

平成22年4月27日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390542

研究課題名（和文）

地域住民における歯周病と代謝異常、アディポカイン、動脈硬化、遺伝子多型との関連

研究課題名（英文）

Relationship between periodontal disease and metabolic disorders, adipokines, arteriosclerosis, and gene polymorphism in community inhabitants

研究代表者 齋藤 俊行 (SAITO TOSHIYUKI)

長崎大学・大学院医歯薬学研究院・教授

研究者番号：10170515

研究成果の概要（和文）：五島地域住民の成人歯周病検診および動脈硬化検診（頸動脈超音波検査等）を約 1000 人に対して実施した。多変量解析の結果、歯数が少ないほど高血圧症のリスクが有意に高いこと、また歯周ポケットが深いほど総頸動脈の内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT) が 1.1mm を超えるリスクが有意に高く、動脈硬化症になりやすいことがわかった。

研究成果の概要（英文）：

We conducted a comprehensive health examination including assessment of arteriosclerosis and periodontal disease to about 1000 adult inhabitants in Goto Islands. As a result of multivariate analyses, a decreased number of teeth is significantly associated with increased risk of hypertension and deeper periodontal pockets is significantly associated with increased intima-media thickness (IMT) of ≥ 1.1 mm, which means increased risk of arteriosclerosis.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2007年度 | 4,700,000 | 1,410,000 | 6,110,000 |
| 2008年度 | 5,700,000 | 1,710,000 | 7,410,000 |
| 2009年度 | 4,100,000 | 1,230,000 | 5,330,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,500,000 | 4,350,000 | 18,850,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病、代謝、アディポカイン、動脈硬化、疫学

1. 研究開始当初の背景

1998年、我々は世界に先駆け、「肥満と歯周病との関連」について米国の医学誌に報告し、既にその中でメタボリックシンドロームが歯周病と関連している事

を予測した (Saito T, et al. Obesity and periodontitis, *New Engl J Med*, 1998)。しかしメタボリックシンドロームはそれ自体が疾患ではなく、単にリスクファクターの組み合わせであることから、まずはリ

スク因子をひとつずつ明らかにし、さらに遺伝子多型まで含めた疾患の背景因子を総合的に追求する必要があると考え、その後我々は内臓脂肪の蓄積が歯周病と関連している可能性を示した (Saito T, et al. Relationship between upper body obesity and periodontitis, *J Dent Res*, 2001)。さらに糖尿病の状態(耐糖能)にかかわらず、肥満が歯周病と関連している事を報告し (Saito T, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study, *J Periodont Res*, 2005)、これらのことから内臓脂肪から分泌され全身の健康に深くかわるさまざまなアディポサイトカイン(アディポカイン)の研究に着手した(Yamaguchi N, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, in press. Yamaguchi N, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling, *FEBS Letters*, 2005)。

一方、歯周病が全身に及ぼす影響について、我々はこれまでに歯周病が耐糖能異常を引き起こしている可能性について後戻り調査で明らかにし (Saito T, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study, *J Dent Res*, 2004; Saito T, et al. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men, *J Periodontol*, 2006)、また血液検査の結果から非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を引き起こしている可能性を指摘した (Saito T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women, *J Int Acad Periodontol*, 2006)。さらに虚血性心疾患のリスクインジケータであるCRP値の軽度上昇 (Saito T, et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men, *J Periodontol*, 2003) や虚血性変化を示す心電図異常との関連性(Shimazaki Y, Saito T, et al. Relationship between

electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: the Hisayama study, *J Periodontol* 75: 791-797, 2004) について報告した。

これらの多くの現象を関連づけて考察するに、『歯周病は全身の代謝、特に糖代謝や脂質代謝と相互に、インタラクティブに影響し合っている可能性が高い』との結論にたどり着いた。

2. 研究の目的

本研究ではまず歯周病と糖代謝や脂質代謝、アディポサイトカイン(アディポカイン)との相互関連性について追求する。

本調査はすでに本学医学部の「離島・へき地医療学講座」(研究分担者: 前田)が中心となり、動脈硬化に関する詳細な検査を導入し、さらに医科分野における遺伝子多型に関するパイロットスタディを開始しており、対象者の一部(約180人)に対しては既に歯周病検診を実施している。近年、虚血性心疾患の基盤である動脈硬化と歯周病との関連について、また歯周病と炎症や免疫に関わる遺伝子多型との関連性について報告されているが、未だ不明な点が多い。そこで、本研究ではこれらの健診事業に歯周病検診を継続的に導入することで、得られた膨大かつ貴重な医学的データを歯周病検診結果と関連づけ総合的に解析していくことを目的とした。

3. 研究の方法

H20-21年度に下五島の各地区で実施された住民健診の健康診断受診者で同意の得られた成人、約1000人を対象とした。

調査項目:

①口腔の健康診査の実施

- ・硬組織診査(う蝕、補綴の状況等)
- ・歯周組織検査(歯周ポケット、クリニカルアタッチメントロスの測定、プロービング後の出血、Plaque Index等)
- ・口腔衛生習慣やGOHAI(General Oral Health Assessment Index: 口腔に関連した健康関連QOLの測定尺度)に関するアンケート調査
- ・唾液や歯垢の検査

