

Local Drug Delivery System を用いた 高度広汎型若年性歯周炎の一例

岩本雅章, 野村 寿, 上條博之,
大浦享子, 太田紀雄

松本歯科大学 歯周治療学講座 (主任 太田紀雄 教授)

中村 武, 星野照宗

松本歯科大学 口腔細菌学講座 (主任 中村 武 教授)

A Case of Advanced Generalized Juvenile Periodontitis Treatment Using Local Drug Delivery System

MASAAKI IWAMOTO, TOSHI NOMURA, HIROYUKI KAMIJYO,
KYOKO OURA and NORIO OTA

Department of Periodontology, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof. N. Ota)

TAKESHI NAKAMURA and TERUMUNE HOSHINO
Department of Oral Microbiology, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof. T. Nakamura)

Summary

Periocline® has been widely used for several years to treat periodontitis by means of the Local Drug Delivery System (LDDS), because of its high susceptibility to the bacteria causing periodontitis. Systemic administration of antibiotics (Tetracycline) for GJP creates a problem. However, our initial preparation of advanced GJP did not clinical improvement. Thus, we have taken pus discharged from the periodontal pocket of a patient with gingival abscess, separated main bacteria (*P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* and *Capnocytophaga* sp.), and investigated the effect of Periocline® on these main bacteria by applying it to the patient clinically. A case of a 24 year-old, male: first visit May 22, 1992—chief complaint, tooth mobility. The patient had gingival abscess with periodontal pocket (6~8mm) $\frac{521}{1} | \frac{1246}{1246}$. Growth inhibitory zones obtained by MIC test were 32~52 mm in diameter. Periocline® (50 mg/tooth) applied eight times weekly reduced the level of GI and pocket depth (2~4mm).

緒 言

歯周治療において、種々の歯周病原菌に有効な治療方法の一つに Local Drug Delivery System (LDDS) がある。近年、その LDDS における使用薬剤の一つとしてテトラサイクリン系の塩酸ミノサイクリンが歯周病原性細菌に対する感受性が高いことから広く用いられるようになった^{1,2)}。

塩酸ミノサイクリン軟膏(ペリオクリン[®])は現在、歯周治療において歯科健康診療保険の適応を受け、広く用いられている。一方、広汎型若年性歯周炎は若い年齢時に発症し、歯槽骨の吸収が著明ないしその進行性が急速で、歯根膜の破壊を特徴とする疾患として注目されている^{3,4)}。広汎型若年性歯周炎(GJP)患者のブラークや病巣局所からは *Actinobacillus actinomycetemcomitans* や、*Capnocytophaga* sp.などグラム陰性桿菌群が多く検出されること、また、患者の血清中には *A. actinomycetemcomitans* に対する抗体値の上昇がみられることなどから若年性歯周炎の病因に本菌群が密接に関与していると考えられている。

今回われわれは、若年性歯周炎と診断した患者の歯周初期治療において、十分な結果が得られなかったため病巣局所の細菌学的検索を行い、主要分離菌のペリオクリン[®]感受性を調べ、本症患者にペリオクリン[®]を併用使用して良好な臨床効果を得たので、その概要を報告する。

症 例

患者：24歳♂

初診：平成3年5月22日

主訴： $\frac{3}{3}+\frac{3}{3}$ 部歯牙の動揺

全身既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：12～13歳時より歯肉からの出血や排膿をくり返していたが歯科的処置を受けずにそのまま放置。平成3年3月に急性高度歯周炎にて来院した。松本歯科大学病院口腔外科に於いて、 $\overline{6}$ を抜歯する。更に補綴科に於いて、 $\overline{6}$ 部に補綴処置を施そうとしたが、歯牙動揺、口腔環境等の問題があった為、歯周病科に依頼される。

家族歴：問診によると、母親が歯槽膿漏であったとの事。その他、遺伝的疾患、血液疾患等、特記すべき事項は何ら認められなかった。

現症：(1)全身所見…体格やや痩せ気味、栄養状態

良好、少し神経質のように思われた。

(2)口腔内所見… $\frac{8}{8}$ 欠損のほか、 $\overline{6}$ 5欠損、口腔清掃状態は、不良であり、多量の歯石沈着が認められ、上下顎左側臼歯部に歯周膿瘍が認められると同時に、ポケットからの排膿も中等度に認められた。なお、初診時の O'Leary の P. C. R は100%であった(図1)。



