

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 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 高柴 正悟

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目次

## I. 総合研究報告

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) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会申請書		
① 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	-----	13
② 肺炎における臨床・細菌学的検討	-----	43
(資料2) 高齢者口腔内健診票	-----	57
(資料3) 歯周病検査実施ご協力のお願い（企業向け）	-----	61
(資料4) 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	-----	67
(資料5) 最終報告会スライド	-----	87

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	91
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	93
------------------	-------	----

# I. 総合研究報告

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）  
（総合）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。研究の対象は、まず、老人関連施設、病院に入所（院）中の高齢患者 144 名（男性 40 名、女性 104 名、年齢：51～101 歳、平均 84.6 歳、平均残存歯数：6.9 本）とし、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価 [*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi)] との統計学的な関連を調べた。その結果、口腔乾燥の高齢者では、Pi に対する血漿抗体価が有意に低かった。肺炎の既往を持つ高齢者においては、Pi に対する血漿抗体価が有意に低かった。脳血管障害のある高齢者では、Ec に対する血漿抗体価が有意に高かった。Aa のそれも有意差はないものの高い傾向にあった。次に、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、上記歯周病原細菌について検討した。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込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、他の角度からも、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、全身的基礎疾患の有無、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ラトリー, 諫早)。

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

## B-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)。

## B-4. 血清 IgG 抗体価のカットオフ値の検討および集団健診における血清 IgG 抗体価検査の応用についての臨床的検討

対象：2008 年 9 月～2009 年 11 月の期間中に某企業 (東京) の定期健康診断を受診した従業員 735 名 (平均 44.1±9.1 歳) を対象とした。また、歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価の基準値決定のために、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 536 名 (平均年齢: 51.8±13.9 歳, 全身疾患のない者) お

よび上記の企業健診で歯周病のない従業員 116 名（平均年齢：34.5±4.8 歳，CPI=0，視診にて歯肉炎のない者）を対象とした。

歯周病関連検査項目：CPI 検査，歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価検査とした。血清 IgG 抗体価は，リージャー長崎ラボラトリー（諫早）に外注して測定した。なお，対象菌株は *Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg) とした。

Pg に対する血中 IgG 抗体価の基準値の設定：抗体価の基準値は，ROC (Receiver Operating Characteristic) 分析によって算出・決定し，その基準値以上の検査値を歯周病「陽性」，基準値未満の検査値を歯周病「陰性」を判定した。

### 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）。

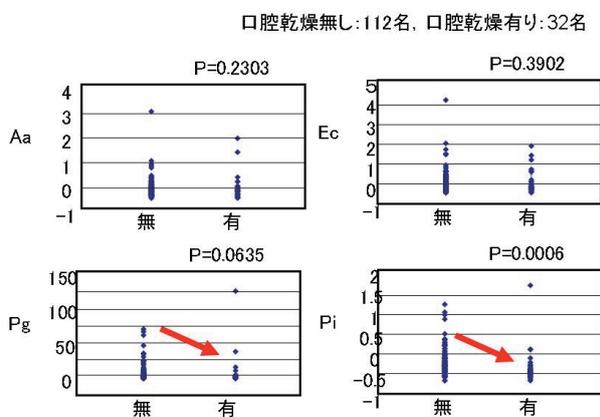


図1 口腔乾燥の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

#### 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）。

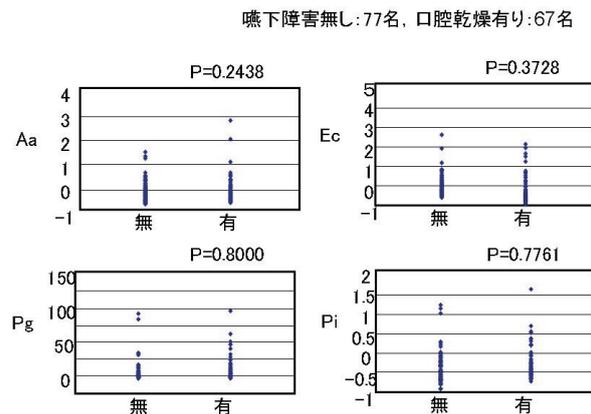


図2 嚥下障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

#### 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）。

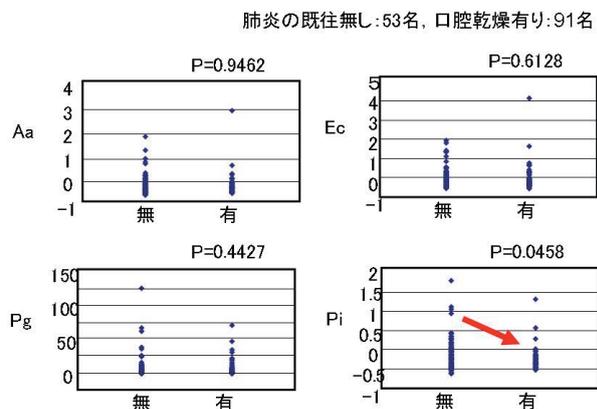


図3 肺炎の既往の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

#### 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）。

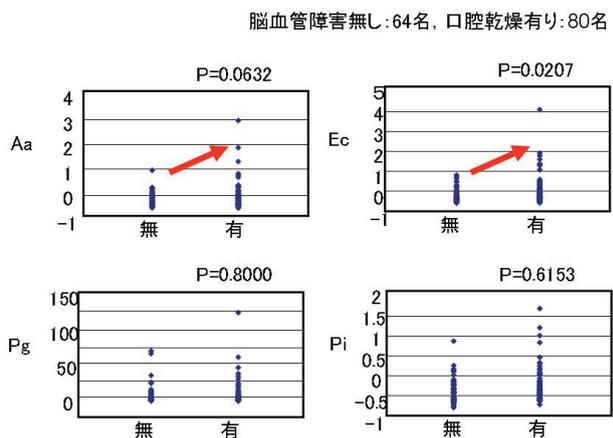


図4 脳血管障害の有無と歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の関連

#### 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。

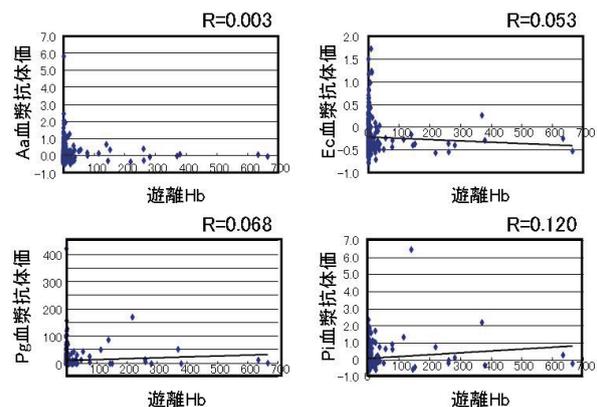


図5 遊離ヘモグロビン量(U)と各種血漿抗体価の関連

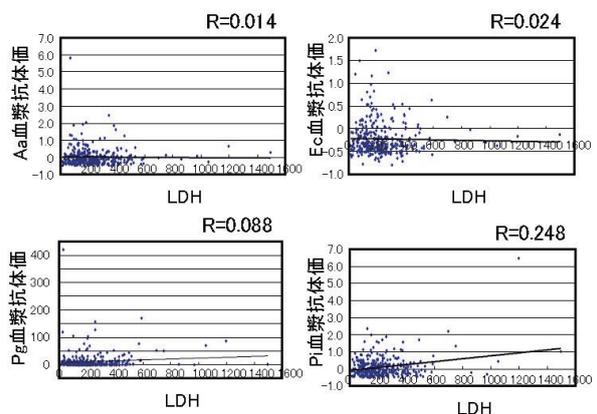


図6 乳酸脱水素酵素活性(U)と各種血漿抗体価の関連

#### 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)。

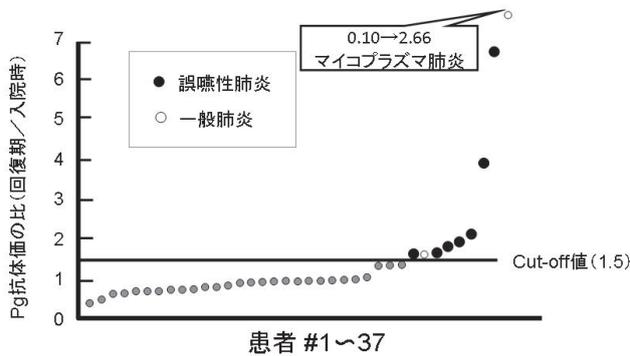


図7 Pp抗体価の比(回復期/入院時)(1.5倍以上)と誤嚥性肺炎患者

### 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、Pp 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、Pp 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)。

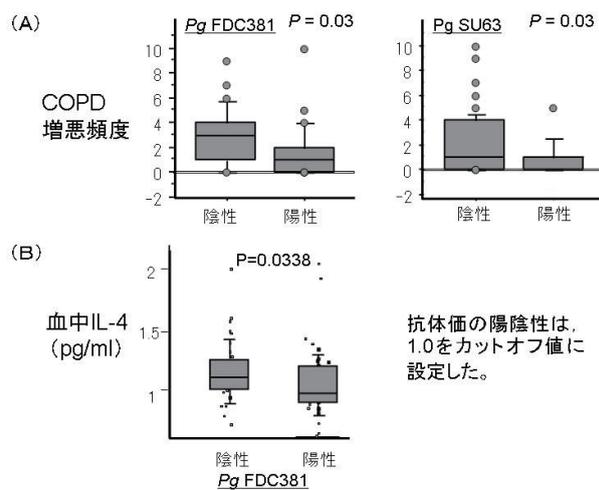
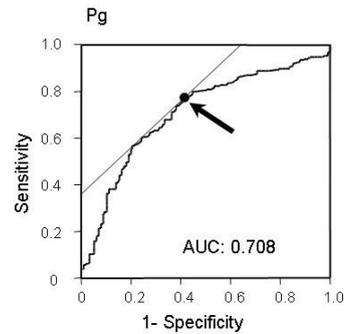


図8 Ppに対する血清IgG抗体価とCOPDの関連性

### C-8. Pp に対する血中 IgG 抗体価のカットオフ値の検討

Pp に対する血中 IgG 抗体価をもとに ROC 曲線を作製し、そのカットオフ基準値を 1.682 (感度: 0.774, 特異度: 0.586) と決定した。Area Under the Curve (AUC) は 0.708 だった (図 9)。



	Diagnostic test result		Total
	(+) 歯周炎	(-) 健常	
Target disorder (plasma IgG Ab titer)			
(+)	415	48	463
(-)	121	68	189
Total	536	116	652
カットオフ値			1.682
感度			0.774
特異度			0.586

図9 Ppに対する血清IgG抗体価のカットオフ解析

## D. 考察

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、経験し得なかった様々な軋轢をもたらしている。高齢者医療の面においては、口腔内の常在細菌が、超高齢者の老人性 (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。

本研究のコンセプトは、超高齢者に多く見られる口腔細菌感染による重篤な全身疾患、とりわけ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、超高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子の臨床的有用性を調べることである。この検査システムが構築できれば、日常生活動作 (ADL) によってランク分けされる要介護制度の概念を根本的に見直し、口腔感染度を基準にして老人性肺炎発症の高リスク高齢者を科学的にスクリーニング可能になるかもしれない。また、我が国の医療および介護制度の両立・連携にも貢献し得るものと考えて

いる。

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、認知症状態の変化、食欲不振や倦怠感などが認められた場合に注意が必要であり、ナースや介護士サイドによる早期発見が望まれる。近年、老人性肺炎の病態が明らかになるにつれ、とりわけ口腔ケアの重要性と脳血管障害の予防が重要視されるようになってきた。口腔ケアは、高齢者の口腔内の感染源を除去して衛生状態を保つだけでなく、摂食・嚥下訓練を行うことによって、スムーズな食事が行えるように「口腔」機能の向上を視野に入れて実施される。さらに高齢者の栄養状態の改善にも注意が払われるようになった。すなわち、これまで行われてきたナースや介護士による「老人介護」の概念を払拭し、栄養士、言語聴覚士、あるいは歯科衛生士などの多職種が連携して包括的に「老人」の健康を維持するチームが作られるようになった。このチーム体系は栄養サポートチーム（NST）と呼ばれ、全国各地の老人医療施設で組織され、現在の高齢者医療の中核を構成するものである。

我々は、NSTが効率よく組織され、医療的観点から効果あるものに体系化されるためには、①他職種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。

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。したがって、以下に記述するような口腔ケア法の確立にも着眼した。

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。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（図10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



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とのが、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 11）。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。

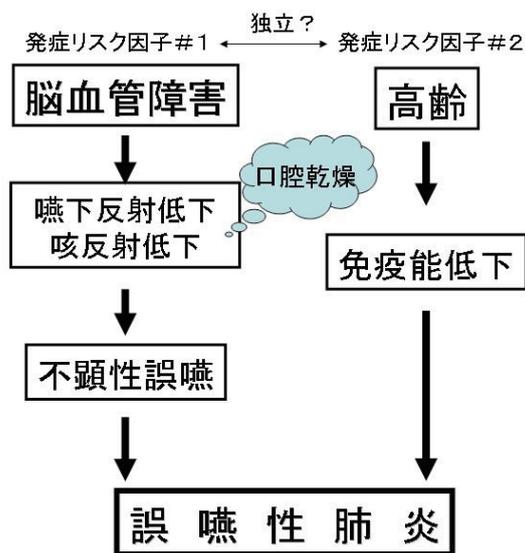


図11 誤嚥性肺炎の発症メカニズム

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 1990 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制しすることで、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。

本研究で用いた歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価検査は、その基準値が設定されていないため、歯周病診断のために広く臨床の現場で応用されることがなかった。

そのため、我々は代表的な歯周病細菌であるPg菌に注目して、それに対する血清IgG抗体価の基準値の設定を試みた。その結果、図9に示したように、ROC曲線を描き、もっともカットオフ値として相応しい値を1.682に設定することができた。しかしながら、このカットオフ値はあくまで歯周病罹患の有無を判断するための基準値であるので、誤嚥性肺炎の発症とは異なる概念で算出されたことに注意を要する。我々の関連の研究において、Pg菌に対する血清IgG抗体価は、歯周病の重症度を推し量ることができる有用な検査法であることも示唆されており、今後、肺炎発症のリスク診断のために、血中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と考えている。

## 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. Sugiura Y, Soga Y, Tanimoto I, Kokeguchi S, Nishide S, Kono K, Takahashi K, Fujii N, Ishimaru F, Tanimoto M, Yamabe K, Tsutani S, Nishimura F, Takashiba S. Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance<sup>®</sup>, against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period. *Support Care Cancer*, 16(4):421-424, 2008.

2. 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*

3. 福家教子, 荻田典子, 熊崎洋平, 成石浩司, 大西典子, 明貝文夫, 岩本義博, 新井英雄, 高柴正悟 サポートペリオドンタルセラピーおよびメインテナンスによる歯周病の再発防止と進行抑制の効果に関する統計学的検討. *岡山歯学会雑誌*, 27(2):105-113, 2008.

4. 杉浦裕子, 高柴正悟. 造血期幹細胞移植期の口腔ケア. T&K 株式会社, 小冊子, 2008年.

5. 工藤値英子, 成石浩司, 久枝綾, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する指尖血漿IgG抗体価の有用性. *日本口腔検査学会会誌*, 1(1):13-19, 2009.

6. 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. *日本口腔検査学会雑誌*, 2(1):8-13, 2010.

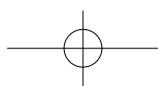
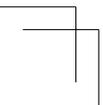
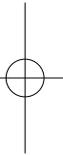
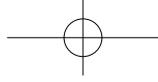
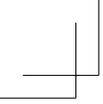
7. 小出康史, 杉典子, 向井麻理子, 児玉由佳, 竹本奈奈, 大隅満奈, 藤井友利江, 成石浩司, 高柴正悟. 周術期患者に対する口腔管理システムの樹立と評価: *日本口腔検査学会会誌*, 2(1):45-49, 2010.

### 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. 久枝綾, 成石浩司, 工藤値英子, 安

- 孫子宣光，小方頼昌，島内英俊，長澤敏行，永田俊彦，沼部幸博，野口俊英，日野孝宗，村上伸也，山崎和久，吉村篤利，新井英雄，高柴正悟。歯周病細菌感染度診断のための血清 IgG 抗体価検査の臨床的有用性－血清バンク（バイオバンクジャパン）試料での検討－。平成 20 年 4 月 25～26 日，第 51 回春期日本歯周病学会学術集会，大宮。
3. 工藤値英子，成石浩司，久枝綾，安孫子宣光，小方頼昌，島内英俊，長澤敏行，永田俊彦，沼部幸博，野口俊英，日野孝宗，村上伸也，山崎和久，吉村篤利，新井英雄，高柴正悟。歯周病細菌感染度検査のための指尖血漿 IgG 抗体価の臨床的評価－中間報告－。平成 20 年 4 月 25～26 日，第 51 回春期日本歯周病学会学術集会，大宮。
  4. 工藤値英子，成石浩司，久枝綾，安孫子宣光，小方頼昌，島内英俊，長澤敏行，永田俊彦，沼部幸博，野口俊英，日野孝宗，村上伸也，山崎和久，吉村篤利，新井英雄，高柴正悟。歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する指尖血漿 IgG 抗体価の有用性。平成 20 年 8 月 23 日，第 1 回日本口腔検査学会，東京（学会ポスター賞受賞）。
  5. 佐藤勉，野村義明，花田信弘，米田哲，永田俊彦，成石浩司，高柴正悟。歯周病原性細菌に対する血漿 IgG 抗体価と唾液生化学検査結果の比較検討。平成 21 年 5 月 15 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会，岡山。
  6. 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。企業内定期健康診断に歯周病生化学検査を追加して。平成 21 年 5 月 15 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会，岡山。
  7. 高柴正悟，成石浩司，山崎和久。指尖毛細血管採血による血漿 IgG 抗体価測定を用いた歯周病細菌感染度判定法の確立。平成 21 年 5 月 15 日，第 52 回春期日本歯周病学会学術大会，岡山。
  8. 野村義明，佐藤 勉，花田信弘，鴨井久一。唾液による歯周病のスクリーニング。第 53 回日本唾液腺学会，平成 20 年 12 月 6 日，東京。
  9. 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。
  10. 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。
  11. 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。
  12. 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。



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

申請日：平成 19 年 7 月 20 日

受付番号：\_\_\_\_\_

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿

下記のとおり申請します。

研究責任者： 所属 大学院医歯薬学総合研究科  
病態制御科学専攻 病態機構学講座  
歯周病態学分野

職名 教授  
氏名 高柴 正悟 印

**1 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**■実施計画**

- 岡山大学単独での研究
- 岡山大学を主管校とする多施設共同研究（徳島大学，日本歯科大学，国立保健医療科学院，医療法人里仁会興生総合病院，医療法人長光会長島病院，特定医療法人万成病院，財団法人江原積善会積善病院，トヨタ自動車株式会社）
- 他施設を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列举又はリストを添付）
- 出版公表原稿

**2 研究分担者所属・職名・氏名**

所属	職名	氏名
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	講師	成石浩司
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	谷本一郎
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	峯柴淳二
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	山本直史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	曾我賢彦
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	塩見信行
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	畑中加珠
歯学部予防・発育加齢歯科学歯周病態学分野	研究生	工藤値英子 (歯科医師)
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	久枝 綾
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	妹尾京子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	研修登録医	新井英雄 (歯科医師)
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	技術補佐員	杉浦裕子 (歯科衛生士)

### 3 所属長等サイン(自署)

### 4 研究期間

(1) 始期 : 平成 19 年 8 月開催の倫理委員会承認後 平成 年 月 日

(2) 終期 : 平成 22 年 3 月 31 日

### 5 添付書類

被験者への説明書 同意書 同意撤回書

多施設共同研究の場合:

全国等共通プロトコール 主管校(本学以外)の倫理委員会承認通知書(写)

アンケート(名称: )

その他(名称: )

### 6 研究等の概要(実施計画について具体的に記載すること。)

#### 1) 研究の背景

口腔内には 500 種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、要介護高齢者における老人性肺炎などの全身疾患の発症に関与することが知られる。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、口腔清掃の手法から摂食嚥下指導にまで、その範囲を広げて取り組まれている。しかしながら、これらの取り組みは、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、すべての要介護高齢者が対象となる。超高齢社会の我が国の現状を鑑みると、このことは家族の身体的負担増はもちろん、ひいては介護費の高騰による保険財政の圧迫は避けられない状況にあることを意味するものであり、将来の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。

我々は、老人性肺炎の病態形成における口腔細菌叢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と考えた。

#### 2) 研究の目的

本研究では、我が国の社会的な問題も鑑みて、高齢者層を対象にした口腔内細菌感染による重篤な全身疾患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目的に、①高齢者の口腔内細菌叢と口腔組織破壊の新規検査システムの構築、②構築した検査システムの臨床的有用性の検討、という戦略を立てた。この新規診断システムの構築が達成できれば、口腔細菌叢を基準にして、老人性肺炎などの全身疾患発症の高リスク高齢者を科学的にスクリーニングすることが可能になり、必要な口腔ケアのレベルを各々の高齢者で差別化できる(添付図参照)。このことは、介護家族の負担の減少、あるいは介護費の抑制などの環境社会的な面の向上に貢献し得るので、非常に意義がある。

#### 3) 研究の方法(手法について具体的に記載すること。)

高齢者の口腔内の細菌感染による組織破壊度を、各種のバイオマーカーで調べる。その際には、高齢者の日常生活動作(ADL)と内科的検査値(CRP 値など)の情報を得て、総合的に口腔感染症による老人性肺炎の発症予知診断システムを構築する。

##### 高齢者の口腔細菌叢変化と口腔組織破壊の検出システムの構築

- ・口腔内細菌叢変化の解析(細菌検査)
- ・歯周病原性細菌に対する血清(あるいは血漿)IgG 抗体価の測定(感染度検査)
- ・唾液中のLDH 活性と遊離ヘモグロビン値の測定(歯周組織の炎症度検査)

##### 構築した口腔細菌叢の検出システムの臨床的有用性の検証

- ・全身状態の検査値に対する「細菌検査」、「感染度検査」、および「唾液中の炎症マーカー検

査」の統計学的相関（横断研究）

・高齢者の全身疾患発症予知診断における本検査システムの有用性の評価（コホート研究）

#### 4) 研究の対象者（被験者）

(1) 対象者種別及び人数

■ 健常者（ 500 人[そのうち本学の対象健常者 0 人]）

具体的に対象とする者：トヨタ自動車株式会社従業員で社内の歯科健診を受ける方々

■ 患 者（ 1000 人[そのうち本学の対象患者 100 人]）

具体的対象者：後期高齢者

■ 岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診する外来患者

□ 岡山大学医学部・歯学部附属病院の入院患者

■ 上記以外の施設(施設名：各共同研究機関)を受診する外来患者

■ 上記以外の施設(施設名：各共同研究機関)の入院（入所）患者

(2) 対象者年齢 ■ 高齢者 ■ 成人 □ 20 歳未満 16 歳以上 □ 16 歳未満

(3) 対象者の募集方法 ■ 対象となる者に直接依頼 □ インターネットによる募集

□ ポスター掲示等による募集( )

□ その他 ( )

#### 5) 研究の実施場所

岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科の外来診療室（歯学部棟 2 階）

大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野の研究室（歯学部棟 7 階）

#### 6) 使用する既存の診療情報の種類（項目を選択し、該当項目がない場合は括弧内に記すこと。）

■ (1) 病歴書：■ 医師用 □ 看護師用 □ ( )

■ (2) 血液検査：■ 末梢血 ■ 生化学 □ ( )

■ (3) 画像診断：■ X 線 □ CT □ MRI □ ( )

□ (4) 生理学検査：□ 心電図 □ 脳波 □ 肺機能 □ ( )

□ (5) 手術の記録：□ 術者用 □ 麻酔医用 □ 看護師用 □ ( )

□ (6) 病理学検査：□ 細胞 □ 組織 □ ( )

■ (7) 感染症検査：■ 細菌 ■ ウイルス □ ( )

□ (8) 質問紙調査：測定尺度名 ( )

□ (9) 染色体検査：□ 生殖細胞 □ 腫瘍細胞 □ ( )

□ その他 ( )

□ 既存の診療情報は使用しない。

#### 7) 新たに取得する診療情報の種類（項目を選択し、該当項目がない場合は括弧内に記すこと。）

■ (1) 病歴書：■ 医師用 □ 看護師用 □ ( )

■ (2) 血液検査：■ 末梢血 □ 生化学 □ ( )

■ (3) 画像診断：■ X 線 □ CT □ MRI □ ( )

□ (4) 生理学検査：□ 心電図 □ 脳波 □ 肺機能 □ ( )

□ (5) 手術の記録：□ 術者用 □ 麻酔医用 □ 看護師用 □ ( )

□ (6) 病理学検査：□ 細胞 □ 組織 □ ( )

■ (7) 感染症検査：■ 細菌 ■ ウイルス □ ( )

□ (8) 質問紙調査：測定尺度名 ( )

□ (9) 染色体検査：□ 生殖細胞 □ 腫瘍細胞 □ ( )

□ その他 ( )

□ 新たな診療情報は取得しない。

#### 8) 本研究のための新たな試料（資料）採取の有無

■ (1) 新たな試料（資料）を採取する。 □ 健常者 ■ 患者

■ (1-1) 試料(資料)の採取は被験者の診療等に必要検査等を実施する際に付随的に(研究に使用する量を增量して)行う。

項目：■(1)末梢血採血：採血回数：期間中 少なくとも3回 1回当たり採血量 1.0ml

□(2)生理学的測定：項目 検査回数 回

□(3)病理検査：□細胞 □病理組織 (臓器名 約 g)

■(4)細菌・ウイルス検査 (定量PCRによる細菌ゲノムDNA量の測定)

□(5)質問紙検査：(測定尺度名 )

(実施回数 回 1回当たり所要時間 分)

■(6)その他 ( 唾液 )

□(1-2)試料(資料)の採取は被験者の診療等に必要な検査等を実施する際に付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。

項目：□(1)末梢血採血：採血回数：期間中 回 1回当たり採血量 ml

□(2)生理学的測定：項目 検査回数 回

□(3)病理検査：□細胞 □病理組織 (臓器名 約 g)

□(4)細菌・ウイルス検査 ( )

□(5)質問紙検査：(測定尺度名 )

(実施回数 回 1回当たり所要時間 分)

□(6)その他 ( )

□(2)新たな試料(資料)は採取しない

□患者の治療に必要な検査等に用いられた残りの試料(資料)を使用する。

□医療廃棄物等として廃棄される試料(資料)を使用する。

□患者の治療に必要な検査等に用いられた残りの試料(資料)を使用しない。

## 9) 試料(資料)匿名化の種類

□(1)連結不可能匿名化

匿名化の方法：

■(2)連結可能匿名化

匿名化の方法：すべての試料(検体試料、診療情報等)から個人識別情報を除去してランダムに符号化(パスワード作成ソフトを利用した数字とアルファベットを含む6文字の符号)したものを用いる。匿名化符号と個人識別情報との対応の際には、研究責任者が当該患者担当研究分担者の同席の下で匿名化符号に治療後を示す枝番を付与する。なお、共同研究機関において採取された試料等の扱いについても同様で、各施設の研究責任者のみが符号化されたパスワードをもとに、当該患者を検索し、その情報を得ることができる。

連結可能匿名化する理由： ■解析結果を提供者に通知する ■提供後の臨床データが必要

■その他(解析結果を提供者の家族に通知する)

利用する個人情報：■氏名 ■生年月日 □住所 □その他(臨床検査の結果)

