

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

「唾液検査・質問紙調査・口腔内カメラから成る、
新たな歯科のスクリーニング手法と歯科保健サービスの開発、
及び歯科保健行動に及ぼす影響に関する研究」
分担研究報告書

唾液検査・質問紙調査による歯科疾患スクリーニング手法の開発

研究代表者 中路重之（弘前大学大学院医学研究科・特任教授）

研究分担者 小林恒（弘前大学大学院医学研究科・教授）

研究分担者 翠川辰行（ライオン株式会社・主任研究員）

研究要旨：検体を用いた簡便な歯科スクリーニング手法の構築を目指し、多項目唾液検査システム（SMT：Salivary Multi Test）の検査項目を用いて、4mm 以上または 6mm 以上の歯周ポケットの有無を判定する歯周病の予測モデルを作成した。その結果、4mm 以上の歯周ポケットの有無に関しては、ROC 曲線下面積（AUC）が 0.7 以上、「感度+特異度」が 1.3 以上の精度を示すモデルが作成された。また、6mm 以上の歯周ポケット有無を対象とした場合にはこれら指標がより高値を示し、より重度の歯周病を対象とすることで、スクリーニング精度が向上することが示唆された。さらに、SMT 検査項目と質問紙票項目を組み合わせて予測モデルを作成したところ、AUC が 0.9、「感度+特異度」が 1.76 を示すモデルが作成された。即ち、SMT による客観的な口腔状態の検査と、質問紙票による主観的な口腔状態の評価を組み合わせることで、歯周病を精度良く検出できる可能性が示唆された。今後、引き続き多様なフィールドでデータを蓄積することでさらに頑健性の高いモデルの構築を目指す。

A. 研究目的

本研究は、開発を目指している口腔内検査システムにおいて、その一部を構成する多項目唾液検査システム（SMT：Salivary Multi Test、ライオン株式会社¹⁾による唾液検査結果と歯科医師による歯科健診結果との関連を明らかにし、検体を用いた簡便な歯科スクリーニング手法を構築することを目的としている。これまでの研究において、SMT によって測定した潜血濃度、白血球数、タンパク質濃度が、歯周ポケットに基づく歯周病の程度と関連することが明らかにされている^{2,3)}。そこで本研究では、これら歯周病と関連する SMT の検査項目を用いて、歯周病の予測モデルを作成す

ること、加えて、SMT 検査項目と質問紙票の項目を組み合わせることで、より精度高い予測モデルを構築することを目的とし、研究を進めた。

B. 研究方法

平成 29 年度岩木健康増進プロジェクト／プロジェクト健診（以下、岩木 Pjt 健診：受診者 998 名（男性 412 名、女性 586 名）、平均年齢 53.3±15.3 歳（男性）、53.7±15.0 歳（女性））および平成 30 年 7 月と平成 31 年 1 月に実施した啓発型健診（受診者 80 名（男性 40 名、女性 40 名）、開始時平均年齢 40.5±9.9 歳（男性）、42.9±11.2 歳（女性））において、歯科医師による歯科健診と SMT によ

る唾液検査を実施した。このうち、啓発型健診においては、日本歯科医師会作成「生活歯援プログラム」⁴⁾に則った質問紙票により、口腔保健行動や口腔の自覚症状に関する調査を実施した。歯科健診で測定する歯周ポケット深さについて、岩木 Pjt 健診では代表 6 歯⁵⁾を対象とし、啓発型健診では全歯を対象とした。対象歯のうち、1 歯でも 4mm 以上の歯周ポケットがあった場合を「4mm 以上の歯周ポケットあり」、無かった場合を「4mm 以上の歯周ポケットなし」と判定した。同様に、対象歯のうち、1 歯でも 6mm 以上の歯周ポケットがあった場合を「6mm 以上の歯周ポケットあり」、無かった場合を「6mm 以上の歯周ポケットなし」と判定した。SMT 検査結果の値には、試験紙の呈色変化を表す反射率を用いた。

(1) 歯周病と関連する SMT 検査項目による歯周病予測モデルの作成

岩木 Pjt 健診および啓発型健診 (H30.7) で取得したデータを用いて、4mm 以上または 6mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とし、年齢、性別、喫煙習慣の有無、歯周病と関連する SMT 検査項目 (潜血濃度、白血球数、タンパク質濃度) のうちいずれか 1 項目を独立変数としてロジスティック回帰分析に供した。算出された感度、特異度、ROC (Receiver Operating Characteristic analysis) 曲線下面積 (AUC) から、作成したモデルの精度を評価した。

