

Title	感染、炎症、機能の観点から見た口腔検査指標の歯周病治療に対する有用性：パイロット研究
Author(s)	畑中，加珠；片山，広大；井上，裕貴；坂井田，京佑；清水，由梨香；鈴木，里紗；高木，美奈；山本，直史；高柴，正悟
Journal	日本口腔検査学会雑誌，10(1)：58-63
URL	http://hdl.handle.net/10130/4539
Right	
Description	

感染、炎症、機能の観点から見た口腔検査指標の 歯周病治療に対する有用性：パイロット研究

畑中加珠^{1)*}、片山広大²⁾、井上裕貴³⁾、坂井田京佑³⁾、清水由梨香³⁾、
鈴木里紗³⁾、高木美奈³⁾、山本直史¹⁾、高柴正悟³⁾

1) 岡山大学病院 歯周科

2) 岡山大学 歯学部

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: 歯周病治療の効果を「感染」、「炎症」、そして「機能」の3つの観点から評価して、治療効果を示す指標を探った。

方法: 歯周病治療を終えて安定期治療に至った7症例において、歯周局所の歯周病原細菌数と9菌種の血清IgG抗体価、歯周ポケット深さとプロービング時の出血から算出する歯周炎症表面積(PISA)、そして咀嚼機能の簡易指標として残存歯の動揺度を測定した。これら4つの指標の変動を治療時期の一定ポイントで調べ、それらの相互関係を検討した。

結果: 歯周治療が進むにしたがって、PISA、歯の動揺度および*Porphyromonas gingivalis* (Pg) に対する抗体価の数値は低下し、7症例の各時期における平均値をとると、経時的な有意差が認められた ($P < 0.05$)。しかしながら、他の菌種に対する抗体価や歯周局所の細菌数には増加するものもみられた。

結論: 「感染」、「炎症」、「機能」の3つの観点から歯周病治療の効果を評価する指標として、抗Pg抗体価、PISA、そして歯の動揺度を用いることは有用であった。

Key words : Periodontitis, Infection, Inflammation, Function, Serum IgG antibody titer

受付 : 2018年1月12日 受理 : 2018年2月15日

緒 言

歯周病は、歯周ポケットへの歯周病原細菌の感染によって引き起こされる歯周組織の破壊を伴う慢性炎症性疾患である。組織破壊の結果、機能障害を来すこともある。歯周病治療は、原因となる細菌性プラークとリスクファクターを排除して歯周組織の炎症を改善すること、さらに、失われた歯周組織の修復や再生をはかり、再感染を防止する形態を付与しつつ適切な咬合機能を回復させることにある。従来

の歯周病の臨床指標は主に、歯周ポケット深さやアタッチメントレベルの測定で、歯周組織の破壊の結果を評価するものである。日常臨床において、これらの測定検査値の変動によって歯周治療の効果を判断している。

近年、歯周病が全身の健康と関連するという見解は、多くの論文で示唆されて広く知られている。とりわけ、糖尿病、血管障害、早産・低体重児出産、誤嚥性肺炎、関節リウマチ、腎臓病、非アルコール

*: 〒 700-8525 岡山市北区鹿田町 2-5-1

Tel: 086-235-6677 Fax: 086-235-6679

e-mail: kazu_t@md.okayama-u.ac.jp

性脂肪性肝炎などの全身の疾患に対する影響については、有益な情報がある¹⁾。したがって、歯周病の検査は、歯科医療分野のみに限らず、医科の分野も共通理解して活用できることが、歯周医学を広める上で重要であり、従来の臨床指標だけでは不十分であると考える。すなわち、客観的に歯周病の重症度が評価できる新しい検査指標が要求されている²⁾。

そこで本研究では、歯周病原細菌の「感染」、歯肉からの出血などの「炎症」、そして咬合力や咀嚼能などの「機能」という3つの観点に着目して、一連の歯周病治療が終了している症例を用いて、検査指標の変動を検討した。

材料および方法

1. 倫理規定

本研究は、岡山大学医療系部局研究倫理審査専門委員会の承認を得て行った(研1602-040:歯周病臨床データベースパイロットモデルの構築)。本報告は、その一部である。本研究の遂行および本論文の作成にあたり、開示すべき一切の利益相反はない。

