

齶蝕治療薬に関する研究 (第1報)

歯牙溶解菌に対する發育阻止物質に就いて

金澤醫科大學藥物學教室(主任 石坂伸吉教授)

金澤醫科大學附屬醫院齒科治療室

湯 本 實

Minoru Yumoto

(昭和24年9月13日受附)

1. 緒 言:

齶蝕の一原因である歯牙溶解菌に對し如何なる藥劑が有効なりやに就いては從來何等の報告なく、齶蝕の藥物治療に關しては殆んど検討せられてゐない。余は基礎的研究として歯牙溶解菌に對し如何なる化合物が有効に作用するやを

闡明せんが爲め、先づ多數の無機並びに有機化合物に就いて試験管内消毒作用の有無強弱を檢索し、二三化合物にして甚だ本菌に對し強大なる作用を有するものあるを見出した。依つて茲に報告する次第である。

2. 歯牙溶解菌の生物學的性狀及び齶蝕に就いて:

歯牙溶解菌の生物學的性狀に就いて略述せんに、1920年(大正9年)奥村中井¹⁾は人類齶蝕の象牙質並びに口腔液中からグラム陰性の一新桿菌を分離し、其の存在と齶蝕の發生機轉との間に一定の關係あることを指摘した。1926年(大正15年)次で氏等²⁾は前記グラム陰性桿菌が活潑な固有運動を營み、ゲラチン液化性を有する等細菌學的檢索を行ひ、遂に本菌を以て實驗的溶解原菌を發生せしめることに成功し、これをN桿菌と稱した。其の後野口によつて歯牙溶解菌 *Bacillus odontolyso-genis* と命名された。本菌の詳細な細菌學的性狀に關しては杉山、米澤³⁾等によつて、研究せられ、本菌はグラム陰性の短桿狀の通性嫌氣性菌であり、普通ブイヨン培養基に容易に發育し、濁濁を生ぜしめ、其の際菌膜形成し、糖分解、硫化水素産生能を表はし、菌は活潑なる固有運動を行ひ、マウス

に對し毒性を有すとせられてゐる。

抑、齶蝕の發生機轉は食片殘渣による口腔内の不潔によつて始まる。先づ食片殘渣がバクテリアによつて醗酵し歯牙脱灰菌は酸を形成して歯牙の無機質を脱灰する。此の時期に歯牙溶解菌は歯牙の有機質を溶解侵蝕し、かくして齶蝕が發生する。次第に歯牙の深部へ齶蝕が進行し次いで口腔常在の化膿菌も共働して歯髓を犯すに至り、感染根管の状態を形成し、遂に顎骨に迄炎症は移行する。即ち顎骨骨膜炎、同骨髓炎、口腔底蜂窠織炎等の重篤なる疾患を惹起し、時に死の轉歸をとるに到るものもある。

勿論齶蝕治療の理想は歯牙溶解菌に對してのみ有効なるものを必要とするに非ず、上述の如く齶蝕は化膿菌との混合感染を隨伴するものなるを以て化膿性疾患に對する治療劑も亦齶蝕治療に重要な意義を持つことは言を俟たない。

3. 試験管内実験:

実験方法

- 1) 実験に用いた菌株: 歯牙溶解菌 N_2 株*
- 2) 被検物質: 石炭酸以下 140 種で, 被検物質中市販品以外のものは金澤医科大学薬物学教室で試製せられたものである.
- 3) メヂウム及び後培地: 1%ブドウ糖ブイヨン培培养基 (pH=7.2)
- 4) 実験術式: 始め試験管立に所要数の滅菌試験管を架列用意し, 第1管を除く各管に所要メヂウム各 2c.c. 宛を分注する. 第1管には被検薬物の原液の一定量を注入し, 之にメヂウムの所要量を注加して全量を 4c.c. とし, 然る後之を充分混和して其の 2c.c. を第2管に移し良く混和する. 以下順次各管に 2c.c.

を移し最後の管から 2c.c. を捨てる. 斯様に操作する時は各管の内容は何れも 2c.c. で, 被検物質の 2 倍遞下稀釋となる. 別に對照試験管各 1 本を置く, 次で各管に被検菌の 24 時間培養の 1 滴を定口径のピペットで用意済みの試験管の各々に滴下し, 綿栓を施し, 良く振盪したる後之を 37°C の孵籠中に納める. 24 時間を経た後各管から各 1 白金耳量を採り後培地に移し, 更に 24 時間孵籠中に納める.