### 注) 匿名化の工夫

データの番号付は各医療施設の研究分担者が行い、以下の2種のデータセットとなる。データの匿名化は2段階として、各医療施設内では患者およびその家族に結果をフィードバックさせる機会を設ける。第1段階匿名化では、唾液検査および血清抗体価の測定会社に患者名等が分からないようにするが、データが返却された時に患者に結果を説明できるように連結可能匿名化とする。

一方で、各医療施設のデータは、岡山大学に集積される際に再度匿名化されて、結果的に連結不可能な匿名化が行われる。すなわち老人性肺炎の診断を行う京都大学医学部呼吸器内科の共同研究者にデータが送られる際、および大学外で統計解析される際には、完全に連結不可能匿名化されたデータを扱うことになる。また、成果を公表する際には、この匿名化されたデータのみを使用する。

□(3)匿名化しない

匿名化しない理由：

## 10) 過去に実施された臨床研究の際に提供されている試料（資料）使用予定の有無

(1) 過去に提供されている試料（資料）を使用する

使用する試料（資料）の種類：

(1-1) 被験者の同意の有無

同意あり（同意を得た時の説明書等を添付）

同意なし（ 研究承認後新たに同意を得る  新たに同意を得る予定はない）

(1-2) 新たに同意を得ない場合の匿名化の種類

連結不可能匿名化  連結可能匿名化  匿名化しない

(1-3) 新たに同意を得ず、連結不可能匿名化しない場合の説明

(1-3-1) 提供者の利益や危険性： きわめて小さい  小さい  かなり大きい  大きい

(1-3-2) 過去に提供されている試料（資料）を使用しない場合の研究遂行の可能性：

不可能  極めて困難  可能

(1-3-3) 提供者が拒否する機会の保証：

拒否できるように保証している

保証の方法： ホームページで周知  提供者に個別に通知

その他

拒否できるように保証していない

理由：

■ (2) 過去に提供されている試料（資料）は使用しない

## 11) 本研究を実施することにより予想される医学上の貢献

本研究によって、細菌学・感染症学的な見地から、高齢者層を対象にした口腔内細菌の日和見感染による重篤な全身症状の悪化に対する予知診断システムを構築できるので医学上の貢献度は高い。また、高齢者の日和見感染に対するリスク度を知ることができれば、臨床社会的な高齢者の Quality of Life (QOL) の維持のために活用できることから価値がある。

## 7 共同研究機関

■ (1) 共同研究機関がある

■ (1-1) 国内の機関と共同研究を行う

(1-1-1) 共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し添付）

徳島大学、日本歯科大学、国立保健医療科学院、医療法人里仁会興生総合病院（所在地：〒723-0052 広島県三原市皆実町 1427-1）、医療法人長光会長島病院（所在地：〒709-0861 岡山市瀬戸町瀬戸 40-1）、特定医療法人万成病院（所在地：〒700-0761 岡山市谷万成 1-6-5）、財団法人江原積善会積善病院（所在地：〒708-0883 津山市一方 140）、トヨタ自動車株式会社（〒112-8701 東京都文京区後楽 1-4-18）

(1-1-2) 共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し添付）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授 永田 俊彦

日本歯科大学生命歯学部・衛生学講座・准教授 佐藤 勉

国立保健医療科学院・口腔保健部・口腔保健技術室長 野村 義明

日本歯科大学・名誉教授 鴨井 久一

国立保健医療科学院・口腔保健部・部長・花田 信弘

京都大学医学部・呼吸器内科・教授 三嶋 理晃

京都大学医学部・呼吸器内科・助教 伊藤 穰

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・大学院生（医師） 寺田 邦彦

医療法人里仁会興生総合病院・院長・藤原 恒太郎

医療法人里仁会興生総合病院・歯科医長・小出康史

医療法人長光会長島病院・院長・長島 洋

医療法人里仁会興生総合病院・歯科医長・岩田宏隆  
特定医療法人万成病院・院長・小林 建太郎  
特定医療法人万成病院・歯科医長・小林 直樹  
財団法人江原積善会積善病院・院長・高橋 茂  
財団法人江原積善会積善病院・歯科医長・小林 芳友  
トヨタ自動車株式会社・安全健康推進部・主査・岩田全充  
トヨタ自動車株式会社・東京総務部人事室・歯科衛生士・三橋千代子

(1-1-3) 主管となる機関の名称

岡山大学

(1-1-4) 本研究における岡山大学の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括  検査  試料の採取  その他（ ）

(1-1-5) 他機関が主管となる場合の当該機関における倫理審査委員会の承認

あり（承認通知書のコピーを添付）

なし

(1-1-6) 共同研究機関に試料等の送付を行う場合の試料等匿名化の方法

連結不可能匿名化

連結可能匿名化

匿名化しない

匿名化しない場合の理由：

(1-2) 外国の機関と共同研究を行う

(1-2-1) 共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し添付）

(1-2-2) 共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し添付）

(1-2-3) 主管となる機関の名称

(1-2-4) 本研究における岡山大学の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括  検査  試料の採取  その他（ ）

(1-2-5) 他機関が主管となる場合の当該機関における倫理審査委員会の承認

あり（承認通知書のコピーを添付）

なし

1-2-6) 共同研究機関と試料等の送付を行う場合の匿名化の方法

連結不可能匿名化

連結可能匿名化

匿名化しない

匿名化しない場合の理由：

(1-2-7) 適用する倫理指針の種類

日本の倫理指針

相手国の倫理指針（国名： ※相手国の指針を添付（訳文添付））

1-2-7-1) 相手国の倫理指針を適用する理由

以下のすべての条件（a～d）を満たす

a. 相手国において日本の指針の適用が困難

b. インフォームド・コンセントが得られている

c. 個人情報保護されている

d. 相手国において科学的・倫理的妥当性について承認されている

相手国の基準が日本の指針よりも厳格である

(2) 共同研究機関はない

## 8 研究における倫理的配慮

### 1) 被験者の自由な選択の保障

- (1) 何ら不利益をうけることなく自由意思で研究に参加・不参加を選択できることを保障する
- (2) 何ら不利益をうけることなく自由意思で研究に参加することを撤回できることを保障する

■ (2-1) 撤回の意思表示後試料等は廃棄する

□ (2-2) 撤回の意思表示後試料等は廃棄しない

理由：□ 連結不可能匿名化されている

□ 廃棄しないことで個人情報明らかになるおそれが極めて小さい

□ その他 ( )

### 2) 被験者のプライバシー及び個人情報の保護に関する対策

(1) 被験者への説明場所：■ 外来 ■ 病棟 □ 研究室 □ ( )

(2) 同意書・試料等の保存方法：

■ 鍵のかかるロッカー（ロッカー等設置場所：歯学部棟 7 階の岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野研究室内）

□ その他 ( )

(3) 電子化されたデータの保管方法

■ パスワード等で制御されたコンピュータ（PC 等設置場所：歯学部棟 7 階の岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野教授室内）

□ その他 ( )

### 3) インフォームド・コンセント（※出版公表原稿の場合は該当しないが(11)の項目のみ記載すること）

(1) 被験者（患者・健常者）への説明書・同意書：■ あり（別途添付） □ なし

(2) 被験者（患者・健常者）へ説明する者：

■ 岡山大学の研究者 ■ 他施設の共同研究者 □ その他（具体的に： )

(3) 研究に参加した場合の被験者の受ける利益・不利益

利益 □ あり ■ なし （どちらの場合も以下に内容を記載）

内容：診断マーカーに使える可能性があるものの、そもそも本研究結果によって実証するものであるため、実際の診断・診察において現時点では利益は生じない。

不利益 □ あり ■ なし （どちらの場合も以下に内容を記載）

内容：サンプル採取のために行う採血の際に若干の疼痛を感じるようになるものの、すべて熟練した医療従事者によって実施されるので激しい疼痛になることはない。また診療時間以外にサンプル採取のための時間を要するが、数分程度で終了できるので、これについても大きな不利益は生じない。

危険性 □ あり ■ なし （どちらの場合も以下に内容を記載）

内容：研究遂行のために提供される血液や口腔細菌は、熟練した医療従事者によって採取されるため危険性は非常に少ないと考えられるが、その時の患者の体調にも十分配慮して行うことを徹底する。

(4) 研究に参加しなかった場合の被験者の受ける利益・不利益

利益 □ あり ■ なし （どちらの場合も以下に内容を記載）

内容：研究への参加の同意は、患者の自由な意思によって決定される。同意の如何に関わらず、診療内容を含むすべての医療行為は変化しないので、患者に何らかの利益が生じることはない。

不利益 □ あり ■ なし （どちらの場合も以下に内容を記載）

内容：研究への協力の同意は、患者の自由意思で決定される。同意されなくても、診療内容等を含むすべてにおいて、不利益が生じることはない。

(5) 研究目的で採取した試料（資料）の解析結果の本人及び家族への開示等

(5-1) 本人への開示等

■ 原則として開示 □ 希望者に開示 □ 開示しない（理由： )

(5-2) 家族等（遺族を含む）へ開示等

- 原則として開示 本人の同意を条件として開示  
希望者に開示 開示しない（理由： \_\_\_\_\_）
- (6) 特許権等知的財産権の帰属先：岡山大学又は研究者  
その他（ \_\_\_\_\_）
- (7) 研究成果の公開  
 (7-1) 研究成果は公開する  
(7-1-1) 公開の方法：論文発表 学会発表 インターネット掲載 その他（ \_\_\_\_\_）  
(7-1-2) 個人情報保護  
公開の際に被験者の個人情報を匿名化する  
連結不可能匿名化  
連結可能匿名化  
連結可能匿名化する場合の理由 \_\_\_\_\_  
公開の際に被験者の個人情報を匿名化しない  
匿名化しない場合の理由： \_\_\_\_\_  
 (7-2) 研究成果は公開しない
- (8) 研究終了後の試料等の保存  
 (8-1) 承諾を得た試料等について保存する  
(8-1-1) 保存が必要な理由：患者から得られた試料は、将来の新規の研究課題においても活用できるので、保存しておくことに医学的な貢献度が大きいと考えられる。  
(8-1-2) 保存方法：情報（データ）として保存 試料（血液・唾液等）そのものを保存  
その他（ \_\_\_\_\_）  
(8-1-3) 保存時の匿名化の種類：連結不可能匿名化 連結可能匿名化 匿名化しない  
その他（ \_\_\_\_\_）  
匿名化しない場合の理由： \_\_\_\_\_  
 (8-1-4) 保存した試料等を当初承諾を得た研究以外の研究に使用する際は、本学倫理委員会に改めて申請し、承認を得るとともに、被験者の同意を得る  
現時点で予想される、当初承諾を得た研究以外の研究の内容：特になし  
 (8-1-5) 保存場所  
 岡山大学(具体的な保存場所：歯学部棟 7 階の大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野の研究室 施錠可能 施錠不可能)  
 共同研究施設(具体的な保存場所：各施設の検査室 施錠可能 施錠不可能)  
 (8-2) 試料等はすべて廃棄する  
研究終了後の試料等を廃棄する場合の方法  
 (8-2-1) オートクレーブ滅菌後焼却  (8-2-2) シュレッダーにて裁断  
 (8-2-3) その他（ \_\_\_\_\_）
- (9) 外部検査機関等への委託  
 (9-1) 外部検査機関等へ検査等を委託する  
(9-1-1) 外部委託機関名及び所在地  
① (株) リージャー長崎ラボラトリー, 〒854-0065 長崎県諫早市津久葉町 62-22  
(血清抗体価の測定)  
② (株) サンスター, 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町 3-1 (データの解析)  
③ (株) BML, 〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 5-21-3 (唾液検査)  
(9-1-2) 外部へ委託する試料の匿名化の種類：  
 連結不可能匿名化（電子化データ）  連結可能匿名化（血清および唾液）  
 匿名化しない  
匿名化しない場合の理由： \_\_\_\_\_  
 (9-2) 外部検査機関等へ検査等を委託しない

(10) 試料等を細胞・遺伝子・組織バンクに登録する予定

(10-1) 試料等を細胞・遺伝子・組織バンク等へ登録する

(10-1-1) 登録施設名及び所在地

(10-1-2) 登録試料の匿名化の種類： 連結不可能匿名化  連結可能匿名化

匿名化しない

匿名化しない場合の理由：

■ (10-2) 試料等を細胞・遺伝子・組織バンク等へ登録しない

(11) インフォームド・コンセントを必要としない理由(出版公表原稿の場合のみ記載)

#### 4) 代諾者

■ (1) 代諾者を置く

(1-1) 代諾者を置かなければならない理由：研究の対象が超高齢者になるので、認知症などの理由によって、研究者との直接的な意思疎通が困難な場合が想定される。

(1-2) 被代諾者の種類

未成年 ( 20歳未満 16歳以上  16歳未満)

その他 ( )

未成年であっても16歳以上の場合は代諾者とともに本人の理解も得る。

■ 認知症等で本人の意思が確認できない成人

死者

その他 ( )

(1-3) 代諾者の選定(該当者を選択)

■ 後見人 ■ 保佐人 ■ 親権者 ■ 配偶者 ■ 成人の子 ■ 成人の兄弟姉妹もしくは孫

祖父母 ■ 同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

その他 ( )

(2) 代諾者を置かない

#### 5) 本研究の実施によって発生する損害に対する補償の有無

(1) あり

補償の内容：

■ (2) なし

### 9 その他

#### 1) 研究資金

(1) 公的資金等： 運営費交付金 ■ 委任経理金  産学連携等研究費

■ 科学研究費補助金(種目：厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業))

その他 ( )

(1-1) 資金提供先との間に起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

あり : 具体的説明

■ なし

(2) 被験者の費用負担

■ (2-1) あり

■ 保険診療の範囲内  全額自己負担(負担額： 円)

一部自己負担(負担額： 円)  その他 ( )

(2-2) なし

#### 2) 高度先進医療への申請予定

(1) あり 申請予定時期： 年 月頃

■ (2) なし

#### 3) 緊急連絡先

研究実施担当者

所属：岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 病態機構学講座 歯周病態学  
分野

職名：教授

氏名：高柴正悟

電話番号：086-235-6675

e-mail：stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

# 「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」 に関する全国等共通プロトコール

## 1. 研究の背景

口腔内には 500 種類を越える細菌が存在してバイオフィルムを形成し、要介護高齢者における老人性肺炎などの全身疾患の発症に関与することが知られる。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、口腔清掃の手法から摂食嚥下指導にまで、その範囲を広げて取り組まれている。しかしながら、これらの取り組みは、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、すべての要介護高齢者が対象となる。超高齢社会の我が国の現状を鑑みると、このことは家族の身体的負担増はもちろん、ひいては介護費の高騰による保険財政の圧迫は避けられない状況にあることを意味するものであり、将来の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。

我々は、老人性肺炎の病態形成における口腔細菌叢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と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、我が国の社会的な問題も鑑みて、高齢者層を対象にした口腔内細菌感染による重篤な全身疾患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目的に、①高齢者の口腔内細菌叢と口腔組織破壊の新規検査システムの構築、②構築した検査システムの臨床的有用性の検討、という戦略を立てた。この新規診断システムの構築が達成できれば、口腔細菌叢を基準にして、老人性肺炎などの全身疾患発症の高リスク高齢者を科学的にスクリーニングすることが可能になり、必要な口腔ケアのレベルを各々の高齢者で差別化できる（添付図参照）。このことは、介護家族の負担の減少、あるいは介護費の抑制などの環境社会的な面の向上に貢献し得るので、非常に意義がある。

## 3. 研究の実際

### 1) 研究対象

(1) 具体的対象者：高齢者、非高齢者（健常対照）

(2) 対象人数：1,000 名（別に非高齢者：500 名）

(3) 対象者種別：

岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診する外来高齢患者

上記以外の施設（施設名：各共同研究機関）を受診する外来高齢患者

上記以外の施設（施設名：各共同研究機関）に入院・入所中の高齢者

トヨタ自動車株式会社従業員（社内健診希望者）

(4) 対象者年齢：高齢者（70 歳以上）

非高齢者（65 歳以下）

### 2) 研究の手法等

**サンプル採取部位：**血液および唾液

**口腔内診査：**残存歯数、歯周組織検査、舌苔の付着度、口腔粘膜上皮片の残存度、口腔乾燥度など

**全身状態の把握：**日常生活動作、発熱頻度、日和見感染由来の肺炎発症診断

**高齢者における口腔内細菌叢の解析（細菌検査）：**高齢者の唾液を採取して細菌叢を解析する。細菌の解析は、歯周病原生細菌・緑膿菌などの他に真菌も対象として行い、各細菌から抽出した DNA サンプルを変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法（DGGE）や定量 PCR 法を組み合わせで行う。また、高齢者の臨床的な検査（口腔内局所および全身状態）も同時に調査し、残存歯数、

歯周疾患の程度などが口腔細菌叢に与える影響を把握する。研究の対照として、若年層・中高年層における各部位における細菌叢についても同時に調べ、高齢者に特徴的に見られる細菌叢を解析する。なお、無歯顎高齢者の口腔細菌叢も解析する（検査会社に外注予定）。

**高齢者における歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価の測定(感染度検査):**歯周病原性細菌に対する血清抗体価の測定は、ELISA法を用いて我々の研究室でルーチンに行われている手法を用いて行う（真菌に対する血清抗体価の測定は、未だ開発中であるもののELISA法を応用して対処する）。また、確立した抗体価検査システムの信頼度を確認するために、対象とした高齢者層の中でも、残存歯を有する群・無歯顎群に大別して細菌叢を解析することで、とりわけ歯周病原性細菌の感染度が血清抗体価によって反映されるかどうかを検討する（検査会社に外注予定）。

**高齢者における唾液中のLDH活性と遊離Hb値の測定(歯周組織の炎症度検査):**高齢者の唾液中のLDHと遊離Hbを測定して、口腔内の炎症状況を測定する。そして、口腔内細菌叢と口腔細菌に対する血清抗体価との関係を統計学的に解析し、口腔細菌の炎症が口腔感染度によって影響を受けているかどうかを検討する（検査会社に外注予定）。

上記の臨床検査による各被験高齢者の検査値をデータベース化した後、検査項目各々の相関を統計解析する。

**全身状態の検査値に対する「細菌検査」、「感染度検査」、および「唾液中の炎症マーカー検査」の統計学的相関(横断研究):**確立した口腔内細菌叢の検査システムを用いて、高齢者の口腔内細菌叢を調べ、全身疾患（肺炎、脳梗塞、心臓疾患および発熱回数）の発症との相関を統計学的に検討し、その臨床的な有用性を評価する。また確立した血清抗体価検査システムを用いて高齢者の口腔細菌に対する血清抗体価を、さらに唾液検査システムを用いて高齢者の口腔組織の炎症度をそれぞれ調べ、同じく、全身疾患（肺炎、脳梗塞、心臓疾患および発熱回数など）の発症との相関を統計学的に検討する。なお、被験高齢者のADLの指標やCRPや発熱状況に関する内科的な検査値の情報も得て、各統計解析法の変数として用いる。老人性肺炎等の医科的な疾患の診断は、共同研究者の京都大学医学部呼吸器内科専門医によって行われる。

**高齢者の全身疾患発症予知診断における本検査システムの有用性の評価(コホート研究):**確立した口腔内細菌叢の検査システム（細菌検査および感染度検査）を、口腔細菌感染に起因すると思われる全身疾患（肺炎など）を発症していない高齢者に適用して、細菌学的な口腔内の状態を検査した後の全身感染症の発症の程度を経時的に調べ、その発症予知診断システムの有用性を臨床統計学的に解析する。老人性肺炎等の医科的な疾患の診断は、共同研究者の京都大学医学部呼吸器内科専門医によって行われる。

3) 同意を得る方法（説明書、同意書、同意撤回書は、別紙記載のとおり）

主治医が患者に概略を説明し、患者の参加意思を確認した後、研究分担者が出向いて説明文書を示しながら同意を得る。

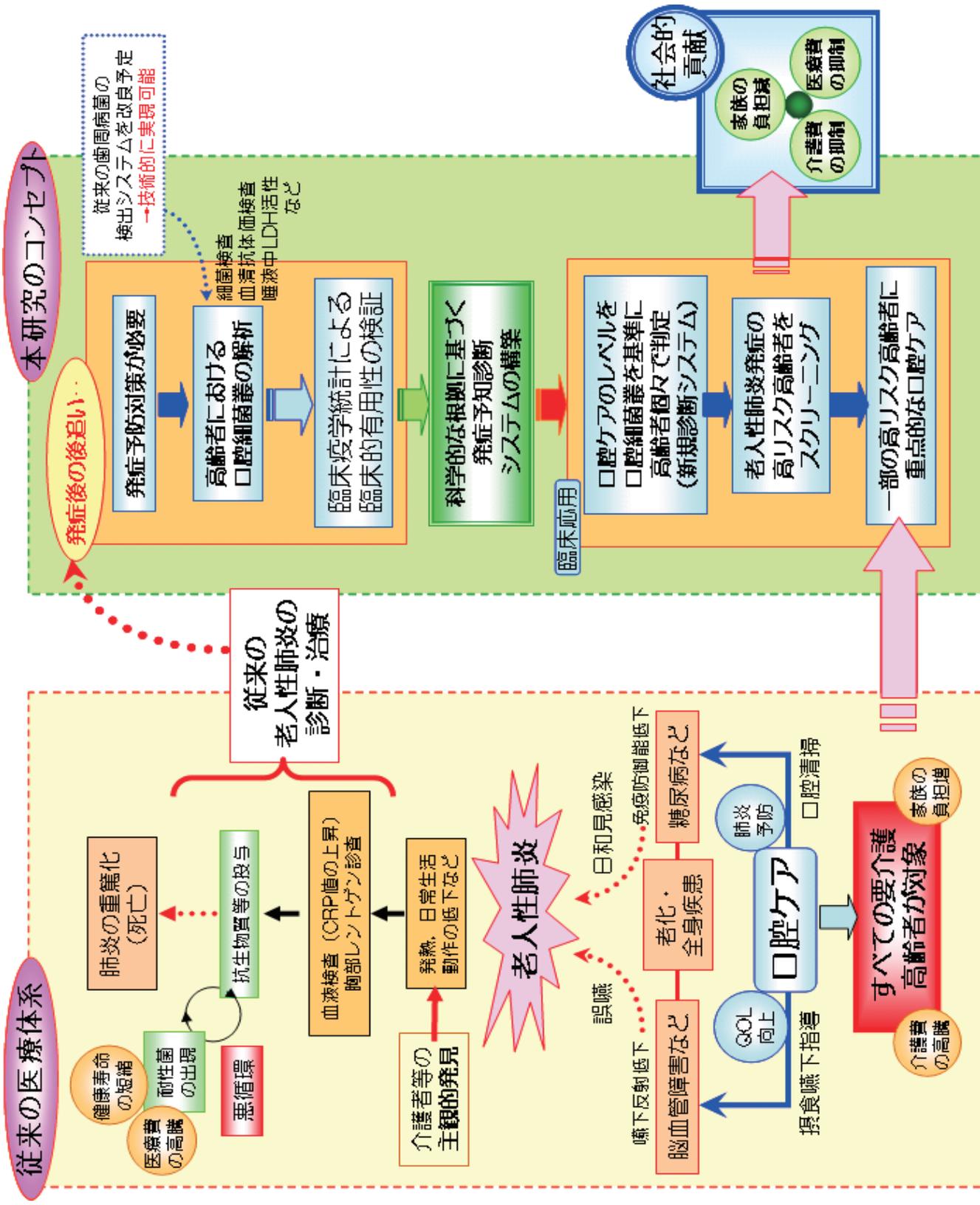
4) 費用

(1)公的資金等：運営費交付金、委任経理金、科学研究費補助金（種目：厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業））

(2)患者（被験者）の費用負担：通常の診療経費（医療保険の診療に関わるもの）

4. 予想される臨床的意義

本研究によって、細菌学・感染症学的な見地から、高齢者層を対象にした口腔内細菌の日見感染による重篤な全身症状の悪化に対する予知診断システムを構築できるので医学上の貢献度は高い。また、高齢者の日見感染に対するリスク度を知ることができれば、臨床社会的な高齢者のQuality of Life (QOL)の維持のために活用できることから価値がある。



# 「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」 に関する説明書

この文書は、患者様に「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」に関する臨床研究へのご協力をお願いするため、その研究内容などについて示したものです。本研究のために、口腔内および全身状態の検査を行い、少量の血液および唾液を提供されることについて、ご同意くださる場合は、担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士から十分に説明をお聞きになった後、この文書を熟読した上で、同意の表明をお願いいたします。

以下に、本研究の内容に関する事項と研究協力への同意に関して、いくつかの重要な点をご説明させていただきます。お分かりにならないことや疑問点につきましては、何度でも説明させていただきますので、遠慮なくお尋ねください。

なお、この研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会において、科学的・倫理的妥当性が十分に審査され承認されております。

## (1) 研究協力の任意性

研究への協力の同意は、患者様の自由意思で決定できます。本研究は、実際の歯科治療、口腔ケアの実施には直接に関係しない血液および唾液を試料として用いるものなので、本研究に同意されなくても診療内容等を含むすべてにおきまして不利益が生じることはありません。

## (2) 研究計画

1) 研究題目: 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

2) 研究責任者: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座

歯周病態学分野 教授: 高柴 正悟

3) 研究分担者:

所属	職名	氏名
----	----	----

大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	講師	成石浩司
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	谷本一郎
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	峯柴淳二
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	山本直史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	曾我賢彦
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	塩見信行
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	畑中加珠
歯学部予防・発育加齢歯科学歯周病態学分野	研究生 (歯科医師)	工藤値英子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	久枝 綾
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	妹尾京子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	研修登録医 (歯科医師)	新井英雄
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	技術補佐員 (歯科衛生士)	杉浦裕子

4) 共同研究機関: 徳島大学, 日本歯科大学, 国立保健医療科学院, 医療法人里仁会興生総合病院, 医療法人長光会長島病院, 特定医療法人万成病院, 財団法人江原積善会積善病院 (関連の老人保健施設, 特別擁護老人ホーム等の施設を含む), およびトヨタ自動車株式会社

5) 研究目的: 口腔内には 500 種類を超える細菌が存在しており, これらが高齢者に見られる老人性肺炎などの全身疾患の発症に影響を与えることが知られています。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, 口腔清掃の手法から摂食嚥下指導にまで, その範囲を広げて取り組まれるようになってきました。現在, これらの取り組みは, すべての要介護高齢者を対象にしています。しかしながらこのことは, 超高齢社会の我が国の現状から考えると, 家族の身体的負担が増えることはもちろん, ひいては介護費の高騰による保険財政の圧迫を意味するものであり, 効率的な口腔ケアを行うためのシステム整備が必須となります。

我々は, 老人性肺炎の発症における口腔細菌叢の関与の程度を細菌学的に解析することで, 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,

その危険度に応じた口腔ケア実施の可能性が見出せるという発想のもと、高齢者層を対象にした口腔内細菌感染による重篤な全身疾患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目的にしています。

## 6) 研究方法:

この研究には、患者様の血液と唾液を試料として使用します。実際に口の中に感染している口腔内細菌の量や種類を調べて、その全身症状との関係を検討します。

血液は、指尖から0.1 ml 程度を採取して、検査会社（リージャー社長崎ラボラトリー、所在地：〒854-0065 長崎県諫早市津久葉町62-22）にて血中の抗体価を測定します。検査結果は、岡山大学内に一括に送付され、コンピュータシステムによって管理されます。