(2) SMT 検査項目と質問紙項目の組み合わせによる歯周病予測モデルの作成

啓発型健診 (H30.7) で取得したデータを用いて、4mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とし、年齢、性別、喫煙習慣の有無、SMT 検査項目 (むし歯菌数、酸性度、緩衝能、潜血濃度、白血球数、タンパク質濃度、アンモニア濃度)、「生活歯援プログラム」の質問紙票項目を独立変数とし、ロジスティック回帰分析に供した。独立変数の選択には、ステップワイズ法による有意な変数の組み合わせを選択した。算出された感度、特異度、AUC

から、作成したモデルの精度を評価した。また、得られたモデルの頑健性を検証するため、平成 31 年 1 月に実施した啓発型健診終了時 (平成 30 年 7 月の開始時と同一の受診者を対象) のデータに外挿し、その頑健性を検証した。具体的には、まず、開始時 (H30.7) のデータから作成したモデルにおいて、有病である確率が初めて 0.5 を上回る際のカットオフ値での感度、特異度を算出した。さらに、当該カットオフ値を終了時 (H31.1) のデータに外挿し同指標を求め、それぞれを比較した。

解析ソフトは JMP 14.0.0 (SAS Institute Japan) を用いた。

C. 研究結果

(1) 歯周病と関連する SMT 検査項目による歯周病予測モデルの作成

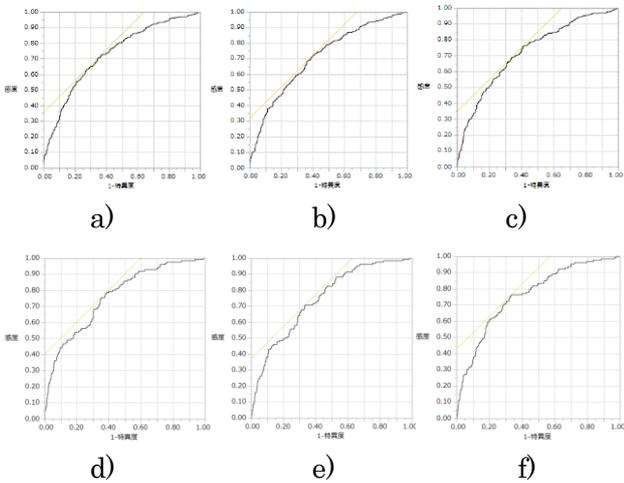
まず、岩木 Pjt 健診で取得したデータを用いて、4mm 以上または 6mm 以上の歯周ポケットの有無の予測モデルを作成した。その際の AUC と、「感度+特異度」が最大になるカットオフ値における感度および特異度を表 1 にまとめ、ROC 曲線を図 1 に示した。4mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とし、SMT 検査項目として潜血濃度を独立変数に使用したモデル①において、AUC は 0.73、「感度+特異度」は 1.36 を示した。また、SMT 検査項目として白血球数 (モデル②)、タンパク質濃度 (モデル③) を用いた場合でも、ほぼ同程度の AUC (それぞれ 0.71、0.72) および「感度+特異度」(それぞれ 1.32、1.35) が示された。一方、6mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とし、SMT の潜血濃度を独立変数に使用したモデル④においては、AUC は 0.76、「感度+特異度」は 1.40 を示し、4mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とした場合と比較して、モデルの精度が向上した。同様に、SMT の白血球数 (モデル⑤)、タンパク質濃度 (モデル⑥) を用いた場合でも、ほぼ同程度の AUC (それぞれ 0.75、0.76) および「感度+特異度」(それぞれ 1.37、1.43) を示し、4mm 以上

の歯周ポケット有無の場合と比較して、モデル精度が向上した。

表 1 作成モデルの精度評価指標 (岩木 Pjt 健診データ使用)

従属変数	独立変数	モデル	AUC	感度 + 特異度	感度	特異度
4mm以上の歯周ポケットの有無	・年齢	モデル①	0.73	1.36	0.71	0.65
	・性別	モデル②	0.71	1.32	0.69	0.63
	・喫煙	モデル③	0.72	1.35	0.69	0.66
6mm以上の歯周ポケットの有無	・年齢	モデル④	0.76	1.40	0.75	0.65
	・性別	モデル⑤	0.75	1.37	0.71	0.67
	・喫煙	モデル⑥	0.76	1.43	0.76	0.67

