

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592461

研究課題名（和文） 唾液中バイオマーカーを用いた歯周病健診システムの開発

研究課題名（英文） Development of a Periodontal Disease Screening System Using Biomarkers in Saliva

研究代表者

邵 仁浩 (SOH INHO)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：10285463

研究成果の概要（和文）：高齢者171名を対象として唾液中ストレスマーカーを用いた新しい歯周病スクリーニング法の有用性を検証した。その結果、禁煙者に対して、重度歯周病との有意な関連性（最大値5mm以上の歯周ポケットを有する場合：カットオフ値はコルチゾル2.06ng/mL、DHEA(dehydroepiandrosterone) 60.24pg/mL、最大値6mm以上のアタッチメントロスを有する場合：コルチゾル2.12ng/mL、DHEA 61.78pg/mL）が認められ、有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Recent studies have found a positive relationship between periodontitis and the hormones cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA). We investigated the associations between periodontitis and the cortisol and DHEA levels in elderly never-smokers and smokers. The cortisol and DHEA levels in saliva were determined, together with the probing depth (PD) and clinical attachment loss (CAL), in 171 subjects (85 males, 86 females). Smoking affected the cortisol and DHEA levels, which were significantly associated with severe PD and CAL in never-smokers. According to the ROC analysis, the respective cutoff values for cortisol and DHEA that gave the optimal sensitivity and specificity for detecting severe periodontitis were 2.06 ng/mL and 60.24 pg/mL for PD and 2.12 ng/mL and 61.78 pg/mL for CAL. An assessment of hormone levels may be a useful screening method for periodontitis, although its utility is limited to never-smokers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病・ストレス評価・唾液検査・QOL評価・ホルモン

# 科学研究費補助金研究成果報告書

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 歯周病は多因子疾患であり、病因として歯周病原菌の存在、生活習慣に関わる因子、糖尿病などの全身疾患の存在などが知られている。一方、ストレスと歯周病の関連については成書等での記述はあるものの具体的なメカニズムは明確でなく、十分な検証がなされていないのが現状である。2006年にHilgertらのグループがJ. Dent. Res. 85:324-328, 2006において横断研究ではあるが、唾液中に検出されるコルチゾルを指標として歯周病の罹患程度との関連を報告している。しかし、これまで検体の種類を問わず、ストレスマーカーと歯周病の病態との関連についての研究は国内外を問わずほとんど進んでおらず、詳細なメカニズムは解明されていない。

(2) J. Periodontol. 2007;78:1767-1773において、我々は地域在住の高齢者を対象とした調査研究から歯周病罹患者は唾液中のストレスマーカーレベルが上昇するという報告を行った。そこで本研究プロジェクトでは、よりエビデンスレベルの高い研究内容に発展させたいと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、歯周病の病態を反映する因子として、ストレス・免疫応答系に着目した。一般にストレスと疾病との間には、視床下部・下垂体・副腎皮質系 (HPA系) および自律神経 (交感神経・副交感神経) ー副腎髄質系 (SAM系) を介した生理学的反応系と生活習慣や喫煙などの健康行動 (behavioral science) の2系列が関与している。本研究では、これら2系列に関与すると考えられる因子を考慮した研究デザインを計画し、次の2点を研究の目的とした。1点目は高齢者を対

象としたケースコントロール研究において、唾液中に検出されるストレスマーカーや質問紙によるストレス評価結果と歯周病の病態との関連を疫学調査により明らかにすること、2点目は集団健診の場において従来からのプロービングに替わる新しい歯周病評価法を試作し、集団スクリーニング法としての有用かどうかを検証することである。

### 3. 研究の方法

(1) 研究対象：60～65歳の高齢者400名を対象とし、説明に対して同意を得られた者とする。

(2) 調査場所：本学附属病院および大学近郊にある数カ所の年長者研修施設

(3) 研究デザイン：ケース・コントロールスタディ

(4) 調査項目：

全対象者に対して以下の項目について検査を行う。

① 医学的問診

② 内科検診 (生活習慣病の評価など)

③ 口腔症状や健康行動についての問診・質問紙調査

④ 口腔診査；齶蝕診査、歯周組織診査 (6点法により、プロービングおよびアタッチメントレベルを診査する)

⑤ ストレス評価；STAI (State-Trait Anxiety Inventory) およびGHQ28 (General Health Questionnaire) を用いる。Stress copingに関しては、SCI (Stress Coping Inventory) を用いる。

⑥ 唾液流出量検査 (安静時唾液量、およびガムテストによる刺激唾液量検査)

⑦唾液を検体としたストレスマーカーの測定と評価；ストレス指標であるコルチゾルおよびクロモグラニン A について、ELISA キット（それぞれ Salimetrics 社、矢内原研究所）を用いて検出を行う。DHEA について、ELISA キット（Salimetrics 社）を用いて検出を行う。ストレス状況下での血中ノルアドレナリンと高い相関が認められているアミラーゼについて ELISA キット（Salimetrics 社）を用いて検出を行う。

