

Title	進みゆく歯周療法：6．歯周病の細菌学的・免疫学的アプローチ（2）治療の現在と将来への展望
Author(s)	斎藤，淳；広瀬，理子；山田，了
Journal	歯科学報，99(2)：97-100
URL	http://hdl.handle.net/10130/2042
Right	

進みゆく歯周療法

6. 歯周病の細菌学的・免疫学的アプローチ

(2)治療の現在と将来への展望

齋藤 淳 廣瀬 理子 山田 了

東京歯科大学歯科保存学第二講座

はじめに

歯周炎は感染症であり、原因と考えられる歯周病関連性菌への対応が治療を成功に導くうえで細菌学的には重要である。スケーリング、ルートプレーニングおよび歯周外科など器械的な根面に対する処置だけではなく、局所に薬剤を応用する化学的な治療法も注目されてきた。抗菌剤を担体に固定し、一定の割合で除放する局所薬物送達システム(LDDS)の登場により、歯周治療における薬物の局所応用の位置づけは変化しつつある。しかし歯周病は単に特定細菌を排除すればその治療が終了するわけではなく、宿主の免疫応答が強く関与している。主に菌の抑制あるいは排除というアプローチだけでは不完全であり、より宿主側に働きかけていく試みも始まっている。

1. 細菌学的アプローチ

(1) テトラサイクリン系抗菌剤を用いたLDDS法
薬剤の全身投与に比べて副作用のリスクや投与量を少なくできることから、従来より歯周ポケット内に薬剤を局所応用する試みがなされていたが、その停滞性に問題があるため、有効な治療法とはなり得なかった。欧米では、テトラサイクリン含有のファイバーを歯周ポケット内に応用することにより歯周病関連性菌の抑制をみており、日

本では塩酸ミノサイクリンを含むLDDS剤(ペリオクリン®)の開発がなされた。利点として、ファイバー等を歯周ポケットに挿入する煩雑さがなく、容易に抗菌剤を歯周ポケットに送り込むことができることや、停滞性、除放性があるので、週一回、計4回の投与で有効性が得られることなどが挙げられる。期待される効果としては、①歯周病関連性菌の抑制、②コラゲナーゼ活性の抑制などがあり、特に①について数々の報告によりその効果が裏付けられており、われわれの研究室でも若年性歯周炎、再発性の歯周炎における治療で効果を確認している^{1,2)}(表1)。②のコラゲナーゼ活性の抑制に関して、局所投与のテトラサイクリンでどの程度の効果があるのかは明らかにされていない。しかし、テトラサイクリン系の薬剤は、歯周局所のメタロプロテアーゼ活性を抑制することが知られている。テトラサイクリンから抗菌作用のみを取り去り、抗コラゲナーゼ活性の性質を残したCMT(chemically modified tetracycline)も研究されており³⁾、歯周治療への応用が期待される。

(2) その他の抗菌剤、抗菌剤

テトラサイクリン系はこのように優れた薬剤ではあるものの、静菌性であるため、殺菌性のオフロキサシン等のニューキノロン系を局所投与する

A. SAITO, M. HIROSE, S. YAMADA: New Periodontal Therapy. 6. Microbiological and immunological approaches in periodontal diseases (2) Current treatment modalities and future prospects (Department of Periodontics, Tokyo Dental College)

別刷請求先: 〒261-8502 千葉市美浜区真砂1-2-2
東京歯科大学歯科保存学第二講座 齋藤 淳



図1 *A. actinomycetemcomitans* のTEM像 (ネガティブ染色)。この菌の付着因子である線毛抗原も、ワクチンのターゲットとして有望である。

ための研究もなされている。その他、メトロニダゾール (Elyzol[®])、クロルヘキシジン (Perio Chip[®]) のような薬剤の局所応用も欧米では使用され始めており今後もより有効なLDDS剤の開発に期待したい。

(3) 問題点

全身投与よりもリスクは低いとされているが、副作用について注意する必要があるのはいうまでもない。現在のところ歯周治療において、抗生剤の局所投与に関しては深刻な耐性菌の出現等の報告は認められないが、今後は薬剤の耐性についても考えていく必要がある⁴⁾。現在、わが国では塩酸ミノサイクリン軟膏が保険導入され、開業医も含めて広く使用されている。応用時期および症例について再確認し、乱用はさけるべきである。そのためには、何を目的としてその薬を局所に応用するのかをそれぞれのケースで明確にする

