

— 学内セミナー —

Risk Factors for Progressive Periodontitis and
Treatment of Periodontitis through Local Drug DeliveryLarry F. Wolff¹⁾¹⁾Division of Preventive Sciences, Department of Periodontology,
School of Dentistry, University of Minnesota, USA進行性歯周炎のリスク因子と
局所薬物配送療法による歯周炎の治療奥田 一博²⁾/訳²⁾新潟大学歯学部歯科保存学第二講座

1997年5月20日、本学と姉妹校関係にあるミネソタ大学歯学部より Larry F. Wolff 教授が、本学部に来校された。これを機会に6年生の臨床教育の一環として、Wolff 教授に2時間にわたる特別講演をお願いした。

訳者、奥田は1989年から1990年にかけて10か月間に亘り、文部省在外長期派遣研究員としてミネソタ大学歯学部滞り、Wolff 教授と学術共同研究を行った。その成果は、すでに Journal of Periodontology, 1992 : 63 : 73-79 に掲載済みである。

講演内容は二部に分けられた。前半は“進行性歯周炎のリスク因子”，後半は“局所薬物配送療法による歯周炎の治療”と題して疫学的、細菌学的見地からの内容であった。

本稿は、その講演を要約し、一部、彼の論文から引用し補足した。

I. 進行性歯周炎のリスク因子

はじめに

破壊的歯周炎の進行には、細菌因子を中心に宿主側の免疫応答、環境、喫煙、口腔衛生習慣、全身疾患、遺伝的要因、生活様式、社会心理学的要因など多くの因子がリスクとなっていることが考えられる (Fig. 1)。歯周炎の原因は、口腔内に棲息する細菌が重要な初発リスク因子であるが、これに免疫応答が低下した宿主や細菌感染に対して感受性のある宿主が加わると歯周組織破壊の進行が加速される。

本稿では、歯周組織破壊のリスク因子として重要な細菌群を中心に病型との関連について解説する。

歯周疾患と細菌

口腔内には350種の細菌が棲息するといわれているが、このうち歯周炎と関連のある細菌として、*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*,

Campyrobacter rectus, spirochetes または *Treponema* species がある。細菌群を同定する問題点として1. 歯肉縁上、縁下に莫大な数の細菌種が棲息している。2. 全ての細菌を同定する唯一の方法が無い。3. 歯周ポケット内は様々な微少環境にある。4. 細菌採取時の歯周疾患活動性は、部位により様々である。5. 歯周疾患関連細菌の亜種およびクローン型は異なった病原性を示す。6. 細菌採取時の再現性が不十分であり、歯周疾患の進行と特異的細菌を関連づけることを困難にする。我々の実験室でも、BCFIA (Bacterial concentration fluorescence immunoassay) を用いて *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* の5種の細菌について歯周ポケット内の分布を調べたところ、いずれの細菌も存在レベルが高いほど平均ポケット深さが深いことが明らかとなった (Fig. 2)。この両者の間のオッズ比をみると2.7から4.0を示し、非常に強い関連性が示された (Table 1)。Loescheらは、歯周疾患が進行するにつれて black-pigmented Gram-negative bacteria (BPGB) に代わって spirochetes の比率が高くなると報告しているが、これより BPGB は進行性歯周炎の悪

