



表1. 治療前GI値と唾液・血液成分との関連*

	唾液		血液	
	Spearmanの ρ	p値	Spearmanの ρ	p値
GPT			0.404	< 0.001
総LDH	0.404	< 0.001	-0.258	0.014
アルカリホスファターゼ	-0.304	0.012	0.247	0.019
尿素窒素	0.347	0.004		
尿酸	-0.271	0.01	0.420	< 0.001
LDH 1	0.290	0.006	-0.391	< 0.001
LDH 2	0.337	0.001	-0.362	< 0.001
LDH 3	0.252	0.017		
LDH 4	0.234	0.027		
LDH 5	0.270	0.011		
NAG	0.350	0.001		
フルクトサミン			-0.213	0.044

* 有意な関連のあった項目のみ列挙

表2. 治療前GI値と唾液中歯周病原性細菌数の関連*

	Spearmanの ρ	p値
総菌数	0.426	< 0.001
A. a	0.271	0.010
P. i	0.449	< 0.001
P. g	0.156	0.146
B. f	0.428	< 0.001
A. a/総菌数	0.123	0.249
P. i/総菌数	0.290	0.006
P. g/総菌数	0.131	0.221
B. f/総菌数	0.171	0.108

* A. a; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, P. i; *Prevotella intermedia*
P. g; *Porphyromonas gingivalis*, B. f; *Bacteroides forsythus*

表3. 治療前唾液・血液検査平均値

	最小値	最大値	平均値	標準偏差	血液基準値
唾液総タンパク量	0	0.3	0.11	0.06	
血液総タンパク量	0.75	12.2	8.03	1.15	6.5~8.2 g/dl
唾液GOT	7	194	50.20	35.86	
血液GOT	4	34	12.22	5.92	10~32 IU/l
唾液GPT	3	148	28.79	27.68	
血液GPT	2	154	11.80	16.79	7~27 IU/l
唾液LDH	26	2058	380.87	281.13	
血液LDH	148	462	287.80	52.87	140~370 U/l
唾液ALP	0	42	6.92	6.66	
血液ALP	92	351	199.99	47.81	99~340 IU/l
唾液クレアチニン	0	0.3	0.09	0.05	
血液クレアチニン	0.6	1.7	1.04	0.19	0.4~1.1 mg/dl
唾液尿酸窒素	7	53	19.25	8.29	
血液尿酸窒素	8.5	26	14.67	3.99	9~20 mg/dl
唾液尿酸	0	3	0.83	0.78	
血液尿酸	1.9	10.9	5.33	1.56	2~7 mg/dl
唾液NAG	8.6	57.5	28.23	12.41	0.3~5.3U/l(随時尿)
血液フルクトサミン	222	1702	490.77	327.16	205~285 μ mol/L

表4. 歯肉炎治療前後の唾液検査値の比較[†]

	平均値	標準偏差	
GOT治療前	50.20	35.86	
GOT治療後	43.11	27.58	p = 0.044*
GPT治療前	28.79	27.68	
GPT治療後	21.61	16.99	p = 0.010*
LDH治療前	380.9	281.1	
LDH治療後	330.7	220.8	p = 0.011*
NAG治療前	27.48	12.06	
NAG治療後	23.49	10.76	p = 0.002*

[†] Wilcoxon検定で有意であった検査項目

* Wilcoxon検定におけるp値

表5. 歯肉炎治療前後の血液検査値の比較[†]

	平均値	標準偏差	基準値	
総タンパク量治療前	8.14	0.84		
総タンパク量治療後	7.79	0.66	6.5~8.2 g/dl	p < 0.001*
GOT治療前	11.79	5.46		
GOT治療後	13.58	8.24	10~32 IU/l	p = 0.004*
GPT治療前	28.79	27.68		
GPT治療後	21.61	16.99	7~27 IU/l	p = 0.010*
クレアチニン治療前	1.04	0.20		
クレアチニン治療後	0.98	0.16	0.4~1.1 mg/dl	p < 0.001*

