

## 光を用いた新しい抗菌治療法の 歯周治療への応用

### — a-PDT による光化学殺菌

1) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 歯周病学分野 2) 東京医科歯科大学グローバル COE プログラム・歯と骨の分子疾患科学の国際教育拠点 3) 埼玉県・江黒歯科クリニック 4) 神奈川県・吉野歯科診療所 歯周病インプラントセンター

青木 章<sup>1)</sup> Chanthoeun Chui<sup>1, 2)</sup> 竹内康雄<sup>1)</sup> 江黒 徹<sup>3)</sup>  
*Akira AOKI* *Yasuo TAKEUCHI* *Toru EGURO*

吉野敏明<sup>4)</sup> 田中真喜<sup>4)</sup> 和泉雄一<sup>1, 2)</sup>  
*Toshiaki YOSHINO* *Maki TANAKA* *Yuichi IZUMI*

#### 歯科における光エネルギーの応用

21世紀は「光」の時代といわれ、あらゆる領域で光エネルギーの応用が注目されている。歯周治療では、手用あるいは超音波スケーラーを用いた従来の機械的治療 (mechanical therapy) 中心から、現在は抗菌薬などの化学療法を部分的に併用した機械化学療法 (mechano-chemotherapy) に移行しつつある。

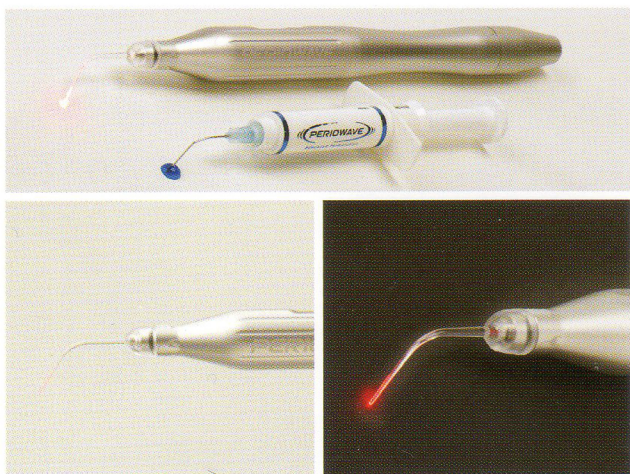
一方で、広義の光療法 (phototherapy) として、約20年前より高出力レーザーを始めとするさまざまな光エネルギーが用いられている。そして近年、光と色素の併用による光化学反応を利用した抗菌的光線力学療法 (antimicrobial photodynamic therapy : a-PDT) が、その新しい手段として注目を集めている。

#### a-PDT とその作用機序

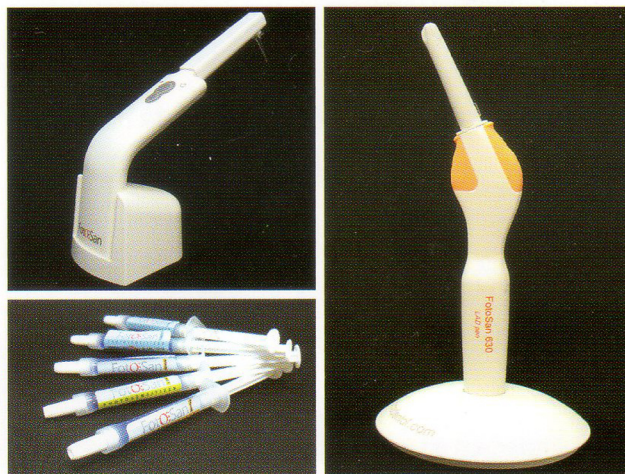
PDT とは、医科における新しい癌の治療

法の一つで、一般に光線力学的療法 (photodynamic therapy) と呼ばれる。これは、腫瘍親和性の光感受性薬剤 (photosensitizer) を投与し、光照射によって薬剤の光化学反応を引き起こして、腫瘍組織細胞を選択的に傷害壊死させる方法である<sup>1)</sup>。近年、MRSA などの抗菌薬に対する薬剤耐性菌の出現に伴い、その元来の“光化学殺菌”効果が a-PDT として再度注目されるようになり、輸血用血液のウイルス不活化などに臨床応用されている。a-PDT は、細菌だけではなく、ウイルス、カンジダ等の真菌、原生動物にも効果があり、耐性菌の出現やアレルギーなどの副作用がない点で優れている。

