

임플란트 주위염의 세균학적 고찰

오원석, 류재준, 지 숙¹

고려대학교 안암병원 치과학교실 보철과, ¹치주과

Microbiology of Peri-implantitis

WonSeok Oh, Jae-Jun Ryu, Suk Ji¹

Divisions of Prosthodontics, ¹Periodontology, Department of Dentistry, Anam Hospital, Korea University Medical Center, Seoul, Korea

Peri-implantitis following successful integration of an endosseous implant is a major cause of late implant failure. As a destructive inflammatory process that affects the soft and hard tissue around implants, it is caused by pathogenic bacterial challenge into sub-mucosal pocket around implant. After the insertion of implants, rapid colonization of several bacteria is observed at the peri-implant sulcus and implants with clinical signs of peri-implantitis are characterized by a microbiota by high counts and proportions of gram-negative anaerobic bacteria. In this article, we will describe early bacterial colonization on implant surface, microbiota associated with healthy peri-implant tissues and peri-implantitis, and microbiota around implants installed in totally and partially edentulous patients. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2013;32(1):1-6)

Key Words: Peri-implantitis, Gram-negative anaerobic bacteria, Microbial transmission

서 론

임플란트는 국소적으로 혹은 전 악에 걸쳐 상실된 치아를 수복하는 가장 보편적인 방법이다^{1,2}. 임플란트 치료의 증가와 함께 임플란트 합병증 및 실패에 대해서도 보고 되고 있는데 그 중에서도 임플란트 주위염은 임플란트 후기 실패의 주요한 원인으로 작용한다³. 임플란트 주변 연조직의 질환에 대해 6th European Workshop on Periodontology를 통해 나온 보고에서는 임플란트 주위 점막에만 염증이 국한되고 지지골의 소실이 없는 상태에 대해서는 임플란트 주위 점막염(Peri-implant mucositis)으로, 임플란트 주위 점막염에 추가적으로 임플란트 지지하는 골의 소실까지 동반된 경우는 임플란트 주위염(Peri-implantitis)으로 정의하였다⁴. 동일 Workshop을 통해 2개의 종단연구를 정리하여 임플란트 주변 질환의 유병률을 발표하였는데, 임플란트 주위 점막염은 임플란트 치료를 받은 사람 중에서 80%, 그리고 개개 임플란트 중에서는 50%에서 관찰되었다고 보고하였다. 임플란트 주위염의 유병률에 있어서는 정리한 2개의 연구에서 차이를 보였는데 임플란트 치료를 받은 사람 중에서는 28%와 56% 이상으로, 그리고

개개 임플란트 중에서는 12%와 43%에서 관찰되었다고 보고하였다⁴.

임플란트 주위염에 대해 점막연하 세균을 철저하게 제거하거나, 항생제에 의한 치료에 의해 임플란트 주위염의 염증이 해결되는 것을 보면 임플란트 주위염의 주요한 원인이 세균이라는 점은 의심할 여지가 없다. 또한 잘못된 구강위생과 이전 치주염을 가진 사람이 임플란트 주위염의 주요한 위험인자(risk factor)임은⁵ 치주염과 마찬가지로 세균이 주요한 원인임을 말해주고 있다.

본 논문에서는 임플란트 표면의 초기 세균 집락 양상과 건강한 임플란트 주변과 임플란트 주위염에 이환된 병소 주변의 세균 분포의 특징을 기술할 것이다. 또한 부분 무치악과 완전 무치악 환자의 임플란트 주변 세균 분포의 특징을 살펴보고, 아울러 이러한 임플란트 주변 세균 분포에 대한 이해를 통해 치료실에서 인지하고 있으면 좋을 정보에 대해 정리하여 기술하도록 하겠다.

임플란트 표면의 초기 세균 집락 양상

임플란트가 구강 내 환경에 위치한다는 것은 기존의 구강 내 세균

Received January 15, 2013. Revised February 20, 2013. Accepted February 28, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 지 숙, 136-705, 서울시 성북구 안암동 5가, 고려대학교 안암병원 치과 치주과

Correspondence to: Suk Ji, Division of Periodontology, Department of Dentistry, Anam Hospital, Korea University, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea. Tel: +82-2-920-6613, Fax: +82-2-921-7348, E-mail: sukji@korea.ac.kr

