

合して行われる。これらの一連の検査は複雑な操作が必要のため、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、時として術者の熟練度によって検査の結果が異なり、ひいては診断が異なる可能性が生じる。また、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。

歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG 抗体価は、歯周病菌の感染度の指標となる。我々は、大規模なマルチセンター方式の研究によって、歯周病患者に対する歯周基本治療の施行前後における歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の変化とそれに伴う歯周炎症状の変化の関連を統計学的に検討した。その研究成果の詳細は他誌に委ねるものの、約 90 % の歯周病患者において歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が陽性となること、また、歯周病の重症度に呼応するように、その血漿 IgG 抗体価が高値を示すことなどが統計学的に示された。このことは、将来、本検査が歯周病患者のスクリーニングに有用であるばかりでなく、その重症度をも暗に捉える検査方法として、一般に広まるポテン

シャルを有することを期待させる結果であった。

歯周病は“Silent Disease”とも言われ、重症化するまで自覚症状がない。そこで、本血漿 IgG 抗体価検査を健診項目に組み入れることは、隠れた歯周病患者をスクリーニングするのに適している。日本歯科人間ドック学会から示された目安に沿うと、これまでの画像検査と歯科医師・歯科衛生士による口腔内視診等の検査による歯科人間ドックでは 1-1.5 時間を要すると言われる。このことから、多くの総合病院においては、歯科人間ドックを通常の人間ドックに導入するには各種検査の時間的流れに合わないことが多く、歯科人間ドックの導入には大きな障壁であった。我々が提唱する歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG 抗体価検査は、医科人間ドックの一般血液検査で余った血清を利用することで実施可能であり、今後、歯科（歯周病）検査として、総合病院内の人間ドック部門に組み入れられる有力な候補であると考えている。

6. 歯科検査、内科検査と Web 口腔内科データ管理システム

昨今、情報処理技術の飛躍的な発展によって、様々な医療分野において大規模データベースが構築されている。世界中の研究者は、自らの発案を基にして、これらのデータベースを活用し、様々な統計解析を行い、新規の医療システムを提唱するためのエビデンス



図9 Web 歯周病データ管理システムの目指す方向

を蓄積している。しかしながら歯科領域において、このような開かれた大規模な臨床データベースは存在せず、多くの疫学的研究は、歯科研究者各々が保有・管理する臨床データベースによって行われているのが現状である。こうした背景を鑑みて、我々は、歯科領域の発展のためには、それに関連する全ての臨床家・研究者が志を一つにして、他の領域に現存する臨床データベースに匹敵する歯科疾患関連の大規模データベースの構築が欠かせないと考えた。そこで、国費の助成、NPO 法人日本歯周病学会および企業コンソーシアムの支援によって、「Web 口腔内科データ管理システム」(図8) (<http://61.194.59.38/dentweb/>; 体験のためのIDはshikai、パスワードはdemodemo)を構築し、随時、発展させてきた。このシステムは、患者の歯周病に関連する臨床データ、指尖毛細血管採血による血漿IgG抗体価を指標にした歯周病細菌感染度に加え、動脈硬化に関連する医科検査データの蓄積を試みており、Periodontal Medicine 領域に新たなエビデンスを吹き込む研究成果が期待される。

7. 今後の課題—高 *P. gingivalis* 抗体価血漿“症”の存在—

我々は、某企業(東京本社)の747名の従業員全員を対象にして、2008年から2009年までに実施された社内の企業健診時に、本血清IgG抗体価検査を実施した。その結果、歯周病の自覚がない“隠れ”歯周病患者の多くをスクリーニングすることができた。この健診結果は、これまでに記述した本検査の有益性を改めて実証するものであり、今後の企業健診における検査項目の一つとして本検査の追加を推奨するエビデンスとなった。一方、この企業健診は、我々がこれまでの臨床経験の中で薄々感じていた一集団の存在を意識させるものであった。すなわち興味深いことに、臨床的に歯周病に罹患していないにも関わらず、*P. gingivalis* 菌に対して高い抗体価を示す集団が存在するという健診結果が出た。現在、一般に実施されている簡易的な歯周検査であるCPI(Community Periodontal Index)を指標にして、その値が0の者を健常者(非歯周病罹患患者)と考え、*P. gingivalis* 菌に対する血清IgG抗体価を調べた。すると健常者群293名に対して、実に50%を超える156名において、*P. gingivalis* 菌に対して高い抗体価を示すことが分かった(未発表データ。なお、抗体価の陽・陰性を決定するカットオフ値は、ROC曲線から割り出した1.70に設

定した。)。我々は、この集団を“高 *P. gingivalis* 抗体価血漿症”として注目すべき前疾患群であると考えている。特に、動脈硬化症モデル動物であるApoE欠損マウスに *P. gingivalis* を感染させるとアテローム性動脈硬化症病巣形成が促進されると報告されていることから⁴⁾、*P. gingivalis* の感染を把握することは重要で、今後、“高 *P. gingivalis* 抗体価血漿症”の集団が、メタボリック症候群を含めた全身疾患の発症において、どのような推移を示していくのか注視する必要性を感じている。

8. おわりに

将来、慢性微弱感染と軽微炎症である歯周病に関連する各種の全身疾患を対象に、様々な研究が展開されることが予想される。また、この研究は、臨床家・産業界・大学・省庁といった臨産学官での共同作業によって行われると考えている。我々は、一つの社会的資本として、Web 口腔内科データ管理システムを構築した(図9)。この臨床データベースを利用して多くのエビデンスが蓄積され、新規の医療展開が提唱されることで、歯周病治療が歯と口腔の健康に留まらず全身の健康に必要であると理解され、医科歯科の連携がなされた診療が普及することを期待する。これこそが、社会的共通資本の中の制度資本の一つとして存在する医療の使命であり、最終的には人の健康でありたいという欲望のひとつを満足させることにも繋がると考える。

参考文献

- 1) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvarn J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356: 911-920, 2007
- 2) Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW: The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*, 139 Suppl: 19S-24S, 2008
- 3) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, 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
- 4) Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S: *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105: 861-867, 2002

臨床研究

周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価

小出康史^{1),2)}、杉 典子^{1),2)}、向井麻理子¹⁾、児玉由佳¹⁾、竹本奈奈¹⁾、大隅満奈¹⁾、
藤井友利江¹⁾、成石浩司²⁾、高柴正悟³⁾ *

1) 社会医療法人里仁会興生総合病院歯科

2) 岡山大学病院歯周科

3) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

抄 録

目的：全身麻酔下での外科手術前に予め口腔内診査を行い、医科—歯科間で情報共有することは、気管挿管時の歯牙脱落、口腔感染巣に起因する術後感染症の予防に繋がる。本研究の目的は、当院で構築した「周術期患者に対する口腔管理システム」の臨床的な効果を評価することである。

方法：口腔衛生状態は、本システムに従って受診した患者を対象に、① O'Leary のプラーク付着指数 (PCR)、②プロビング時出血の陽性率 (BOP 陽性率) を指標にし、また全身状態の安定性は、整形外科の患者を対象に、①在院日数、②術後の発熱日数を指標にして統計学的に検討・評価した。

結果：本システム稼働によって、PCR および BOP 陽性率は有意に改善した。また、整形外科患者の在院日数および術後の発熱日数も有意に減少した。

結論：本システムは、全身麻酔下で手術を受ける患者の口腔衛生状態の改善のみならず、術後の全身状態の安定を図るための有益な院内システムである。

キーワード：systematic oral examination, preoperative oral care, collaboration between medicine and dentistry

論文受付：2010年1月15日 論文受理：2010年2月24日

緒 言

昨今、歯科医療の領域では、口腔疾患に対応する従来の歯科治療から、歯周病に代表される口腔感染症の全身状態に与える影響を考慮した歯周内科医療のコンセプトが重要視されるようになってきた¹⁾²⁾。このことは“Periodontal Medicine”と称される一学術領域として発展を遂げ、多くの医療機関においても、医科—歯科連携医療システムが確立されている。

医科領域での外科的手術は全身麻酔下で実施されることが多く、とりわけ気管挿管時に発生する歯牙損傷は、古くから医療従事者の中で術中の懸案事項として知られている。脱落した歯による食道壁損傷

