

[臨床] 松本歯学 22 : 320~327, 1996

key words : グアヤコール — 歯周ポケット — 臨床パラメーター

## 20%グアヤコール配合ヨウ素ヨウ化カリウムパスタの 歯周ポケット内投与に対する臨床効果

上條博之, 音琴淳一, 山崎誠司, 野村 寿  
渡邊英俊, 太田紀雄

松本歯科大学 歯科保存学第1講座 (主任 太田紀雄 教授)

Clinical Effect of Intra Periodontal Pocket Insertion Using with IG  
(Iodglycol Paste Containing 20% Guaiacol)

HIROYUKI KAMIJYO, JUN-ICHI OTOGOTO, SEIZI YAMAZAKI  
TOSHI NOMURA, HIDETOSHI WATANABE and NORIO OTA

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

### Summary

In this study, we evaluated the effectiveness intra periodontal pocket insertion with IG paste containing 20% guaiacol using gingival index (GI), probing depth (PD), plaque control record (PCR), bleeding index (BI) and quantity of gingival crevicular fluid (GCF).

The subjects were 59 outpatients of the Department of Periodontics, Matsumoto Dental College who had no systemic disease and had not been administered antibiotics during the past month. Teeth that occupied nearly symmetric positions of the same mouth, had been affected by gingivitis or periodontitis, had a probing depth of 3-6 mm, and had been bleeding in at least 1 of 4 tooth planes were studied.

IG paste was applied to the periodontal pockets of the teeth of the IG group once a week for 4 weeks, and clinical parameters were compared with those in the untreated control group.

- 1) Improvement in the probing depth was significantly greater ( $p < 0.01$ ) in the IG group than in the control group after the 4 weeks treatment.
- 2) The improvements in the quantity of gingival crevicular fluid was significantly greater ( $p < 0.01$ ) in the IG group than in the control group after the 4 weeks treatment.
- 3) The improvements in the bleeding index was significantly greater in the IG group than in the control group throughout the treatment period ( $p < 0.05-0.01$ ).
- 4) No side effects were observed during the study.

These results indicate that local application of IG paste is effective for the prevention and treatment of periodontal disease.

## 緒 言

歯周疾患は、歯周ポケット内のプラーク中の細菌により発病する事は衆知の事実である<sup>1-4)</sup>。このプラーク中の細菌をコントロールする事が歯周治療の最も重要な基本的条件である。

近年、このプラークコントロールの方法の一つとして、歯周ポケット内へ抗生物質、抗菌剤を直接(局所)投与する方法(IPAT)が開発され臨床に導入されるようになってきた<sup>5,6)</sup>。この方法は、抗生物質を全身投与するより副作用、耐性菌の出現等の面で優れているが、そのコンセプトを理解し、適応症を選択して使用しなければ良好な結果は得られない。

我々は、ポケット貼布薬として有効な抗菌作用が報告されている<sup>7)</sup>抗菌剤が配合された Guaiacol 配合 Iodglycol paste(以下、IG パスタ)について、ヒトの歯肉炎、歯周炎に対するポケット貼布薬の有効性を、臨床パラメーターを用いて検討した。

## 材料および方法

### 1. 被験者及び被験歯面

被験者は松本歯科大学歯周病科を受診した患者のうち、実験に際して口頭での十分な問診(ヨウ素に対するアレルギー等)、説明と同意を得られた患者に対しておこなった。

その他、詳細な条件は下記に示す。

- 1) 重篤な全身疾患を有しない。
- 2) 過去1ヵ月間抗生剤を服用していない。
- 3) 単純性歯肉炎、成人性歯周炎で、歯肉炎または歯周炎罹患歯で同一口腔内に以下の条件を満たす歯を選択した。
  - ① 3～6 mm 程度のポケットを有し、いずれかの面(頬、舌、近遠心面)に少なくとも1面以上プロービングにより出血を認めるもの。
  - ② 左右の実験歯、対照歯はほぼ同程度のポケットの深さ有するもの。
  - ③ 鈎歯、全部被覆冠歯はなるべく避ける。
  - ④ 左右対称に2歯以上①～③の条件を満たすものがあれば、同一口腔内において1歯に限らず、それぞれを調査対象とした。

