

二剤併用療法による歯周病に対する治療効果について

—第1報 統計的観察—

塚本高久、生田凶南、岡部俊一、津島克正、福重真佐子、松本秀規

国際歯周病内科学研究会

The Treatment Effect of A-A (Azithromycin and Amphotericin B) Method for Periodontal Disease

—The First Report Statistical Observation—

Takahisa TSUKAMOTO, Tonami IKUTA, Syunichi OKABE, Katumasa TSUSIMA, Masako FUKUSIGE, Hideki MATUMOTO

International Periodontal Internal Medicine Study

Key words : アジスロマイシン、AMPH シロップ製剤、歯周ポケット

緒言

これまで歯周病治療は歯磨き指導や、Professional Mechanical Tooth Cleaning (PMTC)、あるいは歯周外科手術によりコントロールされる方法が行われてきた。しかし、これらの方法は、患者や術者の技術の差により治癒経過に大きな差が見られるのが現状である。しかし、もっとも大きな問題は、これまで目で見える範囲での治療および治療評価でしか歯周病のコントロールをしていなかったことである。近年、顕微鏡をもちいて歯周病関連菌群を特定することの重要性が挙げられてきており、その菌を特定し、その菌に対して効果の高い薬剤を投与することにより歯周病関連菌群をコントロールすることが可能になってきた。

歯周病関連菌群に対してはアジスロマイシン (ジスロマック®) を用いることにより、特定の菌に対して、非常に効果が高く歯周病が改善することが報告されている^{1) 2) 3) 4)}。また、口腔内には歯周病関連菌群以外にも原虫、真菌が存在しており、歯周病に関与していることも明らかになりつつある。アジスロマイシンは原虫にも効果があることが報告されているが¹⁾、真菌に対しては1998年に河北により AMPH シロップ製剤で歯磨きすることにより歯周病を改善するという報告があり^{5) 6)}、臨床においても効果は確認されている^{7) 8)}。

今回我々は、位相差顕微鏡を用いて、口腔内微生物叢を確認し、歯周病関連菌群と真菌、原虫に対して、二剤併用療法 (アジスロマイシン、AMPH シロップ製剤) を行い、歯周病の自覚症状の変化、歯周組織の変化を観察し経日的変化も含め、統計処理をおこなったので報告する。

材料と方法

使用薬剤 :

Azithromycin (商品名 : ジスロマック : ファイザー製薬)

1回 500mg3日間経口投与

Amphotericin B（商品名：ハリゾンシロップ：富士製薬工業株式会社）

開始7日目まで1日3回ブラッシング時に使用。

8日目以降は1～3回に減量。24ml 終了時まで使用。

顕微鏡：

顕微鏡観察はオリンパスシステムズ株式会社製 ペリオセーバーおよびペリオマイクロ40のシステムを用いて観察した。倍率は1600倍、3200倍にて観察した⁹⁾。

染色：

カンジダ菌の確認には富士製薬株式会社製カンジダイエロー培地Fを用いた。サブロー液体培地を基本とし、これに細菌発育抑制物質とpH指示薬を添加したもので試験液の色の変化により、容易に *Candida.albicans* を検出する。

統計Ⅰ 患者アンケート

位相差顕微鏡で歯周病関連菌群、原虫、真菌を確認し、二剤併用療法あるいは AMPH シロップ製剤の単独歯磨きを指導した患者 996 人に対し、アンケートおよび位相差顕微鏡評価を行い、治療開始から1週間後の自覚症状の変化を観察した。アンケートおよび位相差顕微鏡評価項目は以下のとおりである。

1. 歯肉からの出血
2. 口のネバネバ感
3. 口臭
4. 歯のぐらつき
5. かむときの痛み
6. 知覚過敏
7. 歯の浮いた感じ
8. 膿が出る
9. 歯肉の腫れ
10. 歯のざらつき

自己評価は、改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化の5項目とした。

統計Ⅱ 歯周ポケット測定

位相差顕微鏡で歯周病関連菌群や原虫や真菌が確認された 4mm 以上のポケットを1箇所でも有する患者 71 人に対し歯周ポケット深さ（以下PDとする）を測定し、統計的観察をおこなった。方法は治療開始日に、位相差顕微鏡検査、歯周精密検査を実施（4点法）。1週間後に顕微鏡検査を行い、状態の改善を確認。その後は25日以降210日以内、来院時に

