

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09964

研究課題名(和文) 発症前診断を推進する次世代の新規歯周病検査は健康寿命延伸のキーワードとなる

研究課題名(英文) Next-generation new periodontal tissue examination to diagnose the pre-symptomatic state in periodontal disease is a keyword for extending healthy life expectancy.

研究代表者

伊藤 弘 (Ito, Hiroshi)

日本歯科大学・生命歯学部・准教授

研究者番号：30184683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)： 歯肉溝滲出液(GCF)成分解析でヘモグロビン(Hb)検査の有用性を、既存の歯周検査と比較検討した。その結果、bleeding on probing検査が陰性にも拘らず、Hb量が有意に高い場合、歯周組織損傷マーカーが有意に高くなり、歯周病発症前診断探知の可能性を強く示した (doi: 10.1007/s00784-020-03396-0)。次いで、Hb検査の有用性を経時的に検討した。その結果、Hb検査は極めて強く各歯周検査と相関を示し、歯周検査の補完マーカーであることが判明した(doi: 10.1111/odi.14536)。  
以上の結果から、GCFにおけるHb検査の有用性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科疾患実態調査から、高い歯周病の罹患状況が報告されている。同時に、歯の喪失原因が歯周病であることを鑑みると、歯周病の発症前診断の実現は、人類に対する明らかな朗報である。その実現に対する恩恵は、医療費の削減、人類に対する生活の質の向上、歯の機能的延命による健康寿命延伸に結びつくものと考えられる。

よって、本研究成果の本邦初となる学術的意義もさることながら、社会的意義として、歯科から発信する健康寿命延伸実現への布石となることを強調したい。

研究成果の概要(英文)： The usefulness of hemoglobin (Hb) test for gingival crevicular fluid (GCF) component analysis was compared with the existing periodontal examinations. As a result, although the bleeding on probing test was negative, when the Hb level was significantly high, the periodontal tissue damage marker was significantly high, strongly indicating the possibility of detecting pre-onset periodontal disease diagnosis (doi: 10.1007/s00784-020-03396-0). Next, we examined the usefulness of the Hb test over time. As a result, the Hb test showed a very strong correlation with each periodontal examination, and was found to be a complementary marker for periodontal examination (doi: 10.1111/odi.14536).

The above results clarified the usefulness of Hb testing in GCF.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯肉溝滲出液 歯周病 歯周検査 発症前診断 ヘモグロビン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 本邦における平均寿命の延伸傾向は、世界的に見て目を見張るものであるが、平均寿命と健康寿命との乖離が大きくなっている。日本のみならず、健康寿命の延伸戦略は、様々な創薬開発(認知症など)など精力的に行われているものの、遅々としている現状がある。唯一、機能的な口腔の維持が明らかにされており、歯の重要性が改めて見直されてきている。現在、歯の喪失理由は歯周病であり、日本での各医療機関では、歯周病治療の積極的な介入が行われている。しかしながら、直近の歯科疾患実態調査から、成人の8割に歯周病が罹患している現状もある。これには、歯周病検査と歯周治療に対する困難性が考えられている。特に、歯周病の診断と治療計画立案に關与する歯周病検査の規格再現性の確立は、医療経済学的見地から見て極めて重要な項目である。

(2) 新規歯周病検査で重要なことは、簡易・安価・迅速・明瞭であり、特に患者との情報共有化が可能であることが強く求められている。現在、point of care testing という概念が注目されており、歯の機能的延伸の根幹となる歯周病検査との融合が期待されている。そこで、病状安定と診断されている bleeding on probing (BOP) 検査が陰性の場合に探知できるマーカーとして、視認できない出血の存在を歯肉溝滲出液 (gingival crevicular fluid; GCF) に滲出している仮説を立て、出血の証拠となる hemoglobin (Hb) の検証を行い、その仮説を立証する戦略を立案する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の通りである。

- (1) 既存の歯周組織検査を補完し、より精度の高い検査体制の確立
- (2) 病状安定の場合に探知できる候補試料とマーカーの確立
- (3) 簡便・安価・迅速の条件を揃えた簡易検査キット開発への布石
- (4) 新規歯周病検査の検証
- (5) 断面から縦断研究による多施設観察

## 3. 研究の方法

歯周組織検査において BOP 検査が陰性の場合には病状安定である。よって、既存の歯周組織検査を凌駕しより精度の高い検査の条件として、BOP 検査が陰性の場合に探知できるマーカーの確立とその有効性の検証、さらには簡易検査キットの開発に向けた戦略を立案した。

### (1) 被験者

Supportive periodontal therapy (SPT) を受診中の 12 歯以上残存歯のある全身疾患の無い非喫煙者とした。除外基準は、糖尿病、免疫疾患、肝疾患、心臓疾患、骨粗鬆症の疾患を有する者、妊婦もしくは避妊薬服用者、1 か月以内に動的歯周治療を受けた者、3 か月以内に抗菌薬の投与を受けた者、本研究の参加に同意が得られない者とした。

