

코로나바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 구강 양치액의 효과: 주제 범위 문헌고찰

이주영^{1#}, 김효정^{1#}, 정희인^{1,2}, 김백일^{1,2}

¹연세대학교 치과대학 예방치과학교실, BK21 창의치의학융합 교육연구단

²연세대학교 치과대학병원 의료기기사용적합성센터

#표기된 두 저자는 공동의 제1저자로서 본 연구에 동일하게 기여하였습니다.

ORCID ID

Joo-Young Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-0135-3305>

Hyo-Jung Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-7946-4865>

Hoi-In Jung,  <https://orcid.org/0000-0002-1978-6926>

Baek-II Kim,  <https://orcid.org/0000-0001-8234-2327>

ABSTRACT

A scoping review on the effectiveness of mouth rinse against SARS-CoV-2

Joo-Young Lee^{1#}, Hyo-Jung Kim^{1#}, Hoi-In Jung^{1,2}, Baek-II Kim^{1,2}

¹Department of Preventive Dentistry & Public Oral Health, BK21 FOUR Project, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Republic of Korea.

²Innovation Research and Support Center for Dental Science, Yonsei University Dental Hospital, Seoul, Republic of Korea.

#These authors equally contributed to this work as first author

Although studies reporting the efficacy of mouth rinse against SARS-CoV-2 have been continuously published, it is challenging to select literature through qualitative meta-synthesis or quality assessment of the study. Therefore, this study aims to systematically review the efficacy of mouth rinse against SARS-CoV-2 using the scoping review method and to provide the latest information.

Literature search on electronic databases (PubMed, Scopus, and Cochrane Trials) was conducted. After establishing literature inclusion and exclusion criteria, two independent researchers were selected literatures. Of the 15 articles were included in this scoping review, 11 were in vitro studies, and four were in vivo studies.

The ingredients tested in these studies were povidone-iodine, chlorhexidine, hydrogen peroxide, essential oils, and quaternary ammonium compounds, and they showed various efficacy against SARS-CoV-2.

Despite the relatively limited evidence from the included studies, the use of mouth rinse has the potential to reduce the viral load of SARS-CoV-2. In particular, povidone-iodine is expected to be the most effective against SARS-CoV-2, given the evidence so far.

Key words : COVID-19, mouth rinse, povidone-iodine, SARS-CoV-2, virus

Corresponding Author

Baek-II Kim, D.D.S., Ph.D., Professor

Department of Preventive Dentistry & Public Oral Health, BK21 FOUR Project, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Republic of Korea, Innovation Research and Support Center for Dental Science, Yonsei University Dental Hospital, Seoul, Republic of Korea.

E-mail address : drkbi@yuhs.ac

I. 서론

새로운 유형의 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의한 호흡기 감염질환인 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)은 2019년 말 중국 우한에서 처음 확인된 이후 전 세계로 확산되면서 많은 사망자가 발생한 상황을 만들었다. 세계보건기구(WHO)에 따르면 현재까지 전세계적인 SARS-CoV-2의 확진자 수는 4억 1,000만 건 이상이며 사망자는 580만명으로 보고되고 있다(2022년 2월 기준)¹⁾. COVID-19는 코로나바이러스 계열에 속하는데, COVID-19보다는 전염성이 낮은 SARS-CoV 및 MERS-CoV 바이러스도 코로나 바이러스 계열이다. COVID-19의 사람간 전파는 감염된 사람과의 긴밀한 접촉, 기침, 재채기, 공기 중 입자에 대한 노출로 발생한다고 알려져 있다²⁾. 이에 WHO는 SARS-CoV-2를 감염된 비말 또는 에어로졸에 노출되거나 매개체에 접촉했을 때 개인 간에 전염이 발생하는 공기 매개 질병으로 분류하였다³⁾. 따라서 각국에서는 COVID-19의 예방 조치로 사회적 거리두기, 마스크 착용, 손 씻기 등을 독려하고 있으며 이러한 보호조치의 성공률은 굉장히 높은 편이다⁴⁾.

비말 감염 예방을 위한 마스크 착용은 대중들에게는 적절한 조치일 수 있으나 치과 치료를 위해 마스크를 착용할 수 없는 환경에서는 치과 전문가에 대한 감염 위험성이 매우 높아 우려스러운 상황이다. SARS-CoV-2는 구강조직에서 높은 번식률을 보이며, 특히 구강 내 타액이 높은 전염성을 가진 코로나 바이러스 전파를 위한 잠재적 저장소 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 실제로 SARS-CoV-2는 COVID-19 환자의 타액에서 다량으로 검출된다⁶⁾. 에어로졸 발생이 필연적인 치과 환경에서 전염성 질환의 바이러스 전파 감소를 위해 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention), 호주치과의사협회(Australian Dental Association) 등에서는 엄격한 감염관리수행, 환자 선별, 적절한 개인보호장비 착용과 같

은 권장 사항 외에 진료 전 구강양치액 사용을 권고하고 있다^{7,8)}.

구강 양치액은 구강내 미생물 수와 에어로졸 내 집락 형성 단위(CFU)를 줄이기 위해 널리 사용되는 방법이다. 일반적으로 진료 전 사용되는 구강 양치액의 종류로는 클로르헥시딘(Chlorhexidine; CHX), 에센셜 오일 기반의 Listerine, 4급 암모늄 화합물인 CPC (cetylpyridinium chloride), 포비돈 요오드(povidone-iodine; PVP-I), 과산화수소(Hydrogen peroxide; HP) 등이 있다⁹⁾. 치과에서 진료 전 이러한 구강양치액을 사용하는 것은 매우 일상적이며 구강내 박테리아 수 감소에도 효과적인 것으로 보고된다^{10,11)}. 하지만 바이러스, 특히 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과에 대해서는 여전히 연구가 진행되고 있는 상황이므로 구강 양치액이 효과가 있는지에 대해서 명확히 알려진 바가 없다. 현재까지 발표된 지침으로는 CDC에서 CHX, Essential Oil, PVP-I, CPC를⁷⁾, WHO는 1% HP, 0.2% PVP-I를 권장하고 있으나²⁾, 그 효능에 대한 근거는 불충분한 실정이다.

