

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 24 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390483

研究課題名(和文) 加速度センサーを用いた運動疫学研究による肥満と歯周病の因果関係の解明

研究課題名(英文) Study about causal association between obesity and periodontal disease by athletic epidemiological study using accelerometer

研究代表者

嶋崎 義浩 (Shimazaki, Yoshihiro)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：10291519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：肥満と歯周病との関連について多くの研究結果が報告されているが、肥満との関連が深い日常生活の身体活動が歯周病に及ぼす影響については明らかではない。本研究では、大規模集団に対し加速度センサーを用いた身体活動評価を行う運動疫学研究を行い、肥満・身体活動と歯周病との疫学的な関連を調査した。歯周病を従属変数、身体活動量とBMIさらにその他の交絡因子を独立変数とした多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、身体活動量の多い者は少ない者に比べて歯周病のオッズ比が有意に低い結果であった。この結果は、日常生活における身体活動が歯周健康状態の維持に対してよい影響を持つ可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：Although many previous studies have reported that there is a significant relationship between obesity and periodontal disease, it is unclear whether or not physical activity in daily life that is intimately related to obesity has some beneficial effect on periodontal health status. We conducted a large-scale athletic epidemiological study to evaluate physical activities using an accelerometer, and examined epidemiological relationship between obesity, physical activity, and periodontal disease. As a result of a multivariate logistic regression analysis using periodontal disease as a dependent variable and physical activity, body-mass index, and other confounding variables as independent variables, subjects with high physical activity level had significantly lower odds ratio for periodontal disease than the subjects with low that level. The result of this study suggests that physical activity in daily life may have a beneficial effect on maintaining healthy periodontal status.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：歯周病 肥満 運動 運動疫学研究

1. 研究開始当初の背景

近年、特定健診の開始により内蔵脂肪肥満を中軸としたメタボリック症候群が注目され、いくつかの研究によりメタボリック症候群と歯周病との関連性が示されているが、関連の方向性は明らかではなく、両者の関連を説明付けるデータも不足している。日常の運動習慣は肥満と密接に関わっており、またメタボリック症候群を含む生活習慣病の予防にとっても重要な役割を担っている。歯周病に関しても、運動との関わりがいくつかの研究により示されているが、そのエビデンスは十分とはいえない。特に運動の調査は実行が容易な質問紙調査に基づく研究が多く、実際の身体活動量を信頼できる測定機器により評価した研究は非常に稀である。さらに、運動と歯周病との関係を縦断的に調査した研究は見当たらない。そのため、肥満および運動が歯周病に及ぼす独立または交互作用的な影響を明らかにする研究、さらには、その関連に介在するメカニズムを解明するための研究が求められている。

申請者らは、健康診断の体力測定項目として最大酸素摂取量 (V_{O_2max}) を測定している健診データを基に、肥満と最大酸素摂取量および歯周病との関係について調べたところ、痩せていて運動能力の高い者では歯周病のリスクが著しく低いという結果が得られた (*J Periodontol* 81:1124-31, 2010)。肥満と運動の密接な関連は広く知られているが、それらの因子が交互作用的に歯周病に関わっていたことから、日常生活の身体活動が肥満および歯周病に影響を及ぼし、肥満と歯周病との関連において重要な役割を果たしていることが考えられる。一方、歯周病の病態変化を見る資料として歯周病細菌に対する血清抗体価が注目されており、また肥満と運動さらに歯周病は、それぞれ脂肪細胞や免疫細胞による各種サイトカインの分泌やCRP等の炎症マーカーも関係していることが、単独または二者の横断的関係を調べた研究で報告されている。そこで、肥満・身体活動・歯周病の三者の変化に関連する歯周病細菌抗体価および炎症性サイトカインレベルや炎症マーカーの影響を調べることができれば、それぞれの疫学的関連だけでなく、関連のメカニズムの解明にもつながるものと考えられる。

2. 研究の目的

これまで肥満と歯周病との疫学的関連が数多く報告されているが、両者の関連のメカニズムは未だ明らかではない。日常の運動習慣は多くの生活習慣病の予防手段として注目されており、近年いくつかの研究によって運動習慣や体力と歯周病との関連が示されているが、ほとんどは断面研究によるものであり、身体活動の状態を客観的に評価しているものは少ない。肥満は運動と密接に関わっていることから、肥満および運動が歯周病に

