歯周疾患患者に対するオフロキサシン配合徐放性 歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の効果について

第2報 薬剤連続投与とスケーリングとの併用効果

上 田 雅 俊 寺 西 義 浩 橋 爪 彰 子 山 本 真
大 野 修一郎 緒 方 智寿子 小 林 律 子 田 中 佐和子
福 井 幹 夫 池 田 賀 剛 山 岡 昭

大阪歯科大学歯周病学講座

(主任 : 山岡 昭教授)

(昭和63年12月20日受付)

The Effectiveness of Local Delivery of Ofloxacin Using Controlled-release Strips (PT-01) in Periodontal Patients

Part 2. Successive Delivery System and Combination with Scaling

Masatoshi UEDA, Yoshihiro TERANISHI, Akiko HASHIZUME, Makoto YAMAMOTO,
Shuichiro OHNO, Chizuko OGATA, Ritsuko KOBAYASHI, Sawako TANAKA,
Mikio FUKUI, Yoshitaka IKEDA and Akira YAMAOKA

Department of Periodontology, Osaka Dental University

(Chief : Prof. Akira YAMAOKA)

Four different sites were randomly selected in each periodontal patient and divided into four group : PT-01-treated site (A), PT-01 treatment combined with scaling (S+A), placebo-treated site (P) and placebo treatment combined with scaling (S+P). PT-01 and the placebo were applied to the periodontal pocket weekly on days 0 to 28, and clinical and microbiological evaluations were made.

The results obtained were as follows :

1. Weekly changes in plaque index, pus discharge and mobility of the tooth were not observed in any

group.

2. In gingival index, bleeding on probing, pocket depth and gingival crevicular fluid, significant improvement was found in A in comparison with P and in S+A in comparison with S+P.

3. In total number of subgingival bacteria and in the ratio of motile rods and spirochetes to the total number of bacteria, significant reduction was found in A in comparison with P and in S+A in comparison with S+P.

Key words : Controlled-release strip, Ofloxacin, Subgingival bacteria

要旨 : 歯周疾患患者の同一口腔内に、オフロキサシン配合歯周ポケット挿入剤 (PT-01) 投与のみの群 (A 群), スケーリングと PT-01 ストリップ併用群 (S+A 群) および両群にプラセボを投与する群 (P 群, S+P 群) の4群を設

け、週1回、4週にわたり製剤を投与し、臨床的および細菌学的（位相差顕微鏡）に検討した結果つぎのような結論を得た。すなわち、臨床観察項目の内、ブラーク指数、ポケットよりの排膿および歯の動揺度においては、各実験群ともに経過的な変化はあまり認められなかったが、他の観察項目、すなわち、歯肉炎指数、プロービング後の出血の有無、ポケットの深さおよび歯肉溝滲出液量については、A群およびS+A群がP群およびS+P群より、ほとんどすべての時期においてその改善傾向が高かった。一方、細菌学的観察では、微生物の密度および総微生物に占める運動性微生物の構成率ともに、A群がP群より、S+A群がS+P群よりすべての期間において低値を示した。他方、臨床所見と細菌学的観察結果を総合評価したものは、S+A群では4週目および7週目ともに改善率は60%、A群では4週目で50%、7週目で40%であった。

索引用語：徐放性歯周ポケット挿入剤、オフロキサシン、歯周ポケット内細菌

緒 言

すでに、前報¹⁾では、実際の臨床の場で行なわれている歯周疾患治療の流れに沿って、オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤（PT-01）の歯周疾患患者に対する効果を臨床的および細菌学的（培養法）に検討した結果、薬剤投与処置のみの時期およびルートプレーニング後の時期ともに、PT-01投与群では、細菌学的にはプラセボ投与群あるいは薬剤非投与群との有意差が認められなかったが、臨床的にはこれらの対照群よりも改善傾向が確認できた。

そこで、本実験では、歯周疾患患者の同一口腔内に薬剤投与のみの群、スケーリングと薬剤投与の併用群および両群にプラセボを投与する群の計4群を設け、臨床的および細菌学的（位相差顕微鏡）に検討したところ、若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 被験薬

