

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792504

研究課題名(和文) 歯周病原細菌感染度と腎機能の関連 - 歯周病が慢性腎臓病に与える影響の解明 -

研究課題名(英文) The association between serum antibody to the periodontal pathogen and chronic kidney disease

研究代表者

岩崎 正則 (Iwasaki, Masanori)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80584614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：日本の成人人口における慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease:CKD)患者数は約1,330万人(12.9%)と推定され、CKDは日本人の健康を脅かす重要な疾患群である。本研究は歯周病原細菌感染度と腎機能の関連を調査することにより、歯周病がCKDに与える影響を解明することを目的とした。79歳高齢者215名を対象とした調査により歯周病原細菌感染度の高い者でCKDの有病率が高いことが明らかとなり、歯周病とCKDに関連があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Kidney disease is recognized as a global health problem; the estimated number of the people with chronic kidney disease (CKD) in Japan alone is 13.3 million, which represents 12.9% of the population. The aim of this study was to investigate the association between serum antibody to the periodontal pathogen and CKD in Japanese individuals. Data were available from 215 participants aged 79 yrs. We observed a significant association between elevated serum antibody titer to *P. gingivalis* and decreased kidney function, after controlling for other important health characteristics. The findings of the present study suggest that there is a significant association between elevated serum antibody titer to *P. gingivalis* and decreased kidney function in the community-based cohort of elderly Japanese. Future studies should evaluate the contribution of periodontal therapy in reducing the risk for the development or progression of CKD.

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：慢性腎臓病 歯周病

### 1. 研究開始当初の背景

日本の成人人口における慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者数は約 1,330 万人 (12.9%) と推定され、症状が進行し末期腎不全に至る患者数も増え続けている。末期腎不全患者は透析療法が必要となるが、その数は毎年 1 万人ずつ増え続け、医療経済上も非常に大きな問題である。さらに心血管疾患、総死亡、および総入院の相対危険度が腎機能低下の程度に従って高くなるのが大規模疫学調査によって明らかになっており、CKD は日本人の健康を脅かす重要な疾患群である。

CKD の発症、また CKD が末期腎不全や心血管疾患に至ることを阻止するには関連する危険因子に対する対策が重要であるが、これまでの研究から歯周病が CKD の危険因子となりうる可能性が示唆されている。Fisherらは歯周病患者は健康な者に比べ、CKD の罹患率が 1.6~1.9 倍高いことを報告した。また我々は米国での調査から 2 型糖尿病患者でさらに歯周病に罹患している者は CKD を含めた糖尿病合併症のリスクが有意に高いことを報告した。しかし、これら研究の全体としての数は未だ少なく、さらに先行研究は海外で行われ、研究対象に日本人を含むアジア系はほとんど含まれていなかった。腎機能の評価・CKD の診断には血清クレアチニン値を基にした計算式にて推定した糸球体濾過量を用いるが、その推算式は欧米人と日本人とは異なり、CKD の病態には人種差も寄与している。そのため日本人を対象とした調査研究を行う必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

CKD の予防・治療は生活習慣の改善、食事指導、血圧管理、血糖値管理、脂質管理等を含めた包括的対策が必要となる。こういった中で歯周病が CKD の危険因子であることが確立されれば、口腔健康管理を行うことが CKD 予防・治療の一助となり、新たな対策が提案できる。歯周病と CKD の関連を調査することは、CKD の予防・治療における新しい可能性を探る上で非常に重要である。

本研究は、血漿抗体価測定を用い、歯周病原細菌感染度と腎機能の関連を調査することにより、歯周病が CKD に与える影響を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究参加者、研究デザイン、調査方法

今回、対象集団として新潟市在住高齢者の 3 つの集団を選択した。

- ・75 歳高齢者 317 名 (2 年間のコホート研究)
- ・79 歳高齢者 215 名 (横断研究)
- ・80 歳高齢者 234 名 (横断研究)

