

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390401

研究課題名（和文） 歯周病態とメタボリックシンドロームの相互関連性の解明を目指す後ろ向きコホート研究

研究課題名（英文） A retrospective cohort study of the mutual association between periodontal etiology and metabolic syndrome

研究代表者

山下 喜久 (YAMASHITA YOSHIHISA)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：20192403

研究成果の概要（和文）：

熊本日赤健康管理センターにて2003年と2011年に歯科健診を受診した430人（平均年齢 58.6 ± 11.1 歳、男性308人、女性122人）を対象としてPorphyromonas gingivalis (Pg) 抗体価、歯周病、全身状態の関連性を検討した。歯周組織状態をCommunity Periodontal Index (CPI) で評価し、全身状態は身体測定や血液生化学的検査の結果から評価し、2003年に冷凍保存した血清のPg抗体価を測定した。

歯周組織状態は、2003年でCPIコード3以上の者は47.8%（男性49.7%、女性43.4%）であった。2003年でCPIコード2以下だったが2011年でCPIコード3以上、または2003年と2011年ともにCPIコード3以上であった場合を歯周病の維持悪化とすると、歯周病の維持悪化があった者は男性では53.2%、女性では34.4%であった。Pg抗体価については、全体の上位20パーセントを高値とすると、男性のPg抗体価高値は18.2%、女性では25.4%であった。Pg抗体価と歯周病の維持悪化との関係では、男性で2003年のPg抗体価が高値の者ほど歯周病が維持・悪化していたが（ $p < 0.001$ ）、女性ではこの傾向は有意ではなかった（ $p=0.068$ ）。また、歯周病を従属変数とするロジスティック回帰分析で解析すると、男性ではPg抗体価が高いと歯周病が維持悪化していたが、女性では高感度CRPが高いと歯周病が維持悪化しており、男性ではPg抗体価が歯周病の発症に関連し、女性では全身の炎症状態が歯周病の発症に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the effect of serum Porphyromonas gingivalis (Pg) antibody level and general health on periodontal disease in Japanese people. This study included 447 subjects who had the medical and dental check-up in both 2003 and 2011. Excluding the subjects with had missing date, 430 subjects (mean age 58.6 ± 11.1 years, 308 males and 122 females) were analyzed in this study. Periodontal condition was assessed by Community Periodontal Index (CPI) in 2003 and 2011. Serum Pg antibody level in 2003 was measured. Additionally, general health such as overweight, fasting glucose, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was assessed.

The percentage of the subjects with CPI code ≥ 3 (periodontal disease) was 47.8% (males 49.7%, females 43.4%). We defined periodontal condition indicating CPI ≤ 2 in 2003 and CPI ≥ 3 in 2011 or CPI ≥ 3 in both 2003 and 2011 as periodontal deterioration. Males and females with periodontal deterioration were 53.2% and 34.4%, respectively. Males and females with highest quintile of serum Pg antibody level were 18.2 and 25.4%. In logistic regression analysis, males having highest quintile of serum Pg antibody level and females with higher level of hs-CRP were more likely to have periodontal deterioration. These results suggest that serum Pg antibody level in males and general inflammation in females predict the incidence of periodontal disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2011年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2012年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

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、歯周疾患、抗体価、歯周病細菌、後ろ向きコホート研究

1. 研究開始当初の背景

歯周疾患が全身の健康に影響を与えることは多くの研究結果が示すところであり、1990年代に提唱された *Periodontal Medicine* に取り上げられている心疾患や糖尿病に歯周病が関連する事実は正に歯周疾患がメタボリックシンドロームに密接に関連することを示唆している。その後、肥満と歯周病が関連する事実が報告され、歯周疾患とメタボリックシンドロームの各因子との関連性は個々に明らかになってきた。このような背景を基に、我々は歯周疾患がメタボリックシンドロームとどのような関係があるかを調べて、各項目の陽性数が増加するほど、歯周炎のオッズ比が徐々に上昇することを世界に先駆けて明らかにした (Shimazaki Y, et al., *J Dent Res* 86:271-275, 2007)、その後も世界各国の研究者から同様の結果が報告されている (Nibali L, et al., *J Clin Periodontol* 34:931-937, 2007; D'Aiuto F, et al., *J Clin Endocrinol Metab* 93:3989-3994, 2008; Li P, et al., *J Periodontol* 80:541-549, 2009) ことから、我々の結果は民族や人種を越えた普遍的事実であると考えられる。しかしながら、これらの結果はいずれも横断的な研究に基づくものであり、因果関係の方向性を明らかにするためにはより慎重な研究を企画する必要がある。そこで、本研究では過去に開始された他の疫学研究に使用された血清が日本赤十字社熊本健康管理センターに保存されていることに着目して、再度他の目的での血清の使用について同意を得た上で、各被験者について *Porphyromonas gingivalis* に対する抗体価や高感度 CRP を測定し、当時健康診断の目的で計測されていた歯周ポケット深さも加えて歯周病態を総合的に分類する。これらの被験者はその際の健康診断で腹囲以外のメタボリックシンドロームに関する平成 15 年当時の検査値が残されている。したがって、これらの資料を用いることで歯周病菌に対する抗

