

サポータティブペリオドンタルセラピーおよびメンテナンスによる歯周病の再発防止と進行抑制の効果に関する統計学的検討

福家 教子^{1,2)}, 苅田 典子¹⁾, 熊崎 洋平³⁾, 成石 浩司¹⁾, 大西 典子⁴⁾,
明貝 文夫⁵⁾, 岩本 義博⁶⁾, 新井 英雄^{1,7)}, 高柴 正悟¹⁾

Clinical Efficacy of Supportive Periodontal Therapy and Periodontal Maintenance following Periodontal Treatment

Kyoko KATSURAGI-FUKE, Noriko KANDA, Yohei KUMAZAKI, Koji NARUISHI, Noriko SUGI-OSISHI, Fumio MYORAI,
Yoshihiro IWAMOTO, Hideo ARAI, Shogo TAKASHIBA

(平成 20 年 10 月 29 日受付)

緒 言

歯周病は、歯周ポケット内の歯周病原細菌の感染によって発症する感染症であり、患者個々の遺伝的素因あるいは環境因子によって多様な病態を呈することが知られている¹⁻³⁾。従来、一般的に、

歯周病は、歯の喪失による咀嚼障害、発音障害に起因する生活の質 (Quality of Life : QOL) の低下をきたす疾患の一つとして捉えられてきた。超高齢化社会のわが国の現状を考慮すると、このような QOL の低下に対する手段として、歯周病の発症および進行を予防するというコンセプトは正しいと思われる。しかしながら、昨今、歯周病を局所の感染症として捉え、その全身に対する影響を調べた多くの研究によって、歯周病の存在が全身の状態に悪影響を与える可能性があることがわかった^{4,5)}。これまで、口腔衛生状態の不良な要介護高齢者が誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患を発症しやすいことが知られているが^{6,8)}、さらに、歯周感染が糖尿病患者の血糖コントロールの不良に関与することを支持する報告^{9,15)}もある。また、歯周病に罹患していると冠動脈性心疾患になりやすいという報告¹⁶⁻²⁰⁾、および妊婦における早期低体重児出産の発現が増加するという報告²¹⁻²³⁾がなされた。このことは、歯周病は全身疾患の病態形成に悪影響を及ぼし、単に QOL の低下をきたすだけの疾患として捉えられるものではないこと

- 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合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
- 2) 国立療養所大島青松園 歯科
- 3) 岡山大学歯学部学生
- 4) 洛和会音羽病院 京都口腔健康センター
- 5) 浅野産業株式会社 福祉事業準備室
- 6) 篠原歯科医院
- 7) 国立療養所邑久光明園 歯科
(主任：高柴正悟 教授)

本論文の一部は、第 27 回岡山歯学会学術集会 (2006 年 11 月 12 日) において発表した。また本研究は、平成 18 年度自由研究演習 I (研究室配属、岡山大学歯学部 3 年次生) の研究テーマの一つとして採り上げた。

を示唆する。

診査・診断, 歯周基本治療, 再評価, 歯周外科治療, 口腔機能回復治療, そして, サポートペリオドンタルセラピー (Supportive Periodontal Therapy: SPT) あるいはメンテナンスと続く現在の体系化された歯周治療により, 歯周病の臨床症状は著しく改善される^{26, 27)}。1989年に米国歯周病学会は, 歯周病の積極的な治療の後に, 歯科医師が継続して専門的な口腔感染管理を行うことを“SPT”と定義し, 定期的なSPTは歯周組織の安定化のために重要な歯周治療であると位置づけられた^{28, 30)}。その後, 2007年に日本歯周病学会が発刊した歯周病の診断と治療の指針³¹⁾では, 歯周治療の中でSPTとメンテナンスを区別して表している。すなわち, 歯周組織のほとんどは病状が安定したが, 病変の進行が休止したポケットが残存した場合, 歯周組織を長期にわたり安定させるための治療をSPTとし, 歯周治療によって治癒した歯周組織を長期間維持するための健康管理をメンテナンスとしている。プラークおよび外傷性因子が口腔内に常に存在すること, 適切な歯周治療を行っても深いポケットが残存する場合もあること, および長期間でみると全身的因子の影響を受けることもあることなどから, 歯周病は再発しやすい疾患である。従って, 歯周基本治療, 歯周外科治療, そして修復・補綴治療などの咬合機能回復治療によって病状安定となった, あるいは健康になった歯周組織を長期間維持するためにはSPTおよびメンテナンスが不可欠である。

そこで, 岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科(設置当時, 岡山大学歯学部附属病院第二保存科)では, 1997年に歯周治療の一環として生涯にわたるSPTおよびメンテナンスを専門的に実施する部門としてSPT外来を設置し, 歯周治療後の患者の口腔感染コントロールシステムを確立した。このSPT外来では, SPT期の患者およびメンテナンス期の患者を対象としているため, 以下の本論文中の「SPT」は, 2007年に日本歯周病学会が発刊した歯周病の診断と治療の指針において区別された「メンテナンス」の意味を含めたものである。

今回, 歯周病学の進歩・成果を踏まえた取り組みを広く世間に啓発するために, 改めて歯周病を中心とした口腔内感染コントロールの重要性, と

りわけSPTを行っている患者群を対象に, その有用性, すなわち, SPTの継続が歯周組織の長期安定に有用であるかどうかを数値化し臨床統計学的に評価した。

対象および方法

1. 対象

対象は, 1997年11月から2006年11月の期間中に岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科のSPT外来を継続して受診している患者180名のうち26名(SPT継続群: 男性8名, 女性18名, 年齢 66.0 ± 8.4 歳), およびその対照群として, SPTを一度中断した後, 2005年10月~2006年9月の間に, 本院歯周科を再び受診した者11名(SPT中断群: 男性7名, 女性4名, 年齢 57.2 ± 10.4 歳)とした。SPT継続群およびSPT中断群ともに初診時に慢性歯周炎と診断され, 重篤な全身的基礎疾患を有さない非喫煙者を対象とした。なお, SPT継続群の本院初診時の主訴は, 歯肉腫脹14名, 歯の自発痛8名, およびその他4名であった。また, SPT中断群の再来初診時の主訴は, 歯肉腫脹4名, 歯の自発痛4名, およびその他3名であった。なお, 本研究の公表には, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た。

2. SPTの内容

全ての対象被験者に対して, 積極的歯周治療終了時にSPTの重要性について説明し, 各々の対象被験者の歯周組織の病態に応じて, 1~6ヵ月のリコール間隔を設定した。受診時に, SPT担当歯科医師(歯周科)が口腔診査, 口腔衛生指導, スケーリング・ルートプレーニングおよび機械的歯面清掃を行った。また, 0.2%ポビドンヨード溶液による歯周ポケット内洗浄および歯面へのフッ素塗布も行った。

