

## 구강 위생과 위의 암성 병변과의 상관관계

차재황<sup>1,4</sup>, 이동원<sup>2,4</sup>, 김신영<sup>3</sup>, 김지현<sup>1,4</sup>, 문익상<sup>2,4</sup>, 정다현<sup>1,4</sup>, 박재준<sup>1,4</sup>, 윤영훈<sup>1,4</sup>, 박효진<sup>1,4</sup>  
연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 치과대학 치주과학교실<sup>2</sup>, 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>, 강남세브란스병원<sup>4</sup>

### Association between Oral Health and Gastric Neoplastic Lesions

Jae Hwang Cha<sup>1,4</sup>, Dong-Won Lee<sup>2,4</sup>, Sinyoung Kim<sup>3</sup>, Jie-Hyun Kim<sup>1,4</sup>, Ik-Sang Moon<sup>2,4</sup>, Da Hyun Jung<sup>1,4</sup>, Jae Jun Park<sup>1,4</sup>, Young Hoon Youn<sup>1,4</sup>, Hyojin Park<sup>1,4</sup>

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Department of Periodontology, Yonsei University College of Dentistry<sup>2</sup>, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>3</sup>, Gangnam Severance Hospital<sup>4</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Although several studies have suggested that tooth loss is associated with the risk of gastric cancer, the association between oral health and gastric cancer remains a controversial issue. Thus, we investigated whether oral health is associated with the risk of gastric neoplastic lesions.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated 391 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopic examination between March 2010 and February 2013. The tooth number and the age-related periodontal bone loss score (ArB score) were investigated as parameters of oral health. Gastric neoplastic lesions included adenomas and cancer detected on biopsy examination.

**Results:** We identified 10 patients (2.6%) with neoplastic lesions. Older age, a higher body mass index, and the presence of *Helicobacter pylori* infection were significantly associated with neoplastic lesions. However, there was no significant correlation about Kimura-Takemoto classification, ArB score, and tooth number. Multivariate analyses showed that age was significantly associated with neoplastic lesions.

**Conclusions:** Our findings demonstrate that oral health (assessed using parameters such as tooth number and ArB score) may not be significantly associated with gastric neoplastic lesions. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:56-60**)

**Key Words:** Bone loss; *Helicobacter pylori*; Oral health; Stomach neoplasms

## 서 론

위암은 세계적으로 사망률이 가장 높은 암종의 하나이다. 최근 위암은 감소 추세이기는 하나 아직까지 한국인의 전체 암 발생률과 암 사망률에서 높은 빈도를 차지하고 있다. 위암의 발생은 개개인의 유전적인 소인뿐만 아니라 *Helicobacter pylori* 감염과 식습관 등을 포함한 환경적인 요인이 매우 크게 작용하는 것으로 알려져 있기 때문에,<sup>1</sup> 이런 원인 인자를 알아내는 것은 위암의 발생과 사망률을 줄이는 데 중요할 수 있다.

*H. pylori*는 미세 호기성 그람 음성 막대 균으로 1983년 처음 위점막에서 분리, 배양된 이후 만성위염, 소화성궤양, 위 변연부 B세포 림프종, 그리고 위암을 일으키는 주요 원인 중 하나로 여겨진다.<sup>2-4</sup> 치석은 *H. pylori*를 보유할 수 있다고 오랫동안

추측됐고, 그로 인해 위점막 재감염의 원인이 될 수 있다.<sup>5-8</sup> 게다가, 몇몇 연구에서는 구강 내 *H. pylori*의 존재는 위-식도 감염과 관련이 있으며 *H. pylori*의 첫 번째 위 이외의 저장소로 제안되고 있다.<sup>9</sup> 그러므로 구강 내에서 *H. pylori* 존재를 제거하지 못한 경우 위장관 재감염을 일으킬 수 있고, 몇몇 연구들에서 보고한 것과 같이 구강 *H. pylori* 양성인 환자는 음성인 환자에 비해 위의 *H. pylori* 재균의 성공률이 낮을 수 있다.<sup>6,10,11</sup>

