

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09999

研究課題名（和文）歯周病ならびに咀嚼機能低下が関節リウマチに及ぼす影響についての大規模縦断研究

研究課題名（英文）A large-scale longitudinal study of the effect of periodontal disease and masticatory dysfunction on rheumatoid arthritis

研究代表者

来田 百代（Kida, Momoyo）

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：10733082

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：都市部一般住民を対象に、国立循環器病研究センターにおいて、基本健診ならびに歯科検診を行った。その縦断データをもとに口腔と全身の健康について解析を行った結果、以下のような関連を見出した。

- 1、客観的な咀嚼能力の低下は、慢性ストレスの客観的な指標としての唾液IL-6レベルの上昇と相関している。
- 2、歯周病とIMTとの関連について、高血圧のない対象者で、歯周病とIMTとの関連について有意な関連を認めた。またその関連は歯周病が重症になるにつれ、IMTの値が高くなる傾向があり、用量依存性であることが分かった。
- 3、正常血圧の女性において、残存歯数とその後の循環器病発症との間に有意な関連を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、歯周病と全身疾患との関連が議論されているが、咀嚼能力との関連についてはほとんど検討されていない。また、多くの口腔健康と動脈硬化との関連についての研究は横断研究であり、その因果関係については明らかとなっていない。

今回の研究より、咀嚼能率の低下が慢性ストレスに関連しており、正常血圧の対象者では、歯周病とIMTとの関連が明らかとなった。縦断解析では残存歯数とその後の循環器病発症との関連が明らかになった。以上より、歯科での歯周病予防に加えて、歯数減少の予防、咀嚼能率低下を予防することにより、全身の健康に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：This study assessed the relationship between oral health and general health in Japanese urban population. Below results were found.

The objective decline in masticatory performance was correlated with an increase in salivary IL-6 levels as an objective indicator of chronic stress. 2) In terms of the association between periodontal disease and IMT, a significant association was found in subjects without hypertension. The association was found to be dose-dependent, with IMT values tending to increase as periodontal disease became more severe. 3. In normotensive women, there was a significant association between the number of remaining teeth and the onset of cardiovascular disease.

研究分野：歯学

キーワード：歯周病 歯数 循環器病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは、関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患であり、進行すると関節が破壊され、重篤な機能障害を起こし、要介護状態となる。関節リウマチの発症要因については、遺伝的素因にウイルス感染、喫煙などの環境因子が加わり起こる免疫の異常と考えられているが、詳細は未だ不明な点が多く、予防法は確立されていない。診断についても、関節の痛みや腫脹の経過を診る必要があったが、21世紀に入り、その原因が、関節の間の滑膜にあるシトルリン化酵素 (Peptidylarginine Deiminase : PAD) の働きによって産出される多量の異物「シトルリン化タンパク質」であることが明らかになった。シトルリン化タンパク質は自己抗原(異物)となってそれを特異的に認識する自己抗体、抗シトルリン化タンパク質抗体 (Anti-cyclic citrullinated peptid antibody : 抗 CCP 抗体) が産生され、免疫異常が引き起こされる (Klareskog L et al. Lancet 2009)。抗 CCP 抗体が高値であれば関節リウマチである、もしくは将来関節リウマチになる可能性が非常に高く、現在の関節リウマチの診断基準の一つとして広く用いられている。

歯周病は、日本人においては、60代で約60% (平成28年歯科疾患実態調査) と高い有病率を示す慢性炎症性疾患である。また、歯周病の進行により歯数が減少し、咬合支持が喪失することで、咀嚼機能の低下を引き起こすことが明らかとなっている (Yamashita et al. J Oral Rehabil 2000)。咀嚼機能の低下により、摂取可能な食品の選択肢が狭まり、ミネラルやビタミン、食物繊維の摂取量が減少するなど、栄養摂取に悪影響を及ぼすことが報告されている (平成16年国民健康・栄養調査)。

歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (P. g.) は、歯周ポケットから血液を介して関節滑液へ移行する (Rutger Persson G. J. Oral Microbiol 2012)。口腔内細菌の中で PAD を持っているのは P. g. だけであり (McGraw WT et al. Infect Immun 1999)、歯周病患者の歯周組織がシトルリン化されている (Janssen KM et al. Curr Opin Rheumatol 2013) との報告も認められる。しかしながら、歯周病と関節リウマチとの関連についての人を対象とした大規模な調査はほとんどない。一方で、栄養については、魚、野菜などの摂取による関節リウマチ発症予防の効果 (Daniela DG et al. Ann Rheum Dis 2014) の報告より、咀嚼機能の低下と関節リウマチとの関連については推察できるが、咀嚼機能に至るまで評価した研究はない。

本研究における学術的「問い」は、以下の2点である。

歯周病は、関節リウマチのリスクとなるか？

咀嚼機能の低下は、関節リウマチのリスクとなるか？

これらの「問い」に対して、申請者は、都市部一般住民を対象とした大規模な前向きコホート研究 (吹田研究) により明らかにする。

2. 研究の目的

関節リウマチは、関節の腫れや痛みに始まり、関節の変形・破壊へと向かう進行性の自己免疫疾患で、要介護の1要因のみならず、病態の継続により血管炎にも及び、脳梗塞や心筋梗塞など、死に至る血管障害リスクも増大する。関節リウマチのリスク因子として、遺伝、喫煙、性別が挙げられるが、栄養との関連についての研究が行われるなど、不明な点も多い。近年、口腔と全身との関連について関心が寄せられている中で、歯周病と関節リウマチとの関連が新たに注目されている。申請者は、歯周病だけでなく、咀嚼機能の低下による栄養状態の変化もまた、関節リウマチに悪影響を及ぼすのではないかと考えている。そこで本研究は、歯周病ならびに咀嚼機能低下と、関節リウマチとの関連について、都市部一般住民を対象とした吹田研究の対象者約2,000名を4年間追跡し、明らかにする。

