

令和元年6月20日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20704

研究課題名(和文)血管内皮機能に着目した口腔と全身をつなぐ健康指標の創案

研究課題名(英文) Association between Oral Health Promotion and Improvement of Flow Mediated Dilation (FMD) : a Randomized Clinical Trial

研究代表者

有吉 芽生 (Ariyoshi, Meu)

鶴見大学・歯学部・臨床助手

研究者番号：20516299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に同意を得た健康な成人男女110名を対象に、試験群および標準治療群に割り付けた。試験開始時に被験者全員に専門的機械的歯面清掃(PMTC)および保健指導を行った。試験群は、PMTC直後にDental Drug Delivery Systemによる歯面上の除菌を図り、その後継続実施した(約90日間)。試験開始時と終了時に口腔診査およびFMD計測を行った。口腔診査の結果、両群ともに改善が認められた。特に、試験群のBOPは、開始時と比較して有意に減少した。FMDについては減少したが、有意差が認められなかった。本実験条件において、血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、「口腔の健康状態が全身の健康状態に影響を及ぼすか」というリサーチクエストに対するエビデンスを提供することを目的とする。加えて、無作為化並行群間比較試験による本研究は、他の研究者によって行われるメタ解析に引用されることにより、口腔と全身健康状態の因果関係の有無を明らかにする一助となるはずである。

研究成果の概要(英文)：Several studies including some epidemiologic reports have suggested a possible link between periodontitis and cardiovascular diseases. Therefore, a randomized clinical trial was designed to demonstrate that 3DS preventive therapy is effective for the improvement of endothelial function. At screening, 110 healthy subjects who had no severe oral disease, circulatory system diseases or didn't take any antibiotics within the previous 3 months were random selected. Thereafter, random allocated the groups using sealed envelopes. At baseline, intraoral examination and FMD were measured. Intraoral examination demonstrated the health condition of the periodontal tissue tend to be improved in both groups. Especially, BOP in the 3DS group was significantly lower compared with the baseline. However, FMD didn't statistically improved parallel to oral health as defined by pocket depth and bleeding on probing. Thus oral health promotions were not associated with improvement of FMD in this study.

研究分野：社会歯学 保存修復学

キーワード：口腔保健指導 血管内皮機能 血流依存性血管拡張反応検査 血流依存性血管拡張反応 予防歯科学 歯血症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、口腔と全身の健康の相関性が数多く報告されているが、その多くは「口腔の不健康」と「全身の不健康」の相関である (Tonetti MS et al, N Eng J Med, 2007)。一方、口腔の健康増進が全身の健康増進に寄与するという因果関係を示すエビデンスは極めて限られていることがわかった。その大きな理由は、歯科において全身の健康増進を評価するための確立された指標(評価項目)がないからである。従って、上記の因果関係を示すエビデンス提示には、まず、口腔の健康増進により変化する全身の健康の指標(評価項目)の確立が必要である。

先行研究では、血圧に加えて脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity; PWV) を評価項目として採用した。その結果、試験期間中 PWV の安定を図ることができたが、有意な改善までに至らなかった。以上より、PWV は血管中膜の硬化という既に起きている器質変化の評価は可能であるが、「口腔の局所介入で変化が現れる病変初期の鋭敏な指標」ではなく、目的とする評価項目として期待することは難しいと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、続く評価項目の選定として、器質変化より先に現れる「機能変化」を測定する必要性を認識し、血管内皮細胞の機能変化に焦点を当てた。血管内皮細胞は血管の収縮・拡張を調節するほか、血小板の粘着・凝集を抑制し血管を保護している。この血管内皮細胞の機能を測定するのが血流依存性血管拡張反応 (Flow Mediated Dilation; FMD) である。以上より、本研究では、FMD を全身の健康増進の評価項目として採用し、「口腔の健康増進により、FMD が高くなる = 血管内皮細胞の機能が向上する」という仮説を検証した。