のため開胸手術が必要となった重大症例も報告されているが³⁾、生命に支障がなかった患者にとっても、咀嚼機能、美容、あるいは喪失感という精神的ショックなどの様々な問題が生じる。また、挿管チューブとともに気管内に押し込まれた口腔内の常在細菌群に起因する術後の日和見感染症の発症は、患者の生命予後を左右する重要な問題である。したがって、麻酔医を含めた術者にとって、予め術前に口腔内の検査を実施して情報を得ておくことは臨床的に意義がある。一方、“Periodontal Medicine”の視点から歯周病などの口腔細菌感染症に起因する血行性の細菌性・炎症性因子の全身に対する影響を鑑みて、外

*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL：086-235-6675 FAX：086-235-6679

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

科手術によって少なからず易感染状態に陥る患者にとって、口腔感染病巣は日和見感染症の重大なリスク因子として認識される必要がある。

このような背景の下、社会医療法人里仁会興生総合病院（広島県三原市）では、2005年4月に「周術期患者に対する口腔管理システム」を構築した。すなわち、当院では全身麻酔下での手術を行う全ての患者を対象にして、その口腔内の検査を事前に行い、場合によっては可能な限りの口腔内感染源を除去して、全身状態安定のための一翼を担っている。

今回、①本口腔管理システムに同意して歯科受診した要全身麻酔患者数の調査、②歯科初診時と手術直前の口腔衛生状態の改善程度の比較検討、③本システム実施前後の患者の在院日数および発熱日数の差の比較検討を行うことで、「周術期患者に対する口腔管理システム」の臨床的有用性を提唱する。

対象および方法

1. 対象

社会医療法人里仁会興生総合病院（広島県三原市）において、2005年4月～2009年12月の期間中に「周術期患者に対する口腔管理システム」に同意した全身麻酔下手術を行った患者（N=664：男性353名、女性311名）を対象にして調査した。また、本システム実施による口腔衛生状態の改善度を調べるために、少なくとも手術前に2回以上は歯科を受診して、専門的な口腔衛生指導および抜歯を含めた歯周治療を実施した患者（N=219）を対象にして統計的検討を行った。さらに、本システム実施による口腔管理の全身的安定性に与える影響を調べるために、2005年4月～2007年5月の期間中に、当院整形外科において全身麻酔下で人工股関節全置換術（THA）、股・人工骨頭置換術（BHP）、および人工膝関節全置換術（TKA）を実施した患者（N=30）を対象にして統計的検討を行った。なお、対照は、本システム実施前（2004

表1 「周術期患者に対する口腔管理システム」の紹介診療科

診療科	紹介患者数
整形外科	348
外科	248
泌尿器科	31
心臓血管外科	18
耳鼻咽喉科	11
形成外科	7
脳外科	1
総 数	664 (男性353名、女性311名)

2005年4-2009年12月

年1月～2004年12月）に同様に全身麻酔下で人工関節置換術を実施した患者（N=18）とした。

なお、本研究は院内の倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 「周術期患者に対する口腔管理システム」による口腔衛生状態の改善度の臨床的評価の検討

O'Leary法によるプラーク付着指数（%）（プラークコントロールレコード、PCR）およびプロービング時出血（bleeding on probing、BOP）の陽性率（%、プロービング時に出血した計測点数／全計測点数 × 100として算出）を口腔衛生状態の臨床パラメータとして、歯科初診時と手術直前の2時点における差を比較検討した。統計解析はMann-WhitneyのU検定を用いて行い、P値が0.05未満を有意差ありと判定した。

3. 「周術期患者に対する口腔管理システム」による全身状態の安定度の臨床的評価の検討

在院日数および手術後の発熱日数を全身状態の臨床パラメータとして、本システム実施前後の患者群間における差を比較検討した。統計解析はMann-WhitneyのU検定を用いて行い、P値が0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

1. 「周術期患者に対する口腔管理システム」に同意して歯科受診した患者の全数調査

各科から紹介された患者の内訳を表1に示す。2005年4月～2009年12月の期間中に関連医科から口腔内の状態に関して照会された患者総数は664名であった。また、男女比はほぼ同じであった（男性：53.2%、女性：46.8%）。紹介元は、整形外科が338名と約半数を占め（50.9%）、次いで、外科（37.3%）、泌尿器科（6.2%）の順であった。

歯科初診時の口腔内診査の結果を表2に示す。平均残存歯数は18.9本であった。6mm以上の歯周ポケットを有する患者は、39%を占めていた。また、全身麻酔時の気管内挿管の際、著しい動揺のため歯牙損傷（脱落、脱臼など）が発生する可能性を指摘し、マウスガード作製に同意した患者は5.5%であった。

2. 「周術期患者に対する口腔管理システム」による口腔衛生状態の改善度の臨床的評価

表2 初診時口腔内検診の結果

	患者数
マウスガード作製	37 (5.5%)
6mm以上の歯周ポケット保有	259 (39.0%)
患者総数: 664名	

口腔衛生状態の改善度は、歯科初診時と手術直前の2時点におけるPCR (%) およびBOP陽性率 (%) を比較検討して評価した。図1に示すように、PCR (%) およびBOP陽性率 (%) とともに有意に改善した ($P<0.05, N=219$)。すなわち、患者の口腔衛生状態は、本口腔管理システムの実施によって、予想どおり有意に改善することが分かった。

3. 「周術期患者に対する口腔管理システム」による全身状態の安定度の臨床的評価

全身状態の安定度は、THA、BHP、およびTKAを受けた患者を対象にして、在院日数および手術後の発熱日数を指標にして検討した。本システムを実施することで、患者の在院日数は有意に減少した ($P<0.05$ 、システム稼働前: 約97日、 $N=18$ 名; システム稼働後: 約80日、 $N=30$ 名) (図2A)。また、同様の対象において、術後の発熱日数についても、本システムの実施によって有意に減少することが分かった ($P<0.05$) (図2B)。すなわち、37度以上38度未満の発熱日数は1.25日、38度以上の発熱日数は0.63日ほど減少した。

考 察

全身麻酔下で実施される外科手術は、患者の全身状態に多大な負担を強いるものであり、時として、その生命予後に関わる重大な問題が発生することがある³⁾。したがって多くの医療機関では、術中のみならず術前から術後に至るまで、あらゆる角度から患者の管理・ケアを行う周術期管理チームが組織されている。一方、口腔領域では気管挿管時に発生する歯牙損傷が問題視され、以前から、術前に著しい動揺歯の抜歯や歯を保護するためのマウスガードの作製などが行われてきた。しかしながら、歯牙損傷は概して生命予後に直結しないため、医療従事者間では軽視されていることも否めない。

昨今、微弱で持続的な歯周感染症が、全身疾患を悪化させる重大なリスクになり得ることが報告され、歯周医学 "Periodontal Medicine" と称される一学術領

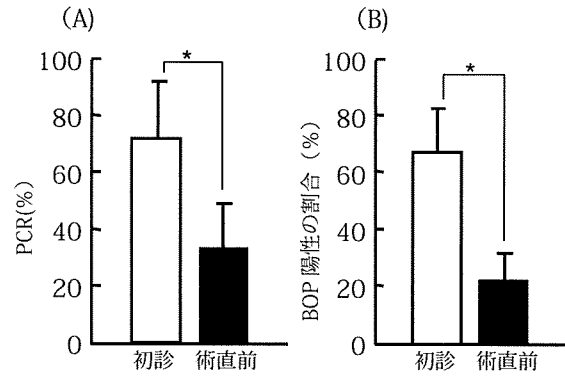


図1 「周術期患者に対する口腔管理システム」による口腔衛生状態の改善度

口腔衛生状態の評価は、(A) O'LearyのPCR (%), および (B) BOP陽性率 (%) を用いて、歯科初診時と全身麻酔手術直前の2時点において評価した。すなわち各々の時点におけるPCRおよびBOPの有意差は、Mann-WhitneyのU検定を用いて検討した。なお、グラフは各群における平均値±標準偏差で示した ($N=219$ 、エラーバーは標準偏差を示す。): $P<0.05$ 。