3. 口腔内臨床所見の診査項目

SPT継続群およびSPT中断群における口腔内の臨床所見はSPT移行時に診査した。以下に診査項目を示す。

- 1) 年齢, 性別
- 2) 残存歯数

3) 4 mm 以上の深さを有する歯周ポケットの保有率

4 mm 以上の歯周ポケットの保有率は、1 歯ごとに、唇・頬側と舌・口蓋側のそれぞれ近心部、中央部、および遠心部の 6 点法で計測した歯周ポケット長をもとに、以下の計算式で算出した。なお、歯周ポケット長はペリオプローブ #5 (YDM, 東京) を用いて、約 20 g の測定圧で計測した。

(4 mm 以上の歯周ポケットの保有率)

$$= (4 \text{ mm 以上の歯周ポケットの計測点数}) / (\text{全計測点数}) \times 100 (\%)$$

4) プロービング時出血 (Bleeding on probing : BOP) を認めた部位の割合

(BOP を認めた部位の割合)

$$= (\text{プロービング時に出血を示した計測点数}) / (\text{全計測点数}) \times 100 (\%)$$

5) SPT 継続期間

SPT 継続期間とは、歯周基本治療、歯周外科治療、修復・補綴治療後、SPT に移行した時点から現在まで継続して SPT を行った期間である。

6) SPT 中断期間

歯周基本治療、歯周外科治療、修復・補綴治療後 SPT に移行していたが、途中で SPT を中断した場合、その時点から再来するまでの期間を SPT 中断期間とした。

4. SPT 継続群および SPT 中断群における歯周組織の臨床所見の変化

歯周組織の臨床的な変化は、SPT 継続群では SPT 移行時および現在、SPT 中断群では SPT 移行時および再来初診時の各時点において、以下の項目を指標にして調べた。

1) 4 mm 以上の歯周ポケットの保有率

2) BOP を認めた部位の割合

3) 平均歯槽骨吸収率

歯槽骨吸収率は Schei らの記載³²⁾に従って算出した。

$$(\text{平均歯槽骨吸収率}) = (\text{各歯の歯槽骨吸収率の総計}) / (\text{歯数}) (\%)$$

5. 統計解析

SPT 継続群と SPT 中断群の 2 群間の臨床所見の有意差検定には、Mann-Whitney の U 検定を用い、 $p < 0.05$ を「有意差あり」と判定した。4 mm 以上の歯周ポケット保有率および BOP を認

めた部位の割合は、SPT 継続群では SPT 移行時および現在、SPT 中断群では SPT 中断時および再来初診時の各時点での平均を比較した。有意差検定は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。平均歯槽骨吸収率は、SPT 継続群と SPT 中断群ともに SPT 移行時の平均歯槽骨吸収率を 100% とし、SPT 継続群では現在、SPT 中断群では再来初診時との増減比に関して比較検討した。SPT 継続群と SPT 中断群の 2 群間の有意差検定には Mann-Whitney の U 検定を用い、 $p < 0.05$ を「有意差あり」と判定した。

結 果

1. 臨床所見

SPT 継続群および SPT 中断群における SPT 移行時の臨床所見を調べ、2 群を比較検討した (表 1)。歯数、4 mm 以上の歯周ポケット保有率、およびプロービング時の出血の程度については、2 群間に有意差は見られなかった。一方、年齢については、SPT 中断群は SPT 継続群に比べて有意に低かった ($p = 0.0238$, Mann-Whitney の U 検定)。

2. 4 mm 以上の歯周ポケット保有率の変化

SPT 継続群において、現在の 4 mm 以上の歯周ポケット保有率は、SPT 移行時と比較して有意に減少した ($p = 0.0037$, Wilcoxon の符号付順位検定) (図 1)。一方、SPT 中断群において、再来初診時の 4 mm 以上の歯周ポケット保有率は、SPT 移行時と比較して有意な差はなかったが、保有率が増加している傾向が認められた ($p = 0.0910$, Wilcoxon の符号付順位検定)。

3. BOP を認めた部位の割合の変化

SPT 継続群および中断群ともに、BOP を認めた部位の割合については統計学的に有意な変化は見られなかった (Wilcoxon の符号付順位検定) (図 2)。

4. 平均歯槽骨吸収率の変化

SPT 中断群は、SPT 継続群に比較して平均歯槽骨吸収率の増減比が有意に増加した ($p = 0.0035$, Mann-Whitney の U 検定) (図 3)。す

表1 対象患者の概要

	SPT 継続群 (SPT 移行時, N=26)	SPT 中断群 (SPT 移行時, N=11)	p 値
年齢 (歳)	66.1 ± 8.4	57.3 ± 10.4	0.0238
性別	男: 8名, 女: 18名	男: 7名, 女: 4名	NE
歯数 (本)	22.9 ± 5.1	25.2 ± 3.1	0.3696
4 mm 以上 歯周ポケット保有率 (%)	6.1 ± 8.3	8.0 ± 11.2	0.3504
BOP (%)	11.8 ± 13.0	13.1 ± 9.2	0.5029
SPT 継続期間 (年)	6.4 ± 1.8	-	NE
SPT 中断期間 (年)	-	2.2 ± 1.0	NE

SPT 継続群と SPT 中断群の間の臨床所見の有意差検定は、Mann-Whitney の U 検定を用いて行った。

NE : Non-Examination

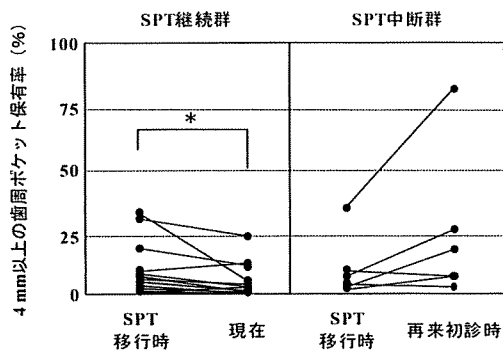


図1 4 mm 以上の歯周ポケット保有率の変化

4 mm 以上の歯周ポケット保有率は、SPT 継続群では SPT 移行時および現在、SPT 中断群では SPT 移行時および再来初診時の各時点での平均を比較した。有意差検定は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて行った。

