

- 17) Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P.S. and Offenbacher, S.: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, **67**, 1123-1137, 1996.
- 18) Arbes, S.J. Jr., Slade, G.D. and Beck, J.D.: Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J. Dent. Res.*, **78**, 1777-1782, 1999.
- 19) Janket, S.J., Baird, A.E., Chuang, S.K. and Jones, J.A.: Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **95**, 559-569, 2003.
- 20) Khader, Y.S., Albashaireh, Z.S.M. and Alomari, M.A.: Periodontal disease and the risk of coronary heart and cerebrovascular disease: a meta-analysis. *J. Periodontol.*, **75**, 1046-1053, 2004.
- 21) Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. and Beck, J.: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.*, **67**, 1103-1113, 1996.
- 22) Offenbacher, S., Lief, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Madianos, P.N., Champagne, C.M.E., McKaig, R.G., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Lutten, R.L. Jr., Herbert, W.N. and Beck, J.D.: Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann. Periodontol.*, **6**, 164-174, 2001.
- 23) Carta, G., Persia, G., Falciglia, K. and Iovenitti, P.: Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, **31**, 47-49, 2004.
- 24) Khader, Y.S. and Ta'ani, Q.: Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *J. Periodontol.*, **76**, 161-165, 2005, Review.
- 25) Dsanayake A.P.: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann. Periodontol.*, **3**, 206-212, 1998.
- 26) Greenstein, G.: Nonsurgical periodontal therapy in 2000: A literature review. *J. Am. Dent. Assoc.*, **131**, 1580-1592, 2000.
- 27) Lamster, I.B.: Current concepts and future trends for periodontal disease and periodontal therapy, Part 2: Classification, diagnosis, and nonsurgical and surgical therapy. *Dent. Today*, **20**, 86-91, 2001.
- 28) The American Academy of Periodontology. Supportive treatment. In: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago. *The American Academy of Periodontology*, IX-24, 1989.
- 29) Guidelines for Periodontal Therapy. The American Academy of Periodontology. *J. Periodontol.*, **69**, 405-408, 1998.
- 30) Position paper: Supportive periodontal therapy (SPT). *J. Periodontol.*, **69**, 502-506, 1998.
- 31) 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 歯周病の診断と治療の指針 2007. 日本歯周病学会, **34**, 2007.
- 32) Schei, O., Waerhaug, J., Lovdal, A. and Arno, A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J. Periodontol.*, **29**, 7-16, 1958.
- 33) Scapoli, C., Trombelli, L., Mamolini, E. and Collins, A.: Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun.*, **6**, 44-52, 2005.
- 34) Heasman, L., Stacey, F., Preshaw, P.M., McCracken, G.I., Hepburn, S. and Heasman, P.A.: The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J. Clin. Periodontol.*, **33**, 241-253, 2006.
- 35) USDHHS: Periodontitis. In: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Washington DC, *USDHHS*, 732-736, 2004.
- 36) 埴岡隆: 健康な心と身体は口腔から - 喫煙は歯科疾患最大のリスク因子. *日本歯科医学会雑誌*, **23**, 19-23, 2003.
- 37) Nishimura, F., Kono, T., Fujimoto, C.,

- Iwamoto, Y. and Murayama, Y.: Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J. Int. Acad. Periodontol.*, 2, 49-55, 2000.
- 38) Nelson, R.G., Shlossman, M., Budding, L.M., Pettitt, D.J., Saad, M.F., Genco, R.J. and Knowler, W.C.: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, 13, 836-840, 1990.
- 39) Emrich, L.J., Shlossman, M. and Genco, R.J.: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, 62, 123-131, 1991.
- 40) Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J. and Shlossman, M.: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann. Periodontol.*, 3, 30-39, 1998.
- 41) 厚生労働省：新健康フロンティア戦略について。 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/index.html>
- 42) Demetriou, N., Tsami-Pandi, A. and Parashis, A.: Compliance with supportive periodontal treatment in private periodontal practice. A 14-year retrospective study. *J. Periodontol.*, 66, 145-149, 1995.
- 43) Demirel, K. and Efeodlu, A.: Retrospective evaluation of patient compliance with supportive periodontal treatment. *J. Nihon. Univ. Sch. Dent.*, 37, 131-137, 1995.
- 44) Novaes, AB Jr. and Novaes, AB: Compliance with supportive periodontal therapy. Part II: Risk of non-compliance in a 10-year period. *Braz. Dent J.*, 12, 47-50, 2001.
- 45) Ojima, M., Hanioka, T. and Shizukuishi, S.: Survival analysis for degree of compliance with supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 28, 1091-1095, 2001.
- 46) Matuliene, G., Pjetursson, B.E., Salvi, G.E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., and Lang, N.P.: Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.*, 35, 685-695, 2008.
- 47) Axelsson, P., Nystrom, B. and Lindhe, J.: The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.*, 31, 749-757, 2004.
- 48) Axelsson, P., Lindhe, J. and Nystrom, B.: On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J. Clin. Periodontol.*, 18, 182-189, 1991.
- 49) Axelsson, P. and Lindhe, J.: Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J. Clin. Periodontol.*, 8, 239-248, 1981.
- 50) Rosling, B., Scrinio, G., Hellstrom M.K., Socransky, S.S. and Lindhe, J.: Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 28, 241-249, 2001.

