



Title	成人の歯冠部う蝕病変発生に影響を与える因子の解析 およびう蝕病変発生予測モデルの構築
Author(s)	有野, 真澄
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56126
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

成人の歯冠部う蝕病変発生に影響を与える因子の解析
およびう蝕病変発生予測モデルの構築

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻（歯科保存学教室）

指導教員：林 美加子教授

有野 真澄

【緒言】

歯面では脱灰と再石灰化が常に流動的に起こっており、この均衡が脱灰に偏った状態が長期間持続した結果として生じる硬組織の実質欠損がう窩である (Sceinin, 1993)。この脱灰と再石灰化の均衡は、歯質、う蝕原性細菌、唾液、フッ化物の使用状況、食習慣やプラークコントロールの質といった様々な要因によって左右されている (Larmas, 1985; Fejerskov, 1997; Featherstone, 2006)。

代表的なう蝕原性細菌として *mutans streptococci* や *lactobacilli* が広く知られている。これらの細菌は、発酵性炭水化物を代謝することによって酸を産生すると同時に、耐酸性も有するため、長期にわたって酸性環境が持続した場合でも、耐酸性を有さない細菌に対して優位に増殖することが可能である (Marsh, 1994)。また、唾液中の *mutans streptococci* 数および *lactobacilli* 数と過去のう蝕経験との間には正の相関関係があることも確認されている (Alaluusua, 1993 ; Gábris, 1999)。一方、唾液はう蝕原性細菌が産生した酸を中和する能力(唾液緩衝能)と、含有されるカルシウム、リン酸、およびフッ素イオンにより歯面の再石灰化を促進する作用を有しており (Tenovou, 1997)、唾液産生能の低下はう蝕経験の増加と関連性があることが複数の臨床研究で証明されている (Marsh, 1994; Leone and Oppenheim, 2001; Eliasson *et al.*, 2006)。

う蝕の病因論におけるプラークの重要性については、多くの研究から明らかである。プ

プラーク除去によって、スクロース摂取時の歯面における pH の低下が抑制されることが実証されていることや(Firestone *et al.*, 1985)、ホームケアやプロフェッショナルケアによるプラークコントロールによって、う蝕病変の発生が抑制されることを示した臨床研究も数多くあり(Axelsson and Lindhe, 1974; Badersten *et al.*, 1975; Bellini *et al.*, 1981; Ainamo and Parvinen, 1989; Bjertness, 1991; Axelsson *et al.*, 1991, 2004)、これらがう蝕予防に定期的メンテナンスを推奨する根拠となっている。また、上述の唾液がう蝕発生の防御因子として作用できるかについては、唾液が歯面へ到達できることが条件であり、プラークの厚さと密接な関係にある (Tenovou, 1997)。

以上のように、う蝕は多因子疾患であるだけでなく、リスク因子と防御因子のバランスが崩れることによって生じる疾患であり、複雑な病因が関係し合っているため、患者の情報をできる限り多く収集して、リスク要因を可能な限り軽減し、防御要因を増加していくことが患者個々に応じた非修復的治療および修復治療を計画する際に求められる。このように患者のリスクの状態を把握し、将来起こりうる疾患を予測した上で、リスクを改善し発症を未然に防ぐことを目的としているのがカリエス・リスクアセスメントである (Hausen, 1997)。

これまでの研究において、メンテナンスを定期的に受診しているにも関わらず、う蝕病変が発生しやすい患者群が存在することが明らかにされてきた (Burt, 1998; Nishi *et*

al., 2002)。このようなカリエスリスクが高い群を同定することは、その群に含まれる個々に対してより集中的な非修復的処置を立案、実施することにつながり、個人および公衆全体の口腔保健の向上や費用対効果の高い予防・治療の実践が可能となると考えられる。

現在までに多くの研究者たちが患者個々のカリエスリスクを予測するためのモデル構築を試みてきた (Stamm *et al.*, 1991; Stewart and Stamm, 1991; Disney *et al.*, 1992; Steiner *et al.*, 1992; Leverett *et al.*, 1993; Grindefjord *et al.*, 1995; Powell, 1998; Reich *et al.*, 1999; Messer, 2000; Hansel-Petersson *et al.*, 2003; Bader *et al.*, 2005; Pitts *et al.*, 2006; Rindal *et al.*, 2006; Ruiz *et al.*, 2007; Roberts-Thomson and Stewart, 2008; Sonbul *et al.*, 2008; Gao *et al.*, 2010)。しかしながら、これらの研究の大部分が小児を対象としたものであり、成人を対象としたものは多くはない (Hansel-Petersson *et al.*, 2003; Roberts-Thomson and Stewart, 2008; Sonbul *et al.*, 2008; Ito *et al.*, 2011, 2012)。特に、成人においては、口腔衛生指導、歯面清掃、歯肉縁上および縁下の歯石除去等によるう蝕や歯周疾患予防を目的とした定期的メンテナンスによるカリエスリスクの改善によって、う蝕病変の発生がどの程度抑制されるのか検証されているものは数少ない (Evans *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2010; Ito *et al.*, 2011, 2012)。このような状況により、実際の臨床現場では適切なカリエス・リスクアセスメントのなされないままに、メンテナンス計画が立案されていることがほとんどである (Sheiham, 1977; Riley

et al., 2011)。加えて、多くの成人はすでに多数の修復治療を受けており、何かしらの治療計画が実施されている状況下にあるため、成人の長期臨床データを適切に収集することは簡単ではない。また、すでに行われた治療の質がカリエスリスクに影響を与えるため、このような患者固有のリスクを評価することは難しいと考えられてきた。

Ito ら (2011, 2012) は、初診から初期治療を経て定期的メンテナンスに移行するまで、一貫して同一歯科医院でのみ治療を受け、カリエスリスク検査を実施した成人の 15 年にわたる臨床データを分析した。そこでは、Classification and Regression Trees (以下 CART) を応用することで、う蝕のハイリスクおよびローリスク患者群の分別する予測モデルを構築した (Ito *et al.*, 2011)。

CART とはデータマイニングの一手法であり、データベースをふるいにかけて、統計的に有意なパターンを自動的に見つけ出して分別する手法である。そこではデータの分別に際して重要因子の特定とともに、分別に用いる有意な閾値も情報として提示されることになる (Fisher, 1936; Gransky, 2003)。図 1 は、Fisher (1936) のアヤメの分類に関する CART の代表的な研究である。そこでは、3 種類のアヤメ (Setosa、Versicolor、Virginica) の 50 個体ずつの花弁の長さに関するデータセットに CART を適用することで、例えば花弁の長さが 2.45cm 未満であれば Setosa というように、明確な閾値をもったディシジョンツリーとして分類が表現される。

Ito ら (2011) はう蝕のデータに CART を適用し、初期う蝕病変では *mutans streptococci* が 1×10^6 CFU/ml 以上の者、二次う蝕病変では初診時 DMFT が 17 より大きく、かつ *lactobacilli* が 1×10^4 CFU/ml 以上の者が有意にう蝕病変が発生しやすいハイリスク患者群であることを同定した。二次う蝕病変については、修復物周辺に生じる初発う蝕病変であるという主張もあるが (Mjör, 1998; Mjör *et al.*, 2000)、CART による分析結果から初発う蝕病変と二次う蝕病変ではう蝕原性細菌の影響や、定期的メンテナンスの病変発生抑制効果が異なっていることが分かり、両者を別個に評価すべきことが明らかとなった。また、このモデルは時間の経過とともに予測力は低下する傾向にあり、カリエスリスク検査から得られた指標は初診から 3 年を超えると統計学的な有意差を認めなくなることも示された (Ito *et al.*, 2011)。

これらの結果は臨床的に意義があると考えられるが、あくまでも単一診療室のみのデータを用いた結果であるため、その妥当性を明らかにするためにも多施設のデータを用いた分析が必要であった。また、観察期間中にう蝕病変が発生したか否かのみの分析が行われたが、観察期間中に発生したう蝕病変の総数、および発生するまでの時間も注目すべき要因であると考えられた。

イベントの有無にのみ着目している CART に、イベントが発生するまでの時間を生存分析として組み合わせたデータマイニング手法が Survival CART であり、近年、医科の分野で

注目されつつある (Arano *et al.*, 2011; Sporn *et al.*, 2011; Zhou and Mcardle, 2015)。

図 2 は、結腸癌患者の生存率に Survival CART を適用した分析結果である。癌のステージがⅣの患者群は最も予後が悪く、癌抑制遺伝子 BRAC1 を制御する遺伝子である BARD1 の発現が中等度以下で、かつステージⅡの患者群は最も予後が良いことが生存曲線とともに示されている (Sporn *et al.*, 2011)。このように、Survival CART でも CART 同様に、データを分別する際の重要因子の特定とともに、その有意な閾値を提示することが可能である。今回、この手法をカリエスリスクに応用することでう蝕病変のハイリスクおよびローリスク患者を同定するとともに、観察期間中のう蝕病変発生のタイミングの予測にも有用であると考えた。

本研究では、多施設の成人の臨床データを詳細に分析し、多様なカリエスリスク要因と定期的メンテナンスが歯冠部う蝕病変発生に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。さらに、その結果を踏まえて、データマイニング手法である Survival CART によって、日常臨床における個々の患者の将来のう蝕病変発生を、簡易に予測するためのモデル構築を目指した。

【方法】

1. 対象患者

図3に示すとおり、一般開業歯科9医院において最終来院日が1993年5月から2013年2月までで、患者管理データベースであるウイステリアPro (Version 5.0, 一般社団法人日本ヘルスケア歯科学会)に臨床データが登録されている患者のうち、初期治療終了後にカリエスリスク検査を受けた検査時年齢20歳以上64歳以下である者を分析対象者とした。各医院より200名ずつ単純無作為法で抽出後、除外基準を初期治療中にカリエスリスク検査を行った者、全身疾患の影響などによりホームケアによるプラークコントロールが困難な者、観察期間中に他院で修復治療を受けた者、データに欠損値がある者として、最終的なデータを得た。観察期間はカリエスリスク検査実施後3年間とし、後ろ向きコホート研究を行った。

2. カリエスリスク検査

1) 刺激時唾液分泌量および緩衝能

無味無臭のパラフィンで5分間咀嚼しながら分泌された唾液を吐出させ、唾液分泌量を測定した。また唾液緩衝能測定キットDentobuff® Strip (Orion Diagnostica, Espoo, Finland)を使用し、採取した唾液を検査パッドに滴下した色の変化で、「高」、「中」、「低」の3段階で分類した(図4a)。視覚的に判断が難しいものにはpHメーターであるcheck

buf[®] (HORIBA, Japan)を用いて測定された数値を用いて、pH 5.8 以上を「高」、pH 4.8 以上 5.8 未満を「中」、pH 4.8 未満を「低」と分類した。

2) う蝕原性細菌

う蝕原性細菌数は、う蝕原性細菌簡易検出キット Dentocult[®] SM Strip mutans および Dentocult[®] LB (共に Orion Diagnostica)を用いて、唾液 1ml 中の mutans streptococci および lactobacilli のコロニー数を記録した (以下 SM、および LB)。SM に関してはパラフィン咀嚼後の唾液を舌背に溜めさせてそこに培地を接触させ、LB に関しては採取した唾液をラクトバシラス菌用の培地にかけて、それぞれ培養し、コロニーの密度によって 0-3 の 4 スコアに視覚的に分類した。スコア判定用のモデルチャートを図 4bc に示す。

3. メインテナンスの内容およびメインテナンス受診状況による分類

各歯科医院で行われていたメインテナンスの内容は、1) 全身状態および口腔の状態に関する問診、2) 口腔内診査、3) 染め出しによるホームケアの達成度の評価と口腔衛生指導、4) 超音波スケーラー、歯ブラシ、歯間ブラシ、フロス等の歯面清掃器具による歯肉縁上および縁下のプラーク除去、5) PMTC、6) 9000-12300ppm フッ化物製剤の歯面塗布で、一診療辺りの所要時間は 30 分から 45 分間であった。

メインテナンス間隔は、口腔状態およびホームケアの達成度などを考慮し、患者ごとに 3 ヶ月から 6 ヶ月の間で設定した。また、メインテナンス受診状況によって対象患者を、

1) 良好：設定されたメンテナンス間隔を完全に守って来院している、または遅れることもあるがメンテナンス来院を継続している、2) 不良：観察期間中にメンテナンスに応じなかった時期があった、またはメンテナンスを目的に受診したことがない、の2群に分類した。

4. 対象イベントとしたう蝕病変

カリエスリスク検査時の視診、口腔内写真あるいはエックス線検査で存在が確認できず、歯冠部の象牙質 1/3 以上に到達しているような修復処置を必要とするう蝕病変をイベントの発生とした。なお、う蝕病変への切削介入の基準は、日本歯科保存学会のう蝕治療ガイドライン(2015)を参考にした。本研究では、既存の修復物を含む病変を二次う蝕病変、含まない病変を初発う蝕病変として別個に分析を行い、全部被覆冠を有する歯に発生した根面のう蝕病変は対象外とした。

5. 統計学的手法

1) カリエスリスク要因およびメンテナンス受診状況がう蝕病変発生有無に及ぼす影響

観察期間中における修復処置の有無を目的変数とした単一変数による Cox 回帰分析を行い、各要因のう蝕病変発生への相対ハザード比を算出した。説明変数は、リスク検査時年齢、リスク検査時 DMFT、刺激時唾液分泌量、唾液緩衝能、SM および LB レベル、メンテナンス受診状況とした。さらに、ステップワイズ法で選択した説明変数を用いて多変量回

帰分析を行った。

2) う蝕病変発生有無に対する細菌因子の影響とメンテナンスの効果

SM および LB レベルとメンテナンス受診状況が、リスク検査後から初回の修復処置を要する病変発生までの日数に及ぼす影響を調べるために、細菌レベルとメンテナンス受診状況が良好であるか否かを組み合わせた 4 群の患者を、SM と LB レベルに対してそれぞれ比較した。Cox 回帰分析によって、細菌レベルが低くかつメンテナンス受診状況良好群を基準として各群の Cox ハザード比を算出した。さらに Kaplan-Meier 法にて生存曲線を描き、Log-rank 検定で統計学的有意性を検証した。

3) カリエスリスク要因およびメンテナンス受診状況がう蝕病変発生総数に及ぼす影響

観察期間中における修復処置の総数を目的変数とした単一変数による Poisson 回帰分析を行った。説明変数は、リスク検査時年齢、リスク検査時 DMFT、唾液分泌量、唾液緩衝能、SM および LB レベル、メンテナンス受診状況とした。さらに、回帰分析を行う際に目的変数を最もよく説明できる変数の組み合わせを選択するために用いられる赤池情報量基準 (以下 AIC) (Akaike, 1978) を参考に、選択した説明変数を用いて多変量回帰分析を行った。また、選択された説明変数のう蝕病変発生に対するリスク要因としての優先順位を、算出される z 値によって比較した。

4) データマイニングの手法を応用したう蝕病変発生予測モデルの検討

カリエスリスク検査から3年以内のう蝕病変発生のハイリスク患者とローリスク患者を分別するため、データマイニング手法である Survival CART を応用して、う蝕病変発生の予測に効果的な要因と閾値を検討した。Survival CART で分別された各ノードに対して Cox 回帰分析を行い、そのノードに含まれない対象患者に対する Cox ハザード比を算出した。

