辺縁性歯周炎の急性症状に対する塩酸ミノサイクリン含有 局所投与薬剤の臨床的および細菌学的評価

野口俊英 浅井昭博 小出雅則 酒井秀人
森田佳宏 森 厚 高田哲夫 村瀬元康
上田信男 黒柳隆穂 西山左枝子 石川和弘
石原裕一 吉成伸夫 稲垣幸司 天埜克彦
福田光男 山田 了* 中川種昭* 大島みどり*
北村秀和*

愛知学院大学歯学部歯科保存学第三講座

(主任：野口俊英教授)

*東京歯科大学歯科保存学第二講座

(主任：山田 了教授)

(平成7年9月4日受付)

Studies on Clinical and Microbiological Evaluation of Minocycline Hydrochloride with a Local Drug Delivery System in the Acute Phase of Adult Periodontitis

Toshihide Noguchi, Akihiro Asai, Masanori Koide, Hideto Sakai,
Yoshihiro Morita, Atsushi Mori, Tetsuo Takada, Motoyasu Murase,
Nobuo Ueda, Takaho Kuroyanagi, Saeko Nishiyama, Kazuhiro Ishikawa,
Yuichi Ishihara, Nobuo Yoshinari, Koji Inagaki, Katsuhiko Amano,
Mitsuo Fukuda, Satoru Yamada*, Taneaki Nakagawa*, Midori Ohshima*
and Hidekazu Kitamura*

Department of Periodontology, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University

2-11, Suemori-dori, Chikusa-ku, Nagoya 464, Japan

(Chief : Prof. Toshihide Noguchi)

*Department of Periodontics, Tokyo Dental Collage

1-2-2, Masage, Mihama-ku, Chiba 261, Japan

(Chief : Prof. Satoru Yamada)

The effects of local drug delivery on the acute phase of periodontal disease were clinically and microbiologically studied using a resorbable minocycline-containing strip. The subjects of the study were 43 patients with no systemic disease and no history of antibiotic therapy within three months previously. All 43 patients complained of symptoms such as pain and tenderness from the acute

phase area with occasional abscess formation. Minocycline containing strips were gently inserted till they reached the bottom of the pocket. Clinical changes were monitored on 0, 3 and 7 day after insertion of strips, and microbiological changes on 0 and 7 day. Probing depth (PD), pain, tenderness, bleeding on probing (BOP), suppuration (S) and the volume of gingival crevicular fluid (GCF) were

recorded. Black Pigmented Gram-Negative Anaerobic Rods (BPNAR) and total anaerobic cultivable counts were made on non-selective blood agar.

Clinical symptoms such as pain, tenderness, BOP and S were significantly reduced on day 3 and 7 compared to the baseline. Significant reduction of PD and GCF were also found on 7 day. The preva-

lence of BPNAR was significantly decreased on 7 day compared to the baseline.

These results of the present study indicate that the application of resorbable minocycline containing strips to pockets in the acute phase may be effective in improving the acute phase of periodontitis.

Key words : Acute phase of periodontitis, Local drug delivery in the periodontal pocket, Minocycline hydrochloride, Subgingival bacteria

要旨 : 本研究では、歯周ポケット底部への到達性に優れ、塩酸ミノサイクリンを含有し、投与直後より徐々に局所で溶解するストリップタイプの薬剤の歯周炎の急性症状に対する局所投与の臨床的・細菌学的研究を行った。対象とした患者は、歯周病の急性症状を呈し、全身的疾患を有さず過去3ヶ月以内に抗生物質の投与を受けていない43名とした。43名全てに歯周炎局所由来の痛みを伴う発赤・腫脹または膿瘍形成が認められた。塩酸ミノサイクリン含有のストリップスを歯周ポケット底部にまで挿入した。ストリップスを挿入後、0, 3, 7日後の臨床症状の変化を観察し、細菌学的変化を0, 7日後に観察した。歯肉の発赤、腫脹、疼痛、プロービング深さ (probing depth, PD), プロービング時出血 (bleeding on probing, BOP), 排膿 (suppuration, S), リンパ節所見および歯肉溝滲出液 (gingival crevicular fluid, GCF) 量の変化を記録した。黒色色素産生性グラム陰性嫌気性桿菌 (Black Pigmented Gram-Negative Anaerobic Rods, BPNAR) 数、生菌数は非選択性血液平板培地で生育させて測定した。疼痛、腫脹 (口腔内), BOP および S は、薬剤投与後3日目および7日目で投与開始時に比較して有意に減少していた。さらに、PD および GCF 量においても7日目において有意な減少が観察された。投与前に優勢であった BPNAR の構成比率は投与開始直前と比較し、7日後では明らかに減少していた。これらの結果から、歯周ポケット内への塩酸ミノサイクリン含有ストリップスの局所投与は、歯周炎の急性症状の改善に有効であることが示唆された。