だから 歯科衛生士は やめられない



FILE1 杉浦裕子さん

生死と隣り合わせの 口腔ケア

私は現在、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の歯周病態学分野(歯周科)に所属し、同大学病院の血液腫瘍内科に入院中の患者さんの口腔ケアを行っています。中でも私が対応するのは、主に造血幹細胞移植を受ける白血病やリンパ腫の方です。

このような患者さんは、移植治療を受ける間は易感染状態、すなわち免疫力が下がり、外からの細菌の影響を受けやすい状態であるため、徹底した感染管理下にあります。よって私の行う口腔ケアの目的は、菌性感染の除去と感染予防、さらに口腔粘膜の保護になります。口腔内細菌をきちんと除去し、プラークフリーにしておかないと、口腔が感染経路となり敗血症を起こし、死に至る可能性もあります。

だからといって、ただキレイにすればいいわけではありません。重視されるのは、口腔粘膜障害と口腔乾燥対策です。移植前後は、抗がん剤

などの影響で極度の乾燥状態にあるため、菌との接触や機械的刺激によって出血しやすく、そこから細菌が入りかねません。ですから、「食べる・話す・飲み込む」といった日常行為や、他者による口腔衛生管理が命を左右しかねないのです。

それだけに、責任は重く毎日が緊張の連続ですが、歯科衛生士としてはもちろん、1人の人間として、ここにいるからわかること、学ぶことが多々あります。

自分の知らない世界 との出会い

現在の仕事に携わるようになったのは、4年前のことです。それまで

は、ごく普通の歯科医院に勤めていました。その際に一度だけ、がん患者さんの口腔を拝見したことがあります。そのときの衝撃は、いまだに忘れられません。

当時は歯科衛生士歴17年めで、それなりの経験を積んできたつもりでした。しかし、そのとき目にした口腔は、見ることをためらうほどの状態。口唇は乾燥がひどいため開口もできず、咬合は崩壊し、口腔内は含嗽剤と痰の汚物で真っ黒でした。口腔ケアを行う予定でしたが、恐怖心が先行し、どこから手をつけていいのかわからず、結局、口唇の清拭をするのが精一杯でした。今から思うと、患者さんに対して大変失礼だったと思います。

それまでに自分が経験し見てきた



Profile

1981年岡山歯科衛生専門学校(現・岡山高等歯科衛生専門学校)卒業後、岡山市の開業医に勤務。1988年退職後、フリーランスとして活動。1994年明星大学人文学部教育心理学科卒業。2006年岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修士課程を修了。現在は、同大学同研究科病態制御科学専攻 病態機構学講座 歯周病態学分野 技術補佐員。

口腔ケアを通じて 感じる命の重さ。



ものは、ほんの一部にすぎなかったのです。以来、関心をもち、独学でケア法を身につけていきました。実際に患者さんと接する機会が得られたのは、岡山大学の修士課程に入学してからです。歯周科に入局しましたが、当科は血液腫瘍内科と連携し、がん患者さんの口腔ケアに携わっています。これも、何かのご縁なのかもしれません。

とまどいと挑戦

血液腫瘍内科は医科の分野です。ここは、血液のがんである白血病や悪性リンパ腫、再生不良貧血などの治療を専門とした診療科です。実は、当科にかかわる歯科衛生士は私が初めてでした。これは、看護師が日々行っているアセスメントと感染管理研究の結果に基づいて実現したものです。

がん患者さんの場合、抗がん剤や放射線治療によって口腔粘膜や唾液腺が影響を受けているうえに、精神的・身体的にセルフケアが困難な状態が続きます。また、移植を受けるには、無菌状態を保たなければなりません。口腔に問題点が多いことに気づいた看護師は、私が参加する以前から口腔ケアを行っていました。しかし、口腔ケアの専門家ではない看護師にできることには限界があります。

そこで、私に“移植専門歯科衛生士”としての役割が任せられ、期待されたのでした。主な役割は、移植前後の口腔感染管理と患者さんのセルフケアの確立です。一般的な患者さんと異なる点は、時間や指導内容に制約があることです。急性期病院であり、早急な治療や処置を要することから、骨髄移植までの期間が短く、まともにTBIを行う時間がとれない場合もありました。それでも、限られた時間の中で患者さんに

ケア方法を伝え、その重要性に気づいてもらわなければなりません。

そのためブラッシング法については、粘膜を傷つせず、短時間で効果的にプラークを除去する“Touch and free”という自分なりのテクニックを考えました。同様に、口腔粘膜保護対策や清掃方法についてもくふうを重ねました。仮に、粘膜に損傷や異常が見つかった場合は、内科医師や歯科医師と連携しながら即座に対応し、口腔内の乾燥と炎症を抑えなければならぬからです。

使用する用具もことごとく調査しました。選択を誤れば、粘膜に傷を与え、そこから細菌が感染してしまう可能性があります。患者さんに最適な歯ブラシを選択できるように、何十本も比較してその違いを頭に叩き込み、特長はもちろん、操作方法や触感を手指に覚え込ませました。

気をつけているのは、テクニックや用具だけではありません。心への配慮も重要です。患者さんは、移植前に多くの検査や化学療法を受け、肉体的にも精神的にも大きな負担を強いられています。そこに、セルフケアの負担や不安を与えることはできません。精神面のフォローは、手技を伝えること以上に難しいのかもしれない。

歯科では、がん患者さんへの対応にマニュアルやケア方法が記された教科書があるわけではなく、岡山大学のようにある程度確立するまでには、かなりの時間と労力を要しました。専門分野とはいえ、何から何まで自分で切り開く作業は、とまどいと不安の連続でした。

