

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 6 月 17 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13029

研究課題名(和文)口腔内環境が生活習慣病発症および疾患集積性に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of oral environment on lifestyle-related disease development and multimorbidity

研究代表者

矢野 彰三 (Yano, Shozo)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：80403450

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)：歯周病は慢性炎症を基盤とし、多様な生活習慣病の発症や進展と関連する可能性がある。本研究では、歯周病、生活習慣病発症および疾患集積性の関連を分析し、健康維持における歯周病治療の有益性について検討した。健診コホートのデータを分析した結果、歯周病の有無と疾患の数との間に有意な関連を認めなかった。残存歯数と高血圧、心血管疾患、骨運動器疾患との間に関連を認めたが、この関連は加齢を介していた。一方、2型糖尿病通院患者を対象に、歯周病治療を3か月間行った結果、HbA1c値の有意な低下を認めなかった。以上から、口内環境と生活習慣病との間に明確な直接的関連性は示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病が糖尿病・心血管病などの生活習慣病の発症や進展に関連する可能性があるが、今回の検討では、明確な関連性を示すことができなかった。歯周炎の重症度には個人差が大きく、重症度を考慮したより詳細な検討が必要である。また、重症例では治療に時間がかかるため、今回のプロトコールでは十分な効果が得られなかった。健康長寿には口腔内環境の整備が重要であり、これを証明するためには、さらに研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：Periodontitis, which is a chronic inflammatory disease, may be associated with development of various lifestyle-related disorders and multimorbidity. In the present study, we analyzed the association between periodontitis and lifestyle-related disease development and multimorbidity, and addressed the benefit of treatment of periodontitis. In data from a health check cohort, the presence of periodontitis was not significantly associated with the number of diseases. The number of remaining teeth was associated with hypertension, cardiovascular disease, and bone-joint-muscle disease, which was mediated by aging. On the other hand, treatment of periodontitis for 3 months failed to decrease in HbA1c level in outpatients with type 2 diabetes. Taken together, significant direct relationship between oral environment and lifestyle-related disease was not demonstrated.

研究分野：内科学

キーワード：口腔内環境 生活習慣病 疾患重積性 歯周病

## 様式 F - 19 - 2

### 1. 研究開始当初の背景

(1)メタボリック症候群に代表される生活習慣病は、過食、運動不足などの悪い生活習慣から引き起こされる内臓脂肪蓄積とそれに伴う慢性炎症や内分泌環境の変化に基づく多様な疾患群であり、中高年者に発症し生命予後の悪化や生活の質の低下に直結する。

(2)一方、発症要因には、生活習慣のみならず、遺伝素因やその他の環境要因の存在が想定される。口腔細菌や腸内細菌、歯周病などがその候補に挙げられる。実際、脳心血管病やNASH、糖尿病などの発症における歯周病の密接な関与や全身疾患誘発性の特定の口腔細菌の存在が明らかになってきた。

### 2. 研究の目的

(1)歯周病は慢性炎症を基盤とする非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、糖尿病、高血圧、内臓肥満、動脈硬化症や脳心血管病など多様な疾患と関連する可能性がある。また、これらの疾患は特定の個人に集積する傾向が認められる。

(2)そこで、本研究は、歯周病、口腔細菌と生活習慣病発症および疾患集積性との関連について明らかにするとともに、健康維持における歯周病治療の有益性について検討する。

### 3. 研究の方法

(1)観察研究では、歯周病および口腔細菌と生活習慣病、疾患集積性との関連について、各地域での健診とサンプル収集により、3年間で2,000人超のデータ収集と統計学的解析を行う。

(2)介入研究では、未治療の歯周病を有する外来患者に対して歯周病菌の除菌による歯周病治療を行い、検査値(炎症・脂質・血糖値)や疾患活動性などの改善について明らかにする。