索引用語 : 歯周炎の急性期, 薬剤のポケット内局所投与, 塩酸ミノサイクリン, 歯周ポケット内細菌

緒 言

歯周疾患は歯肉縁上プラークにより歯肉炎として発症し、深い歯周ポケットを有する歯周炎へと進行するが、その進行には歯肉縁下プラークが深く関与していることが、これまで多数報告されている^{1~4)}。歯周ポケット内細菌叢は、グラム陰性桿菌が比較的多くを占め、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Eikenella corrodens* (E.c.) などのいわゆる歯周病関連菌が検出されており、これらの歯周病関連菌は、多くのビルレンス因子^{5,6)}を有することが報告されている。このため歯周病の最大の局所因子である歯肉縁下プラーク中のこれらの細菌をコントロールする目的で、抗菌剤や抗生物質などを歯周治療のひとつとして用いる方法が注目され、全身のおよび局所的投与法に関する多くの報告がなされている。さらに、最近では薬剤に徐放性システムを賦与して歯周ポケット内細菌を効率よく抑制するための種々の方法 (Local Drug Delivery Sys-

tem, LDDS) が検討され、一部臨床応用されている^{7~10)}。

しかしながら、これらの LDDS のほとんどは歯周病の慢性期、急性期などの病態を、特に考慮せずに投与されてきた。

そこで、本研究では歯周病の進行において、その組織破壊が最も急速におけるとされている、急性期 (acute phase) と思われる時期に塩酸ミノサイクリン含有のストリップスを歯周ポケット内に投与した場合の細菌学的および臨床的効果を追及することを目的とした。

本研究に用いたストリップスは、すでに報告されているように¹¹⁾、歯周ポケット底部への到達性に優れ、歯周ポケット内での薬効の持続性が高く、臨床的にも操作性が簡便な歯周病治療薬 (Strip type Drug for Periodontitis, SDP) である。また、ストリップス中に含まれる塩酸ミノサイクリンは、歯周病関連菌である P.g., *Fusobacterium nucleatum* (F.n.) 等に感受性が高い⁸⁾薬剤である。

今回、われわれは4mm以上の歯周ポケットを有

し急性症状を呈する辺縁性歯周炎患者 43 名を対象に、SDP の歯周治療への応用の可能性を検索するために医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice) を遵守した臨床研究を行ったので報告する。

材料と方法

1. 試験スケジュール

SDP 投与は試験開始時のみとし、臨床症状の観察および微生物検査は図 1 の通りに行った。なおブラッシングは被験者が通常行っている方法とした。

2. 試験薬剤および投与方法

今回使用した試験薬剤である SDP は、塩酸ミノサイクリンの含有量が 20 mg/g (力価, 2%) の、ストリップス状 (幅 1 mm, 厚さ 0.3 mm で長さ 5 mm および 10 mm) の挿入剤である。それぞれのサイズをプラスチック台紙に固定し、アルミ袋に入れ、常温で保管した。SDP 投与方法は試験開始日に 1 回のみ投与した (図 1)。

投与部位は急性症状を呈する歯を対象とした。急性症状を呈する歯においては、頬側、舌側、近心側および遠心側の 4 部位の中で、歯周ポケットの深さが 4 mm 以上ある部位を対象に投与した。なお、急性症状が隣接面に存在する場合には、両歯に投与した。

SDP のサイズの選定は、歯周ポケットの深さが約 6 mm 以下の場合は長さ 5 mm サイズを、それ以上の場合は 10 mm サイズを用いた。投与量 (本数) は、歯の頬側、舌側、近心側および遠心側の 4 部位で深さ 4 mm 以上の歯周ポケットで、幅の広い (幅約 3 mm 以上) ポケットには 2~3 本、狭いポケットには 1 本を挿入した。SDP の挿入は、ゆっくりと行い、歯周ポケット底部にまで挿入した。

また被験者へ、投与直後の激しい洗口および飲食は避けること、試験期間中は被験者の用いている方法でブラッシングを行うことを指示した。

併用療法は投与開始日にのみ必要に応じて、スケー

リング (歯肉縁上のみ)、切開、咬合調整を行った。薬剤は試験薬剤以外は投与しなかった。

3. 被験者および被験歯

平成 6 年 9 月から平成 7 年 5 月までに愛知学院大学歯学部附属病院歯周病科および東京歯科大学千葉病院保存科を受診し、全身的な疾患を有しない成人で、辺縁性歯周炎の急性症状を呈し、かつその部位の歯周ポケットの深さが 4 mm 以上である外来患者 43 名を対象とした。なお、急性症状とは、1) 急性歯周膿瘍形成、2) 痛みを伴う発赤・腫脹の何れか 1 つ以上の条件を満たすものとした。

また以下に該当する患者は対象から除外した。1) 75 歳以上の高齢者、2) 3 カ月以内に抗生物質の投与を受けた患者、3) 現在、薬剤を服用中の患者、4) 塩酸ミノサイクリンを含むテトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者、および塩酸ミノサイクリンの慎重投与に該当する患者、5) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、6) その他、担当医が不適当と判断した患者。

また、SDP 投与開始前に、被験者に十分な説明を行い、同意のもとに試験を実施した。

4. 臨床診査方法

1) 観察部位

予め 1 歯を指定し、舌側・頬側、近心・中央・遠心の 6 部位のうち急性症状を呈した部位とした。

2) 臨床症状の診査項目および判定基準

プロービング深さ (probing depth, PD)、歯肉の発赤、腫脹 (口腔内)、腫脹 (口腔外)、疼痛 (自発痛)、疼痛 (咬合痛)、疼痛 (圧痛)、出血、排膿、リンパ節所見および歯肉溝滲出液 (gingival crevicular fluid, GCF) 量についてストリップスを挿入後、0、3、7 日後に観察した (図 1)。さらに SDP 挿入時に、挿入時の痛みを診査した。