혹은 임플란트 주변으로 바이오필름(biofilm)이 형성될 때 구강 내로 들어오는 이종의 세균들이 서식할 수 있는 새로운 환경을 제공하는 것이다. 이전 연구들은 임플란트 표면에 나타나는 초기 세균막 형성이 구강 내에 치아나 수복 물질에서 관찰되는 것과 유사하다고 보고하고 있다⁶⁻⁸⁾. 구강 내에 임플란트와 같은 단단한 표면이 식립되면, 첫번째 단계로 타액의 단백질이 임플란트 표면에 획득피막을 형성하는데, 이는 구강내 세균종들이 가지고 있는 adhesin을 위한 수용기로 작용하게 된다⁹⁾. 이와 관련하여 Edgerton 등은 임플란트 표면에서는 법랑질에 나타나는 피막과 같이 mucin, α -amylase, secretory IgA, proline-rich protein 등의 다양한 타액 구성물이 관찰되거나 법랑질 표면에서 흔히 관찰되는 cystatins과 저분자량의 mucins은 관찰되지 않았다고 보고하였다⁹⁾. 이와 같이 치아와 임플란트 표면에 부착하는 피막의 조성 차이는 초기 바이오필름 형성에 있어 피막에 부착하는 초기 세균의 조성에 영향을 줌으로써 전체 바이오필름 내 세균 조성의 차이를 나타내게 할 수 있다. 그러나, 티타늄, 수산화인회석, 아말감 표면에 대한 초기 집락 세균을 비교한 논문에서 장착 1, 3, 6, 24, 72시간째에 세균막 조성의 차이가 없음을 보면, 티타늄 표면에 형성되는 타액 피막의 조성의 차이가 이들 표면에서 형성되는 초기 세균막의 세균 조성에는 영향을 끼치지 않는 것으로 보인다¹⁰⁾.

부분 무치악 환자에서 치아와 임플란트 표면의 40가지 세균 종의 초기 바이오필름 형성을 Checkerboard DNA-DNA hybridization을 이용하여 관찰한 Quirynen 등의 연구에 따르면, 40종의 세균 분포의 조성에 있어서는 치아와 임플란트 간의 큰 차이를 보이지 않았다¹¹⁾. Socransky 등에 의해 주요한 치주병원균으로 분류된¹²⁾ Red complex 3종(*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*)은 치아 표면에서 2주에서 26주까지 유사한 정도로 발견된 반면, 임플란트 표면에서 Red complex는 2주 4주 26주에 걸쳐 일정하게 증가하였으나 치아표면에서보다는 26주째까지 낮게 분포되었다¹¹⁾. 초기 집락균과 후기 집락균의 다리 역할을 해주면서 역시 치주 병원균으로 분류되는¹²⁾ Orange complex 중 *Fusobacterium species*, *Peptostreptococcus micros* 역시 임플란트 표면에서 시간이 지남에 따라 서서히 증가하였으나 26주째 관찰에서는 치아표면에서보다는 낮게 분포되었다¹¹⁾. 상대적으로, 바이오필름 초기 집락균인 *Streptococcus mitis*와 *Streptococcus oralis*와 같은 종들은 임플란트에서는 2주째에 치아표면에서와 유사한 정도로 나타나 초기 수준을 26주째까지 유사하게 유지하고 있었다¹¹⁾. 이는 구강내의 치주병원균을 포함한 대부분의 세균들이 2주내에 모두 분포하나 바이오필름의 성숙과 완성이 치아보다는 다소 느리게 일어남을 보여준다. 즉 초기의 임플란트 표면에 나타나는 세균의 집락화는 깨끗하게 처리한 치아면의 집락화와 분포 양상이 다르다는 것을 보여준다. 치아는 깨끗하게 했다고 하더라도 일부의 부착 세균종이 존재하는데 반해^{13,14)} 초기의 임플란트 표면은 이전의 세균이 전혀 없는 상태이기 때문에 바이오필름 완성되기까지는 더 많은 시간이 필요함을 보여준다.

최근의 부분 무치악의 환자를 대상으로 시행한 임플란트 표면의 초기 집락한 세균에 관한 다른 연구를 살펴보면, 세균의 집락은 임플란트의 점막을 관통하는 부분의 노출과 동시에 30분 안에 일어나고¹⁵⁾, 이는 2주까지 안정적으로 유지되었다^{11,15,16)}. 대체적으로 초기 임플란트 표면에 형성된 바이오필름의 조성은 건강한 잇몸을 가진 치아 주변에서 관찰되는 세균의 조성하고 유사한 것으로 관찰되고 있다. 그래서, 구강내 존재하는 세균이 새로 식립된 임플란트의 바이오필름 형성에 실제적으로 영향을 미칠 것으로 예상 할 수 있다.

