

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2014

課題番号：22390402

研究課題名(和文) 島嶼地域住民における口腔と全身健康状態の相互関連性に関するコホート研究

研究課題名(英文) A cohort study on the relationship between oral and systemic health conditions of island inhabitants

研究代表者

齋藤 俊行 (SAITO, Toshiyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：10170515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：五島市で実施した健診受診者のうち「40歳以上で10本以上の歯を有する」1053人を対象に分析し、歯周ポケットの深さの平均値と頸動脈の血管の厚み(IMT)、全身の動脈の硬さを示す心臓足首血管指数(CAVI)の関連をみた。その結果、歯周ポケット深さの平均値が1mm増えると、IMTが0.02mm厚くなり、動脈壁が肥厚するリスクが43%増加、さらにCAVIは0.13増加し、CAVIの異常値(8以上)を示すリスクが32%増加していた。また、血中の活性酸素は、歯周病細菌の特にPg菌の血清抗体価と正の相関を示し、活性酸素値の高い者ほど歯周病が悪化しており、酸化ストレスと歯周病の関連性が認められた。

研究成果の概要(英文)：Recent studies suggested an association between periodontitis and atherosclerosis; however, the relationship between periodontal status and arterial alterations was not clarified. We examined associations between periodontal status and carotid intima-media thickness (cIMT) and arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index (CAVI) in a total of 1053 community dwellers (>=40 years with 10 teeth or more). As results, in multi-variate analyses adjusted for age, sex, number of present teeth, and other confounders, both deep pocket and severe attachment loss were related to cIMT and also CAVI, significantly. A linear, dose-dependent relationship was found between periodontal pocket depth, cIMT, and arterial stiffness.

研究分野：社会系歯学

キーワード：歯周病

1. 研究開始当初の背景

1998年、我々は世界で初めて「**肥満と歯周病**」が関連していることを医学誌に報告し、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ていた (Saito T, *et al.* Obesity and periodontitis, *New Engl J Med*, 1998)。メタボリックシンドロームは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、疾患の背景因子を総合的に追求する必要があると考え、**内臓脂肪の蓄積**が歯周病と関連している可能性 (Saito T, *et al.* Relationship between upper body obesity and periodontitis, *J Dent Res*, 2001) や、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 (Saito T, *et al.* Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study, *J Periodont Res*, 2005) などを報告した。2007年には**メタボリックシンドローム**の項目数と歯周病との強い関連性を明らかにした (Shimazaki Y, Saito T, *et al.* Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study, *J Dent Res*, 2007)。これらのことを踏まえ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**アディポカイン**の研究に着手し、善玉アディポカインであるアディポネクチンが破骨細胞の活性化を抑制する働きがあることを報告した (Yamaguchi N, *et al.* Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *A. a.* *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007. 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ろ向きコホート調査で報告し (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*, 2004) について報告している。また、本研究の予備調査でも非糖尿病者において歯周病の者ほどHbA1cが高く、歯周病が血糖コントロールに影響している可能性が示唆されている (Hayashida H, *et al.* Relationship between periodontal status and HbA1c in non-diabetics, *J Publ Health Dent*, 2009)。

疫学調査で得られた血清中の各種アディポカインについて調べたところ、2001年にインスリン抵抗性に関連するアディポカインとして発見された**レジスチン**の抹消血中の濃度が、歯周病を有する者では有意に高いことをつきとめた(Saito T, et al. Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: Hisayama Study, *J Dent Res*, 2008; Furugen R, Hayashida H, et al. The relationship between periodontal condition and adiponectin in Japanese elderly people, *J Periodont Res*, 2008)。

レジスチンはヒトでは脂肪組織に浸潤したマクロファージから分泌されることが分かっていることから、肥満者では歯周病細菌由来 LPS による刺激で脂肪組織からレジスチンが分泌され、インスリン抵抗性を惹起している可能性があり、現在 in vitro 研究に着手している。