細菌は、唾液から採取し、その細菌の遺伝子を取り出す処理をした後に得られる溶液を試料として保存し、特定の細菌の遺伝子を増やす方法によって、岡山大学で細菌の種類や量を調べます。唾液はその他に、検査会社（BML、〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3）にて炎症関連因子の測定に利用します。検査結果は、血液と同じように岡山大学内に一括にまとめられ、大学内のコンピュータシステムで管理されます。

さらに、通常の診療に伴って診査される口腔内の臨床所見（口腔粘膜や歯周組織の状態）および全身状態に関する所見（発熱、誤嚥の有無など）を、患者様のカルテから抽出します。そして、臨床検査データとして、同様に岡山大学内のコンピュータシステムで管理します。データは、岡山大学あるいは共同研究機関（サンスター、〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3-1）において統計学的な解析に用いられます。

なお、試料の採取は、経時的に追っていくため3回程度（必要があれば、それ以上、5回程度まで）必要となります。試料の採取は、通常、熟練した医療従事者によって行われるので危険性は非常に少ないと考えられますが、その時の患者様の体調にも十分配慮して行います。

試料は、原則として本研究のみに使用し、研究終了後に廃棄します。血液は、微量なので検査後には残りません。細菌の遺伝子を含む溶液試料は、あなたの同意が得られれば、さらに保存して別の研究に使用させていただく場合もありますが、その際には、改めて倫理委員会の承認を得て、再度患者様の同意をいただきます。

なお、この研究の同意を撤回された場合（後述）には、試料とデータは直ちに廃棄し

ます。

7) 研究期間: 平成 19 年 8 月末 (委員会承認日) ~ 平成 22 年 3 月 31 日 (3 年間弱)

### (3) 患者様にもたらされる利益および不利益

本研究は、歯周病関連細菌に対する血中の抗体価を調べる検査法を確立し、広く臨床応用することを目標と定めているため、直接、患者様にもたらされる利益はありません。得られた研究成果は将来の医学の発展に寄与するものであることをご理解ください。また、この研究は疾患感受性など、各個人の遺伝子の違いを調べるものではなく、個人の遺伝情報 (ゲノム) を解析するものでもありません。さらに提供された試料は各個人が特定できないように匿名化しますので、個人の検査結果等の情報等が流出する危険性はありません。

### (4) 個人情報・プライバシーの保護

試料あるいはデータの管理は匿名化し、コード番号で行います。さらに、そのデータはパスワードで制御された専用のコンピューターで保管され特定の研究者のみが取り扱います。また、学外の検査会社と情報管理会社へ試料あるいはデータが送付される場合には、コード番号により匿名化したものを取り扱います。集められたデータは岡山大学内のコンピュータシステムによって管理されます。このように、患者様の個人情報が外部に漏れることは絶対にないように十分留意するとともに、プライバシーの保護について細心の注意を払います。

### (5) 研究結果等の開示

研究の結果は、原則として同意されたご本人のみにお知らせします。希望される場合には、ご家族等 (後見人、保佐人、親権者、父母、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等) を交えてお知らせすることもできます。その際、内容についてお分かりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当の医師・歯科医師にお尋ねください。

ただし、結果が解るまでに数か月を要する場合があります。また、この検査で病気の原因等が必ず解るわけではありません。

## (6) 研究成果の公表

患者様のご協力によって得られた研究の成果は、氏名などが決して明らかにならないようにした上で、学術集会や学術雑誌等で公表されることがあります。

## (7) 研究から生じる知的財産権の帰属

臨床研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は岡山大学に属するため、患者様がこの特許権などを持つことはできません。また、その特許権などを基として経済的利益が生じる可能性があります。患者様はこれについても権利がありません。

## (8) 研究終了後の試料の取扱い

提供していただいた検体試料のうち唾液から得られた細菌の遺伝子を含む溶液試料は、もし患者様が同意していただければ、将来の研究のための貴重な試料として、研究終了後も長期間保存させていただきます。将来、この保存試料を新たな遺伝子解析研究を含む医学研究に用いる場合、改めてその研究計画書を倫理審査委員会に提出して承認を得た後に、患者様（その近親者、ご家族を含む）の同意を頂いた上で使用します。

## (9) 費用負担等

この研究に必要な費用の負担を患者様にお願いすることは一切ありませんが、交通費や謝礼金の支給もありません。また、一般診療に要する費用のうち自己負担分については、通常の診療のとおり、患者様に負担していただくことになります。

## (10) 同意及びその撤回

この研究について理解して協力を同意される場合は、別紙の「同意書」に署名してください。

一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は、担当の医師、歯科医師に口頭で伝え、別紙の「同意撤回書」に署名してください。

なお、研究の協力を断っても、同意を取り消されても、それによって診療上不利にな

ることは決してありません。

**(11) 質問・苦情等の受付先**

所属 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座（歯周病態  
学分野）

職名 教授

氏名 高柴正悟

電話番号：086-235-6675

e-mail: [stakashi@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:stakashi@cc.okayama-u.ac.jp)



## 同意撤回書

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長殿

私は、「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」に関する同意書に署名しましたが、以下の同意を撤回することを、

(所属) \_\_\_\_\_ の担当医師・歯科医師 \_\_\_\_\_ に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

該当する項目に○印をお付けください

- ① ( ) 提供する試料等を、この研究に使用することに関する同意を撤回します。
- ② ( ) 提供する試料を保存して他の研究に使用することに関する同意を撤回します。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

(同意撤回者) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

(ご家族等) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者との続柄 \_\_\_\_\_

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

(担当医師・歯科医師欄) 本研究に関する同意撤回書を、私が受領したことを証します。

氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

所属 \_\_\_\_\_

注) 1. 氏名欄には、自署にて記名してください。

2. 担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士に提出した後、この「同意書」のコピーをお受け取りください。

# 「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」

## に関する説明書

(トヨタ自動車株式会社様用)

この文書は、患者様に「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」に関する臨床研究へのご協力をお願いするため、その研究内容などについて示したものです。本研究のために、口腔内および全身状態の検査を行い、少量の血液および唾液を提供されることについて、ご同意くださる場合は、担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士から十分に説明をお聞きになった後、この文書を熟読した上で、同意の表明をお願いいたします。

本研究は、厚生労働省の科学研究費補助金（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）」のサポートを受けて実施されるものです。被検者様からいただいた血液および唾液試料は、研究の対照として後期高齢者の方々の試料との比較検討に利用させていただきます。

以下に、本研究の内容に関する事項と研究協力への同意に関して、いくつかの重要な点をご説明させていただきます。お分かりにならないことや疑問点につきましては、何度でも説明させていただきますので、遠慮なく担当の医師・歯科医師あるいは歯科衛生士にお尋ねください。

なお、この研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会において、科学的・倫理的妥当性が十分に審査され承認されております。

### (1) 研究協力の任意性

研究への協力の同意は、被験者様の自由意思で決定できます。本研究に同意されなくても何ら不利益が生じることはありません。

### (2) 研究計画

1) 研究題目：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

2) 研究責任者: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座

歯周病態学分野 教授: 高柴 正悟

3) 研究分担者:

所属	職名	氏名
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	講師	成石浩司
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	谷本一郎
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	助教	峯柴淳二
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	山本直史
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	助教	曾我賢彦
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	塩見信行
大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座歯周病態学分野	助教	畑中加珠
歯学部予防・発育加齢歯科学歯周病態学分野	研究生 (歯科医師)	工藤値英子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	久枝 綾
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	医員	妹尾京子
岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科	研修登録医 (歯科医師)	新井英雄
大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	技術補佐員 (歯科衛生士)	杉浦裕子

4) 共同研究機関: 徳島大学, 日本歯科大学, 国立保健医療科学院, 医療法人里仁会興生総合病院, 医療法人長光会長島病院, 特定医療法人万成病院, 財団法人江原積善会積善病院 (関連の老人保健施設, 特別擁護老人ホーム等の施設を含む), およびトヨタ自動車株式会社

5) 研究目的: 口腔内には 500 種類を越える細菌が存在しており, これらが高齢者に見られる老人性肺炎などの全身疾患の発症に影響を与えることが知られています。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, 口腔清掃の手法から摂食嚥下指導にまで, その範囲を広げて取り組まれるようになってきました。現在, これらの取り組みは, すべての要介護高齢者を対象にしています。しかしながらこのことは, 超高齢社会の我が国の現状から考えると, 家族

の身体的負担が増えることはもちろん、ひいては介護費の高騰による保険財政の圧迫を意味するものであり、効率的な口腔ケアを行うためのシステム整備が必須となります。

我々は、老人性肺炎の発症における口腔細菌叢の関与の程度を細菌学的に解析することで、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、その危険度に応じた口腔ケア実施の可能性が見出せるという発想のもと、高齢者層を対象にした口腔内細菌感染による重篤な全身疾患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目的にしています。

## 6) 研究方法:

この研究には、患者様の血液と唾液を試料として使用します。実際に口の中に感染している口腔内細菌の量や種類を調べて、その全身症状との関係を検討します。

血液は、社内健診の際に行われる採血時に、0.1 ml程度を余分に採取した後、検査会社（リージャー社長崎ラボラトリー、所在地：〒854-0065 長崎県諫早市津久葉町62-22）にて血清抗体価を測定します。検査結果は、岡山大学およびトヨタ自動車株式会社に送付されます。

細菌は、唾液から採取し、その細菌の遺伝子を取り出す処理をした後に得られる溶液を試料として保存し、特定の細菌の遺伝子を増やす方法によって、岡山大学で細菌の種類や量を調べます。唾液はその他に、検査会社（BML、〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3）にて炎症関連因子の測定に利用します。検査結果は、血液と同じように岡山大学およびトヨタ自動車株式会社に送付されます。

さらに、通常の歯科健診に伴って診査される口腔内の臨床所見（口腔粘膜や歯周組織の状態）に加え、全身状態に関する所見を被検者様の検診票から抽出し、臨床検査データとして、岡山大学管理のコンピュータシステムに保存します。データは、岡山大学あるいは共同研究機関（サンスター株式会社、〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3-1）において統計学的な解析に用いられます。

トヨタ自動車株式会社の皆様の個人情報は、トヨタ社内のみで通用する社員番号のみが、本検査の担当歯科衛生士によって検査会社に通知されることになるので、外部に個人が特定できる情報が流出する恐れはありません。また、トヨタ自動車社内では、厳重に個人情報が管理されているので、研究者がその情報を手に入れる手段はありません。

なお、試料の採取は、経時的に追っていくため3回程度（必要があれば、それ以上、5回程度まで）必要となります。試料の採取は、通常、熟練した医療従事者によって行われるので危険性は非常に少ないと考えられますが、その時の被検者様の体調にも十分配慮して行います。

試料は、原則として本研究のみに使用し、研究終了後に廃棄します。血液は、微量なので検査後には残りません。

なお、この研究の同意を撤回された場合（後述）には、試料とデータは直ちに廃棄します。

7)研究期間:平成20年5月末（委員会承認日）～平成22年3月31日（約2年間）

### **(3)被験者様にもたらされる利益および不利益**

本研究にご協力いただくことによって、被験者様の歯周病細菌に対する血清抗体価のレベルが分かります。したがって、歯周病罹患のリスクを知ることに役立ちます。しかしながら、本研究の最終目標は、歯周病関連細菌に対する血清抗体価を調べる検査法を広く臨床応用することと定めているため、研究の完了によって、最終的に被験者様にもたらされる利益はありません。得られた研究成果は将来の医学の発展に寄与するものであることをご理解ください。また、この研究は疾患感受性など、各個人の遺伝子の違いを調べるものではなく、個人の遺伝情報（ゲノム）を解析するものでもありません。さらに提供された試料は各個人が特定できないように匿名化しますので、個人の検査結果等の情報等が流出する危険性はありません。

### **(4)個人情報・プライバシーの保護**

試料あるいはデータの管理は匿名化し、コード番号で行います。さらに、そのデータはパスワードで制御された専用のコンピューターで保管され特定の研究者のみが取り扱います。また、学外の検査会社と情報管理会社へ試料あるいはデータが送付される場合には、コード番号により匿名化したものを取り扱います。集められたデータは岡山大内内のコンピュータシステムによって管理されます。このように、被験者様の個人情報外部に漏れることは絶対にならないように十分留意するとともに、プライバシーの保護につ

いて細心の注意を払います。

#### **(5) 研究結果等の開示**

研究の結果は、原則として同意されたご本人のみにお知らせします。希望される場合には、ご家族等（後見人、保佐人、親権者、父母、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等）を交えてお知らせすることもできます。その際、内容についてお分かりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当の医師・歯科医師および歯科衛生士にお尋ねください。

ただし、結果が解るまでに数か月を要する場合があります。また、この検査で病気の原因等が必ず解るわけではありません。

#### **(6) 研究成果の公表**

患者様のご協力によって得られた研究の成果は、氏名などが決して明らかにならないようにした上で、学術集会や学術雑誌等で公表されることがあります。

#### **(7) 研究から生じる知的財産権の帰属**

臨床研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は岡山大学に属するため、被験者様がこの特許権などを持つことはできません。また、その特許権などを基として経済的利益が生じる可能性があります。被験者様はこれについても権利がありません。

#### **(8) 研究終了後の試料の取扱い**

被験者様から提供いただいた試料は、研究終了後、速やかに廃棄処分されますので、他の使用目的に利用されることはありません。

#### **(9) 費用負担等**

この研究に必要な費用の負担を被験者様にお願いすることは一切ありませんが、交通費や謝礼金の支給もありません。

#### **(10) 同意及びその撤回**

この研究について理解して協力を同意される場合は、別紙の「同意書」に署名してください。

一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は、担当の医師、歯科医師および歯科衛生士に口頭で伝え、別紙の「同意撤回書」に署名してください。

なお、研究の協力を断っても、また同意を取り消されても、それによって何ら不利になることは決してありません。

#### (11) 質問・苦情等の受付先

所属 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座（歯周病態学分野）

職名 教授

氏名 高柴正悟

電話番号：086-235-6675

e-mail: [stakashi@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:stakashi@cc.okayama-u.ac.jp)

## 同意書

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿  
トヨタ自動車株式会社・安全健康推進部・主査 殿

私は「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」について、担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士 \_\_\_\_\_ から、別紙「説明書」を用いて詳しい説明を受け、その内容を十分理解しました。今後の医学の進歩のために、次の条件で研究協力に同意します。

### I. 説明を受け、下記の項目を理解しました。

- |                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| 7. 研究協力の任意性           | 7. 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 8. 研究計画               | 8. 研究終了後の試料の取扱い    |
| 9. 患者様にもたらされる利益および不利益 | 9. 費用負担等           |
| 10. 個人情報の保護           | 10. 同意及びその撤回       |
| 11. 研究結果等の開示          | 11. 質問・苦情等の受付先     |
| 12. 研究成果の公表           |                    |

### II. 上記 I ですべての項目ご理解いただいた方は、次をお読みいただき、「はい」または「いいえ」のいずれかに○印をお付けください。

① 提供する試料等が、この研究に使用されることに同意します。

( ) はい ( ) いいえ

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

(試料提供者) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

(ご家族等) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者との続柄 \_\_\_\_\_

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

(担当医師・歯科医師・歯科衛生士欄)

本研究に関して、私が説明し同意が得られたことを証します。

氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

所属 \_\_\_\_\_

注) 1. 氏名欄には、自署にて記名してください。

2. 担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士に提出した後、この「同意書」のコピーをお受け取りください。

同意撤回書

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿  
トヨタ自動車株式会社・安全健康推進部・主査 殿

私は、「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」に関する同意書に署名しましたが、以下の同意を撤回することを、担当医師・歯科医師・あるいは歯科衛生士 \_\_\_\_\_ に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

平成\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

(同意撤回者) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

(ご家族等) 氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

生年月日 明治・大正・昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者との続柄 \_\_\_\_\_

住所・連絡先 \_\_\_\_\_

(担当医師・歯科医師・歯科衛生士欄)

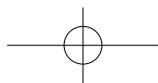
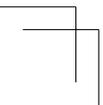
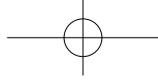
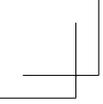
本研究に関する同意撤回書を、私が受領したことを証します。

氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

所属 \_\_\_\_\_

注) 1. 氏名欄には、自署にて記名してください。

2. 担当医師・歯科医師あるいは歯科衛生士に提出した後、この「同意書」のコピーをお受け取りください。



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

申請日：平成 21 年 1 月 23 日  
 受付番号：\_\_\_\_\_

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長 殿

下記のとおり申請します。

研究責任者：所属 大学院医歯薬学総合研究科  
 病態制御科学専攻 病態機構学講座  
 歯周病態学分野  
 職名 教授  
 氏名 高柴正悟 印

委員会報告者：所属 医学部・歯学部附属病院 歯周科  
 職名 講師  
 氏名 成石浩司 印

### 1. 研究課題名

肺炎における臨床・細菌学的検討

#### ■実施計画

- 岡山大学単独での研究
- 岡山大学を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列挙又はリストを添付）
- 他施設を主管校とする多施設共同研究（全施設名を列挙又はリストを添付）
  - 主管：小野市民病院内科
  - 共同研究機関：京都大学医学部附属病院呼吸器内科  
岡山大学（本研究申請者）

出版公表原稿

### 2. 研究分担者

所属	職名	氏名
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野	准教授	前田博史
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	講師	成石浩司
岡山大学医学部・歯学部附属病院 歯周科	医員	加古 綾

### 3. 所属長等サイン(署名)

\_\_\_\_\_

※項目を選択する場合は、はに塗りつぶすこと。  
 ※句読点は「，(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。



#### 歯科医師側（岡山大学， 歯科医師）

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

#### 医師側（小野市民病院内科医師， 京大医師）

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

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

### （４）予想される医学上の貢献

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

### （５）研究の対象者（被験者）

#### １）対象者種別及び人数

- 健常者（      人[そのうち本学の対象健常者      人]）  
具体的に対象とする者：
- 患者（ 200 人[そのうち本学の対象患者      0 人]）  
具体的疾患名：誤嚥性肺炎 100 名（対照：誤嚥性肺炎以外の疾患患者 100 名）
- 岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診する外来患者
- 岡山大学医学部・歯学部附属病院の入院患者
- 上記以外の施設(施設名：      )を受診する外来患者
- 上記以外の施設(施設名：小野市民病院)の入院患者

#### ２）対象者年齢

- 高齢者    成人    20 歳未満 16 歳以上    16 歳未満

#### ３）対象者の募集方法

- 対象となる者に直接依頼
- インターネットへの情報公開及びポスター掲示による募集  
(ポスター掲示場所：      )
- その他 (      )

### （６）研究実施場所

※項目を選択する場合は，□は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「，(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

- 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野研究室
- 小野市民病院医局
- 京都大学医学部附属病院呼吸器内科研究室

**(7) 研究実施期間**

始期 : 平成 21 年 2 月開催の倫理委員会承認後 平成 年 月 日  
 終期 : 平成 24 年 3 月 31 日

**(8) 研究資金**

運営費交付金: 約 50 万円 委任経理金: 円 産学連携等研究費: 円  
科学研究費補助金(種目:厚生労働科学研究費補助金 長寿科学研究総合事業) 約 50 万円  
その他( ): 円

**6. 研究に使用する資料**

**(1) 資料の収集**

**1) 診療情報等**

既存の診療情報等を使用する。

- 病歴書: 医師用 看護師用 その他 ( )
- 血液検査: 末梢血 生化学 その他 ( )
- 画像診断: X線 CT MRI その他 ( )
- 生理学検査: 心電図 脳波 肺機能 その他 ( )
- 手術の記録: 術者用 麻酔医用 看護師用 その他 ( )
- 病理学検査: 細胞 組織 その他 ( )
- 感染症検査: 細菌 ウイルス  ( )
- 質問紙調査: 測定尺度名 ( )
- 染色体検査: 生殖細胞 腫瘍細胞 その他 ( )
- その他 ( )

既存の診療情報等は使用しない。

新たな診療情報を取得する。

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

※項目を選択する場合は、はに塗りつぶすこと。  
 ※句読点は「,(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

## 2) 試料 (ヒト組織等)

既存の試料を使用する。

使用する試料の種類：

被験者の同意の有無

同意あり (同意を得た時の説明書等を添付)

同意なし ( 研究承認後新たに同意を得る  新たに同意を得る予定はない)

新たに同意を得ない理由：

■ 既存の試料は使用しない。

■ 新たな試料を採取する。  健常者  患者

■ 血液 採取回数：期間中 3 回 1 回当たりの量： 1 ml

骨髄 採取回数：期間中 回 1 回当たりの量： ml

その他 ( 喀痰 ) 採取回数：期間中 3 回 1 回当たりの量： 1 ml

試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。

■ 試料の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う。

## (2) 資料の匿名化

■ 資料を匿名化する。

■ 連結可能匿名化 資料の種類： 医療カルテ

匿名化の時期：  研究開始時  研究期間中の一定の時期  研究終了時

匿名化の方法：診療資料は、カルテの一部であるため診療施設において通常の診療録として厳重に管理する。血液、喀痰サンプルは検査内容に応じて適切な検査機関(会社)に検査依頼され、検査結果は小野市民病院へ返却され、診療資料として診療録と同じく厳重に管理する。

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

連結不可能匿名化 資料の種類：

匿名化の時期  研究開始時  研究期間中の一定の時期  研究終了時

匿名化の方法：

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

※項目を選択する場合は、はに塗りつぶすこと。  
※句読点は「、(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

□その他（ ）

□資料を匿名化しない。 資料の種類：  
匿名化しない理由：医療カルテのため、匿名化

### (3) 資料の保存と廃棄

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

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

■保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得る。

□保存した資料を別の目的に使用する際に改めて被験者の同意を得ない。

改めて同意を得ない理由：

保存場所：

□岡山大学(具体的な保存場所： ) □施錠可能 □施錠不可能)

■共同研究施設(具体的な保存場所：小野市民病院医局内の保管庫 ■施錠可能 □施錠不可能)

□研究終了後、資料を廃棄する。 資料の種類：

資料廃棄の方法：

□オートクレーブ滅菌後焼却 □シュレッダーにて裁断

□その他（ ）

■被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄する。

□被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合、資料を廃棄しない。

理由：□連結不可能匿名化されている。

□廃棄しないことで個人情報明らかになるおそれが極めて小さい。

□その他（ ）

### (4) 資料解析の委託

□外部検査機関等へ資料解析を委託する。

解析を委託する資料の種類：

外部委託機関名及び所在地：

匿名化の方法 □連結可能匿名化 □連結不可能匿名化

□匿名化しない(被験者の同意が得られている。)

■外部検査機関等へ資料解析を委託しない。

### (5) 試料の登録

□試料を組織・細胞・遺伝子バンク等へ登録する。

登録する試料の種類：

登録施設名及び所在地：

匿名化の方法 □連結可能匿名化 □連結不可能匿名化

□匿名化しない(被験者の同意が得られている。)

※項目を選択する場合は、□は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「, (カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。



## (6) 損失補償

本研究の実施によって発生する損失に対する補償がある。

補償の内容：

本研究の実施によって発生する損失に対する補償はない。

## 8. 研究結果

### (1) 研究結果の開示

研究結果を本人へ開示する。

原則として開示  希望者に開示

研究結果を本人へ開示しない。

理由：

研究結果を代諾者へ開示する。

原則として開示  本人の同意を条件として開示

希望者に開示

研究結果を代諾者へ開示しない。

理由：

研究結果を家族等（遺族を含む）へ開示する。

原則として開示  本人の同意を条件として開示

希望者に開示

研究結果を家族等（遺族を含む）へ開示しない。

理由：

### (2) 研究結果の公開

研究結果を公開する。

開の方法： 論文発表  学会発表  インターネット掲載

その他（ ）

研究成果は公開しない。

理由：

### (3) 特許権等

特許権等が発生する可能性がある。

その特許権等の帰属先：

岡山大学  研究者個人  その他（ ）

特許権等が発生する可能性はない。

### (4) 研究利益

研究の完成によって得られる経済的利益（企業からの寄付等。特許によるものを除く）の有無

あり その経済的利益の拠出機関（企業名等）：

その経済的利益の帰属先：

研究者個人  （ ）分野<科，部等>  その他（ ）

なし

※項目を選択する場合は、はに塗りつぶすこと。  
※句読点は「，(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

## 9. 共同研究機関

共同研究機関がある。  国内の機関  外国の機関

共同研究機関の名称（多数の場合は別紙に記載し添付）：小野市民病院，京都大学医学部

共同研究者 所属・職名・氏名（多数の場合は別紙に記載し添付）：

所属	職名	氏名
京都大学医学部附属病院呼吸器内科 (小野市民病院内科)	助教 (非常勤医師)	伊藤功朗
京都大学医学部附属病院呼吸器内科	講師	室繁郎
京都大学医学部附属病院呼吸器内科	教授	三嶋理晃

主管となる機関の名称：小野市民病院

本研究における岡山大学の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括  検査  試料の採取

その他：具体的に記入（患者の口腔内診査・検診，歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体検査結果と口腔内診査の結果との統計学的関連の解析）

本研究における共同研究機関の役割（該当する項目はすべて記入）

研究の総括  検査（喀痰の培養細菌検査，内科的一般臨床検査）  試料の採取

その他：具体的に記入（ ）

他機関が主管となる場合の当該機関における倫理審査委員会の承認

あり（承認通知書のコピーを添付）

なし

外国の機関と共同研究を行う場合の適用する倫理指針の種類

日本の倫理指針

相手国の倫理指針（国名： \_\_\_\_\_ ※相手国の指針を添付（訳文添付））

相手国の倫理指針を適用する理由：

以下のすべての条件（a～d）を満たす。

- 相手国において日本の指針の適用が困難
- インフォームド・コンセントが得られている。
- 個人情報保護されている。
- 相手国において科学的・倫理的妥当性について承認されている。

相手国の基準が日本の指針よりも厳格である。

共同研究機関はない。

## 10. 本研究の問い合わせ先

研究実施担当者

所属： 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野

職名：教授 氏名： 高柴正悟

学内内線番号：6675 PHS: 2815

e-mail：stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

※項目を選択する場合は，はに塗りつぶすこと。  
※句読点は「，(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

## 疫学研究の補足事項

### □介入研究

□人体から採取された試料を用いる。

□試料の採取が侵襲性を有する。

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

□試料の採取が侵襲性を有さない。(説明書・同意書・同意撤回書は添付不要)

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

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

説明内容及び受けた同意の記録方法：

□人体から採取された試料を用いない。

□個人単位で行う介入研究である。

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

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

説明内容及び受けた同意の記録方法：

□集団単位で行う介入研究である。

→インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

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

a. 当該研究の意義、目的、方法

b. 研究機関名

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

d. 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先

公開すべき事項の周知方法：

□提供者へ個別に通知

□インターネットへの情報公開及びポスター掲示

(ポスター掲示場所： )

□その他( )

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

### ■観察研究

■人体から採取された試料を用いる。

■試料の採取が侵襲性を有する。

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

□試料の採取が侵襲性を有さない。

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

※項目を選択する場合は、□は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「,(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

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

説明内容及び受けた同意の記録方法：

人体から採取された試料を用いない。

既存試料等以外の情報に係る試料を用いる。

→インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

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

a. 当該研究の意義，目的，方法

b. 研究機関名

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

d. 問い合わせ，苦情等の窓口の連絡先：

公開すべき事項の周知方法：

提供者へ個別に通知

インターネットへの情報公開及びポスター掲示

（ポスター掲示場所： \_\_\_\_\_ ）

その他（ \_\_\_\_\_ ）

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

既存試料等のみを用いる。

→インフォームド・コンセント不要(説明書・同意書・同意撤回書不要)。

ただし，研究実施について情報（a. ～ d. ）を公開する必要あり。

a. 当該研究の意義，目的，方法

b. 研究機関名

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

d. 問い合わせ，苦情等の窓口の連絡先：

公開すべき事項の周知方法：

提供者へ個別に通知

インターネットへの情報公開及びポスター掲示

（ポスター掲示場所： \_\_\_\_\_ ）

その他（ \_\_\_\_\_ ）

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

※項目を選択する場合は，□は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「，(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。