### 4. 研究成果

(1)観察横断研究：島根県内各地域での健診において研究参加に同意の得られた男女1720人を対象として、歯周病の有無、残存歯数、全身性疾患などの収集を行い、関連を分析した結果、残存歯数が20未満では20以上に比較して、疾患の数が有意に増加し、高血圧、心血管疾患、骨運動器疾患の増加が明らかとなった。しかしながら、共変量として年齢調整後はこの関連が消失したことから、加齢による影響が強いと考えられた。一方、歯周病の有無と疾患罹患数との間には有意な関連が認められなかった。

(2)歯周病への介入研究：島根県公立邑智病院に通院する2型糖尿病患者を対象に、歯科受診にて歯周病治療を行い、およそ3か月後の炎症状態、血糖値などを分析した。全登録者数24人中完遂した19人において、HbA1c0.5%以上の低下に至った患者は2人(11%)であった。これは、主要評価項目である25%に届かず、当初の仮説、すなわち歯周病治療による糖代謝改善効果は棄却された。副次評価項目であるHbA1c(平均値±標準偏差)は、開始時：7.66±0.92(%)、終了時：7.71±1.12(%)で、対応ある2群間比較による両側t検定(p値=0.70)と有意な変化を認めなかった。高感度CRP、IL-6、TNF、インスリン抵抗性指標HOMA-Rも変化なしであった。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

Endo T, Abe T, Akai K, Kijima T, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Nabika T, Yano S. Height loss but not body composition is related to low back pain in community-dwelling elderlies: Shimane CoHRE study. BMC Musculoskeletal Disorders. 査読有, 20:207, 2019.

DOI: 10.1186/s12891-019-2580-6.

Tanabe S, Yano S, Mishima S, Nagai A. Physical inactivity and vitamin D deficiency in hospitalized elderlies. J Bone Miner Metab. 査読有 2019 (in press). <https://doi.org/10.1007/s00774-019-00996-z>

Yano S, Tobita H, Watano C, Mishima S, Ishibashi Y, Sheikh AM, Nagai A. Reactive hyperemia index can screen endothelial dysfunction in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease. Vasc Fail. 査読有 2(1): 39-44, 2018.

Kijima T, Akai K, Matsushita A, Hamano T, Onoda K, Yano S, Nabika T, Ishibashi Y, Kumakura S. Development of the Japanese version of the general practice assessment questionnaire: measurement of patient experience and testing of data quality. BMC Fam Pract. 査読有 19(1):181, 2018.

DOI: 10.1186/s12875-018-0873-8.

Notsu Y, Yano S, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Nabika T, and Nagai A: Association of high-density lipoprotein subclasses with carotid intima-media thickness: Shimane CoHRE Study. J Atheroscler Thromb. 査読有 25(1):42-54, 2018.

DOI: 10.5551/jat.38844

橋本道男, 松崎健太郎, 矢野彰三, 住吉愛里, 紫藤 治, 勝部拓矢, 田畑光正, 奥田充顕, 杉本八郎, 吉野勝美: 超高水圧加圧玄米の長期摂取は老年期の骨密度低下を予防する. 応用薬理. 92(3/4): 69-73, 2017. 査読有

田邊翔太, 矢野彰三: 入院関連機能障害(Hospitalization-Associated Disability: HAD)の現状と危険因子の検討. 日本農村医学会雑誌. 65(5), 924-931. 2017. 査読有

〔学会発表〕(計8件)

矢野彰三:【ワークショップ:CKD-MBD治療におけるcalcimimeticsを再考する】“Chemical PTx”による骨代謝・骨折リスクの管理. 第63回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 2018年6月29日-7月1日

武田美輪子, 濱野 強, 山崎雅之, 矢野彰三, 塩飽邦憲: ソーシャル・キャピタルと糖尿病との関連について 中山間地域の高齢者を対象とした検討. 第67回日本農村医学会学術総会. 東京, 2018年10月10日-12日

Yano S, Tobita H, Watano C, Mishima S, Sheikh MA and Nagai A: Reactive hyperemia index is suitable for screening endothelial dysfunction in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease. The 86<sup>th</sup> European Atherosclerosis Society, Lisbon, Portugal, 2018.5.3-6.

