

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893177

研究課題名(和文)血清抗体価による歯周疾患重症化リスクの縦断的検証

研究課題名(英文) Serum antibody to Porphyromonas gingivalis and periodontitis progression: a prospective cohort study

研究代表者

竹内 研時 (TAKEUCHI, KENJI)

九州大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：10712680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、40歳代の成人183名を対象にPorphyromonas gingivalis に対する血清IgG抗体価が歯周疾患重症化に与える影響を縦断的に検証した。4年間で対象者の8.7%に歯周疾患重症化が認められた。多変量解析の結果、歯周疾患重症化のオッズは、Porphyromonas gingivalis に対する血清IgG抗体価が10ユニット増加するにつれて1.66倍有意に上昇し、女性に比べ男性が4.13倍有意に高かった。本研究から、Porphyromonas gingivalis に対する血清IgG抗体価と性別は歯周疾患重症化を予測する重要な因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This prospective cohort study assessed the effectiveness of serum titers of antibody to Porphyromonas gingivalis in the prediction of periodontitis progression in 183 Japanese individuals (75 men and 108 women) aged 40-49 years. Periodontitis progression, defined as a progression in attachment loss of 3 mm or greater at 2 or more measurement sites during the 4-year follow-up period, was found in 8.7% subjects. In a multivariate logistic regression model, higher titers of antibody to Porphyromonas gingivalis and male gender were significantly associated with greater odds of periodontitis progression, even after adjustment for other confounding variables (titers of antibody to Porphyromonas gingivalis per 10 units: odds Ratio, 1.66; 95% confidence interval, 1.16-2.36; male gender: odds ratio, 4.13; 95% confidence interval, 1.20-14.27). These findings suggest that elevated serum titers of antibody to Porphyromonas gingivalis may be a risk factor for periodontitis progression.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯学 歯周疾患 アタッチメントロス 血清抗体価 Porphyromonas gingivalis 性差 縦断研究

### 1. 研究開始当初の背景

口腔細菌の感染によって生じる歯周疾患は、世界中に広く蔓延する慢性炎症性疾患である。その病状は Silent disease と評されるようにほぼ無症状に進行し、自覚症状が発現する頃にはすでに重症化してしまっているケースが多い。近年では、歯周疾患が生活習慣病など全身の健康に影響を及ぼすことが明らかにされており、歯周病の重症化を未然に防ぎ、口腔の健康だけでなく全身の健康を管理するためにも、歯周疾患重症化ハイリスク者を有効にスクリーニングする方法の確立が待たれる。これまで、歯周疾患のスクリーニング法としては Community Periodontal Index (CPI) や Bleeding on probing (BOP) などの臨床検査指標が用いられてきた。しかし、こうした指標は単に症状の解剖学的な現状把握に過ぎず、さらに診査には診査環境や診査者の熟練度の差による測定誤差など、様々なバイアスが存在するため、客観的指標としての精度が低く、歯周疾患を正確に捉える測定指標のコンセンサスは未だに得られていない。

歯周疾患のスクリーニング指標として、その有効性が期待されるものの一つに抗歯周病菌血清 IgG 抗体価検査がある。これは、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) や *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) などの歯周病菌に対する血清中の IgG 抗体価から細菌感染度を測り、歯周疾患の状態を評価する方法である。従来の臨床検査では、集団健診時に、照明や診査器具などの設備投資に加え、マンパワーを要し、診査に時間がかかるといった様々な問題が存在する。それに対し、血清 IgG 抗体価検査は他の血液検査の目的で採血した血清の残りをを用いることができるため、集団健診での実施が極めて容易である。

先行研究では、Horibe らが Pg に対する血清 IgG 抗体価の値が、歯周治療後の歯肉縁下の細菌数と有意に関連し、歯周疾患治療の評価指標として有効であることを報告している (Horibe et al. *J Clin Periodontol* 1995, 22:510-515.)。さらに近年では、Kudo らが Pg や Aa など数種類の歯周病原細菌を標的とした血清 IgG 抗体価と歯周病の臨床パラメータ値の関連を検討している (Kudo et al. *J Dent Res* 2012, 91:1190-1195.)。その結果から、血清中の Pg に対する IgG 抗体価が BOP 陽性率と有意に関連し、慢性歯周炎患者のスクリーニングに有効な可能性が示唆されている。