* : $p < 0.05$

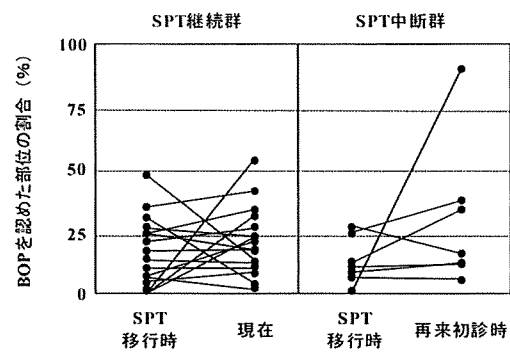


図2 BOP を認めた部位の割合の変化

BOP を認めた部位の割合は、SPT 継続群では SPT 移行時および現在、SPT 中断群では SPT 移行時および再来初診時の各時点での平均を比較した。有意差検定は Wilcoxon の符号付順位検定を用いて行った。

考 察

なわち、SPT 中断群における SPT 移行時から再来初診時までの歯槽骨吸収は、SPT 継続群における SPT 移行時から現在までの歯槽骨吸収と比較して進行していた。

歯周病は口腔細菌の感染によって発症する炎症性疾患であるが、その発症および進行は、様々な遺伝的素因、あるいは環境因子の影響を受けることが知られる^{3,26,33)}。例えば、歯周病は喫煙によって悪化すること^{34,36)}、糖尿病患者の歯周炎は重度に陥りやすいことなどが次々に報告されるようになった³⁷⁻⁴⁰⁾。1999年にまとめられた米国歯周病

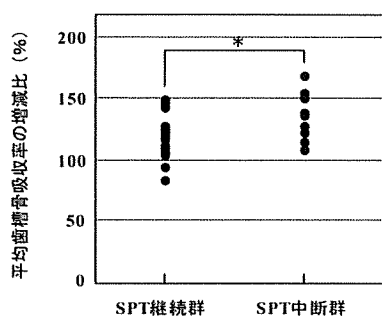


図3 平均歯槽骨吸収率の変化

平均歯槽骨吸収率は、SPT継続群とSPT中断群ともにSPT移行時の平均歯槽骨吸収率を100%として、SPT継続群では現在、SPT中断群では再来初診時との増減比に関して比較検討した。有意差検定はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。

* : $p < 0.05$

学会の歯周疾患の新しい分類においても、慢性歯周炎（従来の成人性歯周炎）の定義の中に「全身疾患によって、症状が修飾されることがある」と明記され、歯周病と全身疾患は密接な関係にあることが知られるようになった。したがって、従来の歯周病治療の目的として一般に掲げられた「口腔の健康を守り、生涯自分の歯で食事をし、会話をするを可能にする」というコンセプトは、「口腔内の局所感染をコントロールすることによって、全身の健康を維持する」という新しいコンセプトに変遷しつつある。

2007年4月18日に、内閣官房長官主宰の「新健康フロンティア戦略賢人会議」において「新健康フロンティア戦略」⁴¹⁾がとりまとめられた。この戦略の目標は、国民の健康寿命を延ばすことであり、国民が取り組む健康づくり対策の一つとして「歯の健康力」が取り上げられている。その項目では、「歯の健康は、おいしく、楽しく食事をし、健康的な生活を維持・向上する上できわめて重要である。また、口腔内を清潔に保つことは生活機能を維持するために重要であり、特に高齢期や寝たきりの場合には、介護予防あるいは肺炎予防にも効果がある。近年では、生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患との関係など、歯・口腔の健康と全身との関連が注目されている。」と説明されている。

このように国民の健康寿命を延ばすために「歯

の健康力」が重要な要素であるという認識は高まりつつあるものの、歯周病の動的治療後は、歯の痛みや動揺の消失などの歯周炎症による臨床症状が改善するために、SPTは一般的に軽視されやすい傾向にある。しかしながら、新健康フロンティア戦略にみられる国家指針、さらには局所感染病巣としての歯周病の全身疾患に対する影響を考慮すると、我々は歯周治療後の口腔感染コントロールの重要性を広く世間に啓発する必要がある。

このような時代背景から、岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科ではSPT外来を開設し、歯周治療後のSPTを専門的に行うシステムを構築した。そこで、長期間にわたるSPT継続の重要性を歯科医療従事者および患者に認識させるために、本研究では、SPTの継続が歯周組織の安定性に対して有効であるかどうか数値化して検討した。

長期間にわたって定期的にSPTを行うためには、患者のコンプライアンスが必要である。SPTに対する患者のコンプライアンスを評価した論文において、男性に比べて女性の方がコンプライアンスを得やすい^{42,43)}、また、年齢が高い患者に比べて低い患者の方がコンプライアンスを得やすい^{44,45)}という報告がある。本研究の対象患者の背景として、SPT中断群はSPT継続群に比べて有意に年齢が低く、有意差はないが男性の方が多かった。これらのことから、SPT中断群は、仕事の都合などの理由のためコンプライアンスを得ることが難しい患者群であったと考えられる。

Matulienceら⁴⁶⁾は、残存した深い歯周ポケットとBOPを認めた部位の割合が、SPT期間中の歯周病の進行と歯の喪失を予知する指標となることを報告している。本研究では、歯周組織の安定性を評価する指標として、4mm以上の歯周ポケットの保有率、BOPを認めた部位の割合および平均歯槽骨吸収率を用いた。SPT継続群において、SPT移行時と比較して現在の4mm以上の歯周ポケット保有率が有意に減少したことから、長期間定期的にSPTを継続することによって歯周組織が改善することがわかった。また、SPT中断群では、再来初診時に4mm以上の歯周ポケット保有率が増加する傾向があった。SPT中断群の中でSPT移行時の4mm以上の歯周ポケット保有率が高かった患者は、再来初診時の4mm以上の歯周ポケット保有率が著しく上昇しており、BOPを認めた部位の割合も顕著に高くなっ

ていた。さらに、SPT 中断群では、SPT 継続群と比較して平均菌槽骨吸収率の増加率が有意に高かった。これらのことから、SPT 移行時、深い菌周ポケットが残存している場合は、SPT を定期的に行っている間は病状が安定していても、SPT を中断すると、とりわけ菌周病が悪化しやすいことがわかった。従って、病変の進行が休止したポケットが残存した場合、菌周組織を安定させるためには、菌周治療の一貫として SPT を長期にわたり継続することが重要であることが裏付けられた。

菌周治療の予後を良好に保つためには医療従事者による専門的な SPT を定期的に行うことが不可欠であることが論文として発表されている^{17,20)}。Axelsson ら¹⁷⁾は、30 年間にわたって患者に SPT を継続して行った結果、残存菌数の変化がほとんどなく、カリエスの発症およびアタッチメントロスの出現率が少なかったことを報告した。今回の我々の研究は、対象者数が少なく後ろ向き研究であるため、Axelsson ら¹⁷⁾の論文と単純に比較することはできないものの、本研究結果からも、積極的な SPT を実施することによって良好な口腔衛生状態となり、患者に利益をもたらしたことがわかる。