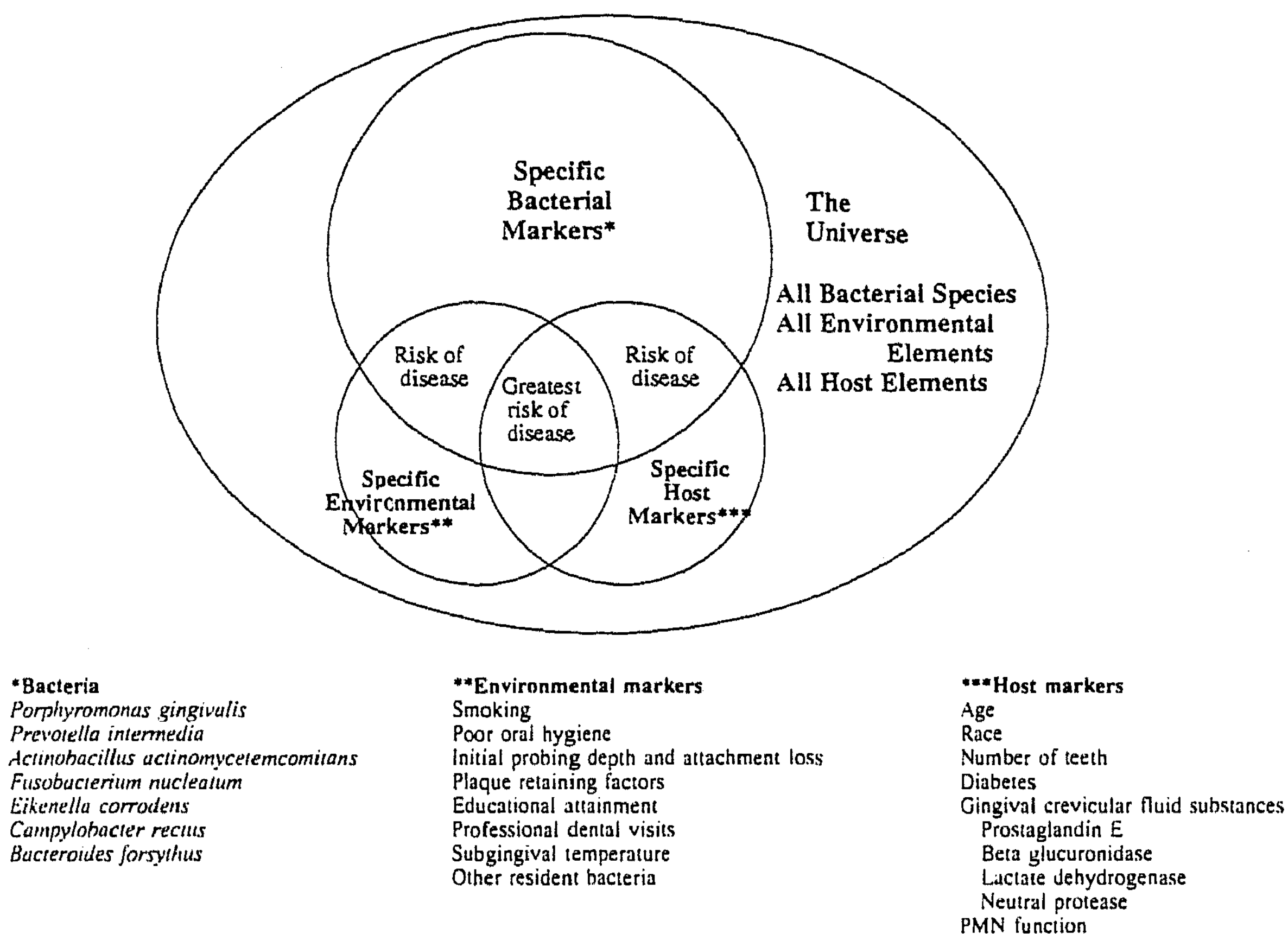


Fig. 1. Bacterial risk assessment model for progressing periodontitis.

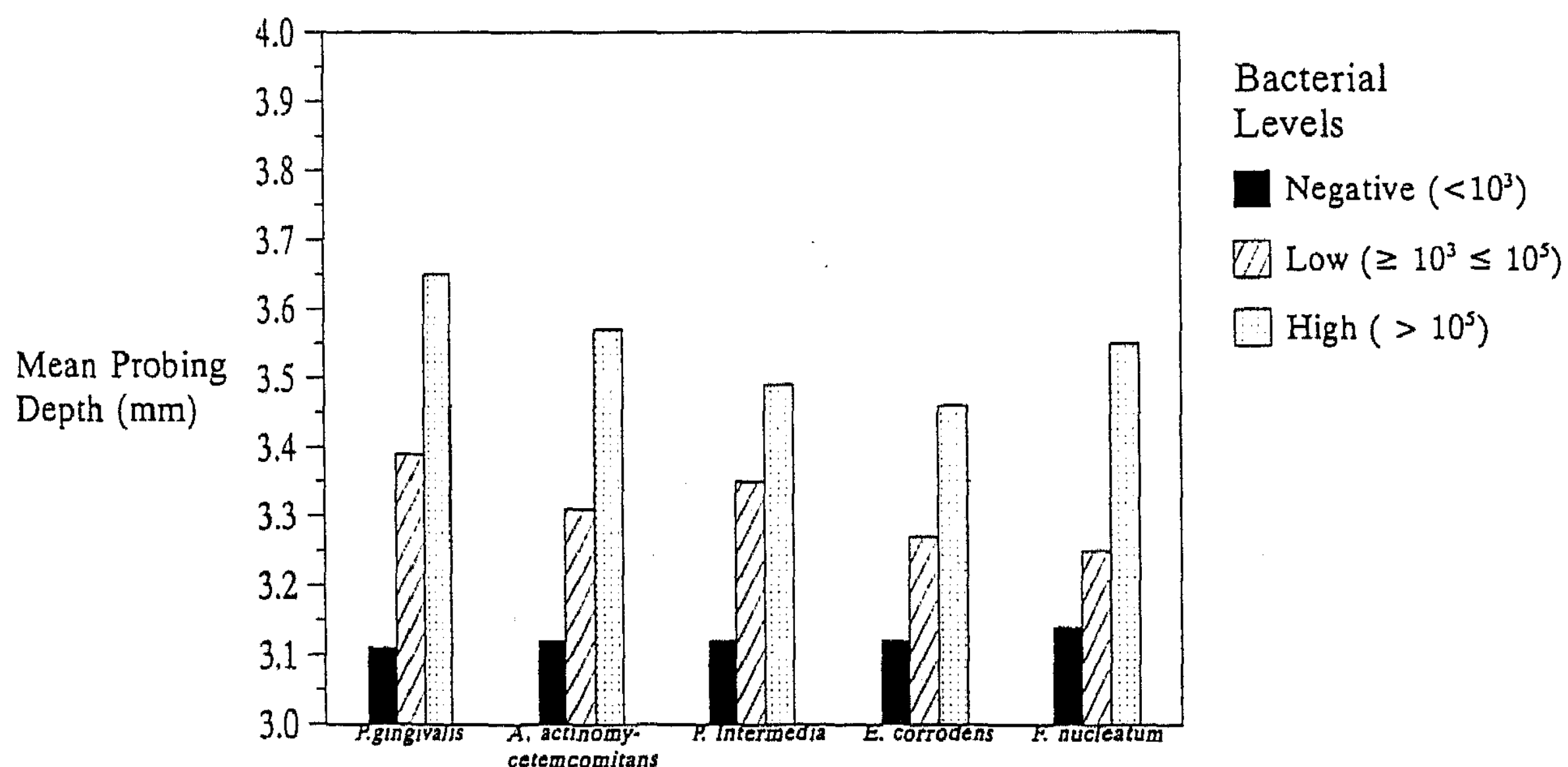


Fig. 2. Mean probing depth (mm) at molar sites based on negative, low, or high positive levels of each of 5 periodontopathic bacteria, n=886 subjects. A significantly greater mean probing depth was observed with a progressively greater bacterial load, $P < 0.001$.

