

令和元年6月22日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11872

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪性肝疾患と歯周病の関連および同疾患への歯周治療効果に関する検討

研究課題名(英文) Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease and efficacy of periodontal treatment for nonalcoholic fatty liver disease

研究代表者

三辺 正人 (minabe, masato)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：60148004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果としては、唾液p.g陽性患者において、血液検査で肝機能マーカーの上昇と、グラム陰性桿菌の外膜成分である内毒素の存在を示している。さらに唾液p.g陽性患者においてフィブロスキャンとMREにて肝硬度が高値を示している。また肝臓線維化患者で肝機能マーカーの上昇、内毒素が高値を示している。肝臓線維化患者の歯周病細菌血清抗体価については、p.g菌などの血清抗体価が高値を示している。これらは医科における血液、生化学検査、画像解析と歯科における唾液検査、歯周病検査、血清抗体価検査にてNAFLDと歯周病の関連を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

p.g菌による感染が非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の肝硬度を進行させる、という研究成果の意義は従来の内科治療のみならず、歯科における歯周治療が消化器疾患への関与を示し、国民健康の維持増進に大きく寄与する。これらを基盤とし、生活習慣病であるNAFLDが進行したNASH、さらに肝硬変への病態悪化に焦点を当て、歯周病の病態および歯周病原細菌がNAFLD、NASH発症に与える影響を詳細に明らかにすることが重要である。

研究成果の概要(英文)：Research results indicate that blood function tests show elevated liver function markers and the presence of endotoxin, which is the outer membrane component of Gram-negative bacilli, in saliva-porphyrromonas gingivalis(p.g) positive patients. In addition, patients with liver stiffness of salivary p.g positive show high level of liver stiffness in MRE and fibroscan. In liver fibrosis patients, liver function markers are elevated and endotoxin is high. Regarding serum antibody titers of periodontitis bacteria in liver fibrotic patients, serum antibody titers such as p.g bacteria show high values. These show the relationship between NAFLD and periodontitis in blood, biochemistry, image analysis in medicine, and saliva, periodontitis, and serum antibody titer tests in dentistry.

研究分野：歯周病

キーワード：NAFLD Porphyromonas gingivalis periodontal treatment lipopolysaccharides alanine aminotransferase immunoglobulin G

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、細菌感染症である歯周病と全身疾患との関連性に関して数多くの報告がされている中で、研究代表者および研究分担者は、歯科臨床研究により歯周病原細菌の感染が脂質代謝異常や動脈硬化へ影響を与える可能性を確認し報告してきた。この動脈硬化の原因の一つである脂肪肝には、アルコール性脂肪性疾患と非アルコール性脂肪性肝疾患(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)があり、飲酒歴や免疫系疾患がないにもかかわらず肝臓への脂肪蓄積が認められるNAFLDが大きな社会問題となっている。NAFLDには、脂肪蓄積のみが認められる予後良好な単純性脂肪肝(Simplesteatosis)と、炎症や繊維化から肝硬変や肝臓へと進行する可能性のある非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)がある。近年では、この肝硬変や肝臓などの重篤な肝臓障害を引き起こす可能性があるNASHへの進展予防を目的として、NAFLDの早期発見と早期治療の重要性が叫ばれている。一方で、口腔内細菌による慢性感染症である歯周病は、成人の約8割が罹患している疾患であり、生活習慣病などの全身疾患を増悪する可能性が明らかになっている。

2. 研究の目的

神奈川県内にて、医科歯科連携によるNAFLD患者の歯周病罹患状況と歯周治療効果を調査することを目的とする。

3. 研究の方法

医科(横浜市立大学附属病院 消化器内科、神奈川歯科大学附属横浜クリニック 内科あるいは岩崎内科クリニック)あるいは歯科(神奈川歯科大学附属病院 歯周病診療科あるいは神奈川歯科大学附属横浜クリニック 成人歯科)を受診中のNAFLD患者あるいは歯周病患者に対して、医科歯科連携下にて各疾患の罹患状況を調査し、NAFLDと歯周病重症度との関連性について検討する。さらに、歯周病を伴うNAFLD患者に対して歯周治療によるNAFLDの改善効果について継続的に調査し検討する。

