

平成 20 年 1 月 31 日

トヨタ自動車株式会社
安全健康推進部 主査 岩田全充様

厚生労働省(長寿科学総合研究事業)
研究代表者 高柴正悟
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授
(代 成石浩司 助教)

歯周病検査実施ご協力のお願い

拝啓 寒冷の候、貴社ますますご盛栄のこととお喜び申し上げます。

さて、私どもの研究室におきましては、かねてより歯周病細菌に対する血中の IgG 抗体価を測定することで、患者様の歯周病菌感染度を把握し歯周病診断に活用しております。併せ、この血液検査の重要性につきまして、日本歯周病学会を基盤にして広く社会への提唱・啓蒙を行っております。

つきましては、トヨタ自動車株式会社様に、下記のとおり『**歯周病検査実施**』へのご協力をお願いしたく、一度お目にかかり、コンセプト等を説明させていただく時間を作っていただければと考えております。お忙しいところ、誠に申し訳ございませんが、宜しくご検討の程、お願い申し上げます。

何か不明な点がございましたら、何なりとお尋ねください。

敬具

記

《お願い事項》

東京本社での歯科健診時に『**従来の唾液検査と血液検査**』を実施していただきたくお願い申し上げます。

- 時 期： H20 年 4 月～H21 年 3 月まで
- 対 象： 東京本社 社員（受入出向含）約 1000 名
- 費 用： 厚生労働科学研究にて負担
- 検査内容： ①唾液検査：前回（H16 年～H17 年）と同様の実施内容
②血液検査：少量の血液を検体とする多数を対象にスクリーニング
できる簡便な検査

《ご参考》現在の研究（研究代表者：高柴正悟，岡山大学教授）

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究A
「指尖毛細血管採血による血漿抗体価を用いた歯周病細菌感染度の判定法の研究」
2. 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
「口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の予知診断システムの開発（H19-長寿-一般-008）」

以上

歯周病細菌に対する IgG 抗体価検査について

歯周病細菌に対する IgG 抗体価検査の導入目的

現在の歯周病検査は、歯周ポケット深さや歯の動揺度などの歯周組織の破壊の程度を調べる、という側面から行われている。しかしながら、歯周病は口腔細菌の感染症なので、細菌感染（菌の体内侵入）による患者の免疫反応の程度を調べるのが重要である（免疫とは、体外から細菌やウイルスが体内に侵入してきた後に、その細菌などを敵と認識して排除する仕組みのことである）。

免疫系において重要な役割を果たすのは白血球である。大きく分けると、食細胞（好中球やマクロファージ）、ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）およびリンパ球（B 細胞や T 細胞）になる。これらの細胞の中で、B 細胞は必要があれば「形質細胞」という細胞に成熟し、いわゆる「免疫グロブリン（Ig）」という抗体を産生する。私たちが実施している血液検査は、歯周病菌に対する血液中の抗体量を測定することで歯周病菌の感染を証明し、病態の把握を行う検査である。私たちは、血中の抗体価は歯周病菌の感染の程度を把握する指標として捉え、現在、一般の歯科医院において実施されている歯周病の検査と併用することで、患者様の歯周病の病態を診断している。

どのように臨床に組み入れ、活用しているか

— 歯周病治療時において —

歯周病菌に対する血清抗体価検査は、歯周病治療にともなって減少し、歯周メンテナンス期には低値で安定する傾向がある（図 1 参照）。この現象は、歯周病治療によって、口腔内の歯周病菌の感染量が確実に減少し、健常レベルで安定している状況証拠になると考えている。

抗体価は、観血的・外科的な処置を行った直後、一時的に上昇する傾向があるので（ブースター

効果）、観血処置後、約 3 ヶ月経過してから採血を行うのが合理的である。歯周病治療後のメンテナンス期においては、症状がなく安定している場合でも、約 1 年ごとに採血し抗体価の測定を行うようにしている。この時、抗体価の上昇をみた場合、近々に歯周病再発の可能性があるので、メンテナンスの間隔を狭めたり、より厳密なプラークコントロールを指導するように配慮している。

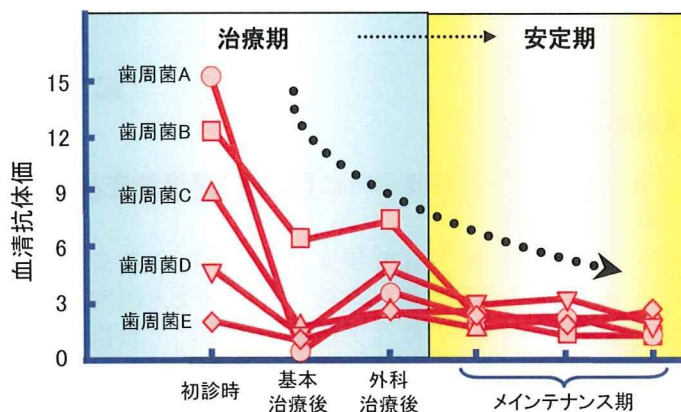


図1 歯周病検査としての血清IgG抗体価の応用

血清抗体価検査は、各々の歯周病細菌に対する口腔内の感染度を示すものである。歯周病の治療期から安定期にかけて抗体価は減少する傾向がある。治療期には治療効果の判定の指標になり、安定期には歯周病再発の予知検査として応用できると考えられる。

—集団歯周病健診において—

歯周病の状態を把握するためにレントゲン撮影や口腔内診査を行うことは、患者様個々を対象とする際には適している（図2）。しかしながら、地域や企業での検診など、“多数”を対象に潜在患者をスクリーニングするためには、被検者の時間的・身体的苦痛の負担が大きいことに加え、必要な時間・施設・器材などの点で実施に困難がある。そこで、私たちは、このような“多数”を対象にしてスクリーニングを行うための簡便な検査として、歯周病菌に対する血中の抗体価測定検査を提唱している。

