症例報告レビュー

重度歯周炎患者に対する経口抗菌療法に関する治療指針を再考する

三 辺 正 人, 宮 内 里 美, 月 舘 優

文教通り歯科クリニック

Consideration of treatment plan for systemic antibiotic therapy in patients with severe periodontitis

Masato Minabe, Satomi Miyauchi and Yu Tsukidate

Bunkyo-Dori Dental Clinic

キーワード：重度歯周炎患者，細菌抗菌療法，治療症例，臨床レビュー

はじめに

本学会の歯周病の検査・診断・治療計画の指針に、「歯周基本治療において従来の治療法に加えて感染の診断に基づいて経口抗菌療法 (Systemic antibiotic therapy ; SAT) を用いることが検討されるべきである。」との見解が示されている¹⁾。その後、同学会の歯周病患者における抗菌療法の治療指針においては、SAT を検討すべき症例選択基準として ①通常の機械的治療では、十分な臨床的改善が認められない治療抵抗性歯周炎および難治性歯周炎患者 ②年齢に対して歯周組織破壊が著しい広汎型重度慢性歯周炎 (Severe generalized chronic periodontitis ; SGCP) 患者および広汎型侵襲性歯周炎 (Generalized aggressive periodontitis ; GAP) 患者 ③生体防御機能が低下する基礎疾患 (喫煙患者を含む免疫機能低下、血糖コ

ントロール不良の糖尿病患者) や動脈硬化性疾患を有する中度および重度歯周炎患者 などが挙げられている²⁾。本項では、これらの治療指針が明確にされていなかった、2000 年はじめにおいて、歯周治療に SAT を適応した重度歯周炎症例³⁾を通じて、現在の SAT の治療指針について再考した。

参考症例

患 者：初診時 50 才，女性

初診日：2000 年 5 月

主 訴：上顎前歯の補綴物の脱離

現病歴：

20 年前に通院していた歯科医院で不快な思いをして治療中断後、主に右下臼歯部の腫脹、排膿を繰り返していたが放置していた。問診による歯周病家族歴は、妹と夫に歯周病の既往があるとのことであった。

連絡先：三辺正人

〒 263-0024 千葉県千葉市稲毛区穴川 2-4-1

文教通り歯科クリニック

Masato Minabe

Bunkyo-Dori Dental Clinic

2-4-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba-ken, 263-0024 Japan

Email : minabe-m@wk9.so-net.ne.jp

図1 初診時の口腔内、X線及び歯周組織検査所見

図2 6 mm 以上のPD部位率, BOP%, PCR%の経時的変化

1 カ月前に上顎前歯部の補綴物が脱離したため、当クリニックに来院した。

全身的既往歴：

30 歳の頃、甲状腺機能亢進症と診断されたが、医療不信があり、内科や健康診断の受診を拒否していた。当クリニック受診後の内科受診で、肥満症 (BMI 35、脂質異常症 (コレステロール高値)、高血圧症、境界型糖尿病と診断された。喫煙歴はない。

現 症：

1) 口腔内所見 (図 1)：不良補綴物と脱離、食片の圧入が多数部位認められ、主に臼歯部において、深い歯周ポケットと多量の歯肉縁下歯石が存在し、歯肉は、易出血性で、うっ血状態を示していた。

2) X 線所見 (図 1)：主に臼歯部において、歯根の 1/2 から根尖に及ぶ水平および垂直性の歯槽骨吸収があり、歯根膜腔の拡大所見や歯肉縁下歯石の根面への

*細菌リスク

治療時期 初診 SRP+SAT 後 SPT 開始時 2Y 3Y 4Y 6Y 8Y 10Y
Pg抗体価 16.7 18.3 3.0

細菌検査：PCR法、ペーパーポイントによるブルドサンプル法
サンプリング部位：15・26・37・46

図3 細菌リスク判定結果の推移 *細菌リスク判定基準
H：ハイリスク、M：ミドルリスク、L：ローリスク
(文献 2) の判定基準に基づく)