### 2. 実験材料(使用薬剤)

ポケット貼布薬として IG パスタを用い、ルートキャナルシリンジ(ネオ製薬工業社製、東京)を使用してポケット内に貼薬した。成分は以下に示す。

使用薬剤の組成

1) ヨウ素	5%
2) ヨウ化カリウム	10%
3) グアヤコール	20%
4) 基剤	65%

### 3. 実験方法

実験は前述の1を満たす者に対し、同一口腔内にて、実験歯には開始時より IG を4回貼薬し、対照歯にはなにも貼薬しないこととして臨床の評価を診査した。

実験日程(図1)ならびに詳細は下記に示した。

#### 実験日程

- |       |   |
|-------|---|
| 開始時   | 1) 口腔内写真撮影  |
|       | 2) Gingival index の測定   |
|       | 3) Probing depth の測定  |
|       | 4) Plaque control record の測定  |
|       | 5) Bleeding index の測定   |
|       | 6) Gingival crevicular fluid (GCF) の測定  |
|       | 7) 上記の診査後、実験歯、対照歯、ならびに両隣接歯の隣接面以外の Scaling, Root planing, 0.1%アクリノールによる Irrigation, Plaque control 指導を行なう。(実験歯、対照歯、両隣接歯の隣接面の歯間ブラシの使用は不可) |
|       | 8) その後、実験歯を乾燥防湿後、ポケット内に IG パスタを貼薬し10分間静置する。貼薬は当該歯4面に充満するようにした。  |
| 1-3週目 | 2), 4), 5), 6)  |
| 4週目   | 1) ~ 6)   |
|       | (貼薬中止)  |

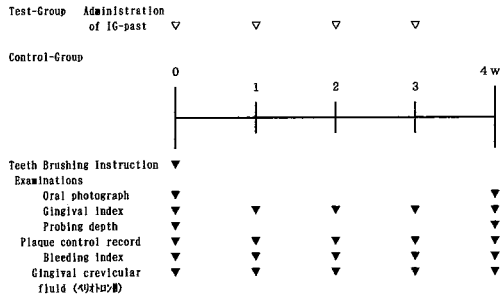


図1：Time Schedule

4. 臨床評価法（臨床パラメーター）

- 1) 口腔内写真撮影  
開始時と最終時に撮影をおこなう。
- 2) Gingival index (GI)  
Loe & Silness<sup>8)</sup>の方法に準じた。
- 3) Probing depth (PD)  
Nordent 社W型プローブにより、6点法にて測定した。
- 4) Plaque control record (PCR)  
O'Leary の Plaque control record<sup>9)</sup>を毎回測定した。（口腔全体を診査する）
- 5) Bleeding index (BI)  
プローブ(Nordent 社W型)を用い、20～30gの圧でポケット底部を擦過し、30秒後の出血の有無を+、-で表す。頬、舌、近、遠心面について診査した（1歯の最高点を1とする）。
- 6) Gingival crevicular fluid (GCF)  
簡易防湿後、歯肉縁上プラークを除去し歯周ポケット内をスリーウェイシンジにて水洗、乾燥後、ペリオペーパー<sup>®</sup>（Harco Electronics, Winnipeg, Canada）を歯肉縁下約2mmの所に30秒間挿入、静置し、次にただちに新しいペリオペーパー<sup>®</sup>を挿入し、30秒間静置したものをペリオトロン6000<sup>®</sup>（Harco Electronics, Winnipeg, Canada）にて計測した（ペリオトロン値にて表示する）。