[†] Wilcoxon検定で有意であった検査項目

* Wilcoxon検定におけるp値

表6. 歯肉炎治療前後の菌数の比較

	平均値	標準偏差	p値 [†]
治療前総菌数	2.96E+08	2.96E+08	
治療後総菌数	1.89E+08	1.55E+08	0.001
治療前A. a菌数	4385.0	14706.4	
治療後A. a菌数	2495.0	12028.2	< 0.001
治療前P. i菌数	193262.7	650460.7	
治療後P. i菌数	353446.7	1218542	0.493
治療前P. g菌数	31027.0	81380.3	
治療後P. g菌数	32446.6	90976.7	0.729
治療前B. f菌数	143190.2	213490.1	
治療後B. f菌数	84347.6	126038.7	0.004

[†] Wilcoxon検定におけるp値

* A. a; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, P. i; *Prevotella intermedia*
P. g; *Porphyromonas gingivalis*, B. f; *Bacteroides forsythus*

表7. 治療後GI値と唾液中歯周病原性細菌数の関連*

	Spearmanのρ	p値
総菌数	0.130	0.223
A. a	0.055	0.611
P. i	0.090	0.397
P. g	-0.065	0.546
B. f	-0.049	0.648
A. a/総菌数	0.005	0.964
P. i/総菌数	-0.083	0.437
P. g/総菌数	-0.074	0.492
B. f/総菌数	-0.021	0.847

* A. a; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, P. i; *Prevotella intermedia*
P. g; *Porphyromonas gingivalis*, B. f; *Bacteroides forsythus*

表8. 口腔内診査結果とアンケート結果の関連(治療開始)

Spearmanの順位相関係数を用いた分析(* p<0.05)

・BOPと関連性が認められた項目

歯ぐきの違和感を自覚する頻度(問8)	$\rho = 0.235^*$
歯ぐきの腫れを自覚する頻度(問9)	$\rho = 0.213^*$
口臭を自覚する頻度(問12)	$\rho = 0.297^*$
健康に気がつけた生活の自己評価(問20)	$\rho = 0.260^*$

・GIと関連性が認められた項目

歯ぐきの違和感を自覚する頻度(問8)	$\rho = 0.238^*$
現在の健康状態の自己評価(問19)	$\rho = 0.301^*$

・PIIと関連性が認められた項目

口臭を自覚する頻度(問12)	$\rho = 0.326^*$
現在の健康状態の自己評価(問19)	$\rho = 0.213^*$
健康に気がつけた生活の自己評価(問20)	$\rho = 0.270^*$

表9. 就寝時間の規則性によるPIIの差違

就寝時間の規則性(問14-2)によってPIIスコアに差が認められた(p=0.028)

	人数	平均値
規則的である	5	0.434
まあ規則的な方である	48	0.758
不規則な方である	37	1.006

*p = 0.038

**p = 0.028

表10. 喫煙習慣によるPIIの差違

喫煙習慣(問16)によってPIIスコアに差が認められた($p=0.002^*$)

	人数	平均値	
現在喫煙している	27	1.144	} $p = 0.000^{**}$
過去に喫煙経験有り	11	0.823	
喫煙経験無し	52	0.690	

一元配置分散分析* および多重比較検定**

表11. 口腔内診査結果とアンケート結果の関連

Spearmanの順位相関係数を用いた分析(* $p < 0.05$)

GIと関連性が認められた項目

歯の動揺を自覚する頻度(問6)	$\rho = 0.301^*$
口臭を自覚する頻度(問12)	$\rho = 0.304^*$

PIIと関連性が認められた項目

歯の動揺を自覚する頻度(問6)	$\rho = 0.239^*$
口臭を自覚する頻度(問12)	$\rho = 0.305^*$

表12. 喫煙習慣による治療後GIの差違

喫煙習慣(問16)によってGIスコアに差が認められた($p=0.006^*$)

	人数	平均値
現在喫煙している	24	0.428
過去に喫煙経験有り	15	0.292
喫煙経験無し	51	0.242

$p = 0.001^{**}$

一元配置分散分析* および多重比較検定**

表13. 喫煙習慣による治療後PIIの差違

喫煙習慣(問16)によってPIIスコアに差が認められた($p=0.005^*$)

	人数	平均値
現在喫煙している	24	0.375
過去に喫煙経験有り	15	0.339
喫煙経験無し	51	0.194

$p = 0.003^{**}$

一元配置分散分析* および多重比較検定**

表14. 朝食の摂取頻度によるGIスコアの差違

朝食の摂取頻度(問18-1)によってGIスコアに
差が認められた($p=0.035$)

