

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 22 (2010) 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1）H21年度用ヒアリング会スライド	-----	9
（資料2）ミニシンポジウム「高齢／長寿医療社会における 口腔感染症診断の有用性と将来展望」プログラム	-----	13
（資料5）最終報告会スライド	-----	33

II. 分担研究報告

1. 観察期間中における発熱と調査項目との関連の検討	-----	37
研究分担者：永田俊彦		
研究協力者：米田 哲		
その他の協力者：大場博史，板東美香，廣島佑香，坂本英次郎		
2. 歯周病細菌の血漿 IgG 抗体価検査と唾液生化学・細菌検査の関連性， および唾液検査の予知性に関する研究	-----	41
研究分担者：佐藤 勉		
3. 唾液検査による歯周病進行の予測	-----	49
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	-----	55
研究協力者：杉浦裕子		
5. 血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関連性	-----	59
研究協力者：室繁郎，伊藤穰，三嶋理晃		
6. 誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について	-----	63
研究協力者：伊藤功朗，他		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	65
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	67
-----------------	-------	----

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

高柴正悟

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、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。本年度は、前年度までに Validation された歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査を用い、本研究の対象疾患である「誤嚥性肺炎」患者について、その有用性を検討した。比較的高齢者が多く入院する一般的市中病院において、市中肺炎の前向き検討をする中で、患者の歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価を測定し、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) について検討した。肺炎入院患者は、誤嚥のリスクの無い「非誤嚥性肺炎」と、誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。研究に同意を得ることができた 84 名を患者登録し、入院時と肺炎回復期（入院 14 日目）の 2 時点で測定できた 18 名を解析の対象とした。その結果、4 菌種とも慢性歯周病によると考えられる抗体価の高値を示す患者は存在した。そのうち、Pg のみ、2 時点間で有意に抗体価の変動を示した (33 %)。このうち、臨床的に誤嚥性肺炎と考えられたものは 4 名(67%)であった。誤嚥性肺炎の中では、Pg 抗体価が上昇した患者の年齢は、上昇した患者の年齢よりも高い可能性があった (92 才 vs 78.6 才, $P=0.08$)。以上のことは、誤嚥性肺炎の発症リスクに Pg の感染も大きく関与していることを示唆する。今後、歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を引き続き検討する必要があると考える。次に、対照疾患として慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive lung disease: COPD) に着目した。COPD は、有毒な粒子の吸入（喫煙など）により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。本研究では、COPD 増悪の危険因子として口腔内細菌を想定し、COPD 患者の病態と代表的な歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価（歯周病菌感染度の指標）の関連性を統計学的手法によって検討した。対象患者は、京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名（平均年齢：73.0 歳）とし、血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて行った。興味深いことに、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した（単変量解析）。また、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた（多変量解析）。このことは、歯周病菌に対する IgG 抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥にともなう下気道感染症を抑止しすることによって、COPD 増悪頻度を抑制している可能性を示唆していると推測された。以上のことから、歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価は、老人性肺炎症性疾患の病態形成と関連があることが示唆される。

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（日本歯科大学東京短期大学・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。医療面では、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・組織されており、一様の臨床的効果を支持する報告が見られる。しかしながら、日本社会の将来像を見据えながら厚生労働的な政策の方向性を熟考すると、この医療体制が好ましいのかどうかについて、さらに深い議論が行われるべき必要性を感じる。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による医療費減少の効果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も不十分さを感じる。

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ことを目的とした。もし、このような候補因子を捉えることができれば、誤嚥性肺炎の疾患予知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. 高齢者の口腔内・全身状態と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価との関連

対象：研究対象は、徳島県および広島県内の老人関連施設、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）とした（表1）。

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）

口腔・全身診査：口腔内診査項目は、現存歯数、口腔乾燥の有無、義歯の状況、口腔ケア実施の有無、嚥下障害の有

無，および歯周組織検査（歯周ポケット深さ，プロービング時出血の有無）とした。全身診査項目は，介護給付の状況（要介護度），食事の状況，全体的基礎疾患の有無，肺炎の既往の有無，および期間内の発熱回数とした。

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-2. 血清 IgG 抗体価と唾液炎症マーカーの関連性の検討

対象：某企業内健診受診者のうち，研究に同意を得た就業者 762 名（男性 433 名，女性 329 名，平均年齢：43.7±9.1 歳）とした。

検診項目：口腔内検診の項目は，CPI 法による歯周組織検査口腔診査および口臭検査も実施した。歯周病の生化学検査として，歯周病原細菌（Aa, Pg, Pi および Ec）に対する血清 IgG 抗体価および唾液中遊離ヘモグロビン量，唾液中乳酸脱水素酵素活性，を測定した。

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。

B-3. 歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価と高齢者肺炎の関連性の検討

対象：比較的高齢者が多く入院する一般市中病院（兵庫県小野市民病院）において，肺炎のため入院した患者の中で，誤嚥のリスクの無い「一般肺炎」と，誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。研究に同意を得ることができた 84 名を患者登録し，入院時と肺炎回復期（入院 14 日目）の 2 時点で測定できた 36 名を解析の対象とした（一般肺炎：14 名，誤嚥性肺炎 22 名）。また，誤嚥性肺炎の対照疾患として慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease: COPD）を選択し，京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名（平均年齢：73.0 歳）を対象とした。

横断研究：誤嚥性，非誤嚥性肺炎および COPD 患者の病態と代表的な歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価（歯周病菌感染度の指標）の関連性を統計学的手法によって検討した。血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて行った（外注）。

C. 結果

C-1. 口腔乾燥と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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。口腔乾燥有りの群における Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価は，口腔乾燥無しの群と比較して有意に低かった。一方，通性嫌気性菌の Aa, Ec に対する血漿 IgG 抗体価は，口腔乾燥の有無によって統計学的な有意差はなかった（図 1）。

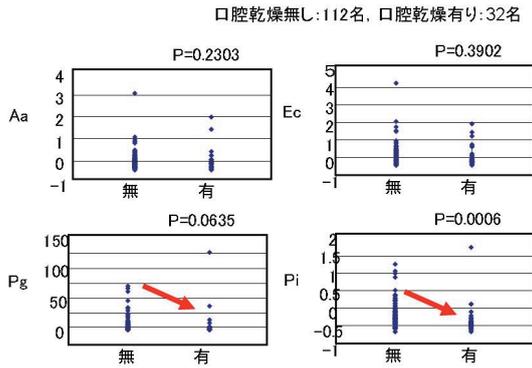


図1 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-2. 嚥下障害と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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、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、統計学的な有意差はなかった（図2）。

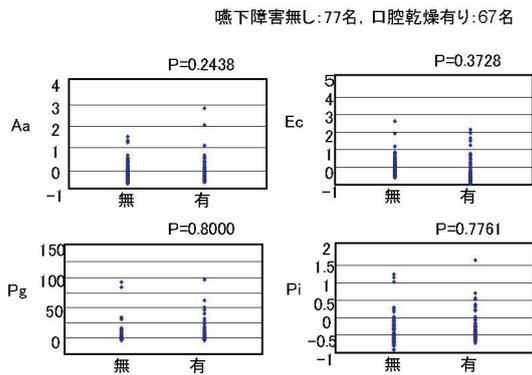


図2 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-3. 肺炎の既往と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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、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かった。一方、他の3菌種においては、2群間に有意差はなかった。すなわち、高齢に伴う免疫反応の減弱化が肺炎発症に関わっているのかもしれない（図3）。

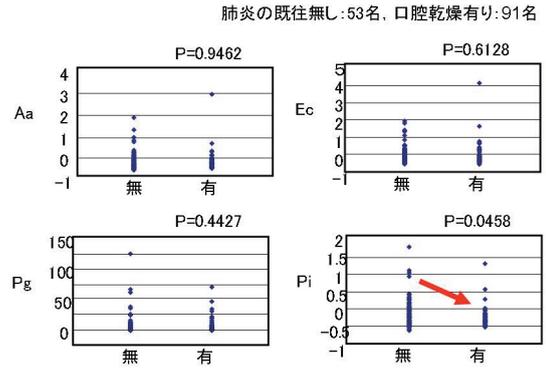


図3 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-4. 脳血管障害と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

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。脳血管障害有りの群における 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かった。一方、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差はなかった。すなわち、脳血管障害をきたした高齢者は、口腔粘膜に棲息する通性嫌気性菌を誤嚥することで日和見感染症を発症しやすくなるのかもしれない（図4）。

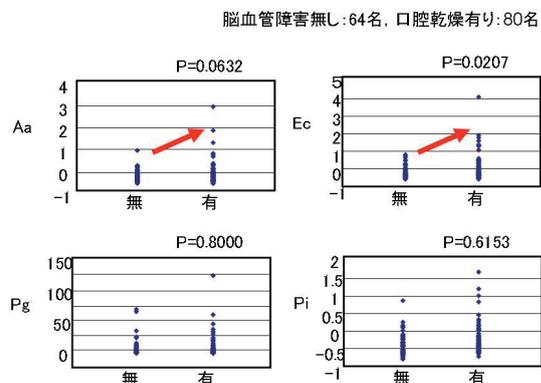


図4 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

C-5. 唾液検査と血液検査の相関

唾液中の遊離ヘモグロビン量や乳酸脱水素酵素（LDH）活性は、歯周病の診断マーカーとして有用である。我々は、この「唾液検査」の応用を考えたものの、実際の高齢者の口腔内は乾燥することが多く、唾液採取困難な状況にしばしば遭遇した。そこで歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価が、

唾液検査の代替検査になり得るかどうかを検討した。しかしながら、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 抗体価の間に有意な相関はなかった (図 5)。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、同様に 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、偏性嫌気性菌である Pi に対する血漿 IgG 抗体価のレベルは LDH と緩やかな正の相関を認めた (図 6)。すなわち、唾液検査と血液検査は相互に関連した病態を捉える可能性を示唆するものの、今後の検討事項である。

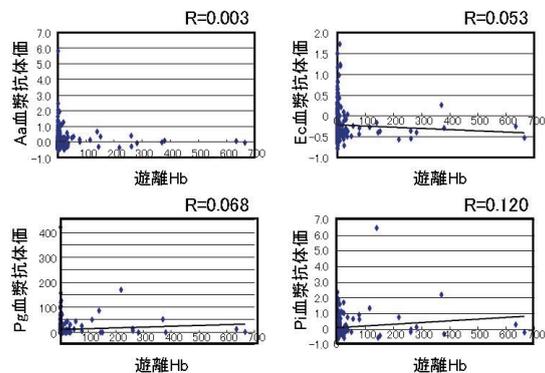


図5 遊離ヘモグロビン量 (U) と各種血漿抗体価の関連

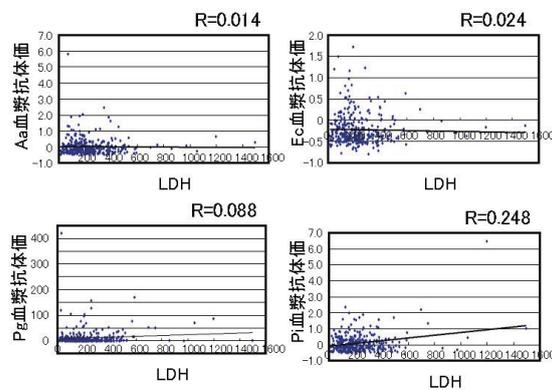


図6 乳酸脱水素酵素活性 (U) と各種血漿抗体価の関連

C-6. 老人性 (誤嚥性) 肺炎と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

Aa, Ec, Pg, および Pi の 4 菌種ともに、慢性歯周炎によると考えられる血清 IgG 抗体価の高値を示す患者が存在した。そのうち、Pg においては、初診および約 2 週間後 (感染症状消退後) の 2 時点間で抗体価の上昇を示す割合が高かった (一般肺炎: 14%, 誤嚥性肺炎 27%)。また、2 時点間の抗体価の上昇程度のカットオフ値を 1.5 倍に設定

すると、その多くは誤嚥性肺炎であることが分かった (図 7)。

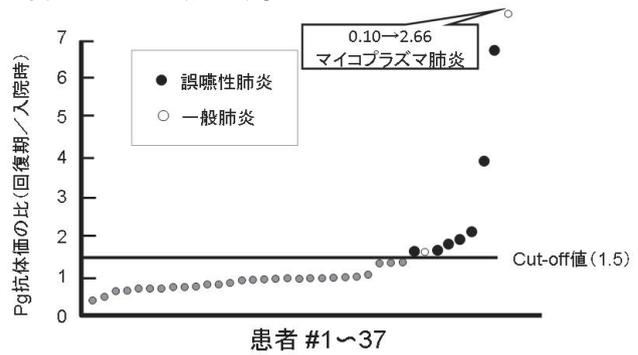


図7 Pg抗体価の比(回復期/入院時)(1.5倍以上)と誤嚥性肺炎患者

C-7. COPD と歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価

COPD は、有毒な粒子の吸入 (喫煙など) により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。本研究において、COPD を老人性 (誤嚥性) 肺炎の対照疾患とした。

興味深いことに、Pg FDC381 および SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した (単変量解析) (図 8A)。また、Pg FDC381 に対する抗体価陽性群における血清 IL-4 レベルは有意に低かった (図 8B)。

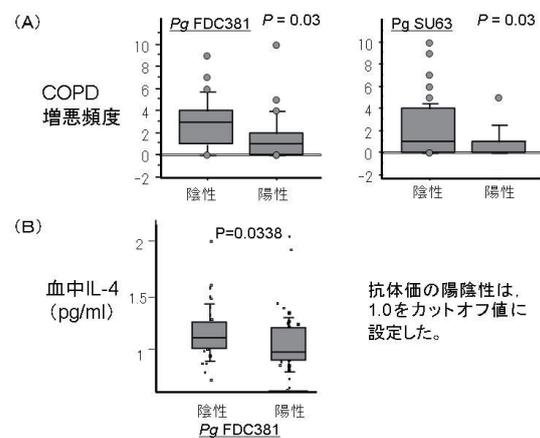


図8 Pgiに対する血清IgG抗体価とCOPDの関連性

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、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和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。

次に、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 1～図 4）。

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 3）。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

減衰によるものだが、お互いに独立したリ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）。今後、サンプルサイズを拡充して、さらに信憑性のある疫学研究に発展させていきたい。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。

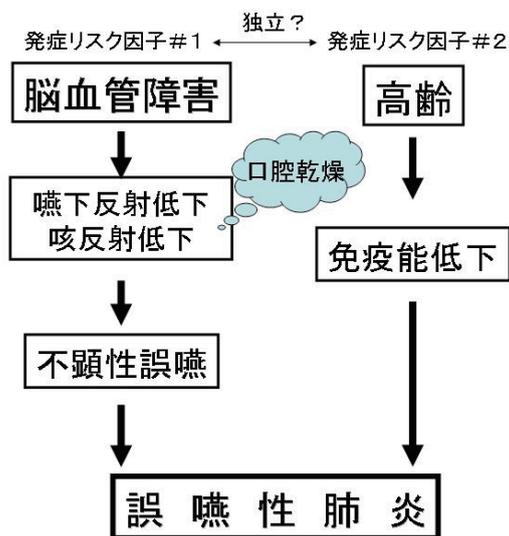


図9 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

一方、誤嚥性肺炎の患者を対象にして、回復期と入院時の抗体価の比を指標にしてPg菌に対する血清IgG抗体価の変動を検討した。興味あることに、僅か2週間程度の短期間のうちに、誤嚥性肺炎の患者におけるPg菌に対する血清IgG抗体価は、一般肺炎の患者のそれと比較して、上昇する傾向があった（図7）。このことは、Pgの感染は誤嚥性肺炎の病態形成に関与することを示唆する。今後、歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を引き続き検討する必要があると考える。

さらに、誤嚥性肺炎の対照疾患として、喫煙等が原因で発症するCOPDを選択し、Pg菌に対する血清IgG抗体価との関連を検討した。COPDは有毒な粒子の吸入（喫煙など）により、気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。臨床的には、咳、痰、労作時の呼吸困難を呈する慢性進行性の呼吸器疾患である。COPDは70歳代をピークとして中高年の喫煙者に多い病気で、本邦では40歳以上の約530万人が罹患していると推定されている。世界的にも増加傾向にあり、世界の疾患別死因順位で199

0年第12位から2020年には第5位になると考えられている。また、COPDの経過中に、呼吸困難、咳、喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化することがあり、COPD増悪と呼ばれる。増悪の主要原因は気道感染であり、急激に呼吸器症状が悪化（増悪）することで、病態が進行する。COPD増悪は死亡率増加・医療費高騰の原因であり、増悪の予防・抑制は極めて重要である。京都大学呼吸器内科通院中のCOPD患者63名（平均年齢：73.0歳）を対象として検討したところ、興味深いことにPg FDC381, SU63に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した（単変量解析）（図8）。また、Pg FDC381, SU63に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた（多変量解析）（未掲載データ）。このことは、歯周病菌に対するIgG抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥に伴う下気道感染症を抑止しすることで、COPD増悪頻度を抑制する可能性を示唆しているのかもしれない。また、Pg FDC381に対する抗体価陽性群における血清IL-4レベルは有意に低かった（図8B）。このことは、歯周病感染によるTh1レスキューが作用しているのかもしれない。

上記のように、誤嚥性肺炎とCOPDにおける歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価の関連性は、相異なる反応を示すことが分かった。しかしながら、本研究の一連の成果から、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。今後、肺炎発症のリスク診断のために、血漿IgG抗体価のカットオフ値を設定し、有効な検査として広く提唱していきたい。

E. 結論

誤嚥性肺炎の発症と歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価のレベルは、統計学的に関連する可能性が示された。また、高齢者の口腔感染症診断に、血中IgG抗体価検査は有用であると考えられる。

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. Noriko Sugi, Koji Naruishi, Chieko Kudo, Aya Hisaeda-Kako, Takayuki Kono, Hiroshi Maeda, Shogo Takashiba, Prognosis of Periodontitis Recurrence after Intensive Periodontal Treatment using Examination of Serum IgG Antibody Titer against Periodontal Bacteria. J Clin Lab Anal, *in press*
2. 小出康史, 杉典子, 向井麻理子, 児玉由佳, 竹本奈奈, 大隅満奈, 藤井友利江, 成石浩司, 高柴正悟, 周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価: 日本口腔検査学会会誌, 2(1):45-49, 2010.

2. 学会発表

1. Kazuhiro Omori, Koji Naruishi, Chieko Kudo, Shogo Takashiba. Mail Medicine Using Fingertip Plasma for Screening and Monitoring Periodontitis, American Academy of Periodontology Annual Meeting 2009, Boston, Sep 14, 2009.
2. 杉浦裕子 今, 地域医療の中で Co Dental Staff に求められているもの ~ 口腔ケアチーム医科歯科連携の中で学んだこと~, 福山日備会, 平成 21 年 9 月 29 日
3. 高柴正悟 メタボリック症候群の検査に取り入れられるか? 歯周感染の検査, 第 2 回日本口腔検査学会総会・学術大会, 広島, 平成 21 年 10 月 4 日
4. 杉浦裕子 移植患者の口腔衛生管理 ~ 保湿と保清を中心とした口腔ケア~, 東京大学医学部血液内科主催講演会, 東京, 平成 21 年 11 月 10 日
5. 杉浦裕子 チームで取り組む口腔衛生管理の実際 ~ 保湿と保清ケアを中心に~, 高知口腔ケアフォーラム, 高知, 平成 21 年 12 月 12 日

3. その他

1. 歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価検査 誤嚥性肺炎の発症リスク診断に有用, Medical Tribune, 54 頁, 2010 年 3 月 18 日発刊
2. エビデンスで探る歯周病とからだのかかわり 第 5 回 高齢者における歯周病のリスク, Medical Tribune, 印刷中 (2010 年 6 月第 1 週発刊予定).