또한, 구강 내 박테리아의 존재는 치아우식증 발병 위험이 더 높다고 알려져 있는데,<sup>6,12,13</sup> 일부 연구에서는 치주낭에 *H. pylori*가 존재하는 것이 치주 감염의 주요 원인 중 하나일 수 있다고 보고하였다.<sup>9,14,15</sup> 또한 여러 연구들에서는 부적절한 구강 위생 습관과 구강 내 *H. pylori*의 존재가 치아우식증에 존재한다는 것을 증명하였다.<sup>14,16-18</sup>

이런 의미에서 구강 위생과 위암의 위험도에 대한 연관성을 생각해 볼 수 있고, 실제 몇몇 전향적 역학 연구에서 구강 위생을 의미하는 치아의 손실과 위선암 발생 위험의 연관성에 대해 보고하였다.<sup>19-22</sup> 하지만 많은 연구들에서 치아 손실은 위암의

Received: July 27, 2017 Revised: October 19, 2017 Accepted: November 9, 2017

Corresponding author: Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3505, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: otilia94@yuhs.ac

This study was supported by a faculty research grant of Yonsei University College of Medicine (3-2011-0274) and research fund from Handok.

관련이 있다는 보고를 하였지만<sup>19-24</sup> 유의한 연관성을 입증하지 못한 연구들도 있는 상태로,<sup>25-27</sup> 아직까지 구강 위생과 위암의 발생에 대해서는 논란의 여지가 있는 상태이다. 위암의 발생률과 사망률이 높은 우리나라의 경우에 구강 건강과 위암의 관련성을 조사하는 것은 중요하다고 볼 수 있겠다. 이러한 점에서 본 연구는 구강 건강이 위의 종양성 병변과 관련성이 있는지에 대해 조사했다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 강남세브란스 병원에 내원한 성인 남녀를 대상으로 시행되었다. 2010년 3월부터 2013년 2월까지 본원에서 건강검진 받은 환자 중 *H. pylori* 감염 상태 여부 확인이 가능하고 연령 관련 골 수준 점수(age-related periodontal bone loss score, ArB score) 평가가 가능한 총 391명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 이 연구는 연세대학교 강남세브란스병원 기관윤리위원회의 승인을 받았다(IRB no. 3-2011-0274).

### 2. 방법

환자의 성별, 나이, body mass index (BMI), tooth number는 치과 의사에 의한 문진으로 확인하거나 의무 기록을 참조하였다. 경험이 많은 4명의 내시경 전문의들이 상부위장관 내시경검사를 통하여 전정부와 체부에서 조직을 얻어 신속요소분해 효소검사를 시행하거나, 전정부, 체부 각각에서 두 번씩 얻은 조직을 modified Giemsa 염색을 통해 *H. pylori* 유무를 관찰하였다. 이 검사들 중 어느 한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다. 위의 종양성 병변은 선종과 암으로 규정하였으며 위내시경에서 관찰된 병변에서 점자 생검을 하였고, 이 조직 절편은 경험 많은 소화기 병리 의사가 판정하였다.

### 3. Age-related periodontal bone loss score (ArB score)

치주 질환의 정도를 평가하기 위해 환자의 치조골 레벨 (tooth bone level)과 나이를 사용하여 ArB score를 구하였으며 다음과 같은 공식으로 계산되었다.

$$\text{ArB score} = \frac{\sum(100 - \text{Tooth bone level})}{\text{No. of teeth} \times \text{Age}}$$

환자의 나이에 남은 치아의 개수와 100-bone level의 함으로 이루어지며 bone level이 높을수록 즉, 치아에 치조골이 많이 접촉되어 있을수록 작아진다. ArB score는 낮을수록 연령에 비해 치조골 레벨이 높다는 것을 뜻하며 결국, ArB score의 점

수가 높을수록 구강 위생 상태가 좋지 않음을 의미한다.<sup>28</sup>

### 4. 통계분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 범주형 변수의 비교에는 카이제곱 검정을 사용하였으며 연속변수의 비교에는 정규분포 여부에 따라 t검정 또는 비모수 검정을 이용하였다. 통계 유의수준은 *P*값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

## 결 과

전체 환자 391명 중 남성은 232명으로 59.3%의 비율을 보였으며 그들의 평균 나이 56.40±8.26세였다. 내시경 결과에서 표재성 위염은 223명(57.0%), 위축성 위염은 81명(20.7%)이었으며 위축성 위염과 장상피화생이 동반된 경우는 77명(19.7%)이었다. 종양성 병변인 선종은 7명(1.8%), 조기위암은 3명(0.8%)에서 보고되었다. 환자군의 평균 치아의 개수는 25.73±5.06개였고, 그들의 평균 ArB score는 0.456±0.127점이었다 (Table 1).