そんな中でも一番の壁は、医科用語の知識だったのかもしれません。それらを理解しなければ、私は何一つ自分の役割を果たすことができま

私はこうして歩んできた

- | 1年め | 2年め | 9年め | 12年め | 17年め | 24年め | 27年め |
|---------------|--|---|--|---------------------------|----------------------------|--|
| 地元岡山の歯科医院に就職。 | 地元の公衆衛生活動にも力を入
攻めに入学。また、乳幼児健診
ち、通信制の大学（教育心理学専
門）を通じ、心理学に興味をも
患者さんとのコミュニケーション | 友人の影響で、歯周治療に目覚
フリーランスとなる。この頃、
れる。 | め、自己研鑽に努める。
大学の卒業後、認定心理士の資
格を取得。 | ホスピスでの口腔ケアを経験。
衝撃を受ける。 | 岡山大学大学院歯学総合研
究科修士課程に入学。 | 者さんの口腔ケアに携わる。
り、血液腫瘍内科で血液がん患
歯周病態学分野の研修生とな |

せん。というのも、口腔ケアの内容は、全身状態によって変化するため、当日の患者さんの容態を医科のカルテから理解し、把握することが必須だったからです。

当初は、歯科医師や医科のスタッフの会話が理解できず、勘違いだけで失敗もしました。血液腫瘍内科のカンファレンス時に「TBI」という単語が出てきたことがあります。歯科衛生士であれば誰もが、ブラッシング指導だと思ってしまうでしょう。ところが、これは移植前に行われる放射線治療を意味します。人の命にかかわる現場だけに、笑い話にはならない勘違いです。

習得すべきものは、他にもあります。血液像や数値の捉え方、使用薬剤についても知識が必要です。そのため、現場では電子辞書での検索と時間との戦いの日々でした。

多職種が教えてくれたこと

私にとってスタッフは心強い存在です。最近、「多職種との連携」がさかんにいわれています。中には、歯科に対する多職種からの理解不足を訴える方もいますが、私の場合、当初から歯科の必要性を感じてもらっていたので、恵まれていました。

ただ、それがプレッシャーになったこともあります。専門外のことにも積極的に取り組む看護師のプロ意識に対し、同じプロとして「口腔のことを教えてあげなければ」「感染管理について、こんな常識的なことは聞けない」と、どこかで身構えてしまっていたのです。ただ一方で、「どこまで私は口腔ケアについて理解しているの？」という気持ちもあり、

今思えば単なる虚栄心でした。

しかし、一緒に働くうち、看護師から学ぶことがとても多いと感じ、次第に余分な肩の力が抜けていきました。知識や技術はもちろん、プロとして、1人の人間としての患者さんとの接し方や、医療人としての姿勢は、特に勉強になります。

今では“他職種”として、自分の専門性をアピールすることに加え、“多職種”として職種の垣根を越えて、互いに支え合うことが大切だと考えています。私たちは、1つのチームとして患者さんをサポートし、その命を守るというゴールに向かっていくのですから。

命の重みを感じながら

つらく厳しい治療に耐えて、必死で生きようとしながらも、容態が悪化していく患者さんがいらっしゃいます。そういった患者さんを目の前にすると、口腔ケアしかできない自分の無力さを感じることもありま

す。しかし、私にできることは、やはり口腔ケアをおして生に向かうお手伝いです。どんな状況であっても、患者さんを精一杯支えることなのです。一緒に取り組んでくれる多職種スタッフとともに、心のこもった、そしてより効果的な口腔ケアをこれからも提供していきたいと思えます。

若い歯科衛生士の多くは、私の話を特殊な環境だと感じるでしょう。しかし、高齢化にともない有病者が増える中では、がん患者さんが来院される確率は高まっているといえます。口腔粘膜障害や嚥下痛、痛みのためセルフケアが困難な状況で来院されるかもしれません。そんな場面に対したとき、少なくともいえることはその患者さんは私たち歯科衛生士の口腔ケアを必要としているということです。ですから、口腔内だけでなく全身にも目を向けて、対応できる力を修得してほしいと思います。

そこには、人として、医療人としてかわっていく歯科衛生士ならではのよるこびが、きっとありますから。

原著

歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する 指尖血漿 IgG 抗体価の有用性

工藤 英子¹⁾、成石 浩司²⁾、久枝 綾²⁾、新井 英雄¹⁾、前田 博史¹⁾、高柴 正悟^{1),2)}*

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

2) 岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科

抄 録

歯周病の新規スクリーニング検査法を確立するために、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査の臨床的有用性を検討した。まず、バイオバンクジャパン（東京大学）から購入した歯周病患者血清（707 試料）を用いて、歯周病病態と歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価の関連を統計学的に調べた。歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa), *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg), *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) および *Eicheneria corrodens* FDC1073 (Ec) とし、その血清 IgG 抗体価の測定は（株）リージャーに外注して行った。その結果、4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合が「10% 以上 30% 未満」群において Aa に対する血清 IgG 抗体価は、「10% 未満」群よりも有意に高値を示した。次に、ボランティア 10 名の指尖血漿試料を用いて Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的変化を調べたところ、抗体価は採取後 10 日目まで安定して推移した。すなわち、指尖血漿を用いた歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査は、歯周病病態の指標になる検査として郵送検診システムに体系化できる可能性が示唆された。

Key words: periodontal disease, screening test, serum (plasma) IgG antibody titer, ELISA, mail testing