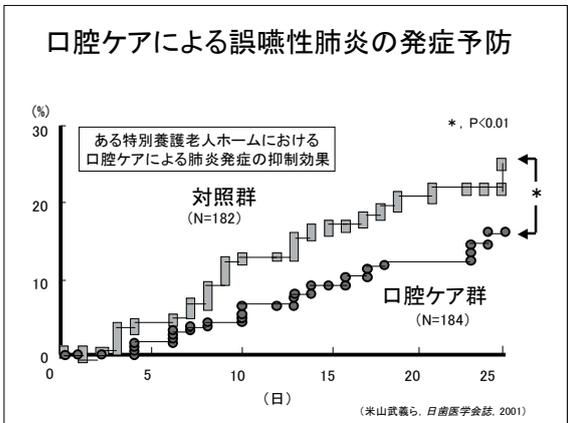
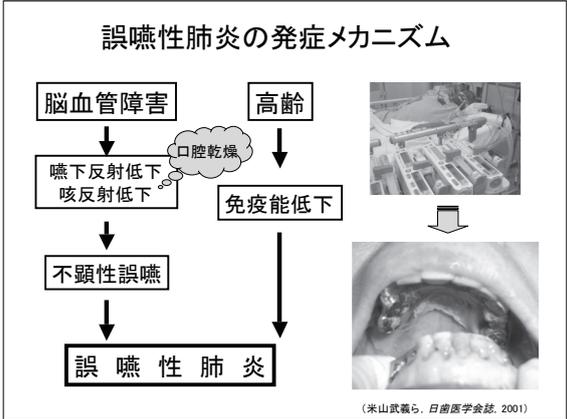
H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項はない。

厚生労働科学研究費補助金
 長寿科学総合研究事業／認知症対策総合研究事業

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)

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
 病態機構学講座教授



誤嚥性肺炎の発症予防対策

NST(栄養サポートチーム)の組織化 ← “口腔ケア”の発展

医師, 歯科医師
 看護師, 管理栄養士
 薬剤師, 言語聴覚士
 などで組織される。

- ・ 口腔清掃
- ・ 摂食嚥下訓練
- ・ 栄養状態のチェック

この方向性は厚生労働的に好ましいか？

1. 他職種の連携が必要である。
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。
3. 感染症であるのに, その評価がない。

→ 医療経済性
 → 学術性

将来のあるべき誤嚥性肺炎対策

→ まずは, 発症予防が重要

医療経済性がある ⇨ 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行う

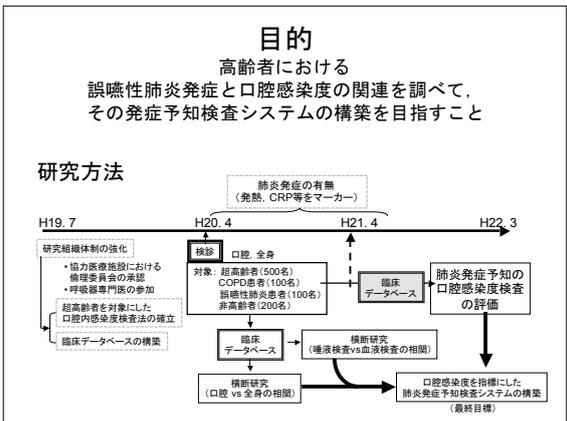
学術性がある ⇨ 感染症リスク診断のためのバイオマーカーを模索する。

我々のスキル

唾液検査: LDH, 遊離ヘモグロビンが口腔内炎症のマーカーとして有効である。

血液検査: 歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価が, 歯周病菌の感染度の指標になる。

唾液検査, 血液検査が誤嚥性肺炎のリスク診断に応用する。



研究協力施設一覧 高齢者母数:2,130名

施設名	住所	入所者	採血
社会福祉法人福寿会 特別養護老人ホーム 松林荘	高松市藤川町山下山4-35-4	110	
医療法人社団仁寿会 介護老人保健施設 船の里	高松市番川町東上1-50-1	80	
医療法人社団仁寿会 介護老人保健施設 船の里	高松市番川町東2-261	40	
高松地区立城市町村圏精神保健協会 養護老人ホーム ひぐらし荘	高松市番川町東2-414	120	
医療法人社団神楽会 介護老人保健施設 ハビ木ス	高松市中山1-1-1	80	
社会福祉法人福分寺福祉会 特別養護老人ホーム たちばな荘	高松市福分町新町2-201-1-2	80	
社会福祉法人永寿会 特別養護老人ホーム 愛生園	坂出市西町西大蔵町7-9-1	60	
社会福祉法人福寿会 介護老人保健施設 松寿荘	坂出市大蔵町3-100-2-6	80	済
社会福祉法人多摩津福祉会 特別養護老人ホーム 福寿荘	仲多度郡多度津町西2-27-3	100	
匿名介護支援事業所プランナー 介護付有料老人ホーム ネムの水	丸亀市川原町南学津ノ上甲2-28-1	30	
マエダメディアカルコーポ 介護付有料老人ホーム フラワーガーデン坂町	坂出市東町3-8-58	80	
医療法人 ひかり会 河内病院	仲多度郡多度津町東1-30-1	60	済
社会福祉法人三野福祉会 介護老人保健施設 みゆの荘	三笠市三笠大長乙1-8	80	
	小計)	1000	
医療法人 福仁会 養老総合病院	三笠市宮前町1-27-1	300	20名
財団法人 江原検査会 検査病院	津山市一方1-40	300	
医療法人 長光会 長光病院	赤松郡瀬戸町瀬戸4-1	130	
特定医療法人 万成病院	岡山市谷万成1-9-5	500	

患者検診・調査表-1

調査対象の施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設種別: 特別養護老人ホーム

施設名称	調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別

検査項目

検査項目: 総コレステロール HDL-C LDL-C TG 尿酸 血糖 HbA1c 腎機能 (Cr, eGFR) 肝機能 (AST, ALT, GPT, GGT, ALP, GLO) 鉄蛋白 炎症反応 (CRP) その他

検査結果

項目	検査値	単位	参考値
総コレステロール		mg/dL	150-200
HDL-C		mg/dL	40-100
LDL-C		mg/dL	100-160
TG		mg/dL	50-150
尿酸		mg/dL	3.0-7.0
血糖		mg/dL	70-100
HbA1c		%	5.7-6.4
腎機能 (Cr)		mg/dL	0.6-1.2
eGFR		ml/min/1.73m ²	15-30
肝機能 (AST)		U/L	0-37
肝機能 (ALT)		U/L	0-40
肝機能 (GPT)		U/L	0-40
肝機能 (GGT)		U/L	0-50
肝機能 (ALP)		U/L	0-120
肝機能 (GLO)		U/L	0-100
鉄蛋白		mg/dL	2.0-5.0
炎症反応 (CRP)		mg/dL	0.0-0.3

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

患者検診・調査表-2

調査対象の施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設種別: 特別養護老人ホーム

施設名称	調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別

検査項目

検査項目: 総コレステロール HDL-C LDL-C TG 尿酸 血糖 HbA1c 腎機能 (Cr, eGFR) 肝機能 (AST, ALT, GPT, GGT, ALP, GLO) 鉄蛋白 炎症反応 (CRP) その他

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

患者検診・調査表-3

調査対象の施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設名: 〒114-0003 東京都北区中野2-18-5 (株)山手福祉病院センター
 施設種別: 特別養護老人ホーム

施設名称	調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
調査年度	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢	性別

検査項目

検査項目: 総コレステロール HDL-C LDL-C TG 尿酸 血糖 HbA1c 腎機能 (Cr, eGFR) 肝機能 (AST, ALT, GPT, GGT, ALP, GLO) 鉄蛋白 炎症反応 (CRP) その他

検査結果

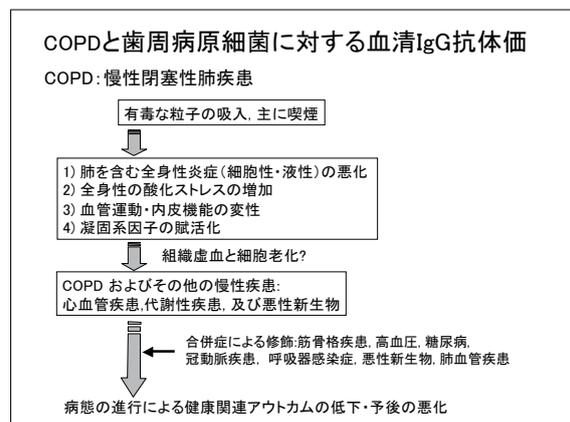
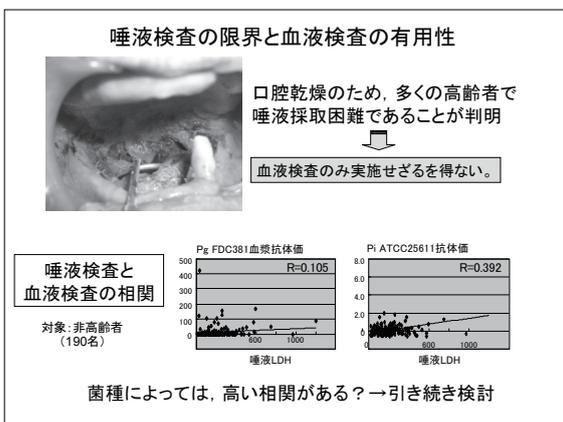
検査結果: 正常 異常 不明

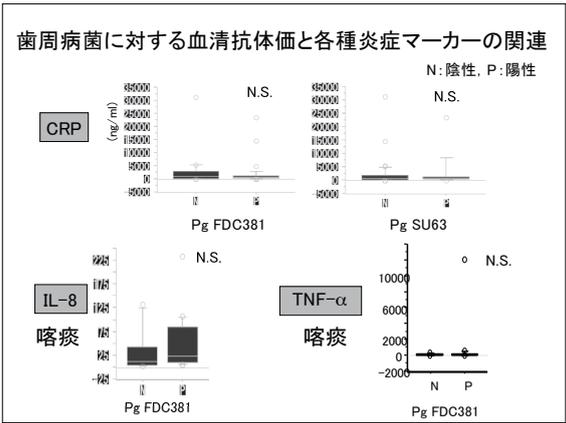
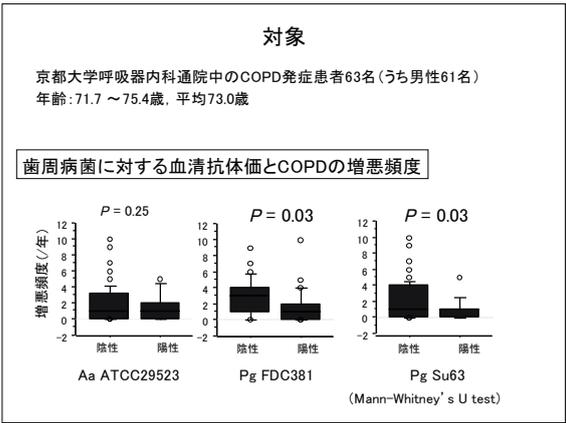
検査結果

検査結果: 正常 異常 不明

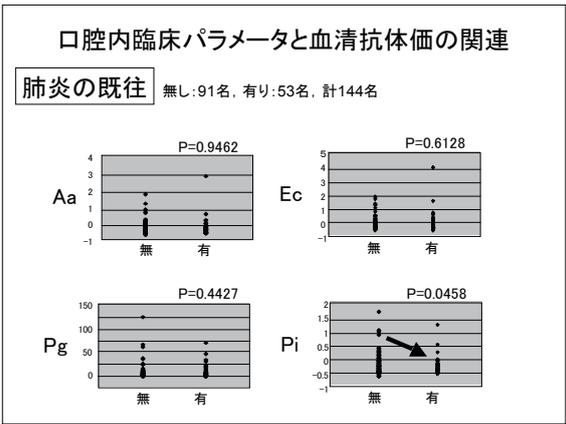
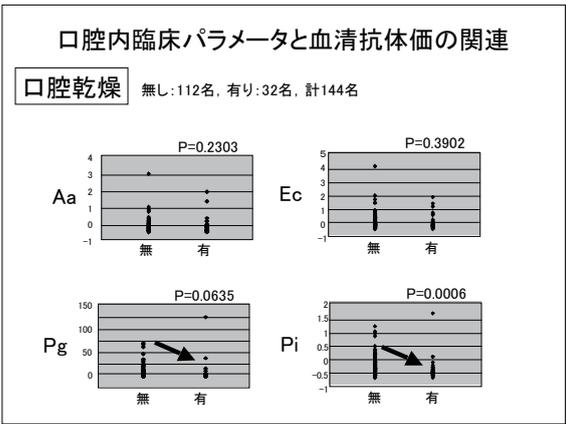
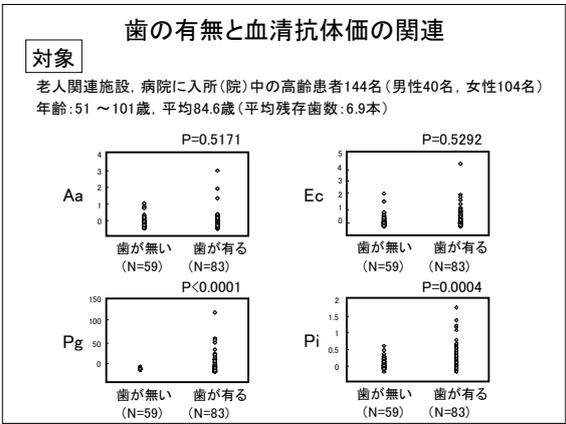
検査結果

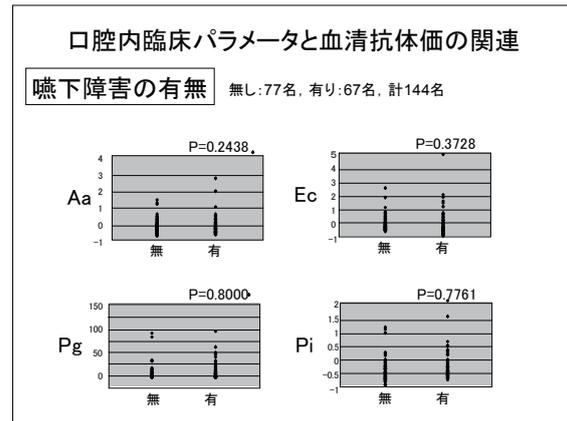
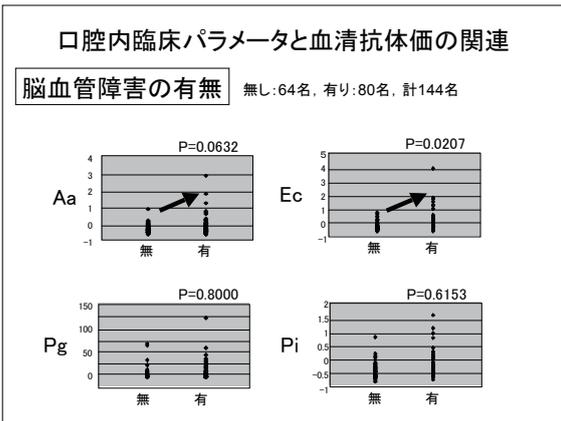
検査結果: 正常 異常 不明





- ### 結果のまとめ
1. 菌周病血清抗体価とCOPD増悪との関連性
 - ・ Pg FDC381, SU63に対する抗体価陽性群で増悪と相反する(単変量)
 - ・ Pg FDC381 or SU63に対する抗体価陽性は頻回増悪と相反する(多変量)
 2. 菌周病血清抗体価と嚔下反射:増悪頻度への影響
 - ・ すべてのペアで増悪頻度に差なし(未公表)
 3. 菌周病血清抗体価と炎症反応
 - ・ 抗体価陽性・陰性群で血漿CRP, 咳痰上清IL-8・TNF-αに差なし





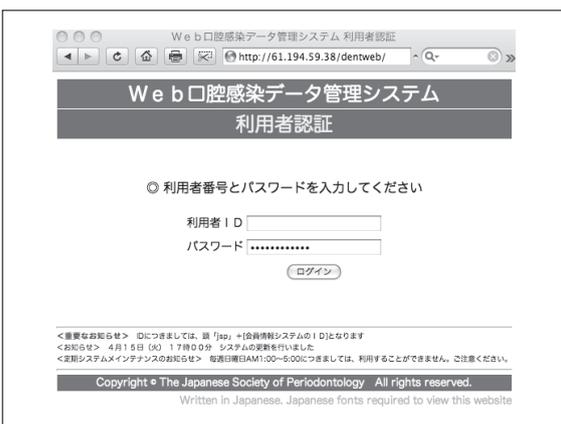
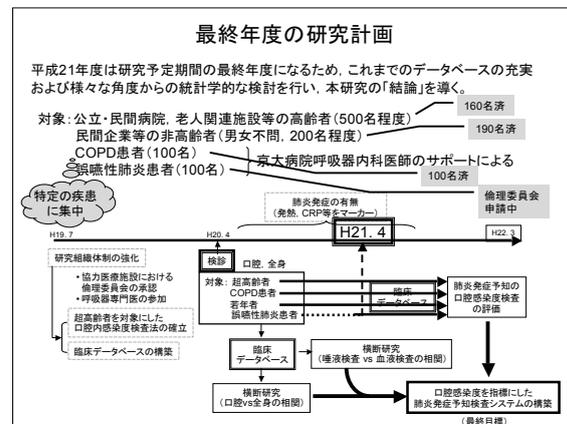
結果のまとめ

- 有菌顎高齢者では、PgおよびPiに対する血漿抗体価が、無菌顎高齢者のものと比較して有意に高かった。
- 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。また、肺炎の既往を持つ高齢者においても有意に低かった。
- 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。

↓

菌周病菌に対する血清抗体価検査は、肺炎発症のリスク診断に応用可能かもしれない。

今後の更なる機序を含む検討が必要！！



本研究班のメンバー

研究代表者: 高柴正悟
 研究分担者: 永田俊彦, 佐藤勉, 野村義明

研究協力者:
 鴨井久一(日本歯科大学・名誉教授)
 花田信弘(元国立保健医療科学院・口腔保健部・部長 現鶴見大学・教授)
 米田哲(徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教)
 三嶋理晃(京都大学医学部・呼吸器内科・教授)
 伊藤穰(京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
 伊藤功朗(京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
 室繁郎(京都大学医学部・呼吸器内科・講師)
 寺田邦彦(京都大学医学部・呼吸器内科・大学院生)
 成石浩司(岡山大学・医学部・歯学部附属病院・講師)

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」
診断の有用性と将来展望



日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

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

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

ミニシンポジウム

高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」 診断の有用性と将来展望

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 5 日（土）13 時～16 時 30 分

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

－併催－

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

（H19－長寿－一般－008）（研究代表者：高柴正悟）

主催：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

～巻頭言～

皆様には益々ご健勝にてご活躍のこととお慶び申し上げます。

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

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

昨今、微弱ではあるものの持続的な慢性口腔感染症である“歯周病”が、全身疾患を悪化させる危険性についてクローズアップされています。さらに、平成19年には「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年間にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられました。この指針では、とりわけ近年の生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係等、歯・口腔の健康と全身との関連性が注目されており、食事からの健康的な生活の維持・向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯周医学“Periodontal Medicine”と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されています。

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

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

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

平成21年11月20日

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
高柴正悟

ミニシンポジウム
高齢／長寿医療社会における「口腔感染症」診断の有用性と将来展望 プログラム

司会進行 岡山大学病院 歯周科 講師 成石浩司

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

基調講演 演者紹介

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

演者：鴨井久一先生（日本歯科大学 名誉教授）

演者略歴

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

【基調講演抄録】

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

日本歯科大学 名誉教授
嶋井 久一

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

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

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

特別講演 演者紹介

講演名：共通する危険因子

演者：花田信弘先生（鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授）

演者略歴

昭和 28 年	福岡県生まれ
昭和 56 年	九州歯科大学卒業
昭和 60 年	九州歯科大学大学院修了
昭和 62 年	ノースウェスタン大学微生物学研究者
平成 2 年	岩手医科大学助教授
平成 5 年	国立予防衛生研究所部長
平成 9 年	国立感染症研究所部長
平成 12 年	九州大学大学院教授（併任）
平成 14 年	国立保健医療科学院部長
平成 20 年	鶴見大学教授 現在に至る
日本歯科大学	客員教授
平成 12 年	厚生労働省健康日本 21 計画策定委員
平成 19 年	内閣府新健康フロンティア賢人会議専門分科会委員
平成 20 年	東京医科歯科大学グローバル COE メンバー（併任）

【特別講演抄録】

共通する危険因子

鶴見大学 歯学部 探索歯学講座 教授
花田信弘

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

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

特別講演 演者紹介

講演名：COPD と併存症－COPD は全身の病気です－

演者：三嶋理晃先生（京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授）

演者略歴

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

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

【特別講演抄録】

COPD と併存症－COPD は全身の病気です－

京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科 教授

三嶋理晃

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

1) 高次神経機能障害：

COPDでは認知症や精神神経障害などの頻度が高い。

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

2) 消化器障害：

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

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

3) 心血管障害：

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

COPDの呼吸機能低下に伴い、心血管系疾患による死亡率が高まる。

4) 栄養・代謝障害：

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

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

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

【研究発表】

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

○高柴正悟, 成石浩司, 工藤値英子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【結果および考察】

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

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

【研究発表】

唾液検査による歯周病進行の予測

○野村義明

鶴見大学歯学部探索歯学講座

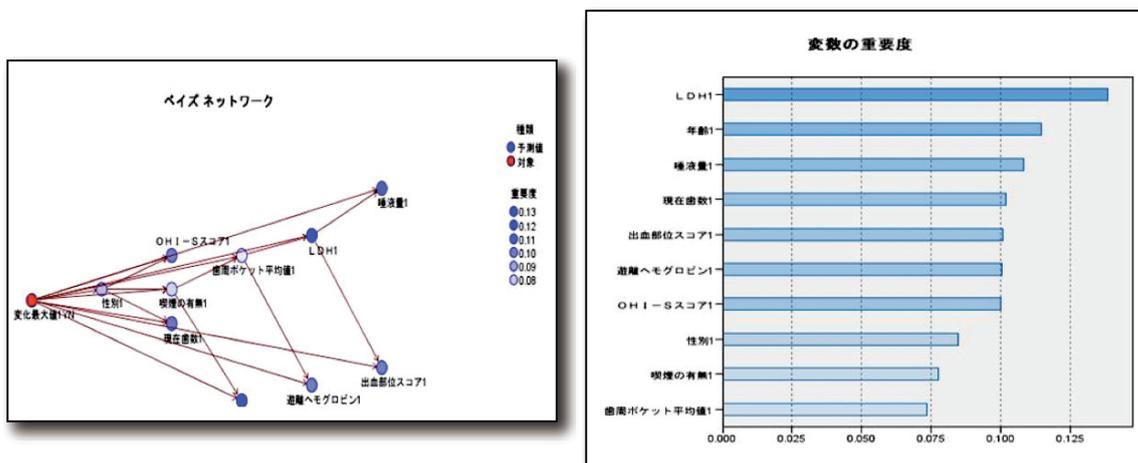
口腔内は視診で診断が可能であるため、歯科医療全般的に臨床検査による診断、疾患進行の予測は全般的に遅れている。そのため、集団健診においても臨床検査によるスクリーニングではなく、歯科医師または歯科関係職種による診断が行われてきた。このことが、歯科疾患が致命傷にならないことと相まって集団健診における歯科健診の受診率が著しく低下してきた原因になっている。

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

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

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

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



最も予想精度が高かったベイジモデルとその変数の重要度

【研究発表】

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

○佐藤勉

日本歯科大学東京短期大学

【目的】

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

【対象および方法】

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

【結果および考察】

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

【一般発表】

急性期病棟における専門的口腔ケアの効果と必要性

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

【緒言】

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

【対象および方法】

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

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

【結果】

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

【考察】

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

【一般発表】

誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について

○伊藤功朗，田辺直也，室繁郎，三嶋理晃
京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

嘉瀬正仁，安友佳朗，門脇誠三
小野市民病院 内科

加古綾，成石浩司，高柴正悟
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野

【背景】

日本は世界にも例をみない高齢化社会を迎えつつあり，高齢者における市中肺炎の診療方針の確立は重要な課題である。高齢者では嚥下機能が低下し，覚醒時，就寝時を問わず不顕性誤嚥を生じていることが多い。したがって，高齢者における肺炎の大半は誤嚥性肺炎であると考えられている。しかし，日本（JRS，2005年）や米国（IDSA/ATS，2007年）の市中肺炎ガイドラインでは，主として一般的な市中肺炎に焦点が当てられており，誤嚥性肺炎に関する記載は少ない。

その理由の一つは誤嚥性肺炎のリスクの評価方法が定まっていないこと，すなわち，誤嚥性肺炎の明確な定義がないことが挙げられる。誤嚥のリスクファクターとしての基礎疾患には，脳血管障害や寝たきり，咽喉頭の異常，胃や食道の異常など，機能的な疾患状態が挙げられている。一方，口腔内の細菌叢や衛生状態も重要なリスクファクターと考えられ，我々は歯周病に着目した。