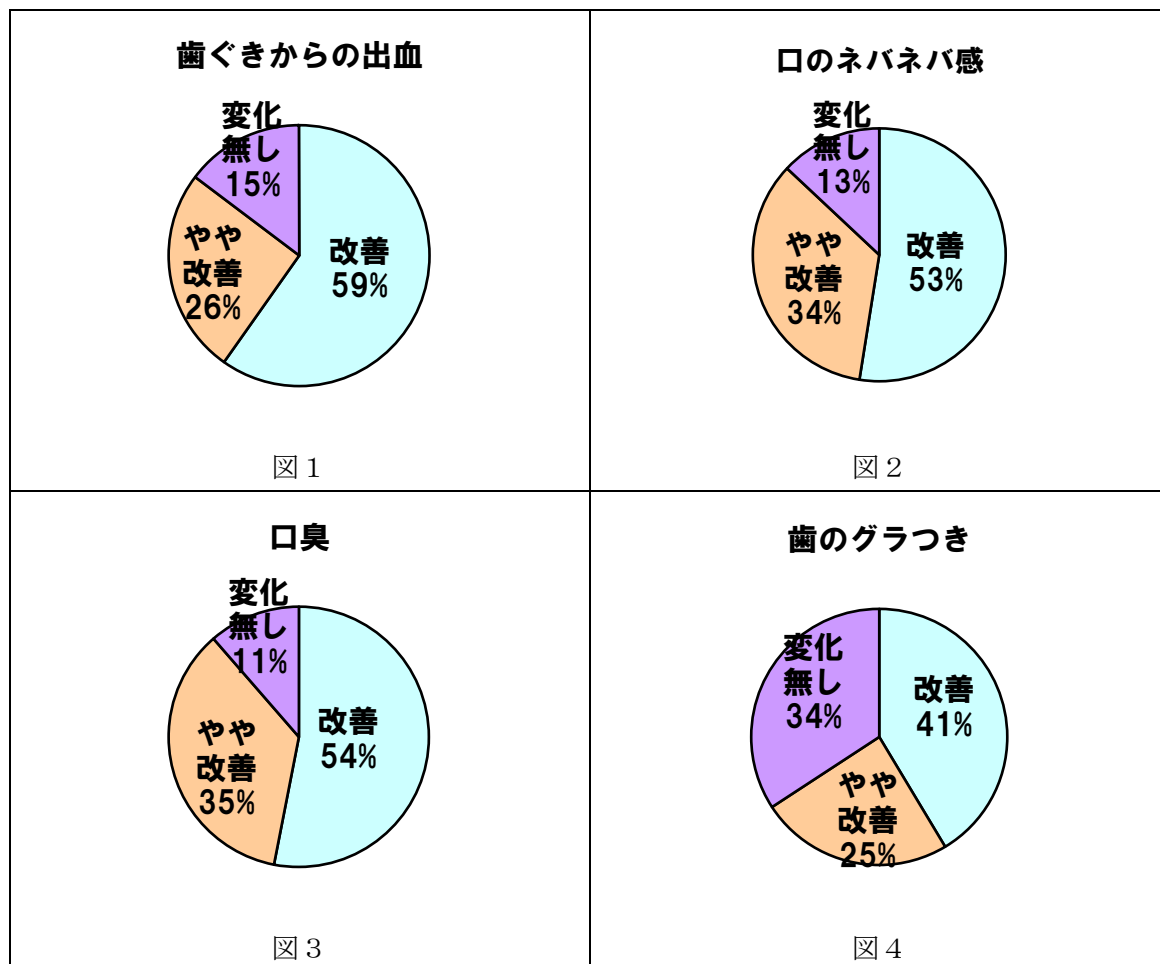
再度歯周精密検査（4点法）を実施。各時点での歯周ポケットを比較した。基本治療に関しては縁上歯石除去のみを適宜行った。

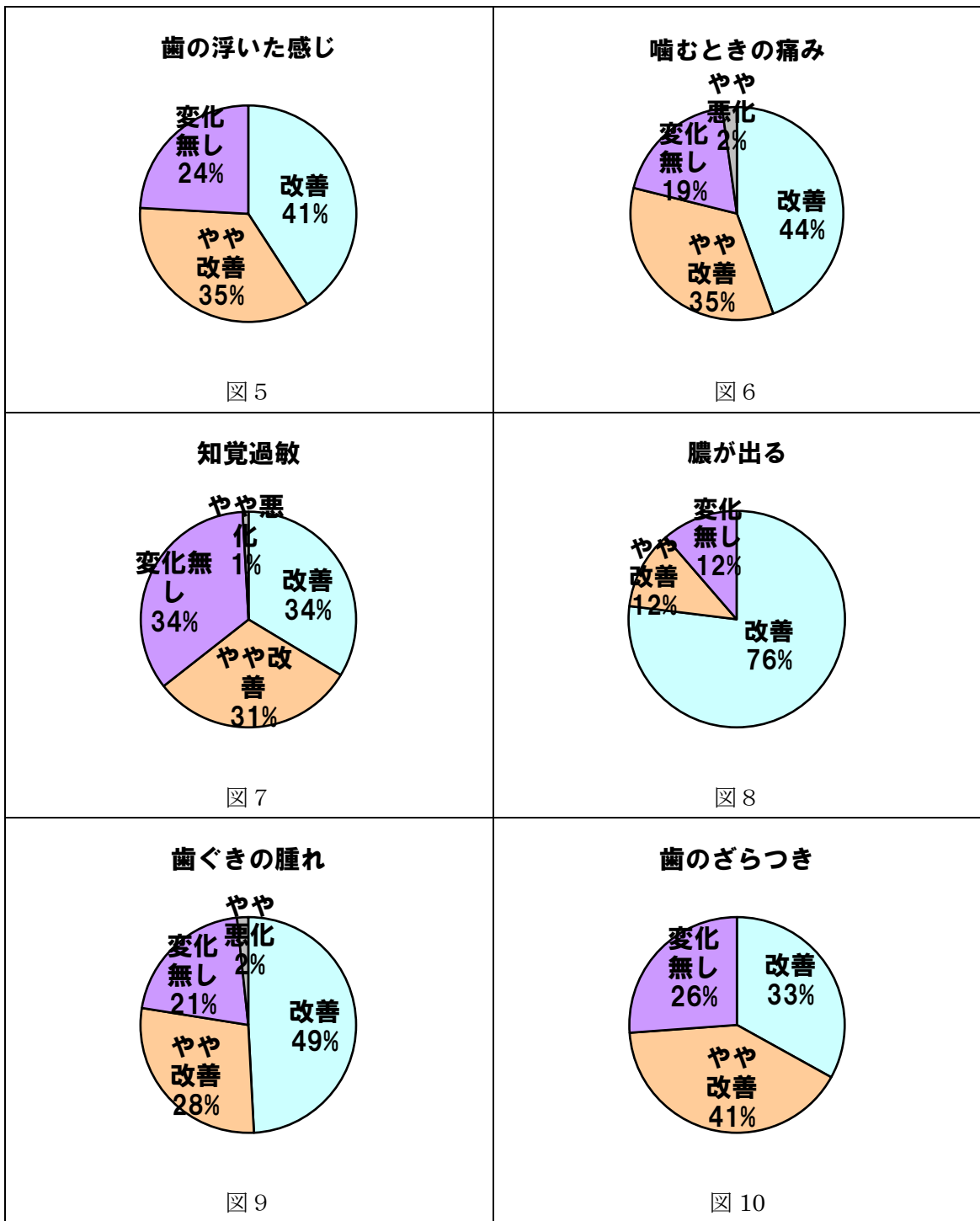
プロービングはポケットプローベを歯周ポケットに歯軸に沿って挿入し1mm単位で測定した。深さ12mm以上のポケットは12mmとし、最大深さとした。

