

平成 29 年 5 月 3 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861827

研究課題名(和文)抗体価を用いた歯周病の心腎関連進展に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Investigating the effect of serum antibodies to periodontal bacteria on cardiorenal association

研究代表者

岩崎 正則 (Iwasaki, Masanori)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：80584614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、疫学調査により心血管疾患(CVD)と慢性腎臓病(CKD)の合併はそれぞれの病態を悪化させることが報告され、心臓と腎臓の機能的連鎖が認識された(心腎関連)。歯周病はCVDとCKDに共通する基盤病態として注目されているが、心腎関連進展に対する歯周病の影響に関するメカニズムは疫学的に十分に証明されていない。

本研究は、腎・内分泌代謝機能の視点から血漿抗体価測定を用いた歯周病原細菌感染度の関連を評価することにより、歯周病が心腎関連進展へ与える影響を明らかにすること目的とした。

地域在住一般集団および血液透析患者集団を対象とした疫学調査結果から歯周病は腎機能、心機能に関連していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Recent epidemiological study confirmed cardiorenal association. Periodontal disease is thought to play important role in cardiovascular and renal function. However, its effect on cardiorenal association has not been fully studied yet.

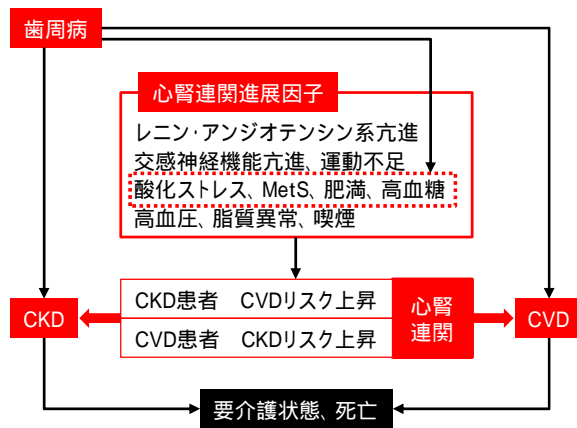
We investigated the effect of serum antibodies to periodontal bacteria on cardiorenal association. Based on the results of epidemiological survey of community-based population and hemodialysis patient group, we confirmed that periodontal disease was significantly associated with renal and cardiovascular status. Future studies evaluating the potential effect of oral interventions for periodontal health improvement on cardiorenal function in these study population would be of great interest.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯周病 慢性腎臓病 心血管疾患 疫学

### 1. 研究開始当初の背景

日本人の主要死因である心血管疾患 (CVD) は、骨折・転倒や認知症と並んで要介護状態に直結する三大原因の一つである。近年、疫学調査により CVD と慢性腎臓病 (CKD) の合併はそれぞれの病態を悪化させることが報告され、心臓と腎臓の機能的連鎖が認識された (心腎連関) (Bongartz, et al. Eur Heart J. 2005)。歯周病は CVD と CKD に共通する基盤病態として注目されている (Fisher, et al. Kidney Int. 2011)。三者が関連する経路は数多くの因子が複雑に関与しているが、心腎連関進展に対する歯周病の影響に関するメカニズムは疫学的に十分に証明されていない。



(Bongartz, et al. Eur Heart J. 2005; Fisher, et al. Kidney Int. 2011; Reyes, et al. J Clin Periodontol. 2013をもとに作図)

### 2. 研究の目的

本研究は、腎・内分泌代謝機能の視点から血漿抗体価測定を用いた歯周病原細菌感染度の関連を評価することにより、歯周病が心腎連関進展へ与える影響を明らかにすることとした。

### 3. 研究の方法

研究対象として、地域在住の一般集団および透析専門病院に通院中の血液透析患者集団の2つを設定した。

両集団に対して、血液検査を実施した際の残余血液検体をすみやかに凍結保存し、適宜解凍して血漿試料を調整した。その後、*Porphyromonas gingivalis* FDC 381 を対象とする、抗原蛋白の調整及び抗体価の測定を行った。

上記に加え、生活習慣に関するアンケート、健診データ、歯科データの収集を行った。詳しい内容は下記の通り。

#### (1) 生活習慣に関するアンケート

本調査票は、国立がん研究センターが「多目的コホート研究 (JPHC Study)」と「次世代多目的コホート研究パイロット調査 (JPHC-NEXT)」にて使用しているもので、妥当性の示された半定量的頻度調査法による自記式調査票である。対象者の年齢、性別、

社会経済的状況、健康行動、栄養状況等を把握できる。

#### (2) 健診・カルテデータ

集団健診時検査データは、規定項目 (南魚沼市指定: 腹囲、身長、体重、BMI、血圧、心電図、眼底、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、AST、ALT、GT、TG、HDL-C、LDL-C、TC、Cr、血糖、HbA1c、尿蛋白/糖/潜血) と追加項目 (尿アルブミン定量、尿中ナトリウム・尿素窒素・クレアチニン) から構成される。