化の兆候を示している可能性がある。

病型と細菌

a) 成人性歯周炎 (Adult Periodontitis)

病態の特徴としては30歳代で発病，口腔内の歯のほぼ全体的に罹患するが，骨吸収程度は部位により様々である。好中球，単球の機能に異常は無いが，一部は急速進行性歯周炎へ移行する。関連細菌としては，*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が挙げられる。*Porphyromonas*

gingivalis が，破壊性歯周炎と関連があるとする状況証拠を以下に述べる。1, *Porphyromonas gingivalis* の存在比率が歯周炎罹患部位では高いが，健康部位では低い。2, *Porphyromonas gingivalis* の除去に成功した部位では臨床的に改善が認められるが，再発している部位では *Porphyromonas gingivalis* が，依然として棲息している。3, 歯周炎患者においては *Porphyromonas gingivalis* に対する血清抗体価の上昇がみられる。4, *Porphyromonas gingivalis* のビルレンス因子としてコラゲナーゼ，内毒素，好中球機能を阻害するタンパク分解酵素が

あり, *in vitro* でこの菌は上皮細胞に侵入することが確認されている。

高度の付着の喪失を有する成人性歯周炎患者の3年間にわたるモニターから, リスク因子をオッズ比で検討すると高い順から, 喫煙6.7, *Porphyromonas gingivalis* 3.8, 経済的事情3.6, 3年以上歯科医院への通院が無い3.2となる。また細菌の感染経路をみると *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* は, 歯周炎患者から配偶者への感染が多く, *Porphyromonas gingivalis*,

Actinobacillus actinomycetemcomitans は, 歯周炎を有する親から子への感染が多い。

b) 難治性歯周炎 (Refractory Periodontitis)

通常の歯周治療をしているにも拘わらず, 歯周組織破壊の進行を止めることができない病型である。この病型の患者の90%は喫煙者であることから, 喫煙と歯周組織の破壊との関係が注目されている。ニコチンとその副産物の作用として血管収縮性, 好中球の機能(貪食能, 遊走能)低下, プラーク中の酸素還元電位を低下させ, 嫌気性菌の発育を促進すること, 創傷治癒遅延が, あげられる。我々のデータでも, 喫煙者で難治性歯周炎の症状を呈する患者は喫煙をしない健康人と比較して末梢血中の好中球の機能(貪食能, 遊走能)が低下しており, さらにBPGB, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* の占める比率が有意に高いことが示された (Fig. 3)。難治性歯周炎の特徴をまとめると, 関連細菌としては, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* のほかに, 腸内細菌の *Pseudomonas* species が関係することもある。宿主機能の低下として免疫グロブリンIgG2産生の低下, 好中球のFcレセプター発現の低下, 環境因子として口腔清掃不良, 喫煙があげられる。

c) 若年性歯周炎 (Juvenile Periodontitis)

思春期から25歳くらいまでに発症し, 前歯と第一大臼歯に限局した著明な骨吸収が特徴である。女性が男性より3-4倍多く, 家族性に分布する。好中球の遊走能, 貪食能に欠陥がある。関連細菌はグラム陰性菌のうち *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の検出率が高い。*Actinobacillus actinomycetemcomitans* が, 若年性歯

Table 1. Odds Ratios for Association of Probing Depth and Level of Periodontopathogen

Bacteria	>5mm vs. ≤5mm Probing Depth	
	Positive vs. Negative Sites	High Positive vs. Negative/Low Positive Sites
<i>P. gingivalis</i>	3.6†	3.9†
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	2.5‡	3.0†
<i>P. intermedia</i>	2.1‡	4.0§
<i>E. corrodens</i>	2.3‡	2.7†
<i>F. nucleatum</i>	1.4‡	2.8†

*If no association exists between the two factors (specific bacteria and probing depth) examined then the odds ratio is 1. Odds ratios which are significantly different from 1 are marked by ‡ for P<0.05; † P<0.01; § P<0.001 according to the Mantel-Haenzel test. An odds ratio of approximately 2 suggests the likelihood of an association while an odds ratio of 3 and 4 indicates a strong and very strong association, respectively. Negative indicated <10³ bacteria, low positive indicated ≥ 10³ ≤ 10⁵ bacteria, and high positive indicated > 10⁵ bacteria at a site.