臨床症状の診査項目の判定基準は次のように定め、評価した。即ち、(1) 歯肉の発赤は「0: 全く認められない」、「2: 乳頭もしくは辺縁部に認められる」、「4: 付着歯肉まで及んで認められる」、(2) 腫脹 (口腔内) は「0: 全く認められない」、「2: 乳頭もしくは辺縁部に認められる」、「4: 付着歯肉まで及んで認められる」、(3) 腫脹 (口腔外) は「0: 全く認められない」、「1: 口腔外に腫脹の見られるもの」、「2: 広範囲の腫脹 (たとえば下顎臼歯部では鶏卵大以上)」、(4) 疼痛 (自発痛) <問診による判定> は「0: なし」、「1: 自発痛のあるもの」、「2: 激痛のあるもの」、(5) 疼痛 (咬合痛) <問診による判定> は「0: なし」、「1: あり」、(6) 疼痛 (圧痛) <問診による判定> は「0: 指で歯肉を押すとき痛みがないもの」、「1: 指で歯肉を

図 1 試験スケジュール

押すとき痛みがあるもの」, (7) 出血は「0: プロービングで全く認められない」, 「1: プロービングで認められる」, 「2: 自然に出血してくる」, (8) 排膿は「0: 指圧で全く認められない」, 「1: 指圧で認められる」, 「2: 自然に排膿してくる」, (9) リンパ節所見は「0: 腫脹なし, 又は疼痛のない腫脹」, 「1: 可動性で圧痛をともなった腫脹」, 「2: 非可動性で圧痛をともなった腫脹」であり, (10) GCF 量は, エアーにて検査部を乾燥後, ペリオペーパーを5秒間歯肉溝に挿入し, ペリオトロン 6000® (Harco Electronics, Winnipeg, Canada) を用いて測定した。ただし, 同一測定時の初回の測定は棄却し, 第2回目の測定値を用いた。測定時の血液混入の有無を調査票に記入した。また, 挿

入時の痛み<問診による判定>は「0: 全く痛くない」, 「1: 少し痛い」, 「2: 我慢できるが痛い」, 「3: 我慢できないほど痛い」とした。

3) 重症度の判定

観察部位の歯周病重症度を, 表1の判定基準をもとに判定した。

5. 細菌検査方法

1) 検査部位および実施時期

検査部位は臨床症状観察部位と同部位とした。観察開始日のストリップス挿入直前と, 7日後に試料を採取した(図1)。

2) 試料採取

滅菌綿球による簡易防湿下に, 検査部位の歯肉縁上プラークを滅菌綿球にて可及的に除去後, 滅菌ペーパーポイント(#45; Zipperer, Germany) 3本を歯周ポケット内に挿入し, 30秒間放置した。その後取り出したペーパーポイントを5mlの脱気リンゲル液中に投入した。

3) 培地への接種

脱気リンゲル液中の試料をボルテックスミキサーにより1分間分散後, 脱気リンゲル液を用い10倍連続希釈を行い, 適度な希釈液0.1mlずつを非選択性のブルセラ HK 血液寒天平板培地(極東, 東京: 以下血液平板培地と略す)に接種した。

血液平板培地に塗布した希釈試料は, 株式会社ビー・エム・エル(東京)に送付し, 35°Cにて5日間嫌気培養を行い, 生菌数および黒色色素産生性グラム陰性嫌気性桿菌(Black Pigmented Gram-Negative Anaerobic Rods: BPNAR)数を算定した。

表1 重症度の判定基準

軽度(P1)	ポケット底部がセメント・エナメル境を越えて根端側に位置し, 临床上真性ポケットを形成し, その深さがおよそ3mm未満のもの, または歯の動揺が1度以内のもの。X線写真では, 歯槽骨の水平吸収が歯根の長さのおよそ1/3以内のもの。
中等度(P2)	真性ポケットの深さが3~6mm未満の範囲のもの, または歯の動揺が1~2度以内のもの, あるいは根分岐部病変がIまたはII度のもの。X線写真では, 歯槽骨の水平吸収が歯根の長さの1/3~2/3の範囲のもの。
高度(P3)	真性ポケットの深さが6mm以上のもの, または歯の動揺が2~3度以内のもの, あるいは根分岐部病変がIIまたはIII度のもの。X線写真では, 歯槽骨の水平吸収が歯根の長さのおよそ2/3以上のもの, あるいは垂直性吸収が存在しているもの。

表2 微生物学的判定基準

変 化 B P N A R の 構 成 比 率 の	151%以上	81~150	51~80	11~50	0~10	
	4	3	2	1	1	0~10
	4	3	2	2	1	11~50
	4	3	2	2	2	51~80
	5	4	3	3	3	81~150
	5	5	4	4	4	151%以上
生菌数の変化						

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化

BPNARの構成比率(%) = (BPNAR数/生菌数) × 100

生菌数の変化およびBPNARの構成比率の変化は,

$$\frac{\text{薬剤投与後7日目の値}}{\text{投与開始時の値}} \times 100$$
によって表した。

6. 判定基準

微生物学的判定は表2の判定基準に従い、以下の5段階で評価した。即ち、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」のいずれかであった。微生物学的判定の判定日は7日目とした。