### 2. 研究の目的

歯周疾患は現在多くの国民に蔓延し、生活習慣病など全身の健康に影響を及ぼすことが明らかにされており、健康寿命の延伸に向けて健康日本 21 でもその対策が注目されている。一方で、歯周疾患の重症化には個体差が大きく、歯肉炎の患者が必ずしも重度の

歯周炎に進行する訳ではないことから、歯周疾患への効果的対策を講じる上で歯周疾患重症化ハイリスク者の有効なスクリーニング法が必要である。現在、歯周疾患のスクリーニング指標として、その有効性が期待されるものの一つに歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価検査が提案されている。しかしこれまで、歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価と歯周疾患の病態変化との関連は縦断的に検証されていない。そこで本研究では、Pg に対する血清 IgG 抗体価と歯周疾患の重症化との関連を縦断的に解析することで、歯周疾患重症化のリスク因子を特定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

本研究は福岡県糟屋郡久山町にて 1961 年に開始された久山町研究 (Kiyohara et al. *Stroke* 2003, 34:2343-2347.) の一環として、2008 年度 (ベースライン) と 2012 年度 (フォローアップ) の 2 時点の住民健診の受診者データを用いて行われた。対象はベースライン時点で久山町在住の 40-49 歳の成人で 2008 年度の住民健診を受診した 228 名 (久山町内の同年代住民の 27.5%) の内、2012 年度の住民健診に参加した 204 名とした。フォローアップ率は 89.5% であった。対象者の同意の下、住民健診の際に口腔内診査や血液検査、質問紙調査などを行い、ベースライン時点で血清 IgG 抗体価の値に欠損がある 21 名を除いた 183 名のデータを解析に用いた (図 1)。

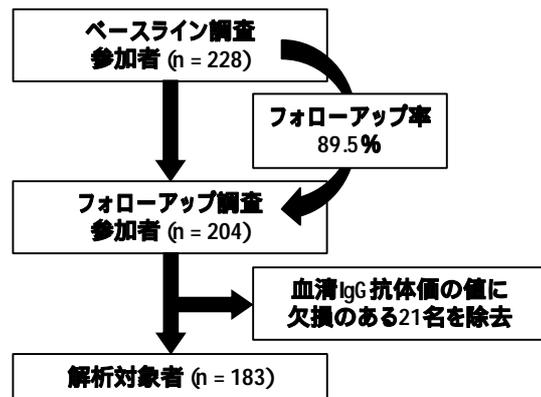


図 1. 解析対象者の選定のフローチャート

本研究は九州大学倫理審査委員会の審査・承認を経て行われ、全研究参加者から署名によるインフォームドコンセントが得られた。

#### (2) 口腔内診査

ベースラインとフォローアップ時の調査では、米国の第三次国民健康栄養調査の手法に基づき (Brown et al. *J Dent Res* 1996, 75:672-683.)、キャリブレーションを行った複数の歯科医師により口腔内診査が実施された。アタッチメントレベルの測定に関して、診査者間の信頼妥当性は十分な値を示した (カッパ係数は 0.8 以上)。歯周疾患の状態は

アタッチメントレベルとポケット深さにて評価を行った。診査は第三大臼歯を除く全歯についてそれぞれ近心頬側と中央頬側の2部位を評価した。本研究の主要なアウトカムである歯周疾患の重症化については、先行研究を参考に、4年間のフォローアップで3mm以上のアタッチメントロスの進行が2部位以上で発現した場合 (Gatke et al. *J Clin Periodontol* 2012, 39:357-367.)と定義した。

### (3) 質問紙調査とその他の臨床的評価項目

問診と自記式質問紙にて、対象者の性別や年齢、体重、身長、職業といった人口統計学的な特性に加え、喫煙や飲酒といった生活習慣、歯磨き習慣や定期歯科健診などの保健行動に関する調査を行った。

身長と体重は body mass index (BMI) の計算に用いた。職業は国際標準職業分類に基づき、7種類のグループに分類した後、人数が明らかに少ないグループを統合し、事務職員と単純労働者、その他の職種を3群とした。また、いずれのグループにも属さない者は、失業者、アルバイト、主婦のいずれかに属するものとして扱った。

