

NATURE REVIEWS/DISEASE PRIMERS

Volume 3/Article number 17038, 2017

Nature reviews/Disease Primers

Periodontal diseases

Denis F. Kinane¹, Panagiota G. Stathopoulou¹ and Panos N. Papapanou²

¹University of Pennsylvania School of Dental Medicine, 240 South 40th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA.

²Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, USA.

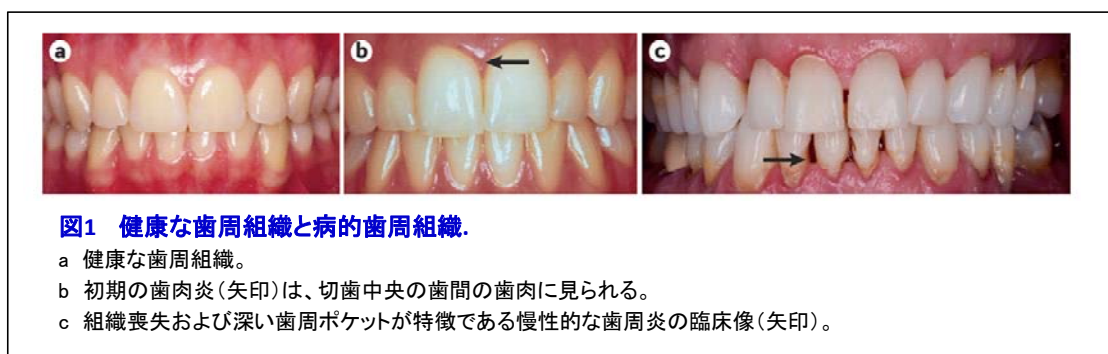
Correspondence to D.F.K. dean@dental.upenn.edu

Article number: 17038 doi:10.1038/nrdp.2017.38 Published online 22 Jun 2017

Abstract

歯周病は、広範囲の炎症状態よりなる。その炎症状態は歯の支持構造（歯肉、骨および歯根膜）に影響を及ぼし歯の喪失を導き、そして全身性炎症にも関与する。慢性歯周炎は主に成人に発症するが、侵襲性歯周炎は小児に発症することもある。歯周病の発症と進行は、共生関係にある口腔微生物叢（歯垢）の *disbiosis*（バランス失調）を介するものである。このバランス失調は次に宿主の免疫防御と相互作用し、炎症および疾患を引き起こす。この病態生理学的状況は、影響を受けた歯が摘出されるか、あるいはバイオフィルムが治療的に除去されて炎症が治まるまで持続する。歯周病の重症度は、修正可能な危険因子（例えば喫煙）と修正不可能な危険因子（例えば遺伝的感受性）の両者、すなわち環境および宿主の危険因子に依存する。歯周病予防は、毎日の患者各自の自発的な口腔衛生と、年4回または年2回ごとに行われる専門的なバイオフィルムの除去により達成される。盛んに研究されている新しい治療法には、抗菌療法、宿主の免疫調節機構を利用した療法、レーザー療法、および組織修復・再生を基盤とした組織工学療法が含まれる。

「歯周病」という用語は、歯を支える歯肉(または歯肉、歯を取り囲む軟組織)、骨および歯根膜(歯を歯槽骨に固定する結合組織コラーゲン繊維)の多種多様な慢性炎症状態を包含する(Box 1)。歯周病は、歯肉炎(歯および歯肉上に形成される微生物バイオフィルムである歯垢中の細菌によって開始される歯肉の局所的炎症)から始まる(図1)。この入門書では、歯肉炎という用語はプラーク誘発性歯肉炎を意味する。慢性の歯周炎は、未治療の歯肉炎が歯肉、骨および歯根膜の喪失に進行すると発生する。そしてこの病気の特徴である深い歯周ポケットを形成し、最終的には歯の喪失につながる。歯周病は、糖尿病やアテローム性動脈硬化症のような身体全体的な炎症への負荷とその悪化の一因となる可能性がある¹⁻³。



慢性歯周炎は、ヒトの歯列 32 本の歯のうち 10 本以上が罹患している場合は、一般的慢性歯周炎として分類され、関与する歯が少ない場合は限局性歯周炎に分類される。歯肉炎および慢性歯周炎は、歯垢の微生物バイオフィルムによって開始され持続されるが、遺伝的および環境的宿主因子が本疾患の速度に影響を与える。歯周病は現在、同様の原因—病因を共有する疾患の一つであると考えられている。この入門書は、特に明記しない限り、最も一般的な歯肉炎および慢性歯周炎のメカニズム、診断、予

Box 1 歯周病

- **歯肉炎:** 歯肉に限った可逆的炎症。
- **インプラント周囲粘膜炎:** 歯科インプラントの周囲に発生する歯肉炎。
- **慢性歯周炎:** 慢性炎症は、上皮組織、骨および歯根膜の(ほとんど不可逆的な)喪失をもたらす。
- **インプラント周囲炎:** 歯科インプラント周辺で発生し、骨量減少を引き起こす慢性的な炎症。
- **侵襲性歯周炎:** 限局性または全歯性で現れることがあり、どちらも早発型の慢性歯周炎性疾患である。通常思春期から30代前半までの間に発症する⁶⁵。慢性歯周炎と侵襲性歯周炎を区別する疾患特異的なバイオマーカーは存在しない。現在の知識では、両者とも病因と病理組織学は類似している。実際に同じ疾患スペクトルの異なる表現系である可能性が示されているが、侵襲性歯周炎はより確立された遺伝的素因を有する⁸⁰。
- **壊死性潰瘍性歯肉炎および歯周炎:** 急速な経過を特徴とする歯周病の急性形態である。紡錘形桿菌、スピロヘータまたはウイルスとくに特に病原性の嫌気性バイオフィルムに関連がある。壊死性の病態は大変に稀で、典型的なものは衰弱した宿主で発症する。
- **徴候性慢性歯周炎:** 全身性疾患(例えば、Chediak-Higashi症候群、白血球接着不全およびPapillon-Lefèvre症候群)の徴候として見られる慢性歯周炎の破壊の1つの形態。一般に、歯周構造または宿主の免疫防御の重要な要素に影響を及ぼす主要な遺伝子欠陥と関連する。

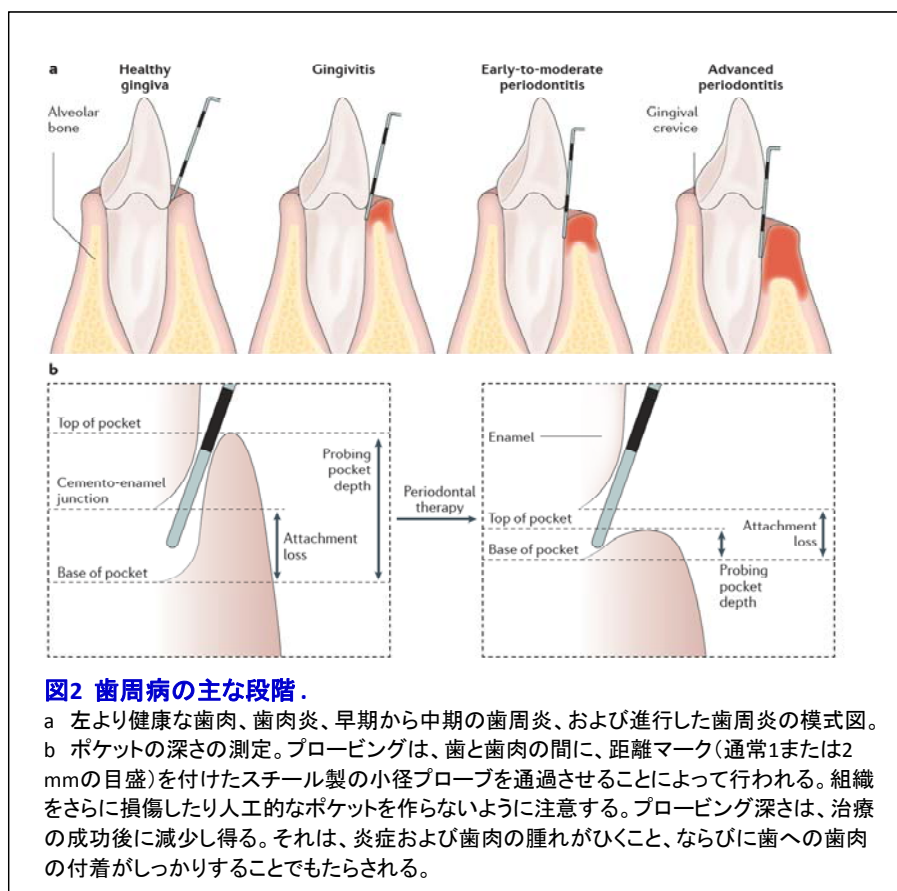
防および管理に焦点を当てている。また、インプラント周囲疾患（インプラント周囲粘膜炎およびインプラント周囲炎；BOX 1）の説明もほぼ同様である。また、歯肉炎と慢性歯周炎、および侵襲性かつ壊死性の歯周病との違いも本入門書で記載する。

