

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17366

研究課題名(和文) 就労世代における歯周病罹患と全身疾患との関連解析および歯科保健プログラムの構築

研究課題名(英文) Periodontal disease and the risk factors for atherosclerosis among subjects who received general medical check-ups

研究代表者

米澤 大輔 (YONEZAWA, Daisuke)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：90711896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本人成人の就労世代を対象とし、歯槽骨吸収と心血管系イベントリスクに関連する因子の関係を検討した。人間ドックを受診し、ベースライン時と5年後のデータおよびパノラマX線写真が揃っている者を対象とした。パノラマX線写真より歯槽骨吸収量を測定し、ベースライン時の歯槽骨吸収量が中等度以上の者と軽度吸収の者の2群に分け、各全身疾患マーカーで解析した。ベースライン時に歯槽骨吸収量が中等度以上の被験者では、動脈硬化指数、中性脂肪の値が軽度の被験者と比較して有意に高く、基準値以上の値を示す者の割合が高くなる。歯槽骨吸収が中等度以上であると、メタボリックシンドローム関連の指標値が悪化する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

就労世代からその後の高齢者に至るまでの歯科保健を向上させるためには、就労世代における歯科疾患のリスクに関する要因分析が重要であると考えた。歯周病が生活習慣病に関連することを明らかにし、さらに新たな歯科保健プログラムの構築を行うことにより、歯周病を予防し、わが国における医療費の削減、健康寿命の延伸に寄与することを目的とした。その結果、歯槽骨吸収量は心血管イベントリスク関連の検査項目のうちメタボリックシンドローム関連の指標値と関連することが示された。また、歯槽骨吸収が中等度以上であると、メタボリックシンドローム関連の指標値の経年的悪化が顕著である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate whether the presence of periodontal disease is associated with future deterioration of the risk markers for atherosclerotic vascular disease. The subjects between 2004 and 2015 to receive general medical check-ups were enrolled and classified into two groups (mild/moderate and severe) according to their alveolar bone resorption (ABR) at baseline. The associations between changes in BMI, HbA1c, LDL-C, HDL-C, LDL-C/HDL-C ratio over a 5-year period and the severity of ABR were evaluated retrospectively. Subjects with moderate/severe ABR demonstrated significantly higher LDL-C/HDL-C ratio, HbA1c levels, and lower HDL-C levels, than those with mild ABR at baseline. LDL-C levels significantly deteriorated in subjects with moderate/severe ABR, and HDL-C deteriorated to a lesser extent in those with mild ABR over the 5-year period. Subjects with severe periodontitis may have a greater chance of developing atherosclerotic vascular disease.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：歯周炎 歯槽骨吸収 成人健診 メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

歯周病は慢性的な炎症に伴う歯周組織の破壊を特徴とし、人類史上最も感染者の多い疾患とされている。歯科疾患実態調査によると、35 歳以上の 8 割が歯周病に罹患している。また、歯周病による抜歯は、早ければ 20 代から始まり、40 代まで増加するとされている。一方で、歯周病罹患率が増加する就労世代（20～60 歳）における男性の歯科健診受診率は 36.7%であり、女性の同時期 48.7%と比較して低い。全体の歯科受診率 47.8%をみても、健康日本 21（第二次）での目標値である 65.0%と比較して低い。したがって、自覚症状がないまま歯周病が進行し、末期の状態になって歯周病と診断されることも少なくない。

