

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593120

研究課題名(和文) スケーリング後の菌血症に伴う生体応答～IL-6コンポーネントとの関連性の解析～

研究課題名(英文) Biological response to bacteremia due to scaling and root planing in relation to IL-6 components

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)： 歯周治療に必要な歯石除去(SRP)の際には、細菌が血液中に一過性に入る「菌血症」が起きる。これが、歯周病が全身疾患に影響する原因の一つとして考えられている。本研究は、Er: YAGレーザーと従来の手用スケーラーによる臨床治療効果および菌血症の発生頻度を比較検討することを目的とした。

その結果、Er: YAGレーザーによるSRPは従来の手用スケーラーによる方法と比較し、同等の臨床的效果が期待できることが、確認された。一方、処置中の菌血症の発症頻度は、従来法では80%、Er: YAG laserによるSRPでは0%であり、レーザーでの歯石除去が、菌血症予防に有効なことが初めて示唆された。

研究成果の概要(英文)： Transient bacteremia has been reported in clinical trials for periodontitis including SRP. The problem is that in the case of compromised host, transient bacteremia could cause a variety of other distant site infection systemically. The aims of this study were to confirm the efficacies of SRP with Er: YAG laser by clinical and microbiologic evaluations, and to evaluate whether Er: YAG laser could be a prophylactic methods against transient bacteremia during SRP.

The incidence of bacteremia during SRP was 0% in the Er: YAG laser group and 80% in the hand instrument group, which was significantly different. In addition, the clinical improvements and the reductions of the subgingival bacteria after SRP were comparable between the two groups. The present study demonstrated that SRP with Er: YAG laser could not only be an alternative treatment for improvement of clinical and microorganisms situations but also a novel prophylactic method against transient bacteremia.

研究分野：歯周病

キーワード：歯周炎 エルビウムヤグレーザー 菌血症

1. 研究開始当初の背景

歯周炎と全身疾患を関連付ける因子として、歯周組織局所で産生された炎症性サイトカインや一過性の菌血症が考えられている。一過性の菌血症は、ブラッシングなどの日常行動や SRP など歯周治療の際にも起きるとされているが、健常者の場合、問題とならない。しかし、心疾患や易感染性患者などハイリスク患者の場合、感染性心内膜炎 (Infective Endocarditis: IE) など重篤な合併症を起こす可能性があり問題となる。申請者らは、これまでハンドスケーラーによる SRP 時の菌血症発生頻度と洗口剤、抗菌薬による予防法の有効性について解析してきた (Morozumi et al. *J Periodontol.* 2010)。しかし、その予防効果も決して十分とは言えず、抗菌薬の長期投与による耐性菌、菌交代現象など副作用の問題もあった。

一方、Er: YAG レーザーは炎症の軽減、治癒、再生に有利に作用し、歯周治療に広く応用が可能で、従来のハンドスケーラーと同等の臨床的効果があることが、これまで報告されている (Schwarz F, et al. *J Clin Periodontol.* 2008 ほか)。しかしこれまで、Er: YAG の殺菌効果に着目した臨床研究はなく、申請者らはここに着目し、予備実験の結果から、菌血症発生を予防できる可能性が示唆された。以上から、歯周病の focal infection 予防戦略を炎症マーカーとしての IL-6 および、菌血症発生頻度を通して、従来の治療法と Er: YAG レーザーを比較解析する着想に至った。

2. 研究の目的

- (1) Er: YAG レーザーの有効性を局所 (歯肉溝 滲出液 =GCF)、末梢血中の IL-6 component (IL-6、IL-6 可溶性受容体 = sIL-6R, sgp130) 変動を介して検索し、生化学的に検証する。
- (2) Er: YAG レーザーの有効性を菌血症発生頻度を介して、検証する。

3. 研究の方法

【対象】新潟大学医歯学総合病院・歯周病診療室を受診し、インフォームドコンセントの得られた以下基準を満たす 20 名 (レーザー群: 10 名、ハンド群: 10 名) の 1/4 口腔を対象とした。ベースライン時に歯周ポケット内細菌検査、臨床パラメーター評価と採血を行った。各群とも局所浸潤麻酔下にて、対照群は手用スケーラー (Gracey curette, original standard, Hu-Friedy), レーザー群は Er: YAG レーザー (Erwin AdvErl®, モリタ社, PS600T チップ、パネル設定 =100mJ, 10pps) 各々単独にて SRP を行った。また、SRP 開始 6 分後に採血し、菌血症発生頻度について調べた。1 ヶ月後、再び歯周ポケット内細菌検査および臨床パラメーター再評価を行なった。

- (1) 残存歯 20 歯以上有する中等度～重度の汎発型慢性歯周炎患者
- (2) SRP 対象部位は歯周組織検査により最も状態が悪いとみなされる 1/4 口腔 (Pd = 5mm 以上の部位が 1/4 口腔に少なくとも 3 歯以上あること)
- (3) PC が確立されており、歯肉縁上スケーリングが終了していること
- (4) 重篤な全身疾患がないこと、妊娠していないこと
- (5) 3 ヶ月以内に抗菌薬を内服していないこと

* 歯周炎の診断基準: European Federation of Periodontology (Tonetti and Claffey, 2005).