ことが望ましく、より簡便に歯周ポケット内の細菌叢を同定したり、感受性テストも行えるようなシステムが普及しなくてはならない。

2. 免疫療法

(1) 歯周病ワクチン

そのターゲットとして、細菌付着阻害、白血球機能の亢進、毒素の不活化等があるが、第一候補としては付着阻害が有力である⁵⁾。我々は、歯周病関連性菌である *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の線毛抗原(図1)に対する血清抗体の結合活性(avidity)の高い者に、本菌種の感染が少ないという事実を見いだした⁶⁾。現在、微生物学講座とともに、*A. actinomycetemcomitans* や *Porphyromonas gingivalis* の付着阻止抗体を導く感染予防ワクチン開発へ向けての基礎的検索を続けている。

(2) 生体の防御能に働きかける療法

歯周病ワクチン療法は実現すれば非常に有効な治療法となるであろうが、他の感染症でのワクチン開発に比較してかなりの困難性を含んでいる。その理由は、歯周炎はいくつかの特定細菌による混合感染的な要素が強いため、症例によりターゲットとすべき細菌およびその抗原の種類、数が大きく異なるからである。従って、歯周炎における免疫療法としては生体の防御能に働きかける療法にも期待は大きい⁷⁾(表2)。分子生物学の進歩によってもたらされる、いわゆる「生物製剤」の開発が期待されている。

① 生体防御能の賦活化を促す療法

糖尿病や早期発症型歯周炎は、白血球機能の異常を示す場合が多いので、何らかのサイトカインを使用し、防御能を賦活化させることは、有効であると思われる。

② 生体防御能の鎮静化

サイトカインはその発現および分泌のバランスが重要であり、過剰な反応はネットワークに破綻をきたし、歯周炎を増悪させる。IL-10はマクロファージからの炎症性サイトカインであるIL-1、IL-6、TNF- α の産生を抑制し、逆

表1 歯周炎再発部位に塩酸ミノサイクリン軟膏を応用した際の歯周病関連性菌の検出⁴⁾

		Baseline	4 weeks	12weeks
Test sites (n=22)	<i>P.g.</i>	19.4±18.5 (17)	0.4±1.7* (1)	1.8±5.2* (5)
	<i>P.i.</i>	6.1±6.3 (2)	1.4±3.9 (7)	8.2±10.7 (16)
	<i>A.a.</i>	0.3±1.2 (10)	0.1±0.4* (1)	0.3±1.2 (6)
Control sites (n=11)	<i>P.g.</i>	17.6±20.2 (6)	8.6±14.0**(4)	10.0±15.9 (4)
	<i>P.i.</i>	4.9±4.1 (9)	2.6±3.7**(7)	9.1±11.4 (8)
	<i>A.a.</i>	0.1±0.2 (5)	0.1±0.2 (5)	0.1±0.4 (2)

Mean(%)±S.D., *: p<0.05, **: p<0.01

P.g. : *Porphyromonas gingivalis*

P.i. : *Prevotella intermedia*

A.a. : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

表2 歯周炎の治療に可能性のある免疫療法

①生体防御能の賦活化 顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF) マクロファージ・コロニー刺激因子(M-CSF) 顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子(GM-CSF) IL-1 IL-2	③組織修復 TGF-β 血小板由来増殖因子(PDGF) インスリン様増殖因子(IGF) 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF) 骨誘導タンパク質(BMP)
②生体防御能の鎮静化, 変化 IL-1Ra IL-4 IL-10 IL-12 IFN-γ	

前田ら⁷⁾より一部改変

にB細胞を活性化させることで細胞性免疫から体液性免疫へと移行させる働きがあるとされている。また、IL-4も同様にB細胞の形質細胞への分化を促し抗体産生に深く関与するサイトカインである。これらサイトカインの産生を制御しようとする試みも始まっている。最近注目されているのが、非常に多くの細胞から産生され歯周炎における骨吸収に深く関与しているIL-1と、レセプターを競合するがIL-1の活性を発現しないIL-1 receptor antagonist(ra)との関係^{8,9)}である。サイトカインが分泌されるシグナル伝達の段階で阻害剤でブロックし、制御する可能性も考えられる(図2)¹⁰⁾。ただし、サイトカインネットワークに介入することには常に危険が伴い、リウマチ、骨粗鬆症、ガンの治療などで既に実用化