沈着所見が認められた。

診 断：

広汎型重度慢性歯周炎

リスク因子：歯周病原細菌感染、不良補綴物、2 次性咬合性外傷

治療計画：

1. 動機づけ、応急処置
2. 歯周基本治療 (TBI, SRP, 咬合調整, 暫間固定, 抗菌療法)
3. 再評価
4. 歯周外科治療 (FOP, 再生療法)
5. 再評価
6. 口腔機能回復治療 (永久固定)
7. 再評価, SPT (歯周リスク評価：Periodontal risk assessment：PRA^{1,4)}による予後評価, リコール間隔の決定)

治療経過 (図 2, 3)：

1. 歯周基本治療：2000 年 5 月～10 月患者カウンセリングによる動機づけ⁴⁾、TBI, SRP (SRP 終了後に細菌検査に基づいた SAT (ミノサイクリン 200 mg/日、7 日間投与) と局所抗菌療法 (ミノサイクリン軟膏 1 週間隔、4 回投与 Local antibiotic therapy：LAT) プロビジョナル冠およびエナメルボンディングシステムによる暫間固定 (14～16, 13～21, 24～26, 34～37, 44～47) 再評価後の再 SRP と細菌検査に基づいた SAT (メトロニダゾールとアモキシシリンの複合投与 (M+A)、各 750 mg/日、7 日間投与、本投与法に際しては、国内で歯科適応がない旨を患者に説明し、同意を得た上で投与を行った⁵⁾)。
2. 歯周外科治療：2000 年 11 月～2001 年 6 月抜歯 (18, 17, 28, 48) FOP (13～46, 24～27, 34～37, 44～47) 15 は、再生療法 (エムドゲインと人工骨移植材の併用

図4 SPT10年経過時の口腔内、X線および歯周組織検査所見

療法)

3. 口腔機能回復治療：2001年7月～2002年3月歯冠補綴物による永久固定(14～16, 13～21, 24～27, 34～37, 44～47)ブラキシズムへの対応としてオクルーザルスプリントの装着(図4)
4. SPT：2002年4月～(図4) PRAによる患者レベルの予後評価とリコール間隔の決定(詳細は文献4を参照) 定期検診時のTBI, PMTC(5ミリ以上の歯周ポケット部位に対する根面デブリッドメントと根面う蝕予防のためのう蝕リスク検査に基づいたう蝕予防処置の実施) SPT3年経過時に24の歯冠破折のため再固定, 歯周炎の再発(26, 27)に対する再SRPとSAT(クラリスロマイシン 200mg/日, 7日間投与)とLATの実施 SPT6年経過時に高血圧症, 肥満症に対して内科医療連携の実施(アダラートからプロプレスへの変更, 食事, 運動療法の実践) SPT10年経過時に生活背景の変化と睡眠不足, ストレスの増加に伴う粘膜炎や口腔乾燥の発症に対して生活食事支援と舌トレーニング, 唾液腺マッサージの指導で対応。46の根面う蝕の進行に伴う, 歯周炎の再発に対して歯肉弁根尖側移動術と再固定で対応。

本症例におけるSATに関する問題点(考察のポイント)

- ・SATが有効な適応基準について
- ・SATの臨床的および細菌学的併用効果と適切な術式(抗菌薬の選択, 投与法, 投与時期)について
- ・リスク検査に基づいたSATの必要性について

図5 全身的に健康な重度歯周炎患者に対するSAT(M + A)の臨床結果(文献7)より改変引用)