건강한 임플란트 주위 조직과 연관된 세균

건강한 임플란트 주위 조직에 관한 많은 횡단적 단면연구(cross-sectional)에 따르면 건강한 임플란트 주위 조직의 미생물들은 주로 그람 양성 통성 구균과 간균으로 구성됨이 밝혀졌다^{15,17,18)}. 반면, 그람 음성 혐기성 간균은 임플란트 주변 점막연하에서 작은 숫자와 작은 비율로 발견된다¹⁹⁾.

부분무치악 환자에서 임플란트 주위 세균의 분포

임플란트를 식립한 동일 개체에서 치아의 치은연하와 임플란트 주변의 점막연하 세균총의 유사성은 잘 증명되고 있다²⁰⁻²⁴⁾. 또한, 치아 주변 세균의 임플란트 주변으로의 전이(transmission)는 Pulsed field gel electrophoresis (PFGE)를 통한 연구에서 확인되고 있다^{24,25)}. 같은 환자를 대상으로 임플란트와 자연치에서 획득한 *P. gingivalis*와 *Prevotella intermedia*의 PFGE를 이용한 분리된 염색체 DNA 분절 형태를 비교한 연구에서 같은 환자의 임플란트와 자연치에서 분리된 *P. gingivalis* 종들의 PFGE 형태는 동일하나, 다른 환자에게서 검출한 PFGE 형태는 각각 다르게 나타났다. 또한, 검사한 3명 중 2명이 임플란트와 치아에서 분리한 *Pr. intermedia* 종의 PFGE 형태가 일치하는 것으로 나타났다²⁵⁾. 또한 동일 방법을 이용한 다른 연구에서도, 같은 환자의 치아와 임플란트 표본에서 분리된 *P. gingivalis*의 75%가 동일함이 발견되었고, *Pr. intermedia*의 100%가 같은 환자에서 완전히 일치하였다²⁴⁾. 어느 부위의 자연치로부터 임플란트주위염의 병원균이 옮겨오는가에 대한 최근의 연구를 살펴보면, 이는 임플란트 식립 할 위치의 인접치와 반대 악궁의 대합치, 반대 악궁의 반대쪽 치아의 치은연하 세균을 임플란트 2차 수술 전에 채취한 후, 2차 수술 2주 후 임플란트에서 세균을 채취해 비교를 하였다. 그 결과, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *pr. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Fusobacterium nucleatum*의 임플란트로의 전이가 반대 악궁의 대합치나 반대악궁의 반대측 치아에서보다 바로 인접치에서 이루어짐을 보고하였다²⁶⁾.

이러한 사실은 구강내 존재하는 치주병원균들이 임플란트 주변 바이오필름 형성을 하는데 있어 저장고 역할을 하고 있음을 보여준다.

이를 근거로 임플란트 식립 전에 치주염 치료를 통해 치주병원균을 최대한 제거해야 하고 또한 임플란트가 식립된 부분무치악 환자에게 치주조직을 건강하게 유지하는 것은 임플란트 주위염 예방에 있어서 중요함을 말해준다.

완전무치악 환자에서 임플란트 주위 세균의 분포

과거에, 치주염에 이환된 모든 치아를 발거하면, 세균이 부착하는 치아라는 딱딱한 구조물이 사라짐과 동시에 치은연하의 혐기성 환경이 사라지면서 구강 내의 *P. gingivalis*와 *A. actinomycetemcomitans*가 사라진다는 주장이 제기되었다²⁷⁻²⁹. 발치 이전에 관찰되었던 두 세균은 전악 발치 후에 3개월간의 standard culture technique을 통한 검사에서 타액과 구강점막의 표본에서 관찰되지 않았다²⁷. 동일 그룹에서 발치한 지 평균 9.3년 된, 치주질환 병력이 있는 가철성 의치를 사용하는 사람들의 타액, 구강점막, 의치에 존재하는 병원균의 비율을 조사한 결과 *A. actinomycetemcomitans*는 관찰되지 않았고 *P. gingivalis*는 26개 중 2개의 표본에서만 관찰 되었다²⁸. 실제로, 동일 그룹에서 이전 치주병력 있는 무치악 환자에서 임플란트를 시행하여도 이 두 세균은 임플란트 주변에서 관찰되지 않았음을 보고하였다²⁹. 이를 바탕으로 치은연하 환경이 이 두 병원균의 주요 서식지이며, 무치악 부위의 구강 내 표면은 이러한 치주병원균의 저장고를 형성하지 않음으로 인해 임플란트 식립을 통한 새로운 점막연하 환경이 조성된다 하더라도 이 두 세균은 집락하지 않을 것이라는 주장이 제안되었다²⁷⁻²⁹.