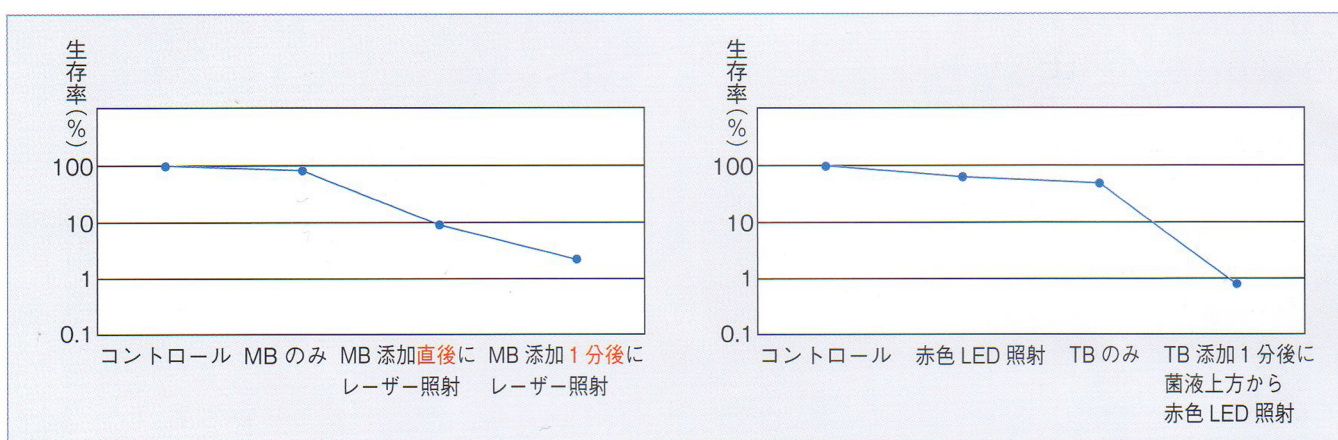
歯科では、1900年代の Wilson ら<sup>2)</sup> の研究に始まり、各種の歯周病原細菌に対する優れた殺菌効果が多数報告され<sup>3, 4)</sup>、過去10年の間に、歯周治療やインプラント周囲炎治療、歯内治療、口腔粘膜病変の治療などへの臨床応用が徐々に広がっている<sup>3, 4)</sup>。



図① a a-PDT用の光照射装置。「Periowave™」(Periowave Dental Technologies Inc : Canada)。低出力半導体レーザー波長670nm、出力220mW



図① b a-PDT用の光照射装置。「FotoSan®」(CMS Dental ApS : Denmark)。赤色LED波長625~635nm、パワー密度2 W/cm<sup>2</sup>



図② *Porphyromonas gingivalis* 細菌液に対する殺菌効果を調べた *in vitro* でのパイロット試験。菌液50 $\mu$ L ( $10^8 \sim 10^9$ 個) に色素溶液10 $\mu$ L を添加攪拌し、菌液上方から60秒光照射を行い、細菌培養により1週後にコロニー形成数を計測し、コントロールと比較して生存率を算出した。左: Periowave™ による a-PDT。0.01% メチレンブルー (Biogel™) を添加し、直後あるいは1分後にレーザー照射。右: FotoSan™ による a-PDT。0.1mg/mL トルイジンブルーを添加し、1分後に赤色LED照射。本条件下での a-PDT において、いずれの装置でも *P. gingivalis* に対する高い殺菌効果が認められた

a-PDT では、①光感受性薬剤、②光、③酸素の3つが必要である。光感受性薬剤に特定の光を照射することで、光感受性薬剤を励起し、3重項状態に変化させる。この3重項状態の薬剤が生体分子と反応し、細胞傷害性のある活性酸素種が産生される<sup>3,4)</sup>。a-PDT では、活性酸素のうち1重項酸素の産生による生体分子の酸化が主要な作用経路といわれており、殺菌効果は主に細胞膜や細胞壁の傷害によって生じるものと考えられている<sup>5)</sup>。

