

〔総説〕 松本歯学 12 : 273~280, 1986.

key words : 歯肉溝滲出液 — 採取法 — 歯肉溝滲出液の組成 — 歯肉溝滲出液の臨床的意義 — 歯周病

歯周病における歯肉溝滲出液について

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)

Clinical Significance of Gingival Fluid in Periodontal Diseases

NORIO OTA

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

Summary

Gingival fluid, sulcular fluid, gingival crevicular (crevice) fluid and gingival exudate are the substances which seep out of the gingival sulcus or periodontal pocket. Evidence has been accumulated that the amount and make-up of the fluid changes along the clinical situation. Therefore, the author made an overview of the latest studies relating to gingival fluid and its clinical significance in this paper. The clinical significance of gingival fluid can be summarized as follows.

1. Defense against periodontal tissues
 - 1) Washes bacillus and remaining food material out of the gingival sulcus (flows them out);
 - 2) Possesses antimicrobial properties (leukocytes, gamma globulin, lysozyme, etc.);
 - 3) Improves adhesion of the epithelial attachment to the tooth;
2. Destruction of periodontal tissues
 - 1) Supplies the medium (protein, calcium) which makes bacterial growth possible;
 - 2) Contributes to the formation of dental plaque and calculus;

Based on these facts, the measurement and analysis of gingival fluid appears to be useful in early and effective evaluation of the internal condition of tissues in periodontal disease.

It would be extremely effective in motivating patients.

緒 言

歯肉溝滲出液（又は歯周ポケット滲出液）

Gingival fluid, Sulcular fluid, Gingival crevicular (crevice) fluid, Gingival exudate は歯肉溝や歯周ポケットから漏出する組織である。滲出液の存在を1958年 Brill¹⁾が報告して以来、多くの研究が報告された。現在までのところ厳密には正常な歯肉溝からの滲出液は存在しないとされている²⁾。しかし動物実験でわずかではあるが、その存在が確認されている²⁻⁴⁾。又正常な歯肉溝には少量しか見られない等の報告もある²⁻⁴⁾。いずれにしても現在まだその本態については、生理的なのか、炎症性なのかは、不明である。はっきりしていることは、病的な歯肉溝からは、炎症性滲出液があるとほとんどの研究者が認めていることである。この滲出液の量や成分は、歯肉炎症の病変の進行状態により変動するという事実が確認された。中でもその液量を測定することが、歯周病の定量的、客観的かつ簡単な検査法の1つとして、臨床に導入される様になり、歯周病の早期発見や動機づけ把握等に有効なものとして応用、活用されるようになった。そこで、歯肉溝滲出液に関する

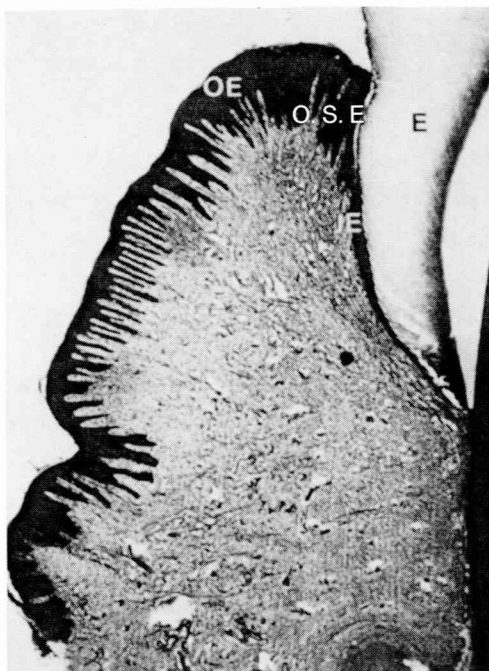


図1：歯肉溝上皮（Oral sulcular epithelium）の組織像（Cimasoni, G¹¹⁾1974より引用）

E : Enamel O, S, E : Oral Sulcular Epithelium
OE : Oral Epithelium
JE : Junctional Epithelium

