

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

口腔内細菌叢の変化を指標にした
後期高齢者の老人性肺炎の
予知診断システムの開発

(H19－長寿－一般－008)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の 予知診断システムの開発	-----	1
研究代表者：高柴正悟		
(資料) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理審査申請書	-----	11
<本研究発展のために新規の研究計画を立案した。>		

II. 分担研究報告

1. 研究協力施設でのサンプリングおよびその結果	-----	25
研究分担者：永田俊彦		
研究協力者：米田 哲		
2. 歯周病原性細菌の血漿IgG抗体価と唾液生化学検査に関する研究	-----	29
研究分担者：佐藤 勉		
3. 唾液検査によるスクリーニングのための基準値設定に関する研究	-----	37
研究分担者：野村義明		
4. ある老人施設（グループホーム）における口腔ケアの実践	-----	41
研究協力者：杉浦裕子		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	45
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	47
-----------------	-------	----

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

口腔内細菌叢の変化を指標にした後期高齢者の老人性肺炎の
予知診断システムの開発

研究代表者 高柴正悟

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨：高齢者においては、誤嚥性肺炎は主要な死因であるとともに、入退院を反復する原因でもあり、高齢者自身や家族の生活の質を低下させる。本研究は、誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを最終目的に、高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子を検査することの臨床的有用性を調べるものである。我々は、誤嚥性肺炎発症に関与する候補因子として、口腔内炎症の起因となり得る因子を標的として捉えるという研究戦略を持った。まず、その候補因子として、唾液中炎症マーカー（遊離ヘモグロビンおよび乳酸脱水素酵素）を考えた。これらは、歯周病の検査マーカーとして有用であることが統計学的に示された因子であるので、口腔内の炎症の程度を推し量る指標として有用であると考えられる。しかしながら、臨床の現場において、高齢者においては、しばしば口腔乾燥がみられ、「唾液」は非常に採取しにくい欠点がある検体試料であることが分かった。一方、他の候補因子として、歯周病の原因である歯周病原細菌の感染を考えた。歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価は、歯周病原細菌の感染度の指標として用いられる検査であるので、この検査値を評価基準とし、肺炎発症との関連について統計学的な検討を行った。なお、歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa), *Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec), *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg), および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) の4菌株を標的とした。対象は、老人関連施設、病院に入所(院)中の高齢患者144名(男性40名、女性104名、年齢：51～101歳、平均84.6歳、平均残存歯数：6.9本)とし、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価との統計学的な関連を調べた。なお、検査系の信憑性に確証を得るために、患者群を有歯顎および無歯顎の2群に分け、それぞれの群における血漿IgG抗体価の差異を調べたところ、予想どおり、有歯顎高齢者では、PgおよびPiに対する血漿抗体価が、無歯顎高齢者のものと比較して有意に高かった。また口腔が乾燥した高齢者では、Piに対する血漿抗体価が有意に低かった。肺炎の既往を持つ高齢者においては、Piに対する血漿抗体価が有意に低かった。脳血管障害のある高齢者では、Ecに対する血漿抗体価が有意に高かった。Aaのそれも有意差はないものの高い傾向にあった。このように歯周病原細菌に対する血漿抗体価は、誤嚥性肺炎の発症リスクを知る上で有効な臨床マーカーとなる可能性が示唆された。

研究分担者

永田俊彦（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授）

佐藤勉（日本歯科大学生命歯学部・准教授）

野村義明（鶴見大学歯学部探索歯学講座・准教授）

A. 研究目的

日本社会は著しい高齢社会に突入している。この社会構造の変化は、従来、我々が経験し得なかった様々な軋轢をもたらしている。高齢者医療の面においては、口腔内の常在細菌が老人性（誤嚥性）肺炎などの重篤な日和見感染症の発症に関与することが知られるようになった。昨今、多くの医療施設で栄養サポートチーム（NST）が組織され、高齢者の肺炎発症予防が取り組まれるようになった。NSTは、医師、歯科医師と薬剤師、看護師、管理栄養士、言語聴覚士などの多職種で連携・構成されており、一様の臨床的な効果を支持する報告が見られる。しかしながら、その反面、日本社会の将来像を見据えた厚生労働的な政策を考慮する際、この方向性が正しいのかどうかについて、議論がなされる必要性を感じる。すなわち、NSTの普及のためには、①他職種の連携が必要であること、②摂食嚥下訓練などが行える特別な技術を要する人材の育成が必須であること、など医療経済的な負担が生じる。ここに生じる負担とNSTの効果による高齢者医療費の減少との差し引きを十分に考えなくては、将来の医療福祉財政の破綻を招きかねない。また、他の角度から、そもそも誤嚥性肺炎という「感染症」であるにも関わらず、NSTにおいては、感染様式を念頭に置いた試みは成されていないという学術的側面からの不十分さも感じるものである。

こうした背景の中で、我々は、誤嚥性肺炎の発症予防のため、やはりその発症リスクを捉えることの重要性をあらためて研究戦略として組み入れることにした。すなわち、医療経済性の向上のためには、ハイリスク患者をスクリーニングして重点的なフォローをすること、また学術性の向上のためには、感染症としてのリスク診断のためのバイオマーカーを捉えることを研

究計画立案の基本戦略とした。

口腔内には500種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、老人性肺炎などの発症に関与することが知られる。誤嚥性肺炎の原因として口腔内常在菌や、高齢者の殆どが持つ歯周感染が想定されている。しかしながら、従来の喀痰培養法では誤嚥性肺炎の起炎菌判定は困難であり、また細菌学的・口腔衛生学的見地からの肺炎発症リスクについての定量的評価法は国内外を問わず未確立である。本研究は、高齢者に多く見られる口腔細菌感染による重篤な全身疾患、とりわけ誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的見地から構築することを最終目的に、高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子を検査することの臨床的有用性を調べるものである。もし、このような候補因子を捉えることができれば、誤嚥性肺炎の疾患マーカーとして臨床検査に応用可能となり、結果的に疾患の発症予防に大きく貢献し得ると考える。

B. 研究方法

B-1. 対象高齢者の口腔内・全身既往歴の状況

対象：老人関連施設、病院に入所（院）中の高齢患者 144名（年齢 51～101歳、男性 40名、女性 104名）

検診項目：口腔内診査（残存歯の状況、口腔乾燥の程度、嚥下障害の有無）、全身既往歴（肺炎の既往の有無、脳血管障害、心臓疾患）および歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

B-2. 高齢者の口腔内・全身既往歴と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的関連

対象：老人関連施設、病院に入所（院）中の高齢患者 144名（年齢 51～101歳、男性 40名、女性 104名）（上記 B-1と同じ）

歯周病原細菌（抗原）：標的とした抗原は、代表的な歯周病原細菌である

Aggregatibacter actinomycetemcomitans ATCC29523 (Aa), *Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec), *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg), および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) の超音波破碎処理した菌体蛋白を用いた。

血漿 IgG 抗体価測定：酵素免疫- ELISA 法 (Murayama らの記載, *Adv Dent Res*, 1988 を改変) を用いて行った。なお, 測定は外注して行った (リージャー長崎ラボラトリー, 諫早)。

統計解析:各群における血漿 IgG 抗体価は, Mann-Whitney の U 検定を用いて解析し, P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありと判定した。

B-3. 血清 IgG 抗体価と唾液炎症マーカーの関連性の検討

対象：某企業内健診の受診者のうち, 研究に同意を得た就業者 344 名 (年齢, 性別不問)

検診項目：歯周病原細菌 (Aa, Pg, Pi および Ec) に対する血清 IgG 抗体価

唾液中遊離ヘモグロビン量, 唾液中乳酸脱水素酵素活性, および口腔内所見

統計解析：歯周病原細菌 (Aa, Pg, Pi および Ec) に対する血清 IgG 抗体価と唾液中の炎症マーカーを X-Y 軸上にプロットし, それらの相関係数を算出することで, 関連の程度を考察した。

【倫理面への配慮】

本研究で計画しているすべての研究は, ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言に基づいて行っている。また本研究は, 岡山大学大学院医歯薬総合研究科の倫理審査委員会の承認を得ている。

個人情報の厳重な管理を行うために, すべての試料 (検体試料, 診療情報等) は, 個人識別情報を除去して符号化 (連結可能匿名化) している。研究者は, この符号化

された試料を用いて研究を進めているので, その試料の個人識別情報は研究者自身の目にも触れることはない。匿名化符号と個人識別情報との対応表は研究管理者が厳重に管理し, 電子情報化されたものは他の一切のコンピュータと切り離され, パスワードで管理されたコンピュータのみに保存されている。以上のように, 個人情報情報を厳重に管理し, それらが外部に漏洩することのないように, その保護に万全を期している。

本研究の内容は, 説明文書を用いて書面と口頭で被験者ご本人あるいは代諾者に直接, 説明している。各々の被験者からの参加の同意は, 同意文書に被験者あるいは代諾者に直接記入してもらうことで完了としている。尚, 同意書は 1 通を診療録に綴り, その写しを被験者あるいは代諾者に手渡している。

C. 研究結果

C-1. 対象高齢者の口腔内・全身既往歴の状況

口腔内検診および問診により, 本研究の対象高齢者の口腔・全身状況を一覧表にまとめた (下図参照)。対象は, 老人医療施設内に入院・入所中の高齢者で同意を得た 144 名とした。

表 1 対象高齢者の口腔内・全身状態

年齢	84.6歳 (51~101歳)
性別	男40名, 女104名
平均歯数	6.9本
口腔乾燥	あり: 32名, なし: 112名
嚥下障害	あり: 67名, なし: 77名
肺炎の既往	あり: 53名, なし: 91名
脳血管障害	あり: 80名, なし: 64名
心臓疾患	あり: 59名, なし: 85名

(母数: 144名)

C-2. 高齢者の口腔内・全身既往歴と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

C-2-1. 歯の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価は、文字通り、「歯周病原細菌」に対する生体反応を捉える検査なので、本来、検査の対象者は有歯顎者となる。もし、無歯顎患者において、この検査値が頻繁に高値を示すようであれば、検査システムの信憑性が疑われることになる。したがって、高齢者 144 名を有歯顎群（83 名）および無歯顎群（59 名）の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 1 に示すように、有歯顎群における偏性嫌気性の歯周病菌である Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、無歯顎群と比較して有意に高いという予想どおりの結果を得た。一方、通性嫌気性菌の Aa や Ec に対する血漿 IgG 抗体価は、有歯顎群の方が無歯顎群と比較して高い傾向にあるものの、歯の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

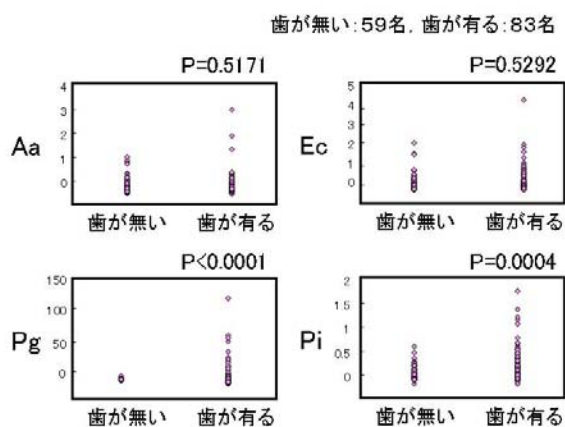


図1 歯の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2-2. 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

口腔乾燥は、老人にしばしば見られる現象である。乾燥状態は口腔常在菌の生息に何らかの影響を与えることが考えられるが、口腔乾燥状態の有無による血漿 IgG 抗体のレベルに対する影響は不明である。したがって、高齢者 144 名を口腔乾燥無しの群（112 名）および口腔乾燥有りの群（32 名）の 2 群にカテゴリー化して、それぞれ

の群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 2 に示すように、有歯顎群における偏性嫌気性の歯周病菌である Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、無歯顎群と比較して有意に低いという結果を得た。一方、通性嫌気性菌の Aa や Ec に対する血漿 IgG 抗体価は、口腔乾燥状態の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

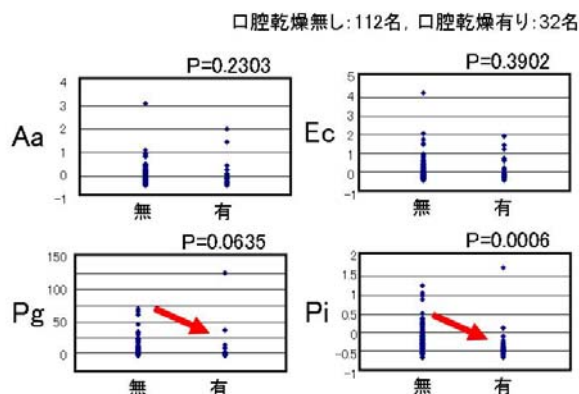


図2 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2-3. 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

嚥下障害は、器質的な変化、廃用性変化をきたした老人にしばしば見られ、誤嚥を誘発する危険因子であることが知られる。そこで、本研究において、嚥下障害の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べることは重要である。したがって、高齢者 144 名を嚥下障害無しの群（77 名）および嚥下障害有りの群（67 名）の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。その結果、意外にも図 3 に示すように、嚥下障害の有無と調べた 4 菌種すべてにおける血漿 IgG 抗体のレベルとの間に、統計学的な有意な差は見られなかった。

嚥下障害無し:77名, 口腔乾燥有り:67名

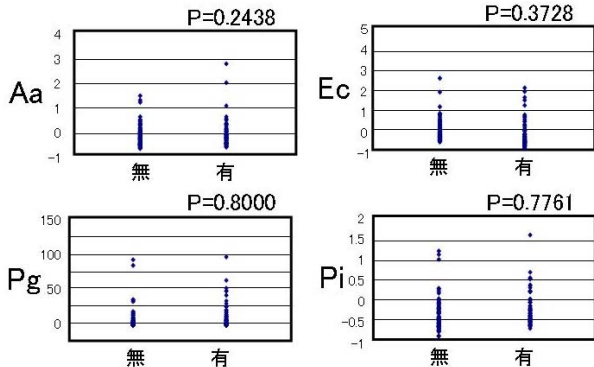


図3 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2-4. 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

本研究の調査対象である肺炎は、しばしば同一高齢者に頻発するので、肺炎の既往の有無は重要な問診事項である。そこで、肺炎の既往の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べた。高齢者 144 名を肺炎の既往無しの群 (53 名) および肺炎の既往有りの群 (91 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。その結果、意外にも図 4 に示すように、肺炎の既往の有りの群における Pi に対する血漿 IgG 抗体のレベルは、肺炎の既往なしの群と比較して有意に低いという結果を得た。他の 3 菌種においては、2 群間に有意な差は見られなかった。

肺炎の既往無し:53名, 口腔乾燥有り:91名

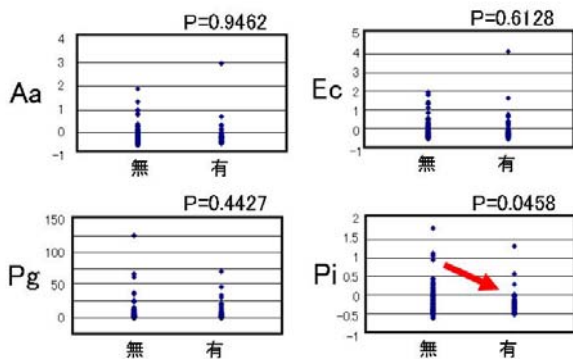


図4 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2-5. 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との統計学的検討

脳血管障害が発生すると、器質的な変化、

廃用性変化をきたし、誤嚥を誘発することが知られる。誤嚥は、当然に誤嚥性肺炎を発症する危険因子であるので、脳血管障害の有無と血漿 IgG 抗体のレベルとの関連を調べることは重要である。したがって、高齢者 144 名を脳血管障害無しの群 (64 名) および脳血管障害有りの群 (80 名) の 2 群にカテゴリー化して、それぞれの群間における血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した。図 5 に示すように、脳血管障害有りの群における通性嫌気性菌 Aa および Ec に対する血漿 IgG 抗体のレベルは、脳血管障害無しの群と比較して、有意に高いという結果を得た。一方、偏性嫌気性菌の Pg や Pi に対する血漿 IgG 抗体価は、脳血管障害の有無によって統計学的な有意な差は見られなかった。

脳血管障害無し:64名, 口腔乾燥有り:80名

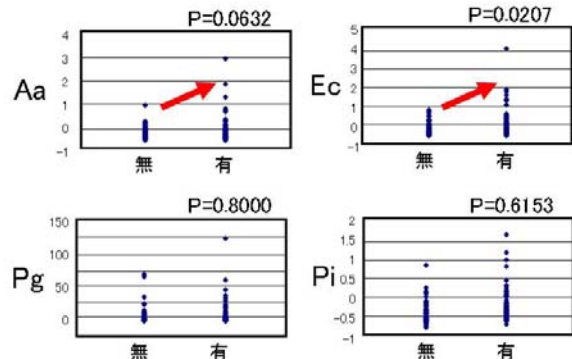


図5 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-3. 唾液中炎症マーカーと歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価との関連の統計学的検討

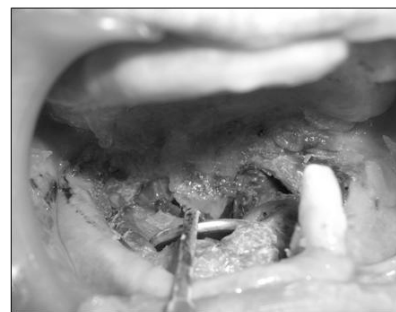


図6 高齢者にしばしば見られる口腔乾燥状態

これまでに、歯周病の診断マーカーとして唾液中の遊離ヘモグロビン量や乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性が有用であるという研究結果が報告された。我々は、この「唾液検査」の臨床の現場での応用を考え、当初、研究計画に入れていたものの、実際の高齢

者の口腔内は、しばしば乾燥することがあり、多くの場合において、唾液採取困難な状況になった（図 6）。そこで、歯周病診断に対して有用な歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が、口腔内、とりわけ歯周病診断の唾液検査の代替検査になり得るかどうかを検討した。まず、唾液中の遊離ヘモグロビン量と各種歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の相関を調べたところ、Aa, Ec, および Pg に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは遊離ヘモグロビン量と相関を認めなかった。一方、Pi に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは遊離ヘモグロビン量と緩やかながら正の相関を認めた（図 7）。

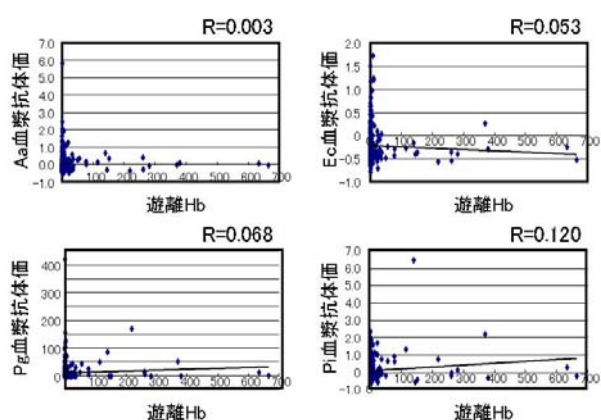


図7 遊離ヘモグロビン量(U)と各種血漿抗体価の関連

次に、唾液中の乳酸脱水素酵素（LDH）と各種歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の相関を調べたところ、やはり Aa, Ec, および Pg に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは LDH と相関を認めなかったものの、Pi に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは LDH と強い正の相関を認めた（図 8）。