## 歯周治療における a-PDT の基礎的・臨床的研究

現在、臨床では、半導体レーザーやLEDの光源と、光感受性薬剤としてトルイジンブルーやメチレンブルーなどの青色色素との組み合わせで応用されている。機種としては、低出力半導体レーザー(波長670nm)の Periowave™ (図1 a) や HELBO™ TheraLite Laser、また、赤色LED(波長625~635nm)の FotoSan® (図1 b) などがある。図2は、

*Porphyromonas gingivalis* に対する殺菌効果を調べた *in vitro* での実験結果の一部である。これらの装置で高い殺菌効果が得られることを、細菌培養法を用いて確認している。

動物実験では、a-PDTにより実験的歯周炎の炎症の改善、細菌の減少と骨吸収の抑制効果が報告され、歯周組織に対する安全性も確認されている<sup>6)</sup>。a-PDTでは、ポケット内の殺菌効果だけでなく、細菌の内毒素の不活化なども期待され、また、創傷治癒を促進させる効果も示唆されている<sup>7)</sup>。

非外科的歯周ポケット治療での臨床研究では、従来のスクレーピング・ルートプレーニング (SRP) との併用療法が、2007年以降 Andersen ら<sup>8)</sup> を始めとして既に多数報告されている。それらは、SRP と a-PDT の併用療法が SRP 単独より、アタッチメントレベル、ポケット深さ (PD)、BOP などの臨床指標において有意に高い改善を示したことを報告している<sup>3, 4, 8~10)</sup>。

一方で、a-PDT の併用療法による付加的な改善はなかったとの報告もある。現行機種の光強度、色素濃度、照射時間などの条件では、1回の処置では殺菌効果が不十分である可能性があり、実際には1回の治療における複数回照射や、一定期限内での繰り返し照射<sup>10)</sup>が必要かもしれない。今後、より効果の高い確実な処置条件や手技について、更に詳細な検討が必要である。

また、a-PDT は、根管内の殺菌やアフタ、ヘルペスなどの粘膜疾患にも効果があり、インプラント周囲炎についても、従来の機械的手段では困難である汚染マイクロストラクチャーの除菌にその効果が期待されている。

既に動物実験でのインプラント周囲炎モデルで、a-PDTにより有意に高い新生骨形成が得られたことが示されており、今後の発展が注目されている。

## 臨床応用の実際と症例

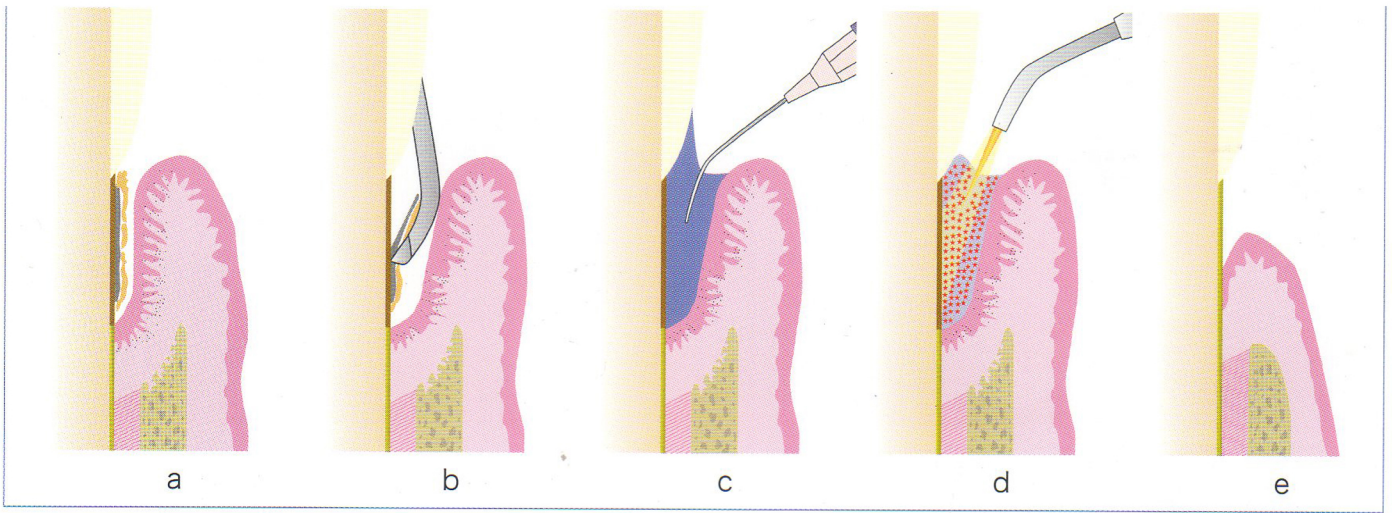
ポケット治療においては、単独療法と併用療法があるが、多くはSRPとの併用により行われている。通法どおりに機械的な歯根面のデブライドメントの後、ポケット内に薬液を満たし、ポケット内に挿入できるような細いチップを用いて光照射を行い、歯周ポケット内の殺菌を行う (図3)。

