グアヤコール配合ヨードグリコールパスタの 歯周ポケット貼布薬としての効果

山 村 早百合

朝日大学歯学部歯周病学講座

(指導：岩山幸雄教授)

(昭和62年3月18日受付)

Effect of Iodglycol Paste Containing 20% Guaiacol on Periodontal Pockets

Sayuri YAMAMURA

Department of Periodontology, Asahi University School of Dentistry

(Director : Prof. Yukio IWAYAMA)

The purpose of this study was to evaluate the effect of topically applied Paste containing 20% guaiacol (Gu-JG) on gingivitis and marginal periodontitis in humans and on experimental periodontitis in dogs.

The bleeding index was mainly used as the clinical parameter of gingival inflammation. Bacterial plaque samples were examined under a dark-field microscope.

The bleeding index for the group treated with Gu-JG was less than that of the untreated group in gingivitis and marginal periodontitis in humans. In ex-

perimental periodontitis, Gu-JG was effective in reducing the bleeding index, gingival index, probing depth and gingival crevicular fluid flow. Changes in microbial composition, i.e. reduction in the proportion of spirochetes and motile rods, were observed only in the pockets in which GU-JG was administered. Antimicrobial activity of GU-JG against *B. gingivalis*, *C. ochracea* and *H. actinomycetemcomitans* was observed *in vitro*.

It was concluded that Gu-JG had an anti-inflammatory effect mainly due to inhibition of microbial growth in periodontal pockets.

Key words : Guaiacol, Periodontal pocket, Bleeding index, Motile bacteria, Antimicrobial effect

要旨：グアヤコール配合ヨードグリコールパスタ (Gu-JG) を作成し、ポケット貼布薬としての効果を臨床的パラメーターならびに細菌叢を指標として検討した。

ヒトの歯肉炎および歯周炎において、貼薬群は非貼薬群に比較して Bleeding Index は低い値を示した。また歯周炎において貼薬群におけるポケット内総細菌に対する運動性細菌の比率は、非貼薬群に比較して有意に減少した。

イヌの実験的歯周炎において、Bleeding Index, Gingival Index, probing depth, ペリオトロン値、ポケット内細菌叢のいずれの指標に対しても、Gu-JG の効果が認められた。

また Gu-JG は *B. gingivalis*, *C. ochracea*, *H. actinomycetemcomitans* に対して *in vitro* で高い細菌発育阻止効果を示した。

以上の結果、Gu-JG は主としてポケット内細菌に対する抗菌作用による消炎効果を有することが分った。

索引用語：グアヤコール、歯周ポケット、出血指数、運動性細菌、抗菌作用

緒 言

歯周疾患に対して、古くから全身的、局所的に種々の薬物が用いられてきたが、近年、歯周疾患の原因がプラーク中の細菌である¹⁻⁴⁾ことが明らかにされるにつれて、局所的原因の除去が本質的処置⁵⁻⁸⁾とされ、現在ではほとんど用いられなくなった薬物も多い。

ポケット貼布薬として古くから用いられてきた薬物の中で、不良肉芽や壊死組織を腐蝕して、歯周組織の賦活、再生をはかる腐蝕剤⁹⁻¹¹⁾やポケット内の不良肉芽、壊死組織などを溶解し、歯周組織の治癒、再生をめざした溶解剤⁹⁻¹¹⁾は、近年、ほとんど使用されなくなった。しかし、塩酸オキシテトラサイクリン・ヒドロコルチゾンパスタ^{12,13)}、ヒノキチオール・酢酸ヒドロコルチゾンパスタ^{14,15)}、エビジヒドロコレステリンパスタ^{16,17)}、ヨウ素・ヨウ化カリウムパスタ^{18,19)}など消毒や消炎を目的としたポケット貼布薬は、現在も歯周治療の補助的処置として用いられている。ポケット貼布薬は、鎮痛剤、麻酔剤などと異なり、効果判定が極めて困難な薬物である。即ち、ポケット貼布薬の効果判定に際して常につきまとう問題は、プラークコントロールやスケーリング、ルートプレーニングの影響を排除することがむづかしいことである。特に、歯周炎患者にプラークコントロールを中止させることが不可能であること、また対照の設定が困難であることなどが、効果判定を複雑にしている。さらに、正確な効果判定のためには、動物実験が必要であるが、ポケット貼布薬の研究はほとんどが患者を対象にした臨床実験であり、従ってその評価については充分なものとは言い難い。

一方、フェノール系の薬物で、抗菌力を有するグアヤコールは、主として歯内療法領域で用いられ、歯髄、歯根膜に対して強力な鎮痛、鎮静作用を有しているといわれている^{20,21)}。また、近年古くから用いられてきた根管消毒薬のホルマリン・クレゾール (FC) のクレゾールのかわりにグアヤコールを配合することにより、従来のFCの欠点を改良したホルマリン・グアヤコール (FG) が開発され、その有用性が報告されている²²⁻²⁴⁾。従って、グアヤコールが歯肉の炎症に鎮静的に働くことは、充分期待できるものと思われる。

本論文は、現在用いられているヨウ素・ヨウ化カリウムパスタ (ヨードグリコールパスタ) にグアヤコールを配合した、グアヤコール配合ヨードグリコールパスタを作成し、ヒトの歯周疾患ならびにイヌの実験的歯周炎に

本剤を用いて、ポケット貼布薬としての効果を明らかにするとともに、*in vitro* における本剤の抗菌作用について検討した。

実験材料と方法

1. 使用薬剤

ポケット貼布薬として 20% グアヤコール配合ヨードグリコールパスタ (Gu-JG パスタ)、ヨードグリコールパスタ (JG パスタ) を用い、それぞれキャナルシリンジ (ネオ製薬工業社製) を使用してポケット内に貼薬した。各々の成分を表 1 に示す。薬剤をより簡便にかつポケット内全体にゆきわたらせるため、図 1 に示すようにルートキャナルシリンジに充填して用いた。二重盲検法においては、JG パスタをプラセボとした。

2. 臨床的診査項目

口腔内診査は次の項目について行った。

- 1) Bleeding Index (Ainamo & Bay)²⁵⁾
- 2) Gingival Index (Löe & Silness)²⁶⁾
- 3) Plaque Index (Silness & Löe)²⁷⁾
- 4) Plaque Control Record (O'Leary)²⁸⁾
- 5) probing depth

表 1 使用薬剤と組成

グアヤコール配合ヨードグリコールパスタ	
ヨウ素	5%
ヨウ化カリウム	10%
グアヤコール	20%
基 剤	65%
ヨードグリコールパスタ	
ヨウ素	5%
ヨウ化カリウム	10%
基 剤	85%

図 1 ルートキャナルシリンジに充填した Gu-JG パスタ

probing depth の測定は、一定圧プローベ Dento-probe® (ヨシダ) を用い、30 g の probing 圧で行った。

6) レントゲン診査

7) 歯肉溝滲出液量の測定

歯肉溝滲出液量の測定には、ペリオトロン® (Harco Electric Co. Canada) を用い、被験部位を簡易防湿、乾燥後 1 枚目のペーパーストリップスを溝内に 30 秒間静置した後除去し、2 枚目のペーパーに浸潤する 30 秒間の滲出液量を計測することにより得た。

3. 被験対象と実験スケジュール

1) ヒトの歯肉炎

朝日大学歯学部附属病院歯周病科に来院した歯肉炎を有する 5 名のボランティアを被験対象とした。連続した 4 歯を 1 部位として、同一口腔内に対照側と実験側を設定した。口腔内診査後、実験側は生理食塩液で洗浄、乾燥後簡易防湿下にて Gu-JG パスタを貼薬し、10 分間静置、対照側は洗浄のみを行った。薬剤の貼布は 1 週間に 2 回、合計 4 回行った。なお、歯肉炎の患者に対しては、実験期間中洗浄以外の処置は行わなかった。臨床的診査は、貼薬前と貼薬 4 回目に probing depth の測定および毎回の Plaque Index, Bleeding Index の測定を行った。