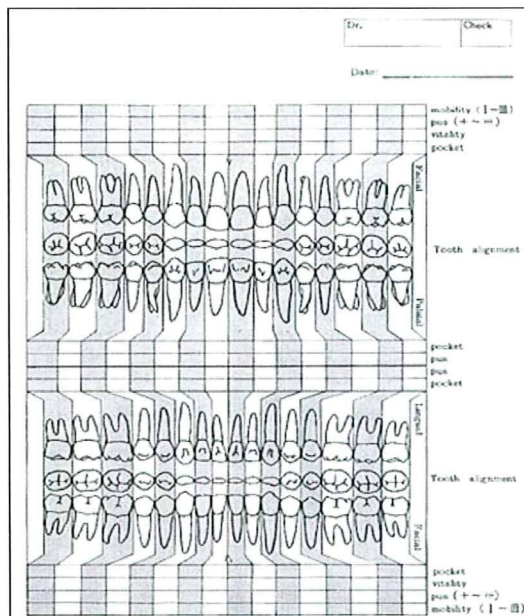


図2. 歯周病検査シート(岡山大学)
視診では歯周病の有無は分からない。歯周病は、歯周ポケット、歯の動揺など様々な検査項目があるので、集団健診には不向きである。

企業健診で歯周病をスクリーニングするための血清IgG抗体価検査の応用（提案）

—企業健診での歯周病患者のスクリーニングを目的とした血清抗体価検査の適用—

前述のとおり、企業健診（人間ドックを含む）に歯周病検査を組み込むことは、その煩雑さのために困難である。我々は、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（図3）。この結果は、歯周病検査としての血清抗体価検査の有用性を示唆するものである。

また、岡山大学で実施している血清抗体価測定法では、歯周病患者の血清4μlをPBST液12.4mlに希釈（3,100倍希釈）したサンプルを96wellプレートに、100μl/wellの量で添加するのみなので、データの確実性を増すためにDuplicateで検査した場合でも、200μl/1菌種必要となるだけである（参考の項を参照）。このことは、企業健診等で実施される一般生化学血清検査に追加項目として、歯周病血清抗体価検査を組み込むという提案について、大いに現実性があるものとする。

—スクリーニングした歯周病患者の追跡—

血清抗体価検査は、健診時の上腕静脈からの採血によって実施可能であるものの、やは

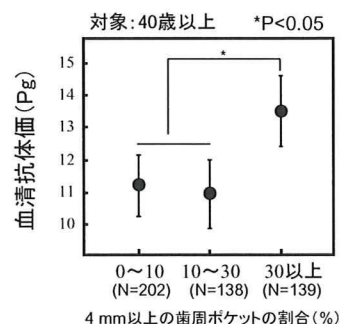


図3. 歯周ポケットの深さと血清抗体価の関係
血清試料はバイオバンクジャパン（東大医科研）から購入した。歯周病が悪化するとPg菌に対する血清抗体価は有意に増加する。

り痛みを覚える処置になるので、実際、スクリーニングした歯周病患者の抗体価の推移を追跡することに対して、少なからぬ抵抗を感じる人も多いと予想する。このような場合、我々が提唱している患者負担の少ないデバイスキットを用いて自己採血した（デバイス処理）指尖血漿のIgG抗体価を測定する検査法が有効である。本法は“血漿”を用いることになるものの、静脈血清と指尖血漿との間で歯周病細菌に対するIgG抗体価はほぼ一致することを確認しているので、検査実施に支障はない（図4）。

以上のことから、集団企業健診で「歯周病の可能性あり」との判定を受けた被検者は、企業内の歯科診療室あるいは日本歯周病学会会員関連の大学病院歯周病専門診療科・開業歯科医院などで指尖採血を行い（右写真参照）、それを検査会社に郵送して血漿抗体価の推移を把握するという「歯周病検査」の流れができる（社会への貢献）。

トヨタ自動車での問題点

1. 本血清抗体価検査は有用であると考えますが、歯科保険においては適応外の検査であるので、広く歯科医療の世界で認知されているものではない。したがって、研究レベルでは世界中で報告されているものの、実際に「健診」に適用されている例はない。このように社会的認知が低い検査に対して、トップ企業としてどのように対応するのが望ましいのか方向性を決める必要がある。
2. 本検査外注はかなり高額になるので、現実面を考えると、トヨタ自動車内の臨床検査室での適用になるのかもしれない（リージャー長崎ラボラトリーに郵送：5,000円から6,000円予定、4菌種）。血清抗体価検査実施におけるコストを算出すると、岡山大学で実施している血清抗体価検査は、概ね一人1菌種あたり460円(Duplicateテスト)となる（人件費算定せず、参考の項を参照）。この場合、岡山大学で実施しているELISA検査法をトヨタ自動車内で再現できるかどうかを確認する必要がある。

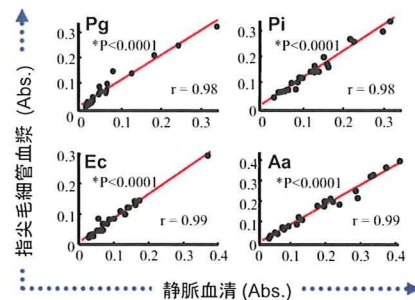


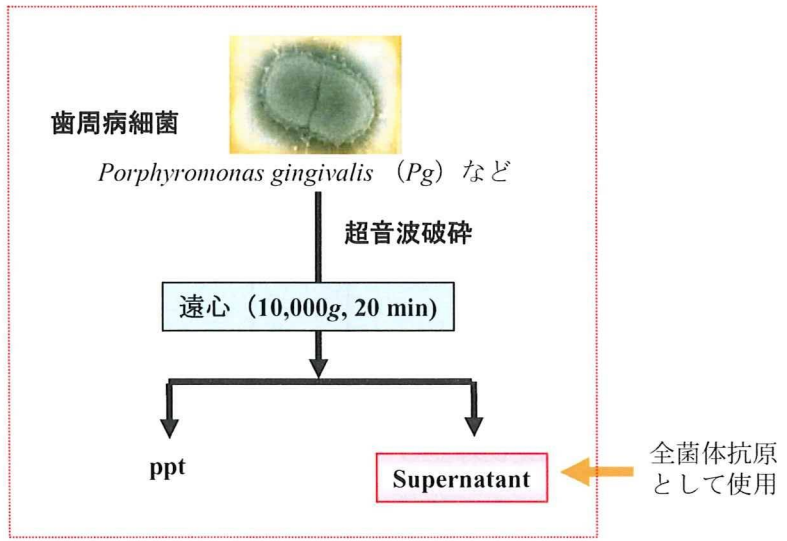
図4.指尖毛細血と静脈血による抗体価の相関
4菌種に対して、指尖血漿と静脈血清における血清抗体価を測定して、一致度を調べたところ、すべての菌種において、相関係数0.98以上であった。