近年、歯周病は全身の健康に悪影響を及ぼしていることが多くの臨床研究や基礎研究により明らかになってきている。具体的には、糖尿病、動脈硬化性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、狭心症）、誤嚥性肺炎、腎臓病、メタボリックシンドローム、非アルコール性脂肪性肝炎などの疾患との関連が報告されている。これら疾患群の年間医療費は合計 5 兆 6,199 億円であり、国民総医療費の 14%にも及ぶ。そのうち、非アルコール性脂肪性肝炎は、肥満症/メタボリックシンドロームに伴う慢性肝疾患であり、常習的な飲酒歴、ウイルス感染や自己免疫疾患とは関係なく肝への脂肪沈着を認める疾患である。日本では 10～30%と高い罹患率が認められ（Eguchi Y, 2012）、今後、肥満者の増加に伴いさらに罹患率が上昇すると考えられている。さらに、炎症や線維化が徐々に進行し、肝硬変や肝癌に移行する可能性もある。したがって、非アルコール性脂肪性肝炎に対する適切な予防や早期治療介入が必要とされている。動物実験レベルでは、歯周病原細菌である *Porphyromonas.gingivalis* 感染が非アルコール性脂肪性肝炎に関連することが示唆されている（Furusho H, 2013）。しかしながら、その関連性を示す臨床的エビデンスは十分に得られていない。そのため、今後、歯周病と同疾患との関連についての臨床研究が必要である。申請者らは、就労世代における歯周病罹患状況と全身疾患マーカーとの経年的な関連についてプレテストを実施した結果、歯周病罹患者は経年的にメタボリックシンドローム関連の指標値が統計学的に有意に悪化することを明らかにした。今後、歯周病の予防方法について評価していくことが、メタボリックシンドロームの若年化や非アルコール性脂肪性肝炎に対する予防戦略に必要であると考えられる。

一方、歯周病罹患と動脈硬化性疾患（心血管系イベント）発症における疫学的関連は、欧米を中心に多数報告されており、メタアナリシスではオッズ比 1.25～2.00 と報告されている（Lafon A, 2014）。わが国においては、久山町スタディーにて、クリニカルアタッチメントロス（平均 2.5mm 以上有することが心血管系疾患の予知因子を高めることが報告されている（Shimazaki Y, 2004）。しかしながら、これは 10 年以上前の調査であり、また、歯周病罹患と心血管系イベントは生活習慣が発症・進行に強く影響する疾患であるため、近年の国民生活習慣にあわせた研究が必要と考えた。本研究では、本邦における就労世代のデータを用いて、歯周病が全身疾患に与える悪影響について解析した。

2. 研究の目的

就労世代からその後の高齢者に至るまでの歯科保健を向上させるためには、就労世代における歯科疾患のリスクに関する要因分析、それに基づいたリスク発見・保健指導重視型の行動変容を促すプログラムを構築し、その適用のプロセスを検証することが重要であると考えた。歯周病が生活習慣病に関連することを明らかにし、さらに新たな歯科保健プログラムの構築を行うことにより、歯周病を予防し、わが国における医療費の削減、健康寿命の延伸に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

【就労世代：20～60 歳における歯周病と全身疾患マーカーとの関連分析】

(1) 長野健康センターにおいて、2004 年 4 月から 2015 年 3 月までに人間ドックを受診した全受診者のうち、ベースライン時と 5 年後の全身疾患マーカー、パノラマ X 線写真、口腔内検査データおよび歯科保健データが揃っている者 533 名（男性 383 名、女性 150 名、平均年齢 50.21 ± 10.58 歳）を対象に解析を行った。対象者は健診受付時に文書による説明を行い、個人名が出ない形での利用の同意を書面にて得ている。

(2) 解析方法

パノラマ X 線写真画像は、申請者および研究協力者にて匿名状態で計測を行う。計測方法は端末内にある画像解析ソフト ImageJ を使用し、ベースライン時・5 年後それぞれにおいて歯槽骨頂から根尖までの長さ（CEJ から根尖までの長さを測定し、歯槽骨吸収量を計算した。（図 1））。1/3 顎毎の最大骨吸収量の部位を代表値とし、その平均を測定した（図 2）。計測場所を計測者間で入念に打ち合わせを行い、解析途中にも一致率を求め、80%以上でない場合は、再度

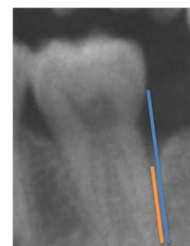


図 1 歯槽骨吸収量の測定

測定方法を統一した。

全身疾患マーカーのデータは、匿名データとして提供を受け、個人情報保護のため、専用のデータ記憶装置（外付けハードディスク）を用意した。

17 16 15 14	13 12 11 21 22 23	24 25 26 27
47 46 45 44	43 42 41 31 32 33	34 35 36 37