及ぼす影響およびそれらの相互関係を調査することは、肥満と歯周病の因果関係を解明する糸口になると考えられる。そこで、本研究では、大規模集団に対し加速度センサーを用いた身体活動評価を行う運動疫学研究により肥満・身体活動と歯周病との疫学的な関連を調査する。さらに、血清中の歯周病細菌抗体価および肥満や歯周病さらには運動とも関連の深い炎症マーカーのレベルについてコホートデータを基に解析することにより、肥満と歯周病の因果関係に及ぼす身体活動の影響およびそのメカニズムについて考察することで、肥満やメタボリック症候群と歯周病との関連の解明を試みる。

3. 研究の方法

1) 研究対象

【身体活動と歯周病】

運動疫学調査として、平成 21 年度に久山町で行われた生活習慣病予防健診を受診した 40 から 79 歳の男女のうち、20 本以上の歯を持つ 50 から 69 歳の 425 人 (男性 159 人、女性 266 人) を研究対象とした。また、平成 25 年および 26 年の愛知県飛島村人間ドックを受診した 30 から 84 歳の男女 530 人 (男性 200 人、女性 330 人) を対象とした。

【血清クレアチン値と歯周病】

平成 12 から 13 年度に行われた 50 歳代 (49 から 59 歳) の男性集団に対して行われた健康診断を受診した 20 本以上の歯を持つ 907 名を対象とした。

【メタボリック症候群と歯周病】

肥満に関連する研究として、メタボリック症候群の性差について平成 19 年の久山町生活習慣病予防健診を受診した 40 から 79 歳の男女のうち、10 歯以上の歯を有しデータの欠損のない 2,370 人 (男性 1,040 人、女性 1,330 人) を対象とした研究を行った。また、国内某企業の定期健康診断受診者で歯科健診を同時に受診した 6,829 人のうち、現在歯数が 20 本以上の 6,421 人 (男性 4,944 人、女性 1,477 人) をメタボリック症候群と歯周病の横断的な関連を分析する対象とした。

【血清成分測定値と歯周病】

熊本県の某病院で行われている歯科健診を含む健康診断を、平成 15 年と平成 23 年の両方受診した 2,470 人のうち、血液試料の研究への使用に同意の得られた 411 人 (男性 295 人、女性 116 人) を対象とした。

【唾液分泌量の変化】

平成 19 年の久山町生活習慣病予防健診を受診し、平成 24 年の同健診を再度受診した 1,377 人 (男性 595 人、女性 782 人) を対象として唾液分泌量の変化について調査した。

本研究の遂行にあたっては九州大学医系部局地区臨床研究 (観察研究) 倫理審査委員会の承認および愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を受けた。

2) 調査方法

①口腔内診査

それぞれの研究では、口腔の健康状態として、現在歯数、う蝕経験状態（未処置歯数、処置歯数、喪失歯数、DMF (decayed, missing, and filled) 歯数、義歯の装着状況、歯周組織の健康状態（歯周ポケット深さ、アタッチメントロス、歯肉出血指数）、口腔清掃状態を評価した。

②身体活動の評価

3 軸加速度センサー活動量計 (HJA-350IT、図 1) を少なくとも 3 日以上使用したデータをもとに、1 日あたりの歩数および 1 分間あたりの活動強度 (METs : Metabolic Equivalent) を分析した。



図 1. Active style Pro HJA-350 IT (Omron healthcare)

身体活動量を中等度以上 (3 METs 以上) の身体活動 (図 2) とその時間を掛け合わせ (Ex : エクササイズ)、身体活動の内容を歩行活動と生活活動の 2 種類に分類した。

$$\text{Ex} = \text{METs} \times \text{時間}$$

図 3 に 1 Ex に相当する身体活動の内容を示す。

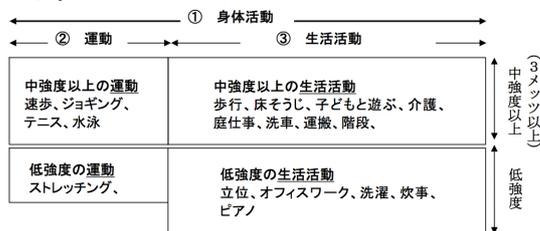


図 2. 身体活動・運動・生活活動 (エクササイズガイド 2006 より引用)