하지만, 세균을 감지하는 분자 기술의 발달로 인해 당초에 알려진 것보다 높은 비율로 무치악부 점막에서 많은 혐기성 세균의 분포가 확인되었다. Socransky와 Haffajee는 임플란트가 없는 무치악 부위에서 checkerboard DNA-DNA hybridization을 이용하여 세균총을 검사한 연구에서 혐기성 치주병원균은 타액과 혀의 배, 등, 및 측면, 구강저, 경구개, 부착 치은, 협측 점막, 전정 및 의치면과 같은 다른 구강 내 표면에서 채취한 표본들에서도 높은 수준으로 관찰됨을 보고하였다¹⁴. 이런 결과는 무치악 환자의 연조직에서 혐기성 치주병원균이 번식하고 있으며, 완전 무치악 환자에게 임플란트 식립 후, 세균의 집락화를 위한 저장소가 될 수 있음을 보여준다.

임플란트 식립된 완전 무치악 환자에서 치주 병원균의 집락 분포와 시기에 대한 최근의 연구 결과는 주목할 만 하다. 10명의 환자를 대상으로 무치악이 된 후 6개월 후에 임플란트가 식립되었고, 3~6개월 후 지대주를 연결하였다. 무치악이 되기 직전의 치은연하 부위, 임플란트 식립 1주일, 3개월 12 개월 후 임플란트 주변 점막연하 부위, 혀의 배면, 타액에서 세균을 채취한 결과, 조사한 *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 모두 임플란트 연결 1주일 후 임플란트 점막연하에서 대부분 관찰되었고 이는 임플란트 1년 후까지 지속적으로 관찰되었다. 이는 부분무치악이 아닌 완전 무치악인 경우에서도 임플란트가 구강 내 들어간 직후

빠르게 치주병원균이 임플란트 주변에 집락할 수 있음을 보여준다. 마찬가지로 침이나 혀의 배면에서도 치주병원균의 수의 감소가 관찰되기는 하지만 모두 발견되는 것으로 관찰되었다³⁰. 이 연구 역시 치주병원균은 치주질환에 의한 치아가 모두 발거 된 후에도 계속 구강 내에 존재하다가 임플란트가 식립된 후 바로 임플란트 점막연하에 집락 할 수 있음을 보여준다.

임플란트 주위염과 연관된 세균

임상적으로 임플란트 주위염이 있는 임플란트 주위 미생물을 연구한 결과들은 임플란트 주위염의 점막연하에는 주로 그람 음성 혐기성 세균들이 높은 비율과 수로 존재하고 있음을 보고하고 있다. 이러한 연구들은 임플란트 주위염의 원인균들이 대부분 치주염과 관련된 치주병원균들이고, 특히, Red와 orange complex가 주요한 원인임을 밝히고 있다^{19,31-34}. *A. actinomycetemcomitans* 또한 임플란트 주위염 부위에 높은 비율로 발견됨이 보고되었다^{35,36}. 이러한 여러 연구들은 치주염의 주요한 원인균들이 임플란트 주위염의 주요한 원인균으로 작용함을 말해준다.