結果

1. 統計Ⅰ 患者アンケート

アンケートの項目としては、歯周病にかかわる自覚症状の出やすい一般的なものを選んだ。その結果を図の1～10に示した。改善、やや改善を有効率とすると、それぞれの有効率は歯肉からの出血85%、口のネバネバ感88%、口臭89%、歯のぐらつき66%、かむときの痛み79%、知覚過敏65%、歯の浮いた感じ76%、膿が出る87%、歯肉の腫れ77%、歯のざらつき76%であった。





2. 統計Ⅱ 歯周ポケット測定

被験者数：総数 71 人 男性 24 人 女性 47 人

平均年齢：平均 60 歳 最高 79 歳 最低 38 歳

残存歯数：平均 24 本 最多 31 本 最少 11 本

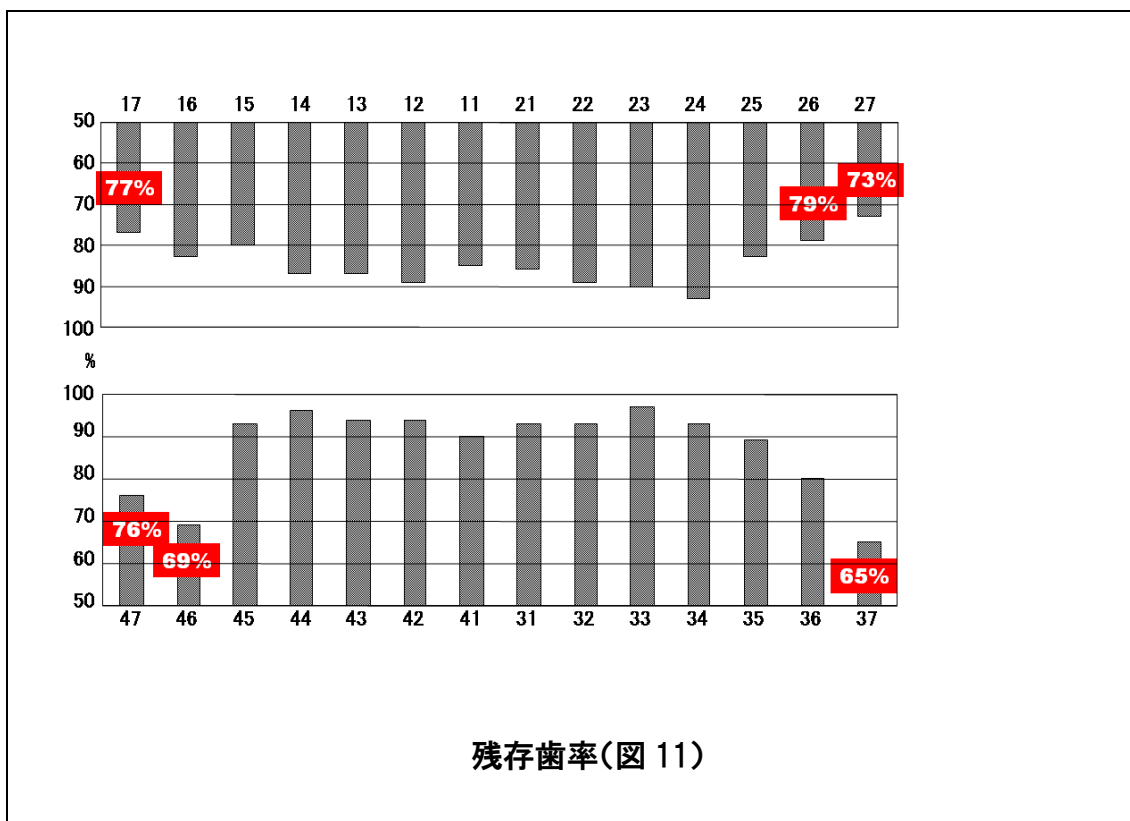
経過日数：平均 149 日 最長 210 日 最短 25 日

計測総歯数：1735 歯

計測総ポケット数：6940 ポケット

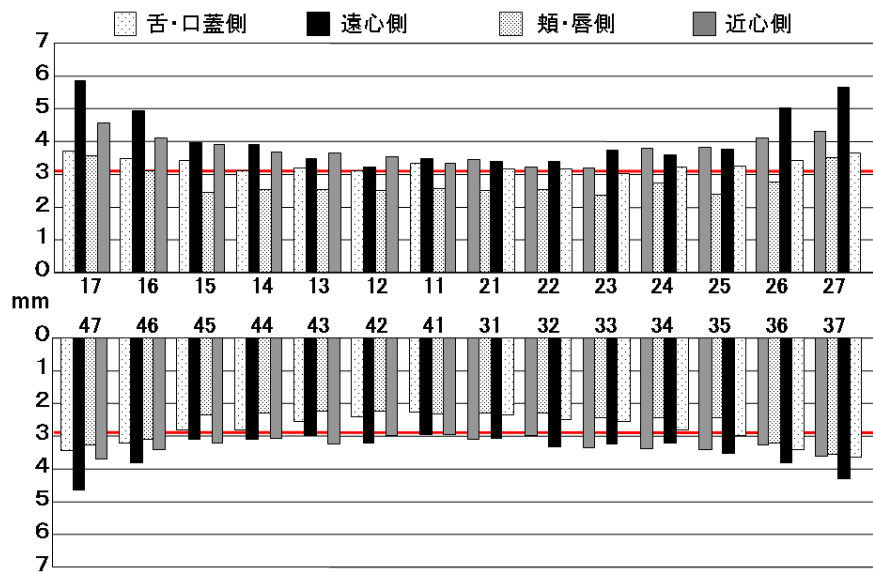