5. 統計処理

IG群とControl群の3、4週時の各臨床パラメーターの診査値の差を改善度とした。検定法は、t検定およびMann-WhitneyのU検定を用いた。

結 果

各臨床パラメーターの成績を表1に示す。

1. GI値の経時変化を図2に示した。IG群はControl群と比較してわずかながら低い値を示しているが、表2に示すように有意差は認められなかった。
2. probing depthの値の経時変化を図3に示した。probing depth値の改善度は、表2に示すように、4週間後にIG群がControl群と比較して有意に高いことが認められた（ $P < 0.01$ ）。
3. PCRの経時変化を図4に示した。PCRの改善度は、表2に示すように2、3、4週後に開始時と比較して経過的に明らかに有意に高いことが認められた（ $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ）。
4. BIの経時変化を図5に示した。BIの改善度は、表2に示すように早期に出現し、IG群はControl群と比較して、1、2、3、4週まで漸次、有意に高く維持された。
5. GCF量（ペリオトロン値）の経時的変化を図6に示した。ペリオトロン値の改善度は、表2に示すように4週後にIG群がControl群と比較して有意に高いことが認められた（ $P < 0.01$ ）。

考 察

歯周疾患は、歯周ポケット内に棲息する嫌気性細菌群による局所感染症であることが明らかにされてきた<sup>1-4)</sup>。近年、この感染源である細菌群を含む歯肉縁下プラークのコントロールが、歯周治療において重要視されるようになってきた。

従来、歯肉縁下プラークのコントロールは、Brushing, Scaling, およびRoot planingなどを中心とした機械的方法が主としておこなわれているが、動機づけの困難性<sup>10,11)</sup>、器具の到達性<sup>12-14)</sup>等の問題、さらにポケットや歯根の形態といった様々な点から、その限界がある事も十分認識されている。

ポケットの深さについて、Waerhaug<sup>15)</sup>は5mm以上のポケットでは歯肉縁下プラークの除去が困難であると述べており、またStambaughら<sup>12)</sup>は、Scaling, Root planingは3～4mmの

表 1 : Clinical evaluations

	Group	0 w	1 w	2 w	3 w	4 w
Gingival index	IG	1.08± 0.83*	0.98± 0.80	0.57± 0.49	0.47± 0.44	0.73± 0.69
	Control	1.08± 0.75	0.98± 0.77	0.74± 0.64	0.65± 0.56	0.83± 0.77
Probing depth	IG	3.73± 0.99	—	—	—	3.07± 1.04*
	Control	3.47± 1.18	—	—	—	3.26± 1.14
Bleeding index	IG	0.66± 0.28	0.45± 0.31	0.33± 0.28	0.25± 0.28**	0.19± 0.23***
	Control	0.52± 0.33	0.44± 0.32	0.42± 0.32	0.42± 0.31	0.38± 0.3
Gingival crevicular fluid(ペオホソ値)	IG	37.10±22.69	38.04±27.89	28.47±24.23	30.78±24.05	23.31±13.87
	Control	27.48±19.36	35.23±29.30	34.71±29.70	31.55±26.74	29.03±18.36
Plaque control (%)		44.74±26.85	44.39±23.25	35.59±18.30	33.23±15.87	35.56±19.08

\* Mean±S. D.

\*\* : p<0.01

\*\*\* : p<0.05

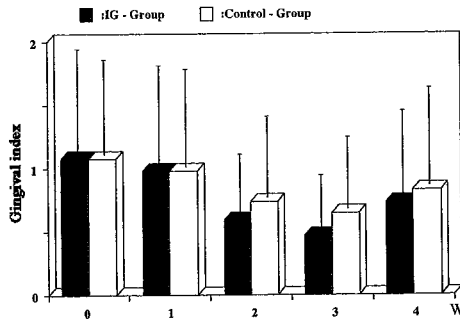


図 2 : Changes in gingival index

表 2 : 改善度の検定

検定方法	Gingival index (U) <sup>a</sup>	Probing depth (t) <sup>b</sup>	Plaque control record (t)	Bleeding index (U)	Gingival crevicular fluid (t)
0 w-1 w	NS	—	NS	***	NS
0 w-2 w	NS	—	***	**	NS
0 w-3 w	NS	—	**	**	NS
0 w-4 w	NS	**	***	**	**