図1：初診時の口腔内 P. C. R 100%

(歯周組織検査)

歯肉炎症所見は、全顎 G. 1 (歯肉炎指数) は 1～2 であった。動揺度は、 $\frac{1}{11}$ が M₂ で、 $\frac{51}{21246}$ が M₁ でありポケットデプスは 6 mm～10 mm 以上の所が多く認められた(表1)。

(3)X線所見…全顎に3度～4度の著しい歯槽骨吸収が認められ、特に $\frac{4}{6}$ 部に深い垂直性あるいは混合型の骨吸収像が認められた(図2)。



図2：初診時X線写真

臨床検査結果…血液一般検査、生化学検査による結果は、基準値内であり、異常所見は認められなかった(表2)。

(細菌学的検索法)

患者の左側臼歯部の歯周膿瘍及び歯周ポケット内より得られた滲出液を検査材料とした。

表1：初診時の歯周チャート

Maxillary		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI																	
GBI			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mobility			0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	1	0	0	0	
Attached gingiva			8	6	6	8	10	9	7	2	10	7	3	3	3	4	
GI			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pocket depth	P		2;2;2	2;1;1	2;2;2	2;2;3	2;2;3	6;6;8	8;6;8	2;6;10	6;6;7	4;2;2	6;3;5	2;2;2	4;2;8	2;2;2	
	La		2;3;2	2;2;3	8;2;2	2;2;2	2;1;1	2;2;6	7;4;2	10;8;10	6;4;4	2;2;2	6;2;6	2;2;4	6;2;7	4;2;4	
Mandibular		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	6	7	8	
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI			1					1	1	1							
GBI			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mobility			0		0	0	0	1	2	2	1	0	1		1	0	
Attached gingiva			6		7	10	10	9	6	5	11	9			6	6	
GI			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Pocket depth	La		2;2;2		1;1;2	2;2;2	1;1;2	2;2;2	2;2;7	7;2;2	6;1;2	4;1;2	3;2;6		10;2;7	2;2;2	
	Li		3;2;2		2;1;2	2;2;2	2;2;2	2;2;2	4;4;8	6;6;4	2;1;2	1;1;2	3;3;2		7;6;2	2;3;4	

細菌学的検索には、Mandell⁹⁾が若年性歯周炎の患者の病巣局所の細菌学的検討で示している主要細菌種を指標として行った。滲出液は滅菌生理食塩液で10倍希釈系列を調整した。使用培地として全培養菌数および黒色集落形成菌種用には Menadione 加血液平板 (Heart Infusion 2.5%, ウマ脱線維血液10%, ヘミン 5 μg/ml, メナジオン 0.5 μg/ml, 粉末寒天1.5%), *Actinomyces* sp. は 0.2% Yeast extract 加 BHI 平板の非選択培地, *Streptococcus* sp. は Mitis-Salivarius 平板, *Fusobacterium* sp. は FM 培地, *Eikenella corrodens* は Walker et al.⁹⁾の培地, *Capnocytophaga* sp. は Mashimo et al.⁷⁾の TBBP 培地, *A. actinomycetemcomitans* は Slots⁴⁾の TSBV 培地の各選の各選択培地を使用した。滲出液の各希釈液の一定量をそれぞれの培地に表面塗抹して嫌気培養 (85% N₂ + 10% H₂ + 5% CO₂) した。なお, *Capnocytophaga* sp. および *A. actinomycetemcomitans* の各選択平板は anaerobic jars (air + 20% CO₂) を用いても培養した。

各菌種は、培養平板上における集落性状、グラム染色性、形態・配列を基準に各分離菌株を得て主要細菌種について、生物学的性状および炭水化物分解能を調べた^{4,5)}。

また、とくに黒色集落形成菌株 (*Prevotella intermedia*), *Capnocytophaga* sp. および *A. actinomycetemcomitans* の各 4 菌株を供試して API ZYM System^{10,11)}を用いて酵素的性状をも調べた。

分離菌株のペリオクリン[®]感受性テストは分離菌中、主要病原菌種とみとめられる *P. intermedia*, *Capnocytophaga* sp. および *A. actinomycetemcomitans* の 3 菌種 (各 2 株) についてペリオクリン[®]感受性を調べた。すなわち、各菌株 (10⁶⁻⁷/ml, 生菌数) を GAM 平板に混釈し、その表面にペリオクリン[®] (3 mg) を含む直径 5 mm の円形濾紙をおき、培養後阻止円の直径から感受性を判定した。