# 患者さんへの説明書

殿

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

## 1. 研究の目的

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

## 2. 調査方法について

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

## 3. プライバシーの保護

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

平成 年 月 日

小野市民病院内科（京都大学医学部附属病院呼吸器内科） 伊藤 功朗

小野市民病院内科主治医

参考添付資料（小野市民病院倫理医承認済み書類）

※項目を選択する場合は、口は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「, (カンマ)」と「. (マル)」で統一すること。

## 同 意 書

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

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

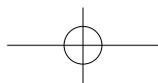
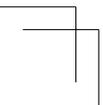
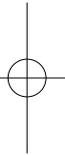
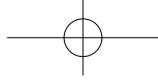
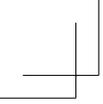
患者氏名 \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

本人(又は代諾者)署名 \_\_\_\_\_

参考添付資料 (小野市民病院倫理医承認済み書類)

※項目を選択する場合は、□は■に塗りつぶすこと。  
※句読点は「,(カンマ)」と「。(マル)」で統一すること。





**厚生労働科 研長寿科学総合事業 (発熱時用)**

診査結果の提出先: 〒114-0015 東京都北区中里2-18-5 (株)山手情報処理センター  
阿部俊一様 TEL. 03-3949-4521, e-mail: abe@yamate-info.co.jp

医療機関名	診査者名	Dr名	DH名		IDNo.	記入日	年	月	日	
患者氏名	性別	男・女	年齢	身長	体重	kg	喫煙の有無			有・無

**発熱(37.5度以上)**

検診時からの日数	体温(度)	CRP	内科的診断名
日目			

37.5度以上の発熱日数	最高体温(度)
連続	日間

**唾液検査**

唾液量	LDH	unit/ml	遊離ヘモグロビン	mg/dl
ml				

特記事項

**細菌検査**

総菌数	A.a	P.g	P.i

**血清IgG抗体価**

A.a	E.c	総 IgG

P.g	P.i

<input type="checkbox"/> 必須項目	<input type="checkbox"/> 選択項目
初回検診時のデータを転用	

**厚生労働科研長寿科学総合事業（発熱時用）**

診査結果の提出先: 〒114-0015 東京都北区中里2-18-5 (株)山手情報処理センター  
阿部俊一様 TEL 03-3949-4521, e-mail: abe@yamate-info.co.jp

医療機関名	診査者名	Dr名	DH名	IDNo.	記入日	年	月	日
患者氏名	性別	男・女	年齢	身長	体重	kg	喫煙の有無	有・無

**死亡時**

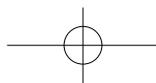
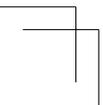
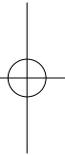
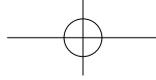
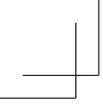
検診時から日数	日目
原因	

\_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> 必須項目	<input type="checkbox"/> 選択項目
-------------------------------	-------------------------------

特記事項

初回検診時のデータを転用



平成 20 年 1 月 31 日

トヨタ自動車株式会社  
安全健康推進部 主査 岩田全充様

厚生労働省(長寿科学総合研究事業)  
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  
(代 成石浩司 助教)

### 歯周病検査実施ご協力のお願い

拝啓 寒冷の候、貴社ますますご盛栄のこととお喜び申し上げます。

さて、私どもの研究室におきましては、かねてより歯周病細菌に対する血中の IgG 抗体価を測定することで、患者様の歯周病菌感染度を把握し歯周病診断に活用しております。併せ、この血液検査の重要性につきまして、日本歯周病学会を基盤にして広く社会への提唱・啓蒙を行っております。

つきましては、トヨタ自動車株式会社様に、下記のとおり『**歯周病検査実施**』へのご協力をお願いしたく、一度お目にかかり、コンセプト等を説明させていただき時間を作っていただければと考えております。お忙しいところ、誠に申し訳ございませんが、宜しくご検討の程、お願い申し上げます。

何か不明な点がございましたら、何なりとお尋ねください。

敬具

#### 記

##### 《お願い事項》

東京本社での歯科健診時に『**従来の唾液検査と血液検査**』を実施していただきたくお願い申し上げます。

- 時 期： H20 年 4 月～H21 年 3 月まで
- 対 象： 東京本社 社員（受入出向含）約 1000 名
- 費 用： 厚生労働科学研究にて負担
- 検査内容： ①唾液検査：前回（H16 年～H17 年）と同様の実施内容  
②血液検査：少量の血液を検体とする多数を対象にスクリーニング  
できる簡便な検査

##### 《ご参考》現在の研究 （研究代表者：高柴正悟，岡山大学教授）

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究A  
「指尖毛細血管採血による血漿抗体価を用いた歯周病細菌感染度の判定法の研究」
2. 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）」

以上

## 歯周病細菌に対する IgG 抗体価検査について

### 歯周病細菌に対する IgG 抗体価検査の導入目的

現在の歯周病検査は、歯周ポケット深さや歯の動揺度などの歯周組織の破壊の程度を調べる、という側面から行われている。しかしながら、歯周病は口腔細菌の感染症なので、細菌感染（菌の体内侵入）による患者の免疫反応の程度を調べるのが重要である（免疫とは、体外から細菌やウイルスが体内に侵入してきた後に、その細菌などを敵と認識して排除する仕組みのことである）。

免疫系において重要な役割を果たすのは白血球である。大きく分けると、食細胞（好中球やマクロファージ）、ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）およびリンパ球（B 細胞や T 細胞）になる。これらの細胞の中で、B 細胞は必要があれば「形質細胞」という細胞に成熟し、いわゆる「免疫グロブリン (Ig)」という抗体を産生する。私たちが実施している血液検査は、歯周病菌に対する血液中の抗体量を測定することで歯周病菌の感染を証明し、病態の把握を行う検査である。私たちは、血中の抗体価は歯周病菌の感染の程度を把握する指標として捉え、現在、一般の歯科医院において実施されている歯周病の検査と併用することで、患者様の歯周病の病態を診断している。

### どのように臨床に組み入れ、活用しているか

#### — 歯周病治療時において —

歯周病菌に対する血清抗体価検査は、歯周病治療にともなって減少し、歯周メンテナンス期には低値で安定する傾向がある（図 1 参照）。この現象は、歯周病治療によって、口腔内の歯周病菌の感染量が確実に減少し、健常レベルで安定している状況証拠になると考えている。

抗体価は、観血的・外科的な処置を行った直後、一時的に上昇する傾向があるので（ブースター効果）、観血処置後、約 3 ヶ月経過してから採血を行うのが合理的である。歯周病治療後のメンテナンス期においては、症状がなく安定している場合でも、約 1 年ごとに採血し抗体価の測定を行うようにしている。この時、抗体価の上昇をみた場合、近々に歯周病再発の可能性があるので、メンテナンスの間隔を狭めたり、より厳密なプラークコントロールを指導するように配慮している。

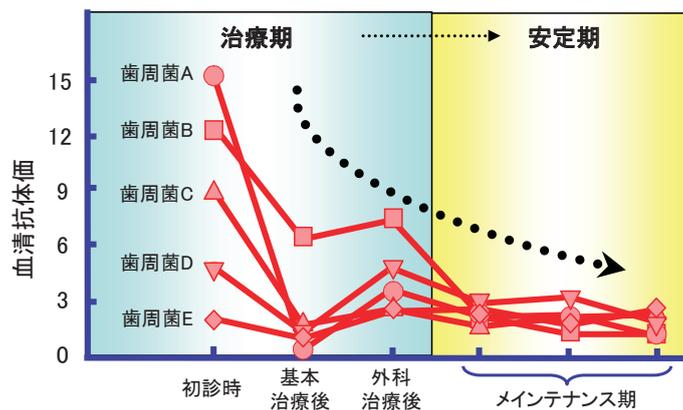


図1 歯周病検査としての血清IgG抗体価の応用

血清抗体価検査は、各々の歯周病細菌に対する口腔内の感染度を示すものである。歯周病の治療期から安定期にかけて抗体価は減少する傾向がある。治療期には治療効果の判定の指標になり、安定期には歯周病再発の予知検査として応用できると考えられる。

—集団歯周病健診において—

歯周病の状態を把握するためにレントゲン撮影や口腔内診査を行うことは、患者様個々を対象とする際には適している（図2）。しかしながら、地域や企業での検診など、“多数”を対象に潜在患者をスクリーニングするためには、被検者の時間的・身体的苦痛の負担が大きいことに加え、必要な時間・施設・器材などの点で実施に困難がある。そこで、私たちは、このような“多数”を対象にしてスクリーニングを行うための簡便な検査として、歯周病菌に対する血中の抗体価測定検査を提唱している。

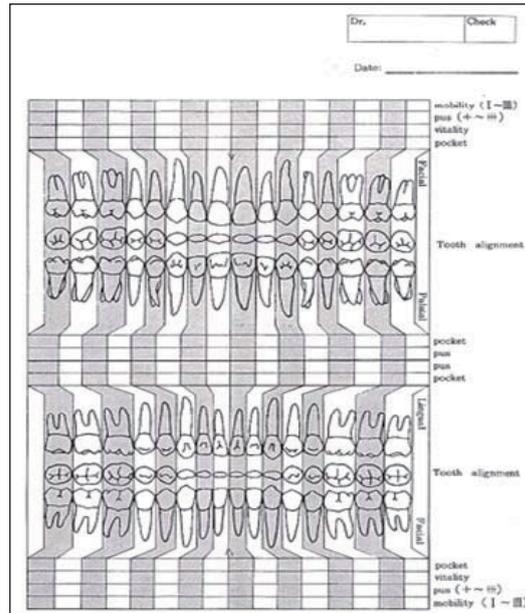


図2. 歯周病検査シート(岡山大学)  
視診では歯周病の有無は分からない。歯周病は、歯周ポケット、歯の動揺など様々な検査項目があるので、集団健診には不向きである。

**企業健診で歯周病をスクリーニングするための血清IgG抗体価検査の応用（提案）**

—企業健診での歯周病患者のスクリーニングを目的とした血清抗体価検査の適用—

前述のとおり、企業健診（人間ドックを含む）に歯周病検査を組み込むことは、その煩雑さのために困難である。我々は、文部科学省の支援のもと、ゲノム医学研究の推進を目的にして発足した大規模な患者集団のDNA・血清バンクであるバイオバンクジャパン保有の歯周病患者血清を用いて、歯周病の臨床症状と歯周病菌に対する血清IgG抗体価の統計学的な関連を調べた（図3）。この結果は、歯周病検査としての血清抗体価検査の有用性を示唆するものである。

また、岡山大学で実施している血清抗体価測定法では、歯周病患者の血清4μlをPBST液12.4mlに希釈（3,100倍希釈）したサンプルを96wellプレートに、100μl/wellの量で添加するのみなので、データの確実性を増すためにDuplicateで検査した場合でも、200μl/1菌種必要となるだけである（参考の項を参照）。このことは、企業健診等で実施される一般生化学血清検査に追加項目として、歯周病血清抗体価検査を組み込むという提案について、大いに現実性があるものと考えられる。

—スクリーニングした歯周病患者の追跡—

血清抗体価検査は、健診時の上腕静脈からの採血によって実施可能であるものの、やは

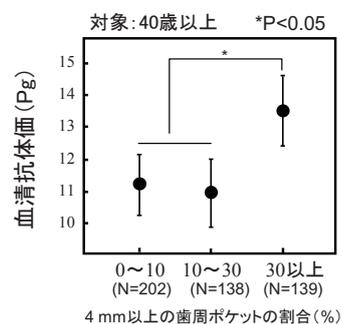


図3. 歯周ポケットの深さと血清抗体価の関係  
血清試料はバイオバンクジャパン（東大医科研）から購入した。歯周病が悪化するとPg菌に対する血清抗体価は有意に増加する。

り痛みを覚える処置になるので、実際、スクリーニングした歯周病患者の抗体価の推移を追跡することに対して、少なからぬ抵抗を感じる人も多いと予想する。このような場合、我々が提唱している患者負担の少ないデバイスキットを用いて自己採血した（デバイス処理）指尖血漿のIgG抗体価を測定する検査法が有効である。本法は“血漿”を用いることになるものの、静脈血清と指尖血漿との間で歯周病細菌に対するIgG抗体価はほぼ一致することを確認している（図4）。

以上のことから、集団企業健診で「歯周病の可能性あり」との判定を受けた被検者は、企業内の歯科診療室あるいは日本歯周病学会会員関連の大学病院歯周病専門診療科・開業歯科医院などで指尖採血を行い（右写真参照）、それを検査会社に郵送して血漿抗体価の推移を把握するという「歯周病検査」の流れができる（社会への貢献）。

#### トヨタ自動車での問題点

1. 本血清抗体価検査は有用であると考えますが、歯科保険においては適応外の検査であるので、広く歯科医療の世界で認知されているものではない。したがって、研究レベルでは世界中で報告されているものの、実際に「健診」に適用されている例はない。このように社会的認知が低い検査に対して、トップ企業としてどのように対応するのが望ましいのか方向性を決める必要がある。
2. 本検査外注はかなり高額になるので、現実面を考慮して、トヨタ自動車内の臨床検査室での適用になるのかもしれない（リージャー長崎ラボラトリーに郵送：5,000円から6,000円予定、4菌種）。血清抗体価検査実施におけるコストを算出すると、**岡山大学で実施している血清抗体価検査は、概ね一人1菌種あたり460円（Duplicateテスト）となる**（人件費算定せず、参考の項を参照）。この場合、岡山大学で実施しているELISA検査法をトヨタ自動車内で再現できるかどうかを確認する必要がある。

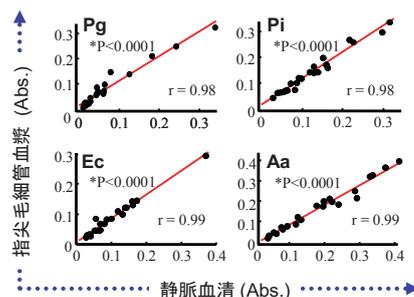


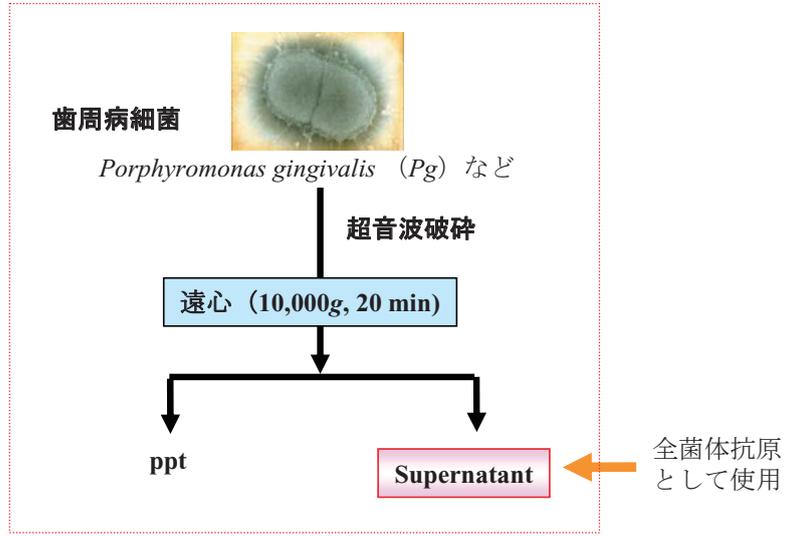
図4. 指尖毛細血と静脈血による抗体価の相関  
4菌種に対して、指尖血漿と静脈血清における血清抗体価を測定して、一致度を調べたところ、すべての菌種において、相関係数0.98以上であった。



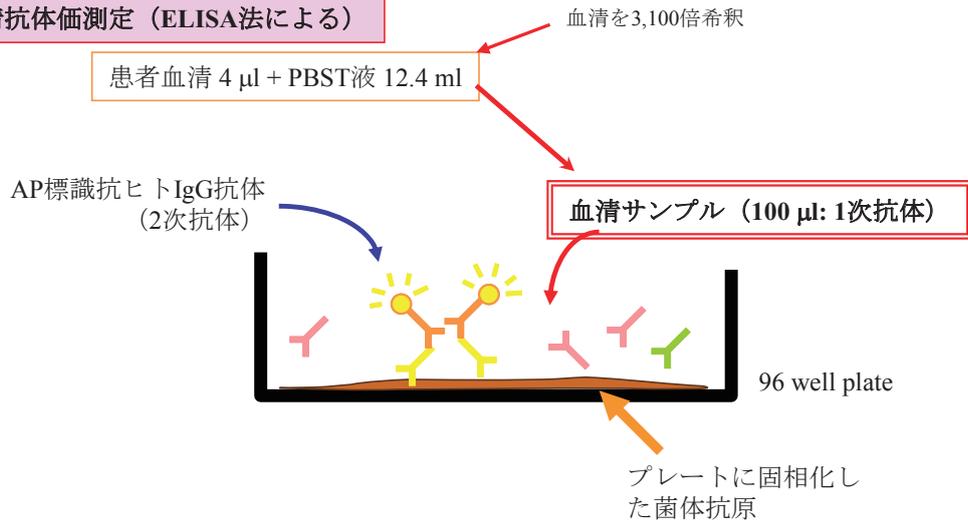
(連絡先) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
歯周病態学分野 教授  
高柴正悟  
stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

### 歯周病菌に対する血清IgG抗体価の測定

#### 歯周病菌体抗原の作製法



#### 血清抗体価測定 (ELISA法による)



データの確実性を増すために3 wellに血清を使用すると、  
→100 µl × 3 well = 300 µl



ミニシンポジウム  
高齡／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  
高齡／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方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—

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  
鴨井 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）

## 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
- ・Respirology：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、「頭の前からつま先まで」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<sup>®</sup>：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

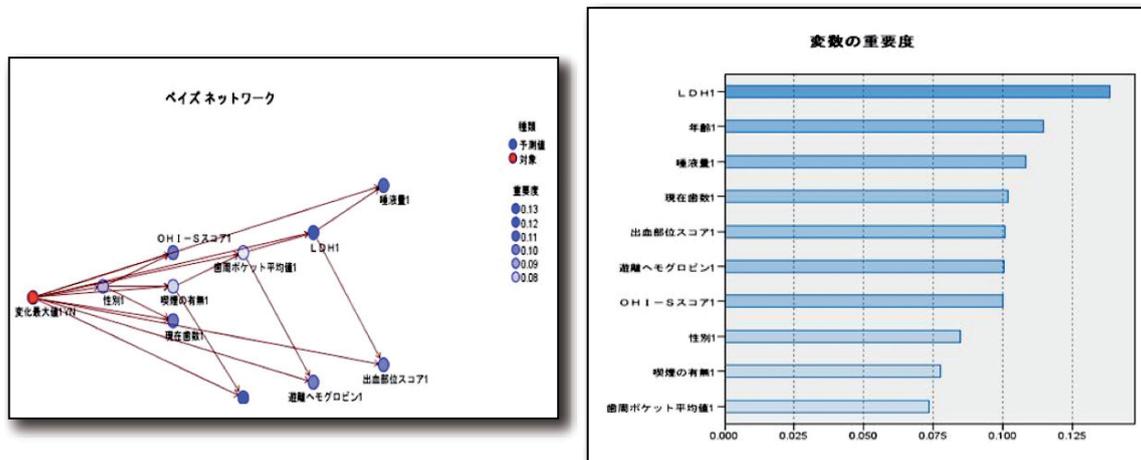
口腔内は視診で診断が可能であるため、歯科医療全般に臨床検査による診断、疾患進行の予測は全般的に遅れている。そのため、集団健診においても臨床検査によるスクリーニングではなく、歯科医師または歯科関係職種による診断が行われてきた。このことが、歯科疾患が致命傷にならないことと相まって集団健診における歯科健診の受診率が著しく低下してきた原因になっている。

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アン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抗体価と唾液検査結果の関連については、*P.g*抗体価とLDHとの間に有意な関連が認められた。また、*P.g*抗体価と口臭検査結果と間にも関連がみられた。以上の結果から、血漿IgG抗体価、唾液HbおよびLDHは歯周疾患検査項目として有用であることが示された。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か月後の平均菌垢付着率(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。菌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げ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があると考えられた。

## 【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・肺泡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。

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。

## 【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 $86 \pm 12$ 歳），残存歯数の平均 $6.0 \pm 8.1$ 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 $9.9 \pm 20.8$ 日で，誤嚥の項目との関連では，「無」の者（42名）が $3.4 \pm 6.1$ 日，「有」の者（24名）が $21.1 \pm 30.7$ 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：

嶋井 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。

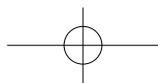
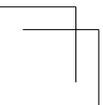
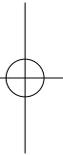
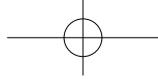
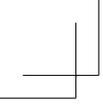
一般的に誤嚥性肺炎の発症診断において、従来の喀痰培養法では起炎菌の判定は困難であり、また細菌学的・口腔衛生学的見地からの肺炎発症リスクについての定量的評価法は国内外を問わず未確立です。そこで本研究では、誤嚥性肺炎の発症予知診断システムを細菌学・感染症学的な見地から構築することを最終目的に、高齢者の肺炎発症因子の候補を得た後、その候補因子を検査することの臨床的有用性について検討しました。今回、鴨井久一先生（日本歯科大学名誉教授）、花田信弘先生（鶴見大学教授）らの研究班が挙げられた歯周病唾液検査の応用・発展を踏まえながら、私たちが提唱している歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価検査の誤嚥性肺炎との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)

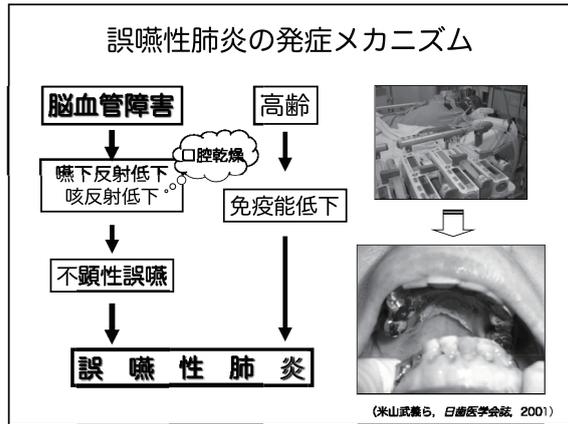


平成21年度  
終了課題

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!

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医療経済性育成が必須である。
3. 感染症であるのに、その評価がない。

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** ◻

**学術性がある** ◻

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

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。

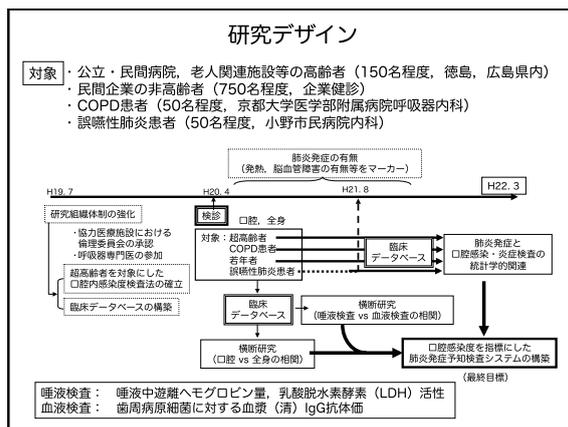
### 目的

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

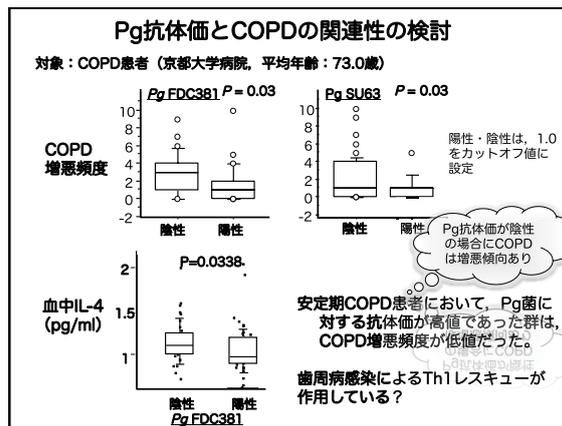
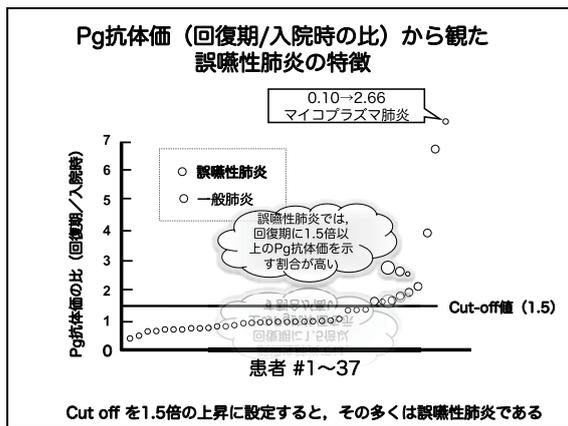
### 研究戦略

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。

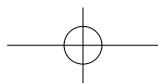
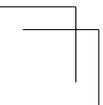
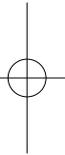
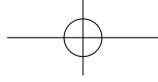
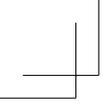
血中IgG抗体価検査は、誤嚥性肺炎の発症リスク診断に有用である。

### 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M&M1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)



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の一覧表

### 書籍

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

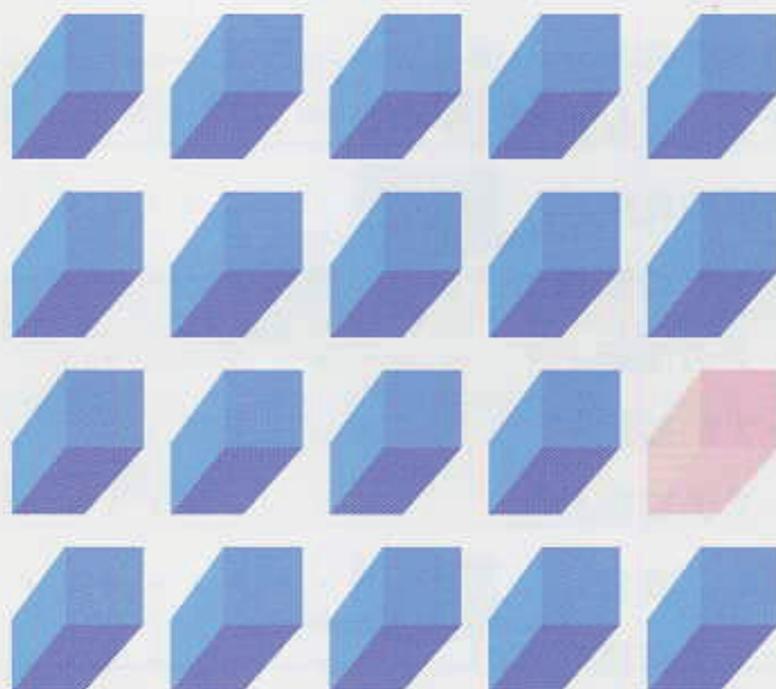
### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuko Sugiura, Yoshihiko Soga, Ichiro Tanimoto, Susumu Kokeyuchi, Sachiko Nishide, Kotoe Kono, Kanayo Takahashi, Nobuharu Fujii, Fumihiko Ishimaru, Mitsune Tanimoto, Kokoro Yamabe, Soichiro Tsutani, Fusanori Nishimura, Shogo Takashiba	Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oral balance <sup>®</sup> , against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period.	Supportive Care in Cancer	16 (4)	421-424	2008
福家教子, 荻田典子, 熊崎洋平, 成石浩司, 大西典子, 明貝文夫, 岩本義博, 新井英雄, 高柴正悟	サポーターティブペリオドンタルセラピーおよびメンテナンスによる歯周病の再発防止と進行抑制の効果に関する統計学的検討	岡山歯学会雑誌	27巻2号	105-113	2008
工藤値英子, 成石浩司, 久枝 綾, 新井英雄, 前田博史, 高柴正悟	歯周病スクリーニング検査としての歯周病原細菌に対する指尖血漿IgG抗体価の有用性	日本口腔検査学会誌	1巻1号	13-19	2009
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

