徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) による

歯周炎の局所化学療法

—歯科的処置の非併用系での臨床的検討—

高 森 晃¹⁾ 山 上 紘 志²⁾ 尾 崎 雅 征³⁾ 山 中 弘 之³⁾
 梅 本 産 太⁴⁾ 坂 本 忠 幸⁴⁾ 杉 中 秀 壽⁵⁾ 岡 田 宏⁶⁾

¹⁾ 中電病院歯科

(主任：高森 晃部長)

²⁾ 市立堺病院歯科

(主任：山上紘志部長)

³⁾ 大阪警察病院歯科口腔外科

(主任：山中弘之部長)

⁴⁾ 和歌山県立医科大学歯科口腔外科学講座

(主任：坂本忠幸教授)

⁵⁾ 広島大学歯学部口腔細菌学講座

(主任：杉中秀壽教授)

⁶⁾ 大阪大学歯学部口腔治療学講座

(主任：岡田 宏教授)

(昭和63年12月19日受付)

Topical Chemotherapy of Chronic Periodontitis Using Controlled-release
 Insert Containing Ofloxacin (PT-01) without Root Planing

Akira TAKAMORI¹⁾, Hiroshi YAMAGAMI²⁾, Masayuki OZAKI³⁾,
 Hiroyuki YAMANAKA³⁾, Santa UMEMOTO⁴⁾, Tadayuki SAKAMOTO⁴⁾,
 Hidekazu SUGINAKA⁵⁾ and Hiroshi OKADA⁶⁾

¹⁾ Department of Dentistry, Chuden Hospital²⁾ Department of Dentistry, Sakai Municipal Hospital³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Osaka Police Hospital⁴⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Wakayama Medical College⁵⁾ Department of Microbiology and Oral Bacteriology, Hiroshima University School of Dentistry⁶⁾ Department of Periodontology and Endodontology, Osaka University Faculty of Dentistry

Topical chemotherapy of periodontal disease using several drug delivery systems (DDS) is currently being attempted. PT-01 is a DDS which consists of fast- and sustained- release parts containing ofloxacin as an antibacterial agent. Since PT-01 was found to sustain the antibacterial effect for 7

days in a periodontal pocket, it was used for periodontal patients without root planing or scaling in this study. PT-01 and a placebo were applied to two separate and opposite pockets of 46 patients, once a week from the first visit (week 0) to week 3. The clinical parameters (plaque index, gingival

index, tooth mobility, bleeding on probing, pus discharge, and probing depth) were evaluated from weeks 0 to 4. At the end of the test (week 4), global improvement at the two sites was assessed. The clinical parameters and the global improvement of the PT-01 and placebo-treated sites were compared statistically.

All parameters at the PT-01 sites except for tooth

mobility showed much greater improvement than at the placebo sites. The global improvement of PT-01 sites was also significantly greater than that of the placebo sites. No side effects could be seen in patients treated with PT-01. These results indicate that topical chemotherapy using PT-01 could be effective and safe for periodontal therapy.

Key words : Drug delivery system, Adult periodontitis, Ofloxacin, Topical chemotherapy, Comparative clinical trial

要旨 : 46名の慢性辺縁性歯周炎患者の同一口腔内に、オフロキサシンを含有する徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) 投与部位およびプラセボ製剤投与部位を設定し、1週間間隔で4回 (0週~3週目) の投与を行う臨床試験を実施した。臨床所見は、プラーク指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プロービング時の出血、排膿およびポケット深さの6項目について各製剤投与時と4週目に評価し、PT-01の有効性と安全性を比較検討した。薬剤のみの効果を明らかにするため、ブラッシング指導以外のスクーリング、ルートプレーニング等の歯周治療は行わなかった。その結果、歯の動揺度を除く5項目において、PT-01群がプラセボ群に比較して、有意な改善を示した。また、PT-01を投与した全46症例において、副作用は皆無であり、以上の結果からPT-01による局所化学療法の有用性が示された。