ガイドラインに取り上げられにくいもう一つの理由として，誤嚥性肺炎における起炎微生物が明確でないことがある。肺炎の起炎微生物の決定は，主として喀痰から分離される菌によることが多いが，歯周病菌を含む口腔内の微生物は「雑菌」として解釈されるために，治療の対象とされなかった。

これらの背景から，血清中歯周病菌抗体価を評価することが，誤嚥性肺炎の病態の解釈と治療ターゲットの明確化につながるのではないかと考えた。

【方法】

比較的高齢者が多く入院する一般的市中病院において市中肺炎の前向き検討をする中で，患者の血清中歯周病菌抗体価を測定し，*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa)，*Eikenella corrodens* (Ec)，*Porphyromonas gingivalis* (Pg)，*Prevotella intermedia* (Pi) について検討した。肺炎入院患者は，誤嚥のリスクの無い「非誤嚥性肺炎」と，誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。

【結果】

現在までに84検体で測定した。このうち，入院時と肺炎回復期（入院14日目）のペアで測定できたのは18名であった。4菌種とも慢性歯周病によると考えられる抗体価の高値を示す患者は存在した。そのうち，Pgのみ，ペア血清で有意と考えられる抗体価の変動を示した（33%）。このうち，臨床的に誤嚥性肺炎と考えられたものは4名（67%）であった。誤嚥性肺炎の中では，Pg抗体価が上昇した患者の年齢は，上昇した患者の年齢よりも高い可能性がある（92才 vs 78.6才， $p=0.08$ ）。

【考案】

誤嚥性肺炎の一部にPgの感染が関与していると考えられる。歯周病の程度と感染抗体価の関係，肺炎治療に伴う抗体価の推移を今後引き続き検討する必要がある。

【一般発表】

血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関連性

○室繁郎，三嶋理晃

京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease: COPD）は，有毒な粒子の吸入（喫煙など）により，気管支・肺胞に慢性炎症と組織改変をきたし，呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す病態と定義される。臨床的には，咳，痰，労作時の呼吸困難を呈する慢性進行性の呼吸器疾患である。COPDは70歳代をピークとして中高年の喫煙者に多い病気で，本邦では40歳以上の約530万人が罹患していると推定されている。世界的にも増加傾向にあり，世界の疾患別死因順位で1990年の第12位から2020年には第5位になると考えられている。また，COPDの経過中に，呼吸困難，咳，喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化することがあり，COPD増悪と呼ばれる。増悪の主原因は気道感染であり，急激に呼吸器症状が悪化（増悪）することで，病態が進行する。COPD増悪は死亡率増加・医療費高騰の原因であり，増悪の予防・抑制は極めて重要である。

本研究は，COPD増悪の危険因子として口腔内細菌を想定し，COPD患者の病態と代表的な歯周病細菌に対する血清IgG抗体価（歯周病菌感染度の指標）の関連性を統計学的手法によって検討した。対象患者は，京都大学呼吸器内科通院中のCOPD患者63名（平均年齢：73.0歳）とし，血清IgG抗体価の測定は通法にしたがいELISA法を用いて行った。興味深いことにPg FDC381，SU63に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した（単変量解析）。また，Pg FDC381，SU63に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた（多変量解析）。

このことは，歯周病抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥にともなう下気道感染症を抑止することによりCOPD増悪頻度を抑制している可能性を示唆していると推測された。

【研究発表】

老健施設での誤嚥性肺炎の発症と歯周病細菌に対する指尖採血血清抗体価の調査

○米田哲，大場博史，板東美香，廣島佑香，坂本英次郎，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・歯周歯内治療学分野

【目的】

後期高齢者における老人性肺炎（誤嚥性肺炎）の発症の予知因子として歯周病細菌の血清抗体価が有用であるかを検討することを目的に以下の調査を行い，各項目間の関連性について検討した。

【方法】

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口腔内診査，歯周病細菌の血清抗体価測定および発熱日数とその原因の調査を行った。

【結果と考察】

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名の高齢者について調査を行った。初回調査時の年齢は61～101歳（平均年齢86±12歳），残存歯数の平均6.0±8.1本，無歯顎の者が58名（48%），口腔乾燥がある者は18名（14%），義歯使用は58名（42%）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%），口腔ケアを行っている者は73名（60%）であった。嚥下障害があると報告された者は52名（43%），肺炎の既往のある者は42名（35%）であった。基礎疾患として脳血管障害がある者が72名（60%），心臓疾患が58名（48%）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。

また，初回調査から1年間での発熱日数の状況を確認できた者は66名であった。肺炎や原因不明での平均発熱日数は9.9±20.8日で，誤嚥の項目との関連では，「無」の者（42名）が3.4±6.1日，「有」の者（24名）が21.1±30.7日で有意差が認められた。歯周病細菌の血清抗体価と発熱日数の間には有意な相関は確認できなかった。

【結論】

今回の老健施設での調査において，発熱日数と嚥下障害の有無が関連していることが明らかとなった。歯周病細菌の血清抗体価と発熱日数との関連性は明らかとはならなかったが，誤嚥性肺炎の重篤化などとの関連がある可能性も否定できず，更なる検討が必要と思われる。

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究課題名：「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）

- 【期間】 平成19年4月～平成21年3月
【助成額】 21,000（平成19年），15,750（平成20年），11,800（平成21年）（千円）
【目的】 口腔内の細菌学的・感染症学的指標をもとに老人性肺炎の予知診断システム
を開発する

【研究班】

研究代表者：

高柴 正悟 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・歯周病態学分野・教授

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・歯周歯内治療学
分野・教授

佐藤 勉 日本歯科大学・東京短期大学・歯科衛生学科・教授

野村 義明 鶴見大学・歯学部・探索歯学講座・准教授

研究協力者：

鴨井 久一 日本歯科大学・名誉教授

花田 信弘 鶴見大学・歯学部・探索歯学講座・教授

米田 哲 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・助教

三嶋 理晃 京都大学医学部・呼吸器内科・教授

室 繁郎 京都大学医学部・呼吸器内科・講師

寺田 邦彦 京都大学医学部・呼吸器内科・医師

伊藤 穰 京都大学医学部・呼吸器内科・助教

伊藤 功朗 京都大学医学部・呼吸器内科・助教

岩田 全充 トヨタ自動車（株）・安全健康推進部・主査

三橋 千代子 トヨタ自動車（株）・東京総務部人事室・歯科衛生士

成石 浩司 岡山大学病院・歯周科・講師

加古 綾 岡山大学病院・歯周科・医員

工藤 値英子 国立療養所・邑久光明園・歯科医師（岡山大学病院・歯周科・研修
登録医）

協力企業：

サンスター（株），（株）リージャー，リージャー長崎ラボラトリー，（株）ビー・エ
ム・エル，（株）山手情報処理センター，（株）リレートシステム，コベルコシステ
ム（株），トヨタ自動車（株）

（順不同）

おわりに

現在、日本社会は急速に著しい高齢社会に突入しています。この社会構造の急激な変化は、従来、私たちが経験し得なかった様々な軋轢をもたらしています。

高齢者医療の面においては、口腔内の500種類を越える常在細菌が老人性（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てきました。昨今、多くの医療施設において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てきました。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ます。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されるべき必要性を感じるのも事実です。すなわち、NSTの普及のためには、他職種の連携が必要であること、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わけで、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考慮しなければ、将来の医療福祉財政の破綻を招きかねないと考えます。また、他の視点から鑑みると、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においては感染を念頭に置いた取り組みは実践されていないという学術的側面からも、不十分さを感じます。

こうした背景の中で、私たちは、厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業の支援のもと、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ました。すなわち、医療経済性の向上のためには、ハイリスク患者を効率的に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本研究の基本戦略に設定しています。

一般的に誤嚥性肺炎の発症診断において、従来の喀痰培養法では起炎菌の判定は困難であり、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す。そこで本研究では、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について検討しました。今回、鴨井久一先生（日本歯科大学名誉教授）、花田信弘先生（鶴見大学教授）らの研究班が挙げられた歯周病唾液検査の応用・発展を踏まえながら、私たちが提唱している歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価検査の誤嚥性肺炎との関連性を同時に調査し、一定の研究成果を見出すことが出来たことは大変に喜ばしいことと考えています。近い将来、誤嚥性肺炎の発症診断に応用可能な臨床検査法を樹立することができれば、結果的に疾患の発症予防に大きく貢献できるものと信じています。

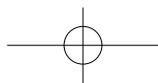
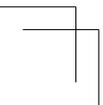
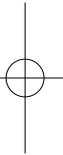
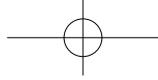
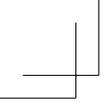
最後に、本研究の一連の遂行にあたりまして、ご協力いただきました研究分担者および研究協力者の先生方、協力企業の皆様に対して心から感謝申し上げますとともに、国費による研究支援を受けたことに深甚なる感謝をいたします。

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）

「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」

高柴正悟

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
(平成21年11月25日記す)

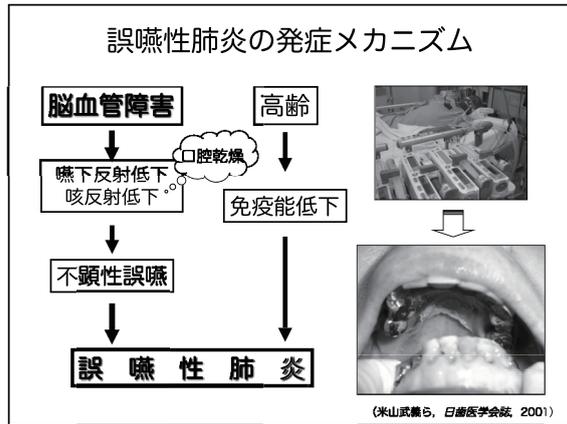


平成21年度
終了 課題

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業／認知症対策総合研究事業

「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)

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



誤嚥性肺炎の発症予防対策

NST (栄養サポートチーム) の組織化 ◀ ◻ 「口腔ケア」の発展

医師, 歯科医師
看護師, 管理栄養士
薬剤師, 言語聴覚士
などで組織される。

- ・ 口腔清掃
- ・ 摂食嚥下訓練
- ・ 栄養状態のチェック

この方向性は厚生労働的に好ましい

経済的にも学術的にも
不十分な要素が
残っている！

医療経済性
育成が必須である。
 経済性 → 学術性

1. 他職種連携が必要である。
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。
3. 感染症であるのに、その評価がない。

将来のあるべき誤嚥性肺炎対策

→ まずは、発症予防が重要

医療経済性がある ◻ → 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行う。

学術性がある ◻ → 感染症リスク診断のためのバイオマーカーを模索する。

我々のスキル

唾液検査：LDH,遊離ヘモグロビンが口腔内炎症のマーカーとして有効である。

血液検査：歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価が、歯周病菌の感染度の指標になる。

↓

唾液検査, 血液検査が誤嚥性肺炎のリスク診断に応用する。

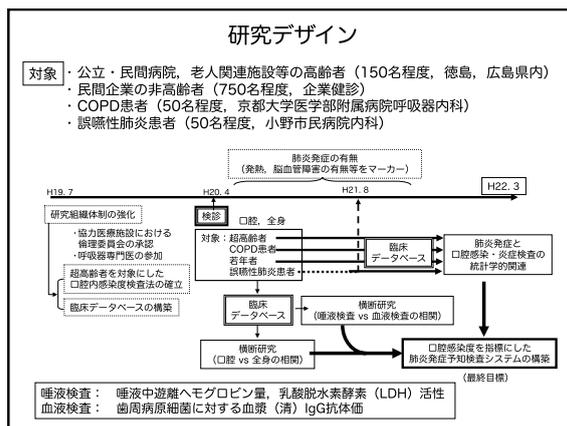
目的

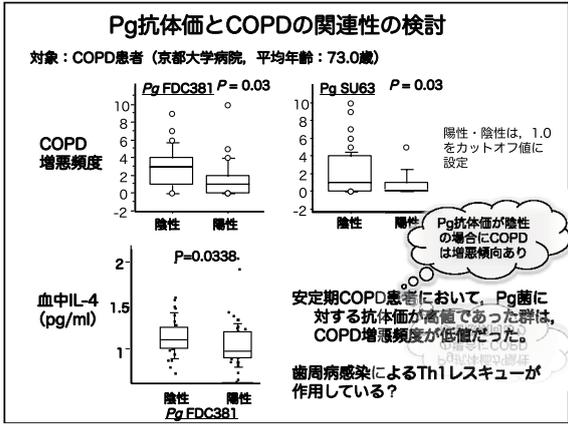
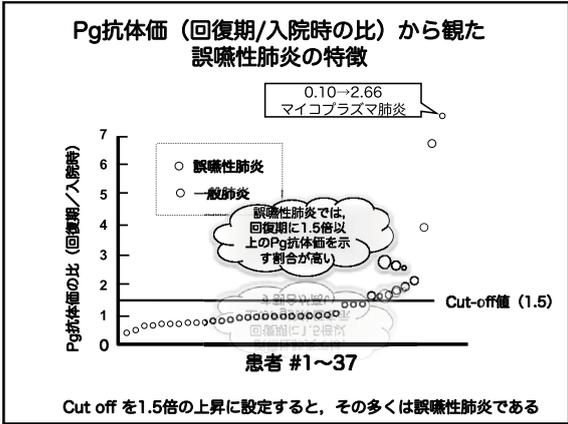
超高齢者における
老人性肺炎発症と口腔感染の関連を調べて、
その発症予知検査システムの構築を目指すこと

研究戦略

1. 歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価検査の評価
2. 臨床疫学研究 (統計学的検討)

血中IgG抗体価検査 vs 高齢者の肺炎発症予測因子
誤嚥性肺炎, COPD患者における
臨床パラメータ





結論

誤嚥性肺炎の発症と歯周病原細菌に対する血中IgG抗体価のレベルは、統計学的な関連があった。

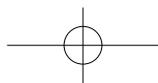
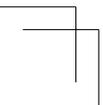
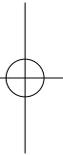
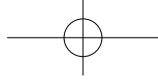
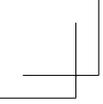
血中IgG抗体価検査は、誤嚥性肺炎の発症リスク診断に有用である。

本研究班のメンバー

研究代表者： 高柴正悟
研究分担者： 永田俊彦，佐藤勉，野村義明

研究協力者：

- 鴨井久一 (日本歯科大学・名誉教授)
- 花田信弘 (元国立保健医療科学院・口腔保健部・部長)
- 現鶴見大学・教授
- 米田哲 (徳島大学・大学院MVA/イノベーション研究部・助教)
- 三嶋理晃 (京都大学医学部・呼吸器内科・教授)
- 伊藤穰 (京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
- 伊藤功朗 (京都大学医学部・呼吸器内科・助教)
- 室繁部 (京都大学医学部・呼吸器内科・講師)
- 寺田邦彦 (京都大学医学部・呼吸器内科・大学院生)
- 成石浩司 (岡山大学・医学部・歯学部附属病院・講師)



II. 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

観察期間中における発熱と調査項目との関連の検討

米田 哲²，大場博史³，板東美香³，廣島佑香³，坂本英次郎³，永田俊彦¹

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 分担研究者，² 研究協力者，³ その他の協力者

研究要旨：平成 21 年度は，研究協力老人保健施設において 1 年後の検診および観察期間中の発熱状況の調査を行った。平成 20 年度に 121 名の初回調査を行ったのに対し，今回の調査では，そのうちの 65 名を調査した。65 名中，発熱の既往があった者は 34 名(52.3%)で，平均発熱日数は 10.0 ± 21.0 日であった。初回調査時の「嚥下障害の有無」で群分けして比較したところ，「なし」群では 42 名中 19 名(45.2%)に発熱が見られ，平均は 3.4 ± 6.1 日であった。「あり」群では 23 名中 15 名(65.2%)に発熱が見られ，平均は 22.0 ± 31.0 日であった。両群の発熱日数を Mann-Whitney U 検定で検討したところ $p = 0.016$ で有意差が認められた。また，観察期間における初回の発熱までの期間を Kaplan-Meier 法にて時間解析を行い，log-rank 検定で比較したところ $p = 0.048$ で有意差が認められた。また，コックス比例ハザードモデルで調査項目(歯周病原因菌血清抗体価，嚥下障害の有無，残存歯の有無，口腔乾燥の有無，口腔ケアの有無)を検討した。その結果，ハザード比では嚥下障害が 1.99 と高い値となり，口腔ケアが 0.51 と低い値であった。しかし，嚥下障害，口腔ケアを含め調査項目に統計的に有意な差は認められなかった。今回，徳島大学で収集したデータの解析では，発熱と歯周病原因菌の血清抗体価に有意な関連は示されなかったが。しかし，抗体価の有効な期間を考慮して，観察期間を限定することにより，発熱リスクに影響を及ぼす可能性が示唆される結果が得られた。

A. 研究目的

口腔内には 500 種類を超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 21 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口腔内診査と検体採取および発熱状況のカルテ調査を行い、発熱と調査項目の関連を検討した。

B. 研究方法

1. 対象者

初回調査を行った者 121 名のうち 65 名に対して、1 年後の口腔内検診および観察期間中の発熱状況のカルテ調査を行った。

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

- 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)
- 口腔乾燥の有無
- 義歯の使用・清掃状況の調査
- 口腔清掃状態の調査

(2) 発熱状況の調査

看護記録より観察期間中における 37.5℃ 以上の発熱の日数とその原因を調査した。

なお、発熱の原因が肺炎以外の疾患であることが判明しているものは発熱日数のカウントより除外した。

(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)を用いて歯周病原菌の血清抗体価を測定するための検体を採取した。

(4) 統計解析

初回調査時の「嚥下障害の有無」の項目により対象者を「嚥下障害あり」群(以後(+))群と「嚥下障害なし」群(以後(-))群の 2 群

に分け、発熱日数の程度に差があるかどうかを Mann-Whitney U 検定にて調べた。

また、初回調査時から初回発熱までの期間を Kaplan-Meier 法にて解析し、2 群間の有意差があるかどうかを log-rank 検定にて調べた。

さらに、発熱リスクと誤嚥性肺炎に関連があると思われる調査項目の関連を分析するために、多変量コックス比例ハザードモデルにて以下の項目の分析を行った。すなわち、「嚥下障害の有無」、「歯周病原菌 (*A.a* 菌, *P.g* 菌, *E.c* 菌, *P.i* 菌) 血清抗体価(初回検査時)」、「残存歯の有無」、「口腔乾燥の有無」、「口腔ケアの実施の有無」の 5 項目で検討を行った。

なお、血清抗体価の判定基準は日本歯科大学・佐藤勉先生の判定基準(20 年度総括・分担報告書, P.31)を参考にして、*A.a* 菌, *E.c* 菌, *P.i* 菌で 1 以上を(+), *P.g* 菌で 5 以上を(+))として分析を行った。

C. 研究結果

初回調査時の「嚥下障害の有無」で群分けすると、(-)群が 42 名(男性 5 名, 女性 37 名, 平均年齢 88.5±7.7 歳), (+)群が 23 名(男性 5 名, 女性 18 名, 平均年齢 81.7±8.3 歳)であった。

発熱の状況をまとめたものを表 1 に示す。

	嚥下障害	
	(-)群	(+)群
総数	65	23
発熱あり	34	15
%	52.3	65.2
平均発熱日数	10.0	22.0
標準偏差	21.0	31.0

表 1. 嚥下障害と発熱日数

65 名中で発熱のあった者は 34 名で、発熱

日数は平均 10.0±21.0 日であった。(－)群では 42 名中 19 名に発熱があり，最大 28 日，平均 3.4±6.1 日であった。一方。(＋)群では 23 名中 15 名に発熱があり，最大 108 日，平均 22.0±31.0 日であった。Mann-Whitney U 検定の結果， $p=0.016$ で嚥下障害(＋)群と(－)群との間に有意差が確認された。

次に，両群を観察期間における初回発熱までの期間(日数)を Kaplan-Meier 法により時間解析を行った。結果を図 1 に示す。(－)群の中央値は 365 日，(＋)群は 202 日で，観察期間を通して(＋)群が(－)群を下回っており，log-rank 検定において $p=0.048$ で有意な差が認められた。

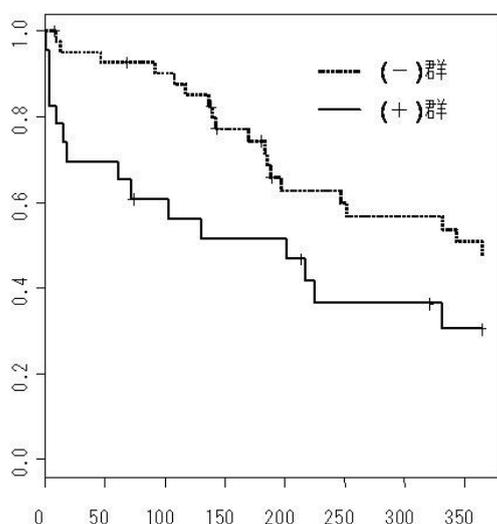


図 1. 初回発熱までの時間解析

コックス比例ハザードモデルによる分析の結果を表 2 に示す。ハザード比 (HR) で見ると 1.5 以上の HR を示したのは「嚥下障害」で，0.7 以下を示したのは「口腔ケア」であった。しかしながら，いずれの項目も統計的有意差は認められなかった。

	HR	95%信頼区間	P
血清抗体価(初回検査)			
A.a菌	0.97	0.12-8.08	0.978
P.g菌	1.10	0.40-3.02	0.847
E.c菌	NA	NA	NA
P.i菌	NA	NA	NA
嚥下障害	1.99	0.92-4.27	0.079
残存歯の有無	1.26	0.47-3.36	0.642
口腔乾燥	0.96	0.30-3.05	0.949
口腔ケア	0.51	0.20-1.30	0.160

表 2. 調査項目別の発熱リスク NA: 解析不能

D. 考察

歯周病は口腔内における歯周病原菌の感染症であり，糖尿病などと同様に生活習慣病でもある。近年，歯周病原菌を含む口腔内細菌が高齢者の誤嚥性肺炎に関連することが知られており，高齢者や要介護者が入所する老人健康保健施設における口腔ケアの重要性が認識されている。

歯周病は感染症であることから，歯周病に罹患すると歯周病原菌の血中 IgG 抗体価が上昇し，その抗体価を測定することにより歯周病原菌 (A.a 菌，P.g 菌，E.c 菌，P.i 菌) の感染状況を知ることが可能である。