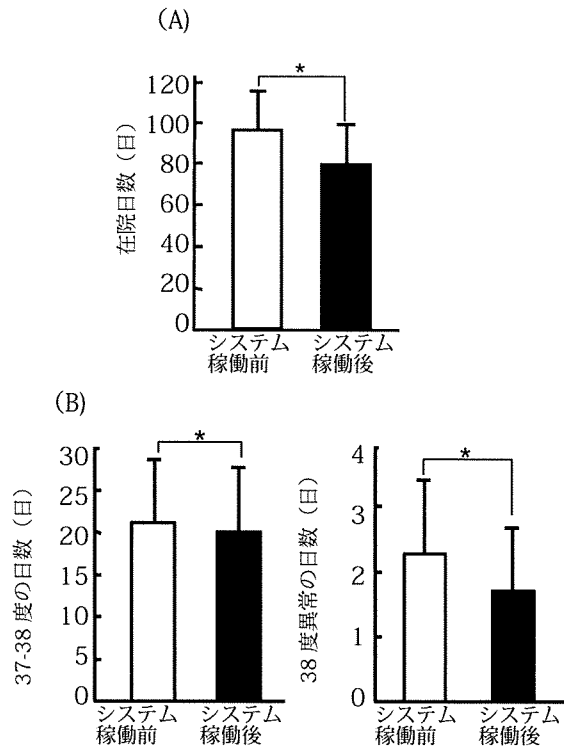


図2 「周術期患者に対する口腔管理システム」による全身状態に対する効果

全身状態に対する効果は、当院に「周術期患者に対する口腔管理システム」が稼働した後の2005年4月~2007年5月の間に、当院整形外科において人工股関節全置換術 (THA)、股・人工骨頭置換術 (BHP)、および人工膝関節全置換術 (TKA) を全身麻酔下で行った患者の中で、歯科において口腔管理を実施した患者 ($N=30$) を対象にして、(A) 在院日数、および (B) 術後の発熱日数を指標にして評価した。なお対照は、当院に「周術期患者に対する口腔管理システム」が稼働する以前の2004年1月~2004年12月の期間に、整形外科にて同様の手術を実施した患者 ($N=18$) とした。各群間の有意差は、Mann-WhitneyのU検定を用いて比較した。なお、グラフは各群における平均値±標準偏差で示した。エラーバーは標準偏差を示す。*: $P<0.05$ 。

表3 医師・看護師へのアンケート結果

	医師 (N=23)	看護師 (N=196)
Q. 術前の専門的口腔管理は、術後の全身状態の安定に効果があると思いますか？		
はい	20 (87.0%)	161 (82.1%)
いいえ	0 (0%)	4 (2.0%)
どちらでもない	3 (13.0%)	31 (15.8%)

域が発展してきた¹⁾²⁾。また、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」が組み入れられた。このような時代背景の中、口腔感染管理のコンセプトに基づいた周術期管理チームの組織化は、総合病院における医療の質を向上させるために重要であると考えられる。特に、全身麻酔下で外科手術を実施された患者は易感染状態に陥ることも多く、口腔内常在菌に起因する病巣感染、日和見感染症の発症予防は、結果的に術後の全身状態の安定に繋がる。

2005年4月、社会医療法人里仁会興生総合病院では、「周術期患者に対する口腔管理システム」を構築した。本システムは、歯科医師・歯科衛生士・医師・看護師によって構成されている(図3)。予め、医科担当主治医から周術期の口腔管理の重要性について、十分なインフォームドコンセントが行われた後、入院時に担当看護師によって、あらためて患者本人とその家族に対して口腔検診の実施が説明され、歯科に紹介となる。歯科診療室においては、まず歯科医師によって、さらに口腔検診の重要性・意義が説明される。このように、対象患者に対して幾重にも口腔管理の重要性が説明され、十分な理解が得られるように配慮している。患者の同意が得られた後、歯科医師は口腔内状況の診査・診断を行い、破折や脱臼の危険がある歯牙が存在すれば、抜歯もしくはマウスガードを作製する。また、口腔内感染因子が大量に存在する場合、その旨を医科担当主治医に報告して、術前に歯科治療を行い可能な限り感染源の除去に努める。また、歯科衛生士は口腔衛生指導や専門的口腔ケアを実施するとともに、看護師との間で情報交換を行い、患者の家族的・社会的背景をも踏まえながら、手術日までの歯科受診のマネジメントを行う。さらに歯科受診による臨床的な効果は、歯科医師もしくは歯科衛生士によって患者および家族

に伝えられる。これによって、患者自身の術後の口腔管理に対するモチベーションが向上する。

表2に示したように、本システムによって口腔内診査を実施した664名を対象にして調べると、5.5%の患者に著しい動揺歯が見られたためマウスガードの作製を行った。また、39%の患者において6mm以上の歯周ポケットを保有することが分かった。さらに、PCRおよびBOP陽性率を臨床パラメータとして調べたところ、術前に出来る限りの口腔内感染源の除去を行うことで、予想どおり、患者の口腔内の衛生状態は有意に改善した(図1)。

本システムは、特に整形外科および外科領域では重要視されており、これまでに周術期の口腔管理を実施した患者664名のうち、約90%は整形外科および外科から紹介されている(表1)。とりわけ術野以外の感染リスクの軽減が望まれる人工骨頭置換術⁴⁾を行う患者においては、術前の歯科治療が優先され当該外科手術が延期されることもある。そこで、本システムが患者の全身状態の安定度の向上に貢献するかどうかを検討するために、在院日数および発熱日数を指標にして、本システムを実施した2005年4月を境にして、それ以前、あるいはそれ以降に人工股関節全置換術(THA)、股・人工骨頭置換術(BHP)、および人工膝関節全置換術(TKA)を行った患者を無作為に抽出し、それぞれの群間比較を行った。その結果、本システムを実施することで、患者の在院日数は有意に減少し(図2A)、また、術後の発熱日数についても有意に減少することが分かった(図2B)。このことは、整形外科領域の手術技術の進歩もあると考えられるが、「周術期患者に対する口腔管理システム」は、全身麻酔下で手術を受ける患者の口腔衛生状態の改善のみならず、術後の全身状態の安定・改善の一助となる可能性を示唆する。

また、院内で本システムの重要性についてアンケート調査をした結果、80%以上の医師および看護師は、手術前の専門的口腔ケアは術後の全身状態の安定に効果があると思っていることが分かった(表3)。またアンケートの他の意見として、①口臭が減った。②食事を残す患者が少なくなった。③口腔内に対する自分たちの意識が変わった。④歯科介入前に比較して高熱が出る患者が少なくなった、などの意見が上げられた。すなわち、当院では本システムの実施による効果が、医師、看護師サイドにおいても認識

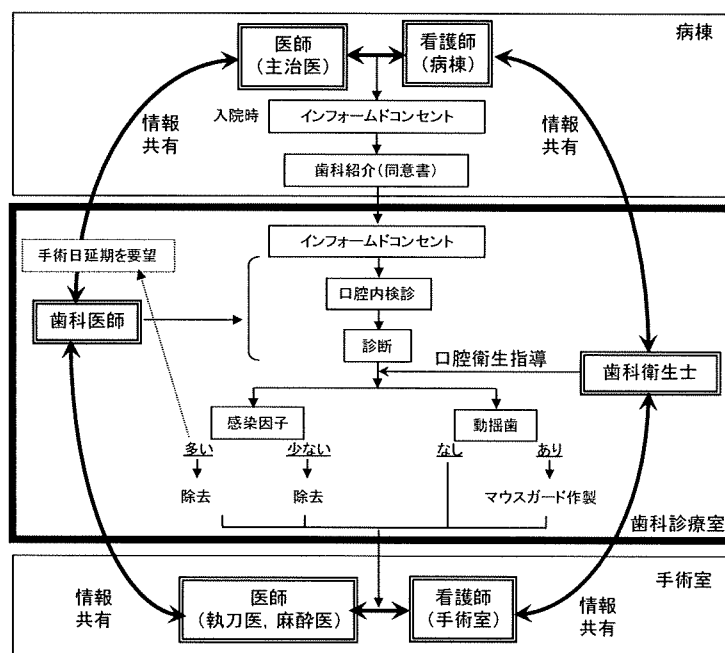


図3 当院における「周術期患者に対する口腔管理システム」の概要

本システムは、医師—歯科医師—歯科衛生士—看護師の連携によって実施されるので、各々、情報の共有を十分に図る。入院当日、医師、看護師は本システムの説明を行い患者の同意を得る。歯科医師は口腔内の診査・診断を行い、破折や脱臼の危険がある歯が存在すれば、抜歯もしくはマウスガードを作製する。マウスガードを作製した場合、その情報は歯科衛生士から担当看護師に伝達される。一方、口腔内感染因子が大量に存在する場合、歯科医師はその情報を医科担当主治医に伝達し、時に手術日の延期を要望する。歯科衛生士は、口腔衛生指導や専門的口腔ケアを実施して口腔衛生状態の確保に努める。手術後、全身状態が安定した後、医科担当主治医は口腔衛生状態の確保とともに、一般歯科治療のため歯科受診を勧める。退院後も、歯科治療は、歯科外来において継続して実施される。

