

厚生労働科学研究費補助金  
がん予防等健康科学総合研究事業

口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす煙草煙の悪影響と  
その対策に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 栗石 聰

平成16(2004)年3月

## 目次

### I. 総括研究報告書

1. 口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす煙草煙の悪影響とその対策に関する研究・・・1

栗石 聰

### II. 分担研究報告

1. 煙草煙暴露と歯周疾患との関連性に関する縦断的疫学調査・・・7

栗石 聰

2. 煙草煙暴露と口腔疾患および視覚的症状との関連性に・・・22

についての全国調査データ利用解析と疫学調査

埴岡 隆

3. 煙草煙暴露と口腔粘膜疾患との関連性に関する調査・・・34

瀬戸 皖一

4. 煙草煙暴露と歯周病原性菌による健康破綻に関する研究・・・42

奥田 克爾

5. 煙草煙暴露と口腔保健行動との関連性に関する調査・・・48

川口 陽子

6. 喫煙対策が及ぼす歯科医療費への経済効果に関する研究・・・61

石井 拓男

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・65

- IV. 研究成果の刊行物・別冊

## I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）

総括研究報告書

口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす煙草煙の悪影響とその対策に関する研究

主任研究者 雫石 聡 大阪大学大学院歯学研究科教授

研究要旨

近年、口腔保健医療を推進するためには、その対策のひとつとして、喫煙対策は必須であることが指摘されている。本年度の研究では、煙草煙暴露が口腔疾患に及ぼす悪影響についての疫学研究および基礎研究を行うことにより、喫煙者や非喫煙者にとって煙草煙暴露が口腔疾患のリスク因子であることを明らかにすること、また、煙草煙暴露と口腔保健行動・意識に関する調査を行うとともに、喫煙が及ぼす歯科医療費への影響について医療経済面から評価法を探求することを目的とした。その結果、現在喫煙者では歯周病有病率や歯肉メラニン色素沈着のオッズ比が有意に高く、さらに、受動喫煙もまた歯周病や歯肉メラニン色素沈着に関連することが示された。また、口腔粘膜疾患についても、その有無は喫煙年数や生涯喫煙量に有意差が認められた。数種の歯周病原性細菌については、その検出は歯周ポケットの深さと関連し、心臓冠状動脈狭窄部位動脈プラークからも検出され、マウス気管内に接種すると過剰な炎症サイトカインが産生されることが示された。新聞やテレビを通じた「煙草と歯周病との関連」についての保健情報の提供は非常に少なかったことが示された。また、タバコに関する問題点や対策方法については、学生はかなり知識や情報を有していることが明らかになった。わが国では喫煙状況と歯科医療費に関する研究は少なく、喫煙者と非喫煙者の医療費では相反する結果報告がされており、国家レベル統計データを利用した、推定モデルが必要であることが示された。

分担研究者

埴岡 隆 福岡歯科大学歯学部教授  
瀬戸 皖一 鶴見大学歯学部教授  
奥田 克爾 東京歯科大学教授  
川口 陽子 東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科教授  
石井 拓男 東京歯科大学教授

A. 目的

近年、煙草煙暴露と口腔疾患、特に歯周疾患との関連性については、国外の研究を中心に、疫学研究や基礎研究によって次第に明らかになってきている。しかしながら、わが国で行われた煙草煙暴露と口腔疾患に関する疫学研究や基礎研究

ははなはだ少なく、縦断的研究や大規模な疫学研究や細菌学的な面からの基礎研究はほとんどみられない。さらに、喫煙対策として、知識の普及や禁煙支援などが非常に重要と考えられるが、煙草煙暴露と口腔保健行動・意識に関する調査もほとんど行われていない。また、歯科からみた喫煙対策が及ぼす医療経済的効果についても検討されていない。本年度の研究は、歯周疾患、メラニン色素沈着および口腔粘膜疾患に関する疫学研究や細菌学的基礎研究により、喫煙者や非喫煙者にたいする煙草煙暴露が口腔疾患に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。さらに、煙草煙暴露と口腔保健行動・意識との関連性に関する調査を行うとともに、喫煙が及ぼす歯科医療費への影響について医療経済面から評価法を探求することを目的とする。

## B. 研究方法

1. 某企業従業員 273 名を対象に、歯周診査を行い、喫煙関連性要因を含む生活習慣要因と口腔保健行動要因について自記式質問票により評価した。また、唾液中のコチニンを含む種々のバイオマーカーおよび歯周病関連性細菌を測定した。これらのデータをもとに歯周病有病と喫煙との関連性について解析した。