図 1 作成モデルの ROC 曲線 (岩木 Pjt 健診データ使用)、a)モデル①、b)モデル②、c)モデル③、d)モデル④、e)モデル⑤、f)モデル⑥



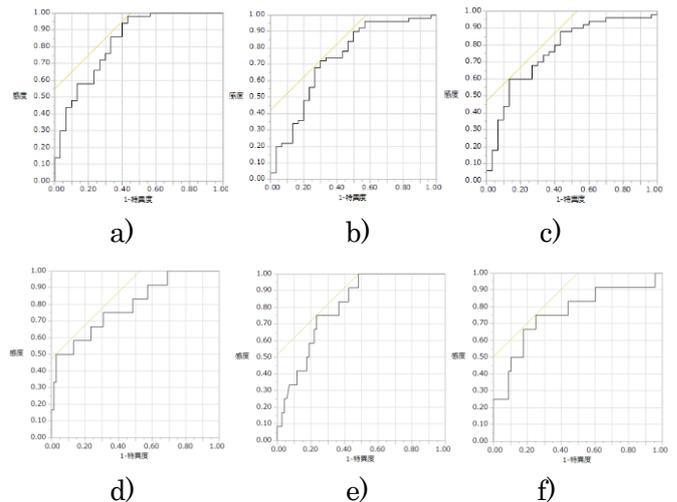
続いて、平成 30 年 7 月に実施した、職域成人 80 名を対象とした啓発型健診で取得したデータを用いて、上述した岩木 Pjt 健診のデータを用いた場合と同様に、歯周ポケットの有無の予測モデルを作成した。その結果 (表 2、図 2)、4mm 以上の歯周ポケットの有無を従属変数とし、SMT 検査項目として潜血濃度を独立変数に使用したモデル⑦において、AUC は 0.83、「感度+特異度」は 1.55 を示し、岩木 Pjt 健診データを用いて作成したモデルと比較して、高い精度を示した。また、白血球数 (モデル⑧)、タンパク質濃度 (モデル⑨) を独立変数に使用した場合においても、岩木 Pjt 健診データを用いて作成したモデル (それぞれ、モデル②、モデル③) と比較して、高い精度が示された。一方、6mm 以上の歯周ポケットの有無を従属

変数とし、SMT の潜血濃度 (モデル⑩)、白血球数 (モデル⑪)、タンパク質濃度 (モデル⑫) を独立変数に使用した場合の AUC はそれぞれ 0.79、0.80、0.76、「感度+特異度」はそれぞれ 1.47、1.51、1.50 を示し、4mm 以上の歯周ポケット有無の場合と比較して、明確な差異は示されなかった (AUC に関しては、モデル⑩、⑫は低下、モデル⑪は向上。「感度+特異度」に関しては、モデル⑩は低下、モデル⑪、⑫は向上)。即ち、岩木 Pjt 健診データ (受診者数: 998 名) の結果とはやや異なる結果となったが、その理由として、啓発型健診の受診者数が 80 名と少数だった上、6mm 以上の歯周ポケットありの人数が 12 名と少なかったことが挙げられる。

表 2 作成モデルの精度評価指標 (啓発型健診開始時 (H30.7) データ使用)

従属変数	独立変数	モデル	AUC	感度 + 特異度	感度	特異度
4mm以上の歯周ポケットの有無	・年齢	モデル⑦	0.83	1.55	0.98	0.57
	・性別	モデル⑧	0.74	1.42	0.72	0.70
	・喫煙	モデル⑨	0.77	1.47	0.60	0.87
6mm以上の歯周ポケットの有無	・年齢	モデル⑩	0.79	1.47	0.50	0.97
	・性別	モデル⑪	0.80	1.51	0.75	0.76
	・喫煙	モデル⑫	0.76	1.50	0.75	0.75

図 2 作成モデルの ROC 曲線 (啓発型健診開始時 (H30.7) データ使用)、a)モデル⑦、b)モデル⑧、c)モデル⑨、d)モデル⑩、e)モデル⑪、f)モデル⑫