	人数	平均値
必ず食べる	40	0.229
時々食べる	29	0.345
全然食べない	21	0.373

* $p = 0.043$

** $p = 0.023$

【追加分析】

歯肉炎治療予後因子の推定

A. 研究目的

治療開始時点の唾液検査結果とアンケート結果から予後不良者を予測することが可能か検討することを目的とした。

B. 対象と方法

分析対象の選別：均一な症度の歯肉炎罹患患者を得るため、GI 値が平均値±1 標準偏差内であった 41 名（男性 38 名、女性 3 名）のうち、GI 値が術前と比べ、治療後に 50% 以上減少した者を予後良好、50% 以下の減少であった者を予後不良とした。

単相関分析：治療前に採得したアンケートの回答は、睡眠時間、歩行時間、アルコール摂取頻度以外の項目を 2 値に変換して処理した。また、予後良好と予後不良も 2 値データとした。治療前の唾液検査値および 2 値データ以外のアンケート項目と予後の関連について Spearman の順位相関係数を算出し、2 値データのアンケート項目については予後とのクロス集計による Φ 係数を算出した。

ロジスティック回帰分析：Spearman の ρ 値と Φ 係数が 3.0 以上の項目を独立変数として、予後を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。

C. 結果

分析対象の選別により、対象者 41 名（平均年齢 23.9±3.42 歳）の治療前の平均 GI 値は 1.04±0.20、治療後の平均 GI 値は 0.37±0.28 となった。治療前後の分析対象者における GI 値の度数分布図を図 1、2 に示

す。また、歯肉炎治療の予後良好者は 32 名、予後不良者は 9 名であった。

予後との単相関分析で Spearman の ρ 値または Φ 係数が 3.0 以上であった治療前検査項目を表 1 に示す。これらのなかで統計学的に有意な関連を示したのはアンケート項目の「就寝時間の不規則性」、「最近ストレスを感じる」、「歯について不安を感じる」、「肥満に対して不安を感じる」の 4 項目であった。唾液検査項目の総 LDH 中の LDH4 の割合（以下、LDH4）と、アンケート項目の「現在の喫煙習慣」は有意ではなかったものの、予後との関連が示唆された（表 1）。多重ロジスティック回帰分析のステップワイズに Wald 変数減少法を用いたところ、2 回のステップで収束された。すべてのステップにおける予後の予測結果を表 2 に示す。また、各ステップで採用された変数の回帰式中の偏相関係数（オッズ比）と有意確率を表 3 に示す。2 回の変数選択により、最終ステップでもっともオッズ比が高かったのは肥満への不安、ついで就寝時間の不規則性であった。

D. 考察

本研究で得られた予後予測のためのロジスティック回帰式中、もっとも正確な予測ができるモデルはステップ 2 で採用された変数を用いた式であった。しかしここで変数として採用されている唾液中 LDH4 は総 LDH にしめる割合であり、その意味するところを考察することは困難である。また、一般に、ロジスティック回帰分析における必要サンプル数は最低でも独立変数×10 とされており、被験者数が 41 名であることから、回帰式の独立変数は 4 以下とするこ

とが望ましい。ステップ3では独立変数が4つであり、モデルとしてはこちらを採用すべきと考えられる。この場合、感度は0.67であるが、特異度は1.00であり、この回帰式でもある程度の有用性が見込まれる。最終ステップで採用された検査項目はすべてアンケート項目であった。このうち「ストレスの自覚」はオッズ比が0.07と逆相関を呈しており、ストレスを感じているものほど予後がよい結果であった。これはステップ2で除外された「歯に関する不安」についても同様で、歯に不安を感じている者ほど予後がよい。これらはストレス閾値の低い者の方が歯肉炎治療における指導事項を几帳面によく守るためではないかと推察される。一方、「肥満に対する不安」を感じている者や「就寝時間が不規則」な者、「現在

の喫煙習慣」がある者は実際に自己の生活の乱れを客観視している結果ととらえられる。

以上のことから、青年期の歯肉炎に対する治療効果は口腔内の歯周病原性細菌の分布や唾液検査値よりも患者の基本的な生活リズムに大きく影響されるものであり、治療前に本研究で回帰モデルに採用されたような項目をよく問診することで、予後不良者がある程度スクリーニングできるものと考えられた。また、この予後不良者は別な見方をすれば低コンプライアンス者ともいえるものであり、これらアンケート項目の調査によってあらかじめ保健指導などに対するコンプライアンスが低い者をスクリーニングできる可能性があるものと考えられた。

