

症 例

重度歯周病患者における歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の変化：症例報告

成石 浩司¹, 國松 和司²岩手医科大学歯学部口腔機能保存学講座 ¹⁾ 歯内療法学分野, ²⁾ 歯周病学分野

(主任：國松 和司 教授)

(受付：2010年11月25日)

(受理：2010年12月15日)

慢性辺縁性歯周炎は複数種の口腔細菌の感染によって発症し、炎症性骨吸収によって結果的に歯を喪失する感染症である。口腔内には500種類以上の細菌種が存在すると言われ、1980年代以降、多くの歯科医師によって歯周病の細菌学的な検討が行われてきた。とくに歯周病原性細菌の感染によって、その歯周病原細菌に対する血清中のIgG抗体価の上昇をきたすことが知られている。血清IgG抗体価のレベルは歯周病原細菌の量と比例するので、歯周病治療によって細菌量が減少すると、次第にIgG抗体価のレベルも減少すると考えられている。

我々は重度歯周病患者の治療に相応して、複数種の歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価が減少した事例を経験したので、本症例報告において、血清IgG抗体価検査が歯周病治療の有効なマーカーになり得ることを提唱する。

緒 言

歯周病は、口腔内細菌の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である¹⁾。歯周病が発症した歯周ポケット内には、偏性嫌気性菌から通性嫌気性菌に至る幅広い細菌叢が形成されている²⁾。中でも、浅い歯周ポケットに棲息する通性嫌気性菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、深い歯周ポケットに棲息する偏性嫌気性菌である *Porphyromonas*

gingivalis および *Prevotella intermedia*、そしてその両面の性質をもつ *Eikenella corrodens* などの口腔細菌は代表的な歯周病原性細菌として知られ、歯周病の病態形成に深く関与する³⁾。

現在、歯科医療の現場において、実施されている歯周組織検査には、歯周ポケット深さ、プロービング時出血の有無、歯の動揺度などの臨床的測定項目がある。このように、一般的に歯科医師は、「歯周病」を“歯周組織に炎症反応が起こり、その組織が破壊された状態”として捉

A Case Report of Severe Chronic Periodontitis Evaluated by Serum IgG Antibody Titer Test against Periodontal Pathogens

Koji NARUISHI, Kazushi KUNIMATSU

(Chief : Prof. Kazushi KUNIMATSU)

Division of Periodontology, Department of Conservative Dentistry and Oral Rehabilitation, Iwate Medical University

1-3-27, Chuo-dori, Morioka, Iwate, 020-8505, JAPAN

えてきた。しかしながら、歯周病が口腔細菌による感染症であるからには、感染・免疫・細菌学的な側面から、その病態を捉え、診査・診断を行うことは重要である。このようなコンセプトに基づき、これまでに歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価のレベルを歯周病診断の指標とする試みが研究されてきたものの、実際は一般に臨床応用されていない。

IgG は血清中の主体をなす抗体で、B 細胞が抗原を認識し、体液性免疫応答が誘導されることによって産生され、歯周病原性細菌を含む多くの病原微生物の防御反応をつかさどるタンパク質である⁴⁾。すなわち抗体は、歯周病の組織破壊を引き起こす直接的因子ではなく、その病態を制御する間接的因子であるため、歯科領域では歯周病の病態診断に抗体価検査を応用することに少なからぬ抵抗感があった。さらに、抗体価の測定には侵襲性のある採血を要するので、これらの諸要因から歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価検査を歯周病検査として臨床活用するという概念は、これまで一般に普及しにくいものであった。

一方、昨今、慢性で微弱な感染症である歯周病の存在が、糖尿病や動脈硬化症などの医科疾患を増悪させる可能性が報告され、ますます医科-歯科連携医療構築の重要性が認識されるようになってきた。しかし、歯周病の診断は上述のとおり、非常に複雑な歯周組織精密検査の結果に基づいて行われるため、医療現場ではより簡便にその診断が行える検査ツールが必要不可欠なものになりつつある。このような情勢の中で、歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価検査は、医科の一般血液検査に付随して実施されることが可能であり、将来の医科-歯科連携医療の発展のために重要な役割を果たす可能性があることが指摘され、あらためてその臨床的意義が論じられるようになってきた。

我々は、ある重度歯周病患者の治療に相応して、複数種の歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価が、著しく減少した事例を経験したので、本症例報告において、あらためて血清 IgG 抗体

価検査が歯周病治療の有効なマーカーになり得ることを提唱したい。

症 例

患者：47 歳，男性

初診：2005 年 9 月 28 日

主訴：上顎前歯部の動揺および歯肉の腫脹

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2005 年 2 月頃から上顎前歯部に動揺を認めたため、近医を受診し暫間固定処置を受けた。その後、経過は順調であったが、1 週間前から同部歯肉に腫脹を認めたため、再び同歯科医院を受診したところ、歯周病の専門的治療を受けるように指示され、岡山大学病院の歯周科を紹介された。

全身所見：肥満はなく、むしろ「痩せ」型である。過去に喫煙習慣があったが、妻から生活習慣改善をすすめられ、現在は禁煙している（禁煙は、約 2 年以上、継続している）。性格は穏やかで真面目な印象を受ける。

口腔内所見：プラークコントロールは不良である。下顎前歯部舌側に多量の歯石の沈着を認める。歯肉は著明な増殖所見はないものの全体的に線維性の腫脹感がある。上顎前歯部の口蓋側歯肉にはテンションリッジを認め、全顎的辺縁歯肉にびまん性の歯肉の発赤・腫脹を認める（問診では、口呼吸はないと言う）。上顎前歯部は歯根面が露出し、フレアアウトしている（左右上顎中切歯の動揺度は M2）（図 1）。なお、4 mm 以上のポケットの割合は、68.7%と高値であった。

X 線所見：全顎的に水平的な歯槽骨の吸収像を認める。特に、上顎右側中切歯周囲には根尖に至る歯槽骨の吸収像を認める（図 1）。

【臨床診断】 重度慢性歯周炎

【治療計画】

1. 患者教育：歯周病の病態を理解させる（特に、日々のプラークコントロールおよび治療後のメンテナンスの重要性について）。



図1 初診時の口腔内所見
(A)口腔内写真像, (B)デンタルエックス線写真像



図2 メンテナンス移行後1年後の口腔内所見
(A)口腔内写真像, (B)デンタルエックス線写真像

2. 歯周病原性細菌感染度を調べるため, 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の把握
3. プラークコントロールの徹底, 全顎のスケーリング・ルートプレーニング (SRP)
4. 上顎右側中切歯の抜歯
5. 暫間固定 (③②1 | ①②③, 2 + 2)
6. 再評価検査
7. |4~7| 歯肉剥離搔爬術 (歯槽骨整形術)
8. 7~4| 歯肉剥離搔爬術 (歯槽骨整形術)
9. 3~1| 歯肉剥離搔爬術 (歯槽骨整形術)
10. 7~4| 歯肉剥離搔爬術 (歯槽骨整形術)
11. 暫間補綴 (プロビジョナルレストレーション)
12. 再評価後, 最終補綴
13. 継続的・定期的な歯周メンテナンスの実施

【治療経過】

－歯周基本治療期－

初診時～2005年12月：治療方針の提示・インフォームドコンセント（患者に対して説明し同意を得た後, 歯周治療の経過に沿って採血を行い, 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の測定を行った.）, 口腔衛生指導, 上顎中切歯の抜歯（暫間固定）

2006年1月～2007年3月：口腔衛生指導, 全顎 SRP

－歯周外科治療期－

2007年3月～2008年10月：

治療計画どおりに, 全顎的に歯周外科処置を実施した.

－歯周メンテナンス期－

2009年4月～現在まで：最終補綴後, 歯周メンテナンスを実施している（図2）.

【メンテナンス時の状態】

全顎的な歯周治療の結果, 歯周ポケット深さはすべて3mm以下に安定した（図3）. プラークコントロールも改善し（PCR値は, 常に10%未満を維持している）, プロービング時の出血部位の割合も初診時95%からメンテナンス時15%に減少した.

上顎前歯部には, 最終補綴として, ③②1 | ①②③の6歯連結ブリッジが装着され, 主訴であった歯の動揺は改善した. また, 初診時に5|に見られた咬合性外傷力の改善のために, ⑦6⑤|連結から⑦6⑤④|連結のブリッジに変更したことで, 同部の側方運動時の咬合干渉はなくなった. なお, 患者の希望により下顎左側の部分床義歯は作製していないため, 臼歯咬合の左右不均衡という問題は残っている.

【歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の推移】

血清 IgG 抗体価を測定した歯周病原性細菌

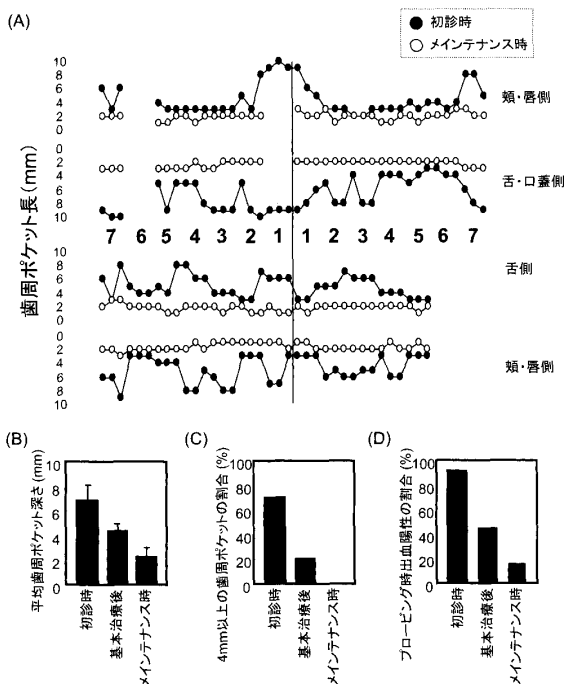


図3 治療の進行に伴う歯周精密検査の結果の推移 (A) 歯周ポケット長の実測値, (B) 平均歯周ポケット深さ, (C) 4 mm 以上の歯周ポケットの割合, (D) プロービング時出血部位の割合

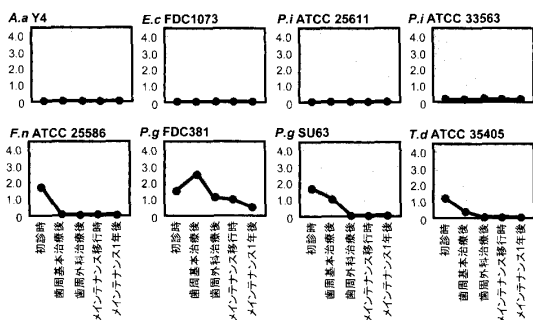


図4 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の推移
 初診時からメインテナンス1年後までの各治療ステージにおける各歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の推移を示す。縦軸の数値(標準値)は、以下の計算式で算出される。

$$\text{標準値} = (\text{患者の IgG 抗体価} - \text{健常者の平均 IgG 抗体価}) / 2 \times \text{健常者 10 名の IgG 抗体価の標準偏差 (SD)}$$

 したがって、1.0 の値は、健常者の平均 IgG 抗体価 + 2SD となり、この値を超えると(図のグレー部分)、かなり高い抗体価であると考えられている。

は、*A. actinomycetemcomitans* Y4, *E. corrodens* FDC1073, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586, *P. intermedia* ATCC 25611, *P. intermedia* ATCC 33563, *P. gingivalis* FDC381, *P. gingivalis* SU63, および *Treponem denticola* ATCC 35405 とした。なお、歯周病原細菌に対する IgG 抗体価は、Murayama らの記載⁵⁾ を改良した酵素免疫測定法 (ELISA 法) を用いて調べた。すなわち、各種菌株の全菌体を超音波破碎し超遠心した後の上清画分を回収したものを抗原タンパク質として用い、患者血清を一次抗体、アルカリフォスファターゼ標識抗ヒト IgG 抗体 (Jackson Immuno Research Laboratories, Baltimore, MD) を二次抗体として反応させた。その後、p-ニトリルフェニルリン酸 (和光純薬、大阪、日本) を発色基質として添加し、オートプレートリーダーを用いて吸光度を測定した (測定波長: 405nm)。

