

図5 歯科治療前後のフェイススケールの変化

上) 本人評価 下) 歯科医評価

いずれにおいても左側が対照群、右側が治療群である。

各グラフとも、横軸に治療前、縦軸に治療後の評価をとった。

Y=xの下方にプロットされる数が多いほど改善をしめす。

表5 治療前後でのフェイススケールの変化

対照群							
治療前				治療後		p	
		平均	標準偏差		平均	標準偏差	
本人評価	227	9.22	4.74	219	9.49	4.86	0.41
歯科医評価	253	9.18	4.12	251	9.15	3.92	0.90

治療群							
治療前				治療後			
		平均	標準偏差		平均	標準偏差	
本人評価	240	9.10	4.51	247	8.42	4.85	0.13
歯科医評価	270	8.95	3.77	266	7.86	3.86	<0.01 *

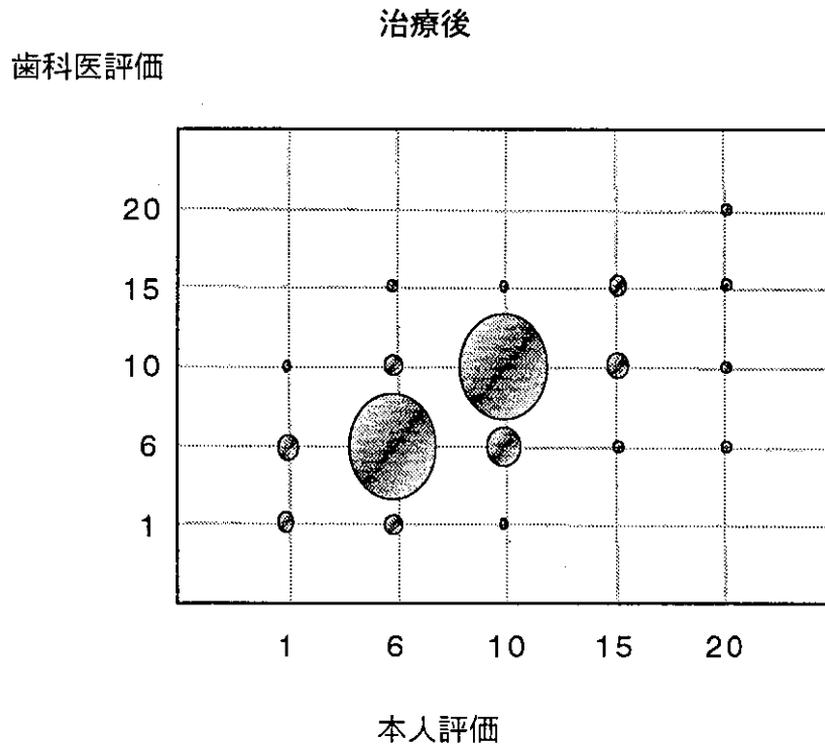
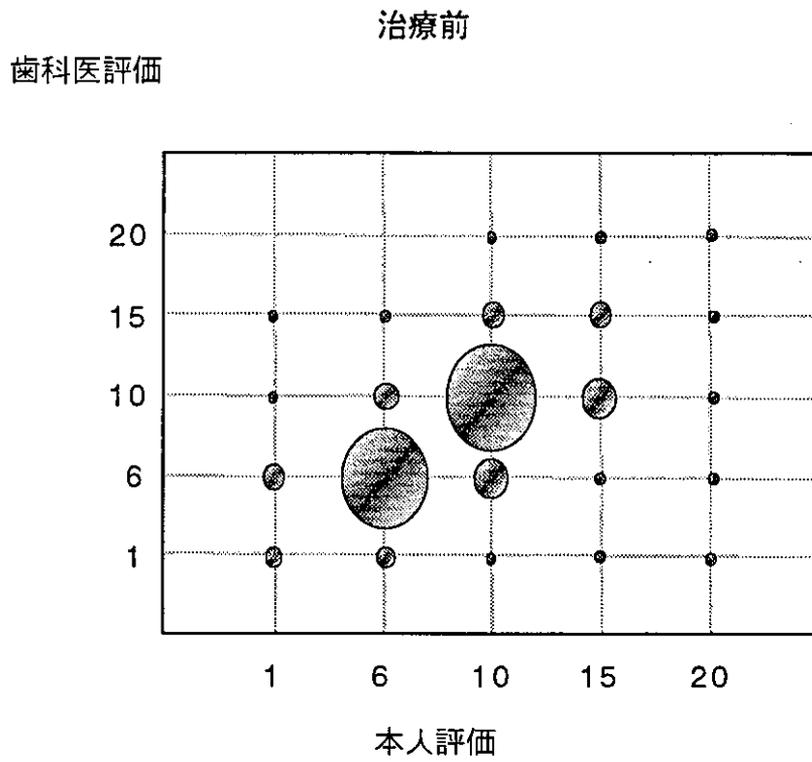


