

## 総 説

# 正しい歯周治療の普及をめざして

## —抗真菌剤の利用を批判する—

日本歯周病学会

**掲載に関して：**抗真菌剤が歯周治療の新しい治療薬として一部で利用され、朝日新聞、歯科商業雑誌および一般週刊誌に掲載され臨床の場で一部の歯科医師に混乱を招き、歯周治療がゆがめられ、国民の口腔保健をも脅かす事態となっています。

日本歯周病学会は国民の口腔保健に寄与すべく、合理的で効率のよい歯周治療の定着とその質的向上を目指して、1996年には歯周治療のガイドラインの策定にも関与しました。また一昨年（1998年）より各地で地元歯科医師会の協力を得て臨床研修会を主催し、歯周治療の充実、普及にも努めてまいりました。このような経緯から、本学会においても今回の事態を憂慮し、理事会および常任理事会で数回に渡り検討し、抗真菌剤の歯周治療薬としての利用に関して学会として共通の見解を提出すべきとの結論に至り、本報告を作成いたしました。

本報告が臨床の先生方の歯周治療の正しい理解の一助となり、効果的な歯周治療が普及して、歯周治療に対する正しい理解を改めて喚起し、歯科医師が国民の口腔保健、ひいては全身の保健に寄与できれば幸甚です。

### 1. はじめに

抗真菌剤が歯周治療の新しい治療剤として一部で利用され、歯科商業雑誌や朝日新聞の記事にまでなり置しい。日本歯周病学会は国民の口腔保健に寄与すべく、科学的根拠に基づいた合理的で効率のよい歯周治療の定着とその質的向上を目指して、1996年には歯周治療のガイドラインの策定にも関与した。また一昨年（1998年）より各地で臨床研修会を開催し、歯周治療の充実、普及にも努めている。このような経緯から今回の事態に憂慮し、歯周治療に対する正しい理解を改めて喚起したい。

### 2. 歯周治療の基本概念

歯周病はデンタル・プラークに起因する感染症であり、主として歯肉炎は歯肉縁上プラークにより、歯周炎は歯肉縁下プラークにより惹起される。歯肉炎の段階では歯肉と歯の付着の破壊が生じていないことから、病原因子である歯肉縁上プラークが除去されると、歯肉は当然、健康な状態に回復する。

一方、歯周炎に関しても歯肉縁下プラークが示す病原因子の実態の全容が明らかにされているわけではないが、これまでの多数の研究成果から、種々な病型や

病態に応じてそれぞれに特定の細菌が病原菌として関与していることが明らかにされている（表1）<sup>1)</sup>。ただ、歯肉縁下プラークは400種以上の細菌の複雑な集合体であり、正常な口腔常在菌に加えて歯周病原性菌が混在して、薬剤効果の及び難いデンタル・バイオフィルムを構成している<sup>2)</sup>。このことは歯周炎が結核菌による結核といったような特異感染症ではなく、混合感染であり単一の抗菌剤による単純な抗菌療法が奏功し難いことを示している。しかしながら、感染源である歯肉縁下プラークが存在する歯周ポケットは口腔を通じて体外と交通し、体内深部に比べ、スケーリングやルートプレーニングなどで感染源を機械的に除去することが比較的容易であることから、歯周炎の治療もその原因である歯肉縁下プラークを機械的に除去するという観点では、歯肉炎に対する治療と基本的な考え方に相違はなく、スケーリングとルートプレーニングが大変有効な治療手段であることが既に実証されている。

しかし一方、感染源を機械的に除去しても一部の症例（ごく少数例で頻度は低い）で、病状が期待通り改善されない場合が存在する（これをrefractory periodontitis、難治性歯周炎と称す<sup>3)</sup>）。このような症例では、*Porphyromonas gingivalis*等の病原菌が歯周ポケットに存在し続けていることにより難治性となっている可能性が高いと考えられている<sup>1,3)</sup>ため、これら