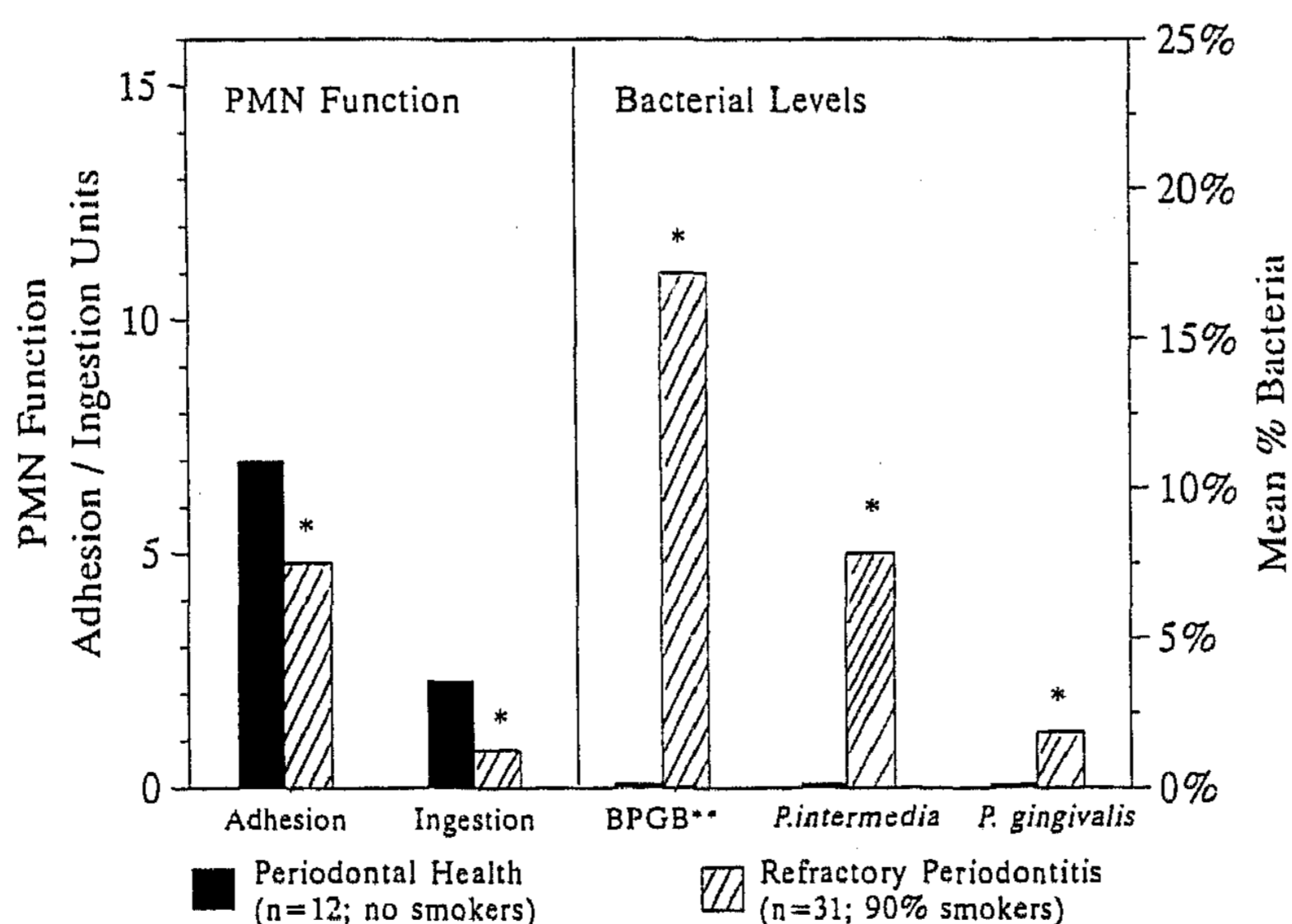


Fig. 3. PMN function (adhesion/ingestion) and bacterial pathogens in patients with refractory periodontitis who were smokers. In patients with refractory periodontitis, 28 of 31 smoked.* =statistically significant difference between refractory periodontitis patients and periodontally healthy patients, P<0.05. **BPGB=black-pigmented Gram-negative bacteria.

Table 2. Polymorpho-nuclear cells (PMN) Chemotaxis in Family with Localized Juvenile Periodontitis (LJP).

PMN Chemotaxis in Family with LJP			
Relationship	Age	LJP	PMN chemotaxis % change from control Ave \pm SE
Father	48	edentulous	-62 \pm 10%
Mother	45	no	+9 \pm 1%
Boy	18	yes	-51 \pm 8%
Girl	17	yes	-72 \pm 12%
Girl	15	yes	-68 \pm 11%
Boy	10	no	-71 \pm 7%

周炎と関連があるとする状況証拠を以下に述べる。1, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の存在比率が歯周炎罹患部位では高いが、健康部位では低い。2, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の除去に成功した部位では臨床的に改善が認められるが、再発している部位では *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が、依然として棲息している。3, 若年性歯周炎患者においては *Actinobacillus actinomycetemcomitans* に対する血清抗体価の上昇がみられる。4, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* のビルレンス因子としてリユーコトキシン, コラゲナーゼ, 内毒素があり, *in vitro* でこの菌は上皮細胞に侵入することが確認されている。5, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* を無菌動物に感染させると、歯周炎を誘発する。限局性歯周炎を家族的に発症している例で、好中球の遊走能を調べた例を示す (Table 2)。父親は48歳ですでに無歯顎、長男と二人の娘は限局性若年性歯周炎を発病しているが、彼らは、健康者に比べて著明な遊走能の低下を示している。次男は、未だ歯周炎を発病していないが、すでに遊走能が71%も低下しており、将来の発病が危惧される。好中球の機能不全を示す全身疾患を有する患者は、歯周炎のリスク因子である。これらの疾患には、糖尿病, Papillon-Lefèvre 症候群, Down 症候群, Chédiak-Higashi 症候群, 薬物誘発性無顆粒球症, 周期性好中球減少症がある。このうち糖尿病は、好中球機能 (遊走能, 貪食能) の低下のほかに、過血糖症による線維芽細胞のコラーゲン合成の低下, 易感染性, 創傷治癒遅延を示す。

d) 前思春期性歯周炎 (Prepubertal Periodontitis)

