

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03013

研究課題名(和文) 歯周組織および口蓋扁桃の病態からみた慢性腎臓病に対する多角的発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of multifaceted onset mechanisms for chronic kidney disease from the perspective of periodontal tissue and palatine tonsil

研究代表者

葭原 明弘 (Yoshihara, Akihiro)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50201033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：地域疫学研究として40歳以上の住民を対象とした。また臨床疫学研究としてIgA腎症患者127名を対象とした。このうち39名が歯科治療を受けた。歯科治療を受けなかった患者は88名である。地域疫学研究では腎機能と有意な関連が見られたのは、現在歯数、年齢、性別、HbA1c、BMI、収縮期血圧、LDLコレステロールであった。一方、臨床疫学研究では歯周病治療による改善傾向はあるように感じられたが統計学的に有意ではなかった。また、細菌レベルの調査によっても明確な関連性を示すことはできなかった。今後はIgA腎症に加え糖尿病性腎症の患者も対象とすることにより因果関係をより適格に示すことができると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地域疫学研究として40歳以上の住民を対象とした。また、臨床疫学研究として新潟大学医歯学総合病院腎臓病内科を受診したIgA腎症患者127名を対象とした。このうち39名が歯科治療を受けた。歯科治療を受けなかった患者は88名である。その結果、歯周病と慢性腎疾患の間には関連が認められた。臨床的には現時点で明確ではないが、将来的に慢性腎疾患の治療の一方法として歯周病治療が加わる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：As a regional epidemiological study, the subjects were residents aged 40 and over. In addition, as a clinical epidemiological study, 127 IgA nephropathy patients were targeted. Of these, 39 received dental treatment. There were 88 patients who did not receive dental treatment. In a community epidemiological study, renal function was consciously associated with current tooth count, age, sex, HbA1c, BMI, critical blood pressure, and LDL cholesterol. Although the effects of periodontal disease treatment on patients tended to be weak, the results were not statistically cautious. In the future, in addition to IgA nephropathy, we believe that by increasing the number of patients with diabetic nephropathy, we will be able to demonstrate the emergence relationship more appropriately.

研究分野：予防医学

キーワード：IgA腎症 慢性腎臓病 歯周病 地域疫学研究 臨床疫学研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々の研究も含む多くの研究により、歯周病が心血管疾患、アルツハイマー型認知症、肺炎、および関節リウマチなど、多様な全身疾患に関連することが明らかになってきた。そのような中、わが国の腎不全患者数は 32 万人を超え増加が続いている。腎不全予備群である CKD 患者については成人 8 人に 1 人が該当し、新たな国民病として認識されている。我々は、従来より歯周病と CKD に関連性を見いだしてきた。しかし、歯周病と CKD との詳細な因果関係については不明な点が依然多い。我々は国内外の研究により、両者の関連には「個々の要因のみに注目したアプローチには限界がある」、「個体の疾患感受性は環境因子や代謝因子によって修飾を受ける」という見解に達していた。さらに、CKD の主な原疾患は IgA 腎症であり、細菌学的な知見や臨床所見から IgA 腎症と歯周病の関連には口蓋扁桃の細菌叢も関わっている可能性が極めて高いと考えた。

2. 研究の目的

本研究は地域疫学研究により CKD と歯周病をはじめとする口腔内の状態との関連、および臨床疫学研究により、IgA 腎症患者に対する治療に歯周病基本治療を組み合わせることによる CKD の改善効果について評価することを目的としている。

3. 研究の方法

地域疫学研究

(1) 対象者

南魚沼市と魚沼市に居住する 40 歳以上の住民を対象とした。アンケート調査では、対象者 61,762 名のうち 39,764 名、健診データや生体試料提供については、自治体健診受診 10,654 名のうち 7,440 名の協力を得た。すべての研究参加者から十分な説明のうえの同意を書面で取得している。本研究では身体検査値、血液検査値のデータの全てがそろっている 5,477 名 (男性 2,666 名・女性 2,811 名) を解析対象とした。

