

平成 30 年 4 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463132

研究課題名(和文) スケーリング後の菌血症が生体応答に及ぼす影響と光エネルギー応用の効果

研究課題名(英文) Biological responses due to bacteremia following scaling and application effects of optical energy

研究代表者

両角 俊哉 (MOROZUMI, TOSHIYA)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：20444151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：スケーリング・ルートプレーニング(SRP)を含む激しい非外科的治療は治療後に強い炎症性刺激として作用し、急性炎症反応を誘発する。本研究において申請者らは、フルマウスSRPの1日後には穏やかな全身性急性期反応が起きるが、アジスロマイシンの併用はそれらを抑制することを明らかにした。また、歯肉縁下スケーリング前の歯周ポケットにおいて、ミノサイクリン軟膏は臨床、細菌および歯肉溝滲出液中サイトカインレベルを改善させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Intense non-surgical periodontal therapy including scaling and root planing (SRP) acts as a potent inflammatory stimulus immediately after treatment, and induces an acute inflammatory response. In the study, we demonstrated that full-mouth SRP produced a moderate systemic acute-phase response 1 day post-treatment, while pre-treatment of azithromycin could inhibit the those response. In addition, we found that local administration of minocycline ointment may slightly help to improve clinical, microbiological, and crevicular cytokine levels in periodontal pockets not yet treated with subgingival scaling.

研究分野：歯周病学，歯周治療学

キーワード：生体応答 炎症性サイトカイン スケーリング ミノサイクリン 抗菌的光線力学療法

1. 研究開始当初の背景

歯周炎患者において、出血を伴う処置や口腔清掃は一過性の菌血症を誘発するが(Daly et al. 1997, Kinane et al. 2005)、血流に入った細菌は肝臓内の食細胞により貪食されるため、健康人においては殆ど影響がない(Iwai 2009)。しかしながら、感染性心内膜炎のハイリスク患者や人工関節置換術の既往がある者、免疫力の弱い高齢者などにおいては、生き残った菌が体内の様々な臓器に定着し、重篤な影響を及ぼす可能性がある(Lockhart 2000)。申請者はこれまで、1/4 口腔スケーリング・ルートプレーニング(SRP)後に高頻度(90%)で菌血症が起き、アジスロマイシン(AZM)の併用により菌血症発生は大幅に低下(20%)することを明らかにした(Morozumi et al. 2010)。また、硬組織にも使用できる Er: YAG レーザーを中等度歯周炎患者に用いると、菌血症を起こさずにスケーリングを行えることを報告した(Komatsu et al. 2012)。

重度歯周炎患者において、広範囲の SRP 後に発熱するケースが報告されている(Quirynen et al. 2000)。これには、マクロファージ - 脂肪細胞相互作用説や、全身に播種した高濃度のエンドトキシンおよび炎症性サイトカインが関与している可能性が指摘されている(Kornman et al. 1997)。SRP 後の菌血症は長くとも 1 時間以内に消失するが、IL-6 は SRP 後 2~8 時間で上昇するとの報告がある(Ide et al. 2004)。菌血症とそれに伴うサイトカイン産生にはタイムラグがあると推測されるが、各々のレベルや相関関係については不明である。

2. 研究の目的

以上より、以下の検討を行うこととした。

- (1) 重度慢性歯周炎患者において SRP 後に発生する菌血症が全身に及ぼす影響
- (2) ハンドスケーラー群、Er: YAG レーザー群、抗菌的光線力学療法(aPDT)併用群の 3 群間における治癒効果および予防効果の検討

3. 研究の方法

予備研究の結果および被験者確保の点から、下記のように修正のうえ実施された。

(1) インフォームドコンセントが得られた中等度~重度の広汎型慢性歯周炎患者 62 名を無作為に 2 群に分けた。1 群ではフルマウス SRP(FM-SRP)を、もう 1 群では術前に AZM 2g を投与した後に FM-SRP を行った。末梢血と歯肉溝滲出液(GCF)の採取を計 3 回(処置前、処置 1 日後、6 週後)、縁下プラーク採取と歯周病検査を計 2 回(処置前、6 週後)行った。得られた試料からマルチプレックアレイによる血清・GCF 中バイオマーカーの網羅的解析、Invader PLUS アッセイによる歯周病原菌数の定量、ELISA 法によるそれら細菌に対する血清抗体価および比濁時間分析法による血中エンドトキシン濃度を測定した。

