

- 総説 -

歯内療法の争点

- 難治性根尖性歯周炎の病因と臨床 -

興 地 隆 史

新潟大学大学院 医歯学総合研究科

口腔健康科学講座 う蝕学分野

Controversies in endodontics: Etiology and clinical management of
treatment-resistant apical periodontitis

Takashi Okiji

Division of Cariology, Operative Dentistry and Endodontics

Department of Oral Health Science

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

平成 18 年 10 月 13 日受付 10 月 13 日受理

キーワード：難治性根尖性歯周炎，根管内細菌，根管形成，根管洗浄，根管貼薬

1. はじめに

根尖性歯周炎は一般歯科臨床で高頻度に遭遇する疾患の一つであり，原則に従った歯内療法が行われた場合は90%程度の成功率が期待できるとの多くの報告がなされている¹⁻³⁾。ところが，高レベルの歯内療法が施されたにもかかわらず病変部の拡大を示す症例や，頻回・長期間の歯内療法にもかかわらず症状の改善を示さない症例など，いわゆる難治性根尖性歯周炎の症例が散見されることも事実である。これらの中には，強度の湾曲根管や根管内に破折ファイルが存在する症例など，原因が比較的明瞭なものも含まれるが，難治性の原因を特定しがたく臨床的対応に難渋する症例もまれではない。

本総説では，いわゆる難治性根尖性歯周炎の病因に関する基礎的・臨床的知見を俯瞰するとともに，現在の歯内療法の標準的術式（ニッケルチタン合金製切削器具を用いた根管形成，次亜塩素酸ナトリウムによる根管洗浄，水酸化カルシウムによる根管貼薬など）の難治性根尖性歯周炎への有効性について考察を試みたい。

2. 難治性根尖性歯周炎の病理学

根尖性歯周炎の本態は，根管経由の細菌侵襲を局所で処理しようとする生体防御反応であり，病変部にさまざまな炎症・免疫担当細胞が浸潤することは多くの病理組織学的・免疫組織化学的研究から確認されている⁴⁾。ところが，病変部組織の組織学的観察から難治性と密接に

関連する所見が得られるわけではない（図1）。これは，難治性の原因がしばしば根管内に存在することを考えれば当然であろう。しかしながら，通常の歯内療法による改善を期待しがたい病態の存在が組織学的検索から初めて確認される場合もある。

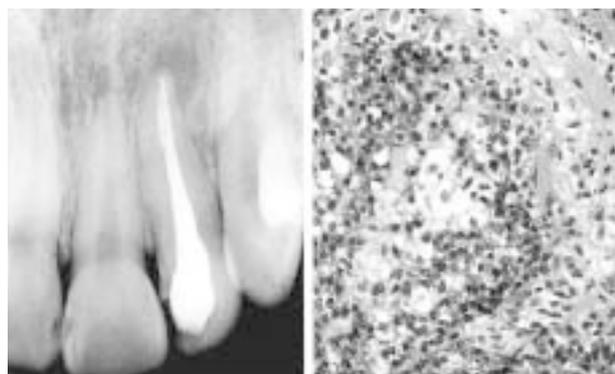


図1 難治性根尖性歯周炎の一例（20歳女性，上顎左側側切歯）

左：術前のエックス線写真。根尖部が直線的に形成されており，再根管治療を行うも本来の根管にファイルを到達させることは不可能であった。瘻孔が再発したため歯根端切除術が行われた。

右：病変部の組織像。歯根肉芽腫と診断された。難治性と関連する特記所見はみられない。

1) 歯根嚢胞

歯根嚢胞が通常の歯内療法で治癒するか否かは今なお

明確でない。これは、歯根嚢胞と歯根肉芽腫の鑑別診断が臨床的には容易でないこととも関連する。いわゆる根尖病変における歯根嚢胞の割合についての病理組織学的検索にも見解の相違がみられ、10%未満とする報告⁵⁾から50%以上に及ぶとするもの⁶⁾まで幅が広いが、Nair⁷⁾は連続切片による詳細な病理組織学的検索から256例中15%が歯根嚢胞であったとしている。歯根嚢胞の一部が歯内療法のみで治癒に赴くことは、歯内療法が90%程度の高率の成功を示すとの報告¹⁻³⁾から推察される。

一方、嚢胞腔と根尖孔との位置関係により、歯根嚢胞をpocket cyst(嚢胞腔と根尖孔との交通が認められるもの)とtrue cyst(認められないもの)の二種に分類できることが報告されている⁷⁻⁹⁾。後者は根管経由の刺激の多寡に関わらず病態が成立していると考えられることから、通常の歯内療法で治癒に導くことは困難と思われる。

2) 根尖孔外の異物

(1) 過剰根管充填

過剰な根管充填が歯内療法の成功率を低下させることは、多くの報告から広く支持されている¹⁾。これには、根管充填材(剤)の化学的刺激や細菌性刺激の影響に加えて、長期にわたる異物反応の持続も関連すると思われる。ガッタパーチャは生物学的に不活性とされるが、これを細粒とした場合は典型的な異物反応が惹起されるとの組織学的報告もなされている¹⁰⁾。また、根尖病変部内に突出したガッタパーチャポイントの表面にバイオフィルム様の構造が観察されたとする報告¹¹⁾もあるが、この種の汚染された充填材の周囲では異物反応に加えて炎症や免疫応答が長期間持続することが十分想定される。さらに過剰根管充填の症例では、根管の直線化に伴う穿孔などの根管形成の不備が根尖部でしばしば生じており、これが難治性に関わる可能性もある。

(2) その他の異物

エックス線写真で診断困難なさまざまな異物が根尖孔外に存在し、難治性に関与することも報告されている。とりわけ治療中に溢出した綿花やペーパーポイントに含まれるセルロースは極めて吸収されづらいことから、長期に及ぶ異物反応を惹起することが報告されている^{12,13)}。根尖歯周組織にActinomycesが侵入して菌塊が形成された場合も、通常の根管治療のみでは改善困難な病態となる(後述)。また、根管形成中には削片の根尖孔外への溢出が多少なりとも避けられないが¹⁴⁾、削片の象牙細管に細菌が含まれる場合は、これらが生体防御反応による排除を受けづらい環境に位置するため難治性につながる可能性がある¹⁵⁾。

また、Nair⁹⁾は一部の難治症例の病変部組織内に

多数のコレステロール結晶が存在することを組織学的に観察し、これらが内因性の異物として難治性に関与している。コレステロール結晶は変性、壊死に陥った赤血球や白血球、あるいは血漿中の脂質成分が蓄積して生じると考えられており、組織切片上では針状の裂隙として観察される。コレステロール結晶を動物の皮下に埋入した実験では、これらがマクロファージや異物巨細胞に取り囲まれた状態で長期間残存することが観察されており¹⁶⁾、吸収されづらい異物として病変部に長期間存在する可能性が示唆されている。

3. 根管内微生物と難治性根尖性歯周炎

根管内細菌が根尖性歯周炎の主たる病原因子であることは、多くの基礎的・臨床的研究が強く支持するところである。例えばKakehashi¹⁷⁾は、ラットの臼歯を露髄させたまま放置したところ、通常飼育の動物では口腔内細菌の持続的感染の結果として歯髄壊死を経て根尖性歯周炎が誘発されるのに対し、無菌飼育の場合はデンブリッジの形成を伴う歯髄の治癒が生じることを観察している。臨床的にも、根管充填時に根管内細菌が残存する症例では成功率が低下することが確認されている^{18,19)}。現在の歯内療法の体系は、これらの知見に基づき、根管内感染の人為的制御、すなわち感染源の除去と再感染の防止を目的として構築されているといっても過言でない。また、難治性を示す症例の多くは何らかの原因で根管内の感染の制御が困難なものと解釈することも可能であろう。

1) *Enterococcus faecalis*

いわゆる感染根管では偏性嫌気性菌主体の混合感染が高頻度に生じていることが多数の報告から示されている²⁰⁻²⁷⁾。ところが、これらの偏性嫌気性菌の多くは歯内療法(根管の拡大清掃や根管貼薬)への感受性が高く、経過不良例ではむしろ通性嫌気性グラム陽性菌が優勢となるとの見解が提示されている²⁸⁾。この際、検出される細菌の種類も減少し、しばしば単一感染の状態を呈する^{19,29-31)}。このような経過不良例で選択的に残存する細菌の一種として、*Enterococcus faecalis*が注目されている。