口腔の健康を守り、生涯自分の歯で食事・会話をするという真の患者利益のためには、長期間にわたる SPT の継続が鍵となる。患者の生涯にわたって SPT を行うので、大学病院菌周科の SPT 外来の患者は増加の一途にある。しかし、個々の患者の菌周病の病態に応じた適切な SPT を行うためには、大学病院だけでは患者を受け入れる収容人数の限界があり、また、年々高齢化していく患者が継続的に受診しやすい環境を提供する必要がある。このような背景から、SPT を基盤とした歯科医療へ更新するためには、大学病院だけでなく地域の各歯科診療所においても SPT を積極的に行うためのシステムの構築が必要である。そこで、大学病院菌周科と地域医療に携わる菌周病専門医が連携して SPT 患者の口腔管理を行うことを目的として、2004 年に「岡山大学医学部・歯学部附属病院菌周科と地域における菌周病専門医との SPT ネットワークシステム」を新しく構築した。このシステムは、菌周科 SPT 外来からの紹介患者に対して、地域における菌周病専門医が、患者の口腔の健康を生涯にわたって守るために長期間 SPT を継続し、必要な専門的菌周病検

査は菌周科 SPT 外来において実施するという菌周病専門医と菌周科 SPT 外来の役割を明確にしたシステムである。現在、菌周病専門医は各々の診療所において SPT を重視した診療体制を構築し、菌周科 SPT 外来は SPT 患者の正確なデータを収集し、問題点を抽出しようとしている。

専門的な菌周病検査として、菌周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の測定がある。我々の菌周科では、長年にわたって菌周病患者の血清 IgG 抗体価の測定を行い、臨床データを集積している。それらのデータを解析することによって、SPT 期に菌周病が再発あるいは進行した患者の SPT 移行時の血清 IgG 抗体価が、菌周病の再発および進行を予知する上で有用なマーカーとなり得ることがわかってきた。従って、血清 IgG 抗体価の測定によって、個々の SPT 患者の菌周病の病態を科学的に評価し、適切に管理することができる。

厚生労働省が国民の健康寿命の延伸に向け、国民自らがそれぞれの立場に応じ、予防を重視した健康づくりを行うことを提唱している「新健康フロンティア戦略」の中で、全身の健康に対する菌周病の予防や治療の重要性が認識されている。すなわち、これからの歯科医師は、口腔保健の維持・増進を通じて、全身の健康を維持・増進していく姿勢が求められると考えられる。本研究結果は、本院菌周科 SPT 外来において、口腔内の感染コントロールを継続的に行うことは、予想通り、菌周組織の炎症の進行抑制に効果あるという SPT の臨床的有用性を示すものであった。このことから、本院 SPT 外来を中心とした SPT ネットワークのさらなる発展が望まれる。

結 論

本院菌周科を受診した患者において、SPT を継続することによって菌周炎の進行が抑制されることが実証できた。このことは、本院菌周科内に設置した SPT 外来が臨床的に有効な菌周組織炎症の管理システムであることを示唆するものである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御協力、御助言をいただきました岡山大学歯学部臨床教授 清水秀樹歯学博士に心から感謝いたします。

本研究の一部は、平成18年度～平成20年度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)と平成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)の補助によって行われた。

文 献

- 1) Christersson, L.A., Zambon, J.J. and Genco, R.J.: Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **18**, 441-446, 1991.
- 2) Bartold, P.M., Walsh, L.J. and Narayanan, A.S.: Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol.* **2000**, **24**, 28-55, 2000.
- 3) Takashiba, S. and Naruishi, K.: Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol.* **2000**, **40**, 94-106, 2006.
- 4) Beck, J.D. and Offenbacher, S.: Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, **76**, 2089-2100, 2005.
- 5) Lagervall, M., Jansson, L. and Bergstrom, J.: Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **30**, 293-299, 2003.
- 6) Page, R.C.: Periodontitis and respiratory diseases: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann. Periodontol.*, **6**, 87-90, 2003.
- 7) Yoneyama, T., Yoshida, M., Ohruji, T., Mukaiyama, H., Okamoto, H., Hoshida, K., Ihara, S., Yanagisawa, S., Ariumi, S., Morita, T., Mizuno, Y., Ohsawa, T., Akagawa, Y., Hashimoto, K. and Sasaki, H., Members of the Oral Care Working Group.: Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **50**, 430-433, 2002.
- 8) Adachi, M., Ishihara, K., Abe, S., Okuda, K. and Ishikawa, T.: Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol. Oral Radiol.Endod.*, **94**, 191-195, 2002.
- 9) Miller, L.S., Manwell, M.A., Newbold, D., Reding, M.E., Rasheed, A., Blodgett, J. and Kornman, K.S.: The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control : a report of 9 cases. *J. Periodontol.*, **63**, 843-848, 1992.
- 10) Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., DeCaro, T., Robertson, D.C., Ho, A.W., Dunford, R.G. and Genco, R.J.: Treatment of periodontal disease in disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J. Periodontol.*, **68**, 713-719, 1997.
- 11) Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., Shlossman, M., Knowler, W.C. and Pettitt, D.J.: Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, **67**, 1085-1093, 1996.
- 12) Collin, H.L., Uusitupa, M., Niskanen, L., Kontturi-Närhi, V., Markkanen, H., Koivisto, A.M. and Meurman J.H.: Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, **69**, 962-966, 1998.
- 13) Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Sugimoto, H., Shikata, K., Makino, H., Fukuda, T., Tsuji, T., Iwamoto, M. and Murayama Y.: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J. Periodontol.*, **72**, 774-778, 2001.
- 14) Kiran, M., Arpak, N., Ünsal, E. and Erdögan, M.F.: The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.*, **32**, 266-272, 2005.
- 15) Lamster, I.B., Lalla, E., Borgnakke, W.S. and Taylor, G.W.: The relationship between oral health and diabetes mellitus. *JADA*, **139**, 19-24, 2008.
- 16) DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H.S., Williamson, D.F. and Russell, C.M.: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *B. M. J.*, **13**, 688-691, 1993.

- 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., Lieff, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Madianos, P.N., Champagne, C.M.E., McKaig, R.G., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Auten, 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) 植岡隆: 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 Sclossman, 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, Jan 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., Serino, 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.