COVID-19 대유행이 시작된 이후로 SARS-CoV-2에 대한 구강 양치액 효능을 보고한 연구들이 지속적으로 발표되고 있다. 그러나 최근 발생한 질병에 대한 연구이기 때문에 광범위한 양적 합성이나 연구의 질 평가를 통한 문헌 선정에 어려움이 있다. 이에 본 연구에서는 특정 영역에 대한 근거의 특성 및 범위, 주요 개념을 매핑하여 향후 연구 방향을 안내해주는 방법인 주제범위 문헌고찰(scoping review) 방법을 이용하여 일차 연구의 결과를 정리하여 근거를 제시하고자 하였다. 따라서 본 주제범위 문헌고찰의 목적은 SARS-CoV-2에 대한 구강 양치액 효능을 체계적으로 고찰하고 최신의 정보를 제공하는 것이다.

II. 연구 방법

본 주제범위 문헌고찰 연구는 PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews)¹³⁾와 Joanna Briggs Institute (JBI) Framework¹⁴⁾에 따라 수행되었다. JBI Framework는 총 5단계로 연구질문 도출(Identifying the research question), 관련연구 확인(Identifying relevant studies), 연구선택(Study selection), 데이터 기록(Presenting the data), 결과 대조(Collating the results) 순으로 이루어져 있다.

본 연구의 연구 질문은 “코로나바이러스(SARS-CoV-2)에 구강 양치액이 효과가 있는가?”이다.

1. 문헌검색

연구 질문을 해결하기 위한 문헌 검색은 온라인 데이터베이스(PubMed, Scopus, and Cochrane Trials)를 이용하였다. 논문의 언어는 영문으로 제한하였으며 검색시기는 2021년 8월까지로 설정하였다. 문헌 검색을 위해 도서관 사서로부터 검색식을 제공받았으며 2명의 독립된 연구자(LJY, KHJ)가 최종적으로 검색 전략을 설정하였다. 연구에 사용된 검색어는 다음과 같다; (((("Mouthwashes"[Mesh]) OR "Oral Sprays"[Mesh]) OR (Mouthrinse OR Mouthwash OR Oral rinse OR Oral spray OR Gargle)) OR ("Mouthwashes"[Mesh]) OR "Oral Sprays"[Mesh])) AND ((Chlorhexidine OR Povidone iodine OR Cetylpyridinium chloride OR Essential oils OR Hydrogen peroxide OR Quaternary ammonium compound) OR (((("Chlorhexidine"[Mesh]) OR "Povidone-Iodine"[Mesh]) OR "Cetylpyridinium"[Mesh]) OR "Oils, Volatile"[Mesh]) OR ("Hydrogen

Peroxide"[Mesh]) OR "Quaternary Ammonium Compounds"[Mesh])))) AND ((Virus OR Viral OR Coronavirus OR SARS-CoV-2 virus OR SARS-CoV virus OR 2019-nCoV OR COVID-19 OR MERS-CoV) OR ("Viruses"[Mesh] OR "Virology"[Mesh] OR "Coronavirus"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Mesh] OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh])). 검색된 모든 문헌을 스크리닝하기 위해 reference manager software인 EndNote X9를 이용하여 중복된 문헌은 제거하였다.

2. 문헌선정

문헌 포함 및 배제기준을 설정한 후 2명의 독립된 연구자(LJY, KHJ)가 문헌의 제목과 초록 등을 토대로 문헌을 선정하였다. 포함 기준은 코로나바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 구강 양치액의 효과를 평가한 모든 in vitro 및 in vivo 연구였다. 제외 기준은 먼저 SARS-CoV-2가 포함되지 않고 MERS, HSV, Candida albicans 등에 관한 연구였다. 또한 구강이 아닌 손이나 코에 적용하는 소독제만을 포함하는 연구도 배제하였다. 이외에 Case report, Review, letter, Short communication에 해당하는 연구역시 모두 배제하였다.

3. 자료 추출

문헌 선정 기준에 따라 2명의 검토자가 선정한 문헌은 일치하여 제3의 검토자에게 최종 결정을 의뢰하지 않아도 되었다. 선정된 문헌에서 연구 질문과 관련된 자료를 추출하기 위해 정형화된 스프레드시트를 이용하였다. 자료 기입에 포함된 정보는 저자, 연구수행연도, 수행지역, 연구 목적, 연구 디자인, 주요 결과, SARS-CoV-2 strain의 종류, 구강양치액의 종류 및 농도, 처치시간, 재정지원

여부, Conflict of Interest (COI) 등이었다. 2명의 연구자 (LJY, KHJ)는 독립적으로 최종 선정된 논문의 전문을 검토하고 스프레드시트에 자료를 기입한 후 연구질문과 목적에 일치하는지 회의를 통해 결정하였다.

III. 결과

1. 최종문헌선정

Figure 1은 문헌 선정 전략에 따라 수행된 최종 문헌 선정 과정을 나타낸 것이다. 총 364편의 문헌이 온라인 데이터베이스를 통해서 검색되었다. 이 중 중복된 문헌 및 단순 시험(trials) 계획을 제외한 249편의 문헌에 대한 제목 및 초록이 두명의 검토자에 의해서 확인되었다. 이 중 주제와 관련이 없거나, 제외기준에 포함되는 논문 234편

이 제외되었다. 최종적으로 총 15의 문헌이 본 주제범위 문헌고찰 연구에 포함되었다.

2. 문헌특성

본 검토에 포함된 연구의 특성은 Table 1과 Table 2와 같다. 본 검토의 범위는 구강양치액에 국한하였으므로, 구강양치액이 아닌 비인두 스프레이 제제를 포함하여 함께 평가한 연구의 경우 해당 결과는 제외하여 검토하였다. 포함된 15개의 논문 중 11개는 in vitro 연구이며 그 특성은 Table 1과 같다. 11개의 in vitro 연구에서 평가한 구강양치액 제제 중 7편이 시판되는 구강양치액을 평가하였다. 이 중 5편의 연구가 제약회사의 재정 지원을 받아 연구가 진행되었다.