表1 歯肉炎治療の予後と関連する治療開始時の検査項目

	検査項目	相関係数	p値
唾液検査	LDH4	0.303*	0.054
アンケート	ストレスの自覚	-0.385**	0.014
	歯に関する不安	-0.341**	0.029
	肥満に対する不安	0.334**	0.033
	就寝時間の不規則性	0.308**	0.049
	現在の喫煙習慣	0.301**	0.054

*Spearmanの順位相関係数, **クロス集計によるΦ係数

表2 予後予測のための分類表(多重ロジスティック回帰分析結果)

			予測値		
			予後良好	予後不良	
ステップ1	観測値	予後良好	31	1	感度 0.89 特異度 0.97
		予後不良	1	8	
ステップ2	観測値	予後良好	32	0	感度 0.89 特異度 1.00
		予後不良	1	8	
ステップ3	観測値	予後良好	33	0	感度 0.67 特異度 1.00
		予後不良	3	6	

表3 ロジスティック回帰モデル中の変数

	独立変数	オッズ比	有意確率
ステップ 1	LDH4	2.14	0.211
	ストレスの自覚	0.00584	0.138
	歯に関する不安	0.000167	0.889
	肥満への不安	36.9	0.0844
	就寝時間の不規則性	31.6	0.0535
	現在の喫煙	11.5	0.154
	定数	1.08E-10	0.165
ステップ 2	LDH4	2.48	0.109
	ストレスの自覚	0.00335	0.0663
	肥満への不安	58.0	0.0448
	就寝時間の不規則さ	31.3	0.0462
	現在の喫煙	22.8	0.0760
	定数	1.08E-12	0.0768
	ステップ 3	ストレスの自覚	0.0702
肥満への不安		30.4	0.0266
就寝時間の不規則さ		28.2	0.0344
現在の喫煙		10.3	0.0700
定数		0.0206	0.0312

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
-中等度・重度歯周炎の治療技術研究-

分担研究者 鴨井久一 日本歯科大学歯学部教授

研究要旨

歯周疾患患者の診断における唾液検査の有用性を検討した。中等度，重度歯周炎患者の唾液を採取し，各成分検索を行った結果，歯周炎の罹患状態と，LDH および ALP 値の間に相関が見られた。また，唾液中の細菌検査を PCR 法で行ったところ，歯周疾患の原因菌を検出することが可能であった。このことから，唾液成分の検索および唾液の細菌検査は歯周疾患患者のスクリーニングに有用であることが示された。

次に歯周疾患の診断，治療効果の判定における唾液臨床検査の有用性を検討した。歯周炎患者に対して初診時，基本治療および歯周外科手術後，経時的に歯周疾患の臨床パラメータの評価および唾液検査を行ったところ，歯周組織の状態改善に伴って，唾液中の遊離ヘモグロビン，LDH，ALP 値，歯周病原性細菌の数の低下が見られた。以上のことから，唾液検査は治療効果のモニタリングに有用であることが示唆された。

A. 研究目的

8020 運動の達成には，歯周疾患の早期発見，早期治療，そして継続管理を効率的に行うことが大切である。

本研究は，唾液検査が歯周疾患の治療・予防に如何に貢献するかを検討することにある。

具体的には以下の 4 点を到達目標とする。1) 歯周炎患者を対象に，病態の進行度および治療効果と唾液の検

査値の変化との関連を明らかにする。

2) 歯周疾患発症の Low および High リスク群検出の可能性を検討する。

3) 唾液検査による歯周疾患患者のスクリーニングおよび歯周治療効果のモニタリングの可能性を検討する。

4) 唾液検査が従来の歯周病の臨床パラメーターに変わり得るかを検討する。

B. 研究方法

1) 被験者の選択

患者群として、各担当施設で歯周疾患を主訴として来院した、初診時に35歳以上の成人性歯周炎（慢性歯周炎）患者のうち、本研究の主旨を理解し、協力が同意が得られた患者、合計117名とした。