1. 疫学

有病率

歯周炎は成人によく見られるが、小児や青年にも起こる場合がある。組織破壊の量は、一般的に歯垢のレベル、宿主の防御力および関連する危険因子に見合ったものである。慢性歯周炎および侵襲性歯周炎の両者に重要な特徴は部位特異性である：特徴的な歯周ポケットならびに付随する付着喪失および骨喪失は歯列全体にわたって一様には生じない(図2)。したがって、歯周炎の症例の定義は、疾患の程度(罹患歯の数)と疾患の重症度(罹患歯のポケット深さの大きさ、臨床的なアタッチメントロスおよび歯槽骨喪失)の両方について、どの特定の閾値が使用されるかによって大きく左右される。一連の閾値が疫学的研究で統一的に使用されていないため、疫学研究での集団にお

ける歯周炎の罹患率推定値はかなり異なる。米国疾病管理予防センター(US Centers for Disease Control and Prevention)と(the American Academy of Periodontology, 米国歯周病学会)によって導入された、臨床的なアタッチメントロス



とプロービング深さ[すなわち、ポケットの深さの測定(図2)]との組み合わせに基づく、歯周炎の定義は、米国では有病率の推定値が50%を超えているという結論になっている⁵、また、この疾患は高齢者には広く認められる。このような調査結果は、これらの症例の定義が全年齢層にわたる有病率の推定に適しているかどうかについては、疑問を投げかけている。

それとは対照的に、プロービング深さと臨床的アタッチメントロスの連続的な尺度(ポケットを持つ歯列の中の歯の割合、または特定の mm 閾値を超える臨床的付着喪失)を用いた疫学研究は、支持構造の深刻な喪失と実質的な歯の喪失を持つ人は世界の人口の 10~15%に及ぶことを示している⁷。この推定罹患範囲は、重度の侵襲性歯周炎(主に青年または若年成人に罹患する^{8,9})と重度の慢性歯周炎(主に成人に罹患し、すべての集団において罹患率が増加する^{10,11})が含まれる。

危険因子

いくつかの危険因子が確立されている。その危険因子のうち、いくつかは修正可能で、それは介入研究に適している¹²。喫煙は、関連性、進行および介入研究^{13,14}に示されているように、慢性歯周炎の主要な修正可能な危険因子である。その危険推定値は 2.5 から 7.0 の範囲である。共変量の調整後において、喫煙者は、非喫煙者よりも歯周状態が悪く、歯の喪失がより深刻である。前向き研究は、慢性歯周炎および歯の喪失のより高い進行率を示す。治療研究は、非喫煙者と比較して、喫煙者は非外科的および外科的歯周治療ともに劣った結果を示した。特に、歯肉炎の徴候は、血管収縮と歯肉組織の角質化の促進のために、非喫煙者より喫煙者のほうが目立たないことがある¹²。

真性糖尿病は、歯周炎の素因となる最も一般的かつ研究されている全身性疾患である。歯周炎の罹患率および重症度は、長期間の真性糖尿病を患っている患者、特に、制御不良の真性糖尿病を有する患者において増加している。逆に、慢性歯周炎は炎症性負担の増加とインスリン抵抗性の増強に寄与するため、真性糖尿病患者の代謝制御に悪影響を及ぼす可能性がある^{15,16}。注目すべきことに、歯周組織に対する真性糖尿病の悪影響は、若い年齢で現れ、1型または2型糖尿病の子供および青年に影響を及ぼす^{16,17}。

米国での疫学的研究は、学歴の低さ、米国の貧困線以下の収入およびメキシコ系アメリカ人およびアフリカ系アメリカ人の民族性が、多変量解析における歯周状態の悪さと関連している^{5,18}。系統的なレビュー調査は、慢性歯周炎と特定の社会経済状態および人口統計学的変数の間に世界的な関連性が確認している¹⁰。心理社会的変数もさまざまな形態の歯周病と関連している。第一次世界大戦中に兵士に見られた急性壊死性潰瘍性歯肉炎の報告などのストレスと歯周病に

関する文献の多くは日付が付けられている。急性壊死性潰瘍性歯肉炎は、免疫抑制された個人（例えば、HIV 感染患者）に起こりうるが、歯周炎の危険因子としての心理社会的要因の役割を正確に決定するにはデータが不十分である¹⁹。

遺伝的素因は歯周炎の発症と進行の両方にとって重要であると考えられており²⁰、遺伝率の推定値は 50%にも達する²¹。しかしながら、これまでに利用可能な 9 つの全ゲノム関連解析研究は^{22~31}、集団全体で特定の一塩基多型を同定することはできていない。単一の遺伝子の異常が病的表現型に影響を及ぼすメンデル病（メンデルの法則にしたがう病気）とは対照的に、慢性歯周炎に対する遺伝的素因は、数百または数千の遺伝子によって集合的に与えられる。一方、慢性歯周炎の臨床表現型は、環境的、遺伝的および後成的遺伝子要因（エピジェネティック因子）により定義される。エピジェネティック因子は最近注目を集めており、それらの役割に関するさらなる研究が期待されている³²。

2. メカニズム/病態生理学

歯垢

歯垢の微生物によって、慢性歯肉炎および慢性歯周炎は引き起こされ持続される³³。微生物のバイオフィルムは広く研究されている。一人の人間の中に約 150 の種が含まれており、これまでにヒトの歯垢には最大 800 の異なる菌種が同定されている³⁴。どの菌種が特に悪性で歯周病の発症を引き起こすかについての議論は数十年続いており、いまだに結論は出ていない^{35,36}。推定されている病原体には、グラム陰性嫌気性細菌、スピロヘータ、さらにはウイルスさえも含まれるが、単独の病原体がそれ自体で原因となるのではなく、むしろ dysbiosis（共生バランス失調、微生物バイオフィルムの不均衡）自体が病理性”単位”であると考えられる（REF 37）。歯周病が 1 つまたは少数の特定の病原体によって引き起こされた場合、好ましい治療戦略は、総バイオフィルムの除去よりもむしろプラーク細菌叢に標的変化を起こすことになるであろう³⁶。

微生物バイオフィルム。 侵襲性歯周炎は、前向きコホート研究において、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* の特定のクローンによる定着に関連することが示されている³⁸。

Porphyromonas gingivalis を含む他の菌種もまた、重度または進行性の歯周炎³⁹と関連するとされている。しかし、微生物バイオフィルムの時間的経過（経時変化）とその歯周炎の進行の関連はあまり明確に確立されていない。系統的レビュー研究⁴⁰は、侵襲性歯周炎および慢性歯周炎

は特定の歯周病原体に基づいて識別することはできないという結論になっており、原因となる微生物バイオフィルムは両疾患で類似していることを示唆している。歯周の全ての微生物バイオフィルムを特徴付けるハイスループットシーケンシング技術は、集団レベルでの慢性歯周炎の微生物決定要因に関する私たちの知識の実質的な拡大に貢献することが期待される。

ほとんどの人は一生の間に複数のウイルス感染を経験している。ウイルスの DNA や RNA は、感染の兆候が消えてからもずっと体内の組織で検出される。これらの休眠中のウイルスは、炎症の再燃の間に再び目覚めますことがある⁴¹。したがって、ウイルスの存在と歯周病との間の因果関係を確立することは困難であり、歯周病とヘルペスウイルスとの間の相関関係は、単なる付帯兆候かもしれない⁴²。したがって、歯周病の病因疫学病理学において、ウイルスの役割は議論が続いている状況である。しかし、抗ウイルス療法は、従来の療法と併用して使用した場合、歯周病患者のポケットの深さと炎症を減少させることも認められており⁴³、したがって、一部の臨床医によって歯周治療に抗ウイルス療法が推奨されている⁴⁴。

