

난치성 치주염환자로부터 채취한 치은연하 세균의 구성과 항생제 내성에 관한 연구

장범석

강릉대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

대부분의 치주염은 통상적인 기계적 방법으로 치료가 잘 되는 여러 종류의 세균종에 의한 복합 감염성 질환이다. 그러나 이러한 질환의 변형으로서 특이한 감염과 숙주반응의 결합과 연관되어 나타나는 질환도 있는데 대부분 통상적인 치주치료에 의해 치료가 잘 되지 않는다. 통상적인 치주치료에 잘 낫지 않는 이러한 형태의 치주염을 난치성 치주염¹⁾이라고 하고 치주염의 미생물학적인 지식이 축적됨에 따라 난치성 치주염은 강력한 병원성을 갖는 미생물종과 연관되어 있다는 것이 밝혀졌다²⁻⁴⁾. 통상적인 기계적 치료에 잘 낫지 않는 여러 형태의 치주염이 화학적 항균요법에 의해 상당히 효과가 있는 것으로 보고되고 있다^{5,6)}. 항균요법에 대한 성공여부는 병원균에 대한 동정과 숙주로부터 병원균의 제거, 궁극적으로는 이러한 병원균을 구강내 상주균으로 대체시키는 데 있다. 대부분의 추정 치주병원균은 그람음성 혐기성간균으로 생각되고 있다⁷⁾. 결과적으로 감염부위로부터 이러한 세균의 제거는 그람음성 혐기성균에 대해 효과적인 항생제로 달성할 수 있다. 그러나 이론적으로는 이러한 감염을 조절할 수 있는 항생제도 반드시 치주염의 병소를 완화시킨다고 할 수는 없다. 이는 부분적으로 상주하는 균들의 복잡한 상

호작용에 기인하며 특정한 항생제에 대해 세균들이 내성의 형태를 변화시키기 때문이다. 채취한 치은연하 미생물 표본을 미생물검사실로 보내 그 결과를 분석함으로써 주어진 질환의 미생물을 보다 자세히 검사할 수 있으며 다양한 항생제에 대한 내성의 형태를 검사할 수 있다⁸⁾. 본 연구는 난치성 치주염환자의 치주낭 내의 세균분포와 이들 세균에 대한 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 내성에 대해 알아보려고 시행하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 치태표본의 채취

본 논문에서 사용된 치태표본은 1999년 1월부터 12월까지 일년간 미국 필라델피아 있는 펜실베이니아 치과대학 치주과의 미생물 검사실(MTL: microbiological testing laboratory)에 검사 의뢰된 1692개의 치태표본중에서 난치성 치주염 및 재발성 치주염으로 진단된 환자의 치태표본 738개를 검사하였다.

치태표본을 채취하고자 하는 치아의 주위를 방습하고 공기분사기로 치아를 부드럽게 건조시킨 후 큐렛이나 면봉으로 치은연상 치태 및 음식물 잔사를 제거한 후, 무균처리된 #35 paper point 2-3개를 치은

* 이 논문은 한국과학재단의 해외 Post-doc. 연수지원비에 의하여 연구되었음

연하에 저항감이 느껴질 때까지 삽입한 후 10초간 기다렸다가 꺼낸다음, 미리 준비된 2ml VMGA III transport medium⁹⁾이 들어있는 screw-capped vial에 즉시 옮겼다. 집단표본(pooled sample)을 위해서는 적어도 하나의 paper point를 한 부위에 넣고 3부위까지 채취하였다.

치태표본은 펜실베이니아치과대학 치주과의 대학원 생과 교수, 개원일반의사, 개원 치주과전문의로부터 검사의뢰 되었고 일반적으로 채취한지 12시간에서 48시간 이내에 환자의 나이, 성별, 채취부위, 채취날짜와 시간, 간단한 임상병력, 임상진단 등을 적은 검사지와 함께 실험실로 보내졌다. 환자는 기계적 치주치료를 받았으며 전신적 혹은 국소적인 항생제치료를 받은 경우도 있었다.

2. 치태세균의 배양

Actinobacillus actinomycetemcomitans, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga* species, *Fusobacterium* species, *Peptostreptococcus micros* 등을 배양하여 관찰하였다.

