

200201355A

厚生労働科学研究研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

歯周疾患の予防、治療技術の評価に関する研究

平成14年度、総括・分担研究報告書

主任研究者 鴨井久一

平成15(2003)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

歯周疾患の予防、治療技術の評価に関する研究	3
鴨井久一	

## II. 分担研究報告

1. 歯科領域臨床検査の基準値設定研究	9
桐村和子	
2. 歯肉炎の予防・治療技術研究	56
米満正美	
3. 中等度・重度歯周炎の治療技術研究	72
鴨井久一	
4. 歯周疾患の経済的評価に関する研究	98
石井拓男	

# I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

総括研究報告書

歯周疾患の予防、治療技術の評価に関する研究

主任研究者 鴨井久一 日本歯科大学歯学部教授

研究要旨

歯科保健医療のなかで、歯周疾患の予防、治療技術の開発は、8020運動、健康日本21と連動して歯周組織の保全・維持に重要である。本研究は、平成12年度、13年度、14年度の3か年の継続研究として、従来の歯周疾患で用いられている疫学検査、臨床検査を補完する検査法を確立するために口腔内唾液に焦点をあて研究を行ってきた。すなわち、口腔内唾液および血液中の酵素活性、臨床パラメーター、アンケート調査、歯周病原性細菌などの検査、調査を行い、それらの各関連性を追跡し、歯周疾患の予防や治療効果の有用性を3か年にわたって継続評価し、検討したものである。

分担研究者

歯科領域臨床検査の基準値設定研究

桐村和子 日本歯科大学歯学部教授

歯肉炎と唾液検査の関連に関する研究

米満正美 岩手医科大学歯学部教授

中等度・重度歯周疾患の治療技術研究

鴨井久一 日本歯科大学歯学部教授

歯周疾患の経済的評価に関する研究

石井拓男 東京歯科大学教授

することにある。基準値設定グループでは歯周疾患を有さない健常人唾液について、各臨床検査との関連性を求め、基準値の設定を行った。歯肉炎の予防・治療技術研究グループは、歯肉炎と唾液との関連、血液成分、歯周病原性細菌の解析、生活習慣との関連を含めたアンケート項目の調査を行った。中等度、重度歯周疾患の治療技術研究グループは、歯周疾患患者における唾液検査の有用を検討するために重度歯周疾患患者から唾液を採取し、生化学的に酵素活性等（LDH、ALP、F-Hb）を検討した。また、唾液中より

A. 研究目的

本研究は4つの研究グループを核として歯周疾患の予防・治療技術に有用性のみられる唾液検査を行い、評価

歯周疾患の原因菌を PCR 法にて検出し、評価を行った。平成 14 年度の研究項目のなかで、更に並行した重度の歯周外科処置をおこなった患者への臨床検査および唾液成分をエビデンスとして加えた。

歯周疾患の経済的評価グループでは、歯周治療の結果、歯科治療のなかで、歯周治療の占める経済結果とそれに対応する歯周疾患健診の精度管理法を、統計調査により解明した。

## B. 研究方法

1. 基準値設定グループでは、某市役所に勤務する 135 名（男 92 名、女 43 名）に対し刺激唾液を採取し、検査を行った。歯周疾患検査では、プラーク指数 (PII)、歯肉炎指数 (GI)、歯石の有無、歯周ポケットの深さ (PD)、臨床的アタッチメントレベル (CAL)、プロービング時の出血 (BOP)、唾液検査では TP、GOT、GPT、LDH、ALP、BUN、UA、F-Hb、NAG などを測定した。唾液成分に存在する成長因子 (EGF) の検査を ELISA 法にて行った。

2. 歯肉炎の予防・治療技術研究グループは、基準値設定グループと同様な臨床パラメーターを用い、90 名（男 66 名、女 24 名）を対象として研究を行った。週 1 回の歯肉炎の治療として TBI、スケーリングを 4 週間行い、SPT 4 週後に、臨床パラメーターおよびアンケート調査を行った。

3. 中等度・重度歯周疾患治療技術研究グループは、各施設へ歯周疾患を主訴して来院した合計 117 名（男 46 名、女 71 名）を対象に、歯周基本治療、歯周外科治療、SPT の各ステップで測定時期を設定し、臨床パラメーター、唾液検査、細菌検査（全症例ではない）などを行った。

4. 歯周疾患の経済的評価グループでは、全国市町村の国保診療費データ（平成 9 年度 5 月分）、全国市町村の国保加入者データ（10 月時点）、各市町村の人口 10 万人あたり歯科医師数（密度，1998 年）、所得格差、老人保健事業データ（昭和 62 年度～平成 9 年度）などの資料をもとに老人保健事業と歯科医療費についてクロス集計を行った。

## C. 研究結果

1. 唾液生化学検査項目のうち、LDH、ALP および F-Hb は歯周疾患のスクリーニングに対して有用な指標になりうるということが明らかになり、さらにそれらの基準値を設定することができた（基準値は結論の項に記載）。

2. 生活習慣を中心としたアンケート調査では、アンケート調査では、疫学診断としての調査項目の有用性が認められ、疫学診断に影響する因子として、生活習慣、歯周疾患の背景因子が大きく関与することが示唆された。また歯周疾患の疫学診断には生活習慣よりも喫煙、

