

氏名	栗本桂二		
学位(専攻分野)	博士(歯学)		
学位授与番号	博乙第2417号		
学位授与の日付	平成4年3月28日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文題目	歯周病の抗生物質(塩酸ミノサイクリン)局所療法に関する研究		
論文審査委員	教授 村山 洋二	教授 加藤慶二郎	教授 渡邊 達夫

### 学位論文内容の要旨

歯周病は感染症であり、抗生物質治療が功を奏するとされている。しかし、全身的に投与方法では副作用の点で問題がある。また、歯周ポケットに直接抗生物質を投与方法では、有効濃度を局所に持続させることに難がある。そのため、歯周病の抗生物質局所療法は日常的治療法として定着していない。申請者は、徐放性塩酸ミノサイクリン軟膏の歯周病局所治療法を確立するための研究を行なった。すなわち、①軟膏基剤、②至適濃度、③投与量、④投与間隔、⑤投与期間、および⑥機械的療法との併用の、微生物学的ならびに／あるいは臨床的な検討結果から局所療法を組み立て、それを臨床に適応した。

[材料と方法]

#### 1. 試験薬

アミノアルキルメタアクリレートポリマーRSとトリアセチン、ヒドロキシエチルセルロース、およびグリセリンを基剤とし、塩酸ミノサイクリン(日本レダリー)の力価がそれぞれ1%、2%、2.56%、および3%の割合になるように配合した軟膏製剤を用いた。なお、プラセボには塩酸ミノサイクリンを含まない基剤だけの製剤を用いた。

#### 2. 投与方法

シリジンをを用いて歯周ポケットを充満させた。

#### 3. 試験者および被験歯

歯周病患者83名の188歯を被験歯とした。

#### 4. 試験薬投与方法の検討

- 1) 軟膏基剤の評価：塩酸ミノサイクリン軟膏の微生物学的有用性を調べた。
- 2) 至適濃度設定：1%、2%、3%軟膏、およびプラセボの効果を調べた。
- 3) 投与間隔設定：2%軟膏投与1週間後に再投与する群(1回/1w×2回投与群)

と2週間後に再投与する群（1回／2w×2回投与群）の効果を調べた。

4) 投与期間設定：2%軟膏およびプラセボを1週間に1回、連続して4週間投与する群（2%軟膏連続投与群およびプラセボ連続投与群）の効果を調べた。

5) スケーリングの併用による効果：2%軟膏投与約1週間前にスケーリングを行ない、1週間に1回の投与を連続して4週間行なう群（SC+2%軟膏投与群）とスケーリングは行なうが試験薬を投与しない群（SC単独群）の効果を調べた。

6) 臨床応用：スケーリング後、2%軟膏およびプラセボを1週間に1回、連続して4週間投与する方法の効果を15週間調べた。

## 5. 微生物検査

1) 性状別微生物：プラークの微生物数を形態と運動性の違いから調べた。

2) 微生物密度：総微生物数をもって表わした。

3) 黒色色素産生性嫌気性桿状菌（BPAR）：DNA-DNAハイブリダイゼーション法に従って同定した。

6. 臨床症状検査：プラーク沈着，歯周炎症，ポケット深度，歯石沈着，排膿，歯の動揺，歯肉出血，および歯肉溝浸出液量をそれぞれの指数（PI,GI,PDI,CI,PusI,TMI,BI,およびGCFI）で表わした。

### 〔結果〕

#### 1. 軟膏基剤の有用性

プラークの微生物密度および運動性微生物の構成率を，少なくとも7日間有意に低い値に持続することが出来た。

#### 2. 至適濃度設定

2%軟膏群は，微生物密度および運動性微生物の構成率を14日まで有意に低下させた。

#### 3. 投与間隔設定

1回／1w×2回投与群および1回／2w×2回投与群共に，微生物密度および運動性微生物の構成率を3週および4週まで有意に下げた。また，臨床症状（PDI,PI,BI,およびGCFI）を同等に改善した。

#### 4. 投与期間設定

2%軟膏連続投与群は，投与開始時に比較して微生物密度および運動性微生物の構成率が7週まで，PIおよびGCFIが4週で，そして，GIおよびPDIが7週まで有意に低下した。また，プラセボ連続投与群に比較すると，微生物密度が2，7週で，運動性微生物の構成率が7週まで，GIが4，7週で，そして，BIが4週で有意に低かった。

#### 5. スケーリングの併用による効果

SC+2%軟膏投与群は，投与開始時に比較して微生物密度が7週まで，運動性微生物の構成率が2，4週で，GCFIが7週で，GI，PDIおよびBIが7週まで有意に低下した。SC単独群に比較すると，微生物密度が4，7週で，運動性微生物の構成率が7週まで，そしてGIが4週で有意に低かった。

## 6. 臨床応用

ミノサイクリン投与群は、投与開始時に比較して微生物密度が11週まで、運動性微生物の構成率が15週まで、*Porphyromonas gingivalis* が11週まで、*Prevotella intermedia* が7週まで、BPAR数が11週まで、そして、PI,GI,およびPDIは15週まで有意に低下した。プラセボ群に比較すると、微生物密度ならびに運動性微生物の構成率が7週まで、BPAR数が11週まで、GIが11週まで、そしてBIが4週まで有意に低かった。

### 〔考察および結論〕

本研究結果から、2%塩酸ミノサイクリン軟膏を1週間隔で4週間連続投与すると、微生物密度を抑え、微生物叢を健全な歯肉溝のそれに变化させ、そして臨床症状を改善することが示された。これらの効果はスクレーピングを併用することによって高められることも示された。したがって、歯周病治療は、プラーク細菌を量的に少なくする機械的療法とプラークを構成する細菌を質的に改善する抗生物質療法を併用することが望まれる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、塩酸ミノサイクリン軟膏を歯周ポケットに注入する局所投与法を歯周病治療法として確立することを目的に、微生物学的ならびに臨床的に検討したものである。本研究で示された方法で塩酸ミノサイクリン軟膏を使用した場合、歯周ポケットの微生物を量的に減少させるだけでなく、長期に亘り微生物叢を質的に変化させることが可能となり、臨床症状をも改善することが確かめられた。

審査は、研究論文の倫理に関することおよび論文内容に関することが、主題であった。

研究論文の倫理に関して、本論文は3編の過去に報告された論文を基礎データとし、それらに臨床応用研究結果を追加して作製されたものである。既報告論文には多数の共著者がおり、臨床応用研究も多数の研究者との共同研究によって得られた結果である。このことは学位請求論文としては、“一般的”でないので、まず審査の対象となった。本研究は歯周病の治療方法を作ることを目的としたものであり、そのためには確立しなければならない項目が多岐に渡り、それぞれについて歯周病患者を被験者とする臨床研究を組む必要があった。そのため研究結果は分割して報告された。また、これらの臨床研究は個人の研究としては達成し得る内容ではなく、必然として共同研究者を必要とするものであった。しかし、本研究の全般について、申請者は常に研究企画および研究実施の主導的立場にあり、学位申請論文として総括するのにふさわしい者であると判断された。

論文内容に関して、一部の実験系では対照を設定しない結論が導かれていることが指摘された。このことに関して、本研究は多くの実験系で構成されており、指摘のあった実験系の場合は他の実験系の対照を参考にすることによって、考察し得ることが審査された。

本研究で導かれた塩酸ミノサイクリンの局所療法は歯周病治療体系に組み入れることが

でき、歯周病治療の一端を担い得る価値ある研究業績であると評価された。  
よって、本申請者は、博士（歯学）の学位を得る資格があると認める。