*E. faecalis*は消化管の常在菌、あるいは院内感染の原因菌の一種として知られるグラム陽性通性嫌気性球菌である。本菌が抗生物質に広範な耐性を示すことは院内感染との関連で注目されている³²⁾。*E. faecalis*は未治療の感染根管からも時に検出されるが、経過不良例(根尖性歯周炎を伴う根管充填歯や再治療症例など)から比較的高頻度(報告により24から77%)に培養される^{19,20,29,31,33-38)}。本菌の分子生物学的手法による同定も行われており、概して培養法より高率での検出報告がなされている³⁶⁻³⁸⁾。

根尖性歯周炎の難治性との関連から注目すべき *E. faecalis* の性状として、さまざまな抗菌剤に耐性を示す点あげられる。特に本菌は高アルカリ環境でも生存可能であるため、根管貼薬剤として汎用されている水酸化カルシウムに耐性を示す³⁹⁻⁴⁴。*E. faecalis* のバイオフィルム形成能⁴³も、本菌の治療抵抗性に関連すると思われる。さらに、*E. faecalis* は象牙細管内に侵入しやすいことも知られており^{40, 41, 45, 46}、これまた薬剤や切削の効果を免れることに関連する性質である。上述のように本菌は根管からしばしば単一感染の形で検出されるが^{19, 29, 30, 31, 47}、これは、他種細菌の勢力が弱められた際に本菌が選択的に残存し、日和見感染の形で病原性を発揮すると解釈できる。さらに、*E. faecalis* は飢餓状態におかれた場合も長期間生存し、しかも抗菌薬剤への耐性を向上させることも知られている⁴⁸。この性質も、本菌が根管充填済みの根管という過酷な環境から検出されることの一部を説明するものであろう。

2) 根尖孔外での細菌感染とバイオフィルム形成

根尖孔外に侵入した微生物は一般に、同部で営まれる非特異的・特異的防御反応により速やかに処理されると考えられている。従って、急性期の病変部、あるいは歯周ポケットや瘻孔を介して口腔内と病変部が交通する場合を除いて、病変部の組織内に持続的な細菌感染は生じないとの説が長らく支持されてきた。これは、歯内療法が原則として根管のみを処置対象とすることの論拠ともなっている。

ところが80年代半ばより、根尖性歯周炎の難治性や経過不良の一因として、根尖孔外での細菌感染の持続が注目されている⁴⁹。とりわけ *Actinomyces israelii* や *Propionibacterium propionicum* は、根尖性歯周炎の病巣組織内で明瞭な菌塊を形成して生存しうることが確認されており、同部で防御反応の攻撃を免れて生存可能な細菌としての地位を概ね確立している^{2, 49-53}。さらに、これら以外の種々の細菌が根尖孔外の病変部組織から検出されることが、培養法⁵⁴⁻⁵⁷や分子生物学的手法⁵⁸⁻⁶⁰により報告されている。しかしながら、試料採取時の口腔内細菌のコンタミネーションの回避が困難であることや、根管処置中に根尖孔外に押し出された細菌を検出している可能性があることなどの問題点もあり、難治性との関連の程度は必ずしも明確といえない。

根尖孔外で細菌が生存しうるメカニズムの一つとして、根尖孔近傍の歯根表面や病変部組織内におけるバイオフィルム形成が注目されている。すなわち、走査型電子顕微鏡を用いた観察により、バイオフィルム様の構造が根尖孔近傍の歯根表面や突出したガッタパーチャポイントの表面に観察されたとの報告がなされている^{11, 54, 61, 62}。細菌はバイオフィルム内では生体防御機構や抗菌剤に対する耐性を増加させることから、排除さ

れることなく棲息し続け、難治性に関与すると考えられている。ところが Siqueira と Lopes⁶³ は、26 症例中 1 例にこの種の構造を見いだしたのみであったことから、例外的な所見であるとの見解を示している。

根尖孔外に存在する細菌に通常の歯内療法が奏功しづらいことは当然であろうが、これが根尖性歯周炎の難治性をどの程度の普遍性で説明するかについては、検討の余地が残されている。

3) 根管内の真菌感染

Candida albicans などの真菌が経過不良例の根管から検出されたとする多くの報告がみられる^{19, 29, 31, 34, 35, 64-67}。これらは菌数としては細菌の 1% 以下にとどまる³⁴が、検出頻度は 10% 前後とする報告が多い。例えば Waltimo ら⁶⁷ は難治症例から採取した 967 検体を調べ、7% の検出率を報告している。

C. albicans も高アルカリなどの過酷な環境下で生存可能なこと^{68, 69}、根管壁象牙質表面に附着しやすく象牙細管内にも侵入すること^{66, 70}など、根尖性歯周炎の難治性に関連する性質を備えている。次亜塩素酸ナトリウム液は *C. albicans* に有効とされるが^{71, 72}、濃度 5% の場合でも殺菌まで 1 時間を要したとの報告⁷³からは本菌がある程度の抵抗性を有することが示唆される。

4. 根管の形態と難治性

1) 解剖学的形態

(1) 根管形態の複雑性

複雑な根管形態が治療の難易度に影響を及ぼすことは、歯内療法の臨床に携わる誰もが認めるところであろう。根管の実際の形態がエックス線写真上の形態よりしばしば複雑であることも周知の通りである。とりわけ根管側枝、管間側枝、根尖分岐などの複雑な形態や急角度の湾曲の存在をエックス線写真で診断すること、あるいはこれらに治療用器具を到達させることは、多くの場合困難である^{74, 75}。これらの形態的因子が難治性の要因となりうることは確実であろう。

上記よりややマクロ的な観点となるが、二根管性の近心頰側根を有する上顎大白歯や複根管性の下顎小白歯などでは、根管自体の発見が困難であることを理由とする経過不良例が経験される。また、下顎第二、第三大白歯の槌状根管は日本人を含むモンゴロイドに高頻度に生じることが知られており⁷⁶、多彩かつ器具操作を行いにくい形態を示すことから処置に困難が経験されることは周知の通りである(図 2)。近年歯内療法への実体顕微鏡の応用が盛んになっているが、これらの複雑な形態の確認に有効な場合がしばしば経験される⁷⁷⁻⁷⁹。

(2) いわゆる閉鎖根管

根尖狭窄部まで器具操作が及ばず病態の改善が得られ

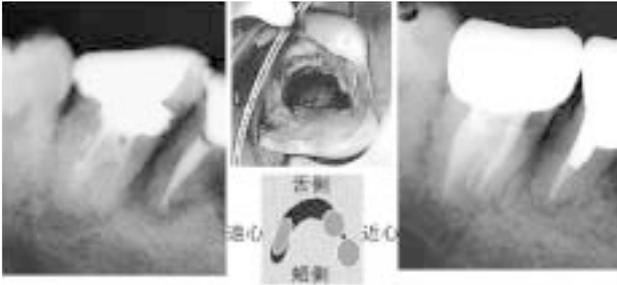


図2 不規則な根管形態を示した再歯内治療の一例(38歳女性, 下顎右側第二大臼歯)
 左: 術前のエックス線写真。
 中: 根管形成後の実体顕微鏡像(上)と根管口の配置を示す模式図(下)。通常の楯状根管と比較して頬舌側が逆転した配置となっている。
 右: 根管充填6ヶ月後のエックス線写真。

ない症例にも時に遭遇する。これは、根管の石灰化もさることながら、根管の急激な湾曲に器具が追従できないことを理由とする場合が多い⁸⁰⁾。後述の医原性の根管形態変化(レッジなど)が存在する場合もしばしば穿通は困難となる。

閉塞根管の予後成績についての報告は限られているが、小澤ら⁸¹⁾は感染根管治療症例の1年後の調査において83.7%が経過良好であり、著しい成績低下はみられなかったとしている。ところがSjögrenら³⁾の8~10年に及ぶ予後調査研究では、根尖部エックス線透過像を有する初発症例については、穿通例が90%の成功率を示したのに対し非穿通例では69%に低下しており、根管の閉塞が難治性の要因の一つであることが統計学的に示されている。