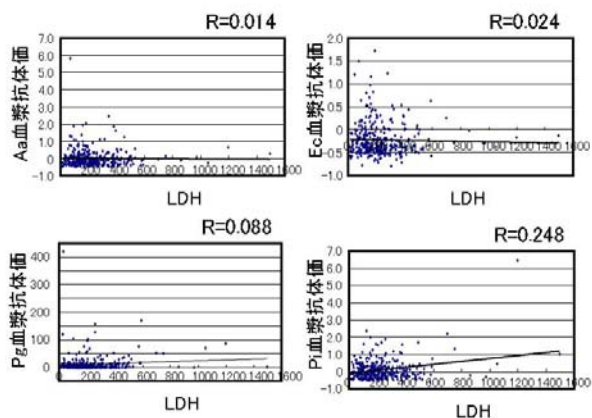


図8 乳酸脱水素酵素活性(U)と各種血漿抗体価の関連

D. 考察

多くの高齢者は脳卒中（脳血管疾患）により寝たきりになり、肺炎で死亡するケースが非常に多い。要介護高齢者の直接死因の多くは肺炎である。肺炎は日本人の死因別死亡率の第四位であり、肺炎で死亡する患者の92%は65歳以上の高齢者であると報告され、老人性肺炎とも呼ばれる。老人性肺炎は、65歳以上の方において発症した肺炎と定義され、発症状況によって市中発症型・院内発症型・施設居住者肺炎に分けられる。さらに加齢と共にリスクが増大する。ただし、加齢自体が肺炎発症の直接的なリスクではなく、加齢によりもたらされる環境が発症リスクを増大させると考えられている。すなわち誤嚥性肺炎の病原菌は、口腔内や咽頭部等に存在する細菌であり、これが易感染者である高齢者や有病者の肺に侵入すること（不顕性誤嚥等により）により肺炎を発症（誤嚥性肺炎）すると考えられる。なお、病態的側面からみた老人性肺炎のカテゴリーには、誤嚥性肺炎に加えて、胃酸の気管への逆流により発症する化学性肺炎や尿路感染によって発症する尿路由来肺炎などが存在するが、本研究における老人性肺炎は「誤嚥性肺炎」を主な対象疾患とする。

老人性肺炎は、発熱などの明らかな肺炎の症状を示さないケースが多いため、不顕性のまま進行して重篤な状態になる。臨床的には、精神状態の変化、認知症状態の変化、食欲不振や倦怠感などが認められた場合に注意が必要であり、ナースや介護士サイドによる早期発見が望まれる。近年、老人性肺炎の病態が明らかになるにつれ、とりわけ口腔ケアの重要性と脳血管障害の予防が重要視されるようになってきた。口腔ケアは、高齢者の口腔内の感染源を除去して衛生状態を保つだけでなく、摂食・嚥下訓練を行うことによって、スムーズな食事が行えるように「口腔」機能の向上を視野に入れて実施される。さらに高齢者の栄養状態の改善にも注意が払われるようになった。すなわち、これまで行われてきたナースや介護士による「老人介護」の概念を払拭し、栄養士、言語聴覚士、あるいは歯科衛生士などの多職種が連携して包括的

に「老人」の健康を維持するチームが作られるようになった。このチーム体系は栄養サポートチーム (NST) と呼ばれ、全国各地の老人医療施設で組織され、現在の高齢者医療の中核を構成するものである。

我々は、NST が効率よく組織され、医療的観点から効果あるものに体系化されるためには、①他職種との連携が必要であること、②摂食嚥下訓練など特別な技術を要する人材の育成が必須であること、など人的なフォローアップ体制が必須であるので、ひいては医療費を軸とした経済的な負担の増大につながるという危惧を感じていた。また、そもそも誤嚥性肺炎は「感染症」であるにも関わらず、NST においては、“感染”ではなく、高齢者の器質的・廃用的な変化に注目した医療（介護）展開が成されているという学術的側面からも、不十分さを感じざるを得なかった。そのような背景の中で、我々は、医療経済的および学術的側面からの問題をクリアした新規の高齢者医療体系の整備を念頭にして、一つの医療検査システムの確立を目指した。すなわち誤嚥性肺炎の発症予防のため、その発症リスクを捉えることの重要性をあらためて研究戦略に組み入れることとした。医療経済性の向上のためには、ハイリスク患者をスクリーニングして重点的なフォローをすること、また学術性の向上のためには、感染症としてのリスク診断のためのバイオマーカーを捉えることを目指して、本研究を開始した。

本研究は、研究協力施設である老人医療施設において、研究実施に同意をいただいた 144 名の高齢者を対象とした(母集団)。本対象の特徴として、過半数を超える対象者が脳血管障害を有することが挙げられる。これに相応して、約半数の対象者が嚥下障害を有していた。すなわち、本集団には誤嚥性肺炎を発症しやすい高齢者が多くの割合を占めることが伺えた。また、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価を調べる際に、歯の有無を調べることは重要である。すなわち無歯顎の患者においては、やはり歯周病原細菌の感染がほとんどない患者であると考えられるので、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価を調べる意義は少ないものであると思われる。したがって、

血漿 IgG 抗体価検査の検査システムとしての感度を確認するために、母集団を無歯顎群と有歯顎群にカテゴリー化して、各群における血漿 IgG 抗体価の差を統計学的に検討した。その結果、図 1 に示すように、有歯顎群における血漿 IgG 抗体価、とりわけ偏性嫌気性菌に対する血漿 IgG 抗体価は、予想どおり無歯顎群と比較して有意に高値を示すことが確認できたので、本検査のシステムは、歯周病原細菌の感染の程度を表す指標として有効であることが分かった。そこで、次に、現在の歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価と肺炎の発症との関連について、後ろ向きの研究デザインによって検討することとした。統計解析は、①口腔乾燥の有無、②嚥下障害の有無、③肺炎の既往、および④脳血管障害の有無、の 4 項目をパラメータにして、血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した(図 2～図 5)。

誤嚥性肺炎発症における我々の仮説は、歯周病原細菌が口腔内に多く生息する高齢者において、嚥下障害が起こり食事中あるいは就寝中に口腔内の常在菌が誤嚥され肺炎を発症しやすくなるというものであった(不顕性誤嚥)。すなわち、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が高い高齢者ほど、肺炎の発症頻度が多くなるというものであった。しかしながら、肺炎の既往の有無と血漿 IgG 抗体価のレベルを比較検討した結果から、むしろ肺炎の既往が有る高齢者の方が血漿 IgG 抗体価のレベルが有意に低いことが分かった(図 4)。このことは、肺炎の発症は、口腔内の歯周病感染の量というより、老化による免疫反応の衰えのために生じる易感染状態による方が大きなリスク因子である可能性を示唆する。すなわち、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の測定は、高齢者の抗体産生性の指標に過ぎないのかもしれない。今後、total IgG 量の測定を行うことで、今回、得られた疑問点の解決に繋がるのかもしれない。さらに、興味あることに、誤嚥性肺炎の重要な発症リスクとして考えられている「嚥下」機能の低下と血漿 IgG 抗体価のレベルには、何ら有意な統計学的関連は見られなかった。このことは、誤嚥性肺炎の発症には、嚥下障害起因によるものと免疫反応の減衰によるものとの、お互いに独立したり

スク因子として関わっている可能性を示唆するものである（図9）。また、今後、さらに信憑性のある疫学研究への発展を目指して、サンプルサイズの拡充を予定している（兵庫県小野市民病院内科に研究協力を依頼した。別添資料として、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会への申請書を掲載。）さらに、誤嚥性肺炎の発症メカニズムの解明にも本研究結果が貢献できればと考えている。

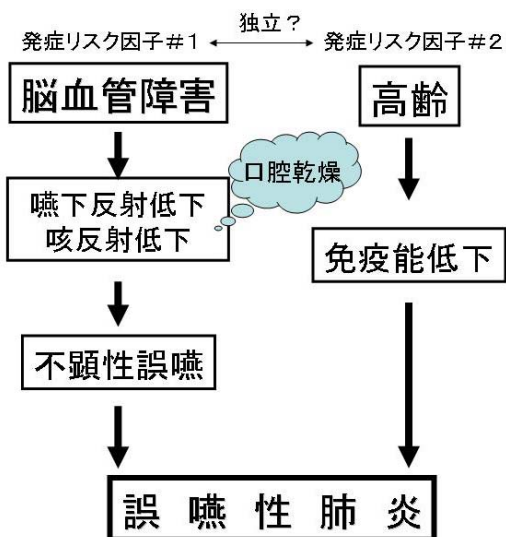


図9 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

唾液検査は、従来、その pH 測定やミュータンス連鎖球菌量の測定などの面から、う蝕のリスク検査として有効であることが知られていた。一方、最近、唾液中の遊離ヘモグロビン量や LDH の活性を測定することで、その検査値が歯周病の診断マーカーに利用できるとする報告がなされるようになった。遊離ヘモグロビンは歯肉出血の指標であり、LDH は上皮細胞の破壊の程度の指標になると考えられている。我々の研究班では、この唾液検査（遊離ヘモグロビン量や LDH 活性）は口腔内の炎症マーカーとして重要であり、誤嚥性肺炎の診断マーカーとして臨床応用可能ではないかと考え、高齢者検診の一項目に挙げた。しかしながら、図6に示すように、多くの高齢者の口腔内は乾燥している場合が多く、検査に十分量の唾液を採取することが困難な場面にしばしば遭遇した。したがって、唾液検査が行えない高齢者には、血漿 IgG 抗体価の測定結果に頼らざるを得ない状況になるので、我々は、唾液検査と血漿 IgG

抗体価検査の一致度をそれぞれの値の相関を調べて検討した（某企業健診の受診者を対象、年齢、性別不問）。すなわち唾液検査と血漿 IgG 抗体価検査は根本的に標的因子が異なるものの、これらの値に相関が見られれば、高齢者の状態に応じて、どちらか実施しやすい検査方法を駆使することによって、各個人の口腔内の感染・炎症の程度を捉えることができるかもしれない。図7および図8に示したように、Aa, Ec, Pg に対する血漿 IgG 抗体価においては、遊離ヘモグロビンおよび LDH のいずれのパラメータにおいても、統計学的な相関は見られなかった。一方、Pi に対する血漿 IgG 抗体価について調べると、遊離ヘモグロビンにおいては相関係数 $R=0.120$ ($N=344$) の緩やかな相関、LDH においては相関係数 $R=0.248$ ($N=344$) の強い相関が見られた。この菌種による違いが如何なるメカニズムによって起こるものかは不明であり、今後も、継続的な検討を行う予定である。

上述のとおり、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の測定検査は、あくまで“歯周病”菌の感染の程度を調べるものである。無歯顎の患者においては理論的に有効ではない。しかしながら、高齢者は無歯顎である場合も多く、この discrepancy は解決する必要があった。すなわち、無歯顎患者においては、何らかの別の診断マーカーを考慮することが要求された。唾液検査が無歯顎患者に有効であれば、我々の戦略に一筋の光明である。いずれにせよ、唾液検査と血漿 IgG 抗体価検査の数値は、一部、統計学的な関連が示唆されるので、双方の検査システムを確立することで、お互いに欠点を補うことが可能になり、臨床的に有効であるかもしれない。

本研究は、意思疎通困難な高齢者を含めて、高齢者（対照として若年層）の口腔、全身の臨床検査のデータを集積し、統計学的に検討する「疫学研究」のスタイルで実施されるものである。この時、倫理的な問題が生じないように配慮する必要があったので、研究開始前に高齢者本人ではなくご家族の同意を得なくてはならない場面にはしばしば遭遇した。この「研究の同意」は、ご家族が医療施設や病院を訪問する機会を見計らったことになるのであるが意外にも難航した。すなわち、被験高齢者によっては、ご家庭の事情からかご家

族が訪問する機会がごく限られる場合があり、我々がなかなか面会して研究の説明をすることができないという事態が生じた。このように我々は、この研究遂行に際して、高齢者社会を取り巻く現状を垣間見ることができた。このことは、研究者としてではなく、一個人として日本の高齢社会における老人の“孤独感”を考えさせられたので、研究成果とは相異なる次元にある事項であるものの、本報告書に一筆記載しておきたいと考える。

E. 結論

老人性肺炎の発症には、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価のレベルが関連する可能性が統計学的に示された。以上のことから、次年度以降の研究発展を期待し得る成果を得ることができたと考える。

F. 健康危険情報

特に記載事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 福家教子, 苅田典子, 熊崎洋平, 成石浩司, 大西典子, 明貝文夫, 岩本義博, 新井英雄, 高柴正悟 サポート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, 岡山歯学会雑誌, 第 27 巻 2 号, 105-113, 2008 年
2. 工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟 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 日本口腔検査学会会誌, 第 1 巻 1 号, 13-19, 2009 年 (印刷中)
3. 杉浦裕子, 高柴正悟 造血期幹細胞移植期の口腔ケア, T&K 株式会社, 小冊子, 2008 年
4. 杉浦裕子 スーパーDHに聞く!だから歯科衛生士はやめられない, 歯科衛生士, 第 33 巻 1 号, 73-75, 2009 年

2. 学会発表

1. 工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 安孫

子宣光, 小方頼昌, 島内英俊, 長澤敏行, 永田俊彦, 沼部幸博, 野口俊英, 日野孝宗, 村上伸也, 山崎和久, 吉村篤利, 新井英雄, 高柴正悟 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, 平成 20 年 8 月 23 日, 第 1 回日本口腔検査学会, 東京 (学会ポスター賞受賞)。

2. 佐藤勉ら, 歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討, 平成 21 年 5 月 15 日, 第 52 回春期日本歯周病学会学術大会 (平成 22 年 5 月 15 日, 岡山), 演題登録。
3. 三橋千代子ら, 企業内定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して, 第 52 回春期日本歯周病学会学術大会 (平成 21 年 5 月 15 日, 岡山), 演題登録。
4. 高柴正悟, 成石浩司, 山崎和久 指尖毛細血管採血による血漿 IgG 抗体価測定を用いた歯周病細菌感染度判定法の確立, 平成 21 年 5 月 15~16 日, 岡山にて開催の第 52 回春期日本歯周病学会学術集会においてランチョンセミナー開催 (予定)。
5. 野村義明, 佐藤 勉, 花田信弘, 鴨井久一 唾液による歯周病のスクリーニング 第 53 回日本唾液腺学会, 平成 20 年 12 月 6 日, 東京
6. 杉浦裕子 がん患者のニーズに及び現場のスタッフに伝えられる歯科衛生士をめざして, 第 26 回 日本臨床歯周病学会年次大会, 平成 20 年 6 月 21 日, 市川
7. 杉浦裕子 Stevens-Jonson 症候群の患者の口腔粘膜炎に対応した一例, 第 3 回日本歯科衛生学会, 平成 20 年 9 月 6 日, 横浜
8. 杉浦裕子 化学療法・移植患者の口腔ケア, 第 11 回病院歯科介護研究会学術講演会, 平成 20 年 10 月 12 日, 岡山
9. 杉浦裕子 病院における口腔ケアの取り組み 化学療法・移植患者の口腔ケア, 日本口腔衛生学会 東海地方会, 平成 20 年 12 月 14 日, 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項はない。

<input checked="" type="checkbox"/> 疫学研究	<input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究	<input type="checkbox"/> 臨床研究等
倫 理 審 査 申 請 書		

申請日：平成 21 年 1 月 23 日

受付番号：_____

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿

下記のとおり申請します。

研究責任者：所属 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

職名 教授

氏名 高柴正悟 印

委員会報告者：所属 医学部・歯学部附属病院 歯周科

職名 講師

氏名 成石浩司 印

1. 研究課題名

肺炎における臨床・細菌学的検討

■実施計画

岡山大学単独での研究

岡山大学を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列举又はリストを添付）

他施設を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列举又はリストを添付）

主管：小野市民病院内科

共同研究機関：京都大学医学部附属病院呼吸器内科

岡山大学（本研究申請者）

出版公表原稿

2. 研究分担者

所属	職名	氏名
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	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	講師	成石浩司
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	医員	加古 綾

対象: 近辺の老健施設と診療提携を行う一地域病院である小野市民病院（兵庫県小野市）において、入院加療を行う誤嚥性肺炎（老健施設発症肺炎を含む）患者（可及的全患者、概ね 100 名程度）。**対照:** 誤嚥性肺炎以外の疾患のため、同院に入院中の患者（概ね 100 名程度）

方法: 同意を得た患者において、入院日・14 日目・回復期の 3 時点の血清を採取し、歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価を、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野で開発された ELISA 法を用いて測定する（採血は、担当内科主治医の指示のもと、小野市民病院病院所属の看護師によって実施する。株式会社リージャー長崎ラボラトリーに外注予定。）同時に、全身的所見も診査（検査）する。

歯科医師側（岡山大学、歯科医師）

歯科医師は、可及的に入院日に対象患者の口腔内検診を行い（医療カルテを作成し、診査・診断料として歯科医療保険請求）、歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価と口腔内検診の結果（臨床データ）との統計学的な検討を行う。なお、すでに、研究に対するインフォームド・コンセントは小野市民病院の担当内科医師によって行われ（同意書も取り交わしている）、その口腔内検診の実施に何ら問題はないと思われるが、実際に検診を行う前には、その確認を行う（患者様本人、担当看護師あるいはご家族）。

医師側（小野市民病院内科医師、京大医師）

臨床的背景（誤嚥のリスク、基礎疾患、肺炎の頻度、生活環境）、Fine の重症度分類を評価する。胸部 X 線や一般的採血検査のほか、保険診療範囲内で細菌学的検査、血清異型肺炎抗体価、肺炎球菌尿中抗原検査を行い、それぞれの項目間の関連について統計学的な検討を行う。また、歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価と各種診査項目との関連も統計学的に検討する。

2 年間症例を蓄積し、1 年間の追跡期間をおき、肺炎起炎菌診断としての歯周病原細菌に対する血中の IgG 抗体価検査の有用性、歯周病の状態と肺炎のリスク、歯周病の状態と IgG 抗体価の関連について統計解析を行う。

（４）予想される医学上の貢献

本研究によって、細菌学的な見地から誤嚥性肺炎のリスク因子を捉えることができれば、その予知診断システムの構築に繋がるので医学上の貢献度は高い。また、誤嚥性肺炎の予知診断が可能になれば、高齢者の Quality of Life (QOL) の維持のために活用できることから臨床社会的な価値がある。

（５）研究の対象者（被験者）

1) 対象者種別及び人数

健常者（ 人[そのうち本学の対象健常者 人]）

具体的に対象とする者：

■ 患者（ 200 人[そのうち本学の対象患者 0 人]）

具体的疾患名：誤嚥性肺炎 100 名（対照：誤嚥性肺炎以外の疾患患者 100 名）

岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診する外来患者

岡山大学医学部・歯学部附属病院の入院患者

上記以外の施設(施設名:)を受診する外来患者

■上記以外の施設(施設名:小野市民病院)の入院患者

2) 対象者年齢

■高齢者 成人 20歳未満 16歳以上 16歳未満

3) 対象者の募集方法

■対象となる者に直接依頼

インターネットへの情報公開及びポスター掲示による募集

(ポスター掲示場所:)

その他 ()

(6) 研究実施場所

- 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研究室
- 小野市民病院医局
- 京都大学医学部附属病院呼吸器内科研究室

(7) 研究実施期間

始期 : ■平成21年2月開催の倫理委員会承認後 平成 年 月 日

終期 : ■平成24年3月31日

(8) 研究資金

■運営費交付金: 約50万円 委任経理金: 円 産学連携等研究費: 円

■科学研究費補助金(種目:厚生労働科学研究費補助金 長寿科学研究総合事業) 約50万円

その他 (): 円

6. 研究に使用する資料

(1) 資料の収集

1) 診療情報等

■既存の診療情報等を使用する。

■病歴書: ■医師用 看護師用 その他 ()

■血液検査: ■末梢血 ■生化学 その他 ()

■画像診断: ■X線 ■CT MRI その他 ()

■生理学検査: 心電図 脳波 ■肺機能 その他 ()

