

氏名	坪井 綾香		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	歯学		
学位授与番号	博甲第5925号		
学位授与の日付	平成31年3月25日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	歯科関連行動と IgG 抗体価で示す歯周病原細菌の感染度との関連の横断研究		
論文審査委員	森田 学 教授	前川 賢治 准教授	稲葉 裕明 准教授

学位論文内容の要旨

論文内容の要旨（2000字程度）

【緒言】

歯科保健知識の啓発運動の高まりに伴い、歯科に対する一般の関心も高まっている。現在はただ歯を保存するのではなく、口腔内が健康な状態で歯が保存されることが必要であり、それには歯周病の早期発見と治療介入が不可欠である。

そこで、歯周病原細菌に対する血液中のIgG抗体価を測定することで、感染度と生体の反応性を判定する方法が提唱された。IgG抗体価の持続的な上昇は、歯周組織破壊の持続を表す可能性があること、それは歯周治療によって減少すること、また、それをモニタリングすることで歯周病罹患の診断や治療効果を評価するマーカーのひとつとして有用であることが示唆されている。これには約3 mLの採血が必要であり、患者と医療従事者の両方にとって負担が大きいことがデメリットであったが、指尖IgG抗体価検査は、これらのデメリットを克服し、指尖穿刺による少量の採血（約50 μL）のみでIgG抗体価を測定する。

本研究では、この指尖血漿IgG抗体価を用い、歯周病原細菌の感染度に歯科関連行動が関連することを想定し、歯科関連行動と指尖IgG抗体価検査結果の関連を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】

1. **対象**：2008年8月から2015年4月の間に得られた指尖血漿 IgG 抗体価と、採血時に得た問診票を同意の上で提供された 9,286 データ中、40 歳未満の患者を除外した 7,108 データから、重複分については新しいもののみを残した 5,602 データを用いた（倫理委員会承認番号：研 1602-026）。
2. **歯周病原細菌に対する IgG 抗体価の測定**：自己採血キットを用いて手中指指尖毛細血管から 50 μL を採血し、血漿を検査に用いた。検査対象とした歯周病原細菌は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC29523 (Aa)、*Eikenella corrodens* FDC1073 (Ec)、*Porphyromonas gingivalis* FDC381 (Pg)、そして *Prevotella intermedia* ATCC25611 (Pi) の 4 菌株を用い、各種菌株の全菌体を超音波粉碎して超遠心後の上清画分をプレートに固相化した抗原蛋白に対する IgG 抗体価を測定した。

3. **問診項目と基本情報**：①歯科関連行動の問診3種類；「1年に1回は歯の健康診断を受けていますか？」（年1回の歯科健診），「1年に1回は歯医者で歯石をとったり歯をきれいにしてもらっていますか？」（年1回の歯石除去），「歯みがきは1日平均何回しますか？」（歯磨きを1日平均2回以上する），②全身状態の問診3種類；「タバコを吸いますか？」（現在喫煙の有無），「医師に糖尿病と診断されたことはありますか？」（糖尿病診断の有無），「医師に骨粗鬆症と診断されたことはありますか？」（骨粗鬆症診断の有無），さらに③基本情報5種類；「年齢」，「性別」，「身長」，「体重」，「BMI」，を設定した。
4. **被験者の群分け**：先行研究の結果から歯周病原細菌の感染度の指標としてはPgに対するIgG抗体価を用いた。Pgに対するIgG抗体価を調べた対象者を人数がほぼ同数となるように3分位に分け，Pgに対するIgG抗体価が1.2未満を歯周病原細菌の感染度正常群（n=1,881），1.2以上7.7未満を軽度感染群（n=1,859），7.7以上を重度感染群（n=1,862）と定義した。
5. **統計処理**：被験者全体内と上記の各群内における傾向性の検定を，男性の比率，年齢，BMI，IgG抗体価（Aa, Pi, Ecに対するもの），そして上記6種の問診項目に該当する人の割合に関して実施した。また，歯科関連行動と歯周病原細菌の感染度との関連を検討するために，各歯科関連行動を実施していない者に対する実施している者のオッズ比を，年齢と性による調整と多変量調整後のロジスティック回帰分析にて男女および年齢層別に算出した。なお，多変量調整は，喫煙習慣，糖尿病，そして骨粗鬆症の有無（「あり」および「なし」）について調整した。共変量は，年齢，性別，BMI，喫煙，糖尿病，そして骨粗鬆症の6項目とした。統計解析には，解析ソフトSAS Ver. 9.4を使用した。