考 察

学会治療指針に示されている重度広汎型歯周炎(SGCPおよびGAP)では, 従来の機械的治療(SRP)後に深い歯周ポケットや歯周病原細菌が残存するケースが多く, 歯周基本治療におけるSRPとSATの併用が推奨されている²⁾。SATの詳細な適応症は明確となっていないが, 現在までの研究報告やレビューから妥当と考えられる臨床および細菌検査指標(リスク判定基準)を参考に, 適応基準や, 治療後の予後評価基準を個々の患者毎に設定する必要がある(学会治療指針²⁾の抗菌療法に必要な細菌検査および歯周検査の項を参照)。歯周病が重症化すると治療反応性は患者レベルの要因に影響を受けやすくなると考えられ, 歯および部位レベルの治療法として従来行われてきたSRPやLATと患者レベルの治療法としてのSATの併用は, 患者レベルの寄与率の高い重度広汎型歯周炎に有効と考えられる^{2,5)}。

歯周治療後の歯周炎の再発, 進行の患者レベルの予後リスク因子として, 深い歯周ポケット(特に6～7ミリ以上)の残存率(部位数)が挙げられている⁶⁾。

重度歯周炎に対するSRP単独治療と比較した場合のSRPとSATの併用治療(以下, 併用治療)の付加的臨床効果は, 全顎のPD平均値で約0.5～1.0mmであり, 深い歯周ポケット(6, 7mm以上)においては, 1.0～1.5mm(PD減少率として20～30%)程度の付加的減少効果が期待できることが, 最近のメタ解析報告でも明らかにされている⁷⁾。(図5)SATは, 細菌検査

に基づいた実施が原則である。細菌検査によりモニター可能な歯周病原細菌の菌量や菌比率が高い場合や、複合感染症例では、歯周病原細菌の減少と病的細菌叢の改善に伴う細菌学的改善効果が一定期間(3~6ヶ月)持続することが多くの臨床研究により明らかにされている^{7,8)}。重度歯周炎患者において、歯周病原細菌が高率に検出される場合には、併用療法は、SRP 単独療法と比較して、治療反応性が向上し、外科治療の必要性の有意な減少効果が期待できる⁹⁾。抗菌薬の選択は、目標とする歯周病原細菌の同定およびリスク判定と in vitro の MIC を参考としている。(治療指針²⁾の抗菌療法に必要な細菌検査および歯周検査の項の表 8 を参照)現在まで、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* : A.a や *Tannerella forsythensis* : T.f. に対するメトロニダゾールとアモキシシリンの複合投与の抑制効果等が報告されている¹⁰⁾。マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンについては、メトロニダゾールと同様に *Porphyromonas gingivalis* : P.g. に対する抑制効果が認められているが、T.f. 菌についての抑制効果については、一定した効果が示されていない^{6,7)}。一方、SAT が効果的な患者を特定する上での細菌検査の必要性を疑問視する見解も示されている^{11,12)}。さらに、歯周病非関連性細菌種あるいは細菌群が治療反応性に関与している可能性や、生態学的ブラーク仮説に基づいて炎症のコントロールを重視する考え方も示されるようになってきており、現状においては臨床の場で応用可能な細菌検査の限界を理解して利用する必要がある¹²⁻¹⁴⁾。また、併用療法は、歯周外科治療(FOP)と同等の深い歯周ポケットの減少効果が得られ、また、繰り返しの SRP(再 SRP)に比較して、歯肉退縮量が少ないことが報告されている^{7,15,16)}。従来の一口腔を 4 回から 6 回に分けて 1 ヶ月以上の治療期間をかけて実施する SRP(Q-SRP)は、2 週間以内で 1, 2 回実施する SRP(FM-SRP; 本来の定義については、治療指針²⁾のフルマウススケーリング・ルートプレーニング・フルマウスデスインフェクションの項を参照)と治療効果に差異はなく、SAT を併用しても同様である¹²⁾。当然ながら、SAT の併用効果を十分に発揮させるには、徹底した術前、術後のブラークコントロールとデブライメントが細菌の再感染の防止やバイオフィルムの破壊と根面に吸着した細菌性内毒素を除去する上で必要不可欠な要素である。SAT を FM-SRP と併用する場合には、開始前日あるいは、開始と同時に、また、Q-SRP と併用する場合には、終了直後に実施することが望ましい。SAT においては、薬剤の有効濃度を維持する期間内に SRP を行うことが必要である。特に、局所炎症巣において抗菌効果の