体価・高感度 CRP 値・歯周ポケット深さによる総合的な診断から判定される歯周病態とメタボリックシンドロームに関する各測定項目の変化の相互の因果関係を解明する上で極めて有用な科学的根拠となる大規模・後ろ向きコホート研究を過去に遡って企画することができる。

2. 研究の目的

歯周疾患とメタボリックシンドロームが密接に関連することを前述のように我々が世界に先駆けて平成 19 年に報告し、その後多くの研究者も同様の結果を報告している。しかし、これまでの研究成果は横断研究によって得られており、両者の因果関係については不明である。本研究は、歯周病態を歯周ポケット深さだけでなく、*Porphyromonas gingivalis* に対する抗体価および高感度 CRP 値を含めた多角的視点で分類した歯周病態がメタボリックシンドロームの各検査項目のその後の変化に与える影響の解明を目的とした後ろ向きコホート研究である。平成 20 年 4 月より生活習慣病対策を中心として実施されている特定健康診査の項目には歯周疾患検査が加えられていないが、本研究の成果は歯周病細菌に対する抗体価の検査を特定健康診査の新たな診査項目に加えるための重要な科学的根拠となることが期待される。

3. 研究の方法

熊本日赤健康管理センターで 2003 年に健康診査 (歯科健診を含む) を受診し、血清が保存されている 626 人のうち、2011 年の歯科健診を受診し、本研究への参加の同意を得られた 447 人を対象者とした。

2003、2011 年では、歯周組織状態を Community Periodontal Index (CPI) で評価した。両年度において、1 名の歯科医師が診査した。2003 年から 2011 年までの歯周組織状態の変化として、2003 年で CPI コード ≤ 2 だったが 2011 年で CPI ≥ 3、または 2003 年と

2011年とともにCPI \geq 3であった場合を歯周病の維持悪化とした。

2003年の保存血清から歯周病細菌に対する抗体価を測定するにあたり検査委託を行った。歯周病細菌に対する抗体価は、Kudo, et al. (*J Dent Res* 91:1190-5, 2007)によると、*Porphyromonas gingivalis*の抗体価(Pg抗体価)は他の歯周病細菌の抗体価に比べ歯周組織状態をより反映していることから、本研究ではPg抗体価を評価した。Pg抗体価は未だ基準値が設定されていないため、解析をするにあたり、Pg抗体価の値を5分位にし、全体の上位20%をPg抗体価高値とした。

2003年の全身状態については身体測定や血液生化学的検査の結果から、メタボリックシンドロームの検査項目にあたる過体重(BMI \geq 25.0)の有無、高血糖(空腹時血糖値 \geq 100 mg/dLまたは血糖降下剤の服用)の有無、また高感度CRP高値(高感度CRP \geq 0.1 mg/dL)の有無を評価した。

統計解析として、歯周病の維持悪化とPg抗体価、全身状態の関係を評価するために、 χ^2 検定およびロジスティック回帰分析を行った。

4. 研究成果

2003年と2011年に歯科健診を受診した者のうち、データ欠損がある者を除外し、分析対象者は430人(平均年齢 58.6 ± 11.1 歳、男性308人、女性122人)とした。

1) 歯周組織状態の変化

歯周組織状態として、2003年でCPIコード3以上の者(歯周病有病者)は47.8%(男性49.7%、女性43.4%)であった。2003年から2011年までの歯周組織状態の変化では、歯周病が維持悪化していた者は、男性で53.2%であったのに対し、女性では34.4%であった(表1)。