乳歯萌出時に急性炎症を伴って発病するが、発生頻度は極めて稀である。単球, 好中球の機能欠陥があり、全身的に易感染性である。限局型と広汎型がある。関連細菌は *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* である。

Table 3. Comparison of Tooth Loss Between Baseline and the Follow-Up Visit* for Subjects With and Without *A. actinomycetemcomitans* (Aa) at Baseline

	Subjects With Aa at Baseline (N=16)		Subjects Without Aa at Baseline (N=16)	
	Teeth Without Aa	Teeth With Aa	Teeth Without Aa	Teeth With Aa
Teeth at baseline	12	20	32	0
Teeth at the follow-up visit (mean of 46 months)	11	15	32	0
Tooth loss at follow-up visit	1†	5†	0	0

*The mean follow-up examination was 46 months with a range of 20 to 56 months after the initial examination.

†A tooth was lost in a subject where the other tooth site had detectable *A. actinomycetemcomitans*. The maxillary 1st molars in 3 subjects accounted for the 6 teeth extracted.

e) 急性壊死性潰瘍性歯肉炎・歯周炎 (Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis/ Periodontitis)

突然発症し、歯間部乳頭歯肉がパンチで穴を開けたような凹形態を呈する。偽膜, 強烈な口臭, 疼痛, 発熱, リンパ腺の腫脹を伴う。リスク因子として、口腔清掃が不良な環境因子のもとで、関連細菌として *Prevotella intermedia*, spirochetes があげられる。宿主側ではステロイドの上昇が見られる。極度のストレスが背景にあるともいわれている。

f) 妊娠性歯肉炎・歯周炎 (Gingivitis/ Periodontitis in Pregnancy)

口腔清掃が不良な環境因子のもとで、細菌側リスク因子として *Prevotella intermedia*, 宿主側リスク因子としてホルモン (エストロゲン/プロゲステロン) の過剰分泌がある。また未熟児低体重出生児は正常分娩で生まれた子に比較して、永久歯萌出後の付着の喪失が平均して大きいこと, 心臓, 循環器系疾患のリスクが高いことから、歯周炎のリスク因子である。

おわりに

歯周炎の進行を予測できることが、真のリスク因子である。この因子を探るには、経時的で予測性をもった研究が必要である。例えば、細菌学的リスク因子の追求には、疾病が発症する前後のプラークを解析する必要があるし、多くのサンプルと何年にもわたる長期的な研究を必要とする。我々は現在、938人の6905部位を5年間にわたりモニターし続けている。この中でベースライン時に *Actinobacillus actinomycetemcomitans* を有する16人の

患者で、この細菌が検出された20歯のうち15歯は再評価時にも検出され、うち5歯は抜歯に至った(Table 3)。これより、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* は歯周炎の進行を予測する細菌学的リスク因子、予測因子と言えるだろう。しかしこれらの細菌は、しばしば歯肉溝の環境下で棲息し、臨床的健康者からも検出されることがある。これらの細菌が疾病の活動度を高めるには、宿主側リスク因子(好中球, 単球, リンパ球の機能低下), 環境側リスク因子(喫煙, 不定期な歯科医院への来院, 不良な口腔清掃)を考慮し多変量解析的に考察をおこなう必要がある。将来、患者個々のリスク因子が解明できると、それを標的とする特異的な予防体系が確立されるであろう。

II. 局所薬物配送療法による歯周炎の治療

はじめに

歯周疾患は細菌による局所感染症である。抗生物質の全身投与が、歯周治療の補助的治療として広く行われてきたが、耐性菌, 真菌の過剰増殖, また他剤との干渉などの副作用も発現している。そこで全身投与法に代わる、歯周ポケット内への局所薬物配送療法が注目されている。本稿では、この療法の利点, 原理および種類を解説する。

局所薬物配送療法の利点

局所薬物配送療法は、全身投与法に比べて以下の利点がある。1. 胃に負担が無い。2. 薬理的副作用が殆ど無い。3. 正常細菌叢を変えることが無い。4. 耐性菌出現の機会が少ない。5. 高濃度を局所に維持できる。6. 持続的に作用させることができる。

局所薬物配送療法の薬物動態力学

局所薬物配送療法の薬剤の放出曲線は大きく分けて、0次放出と緩徐に放出していく二つの型がある(Fig. 4)。これまでに開発された局所薬物配送療法を以下にあ

Table 4. Actisite Fiber Clinical Trial.