持続や抗炎症効果、治療促進効果が期待できる濃度依存型の抗菌薬であるアジスロマイシンにおいては、この原則に基づいた SAT の実施が推奨されている^{2,17,18)}。(治療指針²⁾の CQ11, CQ14 を参照)

リスク因子の重複が歯周病の重症化に関連しており、従って、重度歯周炎においては、原因除去期である歯周基本治療とリスク因子の管理期である SPT 期が歯周病の予後を向上させる上で重要である。現在まで、SPT 期における再発に対してニューキノロン系抗菌薬を用いた SAT の有効性が報告されているが、歯周基本治療時に比較して、SPT 時における SAT の治療指針の根拠となるエビデンスはほとんどなく、LAT も含めた抗菌療法の明確な指針はないのが現状である¹⁹⁾。(治療指針²⁾の CQ4, CQ16 を参照)現在、歯周病の感受性や進行悪化の患者レベルのリスクを評価し、患者個々のリコール間隔を決定するために提唱されている PRA モデルには、細菌検査値は、加味されていない^{1,20)}。SPT 開始期において歯周病原細菌が検出される場合には、歯周治療の再発リスクが高まることだが、国内における前向き多施設研究により明らかにされた²¹⁾。しかしながら、従来の臨床検査に細菌検査あるいは、血漿抗体価検査を併用することにより、歯周病再発の予知性が向上するかについては、明らかではない。特に SAT 適応症例においては、細菌検査を加味した PRA モデルの構築が必要であろう。また、後ろ向きコホート研究により、重度歯周炎患者に対する SAT が、歯周病の予後を向上させる可能性が示唆されているが、SPT 期における適正な SAT の指針つくりのためには、長期の前向き研究の実施が必要である²²⁾。(治療指針²⁾の CQ26 を参照)

歯周外科治療の必要性の減少や介入治療(再生療法やインプラント、矯正治療など)の予後を向上させるとともに、SPT 期における歯周病の再発、歯の喪失リスクを抑制する上で重要な目安とされる 6 mm 以上の歯周ポケットの残存率と歯周病原細菌の感染度を、リスク診断に基づいていわゆるハイリスク歯周病患者に対する併用治療により有意に減少できることは、抗菌療法の適正使用の基準である個人防衛(有効性、安全性)、社会防衛(費用対効果)および集団防衛(耐性菌などの副作用対策)の面からも意義深いものと考えられる²⁾。以上のことから、重度広汎型歯周炎に対しては、細菌検査を用いて歯周病原細菌種および細菌群が一定の閾値を超えて検出された場合には、歯周基本治療において、徹底したバイオフィルムの破壊および除去を試みるとともに、検出された細菌叢の抑制を目的とした抗菌薬を選択、投与し(全身疾患関連性歯周炎の場合は、内科等と連携下で)治療反応性を臨床および細菌検査

で評価することが合理的である。(糖尿病や動脈硬化性疾患を合併した歯周炎患者における SAT の有用性や、血漿抗体価検査リスク検査の SAT における利用に関しては、文献 23)、24)を参照)