である。

対象者に対して以下の検査を行った。

- ・歯周病原細菌、*Porphyromonas gingivalis* (P. g) に対する血漿抗体価測定を行った。

- ・歯科検査を行い、現在歯数とプロービングデプスおよびクリニカルアタッチメントレベルを診査した。

- ・質問紙調査を行い、収入、教育水準、喫煙状況、飲酒状況、口腔清掃回数、定期検診の有無、現在通院中の病気について回答を得た。

- ・身体計測を行い、身長、体重、腹囲を測定した。

- ・血液生化学検査を行い、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、ヘモグロビン A1c、C 反応性蛋白の値を測定した。

- ・血圧測定を行った。

- ・尿検査を行った。

#### (2) 統計解析

75 歳高齢者 317 名を対象とした解析では、歯周組織検査結果から対象者毎に歯周組織の炎症部位面積 (Periodontal inflamed surface area: PISA) を計算し、対象者を PISA 上位 25% と下位 75% に群分けした。

各対象者の血清クレアチニン値を測定し、GFR を推算した。推算式は日本腎臓学会推算式

$$\text{GFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (女性は} \times 0.739 \text{)}$$

を用いた。

eGFR の値より対象者の腎機能を 3 つのステージ (eGFR  $\geq 60$ ,  $30 < \text{eGFR} < 59$ , eGFR  $\leq 30$ ) に分類した。ベースライン時と比較した 2 年後の腎機能のステージの進行 (eGFR の低下) を腎機能の低下と定義した。

歯周病が腎機能に与える影響を評価するため、腎機能低下を目的変数、PISA を説明変数、ベースライン時の GFR、性別、収入、教育水準、歯間清掃補助用具の使用状況、飲酒、喫煙、蛋白尿、高血糖、高血圧、高脂血症、肥満を共変量とするロジスティック回帰分析を行った。

79 歳高齢者 215 名を対象とした解析では、P. g ATCC 33277 の超音波破碎上清を抗原として Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay を行い、血清中抗 P. g IgG 抗体価を測定した。対象者の血清を 28~219 倍希釈したものを 1 次抗体として用い、1 時間の基質反応後、吸光度 (OD405) が 0.5 を越える最高希釈倍率を抗体価とした。そして歯周病原細菌感染度と腎機能の関連をロジスティック回帰モデルを用いて評価した。血清抗体価上位 25% を抗体価上昇者と定義し、説明変数とした。GFR が 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以下の者を CKD 有病者と定義し、目的変数とした。多変数モデル構築にあたり、変数選択法として変数減少法 (p<0.2) を用いた。候補とした変数は性別、所得 (世帯収入 < 2,000,000 円を低所得)、教育水準 (就学年数 9 年を低教育水準)、飲酒状況 (1 日あたり 3 合以上の飲酒を週に 3 回以上を多量飲酒)、喫煙状況 (まったく吸ったことがない/以前吸っていた/吸っている)、尿蛋白陽性 (試験紙法で尿蛋白 [1+] 以上)、高血糖 (HbA1c [NGSP 値] 6.0%)、高血圧 (収縮期

血圧 140mmHg, 拡張期血圧 90mmHg いずれかまたは両方), 高 LDL コレステロール (LDL コレステロール 140mg/dL), 低 HDL コレステロール (HDL コレステロール 40mg/dL), 中性脂肪高値 (中性脂肪 150mg/dL), C 反応性蛋白値上昇 (C 反応性蛋白 0.3mg/dL) および肥満 (BMI 25kg/m<sup>2</sup>) である。

