

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463212

研究課題名(和文) レーザー・LED光線を用いた歯周炎およびインプラント周囲炎の治療・予防法の開発

研究課題名(英文) Development of phototherapy using lasers and LEDs for the treatment and prevention of periodontitis and peri-implantitis

研究代表者

青木 章 (AOKI, AKIRA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30302889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯周炎およびインプラント周囲炎の予防や治療のために、レーザーやLEDなどの光エネルギーを用いた光治療法の確立のために以下の研究を行った。まず、エルビウム・ヤグレーザーによる新規の包括的歯周ポケット治療法を開発し臨床評価を行い、エルビウム・ヤグレーザーの細胞活性化効果を立証した。低出力半導体レーザー照射による抜歯窩創傷治癒促進効果を明らかにした。赤色素(ローズベンガル)と青色LEDの併用による歯周病原細菌に対する殺菌効果を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The following studies were performed to establish the application of phototherapy using light energy such as lasers and LEDs for the treatment and prevention of periodontitis and peri-implantitis. We developed a novel comprehensive periodontal pocket treatment protocol using Er:YAG laser and evaluated its clinical effectiveness, investigated photobiomodulation effect of the Er:YAG laser, clarified the promotion of wound healing of extraction sockets using a low-level diode laser, and demonstrated the bactericidal effect using a combination of blue LED and red dye (rose bengal).

研究分野：歯周病学，歯周治療学，レーザー歯学

キーワード：レーザー LED 歯周炎 インプラント周囲炎 歯周ポケット 細胞 細菌 抜歯窩

1. 研究開始当初の背景

歯周治療においては、従来、機械的治療が主に用いられているなかで、近年レーザーやLEDをはじめとする光エネルギーの応用が徐々に増加しつつある。とくに歯周治療においては、Er:YAG レーザーの応用の有効性が多数報告されている。しかしながら、その応用の方法や術式、基礎的臨床的效果については確定しておらず、まだ不明な点が多い状況であった。

2. 研究の目的

本研究は、従来の機械的な治療器具を主体とした歯周炎およびインプラント周囲炎の治療法に代わるレーザーおよびLEDという光エネルギーを応用した治療法および予防法を開発し確立することを目的とする。具体的には、Er:YAG レーザーを併用した新規開発の歯周ポケット治療法の確立、Er:YAG レーザーを用いた初期インプラント周囲炎の治療法の確立、青色LEDと赤色素の新規の併用による光化学反応を利用する抗菌的光線力学療法 (antimicrobial Photodynamic therapy: a-PDT) における殺菌効果の検討、細胞・組織への低出力レーザーの効果に関する研究などの基礎的・臨床的研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

Er:YAG レーザーを併用した新規開発の歯周ポケット治療法およびEr:YAG レーザーを用いた初期インプラント周囲炎の治療法については人での臨床介入研究、抗菌的光線力学療法および低出力レーザーの効果については細菌や細胞を用いた *in vitro* 研究、ラットを用いた動物研究を行った。

4. 研究成果

- (1) 残存歯周ポケットへの Er:YAG laser-assisted comprehensive periodontal pocket therapy (Er-LCPT) の評価: 21 名におけるスプリットマウスデザインでの RCT 研究を終了した統計学的解析を行なった結果、従来のスクレーピング・ルートプレーニング単独よりも、Er:YAG レーザー併用療法の方が、ポケット減少量、アタッチメントゲイン量が有意に良好であることを確認した。
- (2) 垂直性骨欠損を有する歯周ポケットへの Er-LCPT の応用による非外科的再生治療法の確立に関する臨床研究: 基本治療における Er-LCPT の効果を確認し、RCT 研究を開始した。
- (3) Er:YAG レーザーのインプラント周囲炎への応用に関する臨床研究: 初期インプラント周囲炎について、Er-LCPT 法を応用した症例研究を継続し、臨床成績の評価を行ない、その有効性と安全性について確認した。
- (4) a-PDT の応用に関する研究: 赤色素

(ローズベンガル)と青色LEDの併用による a-PDT では酸素が存在する場合にのみ殺菌効果が生じ、それはRNAの損傷による致死効果であることを証明した。

- (5) 細胞・組織への低出力レーザーの効果に関する研究: ヒト歯肉線維芽細胞に対し低出力 Er:YAG レーザー照射を行い、臨床に近い新たな照射条件において有意に高い細胞増殖活性を確認した。また、ラット抜歯窩において低出力半導体レーザー照射による抜歯窩の上皮化の促進と創傷治癒初期の歯槽骨形成促進効果を立証した。
- (6) 歯周治療におけるより効果的なレーザーの開発をめざし、新規に 2.7-3.0 μm 帯の Cr: CdSe レーザーを開発し、優れた硬組織蒸散能力とその波長依存性を明らかにした。

上記の研究結果はいずれも、光治療に関する領域での先進的な内容として注目を集めており、今後の研究の発展が期待できるものである。

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20件)

Eick S, Meier I, Spoerle F, Bender P, Aoki A, Izumi Y, Salvi GE and Sculean A. In vitro-activity of Er:YAG laser in comparison with other treatment modalities on biofilm ablation from implant and tooth surfaces (2017): PLoS One, 査読有, 12:e0171086. PLoS One. 2017 Jan 26;12(1):e0171086. DOI: 10.1371/journal.pone.0171086.