3. 研究の方法

本研究は、口腔の健康増進が全身の健康増進に貢献するという因果関係の解明を目指す介入研究を行った。口腔の健康増進を図るために、標準治療である専門的機械歯面清掃 (Professional Mechanical Tooth Cleaning, PMTC) に加えて、Dental Drug Delivery System (3DS) による歯面除菌方法を採用した (Takeuchi H, Hanada N et al Jpn J Infect Dis, 2000)。3DS の薬剤としては、次亜塩素酸電解水を選択した。評価項目は、歯周組織検査による歯周ポケット深さ (Pocket depth, PD) およびプロービング時出血 (Bleeding on probing, BOP) とした。全身の健康増進については、評価項目として先述の FMD を採用し、その値が改善することを目指した。

具体的な研究デザインを以下に記す。インターネットやチラシなどにより本試験に参加を呼びかけ、募集した成人男女 150 名 (平均年齢 38.3 ± 9.4 歳) に対して、一次および二次スクリーニングを行った。下記の組み入れ・除外基準を満たした健康な成人男女 110 名 (男性 66 名、女性 44 名) を対象として、無作為化並行群間比較試験を採用した (図 1)。

【組み入れ基準】

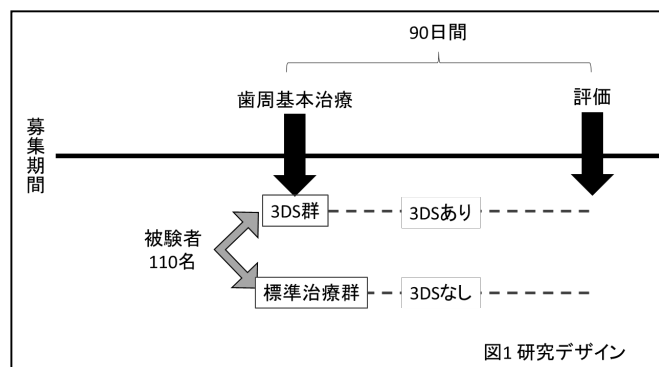
- ・ 70 歳以下の成人男女
- ・ 20 歯以上を有する者
- ・ BOP が 2 か所以上、または歯周ポケット深さ 4 mm 以上 1 か所以上を有する者

【除外基準】

- ・ 独力で研究実施場所へ通うことが不可能な者
- ・ 歯周外科を必要とする歯周病患者
- ・ 治療を必要とするう蝕症患者
- ・ 試験開始 3 か月以内に抗菌薬を服用した者
- ・ 外科手術の既往のある者
- ・ 降圧剤の服用を必要とする者
- ・ 他の疾患の治療優先順位が高い者
- ・ 他の臨床試験に参加している者

循環器疾患のリスクファクタ - である喫煙を考慮し、喫煙習慣別に層別化後に封筒法を用いて 2 群に割り付けた。具体的には、事前の質問票から把握した喫煙者、非喫煙者ごとに、数字を記入した紙を封入した封筒 1 枚を、被験者自身の手によって紙袋から引き上げ、その場で開封した。偶数を 3DS 群、奇数を標準治療群とした。3DS 群は、自宅にて 90 日間、3DS を 1 日 2 回行い、記録紙に回数を記入した。実施予定回数は計 180 回であり、54 回 (30%) 以上の未実施を脱落とした。

なお、本研究は鶴見大学歯学部倫理審査委員会の承認のもと実施した。



4. 研究成果

両群において10名が試験中止および9名が脱落した。尚、脱落例については、分析に供した(Intention-to-treat analysis)。歯周組織検査の結果、両群ともに歯周ポケット深さおよびBOPに改善が認められた(表1)。特にBOPについては、3DS群は有意に減少した(Wilcoxonの符号付検定順位検定)。FMDについては減少したが、有意差が認められなかった。以上より、血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性は認められなかった。

表1 本試験のベースライン時と終了時の各評価項目の値

	3DS群(n=54)		標準治療群(n=56)	
	ベ-スライン時	終了時	ベ-スライン時	終了時
PD(mm)	2.05 ± 0.24	1.88 ± 0.83	2.12 ± 0.27	1.94 ± 0.19
BOP(%)	12.1 ± 10.1	10.2 ± 8.03	13 ± 10.2	11.5 ± 10.5
FMD(%)	5.71 ± 3.00	5.34 ± 2.21	6.02 ± 3.1	5.91 ± 2.45