#### 1. *H. pylori* 감염 유무에 따른 차이

총 391명의 환자 중 *H. pylori* 감염이 확인된 군에서 남자는 133명(69.3%)이고 음성인 군에서는 99명(49.7%)이었으며 이는 통계적 의미가 있었다(*P*<0.001, Table 2).

#### 2. 양성 병변에 따른 차이

전체 환자 중 10명의 환자에서 선종과 조기위암이 진단되었다. 이 양성 병변과 그렇지 않은 군을 비교해 보았을 때 고령

**Table 1.** The Baseline Characteristics of Total Patients (n=391)

Characteristic	Value
Male	232 (59.3)
Age (yr)	56.40±8.26
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.29±3.26
Endoscopic finding	
CSG	223 (57.0)
CSAG	81 (20.7)
CSAG with IM	77 (19.7)
Adenoma	7 (1.8)
EGC	3 (0.8)
Tooth number	25.73±5.06
ArB score	0.456±0.127

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. BMI, body mass index; CSG, chronic superficial gastritis; CSAG, chronic superficial atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; EGC, early gastric cancer; ArB, age-related periodontal bone loss.

**Table 2.** Association between the Presence of *Helicobacter pylori* and Clinicopathologic Characteristics of the Subjects

Characteristic	<i>H. pylori</i> (+) (n=192)	<i>H. pylori</i> (-) (n=199)	P value <sup>a</sup>
Male	133 (69.3)	99 (49.7)	< 0.001
Age (yr)	55.7±8.4	57.0±8.1	0.120
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4±3.4	24.2±3.1	0.593
Endoscopic finding			0.048
Non-neoplasm	184 (95.8)	197 (99.0)	
Neoplastic	8 (4.2)	2 (1.0)	
Tooth number	25.9±5.1	25.5±5.0	0.413
ArB score	0.455±0.132	0.456±0.123	0.964

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. BMI, body mass index; ArB, age-related periodontal bone loss.  
<sup>a</sup>Mann-Whitney U tests and chi-square or Fisher's exact test for continuous and non-continuous variables, respectively.

**Table 3.** Association between the Neoplastic Lesion and Clinicopathologic Characteristics of the Subjects

Characteristic	Non-neoplastic (n=381)	Neoplastic (adenoma, cancer) (n=10)	P value <sup>a</sup>
Male	224 (58.8)	8 (80.0)	0.211
Age (yr)	56.2±8.2	63.5±6.2	0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2±3.3	26.4±2.7	0.020
<i>Helicobacter pylori</i> status	184 (48.3)	8 (80.0)	0.048
Kimura-Takemoto classification			1.000
C	78	5	
O	41	2	
Tooth number	25.8±4.9	21.5±9.3	0.052
ArB score	0.457±0.128	0.410±0.053	0.364

Values are presented as number (%), mean±standard deviation, or number only. BMI, body mass index; ArB, age-related periodontal bone loss.  
<sup>a</sup>Mann-Whitney U tests and chi-square or Fisher's exact test for continuous and non-continuous variables, respectively.

(56.2±8.2세 vs. 63.5±6.2세, P=0.005), 높은 BMI (24.2±3.3 vs. 26.4±2.7 kg/m<sup>2</sup>, P=0.020), *H. pylori* 감염(48.3% vs. 80.0%, P=0.048)이 암성 병변에서 관련이 있는 것으로 나타났다. 위축성 위염에 대한 Kimura-Takemoto classification, 치아 개수(25.8±4.9 vs. 21.5±9.3, P=0.052) 및 ArB score (0.457± 0.128 vs. 0.410±0.053, P=0.364)는 관련성이 없었다(Table 3). 암성 병변과 관련 있는 요인에 대한 다변량 분석을 시행해 보았을 때 나이가 유의한 인자로 나타났다(odds ratio, 1.113; 95% confidence interval, 1.020~1.215; P=0.020) (Table 4).

