

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792359

研究課題名(和文) 特定健診事業における歯周病とメタボリックシンドロームの関連性についての横断的研究

研究課題名(英文) Association between Periodontitis and Metabolic Syndrome~A cross study in specific medical examinations

研究代表者

西垣 勝(Nishigaki, Masaru)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30398408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：歯科検診希望者1038名を対象に、CPI(地域歯周疾患指数)およびGCF(歯肉溝浸出貯留液)バイオマーカーとMSおよびMS関連指標との関係について検討した。結果として、CPIとGCFバイオマーカーの発現との関係は、有意な関係は認めなかった。また、MSおよびMS関連指標の所見の有無別でGCF検査値を比較した結果、ASTは腹囲、MSで有意差を認めた($P < 0.05$)。さらに、MSおよびMS関連指標とCPIおよびGCFバイオマーカーとの関係をロジスティック回帰分析した結果、それぞれにおいて有意差は認めなかった。結論として、CPI、GCFバイオマーカーとMSおよびMS関連指標との関連性は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：For 1038 dental checkup candidates, the relation between a CPI (the Community Periodontal Index) and GCF (Gingival Crevicular Fluid) biomarkers, MS and MS-associated parameters was considered. As a result, with significant relationship between CPI and revelation of GCF biomarkers was not accepted. As a result of comparing GCF biomarkers according to existence of the view of MS and MS-associated parameters, AST was the significant difference in abdominal circumference and MS ($P < 0.05$). Furthermore, as a result of conducting logistic regression analysis of the relationship between MS and MS-associated parameters, CPI and GCF biomarkers, the significant difference did not accept in each. In conclusion, the relevance with CPI, GCF biomarkers and MS, and MS-associated parameters was not accepted.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病 メタボリックシンドローム 地域歯周疾患指数 歯肉溝バイオマーカー検査 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

歯周病は、口腔内における細菌感染症であり、歯の喪失の主な原因である。生活習慣（口腔清掃、喫煙、アルコール摂取）やストレスなどが歯周病の発生・進行に関連していることから、メタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: 以下, MS) や糖尿病などと同じように、歯周病は生活習慣病に分類されている。歯周医学の分野において、歯周病と全身疾患との関連についての研究が行われるようになり、例えば、歯周病と糖尿病は、相互の状態に影響を与えるリスクファクターであり、糖尿病が歯周病の症状を悪化させることが知られている。歯周病関連細菌から産出される内毒素(リポ多糖: Lipopolysaccharide, LPS)が、歯肉から血管内に入り込み、マクロファージからの腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - の産生を促進する。この歯周病由来の毒素は、インスリン抵抗性を示し、糖尿病を悪化させるだけでなく、体内でコレステロールや中性脂肪の分解・合成に関与する酵素の量に影響を与え、脂質異常を起こす。このため、歯周病は肥満、糖尿病、高脂血症のリスクファクターかつ増悪因子であると考えられている。特に、肥満のなかでも内臓脂肪型肥満に高血糖・脂質異常症・高血圧症のうち2つ以上を合併した状態であるMSと歯周病との関連性に関する研究が行われるようになってきた。

2. 研究の目的

これまでに我々は、健診事業医療機関（一般財団法人京都工場保険会）の協力のもと、人間ドックあるいは特定健診への受診者のうち歯科検診希望者（1151名）を対象とし、歯周病とMS関連指標との関係について検討した結果、歯肉溝浸出

貯留液 (Gingival Crevicular Fluid: 以下, GCF) 中のバイオマーカー(出血マーカーのAT: γ -アンチトリプシン, 炎症マーカーのLf: ラクトフェリン) と地域歯周疾患指数 (Community Periodontal Index: 以下, CPI), またはCPI およびGCFバイオマーカーとMS関連指標との関連性を認めた。

そこでさらに、交絡因子を充実に、人間ドックへの受診者のうち歯科健診希望者を対象とし、歯周病とMSおよびMS関連指標との関係について検討を加えた。

3. 研究の方法

対象は、人間ドック受診者のうち歯科検診への希望者35~69歳までの1038名とした。調査期間は、2012年12月~2013年3月の計4ヶ月間とした。

歯科検診は、歯周病の指標としてCPIおよび歯肉溝バイオマーカー検査を歯科医師3名が実施した。本研究では歯周病の評価を、歯周ポケットの有無(CPIコード3以上; 有, CPIコード2以下; 無)にて判別した。

