

原 著

アジスロマイシンを用いた one-stage full-mouth SRP の効果

八島章博*¹ 五味一博*¹ 大島朋子*²

*¹鶴見大学歯学部第二歯科保存学教室

*²鶴見大学歯学部口腔細菌学教室

(受付日：2005年10月13日 受理日：2005年12月9日)

Effects of One-stage Full-mouth Scaling and Root Planing in Combination with Azithromycin

Akihiro Yashima*¹, Kazuhiro Gomi*¹ and Tomoko Ohshima*²

*¹Department of Periodontics and Endodontics, Tsurumi University School of Dental Medicine

*²Department of Oral Bacteriology, Tsurumi University School of Dental Medicine

(Received : October 13, 2005 Accepted : December 9, 2005)

Abstract : Periodontal disease is an infectious disease caused by putative periodontal pathogens. Tooth-brushing and scaling and root planing (SRP) are effective and important therapies for elimination of these bacteria. SRP plays an important role in subgingival plaque control. However, since SRP is usually performed several times in a quadrant-wise or sextant-wise manner, periodontal disease-related bacteria can recolonize the treated areas from other untreated areas, and bacterial reinfection may occur in the treated sites. It might be possible that this phenomenon induces a relapse of periodontal disease.

We therefore tried one-stage full-mouth SRP, in order to control the number of bacteria, and administered azithromycin orally as an antibacterial before SRP to maintain the optimal drug concentration. The purpose of this study was to compare the effects of one-stage full-mouth SRP with conventional SRP up to three months after SRP in terms of clinical parameters (PD, GI, BOP and GCF), the total number of bacteria and the number of black pigment production rods (BPRs).

Thirty subjects with severe chronic periodontitis were selected. Fifteen subjects received one-stage full-mouth SRP (test group) and fifteen received conventional SRP (control group). The subjects of the test group were given azithromycin 3 days before full-mouth SRP.

The test group showed greater improvement in all clinical parameters than the control group. The total number of bacteria remained unchanged during the examination period. In the test group, BPRs could not be detected in this period. However, BPRs were still detectable in the control group after 3 months. It was demonstrated that a one-stage full-mouth SRP in conjunction with systemically administered azithromycin was very effective clinically and microbiologically. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol)* 48 : 17–27, 2006.

Key words : one-stage full-mouth SRP, azithromycin, periodontal pathogens

連絡先：八島章博

〒230-8501 横浜市鶴見区鶴見2-1-3 鶴見大学歯学部第二歯科保存学教室

Akihiro Yashima

Department of Periodontics and Endodontics, Tsurumi University School of Dental Medicine

2-1-3 Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama 230-8501, Japan

E-mail yashima-akihiro@tsurumi-u.ac.jp

要旨：歯周疾患は歯周病関連細菌が引き起こす感染症疾患であり、治療法として最も有効なのはブラッシングやスクレーリング・ルートプレーニング (SRP) である。特に SRP は歯肉縁下プラークをコントロールする上で重要な位置を占める。しかし、SRP は通常数回に分けて行われ、SRP を終了した部位にまだ SRP を行っていない部位から歯周病関連細菌が伝播し、処置した部位が再細菌感染を起し、歯周疾患の再発を招く危険性が考えられる。そこで我々は、抗菌内服薬としてアジスロマイシンを術前投与することで細菌数を減少させ、薬剤濃度が維持された状態で、全顎の SRP を 1 回で行う one-stage full-mouth SRP を行い、通法に行なわれる 1/3 顎ずつの SRP と検出可能な総菌数、黒色色素産生グラム陰性桿菌数 (BPRs) および各種臨床パラメーターを術後 3 カ月まで比較検討した。その結果、総菌数の変化に差は見られなかったが、one-stage full-mouth SRP を行った群では BPRs が検出されなかったのに対し、1/3 顎ずつの SRP を行った群では術後 3 カ月以内に検出された。また、臨床パラメーターは術後 3 カ月まで、one-stage full-mouth SRP を行った群が 1/3 顎ずつの SRP を行った群よりも良好な状態を示した。以上の結果から、アジスロマイシンを用いた one-stage full-mouth SRP は臨床的にも細菌学的にも優れた術式であることが示された。

キーワード：one-stage full-mouth SRP, アジスロマイシン, 歯周病関連細菌

緒 言

歯周疾患は歯肉縁下プラーク中に存在する複数の歯周病関連細菌によって引き起こされる混合感染性疾患である¹⁾。歯肉縁下プラーク中には多種多様な細菌が存在し、極めて複雑な細菌叢を形成している^{2,3)}。重度歯周疾患患者のポケット内から採取したプラーク中には、黒色色素産生グラム陰性桿菌やスピロヘータが多く検出され、グラム陽性球菌が多く検出される健全な歯肉溝の細菌叢とは明らかに異なることが知られている⁴⁻⁶⁾。現在行われている歯周疾患の治療法の基本は、口腔内の徹底したプラークコントロールであり、ブラッシングや超音波器具、手用器具を用いた機械的除去療法 (スクレーリング・ルートプレーニング、ポケットキュレッタージ) である。さらに、歯周ポケットの除去を目的とした歯周外科処置や形態修正を目的とした外科処置、GTR やエムドゲイン[®]といった再生療法などが付随して行われる。このような治療法により、ポケット深さやアタッチメントレベル、GI などの各種臨床パラメーターの改善とともに、ポケット内細菌叢が健常者の細菌叢へ戻る改善が認められる⁷⁻⁹⁾。しかし一般的に SRP を全顎に施すには、4 回から 6 回程度の処置回数が必要となり、治療間隔にもよるが全顎終了までの期間としては 1 カ月から 2 カ月程度が必要となる。また、患者に埋入されたインプラント周囲溝から、残存歯の歯周ポケットから検出された歯周病関連細菌と同じ遺伝子型を持つ細菌が検出されたという研究¹⁰⁾にも示されるように、歯周病関連細菌の同一口腔内での伝播が起きていることが考えられる。つまり、このように施術期間が長いと、同一口腔内では未処置部位の歯周病関連細菌が処置した部位に伝播し、すでに機械的デブライドメントを行った部位が再