除外基準は、研究開始時より過去3か月以内に抗生剤の投与を受けているもの、スケジュール通りの来院が不可能なもの、口腔組織に影響を及ぼす全身疾患を有するものとした。

なお、本研究の開始にあたり、研究内容に関しては各施設の倫理委員会の承認を得、また被験者とは十分なインフォームドコンセントを確立し、ヘルシンキ宣言の主旨に準じてすべての研究を進めた。

研究プロトコル書類、同意書などを別資料として添付する。

各被験者に歯周初期治療（基本治療）を行い、メンテナンスに移行した群と、歯周外科手術を経てメンテナンスに移行した群とに分け、各設定時期に各種検査を行った。その時期を含めたプロトコルを、図1, 2に示す。

2) 各種検査の手順は表1に示す。

3) 唾液の採取法

パラフィンを咬んで、滅菌スピッツ管に唾液を吐き出す行為を5分間継続させる(図3)。5分間の唾液の貯溜

量を記録し、その5mlを滅菌スピッツ管に分注し、冷蔵保存する。

採取時の注意事項として口腔内清掃は少なくとも唾液採取の1時間前までに行うよう指導する。

4) 血液の採取法

ヘパリン入り採血管に、正中皮静脈より、2mlと10mlの2本を採取する。

5) 歯周疾患の臨床パラメータの評価

歯周疾患の病態は表2の臨床パラメータで評価する。

(1) プラークの付着状態の診査

表3に示す基準に従い評価した。また変則的に、各歯の6歯面を対象に評価を行った。

(2) 歯肉の炎症状態の診査

表4に示す基準に従い評価した。また変則的に、各歯の6歯面を対象に評価を行った。

(3) 歯周ポケットの深さの測定

Probing Depth(以下PDと略す)は、マニュアルプローブを用い、約25gの挿入圧で歯周ポケットに挿入し、軽く抵抗があった時点での歯肉辺縁部の目盛りをmm単位で、6点法で測定し、記録した。

(4) 臨床的アタッチメントレベル(以下CAL)の測定

マニュアルプローブを用い、PDに準じてプローブを挿入し、セメントエナメル境を基準にして測定した。mm単位で6点法で測定、記録し、測定不能の

場合は×を記入した。

(5) プロービング時の出血(以下 BOP)の測定

歯周ポケットに約 25g の挿入圧でプローブを挿入した後の出血の有無を、0 : 出血が認められない、1 : 出血が認められるとして評価した。6 点法で測定し、記録した。

(6) エックス線撮影

標準撮影法による 10 枚法を基本として撮影し、歯槽骨吸収状態を歯周疾患進行度の指標とした。

(7) 唾液生化学検査項目

検査項目を表 5 に示した。

(8) 唾液中の歯周病原性細菌の評価。

Ashimoto ら(1996)の方法に準じ、唾液中の 4 種類の歯周病原性細菌(表 6)の存在を、通常の PCR 法および Real time PCR 法にて検索した。

Real time PCR 法では、総細菌数および、総細菌数に対する各歯周病原性細菌数の割合を、%で算出した。

(9) 唾液からの遺伝子多型の検索

被験者の唾液より DNA を抽出し、IL-1 α 、IL-1 β 、ILRA の遺伝子多型の検索を invader 法を用いて行った。

(10) 統計解析

各臨床パラメータおよび測定値間の関連は、スピアマンの順位相関係数を用いて解析し、各群間の検定には、ウイルコクソン検定を用いた。

C. 研究結果

1) 被験者の内訳

解析対象となった被験者の内訳を表 7, 8 に示す。

2) 遺伝子多型の検索結果

唾液中の DNA の遺伝子多型の検索結果を表 9 に示す。

3) ALP, LDH と歯周炎の病態との関連について

初診時に、歯周ポケットが 4mm 以上の部位数が多い患者において、LDH(乳酸脱水素酵素)、ALP(アルカリホスファターゼ)の値が高い傾向にあり(図 4a)、LDH においては、4mm 以上の部位が 0 の群と 60 以上の群との間に危険率 5% で有意差が認められた(図 4b)。その他の項目についてはポケット部位数との関連はみられなかった。

4) 臨床パラメータと ALP, LDH との相関について

歯周疾患の病態との関連が示唆された唾液中の ALP および LDH の値と他の臨床パラメータとの相関を調べた(図 5, 6)。PII と GI は相関係数が 0.75 と高く、有意な正の相関が見られた(図 5a)。また、ALP との相関係数が一番高かったのは PD で、0.55 を示した(図 5b)。LDH との相関係数が一番高かったのは、BOP の 0.50 であった(図 6c)。