また点数による効果判定は、「歯肉の発赤」、「腫脹（口腔内）」、「腫脹（口腔外）」、「疼痛（自発痛）」、「疼痛（咬合痛）」、「疼痛（圧痛）」、「リンパ節所見」、「出血」、「排膿」の9項目の総和から投与開始時に対する判定日毎の評点比を求め、切開の有無で層別されている判定基準を用い、切開無しの場合は3日目および7日目の、切開有りの場合は3日目の評点比から、以下の3段階で評価した。即ち切開無し（表3-1）は「著効」（3日目0.5以下かつ7日目0.3以下）、「有効」（3日目で0.7未満かつ7日目で0.7未満、あるいは7日目で0.5未満）、「無効」（3日目で0.7以上かつ7日目で0.5以上、あるいは7日目0.7以上）の3段階で評価した。次に切開有り（表3-2）の場合は「著効」（3日目で0.3以下）、「有効」（3日目で0.3を越え、0.7未満）、「無効」（3日目で0.7以上）の3段階で評価した。

表 3-1 点数による効果判定基準
(切開を行わなかった場合)

		7 日目評点比		
		0.3 以下	0.5 未満	0.7
3 日目評点比	0.3	1	2	2
	0.5 以下 ↑	1	2	2
	0.7 未満 ↑	2	2	2
		2	2	3

点数による効果判定

1. 著効：3日目 ≤ 0.5 かつ7日目 ≤ 0.3
2. 有効：3日目 < 0.7 かつ7日目 < 0.7
あるいは7日目 < 0.5
3. 無効：3日目 ≥ 0.7 かつ7日目 ≥ 0.5
あるいは7日目 ≥ 0.7

また、微生物学的判定、点数による効果判定、GCF 量の変化、PD の変化を参考に以下の5段階で主治医による総合判定を行った。即ち、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「悪化」である。歯科局所の安全度をみるため、歯科局所における副作用を内容と程度により以下の4段階で評価した。「安全性に問題無し」、「ほぼ安全」、「安全性に問題有り」、「安全性にかなり問題有り」の4段階である。「ほぼ安全」とは、例えば軽度の副作用は認められるが、治療処置を必要とせず、投与継続には差支えないと考える程度のものとし、「安全性に問題有り」とは、例えば副作用により治療処置を行ったが継続投与可能な程度のものとし、「安全性にかなり問題有り」とは、例えば強い副作用により試験を中止し、あるいは中止すべき程度のものである。

さらに歯科局所および全身的副作用を内容と程度により次の4段階で評価し、概括安全度とした。即ち、「安全性に問題無し」、「ほぼ安全」、「安全性に問題有り」、「安全性にかなり問題有り」である。安全性の具体的な程度としては歯科局所の安全度の場合と同程度を基準の内容とした。

表4の判定基準を目安に、「点数による効果判定」と「安全度」とから、有用度を「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」の4段階にて評価した。

以上の研究終了後、すべての症例の取り扱いを検討し、集計解析対象症例を決定した。

表 4 有用度の判定基準

安全度	4. 安全性にかなり問題有り	4	4	4
	3. 安全性に問題有り	3	4	4
	2. ほぼ安全	2	3	4
	1. 安全性に問題なし	1	2	4
		1. 著効	2. 有効	3. 無効
点数による効果判定				

1：極めて有用 2：有用 3：やや有用 4：有用でない

表 3-2 点数による効果判定基準（切開を行った場合）

	点 数 に よ る 判 定		
	著 効	有 効	無 効
3 日目の評点比の範囲	評点比 ≤ 0.3	$0.3 < \text{評点比} < 0.7$	$0.7 \leq \text{評点比}$

図 2 集計・解析対象症例および除外症例の内訳

表 5 中止・脱落および規定違反等の取り扱い

項 目	採否 (○：採用, ×：除外)				
	効果の判定 ¹⁾	微生物学的判定	安全性の判定 ²⁾	副作用の判定 ³⁾	有用度の判定
[中止・脱落]					
薬剤投与後, 3 日目 (第 1 回目判定) 前	×	×	×	×	×
[併用療法]					
投与 3 日後の咬合調整	○	○	○	○	○
[合併症]					
顔面神経麻痺	○	○	○	○	○
[期日違反]					
3 日目の観察日のずれ (± 3 日以上)	×	○	○	○	×
7 日目の観察日のずれ (± 2 日)	○	○	○	○	○
7 日目の観察日のずれ (± 3 日以上)	×	×	○	○	×

1) 効果の判定 : 「点数による効果判定」, 「主治医の効果判定」

2) 安全性の判定 : 「歯科局所の安全度」, 「概括安全度」

3) 副作用の判定 : 「歯科局所の副作用」, 「全身的な副作用」

また歯周ポケット内微生物学的変化, 臨床症状の変化の解析は, 両側検定を採用し, 危険率 5% 未満を有意な差とした。なお, 検定の手法はノンパラメトリックの Dunnett 型検定を用いた。

結 果

1. 症例構成

被験者の同意を取得し, 試験薬剤の投与が行われた症例は 43 名, 43 歯であった。そのうち, 完全除外症例は 1 例で, 採用症例は 42 例であった。採用症例の

うち, 効果, 有用度の判定の採用例数は 40 例, 微生物学的判定の採用例数は 41 例, 安全性の判定の採用例数は 42 例, 副作用の判定の採用例数は 42 例であった (図 2)。

また, 中止・脱落および規定違反の取り扱いについては表 5 に示したように行った。完全除外症例の 1 例は中止・脱落した症例であり, 効果の判定, 微生物学的判定, 安全性の判定, 副作用の判定, 有用度の判定のすべてに除外となったため, 完全に除外した。中止・脱落の理由は, 患者が来院しなかったためである。