図6 フェイススケールの本人評価と歯科医評価の相関  
 上は治療前, 下は治療後の評価 N=447

表6 脳血管障害患者における評価不能率

	評価可能	評価不能	計
対照群	110	23	133
治療群	132	19	151
計	242	42	284
%	85.2	14.8	

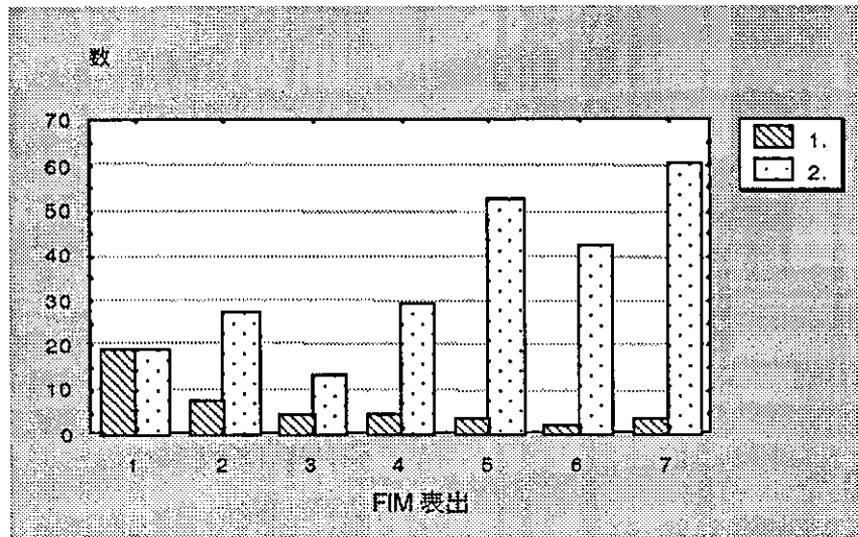
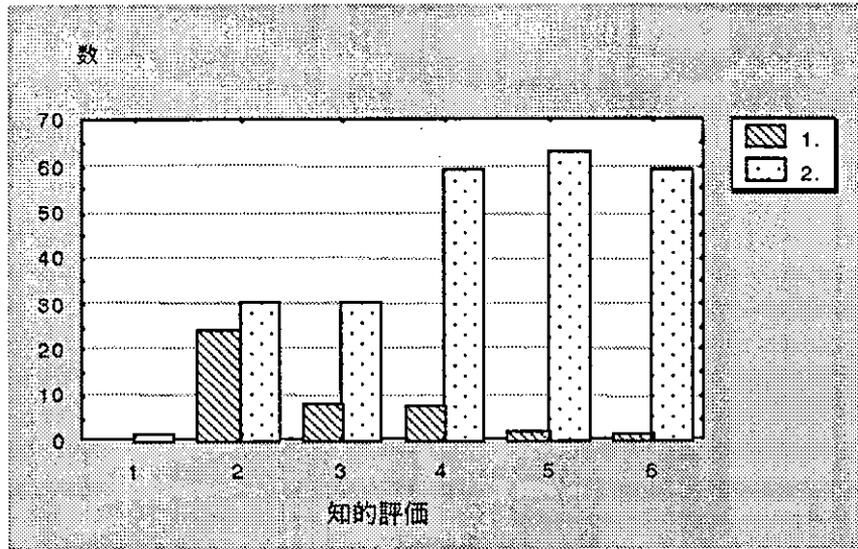


図7 脳血管患者における評価不能群・可能群の分布  
 上) 知的評価 下) FIM表出におけるヒストグラムを示す  
 いずれにおいても1は評価不能群、2は評価可能群である。

表7 治療前評価における評価不能群と可能群のプロフィール

	評価不能群		評価可能群	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
意識状態	3.43	1.09	4.16	0.80
知的評価	2.76	1.05	4.36	1.33
FIM				
人	1.60	0.80	2.56	0.72
計算	1.17	0.44	1.83	0.82
表出	2.60	1.96	4.79	1.93
食事	3.12	2.44	5.60	1.74
更衣	1.83	1.81	3.86	2.35
移乗	2.02	1.97	4.11	2.42

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

地域住民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

歯周病と糖尿病 —介入試験の結果報告—

分担研究者 井上 修二 共立女子大学家政学部教授

研究協力者

千葉 博茂(東京医科大学口腔外科教授) 松尾 朗(東京医科大学口腔外科講師) 金沢 真雄(東京医科大学第3内科講師) 能登谷 洋子(東京医科大学第3内科助教授) 石川 烈(東京医科歯科大学大学院歯周病学教授) 新田 浩(東京医科歯科大学大学院歯科医療行動科学助教授) 長澤 敏行(東京医科歯科大学大学院歯周病学助手) 内村 功(東京医科歯科大学内分泌代謝内科講師) 朝波 惣一郎(慶應義塾大学医学部歯科口腔外科助教授) 広瀬 寛(慶應義塾大学保健管理センター 内科講師) 金村 成智(京都府立医科大学歯科助教授) 中村 直登(京都府立医科大学大学院医科学研究科内分泌機能制御学助教授) 宮内 孝(東京通信病院 歯科医長) 宮崎 滋(東京通信病院内科部長) 小野 富昭(国立国際医療センター歯科口腔外科部長) 葛谷 信明(国立国際医療センター内科部長) 田辺 晴康(東京慈恵会医科大学歯科学教授) 宇都宮 一典(東京慈恵会医科大学内科学講座助教授) 市ノ川 義美(帝京大学医学部歯科口腔外科学講師) 山内 俊一(帝京大学医学部内科教授) 和泉 雄一(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病態制御学教授) 鄭 忠和(鹿児島大学病院血液内分泌・糖尿病センター教授) 稲垣 幸司(愛知学院大学 歯学部歯科保存学第3講座講師) 松原 達昭(愛知学院大学歯学部内科学講座教授) 鴨井 久一(日本歯科大学歯学部歯周病学講座教授) 河村 博(日本歯科大学歯学部付属病院内科学教室教授) 根岸 淳(北海道大学大学院歯科学研究科歯周・歯内療法学教室助手) 吉岡 成人(北海道大学大学付属病院第二内科助教授) 安藤 雄一(国立保健医療科学院口腔保健部情報室室長) 花田 信弘(国立保健医療科学院口腔保健部)

研究要旨

糖尿病患者は歯周病合併率が高率であることを既に報告した。本研究は糖尿病患者において、歯周病治療による血糖コントロールへの影響を検討した。歯周病治療群(23例)は、9週の歯周病の集中治療によりPD4mm以上の歯数、PD4mm以上の部位数は21週の全観察期間有意の減少を示したが、PDの平均値では有意の変化を認めなかった。一方血糖コントロールについては歯周病集中治療期間はHbA<sub>1c</sub>の有意の低下を示したが、17週、21週では低下傾向を示したが、有意ではなかった。高感度CRPは歯周病の集中治療中は有意に低下した。歯周病非治療群(31例)はいずれも有意な変動を示さなかった。以上、歯周病

治療により慢性炎症状態は改善し、血糖コントロールも改善したが、治療後の観察期間は血糖コントロールは再び悪化する傾向がみられた。従って、血糖コントロールの改善の継続には継続的な歯周病の治療が必要であることが示唆された。

