

氏名	北 中 通 誉
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与の番号	博 乙 第 号
学位授与の日付	平 成 1 4 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者(学位規則第4条第2項該当)
学位論文題名	早期発症型歯周炎患者の宿主防御機能における多変量解析

論文審査委員 教授 渡邊 達夫 教授 福井 一博 教授 村山 洋二

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

早期発症型歯周炎 (EOP) 患者の歯周病病態には、歯周病原性細菌に対する宿主防御機能が関わっている。しかし、宿主防御に与る防御細胞は多種にわたるだけでなく、それらの細胞の機能が相互に複雑にネットワークを形成しているため、EOP 患者の臨床症状は個体差が大きい。したがって、単一の宿主機能からでは異常を診断し難く、宿主防御機能検査結果をどのように評価するかの方法は未だ確立していない。そこで、EOP 患者の複数の宿主防御機能要因を総括的に統計解析して、EOP 診断に活用することを研究目的とした。すなわち、EOP 患者の各種の宿主防御機能を多変量解析することによって、多項目の宿主防御機能を総合的宿主防御機能に要約し、EOP 患者における総括的な宿主防御機能異常像を描こうとするものである。

Murayama らの臨床診断基準に従って群別した、健常者 17 人、成人性歯周炎 (AP) 患者 17 人、および EOP 患者 85 人を被験者とし、Takahashi らの記載にしたがって宿主防御機能検査項目 1) 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価、2) 好中球機能、3) 末梢血リンパ球増殖能、および 4) 末梢血リンパ球サブセットを測定した。

統計解析用コンピュータソフトウェア STATFLEX (Artec Inc., Japan) を用いて、測定して得られた検査成績について主成分分析を行った。すなわち、第 1 主成分および第 2 主成分までの累積寄与率を算出し、累積寄与率が高い機能検査項目の組み合わせにおける各被験者の第 1 主成分得点および第 2 主成分得点を算出し、それらを各被験者群間で検定した。その結果、EOP 患者群の主成分得点が健常者群のそれと有意に異なった検査項目の組み合わせが 16 組存在した。また、EOP 患者群の主成分得点が AP 患者群のそれと有意に異なる検査項目の組み合わせも 5 組存在した。そして、横軸 (第 1 主成分軸) と縦軸 (第 2 主成分軸) の直角座標を設定して、EOP 患者群の主成分得点が健常者群のそれと有意に異なった 16 組の検査項目の組み合わせにおける全被験者の主成分得点を 2 次元散布図にプロットした。健常者および AP 患者の主成分得点の 95% 信頼域を示す集中楕円を作成し、その楕円を主成分得点の基準範囲として、その基準範囲外にプロットされた EOP 患者を計数し、EOP 患者に占める割合を求めると、その割合は 20.0-57.5% だった。

また、主成分分析に使用した宿主防御機能検査項目が異なると、基準範囲外にプロットされる EOP 患者は異なり、EOP 患者群の主成分得点が健常者群のそれと有意に異なった 16 組いずれかにおいて、基準範囲外の主成分得点を示す EOP 患者の割合は 56.5% だった。歯周病の環境要因も兼ねて持つ EOP 患者は、単純に宿主機能要因の異常として捉え難い面がある。そこで、EOP の病態として宿主機能要因を強調するために、これらの要因を含まない EOP 患者を“真 EOP 患者”とし、上述と同じ分析をすると、基準範囲外の主成分得点を示す“真 EOP 患者”の割合は 17.1-55.6 % であり、いずれかの検査項目の組み合わせにおいて、基準範囲外の主成分得点を示す“真 EOP 患者”の割合は 68% だった。

「基準範囲外の主成分得点を示す“真 EOP 患者”」の割合が最も高頻度な組み合わせは、「Au, Pg および Fn に対する血清抗体価と CD8 および CD20 リンパ球サブセットの割合の検査項目の組み合わせ」であり、その割合は 55.6% であった。この検査項目の組み合わせは EOP 診断に最も有効である可能性がある。

本研究では、EOP 患者の各種の宿主防御機能を多変量解析することによって、68% の“真 EOP 患者”の宿主防御機能検査成績が健常者および AP 患者のそれと異なる検査項目の組み合わせを見出した。したがって、さらに宿主防御機能検査項目を増やして主成分分析を行えば、EOP 診断および長期予後の治療指針の設計に活用できることが示唆された。

論文審査結果の要旨

早期発症型歯周炎（EOP）の診断は、臨床症状からのみ行われる事が多い。それは、EOPの病因には宿主防御機能異常が多様に関わっているため、単一の宿主防御機能検査ではEOPを診断し得ないからである。本研究論文の目的は、複数項目の宿主防御機能検査結果を組み合わせ、それらを総合的に評価することによって、EOP患者群に特徴的な機能異常を見い出すことに設定された。

EOP患者の特徴的な機能異常像の検出は、宿主防御機能検査結果を主成分分析して得た主成分得点を2次元散布図上に描く事によって行われた。すなわち、宿主防御機能検査結果から任意に抽出された4~5項目について主成分得点を算出し、健常者および成人性歯周炎（AP）患者群の主成分得点とEOP患者のそれとの間に群間有意差がある検査項目の組み合わせ16組を特定した。それらの主成分得点を2次元散布図上にプロットするとともに、健常者およびAP患者の主成分得点の95%信頼域を示す集中楕円を基準範囲とし、基準範囲から外れて存在するEOP患者数を計数する方法を用いた。その結果、前出の検査項目組み合わせ16組のいずれかにおいて基準範囲外に存在したEOP患者の割合が68%であることを示し、この分析の妥当性を確認した。

このことは宿主防御機能検査結果を主成分分析することによってEOP患者の宿主防御機能異常が見い出し得ることを示唆するものであり、本研究は宿主防御機能検査結果に基づくEOP診断システムを確立する可能性を示すものと評価される。

したがって、本申請論文は学位論文としての価値を有すると認めた。