以上の統計分析は、統計解析ソフト R (version 3.1.0, <http://www.r-statistics.com>)、および JMP® (version 10.0, SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

本研究は大阪大学大学院歯学研究科倫理委員会の承認下で実施した (H21-E28-1)。

【結果】

1. 対象患者

対象患者は 732 名 (男性 224 名、女性 508 名) であった (図 3)。リスク検査時年齢は 42.2 ± 12.5 歳、リスク検査時 DMFT は 15.6 ± 6.4 (図 5) であった。5 分間の唾液分泌量は 7.0 ± 4.0 ml であり、緩衝能は 494 名 (67.5%) が pH 5.8 以上の「高」であった (図 6)。SM レベルは 5×10^5 – 1×10^6 CFU/ml、LB レベルは 1×10^3 CFU/ml 未満が最も多く、図 7 のような分布を示した。また、メンテナンス受診状況は、462 名 (63.1%) が良好で、270 名 (36.9%) が不良であった。9 医院の抽出前のデータにおいて、これらの基本統計量の分布に統計的な差異は認めなかった。

2. カリエスリスク要因およびメンテナンス受診状況がう蝕病変発生有無に及ぼす影響

1) 初発う蝕病変

対象の 732 名において、観察期間中に初発う蝕病変が 72 名 (9.8%) に発生した (表 1)。リスク検査後から初発う蝕病変発生までの期間を目的変数とした単一変数による Cox 回帰分析の結果、SM および LB レベル、メンテナンス受診状況の Cox ハザード比 (95%信頼区間, p 値) は、それぞれ 1.48 (1.16-1.19, $p = 0.0016$)、1.42 (1.12-1.79, $p = 0.0033$)、2.36 (1.46-3.77, $p < 0.001$) で統計学的に有意であった (表 2)。またステップワイズ法により選択した変数を用いて多変量回帰分析を行った結果、SM $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml がハザード比 1.82 (1.08-3.02, $p = 0.025$)、メンテナンス受診状況が 2.15 (1.32-3.45, $p = 0.0022$) で統計学的に有意な説明変数であった (表 3)。

2) 二次う蝕病変

二次う蝕病変は、89 名 (12.2%) の患者に発生した (表 1)。リスク検査後から二次う蝕病変発生までの期間を目的変数とした単一変数による Cox 回帰分析の結果、リスク検査時 DMFT、SM および LB レベルの Cox ハザード比 (95%信頼区間, p 値) は、それぞれ 1.09 (1.05-1.13, $p < 0.001$)、1.73 (1.38-2.21, $p < 0.001$)、1.88 (1.52-2.34, $p < 0.001$) で統計学的に有意であった (表 4)。また、ステップワイズ法により選択した変数を用いて多変

量回帰分析を行った結果、リスク検査時 DMFT および、 $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml、 $LB \geq 1 \times 10^4$ CFU/ml がハザード比 1.07 (1.03-1.11, $p < 0.001$)、1.69 (1.08-2.64, $p < 0.001$)、および 2.92 (1.60-5.88, $p = 0.0022$) で統計学的に有意な説明変数であった (表 5)。

3. う蝕病変発生に対する細菌因子の影響とメンテナンスの効果

表 3 および 5 に示す Cox 回帰分析の結果に基づき、細菌因子を $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml をハイレベル、 $SM < 1 \times 10^6$ CFU/ml をローレベル、 $LB \geq 1 \times 10^4$ CFU/ml をハイレベル、 $LB < 1 \times 10^4$ CFU/ml をローレベルと分類し、メンテナンス効果について検討した。

その結果、初発う蝕病変において、SM レベルが高くメンテナンス受診状況が不良な群では、SM レベルが低くメンテナンス受診状況が良好な群と比較して、Cox ハザード比 (95% 信頼区間, p 値) が 4.73 (2.40-8.90, $p < 0.001$) となりハイリスク群であることがわかった (図 8a)。また、SM レベルが高い場合でもメンテナンス受診状況が良好な患者群は、SM レベルが低くメンテナンス受診状況が良好の患者群と比較して、統計学的な有意差は認めず、細菌因子に対しメンテナンス受診状況の方がより大きい影響を与えていることが示された。

一方、二次う蝕病変においては、SM レベルが高くメンテナンス受診状況が不良な群では、SM レベルが低くメンテナンス受診状況が良好な群と比較して、ハザード比が 3.63 (1.89-6.56, $p < 0.001$) となりハイリスク群であることがわかった (図 8b)。SM レベルが高

い群は、メンテナンスの状況が良好でもハザード比 2.41 (1.41-4.03, $p = 0.002$)を示したことより、細菌レベルが高い場合にはメンテナンス受診状況に関わらず二次う蝕病変が発生しやすいという結果となった。

LB レベルとメンテナンス受診状況においても、同じ傾向が示された(図 9)。すなわち、初発う蝕病変は LB レベルに関わらず、メンテナンス受診状況が良好であればう蝕病変の発生は抑制され(図 9a)、二次う蝕病変は LB レベルが高い場合はメンテナンス受診状況に関わらずう蝕病変が発生しやすいという結果となった(図 9b)。

4. カリエスリスク要因およびメンテナンス受診状況がう蝕病変発生総数に及ぼす影響

1) 初発う蝕病変

対象者 732 名において、観察期間中に発生した初発う蝕病変の発生総数は平均 0.2 個であった。う蝕病変発生総数を目的変数とした単一変数による Poisson 回帰分析の結果、リスク検査時 DMFT ($z = 2.84$, $p = 0.046$)、SM レベル ($z = 5.50$, $p < 0.001$)、LB レベル ($z = 4.19$, $p < 0.001$)、およびメンテナンス受診状況 ($z = 4.21$, $p < 0.001$)が統計学的に有意であった(表 6)。AIC を参考に選択した説明変数を用いて多変量回帰分析を行った結果、メンテナンス受診状況不良 ($z = 3.89$, $p < 0.001$)、 $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml ($z = 3.84$, $p < 0.001$)、 $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml ($z = 2.48$, $p = 0.013$)が有意な説明変数となった(表 7)。また z 値より、メ

メンテナンス受診状況不良、 $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml、 $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml の順にリスク要因としての優先順位が高いことが明らかとなった。

2) 二次う蝕病変

対象者 732 名において、観察期間中に発生した二次う蝕病変の発生総数は平均 0.5 個であった。単一変数による Poisson 回帰分析の結果、リスク検査時年齢 ($z = 5.37$, $p < 0.001$)、リスク検査時 DMFT ($z = 12.1$, $p < 0.001$)、刺激時唾液分泌量 ($z = -3.11$, $p = 0.0019$)、SM レベル ($z = 11.5$, $p < 0.001$)、および LB レベル ($z = 8.38$, $p < 0.001$) が統計学的に有意であった (表 8)。AIC を参考に選択した説明変数を用いて多変量回帰分析を行った結果、二次う蝕病変ではリスク検査時 DMFT ($z = 8.79$, $p < 0.001$)、 $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml ($z = 7.35$, $p < 0.001$)、および $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml ($z = 4.33$, $p < 0.001$) が有意な説明変数となった (表 9)。また z 値より、リスク検査時 DMFT、 $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml、 $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml の順にリスク要因としての優先順位が高いことが明らかとなった。

5. データマイニングの手法を応用したう蝕病変発生予測モデルの検討

1) 初発う蝕病変 (図 10)

Survival CART 分析の結果から、初発う蝕病変では、メンテナンス受診状況が良好であれば Cox ハザード比 (95%信頼区間, p 値) が 0.42 (0.27-0.69, $p < 0.001$) のローリスク患者群に分類され、メンテナンス受診状況が不良でかつ $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml であればハザー

ド比 3.66 (1.96-6.39, $p < 0.001$) のハイリスク患者群であることが同定できた。すなわち、メンテナンス受診状況が不良で、かつ $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml の場合には、他に比べて初発う蝕病変が 3.66 倍発生しやすく、メンテナンス受診状況が良好の場合は、他に比べて初発う蝕病変が 0.42 倍に抑えられることが分かった。さらに、ハイリスク患者群においてはリスク検査後約 400 日でう蝕病変発生が増加していることが明らかとなった。

また、最もう蝕病変発生リスクの高い条件であるメンテナンス受診状況が不良かつ $SM \geq 1 \times 10^6$ CFU/ml をハイリスク者抽出モデルとした場合、感度 19.4%、特異度 92.7%、誤分類率 14.5%であった。

2) 二次う蝕病変 (図 11)

二次う蝕病変では、 $LB < 1 \times 10^5$ CFU/ml であれば Cox ハザード比 (95%信頼区間, p 値) が 0.35 (0.23-0.54, $p < 0.001$) のローリスク患者群に分類され、 $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml かつ $DMFT > 15$ であればハザード比 3.50 (2.30-5.31, $p < 0.001$) のハイリスク患者群であることが同定できた。すなわち、 $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml かつ $DMFT > 15$ の場合には、他に比べて二次う蝕病変が 3.50 倍発生しやすく、 $LB < 1 \times 10^5$ CFU/ml の場合は、他に比べて二次う蝕病変が 0.35 倍に抑えられることが分かった。さらに、ハイリスク患者群においてはリスク検査直後からう蝕病変発生が漸増していることが明らかとなった。

また、最もう蝕病変発生リスクの高い条件である $LB \geq 1 \times 10^5$ CFU/ml かつ $DMFT > 15$ をハイ

リスク者抽出モデルとした場合、感度 48.3%、特異度 79.3%、誤分類率 24.5%であった。

【考察】

本研究は多施設を対象とした後ろ向きコホート研究であり、カリエスリスク要因と定期的メンテナンスが、成人の歯冠部う蝕病変の発生有無および発生総数に及ぼす影響を明らかにすることを目的に行った。本研究に参加した9医院の歯科医師は、全て日本ヘルスケア歯科学会 (<http://healthcare.gr.jp>) に所属し、毎年学会活動への参加や各医院での啓発活動によってう蝕および歯周病の予防・治療に関する基本的な考え方を共有している。全ての医院において、患者に対して定期的な来院を促し、担当制の歯科医師または歯科衛生士が患者の口腔内を検査、評価した上で、患者個々の口腔状態に合わせた予防治療計画を実行し、診断および切削介入のタイミングについても共通した考えのもとに診療を展開している。メンテナンスの内容は9医院に共通であったが、応用するフッ化物の濃度については8医院が9,000ppmであったのに対し、他の1医院では12,300ppmのフッ化物塗布を行っていた。しかし、う蝕病変の発生やう蝕原性細菌レベルの分布について、他8医院と比較し、統計学的な有意差は認められなかった。

9医院から回収した1,800件のデータのうち、最終的に分析に用いたのは732件であった。各医院から単純無作為抽出した200件のデータは抽出前のデータの記述統計量と比較し、各

医院を適切に代表できているか確認し、また最終的に選出された732件のデータについては選出前の1800件と比較して、男女比、リスク検査時年齢、DMFT等の分布にバイアスがないことを確認した。さらに、本研究においては各医院を説明変数、う蝕病変の発生有無および総数を目的変数として分析を行い、統計学的有意差がないこと、つまり各医院間でう蝕病変の発生に差がないことを確認したうえで解析に用いた。

除外したデータの理由で最も多く占めたのは、カリエスリスク検査を初期治療が終了する前のみに行い、終了後には行っていなかったものである(662件)。初期治療中にカリエスリスク検査を行うことは患者自身が現在の口腔状態を知ることができることより、プラークコントロールに対する動機付けとして利用するのに効果がある。しかし、う窩が存在する状態ではう蝕原性細菌は多く検出されてしまうため、患者個々の特性を適切に表現できないという理由により、本研究では初期治療終了後に検査を行った者のデータのみを使用し、不良修復物や歯周病の影響といった変化する要素を可能な限り取り除いた。同様の理由から、プラークスコアや食習慣も、検査後に変化する可能性のある変数であり、患者個人の固有の性質とは言えないため除外した。子供を対象とした研究ではこれらが重要な要因であると考えられているが (Rugg-Gunn *et al.*, 1984; Firestone and Mühlemann, 1985; Burt *et al.*, 1988; Bjertness, 1991; Krasse, 2001)、本研究で初期治療中のリスク検査データを含んで解析したところ、初発う蝕病変ではSMが 1×10^5 CFU/ml以下、二次う蝕病変

ではLBが 1×10^4 CFU/ml以下かつリスク検査時DMFTが10未満という条件でう蝕病変が発生しやすいという、理論的には説明できない結果となった。しかし、最終的にこれらを除いた解析を実施したところ、既存修復歯は再治療が必要となりやすい、といった臨床実感と合致した結果を得ることができた。

本研究の対象患者は20歳から64歳に絞り、対象とするう蝕病変は歯冠部に発生したものに限局した。その理由は、発育状態や両親の影響を受けやすい乳歯列期の患者、乳歯の脱落や永久歯の萌出で口腔の状況が大きく変化する混合歯列期の患者 (Mattila *et al.*, 2005)、生活習慣が不安定な中高生 (Astrom, 2004)、さらには、歯冠部う蝕とは原因菌や病態が異なる根面う蝕病変 (Bowden, 1990; Nyvad and Kilian, 1990b; Schupbach *et al.*, 1995)の発生頻度が増加する高齢者 (Fure, 2004)を除外することによって、カリエスリスク要因と歯冠部う蝕病変の関連をより明らかにしやすい集団を抽出することにあつた。

Cox回帰分析の結果から、初発う蝕病変においてはSMが 1×10^6 CFU/ml以上、およびメインテナンスに対する受診状況が不良であること(表3)、二次う蝕病変においてはリスク検査時DMFT、SMが 1×10^6 CFU/ml以上、およびLBが 1×10^4 CFU/ml以上であることがう蝕病変発生有無に有意に影響を与える因子であつた(表5)。これらはSurvival CARTにおいても、う蝕病変のハイリスクおよびローリスク患者を分別する重要因子として選択された(図10、11)。さらに、細菌レベルが高い患者に対するメインテナンスのう蝕抑制効果を検証した生存時間

分析の結果からは、初発う蝕病変においてはう蝕原性細菌のレベルに関わらず、メンテナンスがう蝕病変発生の抑制に効果的であることが示された（図8a、9a）。一方、二次う蝕病変においては細菌レベルが高い個人に対してメンテナンスの効果が発揮されにくいということが示された（図8b、9b）。

さらに、本研究ではPoisson回帰分析を行うことでう蝕病変の発生総数に影響を与える因子を同定するとともに、それらの中でのリスク因子としての優先順位の高さを示すことができた。う蝕病変の発生有無と同様に発生総数においても初発う蝕病変に対してはメンテナンス受診状況がう蝕原性細菌よりも影響力が大きいことが示された（表7）。また、細菌因子が初発および二次う蝕病変の両方において、頻回のう蝕病変発生への影響力が大きいことが示された（表7、9）。