2) 医原性の根管形態の変化

(1) apical transportation

ファイルなどの根管形成用器具の不適切な操作(強圧下のリーミングなど)が行われた場合、器具の有する剛性のため根尖部付近で湾曲の外湾側が選択的に切削されやすい^{82)・85)}。その結果、根管の湾曲が維持されずに直線化し、レッジ形成、根尖孔の移動(zip形成)、根尖部の穿孔などが生じる。これらの変化はapical transportationと総称され、ひとたび形成された場合本来の根管に器具を到達させることが困難となる(図1)。この種の根管形態変化がすでに存在している再治療の症例では、根管の原型が保たれている症例と比較して成功率が有意に低下することを統計学的に示した予後調査報告もなされている⁸⁶⁾。

(2) 根管壁の穿孔

根管壁の穿孔は従来難治性に関連する代表的な医原性因子とされており、予後調査研究からも有意な成績低下が報告されている^{87)・88)}。穿孔に対する処置の原則は、

細菌感染が排除された状態で速やかに封鎖を行うことであるが、骨吸収を伴う陳旧性の穿孔では感染がすでに成立しており不良な経過を辿りやすいと思われる。さらに、封鎖性、生体親和性などの要件を十分満足する封鎖材が従来見当たらないことも予後不良の一因である。

近年、mineral trioxide aggregate (MTA) と呼ばれる材料が穿孔封鎖材として注目されている。MTAはケイ酸三カルシウム、ケイ酸二カルシウム、アルミン酸三カルシウム、鉄アルミン酸四カルシウム、石膏、酸化ビスマス(造影材)等を成分とする工業用セメント(ポルトランドセメント)にきわめて近い組成の材料であり⁸⁹⁾、良好な封鎖性^{90)・91)}とある程度の抗菌性⁹²⁾を示すのみならず、髄床底穿孔部への適用により同部に新生硬組織による閉鎖が生じることも報告されている^{93)・94)}。MTAで穿孔封鎖が行われた16例を1年以上経過観察し、全例が成功と判定されたとする報告もなされている⁹⁵⁾。本材が直接覆髄^{96)・97)}や逆根管充填⁹⁸⁾等にも有用であることを示す報告もみられる。

5. 再歯内治療

1) 再歯内治療症例の難治性の要因

歯内療法が全体として90%程度の成功率を示すとの多くの報告がみられる一方で、根尖部エックス線透過像がみられる再歯内治療例では成功率が50~70%程度に低下することが示されている^{1)・3)}。本邦を含む先進諸国ではう蝕の減少に伴い歯内療法の初発症例も減少傾向にあると推察されるが、これは再治療症例の相対的増加を意味するとも捉えられる。また、歯内療法の成功率は、概して比較的高い水準の処置の成績を示したものであり、一般にこの水準が必ずしも確保されていないことは各国での疫学調査が示唆するところである⁹⁹⁾。難治症例の「温床」ともいふべき再治療症例が相応の頻度で存在することは、現在の歯内療法が抱える大きい問題といえる。

再歯内治療症例での予後成績低下には、これまで述べた病理学的要因(根尖歯周組織における改善困難な病態の存在など)、細菌学的要因(除去困難な細菌の選択的残存など)、根管形態の要因(処置困難な解剖形態、医原性の根管形態の「破壊」など)、さらには技術的要因(後述)が症例に応じてさまざまな程度に関与し、結果的に改善困難な病態が形成されていると思われる(図1, 2)。個々の因子の関連の有無や相対的重要性の診断がしばしば困難であることも問題を複雑にしている。

2) 再治療の技術的側面

再治療症例への処置の原則が初発症例と異なるわけではない。ところが、技術的要求は初発症例と比較してしばしば複雑、高度となる。例えば、再治療症例ではポストや根管充填材(剤)など根管へのアクセスを妨げる因

子がしばしば存在し、その除去が困難な場合がある。とりわけ根管内に器具破折片が存在する症例では、その除去にしばしば高度の技術が要求されることは周知の通りである^{100 - 102)}。また、医原性の根管形態変化(レッジ、穿孔など)が存在する場合も円滑な拡大形成が実施できない可能性がある(図1)。さらに、前回の処置がいわゆる低位断髄の形で行われた症例では、歯髄の壊死に先立ち根管内に不規則な石灰化が生じることから、根管の穿通が困難となる場合がある。

近年普及が進んでいる歯科用実体顕微鏡は、明るい拡大視野のもとで多くの視覚的情報が得られることから、再治療を困難とする因子の発見やこれらに対する処置にしばしば有用である^{79, 102)}(図2)。しかしながら、手用ファイルによるレッジの穿通操作などの視覚強化が期待できない処置については、根気と技術に成否が依存すると言わざるを得ない。

6. Chemomechanical root canal preparation(化学的・機械的根管形成)

根管の拡大・形成には周知の通り、根管内の感染源の除去(cleaning)および根管充填が適切に実施できる形態の付与(shaping)の二つの重要な意義がある。十分な洗浄を併用した一連の根管拡大形成操作はchemomechanical root canal preparation(化学的・機械的根管形成)と総称され、この処置により50~70%程度の感染根管が細菌培養検査陰性に転じるとともに、培養陽性を示す根管内の細菌数も大幅に減少することが報告されている^{26, 39, 103 - 107)}。一方、生理的食塩水での洗浄という条件では根管の拡大形成後も多数の根管から培養可能な細菌が検出されるとの報告^{21, 103, 108 - 110)}から、切削の作用を化学的清掃が補完することでようやくcleaningの目的がある程度達成される事が強く示唆される(表1)。化学的・機械的根管形成が何らかの原

因で十分に奏功しないことが、多くの難治症例の主因と考えることも可能であろう。

1) 根管の機械的形成の問題点

(1) 根管形成法の変遷と apical transportation

現在の根管形成法の基礎はIngle¹¹¹⁾のstandardized preparation(規格形成法)に遡る。ここでは手用ファイル類や根管充填用ポイントの規格化(テーパー2%に統一、サイズ呼称と先端径の対応など)が提唱され、細い器具から太い器具の順に根尖部を拡大後、最終拡大サイズと同規格のポイントを充填するという今なお馴染み深い術式が確立されている。本法は根管充填の便宜を重視したシステムであるが、その反面、湾曲根管におけるapical transportationの発生という問題の存在は古くから認識されていたようである。そこで、これを解決する方法として、根尖部のフレアー形成(step-back法)¹¹²⁾、次いで根管上部の早期フレアー形成(step-down法、crown-down法、balanced-force法など)^{113 - 115)}や根尖部での逆回転操作による追従性確保(balanced-force法)¹¹⁵⁾など、スチール製手用器具によるさまざまな根管形成法が発表され現在に至っている。実際、balanced-force法ではstep-back法や規格形成法と比較して根管の直線化が少ないと報告されている^{116 - 118)}。しかしながら、スチール製器具の使用法や使用手順の変更がapical transportationの回避につながるとのエビデンスは比較的少なく、これらの器具ではapical transportationの問題を十分解決できないとも思われる。

一方、ニッケルチタン(NiTi)合金製根管切削器具は1988年に初めて発表され¹¹⁹⁾、それ以後Ingleの国際規格¹¹¹⁾にとらわれない多彩な規格の製品が次々と考案された。NiTi合金はステンレススチールと比較して高い弾性を有するため、大きいテーパー(4~6%程度)の器具でも根管追従性にすぐれることが最大の特長であり、エンジンに装着して低速連続回転で使用することに

表1 根管形成、根管洗浄および根管貼薬の根管内細菌への効果

文 献	番 号	根管洗浄剤(濃度)	根管貼薬剤(貼薬期間)	根管内細菌培養検査陽性率(%)	
				根管形成後	根管貼薬後
Byström, 1983	103	NaClO(0.5%)	無貼薬	47	
		生理食塩水	無貼薬	80	
Byström, 1985	39	NaClO(0.5%, 5%)	Ca(OH) ₂ (1ヶ月)		3
		NaClO(0.5%)	CPMC*(14日)		33
		NaClO(0.5%)	CP**(14日)		33
Sjögren, 1991	106	NaClO(0.5%)	Ca(OH) ₂ (10分)	50	50
		NaClO(0.5%)	Ca(OH) ₂ (7日)	50	0
Ørstavik, 1991	109	生理食塩水	Ca(OH) ₂ (7日)		35
		生理食塩水		73	
Dalton, 1998	110				
Shuping, 2000	26	NaClO(1.25%)	Ca(OH) ₂ (7日以上)	38	7
Peters, 2002	107	NaClO(2%)	Ca(OH) ₂ (28日)	23	29
Kvist, 2004	155	NaClO(0.5%)	Ca(OH) ₂ (7日)	72	36