치태표본을 받은 후 1분간 vortex하고 VMG I 혐기성 dispersion medium⁹⁾에 단계적으로 희석하고 다음과 같은 성장 배지에 접종하였다. 배양 가능한 총 세균수를 평가하기 위해 Enriched BBAP(brucella blood agar plate)¹⁰⁾에 접종하였고, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*의 배양을 위해 TSBV(T-soy with bacitracin and vancomycin)¹¹⁾배지를 사용하였고 *Campylobacter rectus* 배지¹²⁾, 변형된 *Eikenella corrodens* 배지¹³⁾를 사용하였다.

희석되지 않은 치태표본 0.1ml를 penicillin 내성균종을 검출하기 위해 1 μ g의 penicillin이 들어있는 BBAP배지에 접종하였다. 같은 방법으로 10⁻¹로 희석된 표본을 1 μ g의 tetracycline, metronidazole을 함유한 BBAP배지에 접종하였다.

항생제 농도는 경구 투여 시 치주낭 내에서 쉽게 얻어지는 농도로 정하였다. 항생제 배지에 대한 품질검사를 위해 멸균상태를 조사하였고, 사용된 세 항생

제의 양성대조군으로서 *Bacteroides thetaiotaomicron*의 성장을 검사하였고 metronidazole의 음성대조군으로서 *Fusobacterium nucleatum*을 사용하였으며 penicillin과 tetracycline의 음성대조군으로서는 *Clostridium perfringens*를 사용하였다.

TSBV plate는 10% CO₂/90% air, 35℃에서 3일간 배양하였다. 혐기성배양은 85%N₂, 10%H₂, 5%CO₂를 함유한 혐기성배양기(Coy Laboratory Products, Ann Arbor, MI.)에서 일주일간 배양하였다. 배양가능한 균종은 배양접시 상에서 집락의 모양을 보고 직접 동정하였으며 필요시 부가적인 검사방법을 사용하였다⁹⁾.

항생제 배지에서 보고자 하는 균종이 배양되지 않으면 그 균종은 그 항생제에 대해 감수성이 있는 것으로 판단하였고 배양이 되면 내성이 있는 것으로 판단하였다.

3. 면역형광법(immunofluorescence)

*P. gingivalis*와 *B. forsythus*에 대한 항체를 가토에서 기존의 방법으로 제작하였다¹⁴⁾. 특이성검사를 위해 5종의 동종균주와 42종의 구강내 균종에 대해 검사하였다¹⁴⁾.

*P. gingivalis*와 *B. forsythus*의 동종균주는 모든 항체와 결합하였고 작업농도에서 검사된 다른 종들과는 교차반응이 일어나지 않았다.

배양배지에 접종하고 난 후의 치태표본은 37℃에서 원심 분리하여 균질화한 후 0.05M 인산완충용액(PBS)에 재 부유한 후 유리 슬라이드에 도말 하여 아세톤으로 고정시킨 후 공기중에서 건조시켰다.

도말한 슬라이드를 1:320으로 희석한 가토 항혈청으로 37℃에서 일주일간 배양한 후 인산완충용액으로 수세하고 1:40으로 희석한 FITC(fluorescein isothiocyanate)로 표지된 goat-anti-rabbit immunoglobulin(Cappel Research Products, Durham, NC)으로 1시간 배양한 후 인산완충용액에 수세한 후 물기를 제거하고 90% glycerol이 포함된 인산완충용액을 떨어 뜨린 후 slide glass로 덮었다.

각 균종에 대한 대조검사를 매일 시행하였는데 *P.*

*gingivalis*의 양성대조군으로는 *P. gingivalis* ATCC strain 25611, *B. forsythus*의 양성대조군으로는 *B. forsythus* ATCC strain 43047를 사용하였고 음성대조군으로는 *Prevotella intermedia*와 *Fusobacterium nucleatum*을 각각 사용하였다.

암시아 현미경을 사용하여 1000배에서 세균이 균일하게 분포하는 부위에서 총세균수를 측정하고 fluorescein 표지가 된 세포를 같은 부위에서 재 측정하여 *P. gingivalis* 와 *B. forsythus*의 비율을 측정하였다.

4. 세균형태의 비율

vortex된 치태표본 한방울을 슬라이드에 떨어뜨려 cover glass로 덮고 암시아현미경으로 1000배의 배율에서 관찰하였다. 세균형태에 따른 세균수의 측정을 Listgarten과 Hellden의 지침¹⁴⁾에 따라 측정하였으며 나선균, 운동성 간균, 비운동성 간균, 구균등로 분류하였다.

