ミニレビュー

薬物による歯周治療の可能性

五味 一博

鶴見大学歯学部歯周病学講座

Potentiality of Periodontal Pharmacotherapy

Kazuhiro Gomi

Department of Periodontology, School of Dental Medicine, Tsurumi University

はじめに

歯周病が口腔内の細菌であるデンタルプラークにより引き起こされる感染症であることが1965年にLöeらの行った実験的歯肉炎の研究により明らかとなつて以来¹⁾、歯周病治療における興味は口腔内のプラークコントロールにおかれるようになった²⁾。当初は口腔細菌全てが歯周病の発症に関わると考えられ、機械的なプラークコントロールとしての歯ブラシの重要性が強調されてきた。その後、歯周病が歯周ポケット内に存在する特定の細菌により引き起こされることが明らかとなり、歯周病原細菌の排除へと興味の主体が移り、抗菌薬等による化学的プラークコントロールが注目されるようになってきた^{3,4)}。機械的プラークコントロール自体は日々行う口腔ケアにおいて極めて重要な位置を占めるが、同時に機械的なプラークコントロールには限界もあることが示されている⁵⁾。一方で、化学的プラークコントロールを、より効率的に行うには

バイオフィルムを破壊し薬剤の浸透を促進するために機械的なプラークコントロールとの併用が必要であることも示されている⁶⁾。

これまで行われてきた歯周薬物療法は主に抗菌薬、殺菌薬等を用いた歯周病原細菌の口腔内あるいは歯周ポケットからの排除を目的として行われてきている。すなわち感染の除去にその主体がおかれていた⁷⁾。この他にも歯周治療に対して消炎作用や抗炎症作用を期待した薬剤の応用⁸⁾や、海外においては歯周組織の破壊を抑制することで歯周組織を維持することを目的とした薬剤の応用も行われている⁹⁾。しかしながら口腔内における感染源となる歯周ポケットが残存していれば、これらの薬剤の効果も限定的となってしまう。その為にも口腔細菌に対するアプローチだけでなく、細菌が増殖する場のコントロール、すなわち歯周ポケット深さを減らす必要がある。これまで、深い歯周ポケットの除去には歯周外科処置が行われており、歯周治療の中でも重要な位置を占めている。抗菌薬等を用いた場合においても歯周ポケットの減少が生じること

連絡先：五味一博

〒230-8501 神奈川県横浜市鶴見区鶴見2-1-3

鶴見大学歯学部歯周病学講座

Department of periodontology, School of Dental Medicine, Tsurumi University

2-1-3 Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama 230-8501, Japan

E-mail : gomi-k@tsurumi-u.ac.jp

は知られているが、これは炎症を改善させることによる炎症性歯肉の改善に伴う歯周ポケットの減少と考えられ、積極的に歯周ポケットを減少させるために用いているわけではない。しかし最近になり薬物性の歯肉増殖（シクロスポリン歯肉増殖症など）に対して特定の薬剤を全身的に応用することで増殖した歯肉を改善することが出来るという報告¹⁰⁾もあることから、改めてこれからの薬物による歯周治療の可能性について考えてみたい。

歯周治療への薬剤の応用

現在まで、歯周治療に応用されている薬剤および、今後応用されることが期待される薬剤についてその主な効果を目的別に分けて以下に記載する。しかし、1つの薬剤であっても複数の効果を有する場合もあり、またここに上げた以外の効果を有し歯周治療に応用できると考えられる薬剤もあり、適切に記載できているわけではないが概略を理解する上での分類と考えていただきたい。

1. 抗菌作用の応用

1970年代に入ると歯周疾患は歯肉縁下ブラーク中に存在する複数の歯周病関連細菌によって引き起こされる内因性混合感染性疾患である¹¹⁾ことが確認された。そして歯周病原菌の徹底的な除去が歯周治療において重要であると考えられるようになり^{12,13)}、これらの細菌の除去を目的に長期間にわたる抗菌薬の応用が行われた¹⁴⁾。その後、長期間にわたる抗菌薬の投与は種々の副作用や耐性菌の出現の問題などが生じたことにより行われなくなり、現在ではハイリスクな患者に対するスケーリングやルートプレーニングなどの歯周基本治療時に抗菌薬が応用され、その有効性が示されている^{15,16)}。使用される抗菌薬は感染している歯周病原菌により異なるが、ペニシリン系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系、マクロライド系あるいはニトロイミダゾールなどが主に用いられている。特に、アモキシシリンとメトロニダゾールの複合投与、テトラサイクリン、ドキシサイクリンなどに関しては多くの報告がなされている¹⁷⁻²¹⁾。