## a-PDT 応用後に SRP を施行した症例

患者は55歳の男性で、6の頬側に歯肉の発赤腫脹及び排膿が認められ、根分岐部を中心にPD 9mm、BOP (+) の状態であった (図4 a)。疼痛が認められなかったため、Periowave<sup>TM</sup> を用いた a-PDT のみを行い、投薬は行わなかった (図4 b)。1週後、排膿が消失して急性炎症が消退したため (図4 c)、歯肉縁下のSRPを行った。術後経過は良好で、1ヵ月後に頬側中央のPDは4mm程度に改善し、6ヵ月後に頬側中央のPDは3mmでBOP (-) に改善維持され (図4 d)、X線診査でも根分岐部の歯槽骨の透過像の改善が認められた (図4 e、f)。

## SRP と a-PDT の併用療法後に再生治療を行った症例

患者は60歳の男性で、歯の動揺を主訴に来院された。初診時、7が動揺度2度、頬側中央分岐部にPD 6mm、BOP (+) で、Ⅲ度の根分岐部病変を伴う垂直性骨欠損を認めた



図③ a-PDTの術式 (SRP との併用療法)

- a : 術前の歯周ポケット
- b : 通法に従い、キュレットや超音波スケーラーを用いて歯根面の機械的なデブライドメントを行う
- c : シリンジを用いてポケット内に色素溶液を投与し、1～数分間、色素の取り込みを待つ
- d : 細いチップをポケット内に挿入して光照射を行い、歯周ポケット内の光化学殺菌を行う
- e : 治癒後の歯周ポケット

### 臨床例 1 : a-PDT 応用後に SRP を施行した症例



図④ a 55歳、男性。16の頬側に歯肉の発赤腫脹及び排膿が認められ、根分岐部に中心にPD 9mm、BOP (+)



図④ b Periowave™を用いたa-PDTのみ施行



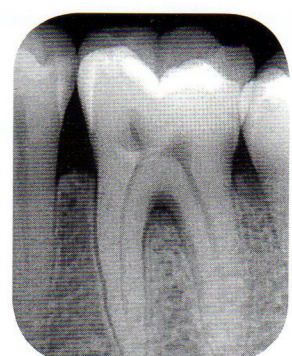
図④ c 1週間後、排膿が消失。歯肉縁下のSRPを行った



図④ d 6ヵ月後。頬側中央のPDは3mmで、BOP (-)に改善 (歯頸部の褐色は根面の着色)



図④ e 術前X線写真。根分岐部の歯槽骨に透過像が認められる



図④ f 6ヵ月後、X線写真。透過像の改善が認められる

(症例1担当：江黒 徹)

## 臨床例 2 : SRP と a-PDT の併用療法後に再生治療を行った症例



図5 a 60歳、男性。7の頬側中央分岐部にPD 6mm、BOP (+)、動揺度2度



図5 b 術前X線写真。  
Ⅲ度の根分岐部  
病変を伴う垂直  
性骨欠損



図5 c a-PDT 術前のジェルの投与

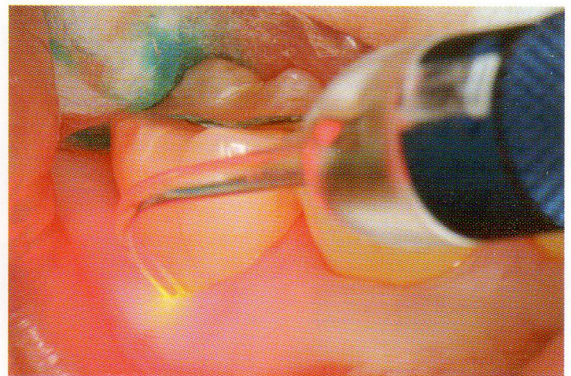


図5 d a-PDT 施術中。Periowave™ による  
レーザー照射

(図5 a、b)。細菌検査の結果、歯周病原細菌の *P. gingivalis*、*Tannerella forsythia* が基準値を大きく超えて検出された。