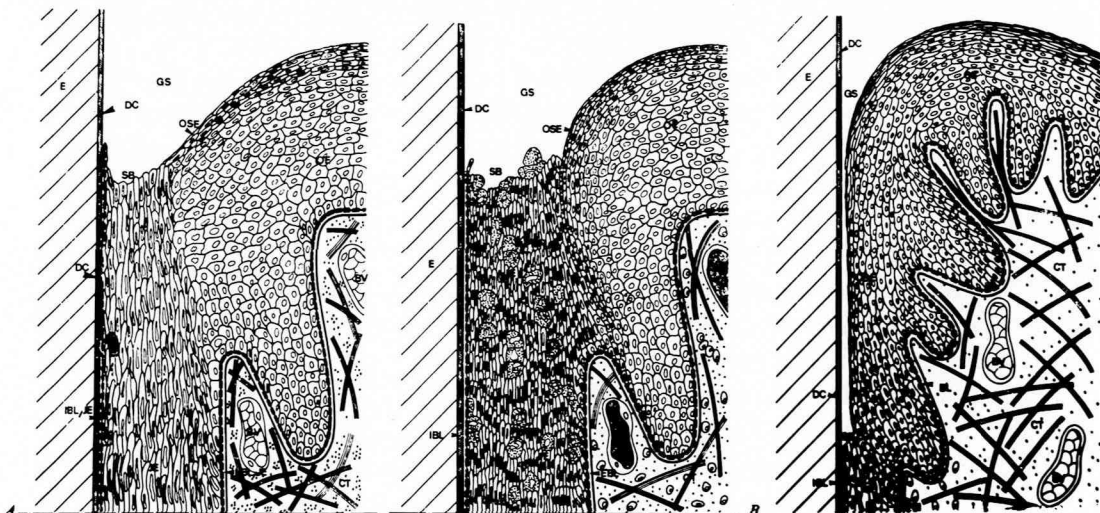


図2：歯肉溝の形成（深化）を示す模式図

(Schroeder, H.E. et al: Monographs in developmental biology, Vol. 2, 1971より引用)

- A. 理想的な状態の歯肉溝
- B. 炎症の結果による歯周ポケットの形成
- C. 歯周ポケットの形成（深化）

る最近の研究とその臨床的意義について考察を試みた。

歯肉溝の形態 Topography of gingival sulcus

歯肉溝は、歯の周囲のV字型の空間で歯面と歯肉溝上皮 (Oral sulcular epithelium) で境されている (図1)。この歯肉溝の組織は、細菌性プラークなどの発炎症因子によって、容易に破壊され、接合上皮 (付着上皮) は剥離して、歯肉溝上皮は根尖側方向に移動し深くなって歯周ポケットが形成される (図2)。

滲出液の機序 (形成) Formation of gingival fluid

滲出液の機序 (形成) については十分わかっていないが、歯肉溝内の細菌、好中球由来の酵素は、歯肉溝上皮の構造や透過性を変える³⁾。炎症性歯肉での滲出液 (量) の増加は、血管透過性亢進と相関し、さらに歯肉溝上皮の細胞間隙の拡大とも相関している⁵⁾。蛍光物質フルオレセイン等の静注又は経口投与が、歯肉溝から検出された等⁶⁾から物質の歯肉溝上皮の通過は、その物理、化学的性質が関係する様に考えられる。即ち歯肉炎症によって歯肉微細血管が拡張、ループ形成をして血管の透過性が亢進すると、滲出液は、歯肉組織内に増量し歯肉溝上皮の細胞間隙を通過し、時として糜爛や潰瘍のある部分を通じてポケット内に出現する。歯肉滲出液の産生のメカニズムは、この様な歯肉の血管からの滲出で説明される^{3,4,7)}。

滲出液量の測定の方法 Method of collection

滲出液採取部位を決定し唾液が混在しない様に完全な簡易防湿を行う。採取部位を綿花やガーゼで隔離しエアーで十分乾燥する。採集方法は次の様にする。

(1) 毛細管チューブ法⁸⁾

微小毛細管ピペット (Micro capillary pipets) を歯肉溝内又はポケット内に直接挿入し、一定時間後直接容量を測定する。正確な容量を採取出来るが、所要時間がかかる。一本一本ピペットを歯肉溝に挿入することは、大変な労力が必要であり、患者も大変苦痛を強いられるので実際的ではない (図3)。50 μ l採取するためには、2.5 μ lのピペットを30本前後使用し、約30~40分間かかる。