* camphorated paramonochlorophenol

** camphorated phenol

より切削効率の向上や作業時間の短縮もはかられている^{120, 121)}。実際、ステンレススチール製ファイルと比較して根管追従性が良好であるとする多数の報告がみられる¹²¹⁾。ところが根尖部に強い湾曲が存在する場合は、レッジやジップ形成に至らぬまでも、外湾側の根管壁が内湾側よりも多量に切削される傾向が明瞭となる^{122, 123)}。根管内細菌の除去効果についての報告は限られているが、根尖性歯周炎の症例を対象とした臨床的研究では、ステンレススチール製手用器具と同等以上の有効性を示すものの完全除去は困難であることが報告されている^{26, 110)}。

NiTi 合金製器具の未解決の問題点は根管内で破折しやすいくことであり^{120, 121)}。器具の設計の変更(刃部形態など)、器具の使用手順の工夫(クラウンダウン法による根管上部の早期拡大)あるいは専用モーター(トルク設定が可能)の使用などを組み合わせた対策が講じられている。

(2) 根管壁非切削部位(uninstrumented area)の残存
根管の断面はしばしば器具操作の及びにくい形態を呈する。フィン、イスマス、側枝などの構造が存在する場合はもちろん、楕円形の断面形態の場合も、いかなる根管形成法や器具によっても非切削部位(uninstrumented area)が根管壁に生じる^{124 - 131)}。一方、エンジン用 NiTi ファイルは根管追従性が高く、根管の中央を同心円状に拡大する傾向を示す。これが望ましい性質であることはもちろんであるが、根管の断面が円形でない場合は非切削部位発生の懸念が大きくなるとも考えられる。マイクロCTを用いて上顎第一大臼歯の根管形成前後の形態を三次元的に比較した Peters らの報告¹²⁷⁾からも、手用ファイル、エンジン用 NiTi ファイルとも根管壁全表面積の 35%以上が非切削部位であったことが示されている。

また、根管のテーパーは一般に近遠心方向よりも頬舌方向で大きく、単根管性の上顎小臼歯や下顎大臼歯遠心根管などでは根尖部で頬舌的に平均 15%を超える値を示すことが報告されている¹³²⁾。NiTi ファイルであっても 4 ~ 6%のテーパーが一般的であり、頬舌方向の根管壁に非切削部位が残存しやすいことは明らかであろう。

以上より、いかなる形成法、形成用器具によっても、根管壁非切削部位は思いのほか広範に残存することが根管形成の現実の姿であり、同部に残存する感染源の除去あるいは不活性化に対して洗浄や貼薬が重要な意義を有することが理解できる。

(3) Apical width

根尖部の拡大サイズ(apical width)の基準は非常に基本的な事項でありながら、現在なお論争の対象となっ

ている。これは、「根尖部の拡大は可及的に小さくすべき(明瞭な apical stop は形成しないがテーパーを大きくする)⁸²⁾」という見解と「根尖狭窄部手前を意図的に拡大して apical stop を形成すべき¹³³⁾」との見解が長らく対峙してきた歴史を背景とする。双方とも、当初は根管充填の便宜(前者は加熱ガッタパーチャ法、後者は単ポイントもしくは側方加圧法)を重視して提唱されたといえるが、現在では主として cleaning の観点から議論されている。

根尖狭窄部の直径が平均 0.25 ~ 0.35mm 程度であるとする古典的報告¹³⁴⁾が、しばしば apical width に関する議論の根底となっている。すなわち、根尖狭窄部の切削をこの程度のサイズに止めるか、意図的に数サイズ拡大すべきかの議論ととらえることもできる。ところが、近年の検索においても平均 0.19mm とするもの¹³⁵⁾、楕円形根管の長径はしばしば 0.4mm より大きいとするもの¹³²⁾など、数値にいまだに見解の相違がみられる。また、根尖狭窄部の存在自体が不明確な歯もある。臨床的には「ファイルが抵抗を感じたサイズ」を基準として apical width がしばしば決定されるが、Wu ら¹³⁶⁾はこの方法で決定されたサイズと実際の根尖孔部長径に相関が認められないことから、「ファイルの抵抗感」が不確実な基準であることを示している。

Apical width の増加(apical enlargement)により根管壁非切削部位や根管内細菌数が減少することは多くの報告により支持されている^{130, 137 - 140)}。また、洗浄液の到達促進をはかる上でも apical width の増加は有利であり、35 ~ 40 号程度の拡大により初めて洗浄液が根尖部に十分到達するとの報告がなされている⁷⁵⁾。ところがこれらの報告は、apical enlargement 実施後も細菌や非切削部位がしばしば残存することも同時に示している。根管壁象牙細管には数 100 μm もの距離で細菌が侵入する^{23, 65)}ことから、切削による細菌の完全除去が困難であることが示唆される。さらに、apical width の増加は、apical transportation の発生や拡大中の歯周組織への傷害のリスクを助長する可能性がある。これは、「根尖狭窄部の拡大を最小限に止めるべき」との考え方の主たる論拠となっている。

以上より、個々の症例のバリエーションに応じて根尖部に過不足のない形成を施すことは困難であることが理解される。Apical enlargement の必要性を示唆する報告が大勢を占めるようではあるが、これが予後成績を明瞭に向上させることは証明されていない¹⁾。上述の医原性の傷害のリスクも鑑み、やみくもな apical enlargement は慎むべきであろう。

2) 次亜塩素酸ナトリウムによる根管洗浄

根管洗浄には根管壁の切削の不確実性(上述)を補完する重要な意義がある。とりわけ次亜塩素酸ナトリウム

液 (NaClO) は抗菌作用に加えて有機質溶解作用を有する唯一の根管洗浄薬であり、非切削部の感染源の溶解除去を期待して広く用いられている。根管壁の切削に NaClO による洗浄を追加することにより、初めて 50 - 70% 程度の感染根管で無菌化がはかれるとの研究結果^{21, 26, 103, 104)}は、化学的・機械的根管形成の効果の主体が NaClO であることを示唆するものである (表 1)。NaClO がバイオフィームや象牙細管内の細菌にも効果を示すとの *in vitro* の報告もみられる^{41, 141)}。さらに NaClO は *E. faecalis*^{141, 144)} や *C. albicans*^{71, 72)} などの除去しづらい微生物にも有効とされる。先述のようにこれらは水酸化カルシウムなどの根管貼薬剤に抵抗性を示すことから、殺菌のいわば最終手段として NaClO を十分に奏功させることが重要となる。ところが NaClO の有効濃度は実験条件により異なっており、*E. faecalis*⁷²⁾、*C. albicans*⁷³⁾ とともに、殺菌に高濃度あるいは長時間を要したとの報告もみられる。

一方、NaClO は無機質への作用を持たないため、根管壁象牙細管内への作用を期待する際には根管壁に付着したスミア層が除去される必要がある。この目的で EDTA 液がしばしば使用される^{104, 145)}。NaClO と EDTA の交互洗浄により良好な根管内除去効果が得られたとの報告もあるが¹⁰⁴⁾、脱灰による歯根の脆弱化を避ける意味で、通常は機械的切削終了後に EDTA を数分間作用させ、さらに NaClO で洗浄する術式が推奨されている。

なお、本邦では発砲による物理的洗浄効果などを期待して過酸化水素水と NaClO の併用 (いわゆる交互洗浄) が従来推奨されているが、そのエビデンスは比較的少ない。例えば、*E. faecalis* を根管内に感染させた抜去歯を用いた研究では、交互洗浄と NaClO 単独での洗浄との間に殺菌効果の差は見いだされていない¹⁴²⁾。