하지만, Seventh European Workshop on Periodontology의 보고에 따르면 임플란트 표면의 바이오필름 형성은 치아에서의 바이오필름과 구강이라는 생태학적으로 동일한 환경에서 형성되기 때문에 유사할 수밖에 없으나 임플란트 표면의 재료종류, 거칠기, 표면에너지 같은 화학적 물리적 특성에 따라 biofilm 형성의 차이가 나타날 수도 있다고 보고하였다³⁷. 이를 증명하기라도 하듯 몇몇 최근의 유전자 염기서열 분석 방법들은 치아주변과 임플란트 주위의 세균 분포가 다를 수 있다고 보고 있다^{38,39}. 지금까지의 세균 배양법이나 목표로 하는 세균의 특정 primer를 이용한 DNA-DNA Hybridization과 같은 분자기술방법은 치아주변의 세균 총과 임플란트 주변 세균 분포의 유사성을 기본 전제로 하고 있다고 볼 수 있다. 하지만 최근의 16S rRNA gene에 대한 특정 세균에 대한 specific primer가 아닌 broad range universal primer를 이용한 pyrosequencing 기법은 기존에 알려지지 않은 세균 분포까지 검사함으로써 새로운 결과를 보여주고 있다. 이를 통해 임상적으로 건강한 임플란트 주위 세균 분포와 임플란트 주위염 주변의 세균 분포를 건강한 잇몸의 치아와 치주염에 이환된 치아 주위의 세균 분포와 비교한 결과, 임플란트 주위 바이오필름은 치아 주변의 세균 분포와 꽤 다른 양상을 보여주었다³⁸. 임플란트 주위염의 주요한 원인이 기존의 연구결과와 마찬가지로 그람 음성 세균에 의한 것이라는 공통된 의견을 제시하기는 하였지만, 세균분포에 있어 치아 주변의 세균 분포보다 덜 다양하다고 밝히고 있다. 또한 기존에 임플란트 주위염 세균이라고 밝혀지지 않았던 세균이나, 알려지지 않은 세균을 포함하고 있는 것으로 밝혀졌다. 임플란트 주위염의 세균은 치주염 관련 바이오필름에 비해 적은 정도의 *Prevotella*, non-mutant *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Selenomonas*, *Leptotrichia*, *Actinomyces*를 그리고 높은 정도의 *Peptococcus*, *Mycoplasma*

ma, Eubacterium, Capylobacter, Butyrivibrio, S. mutans와 Treponema를 포함하는 것으로 분석되었다³⁸⁾. 16S rRNA gene cline library를 이용한 다른 연구에서는 역시 임플란트 주위염의 세균은 주로 그람 음성 세균으로 구성되지만 치주염의 세균 분포보다 더 복잡하다고 보고하여 치주염과 세균 조성에 있어 차이를 보여주었다³⁹⁾. 몇몇의 이러한 임플란트 주위염에 대한 새로운 원인균에 대한 보고는 치주병원균 등의 특정 세균을 전제로 하지 않은 결과이므로 지금까지와는 다른 원인균에 대한 이해가 이루어질 수 있을 가능성은 배제하지 않고 지켜볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

그리고 아직 인과관계는 불명확하지만, 흔히 치주질환과 연관성이 없는 Staphylococcus aureus, 장내 간균(enteric rods), candida albicans가 임플란트 주위염과 관련이 있음이 보고되고 있다^{18,31,40-42)}. 특히 S. aureus의 치주염과의 연관성은 여러가지 근거를 기반으로 설명되고 있는데, 실험실상 실험에서 S. aureus는 티나늄 표면에 친화성을 가짐이 증명되었고⁴³⁾, 몇몇의 임상 연구들은 농의 출현이나 탐침 시 출혈을 보이는 깊은 임플란트 주위 낭에서 S. aureus의 높은 비율을 보고하고 있다^{44,45)}. S. aureus는 만성치주염과의 연관성은 보고되고 있지 않으나, 치주염 치료에 반응하지 않은 재발성 치주염과 연관될 수 있음은 보고되고 있으므로^{42,46-48)}, 임플란트 주위염과의 연관성은 지속적으로 관찰해볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