感染を生じ、歯周疾患を再発する可能性がある。一方、歯肉縁上だけの処置に限った場合では、超音波スクレーラーにより全顎の歯石やプラークの除去を 1 回で行った場合と、3 回または 4 回に分けて行った場合を比較しても、各種臨床パラメーターに特に有意な違いは認められず¹¹⁾、プラーク中および唾液中の歯周病関連細菌の検出率にも差は認められなかったという報告¹²⁾もある。これに対して Quirynen ら¹³⁾は 1995 年に、口腔内では細菌感染の伝播が常に行われているという考えから歯周病関連細菌を短期間に口腔内から排除することを目的として機械的除去療法と薬物療法を併用する、one-stage full-mouth disinfection という考え方を提唱した。これはクロルヘキシジンを応用しながら、1 日で全顎の SRP を行う方法であり、これまで多くの研究者たちにより、その有効性が報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。しかしながら、実際の治療において 1 日で全顎の歯肉縁下のスクレーリング、ルートプレーニングを行うことは患者にとっても、術者にとっても負担が大き過ぎるだけでなく、高頻度で発熱を起こすことも知られている¹⁷⁾。そこで我々は消毒薬であるクロルヘキシジンを用いる代わりに、ニューマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンを術前に経口投与し、口腔内細菌数を減少させ、また抗菌薬により生体の抵抗力を高めた上で全顎の SRP を行えば、発熱といった不快事項も少なく、より優れた効果を示すのではないかと考えた。そこで本研究はアジスロマイシンの経口投与のもとに、1 回で全顎に対し SRP を行う one-stage full-mouth SRP (以下 FM-SRP) の各種臨床パラメーターおよび細菌学的結果を、1/3 顎ずつ計 6 回に分けて行う通法の SRP と比較検討することを目的として実験を行った。

対象および方法

1. 被験者および被験抗菌薬

被験者は鶴見大学歯学部附属病院保存科を受診、中等度から重度慢性歯周炎と診断された患者を以下の条件に従い、無作為に実験群15名（男性8名、女性7名 平均年齢 47.3±14.5 歳）、および対照群 15名（男性7名、女性 8名 平均年齢 52.5±8.1 歳）に振り分けた。通法に従いブラッシング指導、歯肉縁上スケーリングを行い、終了後2週目に行う再評価時を base line とした。なお、細菌学的評価を行う被験歯は上顎、または下顎前歯において最深のポケットを有する両側同名歯の2部位を用いた。

実験群ではアジスロマイシン（ジスロマック錠[®]、ファイザー製薬、東京）500 mg 1日1回 3日間の服用を術式施行3日前から指示した。

なお本実験に際し、鶴見大学歯学部倫理審査委員会の承認を得た上で、被験者には十分な説明を行い、書面にて同意を得た。

被験者条件

- 1) 全身疾患を有さないこと
- 2) 全顎的に 4 mm 以上のポケットを有し、前歯部に 6 mm 以上のポケットを有すること
- 3) 本実験開始3カ月以内に全身的、局所的抗菌薬

の投与が無いこと

- 4) マクロライド系抗菌薬にアレルギーがないこと
- 5) 矯正治療等機械的要因がないこと

2. 実験スケジュール

本実験は技術的手技による誤差を極力無くするため、1人の術者によって全て行われ、細菌学的評価のための試料採取および培養も1人の術者によって行われた。

実験スケジュールを図1に示す。初診時に各種臨床パラメーターの測定およびポケット内からの細菌の採取を行った。初診後、中等度の硬さでスリムヘッドの歯ブラシを用いたスクラッピング法によるブラッシング指導を行い、通法に従い超音波スケーラー（エナック[®]、オサダ、東京）にて歯肉縁上のスケーリングを行った。TBI・歯肉縁上スケーリング終了後2週目に再評価を行った時を base line とし、各種臨床パラメーターの測定および細菌学的評価のための試料採取を行った。その後、実験群にはアジスロマイシンの処方（ジスロマック錠[®] 500 mg 1日1回、3日間）を行い、FM-SRPを行う3日前より服用を開始し、施術日の前日に服用が終わるように指示した。実験群では base line より1週後に FM-SRP を施行した。なお施術直前に抗菌薬の経口投与が歯肉縁下細菌叢に及ぼす影響を検討するために試料を採取した。FM-SRP は、浸潤麻酔下にて、グレーシーキュレット（LM インス