(2) データの収集

アンケート調査は、国立がんセンターが「多目的コホートに基づくがん予防等健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究(国立がん研究センターがん研究開発費)」の「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)」にて使用されているもので、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。アンケート調査から、現在歯数、歯科医師による歯周病指摘の有無、喫煙と飲酒の状況を分析に使用した。喫煙について、対象者を「喫煙経験がない」、「現在および過去の喫煙経験あり」の 2 群とした。飲酒の状況については、健康日本 21 では生活習慣病のリスクを高める飲酒量を 1 日の平均純アルコール摂取量が男性で 40g と定義していることから、「飲酒する (毎日 2 合以上)」、「それ以外」の 2 群とした。健診における血液・尿と健診情報からは、体重、身長、血圧、血清クレアチニン、推算 GFR (eGFR、 $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、glycated hemoglobin (HbA1c)、BMI、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR、 mg/gCr) を分析に使用した。分析に使用する腎機能低下の指標は eGFR、Cockcroft-Gault の推算式による推算クレアチニンクリアランス (eCCr) ACR とした。

(3) *Porphyromonas gingivalis* に対する血漿抗体価の測定

健診時に採取した血液を使用し、後日、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*Pg* 抗体価) に対する血漿抗体価の測定を行った。検査は化学発光酵素免疫測定法により行い、この菌が産生するタンパク分解酵素ジンジパインを抗原として用いた。測定には、この検査用の試薬カートリッジ (サンスター) と自動測定装置 POCube (東洋紡) を用いた。

(4) 分析

分析に当たり、*Pg* 抗体価を 5 分位 (10.36-107.69、110.94-648.45、649.64-1496.41、1498.33-3169.94、3175.48-16675.27U/mL) に分け、「Highest quartile (3175.48-16675.27U/mL)」と「Lower four quartiles (10.36-3169.94 U/mL)」の 2 郡として使用した。現在歯数も同様に 5 分位 (0-13、14-21、22-26、27-28、29-32 本) で分け、「Lowest quartile (0-13)」と「Higher four quartiles (14-32)」の 2 郡とした。腎機能の指標については、eGFR を CKD の重症度分類¹⁴⁾により 5 区分で分け、「Nomal or high」、「Mildly decreased」、「Mildly to severely decreased」、「Severely decreased」、「Kidney failure」とした。ACR は「Nomal」、「Microalbuminuria」、「Macroalbuminuria」の 3 区分に分類した。eCCr については、明確な基準がないため 3 分位で分け、「High」、「Medium」、「Low」の 3 群とした。比較には一元配置分散分析、Scheffé の多重比較法、welch の検定を用いた。

さらに *Pg* 抗体価と腎機能低下との関連を評価するためロジスティック回帰分析を行った。従属変数を *Pg* 抗体価 (0 : Lower four quartiles、1 : Highest quartile) とした。独立変数をモデル 1 では、「Nomal or high (reference)」、「Mildly decreased」、「Mildly to severely decreased」、「Severely decreased」、「Kidney failure」と関連する項目 (BMI、HbA1c、喫煙経験、多量のアルコール摂取) とした。モデル 2 では eCCr 「下位群」、「中間群」、「上位群 (reference)」と関連する項目とし、モデル 3 では、「Nomal」、「Microalbuminuria」、「Macroalbuminuria」と関連する項目とした。同様に、現在歯数についても腎機能低下との関連を評価するため、従属変数を現在歯数 (0 : Higher four quartiles、1 : Lowest quartile) としてロジスティック回帰分析をおこなった。

腎機能障害については、GFR < 60 とアルブミン尿が全死亡、心血管死、ESKD などの危険因子であることから、eGFR60 ml/min/1.73 m² 未満、軽度タンパク尿、微量アルブミン尿のいずれかが検出された場合を軽度以上の腎機能低下と定義した。歯の本数は、現在歯数 0 ~ 19 本と 20 本以上の 2 群に分類した。また、先行研究において、喫煙はタンパク尿、微量アルブミン尿の独立した危険因子であることが確認されているため、今回の調査においては、喫煙本数は非喫煙者、19 本以下、20 本以上の群に分け、解析を行った。すべての統計計算には StataSE15 (Stata Corporation、テキサス、米国) を用いた。

II 臨床疫学研究

(1) 対象者

新潟大学医歯学総合病院腎膠原病内科を受診した IgA 腎症患者 127 名を対象とした。このうち 39 名が歯科治療を受けた (歯科治療群)。歯科治療を受けなかった患者 (歯科治療なし群) は 88 名である。

(2) 方法

切除された口蓋扁桃の深部陰窩サンプル 3 例について、歯周病原細菌の検出を PCR-

Invader 法にて試みるとともにマイクロバイーム解析として、16S rRNA V3/V4 遺伝子のシーケンス解析を行った。さらに IgA 腎症患者 127 名を歯科治療あり群 (39 名) と歯科治療なし群 (88 名) に分類し、ベースラインの各項目の比較を行うと伴に、eGFR 変化量/年、血中クレアチニン変化量/年、および u-TP/Cr 変化量/年を比較した。