III. 결과

총1692개의 의뢰된 치태표본중에서 난치성 치주

염이나 재발성치주염으로 진단된 표본 738개에 대하여 분석하였다(Table 1).

세균검사를 의뢰한 여러 치과의사들간에 진단의 표준화가 불가능하지만 본 연구에 포함된 표본들은 대체로 비특이적인 항생제 치료나 기계적치료에 잘 반응하지 않는 난치성치주염이나 재발성치주염의 병소를 나타낸다고 보여진다. 미생물검사실에서 검사하고자 하는 균종은 난치성 치주염과 연관성이 있다고 보고되는 균종들이다²⁾. Table 2부터 Table 10까지 조사된 모든 표본중에서 양성으로 나타나는 표본의 수를 나타내고 있다. 양성의 표본에서 각 표에 인용된 자료에 기초하여 정상적인 범위를 벗어나는 것을 나타내고 있다. 정상적인 범위를 벗어나는 양성표본의 비율을 보여주고 있고 발현되는 평균비율과 범위를 보여주고 있다. 항생제 내성이 나타나는 경우는 1 μ g/ml 농도의 tetracycline, penicillin, metronidazole이 들어있는 BBAP 배지의 항생제 내성의 발현율이 나타나있다.

Table 10은 면역형광법에 의해 검출된 *Porphyromonas gingivalis* 와 *Bacteroides forsythus*의 비교 자료를 보여주고 있다. 이들 균종들은 통상적으로 배양이 잘 안되므로 항생제 감수성검사에 대한 자료

Table 1. Descriptive Statistics From a Total of 1692 Microbial Samples

Cases of refractory and/or recurrent periodontitis	738
Females	422
Males	316
Age	
Range	22-76
Mean	51

Table 2. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Data

Number of <i>A. actinomycetemcomitans</i> -positive samples/total	44/738
Number of samples with <i>A. actinomycetemcomitans</i> levels above 0.01%*	43/44
% recovery in positive samples	
Range	0.001-17.5
Mean	1.5
Prevalence of tetracycline resistance	16/44
Prevalence of penicillin resistance	41/44
Prevalence of metronidazole resistance	40/44

*Critical value of 0.01% based on data from Slots¹⁰⁾ and Bragd et al¹⁶⁾.

Table 3. *Prevotella intermedia* Data

Number of <i>P. intermedia</i> -positive samples/total	246/738
Number of samples with <i>P. intermedia</i> levels above 2,5%*	150/246
% recovery in positive samples	
Range	0,001-70,70
Mean	7,83
Prevalence of tetracycline resistance	74/246
Prevalence of penicillin resistance	70/246
Prevalence of metronidazole resistance	6/246

*Critical value of 2,5% based on data from Loesche et al¹⁷⁾, Dzink et al^{18,19)}, Bragd et al¹⁶⁾, and Mombelli et al²⁰⁾

Table 4. *Eikenella corrodens* Data

Number of <i>E. corrodens</i> -positive samples/total	97/738
Number of samples with <i>E. corrodens</i> levels above 1,0%*	30/97
% recovery in positive samples	
Range	0,001-15,4
Mean	1,27
Prevalence of tetracycline resistance	48/97
Prevalence of penicillin resistance	51/97
Prevalence of metronidazole resistance	90/97

*Critical value of 1,0% based on data from Savitt and Socransky²¹⁾, Dzink et al^{18,19)}, Tanner et al²²⁾, and Mombelli et al²⁰⁾.

Table 5. *Campylobacter rectus* Data

Number of <i>C. rectus</i> -positive samples/total	473/738
Number of samples with <i>C. rectus</i> levels above 2,0%*	133/473
% recovery in positive samples	
Range	0,001-57,3
Mean	1,96
Prevalence of tetracycline resistance	0/133
Prevalence of penicillin resistance	0/133
Prevalence of metronidazole resistance	0/133

*Critical value of 2,0% based on data from Dzink et al^{18,19)}, and Tanner et al²²⁾.