被験薬は、ストリップスの長さ1mmにつき、40μgのオフロキサシンを含む短冊状の製剤（PT-01、厚さ0.4mm×幅1mm）とオフロキサシンを含まない同一基剤、形状のプラセボ製剤である。

2. 被験者および被験歯

被験者は、大阪歯科大学歯周病科外来を訪れた Adult periodontitis 患者のうち、治験の承諾を得られ、また、以下の条件を満たした10名である。

すなわち、

- 1) 問診の結果全身疾患を有さない者
- 2) 本試験の開始2ヵ月以内に抗生物質の投与を受けていない者

図1 試験スケジュール

3) 5mm以上の歯周ポケットを同一口腔内に4ブロック有する者

3. 投与群の設定

1週間隔で4回、実際の歯周ポケットより1mm短いPT-01ストリップスを被験歯に4本とその両隣歯に3本ずつの合計10本を挿入した群（以下、A群とする）と、同様な投与間隔および投与方法であるが、オフロキサシンを含有しないプラセボを投与する群（以下、P群とする）と、オフロキサシン含有ストリップス投与直前にスケーリングを行ない、その後はA群と同様に薬剤を投与する群（以下、S+A群とする）と、プラセボ投与直前にスケーリングを行ない、その後はP群と同様に薬剤を投与する群（以下、S+P群とする）の4群に分けた。

4. 臨床観察

臨床観察は7項目とした。すなわち、Pocket depth, Plaque index（以下、PI値とする）、Gingival index（以下、GI値とする）、Bleeding on probing, Pus discharge, Tooth mobilityについては、前報¹⁾の通りであるが、Gingival crevicular fluid（以下、GCF量とする）は通法により、Periotronを用いて行なった²⁾。

5. ポケット内微生物の観察

歯肉縁上プラークを滅菌綿球で可及的に除去したのちに、被験歯の歯周ポケットに滅菌ペーパーポイント（#45ジッペラー社）3本を挿入し、30秒後ペーパーポイントを取り出し、歯周ポケット内細菌を採取した。これを

臨床的観察の判定基準

項目 \ 評価	1	0	-1
ポケット 滲出液量	≥20%	-20%~20%	≤-20%
歯 肉 炎 指 数	指数の減少	変化なし	指数の増加
ポ ケ ッ ト の 深 さ	2 mm以上の減	+ 1 mm~- 1 mm	2 mm以上の増
ブローピング後の出血	+ → -	+ → + - → -	- → +

症例ごとに上記 4 項目の評価スコアを合計し、 4 : 著明改善(卅), 3~2:改善(+), 1:やや改善(+), 0:不変(0), ≤-1:悪化(-)と判定した

細菌学的観察の判定基準

図 2 臨床的および細菌学的観察の判定基準

著明改善：卅 不 変：0
改 善：+ 悪 化：-
やや改善：+

図 3 総合評価の判定基準

ただちに 2 ml 還元滅菌リソゲル液に投入、嫌気条件を保ちながら、Vortex Mixer で 1 分間攪拌し、微生物の遊出を行なった。このようにして得た試料を Petroff Hausser Counting Chamber (C.A.H. & SON) に 1 滴とり、位相差顕微鏡下 ($\times 1,000$) で、形態と運動の相違から球状菌、桿状菌、紡錘菌、運動性桿状菌およびスピロヘータに分類し、顕微鏡視野の単位面積当たりの菌数を算定するとともに、運動性菌、すなわち、M & S (運動性桿状菌とスピロヘータ) が総菌数に占める割合をも検索した。なお、算定に際しては、被検試料あたりの検鏡操作を 2 回行い、その平均値をもって表した。

6. 観察時期

各実験群の臨床観察および微生物観察それぞれの観察時期は図 1 に示す通りである。

7. 副作用

試験期間中、問診および視診により、副作用の有無についてチェックし、副作用が発現した場合にはその症状、発現時期、持続時間、程度、試験の継続、中止、試験薬剤との因果関係等の調査を行なった。