論文受付：2009 年 1 月 30 日 論文受理：2009 年 2 月 21 日

緒 言

歯周病は、口腔細菌の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である¹⁾²⁾。歯科臨床の現場において、歯周病の診断は、臨床症状、口腔内写真、レントゲン画像あるいは歯周組織検査などの臨床検査の結果を総合して行われる³⁾。口腔内写真やレントゲン画像診査は、歯周病患者の歯周組織の形態的な変化を視覚的に評価するものである。一方、歯周組織検査は、プラーク付着状況、歯周ポケット深さ、プロービング時出血 (bleeding on probing: BOP)、あるいは歯の動揺度などの様々な臨床項目を測定して評価する。これ

らの検査は、実際、複雑な操作が必要なため、患者の歯周病病態を正確に捉えるためには、術者に高度な技術が要求される。すなわち、時に、術者の熟練度によって検査の結果が相異なり、ひいては診断が異なる可能性がある。また、これらの一連の歯周病検査は、歯周病が細菌感染症であるにも関わらず、歯周病原細菌の“感染”レベルではなく、歯周組織の“破壊”レベルを評価するものである。したがって、古くから歯周病研究のフィールドでは、細菌学的・免疫学的な観点から妥当であり、かつ術者の熟練度によって差異の生じない新たな歯周病検査法の確立が模索されてきた⁴⁾。

*：〒700-8525 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-6675 FAX：086-235-6679
e-mail: stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

歯周病原細菌が歯周組織に感染すると、好中球やリンパ球などの様々な免疫細胞が集積して、免疫・炎症反応が惹起される⁵⁾。そして、その反応カスケードの終盤には、B細胞から成熟した形質細胞によって免疫グロブリン G(IgG)が産生される。IgGは、一般に「抗体」として知られ、特異的な抗原を認識・排除する体液性免疫機構の中で中心的な役割を果たす⁶⁾。一方、古くから歯周病原細菌に対する血中の IgG レベルが歯周病原細菌の感染度を反映するというコンセプトをもとに、多くの研究者が「歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価」に関する研究を行ってきた⁷⁻¹⁰⁾。とりわけ Naitoらは、歯周病患者において、*Porphyromonas gingivalis* (Pg)などの偏性嫌気性菌に対する血清 IgG 抗体価が、歯周ポケット深さや歯槽骨の吸収程度などの臨床パラメータと正に相関することを報告した⁹⁾。一方、Horibeらは、Pgなどの偏性嫌気性菌に対する血清 IgG 抗体価が、歯周病治療によって統計学的に有意に減少したという疫学研究成果を報告した¹⁰⁾。これら一連の関連した報告は、血清 IgG 抗体価が、患者の歯周病原細菌に対する抗体産生性の指標になるという域を超え、歯周病診断の一助になり得る可能性を示唆するものである。しかしながら、歯科医療の現場において、この血清 IgG 抗体価検査は臨床活用されていない。これは、本検査が患者から検査・測定用試料として相当量の静脈採血を要するうえに痛みを伴うものであり、この点は、多かれ少なかれ患者の理解を得ることが難しい要因であった。また実際、市井の開業歯科医院において、患者の静脈採血を行うことは技術的に困難であるという状況も、本検査の社会普及を妨げる要因でもあった。

郵送検診は、簡便な自己採血(デバイス)キットを利用し指尖から数滴の血液を採取して得た血液試料を検査会社に郵送し、当該対象疾患を検査する検診システムである¹¹⁻¹³⁾。最近、生活習慣病を含めた様々な疾患を対象にした「郵送検診」の精度が飛躍的に向上し、このシステムが社会全般に広がりを見せている。我々は、この概念は「歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価」検査の社会への普及に貢献するために、非常に重要であると考えている。すなわち、従来の研究試料として必須であった「患者血清」ではなく、デバイスキットを利用して採取して得た「血漿」を用いて、血漿 IgG 抗体価の測定方法が確立できれば、歯周病検査に郵送検診のシステムを応用できるという独創的な発想をもつに至った。

このような情勢の中、歯周病原細菌に対する血清(漿) IgG 抗体価検査の歯周病検査としての有効性を社会に広く提唱するためには、まず、大学歯周病学関連講座・同診療科内に限られた歯周病患者検体を使用した臨床研究の枠を超え、一般の検体バンクが保有する患者血清を用いて、歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価測定の有用性を検討することが必須であると考えた。バイオバンクジャパンは、文部科学省の支援のもと、ゲノム医学研究の推進を目的にして発足した大規模な患者集団の DNA・血清バンクである(2003年度「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」、<http://biobank.jp/>)。本研究では、バイオバンクジャパン保有の歯周病患者血清を用いて、歯周病の臨床症状と歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価の統計学的な関連を調べた。次に、将来の郵送検診への応用を念頭において、血漿試料を用いた場合でも、歯周病原細菌に対する血漿中 IgG 抗体価検査が可能かどうかについても検討した。

材料および方法

1. 血清試料

血清は、バイオバンクジャパン(東京大学医科学研究所内に設置)から購入した707検体(歯周病患者、40歳以上、男女不問)を試料として用いた。なお、本研究の実施は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会(承認番号552)およびオーダーメイド医療実現化プロジェクト・試料等配布審査会(受付番号:S0608001)において承認された。

2. 血漿の採取

血漿は、歯周病、全身疾患の有無に関係なく、ランダムに選択したボランティア10名の指尖から市販の自己採血(デバイス)キット(DEMECAL[®]、管理医療機器承認番号:21600BZZ00007000/21700BZZ00020000、リージャー、東京)を用いて採取・調製した。

3. 歯周病原細菌に対する血清(漿) IgG 抗体価の測定

歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa)、*Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec)、Pg FDC381 (Pg)、および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi)、の4菌株を標的とした。プレートに固相化する抗原蛋白は、各種菌株の全菌体を超音波