飲酒、糖尿病の3項目からなる背景の影響の方が大きいことが示唆された。疫学診断として有用なアンケートが作成できた。

3. 唾液採取の際にガムベースを咬むことで出血量のバラツキがみられ、F-Hbを測定し、LDHとEGFの相関関係から2pg/ml以上のF-Hbの除去することで、データの均一化が行われた。

4. ALPは、50歳以上の集団でPDが高い群に優位性が認められた。

5. 歯肉炎治療の有効性は臨床所見で明らかであった。歯肉炎患者においても唾液検査結果は血液検査結果と関連しなかったことから、歯肉炎検査として有用であることが示された。

6. 歯周病原性細菌は、菌種により特異的な変動パターンを呈した。歯肉炎の程度や治癒状況は喫煙、不規則な生活習慣により影響された。

7. 歯周疾患中等度・重度の病態では、LDH、ALP活性は高い値を示し、治療経過と共に低下した。歯周基本治療、歯周外科治療の終了時に臨床パラメーターの推移と共に、LDH、ALP活性値もほぼ基準値のレベルに到達した。

8. 歯周病原性細菌の推移も、前述の治療後と同様に基準値レベルを示した。各細菌群での総菌数に対する割合は0.2%前後でプラトーになった。

9. 歯の健康教育の実施は1994年にかけて増加したが(50%を超える)、

その後は平衡状態を保ち、歯科衛生士の参加数の増加がみられた。歯の健康相談では、歯科医師、歯科衛生士ともに増加が認められた。

#### D. 考察

平成14年の各グループ研究班は、平成12年、13年度のデータの業績整理と不足分の補填という作業が主なものである。基準値グループでは、平成13年度までに健診結果のデータからALP、LDH、F-Hbの基準値を設定しており、14年度に更にそれらのデータの肉付けをした。唾液中の成分である上皮成長因子(EGF)の役割も検査に出血と微妙な値をカバーする上で重要な役割を演じていると思われる。従来スクリーニングではCPIを主体としたため、唾液を検査の一つの指標とすることで経済性、簡便性がうたわれ効率の良い検査が行われるものと思われる。

歯肉炎は歯周疾患のなかでアタッチメントロスのない歯肉の炎症であるが、平成11年厚生労働省の実態調査をみても若年者に増加傾向がみられ、たとえば15~24歳で約60%が罹患している。これらのなかで唾液中の酵素活性の設定(GOT、GPT、LDH、NAG)により治癒に向けて酵素活性の有意な減少は、大きな指標の選択肢となり得るものである。また、現社会に

生活する若年層のストレスと歯肉炎との関連も、今後免疫機能の改善などを含めて検討する課題である。

歯周疾患のうち、中等度・重度歯周炎では、唾液中の LDH、ALP、F-Hb などが治癒への過程の中で基準値に近づくことから、これらの検査が歯周疾患の治癒判定の基準となり得る。このことは、今後いろいろな問題を提起している。これらの酵素は従来、組織破壊にともなって生じるもので、歯周組織の破壊以前のプレデクターとして有用性のあることも知られている。治療の判定、予後の観察などに活用できる酵素と考えている。またスクリーニングでの唾液という簡易性の点からも応用が多岐にわたって用いられる。

歯周病原性細菌は、歯周疾患が感染症という立場から、今後は当然検査項目の中へ入れるべきであり、その取扱いは、エビデンスに基づいて行われるべきものである。

歯周疾患の歯科医療費への経済効果は、統計的には有意差がみられなかったが、歯の健康教育・相談を通して、国民の意識を高め、予防、ケアの概念を周知することが大切である。

#### E. 結論

1. 生化学的検査として有用性のあるものは、以下の項目であった。

LDH 基準値 (352 U/l)

ALP 基準値 (8.5 U/l)

F-Hb 基準値 (0.5 mg/dl)

2. 症状が安定したとみなされている歯周病原性細菌の総菌数に占める割合 (%) は以下の通りであった。

*P.gingivalis* (0.1~0.4%)

*P.intermedia* (0.1~0.2%)

*B.foytus* (0.1~0.3%)

以上の基準値設定により、健診時における歯周疾患のスクリーニングに有用性が期待できる。

## Ⅱ. 分担研究報告書



厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

歯周疾患の予防、治療技術の評価に関する研究  
—歯科領域臨床検査の基準値設定研究—

分担研究者 桐村和子 日本歯科大学歯学部教授

研究要旨

本年度は次の 4 項目を主要検討課題とした。①基準値班の被験者数をさらに増すと共に、予防歯科グループおよび歯周病グループのデータを収集し、歯周疾患診断のための唾液臨床検査の基準値を設定する。②①のデータを用いて、歯周疾患治療のための予後因子について解析を試みる。③生活習慣を中心としたアンケート調査を実施し、疫学診断に有用なアンケートの作成を試みる。④唾液中 EGF について、歯周ポケットとの関連および他の生化学検査項目〔LDH、ALP、GOT(AST)〕との関連を調べ、歯周疾患に対する臨床検査項目としての有用性を検討する。