(細菌検査成績)

非選択および選択培養地での嫌気培養で検出された主要菌種の成績は表に一括した (表 3)。

培養によって検出された細菌の分布率は、指標とした検出菌種に属さないと考えられる細菌群の 15.3% を除いて、*Streptococcus* sp. および *Actinomyces* sp. はそれぞれ 9.2%, 7.8% の検出率であった。これに対してグラム陰性桿菌群は培養全菌数の 67.3% を占め、高い検出率であった。これら細菌群中とくに *P. intermedia* (20.3%), *A.*

表 2：血液一般・生化学検査

受付年月日	91/05/28	
検査名	基準値	結果
TP	6.3~8.8 g/dl	7.3
ALB	3.5~5.3 g/dl	4.5
A/G	1.0~2.0	1.6
T-BiL	0.3~1.3 mg/dl	0.4
TTT	0.0~6.6 u	1.0
ZTT	3.0~13.0 u	7.7
GOT	0~35 u/l	22
GPT	0~38 u/l	20
LDH	270~470 u/l	309
ALP	38~107 u/l	105
LAP	41~75 u/l	51
Ch-E	1210~2580 u/l	1616
γ-GTP	M 0~44 F 0~29 u/l	11
CPK	M 60~220 F 44~140 u/l	144
T-CHO	130~250 mg/dl	205
Glucose	70~110 mg/dl	105
Creatinine	M 0.7~1.2 F 0.6~0.9 mg/dl	0.7
BUN	9~23 mg/dl	15
Ca	9~11 mg/dl	9.6
P	2.5~4.5 mg/dl	2.4
Fe	M 55~181 F 30~135 ug/dl	89
白血球数	M 40~93 F 39~85 10 ³ /ul	82
赤血球数	M 440~570 F 380~500 10 ⁶ /ul	479
ヘモグロビン濃度	M 14.2~18.0 F 11.5~15.3 g/dl	15.1
ヘマトクリット値	M 42~52 F 36~46 %	45.5
平均赤血球容積	M 87~101 F 85~99 fl	94.8
平均赤血球色素量	M 29~34 F 28~33 pg	31.5
平均赤血球色素濃度	M 32~35 F 31~34 %	33.2
IGE-RIA		104
CRP	<0.5	0.08
R Δ	(-)	(-)
ASLO	<150	60
IgG	960~1580 mg/dl	1510
IgM	70~360 mg/dl	84
IgA	120~450 mg/dl	307
IgE	300以下 U/ml	104
IgD	12以下 mg/dl	1.1

actinomycetemcomitans (19.8%) および *Capnocytophaga* sp. (18.6%) の検出率が高かった。
E. corrodens および *Fusobacterium* sp. はそれぞれ

表 3：膿汁から分離された主要細菌種

菌種	検出率(%)
<i>Streptococcus</i> sp.	9.2
<i>Actinomyces</i> sp.	7.8
<i>Prevotella intermedia</i>	20.3
<i>Fusobacterium</i> sp.	3.4
<i>Eikenella corrodens</i>	5.2
<i>Capnocytophaga</i> sp.	18.6
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	19.8
Other microorganisms	15.3

れ5.2%, 3.4%の検出率であった。なお、黒色集落形成菌はすべて *P. intermedia* に属するもので *Porphyromonas gingivalis* が検出されなかった。

主要分離3菌種のペリオクリン®感受性成績は表5に示した。供試いずれの分離菌株に対しても直径32~52 mmの広い発育阻止帯が発現し、これら菌種はペリオクリン®に対して極めて感受性であるとみられた(表4)(図3)。

診 断

高度広汎型若年性歯周炎

処置及び経過

1992年5月22日より6月21日まで、Scrubbing法にてPlaque Controlを行う事により、PCR数値は15.4%まで減少を達成した。再度歯周検査後スケーリングとルートプレーニングを施行、約一ヶ月後にスケーリングとルートプレーニングによる、治療効果を判定したが、著明な改善効果は得られなかった(表5)。

その後、細菌検索と主要分離菌種のペリオクリン®感受性試験結果にもとづいてペリオクリン®を適応した。上下顎全歯において一歯あたり約50 mgをシリンジの先端をポケット右部に沿って移動させながら注入塗布した。ペリオクリン®の注入は1週間に一回、計8週の注入を行った。その間の経口による薬物の服用は禁止した。