この様に、歯周ポケット内の細菌を抗菌薬によりコントロールすることで、スケーリングやルートプレーニングといった機械的な方法のみでの治療を行った場合と比較してアタッチメントレベルの改善と歯周ポケットの減少という点において効果があることが示されている^{22,23)}。Haffajee らのシステマティックレビューによると抗菌療法を併用した場合、治療後6ヶ

表1 各種抗菌薬応用に伴う平均アタッチメントレベル (mm)の変化 (文献22より引用)。

Antibiotics	Number of Studies	Mean $\pm$ SD
Amoxicillin + metronidazole	3	0.36 $\pm$ 0.29
Amoxicillin + clavulanic acid	3	0.35 $\pm$ 0.33
Clindamycin	1	1.1
Doxycycline	3	0.69 $\pm$ 0.57
Metronidazole	9	0.35 $\pm$ 0.44
Penicillin	1	0.24
Spiramycin	3	0.09 $\pm$ 0.28
Tetracycline	5	0.40 $\pm$ 0.26

月におけるアタッチメントゲインは、初診時に4 mm以下の歯周ポケットの場合、平均0.29 mm、初診時に4~6 mmの歯周ポケットでは平均0.29 mm、6 mm以上の歯周ポケットでは平均0.45 mmのアタッチメントゲインが得られることが示されている²²⁾。さらに種々の抗菌薬を用いた場合のアタッチメントレベルの変化を示しており、リンコマイシン系抗菌薬であるクリンダマイシンにおいて高いアタッチメントゲインが生じることを示している^{22,24)} (表1)。また、歯周ポケット内の細菌をコントロールすることで外科処置を必要とする部位が減少するという報告もある^{25,26)}。この様に、感染をコントロールすることで炎症のコントロールならびに治癒・修復のコントロールが可能であることが示されており、抗菌療法の重要な作用である。

また、抗菌薬のもう一つの重要な効果として菌血症の予防がある。機械的なブラークコントロールであるスケーリングやルートプレーニングをはじめとし、種々の操作により歯周ポケット内細菌の血管内への侵入が生じ、菌血症が生じることが知られている。体内に侵入した細菌は血液の凝固系に影響を与え動脈硬化を引き起こし、またプロスタグランジンの合成に影響を与える。菌血症はスケーリング、ルートプレーニングにより90%以上の確率で生じるが、抗菌薬の術前投与により20%程度に減少することが報告されている²⁷⁾。この様に歯周病が全身へ与える影響を減じる意味でも抗菌薬の応用は重要である。

しかしその一方で、抗菌薬の無計画な使用や長期間投与は胃腸障害を含む様々な副作用を引き起こすだけでなく、耐性菌発現などの危険性を生じることから細菌検査を含む十分な計画の上に行われることが必須となる。

2. 抗炎症作用の応用

歯周炎は細菌感染により引き起こされる炎症性疾患であることから、原因である感染を取り除くことなく、炎症のコントロールのみを行うことに大きな意義は見いだせない。その為、抗炎症剤の歯周治療への応用には、抗炎症剤を単独で用いることは少なく、主に抗菌薬と併用した消炎剤の投与や、殺菌剤などに抗炎症剤を配合することにより行われることが多い。歯周組織における炎症の改善は歯周組織の破壊抑制および治癒の促進という面から効果が期待できる。歯科において用いられている抗炎症作用を期待した薬剤としては非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs) およびエッセンシャルオイル、その他がある。