Table 2에서는 4편의 in vivo연구의 특성을 확인할 수 있다. 2편의 연구는 시판양치액을 평가하였으며, 나머지

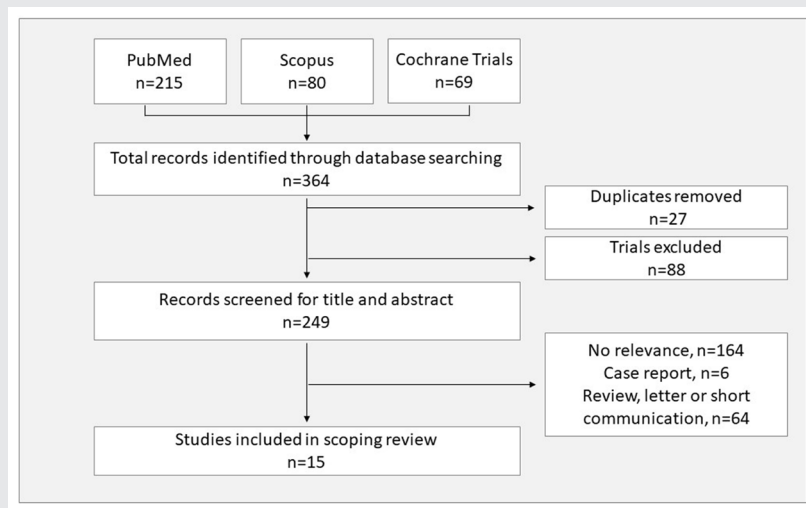


Figure 1. Flowchart of strategy for literature search and selection.

Table 1. Study characteristics of included in vitro studies in the scoping review.

	Authors (year)	SARS-CoV-2 strain	Intervention	Testing time	Main findings	Funding [†]
1	Bidra AS et al. (2020)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 strain	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I 0.5, 1, 1.5% • 70% ethanol (Positive control) • Water (Negative control) 	<ul style="list-style-type: none"> • 15s • 30s 	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I at all tested concentrations completely inactivated SARS-CoV-2 within 15 seconds of contact. 	Yes
2	Bidra AS et al. (2020)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 strain	<ul style="list-style-type: none"> • H2O2 3%, 1.5% • PVP-I 0.5, 1.25, 1.5% • 70% ethanol (Positive control) • Water (Negative control) 	<ul style="list-style-type: none"> • 15s • 30s 	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I at all concentrations completely inactivated SARS-CoV-2 after the 15-second and 30-second contact times. • H2O2 at tested concentrations of 1.5% and 3.0% demonstrated minimal viricidal activity after 15 seconds and 30 seconds of contact time. 	Yes
3	Hassandarvish P et al. (2020)	SARS-CoV-2 (hCoV-19/Singapore/2/2020)	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I 1% (BETADINE gargle and mouth wash) 	<ul style="list-style-type: none"> • 15s • 30s • 60s 	<ul style="list-style-type: none"> • Under both clean and dirty conditions, the undiluted product produced a $>5 \log_{10}$ reduction in viral titres at 15, 30 and 60 seconds. • At a twofold dilution (0.5% PVP-I), the test product showed $>4 \log_{10}$ kill and $>5 \log_{10}$ kill at 30 and 60 seconds, respectively under clean and dirty conditions. 	Yes
4	Anderson DE et al. (2020)	SARS-COV-2/MY/UM/6-3	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I 10% (BETADINE antiseptic solution) • PVP-I 1.0% (BETADINE Gargle and mouth wash) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30s 	<ul style="list-style-type: none"> • All test products achieved $\geq 99.99\%$ virucidal activity against SARS-CoV-2 within 30 s of contact. 	Yes
5	Jain A et al. (2021)	SARS-CoV-2, isolated from an Indian patient .	<ul style="list-style-type: none"> • CHX 0.12, 0.2% • PVP-I 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • 30s • 60s 	<ul style="list-style-type: none"> • CHX in 0.2% concentration inactivated more than 99.9% of SARS CoV 2 virus within 30 s of contact., which was considered better efficacy than PVP-I after 30 and 60 s of contact time. 	No

	Authors (year)	SARS-CoV-2 strain	Intervention	Testing time	Main findings	Funding [†]
6	Koch-Heier J et al. (2021)	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; Isolate "FI-100")	<ul style="list-style-type: none"> • 0.05% CPC +1.5% H2O2 (mouth rinse ViruProX[®]) • 0.1% CHX+0.05% CPC+0.005% F, without ethanol (mouth rinse BacterX[®] pro) • CPC 0.05% • CHX 0.1% • CPC 0.05%+CHX 0.1% • H2O2 1.5% 	• 30s	<ul style="list-style-type: none"> • The test mouthrinses successfully inactivated infectious SARS-CoV-2 particles within 30s. • Combination of CPC and CHX as well as CPC alone produced a significant reduction of infectious viral particles • H2O2 and CHX alone had no virucidal effect against SARS-CoV-2 	No
7	Davies K et al. (2021)	SARS-CoV-2 England 2 strain	<ul style="list-style-type: none"> • CHX 0.2% (formulation contains ethanol, Chlorhexidine Gluconate Antiseptic Mouthwash) • CHX 0.2% (alcohol-free formulation, Corsodyl) • 1.4% dipotassium oxalate (alcohol-free formulation, Listerine Advanced Defence Sensitive) • Eucalyptol, thymol, menthol, sodium fluoride, zinc fluoride (Listerine Total Care) • HClO 0.01-0.02% (OraWise+) • H2O2 1.5% (Peroxyl) • PVP-I 0.58% (Povident) 	• 60s	<ul style="list-style-type: none"> • Commercially available mouthwashes containing 0.01-0.02% HClO or 0.58% PVP-I, and non-specialist mouthwashes produced ≥ 4.1 to ≥ 5.5 log₁₀ reduction in SARS-CoV-2 titre. • Test products containing 1.5% H2O2 or 0.2% CHX were ineffective against SARS-CoV-2. 	No
8	Pelletier JS et al. (2021)	SARS-CoV-2, USA-WA1/2020 strain	<ul style="list-style-type: none"> • PVP-I oral rinse 0.5, 0.75, 1.5% • Ethanol 70% 	• 60s	<ul style="list-style-type: none"> • All concentrations of oral rinse antiseptics showed completely inactivated the SARS-CoV-2. 	Yes