索引用語 : ドラッグデリバリーシステム、慢性辺縁性歯周炎、オフロキサシン、局所化学療法、比較臨床試験

緒 言

歯周炎の進行と増悪は、主として歯周ポケット内のプラーク構成細菌に起因するので、歯周縁下プラークをコントロールすることが治療の基本である。そこで、近年、抗生物質の Drug Delivery System (DDS) を用いた、慢性辺縁性歯周炎 (以下慢性歯周炎という) の局所化学療法が積極的に検討されている^{1~12)}。また、歯周ポケットのプラーク構成菌の病原性とその薬剤感受性についての知見が集積されるにつれ、抗菌剤の選択と DDS の開発、改良が行われてきた。我々が用いたオフロキサシンは、ラットあるいはハムスターを用いた実験的歯周炎モデルで、局所投与の有効性が既に確認されており^{13,14)}、歯周病関連細菌に対しても高い抗菌作用を有し、作用が殺菌的でしかも耐性菌の出現が少なく安定性に優れる等、歯周病の化学療法に適した特性を有している^{15,16)}。

PT-01 は、オフロキサシンを Methacrylic acid copolymer S と Hydroxypropyl cellulose の2相から成る担体に含ませた徐放性製剤である。本製剤はヒト歯周ポケットに挿入するとオフロキサシンが徐々に放出され、1週間にわたり有効濃度が維持される¹⁷⁾。また、本剤をルートプレーニング処置と併用すると、ルートプレーニング処置単独に比べてプロービング時の出血および歯肉

炎指数において、顕著な改善効果が認められたと報告されている¹¹⁾。さらに、この臨床試験において、PT-01投与によって歯周病関連菌の1つと目されているスピロヘータおよび運動性桿菌の歯肉縁下プラークへの出現が有意に低下した¹²⁾。

本研究では、薬剤の有用性を検討するため慢性歯周炎に対してブラッシング指導以外の歯周治療を行わず、PT-01の局所化学療法のみを行い、プラセボ投与部位と比較し、その有効性および安全性を検討した。

材料と方法

1. 被験者および被験菌

昭和63年2月より昭和63年9月までに表1に示した4施設 (中電病院、市立堺病院、大阪警察病院、和歌山県立医科大学附属病院) を来院した16歳以上の慢性辺縁性歯周炎患者を被験者とした。また、被験者は、4点法によるポケット測定で、5mm以上のポケット深さがあるとしても1カ所ある歯を上下左右の1/4顎のいずれかに分かれて有する者とし、この2歯を任意に試験歯と対照歯とした。なお、試験対象からは、オフロキサシン並びに抗生物質に対する過敏症の既往歴があるもの、過去6ヵ月間に歯周治療あるいは抗生物質の全身投与を受けたもの、肝臓・腎臓・心臓・血液などに重篤な機能障

表 1 共同研究施設一覧

施設名	共同研究者
中電病院	石田栄作, 高森 晃
市立堺病院	山上紘志
大阪警察病院	尾崎雅征, 長野和幸, 二宮仁史, 山中弘之
和歌山県立医科大学 附属病院	上裕弘之, 梅本産太, 原田昌和, 南 晶夫, 湯浅祥司, 坂本忠幸

害を有するもの、妊娠および妊娠の疑いのあるもの、その他担当医が対象として不適当と判断したものは除外した。

なお、本試験開始に先立ち、試験に参加することについての患者の同意を得た。

2. 試験製剤および投与法

試験製剤 (PT-01) は、幅 1 mm、厚さ 0.4 mm の短冊状の歯周ポケット挿入剤で、有効成分としてオフロキサシンを 100 mg/g (10 w/w%, 40 μ g/mm 製剤長) 含有する。PT-01 を歯周ポケットに投与すると、歯肉溝滲出液中のオフロキサシン濃度は、7 日間以上にわたって、3 μ g/ml 以上のレベルを維持することが知られている¹⁷⁾。対照製剤としては、基剤、形状、サイズが同一のプラセボ製剤を用いた。なお、PT-01 とプラセボ製剤は色調が異なり、識別不能性が確保できなかったことなどから、Double blind 法では行わず、Single blind 法とした。

初診時に、5 mm 以上の深さのポケットを有し、上下左右の 1/4 顎に存在する 2 本の被験歯を定め、無作為に試験歯 (T) と対照歯 (P) とし、試験歯には PT-01 を、また対照歯にはプラセボを投与した。製剤は被験歯の 4 面 (ポケット深さを測定した 4 点) に各 1 本ずつ、ピンセットでポケット底部に達するように投与した (図 1)。投与製剤長は、原則として投与面のポケット深さより 1 mm 短い製剤とした。

3. 併用療法

被験歯および両隣在歯に対しては、薬剤の効果に影響を及ぼすと考えられる局所の洗浄、歯肉縁上および縁下スクレーピング、ルートプレーニングなどの歯周治療や外科的な治療は行わなかった。しかし、被験歯および両隣在歯以外の部位に歯科的な治療、処置等を施すことは、禁止しなかった。また、ブラッシング指導は通法通り行った。