5) 臨床例

初診時に LDH, ALP の値の高かった 2

症例を図7に示す。両症例ともLDHは4000以上、ALPは60前後であった。双方とも、重度の歯周炎と診断された。プラークコントロールの状態も悪く、歯槽骨吸収も進んでいる。

6) 唾液からの歯周病原性細菌の検出

PCR法により4種類の細菌が検出された例を図8に、初診時の各細菌の検出結果を表10に示す。*A. a*菌の検出率は一番低く、*B. f*菌のそれは100%であった。

7) 歯周初期基本治療（初期治療）後の各臨床パラメータおよび唾液中成分の変化

PII, GI, PD, CAL, BOPなどの臨床パラメータは、スケーリング・ルートプレーニング (SRP) 後に低下した (図9, 10, 11)。

また、遊離ヘモグロビンの値も初期治療後に低下を示した (図12)。GOT, NAGの値は治療後4週で一時的に上昇したが、その後8週で低下し、NAGでは12週でわずかに上昇に転じたが、GOTの低下傾向は継続していた (図13)。

また、ALP, LDHはSRP後、経時的に低下する傾向にあり、12週で最低値を示した (図14)。

また、総細菌数は治療後徐々に上昇傾向を示したが (図15)、それぞれの歯周病原性細菌の総細菌数に占める割合は*A. a*では治療前後を通して低値を示したが、その他の細菌は一次的に

上昇傾向を示し、12週で最低値を示した (図16)。

8) 歯周外科治療 (FOP) 後の各臨床パラメータおよび唾液中成分の変化

PII, GI, PD, CAL, BOPなどの臨床パラメータは、初期治療後および歯周外科手術後に低下した (図17, 18, 19)。

また、遊離ヘモグロビンの値も低下したが、8週でやや上昇傾向を示した (図20)。GOT, NAGの値は初期治療後減少したが、GOTはFOP後8週で上昇傾向にあった。NAGはFOP後12週で最低値を示した (図21)。

また、ALP, LDHはSRPおよびFOP後、経時的に低下する傾向にあり、LDHで8週でやや上昇傾向にあったが、12週で最低値を示した (図22)。

また、総細菌数は初期治療と同様に手術後上昇傾向を示したが (図23)。総細菌数に占める歯周病原性細菌の割合は、*P. g*, *P. i*および*B. f*でSRP後明らかな減少傾向を示した (図24)。

D. 考察

唾液は、比較的簡便かつ無痛下で採取可能なため、臨床検査の対象として有用な試料であることは疑いない。しかし、唾液研究には幾つかの問題点があることが指摘されており、そのひとつが、唾液採取条件の規格化である。たとえば唾液の分泌量や、構成成分には個体差があり、また同一個体でも、

日内変動があることが知られている。よって、ある集団を対象として唾液検査を行う場合には、まさに多様な因子が検査結果に関わることになる。本研究は、この唾液検査をテーマとして取りあげ、歯周疾患患者のスクリーニングや歯周治療後のモニタリングにおける有用性を検索したものである。しかし、唾液検査値を疾患診断の指標とするためには、その採取条件が煩雑であったり、特殊な器具を必要としたり、解析結果に複雑な解釈を要するのでは、検査としての有用性に欠けることになる。本研究での唾液検査はその点妥当なのだろうか？

本研究で採取しているのは、いわゆる“全唾液”であり、これは、耳下腺唾液、顎下腺唾液、舌下腺唾液、小唾液腺唾液の他に、微生物、好中球、粘膜および歯肉上皮細胞、歯肉溝滲出液などを含んでいるので、これらに由来する多くの成分が含まれることになる。

本研究の結果では、この全唾液中のLDH（乳酸脱水素酵素）、ALP（アルカリホスファターゼ）、そして遊離ヘモグロビンの量などと、歯周疾患の進行状態との間に相関性があることが見いだされ、唾液検査でこれらのマーカーを調べることが、歯周疾患患者のスクリーニングや、歯周治療後のモニタリングに有用であることを示した。