手術の記録: 術者用 麻酔医用 看護師用 その他 ()

■病理学検査: 細胞 ■組織 その他 ()

■感染症検査: ■細菌 ウイルス ()

質問紙調査: 測定尺度名 ()

染色体検査: 生殖細胞 腫瘍細胞 その他 ()

その他 ()

既存の診療情報等は使用しない。

■新たな診療情報を取得する。

- 病歴書：■医師用 看護師用 その他（ ）
- 血液検査：■末梢血 ■生化学 ■その他（歯周病原細菌に対する血中のIgG抗体価）
- 画像診断：■X線 ■CT MRI その他（ ）
- 生理学検査：心電図 脳波 ■肺機能 その他（ ）
- 手術記録：術者用 麻酔医用 看護師用 その他（ ）
- 病理学検査：細胞 ■組織 その他（ ）
- 感染症検査：■細菌 ウイルス
- 質問紙調査：測定尺度名（ ）
- 染色体検査：生殖細胞 腫瘍細胞 その他（ ）
- その他（ ）

新たな診療情報は取得しない。

2) 試料（ヒト組織等）

既存の試料を使用する。

使用する試料の種類：

被験者の同意の有無

- 同意あり（同意を得た時の説明書等を添付）
 - 同意なし（研究承認後新たに同意を得る 新たに同意を得る予定はない）
- 新たに同意を得ない理由：

■既存の試料は使用しない。

■新たな試料を採取する。 健常者 ■患者

- 血液 採取回数：期間中 3回 1回当たりの量： 1 ml
 - 骨髄 採取回数：期間中 回 1回当たりの量： ml
 - その他（ 喀痰 ） 採取回数：期間中 3回 1回当たりの量： 1 ml
- 試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。
- 試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う。

(2) 資料の匿名化

■資料を匿名化する。

- 連結可能匿名化 資料の種類： 医療カルテ
- 匿名化の時期： ■研究開始時 研究期間中の一定の時期 研究終了時
- 匿名化の方法：診療資料は、カルテの一部であるため診療施設において通常の診療録とし

て厳重に管理する。血液、喀痰サンプルは検査内容に応じて適切な検査機関（会社）に検査依頼され、検査結果は小野市民病院へ返却され、診療資料として診療録と同じく厳重に管理する。

得られた患者資料は、統計解析のため小野市民病院が管理するコンピュータ内（小野市民病院医局内に設置、セキュリティ対策済み）にデータとして保存される（データの管理者：研究総責任者、小野市民病院非常勤医、京都大学医学部附属病院呼吸器内科助教 伊藤功朗内科医師、対象患者の主治医）。なお、データの入力の際には、上記研究責任者が一定則にしたがって割り振った患者 ID を用いて、小野市民病院のカルテ ID と連結される連結可能匿名化を行う。これによって資料は、小野市民病院においては連結可能であるが、一部資料の解析を行う岡山大学の研究者には匿名化がなされたことになり、研究のまとめおよび成果の公表の際には個人が特定されることは一切ない。

連結不可能匿名化 資料の種類：

匿名化の時期 研究開始時 研究期間中の一定の時期 研究終了時

匿名化の方法：

連結不可能にしない理由： 解析結果を提供者に通知する。 提供後の臨床データが必要。

その他（ ）

資料を匿名化しない。 資料の種類：

匿名化しない理由：医療カルテのため、匿名化

（3）資料の保存と廃棄

■ 研究終了後、資料を保存する。 資料の種類：医療カルテから抽出した患者臨床データベース
保存が必要な理由：新規の研究課題に対して、今回作製した臨床データベースを活用して再度の解析を行う可能性があるため。

■ 保存した資料を別の目的に使用する際は、本学倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

■ 保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得る。

保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得ない。

改めて同意を得ない理由：

保存場所：

岡山大学(具体的な保存場所： 施錠可能 施錠不可能)

■ 共同研究施設(具体的な保存場所：

小野市民病院医局内の保管庫 ■ 施錠可能 施錠不可能)

研究終了後、資料を廃棄する。 資料の種類：

資料廃棄の方法：

オートクレーブ滅菌後焼却 シュレッダーにて裁断

その他（ ）

■被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄する。

被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄しない。

理由：連結不可能匿名化されている。

廃棄しないことで個人情報明らかになるおそれが極めて小さい。

その他（）

(4) 資料解析の委託

外部検査機関等へ資料解析を委託する。

解析を委託する資料の種類：

外部委託機関名及び所在地：

匿名化の方法 連結可能匿名化 連結不可能匿名化

匿名化しない（被験者の同意が得られている。）

■外部検査機関等へ資料解析を委託しない。

(5) 試料の登録

試料を組織・細胞・遺伝子バンク等へ登録する。

登録する試料の種類：

登録施設名及び所在地：

匿名化の方法 連結可能匿名化 連結不可能匿名化

匿名化しない（被験者の同意が得られている。）

■試料等を組織・細胞・遺伝子・バンク等へ登録しない。

7. 被験者保護等

(1) 被験者の自由な選択の保障

■何ら不利益をうけることなく自由意思で、研究への参加・不参加を選択できること、また、一旦、研究に同意を示した場合であっても、その研究参加の意思表示を撤回できることを保障する。被験者が同意撤回の意思を表明した場合、その旨は担当医師（京大所属、研究の総責任者）によって速やかに診療録に記載されると同時に、関連の資料は廃棄される。

(2) 被験者のプライバシー及び個人情報の保護

■被験者のプライバシー及び個人情報の保護に努める。

(3) 被験者の費用負担

研究に参加した場合に被験者の費用負担がある。

保険診療の範囲内 全額自己負担（負担額：円）

一部自己負担（負担額：円） その他（）

■研究に参加した場合に被験者の費用負担はない。

(4) 研究に参加した場合に被験者の受ける利益・不利益，危険性

利益 あり 内容：

なし

不利益 あり 内容：採血時に，歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価測定用に約 1 ml の血液を増量して行うこと。

なし

危険性 あり 内容：

なし

(採血は熟練した医療技術者によって行われるので (真空採血管を使用)，何ら危険性はない。)

(5) 代諾者の選定

代諾者を置く。

代諾者を置かなければならない理由：対象が超高齢者なので，意思疎通困難な場合があるため。

被代諾者の種類

未成年 (20 歳未満 16 歳以上 16 歳未満)

未成年であっても 16 歳以上の場合は代諾者とともに本人の承諾も得る。

認知症等で本人の意思が確認できない成人

死者

その他 ()

代諾者の種類

父母 親権者 配偶者 成人の子 成人の兄弟姉妹又は孫

祖父母 同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

後見人 保佐人 その他 ()

代諾者を置かない。

(6) 損失補償

本研究の実施によって発生する損失に対する補償がある。

補償の内容：

本研究の実施によって発生する損失に対する補償はない。

8. 研究結果

(1) 研究結果の開示

研究結果を本人へ開示する。

原則として開示 希望者へ開示

研究結果を本人へ開示しない。

理由：

研究結果を代諾者へ開示する。

原則として開示 本人の同意を条件として開示

希望者へ開示

研究結果を代諾者へ開示しない。

理由：

- 研究結果を家族等（遺族を含む）へ開示する。
 - 原則として開示 本人の同意を条件として開示
 - 希望者に開示
- 研究結果を家族等（遺族を含む）へ開示しない。

理由：

(2) 研究結果の公開

- 研究結果を公開する。
 - 開の方法：■論文発表 ■学会発表 インターネット掲載
 - その他（)
 - 研究成果は公開しない。
- 理由：

(3) 特許権等

- 特許権等が発生する可能性がある。
 - その特許権等の帰属先：
 - 岡山大学 研究者個人 その他（)
- 特許権等が発生する可能性はない。

(4) 研究利益

- 研究の完成によって得られる経済的利益（企業からの寄付等。特許によるものを除く）の有無
- あり その経済的利益の拠出機関（企業名等）：
 - その経済的利益の帰属先：
 - 研究者個人 (分野<科, 部等>) その他（)
 - なし

9. 共同研究機関

- 共同研究機関がある。 ■国内の機関 外国の機関
- 共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し添付）：小野市民病院，京都大学医学部
- 共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し添付）：
- | 所属 | 職名 | 氏名 |
|--------------------------------|---------------|------|
| 京都大学医学部附属病院呼吸器内科
(小野市民病院内科) | 助教
(非常勤医師) | 伊藤功朗 |
| 京都大学医学部附属病院呼吸器内科 | 講師 | 室繁郎 |
| 京都大学医学部附属病院呼吸器内科 | 教授 | 三嶋理晃 |

主管となる機関の名称：小野市民病院

本研究における岡山大学の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括 ■検査 試料の採取

■その他：具体的に記入（患者の口腔内診査・検診，歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体

検査結果と口腔内診査の結果との統計学的関連の解析)

本研究における共同研究機関の役割 (該当する項目はすべて記入)

■研究の総括 ■検査 (喀痰の培養細菌検査, 内科的一般臨床検査) ■試料の採取

□その他: 具体的に記入 ()

他機関が主管となる場合の当該機関における倫理審査委員会の承認

■あり (承認通知書のコピーを添付)

□なし

外国の機関と共同研究を行う場合の適用する倫理指針の種類

□日本の倫理指針

□相手国の倫理指針 (国名: ※相手国の指針を添付(訳文添付))

相手国の倫理指針を適用する理由:

□以下のすべての条件 (a ~ d) を満たす。

a. 相手国において日本の指針の適用が困難

b. インフォームド・コンセントが得られている。

c. 個人情報保護されている。

d. 相手国において科学的・倫理的妥当性について承認されている。

□相手国の基準が日本の指針よりも厳格である。

□共同研究機関はない。

10. 本研究の問い合わせ先

研究実施担当者

所属: 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

職名: 教授 氏名: 高柴正悟

学内内線番号: 6675 PHS: 2815

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

疫学研究の補足事項

□介入研究

□人体から採取された試料を用いる。

□試料の採取が侵襲性を有する。

→文書によるインフォームド・コンセント必要(説明書・同意書・同意撤回書添付)

□試料の採取が侵襲性を有さない。(説明書・同意書・同意撤回書は添付不要)

→文書によるインフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

ただし、口頭によるインフォームド・コンセント必要。この場合説明内容および受けた同意に関する記録が必要。

説明内容及び受けた同意の記録方法：

□人体から採取された試料を用いない。

□個人単位で行う介入研究である。

→文書によるインフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

ただし、口頭によるインフォームド・コンセント必要。この場合、説明内容および受けた同意に関する記録必要。

説明内容及び受けた同意の記録方法：

□集団単位で行う介入研究である。

→インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

ただし、研究実施について情報(a.～d.)を公開し、研究対象者となることを拒否できるようにする必要あり。

a. 当該研究の意義、目的、方法

b. 研究機関名

c. 保有する個人情報に関して情報公開の求めに応じる手続き
(手数料が必要な場合はその額)

d. 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先

公開すべき事項の周知方法：

□提供者へ個別に通知

□インターネットへの情報公開及びポスター掲示

(ポスター掲示場所：)

□その他 ()

上記a～dについて、周知方法に応じた公開の内容について作成して添付すること。

■観察研究

■人体から採取された試料を用いる。

■試料の採取が侵襲性を有する。

- 文書によるインフォームド・コンセント必要(説明書・同意書・同意撤回書添付)
- 試料の採取が侵襲性を有さない。
- 文書によるインフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。
ただし、口頭によるインフォームド・コンセント必要。この場合説明内容および受けた同意に関する記録必要。
- 説明内容及び受けた同意の記録方法：

- 人体から採取された試料を用いない。
- 既存試料等以外の情報に係る試料を用いる。
- インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。
ただし、研究実施について情報(a.～d.)を公開し、研究対象者となることを拒否できる
ようにする必要あり。
- a. 当該研究の意義, 目的, 方法
b. 研究機関名
c. 保有する個人情報に関して情報公開の求めに応じる手続き
(手数料が必要な場合はその額)
d. 問い合わせ, 苦情等の窓口の連絡先：
- 公開すべき事項の周知方法：
- 提供者へ個別に通知
 インターネットへの情報公開及びポスター掲示
(ポスター掲示場所：)
 その他 ()
- 上記 a～d について、周知方法に応じた公開の内容について作成して添付すること。

- 既存試料等のみを用いる。
- インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。
ただし、研究実施について情報(a.～d.)を公開する必要あり。
- a. 当該研究の意義, 目的, 方法
b. 研究機関名
c. 保有する個人情報に関して情報公開の求めに応じる手続き
(手数料が必要な場合はその額)
d. 問い合わせ, 苦情等の窓口の連絡先：
- 公開すべき事項の周知方法：
- 提供者へ個別に通知
 インターネットへの情報公開及びポスター掲示
(ポスター掲示場所：)
 その他 ()
- 上記 a～d について、周知方法に応じた公開の内容について作成して添付すること。

患者さんへの説明書

殿

上記研究に対して参加をお願いしています。もしよろしければあなたの自由意思によりご協力ください。

1. 研究の目的

今回あなたは、肺炎という細菌感染症にかかりました。近年、抗生物質が効きにくい細菌が増えています。抗生物質の効果などを調べたり、菌への抗体の有無を調べ、患者さんの病状との関係を見ます。

2. 調査方法について

喀痰の検査などで出てきた菌や、通常の検査で余った血液や尿を保存させていただくものです。のちほど、抗生物質が菌に有効か、菌の病原性がどのくらい強いのか、どの菌に対して患者さんが抗体を持つかなどを調べます。調査は、京都大学や岡山大学の専門施設に検体を送り、そこで行います。本調査に参加されても通常の医療費以外の追加負担はありません。

3. プライバシーの保護

この調査の結果は、学会や学術雑誌で発表されることもあります。患者さんの個人情報外部に公表されることは一切ありません。

平成 年 月 日

小野市民病院内科（京都大学医学部附属病院呼吸器内科） 伊藤 功朗

小野市民病院内科主治医

参考添付資料（小野市民病院倫理医承認済み書類）

同 意 書

私は、本研究の実施に際し、同研究に関する説明を別紙説明書および口頭により本研究担当医師から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 本研究の目的・方法
2. 同意をいつでも撤回でき、また撤回しても不利益を受けず、病気に対する最善の処置を受けられること
3. プライバシーは最大限に尊重されること

患者氏名 _____

平成 年 月 日

本人（又は代諾者）署名 _____

参考添付資料（小野市民病院倫理医承認済み書類）

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

研究協力施設でのサンプリングおよびその結果

分担研究者 永田俊彦¹
研究協力者 米田 哲²

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・歯周歯内治療学分野
¹教授・²助教

研究要旨：平成 20 年度は、研究協力老人保健施設において当研究共通プロトコールの検診時調査票に基づいてサンプリングを行った。具体的には香川県内の病院および老健施設で入所(院)している合計 121 名について被験者基礎データの収集、口腔内診査および指尖採血を行った。現在、調査項目および検査値の統計処理を行っているところである。今回、統計処理とは別に調査項目について検討を行った。その結果、年齢は 61～101 歳(平均年齢 85.6±12.2 歳)、残存歯数の平均 6.0±8.13 本、無歯顎の者が 58 名(48%)、口腔乾燥がある者は 18 名(14.0%)、義歯使用は 58 名(42.1%)であった。また、口腔内の清掃状態が良好だったのは 57 名(47.1%)、口腔ケアを行っている者は 73 名(60.3%)であった。嚥下障害があると報告された者は 52 名(43.0%)、肺炎の既往のある者は 42 名(34.7%)であった。基礎疾患として脳血管障害がある者が 72 名(59.5%)、心臓疾患が 58 名(47.9%)であった。介護給付の状態を確認できたものは 84 名で、食事摂取の状態は全員の状態を把握できた。今回の調査項目の検討から施設入所者の抱える多様な問題の一端が垣間見えた。平成 21 年度は初回検査の 1 年後の検診・調査を行うだけでなく被験者の人数をより増やすべく努力する予定である。

A. 研究目的

口腔内には 500 種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、要介護高齢者における老人性肺炎などの全身疾患の発症に関与することが知られている。昨今、要介護高齢者に対する口腔ケアの必要性が叫ばれ、とりわけ誤嚥性肺炎の発症予防に対して焦点が当てられ、要介護高齢者の口腔清掃の手法だけでなく摂食嚥下指導に至るまで範囲を広げた取り組みが行われるようになった。しかしながら、これらの取り組みは、一部の要介護高齢者の生活面での機能回復を念頭に行われているものであり、将来的にはすべての要介護高齢者を対象とする効率的な口腔ケアを行うためのシステ

ム整備が望まれる。

そこで、老人性肺炎の病態形成における口腔細菌の関与の程度を細菌学的に解析した結果をもとに、高齢者各々の老人性肺炎発症の危険度を科学的な根拠に基づいて判定できれば、高齢者各々の危険度に応じた口腔ケア実施の可能性が見出せる。

平成 20 年度は当研究課題の検診時プロトコールに基づき、協力施設において高齢者の検体採取および被験者基礎データの調査を実施することを目的に活動を行った。

B. 研究方法

1. 対象者

現時点までにサンプリングできたのは香川県に所在する病院および老健施設に入院・入所している者で当研究課題への協力の同意を得られた男女計 121 名(男 30 名, 女 91 名)である。

2. 調査項目

当研究課題の検診時プロトコールに基づき、以下の項目について調査・検査を行った。

(1) 口腔内診査

- ①残存歯数の調査およびその歯周病検査
(歯周ポケット測定, 歯肉出血の有無, 歯石付着の有無)
- ②口腔乾燥の有無
- ③義歯の使用・清掃状況の調査
- ④口腔清掃状態の調査

(2) 看護記録および施設職員(介護職員または看護師)への聞き取りにより以下の項目を調査した。

- ①口腔ケアの有無およびその内容
- ②嚥下障害の有無
- ③基礎疾患の有無およびその病名
- ④肺炎の既往の有無
- ⑤介護給付の状況
- ⑥食事摂取の状況

(3) 検体採取

市販の指尖微量血液採取システム(リージャー社, 東京都中央区日本橋 3-2-14)を用いて歯周病血清抗体価を測定するための検体を採取した。病院入院中の被験者の検体は、病院で行っている定期血液検査で採取した血液の残りを提供していただく形で検体採取を行った。

当初の予定として唾液採取を計画していた。しかし、唾液分泌に使用する無糖ガムの咀嚼を指示通りに行えない者や、行えた

としても必要量の確保に非常に時間がかかることが判明した。そのため、主管の岡山大学と相談して高齢者からの唾液採取を行うことを断念することになった。

なお、採取した検体は ID ナンバーにて管理を行い、被験者名と検体を連結可能匿名化して扱った。

C. 研究結果

歯周病血清抗体価と調査項目との関連などの統計的処理は、山手情報処理センター(東京都北区中里 2-18-5)にて処理している状況で、最終結果が得られていない。

そこで、今回の報告では血清抗体価以外の項目での分析を報告する。

被験者の内訳は男性 30 名, 女性 91 名で、年齢は 61~101 歳(平均年齢 85.6 ± 12.2 歳)であった。口腔内の状況としては、残存歯数の平均は 6.0 ± 8.13 本と標準偏差が大きな結果となった。これは無歯顎の者が 58 名(全体の 48%)いたことが原因となっている。

残存歯数を細かく見ると、0 本: 58 名(48.0%), 1~4 本: 17 名(14.0%), 5~9 本: 15 名(12.3%), 10~14 本 9 名(7.4%), 15~19 本: 7 名(5.8%), 20 本~: 15 名(12.4%)であった。20 本以上の残存歯がある被験者の割合が高い結果となったが、残存歯の状態はカリエスが進行して残根状態になっている歯も多く見受けられた。

