

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24年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22792119

研究課題名（和文）

急性期歯周病患者，全身疾患有病者に対する歯周治療が酸化ストレスに及ぼす影響

研究課題名（英文）

Effects of non-surgical periodontal treatment on oxidative stress

研究代表者

玉木 直文（TAMAKI NAOFUMI）

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：20335615

研究成果の概要（和文）：

歯周病が全身疾患と関連していると言われているが，肝がん患者における酸化ストレスと歯周病との関連は不明である。岡山大学病院の肝がん患者を対象とし，歯周病検査後に2群に分けた。肝がんの進行度は，Japan Integrated Staging (JIS)スコアで評価した。血清中の酸化ストレス度と抗酸化力を測定した。歯周病の有病者群では，JISスコアが高かった。さらに，血清酸化ストレス度は健常者群より有病者群の方が26%高かった。しかし，血清中の抗酸化力においては，両群間で有意な差は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

Periodontitis induces overproduction of reactive oxygen species (ROS). This state increases circulating ROS levels and may affect hepatocellular carcinoma (HCC). The Japan Integrated Stage (JIS) score is a novel staging system for HCC. The objective of the present study was to compare JIS scores in HCC patients with and without periodontitis. We recruited 64 HCC patients comprising 31 chronic periodontitis subjects (HCC + P) and 33 periodontally healthy controls (HCC + H). Their JIS scores were recorded. Serum levels of reactive oxygen metabolites (ROM) from HCC + P, HCC + H were also assessed for circulating ROS levels. The HCC + P group showed higher JIS scores than the HCC + H group. Serum levels of ROM in the HCC + P group were a further 25.8% higher than those in the HCC + H group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：予防歯科学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病、酸化ストレス、抗酸化力

1. 研究開始当初の背景

歯周病は，歯肉縁下歯垢中の細菌によっ

て引き起こされる炎症性疾患である。近年，歯周病と全身疾患との関連が着目されてい

る。これは、細菌の出す病原因子（リポポリサッカライド、酵素等）に歯周組織が長期間さらされるためではないかと考えられている。歯周病が影響をおよぼす全身疾患としては、虚血性心疾患、糖尿病、早期低体重児出産、誤嚥性肺炎などが報告されている。しかし、歯周病がこれらの疾患とどのように関連があるかについてのメカニズムは未だ不明である。

近年、活性酸素種が体内の酸化ストレスを増加させ、全身疾患の発症に関与することが明らかになってきた。活性酸素種は、主に宿主防御反応として炎症性細胞から産生されるが、過剰に産生された場合、宿主組織のタンパク質・DNAや脂質にもダメージを与えることが報告されている。また、歯周病が進行することにより歯周組織における活性酸素種の産生が増加することも分っている。これらのことは、歯周病が活性酸素種の過度な産生を介して、全身の臓器に影響を及ぼす可能性を示唆している。

申請者は、これまで歯周病と酸化ストレスとの関連についての研究を続けてきた。動物実験モデル（ラット）においては、以下のような研究を行ってきた。

- (1) 歯周病モデルラットの全身の酸化ストレスへの影響
- (2) 高コレステロール食摂取下における歯肉の酸化ストレスの上昇
- (3) ビタミンCの抗酸化力について、歯肉や血漿、大動脈の酸化ストレス
- (4) エタノール飲用ラットの歯肉や肝臓の酸化ストレス
- (5) 肥満ラットの歯肉の酸化ストレス

また、ヒトを対象に以下の研究も行ってきた。

- (1) 横断調査：歯周病状態と血漿中の酸化ストレス・抗酸化力の関連 (Tamaki N et al., 2008)
- (2) 縦断調査：歯周病治療による血漿中の酸化ストレスの減少 (Tamaki N et al., 2009)

これらの研究の結果、慢性歯周炎と全身

の酸化ストレスとの間に関連性があることが分かった。しかし、現在のところ、急性歯周炎患者や有病者における歯周状態と全身の酸化ストレスとの関連性は未だ不明である。また、抗酸化物質の摂取による全身の酸化ストレスの改善が、歯周状態にどのような影響を与えるのかについても、未だあまり分かっていない。

2. 研究の目的

申請者はこれまで、歯周病と酸化ストレスの関連について色々な角度から研究してきた。その結果、慢性歯周炎と全身の酸化ストレスに正の相関があることを明らかにした。しかし、有病者における歯周状態と全身の酸化ストレスとの関連性は不明である。また、有病者の血液の酸化ストレスが歯周治療によって減少すれば、歯周病が単なる歯の周りの組織の炎症ではなく、全身に影響する重大な疾病であるという近年の報告を強くサポートする事実となる。同時に、全身疾患をもつ歯周病患者と全身状態が良好な患者の歯周状態と酸化ストレスを比較することで、歯周病と全身疾患との相互作用の解明にも繋がる結果が期待される。