(1) 残存歯率 (図 11)

統計的観察を行った 71 人の歯周病患者に対し、残存歯の部位別評価を行った。グラフは残存歯数の合計を人数で割ったものを%で示してある。臼歯部で残存率が低く、37 番歯 65%、46 番歯 69%、27 番歯 73%、47 番歯 76%、17 番歯 77%が低かった。逆に高かったのは下顎の前歯部で 90%以上という結果であった。



(2) 治療前PD測定平均値 (図 12)

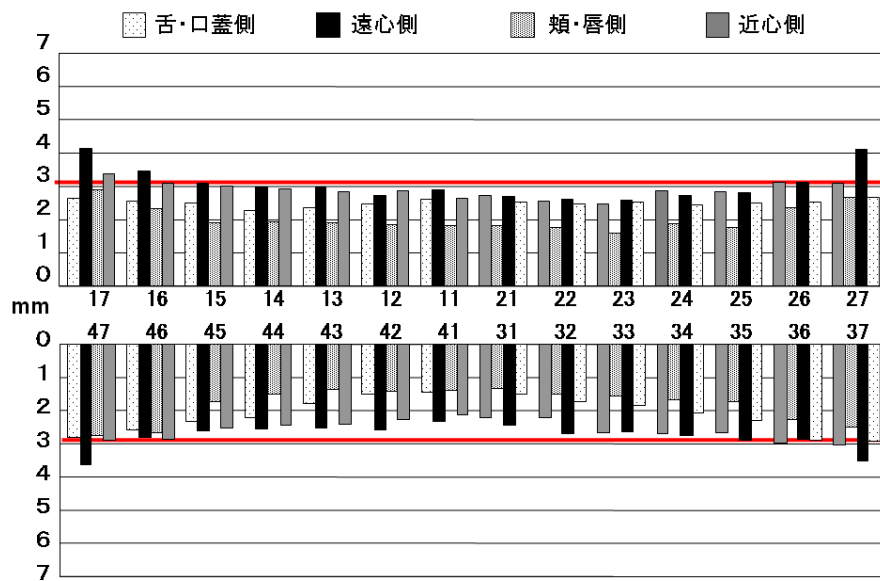
治療前のPDを測定し、その平均値を1歯牙に対し近心、遠心、頬側、舌側の4面でグラフにあらわした。上顎両側臼歯部で深く、特に遠心面のPDは深く右側上顎6番で4.93mm、7番で5.85mm、左側で6番5.04mm、7番で5.67mmであった。また、PDの平均値が3mm以上を示す部位は76箇所ですべて112面中の67.9%であった。



治療前PD測定平均値(図 12)

(3) 治療後PD測定平均値 (図 13)