口腔乾燥がある被験者は 18 名(14.0%)であった。義歯を使用している被験者は 58 名(42.1%)で、そのうち義歯清掃が良好だったのは 22 名(義歯使用者の 37.9%)であった。また、口腔内の清掃状態が良好だったのは 57 名(47.1%)で、無歯顎でも口腔内の食渣や舌苔が見られることで口腔内清掃が不良と判定されたものが 17 名(無歯顎者の 29.3%)いた。

訪問歯科医師・衛生士による口腔ケアを

行っている者は 73 名(60.3%)で、その内訳は清拭が 30 名(口腔ケアを受けている者の 41.1%)、嚥下訓練が 32 名(同 43.8%)、両方とも受けているのが 11 名(同 15.1%)であった。

嚥下障害があると報告されたものは 52 名(43.0%)だった。

基礎疾患として脳血管障害がある者が 72 名(59.5%)、心臓疾患が 58 名(47.9%)、糖尿病が 22 名(18.2%)、アルツハイマー病が 20 名(16.5%)、慢性腎不全が 10 名(8.3%)、パーキンソン病が 8 名(6.6%)などであった。圧倒的に脳心臓血管障害を有する者の割合が高い結果であった。また、慢性腎不全の割合が高い結果となったが、これは協力病院が人工透析を行っている施設であったことによるものである。

肺炎の既往のある者は 42 名(34.7%)であった。

介護給付の状態を確認できたものは 84 名で自立が 20 名(84 名中 23.8%)、要介護 1 が 1 名(同 1.2%)、要介護 2 が 9 名(同 10.7%)、要介護 3 が 23 名(同 27.4%)、要介護 4 が 13 名(同 15.5%)、要介護 5 が 18 名(同 21.4%)であった。

食事摂取の状態は普通食が 51 名(42.1%)、軟食が 41 名(33.9%)、流動食が 8 名(6.6%)、鼻注が 14 名(11.6%)、胃瘻が 7 名(5.8%)であった。

D. 考察

今回、調査票に記入した項目を検討してみた結果、いくつかの興味深い点が判明した。

当研究課題の大きなテーマである誤嚥性肺炎に関連する調査項目(“肺炎の既往”および“嚥下障害の有無”)に注目した。結果に示したように肺炎の既往のある者が 42 名、嚥下障害を有するものが 52 名いる結果であ

り、両項目を有する者は 30 名いることがわかった。肺炎の既往のある者の 71.4%で嚥下障害があるとの結果で、肺炎が誤嚥性肺炎であることを予想させるものとなった。また、代替栄養(経鼻や胃瘻)を行っている 21 名のうち 13 名(21 名中の 61.9%)に肺炎の既往があり、そのうち 12 名が嚥下障害があると報告されていた。この中には実際に VE 検査や VF 検査にて誤嚥性肺炎と診断されたことが理由で代替栄養となっている者がいた。

嚥下障害の有無は看護記録や施設職員からの聞き取りにより調査したが、実際に食事をしているところを観察すると食事のペースが異常に遅い者や、食事中に咳き込んでいる者など、摂食嚥下障害が強く疑われる者でも“嚥下障害なし”と記載されている事例があった。また、今回の調査項目には嚥下障害の分類を調査することは含まれていないが、先行期から食道期までの各ステージでの障害が存在していることが予想できる状態であった。

肺炎の既往に関しても、“熱発はあるが肺炎との診断に至っていない”などの理由で肺炎の既往の項目が“無”になっているケースがあることが判明した。

E. 結論

当研究課題への協力に同意を得られた 121 名に対して検診・調査を行った。歯周病血清抗体価以外の調査項目を分析したところ、高齢者が抱える QOL や ADL などの問題が垣間見える結果であった。

平成 21 年度は初回検査 1 年後の検診・調査を行う以外に、歯周病血清抗体価との関連の精度をより高くするために、協力いただける施設を増やし被験者数を増やしていく予定である。

特に記載事項なし。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

歯周病原性細菌の血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査に関する研究

分担研究者 佐藤 勉

日本歯科大学生命歯学部衛生学講座・准教授

研究要旨：わが国における歯周病罹患率は上昇傾向にあり，さらに若年有病者も増加している。一方，歯周病と全身の健康状態との関連が明らかになりつつあることから，歯周病予防は国民の健康の保持・増進に極めて重要となっている。特に高齢者においては，歯周病原性細菌を含む口腔細菌叢による疾病対策が急務となっている。そこで，本研究は血液あるいは唾液を検体とする歯周病検査法を検討し，さらに検査結果間の関連性についても分析した。対象は某企業にて実施された定期健康診断受診者 179 名（男子：121 名，女子：61 名，平均年齢：43.4±8.2 歳）と特別養護老人ホーム・介護老人保健施設に入院・入所している者 70 名（男子 12 名，女子 58 名，平均年齢：82.7±10.5 歳）である。検査用の検体として，受診時に指尖血漿と刺激唾液を採取した。血液検査項目は，歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価 (*P.g*, *P.i*, *A.a*, *E.c*) を測定した。唾液生化学検査としては，ヘモグロビン(Hb)量と LDH (lactate dehydrogenase) 活性を測定した。なお，定期健康診断受診者については，2004 年時に測定した ALP (alkaline phosphatase)，AST (aspartate amino transferase) および ALT のデータについても検討対象に加えた。さらに，歯周組織検査として CPI 法による口腔診査を行った。定期健康診断受診者の結果は以下の通りであった。*P.g* に対する抗体価は，CPI 値が大きいほど有意に高値を示した。同様に唾液 LDH 活性と Hb 量も CPI 値が大きい群で高値を示す傾向にあった。血漿 IgG 抗体価と唾液検査結果の関連については，*P.g* 抗体価と LDH との間に有意な関連が認められた。また，*P.g* 抗体価と口臭検査結果と間にも関連がみられた。以上の結果から，血漿 IgG 抗体価，唾液 Hb および LDH は歯周疾患検査項目として有用であることが示された。老人施設における対象者については，現時点で唾液検査のみが終了しており，歯周組織状態が悪い対象者で LDH 活性が高値を示す傾向にあった。以上のことより，今後これらの検査を組み合わせることにより，歯周疾患の病態をより詳細に評価できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

歯科領域の二大疾患である齲蝕と歯周病は，共に口腔微生物による感染症であり，またそれらの発症や進行には様々な生活習慣が関与している^{1),2)}。わが国における齲蝕罹患率はおおむね減少傾向にあるが，歯周病のそれは 70% を超える高値が示されている³⁾。加えて，歯周病は単に口腔局所にと

どまらず，全身的な健康にも影響を及ぼすことが明らかになってきており^{4~6)}，その対策は国民の健康の保持増進に極めて重要な課題といえる。現在，歯周治療法は基本治療，薬物療法，外科治療および再生療法等が確立されており，これらが患者の病態に応じて施されている。その一方で，歯周病予防に関してはプラークコントロール以外の効果的な方法が示されていない。この

ような状況下では、歯周病対策として早期発見・早期治療を目的とする第二次予防が有用な予防手段となる。しかし、従来の集団検診等におけるスクリーニング検査の多くは、歯科医師が歯周組織破壊の程度を評価する視診・触診型検査にとどまり、自覚症状なく慢性的に進行する歯周病においては必ずしも早期発見につながらない場合も多い。したがって、歯周病の発症や進行を予測する検査法の開発は極めて重要と考えられる。加えて高齢者の全身的な健康管理にも重要な検査法となりうる。

一般医科領域で実施されている各種臨床検査は、患者・被検者の重要な生体情報を提供することから、疾病のスクリーニング、診断および治療効果の判定等において重要な役割を担っている。前述のごとく、従来行われている歯周病検査は視診・触診型検査がほとんどで、唾液を検体とする検査の報告は少ない。唾液は各唾液腺から分泌された化学成分のほかに、歯肉溝滲出液、白血球、剥離上皮細胞などの生体成分や、微生物とその代謝産物等を含むことから複雑な様相を呈しているが、口腔の状態をよく反映しているとも考えられる。唾液を検体とする歯周病検査としては、潜血量や酵素活性を測定する生化学検査や歯周病原細菌検査が検討されている。生化学検査としては、ヘモグロビン量(Hb)やLDHをはじめとする数種類の酵素測定が歯周病のスクリーニングに有用であることが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。また、細菌検査については、歯周病原細菌の定量が歯周病の罹患状況を評価する上で有用であることも報告されている¹⁰⁾。さらに、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) 菌数測定は、歯周病の発症や進行に有用であることも示されている¹¹⁾。従って、それらの検査結果から歯周病の発症や進行を予測することが可能であれば、歯周病の診断や治療に対し、極めて重要な意義をもつものと考えられる。さらに、

全身の健康状態の把握や管理にも有用と思われる。

通常、感染症に対する検査としては、病原細菌の検出・同定や血液中の抗体価測定が行われる。歯周病は感染症であることから、病原菌に対する血液抗体価測定は有用と思われる¹²⁾。特に微量の血液試料で測定が可能な検査は、歯科領域でも十分に活用出来ると考える。そこで本研究では、唾液を用いた生化学・細菌検査と血液を用いた抗体価測定を行い、両検査結果の関連性について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は都内某企業にて実施された定期健康診断受診者 179 名（男子：121 名，女子：61 名，平均年齢：43.4±8.2 歳）と特別養護老人ホーム（東京）・介護老人保健施設（埼玉）に入院・入所している者 70 名（男子 12 名，女子 58 名，平均年齢：82.7±10.5 歳）である。

なお、定期健康診断受診者については、2004 年時に実施した検査結果についても今回検討対象とした。本研究を実施するにあたり、対象者あるいは保護者に対し文書と口頭にて研究内容に関する十分な説明を行った後、同意を得た。

2. 口腔内診査

唾液を採取した後、同一の歯科医師 1 名により、以下の項目について口腔内診査を実施した。

- 1) 現在歯数
- 2) 歯周ポケット深さ(Probing Depth : PD)

WHO プローブ(TPS プローブ，ビバデント社，リヒテンシュタイン)を用い，約 20g の挿入圧で歯周ポケットに挿入し，軽く抵

抗があった時点での歯肉辺縁部の目盛りを mm 単位で測定した。本研究では、頬側面近心、頬側面中央、頬側面遠心の 3 点および舌側・口蓋側の中央 1 点、合計 4 点を測定した。

3. 唾液生化学検査

食事摂取 2~3 時間後に、香料および甘味料などを含まないガムベース (1g) を 5 分間咀嚼させ、その間に流出した唾液を滅菌スピッツ管に採取した。採取した唾液は測定まで氷冷下に保存した。測定は (株) ビー・エム・エル検査センター (埼玉) にて行った。生化学検査として、LDH 活性と Hb 量を実施した。

4. 唾液中の歯周病原細菌検査

前述の方法にて採取した唾液を検体として、*Porphyomonas gingivalis* (*P.g*) 数を測定し、同時に求めた総細菌数に対する *P.g* 割合 (%) を算出した。測定には、Lyons ら¹³⁾による TaqMan システム (ABI PRISM 7700, TaqMan, 米国) を用いた定量リアルタイム PCR 法¹⁴⁾を応用した。細菌 DNA の抽出は、唾液 200 μ l に 1/10 量の DNA 抽出試薬 (FastBreak, Promega, 米国) を加えた後、自動核酸抽出装置 (ACE-96, Bio Tec, 東京) を用いて行った。定量リアルタイム PCR 法の反応条件を表 1 に、使用したプライマーを表 2 にそれぞれ示した。総細菌数の算定については、核酸のうち 16srRNA は細菌の種類にかかわらず比較的その塩基配列が保存されていることから、本遺伝子を検出することにより行った。

表 1 定量リアルタイムPCR法の反応条件

反応組成 (Total 25 μ l)	
TaqMan Universal	
PCR Master Mix	: 12.5 μ l
Sense primer	: 1 μ l (20 pmol)
Anti-sense primer	: 1 μ l (20 pmol)
TaqMan probe	: 1 μ l (5 pmol)
Template DNA	: 5 μ l (採取歯数の1%量のDNA)
DW	: 4.5 μ l
増幅サイクル	
90 $^{\circ}$ C, 2 min	
↓	
95 $^{\circ}$ C, 10 min	
↓	
95 $^{\circ}$ C, 15 sec	} 45 cycles
↓	
59 $^{\circ}$ C, 1 min	
↓	
25 $^{\circ}$ C, hold	

表 2 歯周病関連菌の検出に用いたプライマー

<i>P. gingivalis</i> (16s rRNA)	
729-1,132 (404 bp)	
f primer	5'-AGGCAGCTTGCCATACTGCG-3'
r primer	5'-ACTGTTAGCAACTACCGATGT-3'

5. 血漿 IgG 抗体価の測定

血漿は被験者の指先からデバイスキットを用いて採取した。歯周病原性細菌として、*P.g*, *Prevotella intermedia* (*P.i*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a*), *Eikenella corrodens* (*E.c*) を用い、それぞれに対する IgG 抗体価を測定した。測定は Murayama ら¹⁵⁾により報告された ELISA 法の変法にて行った。抗体価の評価にあたっては、(-), (\pm), (+) の 3 段階のランクを設定した。それら基準については表 3 に示した。なお、測定は (株) リージャ (長崎) に外注した。

表 3 血漿抗体価による判定基準

菌種	判定		
	-	\pm	+
<i>P.g</i>	10 未満	10~15.0 未満	15.0 以上
<i>A.a</i>	1 未満	1~2.5 未満	2.5 以上
<i>E.c</i>	1 未満	1~2.5 未満	2.5 以上
<i>P.i</i>	1 未満	1~2.5 未満	2.5 以上

つつある。なかでも高齢者や要介護高齢者における嚥下性肺炎（誤嚥性肺炎）の発症に口腔常在菌が関与しており、その予防に口腔清掃が効果的であるとの報告がなされている¹⁶⁻¹⁸⁾。さらに、わが国における歯周病罹患率は高く、また高齢化がより進んでいる状況を考慮すると、歯周病原性細菌を含む口腔細菌の適切なコントロールは国民の健康の保持・増進に極めて重要と思われる。

従来の歯周病診査は歯周組織の破壊程度を視診・触診あるいはエックス線で評価するものがほとんどで、スクリーニング検査においても歯周ポケットをプローブで測定する方法が採られている。このような手法が用いられている理由として、歯周組織は歯科医師の視診・触診が容易であることがあげられる。しかしその反面、ごく初期の歯周組織の変化を鑑別することは非常に難しい。

唾液は口腔固有の物質であり、歯周組織の変化など口腔の様々な状態を反映している。我々はこれまでに、唾液を検体とする生化学および細菌検査が歯周病のスクリーニングや罹患状況の評価に有用であることを報告した⁷⁻¹¹⁾。さらに、歯周病は感染症であることから血中の IgG 抗体価の測定は病因菌の感染状況を知る上で有用である¹²⁾。

そこで本研究は、唾液を検体とする生化学検査 (LDH, AST, ALT, ALP, Hb 量) と細菌検査 (総菌数, *P.g* 割合) および血漿を検体とする歯周病原性細菌 (*P.g*, *P.i*, *A.a*, *E.c*) に対する IgG 抗体価を測定し、歯周組織との関連並びに検査データ間の関連を検討した。

定期健康診断受診者における CPI と血漿 IgG 抗体価との関連については、CPI の高い者ほど *P.g* 抗体価が高値を示す傾向にあった。歯周病の発症や進行に関与する細菌の種類は多く、それらの病原性も異なってい

るものが多い。本研究では、複数種の IgG 抗体価間で相関が認められたが、*P.g* 以外は CPI との関連はみられなかった。このことは、*P.i*, *A.a* および *E.c* はいずれも歯周病原性細菌であるものの、*P.g* の病原性ももっとも強く、その抗体価測定は歯周病検査として有用であることが推察された。唾液生化学検査では LDH 活性が CPI と関連しており、従来の報告を支持する結果であった。しかし、Hb 量は CPI 3 の者において 0 や 1 の者より低値であったことから、重度の歯周病では出血を認めない場合もあることが考えられた。*P.g* に対する血漿 IgG 抗体価を (+), (±) および (-) に分類し、唾液検査結果と比較したところ、LDH 活性と有意な関連が認められた。IgG 抗体価は細菌の感染結果を示し、唾液中 LDH は歯周組織の炎症の程度を示している。従って、両検査は必ずしも同様な意義をもつ歯周病のマーカーではないが、これらを組み合わせることにより、発症の予測や予後を推測する上で有用となることが考えられた。老人施設における対象者については、歯周組織の状態が悪い者ほど唾液 LDH 活性が高値であった。従って唾液中の LDH 活性が高い者では歯周病原性細菌の感染を受けている可能性があることから、口腔局所のみならず全身的な健康管理の点からも口腔細菌叢の適切なコントロールの必要性が示された。

E. 結論

唾液中の LDH 活性と *P.g* に対する血漿 IgG 抗体価は、歯周病の検査項目として特に有用であることが示された。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特に記載事項なし。

2. 学会発表

10. 佐藤勉ら，歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討，平成 21 年 5 月 15 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会（平成 22 年 5 月 15 日，岡山），演題登録。
11. 三橋千代子ら，企業内定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会（平成 21 年 5 月 15 日，岡山），演題登録。
12. 野村義明，佐藤 勉，花田信弘，鴨井久一 唾液による歯周病のスクリーニング 第 53 回日本唾液腺学会，平成 20 年 12 月 6 日，東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項なし。

参考文献

- 1) Clarke, N.G., Hirsch, R.S. : Personal risk factors for generalized periodontitis, J. Clin. Periodontol., 22 : 139-145, 1995.
- 2) Papanou, P.N. : Periodontal diseases : epidemiology, Ann. Periodontol., 1:1-36, 1996.
- 3) 厚生労働省医政局歯科保健課編：平成 11 年歯科疾患実態調査報告，（財）口腔保健協会 14-27，2001 年.
- 4) Firatli, E. : The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years, J. Periodontol., 68 : 136-40, 1997.
- 5) Wakai, K., Kawamura, T., Umemura, O., Hara, Y., Machida, J., Anno, T., Ichihara, Y., Mizuno, Y., Tamakoshi, A., Lin, Y., Nakayama, T. and Ohno, Y.: Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease, J. Clin. Periodontol., 26 : 664-72, 1999.
- 6) D'Aiuto, F., Ready, D. and Tonetti, M.S. : Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk, J. Periodontal Res., 39 : 236-41, 2004.
- 7) 中村一雄，佐藤 勉，八重垣健：歯周病のスクリーニングテストの開発ー唾液を用いた生化学検査についてー，日歯医療管理誌，41 : 84-91，2006.
- 8) Nomura, Y., Tamaki, Y., Tanaka, T., Arakawa, H., Tsurumoto, A., Kirimura, K., Sato, T. and Hanada, N.: Screening of periodontitis with salivary enzyme tests, J Oral Science, 48:177-185, 2006.
- 9) Furuya, M., Nomura, Y., Tamaki, Y., Sato, T., Hanada, N., Kamoi, K. and Arakawa, H.: Community based screening for periodontitis using salivary test, Bull. Kanagawa Dent. Col., 36:3-9, 2008.
- 10) 中村瑞美，田中とも子，佐藤 勉，八重垣健：唾液を用いた歯周病原性細菌検査の有用性の検討，日歯医療管理誌，41 : 84-91，2006.
- 11) 鈴木晴子，田中とも子，佐藤 勉，八重垣健：歯周病の発症および進行による唾液酵素と *Porphyromonas gingivalis* の変化，日歯医療管理誌，42 : 285-294，2008.
- 12) 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.
- 13) Lyons, S.R., Griffen, A.L. and Leys, E.J. :
Quantitative real-time PCR for
Porphyromonas gingivalis and total
bacteria, J. Clin. Microbiol., 38 :
2362-2365, 2000.
 - 14) Miyazaki, A., Yamaguchi, T., Nishikata, J.,
Okuda, K., Suda, S., Orima, K., Kobayashi,
T., Yamazaki, K., Yoshikawa, E. and Yoshie,
H. : Effects of Nd:YAG and CO₂ laser
treatment and ultrasonic scaling on
periodontal pokets of chronic periodontitis
patients, J. Periodontol., 74 : 175-180,
2003.
 - 15) Murayama, Y., Nagai, A., Okamura, K.,
Kurihara, H., Nomura, Y., Koheguchi, S.
and Kato, K.: Serum immunoglobulin G
antibody to periodontal bacteria. Adv.
Dent. Res., 2:339-345, 1988.
 - 16) 弘田克彦, 米山武義, 太田昌子, 橋本
賢二, 三宅洋一郎 : プロフェッショナル
・オーラル・ヘルス・ケアを受けた
高齢者の咽頭細菌数の変動, 日老医誌,
34 : 125-129, 1996.
 - 17) 米山武義 : 誤嚥性肺炎予防における口
腔ケアの効果, 日老医誌, 38 : 476-477,
2000.
 - 18) Margaret, S.T., Geroge, W.T and Dennis,
E.L.: Aspiration pneumonia; Dental and
oral risk factors in older veteran population,
Am. Geriatr. Soc., 49:557-563, 2001.