\*\* : p<0.01    \*\*\* : p<0.05    NS : Not significant

a : Mann-Whitney's U test    b : T test

深さの範囲のポケットであれば、効果的であると報告している。従って機械的方法に併用して薬物による化学的プラーク抑制法が試みられるようになった<sup>16-19)</sup>。

ポケット内に対する局所的な化学療法はポケット内洗浄<sup>20-22)</sup>あるいは歯周ポケット内に抗生物質を直接投与する IPAT 法 (Intra Pocket Antibiotic Therapy) などがあり、最近では IPAT 法の研究とその臨床的効果が多数報告されてい

る<sup>5,23-26)</sup>。

IPAT とは、歯周ポケット内の細菌叢を質的に改善することである。すなわち、グラム陰性嫌気性菌を減少させることにより病的な歯周組織環境の質的改善を図るものである<sup>5)</sup>。この IPAT が歯周治療に導入されてきた背景には、比較的古くから消炎や歯周病原菌の除去に抗生剤などが全身投与されてきたが、これらの薬剤を長期間全身投与することは他の臓器障害や菌交代現象<sup>27)</sup>、耐性

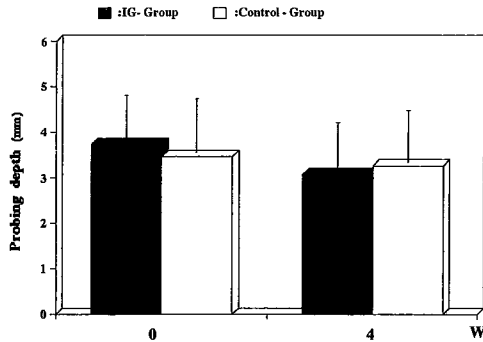


図3：Changes in probing depth

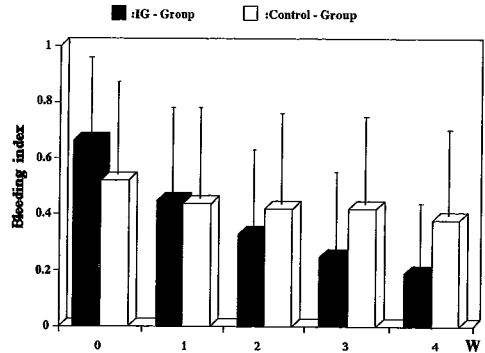


図5：Changes in bleeding index

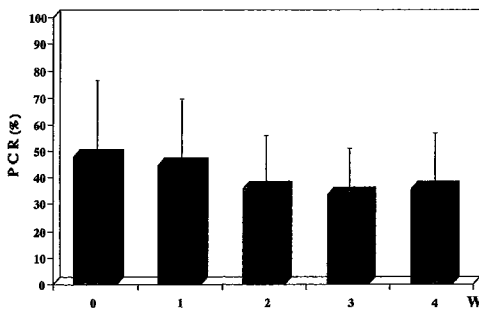


図4：Changes in plaque control record

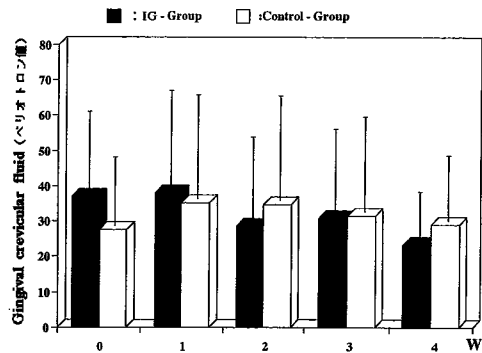


図6：Changes in gingival crevicular fluid

菌<sup>5)</sup>の出現といった問題を生じること、それに加えて、歯周疾患の治療は局所の原因除去が重要であることが明らかにされてきたことがある。IPATは歯周ポケット内の細菌叢の改善を局所的に薬剤の濃度を一定期間維持することにより、全身投与により生じる障害を改善した。しかしながらそのコンセプトを誤ると全身投与に比べて局所投与で有害作用が少ないといっても、耐性菌、菌交替現象、過敏症の発現が十分考えられる為、使用するにあたっては適応を考慮すべきである。従って、歯肉縁下プラークのコントロールの一手段としてのIPAT法に使用される薬剤のよりいっそうの発展が望まれる。