2) ヒトの歯周炎

朝日大学歯学部附属病院歯周病科に来院し、成人性歯

周炎と診断された患者 28 名を被験対象とした。連続した 4 歯を 1 部位として、各被験者から 1~2 部位を選び、対照群、プラセボ群、実験群の 3 群について検討した。なお、プラセボ群と実験群については、二重盲検法による検索を行った。口腔内診査後、プラセボ群、実験群は洗浄、乾燥後各々 JG パスタ、Gu-JG パスタを貼薬し、10 分間静置、対照群は洗浄のみを行い、薬剤の貼布は 1 週間に 1 回、合計 4 回行った。実験期間中洗浄、プラークコントロール以外の処置は行わなかった。臨床的診査は、貼薬前の probing depth の測定、貼薬 1 回目と除石後の Plaque Control Record の測定および毎回の Bleeding Index の測定を行った。

3) イヌの実験的歯周炎

雑種成犬 4 頭の下顎第 3、第 4 小臼歯および第 1 大臼歯の歯肉溝深部に外科用縫合糸 (3 番) を二重に結紮し、プラークの沈着を増進することにより実験的歯周炎を惹起させた。結紮に先立つ 1 ヶ月間、1 週間に 2 回のスクレーピング、ブラッシングを行うことにより肉眼的に発赤、腫脹を認めない健康歯肉を確立し、結紮 2 週目に結紮線を除去し、実験 0 日とした。本実験においては貼薬効果のみを検討するため、以後の実験期間中洗浄、プラークコントロールなどの処置は一切行わなかった。実験スケジュールに従って (図 2)、縁下プラークの採取、各種臨床的診査の測定を行った後、実験側 (右側) は Gu-

図 2 イヌの実験的歯周炎における実験スケジュール
●で示した時期に各検索を行った。

JG パスタを貼薬し、30 分間静置、対照側（左側）は何の処置も施さなかった。薬剤の貼布は 1 週間に 1 回、合計 9 回として、9 週目に屠殺し、組織学的検索に供した。

4. 細菌学的検索

1) ヒトの歯周炎

朝日大学歯学部附属病院歯周病科に来院した成人性歯周炎患者 8 名を被験対象とした。各被験者から 5 mm 以上のポケットを有し、レントゲン診査により歯槽骨吸収が認められ、probing 時に出血を認める歯を 2 歯選び、一方を洗浄と Gu-JG パスタ貼薬の実験側、もう一方を洗浄のみの対照側とした。実験期間中洗浄、ブランクコントロール以外の処置は行わなかった。なお、各被験者は過去 6 ヶ月以内に抗生物質の投与を受けていないことを確認した。

歯肉縁下プラークの採取は、Slots ら²⁹⁾の方法に準じて、滅菌ペーパーポイント（#45, Johnson & Johnson）を用いて行った。縁上プラークをキュレットおよび滅菌綿球で除去後、3 本のペーパーポイントをポケット底に達するまで挿入した。その位置で 30 秒間保持した後、ペーパーポイントをバイアルビン中の 0.2 ml の生理食塩液に入れ、vortex mixer で 30 秒間攪拌した。採取した歯肉縁下プラークを Petroff Hauser Chamber を用いて暗視野顕微鏡（VBS-FT-3, ニコン社製）で観察した。Mousquès ら³⁰⁾の基準に従い、coccoid cells, motile rods, spirochetes, others に分類し、全菌に対する各菌の構成比率を計算した。細菌採取は、臨床的診査の測定前に行った。

2) イヌの実験的歯周炎

結紮により実験的に歯周炎を惹起させた雑種成犬 4 頭の下顎左右第 1 大臼歯を、Gu-JG パスタ貼薬の実験側（右側）、未処置の対照側（左側）に分けて、頬側歯肉溝中の縁下細菌叢の変動を調べた。細菌採取は、ヒトの歯周炎と同様の方法で、実験スケジュールに従って（図 2）、臨床的診査の測定前に行った。

5. 組織学的検索

実験的に歯周炎を発症させたイヌを実験開始 9 週目に屠殺し、組織学的検索に供した。屠殺後、直ちにブロックセクション法にて試料採取、10% 中性ホルマリンで固定後、Morse 法にて脱灰、常法に従ってパラフィン包埋を行い、5 μ m の切片を作製、ヘマトキシリン・エオジン重染色を施し、光学顕微鏡で観察した。

6. 薬剤の感受性試験

1) 被験薬剤

被験薬剤として、Gu-JG パスタ、JG パスタおよびグ

アヤコール（100% Gu, 20% Gu）を用いた。

Gu-JG パスタと JG パスタについては、原液を滅菌蒸留水で倍数希釈したもの（1~1/16）を実験に供した。また、Gu-JG パスタは JG パスタに 20% の濃度で Gu を配合しているため、Gu についての検討も加えた。なお、20% Gu については 100% Gu をエタノールで希釈したものを使用した。

2) 供試菌株

供試菌株は、好気性菌として、*Staphylococcus aureus* 209P, *Streptococcus mutans* GS-5 および *Streptococcus sanguis* ATCC 6919 の 3 株を、嫌気性菌として、*Bacteroides gingivalis* ATCC 33277, *Capnocytophaga ochracea* S-3 および *Haemophilus actinomycetemcomitans* SUNY 71813 の 3 株、合計 6 菌株を使用した。なお、*S. aureus* 209P, *S. mutans* GS-5, *S. sanguis* ATCC 6919, *B. gingivalis* ATCC 33277 および *H. actinomycetemcomitans* SUNY 71813 は朝日大学歯学部口腔細菌学講座から、また *C. ochracea* S-3 は岡山大学歯学部保存学第 2 講座から各々分与された。

3) 実験方法

被験菌が好気性菌の場合、Trypticase Soy 寒天平板（BBL）で 37°C、3 日間好気条件下で培養後、滅菌綿棒を用いて発育集落をかき取り、滅菌 Ringer's 液で均一に懸濁し、McFarland nephelometer standards No. 1³¹⁾と一致するように菌濃度を調整した。被験菌が嫌気性菌の場合、GAM 寒天平板（ニッスイ）で 37°C、3 日間 Anaero Box（80% N₂, 10% CO₂, 10% H₂, 平沢製作所）中で培養後、嫌気条件下で滅菌綿棒を用いて発育集落をかき取り、anaerobic dilution blanks-Ringer's solution³²⁾中で均一に懸濁し、McFarland nephelometer standards No. 1³¹⁾と一致するように菌濃度を調整した。ただし、*B. gingivalis* ATCC 33277 株においては、菌の発育を促進させるために、GAM broth（ニッスイ）に、hemin（シグマ）と menadione（半井化学）をそれぞれ 5 μ g/ml および 100 μ g/ml となるように加えた平板で培養した。

このように濃度を調整した各菌液を、好気性菌の場合は Trypticase Soy 平板培地（直径 90 mm、寒天の厚さ 3.5 mm）に、嫌気性菌の場合は GAM 平板培地上にそれぞれ 50 μ l 滴下し、コンラジ棒で均一に接種した。その後、各平板の中央に直径 3 mm のウェル（試料を入れるための寒天孔）を作り、ウェル内に被験薬の原液あるいはその倍数希釈液を 25 μ l ずつ加えた。好気性菌の場合は 37°C、24 時間好気培養を、嫌気性菌の場合は 37°C、

表 2 ヒトの歯肉炎における Gu-JG パスタ貼薬による Bleeding Index の変動

	例数	貼 薬 回 数				
		0	1	2	3	4
対照群	9	8.6	7.6	7.2	6.7	5.7
実験群	9	8.3	6.0	5.7	5.4	4.8

対照群：洗浄のみ

実験群：洗浄+Gu-JG パスタ

数値は平均値を示す。

図 3 ヒトの歯肉炎における Gu-JG パスタ貼薬による Bleeding Index の変動, 貼薬前の Bleeding Index の値を 100% とした時の相対値で示す。各プロットは 9 例の平均, 各バーは標準偏差を示す。有意差は t-検定により求めた。