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**』と推論されている。

2. 研究の目的

本研究では健診結果を基に、**動脈硬化症**と歯周病との関連性を明らかにしていくことを主な目的とした。

3. 研究の方法

五島市で実施された健康診断に参加した 40 歳以上で 10 本以上の歯を有する 1053 名の健診結果から、歯周病の状態を示す**歯周ポケットの深さ**(平均値)と超音波検査による**頸動脈の動脈壁の厚み**(IMT)や**全身の動脈の硬さを示す心臓足首血管指数**(CAVI)との関連について分析した。

4. 研究成果

動脈硬化に影響する様々な危険因子、つまり年齢、性別、喫煙、肥満度、血圧、コレステロールなどの値に関わらず、歯周病と動脈硬化が関連していることが分かった。

1) 歯周ポケットの平均値が 1mm 増加すると**頸動脈の動脈壁の厚み**(IMT)が 0.02mm 厚くなっており ($P=0.049$) 頸動脈の動脈壁が肥厚するリスクが 43% 増加していた ($P=0.017$)。

2) 同様にポケットの平均値が 1mm 増加すると**全身の動脈の硬さを示す心臓足首血管指数**(CAVI)が 0.13 増加し ($P=0.040$) CAVI の異常値 ($CAVI \geq 8.0$) を示すリスクが 32% 増加していた ($P=0.047$)。

これらのことから、歯周病の重症度と平行して頸動脈の血管壁が肥厚し、さらに全身の動脈の硬さに影響していると考えられた。

3) 4 つの歯周病細菌すなわち *Porphyromonas gingivalis* (Pg, FDC381), *Prevotella intermedia* (Pi, ATCC25611), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa, ATCC29523), and *Eikenella corrodens* (Ec, FDC1073) に対する血清中の IgG 抗体価を ELISA 法にて調べたところ、血清中の活性酸素は Pg, Pi, Ec と正の有意な相関を示した。特に Pg に対する血清抗体価とは相関係数 $r = 0.604$ の強い相関を示した。また、活性酸素の高いグループでは深い歯周ポケットを示す者がオッズ比で 2.9 倍 (95% confidence interval = 1.0-8.5)、アタッチメントロスの大きい者が 6.0 倍であった (95% confidence interval = 2.0-17.8)。このことから歯周病によって実施中の活性酸素が高くなり、動脈硬化に悪影響を及ぼしている可能性が考えられた。

Table 1
Characteristics of the study subjects.

	Men (n = 394)	Women (n = 659)	Total (n = 1053)
Number of present teeth	23.3 ± 5.5	22.5 ± 5.4 [†]	22.8 ± 5.4
Mean probing pocket depth, mm	1.64 ± 0.60	1.45 ± 0.51**	1.52 ± 0.56
Mean clinical attachment loss, mm	2.87 ± 1.07	2.46 ± 0.81**	2.61 ± 0.94
Age, y	64.7 ± 10.5	62.8 ± 9.7 [†]	63.5 ± 10.0
Body mass index, kg/m ²	23.7 ± 2.9	22.7 ± 3.2**	23.1 ± 3.2
Triglycerides, mg/dL	109.6 ± 87.3	100.1 ± 64.0	103.7 ± 73.7
log-transformed triglycerides	1.96 ± 0.24	1.94 ± 0.22	1.95 ± 0.23
Total cholesterol, mg/dL	192.8 ± 34.3	210.9 ± 33.9	204.1 ± 35.1
HDL-cholesterol, mg/dL	56.6 ± 14.3	63.7 ± 14.4**	61.0 ± 14.8
LDL-cholesterol, mg/dL	114.2 ± 29.4	127.2 ± 30.1**	122.3 ± 30.1
Systolic blood pressure, mmHg	143.0 ± 20.5	136.4 ± 20.4**	138.9 ± 20.7
Diastolic blood pressure, mmHg	84.9 ± 11.0	81.1 ± 9.7**	82.6 ± 10.4
Fasting plasma glucose, mg/dL	102.2 ± 31.8	96.4 ± 19.2 [†]	98.6 ± 24.8
Hemoglobin A1c	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.5
Maximal cIMT, mm	0.94 ± 0.19	0.87 ± 0.18**	0.90 ± 0.18
Prevalence of maximal cIMT > 1 mm (%)	32.2	18.2**	23.5
Mean CAVI	8.22 ± 1.41	7.71 ± 1.22**	7.90 ± 1.32
Prevalence of CAVI ≥ 8 (%)	53.6	39.6**	44.8
Smoking status (%)			
Never	43.4	95.8**	76.1
Former	37.6	2.1	15.4
Current	19.0	2.1	8.5
Habitual drinking (yes) (%)	42.6	6.5**	20.0