Table 6. *Capnocytophaga* Species Data

Number of <i>Capnocytophaga</i> -positive samples/total	90/738
Number of samples with <i>Capnocytophaga</i> species levels above 5,0%*	9/90
% recovery in positive samples	
Range	0,02-46,20
Mean	2,7
Prevalence of tetracycline resistance	37/90
Prevalence of penicillin resistance	37/90
Prevalence of metronidazole resistance	54/90

*Critical value of 5,0% based on data from Loesche et al¹⁷⁾, and Dzink et al^{18,19)}.

Table 7. *Fusobacterium* Species Data

Number of <i>Fusobacterium</i> -positive samples/total	578/738
Number of samples with <i>Fusobacterium</i> levels above 5.0%*	292/578
% recovery in positive samples	
Range	0.01-93.3
Mean	8.8
Prevalence of tetracycline resistance	71/578
Prevalence of penicillin resistance	73/578
Prevalence of metronidazole resistance	1/578

*Critical value of 5.0% based on data from Savitt and Socransky²¹⁾, Loesche et al¹⁷⁾, Dzink et al^{18,19)}, and Mombelli et al²⁰⁾.

Table 8. *Peptostreptococcus micros* Data

Number of <i>P. micros</i> -positive samples/total	425/738
Number of samples with <i>P. micros</i> levels above 2.5%*	349/425
% recovery in positive samples	
Range	0.10-90.8
Mean	10.0
Prevalence of tetracycline resistance	40/425
Prevalence of penicillin resistance	0/425
Prevalence of metronidazole resistance	11/425

*Critical value of 2.5% based on data from Dzink et al^{18,19)}.

Table 9. Immunofluorescent Assays. *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* Data

Number of <i>P. gingivalis</i> -positive samples/total	433/738
Number of samples with <i>P. gingivalis</i> levels above 0.5%*	429/433
% <i>P. gingivalis</i> in positive samples	
Range	0.3-32.1
Mean	7.4
Number of <i>B. forsythus</i> -positive samples/total	625/738
Number of samples with <i>B. forsythus</i> levels above 1.0%**	520/625
% <i>B. forsythus</i> in positive samples	
Range	0.2-31.6
Mean	2.8

*Critical value of 0.5% based on data from Bragd et al¹⁶⁾.

**Critical value of 1.0% based on data from Lai et al¹⁴⁾.

는 얻을 수 없었다.

IV. 총괄 및 고찰

Slot과 Rams은 치주염의 약 10%정도가 난치성 치

주염에 속한다고 보고 하였다²⁾. 본 연구에 의하면 총 1692개의 표본 중에서 738개가 난치성 치주염 및 재발성 치주염으로 진단되어 43 %를 차지하였다. 이러한 비율의 차이는 Slot과 Rams는 3개의 독립된 연구에 근거를 하지만 본 연구는 다양한 치과의사에 의

Table 10. Darkfield Microscopic Assays

Number of spirochete-positive samples/total	184/274
Number of samples with spirochete levels above 5.0%*	80/184
% spirochetes in positive samples	
Range	1.0-4.2
Mean	6.2
Number of motile rod-positive samples/total	125/274
Number of samples with motile rods levels above 5.0%*	51/125
% motile rods in positive samples	
Range	1.0-47.0
Mean	5.8
Number of coccoid cell-positive samples/total	274/274
% coccoid cells in positive samples	
Range	6.0-99.0
Mean	57.9

*Critical value of 5.0% based on data from Listgarten and Hellden¹⁵⁾, Savitt and Socransky²¹⁾, and Mombelli et al²⁰⁾.

한 횡적인 연구(cross sectional study)에 의하여 진단 기준의 표준화가 어렵고 의뢰하는 환자의 치태표본도 기존의 치주치료에 의해서 잘 반응하지 않는 환자로부터 미생물검사의 의뢰가 많기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서 난치성치주염으로 진단된 치태표본 중에서 다른 치과의사에 의해 치료받았을 경우 치료가 잘되어 난치성 치주염으로 진단되지 않을 수 있는 증례도 포함할 수 있기 때문이다.