採用された 42 例についての背景因子を表 6 に示し

た。性別は男性 18 名、女性 24 名で、年齢は 29 歳以下 0 名、30 歳から 49 歳 19 名、50 歳以上が 23 名であった。重症度（表 1）は P1 が 0 名、P2 が 13 名、P3 が 29 名であった。

2. 臨床症状の経時的変化

臨床症状の経時的変化のうち、GCF 量 (μl) の変化を血液が混入した症例を含め 16 例について示したものが表 7 である。投与開始時 0.81 ± 0.10 (μl : 平均値 $\pm$ 標準誤差) のものが、7 日目には 0.37 ± 0.11 に減少した。検定を行ったところ、5% 未満の危険率で有意であった。また、それに伴い、PD も開始時 8.00 ± 0.31 (mm: 平均値 $\pm$ 標準誤差) であったものが、3 日目には 6.73 ± 0.31 、7 日目には 6.13 ± 0.30 に減少した。3 日目、7 日目の減少とも 1% 未満の危険率で有意であった。

その他の臨床症状の結果は表 8-1、表 8-2 に示した。

「発赤」は、投与開始時に付着歯肉まで及んで認められたもの（評点 4）が 29 名いたが、3 日目には 5 名、7 日目には 3 名に減少した。それに伴い、発赤の全く認められないもの（評点 0）が 7 日目には 10 名になった。

「腫脹（口腔内）」は、投与開始時に付着歯肉まで及

んで認められる（評点 4）ものが 29 名いたが、3、7 日目には 4 名と減少した。それに伴い、腫脹の全く認められないもの（評点 0）が 7 日目には 11 名になった。

「疼痛（自発痛）」は、投与開始時に激痛のあるもの（評点 2）が 40 名中 4 名、自発痛のあるもの（評点 1）が 40 名中 14 名いたが、3 日目および 7 日目にはすべて疼痛のないもの（評点 0）になった。

「疼痛（咬合痛）」は、投与開始時に疼痛のあるもの（評点 1）が 40 名中 22 名いたが、3 日目には 6 名に減り、7 日目には 1 名となった。逆に疼痛のないもの（評点 0）は 7 日目には 39 名になった。

「疼痛（圧痛）」は、投与開始時に指で歯肉を押す時痛みがあるもの（評点 1）が 40 名中 28 名いたが、3 日目には 7 名に減り、7 日目には 4 名となった。逆に疼痛のないもの（評点 0）は 7 日目には 36 名になった。

「出血」は、投与開始時に自然に出血してくるもの（評点 2）が 8 名いたが、3 日目には 1 名、7 日目には 0 名となった。逆にプロービングで出血の全く認められないもの（評点 0）が 7 日目には 26 名となった。

「排膿」は、投与開始時に自然に排膿してくるもの（評点 2）が 10 名いたが、3 日目には 2 名、7 日目には 0 名となった。

以上「発赤」、「腫脹（口腔内）」、「疼痛（自発痛）」、「疼痛（咬合痛）」、「疼痛（圧痛）」、「出血」、「排膿」の項目はノンパラメトリックの Dunnett 型検定の結果、投与開始時と比べて 3 日目、7 日目すべてにおいて危険率 1% 未満の有意な変化を示していた。

「腫脹（口腔外）」は、投与開始時および 3 日目で、全く認められないもの（評点 0）が 39 名で、口腔外に腫脹の認められるもの（評点 1）が 1 名であったが、7 日目には 40 名すべてが評点 0 となった。

「リンパ節所見」は、投与開始時に腫脹なし又は疼痛のない腫脹（評点 0）が 30 名、可動性で圧痛を伴った腫脹（評点 1）が 10 名であったが、7 日目には

表 6 背景因子

		症例数
性別	男	18
	女	24
年齢	～29	0
	30～49	19
	50～	23
重症度	P1	0
	P2	13
	P3	29

表 7 臨床症状（GCF, PD）の経時変化

	投与開始時	3 日目	7 日目
GCF 量 (μl)	$0.81 \pm 0.10^{2)}$	0.60 ± 0.12	0.37 ± 0.11
PD (mm)	$8.00 \pm 0.31^{2)}$	6.73 ± 0.31	6.13 ± 0.30

¹⁾ 検定：ノンパラメトリックの Dunnett 型検定 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

²⁾ 平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。

表 8-1 臨床症状の経時的変化

		投与開始時	3日目	7日目
発赤	評点			
	0	1 ²⁾	4	10
	2	10	31	27
	4	29	5	3
		3.40±0.16 ³⁾	2.05±0.15	1.65±0.17
腫脹 (口腔内)	評点			
	0	0	5	11
	2	11	31	25
	4	29	4	4
		3.45±0.14	1.95±0.15	1.65±0.19
疼痛 (自発痛)	評点			
	0	22	40	40
	1	14	0	0
	2	4	0	0
		0.55±0.11	0.00±0.00	0.00±0.00
疼痛 (咬合痛)	評点			
	0	18	34	39
	1	22	6	1
		0.55±0.08	0.15±0.06	0.03±0.03
疼痛 (圧痛)	評点			
	0	12	33	36
	1	28	7	4
		0.70±0.07	0.18±0.06	0.10±0.05
出血	評点			
	0	2	15	26
	1	30	24	14
	2	8	1	0
		1.15±0.08	0.65±0.08	0.35±0.08

