トラネキサム酸添加歯磨剤の臨床効果に関する研究

池田 克巳 引間 徹 楠 公仁

渡辺 幸男 藤橋 弘 日吉 貴一郎

城西歯科大学 歯周病学教室

(主任：池田克巳教授)

菅 沼 信 夫 岩 崎 浩一郎

ライオン株式会社 研究開発本部

第一開発研究所

(所長：岩崎浩一郎)

(昭和56年6月2日受付)

A Study of Clinical Effects of Dentifrice Including Tranexamic Acid

Katsumi IKEDA, Toru HIKIMA, Kimihito KUSUNOKI,

Yukio WATANABE, Hiroshi FUJIIHASHI and Kiichiro HIYOSHI

Department of Periodontology, Josai Dental University

(Director : Prof. Katsumi IKEDA)

Nobuo SUGANUMA and Koichiro IWASAKI

Development Laboratories I, Lion Corporation

(Director : Koichiro IWASAKI)

In order to prevent the periodontal disease, it would be a matter of important fact to apply cleaning the teeth and giving massage on marginal gingiva by means of brushing and using dentifrices including effective ingredients.

The aim of this study was to investigate on the effects of the dentifrice including tranexamic acid (T dentifrice) comparing with placebo (P dentifrice).

Subjects were 242 students of Josai Dental University who had no serious oral disease.

P-M-A index, redness, bleeding and dental plaque were selected as indices for clinical evaluation of periodontal disease. This study was conducted with double blind method.

The results obtained were as follows :

1) Subjects used for statistical analysis were 207 students. (104 : T dentifrice group, 103 : P dentifrice

group).

2) T dentifrice was significantly more superior in recovery of P-M-A index ($p < 0.01$), redness ($p < 0.01$) and bleeding ($p < 0.05$). On the other hand, there was no significant difference in recovery of dental plaque between T dentifrice and P dentifrice.

3) The mean reduction rates of T dentifrice and P dentifrice were 31.0% and 14.3% in P-M-A index, 36.3% and 19.6% in redness, 66.7% and 42.9% in bleeding, respectively.

4) Significant difference was observed in the general improvement ($p < 0.01$). The rates of the general improvement of T dentifrice and P dentifrice were 71.0% and 48.5%, respectively.

5) No particular side effect was observed through this study.

はじめに

歯周疾患の予防には、辺縁歯肉および歯面のブラッシングが最も基本的で効果がある。しかし、一般には、歯口清掃に歯ブラシと歯磨剤が併用されていることから、本症の予防に有効な薬剤を歯磨剤に添加することによって、その予防効果をさらに高めることも一つの方法である。

この着想に基づく研究は、すでに臨床試験成績として先人達によって報告されてきている¹⁻⁶⁾。なかでも、抗プラスミン剤の臨床的応用^{1,3,4)}は、プラスミンと歯周疾患との関係からみて注目に値する。

特に、近年線溶酵素であるプラスミンに関し、歯科臨床領域においても多くの研究が行われ、プラスミンが歯周疾患と係わりあいの深いことが明らかになってきた。すなわち、歯周疾患歯肉および唾液にプラスミンの存在が認められ、炎症の進行とともにプラスミンが増大していくことが報告されている⁷⁻¹³⁾。一方、プラスミンが起炎物質であるキニン生成^{14,15)}、ヒスタミンの遊離^{16,17)}およびアレルギー反応¹⁸⁾などに関与していることから、これらの研究を背景として、抗プラスミン剤が歯周疾患の予防および治療に応用されるようになり、医薬品製剤としてその臨床的有効性が示されてきている¹⁹⁻²²⁾。特に、歯磨剤での抗プラスミン剤の臨床的応用に関する従来からの研究^{1,3,4)}において、抗プラスミン剤がアラントインなど他の薬剤に比べ同等以上の効果を有していることから、歯磨剤への抗プラスミン剤添加の意義が一層明確化されたものといえよう。

抗プラスミン剤としては、当初イプシロンアミノカプロン酸が、後にトラネキサム酸が開発されたが、後者は抗炎症作用²²⁻²⁴⁾、抗プラスミン作用^{25,26)}および抗アレルギー作用^{27,28)}にすぐれ、また、イプシロンアミノカプロン酸に比べ抗炎症作用で 2~7 倍^{22,23)}、抗プラスミン作用では 5~10 倍^{25,26)}、また抗アレルギー作用でも約 2 倍²⁷⁾の働きを保持していることが明らかとなった。

以上のような背景から、わたくしたちはトラネキサム酸に注目し、本薬剤添加歯磨剤の歯周疾患予防効果を検討するため、プラセボを対照に二重盲検試験を行ない、以下に示す成績を得たので報告する。

Table 1 Composition of dentifrices

Components	Dentifrice T	Dentifrice P
Tranexamic acid	0.05	—
Abrasive agent	50.0	50.0
Binding agent	1.1	1.1
Humectant	18.0	18.0
Foaming agent	1.5	1.5
Sweetener	0.18	0.18
Flavor	1.0	1.0
Purified water	Balance	Balance
Total	100.00	100.00