各検討課題について以下の結果が得られた。

①唾液生化学検査 5 項目と 4 種の細菌検査において、歯周疾患診断のための基準値が設定できた。②今回の分析ではサンプル数が少なく、明確な予後因子を見出すことができなかった。③運動や歯間清掃などの項目が疫学診断に有用であり、これらを含むアンケートを作成することができた。④唾液中の EGF、LDH、ALP および GOT(AST)検査は、それらを組み合わせて実施することにより、歯周疾患の予知や予後の判定に応用できる可能性が示された。

課題 I 基準値設定のための解析

A. 研究目的

各分担研究グループから全てのデータを収集し、唾液検査の基準値設定に対する解析を行う。

B. 研究材料

使用したデータは基準値グループの健診データ、予防歯科グループおよび歯周病グループの患者データのうち初診時のデータで、詳細は以下の通りである。

1. 健診データ：7 カ所合計 851 名（男性 568 名、女性 283 名、平均年齢 43.9 ± 15.5 歳、21~86 歳）なお、健診の結果 33 名の無歯顎者がいたため、以下の解析ではこの無歯顎者を除外した。
2. 予防歯科グループデータ：4 大学学生ボランティアの初診時データ 101 名（男性 70 名、女性 31 名、平均年齢 26.0 ± 9.1 歳、19~64 歳）
3. 歯周病グループデータ：4 大学外来患者の初診時データ 59 名（男性 30 名、女性 29 名 平均年齢 61.9 ± 14.3 歳、

25~89 歳)

以上合計 1011 名

なお各分担研究グループにおける歯周疾患の罹患者数を表 1 に示した。

## C. 研究方法

### 1. 歯周疾患の診断基準

今回の解析では、歯周疾患の診断基準として、BOP のある者を歯肉炎、4mm 以上のポケットを一カ所でも有する者を歯周炎と診断した。以上の基準を満たさない者を、消去法により健常者と診断した。また、歯周炎に対しては基準値の設定において用量反応性を確認するため、6mm 以上のポケットを一カ所でも有する者を重度歯周炎と診断した。

### 2. 検査項目

唾液生化学検査: GOT(AST)、GPT(ALT)、  
LDH、ALP、NAG、  
BUN、遊離ヘモグロビ  
ン

細菌検査: *Porphyromonas gingivalis*  
(*P.g*)、*Actinobacillus*  
*actinomycetemcomitans*  
(*A.a*)、*Bacteroides forsythus*  
(*B.f*)、*Prevotella intermedia*  
(*P.i*)

なお、唾液採取や各種臨床検査は、前年度までに報告した方法により実施した。

## D. 結果および考察

### 1. 検査項目のスクリーニング

はじめに全ての検査項目に対し、健常者、歯肉炎、歯周炎で有意差が認められるかを検討し、検査項目の絞り込みを行った。後述のように、分布形態は正規分布の仮定が

できないため、ノンパラメトリック法である Kruskal-Wallis 検定により有意差の検定を行った。また、歯肉炎を除き、健常者と歯周炎、歯周炎と重度歯周炎の関連を Mann-Whitney の U test にて検討し、その結果を表 2 に示した。正規分布にしたがっていないため、参考までに平均値と標準偏差を記載した。生化学検査値に関しては、健常者と軽度歯周炎、軽度歯周炎と中等度・重度歯周炎の間で有意差が認められた。検査値の平均値が健常者、軽度歯周炎、中等度・重度歯周炎の間で用量反応性が認められることを参考に、検査項目のスクリーニングを行ったところ、LDH、ALP、遊離ヘモグロビンの 3 項目の診断における有用性が GOT、GPT が診断の補助に使用できる可能性が示唆された。健常者と歯肉炎の比較では LDH、クレアチニン、*B. f* の 3 項目に有意差が認められた。

### 2. 健常者の正常範囲の設定

上記の診断基準にしたがって診断された健常者 233 名の各検査値を以下の式により変換し、分布を調べた。

$$\begin{aligned}\varphi_1(X) &= X \\ \varphi_2(X) &= \log(X) \\ \varphi_3(X) &= X^\lambda (\lambda \neq 0)\end{aligned}$$

変換後の値に対し、正規確率のプロットを行い、正規性を検討した。図 1 に示すように、対数変換したものが正規分布に近似しているものと思われた。そこで、検査値を変換しないものと変換したものをヒストグラムにしたのが図 2 である。図 2 に示すように、生化学検査値は対数正規分布の形態を呈した。また、図 3 に各検査値の健常者

のみの分布を示した。そこで通法にしたがい、健常者の 95% が含まれる範囲を正常値と設定した。結果を表 3(A) に示した。はずれ値の棄却が簡便にできないため、明確な結論は出せないが、全体的に元の値に戻すための指数変換によって誤差が大きく反映され、現実より右に大きく裾広がりを示している。細菌検査値はいずれも変換により正規分布に近似できなかったため、ノンパラメトリック法により正常範囲を推定した。結果を表 3(B) に示した。

### 3. 診断基準値の設定

今回の調査対象の中から健常者と歯肉炎、健常者と軽度歯周炎、また参考として軽度歯周炎と中等度・重度歯周炎の Cut-off point を設定するために、各検査値に対して ROC 曲線を描き、感度、特異度がともに最も高くなる点を決め、Cut-off point を設定した。一例として LDH の ROC 曲線を図 4 に示す。この基準値に対し、健常者と軽度歯周炎の基準値、軽度歯周炎と中等度・重度歯周炎の基準値に用量反応性が認められ、かつ感度、特異度がともに 0.5 を越えるものとして、生化学検査では GOT、GPT、LDH、ALP、遊離ヘモグロビンが、細菌検査として *P.g.*、*P.i.* が採択できる。結果を表 4 に示した。また、健常者と歯肉炎の診断基準としては健常者と有意に差のあった 3 項目のうち、唯一 LDH が採択できた。