*: $P < 0.05$

72 時間嫌気培養を行い, 各平板培地の表面に観察された細菌発育阻止円 (直径: mm) を測定した。

7. 統計処理

臨床的診査のうち, Bleeding Index, Gingival Index, Plaque Index の変動についての分析は, Wilcoxon の U 検定, probing depth, ペリオトロン値の変動についての分析は, 平均値の差の t-検定 (Welch) を行った (群間比較)。なお, 貼薬前の Bleeding Index を 100% とした場合の変動についての分析は, 平均値の差の t-検定 (Welch) を行った (群間比較)。

細菌検査結果の分析は, 平均値の差の t-検定 (Welch) を行った (群間比較)。

実験結果

1. 貼薬の臨床的効果

1) ヒトの歯肉炎ならびに歯周炎

歯肉炎において, Gu-JG パスタの効果を Bleeding Index の変動でみた結果, 実験群は対照群に比べて低い傾向を示したが, いずれの貼薬時においても有意差は認められなかった (表 2)。しかしながら, 貼薬前の Bleeding Index の値を 100% とし, 各時点での値を相対値で表した時, 実験群は対照群に比べて変動量が大きく, 特に貼薬 1 回目には有意差が認められ (図 3, $P < 0.05$), Gu-JG パスタが Bleeding Index の減少に有効であることが示唆された。なお, 貼薬前と貼薬 4 回目の probing depth ならびに実験期間中の Plaque Index については, 両群間にいずれも差は認められなかった。

一方, 歯周炎において, Gu-JG パスタの効果を JG パスタをプラセボとして二重盲検法を用いて検討した結果, 実験群, プラセボ群の Bleeding Index はともに, 対照群のそれに比べて有意に低い値を示し ($P < 0.05$), さらに, 実験群はプラセボ群に比べて低い傾向を示したが, 有意差は認められなかった (表 3)。しかしながら, 貼薬前の Bleeding Index の値を 100% とし, 各時点での値を相対値で表した時, 実験群は対照群に比べていずれの時点でも有意に低い値を示したのに対して ($P < 0.01$), プラセボ群は対照群に比べて貼薬 2 回目以降, 有意に低い比率を示した (2 回目: $P < 0.05$, 3, 4 回目: $P < 0.01$)。さらに, 実験群はプラセボ群に比べて貼薬 1 回目で有意に低い比率を示し ($P < 0.05$), それ以降も低い傾向を示した (図 4)。即ち歯周炎においても, Gu-JG パスタが Bleeding Index の減少に有効であることがわかった。なお, 貼薬前の probing depth ならびに貼薬 1 回目と除石後の Plaque Control Record については, 3 群間のいずれにも有意差は認められなかった。

2) イヌの実験的歯周炎

外科用縫合糸を歯肉溝深部に結紮することにより, 結紮 2 週目で図 5 に示すように歯肉は明らかに発赤, 腫脹を呈し, X線写真による所見においても, 対照側 (図 6: A), 実験側 (図 6: B) の健常時に比べて, 結紮 2 週後, 即ち実験 0 日では両群とも分岐部の歯槽骨吸収を示す暗影像が認められた (図 7)。

Gu-JG パスタの効果を臨床的パラメーターの変動で検討した結果, Bleeding Index は, 結紮除去後両群とも減少傾向を示したが, 実験群は対照群に比べて 3, 6,

7, 8週目に有意に低い値を示し, Gingival Index ならびにペリオトロン値の変動においてもほぼ同様の傾向を示した(図 8)。なお, probing depth は実験群で常に低い傾向を示し, 3, 5, 8週目では有意に低い値を示したが, Plaque Index には差がみられなかった。また, 実験終了時には, 臨床的パラメーターのみならず口腔内写真による所見においても, 実験側は対照側に比べて明らかに炎症の軽減がみられた(図 9)。

さらに, 実験終了後に歯肉の炎症状態を組織学的に検索した。対照側(図 10:A), 実験側(図 10:B)ともに歯肉溝上皮の炎症は軽度であるが, 対照側には歯肉溝上皮下結合組織に円形細胞浸潤が認められた。

2. 貼薬によるポケット内細菌叢の変化

1) ヒトの歯周炎

Gu-JG パスタの貼薬によるポケット内細菌叢の変化では, 実験群は対照群に比べて, spirochetes, motile rods

表 3 ヒトの歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による Bleeding Index の変動

例数	貼 薬 回 数						除石後
	0	1	2	3	4		
対 照 群	10	12.5	11.2	10.3	10.1	9.6	3.7
プラセボ群	16	10.6	8.3*	6.8*	6.2*	5.0*	3.0*
実 験 群	12	11.3	7.1*	6.6*	5.9*	4.8*	2.6*

対 照 群: 洗浄のみ

プラセボ群: 洗浄+JG パスタ

実 験 群: 洗浄+Gu-JG パスタ

数値は平均値を示す。

有意差は Wilcoxon の U 検定により求めた。

*: $P < 0.05$ 対照群とプラセボ群, 対照群と実験群の比較

が大きく減少し, spirochetes は貼薬 2 回目以降 ($P < 0.01$), motile rods はいずれの時点でも (1 回目: $P < 0.05$, 2~4 回目: $P < 0.01$), 有意に低い比率を示した(図 11, 12)。暗視野顕微鏡像において, 貼薬前は両側とも多数の spirochetes がみられるが(図 13), 貼薬 4 回目では貼薬前に比べて全菌に対する各菌の構成比が明らかに異なっていた(図 14)。

また, 細菌採取した歯面の臨床的パラメーターの変動において, 上記の結果と同様に Bleeding Index は貼薬 2 回目以降, 実験群で有意に低い値を示し ($P < 0.05$),

図 4 ヒトの歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による Bleeding Index の変動, 貼薬前の Bleeding Index の値を 100% とした時の相対値で示す。各プロットは平均(対照群 10 例, プラセボ群 16 例, 実験群 12 例), 各バーは標準偏差を示す。
有意差は t-検定により求めた。
*: $P < 0.05$ } 対照群とプラセボ群, 対照群と実験群の比較
*: $P < 0.01$ } 実験群の比較
☆: $P < 0.05$ プラセボ群と実験群の比較

A: 対照側

B: 実験側

図 5 結紮 2 週目即ち実験 0 日の口腔内写真

A : 対照側

B : 実験側

図 6 結紮 0 日即ち実験 - 2 週目の X 線写真

A : 対照側

B : 実験側

図 7 結紮 2 週目即ち実験 0 日の X 線写真

細菌の変動とほぼ平行の関係を示した (表 4)。

2) イヌの実験的歯周炎

spirochetes, motile rods は結紮除去後両群とも減少するが, spirochetes は実験 5, 6, 7, 9 週目に, motile rods は実験 3, 5, 6, 9 週目に有意に低い比率を示した (図 15, 16, $P < 0.05$)。

3. 細菌の貼布薬剤に対する感受性試験

貼布薬剤の抗菌作用を供試した 6 菌種に対する発育阻止円の大きさで検討したところ, 今回使用した菌株では Gu-JG パスタの発育阻止効果は JG パスタのそれより大きかった (図 17)。また, 100% Gu は, 好気性菌, 嫌気性菌を問わず Gu-JC パスタより大きい, あるいは同程度の菌発育阻止効果を示した。今回の実験に供した Gu-JG パスタは, 従来の JG パスタにグアヤコールを 20% の濃度で配合しているため, Gu についてもその抗菌作用を検討した。20% Gu は 100% Gu をエタノール

で濃度調整しているのでエタノールそれ自体の抗菌作用も考慮すると, 20% Gu の発育阻止効果は Gu-JG パスタの発育阻止効果と比較して, *S. aureus* 209P の場合は同程度であったが, *S. mutans* GS-5, *S. sanguis* ATCC 6919, *B. gingivalis* ATCC 33277, *C. ochracea* S-3 および *H. actinomycetemcomitans* SUNY 71813 の場合は小さかった (図 17)。なお, 基剤に対する細菌の感受性はいずれの菌についても発育阻止効果は認められなかった。