2. 対象

岡山大学病院歯周科を受診して歯周治療を受けた患者で、2015年12月から2016年12月の日本歯周病学会専門医の申請に用いた症例のうち、次の4つの検査データが揃っている7症例を対象とした。

- 1) 歯周炎症表面積; periodontal inflamed surface area (PISA)³⁾
- 2) 現在歯の動揺度の平均
- 3) 9菌種 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)、*Porphyromonas gingivalis* (Pg)、*Prevotella intermedia* (Pi)、*Campylobacter rectus* (Co)、*Eikenella corrodens* (Ec)、*Campylobacter rectus* (Cr)、*Fusobacterium nucleatum* (Fn)、*Treponema denticola* (Td)、*Tannerella forsythia* (Tf) の血清IgG抗体価
- 4) 歯周局所の細菌数(総菌数、Aa、Pg、Pi)

3. 歯周組織検査と歯周病原細菌関連検査

1) PISAと動揺度

PISAは、歯周病学会歯周病専門医申請書の様式8(図1)に記載されている歯周ポケット深さ(probing pocket depth: PPD)とプロービング時の

出血(bleeding on probing: BOP)から算出³⁾した。PPDは6点法で行い、1歯単位のBOP陽性数を反映させることによって、1口腔単位の炎症表面積を求めた。初診(first visit: FV)時、歯周基本治療(initial preparation: IP)終了時、安定期治療(supportive periodontal therapy: SPT)移行時、そして最新SPT時それぞれで算出した。

動揺度は、上記の様式8に記載されているMillerの分類による測定値を用いて、1口腔単位の平均値を算出した。PISAと同様に、FV時、IP終了時、SPT移行時、そして最新SPT時それぞれで算出した。

2) 血清IgG抗体価

上記の歯周病原細菌9菌種に対して産生された血清中の抗体量を酵素免疫測定(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)法によってMurayamaらの方法^{4,5)}で調べた。FV時、IP終了時、そしてSPT時の結果を用いた。

3) 細菌数

歯周ポケット内に1部位3本ずつのペーパーポイ

The figure shows four rows of data, each representing a patient's clinical and microbiological status at different stages: FV (First Visit), IP (Initial Preparation), SPT (Supportive Periodontal Therapy), and the latest SPT. Each row includes a grid for BOP (bleeding on probing) and PPD (probing pocket depth) measurements, and another grid for the presence of 9 specific bacteria and total bacterial counts. Summary statistics like PISA (Periodontal Inflamed Surface Area) and mobility are also provided for each patient.

図1 日本歯周病学会歯周病専門医申請書の様式8(患者No. 1)

表1 対象症例の属性

患者NO.	性別	FV時			SPT移行時	
		年齢	年月日	残存歯数	年月日	残存歯数
1	女	47	2009/9/9	29	2012/9/18	23
2	女	26	2011/8/11	32	2013/9/4	28
3	男	63	2011/2/3	18	2013/12/4	17
4	女	65	2010/2/17	21	2014/1/29	17
5	女	50	2010/5/13	22	2014/4/21	14
6	女	57	2010/5/19	27	2011/5/18	26
7	男	69	2009/5/7	29	2012/11/20	29

FV: first visit, SPT: supportive periodontal therapy

ントを挿入して採取した歯肉縁下プラーク中の細菌DNA量をreal time polymerase chain reaction (PCR)法によってMaedaらの方法⁶⁾で調べた。標的の歯周病原細菌はAa、Pg、Piとし、総菌数も定量した。FV時に深い歯周ポケットと、対照とした浅い歯周ポケットの2部位以上を測定し、FV時、IP終了時、そしてSPT時の結果を用いた。

4. 統計解析

得られたデータについて、治療時期のポイント間でt検定を用いて統計学的に評価し、p値が0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象

対象となる7症例の属性を表1に示す。なお、歯周病学会歯周病専門医申請症例の選択基準は、FV時のPPDが4mm以上の部位が全体の30%以上、かつ6mm以上のPPDが3カ所以上存在しているという中等度以上の歯周炎でSPT時に残存歯が10本以上存在することを対象としている。

2. PISAの変動

歯周病の炎症部の表面積を表すPISAの数値は、7症例すべてにおいて低下した(表2)。歯周病治療に応じて、臨床所見が改善し、歯周組織の炎症が消退していくことがわかる。各時期の間でt検定を行った結果、FV時とIP終了時の間、SPT移行時の間、そして最新SPT時の間それぞれで有意な差があった(表2、 $P < 0.01$)

