

성인성 당뇨병에서 수반되는 중증 치주염 환자의 염증도와
치주낭내 *Capnocytophaga* 균주 및 *Actinobacillus*
actinomycetemcomitans 균주의 발현빈도 및 이들 균주의
항생제 감수성에 관한 연구

손 성 희* · 최 상 목* · 한 수 부* · 정 종 평* · 이 홍 규**

THE PREVALENCE AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF
CAPNOCYTOPHAGA AND ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS
IN THE PERIODONTAL POCKETS OF PERIODONTITIS PATIENTS AS-
SOCIATED WITH INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS

Son, Seong-Heui,* Choi, Sang-Mook,* Han, Soo-Bu,* Chung, Chong-Pyoung*

*Department of Periodontology, Seoul National University Hospital

Lee, Hong-Kyu**

**Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

— Abstract —

Previous studies have demonstrated that presence of diabetes mellitus alters the progression of inflammatory periodontal diseases, resulting in more severe tissue destruction by local etiologic factors. This study was undertaken to determine the prevalence and proportion of *Capnocytophaga* species and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the periodontal pockets of periodontitis patients with insulin-independent diabetes mellitus.

Isolation of *Capnocytophaga* and *A. actinomycetemcomitans* strains was performed by using selective and nonselective media, and the isolates were identified by Gram stain characteristics, morphology, carbohydrate fermentation ability, some other biochemical and physiological reactions. In addition, antibiotic susceptibility for the isolates was determined by an agar dilution method.

* 서울대학교병원 치주과

** 서울대학교병원 내과

*본 논문은 1983년도 서울대학교 병원(대단위) 연구비에 의하여 이루어졌음.

Among 12 periodontitis patients with insulin-independent diabetes mellitus, *Capnocytophaga* strains were isolated from 7 patients and *A. actinomycetemcomitans* from 3 patients. Only one patient harbored both *Capnocytophaga* and *A. actinomycetemcomitans* strains. Other patients did not harbor any strains of the species. Proportions of *Capnocytophaga*, based on total counts, varied from 1.0% to 34.1%, *A. actinomycetemcomitans* constituted 4.6% to 74.4% of total count. All of 3 isolates of *A. actinomycetemcomitans* were completely inhibited by 1 µg/ml of tetracycline, but were resistant to penicillin G and erythromycin even at high concentration of 64 µg/ml. All of 7 isolates of *Capnocytophaga* were sensitive to 1 µg/ml of penicillin G and tetracycline, 2µg/ml of erythromycin. *Capnocytophaga* species were predominant in the pockets of periodontitis with insulin-independent diabetes mellitus.

From the results of this study, it is difficult to show a positive relationship between the clinical parameters of periodontal disease and blood sugar level, but these results indicate that there is a relationship between the occurrence of *Capnocytophaga* and periodontal disease associated with insulin-independent diabetes mellitus.

I. 서 론

당뇨병의 계속적인 증가추세의 심각성과 함께 합병증으로 나타나는 치주질환도 일반적으로 중증의 상태로써 그 심각성이 점차 증대되고 있다. 이에 따라 당뇨병과 합병증인 치주질환 이환율과의 관계, 치주질환의 심도와 당뇨병과의 상관관계에 관한 많은 연구가 진행되고 있다 (Sznajder *et al.* 1978).

중증의 치주질환을 수반하는 당뇨병은 인슐린의존성당뇨병 (insulin-dependent diabetes mellitus)과 인슐린비의존성당뇨병 (insulin-independent diabetes mellitus)으로 구분된다. 인슐린의존성당뇨병의 경우, 사춘기에 이른 환자의 약 10%가 치주질환에 이환되어 있고, 20세 경에는 40% 정도로 치주질환 이환율이 증가하는 것으로 나타났다 (Cianciola *et al.* 1982). 인슐린의존성당뇨병시에 나타나는 치주질환은 유년성 치주염과 유사하게 급성염증과 더불어 치조골 파괴를 동반하는 것이 특징이다 (Cianciola *et al.* 1982). 최근 미생물학 및 면역학적 연구결과는 인슐린의존성당뇨병에 수반되어 나타나는 치주염환자의 치주낭내에는 *Capnocytophaga*와 혐기성 vibrios가 가장 높은 빈도로 분리되고 있으며, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa)도 간혹 발견할 수 있는 것으로 보고되고 있다 (Mashimo *et*