本実験は、IPAT法におけるIGパスタの臨床的有効性を臨床パラメータを用いて検討した。このIGパスタは、ヨウ素・ヨウ化カリウムパスタにグアヤコールを配合したものであり、グアヤコールは、歯髄、歯根膜に対する鎮痛、鎮静作用があるといわれ<sup>28,29)</sup>その有用性も報告されてお

り<sup>30,31)</sup>、その作用が歯肉の炎症にも有効であるものと考えられる。

実験は、投与開始1週後のPCRの改善度において、IG群とControl群の間に有意差が認められなかったにもかかわらず、IG群のBI値において1週後の早期から効果が認められた(表2, 図5)。この事からプラークの影響を受けることなく、IG単独の効果が現われたと考えられる。ただし本実験では、細菌叢の変化の検討を行なってはいないので、IGのポケット内細菌叢に与える効果を確認できない。しかし、すでに本剤の有効性について山村は、動物での実験的歯肉炎、およびヒトの歯周炎に対してIGをポケット内に貼薬し、その効果を臨床症状と細菌叢を指標として検討している。その結果では、ポケット内細菌に対する抗菌作用による消炎効果の明らかな有用性を報告している<sup>32)</sup>。このことから、本実験におけるBI値の1週目での改善は、その殺菌的效果が影響したものと考えられる。

次に、PDの改善度は、4週後に有意差を認めた(表2, 図3)が、これはIGの薬効である殺菌作用によって歯周組織の消炎効果後(BI値, GCF量の改善)に現われたものと考えられる。

また、GI値はコントロール群に対して、開始時から4週後までの有意差は認められなかったが、開始時から3週目まで減少傾向を示した(表1, 図2)。これは本実験が初診時に対象とする患歯に対してスクレーピング等をおこなわないことと、モチベーションの低下から3週目に比較してプラークコントロールの悪化したこと、さらにGingival index<sup>8)</sup>とBleeding indexとでは、プロービングする部位が辺縁歯肉と歯肉溝底部であること、また評価法の相違もあることが影響したのではないかと考える。この点については、今後、症例数や評価法を検討する予定である。

しかし、ポケット内の歯肉炎症の微妙な変化が比較的客観的にとらえているといわれる<sup>33)</sup>Bleeding indexと歯周治療に対して肉眼的所見よりも早期に反応するといわれる<sup>34)</sup>GCF量の測定(ペリオトロン値)において、有意にIG群の改善度がControl群より高い結果は、山村らの報告<sup>7)</sup>(BI値のみ)と同様にその薬効の有用性を十分反映しているものと思われる。したがってGI値の4週目の変化についてはIGの有効性に影響を与えるものではないと考える。

一般にIPATに用いられる薬剤は、テトラサイクリン系抗生物質が主で、多くの報告がその臨床の有効性を示している<sup>35-38)</sup>。しかし、このテトラサイクリン系抗生物質は、耐性菌や副作用も考えられるためできるだけ有害作用の少ない薬剤の開発が望まれる。この点でIGは安全性が高く、ポケット内細菌に対する抗菌作用による消炎効果を有するため、歯肉縁下プラークの化学的抑制を目的としたポケット貼薬剤として歯周治療への有効性を示唆している。

今後の展望として、宿主側の問題から歯周炎が感染症として考えられるようになった今では、本化学療法剤の歯周治療への応用は、有効な一手段としての可能性があると考えられる。