臨床判定：ペリオクリン®の注入後、約4週間目

表 4：分離菌種のペリオクリン感受性

Tested microorganisms (isolates)	Inhibition zone (diameters, mm)
<i>Prevotella intermedia</i>	46~50
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	40~46
<i>Capnocytophaga</i> sp.	32~48

に歯周検査を行った。その結果, G. I., G. B. I. 値の顕著な改善減少と同時に P. D. 値の減少を認め, X線所見においては炎症による骨吸収を疑う所見

は認められなかった(表6)(図4, 5)。以上の結果から若年性歯周炎に対する, ペリオクリン®の有用性が認められたものと思われる。

表5: 初期治療終了後の歯周チャート

Maxillary		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI																	
GBI			2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	1	
Mobility			0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
Attached gingiva			8	6	6	12	10	9	7	2	10	7	3	3	3	4	
GI			1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
Pocket depth	P		4:3:3	2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:4:4	5:5:5	4:3:4	4:2:2	2:2:2	6:3:4	2:2:2	5:2:8	2:2:2	
	La		3:3:2	2:2:2	1:2:1	1:1:2	1:1:1	5:1:2	6:2:2	10:8:7	4:2:2	2:2:1	2:2:6	2:2:5	2:1:6	2:2:2	
Mandibular		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI																	
GBI			1		0	0	0	0	1	2	0	0	1		1	1	
Mobility			0		0	0	0	0	1	1	0	0	0		0	0	
Attached gingiva			6		7	10	10	9	6	5	11	9	9		6	6	
GI			1	2	1												
Pocket depth	La		2:1:2		6:6:2	1:1:1	2:2:2	2:4:4	5:4:4	2:2:2	2:1:2	2:2:2	4:3:4		5:2:8	2:2:2	
	Li		3:3:2		2:2:2	2:2:2	2:2:2	4:2:2	4:4:2	9:2:2	2:2:2	2:2:1	2:2:5		6:6:5	2:2:2	

表6: L.D.D.S投与終了後の歯周チャート

Maxillary		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
GBI			0	1	1	0	0	1	2	2	1	0	2	0	0	0	
Mobility			0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	1	0	0	0	
Attached gingiva																	
GI			1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Pocket depth	P		2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:4:4	4:5:5	4:3:4	4:3:4	2:2:2	6:4:6	2:2:2	4:2:6	2:2:2	
	La		2:5:2	1:1:5	8:5:2	1:2:2	15:5:1	2:5:4	5:2:2	8:6:5	2:2:4	2:1:2	2:5:6	2:1:4	4:1:5	2:2:2	
Mandibular		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Gingival fluid																	
Faulty restoration, habits																	
Root planing test																	
CI			0		0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	
GBI			0		0	0	0	0	0	0	0	0	2		2	1	
Mobility			0		0	0	0	0	2	2	1	0	0		0	0	
Attached gingiva			6		7	10	10	9	6	5	11	9	9		6	6	
GI			1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Pocket depth	La		2:2:2		2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2	3:2:2	4:3:1	2:1:1	2:1:2	2:5:3		3:2:2	2:2:2	
	Li		2:2:2		2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:4	4:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2	2:2:2		4:4:2	2:2:2	