表 1 歯周病原性菌と考えられている細菌種

種	*臨床像	酸素感受性
<i>Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis</i>	AP, EOP, RP	嫌気性
<i>Bacteroides forsythus</i>	AP, EOP, RP	嫌気性
<i>Treponema denticola</i>	AP, EOP, RP	嫌気性
<i>Prevotella intermedia</i>	AP, ANUG	嫌気性
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	AP	嫌気性
<i>Eubacteria nodatum</i>	AP	嫌気性
<i>Selenomonas noxia</i>	AP	嫌気性
<i>Porphyromonas (Bacteroides) gracilis</i>	AP	嫌気性
PROS Spirochete ( <i>Treponema vincentii</i> )	AP, ANUG	嫌気性
<i>Peptostreptococcus micros</i>	AP, RP	嫌気性
<i>Eubacterium sp.</i>	AP	嫌気性
<i>Selenomonas sp.</i>	AP	嫌気性
<i>Streptococcus intermedius</i>	AP, RP	嫌気性
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	LJP, EOP?, RP?	微好気性
<i>Wolinella (Campylobacter) recta</i>	AP	微好気性
<i>Eikenella corrodens</i>	AP?	微好気性

\* AP=成人性歯周炎 EOP=早期発症型歯周炎 ANUG=急性壊死性潰瘍性歯肉炎  
LJP=限局型若年性歯周炎 RP=難治性歯周炎 ?=現時点では確証は得られていない  
The antimicrobial treatment of periodontal disease. : Changing the treatment paradigm. Loesche, W.J. : Crit. Rev. Oral Biol. Med., 10(3) : 245-275, 1999. から引用, 一部改変

の病原菌に有効な抗菌剤が全身投与ないしは局所投与 (deliverly device, 薬剤搬送手段, を利用する場合が多い) される。

また, 感染源が機械的に除去できたとしても歯周ポケットが残存すれば, これは格好の病原菌の再定着の場となるため歯周炎が再発しやすい (これを recurrent periodontitis, 再発性歯周炎という<sup>4)</sup>)。これまでの研究により, 歯肉縁上プラークを徹底的にコントロールすれば歯肉縁下プラークの成熟が抑制され, 長期間にわたり歯周ポケットを病原性の低い状態に維持できることが示されている<sup>5,6)</sup>が, 口腔内の常在菌が病原菌である歯周炎にとっては歯周ポケットの存在そのものがリスク因子となるため, ポケットの除去が歯周治療の当面の目標となる。近年, 従来の切除療法によるポケットの除去に加えて, 歯周組織を再生して歯周ポケットを完全に除去することを目的とする歯周組織再生療法が開発され, 理想的な治療法として期待されている。

以上述べてきたように, 今日なお難治性歯周炎のような特殊な歯周炎を根治させることは困難であるが, 治療の結果を比較検討 (再評価) して, 病気の原因を的確に判断することにより, 治療を成功に導くことができる。すなわち, 通常の歯周炎はスケーリングや