文 献

- 1) 特定非営利法人 日本歯周病学会編：歯周病の診察・診断・治療計画の指針 2008, 医歯薬出版, 東京, 2008.
- 2) 特定非営利法人 日本歯周病学会編：歯周病患者における抗菌療法の指針 2010, 医歯薬出版, 東京, 2010.
- 3) 鴨井久一, 花田信弘, 佐藤 勉, 野村義明 編集：Preventive Periodontology, 医歯薬出版, 東京, 2007.
- 4) Lang NP, Tonetti MS : Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). Oral Health and Preventive Dentistry, 1 : 7-16, 2003.
- 5) 三辺正人, 河野寛二, 原井一雄, 相田 潤, 野村義明：重度歯周炎患者に対する経口抗菌療法を併用した非外科治療の臨床および細菌学的評価, 日歯周誌, 55 : 156-169, 2013.
- 6) Renvert S, Persson GR : A systemic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. J Clin Periodontol, 29(Suppl. 3) : 82-89, 2002.
- 7) Heitz-Mayfield LJA, Lang NP : Surgical and non-surgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. Periodontol 2000, 62 : 218-231, 2013.
- 8) Winkel EG, Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden V, Van der Weijden GA : Metronidazole plus amoxicillin therapy in the treatment of adult periodontitis. A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol 28 : 296-305, 2001.
- 9) Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A : Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planning of chronic periodontitis. J Periodontol 80 : 364-371, 2009.
- 10) Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M : Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol, 37 : 353-365, 2010.
- 11) Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Decaillet F, Courvoisier DS, Giannopoulou C : Are there specific benefits of amoxicillin plus metronidazole in Aggregatibacter actinomycetemcomitance-associated periodontitis? Double-masked, randomized clinical trial of efficacy and safety. J Periodontol, 84 : 715-724, 2013.
- 12) 三辺正人：重度進行性歯周病患者に対する経口抗菌療法の適応症を再考する 歯科医療, 第一歯科出版, 25 : 53-67, 東京, 2011.
- 13) Slots J : Low-cost periodontal therapy. Periodontol 2000, 60 : 110-137, 2012.
- 14) Bartold PM, Van Dyke TE : Periodontitis : a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. Periodontol 2000, 62 : 203-217, 2013.
- 15) Sigusch BW, Güntsch A, Pfitzner A, Glockmann E : Enhanced root planing and systemic metronidazole administration improve clinical and microbiological outcomes in a two-step treatment procedure. J Periodontol, 76 : 991-997, 2005.
- 16) König J, Schwahn C, Fanghanel J, Plötz J, Hoffmann T, Kocher T : Repeated scaling versus surgery in young adults with generalized advanced periodontitis. J Periodontol, 79 : 1006-1013, 2008.
- 17) Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP : Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis. a 12-month randomized controlled trial. J Clin Periodontol, 40 : 242-251, 2013.
- 18) Hirsch R, Deng H, Laohachai MN : Azithromycin in periodontal treatment : more than an antibiotic. J Periodontal Res., 47 : 137-148, 2012.
- 19) Nakajima T, Okui T, Miyauchi S, Honda T, Shimada Y, Ito H, Akazawa K, Yamazaki K : Effects of systemic sitafloxacin on periodontal infection control in elderly patients. Gerodontology 29 : e1024-e1032, 2012. Doi : 10.1111/j.1741-2358.2011.00605.x.
- 20) 三辺正人, 高野聡美, 原井一雄, 稲垣幸司, 長岐祐子 他 20 名：重度歯周炎患者の歯周治療の予後に影響を及ぼす患者レベルのリスク因子分析, 日歯周誌, 55 : 170-182, 2013.
- 21) 角田衣理加, 中川種昭, 両角俊哉, 野村義明, 川浪雅光, 他 17 名：唾液細菌検査および血漿抗体価検査による SPT 期進行の予知判定, 日歯周誌, 55 : 秋季特別号 : 39, 2013.
- 22) Ehmlke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF : Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis : Long-term affects on disease progression and oral colonisation. J Periodontol, 76 : 749-759, 2005.
- 23) 日本歯科医学会監修, 特定非営利活動法人日本歯周病学会発行：糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン 2009.
- 24) 永井 淳：歯周病細菌に対する抗体価検査, 日本口腔検査会誌, 2 : 22-36, 2010.