#### (3) 歯科データ

現在歯数、咬合状態、歯周組織状態 (歯周ポケット探針を用いた歯周病検査結果)。

#### (4) 追加データ

当初計画していた項目以外にシスタチン C、認知機能、健康関連 Quality of Life (HRQoL)、医療費についてのデータも追加で採得した。

### 4. 研究成果

初年度は調査に地域在住 79 歳高齢者 216 名を対象に血漿抗体価測定を用い、歯周病原細菌感染度とメタボリックシンドロームとの関連を調査した。メタボリックシンドローム有病者は *Porphyromonas gingivalis* に対する血清抗体価上昇のオッズ比が有意に高いことを明らかにした (Iwasaki et al. Gerodontology. 2014a)。そしてメタボリックシンドロームと歯周病の関連を縦断的に評価した (Iwasaki et al. Journal of Periodontology. 2014)。

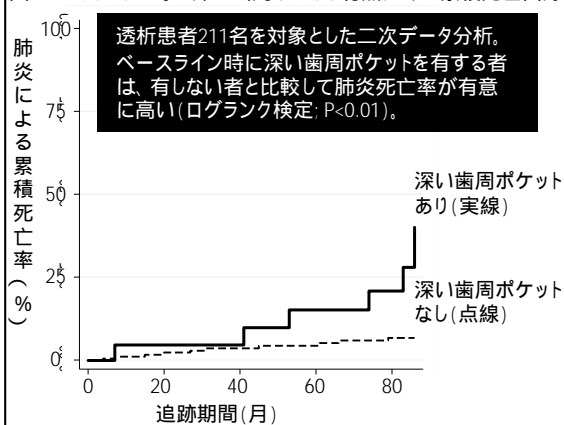
また、シスタチン C を用いて推定した腎機能と歯周病との関連を明らかにした (Iwasaki et al. Gerodontology. 2014b)。さらに対象者の生活習慣に解析の対象を広げ、全身と口腔との関連について明らかにした (Iwasaki et al. Community Dental Health. 2014; Iwasaki et al. Geriatric Gerontology International. 2015)。

研究2年目は腎・内分泌代謝機能のみでなく認知機能にも対象を広げ、口腔の健康との関連を探ることとした。地域在住高齢者 291 名を対象として、歯・口腔の健康と認知機能の関連を横断的に評価した。結果として、健康な者と比較して、歯周病有病者、あるいは無歯顎者は、認知症スクリーニングテストの結果から認知機能低下と判定されるオッズが有意に高いことが明らかとなった (Iwasaki M, et al. Clinical and Experimental Dental Research. 2015)。歯周病と認知機能の関連については縦断的に評価した場合でも確認された (Iwasaki et al. Journal of Periodontal Research. 2015)。

研究最終年度は血液透析患者における歯周病が HRQoL に与える影響を探ることとした。血液透析患者 188 名を対象として、歯周病重症度と包括的 HRQoL 尺度 MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) の関連を横断的に評価した。結果として、健康な者と比較して、重度歯周病患者は、SF-36 スコアが

有意に低く、歯周病により QOL が障害されていることが示唆された (Iwasaki et al. Clinical and Experimental Dental Research. 3(1), 13-18, 2017)。さらに歯周病は肺炎関連死のリスクを上昇させることが明らかとなった。

図. ベースライン時の深い歯周ポケット有無にみた累積死亡曲線



研究期間全体を通じて、地域在住一般集団および血液透析患者集団を対象とした疫学調査結果から歯周病は腎機能、心機能に関連していること、さらには呼吸器疾患、栄養状態、認知機能状態に対しても影響を及ぼしていることを明らかにした。

#### 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 13 件)

Iwasaki M, Sato M, Minagawa K, Manz MC, Yoshihara A, Miyazaki H. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged  $\geq 70$  years: the Niigata Study. Journal of Periodontology 86(4) 491-498 2015, 査読有, doi: 10.1902/jop.2015.140398

Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Takiguchi T, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Manz MC, Miyazaki H, Matsubayashi K. Association between dental status and food diversity among older Japanese. Community Dental Health 32 (6) 104-110 2015, 査読有, doi: 10.1922/CDH\_3502Iwasaki07

Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Sato M, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Taylor GW, Ansai T, Miyazaki H, Matsubayashi K. Oral health status in relation to cognitive function among older Japanese. Clinical and Experimental Dental Research 1 (1) 3-9

2015, 査読有, doi: 10.1002/cre2.2

Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Manz MC, Ansai T, Miyazaki H, Matsubayashi K. Low dietary diversity among older Japanese adults with impaired dentition. Journal of Dentistry and Oral Hygiene 7(4) 71-77 2015, 査読有, DOI: 10.5897/JDOH2015.0147

Iwasaki M, Taylor GW, Sato M, Nakamura K, Yoshihara A, Miyazaki H. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and periodontitis. Gerodontology 33(3): 328-334 2016, 査読有, doi: 10.1111/ger.12159

Iwasaki M, Yoshihara A, Ito K, Sato M, Minagawa K, Muramatsu K, Watanabe R, Manz MC, Ansai T, Miyazaki H.