3. 動揺度の変動

歯の動揺度は、FV時からすべての歯で0であった1症例を除いて、数値が低下した(表3)。ただし、

治療の過程で、抜歯で歯数が減少した場合や固定によって動揺度が改善した場合も含まれる。各時期の間でt検定を行った結果、PISAと同様に、FV時とIP終了時の間、SPT移行時の間、そして最新SPT時の間それぞれで有意な差があった(表3、 $P < 0.05$)。

4. 血清IgG抗体価の変動

Pg菌に対する血清IgG抗体価(抗Pg抗体価)は、低下する傾向がみられ、FV時とSPT移行時の間で有意な差があった(表4、 $P < 0.05$)。しかしながら、Aa、Pi、CrおよびFn菌に対する抗体価は、FV時よりもIP終了時あるいはSPT期で上昇する場合があった。また、他の4菌種Co、Ec、TdおよびTfに対する抗体価は、FV時点で上昇していない症例が多かった。なお、抗体価1は健常群の抗体価の平均値に標準偏差値を2倍した値を加えて得た値を示す。また、最新SPT時は2症例の結果がなかったために解析から除外した。

5. 局所の細菌数の変動

歯周ポケットにおける総菌数は、 10^1 個～ 10^9 個まで幅広い値であり、治療の経過に伴い、減少するものが多かった。Pg数は、総菌数と並行して減少するものが多かったが、1症例の2部位において、IP終了時およびSPT時に増加した。Aa菌数とPi菌数は、FV時からSPT期まで、検出限界未満の部位が多く見られた。

考 察

本研究は、日本歯周病学会の専門医の申請に用いた症例から、「感染」、「炎症」、そして「機能」という観点で検査指標の分析を行ったパイロット研究である。対象は、申請症例の選択基準から中等度以上の歯周炎で、歯周病治療が奏功したものになるため、検査指標の変動が見えやすいと考えられる。その結果、歯周病治療の経過に伴って、抗Pg抗体価を指標とした「感染」が減少し、PISAを指標とした「炎症」が消退し、さらには動揺度を指標とした「機能」が回復することを客観的に示すことができた。その反面、血清IgG抗体価が上昇したり、局所からのPg数が増加したりという結果も見られた。これらは、治療に伴う細菌叢の変化や歯周病の再発傾向を予知するものと捉えられる。

表2 各時期における PISA

	FV 時	IP 終了後	SPT 移行時	最新 SPT 時
平均値 ± 標準偏差	1697.8 ± 749.9	386.3 ± 237.0	161.5 ± 68.1	128.1 ± 94.9
最大値 - 最小値	2645.3 - 812.8	738.1 - 163.7	278.7 - 77.8	281.0 - 14.7
P 値		0.0026 *	0.0013 *	0.0013 *

FV: first visit、IP: initial preparation、SPT: supportive periodontal therapy

単位は mm²

*: P < 0.005 (t 検定、FV 時との比較による)

表3 各時期における平均動揺度

	FV 時	IP 終了後	SPT 移行時	最新 SPT 時
平均値 ± 標準偏差	0.78 ± 0.58	0.25 ± 0.26	0.07 ± 0.08	0.06 ± 0.09
最大値 - 最小値	1.68 - 0	0.75 - 0	0.23 - 0	0.23 - 0
P 値		0.019 *	0.018 *	0.016 *

FV: first visit、IP: initial preparation、SPT: supportive periodontal therapy

*: P < 0.05 (t 検定、FV 時との比較による)

表4 各時期における抗 Pg 抗体価

	FV 時	IP 終了後	SPT 移行時
平均値 ± 標準偏差	4.05 ± 4.19	2.99 ± 3.66	0.14 ± 2.13
最大値 - 最小値	12.08 - 0.33	10.95 - 0.08	2.14 - -2.71
P 値		0.16	0.048 *

FV: first visit、IP: initial preparation、SPT: supportive periodontal therapy

*: P < 0.05 (t 検定、FV 時との比較による)

まず「感染」に関して考察すると、市井で普及している歯周病原細菌の定量性 DNA 検査は、部位特異性の問題が大きく、1 個体あたりの歯周病の程度を示すには不適切であると考えられた。近年、次世代シーケンサーの登場により口腔細菌叢のバランスを見るマイクロバイオーム検査が進んでいる^{7,8)}が、口腔内全体を反映するものとして唾液検体を検体とすべきかもしれない。