今回の研究では，観察期間における発熱の状況と歯周病原菌血清抗体価の関連を検討した。また，誤嚥性肺炎の発症に関連すると思われる調査項目との関連も併せて検討を行った。

今回の調査から，嚥下障害のある者の発熱日数が有意に多いことが示された。この結果は，当然の結果のようにも思われるが，嚥下障害がある者でも食事形態の工夫(トロミの付与など)により誤嚥を防ぐことが可能なことが報告されており，嚥下機能と食事形態との乖離が発熱日数の差の一要因となった可能性が考えられる。しかし，嚥下障害なし(42名)で普通食は 27 名，嚥下障害あり(24名)で普通食は 1 名であり，一見，摂食嚥下機能と食事形態の大きな乖離はなさそうである。しかし，トロミの強さなどの食事形態を決める際に，VE 検査などを用いて行っているわけではなく，不顕性誤嚥が生じている可能性も考えられることから一概に嚥下機能と食事形態との関連を論じることは難しい。

時間解析では，初回調査時からの観察期間における最初の発熱までの期間を嚥下障害の有無で群分けして比較検討を行ったところ，両群間の log-rank 検定で有意差が確

認められた。嚥下障害の有無による発熱日数および時間解析の結果から、嚥下障害のある者は誤嚥性肺炎を起こすリスクが高いことが確認される結果となった。

コックス比例ハザードモデルによる分析では、「嚥下障害」によるHRが1.99と高く、「口腔ケア」が0.51と低い結果となり、他の報告と同様の傾向を示す結果であった。しかしながら、歯周病原因菌の血清抗体価では何らかの傾向を見出すことはできなかった。

今回は抗体価測定値を感染の有無に分類する際に、昨年度の分担報告書での日本歯科大学・佐藤勉先生の判定基準(20年度総括・分担報告書、P.31)を参考にした。歯周病と誤嚥性肺炎では血清抗体価の判定基準とは異なる可能性があり、誤嚥性肺炎のリスク判定に用いることができる判定基準を作成するなどの検討が必要であると思われる。

今回、検討を行っていないが1年後の血清抗体価を測定したのは39名であった。初回と1年後の測定値を比較してみると、判定基準が(-)から(+)又は(+)から(-)に変化した者がそれぞれ3名存在した。このことから血清抗体価は口腔ケアを受けている者でも変化していることが推察される。このように抗体価が変化していることから、血清抗体価が発熱リスクを反映すると仮定した場合に、血清抗体価がどれくらいの期間の発熱リスクを反映することが可能であるかを検討する必要があると思われる。試しに初回検査から100日間の発熱に関してのみを解析してみると、「*P.g*菌血清抗体価」のHRが2.42(95%信頼区間0.49-11.90, P=0.278)、「口腔ケア」がHR=0.22(95%信頼区間0.04-1.39, P=0.108)となった。こ

の結果は、期間を限定して調べると、歯周病原因菌の血清抗体価や口腔ケアと誤嚥性肺炎による発熱との関連が示されやすい可能性を示唆しているものと考えられる。

E. 結論

今回のカルテ調査を分析したところ、嚥下障害のある者の発熱が有意に多いことが確認され、嚥下障害のある者に対する口腔ケアの重要性を再認識させられるものであった。

また、歯周病原因菌血清抗体価と1年間での発熱日数には直接の関連は見られなかった。しかし、抗体価測定から1年間という長期間でなく、一定の期間を設定することで歯周病原因菌が発熱リスクに影響している可能性があるとの結果を得られた。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし。

G. 研究発表

特に記載事項なし。

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

歯周病細菌の血漿 IgG 抗体価検査と唾液生化学・細菌検査の関連性、
および唾液検査の予知性に関する研究

佐藤 勉

日本歯科大学東京短期大学歯科衛生学科

研究要旨：わが国の成人における歯周病有病率は、70～80%と極めて高い。また近年、若年層での有病者も増加傾向にある。歯周病は歯肉縁下プラークに生息する歯周病細菌によって発症・進行する細菌感染性疾患である。近年、口腔細菌と全身性疾患との関わりが指摘されており、歯周病についても同様な報告がみられるようになってきた。したがって、歯周病予防は単に口腔局所に留まらず、国民の全身的な健康の保持・増進に極めて重要な課題となっている。特に超高齢社会をむかえたわが国では、高齢者における歯周病細菌を含む口腔細菌による感染症対策が急務となってきた。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を実施し、検査結果と臨床パラメータとの関連性および検査値間の関連性について検討した。さらに、CPI の変化と各種検査結果との関連についても検討した。対象は某企業にて実施された定期健康診断受診者 690 名（男性：493 名，平均年齢 46.4±8.7 歳，女性：197 名，平均年齢：38.8±7.6 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。唾液検査は、生化学検査として、ヘモグロビン (Hb) 量, LDH (lactate dehydrogenase) 活性, AST (aspartate amino transferase) 活性, ALT (alanine amino transferase) 活性および ALP (alkaline phosphatase) 活性を、細菌検査として、総菌数, *P.g* 数および総菌数に占める *P.g* 数の割合を測定した。また一部の対象者について、CPI の変化の有無と各検査結果との関連性を調べた。歯周組織検査は、CPI 法による口腔診査にて行った。全対象者における結果は以下の通りであった。血漿 IgG 抗体価のうち、*P.g* に対する抗体価は、CPI 値が大きい者ほど有意に高値を示した。唾液生化学検査では、LDH 活性と Hb 量が CPI 値の大きい者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 活性との間に有意な関連が認められた。また一部の対象者について、2004 年と 2008・2009 年の健康診断時の CPI 値から、CPI が変化しなかった群と進行した群に分類し、各検査結果との関連を調べた。その結果、*P.g* 抗体価は、変化しなかった群では有意な変動がみられなかったが、進行した群では *P.g* 抗体価の有意な増加が認められた。以上の結果から、血漿 *P.g* 抗体価、唾液 Hb と LDH は歯周疾患検査として有用であることが示された。また、血漿 *P.g* 抗体価の上昇は歯周病の進行を表すことが示唆された。

A. 研究目的

口腔の二大疾患である齲蝕と歯周病は、共に口腔微生物の内因感染によって発生する感染症である。また、それらの発症や進行には、様々な生活習慣が関与することから、生活習慣病として捉えられている。わが国の齲蝕有病率は、全年齢層を通しておおむね減少傾向にあるが、歯周病のそれは70～80%を超える高値が示されている。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、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なってきた。さらに、歯周病細菌を含む口腔細菌によって引き起こされる嚥下性肺炎（誤嚥性肺炎）対策も、超高齢社会に突入したわが国では急務となっている。

現在、歯周病に対する治療法は基本治療に始まり、薬物療法、外科治療および再生療法等が確立されており、患者の病態に応じた対応がなされている。しかし、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、現状の歯周病検診の多くは、探針を用いたいわゆる **case finding** の手法が採用されている。すなわち、歯周病のリスクを予測し、その全体のリスクを除去するのではなく、すでに歯周病になっているか否かを探針でみる **case finding** の手法で第二次予防が実践されている。このような方法では、自覚症状が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新たな検査法の開発は、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十分に応用できる検査となりうると考える。

医科領域では様々な臨床検査が開発・実

施されている。それらの結果は、患者や被検者についての重要な生体情報を提供すると共に、疾病の状態の評価にも用いられることから、臨床検査は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必要不可欠となっている。前述のごとく、従来行われている歯周病検査は、歯科医師による視診・触診型検査がほとんどで、被検者から採取した生体試料を検体とする検査はほとんど行われていない。そこで、我々は口腔固有の生体試料である唾液に着目し、これを検体とする歯周病検査法を検討してきた。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、その一方で口腔の状態をよく反映しているものと考えられる。唾液を検体とする歯周病検査としては、潜血試験や酵素活性を測定する生化学検査、および歯周病原細菌をターゲットにした細菌検査が検討・開発されている。それらのうち、生化学検査としては、ヘモグロビン（Hb）量やLDHをはじめとする数種類の酵素が歯周病のスクリーニング検査法として有用であることが報告されている。すなわち、それぞれの検査において、カットオフ値を算出し、敏感度と特異度が比較的良好な検査であることが確認されている。また、細菌検査については、歯周病原細菌、特に *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) の定量検査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。さらに、*P.g* 数の測定は、歯周病の発症や進行の程度を評価する上で有用であることも示されている。唾液は、歯科領域において比較的採取しやすい生体試料である。したがって、歯周病の臨床検査として唾液検査が確立され、それらの結果から歯周病の発症や進行を予測し、さらに病態の評価が可能になれば、本検査はスクリーニングから診断や治療といった幅広

い分野において、極めて重要な意義をもつことになる。さらに、全身の健康状態の把握や管理にも有用な検査になると思われる。

通常、感染症に対する検査としては、各種検査からの病原細菌の検出・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。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。本研究班の高柴らのグループは、指尖血漿を検体とする歯周病原細菌に対する IgG 抗体価測定が、歯周病スクリーニングに有用であることを報告している。

そこで本研究では、唾液を検体とする生化学・細菌検査と血液を検体とする歯周病原細菌に対する IgG 抗体価測定を行い、各検査結果の関連性やそれらの歯周病検査として有用性について検討した。

B. 研究方法

1. 対象者

対象は某企業にて実施された定期健康診断受診者 690 名（男性：493 名，平均年齢 46.4±8.7 歳，女性：197 名，平均年齢：38.8±7.6 歳）である。ただし、対象者によっては、すべての検査項目を受けていない者もいた。健診実施期間は、2008 年 9 月から 2009 年 10 月であった。また、対象者の一部については、2004 年時に実施した検査結果についても今回の検討対象とした。本研究を実施するにあたり、対象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

唾液と血液を採取した後、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 プロブ (TPS プロブ, 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 時間経過した後に、香料および甘味料などを含まないガムベース (1 g) 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 (lactate dehydrogenase) 活性, AST (aspartate amino transferase) 活性, ALT (alanine amino transferase) 活性および ALP (alkaline phosphatase) 活性と Hb 量を実施した。

4. 唾液中の歯周病細菌検査

前述の方法にて採取した唾液を検体として、*P.g* 数と同時に測定した総細菌数に対する *P.g* 割合 (%) を算出した。測定には、Lyons らによる 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。総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。

5. 血漿 IgG 抗体価の測定

血漿は被験者の指尖からデバイスキットを用いて採取した。歯周病細菌として、*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、(-), (±), (+) の3段階の評価基準を設定した。それら基準については表1に示した。なお、測定は(株)リージャ(長崎)に外注した。

表1 血漿抗体価による判定基準

菌種	判定		
	-	±	+
<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

表2 CPIと血漿IgG抗体価・唾液検査結果との関連

	CPI						有意確率
	0		2		3		
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
血漿 <i>A.a</i> 抗体価	0.00	0.39	0.14	0.84	-0.34	0.08	0.245
血漿 <i>E.c</i> 抗体価	-0.22	0.32	-0.22	0.36	-0.36	0.20	0.820
血漿 <i>P.g</i> 抗体価	17.06	52.81	12.39	24.78	27.02	14.21	0.138
血漿 <i>P.i</i> 抗体価	0.09	0.47	0.03	0.39	-0.06	0.45	0.757
AST2004	55.42	28.27	72.74	59.22	414.00		0.167
ALT2004	29.68	20.48	44.72	46.15	300.00		0.117
LDH2004	199.67	137.38	221.65	178.34	112.00		0.688
LDH2008・2009	207.18	139.00	191.95	152.51	389.50	157.60	0.102
ALP2004	6.39	7.43	6.21	7.09	3.00		0.912
唾液ヘモグロビン2004	7.19	16.74	29.25	110.94	2.70		0.587
唾液ヘモグロビン2008	8.34	30.54	25.35	110.14	1.40	1.41	0.074
総菌数	97992982	128643068	91551163	98302643	48000000		0.749
<i>P.g</i> 菌	10935	53609	18679	37373	0		0.098
<i>P.g</i> 菌/総菌数	0.10	0.54	0.02	0.05	0.00		0.350

表3 CPIと血漿抗体価との関連

	CPI2008・2009				合計	有意確率
	0	2	3			
血漿 <i>A.a</i> 判定	-	227	227	10	464	0.153
	+/-	6	18	0	24	
	+	4	3	0	7	
血漿 <i>E.c</i> 判定	-	232	243	9	484	0.241
	+/-	5	5	1	11	
	+					
血漿 <i>P.g</i> 判定	-	186	183	2	371	0
	+/-	10	24	3	37	
	+	41	41	5	87	
血漿 <i>P.i</i> 判定	-	223	228	9	460	0.494
	+/-	14	10	1	25	
	+					

表4 血漿IgG抗体価・唾液検査結果間の関連

	血漿 <i>A.a</i> 抗体価	血漿 <i>E.c</i> 抗体価	血漿 <i>P.g</i> 抗体価	血漿 <i>P.i</i> 抗体価	ALT2004	ALP2004	唾液ヘモグロビン2004	唾液ヘモグロビン2008	総菌数	<i>P.g</i> 菌	<i>P.g</i> 菌/総菌数
血漿 <i>A.a</i> 抗体価	1	.341**	.008	.141	.036	.012	-.001	-.016	.075	-.051	-.080
Pearsonの相関係数		.000	.915	.065	.715	.905	-.992	.836	.452	.607	.424
有意確率(両側)											
N	173	173	173	173	103	103	103	103	103	103	103
血漿 <i>E.c</i> 抗体価	.341**	1	-.045	.198**	.064	.020	-.023	-.080	.030	-.231*	-.179
Pearsonの相関係数			.561	.009	.522	.838	.816	.295	.767	.019	.071
有意確率(両側)											
N	173	173	173	173	103	103	103	103	103	103	103
血漿 <i>P.g</i> 抗体価	.008	-.045	1	.187**	.006	-.044	-.025	.047	-.135	.014	.170
Pearsonの相関係数		.915	.561	.014	.956	.661	.803	.538	.174	.885	.086
有意確率(両側)											
N	173	173	173	173	103	103	103	103	103	103	103
血漿 <i>P.i</i> 抗体価	.141	.198**	.187**	1	.015	-.083	-.058	.094	.178	.097	.162
Pearsonの相関係数		.065	.009	.014	.878	.407	.563	.222	.072	.327	.102
有意確率(両側)											
N	173	173	173	173	103	103	103	103	103	103	103
ALT2004	.036	.064	.006	.015	1	.082	.350**	.340**	-.044	-.066	-.080
Pearsonの相関係数		.715	.522	.956	.878	.413	.000	.001	.662	.506	.423
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
AST2004	.051	.091	.039	.042	.979**	.092	.313**	.315**	-.037	-.071	-.089
Pearsonの相関係数		.609	.358	.699	.675	.000	.411	.001	.714	.475	.373
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
LDH2004	.027	.041	-.134	-.061	-.001	.316**	.570**	.419**	-.053	.038	-.014
Pearsonの相関係数		.790	.678	.178	.541	.989	.001	.000	.592	.700	.886
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
LDH2008・2009	-.034	-.087	-.099	.377**	.021*	.075	.495**	.327**	-.153	.099	.023
Pearsonの相関係数		.657	.258	.196	.000	.032	.459	.000	.127	.327	.822
有意確率(両側)											
N	171	171	171	171	101	101	101	101	101	101	101
ALP2004	-.012	.020	-.044	-.083	-.082	1	.260**	-.183	-.017	.024	-.044
Pearsonの相関係数		.905	.838	.661	.407	.413	.008	.066	.865	.812	.656
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
唾液ヘモグロビン2004	-.001	-.023	-.025	-.058	.350**	.260**	1	.830**	-.085	-.006	-.001
Pearsonの相関係数		.992	.816	.803	.563	.000	.008	.000	.392	.951	.989
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
唾液ヘモグロビン2008	-.016	-.080	-.047	.094	.340**	.183	.830**	1	-.108	-.019	-.012
Pearsonの相関係数		.836	.295	.538	.222	.001	.066	.000	.281	.854	.903
有意確率(両側)											
N	171	171	171	171	101	101	101	101	101	101	101
総菌数	.075	.030	-.135	.178	-.044	-.017	-.085	-.108	1	-.015	-.101
Pearsonの相関係数		.452	.767	.174	.072	.662	.865	.392	.281	.881	.308
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
<i>P.g</i> 菌	-.051	-.231*	.014	.097	-.066	.024	-.006	.019	-.015	1	.834**
Pearsonの相関係数		.607	.019	.885	.327	.506	.812	.951	.854	.881	.000
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
<i>P.g</i> 菌/総菌数	-.080	-.179	-.170	.162	-.080	-.044	.001	-.012	-.101	.834**	1
Pearsonの相関係数		.424	.071	.086	.102	.423	.656	.989	.903	.308	.000
有意確率(両側)											
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103

測定した血漿 IgG 抗体価のうち、*P.g* 抗体価と CPI との間に有意な関連が認められた。すなわち、CPI 0 では (-) が多く、CPI が高い者ほど陽性反応者が多かった。

表 4 に全ての検査結果間の分析結果を示した。血漿 IgG 抗体価間では、*A.a* と *E.c*, *A.a* と *E.c*, *P.i* と *E.c*, *P.i* と *P.g*, *P.g* と *P.i* 間でそれぞれ有意な関連が認められた。さらに *P.g* 抗体価と *P.g* 数, *P.i* 抗体価と LDH2008・2009 間でそれぞれ有意な関連が認められた。生化学検査では、ALT2004 年, AST2004 年, LDH2008・2009 年, Hb2004 年, Hb2008・2009 年とそれぞれ有意な関連が認められた。また、ALP2004 年は LDH2004 年, Hb2004 年とそれぞれ有意な関連が認められた。Hb については、2004 年で ALT2004 年, AST2004 年, LDH2004 年, LDH2008・2009 年, Hb2008・2009 年と、2008・2009 年で ALT2004 年, AST2004 年, LDH2004 年, LDH2008・2009 年と、それぞれ有意な関連が認められた。細菌検査では、*P.g* 数と *E.c* 抗体価, *P.g* 数と *P.g* 割合間でそれぞれ有意な関連が認められた。

表 5 に血漿 IgG 抗体価 (表 3 の判定基準による) と唾液検査結果との関連を示した。*A.a*, *E.c* および *P.i* については、唾液生化学・細菌検査結果との間で有意な関連はみられなかった。

これらに対して、*P.g* では LDH2008・2009 年との間に有意な関連が認められた。対象者のうち、2004 年と 2008・2009 年の検査結果がある者について、CPI の進行の有無と検査結果との関連を検討した (表 6)。その結果、2008・2009 年に CPI が進行した群では、進行しなかった群に比べ、血漿 *P.g* 抗体価が有意に高値であった。

表5 血漿IgG抗体価と唾液検査結果との関連

	血漿 <i>A.a</i> 判定						血漿 <i>E.c</i> 判定					
	-		+/-		+		-		+/-		+	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	有意確率	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	有意確率
AST2004	65.1	55.6	89.3	67.8			0.308	66.5	56.3			
ALT2004	37.6	42.5	57.3	49.7			0.276	38.7	42.9			
LDH2004	211.7	155	149.5	133.5			0.339	208.1	154			
LDH2008・2009	213.2	167.3	151.9	119.6	69		0.39	209.4	165.8	164		0.785
ALP2004	6.2	7.2	7.5	5.8			0.662	6.3	7.2			
唾液ヘモグロビン2004	17.2	75.3	2	2.7			0.625	16.3	73.1			
唾液ヘモグロビン2008	17.6	81.1	4.9	7	1		0.878	16.9	79	0.5		0.836
総菌数	90446392	1.06E+08	1.76E+08	2.09E+08			0.076	95420388	1.15E+08			
<i>P.g</i> 菌	13943	47309	14833	36334			0.964	13995	46597			
<i>P.g</i> 菌/総菌数	0.069	0.418	0.008	0.02			0.725	0.065	0.405			
口臭	243	213	282	365	553		0.341	248	223	46		0.367

表5 血漿IgG抗体価と唾液検査結果との関連(2)

	血漿 <i>A.a</i> 判定						血漿 <i>E.c</i> 判定							
	-		+/-		+		-		+/-		+			
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	有意確率	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	有意確率		
AST2004	61.9	49.1	70.5	46.4	76.4	72.3	0.908	67.0	57.8	53.6	21.2	80.0	0.951	
ALT2004	37.0	38.4	39.8	32.7	42.5	54.4	0.650	39.3	44.1	26.6	6.1	45.0	0.806	
LDH2004	200.2	143.0	116.7	111.1	245.4	178.4	0.135	209.1	155.5	209.2	147.2	105.0	0.800	
LDH2008・2009	189.3	130.2	153.4	101.3	289.7	244.2	0.003	200.6	142.0	292.0	248.0	160.0	756.6	0.000
ALP2004	5.9	5.9	3.0	1.9	7.8	9.8	0.243	6.2	7.3	7.2	6.2	5.0	0.942	
唾液ヘモグロビン2004	16.6	88.4	6.3	11.3	17.7	26.6	0.941	16.5	75.1	15.6	31.0	0.5	0.977	
唾液ヘモグロビン2008	12.7	69.3	74.6	210.4	16.9	45.0	0.074	16.0	70.7	22.2	45.7	70.4	98.5	0.618
総菌数	99916176	10417353	16988333	211079136	66513793	108678415	0.128	93631959	107052602	144000000	236083672	26000000	0.530	
<i>P.g</i> 菌	13518	54800	19333	29269	14010	23026	0.959	14716	47919	2800	6261	0	0.821	
<i>P.g</i> 菌/総菌数	0.066	0.405	0.015	0.020	0.075	0.190	0.948	0.068	0.410	0.026	0.050	0.000	0.963	
口臭	225	210	460	342	298	205	0.007	253	225	124	89	33	0.298	

表6 2004年から2008年の間にCPIの進行した者としなかった者の相違

CPI	変化無し			進行			有意確率
	人数	平均値	標準偏差	度数	平均値	標準偏差	
AntiAa	69	.0108	.49280	15	.1713	.45638	0.112
AntiEc	69	-.2197	.31752	15	-.1374	.37140	0.378
AntiPg	69	9.1013	19.62372	15	18.8659	26.07455	0.012
AntiPi	69	.0998	.44458	15	.2063	.45521	0.255
潜血2008・2009	69	8.467	45.7368	15	6.793	12.0828	0.779
潜血2004	69	19.906	88.2262	15	7.067	21.6686	0.359
LDH2008・2009	69	209.23	155.744	15	187.20	122.441	0.713
LDH2004	69	216.99	163.301	15	188.53	161.136	0.347
AST	69	59.87	43.603	15	102.00	104.605	0.191
ALT	69	34.45	34.436	15	65.00	78.296	0.173
ALP	69	6.33	6.993	15	4.33	2.743	0.659
総菌数	69	97811594.20	130562578.568	15	96886666.67	74559993.741	0.304
<i>P.g</i> 菌	69	13017.39	51605.970	15	23800.00	47039.801	0.27
対総菌数比率	69	.07	.483	15	.02	.035	0.264