(2) SMT 検査項目と質問紙調査項目の組み合わせによる歯周病予測モデルの作成

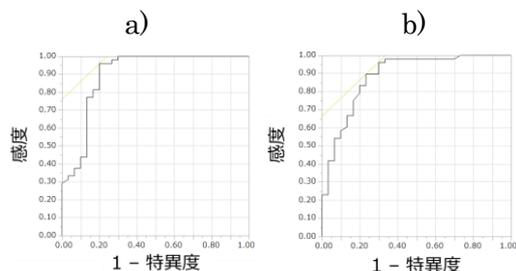
啓発型健診で実施した SMT と質問紙票の項目を

組み合わせ、4mm以上の歯周ポケットの有無を予測するモデルを作成した。独立変数として、年齢、性別、喫煙習慣の有無、SMT 検査項目、「生活歯援プログラム」の質問紙票項目を投入し、ステップワイズ法により有意な変数を選択した。その結果、高精度を示したモデル 2 種（モデル⑬、⑭）を表 3、図 3 に示す。モデル⑬において、SMT 検査項目として緩衝能、潜血濃度、アンモニア、質問紙票項目として「(自分の歯や口の状態として) 痛みが気になる」「歯ぐきが腫れてプヨプヨする」を使用した場合、AUC は 0.90、「感度+特異度」は 1.76 を示し、上述した SMT 単項目で作成したモデルと比較して、高い精度を示した。同様に、モデル⑭においては、SMT 検査項目としてむし歯菌数、潜血濃度、質問紙票項目として「(自分の歯や口の状態として) 痛みが気になる」を使用した場合、AUC は 0.89、「感度+特異度」は 1.67 と高い精度を示した。

表 3 SMT および質問紙票項目の組み合わせによる作成モデルの精度指標（啓発型健診開始時（H30.7）データ使用）

従属変数	独立変数			モデル	AUC	感度 + 特異度	感度	特異度
	基本情報	SMT項目	質問紙票項目					
4mm以上の歯周ポケットの有無	年齢 性別 喫煙	緩衝能 潜血濃度 アンモニア濃度	痛みが気になる 歯ぐきが腫れてプヨプヨする	モデル⑬	0.90	1.76	0.96	0.80
		むし歯菌数 潜血濃度	痛みが気になる	モデル⑭	0.89	1.67	0.90	0.77

図 3 SMT および質問紙票項目の組み合わせによる作成モデルの ROC 曲線（啓発型健診開始時（H30.7）データ使用）、a) モデル⑬、b) モデル⑭



続いて、モデル⑭について、平成 31 年 1 月に実施した啓発型健診終了時（平成 30 年 7 月の開始

時と同一の受診者を対象）のデータに外挿し、その頑健性を検証した。その結果（表 4）、感度、特異度の低下が認められ、作成したモデルの頑健性にはさらなる検証の必要性が示唆された。

表 4 モデル⑭のカットオフ値外挿時における精度指標の比較 ※啓発型健診開始時（H30.7）データで作成したモデル⑭において、有病である確率が初めて 0.5 を上回る際のカットオフ値で算出した指標と、当該カットオフ値を終了時（H31.1）データに外挿した際の指標の比較

使用データ	感度 + 特異度	感度	特異度
啓発型健診開始時（H30.7）	1.65	0.88	0.77
啓発型健診終了時（H31.1）	1.28	0.86	0.42

D. 考察

これまでの研究において、SMT 検査項目の一部である潜血濃度、白血球数、タンパク質濃度が、歯周病の病態と有意に関連することが明らかにされている^{2, 6, 7, 8)}。今回、岩木 Pjt 健診のデータにおいて、年齢、性別、喫煙習慣の有無に加え、これら歯周病の病態と関連する SMT 検査項目（潜血濃度、白血球数、タンパク質濃度）を用いることで、AUC が 0.7 以上、「感度+特異度」が 1.3 以上の精度で、4mm 以上の歯周ポケットの有無を判定する歯周病の予測モデルが作成された。また、従属変数として 6mm 以上の歯周ポケットの有無を用いたところ、AUC が 0.75 以上、「感度+特異度」が 1.35 以上を示し、より重度の歯周病を検査対象とすることで、スクリーニング精度が向上することが示唆された。このことから、歯周病の有無を予測する上で SMT 検査項目が有効であることが示唆された。しかし、作成したモデルの精度は、開発を目指している多様な口腔状態に適応可能なスクリーニング手法に組み込むには精度が不十分であると考え、モデルの作成方法についてさらに検討を行った。