al. 1983). *Capnocytophaga*와 Aa는 유년성 치주염의 경우에 질환부위에서 특이하게 나타나며 백혈구독성인자를 분비하고 (Tsai *et al.* 1979), 다형핵 백혈구 화학주성능력을 저하 (Mc Mullen, *et al.* 1982)시키는 등, 국소적인 급성치주질환의 진행과 밀접한 관계가 있다. 이들 균주가 인슐린의존성당뇨병환자의 치주염이환 치주낭내에서 다발적으로 나타나고, 치주질환의 양상이 유년성치주염과 유사하다는 점은 *Capnocytophaga*와 Aa가 이들 두가지 형태의 치주질환의 진행과 직접적으로 관련이 있음을 짐작할 수 있다.

성인성당뇨병 (인슐린비의존성당뇨병)의 경우에는 인슐린의존성당뇨병에 비해 치주질환과 관련지어 관찰한 연구보고는 많지 않다. Sznajder 등 (1978)에 따르면 성인성당뇨병환자의 치주조직상실 (Loss of attachment) 정도는 동일연령의 정상인에 비해 현저히 크며 치은염치수도 매우 높은 것으로 나타났다. 성인성당뇨병환자의 치주낭내 미생물, 특히 연관성이 있을 것으로 예견되는 *Capnocytophaga*와 Aa의 분포상태와 질환의 심도와 상관관계에 관한 연구와 이들 균주의 항생제감수성에 대한 연구는 미흡한 것으로 나타나고 있는바 본 논문의 목적은 성인성당뇨병환자의 치주염이환 치주낭내에서 이들 두 균주의 분리발현빈도를 관찰하고, 분리 균주들의 항생제감수성을 조사하는데 있다.

II. 실험재료 및 방법

1. 대상환자

서울대학교병원 치과진료부 치주과에 내원한 30세 이상의 환자중에서 혈당, 뇨당, 기타 내과적 검사를 통하여 인슈린비의존성당뇨병으로 진단된 환자를 선택하여 구내방사선검사로써 치조골 파괴를 확인하고, Michigan O probe를 이용하여 치주낭 깊이를 측정하여 5mm이상 되는 곳을 실험 대상으로 선정하였다. 한편 이와 동일한 조건을 갖는 환자가운데 내원전 6개월동안 항생제를 전혀 사용하지 않은 12명을 실험군으로 선택하였다.

선택된 환자 12명은 치은열구출혈지수(SBI; sulcus bleeding index), 치주낭 깊이 및 치은열구삼출액량 등을 측정하였다. 치은열구출혈지수는 Michigan O probe를 이용하여 0에서 4까지 Mühlemann과 Son의 방법(1971)에 따라 구분하였고, 치은열구삼출액량은 Periotron 6000(Harco Electronics, Canada)을 이용하여 측정하였다.

2. 치은연하 균태 채취 및 *Capnocytophaga*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa)의 분리배양

선택된 환자의 치주병소로 진단된 치주낭을 선택하여 균태를 채취하였다. 균태채취를 위하여 해당 치아 주위를 건조시키고 음식물잔사 등을 제거한후 Johnson fine absorbent point (Johnson and Johnson, East Windsor, N. J., U. S. A.) 3개를 동시에 치주낭내에 위치시키고 저항이 느껴질 때까지 삽입하였다. 삽입하고 약 10초가 지난 다음 absorbent points를 꺼내어 즉시 2ml씩 분주된 pre-reduced Ringer용액에 집어넣고 vortex mixer로 2분간 교반한 다음 10배씩 연속희석시킨후 선택배지에 100 μ l씩 분주하였다. 분주후에 bent-glass rod를 사용하여 배지표면에 도달하였다. 치주낭내 전체 세균집락수를 조사하기 위해 일반 혈액배지에도 균액을 100 μ l씩 분주, 도달하였다.

