様式Ｃ－１９

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24　　年　5 月　31　日現在

機関番号：34408
研究種目：基礎研究(C)
研究期間：2009～2011
課題番号：21592671

研究課題名（和文）　抗菌薬・漢方薬による歯周疾患治療法の画一化とガイドラインの確立

研究課題名（英文）　The establishment of a guideline of antibiotics and Kampo medicine for periodontal disease therapy

研究代表者
王　宝禮（OH HOUREI）
大阪歯科大学・歯学部・教授
研究者番号：20213613

研究成果の概要（和文）：歯周疾患治療は主に歯周基本治療という外科的な治療法であり、内科的な薬物療法に関する治療法は確立されていない。本研究から、難治性歯周病治療において歯周基本治療を終えた段階で治療抵抗性歯周炎に対して、抗菌薬が有効であることが、臨床医学的に明らかにされた。一方、歯周病治療に対して、既に臨床上で抗炎症作用のある漢方薬を用い、歯周病培養モデルで抗炎症作用を確認できた。こられの結果は、抗菌薬及び漢方薬による歯周疾患治療法のガイドラインの確立の基礎データーに寄与する。

研究成果の概要（英文）：
In this study, antibiotics are effective against treatment resistant periodontitis in incurable periodontitis after initial preparation. Kampo medicine inhibited inflammation in vitoro periodontal disease model. These results contributes the establishment of a guideline of antibiotics and Kampo medicine for periodontal disease therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学
キーワード：抗菌薬、漢方薬、歯周疾患治療、ガイドライン

１．研究開始当初の背景

近年、歯周病治療において薬物療法が普及している。しかし、これまでの歯科医学教育の中では歯周病治療は歯周基本治療といういわゆる外科的な手法で治療が教授されてきた。それゆえ、内科的な薬物療法に関しての、教育、研究、臨床のレベルは各大学教育の現場では大きく異なっていた。本研究はこのような背景から、基礎、臨床研究を通じて、抗菌薬・漢方薬による歯周疾患治療法の画一

化とガイドラインの確立を目指した。

２．研究の目的

本研究課題は、抗菌薬を用いて大多数の重度慢性・侵襲性歯周炎患者の治療とその経時的な歯周病原因菌の数・種類や炎症性サイトカイン産生量などの変化、並びにその治療効果の具体性について基礎・臨床の側面から詳細し、厚生労働省が求める抗菌薬ガイライン確立を目指す。これにより、抗菌薬の処方や治療方法を具体的に確立でき、画一化され、歯周病治療の選択肢を広める一つの方法に繋がる。現段階では、歯周病原因菌由来ＬＰＳによる培養系モデルに対して抗菌薬による炎症性サイトカインの抑制を確認した。臨床研究においては歯周病に有効と思われる抗菌薬の効果を探求することである。

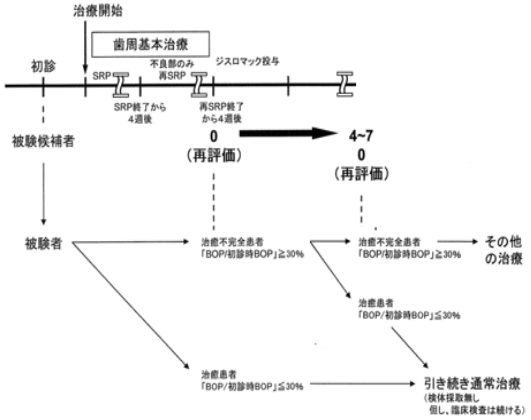
一方、歯周病治療に漢方薬を用い、その効果を基礎・臨床的に調べ、漢方薬の更なる作用機序を明らかにする。西洋・東洋医学を駆使した歯周病治療とその生体内の変化・作用機序解明とする。現段階では歯周病原因菌由来ＬＰＳによる培養系モデルに対して漢方薬による炎症性サイトカインの抑制を確認した。臨床研究においては歯周病に有効と思われる漢方薬の効果を探求することである。