・歯周病重症度とNAFLD重症度の関連性に関する統計学的調査

被験者：横浜市立大学附属病院 消化器内科あるいは神奈川歯科大学附属横浜クリニック 内科にて非アルコール性脂肪性肝疾患(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)と診断された20歳以上の患者のうち、選定条件を満たす者200名とする。

(1)被験者の脂肪肝関連検査

対象患者に対する脂肪肝関連検査のうち、下記項目について調べる。

身長および体重を測定する。

血液一般・生化学検査

画像解析：超音波検査あるいはファイブロスキャン検査によって脂肪肝の有無を確認する。

(2)被験者の歯周病重症度検査

対象患者に対して、*P. gingivalis*の量、感染度、そして歯周病重症度を調べる。

歯周病原細菌量の唾液検査(定量PCR法)：唾液中の*P. gingivalis*量を調べる。

歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価検査：対象患者から採取した血液(3ml)を、遠心分離法によって血清を分離する

歯周病重症度検査：平均歯周プロービング深さ、平均プロービングアタッチメントレベル、プロービング時の出血率、歯周ポケット炎症面積評価(Periodontal inflamed surface area: PISA)を調べる。

4. 研究成果

唾液相対的*p.g*菌比率0.01%未満を*p.g*陰性群、唾液相対的*p.g*菌比率0.01%以上を*p.g*陽性群に研究対象患者を振り分け血液検査について統計解析したところ、AST、フェリチン、タイプ4コラーゲン7S、エンドトキシンに統計学的有意差を認めた。これは*P.g*陽性で肝機能マーカーの上昇と、グラム陰性桿菌の外膜成分であるLPS成分の存在を示している。

*p.g*陰性群と*p.g*陽性群に研究対象患者を振り分けファイブロスキャンとMREについて統計解析したところ、*P.g*陽性で肝硬度が高値を示している。(図1)

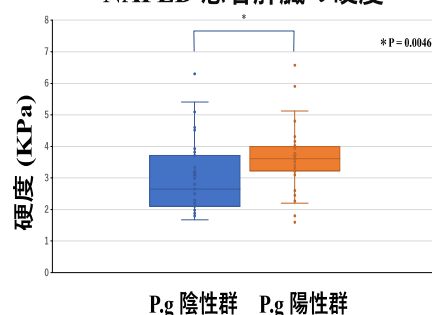
肝硬度3.4kPa未満を肝臓非線維化群、肝硬度3.4kPa以上を肝臓線維化群に研究対象患者を振り分け血液検査について統計解析したところ、血小板、AST、タイプ4コラーゲン7S、エンドトキシンに統計学的有意差を認めた。肝臓線維化群で肝機能マーカー、エンドトキシンが高値を示している。

肝臓非線維化群と肝臓線維化群に研究対象患者を振り分け血清抗体価について統計解析したところ、*P.g* SU63、*P.g* FDC38、*A.a* SUNY67に1以上の抗体値で統計学的有意差を認めた。

肝臓線維化群では*P.g*血清抗体価が高値を示している。(図2)

以上より*P.g*感染がNAFLD患者の肝機能障害と

図1 NAFLD患者肝臓の硬度



肝線維化と関連していること示唆。

p.g 陰性群と p.g 陽性群に研究対象患者を振り分けプロービングポケット深さのそれぞれ深さの部位数について統計解析したところ,NAFLD 患者において PPD4 mm以上,BOP 部位数が多いと P.g 菌比率が高いこと示している。