### III. 研究成果の刊行物・別刷り

# 造血幹細胞移植期の 口腔ケア



監修:杉浦裕子／高柴正悟

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
病態制御科学専攻 病態機構学講座  
歯周病態学分野

## 目次

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

## がん治療における口腔ケア

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

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

歯科による治療と口腔内清掃およびケアの指導



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



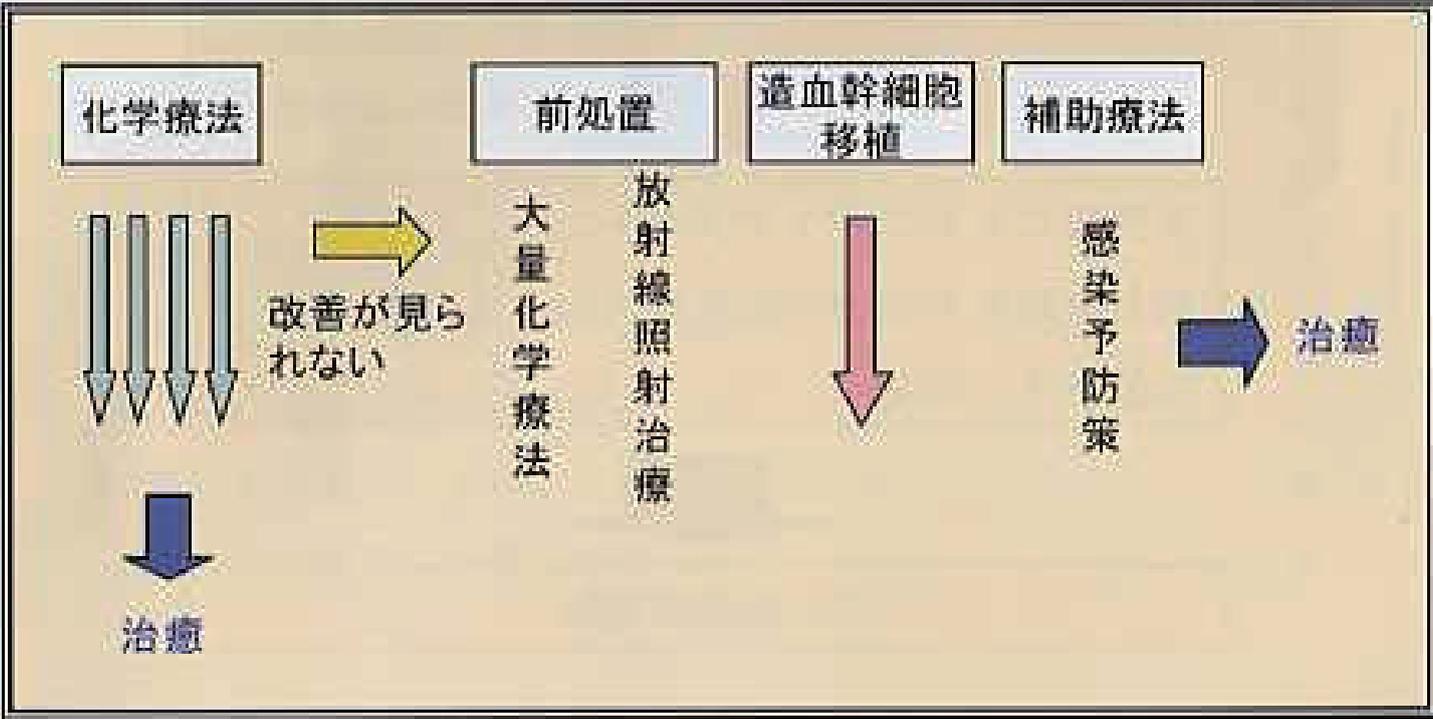
がん治療の開始

造血幹細胞移植では、口腔ケアの位置づけはさらに重要です。

# 1 はじめに：造血幹細胞移植

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

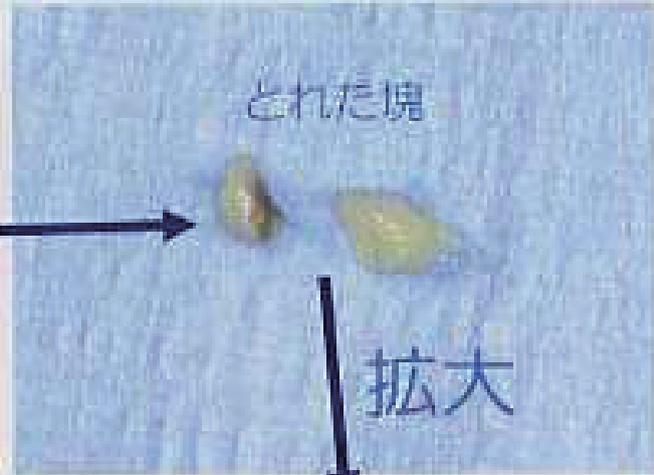
造血幹細胞移植は、通常の化学療法では改善が認められず治療が難しい患者さんに用いる療法です。先ず骨髄細胞も含めてがん細胞の壊滅（前処置）を行い、その後で造血幹細胞の移植を行って造血能を補います。



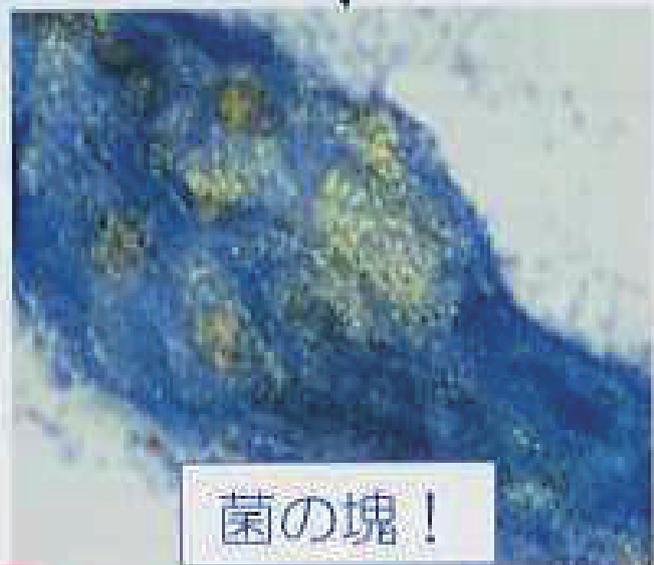
しかし、この療法は前処置の段階で通常の化学療法より大量の抗がん剤投与や放射線治療が行われるため、通常のがん療法より多くの副作用を伴います。

## 2) 口腔粘膜障害

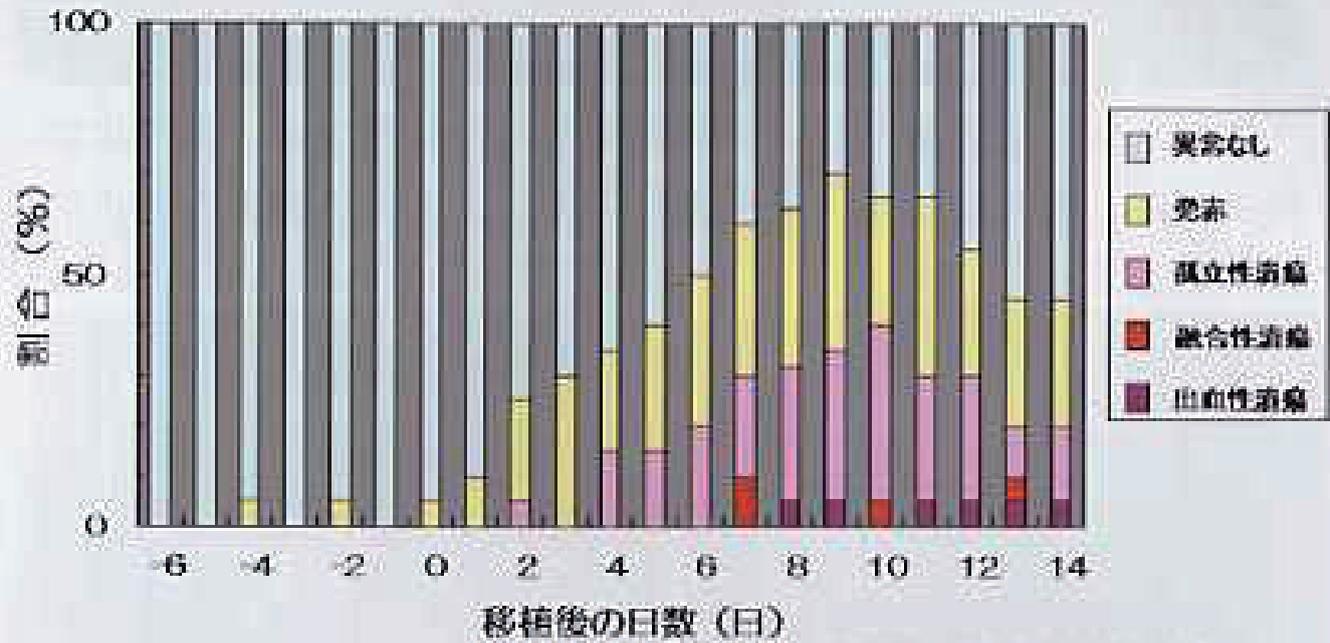
抗がん剤や放射線治療中に頻発する口腔粘膜障害（重度の口内炎）は、耐え難い疼痛を引き起こすとともに、感染のリスクを高めます。



お口の手入れが上手に行われていないと、このような状態になることがあります。

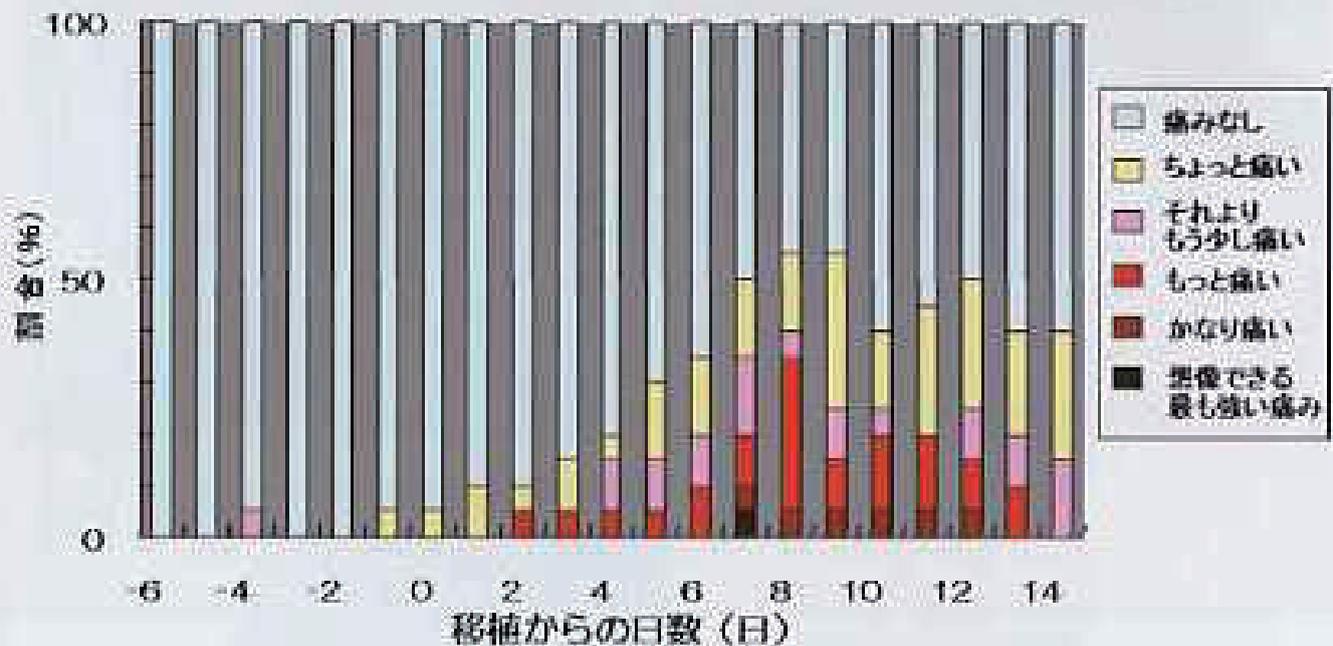


## 造血幹細胞移植期の口腔粘膜障害の程度と経過



(河野ら, 日本造血細胞移植学会, 2006)

## 造血幹細胞移植期の口腔内の痛みの程度と経過



(河野ら, 日本造血細胞移植学会, 2006)

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

### 3 菌交代現象

造血幹細胞移植期の口腔粘膜には、常在菌とともに非常在菌も頻繁に現れます。

造血幹細胞移植期の口腔内から検出された微生物種

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

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

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

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

### 3-1 口腔ケアの第一ポイント:保清 すなわち口腔内の菌量の減少

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

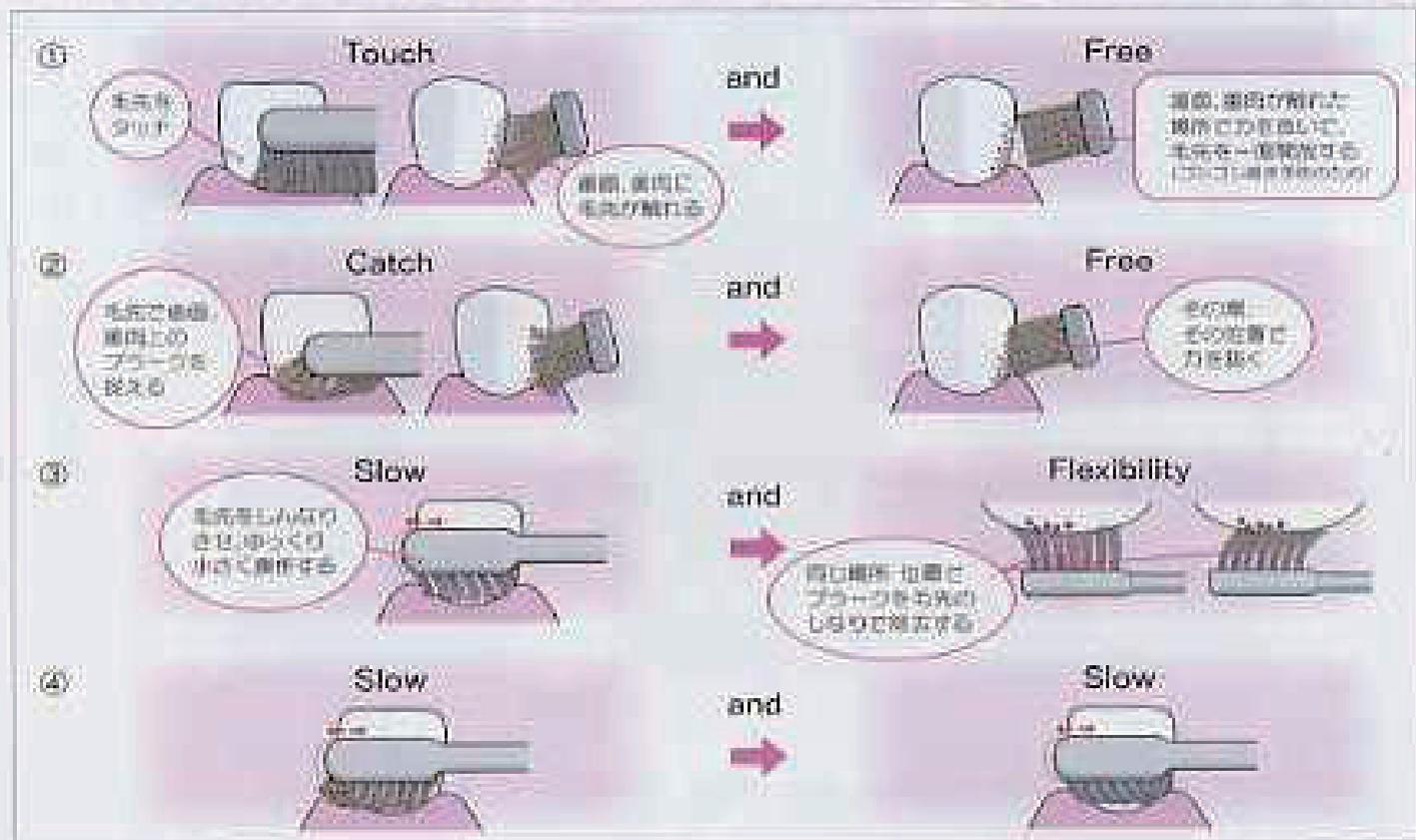
移植時には血小板や白血球が減少するため、急にがんばって磨き始めても、歯ぐきの炎症のために出血が止まらなくなったり、かえって感染を助長することがあります。

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

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

## 3-2 ブラッシングの方法

技術証=Touch and Free=ブラッシング



歯科衛生士、Vol.31、No.8、p84、2007より引用

## 4 口腔粘膜の乾燥

保清をしっかりと行った、ある患者さんの口腔内の経過



5

7

10

移植後日数（日）

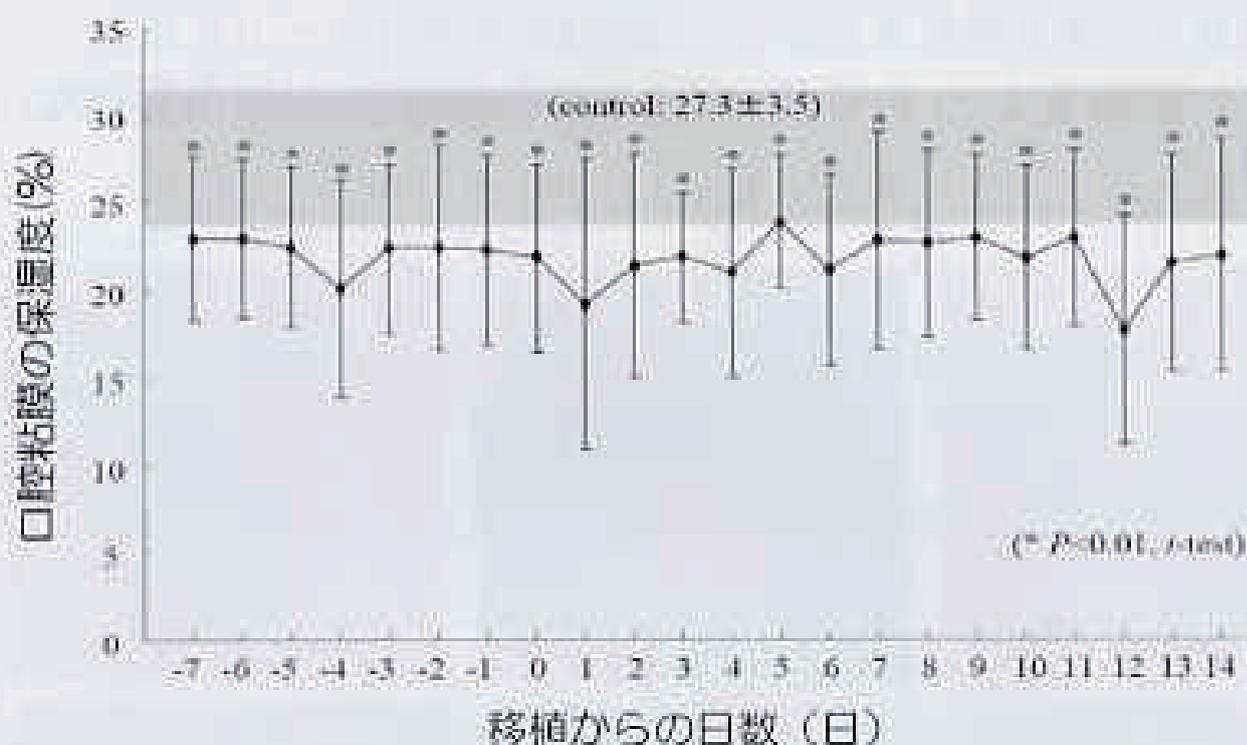
2ページ目と比べると、保清を行ったことで口腔内が非常に清潔になっています。これにより、感染源も減少しました。

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

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

写真からはわかりにくいですが、**口腔乾燥**も著明です。

口腔水分計を用いて、移植期の口腔粘膜の保湿度を測定してみました。



(Suglira Y et al., Support Care Cancer, 2008)

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

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

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

## 4-1 口腔ケアの第二ポイント:保湿 すなわち口腔内の粘膜の保護

保清と保湿をしっかりと行った、ある患者さんの口腔内の経過



5

7

10

移植後日数(日)

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

こうすることで、清潔になるとともに傷・びらんが大幅に軽減しています。

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

白血球数がゼロ近くで推移する造血幹細胞移植の患者さんにおいては、

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

という、とても大事な意味があると考えられます。

## 5 口腔ケアの実際

### 造血幹細胞移植患者の標準的口腔ケア

#### I 移植早期からケアを開始する

##### 1) 歯科的処置を行う

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

##### 2) ブラッシングが効果的に行えているか評価する。

#### II 患者自身による自己管理が行えるように支援する。

##### 1) 日中は2時間毎、夜間は覚醒時に含嗽を行う。

##### 2) 含嗽には水や生理食塩水など、使用しやすいものを使う。

##### 3) 少なくとも1日3回は歯ブラシを使用してブラッシングを行う。

##### 4) 嘔吐後は必ず含嗽する。

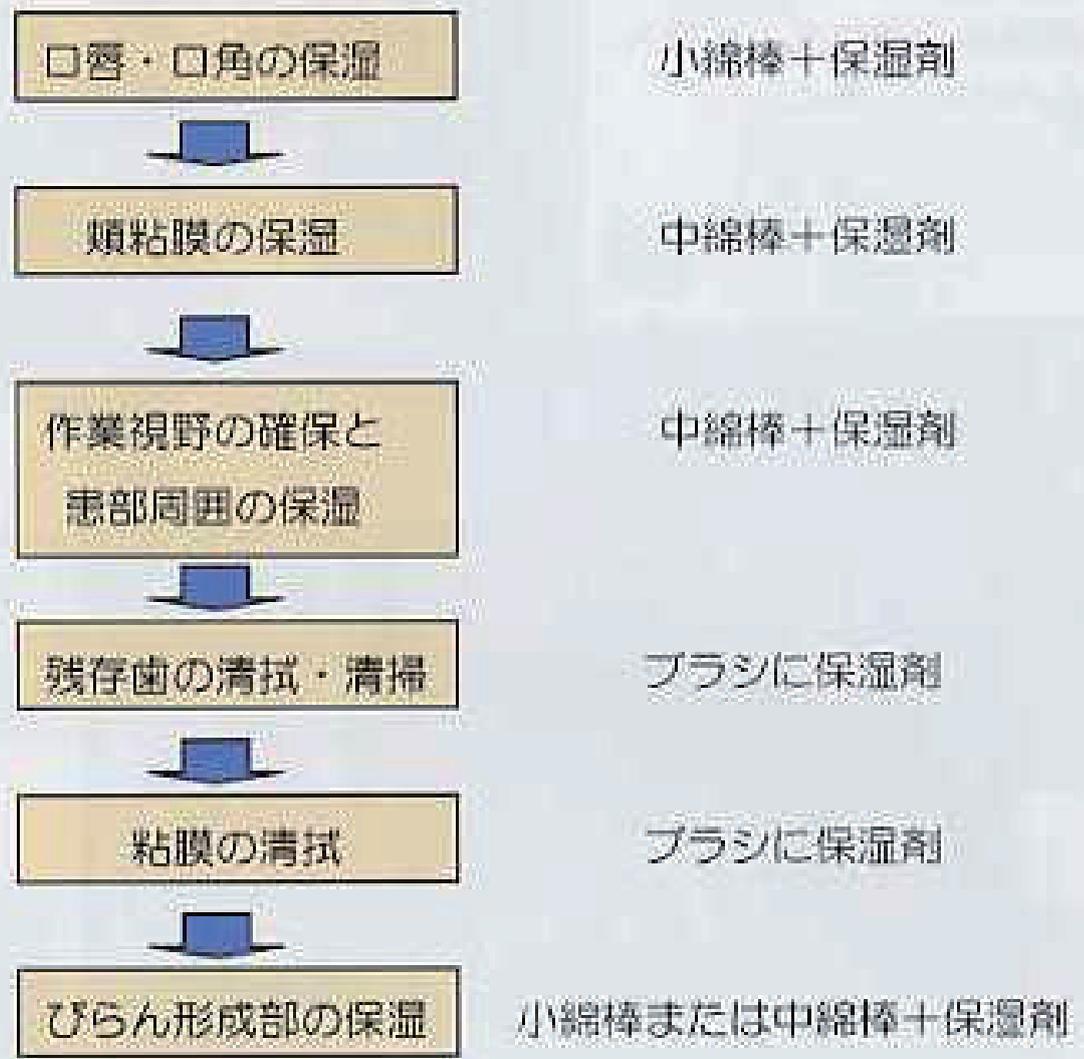
##### 5) 口唇の乾燥を防ぐ。

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

\* ケアを継続するためには、疼痛コントロールを十分に行う必要があります。

## 6 口腔ケアの流れ

介助が必要な状態にある造血幹細胞移植患者



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

## 保湿剤を用いた口腔ケア、粘膜保護

わたし達が使っている道具類です。

保湿剤、洗口液、歯ブラシ、綿棒で、歯ブラシは特別柔らかいものを使います。



1



洗口液を袋に注ぐ

2

洗口液に滅菌綿棒を浸す



さらにジェルタイプまたは乳液タイプの保湿剤をつける

3



4



## 7) 口腔ケアを行った症例

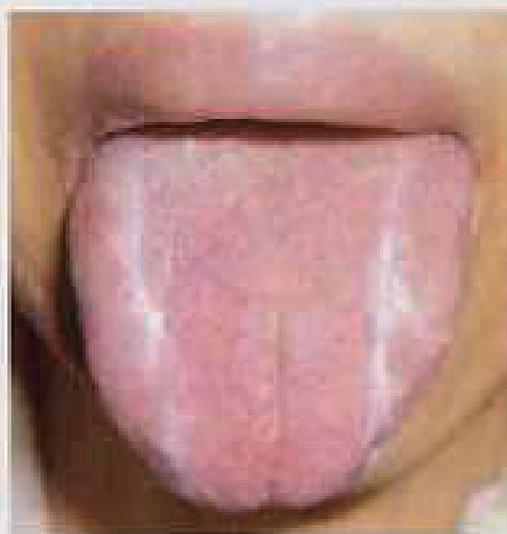
### 口腔ケア開始前

#### 症例 1



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

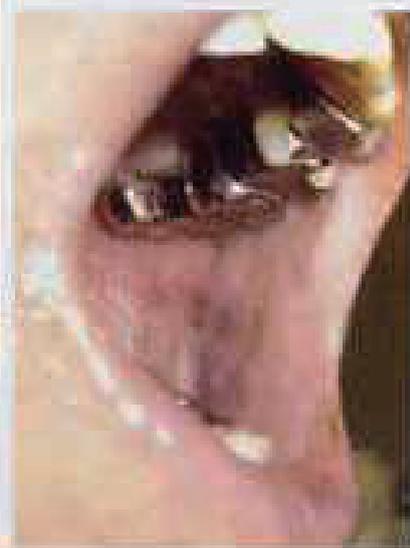
#### 症例 2



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

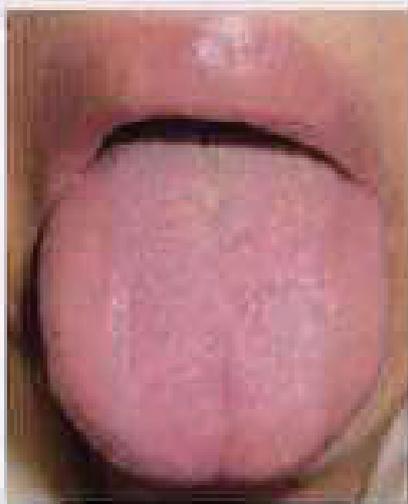
## 口腔ケア開始後

### 症例 1



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

### 症例 2



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

## 8) より楽に、安全に

### 造血幹細胞移植を乗り切っていたきたい…。

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

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

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

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

## 9 口腔ケアに必要なもの

### 参考

#### 歯ブラシ

特別柔らかい毛の歯ブラシを使います。

PHB ウルトラスワープ

バイオティーン  
スーパーソフト歯ブラシ

PHB ウルトラスワープ  
エリート



#### 義歯ブラシ

歯ブラシで汚れが落ちにくい場合は義歯用ブラシを使います。

PHB義歯ブラシ



#### スポンジブラシ

柄の長さ、形状など色々な種類があります。

メドライン  
スポンジブラシ



#### 吸引ブラシ

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



メドライン吸引ブラシ

### 洗口液（含嗽剤）

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

バイオティーン  
マウスウォッシュ



### 保湿ジェル

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

バイオティーン  
オーラルバランス



バイオティーン  
オーラルバランス  
リキッド

### 歯みがき剤

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

バイオティーン  
トゥースペースト



### 義歯洗浄剤

金属部分が腐食することが  
あるので、使用説明書の指  
示通りに使います。

超小型ミラー付き無影灯  
口腔内の観察時に便利です。



DenLite照明付きミラー

## **T&K** ティーアンドケー株式会社

〒103-0012

東京都中央区日本橋堀留町1-5-7 ユービル2F

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

E-mail : [info@biotene-tk.co.jp](mailto:info@biotene-tk.co.jp) URL : [www.biotene-tk.co.jp](http://www.biotene-tk.co.jp)

## Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance<sup>®</sup>, against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period

Yuko Sugiura · Yoshihiko Soga · Ichiro Tanimoto ·  
Susumu Kokeyuchi · Sachiko Nishide · Kotoe Kono ·  
Kanayo Takahashi · Nobuharu Fujii ·  
Fumihiko Ishimaru · Mitsune Tanimoto ·  
Kokoro Yamabe · Soichiro Tsutani ·  
Fusanori Nishimura · Shogo Takashiba

Received: 9 September 2007 / Accepted: 12 December 2007  
© Springer-Verlag 2007

### Abstract

**Goals** The commercially available saliva substitute Oralbalance<sup>®</sup> has been reported to alleviate symptoms of post-radiotherapy xerostomia in head and neck cancer patients. Oralbalance<sup>®</sup> may also be effective for xerostomia in patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT) with high-dose chemotherapy and total-body irradiation. However, HCT patients are severely compromised, and saliva substitute must therefore not promote infection.