* 検査項目とサンプル採取、評価方法の詳細については、以下に記す。

【検査項目】

- (1) 歯周組織検査:
Plaque Index (PII), Gingival Index (GI), PPD, CAL, bop, Mobility, Dental X-P
- (2) 歯肉縁下細菌検査:

検体採取法

唾液の混入が比較的起きにくい、上顎前歯～小臼歯を基本とし、選択した1/4口腔内のうち最も重度の部位2ヶ所を対象とした。縁上ブランク除去後、簡易防湿下にて、ポケット内に paper point を10秒挿入×2本挿入し採取した。

細菌検査項目

< 歯周病関連細菌 >

総菌数, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*

< 好気性菌 >

- ・ *Streptococcus* (総菌数, *S.mutans*, *S.sobrinus*)
- ・ 乳酸桿菌

(3) 菌血症発症頻度(末梢血中血液培養検査: BACTEC システム)

術前、SRP開始6分後(Morozumi, et al. 2010)の2ポイントにて上腕より抹消静脈血を各16ml採血し、2種類のレズンボトル(BD Bactec Plus92F好気用/93F嫌気用)に8mlずつ接種、菌血症の発生率を解析した(抜歯での研究: Tomas, et al. 2007, Lockhart, et al. 2004)。接種されたレズンボトルは全自動血液培養検査(Bactec 9240[®])により7日間培養した。陽性シグナルを示した検体をグラム染色し、各々最適な培地にて継代培養し、14日間に渡り発育を観察し、その後、生化学的検査(RapID[™] ANAII, VITEK[®] 2 system)により菌種を同定した。

4. 研究成果

予備実験にて、対象者数名にてGCF中IL-6解析を試みたが、殆ど検出限界以下であり、統計学的解析は不可能と判断した。また、血清IL-6解析のためには、採血量が多くなってしまい、対象者への負担が大きいと判断し、IL-6解析は行わないこととし、計画

を一部変更した。

- (1) Baseline時の臨床パラメーターは2群間で有意差はなく、(Mann-Whitney U test)、各々の群で、治療後は術前に比較しPPD, CALが有意に減少した(Wilcoxon signed-ranks test)。術後のBOP陽性率はレーザー群でのみ、術前に比較して、有意に減少した($P<0.05$)。
- (2) レザー群では、術後に*P. intermedia*が有意に減少した(Wilcoxon signed-ranks test, $P=0.02$)。また、総細菌数、*P. gingivalis*, *T. forsythia* and *T. denticola*は術後に減少傾向が認められた($P\leq 0.1$)。一方、ハンド群では、術後*P. gingivalis*は有意に減少し($P=0.046$)、総細菌数は減少傾向が認められた($P=0.06$)。*F. nucleatum*は2群とも、術前後で変化が認められなかった。
- (3) 術前後の各細菌の減少量は2群間で有意差は認められなかった。
- (4) 菌血症発生頻度は、術前はハンド群、レーザー群ともに0%であった。一方、SRP術中の菌血症頻度はハンド群80%に対し、レーザー群は0%であり、2群間で有意差が認められた(χ^2 /Fisher's exact tests, $P=0.0003$)。
- (5) ハンド群において、検出された主な細菌は、*Streptococcus*であった。

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4件)

- (1) 小松 康高: エルビウムヤグレーザーと歯周治療. 東京医師歯科医師会雑誌 TMDC MATE 2013年11月, No.279, P21. 査読無
- (2) Nakasone N, Ishida K, Yokoyama K, Okada M, Komatsu Y, Yoshie H: The change of HERS cell number and gene expression profile by occlusion during root development in rat molars. *Open Journal of Stomatology*.

2013; 3: 8-14. 査読有

- (3) **Komatsu Y**, Morozumi T, Abe D, Okada M, Nakasone N, Okuda K, Yoshie H: Effects of Erbium-Doped: Yttrium Aluminum Garnet (Er: YAG) laser on bacteremia due to scaling and root planing. *J Lasers Med Sci*. 2012; 3 (4): 175-84. 査読有
- (4) Ishida K, Kobayashi T, Ito S, **Komatsu Y**, Yokoyama T, Okada M, Abe A, Murasawa A, Yoshie H: Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2012; 83 (7): 917-925. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

- (1) **小松康高**、安田忠司、高橋貴之、久保田健彦、河野智生、田幡元、山本敦彦、岡上吉秀、花井悠貴、渋谷俊昭、梅田誠、吉江弘正: Er: YAG レーザーによるインプラント周囲粘膜炎・周囲炎の治療効果、及びポケット内細菌、生化学的マーカーの変動について。第57回秋季日本歯周病学会学術大会、神戸国際展示場(兵庫県神戸市) 2014.10.19.
- (2) **小松康高**、奥田一博: 咬合性外傷を伴う、限局型重度慢性歯周炎患者に対し歯周再生療法を行った一症例。第57回春季日本歯周病学会学術大会、長良川国際会議場(岐阜県岐阜市) 2014.5.24.
- (3) 石田光平、小林哲夫、横山智子、岡田萌、岡田、小島杏里、**小松康高**、吉江弘正: 歯周炎罹患組織における IL-6 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析。第139回日本歯科保存学会 2013 年度秋季学術大会、秋田県総合生活文化会館(秋田県秋田市) 2013.10.18.
- (4) Ishida K, Kobayashi T, Yokoyama T, Okada M, Kojima A, **Komatsu Y**, Yoshie H: Interleukin-6 Gene Promoter Methylation in Periodontal Tissues. 10th Asian Pacific Society of Periodontology. Nara Prefectural

New Public Hall (Nara, Japan), September 3, 2013.

- (5) 石田光平、小林哲夫、**小松康高**、横山智子、岡田萌、吉江弘正: IL-6 遺伝子プロモーター領域メチル化と慢性歯周炎および関節リウマチの感受性との関連性。第137回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会、広島国際会議場(広島県広島市) 2012.11.22.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
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
- (2) 研究分担者
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
- (3) 連携研究者 ()
研究者番号: