

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390535

研究課題名（和文）予知性の高い歯周病管理システムの構築と口腔および全身のQOLとの  
関連性研究課題名（英文）Building management systems with highly predictive of periodontal  
disease

研究代表者 田中 宗雄 (TANAKA MUNEO)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：90263300

研究成果の概要（和文）：歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性とその病態に及ぼすメカニズムを解明することを目的とした。歯の数のリスク因子として、高血糖、低 HDL コレステロール、高中性脂肪が有意であった。動脈硬化性疾患のリスク因子として高血圧と歯周病が有意であり、歯周病に罹患しているとある種の炎症性サイトカインや接着因子が高いことを示した。さらに、糖尿病における動脈硬化性疾患に歯周病が関与することが示された。また、酸化ストレスマーカー細胞膜の酸化ストレスの指標である尿 8-イソプロスタンが、歯周病罹患患者で上昇していた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this investigation was to examine the association of periodontal disease and various components of metabolic syndrome. High blood sugar, reduced HDL-Cholesterol and elevated triglycerides were significantly associated with number of teeth as risk indicators. High blood pressure and periodontitis were significantly associated with macrovascular disease(s) as risk indicators. Levels of the inflammatory biomarkers in the subjects with periodontitis increased meaningfully in comparison with the subjects without periodontitis. Periodontal disease was involved in atherosclerotic disease in diabetes. Diabetic patients with periodontitis has significantly higher levels of 8-isoprostan.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2009年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

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：メタボリックシンドローム，歯周病，糖尿病，動脈硬化性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

近年の疫学的研究によって、歯周病が癌、脳卒中、虚血性心疾患といった致命的な疾患の基礎疾患であるメタボリックシンドロームのリスクファクターの一つであることが明らかとなってきた。歯周病は、日本人において最も有病率の高い慢性疾患のひとつであるため、歯周病の効果的な治療及び定期的な疾病管理は、成人の健康増進や健康寿命の延長に対して非常に効果的であると考えられる。

## 2. 研究の目的

歯周病は生活習慣病であるため、その変化の予測に役立つと考えられる生活習慣やメタボリックシンドロームおよびその構成因子との関連性について検討を行った。

さらに、歯周病は、生活習慣病であると同時に他の生活習慣病と相互に関連を示している。特に、糖尿病の重要な合併症の一つであるといわれている。歯周病の存在により、糖尿病のコントロールは悪化し、コントロール不良の糖尿病は歯周病を悪化させる。また糖尿病は致死性の疾患である動脈硬化性疾患の進展に関わっており、歯周病も重症化により動脈硬化性疾患の進展に関与していると考えられているため、両者が動脈硬化性疾患に及ぼす影響について本研究で調べた。

## 3. 研究の方法

### (1) 口腔状態とメタボリックシンドロームの関連性

平成 17, 18 年度に国立循環器病センター予防検診部の健康診査を受診した大阪府吹田市一般住民 3705 名 (男性 1661 名, 女性 2044 名, 平均年齢 67 歳±11 歳) を対象に、質問票 (歯数, 義歯装着の有無, 喫煙の有無, 飲酒の有無, 既往歴) を用いた調査を行った。得られた結果を日本肥満学会の診断基準に基づき, 血圧 130/85mmHg 以上, 中性脂肪 (TG) 150mg/dL 以上または HDL コレステロール (HDL) 40mg/dL 未満, 血糖値 110mg/dL 以上, BMI 25 以上を異常値とし, 正常群と異常群に分類した。対象者を, 男女および歯数 20 本以上/未満に分類し, Student t-test,  $\chi^2$  検定およびロジスティック回帰分析を用い, 歯数とメタボリックシンドロームの構成因子との関連性について検討を行った。有意水準はいずれも 5% とし, 分析には SPSS16.0J を用いた。

### (2) 口腔状態と耐糖能の関連性

平成 20 年 6 月から平成 21 年 6 月までの期間に、国立循環器病センター予防検診部の健康診査を受診した大阪府吹田市一般住民 341 人 (男性 146 名, 女性 195 名, 平均年齢 65.4

歳±7.5 歳) を対象に、歯科検診と 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (以下 OGTT), 血液検査を行った。調査項目としては、現病歴、生活習慣問診 (喫煙・飲酒), 肥満指数 (BMI ; Body Mass Index), DMF 歯数, CPITN 指数, 唾液潜血の有無, 機能歯数 (ブリッジのポンティック, インプラント支持による補綴物を含む), 咬合支持 (Eichner 分類), 咀嚼時唾液分泌量 (以下唾液量), 咬合力 (デンタルプレスケールによる全歯列最大噛みしめ), 咀嚼能率 (検査用グミゼリーによる咬断片表面積増加量) を検査した。糖負荷試験の結果は、正常群 (空腹時血糖 [FPG] < 110 mg/dL かつ OGTT2 時間後血糖値 [2hPG] < 140 mg/dL) と耐糖能異常群 (FPG ≥ 110mg/dL, 2hPG ≥ 140mg/dL、または糖尿病治療) に分類した。耐糖能と歯科検診の結果との関連については、年齢調整  $\chi^2$  検定と共分散分析を用いて解析した。耐糖能と口腔内の健康状態に関する因子との関係はロジスティック回帰分析を用いて検討を行った。

### (3) 糖尿病患者における歯周病と動脈硬化性疾患の関連性

2 型糖尿病患者 98 例を対象に、現在歯の臨床的アタッチメントレベル (CAL) を 6 点法により測定し、全測定部位に対する CAL ≥ 4mm の割合 (%CAL ≥ 4mm) が 30% 以上の者を歯周病有病者とした。動脈硬化性疾患と歯周病との関連および歯周病と炎症マーカー・酸化ストレスマーカーとの関連を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 口腔状態とメタボリックシンドロームの関連性

男女とも、年齢、収縮期・拡張期血圧、総コレステロール、BMI において歯数 20 本以上群と歯数 20 本未満群との間に有意差が認められた。また血糖値、TG に関しては、女性にのみ歯数群間の有意差が認められた。年齢、喫煙・飲酒の有無を調整したところ、男女共に歯数が 20 本未満になると高血糖になりやすかった (男性 : odds 比 1.3, P=0.03, 女性 : odds 比 1.9, P=0.001)。また、女性の場合、HDL, TG, BMI においても、同様に歯数 20 本未満で有意に異常値をとりやすい傾向がみられた。以上の結果から、歯の欠損とメタボリックシンドローム構成因子との正相関が示唆され、全身の健康を維持するために歯数と咀嚼能力の維持が重要であることが推察された。

### (2) 口腔状態と耐糖能の関連性

耐糖能異常群は男性で 61%、女性で 36% であった (50 歳代 : 男性 35%、女性 36.4%、60 歳代 : 男性 70%、女性 36%、70 歳代 : 男性 67%、

女性 51%)。歯科検診においては、異常群は正常群と比較して咬合支持(P=0.001)が男女とも有意に少なかった。男性においては、異常群は正常群と比較して機能歯数(P=0.030)が有意に少なく、10 歯未満の男性の 89%が異常群であり、歯数と耐糖能には関連性があることが示唆された。また、咬合支持は、Eichner A 群を基準にすると Eichner B+C 群において耐糖能異常のオッズ比は 1.7 倍(95%信頼区間:1.0-2.7, p=0.046)であった。

研究の結果より、機能歯数や臼歯部の咬合支持が減少すると耐糖能力が低下し、生活習慣病に罹患する危険性が増加することが示唆され、全身の健康を維持するためには歯数と咀嚼能力の維持が重要であることが推察された。

### (3) 糖尿病患者における歯周病と動脈硬化性疾患の関連性

糖尿病患者を動脈硬化性疾患の有無において 2 群に分類して比較した結果、動脈硬化性疾患有り群は、なし群と比較して男性が多く、腎症が進展しており、高血圧、喫煙、歯周病が有意に高頻度であった。次に先程比較した臨床背景(年齢、性別、BMI、糖尿病罹病期間、HbA1c、網膜症、腎症、神経障害、高血圧、脂質異常症、喫煙、%CAL $\geq$ 4mm)を説明変数として動脈硬化性疾患に関与する因子をロジスティック回帰分析により検討した結果、腎症、高血圧、歯周病の診断指標である%CAL $\geq$ 4mm、HbA1c が有意な説明変数であった。つまり糖尿病における動脈硬化性疾患に歯周病が関与することが示された。どのように歯周病が動脈硬化進展と関係しているかを明らかにする目的で、炎症・酸化ストレスマーカーと歯周病の診断に使用した %CAL $\geq$ 4 mm との関係を検討した結果、酸化ストレスマーカー細胞膜の酸化ストレスの指標である尿 8-イソプロスタンが %CAL $\geq$ 4 mm と有意な正の相関を認めた。