## 結 論

IGパスタを59名の歯周病患者のポケット内へ、1週1回、4週間貼薬し、その臨床効果を検討し

て以下の結果を得た。

1. IG群のProbing depthは、Control群に比較して4週後に有意に低いことが認められた( $P < 0.01$ )。
2. IG群のGCF量(ペリオトロン値)はControl群に比較して4週後に有意に低いことが認められた( $P < 0.01$ )。
3. IG群のBleeding indexはControl群に比較して、早期にかつ経過的に4週後まで有意に低いことが認められる( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。
4. 全実験期間中、副作用は1例も認められなかった。

これらの結果からIGパスタは、歯周疾患の予防と歯周治療に有効である事が示唆された。

## 文 献

- 1) Löe, H., Theilade, E. and Jensen, S. B. (1965) Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* **36**: 177-187.
- 2) Socransky, S. S. (1970) Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J. Dent. Res.* **49**: 203-222.
- 3) Theilade, E., Wright, W. H., Jesen, S. B. and Löe, H. (1966) Experimental gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J. Period. Res.* **1**: 1-13.
- 4) Heijl, L., Wennström, J., Lindhe, J. and Socransky, S. S. (1980) Periodontal disease in gnotobiotic rats. *J. Period. Res.* **15**: 405-419.
- 5) 日本歯周病学会 (1992) 抗生物質の歯周ポケット局所療法 (Intra Pocket Antibiotic Therapy: IPAT) のガイドライン. *日歯周誌.* **34**: 716.
- 6) 村山洋二, 岡田 宏, 杉中英壽, 野口俊英, 奥田克爾, 岩山幸雄, 佐々木次郎, 三辺正人 (1990) 歯周治療における薬物療法のコンセプトを探る. *Quintessence,* **9**: 40-125.
- 7) 山村早百合, 村上純一, 岩山幸雄, 梅本利彦, 並河 勇 (1987) 歯周ポケット貼布薬グアヤコール配合ヨードグリコールパスタの抗菌性について. *日歯周誌.* **29**: 152-1161.
- 8) Löe, H. (1967) The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J. Periodontol.* **38**: 610-616.
- 9) O'Leary, T. J., Drake, R. B. and Naylor, J. E. (1972) The plaque control record. *J. Periodont.* **43**: 38.
- 10) Massler, M., Rosenberg, H. M., Carter, W. and Schour, I. (1957) Gingivitis in young adult males. Lack of effective use of a permissive