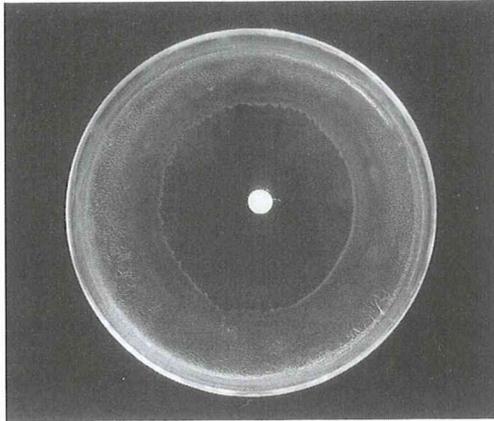
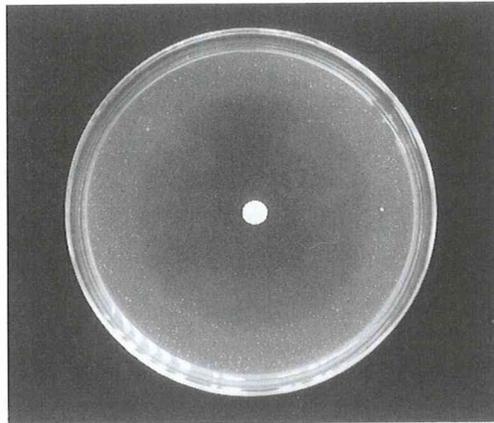
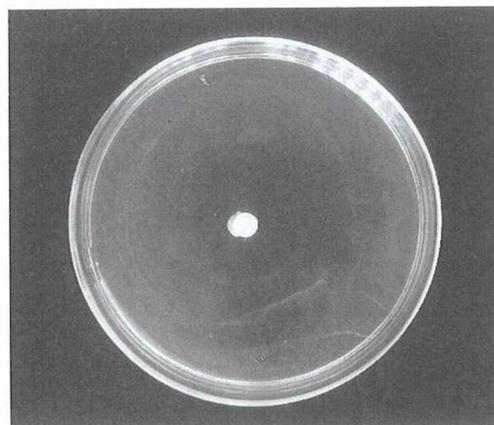
a : *A. actinomycetemcomitans*b : *P. intermedia*c : *Capnocytophaga* sp.

図3：主要分離菌に対するペリオクリン®の発育阻止帯



図4：L. D. D. S 投与終了後のX線写真



図5：L. D. D. S 終了後の口腔内

考 察

若年性歯周炎は Manson と Lehner¹³⁾によって命名 (Juvenile Periodontitis, JP) され、一般に 13~20歳の年齢層に発症するとされる。本症には限局型 (Localized Juvenile Periodontitis, LJP) と広汎型 (Generalized Juvenile Periodontitis, GJP) の2つの病型が示されている。また、この若年性歯周炎は成人性歯周炎における骨吸収の3~4倍程度の進行性を特徴とする。本症例における家族歴においては広汎型(GJP)の遺伝的要素は不明であるが、患者本人の問診による12~13歳時の早期症状の自覚および初診時のX線所見では広範囲にわたる歯槽骨の吸収が認められ、また、病巣からの細菌検出成績は Mandell⁵⁾の報告と近似し、*A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* sp. および *P. intermedia* などグラム陰性菌群の検出率が極めて高い事実と考え合わせ本症例はGJPと考えた。GJP及びLJPは特に顕著な特徴としてPlaqueの蓄積が少なく歯根表面の汚染、歯石の沈着もほとんどないことが挙げられ、その発症因子には免疫応答性も深く関与している

ものと考えられる。本症例においては、初診時、PCR 値が100%であり、歯根表面の汚染がかなりみられたがその後 Plaque Control の結果、最終的に PCR 値は15.4%まで減少した。これによりポケット内への感染原因であるブラク細菌の減少が計られたが、臨床的に十分な改善を認めるデータは得られなかった。その為、歯周膿瘍からの浸出物より得た細菌検出成績からの臨床確定診断と同時に、GJP の主要原因菌である *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* に対する、ペリオクリン®の感受性試験を行った結果、良好な感受性が得られたので臨床応用を行った。その事はGJPにおける歯周ポケット内原因菌の減少と質的变化をもたらしたものと考えられる。通常 LDDS の施行は歯周外科治療後に行うのが普通であるが、今回の症例においては、患者の歯周外科治療に対する同意が得られなかった為、手術の実施は行わなかったが、ペリオクリン®を用いた LDDS の結果、良好な臨床効果を得る事ができた。

一方、ペリオクリン®によるポケット内細菌数の減少効果については、1988年に上田らが成人性歯周炎患者より分離した *B. gingivalis*, *B. intermedius*, *B. melaninogenicus*, *Capnocytophaga* sp., *H. actinomycetemcomitans* などに対する感受性を調べ、これらすべての菌種に発育抑制を示すこと、また本剤を臨床的に投与し、1週間目と4週間目における歯肉溝滲出液量、歯肉炎指数、ポケットの深さなどについて調べ、ペリオクリン®がこれらの臨床症状の改善をもたらすことを報告している¹⁴⁾。