これらの結果より、SMが 1×10^6 CFU/ml以上であること、およびメンテナンス受診状況が不良であることが、初発う蝕病変の発生有無および発生総数の両方において重要な因子であることがわかる。臨床的には、初発う蝕病変発生のリスクを低くマネジメントするためには、必ずしもカリエスリスク検査時のう蝕原性細菌数を極端に低くコントロールする必要があるということではなく、定期的なメンテナンスの受診によって抑制できるということが示唆された。

定期的メンテナンスのう蝕病変発生抑制の作用機序については、病原性細菌の集合体であるプラークを除去していることによって疾患が抑制されているという程度にしか理解されておらず、詳細は明らかにされていない (Sutcliffe, 1996)。しかし、定期的なプラーク除去を受けている患者においては、生活習慣を含む健康観の向上や、細菌叢の望ましい変化などが時間の経過とともに起こり、その結果として今回のような結果が得られたものであると考察される。これらのことは、カリエスリスク検査を定期的に行い、初期治療終了時のものと比較していくことで明らかになると考えられる。

一方、二次う蝕病変のハイリスク患者に対しては、本研究で行われたメンテナンスのみでは十分とは言えない結果となり、付加的な処置など異なるアプローチが必要であることが示唆された。例えば、ホームケアの質の向上も含めたプラークコントロールの強化や (Crossner, 1981; Sbaraini and Evans, 2008)、高濃度フッ化物配合の歯磨材および洗口剤の処方 (Walsh *et al.*, 2010; Mystikos *et al.*, 2011; Mannaa *et al.*, 2014)、さらには食事指導 (Harris *et al.*, 2012) などが考えられる。

初発う蝕病変よりも二次う蝕病変においてう蝕原性細菌の影響が強く現れたことについては、二次う蝕病変が細菌停滞部位や侵入部位となりうる修復物辺縁部から発生することが考えられる (Kidd *et al.*, 1995; Kidd and Beighton, 1996)。今回の分析結果からもLBが統計学的に有意な要因として現れており、SMに比較して低い閾値で影響を及ぼしている。

これは、lactobacilli がmutans streptococciの特徴である歯面付着能を有さず (Carlsson et al., 1969, 1970)、既存修復物といったプラーク停滞部位に生息すること、プラーク中の菌数がmutans streptococciの約10分の1と少ないことに由来する (Milnes and Bowden, 1985; MacPherson et al., 1990; McGrady et al., 1995)。以上より、修復物を多数有する患者においては、たとえ低いレベルであってもLBが二次う蝕病変のリスク因子となるため、DMFTが二次う蝕病変発生の有力な指標となっていると考察される (表9)。加えて、切削により健全歯質の最表層よりも耐酸性の低い歯質が口腔内に曝されるため (Boyde, 1976; Fejerskov et al., 1984)、より早期に修復の必要に至ったものと考えられる。このように、従来の“drill and fill (削って詰める)”による修復物の増加が二次う蝕病変発生を増加させることから、可及的に健全歯質を保存することや、エナメル表層の初期う蝕病変に対して再石灰化を促し、切削介入を可能な限り回避することの重要性が強調された。

カリエスリスク検査では、デンタルプラークと唾液中に存在する細菌の種類と数に関連性があるという知見に基づき (Schaeken et al., 1987; Lindquist et al., 1989)、唾液採取法が簡便で現実的な方法として採用されてきた。多くの研究においてSMとう蝕有病ならびに発病とは有意の関係にあることを示している (Beighton, 1991; Bratthall, 1991)。さらに、mutans streptococciを細分化した研究では、*S. mutans* がう蝕病変の有無に関わ

らず検出された一方で、*S. sobrinus* は例外なくう蝕病変がある対象者から検出された (Huis in' t Veld *et al.*, 1979)。これらの*S. sobrinus* の菌株の中には、*S. mutans* よりも多くの酸をスクロースから産生するものも存在する (de Soet *et al.*, 2000)。*mutans streptococci*はレンサ球菌近親種の総称であり、本研究で用いたDentocult[®] SM Strip *mutans*ではそれらが分離されないため、将来の研究では菌種あるいは血清レベルで同定するのが望ましい。

刺激時唾液量が少ない患者や、唾液緩衝能が弱い患者においては、プラークのpHが酸性に傾き、う蝕原性細菌にとって有利な環境が提供され、脱灰が起こりやすくなるとともに、再石灰化が起こりにくくなり、カリエスリスクは高まることが報告されているが (Marsh, 1994; Eliasson *et al.*, 2006)、本研究では唾液緩衝能および刺激時唾液量の両者ともがう蝕病変発生に対して統計学的に有意なリスク因子とならなかった。しかし、本研究で用いたデータからも、刺激時唾液分泌量とリスク検査時DMFTの間には負の相関関係を認め ($p=0.010$, 図12a)、刺激時唾液分泌量が多いほど唾液緩衝能は高く ($p<0.05$, 図12b)、う蝕原性細菌レベルは低くなる傾向を認めた ($p<0.05$, 図12c, d)。Cox 回帰分析およびPoisson 回帰分析において唾液因子が有意な要因とならなかったのは、多因子を同時に評価した場合、緩衝能の影響は分泌量に、そして分泌量は細菌因子の影響に抱合されたからであると考えられた。

今回、データマイニング手法であるSurvival CARTを応用し、リスク因子の値でデータを分別していくことで、ローリスク患者とハイリスク患者を分別することに成功し、う蝕病変の発生を予測できる可能性が示唆された。また、先行研究 (Ito *et al.*, 2011) では得られなかったう蝕病変が発生するまでの期間という時間の情報を加味することに成功した。Survival CART分析の結果より (図10, 11)、初発う蝕病変発生のハイリスク患者群ではリスク検査後約400日からう蝕病変の発生が増加しているのに対し、二次う蝕病変では検査直後から漸次的に増加していることが分かる。これは前述のとおり、既に切削介入を行った歯面においては二次う蝕病変の進展が速やかである可能性を裏付けている。

また先行研究 (Ito *et al.*, 2011) と同様に、本研究で用いたデータにCARTを応用した結果、初発う蝕病変ではSMが 1×10^6 CFU/ml以上かつメンテナンス受診状況が不良であればオッズ比 (95%信頼区間, p 値) が3.08 (1.55-5.79, $p = 0.0018$)、二次う蝕病変ではLBが 1×10^4 CFU/ml以上かつSMが 1×10^6 CFU/ml以上であれば3.69 (2.29-5.91, $p < 0.001$) のハイリスク患者群であることが同定できた (Arino *et al.*, 2015) (図13)。この結果とSurvival CARTの結果を比較すると、初発う蝕病変に関してはハイリスク患者群を同定する要因および閾値に違いを認めなかったが、二次う蝕病変では違いが出た。観察期間中に二次う蝕病変が発生するか否かのみに着目するとう蝕原性細菌の影響が大きく、LBの閾値は 1×10^4 CFU/mlと低い、発生するまでの時間、すなわち、より早期に二次う蝕病変が発生する患者群では

LBの閾値が 1×10^5 CFU/mlと高くなるのに加え、リスク検査時DMFTが15で分別された。このように時間的要因を加味することで、3年間で二次う蝕病変が発生しやすいハイリスク患者群よりも、3年内のより早期に二次う蝕病変が発生しやすい患者群、すなわちメンテナンス間隔を短くする必要があるハイリスク患者群を見つけ出すことができることより、この時間情報を加味したモデルは、患者のメンテナンス間隔を設定するうえで特に有用であると考えられる。

個々の患者のう蝕リスクの予測モデルの妥当性を評価する指標として、感度と特異度が80%以上であること (Wilson and Ashley, 1989; Hausen, 1997)、または感度と特異度の合計が160%以上であることが提案されている (Fleiss and Kingman, 1990)。しかしながら、現在までにこの基準を達成したモデルはほとんど小児を対象としており (Scheinin *et al.*, 1992; Steiner *et al.*, 1992; Leverett *et al.*, 1993; Grindefjord *et al.*, 1995; Kidd, 1998; Powell, 1998; Reich *et al.*, 1999; Messer, 2000; Gao *et al.*, 2010)、本研究のような成人の歯冠部う蝕に関する研究においては未だにそのようなモデルは得られていない。成人のう蝕病変の発生の予測を難しくしている理由として、う蝕が多因子性で成り立つことに加えて、予測時の状態が一定して持続しないリスク要因があること、さらには修復物などの既存の治療が影響を及ぼすことなどが挙げられる。例えば、生活状態や口腔健康習慣も時間の経過とともに変化し、個人のリエスリスクは良い方向にも悪い方向にも

変化しうる。さらに大部分の先進国において人々は、ホームケアに加えて専門家による様々な予防処置施されており、カリエスリスクを軽減させるような介入によってう蝕病変の発生が抑制されていることが、う蝕予測モデルの感度、および特異度が低下している一因と考えられている (Hausen, 1997)。

本研究で構築したモデルにおいては、特異度は推奨される80%の基準を満たしたものの、感度が基準に到達しなかった理由は、観察期間中のう蝕病変の発生率の低さが原因であると考察している。特筆すべきは、今回構築されたモデルの陰性的中率は初発う蝕病変で91.3%、二次う蝕病変で91.7%となったことから、今回のモデルはローリスク患者群の同定により適したモデルであるといえる。このように同定したローリスク患者に対して、適したメンテナンス間隔を設定したり切削介入を最小限にするなど、患者に不要な負担をかけることを回避できるといった観点から、臨床的な有用性は高い。さらに、このモデルにて抽出できるハイリスク患者を対象にしたう蝕予防に関する介入型の前向き臨床研究にも利用することが可能であると考えている。

本研究では、う蝕病変発生有無、発生総数、発生までの時間に着目して分析を行ったが、う蝕病変の進行度、すなわち病態の重篤度も評価すべき項目であると考えられる。Itoら (2011, 2012) の研究で対象となった初診時年齢が20歳から64歳の患者442名のデータを用いて、3年以内に初発う蝕病変が発生した82名を対象とし、う蝕病変が歯髄に到達したか否か

を目的変数とし、患者のリスク検査時年齢、DMFT、刺激時唾液分泌量、唾液緩衝能、SM、LB、メンテナンス受診状況を目的変数として分析を行った。その結果、メンテナンス受診状況のみが統計学的に有意な変数となり、メンテナンス受診状況が不良な群は良好な群に比較して有意にう蝕病変が歯髄にまで到達していることが明らかになった ($p=0.023$, 図14)。すなわち、定期的にメンテナンスを受診することはう蝕病変の重症化を抑制していることが示された。この結果は単一施設のデータのみから得られたものであるため、その妥当性を多施設のデータを用いた分析で検証する必要があると考えている。

今後の研究では、今回除外した年齢層や、歯冠部う蝕とは異なる病態を有する根面う蝕を対象にした研究への展開が望まれる。また、施設間のキャリブレーションを徹底したうえで前向きコホート研究を実施することで、本研究で対象としたう蝕病変発生有無や総数に加え、病態の重篤度や修復物の違いによる二次う蝕病変の発生の違いなどが明らかになることが期待される。

【結論】

成人の歯冠部う蝕では、初発う蝕病変発生の有無および発生総数の両方に対してSM が 1×10^6 CFU/ml以上とメンテナンス受診状況が不良であることが影響を及ぼし、また二次う蝕病変ではリスク検査時DMFT、SMが 1×10^6 CFU/ml以上、およびLB が 1×10^4 CFU/ml以上であ

ることが有意に影響を与える因子であることが明らかとなった。

また、定期的にメンテナンスを受診することは、初発う蝕病変の抑制に効果的であることが示された。

さらに、データマイニング手法であるSurvial CARTを応用することで、より少ない要因で時間的要素も加味したう蝕病変発生のハイリスクおよびローリスク患者群を分別することに成功した。

【謝辞】

稿を終えるにあたり、本研究を行う機会を与えていただき、御指導と御校閲を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座(歯科保存学教室)林 美加子教授、伊藤 歯科クリニック、伊藤 中博士に深甚なる謝意を表します。また、本研究に御理解をいただき、データ収集に御協力をいただきました藤木 省三先生（大西歯科）、杉山 精一先生（杉山歯科医院）、大井 孝友先生（おおい歯科）、大久保 篤先生（大久保歯科）、清水 克悦先生（清水歯科）、鈴木 正臣先生（鈴木歯科医院）、高木 景子先生（たかぎ歯科医院）、滝沢 江太郎先生（たきさわ歯科クリニック）、藤原 夏樹先生（ふじわら歯科医院）、山中 渉先生（ワイエイオーラルヘルスセンター）および大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座(歯科保存学教室)の教室員の皆様に心より御礼申し上げます。

【参考文献】

- Ainamo J and Parvinen K (1989): Influence of increased toothbrushing frequency on dental health in low, optimal and high fluoride areas in Finland. *Community Dent Oral Epidemiol.* 17:296-299.
- Alaluusua S (1993): Salivary counts of mutans streptococci and lactobacilli and past caries experience in caries prediction. *Caries Res.* 27 Suppl1:68-71.
- Arano I, Sugimoto T, Hamasaki T, Ohno Y (2010): Practical application of cure mixture model for long-term censored survivor data from a withdrawal clinical trial of patients with major depressive disorder. *BMC Med Res Methodol.* 10:33-45.
- Arino M, Ito A, Fujiki S, Sugiyama S, Hayashi M (2015): Multicenter study on caries risk assessment in Japanese adult patients. *J Dent.* 43:1223-1228.
- Astrom AN (2004): Stability of oral health-related behavior in a Norwegian cohort between the age of 15 and 23 years. *Community Dent Oral Epidemiol.* 32:354-362.
- Axelsson P and Lindhe J (1974): The effect of preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in school children. Results after one and two years. *J Clin Periodontol.* 1:126-138.
- Axelsson P, Lindhe J, Nyström B (1991): On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol.* 18:182-189.
- Axelsson P, Nyström B, Lindhe J (2004): The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 31:749-757.

Bader JD, Perrin NA, Maupome G, Rindel B, Rush WA (2005): Validation of a simple approach to caries risk assessment. *J Public Health Dent.* 65:76-81.

Badersten A, Egelberg J, Koch G (1975): Effect of monthly prophylaxis on caries and gingivitis in school-children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 3:1-4.

Beighton D (1991): The value of salivary bacterial counts in the prediction of caries activity. In: Johnson NW, ed. Risk markers for oral diseases. Vol.1, *Dental caries*. Markers of high and low risk groups and individuals. Cambridge University Press, 313-326.

Bellini HT, Arneberg P, von der Fehr FR (1981): Oral hygiene and caries. A review. *Acta Odontol Scand.* 39:257-265.

Bjertness E (1991): The importance of oral hygiene on variation in dental caries in adults. *Acta Odontol Scand.* 49:97-102.

Bowden GHW (1990): Microbiology of root surface caries in humans. *J Dent Res.* 69:1205-1210.

Boyde A (1976): Amelogenesis and the structure of enamel. In: Cohen B., Kramer IRH eds. *Scientific foundations of dentistry*. London: Heinemann Medical Books, 335-352.

Bratthall D (1991): The global epidemiology of mutans streptococci. In: Johnson NW, ed. Risk markers for oral diseases. Vol.1, *Dental caries*. Markers of high and low risk groups and individuals. Cambridge University Press, 287-312.