Hyposalivation and dietary nutrient intake among community-based older Japanese. Geriatrics & Gerontology International 16(4) 500-507 2016, 査読有, doi: 10.1111/ggi.12500

Iwasaki M, Minagawa K, Sato M, Kaneko N, Imai S, Yoshihara A, Miyazaki H. Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* in metabolic syndrome among an older Japanese population. Gerodontology 33(2) 193-200 2016, 査読有, doi: 10.1111/ger.12135

Iwasaki M, Yoshihara A, Kimura Y, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Taylor GW, Ansai T, Miyazaki H, Matsubayashi K. Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. Journal of Periodontal Research 51(5) 681-688 2016, 査読有, doi: 10.1111/jre.12348

Iwasaki M, Yoshihara A, Sato N, Sato M, Taylor GW, Ansai T, Ono T, Miyazaki H. Maximum bite force at age 70 years predicts all-cause mortality during the following 13 years in Japanese men. Journal of Oral Rehabilitation 43(8) 565-574 2016, 査読有, doi: 10.1111/joor.12401

Iwasaki M, Yoshihara A, Ogawa H, Sato M, Muramatsu K, Watanabe R, Ansai T, Miyazaki H. Longitudinal association of dentition status with dietary intake in Japanese adults aged 75 to 80 years. Journal of Oral Rehabilitation 43(10) 737-744 2016, 査読有, doi: 10.1111/joor.12427

Iwasaki M, Sato M, Yoshihara A, Ansai T, Miyazaki H. Association between

tooth loss and medical costs related to stroke in healthy elderly aged over 75 years in Japan. *Geriatrics & Gerontology International* 17(2) 202-210 2017, 査読有, doi: 10.1111/ggi.12687

**Iwasaki M**, Borgnakke WS, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Teratani G, Kataoka S, Kakuta S, Soh I, Ansai T, Nakamura H. Periodontitis and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Clinical and Experimental Dental Research* 3(1) 13-18 2017, 査読有, doi: 10.1002/cre2.50

**Iwasaki M**, Kimura Y, Ogawa H, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fujisawa M, Okumiya K, Ansai T, Miyazaki H, Matsubayashi K. The association between dentition status and sarcopenia in Japanese adults aged ≥75 years. *Journal of Oral Rehabilitation* 44(1) 51-58 2017, 査読有, doi: 10.1111/joor.12460

〔学会発表〕(計7件)

**岩崎正則**, 佐藤美寿々, 葎原明弘, 宮崎秀夫. 8020 (ハチマルニイマル) と全身の健康の関連に関する医療費分析調査. 第63回 日本口腔衛生学会・総会, 熊本市, 2014年5月29-31日

**Iwasaki M**, Taylor GW, Sato M, Ogawa H, Yoshihara A, Yamaga T, Kimura Y, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Otsuka K, Miyazaki H, Matsubayashi K. Association between oral health status and cognitive function among older Japanese. IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition - Boston, Massachusetts, 2015年3月11-14日

**岩崎正則**, 葎原明弘, 小川祐司, 山賀孝之, 佐藤美寿々, 安細敏弘, 宮崎秀夫. 地域在住高齢者における歯・口腔の健康が認知機能検査スコアに与える影響. 第64回 日本口腔衛生学会・総会, つくば市, 2015年5月27-29日

**岩崎正則**, 葎原明弘, 安細敏弘, 宮崎秀夫. 地域在住高齢者における歯周病が認知機能の変化に与える影響. 第26回一般社団法人日本老年歯科医学会, 横浜市, 2015年6月12-14日

**岩崎正則**. 栄養と口腔保健. 第14回コ口キウム, 東京, 2015年8月23日

**岩崎正則**, 栗野秀慈, 有永靖, 片岡正太, 角田聡子, 邵仁浩, 濱寄朋子, 吉田明弘, 安細敏弘. 透析患者における歯周病と健康関連 Quality of Life の関連. 第65回 日本口腔衛生学会・総会, 東京都, 2016年5月27-29日

**Iwasaki M**, Taylor GW, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Teratani G, Soh I, Ansai T, Nakamura H. Pneumonia Mortality Is Associated With Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis. 2017 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, San Francisco, CA, U.S. 2017年3月22-25日

〔図書〕(計1件)

**岩崎正則**, 葎原明弘, 宮崎秀夫. 歯周病と腎機能. *Annual Review 腎臓* 2014. 中外医学社. 213-220, 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  
九州歯科大学地域健康開発歯学分野ホームページ  
<http://www2.kyu-dent.ac.jp/dept/oral-health/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 正則 (Iwasaki, Masanori)  
九州歯科大学・地域健康開発歯学分野・准教授  
研究者番号: 80584614

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし

(4) 研究協力者  
なし