Uekubo A, Hiratsuka K, Aoki A, Takeuchi Y, Abiko Y, Izumi Y. Effect of antimicrobial photodynamic therapy using rose bengal and blue light-emitting diode on Porphyromonas gingivalis in vitro: Influence of oxygen during treatment. Lase Therapy, 査読有, 25(4): 299-308, 2016.

Noda M, Aoki A, Mizutani K, Lin T, Komaki M, Shibata S, Izumi Y. High-frequency pulsed low-level diode laser therapy accelerates wound healing of tooth extraction socket: An in vivo study. Lasers Surg Med, 査読有, 2016 Dec;48(10):955-964.

Lin T, Aoki A, Saito N, Yumoto M, Nakajima S, Nagasaka K, Ichinose S, Mizutani K, Wada S, Izumi Y. Dental hard tissue ablation using mid-infrared tunable nanosecond pulsed Cr: CdSe laser. Lasers Surg Med, 査読有, 2016 Dec;48(10):965-977.

Taniguchi Y, Aoki A, Sakai K, Mizutani

K, Meinzer W, Izumi Y. A novel surgical procedure for Er:YAG laser-assisted periodontal regenerative therapy: Case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 査読有, 2016;36(4):507-15.

Mizutani K, Aoki A, Coluzzi D, Yukna R, Wang CY, Pavlic V, Izumi Y. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. *Periodontol 2000*, 査読有, 2016 Jun;71(1):185-212.

Lin T, Kawamura R, Aoki A, Ichinose S, Mizutani K, Taniguchi Y, Eguro T, Saito N, Izumi Y. Energy output reduction and surface alteration of quartz tips following Er:YAG laser contact irradiation on soft and hard tissues in vitro. *Dent Mater J*, 査読有, 2016;35(1):51-62.

谷口 陽一, 青木 章, 水谷 幸嗣, 和泉 雄一. Er:YAG レーザーの特徴を応用した歯周治療. *日レ医誌*, 査読有, 2016; 37(1):43-51.

Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, Satoh M, Kado S, Sawabe M, Nanbara H, Kobayashi H, Takeuchi Y, Mizutani K, Sasaki Y, Nomura F, Izumi Y. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. *Lasers Med Sci*, 査読有, 2015 Sep;30(7):1855-66.

Sawabe M, Aoki A, Komaki M, Iwasaki K, Ogita M, Izumi Y. Gingival tissue healing following Er:YAG laser ablation compared to electrosurgery in rats. *Lasers Med Sci*, 査読有, 2015 Feb;30(2):875-83.

Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Yukna RA, Takasaki AA, Romanos GE, Taniguchi Y, Sasaki KM, Zeredo JL, Koshy G, Coluzzi DJ, White JM, Abiko Y, Ishikawa I, Izumi Y. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontol 2000*, 査読有, 2015; 68(1): 217-69.

青木 章. レーザーやLED等の光エネルギーの歯周・インプラント周囲組織への応用に関する研究. *日歯周誌* 57, 査読有, 2015; (1): 1-10.

Sculean A, Aoki A, Romanos G, Schwarz F, Miron RJ, Cosgarea R. Is Photodynamic Therapy an Effective Treatment for Periodontal and Peri-Implant Infections?. *Dent Clin North Am*. 2015, 査読有, Oct;59(4):831-58.

Komabayashi T, Ebihara A, Aoki A. The use of lasers for direct pulp capping.

J Oral Sci, 査読有, 2015;57(4):277-86.

Ichinose-Tsuno A, Aoki A, Takeuchi Y, Kirikae T, Shimbo T, Lee MC, Yoshino F, Maruoka Y, Itoh T, Ishikawa I, Izumi Y. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, 査読有, 2014 Dec 15;14(1):152. DOI: 10.1186/1472-6831-14-152.

Ejiri K, Aoki A, Yamaguchi Y, Ohshima M, Izumi Y. High-frequency low-level diode laser irradiation promotes proliferation and migration of primary cultured human gingival epithelial cells. *Lasers Med Sci*, 査読有, 29(4): 1339-47, 2014.