実際の検査では、感度、特異度のどちらかを優先させる必要がある。この問題に関しては損失比(偽陰性/偽陽性)を設定することによって解決できる。検査により生じる損失比からも Cut-off point の設定を試みたが、今回は様々なデータを集積して解析を行っているため、有病率の定義ができない

こと、また前述のように、指数変換により区間推定に大きな幅がでてしまったことから、損失比を考慮した方法では明確な結論が得られなかった。参考までに LDH に対して有病率と損失比から Cut-off point を設定するグラフを図 5 に示した。

### 参考

陽性的中率、陰性的中率の計算方法

陽性的中率

$$V_p = \frac{pS_e}{pS_e + (1-P)(1-S_p)}$$

陰性的中率

$$V_n = \frac{(1-p)S_p}{p(1-S_e) + (1-P)(1-S_p)}$$

*S<sub>e</sub>*: 感度、*S<sub>p</sub>*: 特異度、*p*: 有病率

さらに、この基準値に対し、対象者を陽性、陰性の 2 群に分類し、クロス集計表を作成し  $\chi^2$  検定により有意性を確認したのち、陽性的中率、陰性的中率を算出した。また、陽性的中率、陰性的中率は有病率に左右されるため、有病率を変化させて、次式により有病率ごとの陽性的中率、陰性的中率をシュミレーションにより算出した。結果を表 5 に示した。平成 11 年度の歯科疾患実態調査では歯肉に所見のある者の割合が 33% であった。表 5 にはその前後 10% をグレーで色分けした。

### 4. 検査項目の組み合わせによる診断

今回の調査結果では、健常者 233 名、歯周炎 585 名であった。予想モデルを作成する場合、今回のデータで健常者全てを歯周炎としても 71% の予想精度が得られてしまう。このように、予想モデルを作成する場

合には、健常者と歯周炎をほぼ同数に設定した方が妥当性のあるモデルを得やすい。そこで、今回の歯周炎患者から 585 名をランダムに抽出して予想モデル作成を試みた。予想モデル作成にあたっては、細菌検査のデータ数が少ないため、唾液生化学検査値によってのみモデルを作成した。モデル作成にあたってはロジステック回帰分析、決定木分析、ニューラルネットによる分析を行い、各モデルの予想精度を比較した。表 6A にロジステック回帰分析による各検査値オッズ比、B に多変量調整済みのオッズ比、C に変数増加尤度比法により変数選択を行ったオッズ比を表 6 に示した。ロジステック回帰分析では、正誤分類において 55~57% の正解率であった。決定木分析においては、図 6 に示すチャートが作成された。また正誤分類における予想確率は 55~57% であった。これに対し、ニューラルネットによる予想では、予想確率が 57~62% で、最も高い確率が得られた。表 7 にニューラルネットでの各検査値の相対重要度を示した。また以下にニューラルネットの分析用 C++ によるプログラムを示した。

```
struct 病態_outputs
{
    int      病態;
    double  病態_confidence;
```

```
};
struct 病態_inputs
{
    int      GOTC;
    int      GPTC;
    int      LDHC;
    int      ALPC;
    int      FHBC;
};

void
neural_病態_CLEARSETS();

struct 病態_outputs *
    neural_病態(struct 病態_inputs *ins,
                struct 病態_outputs *outs);
```

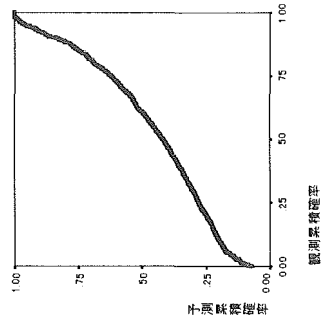
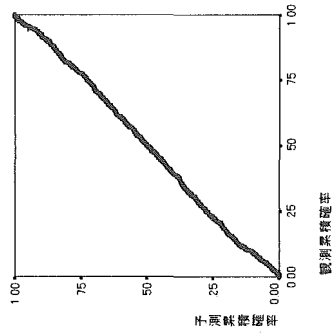
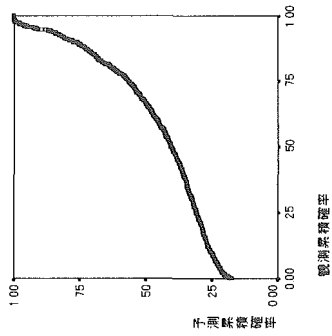
ニューラルネットによる分析が最も高い予想精度が得られたが、ロジステック回帰分析もほぼ同様の予想精度があるため、簡易なロジステック回帰分析を採用することが実用的であるものと考えられた。

以上の解析結果より、今後さらにデータを収集して安定した検査値の基準範囲を設定する必要があるものの、歯周疾患の診断に対する唾液検査の有用性が示されたとともに、唾液検査が実用段階に至ったものと結論できる。