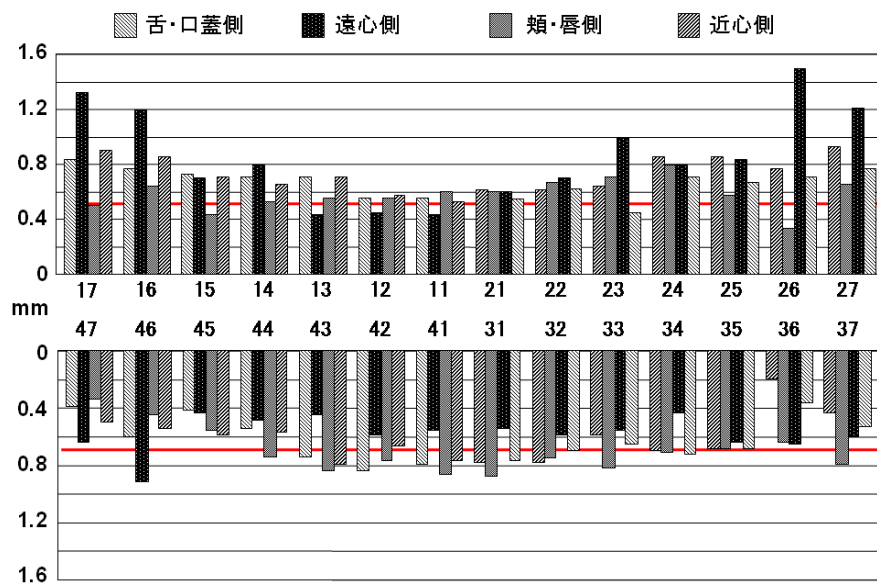
治療後のPDを測定し、その平均値を1歯牙に対し近心、遠心、頬側、舌側の4面でグラフにあらわした。上顎臼歯部遠心面のPDは、右側上顎6番で3.47mm、7番で4.12mm、左側で6番3.11mm、7番で4.09mmであった。また、PDの平均値が3mm以上を示す部位は13箇所ですべて112面中の11.6%であった。



治療後PD測定平均値(図 13)

(4) 治療前後のPDの差 (図 14)

治療前後のPDの平均値の差をグラフに示した。上顎両側臼歯部の遠心面がやはり改善度が高く、上顎臼歯部遠心面の変化は、右側上顎6番で1.20mm、7番で1.37mm、左側で6番1.58mm、7番1.23mmであった。下顎前歯部の歯肉の変化も著しく、0.8mm以上の変化のある部位が認められた。



治療前後のPDの差(図 14)

(5) 深さの違いによるPD変化(210日以内)(表1)

210日経過の深さの違いによるPDの変化を表に示す。治療前後で比較しているが、2群の差の検定には student-t 検定を用いた。いわゆる歯肉炎、初期歯周病より悪い状態の指標として3mm以上を設定、中期歯周病の指標として5mm以上を設定し、重症歯周病の指標として7mm以上を設定した。3mm以上、5mm以上、7mm以上のPDはそれぞれの深さのポケットのみを抽出し治療前後の平均値を比較している。それぞれの深さの歯面数は歯面の合計数を比較している。

結果は、3mm以上のPDの改善度は-1.24mmであった。3mm以上の歯面数は4725面から3195面に改善しており、32.2%減少した。5mm以上のPDの改善度は-3.45mmであった。5mm以上の歯面数は968面から243面に改善しており、74.9%減少した。7mm以上のPDの改善度は-5.08mmであった。7mm以上の歯面数は310面から30面に改善しており、90.3%減少した。

	全体のPD (mm)	3mm以上のPD (mm)	3mm以上の歯面 (面)	5mm以上のPD (mm)	5mm以上の歯面 (面)	7mm以上のPD (mm)	7mm以上の歯面 (面)
治療前	3.26	3.71	4725	5.95	968	7.65	310
治療後	2.47*	2.47*	3195 (32.2%)	2.50*	243 (74.9%)	2.57*	30 (90.3%)
	-0.79	-1.24		-3.45		-5.08	*P<0.01

深さの違いによるPD変化(210日以内)(表1)

(6) 深さの違いによるPD変化(120日以内)(表2)

つづいて120日以内のPDの変化を表にしめした。

被験者数：総数21人 男性7人 女性14人

平均年齢：平均59歳 最高74歳 最低43歳

残存歯数：平均25本 最多31本 最少14本

経過日数：平均71日 最長120日 最短25日

計測総歯数：519歯

計測総ポケット数：2076ポケット

		平均値					
	全体のPD (mm)	3mm以上のPD (mm)	3mm以上の歯面 (面)	5mm以上のPD (mm)	5mm以上の歯面 (面)	7mm以上のPD (mm)	7mm以上の歯面 (面)
治療前	3.47	3.92	1491	6.15	375	7.71	153
治療後	2.53*	2.53*	975 (34.6%)	2.59*	91 (75.7%)	2.70*	15 (90.2%)
	-0.94	-1.39		-3.56		-5.01	*P<0.01

深さの違いによるPD変化(120日以内)(表2)

120日以内経過の患者のみの深さの違いによるPDの変化を表に示す。比較方法は210日以内の方法に準じた。3mm以上のPDの改善度は-1.39mmであった。3mm以上の歯面数は1491面から975面に改善しており、34.6%減少した。5mm以上のPDの改善度は-3.56mmであった。5mm以上の歯面数は375面から91面に改善しており、75.7%減少した。7mm以上のPDの改善度は-5.08mmであった。7mm以上の歯面数は153面から15面に改善しており、90.2%減少した。

(7) 深さの違いによるPD変化(30日以内)(表3)

つづいて30日以内のPDの変化を表にしめした。

被験者数：総数7人 男性2人 女性5人

平均年齢：平均58歳 最高74歳 最低43歳

残存歯数：平均25本 最大31本 最少14本

経過日数：平均29日 最長30日 最短25日

計測総歯数：177歯

計測総ポケット数：708ポケット

	平均値						
	全体のPD (mm)	3mm以上のPD (mm)	3mm以上の歯面 (面)	5mm以上のPD (mm)	5mm以上の歯面 (面)	7mm以上のPD (mm)	7mm以上の歯面 (面)
治療前	3.67	4.14	527	6.39	165	7.62	81
治療後	2.67*	2.67*	376 (28.7%)	2.85*	49 (70.3%)	3.00*	7 (91.4%)
	-1.00	-1.47		-3.45		-4.62	*P<0.01