Time (months)	Actisite Fiber Clinical Trial			
	Probing Depth Reduction (mm)		Bleeding on Probing (%)	
	SC/RP	SC/RP+ Fiber	SC/RP	SC/RP+ Fiber
0	0.00	0.00	90	87
1	0.82	1.20*	48	30**
2	0.92	1.27*	48	34*
3	1.05	1.72**	51	38*

Statistically significant difference between SC/RP+Fiber and SC/RP alone, *; P<0.05, **; P<0.01.

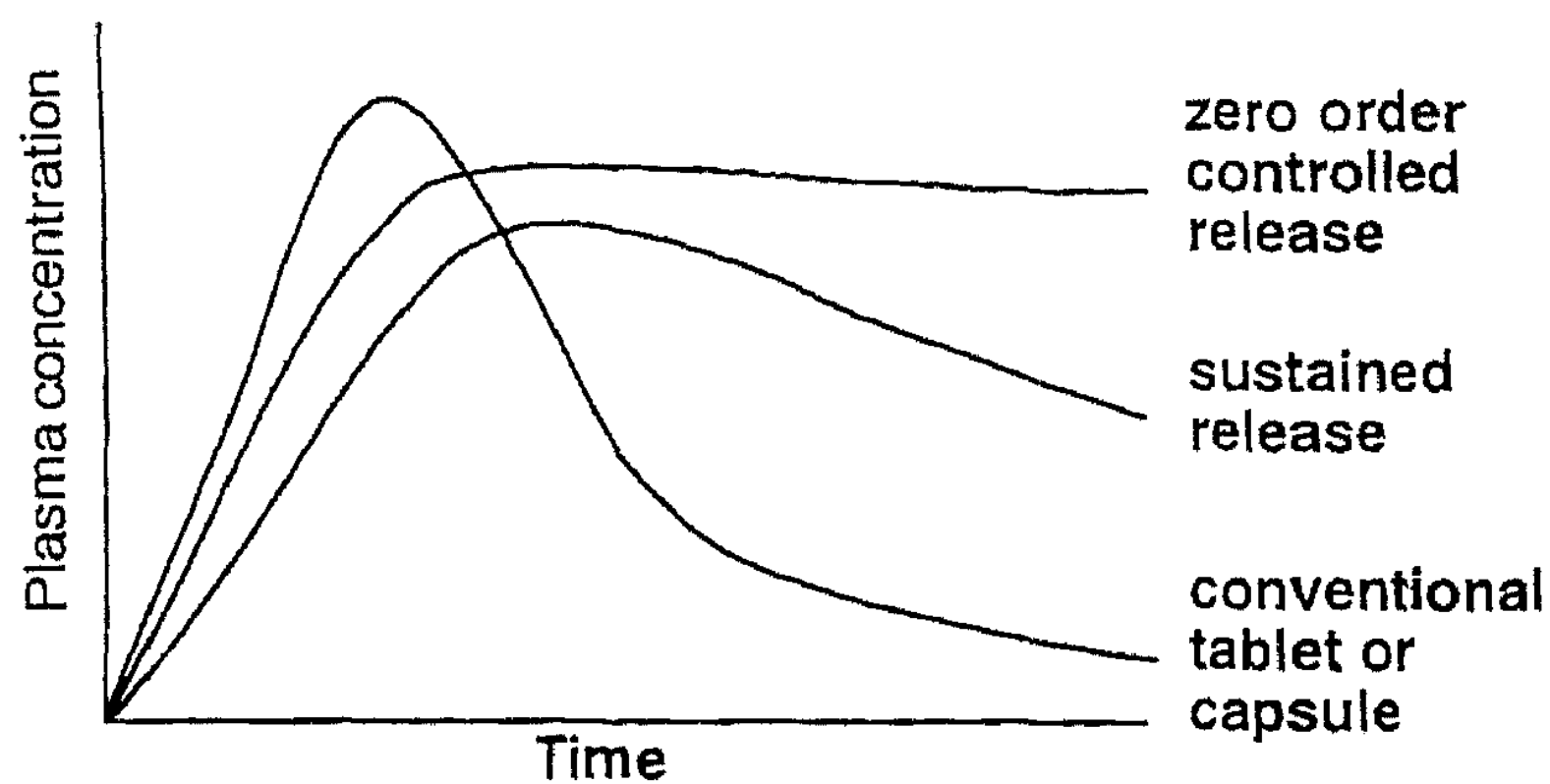


Fig. 4. The pharmacokinetics of local drug delivery system.

Table 5. The comparison of Systemic Application with Local Drug Delivery.

Comparison-Tetracycline	
Systemic	Local
• 250mg/tablet	• 12.5mg/fiber
• Four times/day	
• Ten days	• Ten days
• Total: 10,000mg	• Total: 12.5mg
• Concentration 4-8μg/ml	• Concentration >1500μg/ml

げる。Actisite (Tetracycline), Minocin (Minocycline), Dentomycin (Minocycline), Periocline (Minocycline), Elyzol (Metronidazole), Atrigel (Doxycycline), Perio-Chip (Chlorhexidine)。このうち Actisite だけが0次放出曲線をたどり、他は緩徐放出型である。

局所薬物配送療法の種類

a) Actisite (Tetracycline)