②全身の健康診査の実施

・採血および一般的な成人健診の検査

・生活習慣に関するアンケート調査：喫煙、飲酒、運動、肥満、ストレス等

・動脈硬化に関する詳細な検査

頸動脈超音波検査（内膜中膜複合体厚intima-media thickness; IMTの測定）、頸動脈プラークの有無、狭窄の有無、血圧脈波検査装置による心臓足首血管指数（CAVI）および指尖脈波計による血管年齢の評価指尖脈派の測定

・血液生化学検査の実施

ルーチンで実施される、糖負荷試験、ヘモグロビンA1c、AST、ALT、ALP、コリンエステラーゼ、高感度CRP、脂質（LDLコレステロール、HDLコレステロール、酸化LDLコレステロール、中性脂肪）、ホモシステイン等の測定を行ない、残った血清は-80℃のディープフリーザーに保管した。

③統計学的解析

検査結果の入力は専門の業者に委託した。口腔診査の各変数および全身健康診査の各変数について分布を調べ、変数間の単変量解析および多変量解析を行なった。

4. 研究成果

表1に受診者の人数と各項目の平均値±標準偏差を示す。受診者のうち無歯顎者が200名程度いたため、歯周組織検査を受けた人数はその分、少なくなっている。

表1 対象者の特性

| 変数 | 歯科健診受診者 | 人数 |
|-------------------------------|---------------|------|
| 現在歯数（本） | 15.23 ± 10.40 | 1021 |
| 平均プロービング深さ（PD, mm） | 1.65 ± 0.70 | 838 |
| PD4mm以上部位（%） | 6.62 ± 11.84 | 838 |
| PD6mm以上部位（%） | 1.70 ± 6.06 | 838 |
| 平均アタッチメントロス（AL, mm） | 2.93 ± 1.17 | 838 |
| AL4mm以上部位（%） | 26.53 ± 27.01 | 838 |
| AL6mm以上部位（%） | 7.53 ± 14.26 | 838 |
| 出血部位（%） | 19.57 ± 20.81 | 838 |
| simplified debris index | 1.16 ± 0.87 | 823 |
| simplified calculus index | 0.58 ± 0.69 | 823 |
| simplified oral hygiene index | 1.74 ± 1.36 | 823 |
| 年齢（歳） | 68.82 ± 10.15 | 1021 |

| | | |
|-------------------------------------|----------------|------|
| 身長（cm） | 154.55 ± 8.94 | 1021 |
| 体重（kg） | 55.89 ± 10.51 | 1020 |
| Body mass index（kg/m ² ） | 23.29 ± 3.44 | 1021 |
| 中性脂肪（mg/dL） | 103.19 ± 73.31 | 1021 |
| HDLコレステロール（mg/dL） | 58.22 ± 14.22 | 1021 |
| 収縮期血圧（mmHg） | 147.84 ± 22.05 | 1019 |
| 拡張期血圧（mmHg） | 84.43 ± 10.93 | 1019 |
| IMT最大値（mm） | 0.95 ± 0.20 | 1021 |
| HbA1C（%） | 5.31 ± 0.58 | 1021 |

表2-3に各歯数のグループごとの高血圧症（130 and/or 85 mmHg以上）を有する人数とその割合、粗オッズ比を示す。歯数が少ないほど高血圧を有するものが有意に多く、1-9歯と0歯ではほぼ同じであった。

表2 現在歯数カテゴリー別の高血圧者の割合

| | 異常なし N(%) | 高血圧 N(%) | χ^2 検定 |
|--------|--------------|-------------|-------------|
| 28歯以上 | 42(37.8) | 69(62.2) | p < 0.001 |
| 20~27歯 | 76(23.6) | 246(76.4) | |
| 10~19歯 | 26(12.0) | 190(88.0) | |
| 1~9歯 | 11(6.4) | 160(93.6) | |
| 0歯 | 12(6.9) | 161(93.1) | |

調整変数データを有す993名で分析

表3 歯数と高血圧症のリスク（単変量解析）

| | ロジスティック回帰分析 | | | |
|--------|-------------|---------|---|-------|
| | 粗オッズ比 | 95%信頼区間 | | |
| 28歯以上 | 1 | | | |
| 20~27歯 | 1.97 | 1.24 | - | 3.13 |
| 10~19歯 | 4.45 | 2.54 | - | 7.80 |
| 1~9歯 | 8.85 | 4.30 | - | 18.21 |
| 0歯 | 8.17 | 4.05 | - | 16.46 |

性、年齢、腹囲、脂質代謝異常、HbA1c、喫煙で調整した多変量解析の結果も同様であり、28歯以上有する者に比べ、20歯未満では高血圧症のリスクが有意に高かった（表4）。