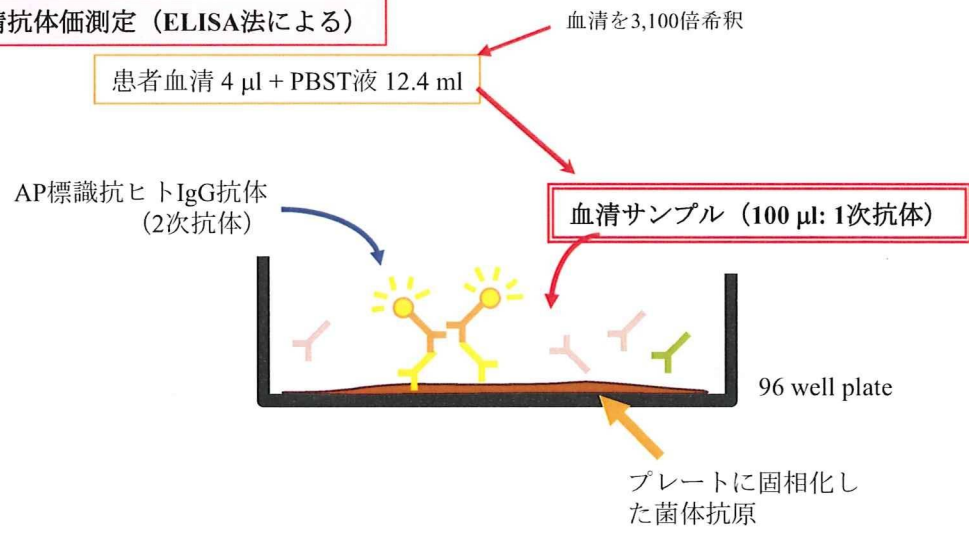
(連絡先) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授
高柴正悟
stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

歯周病菌に対する血清IgG抗体価の測定

歯周病菌体抗原の作製法



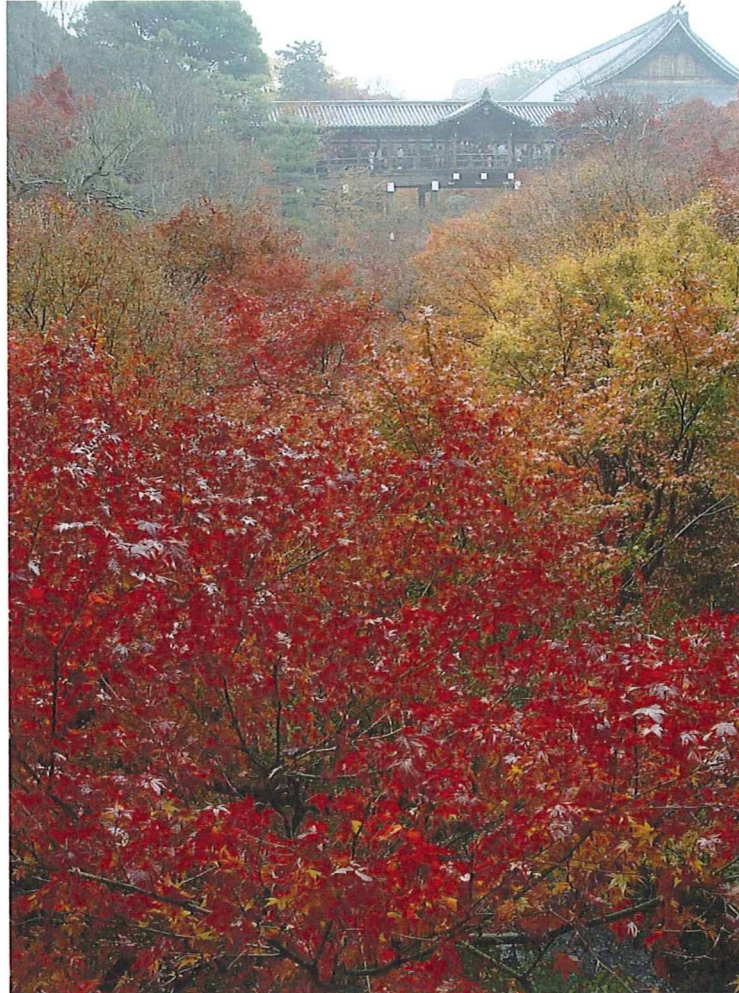
血清抗体価測定 (ELISA法による)



データの確実性を増すために3 wellに血清を使用すると、
→100 µl × 3 well = 300 µl

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」
診断の有用性と将来展望



日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

会場：京都リサーチパーク（AV 会議室）

〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134

TEL：075-322-7888

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」 診断の有用性と将来展望

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

会場：京都リサーチパーク（AV 会議室）
〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134
TEL：075-322-7888

－併催－

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）報告会
研究課題「口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性
肺炎の予知診断システムの開発」
（H19－長寿－一般－008）（研究代表者：高柴正悟）

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

～巻頭言～

皆様には益々ご健勝にてご活躍のこととお慶び申し上げます。

この度、京都リサーチパーク（京都市）におきまして、“高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望”と題したミニシンポジウムを開催する運びとなりました。

