

⑧咽頭機能 改訂水飲みテスト (Modified Water Swallowing Test; MWST) Ver. 2.0

生理食塩水(味覚テストでも同じのものを使用)3mlを口腔前庭に注ぎ、嚥下してもらい、該当する回答肢を選び番号を一つだけ記入します。

- ・本テスト終了後に、直ちに味覚テストを行い、生理食塩水の味について質問してください。
- ・なお、以下の4条件のいずれかに該当するケースでは、本テストを行わないでください。

1. 意識障害 (Japan Coma Scale 3桁, 2桁)
2. 誤嚥性肺炎を繰り返しており、呼吸状態が不良なもの
3. 発熱しており全身状態が不良のもの
4. カニューレを用いた気管切開を有するもの

判定基準	回答欄	このテストを行わなかった場合その理由に○を付けてください
1a. 嚥下なし and ムセなし and [呼吸変化あり or 湿性嘔声*あり] 1b. 嚥下なし and ムセあり 2. 嚥下あり and ムセなし and 呼吸変化あり 3a. 嚥下あり and ムセあり 3b. 嚥下あり and ムセなし and 呼吸変化なし and 湿性嘔声あり 4. 嚥下あり and ムセなし and 呼吸変化なし and 湿性嘔声なし 5. 4に加え, 30秒以内に2回の追加嚥下**が可能 注: 評点4以上の場合、最大計3試行繰り返し、最も低い点で評価		[] 禁止4項目に該当したため [] 実施したができなかった [] その他 ()

⑨味覚

※生理食塩水を口腔内に滴下し、「味がしましたか?。どんな味がしましたか?」、と尋ねる

※ 下記の該当肢に○印をつけてください

回答欄
1. 分かる (塩味・酸味・甘味・辛味・苦味・その他)
2. 分からない

⑩カンジダの定量分析

	回答欄	
	サンプル採取 (チェック欄)	測定値(後で記入)
歯		
舌		

厚生科学研究補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

口腔保健と全身的な健康状態の関係について

分担研究者 花田信弘 国立保健医療科学院口腔保健部長

研究協力者：泉福英信（国立感染症研究所室長）、公文裕巳（岡山大学大学院泌尿器病態学教授）
狩山玲子（岡山大学大学院泌尿器病態学助手）、上原慎也（岡山大学大学院泌尿器病態学医員）
高柴正悟（岡山大学大学院歯周病態学教授）、西村英紀（岡山大学大学院歯周病態学助教授）
姫井 孟（岡山県健康づくり財団附属病院病院長）、久山佳代（日本大学松戸歯学部病理学講師）、
山本浩嗣（日本大学松戸歯学部病理学教授）、佐藤勉（日本歯科大学衛生学教室助教授）
中村論（日本歯科大学衛生学教室）、東京都豊島区歯科医師会
植松 宏（東京医科歯科大学大学院教授）、薄井 由枝（東京医科歯科大学大学院）
今井奨（国立保健医療科学院室長）

研究要旨：

以下の7つの課題で、口腔微生物と全身の健康の関係を調べた。

1) 口腔内環境と嚥下性肺炎の病態変化機構の解明；高齢者における口腔内環境の研究 2) 歯周病菌感染と動脈硬化性疾患との関連性 3) 歯周病細菌に対する血清抗体価と動脈硬化発症予測因子 hs-CRP との関連性の検討 4) 前立腺癌患者における手術前後における歯垢および唾液中の細菌の同定 5) 口腔バイオフィルムとしての Nanobacteria の病原的意義に関する研究 6) 要介護高齢者の口腔微生物叢に対する口腔ケアの効果 7) 要介護壮年者における口腔細菌の経時的変化の研究

以上の研究班の結果から微生物制御を目的とする口腔保健サービスの提供によって高齢者の全身的な健康状態の向上が図れるものと推察された。

A. 研究目的

高齢社会を迎え、高齢者や要介護高齢者の嚥下性肺炎や術後合併症等の様々な感染症対策が急務となっている。このような感染症の発症に口腔内細菌が関与しているとの報告がみられるが、詳細は不明である。そこで、本研究では7つの領域で口腔微生物が口腔と全身の健康に与える影響を検討した。

B. 研究の方法

国立感染症研究所、岡山大学大学院医歯学総合研究科、岡山県健康づくり財団附属病院が連携して4研究課題、国立感染症研究所と日本大学松戸歯学部で1研究課題、国立感染

症研究所と日本歯科大学、東京都豊島区歯科医師会で1研究課題、東京医科歯科大学大学院と国立保健医療科学院で1研究課題を担当し、それぞれの方法で研究を実施した。

C. 研究の結果・考察

1) 口腔内環境と嚥下性肺炎の病態変化機構の解明；高齢者における口腔内環境の研究では、口腔カンジダ症と診断された高齢者(平均 71.5 歳)70 症例のカンジダについて、臨床病理学および画像解析プログラムにて計量学的観察を施した。口腔カンジダ症と診断された高齢者 70 名の内訳は、部位が舌 27 名、歯肉 15 名、粘膜 13 名、口蓋 11 名、

口唇 4 名であり、主訴が白斑、剥離びらん、刺激痛、発赤および舌乳頭の萎縮の順であった。

2) 歯周病菌感染と動脈硬化性疾患との関連性：糖尿病患者における CRP 値の上昇は将来の冠動脈疾患を予測するうえで有効なマーカーであると指摘されている。そこで、肥満と高血糖による影響を排除して考察できるように、血糖コントロールが良好な非肥満 2 型糖尿病患者を被験者として、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) に対する血清 IgG 抗体価と CRP 値との関連性を調べた。その結果、高感度 CRP 値と *P. gingivalis* に対する血清 IgG 抗体価は、*P. gingivalis* FDC381 (serotype a) と SU63 (serotype b) のいずれに対しても有意に相関した。歯周組織の感染と CRP 値の上昇には関連性があることが示唆された。

3) 歯周病細菌に対する血清抗体価と動脈硬化発症予測因子 hs-CRP との関連性の検討

健常域とされてきた範囲内における CRP 値の上昇であっても、将来の動脈硬化発症を予測するマーカーと成り得ることが報告されたことで、高感度 CRP 値が注目されている。一方、歯周炎患者においても疾患の程度が重度になればなる程 CRP 値が上昇している。すなわち、歯周炎は、CRP 値を上昇させることを介して動脈硬化発症の危険因子に成り得る。我々は無作為に抽出した 2 型糖尿病患者において、歯周病原菌のなかでもこれまでに動脈硬化疾患との関わりについて報告のある、*Porphyromonas gingivalis* (以下 Pg と略す) に対する血清抗体価と hs-CRP 値との関連を検討した。