３．研究の方法

(1) 抗菌薬

過去の研究データーより、歯周病に有効な抗菌薬がマクロライド系抗菌薬アジスロマイシンと考えられてきた。本研究ではアジスロマイシンを中心に臨床研究を進めた。

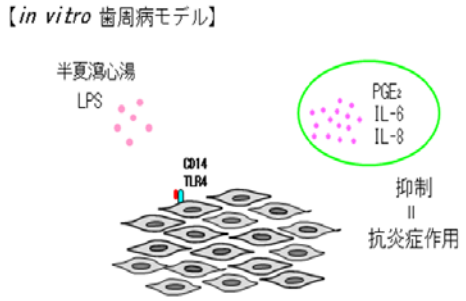
初診時に難治性歯周炎における各臨床パラメーターの測定、および細菌学的評価のためのサンプルとして唾液の採取を行った。通法に従いブラッシング指導、プラークコントロール、歯肉縁上スケーリング、SRP へと移行し SRP 終了から 4 週間後に再評価検査を行った。この時、初診時同様に細菌サンプルとして唾液の採取も同時に行った。再評価検査において歯周ポケットの改善が認められない部位に対して再 SRP を施行、再 SRP 終了からさらに 4 週間後に再評価検査、細菌サンプル採取を行った。この再評価検査において Bleeding on probing (BOP)部位率が初診時の 30%以上残存している場合を治癒不良被験者、すなわち治療抵抗性歯周炎として薬物療法へと移行した。使用する抗菌薬はアジスロマイシン単回投与製剤を用いた。一方、BOP 部位率が初診時の 30%未満の場合は、治療により改善が認められた者として投薬対象からは除外し、細菌サンプルの採取は終了とした。薬物投与群では薬物療法開始から 4―7 週間で再評価検査ならびに細菌サンプルを採取し、研究は終了とした。この後は投薬群、治癒群ともに必要な通常の歯科治療を継続するものとした。



(2) 漢方薬

歯周病は，歯周炎関連細菌の菌体成分の刺激により歯肉線維芽細胞，単球，マクロファージなどの細胞がプロスタグランジン（PG）E2，炎症性サイトカイン（IL-6，IL-8 など）などを産生することにより発症することが知られている．歯周病の治療には原因となる歯石・プラークの除去が必要であるが，炎症症状が著しい場合には抗炎症薬を投与することがある。

本研究では、漢方薬の抗炎症作用に着目し、歯周病における炎症症状を改善すること
が可能か否かを、歯肉線維芽細胞に対する LPS を用いた in vitro の実験系（歯周病培養モデル）により検討した。生細胞数の測定および、炎症性サイトカインである PGE2、IL-6 、IL-8 を ELISA で産生量を測定した。漢方薬は、抗炎症を有すると考えられる,小柴胡湯、半夏瀉心湯、黄連湯、黄連解毒湯、排膿散及湯、補中益気湯の抗炎症作用を歯周病培養モデルを用いた in vitro の実験系で検討した.

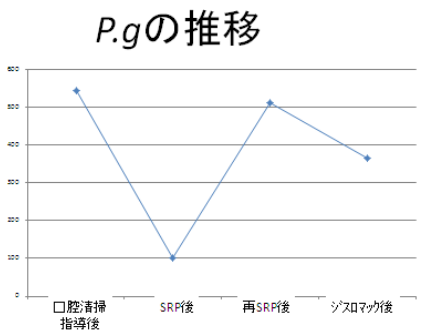


４．研究成果

(1) 抗菌薬

実験スケジュールを終了した 31 名の被験者のうち、26 名はプラークコントロール、SRP の機械的除去療法により臨床的改善が得られた。被験者のうち 5 名が治療反応不良を示し、投薬群となった。本研究における治療抵抗性歯周炎は 16.1%となった。

投薬以前の臨床パラメーターにおいては Probing Depth(PD)SRP 後 4 週、Gingival Index(GI)再 SRP 後 4 週の各治療ステージにおいて、治癒群（対照群）の方が投薬群すなわち難治症例に対し、良好な改善を示し有意差が認められた(P ＜0.05)。投薬後においては PD、GI では有意差を認めなかったが、BOP において投薬群は治癒群より良好な改善を示し、有意差が認められた。また、歯周病原因菌で P.g 菌の減少も確認できた。これらの結果から、治療抵抗性歯周炎に対して抗菌薬が有効であると考えられる。



(2) 漢方薬

本実験から、小柴胡湯、黄連湯、黄連解毒湯、半夏瀉心湯が歯周病培養モデルの LPS 刺激による PGE2 産生量を低下させた。一方、歯周病培養モデルから、歯周病に対する抗炎症作用は、排膿散及湯、補中益気湯は LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生量を増加させた。この結果は、免疫細胞遊走・細菌の貪食を促進させたことから、自然免疫系の増強という可能性が考えられる。既に、抗炎症性作用を期待して臨床上で投薬されているこれら漢方薬は、歯周病治療に有効であることが明らかになった。