また、2004年と2008・2009年のCPI間に有意な関連が認められた(表7)。

CPIの進行の有無は、性別と年齢との間に共に関連がみられなかった(表8, 9)。

表7 2004年と2008・2009年のCPIの関連

	CPI 2004				合計	有意確率
	0	1	2			
CPI2008-2009	0	42	0	0	42	0.012
	2	13	1	27	41	
	3	0	0	1	1	
合計		55	1	28	84	

表8 性別にみたCPIの変化

	性別		合計	有意確率
	女	男		
CPI 進行なし	36	33	69	0.393
進行	6	9	15	
合計	42	42	84	

表9 CPI進行の有無と年齢との関連

年齢	平均値	度数	標準偏差	有意確率
進行なし	43.46	69	6.781	.888
進行	42.53	15	5.489	
合計	43.30	84	6.549	

本研究で測定した全ての検査項目について、基準値を設定し、敏感度と特異度を算出した結果を表10に示した。敏感度、特異度ともに0.6以上であったのは、血漿A.a抗体価、血漿P.g抗体価、血漿P.i抗体価であった。

表10 各検査項目における基準値と敏感度・特異度

	基準値	敏感度	特異度
AntiAa	0.08	0.60	0.71
AntiEc	-0.23	0.53	0.64
AntiPg	4.58	0.67	0.67
AntiPi	0.07	0.60	0.61
潜血2008・2009	0.75	0.47	0.43
潜血2004	0.95	0.47	0.42
LDH2008・2009	166.00	0.47	0.46
LDH2004	143.00	0.40	0.43
AST	50.50	0.67	0.55
ALT	28.50	0.60	0.57
ALP	2.50	0.73	0.30
P.g. 菌	2500.00	0.33	0.78
対総菌数	0.01	0.33	0.80

D. 考察

歯周病は口腔に生息する歯周病細菌による感染症であるが、その発症や進行にはさまざまな宿主・環境要因が関連する。なか

でも喫煙習慣や社会的・心理的ストレスは重要なリスクファクターとなることが明らかになり、生活習慣病として捉えられるようになってきた。一方、歯周病細菌を含む口腔常在菌は、口腔局所に健康障害を引き起こすだけでなく、全身の健康状態にも影響を及ぼすことが明らかにされてきている。なかでも高齢者や要介護高齢者で比較的多くみられる嚥下性肺炎(誤嚥性肺炎)の発症に、複数種の口腔常在菌が関与し、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。さらに、わが国の歯周病有病率は非常に高く、より一層の高齢化が進んでいる状況を考慮すると、歯周病細菌を含む口腔細菌の適切なコントロールが、国民の健康の保持・増進に極めて重要となることは明白である。

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case findingの方法が採用されている。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。言い換えれば従来の診査は、疾病が進行して初めて有用となる方法で、第一次予防はもちろんのこと、第二次予防の手段としても適切でない。

唾液は、本来含まれる化学成分のほか、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、さらには食物残渣等を含んでいる。しかし、このような複雑な構成成分を有するからこそ、歯周組織をはじめとして口腔の様々な状態を反映しているものと考えられる。そこで、我々は唾液を検体とする歯周病検査の開発を目的とする研究をスタートさせた。これまでに、数項目の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ている。さ

らに、血液を検体とする検査法についても検討がなされており、IgG 抗体価を測定する検査法が確立されている。

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) 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。さらに CPI の変化と各検査結果との関連についても検討した。

対象者 CPI と血漿 IgG 抗体価との関連については、CPI の高い者で *P.g* 抗体価が高値を示す傾向にあった。現在、歯周病の発症や進行に関与すると考えられている細菌は、十数種にのぼり、各細菌と病型との関連も報告されている。また、本研究では、様々な菌種間で抗体価に相関が認められたが、*P.g* を除いて CPI との関連がみられなかった。このことは、*P.i*, *A.a* および *E.c* はいずれも歯周病細菌であるものの、歯周病の発症や進行には *P.g* の感染がもっとも強く関与していることを示唆している。さらに、CPI が高い群で唾液中の *P.g* 数が多い結果は、これを支持するものと考えられた。したがって、*P.g* をターゲットとした血漿抗体価の測定と菌数定量は、歯周病検査として特に有用であると考えられた。唾液生化学検査では LDH 活性がもっとも強く CPI と関連しており、従来の報告を支持する結果であった。さらに、Hb 量、AST 活性および ALT 活性も CPI が高い群で高値を示す傾向にあった。しかし、Hb 量は CPI 3 の群が他に比べ低値であり、重度の歯周病では出血を認めない場合があることが推察された。*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。今回実施した種々の検査は、個々の敏感度・特異度が必ずしも高くないものがあるが、検査間で関連性が認められたものも多い。したがって、各検査のもつ意義を考慮しつつ、複数の検査を組み合わせることで、より信頼性の高い検査法が確立できるものとする。

2004 年と 2008・2009 年の CPI について、CPI 変化群と進行群に分類し、各検査結果との関連を調べた結果、*P.g* 抗体価は進行群で有意に増加していた。このことから、血漿 *P.g* 抗体価は、歯周病の進行を評価する検査項目として有用であることが示唆された。

E. 結論

本研究結果から、血漿 *P.g* 抗体価、唾液 Hb および LDH は、歯周病の検査項目として有用であることが示された。また、血漿 *P.g* 抗体価は歯周病の進行を評価する検査として有用であることが示唆された。

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

- 1) 三橋千代子, 成石浩司, 佐藤 勉, 野村義明, 永田俊彦, 米田 哲, 花田信弘, 鴨井久一, 高柴正悟, 岩田全充: 定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して, 日歯周誌, 51 (春季特別号):

129, 2009.

- 2) 佐藤 勉, 野村義明, 成石浩司, 花田信弘, 米田 哲, 永田俊彦, 成石浩司, 高柴正悟: 歯周病原性細菌の血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討, 日歯周誌, 51 (春季特別号): 130, 2009.

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

唾液検査による歯周病進行の予測

野村義明

鶴見大学歯学部探索歯学講座

研究要旨： 歯科診療所に通院中の歯周病治療終了後、メンテナンス中の患者 143 名を対象として歯周ポケットの平均値、BOP、OHI-S 等の臨床パラメータ、唾液検査による唾液中の乳酸脱水素酵素 (LDH)、ヘモグロビンから歯周病の進行を予測した。唾液検査値の LDH が臨床パラメータより予想精度が高く感度 0.667 特異度 0.622 であった。臨床パラメータと唾液検査を組み合わせて歯周病進行の予想モデルを作製したところ、決定木分析による予想モデルがその予想精度が最も高く感度 0.689, 特異度 0.663 とその予想精度がわずかに向上した。今後より適切な検査項目を組み合わせることによって歯周病進行の予想モデルの精度はさらに向上するものと期待できる。

1. 研究目的

口腔内は視診で診断が可能であるため、歯科医療全般に臨床検査による診断、疾患進行の予測は全般的に遅れている。歯科の 2 大疾患であるう蝕、歯周病では特にその傾向が強い。そのため、集団健診においても臨床検査によるスクリーニングではなく、歯科医師または歯科関係職種による診査が行われてきた。このことが、歯科疾患が致命傷にならないことと相まって、集団健診における歯科健診の受診率が著しく低下してきた原因の 1 つになっている。

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

のスクリーニングがモデル事業として実施されている。

歯周病は有病率が高く、その多くが再発し、疾病の自然史として抜歯に至るとされている。この点から、歯周病進行の予測ができれば定期管理、メンテナンス治療の手法によりかかりつけ歯科医院を中心とした医療体制の活用により、歯周病発症から抜歯に至る自然史を変えるもしくは遅らせることができる可能性がある。従来の歯科健診、歯科臨床における歯周病のスクリーニング、診断は歯周組織の形態変化を診査していたため、疾患が進行した状態の診断であるとともに疾患の活動性、進行の予知は難しい状態であった。唾液中の LDH、ヘモグロビンを検査することによって歯周病の進行はある程度予知可能であることが予備研究の知見として得られていたものの、データが充分ではなかった。今回の厚生労働研究においては、歯周病治療終了後の定期管理中の患者でさらにメンテナンスとし

て PMTC,スケーリングを受けて口腔内状態を良好に保っている患者を対象に歯周病進行と唾液検査値の関連性を各種の数理モデルを作製することにより検討を行った。

2. 研究方法（倫理面への配慮）

対象者

静岡県浜松市浜名歯科医師会会員の6カ所の歯科診療所に来院中の患者で歯周病治療終了後にメンテナンスの目的で通院中の患者143名（男性48名（33.6%）、女性95名（66.4%）平均年齢 50.06±9.44）を調査対象とした。メンテナンス開始時から6ヶ月後、12ヶ月後に口腔内診査、唾液検査を行った。本調査は鶴見大学歯学部研究倫理委員会の承認を得ている。個人情報には研究目的以外に使用しないこと、個人名は担当医のみが把握し、データはIDで管理し個人名とデータは担当医以外では照合不可能な状態で管理を行うことを明記した書面を渡し、担当医からの口頭での説明をした後、データを提供して頂いた対象者からは書面による同意を得た。

口腔内診査、唾液検査

口腔内診査は健全歯数、う歯数、処置歯数、喪失歯数、DMF歯数、現在歯数、6点法による歯周ポケット測定、歯周ポケット診査時の出血の有無（Bleeding on Probing : BOP）を診査した。歯周ポケット測定に関しては、歯周ポケットの平均値、全診査歯周ポケット中のBOPの割合(%)を算出した。口腔清掃の指標としてOHIによりOHI-Sスコアを算出した。唾液検査は無味、無糖のガムを5分間咀嚼し、刺激唾液を採取した。この刺激唾液をサンプルとして唾液中の乳酸脱水素酵素（LDH）、ヘモグロビン量を測定した。

統計分析方法

1カ所でも3mm以上の歯周ポケットが増加した者を歯周病進行と定義した。歯周病が進行した者としなかった者の2群に分け、年齢、健全歯数、う歯数、処置歯数、喪失歯数、DMF歯数、唾液量、LDH、遊離ヘモグロビン、BOP、歯周ポケット平均値、OHI-Sスコアとの関連をMann-Whitney U検定で分析した後、これらの変数を説明変数とし歯周病進行の有無を目的変数としてロジステック回帰分析、判別分析、ニューラルネットワーク、決定木分析（CRT）、ベイジアンネットワークを適用し各個人の得点を算出した。ROC曲線により基準値を設定した後、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、尤度比、AUC（Area Under ROC curve）を算出し、予想モデルの精度を検討した。

3. 研究結果

調査対象者の歯周ポケットの平均値は調査開始時、1年後それぞれ1.42±4.95mm、1.51±4.68mmであり、メンテナンス期間における歯周ポケットは微量ながら統計学的に有意な悪化の傾向を示した(p<0.001)。歯周病の進行を対象者個人にける個々の歯の歯周ポケット進行の最大値で評価し、歯周ポケットが3mm以上進行した者を歯周病が進行した者と定義した。個人の最大値をヒストグラムにしたものが図1である。

図1 メインテナンス開始1年後の歯周ポケットの変化の最大値

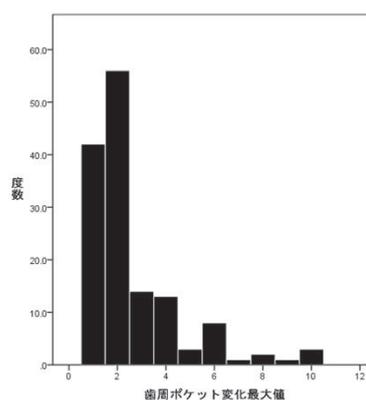


図1に示すように143名中98名(68.5%)の対象者で歯周ポケットの進行は2mm以下であったが、3mm以上進行した者が45名(31.5%)存在した。歯周病が進行した者となしな者との間で各調査項目に対して比較検討を行ったものが表1である。

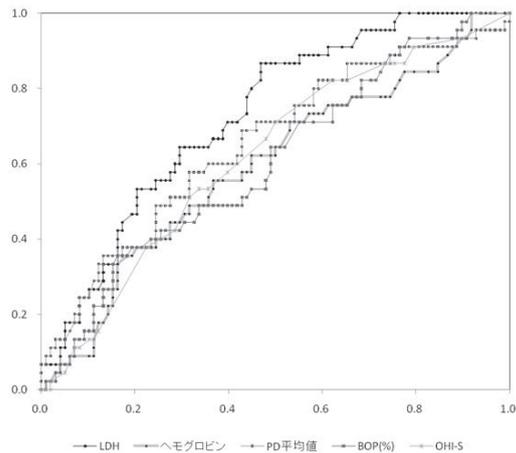
表1 歯周病が進行した者となしな者との臨床パラメータと唾液検査値の相違

	1年後の歯周病進行 進行(-)		進行(+)		有意確率
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
年齢	53.69	9.30	54.87	8.80	0.515
健全歯数	12.37	6.78	11.67	6.07	0.652
う歯数	0.28	0.68	0.18	0.39	0.867
処置歯数	14.04	5.80	14.76	5.63	0.446
喪失歯数	1.72	2.61	1.82	2.11	0.341
DMF歯数	18.01	8.42	18.76	6.36	0.492
現在歯数	28.66	2.84	28.80	2.40	0.720
唾液量(ml/5min)	5.25	2.35	6.04	2.73	0.122
LDH(U/L)	225.1	148.9	341.6	189.7	<0.001
ヘモグロビン(μg/ml)	37.5	118.6	41.3	99.4	0.072
BOP(%)	0.13	0.11	0.16	0.11	0.048
歯周ポケット平均値(mm)	2.21	0.33	2.44	0.55	0.003
OHI-Sスコア	0.61	0.42	0.76	0.40	0.023

Mann Whitney U test の結果統計学的に有意な差を示したのは唾液検査によるLDH,臨床パラメータであるBOP(%),歯周ポケットの平均値、OHI-Sスコアであった。

この表から、歯周病が進行した者となしな者との間でLDH,歯周ポケットの平均値、BOP、OHI-Sの各項目で統計学的有意差が認められた。これらの項目に対してROC曲線を作製し診断基準値の設定を行い、その基準値における感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、尤度比、さらにAURを算出した。ROC曲線を図2に、感度等の値を表2に示した。

図2 歯周病進行を予測するための検査項目のROC曲線



これらの表、図には参考として統計学的に有意でなかった唾液検査によるヘモグロビンのデータも示してある。表2の結果から、尤度比、AURともにLDHが最も高い値を示した歯周病進行の予想に関しては、口腔内診査による臨床パラメータより唾液検査

によるLDHの測定の法が優れているという結果が得られた。

表2 歯周病進行予測のための唾液検査と臨床パラメータの診断基準値

変数値	歯周病進行		有意確率	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	尤度比	AUR
	-	+							
LDH(U/L)	225.5	372	0.001	0.667	0.622	0.448	0.603	1.766	0.726
ヘモグロビン(μg/ml)	7.35	42	0.097	0.578	0.571	0.382	0.747	1.348	0.594
出血(N)	10.95	24	0.551	0.539	0.520	0.338	0.709	1.112	0.609
歯周ポケット平均値(mm)	2.31	27	0.024	0.660	0.692	0.409	0.766	1.508	0.659
OHI-S	0.67	26	0.045	0.576	0.602	0.400	0.756	1.452	0.618

尤度比、AURともに最も大きな値を示したのは唾液検査によるLDHの値であった。

予測精度向上のため、LDHの検査値の他、統計学的に有意であった臨床パラメータとヘモグロビンの検査値を利用して、多変量解析の手法であるロジスティック回帰分析、判別分析により歯周病進行の予想モデルを作製した。またデータマイニングの手法であるニューラルネットワーク、決定木分析(CRT)、ベイジアンネットワークの手法を用いて歯周病進行の予想モデルを作製し各モデルの予想精度を比較検討した。それぞれ得られたモデルはロジスティック回帰分析および判別分析に関しては表3に、ニューラルネットワークによる変数の重要度は図3,決定木分析によるチャートは図4に、ベイジアンネットワークによるモデルは図5に示した。各モデルの予想精度を比較検討するために各モデルから得られた得点により、歯周病進行に対する、ROC曲線を作製し、基準値の設定後、同様に感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、尤度比、AURを算出した。

表3 ロジスティック回帰分析と判別分析による歯周病進行予想モデル

	ロジスティック回帰分析			有意確率	判別分析 標準化された 正誤判別関数 係数
	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間			
		下限	上限		
LDH	1.004	1.001	1.007	0.003	0.809
ヘモグロビン	0.998	0.994	1.003	0.41	0.038
BOP(%)	10.018	0.242	414.485	0.225	0.366
歯周ポケット平均値	1.896	0.58	6.201	0.29	0.832
OHI-Sスコア	1.813	0.711	4.622	0.213	0.421

ロジスティック回帰分析によるオッズ比で統計学的に有意な因子は唾液検査によるLDHのみであった。判別分析では各因子毎に統計学的に有意かの判定はできないが作製されたモデル自体は有意であった。

各モデルから算出した感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、尤度比、AURを表4に、ROC曲線を図7に示した。尤度比、

AUR の値から LDH,ヘモグロビンの各項目単独で歯周病の進行を予想するより今回作製した多因子で歯周病の進行を予想した方が予想精度は高く,最も予想精度が高かったモデルは決定木分析によるモデルでありその予想精度は,LDH 単独での予想による感度 0.667,特異度 0.622 と比較して感度 0.689,特異度 0.663 と精度がわずかであるが向上した。

図3 ニューラルネットワークによる歯周病進行予想モデルにおける各変数の相対重要度

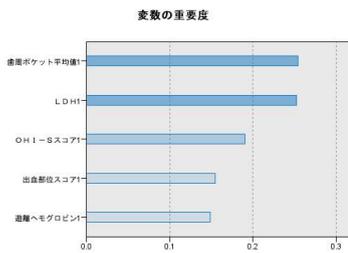


図4 決定木分析のモデル(CRT)

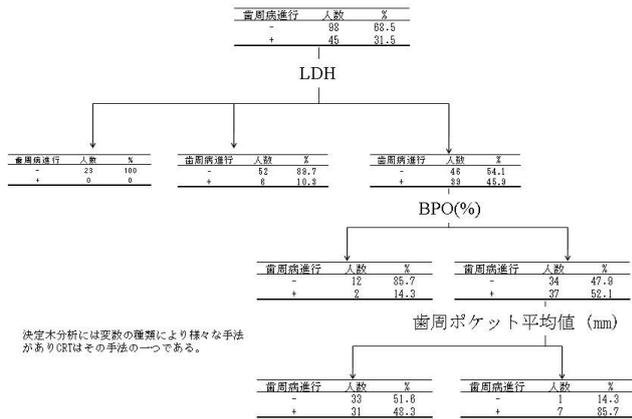


図5 ベイジアンネットワークによる歯周病進行予想モデル

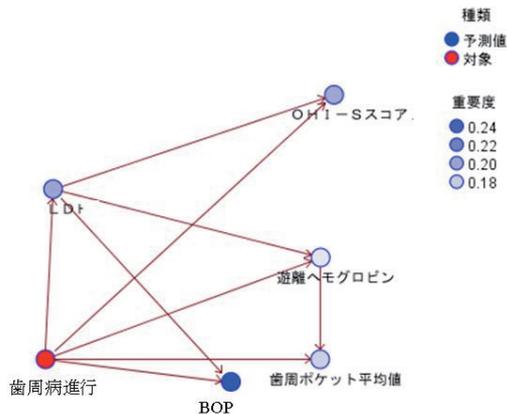
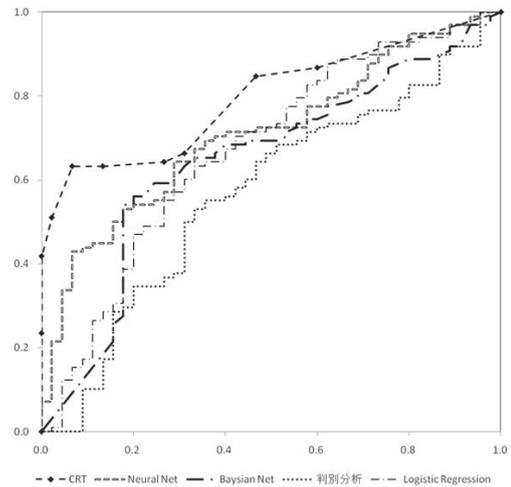


表4 歯周病進行予想モデルの予想精度の比較

モデル	感度	歯周病進行		特異度	陽性的中率	陰性的中率	尤度比	AUR	
		-	+						
ニューラルネットワーク	0.3151	15	30	0.667	0.663	0.476	0.813	1.980	0.709
CRT	0.7269	14	31	0.689	0.663	0.484	0.823	2.046	0.797
Bayesian Network	0.6071	14	30	0.667	0.653	0.469	0.810	1.922	0.640
Decision Tree Analysis	0.6802	13	26	0.676	0.570	0.502	0.759	1.281	0.569
Logistic Regression Analysis	0.7086	16	29	0.664	0.643	0.453	0.787	1.804	0.671

図7 歯周病進行に対する歯周病進行予想モデルのROC曲線



4. 考察

一口腔内には歯が 28 本あり,歯周病を定義する場合においてもいくつかの定義が混在し,明確に診断基準を示すことができていない。実際に多くの文献で歯周秒の定義が異なっているのが実情である。歯周病の進行においても,3mm 以上の臨床アッタチメントレベルの進行,3mm 以上の歯周ポケット進行やその箇所が何カ所あるか等様々な定義が混在している。さらに,歯周病の診査は臨床的な手技により測定値が必ずしも安定するわけではなく,キャリブレーションの問題が常に存在する。このような状況下で明確に歯周病,歯周病の進行を定義し予想することは困難である。今回作製したモデルにおいて乳酸脱水素酵素(LDH)が多くのモデルでその重要度が高い結果が得られた。現状では不安定な臨床手技に立脚した歯周病の診断を安定した臨床検査値による診断に変えてゆく必要があると思われる。