観察の方法

1. 観察の対象

被験者は、城西歯科大学学生 (21 歳~24 歳・男子 212 名、女子 30 名) で、全身疾患および口腔内に重篤な歯周疾患を認めない者を対象とした。

2. 観察 (試験) に用いた歯磨剤

トラネキサム酸 0.05% を添加した歯磨剤 (以下、T 歯磨剤と略記する) と、これと外観上区別がつかないトラネキサム酸無添加のプラセボ (以下、P 歯磨剤と略記する) を使用した。T 歯磨剤および P 歯磨剤の組成は Table 1 に示すとおりである。

3. 歯磨剤の使用法および観察期間

初回検診の翌日、後記の割付けにしたがって T 歯磨剤 また P 歯磨剤のいずれかを被験者に配布した。

被験者には 1 日のうち朝晩 2 回、1 回につき歯磨剤約 1g を用い歯ブラシ (毛のかたさ: ふつう、デンターライオン歯ブラシ) で刷掃させた。また、刷掃はローリング法によった。

観察期間は上記の歯磨剤を配布した日から 4 週間とし、2 週目から各週ごとに検診を行った。

4. 観察部位および診査方法

観察の部位は、上下顎前歯部 ($\frac{3+3}{3+3}$) を対象とし、診査は P-M-A index²⁹⁾ とあわせ、歯周疾患の臨床的な一般診査法にしたがって、歯肉辺縁の発赤および出血について診査した。また、刷掃による歯口清掃効果を観察するために、歯垢の付着状況についても観察した。なお、本観察では症例数が比較的多いことから、検診者を 6 名とし、また観察開始前に検診者間で評点の統一化および同一被験者を毎回診査することなど、できるだけ診査上の誤差を少なくするよう努めた。

また、今回の臨床試験は、日常における歯磨剤による

歯周疾患予防効果を検討することを意図したため、従来のこの種の研究^{1-4,6)}と同様に、事前のスケーリングは実施しなかった。

5. 割付け方法（被験者の層別）

被験者の層別については、初回検診時の P-M-A index の値から被験者を T 歯磨剤群および P 歯磨剤群に均等に振り分けた。すなわち、全被験者を初回 P-M-A index の高い方から順に並べ、T 歯磨剤および P 歯磨剤を交互に順次、割付けるようにした。振り分けられた結果については、両群間に統計的に差がないことを確認し、てのち観察に入った。なお、試験歯磨剤の割付けは、検診者および被験者にはブラインドとした。

6. 効果の判定

検診時には、各検診者は前記の診査項目について以下に示す判定基準にしたがい 1 歯ごとに評点し、上下顎ごとに集計した。

判定基準（項目別）

1) P-M-A index

- P index：近心の乳頭部に炎症が認められる… 1
- M index：辺縁部に炎症が認められる…………… 1
- A index：付着部に炎症が認められる…………… 1
- （各部位に炎症が認められない…………… 0）
- P-M-A index=P index+M index+A index

2) 発赤

- 発赤が認められない…………… 0
- 各歯に向かって右側の乳頭部に発赤が認められる…………… 1
- 辺縁部にまで発赤が認められる…………… 2
- 付着部にまで発赤が認められる…………… 3

3) 出血

- 歯肉縁を強く指で圧迫しても出血しない…………… 0
- 歯肉縁を強く指で圧迫することにより出血する…………… 1
- 歯肉縁を軽く指で圧迫しただけで出血する…………… 2
- 歯肉縁をそっと指で触れただけで出血する…………… 3

4) 歯垢

- 歯垢の付着が認められない…………… 0
- 歯肉縁とそれに接している表面上に付着が認められる…………… 1
- 歯周ポケット内部とそれに続く歯面に中等度の付着が認められる…………… 2
- 高度に付着が認められる…………… 3

また、上記 4 項目の観察とは別に、各症状の改善状態を総合的に判断して 4 週間後の最終観察時に、以下の 5 段階で全般的改善度の評価を行った。

全般的改善度評価

- V：著明改善
- IV：中等度改善
- III：軽度改善
- II：不変
- I：悪化

7. 観察成績の解析方法

P-M-A index など 4 項目の観察成績については初回検診時との差を求めて、これを改善度とし、さらに累積法による多元配置時系列解析³⁰⁾で処理した。また、全般的改善度についても、累積法³⁰⁾により同様に解析した。なお、計算処理には DEMOS-E（電電公社科学技術計算用 TSS）の汎用分散分析プログラムである LIBDANEX を用いた。

観 察 成 績

今回の観察では、観察期間中一度でも欠席し、診査を受けられなかった者は解析から除外した。なお、除外例は T 歯磨剤群が 17 例、P 歯磨剤群が 18 例であった。

1. 診査項目別による改善度

各診査項目について、初回検診値と 2 回目以降の検診値との差つまり改善度を上下顎別に算出し、その改善度合を 5 段階に分類し各分類への出現数を求めた。結果は、P-M-A index は Table 2 に、また発赤、出血および歯垢は Table 3～5 に示した。

続いて、これらを 4 元配置累積法で解析した。解析に用いた 4 因子は、A 因子として歯磨剤、B 因子は初期症状による層別（軽度、中等度、高度）、C 因子は上下顎および D 因子は期間である。統計解析結果は、前記 4 項目に対応してそれぞれ Table 6～9 に示すとおりである。