本研究においては、急性炎症や全身疾患のある患者を対象として、歯周炎の血液中の酸化ストレスへの影響を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

対象者：岡山大学病院消化器内科に入院した180名の患者のうち、本研究について同意が得られた肝がん患者108名を対象とした。

臨床指標：以下の指標について診査する。

- ★Plaque control record (PCR)
- ★Probing pocket depth (PPD)
- ★Clinical attachment level (CAL)
- ★Bleeding on probing (BOP)

残存歯10本未満の29名と肝移植等を行った15名を除き、64名を対象者とした。

歯周病検査の後に歯周病の有無により、

肝がん患者で歯周病群(HCC+P) 31名と肝がん患者で歯周病健常者群(HCC+H) 34名の2群に分けた。HCC+P群のうち、11名はCAL 6mm以上が2本以上ある重度歯周病患者であり、20名がCAL 4mm以上が2本以上ある中等度歯周炎患者であった。

また、喫煙・飲酒習慣や糖尿病、高血圧についても問診した。HCC+P群とHCC+C群の間で性別、年齢、喫煙や飲酒習慣に差はなかった(表1)。

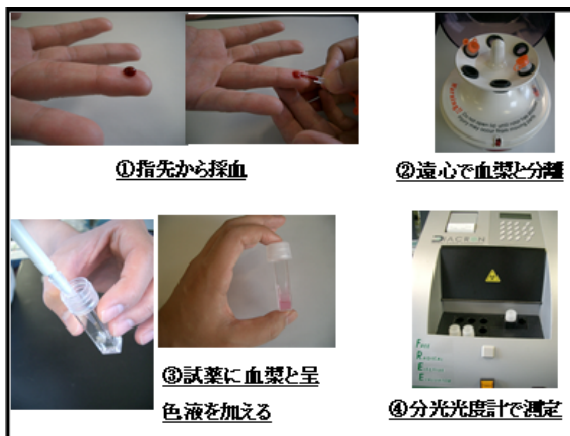
表1. 臨床指標と生活習慣

	歯周病有病者群	歯周病健常者群	P value
N(男性:女性)	31(22:9)	33(25:8)	0.779*
年齢【歳,中央値(25%,75%)】	68(61,74)	69(59,72)	0.877 [#]
BMI【中央値(25%,75%)】	22.7(20.4,24.6)	23.3(21.5,24.8)	0.361 [#]
飲酒習慣【N(%),あり】	11(35)	16(48)	0.461*
喫煙経験【N(%),あり】	12(39)	15(45)	0.621*
糖尿病【N(%),あり】	5(16)	4(12)	0.729*
高血圧【N(%),あり】	5(16)	5(15)	1.000*

#: Mann-Whitney U-test
*: χ^2 検定

また、対照群として、歯肉に炎症症状のない、全身疾患がなく喫煙をしない患者で、年齢や性別をマッチングさせた15名も同様に測定した。

酸化ストレス度・抗酸化力測定方法



ROM: Reactive oxygen metabolites
H₂O₂濃度の測定(酸化ストレス)
OXY吸着: HClOの減少量
総抗酸化力の測定

肝がんの進行度は、TNMステージ(I~IV)とChild-Pughスコア(肝機能検査, 0~3)を合わせて評価したJapan Integrated Staging (JIS)スコアで評価した。

4. 研究成果

表2に歯周病指標の結果を示す。残存歯数以外のすべての指標において、統計学的有意差が認められた。

表2. 歯周病指標

	歯周病有病者群	歯周病健常者群	P value*
残存歯数【中央値(25%,75%)】	24(16,27)	26(22,28)	0.080
平均歯周ポケット深さ(mm)【中央値(25%,75%)】	2.2(2.0,2.7)	1.9(1.5,2.2)	<0.001
平均アタッチメントロス(mm)【中央値(25%,75%)】	2.8(2.6,3.3)	1.9(1.5,2.2)	<0.001
アタッチメントロス>4mmの部位の割合(%)【中央値(25%,75%)】	53(38,66)	-	
検査時出血部位(%)【中央値(25%,75%)】	38(19,41)	5(2,11)	<0.001
歯垢指数【中央値(25%,75%)】	0.9(0.6,1.2)	0.6(0.4,0.8)	0.004

