

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 黒木 歩
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第399号
学位授与の日付 平成30年3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 Association of liver enzyme levels and alveolar bone loss : A cross-sectional clinical study in Sado Island
(血中肝機能マーカー高値と歯槽骨吸収度との間の関連性解析 : 佐渡市における臨床横断研究)

論文審査委員 主査 教授 山崎 和久
副査 教授 吉江 弘正
副査 教授 宮崎 秀夫

博士論文の要旨

【背景】 歯周病原細菌と宿主免疫系との相互作用は炎症性メディエーターの産生を誘導し、それらは歯周炎の特徴である歯槽骨吸収(alveolar bone loss: ABL)を惹起する。同時に歯周炎は血中サイトカインレベルを上昇させることが知られており、さらに腸内細菌叢の変化および腸内細菌の肝臓への流入を引き起こすことが示唆されている。これらのメカニズムにより、歯周炎は肝機能障害のリスク因子となる可能性がある。従来疫学研究において歯周炎と肝機能障害との関連性が報告されているが、ABL と肝機能障害との関連性は未だ検討されていない。本横断研究は日本人成人において血清肝機能マーカー値の上昇が ABL と関連しているか否かを判定した。

【材料と方法】 佐渡総合病院を受診した佐渡市在住の男女が本研究に参加した。血液検査を実施し、かつ歯科受診時にパノラマ撮影を行った 40 歳以上を対象とした。無歯顎者、肝疾患罹患患者、透析患者を除外した後、男性 44 名、女性 66 名(平均年齢 73 歳)のデータを解析した。残存歯全ての近心および遠心部位について ABL を測定し、各対象者の平均 ABL パーセンテージを算出した。血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびガンマグルトアミノトランスフェラーゼ (GGT) のレベルを測定し、基準値を超える値を高値と定義した。飲酒および喫煙習慣をアンケートにより確認した。まず単変量解析を行い多変量解析に投入する共変量を選択した。次いで血清肝機能マーカー高値と ABL 最高四分位との関連性を多重ロジスティック回帰分析により評価した。

【結果】 共変量にて調整後、血清 AST、ALT、または GGT レベル高値をそれぞれアウトカムとしたときに ABL 最高四分位との間に有意な関連性は認められなかった。

【結論】 日本人成人において血清肝機能マーカー高値と ABL との間に有意な関連性は認められなかった。

審査結果の要旨

近年動物実験および疫学研究の両面より歯周炎による肝臓への影響を示唆する報告が多数挙がっている。特に非アルコール性肝炎と歯周炎の関連性が注目されている。しかしながら血中肝機能マーカーと歯周炎パラメーターの関連性を調べた研究は少なく、わずかに歯周ポケットの存在がアルコール摂取とは独立に血清 GGT レベルと関連していたとの報告、および歯周炎が ALT レベルと関連していたとの報告の 2 編のみである。なおかつ、歯肉炎においても認められる出血やポケットに対し、付着の喪失と歯槽骨吸収は歯周炎の本質的な特徴であるが、従来歯周炎の指標として歯槽骨吸収度 (ABL) を用いて肝機能マーカーとの関連性を解析した報告はない。また、既に肝疾患の診断を受けた患者ではなく、健康診断および医科にて日常的に測定されるこれらの血中酵素レベルを肝機能の指標として用いて歯周炎との関連性を調べることは、広く肝疾患予防と早期発見に寄与する可能性がある。また、ABL について全顎デンタル撮影よりも広く一般的に行われているパノラマ撮影を用いて測定している点も、幅広い対象者を想定した本研究のねらいを明確にしている。以上の背景から、本研究の目的である、日本人成人において血中肝機能マーカー高値と歯槽骨吸収度との関連性を解析したことは妥当性および新規性が認められる。

本研究は、総合病院外来患者である成人男女を対象として行われた。各対象者の平均 ABL パーセンテージを算出し、その最高四分位を説明変数とした。血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ALT および GGT を測定し、それぞれ基準値を超える値をアウトカムとした。過去の報告を参考として、年齢、BMI、血圧、飲酒習慣、喫煙習慣、歯数を共変量候補とした。まず単変量解析を行い各々の肝機能マーカーに関連する可能性のある 3 つの共変量を選択し、最終的に多重ロジスティック回帰分析に説明変数として投入した。その結果、AST、ALT および GGT 高値のいずれをアウトカムとした場合についても、肝機能マーカー高値と ABL 最高四分位の間に有意な関連性は認められなかった。これらの結果は、論理的に妥当であるとともに新規性が高い知見であり、評価に値する。前述の日本人における先行研究とは、一見異なる結果となったことについて、歯周炎の指標としての歯周ポケット深さと ABL の違いを生物学的観点から考察しており、論理的で支持できる。なお、本研究では、既知の肝機能低下リスクである飲酒、喫煙習慣、性別、肥満、高血圧などの因子と血清肝機能マーカー高値との間に有意な関連性が見いだされなかった。これについては従来の報告と比較して対象者が高齢であること、および病院ベースの研究であることから潜在的な交絡因子が存在した可能性を示唆しており、客観的かつ根拠を明示した考察として支持できる。一方、ABL と性別、歯数、喫煙習慣に関連性が認められたことは過去の報告と一致しており、測定値の信憑性・再現性の点で評価できる。

本研究は全体に観察的疫学研究報告の質改善のための声明 (STROBE) に沿って報告を行っている。結果を導いた研究方法において、ABL のカテゴリー化には四分位を用い、アウトカムである肝機能マーカーの設定は広く認められた基準値に基づいており、いずれも恣意的でなく合理的な方法を採用している。交絡因子は過去の文献に基づいて医学的根拠から選択され、単変量解析結果をもとに多変量解析に投入されている。個々のデータ解析についても、正規性の検定からはじめ論理的で正当性のある統計解析法を選択している。最終的には、日本人成人において血清肝機能マーカー高値と ABL との間に有意な関連は認められなかったという明確な結論となっており、取得データから結論に至る過程には高い妥当性が認められる。今後の課題として血清肝機能マーカー高値と歯周炎との関連性について因果関係を明らかにすべく経時的な研究を行う必要性を指摘している。これは極めて重要な点であり本研究のベースとなったコホートにおいて今後の研究成果が期待できる。

以上から、本研究では、目的・研究デザインにおいて妥当性・正当性があり、研究方法の堅実性、結果の新規性・信憑性、ならびに、結果から結論に至る妥当性も認められた。さらに、本研究結果は歯周医学の分野における貢献度が高く、学位論文としての価値を十分に認めるものである。