ORIGINAL ARTICLE

Authors (year)	SARS-CoV-2 strain	Intervention	Testing time	Main findings	Funding [†]
9 Komine A et al. (2021)	SARS-CoV-2 (JPN/TY/WK-521 strain)	<ul style="list-style-type: none"> • 0.05% CPC mouthrinse (GUM[®] WELL PLUS Dental rinse, alcoholic type and GUM[®] WELL PLUS Dental rinse, non-alcoholic type) • 0.06% CHX+ 0.05% CPC mouthwash (GUM[®] PAROEX) • 0.12% CHX+ 0.05% CPC mouthwash (GUM[®] PAROEX) • 0.075% CPC mouthwash (GUM[®] Oral Rinse) • 0.12 % CHX mouthwash (GUM[®] PAROEX) • 0.20% Delmopinol mouthwash (GUM[®] PerioShield) • 0.04% CPC mouthwash (GUM[®] MOUTHWASH HERB 2020) 	• 20s-3min (by the manufacturer's instructions)	<ul style="list-style-type: none"> • All the CPC containing-products inactivated SARS-CoV-2 with a reduction of 3.3 to >4.4 Log₁₀ PFU/mL regardless of dosage form. • The mouthwash containing 0.20% delmopinol hydrochloride inactivated SARS-CoV-2 with a >5.4 Log₁₀ PFU/mL reduction. • The mouthwash containing only 0.12% CHX did not show a sufficient inactivation effect against SARS-CoV-2. 	Yes
10 Mu [®] oz-Basagoiti J et al. (2021)	The SARS-CoV-2 B.1.1.7 sequence	<ul style="list-style-type: none"> • 0.05% CPC (Vitis Encias) • 0.05% CPC+0.12% CHX (Perio Aid Intensive Care) • 0.07 CPC (Vitis CPC Protect) 	• 2min	<ul style="list-style-type: none"> • CPC-containing mouth rinses decreased more than a thousand times the infectivity of SARS-CoV-2, 	Yes
11 Steinhauer K et al. (2021)	N/D	<ul style="list-style-type: none"> • CHX 0.1% (Chlorhexamed fluid) • CHX 0.2% (Chlorhexamed forte alkoholfrei) • Octenidine dihydrochloride (OCT) 0.1% (Octenisept) 	• 15s-10min	<ul style="list-style-type: none"> • Two formulations based on CHX were found to have only limited efficacy against SARS-CoV-2. • the OCT-based formulation was found to be effective within a contact time of only 15 s against SARS-CoV-2. 	Yes

[†]Funding from external pharmaceutical company. ND, not disclosed.

HP, Hydrogen peroxide; CPC, Cetylpyridinium chloride; Zn, Zinc lactate; CHX, Chlorhexidine gluconate; PVP-I, polyvinylpyrrolidone iodine (Povidone-iodine).

Table 2. Study characteristics of included in vivo studies in the scoping review.

	Authors (year)	Intervention	Testing time	Main findings	Funding †
1	Gottsauner MJ et al. (2020)	HP 1%	30s	The hydrogen peroxide mouthrinse does not decrease the intraoral viral load in SARS-CoV-2-positive subjects.	No
2	Eduardo FP et al. (2021)	Distilled water (Placebo) 0.075% CPC+ 0.28% Zn (Colgate Total 12 [®]) HP 1.5% (Peroxy [®]) CHX 0.12% (PerioGard [®]) 1.5% HP (Peroxy [®]) + 0.12% CHX (PerioGard [®])	30s or 1min (by the manufacturer's instructions)	CPC + Zinc and CHX reduced the SARS-CoV-2 viral load in saliva up to 60 mins after rinsing, while HP reduced up to 30 mins after rinsing.	Yes
3	Huang YH, Huang JT. (2021)	CHX 0.12%	30s (twice a day for 4 days)	SARS-CoV-2 was eliminated from the oropharynx in 62.1% of patients	N/D
4	Seneviratne CJ et al. (2021)	PVP-I (Betadine Gargle and Mouthwash, diluted with 5 ml of water) CHX (Pearly White Chlor-Rinse). CPC 0.075%(Colgate Plax mouthwash) Sterile water (control group)	30s	The effect of decreasing salivary SARS-CoV-2 level with CPC and PI mouth-rinsing was observed to be sustained at 6 h time point.	No

†Funding from external pharmaceutical company. ND, not disclosed.

HP, Hydrogen peroxide; CPC, Cetylpyridinium chloride; Zn, Zinc lactate; CHX, Chlorhexidine gluconate; PVP-I, polyvinylpyrrolidone iodine (Povidone-iodine).

2편은 실험실에서 제조한 항균 용액을 사용하였다. 이 중 제약회사의 지원을 받아 수행된 연구는 1편뿐이었다.

본 검토에 포함된 주요 결과는 구강양치액에 주로 사용되는 항균제를 기반으로 하여 다음의 하위 항목으로 분류하였다.

포비돈 요오드(Povidone-Iodine)

SARS-CoV-2에 대한 포비돈 요오드의 효능에 대해 보고한 연구는 총 8개였으며, in vitro 실험이 7개¹⁵⁻²¹⁾, in vivo 실험이 1개²²⁾ 포함되었다. 이 중 3개의 문헌^{18,19,22)}에서는 시중에서 판매하는 제품을 평가했으며 나머지 문헌^{15-17,20,21)}에서는 실험실에서 제조한 포비돈 요오드의 효

능을 평가하였다. In vitro 실험에서 평가한 포비돈 요오드의 농도는 0.01~3% 범위였으며 접촉시간은 30~60초 범위였다. 모든 농도 및 접촉시간에서 포비돈 요오드의 SARS-CoV-2에 대한 효과는 유효한 결과를 나타냈다.