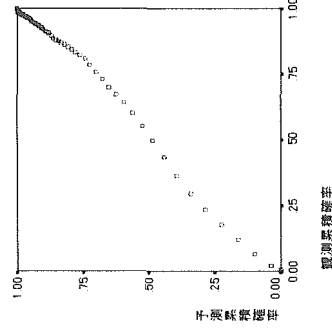
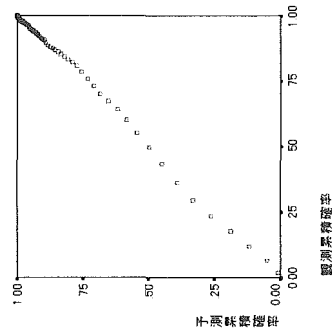
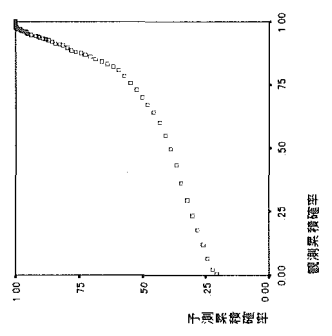
変換なし

対数変換

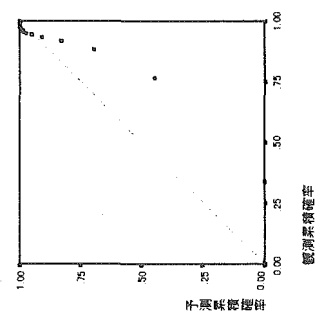
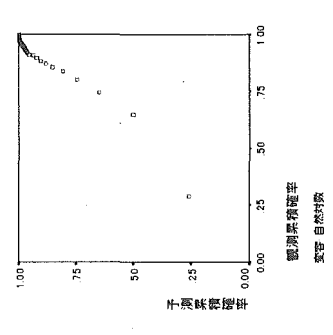
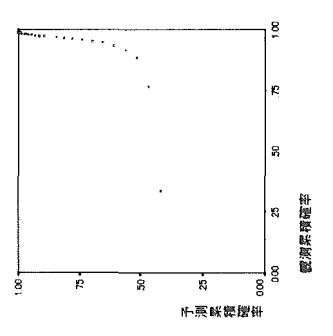
指数変換



LDH



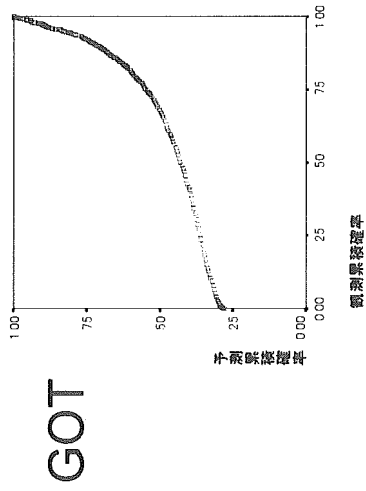
ALP



F-Hb

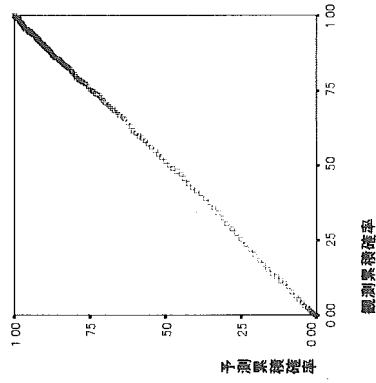
図1 正規確率紙プロットによる検討

変換なし

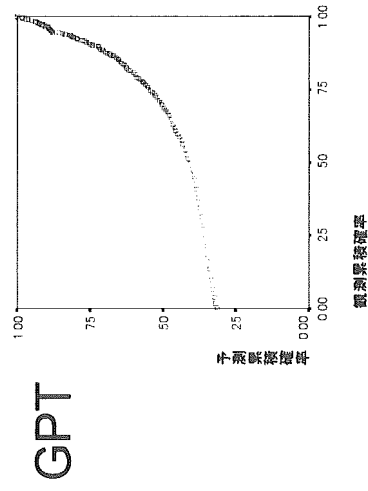
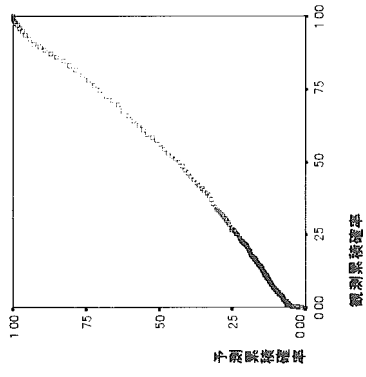