NaClO の問題点として濃度と作用時間があげられる。周知の通り本剤は組織刺激性や細胞毒性を有しているため、有機質溶解作用や殺菌作用が損なわれない程度の低濃度での使用が望ましいと考えられる。至適濃度については実験条件で異なり見解が一致していないが、*E. faecalis*⁷²⁾ や *C. albicans*⁷³⁾ の殺菌には 5% 程度の高濃度を要するとの見解がみられる一方で、臨床的条件では 5% と 0.5% で感染根管細菌数を減少させる効果に有意差がないこと^{21, 104)}、有機質溶解作用は 3% 程度でプラトーに達すること¹⁴⁶⁾、組織刺激性や細胞毒性の面で 1% 以下の濃度が望ましいこと¹⁴⁷⁾などが報告されている。本邦では 6 - 10% の製品が市販されているが、より低濃度が適当とも考えられる。また、作用時間の基準も明確でないが、根管内有機質を十分溶解させるためには数 10 分程度の時間が必要と思われる¹⁴⁶⁾。加温¹⁴⁸⁾ や超音波振動の併用¹⁰⁵⁾ は NaClO の作用を増強すること

から、作用時間の短縮に有用かと思われる。

7. 水酸化カルシウムを用いた根管貼薬

従前の歯内療法では、強力な消毒・殺菌作用を有する薬剤を根管貼薬剤として作用させ根管の無菌化を図るとの概念が主流であった。ところが、組織刺激性、発ガン性 (変異原性) などの為害作用への懸念から、化学的・機械的根管形成により可及的に細菌を除去したのち、なお残存する細菌もしくは仮封材の微少漏洩により侵入した細菌に対して必要かつ十分な殺菌作用を有する薬剤を作用させるとの考えが、現在では主流となっている。この目的に最も合致した薬剤として水酸化カルシウムが広く用いられている。実際、上述のように化学的・機械的根管形成により 50 - 70% 程度の感染根管で無菌化 (細菌培養検査陰性) が得られるが^{26, 39, 103, 104, 106, 107)}、その後 1 週間以上水酸化カルシウムを貼薬することにより 90 - 100% の根管から細菌が検出されなくなることが報告されている^{26, 39, 106, 149)} (表 1)。

水酸化カルシウムの殺菌作用は主として強アルカリ性 (pH12.5) によると考えられており、生体刺激性が少なく作用が長期間持続すること、発癌性や抗原性を有しないことなどの特徴を示す。水酸化カルシウムが有機質溶解作用¹⁵⁰⁾ や細菌内毒素の作用を現弱させる作用¹⁵¹⁾ を有することも報告されている。また、水酸化カルシウムは硬組織形成誘導能を有することから、根末完成歯の感染根管治療 (apexification) に応用される¹⁵²⁾。さらに再植歯や移植歯の歯内療法では、歯根膜の治癒を阻害せず、しかも炎症性外部吸収の発症阻止や進行停止に有効とされることから、水酸化カルシウムが根管貼薬剤として好適と考えられている¹⁵³⁾。

一方、水酸化カルシウム貼薬では上記ほど高率に細菌培養陰性を獲得できないとの見解もみられる。すなわち、水酸化カルシウム貼薬 (1 - 8 週間) 後に培養陰性に転じる感染根管の割合が 70% 程度にとどまるとの成績も報告されている^{34, 107, 109, 154, 155)} (表 1)。その要因として、*E. faecalis*^{39 - 44)}、*C. albicans*^{40, 68, 69)} などのアルカリ耐性を示す微生物の存在 (先述)、側枝、根尖分岐や象牙細管内などの薬効が及びにくい構造の存在、象牙質の緩衝能による殺菌作用の減弱¹⁵⁶⁾ など、水酸化カルシウムによる無菌化獲得に負の影響を及ぼすさまざまな因子が根管内に存在していることがあげられよう。

結論として、水酸化カルシウムは最も豊富なエビデンスが備えられた根管貼薬剤として現在なお推奨されるが、その効果に限界があるとのエビデンスも蓄積されつつある¹⁵⁷⁾。この問題への対応の一つとして、クロルヘキシジン^{71, 158, 159)}、パラクロロフェノールカンフル^{42, 160)}、NaClO^{71, 158)}、ヨードヨウ化カリウム¹⁵⁹⁾などを添加もしくは連和液として使用することにより、水酸

化カルシウムの抗菌性が向上するとの *in vitro* の報告がみられる。しかしながら，これらの方法の臨床的な有効性については検討の余地が残されている。

8. おわりに

本稿ではいわゆる難治性根尖性歯周炎の病因や臨床上の問題点を概説したが，結果として現在の歯内療法が抱える争点を列挙することとなった。比較的高いレベルのエビデンスを備えた器材・術式であってもある程度の不確実性を有することは本稿で述べた通りである。複雑かつ多様な根管細菌の生態，そしてこれらの除去を困難にする根管形態という二つの要因が，依然として我々の前に立ちだかっているとらえることも可能であろう。

歯内療法の経過不良例についてのエビデンスは依然として十分とは言えず，これが臨床決断や難治性のリスクの予測を不確実にしていることは否めない。現時点でのいわば最大公約数的なエビデンスを把握するとともに，これに基づき治療の質を可及的に確保することが，難治性根尖性歯周炎への対応にあたっての最も基本的な姿勢のように思われる。

文 献

- 1) Friedman S: Treatment outcome and prognosis of endodontic therapy. In essential endodontology, ed Ørstavik D and Pitt Ford TR, p 367-401, Blackwell Science, Oxford, UK, 1998.
- 2) Byström A, Happonen R-P, Sjögren U and Sundqvist G: Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled asepsis. Endod Dent Traumatol, 3: 58-63, 1987.
- 3) Sjögren U, Hagglund B, Sundqvist G and Wing K: Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. J Endod, 16: 498-504, 1990.
- 4) 興地隆史: 根尖歯周組織の生体防御機構 歯内療法の生物学的基盤を求めて. The Quintessence, 24: 53-61, 2005.
- 5) Block RM, Bushell A, Rodrigues H and Langeland K: A histopathologic, histobacteriologic, and radiographic study of periapical endodontic surgical specimen. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 42: 656-678, 1976.
- 6) Seltzer S, Bender IB, Smith J, Freedman I and Nazimov H: Endodontic failures-an analysis based on clinical, roentgenographic, and histologic findings. I. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 23: 500-516, 1967.
- 7) Nair PNR, Pajarola G and Schroeder HE: Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 81: 93-102, 1996.
- 8) Simon JHS: Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. J Endod, 6: 845-848, 1980.
- 9) Nair PNR, Sjögren U, Schumacher E and Sundqvist G: Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long-term post-treatment follow-up. Int Endod J, 26: 225-233, 1993.
- 10) Sjögren U, Sundqvist G and Nair PNR: Tissue reaction to gutta-percha particles of various sizes when implanted subcutaneously in guinea pig. Eur J Oral Sci, 103: 313-321, 1995.
- 11) Noiri Y, Ehara A, Kawahara T, Takemura N and Ebisu S: Participation of bacterial biofilms in refractory and chronic periapical periodontiti. J Endod, 28: 679-683, 2002.
- 12) Koppang HS, Koppang R, Solheim T, Aarnes H and Stolen SØ: Identification of cellulose fibers in oral biopsies. Scand J Dent Res, 95: 165-173, 1987.
- 13) Sedgley CM and Messer H: Long-term retention of a paper point in the periapical tissues: a case report. Endod Dent Traumatol, 9: 1220-1123, 1993.
- 14) al-Omari MA and Dummer PM: Canal blockage and debris extrusion with eight preparation technique. J Endod, 21: 154-158, 1995.
- 15) Yusuf H: The significance of the presence of foreign material periapically as a cause of failure of root treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 54: 566-574, 1982.
- 16) Nair PNR, Sjögren U and Sundqvist G: Cholesterol crystals as an etiological factor in non-resolving chronic inflammation: an experimental study in guinea pigs. Eur J Oral Sci, 106: 644-650, 1998.
- 17) Kakehashi S, Stanley HR and Fitzgerald RJ: The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 20: 340-349, 1966.
- 18) Sjögren U, Fidger D, Persson S and Sundqvist

