

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 Elastria Widita  
学位 博士 (歯学)  
学位記番号 新大院博 (歯) 第468号  
学位授与の日付 令和2年9月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Relationship between clinical periodontal parameters and changes in liver enzymes levels over an 8-year period in an elderly Japanese population (日本人高齢者における臨床的歯周パラメータと肝酵素レベルとの関連性に関する8年間の縦断研究)  
論文審査委員 主査 教授 小川 祐司  
副査 教授 葭原 明弘  
副査 教授 多田 康一

### 博士論文の要旨

#### 【目的】

歯周病は、歯周病原菌を含む口腔内微生物の複合体によって、歯周組織が徐々に破壊される慢性炎症性歯肉疾患である。これらの病原菌は歯周ポケットから血流に放出され、そこで局所的および全身的な宿主の炎症反応を引き起こす。よって高齢者では、早期にリスク要因を抑制し、全身疾患のリスクを下げるのが重要であり、歯周病と肝臓病の関連性についてのいくつかの報告が上がっている。肝臓の状態は、血液検査、特に酵素アラニントランスアミナーゼ(ALT)とアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の漏出によって検出でき、肝臓酵素レベルの障害は肝臓障害の兆候である可能性がある。歯周病と肝臓酵素の関係については、これまでいくつかの報告があるが、両者の間の関連性は、また報告されていない。本研究の目的は、地域における自立日本人高齢者265名(ベースライン時72歳)において、臨床的歯周パラメータと肝酵素レベルの変化の関連性を経年的に明らかにすることである。

#### 【対象および方法】

本研究は、新潟市高齢者コホート調査の一部として、8年間(2000年~2008年)にわたり行われた縦断研究である。被験者は新潟市在住者から無作為に選定された600人(男性306人、女性294人)である。2000年には、ベースライン調査において口腔内診査、アンケート調査、身体測定、血液検査が実施され、被験者は肝臓酵素とそれに関連する血液検査を受けた。また2008年には、被験者の肝臓酵素濃度を評価するフォローアップ調査が行われた。肝酵素(ALT, AST)における変化は、濃度上昇の有無で分類した。歯周ポケット深さ(PPD)が6mm以上で、かつアタッチメントレベル(CAL)が6mm以上の箇所の数を測定した。双方の関連性について、交絡因子を含んだロジスティック回帰分析により検定した。相互作用試験と層別解析を、喫煙状況と飲酒習慣に照らし個々に実施した。

#### 【結果および考察】

対象者600人のうち、2008年に行われたフォローアップ調査には、平均年齢72.5±0.5歳の計438名が参加し、最終的にデータに欠値がない265名(男性133名、女性132名)を解析対象とした。ベースライン調査時の血清HbA1c、トリグリセリド、HDL、総コレステロール、IgG、アルブミン、AST、ALTの中央値(IQR)はそれぞれ、正常から境界域で、PPD $\geq$ 6mmの部位、CAL $\geq$ 6mmの部位の中央値(IQR)はそれぞれ0.0(0.0-2.0)、3.0(0.0-10.0)であった。一方、ASTの中央値(IQR)は、22.0(20.0-26.0)、ALTが17.0(14.0-21.0)で、8年間におけるASTとALTの変化の中央値(IQR)はそれぞれ0.0(-2.5-3.0)と-1.0(-4.0-2.0)であった。ALTとAST/ALT比は、被験者間でベースライン時とフォローアップ時で大きく変化した( $p=0.05$ )。また、対象者265名のうち、8年間でASTが上昇したのは44%、ALTが上昇したのは37%であった。全ての変数のうち、PPD $\geq$ 6mm、AST、ALT、AST/ALT比率、および定期的な運動習慣がASTレベルの変化と重要な関連性を示した。ALTの変化と、PPD $\geq$ 6mm、CAL $\geq$ 6mm、ALT、およびAST/ALT比率との間に重要な関連性が認められた。ALTの上昇はPPD(オッズ比:1.10)およびCAL(オッズ比:1.03)と有意に関連性を示した。喫煙者においては臨床的歯周パラメータとALTにおける相関が有意に認められた。層別解析により、喫煙者において、ALTとPPD(オ