(2) 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 名を無作為に 2 群に分け、プロービングポケット深さ 5-8 mm の 2 部位に対し、aPDT もしくはミノサイクリン軟膏(MO)の局所投与を 2 週連続(計 2 回)行った。GCF、縁下プラーク採取と歯周病検査を計 3 回(処置前、処置 1 週後、4 週後)行った。得られた試料から GCF 中バイオマーカーをマルチプレックスアレイにて網羅的に解析した。また、modified Invader PLUS assay により歯周病原菌数を定量した。

4. 研究成果

(1) 対照群における処置前と 1 日後の比較で、血清では高感度(hs)-CRP、IFN-gamma、IL-12p70 が、GCF では hs-CRP、IL-5、IL-6、IL-12p70、TNF-alpha レベルが有意に上昇した。また、起床時体温も有意に上昇した。処置前と 6 週後の比較では、全ての臨床パラメーター、総菌数、*P. gingivalis* 数および比率(対総菌数)が有意に減少した。*P. gingivalis* 血清抗体価も 6 週後に有意な低下を示した。AZM 併用群では、血清中 hs-CRP の有意な上昇を示したものの、体温上昇は確認されなかった。また、優れた臨床および細菌学的効果を示すと同時に、*P. gingivalis* 血清抗体価も 6 週後に有意に低下した。以上より、FM-SRP は穏やかな全身性急性期反応を引き起こすが、アジスロマイシンの併用はそれらを抑制することが明らかにされた。

(2) MO 群では 1、4 週後に臨床パラメータが、1 週後に歯周病原菌レベルが有意に改善した。また、GCF 中 IL-1beta と IFN-gamma レベルは処置 1、4 週後に有意に低下していた。aPDT 群では 4 週後の臨床パラメータのみ有意な変化を示した。以上の結果より、歯肉縁下スケーリング前の歯周ポケットにおいて、ミノサイクリン軟膏は臨床、細菌および GCF 中サイトカインレベルを改善させる一方、aPDT の適用は困難である可能性が示唆された。

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 15 件)

Morozumi T, Yashima A, Gomi K, Ujiie Y, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Hokari T, Yoshie H, Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing, *Journal of Periodontal Research*, 査読有, in press.

DOI:10.1111/jre.12543

Nemoto Y, Kubota T, Nohno K, Nezu A, Morozumi T, Yoshie H, Clinical and cone-beam CT evaluation of combinational periodontal regenerative therapies using enamel matrix derivative and deproteinized bovine bone mineral with or without collagen membrane, *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 査読有, in press.

DOI:10.11607/prd.3288

Hokari T, Morozumi T, Komatsu Y, Shimizu T, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Nohno K, Kubota T, Yoshie H, Effects of antimicrobial photodynamic therapy and local administration of minocycline on clinical, microbiological, and inflammatory markers of periodontal pockets: A pilot study, *International Journal of Dentistry*, 査読有, vol.2018, Article ID 1748584, 2018, 9 pages.

DOI:10.1155/2018/1748584

Nomura Y, Morozumi T, Nakagawa T, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F, et al. (2 番目 /38 人中), Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period, *PLoS ONE*, 査読有, vol.12, no.12, 2017, e0188670.

DOI:10.1371/journal.pone.0188670

Nezu A, Kubota T, Maruyama S, Nagata M, Nohno K, Morozumi T, Yoshie H, Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues, *Archives of Oral Biology*, 査読有, vol.79(2017), 2017, 35-41.

DOI:10.1016/j.archoralbio.2017.03.003

Kakuta E, Nomura Y, Morozumi T, Nakagawa T, Nakamura T, Noguchi K, (3 番目/37 人中), Assessing the progression of chronic periodontitis using subgingival pathogen levels: a 24-month prospective multicenter cohort study, *BMC Oral Health*, 査読有, vol.17, 2017, 46.

DOI:10.1186/s12903-017-0337-x

小松 康高, 両角 俊哉, 吉江 弘正, Er:YAG レーザーの歯周治療への応用と菌血症予防の可能性, *日本レーザー医学会誌*, 査読有, 38 巻, 2 号, 2017, 158-166.

DOI:10.2530/jslsm.jslsm-38_0024

Morozumi T, Nakagawa T, Nomura Y, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F, (1 番目/37 人中), Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-month prospective multicenter cohort study, *Journal of Periodontal Research*, 査読有, vol.51, no.6, 2016, 768-778.