Student's *t*-tests for continuous variables and chi-squared tests for categorical variables were conducted. [†]*P* < 0.05, ***p* < 0.001.

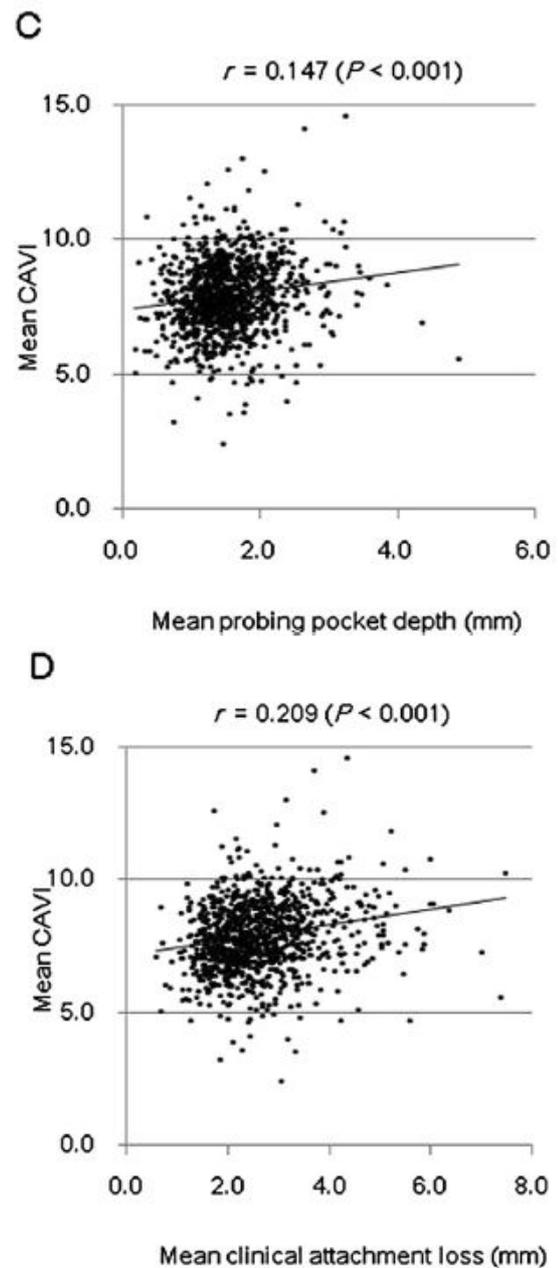
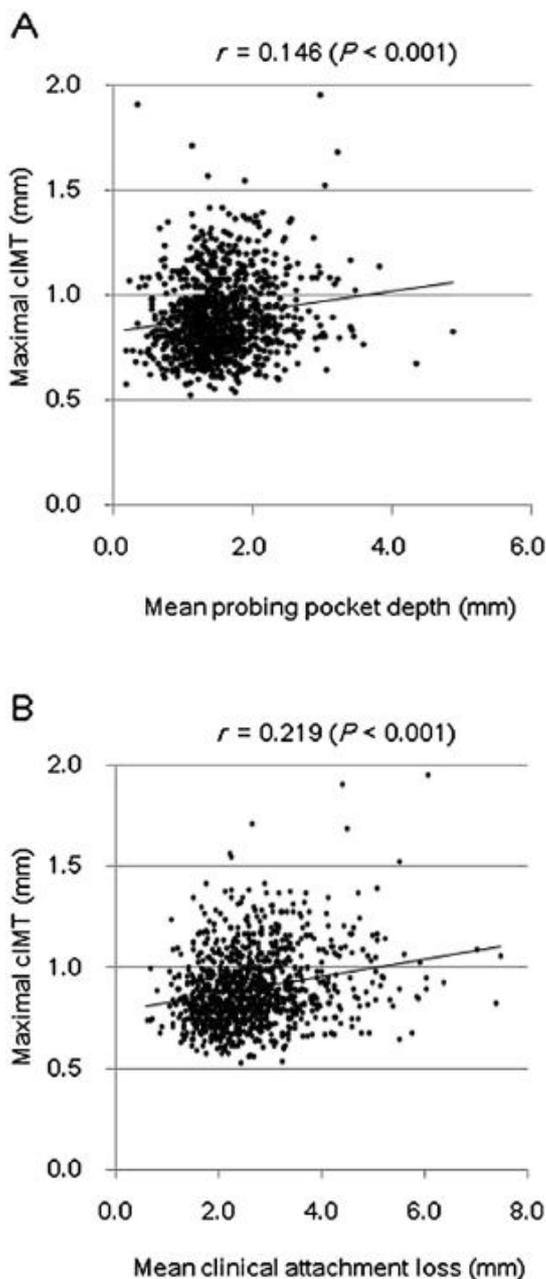