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

工藤値英子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 *Eikenella 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、繁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://biobankjp.org/>)。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

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

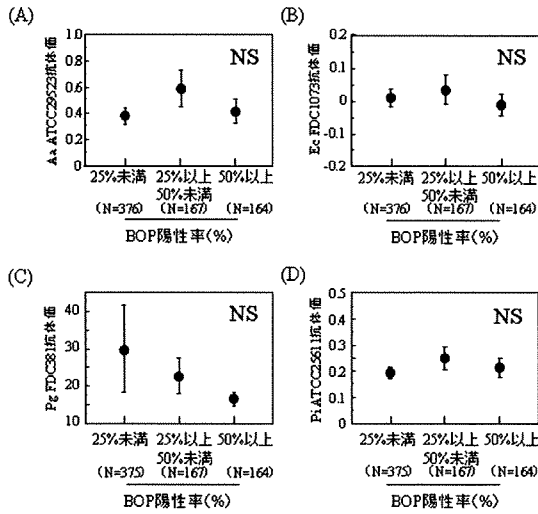


図1 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼすBOPの影響
 バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「BOP陽性率」を25%未満(N=376)、25%以上50%未満(N=167)、50%以上(N=164)の3群にカテゴリー分類した後、各カテゴリー間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis*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

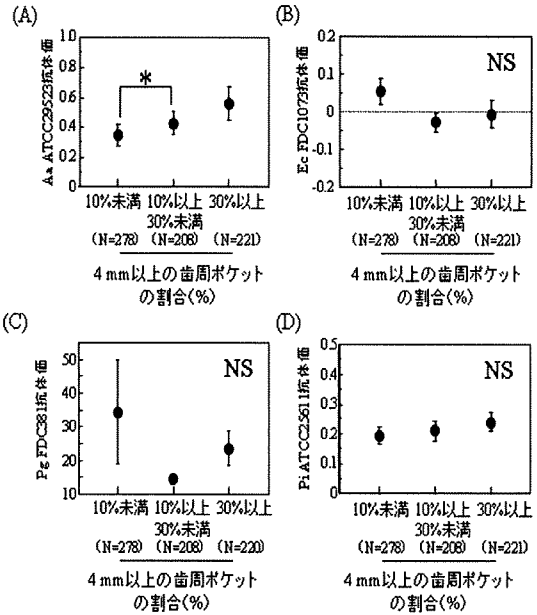


図2 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼす歯周ポケット深さの影響

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)にカテゴリー分類した後、各カテゴリー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±標準誤差で示す。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

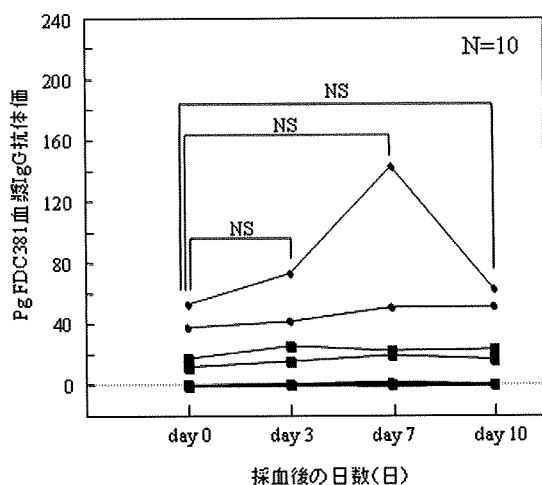


図 3. Pg に対する血漿 IgG 抗体価における血漿試料の経日的安定性
ボランティア 10 名から採取・調整した血漿を用いて、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 に対する血漿 IgG 抗体価を、採血直後から、3 日、7 日、10 日後まで測定し、その経日的変化を検討した。データは、血漿試料各々について、測定値を直線で結んだ結果を示す。NS, no significant difference, Wilcoxon の符号順位検定

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、互いの中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、互いの中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

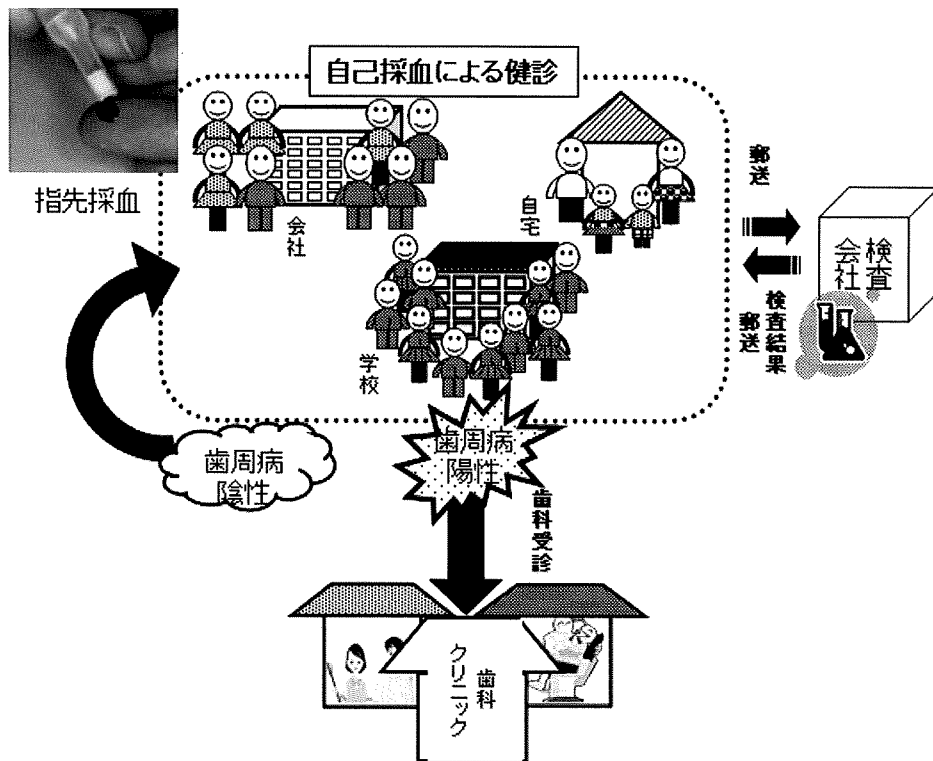


図4. 歯周病細菌に対する指尖血漿 IgG 抗体価検査システム臨床活用の展望
 歯周病検査の希望者は、会社、自宅、学校などのあらゆる場所で自己採血を行い、その試料を検査会社に郵送して、歯周病罹患の「リスク度」を知る。その検査結果をもとに、スクリーニングされた歯周病罹患のハイリスク患者は、歯科医院を受診し、本格的な歯周病の診断が下される。

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人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的問題点があった。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基準化」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な有用性・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