포비돈 요오드의 효능을 평가한 in vivo 연구는 Seneviratne CJ et al.²²⁾의 연구가 유일하였는데, 이는 코로나 바이러스에 대한 상업용 구강 양치액의 효능을 평가한 최초의 무작위 임상연구였다. 이 연구는 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR) 분석을 기반으로 하였으며, SARS-CoV-2에 대해 양성 판정을 받은 타액 샘플을 가진 총 16명의 COVID-19 환자를 모집하여 평가하였다. 이 임상연구는 포비돈 요오드 뿐만 아니라 클로르헥시딘(CHX), 세틸피리디늄 클로라이드(CPC)의 SARS-CoV-2에 대한 효

과를 확인하기 위해 계획된 것이었으므로 포비돈 요오드 군에 속한 대상자는 총 4명이었다. 이들의 타액 샘플 3mL가 수집되었으며, 대상자는 시중에 판매되는 Betadine에 물 0.5% w/v로 희석된 포비돈 요오드로 30초 동안 가글하도록 지시받았다. 가글 수행 5분, 3시간, 6시간 후에 3mL의 타액 샘플을 재수집하였다. 연구 결과, 포비돈 요오드로 가글한 지 6시간이 지난 후 바이러스의 양(viral load)은 음성 대조군인 물로 양치했을 때에 비해 통계적으로 유의한 효과가 나타났다.

클로르헥시딘(Chlorhexidine, CHX)

총 8개의 연구에서 SARS-CoV-2에 대한 클로르헥시딘(CHX)의 효능을 평가했는데, 이 중 5개 연구는 *in vitro* 실험이었으며^{19-21,23,24}, 3개 연구는 *in vivo* 평가^{22,25,26}였다. 실험실 연구 중 2개^{19,20}는 CHX의 농도를 0.1%, 0.12%, 0.2%로 평가하여 실험했고, 나머지 6개의 연구는 0.12 또는 0.2% 농도의 시판되는 제품을 이용하였다²¹⁻²⁶. 실험실 연구 결과 Jain et al.의 연구에서만 CHX의 항바이러스 효과가 나타난 것으로 보고되었다. 이들은 실험실에서 0.12 및 0.2%의 CHX를 제조하여 SARS-CoV-2에 대해 불활성화되는 비율을 확인하였는데, 특히 0.2% 농도를 30초 노출시켰을 때 1% 포비돈 요오드에서보다 높은 비활성화 비율을 나타냈다. 그러나 이를 제외한 나머지 연구^{20,21,23,24}에서는 CHX의 항바이러스 효과가 나타나지 않았다. 실험실에서 제조된 0.1% CHX를 30초 노출시켰을 때 항바이러스 효과는 확인되지 않았을 뿐만 아니라²⁰, 시판되는 0.1 및 0.2% 농도의 CHX도 15초에서 10분까지 처치했을 때 SARS-CoV-2 비활성화에 효과적이지 않았다^{23,27}.

In vivo 연구의 3편 중 2편에서는 CHX의 효과를 확인하였으며 1편에서는 통계적 유의성이 확인되지 않았다. Eduardo et al.²⁵은 시판되는 0.12% CHX (PerioG-

ard®, Colgate-Palmolive Company, Brazil)를 7명의 Covid-19 양성 대상자에게 30초동안 15 mL로 양치하도록 하였고, 양치 전에 비해 양치 직후, 양치 후 30분 및 60분 모두에서 수집한 타액은 SARS-CoV-2의 양이 유의하게 감소되는 것을 확인하였다. 약 300명을 대상으로 수행한 전향적 코호트 결과에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다²⁶. 4일 동안 0.12% CHX를 하루 2번 30초씩 양치하게 한 후 rRT-PCR로 검사한 결과, 대조군에서는 94.5%나 양성 확인되었으나 CHX 처치 군에서는 37.9%만이 양성 판정되었다. Seneviratne et al.²²은 COVID-19 환자에게 0.2% CHX (Pearly White Chlor-Rinse) 15mL로 양치하도록 지시한 후 5분, 3시간, 6시간 후에 타액 샘플을 수집하여 바이러스 부하를 관찰하였다. 대조군인 물로 양치한 것에 비해 통계적으로 유의한 결과를 얻지는 못했지만 타액을 수집한 시간대별로 바이러스 부하 감소 양상이 나타난 것이 관찰되었다.

과산화수소(Hydrogen Peroxide, HP)

과산화수소(HP)의 SARS-CoV-2에 대한 효능을 보고한 연구는 총 4편이었고^{16,18,23,28}, 이 중 단 1편²⁸만이 *in vivo*에서 시행되었다. HP는 *in vitro* 및 *in vivo* 모두에서 의미있는 항바이러스 효능을 나타내지 못했다. 오직 Bidra et al.의 연구에서만 *in vitro* 상에서 1.5 및 3%의 HP가 30초 접촉 후에 제한된 효과만을 나타냈다¹⁶. 그러나 Anderson et al.¹⁸과 Davies et al.²³이 수행한 *in vitro* 연구 결과에서는 1.5% HP가 각각 30초, 60초의 HP 접촉 후에 통계적으로 유의한 효과가 확인되지 않았다. *In vivo*에서도 마찬가지로 COVID-19 양성 환자 10명을 대상으로 30초 동안 1% HP로 양치를 수행하게 한 뒤 30분 후 RT-PCR을 수행하였으나, 구강내 바이러스 감소에 효과가 나타나지 않았다²⁸.

에센셜 오일(Essential oil-based mouth rinse, Listerine)

에센셜 오일을 기반으로 한 구강 양치액은 대표적으로 리스테린이 있는데, 리스테린의 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효능을 보고한 연구는 단 1편이었다²³⁾. Davies et al.²³⁾은 in vitro 상에서 알코올이 함유되어 있는 제품(Listerine Advanced Defence Sensitive)과 함유되지 않은 제품(alcohol-free Listerine Total Care)을 모두 평가하였다. 60초 처치 후 두 제품 모두에서 각각 ≥ 3.5 log와 ≥ 4.1 log가 감소하면서 SARS-CoV-2에 효능이 있는 것으로 확인되었다.