現在、我国は世界に類をみない高齢／長寿社会に突入しています。このことは、昨今の医療技術の飛躍的な発展による成果である一方、脳梗塞や老人性肺炎などのいわゆる“老年病”と言われる様々な疾患の増加を招いていることも否めません。したがって、厚生労働行政において、これら老年病の病態を理解し、この領域に係る予防医療体制の充実・整備は急務であると考えます。

昨今、微弱ではあるものの持続的な慢性口腔感染症である“歯周病”が、全身疾患を悪化させる危険性についてクローズアップされています。さらに、平成19年には「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年間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」が組み入れられました。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等、歯・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ます。

したがって、今後、歯周病に代表される口腔感染症に関する研究と臨床の重要性が社会的にも益々注目され、当該領域の進展と社会的認知の拡大がより一層望まれることと思います。そこで、これまでの研究成果や口腔感染症の診断・治療の方法論などを広く社会に提唱し、将来の高齢者医療の発展に向けて、より一層のこれらの充実を図ることが我々の責務であると存じます。

このような時代背景の中、平成19年度から厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）の支援のもと、私たちは「口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の予知診断システムの開発」に関連する研究活動を展開してきました。本研究が成功裏に終了できることは、本研究班が、医歯学、生物学および統計疫学の学術的分野におけるエキスパートのみならず、高齢者医療の現場に従事する臨床医、そして新技術を産み出すノウハウを備えた関連企業の皆様の力が上手く融合し結実した結果だと考えます。まさに「臨・産・学・官」が連携して、一大研究事業を完遂できたことにつきまして、ここに改めて深く感謝をいたします。

この度のシンポジウムでは、本厚生労働研究に携わった「臨・産・学・官」の関連各位が集い、当該医療に関する臨床・研究の進歩を互いに共有するという有意義な機会になることを心から望みます。本会が活発で明るいシンポジウムになりますように、皆様のご参加とご支援を宜しくお願い申し上げます。

平成21年11月20日

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
高柴正悟

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望 プログラム

司会進行 岡山大学病院 歯周科 講師 成石浩司

- 13:00～13:05 開会の辞・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授（研究代表者） 高柴正悟
- 13:05～13:25 基調講演「高齢者／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と
将来展望 一歯周病（慢性感染症）における唾液検査の有用性一」
・・・・・・・・日本歯科大学 名誉教授 鴨井久一
- 13:25～13:40 研究発表「指尖毛細血管採血による血漿 IgG 抗体価測定を用いた歯周病
細菌感染度判定法の確立」
・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授 高柴正悟
- 13:40～13:55 研究発表「唾液検査による歯周病進行の予測」
・・・・・・・・鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 准教授 野村義明
- 13:55～14:10 研究発表「企業内定期健診受診者における歯周病原性細菌に対する血漿
IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討」
・・・・・・・・日本歯科大学 東京短期大学 教授 佐藤勉
- 14:10～14:30 特別講演「共通する危険因子」
・・・・・・・・鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授 花田信弘
- ～ 休憩 ～
- 14:50～15:10 特別講演「COPD と併存症－COPD は全身の病気です－」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授 三嶋理晃
- 15:10～15:20 一般発表「急性期病棟における専門的口腔ケアの効果と必要性」
・・・・・・・・洛和会 音羽病院 京都口腔健康センター
○濱之上恵, 杉典子, 村田恵美, 詫間朋子, 横江義彦
- 15:20～15:30 一般発表「誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
○伊藤功朗, 田辺直也, 室繁郎, 三嶋理晃
小野市民病院 内科 嘉瀬正仁, 安友佳朗, 門脇誠三
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野
加古綾, 成石浩司, 高柴正悟
- 15:30～15:40 一般発表「血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関
連性」
・・・・・・・・京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
○室繁郎, 三嶋理晃
- 15:40～15:55 研究発表「老健施設での誤嚥性肺炎の発症と歯周病細菌に対する指尖採
血血清抗体価の調査」
・・・・・・・・徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
歯周歯内治療学分野
○米田哲, 大場博史, 板東美香, 廣島佑香, 坂本英次郎, 永田俊彦
- 15:55～16:10 研究班総括, まとめ・・・・・・・・岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
歯周病態学分野 教授（研究代表者） 高柴正悟

基調講演 演者紹介

講演名：高齢者／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望 一歯周病（慢性感染症）における唾液検査の有用性一

演者：鴨井久一先生（日本歯科大学 名誉教授）

演者略歴

昭和 38 年	日本歯科大学卒業
昭和 42 年	日本歯科大学大学院研究科修了
昭和 47 年	金澤大学医学部放射線学教室専攻科修了
昭和 54 年	日本歯科大学歯学部教授（歯周病学）
平成 7 年	日本歯科大学附属病院長（併任）
平成 13 年	日本歯科大学大学院研究科長（併任）
平成 15 年	NPO 法人日本歯周病学会理事長
平成 17 年	日本歯科大学 名誉教授

【基調講演抄録】

高齢者／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望 —歯周病（慢性感染症）における唾液検査の有用性—

日本歯科大学 名誉教授

鴨井 久一

これまでの歯周病検査は、周知のごとく形態検査（例、プラーク指数、歯肉炎症（出血）指数、歯周ポケットの深さ、歯の動揺度、X線写真像による骨吸収、咬合模型など）が主体で、機能検査の概念が導入されていなかった。歯科医療の現場では、視診による診断・治療が主体で、その内容は口腔の一部である歯の治療に焦点が当てられ、歯の欠損状態を人工的に修復することが必要条件であった。20世紀の後半に Periodontal Medicine の概念が導入され、従来の歯科治療である「埋める」「被せる」「歯を抜く」「義歯を入れる」という段階から、口腔を見直す機運が提起され、口腔科学としての医療の在り方が論じられている。糖尿病、誤嚥性肺炎、生活習慣病（メタボリックシンドローム）を通して、医科と歯科の連携が双方から提言され、この概念は、医療担当者だけでなく国民の各位にも浸透してきた。米国では、2004年5月1日のNYタイム誌に、歯周病細菌が各臓器に伝播し、リスクファクターとして次の様に報じられた。