- G: Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*, 31: 297-306, 1997.
- 19) Sundqvist G, Figdor D, Persson S and Sjögren U: Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85: 86-93, 1998.
- 20) Möller AJR: Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. *Odontol Tidskrift*, 74: 1-380, 1966.
- 21) Cvek M, Nord C-E and Hollender L: Antimicrobial effect of root canal debridement in teeth with immature root. A clinical and microbiologic study. *Odontol Revy*, 27: 1-10, 1976.
- 22) Sundqvist G: Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Dissertation, p 1-94, Umeå University, Umeå, Sweden, 1976.
- 23) Ando N and Hoshino E: Predominant obligate anaerobes invading the deep layers of root canal dentin. *Int Endod J*, 23: 20-27, 1990.
- 24) Sundqvist G, Johansson E and Sjögren U: Prevalence of black-pigmented bacteroides species in root canal infections. *J Endod*, 15: 13-19, 1989.
- 25) Le Go A, Bunetel L, Mouton C and Bonnaure-Mallet M: Evaluation of root canal bacteria and their antimicrobial susceptibility in teeth with necrotic pulp. *Oral Microbiol Immunol*, 12: 318-322, 1997.
- 26) Shuping GB, Ørstavik D, Sigurdsson A and Trope M: Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *J Endod*, 26: 751-755, 2000.
- 27) Gomes BPF, Pinheiro ET, Gadê-Neto CR, Sousa ELR, Ferraz CCR, Zaia AA, Teixeira FB and Souza-Filho FJ: Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral Microbiol Immunol*, 19: 71-76, 2004.
- 28) Chavez De Paz LE, Dahlén G, Molander A, Möller A and Bergenholtz G: Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment. *Int Endod J*, 36: 500-508, 2003.
- 29) Molander A, Reit C, Dahlén G and Kvist T: Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*, 31: 1-7, 1998.
- 30) Dahlén G, Samuelsson W, Molander A and Reit C: Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from the root canal. *Oral Microbiol Immunol*, 15: 309-312, 2000.
- 31) Hancock HH 3rd, Sigurdsson A, Trope M and Moiseiwitsch J: Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91: 579-586, 2001.
- 32) Hunt CP: The emergence of enterococci as a cause of nosocomial infection. *Br J Biomed Sci*, 55: 149-154, 1998.
- 33) Engström B: The significance of enterococci in root canal treatment. *Odontol Revy*, 15: 87-106, 1964.
- 34) Peciuliene V, Reynaud AH, Balciuniene I and Haapasalo M: Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int Endod J*, 34: 429-434, 2001.
- 35) Pinheiro ET, Gomes BP, Ferraz CC, Sousa EL, Teixeira FB and Souza-Filho FJ: Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J*, 36: 1-11, 2003.
- 36) Rôças IN, Siqueira JF Jr and Santos KR: Association of *Enterococcus faecalis* with different forms of periradicular diseases. *J Endod*, 30: 315-320, 2004.
- 37) Siqueira JF Jr and Rôças IN: Polymerase chain reaction-based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97: 85-94, 2004.
- 38) Zoletti GO, Siqueira JF Jr and Santos KR: Identification of *Enterococcus faecalis* in root-filled teeth with or without periradicular lesions by culture-dependent and-independent approaches. *J Endod*, 32: 722-726, 2006.
- 39) Byström A, Claesson R and Sundqvist G: The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol*, 1: 170-175, 1985.
- 40) Haapasalo M and Ørstavik D: *In vitro* infection and disinfection of dentinal tubules. *J Dent Res*,

- 66: 1375-1379, 1987.
- 41) Ørstavik D and Haapasalo M: Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Endod Dent Traumatol*, 6: 142-149, 1990.
- 42) Siqueira JF Jr and de Uzeda M: Disinfection by calcium hydroxide pastes of dentinal tubules infected with two obligate and one facultative anaerobic bacteria. *J Endod*, 22: 674-676, 1996.
- 43) Distel JW, Hatton JF and Gillespie MJ: Biofilm formation in medicated root canals. *J Endod*, 28: 689-693, 2002.
- 44) Nakajo K, Nakazawa F, Iwaku M and Hoshino E: Alkali-resistant bacteria in root canal systems. *Oral Microbiol Immunol*, 19: 390-394, 2004.
- 45) Akpata ES and Blechman H: Bacterial invasion of pulpal dentin wall *in vitro*. *J Dent Res*, 61: 435-438, 1982.
- 46) Love RM: *Enterococcus faecalis*-a mechanism for its role in endodontic failure. *Int Endod J*, 34: 399-405, 2001.
- 47) Peciuliene V, Balciuniene I, Eriksen HM and Haapasalo M: Isolation of *Enterococcus faecalis* in previously root-filled canals in a Lithuanian population. *J Endod*, 26: 593-595, 2000.
- 48) Giard JC, Hartke A, Flahaut S, Benachour A, Boutibonnes P and Auffray Y: Starvation-induced multiresistance in *Enterococcus faecalis* JH2-2. *Curr Microbiol*, 32: 264-271, 1996.
- 49) Tronstad L, Barnett F, Riso K and Slots J: Extraradicular endodontic infections. *Endod Dent Traumatol*, 3: 86-90, 1987.
- 50) Sundqvist G and Reuterving CO: Isolation of *Actinomyces israelii* from periapical lesion. *J Endod*, 6: 602-606, 1980.
- 51) Nair PNR and Schroeder HE: Periapical actinomycosis. *J Endod*, 10: 567-570, 1984.
- 52) Happonen RP: Periapical actinomycosis: a follow-up study of 16 surgically treated cases. *Endod Dent Traumatol*, 2: 205-209, 1986.
- 53) Sjögren U, Happonen PR, Kahnberg KE and Sundqvist G: Survival of *Arachnia propionica* in periapical tissue. *Int Endod J*, 21: 77-82, 1988.
- 54) Tronstad L, Barnett F and Cervone F: Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment. *Endod Dent Traumatol*, 6: 73-77, 1990.
- 55) Wayman BE, Murata SM, Almeida RJ and Fowler CB: A bacteriological and histological evaluation of 58 periapical lesions. *J Endod*, 18: 152-155, 1992.
- 56) Abou-Rass M and Bogen G: Microorganisms in closed periapical lesions. *Int Endod J*, 31: 39-47, 1998.
- 57) Sunde PT, Olsen I, Debelian GJ and Tronstad L: Microbiota of periapical lesions refractory to endodontic therapy. *J Endod*, 28: 304-310, 2002.
- 58) Gatti JJ, Dobeck JM, Smith C, White RR, Socransky SS and Skobe Z: Bacteria of asymptomatic periradicular endodontic lesions identified by DNA-DNA hybridization. *Endod Dent Traumatol*, 16: 197-204, 2000.
- 59) Sunde PT, Tronstad L, Eribe ER, Lind PO and Olsen I: Assessment of periradicular microbiota by DNA-DNA hybridization. *Endod Dent Traumatol*, 16: 191-196, 2000.
- 60) Sunde PT, Olsen I, Göbel UB, Theegarten D, Winter S, Debelian GJ, Tronstad L and Moter A: Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of bacteria in periapical lesions of asymptomatic root-filled teeth. *Microbiology*, 149: 1095-1102, 2003.
- 61) Lomcali G, Şen BH and Cankaya H: Scanning electron microscopic observations of apical root surfaces of teeth with apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*, 12: 70-76, 1996.
- 62) Leonardo MR, Rossi MA, Silva LA, Ito IY and Bonifacio KC: EM evaluation of bacterial biofilm and microorganisms on the apical external root surface of human teeth. *J Endod*, 28: 815-818, 2002.
- 63) Siqueira JF Jr and Lopes HP: Bacteria on the apical root surfaces of untreated teeth with periradicular lesions: a scanning electron microscopy study. *Int Endod J*, 34: 216-220, 1996.
- 64) Nair PNR, Sjögren U, Krey G, Kahnberg KE and Sundqvist G: Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod*, 16: 580-588, 1990.
- 65) Şen BH, Piskin B and Demirci T: Observation of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. *Endod Dent*