また、細菌感染の指標として、細菌抗原に結合する抗体の量を測定する抗体価検査がある。我々はこれまでに、歯周治療によって抗 Pg 抗体価が下がることを経験してきた⁹⁾。一方、スクリーニングに有用であるという報告もある^{10,11)}。したがって、医科領域での血液検査に付随した抗 Pg 抗体価の測定を、歯周病の検体検査として樹立させて普及させることは、医科歯科連携を推進する面でも大変重要であると考え

える。本研究において、全体としては抗 Pg 抗体価が低下する傾向が見られたが、多くの菌種に対して初診時の抗体価が上昇していなかった症例が 2 症例あった。そのうち 1 症例は、患者 No.2 の侵襲性歯周炎で、体液性免疫応答の低下など宿主の生体防御能の異常の関与が疑われる。このような宿主の存在も踏まえて、実際には、個々の臨床所見等と総合的に診る必要がある。

次に「炎症」に関しては、医科領域で汎用されている C 反応性タンパク (C-reactive protein: CRP) の応用が進められている。歯周病の影響は高感度 CRP で捉えることができる¹²⁾。Winning ら¹³⁾は、60 歳代の 518 名において重回帰分析を行った結果、歯肉縁下プラーク中の Pg の存在と高感度 CRP の上昇に有意な関係があることを示している。しかしながら、歯周病の炎症で上昇する CRP は低度であるために、

全身状況にマスクされやすいという欠点がある。一方、PISAは、歯周組織の検査結果から炎症の程度を定量化した指標であり、歯周病を一臓器の慢性炎症巣として客観的に捉えることができる注目すべき指標である。新潟市横越地区に在住する高齢女性において、PISAが高値4分の1の者は、血清中の高感度CRPが高いことが分かっている¹⁴⁾。しかしながら、現在のところPISAの数値の基準に明確なものはない。Leiraら¹⁵⁾は、重度歯周炎患者20名のPISAは $2309.42 \pm 587.69\text{mm}^2$ であったと述べている。我々が本研究症例を含む中等度以上の歯周炎患者30名のPISAを調べたところ、 $1795.6 \pm 855.7\text{mm}^2$ であり、妥当な結果が得られたといえる。早急に大規模なデータを蓄積し、歯周病の重症度によるPISAの基準の確立が求められる。さらに、PISAと2型糖尿病患者のHbA1cの間に正の相関があることが報告されている¹⁶⁾。糖尿病内科医との情報共有においても、PISAは有用な指標になると考えられる。

最後に「機能」に関して、口腔機能の低下は、オーラルフレイルや低栄養につながり、今日の超高齢社会の問題点の一つ¹⁷⁾といえる。従来の歯周病検査において、咬合圧や咀嚼能の測定が実施されることは稀であった。そのため、本研究において動揺度の平均値を用いたが、治療過程で抜歯および固定が行われ、また義歯やインプラントなどの欠損補綴が施行されている症例もあるため、残存歯の動揺度が機能の指標として適切であるとは言い難い。咬合圧を評価するものとして、感圧シートを用いたデンタルプレスケールシステム（ジーシー）¹⁸⁾、咬合力測定器オクルーザルフォースメーター（長野計器）¹⁹⁾、咬合接触位置・咬合接触力・咬合接触時間を同時に計測する咬合接触検査装置T-スキャン（ニッタ）²⁰⁾などがある。咀嚼力を評価するものとして、唾液の緩衝作用によってガムの色の変化で判定する方法²¹⁾やグミからのグルコース溶出度を調べる方法²²⁾などがある。これらの検査は、主に補綴科領域の検査として用いられているが、歯周病患者の機能面での検査においても、広く応用できると考えられる。

今後、数多くの臨床データを集積するために大規模な調査を行い、またその中で、歯周炎のタイプ等による詳細な検索を加えていくことで、新しい客観的な検査指標の確立が必要である。そして、医科歯科で共通認識できる指標を用いて、医科歯科連携を