2. 歯科疾患実態調査と国民栄養調査の煙草煙と口腔疾患との関連性について、米国の国民健康栄養調査データを用いて分析した論文と日本の国家統計調査方法

および変数とを対比し、申請に必要な情報を検討した。

北九州市にある事業所の従業員 222 名の前歯部口腔および口唇の写真により、メラニン色素沈着の有無および沈着の広がり进行分析し、あわせて喫煙状況を質問紙により調査した。また、歯科医院を受診した子供の患者 59 名の口腔写真の歯肉メラニン色素沈着と親の喫煙状況を比較した。

3. 口腔外科外来に来院した患者 1022 名を対象者とし、口腔粘膜疾患に関する診査と喫煙や飲酒習慣を含む生活習慣等に関する質問票調査を行い、生活習慣と口腔粘膜疾患との関連性について解析した。

4. 慢性歯周炎患者 60 名、165 部位の歯周ポケット材料として Real-time (RT)-PCR 法によって調べた。 *P. gingivalis*、*T. denticola* 混合感染による肺炎発症メカニズムについてマウス肺炎モデルを用いて解析した。心臓冠状動脈狭窄部位動脈内壁プラークからの歯周病原性細菌についての RT-PCR 法で調べた。

5. 10 年間に新聞に掲載された「煙草と歯周病との関連」記事について解析した。さらに、11 年間に日本歯科医師会が提供するテレビの健康情報番組で放映された「煙草と歯周病との関連」情報について調べた。また、歯学部学生 64 名を対象に、KJ 法を用いて「タバコ」に関する学生の自由意見を収集し、その結果

を解析した。

6. 喫煙習慣と医療費ならびに歯科医療費についての関係を求めるために、“たばこ”、“喫煙習慣”、“医療費”、“歯科医療費”、“禁煙”をキーワードに、過去10年程度の報告について検討した。

なお、疫学研究および動物実験については、実施前に、所属施設の倫理委員会等で承認を得た。

### C. 研究結果および考察

1. 質問票による現在喫煙者と元・非喫煙者と唾液コチニン量とはよく一致していたが、質問票による受動喫煙の有無と唾液コチニン量とはあまり一致していなかった。そして、現在喫煙者は非喫煙者よりも有意に高い歯周病有病歯率を示し、また、pack-years と歯周病有病歯率との間には正の相関がみられた。質問票による受動喫煙の有無では歯周病有病歯率には差は認められなかったが、唾液コチニン量により分けられた煙草煙低曝露群は非曝露群よりも有意に高い歯周病有病歯率を示した。これらの結果から、受動喫煙が歯周病有病状態に悪影響を及ぼすことが示唆された。

2. 国民栄養調査と歯科疾患実態調査をもとに、喫煙の歯周炎へのオッズ比と喫煙本数との量-反応関係、受動喫煙の乳歯う蝕および歯周炎への影響について分析が可能と考えられた。

歯肉メラニン色素沈着に対する熟練者による判定では、能動喫煙の粗オッズ比

は17.8であった。また、口唇のメラニン色素沈着に対する能動喫煙の粗オッズ比は4.2であった。年齢および性を調整して、子供の歯肉メラニン色素沈着に対する親の喫煙のオッズ比は、5.6で有意であった。

3. 口腔粘膜疾患については、現在の喫煙習慣や飲酒習慣の有無で差はみられなかったが、喫煙年数および Brinkman 指数や飲酒年数および Sake 指数に有意差がみられた。このことより、口腔粘膜疾患の発現には、現在の喫煙や飲酒の状況よりも、煙草煙やアルコールに曝露される期間が関与していることが示された。

4. 慢性歯周炎患者細菌叢について、*P. gingivalis*, *T. forsythia* および *T. denticola* の検出と病態との関連性を調べたところ、pocket depth は、3菌種が共に検出される部位が最も深く、次いで2菌種検出部位であった。

マウス気管内に *P. gingivalis* と *T. denticola* とを混合接種すると、細胞洗浄液中の TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  の産生が単独感染よりも有意に上昇した。これらの結果は、肺胞組織でこれらの菌体成分の刺激により過剰な炎症性サイトカインが産生され重症化するものと考えられた。