唾液検査によるスクリーニングのための基準値設定に関する研究

研究分担者 野村義明

鶴見大学歯学部 探索歯学講座・准教授

研究要旨：口腔内を精密に診査可能な歯科医院通院患者 220 名に対し、歯周病関連のパラメータである歯周ポケットおよび歯周ポケット測定時の歯周ポケットからの出血 (Bleeding on probing: BOP), CPI, 口腔衛生状態の指標である Oral hygiene Index Simplified : OHI-S を測定し、唾液検査として唾液中の乳酸脱水素酵素 (Lactose dehydrogenase: LDH), ヘモグロビン (Hb) を測定した。唾液検査値との相関を検討するとともに、各指標の唾液検査値への寄与率を重回帰分析により検討を行った。その結果、唾液中の乳酸脱水素酵素 (LDH) の測定においては、検査値を口腔衛生状態、唾液量で補正する必要があることが示唆された。特に口腔乾燥症を示す高齢者や口腔内に大量の歯垢や食物残渣が蓄積されている高齢者に対して唾液検査を行う場合には注意が必要である。

A. 研究目的

高齢者の誤嚥性肺炎のスクリーニングにおいて口腔内の衛生状態は重要な因子である。しかし、実際には高齢者においては、口腔内を精密かつ正確に診査、診断を行うことは、非常に困難である。その一方で、唾液は非侵襲的にかつ容易に採取可能であり、主クリーニング用の検体として適した要素が多い。本研究課題においては、口腔内を精密に診査可能な歯科医院通院患者に対し、歯周病関連のパラメータである歯周ポケットおよび歯周ポケット測定時の歯周ポケットからの出血 (Bleeding of pocket: BOP), CPI, 口腔衛生状態の指標である Oral hygiene Index Simplified : OHI-S) を測定し唾液検査値との相関を検討するとともに、各指標の唾液検査値への寄与率を重回帰分析により検討を行った。

B. 研究方法

静岡県歯科医師会会員の 6 カ所の歯科診療所に協力を依頼し、6 カ所の歯科医院に通院する歯科治療が終了後でメンテナンス中の患者 220 名を対象とし、唾液検査、口腔内診査を行った。唾液検査としては唾液中の乳酸脱水素酵素 (Lactose dehydrogenase: LDH), ヘモグロビン (Hb) を測定した。検査は検査会社である BML に依頼した。口腔内診査としては、歯の状況として現在歯数, う蝕歯数, 処置歯数, 未処置歯数, 喪失歯数および DMF 歯数を算出した。歯周組織の状態としては、現在歯数全てに対して 6 点法で歯周ポケットを測定し、ポケット測定後の出血の有無を記録した。また CPI の算出も行った。口腔衛生状態の指標としては、OHI-S を算出した。

C. 研究結果

表1 調査対象者の口腔内状況と唾液検査に関する記述統計量(1)

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
年齢	53.9	9.5	30	73
健全歯数	12.1	6.3	0	30
う歯数	0.3	0.8	0	6
処置歯数	14.4	5.6	0	27
喪失歯数	1.7	2.5	0	15
DMF歯数	16.5	6.2	0	30
現在歯数	26.8	2.9	13	32
出血部位数	21.7	18.4	0	106
ポケット4mm以上の部位数	10.8	14.7	0	95
平均	2.3	0.4	1	5
歯石沈着部位数	1.2	1.7	0	10
歯石診査部位数	15.7	3.9	6	24
歯石沈着部位スコア	0.1	0.1	0	0
OHI合計	3.8	2.6	0	12
唾液量	5.6	2.5	1	11
LDH	295.4	268.6	30	2224
遊離ヘモグロビン	51.0	162.4	0	1530

表2 調査対象者の口腔内状況と唾液検査に関する記述統計量(2)

	人数		パーセント
	男	女	
性別	70	150	31.8
			68.2
喫煙の有無	174	79.1	
過去に喫煙	14	6.4	
現在喫煙	31	14.1	
	9	4.1	
CPI	27	12.3	
	25	11.4	
	103	46.8	
	56	25.5	
	1	0.5	
	31	14.1	
	84	38.2	
	23	10.5	
	48	20.9	
全顎歯周ポケット測定の大値	11	5	
	14	6.4	
	3	1.4	
	5	2.3	
	1	0.5	
	1	0.5	

今回の調査対象者の記述統計量を表 1,2 に示す。今回の調査対象者としては、男性 70 名に対して、女性が 150 名と女性に偏った集団となってしまった。しかし、後述のように、歯周組織の状態、唾液検査値においては性差はみられなかった。

歯周組織の状態としては、CPI で評価した場合、CPI の 3 以上が 72% と歯周組織の状態は悪い者が多い集団であった。また、4mm 以上の歯周ポケットを有する者の割合が 85.4% と全顎を診査した場合でも歯周組織の状態は悪い集団であった。

唾液検査値とカテゴリカルデータである性別、喫煙の有無、歯周ポケットの最大値、CPI との関連を一元配置分散分析により検討した。LDH、ヘモグロビンともに性差、喫

煙状態における差は見られなかった。全顎を診査した場合の歯周ポケットの最大値との関連では、LDH、ヘモグロビンともに有意差が認められた。また、CPI との関連でも LDH では有意な関連が認められた。

表3 唾液検査値との関連性

項目	Pearson の相関係数		遊離ヘモグロビンの相関係数	
	LDH	遊離ヘモグロビン	LDH	遊離ヘモグロビン
年齢	0.011	0.015	0.011	0.015
健全歯数	-0.064	-0.063	-0.064	-0.063
う歯数	-0.018	-0.017	-0.018	-0.017
処置歯数	0.056	0.052	0.056	0.052
喪失歯数	0.343	0.349	0.343	0.349
DMF 歯数	0.075	0.083	0.075	0.083
現在歯数	-0.039	-0.076	-0.039	-0.076
出血部位数	0.340**	0.205**	0.340**	0.205**
歯石沈着部位数	0.041	0.066	0.041	0.066
OHI-S	0.168*	0.059	0.168*	0.059
唾液量	-0.243	-0.068	-0.243	-0.068

表4 唾液検査値と各パラメータの相関係数

項目	LDH		遊離ヘモグロビン	
	Pearson の相関係数	有意確率	Pearson の相関係数	有意確率
LDH	1.000	0.000	0.305**	0.000
遊離ヘモグロビン	0.305**	0.000	1.000	0.000
年齢	0.114	0.015	0.011	0.015
健全歯数	-0.064	0.063	-0.064	0.063
う歯数	-0.018	0.017	-0.018	0.017
処置歯数	0.056	0.052	0.056	0.052
喪失歯数	0.343	0.349	0.343	0.349
DMF 歯数	0.075	0.083	0.075	0.083
現在歯数	-0.039	0.076	-0.039	0.076
歯周ポケットの平均	0.435**	0.231**	0.435**	0.231**
出血部位数	0.340**	0.205**	0.340**	0.205**
歯石沈着部位数	0.041	0.066	0.041	0.066
OHI-S	0.168*	0.059	0.168*	0.059
唾液量	-0.243	-0.068	-0.243	-0.068

唾液検査値と連続変数である年齢、う蝕歯数、処置歯数、喪失歯数、DMF 歯数、現在歯数、歯周ポケットの平均、出血部位数、歯石沈着部位数、OHI-S、唾液量との関連性を Pearson の相関係数を算出することによって検討した。LDH は全顎歯周ポケットの平均値、出血部位数、OHI-S、唾液量で統計学的に有意な相関が見られた。ヘモグロビンにおいては、全顎歯周ポケットの平均値、出血部位数と有意な関連が見られた。また、唾液検査値と各変数との相関図を図 1-4 に示した。

図1 LDHと各パラメータの相関図 (1)

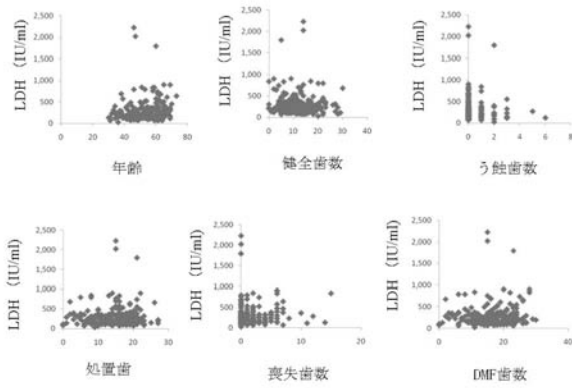


図2 LDHと各パラメータの相関図 (2)

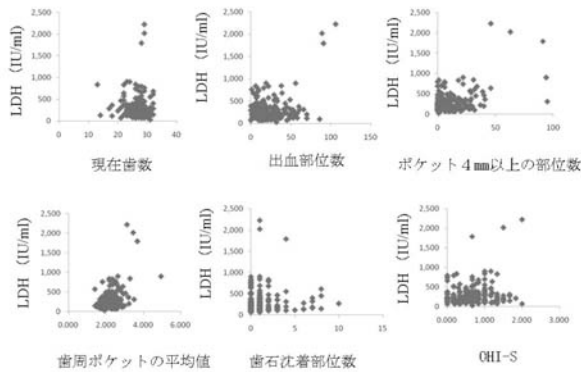


図3 ヘモグロビンと各パラメータの相関図 (1)

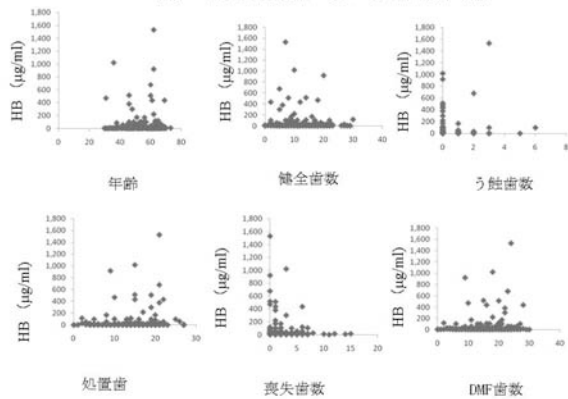
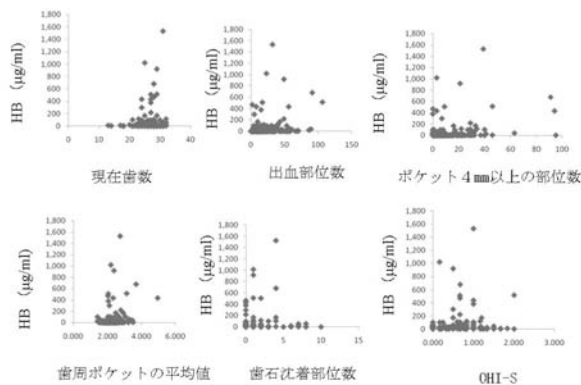


図4 ヘモグロビンと各パラメータの相関図 (2)



目的変数とし、年齢、喫煙の有無、健全歯数、う蝕歯数、処歯数、喪失歯数、現在歯数、出血部位数、ポケット4mm以上の部位数、歯周ポケット、全顎の平均値、歯石沈着部位数、OHI-S、唾液量を説明変数として重回帰分析を行い、各因子の重みおよび調整済みの重みを算出した。また変数減少法により変数選択を行い、有用な変数を選択した。LDHにおいては喫煙の有無、4mm以上の歯周ポケット数、OHI-Sおよび唾液量がLDHの値をするのに湯用な変数であった。4mm以上の歯周ポケット数の標準化係数が最も大きく、唾液量が有意な関連を示していることから、LDHの測定には唾液量の補正が必要であることが示唆された。また、OHI-Sが有意な関連を示していることから、LDHの測定においては口腔衛生の状態が影響を与えていることが示唆された。ヘモグロビンにおいては4mm以上の歯周ポケット数が予測に有用な変数であった。さらに、LDHの予測式から算出した得点により、LDH、ヘモグロビンとともに、4mm以上の歯周ポケット、6mm以上の歯周ポケットを有するかに関してROC曲線を作成し感度、特異度を算出した。ヘモグロビンの予測式では歯周ポケットの測定値から歯周ポケットの測定値を予想するため有用な式は得られなかった。各ROC曲線を図5に示す。4mm以上の歯周ポケット、6mm以上の歯周ポケットともにROC曲線の下面積 (Area Under ROC curve : AUR)は予測式により算出した得点の方が、検査値そのものよりも大きく、表6に示す感度、特異度ともに高い値を示した。

表6 4mm、6mm以上の歯周ポケットを有する者に対するスクリーニング基準値

	4mm以上の歯周ポケット		6mm以上の歯周ポケット			
	Cut off point	感度	特異度	Cut off point	感度	特異度
LDH	2030	0.57	0.55	231.5	0.57	0.57
調整ヘモグロビン	5.5	0.58	0.58	7.5	0.54	0.55
Standardized Predict	-0.27	0.61	0.61	-0.04	0.65	0.65

唾液検査値である LDH,ヘモグロビンを

D. 考察

本調査は歯科医院通院患者を対象としたため、やや特殊な集団である可能性は高い、しかし、歯科医院において口腔内を精密に診査した結果と唾液検査値を比較検討できたため、有用な調査であると考えられる。また、本調査の集団は女性の比率が大きかったが唾液検査値においては性差は見られなかった。

高齢者の口腔内は十分に口腔衛生状態が良好に保たれているとは限らない。特に歯の表面に歯垢、食物残渣が大量に蓄積されている場合、これらが唾液検査値に影響を与えている可能性がある。本調査では唾液中の LDH を測定する場合、唾液量、口腔衛生状態の指標である OHI-S が LDH の値と変数選択法による予測式において有意な関連を示したことから、口腔衛生の状態を考慮した予測式を確立する必要があることが示唆された。また、高齢者では様々な原因から口腔乾燥症の症状を示す者が少なくない。本研究課題の結果から、唾液量も LDH の値と変数選択法による予測式において有意な関連を示したことから、LDH の測定結果においては唾液量で補正する必要があるとともに、著しい口腔乾燥症の症状を示す高齢者で唾液中の LDH を測定する場合注意が必要であることも示唆された。

E. 結論

唾液中の乳酸脱水素酵素(LDH)の測定においては、検査値を口腔衛生状態、唾液量で補正する必要があることが示唆された。特に口腔乾燥症を示す高齢者や口腔内に大量の歯垢や食物残渣が蓄積されている高齢者に対して唾液検査を行う場合には注意が必要である。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 野村義明, 佐藤 勉, 花田信弘, 鴨井久一唾液による歯周病のスクリーニング 第 53 回 日本唾液腺学会 12 月 6 日 2008 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

ある老人施設（グループホーム）における口腔ケアの実践

研究協力者 杉浦裕子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野・技術補佐員

研究要旨：全身疾患と歯科的疾患の関係が昨今明らかになりつつある。三原宮浦にあるグループホームまたは、里仁会ディサービスやディケアを利用する人たちの数は年々増加傾向にある。これら施設利用者対し、口腔ケア方法においても全身疾患を考慮した対応が求められている。他職種協働の現場で歯科衛生士としての意見が求められ、さらには、歯科衛生士が他職種の中で自立した対応ができることが望まれている。平成 20 年 4 月から三原宮浦にあるグループホームに、新たに歯科が参画することとなった。毎週月曜日に、歯科衛生士による定期的な訪問がはじまった。これまでグループホームでは、個々人が歯科へ通い、治療あるいはケアを受けることはあったが、歯科から施設を訪問し、施設のスタッフや利用者に対して、一度に多くの人を対象とした歯科とのかかわりは、初めてであった。勿論、歯科衛生士が、口腔衛生管理をとおして、健康状態をチェックできる口腔ケアの専門家であることは理解されていない。そこで、現場のニーズに応えるため、歯科衛生士は、その存在を認めてもらい、その役割を理解してもらうようアプローチすることが重要となる。利用者の体調も考慮し、限られた時間内で多数の対象者に理解してもらうため、集団指導というかたちで、関ることとした。その中で、楽しく食事ができることのすばらしさを伝え、人が生存するために必要な口から物を食べることの意義を伝える。また、口腔衛生管理の維持継続と口腔機能向上につとめることの重要性について情報提供し、スタッフの意識改革や技術指導、さらには、高齢者が可能な範囲で、自らの口腔衛生を意識し、認識、実践してゆくことを援助する必要がある。

A. 研究目的

グループホームでは、これまで歯科からの介入や歯科と施設全体との関わりがなかった分、利用者は勿論のこと、スタッフにとっても、口腔衛生あるいは、口腔機能や摂食嚥下についての知識は十分とはいえない。そこで、まずスタッフに対して、歯科衛生士は、口腔衛生管理の基本的知識、接触嚥下機能の知識、肺炎予防に対する具体的な方法について反復して伝える。これらの知識や情報が、グループホームの利用者に還元され、スタッフや利用者が口腔衛

生管理に積極的あるいは協力的に関わり、健康の維持向上に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 対象者

グループホーム宮浦里仁苑（広島県三原市）のスタッフとグループホーム利用者

B-2. 口腔ケアの方法

週1回、歯科衛生士が各施設を訪問して、以下の3項目を行う。

- ①利用者全員とスタッフに対し集団指導を行う。
- ②口腔衛生管理についての基本的知識や具体的な方法の提供
- ③口腔機能の維持と向上のための実施指導

—具体的な流れ—

①口腔衛生に関する話題をひとつ取り上げ、判りやすく説明する。(5～10分程度)

1. 口の中の細菌について
2. 歯周病について(全身疾患とのかかわりなど)
3. 口の中の痛みについて
4. 舌の働きと、舌の衛生管理について
5. 摂食嚥下機能について
6. 口腔内の清掃方法について(歯のある人、補綴物装着の人、入れ歯の人)
7. 全身と口腔清掃の関係について
8. 咀嚼の効果について
9. 定期的な歯科受診の必要性について

②口腔機能訓練(座位)(10分～15分程度)

1. 舌体操
2. お口の体操(健口体操など)
3. 空嚥下の練習
4. 発語・発声練習(パタカラ、イウイウイ、話題のkey-word 駒大苦小牧など)
5. 指体操、上肢、上半身の体操
6. 合唱(上半身を動かしながら歌を歌う、指体操しながら三重奏で歌う)

なお、以下の3項目について注意して実施する。

- (1)なぜ、この訓練を行うのか、理由を伝え、効果について説明する。
- (2)日常生活の中で可能な範囲で試してもらう。
- (3)毎回、一題の宿題を出す

④施設長さんとの情報交換(5分程度)