ロジステック回帰分析等の古典的モデル

作製方法では、あくまで線形式に対する適合によりモデルを作製するが、データマイニングの手法では、線形式にデータがうまく適合しない場合でも予想精度が高くなる可能性があり、今回は決定木分析によるモデルの予想精度が最も高かった。また、今回は検査値として利用できたデータはLDHとヘモグロビンのみであり、モデル作製においても臨床パラメータとLDHの組み合わせによりモデルを作製したため精度の向上はあまりみられなかった。今後、より適切な検査を組み合わせることで予想精度がさらに向上するものと期待できる。

8. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）（特許取得，実用新案登録，その他）

なし

5. 結論

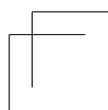
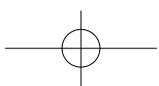
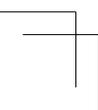
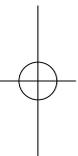
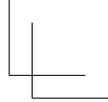
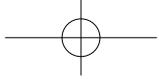
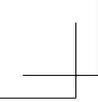
一年後に歯周ポケットが 3mm 以上進行した者を歯周病進行とし、唾液検査値、臨床パラメータにより歯周病進行を予想するモデルを作製した。歯周ポケットの平均値、BOP、OHI-S 等の臨床パラメータと比較して唾液検査である LDH の検査値の方が歯周病進行に対する予想精度は高かった。臨床パラメータと唾液検査の組み合わせによる歯周病進行を予想したモデルを作製した場合、その予想精度はわずかに向上した。今後、より適切な検査を組み合わせることで予想精度がさらに向上するものと期待できる。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表（論文発表，学会発表：発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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： 昨今、全身疾患と口腔感染症の関係が明らかになりつつある。老人施設であるグループホームやデイサービスやデイケアを利用する高齢者の数は、年々増加傾向にある。これら施設利用者に対し、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 月から広島県三原市宮浦にあるグループホームに歯科が参画することとなり、毎週 1 回の割合で、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、歯科スタッフが施設を訪問し、一度に多くの施設のスタッフや利用者に対するかかわりを持つのは初めてであった。残念ながら、歯科衛生士が口腔衛生管理をとおして高齢者の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、歯科衛生士の存在が認められ、その役割を理解してもらえようアプローチすることが重要と考えた。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、集団指導という形で関わることにした。このように、本研究成果を高齢者医療の現場で応用するためには、まず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ことは非常に大切だと考える。また、歯科医療スタッフが口腔衛生管理の維持継続と口腔機能向上に努めることの重要性についても情報提供し、施設内スタッフの意識改革や技術指導、さらには、高齢者自身による口腔衛生を意識した衛生管理の実践を援助することも将来の高齢者医療の進展に直結するものと期待する。

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項目については、特に注意して実践する。

- 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。
- 日常生活の中で可能な範囲で試してみよう。
- 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からの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、発熱回数の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。

この高齢者医療状況の中で、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、超高齢者の肺炎発症予防が取り組まれるようになった。低栄養の高齢者は、免疫機能を含めて感染源に対する抵抗力が減退するので、老人性肺炎を発症するという明確なメカニズムがある。この発症予防のためには、高齢者の栄養状態改善は当然であるが、体内に侵入する感染源の量を減少させることも重要であるので、我々は口腔内細菌を含めた老廃物の徹底除去に着目している。本研究では、血漿 IgG 抗体価検査による老人性肺炎発症の予知診断システムの構築を目指しているものの、その

効果判定のために、適切な口腔ケアの手法を確立し、口腔内感染源が減少した状態での抗体価測定も必須であると考えている。

高齢者の免疫機能は加齢に伴い弱体する傾向にあるので、わずかな口腔衛生状態の不良であっても、日和見感染症が発症する可能性がある。このような高齢者に対しては、健常者に対する口腔衛生指導・管理とは異なった視点から対応する必要がある。また本研究は多くの老人施設の協力が必要なので、高齢者に対する口腔ケア法に対する共通のコンセンサスを得ることが重要であると考えた。そこで、高齢者に対する口腔ケアの手法を確立するためのモデルとして、免疫機能が極度に低下する造血幹細胞移植術（骨髄移植）を受ける白血病患者に対する口腔ケア法を応用することを考えた。対象は、岡山大学医学部・歯学部附属病院血液腫瘍内科に入院中の造血幹細胞移植患者とした。評価は、我々が考案した口腔アセスメント表（下にアセスメント表の一例を示す）にしたがって患者の日々の口腔内の状況を記載し、その状態推移を注意深く観察することによって行った。

口腔アセスメント表の一例

口腔内観察表

氏名 ()

Date	11月5日	11月6日	11月7日	11月8日	11月9日	11月10日	11月11日
評価 Date	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6	day 7
スケール	0	1	1	1	1	1	1
口腔状態							
発赤:赤							
白斑:黄							
白苔:黄							
口臭	軽微	軽微	軽微	軽微	軽微	軽微	軽微
粘膜	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
歯肉	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
舌	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
咽喉	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
嚥下	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
乾燥	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
唾液	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
歯磨き	0	0	0	0	0	0	0
歯磨き	0	0	0	0	0	0	0
意識	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
ケア方法	歯磨き	歯磨き	歯磨き	歯磨き	歯磨き	歯磨き	歯磨き
ケアプラン							
サイン	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常

まず、口腔ケア用の歯ブラシの選択は重要であると考え、患者の口腔内の状況、口腔乾燥、口腔粘膜のびらんなどに適応する条件として、①口腔粘膜に傷をつくらない、②患者自身が操作しやすい、そして③介助

者が操作しやすい、という3点があるという結論を得た。そのための具体的な条件は、①毛先が軟らかい、②ヘッドが小さい、③歯磨圧のコントロールが想像しやすく調整できる、そして④把持力のコントロールが調整しやすく持ちやすい、などが挙げられる。また高齢者で問題になる真菌対策についても考慮する必要がある。すなわち、①食後は基本的な口腔ケア（ブラッシング、義歯清掃等）を行う、②抗真菌含嗽剤で含嗽する（“モグモグ”＋“ガラガラ”）、③抗真菌含嗽剤の味が苦手な時は、含嗽後に滅菌水で再度軽く含嗽する、そして最後に、④市販の保湿剤を用いて保湿する（ジェルタイプの保湿剤用いる際には、個別包装の滅菌された綿棒を用いて塗布する）。ただし、含嗽が難しい場合は、含嗽剤を軽く口に含む程度にする。以上のように造血幹細胞移植患者に対する口腔ケアの方法を鑑みて、高齢者に対する口腔ケアのポイントは、①全身既往歴のない患者以上に清潔を保つこと、②易感染状態であること、出血傾向にあることを十分考慮すること、③日々の血液データを把握すること、④歯肉や粘膜を損傷させない効果的なケアを行うこと、⑤口腔内の状況にあった歯ブラシの選択や操作を行うこと、そして⑥口腔乾燥や口腔粘膜障害に対する予防策について考慮する、との結論を得るに至った。

本研究の一連の成果を高齢者医療の現場で応用するためには、まず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ことは非常に大切だと考える。また、歯科医療スタッフが口腔衛生管理の維持継続と口腔機能向上に努めることの重要性についても情報提供し、施設内スタッフの意識改革や技術指導、さらには、高齢者自身による口腔衛生を意識した衛生管理の実践を援助することも将来の高齢者

医療の進展に直結するものと期待する。

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

特に記載事項なし。

2. 学会発表

1. 杉浦裕子 今、地域医療の中で Co Dental Staff に求められているもの ～ 口腔ケアチーム医科歯科連携の中で学んだこと～、福山日備会、平成 21 年 9 月 29 日
2. 杉浦裕子 移植患者の口腔衛生管理 ～ 保湿と保清を中心とした口腔ケア～、東京大学医学部血液内科主催講演会、東京、平成 21 年 11 月 10 日
3. 杉浦裕子 チームで取り組む口腔衛生管理の実際 ～ 保湿と保清ケアを中心に～、高知口腔ケアフォーラム、高知、平成 21 年 12 月 12 日

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）

研究報告書（研究協力者）

血清歯周病抗体価と COPD（慢性閉塞性肺疾患）増悪との関連性

室繁郎，伊藤穰，三嶋理晃

京都大学医学部呼吸器内科学

研究要旨：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive lung disease (COPD))は、タバコ煙を中心とする有毒な粒子の吸入により、気道・肺胞に慢性炎症をきたし、気流閉塞 (息を吐き出しにくくなる障害)を来す慢性呼吸器疾患である。臨床的には慢性の咳，痰，労作時の呼吸困難などを特徴とする。主に 40-50 歳以上の中高年の喫煙者に発症し，加齢とともに罹患率は上昇する。本邦では 40 歳以上の約 530 万人が罹患していると推定されている。世界的にも増加傾向にあり，世界の疾患別死因順位で 1990 年第 12 位から 2020 年には第四位になると考えられている。COPD は，慢性経過で緩徐に進行する疾患であるが，経過中に気道感染などにより急激に呼吸器症状が悪化 (増悪)することで，病態が進行する。この現象は COPD 増悪 (あるいは急性増悪) と呼ばれ，死亡率増加・医療費高騰の原因であり，増悪の予防・抑制は極めて重要である。また，COPD は全身炎症を伴う事が知られており，動脈硬化・糖尿病・骨粗鬆症などの合併頻度が高い。全身炎症・動脈硬化と関連する危険因子として歯周病・口腔内細菌が指摘されているが，本検討では慢性歯周病による口腔・菌塊誤嚥による気道炎症・全身炎症への影響を想定し，COPD 患者の病態と代表的な歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価 (歯周病菌感染度の指標) の関連性を統計学的手法によって検討した。対象患者は，京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名 (平均年齢：73.0 歳) とし，血清 IgG 抗体価の測定は通法にしたがい ELISA 法を用いて行った。興味深いことに Pg FDC381, SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した (単変量解析)。また，Pg FDC381, SU63 に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた (多変量解析)。このことは，歯周病抗体が歯周病起因菌の不顕性誤嚥にともなう下気道感染症を抑止しすることにより COPD 増悪頻度を抑制している可能性を示唆していると推測された。また，血清サイトカインを測定すると，歯周病抗体価が高いと，IL-4 が低値であることがわかった。気管支喘息の Hygiene hypothesis と合わせて考えると，加齢に伴う免疫反応の弱体化とともに，口腔内の免疫系への刺激が全身の cytokine milieu に影響し，その結果 Th2 type 炎症を抑制する機序が想定された。

A. 研究目的

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 慢性閉塞性肺疾患) は，タバコ煙を中心とする炎症性粒子を反復吸入する事により，末梢気道を中心に慢性炎症を来し，その結果，肺胞破壊と (肺気腫)，気道病変 (閉塞性細気管支炎) を生じ，気流閉塞を来す慢性呼吸器疾患である。本邦では，500 万人以上が罹患し，その率は高齢化するにしたがい

上昇することが知られ，とりわけ 70 歳以上では約 17 %が罹患すると言われている。COPD 患者では全身性の炎症を伴い，併存症が非 COPD 喫煙者より高頻度に合併する。したがって，近年 COPD は全身性疾患と捉えられるようになった (COPD の病態生理を図 1 に示す)。

一方，歯周病は歯周組織の炎症に始まり，次第に歯を支える歯槽骨が吸収され，歯の脱落を引き起こす慢性感染症である。歯周病の

大部分を占める慢性歯周炎の原因菌は、*Porphyromonas gingivalis*などの偏性嫌気性グラム陰性細菌であることが知られている。近年、様々な疫学研究によって、COPDと同様に歯周病と全身疾患との関連が指摘、報告されるようになった。

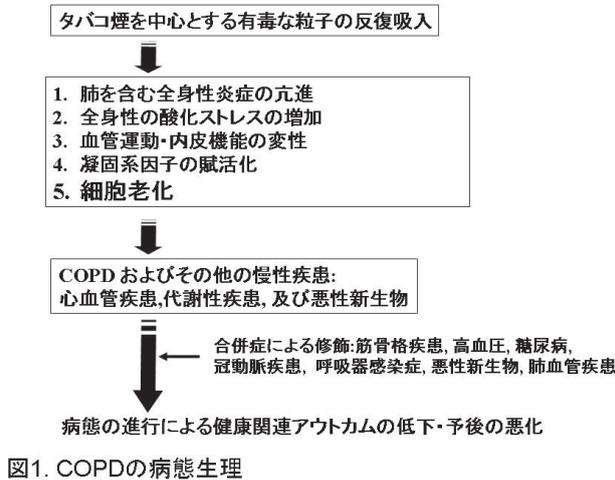


図1. COPDの病態生理

Leuckfeld らは、疫学研究によって、COPD 症例では非 COPD 呼吸器疾患症例と比較して有意に歯周病による歯槽骨吸収の程度が増加することを示した (Leuckfeld I et al, Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. Respir Med, 102(4):488-494, 2008.)。このことは、COPD と歯周病の関連性を予感させるものであるが、その詳細なメカニズムについては不明な点も多い。そこで本研究では、図 2 に示す作業仮説を設定し、歯周病菌感染度検査として歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価検査を利用して、COPD 患者の病態と歯周病菌感染度の関連性を検討することを目的とした。すなわち、COPD 患者は比較的高齢者が多く、誤嚥のリスクが高いが、高齢健常者と比較しても嚥下反射は低下しており、増悪期にはさらに低下する。また、慢性喫煙などの影響で肺胞マクロファージの機能低下により、細菌除去する能力が低下している。既報での COPD 患者の増悪期には歯周病菌に対する抗体価が上昇したとの報告があり、口腔内歯周病菌の誤嚥が COPD の増悪や病態の悪化に関連すると考えた。

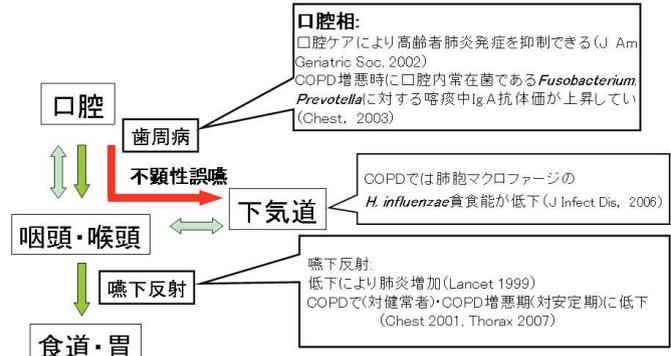


図2. COPDと歯周病の相互作用(作業仮説)

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

1. 対象

京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 63 名 (平均年齢: 73.0 歳) とした。除外基準を、①喫煙指数 < 20 packs-years, ②COPD 以外の呼吸器疾患合併, ③5 年以内の悪性疾患罹患, ④全身性ステロイドの定期服用の 4 項目とした (表 1 参照)。

表1. 患者背景

	n = 63	
Age (yr)	73.0	(71.7-75.4)
Sex (M:F)	61:2	
Smoking status (C:F)	5:58	
Pack-years	65.5	(57.0-74.1)
BMI (kg/m ²)	22.0	(21.1-22.4)
FEV ₁ (% pred)	53.3	(50.2-58.9)
RV/TLC (%)	44.1	(42.7-45.8)
D _{LCO} /V _A	2.6	(2.4-2.9)
PaO ₂ (Torr)	72.4	(70.9-76.6)
PaCO ₂ (Torr)	39.7	(38.5-40.5)
Exacerbation frequency (/year)	1.9	(1.4-2.5)

Mean and interquartile range (95% confidence interval (CI))

2. 評価項目

1. COPD 増悪の同定: Anthonisen の定義を修正した基準を用いた。
2. 歯周病病原菌に対する血清 IgG 抗体価: 血清 IgG 抗体価は、Murayama らの記載 (Adv Dent Res, 1988) に従い、

患者の末梢血から分離した血清を用いて ELISA 法によって測定した。また、健常者の平均値よりも 2SD を超えて高い血清抗体価を“陽性”と設定した。また、抗原として用いた歯周病細菌は、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) Y4, Aa SUNY67, Aa ATCC95523, *Capnocytophaga ochracea* (Co) S3, *Eikenella corrodens* (Ec) FDC1073, *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Prevotella intermedia* (Pi) ATCC25611, Pi ATCC33563, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) FDC381, Pg SU63, *Treponema denticola* (Td) ATCC35405, *Campylobacter rectus* (Cr) ATCC33238 の 8 菌種 (12 菌株) とした。

3. 炎症性マーカーの測定：血清中の高感度 CRP, Bioplex system によるマルチサイトカイン同時測定, および喀痰中の総細胞数・分画, 上清中 IL-8 および TNF-alpha の濃度を測定した。
4. 嚥下反射の評価：Simple two-step swallowing provocation test (STS-SPT) を用いて行った (Teramoto S et al, Lancet 1999)。

3. 倫理面への配慮

本研究は、京都大学の研究倫理委員会の承認を得て実施された。測定項目を評価する際には、各々の血清試料をランダムに符号化された後に測定しており、個人情報特定されないように配慮した。

C. 研究結果

1. 血清歯周病抗体価陽性率

Pg FDC381 57% > Pg SU63 21% > Aa ATCC29523 16%の順に高率であった。(図 3)

2. 血清 IgG 抗体価と COPD 増悪との関連性

Pg FDC381, SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少した (単変量解

析：表 2)。また、Pg FDC381, SU63 に対する抗体価陽性は頻回増悪の減少と関連していた (多変量解析：表 3)。

図3

血清歯周病抗体価の陽性率

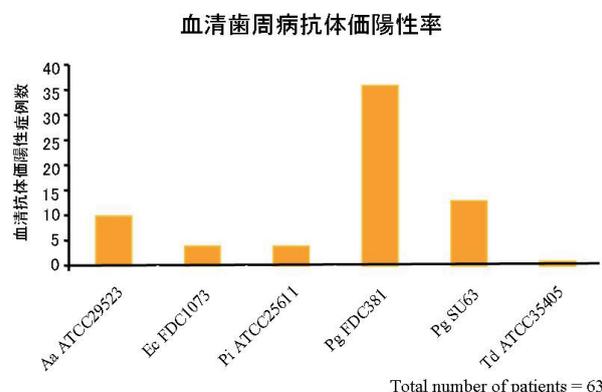


表2

血清歯周病抗体価と頻回増悪の有無

血清歯周病抗体価	頻回増悪 (3回/年以上)の有無							
	無		有		無		有	
陰性	35	18	13	14	31	19		
陽性	8	2	30	6	12	1		
	Aa ATCC29523		Pg FDC381		Pg Su63			
	P = 0.48		P = 0.006		P = 0.047			

Chi-squared test, Fisher's exact probability test

表3

頻回増悪(年3回以上)に影響する因子

Variables	Odds ratio	95% C.I.	p value
Age (yr)	1.32	0.04 - 40.89	0.87
Smoking status (C:F)	4.41	0.40 - 138.34	0.29
BMI (kg/m ²)	2.92	0.14 - 71.63	0.49
FEV ₁ (% pred)	5.91	0.27 - 200.20	0.28
Inhaled corticosteroid (Y/N)	1.20	0.30 - 4.68	0.79
Ab. to Pg (P/N)	0.12	-1.80 - -0.17	0.005
Ab. to Aa ATCC29523 (P/N)	2.06	0.22 - 15.79	0.49

r² = 0.18

3. 血清 IgG 抗体価と炎症反応

抗体価陽性・陰性群で血漿 CRP, および喀痰上清中の IL-8・TNF-alpha 濃度に有意な差は認めなかったが、血清 IL-4 は抗体陽性例で有意に低値であった (図 4,5,6)。

図4

血清歯周病抗体価と増悪頻度

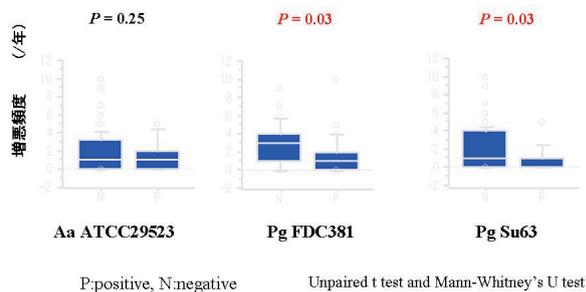


図5

血清歯周病抗体価と気道炎症(喀痰中サイトカイン)

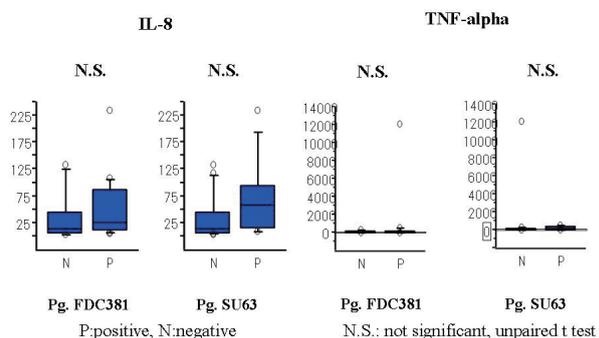
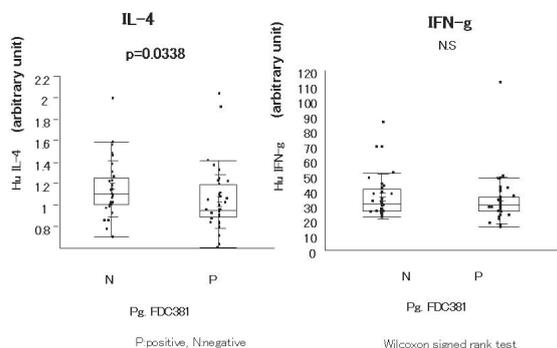


図6

血清歯周病抗体価と血清サイトカイン



D. 考察

本検討では、Pg FDC381 あるいは Pg SU63 に対する血清 IgG 抗体価上昇は COPD 頻回増悪の減少と統計学的に有意に関連しているという結果を得た。この結果は、当初想定していた、血清 IgG 抗体価の上昇、すなわち歯周病細菌感染度の上昇により COPD 増悪頻度が増加するといおう作業仮説とは反対の結果であった。このことは、COPD 患者において免疫機能の低下があり、歯周病細菌に対