心臓冠状動脈狭窄部位動脈内壁プラークからの数種類の歯周病原性細菌が5~25%の割合で検出された。現在、歯周病の病態ならびに喫煙の有無との関連を解析している。

5. 10年間の新聞記事の中で、煙草と

の関連が最も多く述べられていた疾病は、肺がん（823 件）であり、歯周病については 10 年間で 45 件であった。歯周病と煙草との関連について述べられていた関連記事は、45 件中 30 件であった。胃潰瘍や歯周病では記事数が少なく、これらの疾患に対する煙草の健康影響について知っている人の割合は低かった。

日本歯科医師会が提供するテレビの健康情報番組では、計 10 件の番組の中で、煙草と歯周病との関連が説明されていた。これは、同期間に放映された番組全体の 1.8%であった。

歯科学生は、タバコに関する問題点や対策等に関する知識や情報がある程度有しており、喫煙者も非喫煙者も自分達ができることを考えていることが明らかになった。

6. わが国では喫煙状況と歯科医療費に関する研究は少なく、また、喫煙状況と医療費の研究においても、医療費習慣別の医療費積算からの研究が多く、喫煙者と非喫煙者の医療費では相反する結果報告がされて、喫煙と医療費の関係を十分反映できるものでなかった。そして、国家レベル統計データを利用した、推定モデルが必要であることが示された。

#### D. 結論

1. 現在喫煙者は非喫煙者よりも有意に高い歯周病有病歯率を示した。また、唾液コチニン量により分けられた煙草煙低曝露群は非曝露群よりも有意に高い歯周

病有病歯率を示した。これらの結果から、受動喫煙が歯周病有病状態に悪影響を及ぼすことが示唆された。

2. 国民栄養調査および歯科疾患実態調査データリンケージを行うことにより、能動喫煙と歯周炎の量-反応関係、受動喫煙と乳歯う蝕および歯周炎の関係について分析することが可能であることが判明した。また、能動喫煙および受動喫煙が歯肉メラニン色素沈着と関連することが示された。

3. 口腔粘膜疾患の発現においては、現在の喫煙、飲酒よりも、喫煙年数、飲酒年数が関与することが示された。

4. 慢性歯周炎患者の深いまたは歯肉出血のみられる歯周ポケットに特定の歯周病原性細菌が検出された。*P. gingivalis* と *T. denticola* 混合感染群は、マウス肺炎モデルで強い病原性を発揮した。数種の歯周病原性細菌が心冠状動脈内壁プラークから検出された。

5. わが国においてはこれまで新聞やテレビを通じた「煙草と歯周病との関連」についての保健情報の提供は非常に少なかったことが判明した。また、タバコに関する問題点や対策方法については、学生はかなり知識や情報を有していることが明らかになった。

6. 喫煙が及ぼす歯科医療費への経済的影響に関する研究については、個人情報を使用せず既存の国民医療費、死亡率、受領率、国民人口構成、国民喫煙率などの国家レベル統計データを利用した、推

定モデルが必要であることが示された。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuboniwa, M., Amano, A., Kimura, R. K., Sekine, S., Kato, S., Yamamoto, Y., Okahashi, N., Iida, T. and Shizukuishi, S.: Quantitative detection of periodontal pathogens using real-time PCR with TaqMan probes. *Oral Microbiol. Immun.*, 2004, 19(1), in press
- 2) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, Nagata, H., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K., Shizukuishi, S.: Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2004, 83(2): 161 - 165
- 3) Ojima, M., Hanioka, T., Kuboniwa, M., Nagata, H. and Shizukuishi, S.: Development of Web-based intervention system for periodontal health: a pilot study in the workplace. *Med. Inform.*, 2003, 28(4) : 291-298
- 4) 雫石聡, 小島美樹: 口腔疾患のリスクファクター: 喫煙習慣. *DENTAL DIAMOND*, 2003, 28(8): 26-31
- 5) 永田英樹, 小島美樹, 雫石聡, 武村あかね, 日野出大輔, 福井誠, 中村亮: 喫煙者の歯周病に対するビタミン C およびビタミン E 摂取の有効性の検討. *口腔衛生学会雑誌*, 2003, 53(5): 544-553
- 6) 埴岡隆: 歯肉メラニン色素沈着と喫煙の関係. *歯界展望*, 2004, 103(4), 印刷中
- 7) Ihara H., Miura T., Kato T., Ishihara K., Nakagawa T., Yamada S. and Okuda K.: Detection of *Campylobacter rectus* in periodontitis sites by monoclonal antibodies. *J. Periodont. Res.*, 2003, 38: 64-72
- 8) Okuda K., Kimizuka R., Katakura A., Nakagawa T. and Ishihara K.: Ecological and immunopathological implications of oral bacteria in *Helicobacter pylori*-infected disease. *J. Periodontol.*, 2003, 74: 123-128
- 9) Asano H., Ishihara K., Nakagawa T., Yamada S. and Okuda K.: Relationship between transmission of *Porphyromonas gingivalis* and Fim A type in spouses. *J. Periodontol.*, 2003, 74: 1355-1360
- 10) Okuda M., Kaneko Y., Ichinohe T., Ishihara K. and Okuda K.: Reduction of potential respiratory pathogens by oral hygienic treatment in patients undergoing endotracheal anesthesia. *J. Anesth.*, 2003, 17: 84-91
- 11) Inagaki S., Ishihara K., Yasaki Y., Yamada, S. and Okuda K.: Antibody responses of periodontitis patients to



gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. J. Periodontol., 2003, 74: 1432-1439

12) Kimizuka R., Kato T., Ishihara K. and Okuda K.: Mixed infections with *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* cause excessive inflammatory responses in a mouse pneumonia model compared with mono-infections. Micro. Infect., 2003, 5: 1357-1362

## 2. 学会発表

1) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Takeshita, T., Morimoto, K., Shizukuishi, S. : Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. The 81th General Session, International Association for Dental Research, 2003, June 25-28, Goteborg.

2) Kuboniwa, M., Amano, A., Tsukumo, K., Kato, S., Ehara, M., S. Shizukuishi: Quantitative analysis of periodontal pathogens by Real-time PCR with TaqMan-probes. The 81th General Session, International Association for Dental Research, 2003, June 25-28, Goteborg.

3) Nagata, H., Ojima, M., Hinode, D., Fukui, M., Takemura A., Grossi, S. G., Shizukuishi, S., Nakamura, R. :

Vitamin C and E supplements suppress periodontal disease in smokers. The 89th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology, 2003, Sep. 20-24, San Francisco.

4) Shizukuishi, S. : Lifestyle as risk factor of Periodontal disease. The 20th General Meeting of Korea Division of the International Association for Dental Research, 2003, December 12, Seoul.

5) 古川清香、阿部 智、品田佳世子、川口陽子: マスメディアを介した歯科保健情報について. 第 52 回日本口腔衛生学会, 2003 年 9 月 27 日, 北九州.

## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす煙草煙の悪影響とその対策に関する研究  
－煙草煙暴露と歯周疾患との関連性に関する縦断的疫学調査－

分担研究者 雫石 聰 大阪大学大学院歯学研究科教授

研究要旨

煙草煙が歯周病有病状態におよぼす影響を明らかにする目的で、喫煙習慣、喫煙量および唾液コチニン量を煙草煙暴露の指標とし、これらが歯周病有病歯率におよぼす影響について断面的に解析した。その結果、質問票による現在喫煙者と元・非喫煙者と唾液コチニン量とはよく一致していたが、質問票による受動喫煙の有無と唾液コチニン量とはあまり一致していなかった。そして、現在喫煙者は非喫煙者よりも有意に高い歯周病有病歯率を示し、また、pack-years と歯周病有病歯率との間には正の相関がみられた。質問票による受動喫煙の有無では歯周病有病歯率には差は認められなかったが、唾液コチニン量により分けられた煙草煙低曝露群は非曝露群よりも有意に高い歯周病有病歯率を示した。これらの結果から、受動喫煙が歯周病有病状態に悪影響を及ぼすことが示唆された。

A. 目的

「健康日本21」において、歯の健康、特に、歯周疾患の改善は、口腔保健医療の重要な課題であり、その一つの対策として、喫煙対策は必須であることが指摘されている。近年、煙草煙が歯周疾患に及ぼす悪影響に関する研究は、主に国外での疫学研究や基礎研究の面から様々な根拠が示されつつある。しかしながら、国内での煙草煙暴露と歯周疾患との関連性についての大規模な疫学研究や縦断的疫学研究などが極めて少なく、受動喫煙などの影響もほとんど解明されていない

のが現状である。本研究では、喫煙習慣、喫煙量、唾液コチニン量を煙草煙暴露の指標とし、これらが歯周組織の状態、歯周病関連性細菌、唾液バイオマーカーにどのような変化を起こすかを調べ、煙草煙暴露が喫煙者や非喫煙者等の歯周疾患に及ぼす悪影響について解明することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象者