8. 総合評価

総合評価の判定は、図 2 に示すように、Plaque index, Pus discharge, Tooth mobility を除いた臨床観察項目の結果および微生物の観察結果を評価した。それぞれを重ね合わせたものが図 3 であるが、このような基準にしたがって、著明改善、改善、やや改善、不変および悪化の 5 段階とした。なお、総合評価は投与終了 1 週間目 (実験開始後 4 週目) と投与終了後 4 週目 (実験開始後 7 週目) に行なった。

表 1 臨床観察項目の評価成績 (プラーク指数, 歯肉炎指数, 歯の動揺度, ポケット深さ減少量)

項目	週	S+A 群 ^A		A 群 ^A		S+P 群 ^A		P 群 ^A		群間比較 ^B					
		Mean $\pm$ SD	群内期間 ^C	Mean $\pm$ SD	群内期間 ^C	Mean $\pm$ SD	群内期間 ^C	Mean $\pm$ SD	群内期間 ^C	S+A:A	S+P:P	S+A:S+P	A:P	S+A:P	A:S+P
プラーク指数	0	1.00 $\pm$ 0.67	—	1.00 $\pm$ 0.82	—	1.00 $\pm$ 0.67	—	1.00 $\pm$ 0.67	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.10 $\pm$ 0.74	NS	1.00 $\pm$ 0.67	NS	1.00 $\pm$ 0.67	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	2	1.10 $\pm$ 0.74	NS	1.10 $\pm$ 0.74	NS	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.00 $\pm$ 0.67	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	3	1.00 $\pm$ 0.67	NS	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.00 $\pm$ 0.67	NS	1.00 $\pm$ 0.67	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	4	0.80 $\pm$ 0.42	NS	1.00 $\pm$ 0.67	NS	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.00 $\pm$ 0.67	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	7	0.80 $\pm$ 0.42	NS	1.00 $\pm$ 0.67	NS	0.80 $\pm$ 0.42	NS	1.00 $\pm$ 0.67	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
歯肉炎指数	0	2.00 $\pm$ 0.00	—	2.10 $\pm$ 0.32	—	2.00 $\pm$ 0.47	—	1.90 $\pm$ 0.57	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	1.70 $\pm$ 0.48	NS	1.80 $\pm$ 0.63	NS	1.60 $\pm$ 0.52	+	1.80 $\pm$ 0.42	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	2	1.40 $\pm$ 0.52	*	1.50 $\pm$ 0.71	*	1.50 $\pm$ 0.53	*	1.80 $\pm$ 0.42	NS	NS	NS	NS	NS	+	NS
	3	1.40 $\pm$ 0.52	*	1.50 $\pm$ 0.53	*	1.60 $\pm$ 0.52	+	2.00 $\pm$ 0.00	NS	NS	*	NS	*	**	NS
	4	1.10 $\pm$ 0.57	**	1.30 $\pm$ 0.67	*	1.80 $\pm$ 0.42	NS	2.00 $\pm$ 0.00	NS	NS	NS	**	**	***	+
	7	1.10 $\pm$ 0.57	**	1.30 $\pm$ 0.67	*	1.60 $\pm$ 0.52	+	1.90 $\pm$ 0.57	NS	NS	NS	+	+	**	NS
歯の動揺度	0	1.00 $\pm$ 0.67	—	1.40 $\pm$ 0.84	—	1.10 $\pm$ 1.20	—	1.00 $\pm$ 1.05	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	1.00 $\pm$ 0.67	—	1.40 $\pm$ 0.84	—	1.10 $\pm$ 1.20	—	0.90 $\pm$ 0.99	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	2	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.40 $\pm$ 0.84	—	1.10 $\pm$ 1.20	—	0.90 $\pm$ 0.99	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	3	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.40 $\pm$ 0.84	—	1.10 $\pm$ 1.20	—	1.00 $\pm$ 0.94	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	4	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.40 $\pm$ 0.84	—	1.10 $\pm$ 1.20	—	0.90 $\pm$ 0.99	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	7	0.90 $\pm$ 0.57	NS	1.30 $\pm$ 0.95	NS	1.10 $\pm$ 1.20	—	0.90 $\pm$ 0.99	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ポケット深さ減少量 (mm)	0	0.00 $\pm$ 0.00	—	0.00 $\pm$ 0.00	—	0.00 $\pm$ 0.00	—	0.00 $\pm$ 0.00	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	0.30 $\pm$ 0.48	NS	0.30 $\pm$ 0.48	NS	0.20 $\pm$ 0.42	NS	0.20 $\pm$ 0.42	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	2	0.90 $\pm$ 0.99	*	0.70 $\pm$ 1.34	NS	0.00 $\pm$ 0.47	NS	0.30 $\pm$ 0.95	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS
	3	0.90 $\pm$ 0.99	*	0.70 $\pm$ 1.06	+	0.10 $\pm$ 0.74	NS	0.50 $\pm$ 1.27	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS
	4	1.50 $\pm$ 1.58	*	0.70 $\pm$ 1.34	NS	0.00 $\pm$ 0.67	NS	0.60 $\pm$ 1.17	NS	NS	NS	**	NS	NS	NS
	7	1.60 $\pm$ 1.65	*	1.10 $\pm$ 1.45	+	0.30 $\pm$ 0.95	NS	0.70 $\pm$ 1.49	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS

^An=10

^BMann-Whitney U-Test

^C投与前 (0 週間) との比較, Wilcoxon Sign-Rank Test

NS: Not Significant, +: $p < 0.10$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

表 2 臨床観察項目の評価成績（プロービング後の出血，排膿）

項目	週	S+A 群 ^A		A 群 ^A		S+P 群 ^A		P 群 ^A		群間比較 ^B					
		陽性率	群内期間 ^C	陽性率	群内期間 ^C	陽性率	群内期間 ^C	陽性率	群内期間 ^C	S+A:A	S+P:P	S+A:S+P	A:P	S+A:P	A:S+P
プロービング 後の出血 (%)	0	100.0	—	100.0	—	90.0	—	90.0	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	70.0	NS	70.0	NS	70.0	NS	80.0	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	2	40.0	*	50.0	*	50.0	+	90.0	—	NS	+	NS	+	*	NS
	3	30.0	*	50.0	*	60.0	NS	90.0	—	NS	NS	NS	+	**	NS
	4	30.0	*	40.0	*	80.0	NS	100.0	NS	NS	NS	*	*	**	+
	7	20.0	**	50.0	*	70.0	NS	90.0	—	NS	NS	*	+	**	NS
排膿 (%)	0	40.0	—	40.0	—	40.0	—	50.0	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	10.0	NS	40.0	—	40.0	—	50.0	—	NS	NS	NS	NS	+	NS
	2	10.0	NS	30.0	NS	30.0	NS	50.0	—	NS	NS	NS	NS	+	NS
	3	20.0	NS	30.0	NS	50.0	NS	70.0	NS	NS	NS	NS	+	*	NS
	4	10.0	NS	20.0	NS	30.0	NS	60.0	NS	NS	NS	NS	+	*	NS
	7	20.0	NS	20.0	NS	30.0	NS	60.0	NS	NS	NS	NS	+	+	NS

^A n=10

NS: Not Significant, +: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01

^B χ^2 -Test^C 投与前(0週目)と比較, Wilcoxon Sign-Rank Test

表 3 臨床観察項目の評価成績（歯肉溝滲出液量）

項目	週	S+A 群 ^A		A 群 ^A		S+P 群 ^A		P 群 ^A		群間比較 ^B					
		Mean±SD	群内期間 ^C	Mean±SD	群内期間 ^C	Mean±SD	群内期間 ^C	Mean±SD	群内期間 ^C	S+A:A	S+P:P	S+A:S+P	A:P	S+A:P	A:S+P
歯肉溝 滲出液量 (Unit)	0	30.8±17.5	—	23.1±12.5	—	29.2±14.7	—	23.7± 7.9	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	19.6± 7.7	NS	24.1±10.2	NS	25.0± 8.9	NS	29.6±12.4	NS	NS	NS	NS	NS	*	NS
	2	14.3± 8.3	*	21.0± 9.5	NS	22.2±12.5	NS	23.9±11.9	NS	NS	NS	NS	NS	*	NS
	3	24.8±24.9	NS	17.4± 8.5	+	17.6± 7.5	*	24.9±14.1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	4	15.9± 9.7	*	17.2± 9.8	NS	19.3±13.9	+	19.6± 8.0	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	7	19.1±15.4	NS	23.2±22.3	NS	22.0±19.2	NS	27.7±26.2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