患者群を BMI に応じて分類し、それぞれの群で CRP との相関を調べると Group3 (25 < BMI < 30) において CRP 値と血清抗体価は有意な相関を示した。

4) 前立腺癌患者における手術前後における歯垢および唾液中の細菌の同定

前立腺癌患者の手術前後における歯垢中の細菌を調査し、手術侵襲や合併症の影響による口腔内細菌の変化につき検討した。合併症を有する患者の術前のカンジダ陽性率は、合併症を有さない患者と比べて高かった。しかし、術後のカンジダ陽性率は合併症を有さない患者においても上昇していた。このことから、手術侵襲が加わって免疫力が低下した結果、口腔内細菌叢に変化が生じた可能性が考えられた。また、術後のカンジダ陽性率の上昇には、抗菌薬投与による菌交代の影響も考慮する必要があると思われる。合併症を有する患者や術後の患者は、口腔内細菌叢に変化を生じている可能性があり、術後肺炎などの合併症を予防する観点からも口腔内ケアは重要と思われる。

5) 口腔バイオフィルムとしての *Nanobacteria* の病原的意義に関する研究：

Ciftcioglu が、従来の細菌に較べて著しく小さい (0.1 ~ 0.5 μm) 新種バクテリア *Nanobacteria* が腎結石の原因微生物となることを 1998 年に初めて報告した。本菌はアパタイトの外被を形成し、その微小コロニーとしてのバイオフィルムそのものが結晶核となり、腎結石の形成に直接的に関与する。その後、彼らのグループからは *Nanobacteria* が歯石の発症にも関与するという報告が続いている。

岡山大学で分離した *Nanobacterium* 株は、Ciftcioglu らのモノクローナル抗体で特異的に染色され、両者の分離株は同一種の微生物と判断された。

しかし、NIH の Cisar らは Ciftcioglu らが報告した *Nanobacterium sanguineum* の 16S rDNA のシーケンスは、*Phyllobacterium myrsinacearum* の 16S rDNA と 100% 一致し、*Nanobacteria* の存在そのものを否定した (Proc. Natl. Acad. Sci.

USA, 97: 11511, 2000)。

以上の結果から、歯石や腎結石の形成に関与する細菌を体内から分離同定することが急務である。

6) 要介護高齢者の口腔微生物叢に対する口腔ケアの効果

豊島区歯科医師会により月 2 回歯科医師および歯科衛生士による歯科口腔ケアを受けている東京都豊島区の特別養護老人施設において、その口腔内の病原菌を検討した。

豊島区にある 4 つ特別養護老人施設 (A, B, C, D) において、37, 34, 38, 19 人で計 128 人の要介護高齢者を対象とし、対象者の左側上顎臼歯部 5・6・7 番の頬側歯頸部の歯垢を綿棒で 5 往復擦過し、さらに 180 度回転し、5 往復擦過後キャリブレア・チューブに投入する方法で採取した。また舌上サンプルも、残存歯をもたない被験者により上述の方法と同様に、舌上を擦過し採取した。歯垢および舌上サンプルは (株) ビー・エム・エルへ郵送、培養し、微生物の同定を行った。

歯垢においては、施設 A の低いカンジダ陽性率が認められ、一方施設 C の高いカンジダ陽性率も認められた。舌上においては、施設 A, B の低いカンジダ陽性率が認められた。また、*E. corrodens* の高い歯垢中陽性率は、施設 A と D において認められた。*Pseudomonas* sp., *Xanthomonas maltophilia*, *Klebsiella oxytoca* の陽性率は、歯垢、舌上ともにすべての施設において低かった。*Klebsiella pneumoniae* の陽性率は、歯垢、舌上ともに施設 A と C において低かった。*Pseudomonas aeruginos* の陽性率は、歯垢、舌上ともに施設 C において高く、施設 D において低かった。MRSA の陽性率は、歯垢、舌上ともに施設 C と D において低かった。

歯垢および舌上ともにカンジダと緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginos*) の陽性率が高かった施設 C が特徴的であり、他の施設で

は口腔ケアの口腔微生物への効果が認められることが示唆された。このような異なりが生じたのは、各施設における被験者の特徴の違いや口腔ケアの方法の違いなどいくつかの項目を考えることができる。

7) 要介護壮年者における口腔細菌の経時的変化の研究：口腔ケアによって細菌数がどれくらい減少すれば口腔ケアが成功しているかなど細菌学的基準はいまだ示されていない。

そこで、2 つの要介護者入居施設で、以下の条件を満たした者 7 名を対象者に基礎調査を行った。年齢は 47 歳から 83 歳、(平均年齢 64.5) 女性 2 名、男性 5 名であった。

1 日 7 回、起床時・食事前・就寝時に、検体を採取した。唾液中の細菌を採取するために 10 ml の滅菌生理的食塩水で 30 秒間うがいし、それを試験管に採取した。その後、採取サンプルを国立保健医療科学院口腔保健部、または検査会社に速やかに運び各細菌数の経時的変化を調べた。

測定の結果、総細菌数は 10^5 から 10^7 の範囲で変動していることが明らかになった。また起床時が 10^7 前後ともっとも高く、食事 30 分以内に若干細菌数は減少することがわかった。また、義歯装着者において、カンジダ菌が起床時に増加するのが観察された。一方、有歯者において、起床時にミュータンスレンサ球菌の若干の増加を認めた。

D. 結論

口腔微生物は誤嚥性肺炎、動脈硬化性疾患、歯石、腎結石などへの関連を検討した。また、口腔ケアの効果、要介護壮年者における口腔細菌の経時的変化についても検討を行った。以上の研究班の結果から微生物制御を目的とする口腔保健サービスの提供によって高齢者の全身的な健康状態の向上が図れるものと推察された。