1) *Capnocytophaga*균주의 분리 선택배지:

Tryptic soy agar (Difco Laboratories, Detroit,

Mich., U. S. A.) 3%에 yeast extract (Difco) 0.1%, 가토혈액 5%, bacitracin (Sigma Chemical Co., St. Louis, M. O., U. S. A.) 50 μ g/ml, polymyxin B (Sigma) 100 μ g/ml를 첨가하여 제조하였다. 배지는 4 $^{\circ}$ C에 보관하여 2주내에 사용하였다.

2) Aa균주의 분리선택배지:

Trypticase soy agar (BBL Microbiology System, Cockeysville, M. D., U. S. A.) 4%에 bacitracin (Sigma) 75 μ g/ml, 열처리된 말벌청 10%, yeast extract 0.1%, vancomycin (Sigma) 5 μ g/ml를 첨가하여 제조하였다.

3) 집락형태에 의한 1차 동정:

선택배지는 37 $^{\circ}$ C, 10% CO₂ 배양기에서 72시간 배양한후 *Capnocytophaga*균주로 예상되는 "surface-translocating, wet-spreading" 집락을 취하여 Gram 염색, 위상차현미경 관찰을 통해 잠정적으로 확인된 균주를 혈액한천배지에 계대하여 72시간 배양한 다음 trypticase soy broth (BBL)에 옮겨 48시간 배양한후 통법에 따라 생화학적 검사를 실시하였다.

Aa의 1차 동정을 위해서는 선택배지 상에서 무색, 직경이 약 0.5mm 내외인 돌출성 원형의 균집락을 취하여 Gram 염색을 실시하여 형태적으로 확인한 다음 혈액한천배지에 계대하여 72시간 배양한후 fluid thioglycollate배지 (Difco)에 접종하여 48시간 배양한 다음 통법에 따라 생화학검사를 실시하였다.

3. *Capnocytophaga*균주 및 균주의 동정

1) *Capnocytophaga*의 동정

기초배지로서 glucose나 starch가 함유되지 않은 peptone yeast broth (BBL)를 사용하였다. 기질로써 glucose, xylose, mannitol, sucrose, maltose, lactose, galactose를 기초배지내에서 최초농도가 각각 1%, esculin은 0.25%가 되도록 조절하였다. 37 $^{\circ}$ C, 10% CO₂ 배양기에서 48시간 배양한 후 pH의 변화를 측정하였으며, esculin 가수분해는 1% ferric ammonium citrate 용액을 적하하여 흑색변화 유무를 관찰하였다.

*Capnocytophaga*의 동정은 glucose, sucrose, maltose 발효능 검사에서 양성을 나타내고, esculin 발효능과 가수분해능 양성, benzidine 양성, catalase와 oxidase 음성, indole 반응 음성이며 H₂S를 생성하지 않는 것을 기준하여 결정하였다 (Leadbetter et al.

1979; Slots and Genco, 1984).

2) *Aa*의 동정

편양혈액배지에 배양시 혈구용혈현상을 보이지 않고, MacConkey 배지와 Simmons citrate 배지에서 자라지 않으며, catalase와 benzidine, nitrate 환원반응에서 양성으로 나타나고, oxidase, indole, urea, motility 음성을 보이는 균주를 *Aa*로 동정하였으며, 최종적으로 O-nitrophenyl-β-D-galactopyranoside(ONPG) 효소검사에서 음성반응을 보이는 균주를 *Aa*로 확정하여 ONPG에 양성반응을 보이는 *Haemophilus aphrophilus*와 구별하였다(Slots, 1982; Slots and Genco, 1984).

4. 항생제 감수성검사

분리된 *Capnocytophaga* 7균주와 *Aa* 3균주에 대한 항생제 감수성검사는 agar회석법으로 실시하였다.