抗生物質など抗菌性を有する薬剤および抗炎症例など

a ポケット挿入前の PT-01
ポケット深さより 1 mm 短い製剤を挿入した。

b ポケット挿入時の PT-01
ピンセットによりポケット底部に届くように挿入した。

c PT-01 挿入直後の所見
製剤外層部の粘着力と完全にポケット内に埋没していることにより、通常の飲食、ブラッシング等では脱落しない。

図 1

図2 試験スケジュール

結果に影響を及ぼす可能性がある薬剤の使用は禁止した。

4. 試験スケジュール

試験スケジュールの概要を図2に示す。

PT-01 およびプラセボ投与の間隔は岡田らの報告¹¹⁾に準じ、原則として1週間と定め、初診時を含め4回の投与を行った。臨床パラメーターの評価は、各投与日と最終投与の1週後(4週目)に行い、4週目には各臨床パラメーターの推移を担当医が総合的に判断して、総合評価を行った。

5. 臨床評価

図2に示した評価日に、岡田らの報告¹¹⁾に準じた方法で、プラーク指数¹⁸⁾、歯肉炎指数¹⁹⁾、歯の動揺度、プロービング時の出血、排膿、ポケット深さ等を観察、測定した。プラーク指数、歯肉炎指数、プロービング時の出血、排膿については、被験歯の2面(頬・舌側)について行い、ポケット深さの測定は被験歯の4点(頬側の3点と舌側中央1点)で測定した。

6. 副作用

試験期間中、副作用の有無について調査し、副作用が発現した場合には、その症状、発現時期、持続期間、程度、試験の継続・中止、試験薬剤との因果関係等を調査表に記載することとした。

7. 総合評価

1) 全般改善度

最終評価日に各パラメーターの臨床所見の推移などから、主治医が総合的に判断し、「著効」「有効」「やや有効」「不変」「悪化」の5段階に評価した。

2) 安全度

副作用および臨床的な観察結果を基に、主治医が判断して、安全度を「副作用あり」「副作用はあるが、軽微で特別な処置を必要としない」「副作用があり、処置を必要としたが継続可能」「副作用のため投与中止」の4段階に評価した。

3) 有用度

全般改善度および安全度の結果に基づき主治医が総合的に判断して、有用度を「きわめて有用」「有用」「やや有用」「無用」「好ましくない」の5段階に評価した。

8. 統計解析

各臨床パラメーターについては、各時点におけるT、P群間比較と、投与前(0週目)から各時点への群内の変化を、また、背景因子、総合評価についてはT、P群間比較を統計学的に解析した。群間比較は、それぞれの数値の性格を考慮し、Mann-WhitneyのU-testもしくは χ^2 -testを用いて解析し、群内変化の解析はWilcoxon Sign-Rank testを用いた。

なお、頬舌側を別々に評価したパラメーターについては、頬側の測定結果についてのみ示した。ポケット深さ(PD)は、被験歯の頬側3点のうち、初診時に予め被験面と定めた1点のPD値を評価の対象とし、ポケット深さの減少量として初診時(0週)と各測定時点との差(Δ PD mm)を算出して評価した。

なお、検定結果は、すべて危険率5%未満で有意差ありとみなした。

結 果

1. 被験者および被験部位

被験者の構成は、男性19名、女性27名、平均年齢 49 ± 11 歳、全例が慢性辺縁性歯周炎で、軽症14例、中等症26例、重症6例の計46例であった(表2)。2週目以降来院しなくなった1例、治験期間中に抗生物質の投与が行われた1例の計2例を除外した44例について臨床成績を検討した。なお、副作用および安全度の評価は、試験薬剤の投与が行われた全症例について行った。

PT-01投与(T)群、プラセボ投与(P)群について、臨床評価を行った44例の初診時の臨床所見を表3に示した。プラーク指数、歯肉炎指数、プロービング時の出血、排膿、歯の動揺度、ポケット深さのいずれの項目についても、T群とP群との間に有意な差は認められなかった。

2. 臨床成績

プラーク指数は、T、Pいずれの群においても、初診時より徐々に低下したが、特にT群の低下が著しく、2週目以降、P群に比べ統計学的に有意差($p < 0.05$)が認められた(表4)。歯肉炎指数は、T群において、2週目にP群より有意に低くなり($p < 0.05$)、3、4週目にはさらに有意差($p < 0.001$)が広がった。