I. 発表論文

1. N. HANADA, K. FUKUSHIMA, Y. NOMURA, H. SENPUKU, M. HAYAKAWA, H. MUKASA, T. SHIROZA and Y. ABIKO. Cloning and nucleotide sequence analysis of the *Streptococcus sobrinus* gtfU gene that produces a highly branched water-doluble glucan. *Biochim. Biophys. Acta.* 1570: 75-79. 2002.
2. H. SENPUKU, A. TADA, M. TAKADA, T. SATOH, N. HANADA. Reproducibility of oral bacterial isolation in elderly. *J. J. Infect. Dis.* 55: 61-62. 2002.
3. Y. NOMURA, H. TAKEUCHI, H. SENPUKU, H. IDA, E. YOSHIKAWA, K. KOYAMA, N. KANAZAWA, N. HANADA. Survey of dental hygienists and health care workers for microorganisms in the oral cavity. *J Infect Chemother.* 8:163-167 2002.
4. Y. SATO, H. SENPUKU, K. OKAMOTO, N. HANADA, H. KIZAKI. Expression of GbpC protein in *S. mutans* and its glucan-binding. *Oral Microbiol Immunol.* 17: 252-6. 2002.
5. Y. NOMURA, A. ETO, N. HANADA and H. SENPUKU. Identification of motif binding with HLA-DR 8 (DRB1*0802) for peptide vaccine against *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol.* 17: 209-14. 2002.
6. K. MATIN, S. Md. ABDUS, J. AKHTER, N. HANADA and H. SENPUKU. Role of Stromal Cell derived factor-1 (SDF-1) in the development of autoimmune diseases in nonobese diabetic (NOD) mice. *Immunology* 107: 222-232. 2002
7. H. SENPUKU, T. ASANO, K. MATIN, S. Md. ABDUS, Y. TSUHA, Y. HORIBATA, N. SHIMAZU, Y. YOENO, T. AOBA, T. SATA, N. HANADA, and M. HONDA. Effects of human IL-18 and IL-12 treatment on human lymphocyte engraftment in NOD-scid mouse. *Immunology* 107: 232-242. 2002.
8. H. SENPUKU, A. SOGAME, E. INOSHITA, Y. TSUHA, H. MIYAZAKI and N. HANADA. Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerontology* 2003 in press.
9. K. MATIN, H. SENPUKU, N. HANADA, H. Ozawa and S. Ejiri. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) around immediate implants: A pilot study in Rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 in press.
10. M. KAWASHIMA, N. HANADA, T. HAMADA, J. TAGAMI and H. SENPUKU. Real-time interaction of oral streptococci with human salivary components. *Oral Microbiol. Immunol.* 2003 in press.
11. R. NAKAO, N. HANADA, T. ASANO, T. HARA, Md A. SALAM, K. MATIN, Y. SHIMAZU, T. NAKASONE, S. HORIBATA, T. AOBA, M. HONDA, T. AMAGASA, H. SENPUKU. Assessment of oral transmission using cell-free HIV-1 in mice reconstituted with human peripheral blood leukocyte. *Immunology* 2003 in press.
12. Y. KITASAKO, H. SENPUKU, M. KAWASHIMA, R. M. FOXTON, N. HANADA

- and J. TAGAMI, Growth-inhibitory effect of antibacterial self-etching primer on mutans Streptococci obtained from arrested caries lesions. *J. Esthetic Restorative Dentistry* 2003 in press.
13. 武内博朗、野村義明、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 1；本コーナーの企画趣旨と連載の概要、*デンタルダイヤモンド*. 27: 48 - 51. 2002.
14. 野村義明、武内博朗、西川原総生、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2；口腔バイオフィルム（歯垢）の性状と解明、*デンタルダイヤモンド*. 27: 46 - 49. 2002.
15. 武内博朗、野村義明、西川原総生、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2；遺伝子工学的技術 1, PCR を利用した診断法、*デンタルダイヤモンド*. 27: 52 - 57. 2002.
16. 泉福英信、花田信弘：やってみよう微生物・生化学検査；歯科微生物・生化学検査、*デンタルハイジーン*、22: 498-503. 2002.
17. 泉福英信、由川英二：やってみよう微生物・生化学検査；微生物検査の実態、*デンタルハイジーン*、22: 504-510. 2002.
18. 野村義明、泉福英信：やってみよう微生物・生化学検査；検査の活かし方、*デンタルハイジーン*、22: 511-514. 2002.
19. 泉福英信、荒川正嘉：ハイドロキシアパタイトペーストは、う蝕撲滅の救世主になるか、*デンタルダイヤモンド*. 379: 62 - 66. 2002.
20. 津覇雄三、松本直子、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 8；エライザ、ウエスタンプロット法を用いた歯科疾患のリスク診断法、*デンタルダイヤモンド*. 378: 46 - 49. 2002.
21. 泉福英信、津覇雄三、野村義明、武内博朗、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 9；う蝕予防用ワクチンの現状、*デンタルダイヤモンド*. 382: 48 - 51. 2002.
22. 中尾龍馬、茂木瑞穂、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 10；DNA ワクチン技術と歯科医療、*デンタルダイヤモンド*. 383: 52 - 55. 2002.
23. 松本直子、中尾龍馬、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 11；口腔疾患研究に利用できるモデル動物、*デンタルダイヤモンド*. 385: 50 - 54. 2002.
24. 泉福英信、野村義明、武内博朗、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 12；宇宙環境における口腔感染症の研究、*デンタルダイヤモンド*. 386: 48 - 51. 2002.
25. 泉福英信、血液感染症を知り適切な対応を、*アポロニア* 21、3: 52 - 55. 2003.
26. 泉福英信、花田信弘：改定版 病気がわかる本；なぜ、人は虫歯になるのか？
Newton 別冊, pp.170 - 175. 2002.
27. Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y. *Porphyromonas gingivalis*

infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1888.

28. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003 Jan;74(1):97-102.

29. Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2003 Feb;52(2):142-5.

30. Araki, M., Kariyama, R., Monden, K., Tsugawa M., Kumon, H. : Molecular epidemiological studies of Staphylococcus aureus in urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 8:168-174, 2002.

31. Monden, K., Ando, E., Iida, M., Kumon, H. : Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 8:218-226, 2002.

32. Nakayama, J., Kariyama, R., Kumon, H. : Description of a 23.9 kilobase chromosomal deletion containing a region encoding fsr genes, which mainly determines the gelatinase-negative phenotype of clinical isolates of

Enterococcus faecalis in urine. *Applied and Environmental Microbiology*, 68: 3152-3155, 2002.

33. 狩山玲子, 公文裕巳 : 新世紀の感染症学 (下) -ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート. IV. 感染症特論 感染症における特殊な病態と対応 バイオフィルム感染症 *日本臨床* 61(増刊 3): 266-271, 2003.