Burt BA (1998): Prevention policies in the light of the changed distribution of dental caries. *Acta Odontol Scand.* 56:179-186.

Burt BA, Eklund SA, Morgan KJ, Larkin FE, Guire KE, Brown LO, et al. (1988): The effects of sugars intake and frequency of ingestion on dental caries increment in a three-year longitudinal study. *J Dent Res.* 67:1422-1429.

Carlsson J, Söderholm G, Almfeldt I (1969): Prevalence of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus mutans* in the mouth of persons wearing full dentures. *Archs Oral Biol.* 14:243-249.

Carlsson J, Grahnen H, Jonsson G, Wikner S (1970): Establishment of *Streptococcus sanguis* in the mouth of infants. *Archs Oral Biol.* 15:1143-1148.

Crossner C (1981): Salivary lactobacillus counts in the prediction of caries activity. *Community Dent Oral Epidemiol.* 9:182-190.

Disney JA, Graves RC, Stamm JW, Bohannon HM, Abernathy JR, Zack DD (1992): The University of North Carolina caries risk assessment study: further developments in caries risk prediction. *Community Dent Oral Epidemiol.* 20:64-75.

Eliasson L, Carlen A, Almstahl A, Wilkstrom M, Lingstrom P (2006): Dental plaque pH and Micro-organisms during hyposalivation. *J Dent Res.* 85:334-338.

Evans RW, Pakdaman A, Dennison PJ, Howe EL (2008): The caries management system: an evidence-based preventive strategy for dental practitioners. Application for adults. *Aust Dent J.* 53:83-92.

Featherstone JD (2006): Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr Dent.* 28:128-132

Fejerskov O (1997): Concepts of dental caries and their consequences for understanding

the disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 25:5-12.

Fejerskov O, Josephsen K, Nyvad B (1997): Surface ultrastructure of unerupted mature human enamel. *Caries Res.* 18:302-314.

Firestone AR and Mühlemann HR (1985): In vivo pH of plaque-covered and plaque-free interdental surfaces in humans following a sucrose rinse. *Clin Prev Dent.* 7:24-26.

Fisher RA (1936): The use of multipul measurements in taxonomic problems. *Annals of Eugenics.* 7:179-188.

Fleiss JL and Kingman A (1990): Statistical management of data in clinical research. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1:55-66.

Fure S (2004): Ten-year cross-sectional and incidence study of coronal and root caries and some related factors in elderly Swedish individuals. *Gerodontology.* 21:130-140.

Gábris K, Nagy G, Madléna M, Dénes Z, Márton S, Keszthelyi G, Bánóczy J (1999): Associations between microbiological and salivary caries activity tests and caries experience in Hungarian adolescents. *Caries Res.* 33:191-195.

Gao XL, Hsu CYS, Xu Y, Hwarng HB, Loh T, Koh D (2010): Building caries risk assessment models for children. *J Dent Res.* 89:637-643.

Gransky SA (2003): dental data mining: potential pitfalls and practical issues. *Adv Dent Res.* 17:109-114.

Grindefjord M, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T (1995): Prediction of dental caries development in 1-year-old children. *Caries Res.* 29:343-348.

Hansel-Petersson G, Fure S, Bratthall D (2003): Evaluation of computer-based caries risk assessment program in an elderly group of individuals. *Acta Odontol Scand.* 61:164-171.

Hausen H (1997): Caries prediction-state of the art. *Community Dent Oral Epidemiol.* 25:87-96.

Harris R, Gmboa A, Dailey Y, Ashcroft A (2012): One-to-one dietary interventions undertaken in a dental setting to change dietary behavior. *Cochrane Database Syst Rev.* [accessed 2015 Mar 15]; (3): CD006540. doi: 10.1002/14651858.CD006540.pub2.

Huis in' t Veld JH, van Palenstein Heldeman WH, Dirks OB (1979): Streptococcus mutans and dental caries in humans: a bacteriological and immunological study. *Antonie van Leeuwenhoek.* 45:25-33.

Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S (2011): Risk assessment of dental caries by using Classification and Regression Trees. *J Dent.* 39:457-463.

Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S (2012): How regular visits and preventive programs affect onset of adult caries. *J Dent Res.* 91:S52-S58.

Kidd EA, Joyston-Bechal S, Beighton D (1995): Marginal ditching and staining as a predictor of secondary caries around amalgam restorations: a clinical and microbiological study. *J Dent Res.* 74:1206-1211.

Kidd EA and Beighton D (1996): Prediction of secondary caries around toothcolored restorations. *J Dent Res.* 75:1942-1946.

Kidd EA (1998): Assessment of caries risk. *Dent Update.* 25:385-390.

Krasse B (2001): The Vipeholm Dental Caries Study: recollections and reflections 50 years later. *J Dent Res.* 80:1785-1788.

Larmas M (1985): Simple tests for caries susceptibility. *Int Dent J.* 35:109-117.

Leone CW and Oppenheim FG (2001): Physical and chemical aspects of saliva as indicators of risk for dental caries in humans. *J dent Educ.* 65:1054-1062

Leverett DH, Proskin HM, Featherstone JD, Adair SM, Eisenberg AD, Mundorff-Shrestha SA, *et al.* (1993): Caries risk assessment in a longitudinal discrimination study. *J Dent Res.* 72:538-543.

Lindquist B, Emilson C, Wennerholm K (1989): Relationship between mutans streptococci in saliva and their colonization of tooth surfaces. *Oral Microbiol Immunol.* 4:71-76.

MacPherson LMD, MacFarlane TW, Stephen KW (1990): An intra-oral appliance study of the plaque microflora associated with early enamel demineralization. *J Dent Res.* 69:1712-1716.

Mannaa A, Campus G, Carlen A, Lingstrom P (2014): Caries-risk profile variations after short-term use of 5000 ppm fluoride toothpaste. *Acta Odontol Scand.* 72:228-234.

Marsh PD (1994): Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 8:263-271.

Mattila M-L, Rautava P, Aromaa M, *et al.*, (2005): Behavioural and demographic factors during early childhood and poor dental health at 10 years of age. *Caries Res.* 39:85-91.

McGrady JA, Butcher WG, Beighton D, Switalski LM (1995): Specific and charge interactions mediate collagen recognition by oral lactobacilli. *J Dent Res.* 74:649-

657.

Mejare I, Axelsson S, Dahlen G, Espelid I, Norlund A, Tranaeus S, Twetman S (2014): Caries risk assessment. A systematic review. *Acta Odontol Scand.* 72:81-91.

Messer LB (2000): Assessing caries risk in children. *Aust Dent J.* 45:10-16.

Milnes A and Bowden G (1985): Microflora associated with the developing lesions of nursing caries. *Caries Res.* 19:289-297.

Mjör IA (1998): The location of clinically diagnosed secondary caries. *Quintessence Int.* 29:313-317.

Mjör IA and Toffenetti F (2000): Secondary caries: a literature review with case reports. *Quintessence Int.* 31:165-179.

Mystikos C, Yoshino T, Ramberg P, Birkhed D (2011): Effect of post-brushing mouthrinse solutions on salivary fluoride retention. *Swed Dent J.* 35:17-24.

Nishi M, Stjernswärd J, Carlsson P, Bratthall D (2002): Caries experience of some countries and areas expressed by the Significant Caries Index. *Community Dent Oral Epidemiol.* 30:296-301.

Nyvad B and Killian M (1990b): Microflora associated with experimental root surface caries in humans. *Infect Immun.* 58:1628-1633.

Patel S, Bay RC, Glick M (2010): A systematic review of dental recall intervals and incidence of dental caries. *J Am Dent Assoc.* 141:527-539.

Pitts NB, Chestnutt IG, Evans D, White D, Chadwick B, Steele JG(2006): The dental

caries experience of children in the United Kingdom, 2003. *Br Dent J.* 200:313-320.

Powell LV (1998): Caries risk assessment: relevance to the practitioner. *J Am Dent Assoc.* 129:349-353.

Reich E, Lussi A, Newbrun E (1999): Caries-risk assessment. *Int Dent J.* 49:15-26.

Riley JL 3rd, Gordan VV, Ajmo CT, Bockman H, Jackson MB, Gilbert GH (2011): Dentists' use of caries risk assessment and individualized caries prevention for their adult patients: findings from The Dental Practice-Based Research Network. *Community Dent Oral Epidemiol.* 39:564-573.

Rindal DB, Rush WA, Perrin NA, Maupome G, Bader JD (2006): Outcomes associated with dentists' risk assessment. *Community Dent Oral Epidemiol.* 34:381-386.

Roberts-Thomson K and Stewart JF (2008): Risk indicators of caries experience among young adults. *Aust Dent J.* 53:122-127.

Rugg-Gunn AJ, Hackett AF, Appleton DR, Jenkins GN, Eastoe JE (1984): Relationship between dietary habits and caries increment assessed over two years in 405 English school children. *Arch Oral Biol.* 29:983-992.

Ruiz MA, Montiel CJM, Almerich SJM (2007): Evaluation of caries risk in a young adult population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 12:E412-E418.

Sbaraini A and Evans RW (2008): Caries risk reduction in patients attending a caries management clinic. *Aust Dent J.* 53:340-348.

Schaeken MJM, Creugers TJ, van der Hoeven JS (1987): Relationship between dental plaque indices and bacteria in dental plaque and those in saliva. *J Dent Res.*

66:1499-1502.

Scheinin A, Pienihäkkinen K, Tiekso J, Holmberg S (1992): Multifactorial modeling for root caries prediction. *Community Dent Oral Epidemiol.* 20:35-37.

Scheinin A (1993): Dental caries, sugars and xylitol. *Ann Med.* 25:519-521.

Schupbach P, Ostervalder V, Guggenheim B (1995): Human root caries: microbiota in plaque covering sound, carious and arrested carious root surfaces. *Caries Res.* 29:382-395.

Sheiham A (1977): Is there a scientific basis for six-monthly dental examinations? *Lancet.* 310:442-444.

de Soet JJ, Nyvad B, Kilian M (2000): Strain-related acid production by oral streptococci. *Caries Res.* 34:486-490.

Sonbul H, Al-Otaibi M, Bikhed D (2008): Risk profile of adults with several dental restorations using the Cariogram model. *Acta Odontol Scand.* 66:351-357.

Stamm J, Disney J, Graves R, Bohannon H, Abernathy J (1991): The University of North Carolina caries risk assessment study I: rationale and content. *J Public Health Dent.* 48:225-232.

Steiner M, Helfenstein U, Marthaler TM (1992): Dental predictors of high caries increment in children. *J Dent Res.* 71:1926-1933.

Stewart PW and Stamm JW (1991): Classification tree prediction models for dental caries from clinical, microbiological, and interview data. *J Dent Res.* 70:1239-1251.

Sutcliffe P (1996): Oral cleanliness and dental caries. In: Murray JJ, ed. *Preventive of oral disease*. New York: Oxford University Press. 68-77.

Tenovou J (1997): Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiol.* 25:82-86.

Twetman S and Fontana M (2009): Patient caries risk assessment. In: Pitts NB, editors, Detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries. *Basel: S. Karger*, p. 91-101.

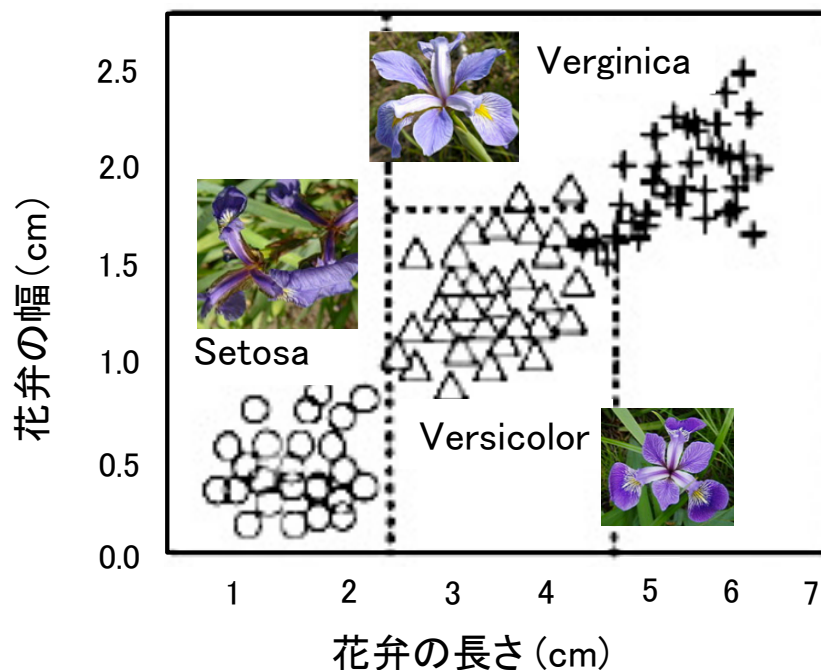
Walsh T, Wirthington HV, Glenny AM, Applebe P, Marinho VC, Shi X (2010): Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* [accessed 2015 Mar 20] (1):CD007868. doi: 10.1002/14651858.CD007868.pub2.

Wilson RF and Ashley FR (1989): Identification of caries risk in school children: salivary buffering capacity and bacterial counts, sugar intake and caries experience as predictors of 2-year and 3-year caries increment. *Br Den J.* 167:99-102.

Zhou Y and McArdle JJ (2015): Rationale and Applications of Survival Tree and Survival Ensemble Methods. *Phycometrika.* 80:811-833.