일차적으로 분리균주를 brain heart infusion broth(BBL)에 접종하여 37°C, 10% CO₂ 배양기에서 48시간 증식시킨 후 인산완충용액(pH 7.4)으로 세

정하고 나서 균액의 농도를 McFarland No. 1 barium sulfate standard에 맞추었다. 검사용배지는 tryptic soy agar(Difco)에 yeast extract 0.1%를 첨가하여 멸균한 후에, 가토혈액을 5% 첨가하고 나서 128μg/ml로부터 0.1μg/ml까지 2배 단계 희석된 각각의 penicillin G, erythromycin, tetracycline을 혼합시킨 혈액배지를 사용하였다.

검사배지상에 10균주를 각각 100μl씩 분주하고 bent-glass rod로 도달한 다음 37°C, 10% CO₂배양기에서 48시간 배양한 후에 관찰하여 세균의 성장이 억제된 배지의 항생제 농도를 세균성장최소억제 농도로 정하였다.

III. 실험결과

12명의 성인성당뇨병(인슈린비의존성당뇨병)환자의 치주임상검사 결과, 치은 열구출혈지수는 약 3이고, 치주낭 깊이는 평균 5.58mm이며 치은열구삼출액량 114.8 units로 나타났다(Table 1).

Table 1. Clinical periodontal parameters of 12 periodontitis patients associated with isulin-independent diabetes mellitus

Subject No.	Age	Sample site	SBI ^a	Pocket depth (mm)	GCF ^b (unit)	Blood sugar level (mg/100ml)
1	55	6	3	4	93	148/209
2	64	6	3	8	152	184/217
3	71	6	2	4	107	138/227
4	50	6	3	5	132	121/140
5	61	6	3	5	168	175/220
6	52	6	3	6	123	168/240
7	56	6	2	6	85	175/256
8	48	6	3	7	96	131/168
9	45	6	2	6	87	165/201
10	51	6	3	5	102	141/220
11	54	6	3	6	109	156/225
12	50	6	3	5	124	154/219

a Sulcus bleeding index
b Gingival crevicular fluid

12명의 환자 가운데 *Capnocytophaga*는 7명, *Aa*는 3명에서 분리되었다. *Capnocytophaga*와 *Aa*가 동시에 분리된 환자는 1명에 불과했다. 한편 12명 중 3명에서는 *Capnocytophaga*나 *Aa* 모두 분리되지 않았다(Table 1).

*Capnocytophaga*와 *Aa*의 penicillin G, erythromycin 및 tetracycline에 대한 감수성 검사결과, 분리된

Aa 3균주의 경우, tetracycline에 의해선 1 µg/ml 농도에서 3균주 모두 성장이 억제되었으며, penicillin G와 erythromycin일때는 128 µg/ml 농도에서 성장이 억제되었다. 분리된 *Capnocytophaga* 7균주의 경우, penicillin G 1 µg/ml, erythromycin 2 µg/ml, tetracycline 1 µg/ml 농도에서 성장이 모두 억제되었다(Table 3-1, 2).

Table 2. Proportions of *Capnocytophaga* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains in the pockets of periodontitis patients associated with diabetes mellitus

Subject No.	Total colony count (dilution)	CFU of <i>Capnocytophaga</i> (dilution)	%	CFU of <i>A. actinomycetemcomitans</i> (dilution)	%
1	180(10 ⁻³)	18(10 ⁻²)	1.0		
2	223(10 ⁻³)				
3	105(10 ⁻³)				
4	44(10 ⁻⁴)	15(10 ⁻⁴)	34.1		
5	78(10 ⁻³)				
6	89(10 ⁻³)	19(10 ⁻³)	21.3		
7	46(10 ⁻⁴)	2(10 ⁻⁴)	4.3		
8	73(10 ⁻³)	9(10 ⁻³)	12.3		
9	65(10 ⁻²)			25(10 ⁻²)	4.6
10	260(10 ⁻²)	19(10 ⁻²)	7.3	3(10 ⁻²)	9.6
11	62(10 ⁻³)			46(10 ⁻³)	74.4
12	50(10 ⁻²)	7(10 ⁻²)	14.0		
Mean			13.5		29.5