A. 宛名：分担研究者 花田信弘 殿

B. 指定課題名：平成 14 年度医療技術評価総合研究事業
「高齢者の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究」

C. 研究協力課題名：「前立腺癌患者における手術前後における歯垢および唾液中の細菌の同定」

D. 研究協力者：

泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

公文裕巳（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 教授）

狩山玲子（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 助手）

上原慎也（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 医員）

E. 研究の目的：

近年、口腔内の微生物感染症の新しい概念としてバイオフィーム感染症が提唱された。これは、歯面および口腔内組織の表層に付着した細菌などの微生物が菌体外に産生した多糖体に周囲の無機物や有機物を取り込まれて形成される EPS (Extracellular polymeric substance) なかで微生物が増殖コロニーを維持し、歯や口腔組織の表面をフィルム状に被覆した結果として生じる感染症の一型である。この場合、EPS が微生物の付着を助長するだけでなく、バイオフィームという増殖様式そのものが生体防御系や抗菌薬などに対する抵抗性を賦与して慢性持続感染が生ずることになる。このような口腔内の持続感染病巣から、歯周組織、口腔粘膜、扁桃、気道、そして食道等を経由して遠隔感染を生じたり、場合によっては血行性に様々な臓器での感染症を生じることとなるだけでなく、局所等で生じる免疫応答が全身性の慢性炎症性疾患の発症とその増悪に関与することとなる。

口腔バイオフィームを形成する細菌として、齶蝕や歯周病の発症に病原性を示すグラム陽性レンサ球菌やグラム陰性桿菌の他に、真菌、腸内細菌、肺炎桿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、そしてセラチア菌なども関与する。このような多種類の菌が口腔内に多数検出される場合には、日常生活活動度の低下から口腔内清掃が不十分となっている場合だけではなく、宿主側の細菌感染に対する抵抗力の低下などが深く関わっている。過去 2 年間の厚生科学研究において要介護高齢者の口腔微生物叢を検討した結果、*Candida albicans* が歯垢中で 38% と高率に検出され、また *Enterobacter cloacae* も歯垢中で 16% と高率に検出された。*Klebsiella pneumoniae* (9%)、*Pseudomonas sp.* (12%) も検出された。低率であるが *Staphylococcus aureus* (MRSA; MSSA) も歯垢で検出された。歯垢細菌と歯数との相関性について検討した結果、20 本以上の歯を有する要介護高齢者からは、*C. albicans*, *Pseudomonas sp.*, MSSA が無歯顎の高齢者より高率に検出された。また歯垢中に *Pseudomonas sp.* が検出された要介護高齢者において、10~19 本の歯を有する高齢者の心臓疾患を有する割合 (71%) は、無歯顎や 1~9 本の高齢者 (13%、25%) に比べ有意に高い事が明らかとなった。また、20 本以上の高齢者 (40%) よりも高率であった。

以上のことから、口腔にこれらの細菌が感染しているために歯を喪失しつつある高齢者では、全身疾患へのリスクが高い事が考えられる。しかし、この現象は加齢という基本的背景に偶発的に合併している様々な全身疾患が複合した結果である可能性は否定できず、感染している口腔細菌と個々の疾患を直接結び付け

て考えることは困難である。そこで、できるだけ患者個人の全身疾患を限定して口腔微生物叢の検討を行うこととした。担癌患者の手術後は免疫力の低下により感染に対する抵抗力が低下し、感染の危険性は高まる。今回、前立腺癌患者の手術前後における歯垢中の細菌を調査し、手術侵襲や合併症の影響による口腔内細菌の変化につき検討した。

F. 研究計画:

(対象・方法) 2002年7月から12月の間に岡山大学医学部附属病院泌尿器科に入院した前立腺癌患者のうち、根治的前立腺全摘術を受けた患者10人を対象とし、手術前後の歯垢サンプルを採取し細菌を同定した。歯垢サンプルは、手術前日および手術後3日目の朝食前または夕食前に、対象者の左側上顎臼歯部5・6・7番の頬側歯茎部の歯垢をシードスワブ1号の滅菌キャップ付綿棒で5往復擦過し、さらに180度回転し、5往復擦過後キャリブレア・チューブに投入する方法で採取した。歯垢サンプルは(株)ビー・エム・エルへ郵送、培養し、以下のキットを用いて、同定を行った。抗菌薬は、SBT/ABPC(ユナシンS:ファイザー製薬)3.0g/日を3日間投与した。

G. 結果:

患者背景を表1・2に示す。年齢は50から74歳で平均年齢は65.4歳であった。術前合併症を認めなかった患者は6例、認めた患者は4例で高血圧3例、糖尿病2例などであった。手術法別では開腹手術が7例、腹腔鏡手術が3例であった。術後の創感染は1例に認めた。

手術前後のカンジダの培養結果を表3-1・2に示す。術後のカンジダ陽性率の増加(30%から56%に増加)を認めた。術前陰性から術後陽性になった症例を3例認めた。術前合併症との関係を検討してみると(表4)、術前合併症のある4例中3例(75%)が術前陽性であった。合併症の内訳は、3例全例に高血圧を認めた。糖尿病は1例に認めた。合併症のない症例5例には術前陽性例を認めなかった。しかし、そのうち3例(60%)は術後陽性となった。手術法や手術時間との間に明らかな関連性はなかった(表5・6)

カンジダ以外に好気性菌および嫌気性菌の術前術後における検出率の比較検討を行うと(表1、表2)、統計学的に有意な差が認められる菌は確認できなかった。また対照として74才の自立高齢者の歯垢中菌の検出率と比較検討を行うと、これも統計学的に有意な差が認められる菌は確認できなかった。

H. 考察:

合併症を有する患者の術前のカンジダ陽性率は、合併症を有さない患者と比べて高かった。しかし、術後のカンジダ陽性率は合併症を有さない患者においても上昇していた。このことから、手術侵襲が加わって免疫力が低下した結果、口腔内細菌叢に変化が生じた可能性が考えられた。また、術後のカンジダ陽性率の上昇には、抗菌薬投与による菌交代の影響も考慮する必要があると思われる。合併症を有する患者や術後の患者は、口腔内細菌叢に変化を生じている可能性があり、術後肺炎などの合併症を予防する観点からも口腔内ケアは重要と思われる。

74才の自立高齢者との比較では、統計学的に有意な差が認められなかったが、まだ前立腺癌患者は10人と少なく今後人数を増やし、全身疾患を有する高齢者と健康な自立高齢者との口腔バイオフィルム微生物を比較検討していく予定である。

