

論文の内容の要旨

氏名：田部 進市

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：SPT（Supportive periodontal therapy）患者および有病者における歯周病臨床パラメーターに反映する栄養因子の検討

健康と病気になる前の中間状態である「未病」の段階では、食品機能性は服薬よりも有用であると考えられている。慢性歯周炎の病状進行と病状安定との間にも同様のギャップが存在する可能性がある。栄養因子と歯周病との関係はいくつかの報告がある。ビタミンC、Eおよびカロテノイドの不足などの栄養不均衡に起因して、歯周組織の抵抗性の減弱することが報告されている。また、腸内細菌叢は代謝変化と食物の機能性に重要な役割を果たすことが注目されている。歯周病のリスク評価は、歯周病治療の開始時のみならず歯周病安定期治療（supportive periodontal therapy, SPT）においてその重要性が認識されている。その評価方法は2003年に確立され、その項目には、プロービング深さ（probing depth, PD）5 mm以上の歯数、プロービング時の出血（bleeding on probing, BOP）率、年齢と骨吸収の比率、欠損歯数、全身疾患、喫煙状態が含まれている。各項目を3段階で評価し、該当リスク項目数によって総合リスクが判定される。しかし、本評価方法には栄養状態は含まれていない。一方、歯周炎と虚血性心疾患、脂質代謝異常、慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）、糖尿病（diabetes mellitus, DM）などの全身性疾患との関連が報告されている。多変量ロジスティック回帰モデルでは、歯周炎と動脈硬化、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患との間に統計学的有意差が認められている。このような統計的な疫学研究は、全身疾患と歯周炎との密接な関係のさらなるエビデンスを提供しているが、全身疾患を伴う有病者患者は、食生活に関する指導を受けていることから、これらの食生活指導が、歯周病臨床パラメーターと栄養因子との関連性に影響を与える可能性が考えられる。本研究では、SPT中の歯周炎患者を対象に、生活習慣関連調査と歯周病検査を行い、栄養因子が歯周病臨床パラメーターに及ぼす影響を検討した。また、全身疾患を有する患者を対象に、栄養因子、血液生化学的項目、および歯周病臨床パラメーターとの関連性を検討した。

SPT患者において、日本大学松戸歯学部付属病院歯周科に通院する106名の患者が対象となった。SPT患者は、初診時（base line, BL）、歯周基本治療終了時（reevaluation, RE）およびSPT移行時（SPT1）における歯周病検査データ（動揺度, PD, BOP）およびプラークコントロールレコード（plaque control record, PCR）を、電子カルテより抽出して記録した。全身既往歴および服用薬の状況はカルテ記載および処方歴から記録した。SPT患者における歯周病臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価するため、唾液中インターロイキン 1β （interleukin 1β , IL 1β ）および腫瘍壊死因子 α （tumor necrosis factor α , TNF α ）mRNAレベルを解析した。環境因子、栄養因子および歯周病臨床パラメーターの関連性は、統計的手法で解析した。Wilcoxon符号順位検定は、BL, RE, SPT1および最新治療時（SPT2）間の臨床パラメーターの有意差を評価するために使用した。Spearman's順位相関係数（rs）を使用して、臨床パラメーターと環境および栄養因子との相関関係を解析した。臨床パラメーターと相関関係を有する環境および栄養因子（ $|rs| > 0.15$ ）の因果関係を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重回帰係数（R）、調整決定係数（R²）、および回帰変動を算出した。臨床パラメーターを目的変数に設定し、4項目の環境因子と10項目の栄養因子を説明変数にそれぞれ設定した。これらの説明変数間の線形結合は、分散拡大係数（variance inflation factor, VIF < 10 ）に基づいて判定した。誤差項（測定値と理論値の差）の間に自己相関があるかどうかを判断するために、ダービン-ワトソン比（Durbin-Watson, DW）が-2.0から2.0の間の値を取ることを確認した。さらに、各重線形回帰分析の精度を評価するために、平均絶対誤差（mean absolute errors, MAEs）を計算した。残差プロットは規則性と分布を視覚的に評価するために使用され、不均一性はBreusch-Pagan検定とWhite検定によって評価した。

統計解析の結果、ほとんどの臨床パラメーターはSPT1で改善され、SPT2においても維持されていたが、BOP率はSPT1とSPT2の間で増加する傾向を示した。これらの結果は、対象者が適切な歯周病治療を受けていたことを示していた。PDとパン、脂の少ない魚、ヨーグルトとの間、4-5 mmのPDの割合と豚肉・牛肉・羊肉、脂の少ない魚、ヨーグルトの間、6 mm以上のPD割合と豚肉・牛肉・羊肉、卵、大豆、豆腐、