ッズ比: 1.20)およびCAL(オッズ比: 1.04)が有意に相関することが示唆された。歯周病が全身疾患の進行を促進する機序は複雑である。グラム陰性嫌気性細菌による歯周病は宿主応答を介して全身性炎症と関係しており、グラム陰性歯周病原体に含まれるリポ多糖(LPS)は、種々のサイトカイン、特に腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )の生成を誘導する。本調査では、ALT レベルの変化のみがPPDとCALに関連していた。肝臓の損傷は、歯周組織を傷害する細菌病原体によって引き起こされる場合がある。*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)は、肝臓に内在する肝細胞に転移する可能性がある。また、血管内に侵入する歯周病原菌が産生するLPSは肝細胞に損傷を与え、ALTを放出する。LPSはTNF- $\alpha$ の過剰な産生を刺激し、歯周組織破壊を引き起こし、肝臓実質組織に損傷を与える。したがって、LPSとTNF- $\alpha$ は歯周病とALT上昇との関係を説明する主要物質である可能性がある。本研究では、臨床歯周パラメータとALTレベルの上昇との関係は、喫煙状況によって大きく変化した。先行研究では、喫煙は歯周病の重症度の増加と関連することが証明されている。喫煙は、全身レベルでの適応免疫の変化を誘発し、TNF- $\alpha$ を含む炎症遺伝子の活性化につながる可能性がある。今回の研究結果は、歯周病や喫煙状態の相互作用による悪影響の主要なメカニズムとして肝臓の状態を示すALTレベルの上昇を示唆するものであり、歯周病と肝臓酵素の正確な関連性を理解するには、臨床試験を含めてさらに大規模な調査を行っていく必要がある。

### 【結論】

歯周病は、高齢者のALT上昇の予測因子の一つとなりうる。施設に入所していない日本人高齢者において、ALTの上昇はPPDと関連し、それは喫煙状況により影響を受ける。今回の結果は、今後の高齢者の歯周病予防戦略の一助になると考えられる。

### 審査結果の要旨

本研究は地域在住高齢者における歯周状態と肝臓酵素レベルの変化の関連についての検討を試みた。その背景には、高齢者は慢性歯周炎患者が多く、早期にリスク要因を抑制して全身疾患のリスクを下げるのが重要であるからである。肝臓酵素レベルの障害は肝臓障害の兆候を予測することから、酵素アラニントランスアミナーゼ(ALT)とアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)を指標として、臨床的歯周パラメータとの関連について経年的評価を行った。

方法は2000年から2008年の8年間にわたる縦断研究から、ベースライン時72歳の438名を対象に口腔内診査(ポケットPPD、アタッチメントレベルCAL)、血液検査(ALT、AST、HbA1c、IgG、HDL-C、トリグリセリド、総コレステロール、アルブミン)、身体測定(身長、体重、血圧)、アンケート調査(教育歴、喫煙習慣、運動習慣、飲酒習慣、食習慣)を実施し、フォローアップ時にはALTとASTについて測定を実施した。ALT、ASTにおける濃度上昇の有無でカテゴリ化し、PPD $\geq$ 6mmかつCAL $\geq$ 6mmの部位数を測定して、ロジスティック回帰分析により双方の関連性について検定を行った。さらに、相互作用試験と層別解析を、喫煙状況と飲酒習慣に照らし個々に実施した。データに欠値がある者を除いた265名(男性133名、女性132名)が最終解析の対象である。

主な結果として、8年間におけるASTとALTの変化の中央値がそれぞれ0.0、-1.0を示した。ALTとAST/ALT比は、ベースライン時とフォローアップ時で有意に変化し、8年間でASTが44%、ALTが37%上昇した。ALTの上昇はPPD(オッズ比: 1.10)およびCAL(オッズ比: 1.03)と有意な関連を示し、さらに喫煙者においては層別解析により、ALTとPPD(オッズ比: 1.20)およびCAL(オッズ比: 1.04)を提示した。本研究結果より、歯周病や喫煙状態の相互作用による悪影響の主要なメカニズムとして肝臓の状態を示すALTレベルが上昇する可能性が示唆された。

本研究は、被験者の属性によるバイアス、歯周病原菌や飲酒量、服薬に関する情報の不足など研究結果を解釈する上でいくつかの制約は否めないものの、高齢者における歯周状態が全身健康に与える影響の解明に貢献した。したがって本研究には学位論文として十分な価値があると考えられる。また、論文内容に関する試問に対しても満足な回答を得ることができた。よって、博士(歯学)の学位を授与するにふさわしいと判断した。