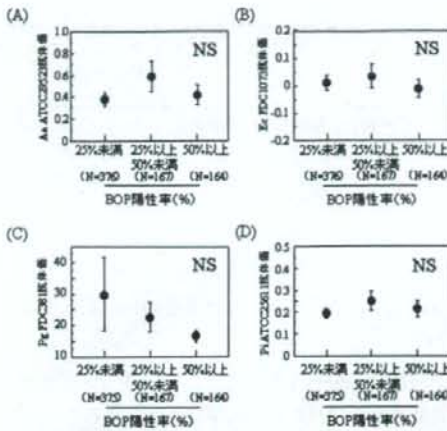


図1 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼすBOPの影響
バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「BOP陽性率」を25%未満(N=376)、25%以上50%未満(N=167)、50%以上(N=164)の3群にカテゴリ分類した後、各カテゴリ間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis* FDC381; (D) *Prevotella intermedia* ATCC25611。データは、各群における平均値±標準誤差です。NS, no significant difference. Mann-WhitneyのU検定

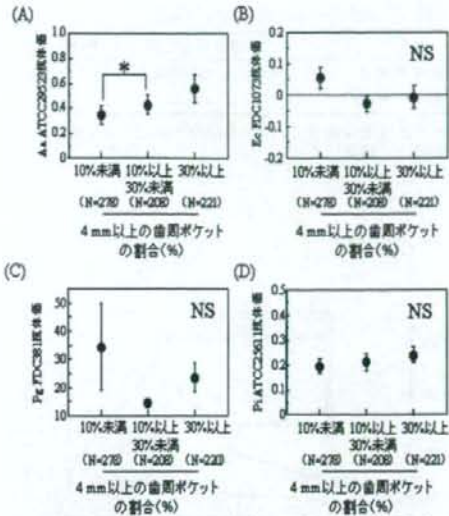


図2 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼす歯周ポケット深さの影響
バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「4mm以上の歯周ポケットの割合」を10%未満(N=278)、10%以上30%未満(N=208)、30%以上(N=221)にカテゴリ分類した後、各カテゴリ間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis* FDC381; (D) *Prevotella intermedia* ATCC25611。データは、各群における平均値±標準誤差です。NS, no significant difference. *, $P < 0.05$, Mann-WhitneyのU検定

破碎し、超遠心した後の上清画分を回収したものを用いた(特殊免疫研究所、東京、において調製)。

歯周病原細菌に対するIgG抗体価は、Murayamaらの記載¹⁴⁾を改変した酵素免疫測定法(ELISA法)を用いて調べた。なお、IgG抗体価の測定は、リージャー長崎ラボラトリー(諫早、長崎)に外注して行った。

4. 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価と歯周病臨床パラメータ値の関連性の検討

バンクに登録された歯周病の臨床症状を基にして、購入した血清試料を以下のように分類した。

- 1) BOP陽性部位の割合(陽性率、%)：25%未満、25-50%未満、50%以上の3群
- 2) 4mm以上の歯周ポケット深さの割合：10%未満、10-30%未満、30%以上の3群

各群間における歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価レベルの差は、Mann-WhitneyのU検定によって比較検討し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

5. 血漿IgG抗体価検査の測定精度の検討

検査の測定精度は、上記第2項に記載したボランティアのうち、ランダムに選択した2名の両手、計10本

の指尖から採血キットを用いて採取した血漿を用いて、血漿IgG抗体価における測定値の変動係数(Coefficient Variation: CV)の値を算出して評価した。

6. 指尖血漿試料を用いたPgに対する血漿IgG抗体価の経日的変化の検討

上記第2項に記載したボランティアのうちランダムに10名を選択し、その指尖血漿を採取した後、Pgに対する血漿IgG抗体価を測定した。測定は、血漿を採取した日の翌日を0日と設定し、その後3、7、10日後まで行った。なお、血漿試料は、実験期間中を通して4°Cに保存した。血漿IgG抗体価の経日的変化は、Wilcoxonの符号順位検定を用いて統計学的に解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

7. 統計解析

統計解析は、Statview 5.0 マッキントッシュ用ソフトウェア(Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA)を用いて行った。

表 1 血漿 IgG 抗体価検査の測定制度の検討

	平均血漿 IgG 抗体価 (OD)	SD	Sampled CV (%)
ボランティア # 1	0.056	0.005	8.0
ボランティア # 2	0.577	0.038	7.0

ボランティア 2 名の両手 10 指から採取・調整した血漿を用いて、Pg に対する血漿 IgG 抗体価を「材料および方法」の項に記載した手法を用いて測定した。Sampled CV は、計算式： $CV = \text{標準偏差} / \text{平均値}$ により求めた。CV: Coefficient of Variation

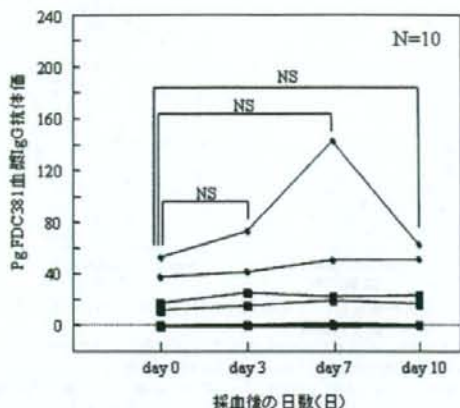


図 3. Pg に対する血漿 IgG 抗体価における血漿試料の経日的安定性
ボランティア 10 名から採取・調整した血漿を用いて、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 に対する血漿 IgG 抗体価を、採血直後から、3 日、7 日、10 日後まで測定し、その経日的変化を検討した。データは、血漿試料各々について、測定値を直線で結んだ結果を示す。NS, no significant difference, Wilcoxon の符号順位検定