GOT

対数変換



指数変換



GPT

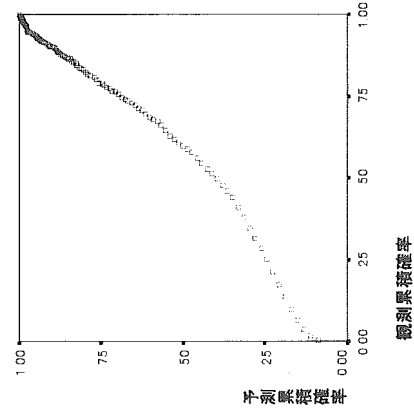
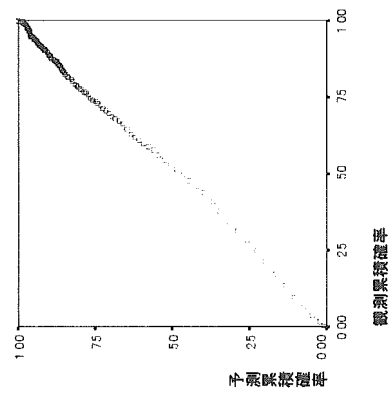
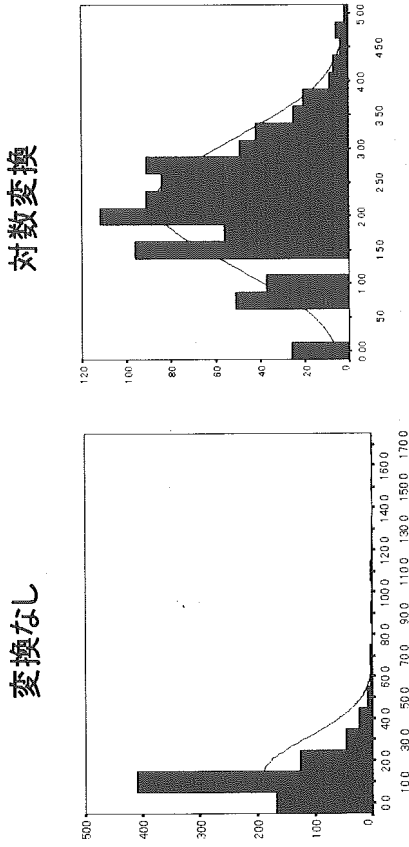
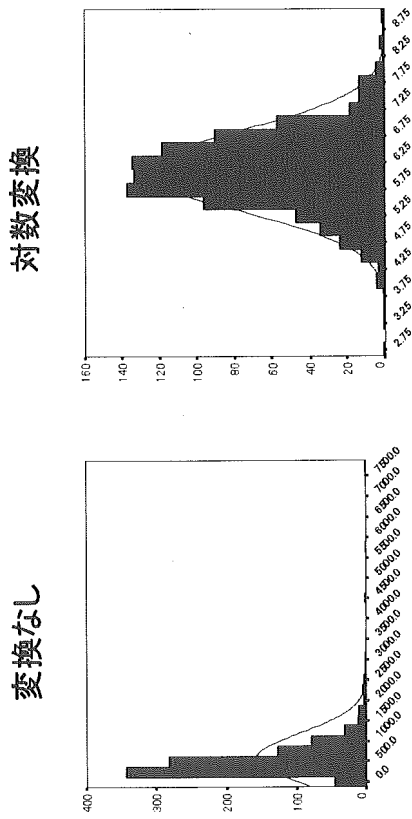


図1 正規確率紙プロットによる検討

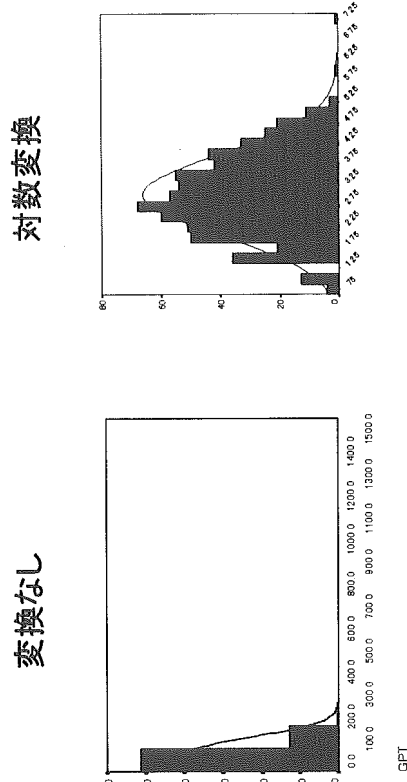
# ALP



# LDH



# GPT



# GOT

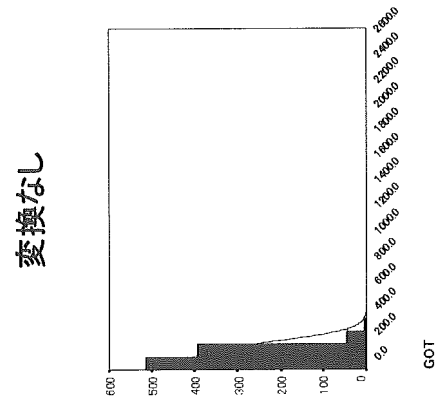
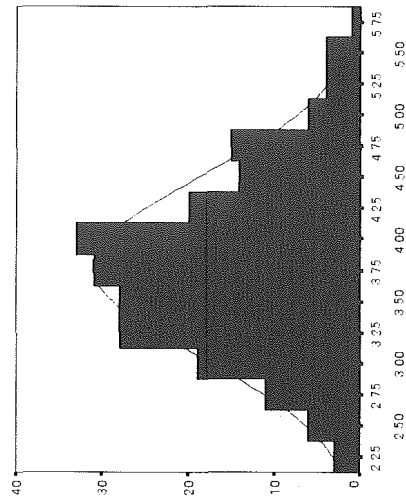
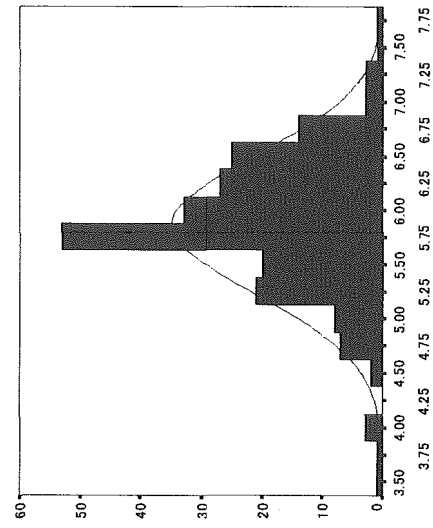