本症例においてはSRPとPeriowave™を用いたa-PDTを併用した歯周基本治療を行ったところ(図5 c、d)、再評価時の細菌検査において、初診時と比較して歯周病原細菌の大幅な減少を認めた。しかし、頬側中央にPD 5 mm、BOP (-)のポケットが残存した。患者が歯の保存を強く希望したので、歯周病原細菌の大幅な減少が認められたことと、近遠心の骨頂が根分岐部より高い位置にあり、かつ再生療法を行うのに十分な角化歯肉と歯間乳頭が存在していた状況から、歯周外科手

術に移行し、Er:YAGレーザーを併用した再生外科療法を行った(図5 e)。術後は良好な経過を辿っており(図5 f)、11ヵ月後のX線写真像で根分岐部の歯槽骨の透過像において改善が認められた(図5 g)。

### 現状と将来性

a-PDTによる光化学殺菌は、従来の除菌治療の短所を補足解消できる可能性があり、手技も容易で安全性も高い。今後、歯科治療においてさまざまな局面での応用が可能であり、光歯ブラシとして予防的な応用も期待できる。光源の半導体レーザーはクラスIの低出力レーザーで安全であり、LEDはコスト

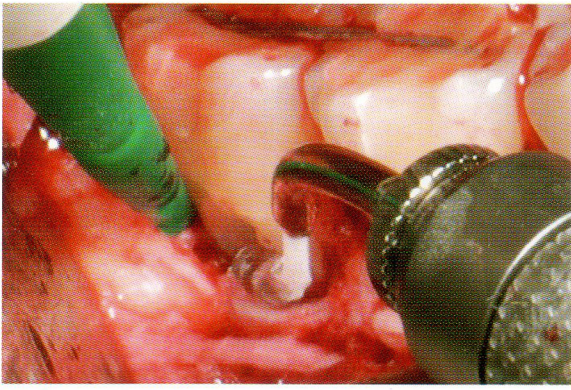


図5 e Er: YAG レーザーを併用した再生外科療法



図5 f 術後11 ヲ月



図5 g  
術後11 ヲ月、X線  
写真。齒槽骨の透  
過像の改善が認め  
られる

(症例2担当：田中真喜、吉野敏明)

的にも導入しやすい。a-PDTによる光化学殺菌はまだ開始されたばかりで、これから多くの研究が必要な新しい分野ではあるが、歯科において光エネルギー応用の一分野として今後ますます重要となるであろう。

●●●謝辞●●●

基礎研究においてご高配をいただきました Wavelength 社(東京) 及びデンタルテクニカ社(大阪) に感謝を申し上げます。

【参考文献】

- 1) 橋本賢二：最新の光化学療法 (PDT) の成果と将来展望. 日歯会誌, 52(8) : 934-944, 1999.
- 2) Wilson M, Shoji S, Hariu H, Horiuchi H: Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. J Appl Bacteriol, 75(4): 299-306, 1993.
- 3) Takasaki A, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY, Koshy G, Romanos G, Ishikawa I,

- Izumi Y: Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. Periodontol 2000, 51: 109-140, 2009.
- 4) Soukos NS, Goodson JM: Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. Periodontol 2000, 55(1): 143-166, 2011.
- 5) Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, Fantetti L, Chiti G, Roncucci G: Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg Med, 38(5): 468-481, 2006.
- 6) Komerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, Henderson B, Speight P, Wilson M: In vivo killing of Porphyromonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. Antimicrob Agents Chemother, 47(3): 932-940, 2003.
- 7) Silva JC, Lacava ZG, Kuckelhaus S, Silva LP, Neto LF, Sauro EE, Tedesco AC: Evaluation of the use of low level laser and photosensitizer drugs in healing. Lasers Surg Med, 34(5): 451-457, 2004.
- 8) Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M: Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. J Clin Dent, 18(2): 34-38, 2007.
- 9) Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S: Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. J Clin Periodontol, 35(10): 877-884, 2008.
- 10) Lulic M, Leiggenger Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP: One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. J Clin Periodontol, 36(8): 661-666, 2009.