推進していきたいと考える。

結 論

歯周病検査の指標として、感染・炎症・機能の観点から、抗Pg抗体価、PISA、そして歯の動揺度を用いることは、歯周病治療の効果を把握する上で有用であった。

脚 注

本研究は、岡山大学歯学部における教育科目（3年次生）の平成29年度自由研究演習（研究室配属）で実施した内容を纏めたものである。

参考文献

- 1) 日本歯周病学会編集：歯周病と全身の健康 JSP Evidence Report on Periodontal Disease and Systemic Health 2015、第1版第1刷、医歯薬出版、東京、10-82、2016
- 2) Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC: The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol*, 104: 59-68, 2009
- 3) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A: Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden, *J Clin Periodontol*, 35: 668-673, 2008
- 4) Murayama Y, Nagai A, Okamura K, Kurihara H, Nomura Y, Koikeguchi S, Kato K: Serum immunoglobulin G antibody to periodontal bacteria, *Adv Dent Res*, 2: 339-345, 1988
- 5) 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
- 6) Maeda H, Fujimoto C, Haruki Y, Maeda T, Koikeguchi S, Petelin M, Arai H, Tanimoto I, Nishimura F, Takashiba S: Quantitative real-time PCR using TaqMan and SYBR Green for *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, tetQ gene and total bacteria, *FEMS Immunol Med Microbiol*, 39: 81-86, 2003
- 7) Costalonga M, Herzberg MC: The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries, *Immunol Lett*, 162: 22-38, 2014
- 8) Yamashita Y, Takeshita T: The oral microbiome and human health, *J Oral Sci*, 59: 201-206, 2017
- 9) 岡村和則、永井淳、熊澤寛、杉山雅昭、水島ゆみ、光田由可、高柴正悟、栗原英見、野村慶雄、村山洋二：歯周病関連細菌に対する血清IgG抗体—歯周病治療に伴う血清IgG抗体の変動、日歯周病会誌、29：146-154、1987
- 10) Kudo C, Naruishi K, Maeda H, Abiko Y, Hino T, Iwata M, Mitsuhashi C, Murakami S, Nagasawa T, Nagata T, Yoneda S, Nomura Y, Noguchi T, Numabe Y, Ogata Y, Sato T, Shimauchi H, Yamazaki K, Yoshimura A, Takashiba S: Assessment of the plasma/serum IgG test to screen for periodontitis, *J Dent Res*, 91: 1190-1195, 2012
- 11) Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki

- Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y: Serum antibody to Porphyromonas gingivalis and periodontitis progression: the Hisayama Study, *J Clin Periodontol*, 42:719-725, 2015
- 12) Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ: Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients, *J Periodontal Res*, 40: 53-58, 2005
 - 13) Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, Linden GJ: The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation, *J Clin Periodontol*, 42: 799-806, 2015
 - 14) Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K: Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women, *J Clin Periodontol*, 43: 720-726, 2016
 - 15) Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A: Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics, *J Clin Periodontol*, 36: 295-300, 2009
 - 16) Leira Y, Martín-Lancharro P, Blanco J: Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification, *Acta Odontol Scand*, 11:1-4, 2017
 - 17) 飯島勝矢：虚弱・サルコペニア予防における医科歯科連携の重要性：～新概念『オーラル・フレイル』から高齢者の食力の維持・向上を目指す～、*日補綴歯会誌*、7：92-101、2015
 - 18) 山口泰彦、久恒泰宏、木村朋義、小松孝雪、内山洋一：デンタルプレスケールを用いた咬合接触部位の診査法に関する検討：咬頭嵌合位における咬合接触部位の検出率について、*日補綴歯会誌*、39：1113-1120、1995
 - 19) 貴島真佐子、田中誠也、佐藤正樹、岩田光生、龍田光弘、田中昌博、川添堯彬：オクルーザルフォースメータを用いた咬合力測定について、*日顎頭蓋会誌*、10：61、1997
 - 20) 古市英史、柏木宏介、川添堯彬：咬合接触検査装置による咬合接触面積測定の再検査信頼性に関する研究、*歯科医学* 68：199-206、2005
 - 21) Hama Y, Kanazawa M, Minakuchi S, Uchida T, Sasaki Y: Properties of color-changeable chewing gum used to evaluate masticatory performance, *J Prosthodont Res*, 58: 102-106, 2014
 - 22) Shiga H, Kobayashi Y, Arakawa I, Yokoyama M, Unno M: Validation of a portable blood glucose testing device in measuring masticatory performance, *Prosthodontic research & practice*, 5: 15-20, 2006