#### A. 研究目的

我々は以前に糖尿病患者 652 名、肥満症患者 225 名、対照群 166 名を対象として糖尿病患者と肥満症患者には歯周病の合併が多いことを報告した。

本研究は糖尿病患者において、歯科介入すなわち歯周病集中治療の血糖コントロールへの影響を検討した。

#### B. 研究方法

40～60 歳代の血糖コントロール不良 (HbA<sub>1c</sub>6.5～8.5%) の糖尿病患者で歯周ポケット 4mm 以上の歯が 4 歯以上ある歯周病合併患者を対象とした。歯ブラシ (スクラビング法)、デンタルフロス、歯間ブラシを用いた口腔衛生指導後、歯肉縁上スケーリングと歯周ポケット内の抗生物質の局所投与を行った。その後、抗生物質投与と縁下スケーリングからなる歯周病の集中治療を 8 週間以内に 3 回以上の通院で実施した。

集中治療後 4 週間毎に歯周病の検査および内科的検査 (血糖 HbA<sub>1c</sub>、血中脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール)、高感度 CRP) を行い、6 ヶ月間観察した。

解析対象例は歯周病介入 23 例と、歯周病非介入 31 例であった。

#### (倫理面への配慮)

介入試験参加各施設毎に各施設の倫理委員会にはかって許可を得て、参加患者からは文書によるインフォームドコンセントを得て実施した。

#### C. 研究結果

歯周治療介入群は歯周ポケット深さ 4mm 以上の歯数(図 1)、歯周ポケット深さ 4mm 以上の部位数(図 2)、と BOP 部位数(図 3)は有意の低下を示したが、歯周病ポケット深さの平均値(図 4)には有意な変化が見られなかった。それに対して歯周治療非介入群はいずれの項目も有意な変動は見られなかった(図 1～4)。

内科的検査では、歯周治療介入群で HbA<sub>1c</sub> は歯周病の集中治療期間中有意に低下したが、その後の観察期間では再び悪化する傾向を示した(図 5)。高感度 CRP は歯周病治療中は有意な低下を示した(図 6)。歯周病非介入群ではいずれの項目も有意な変動を示さなかった(図 5.6)。

#### D. 考察

本研究における歯周病治療による血糖コントロール改善の成績は、2 型糖尿病患者の血糖コントロールのために、インスリン注射療法への変換や付加を実施する前に歯周病の確認とその徹底的治療が治療の選択枝となることを示唆する興味ある知見である。

また、歯周治療介入群において、歯周ポケット深さ 4mm の歯数、歯周ポケット深さ 4mm 以上の部位数、及び BOP 部位数においては、歯周集中治療 9 週目までは有意に改善していたが、その後の観察期間中は更なる改善が見られなかった。また、HbA<sub>1c</sub>、及び高感度 CRP に関しては、両者とも集中

治療後の1ヶ月目までは改善したが治療後の観察期間は、HbA<sub>1c</sub>は歯周治療前の血糖コントロール状態に戻る傾向が見られた。CRP値についてはプロトコルの不徹底のため分析しうる症例が不足していた。これは今後の反省点である。

以上のことから、より確実な歯周治療の実施と継続的な歯周病の管理及び治療が良好な血糖コントロールを維持するには重要であることが示唆された。

今後は症例を増やして、歯周病治療と血糖コントロールとの関連をさらに明確にする予定である。

#### E. 結論

糖尿病患者における歯周病治療は二次的に血糖コントロールの改善をもたらすことが示唆された。しかし、血糖コントロール改善の維持には歯周病の継続的な治療が必要であることも示唆された。

#### F. 研究発表

1) Kodama T., Miyazaki T., Kitamura I., Suzuki Y., Namba Y., Sakurai J., Torikai Y., Inoue S., Effects of single and long-term administration of wheat albumin on blood glucose control: Randomized controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2005) 59, 384-392

2) Kageyama H., Hirayama Funahashi H., Takenoya F., Kita T., Kato S., Sakurai J., Lee E Y., Inoue S., Date Y., Nakazato M., Kanazawa K., Shioda S., Morphological analysis of ghrelin and its receptor in the rat pancreas. *Regul. Peptide.* (2005) 126, 67-71

3) Kageyama H., Kita T., Horie S., Takenoya F., Funahashi H., Kato S., Hirayama Y., Lee E Y., Inoue S., Shioda S., Immunohistochemistry study of cholecystokinin A receptor in the rat

*pancreas. Regul. Peptide.* (2005) 126, 137-143

4) Tsukiji J., Sango K., Udaka N., Kageyama H., Ito T., Saito H., Horie H., Inoue S., Kitamura H., Hagiwara E., Ikeda H., Okubo T., Ishigatsubo., Long-term induction of  $\beta$ -CGRP mRNA in rat lungs by allergic inflammation. (2004) 76, 163-177