歯肉溝バイオマーカー検査は、歯科医師がGCF採取用筆(ペリオキャッチャー, いかかく, 京都)を用いて被験者の上顎両側歯頸部からGCFを採取した。また、GCF採取時期は、CPI検査による血液の影響を考慮し、CPI検査前に行った。好中球の顆粒蛋白で抗菌物質であるLf, 血清由来蛋白で出血および毛細血管の漏出の指標となるATは、ELISA法により定量した。細胞に存在する酵素で、歯周組織破壊の指標となるアスパルテートトランスフェラーゼ(AST)はアスパラギン酸を基質とし、生化学自動分析装置(AU5242, オリンパス, 日本)で測定した。なお、カットオフ値は、山本の

報告による値を用いて、Lf では400ng/ml ,AT では400ng/ml ,AST では10mIU (International Unit) /ml とした。

MS については、まず体格の指標として、身長、体重、腹囲を測定し、BMI を算出した。BMI は World Health Organization(WHO)の基準に従い 25 以上を肥満とした。MS 診断基準検討委員会の判定基準準じ、腹囲が男性で 85cm 以上、女性で 90cm 以上を所見ありとした。次に、血液検査の血糖および脂質、血圧測定 の 3 項目を用い判定した。血糖は 110mg/dl 以上、脂質は中性脂肪 150mg/dl 以上または HDL コレステロール 40mg/dl 未満、血圧は収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 85mmHg 以上のものをMS 関連指標陽性とした。MS 所見の判定は、腹囲所見の陽性者で、追加リスクの合計が2 以上の場合とした。

なお、本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会 (RBMR-C-1172) および京都工場保健会倫理審査委員会にて承認を得た同意書の内容を被験者に説明、承諾を得た上で実施した。

統計処理は MS およびMS 関連指標の所見と CPI 検査および GCF バイオマーカー検査値の判定との関連性は、性別、年齢、喫煙歴、飲酒歴、歯磨き回数、残存歯数を調整したロジスティック回帰分析によりオッズ比および 95%信頼区間を算出した。統計処理は統計処理ソフト (SPSS16.0, 日本エスピーエス社, 東京) を用い、統計学的有意水準は 5%とした。

4. 研究成果

1. 参加者の性別・年齢別比について

参加者は 1038 名、男性が女性よりやや多く、30~50 歳代の対象者が全体の約 75%を占めて

いた。(図1)

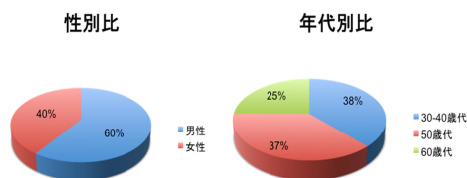


図1:参加者の性別・年齢別比

2. 参加者の年齢、体格、喫煙状況、飲酒状況、血圧、血液検査および歯・口腔に関する診査項目・質問項目について年齢、体格、血圧、血液検査、AST、残存歯数、歯磨き回数、喫煙状況について、MS 有無の2 群間で有意な差を認めた。(表1)

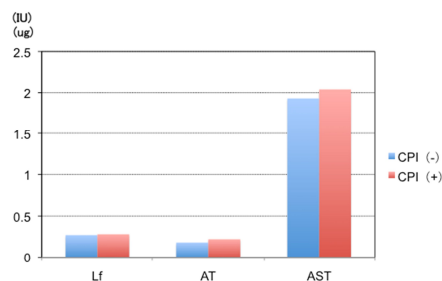
| | MS陽性 n=114 | MS陰性 n=924 | p value |
|----------------------------|---------------|---------------|---------|
| 年齢 | 54.3 | 52.8 | p<0.05 |
| 年齢層毎の割合 | | | |
| 30-39歳 | 33(28.9%) | 35(3.8%) | |
| 40-49歳 | 46(40.4%) | 34(3.7%) | NS |
| 50-59歳 | 35(30.7%) | 23(2.5%) | |
| 体格 | | | |
| 身長(cm) | 170.3 | 164.8 | p<0.01 |
| 体重(kg) | 28.3 | 22.4 | p<0.01 |
| BMI(kg/m ²) | 28.3 | 22.3 | p<0.01 |
| 腹囲(cm) | 82.2 | 80.5 | p<0.01 |
| 血圧 | | | |
| 収縮期(mmHg) | 128.7 | 116.2 | p<0.01 |
| 拡張期(mmHg) | 84.7 | 74.9 | p<0.01 |
| 血液検査 | | | |
| 中性脂肪(mg/dl) | 208.5 | 95.8 | p<0.01 |
| HDL(mg/dl) | 54.6 | 74.2 | p<0.01 |
| 血糖(mg/dl) | 122.2 | 100.2 | p<0.01 |
| HbA1c(%) | 5.7 | 5.2 | p<0.01 |
| 白血球数(×10 ³ /μl) | 59.4 | 49.8 | p<0.01 |
| CPI(定量)(mg/dl) | 0.23 | 0.15 | p<0.01 |

| | MS陽性 114 | MS陰性 924 | p value |
|-------------|-------------|-------------|---------|
| GCF バイオマーカー | | | |
| Lf(μg) | 0.33 | 0.26 | NS |
| AT(μg) | 0.26 | 0.18 | NS |
| AST (IU) | 2.49 | 1.9 | p<0.05 |
| 最大GCFスコア | | | |
| 0 | 65(57%) | 414(45%) | |
| 1 | 16(14%) | 21(2.3%) | |
| 2 | 6(5%) | 44(4.8%) | NS |
| 3 | 2(2%) | 14(1.5%) | |
| 4 | 1(1%) | 3(0.3%) | |
| 歯・口腔内の状態 | | | |
| 残存歯数 | 26.3 | 27.4 | p<0.01 |
| 欠損歯数 | 0.84 | 0.65 | NS |
| 歯磨き回数 | 1.93 | 1.2 | p<0.05 |
| 喫煙状況 | | | |
| 喫煙者 | 34(29.8%) | 126(13.6%) | |
| 非喫煙者 | 80(70.2%) | 798(86.4%) | p<0.01 |
| 喫煙回数 | 4026(35) | 5782(6.3%) | |
| 飲酒状況 | | | |
| 現在飲酒あり | 85(74.6%) | 618(66.9%) | NS |
| 現在飲酒なし | 29(25.4%) | 306(33.1%) | |

表1:参加者の年齢、体格、喫煙状況、飲酒状況、血圧、血液検査および歯・口腔に関する診査項目・質問項目の結果

3. CPI 検査と GCF バイオマーカー検査との関係

歯周ポケットの有無 (CPI) と GCF バイオマーカーの発現との関係は、Lf, AT, AST において、有意な差は認めなかった (P<0.05) (表2)。



* P<0.05, Mann-Whitney のU検定

表2:CPIとGCFバイオマーカー検査の関係

4. MS および MS 関連指標と CPI 検査および GCF バイオマーカー検査との関係

GCF バイオマーカーは、数値の順に Q1 ~ Q3 の 3 分位し、MS および MS 関連指標との関係性を評価した。その結果、MS および MS 関連指標と GCF バイオマーカー検査との関係は、MS 所見において AST の年齢・喫煙歴・飲酒歴・歯磨き回数・残存歯数調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.99 (0.99 ~ 3.99) であり、関連傾向はみとめるものの明らかな有意差は認められなかった。また、CPI 検査と MS および MS 関連指標との関係は、それぞれにおいて明らかな有意差は認められなかった (表 3)

| GCF | 項目 | 調整+ | 調整- | Crude | Adjust** | BMI+ | BMI- | Crude | Adjust** | 歯石+ | 歯石- | Crude | Adjust** |
|-----|----|----------|----------|------------------|------------------|----------|----------|------------------|------------------|----------|----------|------------------|------------------|
| | | | | | | | | | | | | | |
| LF | Q1 | 8228.9% | 19679.3% | 1.00 | 1.00 | 8923.4% | 17376.9% | 1.00 | 1.00 | 9232.3% | 18996.9% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 9523.2% | 19397.2% | 1.180(0.81-1.68) | 1.270(0.86-1.88) | 8723.3% | 22176.7% | 0.993(0.71-1.41) | 1.020(0.69-1.52) | 8736.2% | 20199.9% | 0.980(0.69-1.32) | 0.950(0.69-1.32) |
| | Q3 | 9121.0% | 20209.0% | 1.070(0.79-1.45) | 1.070(0.79-1.45) | 8923.1% | 22976.9% | 0.993(0.71-1.41) | 0.970(0.69-1.44) | 9022.3% | 19997.7% | 0.950(0.69-1.32) | 0.950(0.69-1.32) |
| AT | Q1 | 8820.4% | 20188.6% | 1.00 | 1.00 | 8822.4% | 22277.2% | 1.00 | 1.00 | 10024.6% | 18985.4% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 8821.9% | 19188.9% | 1.000(0.74-1.30) | 1.140(0.77-1.70) | 8824.0% | 21175.9% | 0.993(0.74-1.30) | 1.120(0.79-1.60) | 8228.4% | 19776.9% | 0.790(0.59-1.12) | 0.790(0.59-1.14) |
| | Q3 | 8821.4% | 20188.6% | 1.000(0.74-1.40) | 1.000(0.79-1.32) | 8822.9% | 22177.9% | 0.993(0.71-1.41) | 0.940(0.69-1.26) | 9321.7% | 20988.9% | 0.980(0.69-1.34) | 0.980(0.69-1.34) |
| AST | Q1 | 4628.4% | 12873.6% | 1.00 | 1.00 | 3526.1% | 13878.9% | 1.00 | 1.00 | 5421.9% | 12098.0% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 10229.9% | 23870.1% | 1.190(0.79-1.70) | 1.350(0.89-2.03) | 8123.8% | 28078.2% | 1.240(0.79-1.83) | 1.200(0.82-1.75) | 10731.4% | 23488.9% | 1.000(0.69-1.51) | 1.040(0.69-1.57) |
| | Q3 | 10234.7% | 23855.6% | 1.400(0.99-2.21) | 1.460(0.99-2.20) | 8424.3% | 28278.7% | 1.270(0.82-1.90) | 1.240(0.79-1.90) | 11422.9% | 23287.9% | 1.090(0.74-1.62) | 1.070(0.71-1.63) |
| CPI | S2 | 24029.7% | 57970.2% | 1.00 | 1.00 | 18822.8% | 49877.2% | 1.00 | 1.00 | 23731.2% | 58788.4% | 1.00 | 1.00 |
| | S3 | 8328.9% | 12780.9% | 1.54(1.19-2.07)* | 1.68(0.79-3.74) | 3028.1% | 15171.9% | 1.20(0.94-1.60) | 1.140(0.81-1.67) | 7426.2% | 12804.8% | 1.20(0.81-1.82) | 0.940(0.67-1.32) |

表3: CPIおよびGCFバイオマーカー検査とMS関連指標(腹囲、BMI、血圧)との関係

| GCF | 項目 | 調整+ | 調整- | Crude | Adjust** | 脂質+ | 脂質- | Crude | Adjust** | 血糖+ | 血糖- | Crude | Adjust** |
|-----|----|----------|----------|------------------|------------------|----------|----------|------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| | | | | | | | | | | | | | |
| LF | Q1 | 4325.9% | 23584.2% | 1.00 | 1.00 | 5118.2% | 22791.7% | 1.00 | 1.00 | 2929.9% | 23291.9% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 5018.1% | 22631.9% | 1.260(0.71-2.17) | 1.200(0.63-2.11) | 5018.4% | 22631.9% | 1.000(0.69-1.40) | 1.000(0.69-1.40) | 2928.7% | 23291.9% | 0.980(0.69-1.32) | 1.000(0.69-1.32) |
| | Q3 | 5017.0% | 24403.0% | 1.120(0.79-1.57) | 1.220(0.79-1.65) | 5018.0% | 22631.9% | 1.000(0.69-1.40) | 1.000(0.69-1.40) | 2912.2% | 23287.9% | 1.410(0.82-2.42) | 1.440(0.69-2.70) |
| AT | Q1 | 4617.0% | 24033.0% | 1.00 | 1.00 | 5218.0% | 23782.0% | 1.00 | 1.00 | 3110.7% | 23698.2% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 4618.0% | 23363.9% | 0.970(0.62-1.50) | 1.010(0.64-1.60) | 5620.1% | 22878.9% | 1.150(0.79-1.70) | 1.270(0.81-2.00) | 2173.9% | 23882.9% | 0.880(0.69-1.12) | 0.870(0.67-1.21) |
| | Q3 | 5017.1% | 24382.9% | 1.200(0.85-1.70) | 1.050(0.69-1.60) | 5217.7% | 24182.2% | 0.980(0.69-1.34) | 1.000(0.69-1.40) | 2411.8% | 23998.4% | 1.000(0.69-1.40) | 1.020(0.69-1.51) |
| AST | Q1 | 2818.1% | 14683.9% | 1.00 | 1.00 | 3621.8% | 13678.2% | 1.00 | 1.00 | 1208.4% | 14293.1% | 1.00 | 1.00 |
| | Q2 | 5817.0% | 28303.0% | 1.270(0.81-1.70) | 1.230(0.79-1.67) | 5413.8% | 13784.2% | 0.970(0.62-1.47) | 0.980(0.69-1.34) | 3209.4% | 14098.9% | 1.400(0.79-2.50) | 1.330(0.75-2.34) |
| | Q3 | 5817.1% | 29782.9% | 1.270(0.81-1.70) | 1.090(0.65-1.84) | 5619.7% | 27982.0% | 0.980(0.69-1.34) | 0.770(0.57-1.03) | 4212.1% | 14687.9% | 1.870(0.94-3.69) | 1.990(0.89-4.88) |
| CPI | S2 | 12813.2% | 69034.2% | 1.00 | 1.00 | 12718.8% | 68783.0% | 1.00 | 1.00 | 8210.1% | 74188.9% | 1.00 | 1.00 |
| | S3 | 5022.8% | 16078.2% | 1.78(1.20-2.61)* | 1.270(0.88-1.80) | 5224.8% | 15878.2% | 1.65(1.19-2.27)* | 1.090(0.74-1.62) | 2114.8% | 17988.2% | 1.550(0.94-2.54) | 1.140(0.71-1.81) |