NSAIDs の作用機序はシクロオキシゲナーゼ (COX-1, COX-2) 活性の可逆的な競合阻害であり、アラキドン酸が結合するシクロオキシゲナーゼの疎水性チャネルを封鎖することでアラキドン酸が酵素活性部位に結合することを防いでいる。これによりプロスタグランジンの合成が抑制され、抗炎症作用を示すこととなる。プロスタグランジンは骨吸収とも関連することから、歯周炎に伴う骨吸収抑制にも作用することが考えられる²⁸⁾。

エッセンシャルオイルは、植物に含まれる揮発性の芳香物質を含む有機化合物であり、抗炎症作用の他に殺菌作用や抗菌作用を有する。抗菌作用を示すエッセンシャルオイルはユーカリ属またはその近縁植物の葉や、ニアウリ、カモミール、ゼラニウム、ラベンダーなどから抽出される。歯科においては洗口薬として用いられており、一般的な製品にリステリンがありブラークと歯肉炎に対する効果について多くの報告がある²⁹⁾。エッセンシャルオイルには殺菌・抗菌作用と抗炎症作用があることからどちらの作用が優位にあるかは不明であるが、Van Leeuwen らのシステマティックレビューによると、エッセンシャルオイルはブラークの付着に対してはクロルヘキシジンほどの効果を示さなかったが、歯肉の炎症に対してはほぼ同等の効果を示していることを報告していることから、殺菌・抗菌作用に比べ抗炎症作用が有意に作用していることが考えられる³⁰⁾。エッセンシャルオイルの抗炎症作用としてはプロスタグランジン合成抑制作用³¹⁾や遊離活性酸素スカベンジャー作用あるいは好中球活性抑制作用³²⁾や抗酸化作用³³⁾などによることが考えられる。

抗菌薬の中でもマクロライド系抗菌薬は抗菌活性以外にも抗炎症作用が存在することが示されており、種々の炎症細胞に作用し、IL-8, TNF- α などの炎症性サイトカインや接着分子 ICAM-1 の合成を低下

せ抗炎症作用を発揮することが明らかとなっている³⁴⁻³⁶⁾。

この他にも、抗炎症剤として歯磨剤等に含まれる薬剤としてグリチルリチン酸二カリウム、トラネキサム酸、アラントインクロロヒドロキシアルミニウム、 ϵ -アミノカプロン酸などが存在し、歯肉の炎症改善に効果があることが示されている³⁷⁾。

3. 歯周組織破壊抑制作用の応用

歯周病はグラム陰性菌の細胞壁成分である LPS などの刺激により単球やマクロファージからプロスタグランジン、Matrix Metalloproteases (MMPs) などのサイトカインが放出されることにより生じる歯周組織の破壊である。プロスタグランジンは歯槽骨の吸収に関与し、MMPs は歯周組織の結合組織成分の破壊に関与する³⁸⁾。1980 年代に Gloub らは抗菌作用を有さない低濃度のテトラサイクリン系抗菌薬に、コラゲナーゼを含む MMPs の抑制効果があることを報告した^{39,40)}。また、低濃度のドキシサイクリンの経口投与により、歯肉溝滲出液中のコラゲナーゼレベルを減少させることが示された⁴¹⁾。その後、MMPs による歯周組織の破壊を抑制する作用を、歯周治療に役立てる目的で種々のテトラサイクリン及び濃度について様々な研究が行われ、ドキシサイクリンがミノサイクリンやテトラサイクリンよりも歯周炎患者の歯肉溝滲出液中のコラゲナーゼ抑制活性を有することが見いだされた^{42,43)}。濃度については抗菌活性を有する 100 mg より低い濃度である 20 mg での 2 週間連続投与により、口腔内細菌叢を変化させることなく歯肉溝滲出液中のコラゲナーゼを抑制することを示している^{43,44)}。歯周組織の破壊抑制だけでなく、抗菌効果のない低濃度ドキシサイクリン投与によりアタッチメントゲインが増加することも報告されている⁴⁵⁾。さらにスケーリング・ルートプレーニング時に低濃度ドキシサイクリンを併用した場合、歯周ポケットの減少が有意に引き起こされることが報告されている⁴⁶⁾。しかしながら、BOP に関しては低濃度ドキシサイクリンの投与によっても BOP に変化がないという報告^{45,47)}と BOP に改善が認められたという報告^{48,49)}が混在している。低濃度ドキシサイクリン 20mg (Periostat[®]) は米国食品医薬品局 (FDA) に認可された唯一の歯周組織コラーゲン分解抑制剤であり、服用方法は 1 日 2 回、少なくとも 3 ヶ月以上の連続投与が行われる。