5) 成績の判定: メヂウム並びに後培地の濁濁, 菌膜の形成, 瓦斯の發生如何によつて菌發育阻止並びに殺菌の有無を検した. 尚ほ若し雜菌迷入の疑ひのある時は染色, 培養等の方法によつて之を判別した.

4. 歯牙溶解菌に対する作用:

被検薬物 140 種の作用を検した結果 50 が有効で, 其中 22 は頗る強力な作用を發揮するものなることを知つた. 本実験に於ては石炭酸を標準とした. 石炭酸は本菌に對し 1:400 で發育を阻止し, 1:200 で殺菌する. 毎回の實驗にて對照として置いた石炭酸の効力は同様であつて差異を見なかつた.

被検薬物を作用強度によつて 6 階級に區別し記さば次の如し.

1) 作用強大で發育阻止限界濃度 1:10,000 ~ 1:50,000 範圍のもの

- | | |
|------------------|-------------------|
| 1. オキシアン水銀 | 1:32,000~1:40,000 |
| 2. 昇 汞 | 1:32,000~1:40,000 |
| 3. 醋酸水銀 | 1:32,000~1:40,000 |
| 4. Neo-Salvarsan | 1:12,800 |

2) 發育阻止限界濃度 1:5,000~1:10,000 範圍のもの

- | | |
|---|-----------------|
| 5. 5,Lauryl-dimethylbenzylammonium Chloride | 1:6,400~1:8,000 |
| 6. Formalin (33%) | 1:4,000~1:6,400 |
| 7. 硝酸銀 | 1:8,000 |

3) 發育阻止限界濃度 1:1,000~1:5,000 範圍のもの

- 8, Trypaflavin
- 9, Rivanol
- 10, β -Naphthol
- 11, p-Nitrophenol
- 12, mercurochrom
- 13, Pyoktanin yellow
- 14, α -Naphthol
- 15, o-Hydroxyquinoline
- 16, m-Nitrophenol
- 17, α -Naphthylamin
- 18, β -Naphthylamin

4) 發育阻止限界濃度 1:500~1:1,000 範圍のもの

- 19, Protargol (Protein Silver)
- 20, Helmitol (Methenamin Anhydromethylencitrate)
- 21, Dimethylaminobenzaldehyd
- 22, Picric acid

5) 發育阻止限界濃度 1:400 程度のもの (石炭酸と略同等)

- 23, 石炭酸
- 24, 亜硫酸ソーダ
- 25, Semicalbazide
- 26, Guajacol
- 27, Aminogujacol

* 本菌は東京歯科醫學專門學校衛生細菌學教室より分與されたものである.

28, Borvertin (Methenamine Boric acid)
 29, Dinitrophenol
 30, o-Aminophenol
 31, o-Phenetidine
 32, m-Phenylendiamine
 33, Salicylic acid
 34, Quinine Hydrochloride
 35, Optochin Hydrochloride
 36, Eucupine Dihydrochloride
 37, Aminomethylbenzenesulfonamide
 38, Kreosot

6) 微弱乍ら効力のあつたもの (發育阻止限界濃度 1:200 を限度とするもの)

39, Chloral Hydrote
 40, Sodiüm Trichloracetate
 41, Pyridiüm (Phenylazo- α - α -diaminopyridine monohydrochloride)
 42, Bismarkbraun
 43, Dahlia B
 44, Guanidine Carbonate
 45, Vuzin Dihydrochloride
 46, Nicotine Tortrate
 47, Sulfanilamide
 48, Acetylsulfanilamide
 49, 4-Aminobenzenesulfonamidemethylthiazol
 50, 4-Aminobenzenesulfonamidethiazol
 51, 4-Aminobenzenesulfonamidepyridine

7) 齒牙溶解菌に對する無効物質

52. 砒 酸
 53. 砒酸アンモン
 54, Atoxyl (Sodium Arsanilic Acid)
 55. 硼 酸
 56. クロール酸カリ
 57, Irmelin p-Hydroxybenzyl gnauidine Hydrochloride
 58, Ethyl Alcohol
 59, Potassium Antimon tartrate
 60, Urotropin
 61, Acetaldehyde
 62, Crotonaldehyde
 63, Urea
 64, Thiosinamine