表1. 2003年と2011年の歯周組織状態の関係

		2011年		
男性	CPI	< 3	\geq 3	計
2003年	< 3	114 (37.0)	41 (13.3)*	155
	\geq 3	30 (9.7)	123 (39.9)*	153
	計	144	164	308
		2011年		
女性	CPI	< 3	\geq 3	計
2003年	< 3	54 (44.3)	15 (12.3)*	69
	\geq 3	26 (21.3)	27 (22.1)*	53
	計	80	42	122

n (%)

* 歯周病の維持悪化の者

2) 2003年のPg抗体価

Pg抗体価は偏った分布を示していたため、対数変換を行った。図1は対数変換を行ったPg抗体価の分布図である。

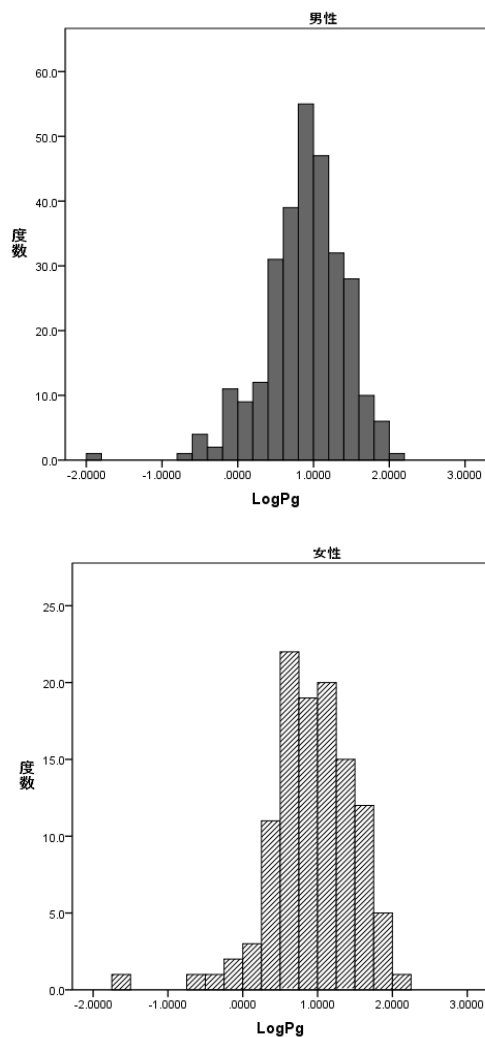


図1. 2003年のPg抗体価の分布

全対象者のPg抗体価の値を5分位にし、全体の上位20%をPg抗体価高値とすると、男性でPg抗体価高値であった者は56人(18.2%)、女性では31人(25.4%)であった。

3) 歯周病の維持悪化とPg抗体価の関係

男女別に歯周病の維持悪化とPg抗体価高値の関係を評価したところ、男性では2003年のPg抗体価が高値であった者ほど歯周病の維持悪化が起こっていた($p < 0.001$)。一方、女性では男性と同様の傾向が認められたが、有意差はなかった(表2)。

表 2. 2003 年の Pg 抗体価と歯周病の維持悪化との関係

		歯周病の維持悪化		p 値
		(-)	(+)	
男性	2003 年	低	130 (51.6)	<0.001
	Pg 抗体価	高	14 (25.0)	
女性	2003 年	低	64 (70.3)	0.058
	Pg 抗体価	高	16 (51.6)	

n (%)

4) 2003 年の高感度 CRP

全身状態の指標の一つとして、高感度 CRP を評価したところ、表 3 に示す分布となった。統計解析を行うにあたり、高感度 CRP ≥ 0.1 mg/dL を高値と定義してカテゴリ化を行った。

表 3. 高感度 CRP の分布

高感度 CRP (mg/dL)	男性	女性
≤ 0.10	251 (81.5)	101 (82.8)
0.10~0.20	30 (9.7)	15 (12.3)
0.21~0.30	9 (2.9)	4 (3.3)
0.31~0.40	5 (1.6)	1 (0.8)
0.41 \leq	13 (4.2)	1 (0.8)