¹⁾ 検定：ノンパラメトリックの Dunnett 型検定

***: p<0.01

²⁾ 例数を示す。

³⁾ 平均値±標準誤差を示す。

評点0が38名に増え、評点1は2名に減少した。評点0の被験者数の増加はノンパラメトリックの Dunnett 型検定の結果、危険率5%未満で有意であった。

3. 点数による効果判定

膿瘍形成および痛みを伴う発赤・腫脹の急性症状に及ぼす SDP の効果判定は菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準に準じて行った (表 3-1, 3-2)。表 9 に示したように膿瘍形成のみ認められた7例におい

表 8-2 臨床症状の経時的変化

		投与開始時	3日目	7日目
排膿	評点			
	0	8 ²⁾	25	33
	1	22	13	7
	2	10	2	0
		1.05±0.11 ³⁾	0.43±0.09	0.18±0.06
腫脹 (口腔外)	評点			
	0	39	39	40
	1	1	1	0
	2	0	0	0
		0.03±0.03	0.03±0.03	0.00±0.00
リンパ 節所見	評点			
	0	30	33	38
	1	10	7	2
	2	0	0	0
		0.25±0.07	0.18±0.06	0.05±0.03

¹⁾ 検定：ノンパラメトリックの Dunnett 型検定

*: p<0.05 ***: p<0.01

²⁾ 例数を示す。

³⁾ 平均値±標準誤差を示す。

ては、有効率 (有効以上) が 85.7%、痛みを伴う発赤・腫脹のみを呈したものの7例においては、有効率が 100%、膿瘍を形成し、痛みを伴う発赤・腫脹のあるものの26例においては、有効率が 92.3% であった。全体では、92.5% の有効率が認められた。

4. 主治医による判定効果

主治医による判定効果は、表 10 に示したような結果になった。主たる急性症状として、膿瘍形成のみ認められた7例においては、有効率が 57.1%、痛みを伴う発赤・腫脹のみ認められた7例においては有効率が 100.0%、膿瘍形成し、痛みを伴う発赤・腫脹が認められた26例においては、有効率が 88.5% であった。全体では、85.0% の有効率が認められた。

5. 歯周ポケット内微生物の変化

SDP 投与による歯周ポケット内微生物の変化を表 11 に示した。BPNAR 数は、開始時 3.31±0.33 あったものが、7日目には 2.57±0.32 に減少した。生菌数も開始時 4.60±0.21 であったものが、7日目には 4.35±0.18 に減少した。また BPNAR の構成比率は開始時 29.09±4.81 であったものが、7日目には 13.55±2.81 に減少していた。これは、危険率1%未満で有意であった。

SDP の微生物学的評価を行った結果を表 12 に示し

表 9 点数による効果判定

症状	効果判定			
	著効	有効	無効	合計
膿瘍形成のみ	1 (14.3)	5 (85.7)	1	7
痛みを伴う発赤・腫脹のみ	1 (14.3)	6 (100.0)	0	7
膿瘍形成+痛みを伴う発赤・腫脹	5 (19.2)	19 (92.3)	2	26
合計	7 (17.5)	30 (92.5)	3	40

() 内は、累積%を示す。

表 10 主治医による効果判定

症状	効果判定					合計
	著効	有効	やや有効	無効	悪化	
膿瘍形成のみ	1 (14.3)	3 (57.1)	3 (100.0)	0	0	7
痛みを伴う発赤・腫脹のみ	3 (42.9)	4 (100.0)	0 (100.0)	0	0	7
膿瘍形成+痛みを伴う発赤・腫脹	7 (26.9)	16 (88.5)	1 (92.3)	2	0	26
合計	11 (27.5)	23 (85.0)	4 (95.0)	2	0	40

() 内は、累積%を示す。

表 11 ポケット内微生物の変化

項目	投与開始日	投与 7 日後	検定 ³⁾
BPNA 数の変化	3.31±0.33 ¹⁾	2.57±0.32 ¹⁾	N.S. ⁴⁾
生菌数の変化	4.60±0.21 ¹⁾	4.35±0.18 ¹⁾	N.S.
BPNA の構成比率の変化	29.09±4.81 ²⁾	13.55±2.81 ²⁾	p<0.01

¹⁾ log(CFU)の平均値±標準誤差 (但し、log 0 は 0 とする)²⁾ 構成比率(%)の平均値±標準誤差 (但し、0/0 は 0 とする)³⁾ 検定: Dunnett 検定により、各項目の投与開始時と投与終了時とを比較。⁴⁾ N.S.: 有意差なし

表 12 微生物学的評価の判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計
微生物学的評価	13 (31.7%)	3 (39.0%)	6 (53.7%)	14	5	41

() 内は、累積%を示す。

表 13 安全度

項目	安全性に問題無し	ほぼ安全	安全性に問題有り	安全性にかなり問題有り	合計
歯科局所の安全度	42 (100%)	0	0	0	42
概括安全度	42 (100%)	0	0	0	42

() 内は、累積%を示す。

た。「著明改善」が41症例中、13例(31.7%)、「中等度改善」が3例(7.3%)、「軽度改善」が6例(14.6%)、「不変」が14例(34.2%)、「悪化」が5例(12.2%)であった。

6. 安全度

歯科局所の安全度、概括安全度についての結果を表13に示した。

42症例について、両安全度とも「安全性に問題無し」と判定された。

7. 副作用

副作用についての結果を表14に示した。

42症例すべてについて、局所の副作用、全身的な副作用とも「副作用無し」の結果を得た。

8. 挿入時の痛み

挿入時の痛みについての結果を表15に示した。

挿入時の痛みは、投与開始時において、「全く痛くない」としたものが19例(45.2%)、「少し痛い」17例(40.5%)、「我慢できるが痛い」5例(11.9%)、「我慢できないほど痛い」1例(2.4%)であった。

9. 有用度

有用度についての結果を表16に示した。

主たる急性症状として、膿瘍形成のみ認められた7例においては、有用率(有用以上)が85.7%、痛みを伴う発赤・腫脹のみ認められた7例においては有用率が100.0%、膿瘍形成し、痛みを伴う発赤・腫脹が

認められた26例においては、有用率が92.3%であった。全体では、92.5%の有用率が認められた。

考 察

歯周病の発症と進行に歯肉縁下プラーク細菌が深く関与していることが多くの研究者によって明らかにされ、歯周病の治療における歯肉縁下のプラークコントロールが重要となってきた。

従来、歯肉縁下のプラークコントロールは機械的方法が主体であった。しかし、近年、LDDSを応用した抗菌剤や抗生物質のポケット内局所投与法が開発され、歯周病の治療において良好な結果が得られている。しかし、現実問題として、日常の臨床における抗生物質の使用は、急性症状の緩和を目的とした数日間にもわたる全身的な経口投与が一般的であり、常に副作用や耐性菌の発現の危険性を伴っている¹²⁾。そこで、本研究では、全身投与に比較して投与量が少なく、直接ポケット内へ薬剤を投与することを目的として開発した、塩酸ミノサイクリン含有のストリップスタイプ製剤であるSDPを用いて、急性症状に対する効果およびその有用性について検討した。なお、本研究において顔面神経麻痺を合併している被験者が1名存在していたが、軽度であったため本研究に影響を及ぼさないと判断し、採用とした。

本研究で用いたSDPは、ストリップス1本(幅1mm、厚さ0.3mm、長さ10mmのもの)あたり、約0.07mg力価の塩酸ミノサイクリンが含有されている。これをポケット内に1本から数本挿入するが、経口投与時には100~200mg/日必要とされている全身投与療法に比較して極めて少ない量である。本研究

表 14 副作用

項目	副作用無し	副作用有り
歯科局所の副作用	42人	0人
全身的な副作用	42人	0人

表 15 挿入時の痛み

投与時期	全く痛くない	少し痛い	我慢できるが痛い	我慢できないほど痛い
投与開始時	19(45.2%)	17(85.7%)	5(97.6%)	1

() 内は、累積%を示す。

表 16 有用度の判定

症状	判 定				合計
	極めて有用	有用	やや有用	有用でない	
膿瘍形成のみ	1 (14.3)	5 (85.7)	0 (85.7)	1	7
痛みを伴う発赤・腫脹のみ	1 (14.3)	6(100.0)	0(100.0)	0	7
膿瘍形成+痛みを伴う発赤・腫脹	5 (19.2)	19 (92.3)	0 (92.3)	2	26
合計	7 (17.5)	30 (92.5)	0 (92.5)	3	40

() 内は、累積%を示す。

では、SDP 投与は1回のみで、投与時、3日目、7日目に臨床症状の観察を行うとともに、投与時と7日目に微生物検査を行った。

効果判定を見ると、点数による効果判定では92.5%、主治医による効果判定ではやや有効を含めて95.0%に効果が認められた。また、症状別に経時の変化をみると、発赤、腫脹（口腔内）、疼痛（自発痛、咬合痛、圧痛）、出血、排膿およびPDは、SDP投与3日目に有意に減少し、早期に臨床的效果が現れていることがわかる。特に、患者にとって最も気になると思われる自発痛は、3日目には100%消失している。また、7日目にはリンパ節所見とGCF量も有意に減少し、口腔外の腫脹も消失している。したがって、臨床的に極めて有効であることが強く示唆された。また、SDP使用に際しての安全度に関しては、歯科局所の安全度および概括安全度の両者とも「安全性に問題無し」が100%であり、副作用に関しても、「副作用無し」が100%となっており、安全性にも優れていると思われる。また、SDP挿入時の痛みに関しては、SDP挿入時の痛みが「全く痛くない」ものが45.2%、「少し痛い」ものが40.5%、合わせて85.7%が無痛もしくは軽度の痛みであることから、急性症状を呈している部位へのSDP投与も特に問題は無いものと思われる。

点数による効果判定と安全度を総合的に判定した有用度をみると、92.5%が有用であるとの判定となり、急性症状に対して有用であることが確認された。

歯周ポケット内微生物の変化についても検討を加えた。急性症状が認められる歯周ポケットの大部分は、排膿もしくは膿汁の貯留による腫脹が観察される。奥田¹³⁾は、排膿が認められた歯周ポケットと認められなかった歯周ポケットの歯肉縁下ブランク細菌叢を比較検討した結果、総菌数では差は認められなかったものの、*Spirochetes*とBlack-pigmented *Bacteroides*に関してはそれぞれの菌の構成比率が排膿が認められた歯周ポケットにおいて有意に高く、とくにBlack-pigmented *Bacteroides*の構成比率は23.9%と最も高かったと報告している。そこで、本研究では、BPNAR数が生菌数に占める割合についても検討を加えた。その結果、SDP投与開始時は、平均29.09%と奥田の報告とほぼ同様であったが、7日目には平均13.55%に減少し、BPNARの構成比率の有意な減少が認められた。したがって、SDPは微生物学的見地からも急性症状に対して有効であると推察された。