表4 歯数と高血圧症のリスク（多変量解析）

| | 多重ロジスティック回帰分析 | | | |
|--------|---------------|---------|---|------|
| | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | | |
| 28歯以上 | 1 | | | |
| 20~27歯 | 1.09 | 0.65 | - | 1.85 |
| 10~19歯 | 2.06 | 1.08 | - | 3.91 |
| 1~9歯 | 3.04 | 1.34 | - | 6.89 |
| 0歯 | 2.77 | 1.22 | - | 6.26 |

性、年齢、腹囲、脂質代謝異常、HbA1c、喫煙で調整

動脈硬化の各検査のうち総頸動脈の内膜中膜複合体 (IMT) が歯周ポケットと有意に関連していた。表5の最終的な多変量解析モデルでは、性、年齢、高血圧、脂質代謝異常、喫煙、腹囲、およびHbA1cを変数として投入した調整ロジスティック回帰モデルで、平均歯周ポケットが1 mm増加するごとに、IMT \geq 1.1 mm のオッズ比が1.5倍で有意であった。

表 5

| | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | | |
|------|--------|---------|---|------|
| モデル1 | 1.86 | 1.32 | - | 2.62 |
| モデル2 | 1.77 | 1.26 | - | 2.50 |
| モデル3 | 1.54 | 1.06 | - | 2.22 |
| モデル4 | 1.51 | 1.03 | - | 2.20 |

独立変数：平均ポケット深さ；従属変数：IMT 異常

モデル1：粗オッズ比

モデル2：性で調整

モデル3：性、年齢で調整

モデル4：性、年齢、高血圧、脂質代謝異常、喫煙、腹囲、およびHbA1cで調整

【結論】

まだ解析途中であるが、歯数が少ないほど高血圧症のリスクが有意に高く、歯周ポケットが深いほどIMTが1.1 mm以上の高値となるリスクが有意に高かった。歯周病は成人期における歯の喪失の最大の原因であることから、歯周病が動脈硬化と関連しており、さらに歯周病が歯の喪失につながり、高血圧に関連していることが推察された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3件)

1. Furugen R, Hayashida H, Kitamura M, Saito T: Relationship between adipokines and periodontitis, Japanese Dental Science Review, 46: 2010 (in press) 【査読有り】
2. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura, N, Hara Y, Maeda T, Saito T: Relationship between periodontal status and HbA1c in non-diabetics, *J Publ Health Dent*:69(3): 204-206, 2009 【査読有り】
3. Furugen R, Hayashida H, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, Saito T: The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in Japanese elderly people, *J Periodont Res* 43:556-562 2008 【査読有り】

〔学会発表〕(計 5件)

1. 林田秀明, 川崎浩二, 古堅麗子, 中里未央, 山崎浩則, 前田隆造, 齋藤俊行: 血

清アディポネクチンと口腔状況との関連. 第2回日本口腔検査学会総会, 広島市, 10月 {第2回日本口腔検査学会総会・学術大会 プログラム・抄録集 p.38, 2009}

2. Hayashida H, Kawasaki K, Furugen R, Nakazato M, Maeda T, Saito T: Relationship between Metabolic Syndrome and Present Teeth in Japanese, 9th World Cogress on Preventive Dentistry, Phuket, Thailand, 2009.
3. 林田秀明, 川崎浩二, 中里未央, 前田隆造, 齋藤俊行: 長崎県離島地域における健診受診者の歯科保健上の地域特性について. 第31回日本口腔衛生学会九州地方会総会, 北九州市, 7月 {口腔衛生学会誌 59(5): p.617, 2009}
4. 林田秀明, 川崎浩二, 古堅麗子, 北村雅保, 齋藤俊行: 歯科健診受診者における歯周病関連細菌に対する血清抗体価 第1回日本口腔検査学会総会・学術大会, 東京, 8月 {第1回日本口腔検査学会総会・学術大会プログラム抄録集, p.30, 2008}
5. Hayashida H, Saito T, Furugen R, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H: Circulating resistin level and oral health condition in elderly japanese. 86th general session of the IADR Toronto, Canada, 2-5 July, 2008 {J Dent Res 87, Special Issue B, Abstract, p.1662, 2008}
6. 林田秀明, 川崎浩二, 古堅麗子, 北村雅保, 齋藤俊行: 歯周組織の健康状態と血中糖化ヘモグロビンとの関連, 第56回日本口腔衛生学会総会, 東京, 10月 {口腔衛生学会誌, 56巻, p.535, 2007}

〔図書〕(計 1件)

1. Hayashida H, Saito T, Furugen R, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H: Chapter 6 Circulating TNF- α and Oral Health Condition in Elderly Japanese, Tumor Necrosis Factor, Nova Science Publishers, Inc., 1, Chapter 6, pp.1-8, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 俊行 (SAITO TOSHIYUKI)
長崎大学・大学院医歯薬学研究院・教授
研究者番号：10170515

(2) 研究分担者

林田 秀明 (HAYASHIDA HIDEAKI)
長崎大学・病院・講師
研究者番号：20238140
川崎 浩二 (KAWASAKI KOUJI)
長崎大学・病院・准教授

研究者番号：60161303

前田 隆浩 (MAEDA TAKAHIRO)

長崎大学・大学院医歯薬学研究院・教授

研究者番号：40284674