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

歯周病を対象とした唾液生化学検査に対する受診者の意識調査 西辻直之, 古藤真実, 福澤洋一, 矢吹義秀, 上谷公之, 久保宏史, 吉野浩和, 長井博昭, 中曽根隆一, 矢島正隆, 岡田彩子, 有吉芽生, 曾我部薫, 菊地朋宏, 宮之原真由, 山田秀則, 村田貴俊, 野村義明, 花田信弘 口腔衛生学会雑誌 67(2)89-93 2017年 査読あり
<http://www.kokuhoken.or.jp/jsdh/file/journal/67-2/89.pdf>

[学会発表](計11件)

血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価:ランダム化並行群間比較試験 岡田彩子, 村田貴俊, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘. 第68回日本口腔衛生学会・総会 2019年

全身的な健康を歯科から考える“予防医学”としての概念を歯科へ「3DS 除菌外来」の試み 山田秀則, 宮之原真由, 大塚良子, 石川芽生, 曾我部薫, 岡田彩子, 武内博朗, 村田貴俊, 野村義明, 花田信弘. 第68回日本口腔衛生学会・総会 2019年

Transparency in Random Allocation in a Randomized Clinical Trial; Effectiveness of Periodontal Health Improvement on Vascular Endothelial Function Ayako Okada, Takatoshi Murata, Meu Ariyoshi, Ryoko Otuka, Mamiko Yamashita, Miki Kosaka, Masayuki Suzuki, Ken Tatenno, Rumi Wakiyama, Tomoko Mizugaki, Akiko Imamura, Hiromi Uematsu, Hitomi Aoyagi, Megumi Suzuki, Tsutomu Sato, Hiroshi Kawahara, Khairul Matin, Nobuhiro Hanada. 第66回 JADR 総会・学術大会(国際学会) 2018年

血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価:ランダム化並行群間比較試験(第一報) 有吉芽生, 村田貴俊, 岡田彩子, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘. 第67回日本口腔衛生学会・総会 2018年

喫煙者の口腔ケアと歯周組織の健康状態との関連性について 岡田彩子, 村田貴俊, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘. 第67回日本口腔衛生学会・総会 2018年

がん治療周術期における口腔内環境の変化 1症例報告(第2報) 大塚良子, 今井奨, 岡田彩子, 有吉芽生, 菊地朋宏, 宮之原真由, 曾我部薫, 村田貴俊, マティン カイルール, 野村義明, 花田信弘, 桃井保子, 熊谷崇. 第67回日本口腔衛生学会・総会 2018年

血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価:ランダム化並行群間比較試験(ベースライン分析) 村田貴俊, 岡田彩子, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘. 第19回日本口腔機能水学会総会・学術大会 2018年

Liquid Carrier Type 3DS トレーを用いた殺菌洗口液の細菌学的・臨床的効果 岡田彩子, 有吉芽生, 曾我部薫, 大塚良子, 宮之原真由, 村田貴俊, マティン カイルール, 花田信弘.

第 66 回日本口腔衛生学会・総会 2017 年

唾液を用いた歯周病のスクリーニング検査による地域健康診断システム構築～平成 28 年度実施結果報告～ 古藤真実, 上谷公之, 吉野浩和, 久保宏史, 矢吹義秀, 福澤洋一, 西辻直之, 長井博昭, 矢島正隆, 有吉芽生, 曾我部薫, 岡田彩子, 野村義明, 花田信弘. 第 66 回日本口腔衛生学会・総会 2017 年

がん治療周術期における口腔内環境の変化 - 1 症例報告 - 大塚良子, 今井奨, 阿部繭, 岡田彩子, 有吉芽生, 菊地朋宏, 村田貴俊, マティン カイルール, 野村義明, 花田信弘, 桃井保子, 熊谷崇. 第 66 回日本口腔衛生学会・総会 2017 年

3DS 除菌外来における疲労測定システム(自律神経測定センサー)の導入 宮之原真由, 村田貴俊, 山田秀則, 岡田彩子, 石川芽生, 野村義明, 花田信弘. 第 65 回日本口腔衛生学会・総会 2016 年

〔図書〕(計 1 件)

歯科発アクティブライフプロモ - ション 21 健康増進からフレイル予防まで 武内博朗, 泉福英信, 野村義明, 花田信弘, 村田貴俊, 山田秀則, 岡田彩子, 宮之原真由, 有吉芽生, 曾我部薫, 浦口昌秀. 2017 年発行 200 頁 デンタルダイヤモンド社

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。