* Mann-Whitney U-test

HCC+P群では、HCC+C群に比べてChild-PughスコアとTNM分類では有意な差はなかったが、JISスコアにおいては有意差が認められた(表3)。

表3. 肝がん進行度

	歯周病有病者群	歯周病健常者群	P value*
Child-Pugh score (n)			0.540
A	21	23	
B	10	10	
C	0	0	
TNM分類 (n)			0.039
I	7	14	
II	12	7	
III	7	7	
IV	5	5	
JIS score (n)			0.027
0	5	13	
1	9	5	
2	9	8	
3	8	3	
4	0	4	
5	0	0	

* χ^2 検定

さらに、血清ROM値はHCC+C群よりHCC+P群の方が26%高かった。また、対照群は肝がん患者に比べて、血清ROM値が有意に低い結果であった(図1)。

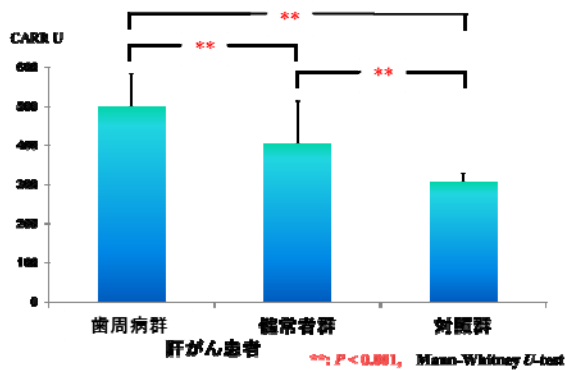


図1. 血清ROM値 (酸化ストレス度)

しかしながら、血清中の抗酸化力においては、肝がん患者における両群間で有意な差は認められなかった。対照群の抗酸化力は肝がん患者に比べて有意に高かった (図2)。

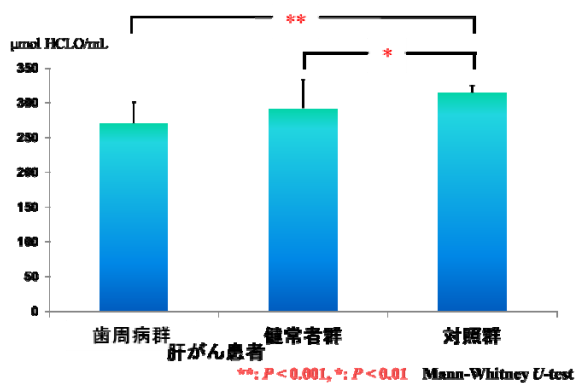


図2. 血清OXY吸着値 (抗酸化力)

JIS スコアを従属変数としたステップワイズ減少法によるロジスティック回帰分析の結果では、歯周ポケット深さ (PPD, オッズ比:3.4; 95%信頼区間:1.0-11.1, $p < 0.05$) と喫煙経験 (オッズ比:4.1; 95%信頼区間:1.2-14.4, $p < 0.05$) が有意に関連が認められた (表4)。

表4. ロジスティック回帰分析 (JIS score)

独立変数	オッズ比	95% 信頼区間	P value*
歯周ポケット深さ	3.4	1.0 - 11.1	<0.05
喫煙経験	4.1	1.2 - 14.4	<0.05

ステップワイズの減少法:
年齢, 性別, 酸化ストレス度, 抗酸化力, 飲酒習慣,
喫煙経験, 糖尿病, 高血圧, BMI, 歯周ポケット深さ,
アタッチメントレベル, 検査時出血

結果をまとめると、以下の表のようになる。

肝がん患者において

肝癌進行度 歯周病患者 > 歯周病健常者
ROS 歯周病患者 > 歯周病健常者 > 対照群
抗酸化力 歯周病患者 < 歯周病健常者 < 対照群
酸化ストレス 歯周病患者 > 歯周病健常者 > 対照群

肝癌の進行度 (JIS score ≥ 1) と有意に関連

歯周ポケット深さ
喫煙経験

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)

- (1) Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, Yasunaka T, Yamamoto K, Morita M, Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis, J Clin Periodontol, 査読有, 38 巻 11 号, 2011, 1015-1020
- (2) Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M, Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. Clin Oral Investig, 査読有, 15 巻 6 号, 2011, 953-958

[学会発表] (計3件)

- (1) 玉木直文, 歯周炎の状態と肝癌のステージとの関連についての研究, 第60回 口腔衛生学会総会, 2011年10月9日, 千葉
- (2) 玉木直文, 肝細胞がんの進行度と歯周病の関連における酸化ストレスの影響, 第64回 酸化ストレス学会, 2011年7月1日, 北海道

- (3) Tamaki N, Periodontal treatment decreases plasma level of oxLDL and oxidative stress, 96th American academy of periodontology, 2010年10月30日、ハワイ

[その他]

ホームページ等

http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yobou/index_sc_j.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉木 直文 (TAMAKI NAOFUMI)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：20335615

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者