

論文要旨等報告書

氏名	工藤 値英子
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 2 8 9 号
学位授与の日付	平成 2 1 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	歯周病検査としての歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の臨床的有用性の評価に関する研究

論文審査委員 教授 森田 学 准教授 苔口 進 教授 高柴 正悟

学位論文内容の要旨

【緒言】

歯周病は、一般的に臨床症状、X線画像、歯周組織検査等の結果を総合して診断される。これらの検査は複雑な操作を要する。また、歯周病が細菌感染症であるにも関わらず、歯周病原細菌の“感染”レベルではなく、歯周組織の“破壊”レベルを評価するものである。

従来から、歯周病を“感染”の面から捉えた検査法の確立が試みられてきた。とりわけ、歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価検査は、歯周病の病態診断に有用であると認識されている。しかしながら従来の方法は、患者から相当量の静脈採血を要し、また技術的にも困難なため臨床の場で活用されていない。そこで自己採血キットを利用して指尖から簡便に血漿を採取し、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の測定法が確立されれば、臨床的有用性が高いと思われる。

本研究では、血漿IgG抗体価検査の歯周病検査としての有用性を検討することを目的に、全国の複数の大学歯周病関連分野の協力による大規模な臨床試験を行った。

【材料および方法】

以下の研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した。

対象：静脈血清および指尖血漿における歯周病原細菌に対するIgG抗体価の相関には歯周病、全身疾患の有無に関係なく、ランダムに選択したボランティア23名を用いた。歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の臨床的有用性に関する検討には、岡山大学医学部・歯学部附属病院をはじめ、全国11大学の附属病院における歯周病関連診療科を受診した慢性歯周炎患者549名(40歳以上、全身疾患のない者)とした。

血漿および血清試料：血漿は、患者の指尖から市販の採血キット(DEMECAL[®], リージャー, 東京)を用いて採取・調製した。なお、ボランティア23名からは血漿と併せて静脈から採血し、通法に従って血清も分離・回収した。

歯周病原細菌に対する血漿および血清IgG抗体価の測定：歯周病原細菌は*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), および*Prevotella intermedia* (Pi)を標的とした。抗原は、全菌体を超音波破碎したものの超遠心上清画分を用いた(特殊免疫研究所にて調製)。IgG抗体価の測定は、Murayamaらの記載を改変したELISA法を用いて行った。なお、血漿IgG抗体価測定は、リージャー長崎ラボラトリー(諫早)に外注して行った。

静脈血清と指尖血漿間における歯周病原細菌に対するIgG抗体価の一致度：ボランティア23名の指尖血漿および静脈血清を用いて、歯周病原細菌に対するIgG抗体価を測定した後、両値をX軸、Y軸上にプロットし、その回帰直線が $Y=X$ に近似するかどうかを検討した。

歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価と歯周病臨床パラメータ値の関連性：下記の歯周病臨床パラメータによって分類した各群間における血漿IgG抗体価レベルの差をMann-WhitneyのU検定によって比較検討し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

- 「Bleeding on probing (BOP) 陽性率 (%)」：25 %未満, 25-50 %未満, 50 %以上
- 「歯周ポケット深さが4 mm以上の部位の割合 (%)」：10 %未満, 10-30 %未満, 30 %以上

歯周基本治療前後における歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の推移：初診時と基本治療終了後における血漿IgG抗体価を測定し、Mann-WhitneyのU検定によって2群間の平均値を比較し、またWilcoxonの符号順位検定によって患者個々の2時点の推移を比較検討した。さらに、歯周病臨床症状の変化（動揺歯率, BOP陽性率, 平均ポケット深さ, および4 mm以上の歯周ポケットの割合）について同様に比較検討した。なお、 $P < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

Pgに対する血漿IgG抗体価における指尖血漿試料の経日的変化：ボランティア10名の指尖血漿を用いて、採取日から0, 3, 7, 10日後までのPgに対する血漿IgG抗体価の経日的変化をWilcoxonの符号順位検定にて検討した。なお、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