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会 (2015): う蝕治療ガイドライン 第2版. 京都: 永末書店. P. 53-58.

a. 線形モデルによるアヤメの分類



b. CARTによるアヤメの分類

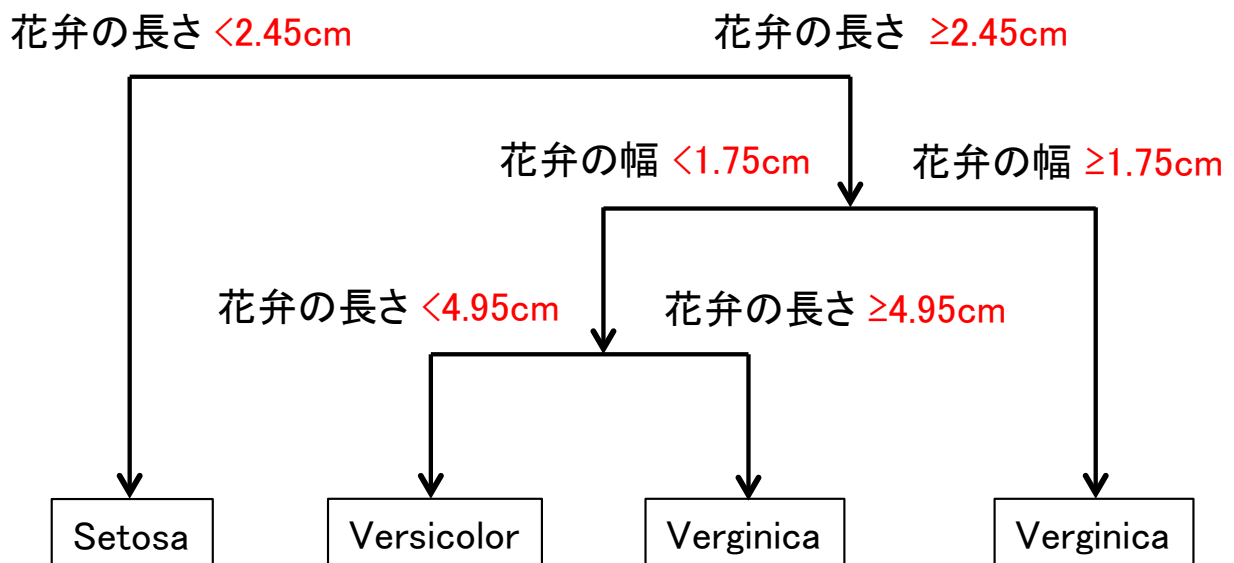


図1. アヤメの分類にClassification and Regression Trees (CART)をあてはめた例

3種類のアヤメ (Setosa, Versicolor, Verginica) の50個体ずつの花弁の長さと幅に関するデータセットを元に、それらの相関を線形モデルとして表し、アヤメの特徴を当てはめたものが図aである。図aからは花弁の特徴と花の種類についての概要は把握できるものの、科学的に分類する決定的な法則を導き出すには至っていない。同じデータセットをCARTに適用すると、図bに示すように明確な閾値をもったディシジョンツリーとして表現される。

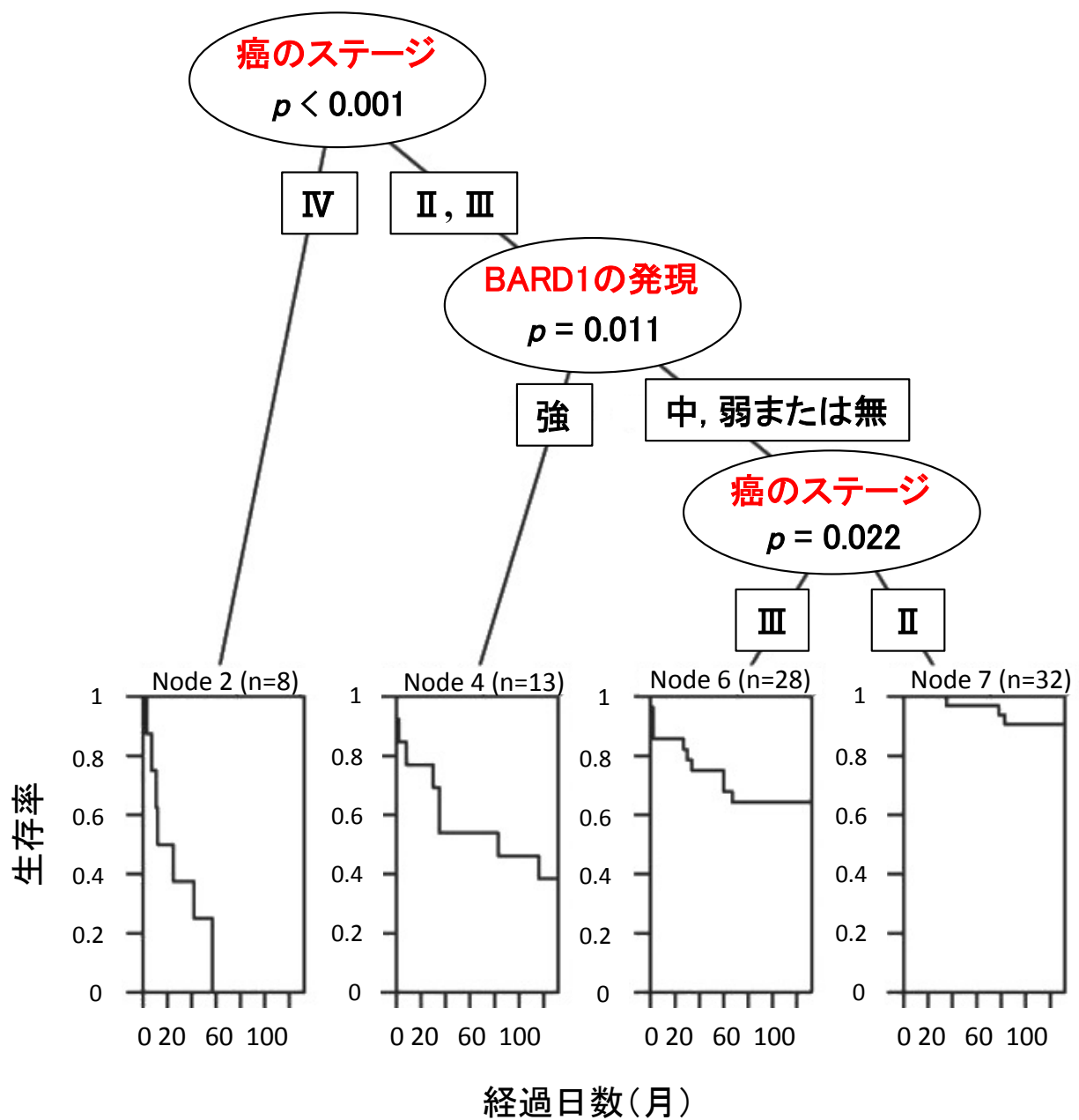


図2. 結腸癌の予後にSurvival CARTをあてはめた例

結腸癌患者81名を対象とし、生存率と患者の年齢、性別、癌のステージ、BARD1 (癌抑制遺伝子BRAC1を制御する遺伝子)の発現量に関するデータセットをSurvival CARTに適用すると、図に示すように明確な閾値をもったディジョンツリーとして表現される。癌のステージがIVの患者群 (Node 2)が最も予後が悪く、一方、BARD1の発現量が中以下で、かつステージIIの患者群 (Node 7)が最も予後が良いことが、視覚的に分かりやすく示されている。

Sporn *et al.*, (2011)より引用・改変

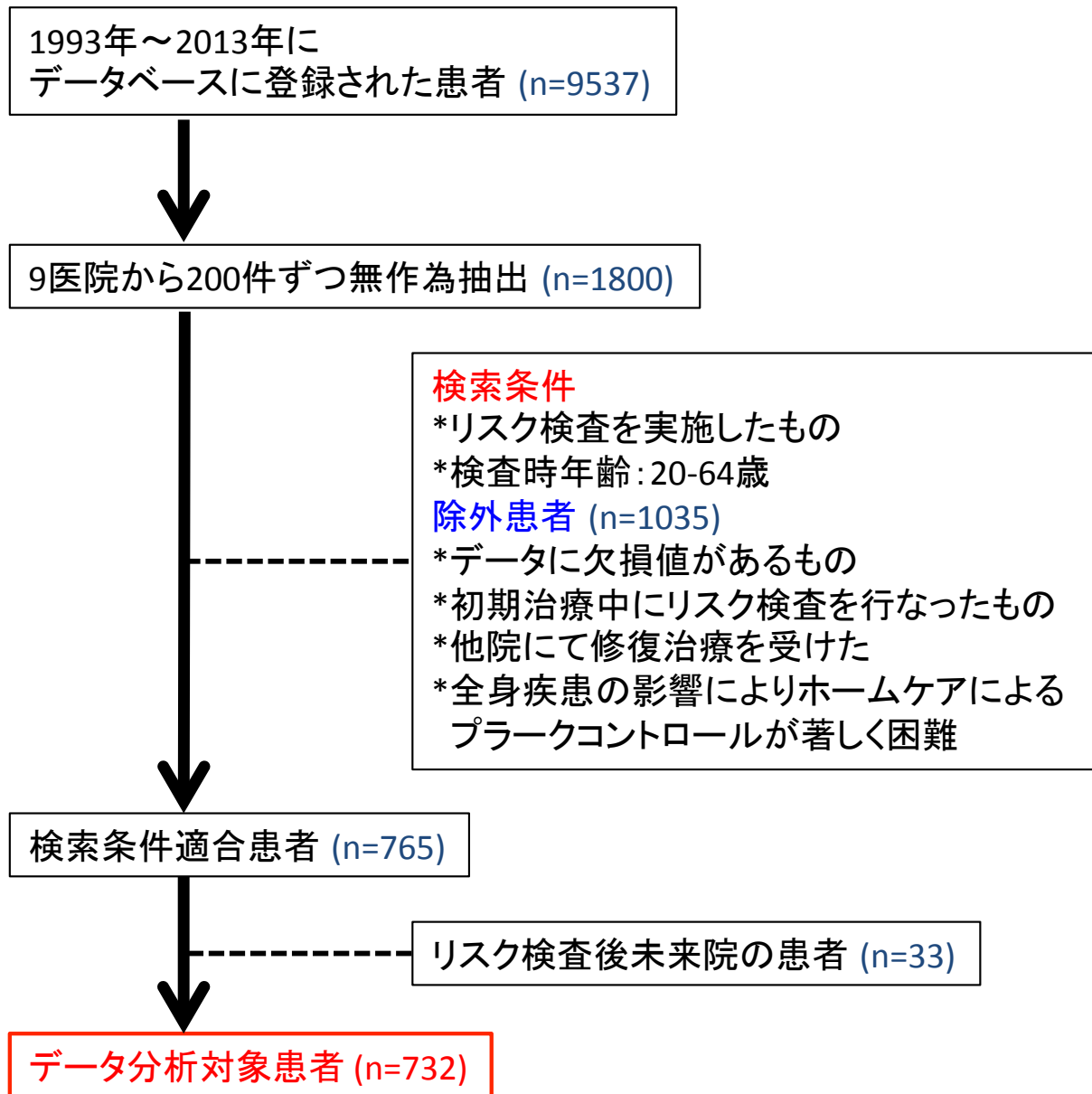
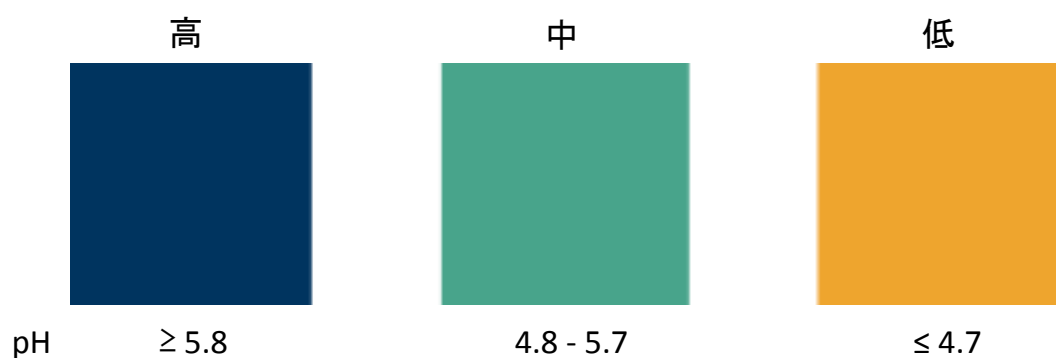
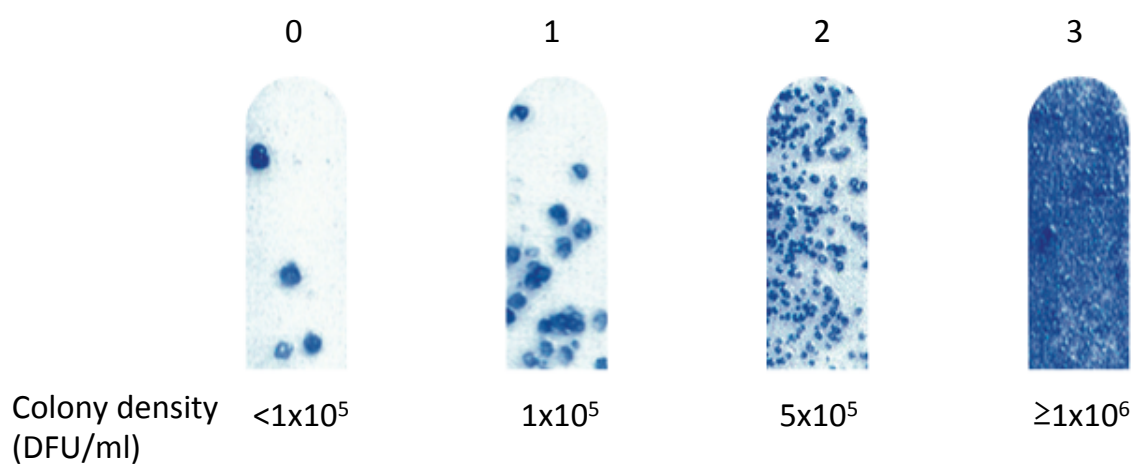


図3. 対象患者の選択

a. 唾液緩衝能判定用のモデルチャート (Dentobuff® strips)



b. SMスコア判定用のモデルチャート (Dentocult® SM score)



c. LBスコア判定用のモデルチャート (Dentocult® LB score)

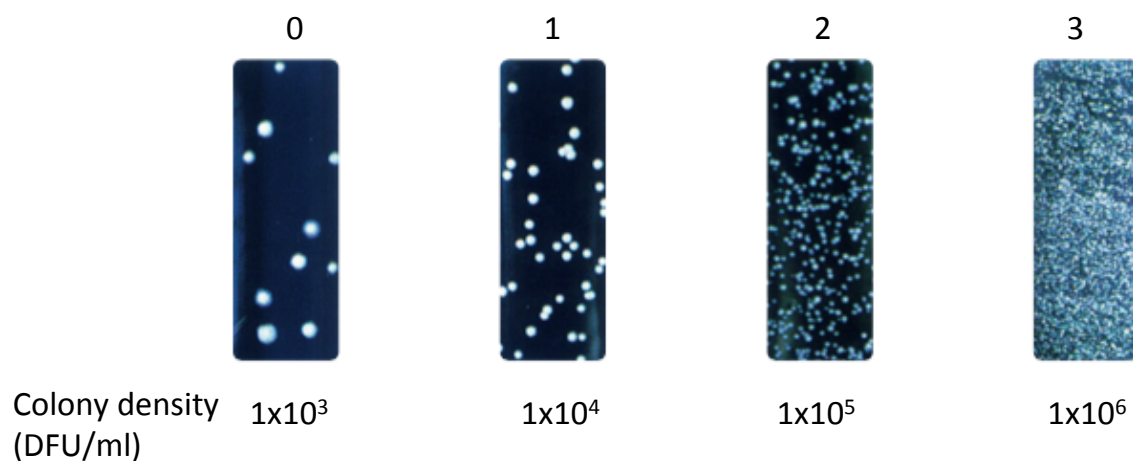
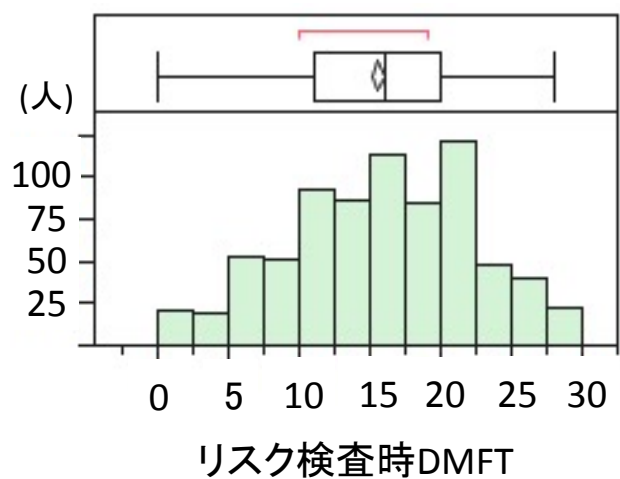
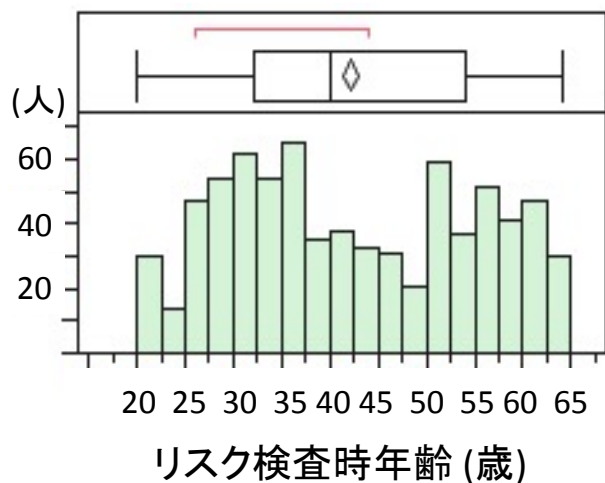