以上、統計解析の結果を小括すると、A 因子の歯磨剤については、P-M-A index ($p<0.01$)、発赤 ($p<0.01$) および出血 ($p<0.05$) に有意差が認められた (Table 6～8)。しかし、歯垢については有意差が認められなかった (Table 9)。つぎに、その内容を観察するため、P-M-A index など 4 項目を百分率による推定グラフで示した (Figs. 1～4)。その結果は、P-M-A index、発赤および出血については T 歯磨剤の方が P 歯磨剤よりも高い

Table 2 The improvement of test dentifrices on P-M-A index

Dentifrices	Initial levels*	<div>Weeks Improvement** Jaw</div>	2					3					4				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
T	Slight	Maxilla	4	26	2	1	0	2	27	3	1	0	0	28	4	1	0
		Mandible	2	26	5	0	0	0	27	6	0	0	0	24	9	0	0
	Middle	Maxilla	6	16	7	5	2	4	11	11	7	3	2	8	14	6	6
		Mandible	3	19	11	2	1	1	15	14	4	2	0	11	13	9	3
	Severe	Maxilla	2	19	10	1	3	1	12	12	4	6	2	5	10	7	11
		Mandible	3	12	10	6	4	2	9	9	7	8	0	3	12	6	14
P	Slight	Maxilla	8	22	3	0	0	10	19	4	0	0	9	19	5	0	0
		Mandible	9	23	1	0	0	9	23	1	0	0	8	23	2	0	0
	Middle	Maxilla	9	14	7	6	0	6	12	10	6	2	7	10	10	6	3
		Mandible	9	15	6	5	1	6	13	10	6	1	6	11	11	7	1
	Severe	Maxilla	4	12	12	5	1	5	9	12	4	4	3	8	11	8	4
		Mandible	5	16	6	5	2	5	12	6	5	6	2	11	8	4	9

*Initial levels of P-M-A index
per person
Slight: 0 ~ 3
Middle: 4 ~ 10
Severe: more than 11

** Improvement of P-M-A index
I : less than -1
II : 0
III : 1 ~ 2
IV : 3 ~ 4
V : more than 5

Table 3 The improvement of test dentifrices on redness

Dentifrices	Initial levels*	<div>Weeks Improvement** Jaw</div>	2					3					4				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
T	Slight	Maxilla	5	28	7	1	0	4	28	7	2	0	3	27	9	2	0
		Mandible	4	27	8	2	0	2	25	11	3	0	1	22	14	4	0
	Middle	Maxilla	4	14	7	5	2	5	9	7	6	5	2	9	5	9	7
		Mandible	4	14	9	2	3	2	13	8	5	4	2	9	9	7	5
	Severe	Maxilla	4	10	9	4	4	2	6	11	4	8	1	4	7	7	12
		Mandible	1	9	7	8	6	0	6	8	6	11	0	3	5	6	17
P	Slight	Maxilla	11	22	3	0	0	11	19	6	0	0	8	21	7	0	0
		Mandible	9	26	0	1	0	7	28	0	1	0	7	25	2	2	0
	Middle	Maxilla	8	14	13	5	1	5	13	15	6	2	5	13	12	7	4
		Mandible	6	17	8	8	2	4	14	7	10	6	3	12	8	9	9
	Severe	Maxilla	5	9	8	1	3	4	8	7	1	6	3	6	6	6	5
		Mandible	3	12	5	3	3	1	8	8	2	7	0	8	6	4	8

* Initial levels of redness
per person
Slight : 0 ~ 5
Middle : 6 ~ 12
Severe : more than 13

** Improvement of redness
I : less than -1
II : 0
III : 1 ~ 2
IV : 3 ~ 4
V : more than 5

Table 4 The improvement of test dentifrices on bleeding

Dentifrices	Initial levels*	Weeks Improvement** Jaw	2					3					4				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
T	Slight	Maxilla	51	0	0	0	0	51	0	0	0	0	51	0	0	0	0
		Mandible	51	0	0	0	0	51	0	0	0	0	51	0	0	0	0
	Middle	Maxilla	8	10	2	0	0	6	12	2	0	0	6	10	4	0	0
		Mandible	7	11	2	0	0	7	9	4	0	0	7	9	4	0	0
	Severe	Maxilla	15	7	4	2	5	10	9	4	4	6	7	6	9	5	6
		Mandible	16	5	5	6	1	12	7	6	7	1	7	10	6	8	2
P	Slight	Maxilla	53	0	0	0	0	53	0	0	0	0	53	0	0	0	0
		Mandible	53	0	0	0	0	53	0	0	0	0	53	0	0	0	0
	Middle	Maxilla	9	12	4	0	0	8	13	4	0	0	7	13	5	0	0
		Mandible	12	12	1	0	0	10	13	2	0	0	10	13	2	0	0
	Severe	Maxilla	13	3	5	3	1	9	6	4	5	1	7	8	3	5	2
		Mandible	11	7	4	2	1	8	7	7	1	2	7	7	8	1	2

*Initial levels of bleeding
per person
Slight : 0
Middle : 1 ~ 2
Severe : more than 3