5) 歯周病の維持悪化と 2003 年の全身状態 (メタボリックシンドロームの検査項目、高感度 CRP) の関係

歯周病の維持悪化と過体重 (BMI ≥ 25.0)、高血糖 (空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL または血糖降下剤の服用)、高感度 CRP 高値 (高感度 CRP ≥ 0.1 mg/dL) の関係を検討したところ、男性では歯周病の維持悪化との関係が認められなかった (表 4)。一方、女性では、2003 年に過体重であった者 ($p = 0.019$)、高感度 CRP が高値であった者 ($p < 0.001$) は歯周病の維持悪化が認められた (表 5)。

表 4. 男性における歯周病の維持悪化と 2003 年の全身状態の関係

		歯周病の維持悪化		p 値
		(-)	(+)	
2003 年	過体重	(-) 100 (46.1)	117 (53.9)	0.716
		(+) 44 (48.4)	47 (51.6)	
高血糖	(-) 62 (53.9)	53 (46.1)	0.052	
	(+) 82 (42.5)	111 (57.5)		
高感度 CRP	低	121 (48.2)	130 (51.8)	0.283
	高	23 (40.4)	34 (59.6)	

表 5. 女性における歯周病の維持悪化と 2003 年の全身状態の関係

		歯周病の維持悪化		p 値
		(-)	(+)	
2003 年	過体重	(-) 68 (70.8)	28 (29.2)	0.019
		(+) 12 (46.2)	14 (53.8)	
高血糖	(-) 38 (64.4)	21 (35.6)	0.793	
	(+) 42 (66.7)	21 (33.3)		
高感度 CRP	低	75 (74.3)	26 (25.7)	<0.001
	高	5 (23.8)	16 (76.2)	

6) 歯周病の維持悪化と 2003 年の Pg 抗体価、全身状態の関係

ロジスティック回帰分析で、従属変数は歯周病の維持悪化、独立変数は Pg 抗体価、全身状態 (2003 年の過体重、高血糖、高感度 CRP 高値)、年齢をモデルに投入して解析すると、男性では Pg 抗体価や血糖値が高いと歯周病が維持悪化していた [Pg 抗体価: Relative Risk (RR)=3.2 95%CI: 1.6-6.3、血糖値: RR=1.7 95%CI: 1.0-2.8]。女性では、高感度 CRP が高いと歯周病が維持悪化していた (RR=10.1 95%CI: 2.9-36.0) (表 6)。

表 6. 歯周病の維持悪化と 2003 年の Pg 抗体価、全身状態の関係

男性		RR (95%CI)	p 値
Pg 抗体価	低	1	0.001
	高	3.2 (1.6-6.3)	
過体重	(-)	1	0.870
	(+)	0.9 (0.5-1.5)	
高血糖	(-)	1	0.033
	(+)	1.7 (1.0-2.8)	
高感度 CRP	低	1	0.578
	高	1.2 (0.6-2.2)	
女性			
Pg 抗体価	低	1	0.050
	高	2.6 (1.0-6.7)	
過体重	(-)	1	0.671
	(+)	1.3 (0.4-4.1)	
高血糖	(-)	1	0.209
	(+)	0.6 (0.2-1.4)	
高感度 CRP	低	1	<0.001
	高	10.1 (2.9-36.0)	

年齢で調整済み

Pg 抗体価と歯周病の関係では性差が認められ、男性では Pg 抗体価が歯周病の発症に影響し、女性では全身の炎症状態が歯周病の発症に関与する可能性が示唆された。

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7件)