図 18 は, 濃度 1 の Gu-JG パスタ, JG パスタおよび 100% Gu の *S. aureus* 209P に対する発育阻止円を示したものであるが, 100% Gu の場合, Gu-JG パスタあるいは JG パスタの場合より大きくかつ明瞭な発育阻止帯が観察された。

考 察

近年、歯肉縁下プラーク中の細菌が歯周炎の進行および歯周組織の破壊に深く関係し、しかも歯周病の病型によってその優位菌種が異なることが明らかにされてきた³³⁻⁴¹⁾。そのため局所的原因の除去が本質的処置とされ、薬物は補助的に用いられるようになった。しかし、ルーティーンな局所療法のみでは、ポケット内の炎症を

図8 イヌの実験的歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による臨床的パラメーターの変動、各プロットは4例(12歯)の平均、各バーは標準偏差を示す。有意差は BI, GI, PII においては Wilcoxon の U 検定, pd, ペリオトロン値は t 検定により求めた。

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

完全に取り除くことは困難な場合がある。即ちスクレーピングおよびルートプレーニングは、それに用いる器具が完全にポケット底まで到達し、充分な操作が行われれば局所の炎症を取り除くのに有効な手段であるが、実際にはポケットの形態は複雑なものが多く、歯根の解剖学的形態や深いポケット、さらに器具の形状などの点から器具をポケット内のすべての部位に到達させることは不可能である。ポケットの深さについて、Waerhaug⁴²⁾ は 5 mm 以上のポケットでは歯肉縁下プラークの除去が困

A : 対照側

B : 実験側

図 9 実験 9 週目の口腔内写真

A : 対照側 (×20)

B : 実験側 (×20)

図 10 実験 9 週目の組織像

難であると述べ、また Stambaugh ら⁴³⁾はスケーリングおよびルートプレーニングに用いる器具は 3~4 mm の深さのポケットには効率よく使用できるが、近遠心側で約 6 mm、中央部で約 4 mm 以上では器具操作が不完全であると報告している。従って、歯周治療においてスケーリングおよびルートプレーニングをより効果的に行うため、ポケット内の消炎、消毒を目的として、抗生剤をはじめとするポケット貼布薬を用いる意義があるものと考えられる。ポケット内のプラークに対する薬剤の応用は化学療法剤によるポケット内洗浄^{44~47)}あるいは抗生剤のポケット内投与^{13, 48~52)}が最近では多数研究され臨床的効果が証明されている。

消炎、消毒を目的としてポケット内に貼布される薬剤としては、塩酸オキシテトラサイクリン・ヒドロコルチゾンパスタ^{12, 13)}、ヒノキチオール・酢酸ヒドロコルチゾンパスタ^{14, 15)}、エピジヒドロコルチステリンパスタ^{16, 17)}、ヨウ素・ヨウ化カリウムパスタ^{18, 19)}が臨床的に応用されている。抗生剤を含むポケット貼布薬の局所応用についての研究以外は、15~20 年前の研究であり、歯周疾患の評価ならびに効果の判定も不十分で、それぞれの薬剤の臨床的効果は必ずしも明らかなものとはいえない。

ヨウ素・ヨウ化カリウムパスタであるヨードグリコールパスタについては、駒橋ら¹⁸⁾、柳川ら¹⁹⁾の患者に応用したときの臨床的効果の報告があるにすぎない。駒橋

図 11 ヒトの歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による spirochetes の変動, 各プロットは 8 例の平均, 各バーは標準偏差を示す。
有意差は t-検定により求めた。
** : $P < 0.01$

図 12 ヒトの歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による motile rods の変動, 各プロットは 8 例の平均, 各バーは標準偏差を示す。
有意差は t-検定により求めた。
* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

A : 対照側 (×1000)

B : 実験側 (×1000)

図 13 貼薬前の暗視野顕微鏡像

A : 対照側 (×1000)

B : 実験側 (×1000)

図 14 貼薬 4 回目の暗視野顕微鏡像

表 4 ヒトの歯周炎における臨床的パラメーターの変動

		貼 薬 回 数				
		0	1	2	3	4
Bleeding Index	対照群	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9
	実験群	1.0	0.6	0.5*	0.5*	0.4*
Gingival Index	対照群	1.9	1.9	1.5	1.3	1.3
	実験群	2.0	1.3*	1.1	1.0	1.0
Plaque Index	対照群	1.3	1.0	1.0	0.9	0.9
	実験群	1.4	1.0	0.9	0.9	0.9
probing depth	対照群	5.6±0.9	5.5±0.9	5.3±0.7	5.3±0.5	5.0±0.8
	実験群	6.8±1.4	6.0±1.5	5.4±1.2	5.3±0.9	5.0±0.8

対照群：洗浄のみ

実験群：洗浄+Gu-JG パスタ

数値は Index については 8 例の平均, probing depth については 8 例の平均±標準偏差を示す。

有意差は Wilcoxon の U 検定により求めた。

* : P<0.05

図 15 イヌの実験的歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による spirochetes の変動, 各プロットは 4 例の平均, 各バーは標準偏差を示す。

有意差は t-検定により求めた。

* : P<0.05

図 16 イヌの実験的歯周炎における Gu-JG パスタ貼薬による motile rods の変動, 各プロットは 4 例の平均, 各バーは標準偏差を示す。

有意差は t-検定により求めた。

* : P<0.05

ら¹⁸⁾は, ヨードグリコールパスタを注射器中に充填して歯周ポケット内に貼布し, 24 時間後の臨床的観察を行い, 腐蝕剤であるヨードグリセリンに比べて臨床的応用価値が高いことを報告した。しかし, いずれも現在の実験方法, 評価法から考えて充分なものとはいえず, ヨードグリコールパスタのポケット貼布薬としての効果は再検討する必要がある。

一方, フェノール系の薬物で抗菌力を有するグアヤコールを, 根管消毒薬のホルマリン・クレゾール (FC) のクレゾールのかわりに配合することにより, FC の欠点を改良したホルマリン・グアヤコール (FG) が開発さ

れ, その有用性が報告されている²²⁻²⁴⁾。横山⁵³⁾によると, グアヤコールはフェノール係数 0.9 で, 合成遊走因子である N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine に対する好中球, マクロファージの遊走能抑制ならびにプロスタグランジン E₂ の合成を阻害し, 消炎に働くことが確認されている。

従って, 従来から用いられてきたポケット貼布薬である JG パスタに Gu を配合し, 各々の薬剤自身の消炎効果が相加あるいは相乗されることを期待して Gu-JG パスタを作成した。

今回用いた Gu-JG パスタの貼薬には, 図 1 に示す

図 17 細菌の貼布薬剤に対する抗菌性

S. aureus 209P, *S. mutans* GS-5, *S. sanguis* ATCC 6919, *B. gingivalis* ATCC33277, *C. ochracea* S-3 および *H. actinomycetemcomitans* SUNY71813 に対する Gu-JG パスタ (●), JG パスタ (○), 100%Gu (▲), 20%Gu (△), エタノール (□) の各濃度における発育阻止円。ただしウェル (寒天孔) の大きさは 3 mm。

ートキャナルシリンジを使用した。このシリンジは先端が細く、確実にポケット底まで挿入が可能であり、そのままポケット底に沿って移動させることによって、ポケット内全体に Gu-JG パスタを貼薬することができ、臨

床の場合において簡便に応用できる。

歯肉炎、歯周炎の炎症の臨床的評価法として、古くは歯肉の発赤、腫脹を指標としてプラス、マイナスであらわす方法が採用されてきた。これらは術者の主観が入り

図 18 *S. aureus* 209P の薬剤に対する発育阻止帯
Gu-JG パスタ, JG パスタおよび 100%Gu の薬剤濃度 1 に対する発育阻止帯を示す。