** Improvement of bleeding
I : less than 0
II : 1
III : 2
IV : 3 ~ 4
V : more than 5

Table 5 The improvement of test dentifrices on dental plaque

Dentifrices	Initial levels*	Weeks Improvement** Jaw	2					3					4				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
T	Slight	Maxilla	7	12	8	2	0	6	13	8	2	0	7	11	8	3	0
		Mandible	11	11	4	2	1	10	10	6	2	1	10	10	5	3	1
	Middle	Maxilla	12	8	7	5	4	7	4	12	6	7	3	1	17	7	8
		Mandible	7	8	14	4	3	4	8	11	7	6	2	3	10	15	6
	Severe	Maxilla	6	12	8	6	7	3	12	10	6	8	2	14	9	6	8
		Mandible	6	16	4	4	9	3	14	2	9	11	4	13	4	5	13
P	Slight	Maxilla	11	15	8	0	0	8	19	6	1	0	11	15	7	1	0
		Mandible	16	12	6	0	0	13	12	9	0	0	9	11	13	1	0
	Middle	Maxilla	9	11	6	4	1	7	10	7	7	0	6	4	10	9	2
		Mandible	2	10	5	9	5	4	6	6	9	6	2	4	12	6	7
	Severe	Maxilla	2	13	11	7	5	2	8	8	12	8	1	2	11	16	8
		Mandible	6	12	11	4	5	4	6	11	10	7	3	6	8	10	11

* Initial levels of dental plaque
per person
Slight : 0 ~ 5
Middle : 6 ~ 11
Severe : more than 12

** Improvement of dental plaque
I : less than -1
II : 0
III : 1 ~ 2
IV : 3 ~ 4
V : more than 5

Table 6 The cumulative analysis of variance of P-M-A index

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	4	80.93	20.23	10.43**
B(Initial levels)	8	455.27	56.91	29.34**
C(Jaw)	4	2.36	0.59	0.30
•A × B	8	18.80	2.35	
•A × C	4	5.68	1.42	
•B × C	8	14.27	1.78	
•A × B × C	8	5.55	0.69	
•e ₁	1608	3134.2	1.95	
e ₁ '(•pool)	(1636)	(3178.5)	(1.94)	
D(Periods)	8	88.85	11.11	32.68**
A × D	8	10.50	1.31	3.85**
B × D	16	45.01	2.81	8.26**
•C × D	8	0.46	0.06	
•A × B × D	16	6.32	0.40	
•A × C × D	8	0.73	0.09	
•B × C × D	16	5.00	0.31	
•A × B × C × D	16	2.48	0.16	
•e ₂	3216	1091.59	0.34	
e ₂ '(•pool)	(3280)	(1106.58)	(0.34)	
Total	4964	4968.00		

** :p<0.01

Table 8 The cumulative analysis of variance of bleeding

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	4	21.24	5.31	2.71*
B(Initial levels)	8	1198.38	149.80	76.43**
C(Jaw)	4	7.50	1.88	0.96
•A × B	8	2.73	0.34	
•A × C	4	7.41	1.85	
•B × C	8	18.71	2.34	
•A × B × C	8	17.41	2.18	
•e ₁	1608	3167.70	1.97	
e ₁ '(•pool)	(1636)	(3213.96)	(1.96)	
D(Periods)	8	14.67	1.83	12.20**
•A × D	8	1.53	0.19	
B × D	16	24.10	1.51	10.07**
•C × D	8	0.86	0.11	
•A × B × D	16	1.22	0.08	
•A × C × D	8	1.15	0.14	
•B × C × D	16	1.72	0.11	
•A × B × C × D	16	3.14	0.20	
•e ₂	3216	478.41	0.15	
e ₂ '(•pool)	(3288)	(488.03)	(0.15)	
Total	4964	4968.00		

* : p<0.05

** : p<0.01

Table 7 The cumulative analysis of variance of redness

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	4	53.44	13.36	6.89**
B(Initial levels)	8	519.22	64.90	33.45**
C(Jaw)	4	20.56	5.14	2.65*
A × B	8	37.70	4.71	2.43*
•A × C	4	4.11	1.03	
•B × C	8	7.02	0.88	
•A × B × C	8	14.74	1.84	
•e ₁	1608	3135.36	1.95	
e ₁ '(•pool)	(1628)	(3161.23)	(1.94)	
D(Periods)	8	87.45	10.93	34.16**
•A × D	8	2.80	0.35	
B × D	16	34.35	2.15	6.72**
•C × D	8	1.50	0.19	
•A × B × D	16	5.28	0.33	
•A × C × D	8	0.99	0.12	
•B × C × D	16	2.12	0.13	
•A × B × C × D	16	4.28	0.27	
•e ₂	3216	1037.06	0.32	
e ₂ '(•pool)	(3288)	(1054.03)	(0.32)	
Total	4964	4968.00		

* : p<0.05

** : p<0.01

Table 9 The cumulative analysis of variance of dental plaque

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	4	6.70	1.68	0.94
B(Initial levels)	8	437.86	54.73	30.58**
C(Jaw)	4	7.76	1.94	1.08
A × B	8	21.81	2.73	1.53
•A × C	4	2.91	0.73	
B × C	8	29.95	3.74	2.09*
•A × B × C	8	20.86	1.04	
•e ₁	1608	2869.99	1.78	
e ₁ '(•pool)	(1620)	(2893.76)	(1.79)	
D(Periods)	8	70.01	8.75	19.44**
•A × D	8	1.83	0.23	
B × D	16	18.75	1.17	2.60**
•C × D	8	0.86	0.11	
A × B × D	16	16.44	1.03	2.29**
•A × C × D	8	4.10	0.51	
•B × C × D	16	8.37	0.52	
•A × B × C × D	16	5.29	0.33	
•e ₂	3216	1444.42	0.45	
e ₂ '(•pool)	(3272)	(1464.87)	(0.45)	
Total	4964	4968.00		