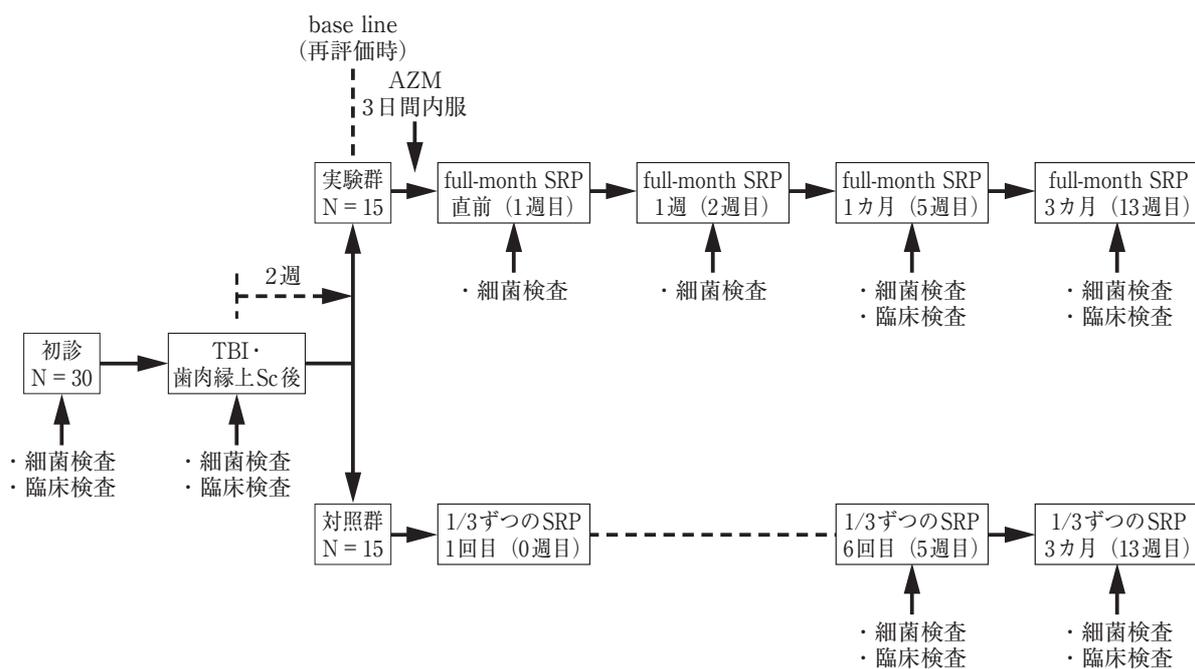


図 1 実験スケジュール

ツルメント社, フィンランド) を用いて行った。平均施術時間は約 90 分であり, 術後は鎮痛剤のみを処方し, 疼痛時に服用を指示した。術後 1 週 (base line から 2 週) で細菌学的評価のための試料採取を行い, 術後 1 カ月 (base line から 5 週) および 3 カ月 (base line から 13 週) で各種臨床パラメーターの測定および細菌学的評価のための試料採取を行った。

一方対照群は, TBI・歯肉縁上スケーリング終了後 2 週の再評価時, すなわち base line より通法に従い 1/3 顎ずつ計 6 回の SRP を行い, 最後の部位を行う直前 (base line から 5 週) に最初に行った部位から細菌学的評価のための試料採取を行った。なお, SRP は試料を採取した部位から最初に行うようにした。術後 3 カ月目 (base line から 13 週) に, 各種臨床パラメーターの測定および試料の採取を行った。

なお, 被験者は実験期間中, 中等度の硬さのスリムヘッドの歯ブラシを用いた, スクラッピング法においてブラッシング指導のもと, 全部位の SRP 終了後は歯科衛生士による SPT を 2 週に 1 回実施した。

3. 臨床パラメーター

患者口腔内の臨床パラメーターとして, 以下の項目を測定した。

1) Probing Depth (PD): ペリオプローブ (LM インスツルメント社, フィンランド) を用い 6 点法にて測定を行った。

2) Bleeding on Probing (BOP): Probing Depth 測定後 30 秒以内に出血した部位を (+) とし, BOP (+) の存在部位率の変化を評価した。

3) 歯肉溝滲出液量 (GCF): 可及的に防湿を行った状態で, 30 秒間歯肉溝内に挿入したペーパーストリップスの静電容量 (ペリオトロン値) を GCF 量として示すペリオトロン[®] (ヨシダ, 東京) を用いて評価した。

4) Gingival Index (GI): Löe and Silness の評価¹⁸⁾ に基づき行った。

4. 細菌学的評価のための試料採取法

歯肉縁下のプラークを石川らの方法¹⁹⁾ に従って採取した。すなわち被験部位の歯肉縁上プラークを, 滅菌綿球を用いて可及的に除去後, ロールワッテにて簡易防湿を行った状態で, 滅菌ペーパーポイント (PIERCE, 東京) 40 号を 1 本ポケット底部まで挿入した。同部位に 30 秒間静置後, 1 ml の GAM 液体培地 (ニッスイ, 東京) に移し BRANSON 2510 (ヤマト, 東京) にて 30 秒間超音波処理し, 試料とした。

1) 総菌数および黒色色素産生グラム陰性桿菌数 (BPRs) の測定

試料を VOLTEX-2 GENIN (SCIENTIFIC INDUS-

TRIES INC, USA) を用い, GAM 液体培地に十分拡散後, 同培地を用いて連続 10 倍希釈系列にて 10^{-5} まで希釈し, 10^{-3} から 10^{-5} までの希釈試料 100 μ l を, 5% 綿羊脱線維素血液 (日本バイオテスト研究所, 東京), 5 μ g/ml ヘミン (和光純薬, 大阪), 1 μ g/ml メナジオン (和光純薬, 大阪) 添加ブルセラ HK 寒天培地 (以下 HMY BHK 寒天培地 / 極東製薬工業, 東京) 上に均一に塗沫し, 嫌気培養装置アナエロボックス ANX-1 型 (ヒラサワ, 東京) にて N_2 : 80%, H_2 : 10%, CO_2 : 10%, 37°C の条件下で 7 日間嫌気培養を行った。7 日間培養後, 各 HMY BHK 寒天培地上の総菌数, BPRs のコロニー数を測定し, 平均を求めた。

2) PCR 法による歯周ポケット内の歯周病関連細菌の検索

試料から石川らの方法¹⁹⁾ に準じて DNA の抽出を行った。すなわち試料原液 10 μ l と 1 ml の滅菌超純水をセラムチューブに入れ, Dry Thermo Uint DTU-18 (TAITEC, 埼玉) にて 100°C で 10 分間ボイリングしたものをテンプレートとした。検索は以下の歯周病関連細菌 6 菌種を行った。6 菌種に特異的なプライマーは Ashimoto らの報告²⁰⁾ に従った (図 2)。プライマーと DNA 増幅酵素 Hot Starter Taq Mastermix Kit (QIAGEN, 東京) を各テンプレートに混合し, PCR System 9700 (Applied Biosystem, USA) を用い DNA を増幅した。増幅産物はミューピッド電気泳動装置 (アドバンスバイオ, 東京) を用い 1.5% アガロースゲルにて電気泳動を行った。泳動後, 0.1 μ l/ml エチジウムブロマイド中で 5 分間染色後, 10 分間水洗した。水洗後のゲルは Densitograph AE-6920 (ATTO, 東京) にて紫外線蛍光, Lane & Spot Analyzer (ATTO, 東京) にて 6 菌種に特異的なバンドの検出を確認した。

歯周病関連細菌

- (1) *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)
- (2) *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*)
- (3) *Treponema denticola* (*T. denticola*)
- (4) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*)
- (5) *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*)
- (6) *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*)