65, Sodium Caprinate
 66, Sndium Laurate
 67, Sodium Rodinate
 68, " Hydrorodimate
 69, " Citronellate
 70, " Crotonate
 71, " Glutamate
 72, " Furoate
 73, Aristol (Thymol Iodide)
 74, Dimethylbarbituricacid
 75, Citral
 76, Enanthol
 77, Camphor
 78, Vanillin
 79, Menthol
 80, Thymol
 81, Resorcin
 82, Pyrogallol
 83, m-Nitrophenol
 84, p-Phenetidine
 85, p-Phenylendiamine
 86, p-Anisidine
 87, o-Anisidine
 88, Sozodolic Acid
 89, Benzidine
 90, Salicylic Acid
 91, Sodium-m-Nitrobenzoate
 92, " -p-Nitrobenzoate
 93, " -p-Aminobenzoate
 94, " Indolacetate
 95, " Cinnamate
 96, " Dinitrobenzoate
 97, Zimmt Aldehyde
 98, Chloramine T
 99, Yatren
 100, Phenylcinchonic Acid
 101, Plasmochin
 102, Colchicin
 103, Nupercain
 104, Cocain Hydrochloride
 105, Novocain
 106, Alipion nitrate
 107, Psicain

- 108, Tropicocain Hydrochloride
- 109, Antiprin
- 110, Papaverin Hydrochloride
- 111, Pilocarpine Hydrochloride
- 112, Ephedrin Hydrochloride
- 113, Santonin
- 114, Saponin
- 115, Strophanthin
- 116, Scillaren
- 117, Strychnin
- 118, Emetin Hydrochloride
- 119, Anaptol
- 120, Morphin
- 121, Cholesterin
- 122, Arecolin Hydrobromate
- 123, Naphthol green
- 124, Anilin orange
- 125, Anilin rot (Sudan III)
- 126, Kongorot
- 127, Methylviolett
- 128, Arizanine rot S
- 129, Fluoresceine
- 130, Eosin
- 131, Brom tetragnost
- 132, Methyleneblau
- 133, Scharlach rot
- 134, Safranin
- 135, Benzopurpurin
- 136, Dianylblau R
- 137, Pyoktanin blau
- 138, Malachite green
- 139, Fuchsin
- 140, Prontosil rubrum

上述の成績に就いてみるに水銀化合物は強大な作用を有し、就中オキシシアン水銀は最強で、ネオサルバルサン、陽性石鹼、ホルマリン及び硝酸銀はこれに亞ぎ、深達消毒劑として知られてゐるトリパフラビン、リパノールは作用比較的弱い。

第1, 2表は水銀製劑4, 銀製劑2の作用を検した實驗例であつ

第 1 表

物質名 メヂウム及び後培地 作用時間(時)	桶釋倍數	昇		汞		オキシシアン水銀		醋酸水銀		マニキニクロム		プロタルゴール		石炭酸	
		メヂウム	後培地	メヂウム	後培地	メヂウム	後培地	メヂウム	後培地	メヂウム	後培地	メヂウム	後培地	メヂウム	後培地
1: 100		透	明	透	明	透	明	透	明	透	明	透	明	透	明
1: 200		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 400		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 800		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 1,600		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 3,200		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 6,400		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 12,800		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 25,600		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1: 51,200		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
對照		濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁	濁
作用濃度		1:25,600	1:6,400	1:25,600	1:25,600	1:25,600	1:25,600	1:25,600	1:25,600	1:3,200	1:3,200	1:400	1:400	1:400	1:200

第 2 表

	歯牙溶解菌に対する	
	發育阻 止濃度	殺菌濃度
昇 汞	1:25,600	1: 6,400
オキシシアン水銀	1:25,600	1:25,600
醋酸水銀	1:25,600	1: 6,400
マーキュロクローム	1: 3,200	1: 800
硝酸銀	1: 6,400	1: 3,200
プロタルゴール	1: 400	1: 400
石炭酸	1: 400	1: 200

て、オキシシアン水銀最も強く 1:25,600 液にてよく菌の發育を阻止する。昇汞、醋酸水銀之に亞ぎ、然れ共有機水銀化合物なるマーキュロクロームは著しく作用劣り、殺菌力に於てオキシシアン水銀の $\frac{1}{82}$ に過ぎない。硝酸銀は可なり有効であるが、蛋白結合銀化合物であるプロタルゴールは作用弱く石炭酸と略同様である。

第 3 表

	歯牙溶解菌に対する	
	發育阻 止濃度	殺菌濃度
亞 砒 酸	1: 400	1: 100
アトキシール	無 効	無 効
砒酸ナトリウム	無 効	無 効
ネオサルバルサン	1:12,800	1: 3,200
砒酸アンモン	無 効	無 効
硼 酸	無 効	無 効
クロール酸カリ	無 効	無 効
石炭酸	1: 400	1: 200

