

氏名 杉 典 子

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 4 0 2 4 号

学位授与の日付 平成 1 7 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 歯周治療後の疾患の再発や進行の予知マーカーとしての歯周病原性細菌  
に対する血清抗体価測定の有用性に関する研究

論文審査委員 教授 吉山 昌宏 教授 下野 勉 教授 高柴 正悟

## 学位論文内容の要旨

### 【緒言】

Supportive Periodontal Treatment (SPT) は、一連の歯周治療の中で維持療法として位置付けられている。すなわち、歯周組織に対する定期的な臨床評価と再発予防処置を続けることによって、歯周病の再発予防と進行防止を目標とする。しかし、実際の臨床の間では、定期的な SPT を行っているにもかかわらず、歯周病の再発や進行が起こる場合がある。

その場合のリスクは、治療後の歯周状態（歯肉の炎症状態、歯周ポケットの状態、アタッチメントレベル等）やプラークコントロールの状態はもちろん、歯周治療の治癒様式や咬合性外傷などの局所環境因子によって説明されている。しかし、歯周病は細菌感染症であり、感染様式や細菌に対する宿主応答性は個人間でも大きく異なることから、感染論あるいは宿主応答性の面からリスクを予測していくことも重要である。しかしながら、このことに関しては、細菌に対する血清 IgG 抗体価は歯周病の病態や治療の効果を反映することが示唆されているにとどまっており、SPT 期における臨床症状と血清 IgG 抗体価との関連性は不明な部分が多い。

そこで、本研究では、歯周治療後の歯周病の再発や進行を予測するマーカーを探るために、SPT 期に歯周病が再発あるいは進行した患者の SPT 移行時の臨床診査項目と歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価との関連性について多変量解析を行った。

### 【材料および方法】

#### 1. 被験者

岡山大学医学部・歯学部附属病院歯周科において 36 ヶ月以上継続して SPT 管理下にある成人性歯周炎患者 122 名（男 31 名，女 91 名）とした。ただし、歯周病の再発あるいは進行の危険因子となり得る糖尿病を有している患者は除外した。

#### 2. SPT の内容

SPT については、2~3 ヶ月間隔で、1) 診査、2) 再モチベーション、3) 口腔清掃指導、4) スケーリング・ルートプレーニング、5) 局所環境因子のチェックと軽減、6) 歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価の測定を行った。

#### 3. 被験者の分類

SPT 移行後に 3 mm 以上の歯周ポケット長の深化が 3 ヶ所以上あった患者群を再発群（20 名）、それ以外を安定群（102 名）に分類した。

#### 4. 歯周病の再発や進行を左右する因子に関する統計解析

##### 1) 診査項目（変数）

- ・ 残存歯数： 現有歯の総数で表した。
- ・ 平均ポケット長： 6 点法で計測した歯周ポケット長の平均値で表した。
- ・ 4 - 5 mm と 6 mm 以上の歯周ポケット保有率： 4-5 mm と 6 mm 以上のポケット長を示す計測点数の全計測点数に対する百分率で表した。
- ・ Plaque control record： O'Leary の方法(*J. Periodontol.*, 43, 1972)で表した。
- ・ Bleeding on probing (BOP) 検出率： BOP を示す計測点数の全計測点数に対する百分率で表した。

- ・喫煙の有無：SPT 移行時の喫煙状況を表した。
- ・歯周病原性細菌に対する血清 IgG 抗体価：SPT 移行時の末梢血を採取し、Murayama らの記載 (*Adv. Dent. Res.*, 2, 1988) にしたがって ELISA 法を用いて測定した。なお、本検査を行うにあたっては、本学歯学部倫理委員会の承認を得て、各患者からインフォームドコンセントを得た。対象細菌は、*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) Y4, Aa ATCC29523, Aa SUNY67, *Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec), *Prevotella intermedia* (Pi) ATCC33563, Pi ATCC25611, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) FDC381, Pg SU63, *Fusobacterium nucleatum* ATCC25586 (Fn), *Capnocytophaga ochracea* S3 (Co), *Camphylobacter rectus* ATCC33238 (Cr), *Treponema denticola* ATCC35405 (Td)である。

## 2) 統計処理

再発群と安定群の比較に  $\chi^2$  検定と Mann-Whitney U 検定を、再発群・安定群と診査項目の関連性の評価にロジスティック回帰分析 (多変量解析) を用いた。ロジスティック回帰分析に際しては、 $\chi^2$  検定と Mann-Whitney U 検定の結果を考慮して、独立変数を選択した。