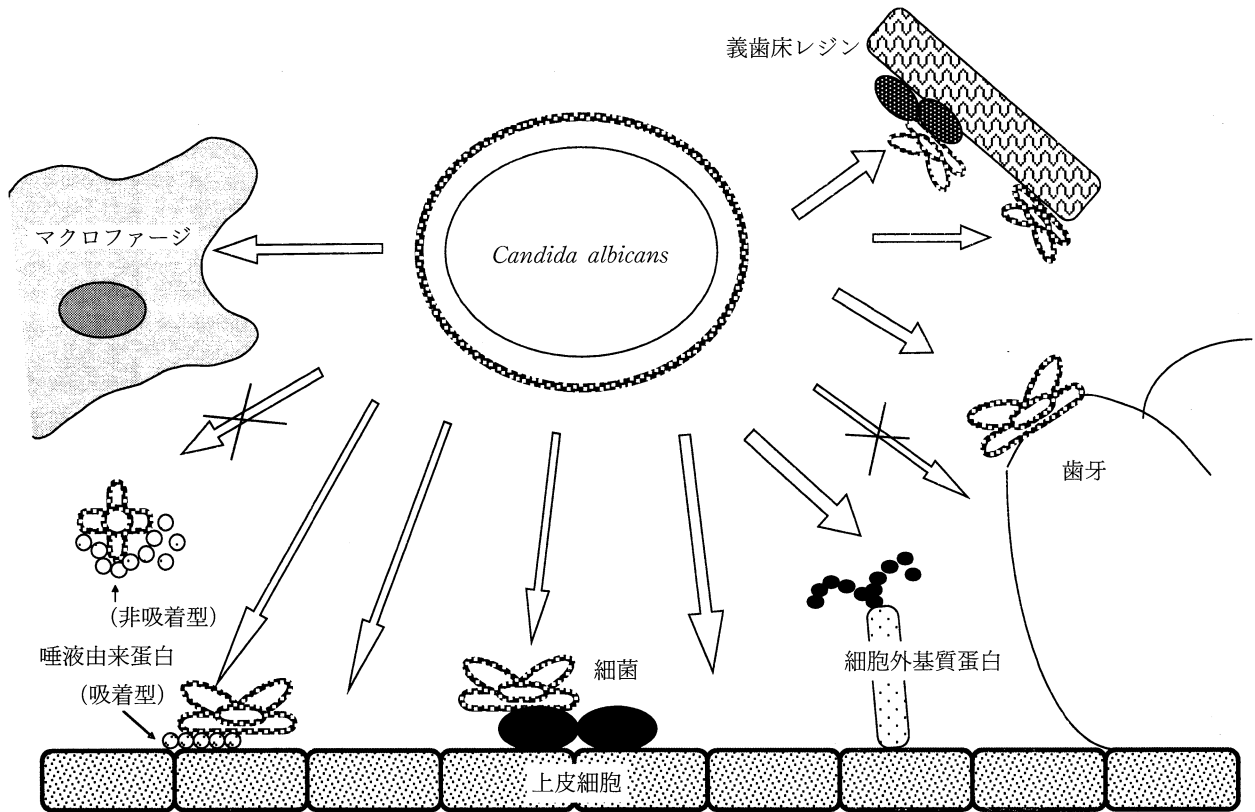
ルートプレーニングなどの非外科的歯周治療を的確に行い, 必要に応じて歯周外科処置を実施することにより, 治癒ないし寛解させることが可能である<sup>7)</sup>。近い将来, 再発を予知できる鑑別診断法が開発され, 再発しやすい患者や部位をスクリーニングして予防処置を徹底すれば再発を未然に防ぐことができ, 歯周組織の保健の維持獲得は一層効果的なものとなるであろう。

### 3. 新しい治療手段が認知される条件は?

科学の進歩は常に新しい診査, 診断, 治療法の開発を促してくれる。その際, 新しい治療法が有効であると判断するには, 次の基準を充たすことが不可欠である。

- 1) 新しい治療法は科学的根拠を持った論理的に妥当なものでなければならない。
- 2) それが検証された実験方法が論理的で科学的でなければならない。
- 3) 得られた実験結果が必ず再現されなければならない。

即ち, 今日では治療法や薬剤の有効性を判定するには, 科学的で論理的な作業仮説に基づき, しかも適切な比較対照群を用いて, その有用性と有効性が検討さ

図1 口腔内における *C. albicans* の定着機構

Cannon, R.D. and Chaffin, W.L.: Crit. Rev. Oral Biol. Med., 10: 359-383, 1999. から引用, 一部改変

れなければならない。そして、このようにして得られた研究成果を集積して総合的に判断することにより Evidence-Based Medicine (EBM: 科学的根拠に基づく医療) が確立するのである (Michael Newman: 臨床的治療方針決定をよりよくするために— AAP 歯周治療法のコンセンサス 1996 より改変)。

#### 4. 歯周治療における抗真菌剤の使用について

##### 1) 歯周病は真菌が原因か?

抗真菌剤を歯周治療に利用するためには、まず歯周病の原因あるいはその進展に真菌が何らかの役割を果たしているとの根拠が前提でなければならない。口腔領域における主要な真菌として *Candida albicans* が挙げられ、これは口腔の常在菌で、その検出率は健常者で平均 17.7% (1.9~62.3%) であると報告されている<sup>8)</sup>。しかし、入院患者<sup>9)</sup>、義歯装着者<sup>10)</sup>および易感染性宿主 (Compromised host)<sup>11)</sup> では *C. albicans* の検出率が増加する。このことは *C. albicans* が口腔内に定着する足がかりや、排除されないで増殖する手段に特徴のあることを物語っている (図1)<sup>12)</sup>。