緑の濃い野菜,キノコの間, BOP 割合と牛乳,キノコの間, 歯周炎症表面積 (periodontal inflamed surface area, PISA) とパン, 牛乳, 緑の濃い野菜の間, そして PISA/ 歯周上皮表面積 (periodontal epithelial surface area, PESA) とパン, 大豆, 牛乳, キノコの間で弱い負の相関がみられた。重回帰分析の結果, 平均 PD, 4-5 mm の PD 割合, BOP 率および PISA は, ヨーグルトおよび緑の濃い野菜の摂取頻度に有意に影響を受けていた。これらの結果は, 栄養因子が BOP 率, PISA, PISA/PESA などの, 炎症の活動性に影響を与える傾向を示していた。有病者患者は, 日本大学医学部付属板橋病院循環器内科に通院する 94 名が対象となった。94 名の患者のうち, 49 名が虚血性心疾患, 20 名が脂質代謝異常症, 35 名が CKD, 28 名が DM と診断された。有病者における歯周病臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価するため, 唾液中 IL1 β タンパク質濃度を解析した。唾液中 IL1 β タンパク質レベルは, ELISA 法で分析した。統計解析は, SPT 患者のデータ解析と同様に行った。この母集団では歯数と豚肉・牛肉・羊肉, 緑の濃い野菜, キノコ, PESA とキノコ類の間で, 弱い正の相関が認められた。ほとんどの栄養因子は重症度, グレード, 平均 PD, 4-5 mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD 割合, 平均臨床的アタッチメントレベル (clinical attachment level, CAL), BOP 率, PISA, PISA/PESA と負の弱い相関関係を示した。各疾患の診断に使用した血液検査データと栄養因子のスピアマンの順位相関係数を調べた結果, 心臓病患者ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼとパン, アラニントランスフェラーゼと牛乳, クレアチンキナーゼと豚肉・牛肉・羊肉, その他の野菜との間に弱い負の相関が認められた。脂質代謝異常患者では, 総コレステロールと豚肉・牛肉・羊肉, キャベツと白菜, 大根とカブとの間に弱い正の相関が認められた。DM 患者においては, ヘモグロビン A1c と加工肉との間に弱い正の相関が認められた。本研究の患者は循環器内科の専門家から食生活の指導を受けていたが, 部分的にさらなる食生活の改善の必要性を示唆していた。重回帰分析の結果, グレード, 歯数, 平均 PD, 4-5 mm の PD 割合, 平均 CAL および BOP 率は, 有意に栄養因子の影響を受けていた。平均 PD は, ヨーグルトとキャベツ・白菜により, 平均 CAL は, 豚・牛・羊肉および緑の濃い野菜によって影響された。SPT 患者における唾液中の IL1 β および TNF α mRNA レベルと環境および栄養因子との相関関係を解析した結果, IL1 β mRNA レベルと喫煙状態との間に弱い正の相関を示したが, TNF α mRNA レベルと環境因子との間に相関関係はなかった。IL1 β mRNA レベルと緑の濃い野菜の間には, 非常に弱い負の相関がみられたが, TNF α mRNA レベルと栄養因子の間では相関関係はみられなかった。興味深いことに, IL1 β mRNA レベルは, 炎症活動性を反映している BOP 率, PISA および PISA/PESA と弱い相関関係を認めた。有病者では, 口腔内の炎症状態を唾液中の IL1 β タンパク質レベルで評価した。IL1 β タンパク質レベルと平均 PD, 4-5 mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD 割合, 平均 CAL, BOP 率, PISA および PISA/PESA と弱い正の相関関係を示した。これらの結果も同様に, IL1 β タンパク質レベルが臨床パラメーターを反映することを示唆していた。

本研究では, 栄養因子である緑の濃い野菜が, 歯周炎の活動性を評価する有効な評価項目になり得ることを示した。また, ヨーグルトの摂取量が PD に影響する因子であることを明らかにした。今後は大規模な対象患者数での観察研究や, 栄養因子を考慮した食習慣を使用した臨床比較試験が必要であることが示唆された。栄養因子である濃い緑色の野菜やヨーグルトの摂取頻度および摂取量が, BOP, PISA, PISA/PESA による歯周組織の炎症活性評価に有効なエンドポイントとなり得ることが示唆された。また, ヨーグルト製品, 緑の濃い野菜, キャベツ・白菜, 豚肉・牛肉・羊肉, の頻繁摂取が歯周炎の予防に役立つ可能性が示されたとともに, これらの食生活の評価は, 歯周炎リスク評価に有用である可能性が示唆された。