⑤施設長さんとスタッフからの意見や情報収集をする。

B-3. 口腔ケア実施についての施設側のアンケート調査

集団口腔衛生指導の効果について、施設職員にアンケート調査を行い、我々の取り組みについての臨床的・社会的な効果を考察する。

C. 研究結果

DHによる集団口腔衛生指導が始まって一年を振り返り、施設長等のコメントを以下に記す。

1. 入所者の人たち、スタッフが、月曜日の朝の時間(歯科集団指導)を楽しみにしている。
2. 新人スタッフや新卒者スタッフにとって、知識と臨床現場とのマッチングができた。
3. スタッフが口腔衛生管理や口腔機能の向上について関心を持つようになった。
4. 口腔機能向上に向けて理解が深まり、意識改革へつながった。
5. 口腔内の清掃に対する意識改革が、ケア時に、スタッフの積極的姿勢につながっている。
6. “歯磨きをしたくない”という入所者がいなくなった。
7. ここ数ヶ月、気がついたら熱発する人がいなくなった。(1年前は3～4名いた)
8. 歯科介入・DHによる口腔衛生指導はグループホームの入所宣伝効果のポイントとなっている。

D. 考察

毎週定期的に訪問することで、認知症のある利用者にも少しずつ笑顔が多く見られ、繰り返し声をかけると、積極的な発言が多くみられるようになった。スタッフからは個人的な相談や質問が出るようになった。集団指導の中に“介護予防”や“口腔ケア”“口腔機能の向上”啓発のための話しを取り入れることにより、グループホームのスタッフをはじめ利用者が、口腔衛生や摂食嚥下について興味関心を持ち始めていることが分かった。口腔衛生管理の必要性や重要性について、基本的な知識や具体的方法、さらには最新の情報を交えながら、ひとつの Key word を繰り返し説明することで、スタッフの口腔ケアに関する意識改革や積極的な利用者への援助介助につながったのかもしれない。

今後は、発熱回数経過や歯科受診やメンテナンスの状況について調査し、歯科が参画することの影響や効果について評価する必要がある。さらに、施設利用者が楽しみながら口腔ケアが行えるよう支援し、専門的な援助やケア、あるいは個々の相談にのる。なにか口腔内に問題が発生し、緊急の対応が必要なときは、早急に歯科医師に報告する。さらには、他職種に対して、多方面からの支援・対応ができるように、口腔内についての状況や最新の情報提供を発信するなど、多職種との連携の構築が望まれる。

E. 結論

老人医療施設における効果的な口腔ケアの手法を確立した。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 杉浦裕子, 高柴正悟 造血期幹細胞移植期の口腔ケア, T&K 株式会社小冊子, 1-21, 2008 年
2. 杉浦裕子 スーパーDH に聞く! だから歯科衛生士はやめられない, 歯科衛生士, 33 巻 1 号, 73-75, 2009 年

2. 学会発表

1. 杉浦裕子 がん患者のニーズに及び現場のスタッフに伝えられる歯科衛生士をめざして, 第 26 回 日本臨床歯周病学会年次大会, 平成 20 年 6 月 21 日, 市川
2. 杉浦裕子 Stevens-Jonson 症候群の患者の口腔粘膜炎に対応した一例, 第 3 回 日本歯科衛生学会, 平成 20 年 9 月 6 日, 横浜
3. 杉浦裕子 化学療法・移植患者の口腔ケア, 第 11 回病院歯科介護研究会学術講演会, 平成 20 年 10 月 12 日, 岡山
4. 杉浦裕子 病院における口腔ケアの取り組み 化学療法・移植患者の口腔ケア, 日本口腔衛生学会 東海地方会, 平成 20 年 12 月 14 日, 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の一覧表

書籍

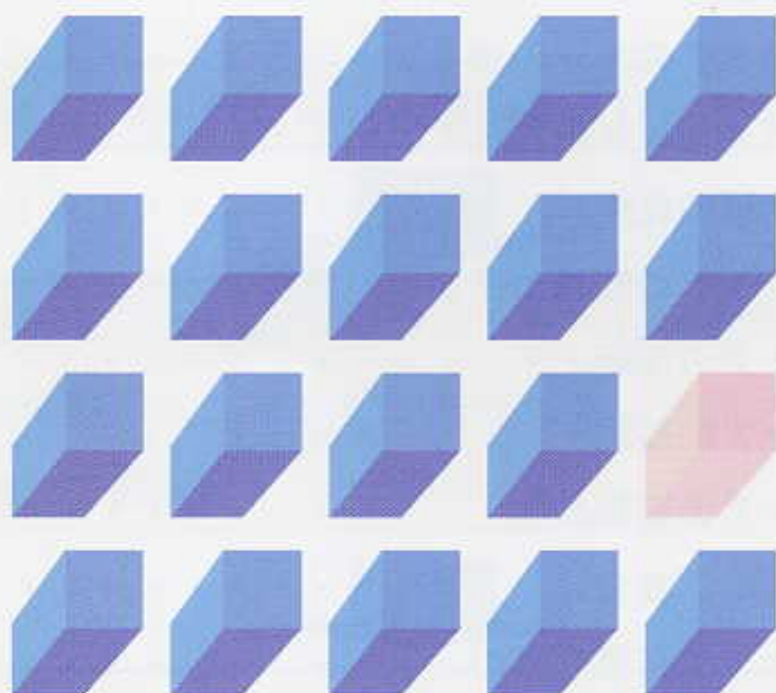
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉浦裕子, 高柴正悟	造血期幹細胞移植期の口腔ケア	T&K	造血期幹細胞移植期の口腔ケア	T&K	東京	2008	1-21

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
福家教子, 荻田典子, 熊崎洋平, 成石浩司, 大西典子, 明貝文夫, 岩本義博, 新井英雄, 高柴正悟	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	岡山歯学会雑誌	27巻2号	105-113	2008
杉浦裕子	スーパーDHに聞く！だから歯科衛生士はやめられない	歯科衛生士	33巻1号	73-75	2009
工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟	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	日本口腔検査学会誌	1巻1号	13-19	2009

研究成果の刊行物・別刷

造血幹細胞移植期の 口腔ケア



監修:杉浦裕子／高柴正悟

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

目次

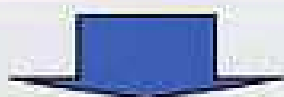
がん治療における口腔ケア	1
1. はじめに：造血幹細胞移植	2
2. 口腔粘膜障害	3
3. 菌交代現象	5
1) 口腔ケアの第一のポイント：保清	6
2) ブラッシングの方法	7
4. 口腔粘膜の乾燥	8
1) 口腔ケアの第二ポイント：保湿	10
5. 口腔ケアの実際	12
6. 口腔ケアの流れ	13
7. 口腔ケアの実際の例	16
8. より楽に、安全に、	18
9. 口腔ケアに必要なもの	19

がん治療における口腔ケア

化学療法や放射線療法によるがん治療は、多くの副作用を伴うことが知られています。

口腔内の副作用では口腔粘膜炎が多く見られます。口腔粘膜炎の発症には口腔内の衛生状態が密接に関係します。そのため、下記のような、がん治療開始前からの口腔ケアの実施が提案されています。

歯科による治療と口腔内清掃およびケアの指導



看護師による口腔ケアプロトコルの説明
口腔粘膜炎や乾燥が起きた時の生活指導
口腔ケアの開始



がん治療の開始

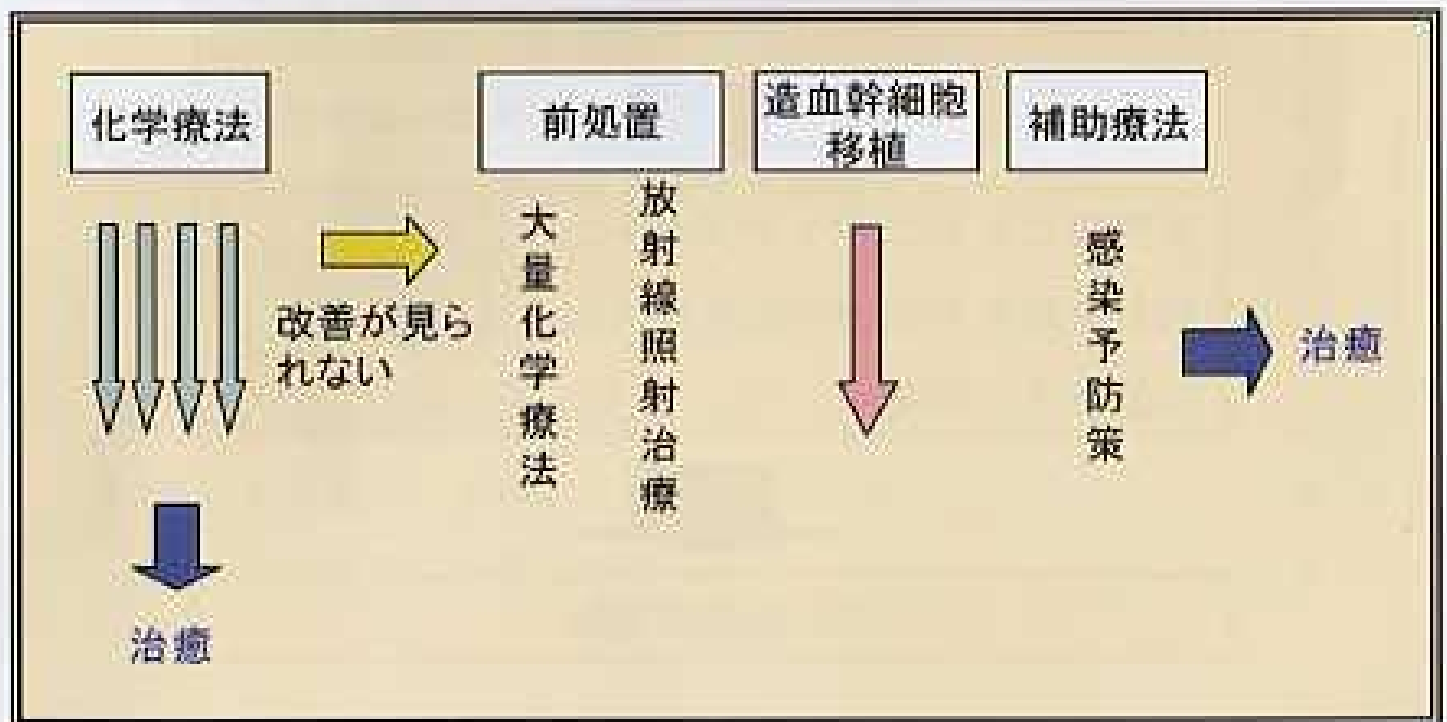
造血幹細胞移植では、口腔ケアの位置づけはさらに重要です。



1 はじめに：造血幹細胞移植

血液のがんの治療は、先ず化学療法によって行われます。でも、患者さんによっては化学療法だけでは再発する可能性が高い方もいます。

造血幹細胞移植は、通常の化学療法では改善が認められず治療が難しい患者さんに用いる療法です。先ず骨髄細胞も含めてがん細胞の壊滅（前処置）を行い、その後で造血幹細胞の移植を行って造血能を補います。

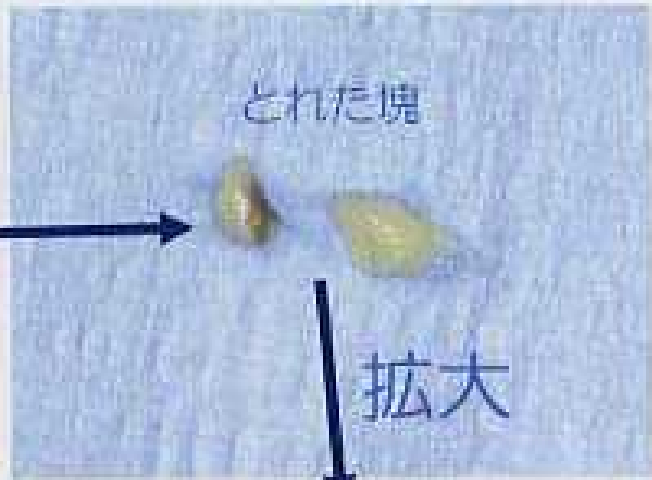
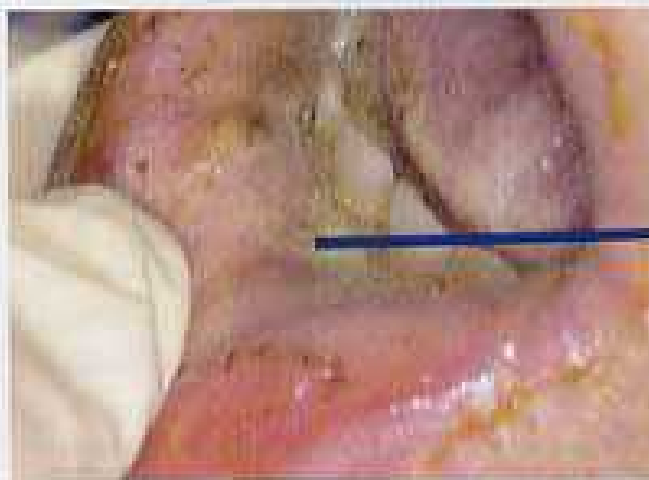


しかし、この療法は前処置の段階で通常の化学療法より大量の抗がん剤投与や放射線治療が行われるため、通常のがん療法より多くの副作用を伴います。

2

口腔粘膜障害

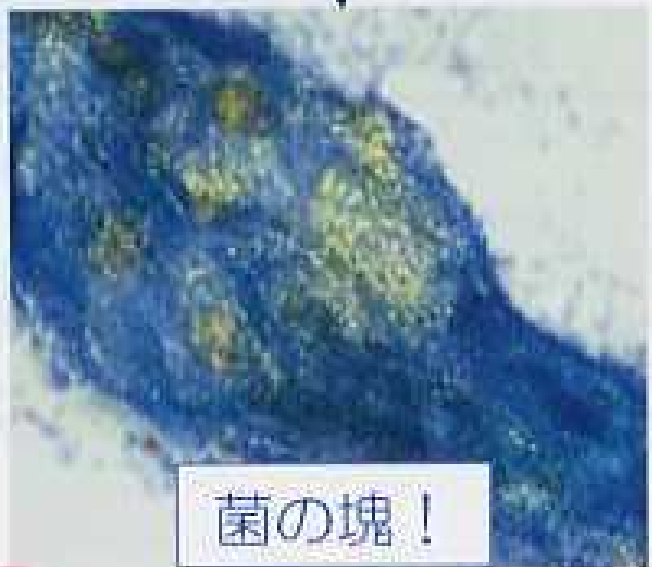
抗がん剤や放射線治療中に頻発する口腔粘膜障害（重度の口内炎）は、耐え難い疼痛を引き起こすとともに、感染のリスクを高めます。



とれた塊

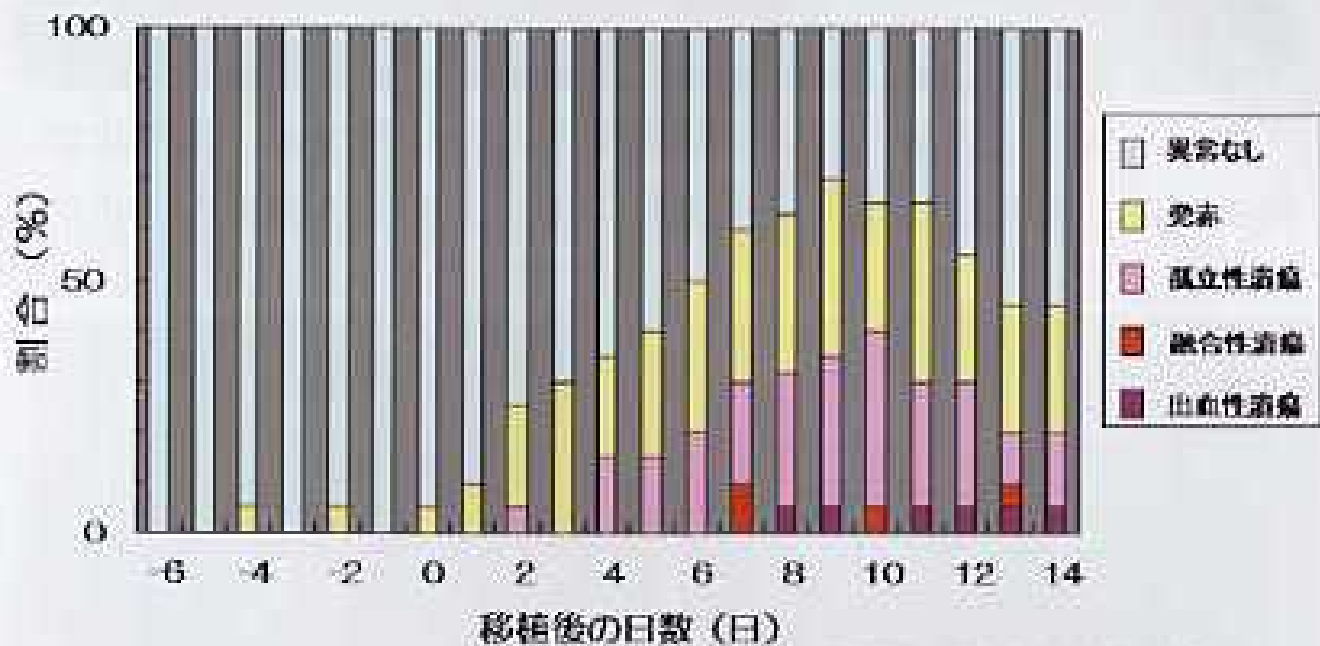
拡大

お口の手入れが上手に行われていないと、このような状態になることがあります。



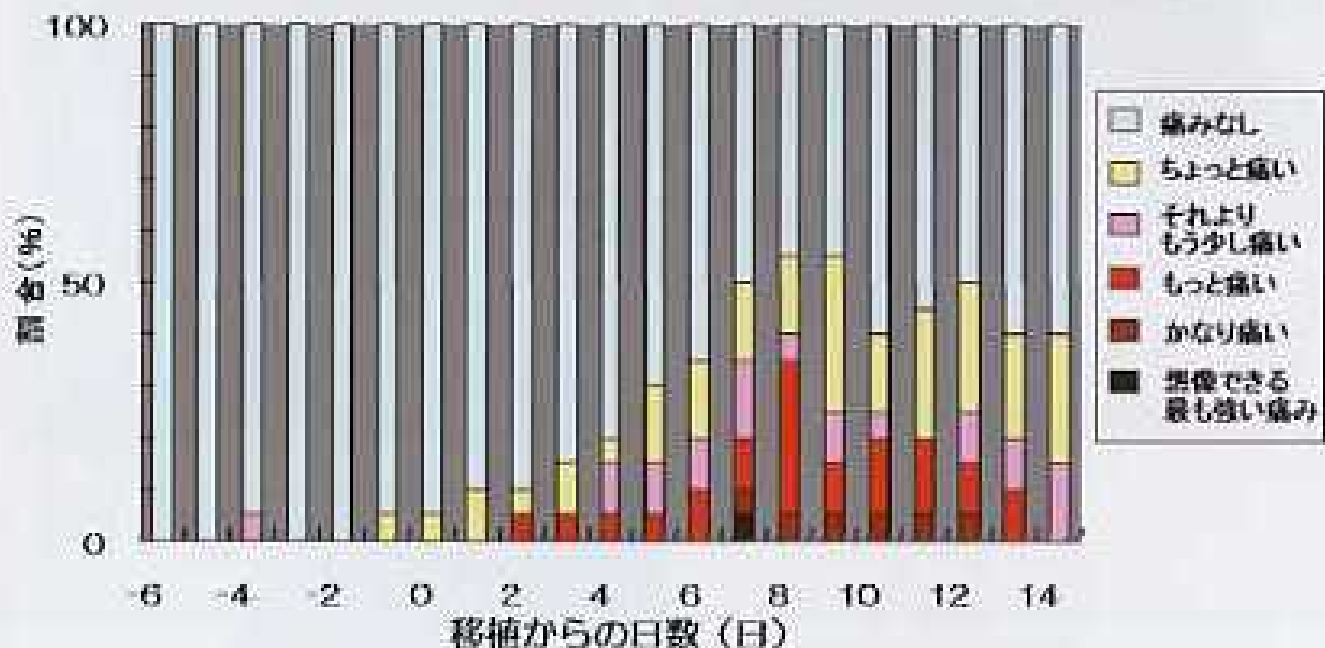
菌の塊！

造血幹細胞移植期の口腔粘膜障害の程度と経過



(河野ら, 日本造血細胞移植学会, 2006)