喫煙については、非喫煙、過去喫煙、現在喫煙の3群に分類し、飲酒も同様に3群に分類した(非飲酒、過去飲酒、現在飲酒)。

歯磨き習慣については、1日1回以下と1日2回以上の2群に分類し、定期歯科健診については、6ヶ月以内と6ヶ月以上前の2群に分類した。

血液検体を用いて以下の項目の評価を行った。糖尿病の有無については、空腹時血糖が101mg/dL以上かつHbA1cが5.5%以上の場合を糖尿病有りと判定した (Mukai et al. *Diabet Med* 2012, 29:99-106)。血清C反応性蛋白値はラテックス凝集免疫比濁法にて、Pg(FDC381)に対する血清IgG抗体価は酵素免疫測定法(ELISA法)にて評価を行った (Leisure Inc., Tokyo, Japan)。Pgに対する血清IgG抗体価は歯周疾患重症化の主要な予測因子として、本研究では用いられた。

### (4) 統計解析

ベースライン時の対象者の特性について、歯周疾患重症化の有無による比較を Pearson のカイ二乗検定と Mann-Whitney の U 検定を用いて行った。Pgに対する血清IgG抗体価が歯周疾患重症化に与える影響を評価するため、ロジスティック回帰分析を用い、相対危険度としてオッズ比を算出した。アウトカムには歯周疾患重症化の有無を、予測因子にはベースライン時のPgに対する血清IgG抗体価を用いた。ロジスティック回帰分析のモデルにPgに対する血清IgG抗体価を投入する際は、連続値として扱い、10 ELISA unit (EU) 増加毎のオッズ比を算出した。多変量解析の際、単変量解析にて歯周疾患重症化の有無と  $P < 0.20$  で関連が認められたものに加え、調整因子としてベースライン時の性別や年齢、

ベースライン時の歯周疾患の状態を反映するものとしてアタッチメントロスをモデルに投入した。

統計学的有意差は  $P < 0.05$  と定め、解析は、SPSS version 20 (IBM SPSS Japan, Tokyo, Japan) を用いて行った。本研究は STROBE ガイドラインに準拠して行った。

### 4. 研究成果

解析対象者の183名の内訳は男性が75名、女性が108名であった。平均年齢は男性が  $44.8 \pm 2.8$  歳、女性が  $45.2 \pm 2.7$  歳であった。4年間で歯周疾患重症化は16名(8.7%)に発生した。歯周疾患重症化有無によるベースライン時の対象者特性の比較を表1に示す。

**表1. 歯周疾患重症化によるベースライン時の対象者特性の比較**

	歯周疾患重症化		P値
	あり (n=16)	なし (n=167)	
年齢(歳)	45.2±2.9	45.0±2.8	0.783
性別(%男性)	68.8	38.3	0.018
職業(%)			0.237
事務職員	56.3	46.7	
単純労働者	12.5	3.6	
その他の職種	6.3	16.8	
失業者、アルバイト、主婦	25.0	32.9	
現在歯数(本)	27.0±2.9	27.3±2.8	0.641
平均アタッチメントロス(mm)	1.8±0.7	1.7±0.6	0.481
平均ポケット深さ(mm)	1.6±0.7	1.6±0.6	0.761
歯磨き習慣(%1日2回以上)	68.8	68.9	0.993
定期歯科健診(%6ヶ月以内)	12.5	12.6	0.993
喫煙習慣(%)			0.422
非喫煙者	50.0	64.7	
過去喫煙者	18.8	16.8	
現在喫煙者	31.3	18.6	
飲酒習慣(%)			0.285
非飲酒者	25.0	28.1	
過去飲酒者	0	12.0	
現在飲酒者	75.0	59.9	
Body mass index(% $\geq 25$ )	37.5	19.8	0.098
糖尿病の有無(%あり)	12.5	11.4	0.893
血清C反応性蛋白値(mg/L)	0.79±1.09	0.43±0.75	0.041
Pgに対する血清IgG抗体価(EU)	15.1±21.5	7.5±9.8	0.120

Pgに対する血清IgG抗体価は歯周疾患重症化を認めた群では認めなかった群に比べ高い傾向にあった( $P = 0.120$ , Mann-Whitney の U 検定)。血清C反応性蛋白値は歯周疾患重症化を認めた群では認めなかった群に比べ有意に高い値を示した( $P = 0.041$ , Mann-Whitney の U 検定)。性別は歯周疾患重症化の有無で有意差が認められ、男性が女性に比べ重症化の割合が有意に高かった( $P = 0.018$ , Pearson のカイ二乗検定)。