石灰化。 歯垢は、石灰化していない(柔らかい)形態と石灰化した形態(歯石)の両方の形態で存在する。歯肉縁上プラーク(口腔内と歯面上)は石灰化していない。一方、歯肉縁下のプラーク(歯肉縁と歯根頸部または歯根との間の隙間のプラーク)は通常着色しており、また石灰化している。歯肉縁下の歯石は除去がより困難である。歯肉縁下歯垢の石灰化は、歯周組織の炎症によって誘発された血清浸出液からのイオンによって引き起こされるのに対し、歯肉縁上歯石は、歯垢内に凝集する唾液のカルシウムおよびリン酸イオンに起因する⁴⁵。

免疫病原性

微生物バイオフィルムの存在は、歯周病の病因としては十分ではないかもしれない。バイオフィルムと宿主とのバランスが崩れると、菌共生バランス失調や微生物に対する宿主の免疫過剰反応やのために、病気が発症する⁴⁶⁻⁴⁸。この不均衡はを解明するのは難しい。なぜなら、歯垢や宿主の遺伝的および免疫系のプロファイルの両方に顕著な差異があるためである。そしてその不均衡は、歯周病で観察される組織損傷をもたらす活発な炎症状態をもたらす⁵⁰(図 3)。

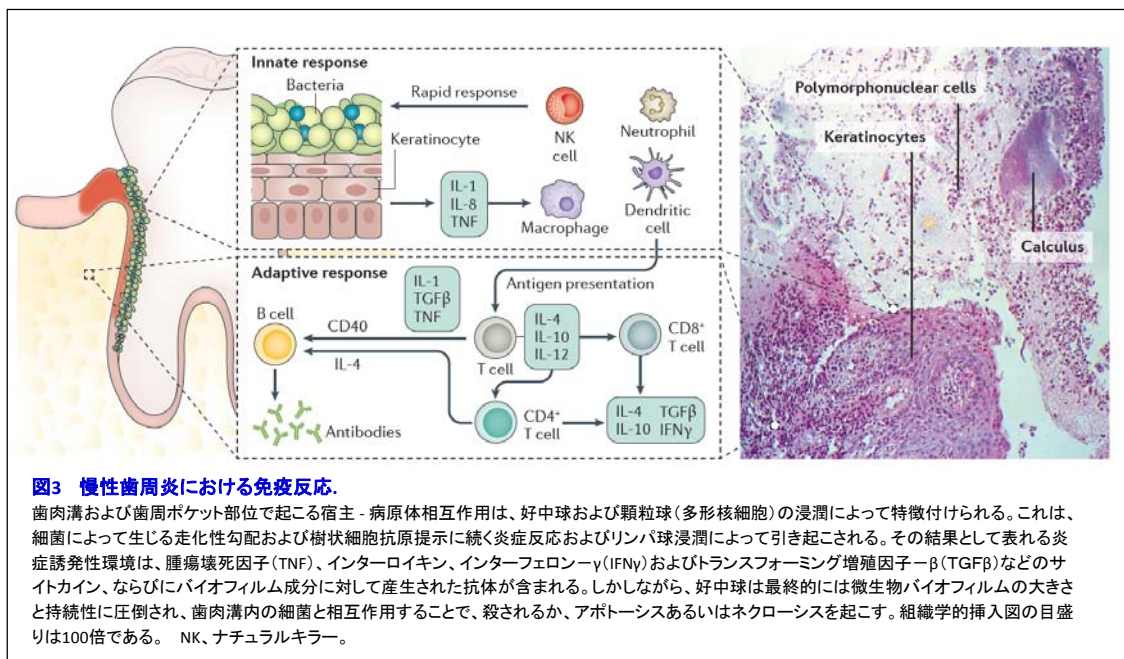
上皮細胞は病原体に対する物理的障壁として機能し、先天性および後天性の免疫応答を誘発する⁴⁹。上皮内の樹状ランゲルハンス細胞は、微生物抗原性物質を取り込み、それをリンパ球に提示するためにリンパ組織に運搬する。好中球、顆粒球およびリンパ球の歯周病巣への浸潤が起こる: 好中球は細菌を飲み込みそして殺そうと試みるが、微生物バイオフィルムの規模および慢性的持続性に圧倒される。この重度の慢性炎症反応は、破骨細胞による歯槽骨吸収、およびマト

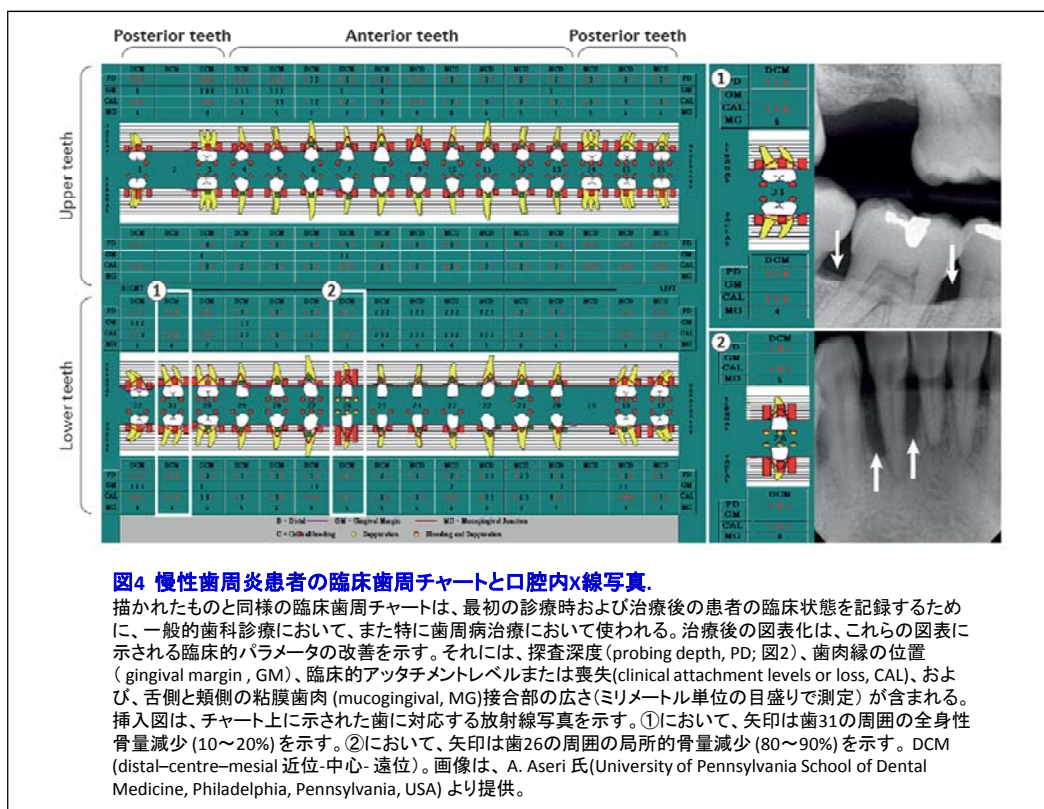
リクスマタロプロテイナーゼによる歯根膜繊維の分解および肉芽組織の形成をもたらす^{51,52}。この病態生理学的状況は、歯が脱落する、または微生物バイオフィームおよび肉芽組織が治療的に除去されるまで持続する。

T細胞の役割

一旦リンパ球が損傷部位に到達すると、B細胞は抗体産生形質細胞に形質転換する。抗体の量および結合力は、歯周炎に対する抵抗作用において重要であると考えられている。B細胞の抗体応答に加えて、T細胞はさまざまなヘルパーT細胞(TH)応答を刺激することによって細胞性免疫応答に寄与するかもしれない:それらはTH1、TH2 および TH17 細胞であるが、それらの相対的重要性およびそれらの関与のタイミングはまだ不明である。TH1細胞は慢性歯周炎の初期段階で、一方、TH2細胞は後期段階では重要かもしれない⁵³。

しかしながら、最新のサイトカインプロファイリングは、TH9、TH17、TH22、制御性T(Treg)細胞および他のTH細胞サブセットと様々なサイトカイン(IL17など)が歯周病の免疫病理学において重要であることを明らかにしている⁵⁴。これらのTH細胞サブセット応答の不均衡は疾患を誘発する可能性がある。そしてその不均衡は、好中球付着の内因性阻害剤である“白血球由来のEGF様リピートおよびジスコイジンI様ドメイン含有タンパク質3”[developmentally regulated endothelial cell locus 1 protein (DEL1)として知られるタンパク質]の機能に関連しているかもしれない⁵⁵。DEL1はマウスのIL17が誘導する口腔内の骨量減少を抑制するが、これらの所見をヒトの状態に当てはめるには注意が必要である。