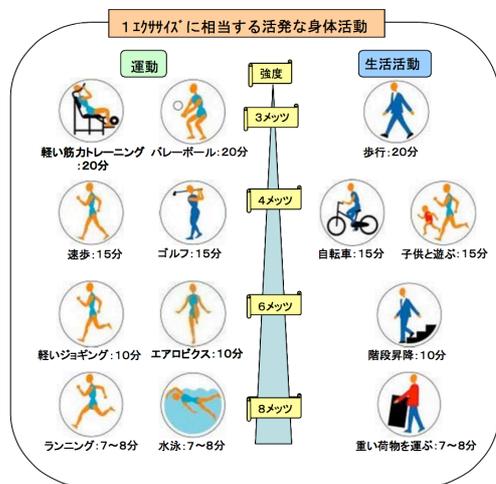


図 3. 1 エクササイズに相当する活発な身体活動 (エクササイズガイド 2006 より引用)

③血清クレアチニン値

健康診断で評価する血液生化学検査項目の一つである血清クレアチニン値 (mg/dl) を分析に使用した。クレアチニン濃度が正常範囲にある者についての分析を行うためにクレアチニン濃度 1.2 mg/dl を超えている者、estimated GFR 値が 60 ml/min/1.73 m²を下回る者については分析から除外した。

④メタボリック症候群の定義

久山町研究におけるメタボリック症候群の各陽性項目の定義は、ウエスト値 (男性 90 cm 以上、女性 80 cm 以上)、中性脂肪 (150 mg/dl 以上、または薬物治療)、HDL コレステロール (男性 40 mg/dl 未満、女性 50 mg/dl 未満、または薬物治療)、血圧 (収縮期 130 mmHg 以上または拡張期 85 mmHg 以上、または薬物治療)、空腹時血糖値 (100 mg/dl 以上、または薬物治療) とした。

職域成人におけるメタボリック症候群の定義では、肥満の項目を BMI 25 kg/m²以上とする他は久山町研究と同じ基準を用い、5 項目のうち 3 項目以上が陽性の者をメタボリック症候群ありとした。

⑤血清測定値の評価

健康診断項目の評価のために採取した血液の残りを分析時まで凍結保存し、血清試料中の高感度 CRP 値 (hsCRP) を測定し、1.0 mg/L 以上の場合を hsCRP 高値とした。また、血清試料中の歯周病関連細菌に関する指標として *Porphyromonas gingivalis* (Pg) に対する IgG 抗体価を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法) を用いて測定した。

⑥唾液採取

2 分間ガムを咀嚼し、その間に口腔内に貯留した唾液をサンプルチューブに吐きだしてもらい、刺激唾液量を測定した。

⑦生活習慣

各研究とも質問紙調査により、喫煙習慣、飲酒習慣、歯磨き回数について調査した。

⑧統計学的分析

各調査項目の検定において、連続値の差の検定では Mann-Whitney の U 検定、カテゴリーデータの差の検定にはカイ二乗検定を使用した。変数間の相関関係の分析においては、ピアソンの相関係数またはスピアマンの順位相関係数を求めて相関係数の有意性の検定を行った。従属変数が連続値である場合の多変量解析は重回帰分析を行い、カテゴリーデータが従属変数の場合の多変量解析はロジスティック回帰分析またはポアソン回帰分析を行った。また、歯周病とメタボリック症候群との関連についての分析では共分散構造分析も行った。

統計学的分析は統計解析ソフト SPSS version 19.0 を使用し、共分散構造分析は統

計解析ソフト M-plus を用いて行った。

いずれの解析においても P 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とした。

4. 研究成果

【身体活動と歯周病】

1 日あたりの歩数と身体活動量との関係を図 4 に示す。両者間には有意な相関が認められた (スピアマンの順位相関係数 0.82、 $P < 0.001$)。

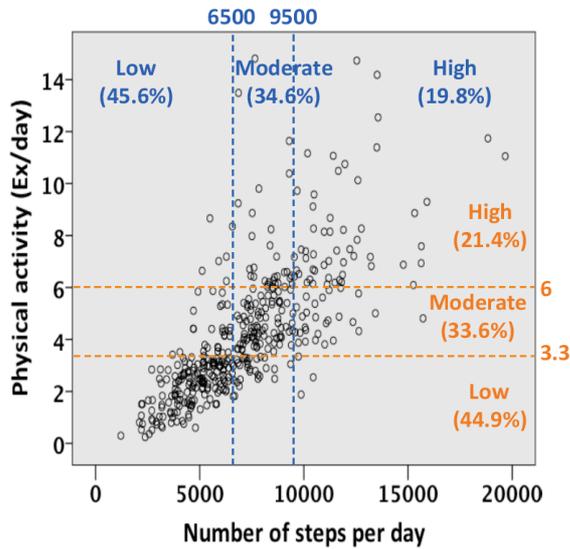


図 4. 1 日あたりの歩数と身体活動量の関係

4 mm 以上のアタッチメントロスの保有の有無をもとに歯周病の有無を定義し身体活動との関係を分析したところ、歯周病の有無の群間に歩数の差はみられなかったが (図 5)、歯周病でない者は歯周病の者に比べて 1 日の身体活動量が有意に多い結果であった (図 6)。