(2) Gingival washing 法⁹⁾

Gingival washing というレジン製の個人用トレーで、ポンプ作用を利用して、歯肉溝内の水流を還流させ、採取する方法もある。個々の歯の液量は測定出来ない欠点がある。

(3) ろ紙片又は糸による方法^{10,11)}

歯肉溝内に糸を挿入し前後の重量差 (Thread weight) を電子天秤 (Mettler AC100) で秤量し、液量とする (図4)。

(4) Filter paper strips による方法^{1,2,10,11)}

ろ紙片 (Filter paper strips) を歯肉溝内入口又は溝内に挿入して一定時間そのままにし、時間が来たらろ紙片をとり出し、滲出液量を測定する。

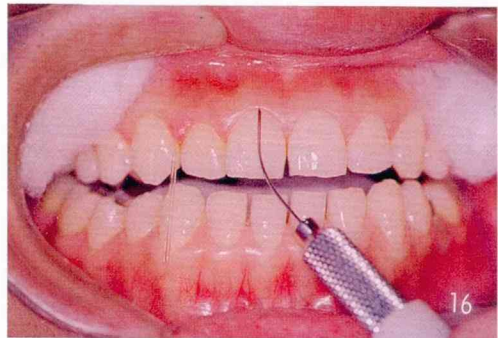


図3：毛細管チューブとペリオメーターの歯肉溝滲出液測定

図左はチューブの歯肉溝内への挿入

図右はペリオメーターチップの歯肉溝内挿入



図4：ペーパーstripsによる方法

(ろ紙による歯肉溝内外滲出液測定)

ペリオトロン専用ペーパーstrips

(右から2番目)

歯肉溝外 (図左のペーパーstrips)

歯肉溝内 (図左から2番目のペーパーstrips)

(一般には3～5分間)。ろ紙片のポケット内への挿入は歯肉溝上皮に刺激を加えることになるので、できるだけ注意をして静かに入れること。一般に広く用いられているろ紙片の測定は次の様に行なわれている(図4)。

①ニンヒドリンによってろ紙片を染色して面積を測定する。

②グリッドを利用して顕微鏡でぬれた部分の面積を測定する。

(5) 歯肉溝液量計(Gingival crevicular fluid meter)で電氣的に測定する。

このG. C. F. M.の利用はペーパーの挿入時間が2～3秒に短縮できるので刺激による変化(影響)が少ないので臨床上大変有効とされる。periotron, periometer測定法がある(図5, 6)。

①ペリオトロン測定法¹²⁾

専用のペリオトロンペーパーストリップスを歯肉溝内に挿入し、3秒後にペリオトロンセンサーで液量をデジタル表示で計測する。液量が0.1 μ l程度の微量でよく、又短時間で正確に計測出来る(図

4,5)。

②ペリオメーター測定法^{10,13)}

ペリオメーターのセンサーを直接歯肉溝内に挿入し、10秒後に静電容量を用いて、デジタル表示で測定する。その量から炎症の程度の判断材料とする。最近では、このperiotronとperimeterによる電氣的測定が広く利用されている(図3,6)。

滲出液の組成 Composition

本来血清とほぼ同じ組成である。これまでの報告をまとめてみると、細胞成分cellular elementとして細菌、剝離上皮細胞、リンパ球、組織球、肥満細胞、多核白血球、さらにタンパク、ペプチド、アミノ酸、糖質、脂質、電解質、酵素、毒性物質等が含まれている^{3,11)}。これらの構成成分は局所の病変により、又全身の状態によってそのつど変化する。Löe¹⁴⁾によれば滲出液中の好中球は97～98%、リンパ球は1～2%、monocyteは2～3%で、炎症、非炎症には差がないと報告している。電顯的に好中球が臨床的に正常な歯肉附着上皮の細胞間を通過することは明らかで、炎症で増加することも明らかである。歯肉滲出液は、血液、尿等と同様に歯肉組織の代謝を知る上に重要な手がかりとなっている。そのため色々な目的による分析が行われている。

(1) 電解質 Electrolytes

ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン等が含まれている。Caは血清とほとんどかわらないが、炎症時増加する¹⁵⁾。この滲出液中のCaの増加は、歯肉縁下歯石の形成をし、助長する。Na⁺/K⁺の比率は、歯肉の炎症に相関する^{16,17)}。