プロービング時の出血の有無については、T群は週を追うごとに出血の認められる症例数が著しく減少し、1週目に既にP群との間に統計学的に有意差($p < 0.01$)が認められ、3週目以降はさらに有意差($p < 0.001$)が

表 2 患者背景因子

患 者 背 景		症 例 数
症 例 数		44 (46)
性 別	男	19
	女	25 (27)
年 齢	16 歳～19 歳	1
	20 歳～24 歳	0
	25 歳～29 歳	2
	30 歳～34 歳	3
	35 歳～39 歳	3
	40 歳～44 歳	3
	45 歳～49 歳	9 (10)
	50 歳～54 歳	7 (8)
	55 歳～59 歳	10
	60 歳～64 歳	4
	65 歳～69 歳	2
	70 歳～74 歳	0
	Mean±SD	48.9±11.2 (48.9±11.0)
診断名 (病型)	慢性辺縁性歯周炎	44 (46)
	そ の 他	0
重 症 度	軽 度	13 (14)
	中 等 度	25 (26)
	重 度	6
アレルギー既往	有 り	2
	無 し	42 (44)
併 用 薬	有 り	0 (1)
	無 し	44 (45)

() 内は、全症例数における数値を示す。

広がった (表 5)。排膿についても、P 群に比べて T 群に陽性率が低下し、4 週目に両群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた (表 5)。しかし、歯の動揺度については、試験期間中、T、P 群間に有意な差は認められなかった (表 4)。

ポケット深さの減少量も、1 週目より既に顕著な有意差を示し (1 週目 $p < 0.05$, 2 週目以降 $p < 0.001$)、4 週目において、T 群は平均 1.54 mm のポケット深さの減少を示したのに対し、P 群は 0.66 mm と T 群の半分に満たなかった (表 6)。

一方、投与前 (0 週目) と投与後を群内比較すると、T 群では、歯の動揺度を除く全てのパラメーターにおいて、投与 1 週目より有意な改善が見られ、歯の動揺度においても投与 3 週目には投与前に比べ有意に改善した

表 3 各臨床パラメーターの群間背景

症例数 44				
項 目	評価	T	P	検定
プラーク指数	0			NS ^A
	1	8	10	
	2	27	25	
	3	9	9	
歯肉炎指数	0			NS ^A
	1	3	9	
	2	38	32	
	3	3	3	
プロービング時の出血	－	4	6	NS ^B
	＋	40	38	
排 膿	－	20	23	NS ^B
	＋	24	21	
歯の動揺度	0	8	10	NS ^A
	1	14	18	
	2	19	15	
	3	3	1	
ポケット深さ (mm)	1			NS ^A
	2		1	
	3	1	2	
	4	5	4	
	5	20	17	
	6	4	8	
	7	5	5	
	8	2	1	
	9	3	3	
	10	3	3	
	11	1		
	Mean	6.05	5.84	
	SD	1.94	1.87	

歯の動揺度以外の検査項目については、頰側のみの成績を示した。

T : PT-01 投与群, P : プラセボ投与群

^A : Mann-Whitney U-Test, ^B : χ^2 -Test

NS : Not significant

(表 4-6)。P 群においても、プラーク指数は 1 週目より、歯肉炎指数、プロービング時の出血およびポケット深さは 2 週目以降、また、排膿は 3 週目以降に、投与前より有意に改善したが、改善の程度は、T 群に及ばなかった (表 4-6)。なお、P 群の歯の動揺度は、試験期間中、有意な変化は認められなかった (表 4)。

表 4 各臨床パラメーターの評価成績（プラーク指数，歯肉炎指数，歯の動揺度）

	週	症例数	PT-01 投与 (T) 群					プラセボ投与 (P) 群					群間比較 ^B
			0	1	2	3	群内比較 ^A	0	1	2	3	群内比較 ^A	
プラーク指数	0	44	8	27	9		—	10	25	9		—	NS
	1	44	4	17	17	6	###	1	17	21	5	##	NS
	2	44	6	27	11		###	3	19	20	2	###	*
	3	41	5	33	2	1	###	9	13	19		###	*
	4	41	12	27	2		###	12	10	19		###	*
歯肉炎指数	0	44	3	38	3		—	9	32	3		—	NS
	1	44	1	18	23	2	###	13	28	3		NS	NS
	2	44	1	26	17		###	16	26	2		##	*
	3	41	5	31	5		###	4	12	25		##	***
	4	41	10	28	3		###	7	11	23		##	***
歯の動揺度	0	44	8	14	19	3	—	10	18	15	1	—	NS
	1	44	8	15	18	3	NS	10	18	15	1	NS	NS
	2	44	8	17	17	2	NS	10	18	15	1	NS	NS
	3	41	9	18	13	1	##	9	17	14	1	NS	NS
	4	41	9	19	12	1	##	9	18	13	1	NS	NS

歯の動揺度以外の検査項目については，頰側のみの成績を示した。

^A: 投与前（0週目）との比較，Wilcoxon Sign-Rank Test.