4급 암모늄 화합물(Cetylpyridinium chloride, CPC)

4급 암모늄 화합물 중 CPC의 SARS-CoV-2에 대한 효능을 평가한 연구는 총 5개였으며 모두 시중에서 판매되는 제품으로 평가되었다^{20~22,25,27)}. 먼저 In vitro 상에서 평가한 연구는 총 3개^{20,21,27)}로 CPC의 농도는 0.04~0.07% 범위였으며 접촉시간은 20초에서 3분 범위였다. 이들 연구는 CPC가 포함된 구강양치액 만을 평가하기도 하였으나 CPC와 CHX, CPC와 HP의 조합 또는 CPC spray를 평가한 결과도 포함되어 있었다. CPC 단독 또는 조합된 형태 모두에서 in vitro 상에서의 결과는 SARS-CoV-2에 모두 효과적이라고 보고되었다.

IV. 고찰

SARS-CoV-2 전염병에 대한 백신 예방 접종이 증가하고 있고 치료제도 개발되고 있으나 현재에도 우리 일상은 여전히 전염병에 의해 통제되고 있는 실정이다. 이러한 상황에서 구강 양치액은 에어로졸 발생이 많은 치과 현장에서 의료진에게도 도움이 될 뿐만 아니라 일반 대중에게도 쉽게 적용 가능하다. 그러나 어떤 구강양치액이 SARS-

CoV-2에 특이적으로 작용하는지에 대해서 무분별한 정보가 유포되고 있다. 본 연구는 최신의 정보를 기반으로 SARS-CoV-2에 대한 구강 양치액의 효능에 대해 정리한 국내 최초의 보고인 것에 의의가 있다.

포비드 요오드는 수술 전후 감염관리에 일반적으로 사용되는 광범위한 항균제로 박테리아, 바이러스, 원충, 곰팡이에 살균 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이중에서도 바이러스는 외피비보유바이러스 뿐만 아니라 인플루엔자(influenza), 사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus: HIV), 코로나바이러스(Covid-19) 등의 외피보유바이러스에도 효과가 있다고 보고되고 있다^{22,29,30)}. 이러한 살균 효과는 포비돈에서 천천히 방출되어 유리된 요오드에 의한 것으로 미생물 대사 경로를 방해하고 병원균 세포막의 구조를 파괴함으로써 작용되는 것으로 설명된다⁹⁾. 경구 사용을 위한 포비드 요오드의 권장 농도는 5%로인데 본 주제범위 고찰에 포함된 연구들은 0.01~3% 범위의 매우 낮은 수준의 농도를 사용하였다³¹⁾. 대부분의 in vitro 실험에서 포비돈 요오드의 SARS-CoV-2에 대한 효능은 대조군 대비 4 Log10 이상 감소한 것으로 나타났는데^{15~21)}, 이는 유럽 표준(EN 14776)에 따라 99.99% 바이러스를 사멸하는 효능이 있다는 것을 의미한다³²⁾. 생체 내, 즉 in vivo 연구는 단 1건만 포함되었는데, 이 연구에서도 포비돈 요오드는 대조군에 비해 바이러스 사멸 효과가 나타났으나 4명의 대상자에 대한 평가였다는 한계가 있었다²²⁾. 구강 내에서 포비돈 요오드가 SARS-CoV-2에 대해 진정으로 효과가 있는지 확인하기 위해서는 더 많은 생체 내 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그럼에도 불구하고 다른 구강 양치액 제제에 비해서 포비돈 요오드는 in vitro 실험에서 매우 높은 효과를 나타냈으므로 현재까지는 SARS-CoV-2에 가장 유망하다고 할 수 있다. 구강 소독제로 10% 포비드 요오드가 포함된 베타딘 (Betadine, Purdue Frederick Co.)이 시판되고 있으나, 양치 형태로 사용할 경우에는 15~30배 희석

한 액을 이용해야만 한다³³). 또한 장기간 이용시 치아나 혀의 착색이 발생할 수 있으므로 부작용에 대해서는 반드시 유의할 필요가 있다.

클로르헥시딘은 그람 양성균과 그람 음성균 모두에 효과적인 양이온성 항균제로 치과에서는 시술전 구강양치 또는 치은염 치료, 임플란트 주위염의 치유에도 효과적으로 사용되고 있다³⁴). 양이온성인 클로르헥시딘의 항균 물질 일부는 음성을 띄고 있는 구강 내 세균 세포벽과 전기적으로 결합함으로써 세포막 파괴를 일으킨다. 게다가 클로르헥시딘의 가장 큰 장점은 오랜 시간의 잔존 효과(Substantivity)로 구강 내 조직에 결합하여 8~12시간의 장시간동안 활성 상태를 유지할 수 있다³⁵). 대개 양치액의 형태로 사용되는 농도는 0.2% 또는 0.12%이며, 15mL 정도를 하루 2번 60초동안 행구는 것을 권고한다³⁶). In vitro 상에서 SARS-CoV-2에 대한 클로르헥시딘의 효능은 5개의 연구 중 단 1편에서만 확인되었다. 0.2% 농도의 CHX가 1% 포비돈 요오드보다 더 효과가 있었다는 연구결과¹⁹) 외에 다른 연구에서는 항바이러스 효과가 나타나지 않았다. 이에 CHX는 포비돈 요오드보다 SARS-CoV-2 비활성화에 덜 효과적일 수 있다. 반면 In vivo 연구 3편 모두에서는 0.12%의 CHX로 양치한 대상자의 타액에서 SARS-CoV-2의 양이 감소하는 양상이 확인되었다^{22,25,26}). 이는 CHX가 헤르페스, 인플루엔자, B형 간염과 같은 바이러스에 효과적이라는 선행연구 결과와 일맥상통할 수 있다³⁷). 그러나 in vivo 연구 결과는 단지 COVID-19 양성 환자의 타액에서 발견된 바이러스가 일시적으로 감소한 결과로 영구적인 효과는 아니다. 따라서 바이러스에 대한 CHX의 영향을 더 잘 이해하고 현재 COVID-19 대유행의 상황에서 위험완화 전략으로 이를 사용하기 위해서는 추가 임상연구가 필요하다.