*C. albicans* は舌、頬および咽頭などの口腔粘膜表面に定着するが、デンチャープラークの主要な構成菌として注目されている<sup>13)</sup>。*C. albicans* は唾液蛋白<sup>14)</sup> やある特定の口腔細菌 (主として *Streptococci*)<sup>15~17)</sup> と共凝集して口腔粘膜や義歯に定着すると考えられている。しかし、口腔内には多種類のしかも多数の口腔常在菌が存在するため、これらの細菌と競合して口腔粘膜表面に定着増殖することは大変難しい。*C. albicans* は真核生物であり、*C. albicans* の抗菌剤に対する感受性が低いことから、長期間の抗菌剤服用の結果、菌交代現象 (superinfection) を生じ、他の口腔常在細菌が減少した場合などに増殖して<sup>18)</sup>、あるいは免疫機能が低下した易感染性宿主 (入院患者や、典型的な例として HIV 感染患者<sup>19,20)</sup> など) では免疫排除機構から逃れて増殖して口腔に定着する。即ち、カンジダ症 (candidiasis) は日和見感染症の一つであると考えられている。

このような特徴を持つ *C. albicans* が、全体的には健常である歯周炎患者の歯肉縁下プラークの構成菌であるとの報告はこれまでなされていない。即ち、歯肉縁下プラークの歯周病原性菌はほとんどが嫌気性菌で

ある<sup>1,21,22</sup>。歯周ポケットは酸素分圧が低く、好気的條件を生育環境とする *C. albicans* には不適当な生育環境であると考えられる。しかも、ポケット内は体温 (37°C) に近い温度<sup>23</sup>で、25~30°C を至適生育温度とする<sup>8,24~27</sup> *C. albicans* がこの点からも歯周ポケットで活発に増殖する可能性は低いと思われる。さらに *C. albicans* は歯周病原性菌と考えられている *P. gingivalis* とは共凝集することはなく、歯周ポケットにおいて検出率の低いグラム陽性の好気性菌と共凝集する<sup>12,28</sup> ことから、歯周ポケットに定着する可能性は低いと推測される。

また、デンチャープラークを構成する *C. albicans* は上述したように *Streptococci* 等と共凝集してバイオフィルムを構成する<sup>15,17</sup> ので、歯肉縁上プラークと類似してもおかしくないが、プラークの形成される環境条件の違いによるのか、歯肉縁上プラークの主要な構成菌であるとの報告はない (歯肉縁上プラークに *C. albicans* が存在するとしてよく引用される論文<sup>29</sup> は全顎の印象を採取して、印象材上の *C. albicans* を検出したもので、このような検出の方法では歯面以外の口腔粘膜表面に存在していた *C. albicans* を検出した可能性もあり *C. albicans* が歯肉縁上プラークに存在したとは断定できない)。

以上のことから、*C. albicans* が歯周病の病原菌であるとの科学的根拠が希薄であり、歯周病の病因論の観点からは抗真菌剤を歯周治療に利用することの妥当性は見いだせない。

## 2) 真菌の存在は原因か結果か？

医学の進歩は精緻な観察と深い洞察力の上に築き上げられてきた。それは深くて広い知識の上に新しいものを追及しようとする好奇心が加味され、あの万有引力もリングが落ちるのを見たニュートンがセレンディピティー的な着想から完成したといわれている。日頃の臨床経験から新しいヒントを得ることは、新しい診断や治療技術を開発する上で大切なことに違いない。しかし、それは正しい科学的根拠に基づく論理的な発想がその根幹になければならない。