5) 横川博英, 井上修二, 健康日本21と栄養、科学評論社(2004) 8(2), 112-119

6) 井上修二, 鳥飼陽子, 行動療法による肥満指導の考え方, 食生活, (2004) 98, 22-27

7) 井上修二, 知っておきたい薬物療法の新展開 ③ 肥満症薬, JAPIC NEWS, (2004) 244, 4-12

8) 横川博英, 井上修二, 肥満の国際比較は?, 肥満と糖尿病, (2004) 3(4), 599-603

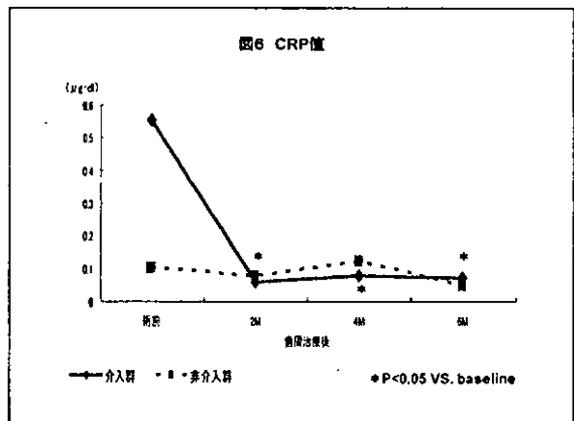
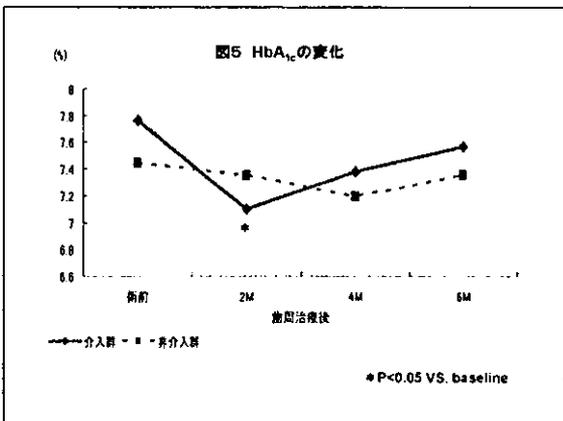
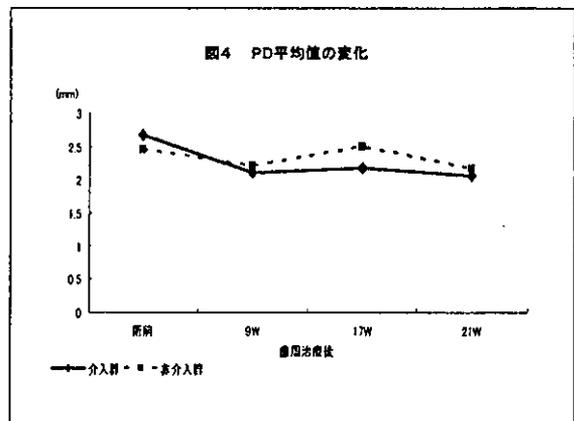
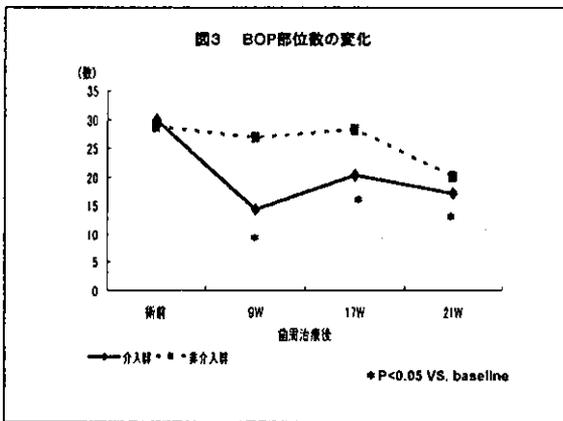
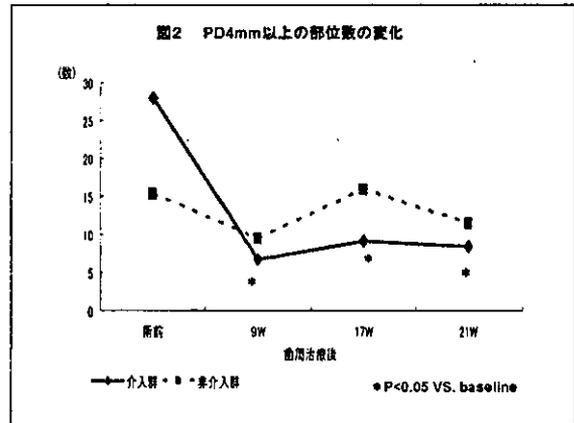
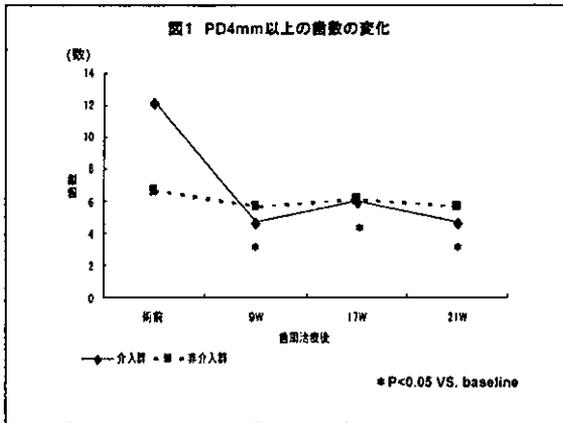
9) 井上修二, 斉藤宣彦, 肥満の診断の分類, 現代医療, (2004) 36(9), 113-120

10) 井上修二, 肥満のメカニズムを理解しよう, 肥満&肥満症(食生活), (2004) 8-15

11) 井上修二, 鳥飼陽子, 行動療法による肥満指導の考え方, 肥満&肥満症(食生活), (2004) 91-97

12) 井上修二, 注目のダイエット食品の効果を検証する, 肥満&肥満症(食生活), (2004), 199-206

13) 横川博英, 井上修二, 肥満者高血圧への対策と指導は? 腎と透析, (2004) 57(増刊号) 425-427



課題名：平成 16 年度医療技術評価総合研究事業

「地域住民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」

研究分担課題名：「歯周病原性口腔バイオフィルム由来 LPS の迅速診断法を用いた口腔の健康と全身状態との関係」

研究分担者：泉福英信（国立感染症研究所細菌第一部・室長）

研究協力者：

早乙女裕彦（東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 口腔老化制御学分野）

武内博朗（国立保健医療科学院口腔保健部）

要約：本研究は口腔バイオフィルム内病原因子である LPS を迅速診断するシステムを開発し、LPS 量の測定、歯周病の進行症状、全身の健康状態との関連性を明らかにすることを目的として研究を行った。LPS の定量は、エンドスペシーES24S セットを用いて行った。歯周ポケットが平均 3mm 以上の被験者において、剥がされたバイオフィルム内 LPS 濃度と出血率が歯周ポケット 3mm 未満の被験者よりも高い傾向となった。よってこの方法は口腔バイオフィルムの歯周病に対するリスク因子である LPS を測定するために有用な方法であると同時に平均 3mm 以上のポケットの深さと LPS の量と出血の程度になんらかの関連があることが明らかとなった。このような研究は、歯周病のリスク診断につながり口腔保健を推進するにあたり有用な情報を提供する。