やすく客観性に乏しいとして、その後 Gingival Index が採用されてきたが、それでも主観が大幅に改善されたわけではない。しかも微少な変化はとらえることができない上に、現在の炎症の活性度をあらわすものではないという問題点がある。

近年、病理組織学的⁵⁴⁻⁵⁶⁾、臨床的⁵⁷⁻⁶⁰⁾、細菌学的^{5,61)}な研究から、Bleeding Index は比較的客観度が高く、かつ disease activity を近似的に反映しうる指標として評価されている。Greenstein ら⁵⁴⁾は、出血部位からの biopsies を検索した結果、上皮結合組織の 45% に炎症性細胞浸潤がみられ、bleeding が結合組織中の炎症病巣の存在を示す指標であることを報告した。贅ら⁶⁰⁾は、実験的歯肉炎の発症ならびに治癒過程における臨床的パラメーターの経時的变化を追求した結果、Bleeding Index が初期歯肉炎の評価法として極めて鋭敏であり、簡便性という点からも優れた指標であることを報告した。さらに、Armitage ら⁶¹⁾は、bleeding と細菌叢との関係を検索し、bleeding と運動性細菌の構成比率、特に spirochetes の比率との間に有意な相関関係があることを報告した。従って今回の臨床実験では臨床的パラメーターのなかで最も客観性が高く、かつ簡便であろうと考えられている Bleeding Index を指標として、その減少で薬剤の効果を判定した。その結果、ヒトの歯肉炎において洗浄と Gu-JG パスタ貼薬の実験群は、洗浄のみの対照群に比べて有意差は認められなかったが常に低い値を示した(表 2)。ヒトの歯周炎においては、洗浄と Gu-JG パスタ貼薬の実験群および洗浄と JG パスタ貼薬のプラセボ群は、洗浄のみの対照群に比べて有意に低い値を示し、さらに実験群はプラセボ群に比べていずれの測定時においても低い値を示した(表 3)。歯肉炎の場合、

貼薬前の Bleeding Index の値が歯周炎に比べて低かったために、歯周炎に比べて実験群で著しい Bleeding Index の減少を認めなかったものと考えられる。また各群、各時点で生理食塩液による歯肉縁下洗浄を行ったため、薬剤貼布による効果がマスクされたと考えられる。

結果の解析を容易にするため貼薬前の Bleeding Index を 100% として各時点での相対値を比較した。歯肉炎の場合(図 3)、1 回目の貼薬後、歯周炎の場合(図 4)、1 回目の貼薬以降いずれの時点でも、実験群は対照群に比べて有意に低い比率を示した。さらに実験群は、プラセボ群に比べて貼薬 1 回目でも有意に低い比率を示した(図 4)。即ち Gu-JG パスタは早期に Bleeding Index を減少させるのに有効であり、この早期の減少には 20% Gu が関与していることが示唆された。なお、歯肉炎患者の Plaque Index、歯周炎患者の Plaque Control Record の変動においては群間に差を認めず、従ってプラークの影響は無視できるものと考えられる。

ポケット貼布薬の効果を判定する際、歯周疾患に罹患した患者を対象にした実験ではプラークコントロールを中止させることは不可能である。従ってプラークの影響を排除した厳密な対照の設定が困難となり、そのため効果判定が複雑になる。過去のポケット貼布薬の研究は、ほとんどが患者を対象にした臨床実験であり、プラークコントロールや洗浄による影響を排除し、薬剤のみの効果を判定することが困難であった。従って本研究においては、雑種成犬の歯肉溝深部に外科用縫合糸を結紮することにより実験的歯周炎を発症させて、歯肉炎症に対するポケット貼布薬の効果を判定した。実験的炎症モデルについて石田⁶²⁾は、雑種成犬を用いた実験で詳細な病理組織学的評価を加えている。即ち、7 日間の結紮では遊

離歯肉のほぼ全層に多形核白血球を主体とする瀰漫性の著しい細胞浸潤や血管の拡張、充血が認められたが、結紮除去2週間後には著明な炎症状態の改善が観察された。一方、14日間の結紮では炎症は内縁上皮下結合組織に限局していたが、浸潤細胞は形質細胞を主とする単球細胞に移行し、一部には歯槽骨の吸収、歯根膜の血管の拡大、充血などが観察され、歯周炎に移行することを報告した。

本実験では2週間縫合糸を結紮し、歯周炎を発症させて薬剤貼布効果を検討した。2週目の病理組織学的検討は行っていないが、肉眼的ならびにX線所見から歯槽骨吸収を伴った歯周炎に移行していることを確認した(図5, 6, 7)。結紮2週目に刺激源である縫合糸を除去しているため、臨床的パラメーターは未処置の対照群、Gu-JG パスタ貼薬の実験群とともに実験1週目で一様に減少した。しかし実験3週目あたりから Plaque Index 以外のパラメーターにおいて、実験群は対照群に比べて常に低い値を示した(図8)。これは、結紮除去後2週間経過しても炎症所見の残存していた石田⁶²⁾の結果と一致していた。

ペリオトロン値の変動は初期炎症の発見に有効とされている Bleeding Index の変動に比べて、より早期の実験1週目から両群間に有意差が認められた。これは歯肉溝滲出液量の変動が歯周治療に対して肉眼的所見よりも鋭敏に反応するという過去の報告⁶³⁾と一致していた。

Bleeding Index, Gingival Index の変動はほぼ同様の傾向を示したが、Bleeding Index は Gu-JG パスタの貼薬により早い反応を示した。probing depth の変動は Bleeding Index よりさらに反応が遅かったが、いずれにしてもヒトにおける臨床実験と同様、Gu-JG パスタのポケット内貼薬は臨床上有用な手段であることが示唆された。

このことは、さらに肉眼的所見(図9)、組織学的所見(図10)においても確認された。

一方、近年歯周炎の評価法として、歯周ポケット内細菌叢、特にその菌種の構成について注目されるようになり、disease activity を予測するパラメーターとして、より実用的な検索方法が行われるようになった。Listgarten と Helldén⁶⁴⁾ は、健常な歯肉溝と病的な歯周ポケット内との細菌叢を暗視野顕微鏡を用いて比較観察し、両者に大きな差があることを報告した。それ以後、暗視野顕微鏡を用いたポケット内細菌叢の観察結果が数多く報告され、その評価法の有用性が立証された^{5, 6, 61, 65-67)}。即ち暗視野顕微鏡による細菌叢の検索は、細菌を

染色したり培養するといった煩雑な手順がいらず、操作も比較的容易であるため、臨床的に有効な方法である。そこで本実験ではこれらの細菌を4グループに大別してその構成比率を計算したが、薬剤貼布の効果判定のための指標としては、特に spirochetes と motile rods の比率を重視した。

歯肉縁下プラークの採取には、ペーパーポイント法を採用した。歯肉縁下プラークは一般に、歯面に付着した付着性プラークと、ポケット内を浮遊している非付着性プラークにわけられ、ペーパーポイント法では主に非付着性プラークを採取していると考えられる。付着性プラークは縁上プラークの連続したもので、その主な細菌は *S. mutans*, *Actinomyces viscosus* などのグラム陽性菌で、それに対して非付着性プラークは、グラム陰性嫌気性桿菌である *Bacteroides* 属などが主体となる⁶⁹⁾。従って、実際に歯周炎に関連の深い菌は主に非付着性プラークの細菌であり、ポケット内の細菌を経時的に検討していくとき、キュレット法に比べて歯根面への影響が少なく、採取量もより一定していると考え、ペーパーポイントによる細菌採取を行った。