深さの違いによるPD変化(30日以内)(表3)

30日以内経過の患者のみの深さの違いによるPDの変化を表に示す。比較方法は210日以内の方法に準じた。3mm以上のPDの改善度は-1.47mmであった。3mm以上の歯面数は527面から376面に改善しており、28.7%減少した。5mm以上のPDの改善度は-3.45mmであった。5mm以上の歯面数は165面から49面に改善しており、70.3%減少した。7mm以上のPDの改善度は-4.62mmであった。7mm以上の歯面数は81面から7面に改善しており、91.4%減少した。

考察

今回われわれは、二剤併用療法をもちいて、歯周病治療を行い、その結果を患者アンケートおよび歯周精密検査結果をもとに統計的観察を行った。

これまで歯周病治療は基本治療をもとに、歯石除去やブラッシング指導、PMTc や PTC によりコントロールするという指導法を行ってきたが、歯科医師や衛生士、患者の多大なる努力にもかかわらず進行していくケースがあることは否定できない。さらに進めば、歯周外科治療や拔牙など、患者や術者の負担が大きくなるような処置しか現在の保険制度では認められていない。歯周外科手術は術者の技量によって、手術後の歯周病治療に差がでてしまうことも問題のひとつとして考えられる。

今回われわれが行った二剤併用療法は、1998 年の河北の AMPH シロップ製剤を用いて歯周病をコントロールする方法をベースに、生田、松本らが 2000 年にアジスロマイシンを同時投与することにより口腔生物叢を改善し、患者の口腔内に劇的な変化が起こることを発見したことにより、位相差顕微鏡観察を中心におこなう内科的治療法である¹⁰⁾。

位相差顕微鏡で確認できる歯周病関連菌群は限られているが、我々はその中の指標となる菌を、スピロヘータ属、運動性桿菌群、線状菌群、口腔トリコモナス、歯肉アメーバ、カンジダ属とし、正常フローラと比較してこれらの菌が存在、あるいは異常増殖している状態を対象フローラ（歯周病フローラ）として観察を行った。そして、これらの指標となる菌およびフローラが二剤併用療法によって変化がおきると、1 週間で患者の自覚症状に大きな変化が現れる。その結果が患者自覚症状アンケートである。治療開始から 1 週間後の患者アンケート結果では、歯肉からの出血や口のネバネバ感、口臭、排膿が 90% 近い患者に有効であるとの結果が出た。実際、全国の歯周病内科学研究会の関連医院では同じようなアンケートを実行しており、今回の結果が特異的なものではなく、自覚症状の変化が同じ割合で見られることがわかっている¹⁰⁾。したがって、二剤併用療法を行うにあたって、治療前の問診で以上のような自覚症状が認められる場合は、事前の説明で自覚症状の変化が期待できることを話すことができるのではないかと考えられる。また、これまで考えにくかった知覚過敏に対しても 65% の患者に効果が見られることがわかった。これにかんしては、カンジダが象牙細管内に入り込み細管が開いてしまい症状が発現していたものが、AMPH シロップ製剤によりカンジダが脱落し、象牙細管が元の正常の状態に戻ったことにより改善したものではないかと考えられている。ほかにもカンジダが、根面う蝕にも関与していることがわかっており¹¹⁾、カンジダをコントロールすることが知覚過敏やう蝕、歯周病のコントロールにつながるものと考えられる。また、現在ではアジスロマイシンもカンジダ属に効果が見られることが言われているが¹²⁾、はっきりとした研究はされておらず、今後の研究が待たれる。

統計Ⅱにおいては二剤併用療法により口腔内フローラを改善し、短期間でPDに変化が出ることは以前より臨床において確認されてきたが、具体的な数字を挙げたものはなく、今回PDを測定し、比較検討を行った。

1) 残存歯率について

残存歯率を出すことにより、歯周病に罹患している人が、どこから歯牙喪失していくのかを確認し、検証することができた。今回の結果から、両側臼歯部は予想通り、残存歯率が低い、中でも右下、左上が比較的残りにくいことがわかる。これは一般的に右利きの人は同部位を磨くのが苦手で、磨き残しを発生させやすいことが考えられ、また、右利きは日本人では諸外国に比べ左利きより割合が高いことも影響しているのではないかと考えられる。しかし、もっとも低いのは左下7番の65%で、その理由については現在検証中である。したがって、歯の残りにくい右下臼歯部、左上臼歯部をいかにきちんと磨いてもらうことができるかが、歯磨きの指導のポイントになるであろうと考えられる。その部分をコントロールすることにより残存歯率の上昇につながり、予防管理が薦めやすい口腔内環境を作ることができるのではないかと考えられる。

2) 治療前後のPD比較について

今回の統計で、上顎臼歯部遠心のPDが深いことが確認できた。これは残存歯率にも通じることが確認できた。しかし、治療後は大きく改善し、状態の悪い部位ほど改善度が高い結果を示した。問題は下顎の前歯部である。治療前後の差を比較した場合、下顎の前歯部のPDの改善が目立つ。下顎の前歯部は比較的歯肉炎を起しやすく、この治療により、歯肉が改善されることで、審美的にも影響が出る可能性がある。しかし、ただ下顎の前歯部は歯肉が薄く、歯肉が引き締まることによりプローベを挿入することが困難になり、今回の結果になったことも推察された。したがって、ただ単にPDを計測するだけでなく、審美的な問題の出そうな部位はリセッションの計測も必要であることが考えられる¹³⁾。また、治療前に審美的な変化も説明し、同意を得る必要があると思われる。

