

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792356

研究課題名(和文)多母集団パス解析による炎症関連物質を考慮した歯周病と動脈硬化の関性の性差の解明

研究課題名(英文)Gender difference in the association between periodontal disease and arterial sclerosis, considering inflammatory factors

研究代表者

古田 美智子(Furuta, Michiko)

九州大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：20509591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病と動脈硬化の関性に性差があると予想され、その性差に炎症関連物質が関与していると考えられる。本研究は、炎症関連物質として多価不飽和脂肪酸(PUFA)と高感度C-Reactive Protein(hsCRP)を測定し、歯周組織の状態とPUFA量、hsCRPの関性に性差が認められるか分析を行った。

平成20年度久山町研究における歯科健診受診者451人を分析対象とした。多母集団分析の結果、60歳以上の女性では、歯周病とhsCRPの関性、歯周病とn-3系PUFA量の関性は有意に認められたが、男性では両者の関性とも有意でなかった。よって、女性のほうが、歯周病と炎症状態の関性が強いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The association between periodontal disease and arterial sclerosis is expected to be gender difference, which is possible to be related with inflammatory factors. In this study, we focused on polyunsaturated fatty acid (PUFA) and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) as the inflammatory factors. We investigated whether there are gender differences in the association between periodontal disease and PUFA, or hsCRP.

We included 451 subjects who received a dental check-up in Hisayama study. By using the multiple-group analysis, we found a significant association between periodontal disease and PUFA, or hsCRP in females over 60 years old, but did not in males. It is suggested that females have stronger associations between periodontal disease and inflammatory status than males.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会系歯学・口腔衛生学(含公衆衛生学・栄養学)

キーワード：歯周病 多価不飽和脂肪酸 性差

1. 研究開始当初の背景

* 歯周病には性差が存在する。

多くの疫学調査で、歯周病の有病率や重症度は女性に比べて男性のほうが高いことが報告されている。性差の要因としては、性ホルモンがあり、思春期や妊娠期に女性ホルモンが増加すると歯周組織に炎症が生じやすくなる。また、女性ホルモンが欠乏した場合も、炎症性サイトカインが増加するので歯周組織に炎症がおこる傾向がある。

* 動脈硬化は年齢によって性差が存在する。

歯周病の他にも、悪性新生物、脳血管障害、虚血性心疾患、脂質異常症、高血圧症などといった生活習慣病において、性差があることが知られている。特に、循環器疾患の発症率・死亡率には大きな男女差が存在する。女性は閉経後に虚血性心疾患が急増し、男性に比べて約 10 年遅れて発症することが分かっている。これは、女性ホルモンが大きく関与しており、エストロゲンには、内皮依存性血管拡張作用や血管内皮細胞保護作用があり、抗動脈硬化効果作用があるためである。したがって、動脈硬化でも性差が認められ、閉経期前であると動脈硬化の危険度は女性では低く、閉経後では動脈硬化の危険度は男女ともに同じになる。

* 歯周病と動脈硬化の関係には性差がある。

歯周病と動脈硬化は関係があると多くの研究で示されているが、応募者が中年層で調査した結果、男性では歯周病と動脈硬化の関係は認められたが女性ではなかった。同様の結果は他の疫学調査でも認められている。しかし、老年層になると歯周病と動脈硬化の関係に性差がないという報告もある。

* 歯周病と動脈硬化の関係の性差には、炎症関連物質が影響している可能性がある。

動脈硬化は血管における慢性炎症と考えられており、炎症性サイトカインである IL-1、IL-6、TNF- α や、炎症反応を調整する多価不飽和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acid: PUFA) と関係することが報告されている。PUFA にはドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) といった抗炎症・抗血栓作用のある n-3 系、アラキドン酸といった炎症惹起作用のある n-6 系がある。血清中の n-3 系・n-6 系 PUFA のバランスが、動脈硬化を含め循環器疾患の発症に影響していることが分かっている。

IL-1、IL-6、TNF- α 、PUFA は女性ホルモンによって量が変化し、男性に比べ女性のほうが IL-1、IL-6、TNF- α 濃度、n-6 系 / n-3 系 PUFA 比は低いといわれている [1]。つまり、IL-1、IL-6、TNF- α 、PUFA は動脈硬化の性差に関与していると考えられる。

歯周病が動脈硬化に影響するメカニズムとしては、歯周組織の局所の炎症が全身の炎

症応答の変化をもたらすと考えられている。したがって、炎症関連物質である IL-1、IL-6、TNF- α 、PUFA を介して、歯周病と動脈硬化が関係し、この炎症関連物質は女性ホルモンの影響をうけるため、歯周病と動脈硬化の関係に性差がおこるのではないかと研究の着想に至った。