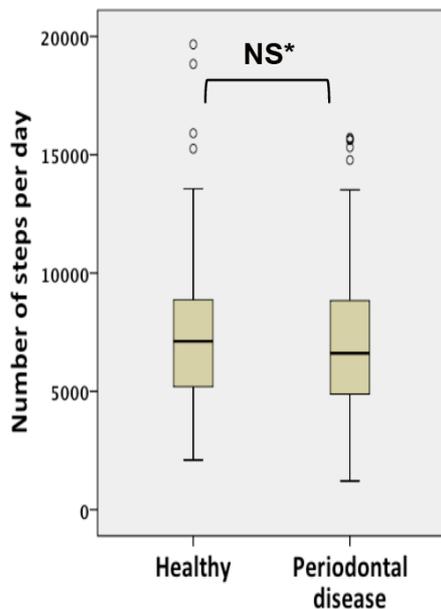


図 5. 歯周病の有無と歩数との関係

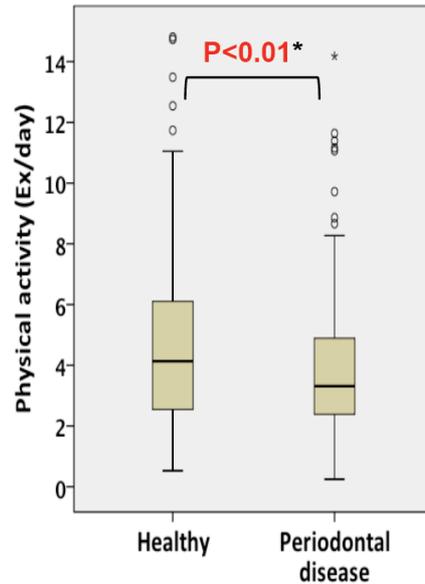


図 6. 歯周病の有無と身体活動の関係

1 日あたりの歩数を 6,500 歩未満、6,500 歩以上 9,500 歩未満、9,500 歩以上の 3 群に分類し、歯周病の有無を従属変数、年齢、性別、現在歯数、プラーク指数、喫煙状況、空腹時血糖値、BMI、歩数を独立変数としたロジスティック回帰分析を行ったところ、歩数は歯周病の有無に対して有意な関連を示さなかった (図 7)。

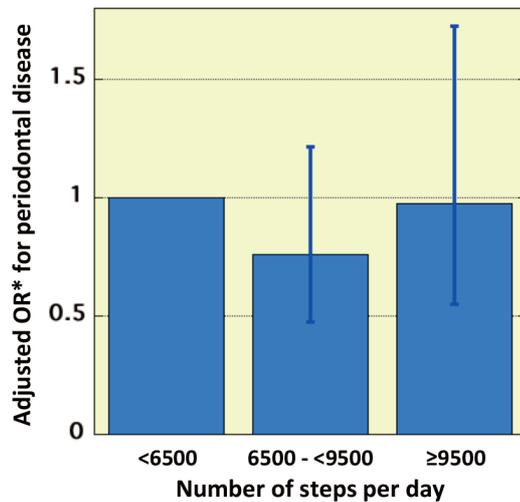


図 7. 歯周病の有無に対する歩数の影響. 多重ロジスティック回帰分析

一方、1 日あたりの身体活動量を 3.3 Ex 未満、3.3 Ex 以上 6 Ex 未満、6 Ex 以上の 3 群に分類し、歩数と同様の分析を行ったところ、身体活動量 3.3 Ex 未満の者に比べて 6 Ex 以上の者では歯周病のオッズ比が有意に低い結果であった (Odds ratio = 0.5、 $P < 0.05$) (図 8)。