3) 深さによるPDの変化について

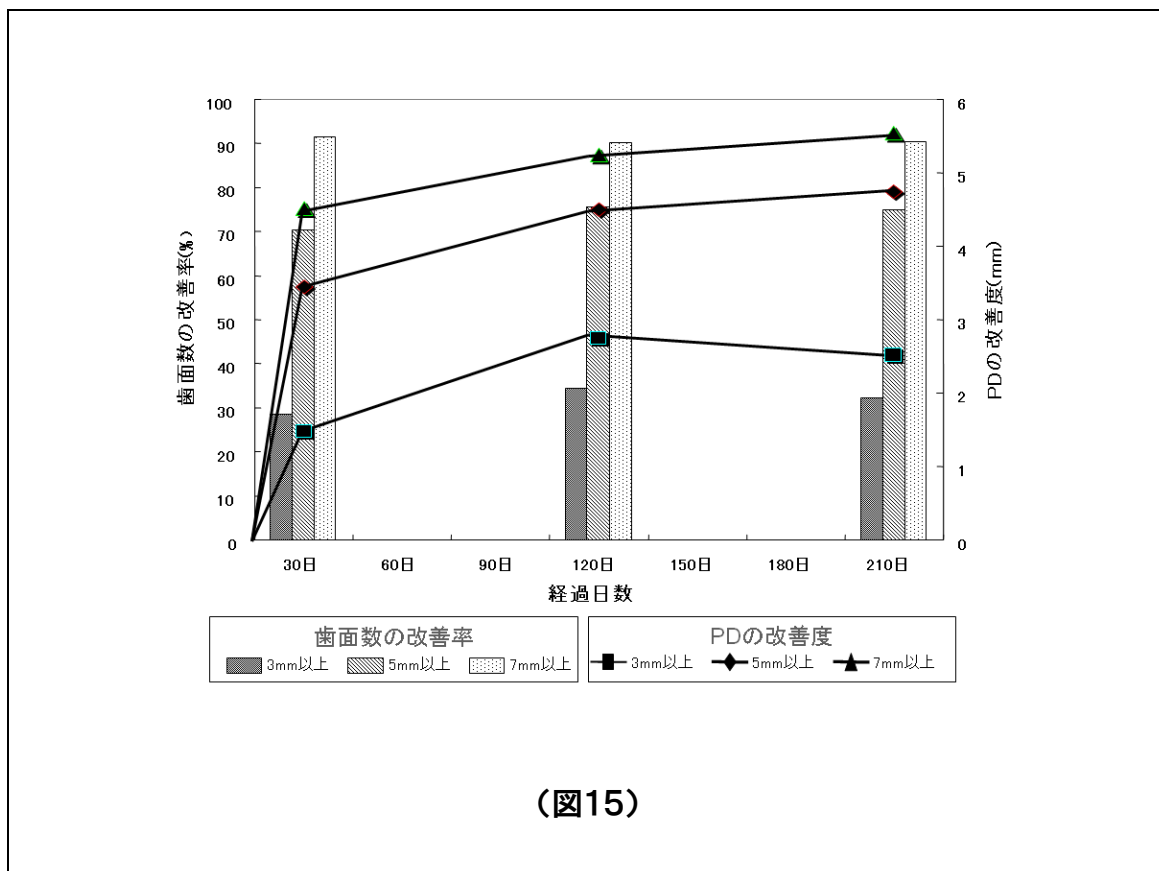
二剤併用療法の治療前後の比較を、深さ別、さらに経日的に比較検討した。今回210日(約7ヶ月)以内、120日(約4ヶ月)以内、30日(約1ヶ月)以内で比較している。これまで報告されているPDの変化について述べた論文では、1980年にMorrisonらが初期治療、SRP,PMTC、終了後4週間で観察し、4～6mmの改善¹⁴⁾、1991年Hämmerleらは初期治療、SRP,PMTCで3～5ヶ月経過時で4～6mmのPDが1.03mm改善したと報告している¹⁵⁾。本邦では1999年に鈴木らが初期治療、SRP,PMTCを行い1～6ヶ月経過後1ヶ月で1.1mm、6ヶ月で1.4mm改善すると報告している¹⁶⁾。また、1998年には村

田らが歯周外科手術 213 症例対し、術後の評価を行い、術後 6 ヶ月で、前小白歯平均 1.9mm、大白歯 3.3mm の改善と報告している¹⁷⁾。そこで今回われわれは 3 つの期間について検討したが、その比較結果を表 4 に示す。

	平均値						
	全体のPD 改善度 (mm)	3mm 以上のPD 改善度 (mm)	3mm 以上の 歯面 改善率	5mm 以上のPD 改善度 (mm)	5mm 以上の 歯面 改善率	7mm 以上のPD 改善度 (mm)	7mm 以上の 歯面 改善率
210日	-0.80	-2.52	32.2 %	-4.75	74.9 %	-6.54	90.3 %
120日	-0.98	-2.74	34.6 %	-4.60	75.7 %	-6.24	90.2 %
30日	-1.00	-1.47	28.7 %	-3.45	70.3 %	-4.62	91.4 %