図 2 1/3 顎毎の最大骨吸収量の部位

パノラマ X 線写真より歯槽骨吸収量を測定し、ベースライン時の歯槽骨吸収量が中等度以上の者と軽度吸収の者の 2 群と各全身疾患マーカーのうち、心血管系イベント検査項目の基準値との関連についてクロス集計にて解析を行った。また、ベースライン時と 5 年後の検査値の変化量について、対応のある t 検定を行った。統計的有意水準は $P < 0.05$ とした。

さらに、ベースラインと 5 年後のデータおよびパノラマ X 線写真撮影が揃っている者の中で、10 年後のデータまで揃っている者についても、同様の解析を行った。

4. 研究成果

対象者の特性について、カテゴリー毎に歯槽骨吸収量による群間比較を行った結果、年齢が上がるにつれて、歯槽骨吸収量も増加した ($P < 0.001$)。また、中等度以上歯槽骨吸収群では、女性に比べて男性で統計的に有意に高い値が示された ($P = 0.001$)。CPI スコアは、歯槽骨吸収量と相関がみられた ($P < 0.001$)。喫煙状態が歯槽骨吸収と有意に関係していたが、飲酒習慣との関連はみられなかった。リスク因子のいくつかは、軽度歯槽骨吸収群と比較して、中等度以上の歯槽骨吸収群で、有意に悪い値を示した (HDL-C、 $P = 0.044$; LDL-C/HDL-C 比率、 $P = 0.001$; トリグリセリド、 $P = 0.004$; HbA1c、 $P = 0.044$)。

次に、ベースライン時、歯槽骨吸収量が中等度以上の対象者では、動脈硬化指数 ($P < 0.024$)、中性脂肪 ($P < 0.031$) の値が軽度の対象者と比較して有意に高く、基準値以上の値を示す者の割合が高い傾向が認められた。また、ベースライン時の値と 5 年後の値を比較した変化量では、LDL コレステロール・動脈硬化指数・体脂肪率・中性脂肪・BMI の項目について、有意な悪化が認められた。さらに、体脂肪率・中性脂肪・BMI の項目では、中等度以上の吸収がある者のみに有意な悪化が認められた。歯槽骨吸収量と各全身疾患マーカーとの関連解析では、受診時年齢・喫煙の他に、中性脂肪・HDL コレステロールにおいても関連が認められた。