추정 치주원인균에대한 여러 항생제의 감수성에 대한 많은 연구가 과거 수년간에 걸쳐 보고 되었다²³⁻²⁷⁾. Robinson과 James²³⁾는 20가지 구강의 *E. corrodens* 균주의 tetracycline을 제외한 10가지 항생제에 대한 감수성검사를 위해 plate dilution technique을 사용하였다. 평균농도 0.4 µg/ml(범위 0.1에 1.8)의 ampicillin과 평균농도 1.5 µg/ml(범위 0.6-3.1)의 penicillin G가 가장 효과적이었고 metronidazole과 lincomycin(평균농도 >100 µg/ml, 범위 >100)이 가장 효과가 없었다고 보고하였다. Sutter등²⁸⁾은 나중에 이와 같은 결과를 확인하였다. 이들도 penicillin G가 농도 2 U/ml에서 193 종의 구강분리균주에서 98% 효과가 있다고 보고하였다. Metronidazole은 그람양성균 뿐만 아니라 *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, 다른 그람음성간균을 포함한 90%의 구강분리균주에

효과가 있었다고 보고하였다. Tetracycline은 대부분의 구강분리균주에 효과적이었지만 다양한 균주에서 내성이 있는 것으로 보고되었다.

Slot 등²⁴⁾은 57가지의 구강내 균주와 2개의 구강의 균주의 15가지 항생제에 대한 감수성 검사를 실시하였다. 1 µg/ml의 농도에서 가장 효과적인 항생제는 tetracycline(100%), minocycline(91%), chloramphenicol(90%)이었다고 보고 하였으며, 내성은 clindamycin(100%), ampicillin(95%), erythromycin(71%), penicillin G(69%) metronidazole(40%)순으로 보고 하였다. Höffler 등²⁹⁾은 45가지의 항생제에 대한 14종의 구강의 균주의 감수성 조사에서 비슷한 보고를 하였다. 본 연구에서 조사한 *A. actinomycetemcomitans*의 44균주에 대해 3가지 항생제에 대한 감수성은 tetracycline(64%), metronidazole(9%), penicillin G(7%)로 나타났다. 이는 이전보고에 비해 감수성이 그리 높게 나타난 것이 아니라 내성이 있는 균이 많아지는 것을 보여주고 있다. *A. actinomycetemcomitans*에 대한 tetracycline에 대한 내성이 증가한 것을 보여주고 있으며 이러한 내성이 있는 균에 대해서는 ciprofloxacin을 본 실험실에서는 추천하고 있다.

Kornman과 Karl³⁰⁾은 장기간 tetracycline 치료(2-7년)를 받은 난치성 치주염환자에서 tetracycline 내성

이 높게 나타나는 것을 보고하였다. 적어도 6개월 전에 tetracycline 복용을 중단한 환자에서는 tetracycline에 내성이 있는 치주미생물은 25.9% 였지만 장기간 tetracycline 치료를 받은 환자에서는 76.6% 였다. 이러한 환자에 있어서 치주미생물의 반이상이 *Fusobacterium nucleatum*이 주로 지배하는 그람 음성 혐기성 간균으로 구성되어 있고 *Fusobacterium* species 중에서 tetracycline에 내성을 보이는 본 연구의 관찰과 일치하였다.

Baker²⁶⁾은 18가지 항생제에 대한 구강혐기성균들의 감수성 검사를 비교하였다. 검사는 혈청내와 치은열구액에서 이론적으로 얻을 수 있는 농도에 맞게 두가지 농도로 검사하였고 검사세균은 표준균주와 구강내에서 분리한 균주에 대해 시행하였다. 검사된 139균주중에서 89%가 혈청에서 얻어지는 정상적인 tetracycline농도에 감수성이 있었다고 보고 하였는바 이는 본 연구결과와 Goodson 과 Tanner³¹⁾의 전에 tetracycline 국소투여를 한 환자의 연구와도 일치하였다. 혈청내에서의 농도보다 2-10배정도 높은 치은열구액의 tetracycline 농도에서 97% 수준의 감수성을 나타냈다고 보고하였다^{32,33)}.

많은 *Capnocytophaga* 분리균주가 검사한 3가지 항생제에 대해 내성이 있었고, *Fusobacterium* species도 tetracycline과 penicillin에 내성이 있었다.

반면에 *Campylobacter rectus*는 관찰된 균중에서 세가지 항생제 모두에서 내성이 가장 약한 것으로 나타났는데 133개의 표본 중에서 내성이 있는 표본은 하나도 없었다. 마찬가지로 *Peptostreptococcus micros*도 세가지 항생제에 비교적 감수성이 높았으며 425개의 분리균주중에서 40개가 tetracycline에, 11개가 metronidazole에 내성이 있었다. 이러한 관찰은 Walker²⁷⁾의 관찰과 일치하였다.