* : p<0.05

** : p<0.01

Fig. 1 The estimation graph of factor A (dentifrices) of P-M-A index

Fig. 2 The estimation graph of factor A (dentifrices) of redness

Table 10 The weekly changes in improvement of test dentifrices

Item \ Weeks Improvement Dentifrices		2					3					4				
		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
P-M-A index	T	20	118	45	15	10	10	101	55	23	10	4	79	62	29	34
	P	44	102	35	21	4	41	88	43	21	13	35	82	47	25	17
Redness	T	22	102	47	22	15	15	87	52	26	28	9	74	49	35	41
	P	42	100	37	18	9	32	90	43	20	21	26	85	41	28	26
Bleeding	T	148	33	13	8	6	137	37	16	11	7	129	35	23	13	8
	P	151	34	14	5	2	141	39	17	6	3	137	41	18	6	4
Dental plaque	T	49	67	45	23	24	33	61	49	32	33	28	52	53	39	36
	P	46	73	47	24	16	38	61	47	39	21	32	42	61	43	28

改善効果を示した (Figs. 1~3)。一方、歯垢については Fig. 4 に示すとおりで改善度 1~5 は各組とも両歯磨剤がほぼ平行対応しており、その差は認められなかった。

B 因子の初期症状の層別については P-M-A index な

ど 4 項目とも有意差が認められ ($p<0.01$)、初期症状が高度の被験者ほど高い改善傾向を示した。

C 因子の上下顎については 4 項目のうち発赤についてのみ有意差が認められ ($p<0.05$)、上顎にくらべて下顎の方が改善される傾向が認められたが、他の 3 項目につ

Fig. 3 The estimation graph of factor A (dentifrices) of bleeding

いては有意差は認められなかった。

また、D 因子の期間については、B 因子と同様に 4 項目のいずれにも有意差が認められ ($p<0.01$)、観察開始後の経過とともに改善傾向が大きくなる傾向を示した。

つぎに、本研究の目的因子である歯磨剤他の因子との関係について観察すると、まず、各診査項目における。歯磨剤と期間との関連については Table 10 および百分率による推定グラフについては Figs. 5~8 に示すとおりである。特に、P-M-A index では歯磨剤 (A 因子) と期間 (D 因子) との交互作用が有意に認められた ($p<0.01$) (Table6)。すなわち、T 歯磨剤は P 歯磨剤に比べ、経目的により高い改善傾向を示した (Fig. 5)。ついで、歯磨剤と初期症状との関連については、発赤では歯磨剤 (A 因子) と初期症状 (B 因子) との交互作用が有意に認められた ($p<0.05$) (Table 7)。すなわち、T 歯磨剤は初期症状の高度な被験者ほどより効果が高いことがわかった。

以上の成績は、5 組に分けた改善度への出現数という計数的な表現で解析評価したものである。つぎに、各検

Fig. 4 The estimation graph of factor A (dentifrices) of dental plaque

診回数別に平均値を求め、初回検診時の成績に対する上記 4 項目の平均減少値および減少率を算出し、それらの値をもとに歯磨剤間の比較検討を行った結果は、Table 11 に示すとおりである。

まず、P-M-A index の平均減少値については、T 歯磨剤群は 1 人当たり 2.6 であったのに対し、P 歯磨剤群では 1.2 を示し、また両歯磨剤群間の比較を平均減少率でみると、T 歯磨剤群が 31.0% であるのに対し、P 歯磨剤群は 14.3% で T 歯磨剤の方がすぐれていた。

発赤についても同様で T 歯磨剤群および P 歯磨剤群の平均減少値は 1 人当たりそれぞれ 3.3 および 1.8 を示し、また平均減少率はそれぞれ 36.3% および 19.6% を示し、前記の P-M-A index と同程度の差が認められた。

また、出血については T 歯磨剤群および P 歯磨剤群の平均減少値が 1 人当たりそれぞれ 1.4 および 0.9 であるのに対し、平均減少率ではそれぞれ 66.7% および 42.9% で効果のうえで差が認められ、T 歯磨剤の優位性が明らかとなった。

ただし、歯垢については前記 3 項目とは異なり、T 歯

Fig. 5 The estimation graph of factor A×D (dentifrices×periods) of P-M-A index

Fig. 6 The estimation graph of factor A×D (dentifrices×periods) of redness

磨剤群およびP歯磨剤群の平均減少値は1人当たりそれぞれ2.8および2.7を示し、平均減少率においてもそれぞれ29.8%および29.0%で、両歯磨剤間に差が認められなかった。

以上、T歯磨剤は計数的な解析においてP歯磨剤よりもすぐれた効果のあることが統計的に認められ、また上述の計量的な解析においてもT歯磨剤の優位性が明らかとなった。

2. 全般的改善度

検診者による総合的な判定結果および累積法による解析結果についてはTable 12および13に示すとおりである。また、歯磨剤間には有意差が認められ($p < 0.01$)、全般的改善度においてもT歯磨剤の方がすぐれていた。すなわち、軽度改善から著明改善までをまとめた有効率では、T歯磨剤群は71.0%、P歯磨剤群は48.5%で、また中等度以上の改善をまとめた有効率では、T歯

Fig. 7 The estimation graph of factor A×D (dentifrices×periods) of bleeding

Fig. 8 The estimation graph of factor A×D (dentifrices×periods) of dental plaque

磨剤群は 33.6%および、P 歯磨剤群は 16.5% で、いずれの場合も T 歯磨剤は P 歯磨剤よりも高い有効率を示した。また、これらは Fig. 9 に示した百分率による推定グラフからも明らかであった。

3. 副作用

本観察症例では、歯磨剤による副作用は一例も認められなかった。

考 察

わたくしたちは、近年歯科領域で注目されている抗プラスミン剤トラネキサム酸を歯磨剤に添加し、歯周疾患予防効果に関する臨床的評価を行った。

トラネキサム酸添加歯磨剤による歯周疾患予防効果に関する研究は、すでに貴志³⁾、清水⁴⁾たちにより報告され

Table 11 The effects of test dentifrices on the mean reduction value and reduction rate

Item	Dentifrices	Initial	2 Weeks	3 Weeks	4 Weeks	Mean value**	Mean reduction value***	Mean reduction rate**** %
P-M-A index	T	8.4*	7.0*	5.9*	4.5*	5.8	2.6	31.0
	P	8.4	8.0	7.2	6.4	7.2	1.2	14.3
Redness	T	9.1	7.0	5.9	4.6	5.8	3.3	36.3
	P	9.2	8.4	7.5	6.4	7.4	1.8	19.6
Bleeding	T	2.1	1.0	0.7	0.5	0.7	1.4	66.7
	P	2.1	1.4	1.2	1.0	1.2	0.9	42.9
Dental plaque	T	9.4	7.7	6.4	5.7	6.6	2.8	29.8
	P	9.3	7.6	6.7	5.6	6.6	2.7	29.0

* : Mean value per person
** : Mean value = Mean value through 2 ~ 4 weeks
*** : Mean reduction value = Initial value - Mean value
**** : Mean reduction rate(%) = $\frac{\text{Mean reduction value}}{\text{Initial value}} \times 100$

Table 12 The general improvement of test dentifrices

Improvement Dentifrices	Worse change	No change	Slight improvement	Moderate improvement	Extreme improvement
T	1	29	39	28	7
P	14	39	33	16	1

Table 13 The cumulative analysis of variance of the general improvement

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	4	36.01	9.00	9.32**
e	820	791.99	0.97	
Total	824	828.00		

** : p<0.01

ている。すなわち、貴志³⁾はトラネキサム酸、ステアリルグリチルレチネートおよび α-アミラーゼをおおの歯磨剤に添加して検討したところ、トラネキサム酸添加歯磨剤が他の2種歯磨剤に比べP-M-A index, Periodontal index および出血等における効果がすぐれているという。また、清水⁴⁾はトラネキサム酸の添加量の影響およびイプシロンアミノカブロン酸とジヒドロコレステロールの組合せとの比較について検討し、トラネキサム酸 0.05% 添加歯磨剤が他の歯磨剤よりも P-M-A index, Periodontal index および出血等における効果が高いことを明らかにしている。しかし本研究では、これらトラネキサム酸添加歯磨剤の効果を単に臨床的な立場から比較検討するのではなくプラセボとの比較において二重盲検法により再確認することを主眼とした。さら

に、本研究では被験者の例数を増加し、初期症状による層別などを行うことによって、トラネキサム酸添加歯磨剤の臨床的効果を一層明確化するよう努めた。

また、先でも述べたように本研究においても岩井¹⁾、大谷ら²⁾、貴志³⁾、清水⁴⁾および澤田⁶⁾らの歯磨剤に関する報告と同様に、事前のスクーリングは実施せずに検討した。

観察成績についてみると、症例数ではT歯磨剤群は104例、P歯磨剤群は103例であり両群ほぼ同数であった。また、解析に用いた両群被験者の割付け結果を解析すると、Tables 14~17に示すとおり P-M-A index、発赤、出血および歯垢等のいずれの診査項目についても歯磨剤群間に有意差が認められず、両歯磨剤群間の被験者の割付けは均等であったといえる。

本試験歯磨剤の改善効果についてみると、すべての診査項目において両歯磨剤とも経目的に改善される傾向が認められた (p<0.01)。この場合、薬剤無添加のP歯磨剤で効果が認められた理由としては、木村ら³¹⁾が報告している「ブラッシングそのものがプラセボにも比較的大きな改善効果を持つ」こと、また大谷ら²⁾、澤田⁶⁾および北村ら³²⁾がいう「臨床試験を行うことによる意識効果」

Fig. 9 The estimation graph of the general improvement

が加わったことなどが考えられる。

また、今回の観察では、初期症状を層別しその程度による改善傾向を検討した結果、検診4項目とも初期症状が高度の被験者ほど改善される傾向が強かった ($p < 0.01$) が、このような傾向は清水⁴⁾の研究においても認められている。

両歯磨剤の効果について比較してみると、P-M-A index ($p < 0.01$)、発赤 ($p < 0.01$) および出血 ($p < 0.05$) で有意差が認められ、いずれもT歯磨剤の方が高い効果が認められた。一方、歯垢については両歯磨剤間に有意の差は認められなかった。