(2) 糖質 Carbohydrates

滲出液中の糖としては、グルコース、アミノ糖、ウロン酸等が含まれている。この存在は歯肉組織の代謝性変化を反映している。グルコース含量は、血清値より高い¹⁸⁾。グルコースは局所の組織やバクテリアの主要なエネルギー源である。グルコース濃度に対する歯周病の影響は不明である。しかし糖尿病患者の歯肉滲出液中のグルコースは著明に多い^{11,19)}。

(3) 蛋白質 Proteins

歯肉滲出液中の蛋白質は α -グロブリンを含めて免疫作用がある。又、抗菌作用がある種々な物

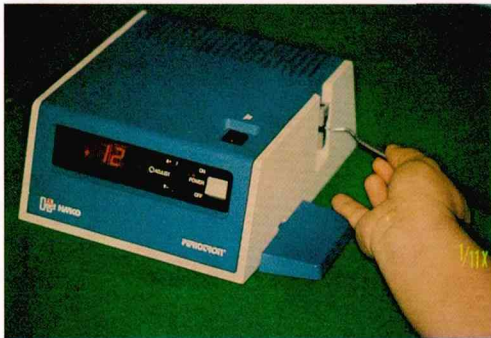


図5：ペリオトロンによる歯肉溝滲出液の測定



図6：ペリオメーターの操作法

質を含んでいる²⁰⁾。これらは生体防御機構の一つである。歯肉滲出液と血清中のタンパクの電解泳動像は、大変類似している。アルブミン、 α -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ M-グロブリン、 γ G-グロブリン、 γ A-グロブリン、フィブリノーゲンの存在である^{21,22)}。タンパクには免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)や補体(C₃, C₄)も含まれ、歯周組織の防御機構の一つである²⁰⁾。さらにこの滲出液中の免疫グロブリンは一部歯肉炎症時の形質細胞で形成される。又、フィブリノーゲンの存在もある²³⁾。アゾ色素で発色させた滲出液のタンパク質は、歯肉炎の強さと相関する²⁴⁾。又、全タンパク質は血清値に同じで、歯周病の強さとは相関しない等の説もある²⁵⁾。

(4) 脂質 Lipid

滲出液中の脂質(中性脂質)が歯周炎の進展によって増大する。一般に炎症部位では脂質の減少、逆にその周辺では増加するといわれている。この場合、歯肉組織では明らかな減少が認められた²⁶⁾。

磷脂質は、口腔清掃度、ポケットの深化とともに減少したことが報告されて、プラーク中のバクテリアの影響が考えられている。過酸化脂質(lipid peroxides)は歯肉炎の進展につれて、増量している^{4,27)}。脂質と病態との関係は大変少なく、不明な点が多い。

(5) ペプチド Peptides

kinin と総称される peptide は必ず炎症時局所に発生する²⁸⁾。急性炎症時に典型的徴候を引き起こす、強力な物質の中の1つである。kinin は炎症過程における強力な chemical mediator と考えられている。滲出液中のこれらの物質は、微量で血管拡張、毛細血管透過性の亢進、疼痛をおこし、大量では白血球の遊走をおこす²⁸⁻³⁰⁾。又、kinin は体内に広く分布する kininase の作用によって速やかに不活性化されている。即ち kininase は kinin の発炎作用を弱めなくても局所での蓄積を防ぎ、炎症性反応、充血、ショックを抑制する生理的意義を有している。Rodin²⁸⁾は滲出液中の bradykinin 活性は、歯肉の炎症の進展につれて増加すると報告している。又、歯垢、歯石指数、ポケットの深さとは、相関するとも報告している。さらに bradykinin 活性と骨消失との間に相関関係が認められたとしているが、相関は認められなかったという逆の報告もある²⁹⁾。一方、水野³⁰⁾は歯

周疾患の進展増悪に伴って kinin 量の増加と bradykinin 活性の低下が認められたと述べている。いずれにしてもこれらは歯周疾患の病態とは、密接な関係があることはまちがいのないところであろう。chemical mediator と考えられるペプチドのもう一つはヒドロキシプロリンの結合したものが滲出液中に存在する。ヒスタミンも炎症過程における chemical mediator の重要な一つである。Histamine は生体内に広く分布して、特に mast cell 中に多量に含まれている。外来刺激により組織が損傷を受けると容易に放出される。又、種々な薬理作用として毛細管の拡張、透過性亢進、分泌促進等をそなえている。