^A n=10

NS: Not Significant, +: p<0.10, *: p<0.05

^B t-Test^C 投与前(0週目)との比較, Paired t-Test

9. 統計解析

歯肉溝滲出液量以外の各臨床観察項目は，Mann-Whitney の U 検定または χ^2 検定を用いて群間比較を行ない，各群ごとに実験開始前（0 週目）と比較した群内期間の検定には，Wilcoxon の Sign-Rank 検定により解析した。

一方，歯肉溝滲出液量および細菌観察の群間比較は t 検定で，群内期間の比較は対応のある t 検定を用いた。

他方，総合評価の群間比較は，Mann-Whitney の U 検定で解析した。

結 果

1. 臨床的観察結果

各実験群の臨床観察項目の経時的な推移，それぞれの群間および群内期間の検定結果は表 1～3 に示す通りである。

1) Plaque index について

Plaque index（図 4）については，実験期間中すべての群においてさしたる変化は認められず，検定結果でも，群間および群内期間すべてに有意の差は認められなかった。

2) Gingival index について

図 4 Plaque index の経時的変化

図 7 Pus discharge の経時的変化

図 5 Gingival index の経時的変化

図 8 Tooth mobility の経時的変化

図 6 Bleeding on probing の経時的変化

図 9 Pocket depth の減少量の経時的変化

Gingival index (図 5) については、S+A 群は S+P 群より、A 群は P 群より、また、S+A 群は A 群よりほとんどすべての期間において低値を示していた。検定結果では、群内期間において、S+A 群および A 群では 2 週目、3 週目、4 週目、7 週目に、また S+P 群では 2

週目にそれぞれ有意の差が認められた。群間比較では、S+P 群と P 群の 3 週目、S+A 群と S+P 群の 4 週目、A 群と P 群の 3 週目と 4 週目、S+A 群と P 群の 3 週目、4 週目および 7 週目にそれぞれ有意の差が認められた。

3) Bleeding on probing について

表 4 細菌学的観察の評価成績（微生物の密度，総微生物に占める運動性微生物の構成率）

項目	週	S+A 群 ^A		A 群 ^A		S+P 群 ^A		P 群 ^A		群間比較 ^B					
		Mean±SD	群内 期間 ^C	Mean±SD	群内 期間 ^C	Mean±SD	群内 期間 ^C	Mean±SD	群内 期間 ^C	S+A:A	S+P:P	S+A:S+P	A:P	S+A:P	A:S+P
微生物の 密度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	0	89.4±39.5	—	143.4±90.9	—	103.6±55.6	—	101.8±86.6	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	39.5±23.0	**	44.8±27.0	**	61.2±32.5	**	82.5±42.9	NS	NS	NS	NS	*	*	NS
	4	24.0±17.0	**	29.3±21.6	**	64.1±38.3	**	95.4±72.2	NS	NS	NS	**	*	**	*
	7	26.0±24.8	**	30.6±22.6	**	64.1±36.6	*	114.0±75.2	NS	NS	+	*	**	**	*
運動性微生 物の構成率 (%)	0	51.8±9.6	—	52.6±14.2	—	48.0±11.2	—	51.5±12.6	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	1	28.4±12.5	***	32.5±16.9	**	34.1±10.2	***	51.1±9.9	NS	NS	**	NS	**	***	NS
	4	23.0±15.4	**	23.1±17.8	**	39.8±19.7	NS	50.9±9.8	NS	NS	NS	*	***	***	+
	7	25.6±20.8	**	28.0±13.9	***	38.4±10.6	*	44.4±14.5	+	NS	NS	NS	*	*	+

NS: Not Significant, +: $p < 0.10$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ ^An=10^Bt-Test^C投与前(0週目)との比較, Paired t-Test