5. 統計学的処理

統計学的処理は, t-検定を用いて危険率 1% を有意水準として行った。

Primer pairs (5'-3')	Base position (amplicon length in bp)
<i>P. gingivalis</i> AGG CAG CTT GCC ATA CTG CG ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT	729-1132 (404)
<i>T. forsythensis</i> GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T	120-760 (641)
<i>T. denticola</i> TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA	193-508 (316)
<i>A. actinomycetemcomitans</i> AAA CCC ATC TCT GAG TTC TTC TTC ATG CCA ACT TGA CGT TAA AT	478-1034 (557)
<i>P. intermedia</i> TTT GTT GGG GAG TAA AGC GGG TCA ACA TCT CTG TAT CCT GCG T	458-1032 (575)
<i>P. nigrescens</i> ATG AAA CAA AGG TTT TCC GGT AAG CCC ACG TCT CTG TGG GCT GCG A	219-1022 (804)

図 2 6 菌種の特異的プライマー

結 果

実験に参加した被験者 30 名全てが実験プロトコルを終了した。実験群では 10 名 (66.7%) の患者が術後鎮痛薬の 1 回の服用があり、1 名 (6.7%) がアジスロマイシン服用後消化器系副作用の軟便を訴えたが軽度であった。また、術後 1 カ月 (base line から 5 週目) の以内に歯肉退縮に伴う知覚過敏症状を訴えた患者が 3 名 (20%) いたがいずれも軽度であり、1 カ月以内に症状の消失を確認した。なお、対照群においても 2 名 (13.3%) の患者が知覚過敏症状を訴えたが 1 カ月以内に症状は消失した。

1. 臨床パラメーター

初診時および TBI・歯肉縁上スケーリング終了後 2 週目の再評価時、すなわち base line において、実験群と対照群との間で各種臨床パラメーター (PD, BOP, GI, GCF) に有意差は認められなかった。

実験群 15 名の初診時平均ポケット深さは 4.7 ± 1.0 mm であった。base line の平均ポケット深さは 4.2 ± 1.0 mm で、FM-SRP 術後 1 カ月 (base line から 5 週) では 2.5 ± 0.3 mm に、術後 3 カ月 (base line から 13 週) では 2.3 ± 0.3 mm まで減少していた。一方、対照群 15 名の初診時平均ポケット深さは 4.6 ± 1.1 mm で

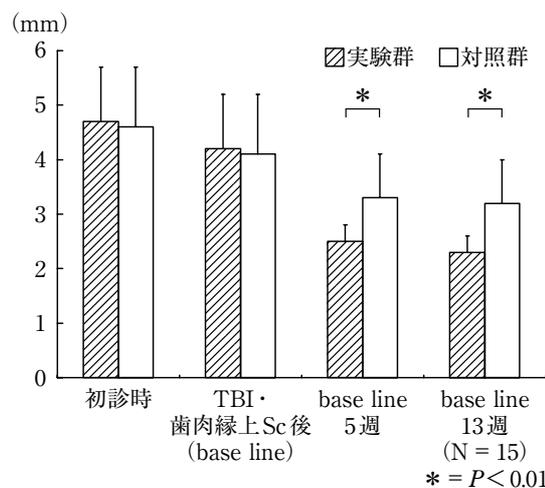


図 3 平均ポケット深さ

あった。base line 平均ポケット深さは 4.1 ± 1.1 mm, SRP6 回目 (base line から 5 週) で 3.3 ± 0.8 mm に、全顎 SRP 終了後 3 カ月 (base line から 13 週) では 3.2 ± 0.8 mm に減少していた (図 3)。base line から 5 週、および 13 週において実験群、対照群間に統計学的有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

実験群 15 名の初診時平均 BOP 率は $47.8 \pm 22.3\%$ で

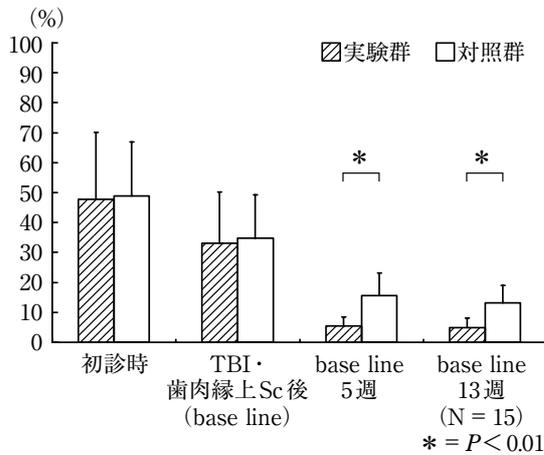


図 4 BOP 率

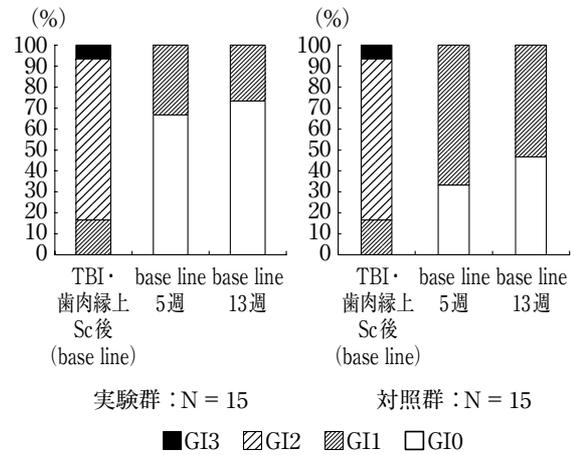


図 5 GI 変化

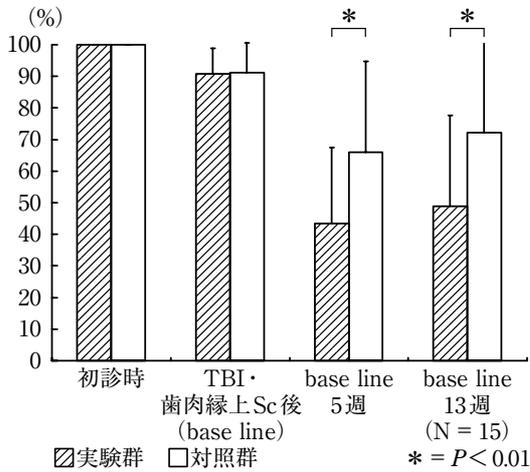


図 6 GCF 変化

あった。base line の平均 BOP 率は $33.0 \pm 17.1\%$ で、FM-SRP 術後 1 カ月 (base line から 5 週) では $5.5 \pm 2.9\%$ 、術後 3 カ月 (base line から 13 週) では $4.9 \pm 3.2\%$ であった。一方、対照群 15 名の初診時平均 BOP 率は $48.9 \pm 18.1\%$ であった。base line 平均 BOP 率は $34.8 \pm 14.6\%$ 、全顎 SRP 6 回目 (base line から 5 週) では $15.7 \pm 7.4\%$ 、全顎 SRP 終了後 3 カ月 (base line から 13 週) では $13.2 \pm 5.7\%$ であった (図 4)。base line から 5 週、および 13 週において実験群、対照群間に統計学的有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