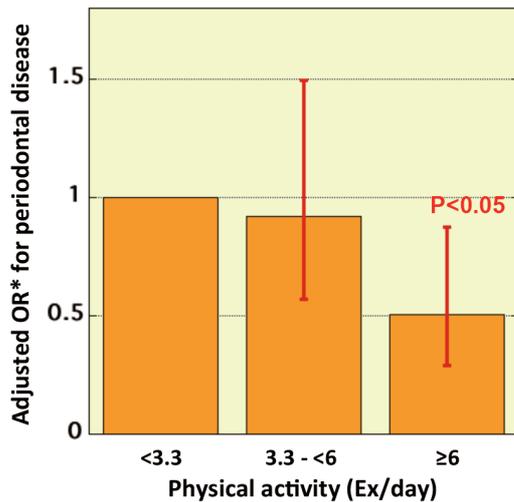


図 8. 歯周病の有無に対する身体活動量の影響. 多重ロジスティック回帰分析

愛知県飛島村の人間ドック受診者に対して行った身体活動と歯周病との関連に関する調査結果では、身体活動と歯周病の間に有意な関連は認められなかった。

【血清クレアチン値と歯周病】

正常範囲内の血清クレアチニン濃度は平均歯周ポケット深さ (PD) および平均アタッチメントロス (AL) と有意な負の相関関係を示した ($P < 0.01$)。年齢、現在歯数、喫煙歴 (pack-years)、歯磨き回数、BMI、HDL コレステロール値で調整した重回帰分析を行ったところ、血清クレアチニン濃度と歯周状態は有意な関連を示し、血清クレアチニン濃度が 0.1 mg/dl 高いと平均 PD および平均 AL が 0.064 mm 低い結果であった ($P < 0.05$)。

【メタボリック症候群と歯周病】

久山町住民を対象としたロジスティック回帰分析を行ったところ、歯周病の定義をより重症な者に限定した場合、歯周病とメタボリック症候群との関連は男性よりも女性においてより強い結果であった。さらに、メタボリック症候群に関連する項目についての共分散構造分析を男女別に行ったところ、モデルの適合度は女性でより強い結果であったことから、歯周病とメタボリック症候群との関連は男性よりも女性においてより強いことが示唆された。

職域成人を対象とした歯周病とメタボリック症候群との関連の分析において、歯周ポケット (PD) および臨床的アタッチメントロス (CAL) は共にメタボリック症候群と有意な関連を示した。PD と CAL の組み合わせを考慮した分析では、重度の PD および重度の CAL の者また中等度の PD および中等度の CAL の者はメタボリック症候群に対する高いオッズ比を示していたが、重度の CAL で深い PD を持たない者はメタボリック症候群に対するオッズ比が有意ではなかった。

【血清成分測定値と歯周病】

ベースライン時点の平成 15 年の健康診断で深い歯周ポケットを持たない女性において、好感度 CRP が高値であった者は平成 23 年のフォローアップ時の健康診断において深い歯周ポケットを有する歯周病の発症が認められた。また、ベースライン時に歯周病が認められた女性では、同じくベースライン時点で Pg 抗体価と高感度 CRP が高値であった者は、フォローアップ時点においても歯周病を有する者が多くみられた。

【唾液分泌量の変化】

多変量解析の結果、刺激唾液分泌量が 30% 以上減少するオッズはプラーク指数が 1 未満の者に比べて 1 以上の者では 1.41 倍 (95% CI = 1.00-1.98) 有意に高く、年齢が 10 歳増加するごとに 1.20 倍 (95% CI = 1.01-1.42) 有意に上昇する傾向がみられたが、その他の変数は唾液分泌量の変化との有意な関連は認められなかった。

これまでに、肥満と歯周病との関連については多くの研究結果が報告されているが、肥満と関連の深い日常生活の身体活動が歯周病に及ぼす影響については明らかではない。そこで、本研究において、久山町研究の対象者に対して行った身体活動量を評価する運動疫学研究の調査結果を分析することにより、身体活動と歯周病との間に有意な関連性が認められた。身体活動の内容について、歩数による評価と METs により評価した中等度以上の身体活動量を区別して分析を行ったところ、歩数と歯周病の間には有意な関連性は認められなかったが、日常生活の身体活動量と歯周病には有意な関連が認められ、1 日あたりの身体活動量が低い者に比べて身体活動量の多い者では歯周病に対するリスクが有意に低かった。この結果は、歩行活動よりもむしろ日常生活における歩行以外の身体活動が歯周状態に対してよい影響を及ぼす可能性を示唆している。

一方、同様の調査を行った飛島村での結果は久山町研究とは異なっており、身体活動と歯周病との間に有意な関連性は認められなかった。久山町研究ではキャリブレーションを行い信頼性の確認された診査者により歯周状態の評価が行われたが、飛島村での調査は、地域の歯科医師が歯周状態を行ったため、歯周状態の評価における診査者間の誤差が分析結果に影響したことが考えられる。

