

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	三好 規子
審査委員	主査 川本 龍一 副査 浜川 裕之 副査 羽藤 高明 副査 大沼 裕 副査 三宅 映己

論文名 「唾液中乳酸脱水素酵素レベルをバイオマーカーとした中高年日本人における歯周病と慢性軽度炎症との関連に関する検討」

審査結果の要旨

【背景】

従来の歯周病確定診断手法であるプロービング法は高いコストと長い検査時間が必要であることから、簡易な手法として唾液中乳酸脱水素酵素（S-LDH）の測定により口腔内の炎症を把握する歯周病スクリーニング法が開発されている。先行研究では、歯周病と全身の炎症反応との関連が報告されているが、唾液検査で歯周病を評価した疫学研究は少ない。そこで本研究では、地域住民を対象として唾液検査を実施し、その検査の有用性および全身炎症反応と口腔内炎症反応との関連を検討した。

【方法】

2011～2015年に30～79歳の愛媛県東温市住民を対象に実施した循環器詳細健診（東温スタディ）の参加者で、歯周病検査・唾液検査・75gブドウ糖負荷試験を受けなかった者やCRP 10mg/L以上の者を除外した男女1,815人を対象とした。質問紙票により高血圧・高脂血症・糖尿病の治療の有無、飲酒量、喫煙の有無、運動量を調査した。残存歯全て（第三大臼歯を除く）を対象に6点法にて歯周ポケットの深さ（PD）と出血の有無（BOP）を計測した。S-LDHを四分位に分け、男女別に、各群間のPD 4mm以上の割合、PD平均値、BOPの有無、残存歯数の平均値を年齢、Body Mass Index（BMI）、高血圧、高脂血症、糖尿病、飲酒量、喫煙の有無、運動量

を調整因子とした共分散分析で比較するとともに、群間の傾向性の検定を行った。S-LDH 四分位と高感度 CRP 値の平均値を性、年齢で調整した共分散分析で比較するとともに、群間の傾向性の検討を行い、さらに BMI 25 kg/m² 未満以上で層別化し、性、年齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、飲酒量、喫煙の有無、運動量を調整因子とした共分散分析で比較し、群間の傾向性の検定を行った。S-LDH と高感度 CRP 1 mg/L 以上の関連を性、年齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、飲酒量、喫煙の有無、運動量を調整した多変量調整ロジスティック回帰モデルを用いて分析した。

【結果】

S-LDH 四分位と多変量調整した歯周病の指標（PD 4 mm 以上の割合、PD 平均値、BOP）は、男女ともに有意に関連していた（ $P < 0.001$ ）が、残存歯数には有意差は認められなかった。性と年齢で調整した高感度 CRP 平均値は、S-LDH 四分位の最下位から 0.40、0.45、0.45、0.50 mg/L（傾向性、 $p < 0.01$ ）であり、有意差を認めたが、多変量調整後の有意差は認められなかった。BMI 25 kg/m² 以上で層別化したところ、BMI 25 kg/m² 以上の群において、高感度 CRP の平均値は、S-LDH の最下位から 0.62、0.66、0.70、0.82（傾向性、 $P < 0.03$ ）であった。高感度 CRP 1 mg/L 以上のオッズ比は S-LDH 最高位で 1.93（95%CI: 1.01-3.69）で有意差な上昇を認めたが、BMI 25 未満の群では、高感度 CRP 平均値、オッズ比ともに有意差は認められなかった。

【結論】

本研究より、S-LDH は歯周病の指標と強い関連が認められ、歯周病集団のスクリーニングにおいて有望なバイオマーカーと考えられた。BMI 25 kg/m² 以上では、S-LDH が高い群において CRP との間に有意な関連が認められた。S-LDH 高値者を早期発見することによって、高感度 CRP の測定を勧奨し、CRP 値が高い場合には歯周病の治療もしくは内科的治療により CRP 値を下げることによって、将来の心疾患発症の予防につながる可能性が示唆された。

審査会のまとめ

本論文の公開審査は平成 29 年 1 月 6 日に開催された。申請者は研究内容について英語で明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対して的確に応答した。

- 1) Nomura ら以外の歯周病と S-LDH に関する報告、2) 高感度 CRP の代わりに S-LDH を用いる意義、3) 対象選択のバイアス、母集団を代表しているか、日本人の代表ととらえてよいか、4) 症例数の設定方法、5) 歯周病の定義、6) 口腔内乾燥症などの他疾患の影響、7) 唾液採取の信頼性、8) S-LDH の測定法と信頼性、S-LDH のアイソザイム、9) 唾液中の不純物の影響、10) S-LDH に影響する疾患の除外、11) 既往歴に心血管疾患を有する人の影響、12) 統計解析の方法、13) サブ解析での BMI 25 kg/m² で分けた理由、14) S-LDH は容易に測定でき、値段も安いのか、15) 歯周病の治療により S-LDH は低下し、高感度 CRP も改善するのか、16) 口腔内炎症反応と高感度 CRP との関係はどうか、17) 唾液中のヘモグロビン測定と S-LDH 測定との比較、18) 歯周病により S-LDH が上昇する機序、19) S-LDH 測定の価格、20) S-LDH と飲酒との関係、21) 発表者の研究におけるエフォート、22) 今後の研究の方向性などについての質問がなされた。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。