第3表は齒科治療に齒髓失活劑として用ひてゐる亞砒酸類及び口腔清掃酸化劑として用ひられてゐる硼酸、クロール酸カリの齒牙溶解菌に對する消毒作用を検した結果である。硼酸、クロール酸カリは齒牙溶解菌に對し無効である。亞砒酸は僅微な殺菌作用を呈する。有機砒素化合物なるネオサルバルサンは頗る強大なる消毒作用を發揮するは興味あることと思惟する。

口腔の消毒に現在トリパフラビン、リバノールは含嗽劑として使用せられてゐるが、此の種アクリヂン製劑の齒牙溶解菌に對する作用を検

したる結果は次の如し。

第 4 表

	歯牙溶解菌に対する	
	發育阻 止濃度	殺菌濃度
トリパフラビン	1: 3,200	1: 1,600
リバノール	1: 800	1: 800
α -ナフトール	1: 1,600	1: 800
ピオクタニン(黄)	1: 1,600	1: 800
β -ナフトール	1: 3,200	1: 1,600
石炭酸	1: 400	1: 200

上表の成績に就いてみるに、トリパフラビンはリバノールより作用強く2~4倍に相當する。而して β -ナフトール、ピオクタニン黄は石炭酸より優れた作用を呈するが顯著でない。

從來齶窩並びに根管の消毒處置法として最も行はれてゐるはホルマリン液、樟腦、メントール及びクレオント合劑の填塞であるが、第5表の實驗例に於て見る如く樟腦、メントールには齒牙溶解菌に對する消毒作用殆んど認められ

第 5 表

	歯牙溶解菌に対する	
	發育阻 止濃度	殺菌濃度
0-オキシヒノリン	1: 3,200	1: 800
陽性石鹼	1: 3,200	1: 3,200
ホルマリン液(30%)	1: 6,400	1: 3,200
クレオソート	1: 400	1: 400
樟 腦	無 効	無 効
メントール	無 効	無 効
石炭酸	1: 400	1: 200

第 6 表

	歯牙溶解菌に対する	
	發育阻 止濃度	殺菌濃度
ヒ ニ ン	1: 400	1: 200
オプトヒン	1: 400	1: 200
オイクピン	1: 400	1: 400
ブ チ ン	1: 200	1: 100
石炭酸	1: 400	1: 200

す、反之ホルマリン液は強力な作用を有する。即ちホルマリン液は齶窩消毒に際し有効に作用するものなるを知る。又 o-オキシヒノリン並びに陽性石鹼は共に 1:3,200 倍稀釋液で發育阻止作用を呈する。

第 6 表はキニーネ及びその誘導體の作用を検

した結果であるが、キニーネ誘導體は何れも作用微弱である。

化膿性疾患に対する治療劑であるスルホンアミド化合物は本菌に對し微弱な消毒作用を呈するに過ぎない。

5. 齒牙溶解菌に有効なる諸種化合物の肺炎双球菌 (I 型),

溶血レンサ球菌, 白色ブドウ球菌に對する抗菌性:

齒牙溶解菌に對する有効物質の中 9 種を選び、夫等が肺炎双球菌並びに化膿菌に對し如何なる作用態度を有するやを検した結果は次の如し、

(1) 供試菌株: 肺炎双球菌 (I 型), 溶血レンサ球菌, 白色ブドウ球菌。

(2) 供試藥劑: オキシシアン水銀, ネオサルバルサン, ホルマリン, パラニトロフェノール, ピオクタニン黄, トリパフラビン, 陽性石鹼, マルファニール, ルジール。

(3) 術式: 齒牙溶解菌に對すると全く同様。メヂウム及び後培地には肺炎双球菌に對しては家兎血清加ブイオン, その他に對しては普通ブイオンを供用した。

次表の成績に就いてみるに、先づ齒牙溶解菌に最大の消毒作用を發揮するオキシシアン水銀は化膿菌に對しても亦可成りの効力を有するものであつて、之をトリパフラビンに比較するに尙甚だ弱い、然し溶血レンサ球菌に對しては石炭酸の 4 倍、白色ブドウ球菌に對しては 32 倍強大である。ネオサルバルサン, ホルマリン, ピオクタニン黄, パラニトロフェノールは被檢の 3 菌株に對して夫々有効であるが何れもトリパフラビンの夫れに遙かにばない。又マルファニール及びスルファアニールアミドは作用は弱いが、しかしマルファニールは白色ブドウ球菌に對して石炭酸の 8 倍の菌發育阻止作用を發揮する。