- Traumatol, 11: 6-9, 1995.
- 66) Şen BH, Safavi KE and Spångberg LS: Colonization of *Candida albicans* on cleaned human dental hard tissues. Arch Oral Biol, 42: 513-520, 1997.
- 67) Waltimo TMT, Siren EK, Torkko HL, Olsen I and Haapasalo MP: Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. Int Endod J, 30: 96-101, 1997.
- 68) Waltimo TMT, Stern EK, Ørstavik D and Haapasalo MP: Susceptibility of oral *Candida* species to calcium hydroxide *in vitro*. Int Endod J, 32: 94-98, 1999.
- 69) Ferguson JW, Hatton JF and Gillespie MJ: Effectiveness of intracanal irrigants and medications against the yeast *Candida albicans*. J Endod, 28: 68-71, 2002.
- 70) Waltimo TMT, Ørstavik D, Siren EK and Haapasalo MP: *In vitro* yeast infection of human dentin. J Endod, 26: 207-209, 2000.
- 71) Waltimo TMT, Ørstavik D, Siren EK and Haapasalo MP: *In vitro* susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. Int Endod J, 32: 421-429, 1999.
- 72) Radcliffe CE, Potouridou L, Qureshi R, Hababbeh N, Qualtrough A, Worthington H and Drucker DB: Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*. Int Endod J, 37: 438-446, 2004.
- 73) Şen BH, Safavi KE and Spångberg LSW: Antifungal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine in root canals. J Endod, 25: 235-238, 1999.
- 74) Cunningham CJ and Senia ES: A three-dimensional study of canal curvatures in the mesial roots of mandibular molars. J Endod, 18: 294-300, 1992.
- 75) Siqueira JF Jr, Araújo MCP, Garcia PF, Fraga RC and Sabóia Dantas CJ: Histological evaluation of the effectiveness of five instrumentation techniques for cleaning the apical third of root canals. J Endod, 23: 499-502, 1997.
- 76) Yang ZP, Yang SF, Lin YC, Shay JC and Chi CY: C-shaped root canals in mandibular second molars in a Chinese population. Endod Dent Traumatol, 4: 160-163, 1988.
- 77) Stropko JJ: Canal morphology of maxillary molars: clinical observations of canal configurations. J Endod, 25: 446-450, 1999.
- 78) Gorduysus MO, Gorduysus M and Friedman S: Operating microscope improves negotiation of second mesiobuccal canals in maxillary molars. J Endod, 27: 683-686, 2001.
- 79) 興地隆史: マイクロエンドドンティックスのガイドライン. 歯科医療, 20: 37-44, 2006.
- 80) 小林千尋, 吉岡隆知, 須田英明: 狭窄根管の拡大. 日歯保存誌, 36: 193-199, 1993.
- 81) 小澤寿子, 石川道子, 杉村博行, 越野孝行, 濱田 門, 土田眞美, 新井 高: 感染根管治療症例における未通根管の臨床的評価. 日歯保存誌, 44: 279-285, 2001.
- 82) Schilder H: Cleaning and shaping the root canal system. Dent Clin North Am, 18: 269-296, 1974.
- 83) Weine FS, Kelly RF and Lio PJ: The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape. J Endod, 1: 255-262, 1975.
- 84) Wildey WL, Senia ES and Montgomery S: Another look at root canal instrumentation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 74: 499-507, 1992.
- 85) Ruddle CJ: Cleaning and shaping the root canal system. In pathways of the pulp, ed Cohen S and Burns RC, 8th ed, p 231-291, Mosby, St Louis, 2002.
- 86) Gorni FG and Gagliani MM: The outcome of endodontic retreatment: a 2-yr follow-up. J Endod, 30: 1-4, 2004.
- 87) Kvinnsland I, Oswald RJ, Halse A and Gronningsaeter AG: A clinical and roentgenological study of 55 cases of root perforation. Int Endod J, 22: 75-84, 1989.
- 88) Farzaneh M, Abitbol S and Friedman S: Treatment outcome in endodontics: the Toronto study. Phases I and II: Orthograde retreatment. J Endod, 30: 627-633, 2004.
- 89) Islam I, Chng HK and Yap AU: Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cement. J Endod, 32: 193-197, 2006.
- 90) Torabinejad M, Watson TF and Pitt Ford TR: Sealing ability of a mineral trioxide aggregate

- when used as a root end filling material. *J Endod*, 19: 591-595, 1993.
- 91) Torabinejad M, Rastegar AF, Kettering JD and Pitt Ford TR: Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, 21: 109-112, 1995.
- 92) Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR and Kettering JD: Antibacterial effects of some root end filling materials. *J Endod*, 21: 403-406, 1995.
- 93) Pitt Ford TR, Torabinejad M, McKendry DJ, Hong C-U and Kariyawasam SP: Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79: 756-763, 1995.
- 94) Yildirim T, Gençoglu N, Firat I, Perk C and Guzel O: Histologic study of furcation perforations treated with MTA or Super EBA in dogs' teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100: 120-124, 2005.
- 95) Main C, Mirzayan N, Shabahang S and Torabinejad M: Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study. *J Endod*, 30: 80-83, 2004.
- 96) Tziafas D, Pantelidou O, Alvanou A, Belibasakis G and Papadimitriou S: The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments. *Int Endod J*, 35: 245-254, 2002.
- 97) Iwamoto CE, Adachi E, Pameijer CH, Barnes D, Romberg EE and Jefferies S: Clinical and histological evaluation of white ProRoot MTA in direct pulp capping. *Am J Dent*, 19: 85-90, 2006.
- 98) Lindeboom JAH, Frenken JWFH, Kroon FHM and van den Akker HP: A comparative prospective randomized clinical study of MTA and IRM as root-end filling materials in single-rooted teeth in endodontic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100: 495-500, 1998.
- 99) Eriksen HM: Epidemiology of apical periodontitis. In *essential endodontology*, ed Ørstavik D and Pitt Ford TR, p 179-191, Blackwell Science, Oxford, UK, 1998.
- 100) Hülsmann M and Schinkel I: Influence of several factors on the success or failure of removal of fractured instruments from the root canal. *Endod Dent Traumatol*, 15: 252-259, 1999.
- 101) Okiji T: Modified usage of the Masseran kit for removing intracanal broken instruments. *J Endod*, 29: 466-467, 2003.
- 102) 興地隆史: 手術用実体顕微鏡を用いた根管内破折器具の除去. *新潟歯学会誌*, 34: 235-237, 2005.
- 103) Byström A and Sundqvist G: Bacteriologic evaluation of the effect of 0.5 percent sodium hypochlorite in endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 55: 307-312, 1983.
- 104) Byström A and Sundqvist G: The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. *Int Endod J*, 18: 35-40, 1985.
- 105) Sjögren U and Sundqvist G: Bacteriologic evaluation of ultrasonic root canal instrumentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63: 366-370, 1987.
- 106) Sjögren U, Fidger D, Spångberg L and Sundqvist G: The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J*, 24: 119-125, 1991.
- 107) Peters LB, van Winkelhoff A-J, Buijs JF and Wesselink PR: Effects of instrumentation, irrigation and dressing with calcium hydroxide on infection in pulpless teeth with periapical bone lesions. *Int Endod J*, 35: 13-21, 2002.
- 108) Byström A and Sundqvist G: Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *Scand J Dent Res*, 89: 321-328, 1981.
- 109) Ørstavik D, Kerekes K and Molven O: Effects of extensive apical reaming and calcium hydroxide dressing on bacterial infection during treatment of apical periodontitis: a pilot study. *Int Endod J*, 24: 1-7, 1991.
- 110) Dalton BC, Ørstavik D, Phillips C, Pettiette M and Trope M: Bacterial reduction with nickel-titanium rotary instrumentation. *J Endod*, 24: 763-767, 1998.
- 111) Ingle JI: A standardized endodontic technique utilizing newly designed instruments and filling material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 14: 83-91, 1961.
- 112) Clem W: Endodontics: the adolescent patient. *Dent Clin North Am*, 13: 482-493, 1969.
- 113) Goerig AC, Michelich RJ and Schultz HH: Instrumentation of root canals in molar using the step-down technique. *J Endod*, 8: 550-554,