感染のしやすさ

歯肉炎は可逆的だが、敏感な人では慢性歯周炎に進行する⁵⁶。実際、歯肉炎に対する感受性は慢性歯周炎に対する感受性を反映している可能性がある^{57,58}。疫学的研究の知見は、歯肉炎が慢性歯周炎の発症に先行することを示している⁵⁹。さらに、歯肉炎がないことは、個人⁶⁰と部位特異的⁶¹の両方で、歯周病の健康を長期間維持するための良い指標である。

「ヒトの実験的歯肉炎」(文献^{62,63})は、ヒト被験者が21日間歯磨きを停止し、それによって歯磨きが再開されるまでの歯垢を蓄積し歯肉炎を発症するモデルを記載した初期の研究である。その研究では、歯肉炎の発症と重症度を示唆する証拠を示す歯垢の蓄積に対する歯肉の炎症反応の程度は、参加者間で著しく異なっていた。しかしながら、その違いは、異なったプラーク蓄積速度 (定量的なプラーク差異) またはバイオフィルム中に存在する異なる細菌種 (定性的なプラーク差異) に起因していた。同じモデルを使用した後の研究において、定性的または定量的に類似した歯垢を持つ個人は、実質的に異なる炎症反応を示す可能性があることが実証された^{64,65}。したがって、炎症反応の強さは個々の特性を表す可能性があり⁶⁶、歯周病に対する感受性も宿主の遺伝的要因に依存している可能性がある⁶⁷⁻⁷¹。

歯周病に対する感受性の主な原因となる特定の宿主因子は同定されていない。IL 1、腫瘍壊死因子 TNF、プロスタグランジン E₂ などの炎症性メディエーターのレベルは、歯周組織の損傷の程度と相関し、炎症反応を悪化させる可能性があるという観察⁵³は、これらの炎症性メディエーターを高レベルで産生する人は、菌共生バランス失調 disbiosis に反応してより重篤な組織喪失を経験するであろうという可能性を示した。多形核白血球の数または活性の減少もまた、組織破壊の速度および重症度を増加させる可能性がある⁷⁴。フェニトイン、ニフェジピン、シクロスポリンなどの多くの薬は、歯肉の過成長を誘導し、それ故に、既に存在する慢性歯周炎を調節することができる⁷⁵。エストロゲンなどの循環性ホルモンのレベルの変化は、歯肉炎を増強するかもしれないが、慢性歯周炎に対する感受性を高めることはない⁷⁶。閉経期に関連したホルモンの変化は、骨粗鬆症と関連しているが、骨粗鬆症あるいはエストロゲン欠乏と歯周病に対する感受性との間の相関関係は不明である。最後に、免疫抑制薬物を用いた療法と疾患が誘発する免疫抑制は、誇張された歯周組織喪失の素因となりえるかもしれない⁷⁷。実際、免疫システムの障害は感染に対する機能不全の宿主反応を引き起こし、その結果、より重篤な疾患に起因する損傷および炎症の増強をもたらす。適応免疫に関する現在の広範な情報があるにもかかわらず、細胞性免疫と免疫グロブリンマーカーではない液性マーカーあるいはリンパ球サブセットは、歯周病に対する感受性の増加と明確に関連することを示している⁷⁸。

遺伝学とエピジェネティクス

慢性歯周炎における遺伝学の役割は、家族研究と双子研究より調べられている。定期的な歯科治療を受けていないにもかかわらず重度の慢性歯周炎を発症しなかったインドネシアの若い兄弟 (sibling 兄, 弟, 姉, または妹) における研究は、それほどひどくない歯周病の場合には、遺伝的要因が根底にある可能性を示唆した^{41,79}。すべての歯周病の形態に関連する遺伝子および多型を同定するための集中的な研究が進行中である。多数の遺伝子が慢性歯周炎に関与している可能性があり、慢性歯周炎に関連する遺伝子は個人や民族によって異なる可能性がある。サイトカイン産生に関与する遺伝子多型⁶⁹に多くの注目が集まっているが、一塩基多型は一貫して確認されていない^{45,80}。

家族研究は家族の集まりに関する情報を提供する。しかし家族研究は、環境要因も遺伝子発現を変更する可能性があるため、遺伝的寄与と環境的寄与を区別することができない。エピジェネティックな変化は、DNA 塩基のメチル化やアセチル化、あるいは遺伝子の読みやすさに影響するクロマチンの変化を通じて、遺伝子発現のパターンを変える⁸¹。しかし炎症性および抗炎症性遺伝子の調節に関わるエピジェネティックな経路はまだよくわかっていない⁸²。エピジェネティクス変

化は、慢性歯周炎研究における比較的新しい概念である。それは、感受性と歯周病人口の変動の決定要因に関する我々の知識を高める。さらに、遺伝学、歯周病の表現型および環境との間の関連性に関するさらなる情報を我々に提供する可能性がある。

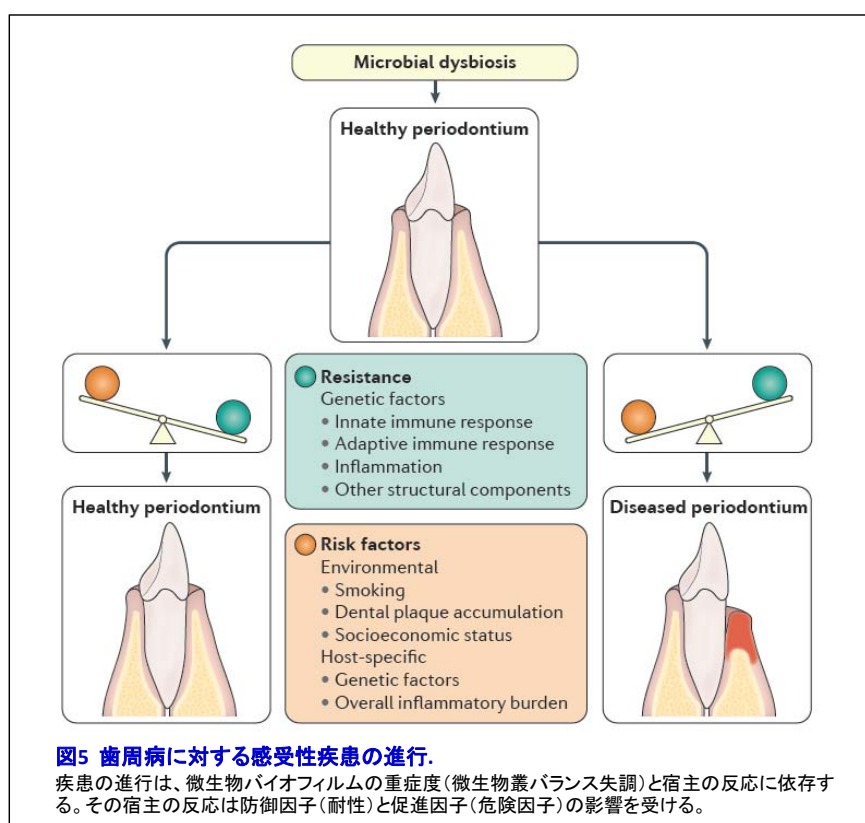
3. 診断、スクリーニングおよび予防

診断

歯周病では歯槽骨と歯周軟組織が徐々に喪失が徐々に、それは元に戻せないため、歯周病の治療における最初の課題は、タイムリーで正確な診断である。初期の歯周病は痛みがなく、患者が早期治療を受けることはめったにないので、その診断は特に困難である。実際、歯肉炎の初期症状はブラッシング時の出血である。痛みが報告されることはめったにない。慢性歯周炎の臨床的特徴には、発赤、変化した噛み具合、周辺歯肉の腫脹、プロービング時の歯肉ポケットからの出血、歯周ポケットの深さの増大(小径プローブにより検出)(図2)、歯の支持構造(歯根膜と歯槽骨)の破壊、辺縁部の歯肉の後退(歯根の露出)、歯の動揺、可動性の増加、そして最終的には歯の喪失である⁸³。疼痛は、膿瘍、急性の悪化、そして歯の支持組織が弱くなったためにおこる歯の動揺を伴って起こる。しかしながら、典型的な歯周病は痛みがなく、歯周病が診断されそして治療が開始される