4. コラーゲン分解作用の応用

1995 年にマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン (Azithromycin : AZM) にはシクロスポリン A

図1 歯肉線維芽細胞(a)と歯根膜細胞(b)のAZM添加による遺伝子発現。

歯肉線維芽細胞(a)はAZM濃度依存的にMMP-1の遺伝子発現が上昇したが、歯根膜細胞(b)ではAZM添加に反応を示さなかった。

により誘発された歯肉増殖症を改善させることがNew England Journal of Medicineに報告された⁵⁰⁾。これは胸部感染のためにアジスロマイシンを投与されたシクロスポリン歯肉増殖症患者の歯肉増殖が改善されたことから明らかとなった作用であり、多くの報告がされている⁵¹⁻⁵³⁾。その後、カルシウムチャンネルブロッカーに伴う歯肉増殖症に対しても有効であることが報告されている⁵¹⁾。歯肉増殖を改善させる作用として、Paikらはシクロスポリンにより抑制された線維芽細胞の貪食作用を有意に亢進させることにより生じることを示している⁵⁴⁾。またKimらはAZMがヒト歯肉線維芽細胞の増殖抑制ならびにMMP-2の活性を上昇させることにより歯肉組織の結合組織成分の減少を引き起こし、結果として歯肉増殖の改善が生じることを*in vitro*により示している⁵⁵⁾。彼らの研究によると健康な歯肉組織からの歯肉線維芽細胞および、シクロスポリン歯肉増殖症患者の歯肉線維芽細胞のいずれも同様な結果を示していることからMMP-2の活性上昇はヒト歯肉線維芽細胞に引き起こされる事象であると考えられる。我々の研究ではヒト歯肉線維芽細胞および歯根膜細胞をLPSにて刺激したのち、アジスロマイシンを添加し炎症に関与するサイトカインとしてIL-6, IL-8, また結合組織の改造についてはMMP-1, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2を用いて調べた。その結果、歯肉線維芽細胞ではMMP-1およびTIMP-1がAZM濃度依存的に上昇したのに対し、ヒト歯根膜細胞ではMMP-1, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2に何の変化も示さなかった(図1)。このことから我々は、AZMは歯肉線維芽細胞においてのみ作用するが、歯根膜に対しては作用しないのではないかと考えている。AZMを歯周治療に用いた場合、他の抗菌薬を用

いた場合より歯肉の退縮が大きいことが経験的に知られているが、歯周疾患により深化した歯周ポケットを構成するコラーゲン線維を含む結合組織成分がAZMの作用により分解され減少することにより引き起こされている可能性がある。これまで抗菌薬等を用いることで感染を除去し、歯周組織の炎症を軽減することで、浮腫性に生じていた歯周ポケットの深さを減少させていた。しかしAZMでは炎症の軽減だけでなく、これまで外科的にしか除去することができなかった歯周ポケットを薬物の作用により減少させることが出来る可能性があると考えられる。

5. 上皮細胞制御作用の応用

歯周ポケットの形成は接合上皮細胞が歯根面から剥がれることにより生じるのではなく接合上皮細胞間接着の破壊に伴う潰瘍形成や好中球の浸潤により生じる酵素による組織破壊により引き起こされると考えられている⁵⁶⁾。

胃粘膜防護薬であるイルソグラジンマレイン酸(IM)は上皮のgap junctionを強化することが知られている⁵⁷⁾。藤田等はラット歯肉炎モデルにおいて、IMで前処理することで細菌刺激によってもE-cadherinの発現低下を示さず⁵⁸⁾、ヒト歯肉上皮細胞培養系においてIMの添加によりIL-8の発現抑制⁵⁹⁾と好中球の遊走抑制⁵⁸⁾とIACM-1の発現抑制⁶⁰⁾を報告している。この様にIMには歯肉上皮細胞の機能制御を行うことで歯周病に抵抗する作用があると考えられる。しかしながら臨床への応用には今後さらなる研究が必要である。