図4. カリエスリスク検査の結果の判定基準

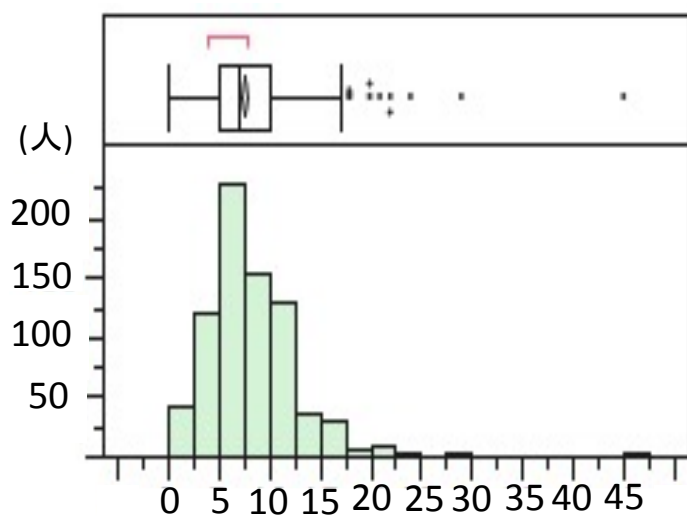
唾液緩衝能判定用のモデルチャートのpH値は、検査キットをそれぞれの色に変化させるpH値をpHメーターで測定したもので、その数値と色の対応は、特開2005-195556 (P2005-195556A)の手法によって科学的に確認されている。
(Dentocult.jp/20150703.pdf 改変)



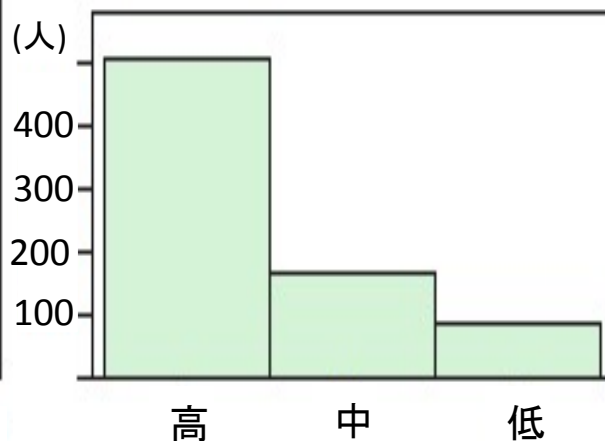
		人数
100.0%	最大値	64
75.0%	四分位点	54
50.0%	中央値	40
25.0%	四分位点	32
0.0%	最小値	20
合計		732
平均		42.2
標準偏差		12.5

		人数
100.0%	最大値	28
75.0%	四分位点	20
50.0%	中央値	16
25.0%	四分位点	11
0.0%	最小値	0
合計		732
平均		15.6
標準偏差		6.4

図5. 対象患者のリスク検査時年齢およびDMFT



刺激時唾液分泌量 (ml/5分)

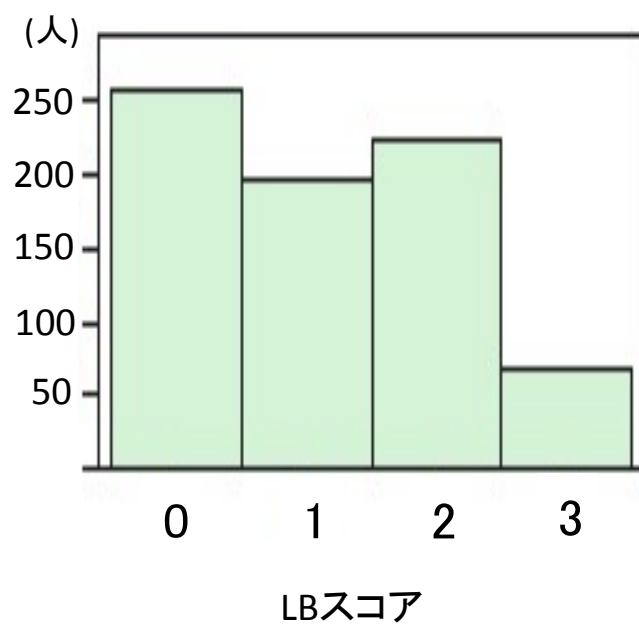
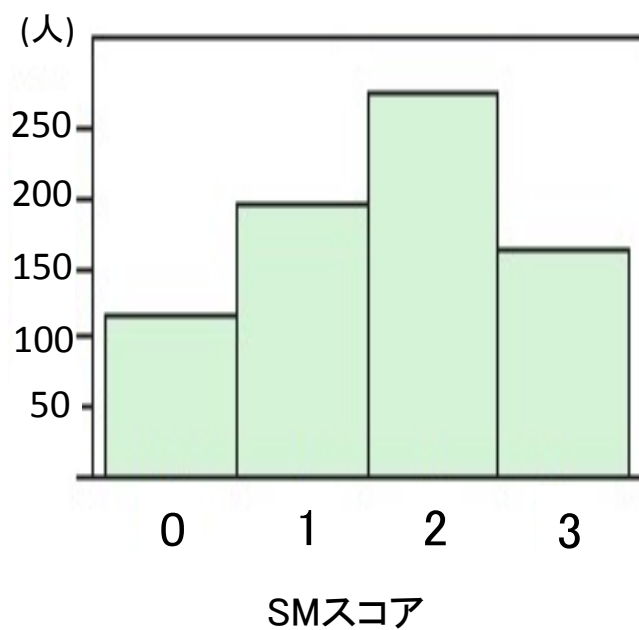


唾液緩衝能

		人数
100.0%	最大値	45
75.0%	四分位点	10
50.0%	中央値	7
25.0%	四分位点	5
0.0%	最小値	0
合計		732
平均		7.7
標準偏差		4.0

	人数	比率
高 (pH5.8～)	494	67.5%
中 (pH4.8～5.7)	159	21.7%
低 (～pH4.7)	79	10.8%
合計	732	100.0%

図6. 対象患者の刺激時唾液分泌量および緩衝能

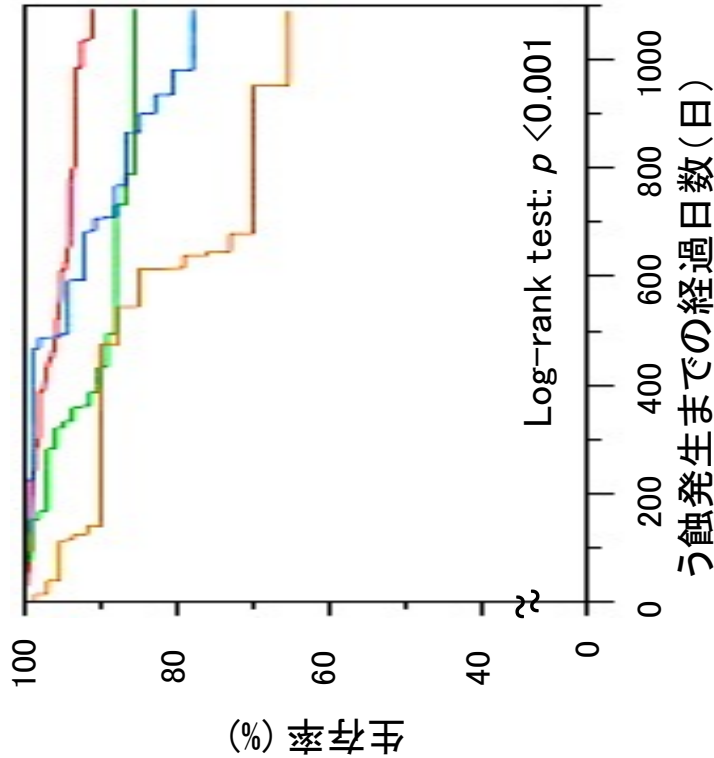


SMスコア	人数	比率
0 ($<1 \times 10^5$ CFU/ml)	111	15.1%
1 (1×10^5 CFU/ml)	193	26.4%
2 (5×10^5 CFU/ml)	270	36.9%
3 ($\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml)	158	21.6%
合計	732	100.0%

LBスコア	人数	比率
0 (1×10^3 CFU/ml)	253	34.6%
1 (1×10^4 CFU/ml)	194	26.5%
2 (1×10^5 CFU/ml)	219	29.9%
3 (1×10^6 CFU/ml)	66	9.0%
合計	732	100.0%

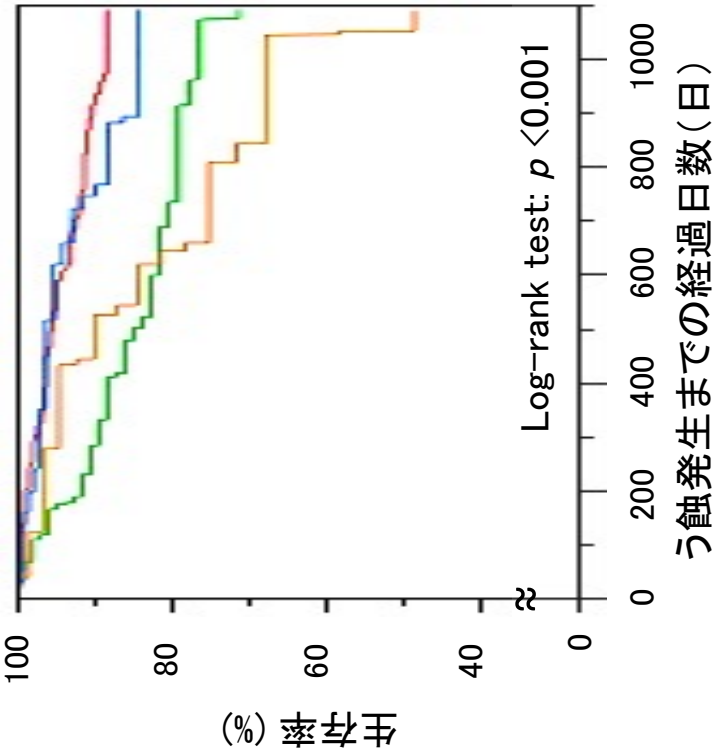
図7. 対象患者のSMスコアおよびLBスコア

a. 初発う蝕病変



人数	ハザード比 (95%CI)	p 値
366	1.00 (-)	-
96	1.96 (0.98-3.71)	0.056
208	2.19 (1.16-4.00)	0.016
62	4.73 (2.40-8.90)	<0.001

b. 二次う蝕病変

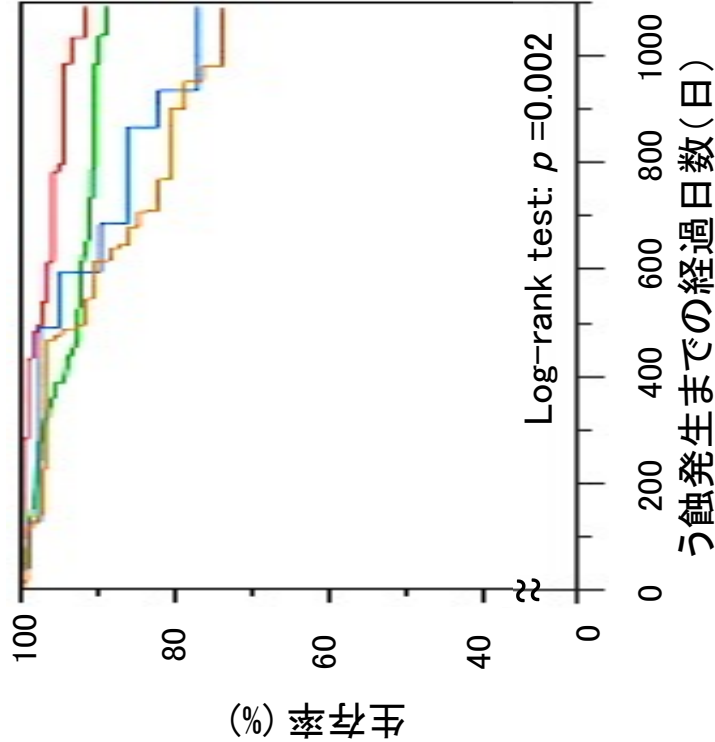


人数	ハザード比 (95%CI)	p 値
366	1.00 (-)	-
96	2.41 (1.41-4.03)	0.002
208	1.27 (0.66-2.30)	0.47
62	3.63 (1.89-6.56)	<0.001

図8. う蝕病変発生に対するSMLレベルとメインテナンス受診状況の影響

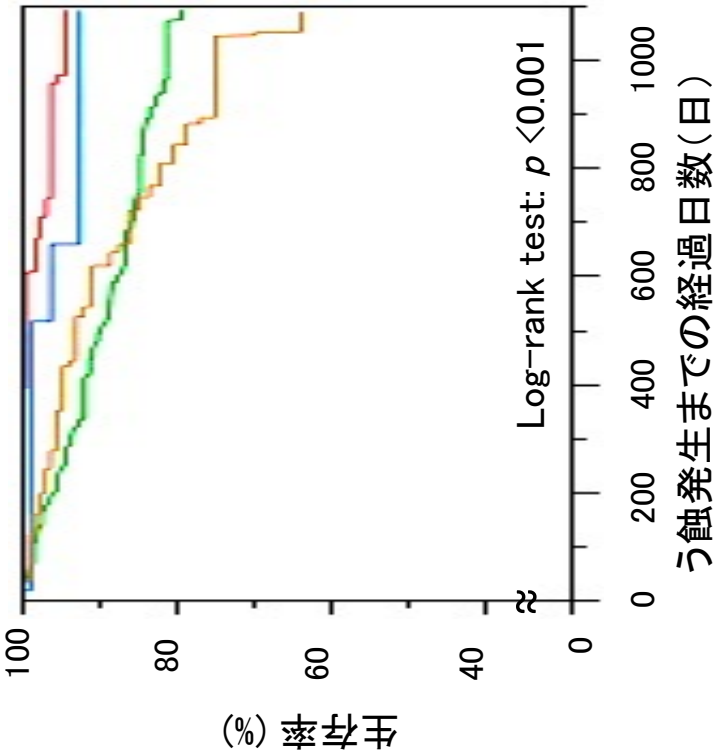
■ SM < 10⁶ CFU/ml, メインテナンス:良好
■ SM < 10⁶ CFU/ml, メインテナンス:不良
■ SM = 10⁶ CFU/ml, メインテナンス:良好
■ SM = 10⁶ CFU/ml, メインテナンス:不良

a. 初発う蝕病変



人数	ハザード比 (95%CI)	p 値
168	1.00 (-)	-
294	1.58 (0.30-1.23)	0.18
85	3.10 (1.18-7.77)	0.022
185	3.75 (1.85-8.07)	<0.001