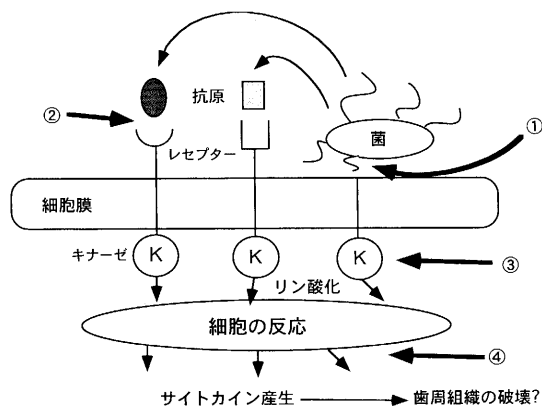


図2 病原因子と宿主細胞との相互作用のモデル。歯周炎の予防や治療として様々な段階における介入が考えられる。①付着阻害 ②レセプターのブロック ③情報伝達の阻害 ④タンパク質発現, 合成, 放出段階での阻害

されている療法においても, 効果が期待される反面, 現実には様々な問題を抱えている。

③ 組織修復を促す療法

すでに破壊されてしまった歯周組織を修復あるいは再生させる目的で, 骨誘導因子(BMP)や塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)あるいは血小板由来増殖因子(PDGF)等を応用する研究が報告されている。歯周領域では, 歯根膜組織, コラーゲン線維が埋入したセメント質および歯槽骨を伴う“真”の再生が求められている。感染源を局所から除去し, これらの因子を単独あるいは組み合わせることで使用することにより, 組織再生誘導法(GTR), エムドゲイン等による療法では解決できなかった症例に対しても, 新しい再生療法が応用できるようになるであろう。

終わりに

歯周炎はある意味では口腔内微生物のいわゆる日和見的な性質の慢性感染と, それに対する宿主免疫応答によって引き起こされる破壊である。従来の感染因子の器械的除去を主体とした歯周治療では真に有効な対処は不可能である。これまで行われてきた様々な歯周病に関する研究で得られた知見に基づく科学的な治療を展開しなければならない。今後, 歯周炎の発症と進行のメカニズムに関する分子, あるいは遺伝子レベルでの解明がすすめば, 宿主側に対するさらなるアプローチも可能となり, より効果的な歯周病の予防, 治療が現実のものとなるであろう。

文 献

- 1) Nakagawa, T., Yamada, S., Oosuka, Y., Saito, A., Hosaka, Y., Ishikawa, T., and Okuda, K. Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline®) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. Bull Tokyo dent Coll 32, 63~70, 1991.
- 2) Saito, A., Hosaka, Y., Nakagawa, T., Seida, K., Yamada, S., Okuda, K. Locally delivered minocycline and guided tissue regeneration to treat post-juvenile periodontitis. A case report. J. Periodontol. 65, 835~839, 1994.
- 3) Rifkin, B. R. Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. J. Periodontol. 64, 819, 1994.
- 4) 中川種昭, 齋藤 淳, 高橋潤一, 穂坂康朗, 山田了. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* のミノサイクリン応用後の感受性の変化について. 日本歯科保存学雑誌 40, 586~591, 1997.
- 5) 奥田克爾: 歯周病の予防ワクチン, 免疫学は歯科医療を変える 4, 歯界展望 88, 1047~1054, 1996.
- 6) Saito, A., Hosaka, Y., Nakagawa, T., Seida, K., Yamada, S., Ishihara, I., Takazoe, I., and Okuda, K. Relative avidity of serum immunoglobulin G antibody to fimbria antigen of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients with adult periodontitis. Infect. Immun. 61, 332~334, 1994.
- 7) 前田勝正, 相田宣利: 歯周治療における免疫療法—免疫調整療法の流れ—, クインテッセンス 16, 47~60, 1997.
- 8) Ishihara, Y., Nishihara, T., Kuroyanagi, T., Shirozu, N., Yamagishi, E., Ohguchi, M., Koide, M., Ueda, N., Amano, K. and Noguchi, T.: Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. J. Periodontal Res 32, 524~529, 1997.
- 9) Yoshimura, A., Hara, Y., Kaneko, T. and Kato, I.: Secretion of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. J. Periodontal Res 32, 279~286, 1997.
- 10) Saito, A., Sojar, H. T., Genco, R. J.: Interleukin-1 gene expression in macrophages induced by surface protein components of *Porphyromonas gingivalis*: role of tyrosine kinases in signal transduction. Oral Microbiol. Immunol. 12, 135~140, 1997.