(表4)

PD の改善度に日数により多少の違いが現れているが、歯面の改善度はいずれの時期においてもあまり変化がない。210 日、120 日、30 日の経過日数にかかわらず PD は大きく改善していることがわかる。これをグラフに示したのが図 15 である。



(図15)

3つの期間の流れを見てみると最初の30日で急速に改善したあとは、その改善度は緩くなる、もしくは、ほとんど変化しないことがわかる。また、歯面数の減少も3つの期間でほとんど変化がなく、この治療法が短期間で効果を発揮し、持続性も高いものであることが示唆された。しかし、もっとも注目すべきは最初の30日間のグラフの傾きである。これは、より急速に改善する期間がここに隠れており、超短期間にPDの変化が起こることを示しており、今後の課題と考えられた。また、30日では被験者数が7人と対象人数が少なく、今後さらに人数を集め、検証していく必要がある。

今回の治療期間中、患者に対して行った処置としては歯肉縁上の歯石の除去のみで、ブラッシング指導もはじめの一回のみしか行っておらず、歯周外科処置と比べ患者の肉体的、精神的負担を大きく軽減できるものと考えられる。また、これまでジスロマックの単独投与に関する報告はされており^{1) 2) 3) 4)}、その効果については知られるところであるが、二剤併用療法は単独投与と比較しても非常に速いスピードで改善する可能性があることがわかる。アンケートからわかるように自覚症状にも短期間で効果は表れ、位相差顕微鏡で標的にする菌を定め、抗菌作用の異なる2種類の薬剤を効果的に投与することで理想的な治癒経過をたどると考えられる。

今回の統計結果より、PDに比較的短期間で改善がみられることがわかったが、この治

療法の特徴として、1、痛みを伴うような治療法ではないこと 2、術者の技術の差は関係ないこと があげられる。いずれも患者にとって理想的なものであり、この治療法により歯周病をこれまで以上にコントロールできるようになると、予防中心に発展していくことが考えられている歯科界のなかで重要な意味を持つ治療法ではないであろうか。今後はさらに統計的検証をすすめ、大学などと連携をふかめ、より多くの患者に治療が施されるよう願うものである。

結論

- 1、上下顎両側臼歯部の遠心面の管理が非常に重要である。特に右下左上は全体的な管理が必要である。
- 2、この治療によって、下顎前歯部の歯肉の退縮考えられ、治療前の説明が必要である。
- 3、この治療法によって、歯周ポケットは治療開始後、わずか30日で劇的に変化する可能性がある。
- 4、この治療法は治療日数の長い短いにかかわらず、効果が認められ、特に深い歯周ポケットに効果が高いことが考えられた。
- 5、この治療法は、歯周外科手術以外の選択肢の一つとして、有効ではないかと考えられた。

参考文献

- 1) 小森英一、鮎瀬公彦、高梨二知代、他：慢性辺縁性歯周炎の基本治療における経口抗菌剤アジスロマイシンの補助的使用の有用性、Dental Diamond 2003 6：134-141. 2003
- 2) 佐々木次郎：抗生物質ジスロマック[®]の認可を喜ぶ。歯界展望、96(3)：658-659、1999
- 3) Sefton, A.M, Maskell, J.P., Beighton D., et al: Azithromycin in the treatment of periodontal disease. J.Clin.Periodontol., 23:998-1003, 1996
- 4) Smith S.R, Foyle D.M., Danieleles J., et al: A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. J.Clin.Periodontol., 29:54-61, 2002
- 5) 河北 正：歯周病原菌の一考察。Dental Diamond (3) 23：149. 1998
- 6) 河北 正：口腔カンジダ除去の必要性。Dental Diamond 12(23)：173. 1998
- 7) 山本共夫：口腔カンジダ属の検討。Dental Diamond 26(14)：164-171. 2001
- 8) 生田図南：カンジダアルビカンスと歯周病についての新知見と治療成績の分析。歯科

医療 2000年夏、133-139、2000

9) 前田芳信、生田図南、東福寺幾夫、他：歯周病予防をわかりやすく指導できる歯科向け顕微鏡. ニューライフ2003 (1) 別刷1-6、2002

10) 生田図南：「カンジダ菌除去で歯周病が治る？説」その後の展開は？29-45

11) 前田伸子：口腔内錠剤微生物叢の最新知見—カンジダを中心に—. Dental Diamond 2003 4：38-44. 2003

12) 山本共夫、生田図南、市川哲雄、他：歯科疾患とカンジダ①. Dental Diamond 2003 3：48-52. 2003

13) 秋本 健：プロービングデプスとアタッチメントレベル、DENTAL OUTLOOK 94 (6)：1238-1239、1999

14) Morrison, E.C., Ramfjord, S.P. and Hill, R.W.: Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). J.Clin.Periodontol., 7:199-211, 1980

15) Hämmerle, C.H. Joss, A. and Lang, N.P.: Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). J.Clin.Periodontol., 18:233-239, 1991

16) 鈴木史彦、山口貴司、小野瀬規、他：歯周基本治療においてプラークコントロール期間が歯周組織の改善に及ぼす影響. 日歯周誌、41 (3)：330-337、1999

17) 村田雅史、奥田一博、百瀬 学、他：歯周外科手術の治療効果に関する臨床統計的観察、日本歯科保存学雑誌、41 (1)、133-139、1998