Almehdi A, Aoki A, Ichinose S, Taniguchi Y, Sasaki KM, Ejiri K, Sawabe M, Chui C, Katagiri S, Izumi Y. Histological and SEM analysis of root cementum following irradiation with Er:YAG and CO₂ lasers. *Lasers Med Sci*, 査読有, 2013; 28(1): 203-13.

Taniguchi Y, Aoki A, Mizutani K, Takeuchi Y, Ichinose S, Takasaki AA, Schwarz F, Izumi Y. Optimal Er:YAG laser irradiation parameters for debridement of microstructured fixture surfaces of titanium dental implants. *Lasers Med Sci*, 査読有, 2013 Jul;28(4):1057-68.

Chui C, Aoki A, Takeuchi Y, Sasaki Y, Hiratsuka K, Abiko Y, Izumi Y. Antimicrobial effect of photodynamic therapy using high-power blue light-emitting diode and red-dye agent on *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*, 査読有, 2013; 48: 696-705.

Etemadi A, Sadeghi M, Abbas FM, Razavi F, Aoki A, Azad RF, Chiniforush N. Comparing efficiency and root surface morphology after scaling with Er:YAG and Er,Cr:YSGG lasers. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 査読有, 2013;33:e140-e144.

[学会発表](計18件)

Mikami R, Aoki A, Mizutani K, Tamura Y, Aoki K, Izumi Y. Low-level blue laser irradiation enhances osteoblast proliferation and differentiation, 102nd Annual Meeting of American Academy of Periodontology, San Diego Convention Center, Sep 10-12, 2016.

Aoki A. Current status of Er:YAG laser therapy in management of peri-implant

disease. 5th Pan Pacific Session "Implant Therapy For the Periodontally Compromised Patient, 102nd Annual Meeting of American Academy of Periodontology, Marriott Marquis San Diego Marina Hotel, Sep 10-12, 2016.

Lin T, Aoki A, Saito N, Yumoto M, Nakajima S, Nagasaka K, Ichinose S, Mizutani K, Wada S, Izumi Y. Dental hard tissue ablation using a newly-developed tunable nanosecond pulsed Cr: CdSe laser at a wavelength range of 2.76-3.00 μm . 15th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Aichi Industry Labor & Center (WINC Aichi), Nagoya, Japan, July 17-19, 2016.

Aoki A, Mizutani K, Taniguchi Y, Komaki M, Oda S, Watanabe H, Izumi Y. Er:YAG Laser-assisted comprehensive periodontal pocket therapy (Er-LCPT): case series. 15th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Aichi Industry Labor & Center (WINC Aichi), Nagoya, Japan, July 17-19, 2016.

Aoki A. Er:YAG Laser in Periodontics. The 23rd Academy of Laser Dentistry Annual Conference, Orlando, USA, April 14-16, 2016.

Lin T, Aoki A, Saito N, Yumoto M, Nakajima S, Nagasaka K, Ichinose S, Mizutani K, Wada S, Izumi I. Dental hard tissue ablation using a newly-developed wavelength-tunable nanosecond pulsed Cr: CdSe laser in the spectral range of 2.76-3.00 μm . The 23rd Academy of Laser Dentistry Annual Conference, Orlando, USA, April 14-16, 2016.

Aoki A. Laser Applications in implant dentistry. 28th German Association of Oral Implantology (DGI) Annual Conference, Dusseldorf, Germany, November 27-29, 2014.

Aoki A, Nagai S. Er:YAG Laser Clinical World in Periodontics, Esthetics and Peri-Implant Therapy - From Basic Studies to Clinical Applications. Academy of Laser Dentistry's 20th Anniversary Meeting, Palm Springs, USA, February 7-9, 2013.

Chui C, Aoki A, Takeuchi Y, Hiratsuka K, Sasaki Y, Abiko Y, Izumi Y. Antimicrobial effect of a-PDT using high power blue LED and red dye agent on *Porphyromonas gingivalis*. Academy of Laser Dentistry's 20th Anniversary Meeting, Palm Springs, USA, Feb 7-9,

2013.

Lin T, Aoki A, Saito N, Yumoto M, Nakajima S, Nagasaka K, Ichinose S, Mizutani K, Wada S, Izumi Y. Dental Hard Tissue Ablation With a Newly-Developed Wavelength Tunable Cr: CdSe Laser. The American Academy Of Periodontology 101st Annual Meeting, Orlando, Florida, USA, Nov 14-17, 2015.

Taniguchi A, Aoki A, Sakai K, Izumi Y. Er:YAG laser-assisted ridge augmentation for extraction sockets with buccal dehiscence: a case report. The American Academy Of Periodontology 101st Annual Meeting, Orlando, Florida, USA, Nov 14-17, 2015.