造血幹細胞移植期の口腔内の痛みの程度と経過



(河野ら, 日本造血細胞移植学会, 2006)

移植後約7~10日をピークとして、ひどい口腔粘膜障害と、それに伴う痛みが多くのお患者さんで見られます。

3) 菌交代現象

造血幹細胞移植期の口腔粘膜には、常在菌とともに非常在菌も頻繁に現れます。

造血幹細胞移植期の口腔内から検出された微生物種

	菌種	同定頻度 (%)	同定回数 (回/71回)
口腔内常在菌	<i>α-Streptococcus</i> spp.	87.3	62
	<i>γ-Streptococcus</i> spp.	29.6	21
	<i>Neisseria</i> spp.	43.7	31
	<i>Stomatococcus</i> spp.	23.9	17
口腔内非常在菌	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	46.5	33
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2.8	2
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1.4	1
	<i>Enterococcus</i> spp.	1.4	1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.4	1
	<i>Bacillus</i> spp.	1.4	1
真菌	<i>Candida albicans</i>	5.6	4
	<i>Torulopsis glabrata</i>	1.4	1

(Sugura Y et al. *Support Care Cancer*, 2008)

移植期中の28人の患者さんに対し、計71回の口腔粘膜微生物検査を試みました。同定された細菌種を表に示します。その結果、口腔内常在菌とともに、非常在菌が比較的高い頻度で検出されました。

また、抗菌剤感受性検査で多剤に対して極めて高い耐性を有した細菌が検出されることがあり、菌交代現象による日和見感染関連細菌の増殖が疑われました。

3-1 口腔ケアの第一ポイント:保清 すなわち口腔内の菌量の減少

粘膜に傷をつけず、かつプラーク（菌垢）はしっかり除去するブラッシングが重要です。

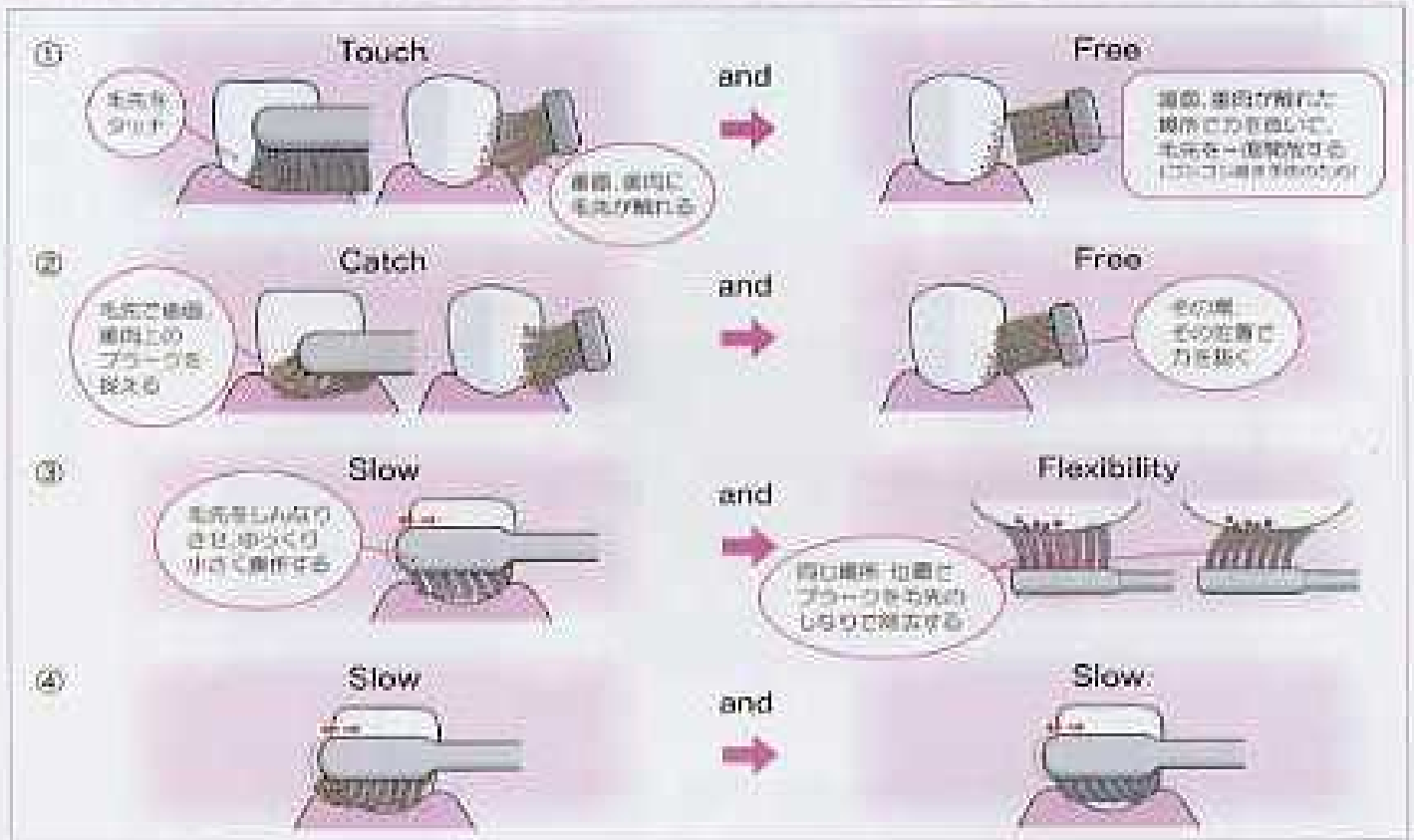
移植時には血小板や白血球が減少するため、急にがんばって磨き始めても、歯ぐきの炎症のために出血が止まらなくなったり、かえって感染を助長することがあります。

移植前で血液像が比較的安定している時期に、専門医による歯周病の治療などを充分に行ってもらいます。その上で、患者さんに合った歯ブラシを選択し、丁寧な歯の磨き方を習得しておくといいでしょう。いずれにしろ、特別柔らかい歯ブラシを使用します。

たとえば次図のような毛先のみを使う磨き方をを行うと、移植期にブラッシングをしても歯肉からの炎症性の出血はほとんどなく、清潔な口で治療を乗り切ることができます。

3-2 ブラッシングの方法

技術①～Touch and Free～ブラッシング



歯科衛生士、Vol.31、No.8、p84、2007より引用

4

口腔粘膜の乾燥

保清をしっかりと行った、ある患者さんの口腔内の経過



5

7

10

移植後日数（日）

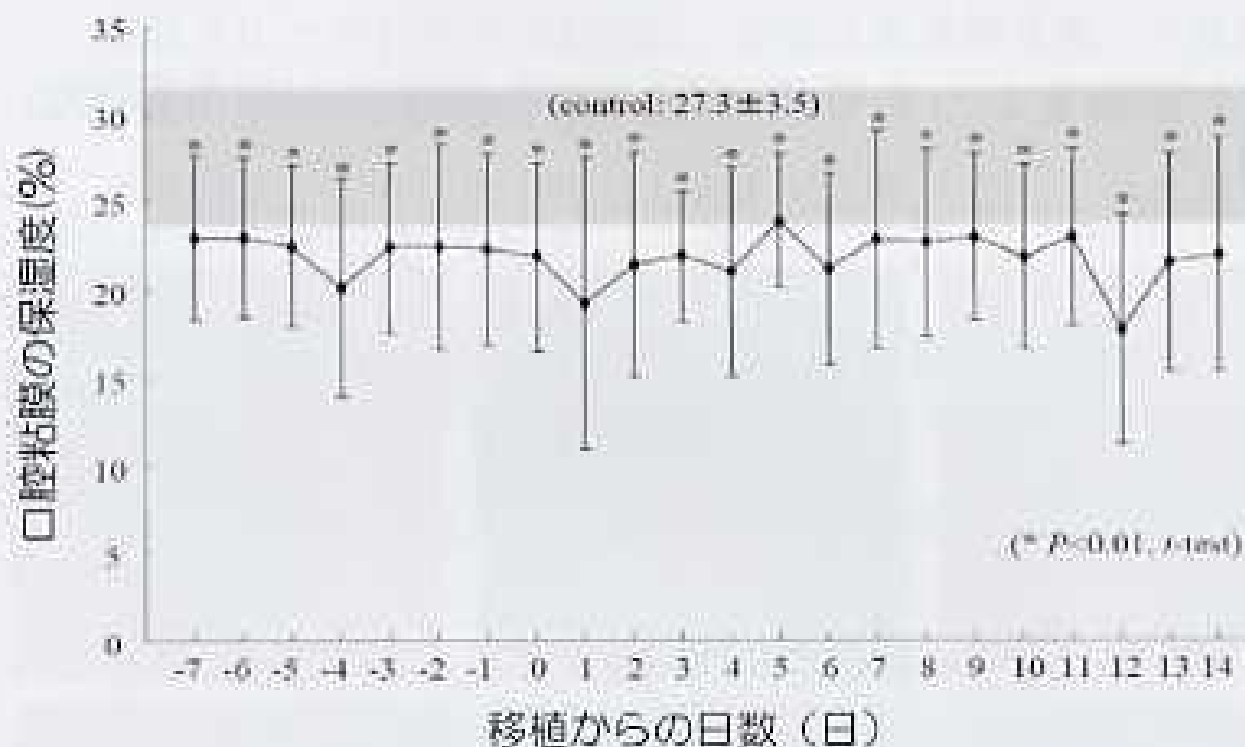
2ページ目と比べると、保清を行ったことで口腔内が非常に清潔になっています。これにより、感染源も減少しました。

しかし、移植後5日目には頬粘膜のほぼ全面にびらんが形成されています。その白変範囲は、7日目、10日目と広がっていることがお分かりいただけだと思います。舌のびらんも重度です。感染経路があるとともに、耐え難い痛みを来しています。

よく見ると、特に7日目の写真で、びらんは硬い歯の接触部に一致して形成されています。

写真からはわかりにくいですが、**口腔乾燥**も著明です。

口腔水分計を用いて、移植期の口腔粘膜の保湿度を測定してみました。



(Sugura Y et al. *Support Care Cancer*; 2008)

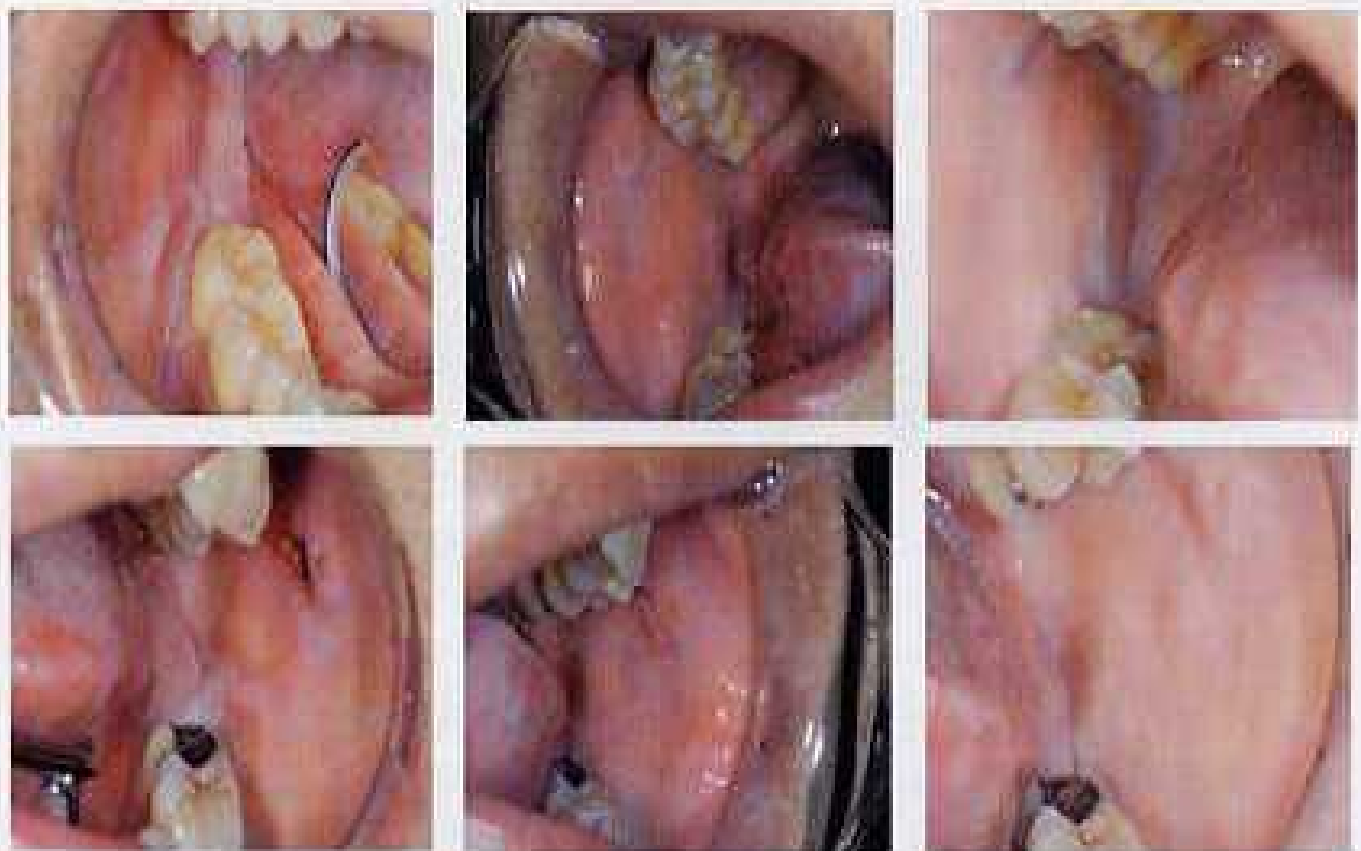
対象とした患者さんは36人です。移植前後の各日の平均値±標準偏差の推移を示します。図中の網掛け部分は、健康な人（62人）の口腔粘膜の保湿度の範囲を示します。

健康な人と比べ、移植を受けた患者さんは、すべての日において口腔粘膜が乾燥していることがわかります。

このことから、移植を受けた患者さんでは唾液による口腔粘膜の保護作用が弱いと予想されます。

4-1 口腔ケアの第二ポイント:保湿 すなわち口腔内の粘膜の保護

保清と保湿をしっかりと行った、ある患者さんの口腔内の経過



5

7

10

移植後日数(日)

保清をしっかりと行うとともに、市販の保湿剤を使って粘膜保護を重視したケアを行いました。

こうすることで、清潔になるとともに傷・びらんが大幅に軽減しています。

これは、乾燥して傷がつきやすかった粘膜と菌の接触が、保湿により緩和され保護されたためと考えられます。

白血球数がゼロ近くで推移する造血幹細胞移植の患者さんにおいては、

保清による菌量減少は ⇒ 感染源の減少
保湿による粘膜保護は ⇒ 感染経路の遮断

という、とても大事な意味があると考えられます。



5

口腔ケアの実際

造血幹細胞移植患者の標準的口腔ケア

I 移植早期からケアを開始する

1) 歯科的処置を行う

- ・ 歯科を受診し、う歯・歯周炎のチェックと治療を行う。
- ・ 正しいブラッシング方法を指導する。

2) ブラッシングが効果的に行えているか評価する。

II 患者自身による自己管理が行えるように支援する。

1) 日中は2時間毎、夜間は覚醒時に含嗽を行う。

2) 含嗽には水や生理食塩水など、使用しやすいものを使う。

3) 少なくとも1日3回は歯ブラシを使用してブラッシングを行う。

4) 嘔吐後は必ず含嗽する。

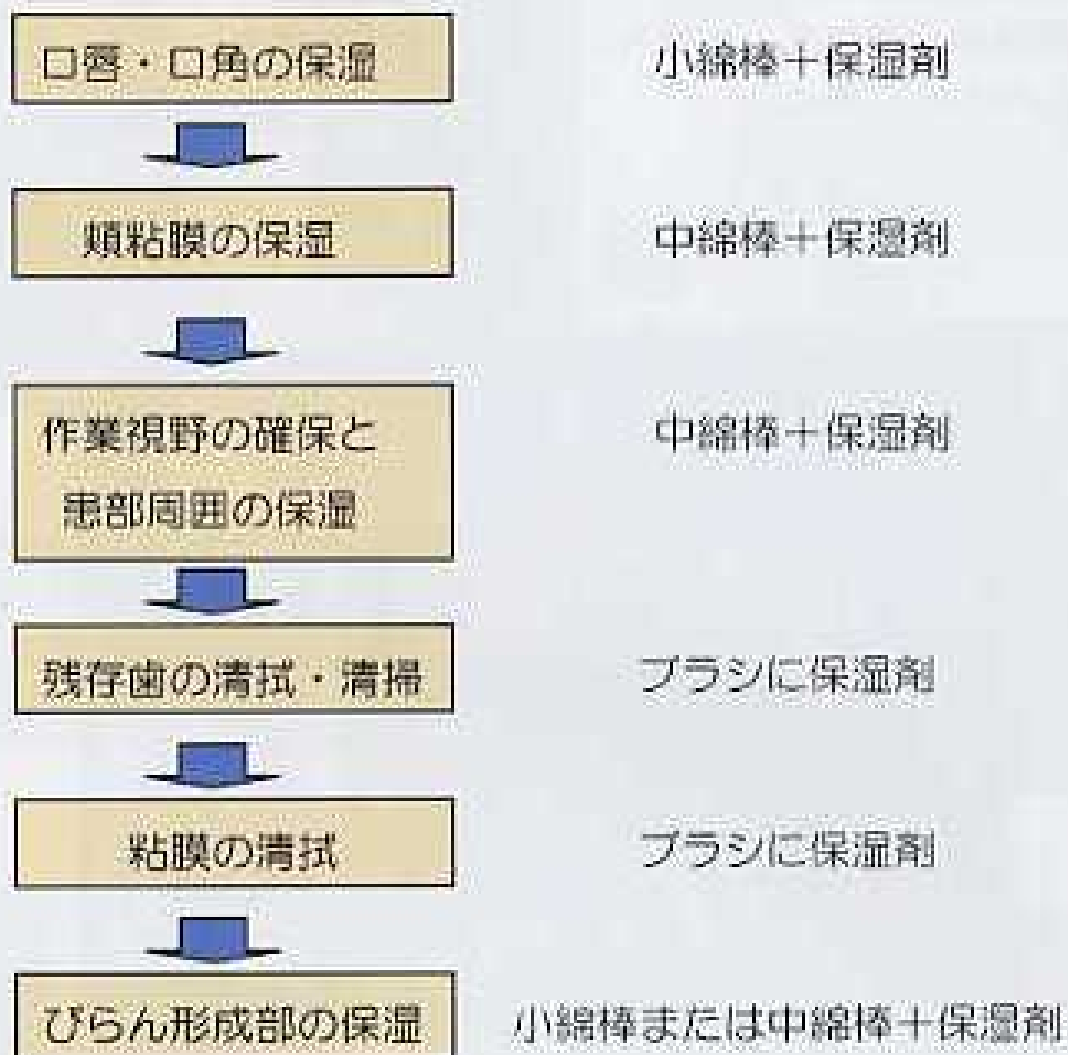
5) 口唇の乾燥を防ぐ。

* 義歯装着の場合、口腔ケア時と睡眠時は義歯を外します。義歯もブラッシングします。

* ケアを継続するためには、疼痛コントロールを十分に行う必要があります。

6) 口腔ケアの流れ

介助が必要な状態にある造血幹細胞移植患者



注：びらんがひどいときや粘膜障害に伴う強い痛みがあるとき
大量に保湿剤を塗布すると、上層表皮の剥離・出血など患部や表面に損傷を与えることもあるため、ケア前半では使用量についての注意が必要です。