GI の変化は初診から TBI・歯肉縁上スケーリング後にかけて GI 3 が減り、変わりに GI 1 および 2 の割合が増加した。その後実験群、対照群いずれも base line から 5 週、13 週では GI 2 および 3 の患者は認められなかったが、対照群に比べて実験群の方が術後の GI の

改善率が良好であった (図 5)。

GCF の変化は、初診時 GCF 値を 100% として算出した。実験群 base line では $90.7 \pm 8.1\%$ とわずかに減少した。base line から 5 週では初診時の $43.4 \pm 24.0\%$ 以下まで減少し、base line から 13 週ではわずかに戻ったものの、 $48.8 \pm 28.8\%$ であった。それに対し、対照群の base line では $91.1 \pm 9.5\%$ に減少したが、SRP 中でも GCF の減少はあまり見られず、base line から 5 週では初診時の $66.0 \pm 28.8\%$ を示し、base line から 13 週では $72.2 \pm 32.2\%$ まで戻った (図 6)。base line から 5 週、および 13 週において実験群、対照群間に統計学的有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

2. 細菌学的評価

初診時、実験群の平均総菌数は $5.9 \pm 0.5 \log \text{CFU}/\text{ml}$ であり、base line で $5.6 \pm 0.5 \log \text{CFU}/\text{ml}$ となりわずかに減少した。初診時の BPRs は $4.6 \pm 1.3 \log \text{CFU}/\text{ml}$ 、base line は、 $4.2 \pm 1.7 \log \text{CFU}/\text{ml}$ であった。アジシロマイシンの経口投与 (base line から 1 週) によって総菌数は $4.9 \pm 0.6 \log \text{CFU}/\text{ml}$ 、BPRs は $0.5 \pm 0.2 \log \text{CFU}/\text{ml}$ まで減少し、FM-SRP 後 1 週 (base line から 2 週) では総菌数は $4.5 \pm 0.5 \log \text{CFU}/\text{ml}$ で base line から 1 週と近い値であったが、BPRs は検出限界以下であった。その後、総菌数は術後 1 カ月 (base line から 5 週) で $5.3 \pm 0.6 \log \text{CFU}/\text{ml}$ 、術後 3 カ月 (base line から 13 週) で $5.5 \pm 0.7 \log \text{CFU}/\text{ml}$ と base line に近い数値まで戻ったが、BPRs は検出限界以下のレベルを維持し続けた (図 7)。

一方、対照群の平均総菌数は $6.0 \pm 0.4 \log \text{CFU}/\text{ml}$ であり、base line は、 $5.6 \pm 0.5 \log \text{CFU}/\text{ml}$ となり、実験群同様わずかに減少した。BPRs は、初診時 $4.6 \pm 1.5 \log \text{CFU}/\text{ml}$ 、base line で $4.2 \pm 1.7 \log \text{CFU}/\text{ml}$ で

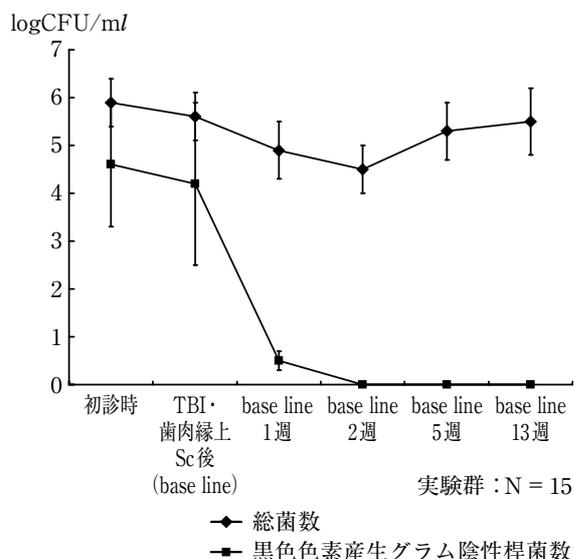


図 7 総菌数・黒色色素産生グラム陰性桿菌数の変化 (実験群)

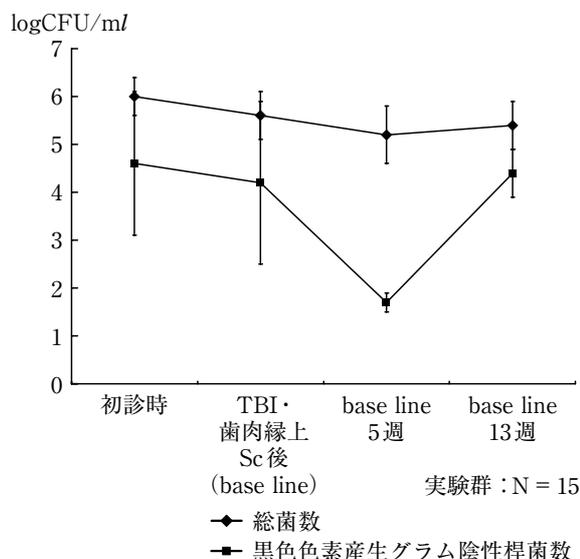


図 8 総菌数・黒色色素産生グラム陰性桿菌数の変化 (対照群)

あった。その後の6回目のSRP時 (base line から5週) では総菌数が 5.2 ± 0.6 logCFU/ml, BPRs は 1.7 ± 0.2 logCFU/ml の検出が認められた。術後3カ月 (base line から13週) では総菌数は 5.4 ± 0.5 logCFU/ml となり, base line に近い数値まで戻り, BPRs においても 4.4 ± 0.5 logCFU/ml と base line と同程度の菌数が検出された (図8)。

