우식이나 치주질환 등을 조기에 진단 할 수 있다면, 정상적인 성장발달과 함께 전신이상이나 국소적 질환 등을 조기에 발견하고 부작용을 완화시킴으로써 건강한 성인으로 성장하는 데 큰 도움이 될 것이다.

감사의 글

논문원고를 준비함에 있어 소중한 자료를 제공해 주신 국립 암센터 혈액암 연구과 황상현 박사님, 문헌 수집과 정리 검토과정에 도움을 준 송은주, 노태환 두 대학원생께 감사합니다.

References

1. Slavkin HC : Toward molecularly based diagnostics for the oral cavity. *J Am Dent Assoc*, 129:1138-1143, 1998.
2. Tabak LA : Arevolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ*, 65:1335-1339, 2001.
3. Gupta S : Salivary Diagnostics-an Insight-Saliva as a diagnostic tool LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
4. Kaufman E, Lamster IB : The diagnostic applications of Saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13:197-212, 2002.
5. Edgar M, Dawes C, O' Mullane D : Saliva and Oral Health-An essential overview for the health professional. 3rd ed. BDJ books, 2004.
6. Schwarzenbach H, Hoon Dave SB, Pantel K : Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature Reviews Cancer*, 11:426-437, 2011.
7. Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T : Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol*, 67:445-469, 2005.

8. Wong David T : Salivary Diagnostics. pp. 14-15 Wiley-Blackwell 2008.
9. Hector MP, Linden RWA : Reflexes of salivary secretion. In Garret JR, Ekström J, Anderson LC(Eds) Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion, pp 196-217. Basel:Karger, 1999.
10. Turner RJ, Sugiya H : Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis*, 8:3-11, 2002.
11. Fujita-Yoshigaki J : Divergence and convergence in regulated exocytosis: the characteristics of cAMP-dependent enzyme secretion of parotid salivary acinar cells. *Cell Signal*, 10:371-375, 1998.
12. Loo DD, Wright EM, Zeuthen T : Water pumps. *J Physiol*, 542(Pt 1):53-60, 2002.
13. Agre P, King P, Landon S, *et al.* : Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol*, 542(Pt 1): 3-16, 2002.
14. Nieuw Amerongen AV, Bolscher JGM, Veerman ECI : Salivary mucins-protective functions in relation to their diversity. *Glycobiology*, 5:733-740, 1995.
15. Tabak LA : In defense of the oral cavity—structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol*, 57:547-564, 1995.
16. Dinwiddie R : Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration*, 67:3-8, 2000.
17. Patinen P, Bjorksten F, Malmstrom M, *et al.* : Salivary and serum IgA antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis. *Eur J Oral Sci*, 103:280-284, 1995.
18. Daniels TE, Fox PC : Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 18:571-589, 1992.
19. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh C : Health benefits of saliva—a review. *J Dent*, 33:223-233, 2005.
20. Rosén L, Rydberg A, Sjöström I, Stecksén-Blicks C : Saliva profiles in children using heart failure medication: a pilot study, *Eur Arch Paediatr Dent*, 11: 262, 2010.
21. Li Y, St John MA, Zhou X, *et al.* : Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection, *Clin Cancer Res*, 10:8442-50, 2004.
22. Tiwari SK, Khan AA, Ahmed KS, *et al.* : Rapid diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients using salivary secretion: a non-invasive approach. *Singapore Med J*, 46:224-228, 2005.
23. van der Eijk AA, Niesters HG, Gotz HM, *et al.* : Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. *J Clin Virol*, 29:92-4, 2004.
24. Ikuta K, Satoh Y, Hoshikawa Y, Sairenji T : Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes Infect*, 2:115-120, 2000.
25. Spicher VM, Bouvier P, Schlegel-Haueter SE, *et al.* : Epidemiology of herpes simplex virus in children by detection of specific antibodies in saliva. *Pediatr Infect Dis J*, 20:265-72, 2001.
26. El-Guebaly N, Davidson WJ, Sures HA, Griffin W : The monitoring of saliva drug levels: psychiatric applications. *Can J Psychiatry*, 26:43-48, 1981.
27. Takahashi T, Fujiwara Y, Sumiyoshi H, *et al.* : Salivary drug monitoring of irinotecan and its active metabolite in cancer patients. *Cancer chemother Pharmacol*, 40:449-452, 1997.
28. McColl KEL, Whiting B, Moore MR, Goldberg A : Correlation of Ethanol concentrations of blood and saliva. *Clin Sci*, 56:283-286, 1979.
29. Larmas M : Saliva and dental caries: diagnostic tests for normal dental practice. *Int Dent J*, 42:199-208, 1992.
30. Kim JG, Kim YS, Baik BJ, Yang YM : Relationship between salivary caries related tests and dental caries experience in Korean dental college students. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 32:67-74, 2005.
31. Chang HS, Cho WS, Choi BJ, *et al.* : Biochemical characteristics of saliva to be linked to the multiple caries in children. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 25: 691-703, 1998.
32. Kaufman E, Lamster IB : Analysis of saliva for periodontal diagnosis—a review. *J Clin Periodontol*, 27: 453-65, 2000.
33. Battino M, Ferreira MS, Gallardo I, *et al.* : The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*, 29:189-194, 2002.
34. Tulunoglu O, Demirtas S, Tulunoglu I : Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. *Int J Paediatr Dent*, 16: 186-191, 2006.
35. Kumar D, Pandey RK, Agrawal D, Agrawal D : An estimation and evaluation of total antioxidant capacity of saliva in children with severe early childhood caries. *Int J Paediatr Dent*, 21:456-464, 2011.
36. Christodoulides N, Floriano PN, Acosta SA, *et al.* : Toward the development of a lab-on-a-chip dual-function leukocyte and C-reactive protein analysis

- method for the assessment of inflammation and cardiac risk. *Clin Chem*, 51:2391-5, 2005.
37. Lloyd JE, Broughton A, Selby C : Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem*, 33(Pt 5):428-431, 1996.
 38. Walt DR, Blicharz TM, Hayman RB, *et al.* : Microsensor arrays for saliva diagnostics. *Ann N Y Acad Sci*, 1098:389-400, 2007.
 39. Streckfus CF, Bigler LR : Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis*, 8:69-76, 2002.
 40. Bosch JA : The use of saliva markers in psychobiology: mechanisms and methods. *Monogr Oral Sci*, 24: 99-108, 2014.
 41. Bailey B, Klein J, Koren G : Noninvasive methods for drug measurement in pediatrics. *Pediatr Clin North Am*, 44:15-26, 1997.

국문초록

임상에서 타액의 진단적 응용을 위한 고찰

김지연 · 정태성

부산대학교 치의학전문대학원 소아치과학교실, 중개치의학연구소 및 부산대학교 치과병원 치의학연구소

진단기법의 급속한 발전으로 인해 타액은 의학과 치의학 분야에서 가장 중요한 진단 샘플로서의 가능성이 있다. 타액은 혈장과 비교할 때 다음과 같은 장점을 갖는다. 단순하고 비 침습적이며 큰 집단의 검사 시 경제적으로 이용할 수 있다. 샘플 채취 시 감염의 위험이 극히 적고, 임상적으로 샘플 채취가 어려운 어린이나 장애인, 불안한 환자에서 유용하게 사용될 수 있다. 이 종설은 타액의 진단적 이용 가능성에 대하여 고찰하고 최근의 연구에 대한 요약을 제공하고자 한다.

주요어: 타액, 진단액, 구강질환, 전신질환