- 1) Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA: Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*, Trends Microbiol, 3: 45-51, 1995
- 2) Lang NP, Corbet EF: Periodontal diagnosis in daily practice, Int Dent J, 45: 3-15, 1995
- 3) Pihlstrom BL: Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning, Periodontol 2000, 25: 37-58, 2001
- 4) Van Dyke TE, Tohme ZN: Periodontal diagnosis: evaluation of current concepts and future needs, J Int Acad Periodontol, 2: 71-78, 2000
- 5) Kantarci A, Van Dyke TE: Resolution of inflammation in periodontitis, J Periodontol, 76(11 Suppl): 2168-2174, 2005
- 6) Coffman RL, Cohn M: The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes, J Immunol, 118: 1806-1815, 1977
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Socransky SS, Haffajee AD: Dental biofilms: difficult therapeutic targets, Periodontol, 2000, 28: 12-55, 2002
- 16) Rosan B, Lamont RJ: Dental plaque formation, Microbes Infect, 2: 1599-607, 2000
- 17) 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

メタボリック症候群の検査に取り入れられるか？

歯周感染の検査

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

1. はじめに

昨今、医科歯科連携の医療が声高く提唱されている。疾患の病態解明が進み、疾患各々の相互関連が明らかになるにつれて、境界領域での医療的対応が重要であることが、医科歯科領域のコンセンサスとして確立してきた。そこに、少子高齢化（図1）や経済不安といった諸問題が出現し、社会資本制度の考えの中における医療の位置付け（図2）や医療そのものに統合的なもの（図3）が考えられるようになってきた。

現在、医科においては細分化が進むために、特定の診療科での医師不足が社会的な問題となっている。一方、単科として扱われる歯科においては、歯科医師過剰時代と言われる。実際、小児の齲蝕（むし歯）は激減し、歯科治療そのものの要求度は明らかに減少し

ているように感じるが（図4）、メタボリック症候群のように生活習慣病が蔓延する時代になると、別な意味で、歯科医師が必要とされるようになると思われる。我々の世代は、「本来の歯科医療の目的は、口腔を通して人々の健康増進と生活文化の向上を図ることである」と教えられてきた。さらに、「歯科医療の果たす役割は、歯の延命を図るのみではなく全身の健康に寄与することである」、とも教えられてきた。平成19年には「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礎となる政府の「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・口腔の健康と全身との関連性が

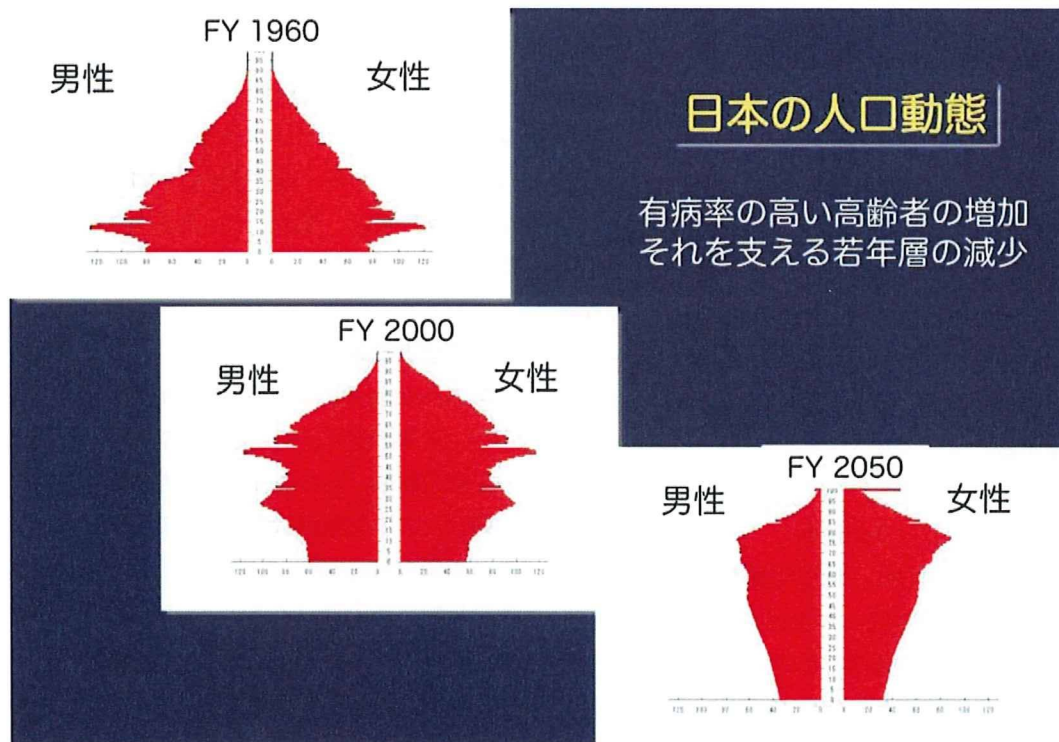


図1 日本の人口動態

*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL：086-235-6677 FAX：086-235-6679

e-mail: stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

「社会的共通資本」

ゆたかな経済生活を営み、
すぐれた文化を展開し、
人間的に魅力ある社会を安定的に維持する
—このことを可能とする社会的装置

三つの大きな範疇

自然資本： 大気や森林などの自然環境
社会資本： 道路や交通機関などの社会的インフラ
制度資本： 教育や医療などの制度

宇沢弘文 著
「社会的共通資本」
岩波新書
2000年11月20日発行

図2 社会資本制度の考えの中における医療の位置づけ

2009年 6月18日 朝日新聞 永田 勝太郎 氏
統合医療 縦割り医療の限界を超える

統合医療では、まず患者さんを「病を持った人間」(生活者)と観て、全人的に理解していく。これには、患者さんを身体・心理・社会・実存(生きる意味)的に統合して診るという視点が欠かせない。

まず綿密な現代医学的検査をし、同時に、痛みや腫れ、さらには東洋医学的な脈博も行う。そのうえで、医療面接を通し、患者さんの日々の生活や行動の特徴を知り、その社会的役割、その人固有の生きる意味や楽しみを探る。多くの患者さんには生活習慣の歪みが絡んでいる。それを知る過程で、その患者さんが個別に持つ除去すべき問題点や、活性化できる点が医療者・患者さん双方に見えてくる。これは、治療者と患者

共同作業

図3 医療そのものの統合

注目されており、食事からの健康的な生活の維持および向上、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。

本総説では、歯周病に代表される口腔感染症の全身への影響に着目しながら、口腔内の感染度の指標となる検査、特に歯周病原細菌に対する血漿(清) IgG 抗体価検査における臨床的な有効性、有益性、および将来展望に加えて、医科の内科領域においてメタボリック症候群の予知検査として認知されるまでの課題も含めて概説する。