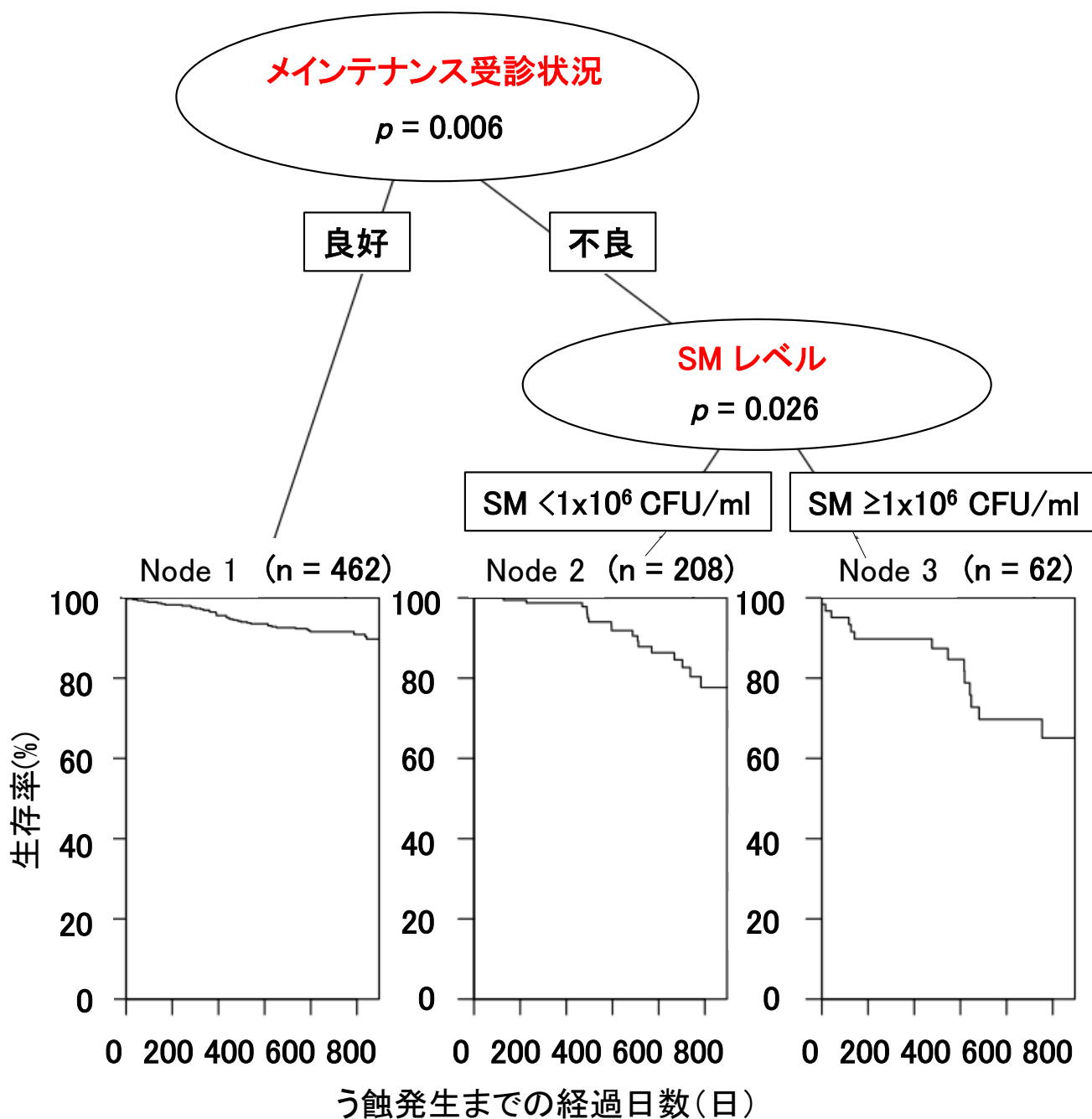
b. 二次う蝕病変



人数	ハザード比 (95%CI)	p 値
168	1.00 (-)	-
294	4.00 (2.02-9.11)	<0.001
85	1.90 (0.41-6.69)	0.38
185	6.09 (2.84-14.5)	<0.001

図9. う蝕病変発生に対するLBレベルとメインテナンス受診状況の影響

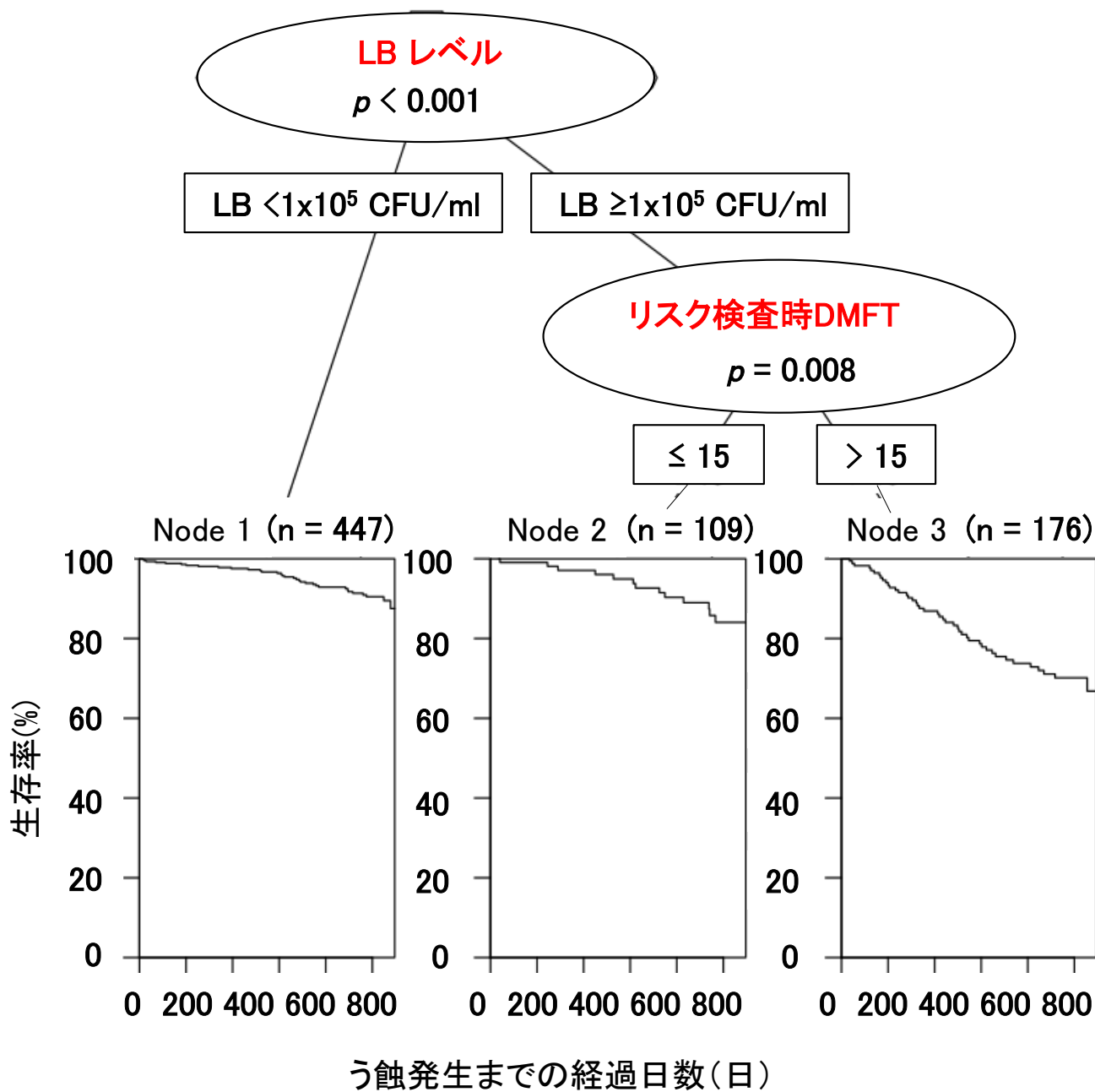
■ LB < 10⁴ CFU/ml, メインテナンス:良好 ■ LB < 10⁴ CFU/ml, メインテナンス:不良
■ LB = 10⁴ CFU/ml, メインテナンス:良好 ■ LB = 10⁴ CFU/ml, メインテナンス:不良



	ハザード比	95%CI	p 値
Node 1	0.42	0.27-0.69	$p < 0.001$
Node 3	3.66	1.96-6.39	$p < 0.001$

図10. リスク検査から3年以内の初発う蝕病変のSurvival CART

メンテナンス受診状況とSM 1x10⁶ CFU/mlという基準で3つのノードに分別した。最もリスクの高いNode3のCoxハザード比は3.66で、感度19.4%、特異度92.7%、誤分類率14.5%であった。



	ハザード比	95%CI	p 値
Node 1	0.35	0.23–0.54	$p < 0.001$
Node 3	3.50	2.30–5.31	$p < 0.001$

図11. リスク検査から3年以内の二次う蝕病変のSurvival CART

LB 1×10^5 CFU/mlとリスク検査時DMFT 15という基準で3つのノードに分別した。最もリスクの高いNode3のCoxハザード比は3.50で、感度48.3%、特異度79.3%、誤分類率24.5%であった。

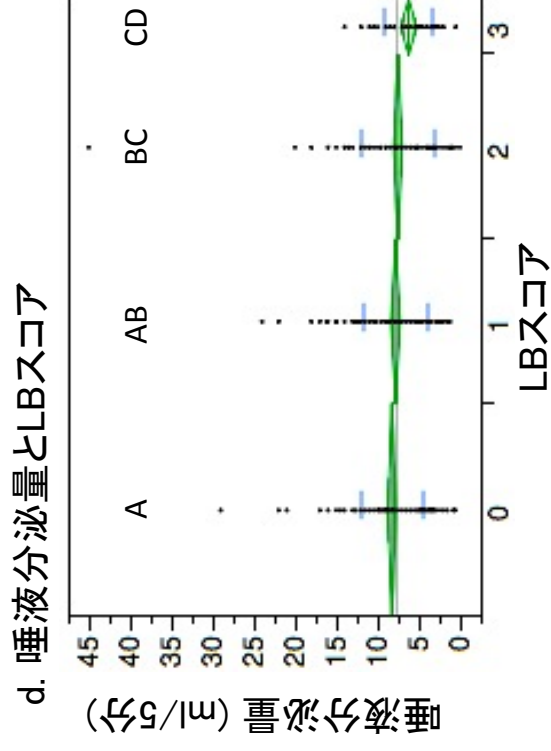
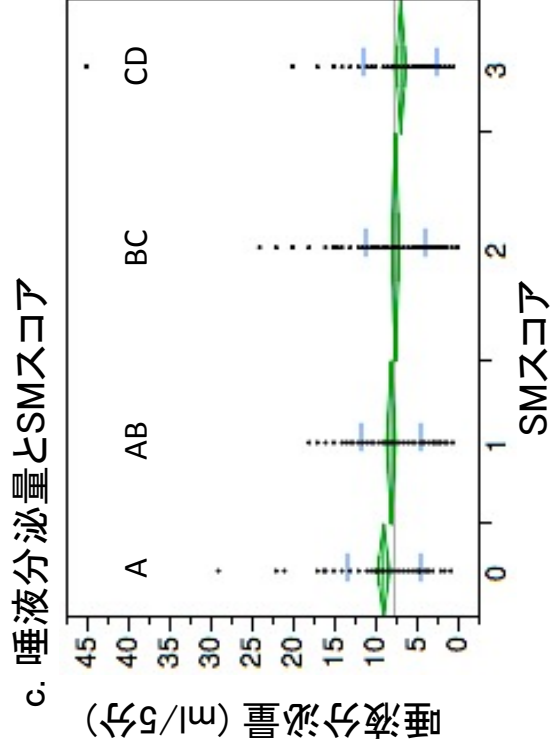
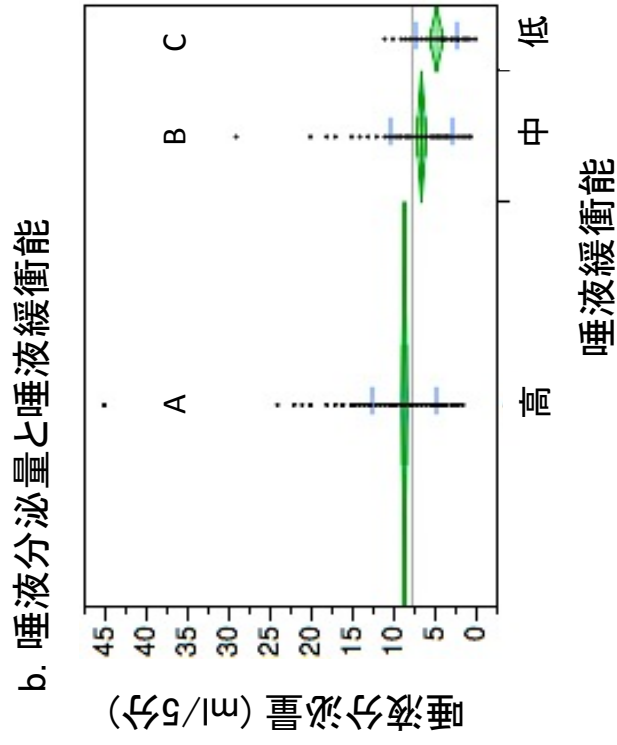
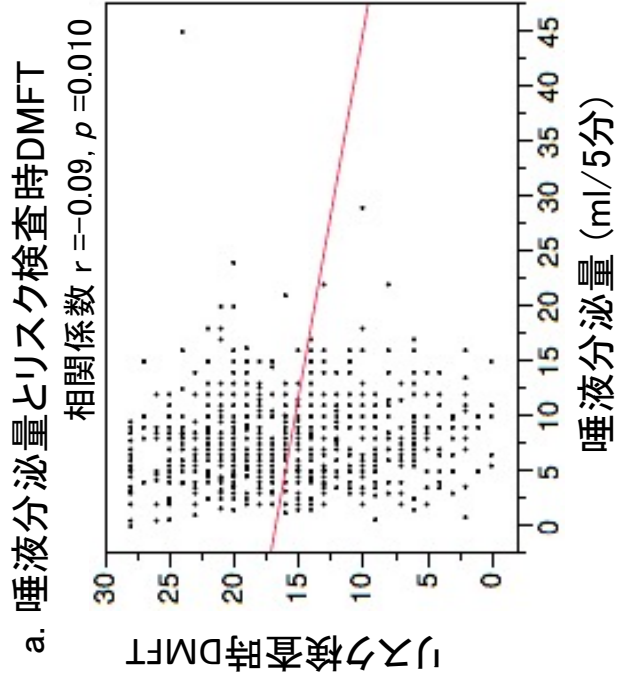
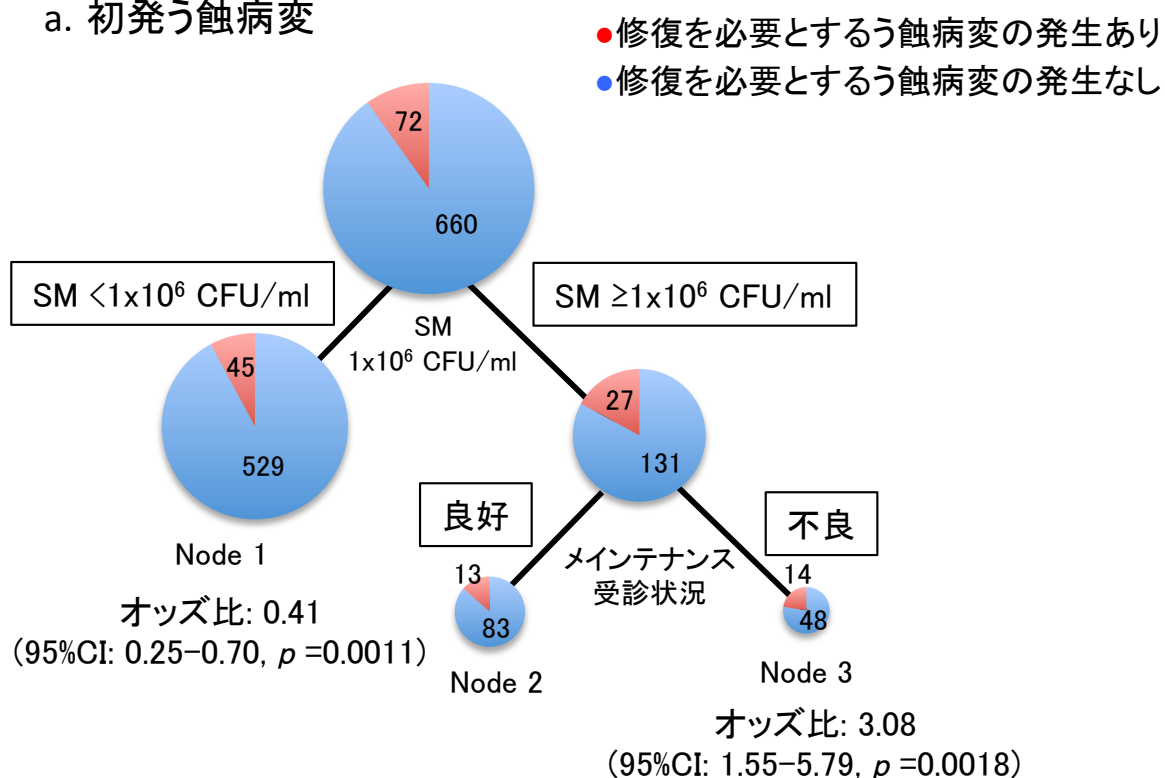