前に、重症度状態に達していることは一般的である。

慢性歯周炎の診断は、一連の臨床測定に基づいている(図4)。それは、臨床的アタッチメントレベル、プロービング時の出血、プロービング深度およびX線撮影所見⁸⁴を含む。病歴および

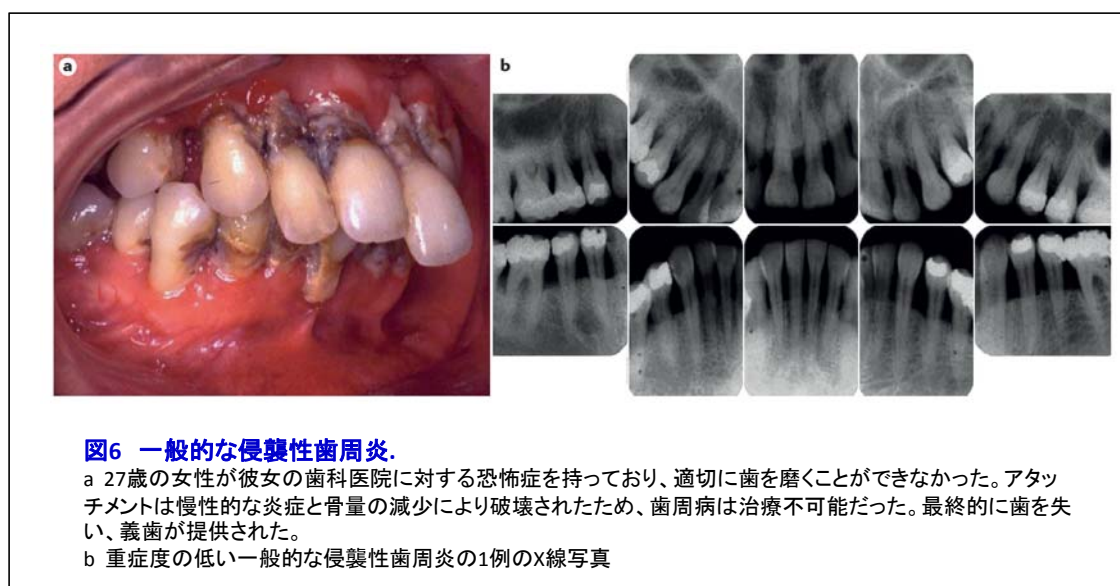


家族歴および特定の臨床的特徴（例えば、疾患の進行に対する病変の位置またはプラークの量）などの追加情報は、さまざまな種類の歯周病を区別するのに役立つ⁸⁵。しかしながら、正確な診断（特定の部位および患者全体の）は、1歯当たり6箇所（罹患の有無にかかわらず）で複数のパラメータ（プロービング時の出血、プロービング深度および臨床的愛着レベルを含む）を記録する必要がある。それは、歯科医師の専門知識にも依存するかなり大変な労力のいる診察プロセスである。さらに、この診察過程は、病気の進行をモニターするためにリコール訪問により定期的に繰り返される必要がある⁸⁶。これらの臨床的パラメータは、現在最も有効な診断法である。しかし、それらは現在の病気の程度と重症度を評価することしかできない。これらの検査の感度は低く、陽性適中率が低いため、将来の疾患活動性を推定することはできない⁸⁷。

診断が下されたら、ヘルスケア開業医はすぐに病因の要因（歯と歯肉の表面の微生物バイオフィルム）を取り除き、可能性のある危険因子（例えば口腔衛生不良、喫煙および管理されていない糖尿病）について患者に助言するべきである（図5）。修正可能な危険因子は主に患者の管理範囲内にある。そのため慢性および侵襲性歯周炎の両方をうまく管理するには、患者のやる気と行動の変化に大きく依存する。したがって、その管理は挑戦的課題である。

病気の進行

比較的若い年齢において、歯垢の蓄積および侵襲性の歯周炎の影響を非常に受けやすい人がいる（図6）。その一方で、耐性があり慢性の歯周炎を発症することは決してない人もいる。ある場合には、病気の進行は遅く、歯周機能喪失の生涯リスクは最小である一方で、それが急速に進行する場合もある。さらに、同一人物において、一部の歯肉部位は他の部位よりも慢性歯周炎を



発症しやすい場合もある⁸²。

スクリーニングと予防

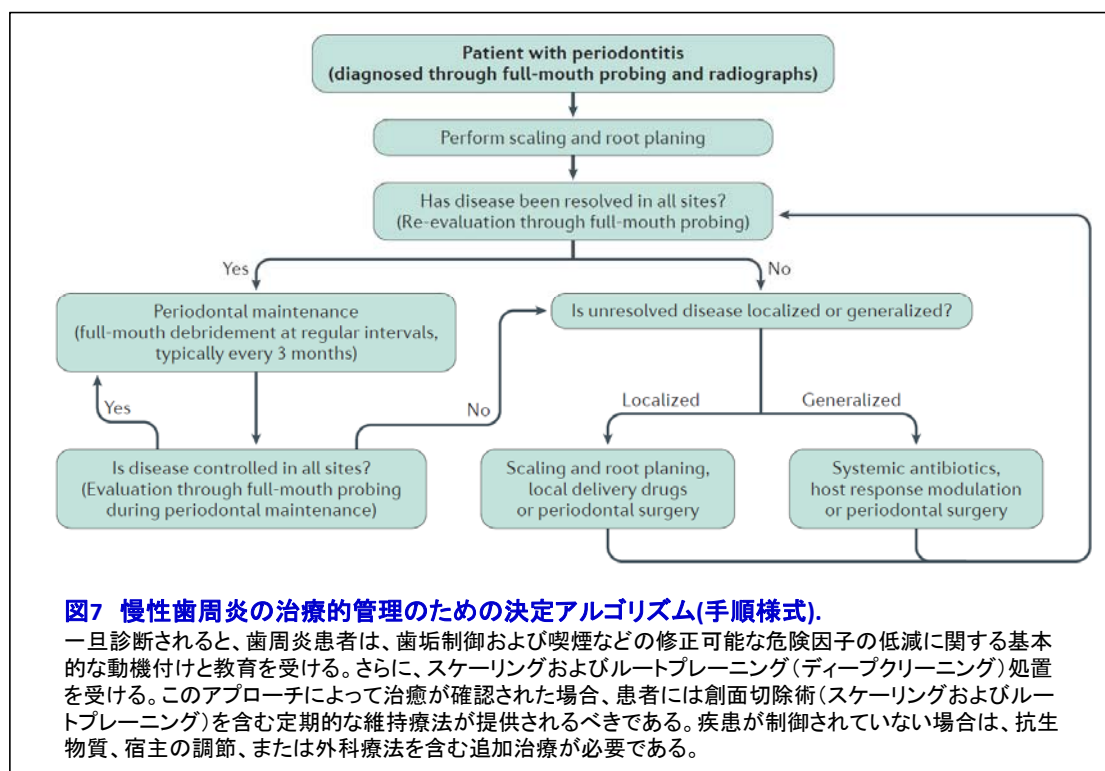
歯周病に対する最も感受性の高い有用なスクリーニング法は歯肉炎の検出である(自己検出はブラッシング時の歯肉からの出血に基づく)。歯肉炎の予防は、慢性歯周炎の主要な予防策であり、微生物バイオフィルムの形成を遅らせること、または定期的にそれを根絶することである。最近のデータは、危険因子がほとんどまたはまったくない低リスクの患者では、毎年の専門家による予防で歯肉炎を防止することが可能であることが示されているが、日常的な自発的な口腔清掃とおよび年2回の専門家によるバイオフィルム除去によって達成される⁸⁸。米国歯科医師会が推奨する毎日の在宅ケアは、柔らかい歯ブラシで2分間2回歯を磨くこと、舌を磨くこと、歯間をフロスや隣接歯間ブラシなどで掃除すること、フッ化物練り歯磨きを使うこと、そして、バランスの取れた食事と制限された間食よりなる食事療法を行うことが含まれる。

4. 治療・管理

すべての歯肉炎は、スケーリングによる歯の病巣清掃(歯垢および歯石の除去)、および危険因子の除去または減少、そしてそれに続く毎日の在宅ケアと専門家によるその後の予防的処置によって治療される。慢性歯周炎は、病巣清掃および手術を含む他の機械的手段によって治療される(図7)。歯周臨床的付着の喪失(Clinical attachment loss)および骨量減少(bone loss)が明らかになった場合、治療の目的は、炎症を抑制し疾患の進行を停止させ、そして患者が健康で快適な歯列を長期間維持するのを助ける条件を作り出すことである。