滲出液中の histamine の含有量は歯周ポケットの深さ、歯槽骨の消失度、滲出量と相関関係が認められている。又、炎症の進展につれて増加する事³¹⁾等から、histamine の歯肉組織から歯周ポケット内への浸出はまちがいのないところである。又、逆に histamine が歯周ポケットから上皮を通じて、歯肉組織に容易に浸透し、病因の加わる時間に比例して、その遊離と破壊をくり返して病状を増悪させる可能性も考えられる。

(6) アミノ酸 Amino Acids

多糖類のアミノ酸を含んでいる。この中グルタミンは歯周ポケットの滲出液に多く含まれている³²⁾。アミノ酸と病態とは、不明な点が多い。

(7) 酵素 Enzymes

多くの種類の酵素が滲出液から確認されており、主として細菌又は組織(細胞ライソゾーム顆粒)由来の二つが挙げられる。白血球や上皮細胞由来のものは、酸性フォスファターゼ³³⁾ β -グルクロニダーゼ³⁴⁾ β -D ガラクトシダーゼ¹¹⁾、カタプシン D³⁵⁾、コラゲナーゼ³⁶⁾、リゾチーム^{37,38)}、プロテアーゼ¹¹⁾、アミノペプチターゼ³⁹⁾、アルカリフォスファターゼ⁴⁰⁾などがある。仮説であるが、上述の酵素系は細胞破壊時、歯肉溝内に容易に遊離され歯肉と歯面の結合(接合)を変化させそれによって歯周組織の破壊をきたすとされる。しかし歯肉溝でのこれらの酵素の細胞外の作用については、いまだ不明である。

酸性フォスファターゼ含量は、血清の10~20倍高い³³⁾。健康歯肉は、炎症歯肉より活性が低い等がある³³⁾。

リゾチームは抗菌酵素の一種で生体では感染や

免疫に関与し組織内のムコ多糖類の生合成および代謝に関与している。炎症のある部分とその滲出液は、この酵素の含有が高く、lysozyme は歯肉組織から容易にポケットに遊離する。滲出液の lysozyme 活性は、歯周病患者の方が健康な者より高く、又症状の進展について活性が高くなる³⁸⁾。又歯肉滲出液中の lysozyme 活性は、血清より高く唾液とほぼ同じ。炎症歯肉の lysozyme 活性上昇の大部分は、好中球と思われ、滲出液中の lysozyme は、組織ばかりでなく細菌の由来もある。この酵素の働きは血清、組織内では免疫、防御力、組織の修復力に関与しているが、ただ組織から遊離されると炎症や組織の破壊を促進するかもしれない。要するにこの酵素は炎症過程の存続に一役かっているふしがある。歯肉の上皮付着部を破壊する作用は、lysozyme の粘液溶解作用により上皮の粘液質を分解することから、一方ではポケット壁の内縁上皮に潰瘍を発生させる事から理解できると思われる³⁸⁾。

カタブシン D^{11,35)}は、血清よりも10倍も活性が高い。しかも歯周ポケットの深さと相関する。その他プロテアーゼ⁴¹⁾、コラゲナーゼ³⁶⁾、ヒアルロニダーゼ等は⁴¹⁾、歯肉からのヒスタミン遊離を促進している¹¹⁾。

滲出液中のコラゲナーゼがコラーゲン線維を分解する唯一の酵素である^{11,36)}。この酵素は、歯肉溝上皮の基底膜のコラーゲン成分を分解するので、基底膜の透過性が増す。由来は細菌と組織の両方がある。この酵素は、歯肉の炎症の強さや歯周ポケットの深さに比例し増加する。アミノペプチターゼは^{11,39)}、歯肉の炎症の chemical mediator と考えられる bradykinin の形成に関与している。

滲出液中のアルカリフォスファターゼは、歯周ポケットの深さや歯槽骨吸収と相関する⁴⁰⁾。血清より3倍高い活性を示す。由来は、細菌と組織の両者である。歯肉や滲出液中の β -グルクロニダーゼ活性は健康者より歯周病患者の方が高く歯周ポケットの深さ、歯槽骨吸収度と相関性が認められた³⁴⁾。又、血清値より滲出液中の活性の方が著しく高かった。以上これらの細胞ライソゾーム酵素は、好中球数の減少に比例して活性が低下することからその産生源とされる。