This study was performed to determine the effects of Oralbalance<sup>®</sup> on microbial species identified during HCT. **Patients and methods** Microbial identification of oral mucosa was performed in 28 patients undergoing HCT. The antimicrobial effects of Oralbalance<sup>®</sup> against bacteria and fungi detected in the HCT period were examined in vitro. Briefly, bacteria and fungi were spread on agar plates, and 0.1g of Oralbalance<sup>®</sup> gel was applied (about  $\phi$ 1cm). After incubation at 37°C for 24h, the presence of a

---

Y. Sugiura · Y. Soga · I. Tanimoto · K. Yamabe · S. Tsutani ·  
F. Nishimura · S. Takashiba (✉)  
Department of Pathophysiology–Periodontal Science,  
Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,  
2-5-1 Shikata-cho,  
Okayama 700-8525, Japan  
e-mail: stakashi@cc.okayama-u.ac.jp

S. Kokeyuchi  
Department of Global Health and Environmental Sciences–Oral  
Microbiology, Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,  
Okayama, Japan

S. Nishide · K. Kono · K. Takahashi  
Department of Nursing, Okayama University Hospital,  
Okayama, Japan

N. Fujii · F. Ishimaru · M. Tanimoto  
Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine,  
Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,  
Okayama, Japan

*Present address:*  
F. Nishimura  
Department of Dental Science for Health Promotion,  
Division of Cervico-Gnathostomatology,  
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences,  
Hiroshima, Japan

*Present address:*  
S. Nishide  
Department of Nursing, Kagawa University Hospital,  
Kagawa, Japan

*Present address:*  
F. Ishimaru  
Okayama Red Cross Blood Center,  
Okayama, Japan

*Present address:*  
S. Tsutani  
Private Dental Office,  
Nara, Japan

transparent zone of inhibition around Oralbalance<sup>®</sup> was observed.

**Main results** Not only bacterial species constituting normal flora of the oral mucosa but also those not usually constituting normal flora, e.g., coagulase-negative *Staphylococcus*, were detected. A transparent zone was observed around Oralbalance<sup>®</sup> in all bacterial species examined. No transparent zone was observed for *Candida albicans*, but growth was inhibited in the area where Oralbalance<sup>®</sup> was applied.

**Conclusions** Oralbalance<sup>®</sup> does not facilitate increases in microorganisms in the HCT period. Oral care with Oralbalance<sup>®</sup> does not promote infection in patients undergoing HCT.

**Keywords** Hematopoietic cell transplantation · Xerostomia · Saliva substitute · Antimicrobial activity

## Introduction

High-dose chemotherapy and total-body irradiation, which are performed as the conditioning regimen of hematopoietic cell transplantation (HCT), are associated with xerostomia. Xerostomia not only results in uncomfortable oral dryness but also may cause the oral mucositis induced by chemotherapy and/or irradiation to be more severe because patients with xerostomia lose one of the most important factors in protecting the oral mucosa, saliva, which contains many components of the innate and acquired defense systems and not only eliminates microorganisms from the oral cavity [1, 8] but also moderates mechanical contact between the teeth and oral mucosa. Indeed, we often see the development of ulcerative mucositis on mucosa in contact with dry teeth clinically. Oral care using saliva substitute may alleviate the symptoms induced by xerostomia.

Oralbalance<sup>®</sup>, which is a commercially available saliva substitute, has been reported to alleviate the symptoms of post-radiotherapy xerostomia in head and neck cancer patients [7, 9]. Therefore, this product may be effective in HCT patients. However, as these patients are in a markedly compromised condition throughout the period of HCT, saliva substitute must not promote infection.

Therefore, the present study was performed to investigate the effects of the saliva substitute, Oralbalance<sup>®</sup>, on microbial species identified during HCT.

## Patients and methods

Identification of microorganisms from oral mucosa

A total of 28 patients undergoing HCT at Okayama University Hospital (male, 17; female, 11; 38.9 ± 16.6 years

old) were enrolled in this study. Microbial samples were obtained from oral mucosal swabs. Culture and identification of microorganisms were performed at the Central Clinical Laboratory of Okayama University Hospital. Microbial samples from mucosal swabs were plated onto brain heart infusion agar plate and cultured in aerobic condition at 37°C. Identification of obtained colonies was performed by rapid ID 32 STREP API<sup>®</sup>, rapid ID 32 E API<sup>®</sup> or ID 32 GN API<sup>®</sup> identification kits (Japan bioMerieux, Tokyo, Japan) according to the manufacturer's instructions. Microbial identification was performed three times (first: day -7 ~ -1; second: day 0 ~ +7; third: day +8 ~ +14) for each patient (a total of 84 examinations in 28 patients).

Antimicrobial test of Oralbalance<sup>®</sup>

The antimicrobial effects of Oralbalance<sup>®</sup> against microbial species in the HCT period, with the exception of those detected only once throughout the total of 84 examinations of microorganisms, were examined in vitro. Antimicrobial tests were performed against the following standard strains: *Streptococcus sanguis* American Type Culture Collection (ATCC) 10556, *Streptococcus salivarius* Japan Collection of Microorganisms (JCM) 5707, *Neisseria mucosa* ATCC 19695, *Stomatococcus mucilaginosus* JCM 10910, *Staphylococcus epidermidis* National Institute of Technology and Innovation Biological Resource Center (NBRC) 12993, *Staphylococcus aureus* Food and Drug Administration 209, and *Candida albicans* NBRC 1385. Aliquots of these bacteria and fungi at concentrations of McFarland turbidity standard No. 0.5 were spread on brain heart infusion agar plates (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) or Sensitivity Disk Agar-N plates (Nissui Pharmaceutical, Tokyo, Japan). Then, 0.1g (about  $\phi$ 1cm) of Oralbalance<sup>®</sup> and an equal amount of Oralbalance<sup>®</sup> that had been pre-incubated at 90°C for 30min to denature the antimicrobial enzymes contained in the gel were applied separately to the same plates. Tetracycline disks for antimicrobial ability test (BD Sensi-Disk Tetracycline 30; BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) or paper containing 100 $\mu$ g of amphotericin B (Invitrogen, Grand Island, NY, USA) were also applied to the plates as positive controls. After incubation at 37°C in air for 24h, bacterial and fungal growth on the plates was examined.

## Results

Microorganisms identified on the oral mucosa during HCT

The microorganisms identified on the oral mucosa during HCT are shown in Table 1. No samples were obtained during 13 of the 84 examinations because of the patients' conditions.  $\alpha$ - and  $\gamma$ -*Streptococcus* spp. (87.3% and

**Table 1** Microorganisms identified from the oral mucosa and detection frequency during HCT

Microorganism	Detection frequency (%)	Number (/71)
Bacterial components of the normal flora		
<i>α-Streptococcus</i> spp.	87.3	62
<i>γ-Streptococcus</i> spp.	29.6	21
<i>Neisseria</i> spp.	43.7	31
<i>Stomatococcus</i> spp.	23.9	17
Bacteria not usually found in the normal flora		
Coagulase-negative	46.5	33
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.8	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.4	1
<i>Enterococcus</i> spp.	1.4	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.4	1
<i>Bacillus</i> spp.	1.4	1
Fungi		
<i>Candida albicans</i>	5.6	4
<i>Torulopsis glabrata</i>	1.4	1

The microorganisms identified on the oral mucosa are shown. Microbial identification was performed three times (first: day -7 ~ -1; second: day 0 ~ +7; third: day +8 ~ +14) for each patient (total of 84 times for 28 patients). No samples were obtained during 13 of the 84 examinations because of the patients' conditions at these time points. Findings from 71 examinations are shown.

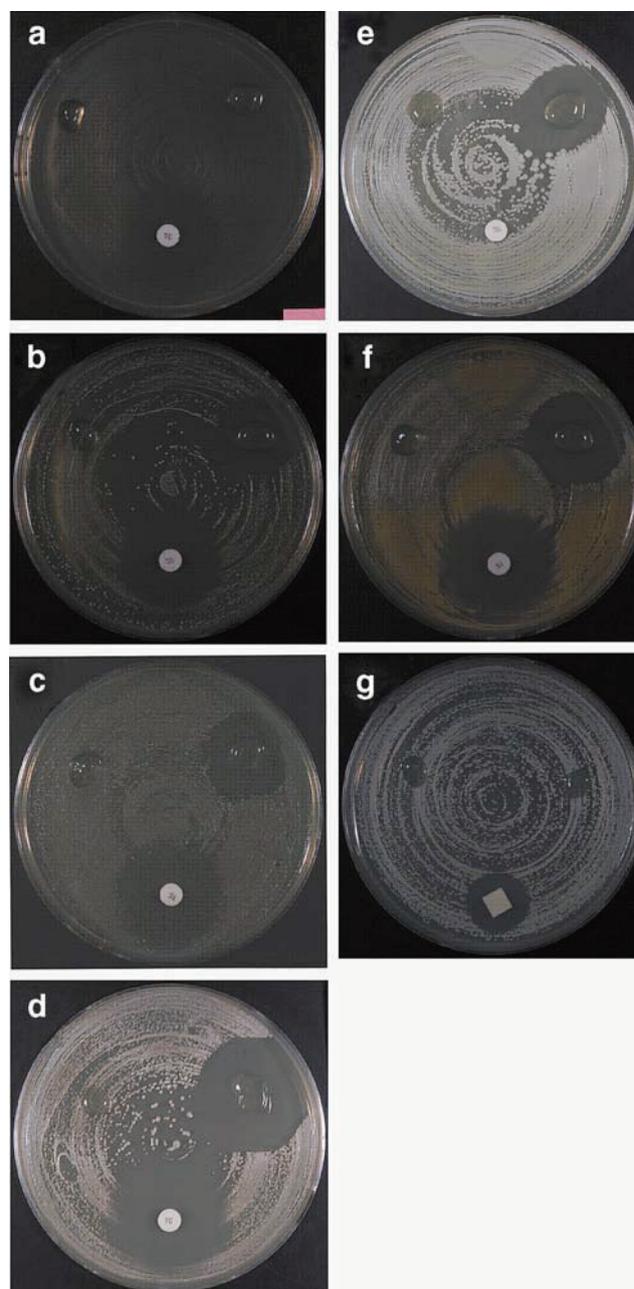
29.6%, respectively), *Neisseria* spp. (43.7%), and *Stomatococcus* spp. (23.9%), which are components of normal oral flora, were identified frequently. Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (CNS), which are not constituents of the normal flora, were also identified frequently (46.5%). The fungus, *C. albicans*, was identified at a frequency of 5.6%. *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus* spp., and *Torulopsis glabrata* were identified at low frequencies (1.4% ~ 2.8%).

#### Antimicrobial ability of Oralbalance®

The results of antimicrobial tests on Oralbalance® against *S. sanguis*, *S. salivarius*, *N. mucosa*, *S. mucilaginosus*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, and *C. albicans* are shown in Fig. 1. The presence of a transparent zone of inhibition was observed around Oralbalance® for all bacterial species examined. No such transparent zone was observed around heated Oralbalance®. With regard to fungi, although there was no transparent zone on *C. albicans* cultures, growth was inhibited in the area where Oralbalance® had been applied.

#### Discussion

The commercially available saliva substitute, Oralbalance®, showed antimicrobial activity against the bacterial species



**Fig. 1** Antimicrobial ability test of Oralbalance® against bacterial and fungal species isolated from patients during HCT. **a:** *Streptococcus sanguis*, **b:** *Streptococcus salivarius*, **c:** *Neisseria mucosa*, **d:** *Stomatococcus mucilaginosus*, **e:** *Staphylococcus epidermidis*, **f:** *Staphylococcus aureus*, and **g:** *Candida albicans*. Appearance of the entire plate surface; Oralbalance® was applied to the upper right portion of the plates. Heat-incubated Oralbalance® was applied to the upper left portion of the plates. Tetracycline disks (**a–f**) or paper containing amphotericin B (**g**) were applied to the lower part of the plates. There was a transparent zone of inhibition around Oralbalance® for all bacterial strains examined. Although there was no apparent transparent zone in *C. albicans* cultures, growth was inhibited in the area where Oralbalance® had been applied

detected during HCT. Against fungi, although there was no transparent zone observed on *C. albicans* cultures, growth was inhibited in the area where Oralbalance® had been applied in vitro. These result suggested that Oralbalance® would not contribute to the infection in patients undergoing HCT.

There have been some reports regarding the relationships between the bacteria that constitute the normal oral flora, e.g., *Streptococcus* species [6] and *Stomatococcus* species [2, 3], and bacteremia in neutropenic patients. In the present study, bacteria not usually seen in the normal flora in the oral mucosa, e.g., CNS, were also detected with high frequency during HCT, probably because bacterial substitution occurred due to the use of many antibiotics against infections in patients under neutropenic conditions. CNS is the bacterium isolated most frequently from blood cultures of febrile neutropenic patients [5]. The oral mucosa should be considered a potential source of organisms, including CNS, associated with bacteremia in immunocompromised patients [4]. In our in vitro studies, Oralbalance® did not facilitate an increase in such microorganisms related to bacteremia. The antibacterial effect of Oralbalance® is mainly due to antimicrobial enzymes of salivary origin, i.e., lactoperoxidase, lysozyme, and lactoferrin. Indeed, no transparent zone was observed around heat-incubated Oralbalance®. As Oralbalance® does not contain any antibiotics, it does not contribute to the appearance of antibiotic-resistant bacteria.

In conclusion, the saliva substitute, Oralbalance®, would not facilitate an increase in microorganisms during the HCT period.

**Acknowledgement** This study was supported by Grants-in-Aid for Cancer Research (H15-23) and Comprehensive Research on Aging and Health (H19-008) from the Ministry of Health, Labour and

Welfare and a Grant-in-Aid for Encouragement of Scientists (19925028) from the Japan Society for the Promotion of Science.

## References

1. Brandtzaeg P (1989) Salivary immunoglobulins. In: Tenovuo J (ed) Human saliva: clinical chemistry and microbiology, vol. II. CRC, Boca Raton, pp 1–54
2. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, Daneau D, Heymans C, Aoun M (2003) Bacteremia due to *Stomatococcus mucilaginosus* in neutropenic patients in the setting of a cancer institute. Clin Microbiol Infect 9:1068–1072
3. Gruson D, Hilbert G, Pigneux A, Vargas F, Guisset O, Texier J, Boiron JM, Reiffers J, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP (1998) Severe infection caused by *Stomatococcus mucilaginosus* in a neutropenic patient: case report and review of the literature. Hematol Cell Ther 40:167–169
4. Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, Jackson MS, Bagg J, Gibson BE, Gemmell CG, Michie JR (2000) Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. J Med Microbiol 49:367–370
5. Kloos WE, Bannerman TL (1994) Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 7:117–140
6. Richard P, Amador Del Valle G, Moreau P, Milpied N, Felice MP, Daeschler T, Harousseau JL, Richet H (1995) Viridans streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia. Lancet 345: 1607–1609
7. Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM (2005) A double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. Eur J Cancer Care (Engl) 14:319–326
8. Tenovuo J (1998) Antimicrobial function of human saliva—how important is it for oral health. Acta Odontol Scand 56:250–256
9. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, Maxymiw W, Liu FF, Payne D, Cummings B (2000) A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. Support Care Cancer 8:203–208

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

福家 教子<sup>1,2)</sup>, 苅田 典子<sup>1)</sup>, 熊崎 洋平<sup>3)</sup>, 成石 浩司<sup>1)</sup>, 大西 典子<sup>4)</sup>,  
明貝 文夫<sup>5)</sup>, 岩本 義博<sup>6)</sup>, 新井 英雄<sup>1,7)</sup>, 高柴 正悟<sup>1)</sup>

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

Kyoko KATSURAGI-FUKE, Noriko KANDA, Yohei KUMAZAKI, Koji NARUSHI, Noriko SUGI-ONISHI, Fumio MYOKAI,  
Yoshihiro IWAMOTO, Hideo ARAI, Shogo TAKASHIBA

(平成 20 年 10 月 29 日受付)

## 緒 言

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

歯周病は、歯の喪失による咀嚼障害、発音障害に起因する生活の質 (Quality of Life : QOL) の低下をきたす疾患の一つとして捉えられてきた。超高齢化社会のわが国の現状を考慮すると、このような QOL の低下に対する手段として、歯周病の発症および進行を予防するというコンセプトは正しいと思われる。しかしながら、昨今、歯周病を局所の感染症として捉え、その全身に対する影響を調べた多くの研究によって、歯周病の存在が全身の状態に悪影響を与える可能性があることがわかった<sup>4,5)</sup>。これまで、口腔衛生状態の不良な要介護高齢者が誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患を発症しやすいことが知られているが<sup>6,8)</sup>、さらに、歯周感染が糖尿病患者の血糖コントロールの不良に関与することを支持する報告<sup>9-15)</sup>もある。また、歯周病に罹患していると冠動脈性心疾患になりやすいという報告<sup>16-20)</sup>、および妊婦における早期低体重児出産の発現が増加するという報告<sup>21-25)</sup>がなされた。このことは、歯周病は全身疾患の病態形成に悪影響を及ぼし、単に QOL の低下をきたすだけの疾患として捉えられるものではないこと

- 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野
- 2) 国立療養所大島青松園 歯科
- 3) 岡山大学歯学部学生
- 4) 洛和会音羽病院 京都口腔健康センター
- 5) 浅野産業株式会社 福祉事業準備室
- 6) 篠原歯科医院
- 7) 国立療養所邑久光明園 歯科  
(主任：高柴正悟 教授)

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

を示唆する。

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

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

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

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

## 対象および方法

### 1. 対象

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

### 2. SPTの内容

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

### 3. 口腔内臨床所見の診査項目

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

- 1) 年齢, 性別
- 2) 残存歯数

3) 4 mm 以上の深さを有する歯周ポケットの保有率

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

(4 mm 以上の歯周ポケットの保有率)

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

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

(BOP を認めた部位の割合)

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

5) SPT 継続期間

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

6) SPT 中断期間

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

4. SPT 継続群および SPT 中断群における歯周組織の臨床所見の変化

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

1) 4 mm 以上の歯周ポケットの保有率

2) BOP を認めた部位の割合

3) 平均歯槽骨吸収率

歯槽骨吸収率は Schei らの記載<sup>32)</sup>に従って算出した。

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

5. 統計解析

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

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

## 結 果

1. 臨床所見

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

2. 4 mm 以上の歯周ポケット保有率の変化

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

3. BOP を認めた部位の割合の変化

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

4. 平均歯槽骨吸収率の変化

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

表1 対象患者の概要

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

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

NE: Non-Examination

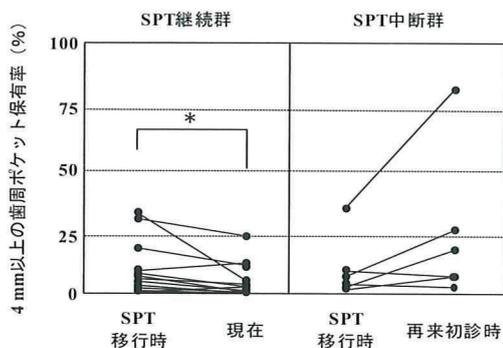


図1 4 mm 以上の歯周ポケット保有率の変化

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

\*:  $p < 0.05$

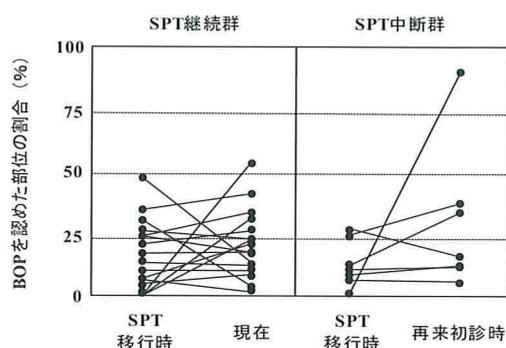


図2 BOP を認めた部位の割合の変化

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

## 考 察

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

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

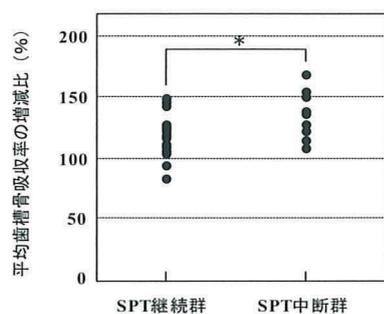


図3 平均歯槽骨吸収率の変化

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

\* :  $p < 0.05$

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

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

このように国民の健康寿命を延ばすために「歯

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

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

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

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

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

歯周治療の予後を良好に保つためには医療従事者による専門的な SPT を定期的に行うことが不可欠であることが論文として発表されている<sup>47,50)</sup>。Axelsson ら<sup>47)</sup>は、30 年間にわたって患者に SPT を継続して行った結果、残存歯数の変化がほとんどなく、カリエスの発症およびアタッチメントロスの出現率が少なかったことを報告した。今回の我々の研究は、対象者数が少なく後ろ向き研究であるため、Axelsson ら<sup>47)</sup>の論文と単純に比較することはできないものの、本研究結果からも、積極的な SPT を実施することによって良好な口腔衛生状態となり、患者に利益をもたらしたことがわかる。

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

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

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

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

## 結 論

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

## 謝 辞

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

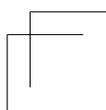
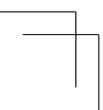
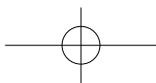
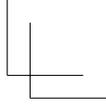
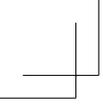
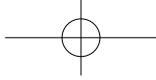
本研究の一部は、平成18年度～平成20年度日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(A)(課題番号18209061)と平成19年度～平成21年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)(H19-長寿-一般-008)の補助によって行われた。

## 文 献

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

- 17) Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P.S. and Offenbacher, S.: Periodontal disease and cardiovascular disease *J. Periodontol.*, **67**, 1123-1137, 1996.
- 18) Arbes, S.J. Jr., Slade, G.D. and Beck, J.D.: Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J. Dent. Res.*, **78**, 1777-1782, 1999.
- 19) Janket, S.J., Baird, A.E., Chuang, S.K. and Jones, J.A.: Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **95**, 559-569, 2003.
- 20) Khader, Y.S., Albashaireh, Z.S.M. and Alomari, M.A.: Periodontal disease and the risk of coronary heart and cerebrovascular disease: a meta-analysis. *J. Periodontol.*, **75**, 1046-1053, 2004.
- 21) Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. and Beck, J.: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.*, **67**, 1103-1113, 1996.
- 22) Offenbacher, S., Lief, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Madianos, P.N., Champagne, C.M.E., McKaig, R.G., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Auten, R.L. Jr., Herbert, W.N. and Beck, J.D.: Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann. Periodontol.*, **6**, 164-174, 2001.
- 23) Carta, G., Persia, G., Falciglia, K. and Iovenitti, P.: Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, **31**, 47-49, 2004.
- 24) Khader, Y.S. and Ta'ani, Q.: Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *J. Periodontol.*, **76**, 161-165, 2005, Review.
- 25) Dsanayake A.P.: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann. Periodontol.*, **3**, 206-212, 1998.
- 26) Greenstein, G.: Nonsurgical periodontal therapy in 2000: A literature review. *J. Am. Dent. Assoc.*, **131**, 1580-1592, 2000.
- 27) Lamster, I.B.: Current concepts and future trends for periodontal disease and periodontal therapy, Part 2: Classification, diagnosis, and nonsurgical and surgical therapy. *Dent. Today*, **20**, 86-91, 2001.
- 28) The American Academy of Periodontology. Supportive treatment. In: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago. *The American Academy of Periodontology*, IX-24, 1989.
- 29) Guidelines for Periodontal Therapy. The American Academy of Periodontology. *J. Periodontol.*, **69**, 405-408, 1998.
- 30) Position paper: Supportive periodontal therapy (SPT). *J. Periodontol.*, **69**, 502-506 1998.
- 31) 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 歯周病の診断と治療の指針 2007. 日本歯周病学会, 34, 2007.
- 32) Schei, O., Waerhaug, J., Lovdal, A. and Arno, A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J. Periodontol.*, **29**, 7-16, 1958.
- 33) Scapoli, C., Trombelli, L., Mamolini, E. and Collins, A.: Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun.*, **6**, 44-52, 2005.
- 34) Heasman, L., Stacey, F., Preshaw, P.M., McCracken, G.I., Hepburn, S. and Heasman, P.A.: The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J. Clin. Periodontol.*, **33**, 241-253, 2006.
- 35) USDHHS: Periodontitis. In: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Washington DC, *USDHHS*, 732-736, 2004.
- 36) 植岡隆: 健康な心と身体は口腔から - 喫煙は歯科疾患最大のリスク因子. 日本歯科医学会雑誌, 23, 19-23, 2003.
- 37) Nishimura, F., Kono, T., Fujimoto, C.,

- Iwamoto, Y. and Murayama, Y.: Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J. Int. Acad. Periodontol.*, **2**, 49-55, 2000.
- 38) Nelson, R.G., Shlossman, M., Budding, L.M., Pettitt, D.J., Saad, M.F., Genco, R.J. and Knowler, W.C.: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, **13**, 836-840, 1990.
- 39) Emrich, L.J., Shlossman, M. and Genco, R.J.: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, **62**, 123-131, 1991.
- 40) Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J. and Sclossman, M.: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann. Periodontol.*, **3**, 30-39, 1998.
- 41) 厚生労働省：新健康フロンティア戦略について。 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/index.html>
- 42) Demetriou, N., Tsami-Pandi, A. and Parashis, A.: Compliance with supportive periodontal treatment in private periodontal practice. A 14-year retrospective study. *J. Periodontol.*, **66**, 145-149, 1995.
- 43) Demirel, K. and Efeodlu, A.: Retrospective evaluation of patient compliance with supportive periodontal treatment. *J. Nihon. Univ. Sch. Dent.*, **37**, 131-137, 1995.
- 44) Novaes, AB Jr. and Novaes, AB: Compliance with supportive periodontal therapy. Part II: Risk of non-compliance in a 10-year period. *Braz. Dent J.*, **12**, 47- 50, 2001.
- 45) Ojima, M., Hanioka, T. and Shizukuishi, S.: Survival analysis for degree of compliance with supportive periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, **28**, 1091-1095, 2001.
- 46) Matuliene, G., Pjetursson, B.E., Salvi, G.E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., and Lang, N.P.: Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.*, **35**, 685-695, 2008.
- 47) Axelsson, P., Nystrom, B. and Lindhe, J.: The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.*, **31**, 749-757, 2004.
- 48) Axelsson, P., Lindhe, J., Nystrom, B. : On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J. Clin. Periodontol.*, **18**, 182-189, 1991.
- 49) Axelsson, P. and Lindhe, J. : Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J. Clin. Periodontol.*, **8**, 239-248, 1981.
- 50) Rosling, B., Serino, G., Hellstrom M.K., Socransky, S.S. and Lindhe, J. : Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **28**, 241-249, 2001.