されていると考えられる。

昨今、病院歯科の減少が目立っているが⁵⁾、病院歯科の役割として、有病者の歯科治療や高齢者に対する口腔ケアだけでなく、周術期の患者に対する口腔管理システムを樹立することによって、院内での他職種連携を強化することができると同時に、歯科の存在意義が高まるものとする。このコンセプトが広く理解されることによって、医科—歯科連携を基盤にした総合病院における歯科医療の役割および重要性があらためて理解されることを望む。

結 論

「周術期患者に対する口腔管理システム」は、全身麻酔下で手術を受ける患者の口腔衛生状態の改善のみならず、術後の全身状態の安定・改善に貢献する可能性を持つ有益な院内システムである。

謝 辞

「周術期患者に対する口腔管理システム」の構築にあたり、多大なご協力を賜りました社会医療法人里仁会興生総合病院の難波康男総院長ならびに藤原恒太郎院長に感謝申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、適切にご指導・ご協力をいただきました

同副院長河野正明先生に感謝申し上げます。最後に、終始、ご協力いただきました岡山大学大学院医歯薬総合研究科歯周病態学分野および広島大学大学院医歯薬総合研究科歯周病態学分野の諸先生方に感謝致します。

本研究は、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)(研究代表者:高柴正悟)の助成の下、実施された。

参考文献

- 1) Kuo LC, Polson AM, Kang T: Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis, *Public Health*, 122: 417-433, 2008
- 2) Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE: Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105: 173-179, 2008
- 3) 平林由広、堀田訓久、瀬尾憲正: 麻酔関連インシデント100事例の検討、麻酔、53: 1300-1305, 2004
- 4) Marya S, Thukral R, Singh C: Prosthetic replacement in femoral neck fracture in the elderly: Results and review of the literature, *Indian J Orthop*, 42: 61-67, 2008
- 5) 日歯広報記事: 減少する病院歯科への対応について、日歯広報、1484、2009年10月5日発行



Prognosis of Periodontitis Recurrence After Intensive Periodontal Treatment Using Examination of Serum IgG Antibody Titer Against Periodontal Bacteria

Noriko Sugi,¹ Koji Naruishi,¹ Chieko Kudo,¹ Aya Hisaeda-Kako,¹ Takayuki Kono,² Hiroshi Maeda,¹ and Shogo Takashiba^{1*}

¹Department of Pathophysiology-Periodontal Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

²Department of Comprehensive Dentistry, Okayama University Hospital of Medicine and Dentistry, Okayama, Japan

Q1

Chronic periodontitis is associated with systemic diseases such as atherosclerosis. In this study, we evaluated the efficacy of serum IgG antibody titer to periodontal bacteria for prognosis of periodontitis recurrence during supportive periodontal therapy (SPT) phase. The 139 patients during SPT phase were selected and divided to two groups as follows: "Stable" and "Recurrence" group at SPT phase for case-control study: "High IgG titer" and "Normal IgG titer" group before transition to SPT phase for cohort study. We examined whether clinical findings or serum IgG antibody titers to periodontal bacteria are risk factors for the development of periodontitis recurrence. Case-control study showed that

there were significant differences between the stable and recurrence groups in age and number of teeth. The serum IgG antibody titer to *Eikenella corrodens* FDC1073, *Porphyromonas gingivalis* SU63, and *Campylobacter rectus* ATCC33238 was significantly higher in the recurrence group. Next, we found, that the recurrence ratio in the high IgG titer group to Gram-negative obligate anaerobe, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, and *C. rectus* was significantly higher than that of the normal IgG titer group. Taken together, serum IgG antibody titer test is useful in the prognosis of periodontitis recurrence during the SPT phase. J. Clin. Lab. Anal. 24:1–8, 2010.

© 2010 Wiley-Liss, Inc.

Key words: serum IgG antibody titer; periodontitis recurrence; supportive periodontal therapy

INTRODUCTION

Chronic periodontitis is a polymicrobial infectious disease (1) and the disease may result in loss of teeth by inflammation-mediated bone resorption. More than 300 individual cultivable species of microbes have been identified in the human mouth (2,3). Recurrence of periodontitis caused by insufficient periodontal maintenance may lead to poor oral health, and result in tooth loss. Therefore, in order to prevent the recurrence of the disease after periodontal treatment, it is important to establish the efficient methods for prediction. Recently, many researchers have reported that chronic periodontitis resulting from persistent low-grade infection of Gram-negative bacteria is associated with increased atherosclerosis, diabetes mellitus, and other systemic diseases disseminated through blood stream (4,5).

Therefore, as the infection control is very important for general health, it should be evaluated by appropriate laboratory clinical tests focused on microbial infection.

Grant sponsor: Japan Society for the Promotion of Science; Grant number: 18209061; Grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Grant number: H19-Choju-008.

The current address of Noriko Sugi is Rakuwakai Oral Health Care Center, Meishin Kyoto-higashi-inter-yoko, Yamashina, Kyoto 607-8062, Japan.

*Correspondence to: Shogo Takashiba, Department of Pathophysiology-Periodontal Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8525, Japan. E-mail: stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

Received 22 November 2009; Accepted 7 March 2010

DOI 10.1002/jcla.0000

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).



2 Sugi et al.

1 The microbiological examinations for periodontitis
 2 have been available to dental clinicians since the end of
 3 the 1980s (6). It has been generally accepted that
 4 infection with periodontal bacteria leads to humoral
 5 immunological responses and elevates the levels of
 6 serum IgG antibody to the bacteria (7,8). There are
 7 various reports regarding the usefulness of the serum
 8 IgG antibody titer against periodontal bacteria to
 9 evaluate the treatment effects for periodontitis (9,10).
 10 As serum IgG antibody levels correspond to the amount
 11 of periodontal bacteria, the effects of treatments focused
 12 on elimination of bacteria could be evaluated by
 13 decrease of serum IgG titer to the pathogens.

14 Supportive periodontal therapy (SPT) is an integral
 15 part of periodontal treatment, and is essential to prevent
 16 the recurrence of the disease in susceptible individuals,
 17 because periodontitis is frequently recurrent even after
 18 the intensive treatment (11). In general, clinically,
 19 several risk factors for the susceptibility of periodontitis
 20 recurrence are evaluated during the SPT phase, includ-
 21 ing: (i) the prevalence of residual periodontal pockets,
 22 (ii) tooth loss, (iii) the systemic conditions in each
 23 patient, and (iv) environmental or behavioral factors
 24 such as smoking (12). Basically, these factors should be
 25 considered and evaluated together for prognosis of
 26 periodontitis recurrence. Determining the risk for
 27 periodontitis recurrence during SPT phase would help
 28 the clinician to customize the frequency and contents of
 29 SPT visits. As chronic periodontitis is an infectious
 30 disease, it is important to evaluate the infection levels of
 31 periodontal pathogens. However, the current test for
 32 evaluating the level during SPT phase is not clinically
 33 useful, so establishment of convenient diagnosis system
 34 for the prognosis of periodontitis recurrence is needed.

35 In this study, we propose a new method for the
 36 prognosis of periodontitis recurrence during SPT phase
 37 using measurements of serum IgG antibody titer against
 38 periodontal pathogens. To show the clinical usefulness
 39 of serum IgG antibody titer for prognosis of the disease,
 40 we analyzed the relationship of several clinical data and
 41 serum IgG antibody titer to periodontitis recurrence
 42 during SPT. This examination will help to identify the
 43 most appropriate approach to SPT for individual
 44 patients to prevent the periodontitis recurrence. We
 45 believe our approach contributes to promotion of
 46 general health in the future.