これまでも、唾液中の成分変化と歯周疾患との関連の報告が幾つかあるが、未だに臨床検査としては実用化されていない。唾液検査を歯周疾患の臨床検査として位置づけるためには、唾液中に検出された物質と歯周炎の存在との関連とをきちんと考察する必要がある。

まず本研究で得られた歯周炎の病態に伴う唾液中でのALPやLDHの上昇は、歯周疾患の存在で純唾液の成分が変化したのではなく、歯周組織の炎症により生じたさまざまな物質が、歯肉溝滲出液(GCF)に混入して、さらに唾液中に至ったためと考えられる。この唾液中に炎症に関連する物質が混入する過程は、病態部位のGCFが自然に唾液中に移行するか、口腔粘膜の動きにより歯周ポケットが唾液により洗浄される場合であると考えられる。

GCFは、血清成分に類似した組成を持ち、歯周組織の一つである歯肉の結合組織中の末梢血管より滲出し、接合上皮や歯肉溝上皮の細胞間隙を通過して歯肉溝に至り、唾液中へと移動する液体である。そして歯肉炎や歯周炎の存在部位では、滲出の過程で炎症層や歯周疾患の病原因子と出会い、炎症により生じたさまざまな成分を含む。よって、歯周炎を有する患者の唾液中には、各病態部位からのGCFが、その進行度に応じた濃度で混入している

と考えられる。それを裏付けるものとして、これまでに GCF の成分変化と歯周炎との関連の研究で、好中球や細菌などの産生するコラゲナーゼ、エラスターゼ、細胞の破壊産物であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) などの酵素量が、歯周ポケットの形成程度と相関して増加することが示され、これらは GCF 中の歯周炎のマーカーであると考えられている。

今回の研究では、歯周炎の重篤度と唾液中の ALP や LDH 量との間に関連が示されたが、先に述べた GCF 中の歯周炎のマーカーの AST, すなわち GOT 量との関連は明瞭ではなかった。このことは、酵素に対するインヒビターの存在や酵素活性の消失などの唾液の有する生化学的特性の違いが関与している可能性がある。すなわち LDH や ALP は他の酵素と異なり、インヒビターなどの影響を受けにくく、酵素量として検出しやすい背景があるのかも知れない。いずれにしても、これらの酵素の特性と病態との関連は、アイソザイムの検索と併せて、さらに詳細に検討する必要がある。

唾液中に炎症に関連する物質が混入するのは、病態部位の GCF が自然に唾液中に移行するか、口腔粘膜の動きにより歯周ポケットが唾液により洗浄される場合であると考えられる。このことは、歯面に付着しているプラ

クのみならず、歯周ポケット内の浮遊プラークも唾液中に移行することを想像させる。唾液から検出した歯周病原性細菌は、これらのバイオフィーム内のプラークや、歯面より剥落したプラーク由来のものであると考えられる。

今回基本治療後に歯周病原性細菌の総数が増加傾向を示したのは、プラークコントロールやスクレーピングなどによりバイオフィームの構造が破壊され、コロニーを形成していた微生物が分散されたためとも考えられる。PCR は死菌も検知しているため、総菌数の増加を歯周炎のリスクの増加と結びつけるのは危険であろう。

遊離ヘモグロビンの量が病態変化と関連して変動したのは、組織破壊によって生じた、毛細血管からの顕性または不顕性の出血が唾液中に混入していたことが原因と考えられる。しかし、過度なブラッシング後の出血や口腔内の傷等の影響も受けやすいことが考えられ、遊離ヘモグロビンを歯周疾患の単一のマーカーと定義することはできないと思われる。

いずれにしても、本研究では基本治療、歯周外科治療後の臨床症状の変化に伴って、遊離ヘモグロビンや ALP, LDH 量も低下を示した。しかし、先に述べたように唾液の分泌量や成分含量には様々な因子が関与するため、こ

これらの値すべてが常に連動して同様に動くことは考えにくい。よって今後は、歯周疾患との関連が強い幾つかの唾液中のマーカーの変動を詳細に捕らえ、その総合判断に基づいた精度の高い診断法を確定することが必要である(図25)。そしてそのことが、最終的には歯周疾患の発症前診断、発症後診断への唾液検査の応用を可能にすると考えられる(図26)。