する抗体産生性の低下という現象に反映している可能性がある。COPD 増悪の主な原因は気道感染であるが、このときに気道内は好酸球性炎症を来していること、また気道上皮にライノウイルスを感染させると IL-4 が産生されることが報告されている。これらの報告を勘案すると、加齢に伴う T 細胞 (特に CD4+T 細胞, Th1)の活性化減少による Th2 側への免疫シフトが COPD 増悪の病態形成に関与しているのかもしれない。従来から、気管支喘息における衛生仮説では、生活環境が清潔になり LPS などへの刺激に暴露される機会が少なくなると、体内サイトカインバランスが TH-2 有意にシフトし、アレルギー性疾患を発症しやすいという穂報告がなされている。今回の結果は、COPD においても気管支喘息と同様の機序が存在し、増悪の頻度に影響している可能性がある。したがって、COPD 患者の末梢血好酸球, IgE と歯周病抗体価との関連を今後検討していく必要があると考えられる。

E. 結論

歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価の上昇は COPD 増悪の頻度低下と関連していた。このことは、Th2/Th1 バランスが、歯周病菌感染により、Th2 抑制・Th1 優位に導かれる機序が想定された。

F. 健康被害情報

記載事項なし。

G. 研究発表

特に記載事項なし。(論文作成中, 2011 年米国呼吸器学会, 欧州呼吸器学会報告予定)

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）

研究報告書（研究協力者）

誤嚥性肺炎における歯周病菌の役割について

伊藤功朗¹，田辺直也¹，室繁郎¹，三嶋理晃¹，加古綾²，成石浩司²，嘉瀬正仁³，安友佳朗³，門脇誠三³，河村朗³，黒原篤志³，柴田範仁³，上野玲³，陳慶祥³，那須正道³，名村宏之³，木村健一³，桜本博³也，楠本洋一郎³

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器内科，² 岡山大学病院歯周科，³ 小野市民病院内科

A. 研究目的

日本は世界にも例をみない高齢化社会を迎えつつあり，高齢者における市中肺炎の診療方針の確立は重要な課題である。高齢者では嚥下機能が低下し，覚醒時，就寝時とわず不顕性誤嚥を生じていることが多い。したがって，高齢者における肺炎の大半は誤嚥性肺炎であると考えられている。しかし，日本（JRS, 2005年）や米国（IDSA/ATS, 2007年）の市中肺炎ガイドラインでは，主として一般的な市中肺炎に焦点が当てられており，誤嚥性肺炎に関する記載は少ない。その理由の一つは誤嚥性肺炎のリスクの評価方法が定まっていないこと，すなわち，誤嚥性肺炎の明確な定義がないことが挙げられる。誤嚥のリスクファクターとしての基礎疾患には，脳血管障害や寝たきり，咽喉頭の異常，胃や食道の異常など，機能的な疾患状態が挙げられている。一方，口腔内の細菌叢や衛生状態も重要なリスクファクターと考えられ，我々は歯周病に着目した。ガイドラインに取り上げられにくいもう一つの理由として，誤嚥性肺炎における起炎微生物が明確でないことがある。肺炎の起炎微生物の決定は，主として喀痰から分離される菌によることが多いが，歯周病菌を含む口腔内の微生物は

「雑菌」として解釈されるために，治療の対象とされなかった。

これらの背景から，血清中歯周病菌抗体価を評価することが，誤嚥性肺炎の病態の解釈と治療ターゲットの明確化につながるのではないかと考えた。本研究では，誤嚥性肺炎症例において歯周病菌の役割を明らかにすることを目的とした。

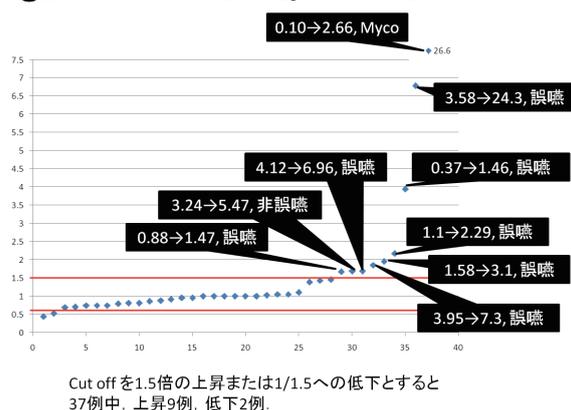
B. 研究方法

比較的高齢者が多く入院する一般的な市中病院（兵庫県小野市立小野市民病院）において市中肺炎の前向き検討をする中で，患者の血清中歯周病菌抗体価を測定した。測定用の血清は，入院時に採取したものに比べ，出来るだけ回復期（14日目以後）にも採取した。歯周病菌抗体は *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) について検討した。肺炎入院患者は，誤嚥のリスクの無い「非誤嚥性肺炎」と，誤嚥のリスクを持つ「誤嚥性肺炎」とに分類した。本研究は小野市民病院倫理委員会にて認可され，患者からは文書にて研究への同意を得た。

C. 研究結果

130 検体で測定した。このうち、入院時と肺炎回復期（入院 14 日目以後）のペアで測定できたのは 37 名であった。（うち誤嚥性肺炎 23 名、非誤嚥性肺炎 13 名、不明 1 名）4 菌種とも慢性歯周病によると考えられる抗体価の高値を示す患者は存在した。抗体価の 1.5 倍以上の上昇を有意とすると、Pg では 9 名で有意と考えられる抗体価の上昇を示した（24%）。このうち、臨床的に誤嚥性肺炎と考えられたものは 7 名(78%)であった。

Pg抗体価(回復期/入院時の比)



D. 考察

血清抗体価の急性感染症における挙動が不明のため、現段階では、肺炎などでの急性感染症の抗体価による診断基準が定まっていない。14 日の間隔で有意と思われる上昇を示す症例が 24%存在したことは、肺炎での Pg 感染の意義を表わしていると考えられる。歯周病の程度と感染抗体価の関係、肺炎治療に伴う抗体価の推移を今後引き続き検討する必要がある。

E. 結論

誤嚥性肺炎の一部に Pg の感染が関与していると考えられる。誤嚥性肺炎における起炎菌検索では嫌気性菌を検出し得ないため、血清抗体価で診断する意義は大きい。

F. 健康被害情報

特に記載事項なし

G. 研究発表

特に記載事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載事項なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

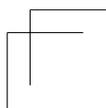
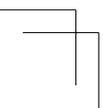
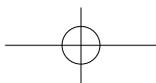
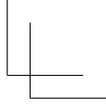
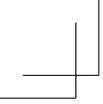
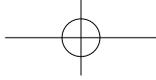
研究成果の一覧表

書籍

特に記載事項なし。

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
高柴正悟	メタボリック症候群の検査に取り入れられるか? 歯周感染の検査	日本口腔検査学会会誌	2巻1号	8-13	2010
小出康史, 杉典子, 向井麻理子, 児玉由佳, 竹本奈奈, 大隅満奈, 藤井友利江, 成石浩司, 高柴正悟	周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価	日本口腔検査学会会誌	2巻1号	45-49	2010
Noriko Sugi, Koji Naruishi, Chieko Kudo, Aya Hisaeda-Kako, Takayuki Kono, Hiroshi Maeda, Shogo Takashiba	Prognosis of periodontitis recurrence after intensive periodontal treatment using examination of serum IgG antibody titer against periodontal bacteria	Journal of Clinical Laboratory Analysis			印刷中



IV. 研究成果の刊行物・別刷り

メタボリック症候群の検査に取り入れられるか？ 歯周感染の検査

高柴正悟*

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野

1. はじめに

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

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

ているように感じるが（図4）、メタボリック症候群のように生活習慣病が蔓延する時代になると、別な意味で、歯科医師が必要とされるようになると思われる。我々の世代は、「本来の歯科医療の目的は、口腔を通して人々の健康増進と生活文化の向上を図ることである」と教えられてきた。さらに、「歯科医療の果たす役割は、歯の延命を図るのみではなく全身の健康に寄与することである」、とも教えられてきた。平成19年には「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年にわたる日本の健康戦略の礎となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられた。この指針では、とりわけ生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係など、歯・口腔の健康と全身との関連性が

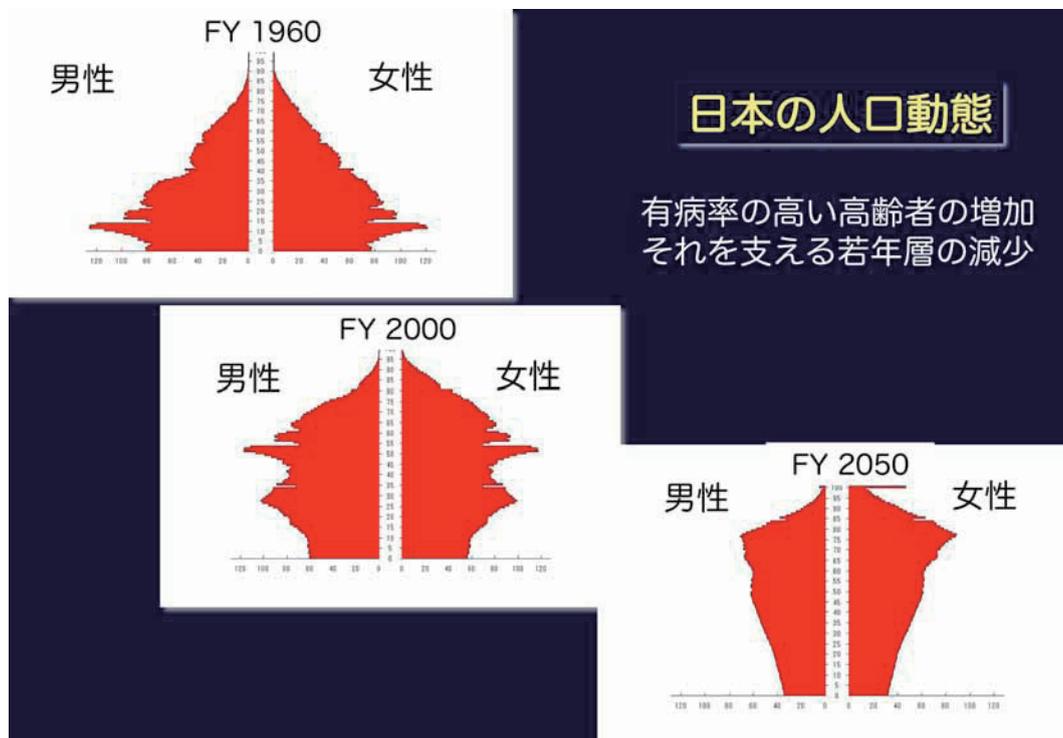


図1 日本の人口動態

*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-6677 FAX：086-235-6679
e-mail: stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

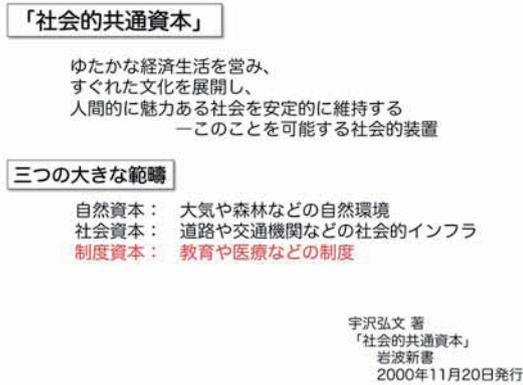


図2 社会資本制度の考えの中における医療の位置づけ

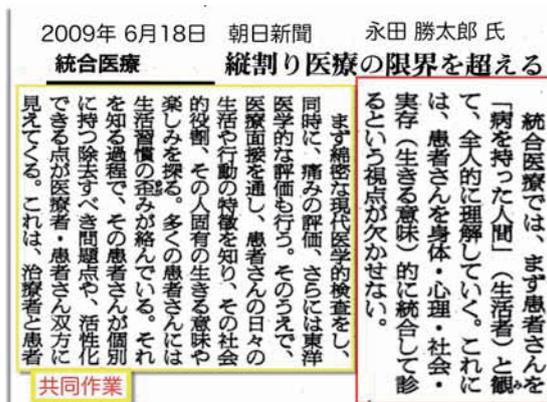


図3 医療そのものの統合

注目されており、食事からの健康的な生活の維持および向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯周医学“Periodontal Medicine”と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されている。

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

2. 歯周病とメタボリック症候群

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

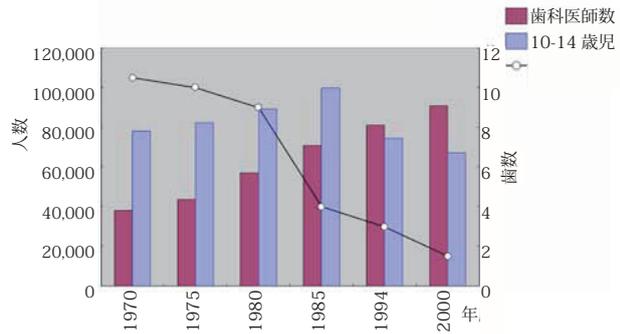


図4 日本の小児における齲蝕治療の必要度

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

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

3. 歯周病と糖尿病

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

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

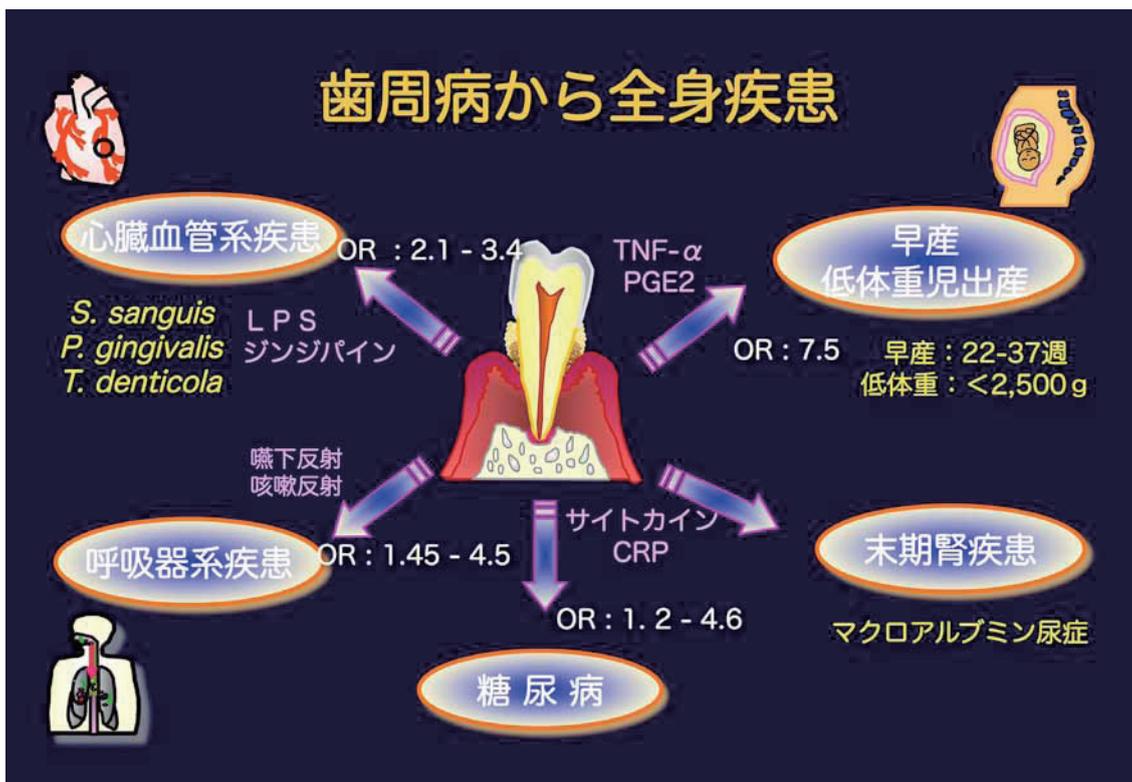


図5 歯周病から全身疾患への関連

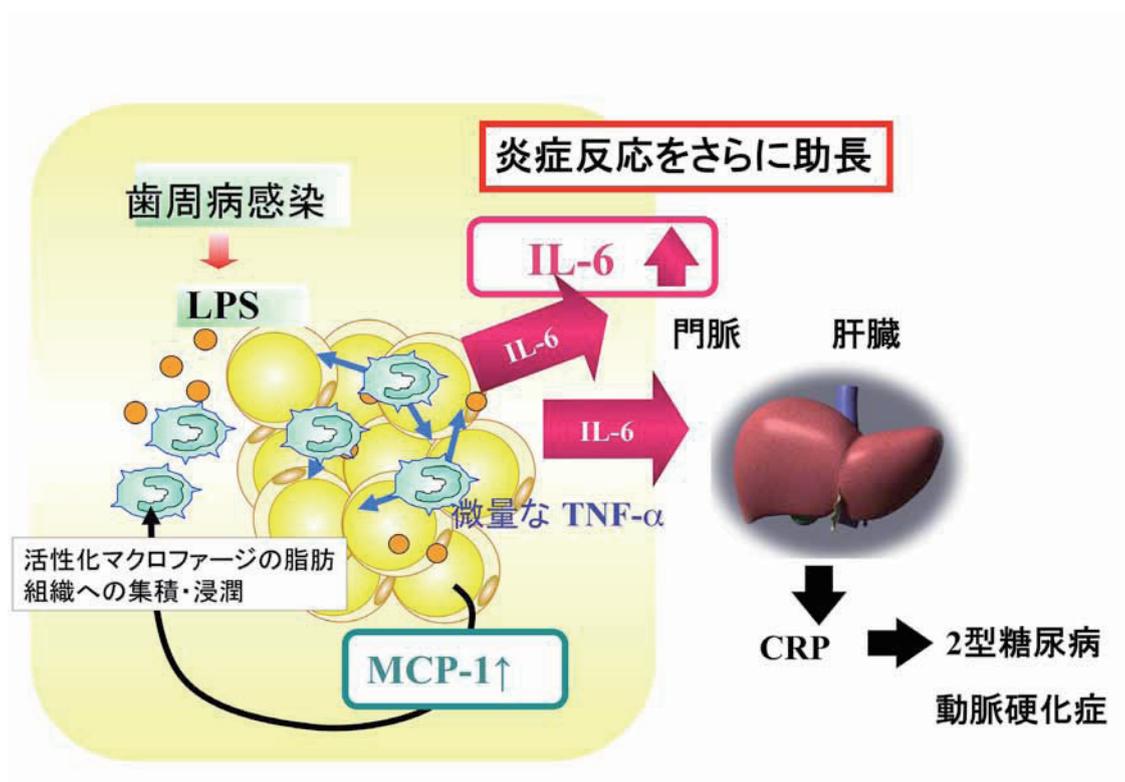


図6 歯周病と脂肪細胞との関わりで助長される全身性炎症



図7 日本糖尿病協会が発行する歯科医師登録医制度の認定テキスト

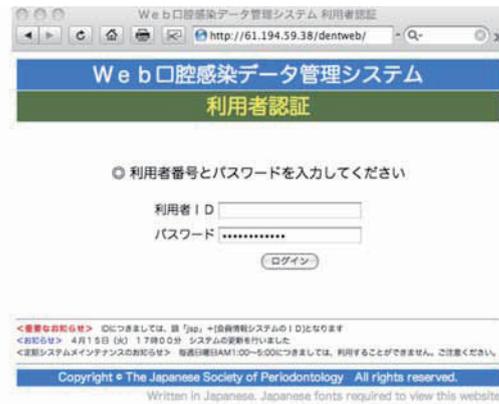


図8 Web 口腔感染データ管理システム

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

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

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

4. 糖尿病患者での歯周病対策

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

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

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

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

5. 歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG 抗体価検査の臨床的有用性

歯周病診断は、臨床症状、口腔内写真、レントゲン画像あるいは歯周組織検査などの臨床検査の結果を総

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

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

シャルを有することを期待させる結果であった。

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

6. 歯科検査、内科検査と Web 口腔内科データ管理システム

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



図9 Web 歯周病データ管理システムの目指す方向

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

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

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

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

8. おわりに

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

参考文献

- 1) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 356: 911-920, 2007
- 2) Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW: The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*, 139 Suppl: 19S-24S, 2008
- 3) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72: 774-778, 2001
- 4) Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S: *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105: 861-867, 2002

臨床研究

周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価

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

1) 社会医療法人里仁会興生総合病院歯科

2) 岡山大学病院歯周科

3) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

抄 録

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

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

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

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

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

論文受付：2010年1月15日 論文受理：2010年2月24日

緒 言

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

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

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

*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL：086-235-6675 FAX：086-235-6679

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

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

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

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

対象および方法

1. 対象

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

表1 「周術期患者に対する口腔管理システム」の紹介診療科

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

2005年4～2009年12月

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

なお、本研究は院内の倫理委員会の承認を得て実施した。

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

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

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

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

結果

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

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

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

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

表2 初診時口腔内検診の結果

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

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

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

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

考 察

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

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

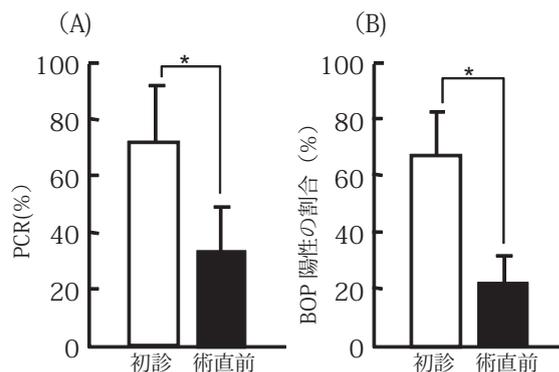


図1 「周術期患者に対する口腔管理システム」による口腔衛生状態の改善度

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

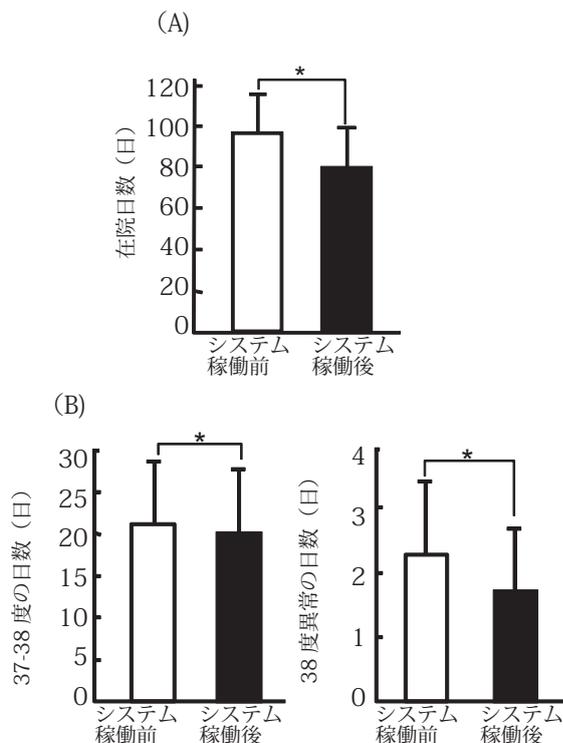


図2 「周術期患者に対する口腔管理システム」による全身状態に対する効果

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

表3 医師・看護師へのアンケート結果

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

域が発展してきた¹⁾²⁾。また、平成19年には「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年間にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられた。このような時代背景の中、口腔感染管理のコンセプトに基づいた周術期管理チームの組織化は、総合病院における医療の質を向上させるために重要であると考えられる。特に、全身麻酔下で外科手術を実施された患者は易感染状態に陥ることも多く、口腔内常在菌に起因する病巣感染、日和見感染症の発症予防は、結果的に術後の全身状態の安定に繋がる。

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

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

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

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

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

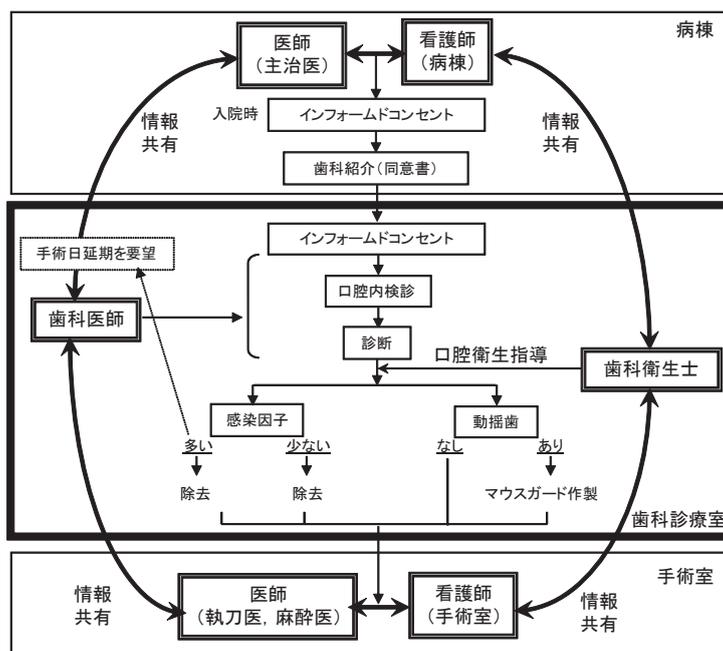


図3 当院における「周術期患者に対する口腔管理システム」の概要

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

されていると考えられる。

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

結 論

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

謝 辞

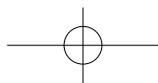
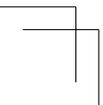
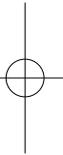
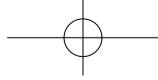
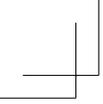
「周術期患者に対する口腔管理システム」の構築にあたり、多大なご協力を賜りました社会医療法人里仁会興生総合病院の難波康男総院長ならびに藤原恒太郎院長に感謝申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、適切にご指導・ご協力をいただきました

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

本研究は、厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業(H19—長寿—一般—008)(研究代表者:高柴正悟)の助成の下、実施された。

参考文献

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





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

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

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

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

Q1

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

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

© 2010 Wiley-Liss, Inc.