(8) 組織の代謝物 Metabolic and Bacterial products

乳酸⁴²⁾、尿素⁴³⁾、ハイドロキシプロリン⁴⁴⁾の存在がある。ハイドロキシプロリン濃度は⁴⁴⁾歯周手術後一ヶ月が最高で6ヶ月後と術前は低値になる。乳酸量は、歯肉炎の進行に比例することが報告されている。

(9) 細菌性毒素 Endotoxins

滲出液中には、上皮性細胞や線維芽細胞を破壊する強力な能力を持つ毒性物質が存在している⁴⁵⁾。内毒素の濃度は、歯肉の炎症に密接に関係している^{3,46)}。このことは、歯周病の病因に関与しているらしい。強力な起炎性物質である内毒素は、培養細胞を2時間で100%死滅させる働きをもっている。

歯周治療による滲出液量の変化 Variation of amount of gingival fluid by periodontal treatment

歯周治療に対して歯肉滲出液の量や内容物質は、敏感に反応する^{3,47)}。滲出液量は、歯肉炎の強さと比例して増加する^{3,11,48)}。ポケットの深さには余り関係がないともいわれている¹¹⁾。又、一日のうちでもリズムによって増加したり減量したりしている。性ホルモンも関係し量の増減がある¹¹⁾。又、マッサージやブラッシング等の刺激に対しても一時的に増量したりする。さらに縁下に延長した充填物、冠縁不適合補綴物等は、健康歯肉に比べて増加している^{49,50)}。一方歯周手術後の液量には一定の減少のパターンが認められている⁵¹⁾。又ブラッシングやスケーリング等の歯周処置後の液量は歯肉炎症の消退等治療の効果があつたときには大幅な液量の減少が認められる^{11,52)}。要するに液量の増減は歯肉の健康度を表わしているし、又治療過程の変化を定量的に評価する上で、大変有効な方法である。

歯肉滲出液の機能 Clinical significance of gingival fluid

歯肉滲出液の機能について要約すると次の様である。歯肉の防御的役割としては、

- (1) 歯肉溝の外へ食物残渣、細菌等を洗い流す。
- (2) 抗細菌作用を有する。(白血球、 γ -グロブリン、lysozyme)

- (3) 上皮付着の歯への結合促進

破壊的役割としては

- (4)細菌の発育に可能な培地(タンパク質, カルシウム)を提供する。
 (5)歯垢, 歯石の形成を促進する。(Ca, P等)

結 語

以上, 歯肉溝滲出液の量の測定や分析は, 外観からは判断出来ない歯周組織内部の状態や病変の早期発見と治療の効果を客観的に判断出来る材料となる。又, 患者に対する動機づけにも極めて有効である。