47 MATERIALS AND METHODS

48 Study Population

49 The subjects included 139 (male: 34, female: 105,
 50 average age: 61.4 ± 10.4) chronic periodontitis patients at
 51 the Department of Periodontics and Endodontics,
 52 Okayama University Hospital of Medicine and Dentistry.

53 The patients received intensive periodontal treatment
 followed by SPT for more than 1 year.

Informed consent was obtained from each subject,
 and the protocol for the evaluation of serum IgG titer
 has been approved by the institutional review board.
 The intensive periodontal treatment include scaling,
 root planning, under infiltration anesthesia, and period-
 ontal surgeries at one or more sites. SPT procedures
 included re-motivation, plaque control guidance, scaling
 and root planning, and removal of local environmental
 factors at intervals of a few months. Patients with
 systemic diseases such as diabetes were excluded from
 this study because of the elevated risk factors for
 periodontal diseases. A detailed breakdown of the
 criteria for inclusion and exclusion in this study is
 presented below.

71 Inclusion Criteria

- 72 1. Adult patients with chronic periodontitis. 75
- 73 2. Patients with chronic periodontitis, treated by means 77
- 74 of scaling and root planning and/or periodontal 79
- 75 surgery, and in SPT phase for at least 1 year. 81
- 76 3. Patients systemically healthy, and without relevant 83
- 77 chronic medication intake. 85

86 Exclusion Criteria

- 87 1. Pregnant women or in lactation. 89
- 88 2. Systemic antibiotic intake. Frequent use of anti- 91
- 89 inflammatory drugs. 93
- 90 3. Patients with systemic diseases. 95
- 91 4. Three or more periodontal pockets with ≥ 6 mm 97
- 92 5. Additionally, other habits, such as smoking, were 99
- 93 recorded by a directed interview, as well as any 101
- 94 relevant systemic condition or medication intake. 103

104 Preparation of Bacterial Antigens

105 Ultrasonic extract antigens were used for antigen 97
 106 samples of periodontal bacteria. The bacteria were 99
 107 allowed to reach maturity in pure cultures, using agar 101
 108 plate and liquid media, and diluted with phosphate- 103
 109 buffered saline solution (PBS). After the bacterial cells 105
 110 were sonicated to destroy cellular membranes, each 107
 111 bacterial solution sonicated were centrifuged at 12,000g 109
 112 for 20 min to obtain the supernatants. These bacteria 111
 113 included: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Y4, 113
 114 *A. actinomycetemcomitans* ATCC29523, *A. actinomyce-* 115
 115 *temcomitans* SUNY67, *Capnocytophaga ochracea* S3, 117
 116 *Eikenerra corrodens* FDC1073, *Fusobacterium nucleatum* 119



1 ATCC25586, *Prevotella intermedia* ATCC33563,
 2 *P. intermedia* ATCC25611, *Porphyromonas gingivalis*
 3 FDC381, *P. gingivalis* SU63, *Treponem denticola*
 4 ATCC35405, and *Campylobacter rectus* ATCC33238.

7 Measurement of the Serum IgG Antibody Titer to Periodontal Bacteria

9 The levels of serum IgG antibody titer against
 periodontal bacteria were measured before transition
 11 to SPT phase, and once or twice a year during SPT
 phase.

13 The amount of serum IgG that bound to each
 pathogenic bacteria antigen causing periodontitis was
 15 measured by ELISA as described previously (8). Briefly,
 each antigen was diluted to 10 µg/ml with 0.1 M
 17 carbonate buffer (pH 9.6). A portion of this diluted
 solution (100 µl) was then added to each well in a flat-
 19 bottomed microtiter plate (Greiner Co., Ltd., Frick-
 enhausen, Germany) and the plate was stored overnight
 21 at 4°C. Each well with immobilized antigen was washed
 three times with PBS (pH 7.4) containing 0.05% Tween-
 23 20 (PBST). Subsequently, a diluted serum sample
 (3,100-fold dilution with PBST) was added to each well.
 25 After incubation at 37°C for 2 hr, each well was washed
 three times with PBST and bound/free (B/F) separation
 27 was carried out. Next, a 100 µl portion of 1:5,000 diluted
 alkaline phosphatase-conjugated goat antihuman IgG
 29 (Jackson Immuno Research Laboratories, Inc., Balti-
 more, MD) was added to each well. After incubation at
 31 37°C for 2 h, each well was washed three times with
 PBST and B/F separation was carried out. Thereafter,
 33 50 µl of *p*-nitrophenyl phosphate (Wako Pure Chemical
 Industries, Ltd., Osaka, Japan) adjusted to 1 mg/ml with
 35 10% diethanolamine buffer (pH 9.8) was added to each
 well as substrate. The plate was then incubated at room
 37 temperature for 10–20 min. The enzymatic reaction was
 terminated by adding 50 µl of 3N NaOH and optical
 39 density (measurement at 405 nm; reference at 490 nm)
 was measured in a Micro ELISA Auto Reader (Bio-Rad
 41 Laboratories, Hercules, CA).

43 The sera from ten healthy subjects (age: 20–29 yr)
 were pooled and used as the calibrator of analysis.
 Using serial dilutions (1:12.5, 1:50, 1:200, 1:800, 1:3,200,
 45 1:12,800, and 1:51,200) of this pooled control plasma,
 standard titration curves were prepared. The absorbance
 47 of each sample after reaction was defined as ELISA unit
 (EU), so that 100 EU corresponds to 1:3,200 dilution of
 49 the calibrator sample. For clinical use, the following
 formula was applied to the EU to calculate the
 51 diagnostic standardized value: standardized value =
 (IgG titer of patient – mean IgG titer of healthy
 53 subjects)/2 standard deviation (SD) determined by mean
 IgG titer of ten healthy subjects.

Classification of Subjects and Statistical Analysis

At 2 years during SPT after periodontal healing,
 subjects were classified into a “Recurrence group” (with
 recurrence or progression of periodontitis) and a “Stable
 group” (without recurrence or progression of period-
 ontal disease) for a case-control study (Fig. 1A).
 Patients with three or more deepening periodontal
 pockets with a depth of 3 mm or more after the
 transition to SPT phase were judged to be “with
 periodontitis recurrence or progression,” based on the
 report of Levine et al. (13). Trained dentists performed
 the examination of clinical findings (age, number of
 teeth, plaque control record (PCR), bleeding on probing
 (BOP), and periodontal pocket depth by pocket prob-
 ing), and a supervisory doctor checked it so that there
 was no difference in technique among attending dentists.
 PCR was examined using O’Leary plaque index (14).
 Significant differences between each group were ana-
 lyzed by Mann-Whitney *U*-test.

Secondly, subjects were classified into “High IgG
 titer” and “Normal IgG titer” group in serum IgG
 antibody titer against periodontal bacteria at the

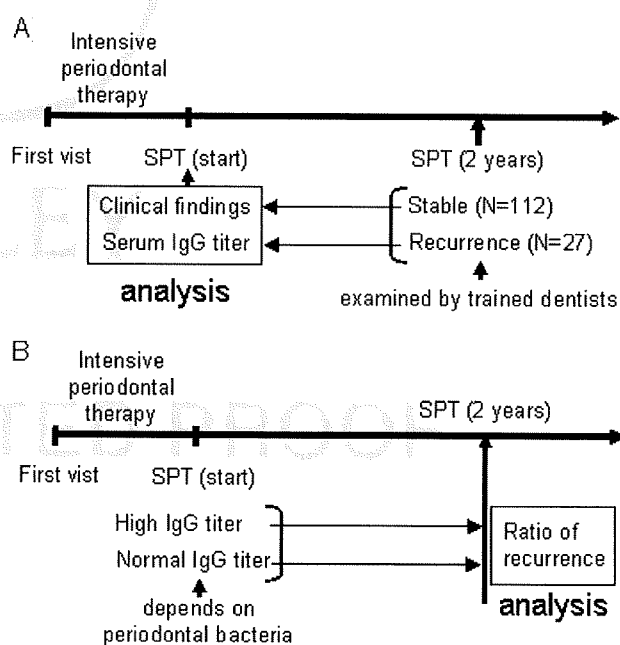


Fig. 1. Experimental protocol (A) A case-control study. At 2 years during SPT after intensive periodontal treatment, subjects were classified into a “Recurrence group” (with recurrence or progression of periodontitis, *N* = 112) and a “Stable group” (without recurrence or progression of periodontal disease, *N* = 27). Significant differences between each group were analyzed by Mann-Whitney *U*-test. (B) A cohort study. At the beginning of the SPT phase, subjects were classified into “High serum IgG titer” and “Normal serum IgG titer” group in each strain of periodontal bacteria. Significant differences of periodontitis recurrence ratio within 2 years after intensive periodontal treatment between each group were analyzed by Pearson’s χ^2 test.