岩木 Pjt 健診では受診者数が約 1,000 名と多数

である一方、健診にかけられる時間の制約上、歯科医師による歯科健診で記録する歯周ポケット深さは代表 6 歯に限定している。一方、啓発型健診では受診者数は 80 名と少数であるが、全歯を対象に歯周ポケット深さを測定しており、より正確な歯周病状態のデータが取得できると考えた。そこで、さらなる精度向上を期待し、啓発型健診開始時 (H30.7) のデータを用いて予測モデルを作成したところ、SMT 検査項目として潜血濃度を加えたモデルにおいて、AUC が 0.8 以上、「感度+特異度」が 1.5 以上を示し、岩木 Pjt 健診データを用いて作成したモデルと比較して、精度の高いモデルが作成された。

さらに、同じく啓発型健診開始時 (H30.7) データについて、SMT 検査項目および質問紙票項目を組み合わせてモデルを作成したところ、AUC が約 0.90、「感度+特異度」が約 1.7 の精度高いモデルが作成された。即ち、SMT による客観的な口腔状態の検査と、質問紙票による主観的な口腔状態の評価を組み合わせることで、歯周病を精度高くスクリーニングできる可能性が示唆された。一方、本モデルの頑健性については、開始時 (H30.7) のデータを用いて作成したモデルを、終了時 (H31.1) のデータに外挿したところ、感度および特異度が低下した。その理由としては、80 名という少人数を用いて作成したモデルであることや、開始時から終了時の間に実施した啓発施策により、受診者の口腔状態が改善し、4mm 以上の歯周ポケットを有する受診者数が著しく低下したこと（開始時：50 名、終了時：14 名）等が挙げられる。従って、スクリーニング法の実装に向けてはさらなるモデルの精度、頑健性を向上する必要があるが、今回の検討により、SMT 検査項目に加え質問紙票の項目をモデルに組み入れることで、簡便で精度高いスクリーニング法が確立できることが示唆された。

E. 結論

岩木 Pjt 健診で取得した SMT 検査項目を用い

て、4mm 以上および 6mm 以上の歯周ポケットの有無を判定する歯周病の予測モデルを作成した。さらなる精度向上を狙い、全歯の歯周ポケット深さが記録されている啓発型健診のデータを用いて検討したところ、より精度の高いモデルを作成することができた。さらに、SMT 検査項目に加え、質問紙票項目を加えることで、AUC が 0.9 レベルの高精度のモデルが作成され、SMT による客観的な口腔状態の検査と、質問紙票による主観的な口腔状態の評価を組み合わせることで、歯周病を精度高くスクリーニングできる可能性が示唆された。今後、引き続き多様なフィールドでデータを蓄積することで、さらに頑健性の高いモデルの構築を目指す。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

I. 参考文献

- 1) 西永ら，唾液による総合的な口腔検査法の開発—従来の分析法との比較による多項目唾液検査システム (AL-55) の測定値の妥当性および信頼性の検討—，日歯保存誌，58 (4)，321-330 (2015)
- 2) 西永ら，唾液による総合的な口腔検査法の開発—横断的研究における口腔内の検査結果と多項目唾液検査システム (AL-55) の検査結果の関連について—，日歯保存誌，58 (3)，219-228 (2015)
- 3) 中路ら，平成 29 年度厚生労働省科学研究費補

- 助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「唾液検査・質問紙調査・口腔内カメラから成る、新たな歯科のスクリーニング手法と歯科保健サービスの開発、及び歯科保健行動に及ぼす影響に関する研究」分担研究報告書、多項目唾液検査システムにより得られる唾液中成分と歯科検診結果との関連（2017）.
- 4) 「生活歯援プログラム」（日本歯科医師会 https://www.jda.or.jp/dentist/program/pdf/ph_01.pdf）
- 5) 中垣晴男ら，「臨床家のための口腔衛生学」，永末書店(1996)
- 6) 結城ら，尿試験紙による唾液 8 成分の同時測定法の構築と残存歯の歯周病の評価，補綴誌，52, 340-349 (2008)
- 7) Uitto V. J. *et. al.*, Oral fluid elastase as an indicator of periodontal health, *J. Clin. Periodontol.*, 23, 30-37 (1996)
- 8) Sanchez G. A. *et. al.*, Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients, *J. Periodontal Res.*, 46, 221-227 (2011)