Fig. 1. Simple correlation and distribution among maximal carotid intima-media thickness (cIMT), mean cardio-ankle vascular index (CAVI), mean probing pocket depth, and mean clinical attachment loss. (Panel A) Maximal cIMT and mean probing pocket depth, (Panel B) maximal cIMT and mean clinical attachment loss, (Panel C) mean CAVI and mean probing pocket depth, and (Panel D) mean CAVI and mean clinical attachment loss.

Table 2
Correlation between maximal cIMT, mean CAVI and other variables.

Correlation coefficient	Maximal cIMT			Mean CAVI		
	r ^a	Partial ^b	Partial ^c	r ^a	Partial ^b	Partial ^c
Number of present teeth	-0.22**	-0.23**	-0.27	-0.22**	-0.24**	0.02
Mean probing pocket depth	0.15**	0.12**	0.07 [†]	0.15**	0.12**	0.06
Age	0.45**	0.45**	-	0.54**	0.53**	-
BMI	0.12**	0.10 [†]	0.10 [†]	0.03	0.00	-0.02 [†]
Triglycerides	0.02	0.00	0.05	0.01	-0.01	0.05
Log-transformed triglycerides	0.04	0.04	0.07 [†]	0.02	0.01	0.06
Total cholesterol	-0.26	0.02	0.08 [†]	-0.14**	-0.10 [†]	-0.04
HDL-cholesterol	-0.18**	-0.15**	-0.09 [†]	-0.18**	-0.14**	-0.06 [†]
LDL-cholesterol	0.05	0.09 [†]	0.11**	-0.08 [†]	-0.04	-0.04
Systolic blood pressure	0.30**	0.28**	0.14**	0.28**	0.26**	0.08 [†]
Diastolic blood pressure	0.14**	0.11**	0.08 [†]	0.12**	0.09 [†]	0.05
Fasting plasma glucose	0.22**	0.20**	0.18**	0.15**	0.13**	0.10 [†]
Hemoglobin A1c	0.22**	0.23**	0.20**	0.12**	0.13**	0.08 [†]

[†]P < 0.05, **P < 0.001.

^a Pearson's correlation coefficient.