ロジスティック回帰分析の結果を表2に示す。単変量解析であるモデル1において、Pgに対する血清IgG抗体価は歯周疾患重症化と有意な関連を示し、抗体価が10増加するにつれて1.47倍(95% CI = 1.06-2.04)有意に歯周疾患重症化のオッズは上昇した。性別もまた歯周疾患重症化と有意な関連を示し、女性と比べて男性では歯周疾患重症化のオッズ

ズは3.54倍(95% CI = 1.18-10.66)有意に高かった。多変量解析であるモデル2では、性別と年齢、平均アタッチメントロス、BMI、血清C反応性蛋白値、Pgに対する血清IgG血清抗体価を同時に投入した。その結果、歯周疾患重症化のオッズは、Pgに対する血清IgG抗体価が10増加するにつれて1.66倍(95% CI = 1.16-2.36)有意に上昇し、女性に比べ男性が4.13倍(95% CI = 1.20-14.27)有意に高かった。他の変数では歯周疾患重症化との間に有意な関連を認めなかった。

**表2. Pgに対する血清IgG抗体価とその他リスク因子が歯周疾患重症化に与える影響**

	モデル1		モデル2	
	単変量オッズ比 (95%信頼区間)	P値	多変量オッズ比 (95%信頼区間)	P値
年齢(歳)	1.03 (0.85-1.24)	0.789	1.03 (0.84-1.25)	0.782
男性(ref.女性)	3.54 (1.18-10.66)	0.025	4.13 (1.20-14.27)	0.025
職業(ref.事務職員)		0.296*		
単純労働者	2.89 (0.51-16.50)	0.233		
その他の職種	0.31 (0.04-2.55)	0.276		
失業者、アルバイト、主婦	0.63 (0.18-2.15)	0.461		
現在歯数(本)	0.97 (0.82-1.15)	0.724		
平均アタッチメントロス(mm)	1.25 (0.62-2.51)	0.535	1.01 (0.48-2.12)	0.986
平均ポケット深さ(mm)	1.11 (0.47-2.60)	0.817		
歯磨きが1日1回以下 (ref.1日2回以上)	1.01 (0.33-3.04)	0.993		
歯科健診が6ヶ月以上前 (ref.6ヶ月以内)	1.32 (0.36-4.87)	0.677		
喫煙習慣(ref.非喫煙者)		0.434*		
過去喫煙者	1.45 (0.36-5.81)	0.603		
現在喫煙者	2.18 (0.66-7.13)	0.199		
現在飲酒者 (ref.非飲酒 or 過去飲酒者)	2.01 (0.62-6.50)	0.243		
Body mass index ≥25 (ref.<25)	2.44 (0.83-7.18)	0.107	2.27 (0.66-7.76)	0.193
糖尿病(ref.糖尿病なし)	1.11 (0.23-5.28)	0.893		
血清C反応性蛋白値 (mg/L)	1.44 (0.92-2.26)	0.108	1.15 (0.69-1.92)	0.584
Pgに対する血清IgG 抗体価(per 10 EUUs)	1.47 (1.06-2.04)	0.022	1.66 (1.16-2.36)	0.005

\*OverallのP値

本研究から、Pgに対する血清IgG抗体価と性別は、ベースライン時の歯周疾患の状態やその他の交絡因子の影響を加味した上でも、歯周疾患重症化と有意な関連を示すことが明らかとなった。このことは、Pgに対する血清IgG抗体価が歯周疾患重症化を予測する重要な独立したリスク因子であることを示唆しており、将来的に、成人健診における血液検査を応用し、Pgに対する血清IgG抗体価を調べることができれば、効率的に歯周疾患重症化ハイリスク者のスクリーニングを実現することが可能となり、社会的意義は大きいと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Takeuchi Kenji, Furuta Michiko, Takeshita Toru, Shibata Yukie, Shimazaki Yoshihiro, Akifusa Sumio, Ninomiya Toshiharu, Kiyohara Yutaka, Yamashita Yoshihisa, Risk factors for reduced salivary flow rate in a Japanese population: the hisayama study, BioMed Research International, 査読有, 2015, 2015, 381821, DOI: 10.1155/2015/381821.

[学会発表](計1件)

竹内研時、古田美智子、竹下徹、柴田幸江、嶋崎義浩、秋房住郎、山下喜久、血清抗体価による歯周疾患重症化リスクの縦断的検証：久山町研究、第64回日本口腔衛生学会総会、2015年5月28日、つくば市。

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

竹内 研時 (TAKEUCHI, Kenji)  
九州大学・大学院歯学研究院・助教  
研究者番号：10712680

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：