図2 歯周病により破壊された歯周組織の修復過程と薬剤の応用時期。

今後の展望

薬剤の歯周治療への応用には、薬剤を用いたプラークコントロール（ケミカルプラークコントロール）と薬剤の積極的歯周治療への応用とがある。歯周病の予防につながるケミカルプラークコントロールについては日本歯周病学会誌第55巻第1号に掲載されているミニレビュー「ケミカルプラークコントロールについて」で詳細に紹介されているので参照いただきたい。ここでは、薬物を用いた歯周治療の可能性について考えていきたいと思う。薬剤を用いた歯周治療を考える上で、歯周病により破壊された歯周組織の修復過程を3つの期に分けると、1. 脱感染期、2. 消炎期、そして3. 組織修復期に分けることが出来る（図2）。脱感染期は、歯周病の主たる病因である細菌因子の除去を目的に機械的プラークコントロールならびにケミカルプラークコントロールが行われる。この時期において機械的プラークコントロールと抗菌薬や殺菌薬を併用することにより、口腔内ならびに歯周ポケット内の歯周病原菌をより短期間に、かつ確実にコントロールすることが出来ると思う。また、菌血症予防の見地から、今後は全身疾患を有する患者への応用についても考慮する必要があると思われる。抗菌薬の服用時期に関しては、SRP前、SRP同時、SRP直後などが考えられるが、菌血症の予防という観点からはSRP前からの投与が望ましいと考えられる。

感染源が除去されることにより、歯周組織に炎症の改善が生じるが、消炎期での抗炎症剤の応用は組織の修復あるいは改造を促進する上でも効果が期待される。しかしながら、これまで抗炎症剤が炎症の軽減に効果があることは示されているが、用量や使用頻度あ

るいは服用期間について詳細な研究はなされていない。また、どれくらい炎症の改善あるいは治癒に寄与するかも不明である。

歯周組織の炎症が改善すると組織の修復・改造が生じ組織修復期に入る。この時に用いられる薬剤はその作用により大きく2つに分けることが出来る。一つは治癒促進として働き結合組織の修復再生に関与する薬剤でありFGFなどがこれに当たる、もう一つは歯周治療特有の作用となるが、歯肉結合組織の代謝をコントロールすることで歯肉組織の退縮を引き起こし、歯周ポケットを減少させることで歯周環境の改善に作用する薬剤であり、この薬剤としてアジスロマイシンがある。（図3）歯肉増殖を生じた患者に対するアジスロマイシンの応用は歯周領域では始まったばかりであり、歯周ポケットを薬剤で減少させようという考えはいまだ認知されているわけではない。しかしながらアジスロマイシン応用後に歯肉の退縮、すなわち歯周ポケットの減少が生じることは経験的には知られているところである。

歯周治療が行われるようになって以来、機械的プラークコントロールあるいは外科的手法が主体であった歯周治療も、種々の薬剤の作用を巧みに用いて歯周治療に応用する時代に入り始めてきたのではないかと考える。もちろんこれまでのように機械的プラークコントロールと歯周外科治療は歯周治療の最も重要な位置を占めることに変わりないが、超高齢化社会を迎え、高齢者、有病者が増えることで歯周薬物療法の必要性も高まってくることが予想される。その為にも今後さらなる歯周薬物療法に関する研究が行われることが重要であり期待される。また臨床においても薬剤についての知識を十分に持ち、適切に応用できることがさらに求められていくと思われる。