**Table 4.** Multivariable Analyses for the Risk of Neoplastic Lesion

Factor	OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Age	1.113 (1.020~1.215)	0.020
Body mass index	1.216 (0.996~1.484)	0.068
<i>Helicobacter pylori</i> infection		0.054
Yes	Reference	
No	0.205 (0.041~1.021)	
Tooth number	0.928 (0.850~1.013)	0.095

OR, odds ratio; CI, confidence interval.  
<sup>a</sup>Binary logistic regression test.

## 고찰

본 연구 결과에 의하면 치아수 및 치조골 손실과 같은 구강 건강은 위암과 관련이 적은 것으로 나타났다. 몸 바깥과 위장관 사이에 관문 역할을 하는 구강은 음식물의 섭취와 소화 기능을 하는 것으로 알려져 있다. 구강 위생은 위장관 미생물과 영양 상태에 영향을 줄 가능성이 있고 이는 만성적인 질환의 발생과 관련이 있을 수 있다. 좋지 않은 구강 건강 또는 위생 상태와 여러 암의 관련성에 대한 연구들이 발표되었다. 몇 가지 역학 조사에 따르면 좋지 않은 구강 위생은 구강암,<sup>29</sup> 식도암,<sup>21,30,31</sup> 췌장암,<sup>32,33</sup> 신장암,<sup>27</sup> 폐암<sup>27</sup>과 같은 암뿐만 아니라 당뇨<sup>34</sup>나 심혈관 질환<sup>35-37</sup>과 같은 만성질환과도 관련이 있는 것으로 알려졌고, 암 발생 과정에 있어 염증과 감염은 중요한 역할을 한다는 것과 연관된 결과라 할 수 있다.<sup>38,39</sup>

구강 건강과 암 사이의 연관성을 설명하기 위해 제안된 몇 가지 이론들이 있다. 치아 손실은 치주염과 같은 만성 박테리아 감염의 일반적인 결과이다.<sup>40</sup> 이는 만성적인 감염과 염증을 일으킬 수 있으며, 만성염증은 암과 같은 질병에 걸릴 가능성이 높아진다.<sup>41-43</sup> 치주 질환과 구강 위생에 문제가 있는 사람들은 질산염 환원 박테리아의 존재로 인해 구강 내 박테리아 수치가 현저히 상승하고 구강 내 발암 원인 물질인 니트로사민 수치가 현저히 높다.<sup>21,44,45</sup> 치주질환과 암의 관련성 외에도 칫솔질과 두정부 암과의 관련성, 치면 세균막과 암 사망률의 관련성을 조사하여 적절한 구강관리가 암으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있다고 보고하였다.<sup>46,47</sup> 이처럼 지금까지 구강 건강과 암 발생의 관련성에 관련된 많은 연구들이 진행되었으나 구강 건강과 암 발생에 대한 정확한 관련성은 확인되지 않았다.

본 연구에서 구강 건강을 나타내는 치아 손실과 ArB score는 위점막의 암성 병변과 관련성이 없었다. 연관성이 보고된 연구에서 제안된 구강 건강의 지표는 본 연구에서와 다르게 자가 평가된 치아 상실 개수나 칫솔질의 횟수를 기준으로 하였다.<sup>19,20</sup> 본 연구에서는 환자의 주관적인 평가와 기억의 편향성

을 극복하기 위해 객관적인 지표를 제시하려고 하였으나 무엇보다 후향적 연구로 구강 위생에 대한 다양하고 정확한 인식들에 대한 분석이 이루어지지 못한 점에서 제한이 많다. 그리고 경험 많은 4명의 내시경 전문의에 의해 위내시경이 시행되었으나 내시경 소견에 대한 관찰자 간 차이(inter-observer variation)가 있을 수 있다. 또한, 본 연구 결과는 단일 지역의 단일 기관 연구이며 후향적 연구로 지역사회, 건강 검진을 받은 환자군의 특성이 반영되었을 수도 있다. 이와 같은 단점을 해소하기 위해 다기관 또는 전향적인 연구가 필요할 수 있다.