I. 発表論文

1. N. HANADA, K. FUKUSHIMA, Y. NOMURA, H. SENPUKU, M. HAYAKAWA, H. MUKASA, T. SHIROZA and Y. ABIKO. Cloning and nucleotide sequence analysis of the *Streptococcus sobrinus* gtfU gene that produces a highly branched water-doluble glucan. *Biochim. Biophys. Acta.* 1570: 75-79. 2002.
2. H. SENPUKU, A. TADA, M. TAKADA, T. SATOH, N. HANADA. Reproducibility of oral bacterial isolation in elderly. *J. J. Infect. Dis.* 55: 61-62. 2002.
3. Y. NOMURA, H. TAKEUCHI, H. SENPUKU, H. IDA, E. YOSHIKAWA, K. KOYAMA, N. KANAZAWA, N. HANADA. Survey of dental hygienists and health care workers for microorganisms in the oral cavity. *J Infect Chemother.* 8:163-167 2002.
4. Y. SATO, H. SENPUKU, K. OKAMOTO, N. HANADA, H. KIZAKI. Expression of GbpC protein in *S. mutans* and its glucan-binding. *Oral Microbiol Immunol.* 17: 252-6. 2002.
5. Y. NOMURA, A. ETO, N. HANADA and H. SENPUKU. Identification of motif binding with HLA-DR 8 (DRB1*0802) for peptide vaccine against *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol.* 17: 209-14. 2002.
6. K. MATIN, S. Md. ABDUS, J. AKHTER, N. HANADA and H. SENPUKU. Role of Stromal Cell derived factor-1 (SDF-1) in the development of autoimmune diseases in nonobese diabetic (NOD) mice. *Immunology* 107: 222-232. 2002
7. H. SENPUKU, T. ASANO, K. MATIN, S. Md. ABDUS, Y. TSUHA, Y. HORIBATA, N. SHIMAZU, Y. YOENO, T. AOBA, T. SATA, N. HANADA, and M. HONDA. Effects of human IL-18 and IL-12 treatment on human lymphocyte engraftment in NOD-scid mouse. *Immunology* 107: 232-242. 2002.
8. H. SENPUKU, A. SOGAME, E. INOSHITA, Y. TSUHA, H. MIYAZAKI and N. HANADA. Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerontology* 2003 in press.
9. K. MATIN, H. SENPUKU, N. HANADA, H. Ozawa and S. Ejiri. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) around immediate implants: A pilot study in Rats. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 in press.
10. M. KAWASHIMA, N. HANADA, T. HAMADA, J. TAGAMI and H. SENPUKU. Real-time interaction of oral streptococci with human salivary components. *Oral Microbiol. Immunol.* 2003 in press.
11. R. NAKAO, N. HANADA, T. ASANO, T. HARA, Md A. SALAM, K. MATIN, Y. SHIMAZU, T. NAKASONE, S. HORIBATA, T. AOBA, M. HONDA, T. AMAGASA, H. SENPUKU. Assessment of oral transmission using cell-free HIV-1 in mice reconstituted with human peripheral blood leukocyte. *Immunology* 2003 in press.

12. Y. KITASAKO, H. SENPUKU, M. KAWASHIMA, R. M. FOXTON, N. HANADA and J. TAGAMI, Growth-inhibitory effect of antibacterial self-etching primer on mutans Streptococci obtained from arrested caries lesions. J. Esthetic Restorative Dentistry 2003 in press.
13. 武内博朗、野村義明、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 1；本コーナーの企画趣旨と連載の概要、デンタルダイヤモンド. 27: 48 - 51. 2002.
14. 野村義明、武内博朗、西川原総生、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2；口腔バイオフィルム（歯垢）の性状と解明、デンタルダイヤモンド. 27: 46 - 49. 2002.
15. 武内博朗、野村義明、西川原総生、泉福英信、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 2；遺伝子工学的技術 1, PCR を利用した診断法、デンタルダイヤモンド. 27: 52 - 57. 2002.
16. 泉福英信、花田信弘：やってみよう微生物・生化学検査；歯科微生物・生化学検査、デンタルハイジーン、22: 498-503. 2002.
17. 泉福英信、由川英二：やってみよう微生物・生化学検査；微生物検査の実態、デンタルハイジーン、22: 504-510. 2002.
18. 野村義明、泉福英信：やってみよう微生物・生化学検査；検査の活かし方、デンタルハイジーン、22: 511-514. 2002.
19. 泉福英信、荒川正嘉：ハイドロキシアパタイトペーストは、う蝕撲滅の救世主になるか、デンタルダイヤモンド. 379: 62 - 66. 2002.
20. 津覇雄三、松本直子、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 8；エライザ、ウエスタンブロット法を用いた歯科疾患のリスク診断法、デンタルダイヤモンド. 378: 46 - 49. 2002.
21. 泉福英信、津覇雄三、野村義明、武内博朗、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 9；う蝕予防用ワクチンの現状、デンタルダイヤモンド. 382: 48 - 51. 2002.
22. 中尾龍馬、茂木瑞穂、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 10；DNA ワクチン技術と歯科医療、デンタルダイヤモンド. 383: 52 - 55. 2002.
23. 松本直子、中尾龍馬、武内博朗、花田信弘、泉福英信：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 11；口腔疾患研究に利用できるモデル動物、デンタルダイヤモンド. 385: 50 - 54. 2002.

24. 泉福英信、野村義明、武内博朗、花田信弘：バイオテクノロジーを利用した歯科の臨床研究とその応用 12；宇宙環境における口腔感染症の研究、デンタルダイヤモンド. 386: 48 - 51. 2002.

25. 泉福英信、血液感染症を知り適切な対応を、アポロニア 21、3: 52 - 55. 2003.

26. 泉福英信、花田信弘：改定版 病気がわかる本；なぜ、人は虫歯になるのか？ Newton 別冊, pp.170 - 175. 2002.