【結果】

1. 静脈血清および指尖血漿における歯周病原細菌に対するIgG抗体価はほぼ近似した。
2. 「BOP陽性率」が50 %以上の群におけるPgに対する血漿IgG抗体価は、他の2群に比較して有意に高値を示した。また、「4 mm以上の歯周ポケットの割合」が30 %以上の群におけるPgに対する血漿IgG抗体価は、他の2群に比較して有意に高値を示した。一方、Aa, Ec, およびPiiに対する血漿IgG抗体価は、いずれの臨床パラメータにおいても互いに有意差を認めなかった。
3. 個々の歯周病患者において、歯周基本治療終了後の動揺歯率, BOP陽性率, 平均ポケット深さおよび4 mm以上の歯周ポケットの割合は、初診時に比較して有意に減少し、それに呼応して血漿IgG抗体価も有意に減少した。
4. 「歯周基本治療終了後」群のBOP陽性率, 平均ポケット深さおよび4 mm以上の歯周ポケットの割合は、「初診時」群に比較して有意に減少した。また、「歯周基本治療後」群の血漿IgG抗体価は、4菌種すべてで「初診時」群と比較して有意に減少した。
5. 採血キットで採取した指尖血漿のPgに対する血漿IgG抗体価は (N=10), 採取後10日目まで有意差なく、経日的な変化は無かった。

【考察】

本研究から、Pgに対する血漿IgG抗体価は、歯周病の臨床パラメータである「BOP陽性率」および「4 mm以上の歯周ポケット深さの割合」が高いほど高値を示すことが分かった。また歯周基本治療による歯周病臨床症状の改善に呼応して、血漿IgG抗体価は有意に減少した。すなわち、本検査は、従来の血清IgG抗体価検査と同じく歯周病治療の効果を示す指標になり得る。さらに、「歯周基本治療後」群の血漿IgG抗体価は、「初診時」群と比較して有意に低下した。この結果は、血漿IgG抗体価レベルは歯周病原細菌の“感染レベル”の指標となり得ることを示唆する。

以上のことは、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価は、歯周病原細菌の“感染レベル”を評価する指標として活用できるものであり、本検査システムの歯周病スクリーニング検査としての臨床的有用性を期待し得るものである。

【結論】

歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価は、歯周病病態の指標になり得る検査として臨床上有用である。

論文審査結果の要旨

歯周病は、口腔細菌の歯周ポケットへの感染によって発症する細菌感染症である。歯科臨床の現場において、歯周病の診断は、臨床症状、X線画像、歯周組織検査等の結果を総合して診断される。これらの検査は繁雑な操作を要するうえに、安定した客観性を持つことが困難である。また、歯周病が細菌感染症であるにも関わらず、歯周病原細菌の“感染”レベルではなく、歯周組織の“破壊”レベルを評価するものである。

従来から、歯周病を“感染”の面から捉えた検査法の確立が試みられてきた。とりわけ、歯周病原細菌に対する血清IgG抗体価検査は、歯周病の病態診断に有用であると認識されている。しかしながら従来の方法は、患者から相当量の静脈血を要し、また技術的にも困難なため臨床の場で活用されていない。そこで、自己採血キットを利用して指尖から簡便に血漿を採取することによって、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価の測定法が確立されれば、臨床的な有用性が高いと思われる。

したがって、本研究では、歯周病原細菌{*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi)}に対する血漿IgG抗体価測定法を構築し、血漿IgG抗体価の歯周病検査としての有用性を検討することを目的に、全国の複数の大学間協力による大規模な臨床試験を行った。

申請論文は以下の内容を示すものであった。

- 1) 静脈血清および指尖血漿における歯周病原細菌に対するIgG抗体価が近似すること
- 2) Pgに対する血漿IgG抗体価は、歯周病の臨床パラメータである「Bleeding on probing (BOP) 陽性率」および「4 mm以上の歯周ポケット深さの割合」が高いほど高値を示すこと
- 3) 歯周治療に伴う歯周炎の改善に相応して、歯周病患者の指尖血漿IgG抗体価が減少すること
- 4) 自己採血キットによって調製された指尖血漿試料のIgG抗体価は採取後10日目まで安定すること

以上のことから、歯周病原細菌に対する血漿IgG抗体価は、歯周病原細菌の“感染レベル”を評価する指標として活用できるものであり、本検査システムの歯周病スクリーニング検査としての臨床的有用性を期待し得るものであることが示唆された。

以上のことから、本申請論文は博士（歯学）の学位論文として価値があるものと判断した。