80 歳高齢者 234 名を対象とした解析では, メタボリックシンドロームの診断基準を基に, ウエスト周囲径が男性 85cm 以上, 女性は 90cm 以上であること必須項目とし, 血圧高値, 高血糖, 脂質異常の 3 つの項目のうち 2 項目以上が当てはまった場合をメタボリックシンドロームと定義した。歯周組織検査結果から 5mm 以上の近遠心歯周ポケットを 8 カ所以上, もしくは 4mm 以上の近遠心アタッチメントロスを 8 カ所以上持つ者を中等度歯周病有病者, 5mm 以上の近遠心歯周ポケットを 6 カ所以上もち, 6mm 以上の近遠心アタッチメントロスを 8 カ所以上持つ者を重度歯周病有病者, と定義した。そして歯周病とメタボリックシンドローム, およびメタボリックシンドローム診断基準の各項目 (肥満, 血圧高値, 高血糖, 脂質異常) との関連について, 順序ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

#### 4. 研究成果

75 歳高齢者 317 名を対象とした解析の結果, ベースラインの広範囲な PISA がその後の腎機能の低下と有意に関連していた (調整済オッズ比=2.24, 95%信頼区間=1.05-4.79)。

本解析結果は日本人を対象とした CKD と歯周病の関連をみた初の縦断調査結果であり, この結果は日本人高齢者においても歯周病が CKD の潜在的なリスクファクターの一つである可能性が示された (Am J Kidney Dis. 2012;59:202-209)。さらに本研究の結果は歯周病治療が CKD およびその合併症の予防・治療に効果がある可能性を示唆している。

Table 3. Multivariate logistic regression of association between periodontal disease and cumulative incidence of worsening of kidney function in community-based older Japanese

Risk factors	OR <sub>Adj</sub>	95% CI		p
<b>Periodontal status</b>				
Highest quartile of PISA	<b>2.24</b>	<b>1.05</b>	<b>4.79</b>	<b>0.038</b>
<b>Baseline kidney function</b>				
eGFR at baseline (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>1.11</b>	<b>1.06</b>	<b>1.16</b>	<b>&lt;0.001</b>
Male	0.97	0.32	2.99	0.963
Lower income	<b>3.53</b>	<b>1.38</b>	<b>9.05</b>	<b>0.009</b>
Lower education	1.23	0.58	2.60	0.596
Not using devices for inter-dental cleaning	0.93	0.43	2.03	0.859
High alcohol consumption	1.22	0.45	3.33	0.702
<b>Smoking status</b>				
Previous smoker	0.88	0.29	2.67	0.818
Current smoker	0.95	0.25	3.58	0.933
Proteinuria	1.50	0.41	5.43	0.541
Hyperglycemia	2.67	0.84	8.46	0.096
Hypertension	0.67	0.30	1.50	0.333
Hypertriglyceridemia	<b>3.61</b>	<b>1.17</b>	<b>11.17</b>	<b>0.026</b>
Obesity	1.11	0.49	2.51	0.810

Bold text highlights statistically significant findings ( $p < 0.05$ )

PISA, periodontal inflamed surface area; OR<sub>Adj</sub>, odds ratio for the association between worsening of kidney function and periodontal disease and other risk factors, simultaneously taking into account all the listed independent variables; CI, confidence interval

Goodness-of-Fit Statistics: Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test, Chi-Square = 10.9368, degree of freedom = 8,  $p = 0.2053$

79 歳高齢者 215 名を対象とした解析の結果, 血清抗体価上昇者は CKD のオッズ比が有意に高かった。血清抗体価下位 75%と比較した際の上位 25% (=血清抗体価上昇者)における調整オッズ比は 2.59 (95%信頼区間 = 1.05 - 6.34) であった。地域在住高齢者において, 歯周病原細菌感染度と腎機能の間には有意な関連があることが示された。

表 2. 歯周病原細菌感染度と腎機能の関連についてのロジスティック回帰モデル

	単変量モデル (血清中抗 P.g IgG 抗体価のみ)	多変量モデル (すべての共変量を 含む)	最終モデル <sup>1)</sup>
	血清中抗 P.g IgG 抗体価 上位 25% (versus 下位 75%)	2.99 (1.30 - 6.89)*	2.82 (1.09 - 7.30)*
<b>年齢, 性別, 社会経済的状況</b>			
男性 (versus 女性)		0.56 (0.21 - 1.51)	0.60 (0.32 - 1.14)
低所得		1.15 (0.45 - 2.97)	
低教育水準		1.20 (0.61 - 2.37)	
<b>健康行動</b>			
多量飲酒		1.29 (0.55 - 3.00)	
喫煙状況 (versus まったく吸った ことがない)			
以前吸っていた		1.07 (0.37 - 3.07)	
吸っている		0.74 (0.18 - 2.97)	
<b>健康状態</b>			
尿蛋白陽性		3.22 (1.31 - 7.89)*	2.85 (1.23 - 6.65)*
高血糖		2.33 (1.20 - 4.53)*	2.08 (1.12 - 3.85)*
高血圧		0.70 (0.36 - 1.38)	
高 LDL コレステロール		1.02 (0.41 - 2.52)	
低 HDL コレステロール		4.45 (1.19 - 16.67)*	4.07 (1.23 - 13.50)*
中性脂肪高値		0.65 (0.30 - 1.41)	
C 反応性蛋白値上昇		1.04 (0.30 - 3.63)	
肥満		0.73 (0.29 - 1.84)	

<sup>1)</sup>モデル構築にあたり, 変数選択法として変数減少法 ( $p < 0.2$ ) を用いた。

\* $p < 0.05$ .

80 歳高齢者 234 名を対象とした解析の結果, メタボリックリシンドロームは歯周病の重症度と有意に関連していた。非有病者と比較した際の, メタボリックシンドローム有病者の調整済オッズ比は 2.24, 95%信頼区間は 1.14-4.41 であった。本研究の結果から, 地域在住高齢者においてメタボリックシンドローム有病者は歯周病の有病率が高いことが示唆された。このことから, 特定検診等でメタボリックシンドロームの疑いがある者は, 歯周病の検診を受けることが望ましいと考えられた。

Table. Relationships of MetS and its components with periodontitis in the ordinal regression analyses

	Periodontitis			OR <sub>Crude</sub> (95%CI)	OR <sub>Adjusted</sub> <sup>1)</sup> (95%CI)
	No or mild n = 53	Moderate n = 162	Severe n = 19		
<b>MetS</b>					
No	26.0	67.2	6.8	Referent group	Referent group
Yes	12.3	75.4	12.3	<b>2.24 (1.14 - 4.41)</b>	<b>2.10 (1.03 - 4.28)</b>
<b>MetS components</b>					
<b>Abdominal obesity</b>					
No	26.3	66.7	7.0	Referent group	Referent group
Yes	19.2	71.7	9.2	1.46 (0.84 - 2.53)	1.12 (0.62 - 2.06)
<b>Hyperglycemia or medication use</b>					
No	23.3	70.0	6.7	Referent group	Referent group
Yes	20.3	66.7	13.0	1.44 (0.73 - 2.81)	1.42 (0.71 - 2.84)
<b>Elevated BP or medication use</b>					
No	25.4	64.4	10.2	Referent group	Referent group
Yes	21.7	70.8	7.4	1.06 (0.56 - 2.00)	1.10 (0.55 - 2.15)
<b>Dyslipidemia or medication use</b>					
No	26.2	65.8	8.1	Referent group	Referent group
Yes	16.5	75.3	8.2	1.52 (0.85 - 2.71)	1.61 (0.88 - 2.96)

Proportional odds assumption statistics: Brant's test,  $P = 0.274$  for MetS, 0.274 for abdominal obesity, 0.221 for hyperglycemia, 0.217 for elevated BP and 0.224 for dyslipidemia, respectively.

Frequency distribution of periodontitis in relation to MetS and its components status is expressed as a percentage.

Bold text highlights statistically significant findings.

<sup>1)</sup>Adjusted for gender, income, education, smoking status, pattern of visits to a dentist, brushing frequency, exercise habits and dietary energy and food intake.