Non-surgical therapy 非外科的療法

歯周病に対する初期の非外科的療法は、歯肉縁上および縁下の歯垢と局所麻酔による深部清掃を伴う歯石の専門的な撤去、スケーリングとルートプレーニングからなる。臨床的な結果は、オペレーターの技能、適切な在宅ケアを実践する上での患者の技能および動機、そして治療完了後に推奨される定期的な歯周保守を順守することに大きく依存する。長期無作為化比較試験では、これらの基本的な条件が満たされると、非外科的療法は効果的な戦略になる。臨床的測定値の平均値を比較したとき、非外科的療法と外科的療法の間には差は見られない⁸⁹。スケーリングおよびルートプレーニングは、ハンドスケーラとキューレットまたは超音波機器、あるいはその両方を使用して実行される。ハンドスケーラーとキューレットは、1つあるいは2つの刃先を持つ鋭利な器具



で、歯肉縁上と歯肉縁下、特に歯周病に重要な歯石、歯垢、着色の除去に使用される。これらの器具のうち超音波機材は、超音波(毎秒約25,000~30,000サイクル)で振動し、歯の付着物を除去するために水流と共に使用される。手動の機器および超音波機器は、歯肉縁下の歯石の除去および細菌叢の変化に効果的である⁹⁰⁻⁹²。さらに、両方のタイプの機器は、臨床的パラメータにおいて同程度の改善(プロービング深度の減少、臨床的付着レベルの増加およびプロービング時の出血の減少)を達成する^{93,94}。動力駆動器具を用いたスケーリングおよびルートプレーニングは、実質的により時間は少なく、そして軟組織外傷を引き起こすかの性も低い。しかしながら、これらの器具はより多くの歯根の損傷を引き起こすかもしれない⁹⁵。

最初のスケーリングとルートプレーニングが完了したら、再評価の前に結合組織の十分な治癒のため4~6週間が必要である。再評価では、診断的な臨床測定値が再び記録され、そして初期療法が評価される。炎症やポケットが残っている歯がない場合、患者は歯周維持に入る。しかしながら、残存炎症および活動性疾患がある場合、追加治療が必要で、残存炎症の程度および重症度に応じて、局所的または全身的、そして非外科的または外科的処置が必要である。

補助療法

治療結果を向上させるために、非外科的歯周治療に対するいくつかの補助剤が提案されている。これらには、薬物の局所への投与、抗生物質投与および宿主調節剤の全身性投与が含まれる。

薬物の局所投与: 補助薬としては、ミノサイクリンおよびドキシサイクリンなどの抗生物質、

またはクロルヘキシジンなどの抗菌剤が挙げられる。これらの薬剤は局所治療用の粉末、ゲル、チップまたはファイバーケーブルによる送達システムを使用して、歯周ポケットに直接送達される。補助的な局所薬物送達に関する研究の系統的レビュー研究およびメタ解析は、ミノサイクリンゲル、ミクロスフェア、クロルヘキシジンチップおよびドキシサイクリンゲルの利点を裏付ける中程度の証拠があると結論付けた⁹⁶。別のレビュー研究は、補助的な局所抗菌薬を再発性疾患の歯やある深いポケットのある歯に使用することが推奨されている⁹⁷。

全身性抗生物質投与療法: 抗生物質の種類、投与量、開始期間および開始時期が異なるいくつかの養生法が提案されている。通常、広域スペクトルの抗生物質は、1~3週間、通常の成人の用量範囲で、単独で、またはグラム陰性菌を標的とする抗生物質(または抗生物質)との組み合わせで使用される⁹⁸。慢性および積極的な歯周炎の治療における異なる全身性抗生物質療法を評価した3つの系統的レビュー研究は、アモキシシリンとメロニダゾールの併用が最も強力であると考えられる、すなわち、その療法は、プロービング深度および臨床的アタッチメントレベルにより顕著な臨床改善をもたらすと評価した⁹⁹⁻¹⁰¹。非外科的歯周治療に加えてこの抗生物質の組み合わせの使用に関する研究の系統的レビュー研究とメタ解析は、この治療戦略は、プロービングの観点から有意に優れた臨床結果をもたらすことを支持する中程度から強度の証拠があった。すなわちこの併用療法は、プロービング深さの減少、臨床的アタッチメントレベルの増加、およびプロービング時の出血の減少などの評価において、スケーリングおよびルートプレーニング単独よりも効果的であった¹⁰²。これらの優れた結果は、当初6mm以上の深いポケットがある部位ではさらに顕著であった。このように全身性抗生物質の補助的使用は有望であるが、しかしなが

Box 2 プラーク保持に寄与する要因

- **オーバーハング修復:** 歯科修復物の口腔内への突出(歯科修復物治療が原因)。
- **歯頸部におけるエナメル突起:** エナメル質の根尖方向への発達的な拡張(通常臼歯の歯根間の分岐部に向いている)。
- **エナメルパール:** セメント-エナメル質接合部の先端に形成されるエナメル質のかたまり(通常、臼歯の歯根の間に位置する)。
- **口蓋溝:** 上顎の中央および外側切歯の根元に近い口蓋に通常発生する異常溝。
- **歯根の根元近接度:** 隣接する歯根が近接することで、典型的には不適切な歯間組織と関連する

ら、薬物投与量、補助治療の期間、および抗生物質使用を開始するための適切なタイミングなど、いくつかの治療側面に関する具体的な推奨事項を定義するためには、追加の研究が必要である。さらに、潜在的な臨床的改善は慎重に評価され、抗生物質耐性の出現、実質的な有害反応および薬物相互作用を含む潜在的リスクを上回る利点が確認されることが必要である⁹⁸。さらに、臨床測定に加えて歯の喪失までの長期的な研究が必要とされている。

全身性抗生物質投与療法

ドキシサイクリンを抗菌用量以下の用量で全身性に使用した場合には、それは宿主の反応を標的にしたものである。抗菌用量以下では抗菌特性を示さず、その薬物の作用はもっぱらマトリックスメタロプロテイナーゼの阻害を介することである¹⁰³。スケーリングとルートプレーニングを併用した抗菌薬用量以下のドキシサイクリンを投与した多施設で行われた無作為比較試験の結果¹⁰⁴は、歯周組織状態の明確ではあるが限定的な改善が得られた。しかし、潜在的な問題としてのコンプライアンスと長期的な利益に関しては不明であるが、とともに、歯周組織状態の明確ではあるが限定的な改善が得られた。このように、宿主調節療法は、罹患感受性が高い患者にとっては、有益な療法である可能性がある¹⁰⁵。

非外科的療法の限界

補助療法の有無にかかわらず、非外科的な歯周治療は慢性歯周炎のための効果的治療法である：それはポケットの深さを減少させ、そしていくつかの新しいアタッチメントの形成をもたらす。しかし、それにはいくつかの制限もある。炎症を抑制し治療結果を最適にするためには、外科療法が必要な場合もある。非外科的スケーリングとルートプレーニングが使用された場合、歯周搔爬キューレットは約 5.5 mm までの平均プロービング深さに届くことがある。歯垢と歯石のない表面を確立することができる平均プロービング深さは、< 4mmである(参考文献 106)。しかし、中程度(4~6 mm)および深さ(> 6 mm)のポケットでは、搔爬術の有効性が低下する。そのため、歯石除去およびルートプレーニングのための外科的処置により、歯石のない表面を達成できる可能性が大幅に高まり¹⁰⁷。また、いくつかの局所的な解剖学的要因がプラーク保持に寄与する可能性があり(Box 2)、これらの部位のプラークと歯石を除去するためには、外科的処置が頻繁に必要とされる。骨欠損の再形成が好ましい骨構造を確立するために、または失われた歯周構造を修復するために再生処置が必要とされるときも、外科的処置が必要とされる¹⁰⁸。