目的：

口腔バイオフィルムは、口腔微生物が歯面および口腔内表層に付着し一部の細菌が菌体外に多糖体を産生し、その内側で増殖コロニーを形成した後組織表面をフィルム状に被覆したものである。このバイオフィルムの形成に深く関与しているのがミュータンスレンサ球菌 (MS 菌) や嫌気性菌などの口腔細菌である。このバイオフィルムは、う蝕や歯周病の発症に深く関わっている。う蝕は、バイオフィルムに溜まった酸によるエナメル質の脱灰により発症する。歯周病の場合、バイオフィルム細菌が産生するような物質が関わるか明らかになってい

ない。様々な研究からグラム陰性嫌気性菌の所有する LPS が歯周組織の炎症を誘発する可能性が考えられている。また近年では、LPS そのものがバイオフィルムの主要な構成因子である可能性を示唆する論文が報告されている。LPS は血管内に入るとエンドトキシンショックを引き起こしたり、生体内の免疫細胞を刺激して細胞障害性のあるサイトカイン  $\text{TNF}\alpha$  の分泌を促進して血管内皮細胞の損傷を誘導したりする。よって LPS は、口腔バイオフィルムから発した全身疾患の病因となりうる。そこで本研究では口腔バイオフィルム内 LPS を迅速診断するシステムを開発し、LPS 量、歯周病の進

行程度、全身の健康状態との関連性を明らかにすることを目的とする。このような研究は、歯周病のリスク診断につながり口腔保健を推進するにあたり有用な情報を提供する。

対象者：一般歯科医院に来院した成人 11 名（男性 6 名、女性 5 名、23 歳～76 歳）。歯周検査（6 点法）を実施し、歯周ポケットが平均 3mm 以上（4 名）および 3mm 未満（7 名）の被験者を対象とした。

試料採取方法：縁上バイオフィームは、ラタイチャークの方法に従いブラッシングした後、蒸留水（大塚蒸留水）10ml で洗い流しビバラック（東京技研）で吸引採取した。縁下バイオフィームは、スプラソン PRB チップ（歯周ポケット探針タイプ）（白水貿易）を用いて S モード 1 にて歯周ポケット内をソニケーションした。ソニケーションから出る水には蒸留水を用い、ビバラックで吸引採取した。さらに、ソニケーション終了後に歯周ポケット内をシリンジを用いてサンプル総量が 50ml になるよう蒸留水を調節しながら洗い流し、ビバラックで吸引採取した。採取したサンプルは、凍結乾燥した後、蒸留水で乾燥重量 5mg/ml になるよう調整した。

LPS の測定：キットエンドスピー ES24S セット（生化学工業）を使用して、既知のエンドトキシンと蒸留水を測定して検量線を描き、エンドポイント-比色法<sup>1)</sup>を用いてサンプルのエンドトキシンユニット量 (EU) を測定した。

エンドポイント-比色法：標準エンドトキシン、蒸留水、サンプルをそれぞれ 200  $\mu$ l ずつ試薬バイアルにいれ、37°C 30 分反応させた。反応終了後トキシカラー試薬 3 種を用法に従い 500ml ずつ順に加え染色し、545nm で吸光度を測定した。サンプル中に含まれるエンドトキシン量 (X) は、標準エンドトキシン濃度 (Z)、サンプル (Sa)、標準エンドトキシン (Et)、蒸留水 (Wa) の吸光度から以下の式で求められる。

$$X = (Sa - Wa) \times Z / (Et - Wa)$$

#### 結果および考察

歯周ポケットが平均 3mm 以上の被験者において剥がされたバイオフィーム内 LPS 濃度は  $21.0 \pm 12.4 \times 10^4$  EU/ml であり、3mm 以下の被験者の LPS 濃度  $10.2 \pm 15.6 \times 10^4$  EU/ml よりも高い傾向となった。また、出血した割合を検討すると 3mm 以上の被験者は  $38.9 \pm 5.2$  % であり、3mm 未満の被験者  $16.2 \pm 16.5$  % と比較して高い傾向となった。これらの結果と喫煙率、DMFT との相関性は認められなかった。よってこの方法は、口腔バイオフィームの歯周病に対するリスク因子である LPS を測るために有用な方法であることが明らかとなりまた平均 3mm 以上のポケットの深さと LPS の量と出血の程度になんらかの関連があることが認められた。今後は、被験者数を増やし、炎症マーカー、出血、骨吸収量、付着歯肉量などの他の歯周検査値と比較して検討を行うとともに、糖尿病、動脈硬化、心臓病などの全身疾患との関係についても検討を行う予定である。

## 研究成果

### 原著論文

1. Tsuha Y, Hanada N, Asano T, Abei T, Yamaguchi S, Salam MA, Nakao R, Takeuchi H, Kurosaki N, Senpuku H. Role of peptide antigen for induction of inhibitory antibodies to *Streptococcus mutans* in human oral. Clin. Exp. Immunol. 2004. 137: 393-401.
2. 武内博朗、安部井寿人、泉福英信、花田信弘、う蝕の微生物学的リスク低減治療 Dental Drug Delivery System (3DS) による病原口腔細菌の制御：初期う蝕のマネージメント、p117-138, クインテッセンス出版、2004.
3. 武内博朗、奥田健太郎、西川原総生、泉福英信、光学的手法による歯周病関連バイオフィルムの検出法の検討、ザ・クインテッセンス、24: 136-143, 2005.