結果

1. 歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価と歯周病臨床パラメータ値の関連性の検討

「BOP 陽性率 (%)」で分類された 3 群間 (25 % 未満、25 % 以上 50 % 未満、50 % 以上) において、Aa、Ec、Pg および Pi の 4 菌種に対する血漿 IgG 抗体価の値は、互いの間に有意差はなかった (Mann-Whitney の U 検定) (図 1)。

また、「4 mm 以上の歯周ポケットの割合」で分類された 3 群間 (10 % 未満、10 % 以上 30 % 未満、30 % 以上) において、Ec、Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価の値は、互いの間に有意差はなかった (Mann-Whitney の U 検定) (図 2B、2C、2D)。一方、Aa に対する血漿 IgG 抗体価の値は、「4 mm 以上の歯周ポケットの割合 (%)」が 10 % 以上 30 % 未満の群 (N=208) において、10 % 未満の群 (N=278) に比較して有意に高値を示した (10 % 未満 vs. 10 % 以上 30 % 未満: $P = 0.0333$, Mann-Whitney の U 検定) (図 2A)。

2. 血漿 IgG 抗体価検査における手指間の測定精度の検討

両手の計 10 本の指から採取した血漿 IgG 抗体価における測定値の CV は、10 % 以内 (ボランティア #1: 8.0 %, ボランティア #2: 7.0 %) であった (表 1)。

3. 指尖血漿試料を用いた Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的変化の検討

採取した指尖血漿 (N=10) を試料として用い、それぞれの Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的な変化を調べた。統計解析の結果、Pg に対する血漿 IgG 抗体価は、「day 0」群と比較して、「day 3」群、「day 7」群および「day 10」群まで有意差はなく、各群における試料の経日的な変化はなかった (day 0 vs. day 3: $P = 0.3438$, day 7: $P = 0.1094$, day 10: $P = 0.3438$, Wilcoxon の符号順位検定) (図 3)。

考察

歯周病は、歯周病原細菌と称される口腔内の常在細菌群の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である¹²⁾。歯周病が進行した歯周ポケット内には、偏性嫌気性菌から通性嫌気性菌に至る幅広い細菌叢が形成されている¹⁵⁾。中でも、浅い歯周ポケットに棲息する通性嫌気性菌である Aa、深い歯周ポケットに棲息する偏性嫌気性菌である Pg および Pi、そしてその両面の性質をもつ Ec などの口腔常在細菌は、代表的な歯周病原細菌として知られ歯周病の病態形成に深く関与する¹⁶⁾。

歯科医療の現場において、現在実施されている歯周組織検査には、歯周ポケット深さ、BOP の有無、歯の動揺度などの臨床的測定項目がある。このように、一般的に歯科医師は、「歯周病」を「歯周組織に炎症が波及したため、その組織が破壊された状態」として捉えてきた。しかしながら、歯周病は口腔細菌による感染症であるので、感染・免疫・細菌学的な側面から、そ

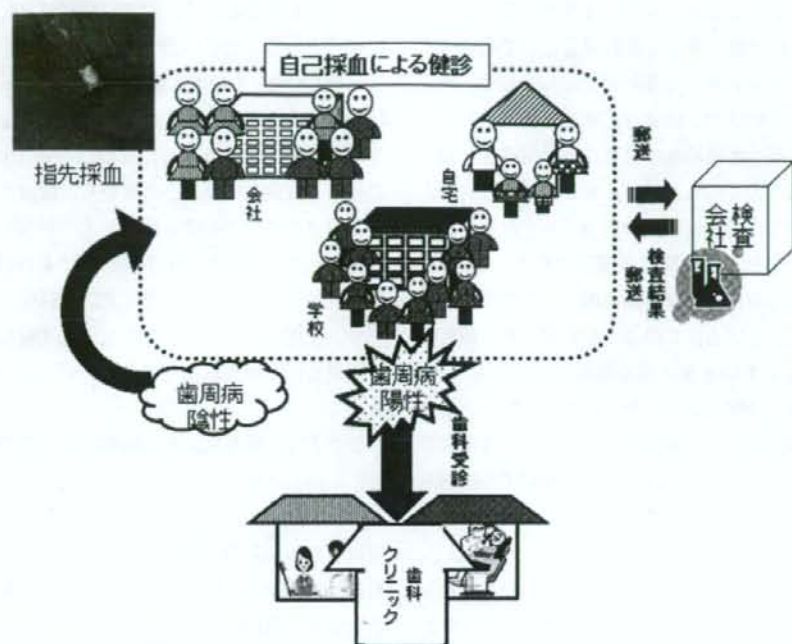


図4. 歯周病細菌に対する指先血漿 IgG 抗体価検査システム臨床活用の展望

歯周病検査の希望者は、会社、自宅、学校などのあらゆる場所で自己採血を行い、その試料を検査会社に郵送して、歯周病患者の「リスク度」を知る。その検査結果をもとに、スクリーニングされた歯周病罹患のハイリスク患者は、歯科医院を受診し、本格的な歯周病の診断が下される。