【結果】

1. 年1回以上，歯科健診を受けている者および歯石除去等の処置を受けている患者では，受けていない患者に対して重度感染のオッズ比が有意に低く，それぞれ多変量調整オッズ比（95%信頼区間）が0.83（0.73-0.95）と0.81（0.71-0.93）であった。女性および65歳未満の者についてその関連は特に顕著であり，女性では0.76（0.64-0.91）と0.78（0.65-0.93），65歳未満者では0.82（0.71-0.96）と0.80（0.70-0.95）であった。
2. 1日平均歯磨き回数が2回以上である患者では，2回未満である患者に対して重度感染のオッズ比が有意に高く，多変量オッズ比は1.25（1.03-1.51）であった。男性および65歳未満の者でその関連は特に顕著であり，男性では1.44（1.12-1.85），65歳未満では1.34（1.07-1.69）であった。
3. また，歯科関連行動以外の項目と歯周病原細菌の感染度との関連はなかった。

【考察】

年1回以上の歯科健診及び歯石除去の実施とIgG抗体価にて評価した歯周病感染度との間に関連があり，歯科医療従事者による歯周組織検査を歯周病評価指標として用いた研究と同様の結果が得られた。この関連は女性と65歳未満で顕著であったが，加齢による歯の喪失が原因で関連が弱まることが考えられる。

1日平均歯磨き回数が2回以上である患者では，重度感染のオッズ比が高かった。これは，男性および65歳未満の者で，特に顕著であった。歯周病を自覚し歯周病治療を目的とした歯科受診のために歯磨き回数が増加したと推察した。

【結論】

本研究結果から、年1回以上の歯科健診および歯石除去の実施は IgG 抗体価にて評価した歯周病原細菌感染度と関連していることがわかった。この関連は、女性と65歳未満の者に顕著であった。

論文審査結果の要旨

高齢者の現在歯数の増加に反し、日本における歯周病の有病率は増加傾向が顕著である。現在はただ歯を保存するのではなく、口腔内が健康な状態で歯が保存されることが必要であるため、歯周病の早期発見と治療介入が不可欠であると考えられる。

そこで、歯周病を感染症の視点から捉えた検査法の確立を目指した。歯周病原細菌に対する血液中のIgG抗体価を測定することで、歯周組織の炎症を判定する方法が提唱されている。今までの方法では約3 mLの採血を必要とし、患者と医療従事者の両方にとって負担が大きいたことがデメリットであった。一方、指尖IgG抗体価検査は、指尖穿刺による少量の採血のみでIgG抗体価の測定を可能にした。申請者は、歯周病原細菌の感染度に歯科関連行動が関連すると仮説を立て、指尖血漿IgG抗体価を用い歯科関連行動との関連を検討した。

対象は、2008年8月から2015年4月の間に全国の歯科医院で得られた指尖血漿IgG抗体価と、採血時に得た問診票を同意の上で提供された9,286データ中、40歳未満の患者を除外した7,108データから、重複分については新しいもののみを残した5,602データを用いた。先行研究の結果から、歯周病原細菌の感染度の指標として*Porphyromonas gingivalis* (Pg)のIgG抗体価を用いた。Pgに対するIgG抗体価が1.2未満を歯周病原細菌の感染度正常群(n=1,881)、1.2以上7.7未満を軽度感染群(n=1,859)、7.7以上を重度感染群(n=1,862)と定義し、対象者数の群間でのばらつきを抑え、解析を行った。

問診項目と基本情報は、年1回の歯科健診の有無、年1回の歯石除去の有無、1日平均歯磨き回数が2回以上、現在喫煙の有無、糖尿病診断の有無、骨粗鬆症診断の有無、年齢、性別、身長、体重、BMIと設定した。統計処理は、歯科関連行動と歯周病原細菌の感染度との関連を検討するために、各歯科関連行動を実施していない者に対する実施している者のオッズ比を算出した。さらに年齢と性別による調整と多変量調整後のロジスティック回帰分析を用いて、男女および年齢層別に統計的に分析した。

結果として年1回歯科健診を受けている者および歯石除去等の処置を受けている患者では、受けていない患者に対して重度感染のオッズ比が有意に低く、女性および65歳未満の者でその関連は特に顕著であった。1日平均歯磨き回数が2回以上である患者では、2回未満である患者に対して重度感染のオッズ比が有意に高く、男性および65歳未満の者でその関連は特に顕著であった。また、歯科関連行動以外の項目と歯周病原細菌の感染度との関連は認められなかった。

以上のように、本申請論文は、指尖血漿IgG抗体価の有用性を証明し、歯科関連行動との関連を初めて明らかにした重要な知見であり、大変意義のあるものと思われる。よって、本審査委員会は、本申請論文に博士(歯学)の学位論文としての価値を認める。