^B: T, P 群間の比較，Mann-Whitney U-Test.

NS: Not significant, #, *: $p < 0.05$, ##, **: $p < 0.01$, ###, ***: $p < 0.001$.

3. 副作用および総合評価

試験期間を通じて，副作用が報告された症例は 1 例もなかった（表 7）。

全般改善度は，T 群においては 44 例中 21 例（47.7%）が「有効」以上，42 例（95.4%）が「やや有効」以上と判定された。一方，P 群では「有効」以上は 5 例（11.3%），「やや有効」以上は 17 例（38.6%）で，両群間には有意差（ $p < 0.001$ ）が認められた（表 8）。有用度は，全般改善度と安全度を総合的に判断して評価したが，本試験においては副作用を示した症例がなかったため，全般改善度とほぼ同様の結果となった（表 8）。

考 察

新しい治療法の有効性を検討するため，現行医療保険制度下で行われている歯周治療手順に立脚して，PT-01 の局所化学療法との相加効果を検討し，その成績につき岡田らが既に報告した¹¹⁾。それによると，刷掃指導と歯肉縁上スケーリングが行われるいわゆる適応検査期間に本剤を利用すると，プロービング時の出血および排膿が本剤を投与したことにより有意に改善され，歯周治療（ル

ートプレーニング）と本剤を併用するとプロービング時の出血と歯肉の炎症所見（歯肉炎指数）がルートプレーニングのみの群に比しても有意に改善された。しかしながら，歯周病の局所化学療法は，近年多くの検討がなされてきているとは言え¹⁻¹²⁾，未だ確立したものではない。従って，薬剤単独における治療効果を検討しておくことも必要である。そこで今回の試験では，歯肉縁上および縁下スケーリングや，ルートプレーニングを併用せず，PT-01 単独の効果を検討した。

その結果，歯肉炎指数，プロービング時の出血，排膿に対して，T 群は P 群に比べ，有意に改善し（表 4，表 5），この群間の差は，ルートプレーニングを併用した岡田らの報告¹¹⁾以上に明確であった。これは，岡田らの報告においては，薬物の効果はルートプレーニングの効果に相加した部分としてしか捉えられなかったためと考えられる。

プラーク指数については，岡田らの報告では T 群と対照群の群間に有意差は認められなかったにもかかわらず，今回の試験では，2 週目以降 T, P 群間に有意な差（ $p < 0.05$ ）が認められた（表 4）。このことは，前報の試験においては，歯肉縁上スケーリングやルートプレーニ

表 5 各臨床パラメーターの評価成績（プロービング時の出血，排膿）

	週	症例数	PT-01 投与 (T) 群				プラセボ投与 (P) 群				群間比較 ^B
			—	+	陽性率%	群内比較 ^A	—	+	陽性率%	群内比較 ^A	
プロービング時の出血	0	44	4	40	90.9	—	6	38	86.4	—	—
	1	44	21	23	52.3	###	8	36	81.8	NS	NS
	2	44	29	15	34.1	###	15	29	65.9	##	**
	3	41	34	7	17.1	###	16	25	61.0	##	**
	4	41	36	5	12.2	###	15	26	63.4	##	***
排膿	0	44	20	24	54.6	—	23	21	47.7	—	NS
	1	44	25	19	43.2	#	25	19	43.2	NS	NS
	2	44	25	19	43.2	#	25	19	43.2	NS	NS
	3	41	34	7	17.1	###	28	13	31.7	#	NS
	4	41	37	4	9.8	###	29	12	29.3	##	*

頰側のみの成績を示した。

^A: 投与前（0週目）との比較，Wilcoxon Sign-Rank Test.

^B: T, P 群間の比較， χ^2 -Test.

NS: Not significant, #, *: $p < 0.05$, ##, **: $p < 0.01$, ###, ***: $p < 0.001$.