4. 研究成果

1 地域疫学研究

(1) Pg 抗体価、現在歯数 2 郡別にみた各項目の比較

Pg 抗体価の 2 郡別に現在歯数、歯周病の有無、eGFR、eCCr、ACR、BMI、HbA1c、喫煙経験、飲酒状況をみた。ACR ($p < 0.01$) について統計学的に有意な差がみられ、Pg 抗体価が「Highest quartile」の群で、「Macroalbuminuria」の割合が高かった。その他の項目については、統計学的に有意な差がみられなかった。

また、現在歯数の 2 郡別にみると歯周病の有無 ($p < 0.001$)、喫煙経験 ($p < 0.05$) について統計学的に有意な差がみられた。現在歯数が「Lowest quartile」の群で、歯周病と指摘された人の割合が高く、過去に喫煙していた人の割合も高かった。その他の項目では、統計学的な有意差は見られなかったが、現在歯数が「Lowest quartile」の群で eCCr「Low」の割合が高い傾向であった。

(2) Pg 抗体価と腎機能指標との関連

Pg 抗体価と各項目とのロジスティック回帰分析を行った。従属変数を Pg 抗体価 (0: Lower four quartiles、1: Highest quartile) として分析をおこなったが、いずれのモデルでも統計学的に有意な結果が得られなかった。

(3) 現在歯数と腎機能指標との関連

現在歯数と各項目とのロジスティック回帰分析を行った。従属変数を現在歯数 (0: Higher four quartiles、1: Lowest quartile) として分析をおこなった。モデル 2 において、現在歯数が少ない群で、Ccr「Low」である無調整のオッズ比が 1.76 (信頼区間 1.01-3.08)、BMI、HbA1c、喫煙経験、飲酒状況で調整したオッズ比が 1.96 (信頼区間 1.09-3.55) であった。さらに過去の喫煙経験がオッズ比 2.23 (信頼区間 1.15-4.33) であった。

また、5,477 人中、腎機能が正常であったのは 3,835 人 (70.0%)、ステージ 1 以上の腎機能障害と定義されたのは 1,642 人 (30.0%) であった。腎機能と有意な関連が見られたのは、現在歯数、年齢、性別、HbA1c、BMI、収縮期血圧、LDL コレステロールであった。逆に、先行研究で関連が示唆されていながら関連が見られなかったものは、喫煙、家族歴であった。

臨床疫学研究

PCR-Invader 法では *Fusobacterium nucleatum* または *Treponema denticola* のみが検出されたのに対してマイクロバイーム解析では *Prevotella* 属の割合が高かった。次にコントロール群のサンプリングと細菌検査を実施した。中等度・重度歯周炎患者群 3 例および軽度歯周炎患者群 5 例の唾液および歯肉縁下プラークについて解析を行った結果、唾液、歯肉縁下プラークともに Red complex に属する歯周病原細菌が中等度・重度歯周炎群に検出された。マイクロバイーム解析においては、中等度・重度歯周炎群の個体差が大きく、しかし歯周病原性細菌コミュニティが一貫して認められた。唾液の細菌叢には、歯肉縁下プラークに検

出されなかった属・種が多く認められた。

また IgA 腎症患者において歯科治療あり群と歯科治療なし群を比較すると、ベースライン時では、男女比率、BMI、eGFR、血中クレアチニン、HbA1C、および u-TP/Cr に統計学的な差は認められなかった。一方、年齢は歯科治療あり群で、33.7 (SD=13.3) 歳であるのに対し歯科治療なし群では 42.6 (SD=16.3) 歳と高く、その差は統計学的に有意であった ($p=0.02$)。歯科治療受診群についてみると、eGFR 変化量/年はベースライン時の PPD4mm 以上の部位数が 10 以上の患者で 3.1 (SD=3.0)、PPD4mm 以上の部位数が 30 以上で 3.3 (SD=4.1) と高い傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。また、eGFR 変化量/年は歯科治療あり群で 2.9 (SD=2.9) なのに対し、歯科治療なし群は 2.9 (SD=5.0) であり、差は統計学的に有意ではなかった ($p=0.987$, U 検定)。さらに、eGFR 減少率/年、血中クレアチニン変化量/年、u-TP/Cr 変化量/年においても両群には統計学的に有意な差は認められなかった。