“ Periodontal disease is the secret killer in diffuse inflammation ” NPO・日本歯周病学会では、EBMに基づくガイドラインや治療指針の策定を検討し、臨床的問題（CQ）と臨床的技法（CE）の基準化、疫学的検査の裏付け、文献検索の手順と方法の明確化、文献の吟味と批判の評価などを行い、その結果、次の四冊を上梓した。「歯周病の診断と治療の指針 2007」「歯周病の検査・診断・治療計画の指針 2007」「歯周病患者におけるインプラント治療の指針 2008」「糖尿病患者における歯周治療ガイドライン 2008」。歯周病検査のなかで、口腔内に唯一存在する唾液に注目し、唾液検査を歯周病の健診や臨床検査に応用を意図して、唾液研究グループを立ち上げた。その結果、平成12年より14年まで「歯周疾患の予防、治療技術の評価についての総合研究」平成15年より17年まで「効果的な歯周疾患のリスク判定法および予防体系の開発」などを研究テーマに、厚生労働科学研究費補助金が交付された。その内容は、第一次研究（平成12～14年）では、歯周病の健診システムの確立が構築され、従来健診のゴールドスタンダードと云われたCPIの代替として、無痛的、短時間で検査の遂行が可能となった。マーカーとして遊離ヘモグロビン（F-Hb）、乳酸脱水素酵素（LDH）の基準値が設定され、生活習慣病のアンケート用紙と併せて、歯周病健診システムが確立された。第二次研究（平成15～17年）では、歯周治療の臨床検査を主体に初診からメンテナンス（SPT）に至る各ステップでF-Hb、LDH、歯周病原細菌（*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* など）の基準値を設定した。また、本研究では、岩手県、静岡県、香川県などが県歯科医師会単位で積極的にご協力を頂いた。

従来、う蝕・歯周病の検査は、定性的検査が主体であったが、主観的要素も入りエビデンスとしては、定量検査に比べて低い。このような背景でNPO・日本歯周病学会は、SPT期の継続判定の資料として、唾液検査の有用性を厚生労働省に提言した。一方、血清抗体価の研究は、岡山大学大学院医歯薬総合研究科歯周病態分野 高柴正悟教授を中心とする研究グループが唾液研究に続いて指尖血液採取によるPG抗体価の判定が行われている。この研究は、歯周病検査を始め歯肉縁下細菌叢の検索に大きなインパクトを与えようとしている。現在症例の追加によりさらなるエビデンスを導き歯周病の検査のみならず、歯周組織の検査に繋がり歯科医療のなかで科学的機能検査が大きく発展することを祈念し、本日の研究テーマの活性化を期待するものである。

特別講演 演者紹介

講演名：共通する危険因子

演者：花田信弘先生（鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授）

演者略歴

昭和 28 年	福岡県生まれ
昭和 56 年	九州歯科大学卒業
昭和 60 年	九州歯科大学大学院修了
昭和 62 年	ノースウェスタン大学微生物学研究者
平成 2 年	岩手医科大学助教授
平成 5 年	国立予防衛生研究所部長
平成 9 年	国立感染症研究所部長
平成 12 年	九州大学大学院教授（併任）
平成 14 年	国立保健医療科学院部長
平成 20 年	鶴見大学教授 現在に至る

日本歯科大学 客員教授

平成 12 年	厚生労働省健康日本 21 計画策定委員
平成 19 年	内閣府新健康フロンティア賢人会議専門分科会委員
平成 20 年	東京医科歯科大学グローバル COE メンバー（併任）

共通する危険因子

鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授
花田信弘

インフルエンザ，誤嚥性肺炎，がん，脳卒中，認知症，心筋梗塞など一見関係のない疾患の原因因子（危険因子）の一部は共通していることが分かってきました。予防医学では，重要な疾患に共通する「危険因子」を一つずつ取り除くことが求められます。糖尿病と齲蝕に共通する危険因子は砂糖などの糖質摂取です。砂糖などの糖質摂取は短期的には齲蝕を引き起こしますが，長期的には糖尿病を引き起こすのです。歯周病と動脈硬化に共通する危険因子は歯周病菌のLPS（エンドトキシン）です。LPSは血管内皮細胞の機能障害を引き起こし，歯周組織の血管だけでなく，全身の血管を傷害します。インフルエンザ，誤嚥性肺炎に共通する危険因子は口腔の日和見菌です。唾液中に検出されるA群β溶血性レンサ球菌，肺炎球菌，黄色ブドウ球菌，インフルエンザ菌は，インフルエンザウイルスとの混合感染で重篤な呼吸器性感染症を引き起こすことが明らかにされています。これらの菌は溶血毒素，発熱毒素（発赤毒素），核酸分解酵素，ストレプトキナーゼ，ノイラミニダーゼなど，種々の活性蛋白質を産生して細胞外に分泌し，インフルエンザウイルスの活性化を招くと考えられています。このうち，ストレプトキナーゼとスタフィロキナーゼが血漿中のプラスミノゲンに作用しプラスミンを産生し，このプラスミンがインフルエンザウイルスのヘマグルチニンを開裂して活性化を促す可能性が考えられます。また，タミフル等の抗インフルエンザ薬の効果が細菌性ノイラミニダーゼにより抑制される可能性も考えられます。一方，口腔には齲蝕や歯周病の原因菌や日和見菌とは異なるレンサ球菌が存在しています。これらの細菌は口腔粘膜上皮細胞や唾液タンパク質をレセプターとするアドヘジンが細菌細胞に備わり，共通して血液寒天培地上に緑色のアルファ溶血環を形成するので，緑色レンサ球菌（ピリダンスレンサ球菌）と呼ばれています。緑色レンサ球菌は日和見菌や病原菌の定着を抑えます。そこで「口腔感染症」対策は，口腔の健康を支える緑色レンサ球菌を保存しながら，病原菌だけを除菌しなければならないので容易ではありません。

