

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 5 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390558

研究課題名（和文）加齢に伴う腎機能の低下が骨代謝および歯周疾患に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the influence that degradation of renal function with aging gives to bone metabolism and periodontal disease

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

研究成果の概要（和文）：本調査では、高齢者における腎機能の低下と骨代謝異常との関連、それらの歯周疾患に及ぼす影響について明らかにすることを目的としている。55-74歳の女性、674人を対象とした。腎機能の評価として血清シスタチンを選定した。血清シスタチンCのベースライン値と残存歯数および血清シスタチンCの経年的変化と歯の喪失歯数に統計学的に有意な関連のあることが示された。重回帰分析の結果、4mm または 6mm 以上のクリニカルアタッチメントレベルの部位数の割合は血清オステオカルシンレベルと統計学的に有意に関連していた。腎機能の低下は歯周病および歯の喪失に結びつくことが示された。

研究成果の概要（英文）：

This study examined whether low renal function is associated with the bone metabolism and contributing to periodontal disease among community-dwelling elderly Japanese. We selected 674 subjects aged from 55 to 74 years old. Serum cystatin C level was used to assess renal dysfunction. There were significant relationship between serum systatin C level at baseline and the number of remaining teeth or between serum systatin C longitudinal change and the number of missing teeth. In addition, multiple regression analysis showed that the percentage of sites with $\geq 4\text{mm}$ or $\geq 6\text{mm}$ clinical attachment levels was significantly associated with serum osteocalcin levels. Low renal function and reduction of renal function were associated with periodontal disease including tooth loss.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	8,500,000	2,550,000	11,050,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯科

キーワード：口腔衛生学（含公衆衛生学・栄養学）

1. 研究開始当初の背景

高齢社会の到来は、慢性腎不全者の増加をもたらしている。その結果、全国の透析患者数は17万人を越し、さらに、年間の新規透析導入者は2万8千人となった。そのうち、45%が65歳以上の高齢者という統計が報告されている。慢性腎不全は月単位から年単位で無症状のまま腎機能の低下を招く場合が多い。さらに、腎機能の低下と共に、血圧の上昇、動脈硬化、骨代謝異常をもたらす可能性が高い。歯周疾患は歯槽骨の吸収による実質欠損を伴う疾患であり、腎機能との関連性については以前より想定されてきた。その中であって、いくつかの調査が腎機能と歯周疾患との関連を報告している。しかし、調査は末期の腎不全患者に対する症例報告だったり、少人数の腎透析患者に対する報告であったり、十分な調査は行われてこなかった。特に高齢期における歯周疾患と腎機能との関連をみた調査は世界的にも例をみない。骨粗鬆症も慢性腎機能低下も骨代謝と関連している。これらは特に高齢者において課題の多い疾患である。さらに高齢者においては歯の喪失が大きな課題であり、原因疾患には歯周病の発症、進行が大きく関連していると考えられる。

2. 研究の目的

歯周疾患は歯槽骨の吸収による実質欠損を伴う疾患であり、腎機能との関連性においては共通のリスク要因を持っている。われわれは、本調査において、高齢者における腎機能の低下と骨代謝異常との関連、それらの歯周疾患に及ぼす影響について明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 腎機能と歯の喪失との関連

55-74歳の女性、674人を対象とした。食後6時間以上を経過した中で、血液採取を行い、血清中シスタチンC、オステオカルシン、血清NテロペプチドタイプIコラーゲン（血清NTX）を測定した。腎機能についてはシスタチンCによって評価し、 $>0.91\text{mg/L}$ を腎機能の低下した状態とした。また、身長、体重、および喫煙習慣についての情報を得た。また、歯科関連指標として現在歯数の他にクリニカルアタッチメントレベルについても情報を得た。まず、ベースラインの結果から、血清シスタチンCレベルを4分位（95%CI：1分位： $0.82-0.84\text{mg/L}$ 、2分位： $0.95-0.96\text{mg/L}$ 、3分位： $1.04-1.05\text{mg/L}$ 、4分位： $1.19-1.25\text{mg/L}$ ）に分類し、残存歯数を比較した。さらに、残存歯数を従属変数、血清シスタチンCレベルを含む6変数を独立変数に採用し重回帰分析を行った。

さらに経年評価を行った。血清シスタチンCレベルの変化量を3分位（95%CI：1分位： $-0.052- -0.02\text{mg/L}$ 、2分位： $0.083-0.090\text{mg/L}$ 、3分位： $0.190-0.230\text{mg/L}$ ）に分類し、喪失歯数を比較した。さらに、歯の喪失の有無を従属変数、血清シスタチンCの変化量を含む7変数を独立変数に採用しロジスティック回帰分析を実施した。