P.gingivalis, *B.forsythus*균에 대한 동정은 혐기성 배양기에서 배양이 잘 되지 않아서 면역형광법을 사용하였기 때문에 감수성검사는 할 수 없었다.

본 논문은 난치성치주염환자를 치료하는데 있어서 임상적으로 항생제 치료시 치과의사에게 적절한 지침을 마련해 제공할 수 있다고 생각한다. 난치성 치주염환자로부터 배양한 많은 세균이 이 세가지

항생제에 대해 적어도 통상적인 경구투여로 얻을 수 있는 농도에서 내성을 가진다고 생각된다. 이는 전에 기계적 치료나 수술에 대해 낮지 않은 환자에 대해 항생제의 복용경험이나, 다양한 항생제 처방, 항생제를 제대로 복용하지 않은 것과 어느정도 관계가 있다고 생각한다. 치주감염을 조절하기 위해 항생제 사용을 고려할 때는 병소에 존재하는 잠재적 원인균에 대한 정보를 얻는 것이 우선 필요하며 가능하면 흔히 사용하는 항생제로 항생제 감수성검사를 하는 것이 좋을 것으로 사료된다. 위와 같은 세균검사는 수주 후에 치료가 효과적으로 표적세균을 제거했는지 확인하기 위해 다시 하는 게 좋을 것이다

V. 결론

난치성 치주염환자의 치주낭내의 세균분포와 이들 세균에 대한 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 내성에 대한 형태를 알아보고자 세균배양법, 면역형광법 및 암시야현미경법을 이용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난치성 치주염환자에서 연관성이 있는 세균의 발현율은 *Bacteroides forsythus*(85%), *Fusobacterium* species(78%), *Spirochetes*(67%), *Campylobacter rectus*(64%), *Porphyromonas gingivalis*(59%), *Peptostreptococcus micros*(58%), motile rods(46%), *Prevotella intermedia*(33%), *Eikenella corrodens*(13%), *Capnocytophaga* species(12%), and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*(6%)순으로 나타났다.
2. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 균의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각각 64%, 7%, 9%로 나타났다.
3. *Prevotella intermedia* 균의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각각 70%, 72%, 98%로 나타났다.
4. *Eikenella corrodens* 균의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각

각 51%, 47%, 7%로 나타났다.

5. *Campylobacter rectus* 균의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 모두 100%로 나타났다.
6. *Capnocytophaga* species의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각각 59%, 59%, 40%로 나타났다.
7. *Fusobacterium* species의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각각 88%, 87%, 100%로 나타났다.
8. *Peptostreptococcus micros* 균의 tetracycline, penicillin G, metronidazole에 대한 항생제 감수성은 각각 91%, 7%, 9%로 나타났다.

이상의 결과로 보아 난치성 치주염을 일으키는 세균을 추정할 수 있으며 각 세균에 대한 항생제 선택에 있어서 지침으로 유용하다고 생각된다.

VI. 참고문헌

1. The American Academy of Periodontology. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago:American Academy of Periodontology;1989:I-23-I-31.
2. Slots J, Rams TE. New views on periodontal microbiota in special patient categories. J Clin Periodontol 1991;18:411-420
3. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. J Clin Periodontol 1988;15:390-398
4. Slots J, Emrich IJ, Genco RJ, Rosling BG. Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket depth and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis. J Clin Periodontol 1985;12:540-552
5. Gordon J, Walker C, Lamster I, et al. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis. 12-month results. J Periodontol 1985; 56(suppl):75-80
6. van Winkelhoff AJ, Tijnhof CJ, de Graaf J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. J Periodontol 1992;63:52-57
7. Moore W.E.C. and Moore L.V.H.: The bacteria of periodontal diseases, Periodontol. 2000, 5:66-77, 1994
8. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: Advantages and disadvantages. J Clin Periodontol 1990;17:479-493
9. Möller JR. Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Odontol Tidskr 1966;74:1-380
10. Slots J. Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. Oral Microbiol Immunol 1986;1:49-55
11. Slots J. Selective medium for isolation of Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Clin Microbiol 1982;15:606-609
12. Hammond BF, Mallonee D. A selective/differential medium for Wollinella recta. J Dent Res 1988;67(Spec. Issue);327(Abstr.1712)
13. Slee AM, Tanzer JM. Selective medium for isolation of Eikenella corrodens from periodontal lesions. J Clin Microbiol 1978;8:459-462.
14. Lai C-H, Listgarten MA, Shirakawa M, Slots J. Bacteroides forsythus in adult gingivitis and periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1987;2:152-157
15. Listgarten MA, Hellden L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. J Clin Periodontol 1978; 5:115-132
16. Bragd L, Dahlen G, Wikstrom M, Slots J. The capability of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis, and Bacteroides