以上の結果から、動脈硬化性疾患を合併した糖尿病患者において歯周病の頻度が高いことが明らかとなった。

## 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 6 件)

- ① 雫石聰, 田中宗雄, 最近の歯周病と栄養素・食品に関するエビデンス, 口腔衛生学会雑誌, 査読有, 61, 2011, 2-12
- ② Nakagaki, H. Sekine, S., Terao, Y., Toe, M., Tanaka, M., Ito, H. O., Kawabata, S., Shizukuishi, S., Fujihashi, K. and Kataoka, K., *Fusobacterium nucleatum* envelope protein FomA is immunogenic and binds

to the salivary statherin-derived peptide. Infection and Immunity, 査読有, 78, 2010, 1185-1192

③ Nishida, N., Tanaka, M., Sekine, S., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S., Association of ALDH2 genotypes with periodontitis progression. Journal of Dental Research, 査読有, 89, 2010, 138-142

④ Nishida, N., Tanaka, M., Shizukuishi, S., Association between involuntary smoking and salivary markers related to periodontitis: a 2-year longitudinal study. Journal of Periodontology, 査読有, 79, 2008, 2233-2240

⑤ 雫石聰, 田中宗雄, 解明されつつあるメタボリックシンドロームと歯周病との関係, 医療と検査機器・試薬, 査読無, 31, 2008, 34-40

⑥ 雫石聰, 田中宗雄, 歯周病と予防食品の開発, 食品と開発, 査読無, 43, 2008, 4-6

[学会発表] (計 9 件)

① 大月道夫, 田中宗雄, 雫石聰, 糖尿病患者において歯周病が動脈硬化性疾患に与える影響の検討. 第 53 回糖尿病学会学術集会, 平成 22 年 5 月 29 日, 岡山

② Kato S, Tanaka M. Relationship of tooth number and metabolic syndrome in a general urban population: Suita study. 日本補綴歯科学会 第 118 回学術大会, June 5-8, 2009, Kyoto.

③ 加登聡, 田中宗雄, 都市部一般住民における歯数とメタボリックシンドロームとの関係: 吹田研究, 第 19 回 NPO 法人日本咀嚼学会学術大会, 平成 20 年 9 月 27 日, 早稲田

④ Hori, K, Tanaka M. Relationship between the Blood-sugar Level and Daily Tooth Brushing / Tooth Loss in the Urban Living Elderly Japanese: The Suita Study, European College of Gerodontology Satellite Symposium, September 9 2008, London, UK

⑤ 木林美由紀, 田中宗雄, 雫石聰, 歯周病進行リスクとしての喫煙と唾液中の歯周病関連バイオマーカーとの関連性に関する縦断的研究, 大阪大学歯学会第 106 回例会, 平成 20 年 7 月 17 日, 吹田市

⑥ Tanaka M., Shizukuishi S. Classification of halitosis by malodor intensities measured with an electronic nose. 86th General session & exhibition of the IADR, July 5 2008, Toronto, Canada

⑦ Shizukuishi, S., Tanaka M. Prediction of halitosis-treatment outcome using malodor intensities measured by an electronic nose. 86th General session & exhibition of the IADR, July 5 2008, Toronto, Canada

⑧野田倫世, 田中宗雄, 雫石聰, 電子嗅覚装置による臭気指数を用いた口臭症の分類とその治療予後, 第19回日本口腔衛生学会 近畿・中国・四国地方会総会, 平成20年6月22日, 徳島市

⑨笠山宗正, 田中宗雄, 雫石聰, 糖尿病患者における動脈硬化性疾患と歯周病の関連, 第51回日本糖尿病学会年次学術集会, 平成20年5月22日, 東京

[図書] (計2件)

①田中宗雄, 医歯薬出版株式会社, 健康寿命を延ばす歯科保健医療, 日本歯科総合研究機構編, 2009, 113-119

②雫石聰, 田中宗雄, 大阪大学出版会, 歯周病と喫煙との関連性についてのEBM. 歯科医学のカッティングエッジ, 米田俊行編, 2008, 109-119

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 宗雄 (TANAKA MUNEO)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号: 90263300

### (2) 研究分担者

小島 美樹 (OJIMA MIKI)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号: 20263303

雫石 聰 (SHIZUKUISHI SATOSHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号: 00028789

(H21年度まで研究分担者として参画)

西田 伸子 (NISHIDA NOBUKO)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号: 80456946

(H21年度まで研究分担者として参画)