과산화수소(H₂O₂)는 의료분야에서 널리 사용되는 소독제로, 냄새가 없고 맑으며 무색의 액체이다. 1-1.5%의 농도의 H₂O₂는 매일 구강양치액으로 사용하여도 연조직

에 부작용이 없다고 확인되었다³⁸). H₂O₂는 자유수산화 라디칼(hydroxyl free radicals)을 생성하여 바이러스 외피를 파괴하고 바이러스 RNA를 분해함으로써 병원체를 비활성화한다고 알려져있기 때문에⁹) 산화에 취약한 SARS-CoV-2에 효과적일 수 있다. 이에 일부 연구자들은 코로나 바이러스를 포함한 바이러스성 호흡기 질환 치료에 H₂O₂의 사용을 제안하지만 그 증거는 부족한 실정이다. 본 연구에 포함된 총 4편의 in vitro, in vivo 연구 모두에서도 H₂O₂는 SARS-CoV-2에 통계적으로 유의한 효과는 나타나지 않았다^{16,18,23,28}). 이에 대해 Gottsauner et al.²⁸)은 구강 내 카탈레이스 효소에 의해 H₂O₂가 비활성화될 수 있다고 한 바 있다. H₂O₂ 단독으로는 큰 효과가 없었으나 Eduardo et al.²⁵)은 in vivo 상에서 H₂O₂ 구강양치 후 CHX를 추가로 적용했을 때 매우 높은 항바이러스 효과가 나타난 바 있다고 하였다. 이는 모든 연구대상자가 아닌 일부 연구대상자(36.3%)에서의 결과이긴 하지만, 다양한 유형의 구강양치액을 순차적으로 적용했을 때의 잠재적 유용성이 있을 수 있다.

구강양치액에 에센셜 오일을 활성 성분으로 함유한 제품으로는 리스테린이 대표적이다. 에센셜 오일은 페놀 화합물을 포함하는 식물 구성 요소로 세포막을 손상시키고 효소 활동을 억제하여 미생물을 파괴시키는 것으로 알려져 있다. 리스테린은 오랜 역사를 지닌 항균 양치액으로 페놀 구조를 갖는 4종류(Thymol, Menthol, Eucalyptol, Methyl salicylate)의 에센셜 오일(Essential oil)과 21.6-26.9% 에탄올로 구성된 화합물이다. 주된 작용기전은 방향성 오일 성분의 혼합물이 세균의 세포막을 변화시키는 것으로, 세균의 부착 및 증식 방지, 세균의 내독소 중화, 세균 성장지연, 세균의 병원성 감소 등의 효과를 지닌다³⁹). 리스테린은 미국치과의사협회가 최초로 공인한 처방 없이 사용할 수 있는 OTC (Over the counter)용 양치액으로 치면세균막의 침착과 치은염 감소에 도움이 된다고 알려져있으나, 항바이러스 효능에 대해서는 연구가 부족

하다. 본 주제범위 문헌고찰에 포함된 리스테린의 항바이러스 효능 연구에서는 *in vitro*상에서 SARS-CoV-2에 대해 효과적이라는 긍정적인 결과가 보고되었으나, 단 1편의 연구결과였으므로 더 많은 연구 결과가 수집되어야 할 것으로 사료된다.

CPC는 구강 양치액에서 사용되는 가장 일반적인 4급 암모니움 화합물 중의 하나이며, 4급 암모니움 화합물은 전기적으로 양성을 띠고있기 때문에 그람음성균에 살균력이 더 높다. 주된 항균 기전은 세균 세포막과 상호작용을 하고 압력을 가해 세포막을 파괴시킴으로써 세균을 사멸하는 것이다. 국내에서는 0.05% 농도로 널리 사용되고 있는데, CHX을 사용했을 시 착색이 발생하는 부작용을 줄이면서 치태 및 치은염 감소에 효과적인 것으로 알려져 있다¹¹⁾. CPC의 SARS-CoV-2에 대한 작용기전은 바이러스의 재조립 및 배출을 억제하는 리소솜향성(lysosomotropic) 작용 및 바이러스 캡시드를 파괴하는 것으로 설명된다⁴⁰⁾. 본 연구에 포함된 총 5개의 *in vitro* 및 *in vivo* 상에서의 연구 결과에서도 CPC는 단독 또는 조합된 형태 모두에서 SARS-CoV-2에 효과적이라고 보고되었다. 이는 CPC가 코로나바이러스와 같은 외피 바이러스에 대해 효과적일 수 있음이 시사되기는 하나 CPC 단독 효과만을 평가한 연구는 제한적이며 그 농도 또한 모두 다르게 평가되었으므로 동일한 환경에서 평가된 연구가 더 필요한 실정이다.

본 연구의 한계점은 코로나 바이러스에 대한 구강양치액의 효능을 평가한 연구가 대부분 *in vitro*에서 수행되었다는 것이다. 구강 내 유기물, 단백질, 효소 등 여러 요인이 구강 양치액의 효과에 영향을 미칠 수 있으므로 실험실 내 연구결과는 임상에서와 크게 다를 수 있다. 코로나 바이러스가 최근 발병되었기 때문에 엄격한 임상 연구가 수행되기까지는 많은 시간이 소요될 것으로 사료된다. 또 다른 한계점은 이 검토에 포함된 연구들은 엄격하고 표준화된 방법으로 수행되었으나, 일부 연구에서 잠재적으로