- intermedius to indicate progressive periodontitis: a retrospective study. *J Clin Periodontol* 1987; 14:95-99
17. Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol* 1985;56:447-456
 18. Dzink JL, Tanner ACR, Haffajee AD, Socransky SS. Gram-negative species associated with active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1985; 12:648-659
 19. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:316-323
 20. Mombelli A, Gusberti FA, Lang NP. Treatment of recurrent periodontal disease by root planing and ornidazole(Tiberal). Clinical and microbiological findings. *J Clin Periodontol* 1989;16: 38-45
 21. Savitt ED, Socransky SS. Distribution of certain subgingival microbial species in selected periodontal conditions. *J Periodont Res* 1984;19:111-123
 22. Tanner ACR, Dzink JL, Ebersole JL, Socransky SS. *Wolinella recta*, *Campylobacter concisus*, *Bacteroides gracilis* and *Eikenella corrodens* from periodontal lesions. *J Periodont Res* 1987;22:327-330
 23. Robinson JVA, James AL. In vitro susceptibility of *Bacteroides corrodens* and *Eikenella corrodens* to ten chemotherapeutic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:543-546
 24. Slots J, Evans RT, Lobbins PM, Genco RJ. In vitro antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:9-12
 25. Baker PJ, Slots J, Genco RJ, Evans RT. Minimal inhibitory concentrations of various antimicrobial agents for human oral anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:420-424
 26. Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity. *J Dent Res* 1985;64:1233-1244.
 27. Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol* 1985;56:67-74
 28. Sutter VL, Jones MJ, Ghoneim ATM. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:484-486
 29. Hoffer U, Niederau W, Pulverer G. Susceptibility of *Bacterium actinomycetemcomitans* to 45 antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:943-946
 30. Kornman KS, Karl EH. The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. *J Periodontol* 1982;53:604-610.
 31. Goodson JM, Tanner A. Antibiotic resistance of the subgingival microbiota following local tetracycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1992;7:113-117
 32. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J Periodontol* 1981;52:609-612.
 33. Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in subgingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol* 1981;52:613-616.
 34. Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora

- of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:47-52.
35. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:149-154.

Microbial Composition and Pattern of Antibiotic Resistance in Subgingival Microbial Samples From Patients With Refractory Periodontitis

Beom-seok Chang

Department of Periodontology, College of Dentistry, Kangnung National University

It is becoming increasingly apparent that periodontitis consists of mixture of diseases, most of which respond favorably to traditional mechanical therapy. Among these variants of the disease, some appear to be associated with unusual microbial infections and defective host defenses. Many of these fail to respond to conventional treatment. The recognition that some forms of periodontitis are refractory to standard periodontal therapy has given rise to a new classification of periodontitis.

A series of 1692 subgingival microbial samples sent to a diagnostic microbiology laboratory included 738 samples that could be identified as compatible with a clinical diagnosis of refractory or recurrent periodontitis. In descending order of prevalence the associated microbiota included *Bacteroides forsythus*(85%), *Fusobacterium* species(78%), Spirochetes(67%), *Campylobacter rectus*(64%), *Porphyromonas gingivalis*(59%), *Peptostreptococcus micros*(58%), motile rods(46%), *Prevotella intermedia*(33%), *Eikenella corrodens*(13%), *Capnocytophaga* species(12%), and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*(6%). Antibiotic resistance to tetracycline, penicillin G, or metronidazole was particularly noticeable for *Fusobacterium* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. It was largely absent for *Campylobacter rectus*. No antibiotic data were obtained for *Porphyromonas gingivalis* or *Bacteroides forsythus*, as these species were detected by immunofluorescence. The results indicate that a substantial number of microorganisms associated with refractory periodontitis are variably resistant to commonly-used antibiotics. Diagnostic microbiology must be considered an essential adjunct to the therapist faced with periodontal lesions refractory to conventional treatment.