⑧唾液物性の評価；唾液曳糸性ならびに粘性の評価を行う。

#### (5) 解析方法：

①研究計画 2 年目は前年度調査できなかった対象者について調査を継続し、データの収集にあたる。当初計画した対象者分のデータが集計された時点で、歯周病罹患群と歯周病に罹患していないコントロール群間の比較検討を行う；パラメトリックないしノンパラメトリック解析を用いてグループ間の各バイオマーカー値を比較検討する。歯周病の病態との間に有意な関連が認められたバイオマーカーやストレス評価結果を考慮した歯周病評価票を試作し、スクリーニング法としての有用性の評価に向けたプロトコールの試作の企画を始める。

②研究計画 3 年目は試作されたプロトコールの評価を行う；歯周病スクリーニング法としての有用性を統計学的に検証するため敏感度、特異度の他、ROC 曲線を求め、適正カットオフ値の計算を行う。

#### 4. 研究成果

本研究では、唾液中ストレスマーカーと歯周病の病態との関連性を疫学的に調査、評価することにより歯周病の病態を反映するバイオマーカーを探求すること、ならびに将来的

にプロービングに依存しないタイプの新しい歯周病スクリーニング法の開発に向けたプロトコールを試作することを目的としている。研究デザインは、高齢者を対象としたケースコントロール研究であり、福岡県に在住する高齢者 171 名（平均年齢 68.4 歳）を対象に全身の健康状態、喫煙習慣などのライフスタイル因子および歯周組織検査を含む口腔診査に加えて唾液検査ならびに唾液中ストレスマーカーのアッセイを主たる調査項目として、唾液中バイオマーカーと歯周病の病態との関連を検討した。ストレス関連マーカーとして、コルチゾル、クロモグラニン A および抗加齢因子として知られる DHEA (dehydroepiandrosterone) を評価した。各ストレスマーカーを従属変数として重回帰分析を行ったところ、重度歯周病と有意な関連性がみられ（コルチゾル： $p=0.036$ 、クロモグラニン A： $p<0.001$ 、DHEA： $p<0.001$ ）、これらはプロービングに依存しないタイプの新しい歯周病スクリーニング法の開発につながる可能性を示唆したことにより、試作したプロトコールの検証を行った。歯周病スクリーニング法としての有用性を感度、特異度の他、ROC 曲線を求め、適正カットオフ値の計算を行った。その結果、禁煙者に対して、コルチゾルおよび DHEA と重度歯周病（最大値 5mm 以上の歯周ポケットを有する場合：カットオフ値はコルチゾル 2.06ng/mL、DHEA60.24pg/mL、また最大値 6mm 以上のアタッチメントロスを有する場合：コルチゾル 2.12ng/mL、DHEA61.78pg/mL）との有意な関連性がみられ、歯周病スクリーニング法としての有用性が示唆された。

## 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8件)

① Ansai, T., Soh, I., Ishisaka, A., Yoshida, A., Awano, S., Hamasaki, T., Sonoki, K., Takata, Y. and Takehara, T. : Determination of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in saliva for screening of periodontitis in older Japanese adults. Int J Dent. Vol. 2009, Article ID 280737, 8 pages. 査読有り

② Ishisaka, A., Ansai, T., Soh, I., (他8名 3番目) : Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults.

J. Clin. Periodontol. 35:853-861, 2008. (査読あり)

③ Hironaka, M., Ansai, T., Soh, I., (他7名 3番目) : Association between salivary levels of chromogranin A and periodontitis in older Japanese.

Biomed Res. 29:125-130, 2008. (査読あり)

④ Shigeyama, C., Ansai, T., Awano, S., Soh, I. (他6名 4番目) :

Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared to age-matched controls.

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 106:833-839, 2008. (査読あり)

[学会発表] (計2件)

安細敏弘、茂山千英子、邵仁浩 (他5名 3番目)、口腔乾燥症の病態と唾液中コルチゾールおよびDHEAとの関係、第57回日本口腔衛生学会総会、2008年10月2日～4日、大宮ソニックスシティ

[その他]

ホームページ等

<http://www.kenkoyobou.net/hospital>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

邵仁浩 (SOH INHO)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：10285463

### (2) 研究分担者

安細敏弘 (ANSAI TOSHIHIRO)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：80244789

栗野慈秀 (AWANO SYUUJI)

九州歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：20301442

吉田明弘 (YOSHIDA AKIHIRO)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：20364151

高田豊 (TAKATA YUTAKA)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40163208

園木一男 (SONOKI KAZUO)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50316155

稲永清敏 (INENAGA KIYOTOSHI)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：90131903

竹原直道 (TAKEHARA TADAMICHI)

九州歯科大学・歯学部・名誉教授

研究者番号：00038879