図 10 Gingival crevicular fluid の経時的変化

図 12 総微生物に占める運動性微生物の構成率の経時的変化

図 11 微生物の密度の経時的変化

プロービング後の出血の有無の陽性率(図6)については前述の Gingival index とほぼ同様に, S+A 群は S+P 群より, A 群は P 群より, また, S+A 群は A 群よりほとんどすべての期間において低値を示していた。

検定結果では, 群内期間においては S+A 群および A 群の2週目, 3週目, 4週目, 7週目にそれぞれ有意の差が認められ, 群間比較では, S+A 群と S+P 群の4週目と7週目 A 群と P 群の4週目, S+A 群と P 群の2週目, 3週目, 4週目および7週目にそれぞれ有意の差が認められた。

4) Pus discharge について

排膿の陽性率(図7)については, 各実験群とも経時的変化はあまり認められなかった。検定結果でも群内期間においては, すべての群に有意の差は認められなかったが, 群間比較では, S+A 群と P 群の3週目および4週目に有意の差が認められた。

5) Tooth mobility について

歯の動揺度(図8)については, 各実験群ともに経時的変化は認められず, 検定結果でも群内期間および群間

表 5 総合評価 4 週目

群	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
S+A	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	0 (0%)
	6 (60%)				
	7 (70%)				
A	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	0 (0%)
	5 (50%)				
	8 (80%)				
S+P	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
	0 (0%)				
	3 (30%)				
P	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	5 (50%)
	0 (0%)				
	0 (0%)				

表 6 総合評価 7 週目

群	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化
S+A	3 (30%)	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)
	6 (60%)				
	8 (80%)				
A	1 (10%)	3 (30%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)
	4 (40%)				
	7 (70%)				
S+P	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)
	0 (0%)				
	2 (20%)				
P	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	3 (30%)	5 (50%)
	1 (10%)				
	2 (20%)				

比較ともに有意の差は認められなかった。

6) Pocket depth について

ポケットの深さの減少量 (図 9) については S+A 群は S+P 群より, A 群は P 群より, また, S+A 群は A 群よりすべての期間においてその減少量は高い傾向を示していた。検定の結果では, 群内期間において, S+A 群の 2 週目, 3 週目, 4 週目および 7 週目にそれぞれ有意の差が認められ, また群間比較では, S+A 群と S+P 群の 2 週目, 3 週目, 4 週目および 7 週目にそれぞれ有

意の差が認められた。

7) Gingival crevicular fluid について

GCF 量 (図 10) については, ばらつきが大きかったが, 検定結果では群内期間において, S+A 群の 2 週目および 4 週目に, S+P 群の 3 週目にそれぞれ有意の差が認められ, また, 群間比較では, S+A 群と P 群の 1 週目および 2 週目にそれぞれ有意の差が認められた。

2. 位相差顕微鏡による細菌学的観察結果

各実験群の位相差顕微鏡による微生物の密度および総

S+A 群			
NS		A 群	
**	**		S+P 群
***	***	NS	P 群

Mann-Whitney U-Test

NS: Not Significant, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

図 13 総合評価 4 週目群間比較

微生物に占める運動性微生物の構成率, すなわち, M & S の経過的な推移, それぞれの群間および群内期間の検定結果は表 4 に示す通りである。

1) 微生物の密度について

微生物の密度 (図 11) については, S+A 群は S+P 群より, A 群は P 群より, また, S+A 群は A 群よりすべての期間において低値を示しており, 検定の結果では, 群内期間において, S+A 群, A 群および S+P 群の 3 群ともに 1 週目, 4 週目および 7 週目にそれぞれ有意の差が認められ, また, 群間比較では S+A 群と S+P 群および A 群と S+P 群の 4 週目, 7 週目, A 群と P 群および S+A 群と P 群の 1 週目, 4 週目および 7 週目にそれぞれ有意の差が認められた。