3. 研究の方法

平成20~令和2年に国立循環器病研究センター予防健診部において歯科検診を受診した吹田研究基本健診参加者2,185名の中で、初回歯科検診から4年以上経過し、文書により同意を得た者に対して研究期間中に再評価を行う。すでに平成25年6月より再評価を開始し、令和2年9月までに1,366名に実施できたため、令和3~4年の研究期間内に200名の歯科検診再評価を目指す。さらに研究期間中に初回歯科検診も継続し、ベースライン調査者数の増加をはかる。初回歯科検診は研究期間内では30名を目標とする。

(1) 医科健診項目

- 生活習慣に関する問診事項 (飲酒、喫煙)
- 既往歴 (リウマチを含む)
- 血液生化学検査 (抗 CCP 抗体を含む)
- 身体測定データ

(2) 歯科検診項目

- 口腔内検査 (DMFT、Eichner's Index)
- 咀嚼機能検査
- 最大咬合力 (デンタルプレスケールシステム)

咀嚼能力（咀嚼能力測定用グミゼリー）
歯周組織検査（歯周ポケット検査、唾液潜血）
唾液中歯周病原菌検査

外注委託検査により、唾液サンプル中の *Porphyromonas gingivalis* (P.g.)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.)、*Prevotella intermedia* (P.i.)、*Tannerella forsythensis* (T.f.)、*Treponema denticola* (T.d.) について、総菌数及びに 5 菌種の菌数を、PCR にて測定する。

4. 研究成果

(1)客観的な咀嚼能力の低下は、慢性ストレスの客観的な指標としての唾液 IL-6 レベルの上昇と相関している：吹田研究の 880 人の参加者(平均年齢、65.8 歳)の唾液インターロイキン(IL)-6 の濃度を測定した。参加者は、咀嚼能力に基づいて 2 つのグループ(咀嚼能率減少グループ、減少なしグループ)に分けた。唾液中の IL-6 レベルは、咀嚼能率減少グループの方が咀嚼能率減少なしグループよりも有意に高かった。ロジスティック回帰分析では、唾液の高い IL-6 の調整済み OR が、減少していないグループよりも減少したグループの方が有意に高かった。

(2)歯周病と IMT との関連：吹田研究参加者で歯科検診およびに頸動脈エコーを行った 1472 人(平均年齢 66.8 歳)を、歯周病の状態に応じて健常群、軽度歯周病群、重度歯周病群の 3 群に分けた。動脈硬化の指標として、頸動脈エコーより得られた内膜中膜複合体肥厚度(intima media thickness IMT)を計測し、歯周病と IMT との関連について、高血圧の有無で層別解析を行った。高血圧のないグループで、歯周病と IMT との関連について有意な関連を認めた。またその関連は歯周病が重症になるにつれ、IMT の値が高くなる傾向があり、用量依存性であることが分かった。

(3)歯数と循環器病発症：2005 年 4 月から 2010 年 8 月までの間にアンケートの歯数を含む基本健診を行った 3,196 名(平均年齢 65.9 歳,平均追跡期間 6.6 年)を対象とした。残存歯数をアンケートにより評価し、20 歯未満/以上の 2 群に分類した。対象者の循環器病発症(脳卒中と虚血性心疾患)について追跡し、追跡期間は 2013 年 12 月 31 日までとした。多変量解析の結果、正常血圧の女性において、循環器病発症の危険因子で多変量調整を行った上でも、残存歯数と循環器病発症との間に有意な関連を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kida Momoyo, Kokubo Yoshihiro, Kosaka Takayuki, Ono Takahiro, Maeda Yoshinobu, Watanabe Makoto, Miyamoto Yoshihiro, Ikebe Kazunori	4. 巻 50
2. 論文標題 Relationship between carotid intima media thickness and periodontal disease in a Japanese urban population with and without hypertension: The Suita Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.13740	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Tsuji Manami, Kosaka Takayuki, Kida Momoyo, Fushida Shuri, Kasakawa Naohiko, Fusayama Akio, Akema Suzuna, Hasegawa Daisuke, Hishida Eri, Ikebe Kazunori	4. 巻 -
2. 論文標題 Factors related to masticatory performance in patients with removable dentures for jaw defects following oral tumor surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2186/jpr.JPR_D_22_00204	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Takayuki Kosaka, Takahiro Ono, Momoyo Kida, Shuri Fushida, Takashi Nokubi, Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Aya Higashiyama, Yoshihiro Miyamoto, Kazunori Ikebe	4. 巻 48
2. 論文標題 Association between declines in objective masticatory performance and salivary stress markers: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.13146	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	小久保 喜弘 (Kokubo Yoshihiro) (20393217)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・特任部長 (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	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	小野 高裕 (Ono Takahiro) (30204241)	大阪歯科大学・歯学部・教授 (34408)	
研究分担者	高阪 貴之 (Kosaka Takayuki) (40755360)	大阪大学・大学院歯学研究科・助教 (14401)	

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