(2) 腎機能と歯周病、骨代謝との関連

77歳、148人を対象とした。歯周病の評価指標としてクリニカルアタッチメントレベルの情報を得た。さらに、血液採取を実施した後、骨代謝を評価するため、骨形成マーカーとして血清骨アルカリフォスファターゼ

レベルと血清オステオカルシンレベルを、骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリンレベルと尿中NテロペプチドタイプIコラーゲン（尿中 NTX）レベルを測定した。腎機能を評価するため、24時間蓄尿した後、24時間クレアチンクリアランスを測定した。骨代謝マーカーと平均クリニカルアタッチメントレベルが6mm以上のサイトの割合の関連、および骨代謝マーカーとクレアチンクリアランスの関連を重回帰分析によって評価した。

4. 研究成果

(1) 腎機能と歯の喪失との関連

ベースラインにおいて、平均血清シスタチンCレベルは $1.0 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ であり、対象者の70.2%が腎機能低下と評価された。対象者を腎機能低下群（血清シスタチンレベル $> 0.91 \text{ mg/L}$ ）と腎機能正常群（血清シスタチンレベル $\leq 0.91 \text{ mg/L}$ ）に分けたところ、腎機能低下群においてBMI、血清NTX、平均クリニカルアタッチメントレベルは統計学的に有意に高く、残存歯数は統計学的に有意に低かった。血清シスタチンCレベルの4分位と残存歯数との間には統計学的に有意な負の関連が認められた（ $p < 0.0001$ ）。4分位では残存歯数は 19.6 ± 8.1 であり1分位の残存歯数 23.9 ± 6.1 とは統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。重回帰分析の結果、血清シスタチンCレベルと残存歯数との標準偏回帰係数（ β ）は -0.11 （ $p = 0.018$ ）であった。

さらに経年評価では、血清シスタチンCの変化量の3分位と喪失歯数をみると、1分位では 0.93 ± 1.47 に対し3分位では 1.56 ± 2.14 と統計学的に有意に高かった（ $p = 0.020$ ）。ロジスティック回帰分析の結果、歯の喪失に対し、血清シスタチンCの単位あたりの変化量のオッズ比は 7.70 （ $p = 0.029$ ）であった。

本結果は、血清シスタチンCのベースライン値と残存歯数および血清シスタチンCの経年的変化と歯の喪失歯数に統計学的にも有意な関連のあることが示された。このことにより、腎機能の低下は歯の喪失に結びつくことが示された。歯の喪失の主となる原因はう蝕と歯周病である。他の調査においても腎透析患者では歯肉炎歯数、出血歯数、歯周ポケットおよびクリニカルアタッチメントレベルに悪い結果を示すことが報告されている。しかし、いずれの調査においてもう蝕については有意な関連は認められなかった。

歯周病は一般的に歯槽骨の吸収によって特徴付けられる。腎機能の低下はビタミンDやカルシウム代謝の不調和に関連している。歯周病の状態は腎機能によって影響を受けることが考えられた。

今回、我々は、腎機能の低下を評価するために血清シスタチンCを用いた。従来より、腎機能の評価についてはクレアチンクリアランスを用いることが一般的である。しかし、クレアチンクリアランスは性別や筋肉量等によって影響されやすいことが知られている。さらに血清シスタチンCは糸球体のフィルター機能を反映することが分かっている。そのようなことから、比較的影響を受けにくいとされているシスタチンCを採用することとした。

(2) 腎機能と歯周病、骨代謝との関連

重回帰分析の結果、4mmまたは6mm以上のクリニカルアタッチメントレベル部位数の割合は血清オステオカルシンレベルと統計学的に有意に関連していた（標準偏回帰係数 $= -0.28$ （4mm以上のクリニカルアタッチメントレベル）、 -0.35 （6mm以上のクリニカルアタッチメントレベル）。また6mm以上のクリニカルアタッチメントレベルは、尿中

デオキシピリジノリンと統計学的に有意な関連が認められた（標準偏回帰係数=-0.26、 $p=0.046$ ）。重回帰分析の結果、血清オステオカルシンはクレアチニンクリアランスとは負の関連が認められた（標準偏回帰係数=-0.45、 $p<0.0001$ ）。3分位のクレアチニンクリアランスとオステオカルシンレベルを比較すると、第1分位と比較し第2、第3分位は統計学的に有意に低い値であった。