- 1982.
- 114) Morgan LF and Montgomery S: An evaluation of the crown-down pressureless technique. *J Endod*, 10: 491-498, 1984.
- 115) Roane JB, Sabala CL and Duncanson MGJ: The "balanced force" concept for instrumentation of curved canals. *J Endod*, 11: 203-211, 1985.
- 116) Calhoun G and Montgomery S: The effects of four instrumentation techniques on root canal shape. *J Endod*, 14: 273-277, 1988.
- 117) Sabala CL, Roane JB and Southard LZ: Instrumentation of curved canals using a modified tipped instrument: a comparison study. *J Endod*, 14: 59-64, 1988.
- 118) Backman CA, Oswald RJ and Pitts DL: A radiographic comparison of two root canal instrumentation techniques. *J Endod*, 18: 19-24, 1992.
- 119) Walia HM, Brantley WA and Gerstein H: An initial investigation of the bending and torsional properties of Nitinol root canal files. *J Endod*, 14: 346-351, 1988.
- 120) Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Wevers M and Lambrechts P: Mechanical root canal preparation with NiTi rotary instruments: rationale, performance and safety. Status report for the American Journal of Dentistry. *Am J Dent*, 14: 324-333, 2001.
- 121) Hülsmann M, Peters OA and Dummer PMH: Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endod Topics*, 10: 30-76, 2005.
- 122) Schäfer E and Vlassis M: Comparative investigation of two rotary nickel-titanium instruments. ProTaper versus Race Part 1. Shaping ability in simulated curved canals. *Int Endod J*, 37: 229-238, 2004.
- 123) 富田文仁, 竹中彰治, 子田晃一, 興地隆史: ニッケルチタンファイルの湾曲根管に対する切削特性 根管下部形成法の根管形態への影響. *日歯保存誌*, 48: 743-750, 2005.
- 124) Walton RE: Histologic evaluation of different methods of enlarging the pulp canal space. *J Endod*, 2: 304-311, 1976.
- 125) Tucker DM, Wenckus CS and Bentkover SK: Canal wall planning by engine-driven nickel-titanium instruments, compared with stainless-steel hand instrumentation. *J Endod*, 23: 170-173, 1997.
- 126) Wu M-K and Wesselink PR: A primary observation on the preparation and obturation of oval canals. *Int Endod J*, 34: 137-141, 2001.
- 127) Peters OA, Schönenberger K and Laib A: Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography. *Int Endod J*, 34: 221-230, 2001.
- 128) Weiger R, ElAyouti A and Löst C: Efficiency of hand and rotary instruments in shaping oval root canals. *J Endod*, 28: 580-583, 2002.
- 129) Rödig T, Hülsmann M, Mühge M and Schäfers F: Quality of preparation of oval distal root canals in mandibular molars using nickel-titanium instruments. *Int Endod J*, 35: 919-928, 2002.
- 130) Tan BT and Messer HH: The quality of apical canal preparation using hand and rotary instruments with specific criteria for enlargement based on initial apical file size. *J Endod*, 28: 658-664, 2002.
- 131) Wu M-K, van der Sluis LWM and Wesselink PR: The capability of two hand instrumentation techniques to remove the inner layer of dentine in oval canals. *Int Endod J*, 36: 218-224, 2003.
- 132) Wu M-K, R'oris A, Barkis D and Wesselink PR: Prevalence and extent of long oval canals in the apical third. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89: 739-743, 2000.
- 133) Weine FS: *Endodontic therapy*, p 209-222, Mosby, St Louis, 1972.
- 134) Kuttler Y: Microscopic investigation of root apexes. *J Am Dent Assoc*, 50: 544-552, 1955.
- 135) Stein TJ and Corcoran JF: Anatomy of the root apex and its histologic changes with age. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69: 238-242, 1990.
- 136) Wu M-K, Barkis D, Roris A and Wesselink PR: Does the first file to bind correspond to the diameter of the canal in the apical region? *Int Endod J*, 35: 264-267, 2002.
- 137) Parris J, Wilcox L and Walton R: Effectiveness of apical clearing: histological and radiographical evaluation. *J Endod*, 20: 219-224, 1994.
- 138) Wu M-K and Wesselink PR: Efficiency of three techniques in cleaning the apical portion of curved root canals. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endod, 79: 492-496, 1995.
- 139) Lumley PJ: Cleaning efficacy of two apical preparation regimens following shaping with hand files of greater taper. *Int Endod J*, 33: 262-265, 2000.
- 140) Usman N, Baumgartner JC and Marshall JG: Influence of instrument size on root canal debridement. *J Endod*, 30: 110-112, 2004.
- 141) Spratt DA, Pratten J, Wilson M and Gulabivala K: An *in vitro* evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. *Int Endod J*, 34: 300-307, 2001.
- 142) Siqueira JF Jr, Machado AG, Silveira RM, Lopes HP and de Uzeda M: Evaluation of the effectiveness of sodium hypochlorite used with three irrigation methods in the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal, *in vitro*. *Int Endod J*, 30: 279-282, 1997.
- 143) Gomes BPFA, Ferraz CCR, Vianna ME, Berber VB, Teixeira FB and Souza-Filho FJ: *In vitro* antimicrobial activity of several concentrations of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in the elimination of *Enterococcus faecalis*. *Internatinal Endodontic Journal*, 34: 424-428, 2001.
- 144) Zehnder M, Kosicki D, Luder H, Sener B and Waltimo T: Tissue-dissolving capacity and antibacterial effect of buffered and unbuffered hypochlorite solutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94: 756-762, 2002.
- 145) Hülsmann M, Heckendorff M and Lennon Á: Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. *Int Endod J*, 36: 810-830, 2003.
- 146) Thé SD: The solvent action of sodium hypochlorite on fixed and unfixed necrotic tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 47: 558-561, 1979.
- 147) Pashley EL, Birdsong NL, Bowman K and Pashley DH: Cytotoxic effects of NaOCl on vital tissue. *J Endod*, 11: 525-528, 1985.
- 148) Sirtes G, Waltimo T, Schaetzle M and Zehnder M: The effects of temperature on sodium hypochlorite short-term stability, pulp dissolution capacity, and antimicrobial efficacy. *J Endod*, 31: 669-671, 2005.
- 149) Cvek M, Hollender L and Nord C-E: Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. VI. A clinical, microbiological and radiological evaluation of treatment in one sitting of teeth with mature or immature root. *Odontol Revy*, 27: 93-108, 1976.
- 150) Wadachi R, Araki K and Suda H: Effect of calcium hydroxide on the dissolution of soft tissue on the root canal wall. *J Endod*, 24: 326-330, 1998.
- 151) Safavi KE and Nichols FC: Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod*, 19: 76-78, 1993.
- 152) 興地隆史, 芳澤享子: 自家歯牙移植後の異常経過例への歯内療法的対応 - 歯髓壊死に陥った根未完成移植歯について -. *日歯内療誌*, 26: 204-211, 2005.
- 153) 興地隆史, 芳澤享子: 自家移植歯の歯内療法. *日歯内療誌*, 26: 175-183, 2005.
- 154) Molander A, Reit C and Dahlén G: The antimicrobial effect of calcium hydroxide in root canals pretreated with 5% iodine potassium iodide. *Endod Dent Traumatol*, 15: 205-209, 1999.
- 155) Kvist T, Molander A, Dahlén G and Reit C: Microbiological evaluation of one- and two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized, clinical trial. *J Endod*, 30: 572-576, 2004.
- 156) Haapasalo HK, Sirén EK, Waltimo TM, Ørstavik D and Haapasalo MP: Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an *in vitro* study. *Int Endod J*, 33: 126-131, 2000.
- 157) Law A and Messer H: An evidence-based analysis of the antibacterial effectiveness of intracanal medicaments. *J Endod*, 30: 689-694, 2004.
- 158) Zehnder M, Grawehr M, Hasselgren G and Waltimo T: Tissue-dissolution capacity and dentin-disinfecting potential of calcium hydroxide mixed with irrigating solutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96: 608-613, 2003.
- 159) Sirén EK, Haapasalo MP, Waltimo TMT and Ørstavik D: *In vitro* antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *Eur J Oral Sci*, 112: 326-331, 2004.

160) Siqueira JF Jr, Roças IN, Lopes HP, Magalhães
FAC and de Uzeda M: Elimination of *Candida*
albicans infection of the radicular dentin by

intracanal medications. J Endod, 29: 501-504,
2003.