결론적으로 구강 내 위생 상태와 위점막의 암성 병변과의 연관성이 없었다. 하지만 본 연구는 여러 제한점이 많은 후향적 연구 결과로 추후 이에 대한 전향적 연구가 필요할 수 있다. 구강 건강과 위암 발생에 관한 국내 연구가 활발하지 않은 현 시점에 이에 대한 연관성을 분석해보았다는 점에서 본 연구는 의미가 있다고 하겠다.

## REFERENCES

- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
- Correa P. *Helicobacter pylori* as a pathogen and carcinogen. *J Physiol Pharmacol* 1997;48 Suppl 4:19-24.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
- Peek RM Jr, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208:233-248.
- Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol* 2013;19:6645-6650.
- Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:317-324.
- Navabi N, Aramon M, Mirzazadeh A. Does the presence of the *Helicobacter pylori* in the dental plaque associate with its gastric infection? A meta-analysis and systematic review. *Dent Res J (Isfahan)* 2011;8:178-182.
- Liu Y, Yue H, Li A, et al. An epidemiologic study on the correlation between oral *Helicobacter pylori* and gastric *H. pylori*. *Curr Microbiol* 2009;58:449-453.
- Adler I, Muiño A, Aguas S, et al. *Helicobacter pylori* and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:9922-9935.
- Zaric S, Bojic B, Jankovic Lj, et al. Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication. *J Dent Res* 2009;88:946-950.
- Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, Ueno I, Akamatsu T. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000;5:30-37.
- Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, Behr A, Hiller KA, Lehn N, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci* 2008;116:297-304.
- Liu P, Yue J, Han S, et al. A cross-sectional survey of dental caries, oral hygiene, and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Asia Pac J Public Health* 2013;25(4 Suppl):49S-56S.
- Nisha KJ, Nandakumar K, Shenoy KT, Janam P. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test. *J Investig Clin Dent* 2016;7:37-45.
- Satheeshkumar PS, Mohan MP. Oral *Helicobacter pylori* infection and the risk of oral cancer. *Oral Oncol* 2013;49:e20-e21.
- Chaudhry S, Khan AA, Butt AK, Idrees M, Izhar M, Iqbal HA. *Helicobacter pylori* in dental plaque; is it related to brushing frequency, plaque load and oral health status? *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:589-592.
- Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18:19-24.
- Salazar CR, Francois F, Li Y, et al. Association between oral health and gastric precancerous lesions. *Carcinogenesis* 2012;33:399-403.
- Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. *Cancer* 1990;65:2344-2348.
- Watabe K, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study. *Oncol Rep* 1998;5:1191-1194.
- Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control* 2001;12:847-854.
- Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:681-687.
- Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-474.
- Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:477-482.
- Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1222-1227.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol* 2003;13:312-316.

27. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:550-558.
28. Hardt CR, Gröndahl K, Lekholm U, Wennström JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:488-494.
29. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* 2005;(179):1-66.
30. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Aghcheli K, et al. Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit. *Br J Cancer* 2012;107:888-894.
31. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3062-3068.
32. Stolzenberg-Solomon RZ, Dodd KW, Blaser MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Tooth loss, pancreatic cancer, and *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2003;78:176-181.
33. Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:171-175.
34. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010;21:496-502.
35. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010;89: 879-902.
36. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Stroke* 2003;34:2120-2125.
37. Watt RG, Tsakos G, de Oliveira C, Hamer M. Tooth loss and cardiovascular disease mortality risk--results from the Scottish health survey. *PLoS One* 2012;7:e30797.
38. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol* 2007;19:209-216.
39. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
40. Shimazaki Y, Soh I, Koga T, Miyazaki H, Takehara T. Risk factors for tooth loss in the institutionalised elderly; a six-year cohort study. *Community Dent Health* 2003;20:123-127.
41. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol* 2012;2:98.
42. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:217-226, 229; discussion 230-232.
43. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.
44. Salaspuro MP. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:183-208.
45. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001;37:153-158.
46. Söder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Söder PÖ. The association of dental plaque with cancer mortality in Sweden. A longitudinal study. *BMJ Open* 2012;2:e001083.
47. Zeng XT, Leng WD, Zhang C, Liu J, Cao SY, Huang W. Meta-analysis on the association between toothbrushing and head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:446-451.