原 著

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

工藤値英子<sup>1)</sup>、成石浩司<sup>2)</sup>、久枝 綾<sup>2)</sup>、新井英雄<sup>1)</sup>、前田博史<sup>1)</sup>、高柴正悟<sup>1),2)</sup>\*

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

2) 岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科

抄 録

歯周病の新規スクリーニング検査法を確立するために、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査の臨床的有用性を検討した。まず、バイオバンクジャパン（東京大学）から購入した歯周病患者血清（707 試料）を用いて、歯周病病態と歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価の関連を統計学的に調べた。歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa)、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg)、*Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) および *Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec) とし、その血清 IgG 抗体価の測定は（株）リージャーに外注して行った。その結果、4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合が「10%以上 30%未満」群において Aa に対する血清 IgG 抗体価は、「10%未満」群よりも有意に高値を示した。次に、ボランティア 10 名の指尖血漿試料を用いて Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的変化を調べたところ、抗体価は採取後 10 日目まで安定して推移した。すなわち、指尖血漿を用いた歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査は、歯周病病態の指標になる検査として郵送検診システムに体系化できる可能性が示唆された。

Key words: periodontal disease, screening test, serum (plasma) IgG antibody titer, ELISA, mail testing

論文受付：2009 年 1 月 30 日 論文受理：2009 年 2 月 21 日

緒 言

歯周病は、口腔細菌の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である<sup>1)2)</sup>。歯科臨床の現場において、歯周病の診断は、臨床症状、口腔内写真、レントゲン画像あるいは歯周組織検査などの臨床検査の結果を総合して行われる<sup>3)</sup>。口腔内写真やレントゲン画像診査は、歯周病患者の歯周組織の形態的な変化を視覚的に評価するものである。一方、歯周組織検査は、プラーク付着状況、歯周ポケット深さ、プロービング時出血 (bleeding on probing: BOP)、あるいは歯の動揺度などの様々な臨床項目を測定して評価する。これ

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

\*：〒700-8525 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

TEL：086-235-6675 FAX：086-235-6679

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

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

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

このような情勢の中、歯周病原細菌に対する血清(漿)IgG抗体価検査の歯周病検査としての有効性を社会に広く提唱するためには、まず、大学歯周病学関連講座・同診療科内に限られた歯周病患者検体を使用した臨床研究の枠を超え、一般の検体バンクが保有する患者血清を用いて、歯周病菌に対する血清IgG抗体価測定の有用性を検討することが必須であると考えた。バイオバンクジャパンは、文部科学省の支援のもと、ゲノム医学研究の推進を目的にして発足した大規模な患者集団のDNA・血清バンクである(2003年度「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」、<http://biobankjp.org/>)。本研究では、バイオバンクジャパン保有の歯周病患者血清を用いて、歯周病の臨床症状と歯周病菌に対する血清IgG抗体価の統計学的な関連を調べた。次に、将来の郵送検診への応用を念頭において、血漿試料を用いた場合でも、歯周病原細菌に対する血漿中IgG抗体価検査が可能かどうかについても検討した。

## 材料および方法

### 1. 血清試料

血清は、バイオバンクジャパン(東京大学医学研究所内に設置)から購入した707検体(歯周病患者、40歳以上、男女不問)を試料として用いた。なお、本研究の実施は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会(承認番号552)およびオーダーメイド医療実現化プロジェクト・試料等配布審査会(受付番号:S0608001)において承認された。

### 2. 血漿の採取

血漿は、歯周病、全身疾患の有無に関係なく、ランダムに選択したボランティア10名の指尖から市販の自己採血(デバイス)キット(DEMECAL<sup>®</sup>、管理医療機器承認番号:21600BZZ00007000 / 21700BZZ00020000、リージャー、東京)を用いて採取・調製した。

### 3. 歯周病原細菌に対する血清(漿)IgG抗体価の測定

周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa)、*Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec)、Pg FDC381 (Pg)、および *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi)、の4菌株を標的とした。プレートに固相化する抗原蛋白は、各種菌株の全菌体を超音波

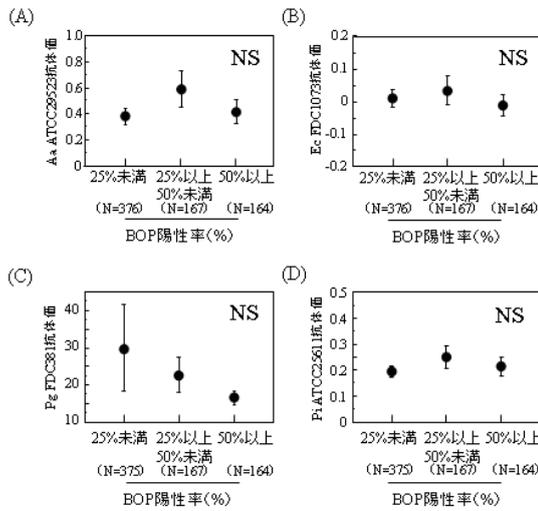


図1 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼすBOPの影響  
バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「BOP陽性率」を25%未満(N=376)、25%以上50%未満(N=167)、50%以上(N=164)の3群にカテゴリー分類した後、各カテゴリー間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis*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

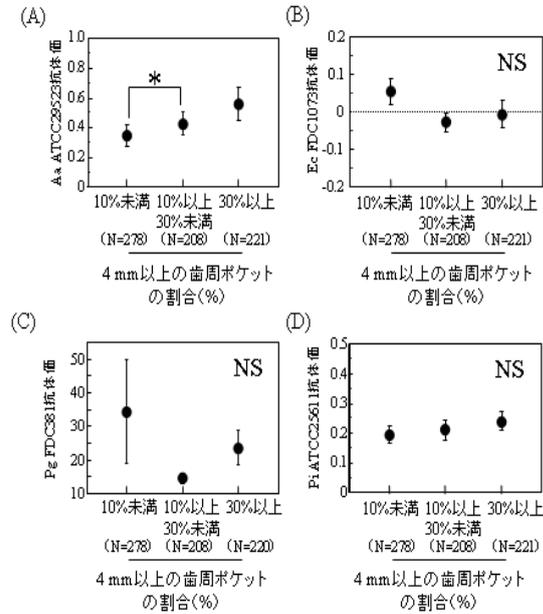


図2 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価に及ぼす歯周ポケット深さの影響  
バイオバンクジャパンから購入した血清試料(慢性歯周炎患者707名)を用いた。「4mm以上の歯周ポケットの割合」を10%未満(N=278)、10%以上30%未満(N=208)、30%以上(N=221)にカテゴリー分類した後、各カテゴリー間における歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを用いて統計学的に比較検討した。(A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523; (B) *Eikenella corrodens* FDC1073; (C) *Porphyromonas gingivalis* FDC381; (D) *Prevotella intermedia* ATCC25611。データは、各群における平均値±標準誤差で示す。NS, no significant difference. \*,  $P < 0.05$ , Mann-WhitneyのU検定

破碎し、超遠心した後の上清画分を回収したものを用いた(特殊免疫研究所、東京、において調製)。

歯周病原細菌に対するIgG抗体価は、Murayamaらの記載<sup>14)</sup>を改変した酵素免疫測定法(ELISA法)を用いて調べた。なお、IgG抗体価の測定は、リージャー長崎ラボラトリー(諫早、長崎)に外注して行った。

#### 4. 歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価と歯周病臨床パラメータ値の関連性の検討

バンクに登録された歯周病の臨床症状を基にして、購入した血清試料を以下のように分類した。

- 1) BOP陽性部位の割合(陽性率、%)：25%未満、25-50%未満、50%以上の3群
- 2) 4mm以上の歯周ポケット深さの割合：10%未満、10-30%未満、30%以上の3群

各群間における歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価レベルの差は、Mann-WhitneyのU検定によって比較検討し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

#### 5. 血漿IgG抗体価検査の測定精度の検討

検査の測定精度は、上記第2項に記載したボランティアのうち、ランダムに選択した2名の両手、計10本

の指尖から採血キットを用いて採取した血漿を用いて、血漿IgG抗体価における測定値の変動係数(Coefficient Variation: CV)の値を算出して評価した。

#### 6. 指尖血漿試料を用いたPgに対する血漿IgG抗体価の経日的変化の検討

上記第2項に記載したボランティアのうちランダムに10名を選択し、その指尖血漿を採取した後、Pgに対する血漿IgG抗体価を測定した。測定は、血漿を採取した日の翌日を0日と設定し、その後3、7、10日後まで行った。なお、血漿試料は、実験期間中を通して4°Cに保存した。血漿IgG抗体価の経日的変化は、Wilcoxonの符号順位検定を用いて統計学的に解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

#### 7. 統計解析

統計解析は、Statview 5.0 マッキントッシュ用ソフトウェア(Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA)を用いて行った。

表 1 血漿 IgG 抗体価検査の測定制度の検討

	平均血漿 IgG 抗体価 (OD)	SD	Sampled CV (%)
ボランティア # 1	0.056	0.005	8.0
ボランティア # 2	0.577	0.038	7.0

ボランティア 2 名の両手 10 指から採取・調整した血漿を用いて、Pg に対する血漿 IgG 抗体価を「材料および方法」の項に記載した手法を用いて測定した。Sampled CV は、計算式： $CV = \text{標準偏差} / \text{平均値}$ により求めた。CV: Coefficient of Variation

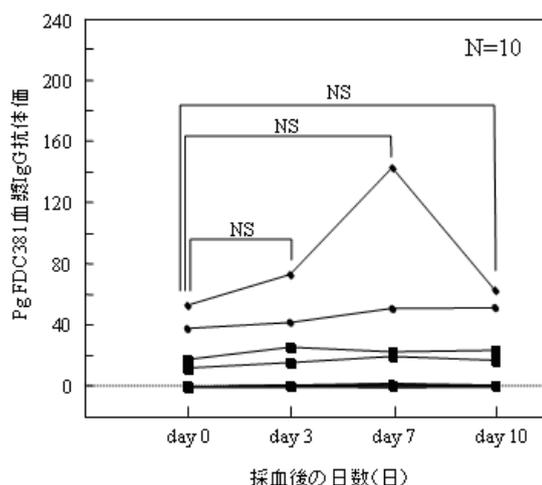


図 3. Pg に対する血漿 IgG 抗体価における血漿試料の経日的安定性  
ボランティア 10 名から採取・調整した血漿を用いて、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 に対する血漿 IgG 抗体価を、採血直後から、3 日、7 日、10 日後まで測定し、その経日的変化を検討した。データは、血漿試料各々について、測定値を直線で結んだ結果を示す。NS, no significant difference, Wilcoxon の符号順位検定

## 結 果

### 1. 歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価と歯周病 臨床パラメータ値の関連性の検討

「BOP 陽性率 (%)」で分類された 3 群間 (25 % 未満、25 % 以上 50 % 未満、50 % 以上) において、Aa、Ec、Pg および Pi の 4 菌種に対する血漿 IgG 抗体価の値は、互いの中に有意差はなかった (Mann-Whitney の U 検定) (図 1)。

また、「4 mm 以上の歯周ポケットの割合」で分類された 3 群間 (10 % 未満、10 % 以上 30 % 未満、30 % 以上) において、Ec、Pg および Pi に対する血漿 IgG 抗体価の値は、互いの中に有意差はなかった (Mann-Whitney の U 検定) (図 2B、2C、2D)。一方、Aa に対する血漿 IgG 抗体価の値は、「4 mm 以上の歯周ポケットの割合 (%)」が 10 % 以上 30 % 未満の群 (N=208) において、10 % 未満の群 (N=278) に比較して有意に高値を示した (10 % 未満 vs. 10 % 以上 30 % 未満:  $P = 0.0333$ , Mann-Whitney の U 検定) (図 2A)。

### 2. 血漿 IgG 抗体価検査における手指間の測定精度の検討

両手の計 10 本の指から採取した血漿 IgG 抗体価における測定値の CV は、10 % 以内 (ボランティア #1: 8.0 %, ボランティア #2: 7.0 %) であった (表 1)。

### 3. 指尖血漿試料を用いた Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的変化の検討

採取した指尖血漿 (N=10) を試料として用い、それぞれの Pg に対する血漿 IgG 抗体価の経日的な変化を調べた。統計解析の結果、Pg に対する血漿 IgG 抗体価は、「day 0」群と比較して、「day 3」群、「day 7」群および「day 10」群まで有意差はなく、各群における試料の経日的な変化はなかった (day 0 vs. day 3:  $P = 0.3438$ , day 7:  $P = 0.1094$ , day 10:  $P = 0.3438$ , Wilcoxon の符号順位検定) (図 3)。

## 考 察

歯周病は、歯周病原細菌と称される口腔内の常在細菌群の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である<sup>1)2)</sup>。歯周病が進行した歯周ポケット内には、偏性嫌気性菌から通性嫌気性菌に至る幅広い細菌叢が形成されている<sup>15)</sup>。中でも、浅い歯周ポケットに棲息する通性嫌気性菌である Aa、深い歯周ポケットに棲息する偏性嫌気性菌である Pg および Pi、そしてその両面の性質をもつ Ec などの口腔常在細菌は、代表的な歯周病原細菌として知られ歯周病の病態形成に深く関与する<sup>16)</sup>。

歯科医療の現場において、現在実施されている歯周組織検査には、歯周ポケット深さ、BOP の有無、歯の動揺度などの臨床的測定項目がある。このように、一般的に歯科医師は、「歯周病」を“歯周組織に炎症が波及したため、その組織が破壊された状態”として捉えてきた。しかしながら、歯周病は口腔細菌による感染症であるので、感染・免疫・細菌学的な側面から、そ

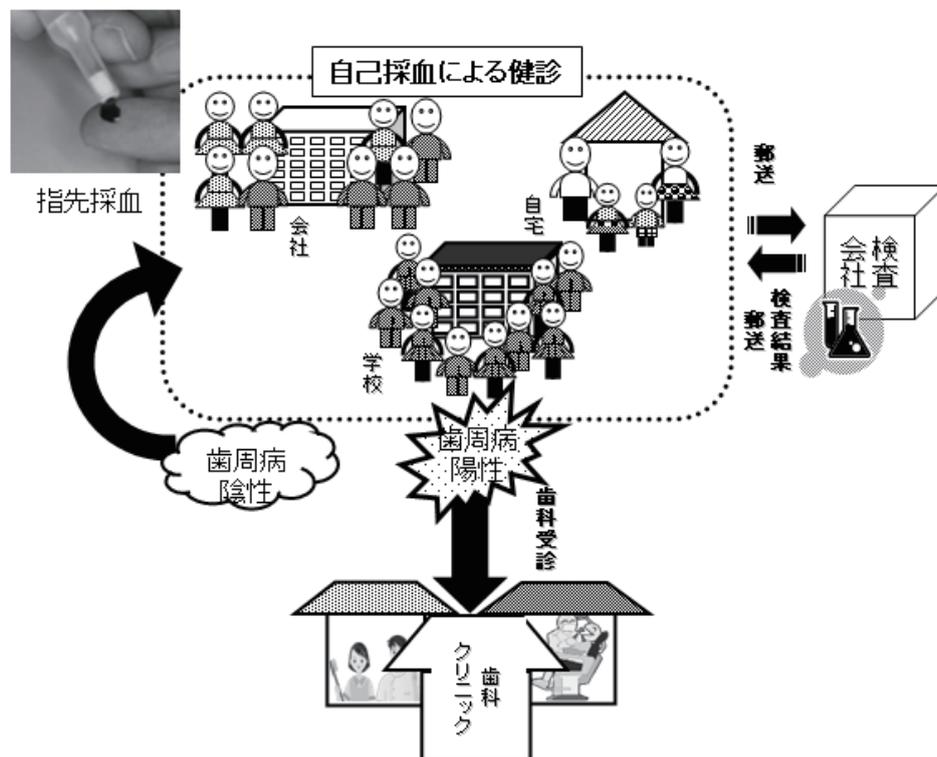


図4. 歯周病細菌に対する指尖血漿IgG抗体価検査システム臨床活用の展望

歯周病検査の希望者は、会社、自宅、学校などのあらゆる場所で自己採血を行い、その試料を検査会社に郵送して、歯周病罹患の「リスク度」を知る。その検査結果をもとに、スクリーニングされた歯周病罹患のハイリスク患者は、歯科医院を受診し、本格的な歯周病の診断が下される。

の病態を捉え、診査・診断を行うことは重要である。このようなコンセプトのもと、従来から歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価のレベルを指標にして歯周病診断に活用するという試みが研究されてきた。IgGは、一般に抗体と呼ばれ、歯周病原細菌に対する体液性免疫応答によって産生される蛋白質であり、抗原に対する防御反応をつかさどる<sup>6)</sup>。すなわち、抗体自体が直接的に歯周病の組織破壊を引き起こすものではないので、抗体レベルを測定することが歯周病診断として活用できるという概念は理解されにくく、一般に広まりにくいものであった。

そこで、今回、代表的な歯周病原細菌であるAa、Ec、Pg、およびPiを標的とした各歯周病原細菌に対する血清中の抗体レベルと歯周組織の炎症・破壊の程度に関連があるかどうかを統計的に検討することとした。また、本検討での血清試料は、従来の多くの報告に見られるような、歯周病学関連講座・病院に所属する歯周病専門医によって診査・診断を受けた患者群から採取したものではなく、一般の血清バンクに登録された血清試料を用いることにした（バイオバンクジャパン：東京大学医科学研究所内に設置。全国の12医

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

従来の結果に反して劇的なものではなかった。このことは、本 IgG 抗体価検査の歯周病検査としての臨床的有用性を否定する結果になるとも考えられるが、歯周組織検査が歯周病専門医によって実施されていないことを鑑みて、その組織検査の結果自体の信憑性が疑われるものであるのかもしれない。確かに、歯周病の臨床研究において、歯周病組織検査のデータを多数採取する場合、その検査値の測定者間誤差をなくすため、検査を実施する歯科医師は可能な限り少人数で行うことが慣例になっている。このような状況こそ、歯周病組織検査のあいまいさを物語る事象であると考えられる。いずれにせよ、今回、臨床パラメータとして選択した「BOP」と「歯周ポケット深さ」は、それぞれ3群に分けて解析したが、さらに大きく2群に分けての検討も必要であるかもしれない。

本検査が一般的に広まりにくい要因の一つとして、測定用試料として患者から相当量の静脈採血を行わなければならないという臨床上的問題点があった。昨今、郵送検診の精度が向上し、この検査システムの有用性が広く認識されている<sup>11)-13)17)</sup>。郵送検診は、被験者が自己採血を行った後、数滴の血液を所定の検査会社に郵送して臨床検査を行うシステムである。本研究では、郵送検診システムの利点である“自己採血”、すなわち苦痛をほとんど伴わずに簡便に採血できる機器に注目し、これを歯周病原細菌に対する血中 IgG 抗体価検査に応用し得る可能性について検討した。まず、市販の採血キット（リージャー）の血漿分離の精度を評価するために、両手の計10指から採取・調製した血漿サンプルを用いて Pg に対する血漿 IgG 抗体価を測定し、その指間の測定誤差について検討した。表1に示すように、ボランティア2名に協力いただき、その測定誤差を変動係数（Coefficient Variation：CV）の値をもって評価したところ、それぞれ8.0%、7.0%であり、測定値の一致度はかなり高い水準であった。したがってこの結果は、本採血キットを用いた場合、被験者のどの指から採取した血漿であっても、その IgG 抗体価レベルに差はないことを示すものであり、一般的な臨床応用可能な範囲が拡大し得る可能性が示唆された。

一般的に、採血キットを用いて採取・調製された血漿が郵送され、検査会社に到着した後、血漿 IgG 抗体価測定までに5～7日間を要することが知られる<sup>11)</sup>。したがって、将来、本検査が郵送検診のシステムに組み込まれるためには、少なくともこの期間内の血漿試

料が変性することなく、安定した試料として検査会社に提供されることが必須である。そこで、採血キットで採取した10名の指尖血漿について、Pgに対する血漿 IgG 抗体価の経日的な変化を調べた。図3に示すように、血漿 IgG 抗体価は、採取日から10日目まで有意差なく安定していた。すなわち、採血キットによって調製された指尖血漿の郵送および保管による IgG 抗体価測定への影響は、10日間以内であれば概ね問題はないと考えられる。したがって、本研究で用いた採血キットを用いれば、十分に将来の郵送検診のシステムに活用し得る血漿試料を得ることが可能であると考えられる。

これまで、歯周病検査は歯科医院のみで行われていた。しかしながら、歯周病検査において、郵送検診システムが発展することで、被験者（検診希望者）が企業、学校、あるいは自宅などのあらゆる場所で本血漿 IgG 抗体価検査を活用できれば、歯科医院で検診を受けることなく、歯周病罹患患者、あるいはその患者予備軍を容易にスクリーニングできるかもしれない。図4に示すように、歯周病の郵送検診システムを活用した歯周病検診に対する新たな概念が構築されれば、これまでとは全く異なった歯周病患者の歯科受診の流れができ、結果として歯科医療体系の根本が変化する可能性がある。昨今、「健康国家への挑戦」と題して、今後の10年にわたる日本の健康戦略の指標となる政府の「新健康フロンティア戦略」がまとめられ、その柱の一つに「歯の健康」が組み入れられた。この指針では、とりわけ近年の生活習慣病と歯周疾患との関連や妊産婦と歯周疾患の関係など、歯および口腔の健康と全身との関連性が注目されており、食事からの健康的な生活の維持・向上、介護予防、あるいは肺炎予防、そして歯周医学 Periodontal Medicine と称される領域からの新たな知見の蓄積が期待されている。すなわち、本研究の発展によって、歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価検査を軸とした新たな歯周病検査システムが確立できれば、関連医科との連携医療などの様々な局面に活用し役立てていくことで、国民の全身の健康維持に貢献するものと期待する。

## 結 論

歯周病原細菌に対する血清（漿）IgG 抗体価のレベルは、歯周病病態の指標になり得る検査として応用可能である。

おわりに

NPO 法人日本歯周病学会では、血中の IgG 抗体価検査を有用な歯周病検査として社会に普及させることを最終目的に、これまで数年間にわたり計画的な取り組みを行ってきた。平成 15 年度には、同学会研究委員会の下で「歯周病原菌の血清抗体価の測定法および測定値の基準化」を検討するワーキンググループ (WG) が設置され、各大学間における血清 IgG 抗体価の測定方法・同基準値に対する微妙な差異の統一化が図られた。この成果をもとに、平成 17 年の春期日本歯周病学会学術大会において、同 WG によってワークショップが開催され、各大学間に今後のマルチセンター式の大規模臨床研究実施の必要性における共通認識を得るに至った。このような情勢から、我々は本検査法の歯周病検査としての臨床的な有用性・重要性を検討するため、平成 19 年度から日本全国の複数の大学歯周病学関連講座と連携したマルチセンター方式の研究による大規模な臨床検討を開始している (参考 URL: [http://perio6.dent.okayama-u.ac.jp/stakashi\\_web/kiban\\_a\\_site/index.html](http://perio6.dent.okayama-u.ac.jp/stakashi_web/kiban_a_site/index.html))。今後、日本歯周病学会と日本口腔検査学会の緊密な連携によって、本検査システムが有用な歯周病検査として、広く社会に認知・認識されることを期待する。

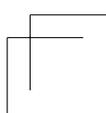
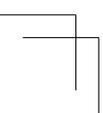
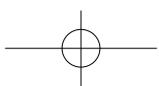
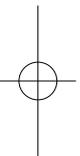
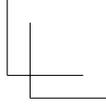
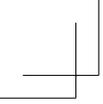
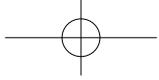
謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究の遂行に多大なご協力・ご尽力をいただきました日本学術振興会基盤研究 (A) 研究班の安孫子宣光先生、小方頼昌先生、島内英俊先生、長澤敏行先生、永田俊彦先生、沼部幸博先生、野口俊英先生、日野孝宗先生、村上伸也先生、山崎和久先生、吉村篤利先生に深く感謝致します。

本研究の一部は、平成 18 年度～平成 20 年日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (A) (課題番号 18209061)、平成 19 年度～平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) (H19 - 長寿 - 一般 - 008) および平成 20 年度～平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) (H20 - 循環器等 (歯) - 一般 - 003) の補助によって行われた。

