

機関番号：13101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792146

研究課題名 (和文) 長期コホートによる口腔内揮発性硫黄化合物の歯周疾患進行に対する影響の検討

研究課題名 (英文) Effect of volatile sulfur compounds in mouth air on periodontal disease progression in a longitudinal study.

研究代表者

山賀 孝之 (YAMAGA TAKAYUKI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：90345512

研究成果の概要 (和文)：70 歳の高齢者集団を対象として、ベースライン時の口腔内揮発性硫黄化合物 (VSC) 濃度が、歯周病進行の程度に対する影響を追跡調査により調べた。単純な比例関係ではないが、VSC がある値以上の濃度であれば、歯周病進行のリスクが高いことが示された。また、VSC のうち、メチルメルカプタンが歯周病の進行に大きく関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：An elderly population aged 70 years was investigated influence of the volatile sulfur compounds (VSC) in oral cavity at the baseline on periodontal disease progression in longitudinal studies. Logistic regression analysis indicated that the group with high VSC level has a higher risk of a periodontal disease progression. Moreover, in VSC, especially methyl mercaptan might be greatly involved in the periodontal disease progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

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：予防歯科学 口臭 揮発性硫黄化合物 歯周病

1. 研究開始当初の背景

口臭の原因物質は主に硫化水素 (H_2S)、メチルメルカプタン (CH_3SH)、ジメチルサルファイド ($(CH_3)_2S$) の 3 種の揮発性硫黄化合物 (Volatile Sulfur Compounds, 以下 VSC) である。VSC は口腔内の主に舌背後方部の細菌が産生し、その産生菌の多くは歯周病原性菌であり、口臭の原因物質であると同時に歯周疾患の重篤度とともにその濃度が増加することが知られていた。

一方、VSC はそれ自体が生体組織に対する

毒性を持ち、*in vitro*での細胞に対する VSC の様々な影響が明らかにされていた。

以上より、VSC の組織に対する為害性を根拠に、口腔内 VSC 濃度の質的・量的な特性が、歯周疾患の進行に対して影響を与えている、すなわち VSC それ自体が歯周疾患のリスクファクターであることが推察された。

2. 研究の目的

高齢者の疫学調査被検者を対象として、調査初期年度に行われた口腔内 VSC 濃度のデ

ータと歯周組織の経年変化のデータの関連を、後ろ向きコホートにより統計学的に分析することで、両者の因果関係が明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 対象者

研究対象は申請者らが平成 10 年度から平成 20 年度までに実施した厚生科学研究（高齢者の口腔健康状態と全身的な健康状態の関係についての総合研究）の対象者である新潟市在住で昭和 2 年出生の高齢者 600 名である。基本的な健康診査は平成 20 年度までに年に 1 度ずつ実施された。

(2) 自宅訪問による追跡調査

平成 21 年および 22 年度に研究対象者のうち死亡が確認されているものを除いた約 520 名のうち、後述の平成 15 年度に口腔内 VSC 濃度を測定した約 100 名に連絡をとり、承諾の得られたものの自宅を訪問、過去の調査方法に準じて、口腔内診査（歯の診査、6 点計測法による歯周ポケット深さ、臨床的アタッチメントレベル (CAL)、プロービング時の出血 (BOP)、歯石の沈着などの歯周診査) をそれぞれ調べた。なお、同様の歯科検診は平成 10 年度から 20 年度まで継続して行った。すなわち、口腔内データはフィールド調査によるもの（平成 10 年度～20 年度）と自宅訪問調査によるもの（平成 21 および 22 年度）であった。

(3) 歯周病進行程度の定義

分析はベースラインから毎年歯科健診を受け、各年度のデータが揃っているものを対象とした。1 年間で 3mm 以上のアタッチメントロスの進行があった歯を「歯周病進行あり」の歯と定義し、一度カウントした歯について次年度以降は対象から除外した。最終的に、観察期間内の歯周病が進行した歯の数の累積をもって、個人の歯周病進行歯数と定義した。

(4) VSC 濃度測定

本研究の対象者に対しては、平成 10 年に、ほぼ全てのものに対してポータブルサルファイドモニター (Halimeter®, Interscan 社製) を使って測定した。測定結果は VSC 総量として ppb のオーダーで得られた。さらに、平成 15 年度には参加への同意が得られた対象者の中から、前年度残存歯数が 20 歯以上であったものの約 100 名を対象者に対して簡易型ガスクロマトグラフィ (OralChroma®, アビメディカル社製) を使って口腔内 VSC 濃度測定を実施していた。簡易型ガスクロマトグラフィ測定の対象者を限定したのは、測定時間が一人あたり 8 分かかることによる時間的制約の