임플란트 주위염의 세균학적 고찰을 통한 치료실에서의 주지 사항

임플란트 주위염이 세균에 대한 숙주의 염증 반응에 의한 지지 조직의 파괴인 점을 감안하면 치주염의 치료와 꽤 유사하다 할 수 있다. 앞서 설명한 바와 같이 임플란트 주위로의 세균의 전이는 인접 치아에서 올 가능성이 충분하므로 임플란트 식립 전에 치주염의 치료는 선행되어야 할 것이다. 임플란트 주위염의 치료에 있어, 일차적으로 임플란트 주변의 기계적인 세균 제거가 시행되어야 한다. 하지만, 임플란트 표면의 거칠기를 나타내는 Ra값이 0.2 μm 이상인 경우 바이오필름 형성이 더 증가된다는 결과를 바탕으로⁴⁹⁾, 임플란트 표면의 steel curettes의 사용은 임플란트 표면을 거칠게 하기 때문에 제한되어야 한다. 이러한 이유로 기계적인 세균 제거는 쉽지 않다⁵⁰⁾. 게다가 종종 임플란트 매식체의 직경은 치아의 직경보다 작는데 반해 치관의 크기는 치아의 크기로 크게 하는 수복물의 디자인은 임플란트 하방 세균의 물리적 제거를 더욱 어렵게 한다. 이러한 이유로 깊은 탐침 깊이를 보이면서 주변 골소실이 존재하고 탐침 시 출혈이 있는 임플란트 주위염의 경우는 종종 물리적 세균제거에 의해 해결되지 않기 때문에 전신적 항생제나 수술을 통한 접근이 고려되고 있다. 무작위배정 비교 임상 실험이 많지 않은 이유로 임플란트 주위염 치료에서의 전신적 항생제 투여 효과에 관한 이견들이 있으나 종종 임플란트 주위염의 빠른 진행이나 진행 중인 병소에서 관찰되는 염증세포 침윤이 골까지 확장되는 형태의 치아와 다른 임플란트 주위염의 특징

등^{51,52)}은 임플란트 주위염의 원인 균에 대한 항생제 사용에 대한 당위성을 제공한다. 이때, 바이오필름은 외부 exopolymer에 의한 방어 및 항생제 내성 유전자의 바이오필름 내 전달 등으로 인한 항생제에 대한 저항이 강하기 때문에 전신 항생제를 통한 임플란트 주위염의 치료에 앞서 바이오필름의 물리적 제거를 해주는 것이 필수적이라 할 수 있다^{53,54)}. 최근 임플란트 주위염 세균의 항생제 저항성에 관한 연구는 임플란트 주위염의 세균이 다양한 범위의 약물내성반응패턴을 나타내기 때문에 배양 가능한 세균에 대해서는 항생제 감수성 테스트가 항생제 선택에 도움을 줄 수 있음을 제시하고 있다⁵⁵⁾.

결론

임플란트 주변 바이오필름의 형성 초기 바이오필름 형성 과정 중에는 차이가 있으나 건강한 임플란트 주변이나 임플란트 주위염이 있는 점막연하의 세균분포는 치아표면에서 관찰되는 것과 크게 다르지 않다. 그래서 Red complex를 포함하는 혐기성 그람음성 세균을 임플란트 주위염의 원인균으로 현재까지 이해하고 있다. 부분 무치악이나 완전 무치악이나 기존의 치아를 포함한 구강에 존재하는 세균들이 임플란트 주변에 집락하게 되고 결국 이들 세균 중 치주병원균의 일부가 임플란트 주위염의 원인균이 되므로 임플란트 식립 전 치주염의 해결은 필수적이라 할 수 있다. 하지만 최근의 pyrosequencing 등에 의한 임플란트 주위염의 세균 분포가 치주염의 세균분포와 양상이 다름에 관한 보고나, S. aureus와 임플란트 주위염의 깊은 연관성에 관한 연구들은 추가적인 검증이 있어야 하겠지만 항생제 선택 등의 치료에 영향을 끼칠 수 있는 요인들이므로 임플란트 주위염의 원인균에 대한 새로운 결과들은 지속적으로 주목해 볼 필요가 있을 것이다.

REFERENCES

1. Albrektsson T, Donos N. Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference. Clin Oral Implants Res 2012;23:63-5.
2. Ferrigno N, Laureti M, Fanali S, Greppaudo G. A Long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Clin Oral Implants Res 2002;13:260-73.
3. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. J Clin Periodontol 2002;29:197-212.
4. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. J Clin Periodontol 2008;35(suppl 8):286-91.
5. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant disease: diagnosis and risk indicators. J Clin Periodontol 2008;35:292-304.
6. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. Clin Oral Implants Res 1994;5:

- 254-9.
7. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1956;36:177-87.
 8. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res* 1966;1:1-13.
 9. Edgerton M, Lo SE, Scannapieco FA. Experimental salivary pellicles formed on Implant survival and complications. The Third EAO conse titanium surfaces mediate adhesion of streptococci. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:443-9.
 10. Leonhardt A, Olsson J, Dahlén G. Bacterial colonization on titanium, hydroxyapatite, and amalgam surfaces in vivo. *J Dent Res* 1995;74:1607-12.
 11. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:25-37.
 12. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-44.
 13. Li J, Helmerhorst EJ, Leone CW, Troxler RF, Yaskell T, Haffajee AD, et al. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol* 2004;97:1311-8.
 14. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005;38:135-87.
 15. Furst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:501-8.
 16. Quirynen M, Vogels R, Pauwels M, Haffajee AD, Socransky SS, Uzel NG, et al. Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *J Dent Res* 2005;84:340-4.
 17. De Boever AL, De Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:8-17.
 18. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res* 1999;3:9-16.
 19. Mombelli A, Mericske-Stern R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:1-7.
 20. Agerbaek MR, Lang NP, Persson GR. Comparisons of bacterial patterns present at implant and tooth sites in subjects on supportive periodontal therapy. I. Impact of clinical variables, gender and smoking. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:18-24.
 21. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlén G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implant Res* 1993;4:113-20.
 22. Mombelli A, Nyman S, Brägger U, Wennström J, Lang NP. Clinical and microbiological changes associated with an altered subgingival environment induced by periodontal pocket reduction. *J Clin Periodontol* 1995;22:780-7.
 23. Papaioannou W, Quirynen M, van Steenberghe D. The influence of periodontitis on the subgingival flora around implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:405-9.
 24. Takanashi K, Kishi M, Okuda K, Ishihara K. Colonization by *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* from teeth to osseointegrated implant regions. *Bull Tokyo Dent Coll* 2004;45:77-85.
 25. Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K. Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:696-702.
 26. Aoki M, Takanashi K, Matsukubo T, Yajima Y, Okuda K, Sato T, et al. Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012;14:406-11.
 27. Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graaff J, Loos BG, van der Velden U. Short-term effect of full-mouth extraction on periodontal pathogens colonizing the oral mucous membranes. *J Clin Periodontol* 1994;21:484-9.
 28. Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graaff J, van der Velden U. Putative periodontal pathogens colonizing oral mucous membranes in denture-wearing subjects with a past history of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995;22:854-9.
 29. Danser MM, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Periodontal bacteria colonizing oral mucous membranes in edentulous patients wearing dental implants. *J Periodontol* 1997;68:209-16.
 30. Quirynen M, Van Assche N. Microbial changes after full-mouth extraction, followed by 2-stage implant placement. *J Clin Periodontol* 2011;38:581-9.
 31. Botero JE, Gonzalez Am, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol* 2005;76:1490-5.
 32. Mombelli A, Van Oosten MAC, Schürch E, Lang NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2:145-51.
 33. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:975-82.
 34. Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11:24-36.
 35. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:349-58.
 36. van Winkelhoff AJ, Wolf JW. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated peri-implantitis in an edentulous patient. A case report. *J Clin Periodontol* 2000;27:531-5.
 37. Lang NP, Berglundh T. On Behalf of Working Group 4 of the Seventh European Workshop on Periodontology: Periimplant diseases: where are we now?-Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38(suppl.11):178-81.
 38. Kumar PS, Mason MR, Brooker MR, O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol* 2012;39:425-33.

39. Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, Ohkuma M, Izumi Y. Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library. *J Oral Microbiol* 2010;2 doi: 10.3402/jom.v2i0.5104.
40. Alcoforad GA, Rams TE, Feik D, Slots J. Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. *J Parodontol* 1991;10:11-8.
41. Kronstrom M, Svenson B, Hellman M, Persson GR. Early implant failures in patients treated with Branemark System titanium dental implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:201-7.
42. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:166-8.
43. Harris LG, Mead L, Muller-Oberlander E, Richards RG. Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2006;78:50-8.
44. Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:29-32.
45. Renvert S, Lindahl C, Renvert H, Persson GR. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Branemark or AstraTech implants: a 7-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:342-7.
46. Dahlén G, Wikstrom M. Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol* 1995;10:42-6.
47. Fine DH. Microbial identification and antibiotic sensitivity testing, an aid for patients refractory to periodontal therapy. A report of 3 cases. *J Clin Periodontol* 1994;21:98-106.
48. Helovuo H, Hakkarainen K, Paunio K. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. *Oral Microbiol Immunol* 1993;8:75-9.
49. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:68-81.
50. Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang NP. Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clin Oral Implant Res* 1996;7:64-72.
51. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:1-8.
52. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:99-103.
53. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs* 2005;28:1062-8.
54. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008;35: 45-66.
55. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implants Res* 2013;2;doi:10.1111/clr.12160.[Epub ahead of print].