2. 研究の目的

研究開始当初は、平成 24 年度の久山町研究における健診受診者を対象に、歯周病と動脈硬化の関係の性差について炎症関連物質を考慮して検討する予定であった。しかし、当年度の健診受診者で動脈硬化の評価指標に関するデータおよび血清を取得することが困難となったため、平成 20 年度の歯科健診受診者の血清を用いて、PUFA と炎症指標の高感度 C-Reactive Protein (hsCRP) を測定し、歯周組織の健康状態との関連性に性差が認められるか分析を行った。

3. 研究の方法

平成 20 年度久山町研究における歯科健診受診者を対象とし、歯科健診データを用いて口腔健康状態を評価した。口腔健康状態は現在歯数と、歯周組織の状態として歯周ポケット深さ (PD) とプロービング時出血 (BOP) を評価した。

また、凍結保存血清から、PUFA 量と hsCRP を測定した。PUFA 量と hsCRP の測定にあたり、検査を受託した。PUFA は n-3 系と n-6 系に大別でき、n-3 系には EPA と DHA を評価し、n-6 系はジホモ - γ - リノレン酸 (DHLA) とアラキドン酸を評価した。

データ解析として、女性ホルモンの影響を考慮して、60 歳未満と 60 歳以上で層別化して歯周組織状態や PUFA 量、hsCRP を男女で比較した。歯周組織状態や PUFA 量、hsCRP の関係は双方向性が考えられ、複雑な関係性が予想されることから共分散構造分析にて解析した。この分析手法では、横断データであっても変数間の因果関係を推定して解析可能となり、また多くの変数を少数個の共通因子にまとめ、その共通因子と他の因子の関係を検討することができる。さらに、共分散構造分析の一種で多母集団分析を行った。この分析では、2 つの異なる集団でのモデル比較ができる。集団別に分析を行うと、モデルの各部位における集団間の差異は評価できても、それらの部分の差異を含めたモデル全体としての差異は言及できないため、多母集団分析を選択した。本研究では、多母集団解析で、性別ごとに分析を行った後、配置不変性の検討や、等値制約をし、性別間での差異を検討した。

有意水準は $\alpha = 0.05$ とした。多母集団分析において、モデルの適合度として、comparative fit index (CFI) ≥ 0.95 、root-mean-square error of approximation (RMSEA) < 0.06 の場合、モデルの適合が良

いとした。

統計分析には、IBM SPSS statistics 19.0 for Windows および IBM Amos 19.0 (IBM SPSS Japan) を使用した。

4. 研究成果

平成 20 年度久山町研究における歯科健診は、久山町住民の 40～49 歳、50、60、70 歳と歯科健診希望者に対し実施された。歯科健診受診者は 606 人であった。このうち、凍結された血清がない者や現在歯が 10 歯以下の者を除外し、451 人（男性 185 人、女性 266 人）を分析対象とした。年齢分布を表 1 に示す。60 歳未満は 276 人（男性 110 人、女性 166 人）、60 歳以上は 175 人（男性 75 人、女性 100 人）であった。

表 1. 年齢分布

	人数 (%)
～39歳	11 (2.4)
40～49歳	187 (40.2)
50～59歳	78 (16.8)
60～69歳	102 (21.9)
70～79歳	60 (12.9)
80～歳	27 (5.8)

60 歳未満と 60 歳以上に層別化し、歯周組織状態と炎症状況の男女比較を行った(表 2)。歯周組織状態では、年齢に関わらず、男性に比べて女性のほうが平均 PD は小さかった。炎症状態として、hsCRP では性差が認められなかった。一方、PUFA 量では、60 歳未満では、n-3 系および n-6 系 PUFA 量とも男性に比べ女性のほうが少なかった。60 歳以上では、有意でなかったが、女性のほうが n-3 系 PUFA 量が少ない傾向であった。

表 2. 歯周組織状態と炎症状況の男女比較

	60歳未満		P値
	男性 (n=110)	女性 (n=166)	
平均PD	2.2±0.8	2.0±0.6	0.027
%BOP	15.8±21.2	11.6±16.9	0.088
現在歯数	27.3±3.3	26.8±2.4	0.199
歯垢指数	0.5±0.5	0.4±0.5	0.075
hsCRP	0.06±0.09	0.04±0.08	0.118
n-3PUFA	194.3±89.7	168.3±59.7	0.009
EPA	66.6±44.4	54.3±28.7	0.011
DHA	127.8±50.4	114.0±35.0	0.015
n-6PUFA	230.6±54.7	212.3±44.5	0.004
DHLA	40.4±15.3	34.7±10.5	<0.001
アラキドン酸	190.2±45.7	177.6±38.1	0.015