外科療法

いくつかの外科的処置が利用可能である。オープンフラップ創面切除術は、歯肉の一部を下の組織から外科的に分離して、視認性と病変部へのアクセスを容易にする手技である。ポケット縮小手術は、様々な技術を用いた軟組織および硬組織の切除を含む^{109, 110}。再生手術には、誘導組織再生術¹¹¹、移植および生物製剤の使用¹¹²が含まれる。誘導組織再生術とは、新しい歯周組織の成長を導くための領域を確保するために、上皮や結合組織が成長するのを防ぐバリア膜の使用するものである。外科手術療法に対抗する保存的な代替手段として、レーザー補助の新しい装着手順(LANAP)¹¹³が最近導入された。LANAPはNd:YAGレーザーを使用し、初期のポケットの脱上皮化と最終のフィブリン凝固化を誘導するもので、メスと縫合糸の代わり得るものである。しかし、この療法は、広範囲の歯肉弁の上昇には使われるものではない。

治療結果

従来の非外科的および外科的歯周治療のさまざまなモダリティ(概観)を評価している長期間のランダム化比較試験は、すべての非外科的および外科的歯周治療は臨床診断パラメータの改善および疾患の進行の停止に有効であることが示されている^{93,114-119}。報告された結果は、場所や実践的な設定(学術的または私的)とは無関係に、異なる研究間でも著しく一貫していた。外科的治療と非外科的治療を比較すると、破壊率(疾患の進行)は外科的治療の方が低く、特に後部多根歯^{120, 121}は低かった。実際、罹患歯への外科的アクセスは予後のより正確な決定を可能にする。したがって、予後不良の歯は最初の手術中において摘出される可能性があり、そのため残りの歯の長期予後が良好になる。適切な維持(歯周ケア)と、推奨される歯周治療間隔の遵守は、この疾患の長期的な安定性と治療の成功に貢献する重要な要因である^{93,114-119}。

非外科的および大多数の外科的歯周治療において、治癒は、長い接合部上皮の形成または罹患した歯根表面への新たな結合組織の付着を通して起こる。再生外科手術は、失われた歯槽骨、歯根膜そしてセメント質(根の表面層)の修復を誘発する可能性があり、それは歯周治療の最終的な形態である。誘導組織再生の系統的レビュー研究により、骨内欠損(1, 2 または 3 個の骨壁で囲まれた骨内の歯周欠損)および分岐部欠損(多根歯の根幹の根元での骨欠損)における骨再生は可能である。それは、臨床的なアタッチメントの増加、プロービング深さの減少、およびX線撮影での骨欠損部位への欠陥の骨の補填(放射線不透過性増加)によって証明される。しかし、X線撮影で不透過性の増加は、必ずしも再生が行われたという意味ではないかもしれないことに注意する必要がある。これらの結果は、誘導組織再生術はオープンフラップ創面切除術単独で得られた結果よりも有意に優れていた¹²²。歯周組織再生に関するもう1つの系統的レビュー研究により、これらの所見は確認され、さらに骨内欠損に生物学的製剤を使用した場合、骨補充移植お

よび誘導組織再生で得られる結果に匹敵する臨床的改善をもたらすことが示された。その改善結果は、10年以上にわたって維持されている^{123,124}。

LANAPは、新たな付着と歯周組織の再生を誘発する可能性があり^{113,125}、短期間の前向き臨床評価で、臨床結果を改善する可能性が示されている¹²⁶。ただし、現在確立されている非外科的および外科的アプローチと比較に関しては、この手順の長期的な効率を評価するために広範な無作為化比較対照試験(randomized controlled study)が必要である。

歯周組織の維持管理

歯周治療は、病気の進行を抑制し、歯の喪失を10倍減少させる可能性がある¹²⁷⁻¹³²。しかしながら、歯周治療の長期的な成功は、治療が完了した後の適切な維持に強く依存している¹²⁹⁻¹³³。歯周の維持は、歯肉縁上および縁下の歯垢の除去からなり、そして歯列の寿命までの定期的な歯科検診療法により行われる。一般的に、慢性歯周炎の治療を受けている患者においては、長期的な成功を確実にするために、3ヶ月ごとの歯科におけるメンテナンス、病原性になる前に微生物バイオフィルムを除去することが十分かつ適切であると示されてる^{93,114-119}。歯科におけるメンテナンス期間は、患者の罹患しやすさや患者特有の危険因子(たとえば喫煙や真性糖尿病、適切な在宅ケアを行う能力など)の有無に応じてさらに適宜変更することができる。

支持的な歯周治療は、歯周組織、歯列、咬合(上顎と下顎の歯との接触)および口腔審美性の長期的な維持を目的とする。これは患者の動機(motivation)と厳格な病院での診療間隔の順守に依存している。これは、時間とエネルギーへの合理的な投資を必要とするため、挑戦的な課題である。私的診療で慢性歯周炎治療を受けた患者集団では、推奨された病院への約束をきちっと守らない再診察は約50%で、完全な遵守は20%未満であった¹³⁴。コンプライアンスを向上させるための対策が講じられた場合(たとえば、電話やハガキのリマインド、各アポイントの最後に次のアポイントを決める、口腔衛生とメンテナンスの重要性の指導、および歯科医院スタッフの教育)、遵守は>30%まで上昇した。しかしながら、患者の約20%は診療の努力に関係なく、再検査のために病院を訪れることはなかった¹³⁵。維持療法のない治療を受けた慢性歯周炎の進行率は、未治療の病気の発症率と同程度であるため、コンプライアンスの欠如は長期予後に実質的に影響を及ぼす¹³³。

インプラント周囲疾患の維持管理

本質的には、インプラント周囲粘膜炎およびインプラント周囲炎の管理は、従来の歯周病の治療と似ているが、2つの主要な違いがあるがある、第一の違いは、インプラントが歯根膜に囲まれて

おらず、したがってインプラント周囲の組織への血液供給が解剖学的に制限されていることである。第二の違いは、チタン製インプラントは天然歯よりも柔らかく、従来の機械的創面切除術では引っかき傷がつくことである。したがって、清掃用具(スケーラーおよびキュレット)を、ポリテトラフルオロエチレン [テフロン(登録商標)として知られる(Chemours, Wilmington, Delaware, USA)] またはカーボンファイバー¹³⁷などのより柔らかい材料でコーティングする必要がある。同様のことが超音波創面切除器具にも当てはまり、ポリエーテルエーテルケトン製のチップが利用可能である。最近、アフロー装置のような研磨性の低い器具でさえも、インプラント表面への損傷を最小限に抑えながらバイオフィルムを除去することが、より効果的であることが *in vitro* 実験で示されている¹³⁸。

5. 歯周病と QOL

歯周病は無症候性の疾患で、しばしば無症状だが、食事、審美的、そして話すことに悪影響を及ぼすことがある¹³⁹。歯またはインプラントの喪失による機能喪失は咀嚼に影響を与えるために消化に影響を与える。そのため、その機能喪失は、栄養や食事に大きく影響することがある¹³⁹⁻¹⁴¹。栄養に対するこの悪影響は、高齢者にとって最も有害な結果をもたらす。いくつかの研究は、機能していない歯列は人々の生存を著しく損ない、そしてそれは病院訪問と罹患率(疾患状態)と相関することを示唆している¹⁴²。

骨と歯の損失および歯肉の後退は、審美的にも影響して生活の質に影響する。審美的影響に関しては、口腔内の後方の歯より前歯周組織が損傷している場合、患者にとって最も重要である。口臭は社会的な生活において重要な問題となり得る¹⁴³。審美的に問題のある乱れた歯列は、低い雇用見込みと関連しており¹⁴⁴、またそれは著しい内気さや抑制された人格と関連している。

慢性型歯周病、特に慢性歯周炎に関連する合併症も患者の QOL の一因となり得る。長期的な研究からの強い証拠は、双方向の関係で、慢性歯周炎と真性糖尿病が結び付いていることをしている。すなわち、慢性歯周炎は真性糖尿病を悪化させ、そして逆もまた同様である。どちらの疾患も、患者の代謝バランスとともに全体的な炎症負荷に悪影響を及ぼすと考えられている¹⁶。慢性歯周炎と心血管疾患、ストレス、肥満との関連も文献的には示されているが、これらの関連は直接的な因果関係ではなく、共通の危険因子と併存疾患によって説明されるかもしれない(図5)。歯周病も妊娠不良の結果(早産と低出生体重)に関連していると報告されたが、介入研究と証拠の大部分は、この相関を説得力を持って証明することができなかった²¹。歯周病と妊娠の outcome(結果)は、共通の危険因子、併存症、炎症性負担およびメタボリックシンドロームと関連しているかもしれない。しかし、大多数の乳児は、30 歳以上の母親から生まれる一方で、35 歳前