4 Sugi et al.

1 beginning of the SPT phase for a cohort study (Fig. 1B).
 2 Patients exhibiting IgG antibody titer levels significantly
 3 ($>2\sigma$) above the average among healthy volunteers are
 4 defined as having high-level serum IgG antibody titer
 5 against periodonopathic bacteria. Significant differences
 6 of periodontitis recurrence ratio between each group
 7 were analyzed by Pearson's χ^2 test.

8 For statistical analysis, computer software Statview
 9 5.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) was used.

11 RESULTS

13 Clinical Findings of Patients Before SPT Phase

14 Chronic periodontitis of all patients were treated by
 15 intensive periodontal treatment. The healing was eval-
 16 uated by trained dentists using routine periodontal
 17 examination methods (periodontal pocket depth, BOP,
 18 and X-ray). A total of 139 patients during SPT phase
 19 were analyzed for case-control study (Stable group: 112,
 20 Recurrence group: 27). Clinical findings of patients
 21 before SPT phase are summarized in Table 1. There
 22 were no significant differences between the stable and
 23 recurrence group in the score of their PCR, BOP, and
 24 even averaged probing pocket depth. On the other hand,
 25 there were significant differences between the stable and
 26 recurrence groups in their age and number of teeth (age,
 27 $P = 0.026$; number of teeth, $P = 0.025$; Mann-Whitney
 28 U -test).

31 Statistical Differences Between the Stable and
32 Recurrence Group in Serum IgG Antibody Titer
33 Before Transition to SPT Phase

34 In 12 strains from 8 bacterial species, average of serum
 35 IgG antibody titer against all of periodontal bacteria
 36 before transition to SPT phase in the recurrence group
 37 was higher than that of the stable group (Fig. 2).
 38 Especially, the levels of serum IgG antibody titer to
 39 several periodontal bacteria were statistically higher in
 40 the recurrence group than that of the stable group before
 41 transition to SPT phase (*A. actinomycetemcomitans* Y4,

$P = 0.020$; *E. corrodens* ATCC1073, $P = 0.040$;
P. gingivalis SU63, $P = 0.020$; *C. rectus* ATCC33238, $P =$
 0.025 ; Mann-Whitney U -test). The serum IgG antibody
 titer against *T. denticola* ATCC35405 was also clearly
 higher in the recurrence group than in the stable group
 ($P = 0.081$; Mann-Whitney U -test) before transition to
 SPT phase.

63 Statistical Differences Between the High and
64 Normal Serum IgG Titer Group in Periodontitis
65 Recurrence

66 In a cohort study, the patients were categorized into
 67 two groups according to their serum IgG antibody titer
 68 levels associated with the eight known periodontal
 69 bacteria. In the "normal" group, the level of serum
 70 IgG antibody titer was observed to be lower than 1.0
 71 against each type of bacteria at the beginning of the SPT
 72 phase. In the "high" group, the level of serum IgG
 73 antibody titer exceeds 1.0 against periodontal bacteria.
 74 As shown in Table 2, importantly, we found that there
 75 were no significant differences between the Normal and
 76 High serum IgG antibody titer group in all clinical
 77 findings. From these clinical data, we confirmed to
 78 become healthy clinically in both groups by active
 79 periodontal treatment. Furthermore, we observed the
 80 tendency that the recurrence ratio of the high serum IgG
 81 titer group was higher than that of the normal group
 82 (Normal group: 14.9–19.0 %, High group: 20.5–36.8 %).
 83 Especially, the recurrence ratio of the high IgG titer group
 84 to three obligate anaerobic bacteria was statistically
 85 higher than that of the normal titer group (*P. intermedia*
 86 ATCC25611, $P = 0.021$; *T. denticola* ATCC35405,
 87 $P = 0.039$; *C. rectus* ATCC33238, $P = 0.048$; Pearson's
 88 χ^2 test). In addition, the recurrence ratio of the high titer
 89 group against *P. gingivalis* SU63 was higher than that of
 90 the normal titer group, although there was no statistical
 91 difference ($P = 0.083$; Pearson's χ^2 test). Furthermore, we
 92 examined the combined recurrence ratio in high IgG
 93 antibody titer against 12 periodontal bacteria, and the
 94 periodontitis recurrence ratio of the high titer group was

43 TABLE 1. Clinical Findings at the Beginning of SPT Phase

	Stable group (N = 112)	Recurrence group (N = 27)	P-value
45 Age (yr)	60.2 ± 10.6	67.0 ± 8.1	0.026*
47 Number of teeth	22.0 ± 6.3	17.2 ± 8.2	0.025
49 PCR (%)	21.5 ± 15.1	22.4 ± 13.0	0.775
51 BOP (%)	11.3 ± 11.0	13.9 ± 8.7	0.224
Pocket depth (mm)	2.30 ± 0.3	2.50 ± 0.5	0.158
SPT period (month)	48.9 ± 12.4	51.8 ± 12.5	0.362

52 Clinical findings excluding SPT period were examined at the beginning of SPT phase. PCR, Plaque control record; BOP, Bleeding on probing.
 53 *Significant difference ($P < 0.05$, Mann-Whitney U -test) between stable and recurrence group. Values represent the mean ± standard deviation (SD).