E. 結論

本研究では以下のことが示された。

- 1) 歯周疾患の重篤度を示す4mm以上のポケットの部位数増加に伴い、LDH、ALP量も増加傾向にあった。
- 2) 初診時での歯周病原性細菌の検出率は高かった。
- 3) 歯周基本治療後、初診時と比較して、PII, GI, PD, CAL, BOPなどの臨床パラメータの平均値は低下した。
- 4) 同様に唾液中のLDHとALPが治療後に低下した。
- 5) 各歯周病原性細菌の総細菌に対する割合は、治療後一時的に増加し、その後低下傾向を示した。
- 6) 唾液検査は、検体の採取法が容易、無痛下で採取が可能、生体への侵襲は皆無、などの利点を有する。

以上のことから唾液検査は、歯周疾患の診断や治療効果のモニタリング、集団検診時の歯周疾患患者のスクリ

ーニングに役に立つと考えられた。

F. 研究発表論文

1. 論文発表

- 1) Kamoi K : Reassessment of Supportive Periodontal Therapy, The Quintessence Year Book 2002, 16-24. 特集号, 90 : 50-61, 2003.
- 2) 鴨井久一, 吉田直人, 花田信弘編著, EBMをめざした歯科医療. 一歯科人間ドックにおけるEBM一, 186-193, 永末書店, 京都 2002.
- 3) 鴨井久一, 沼部幸博, 佐藤勉 : Clinical result due to research study. 特集号, 90 : 50-61, 2003.

2. 学会発表

- 1) 唾液検査による歯周疾患診査の検討, 日本歯科大学歯学部歯周病学講座 鴨井久一, 沼部幸博, 仲谷寛, 日本歯科大学歯学部内科学講座 三林裕巳, 健康医学, 15, 4, 199-200, 日本歯科人間ドック学会誌 2001.
- 2) 唾液検査による歯周疾患診断の検出, 日本歯科大学歯学部歯周病学講座, *日本歯科大学歯学部附属病院総合診療科, 鴨井久一, 沼部幸博, 仲谷寛*, 大澤銀子*, 岡安こずえ*, 第43回日本人間ドック学会講演抄録集, 2002, 平成14年8月29日(木), ホテル国際21(長野市).
- 3) 歯周疾患における唾液検査の有用性, 日本歯科大学歯学部歯周病学講座,

沼部幸博，鴨井久一，他 6 名，第 46
回日本歯周病学会，春季学術大会抄録
集，2003，平成 15 年 4 月 25 日（金）
日本都市センター会館（東京）。

G. 研究協力者

沼部幸博（日本歯科大学歯学
部助教授）

吉江弘正（新潟大学大学院医
歯学総合研究科教授）

伊藤公一（日本大学歯学部教授）

栗原英見（広島大学大学院医歯
薬学総合研究科教授）

表1 臨床検査の手順

1. 臨床研究の内容を説明し、同意を得る（各施設の基準に準じる）。
2. 初診時に問診および問診表、生活習慣アンケートにより、被験者の全身状態や既往歴、家族歴、生活習慣などを調査する。
3. プロトコルに示されている時期に、唾液、可及的に末梢血を採取、冷蔵する。後に各施設または株式会社ビー・エム・エルにて各種検査を行う。
4. プロトコルに示されている時期に、臨床パラメータを評価する。まずプラークの診査後、歯肉の状態や歯周ポケットの状態を診査する。
5. 歯槽骨の吸収状態を確認するためにエックス線撮影を行う。

表2 歯周疾患の病態診査

1. プラーク指数 (PI I) (Sillness&Löe, 1964) (6点法)
2. 歯肉炎指数 (GI) (Löe &Sillness, 1963) (6点法)
3. 歯周ポケット深さ (Probing Depth:PD) (6点法で1mm単位)
4. 臨床的アタッチメントレベル (Clinical Attachment Level: CAL) (CEJを基準点とできる部位のみ) (6点法で1mm単位)
5. プロービング時の出血 (Bleeding on Probing: BOP) (6点法)
6. エックス線撮影 (二等分法) 全歯撮影

表3 プラーク指数 (PI I) (Sillness&Löe, 1964)

- 0: プラークの付着が認められない場合。
- 1: 肉眼的には認められないが歯周プローブの擦過で認められる場合。
- 2: 歯面に付着しているプラークが肉眼で認められる場合。
- 3: 多量のプラークが認められる場合。