さらに、6mm以上のクリニカルアタッチメントレベル部位数の割合は、第1分位と比較し第2、第3分位は統計学的に有意に高い値であった。いずれも傾向性の検定は有意であり、オステオカルシンにたいしては、 $p=0.002$ 、6mm以上のクリニカルアタッチメントレベル部位数の割合に対しては $p=0.024$ であった。しかし、血清骨アルカリフォスファターゼレベル、尿中デオキシピリジノリンレベルおよび尿中 NTX レベルについては 24 時間クレアチニンクリアランスとは統計学的に有意な関連は認められなかった。クリニカルアタッチメントレベルと血清オステオカルシンおよび尿中デオキシピリジノリンと統計学的に有意な関連が認められた。

さらに血清オステオカルシンは血清中クレアチニンや BUN、クレアチニンクリアランスと有意に関連していた。クレアチニンや BUN は腎機能を測定する上で重要な指標である。すなわち、血清オステオカルシンは腎機能と関連している可能性が高いことが明らかになった。他の骨代謝マーカーでは有意な関連が認められなかったこと、また過去の調査から慢性の腎機能低下患者では血清オステオカルシンの蓄積が認められていること、などから、血清オステオカルシンは骨代謝というよりは腎機能との結びつきの方が強いことが考えられた。

骨粗鬆症は慢性腎機能患者において多く

発症することが知られている。また、免疫面で見ても腎機能の低下は多系核白血球の働きを弱め感染しやすい状況になることが明らかになっている。これらのことから、腎機能の低下は歯周病の悪化にも結びつくことが考えられる。

一方、尿中デオキシピリジノリンは歯周病とは有意な関連が認められたが、クレアチニンや BUN とは関連が認められなかった。このことは、腎機能以外の要因により骨代謝や歯周病の発症・進行に関連していることが考えられた。

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7件）

1. A. Yoshihara, K. Nakamura, H. Miyazaki.
The association between renal function and tooth loss in Japanese community-dwelling postmenopausal women. *Gerodontology* (査読あり). in press.
2. M. Iwasaki, G. W. Taylor, W. Nesse, A. Yoshihara, H. Miyazaki:
Periodontal Disease and Decreased Kidney Function in Japanese Elderly, *American Journal of Kidney Disease* (査読あり). 59(2):202-209, 2012.
3. A. Yoshihara, T. Deguchi, H. Miyazaki:
Relationship between bone fragility of the mandibular inferior cortex and tooth loss related to periodontal disease in older people, *Community Dental Health* (査読あり). Jun;28(2):165-9, 2011.
4. Y. Takata, T. Ansai, A. Yoshihara, H. Miyazaki:
Glomerular filtration rate and

- 10-year mortality in a 70-year-old community-dwelling Japanese population. Aging Clinical and Experimental Research (査読あり). 23: 223-230, 2011.
5. A. Yoshihara, Y. Hayashi, H. Miyazaki: Relationship among bone turnover, renal function and periodontal disease in elderly Japanese. Journal of Periodontal Research (査読あり). 46(4):491-496, 2011.
 6. A. Yoshihara: Relationship between periodontal disease and bone metabolism in the elderly, Journal of Dental Health (査読あり). 61-178-182, 2011.
 7. 葭原明弘、宮崎秀夫: IV透析と歯周病(1) 腎機能と歯周罹患との関連、臨床透析(査読なし). Vol. 27: no.6 673-678, 2011.
- [学会発表] (計5件)
1. A. Yoshihara: Low renal function and the remaining teeth in postmenopausal women, International Symposium on Oral Health Education and Research, Indonesia, 2011年12月10-11日
 2. A. Yoshihara, K. Nakamura, H. Miyazaki. Association between renal function and tooth loss in community-dwelling women. 89th General Session of the IADR, USA, 2011年3月16-19日
 3. A. Yoshihara: Relationship between oral disease and bone metabolism in elderly, International Symposium for Global Oral health Science Niigata 2010, Niigata University Yujin Memorial Hall, Oct. 9, 2010.

4. A. Yoshihara, Y. Hayashi, H. Miyazaki: Relation of bone turnover markers to periodontal disease in elderly, 88th General Session of the IADR, バルセロナ, 2010年7月13-17日.
5. M. Iwasaki, A. Yoshihara, H. Miyazaki: Periodontal disease may affect kidney function in a community-based Japanese older population, 日本口腔衛生学会、新潟市, 2010年10月6-8日.

[図書] (計1件)

1. A. Yoshihara: Chronic Kidney Disease ISBN 979-953-307-048-2 Book edited by Monika Gööz, 2012.

[その他]
ホームページ等

なし

6. 研究組織

- (1) 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: 50200133
- (2) 研究分担者
宮崎 秀夫 (MIYAZAKI HIDEO)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 00157629

伊藤 加代子 (ITO KAYOKO)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号: 80401735

- (3) 連携研究者

なし