### 学会発表

- 1 泉福英信、多田章夫、津覇雄三、葭原明弘、宮崎秀夫、歯周疾患における *S. mutans* の歯表面付着阻害抗体の意義、第53回口腔衛生学会、盛岡。
- 2 武内博朗、早川浩生、奥田健太郎、野村義明、泉福英信、花田信弘、3DSと科学療法の併用による歯周病関連菌の除菌、第53回口腔衛生学会、盛岡。

A. 宛名：分担研究者 安藤 雄一 花田 信弘 殿

B. 指定課題名：平成 16 年度厚生労働科学研究

「地域住民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「歯科医師における歯と全身の健康、栄養との関連に関する縦断研究」

D. 研究協力者：

若井 建志・愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・室長

川村 孝・京都大学・保健管理センター・教授

梅村 長生・愛知三の丸病院・歯科口腔外科・部長

小島 正彰・愛知県歯科医師会・調査室

内藤真理子・名古屋大学・大学院医学系研究科・助手

内藤 徹・福岡歯科大学・講師

#### E. 研究目的

口腔の健康と全身の健康、とりわけ重大疾病への罹患や死亡との関連を検討するためには、横断的研究よりもコホート研究が望ましい。しかし地域住民を対象とした場合、大規模コホート研究には莫大な費用と労力を要し、追跡調査も容易ではない。そこで自記式調査票によってもかなり正確に口腔状態を把握でき、歯科医師会を通じた追跡調査が可能な歯科医師を対象としたコホート研究を計画・実施している。今回はとくにベースライン調査データを用いて、歯牙喪失と栄養素摂取状況との関連を検討した。

#### F. 研究方法

研究対象者は日本歯科医師会の会員（約 64,000 名）である。ベースライン調査は自記式調査票により行い、年齢、歯科医師従事歴、既往歴・家族歴、口腔状態（喪失歯数、歯周の状態など）、喫煙・飲酒習慣、食習慣（栄養素摂取量が推定可能な食物摂取頻度調査票を使用）、運動習慣、睡眠習慣、心理要因（General Health Questionnaire によ

る精神的健康度を含む）などの情報を収集する。研究参加者の追跡調査には、同意をあらかじめ得た上で、各県歯科医師会が共済事業などで把握した疾病罹患・死亡情報を用いる。ベースライン時点での口腔状態と、疾患罹患（循環器疾患や癌など）・死亡との関連を、主にコホート研究の解析方法により分析する。

今回、ベースライン調査データによる横断的研究として、歯周病（CPI 6 カ所の疫学診査部位中の最高スコア 2 以上）および歯牙喪失（5 本以上）の関連要因を、ロジスティックモデルにより検討した。また歯牙喪失と栄養素摂取状況との関連の検討では、喪失歯数群別（0-4、5-14、15-24、25-28 本）に、食物摂取頻度調査票による推定栄養素摂取量の平均値（共分散分析により、性・年齢・喫煙習慣・エネルギー摂取量を調整）を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては研究対象者から、追跡調査も含め研究参加へのインフォームド・コンセントを書面により得た。本研究の研究計画は、名古屋大学医学部倫理

委員会（研究開始時に若井が所属）、および愛知県がんセンター倫理審査委員会によって承認されている。

### G. 研究結果・考察

2005年2月20日現在、43都道府県の県歯科医師会でベースライン調査を実施済または実施中であり、これまでに約21,600名が研究に参加している。また一部の県歯科医師会では追跡調査も開始している。

以下、データ入力終了した17府県の県歯科医師会におけるベースライン調査結果（n = 9,625、女性632名、平均年齢±標準偏差 51.8±12.1歳、有効回答率46.8%）を示す。

平均喪失歯数（男性）は50-54歳2.2本、60-64歳4.0本、70-74歳11.5本、6カ所の疫学診査部位のうち1カ所以上がCPI 2以上であった者の割合は、50-54歳41.4%、60-64歳51.9%、70-74歳49.8%で、いずれも一般住民（平成11年歯科疾患実態調査）より良好であった。80歳以上で20歯以上を有する者の割合は、男24.4%、女13.8%

であった。

歯周病（CPI 2以上、36.9%）と有意に関連、またはその傾向（ $p < 0.10$ 、\*は負の関連）を示した要因は、年齢、喫煙、投薬を伴う糖尿病、ブラッシング頻度\*、収縮期血圧、精神的健康度\*、激しい運動\*であった。一方、5本以上の歯牙喪失（18.8%）と関連する要因は、年齢、喫煙、投薬を伴う糖尿病、歯間清掃用具の使用\*、収縮期血圧、激しい運動\*であった。

喪失歯数群別の推定栄養素摂取量の平均値（性・年齢・喫煙習慣・エネルギー摂取量を調整、推定エネルギー摂取量が極端な値[1,000 kcal未滿または4,000 kcal以上]を示した者を除く）を表1に示す。喪失歯数が多い群ほど、蛋白質、脂質、カルシウム、鉄、カロテン、ビタミンCおよびE、食物繊維の摂取量は少なかった。逆に炭水化物については、喪失歯数が多い群ほど摂取量が多い傾向が認められた。

### H. 結論

歯周の状況や歯牙喪失の関連要因は先行

表1 喪失歯数群別の推定栄養素摂取量平均値（1日あたり、n = 8,824）<sup>a</sup>

栄養素	喪失歯数				Trend p
	0-4 (n = 7,217)	5-14 (n = 971)	15-24 (n = 316)	25-28 (n = 320)	
蛋白質 (g)	75.4	73.8	73.7	73.3	< 0.001
脂質 (g)	56.2	55.3	54.0	54.1	0.002
炭水化物 (g)	264.3	264.3	267.5	275.8	< 0.001
カルシウム (mg)	617	601	596	578	< 0.001
鉄 (mg)	10.8	10.5	10.2	10.4	< 0.001
カリウム (mg)	2,988	2,969	3,010	2,891	0.17
ビタミンA (IU)	3,151	3,088	3,057	3,075	0.16
カロテン (mg)	2,609	2,485	2,375	2,255	< 0.001
ビタミンC (mg)	146	140	138	126	< 0.001
ビタミンE (mg)	8.99	8.84	8.57	8.48	< 0.001
食物繊維 (g)	14.5	14.2	13.6	13.5	< 0.001

a) 共分散分析により、性・年齢・喫煙習慣・エネルギー摂取量を調整。

研究と矛盾しておらず、自記式調査票によっても歯科医師では利用可能な口腔状態のデータが得られることが示唆された。

また歯科医師集団においても、多くの栄養素について、喪失歯数が多いほど摂取量が低い傾向が認められた。歯科医師では歯牙喪失に対する治療（補綴、床義歯など）が適切に実施されていると予想されるにもかかわらず、このような関連がみられたことは、十分な栄養摂取には歯牙喪失の予防が重要であることを示唆していると考えられる。