第 7 表

	肺炎双球菌 I 型に對する		溶血レンサ球菌に對する		白色ブドウ球菌に對する	
	發育阻止濃度	殺菌濃度	發育阻止濃度	殺菌濃度	發育阻止濃度	殺菌濃度
石炭酸	1: 800	1: 400	1: 400	1: 400	1: 100	1: 100
オキシシアン水銀	1: 6,400	1: 3,200	1: 1,600	1: 1,600	1: 3,200	1: 3,200
ネオサルバルサン	1: 3,200	1: 1,600	1: 3,200	1: 3,200	1: 3,200	1: 1,600
ホルマリン (33%)	1: 800	1: 200	1: 3,200	1: 1,600	1: 3,200	1: 3,200
パラ・ニトロフェノール	1: 1,600	1: 800	1: 800	1: 800	1: 800	1: 200
ピオクタニン黄	1: 1,600	1: 800	1: 1,600	1: 800	1: 3,200	1: 3,200
トリパフラビン	1: 102,400	1: 51,200	1: 102,400	1: 51,200	1: 102,400	1: 102,400
陽性石鹼	1: 6,400	1: 6,400	1: 102,400	1: 102,400	1: 102,400	1: 102,400
マルファニール	.	.	1: 200	1: 100	1: 800	1: 100
ルジール	1: 800	1: 400	1: 800	1: 400	1: 100	1: 50
ヴチン	.	.	1: 400	1: 400	.	.
オプトヒン	1: 204,800	1: 6,400

6. 結

上述の如く稀釋法にて齒牙溶解菌に對し發育阻止作用並びに殺菌作用を認めたもの51種であつた。

今得たる成績中重要な事項を挙げれば次の如し。

(1) 齒牙溶解菌に對する強力作用物質はオキシシアン水銀、ネオサルバルサン、醋酸水銀、昇汞、硝酸銀であつて殆んど金屬化合物に屬する。

(2) 従來齶窩、根管の消毒劑として用ひられてゐるホルマリン液は齒牙溶解菌に對し甚だ強大なる作用を發揮するものである。

(3) 又同時に消毒劑及び清掃劑として用ひられてゐる樟腦、メントール並びに各種酸化劑が齒牙溶解菌に對し殆んど効果なきものなることを實證し得た。

(4) 口腔内消毒劑として常用せられてゐるトリパフラビン及びリパノールは齒牙溶解菌に對し効力顯著ではない。

語:

以上の實驗成績を綜合して齒牙溶解菌に對し最強の殺菌作用を有するオキシシアン水銀が果して實際齶蝕治療劑として應用し得るや否やについては今後の臨牀實驗の結果に挨つて決せらるべきであつて、目下本物質をもつて治療實驗を實施中である。

即ち従來齶蝕治療劑に關する研究殆んどなく如何なる化合物が有効なりやについて明白を缺いて居つたが余は本研究によつてオキシシアン水銀が極めて強大なる作用を發揮するものなることを實證し得たるは頗る興味あることと信ずる。

拙筆するに臨み御指導御校閱を賜りたる石坂伸吉教授並びに三浦孝次博士に深甚なる謝意を表す。又種々御援助を賜りたる米澤和一博士、阪東芳雄氏に厚く感謝する。尙本研究に當り東京齒科醫學專門學校後援會學術獎勵金を受けたることを記して感謝の意を表す。

文

- 1) 奥村鶴吉・中井武一郎: 齒科學報, 25卷, 6號, 1920年. 2) 奥村鶴吉・中井武一郎: 齒科學報, 31卷, 9, 10, 11號, 1926年. 3) T. Okumura & Nakai: J. A. D. A., Vol. 14, No. 5, 1927. 4) 杉山不二: 齒科學報, 38卷, 2, 3, 4號, 1933年. 5) 杉山不二:

獻

- 齒科學報, 39卷, 4號, 1934年. 6) T. Okumura: Traus, 9th F. E. A. T. M. Nanking, 1934, Vol. 1. 7) 米澤和一: 東京醫事新誌, 29931號, 1935年. 8) 米澤和一: 齒科學報, 40卷, 8, 9, 10, 12號, 1935年.