10 年後のデータは、現在解析中であるが、5 年後よりもさらに歯槽骨吸収量が中等度以上の者で動脈硬化指数・中性脂肪の値が有意に高かった。また、ベースライン時の値と 5 年後の値を比較した変化量では、動脈硬化指数・中性脂肪・LDL コレステロールの項目について、中等度以上の者で軽度吸収の者より有意な悪化が認められた。歯槽骨吸収量は心血管イベントリスク関連の検査項目のうちメタボリックシンドローム関連の指標値と関連することが示された。また、歯槽骨吸収が中等度以上であると、メタボリックシンドローム関連の指標値の経年的悪化が顕著である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Tamura Hikaru, Kawabata Shigetada, Yanagihara Katsunori, Kimura Osamu, Kunitomo Eiji, Terao Yutaka	4. 巻 63
2. 論文標題 Antibacterial activity of hinokitiol against both antibiotic resistant and susceptible pathogenic bacteria that predominate in the oral cavity and upper airways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Kunitomo Eiji, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 112
2. 論文標題 Protective effect of hinokitiol against periodontal bone loss in ligature-induced experimental periodontitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 104679 ~ 104679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2020.104679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Nagai Kosuke, Oda Masataka, Yanagihara Katsunori, Terao Yutaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Mechanism of Macrolide-Induced Inhibition of Pneumolysin Release Involves Impairment of Autolysin Release in Macrolide-Resistant Streptococcus pneumoniae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00161-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nagai Kosuke, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yonezawa Daisuke, Habuka Rie, Saitoh Akihiko, Terao Yutaka	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunization with pneumococcal elongation factor Tu enhances serotype-independent protection against Streptococcus pneumoniae infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 160 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2018.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura Hikaru, Maekawa Tomoki, Domon Hisanori, Hiyoshi Takumi, Yonezawa Daisuke, Nagai Kosuke, Ochiai Akihito, Taniguchi Masayuki, Tabeta Koichi, Maeda Takeyasu, Terao Yutaka	4. 巻 98
2. 論文標題 Peptides from rice endosperm protein restrain periodontal bone loss in mouse model of periodontitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 132 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2018.11.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiyoshi Takumi, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Nagai Kosuke, Tamura Hikaru, Takahashi Naoki, Yonezawa Daisuke, Miyoshi Tomohiro, Yoshida Akihiro, Tabeta Koichi, Terao Yutaka	4. 巻 63
2. 論文標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces detachment and death of human gingival epithelial cells and fibroblasts via elastase release following leukotoxin dependent neutrophil lysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 100 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagai Kosuke, Kimura Osamu, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Yonezawa Daisuke, Terao Yutaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 229 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.08.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Domon Hisanori, Nagai Kosuke, Maekawa Tomoki, Oda Masataka, Yonezawa Daisuke, Takeda Wataru, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Neutrophil Elastase Subverts the Immune Response by Cleaving Toll-Like Receptors and Cytokines in Pneumococcal Pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 732 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Kosuke, Domon Hisanori, Maekawa Tomoki, Oda Masataka, Hiyoshi Takumi, Tamura Hikaru, Yonezawa Daisuke, Arai Yoshiaki, Yokoji Mai, Tabeta Koichi, Habuka Rie, Saitoh Akihiko, Yamaguchi Masaya, Kawabata Shigetada, Terao Yutaka	4. 巻 325
2. 論文標題 Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 14~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2018.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 田村 光, 前川 知樹, 土門 久哲, 日吉 巧, 米澤 大輔, 永井 康介, 前田 健康, 寺尾 豊, 多部田 康一
2. 発表標題 エリスロマイシンのDel-1再誘導による炎症性骨吸収抑制効果の検証
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤 大輔, 八木 稔, 福島 正義, 葭原 明弘
2. 発表標題 フッ化物洗口プログラムへの参加状況と成人期における歯のフッ素症の発現状況との関連
3. 学会等名 日本歯科衛生学会第14回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村 光, 前川 知樹, 土門 久哲, 日吉 巧, 米澤 大輔, 前田 健康, 多部田 康一, 寺尾 豊
2. 発表標題 米由来ペプチドによる炎症制御機構の検索と歯周病治療への応用研究
3. 学会等名 令和元年度新潟歯学会第 2 回例会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daisuke, Y, Akihiro Y, Kazuhisa Y
2 . 発表標題 Alveolar bone resorption and the risk factors for atherosclerosis among subjects who received general medical check-ups in Japan.
3 . 学会等名 International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Hiyoshi T, Domon H, Maekawa T, Tamura H, Yonezawa D, Terao Y, Tabeta K
2 . 発表標題 Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin Induce Periodontal Tissue Destruction Via Neutrophil Elastase.
3 . 学会等名 The 98th General Session of the International Association for Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Tamura H, Maekawa T, Domon H, Hiyoshi T, Yonezawa D, Nagai K, Maeda T, Terao Y, Tabeata K
2 . 発表標題 Erythromycin suppresses inflammatory bone loss through reinduction of DEL-1.
3 . 学会等名 The 98th General Session of the International Association for Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Yonezawa D, Maekawa T, Tamura T, Domon H, Nagai K, Hiyoshi T, Tabeta K, Maeda T
2 . 発表標題 Effect of the food peptides on inflammatory bone loss.
3 . 学会等名 The 96th General Session of the International Association for Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Yonezawa D, Yagi M, Yoshihara A
2. 発表標題 Preventive effect of preschool and school-based fluoride mouth rinsing program on dental caries in early adulthood.
3. 学会等名 The International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Yonezawa, Hiroki Koide, Ayano Aruga, Syunsuke Takahashi, Takeshi Tsutsumi, Shinpei Kumagai, Takako Nakajima, Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Analysis of the association between alveolar bone resorption and atherosclerosis risk
3. 学会等名 12th meeting of the Asian Pacific Society of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Yonezawa, Hiroki Koide, Ayano Aruga, Syunsuke Takahashi, Takeshi Tsutsumi, Shinpei Kumagai, Kyoko Yamazaki, Takako Nakajima, Kazuhisa Yamazaki
2. 発表標題 Alveolar bone resorption and the risk factors for atherosclerosis among subjects who received general medical check-ups in Japan: follow-up study of the Nagano Health Promotion Project
3. 学会等名 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------