期間	2002年7月～12月
症例数	10例
年齢	50-74歳（平均65.4歳）
術前合併症	なし 6例 あり 4例（高血圧3例・糖尿病2例など）
手術法・手術時間	175-380分（平均280分） 開腹 7例 175～300分（平均240分） 腹腔鏡 3例 355～380分（平均372分）
術後合併症	創感染 1例 なし 9例

表 1. 患者背景 1

No.	名前	術前合併症	手術法	手術時間 (分)	麻酔時間 (分)	術後合併症
1.	N・Y	なし	開腹	205	265	なし
2.	M・M	なし	開腹	270	350	なし
3.	T・Y	なし	開腹	250	325	なし
4.	N・T	高血圧・狭心症	開腹	300	345	なし
5.	Y・M	なし	腹腔鏡	355	390	創感染
6.	H・Y	糖尿病・リウマチ	開腹	255	320	なし
7.	Y・Z	高血圧・糖尿病	腹腔鏡	380	455	なし
8.	N・T	高血圧・肺気腫	開腹	175	200	なし
9.	M・S	なし	腹腔鏡	380	440	なし
10.	G・T	なし	開腹	225	265	なし

表 2. 患者背景 2

		N=10	
	陽性	陰性	
術前	3例(30%)	7例(70%)	
術後	5例(56%)	4例(44%)	

表 3-1 手術前後における *Candida* の検出（術後 1 名検体採取なし）

N=9			
陰性→陽性	陰性→陰性	陽性→陽性	陽性→陰性
3例(33%)	3例(33%)	2例(22%)	1例(11%)

表 3-2 手術前後における *Candida* 検出の内訳 (術後 1 名検体採取なし)

N=9	
合併症あり (N=4)	合併症なし (N=5)
3 例 (75%)	0 例 (0%)

表 4-1 合併症の有無による手術前 *Candida* 陽性率

N=9		
	合併症あり (N=4)	合併症なし (N=5)
陰性→陽性	0 例 (0%)	3 例 (60%)
陰性→陰性	1 例 (25%)	2 例 (40%)
陽性→陽性	2 例 (50%)	0 例 (0%)
陽性→陰性	1 例 (25%)	0 例 (0%)

表 4-2 合併症の有無による手術前後の *Candida* 陽性率

N=9		
	開腹 (N=6)	腹腔鏡 (N=3)
陰性→陽性	2 例 (33%)	1 例 (33%)
陰性→陰性	2 例 (33%)	1 例 (33%)
陽性→陽性	2 例 (33%)	0 例 (0%)
陽性→陰性	0 例 (0%)	1 例 (33%)

表 5 手術法別の手術前後の *Candida* 陽性率

N=9				
	陰性→陽性	陰性→陰性	陽性→陽性	陽性→陰性
症例数 (%)	3 例 (33%)	3 例 (33%)	2 例 (22%)	1 例 (11%)
平均手術時間 (分)	285	287	260	380

表 6 手術前後の *Candida* 検出の変化と手術時間

表 7 前立腺癌患者の歯垢中微生物の検討 (好気性菌)

Bacteria and fungi	前立腺癌 n = 10		対照 (74才) n = 464
	術前	術後	
<i>α-streptococcus</i> spp.	9 (90%)	6 (60%)	-
<i>γ-streptococcus</i> spp.	4 (40%)	1 (10%)	-
<i>Neisseria</i> spp.	4 (40%)	2 (20%)	-
<i>Candida albicans</i>	4 (40%)	4 (40%)	185 (80%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0%)	2 (20%)	24 (6%)
<i>Flavobacterium</i> spp.	2 (20%)	1 (10%)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0%)	1 (10%)	32 (7%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (20%)	0 (0%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (10%)	1 (10%)	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	0 (0%)	1 (10%)	8 (2%)
<i>Citrobacter</i> spp.	0 (0%)	1 (10%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	1 (10%)	1 (10%)	5 (1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (10%)	1 (10%)	4 (<1%)
<i>β-haemolytic streptococcus</i> (type B)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)
<i>Achromobacter</i> spp.	0 (0%)	1 (10%)	41 (9%)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0%)	0 (0%)	23 (5%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)

表 8 前立腺癌患者の歯垢中微生物の検討 (嫌気性菌)

Bacteria	前立腺癌 n = 10		対照 (74才) n = 67
	術前	術後	
<i>Capnocytophaga</i> spp.	8 (80%)	5 (50%)	67 (100%)
<i>Veillonella</i> spp.	9 (90%)	100 (100%)	67 (100%)
<i>Actinomyces</i> spp.	8 (80%)	0 (0%)	-
<i>Prevotella melaninogenica</i>	5 (50%)	3 (30%)	36 (54%)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3 (30%)	1 (10%)	18 (27%)
<i>Prevotella denticola</i>	2 (20%)	1 (10%)	-
<i>Fusobacterium varium</i>	1 (10%)	2 (20%)	-
<i>Prevotella</i> spp.	1 (10%)	0 (0%)	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	1 (10%)	0 (0%)	-
<i>Bacteroides</i> spp.	1 (10%)	2 (20%)	-

(8) 処置内容 ※ 実施した項目に○を記入する

処置内容			月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日
義歯関係	上顎	総義歯	新製						
			修理						
			調整						
			リベース						
	部分床義歯	新製							
		修理							
		調整							
		リベース							
	下顎	総義歯	新製						
			修理						
			調整						
			リベース						
部分床義歯	新製								
	修理								
	調整								
	リベース								
一般的な歯科治療 (義歯以外)	う窩の充填								
	歯内療法								
	クラウン								
	ブリッジ								
	除石								
	抜歯								
	その他								
口腔ケア関係	※標準的方法の実施								
	実施した口腔ケアの内容(標準的方法でない場合)	手用歯ブラシ							
		電動歯ブラシ							
		歯間清掃器具(歯間ブラシ、フロス)							
		口腔ケア用スポンジによる清拭:薬液(+)							
		口腔ケア用スポンジによる清拭:薬液(-)							
		舌清掃							
		うがい:薬液(+)							
		うがい:薬液(-)							
		義歯の清掃							
要した時間(～1分/1～3分/3～5分/5分～)									
指導の有無	患者本人								
	介護者								

※標準的方式: 座位にて1日1回の下記に示す口腔ケアを1回5分以内で行う

- ① 含嗽薬浸漬口腔清掃スポンジにて口腔粘膜を擦り取る(1分)、
- ② 歯(舌)ブラシにて舌の奥から手前へ10回軽く擦り、舌苔を擦り取る(30秒)、
- ③ 手用歯ブラシにて歯面清掃、粘膜も必要に応じて清掃する(2.5分)、
- ④ 含嗽薬(イソジンガーグル:0.25% ポピドンヨード)にて口洗(1分)