- ① 山下喜久, メタボと歯周病の関係は？歯周病があると、メタボになりやすいですか、肥満と糖尿病, 査読なし, 9(5):757-759, 2010.
- ② 山下喜久, 歯周病と糖尿病の疫学 - Hisayama Study を中心として, Diabetes Frontier, 査読なし, 21(5):537-541, 2010.
- ③ 山下喜久, 歯周病とメタボリックシンドローム, The Bone, 査読なし, 25(4):433-439, 2011.
- ④ Shimazaki Yoshihiro, Akifusa Sumio, Takeshita Toru, Shibata Yukie, Doi Yasufumi, Hata Jun, Ninomiya Toshiharu, Hirakawa Yoichiro, Kiyohara Yutaka, Yamashita Yoshihisa, Effectiveness of the salivary occult blood test as a screening method for periodontal status, J Periodontol, 査読有り, 82(4): 581-587, 2011. doi: 10.1902/jop.2010.100304.
- ⑤ Fukui Nao, Shimazaki Yoshihiro, Shinagawa Takashi, Yamashita Yoshihisa, Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese, J Periodontol, 査読有り, 83(11):1363-1371, 2012. doi: 10.1902/jop.2012.110605.
- ⑥ Shimazaki Yoshihiro, Kushiya Misato, Murakami Masatoshi, Yamashita Yoshihisa, Relationship between normal serum creatinine concentration and periodontal disease in Japanese middle-aged males, J Periodontol, 査読有り, 84(1):94-99, 2013. doi: 10.1902/jop.2012.110528.
- ⑦ Furuta Michiko, Shimazaki Yoshihiro, Takeshita Toru, Shibata Yukie, Akifusa Sumio, Eshima Nobuoki, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu, Hirakawa Yoichiro, Mukai Naoko, Nagata Masaharu, Yamashita Yoshihisa, Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study, J Clin Periodontol, 査読有り, in press.

[学会発表] (計9件)

- ① 福井尚、品川隆、嶋崎義浩、山下喜久, 職域成人におけるメタボリック症候群と歯周疾患との関連性, 第32回九州口腔衛生学会総会, 2010. 07. 25.
- ② Yamashita Yoshihisa, Oral microflora and oral and general health connection, The 2010 Annual Meeting of Korean Academy of Oral Health, Pusan (Korea), Oct 29, 2010
- ③ 傅博涵、嶋崎義浩、秋房住郎、竹下徹、柴田幸江、清原裕、山下喜久, 地域成人集団における刺激唾液分泌量と口腔健康状態

との関連性: 久山町研究, 第60回日本口腔衛生学会, 2011. 10. 08.

- ④ 古田美智子、嶋崎義浩、秋房住郎、森田学、山下喜久, 歯周疾患健診の代用法としての自己記入式質問調査の実施結果, 第22回日本疫学学会総会, 2012. 01. 28.
- ⑤ Fu B, Shimazaki Yoshihiro, Akifusa Sumio, Takeshita Toru, Shibata Yukie, Ninomiya Toshiharu, Doi Yasufumi, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Kiyohara Yutaka, Yamashita Yoshihisa, Relationship between amount of stimulated saliva and oral health status: the Hisayama Study, Japan-China Dental Conference 2012, Chengdu (China), April 27, 2012.
- ⑥ Yamashita Yoshihisa, Furuta Michiko, Shimazaki Yoshihiro, Morita Manabu, Adachi Munehisa, Kinoshita Toshinori, Population based screening of periodontal disease and its effect on the health behavior of a community, EUROPERIO7, 7th Conference of the European Federation of Periodontology, Vienna (Austria), June 7, 2012.
- ⑦ Yamashita Yoshihisa, Comparison of oral health environment between Korean and Japanese adult population, The 2012 Annual Meeting of Korean Academy of Oral Health, Seoul (Korea), Oct 26, 2012
- ⑧ Yamashita Yoshihisa, Gender difference in the association of periodontal status and metabolic syndrome, 60th Annual Meeting of Japanese Association of Dental Research, Niigata (Japan), Dec 15, 2012.
- ⑨ Shimazaki Yoshihiro, Kishimoto Hiro, Ninomiya Toshiharu, Kiyohara Yutaka, Kumagi Shuzou, Yamashita Yoshihisa, Relationship between physical activity and periodontal disease: The Hisayama Study, 91st General Session & Exhibition of the IADR, Seattle (USA), March 23, 2013.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下喜久 (YAMASHITA YOSHIHISA)
九州大学・歯学研究院・教授
研究者番号: 20192403

(2)研究分担者

嶋崎義浩 (SHIMAZAKI YOSHIHIRO)
九州大学・大学院歯学研究院・准教授
研究者番号: 10291519

(3)研究分担者

竹下徹 (TAKESHITA TORU)
九州大学・大学院歯学研究院・助教
研究者番号: 50546471

(4)研究分担者

江島 伸興 (ESHIMA NOBUOKI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：20203630

(5)研究分担者

西村 英紀 (NISHIMURA FUSANORI)

広島大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：80208222

(6)連携研究者

田中 俊一 (TANAKA SHUNICHI)

日本赤十字社熊本健康管理センター