図2 各検査値の分布

GOT



LDH



ALP

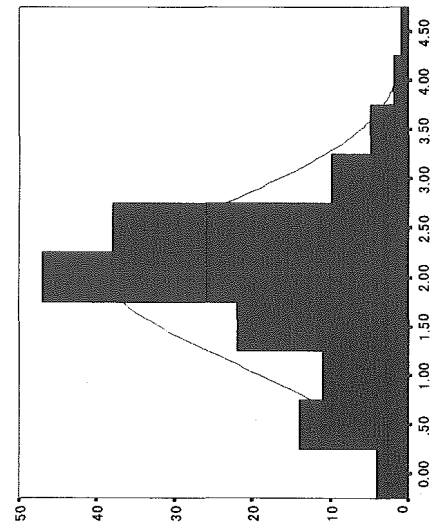


図3 健常者の検査値の対数正規分布



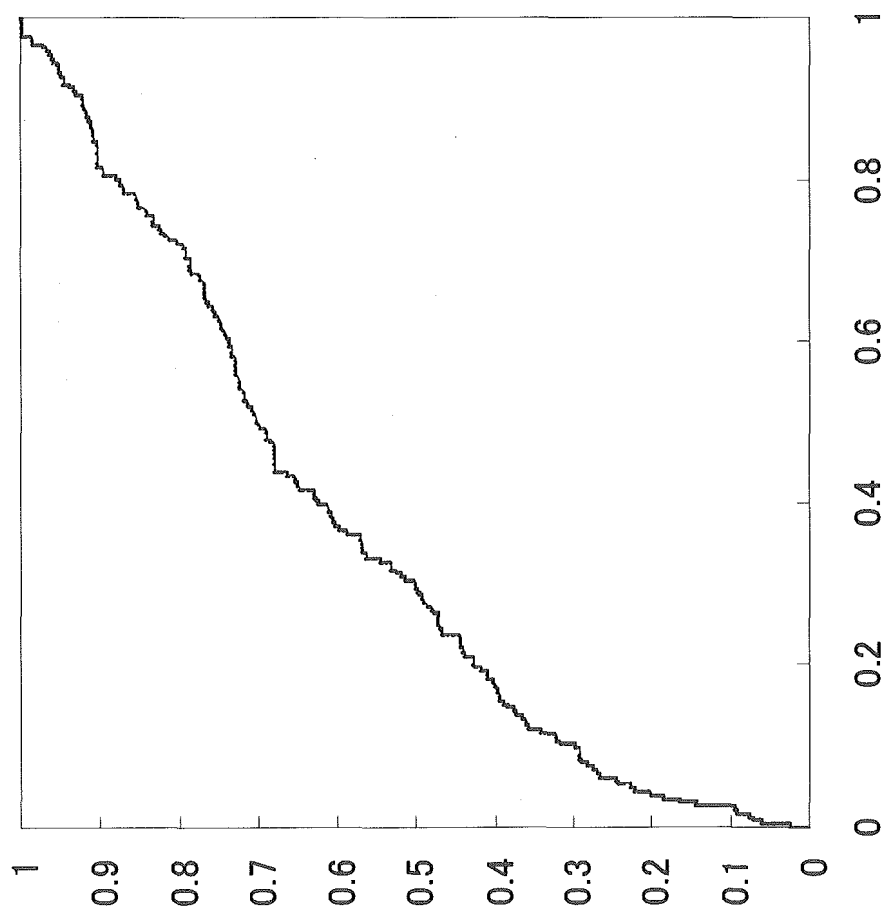


図4 LDHのROC曲線

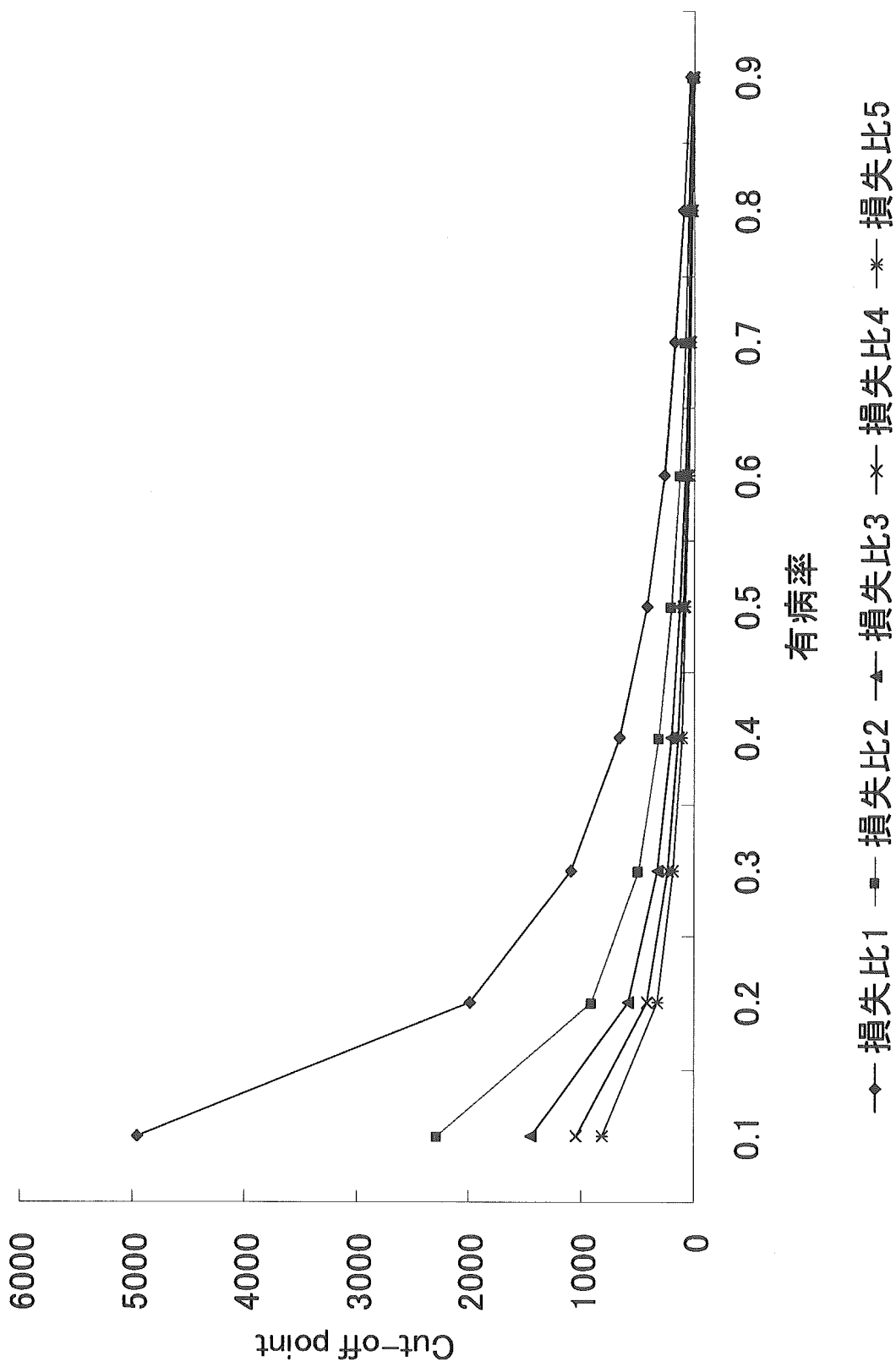