図3 歯周病治療における細菌と宿主に与える各種薬剤の作用。

文 献

- 1) Loe H, Theilade E, Jensen SB : Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol, 36 : 177-187, 1965.
- 2) Lindhe J, Nyman S : Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. J Clin Periodontol, 11 : 504-514, 1984.
- 3) Ciancio SG, Slots J, Reynold HS, Zambon JJ, McKenna JD : The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingiva inflammation and subgingival microflora. J Periodontol, 53 : 557-561, 1982.
- 4) Kornman KS, Karl EH : The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. J Periodontol, 53 : 604-610, 1982.
- 5) Morris AJ, Steele J, White DA : The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. Br Dent J, 191 : 186-192, 2001.
- 6) Bollen CM, Quirynen M : Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. J Periodontol, 67 : 1143-1158, 1996.
- 7) Brex M : Strategies and agents in supragingival chemical plaque control. Periodontol 2000, 15 : 100-108, 1997.
- 8) Holzhausen M, Spolidorio DMP, Muscara MN, Hebling J, Spolidorio LC : Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. J Periodont Res, 40 : 208-211, 2005.
- 9) Barry RR, Anthony TV, Lome MG : Blocking Periodontal Disease Progression by Inhibiting Tissue-Destructive Enzymes : A Potential Therapeutic Role for Tetracyclines and Their Chemically Modified Analogs. J Periodontol, 64 (Suppl 8) : 819-827, 1993.
- 10) Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S : Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. N Engl J Med, 332 : 753-754, 1995.
- 11) Carranze FA : Clinical Periodontology, 8th, Saunders, USA, 1996, 377-379.
- 12) Ciancio SG, Slots J, Reynold HS, Zambon JJ, McKenna JD : The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingiva inflammation and subgingival microflora. J Periodontol, 53 : 557-561, 1982.
- 13) Kornman KS, Karl EH : The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. J Periodontol, 53 : 604-610, 1982.
- 14) Lobene RR : Clinical studies of plaque control agents : an overview. J Dent Res, 58 : 2381-2388, 1979.
- 15) Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA : Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol, 28 : 296-305, 2001.
- 16) Mombelli A1, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C : Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment : clinical effects. J Clin Periodontol, 32 : 225-230, 2005.
- 17) Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann

- E : A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol*, 72 : 275-83, 2001.
- 18) Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS : Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*, 26 : 775-783, 1999.
- 19) Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J : The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28 : 446-452, 2001.
- 20) Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, van der Velden, van der Weijden GA : Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, 28 : 296-305, 2001.
- 21) Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M : Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol*, 29 : 342-350, 2002.
- 22) Haffajee AD, Socransky SS, GimssoUey JC : Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8 : 115-181, 2003.
- 23) Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, RoldSn S : A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 29 (Suppl 3) : 136-159, 2002.
- 24) Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E : A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol*, 72 : 275-283, 2001.
- 25) Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N : The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease : results after five years. *J Am Dent Assoc*, 133 : 311-320, 2002.
- 26) Theilade E : The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 13 : 905-911, 1986.
- 27) Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H : Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. *J Periodontol*, 81 : 1555-63, 2010.
- 28) Salvi GE, Lang NP : The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des*, 11 : 1757-1769, 2005.
- 29) Stoecken JE, Paraskevas S, van der Weijden GA : The long-term effect of a mouthrinse containing essential oils on dental plaque and gingivitis : a systematic review. *J Periodontol*, 78 : 1218-1228, 2007.
- 30) Van Leeuwen MP, Slot DE, Van der Weijden GA : Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation : a systematic review. *J Periodontol*, 82 : 174-94, 2011.
- 31) Dewhirst FE : Structure-activity relationships for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins*, 20 : 209-222, 1980.
- 32) Azuma Y, Ozasa N, Ueda Y, Takagi N : Pharmacological studies on the anti-inflammatory action of phenolic compounds. *J Dent Res*, 65 : 53-56, 1986.
- 33) Firatli E, Unal T, Onan U, Sandalli P : Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 21 : 680-683, 1994.
- 34) Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, Hrvacic B, Marjanovic N, Glojnaric I, Culic O, Parnham MJ, Erakovic Haber V : Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 beta. *J Pharmacol Exp Ther*, 331 : 104-113, 2009.
- 35) Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J*, 28 : 486-495, 2006.
- 36) Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P : Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 350 : 977-982, 2006.
- 37) Battino M, Ferreiro MS, Fattorini D, Bullon P : In vitro antioxidant activities of mouthrinses and their components. *J Clin Periodontol*, 29 : 462-467, 2002.
- 38) Ruwanpura SM, Noguchi K, Ishikawa I : Prostaglandin E2 regulates interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts. *J Dent Res*, 83 : 260-265, 2004.
- 39) Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS : Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes : preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res*, 18 : 516-526, 1983.
- 40) Golub LM, McNamara TF, D'Angelo G, Greenwald RA, Ramamurthy NS : A non-antimicrobial chemi-