米国食品医薬品局(FDA)の基準を満たし、唯一米国内で販売認可された薬物である。直径0.5mm, 長さ9インチ, 12インチの非吸収性エチル・ビニルアセテートの中空ファイバーにテトラサイクリン12.5mg/fiberが含まれている。歯肉圧排の要領でファイバーを歯周ポケット底部へ押し込めて歯根周囲に何層にも巻き付けて投与する。10日間、ポケット内に留置すると最終的濃度は1500μg/mlとなる。スケーリング, ルートプレーニングに併用して Actisite を用いると、臨床的に有効であることが明らかとなった (Table 4)。適応症として1.再発性成人性歯周炎, 2.予後が疑わしい歯のメンテナンス, 3.機械的治療に無反応な歯周炎, 4.プロービング時の出血(BOP)が続いている5mm以上のポケット, 5.審美的理由から歯周手術による歯肉退縮を避けたい症例があげられる。テトラサイクリンの全身投与法と局所薬物配送療法を比較すると Table 5のようになる。

Table 6. Cross-Sectional Comparisons of Mean Cultivable Flora Proportions* Between Treatment Groups at Baseline and Months 1, 3, and 6

Cultivable Flora	Minocycline (%)		Placebo (%)	
	Baseline	Month 1	Month 3	Month 6
Total <i>Streptococcus</i> spp.	21.6 / 20.5 (17.4)/(19.4)	26.5 / 16.1 (25.2)/(10.7)	17.5 / 18.1 (10.1)/(21.8)	30.5 / 23.1 (17.7)/(19.2)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	0.05 / 0.09 (0.19)/(0.26)	0 / 0 (0)/(0)	0.01 / 0.14 (0.003)/(0.33)	0.12 / 0.67 (0.39)/(1.51)
<i>Eikenella corrodens</i>	1.3 / 1.2 (3.2)/(1.4)	0.1 / 0.9† (0.2)/(1.7)	0.5 / 0.7 (0.8)/(0.8)	3.9 / 1.3 (5.9)/(1.3)
Total dark-pigmented <i>Bacteroides</i> spp.	4.0 / 2.7 (8.2)/(6.6)	0.28 / 4.1† (0.51)/(8.2)	0.37 / 1.9† (0.77)/(3.9)	0.15 / 0.79 (0.35)/(2.68)
<i>Prevotella intermedia</i>	3.3 / 2.4 (8.1)/(6.6)	0.28 / 4.1† (0.50)/(8.2)	0.35 / 1.9† (0.78)/(3.9)	0.15 / 0.75 (0.35)/(2.69)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0.18 / 0.54 (0.6)/(1.8)	0 / 0.01 (0)/(0.004)	0 / 0.14 (0)/(0.60)	0 / 0 (0)/(0)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	6.6 / 9.7 (4.3)/(7.8)	3.8 / 6.5 (4.3)/(5.3)	8.3 / 8.7 (8.2)/(8.0)	6.9 / 4.6 (5.6)/(4.3)
<i>Capnocytophaga</i> spp.	1.5 / 0.22 (3.1)/(0.621)	0.20 / 0.16 (0.42)/(0.35)	0.39 / 0.43 (0.60)/(0.68)	0 / 1.5 (0)/(2.8)
n (subjects/[sites]/ subjects/[sites]‡)	12[21]/17[30]	10[17]/15[28]	12[21]/17[30]	8[14]/15[27]

*Proportions based on total anaerobic count from supplemented blood agar plates $\times 100$. The SD is represented in parentheses below the mean proportional value.

Statistically significant differences (Wilcoxon's U-test) indicated by † $P < 0.05$.

‡ Subjects/sites in the minocycline/placebo groups for which data were available at the time indicated.

b) Minocin (Minocycline)

塩酸ミノサイクリンを生体吸収性ポリマーでカプセル化しパウダー状に加工したものである。4mgを一単位としてシリンジに充填されている。*in vitro*で、1回投与後17-21日間、10 $\mu\text{g/ml}$ の有効濃度をポケット内で維持できた。一方、臨床研究として7mm以上の深い歯周ポケットに対してベースライン時にルートプレーニングをした後、1回だけ薬剤または偽薬を投与し1, 3, 6か月後の細菌叢および臨床指数の変動を観察した。結果、薬剤群は6か月間にわたり spirochetes および *Prevotella intermedia* に代表される dark-pigmented anaerobic bacteria の比率を抑制し (Table 6), 有意にプロービング深さの減少, 付着レベルの獲得が得られた。

c) Elyzol (Metronidazole)

25%メトロニダゾール配合のゲルである。24時間で歯周ポケット内濃度が10 $\mu\text{g/ml}$ へ減少する。

d) Atrigel (Doxycycline)

10%塩酸ドキシサイクリン配合のゲルである。臨床研究として5mm以上の歯周ポケットを有する120名, 2112部位に対してベースライン時と4か月目に薬剤または偽薬を投与し1, 2, 4, 6, 9か月後の臨床評価をした。結果は、薬剤投与群は、対照群と比較して9か月間にわ