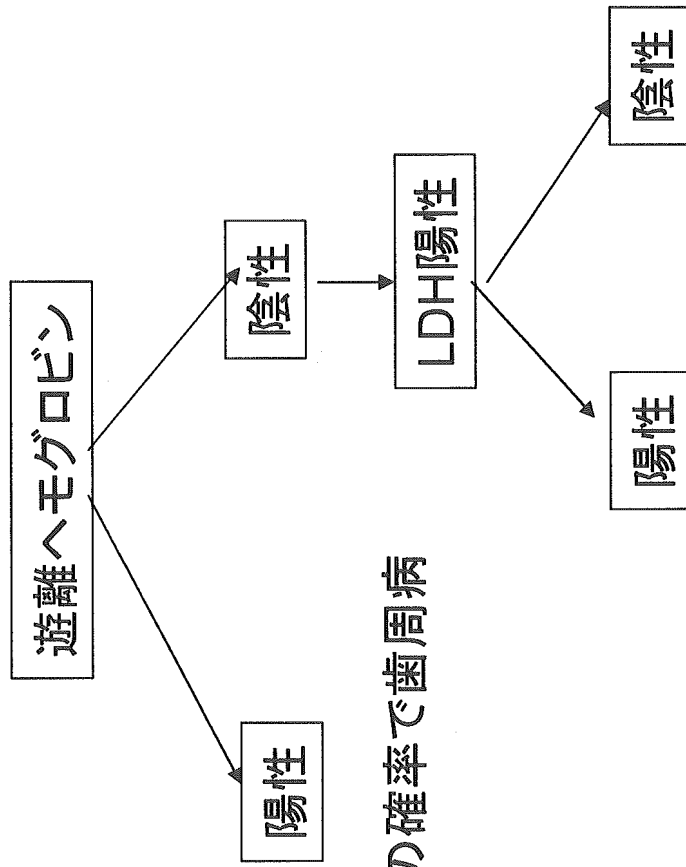


図5 LDHの基準値設定  
損失比と有病率を考慮した設定



54.8%の確率で歯周病      55.6%の確率で健康

図6 決定木分析による予想チャート

表1 各分担研究グループの歯周疾患罹患患者数

	健診	予防歯科	歯周病	合計
健全	227	3	3	233
歯肉炎	126	33	1	160
歯周炎	465	65	55	585
合計	818	101	59	978