文 献

- 1) Brill, N. and Krasse, B. (1958) The passage of tissue fluid into clinically healthy gingival pocket. *Acta Odont. Scand.* 16: 233-245.
- 2) Löe, H. and Holm-Pederson, P. (1965) Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3: 171-177.
- 3) 原 耕二, 原沢 正昭, 高塚 真理子 (1977) 歯肉滲出液と歯周病とのかかわり. *歯界展望*, 50: 235-244.
- 4) 岩山 幸雄, 太田 紀雄, 栢 豪洋 (1985) 新歯周病学, 第2版, 34-35, 134-135. 書林, 東京.
- 5) Thilander, H. (1963) The effect of leukocytic enzyme activity on the structure of the gingival pocket epithelium in man. *Acta Odont. Scand.* 21: 431-451.
- 6) Bader, H. J. and Goldhaber, P. (1966) The passage of intravenously administered tetracycline in the gingival sulcus of dogs. *J. Oral Ther. Pharmacol.* 2: 324-329.
- 7) Egelberg, J. (1966) Permeability of the dento-gingival blood vessels. *J. Periodont. Res.* 1: 297-302.
- 8) Krasse, B. and Egelberg, J. (1962) The relative proportions of sodium, potassium and calcium in gingival pocket fluid. *Acta Odont. Scand.* 20: 143-152.
- 9) Oppenheim, F. G. (1970) Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv. Odont. Acta.* 14: 10-17.
- 10) 鴨井 久一 (1982) 歯肉溝滲出液の測定法. *The Quintessence*, 1: 90-99.
- 11) Cimasoni, G. (1974) *Monographs in Oral Science*. Vol. 3, The crevicular fluid, 1st ed, S, Karger, Basel.
- 12) Suppipat, N. (1977) Evaluation of an electronic device for gingival fluid quantitation. *J. Periodontol.* 48: 388-399.
- 13) 吉永 英司, 浜野 泰子, 鴨井 久一 (1982) 静電容量による歯周組織診査. *日歯周誌*, 24: 607-613.
- 14) Löe, H. (1961) Physiological aspects of the gingival pocket. An experimental study. *Acta Odont. Scand.* 19: 387-395.
- 15) Kaslick, R. S., Chasens, A. J., Weinstein, D., Waldman, R., Pluhar, T. and Lazzara, R. (1970) Quantitative analysis of sodium, potassium and calcium in gingival fluid from gingiva in varying degrees of inflammation. *J. Periodontol.* 41: 93-97.
- 16) Kaslick, R. S., Chasens, A. J., Mandel, I. D., Weinstein, D., Waldman, R., Pluhar, T. and Lazzara, R. (1970) Sodium, potassium and calcium in gingival fluid. A study of the relationship of the ions to one another to circadian rhythms, gingival bleeding, purulence, and to conservative periodontal therapy. *J. Periodontol.* 41: 442-448.
- 17) Bang, J., Cimasoni, G., Rosenbusch, C. and Duckert, A. (1973) Sodium, potassium and calcium contents of crevicular exudate: Their relations to gingivitis and periodontitis. *J. Periodontol.* 44: 770-774.
- 18) Hara, K. and Löe, H. (1969) Carbohydrate components of the gingival exudate. *J. Periodont. Res.* 4: 202-207.
- 19) Kjellman, O. (1970) The presence of glucose in gingival exudate and resting saliva of subjects with insulin-treated diabetes mellitus. *Swed. Dent. J.* 63: 11-19.
- 20) Holmberg, K. and Killander, J. (1972) Quantitative determination of immunoglobulins (Ig G, Ig A and Ig M) and identification of IgA-type in the gingival fluid. *J. Periodont. Res.* 6: 1-8.
- 21) Mann, W. V. and Stoffer, H. R. (1964) The identification of protein components in fluid from gingival pockets. *Periodontics*, 2: 263-266.
- 22) Brandtzaeg, P. (1965) Immunochemical comparison of proteins in human gingival pocket fluid, serum and saliva. *Arch. Oral Biol.* 10: 795-803.
- 23) Gustafsson, G. T. and Nilsson, J. M. (1961) Fibrinolytic activity in fluid from gingival crevice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106: 277-280.
- 24) Paunio, K. U. Brusiin, H. and Mäkinen, K. K. (1970) Azo-dye-binding property of human gingival fluid at various stage of gingivitis. *Acta Odont. Scand.* 28: 243-249.