表 6 各臨床パラメーターの評価成績（ポケット深さの減少量）

週	症例数	PT-01 投与 (T) 群							プラセボ投与 (P) 群							群間 ^B 比較	
		△PD 値					群内 ^A 比較	△PD 値					群内 ^A 比較				
		-2	-1	=	+1	+2		+3	+4	+5	Mean±SD	-2		-1	=		+1
0	44	44					0.00±0.00	—	44					0.00±0.00	—	NS	
1	44	31 11 2					0.34±0.57	###	2 37 3 1 1					0.14±0.63	NS	*	
2	44	15 23 5 1					0.82±0.72	###	1 32 7 3 1					0.34±0.75	##	***	
3	41	4 21 11 4 1					1.44±0.90	###	27 6 7 1					0.56±0.87	###	***	
4	41	1 3 18 13 5 1					1.54±1.05	###	1 23 7 8 2					0.66±1.04	##	***	

各時点において，0週目のポケット深さとの差（△PD）を求め，計数値として評価した。

従って△PDが「+」は，ポケット深さが減少（改善）していることを示し，「-」は，増加（悪化）していることを示す。

頰側のみの成績を示した。

^A: 投与前（0週目）との比較，Wilcoxon Sign-Rank Test.

^B: T, P 群間の比較，Mann-Whitney U-Test.

NS: Not significant, #, *: $p < 0.05$, ##, **: $p < 0.01$, ###, ***: $p < 0.001$.

ングを同時に併用したが，今回の試験では刷掃指導のみで，歯科医師による縁上プラークを除去する操作が一切行われなかったためであろうと考えられる。いずれにしても，この結果は，効果の程度はともあれ，PT-01の歯周ポケット内投与が歯肉縁上のプラークに対し，抑制的に作用し得るものであることを示唆している。

T群においては，歯の動揺度を除いた全ての項目で1週目以降の全時点において，投与前（0週目）に比較し

て，有意な改善を示し，歯の動揺度においても，3週目以降，投与前に比較して有意な改善を示した（表4-6）。これに対し，P群においては，プラーク指数は1週目以降，歯肉炎指数，プロービング時の出血，ポケット深さの減少量においては，2週目以降，また，排膿においては3週目以降には投与前に比較して有意な改善がみられたが，いずれもT群の改善には及ばなかった（表4-6）。このP群の改善は，ブラッシング指導や被験歯以外の他

表 7 副作用および安全度

項 目		症 例 数 (%)		U検定
回 収 症 例 合 計		46 (100.0)		
副 作 用	な し	46 (100.0)		
	あ り	0 (0.0)		
		PT-01 投与(T)群	プラセボ投与(P)群	NS
安 全 度	副作用無し	46 (100.0)	46 (100.0)	
	副作用はあるが、軽微で特別な処置を必要としない	0 (0.0)	0 (0.0)	
	副作用があり、処置を必要としたが継続可能	0 (0.0)	0 (0.0)	
	副作用のため投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)	

副作用および安全度の評価対象は、全回収症例 46 例とした。

NS : Not Significant

表 8 総合評価（全般改善度および有用度）

項 目		症 例 数 (%)						U検定
回 収 症 例		46						
総 合 評 価 除 外 症 例		2						
総 合 評 価 対 象 症 例		44 (100.0)						
		PT-01 投与 (T) 群			プラセボ投与 (P) 群			
全般改善度	著 効	42 (95.4)	21 (47.7)	2 (4.5)	17 (38.6)	5 (11.3)	1 (2.3)	*** (p<0.001)
	有 効			19 (43.2)			4 (9.0)	
	やや有効			21 (47.7)			12 (27.3)	
	不 変			1 (2.3)			27 (61.4)	
	悪 化			1 (2.3)			0 (0.0)	
有 用 度	きわめて有用	42 (95.4)	22 (50.0)	2 (4.5)	17 (38.6)	5 (11.3)	1 (2.3)	*** (p<0.001)
	有 用			20 (45.5)			4 (9.0)	
	やや有用			20 (45.5)			12 (27.3)	
	無 用			1 (2.3)			27 (61.4)	
	好ましくない			1 (2.3)			0 (0.0)	

全般改善度および有用度の評価対象は、除外症例を除いた 44 例とした。

の部位に対する治療に伴う口腔環境の改善などを含めた、いわばブラッシングによる効果と考えられる。以上の結果は、ブラッシングは重要な行為ではあるが、積極的に治療を行うことによって、より効果的な臨床症状の改善が得られることを示すものである。