DOI:10.1111/jre.12353

Nakayama Y, Ogata Y, Hiromatsu Y, Imamura K, Suzuki E, Saito A, Shirakawa S, Nagano T, Gomi K, Morozumi T, Watanabe K, Akiishi K, Yoshie H, Clinical usefulness of a novel immunochromatographic detection device for *Porphyromonas gingivalis* in evaluating the effects of scaling and root planing and local antimicrobial therapy, *Journal of Periodontology*, 査読有, vol.87, no.10, 2016, 1238-1247.

DOI:10.1902/jop.2016.160147

Shimizu T, Kubota T, Iwasaki M, Morozumi T, Yoshie H. Changes in biomarkers after initial periodontal treatment in gingival crevicular fluid from patients with chronic periodontitis presenting with drug-induced gingival overgrowth, *Open Journal of Stomatology*, 査読有, vol.6, no.2, 2016, 64-72.

DOI:10.4236/ojst.2016.62008

両角 俊哉, 中川 種昭, 野村 義明, 吉江 弘正, 歯周炎進行を唾液中細菌検査と血清抗体価検査から予知する ~ SPT 期治療判定プロジェクト最終報告書 ~, *日本歯周病学会会誌*, 査読有, 58 巻, 4 号, 2016, 254-258.

DOI:10.2329/perio.58.254

Imamura K, Takayama S, Saito A, Inoue E, Nakayama Y, Ogata Y, Shirakawa S, Nagano T, Gomi K, Morozumi T, Akiishi K, Watanabe K, Yoshie H, Evaluation of a novel immunochromatographic device for rapid and accurate clinical detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque, *Journal of Microbiological Methods*, 査読有, vol.117, 2015, 4-10.

DOI: 10.1016/j.mimet.2015.07.002

稲垣 幸司, 王 宝禮, 埴岡 隆, 藤井 健男, 西角 俊哉, 伊藤 弘, 山本 龍生, 森田 学, 日本歯周病学会会員の喫煙に関する質問票調査, 日本歯周病学会会誌, 57 巻, 2 号, 2015, 100-106.

DOI:10.2329/periodo.57.100

Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, Saku T, Yoshie H, Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues, Archives of Oral Biology, 査読有, vol.59, no.6, 2014, 586-594.

DOI:10.1016/j.archoralbio.2014.03.004.

杉田 典子, 中曾根 直弘, 花井 悠貴, 高橋 昌之, 伊藤 晴江, 西角 俊哉, 久保田 健彦, 奥田 一博, 吉江 弘正, 歯周炎患者における塩酸ケロルヘキシジンおよび CPC 配合洗口液の抗菌作用, 日本歯科保存学雑誌, 第 57 巻, 3 号, 2014, 219-228.

DOI:10.11471/shikahozon.57.219

[学会発表](計 30 件)

Morozumi T, Systemic and local biological response following one-stage full-mouth scaling and root planning, 12th Asian Pacific Society of Periodontology, 2017.

保苅 崇大, 慢性歯周炎に対する抗菌的光線力学療法と局所薬物配送システムの臨床および生物学的効果, 平成 29 年度新潟歯学会第 1 回例会, 2017.

西角 俊哉, 歯肉縁下細菌と血清抗体価による慢性歯周炎進行の予知判定: 24 ヶ月多施設前向きコホート研究, 日本歯科保存学会 2017 年度春季学術大会, 2017.

保苅 崇大, 慢性歯周炎に対する抗菌的光線力学療法と局所薬物配送システムの臨床および微生物学的効果, 日本歯科保存学会 2017 年度春季学術大会 (第 146 回), 2017.

Kubota T, Clinical and three-dimensional evaluation of combinational periodontal regenerative therapy using enamel matrix derivative, deproteinized bovine bone mineral with or without collagen membrane, National Symposium OSTEOLOGY JAPAN, 2017.

西角 俊哉, 広汎型重度慢性歯周炎患者において歯周基本治療と根分岐部病変治療 (トンネリング) により改善を認めた一症例, 第 60 回春季日本歯周病学会学術大会, 2017.

西角 俊哉, 歯肉縁下細菌と血清抗体価を用いた慢性歯周炎進行の評価: 24 ヶ月多施設前向きコホート研究, 第 60 回春季日本歯周病学会学術大会, 2017.

Kubota T, Effectiveness of periodontal regenerative therapy using enamel matrix derivative, deproteinised bovine bone mineral with or without collagen membrane. 16th International Congress of Periodontology of the International Academy of Periodontology, 2017.

Nezu A, Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues, 16th International Congress of Periodontology of the International Academy of Periodontology, 2017.