Table 3-1. Antibiotic susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* isolates from periodontal pockets of periodontitis patients associated with insulin-independent diabetes mellitus

Antibiotics	Cumulative percentage of isolates inhibited at following concentration (µg/ml)								
	0.1	1	2	4	8	16	32	64	128
Penicillin G	0	33	33	33	67	67	67	67	100
Erythromycin	0	33	33	33	67	67	67	67	100
Tetracycline	67	100							

A total of 3 isolates were tested

Table 3-2. Antibiotic susceptibility of *Capnocytophaga* isolates from periodontal pockets of periodontitis patients associated with insulin-independent diabetes mellitus

Antibiotics	Cumulative percentage of isolates inhibited at following concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
	0.1	1	2	4	8
Penicillin G	43	100			
Erythromycin	43	71	100		
Tetracycline	43	100			

A total of 7 isolates were tested

IV. 총괄 및 고안

치주질환의 발현빈도와 당뇨병과의 상관관계에 관한 연구는 그동안 많이 진행되어왔다. Sznajder 등(1978)의 연구에 의해 성인당뇨병(인슐린비 의존성 당뇨병)의 경우는 치은염과 치주염의 발현빈도가 높음이 통계적으로 증명되었다. 본 연구는 이와 같은 통계적인 사실을 근거로 하여 치은열구출혈지수, 치주낭 깊이, 치은열구삼출액량과 혈당량과의 연관성을 관찰하였으나 개인간 혈당량의 차이가 심하여 상관관계를 추론하기는 어려웠다. 이는 내과적 치료에 따라 혈당량이 크게 달라지기 때문이라고 생각된다. 정상치은열구에서 측정되는 삼출액량은 일반적으로 30~60 units인데 반해, 당뇨병에 수반되는 치주염의 경우 비교적 많은 양의 치은열구삼출액이 검출되고 있음을 알 수 있는데(Table 1), 이는 당뇨병이 진행되면서 결체조직내 collagenase의 활동이 증가하여 조직의 염증유발과 모세혈관벽이 확장함으로써 조직 및 혈관내 여러 성분이 치은열구내로 삼출된다는 사실(Golub *et al.* 1983)을 뒷바침하는 것이다.

본 실험에서 성인성당뇨병환자 12명 가운데 7명의 치주낭내에서 *Capnocytophaga*균주가 분리된 것과 전체 분리균주수에 대한 분포비율이 약 14% 정도로 높게 나타난 사실은(Table 2), *Capnocytophaga*가 유년성당뇨병(인슐린의존성당뇨병)뿐만 아니라 성인성당뇨병시의 치주질환과도 깊은 관계가 있음을 시사하는 것으로 생각된다. 또한, 본 실험결

과는 유년성당뇨병환자중 치주염을 수반하는 환자의 치주낭 내에서 *Capnocytophaga*가 가장 빈번하게 발견되고, 또한 전체분리균주에 대한 분포비율도 각각 4%(Gusberty *et al.* 1983), 24%(Mashimo *et al.* 1983) 정도로 나타난다고 보고한 내용과 매우 유사하다. 정 등(1986)도 분리빈도나 분리비율은 상기결과와 비슷한 양상을 보였다. *Capnocytophaga*는 백서의 치조골을 흡수시키는 능력이 있음이 밝혀졌고(Irving and Socransky, 1976), Shurin 등(1979)의 연구에 따르면 이 균주에 감염되었을때 다형핵백혈구의 화학주성능이 저하되었다.

Mashimo 등(1983)은 9명의 유년성당뇨병 환자의 치주염이환치주낭 가운데 3명에서 *Aa*를 분리할 수 있었다고 보고하였다. 한편 성인성당뇨병환자를 대상으로 한 본 실험에서도 12명중 3명에서만 *Aa*가 분리된 것으로 미루어 *Aa*가 당뇨병환자의 치주염 유발과 직접적인 관련이 없는 것으로 사료된다.