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

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

Received 22 November 2009; Accepted 7 March 2010

DOI 10.1002/jcla.0000

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

**2 Sugi et al.**

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

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

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

MATERIALS AND METHODS**Study Population**

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

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

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

Inclusion Criteria

1. Adult patients with chronic periodontitis.
2. Patients with chronic periodontitis, treated by means of scaling and root planning and/or periodontal surgery, and in SPT phase for at least 1 year.
3. Patients systemically healthy, and without relevant chronic medication intake.

Exclusion Criteria

1. Pregnant women or in lactation.
2. Systemic antibiotic intake. Frequent use of anti-inflammatory drugs.
3. Patients with systemic diseases.
4. Three or more periodontal pockets with ≥ 6 mm
5. Additionally, other habits, such as smoking, were recorded by a directed interview, as well as any relevant systemic condition or medication intake.

Preparation of Bacterial Antigens

Ultrasonic extract antigens were used for antigen samples of periodontal bacteria. The bacteria were allowed to reach maturity in pure cultures, using agar plate and liquid media, and diluted with phosphate-buffered saline solution (PBS). After the bacterial cells were sonicated to destroy cellular membranes, each bacterial solution sonicated were centrifuged at 12,000g for 20 min to obtain the supernatants. These bacteria included: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Y4, *A. actinomycetemcomitans* ATCC29523, *A. actinomycetemcomitans* SUNY67, *Capnocytophaga ochracea* S3, *Eikenerra corrodens* FDC1073, *Fusobacterium nucleatum*



Prognosis of Periodontitis Recurrence 3

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

7 Measurement of the Serum IgG Antibody Titer 8 to Periodontal Bacteria

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

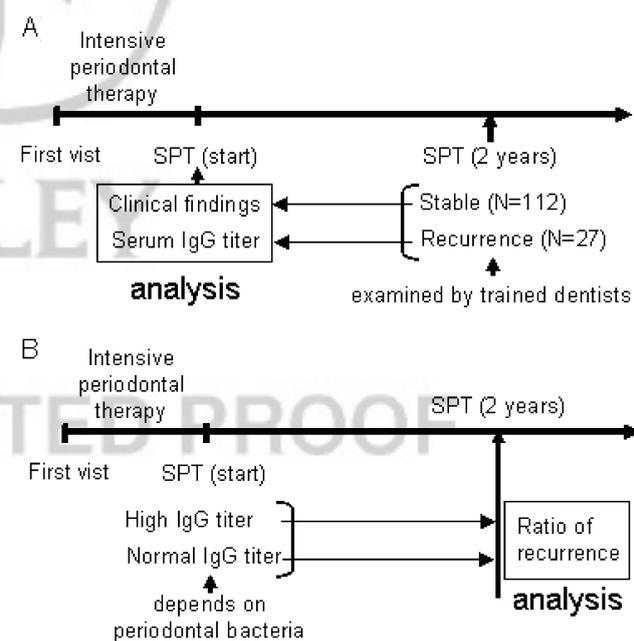
13 The amount of serum IgG that bound to each
 14 pathogenic bacteria antigen causing periodontitis was
 15 measured by ELISA as described previously (8). Briefly,
 16 each antigen was diluted to 10 µg/ml with 0.1 M
 17 carbonate buffer (pH 9.6). A portion of this diluted
 18 solution (100 µl) was then added to each well in a flat-
 19 bottomed microtiter plate (Greiner Co., Ltd., Frick-
 20 enhausen, Germany) and the plate was stored overnight
 21 at 4°C. Each well with immobilized antigen was washed
 22 three times with PBS (pH 7.4) containing 0.05% Tween-
 23 20 (PBST). Subsequently, a diluted serum sample
 24 (3,100-fold dilution with PBST) was added to each well.
 25 After incubation at 37°C for 2 hr, each well was washed
 26 three times with PBST and bound/free (B/F) separation
 27 was carried out. Next, a 100 µl portion of 1:5,000 diluted
 28 alkaline phosphatase-conjugated goat antihuman IgG
 29 (Jackson Immuno Research Laboratories, Inc., Balti-
 30 more, MD) was added to each well. After incubation at
 31 37°C for 2 h, each well was washed three times with
 32 PBST and B/F separation was carried out. Thereafter,
 33 50 µl of *p*-nitrophenyl phosphate (Wako Pure Chemical
 34 Industries, Ltd., Osaka, Japan) adjusted to 1 mg/ml with
 35 10% diethanolamine buffer (pH 9.8) was added to each
 36 well as substrate. The plate was then incubated at room
 37 temperature for 10–20 min. The enzymatic reaction was
 38 terminated by adding 50 µl of 3N NaOH and optical
 39 density (measurement at 405 nm; reference at 490 nm)
 40 was measured in a Micro ELISA Auto Reader (Bio-Rad
 41 Laboratories, Hercules, CA).

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

55 Classification of Subjects and Statistical Analysis

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

73 Secondly, subjects were classified into “High IgG
 74 titer” and “Normal IgG titer” group in serum IgG
 75 antibody titer against periodontal bacteria at the
 76 beginning of the SPT phase.



77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562
 563
 564
 565
 566
 567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677
 678
 679
 680
 681
 682
 683
 684
 685
 686
 687
 688
 689
 690
 691
 692
 693
 694
 695
 696
 697
 698
 699
 700
 701
 702
 703
 704
 705
 706
 707
 708
 709
 710
 711
 712
 713
 714
 715
 716
 717
 718
 719
 720
 721
 722
 723
 724
 725
 726
 727
 728
 729
 730
 731
 732
 733
 734
 735
 736
 737
 738
 739
 740
 741
 742
 743
 744
 745
 746
 747
 748
 749
 750
 751
 752
 753
 754
 755
 756
 757
 758
 759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769
 770
 771
 772
 773
 774
 775
 776
 777
 778
 779
 780
 781
 782
 783
 784
 785
 786
 787
 788
 789
 790
 791
 792
 793
 794
 795
 796
 797
 798
 799
 800
 801
 802
 803
 804
 805
 806
 807
 808
 809
 810
 811
 812
 813
 814
 815
 816
 817
 818
 819
 820
 821
 822
 823
 824
 825
 826
 827
 828
 829
 830
 831
 832
 833
 834
 835
 836
 837
 838
 839
 840
 841
 842
 843
 844
 845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853
 854
 855
 856
 857
 858
 859
 860
 861
 862
 863
 864
 865
 866
 867
 868
 869
 870
 871
 872
 873
 874
 875
 876
 877
 878
 879
 880
 881
 882
 883
 884
 885
 886
 887
 888
 889
 890
 891
 892
 893
 894
 895
 896
 897
 898
 899
 900
 901
 902
 903
 904
 905
 906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919
 920
 921
 922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935
 936
 937
 938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950
 951
 952
 953
 954
 955
 956
 957
 958
 959
 960
 961
 962
 963
 964
 965
 966
 967
 968
 969
 970
 971
 972
 973
 974
 975
 976
 977
 978
 979
 980
 981
 982
 983
 984
 985
 986
 987
 988
 989
 990
 991
 992
 993
 994
 995
 996
 997
 998
 999
 1000



4 Sugi et al.

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

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

11 RESULTS

13 Clinical Findings of Patients Before SPT Phase

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

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

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

55 $P = 0.020$; *E. corrodens* ATCC1073, $P = 0.040$;
56 *P. gingivalis* SU63, $P = 0.020$; *C. rectus* ATCC33238, $P =$
57 0.025 ; Mann-Whitney U -test). The serum IgG antibody
58 titer against *T. denticola* ATCC35405 was also clearly
59 higher in the recurrence group than in the stable group
60 ($P = 0.081$; Mann-Whitney U -test) before transition to
61 SPT phase.

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

67 In a cohort study, the patients were categorized into
68 two groups according to their serum IgG antibody titer
69 levels associated with the eight known periodontal
70 bacteria. In the "normal" group, the level of serum
71 IgG antibody titer was observed to be lower than 1.0
72 against each type of bacteria at the beginning of the SPT
73 phase. In the "high" group, the level of serum IgG
74 antibody titer exceeds 1.0 against periodontal bacteria.
75 As shown in Table 2, importantly, we found that there
76 were no significant differences between the Normal and
77 High serum IgG antibody titer group in all clinical
78 findings. From these clinical data, we confirmed to
79 become healthy clinically in both groups by active
80 periodontal treatment. Furthermore, we observed the
81 tendency that the recurrence ratio of the high serum IgG
82 titer group was higher than that of the normal group
83 (Normal group: 14.9–19.0 %, High group: 20.5–36.8 %).
84 Especially, the recurrence ratio of the high IgG titer group
85 to three obligate anaerobic bacteria was statistically
86 higher than that of the normal titer group (*P. intermedia*
87 ATCC25611, $P = 0.021$; *T. denticola* ATCC35405,
88 $P = 0.039$; *C. rectus* ATCC33238, $P = 0.048$; Pearson's
89 χ^2 test). In addition, the recurrence ratio of the high titer
90 group against *P. gingivalis* SU63 was higher than that of
91 the normal titer group, although there was no statistical
92 difference ($P = 0.083$; Pearson's χ^2 test). Furthermore, we
93 examined the combined recurrence ratio in high IgG
94 antibody titer against 12 periodontal bacteria, and the
95 periodontitis recurrence ratio of the high titer group was
96

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

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

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



Prognosis of Periodontitis Recurrence 5

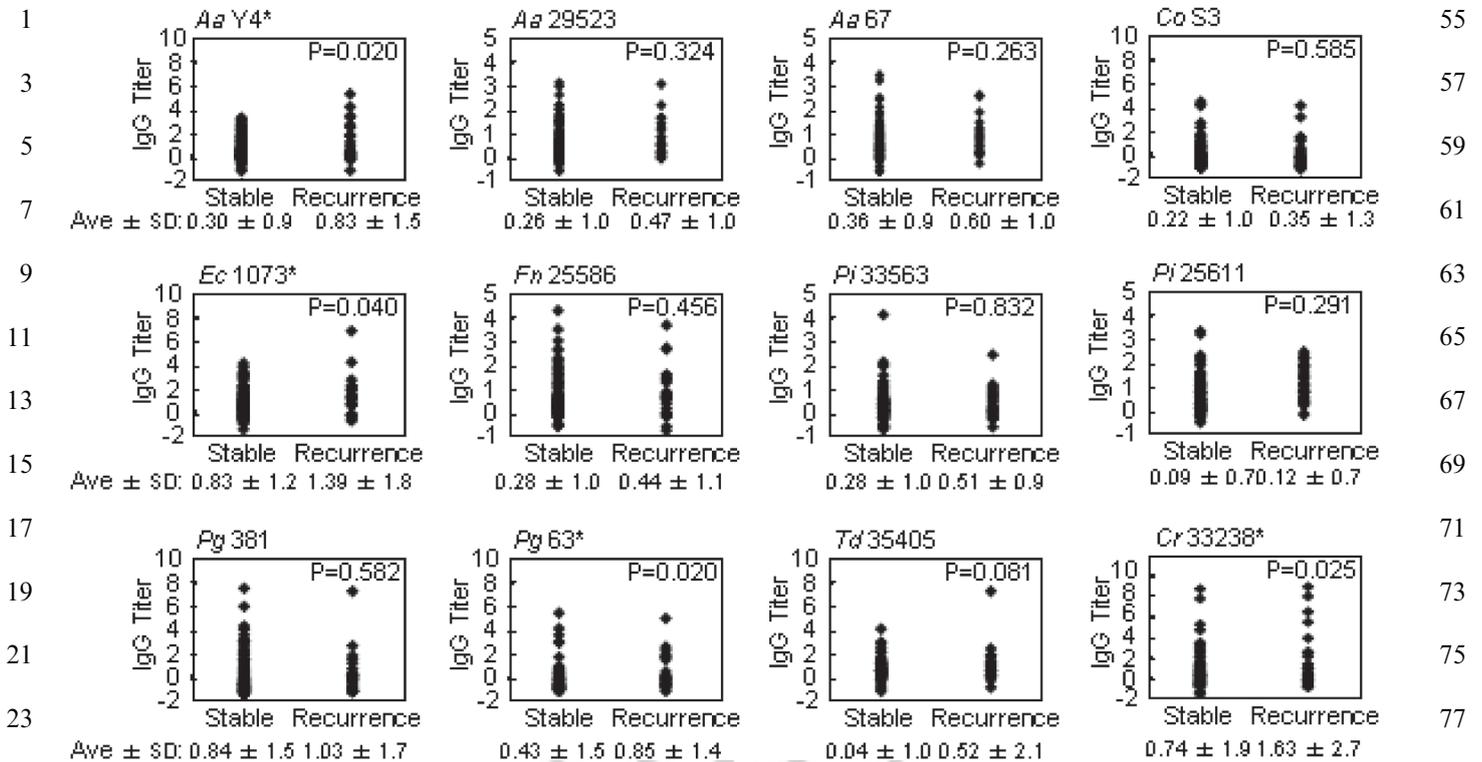


Fig. 2. The levels of serum IgG antibody titer against 12 periodontal bacteria. The significant differences between “Stable” and “Recurrence” group were analyzed using the Mann–Whitney *U*-test. Each dot represents an individual data tested by ELISA assay. The Y-axis (IgG Titer) in each panel denoting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

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

DISCUSSION

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

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

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

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



6 Sugi et al.

1 **TABLE 2. Clinical Findings After Periodontitis Treatment and Recurrence Ratio During SPT** 55

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



Prognosis of Periodontitis Recurrence 7

1 TABLE 2. Continued 55

3	Strains	Examination	Normal IaG titer	High IgG titer	P-value	57
5		BOP (%)	11.8	13.6	0.65	59
		Pocket depth (mm)	2.26	2.42	0.13	
		Serum IgG Ab. Titer	0.02	3.67	<0.0001	
7		Recurrence ratio (%)	14.9	29.7	0.048	61

8 Data were analyzed by Mann-Whitney *U*-test for clinical findings and Pearson's χ^2 test for Recurrence ratio between "Normal" and "High" IgG
 9 titer group. *, $P < 0.05$: The recurrence ratio in "High" IgG Titer group is significantly higher. *Aa*, *A. actinomycetemcomitans*; *Ec*, *E. corrodens*;
 10 *Pi*, *P. intermedia*; *Pg*, *P. gingivalis*; *Td*, *T. denticola*; *Cr*, *C. rectus*. 63

11 65

13 periodontal tissue cells are reduced irreversibly. There- 67
 14 fore, the risk of periodontitis recurrence might increase 68
 15 with the age of patients indirectly. 69

17 There have been reports that measurement of serum 70
 18 IgG antibody titer was useful for diagnosing period- 71
 19 ontitis or judging the treatment effects (15). However, 72
 20 during the SPT phase following active periodontal 73
 21 treatment, the usefulness of the levels of serum IgG 74
 22 antibody titer was still unknown. We have proposed a 75
 23 new insight for the prognosis of periodontitis recurrence 76
 24 during SPT phase using serum IgG antibody titer. In 77
 25 this study, we analyzed the usefulness of the levels of 78
 26 serum IgG antibody titer in predicting the recurrence of 79
 27 periodontitis during SPT phase by multiple classification 80
 28 analysis. We used sonic extracts of whole bacterial cells 81
 29 as antigens for ELISA. As the bacterial antigens include 82
 30 various components, mainly protein, lipopolysaccharide 83
 31 (LPS), and DNA, the serum IgG antibody titer against 84
 32 periodontal bacteria reflects total results of antibody 85
 33 responses (8). 86

34 Periodontitis is a bacterial infectious disease (17). The 87
 35 humoral responses against bacteria are largely different 88
 36 among individuals. The immunological response against 89
 37 specific bacteria should be clinically useful for evaluating 90
 38 the risk of periodontitis recurrence. Figure 2 shows the 91
 39 levels of serum IgG antibody titer against 12 periodontal 92
 40 bacteria before transition to SPT phase in the stable and 93
 41 recurrence group. Interestingly, although the levels of 94
 42 serum IgG antibody titer against all periodontal bacteria 95
 43 were variable, we found that the serum IgG antibody titer 96
 44 against several bacteria (*A. actinomycetemcomitans* Y4, 97
 45 *E. corrodens* ATCC1073, *P. gingivalis* SU63, and *C. rectus* 98
 46 ATCC33238) was significantly higher within the recur- 99
 47 rence group than the stable group when in transition to 100
 48 SPT phase. These findings indicate that serum IgG 101
 49 antibody titer might be useful clinically as a diagnostic 102
 50 marker of periodontitis recurrence during SPT phase. 103

51 From another viewpoint, we examined the differences 104
 52 of the periodontitis recurrence ratio between the high 105
 53 and normal serum IgG antibody titer group when 106
 54 transition to SPT as a companion study. Interestingly, 107
 55 we observed the tendency that the recurrence ratio of the 108
 56 high serum IgG titer group was higher than that of the 109
 57 normal group as shown in Table 2. Especially, we found 110
 58 the recurrence ratio of the high titer group against 111
 59 several periodontal bacteria (*P. intermedia* ATCC25611, 112
 60 *T. denticola* ATCC35405, and *C. rectus* ATCC33238) 113
 61 was statistically higher than that of the normal titer 114
 62 group. Furthermore, we examined the combined recur- 115
 63 rence ratio in high IgG antibody titer against 12 116
 64 periodontal bacteria. Interestingly, we found that the 117
 65 periodontitis recurrence ratio of the high titer group was 118
 66 greater than that of the normal titer group. The 119
 67 combined periodontal bacteria might provide an effec- 120
 68 tive clinical prognosis of periodontitis recurrence. Our 121
 69 findings indicate that the serum IgG antibody titer 122
 70 might be useful as a predicting marker of periodontitis 123
 71 recurrence during SPT phase. Also, Tolo et al. reported 124
 72 that the level of serum IgG antibody titer against 125
 73 *P. gingivalis* increases before absorption of alveolar bone, 126
 74 and could predict the progression of periodontitis (20). 127
 75 This report supports our concept. 128

76 According to recent studies, chronic periodontitis, 87
 77 persistent low-grade infection of Gram-negative bacteria, 88
 78 is associated with increased atherosclerosis, heart 89
 79 disease, diabetes mellitus, and other systemic diseases 90
 80 through the blood stream (4,5,21). So poor oral health 91
 81 may have profound effect on general health; therefore, it 92
 82 is important to prevent the recurrence of periodontitis 93
 83 for health promotion practice. 94

85 We believe that SPT is effective for preventing the 95
 86 recurrence of periodontitis. In this study, we wanted to 96
 87 find the primary risk factors of periodontitis recurrence 97
 88 in patients after periodontal treatment. From multiple 98
 89 classification analysis on clinical findings and serum IgG 99
 90 antibody titers before transition to SPT phase, we 100
 91 elucidated the predictive markers for the recurrence of 101
 92 periodontitis in view of humoral immune responses to 102
 93 periodontal infection. We propose the attention should 103
 94 be focused on the levels of serum IgG antibody to 104
 95 periodontal bacteria when transition to SPT phase. Our 105
 96 findings show that elevated serum IgG antibody titer is 106
 97 an important marker to predict the periodontitis 107
 98 recurrence during the transition to SPT phase. 108



8 Sugi et al.

1 ACKNOWLEDGMENTS

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

13 REFERENCES

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

UNCORRECTED PROOF