例えば HIV 感染患者<sup>19,20,30~33</sup>、抗癌剤服用中の患者<sup>34</sup>、そして免疫機能の低下した高齢者<sup>35</sup> では口腔にカンジダ症が好発し、歯周ポケットにも *C. albicans* が見いだされることがある<sup>30</sup>。しかし、この結果から直ちに *C. albicans* が歯周炎の病原菌だと断定することはできない。何故なら、このような患者では *C. albicans* が口腔に増殖した結果、歯周ポケットにおいても検出されたと考えられるからである。過去には、難治性歯周炎の歯周ポケットに *C. albicans* を見出し、難治性の原因が *C. albicans* の存在によることを

示唆した報告がある<sup>36,37</sup>。一方、その後、細菌培養技術の進歩の結果、難治性歯周炎の原因菌がテトラサイクリン耐性の *Streptococci* や嫌気性グラム陰性桿菌であるとの報告<sup>38</sup> もなされている。また、近年、通常の歯周治療 (非外科的処置、外科的処置、抗菌剤投与などを含む) が成功した患者と成功しなかった難治性患者の治療前後の歯肉縁下プラーク中の細菌を DNA を用いた新しい細菌検出技術により比較解析した結果、*S. constellatus* 等のテトラサイクリン耐性細菌が強く相関するが、その他の所謂歯周病原性菌には差異は認められなかったことが報告されている<sup>39</sup>。これらの結果は、患者への抗菌剤の使用が菌交代現象による *C. albicans* の増殖や耐性菌の出現を招いた可能性が考えられ、*C. albicans* や耐性菌が難治性歯周炎の原因であるのか抗生剤使用の結果生じたものであるのかについては現時点では意見の一致を見ていない。即ち、慢性病変は発症から病気の進展というダイナミックな病気の経過であり、単に一断面の病態所見から、直ちに病気の原因と結論づけることができないことを理解しなければならない。

## 3) 抗真菌剤使用の妥当性は正しく検証されているか？

難治性歯周炎では、通常の治療に併用して抗菌剤を投与することがあり、その結果、プロービングや出血等の臨床所見が著しく改善する場合がある。このような臨床経験だけから、直ちに抗菌剤の投与が難治性歯周炎に有効であったと結論することはできない。結論を得るためには、抗菌剤の投与の効果を的確にしかも客観的に評価のできる比較対照群を設け、しかも治験者、被治験者にバイアスのかからない二重盲検法で検証することが現在では必要である。何故ならば比較対照群を欠いた検定方法から導き出されたこれまでの結論の中には、時には有害な治療法を生んでいるものもあるからである。例えば、炎症時の扁桃腺除去術、胃潰瘍時の迷走神経切断術や悪名高かった前頭葉白質切断術 (ロボトミー) などがその好例であろう。今日では治療法や薬剤の有効性を判定するには、必ず上述したように Good Clinical Practice (GCP) の基準 (1997 年 8 月に定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」) に準拠した検定が不可欠となっている。このような観点からも、必要適切な検討が全くなされていない抗真菌剤の使用の妥当性を見出すことは困難である。

## 5. 総括

以上述べてきたように、抗真菌剤が歯周治療に利用

できるとする科学的根拠はない。また仮に科学的根拠があり、充分検証された薬剤であっても、その使用に際しては、副作用は勿論のこと、薬効を期待する場(歯周ポケット)における薬物動態の特徴をも考慮し、投薬方法が適切であるかどうかなど、よく検討しておかなければならないことも追記しておきたい(苔口進, 村山洋二, 歯周病の病因細菌と抗真菌剤の評価について-抗真菌剤の考察を支点に-<クインテッセンス 1999年8月号>参照)。

歯周病原性細菌を機械的および化学的に除去することを基本とするガイドラインに基づく現在の歯周治療は、歯周病原菌に対する生体応答の面を診断、治療に活用しなければならないという今後の課題を残しているとはいえ、過去30年来の研究成果を集積した科学的根拠に基づいて確立された治療手段であり、事実、歯周病の治療成績の向上をもたらしてきた。それにも関わらず、抗真菌剤の歯周治療への利用は、その科学的根拠がなく、また科学的に検証もされないで、現代の電子情報社会における情報伝播の速さとその影響力により歯科医療現場に喧伝され、現実に実行されて歯科界に混乱を招いている。現代の医療は科学的根拠に基づいたもの(EBM)でなければならないことを再認識し、正しい歯周治療を実践し治療実績を上げたいものである。口腔病巣に正しく対処して、積極的に国民の口腔保健に寄与することが、歯科医師が国民の負託に応える道である。