後で一般的な慢性歯周炎は発症するので、歯周病と妊娠不良の因果関係の可能性は低いと考えられる。この時間的な食い違いは、慢性歯肉炎が妊娠不良の結果と関連しているという仮説によって説明することができる。しかし、慢性歯肉炎の程度と重症度が穏やかであることと慢性的歯肉炎が一般的であるという事実は、この相関関係もあり得ないことを示唆している。それにもかかわらず、適切な口腔衛生は、慢性歯肉炎を減らすことや予防することに、そして、まだ確認されていない危険性を減らすことに、間違いなく重要である¹⁴⁵。

6. 歯周病の将来展望

診断

ポケットの深さ、臨床的アタッチメントレベル、プロービング時の出血などの臨床的測定は、歯周病の診断に不可欠である⁷⁹、それらの測定は、唾液および歯肉溝滲出液中のバイオマーカーを発見するための努力にもかかわらず、よりよいものになっていない。歯周病への意識の高まっていることに加えより敏感で特異的な診断法があれば、一般歯科医は、慢性歯周炎を早期に予防し診断し、専門的な治療が必要な患者を迅速に紹介することを可能にするであろう。疾患の進行のスクリーニング、診断および予測のための複数のバイオマーカーの使用は広く研究されてきた。しかし、ヨーロッパのいくつかの国では、現在市販されているのは1つだけである(好中球コラゲナーゼ;マトリックスメタロプロテイナーゼ8としても知られる)⁴⁵。

Tumour necrosis factor ligand superfamily member 11 [also known as receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)]は、破骨細胞の分化と機能を活性化する。一方、tumour necrosis factor receptor superfamily member 11B [also known as osteoprotegerin (OPG)]は、RANKL のデコイ受容体として機能するため、RANKL の骨吸収促進作用を抑制する。RANKL と OPG の比は、骨量減少と現在の慢性歯周炎活動を検出することにおいて有望であるが、将来の疾患を予測することはできない。診断用バイオマーカーとしてマトリックスメタロプロテイナーゼなどの組織破壊に関連する他の多くの分子やサイトカインなどの歯周炎が研究されているが、疾患経過の予測因子として使用される感度および特異性の要件を満たしているものはない¹⁴⁶。歯周病の自然史およびその性質は、予測バイオマーカーの発見を実質的に複雑にする。なぜなら、歯周病は偶発的に進行し、静止期および活動期を定義するのが困難であるためである。臨床的アタッチメントの喪失は、将来のアタッチメント喪失の最強の予測因子であり⁷⁹、プロービング時の出血のような特定の臨床的炎症徴候がないということは、歯周炎になりにくいという優れた予測因子である¹⁴⁷。現在は用途が限られているが、特異性、感度、および実用性の問題を克服した広く使用されるようなバイオマーカーが将来的には開発される可能性がある¹⁴⁶。

歯周病予防ワクチン

歯周病に関与すると推定される細菌に対するワクチン接種は、マウスモデルでテストされている¹⁴⁸。これらの結果は、*P. gingivalis* 感染に対するワクチン接種が可能であること、および、免疫学的防御が、TH17 細胞–Treg 細胞バランスを変えることによって、なされることが可能であることを示唆している。マウスは一般的に病気にかかりにくく、その免疫反応はヒトのそれとは著しく異なる。そのため、歯周病のマウスモデルの有効性に関して、多くの疑問や潜在的な落とし穴が残っている。ヒト歯周病の病因または病因における TH17 細胞が関わる免疫学的経路の関与および重要性がまだ明らかにされていない¹⁴⁸。したがって、歯周病に対する予防接種は将来開発される可能性はあるが、それがどのように行われるのか、そしてどのような免疫要素が関与するのかは明らかではない。

歯周病治療

組織再生療法。 失われた組織の再生は究極の治療目標である。新規の歯周治療は、遺伝子ベース、タンパク質ベースおよび細胞ベースの組織再生アプローチを組み込んでいる¹⁴⁹。それらの方法は、吸収性または非吸収性の従来生体材料や 3D プリントされた生体材料とともに用いられる。これらのアプローチの主な到達点は、歯またはインプラントを安定させるために骨を再生することにあるが、審美的な目的のために軟組織の再生もまた必要とされる。誘導組織再生法 (Guided tissue regeneration) は非常に多様な成功を収めている。この技術は、誘導骨再生でのみ使用されている。その方法においては、膜バリアが軟組織の下に配置され(したがって感染しにくい)足場として、また骨または骨代用移植片の保持装置として使われる¹⁵⁰。その膜は現在、抗菌剤や成長促進剤を再生部位に送達するように設計されている¹⁵¹。

生体材料の 3D プリンティング法、ならびに、プラスミド、ペプチド、タンパク質、そして生細胞の封入技術は急速に成長している分野である¹⁵²。血小板由来増殖因子を除放するための区画を有するポリカプロラクトン製の 3D プリント生体吸収性足場は、歯周欠損を修復するためにイタリアの一人の患者で使用されているが、1 年以上経過した後もまだその場所に存在している¹⁵³。しかし、これらの新規な方法の長期使用が標準治療になるためには、適切に実施された無作為化対照試験がおこなわれる必要がある。

骨再生に使用される生物学的メディエータには、細胞、成長因子および遺伝子治療薬が含まれる。幹細胞療法はまだ始まったばかりである。数多くの安全性および規制上の障害が残っているが、自家細胞から増殖したシート状の歯根膜細胞は歯周病巣に埋め込まれている¹⁵¹。研究さ

れている一般的な成長因子は、血小板由来成長因子、骨誘導因子および血管と細胞成長に関与する分子である¹⁵⁴。プラスミドを使用して特定の歯周部位の特定の細胞に特定遺伝子を挿入する遺伝子治療が評価されている¹⁵⁵。この方法は遺伝子を染色体に挿入するので、長期的で予測不可能な効果を有するウイルスベクターより安全であると考えられている。アデノウイルスおよび非組み込み型レンチウイルスが研究されている。また、骨誘導タンパク質7を含むアデノウイルスベクターは、骨芽細胞のチタンインプラントへの付着および分化を増強するために使用されている¹⁵⁵。

レーザー療法。 レーザーは、歯周治療で広く研究されている。現在のところ、既存の機械的創面切除術の手順を上回る優位性は実証されていない¹⁵⁶。Er: YAG レーザーと空気研磨装置を比較した一つの研究は、どちらの方法も同じ程度有効であった¹⁵⁷。空気研磨装置は、インプラント周囲炎の治療にも効果的に使用されており、プロービング時の出血を減少させる点で従来のカーボンキュレットよりも顕著な改善を示す¹⁵⁸。レーザーはまた、微生物バイオフィルム細菌を殺すための抗菌-光線力学療法にも使用されてきた。しかし、結果は見込みがあるようにも見えるが、研究結果には矛盾もある。そして使用されるプロトコルは非常に多様化しており、比較が難しい。したがって、歯周病の患部表面を創傷清拭するためのレーザーの使用は、機械療法の代わりとして、または抗菌薬の代わりとして、まだ推奨されていない¹⁵⁹。

宿主応答調整。 宿主特異的な炎症反応は、重要な病原性要素であると考えられるので(図3)、過剰な炎症および炎症の鎮静化がうまく起こらないことは疾患の結果に悪影響をおよぼす。これまでの研究では、それを操作するための炎症反応の伝播におけるプロスタノイドとロイコトリエンの役割を理解することに焦点が当てられてきた。しかし、最近、「オフシグナル」を高めて治癒を促進することによって炎症の解消を高める方法¹⁶⁰が注目されている。Pro-resolving lipid mediators (脂質メディエータ)は、組織恒常性の回復を推進する解決経路の重要なアゴニストであり、それによって組織をより効果的に治癒させそして新規または進行中の炎症に組織抵抗性を高める¹⁶¹。Pro-resolving 脂質メディエータはアラキドン酸経路を介して産生され、リポキシンおよび新たに発見されたレゾルビンおよびプロテクチンを含む。炎症反応を能動的に調節するためのこれらのアゴニストを使用した動物およびヒトにおける実験は、良い結果を見せている^{162,163}。Pro-resolving 脂質メディエータは炎症過程をよように働くのではない。だから、それによって重大な宿主防御を妨げることによって作用するのではなく、むしろ炎症の解消を加速しそして細菌クリア

ランスを改善することが期待される生理的作用薬である¹⁶⁴。これらの脂質メディエータを用いて歯周病を治療できる可能性は高く、将来の臨床試験が待たれる。