Prognosis of Periodontitis Recurrence 5

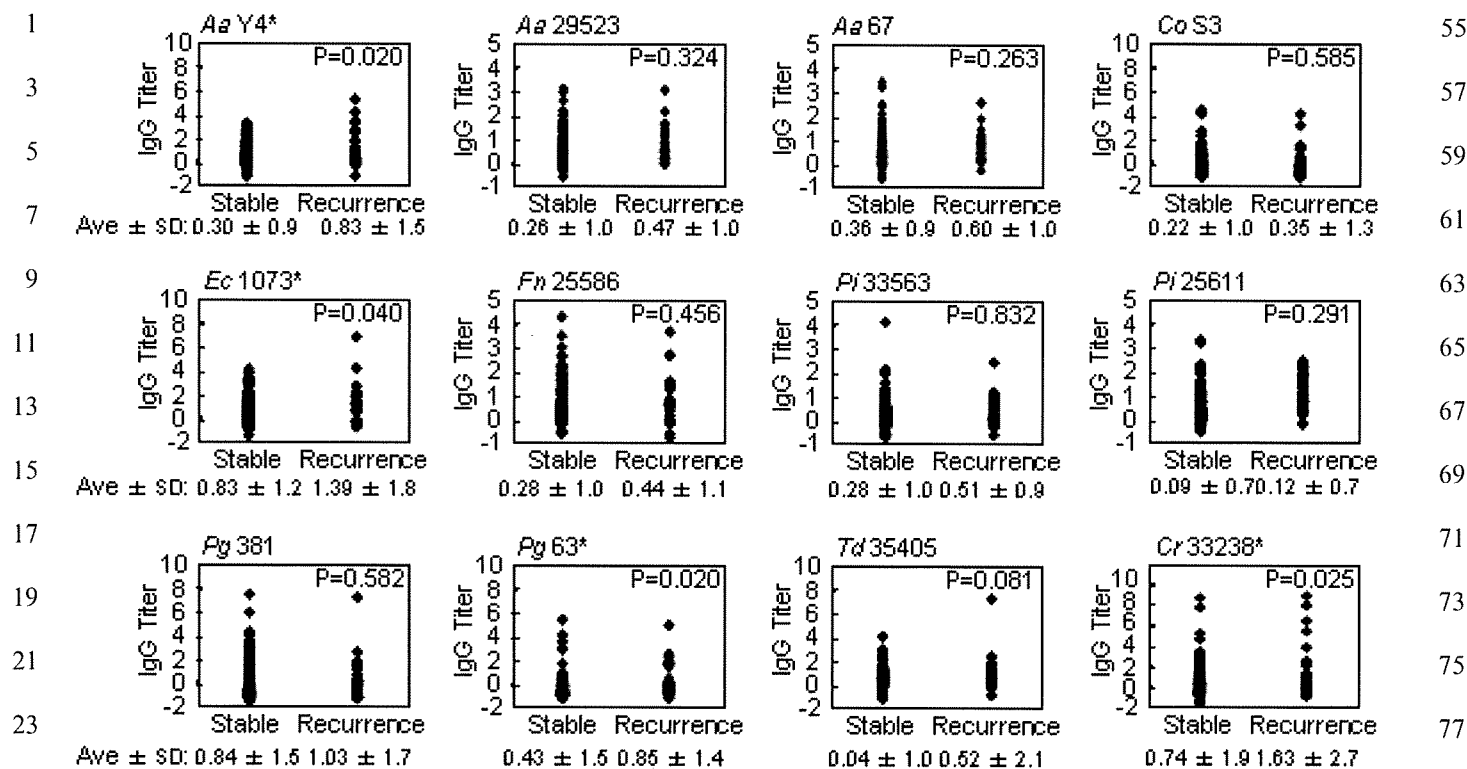


Fig. 2. The levels of serum IgG antibody titer against 12 periodontal bacteria. The significant differences between “Stable” and “Recurrence” group were analyzed using the Mann–Whitney *U*-test. Each dot represents an individual data tested by ELISA assay. The Y-axis (IgG Titer) in each panel denotes the value determined as (serum IgG titer tested by ELISA)–(mean titer calculated using that of healthy subjects)/(2 SD calculated using that of healthy subjects) as described in Materials and Methods section. Ave, average of IgG Titer; each data have calculated and shown as average ± SD. **P* < 0.05. *Aa*, *A. actinomycetemcomitans*; *Co*, *C. ochracea*; *Ec*, *E. corrodens*; *Fn*, *F. nucleatum*; *Pi*, *P. intermedia*; *Pg*, *P. gingivalis*; *Td*, *T. denticola*; *Cr*, *C. rectus*.

greater than that of the normal titer group (High titer group: 21.6 % (*N* = 97), Normal titer group: 14.3% (*N* = 42), *P* = 0.339, Pearson’s χ^2 test).

DISCUSSION

Periodontal disease is a common chronic infection caused by Gram-negative bacteria such as *P. gingivalis* and *P. intermedia* (1). Recurrence of periodontitis may lead to poor oral health, and result in tooth loss. Therefore, in order to prevent the recurrence of the disease after periodontal treatment, it is important to establish the efficient methods for patients. Recently, epidemiological research provides strong evidence that periodontitis is a risk factor for systemic diseases such as cardiovascular disease (5,6). A number of studies have reported that periodontal infection would be a risk factor for progression of myocardial infarction and stroke (15,16). Therefore, persistent low-grade infection by chronic periodontitis is also a focus for physicians.

This study is a part of our ongoing efforts to elucidate the clinical usefulness of serum IgG antibody titer to periodontal bacteria. In general, it is well recognized

that periodontitis is a multifactorial disease (17–19). For example, a young patient developing periodontitis might be most likely a carrier of one or more genetic factors. Patients may also have one or more chronic systemic diseases associated with an increased risk for periodontitis. Therefore, it is difficult to identify the factors contributing to the onset, progression, and the recurrence of periodontitis following periodontal therapy.

Good control of supragingival plaque is important to prevent the periodontitis recurrence in SPT phase, after intensive periodontal treatment. However, our results have shown that the predictive value of routine periodontal parameters (PCR, BOP, and pocket probing depth) is relatively low (Table 1). Periodontal examinations we performed routinely did not provide clear predictions for the recurrence of periodontitis. This is not unexpected because routine periodontal examinations such as BOP and pocket probing depth primarily indicate the past reaction to inflamed periodontal tissue. As shown in Table 1, among the factors relating to the periodontitis recurrence during SPT phase, we found age of patients is one of the risk factors in the recurrence. With age, metabolism, restoration ability, and preventive ability of



6 Sugi et al.

1 TABLE 2. Clinical Findings After Periodontitis Treatment and Recurrence Ratio During SPT

	Strains	Examination	Normal IaG titer	High IgG titer	P-value			
3						57		
5	Facultative anaerobic	<i>Aa</i> Y4	Patients number	104	35			
5			Age (yr)	60.1 ± 10.7	64.0 ± 9.2	0.16	59	
7			Number of teeth	21.8	20	0.17		
7			PCR (%)	21.3	25.7	0.47	61	
9			BOP (%)	11.7	14.4	0.51		
9			Pocket depth (mm)	2.32	2.29	0.66		
9			Serum IgG Ab. Titer	0.079	2.51	<0.0001	63	
11			Recurrence ratio (%)	17.3	25.7	0.28		
11		<i>Aa</i> ATCC29523	Patients number	107	35		65	
13				Age (yr)	61.2 ± 10.6	61.5 ± 10.3	0.92	
13			Number of teeth	22.2	19.2	0.085	67	
15			PCR (%)	22.7	21.6	0.54		
15			BOP (%)	12.4	12.4	0.79		
15			Pocket depth (mm)	2.28	2.41	0.39	69	
17			Serum IgG Ab. Titer	0.11	2.69	<0.0001		
17			Recurrence ratio (%)	16.8	28.1	0.16	71	
19	<i>Ec</i> FDC1073		Patients number	82	57			
19				Age (yr)	60.8 ± 10.4	61.6 ± 10.5	0.69	
19			Number of teeth	22.1	20.2	0.064	73	
21			PCR (%)	23.1	21.6	0.41		
21			BOP (%)	12.4	12.2	0.63	75	
23			Pocket depth (mm)	2.31	2.33	0.89		
23			Serum IgG Ab. Titer	0.11	2.64	<0.0001	77	
23			Recurrence ratio (%)	15.9	24.6	0.21		
25		Obligate anaerobic	<i>Pi</i> ATCC25611*	Patients number	115	24		
25				Age (yr)	61.3 ± 10.1	61.1 ± 12.5	0.93	79
27			Number of teeth	21.6	20.2	0.49		
27			PCR (%)	22.3	23.3	0.84	81	
29			BOP (%)	12.2	13.7	0.51		
29			Pocket depth (mm)	2.31	2.39	0.24		
29			Serum IgG Ab. Titer	0.02	2.07	<0.0001	83	
31			Recurrence ratio (%)	15.8	36.1	0.021		
31	<i>Pg</i> FDC381		Patients number	100	39		85	
33				Age (yr)	61.7 ± 10.5	60.1 ± 10.5	0.56	
33			Number of teeth	21.8	20.2	0.43	87	
35			PCR (%)	23.1	21.3	0.39		
35			BOP (%)	12.4	12.4	0.99		
35			Pocket depth (mm)	2.29	2.38	0.59	89	
37			Serum IgG Ab. Titer	0.14	3.14	<0.0001		
37			Recurrence ratio (%)	19.1	20.5	0.84	91	
39		<i>Pg</i> SU63	Patients number	113	26			
39				Age (yr)	61.8 ± 10.6	57.8 ± 9.3	0.18	
39			Number of teeth	21.2	22.1	0.99	93	
41			PCR (%)	24.2	12.4	0.29		
41			BOP (%)	13.1	9.1	0.15	95	
43			Pocket depth (mm)	2.31	2.33	0.95		
43			Serum IgG Ab. Titer	0.004	3.13	<0.0001	97	
43			Recurrence ratio (%)	16.8	36.1	0.083		
45	<i>Td</i> ATCC35405*		Patients number	120	19			
45				Age (yr)	61.1 ± 10.2	61.3 ± 12.3	0.88	99
47			Number of teeth	21.8	18.8	0.14		
47			PCR (%)	23.3	17.8	0.24	101	
49			BOP (%)	12.7	10.4	0.67		
49			Pocket depth (mm)	2.33	2.23	0.22		
49			Serum IgG Ab. Titer	0.21	2.31	<0.0001	103	
51			Recurrence ratio (%)	16.7	36.8	0.039		
51		<i>Cr</i> ATCC33238*	Patients number	100	39		105	
53				Age (yr)	61.5 ± 10.1	60.6 ± 11.4	0.79	
53			Number of teeth	22.1	19.9	0.22	107	
53		PCR (%)	22.1	23.3	0.76			



TABLE 2. Continued

Strains	Examination	Normal IgG titer	High IgG titer	P-value
	BOP (%)	11.8	13.6	0.65
	Pocket depth (mm)	2.26	2.42	0.13
	Serum IgG Ab. Titer	0.02	3.67	<0.0001
	Recurrence ratio (%)	14.9	29.7	0.048

Data were analyzed by Mann-Whitney *U*-test for clinical findings and Pearson's χ^2 test for Recurrence ratio between "Normal" and "High" IgG titer group. *, $P < 0.05$: The recurrence ratio in "High" IgG Titer group is significantly higher. *Aa*, *A. actinomycetemcomitans*; *Ec*, *E. corrodens*; *Pi*, *P. intermedia*; *Pg*, *P. gingivalis*; *Td*, *T. denticola*; *Cr*, *C. rectus*.

periodontal tissue cells are reduced irreversibly. Therefore, the risk of periodontitis recurrence might increase with the age of patients indirectly.