文責は、日本歯周病学会理事長 岡田 宏(大阪大学)が負っていることを付記する。また、この報告書を作製するにあたり、関連文献を収集し、その各々について結論が科学的論理に基づいて導かれているかどうかの検討に積極的に参加してくれた北村正博, 山下元三両博士(大阪大学)に深甚な謝意を捧げたい。また、報告書の原案にお目通し下さり、御意見を頂戴したうえ、文章をブラッシュアップしていただいた歯周病学会の先生方(お名前を列記すべきですが失礼させていただきます)にも厚く感謝申し上げる。

## 文 献

- 1) Loesche, W.J. : The anti microbial treatment of periodontal disease : Changing the treatment paradigm. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 10 : 245-275, 1999.
- 2) Moore, W.E.C. and Moore, L.V.H. : The bacteria of periodontal disease. Periodontol. 2000., 5 : 66-77, 1994.
- 3) McFall, W.T. : Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. J. Periodontol., 53 : 539-549, 1982.
- 4) Choi, J.I., Nakagawa, T., Yamada, S., Takazoe, I. and Okuda, K. : Clinical, microbiological and immunological studies on recurrent periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 17 : 426-434, 1990.
- 5) Kaldahl, W.B., Kalkwarf, K.L., Patil, K.D. and Molvar, M.P. : Evaluation of gingival suppuration and supragingival plaque following 4 modalities of periodontal therapy. J. Clin. Periodontol., 17 : 642-649, 1990.
- 6) Corver, E.F. and Davies, W.I.R. : The role of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease. A review. J. Clin. Periodontol., 20 : 307-313, 1993.
- 7) Slots, J., Mashimoto, P., Levine, M.J. and Genco, R.J. : Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. J. Periodontol., 50 : 495-509, 1979.
- 8) Odds, F.C. : Candida and candidosis. 2nd., London, Bailliere Tindall, 1988.
- 9) Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. : Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Microbiol. Rev., 9 : 499-511, 1996.
- 10) Lockhart, S.R., Joly, S., Vargas, K., Swails-Wenger, J., Enger, L. and Soll, D.R. : Natural defense against Candida colonization breakdown in the oral cavities of the elderly. J. Dent., 78 : 857-868, 1999.
- 11) Voss, A., Hollis, R.J., Pfaller, M.A., Wenzel, R.P. and Doebbeling, B.N. : Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. J. Clin. Microbiol., 32 : 975-980, 1994.
- 12) Cannon, R.D. and Chaffin, W.L. : Oral colonization by *Candida albicans*. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 10 : 359-383, 1999.
- 13) Nikawa, H., Hamada, T. and Yamamoto, T. : Denture plaque-past and recent concerns. J. Dent., 26 : 299-304, 1998.
- 14) Cannon, R.D., Nand, A.K. and Jenkinson, H.F. : Adherence of *Candida albicans* to human salivary components adsorbed to hydroxylapatite. Microbiology, 141 : 213-219, 1995.
- 15) Branting, C., Sund, M.L. and Linder, L.E. : The influence of *Streptococcus mutans* on adhesion of *Candida albicans* to acrylic surfaces *in vitro*. Arch. Oral Biol., 34 : 347-353, 1989.
- 16) McCourite, J., MacFarlane, T.W. and Samarana-