연구 결과를 편향시킬 수 있는 이해상충 및 제약 회사의 자금 지원을 받았음이 보고되었다는 것이다. 이는 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 소지가 있으므로 해석에 유의해야 할 필요가 있다. 마지막으로 구강양치액은 구강 점막을 감염으로부터 보호할 수는 있지만 SARS-CoV-2는 상부 호흡기를 통해 세포를 감염시킬 가능성이 가장 높다고 보고되고 있다. 이에 최근에는 구강 양치액 뿐만 아니라 비강 스프레이를 함께 이용하는 것이 고려되고 있으나, 본 연구에서는 SARS-CoV-2에 대한 구강 양치액의 효능만을 평가하였다. 추후 연구에서는 COVID-19 팬데믹에 대비하기 위한 방안으로 제시된 다양한 방법들을 평가한 연구결과도 문헌으로 추가되는 것이 필요하다. 이러한 한계점에도 불구하고 본 주제범위 문헌고찰을 통해 구강 양치액의 SARS-CoV-2 항바이러스 효과를 확인한 결과, 치과 시술 전 구강 양치액을 사용하여 에어로졸과 타액을 통해 치과 진료팀에게 바이러스가 전파되는 위험을 줄일 수 있을 것이라는 가능성을 확인하였다. 다만 COVID-19의 변이 바이러스가 계속 발생하고 확진율이 지속적으로 상승하고 있는 상황을 고려해볼 때 SARS-CoV-2에 대한 구강 양치액의 효능을 평가하기 위한 잘 계획된 대규모 임상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

포함된 연구들의 상대적으로 제한된 증거에도 불구하고, 구강양치액의 사용은 SARS-CoV-2의 바이러스 양을 감소시킬 수 있다는 잠재적인 가능성이 있다. 특히 여러 양치액 성분 중 포비돈 요오드의 사용이 현재까지의 증거로 비추어 봤을 때 SARS-CoV-2에 가장 효과적일 가능성이 존재한다. 따라서 마스크 착용, 손 씻기 및 사회적 거리두기와 같은 SARS-CoV-2에 대한 방역 대책의 하나로써 구강양치액의 사용을 고려할 수 있다.

참고 문헌

1. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization, 2021.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-1207.
3. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. World Health Organization, 2021.
4. Yoo JY, Dutra SVO, Fanfan D, et al. Comparative analysis of COVID-19 guidelines from six countries: a qualitative study on the US, China, South Korea, the UK, Brazil, and Haiti. *BMC Public Health* 2020;20(1):1853.
5. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res* 2020;99(13):1435-1443.
6. Zhu J, Guo J, Xu Y, Chen X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. *J Infect* 2020;81(3):e48-e50.
7. CDC. Guidance for Dental Settings. Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
8. ADA. ADA COVID-19 Risk Management Guidance. Australian Dental Association, 2020.
9. O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, et al. Potential Role of Oral Rinses Targeting the Viral Lipid Envelope in SARS-CoV-2 Infection. *Function (Oxf)* 2020;1(1):zqaa002.
10. Retamal-Valdes B, Soares GM, Stewart B, et al. Effectiveness of a pre-procedural mouthwash in reducing bacteria in dental aerosols: randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 2017;31:e21.
11. Feres M, Figueiredo LC, Faveri M, et al. The effectiveness of a preprocedural mouthrinse containing cetylpyridinium chloride in reducing bacteria in the dental office. *J Am Dent Assoc* 2010;141(4):415-422.
12. WHO. Considerations for the provision of essential oral health services in the context of COVID-19: Interim guidance. World Health Organization, 2020.
13. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467-473.
14. Khalil H, Peters M, Godfrey CM, et al. An Evidence-Based Approach to Scoping Reviews. *Worldviews Evid Based Nurs* 2016;13(2):118-123.
15. Hassandarvish P, Tiong V, Mohamed NA, et al. In vitro virucidal activity of povidone iodine gargle and mouthwash against SARS-CoV-2: implications for dental practice. *Br Dent J* 2020:1-4.
16. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, et al. Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. *J Prosthodont* 2020;29(7):599-603.
17. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, et al. Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. *J Prosthodont* 2020;29(6):529-533.
18. Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, et al. Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. *Infect Dis Ther* 2020;9(3):669-675.
19. Jain A, Grover V, Singh C, et al. Chlorhexidine: An effective antiseptic mouth rinse. *J Indian Soc Periodontol* 2021;25(1):86-88.
20. Koch-Heier J, Hoffmann H, Schindler M, et al. Inactivation of SARS-CoV-2 through Treatment with the Mouth Rinsing Solutions ViruProX(®) and BacterX(®) Pro. *Microorganisms* 2021;9(3).
21. Komine A, Yamaguchi E, Okamoto N, Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2021;33(4):475-477.
22. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection* 2021;49(2):305-311.
23. Davies K, Buczkowski H, Welch SR, et al. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. *J Gen Virol* 2021;102(4).
24. Steinhauer K, Meister TL, Todt D, et al. Comparison of the in-vitro efficacy of different mouthwash solutions targeting SARS-CoV-2 based on the European Standard EN 14476. *J Hosp Infect* 2021;111:180-183.
25. Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon* 2021;7(6):e07346.
26. Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(7):4370-4373.
27. Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, León R, et al. Mouthwashes with CPC Reduce the Infectivity of SARS-CoV-2 Variants In Vitro. *J Dent Res* 2021:220345211029269.
28. Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig* 2020;24(10):3707-3713.

참 고 문 헌

29. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:29-35.
30. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect* 1998;38(4):283-295.
31. Frank S, Capriotti J, Brown SM, Tessema B. Povidone-Iodine Use in Sinonasal and Oral Cavities: A Review of Safety in the COVID-19 Era. *Ear Nose Throat J* 2020;99(9):586-593.
32. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens. *Infect Dis Ther* 2018;7(2):249-259.
33. 이재관. 화학요법제(chemotherapeutic agents)를 이용한 비외과적 치주치료. *대한치과의사협회지* 2008;46:370-376.
34. Addy M. Oral hygiene products: potential for harm to oral and systemic health? *Periodontol* 2000 2008;48:54-65.
35. Homer C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother* 2012;67(11):2547-2559.
36. Van Strydonck DA, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2012;39(11):1042-1055.
37. Bernstein D, Schiff G, Echler G, et al. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res* 1990;69(3):874-876.
38. Rosling BG, Slots J, Webber RL, et al. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983;10(5):487-514.
39. Bauroth K, Charles CH, Mankodi SM, et al. The efficacy of an essential oil antiseptic mouthrinse vs. dental floss in controlling interproximal gingivitis: a comparative study. *J Am Dent Assoc* 2003;134(3):359-365.
40. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharm Res* 2020;37(6):104.