There have been reports that measurement of serum IgG antibody titer was useful for diagnosing periodontitis or judging the treatment effects (15). However, during the SPT phase following active periodontal treatment, the usefulness of the levels of serum IgG antibody titer was still unknown. We have proposed a new insight for the prognosis of periodontitis recurrence during SPT phase using serum IgG antibody titer. In this study, we analyzed the usefulness of the levels of serum IgG antibody titer in predicting the recurrence of periodontitis during SPT phase by multiple classification analysis. We used sonic extracts of whole bacterial cells as antigens for ELISA. As the bacterial antigens include various components, mainly protein, lipopolysaccharide (LPS), and DNA, the serum IgG antibody titer against periodontal bacteria reflects total results of antibody responses (8).

Periodontitis is a bacterial infectious disease (17). The humoral responses against bacteria are largely different among individuals. The immunological response against specific bacteria should be clinically useful for evaluating the risk of periodontitis recurrence. Figure 2 shows the levels of serum IgG antibody titer against 12 periodontal bacteria before transition to SPT phase in the stable and recurrence group. Interestingly, although the levels of serum IgG antibody titer against all periodontal bacteria were variable, we found that the serum IgG antibody titer against several bacteria (*A. actinomycetemcomitans* Y4, *E. corrodens* ATCC1073, *P. gingivalis* SU63, and *C. rectus* ATCC33238) was significantly higher within the recurrence group than the stable group when in transition to SPT phase. These findings indicate that serum IgG antibody titer might be useful clinically as a diagnostic marker of periodontitis recurrence during SPT phase.

From another viewpoint, we examined the differences of the periodontitis recurrence ratio between the high and normal serum IgG antibody titer group when transition to SPT as a companion study. Interestingly, we observed the tendency that the recurrence ratio of the

high serum IgG titer group was higher than that of the normal group as shown in Table 2. Especially, we found the recurrence ratio of the high titer group against several periodontal bacteria (*P. intermedia* ATCC25611, *T. denticola* ATCC35405, and *C. rectus* ATCC33238) was statistically higher than that of the normal titer group. Furthermore, we examined the combined recurrence ratio in high IgG antibody titer against 12 periodontal bacteria. Interestingly, we found that the periodontitis recurrence ratio of the high titer group was greater than that of the normal titer group. The combined periodontal bacteria might provide an effective clinical prognosis of periodontitis recurrence. Our findings indicate that the serum IgG antibody titer might be useful as a predicting marker of periodontitis recurrence during SPT phase. Also, Tolo et al. reported that the level of serum IgG antibody titer against *P. gingivalis* increases before absorption of alveolar bone, and could predict the progression of periodontitis (20). This report supports our concept.

According to recent studies, chronic periodontitis, persistent low-grade infection of Gram-negative bacteria, is associated with increased atherosclerosis, heart disease, diabetes mellitus, and other systemic diseases through the blood stream (4,5,21). So poor oral health may have profound effect on general health; therefore, it is important to prevent the recurrence of periodontitis for health promotion practice.

We believe that SPT is effective for preventing the recurrence of periodontitis. In this study, we wanted to find the primary risk factors of periodontitis recurrence in patients after periodontal treatment. From multiple classification analysis on clinical findings and serum IgG antibody titers before transition to SPT phase, we elucidated the predictive markers for the recurrence of periodontitis in view of humoral immune responses to periodontal infection. We propose the attention should be focused on the levels of serum IgG antibody to periodontal bacteria when transition to SPT phase. Our findings show that elevated serum IgG antibody titer is an important marker to predict the periodontitis recurrence during the transition to SPT phase.



8 Sugi et al.

1 **ACKNOWLEDGMENTS**

3 We greatly thank Scott Messenger at NASA Johnson
5 Space Center for the revision of the manuscript and for
7 encouragement in our research. This study was sup-
9 ported by Grant-in-Aid for Scientific Research (A) (No.
11 18209061) from the Japan Society for the Promotion of
13 Science, and by Health and Labour Sciences Research
15 Grants (Comprehensive Research on Aging and Health,
17 H19-Choju-008) from the Ministry of Health, Labour
19 and Welfare of Japan.

13 **REFERENCES**

- 15 1. Listgarten MA, Loomer PM. Microbial identification in the
17 management of periodontal diseases. A systematic review. *Ann*
19 *Periodontol* 2003;8:182-192.
- 21 2. Shay K. Infectious complications of dental and periodontal diseases
23 in the elderly population. *Clin Infect Dis* 2002;34:1215-1223.
- 25 3. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial
27 diversity in the human periodontal pocket and other oral sites.
29 *Periodontol* 2000 2006;42:80-87.
- 31 4. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, et al. Periodontal treatment
33 improves endothelial dysfunction in patients with severe period-
35 ontitis. *Am Heart J* 2005;149:1050-1054.
- 37 5. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis
39 and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-920.
- 41 6. Aukhil I, Lopatin DE, Syed SA, Morrison EC, Kowalski CJ. The
43 effects of periodontal therapy on serum antibody (IgG) levels to
45 plaque microorganisms. *J Clin Periodontol* 1988;15:544-550.
- 47 7. Guo S, Takahashi K, Kokeguchi S, Takashiba S, Kinane DF,
49 Murayama Y. Antibody responses against *Porphyromonas gingi-*
51 *valis* infection in patients with early-onset periodontitis. *J Clin*
53 *Periodontol* 2000;27:769-777.
9. Sims TJ, Schifferle RE, Ali RW, Skaug N, Page RC. Immunoglo-
bulin G response of periodontitis patients to *Porphyromonas*
gingivalis capsular carbohydrate and lipopolysaccharide antigens.
Oral Microbiol Immunol 2001;16:193-201.
10. Lamster IB, Kaluszner-Shapira I, Herrera-Abreu M, Sinha R,
Grbic JT. Serum IgG antibody response to *Actinobacillus*
actinomycetemcomitans and *Porphyromonas gingivalis*: Implica-
tions for periodontal diagnosis. *J Clin Periodontol* 1998;25:
510-516.
11. Renvert S, Persson GR. Supportive periodontal therapy. *Period-*
ontol 2000 2004;36:179-195.
12. Mombelli A. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens and
systemic antimicrobial therapy. *J Clin Periodontol* 2005;32:
891-892.
13. Levine M, LaPolla S, Owen WL, Socransky SS. Antibody-based
diagnostic for "refractory" periodontitis. *J Clin Periodontol*
2002;29:935-943.
14. Checchi L, Forteleoni G, Pelliccioni GA, Loriga G. Plaque
removal with variable instrumentation. *J Clin Periodontol*
1997;24:715-717.
15. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI.
Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentu-
lism and risk of coronary heart disease. *Circulation*
2008;117:1668-1674.
16. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk
for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:146-152.
17. Wolff L, Dahlen G, Aeppli D. Bacteria as risk markers for
periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:498-510.
18. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal
bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol* 2005;32:16-27.
19. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability
on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin*
Periodontol 2005;32:72-86.
20. Tolo K. Periodontal disease mechanisms in immunocompromised
patients. *J Clin Periodontol* 1991;18:431-435.
21. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in
chronic infectious diseases: Paradigm of periodontal infections.
Ann N Y Acad Sci 2006;1088:251-264.

UNCORRECTED PROOF