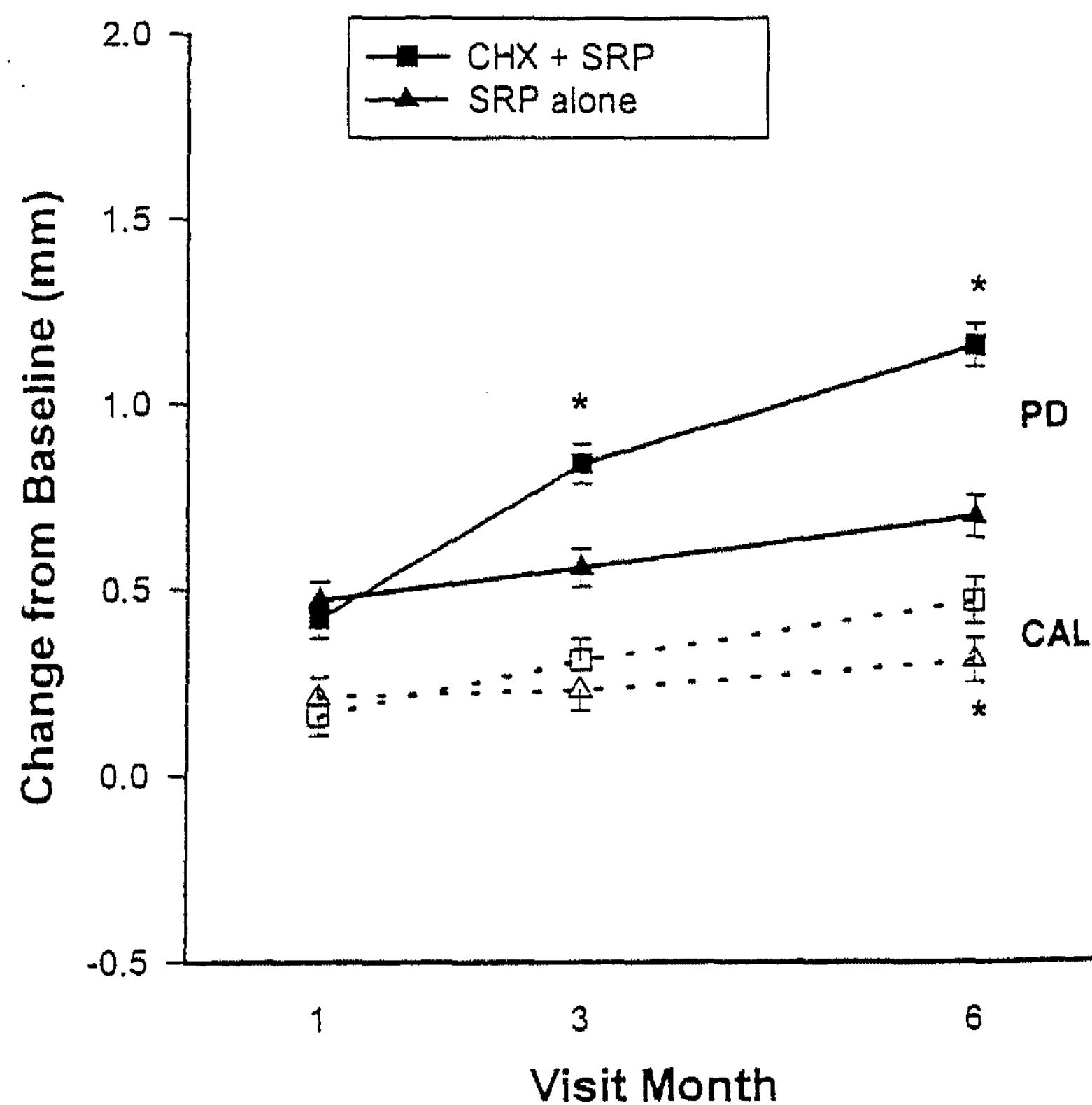


Fig. 5. Probing depth and clinical attachment level at 1, 3, and 6 months for all pockets. *Statistically significant difference between the two treatments ($P \leq 0.05$).

たり有意にプロービング深さの減少, 付着レベルの獲得が得られた。

e) Perio-Chip (Chlorhexidine)

2.5mg クロルヘキシジン(CHX)配合の吸収性チップである。7日目の歯周ポケット内濃度は100ppmを越える。臨床研究としてプロービング時に出血を伴う5-8mmの歯周ポケットを有する236名、959部位に対してベースライン時にルートプレーニング(SRP)をした後、併用療法としてベースライン時と3か月目にクロルヘキシジンを投与し1, 3, 6か月後の臨床評価をした。結果は、クロルヘキシジン併用群は、ルートプレーニング単独の対照群と比較して3, 6か月目に有意にプロービング深さの減少、付着レベルの獲得が得られた (Fig. 5)。

おわりに

局所薬物配送療法の抗生剤としての利点は先に述べたとおりであるが、クロルヘキシジンのような抗菌剤をこの方法で用いても、歯周ポケット内の薬剤到達性、濃度の維持、有効期間のいずれの点においても、歯ブラシ、含嗽、歯肉縁上の洗浄、歯肉縁下の洗浄の各方法に比べて勝っていることが明かとなった。以上より、局所薬物配送療法は、従来の機械的清掃法の補助療法として有効

であることが明かとなった。

このたび、本記事の紹介に際し、本学会誌に掲載の機会をお与え下さいました新潟歯学会誌担当幹事諸先生に謝意を申し上げます。

文 献

- 1) Wolff L, Dahlèn G, Aeppli D: Bacteria as risk makers for periodontitis. J Periodontol 1994; 65: 498-510.
- 2) Okuda K, Wolff L, Oliver R, Osborn J, Stoltenberg J, Bereuter J, Anderson L, Foster P, Hardie N, Aeppli D, Hara K: Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. J Periodontol 1992; 63: 73-79.
- 3) Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, Newman HN: Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. J Periodontol 1997; 68: 32-38.