小池抄代, 矢野彰三, Sheikh AM, 多田裕子, 田中小百合, 杉本利嗣, 長井 篤: 中膜石灰化機序の考察: 終末糖化産物による血管平滑筋細胞のアポトーシスと骨芽細胞様細胞への形質転換. 第3回日本糖尿病学会学術集会. 東京, 2018年5月24-26日

矢野彰三, 岡田理江, 今岡由美恵, 福村 宏, 秋國意知子, 角 昌晃, 滋野和志, 和田幸弘, 姫野安敏: 透析患者の体組成変化とMyostatin血中濃度. 第62回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 2017年6月16日-18日

田邊翔太, 矢野彰三: 高齢入院患者におけるビタミンD充足状態とその背景因子. 第66回日本農村医学会学術総会. 沖縄, 2017年10月4日-6日

山崎雅之, 矢野彰三, 武田美輪子, 濱野 強, 塩飽邦憲:【ワークショップ】農業従事が健康寿命に関連する疾病管理に及ぼす影響. 第66回日本農村医学会学術総会. 沖縄, 2017年10月4日-6日

Endo T, Abe T, Akai K, Kijima T, Nabika T, Yano S. Relationship between low back pain, body composition, and physical performance in general healthy Japanese. WONCA Asia Pacific region conference. Pattaya, Thailand, 2017.11.1-4.

〔図書〕(計6件)

矢野彰三:【 Topics】新規カルシウム感受受容体作動薬. 副甲状腺・骨代謝疾患診療

マニュアル 改訂第2版. 監修 平田結喜緒, 編集 竹内靖博, 杉本利嗣, 成瀬光栄. 診断と治療社, 東京, 2019, p212-213.

矢野彰三, 杉本利嗣: 骨粗鬆症・骨代謝改善薬. Pocket Drugs 2019. 監修 福井次矢, 編集 小松康宏, 渡邊裕司. 医学書院, 東京, 2019, p380-388.

矢野彰三:【第2章 CKD-MBDと糖尿病】わが国の糖尿病CKD患者のMBDの特徴 非糖尿病との違い .CKD・透析に併発する運動器疾患～内科・整形外科による多角的アプローチ～. 加藤義治, 稲葉雅章編. 医薬ジャーナル社, 東京, 2018, p25-33.

矢野彰三:【第3章 CKD-MBDの診断と評価】副甲状腺ホルモンの測定について. CKD-MBDハンドブック 3rd Edition. 監修 深川雅史, 編集 濱野高行, 藤井秀毅, 風間順一郎. 日本メディカルセンター, 東京, 2018, p118-124.

矢野彰三:【特集:腎臓と栄養】腎疾患と骨ミネラル代謝異常、サルコペニア.「栄養」3(1): 9-14, 2018.

矢野彰三:【続発性(薬物性)骨粗鬆症の予防と対応】糖尿病に伴う骨粗鬆症. 日本医事新報社 No.4851(2017/4/15, 4月3週号): 28-32, 2017.

〔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:  
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:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.cohre.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 和田 孝一郎

ローマ字氏名: (WADA, koichiro)

所属研究機関名: 島根大学

部局名: 医学部薬理学講座

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90263467

研究分担者氏名: 磯村 実

ローマ字氏名: (ISOMURA, minoru)

所属研究機関名: 島根大学

部局名: 人間科学部

職名：教授  
研究者番号（8桁）：40272497

研究分担者氏名：山崎 雅之  
ローマ字氏名：(YAMASAKI, masayuki)  
所属研究機関名：島根大学  
部局名：人間科学部  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：60379683

(2)研究協力者

研究協力者氏名：並河 徹  
ローマ字氏名：(NABIKA, toru)

研究協力者氏名：濱野 強  
ローマ字氏名：(HAMANO, tsuyoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。