A. 宛名：分担研究者 花田信弘 殿

B. 指定課題名：平成14年度医療技術評価総合研究事業

「高齢者の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究」

C. 研究協力課題名：「歯周病菌感染と動脈硬化性疾患との関連性」

D. 研究協力者：

高柴正悟（岡山大学大学院医歯学総合研究科歯周病態学 教授）

西村英紀（岡山大学大学院医歯学総合研究科歯周病態学 助教授）

姫井 孟（岡山県健康づくり財団附属病院 病院長）

公文裕巳（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 教授）

狩山玲子（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 助手）

泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

E. 要約

糖尿病患者におけるCRP値の上昇は将来の冠動脈疾患を予測するうえで有効なマーカーであると指摘されている。そこで、肥満と高血糖による影響を排除して考察できるよう、血糖コントロールが良好な非肥満2型糖尿病患者を被験者として、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) に対する血清IgG抗体価とCRP値との関連性を調べた。その結果、高感度CRP値と*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価は、*P. gingivalis* FDC381(serotype a)とSU63(serotype b)のいずれに対しても有意に相関した。歯周組織の感染とCRP値の上昇には関連性があることが示唆された。（索引用語：高感度CRP, *Porphyromonas gingivalis* infection, cardiovascular risk）

F. 研究の目的：

冠動脈性心疾患は、2型糖尿病患者における死因の第一位を占める。これまで肥満、高血糖や高インスリン血症といった多くの要因が冠動脈性心疾患の危険因子として捉えられてきた。近年、急性炎症マーカーとして知られるCRPの値が慢性的に上昇することは、仮にその程度が従来健常域として捉えられてきた範囲内であっても、将来の冠動脈性心疾患のリスクを増加させると考えられるようになった（1）。一方、糖尿病患者の多くは歯周炎を発症する可能性が高いことから（2）、歯周炎が糖尿病患者におけるCRP値を上昇させる一因となっている可能性がある。慢性成人性歯周炎患者では、いくつかの歯周病原菌に対する血清IgG抗体価、とりわけ*P. gingivalis*に対する抗体価が上昇し、歯周治療に伴って減少する（3）。従って歯周炎における感染の程度を表す指標となる血清IgG抗体価とCRP値に相関があれば歯周炎も冠動脈性心疾患の危険因子として捉えることができる。ところが、2型糖尿病患者では肥満や高血糖が、CRP値に影響を与えることが知られている。そこで、この問題を解決するために、心臓血管疾患、虚血性発作、肝障害、腎不全の既往がなく、非肥満で血糖コントロールが極めて良好な2型糖尿病患者を被験者として、*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価とCRP値との関連性を調べた。

G. 研究計画:

(1) 対象

インシュリン療法を受けてなく、血糖降下剤のみを服用中もしくは食事療法のみで管理されている36歳~84歳の非肥満者（体格指数: BMI, $20.0 < \text{BMI} < 27.0$ ）で、HbA1cが平均7.2%, 血圧が平均130/76mmHgの2型糖尿病患者131人を被験者とした。被験者のプロフィールを表に示す。

(2) 方法

高感度CRP値と*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価を測定した。*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価はMurayamaらの記載に従って測定した(3)。同時に冠状動脈性心疾患の危険因子として知られている中性脂肪(TG), 低比重リポタンパクコレステロール(LDLコレステロール), 空腹時血糖(FBS), HbA1c, 体格指数(BMI)と高感度CRP値の関連性を調べた。

H. 結果および考察:

高感度CRP値と冠状動脈性心疾患に対する既存の危険因子の間には総コレステロール値を除いて統計学的に有意な相関は見いだせなかった(TG: $r=0.108$, $p=0.108$, LDLコレステロール: $r=0.155$, $p=0.155$, FBS: $r=0.125$, $p=0.156$, HbA1c: $r=0.153$, $p=0.152$, BMI: $r=0.161$, $p=0.161$, Spearman's Correlation Coefficiency)。高感度CRP値と総コレステロールの間には弱いながらも有意な相関があった($r=0.047$, $p=0.047$)。一方、高感度CRP値と*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価は、*P. gingivalis* FDC381 (serotype a) およびSU63 (serotype b) とともに有意に相関した(FDC381: $r=0.219$, $p < 0.013$, SU63: $r=0.233$, $p < 0.008$) (図)。

日本人における非肥満2型糖尿病患者は、インスリン抵抗性を主体とする患者群と、インシュリン感受性には問題がない分泌不全型に大別される。前者は後者に比べ、血中の中性脂肪、LDLコレステロール値が高く、HDLコレステロール値が低いことが知られている。これらの異常脂質血症は、いずれも糖尿病患者における冠状動脈性心疾患の危険因子であると言われている(4)。しかしながら今回調べた限りでは血中脂質の異常は*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価とは相関がなかった。したがって歯周炎に伴う感染はこれら従来の危険因子とは独立した心臓血管系疾患の危険因子となる可能性がある。

会員外協力: 岩本義博, 曾我賢彦, 村山洋二

(岡山大学大学院医歯学総合研究科 歯周病態学分野)

I. 参考文献

- (1) Libby P., et al.: *Circulation* 100:1148-1150, 1999.
- (2) Løe H: *Diabetes Care* 16:329-334, 1993.
- (3) Murayama Y., et al: *Adv Dent Res* 2:339-345, 1988.
- (4) Taniguchi A., et al: *Diabetes Care* 23:1766-1769, 2000.

J. 論文発表

1. Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y. *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1888.
2. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003

Jan;74(1):97-102.

3. Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2003 Feb;52(2):142-5.

表 被験者のプロフィール

	平均 ± 標準偏差
年齢	60.81 ± 9.86 (36-84)
性別 (男性/女性)	38/83
体格指数 (kg/m ²)	23.31 ± 1.82 (20.13-26.99)
HbA1c (%)	7.2 ± 1.3
空腹時血糖 (mg/dl)	147.4 ± 38.0
収縮期血圧	130.6 ± 17.6
拡張期血圧	75.9 ± 10.2
総コレステロール (mg/dl)	203.8 ± 35.2 (112-300)
中性脂肪 (mg/dl)	141.5 ± 168.9 (41-1830)
HDLコレステロール (mg/dl)	52.1 ± 14.7 (18-108)
LDLコレステロール (mg/dl)	123.5 ± 40.1 (23-218.4)