今回 PT-01 を投与された 46 症例中、随伴症状を含め副作用が報告された症例は皆無であり、また PT-01 は、

1 mm の製剤長当たりオフロキサシン 40 μ g を含有するが、全歯牙 32 本に 4 本ずつ 5 mm の PT-01 を投与したと仮定してもオフロキサシン量は 25.6 mg に過ぎず、オフロキサシンの常用量（1 日量 300～600 mg）に比べ極めて少量であること、本剤は徐放性に優れるため、投与量は 1 週間に 1 度で効果を示すことから安全性の高い治療薬であると考えられる。さらに、梅本ら²⁰⁾は、PT-

01を家兎眼瞼に1日2回14日間(計28回)連続投与した際に、結膜に肉眼的、病理組織学的障害性を認めなかったことを報告し、粘膜に対する局所刺激性の面からも安全性は確立されている。また、本剤はプロービングされたポケット深さまで、確実に薬物を到達させることが出来る等の利点を有している。

さらにいくつかの臨床試験を積み重ね、局所化学療法により歯肉縁下プラークが、コントロールされた後、再度病的なものに後戻りする現象の詳細を明らかにし、この後戻りを防止する手段を検討したい。歯周治療の最終目的は歯周組織の再生によるポケットの消失を招来することであるので、歯肉縁下プラークのコントロールに有効な局所化学療法を含めて、より有効な歯周治療体系を確立する必要がある。

結 論

慢性辺縁性歯周炎患者に、オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤(PT-01)およびプラセボ製剤をスケリングやルートプレーニングを併用せずに1週間間隔で4回局所投与し、臨床的有効性、安全性ならびに有用性を検討し、以下の結果を得た。

1. プロービング時の出血、ポケット深さの減少量は、初回投与後1週目以降に、また、プラーク指数、歯肉炎指数は、2週目以降にPT-01(T)群がプラセボ(P)群より有意な改善を示した。排膿は、4週目に至ってT、P群間に有意差が認められた。一方、歯の動揺度は、4週目まで群間有意差は認められなかった。

2. 群内の期間比較において、T群は歯の動揺度を除いた全ての項目で1週目以降の全時点において、初診時に比較して、有意な改善を示した。また、歯の動揺度においても、3週目以降は、初診時に比較して有意な改善を示した。これに対し、P群においてもプラーク指数は1週目以降、歯肉炎指数、プロービング時の出血、ポケット深さの減少量においては、2週目以降、また、排膿においては3週目以降には初診時に比較して有意な改善がみられたが、歯の動揺度は、初診時より試験終了時まで有意な改善を示さなかった。

3. 各臨床パラメーターの推移に基づいて、担当医が全般改善度を評価した結果、44例中、T群においては、47.7%が有効以上、95.4%がやや有効以上と判定された。一方、P群においては、11.3%が有効以上、38.6%がやや有効以上と判定され、T、P群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。

4. 安全性を評価した全46症例において、副作用が報告された症例は1例もなかった。

5. 有用度は、全般改善度と安全度とを総合的に判断して判定を行い、44例中、T群においては、50.0%が有用以上、95.4%がやや有効以上と判定された。一方、P群においては、11.3%が有用以上、38.6%がやや有効以上と判定され、T、P群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。

文 献

- 1) Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. J. Clin. Periodontol., 6 : 83-92, 1979.
- 2) 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.
- 3) Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H.N. and Coventry, J.F. : The development and *in vitro* evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. J. Periodontol., 53 : 693-699, 1982.
- 4) Soskolne, A., Colomb, G., Friedman, M. and Sela, M.N. : New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use, [II] Use in periodontal therapy. J. Periodont. Res., 18 : 330-336, 1983.
- 5) 野口俊英, 福田光男, 立花智子, 鈴木知香子, 北村 滋, 宮川みほ, 小谷 誠, 泉澤勝憲, 木下四郎, 鈴木嘉樹, 井倉 宏 : 歯肉縁下のプラークをコントロールするための新しい試み. 日歯周誌, 25 : 554-561, 1983.
- 6) Goodson, J.M., Hogan, P.E. and Dunham, S. L. : Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery. J. Periodontol., Special Issue : 81-87, 1985.
- 7) 直良有香, 磯島 修, 栗本桂二, 穴田 高, 小林芳友, 栗原英見, 木下正彦, 野村慶雄, 村山洋二, 中島光二, 桂木康弘 : 歯周病の抗生物質療法 3. ミノサイクリンの局所投与法の検討. 日歯周誌, 29 : 484-491, 1987.
- 8) 栗本桂二, 磯島 修, 直良有香, 穴田 高, 小林