Lin T, Kawamura R, Aoki A, Ichinose S, Mizutani K, Taniguchi Y, Eguro T, Saito N, Izumi Y. Changes in energy output and surface morphology of quartz tips following Er:YAG laser contact irradiation. 14th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Paris, July 2-4, 2014.

Aoki A. Er:YAG Laser in Periodontics and Implant Therapy - From Basic Studies to Clinical Applications. 14th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Paris, July 2-4, 2014.

Uekubo A, Hiratsuka K, Aoki A, Takeuchi Y, Abiko Y, Izumi Y. The influence of oxygen in blue LED irradiation with Rose Bengal on the growth of *Porphyromonas gingivalis*. 14th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Paris, July 2-4, 2014.

Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, Satoh M, Kado S, Sawabe M, Nanbara H, HKobayashi H, Takeuchi Y, Mizutani K, Sasaki Y, Nomura F, Izumi Y. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. 14th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Paris, July 2-4, 2014.

Chui C, Hiratsuka K, Aoki A, Takeuchi Y, Abiko Y, Izumi Y. Effect of blue LED on *Porphyromonas gingivalis* growth in vitro. 91st International Association of Dental Research General Session, Seattle, USA, Mar 20-23, 2013.

Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, Satoh M, Sawabe M, Nanbara H, Kobayashi H,

Takeuchi Y, Mizutani K, Nomura F, Izumi Y. Proteomic analysis of differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts. 91st International Association of Dental Research General Session, Seattle, USA, Mar 20-23, 2013.
Ejiri K, Aoki A, Yamaguchi Y, Ohshima M, Izumi Y. Super-pulsed Low-level Diode Laser Stimulates Primary Human Gingival Epithelial Cells. 91st International Association of Dental Research General Session, Seattle, USA, Mar 20-23, 2013.

〔図書〕(計5件)

青木 章, 江尻健一郎(分担). 垂直性骨欠損の非外科的治療-応用編. 和泉雄一, 二階堂雅彦編, 垂直性骨欠損への対応, 医学情報社, 東京, p34-43, 2016.
谷口陽一, 青木 章, 水谷幸嗣. Sec3-8 レーザーによる歯周外科, 和泉雄一監著 歯周外科のハプニング&リカバリ- 早わかりQ & A 96, クインテッセンス, 東京, p.104-110, 2016.
Rosa DS, Aoki A. Esthetic treatment of gingival melanin hyperpigmentation with the Er:YAG laser (Chapter 22). Freitas P, Simões A (Eds), Lasers in Dentistry: Guide for Clinical Practice, Wiley Blackwell, p.166-171, 2015.
青木 章, 水谷幸嗣, 和泉雄一(分担). レーザー, 和泉雄一・沼部幸博・山本松男・木下淳博編, ザ・ペリオドントロジー, 永末書店, 東京, pp.189-191, 2014.
青木 章, 水谷幸嗣, 和泉雄一(分担). 第30章レーザー治療, 吉江弘正, 伊藤浩一, 村上伸也, 申 基喆編集, 臨床歯周病学, 医歯薬出版, 東京, p.292-299, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: Medical laser light source system
発明者: Nakajima S, Aoki A, Saito N, et al.
権利者: Nakajima S, Aoki A, Saito N, et al.
種類: 特許
番号: 15/109, 819
出願年月日: 2016年7月6日
国内外の別: 外国

6. 研究組織
(1) 研究代表者

青木 章 (Aoki Akira)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号: 30302889

(2) 研究分担者

小林 宏明 (Kobayashi Hiroaki)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・非常勤講師
研究者番号: 50396967

竹内 康雄 (Takeuchi Yasuo)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 60396968

秋月 達也 (Akizuki Tatsuya)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 50401378

水谷 幸嗣 (Mizutani Koji)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 60451910

(3) 連携研究者

大島 光宏 (Ohshima Mitsuhiro)
奥羽大学・薬学部・教授
研究者番号: 30194145

平塚 浩一 (Ohshima Mitsuhiro)
日本大学・松戸歯学部・教授
研究者番号: 80246917

小牧 基浩 (Komaki Motohiro)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授
研究者番号: 30401368

岩崎 剣吾 (Iwasaki Kengo)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号: 40401351

土田 祥央 (Iwasaki Kengo)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90410422

谷口 陽一 (Taniguchi Yoichi)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・非常勤講師
研究者番号: 30648093

(4) 研究協力者

Frank Schwarz

Department of Oral Surgery
Heinrich Heine University, Germany
Associate Professor

Anton Sculean
Department of Periodontology
University of Bern, Switzerland
Professor

Donald J. Coluzzi
Department of Preventive and
Restorative Dental Sciences
University of California,
San Francisco, USA
Clinical Professor