表4: CPIおよびGCFバイオマーカー検査とMSおよびMS関連指標(脂質、血糖)との関係

結論として、本研究では CPI および GCF バイオマーカーと MS および MS 関連指標との関連性を認めなかった。今後、対象者のより詳細な口腔状態を含めた縦断的研究が必要であると思われる。

さらに、集団検診において GCF バイオマーカー検査に代わる非侵襲的、簡易的な検査の必要性が示唆された。

主な発表論文等

[雑誌論文] 計 1 件

西垣 勝, 山本俊郎, 金村成智 他: GCF バイオマーカー検査を用いた歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性についての横断的研究. 口衛誌, 査読有, 第 64 巻, 第 3 号, 261-268, 2014.

[学会発表] 計 3 件

-cryptoxanthin influences cytokine production of human gingival fibroblasts. Fumishige Oseko, Toshiro Yamamoto, Takeshi Amemiya, Masaru Nishigaki, Adachi Tetuya, Ichioka Hiroaki, Honjyo Kenichi, Masakazu Kita2 and Narisato Kanamura. 2nd Meeting of the IADR-APR, Bangkok, Thailand, 21-23 August 2013.

歯肉溝バイオマーカー検査を用いた歯周病とメタボリックシンドロームとの関係についての横断的研究. 西垣 勝, 山本俊郎, 宮谷史太郎, 渡邊 功, 松井大輔, 赤松佑紀, 大迫文重, 雨宮 傑, 尾崎悦子, 栗山長門, 高梨芳彰, 武田和夫, 渡邊能行, 金村成智. 第 25 回日本口腔科学会近畿地方会 2013/12/7 大阪

歯周病とメタボリックシンドロームとの関係についての横断的研究. 西垣 勝, 山本俊郎, 張 端良, 松下雄亮, 大迫文重, 中村 亨, 金村成智. 第 57 回日本歯周病学会春期学術大会 2014/5/23-24 岐阜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西垣 勝 (NISHIGAKI, Masaru)

京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口

腔科学・助教

研究者番号：30398408

(2) 研究協力者

山本俊郎 (YAMAMOTO, Toshiro)

京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口

腔科学・講師

研究者番号：40347472

渡邊能行 (WATANABE, Yoshiyuki)

京都府立医科大学大学院医学研究科地域保

健医療疫学・教授

研究者番号：00191809

栗山長門 (KURIYAMA, Nagato)

京都府立医科大学大学院医学研究科地域保

健医療疫学・講師

研究者番号：60405264

藤野あかね (FUJINO, Akane)

京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口

腔科学・兼任助教

京都府健康福祉部健康対策課

研究者番号：20405327

渡邊 功 (WATANABE, Isao)

京都府立医科大学大学院医学研究科地域保

健医療疫学・助教

研究者番号：10636525.