2) 総微生物に占める運動性微生物の構成率について

総微生物に占める運動性微生物の構成率, すなわち M & S (図 12) については, 前述の微生物の密度と同様に, S+A 群は S+P 群より, A 群は P 群より, また S+A 群は A 群よりすべての期間において低値を示しており, 検定の結果では, 群内期間において, S+A 群と A 群の 2 群ともに, 1 週目, 4 週目および 7 週目に, S+P 群では 1 週目と 7 週目に, それぞれ有意の差が認められ, また, 群間比較では, S+P 群と P 群の 1 週目 S+A 群と S+P 群の 4 週目, A 群と P 群および S+A 群と P 群の 1 週目, 4 週目, 7 週目にそれぞれ有意の差が認められた。

3. 副作用について

副作用を示す症例は 1 例も認められなかった。

4. 総合評価について

臨床所見と細菌学的観察結果を総合的に 0 週から 4 週および 0 週から 7 週を判定したものが表 5, 6 であり, 群間比較の検定結果は図 13, 14 である。両時期ともに,

S+A 群			
NS		A 群	
**	*		S+P 群
**	*	NS	P 群

Mann-Whitney U-Test

NS: Not Significant, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

図 14 総合評価 7 週目群間比較

S+A 群と A 群, S+P 群と P 群以外のすべての群間に有意の差が認められた。すなわち, 改善以上 (著明改善および改善) の占める割合でみると, S+A 群では, 4 週目および 7 週目ともに改善率は 60%, A 群では 4 週目で 50%, 7 週目で 40% というように高い改善率を示し, それぞれプラセボ投与群と比較しても有意に高かった。

考 察

前報では, 実際の臨床の場で行なわれている歯周疾患治療の流れに沿って, オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の歯周疾患患者に対する効果を臨床的および細菌学的 (培養法) により検討した。しかしながら, 臨床の流れの重視に傾き, 薬剤投与のみの期間が短かったこと, あるいはスクレーリング処置の際, ルートプレーニングまで行なうという徹底したものであり, 薬剤の効果がマスキングされてしまうなどのおそれがある。したがって, 本実験ではそれらの点をカバーすべく, 薬剤のみの効果, あるいは rough なスクレーリングとの併用効果などが観察できるよう考慮した。

一方, 観察方法においても, 臨床的には, Periotron による GCF 量の測定を加えることにより, 病態をより客観的にとらえるとともに, 細菌学的には, 歯周ポケット内細菌の推移を培養法により観察するのではなく, 歯周疾患の病状の推移と相関関係があるとされている微生物の密度および総菌数に占める運動性菌の構成率について位相差顕微鏡による検索³⁻⁵⁾を行なった。

その結果, 臨床観察項目の内, PI 値, ポケットよりの排膿および歯の動揺度においては各実験群ともに経過的な変化はさして認められなかった。これらの事実, すな

わち、PI 値については、すでに第 1 報で考察したように、プラークによる影響が各被験者により異ならないよう、あるいは歯肉縁上プラークが多量に蓄積している場合、滅菌綿球で可及的に除去するとはいえ、ポケット内細菌採取時に縁上プラークが混入する恐れがあるなどの理由から、実験開始日までにある程度のプラークコントロールの方法を患者に指導した。その結果を反映して、PI 値は各実験群ともに経時的な変化は認められなかったといえる。事実、その数値も各実験群ともに全期間を通じて 1 以下を示していた。一方、ポケットよりの排膿については、群内期間には有意の差はなく、群間比較の改善率の最も高い S+A 群と最も低い P 群との間に有意の差が認められた。これは、本実験の被検歯が各実験群ともにポケットの深さが 5 mm 以上であり、比較的高度のものが多く、後述するがポケットの深さや GI 値が改善の傾向がみられても依然として 5 mm 以上のポケットが残るケースが多かったこと、あるいは、実験開始時の陽性率が各実験群ともに 40~50% というように比較的低値であったことなどが、上記のような結果となったと考えられる。また、歯の動揺度については、このような比較的短期間の実験ではその変化が現れてこないのは当然のことといえる。したがって、これら 3 つの臨床観察項目は総合評価から除外した。

除外した臨床観察項目以外、すなわち、GI 値、プロービング後の出血の有無およびポケットの深さの 3 項目では、薬剤投与の A 群および薬剤とスケーリングの併用の S+A 群が、プラセボ投与の P 群およびプラセボとスケーリングの併用の S+P 群より、すべての時期においてその改善傾向が高く、また、薬剤投与のなかでも、A 群に比較して S+A 群の方が改善傾向が強く、臨床的に見れば、薬剤投与のみではなく、rough なスケーリングとの併用がより効果的であることが確認できた。一方、他の一つの観察項目である GCF 量については、その数値のばらつきが大きく、前述した臨床観察項目ほどの顕著な改善傾向は示さなかったが、全体的にみれば改善傾向がうかがえた。

つぎに、位相差顕微鏡による細菌学的観察、すなわち、微生物の密度および総微生物に占める運動性微生物の構成率は、ともに薬剤投与が顕著な改善を示した臨床観察項目と同様に、A 群が P 群よりも、S+A 群が S+P 群よりすべての期間において低値を示し、また薬剤投与のなかでも、A 群に比較して S+A 群が常に低い値であり、これらのことは既述したように、歯周疾患の病状の程度と微生物の密度ならびに総微生物に占める運動性菌の構

成率とが相関関係があるという報告とよく一致するものであり、しかも、薬剤投与の効果をもより客観的に評価できたといえる。

他方、臨床所見と細菌学的観察結果を総合評価したものでは、S+A 群では、4 週目および 7 週目ともに改善以上（著明改善および改善）の占める割合、すなわち、改善率は 60%、A 群では 4 週目で 50%、7 週目で 40% というように、それぞれ高い改善率を示し、いずれもプラセボ投与群と比較しても有意に高かった。また、S+A 群では、4 週目と 7 週目では改善率に変化を示さなかったが、A 群では 4 週目に比較して 7 週目ではその数値が低下してきており、薬物単独投与群のほうがスケーリング併用群よりも後戻りが早い傾向が確認できた。したがって、本薬剤は歯周疾患患者に対して、薬剤のみを歯周ポケットに投与するのではなく、スケーリングと併用することがより効果的であるといえる。

結 論

今回われわれは、オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の歯周疾患患者に対する効果を臨床的および細菌学的に観察した結果、つぎのような結論を得た。

1. 臨床観察項目の内 Plaque index, ポケットよりの排膿および歯の動揺度においては、各実験群ともに経時的な変化はあまり認められなかった。
2. 他の臨床観察項目、すなわち、Gingival index, プロービング後の出血の有無、ポケットの深さおよび歯肉溝滲出液量については、A 群（薬剤連続 4 週投与群）および S+A 群（薬剤とスケーリングの併用群）が P 群（プラセボ連続 4 週投与群）および S+P 群（プラセボとスケーリングの併用群）より、ほとんどすべての時期においてその改善傾向が高かった。
3. 位相差顕微鏡による細菌学的観察、すなわち、微生物の密度および総微生物に占める運動性微生物の構成率は、ともに A 群が P 群より、S+A 群が S+P 群よりすべての期間において低値を示した。
4. 臨床所見と細菌学的観察結果を総合評価したものは、S+A 群では 4 週目および 7 週目ともに改善率は 60%、A 群では 4 週目で 50%、7 週目で 40% であった。

文 献

- 1) 上田雅俊, 寺西義浩, 北村卓也, 牧草一人, 白井

- 健雄, 田中真弓, 東 浩介, 大橋 哲, 南林繁良, 山岡 昭, 井上純一, 谷 明, 佐川寛典: 歯周疾患患者に対するオフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の効果について 第1報 歯周疾患治療の流れに沿った使用法. 日歯周誌, 31: 288-298, 1989.
- 2) 林 和夫, 護邦忠弘, 三瀬博司, 橋本光示, 民上良徳, 上田雅俊, 今井久夫, 山岡 昭: 歯周疾患における病態とポケット浸出液との関連性について (その1). 日歯周誌, 19: 231-238, 1977.
- 3) Listgarten, M.A., Lindhe, J. and Hellden, L. : Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 5: 246-271, 1978.
- 4) 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.
- 5) Loesche, W.J. and Laughon, B.E. : Role of spirochetes in periodontal disease. Genco, R.J. and Mergenhagen, S.E. : Host parasite interactions in periodontal diseases. American Society of Microbiology, Washington D.C., 1982, 4-61.
-