ヒトの細菌学的検索において、対照群と実験群の間に貼薬前の菌叢の差は認められなかったが、1回目の貼薬以降、洗浄と Gu-JG パスタ貼薬の実験群は洗浄のみの対照群に比べて、spirochetes, motile rods の変動量が大きく、対照群では若干の減少を示すにとどまった。対照群で細菌の変動が少なかったのは、5 mm 以上のポケットを有する患者に water irrigation を行っても菌叢の変化はみられなかったと報告した Westling ら⁷⁰⁾の結果からも明らかのように、物理的作用だけでは菌叢におよぼす影響は少なく、抗生剤あるいは抗菌剤などの薬剤をポケット内に使用する必要があることを示唆した。

イヌの実験的歯周炎の細菌学的検索において、健常時ならびに歯周炎発症後に菌叢に差は認められなかった。実験0週目に刺激源である糸を除去しているため、実験群、対照群ともに spirochetes, motile rods の構成比率の減少を認めた(図15, 16)。実験1週目から実験群は対照群に比べて若干低い比率を示し、spirochetes では5週目から、motile rods では3週目から実験群、対照群間に有意差を認めた。イヌにおいては洗浄を行わずに薬剤のみの効果を検討したが、ヒトの実験より得られた結果に比べて Gu-JG パスタの効果は著明でなかったのは、14日間という短期間で歯周炎を発症させたこと、歯周炎発症後に刺激源である糸を除去したことにより、本来の自然治癒力が強く作用しているためと思われる。

ヒトならびにイヌにおける菌叢の変化は、臨床的パラメーターの変動と比較すると、その開始時期はほぼ同時期に平行して起こっており、細菌叢の変化が歯周疾患の病態の変化に先行し、ややおくれて臨床所見の変化があらわれると報告した徳本ら¹³⁾、Lindhe ら⁶⁰⁾と異なっていた。

徳本ら¹³⁾の実験では、テトラサイクリン配合のペーストを歯周ポケット内に2週間に8回投与し、ポケット内細菌の変動を観察するとともに、薬剤投与中止2週間後までの薬剤の効果の持続について検討した。今回の実験では使用薬剤が異なり、それに加えて一定期間の貼薬効果を随時観察しているため、臨床所見と細菌叢の変動に時間的なずれが生じなかったものと考えられる。

JGペーストは、ヨウ素の持つ殺菌作用により、*S. aureus* 209P株に対して阻止効果が大きく、*Aerobacter cloacae* N₂株、*Lactobacillus acidophilus* O₃株、*Candida albicans*に対しても阻止効果を有する¹⁸⁾。近年、口腔内細菌の培養に関する研究が進み、成人の進行した歯周炎では*B. gingivalis*、*Fusobacterium nucleatum*、*spirochetes*が、また若年性歯周炎では*Capnocytophaga*属、*H. actinomycescomitans*が優位菌種であることが明らかにされてきた³³⁻⁴¹⁾。従って歯周疾患に関係の深い細菌の発育を抑制することが、歯周疾患の発現、進行を防止するためには重要であると思われる。しかし、その口腔内細菌に対するポケット貼布薬の影響を論じた報告は少ない。そこで、嫌気性菌として成人性歯周炎の原因性菌と考えられている*B. gingivalis* ATCC 33277、若年性歯周炎の原因性菌と考えられている*C. ochracea* S-3、*H. actinomycescomitans* SUNY 71813の3菌種、好気性菌としてプラークを構成する*S. aureus* 209P、*S. mutans* GS-5、*S. sanguis* ATCC 6919の3菌種を選び、これらの細菌の発育に及ぼす供試薬剤の効果を検討した。

Gu-JGペーストはJGペーストと比較した時、*B. gingivalis*において濃度1/4以下の場合を例外として、Gu-JGペーストの発育阻止効果は常にJGペーストのそれより大きかった(図17)。また、Gu-JGペーストは少なくとも1/4の濃度まではいずれの細菌においても細菌発育阻止効果を有していた。このことからGu-JGペーストをポケット内に貼薬した場合、ポケット内の歯肉溝滲出液により希釈されたとしても有効であろうと推察された。

表1に示すようにGu-JGペーストとJGペーストの組成は、Guと基剤の含有率の点で異なっている。そのため、Gu-JGペーストとJGペーストの発育阻止効果の差は20%Guあるいは基剤によっていると考えられる。しかし、

基剤に対する細菌の感受性を検討したところ、発育阻止効果は認められなかった。従って、Gu-JGペーストはGuを20%含むため20%Guの阻止効果と、100%Guの阻止効果についても検討した。その際、Guをエタノールで濃度調整したためエタノールそのものの効果も検討した。今回の供試菌株中、100%Guに対する感受性は*H. actinomycescomitans*が最も大きく、*S. aureus*、*C. ochracea*、*S. mutans*、*B. gingivalis*は中程度で、*S. sanguis*は小さかった(図17)。このことから100%Guに対する感受性に菌種差があることが示唆された。安田ら²³⁾は根管治療薬FGの抗菌性に関する研究で、Guが*S. mutans* NCTC 10449、*L. casei* ATCC 7469、*A. viscosus* ATCC 15987、*S. aureus* 209Pに対して阻止帯を形成しなかったことを報告し、Guが大きな発育阻止効果を示した今回の結果と異なった。今回の実験では、菌量50 μ lを接種したTrypticase SoyあるいはGAM寒天平板の中央に直径3mmの寒天孔をあけて直接供試薬剤およびその希釈液を25 μ lずつ加えたのに対して、安田ら²³⁾は、濾紙あるいはペーパーポイントに薬剤を含ませて用い、薬剤量も8 μ l以下と少なかったことに加えて、多量の菌を接種したことが、今回の実験結果と異なった理由と考えられる。

また、20%Guは100%Guの発育阻止効果の1/2~1/3の効果を示した(図17)。今回の実験結果では、エタノールは細菌の発育阻止能を有し、20%Guの効果からエタノールの効果を差し引いて考えると、Gu-JGペーストは20%GuとJGペーストの効果を加算したものにほぼ等しいことがわかった。例外的に、*S. aureus* 209Pにおいては20%GuとJGペーストの細菌発育阻止効果を加算したものはGu-JGペーストの阻止効果より大きかった。

本実験の薬剤の感受性試験は、細菌発育阻止帯の大きさにより薬剤の阻止効果を判定したが、阻止円の大きさは薬剤の拡散速度と菌の発育速度の2つの因子によってきまるものであり、阻止円の先端の濃度がMIC値(最小発育阻止濃度)とは限らないものと考えられる。そこで、さらに各細菌に対する薬剤のMIC値を寒天平板希釈法を用いて測定したところ、阻止濃度は若干異なるが、薬剤の感受性試験の結果とほぼ同様の傾向を示した。

ポケット貼布薬は、急性症状のある場合、全身の疾患のため観血処置が困難な場合あるいはスケーリング、ルートプレーニングと併用して用いた場合の創傷面の改善に効果があるといわれている⁹⁾が、ポケット貼布薬による炎症の改善はスケーリング、ルートプレーニングといった局所療法に比べて著明ではない。しかしスケーリン

グ、ルートプレーニングもまた instrumentation の限界^{42,43)}、即ち深いポケットや複雑な形態をしたポケット、歯根の解剖学的形態やさらに器具の形状などのために完全にすべての部位に適用することはできない。このような場合、ポケット貼布薬を補助的に用いることが明らかに効果的であることが今回の実験結果より示唆された。

今回用いた Gu-JG パスタがポケット貼布薬として有効に働いたのは、勿論薬剤自身の薬効であろう。細菌の薬剤に対する感受性試験からも明らかのように、Gu-JG パスタは JG パスタと Gu の抗菌性をかねそなえており、好気性菌、嫌気性菌を問わず細菌発育阻止効果により早期に Bleeding Index を減少せしめたものと考えられる。また歯周治療に用いる場合薬剤が薬効を発揮するためには、炎症の現場に到達しなければならないという到達性の問題も、ポケット貼布薬にとっては重要なことである。本実験においては貼薬に先端の細いルートキャナルシリンジを用いたことにより、薬剤が深いポケット底の炎症病巣にまで容易に到達し効果を高めたものと思われる。従ってルートキャナルシリンジを用いて歯周ポケットに Gu-JG パスタを貼薬することは、全身疾患のため観血処置ができない場合あるいは通常のスクーリング、ルートプレーニングの補助的な処置として有用性があるものと思われる。