ためである。測定結果は H₂S、CH₃SH、(CH₃)₂S 濃度がそれぞれ ng/10mL のオーダーで得られた。また、簡易型ガスクロマトグラフィ測定時に、被検者の舌苔量を舌背全体/舌背の半分以下/なしの 3 段階で評価した。

(4) 解析内容

①ポータブルサルファイドモニター値と歯周病進行の関係

本追跡調査対象者に対する分析に先駆けて、予備分析として平成 10 年度のポータブルサルファイドモニターの結果と、3 年後の歯周病進行との関係について分析した。さらに、自宅訪問により追跡調査を行った対象者について同様に 11 年後および 12 年後の歯周病進行との関係について同様の分析を行った。

②簡易型ガスクロマトグラフィ値との関係

ポータブルサルファイドモニターと同様に、平成 21 年度および 22 年度までの歯周病進行歯数と平成 15 年次の VSC 総量との関係の分析を行った。さらに、H₂S と CH₃SH の割合との比較も行った。

4. 研究成果

(1) ポータブルサルファイドモニター値との比較

表1. ベースライン時のパラメータ別VSC: 平均 ±標準偏差 (対象者数)

ベースライン時のパラメータ	VSC 測定値 (ppb)	p 値†
測定時間帯†		
食事後	127.6 ± 68.2 (126)	0.037
食事前	149.2 ± 96.2 (115)	
性		
男性	140.0 ± 71.4 (103)	n.s.
女性	136.4 ± 91.4 (138)	
残存歯数		
≥21	151.2 ± 94.9 (138)	0.002
<21	120.2 ± 60.5 (103)	
最大CAL		
≥6mm	147.7 ± 91.3 (139)	0.015
<6mm	124.6 ± 69.0 (102)	
BOP		
あり	141.2 ± 85.6 (204)	n.s.
なし	119.8 ± 67.4 (37)	
飲酒習慣		
毎日	139.5 ± 70.2 (60)	n.s.
毎日ではない/ない	137.6 ± 87.5 (180)	
定期的な歯科受診		
はい	134.3 ± 82.6 (62)	n.s.
いいえ	139.2 ± 83.7 (179)	
デンタルフロスの使用		
はい	146.8 ± 126.9 (16)	n.s.
いいえ	138.2 ± 80.7 (217)	
歯間ブラシの使用		
はい	133.9 ± 83.6 (92)	n.s.
いいえ	142.0 ± 84.9 (141)	
ブラッシングの頻度		
1回/1日	135.9 ± 102.1 (62)	n.s.
2回/1日あるいはそれ以上	139.3 ± 76.1 (177)	

†常用対数に変換後t-検定

†食事後: 08:30-10:00 あるいは 12:00-14:00に測定, 食事前 10:00-12:00 あるいは 14:00-15:30に測定

① 3 年間の歯周病進行歯数との比較

観察期間が短く、分析対象者数もある程度得られたので、交絡因子を極力排除するため、喫煙者を除外した。分析対象者は 241 名であ

った。ベースライン時のパラメータ別 VSC 濃度を表 1 に示す。

測定時間帯、残存歯数、臨床的アタッチメントレベルの最大値別に、VSC 濃度に有意差が見られた。次に歯周病進行歯数および VSC 濃度のカットオフ値を求めた。歯周病進行歯数は、上位 25%以上を歯周病進行あり (P(+))、未満を歯周病進行無し (p(-)) と定義した。カットオフ値は 10 歯であった。VSC 濃度は、表 1 に示すように測定時間帯で有意差が認められたため、食事後および食事前の群でそれぞれ Youden 指数により最適なカットオフ値を算出し、それぞれ 113ppb、139ppb であった。また、残存歯数および最大 CAL もベースライン時の VSC 濃度に影響を与えていたため、これらについてのみ VSC を層別に処理し、歯周病進行とベースライン時のパラメータとの関係を見た。結果を表 2 に示す。

表2. 歯周病進行歯数とベースラインパラメータとの関係:対象者数 (%)

ベースラインパラメータ	P(-)	P(+)	p値
VSC ¹			
残存歯数			
≥21			
≥カットオフ値 ²	41 (53.9)	35 (46.1)	0.005
<カットオフ値	48 (77.4)	14 (22.6)	
<21			n.s.
≥カットオフ値	29 (87.9)	4 (12.1)	
<カットオフ値	65 (92.9)	5 (7.1)	
最大CAL			
≥6mm			
≥カットオフ値	43 (60.6)	28 (39.4)	0.047
<カットオフ値	52 (76.5)	16 (23.5)	
<6mm			0.002
≥カットオフ値	27 (71.1)	11 (28.9)	
<カットオフ値	61 (95.3)	3 (4.7)	
性			
男性	71 (68.9)	32 (31.1)	0.033
女性	112 (81.2)	26 (18.8)	
残存歯数			
≥21	89 (64.5)	49 (35.5)	<0.001
<21	94 (91.3)	9 (8.7)	
最大CAL			
≥6mm	95 (68.3)	44 (31.7)	0.001
<6mm	88 (86.3)	14 (13.7)	
BOP			
あり	151 (74.0)	53 (26.0)	n.s.
なし	32 (86.5)	5 (13.5)	
飲酒習慣			
毎日	48 (80.0)	12 (20.0)	n.s.
毎日ではない/ない	135 (74.6)	46 (25.4)	
定期的な歯科受診			
はい	48 (77.4)	14 (22.6)	n.s.
いいえ	135 (75.4)	44 (24.6)	
デンタルフロスの使用			
はい	14 (87.5)	2 (12.5)	n.s.
いいえ	163 (75.1)	54 (24.9)	
歯間ブラシの使用			
はい	70 (76.1)	22 (23.9)	n.s.
いいえ	107 (75.9)	34 (24.1)	
ブラッシングの頻度			
1回/日	47 (75.8)	15 (24.2)	n.s.
2回/日あるいはそれ以上	134 (75.7)	43 (24.3)	

フィッシャーの正確確率検定

¹残存歯数および最大CALでのみ層別に検定

²食事後および食事前のカットオフ値はそれぞれ113ppbおよび139ppb.

結果より、VSC、性、残存歯数、最大 CAL が歯周病進行と関連があった。しかし、VSC は残存歯数 21 歯未満の群では有意な関係が認められなかった。そこで、残存歯数 21 歯以上の群についてのみ、歯周病進行の有無を目的変数、VSC、性、最大 CAL を説明変数とするロジスティック回帰分析を行った。その結果を表 3 に示す。

表3. 残存歯数21歯以上の群に対する歯周病進行とベースライン時のパラメータとの関係を見たロジスティック回帰分析結果

説明変数	目的変数 [1: P (+)]		
	オッズ比	p値	95% 信頼区間
VSC			
1: ≥カットオフ値	2.79	0.010	1.28-6.10
性			
1: 女性	0.54	0.117	0.25-1.17
最大CAL			
1: ≥6mm	2.67	0.013	1.23-5.81
対象者数		138	
決定係数		0.105	

VSC および最大 CAL がそれぞれオッズ比 2.79、2.67 で有意な説明変数となった。この結果より、残存歯数 21 歯以上の非喫煙高齢者において VSC 濃度が高い方が、3 年後に歯周病が進行するリスクが高いことが示唆された。

②長期の歯周病進行歯数との比較

平成 21 年度の調査対象者について分析を行った。訪問調査を行った 88 名のうち、12 年間毎年口腔内診査を行った 51 名を分析対象として選び、歯周病進行歯数とポータブルサルファイドモニター値との比較を行った。対象者のベースライン時の平均残存歯数は 27.0±2.0 本であった。歯周病進行歯数のカットオフ値を 3 年間の評価と同様に上位 25% と定義したところ、19 歯以上となった。平成 10 年度の VSC 測定値との関係をみたところ、カットオフ値以上のものの方が、歯周病が進行したものの割合が有意に高くなった (表 4)。

表4. 平成10年度から21年度までの歯周病進行歯数とベースライン時のVSCの関係

VSC	P(-)	P(+)
≥カットオフ値	14 (60.9%)	9 (39.1%)
<カットオフ値	25 (89.3%)	3 (10.7%)

p=0.023(フィッシャーの正確確率検定)

この結果は、対象者数も少なく、交絡因子を調整したものではないが、ハリメーター測定値は 11 年後の歯周病進行とも関係があることが明らかになった。

(1)簡易型ガスクロマトグラフィ値との比較

①4年間の歯周病進行歯数との比較

ポータブルサルファイドモニターと同様に、まず既存データで比較的短い観察期間の歯周病進行歯数と、ベースライン時の簡易型ガスクロマトグラフィ値との関係を調べた。分析は、平成 19 年度までの歯周病進行歯数を使った。分析対象者は 95 名であった。ベースライン時の舌苔スコアは H₂S および CH₃SH 濃度と有意な相関関係が見られたが、歯周病進行歯数との有意な相関関係は見られなかった (表 5)。

しかし、H₂S と CH₃SH の検出の有無およびその比率に注目し、表 6 のようにグループ分けて歯周病進行歯数を比較したところ、群間で有意差が認められ (ANOVA, p = 0.042)、多重比較では、B 群と D 群に有意差が認められた (Bonferroni's 検定, p = 0.006) (図 1)。

すなわち、H₂S よりも、CH₃SH が検出されたものの方が、歯周病進行歯数が多い傾向が示された。以上より、歯周病進行に対する VSC の影響は、単純な濃度の多寡ではなく、その質的な特性が関与している可能性が示唆された。

表6 H₂SおよびCH₃SHの検出の有無およびその比によるグループ分け

- A:** VSC検出せず
B: H₂Sのみ検出
C: CH₃SH / H₂S < 0.5
D: CH₃SH / H₂S ≥ 0.5 あるいは CH₃SHのみ検出

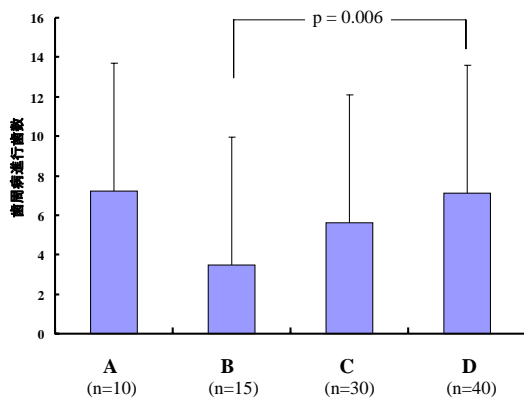


図1 表6のグループ別にみた歯周病進行歯数の平均値

表5 ベースライン時のH₂SおよびCH₃SH濃度と歯周病進行歯数および舌苔量との関係 (Spearman順位相関係数)

	H ₂ S	CH ₃ SH
舌苔スコア	0.329**	0.218*
歯周病進行歯数	-0.045	0.078

*p<0.05, **p<0.01

③研究期間内と追跡調査結果について

平成 22 年度まで毎年歯科健診を受けた 47 名 (うち、女性は 16 名) を分析対象とし、平成 15 年度の VSC データとの関連を分析したが、H₂S 濃度、CH₃SH 濃度、CH₃SH/H₂S 比ともに歯周病進行歯数との有意な関連は認められなかった。これは対象者数が極端に少なくなったためと考えられた。

(3)まとめ

以上をまとめると、以下の結論が導き出さ

れた。

- ①将来の歯周病進行と口腔内揮発性物質は何らかの関係がある。
- ②しかし、それは単純な線形比例関係ではない。
- ③量的な特性よりも質的な特性、すなわち CH₃SH の存在が鍵となっている可能性が高い。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

現在、国際英文誌に投稿中。

[学会発表] (計 3 件)

3) 牧野由佳, 山賀孝之, 濃野要, 葭原明弘, 宮崎秀夫: 非喫煙者における口腔内揮発性硫黄化合物濃度と歯周疾患進行の関係. 第 58 回日本口腔衛生学会総会, 岐阜市, 2009 年 10 月 9-11 日.

1) Yamaga T, Nohno K, Makino Y, Miyazaki H: Relationship between CH₃SH/H₂S ratio in mouth air and periodontal disease progression. International Conference on Breath and Breath Odor Research, Dortmund (Germany), 2009 年 4 月 26-30 日.

2) Makino Y, Yamaga T, Yoshihara A, Nohno K, Miyazaki H: Volatile sulfur compounds (VSC) may be a risk predictor for periodontal disease progression. International Conference on Breath and Breath Odor Research, Dortmund (Germany), 2009 年 4 月 26-30 日.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山賀 孝之 (YAMAGA TAKAYUKI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号: 90345512

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし