

令和元年5月29日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11412

研究課題名(和文) 口腔常在菌の複合感染に着目した口腔と全身疾患をつなぐ新たな仮説の疫学的解明

研究課題名(英文) The role of complex infection with oral resident microbiota: epidemiological elucidation for new hypotheses of oral-systemic relations

研究代表者

小島 美樹 (OJIMA, Miki)

大阪大学・歯学研究科・招へい教員

研究者番号：20263303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、歯科-医科健診データの分析と文献レビューにもとづいて、口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身状態との関連性について検討した。データ分析では、う蝕の治療放置とメタボリックシンドローム、歯周病菌の菌種数とHDLコレステロール値、非肥満・非飲酒・非喫煙者における歯周病と脂肪肝とが、さらに文献レビューでは、喫煙と口腔細菌叢、う蝕と動脈硬化、受動喫煙とう蝕とがそれぞれ関連することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：本研究の成果である疫学的知見は、口腔細菌や口腔疾患が関与する全身リスクを科学的に説明するための根拠を強化するとともに、口腔と全身の関連メカニズムの更なる解明に向けた基礎研究への足掛かりとなる。

社会的意義：口腔保健を通じた生活習慣病の予防対策において有用な情報を提供するとともに、健診情報を国民保健の向上に活用することの重要性が高まっているなか、医学分野と歯学分野との連携を基盤とした健診情報の利活用モデルを提供することができた。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to evaluate relations of oral microbiome or oral diseases to lifestyles or systemic conditions based on analyses of dental-medical linkage data and literature reviews. We found several oral-systemic relationships: untreated dental caries and metabolic syndrome, the number of species of periodontal pathogens and low HDL cholesterol levels, periodontal disease and fatty liver in non-obese, drinking and smoking subjects in data analyses, in addition, smoking and oral microbiome, dental caries and atherosclerosis, and secondhand smoke and dental caries in literature reviews.

研究分野：予防歯科学、口腔衛生学、公衆衛生学、疫学、社会歯科学

キーワード：口腔細菌叢 う蝕 歯周病菌 動脈硬化 メタボリックシンドローム 脂肪肝 喫煙

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

1. 研究開始当初の背景

1990年代以降、口腔と全身疾患との関連についての疫学知見が蓄積されるなか、分子生物学的技術の発展により、口腔常在菌と遠隔臓器を結びつける分子基盤の探索も進んだ。その結果、遠隔臓器の病変部位から口腔常在菌が検出されること、歯周病患者では血中炎症性物質の濃度が上昇することなどから、口腔常在菌が血行性に遠隔臓器へ移行する菌血症説と、歯周の炎症性物質が全身的に作用する歯周慢性炎症説が有力である。口腔常在菌はさまざまな遠隔臓器の疾患と関連することがわかっている。循環器疾患については、従来から報告が多かった *Porphyromonas gingivalis* などの歯周病菌に加えて、*Streptococcus mutans* の感染の関与も報告されている。さらに、口腔常在菌と消化器疾患との関連を示唆する報告も増加している。上記のとおり、近年、口腔細菌感染と全身疾患との関連性が多様化していることから、口腔と遠隔臓器疾患との関連性における口腔常在菌の役割についてのさらなる解明が必要である。先行する関連研究をレビューしたところ、口腔細菌感染は、複数菌種の口腔常在菌が様々なパターンで感染する複合感染であり、細菌同士や生活習慣、腸内細菌叢との相互作用を通じて全身に影響しているのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

医科・歯科健診、唾液中口腔常在菌、腸内細菌叢の情報を格納するリンケージデータを作成し、口腔常在菌複合感染パターンと、全身状態、歯・歯周状態、生活習慣（食生活・喫煙・飲酒）腸内細菌叢との関連性を分析し、全身の各臓器の疾患リスクを高める複合感染パターンを特定することを、研究開始当初の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 口腔細菌が関与する疾患と全身状態との関連性

S. mutans などの細菌が深く関与するう蝕と *P. gingivalis* などの細菌が深く関与する歯周病が全身に与える影響を健診データを用いた分析した。

事業所健診データのリンケージ

三井住友銀行大阪健康サポートセンターの大阪歯科診療所長の協力を得て、健康保険組合が保有する健診データ（1994年～2016年）の提供を受けた。データはスプレッドシート形式で、提供元で匿名化されている。健診内容は、40歳未満では定期健診、40歳以上では成人病健診、35・40・45・50・55歳では人間ドックを受けている。さらに、2002年より38歳・42歳、46歳では歯科健診を受けている。本研究では、医科健診（定期健診、成人病健診、人間ドック）と歯科健診の両方のデータがある1956年～1984年生まれの受診者、約18,000人を対象とする。医科健診データは定期健診、成人病健診、人間ドックの結果より、基本情報（個人コード（暗号化済）性、年齢、健診場所、身長、体重、BMI、標準体重、肥満度、体脂肪率、腹囲）、2）血圧（最高・最低）、聴力（1000Hz・4000Hz、左右）、視力（裸眼・矯正、左右）、眼底（所見・判定）、眼圧（左右）、心電図（所見・判定）胸部X線（所見・判定）、上部消化管検査（所見・X線判定）、上部消化管内視鏡（所見・判定）、便潜血結果、腹部超音波（肝・胆・膵・腎右・腎臓左・脾、各所見・数、大きさ）、内科診察所見、尿検査結果（13項目）、血液一般（15項目）、肝機能（28項目）、脂質代謝（4項目）、糖代謝（2項目）、腎機能（2項目）、電解質（4項目）、尿酸値、血液型（ABO式、Rh式）、腫瘍マーカー（5項目）、アディポネクチン値、甲状腺機能（3項目）、免疫血清（CRP・ASO・TPHA・RPR法）、呼吸器機能（4項目）、自覚症状（36項目）、日常生活（食生活、運動、喫煙、飲酒、睡眠、VDT作業など56項目）を得た。歯科データは歯科健診の結果より、自覚症状（13項目）、口腔清掃（6項目）、歯科治療歴（6項目）、喫煙および禁煙（7項目）、歯式データ（永久歯32項目・乳歯10項目）、義歯状態（上・下）、硬組織（正常・う蝕・知覚過敏・楔状欠損）、欠損補綴、粘膜疾患、顎関節症、歯周疾患（正常・清掃不良・歯石沈着・歯周病）、CPI（6分画）、治療の必要性（異常なし・口腔清掃注意・硬組織治療・欠損補綴治療・粘膜疾患治療・顎関節治療・予防処置・歯周治療・その他）、受診状況（治療完了・治療中・未受診）を得た。個人コードをキーとして、同一受診者の医科データと歯科データおよび経年データをリンケージした。

住民健診データのリンケージ

都市部一般住民コホート研究（吹田研究）のデータより、歯・歯周状態および全身状態（血液検査値・生活習慣）の情報は、歯周病菌の情報をを用いた。被験者より採取した刺激唾液中の *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* を、リアルタイムPCR装置を用いて定量・検出した。個人コードをキーとして、同一受診者の歯・歯周データと全身データをリンケージした。

データ分析

歯科情報（う蝕・歯周病）と医科情報（所見・血液検査値）を用いて、2変量解析および多変量解析を行い、口腔疾患と全身状態の関連性について横断的・縦断的に検討した。多変量解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。

(2) 口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身疾患に関する疫学文献のレビュー

口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身疾患に関する最近の疫学文献を収集し、文献考察を行った。生活習慣のなかでは喫煙、口腔疾患のなかではう蝕に関連する研究報告が多くみられたため、喫煙と口腔細菌叢、う蝕と動脈硬化および受動喫煙とう蝕については、追加で詳細な文献レビューを行った。

口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身疾患

口腔細菌叢 (oral microbiome, oral microbiota, bacteria)、喫煙 (smoking, smoking cessation, tobacco, smokers, nicotine)、飲酒 (drinking, alcohol)、食生活 (nutrition, beverages)、う蝕 (dental caries)、歯周病 (gingivitis, periodontal disease)、インプラント (dental implants, peri-implantitis)、口腔がん (human papilloma virus, HPV)、全身疾患 (systemic health, systemic diseases)、がん (cancer)、糖尿病 (diabetes)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis) をキーワードとして文献検索を行った。喫煙と口腔細菌叢との関連については、PubMed を用いて 2007 年 12 月～2017 年 11 月に発表された英語の原著論文の検索を行った。

う蝕と動脈硬化

成人う蝕と動脈硬化病変およびそのリスクに関する疫学研究について、PubMed を用いて 2000 年以降に発表された英語の原著論文の検索を行った (検索年月日、2015 年 5 月 7 日)。タイトルと抄録を精査して、本研究の主旨に沿った論文を抽出した後、抽出論文の引用文献を対象としたハンドサーチを実施した。検索に用いたキーワードは、う蝕 (dental caries, decayed teeth, tooth decay)、動脈硬化 (atherosclerosis, atherosclerotic)、飲酒 (alcohol)、糖質摂取 (sugar intake)、野菜 (vegetable)、脂肪 (fat)、食生活 (diet, nutrition)、肥満 (obesity)、喫煙 (smoking, tobacco)、高血圧 (hypertension)、脂質異常 (dyslipidemia)、高血糖 (hyperglycemia) およびメタボリックシンドローム (metabolic syndrome) とした。糖質摂取、食生活、喫煙、肥満については、う蝕に関する先行レビューも参考にした。

受動喫煙とう蝕

英語論文を対象として PubMed 検索を実施した (2016 年 8 月)。検索語は ("passive smoking" OR "secondhand smoke" OR "environmental tobacco smoke") AND "dental caries" とした。抽出された論文を吟味し、受動喫煙の有無別のう蝕有病率を示した研究を同定した。ランダム効果モデルにより統合オッズ比 (OR) を算出した。さらに異質性を I 統計量 (I²) にもとづいて検討後、サブグループ分析を行った。メタアナリシスには Stata Ver.12 を用いた。

4. 研究成果

(1) 口腔細菌が関与する疾患と全身状態との関連性

う蝕の治療放置がメタボリックシンドロームとそのリスクに与える影響

46 歳時の歯科健診情報があり、4 年前 (42 歳時) に未処置歯を有した男性 887 人を分析対象とした。医科健診情報については、生活習慣の問診項目 (朝食頻度、喫煙、飲酒、運動)、血圧値、BMI、腹囲、血清中の糖・脂質マーカーの値を用いた。メタボは、内臓肥満、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧症、高血糖症の 5 つの危険因子のうち 3 つ以上を有すると定義した。46 歳時に未処置歯をもつ者 (治療放置群: 452 人) ともたない者 (治療完了群: 435 人) でメタボ、肥満、内臓肥満、高血圧症、脂質異常症、高血糖症を有する者の割合を比較した。さらに、オッズ比と 95% 信頼区間を、ロジスティック回帰モデルを用いて朝食頻度・飲酒・喫煙・運動習慣で調整して算出した。治療放置群は治療完了群と比較して、メタボおよびそのリスクを有する者の比率が高かった (メタボ: 17% vs. 9%、肥満: 38% vs. 27%、内臓肥満: 29% vs. 23%、高血圧症: 41% vs. 26%、脂質異常症: 36% vs. 28%、高血糖症: 20% vs. 14%)。また、治療放置群は治療完了群と比較して、有意に高い調整オッズ比を示した (メタボ: 1.9 [1.3-2.9]、肥満: 1.4 [1.0-1.9]、内臓肥満: 1.6 [1.2-2.2]、高血圧症: 1.9 [1.5-2.6]、脂質異常症: 1.4 [1.1-1.9]、高血糖症: 1.5 [1.0-2.1])。中年早期男性において、未処置歯の治療放置がメタボのリスク増加と関連することが示唆された。

歯周病菌と脂質異常

385 人 (男性 176 人、女性 209 人、平均年齢 69.2 歳) のデータを分析した結果、歯周病菌の菌種数および歯周病有病 (CPI が 3 以上) との併存は、HDL コレステロール値の (p for trend < 0.01) と中性脂肪値の増加 (p for trend = 0.04) に有意に関連していた。HDL コレステロールの調整平均値 (mg/dL) は、歯周病の菌種数が多い群から順に 58.9、63.0、66.1 であった。さらに、歯周病菌の菌種数と歯周病有病とを組合せた場合の HDL コレステロールの調整平均値 (mg/dL) は、歯周病なしでは歯周病の菌種数が多い群から順に 64.1、64.9、69.5 であり、歯周病ありでは歯周病の菌種数が多い群から順に 52.8、61.9、63.4 であった。

歯周病と消化器所見

歯科健診データの欠損がない42歳および46歳の4,580人(男性3,923人、女性657人)を対象とした。歯周状態は4mm以上の歯周ポケットをもつ者を歯周病ありとした。歯口清掃状況は歯口清掃時間(1日あたりの清掃回数×1回当たりの清掃時間)が10分以上の者を清掃状況良好とした。歯の喪失は1本以上をもつ者を喪失歯ありとした。X線検査による上部消化管所見ありの者の割合および超音波画像検査による脂肪肝所見ありの者の割合を、歯口清掃状況、歯周病の有無、喪失歯の有無で比較した。有意差が認められた場合は、多重ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を算出した。上部消化管所見ありの者および脂肪肝所見ありの者の比率は、歯周病あり群は歯周病なし群と比較して、男性では有意に高かった(37.8% vs. 32.8%, $P=0.007$; 37.9% vs. 31.8%, $P=0.001$)が、女性では有意差は認められなかった。歯口清掃状況および喪失歯の有無による比較では、上部消化管所見ありの者および脂肪肝所見ありの者の比率に、男女とも有意な差はなかった。飲酒および喫煙習慣のない非肥満者(Body Mass Indexが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満)の男性に限定した分析においても、歯周病と脂肪肝所見との間に有意な関連性が認められ、高血糖(空腹時血糖値: $100\text{mg}/\text{dL}$)および脂質異常(中性脂肪: $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上かつ/またはHDLコレステロール: $40\text{mg}/\text{dL}$ 未満)の有無で調整したオッズ比は3.05(95%信頼区間1.27-7.34, $P=0.013$)であった。歯周病をもつ40代男性で消化器健診所見が多くみられ、飲酒および喫煙習慣のない非肥満者においても歯周病と脂肪肝との関連性が認められた。

(2) 口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身疾患に関する疫学文献のレビュー

口腔細菌叢、口腔疾患と生活習慣、全身疾患

飲酒と口腔細菌叢との関係についての研究は少なかった。多量飲酒者では有益な細菌が減少し、歯周病菌、病原性の高い細菌、アルコールから発がん物質であるアセトアルデヒドを作る細菌が多いことが報告されていた。食事や栄養素と口腔細菌叢の関係を調べた研究は、糖質摂取と*S. mutans*などのう蝕菌との関連以外はほとんどなかった。

消化器(大腸・膵臓)がんや関節リウマチにおいて、患者と健常者では口腔細菌叢の構成が異なるという報告があった。糖尿病が口腔細菌叢を変化させるのかどうかについては結論が出ていないが、糖尿病がある歯周病患者はRed complex細菌が多いなどの報告がみられた。

喫煙と唾液やプラーク中の細菌叢との関連についての文献1099編が抽出され、そのうち歯周病菌に関する42編をレビューの対象とした。*In vitro*研究では、タバコ抽出物やニコチンの*S. gordonii*と*P. gingivalis*が関与するバイオフィルム形成への影響が調べられており、喫煙はバイオフィルム形成を促進することが示唆されていた。臨床研究では、喫煙者は非喫煙者と比較して、病原性の高い歯周病菌が高頻度で検出されることが示されていた。また喫煙者は、歯周治療後に臨床症状は改善するにも関わらず、口腔細菌叢の改善が障害されることや、禁煙によりその障害は回復される研究報告が複数あることから、喫煙による口腔細菌叢のディスバイオシスが歯周病に関係する可能性があるかと結論づけた。

う蝕と動脈硬化

う蝕と動脈硬化病変との関連は明らかではなかった。う蝕と共通する動脈硬化の生活習慣リスクである飲酒や糖質摂取とう蝕との関連についての報告は少なく、能動喫煙とう蝕については因果関係が示唆されていた。日本人中年男性を対象とした疫学研究では、未処置歯と動脈硬化の代謝性リスクの集積であるメタボリックシンドロームとの関連が、生活習慣や歯周状態・歯の喪失の交絡を考慮して明らかにされていた。う蝕と動脈硬化の関連メカニズムは不明であるが、主要なう蝕細菌である*S. mutans*感染の動脈硬化への関与が示唆されていた。人の動脈硬化プラーク内における口腔細菌の存在をPolymerase chain reaction法を用いて調べた日本の研究では、調査した菌種の中で*S. mutans*の検出率が最も高かった。米国の研究においても、人の動脈硬化プラーク内から*S. mutans*が検出されていた。また、ヒト細胞を用いた基礎研究では、*S. mutans*をはじめとする口腔レンサ球菌の動脈内皮細胞の侵入と、*S. mutans*が感染した動脈壁細胞からの炎症性サイトカイン(インターロイキン-6)の産生が確認されていた。さらに、動脈硬化モデルマウスにおいて、*S. mutans*の感染による動脈硬化性プラークの成長が認められたことが報告されていた。

受動喫煙とう蝕

論文22編の218,758人のデータを統合した結果、受動喫煙全体についてはOR:1.73 [1.57, 1.91]で有意な関連が認められた。 I^2 は91%を示したため、曝露経路(同居家族の喫煙による出生後の家庭内受動喫煙と母親の妊娠中喫煙による出生前の胎内受動喫煙)対象菌種(乳歯と永久歯)に分けてサブグループ分析を行った。家庭内受動喫煙の19編ではOR:1.78 [1.60, 2.98]、胎内受動喫煙の7編ではOR:1.49 [1.26, 1.76]で、どちらも有意な関連が認められた。胎内受動喫煙では I^2 は73%に減少した。乳歯の15編では有意な関連が認められたが(OR:1.89 [1.65, 2.16])、永久歯の5編では有意な関連が認められなかった(OR:1.27 [0.83, 1.95])。乳歯では I^2 は86%に減少した。家庭内喫煙、乳歯、年齢6歳まで、横断研究の論文に限定すると I^2 は57%に減少した。受動喫煙全体の統合オッズ比は1.7で有意だったが、異質性は高かった。異質性には、タバコ煙の曝露経路や対象菌種などのタバコ煙の曝露時期に関連する要因が関与すると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

- (1) Hanioka T, Morita M, Nagao T, Hanada N, Ojima M, Ogawa H., et al. (16 名、15 番目). Smoking and periodontal microorganisms. Japanese Dental Science Review, 2019; 55: 88-94.(査読有) doi: 10.1016/j.jdsr.2019.03.002
- (2) Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Amano A. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. BMC Oral Health, 2018; 18: 77.(査読有) doi: 10.1186/s12903-018-0536-0
- (3) 小島美樹. 受動喫煙は子どものう蝕の原因となるか? エビデンスに基づく因果関係の推定 .ザ・クインテッセンス, 2016; 35: 168-177. (査読無)
- (4) 天野敦雄、永田英樹、久保庭雅恵、小島美樹. 新時代の歯周病学を知る 明日からの臨床につなげる情報アップデート .日本歯科評論, 2016; 76: 31-62. (査読無)
- (5) 小島美樹. う蝕と動脈硬化 最近のエビデンス . 口腔衛生学会雑誌, 2016; 66: 2-8. (査読有) https://doi.org/10.5834/jdh.66.1_2
- (6) Ojima M, Amano A, Kurata S. Impact of unreplaced lost teeth on blood pressure: an evaluation of health checkup data. Journal of Oral Biology, 2015; 2: 5.(査読有) doi: 10.13188/2377-987X.1000015

〔学会発表〕(計 23 件)

- (1) Hanioka T, Morita M, Takeshita T, Hanada N, Shigeishi H, Sugiyama M, Ojima M, Ogawa H, Nagao T. Integrating Tobacco Interventions in Oral Health Program for Healthier Ecosystem. 96th General Session & Exhibition of the IADR, 2018.
- (2) 小島美樹, 天野敦雄, 倉田 秀. 壮年期男性における口腔状態と消化器健診所見との関連解析. 第 67 回日本口腔衛生学会総会, 2018.
- (3) 小島美樹. 新型タバコ・マイクロバイオームを含む口腔影響. 第 11 回日本禁煙学会学術総会 歯科医師チームセッション, 2017.
- (4) 小島美樹, 田中景子, 谷口奈央, 埴岡 隆. 受動喫煙と子どものう蝕との関連についてのメタアナリシス. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 2017.
- (5) 小島美樹, 田中景子, 谷口奈央, 埴岡 隆. 受動喫煙と子どものう蝕との関連性 疫学観察研究の統合評価 . 第 66 回日本口腔衛生学会総会, 2017.
- (6) 小島美樹, 天野敦雄, 倉田 秀. う蝕の治療放置がメタボリックシンドロームとそのリスクに与える影響. 第 65 回日本口腔衛生学会総会, 2016.
- (7) 小島美樹, 天野敦雄, 倉田 秀. 中年期における肥満と齲蝕 事業所健診データを用いた後向きコホート調査 . 第 64 回日本口腔衛生学会総会, 2015.
- (8) 小島美樹. Relationship between decayed teeth and metabolic syndrome: data from 4716 Japanese male employees ages 42 and 46. 第 64 回日本口腔衛生学会総会 LION AWARD 受賞講演, 2015.

〔図書〕(計 4 件)

- (1) 小島美樹(予防歯科臨床教育協議会). クインテッセンス出版株式会社, チェアサイド Q&A 予防歯科編 PART1, 2018, pp.20-21, pp.64-65, pp.68-69, pp.74-75, pp.86-87, pp.88-89 .
- (2) 伊藤中、足本敦、小島美樹. インターアクション株式会社 . まるわかりオーラルマイクロバイオーム, 2019, (pp.8-11, pp.22-25, pp.26-29, pp.30-33, pp.34-37, pp.40-41) .

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 久保庭 雅恵

ローマ字氏名 : KUBONIWA, masae

所属研究機関名 : 大阪大学

部局名 : 大学院歯学研究科

職名 : 准教授

研究者番号 (8 桁) : 20263303

研究分担者氏名 : 永田 英樹

ローマ字氏名 : NAGATA, hideki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院歯学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：50260641
（2016年度まで）

(2)研究協力者

研究協力者氏名：倉田 秀

ローマ字氏名：KURATA, shu

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。