結 論

ヨウ素・ヨウ化カリウムパスタに鎮痛、鎮静および抗菌性を有するといわれているグアヤコールを配合したグアヤコール配合ヨードグリコールパスタを作成し、ヒトならびにイヌに対するポケット貼布薬としての効果とその抗菌作用について検討した。ヒトの歯肉炎、歯周炎ならびにイヌの実験的歯周炎のポケット内に直接貼布し、薬剤の効果を臨床症状ならびに細菌叢を指標として検討した。さらに、*in vitro* における薬剤の抗菌作用について検討した。

その結果、

1. ヒトの歯肉炎および歯周炎において、洗浄と Gu-JG パスタの貼薬を行った実験群は、洗浄のみの対照群に比べてより Bleeding Index の減少を認めた。さらにヒトの歯周炎では Gu-JG パスタの貼薬を行った実験群は、洗浄と JG パスタの貼薬を行ったプラセボ群に比べて早期の Bleeding Index の減少を示した。

2. イヌの実験的歯周炎において、Gu-JG パスタの貼薬を行った実験群は、未処置の対照群に比べて Plaque

Index 以外の臨床的パラメーターの改善がみられた。

3. ヒトの歯周炎およびイヌの実験的歯周炎では、Gu-JG パスタの貼薬を行った実験群は貼薬を行わなかった対照群に比べて、*spirochetes*, *motile rods* の比率が有意に減少した。

4. Gu-JG パスタは JG パスタに比べて、供試した好気性菌である *S. aureus* 209P, *S. mutans* GS-5, *S. sanguis* ATCC 6919 ならびに嫌気性菌である *B. gingivalis* ATCC 33277, *C. ochracea* S-3, *H. actinomyces* *temcomitans* SUNY 71813 のすべてに高い細菌発育阻止効果を示した。

以上の結果より、グアヤコール配合ヨードグリコールパスタはポケット内細菌に対する抗菌作用による消炎効果を有し、臨床的にポケット貼布薬として歯周治療への応用が有効であることが示唆された。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わりました歯周病学講座岩山幸雄教授に心から感謝申し上げます。合せて御懇篤な御校閲をいただいた本学口腔細菌学講座並河 勇教授ならびに歯科薬理学講座高木順彦教授に謹んで感謝の意を表します。また、細菌学的手法について御助言と御指導を賜りました口腔細菌学教室梅本利彦講師に深く感謝いたします。さらに実験に際し常に御助力をいただいた本学歯周病学教室勝谷芳文助教授ならびに白木雅文講師をはじめとする教室員の皆様に深謝致します。

本研究は一部昭和 60 年度 宮田研究奨励金の補助により行われたことを付記する。

文 献

- 1) Löe, H., Theilade, E. and Jensen, S.B. : Experimental gingivitis in man. J. Periodontol., 36 : 177-187, 1965.
- 2) Theilade, E., Wright, W.H., Jensen, S.B. and Löe, H. : Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. J. Periodont. Res., 1 : 1-13, 1966.
- 3) Socransky, S.S. : Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. J. Dent. Res., 49 : 203-222, 1970.
- 4) Heijl, L., Wennström, J., Lindhe, J. and Socransky, S.S. : Periodontal disease in gnotobiotic rats. J. Periodont. Res., 15 : 405-419, 1980.

- 5) Mousquès, T., Listgarten, M.A. and Phillips, R.W. : Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J. Periodont. Res.*, 15 : 144-151, 1980.
- 6) Rosenberg, E.S., Evian, C.I. and Listgarten, M.A. : The composition of the subgingival microbiota after periodontal therapy. *J. Periodontol.*, 52 : 435-441, 1981.
- 7) Singletary, M.M., Crawford, J.J. and Simpson, D.M. : Dark-field microscopic monitoring of subgingival bacteria during periodontal therapy. *J. Periodontol.*, 53 : 671-681, 1982.
- 8) Greenwell, H.III. and Bissada, N.F. : Variations in subgingival microflora from healthy and intervention sites using probing depth and bacteriologic identification criteria. *J. Periodontol.*, 55 : 391-397, 1984.
- 9) 横溝一郎 : 歯周疾患と薬物. 歯界展望, 26 : 727-736, 1965.
- 10) 中静 正 : 歯周疾患の薬物療法, 本村静一編, 歯周病の基礎・臨床・予防, 財団法人ライオン歯科衛生研究所, 東京, 1976, 369-376.
- 11) 堀 俊雄 : 薬物療法, 楠 正夫編, 歯周治療学, 書林, 東京, 1977, 407-420.
- 12) Goodman, L.S. and Gilman, A. : The pharmacological basis of therapeutics, 4th, The Macmillan Company, Toronto, 1970, 1623.
- 13) 徳本圭伊子, 土田和範, 河村 誠, 中村正一, 長谷川健二, 岩本義史 : テトラサイクリン配合水性軟膏の歯周ポケット内投与による菌叢の変動. *日歯周誌*, 27 : 923-930, 1985.
- 14) 嶋 良男, 若野洋一 : 「ヒノポロン」の歯槽膿漏症に対する臨床成績. *阪大歯誌*, 4 : 1231-1236, 1959.
- 15) 猪木令三 : ステロイド系抗炎症薬, 山本 巖, 辻本 明, 猪木令三, 歯科薬理学, 医歯薬出版, 東京, 1973, 120-123.
- 16) 嶋 良男, 若野洋一, 柴田昌治 : 「プレステロン軟膏」の口腔粘膜透過性と毛細血管系に対する作用および歯槽膿漏症患者に対する臨床成績. *阪大歯誌*, 4 : 1223-1230, 1959.
- 17) 須田 晃, 上条 ゆり, 関根 健夫, 田村 俊吉 : Steroid の鎮痛作用に関する研究 (第1報). *歯科学報*, 61 : 180-189, 1961.
- 18) 駒橋 武, 石川達也, 伊藤正弘, 関根永滋, 上島節子, 渋谷洋子 : 口腔粘膜消毒剤 “ヨードグリコール・パスタ” “Jodoglykol Pasta” (関根) の臨床成績. *歯科学報*, 60 : 1283-1287, 1960.
- 19) 柳川一征, 熱田憲也, 前田和男, 中村靖夫, 山岸昭平, 浅井康宏, 石川達也, 西條 征 男, 関根 永滋 : ヨードグリコールパスタの治療成績. (口腔治療学領域における応用価値に関する臨床的検討). *日歯保誌*, 7 : 185-193, 1965.
- 20) 森本 優, 浅井康宏, 寺門有二, 渡辺 正, 服部玄門, 関根永滋 : クレオドンの臨床成績について. *歯科学報*, 60 : 1057-1062, 1960.
- 21) 浅井康宏 : グアヤコール及び亜鉛華グアヤコールが歯髄に及ぼす影響に関する臨床病理学的研究. *歯科学報*, 64 : 631-704, 1964.
- 22) 宮井義博, 岩谷和夫, 西川文雄, 斎藤 実, 水野誠, 広瀬 秀, 寺田 誠, 渡貫 健 : ホルマリン・グアヤコールの臨床応用成績について. *東北歯大誌*, 3 : 106-112, 1976.
- 23) 安田博一, 二宮順二, 河内勝和, 岡本 莫 : 根管治療剤ホルマリン・グアヤコールの抗菌性について. *日歯保誌*, 21 : 172-180, 1978.
- 24) 坂本眞喜, 中島俊明, 内田武志, 河内勝和, 白川正治, 東 富恵, 二宮順二, 安田博一, 穴村紳一, 吉岡道治, 小川哲次, 白根 忠, 平島泰子, 岡本莫 : 根管治療剤ホルマリン・グアヤコールの臨床使用成績について. *日歯保誌*, 21 : 181-190, 1978.
- 25) Ainamo, J. and Bay, I. : Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.*, 25 : 229-235, 1975.
- 26) Løe, H. and Silness, J. : Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odont. Scand.*, 21 : 533-551, 1963.
- 27) Silness, J. and Løe, H. : Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odont. Scand.*, 22 : 121-135, 1964.
- 28) O'Leary, T.J., Drake, R.B. and Naylor, J.E. : The plaque control record. *J. Periodontol.*, 43 : 38, 1972.
- 29) Slots, J., Mashimo, P., Levine, M.J. and Genco, R.J. : Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course