図12. 唾液分泌量とう蝕原性細菌およびリスク検査時DMFT

ABCD: 異なるアルファベット間に統計的有意差有り (Steel-Dwass test, $p < 0.05$)

a. 初発う蝕病変



b. 二次う蝕病変

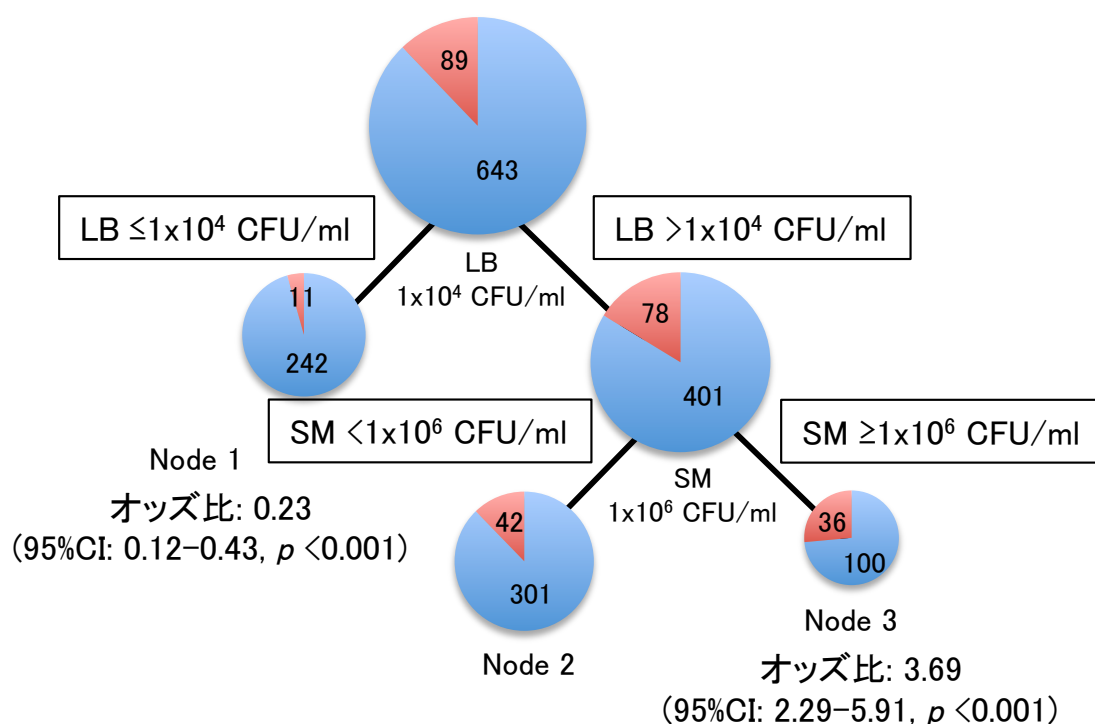
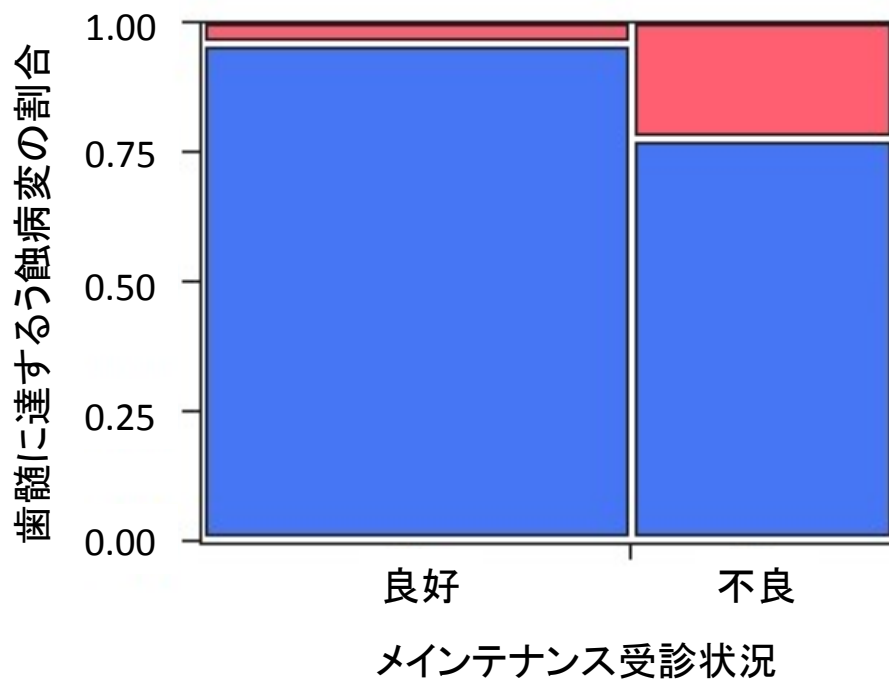


図13. リスク検査から3年以内のう蝕病変発生のCART

初発う蝕病変(a): SM 1×10^6 CFU/mlとメンテナンス受診状況という基準で3つのノードに分別した。最もリスクの高いNode3のオッズ比は3.66で、最もリスクの低いNode1のオッズ比は0.41であった。

二次う蝕病変(b): LB 1×10^5 CFU/mlとSM 1×10^6 CFU/mlという基準で3つのノードに分別した。最もリスクの高いNode3のオッズ比は3.69で、最もリスクの低いNode1のオッズ比は0.23であった。



- 歯髓に到達するう蝕病変の発生 (抜髄・直接覆髄)
- 歯髓に到達しないう蝕病変の発生

図14. 初発う蝕病変の重篤度とメンテナンス受診状況の関係

伊藤歯科クリニックに1993年5月から2008年2月までの間にデータベースに登録された4012人の患者のうち、初診時年齢が20-64歳で初診時から365日以内にカリエスリスク検査を実施した442名を対象とした。442名中、3年以内に初発う蝕病変が発生した82名のう蝕病変の重篤度とリスク因子との関係を分析した。統計学的に有意となった因子はメンテナンス受診状況のみであった。メンテナンス受診状況が不良な群では良好な群に比較し、有意に重症度が高い、つまり、う蝕病変が歯髓に到達しやすいことが示された。(Fisher's exact test, $p = 0.023$)

表1. 初発および二次う蝕病変の発生率

	初発う蝕病変		二次う蝕病変	
	人数	比率	人数	比率
発生なし	660	90.2%	643	87.8%
発生あり	72	9.8%	89	12.2%
合計	732	100.0%	732	100.0%

表2. リスク検査時から初回初発う蝕病変発生までの日数を目的変数とした
単一要因によるCox回帰分析

	ハザード比	95%CI	p 値
リスク検査時年齢	0.99	0.97-1.01	0.29
リスク検査時DMFT	1.02	0.98-1.06	0.32
唾液分泌量 (5分量)	0.98	0.92-1.04	0.58
唾液緩衝能	0.84	0.56-1.53	0.36
中以下 (pH ≤5.7)	0.94	0.56-1.53	0.81
低 (pH <4.7)	0.40	0.10-1.06	0.069
SM	1.48	1.16-1.91	0.0016
SM ≥1	1.84	0.91-4.42	0.095
SM ≥2	1.72	1.05-2.89	0.030
SM =3	2.31	1.41-3.99	0.0010
LB	1.42	1.12-1.79	0.0033
LB ≥1	1.49	0.90-2.58	0.13
LB ≥2	2.03	1.28-3.26	0.0027
LB =3	2.23	1.14-3.99	0.021
メンテナンス不良	2.36	1.46-3.77	<0.001

表3. リスク検査時から初回初発う蝕病変発生までの日数を目的変数とした
多因子によるCox回帰分析

	ハザード比	95%CI	<i>p</i> 値
メンテナンス不良	2.15	1.32–3.45	0.0022
SM =3	1.82	1.08–3.02	0.025
LB ≥2	1.60	0.97–2.65	0.065

表4. リスク検査時から初回二次う蝕病変発生までの日数を目的変数とした
単一要因によるCox回帰分析

	ハザード比	95%CI	p 値
リスク検査時年齢	1.01	1.00–1.03	0.14
リスク検査時DMFT	1.09	1.05–1.13	<0.001
唾液分泌量(5分量)	0.98	0.92–1.03	0.43
唾液緩衝能	1.07	0.78–1.44	0.66
中以下 (pH ≤5.7)	0.84	0.55–1.32	0.46
低 (pH<4.7)	0.94	0.42–1.82	0.86
SM	1.73	1.38–2.21	<0.001
SM ≥1	3.39	1.52–9.62	0.0014
SM ≥2	2.31	1.45–3.83	<0.001
SM =3	2.62	1.70–3.98	<0.001
LB	1.88	1.52–2.34	<0.001
LB ≥1	3.91	2.17–7.78	<0.001
LB ≥2	2.83	1.85–4.39	<0.001
LB =3	3.12	1.83–5.07	<0.001
メンテナンス不良	1.44	0.90–2.25	0.12

表5. リスク検査時から初回二次う蝕病変発生までの日数を目的変数とした
多因子によるCox回帰分析

	ハザード比	95%CI	p 値
リスク検査時DMFT	1.07	1.03–1.11	<0.001
SM =3	1.69	1.08–2.64	0.022
LB ≥1	2.92	1.60–5.88	<0.001
メンテナンス不良	1.28	0.80–2.00	0.30

表6. 初発う蝕病変発生総数を目的変数とした
単一要因によるPoisson回帰分析

	z値	標準誤差	p 値
検査時年齢	-1.41	0.0060	0.16
検査時DMFT	2.84	0.012	0.0046
唾液分泌量(5分量)	-1.07	0.020	0.28
唾液緩衝能	-1.83	0.12	0.068
中以下 (pH ≤5.7)	-1.45	0.16	0.15
低 (pH <4.7)	-1.80	0.30	0.071
SM	5.50	0.083	<0.001
SM ≥1	2.36	0.26	0.018
SM ≥2	4.35	0.17	<0.001
SM =3	5.71	0.15	<0.001
LB	4.19	0.073	<0.001
LB ≥1	2.77	0.17	0.0057
LB ≥2	4.64	0.15	<0.001
LB =3	1.95	0.22	0.051
メンテナンス不良	4.21	0.15	<0.001

表7. 初発う蝕病変発生総数を目的変数とした
多因子によるPoisson回帰分析

	z値	標準誤差	p 値
メンテナンス不良	3.89	0.15	<0.001
SM =3	3.84	0.17	<0.001
LB ≥2	2.48	0.16	0.013
リスク検査時DMFT	1.16	0.012	0.24

表8. 二次う蝕病変発生総数を目的変数とした
単一要因によるPoisson回帰分析

	z値	標準誤差	p 値
検査時年齢	5.37	0.0044	<0.001
検査時DMFT	12.1	0.010	<0.001
唾液分泌量(5分量)	-3.11	0.015	0.0019
唾液緩衝能	1.39	0.076	0.16
中以下 (pH ≤5.7)	1.01	0.11	0.31
低 (pH<4.7)	1.52	0.16	0.13
SM	11.5	0.067	<0.001
SM ≥1	5.52	0.31	<0.001
SM ≥2	8.21	0.14	<0.001
SM =3	11.9	0.11	<0.001
LB	8.38	0.054	<0.001
LB ≥1	7.52	0.15	<0.001
LB ≥2	6.66	0.11	<0.001
LB =3	4.77	0.14	<0.001
メンテナンス不良	0.86	0.11	0.39

表9. 二次う蝕病変発生総数を目的変数とした
多因子によるPoisson回帰分析

	z値	標準誤差	p 値
リスク検査時DMFT	8.79	0.010	<0.001
SM =3	7.35	0.11	<0.001
LB ≥1	4.33	0.16	<0.001
リスク検査時年齢	1.33	0.0047	0.18
唾液分泌5分量	-0.49	0.013	0.62