また、両歯磨剤の効果を初回検診時の成績に対する平均減少率で比較すると、T歯磨剤およびP歯磨剤はそれぞれP-M-A indexでは31.0%および14.3%、発赤では36.3%および19.6%、出血では66.7%および42.9%、また歯垢では29.8%および29.0%で、T歯磨剤の平均減少率は出血抑制において最も高い値を示している。またこの理由としては、トラネキサム酸が抗炎症作用²²⁻²⁴⁾および出血防止作用²¹⁾を併せ持っていることに

Table 14 The cumulative analysis of variance of P-M-A index on the subjects used for statistical analysis

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	2	0.01	0.06	0.06
e	410	413.99	1.01	
Total	412	414.00		

Table 15 The cumulative analysis of variance of redness on the subjects used for statistical analysis

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	2	0.98	0.49	0.49
e	410	413.02	1.01	
Total	412	414.00		

Table 16 The cumulative analysis of variance of bleeding on the subjects used for statistical analysis

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	2	1.55	0.77	0.76
e	410	412.45	1.01	
Total	412	414.00		

Table 17 The cumulative analysis of variance of dental plaque on the subjects used for statistical analysis

Factor	d.f.	s.s.	m.s.	F ₀
A(Dentifrices)	2	0.65	0.33	0.33
e	410	413.35	1.01	
Total	412	414.00		

よる相加効果現われと考えられる。

一方、歯垢については、両歯磨剤群とも改善効果が約30%と同程度で、両群で刷掃による歯口清掃効果が均等に認められた。この場合、両歯磨剤間に差が認められなかったのは、トラネキサム酸が歯垢除去作用を持っていないためと考えられる。

また、総合的な評価である全般的改善度でみると、軽度および中等度改善以上の有効率のいずれにおいてもT歯磨剤の方がP歯磨剤に比較して高く、P-M-A index、発赤および出血とも同様な結果が得られた。

なお、解析からの除外例はT歯磨剤群およびP歯磨剤群はそれぞれ17例および18例であったが、これは

第 2~4 週の該当診査日のいずれかに欠席したため、被験者による刷掃の中止のためではなかった。また、観察期間中での副作用は一例も認められなかった。

以上述べてきたことから、T 歯磨剤は P-M-A index、発赤および出血で改善効果が認められ、また全般的改善度においても同様な結果が得られた。これは、T 歯磨剤中に添加したトラネキサム酸による抗炎症作用²²⁻²⁴⁾および出血防止作用²¹⁾の影響が強いことを示すとともに、トラネキサム酸添加歯磨剤が歯周疾患の症状の改善と、特に予防に有効であると考えられる。

結 論

口腔内に重篤な歯周疾患を認めない城西歯科大学学生 242 名を対象に、トラネキサム酸添加歯磨剤 (T 歯磨剤) の歯周疾患予防効果をプラセボ (P 歯磨剤) を対照として二重盲検法により検討し、以下に示す結論を得た。

1. 解析対象は 207 例で、T 歯磨剤群は 104 例、P 歯磨剤群は 103 例であった。解析からの除外例はそれぞれ 17 例および 18 例であった。

2. 両歯磨剤間には、P-M-A index ($p < 0.01$)、発赤 ($p < 0.01$) および出血 ($p < 0.05$) に有意差が認められ、T 歯磨剤の効果が高かった。一方、歯垢については歯磨剤間に有意差が認められなかった。

3. 平均減少率で両歯磨剤を比較すると、P-M-A index では T 歯磨剤群は 31.0%、P 歯磨剤群は 14.3% であった。また、発赤では T 歯磨剤群は 36.3%、P 歯磨剤群は 19.6%、出血では T 歯磨剤群は 66.7%、P 歯磨剤群は 42.9% で、いずれも T 歯磨剤の方が高い平均減少率を示した。

4. 全般的改善度でも両歯磨剤間に有意差が認められ ($p < 0.01$)、T 歯磨剤の方が効果が高かった。また、これを軽度改善以上をまとめた有効率でみると、T 歯磨剤群は 71.0%、P 歯磨剤群は 48.5% であった。

5. 副作用については、両歯磨剤群とも一例も認められなかった。

以上の成績から、T 歯磨剤は歯周疾患の症状の改善、特に予防に有効と考えられる。

文 献

- 1) 岩井直信：歯周疾患予防としての歯磨剤に関する研究。口腔衛生会誌，19：9-31，1969.
- 2) 大谷広明，大西正男，石田篤郎，天羽 中：Alu-

minium Chlorhydroxy Allantoinate を含有する歯磨剤の歯周疾患の第 2 次予防効果に関する研究。口腔衛生会誌，23：1-12，1973.