PCR法による歯周病原細菌6菌種の検出結果で, 初診時最も優勢に検出されたのは実験群, 対照群ともに *P. gingivalis* で, 実験群では67.6%, 対照群では100%であった。逆に最も低い検出率を示したのは *A. actinomycetemcomitans* で, 実験群では16.7%, 対照群では7.6%であった。

実験群の base line では, *P. gingivalis* はわずかに減少し58.9%の検出であったが, *T. forsythensis* は64.7%と初診と同じ検出率であった。*A. actinomycetemcomitans* 以外の5菌種はFM-SRP直前 (base line から1週) まで検出が確認されたが, 術後1週 (base line から2週) には6菌種すべてが検出されず, この状態は術後3カ月 (base line から13週) まで維持した (図9)。

一方対照群では, 初診時に比べて base line で全菌種ともに減少傾向を示したものの, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia* が6回目のSRP時 (base line から5週) に検出がされ, この3菌種は術後3カ月 (base line から13週) まで消失せず, 検出が続いた (図10)。

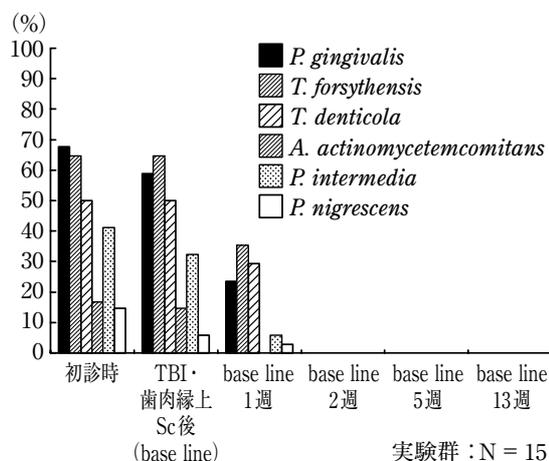


図 9 PCR法による歯周病関連細菌の検出率 (実験群)

考 察

歯周疾患は歯肉縁下プラーク内の歯周病関連細菌によって引き起こされる疾患であることから, 感染源であるプラーク, 歯石, 汚染セメント質の機械的な除去が最も重要な処置と考えられ, ブラッシングを中心とするプラークコントロールおよびスクレーピング・ルートプレーニング (SRP) といった機械的除去療法と, これらの方法では改善しない歯周ポケットの除去を目的とする歯周外科処置が通常基本的な治療法として行

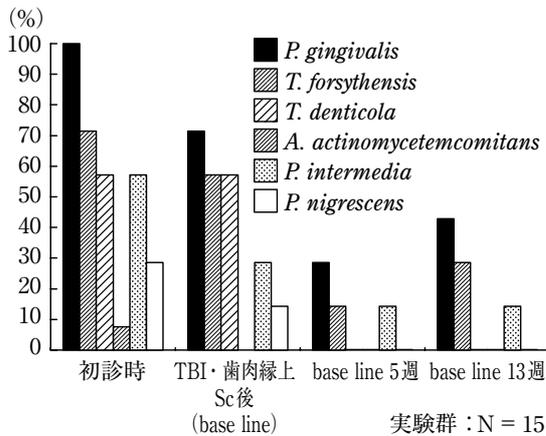


図 10 PCR 法による歯周病関連細菌の検出率 (対照群)

われている。さらに、プラークの量的なコントロールと同時に、プラークの質的なコントロールも重要となる。すなわちポケット内細菌叢を歯周病関連細菌の占める比率が少ない健常者のポケット内細菌叢に近づけることが必要となる。しかしながら、近年の研究においてプラーク自体が細菌性 biofilm であることが示され、*P. gingivalis* をはじめとする歯周病関連細菌が主体となって歯根面、歯周ポケット内縁上皮上に biofilm を形成していることが示されている^{21,22}。さらに、biofilm 中の細菌は Quorum-Sensing 機構と呼ばれる独自の情報ネットワークを構築し、外界からの刺激に対し強固な抵抗性を示すことが緑膿菌で示され²³、関連遺伝子は異なるが同様の機構が *P. gingivalis* にも存在することを指摘する報告²⁴ もあり、ポケット内からの細菌の完全排除が難しいことが示されている。また、数回に分けて行われる通法の SRP では、一時的にポケット内の細菌の除去や細菌叢の改質が行われても、時間とともに SRP の行われていない部位から歯周病関連細菌が伝播し、処置した部位が再感染を起こすことが考えられる。このような状況から従来の機械的除去療法のみでは一時的なプラークの量的なコントロールはある程度可能であるが、質的なコントロールは極めて難しい可能性がある。歯周ポケット内の細菌の質的なコントロールを行うために、ターゲットとなる細菌に有効なスペクトルを持つ抗菌薬の使用が有効であることがこれまでの研究により報告されている²⁵。実際の臨床において抗菌薬の使用頻度が最も高いのは、急性期における全身投与であり^{26,27}、侵襲性歯周炎や重度慢性歯周炎患者に対してテトラサイクリン系のテトラサイクリン、ミノサイクリン、ペニシリン系ではアモキシシリン、マクロライド系ではエ

リスロマイシン、ジョサマイシン、クリンダマイシン、メトロニダゾールなどを単剤または複数併用することによって臨床的、細菌学的に有効性があることが示されている。しかし、これらの薬剤で有効な薬効濃度を得るためには1日数回の投与を7日から14日間必要とする²⁸⁻³²。このような頻回の投与は利便性に欠けるだけでなく、患者のコンプライアンス低下、さらに副作用や耐性菌の出現などの問題が生じる。