^b Partial correlation coefficient adjusted for sex.

^c Partial correlation coefficient adjusted for sex and age.

Table 3
Multiple linear regression analyses for maximal cIMT and mean CAVI according to periodontal variables.

			Maximal cIMT				Mean CAVI			
			β	95% CI	R ²	P value	β	95% CI	R ²	P value
Mean probing pocket depth (per 1 mm greater)	Model	1	0.048	0.029, 0.068	0.020	<0.001	0.123	0.069, 0.177	0.018	<0.001
		2	0.021	0.003, 0.039	0.224	0.023	0.118	-0.004, 0.24	0.312	0.059
		3	0.018	0.000, 0.037	0.271	0.049	0.133	0.006, 0.259	0.323	0.040
Mean clinical attachment loss (per 1 mm greater)	Model	1	0.043	0.031, 0.054	0.047	<0.001	0.103	0.071, 0.134	0.037	<0.001
		2	0.011	0.000, 0.022	0.223	0.053	0.016	-0.060, 0.092	0.309	0.687
		3	0.013	0.001, 0.025	0.271	0.040	0.026	-0.059, 0.111	0.320	0.548

β : partial regression coefficient. Model 1 unadjusted, model 2 adjusted for age and sex, model 3 adjusted for age, sex, number of present teeth, BMI, log-transformed triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, hemoglobin A1c, SBP, smoking status, and habitual drinking.

Table 4
Multiple logistic regression analyses for maximal cIMT > 1 mm and mean CAVI \geq 8 according to periodontal variables.

			Maximal cIMT > 1 mm			Mean CAVI \geq 8		
			Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Mean probing pocket depth (per 1 mm greater)	Model	1	1.767	1.376–2.269	<0.001	1.663	1.325–2.086	<0.001
		2	1.401	1.069–1.837	0.015	1.306	1.007–1.693	0.044
		3	1.430	1.067–1.918	0.017	1.323	1.003–1.743	0.047
Mean clinical attachment loss (per 1 mm greater)	Model	1	1.557	1.344–1.804	<0.001	1.545	1.343–1.776	<0.001
		2	1.178	1.000–1.387	0.050	1.058	0.904–1.239	0.482
		3	1.251	1.032–1.516	0.022	1.066	0.889–1.278	0.492

Model 1 unadjusted, model 2 adjusted for age and sex, model 3 adjusted for age, sex, number of present teeth, BMI, log-transformed triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, hemoglobin A1c, SBP, smoking status, and habitual drinking.

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2件)

Tamaki N, Hayashida H, Fukui M, Kitamura M, Kawasaki K, Nakazato M, Maeda T, Saito T, Ito H.-O.: Oxidative stress and antibody levels to periodontal bacteria in adults: The Nagasaki Islands study. Oral Dis.; 20(3): e49-e56, 2014 (IF: 2.404), (査読あり), doi: 10.1111/odi.12127
Hayashida H, Saito T, Kawasaki K, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Hayashida Y, Nakazato M, Sekita T, Takamura N, Maeda T:

Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in

community-dwelling people in Japan: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis* 229(1):

186-91, 2013 [IF:3.706], (査読あり),

doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.002

[学会発表](計12件)

福井 誠, Mulyanto Sapta A, Orihuela Rita, 三木かなめ, 玉木直文, 後藤優樹, 林田秀明, 北村雅保, 川崎浩二, 関田孝晴, 中里未央, 前田隆浩, 齋藤俊行, 伊藤博夫: 動脈硬化リスク評価のための唾液・血中の抗ホスホリルコリン抗体の測定. 日本口腔検査学会総会, 東京, 8月26日 {第5回日本口腔検査学会プログラム抄録集 p.23, 2012}