根本 康子, エナメル基質タンパク, 脱タンパクウシ骨基質を用いた歯周組織再生療法におけるコラーゲン膜の有効性の検討, 平成 28 年度新潟歯学会第 2 回例会, 2016.

根津 新, 歯周炎罹患歯肉組織におけるネプリライシンの遺伝子発現レベルと免疫組織局在の解析, 平成 28 年度新潟歯学会第 2 回例会, 2016.

西角 俊哉, 広汎型重度慢性歯周炎患者において One-stage Full-mouth SRP と歯周組織再生療法により改善を認めた一症例, 第 59 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2016.

Nemoto Y, Effectiveness of collagen membrane in combinational periodontal regenerative therapy. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, 2016.

Kubota T, Combinational perio-regenerative therapy with/without collagen membrane -A split mouth study-. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, 2016.

Nezu A, Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, 2016.

Hokari T, Biological effects of a-PDT and LDDS in chronic periodontitis, The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology, 2016.

保苅 崇大, 慢性歯周炎に対する抗菌的光線力学療法と局所薬物配送システムの生物学的効果, 第 59 回春季日本歯周病学会学術大会, 2016.

中山 洋平, SRP および LDDS 前後における *Porphyromonas gingivalis* 検出キット (DK13-PG-001) の有用性に関する多施設共同研究, 第 59 回春季日本歯周病学会学術大会, 2016.

八島 章博 Azithromycin を用いた One-Stage Full-Mouth SRP 後の生体応答と臨床効果, 第 59 回春季日本歯周病学会学術大会, 2016.

両角 俊哉, One-Stage Full-Mouth SRP 後の生体応答と臨床効果, 第 59 回春季日本歯周病学会学術大会, 2016.

- ⑳ 根本 康子, 脱タンパクウシ骨基質を用いた歯周組織再生療法におけるコラーゲン膜の有効性の検討, 第 59 回春季日本歯周病学会学術大会, 2016.
- ㉑ 高山 沙織, 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の新規検出キットの臨床における有用性, 日本歯科保存学会 2015 年度秋季学術大会, 2015.
- ㉒ Morozumi T, Microbiological and clinical effect of antimicrobial photo dynamic therapy in chronic periodontitis patients. 11th Asian Pacific Society of Periodontology Meeting, 2015.
- ㉓ 今村 健太郎, *Porphyromonas gingivalis* 新規検出キット (DK13-PG-001) の有用性に関する多施設共同研究, 第 58 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2015.
- ㉔ 根本 康子, エナメル基質タンパク及び脱タンパクウシ骨基質を用いた歯周組織再生療法においてコラーゲン膜の併用は有効か? ~6 か月予後, 第 58 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2015.
- ㉕ 根津 新, 歯周炎罹患歯肉組織における Nepriylsin (Alzheimer 病関連遺伝子) の発現, 第 58 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2015.
- ㉖ 両角 俊哉, Full-mouth SRP 後の生体応答と臨床効果. 第 58 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2015.
- ㉗ 保苅 崇大, 慢性歯周炎に対する抗菌的光線力学療法と局所薬物配送システムの微生物学的および臨床的效果, 第 142 回日本歯科保存学会 2015 年度春季学術大会, 2015.
- ㉘ Nemoto Y, Clinical outcomes following combinations of periodontal regenerative therapy using a deproteinised bovine bone mineral, enamel matrix derivative with or without collagen membrane - six month prognosis, Europerio 8, 2015.
- ㉙ Kubota T, Alzheimer's diseases-related gene and protein expressions in periodontitis-affected gingival tissues, Europerio 8, 2015.

〔図書〕(計 4 件)

吉江 弘正, 両角 俊哉, インターアクション, 患者さんのエイジングに備える 高齢者への歯周治療と口腔管理, 2018, 95-98.

両角 俊哉, 吉江 弘正, 医歯薬出版, 続 5 疾病の口腔ケア プロフェッショナルな実践のための Q&A 55, 2016, 158-161.

吉江 弘正, 両角 俊哉, 医歯薬出版, 第 5 版クラウンブリッジ補綴学, 2014, 27-32.

吉江 弘正, 両角 俊哉, 医学情報社, ペリオドンタルメディスンに基づいた抗菌療法の臨床, 2014, 53-62.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

両角 俊哉 (Morozumi, Toshiya)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号: 20444151

(2) 研究分担者

小松 康高 (Komatsu, Yasutaka)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号: 40422597

清水 太郎 (Shimizu, Taro)

新潟大学・医歯学総合病院・医員
研究者番号：60609121

久保田 健彦 (Kubota, Takrhiko)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：50303136