口腔感染症を引き起こす微生物は経口感染をしますから，定期的に唾液や血液の検査を行い，その結果に基づいて総合的に「口腔感染症」のリスク診断を行ない，発症前にそのリスクを低減する治療を行うことが大切です。

特別講演 演者紹介

講演名：COPD と併存症－COPD は全身の病気です－

演者：三嶋理晃先生（京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授）

演者略歴

昭和52年3月	京都大学医学部卒業
昭和58年3月	京都大学大学院医学研究科内科系専攻修了
昭和58年4月	兵庫県立塚口病院呼吸器科副医長・医長
昭和61年6月	京都大学胸部疾患研究所理学呼吸器科講師
平成4年8月	同上助教授
平成4年10月	同上休職
平成4年11月	マギール大学ミーキンス・クリスティー研究所（カナダ） （客員研究員）
平成6年5月	京都大学胸部疾患研究所理学呼吸器科助教授復職
平成10年4月	京都大学医学部附属病院理学療法部助教授
平成13年4月	京都大学大学院医学研究科・呼吸器内科学 教授 京都大学医学部附属病院・呼吸器内科 教授併任
平成20年4月	京都大学医学部附属病院 副院長併任 現在に至る

- ・日本呼吸器学会：常務理事・肺生理専門委員長
- ・日本呼吸リハビリテーション学会：理事
- ・日本呼吸器内視鏡学会：評議員
- ・厚生省難治性疾患研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」研究代表者
- ・ICC（International COPD Coalition：国際COPD連合理事）
Executive Member（理事）
- ・APSR（Asia Pacific Society of Respiriology：アジア太平洋呼吸器学会）
Executive Member・Chairman of Research Committee
- ・Antioxidants and Redox Signaling：Editorial Board Member
- ・Respirology：Editorial Board Member
- ・「呼吸と循環」・「日本胸部臨床」・「呼吸」・「COPDフロンティア」・「吸入療法」
編集委員
- ・第42回 ベルツ賞（一等賞）「COPDの病態解析と治療法開発・治療評価への挑戦」2005.11.
- ・Harasawa Memorial Award（アジア太平洋呼吸器学会）2008.11.

COPD と併存症－COPD は全身の病気です－

京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授
三嶋理晃

COPDは全身炎症を伴う疾患であり、様々な並存疾患を伴うことが最近話題となっている。また、併存症の存在は、気道感染を主因とするCOPD増悪と密接な関係にあるといわれている。ここでは、COPDが全身に与える影響を、増悪との関連を視野に入れて解説する。

1) 高次神経機能障害：

COPDでは認知症や精神神経障害などの頻度が高い。

これには高齢、血液ガス異常、呼吸困難感など様々な因子が関与し、活動性が低下する結果、骨格筋の廃用性萎縮が進行する。

2) 消化器障害：

COPDは嚥下機能、胃食道協調運動、消化器粘膜などに影響を与え、嚥下障害、胃食道逆流症（GERD）、消化性潰瘍という疾患として現れる。

特にCOPD患者にGERDが存在すると、GERDが存在しない群に比較して増悪頻度が1.93倍になる。また、嚥下反射の異常と増悪頻度とは、有意な相関が認められる。

3) 心血管障害：

COPDは肺循環、冠動脈、脈拍などに影響を及ぼし、肺高血圧症、心筋梗塞、不整脈などの合併頻度が多くなる。

COPDの呼吸機能低下に伴い、心血管系疾患による死亡率が高まる。

4) 栄養・代謝障害：

COPDではやせの頻度が多く、X線CTで計測された肺気腫の程度（LAA%）と負の相関を認める。さらに、CTで計測された骨塩量とLAA%が高い負の相関を示し、COPDと骨そしょう症とは密接な関連性があることが報告されている。

骨そしょう症により亀背が進行すると、食道下部の逆流防止機構が阻害され、GERDが発生し、増悪の頻度が高まるという悪循環に陥る。

COPDは「全身疾患」であり、COPDの治療においては、「頭先からつま先まで」の包括的な管理が必要である。

【研究発表】

指尖毛細血管採血による血漿 IgG 抗体価測定を用いた歯周病細菌感染度判定法の確立

○高柴正悟, 成石浩司, 工藤値英子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

古くから歯科医学の世界では、歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価の測定は、有用な“歯周病検査”法として認識されてきた。しかしながら歯科医療の現場においては、歯周病が感染症であるにも関わらず、歯周病検査はX線写真撮影を含めた歯周組織検査が主であり、細菌の感染度は評価されていない。

特定非営利活動法人日本歯周病学会では、歯周病原細菌に対するIgG抗体価検査の臨床的有用性を広く社会に提唱するために、以下の流れで、本検査システムの実現化に向けて努力してきた。

- 平成15年度 研究委員会の下に「歯周病原菌の血清抗体価の測定方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を設置
- 平成17年度 春季日本歯周病学会学術大会において、同ワーキンググループによるワークショップを開催
- 平成18～20年度 指尖から採血した微量血漿を用いたIgG抗体価測定法による歯周病細菌感染度の判定法を確立するためのマルチセンター方式の研究を実施
- 平成20年（春） 歯周病原菌血漿抗体検査システム〔(DEMECAL血液検査, 製造元(株)リージャー, 販売元サンスター(株))〕を歯科医院向けに販売

今回、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査が、歯周病原細菌の感染度のみならず歯周病の臨床パラメータを反映し得る可能性について検証した上述のマルチセンター方式研究によって得られた成果の一部を報告する。

対象：岡山大学病院をはじめ、全国11の大学附属病院における歯周病関連診療科を受診した慢性歯周炎患者621名（40歳以上で全身疾患のない者）とした。また、某企業健診受診者のうちの39歳以下でCPI (Community Periodontal Index)=0の者を非歯周病群とした。