図4に示すように、調べた8菌種のうち、偏性嫌気性菌である *F. nucleatum*, *P. gingivalis* および *T. denticola* に対する血清 IgG 抗体価は、初診時に高い値を示した。また、比較的浅いポケットに棲息する *A. actinomycetemcomitans* や *E. corrodens* に対する血清 IgG 抗体価は、初診時においても上昇を認めなかった。また、偏性嫌気性菌である *P.*

表1 初診時の歯周ポケット内細菌の同定

部位	ポケット深さ(mm)	菌種	菌数(個/サンプル)
1 LM	9	総菌数	675000
		<i>A.a</i>	ND
		<i>P.g</i>	293000
		<i>P.i</i>	149000
3 LM	6	総菌数	284000
		<i>A.a</i>	ND
		<i>P.g</i>	160000
		<i>P.i</i>	ND
7 BM	9	総菌数	1140000
		<i>A.a</i>	ND
		<i>P.g</i>	684000
		<i>P.i</i>	ND

ND, Not Detected

intermedia に対する血清 IgG 抗体価も同様に、初診時に上昇を認めなかった。歯周病治療の進捗に伴い、*F. nucleatum*, *P. gingivalis* および *T. denticola* に対する血清 IgG 抗体価は次第に減少する傾向を認めたが、*P. gingivalis* FDC381 に対する抗体価は、メンテナンス移行後1年後にようやく低値となった。表1に歯周ポケット内から検出された3菌種 (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* および *P. intermedia*) の菌数を定量 PCR 法によって測定した結果を示しているが、本検査から測定した3部位ともに大量の *P. gingivalis* が棲息していたことが分かった。すなわち、本患者の歯周病の病態形成には *P. gingivalis* が重要な役割を果たした可能性が考えられる。なお、メンテナンス1年後では、*P. gingivalis* FDC381 以外のすべての菌種に対する抗体レベルは低値となっていることも確認できた。

【まとめと考察】

歯周病原性細菌が歯周組織に感染すると、好中球やリンパ球などの様々な炎症性細胞が集積し炎症反応が惹起される³⁾。そして、その炎症カスケードの終盤には、B細胞から成熟した形質細胞によって免疫グロブリン G (IgG) が産生される。IgG は、特異的な抗原を認識・排除する体液性免疫機構の中で中心的な役割を果たす⁴⁾。一方、古くから歯周病原性細菌に対する血中の IgG レベルが歯周病原性細菌の感染度を反映するというコンセプトをもとに、多くの研究者が“歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価”に関する研究を行ってきた⁶⁻⁸⁾。とりわけ Naito らは、歯周病患者において、*P. gingivalis* などの偏性嫌気性菌に対する血清 IgG 抗体価が、歯周ポケット深さや歯槽骨の吸収程度などの臨床パラメータと正に相関することを報告した⁷⁾。一方、Horibe らは、*P. gingivalis* などの偏性嫌気性菌に対する血清 IgG 抗体価が、歯周病治療によって統計学的に有意に減少したという疫学研究成果を報告した⁸⁾。これら一連の関連した報告は、血清 IgG

抗体価が、患者の歯周病原性細菌に対する抗体産生性の指標になるという域を超え、歯周病診断の一助になり得る可能性を示唆するものである。しかしながら、歯科医療の現場において、この血清 IgG 抗体価検査は、その重要性にも関わらず、ほとんど臨床活用されていないのが現状である。