현재까지의 Kiley(1980), McArthur(1981), Tsai(1984), Wilson(1985) 등의 연구에 의하면 *Aa*는 백혈구독성물질을 분비하며, *Aa*의 협막물질이 골조직 흡수능력을 갖고 있음이 확인됨으로써 이 균주의 존재가 당뇨병을 수반하는 치주염의 진행에도 직접 관련될 수 있다는 추정이 가능하다. 대상환자의 수가 제한되어 있기 때문에 본 연구에서 *Capnocytophaga*와 *Aa*균주가 동시에 분리되는 환자의 치주염심도와 이 두 균주와의 상관관계를 확인하지는 못했으나 앞으로 보다 광범위한 추적조사가 필요한 것으로 생각된다.

McMullen 등(1982)은 당뇨병환자는 정상인에 비해 다형핵백혈구의 화학주성능력이 현저히 저하된다고 보고하였다. 이같은 현상은 특히 가족이 당뇨병증세를 보이는 환자에서 더욱 현저하게 나타났다. 따라서 당뇨병의 유전적인 배경과 다형핵백혈구의 화학주성능력 저하와의 상관성을 추측할 수 있고, *Capnocytophaga*나 *Aa*의 세포독성물질에 의해 2차적으로 다형핵백혈구의 화학주성능력이 저하될 수 있다(Shurin *et al.* 1979)는 가설을 배제할 수 없다. 본 연구결과로 *Capnocytophaga*의 출현과 치주염과의 연관성을 추측할수는 있으나 치주염을 수반하는 당뇨병에서 특이하게 나타나는 이 균주에 대한 독성연구가 병행되어야 할 것이다.

항생제감수성검사결과 *Capnocytophaga* 분리균주는 penicillin G, erythromycin, tetracycline에 모두 감수성이 높게 나타났는데 이는 Newman(1979)과 Mashimo(1983) 등의 결과와 일치한다. *Aa* 분리균주의 경우, tetracycline에 대해서는 1 µg/ml의 낮은 농도에서도 감수성을 보인 반면, penicillin G, erythromycin에 대해서는 내성을 보였다. 이 결과도 Slots 등(1980)의 연구결과와 일치하는 것으로 나타났다. 따라서 이 두 균주에 대한 선택항생제로 tetracycline이 가장 효과적이기 때문에 이 두 균주에 의해 감염되어 치주염이 발생한 성인성당뇨병 환자의 경우에는 tetracycline에 의한 치료가 이들 균주의 성장을 억제하여 치주염의 진행을 저지시키는데 큰 효과를 보일 것으로 기대된다.

V. 결 론

성인성 당뇨병(인슈린비의존성 당뇨병)에 수반되는 치주질환 환자의 치주낭내 *Capnocytophaga* 균주 및 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 균주의 발현빈도와 분포상태를 조사함과 아울러 분리·동정된 상기 균주들의 항생제 감수성을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 성인성 당뇨병에 수반되는 치주질환 환자 12명중 7명에서 *Capnocytophaga*가 분리되었으며, 3명의 환자에서 *A. actinomycetemcomitans*가 각각 분리되었다. 12명 중 단 1명의 환자에서만 두 균주가 모두 발견되었다.

총 균 집락수에 대한 *Capnocytophaga* 균주의 분포는 환자 7명에서 1~34%로 다양한 분포율을 보였으며, 그중 분포율이 12% 이상인 환자는 4명으로 나타났다.

2. 분리된 *A. actinomycetemcomitans* 3균주의 항생제 감수성검사결과 penicillin G보다는 tetracycline에 대해 더 높은 감수성을 나타냈으며, *Capnocytophaga* 7균주는 penicillin G와 tetracycline에 대한 감수성이 높게 나타났다.