- of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J. Periodontol.*, 50 : 495-509, 1979.
- 30) Mousquès, T., Listgarten, M.A. and Stoller, N. H. : Effect of sampling on the composition of the human subgingival microbial flora. *J. Periodont. Res.*, 15 : 137-143, 1980.
 - 31) Finegold, S.M., Martin, W.J. and Scott, E.G. : Bailey and Scott's Diagnostic microbiology, 5th, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1978, 488-489.
 - 32) Mashimo, P.A., Yamamoto, Y., Slots, J., Park, B.H. and Genco, R.J. : The periodontal microflora of juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. *J. Periodontol.*, 54 : 420-430, 1983.
 - 33) Slots, J., Møenbo, D., Langebaek, J. and Frandsen, A. : Microbiota of gingivitis in man. *Scand. J. Dent. Res.*, 86 : 174-181, 1978.
 - 34) Crawford, A., Socransky, S.S. and Bratthall, G. : Predominant cultivable microbiota of advanced periodontitis. *J. Dent. Res.*, 54 : Special issue A, 97, 1975.
 - 35) Slots, J. : The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand. J. Dent. Res.*, 85 : 114-121, 1977.
 - 36) Tanner, A.C.R., Haffer, C., Bratthall, G.T., Visconti, R.A. and Socransky, S.S. : A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 278-307, 1979.
 - 37) Slots, J. : The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *Scand. J. Dent. Res.*, 84 : 1-10, 1976.
 - 38) Newman, M.G., Socransky, S.S., Savitt, E.D., Propas, D.A. and Crawford, A. : Studies of the microbiology of periodontosis. *J. Periodontol.*, 47 : 373-379, 1976.
 - 39) Newman, M.G. and Socransky, S.S. : Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *J. Periodont. Res.*, 12 : 120-128, 1977.
 - 40) Kornman, K.S. and Loesche, W.J. : The subgingival microbial flora during pregnancy. *J. Periodont. Res.*, 15 : 111-122, 1980.
 - 41) Dzink, J.L., Tanner, A.C.R., Haffajee, A.D. and Socransky, S.S. : Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 648-659, 1985.
 - 42) Waerhaug, J. : Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. *J. Periodontol.*, 49 : 119-134, 1978.
 - 43) Stambaugh, R.V., Dragoo, M., Smith, D.M. and Carasali, L. : *Internat. J. Periodontics & Restorat. Dent.*, 1 (5) : 31-41, 1981.
 - 44) Hardy, J.H., Newman, H.N. and Strahan, J. D. : Direct irrigation and subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 57-65, 1982.
 - 45) MacAlpine, R., Magnusson, I., Kiger, R., Crigger, M., Garrett, S. and Egelberg, J. : Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. I. Bi-weekly irrigation. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 568-577, 1985.
 - 46) Braatz, L., Garrett, S., Claffey, N. and Egelberg, J. : Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 630-638, 1985.
 - 47) Lander, P.E., Newcomb, G.M., Seymour, G.J. and Powell, R.N. : The antimicrobial and clinical effects of a single subgingival irrigation of chlorhexidine in advanced periodontal lesions. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 74-80, 1986.
 - 48) Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S.S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 83-92, 1979.
 - 49) Lindhe, J., Heijl, L., Goodson, J.M. and Socransky, S.S. : Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 141-149, 1979.
 - 50) Khoo, J.G.L. and Newman, H.N. : Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazole. *J. Periodont. Res.*, 18 : 607-619, 1983.
 - 51) Goodson, J.M., Offenbacher, S., Farr, D.H. and Hogan, P.E. : Periodontal disease treatment by

- local drug delivery. *J. Periodontol.*, 56 : 265-272, 1985.
- 52) 野口俊英, 福田光男, 北村 滋, 小林 誠, 梅田 誠, 石川 烈, 鈴木嘉樹: 歯周ポケット内への薬剤の局所投与が歯肉細下細菌叢および臨床症状に及ぼす影響. *日歯周誌*, 28 : 737-743, 1986.
 - 53) 横山智則: フェノールおよびその誘導体の白血球遊走反応を指標とした抗炎症作用について. *歯基礎誌*, 27 : 1153-1168, 1985.
 - 54) Greenstein, G., Caton, J. and Polson, A.M. : Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J. Periodontol.*, 52 : 420-425, 1981.
 - 55) Polson, A.M., Greenstein, G. and Caton, J. : Relationships between epithelium and connective tissue in inflamed gingiva. *J. Periodontol.*, 52 : 743-746, 1981.
 - 56) Cooper, P.G., Caton, J.G. and Polson, A.M. : Cell populations associated with gingival bleeding. *J. Periodontol.*, 54 : 497-502, 1983.
 - 57) Mühlemann, H.R. and Son, S. : Gingival sulcus bleeding—a leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odont. Acta*, 15 : 107-113, 1971.
 - 58) 神山義信, 浅沼 勝, 徳嵩昇一, 前田久美子, 梁川誠郎, 堀内 博: ヒトの実験的歯肉炎における Bleeding Index について. *日歯周誌*, 23 : 518-525, 1981.
 - 59) 高須賀慎二, 花村裕之, 本田 忍, 吉永英司, 保母良基, 亘理 滋, 鴨井久一: Gingival Bleeding Index の再評価について. *日歯周誌*, 23 : 664-668, 1981.
 - 60) 賛 良治, 勝谷芳文, 堀口優美, 田中龍男, 梶川 潔, 村上純一, 西川博之, 河内準治, 白木雅文, 岩田 真, 山田 享, 岩山幸雄: ヒトの実験的歯肉炎における各種臨床的指数の再評価. *日歯周誌*, 25 : 830-836, 1983.
 - 61) Armitage, G.C., Dickinson, W.R., Jenderseck, R.S., Levine, S.M. and Chambers, D.W. : Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 53 : 550-556, 1982.
 - 62) 石田 浩: イヌの実験的歯周炎におけるポリアミン代謝について. *阪大歯誌*, 23 : 130-140, 1978.
 - 63) Egelberg, J. : Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. *Odont. Revy*, 15 : 381-398, 1964.
 - 64) Listgarten, M.A. and Helldén, L. : Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J. Clin. Periodontol.*, 5 : 115-132, 1978.
 - 65) Listgarten, M.A., Lindhe, J. and Helldén, L. : Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *J. Clin. Periodontol.*, 5 : 246-271, 1978.
 - 66) Lindhe, J., Liljenberg, B. and Listgarten, M. A. : Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J. Periodontol.*, 51 : 264-269, 1980.
 - 67) Listgarten, M.A. and Levin, S. : Positive correlation between the proportions of subgingival spirochetes and motile bacteria and susceptibility of human subjects to periodontal deterioration. *J. Clin. Periodontol.*, 8 : 122-138, 1981.
 - 68) Listgarten, M.A. and Schifter, C. : Differential dark field microscopy of subgingival bacteria as an aid in selecting recall intervals: results after 18 months. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 305-316, 1982.
 - 69) 岡田 宏: 歯周疾患の病因論 (Pathogenesis) —とくに歯垢の病原性を中心にして—. *歯科ジャーナル*, 11 : 137-144, 1980.
 - 70) Westling, M. and Tynelius-Brattthall, G. : Microbiological and clinical short-term effects of repeated intracrevicular chlorhexidine rinsings. *J. Periodont. Res.*, 19 : 202-209, 1984.