### (2) 候補試料

GCF を候補試料とし、採取部位は、上下顎前歯部と小白歯の単根歯とし、歯冠修復がなく鉤歯でない歯とした。

### (3) 検索項目

1) 臨床検査項目：各被験部位に対し以下の項目を記録する。

Plaque Index; PII (Silness & Loe; 1964)

GCF 量 (Periotron® 8010 value)

Probing depth; PD

Clinical Attachment Level; CAL

Gingival Index; GI (Loe; 1967)

BOP

歯槽骨吸収率

2) 生化学的検査項目：採取した GCF に対し以下の生化学的解析を行う。

酵素活性および酵素量・タンパク質量の測定

抗体を応用した血液成分の解析

3) GCF 中の Hb 量の定量化 Immune-chromatography (IC) 法

GCF 中の Hb を、Immune-chromatography (IC) 法にて鑑別し、さらにその定量化を densitometer を用いる。

4) 統計学的解析

統計学的解析は、Kolmogorov-Smirnov 検定を経て、有意差検定を行い、有意水準を 5%とし、

IBM SPSS statistics software (version 25.0 ; IBM Japan, Tokyo, Japan) を用いた。サンプルサイズの決定では、Power calculation から採取部位は、32 と算出したが、ドロップアウト等の事態に対し 50 名以上を選定し、採取部位の合計は 50 名 x 2 部位=100 部位以上と設定した。

#### 4 . 研究成果

(1) 研究に参加した被験者群は、SPT のために来院している 76 名 (39 名男性, 37 名女性; 63.4 ± 10.8 歳) とした。被験試料では、GCF の Hb を用い、統計学的な詳細な検索の結果、臨床的に健常部位にも拘らず、組織損傷を示す生化学的検査項目の上昇が認められた。すなわち、GCF に観察される Hb 量の測定の応用は、臨床的に健常な状態を示す場合においても、組織損傷の上昇を示し、歯周病検査精度の向上と歯周病発症前診断の可能性を強く示唆する結果となった ([doi.org/10.1007/s00784-020-03396-0](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03396-0))。

(2) GCF に観察される Hb 量の測定の応用が、歯周病検査精度の向上と歯周病発症前診断に有効であることを断面研究で報告し、その有効性を長期的な観察からその立証を図った。その結果、GCF に観察される Hb 量は、既存の歯周病検査との挙動に合致し、その有効性が示された (DOI: 10.1111/odi.14536)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hiroshi Ito, Yukihiro Numabe, Shuichi Hashimoto, Sunao Uehara, Ya-Hsin Wu, Tomohisa Ogawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Usefulness of hemoglobin examination in gingival crevicular fluid during supportive periodontal therapy to diagnose the pre-symptomatic state in periodontal disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 487-495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00784-020-03396-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ryoichi Takahashi, Satoshi Sekino, Hiroshi Ito, Yukihiro Numabe	4. 巻 2
2. 論文標題 Validity of Various Screening Tests for Periodontitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Interdisciplinary Clinical Dentistry	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hiroshi Ito, Yukihiro Numabe, Shuichi Hashimoto, Satoshi Sekino, Etsuko Murakashi, Hitomi Ishiguro, Daisuke Sasaki, Takashi Yaegashi, Hideki Takai, Masaru Mezawa, Yorimasa Ogata, Hisashi Watanabe, Yuichi Izumi, Jun-Ichi Kido, Yuka Hiroshima, Toshihiko Nagata	4. 巻 0
2. 論文標題 Utility of a haemoglobin test of gingival crevicular fluid: A multicentre, observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral diseases	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/odi.14536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤弘、沼部幸博、小川智久
2. 発表標題 従来の歯周組織検査の限界を補完するGCF検査の有用性
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早乙女雅美、伊藤弘、沼部幸博、小川智久
2. 発表標題 SPT 期における歯周組織検査と GCF ヘモグロビン量との関連について
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齊藤仁志、伊藤 弘、沼部幸博、小川智久、上原 直
2. 発表標題 GCFヘモグロビン測定とBOP検査との関連について
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄智央、伊藤 弘、沼部幸博、小川智久
2. 発表標題 SPT期における臨床パラメータ とGCFヘモグロビン量の推移
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄智夫、伊藤 弘、沼部幸博
2. 発表標題 歯周病原細菌により誘発される好中球細胞外トラップ (NETs) 発現に関する研究
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	小川 智久  (Ogawa Tomohisa)  (20307961)	日本歯科大学・生命歯学部・准教授   (32667)	
研究 分担者	沼部 幸博  (Numabe Yukihiro)  (90198557)	日本歯科大学・生命歯学部・教授   (32667)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------