- 25) Bang, J. and Cimasoni, G. (1971) Total protein in human crevicular fluid. *J. Dent. Res.* **50**: 1683.
- 26) 大屋 修治 (1980) 歯周ポケット滲出液中の磷脂質量の変動に関する研究—特にホスファチジルコリン, ホスファチジルエタノールアミン, スフィンゴミエリン量について. *日歯周誌*, **23**: 34—42.
- 27) 太田 紀雄 (1981) 歯周ポケット滲出液中, 歯肉組織内の Lipid peroxides 量. *松本歯学*, **7**: 309.
- 28) Rodin, H. A., Kaslick, R. S., Chasens, A. I., Ramazzotto, L. Y. and Egitto, J. (1973) Bradykinin activity in gingival fluid: A pilot study. *J. Dent. Res.* **52**: 628.
- 29) 大森 恒 (1974) 歯周疾患における歯肉浸出液中の bradykininase 活性について. *日歯周誌*, **16**: 1—8.
- 30) 水野 克己 (1974) 歯周疾患患者の全唾液および歯肉浸出液中の Kinin 量と bradykininase 活性値について. *日歯周誌*, **16**: 140—149.
- 31) 奥村 和道 (1975) 歯周疾患と histamine との関係 1. 歯周疾患患者の全唾液および歯周 pocket 浸出液中の histamine 量. *日歯周誌*, **17**: 208—215.
- 32) Konno, H., Imagawa, Y. and Araya, S. (1963) The paper chromatographic analysis of the exudate from the periodontal pockets. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* **10**: 397—428.
- 33) Sueda, J., Cimasoni, G. and Held, A. J. (1967) High levels of acid phosphatase in human gingival fluid. *Arch. Oral Biol.* **12**: 1205—1207.
- 34) 大森 靖 (1975) 歯周疾患と β -Glucuronidase との関係についての研究. II 歯肉浸出液中の β -Glucuronidase 活性値. *日歯周誌*, **17**: 200—207.
- 35) Ishikawa, J., Cimasoni, G. and Ahmad-Zadeh, C. (1972) Possible role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of periodontitis. A study on cathepsin D in human gingival fluid. *Arch. Oral Biol.* **17**: 111—117.
- 36) Golub, L. M., Siegel, K., Ramamurthy, N. S. and Mandel, I. D. (1976) Some characteristics of collagenase activity in gingival crevicular fluid and its relationship to gingival disease in humans. *J. Dent. Res.* **55**: 1049—1057.
- 37) Nord, C. E., Modeer, T., Söder, P. O. and Bergström, J. (1971) Enzyme activities in experimental gingivitis in man. *Scand. J. Dent. Res.* **79**: 510—514.
- 38) 白岩 昭信 (1975) 歯周疾患における歯肉浸出液中の Lysozyme 活性の消長に関する研究. *日歯周誌*, **17**: 41—54.
- 39) Mäkinen, K. K. and Hyyppä, T. (1975) A biochemical study of the origin of arginine aminopeptidases in human gingival fluid. *Arch. Oral Biol.* **20**: 509—514.
- 40) Ishikawa, J. and Cimasoni, G. (1970) Alkaline phosphatase in human gingival fluid and its relation to periodontitis. *Arch. Oral Biol.* **15**: 1401—1404.
- 41) Tynelius Bratthall, G. and Attström, R. (1972) Acid phosphatase, hyaluronidase, and protease in crevices of healthy and chronically inflamed gingiva in dogs. *J. Dent. Res.* **51**: 279—283.
- 42) Hasegawa, K. (1967) Biochemical study on gingival fluid-Lactic acid in gingival fluid. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* **14**: 359—372.
- 43) Golub, L. M., Border, S. M. and Kleinberg, I. (1971) Urea content of gingival crevicular fluid and its relation to periodontal disease in humans. *J. Periodont. Res.* **6**: 243—251.
- 44) Paunio, K. (1971) On the hydroxyproline-containing components in the gingival exudate. *J. Periodont. Res.* **6**: 115—117.
- 45) Simon, B., Goldman, H., Ruben, M. and Baker, E. (1970) The role of endotoxin in periodontal disease. II. Correlation of the amount of endotoxin in human gingival exudate with the clinical degree of inflammation. *J. Periodontol.* **41**: 81—86.
- 46) Cobb, C. M. and Brown, L. R. (1967) The effects of exudate from the periodontal pocket on cell culture. *Periodontics*, **5**: 5—18.
- 47) Egelberg, J. (1964) Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. *Odont. Rev.* **15**: 381—398.
- 48) Egelberg, J. and Attström, R. (1974) Comparison between orifice and intracrevicular methods of sampling gingival fluid. *J. Periodont. Res.* **8**: 384—388.
- 49) Mörmann, W., Regolati B. and Renggli H. H. (1974) Gingival reaction to wellfitted subgingival proximal gold inlays. *J. Clin. Periodont.* **1**: 120—125.
- 50) 細田 裕康, 原 耕二, 羽成 基, 松野 滉 (1970) 歯科用合金の歯肉におよぼす影響について. *日歯保誌*, **12**: 284—294.
- 51) Arnold, R., Lunstad, G., Bissada, N. and Stallard, R. (1966) Alterations in crevicular fluid flow during healing following gingival surgery. *J. Periodont. Res.* **1**: 303—308.
- 52) 原 耕二, 道トキ子, 長谷川 紘司, 松丸 健三郎 (1965) 歯周疾患患者の歯肉囊内滲出液に関する生化学的研究. *日歯保誌*, **8**: 1—10.