2. 歯周病とメタボリック症候群

メタボリック症候群は、脂質や糖質の代謝異常が引き起こす血管や結合組織の障害が問題となる。昨今、代謝異常と組織障害の悪循環を増悪するリスク因子として微小な慢性感染症がもたらす軽微な慢性炎症の存在が注目されるようになった。とりわけクラミジア属やヘリコバクターピロリ菌などの細菌感染が、その代表例と考えられているが、歯周病原性細菌の感染も、同様な影響を与えることが知られる(図5)。すなわち、

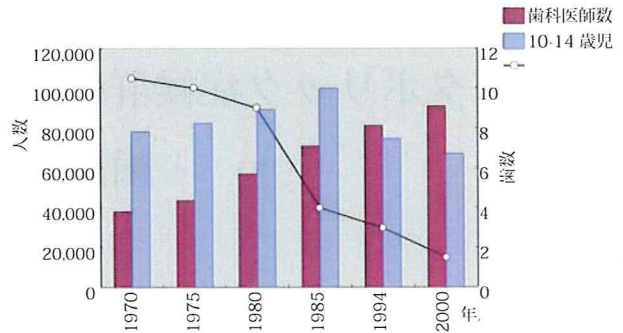


図4 日本の小児における齲蝕治療の必要度

直接的な臓器への感染だけではなく、菌血症やそれに伴う軽微な慢性炎症の影響があると考えられる。最近、Tonetti らは、歯科医師-医師連携の歯周病と血管障害の関連に関する研究論文を発表し¹⁾、その中で、徹底した歯周治療によって菌血症を起こした直後には、各種の炎症マーカーの数値の悪化を示すものの、6ヵ月後には血流依存性血管拡張反応が改善し、それには末梢血中の好中球数や可溶性 E-セレクトリン濃度の減少が有意に関連することが述べられている。この研究結果は、メタボリック症候群の病態改善に歯周病治療が有効であることを提示するだけでなく、メタボリック症候群の患者に対する歯周病治療の際、菌血症を防止することの必要性をも示唆するものとして重要である。

また、歯周病の炎症巣から産生される種々の炎症性サイトカインの脂肪細胞への関わりも解明されつつあり(図6)、メタボリック症候群に影響を与える軽微な慢性炎症として、慢性感染症や慢性肝炎なかりではなく、歯周病は、今後、ますますクローズアップされると思われる。

3. 歯周病と糖尿病

糖尿病と歯周病の関係は古くから考えられている。現在、歯科診療時に問題とされていた創傷治癒の遅延と易感染状態、さらには低血糖性昏睡などに留まらない範囲にまで認識が拡大している。Lamster らは、最近、両者の双方向的な関係を総説としてまとめ、歯科医師に糖尿病患者のスクリーニングと管理への積極的な関与を勧めている²⁾。また、その総説では、歯周病と糖尿病の病態の相互関連性について以下のように記述されている。