- program of tooth brushing. *J. Periodontol.* **28**: 111-124.
- 11) Lindhe, J. and Koch, G. (1967) The effect of supervised oral hygiene on the gingivae of children. Lack of prolonged effect of supervision. *J. Period. Res.* **2**: 215-220.
  - 12) Stambaugh, R. V., Dragoo, M., Smith, D. M. and Carasali, L. (1981) The limits of subgingival scaling *Internat. Int. J. Perio. Res. Dent.* **1**: 31-41.
  - 13) Rabbani, G. M., Ash, M. M. and Caffesse, R. G. (1981) The Effectiveness of Subgingival Scaling and Root Planing in Calculus Removal. *J. Periodontol.* **52**: 119-123.
  - 14) Waerhaug, J. (1978) Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation. *J. Periodontol.* **52**: 30-34.
  - 15) Waerhaug, J. (1978) Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control II. As observed on extracted teeth. *J. Periodontol.* **49**: 119-134.
  - 16) Loesche, W. J. (1976) Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci. Rev.* **9**: 65-107.
  - 17) 小野瀬英雄 (1977) 化学物質によるプラークコントロール (Chemical plaque control). *歯界展望.* **50**: 51-57, 245-250
  - 18) Hull, P. S. (1980) Chemical inhibition of plaque; *J. Clin. Periodontol.* **7**: 431-442.
  - 19) Roberts, W. R. and Addy, M. (1981) Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine. *J. Clin. Periodontol.* **8**: 295-310.
  - 20) MacAlpine, R., Magnusson, I., Kiger, R., Crigger, M., Garrett, S. and Egelberg, J. (1985) Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. I. Bi-weekly irrigation. *J. Clin. Periodontol.* **12**: 568-577.
  - 21) Braatz, L., Garrett, S., Claffey, N. and Egelberg, J. (1985) Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *J. Clin. Periodontol.* **12**: 630-638.
  - 22) Lander, P. E., Newcomb, G. M., Seymour, G. J. and Powell, R. N. (1986) The antimicrobial and clinical effects of a single subgingival irrigation of chlorhexidine in advanced periodontal lesions. *J. Clin. Periodontol.* **13**: 74-80.
  - 23) Khoo, J. G. L., and Newman, H. N. (1983) Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazole. *J. Periodont. Res.* **18**: 607-619.
  - 24) Goodson, J. M., Offenbacher, S., Farr, D. H. and Hogan, P. E. (1985) Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J. Periodontol.* **56**: 265-272.
  - 25) 野口俊英, 福田光男, 北村 滋, 小林 誠, 梅田 誠, 石川 烈, 鈴木嘉樹 (1986) 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.
  - 26) 鈴木史彦, 三辺正人, 木村三右衛, 吉野隆司, 岡本 浩 (1995) MINO ベレットの歯肉組織内投与法を用いた再発性歯周炎の治療に関する臨床検討. *日歯周誌.* **37**: 522-531.
  - 27) Mandell, R. L., Tripodi, L. S., Savitt, E., Goodson, J. M. and Socransky, S. S. (1986) The effect of treatment on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis; *J. Periodontol.* **57**: 94-99.
  - 28) 森本 優, 浅井康宏, 寺門有二, 渡辺 正, 服部玄門, 関根永滋 (1964) クレオドンの臨床成績について. *歯科学報.* **60**: 1057-1062.
  - 29) 浅井康宏 (1964) グアヤコール及び亜鉛華グアヤコールが歯髓に及ぼす影響に関する臨床病理学的研究. *歯科学報.* **64**: 631-704.
  - 30) 安田博一, 二宮順二, 河内勝和, 岡本 莫 (1978) 根管治療剤ホルマリン・グアヤコールの抗菌性について. *日歯保誌.* **21**: 172-180.
  - 31) 坂本眞喜, 中島俊明, 内田武志, 河内勝和, 白川正治, 東 富恵, 二宮順二, 安田博一, 穴村紳一, 吉岡道治, 小川哲次, 白根 忠, 平島泰子, 岡本 莫 (1987) 根管治療剤ホルマリン・グアヤコールの臨床使用成績について. *日歯保誌.* **21**: 181-190.
  - 32) 山村早百合 (1987) グアヤコール配合ヨードグリコールペースタの歯周ポケット貼布薬としての効果. *日歯周誌.* **2**: 365-383.
  - 33) Egelberg, J. (1964) Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae; *Odontol. Revy.* **15**: 381-398.
  - 34) 贊 良治, 勝谷芳文, 堀口優美, 田中龍男, 梶川潔, 村上純一, 西川博之, 河内準治, 白木雅文, 岩田 真, 山田 享, 岩山幸雄 (1983) ヒトの実験的歯肉炎における各種臨床的指数の再評価. *日歯周誌.* **25**: 830-836.
  - 35) Slots, J. and Rams, T. E. (1990) Antibiotics in Periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J. Clin. Periodontol.* **17**: 479-493.
  - 36) Higashi, K., Seike, M., Mitani, Y., Morisaki, K., Hayashi, S., Kitamura, M., Fujimoto, N., Kimura, S., Ebisu, S. and Okada, H. (1989) Concentration of ofloxacin in human gingival

- crevicular fluid after oral administration of Tarivid®. *J. Periodont. Res.* **24**: 409—411.
- 37) Baker, P. J., Evans, R. T., Slots, J. and Genco, R. J. (1985) Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity. *J. Dent. Res.* **64**: 1233—1244.
- 38) 中島光一, 水道裕久, 江口 徹 (1987) 歯周病の抗生物質治療 1—抗生物質の選択. *日歯周誌*. **29**: 463—471.