## 【結果】

1. 再発群では、安定群よりも男性の比率、年齢、6 mm 以上の歯周ポケットの保有率、および Ec と Pg FDC381 に対する血清抗体価が有意に高かった ( $P < 0.05$ )。
2. 結果 1 を用いてロジスティック回帰分析を行った結果、再発の有無を従属変数として、性別、年齢、6 mm 以上の歯周ポケット保有率、および Pg FDC381 に対する血清抗体価を独立変数とした時のオッズ比は、以下の通りであった。女性に対する男性のオッズ比は 2.86 {95%信頼区間 (以下同じ): 0.91-9.03}, 1 歳加齢する毎のオッズ比は 1.09 (1.02-1.17), 6 mm 以上の歯周ポケット保有率が 1% 上昇する毎のオッズ比は 1.34 (1.06-1.68), および Pg FDC381 に対する血清抗体価が健常者の平均値から標準偏差の 2 倍を越えて上昇した場合のオッズ比は 1.86 (1.01-2.75) であった。なお、SPT 移行時の 6 mm 以上の歯周ポケット保有率と Pg FDC381 に対する血清抗体価の間に相関関係はなかった。
3. SPT 移行時に 6 mm 以上の歯周ポケットを保有している患者を除外した場合、再発群では、安定群よりも残存歯数が有意に低かった ( $P < 0.05$ )。また、再発群では、安定群よりも Aa SUNY67, Pi ATCC25611, Pg FDC381, および Pg SU63 に対する血清抗体価が有意に高かった ( $P < 0.05$ )。この中で、健常者の平均値から標準偏差の 2 倍を越えて高かったのは Pg FDC381 に対する血清抗体価であった。

結果 3 を用いてロジスティック回帰分析を行った結果、再発の有無を従属変数として、残存歯数を独立変数とした時、残存歯数が 1 歯増加する毎のオッズ比は 0.96 {95%信頼区間: 0.93 - 0.99} であった。4 菌種に対する血清抗体価には有意差はなかった。

## 【考察および結論】

歯周病は様々な因子が相互に関与し合って発症する細菌感染症であるため、本研究では歯周病の発症と進行に関わる因子を変数として多変量解析を行い、それらの因子を総括的に捉えようと試みた。SPT 期に、再発あるいは進行した患者では、歯周ポケットの深さにかかわらず SPT 移行時の抗 Pg 抗体が高かったことから、感染が持続的に続いていた可能性が考えられた。また、歯周ポケットの有無にかかわらず、Pg に対する過剰な宿主免疫応答が局所における歯周組織破壊を助長した可能性もある。

本研究において、SPT 期に歯周病が再発あるいは進行した患者の SPT 移行時における臨床所見と血清 IgG 抗体価との関連性を多変量解析することによって、SPT 移行時の Pg に対する抗体価の上昇が歯周病の再発と進行を予知できるマーカーとなり得ることが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

Supportive Periodontal Treatment (SPT) は、一連の歯周治療の中でのメンテナンス療法として位置づけられ、歯周治療後の再発予防と進行防止を目標とする。しかしながら、実際の臨床の場では、定期的なSPTを行っているにもかかわらず、歯周病の再発や進行が起こる場合がある。今まで、歯周病の再発や進行のリスク評価は、治療後の歯周状態や咬合性外傷などの局所環境因子によって主に説明されている。また、近年では、遺伝子多型による評価もなされてきているが、確定的な診断とはなっていない。したがって、申請者は、特異細菌に対する免疫応答性を指標とした評価も歯周病の再発や進行のリスク評価に組み込む必要があると考えている。本研究は、SPT患者について、SPT移行時の臨床診査項目と歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体価から、歯周治療後の歯周病の再発や進行を予測するマーカーを探ることを目的としている。

研究は、以下の2つのステップからなる。

- 1) 対象とした治療後SPTと試行的SPT患者の歯周病の再発と進行のリスク因子の探索
- 2) 1)の対象者から6mm以上の歯周ポケット保有者を除外した場合の歯周病の再発と進行のリスク因子の探索

結果として、以下の2点を示している。

- 1) 歯周病の再発と進行のリスク因子は、年齢、6mm以上の歯周ポケット保有率および *Porphyromonas. gingivalis* (Pg) FDC381に対する血清抗体価であり、後者2つの因子の間には相関関係はなかったこと
- 2) 6mm以上の歯周ポケット保有者を除外した場合では、歯周病の再発と進行のリスク因子は、残存歯数とPgSU63に対する血清抗体価であること

以上のことから、細菌感染とそれに対する宿主反応性の観点から歯周病の再発あるいは進行を捉えようとする、Pgに対する血清抗体価がリスク因子となる得ることがわかった。本論文の結果は、SPT移行時のPgに対する高いことが歯周病の再発と進行を予知する上で有用なマーカーとなり得ることを示唆するものである。

したがって、本申請論文は学位論文の価値があると認めた。