なお、成人性歯周炎急性症状に対するLDDS投与の効果に関しては富永¹⁴⁾および鈴木ら¹⁵⁾が徐放性ミノ

サイクリン製剤（Periocline[®]、サンスター、大阪、以下PERと略す）を用いて報告している。その結果を本研究と比較してみると、富永は、臨床症状ではPDが約2mm減少したと報告しており、本研究結果とほぼ同様の値を示し、発赤、腫脹、疼痛および排膿などの消退も本研究と同様の結果であった。また、鈴木らは、腫脹および疼痛はPER投与3日後という早期に改善が見られたが、出血に関しても改善が認められたと報告しており、本研究においても同様な結果が認められた。本研究ではさらに炎症の程度を客観的に知る1つの手段であるGCF量の変化も観察したが、SDP投与7日後において有意な減少が認められた。

また、歯周ポケット内細菌のうち、進行性歯周炎で最も多く検出されるBPNARの構成比率の減少を比較してみると、富永¹⁴⁾は薬剤投与前23.6%から投与後7.1%に変化（ただし生菌数に対する*P.g.*の割合）したと報告しており、本研究では29.09%から13.55%に変化し、共に統計学的に有意な減少を示していた。また、微生物学的評価において悪化と判定されたものが5名認められ、ほとんどがSDP投与時にBPNARの構成比率の低かった症例であった。これは、点数による効果判定においては5名すべてが有効と判定されていることから、今回の試験において両隣在歯へのSDP投与を行わなかったことが原因の1つではないかと推察される。

以上、今回使用したSDPは、通常の塩酸ミノサイクリン経口投与に比較して極めて少ない量にもかかわらず、短期間で臨床症状の改善およびBPNARの構成比率の減少が認められ、臨床的に有効であることが示唆された。すなわち、副作用や耐性菌の発現の危険性を考慮した場合、少量の抗生物質投与で効果が認められる本法は、急性症状に対する処置として安心して用いられる方法であると思われる。

文 献

- 1) Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Ebersole, J.L. and Smith, D.J.: Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontitis lesions. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 600-618, 1984.
- 2) Moore, W.E.C., Holdeman, L.V., Cato, E.P., Good, I.J., Smith, E.P., Ranney, R.R. and Palcanis, K. G.: Variation in periodontal floras. *Infect. Immun.*, 46: 720-726, 1984.
- 3) Socransky, S.S.: Microbiology of periodontal disease-present status and future considerations. *J. Periodontol.*, 48: 497-504, 1977.

- 4) 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.
- 5) Van Steenberghe, T.J.M., Kastelein, P., Touw, J. J.A. and De Graaff, J. : Virulence of black-pigmented *Bacteroides* strains from periodontal pockets and other sites in experimentally induced skin lesions in mice. *J. Periodont. Res.*, 17 : 41-49, 1982.
- 6) Neiders, M.E., Chen, P.B., Suido, H., Reynolds, H. S., Zambon, J.J., Shlossman, M. and Genco, R.J. : Heterogeneity of virulence among strains of *Bacteroides gingivalis*. *J. Periodont. Res.*, 24 : 192-198, 1989.
- 7) 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縁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.
- 8) 上田雅俊, 山岡 昭, 前田勝正, 青野正男, 鈴木基之, 長谷川紘司, 宮田裕之, 鴨井久一, 楠 公仁, 池田克巳 : 歯周炎に対するLS-007の有効性と有用性に関する臨床的ならびに細菌学的検討. *日歯周誌*, 30 : 223-235, 1988.
- 9) Goodson, J.M., Cugini, M.A., Kent, R.L., Armitage, G.C., Cobb, C.M., Fine, D., Fritz, M.E., Green, E., Imoberdorf, M.J., Killoy, W.J., Mendieta, C., Niederman, R., Offenbacher, S., Taggart, E.J. and Tonetti, M. : Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. II. Clinical response. *J. Periodont. Res.*, 26 : 371-379, 1991.
- 10) Michalowicz, B.S., Pihlstrom, B.L., Drisko, C.L., Cobb, C.M., Killoy, W.J., Caton, J.G., Lowenguth, R.A., Quinones, C., Encarnacion, M., Knowles, M. and Goodson, J.M. : Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers : Maintenance response. *J. Periodontol.*, 66 : 708-715, 1995.
- 11) 野口俊英, 福田光男, 立花智子, 鈴木知香子, 北村 滋, 宮川みほ, 小林 誠, 泉澤勝憲, 木下四郎, 鈴木嘉樹, 井倉 宏 : 歯肉縁下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.
- 12) Lacroix, J.M., Lennon, J., Nango, S., Rivera, M. and Walker, C.B. : Detection of the tetracycline resistance gene Tet (M) in periodontal pockets. *J. Dent. Res.*, 72 : 157, abstr. 425, 1993.
- 13) 奥田一博 : 排膿と歯周ポケット内細菌叢との関連について. *日歯周誌*, 27 : 757-770, 1985.
- 14) 富永由美子 : 成人性歯周炎急性症状に関する細菌学的研究. *日歯周誌*, 36 : 1-17, 1994.
- 15) 鈴木邦治, 田中宏司, 藤川謙次, 伊藤公一, 村井正大, 熊谷 崇 : 歯周炎急性症状に対するペリオクリン歯科用軟膏の臨床的効果の検討. *歯界展望*, 78 : 1351-1360, 1991.

連絡先 :

愛知学院大学歯学部歯科保存学第三講座

〒464 名古屋市千種区末盛通2-11