

臨床研究「非アルコール性脂肪肝疾患における栄養病態、体組成、身体機能と
歯周病に関する研究」について

筑波大学附属病院歯科口腔外科では、広島大学病院口腔検査センターとの共同研究により、表題の臨床研究を実施しております。

本研究の概要は以下のとおりです。

① 研究の目的

慢性肝疾患患者の中でも、とりわけ非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、メタボリックシンドロームにおける肝臓の表現型であると言われています。NAFLD のうち 80～90%は長い経過をみても脂肪肝のままで、病気はほとんど進行しません。しかし、残りの 10～20%の人は徐々に悪化して、肝硬変に進行したり、なかには肝がんを発症したりすることもあります。この脂肪肝から徐々に進行する肝臓病のことを「非アルコール性脂肪肝炎；nonalcoholic steato-hepatitis から NASH」といいます。早期発見・早期治療が必要ですが、その予防法や治療法は確立されていないのが現状です。また、NAFLD の発症や進展に PNPLA3 遺伝子の変異が関与しているといわれており、日本人の約 20%がこの変異遺伝子型を持っているため、NAFLD の更なる解明に重要となります。

NAFLD の患者さんは、歯周病の主要な病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g* 菌) に感染しているという報告が多数あります。歯周病の治療による *P.g* 菌の除去や感染の予防が NAFLD や NASH の重症化の予防にも有効である可能性が示唆されています。

口腔内に定着した *P.g* 菌を代表とする歯周病菌が様々な経路で血管内へ侵入すると、生体は歯周病菌に対する抗体を産生します。その抗体価（抗体の量）を調べることで歯周病の臨床症状がわかるという報告があります。NAFLD の患者さんの歯周病の状態を従来のように調べるだけでなく、歯周病菌の抗体価まで調べることで、歯周病と関連した NAFLD の予防法や治療法の確立できる可能性があります。そこで、本研究は、NAFLD と歯周病との関連性について評価することを目的に行います。

② 研究対象者

- ・2019 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までに当院肝臓生活習慣病外来を受診した患者さん
- ・当院で行われている『慢性肝疾患患者における栄養病態、体組成、身体機能に関する調査』にご協力いただいた患者さん

いずれも、口腔内診察、遺伝子多型解析用採血の前に改めて同意書を取得させていただきます。

③ 研究期間：倫理審査委員会承認後～2027 年 3 月 31 日まで

④ 研究の方法

NAFLD 患者さんを対象としていますが、外来通院の肥満と慢性肝疾患のない患者さんを比較対照と

します。

評価項目については以下の通りです。

- ・ 歯周病菌の血清抗体価
- ・ 血中遊離核酸
- ・ 歯肉溝浸出液もしくは唾液
- ・ 歯周病検査値
- ・ 遺伝子多型 (PNPLA3) ※網羅的解析は行いません。
- ・ 食習慣と運動習慣に関する調査：Q & A 形式によるアンケートの実施 (別紙参照)
- ・ 身体測定、体組成検査 (InBody770、InBody S10、DXA 法)：身長、体重、体脂肪量、骨格筋量、内臓脂肪面積、骨密度、上腕および大腿周囲径、上腕皮下脂肪厚など
- ・ 筋力測定 (BIODEXIII)：握力 (左右)、下肢筋力 (左右) などの各部位筋力
- ・ FibroScan502：肝脂肪化、肝硬度
- ・ Canon Aplio500：筋厚、筋弾性度および筋輝度
- ・ 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、LDL コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、尿素窒素、血糖、HbA1c、白血球、赤血球、血色素量、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、insulin、AST、ALT、 γ -GTP、CPK、BNP、クレアチニン、総胆汁酸、アンモニア、分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比 (BTR)、高感度 CRP、TNF- α 、IL-6、leptin、adiponectin、myostatin などの解析
- ・ 尿生化学検査：クレアチニン、N-titin fragment (筋損傷マーカー)
- ・ 間接熱量計 (カロリメータ)：安静時エネルギー代謝
- ・ スピードメーター装着：身体活動量

検体検査の測定項目は、高感度 CRP、サイトカイン (TNF- α 、IL-6、leptin、adiponectin、myostatin) と N-titin fragment を除き、すべて通常診療の範囲内で実施します。また、これらの項目はすべて保険収載されているものです。サイトカイン等の測定は残血清を用いて研究室にて実施します。追加採血は被験者の同意の上、新たに 5ml 採取させていただきます。

スピードメーターの装着期間は、約 1 ヶ月間 (次の外来受診時に回収) で、身体活動量を測定します。

歯周病菌の血清抗体価の測定は、広島大学病院口腔検査センターへ依頼する予定です。

⑤ 試料・情報の項目

診療時に採取した血液の残余、遺伝子多型解析用に採取した血液、歯肉溝浸出液もしくは唾液を試料とし、④に示すような評価項目を情報とします。

⑥ 試料・情報の第三者への提供について

様々な種類の歯周病菌に対する血清抗体価の測定技術を持つ、広島大学病院口腔検査センターへ残血清 0.5ml を提供し測定を依頼します。これにより得られた血清抗体価のデータを当院で解析しま

す。

⑦ 試料・情報の管理について責任を有する者

内田 文彦

筑波大学医学医療系 顎口腔外科学 講師

⑧ 本研究への参加を希望されない場合

患者さんやご家族（ご遺族）が本研究への参加を希望されず、試料・情報の利用又は提供の停止を希望される場合は、下記の問い合わせ先へご連絡ください。すでに研究結果が公表されている場合など、ご希望に添えない場合もございます。

⑩ 問い合わせ連絡先

筑波大学附属病院：〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1

所属・担当者名：筑波大学医学医療系 顎口腔外科学

内田 文彦

Tel 029-853-3291（平日 9～17 時）

広島大学病院：〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

所属・担当者名：広島大学病院口腔検査センター・柴秀樹（口腔検査センター長／歯髄生物学教授）

Tel：082-257-5555（代表）