1) 高血糖によってもたらされる糖代謝異常、終末糖化産物、酸化ストレス、そして脂質代謝異常は、血管

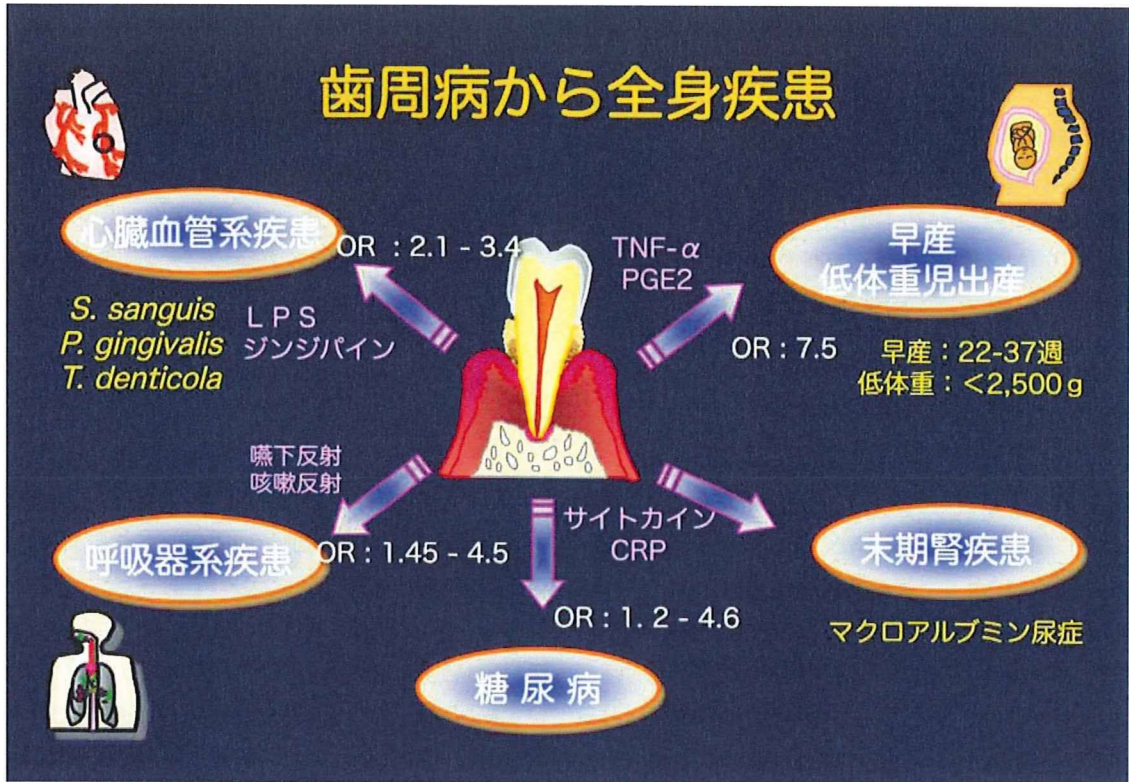


図5 歯周病から全身疾患への関連

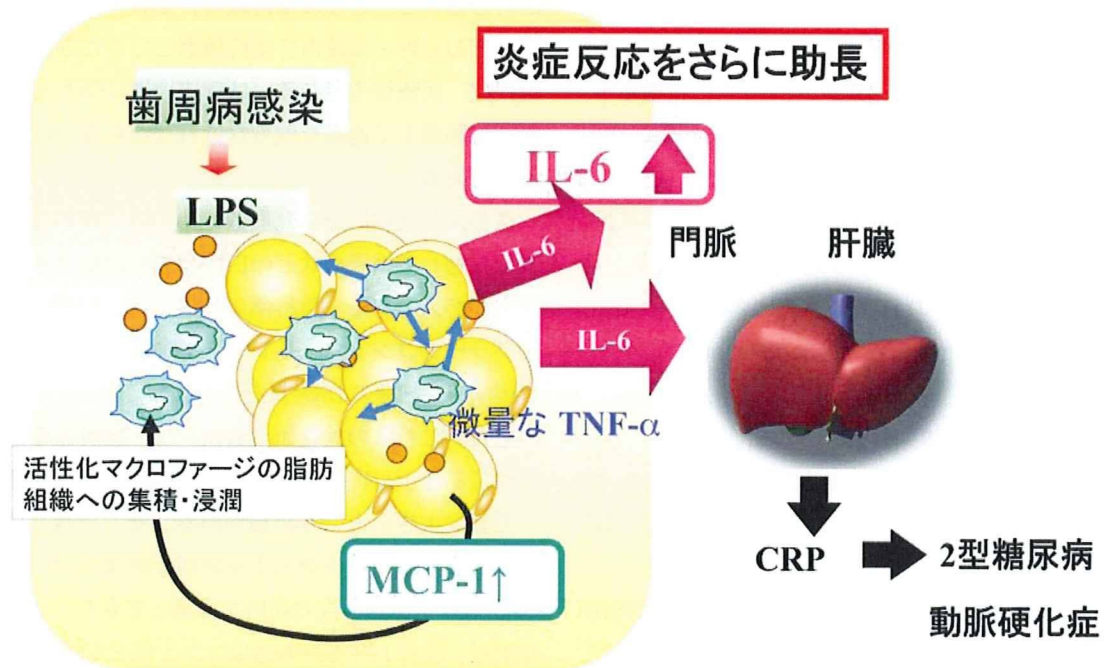


図6 歯周病と脂肪細胞との関わりで助長される全身性炎症

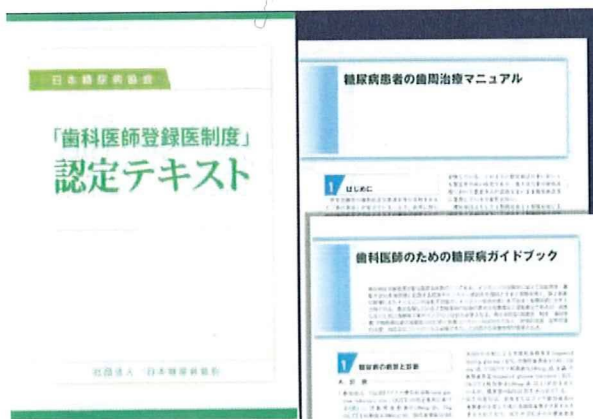


図7 日本糖尿病協会が発行する歯科医師登録医制度の認定テキスト

障害と組織治癒障害を引き起こし、さらには好中球機能の異常（抗感染機能の低下だけでなく機能亢進による組織障害）によって歯周病が悪化する。歯周病は、糖尿病の6番目の合併症である。さらに歯周病に限らず、口腔疾患全般では、(1) 齲蝕、(2) 唾液機能の異常、(3) 口腔粘膜異常、(4) 口腔感染症（真菌症を含む）、(5) 味覚や神経感覚の異常、と関連がある。

2) 局所の慢性感染症である歯周病は、軽微な炎症を持続し各種の炎症性メディエーターを生体内に産生させ、その結果、インスリン抵抗性が亢進し糖尿病が悪化する（あるいは治癒を困難にする）。さらに、(1) 血管障害、(2) それに伴う心疾患、(3) さらに腎臓障害、などの様々な障害も引き起こされ、これらが糖尿病の各種合併症を惹起する。

また、糖尿病と血管障害の病態的な関連については、歯科関連企業からホームページを介して情報提供が行われているので、以下のURLを参照にされたい（URL: <http://www.mouth-body.com/school/theater/Q01>）。

4. 糖尿病患者での歯周病対策

我々は、糖尿病患者に対する歯周病治療の際に、歯周局所の細菌数の減少と歯肉炎症の軽減を図る目的で、塩酸ミノサイクリン軟膏の術前局所投与を行っている。また細菌数が減少した後に、歯肉縁下の歯根面にデブライドメントを行い、菌血症の防止に努めている。この抗菌薬併用療法には、アジスロマイシン等の長期作用型で食細胞依存型の薬剤も有用かもしれない。とりわけ、Iwamotoらは糖尿病患者を対象にした介入研究において、上記の塩酸ミノサイクリン軟膏を併用した非観血的な歯周病治療によって、歯肉炎症の改善に相応して、血中のTNF- α 濃度の有意な減少、

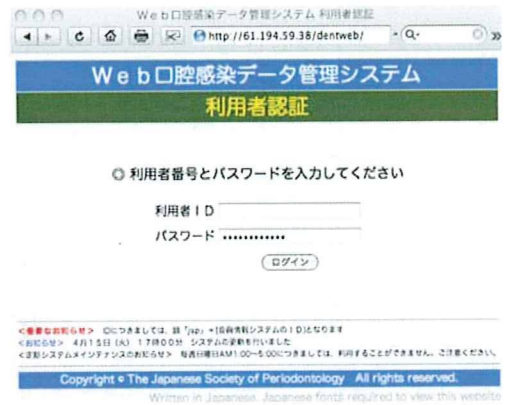


図8 Web口腔感染データ管理システム

さらにHbA_{1c}の有意な低下を報告した³⁾。この研究成果は、歯周病の感染制御が糖尿病の病態を改善し得る可能性を提唱する画期的なものであった。

このような歯科領域からの動きに加えて、最近では医科歯科連携の医療が広がりを見せている。すなわち日本糖尿病協会は、日本歯科医師会と連携して糖尿病対策を講じており、特に、歯科医師登録医制度を構築して歯科医師のための認定テキストを作成・公表している（図7）。また、各都道府県においても、次第に糖尿病医療の連携体制が取られるようになってきた。医科も歯科も、さらには行政も、それぞれ専門家として、その分野・領域内で切磋琢磨してきたが、まさに現代は、医療従事者あるいは健康増進に関わる専門職として職業上で連携を取らなければならない時代であると考えている。

医科歯科連携医療の発展のためには、医科と歯科の間で共通して歯周病などの口腔疾患を理解するための工夫が必須である。歯科臨床の間では、口腔細菌の量をプラークコントロールレコードや歯周ポケット内の歯周病原性細菌のDNA量を指標にして数値化し表現してきた。これらの検査値（数値）は、歯科領域独特の指標である上に、糖尿病検査の血糖値に相当するもので変動が大きいという特徴がある。そこで我々は、比較的、安定した数値を示す歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG抗体価検査の利用を推奨してきた。この血液検査は、過去1~3カ月の感染コントロール状態を示し、糖尿病検査のHbA_{1c}に相当するものと考えている。

5. 歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG抗体価検査の臨床的有用性

歯周病診断は、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