福井 誠, Mulyanto Sapta A, 後藤優樹, 三

木かなめ, Orihuela Rita, 片岡宏介, 林田秀明, 北村雅保, 川崎浩二, 関田孝晴, 中里未央, 前田隆浩, 齋藤俊行, 伊藤博夫: ヒト唾液中および血中の抗ホスホリルコリン抗体と動脈硬化リスクとの関連性 - 第二報 - . 日本口腔衛生学会総会, 横須賀市, 5月26日 { 口腔衛生学会誌, 62(2): p. 232, 2012 }

林田淑子, 林田秀明, 川崎浩二, 中里未央, 北村雅保, 古堅麗子, 関田孝晴, 前田隆浩, 齋藤俊行: 離島地域住民における歯科保健行動について: 五島研究 . 第 61 回日本口腔衛生学会・総会, 横須賀市, 5月26日 { 口腔衛生学会誌, 62(2): p. 191, 2012 }

Fukui M, S. Mulyatno SA, Goto M, Miki K, Oriuera R, Tamaki N, Hayashida H, Kitamura M, Kawasaki K, Sekita T, Nakazato M, Maeda T, Saito T, Ito HO :Relationship between atherosclerosis and anti-phosphorylcholine antibody in saliva and plasma. 10th International conference of Asian academy of preventive dentistry, Ulaanbaatar Mongolia, 14-16 September, 2012

Tamaki N, Fukui M, Hayashida H, Kawasaki K, Furugen R, Kitamura K, Sekita T, Nakazato M, Maeda T, Saito T, Ito HO: Levels of serum markers of oxidative stress and antibodies against periodontal pathogens in community-dwelling adults with and without periodontitis: Goto study, First International Conference on Porphyromonas gingivalis and Related Bacterial Species, Nagasaki, Japan, 27 August, 2012.

岩崎理浩, 北村雅保, 川下由美子, 林田秀明, 川崎浩二, 齋藤俊行: 長崎県五島市小離島における歯科医療のニーズ調査 . 第 33 回九州口腔衛生学会総会, 熊本市, 10月23日 { 口腔衛生学会誌 62(1): p.2012 }

林田秀明, 川崎浩二, 中里未央, 北村雅保, 古堅麗子, 林田淑子, 関田孝晴, 前田隆浩, 齋藤俊行: 歯周病と動脈硬化に関する疫学調査: 五島研究 . 第 60 回日本口腔衛生学会・

総会 松戸市, 10月10日 { 口腔衛生学会誌 61(4): p.445, 2011 }

福井誠, ムルヤトノサプタ, バータルジャフツェルメグ, 後藤優樹, 片岡宏介, 林田秀明, 川崎浩二, 前田隆浩, 中里未央, 齋藤俊行, 伊藤博夫: ヒト唾液中および血中の抗ホスホリルコリン抗体と動脈硬化リスクとの関連: 五島研究 . 第 60 回日本口腔衛生学会・総会 松戸市, 10月10日 { 口腔衛生学会誌 61(4): p.444, 2011 }

齋藤俊行: シンポジウム「肥満/メタボリックシンドロームと歯周病は相互に関連している」長崎県保険医協会第 19 回日常診療経験交流会シンポジウム, 長崎市, 6月19日 2010

齋藤俊行: シンポジウム「メタボリックシンドロームと歯周病の相互関連性」第 19 回有病者歯科医学会総会, 神戸市, 4月24日 2010

齋藤俊行: 口腔の健康とメタボリックシンドローム, 相互関連性について . 第 47 回長崎県総合公衆衛生研究会, 長崎市, 3月12日 2010

Saito T: Obesity and Oral Health, International Symposium for Global Oral Health Science Niigata 2010, Niigata, 9 October, 2010

6 . 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 俊行 (SAITO, Toshiyuki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・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(歯学系)・講師
研究者番号: 20238140

(3)研究分担者

川崎 浩二 (KAWASAKI, Koji)
長崎大学・病院(医学系)・准教授
研究者番号: 60161303

(4)研究分担者

前田 隆浩 (MAEDA, Takahiro)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
研究者番号: 40284674