	60歳以上		
	男性 (n=75)	女性 (n=100)	P値
平均PD	2.5±0.8	2.1±0.6	0.001
%BOP	18.2±20.2	20.4±21.7	0.494
現在歯数	23.9±4.8	22.8±5.4	0.175
歯垢指数	0.8±0.5	0.4±0.5	0.123
hsCRP	0.10±0.23	0.08±0.11	0.415
n-3PUFA	251.4±90.1	226.7±69.6	0.051
EPA	94.2±50.0	79.2±37.7	0.026
DHA	157.3±90.1	147.5±39.8	0.139
n-6PUFA	212.2±44.2	216.5±44.6	0.526
DHLA	37.3±10.4	36.3±10.2	0.564
アラキドン酸	174.9±39.6	180.2±38.5	0.382

表 3. 60 歳未満 / 以上の男女における歯周組織状態と炎症状況の関係 (Pearson の相関係数)

60歳未満男性	平均PD	%BOP	歯垢指数	hsCRP	n-3PUFA
%BOP	0.68***				
歯垢指数	0.56***	0.72***			
hsCRP	0.03	0.02	-0.12		
n-3PUFA	-0.17	-0.15	-0.08	-0.11	
n-6PUFA	-0.07	-0.10	0.03	-0.14	0.34***

60歳未満女性	平均PD	%BOP	歯垢指数	hsCRP	n-3PUFA
%BOP	0.69***				
歯垢指数	0.49***	0.69***			
hsCRP	0.10	0.06	0.01		
n-3PUFA	0.03	-0.05	-0.05	0.07	
n-6PUFA	0.04	-0.04	-0.01	0.10	0.38***

60歳以上男性	平均PD	%BOP	歯垢指数	hsCRP	n-3PUFA
%BOP	0.59***				
歯垢指数	0.50***	0.56***			
hsCRP	0.06	0.11	0.11		
n-3PUFA	0.05	-0.01	0.06	0.32**	
n-6PUFA	0.06	-0.07	-0.01	0.21	0.48***

60歳以上女性	平均PD	%BOP	歯垢指数	hsCRP	n-3PUFA
%BOP	0.61***				
歯垢指数	0.53***	0.64***			
hsCRP	0.31**	0.28**	0.19		
n-3PUFA	-0.19	-0.23*	-0.11	-0.16	
n-6PUFA	0.01	-0.07	-0.13	-0.01	0.17

***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05

歯周組織状態と PUFA 量で年齢および性別による差異があるため、60 歳未満 / 以上と男女で層別化して、歯周組織状態と炎症状況の関係を検討した (表 3)。

年齢や性別に関わらず、平均 PD、%BOP、歯垢指数はお互いに強い相関を示した。60 歳未満では n-3 系と n-6 系 PUFA 量は正の相関を示した。60 歳以上の男性では、n-3 系 PUFA 量が高いと hsCRP が高いという正の相関が認められた。60 歳以上の女性では、hsCRP が高いと平均 PD や %BOP が高かった。さらに n-3 系 PUFA 量が高いと %BOP が低いという負の相関関係が認められた。

【多母集団分析】

表 3 の結果より、60 歳以上の者では、平均 PD、%BOP、hsCRP、PUFA 量に相互に関連性が認められた。多母集団分析では、60 歳以上の者のみ解析した。平均 PD と %BOP は強い相関があったため、「Periodontal disease」という共通因子 (潜在変数) にまとめた。平均 PD と %BOP は歯垢の量に影響を受けると予想されたため、「Plaque (歯垢)

Periodontal disease」と因子間の因果関係を仮定した。また、「Periodontal disease」、hsCRP、PUFA 量は因果関係が明確ではないため、双方向性の関係 (図では \leftrightarrow : 両方向の矢印) を仮定した。n-6 系 PUFA 量は全因子と有意な関係が認められなかったため、最終モデル (図) から外した。

分析手順に従い、標準化係数およびモデル適合度を求めた。

(1) 集団ごとの分析

性別ごとの分析をした結果、男性で適合度指標は $\chi^2=1.614$ (df=4, p=0.806)、CFI=1.000、RMSEA < 0.001 であり、女性で $\chi^2=4.857$ (df=4, p=0.302)、CFI=0.992、RMSEA=0.047 であった。よって、性別ごとにモデルの適合は良好であることが確認された。