本研究は平成 16 度中に 43 都道府県の県歯科医師会におけるベースライン調査を終了し（可能ならば未調査県で来年度に追加調査を実施）、今後 5-10 年間の追跡調査を行う予定である。

A. 宛名：分担研究者 花田 信弘 殿

B. 指定課題名：平成16年度厚生労働科学研究

「地域住民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：咬合と全身的な健康状態との関係についての臨床的研究

－特に咀嚼関連諸筋の圧痛変化と睡眠異常に着目して－

D. 研究協力者：吉田 友明

E. 研究目的：

口腔保健と全身的な健康状態の関係を解明するための一つとして、咬合関連症候群患者における睡眠異常を採りあげて考究する。

F. 研究方法：

#### 1. 対象

慢性的な咬合の不調和によって咀嚼関連諸筋のトーンズに不均衡が惹き起され、次第に増幅・増悪された結果として、頭痛、肩凝り、倦怠感、不眠、易疲労などという多様な身体的愁訴を訴える病態の存在することを明らかにし、これを咬合関連症候群 (Occlusion Related Syndrome ; ORS) と命名して、その症状、診断法、治療法ならびに発症機序などについて研究と臨床を行ってきた。

ORS患者の多くは口腔域に障害を保有しているという自覚に乏しいが、咬合(下顎位)を適切に誘導治療することにより、訴えていた身体的愁訴が改善、消退する。このたびの対象は、ORS患者120名のうちで、睡眠障害(不眠)を訴える107名から抽出した30名(年齢：17～69歳、男6名、女24名)である。

#### 2. ORS患者の診断

- 1) 病歴、既往歴についての問診、視診、触診、体位診を行う。
- 2) 自律神経性愁訴の判定：精神、神経学的検査(CMI阿部法)による。
- 3) 咀嚼関連諸筋の圧痛検査：Krough-Poulsen法に準じ、左右側の筋の圧痛を6段階のペイン・スコア(耐えきれなく強い4、非常に強い3、かなり強い2、少しある1、かすかにある0.5、圧痛なし0)として求める。
- 4) 下顎位三次元記録測定：顎偏位の様相を、三次元レーザー計測装置で計測し、下顎偏位記録測定盤を作製し検討する。また、この計測値に基づき、下顎位誘導装置(Mandibular-Positioner ; MP)を調製し、咬合関係をその個体の正常咬合へ誘導・修正する。

### 3. 睡眠障害の調査と評価

- 1) 睡眠に関する質問調査表：18項目の自覚的睡眠症状と、5項目の睡眠時間と満足度について調査する。
- 2) 睡眠障害の程度の評価：極めて重度4、重度3、中等度2、軽度1、極めて軽度0.5、正常睡眠0の6段階に区分した。

MP治療の前後において、睡眠障害の変化およびその他の身体的愁訴の変化と咀嚼関連諸筋の変化の状態を、それぞれの評価基準に基づき比較した。

### G. 研究成果

30症例についての睡眠評価と咀嚼関連諸筋のペイン・スコアの変化を表1に示した。

#### (1) 治療前の不眠評価と筋圧痛ペイン・スコア

- ① 30症例の不眠評価は、「極めて重度4」が1例、「重度3」が18例、「中等度2」が10例、「軽度1」が1例であった。
- ② 筋圧痛ペイン・スコアは、最大56.5、最小16.5でバラツキがあった。しかし、全体として不眠評価の高いほど筋圧痛ペイン・スコアが高かった。

#### (2) 治療後の不眠評価と筋圧痛ペイン・スコア

- ① 不眠評価「重度3」の18症例中10例が正常睡眠を回復し「評価0」となり、8症例は「評価0.5」となった。また「中等度2」は10例中9例が「評価0」と正常睡眠となり、1例は「評価0.5」であった。
- ② 筋圧痛ペイン・スコアは、不眠評価「重度3」の18例の平均スコア35.0が5.5に減少した。「中等度2」の症例においても大幅な改善が見られた。

30症例全体の平均値で比較すると31.8が4.2になっている。

すなわち、不眠障害の改善・消退に伴って筋圧痛ペイン・スコアも著明に改善することが明らかであった。その他の身体的愁訴も、MP治療の進行に伴って消退した。

### H. 考察

歯科領域における異常あるいは疾患と睡眠障害の関係については、あまり注目されておらず、それについての研究は殆どなされていない。

今回の研究で、咬合の異常が、睡眠障害の発生に強く関与していることが明らかになったと考えている。すなわち、MP治療の結果、咬合（下顎）位が健常人平均値の附近に誘導修正されて咬合位が安定するにつれて、咀嚼筋圧痛ペイン・スコアは著しく軽減し、睡眠障害の改善も著明となり、正常睡眠が回復することが見られた。これは、全症例において、治療開始（MP装着）後、数日で、他の愁訴症状に先行して、睡眠状態の変化（改善）を自覚し、入眠障害が改善する兆しが現われ、次いで、約2～3週後には中途覚醒の頻度が減少して、従来に比

較して熟眠感を自覚するとしていることから明瞭であろう。

著者は、ORS発症のメカニズムとして図1に示す仮説をたてた<sup>1)</sup>。また、ORS女性患者の月経異常について検討し、視床下部-下垂体-卵巣系と月経異常の関係についても考察を加えた<sup>2)</sup>。それらのことから、ORSの発症、またそれに伴う睡眠障害や月経異常などを含む身体的愁訴の発現には、いずれも視床下部領域の状況が強く係っていると考えている。