の病態を捉え、診査・診断を行うことは重要である。このようなコンセプトのもと、従来から歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価のレベルを指標にして歯周病診断に活用するという試みが研究されてきた。IgG は、一般に抗体と呼ばれ、歯周病原細菌に対する体液性免疫応答によって産生される蛋白質であり、抗原に対する防御反応をつかさどる⁹⁾。すなわち、抗体自体が直接的に歯周病の組織破壊を引き起こすものではないので、抗体レベルを測定することが歯周病診断として活用できるという概念は理解されにくく、一般に広まりにくいものであった。

そこで、今回、代表的な歯周病原細菌である Aa、Ec、Pg、および Pi を標的とした各歯周病原細菌に対する血清中の抗体レベルと歯周組織の炎症・破壊の程度に関連があるかどうかを統計学的に検討することとした。また、本検討での血清試料は、従来の多くの報告に見られるような、歯周病学関連講座・病院に所属する歯周病専門医によって診査・診断を受けた患者群から採取したものではなく、一般の血清バンクに登録された血清試料を用いることにした（バイオバンクジャパン：東京大学医科学研究所内に設置。全国の 12 医

療機関 66 病院より集められた DNA・血清バンク）。この研究材料は、一般の歯科医師によって臨床的に診査・診断されている「歯周病」の臨床状態が、血清 IgG 抗体価のレベルを反映するものかどうか併せて検討できるという利点がある。今回、解析した歯周組織検査の項目は、BOP 陽性率 (25% 未満、25% 以上 50% 未満、50% 以上の 3 群に分類) および 4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合 (10% 未満、10% 以上 30% 未満、30% 以上の 3 群に分類) とした。図 1 に示すように、4 菌種すべての歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価は、BOP 陽性率と統計学的な関連を示さなかった。一方、図 2 に示すように、4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合が「10% 以上 30% 未満」群における Aa に対する血清 IgG 抗体価は、「10% 未満」群に比較して有意に高値を示した。また、他の Ec、Pg、Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合と統計学的な関連を認めなかった。このように、バイオバンクジャパンから購入した血清試料を用いて、歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価と歯周病患者における歯周組織臨床検査値 (BOP と歯周ポケット深さ) との関連を検討したところ、その統計学的な有意差は、

従来の結果に反して劇的なものではなかった。このことは、本 IgG 抗体価検査の歯周病検査としての臨床的有用性を否定する結果になるとも考えられるが、歯周組織検査が歯周病専門医によって実施されていないことを鑑みて、その組織検査の結果自体の信憑性が疑われるものであるのかもしれない。確かに、歯周病の臨床研究において、歯周病組織検査のデータを多数採取する場合、その検査値の測定者間誤差をなくすため、検査を実施する歯科医師は可能な限り少数で行うことが慣例になっている。このような状況こそ、歯周病組織検査のあいまいさを物語る事象であると考えられる。いずれにせよ、今回、臨床パラメータとして選択した「BOP」と「歯周ポケット深さ」は、それぞれ3群に分けて解析したが、さらに大きく2群に分けての検討も必要であるかもしれない。

本検査が一般的に広まりにくい要因の一つとして、測定用試料として患者から相当量の静脈採血を行わなければならないという臨床上の問題点があった。昨今、郵送検診の精度が向上し、この検査システムの有用性が広く認識されている^{11)・13)17)}。郵送検診は、被験者が自己採血を行った後、数滴の血液を所定の検査会社に郵送して臨床検査を行うシステムである。本研究では、郵送検診システムの利点である“自己採血”、すなわち苦痛をほとんど伴わずに簡便に採血できる機器に注目し、これを歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価検査に応用し得る可能性について検討した。まず、市販の採血キット（リージャー）の血漿分離の精度を評価するために、両手の計 10 指から採取・調製した血漿サンプルを用いて Pg に対する血漿 IgG 抗体価を測定し、その指間の測定誤差について検討した。表 1 に示すように、ボランティア 2 名に協力いただき、その測定誤差を変動係数 (Coefficient Variation: CV) の値をもって評価したところ、それぞれ 8.0%、7.0% であり、測定値の一致度はかなり高い水準であった。したがってこの結果は、本採血キットを用いた場合、被験者のどの指から採取した血漿であっても、その IgG 抗体価レベルに差はないことを示すものであり、一般的な臨床応用可能な範囲が拡大し得る可能性が示唆された。

一般的に、採血キットを用いて採取・調製された血漿が郵送され、検査会社に到着した後、血漿 IgG 抗体価測定までに 5～7 日間を要することが知られる¹¹⁾。したがって、将来、本検査が郵送検診のシステムに組み込まれるためには、少なくともこの期間内の血漿試

料が変性することなく、安定した試料として検査会社に提供されることが必須である。そこで、採血キットで採取した 10 名の指尖血漿について、Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的な変化を調べた。図 3 に示すように、血漿 IgG 抗体価は、採取日から 10 日目まで有意差なく安定していた。すなわち、採血キットによって調製された指尖血漿の郵送および保管による IgG 抗体価測定への影響は、10 日間以内であれば概ね問題はないと考えられる。したがって、本研究で用いた採血キットを用いれば、十分に将来の郵送検診のシステムに活用し得る血漿試料を得ることが可能であると考えられる。