이상과 같은 결과로써 성인성 당뇨병으로 수반되는 치주질환 환자의 치주낭 내에는 *Capnocytophaga*균주의 발현빈도가 높으며 이 균주가 치주질환과 연관성이 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 손재운, 손성희, 이영희, 정종평: 한국인 급성진행성 치주염환자에서 분리된 black-pigmented *Bacteroides*에 대한 각종 항생제의 감수성에 관한 연구. 대한치주과학회지, 15: 1-14, 1985.
- 정현주, 손성희, 정종평: 국소적 후유년성 치주염환자에서의 *Capnocytophaga*분리에 관한 연구(1). 대한치과 의사협회지, 24: 73-79, 1986.
- Cianciola, L.J., Park, B.H., Bruck, E., Mosovich, L., and Genco, R.J.: Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). J. Am. Dent. Assoc., 104: 653-660, 1982.
- Golub, L.M., Lee, H.M., Lehrer, G., Nemiroff, A., McNamara, T.F., Kaplan, R., and Ramamurthy, N.S.: Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. J. Periodontal Res., 18: 516-526, 1983.
- Gusberti, F.A., Syed, S.A., Bacon, G., Grossman, N., and Loesche, W.J.: Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetes children. 1. Cross-sectional observation. J. Periodontol., 54: 714-719, 1983.
- Irving, J.T. and Socransky, S.S.: Periodontal destruction induced by *Capnocytophaga* in

- gnotobiotic rats. J. Dent. Res., 55(special issue B): B257, 1976.
- Kiley, P. and Holt, S.C.: Characterization of the lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 and N27. Infect. Immun., 30:862-873, 1980.
- Leadbetter, E.R., Holt, S.C., and Socransky, S.S.: *Capnocytophaga*: New genus of Gram-negative gliding bacteria. 1. General characteristics, taxonomic considerations and significance. Arch. Microbiol., 122:9-16, 1979.
- Mashimo, P.A., Yamamoto, Y., Slots, J., Park, B.H., and Genco, R.J.: The periodontal microflora of juvenile diabetes: Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. J. Periodontol., 54:420-430, 1983.
- McArthur, W.N., Tsai, C-C., Baehni, P.C., Genco, R.J., and Taichman, N.S.: Leukotoxic effects of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Modulation by serum components. J. Periodontal Res., 16: 159-170, 1981.
- McMullen, J.A., Van Dyke, T.E., Horoszewicz, H.H., and Genco, R.J.: Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. J. Periodontol., 52:167-173 1982.
- Mühlemann, H.R. and Son, S.: Gingival Sulcus bleeding—a leading symptom in initial gingivitis. Helv. Odontol. Acta, 15:107-113, 1971.
- Newman, M.G., Hulem, C., Colgate, J., and Anselmo, C.: Antibacterial susceptibility of plaque bacteria. J. Dent. Res., 58:1722-1732, 1979.
- Ramamurthy, N.S. and Golub, L.M.: Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. J. Periodontal Res., 18:23-30, 1983.
- Shurin, S.B., Socransky, S.S., and Sweeney, E.: A neutrophil disorder induced by *Capnocytophaga*, a dental microorganism. N. Engl. J. Med., 301:849-854, 1979.
- Slots, J.: Salient biochemical characters of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Arch. Microbiol., 131:60-67, 1982.
- Slots, J., Evans, R.T., Lobbins, P.M., and Genco, R.J.: *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Antimicrob. Agents Chemother., 18:9-12, 1980.
- Slots, J. and Genco, R.J.: Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: Virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. J. Dent. Res., 63:412-421, 1984.
- Sznajder, N., Carraro, J.J., Rugna, S., and Sere-day, M.: Periodontal findings in diabetes and non-diabetes patients. J. Periodontol., 49:445-448, 1978.
- Tsai, C-C., McArthur, W.P., Baehni, P.C., Hammond, B.F., and Taichman, N.S.: Extraction and characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. Infect. Immun., 25:427-439, 1979.
- Tsai, C-C., Shenker, B.J., DiRienzo, J.M., Malamud, D., and Taichman, N.S.: Extraction and isolation of a leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* with polymyxin B. Infect. Immun., 43:700-705, 1984.
- Wilson, M., Kamin, S., and Harvey, W.: Bone resorbing activity of purified capsular material from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J. Periodontal Res., 20: 484-491, 1985.