

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 保 莉 崇 大  
学位 博 士 ( 歯 学 )  
学位記番号 新大院博 (歯) 第401号  
学位授与の日付 平成30年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Effects of antimicrobial photodynamic therapy and local administration of minocycline on clinical, microbiological, and inflammatory markers of periodontal pockets (歯周ポケットの臨床、微生物学および炎症マーカーに及ぼす抗菌光線力学療法およびミノサイクリン局所投与の影響)  
論文審査委員 主査 教授 寺尾 豊  
副査 教授 吉江 弘正  
副査 教授 山崎 和久

### 博士論文の要旨

学位申請者より提出のあった主論文 (英語) の要旨 (和訳) は、以下の通りである。

**【目的】** 歯周治療において病原因子の機械的除去は必須であり、それに対する様々な補助的療法の効果が報告されている。本研究の目的は、抗菌光線力学療法 (aPDT) およびミノサイクリン軟膏 (MO) の臨床・細菌学的マーカーおよび局所宿主免疫応答における効果を評価することである。

**【材料と方法】** 新潟大学医学総合病院および誠敬会クリニック (横浜市) に初診来院し、インフォームドコンセントが得られた慢性歯周炎患者 30 名を被験者として登録した。無作為に 2 群に分けた (aPDT 群 15 名、MO 群 15 名) 後、異なる 1/4 領域に存在する 2 部位 (プロービングデプス [PD] 5-7 mm、プロービング時の出血 [BOP] あり、単根歯) を選定した。縁上スクレーリングおよびプラークコントロール確立後、対象部位に対し aPDT もしくは MO 投与を 2 週連続、計 2 回行った。臨床パラメーター測定および歯肉溝滲出液 (GCF) ・歯肉縁下プラーク採取はベースライン時および処置終了 1,4 週後の計 3 回行った。GCF 中サイトカインレベルはマルチプレックスアッセイ、プラーク中歯周病原菌の定量は Invader PLUS assay により行った。また、各群より無作為に選定した 1 名のプラーク中細菌 DNA を用いて、末端標識制限酵素断片多型分析 (TRFLP 法) が行われた。群内および群間比較は、それぞれ Wilcoxon signed-rank test もしくは Mann-Whitney Utests を用いて統計学的に有意差を検定した。

**【結果と考察】** MO 群において、処置 1、4 週後に PD、臨床的アタッチメントレベルおよび BOP が有意に改善した ( $p < 0.01$ )。また、歯肉縁下プラーク中の *Porphyromonas gingivalis* と *Tannerella forsythia* の菌数および対総菌数比率は 1 週後に有意に減少した ( $p < 0.01$ )。10 種類の GCF 中サイトカインの内、IL-1 $\beta$  と IFN- $\gamma$  レベルが 1、4 週後に有意に低下した ( $p < 0.01$ )。一方、aPDT 群においては 4 週後の臨床パラメーターを除いて有意な変化はなかった。この原因として、被験者においては歯肉縁下スクレーリングや SRP をまだ受けていないため、根面に付着した歯石の存在がレーザープローブの挿入を妨げ、レーザー照射による酸素分子からのフリーラジカルが十分に生成されなかった可能性が推察される。群間比較においては、1 週後の MO 群における PD および *P.gingivalis*、*T.forsythia* の菌数および比率が有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

**【結論】** MO の局所投与は臨床・細菌学的マーカーおよび GCF 中サイトカインレベルの改善に有益な効果を示すが、本プロトコールにおいて aPDT は追加的利点を示さなかった。

## 審査結果の要旨

歯周治療において、病的炎症を誘導する各種因子の機械的除去は重要である。しかしながら、SRPを含む侵襲的歯周治療により起きる菌血症が、一部患者において感染性心内膜炎等を引き起こす可能性が想定されている。したがって現在の臨床においては、機械的デブリードメント前、抗菌療法を併用することがある。これまでに様々な抗菌療法の効果が報告されているが、抗菌薬の頻回な経口投与による過剰摂取の可能性に加え、耐性菌出現の懸念が指摘されている。また、抗菌療法を目的に、レーザー装置を歯周組織に対して高出力で使用すると、周囲組織に不可逆的な熱的損傷を引き起こす可能性が示唆されている。一方で、光増感剤と低出力ダイオードレーザー照射を組み合わせたaPDTは、細胞や微生物との相互作用で放出される活性酸素等により非特異的に細菌を死滅させる抗菌治療である。過去で臨床で使用されるMOに関する先行研究は、臨床的および細菌学的効果にフォーカスを当てたものが多い。そのため、歯周組織の炎症状態を反映するGCF中のサイトカインレベルに着目し、aPDTおよびMOの影響を評価した研究は少ない。そこで本研究では、MOならびにaPDTによる局所抗菌療法が、歯周病原体に起因する局所炎症の制御に及ぼす影響、さらにはそれらの安全性を比較評価することを課題と設定している。

慢性歯周炎患者に対するMO治療群においては、GCF中IL-1 $\beta$ とIFN- $\gamma$ レベルが処置1週後には有意に低下し、4週後も有意に低いレベルであった。この結果は、機械的除去療法前のMO投与によるGCF中サイトカインレベルの変化を示した最初の報告となり、新規性が認められる。aPDT群が有意な変動を示さなかった原因として、レーザープローブの歯周ポケット基部への挿入を歯肉縁下歯石が妨げ、その結果として、酸素分子からのフリーラジカルが十分に生成されなかった可能性を推測している。また、細菌学的要因に変化がないと推測されるにも関わらず、臨床パラメーターが改善した。その原因として、ホーン効果等を推察している。同推論では、MOが歯周ポケット深部まで到達し、有意な変化を示したという仮定と併せて考察を展開している。これらの仮説については、共に文献的検証および実験的確認は未実施ではあるが、次なる検証を期した実験計画の立案を進めている。MO群における有意な細菌数減少が過去の報告と類似していること、ならびに臨床パラメーターの有意な改善も過去の報告と一致していることから、測定値の信憑性・再現性は妥当であると評価できる。

本研究の結果を導いた研究方法では、aPDT群とMO群の対象数は必要な統計学的検定力を満たしており、各種測定・検査も過去の文献に基づいて行われている。また、データ解析も正当性のある統計方法を選択している。最終的には、MOの局所投与は臨床・細菌学的マーカーおよびGCF中サイトカインレベルの改善に有益な効果を示すという既報研究と合致する結論を示している。今後の課題として、aPDT群における縁下歯石の影響を樹突したレーザープローブの歯周ポケット基部への複数箇所挿入、あるいはプローブ形態改変等の比較検討を行う必要性を考察し、計画の準備を試みている。また、学術論文の執筆に関する様式、データの分析・解釈等の留意事項および課題も理解していることから、事後の研究遂行と成果に期待したい。以上のことから、主査ならびに2名の副査は、当該の学位論文審査の結果について、合格としたことを教授会に報告した。