成人男性集団において、全身の筋肉量と関連の深い血清クレアチニン値と歯周病との関連を調べたところ、BMI で調整した場合でも正常範囲内の血清クレアチニン値が高い者では歯周病の状態が良かったことから、この結果は身体活動と歯周状態との関連性を間接的に示唆しているものと考えられる。

また、肥満が中心的な役割を示しているメタボリック症候群と歯周病との関連

について久山町研究のデータを基に分析を行ったところ、メタボリック症候群と歯周病の間には性差が存在し、両者の関連は男性に比べて女性でより強い結果であった。久山町研究における身体活動と歯周病との関連においても男性に比べて女性における関連がより強かったことから、肥満、身体活動および歯周病の関連は、男性よりも女性においてより現れやすいのかもしれない。また、血清成分測定値と歯周病との関連を調べた結果においても、女性でPg抗体価が高い者は歯周病の改善がみられなかったことから、女性は男性に比べてPgに対する応答が過敏でPgに影響されやすいことが考えられる。また、女性で全身の炎症レベルが高い者は歯周病を発症する傾向にあったことから、歯周病と全身との関連は男性より女性においてより強いものと考えられる。これらのことから、今後の研究でメタボリック症候群を含めた肥満、身体活動および歯周病の関連性や、歯周病に関連するメカニズムを検討する際には、性差を考慮した分析を行う必要があると思われる。

本研究により、肥満と歯周病との関連および歯周病に対する身体活動の影響について一定の成果が得られたが、それらの因果関係やメカニズムを解明していくためには、さらなる研究を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

- 1) Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Risk factors for reduced salivary flow rate in a Japanese population: the Hisayama Study. *Biomed Res Int* 2015. 2015: 381821.
- 2) Furuta M, Shimazaki Y, Tanaka S, Takeuchi K, Shibata Y, Takeshita T, Nishimura F, Yamashita Y. Gender-specific associations of serum antibody to Porphyromonas gingivalis and inflammatory markers. *Biomed Res Int* 2015. 2015: 897971.
- 3) Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N, Kiyohara Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Nagata M, Yamashita Y. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol* 2013. 40:743-52.
- 4) Shimazaki Y, Kushiyama M, Murakami M, Yamashita Y. Relationship between normal serum creatinine concentration and periodontal disease in Japanese middle-aged males. *J Periodontol* 2013. 84:94-9.
- 5) Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol* 2012. 83:1363-71.

〔学会発表〕(計6件)

- 1) 竹内研時, 古田美智子, 竹下 徹, 柴田幸江, 嶋崎義浩, 秋房住郎, 山下喜久. コホートデータを用いた刺激唾液分泌量の減少に関わる要因の検討 久山町研究. 第63回日本口腔衛生学会総会. 2014年5月31日(熊本).
- 2) 古田美智子, 嶋崎義浩, 竹内研時, 田中俊一, 山下喜久. 血清中 Porphyromonas gingivalis の抗体価および全身状態が歯周組織状態に及ぼす影響についてのコホート研究. 第35回九州口腔衛生学会総会. 2013年10月27日(福岡).
- 3) 古田美智子, 嶋崎義浩, 森田 学, 深井穂博. 地域住民を対象とした自己記入式質問票による歯科健診の実施方法の検討. 第72回日本公衆衛生学会総会. 2013年10月24日(津).
- 4) Shimazaki Y, Kishimoto H, Ninomiya T, Kiyohara Y, Kumagai S, Yamashita Y. Relationship between physical activity and periodontal disease: the Hisayama Study. 91st General Session & Exhibition of the IADR. March 23, 2013 (Seattle).
- 5) Fu B, Shimazaki Y, Akifusa S, Takeshita T, Shibata Y, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Hirakawa Y, Kiyohara Y, Yamashita Y. Relationship between amount of stimulated saliva and oral health status: the Hisayama Study. Japan-China Dental Conference 2012. April 27, 2012 (Chengdu).
- 6) Shimazaki Y, Kushiyama M, Murakami M, Yamashita Y. Relationship between normal serum creatinine concentration and periodontal disease. Japan-China Dental Conference 2012. April 27, 2012 (Chengdu).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

愛知学院大学・歯学部・教授
嶋崎 義浩 (SHIMAZAKI, Yoshihiro)
研究者番号: 10291519

(2) 研究分担者

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

九州大学・基幹教育院・教授
熊谷 秋三 (KUMAGAI, Shuzo)
研究者番号: 80145193