すなわち、視床下部から分泌されるゴナドトロピン放出ホルモン (Gn-RH) は、Gn-RH 分泌ニューロンのスパイクによって律動的に分泌されており、その調節には性ステロイドの他に、アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニン、オピオイドなども睡眠物質として重要な役割を演じているとされている<sup>3)</sup>。そして Gn-RH の分泌パターンは、性周期と睡眠により変動するが、卵胞期初期の夜間睡眠時には、Gn-RH の刺激により下垂体から分泌される黄体化ホルモン (LH) の放出は見られず、卵胞期中期以降や排卵直前には睡眠中にも少量の放出があるという<sup>4)</sup>。

さらに、睡眠障害国際分類中の概日リズム睡眠障害中に、睡眠時間帯が望ましい時刻から持続的に後退し固定しているものがあり、特に睡眠相後退症候群 (delayed sleep phase syndrome ; DSPS) と名付けられている<sup>5)</sup>が、この症候群の患者では、頭重感、食欲不振、易疲労、眠気などの身体的愁訴が高頻度に出現し、時には、うつ病あるいは慢性疲労症候群とされることさえもあるという。そして、概日リズム睡眠障害患者の約 70% が DSPS であり、メラトニン分泌リズムが遅れるという報告がある。

概日リズムの発現には、松果体から分泌されるメラトニンが関与しており、そのよいマーカーであるという。メラトニンは、視床下部の中央隆起に作用して、LH の生成、分泌を抑制するとされている<sup>6)</sup>。

以上のようなことから、ORS と睡眠さらに月経異常との間には密接な関係が存在していると推察している。そして、MP 治療前後における LH や FSH、Gn-RH さらにはメラトニンなどのレベルを指標として、ORS の全身との関与を明確にし得るものと考えている。

## 文献

- 1) 吉田友明、森雅文、石川達也：いわゆる咬合関連症候群の診断と治療、第2報症状について；全身咬合，2，74-79，1997
- 2) 吉田友明、西連寺永康：咬合関連症候群に関する臨床的総合研究、特に月経異常の改善と血中の性ホルモンレベルの変動に着目して；老年歯科医学総合研究所レポート No.2 (FIGMD Report No2)，2001
- 3) 井上昌次郎：睡眠物質の多様性；睡眠のメカニズム (井上昌次郎、山本郁男編)，22-51，朝倉書店，東京，1997
- 4) 仲野良介：視床下部とホルモンの分泌パルス；卵巣の内分泌学，38-52，診断と治療社，東京，1988
- 5) 亀井雄一、内山眞：睡眠相後退症候群；不眠症と睡眠障害 (上)，睡眠障害の病態と治療の最前線 (菱川泰夫、村崎光邦編著)，203-211，診療新社，大阪，1999
- 6) 三島和夫、左藤浩徳：メラトニンと睡眠・概日リズム調整；不眠症と睡眠障害 (下)，睡眠障害の病態と治療の最前線 (菱川泰夫、村崎光邦編著)，414-438，診療新社，大阪，1999

表 1

## 睡眠評価と咀嚼筋圧痛ペインスコア

治 療 前					治 療 後				
不眠評価	症例No.	筋圧痛ペインスコア			不眠評価	症例No.	筋圧痛ペインスコア		
		右	左	計			右	左	計
4	25	21	17	38	0	25	1.5	1.5	3
計	1件	平 均		38	計	1件	平 均		3
3	2	25	11.5	36.5	0	2	1	1	2
3	7	17	23	40	0	7	0.5	1	1.5
3	16	26	23	49	0	16	3.5	1.5	5
3	21	20.5	12.5	33	0	21	2.5	2.5	5
3	23	16.5	12.5	29	0	23	0.5	1	1.5
3	26	22	19.5	41.5	0	26	0.5	0.5	1
3	27	13	10	23	0	27	0.5	0.5	1
3	28	11	9	20	0	28	1	0	1
3	29	13	6	19	0	29	1.5	1	2.5
3	30	10.5	11	21.5	0	30	0	1	1
小計	10件	平 均		31.2	小計	10件	平 均		2
3	6	16	14.5	30.5	0.5	6	2	1.5	3.5
3	8	17	12	29	0.5	8	2	2	4
3	10	31	22.5	53.5	0.5	10	9	5.5	14.5
3	15	29	21.5	50.5	0.5	15	6.5	7.5	14
3	17	22.5	13.5	36	0.5	17	1	1.5	2.5
3	19	18.5	12.5	31	0.5	19	7.5	6	13.5
3	20	33	23.5	56.5	0.5	20	11.5	9	20.5
3	24	17.5	13	30.5	0.5	24	3.5	3.5	7
小計	8件	平 均		39.6	小計	8件	平 均		9.9
計	18件	平 均		35	計	18件	平 均		5.5
2	3	15	15	30	0	3	1.5	1	2.5
2	4	15	9.5	24.5	0	4	0.5	0.5	1
2	5	11	5.5	16.5	0	5	1.5	1.5	3
2	11	21	16	37	0	11	0.5	0.5	1
2	12	12	8	20	0	12	1.5	1.5	3
2	13	17.5	15	32.5	0	13	2	1	3
2	14	19.5	21	40.5	0	14	1	1.5	2.5
2	18	12	5.5	17.5	0	18	0.5	0	0.5
2	22	13	8	21	0	22	0.5	0.5	1
小計	9件	平 均		26.6	小計	9件	平 均		1.9
2	9	17.5	12	29.5	0.5	9	1.5	1.5	3
小計	1件	平 均		29.5	小計	1件	平 均		3
計	10件	平 均		26.9	計	10件	平 均		2
1	1	11	7.5	18.5	0	1	0.5	1	1.5
計	1件	平 均		18.5	計	1件	平 均		1.5
合計	30件	平 均		31.8	合計	30件	平 均		4.2

各症例について、6咀嚼筋の11部位、咬筋(起始部・浅中)、内・外側翼突筋、顎二腹筋、側頭筋(前・中・後)、胸鎖乳突筋(鎖骨枝・胸骨枝)における左・右側筋圧痛ペインスコアの合計を示した。