本研究の結果より、60 歳から 69 歳男性において腎機能の低下が歯の喪失に影響することが示唆された。現在歯数と各項目との関連についてのロジスティック回帰分析の結果、Ccr「Low」について無調整でオッズ比 1.76 (信頼区間 1.01-3.08) であり、BMI、HbA1c、喫煙経験、飲酒状況で調整したオッズ比が 1.96 (信頼区間 1.09-3.55) であった。さらに過去の喫煙経験がオッズ比 2.23 (信頼区間 1.15-4.33) であった。Ccr の「Low」に該当すると、現在歯数が少ない群に属することが明らかになった。

過去の報告では、eGFR を使用して評価するものが多いが、本調査では、腎機能の指標の割合からも腎機能低下が重症である対象者は少ないため、eGFR ではなく Ccr と関連がみられたのではないかと考えられる。過去の報告では、腎機能低下と歯の喪失について、閉経後の女性、冠動脈石灰化 (CAC) の患者において関連があるとされていたが、本研究の対象者でも同様の結果が得られた。

本研究では、腎機能の低下が歯周病へ影響を与えているかは明確にならなかった。腎機能低下が歯周病のリスク因子であるかどうかの確かなエビデンスはいまだ得られていないが、抗体価の上昇と腎機能の低下との関連が報告されている。今回は、Pg 抗体価や歯周病と腎機能低下との関連については同様の結果は得られなかったが、これは対象の年齢が若く、腎機能低下の対象者が少ない、もしくは腎機能低下のレベルが低いためではないかと考えられる。しかし、本研究では Pg 抗体価の上昇、歯科医師による歯周病指摘の有無、喫煙経験、が歯の喪失に影響していることが示唆された。歯を失う主な原因は歯周病とう蝕である。

過去の報告により喫煙は歯周病への影響があることが明らかとなっている。これらのことから、歯周病が腎機能低下と歯の喪失の中間因子であることが推察された。また、臨床疫学研究からは、IgA 腎症患者に対し歯周病治療の影響は弱い傾向はあるように感じられたが統計学的に有意な結果とはならなかった。また、細菌レベルの調査によっても明確な関連性を示すことはできなかった。今後は IgA 腎症に加え糖尿病性腎症の患者さんも対象とし対象人数を増やすことにより因果関係をより適切に示すことができると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 M Iwasaki, GW. Taylor, M Sato, K Minagawa, T Ansai, A Yoshihara	4. 巻 90(8)
2. 論文標題 Effect of chronic kidney disease on progression of clinical attachment loss in older adults: a 4-year cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Periodontol	6. 最初と最後の頁 1214-1220
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.18-0464. Epub 2019 Feb 27	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 Yoshihara A, Kaneko N, Nohno K, Iwasaki M	4. 巻 46(6)
2. 論文標題 Interaction between beta-3 adrenergic receptor genotype and environmental factors on periodontal progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Periodontol	6. 最初と最後の頁 623-630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpe.13115. Epub 2019 May 8.	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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 諏訪間加奈、金子昇、星野剛志、葭原明弘
2. 発表標題 腎機能低下と口腔健康状態の関連について
3. 学会等名 甲信越北陸口腔保健研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 5皆川久美子、葭原明弘、諏訪間加奈、小川祐司
2. 発表標題 腎機能と歯の本数との関連
3. 学会等名 甲信越北陸口腔保健研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野剛志、金子昇、葭原明弘、諏訪間加奈、小川祐司
2. 発表標題 高齢者における血漿中Porphyromonas gingivalis抗体価と心房細動との関連
3. 学会等名 新潟歯学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆川久美子、葭原明弘、諏訪間加奈、小川祐司
2. 発表標題 65歳以上のメタボリックシンドローム有病者における現在歯数と心の健康状態の関連（魚沼コホート調査より）
3. 学会等名 日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hoshino T, Kaneko N, Yoshihara A, Ogawa H
2. 発表標題 Relationship between Antibody Level to Porphyromonas gingivalis and Atrial Fibrillation
3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suwama K, Kaneko N, Hoshino T, Yoshihara A
2. 発表標題 Association lower renal function with oral condition
3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suwama K, Yoshihara A, Kaneko N, Hoshino T, Iwasaki M, Ito Y, Tanaka J, Narita I
2. 発表標題 Relationship between alcohol consumption and number of present teeth in community-dwelling Japanese
3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	成田 一衛 (Narita Ichiei) (20272817)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	宮崎 秀夫 (Miyazaki Hideo) (00157629)	明倫短期大学・歯科衛生士学科・教授 (43109)	
研究分担者	杉田 典子 (Sugita Noriko) (30313547)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

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
---------	---------