本症例では、重度に進行した歯周病患者において、歯周病治療の経過に相応して歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価が減少することを確認できた。本患者は、初診時、歯周病原性細菌 *P. gingivalis* に対する血清 IgG 抗体価が高値を示した。全顎的に深い歯周ポケットが存在しており、偏性嫌気性菌である *P. gingivalis* の感染が本患者の歯周病の病態形成に深く関与していると推測できる。また、治療の進行に相応して、*P. gingivalis* に対する血清 IgG 抗体価は健常レベルに回復した。このことは、歯周治療によって深い歯周ポケットが消失し、患者の *P. gingivalis* の感染度が減少したことを示唆する合理的な検査結果であると考えられる。また、同一菌種である *P. gingivalis* FDC381 と *P. gingivalis* SU63 に対する血清 IgG 抗体価レベルが異なる推移を示したことは、細菌の抗原因子のみならず、本患者の細菌感染に対する感受性の違いに起因するものと思われ、今後、免疫反応の多様性を明らかにする上で重要な事象であると考えられる。以上のように、多くの歯周病治療に関わる臨床症例を蓄積することで、歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価検査の臨床的有用性が広く認知されることを期待したい。

昨今、「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられた。この指針では、とりわけ近年の生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係など、歯および口腔の健康と全身との関連性が注目されており、食事からの健康的な生活の維持・向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯

周医学 (Periodontal Medicine) と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されている。すなわち、本領域の発展によって、歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価検査を軸とした新たな歯周病検査システムが確立できれば、本方法は医科の一般血液検査に付随して実施されることが可能であるため、関連医科との連携医療などの様々な場面に活用し役立てていくことで、国民の全身の健康維持に貢献し得るものと期待される。

参 考 文 献

- 1) Cutler, C. W., Kalmar, J. R., Genco, C. A.: Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*. Trends Microbiol. 3 : 45-51, 1995.
- 2) Lang, N. P., Corbet, E. F.: Periodontal diagnosis in daily practice. Int Dent J. 45: 3-15, 1995.
- 3) Socransky, S. S., Haffajee, A. D.: Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000.: 28: 12-55, 2002.
- 4) Coffman, R. L., Cohn, M.: The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes. J Immunol. 118 : 1806-1815, 1977.
- 5) Murayama, Y., Nagai, A., Okamura, K., Kurihara, H., Nomura, Y., Koikeguchi, S., Kato, K.: Serum immunoglobulin G antibody to periodontal bacteria. Adv Dent Res. 2 : 339-345, 1988.
- 6) Takahashi, K., Ohyama, H., Kitanaka, M., Sawa, T., Mineshiba, J., Nishimura, F., Arai, H., Takashiba, S., Murayama, Y.: Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. J Periodontol. 72 : 425-437, 2001.
- 7) Naito, Y., Okuda, K., Takazoe, I., Watanabe, H., Ishikawa, I.: The relationship between serum IgG levels to subgingival gram-negative bacteria and degree of periodontal destruction. J Dent Res. 64 : 1306-1310, 1985.
- 8) Horibe, M., Watanabe, H., Ishikawa, I.: Effect of periodontal treatments on serum IgG antibody titers against periodontopathic bacteria. J Clin Periodontol. 22: 510-515, 1995.

症 例

A Case Report of Severe Chronic Periodontitis Evaluated by Serum IgG Antibody Titer Test against Periodontal Pathogens

Koji NARUISHI¹, Kazushi KUNIMATSU²

(Chief : Prof. Kazushi KUNIMATSU)

[Received : November 25, 2010 : Accepted : December 15, 2010]

Abstract : Chronic periodontitis is a polymicrobial infectious disease which may result in loss of teeth by inflammation-mediated bone resorption. More than 500 individual cultivable species of microbes have been identified in the human mouth, and the microbiological examinations for periodontitis have been available to dental clinicians since the late 1980s. Infection with periodontal pathogens leads to humoral immunological responses and elevates the levels of serum IgG antibody to the antigens. Since serum IgG antibodies levels correspond to the amount of periodontal bacteria, the effects of treatments focused on elimination of bacteria could be evaluated by decrease of serum IgG titer to the pathogens.

In the present case report, we propose the clinical usefulness of serum IgG antibody levels as a marker for periodontal treatment effects.

Key Words : Serum IgG antibody titer, Disease Marker, Chronic Periodontitis