MetS = Metabolic syndrome; OR = Odds ratio; CI = Confidence interval; BP = Blood pressure.

最後に歯周病と腎機能の関連について考えられるメカニズムを下図に示す。

歯周病は、歯周組織において歯周病原細菌の感染と生体免疫との間で発生する慢性炎症である。歯周病原細菌あるいは細菌産生物による直接障害作用、歯周組織で産生された炎症性サイトカイン・炎症性メディエーターによる作用、歯周組織で産生される活性酸素による作用（酸化ストレス）、により血管内皮機能が障害され、動脈硬化、高血圧、腎機能障害へ繋がると考えられている。また、歯周病はインスリン抵抗性を介して2型糖尿病の発症に関与している。

腎機能低下者は細胞性免疫能の低下、低栄養、貧血により易感染性を呈する。さらに、腎機能低下はリン貯留、低カルシウム血症ならびにビタミンDの活性化障害をもたらす、骨量減少、骨代謝回転低下、骨質劣化といった骨病変の引き金となる。こうしたことが腎機能低下者において歯周病が高頻度に見られることの背景にあると考えられている。CKDに伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）単に骨合併症に留まらず、異所性（血管）石灰化から動脈硬化を促し心血管系疾患へと導く生命予後悪化の因子ともなる。

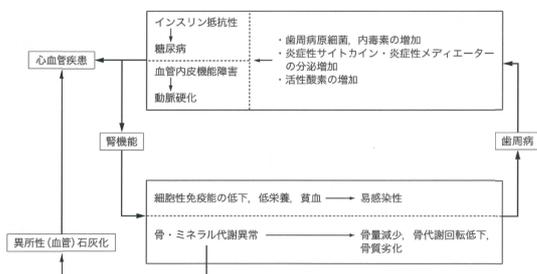


図3 歯周病と腎機能の関連について考えられるメカニズム

## 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 3件)

Minagawa K, Iwasaki M, Ogawa H (他2名, 2番目) Relationship between metabolic syndrome and periodontitis in 80-year-old Japanese subjects. J Periodontal Res. 2014;In press. 査読有

Iwasaki M, Taylor GW, Manz MC (他4名, 1番目) Serum antibody to Porphyromonas gingivalis in chronic kidney disease. J Dent Res. 2012;91:828-833. 査読有  
doi: 10.1177/0022034512455063.

Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W (他3名, 1番目) Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. Am J Kidney Dis. 2012;59:202-209. 査読有  
doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.027.

〔学会発表〕(計 5件)

Minagawa K, Iwasaki M, Ogawa H, Yoshihara A, Miyazaki H. The Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontitis Among Older Japanese. IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition - Seattle, WAS, U.S.2013年3月20日-23日

岩崎正則, 葎原明弘, 宮崎秀夫 特定健診対象者における歯周疾患スクリーニングテストとメタボリックシンドロームとの関連性 第61回日本口腔衛生学会・総会, 横須賀市, 2012年5月25日-27日

坂入久美子, 岩崎正則, 小川祐司, 葎原明弘, 宮崎秀夫 地域在住高齢者におけるメタボリックシンドロームと歯周病の関連 第61回日本口腔衛生学会・総会, 横須賀市, 2012年5月25日-27日

坂入久美子, 岩崎正則, 小川祐司, 葎原明弘, 宮崎秀夫 地域在住高齢者におけるメタボリックシンドロームと歯周病の関連 第45回新潟歯学会総会, 新潟市, 2012年4月16日

Iwasaki M, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease may affect kidney function in a community-based Japanese older population. 第59回日本口腔衛生学会・総会, 新潟市, 2010年10月6-8日

〔図書〕(計 1件)

岩崎正則, 葎原明弘, 宮崎秀夫, Annual Review 腎臓 2014, 歯周病と腎機能, 213-220, 中外医学社, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/prevent/japanese/publications.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 正則 ( IWASAKI, Masanori )

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80584614

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：