- cally-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res*, 66 : 1310-1314, 1987.
- 41) Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T : Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*, 12 : 12-26, 1998.
- 42) Golub LM, Ciancio S, Ramamamurthy NS, Leung M, McNamara TF : Low dose doxycycline therapy : effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontol Res*, 25 : 321-330, 1990.
- 43) Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Kontinen YT : Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-typematrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*, 22 : 100-109, 1995.
- 44) Lee JY, Lee YM, Shin SY, Seol YJ, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP, Han SB : Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J Periodontol*, 75 : 1500-1508, 2004.
- 45) Crout RJ, Lee HM, Schroeder K, Crout H, Ramamurthy NS, Wiener M, Golub LM : The "cyclic" regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis : a preliminary study. *J Periodontol*, 67 : 506-514, 1996.
- 46) Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, Massaro JM, Polson AM, Thomas J, Walker C : Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol*, 71 : 521-32, 2000.
- 47) Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH : Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol*, 73 : 762-769, 2002.
- 48) Ciancio S, Ashley R : Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res*, 12 : 27-31, 1998.
- 49) Walker C, Thomas J, Nangó S, Lennon J, Wetzel J, Powala C : Long-term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J Periodontol*, 71 : 1465-1471, 2000.
- 50) Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S : Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *N Engl J Med*, 332 : 753-754, 1995.
- 51) Nowicki M, Kokot F, Wiecek A : Partial regression of advanced cyclosporine-induced gingival hyperplasia after treatment with azithromycin. A case report. *Ann Transplant*, 3 : 25-27, 1998.
- 52) Wong W, Hodge MG, Lewis A, Sharpstone P, Kingswood JC : Resolution of cyclosporine-induced gingival hypertrophy with metronidazole. *Lancet*, 343 : 986, 1994.
- 53) Gómez E, Sánchez-Nuñez M, Sánchez JE, Corte C, Aguado S, Portal C, Baltar J, Alvarez-Grande J : Treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant*, 12 : 2694-2697, 1997.
- 54) Paik JW, Kim CS, Cho KS, Chai JK, Kim CK, Choi SH : Inhibition of cyclosporin -induced gingival overgrowth by azithromycin through phagocytosis : an in vivo and in vitro study. *J Periodontol*, 75 : 380-387, 2004.
- 55) Kim JY, Park SH, Cho KS, Kim HJ, Lee CK, Park KK, Choi SH, Chung WY : Mechanism of azithromycin treatment on gingival overgrowth. *J Dent Res*, 87 : 1075-1079, 2008.
- 56) Bosshardt DD, Lang NP : The junctional epithelium : from health to disease. *J Dent Res*, 84 : 9-20, 2005.
- 57) Ueda F, Ban K, Ishima T : Irsogladine activates gap-junctional intercellular communication through M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 274 : 815-819, 1995.
- 58) Fujita T, Kishimoto A, Shiba H, Hayashida K, Kajiya M, Uchida Y, Matsuda S, Takeda K, Ouhara K, Kawaguchi H, Abiko Y, Kurihara H : Irsogladine maleate regulates neutrophil migration and E-cadherin expression in gingival epithelium stimulated by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Biochem Pharmacol*, 79 : 1496-1505, 2010.
- 59) Kishimoto A, Fujita T, Shiba H, Komatsuzawa H, Takeda K, Kajiya M, Hayashida K, Kawaguchi H, Kurihara H : Irsogladine maleate abolishes the increase in interleukin-8 levels caused by outer membrane protein 29 from *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* through the ERK pathway in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res*, 43 : 508-513, 2008.
- 60) Miyagawa T, Fujita T, Ouhara K, Matsuda S, Kajiya M, Hayashida K, Imai H, Yoshimoto T, Iwata T, Shiba H, Abiko Y, Kurihara H : Irsogladine maleate regulates the inflammatory related genes in human gingival epithelial cells stimulated by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Int Immunopharmacol*, 15 : 340-347, 2013.