血清(漿)試料：血清は、健診時に採取した血液から分離した。血漿は、患者の指尖から市販の採血キット (DEMECAL[®]：リージャー, 東京) を用いて採取・調製した。

歯周病原細菌に対する血(漿)IgG抗体価の測定：標的の歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (*Aa*), *Eikenella corrodens* FDC1073 (*Ec*), *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (*Pg*), および*Prevotella intermedia* ATCC25611 (*Pi*) の4菌種で、抗原は特殊免疫研究所(東京)にて調整した。IgG抗体価は、岡山大学から抗体価測定法を技術移転したリージャー長崎ラボトリー(諫早)に外注して測定した。

歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価と歯周病臨床パラメータ値の関連性：それぞれの歯周病臨床パラメータを重症度によって3群(下記)に分類した後、各群間における血漿IgG抗体価レベルの差をMann-WhitneyのU検定によって比較検討した。

- ・ Bleeding on probing (BOP) 陽性率 (%) : 25 %未満, 25～50 %未満, 50 %以上
- ・ 歯周ポケット深さが4 mm以上の部位率 (%) : 10 %未満, 10～30 %未満, 30 %以上

【結果および考察】

1. 「BOP 陽性率」が 50 %以上の群 (N=107) における *Pg* に対する血漿 IgG 抗体価は、非歯周病群 (N=101), 25 %未満の群 (N=303), 25～50 %未満 (N=126) の群に比較して、有意に高値を示した (50 %以上 vs. 非歯周病, 25 %未満 : $P < 0.0001$, 25～50 %未満 : $P = 0.0215$)。また、25 %未満の群と 25～50 %未満における *Pg* に対する抗体価は、非歯周病群に比較して有意に高値を示した ($P < 0.0001$)。
2. 「4 mm 以上の歯周ポケットの割合」が 30 %以上の群 (N=196) における *Pg* に対する血漿 IgG 抗体価は、非歯周病群 (N=101), 10 %未満の群 (N=154), 10～30 %未満 (N=186) の群に比較して有意に高値を示した (30 %以上 vs. 非歯周病, 10 %未満 : $P < 0.0001$, 10～30 %未満 : $P = 0.0009$)。10～30 %未満の群における *Pg* に対する抗体価は、非歯周病, 10 %未満の群に比較して有意に高値を示した (10～30 %未満 vs. 非歯周病 : $P < 0.0001$, 10 %未満 : $P = 0.028$)。さらに、10%未満の群における *Pg* に対する抗体価は非歯周病群に比較して有意に高値を示した ($P = 0.0004$)。
3. *Aa*, *Ec*, および *Pi* に対する血漿 IgG 抗体価は、一部の群間において有意差があった。

以上の結果は、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価が、歯周病原細菌の“感染度の指標”としてだけでなく、歯周病の重症度をスクリーニングし得る検査法として、臨床的に有用であることを示唆する。

【研究発表】

唾液検査による歯周病進行の予測

○野村義明

鶴見大学歯学部探索歯学講座

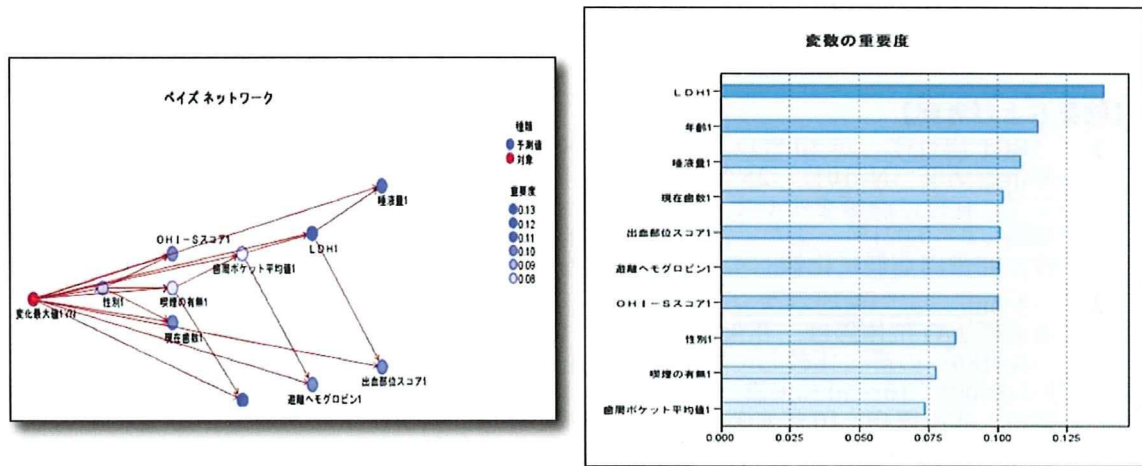
口腔内は視診で診断が可能であるため、歯科医療全般的に臨床検査による診断、疾患進行の予測は全般的に遅れている。そのため、集団健診においても臨床検査によるスクリーニングではなく、歯科医師または歯科関係職種による診断が行われてきた。このことが、歯科疾患が致命傷にならないことと相まって集団健診における歯科健診の受診率が著しく低下してきた原因になっている。

この問題点を克服するため、厚生労働科学研究を主体に唾液による歯周病スクリーニングの構築が行われてきた。その成果として、唾液中の乳酸脱水素酵素（LDH）、ヘモグロビンを検査することによって歯周病のスクリーニングが可能であることが明らかとなった。この研究成果を元に都道府県歯科医師会を中心に各地で唾液による歯周病のスクリーニングがモデル事業として実施されている。

従来の歯科健診、歯科臨床における歯周病のスクリーニング、診断は歯周組織の形態変化を診査していたため、疾患が進行した状態の診断であるとともに疾患の活動性、進行の予知は難しい状態であった。