- yake, L.P. : Effect of chlorhexidine gluconate on the adherence of *Candida* species to denture acrylic. J. Med. Microbiol., 20 : 97-104, 1985.
- 17) Hawser, S.P., Baillie, G.S. and Douglas, L.J. : Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. J. Med. Microbiol., 47 : 253-256, 1998.
- 18) Samaranayake, L.P. : Host factors and oral candidosis. In : Oral candidosis. Samaranayake, L.P. and MacFarlane, T.W. : editors, London, Butterworth, 66-103. 1992.
- 19) Daroiche, R.O. : Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients : treatment issues. Clin. Infect. Dis., 26 : 259-274, 1998.
- 20) Greenspan, D. and Greenspan, J.S. : HIV-related oral disease. Lancet, 348 : 729-733, 1996.
- 21) Loesche, W.J., Syed, S.A., Schmidt, E. and Morrison, E.C. : Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. J. Periodontol., 56 : 447-456, 1985.
- 22) Loesche, W.J. : Bacterial mediators in periodontal disease. : Anaerobic bacteria and anaerobic infections. Clin. Infect. Dis., 16(Suppl 4) : s 203-s 210, 1993.
- 23) Niderman, R., Naleway, C., Lu, B., Buyle, B.Y. and Robinson, P. : Subgingival temperature as a gingival inflammation indicator. J. Clin. Periodontol., 22 : 804-809, 1995.
- 24) Lee, J.K. and King, R.D. : Characterization of *Candida albicans* adherence to human vaginal epithelial cells *in vitro*. Infection and Immunity, 41 : 1024-1030, 1983.
- 25) 山口英世, 宮治誠, 西村和子 : 病原真菌学, 第1版, 南山堂, 東京, 1987.
- 26) 徳永美知子, 荻原義郷 : 真菌, 戸田忠雄, 武谷健二 : 戸田新細菌学, 第29版, 南山堂, 東京, 1989.
- 27) Odds, F.C. : *Candida* species and virulence. ASM News., 60 : 313-318, 1994.
- 28) Jenkinson, H.F., Lala, H.C. and Shepherd, M.G. : Coaggregation of *Streptococcus sanguis* and other *Streptococci* with *Candida albicans*. Infection and Immunity, 58 : 1429-1436, 1990.
- 29) Arendorf, T.M. and Walker, D.M. : The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. Archs. Oral Biol., 25 : 1-10, 1980.
- 30) Moore, L.M., Moore, W.E., Riley, C., Brooks, C. N., Burmeister, J.A. and Smibert, R.M. : Periodontal microflora of HIV positive subjectives with gingivitis or adult periodontitis. J. Periodontol., 64 : 48-56, 1993.
- 31) Odden, K., Schenck, K., Koppang, H.S. and Hurlen, B. : Candidal infection of the gingiva in HIV-infected persons. J. Oral Pathol. Med., 23 : 178-183, 1994.
- 32) Grbic, J.T., Mitchell-Lewis, D.A., Fine, J.B., Phelan, J.A., Bucklan, R.S., Zambon, J.J. and Lamster, I.B. : The relationship of Candidiasis to linear gingiva erythema in HIV-infected homosexual men and parental drug users. J. Periodontol., 66 : 30-37, 1995.
- 33) Holmstrup, P. and Westergaard, J. : HIV infection and periodontal diseases. Periodontol. 2000., 18 : 37-46, 1998.
- 34) Peterson, D.E., Minah, G.E. and Overholser, C. D. : Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. J. Clin. Oncol., 66 : 1461-1468, 1987.
- 35) Shay, K., Truhlar, M.R. and Renner, R.P. : Oropharyngeal candidosis in the older patient. J. Am. Geriatr. Soc., 45 : 863-870, 1997.
- 36) Slots, J., Rams, T.E. and Listgarten, M.A. : Yeasts, enteric rods and pseudomonas in the subgingival flora of severe adult periodontitis. Oral Microbiol. Immunol., 3 : 47-52, 1988.
- 37) Dahlen, G. and Wikstrom, M. : Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. Oral Microbiol. Immunol., 10 : 42-46, 1995.
- 38) Olsvik, B., Hansen, B.F., Tenover, F.C. and Olsen, I. : Tetracycline-resistant micro-organisms recovered from patients with refractory periodontal diseases. J. Clin. Periodontol., 22 : 391-396, 1995.
- 39) Colombo, A.P., Haffajee, A.D., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Smith, C.M., Cugini, M.A. and Socransky, S.S. : Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. J. Clin. Periodontol., 25 : 169-180, 1998.