Quirynen らは薬物と機械的除去療法を組み合わせククロヘキシジンでの含嗽、洗浄を併用しながら、SRP を1回で全顎に対して行うことで、歯周病関連細菌を一挙に除去し、未処置部位からの再感染を防ぐ one-stage full-mouth disinfection という方法を考案した¹³。この方法が有効であることは多くの研究者により報告されている¹⁴⁻¹⁶ が、その一方で高頻度に発熱を生じることにも指摘されている¹⁷。その原因としては大量の細菌が体内に流入することによって菌血症に罹ることがウサギによる実験にて確認されている^{33,34}。このような one-stage full-mouth disinfection の問題点を解決する方法として、我々はククロヘキシジンの代わりとして歯周病関連細菌に対し優れた抗菌作用を有する抗菌薬を経口投与し、ポケット内細菌数をできるだけ少なくした状態で FM-SRP を行えば菌血症の影響を少なくすることができ、術後の発熱などの不快事項を軽減できると考えた。このような抗菌内服薬の全身投与下に全顎の SRP を1回で行う FM-SRP の効果を通法の SRP と比較し、術後3カ月まで検討した。今回我々は、抗菌内服薬としてニューマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン (ジスロマック®錠/ファイザー製薬、東京) を用いたが、これはアジスロマイシンが多く口腔細菌に対して優れた薬理作用を持つアザライド系抗生物質であり、長い半減期と良好な組織、体液移行性を持ち³⁵、さらに食細胞により優先的に摂取されることから感染部位において高い有効濃度を示し^{36,37}、また従来のマクロライド系薬剤と比較し、グラム陰性菌に対する抗菌力の向上が認められる³⁸ からである。さらに渋谷らの研究³⁹ により、慢性歯周炎患者の歯周ポケット周囲の炎症歯肉結合組織に薬剤濃度が投与4日目では $2.92 \pm 1.88 \mu\text{g/g}$ 、7日目では $1.47 \pm 0.71 \mu\text{g/g}$ 残存することが確認され、投与後7日目までは *P. gingivalis*、*P. intermedia*、*A. actinomycetemcomitans* などの主な歯周病関連細菌の MIC₉₀ を超える薬剤濃度が認められている。また、歯周病関連細菌と考えられる BPRs の抑制効果に優れ、歯周病関連細菌に対し、特に有効に作用することが示された。このようにアジスロマイシンは抗菌薬の全身投与下における FM-SRP を行うに適

した抗菌薬であると考えられることから本実験に用いた。

重度慢性歯周炎患者に対して FM-SRP を行い、術後 3 カ月までの臨床パラメーターおよび細菌学的検索を行ったところ、FM-SRP を行うことで通法の SRP を行った場合と比較して有意に歯周ポケットの減少が認められ、BOP 率の減少と、GI 値の改善が認められた。GCF 量においても術後では FM-SRP は有意に通法の SRP より少ない値を示した。これは one-stage full-mouth disinfection と同様の効果が得られているものと考えられる。また、FM-SRP では術後 1 週から 3 カ月の間、BPRs は検出されていないのに対し、通法の SRP を行った場合には全顎 SRP 終了時には BPRs の総菌数に占める比率が初診時の半分になったが、術後 3 カ月ではほぼ TBI・歯肉縁上スケーリング終了時のレベルにまで戻っていた。PCR 法による歯周病関連細菌 6 菌種の検出頻度は FM-SRP では全菌種において経時的に減少傾向を示したのに対し、通法の SRP では *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia* が術後 3 カ月で後戻り傾向を示した。FM-SRP では、総菌数はさほどの変化がないにもかかわらず、BPRs がほとんど認められなかったことからポケット内細菌叢の改質が生じていることが考えられる。これに対し、通法の SRP を行った群では一時的にポケット内細菌叢の改善が見られるが、術後 3 カ月後にはほぼ TBI・歯肉縁上スケーリング終了時のレベルにまで戻っていた。これは未処置部位からの細菌の再感染が生じた可能性が高いと考えられる。実験群では歯周病関連細菌の総菌数に対する比率が減少し、これらの細菌による歯周組織への障害が減少することにより歯周組織の炎症が改善し、それに伴い臨床パラメーターが改善されたと思われる。

Quirynen らの one-stage full-mouth disinfection では多くの患者に 37°C 以上の発熱が生じたことが報告されていたが、本実験においてはこのような発熱を生じた患者は認められなかった。これは術前の抗菌薬の全身投与により、口腔内の総菌数自体が減少していたため、菌血症発症を抑制できたためと考えられる。さらに歯周組織の炎症状態の改善が早期に生じたことは、ポケット内細菌叢が歯周病関連細菌主体から正常な細菌叢に改質したことによると思われる。これは食細胞に取り込まれたアジスロマイシンが SRP の外科的侵襲により生じた炎症部位に効率よく集まり self drug delivery のように作用したためと考えられる。このようにアジスロマイシンを用いた FM-SRP は短期間に歯周ポケットの細菌叢の改質を効率よく行うことができることが示された。細菌叢の変化は歯周組織

の炎症の改善および歯周ポケットの減少を引き起こし、さらに深い歯周ポケットの減少は歯周病関連細菌の生息の場である嫌気的な部位の減少を意味し、歯周ポケット内の細菌叢を良好な状態に維持するのに役立つといった治療へのスパイラルを生じると考えられる。今回用いたアジスロマイシンは作用時間が長く³⁵⁾、FM-SRP を行うタイミングを取りやすいだけでなく、歯周病関連細菌に対し良好なスペクトルを有する³⁸⁾ こと、さらに SRP などの外科的侵襲が生じた部位に食細胞に取り込まれ高濃度に集まる^{36,37)} など、FM-SRP を行う上で優れた所要性質を有している抗菌薬である。また、アジスロマイシンは 7 日間、歯肉内において良好な薬効が持続する³⁹⁾ ことから、この間に全顎の処置を数回に分けて行うことも可能である。今後はこのような抗菌薬の特徴をふまえて、アジスロマイシンの経口投与を行った状態で通常の SRP を行う場合との比較や、他の抗菌薬との比較、FM-SRP を行った場合のより長期的な効果について、さらにこの手法がどのような症例に対し有効なのかを検討していく予定である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました本学歯学部第二歯科保存学教室 新井 高教授に謹んで深甚なる感謝の意を表するとともに、御指導と御校閲を賜りました本学歯学部口腔細菌学教室 前田伸子教授に謹んで感謝の意を表します。最後に、本研究の遂行に御協力頂きました第二歯科保存学教室、口腔細菌学教室の教職員各位に御礼申し上げます。

本研究の要旨は第 48 回春季日本歯周病学会学術大会 (2005 年 4 月 22 日、長崎) において発表した。

文 献

- 1) Carranze FA : Clinical Periodontology, 8th, Saunders, USA, 1996, 377-379.
- 2) Listgarten MA : Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. J Periodontol, 47 : 1-18, 1976.
- 3) Slots J, Rams TE : Antibiotics in periodontal therapy : advantages and disadvantages. J Clin Periodontol, 17 : 479-493, 1990.
- 4) Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujuel PP : Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. J Periodontol, 62 : 247-257, 1991.