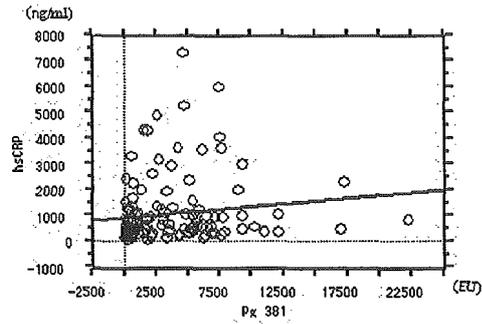


図 高感度CRP値と*P. gingivalis*に対する血清IgG抗体価

A. 宛名：分担研究者 花田信弘 殿

B. 指定課題名：平成14年度医療技術評価総合研究事業

「高齢者の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての総合研究」

C. 研究協力課題名：「歯周病細菌に対する血清抗体価と動脈硬化発症予測因子
hs-CRPとの関連性の検討」

D. 研究協力者：

高柴正悟（岡山大学大学院医歯学総合研究科歯周病態学 教授）

西村英紀（岡山大学大学院医歯学総合研究科歯周病態学 助教授）

姫井 孟（岡山県健康づくり財団附属病院 病院長）

公文裕巳（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 教授）

狩山玲子（岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学 助手）

泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

E. 要約

感染症が動脈硬化の発症に関与する考えは、Oslerによって1908年にはじめて提唱された。動脈硬化の関与する疾患においてCRP, fibrinogenなどの炎症蛋白質が、発症予測、risk factorとして確立しつつあり、*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*などの慢性感染と慢性の弱い炎症の持続が動脈硬化に関与することが示唆されている。動脈硬化症は年余にわたる病態であるため、慢性持続感染を起こす歯周病も同様に動脈硬化症の進行に関与する可能性がある。近年、従来健常域とされてきた範囲内におけるCRP値の上昇であっても、将来の動脈硬化発症を予知するマーカーと成り得ることが報告されたことで、高感度CRP値が注目されている。一方、歯周炎患者においても疾患の程度が重度になればなる程CRP値が上昇していること、その機序として歯周炎症に由来するインターロイキン-6等のサイトカイン産生が関わっていることが考えられてきた。すなわち、2型糖尿病をはじめとするインスリン抵抗性症候群を有する患者において歯周炎は、CRP値を上昇させることを介して動脈硬化発症の危険因子に成り得る可能性が示唆された。今回我々は無作為に抽出した2型糖尿病患者において、歯周病原菌のなかでもこれまでに動脈硬化疾患との関わりについて報告のある、*Porphyromonas gingivalis*（以下Pgと略す）に対する血清抗体価とhs-CRP値との関連を検討した。

F. 研究の目的：

動脈硬化の発症予測因子であるhs-CRP値と歯周病細菌に対する血清抗体価との相関を調べる

G. 研究計画：

【対象および方法】

● 被験者：無作為に抽出した2型糖尿病患者129名(**Table 1**)

● 検査項目：身長，体重，body mass index（以下BMIと略す），総コレステロール（以下TCと略す），中性脂肪（以下TGと略す），LDLコレステロール（以下LDLと略す），HDLコレステロール（以下HDLと略す），高感度CRP値（以下hs-CRPと略す），歯周病細菌Pg FDC381, Pg

W81に対する血清抗体価

- 高感度 (hs) CRPの測定：SRL社に依頼
- *Porphyromonas gingivalis* FDC381, *Porphyromonas gingivalis* W63に対する血清抗体価：ELISA法で測定

H. 結果:

Table 2

体格指数BMIとhs-CRPは有意な正の相関を示した ($p < 0.0006$, $r = 0.274$)。
体格指数BMIとTGは有意な正の相関を示した ($p < 0.0001$, $r = 0.354$)。
体格指数BMIとHDL-CHOLは有意な負の相関を示した ($p < 0.0086$, $r = -0.232$)。
hs-CRPとLDL-CHOLは正の相関を示した。 ($p = 0.06$, $r = 0.165$)。
hs-CRPとPg FDC381とPg W63に対するIgG抗体価は相関を得られなかった。

Table 3

患者群を以下のように分類し、それぞれの患者群に対して検討を加えた。

Group1 (BMI < 18.6 kg/m²)

Group2 (18.6 ≤ BMI < 25.0 kg/m²)

Group3 (25.0 ≤ BMI < 30.0 kg/m²)

Group4 (30.0 kg/m² ≤ BMI)

Group3においてhs-CRPとPg FDC381に対するIgG抗体価は有意に正の相関を示した ($P = 0.03$, $r = 0.360$)。

Group3においてhs-CRPとPg SU63に対するIgG抗体価は有意に正の相関を示した ($P = 0.047$, $r = 0.330$)。

Group1, 2, 4群では有意な相関を得られなかった。

I. 考察

今回、用いた2型糖尿病患者では、肥満に伴ってhs-CRP値は上昇していた。BMIとTGの間には有意な相関があり、肥満傾向にある患者ほどTG値が高い傾向があった (Table 2)。また、BMIとHDLは有意な負の相関を示しており、肥満傾向にある患者ほどHDLが低い傾向にあることが示された。これまでの報告に、LDLサイズと血中TGレベルとの間には極めて良好な負の相関があり、高TG血症の多くはSmall, dense LDLをもつことが指摘されている。実際インスリン抵抗性を示す2型糖尿病患者や肥満症例では、Small, dense LDLの出現頻度が高いといわれている。すなわち肥満に伴って血中のTGが上昇し、Small, dense LDLも増加しHDLが低下する傾向にあることが考えられる。本研究においても心筋梗塞発症のリスクファクターであるLDLについては、動脈硬化発症予測因子hs-CRPと有意ではないものの正の相関を示しており、過去の報告とほぼ同様の結果であった。一方、hs-CRPとTGおよびHDLは有意な相関を示さなかった。

hs-CRPとPg FDC381とPg SU63に対するIgG抗体価については、Table 2に示すように有意な相関は得られなかった。しかし、Table 3に示すように患者群をBMIに応じて分類し、それぞれの群でCRPとの相関を調べるとGroup3 (25 < BMI < 30) においてCRP値と血清抗体価は有意な相関を示した。近年、肥満そのものが歯周炎のリスクと成るとした報告や、肥満者では脂肪細胞由来サイトカインによる過剰な免疫応答が惹起されやすいとした報告を併せ考えると、肥満に伴って上昇するCRP値を歯周感染がさらに修飾することで両者の相関が得られた可能性が考えられる。また、BMIが30を越えるような肥満群では脂肪組織から産生されるインターロイキン-6等のサイトカイン産生性