(2) 配置不変性

モデルの配置不変性を確認したところ、 $\chi^2=6.467$ (df=8, p=0.595)、CFI=1.000、RMSEA < 0.001 となった。モデルは、男女に共通して適合が良く、配置不変性が成り立つといえた。

(3) 集団間での差異

モデルの各推定値に関する、性別間での差異を検討した。パス係数では、「n-3 系 PUFA 量 \leftrightarrow hsCRP」は 5%水準で有意な差があった。よって、モデルの一部に性別間で異質性が認められた。

(4) 等値制約

モデル全体で、性別間で異質性が認められるか、等値制約を行った。「制約なし」のモデル (CFI=1.000、RMSEA < 0.001、AIC=70.467) に比較し、全てのパラメータに性別間で等値の制約を置いたところ、CFI=0.618、RMSEA =0.138、AIC=80.000 (AIC が低い値のほうがモデルの適合は良いとされている) となった。「制約なし」モ

デルは相対的にモデルの適合がよいといえ、男女でモデルが異なることが認められた。

「n-3-PUFA \leftrightarrow hsCRP」の関係では、男性では正のパス係数であったのに対し、女性では負の値であった。n-3 系 PUFA は、炎症性サイトカイン生成の抑制作用など炎症に対し抑制的に働くことが知られているが、本研究の結果では女性では n-3 系 PUFA は hsCRP に対し抑制的、男性では促進的と逆の関係となった。女性において、「Periodontal disease \leftrightarrow hsCRP」と「Periodontal disease \leftrightarrow n-3-PUFA」のパス係数は有意であった。一方、男性では有意でなかった。よって、女性のほうが、歯周病と炎症状態の関係が強いことが示唆された。

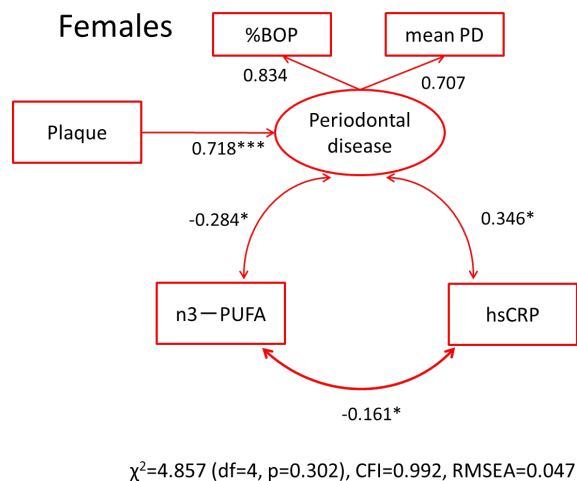
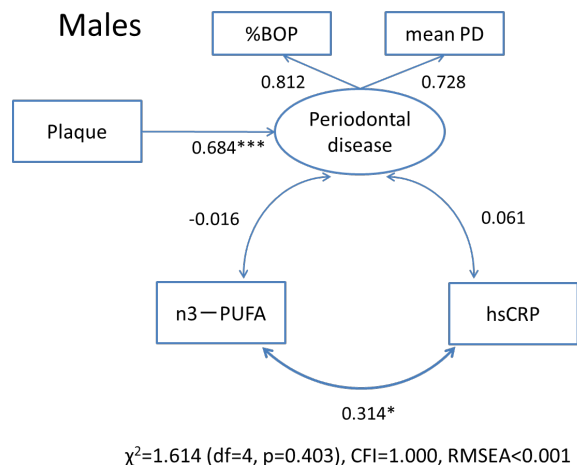


図 .60 歳以上における男性と女性の多母集団分析モデル

矢印はパス係数を示し、1 あるいは -1 に値が近いほど強い関係を示す。

楕円は潜在変数を示し、四角は観測変数である。

*p < 0.05, *** p < 0.001

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N, Kiyohara Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Nagata M, Yamashita Y. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. J Clin Periodontol 2013. 40:743-52.

〔学会発表〕(計 1 件)

Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima Y, Kiyohara T, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Nagata Y, Yamashita Y. Gender differences in the association between periodontitis and metabolic syndrome. 91st International Association for Dental Research General Session. March 20 - 23, 2013 (Seattle, Washington, USA).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

九州大学・歯学研究科(研究院)・助教・

古田美智子

研究者番号 : 24792356