- 3) 貴志 淳：歯磨剤添加 3 薬物の歯周疾患予防効果に関する研究。口腔衛生会誌，24：332-363，1974.
- 4) 清水善幸：抗プラスミン剤配合歯磨剤の効果に関する研究。歯学，63：22-48，1975.
- 5) 山田 了，塩崎昭美，後藤文崇，笠井俊一，井田智子，佐藤 博：辺縁性歯周炎に対する歯磨剤「デンキュア」の臨床効果について。日歯周誌，20：267-273，1978.
- 6) 澤田洋三：感光色素 NK 355 添加クリームおよび歯磨剤の歯周組織におよぼす影響に関する研究。歯科医学，40：173-195，1977.
- 7) 佐藤重孝：唾液の酵素学的研究；健常者混合唾液の線溶能および Lysozyme 活性ならびに齲歯との関係。名市大医誌，18：867-874，1967.
- 8) 森本清治：唾液の酵素学的研究；歯槽膿漏患者混合唾液の線溶能および Lysozyme 活性について。名市大医誌，18：875-881，1967.
- 9) 森本清治：唾液の酵素学的研究；歯槽膿漏患者混合唾液，固有唾液の線溶能および Lysozyme 活性について。名市大医誌，20：118-128，1969.
- 10) 佐藤重孝：唾液の酵素学的研究；人唾液の線溶物質と Lysozyme の分泌機構ならびに両酵素の生理学的動態。名市大医誌，20：129-145，1969.
- 11) 林 岑生：歯周疾患歯肉の Plasmin 系物質，とくにその活性度の測定法について。日歯漏誌，9：27-33，1967.
- 12) 上野 正，金田敏郎，風間正守：歯肉炎の局所線溶能について。口病誌，34：193-196，1967.
- 13) Lucas, O.N. : Increased fibrinolytic activity in the inflamed gigiva of beagle dogs. J. dent. Res., 56：1533-1538，1977.
- 14) Sparrow, E.M. & Wilhelm, D.L. : Species differences in susceptibility to capillary permeability factors histamine, 5-hydroxytryptamine and compound 48/80. J. Physiol., 137：51-65，1957.
- 15) Suzuki, T., Takahashi, H., Komiya, M., Hor-iuchi, K. & Nagasawa, S. : Vasopeptides. Adv. Exp. Med. Biol., 21：77-86，1971.
- 16) Rocha e Silva, M., Androde, S.O. & Jeixeira,

- R.M. : Fibrinolysis in peptone and anaphylactic shock in dog. *Nature*, 157 : 801-802, 1946.
- 17) Rocha e Silva, M. & Jeixeira, R.M. : Role played by leucocytes, plateletes and plasma trypsin in peptone shock in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 61 : 376-382, 1946.
 - 18) 木村義民, 中村典男, 大国 寿, 柴 積, 井上喜恵 : Plasmin に関する基礎的研究. アレルギー, 15 : 755-763, 1966.
 - 19) 内田安信, 金井敏郎, 野村直美, 吉田竜雄, 武田隆一, 飯嶋一雄, 鈴木正臣ほか : 線維素溶解阻止剤イプシロン (ϵ -ACA) の口腔外科領域への応用 [第1編]. 歯界展望, 26 : 466-476, 1965.
 - 20) 坂 順一郎, 今井久夫, 浅井映好, 田治米 保夫, 津谷 功, 西田英和, 松井寛治 : 線維素溶解阻止剤の歯周科領域への応用について. 新薬と臨床, 5 : 821-826, 1966.
 - 21) 林 岑夫, 金子利一郎, 若松久親, 岡田匡夫, 楠正夫 : 歯周病領域におけるトランサミン (trans-4-Aminomethylcyclo-hexane carboxylic acid) の臨床応用. 歯界展望, 29 : 592-597, 1967.
 - 22) 金田敏郎 : 歯肉炎症の病態と起炎物質. 抗プラスミン療法・炎症編, 第一製薬株式会社, 東京, 1976, 86-87.
 - 23) 大島康夫, 秋元 健, 塚田 恒 : 抗プラスミン剤 DV-79 および Ipsilon の抗炎症作用に関する基礎的研究 (未発表).
 - 24) 山下佐英 : 実験的口内炎と線溶活性. 抗プラスミン療法. 炎症編, 第一製薬株式会社, 東京, 1976, 86-87.
 - 25) 岡本彰祐・高田由美子, 岡本歌子 : トランス型 AMCHA の抗プラスミン作用について. 日生理誌, 27 : 207-213, 1965.
 - 26) Yasusi Abiko & Masahiro Iwwamot : Plasminogen-plasmin system. *Biochim. Biophys. Acta*, 214 : 411-418, 1970.
 - 27) 近藤元治 : PCA 反応とプラスミン, 抗プラスミン. 抗プラスミン療法・炎症編, 第一製薬株式会社, 東京, 1976, 122-125.
 - 28) 宮沢偵二, 実験的アレルギー性接触皮膚炎と抗プラスミン剤. 抗プラスミン療法・炎症編, 第一製薬株式会社, 東京, 1976, 126-129.
 - 29) Massler, M. & Schour, I. : The P.M.A. index of gingivitis. *J. dent. Res.*, 28-634, 1949.
 - 30) 田口玄一 : 実験計画法, 第3版上, 丸善東京, 1976, 63-76.
 - 31) 木村吉太郎, 佐藤春海, 楠 正夫, 藤巻伊佐夫, 渡 和仁, 片山一郎, 金子勝彦ほか : 多施設二重盲検法における歯周疾患に対する「XP-SN」の臨床評価. 日歯周誌, 19 : 413-430, 1977.
 - 32) 北村中也, 森口早紀, 寺田恵美子, 斎藤邦男, 二上捷之 : Dextranase 添加歯磨剤の臨地試験成績. 口腔衛生会誌, 30 : 114-125, 1980.