これまでの研究成果として、唾液中のLDH、ヘモグロビンを検査することによって歯周病の進行はある程度予知可能であることが予備研究の知見として得られていたものの、データが充分ではなかった。今回の厚生労働研究においては、歯周病治療終了後の定期管理中の患者でさらにメンテナンスとしてPMTC、スケーリングを受けて口腔内状態を良好に保っている患者を対象に歯周病進行と唾液検査値の関連性を各種の数理モデルを作製することにより検討を行った。

一年後に歯周ポケットが3 mm以上進行した者を歯周病進行とし、唾液検査値、臨床パラメータにより歯周病進行を予想するモデルを作製した。結果として、ベイジアンネットワークによる予想モデルが最も正診率は69.29%であった。歯周病進行の予測においても複数の因子を組み合わせ適切な数理モデルを作製することによってその予想精度はかなり向上できる。



最も予想精度が高かったベイズモデルとその変数の重要度

【研究発表】

企業内定期健診受診者における歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価と唾液中生化学検査結果の比較検討

○佐藤勉

日本歯科大学東京短期大学

【目的】

全身の健康状態と口腔細菌との関連について、多くの研究・調査報告がみられる。その結果、特に高齢者では、誤嚥（嚥下）性肺炎をはじめとする全身性疾患の予防に、口腔の微生物学的なコントロールが有用であることが示されてきている。また、歯周病原性細菌と全身性疾患との関連も明らかになってきており、口腔細菌叢による疾病対策が急務となっている。本研究は、歯周病原性細菌の感染度や歯周病に伴う歯周組織の炎症の程度を検査する方法を確立する目的で、歯周病原性細菌に対する血漿IgG抗体価測定と唾液中生化学検査を行い、これらの結果について比較検討した。

【対象および方法】

対象は都内某企業において実施された定期健康診断受診者328名（男子：247名，女子：81名）で、平均年齢は43.9±8.1歳である。検査用の検体は、健診受診時に採取した指尖血漿と刺激唾液を用いた。歯周病原性細菌に対する血漿IgG抗体価は*P.g*、*P.i*、*A.a*、および*E.c*を対象菌として、ELISA法を用いて測定した。唾液の生化学検査として、ヘモグロビン (Hb) 量と4種 (LDH, ALP, AST, ALT) の酵素活性を測定した。歯周組織検査としてCPI法による口腔診査を行った。また、口臭検査も実施した。

【結果および考察】

*P.g*に対する抗体価はCPI値が大きいほど有意に高値を示した。同様に唾液LDH活性とHb量も、CPI値が大きい群で高値を示す傾向にあった。血漿IgG抗体価と唾液検査結果の関連については、*P.g*抗体価とLDHとの間に有意な関連が認められた。また、*P.g*抗体価と口臭検査結果と間にも関連がみられた。以上の結果から、血漿IgG抗体価、唾液HbおよびLDHは歯周疾患検査項目として有用であることが示された。また、これらの検査を定期的実施することは歯周病対策のみならず、全身的な健康管理にも有用であると考えられた。

【一般発表】

急性期病棟における専門的口腔ケアの効果と必要性

○濱之上恵，杉典子，村田恵美，詫間朋子，横江義彦
洛和会 音羽病院 京都口腔健康センター

【緒言】

近年、口腔ケアは高齢者の死因で上位を占める肺炎を予防できる可能性が示唆されたことから、医療現場からも注目をあびるようになってきた。慢性期病棟や要介護施設等での口腔ケアの効果が数多く報告されているが、急性期病棟での報告は少ない。そこで、今回われわれは、比較的入院期間が短いとされる病棟での口腔ケアの体制構築と効果を評価したので報告する。

【対象および方法】

当院ではH16より医師からの依頼をもとに病棟口腔ケアを実施してきたが、医師や看護師個々の口腔ケアにたいする意識の温度差は大きく、取り組み方にかたよりが認められているため、今回、モデル病棟を設定し、医師や看護師との連携の再構築を行った。調査の対象はH21年8月からH21年11月に当院総合診療科入院患者のうちADLがBI（0～15）で1か月以上入院期間のある患者を対象とし、無作為に従来通りの口腔ケアのみにとどめる群（対照群：7名）と週1～2回の歯科医師もしくは歯科衛生士によるブラッシングを行う専門的口腔ケアを行う群（口腔ケア群：7名）に分けた。1か月間の入院期間中、毎日検温を行い、37.5℃以上を発熱とみなして発熱回数を調べた。また、口腔内の

清掃状態を評価する方法として開始時と1か月後の平均歯垢付着率(PCR:%)、舌苔の付着量(0:なし1:1/3以上2:2/3以上3:全体として)を調べた。また細菌学的評価として口腔ケア開始から1か月間の咽頭部からのMRSA検出の有無を調べた。

【結果】

発熱回数は対象群55回に対し、口腔ケア群では32回と少なかった。歯垢付着率は対象群が開始時92.9(%)、1か月後96.7(%)に対し、口腔ケア群は開始時90.3(%)、1か月後52.9(%)であった。舌苔付着率は対照群が開始時2.0、1か月後1.9であったのに対して、口腔ケア群は開始時1.4、1か月後0.7と有意に少なかった。口腔ケア開始後からのMRSAの検出は対象群では3名、口腔ケア群では検出されなかった。

【考察】

今回の結果から専門的な口腔ケア介入による口腔内の清掃状態の改善は顕著に認められ、発熱回数も1か月間という短期間ではあるが口腔ケア群で有意に少なくなり($p < 0.05$)効果があるものと考えられた。また、MRSAの検出者についても口腔ケア群では少ない結果をえたことから、特に日常生活動作が低下している高齢者では、口腔ケアは院内感染予防にもつながる可能性が考えられた。今回の医師や看護師との連携の再構築により、口腔ケアへの関心は向上し適応患者も増加したが、今後はこの連携体制の継続やさらなる普及が課題と思われる。以上より口腔ケアは特にADLが低下している患者には重要と思われるが、現在の口腔ケアは保険制度化されておらず将来的には保険への導入が望まれる。一方でEBMの観点から今後より多くの患者を対象に効果の判定を詳細に検討する必要もあると考えられた。