参考文献

- 1) Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA: Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*, Trends Microbiol, 3: 45-51, 1995
- 2) Lang NP, Corbet EF: Periodontal diagnosis in daily practice, Int Dent J, 45: 3-15, 1995
- 3) Pihlstrom BL: Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning, Periodontol 2000, 25: 37-58, 2001
- 4) Van Dyke TE, Tohme ZN: Periodontal diagnosis: evaluation of current concepts and future needs, J Int Acad Periodontol, 2: 71-78, 2000
- 5) Kantarci A, Van Dyke TE: Resolution of inflammation in periodontitis, J Periodontol, 76(11 Suppl): 2168-2174, 2005
- 6) Coffman RL, Cohn M: The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes, J Immunol, 118: 1806-1815, 1977
- 7) Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa T, Mineshima J, Nishimura F, Arai H, Takashiba S, Murayama Y: Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis, J Periodontol, 72: 425-437, 2001
- 8) 大山秀樹、岡本慎治、西村英紀、新井英雄、高柴正悟、村山洋二: 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体を測定することによって集団検診で若年性歯周炎患者を検出する方法に関する研究、岡山歯誌、20: 181-191、2001
- 9) Naito Y, Okuda K, Takazoe I, Watanabe H, Ishikawa I: The relationship between serum IgG levels to subgingival gram-negative bacteria and degree of periodontal destruction, J Dent Res, 64: 1306-1310, 1985
- 10) Horibe M, Watanabe H, Ishikawa I: Effect of periodontal treatments on serum IgG antibody titers against periodontopathic bacteria, J Clin Periodontol, 22: 510-515, 1995
- 11) 東野功嗣、郵送検診におけるサンプリングと運搬: 臨床病理、53: 1122-1128、2005
- 12) 関根和人、郵送検診の実情 (メタボリックシンドローム健診での注意点)、臨床検査、51: 1233-1237、2007
- 13) 松尾収二、佐守友博: 郵送検診の評価 (メタボリックシンドローム健診での注意点)、臨床検査、51: 1239-1243、2007
- 14) Murayama Y, Nagai A, Okamura K, Kurihara H, Nomura Y, Kokeyuchi S, Kato K: Serum immunoglobulin G antibody to periodontal bacteria, Adv Dent Res, 2: 339-245, 1988
- 15) Socransky SS, Haffajee AD: Dental biofilms: difficult therapeutic targets, Periodontol, 2000, 28: 12-55, 2002
- 16) Rosan B, Lamont RJ: Dental plaque formation, Microbes Infect, 2: 1599-607, 2000
- 17) Maehata E, Maehata Y, Lee MC, Kudo C, Takashiba S, Shimomura H, Yamakado M, Yano M, Shiba T, Hatakeyama I, Inoue M, Kouka K, Adachi T, Kishikawa N, Kuroda N, Sugimoto S, Watanabe H, Koga K, Ikoshi N, Shimizu K: Evaluation of Immunoglobulin G antibody titer measurement in the simplified test for multiple bacterial infection in periodontal disease based on self-sampling of fingertip capillary blood -Focusing on *Porphyromonas gingivalis* antigen-, Ningen Dock 22: 35-41, 2008



# メタボリック症候群の検査に取り入れられるか？ 歯周感染の検査

高柴正悟\*

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野

## 1. はじめに

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

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

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

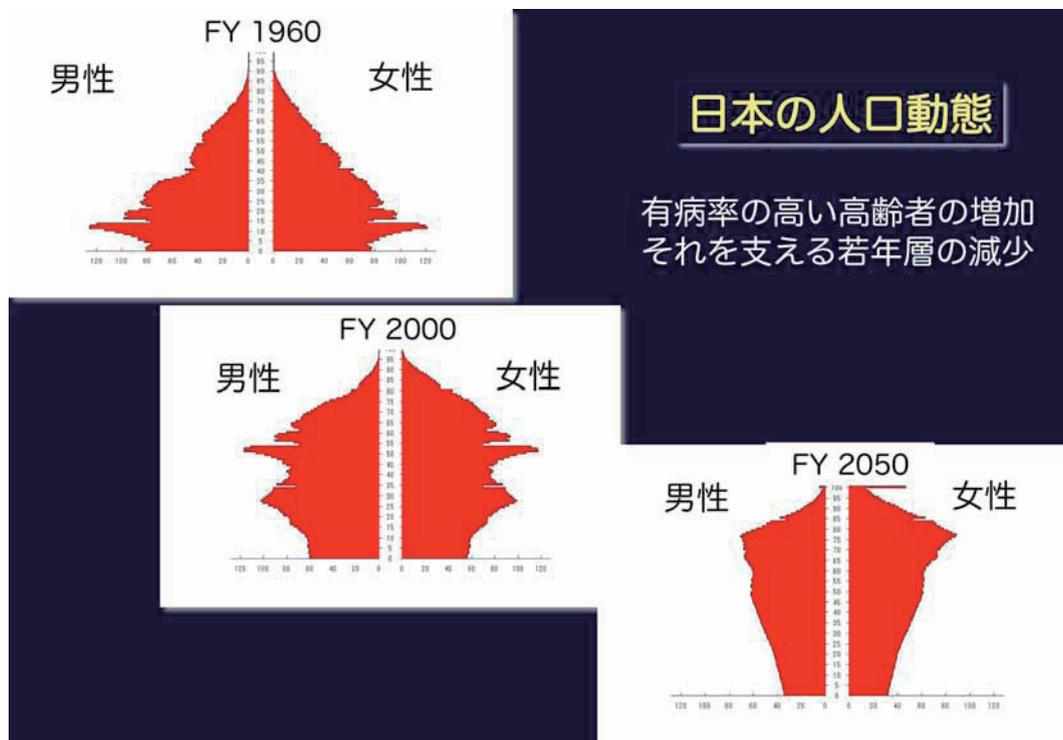


図1 日本の人口動態

\*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL：086-235-6677 FAX：086-235-6679

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

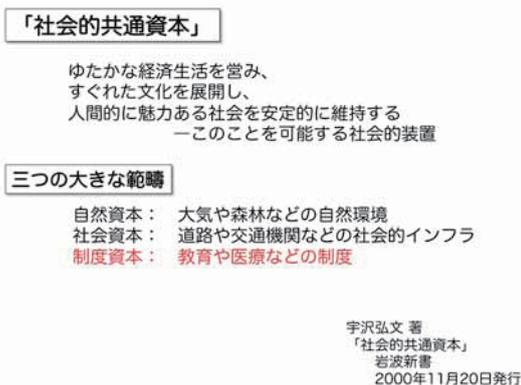


図2 社会資本制度の考えの中における医療の位置づけ

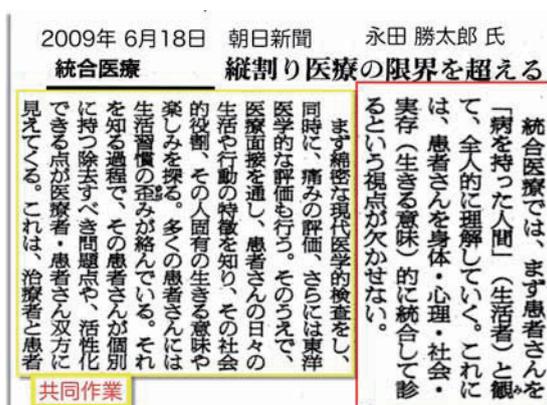


図3 医療そのものの統合

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、

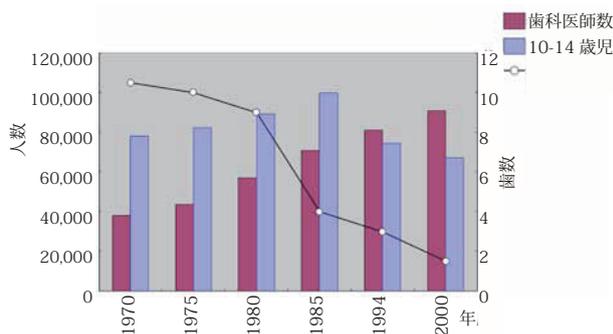


図4 日本の小児における齲蝕治療の必要度

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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。また、その総説では、歯周病と糖尿病の病態の相互関連性について以下のように記述されている。

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

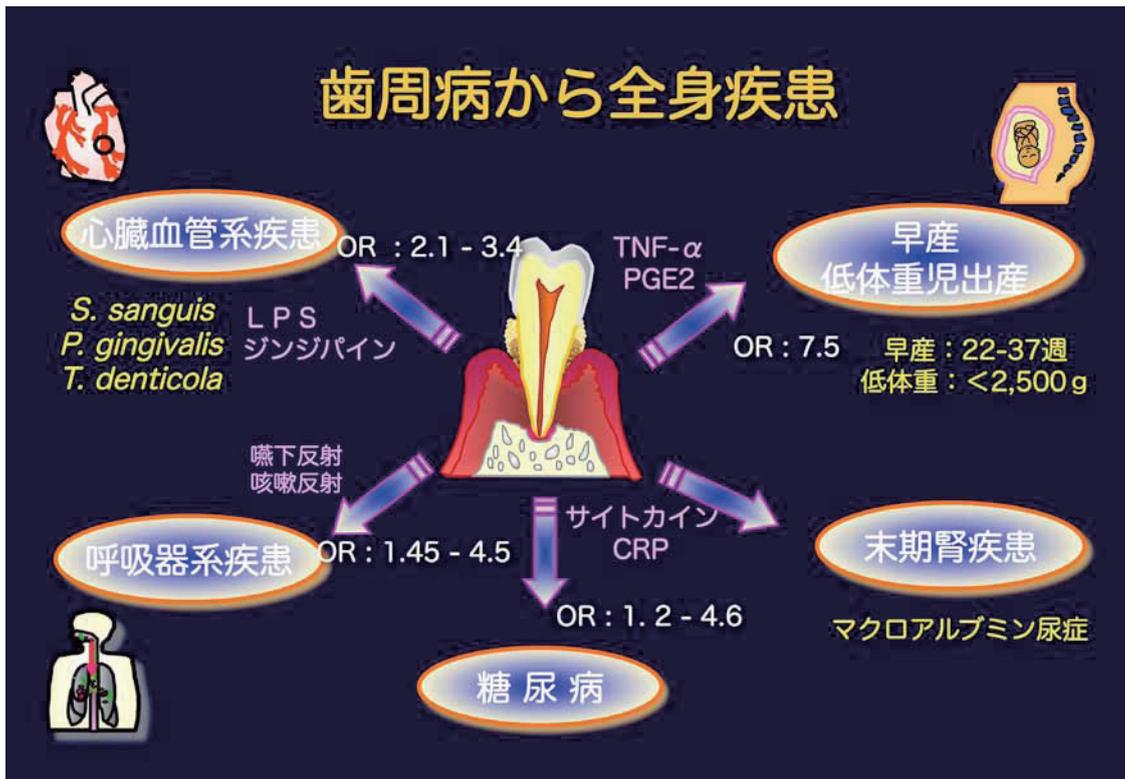


図5 歯周病から全身疾患への関連

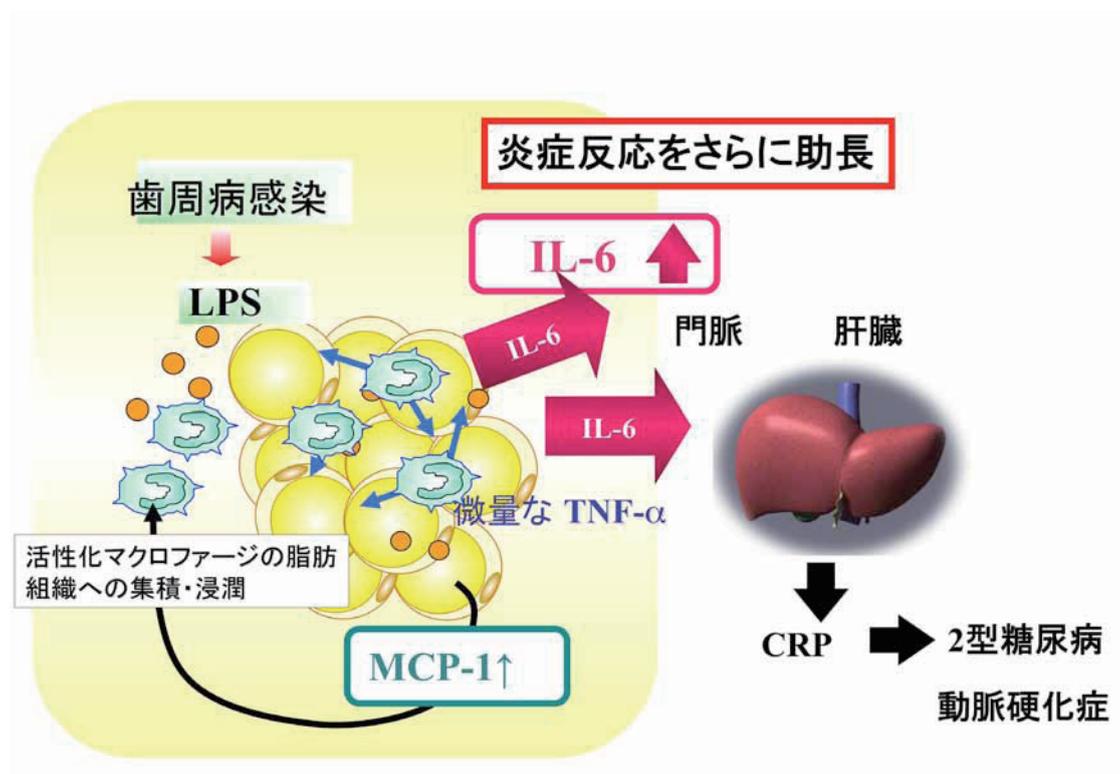


図6 歯周病と脂肪細胞との関わりで助長される全身性炎症

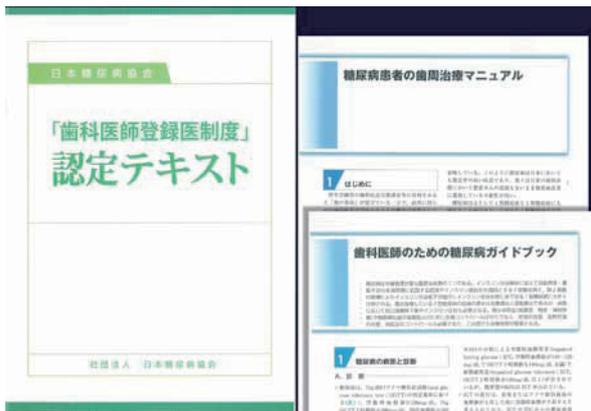


図7 日本糖尿病協会が発行する歯科医師登録医制度の認定テキスト

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

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

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

#### 4. 糖尿病患者での歯周病対策

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

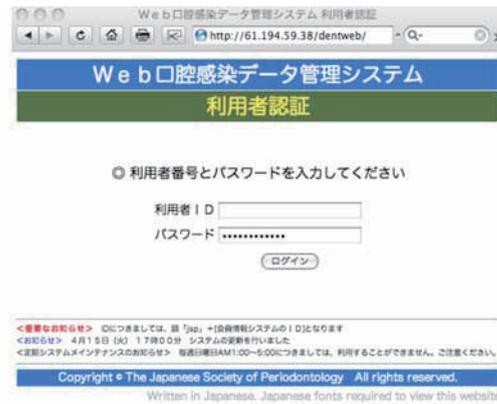


図8 Web 口腔感染データ管理システム

さらに HbA<sub>1c</sub> の有意な低下を報告した<sup>3)</sup>。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いという特徴がある。そこで我々は、比較的、安定した数値を示す歯周病原細菌に対する血清(漿) IgG 抗体価検査の利用を推奨してきた。この血液検査は、過去 1~3 カ月の感染コントロール状態を示し、糖尿病検査の HbA<sub>1c</sub> 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<sup>4)</sup>、*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<sup>1),2)</sup>、杉 典子<sup>1),2)</sup>、向井麻理子<sup>1)</sup>、児玉由佳<sup>1)</sup>、竹本奈奈<sup>1)</sup>、大隅満奈<sup>1)</sup>、  
藤井友利江<sup>1)</sup>、成石浩司<sup>2)</sup>、高柴正悟<sup>3)</sup> \*

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<sup>1)2)</sup>。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<sup>3)</sup>、生命に支障がなかった患者にとっても、咀嚼機能、美容、あるいは喪失感という精神的ショックなどの様々な問題が生じる。また、挿管チューブとともに気管内に押し込まれた口腔内の常在細菌群に起因する術後の日和見感染症の発症は、患者の生命予後を左右する重要な問題である。したがって、麻酔医を含めた術者にとって、予め術前に口腔内の検査を実施して情報を得ておくことは臨床的に意義がある。一方、“Periodontal Medicine”の視点から歯周病などの口腔細菌感染症に起因する血行性の細菌性・炎症性因子の全身に対する影響を鑑みて、外

\*：〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL：086-235-6675 FAX：086-235-6679

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

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

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

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

#### 対象および方法

##### 1. 対象

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

表1 「周術期患者に対する口腔管理システム」の紹介診療科

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

2005年4～2009年12月

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

なお、本研究は院内の倫理委員会の承認を得て実施した。

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

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

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

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

#### 結果

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

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

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

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

表2 初診時口腔内検診の結果

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

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

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

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

### 考 察

全身麻酔下で実施される外科手術は、患者の全身状態に多大な負担を強いるものであり、時として、その生命予後に関わる重大な問題が発生することがある<sup>3)</sup>。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

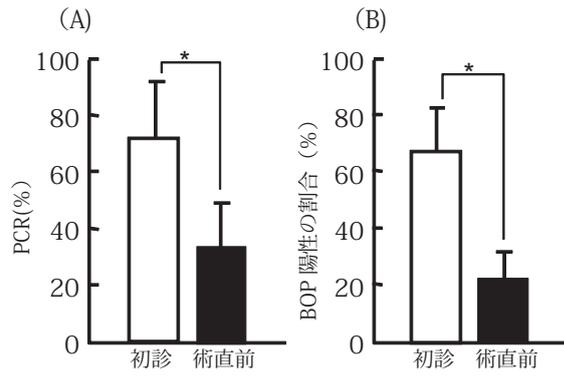


図1 「周術期患者に対する口腔管理システム」による口腔衛生状態の改善度

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。)。\* :  $P < 0.05$ 。

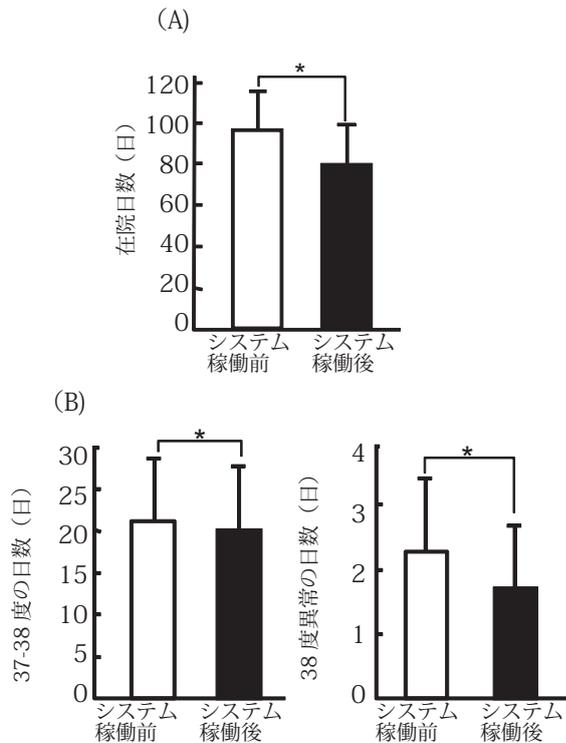


図2 「周術期患者に対する口腔管理システム」による全身状態に対する効果

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<sup>1)2)</sup>。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<sup>4)</sup>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

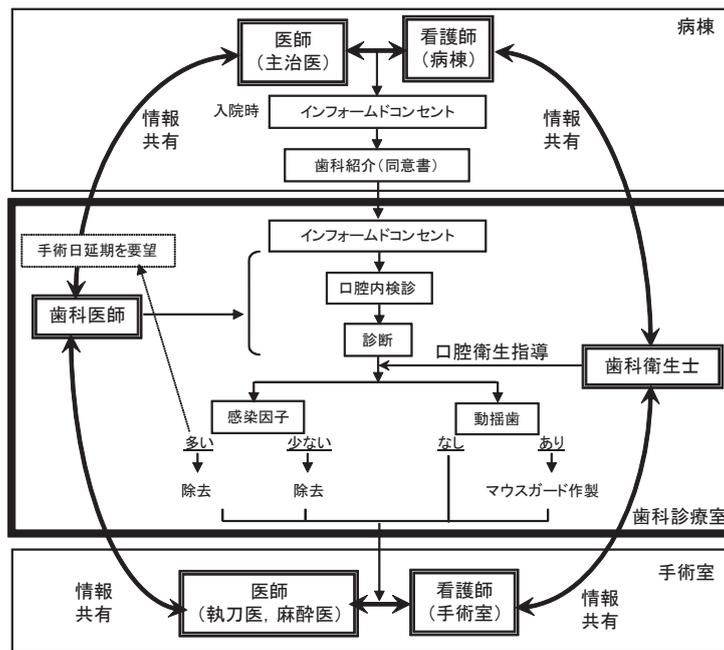


図3 当院における「周術期患者に対する口腔管理システム」の概要

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<sup>5)</sup>、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

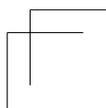
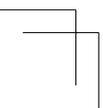
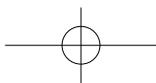
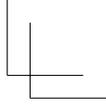
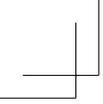
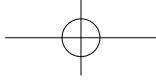
「周術期患者に対する口腔管理システム」の構築にあたり、多大なご協力を賜りました社会医療法人里仁会興生総合病院の難波康男総院長ならびに藤原恒太郎院長に感謝申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、適切なご指導・ご協力をいただきました。

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

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

### 参考文献

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





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

Noriko Sugi,<sup>1</sup> Koji Naruishi,<sup>1</sup> Chieko Kudo,<sup>1</sup> Aya Hisaeda-Kako,<sup>1</sup> Takayuki Kono,<sup>2</sup> Hiroshi Maeda,<sup>1</sup> and Shogo Takashiba<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup>Department 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:  $61.4 \pm 10.4$ ) 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  $\geq 6$  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 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.

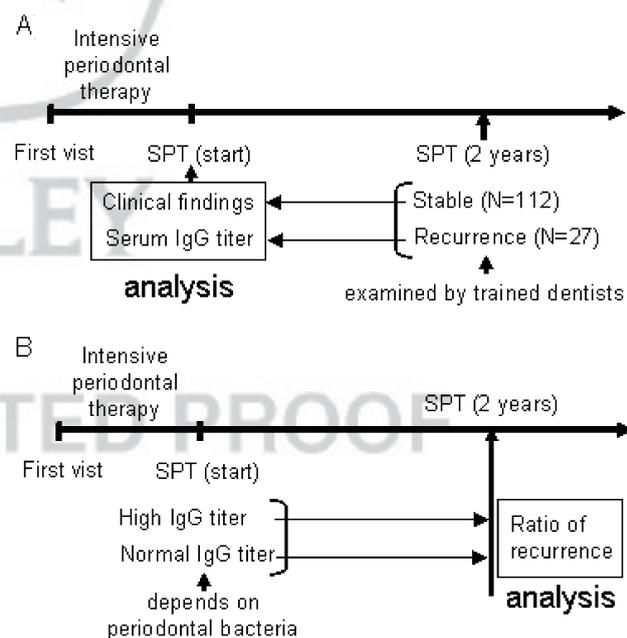
13 The amount of serum IgG that bound to each  
 14 pathogenic bacteria antigen causing periodontitis was  
 15 measured by ELISA as described previously (8). Briefly,  
 16 each antigen was diluted to 10 µg/ml with 0.1 M  
 17 carbonate buffer (pH 9.6). A portion of this diluted  
 18 solution (100 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  
 IgG titer of ten healthy subjects.

### Classification of Subjects and Statistical Analysis

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



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



## 4 Sugi et al.

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

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

## 11 RESULTS

## 13 Clinical Findings of Patients Before SPT Phase

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

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

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

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

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

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

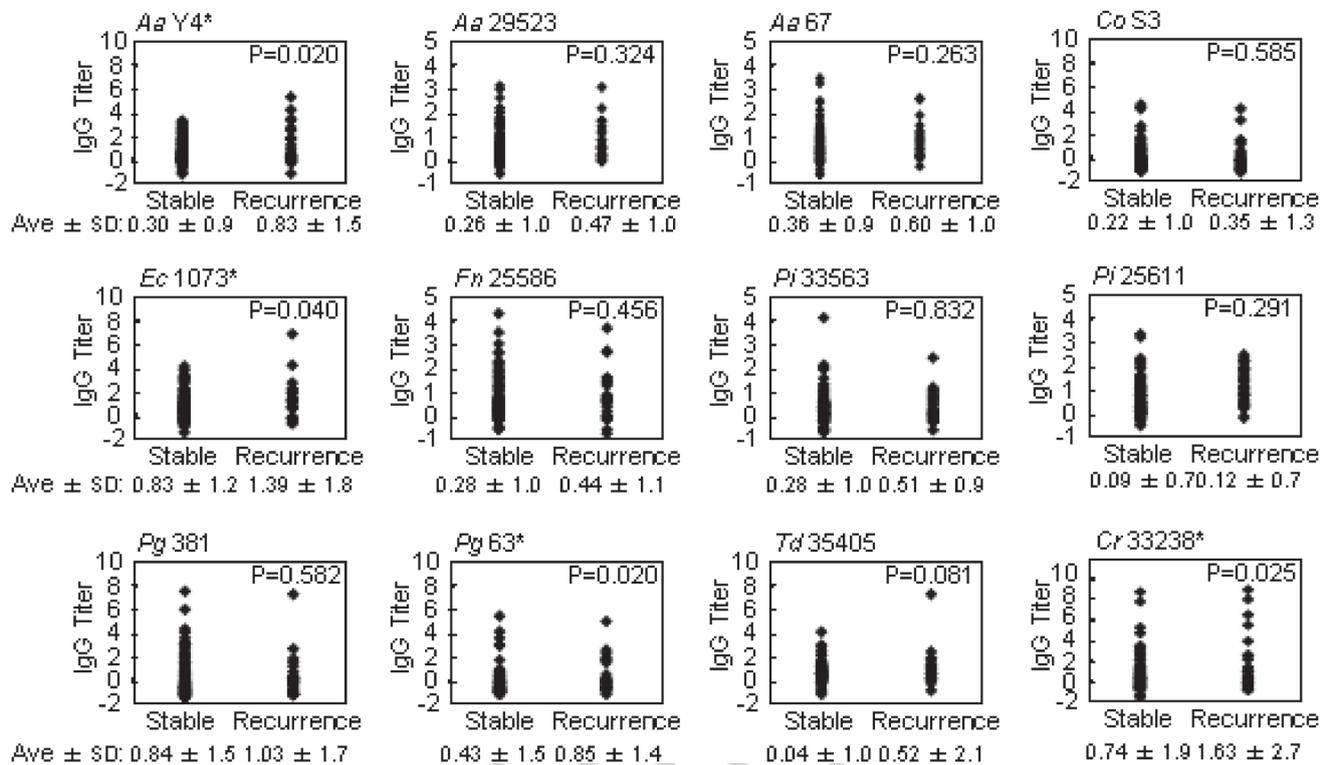
43 TABLE 1. Clinical Findings at the Beginning of SPT Phase

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

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



## Prognosis of Periodontitis Recurrence 5



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

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

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

63

65

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

high serum IgG titer group was higher than that of the normal group as shown in Table 2. Especially, we found the recurrence ratio of the high titer group against

67

69

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

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

71

73

75

77

79

81

83

85

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

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

87

89

91

93

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

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

95

97

99

101

103

105

107



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. Seinst 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, Koikeguchi 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