本研究結果から、難治性歯周病治療において歯周基本治療を終えた段階で治療抵抗性歯周炎に対して、抗菌薬が有効であることが、臨床医学的に明らかにされた。

一方、歯周病治療に対して、既に臨床上で抗炎症作用のある漢方薬を用い、歯周病培養モデルで抗炎症作用を確認できた。

こられの結果は、抗菌薬及び漢方薬による歯周疾患治療法のガイドラインの確立の基礎データーに寄与する。

	産生量(LPS刺激時)			COX活性	
	IL-6	IL-8	PGE_2	COX-1	COX-2
小柴胡湯	低下	低下	低下	不変	抑制
半夏瀉心湯	低下	不変	低下	抑制	抑制
黄連湯	不変	不変	低下	不変	不変
黄連解毒湯	不変	不変	低下	抑制	抑制
排膿散及湯	増加	増加	増加⇒低下	(未測定)	(未測定)
補中益気湯	増加	増加	増加	(未測定)	(未測定)

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

①Ara T, Hattori T, Imamura Y, Wang PL. Development of Novel Therapy for Oral Disease using Kampo Medicines. Journal of Oral Biosciences 2010, 52(２):100-106（査読有）

② Wang PL. Roles of oral bacteria in cardiovascular disease-From molecular mechanisms to clinical cases:Treatment of periodontal disease regarded as biofilm infection: systemic administration of azithromycin. Journal of Pharmacological Sciences 2010,113(2):126-133（査読有）

③Nakazono Y, Ara T, Fujinami Y Hattori T, Wang PL. Preventive effects of a kampo medicine, hangeshashinto on inflammatory responses in lipopolysaccharide-treated human gingival fibroblasts. Jourrnal of Hard Tissue Biology 2010, 19(1):43-49（査読有）

④王　宝禮. 口腔不定愁訴に対する漢方治療 日本歯科東洋医学会誌 2010, 29(1):1-5（査読有）

〔学会発表〕（計 10 件）

①王　宝禮. 精神的口臭症に対する漢方治療. 第 47 回日本東洋心身医学研究会 2012 年 3 月 10 日(東京都港区)

②砂川正隆、王　宝禮. 歯科口腔外科漢方領域の EBM. 第 29 回日本歯科東洋医学学術総会. 2011 年 11 月 26 日（東京都荒川区）

③王　宝禮、瀧沢　努.慢性歯周病治療への補剤を用いた漢方治療.第27回日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会 2011 年 10 月 22 日(東京都港区)

④王　宝禮.慢性歯周炎に対する補剤を用いた漢方薬物療法.第54回秋季日本歯周病学会学術大会.2011年9月24日.(山口県下関市)

⑤瀧沢　努、王　宝禮、王　龍三.医科歯科連携による西洋薬と漢方薬による舌痛症治療.第 62 回日本東洋医学会学術総会.　2011年6月12日(北海道札幌市)

⑥王　宝禮.急性歯周膿瘍に対する排膿散及湯の効果.第47回日本東洋心身医学研究会 2011年3月5日(東京都港区)

⑦Wang PL.　Development of the Novel Therapy for Oral Disease using Kampo medicine .2010年度中国国際口腔医学大会 2010年12月3日 (中国廈門市)

⑧王　宝禮、瀧沢　努、宮澤裕夫.漢方煎薬の抽出法別成分濃度比較研究.第28回日本歯科東洋医学学術総会.2010年11月7日(福島県郡山市)

⑨王　宝禮、瀧沢　努.排膿散及湯による歯周病治療の実際.第26回日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会 2010年10月2日 (東京都千代田区)

⑩王　宝禮.急性歯周膿瘍に対する排膿散及湯の効果.第53回秋季日本歯周病学会学術大会　2010年9月19日 (香川県高松市)

〔図書〕(計2件)
①王　宝禮. 薬 '12/'13　歯科　疾患名から治療薬と処方例がすぐわかる本.クインテッセンス出版,201-217, 2012

②王　宝禮.歯周病患者における抗菌療法の指針. 医歯薬出版, 72-87,2011

６．研究組織
(1)研究代表者
王　宝禮 (OH HOUREI)
大阪歯科大学・歯学部・教授
研究者番号：20213613

(2)研究分担者
今村　泰弘 (IMAMURA YASUHIRO)
松本歯科大学・歯学部・講師
研究者番号：00339136

(3)連携研究者
藤波　義明 (FUJINAMI YOSHIAKI)
松本歯科大学・歯学部・助手
研究者番号：80392801
(平成21年度、研究分担者)

吉成　伸夫(YOSHINARI NOBUO)
松本歯科大学・歯学部・教授
研究者番号：20231699
(平成21年度、研究分担者)

荒　敏昭 (ARA TOSHIAKI)
松本歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：90387423