- 芳友, 小林充治, 荒井英雄, 高柴生悟, 難波秀樹, 横山雅之, 光田由可, 水島ゆみ, 野村慶雄, 村山洋二, 上田雅俊, 寺西義浩, 藤原一幸, 橋爪彰子, 釜谷晋平, 細山陽子, 上羽建二, 大西和久, 白井健雄, 大橋 哲, 東 浩介, 木岡慶文, 南林繁良, 田中真弓, 北村卓也, 牧草一人, 山岡 昭, 浦口良治, 荻原さつき, 福田光男, 小田 茂, 林 成忠, 竹蓋 弥, 米良豊常, 峯岸大造, 梅田 誠, 中元 弘, 稲富洋文, ナロンサック・ラーシイン, 野口俊英, 石川 烈: ミノサイクリンの局所的応用による歯周炎治療法—LS-007 による治療方法の臨床的検討—. 日歯周誌, 30: 191-205, 1988.
- 9) 村山洋二, 野村慶雄, 山岡 昭, 上田雅俊, 堀 俊雄, 三辺正人, 梅本俊夫, 石川 烈, 浦口良治, 上野一恵, 渡辺邦友, 小川暢也: ミノサイクリンの局所的応用による歯周炎治療法—軟膏基剤との二重盲検比較試験—. 日歯周誌, 30: 206-222, 1988.
- 10) 三辺正人, 竹内佳世, 友松栄子, 植松厚夫, 大林洋子, 三浦志保, 堀 俊雄, 梅本俊夫: Local Drug Delivery System の歯周治療への応用 2. テトラサイクリン固定化コラーゲンフィルムの局所投与の効果. 日歯周誌, 30: 236-247, 1988.
- 11) 岡田 宏, 木村重信, 石川 烈, 荻原さつき, 長谷川紘司, 小林 誠, 山岡 昭, 上田雅俊, 青野正男, 前田勝正: オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の歯周治療への応用—臨床症状に与える影響—. 日歯周誌, 30: 1141-1155, 1988.
- 12) 木村重信, 戸田比佐志, 森田健司, 島袋善夫, 弓立 淳, 平井久行, 北村正博, 藤本直樹, 三木靖夫, 岡田 宏: オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の歯肉縁下細菌叢に与える影響—歯周治療に伴う経時的変動—. 日歯周誌, 30: 1156-1167, 1988.
- 13) 錦 和彦, 恵比須繁之, 鯨島義明, 宮崎忠昭, 亀高 茂, 岡田 宏: *Eikenella corrodens* 感染によるラット実験的歯周炎に対するオフロキサシン局所投与の効果について. 日歯周誌, 30: 836-843, 1988.
- 14) Kametaka, S., Miyazaki, T., Inoue, Y., Hayashi, S., Takamori, A., Miyake, Y. and Suginaka, H.: The effect of ofloxacin on experimental Periodontitis in hamsters infected with *Actinomyces viscosus* ATCC 15987. J. Periodontol., 60, 1989. (掲載予定).
- 15) Miyake, Y., Onoe, T., Sagawa, H., Takamori, A. and Suginaka, H.: In vitro antibacterial activity of ofloxacin against periodontal disease-associated bacteria. J. Periodont. Res., 23: 222-223, 1988.
- 16) 杉中秀壽: 歯周病と抗菌剤. デンタルダイヤモンド, 13: 21-27, 1988.
- 17) Higashi, K., Morisaki, K., Hayashi, S. Kitamura, M., Fujimoto, N., Kimura, S., Ebisu, S. and Okada, H.: Local ofloxacin delivery using controlled-release insert (PT-01) in the human periodontal pocket. J. Periodont. Res., (投稿中).
- 18) Silness, J. and Løe, H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odont. Scand., 22: 121-135, 1964.
- 19) Løe, H. and Silness, J.: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. Acta Odont. Scand., 21: 533-551, 1963.
- 20) 梅本充男, 中村 滋, 東 清次, 松野和泉, 奥村重年, 山本幸生, 馬場雅子, 宇都宮由弥, 西原亨: Ofloxacin 配合の徐放性歯周病治療薬 (PT-01) の局所刺激性試験—歯肉溝上皮の代用とするウサギ眼瞼結膜の有用性. 応用薬理, 36: 159-167, 1988.