- 5) Russell RR : Bacteriology of periodontal disease. *Curr Opin Dent*, 2 : 66-71, 1992.
- 6) Hardia JM : Oral microbiology : current concepts in the microbiology of dental caries and periodontal disease. *Br Dent J*, 172 : 271-278, 1992.
- 7) 谷 真彦, 柴田芳子, 原 宜興, 加藤伊八 : 臨床パラメーターとポケット内細菌叢に対するスケーリング・ルートプレーニングの効果 : 1. 臨床パラメーターおよびポケット内細菌叢の経時的変化. *日歯周誌*, 31 : 895-904, 1989.
- 8) Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B : Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, 11 : 193-207, 1984.
- 9) Mousques T, Listgarten MA, Philips RW : Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*, 15 : 114-151, 1980.
- 10) Sumida S, Ishihara K, Kishi M, Okuda K : Transmission of periodontal disease-associated bacteria from teeth to osseointegrated implant regions. *Int J Oral Maxillfac Implants*, 17 : 696-702, 2002.
- 11) Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E : Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32 : 851-859, 2005.
- 12) Koshy G, Kawasaki Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I : Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol*, 32 : 734-743, 2005.
- 13) Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H : Full-vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infection : Short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, 74 : 1459-1467, 1995.
- 14) Bollen CML, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M : The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. *J Clin Periodontol*, 25 : 56-66, 1998.
- 15) Apatzidou DA, Kinane DF : Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing : Clinical findings. *J Clin Periodontol*, 31 : 132-140, 2004.
- 16) Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF : Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing : Microbiological findings. *J Clin Periodontol*, 31 : 141-148, 2004.
- 17) Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, Van Eldere J, Van Steenberghe D : The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis : Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 27 : 578-589, 2000.
- 18) Løe H, Silness J : Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand*, 21 : 533-551, 1963.
- 19) 石川博之, 岡本公彰 : 歯肉炎における *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis* の分離頻度および分布様式. *日歯周誌*, 41 : 277-286, 1999.
- 20) Ashimoto A, Chen C, Bakker I, Slots J : Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol*, 11 : 266-273, 1996.
- 21) 野村由一郎, 藤中恵子, 近藤 妙, 尾崎和美, 松尾敬志, 恵比須繁之 : ヒト歯肉縁下プラークの研究—プラーク細菌の定着・増殖における細菌バイオフィルムの関与について— . *日歯周誌*, 37 : 329-336, 1995.
- 22) Sigmund SS, Anne DH, Laurie AXF, Magda F, Donna M : Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontol 2000*, 20 : 341-362, 1999.
- 23) 館田一博 : Quorum sensing 機構 バイオフィルム形成と生体反応を制御するシステム. *Bacterial adherence & biofilm*, 16 : 11-17, 2002.
- 24) 鎌口有秀, 中村麗子, 大山 徹, 渡部俊弘, 岡本公彰, 馬場 久 衛 : *Porphyromonas gingivalis* の Rgp (arginine specific cysteine proteinase) 発現に対する quorum sensing の影響. *東日本歯学雑誌*, 22 : 137-148, 2003.
- 25) 小川智久, 鴨井久博, 神田昌彦, 廣澤知里, 池田裕希, 石塚誠治, 鴨井久一 : 歯周病原性細菌に対する抗菌薬の応用. *歯薬療法*, 21 : 47-52, 2002.
- 26) Dmitrieva LA, Tsarev VN, Romanov AE, Filatova NA, Chernyshova SB, Sechko ON : A comparative evaluation of modern antibacterial preparations in the treatment of a severe degree of periodontitis at a stage of exacerbation. *Stomatologiia*, 77 : 17-19, 1998.
- 27) Ashkenazi M, Ashkenazi S : Judicious use of antibiotics in dental practice. *Refuat Hapeh Vehashinayim*, 94 : 27-34, 2004.
- 28) Flemmig TF, Millán E, Kopp C, Karch H, Klaiher B : Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol*, 25 : 1-10, 1998.
- 29) Néstor JL, Jorge AG, Benjamin M : Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodonti-

- tos : A follow-up study. J Periodontol, 71 : 79-89, 2000.
- 30) Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden, Van der Weijden GA : Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patient : A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol, 28 : 296-305, 2001.
- 31) Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS : Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. J Clin Periodontol, 28 : 597-609, 2001.
- 32) Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EL, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS : Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat "refractory" periodontitis. J Clin Periodontol, 31 : 869-877, 2004.
- 33) Kurimoto T, Tachibana C, Suzuki M, Watanabe T : Biological and chemical characterization of lipopolysaccharide from *Selenomonas* spp. in human periodontal pockets. Infect Immun, 51 : 969-971, 1986.
- 34) Aguillon JC, Ferreira V, Núñez E, Paredes L, Molina MC, Colombo A, Hermosilla T, Ferreira A : Immunomodulation of LPS ability to induce the local shwartzman reaction. Scand J Immunol, 44 : 551-555, 1996.
- 35) Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF : In vitro and in vivo uptake of azithromycin by phagocytic cells : Possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother, 33 : 277-282, 1989.
- 36) 柴 孝也 : ヒトにおける azithromycin の体内動態及び組織移行. Jpn J Antibiotics, 53 Suppl. B : 43-59, 2000.
- 37) 榎垣一憲 : Azithromycin の感染病巣への食細胞による輸送. Jpn J Antibiotics, 53 Suppl. B : 60-71, 2000.
- 38) Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, Smith SR, Smales FC, Williams JD : Azithromycin in the treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol, 23 : 998-1003, 1996.
- 39) 渋川直也, 五味一博, 飯野史明, 金指幹元, 鈴木丈一郎, 大島朋子, 前田伸子, 新井 高 : アジスロマイシン投与による歯周ポケット内細菌叢の変化と歯肉内薬剤濃度. 歯薬療法, 22 : 83-90, 2003.