本症の化学治療においてはテトラサイクリンの全身投与の有効性も指摘されている¹⁵⁾。すなわち、ミノサイクリンは細菌抑制のみならず、線維芽細胞の PG-E₂及び6-ケト PG-F₁の合成を阻害して、細菌抑制のみならず、炎症を抑制することも示唆されている。また、上田らは4 mm以上のポケットを有する患者にスケーリングのみを行った場合とスケーリングとペリオクリン®を併用使用した場合、スケーリングとペリオクリン®を併用した場合の方が臨床的效果が高いことを述べている¹⁶⁾。本症の化学療法において、抗生物質の経口投与に比較し、LDDS(除放性薬物局所配送療法)は副作用やポケット内薬物有効濃度の到達維持の点

から極めて有効である。今回、重度広汎型の若年性歯周炎の患者の初期治療において、ペリオクリン®およびスケーリング、Plaque Controlの併用療法によって良好な結果を得たことから全身的薬物療法に比較してペリオクリン®のLDDSが安全でしかも臨床的に有用性のある方法と考えられる。

結 語

今回、われわれは高度広汎型若年性歯周炎の初期治療において、患者の歯周ポケット内および歯周膿瘍から得られた滲出物(液)を材料として細菌学検索培養を行い、確定診断をGJPとした。そして、主要分離菌のペリオクリン®に対する感受性試験の結果にもとづいて、良好な臨床効果を得たので、その概要を報告した。

文 献

- 1) 直良有香, 磯島 修, 栗木桂二, 穴田 高 小林芳友, 栗原英見, 木下正彦, 野村慶雄, 村山洋二, 中島光一, 桂木康弘(1987) 歯周病の抗生物質治療3. ミノサイクリン局所投与方法の検討. 日歯周誌, 29: 480-492.
- 2) Lindhe, T., Liljenberg, B. and Adielsson, B. (1983) Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 10: 590-601.
- 3) 岩山幸雄, 太田紀雄, 栢 豪洋(1986) 新歯周病学第2版, 書林, 293-294. 東京.
- 4) Stots, J. (1986) Bacterial specificity in adult periodontitis-A summary of recent work. J. Clin. Periodontol. 13: 912-917.
- 5) Mandell, R. L. (1984) A longitudinal microbiological investigation 86 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens* in Juvenile Periodontitis. Infect. Immun. 45: 778-780.
- 6) Walker, C. B., Tanner, A. C. R., Smith, C. and Socransky, S. S. (1978) Selective medium for *Eikenella corrodens*. J. Dent. Res. 57: 961.
- 7) Mashimo, P. A., Yamamoto, Y., Nakamura, M., and Slots, J. (1983) Selective recovery of oral *Capnocytophaga* spp with sheep blood agar containing bacitracin and polymyxin B. J. Clin. Microbiol. 17: 187-191.
- 8) Holdeman, L. V., Cato, E. P., and Moore, W. E. C. (ed) (1977), Anaerobe laboratory manual, 4th ed.. Polytechnic Institute and State University, Blackburg, Virginia.

- 9) Shak, H. N., and Collins, M. D. (1990), Prevotella, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species for merely classified in the genus Bacteroides. Int. J. Syst. Bacteriol. **40**: 205—208.
- 10) Slots, J. (1982) Selective medium for isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J. Clin. Microbiol. **15**: 606—609.
- 11) Langhron, B. E., Syed, S. A. and Loeshe, W. J. (1982) API-ZYM System for identification of *Bacteroides* spp., *Capnocytophaga* spp., and spirochetes of oral origin. J. Clin. Microbiol. **15**: 97—102.
- 12) Slots, J. (1981) Enzymatic characterization of some oral and nonoral gramnegative bacteria with the API ZYM System. J. Clin. Microbiol. **14**: 288—294.
- 13) Manson, T. D. and Lehner, T. (1974) Clinical feature of juvenile periodontitis (Periodontosis). J. Periodontol. **45**: 636—640.
- 14) 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 (1988) 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, 223—235.
- 15) Lindhe, J. and Liljenberg, B. (1984) Treatment of localized juvenile Periodontitis, Results after 5 years. J. Clin. Periodontol. **11**: 399—410.
- 16) 上田雅俊, 寺西義浩, 中垣直毅, 鷺尾拓志, 山岡昭, 楠 憲治, 小西浩二, 井上純一, 村上勝也, 尾上孝利, 福島久典, 佐川寛典 (1992) 歯周疾患患者に対する抗生物質の局所応用—ペリオクリン®と歯石除去効果について, 日歯周誌, 695—698.