保湿剤を用いた口腔ケア、粘膜保護

わたし達が使っている道具類です。

保湿剤、洗口液、歯ブラシ、綿棒で、歯ブラシは特別柔らかいものを使います。



1



洗口液を袋に注ぐ

2

洗口液に滅菌綿棒を浸す



さらにジェルタイプまたは乳液タイプの保湿剤をつける

3



4



7

口腔ケアを行った症例

口腔ケア開始前

症例 1



移植後7日目、口腔内にびらんが現れ、著しく乾燥がみられた患者さんです。感染予防と粘膜保護・疼痛緩和のための保湿ケアを積極的に開始しました。洗口液での含嗽を頻回に行い、歯牙接触部の頬粘膜、舌側面、舌背に保湿剤を塗付しました。

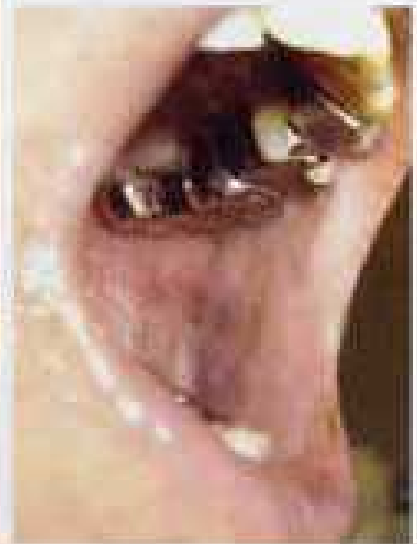
症例 2



移植を控え、化学療法中に口腔内に乾燥がみられた患者さんです。舌背が乾燥し、唾液が粘性泡状になっています。洗口液で含嗽を行い、保湿剤と舌ブラシを用いて保清を開始しました。

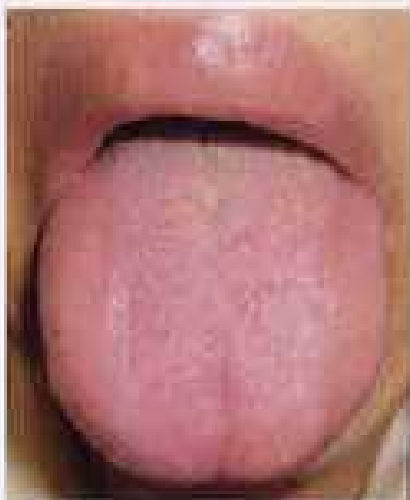
口腔ケア開始後

症例 1



口腔粘膜のびらんや乾燥、疼痛は1週間程で改善傾向となりました。口唇乾燥に対しては、保湿剤を薄く塗布した後、その上からワセリンを塗ることで、より保湿が持続します。

症例 2



口腔内が乾燥傾向で、さらに化学療法のため乾燥が増悪した状態でしたが、保湿ケアを行なった翌日には口腔内の乾燥と違和感が軽減されました。移植前のセルフケアにも自信をもたれました。

8) より楽に、安全に

造血幹細胞移植を乗り切っていただきたい…。

保湿剤の使用によって口腔粘膜痛の悪化はなくなり、使用した患者さんからは、口腔粘膜障害で荒れた粘膜と歯などの接触痛が和らいたという感想をよく聞きます。

唾液の役割には、口腔内の微生物の排出および歯牙との接触の緩衝作用があり、口腔内の組織に対して優れた保護作用をもたらします。

保湿剤による保湿・湿潤作用は、粘膜と歯などの物理的な直接の接触を防ぐことにより口腔粘膜障害の増悪防止に貢献している可能性があります。

幹細胞移植期には多種の抗菌剤が使用されることが多くそれにより抗菌剤耐性菌が高頻度に出現します。このことを考えれば、本来唾液に含まれる酵素の抗菌性を口腔粘膜の感染管理に利用することは合理的ではないでしょうか。

9) 口腔ケアに必要なもの

参考

歯ブラシ

特別柔らかい毛の歯ブラシを使います。

PHB ウルトラスワープ

バイオティーン
スーパーソフト歯ブラシ

PHB ウルトラスワープ
エリート



義歯ブラシ

歯ブラシで汚れが落ちにくい場合は義歯用ブラシを使います。

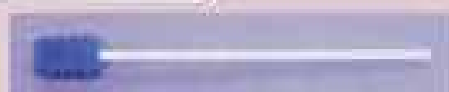
PHB義歯ブラシ



スポンジブラシ

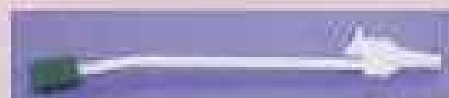
柄の長さ、形状など色々な種類があります。

メドライン
スポンジブラシ



吸引ブラシ

吸引歯ブラシや吸引スポンジブラシは、介護者がひとりで口腔ケアを介助する時に便利です。



メドライン吸引ブラシ

洗口液（含嗽剤）

水、0.9%食塩水、2%重曹水、アルコールを含まない市販の洗口液を使います。食塩水や重曹水は作り置きをせず、新しく作ったものを使うようにします。

バイオティーン
マウスウォッシュ



保湿ジェル

水性の保湿剤を使います。唾液の抗菌作用と類似の効果を持つジェルは、免疫能が低下している患者さんに特に効果的です。また、痛みのためジェルの塗布が難しい場合は乳液状のものを使います。

バイオティーン
オーラルバランス



バイオティーン
オーラルバランス
リキッド

歯みがき剤

口腔粘膜への刺激回避のため、ラウリル硫酸ナトリウムが入っていないものを使います。唾液成分と類似の天然酵素を含む歯みがき剤が有効です。

バイオティーン
トゥースペースト



義歯洗浄剤

金属部分が腐食することがあるので、使用説明書の指示通りに使います。

超小型ミラー付き無影灯

口腔内の観察時に便利です。



DenLite照明付きミラー

T&K ティーアンドケー株式会社

〒103-0012

東京都中央区日本橋堀留町1-5-7 ユービル2F

TEL 03-5640-0233 FAX 03-5640-0232

E-mail : info@biotene-tk.co.jp URL : www.biotene-tk.co.jp

原 著

サポー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-ONISHI, Fumio MYOKAI,
Yoshihiro IWAMOTO, Hideo ARAI, Shogo TAKASHIRA

(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²¹⁻²⁵⁾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、サポートタイプ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。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

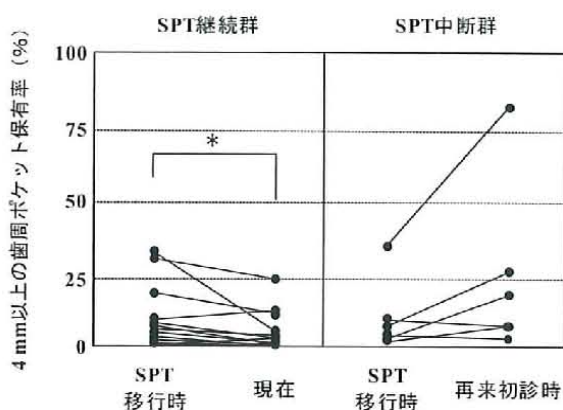


図1 4 mm 以上の歯周ポケット保有率の変化

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。

* : $p < 0.05$

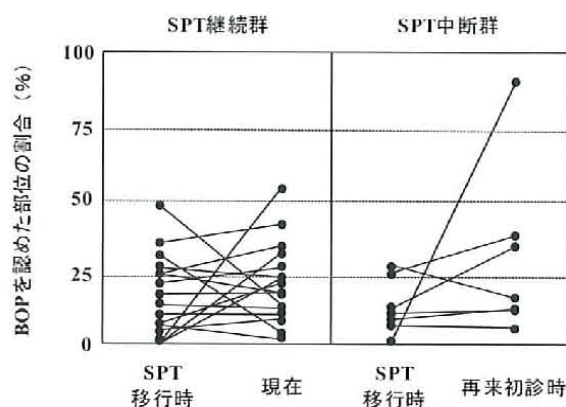


図2 BOP を認めた部位の割合の変化

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

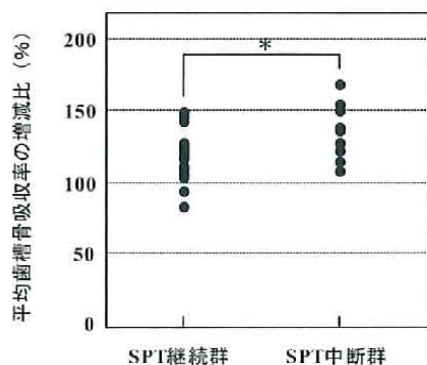


図3 平均歯槽骨吸収率の変化

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、会話をすることを可能にする」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、楽しく食事をして、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、4 mm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4 mm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4 mm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4 mm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4 mm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歯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、深い歯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、とりわけ歯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、歯周組織を安定させるためには、歯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。

歯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^{47,50)}。Axelsson ら⁴⁷⁾は、30年間にわたって患者にSPTを継続して行った結果、残存歯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⁴⁷⁾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、大学病院歯周科のSPT外来の患者は増加の一途にある。しかし、個々の患者の歯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、大学病院歯周科と地域医療に携わる歯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・歯学部附属病院歯周科と地域における歯周病専門医との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、歯周科SPT外来からの紹介患者に対して、地域における歯周病専門医が、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、必要な専門的歯周病検

査は歯周科SPT外来において実施するという歯周病専門医と歯周科SPT外来の役割を明確にしたシステムである。現在、歯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、歯周科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。

専門的な歯周病検査として、歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価の測定がある。我々の歯周科では、長年にわたって歯周病患者の血清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期に歯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、歯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患者の歯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歯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、本院歯周科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、歯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

本院歯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歯周炎の進行が抑制されることが実証できた。このことは、本院歯周科内に設置したSPT外来が臨床的に有効な歯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., Ohru, 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., Skrepicinski, 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 glycosylated 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 glycosylated 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, J. and Nystrom, B. : On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J. Clin. Periodontol.*, **18**, 182-189, 1991.
- 49) Axelsson, P. and Lindhe, J. : Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J. Clin. Periodontol.*, **8**, 239-248, 1981.
- 50) Rosling, B., 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.



だから

歯科衛生士は やめられない

FILE 1 杉浦裕子さん

生死と隣り合わせの 口腔ケア

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

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

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

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

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

自分の知らない世界 との出会い

現在の仕事に携わるようになったのは、4年前のことです。それまで

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

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

それまでに自分が経験してきた



Profile

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

口腔ケアを通じて 感じる命の重さ。



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

とまどいと挑戦

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

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

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

ケア方法を伝え、その重要性に気づいてもらわなければなりません。

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

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

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

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

そんな中でも一番の壁は、医科用語の知識だったのかもしれない。それらを理解しなければ、私は何1つ自分の役割を果たすことができま

私はこうして歩んできた

1年め	2年め	9年め	12年め	17年め	24年め	27年め
地元岡山の歯科医院に就職。	患者さんとのコミュニケーションをとり、心理学に興味をも	友人の影響で、歯周治療に目覚める。自己研鑽に努める。	大学を卒業後、認定心理士の資格を取得。	ホスピスでの口腔ケアを経験。	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修士課程に入学。	患者さんの口腔ケアに携わり、血液腫瘍内科で血液がん患者の病態学分野の研修生となる。

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

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

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

多職種が教えてくれたこと

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

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

今思えば単なる虚栄心でした。

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

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

命の重みを感じながら

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

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

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

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

原著

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

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

*：〒700-8525 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

TEL: 086-235-6675 FAX: 086-235-6679

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

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

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

このような情勢の中、歯周病原細菌に対する血清(漿)IgG抗体価検査の歯周病検査としての有効性を社会に広く提唱するためには、まず、大学歯周病学関連講座・同診療科内に限られた歯周病患者検体を使用した臨床研究の枠を超え、一般の検体バンクが保有する患者血清を用いて、歯周病菌に対する血清IgG抗体価測定の有用性を検討することが必須であると考えた。バイオバンクジャパンは、文部科学省の支援のもと、ゲノム医学研究の推進を目的にして発足した大規模な患者集団のDNA・血清バンクである(2003年度「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」、<http://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

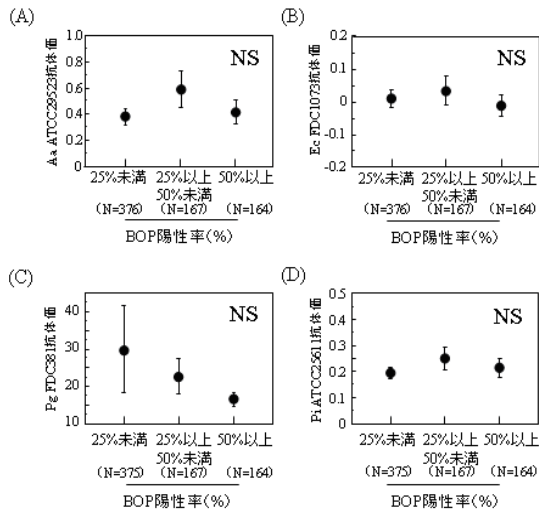


図1 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼすBOPの影響
 バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「BOP陽性率」を25%未満(N=376)、25%以上50%未満(N=167)、50%以上(N=164)の3群にカテゴリー分類した後、各カテゴリー間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis* 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

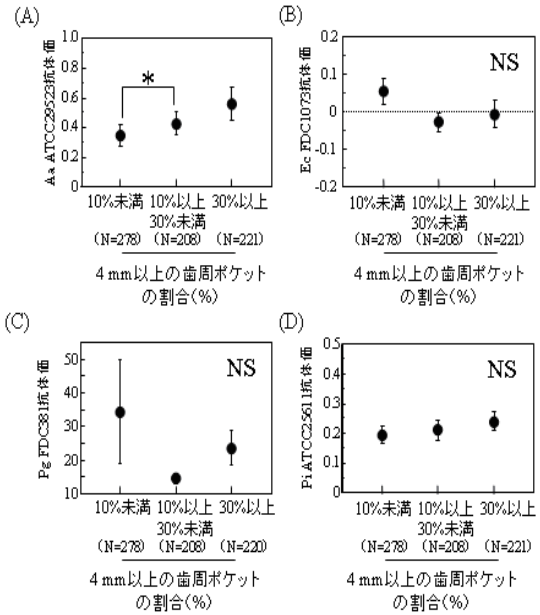


図2 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼす歯周ポケット深さの影響

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

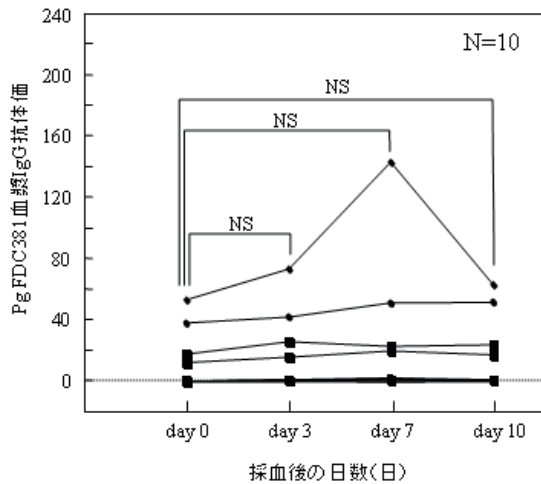


図 3. Pg に対する血漿 IgG 抗体価における血漿試料の経日的安定性
ボランティア 10 名から採取・調整した血漿を用いて、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 に対する血漿 IgG 抗体価を、採血直後から、3 日、7 日、10 日後まで測定し、その経日的変化を検討した。データは、血漿試料各々について、測定値を直線で結んだ結果を示す。NS, no significant difference, Wilcoxon の符号順位検定

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)。

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)。

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¹⁾²⁾。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

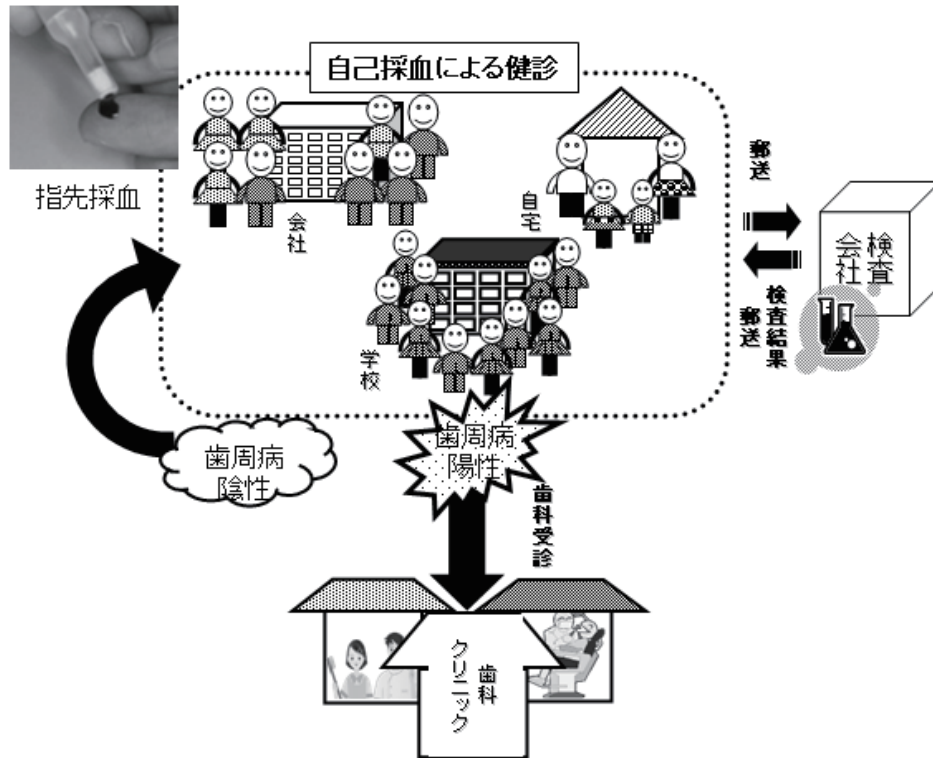


図4. 歯周病細菌に対する指尖血漿 IgG 抗体価検査システム臨床活用の展望

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学的に検討することとした。また、本検討での血清試料は、従来の多くの報告に見られるような、歯周病学関連講座・病院に所属する歯周病専門医によって診査・診断を受けた患者群から採取したものではなく、一般の血清バンクに登録された血清試料を用いることにした（バイオバンクジャパン：東京大学医科学研究所内に設置。全国の 12 医

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

従来の結果に反して劇的なものではなかった。このことは、本 IgG 抗体価検査の歯周病検査としての臨床的有用性を否定する結果になるとも考えられるが、歯周組織検査が歯周病専門医によって実施されていないことを鑑みて、その組織検査の結果自体の信憑性が疑われるものであるのかもしれない。確かに、歯周病の臨床研究において、歯周病組織検査のデータを多数採取する場合、その検査値の測定者間誤差をなくすため、検査を実施する歯科医師は可能な限り少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, Kokeguchi 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