唾液相対的 P.g 菌比率 0.01%以上を陽性,PPD4 mm以上の部位数,PPD5 mm以上の部位数,PPD7 mm以上の部位数,totlal BOP 陽性の部位数を独立変数として ROC 曲線を描くと,PPD4 mm以上の部位数が 10ヶ所以上で AUC0.73,感度 63.6,特異度 75.3 という診断能を得た。(図3)

さらに PPD4mm 以上が 10 箇所以上ある群とない群で分けて統計解析したところ,NAFLD 患者において PPD4 mmが 10 箇所以上あると肝硬度高値を認めた。

以上より P.g 感染 NAFLD 患者と歯周検査値との関連を示唆。

まとめると P.g 感染 NAFLD 患者は、高エンドトキシン血症により肝内炎症や肝線維化のリスクになることが示された。さらに NAFLD 患者を歯科診療する際に、4mm 以上の PPD が 10 箇所以上ある場合は P.g 感染を疑い積極的な歯周治療が必要となる可能性が示唆された。

図 2

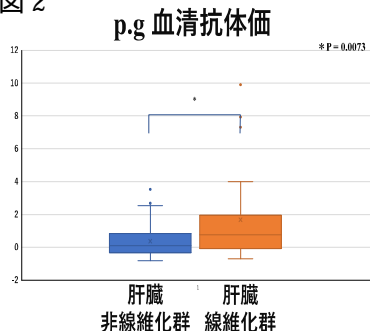
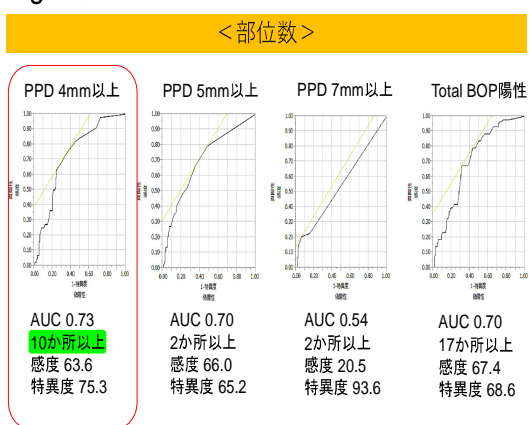


図 3

P.g菌陽性となるNAFLD患者歯周検査の特徴



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

著者名: Chieko Kudo, Takaomi Kessoku, Yohei Kamata, Koichi Hidaka, Takeo Kurihashi, Tomoyuki Iwasaki, Shogo Takashiba, Toshiro Kodama, Toshiyuki Tamura, Atsushi Nakajima, Masato Minabe

論文標題: Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease: a review and study protocol on the effect of periodontal treatment on non-alcoholic fatty liver disease

雑誌名: Journal of Translational Science 2(6) 2016 340-345

査読: 有り

DOI: 10.15761/JTS.1000160

〔学会発表〕(計 1 件)

鎌田要平, 結束貴臣, 清水智子, 佐藤五月, 青山典生, 小林貴, 米田正人, 畑中加珠, 高柴正悟, 岩崎知之, 栗橋健, 井野智, 田村利之, 児玉利朗, 中島淳, 三辺正人: Porphyromonas gingivalis 感染合併非アルコール性脂肪肝疾患に対する病態把握と治療の目安となる歯周組織検査所見の探索 - 多施設共同 前向き 観察研究. 日本歯周病学会, 大阪, 2019.10.26.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中島 淳
ローマ字氏名：Atsushi Nakajima
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁)：30326037

研究分担者氏名：工藤 値英子
ローマ字氏名：Chieko Kudo
所属研究機関名：神奈川歯科大学
部局名：大学院歯学研究科
職名：講師
研究者番号(8桁)：00397887

(2)研究協力者

研究協力者氏名：鎌田 要平
ローマ字氏名：Yohei Kamata
所属研究機関名：神奈川歯科大学
部局名：大学院歯学研究科
職名：助教
研究者番号(8桁)：80385070

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。