これまで、歯周病検査は歯科医院のみで行われていた。しかしながら、歯周病検査において、郵送検診システムが発展することで、被験者（検診希望者）が企業、学校、あるいは自宅などのあらゆる場所で本血漿 IgG 抗体価検査を活用できれば、歯科医院で検診を受けることなく、歯周病罹患患者、あるいはその患者予備軍を容易にスクリーニングできるかもしれない。図 4 に示すように、歯周病の郵送検診システムを活用した歯周病検診に対する新たな概念が構築されれば、これまでとは全く異なった歯周病患者の歯科受診の流れができ、結果として歯科医療体系の根本が変化する可能性がある。昨今、「健康国家への挑戦」と題して、今後の 10 年にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられた。この指針では、とりわけ近年の生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係など、歯および口腔の健康と全身との関連性が注目されており、食事からの健康的な生活の維持・向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯周医学 Periodontal Medicine と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されている。すなわち、本研究の発展によって、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査を軸とした新たな歯周病検査システムが確立できれば、関連医科との連携医療などの様々な局面に活用し役立てていくことで、国民の全身の健康維持に貢献するものと期待する。

結 論

歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG 抗体価のレベルは、歯周病病態の指標になり得る検査として応用可能である。

おわりに

NPO法人日本歯周病学会では、血中のIgG抗体価検査を有用な歯周病検査として社会に普及させることを最終目的に、これまで数年間にわたり計画的な取り組みを行ってきた。平成15年度には、同学会研究委員会の下で「歯周病原菌の血清抗体価の測定法および測定値の標準化」を検討するワーキンググループ(WG)が設置され、各大学間における血清IgG抗体価の測定方法・同基準値に対する微妙な差異の統一化が図られた。この成果をもとに、平成17年の春期日本歯周病学会学術大会において、同WGによってワークショップが開催され、各大学間に今後のマルチセンター式の大規模臨床研究実施の必要性における共通認識を得るに至った。このような情勢から、我々は本検査法の歯周病検査としての臨床的有用性・重要性を検討するため、平成19年度から日本全国の複数の大学歯周病学会関連講座と連携したマルチセンター方式の研究による大規模な臨床検討を開始している(参考URL: http://perio6.dent.okayama-u.ac.jp/stakashi_web/kiban_a_site/index.html)。今後、日本歯周病学会と日本口腔検査学会の緊密な連携によって、本検査システムが有用な歯周病検査として、広く社会に認知・認識されることを期待する。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の遂行に多大なご協力・ご尽力をいただきました日本学術振興会基盤研究(A)研究班の安孫子宣光先生、小方頼昌先生、島内英俊先生、長澤敏行先生、永田俊彦先生、沼部幸博先生、野口俊英先生、日野孝宗先生、村上伸也先生、山崎和久先生、吉村篤利先生に深く感謝致します。

本研究の一部は、平成18年度～平成20年日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(A)(課題番号18209061)、平成19年度～平成21年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)(H19-長寿-一般-008)および平成20年度～平成22年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)(H20-循環器等(歯)-一般-003)の補助によって行われた。

参考文献

- Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA: Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*. *Trends Microbiol*, 3: 45-51, 1995
- Lang NP, Corbet EF: Periodontal diagnosis in daily practice. *Int Dent J*, 45: 3-15, 1995
- Pihlstrom BL: Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol* 2000, 25: 37-58, 2001
- Van Dyke TE, Tohme ZN: Periodontal diagnosis: evaluation of current concepts and future needs. *J Int Acad Periodontol*, 2: 71-78, 2000
- Kantarci A, Van Dyke TE: Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 76(11 Suppl): 2168-2174, 2005
- Coffman RL, Cohn M: The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes. *J Immunol*, 118: 1806-1815, 1977
- Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa T, Mineshima J, Nishimura F, Arai H, Takashiba S, Murayama Y: Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 72: 425-437, 2001
- 大山秀樹, 岡本慎治, 西村英紀, 新井英雄, 高柴正悟, 村山洋二: 歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体を測定することによって集団検診で若年性歯周炎患者を検出する方法に関する研究. *岡山歯誌*, 20: 181-191, 2001
- Naito Y, Okuda K, Takazoe I, Watanabe H, Ishikawa I: The relationship between serum IgG levels to subgingival gram-negative bacteria and degree of periodontal destruction. *J Dent Res*, 64: 1306-1310, 1985
- Horibe M, Watanabe H, Ishikawa I: Effect of periodontal treatments on serum IgG antibody titers against periodontopathic bacteria. *J Clin Periodontol*, 22: 510-515, 1995
- 東野功嗣, 郵送検診におけるサンプリングと運搬: 臨床病理, 53: 1122-1128, 2005
- 関根和人, 郵送検診の実情(メタボリックシンドローム健診での注意点), *臨床検査*, 51: 1233-1237, 2007
- 松尾収二, 佐守友博: 郵送検診の評価(メタボリックシンドローム健診での注意点), *臨床検査*, 51: 1239-1243, 2007
- Murayama Y, Nagai A, Okamura K, Kurihara H, Nomura Y, Koikeguchi S, Kato K: Serum immunoglobulin G antibody to periodontal bacteria. *Adv Dent Res*, 2: 339-245, 1988
- Socransky SS, Haffajee AD: Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol*, 2000, 28: 12-55, 2002
- Rosan B, Lamont RJ: Dental plaque formation. *Microbes Infect*, 2: 1599-607, 2000
- Maehata E, Maehata Y, Lee MC, Kudo C, Takashiba S, Shimomura H, Yamakado M, Yano M, Shiba T, Hatakeyama I, Inoue M, Kouka K, Adachi T, Kishikawa N, Kuroda N, Sugimoto S, Watanabe H, Koga K, Ikoshi N, Shimizu K: Evaluation of Immunoglobulin G antibody titer measurement in the simplified test for multiple bacterial infection in periodontal disease based on self-sampling of fingertip capillary blood - Focusing on *Porphyromonas gingivalis* antigen-. *Ningen Dock* 22: 35-41, 2008