対象者は、労働安全衛生法に基づき行われた2003年度定期健康診断を受診し

た大阪府下某企業従業員とした。医科健康診断と歯科健康診断の両方を受診し、また、口腔診査を受け、かつ自記式質問票による調査にも全て回答し、データとして採用できたのは 273 名（年齢 40.6 ±11.3 歳、男性 236 名、女性 37 名）であった（表 1）。本研究の実施について、全ての対象者からインフォームドコンセントが得られた。

## 2. 歯周診査

歯周診査は、予めキャリブレーションを行った 3 名の歯科医師が、人工照明下で圧力調整式の歯周プローブ VIVACARE TPS PROBE™ (Vivadent, Schaan, Liechtenstein) を用い、常に 20g の力で第三大臼歯を除く全ての歯を診査し、歯周ポケット深さおよびアタッチメントレベルを測定した。なお、3.5mm 以上の歯周ポケット深さ（以下、PPD : Probing Pocket Depth）を有する歯を歯周病有病歯とした。歯周病有病歯数を現在指数で除し、百分率で評価した歯周病有病歯率（以下、%PPD）を歯周病の指標として解析に使用した。

## 3. 質問票調査

自記式質問票を事前に配布し、健診当日に、記入漏れ等の不備がないか確認し回収した。生活習慣要因は、森本らの提唱した生活習慣指数の項目に基づき、飲酒、喫煙、睡眠時間、朝食、栄養バランス、労働時間、運動、自覚的ストレス等の自記式質問票により評価された。

喫煙関連性要因について、喫煙状態お

よび喫煙量は、現在喫煙、非喫煙、または元喫煙といった各自の喫煙状態を調べ、喫煙量は 20 本を 1pack とし、(1 日あたりの喫煙本数/20) × (喫煙年数) を pack-years として算出した。受動喫煙に関する質問票は、平成 10 年度喫煙と健康問題に関する実態調査票に準じた。

口腔保健行動については、歯磨回数、歯頸部歯磨方法、補助器具の使用等の口腔保健行動等から成る自記式質問票により評価した。

## 4. 唾液中のバイオマーカーおよび歯周病関連性細菌の測定

唾液試料は、パラフィンを咀嚼することによる刺激唾液約 2.0ml を滅菌スピッツに採取した。

唾液を用いた生化学検査として、コチニン、ラクトフェリン (Lf)、分泌型 IgA (sIgA)、プロスタグランディン E2 (PGE2)、インターロイキン 1-β (IL1-β) およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) は、それぞれ酵素免疫抗体法 (ELISA) により通法で測定した。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、乳酸脱水素酵素 (LDH) およびアルカリホスファターゼ (ALP) はそれぞれ酵素法により通法で測定した。

唾液を用いた歯周病関連性細菌学検査は、Real-Time PCR 法を用いた Kuboniwa et al. (2004) の方法で行った。測定した歯周病関連性細菌と用いたプライマーを表 2 に示した。

## 5. 統計解析

種々の要因における歯周病有病の比較についての統計解析は、Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis 検定および多重比較 (post-hoc 検定) を、統計ソフト (Stat view Version 5.0J, SAS Inc.; SPSS Version 10.0J, SPSS Inc.) を用いて行った。

### C. 研究結果

#### 1. 対象者の歯周状態

対象者の 3.5mm 以上の歯周ポケットをもつ %PPD は 0% から 100% までの分布を示し、その平均値 (±標準偏差) は 18.5 (±21.4) % であった (図 1)。現在指数の分布は 15 歯から 28 歯まで分布し、その平均値 (±標準偏差) は 26.6 (±2.0) 歯であり (図 2)、歯周状態への歯の喪失の影響は、比較的少ないものと考えられた。

#### 2. 喫煙状態と唾液コチニン量

質問票による喫煙状態は表 3 に示す。現在喫煙者は 99 名 (38%) であり、非喫煙者は 112 名 (43%) であった。また、元・非喫煙者のなかで、「受動喫煙あり」と答えた者が 145 名で、「受動喫煙なし」に答えた者は 16 名であった。喫煙習慣をもとに唾液コチニン量を比較した (図 3)。現在喫煙者の唾液コチニン量は  $138.8 \pm 92.9$  ng/ml で、元喫煙者や非喫煙者の唾液コチニン量より有意に高い値を示したが、元喫煙者と非喫煙者との間には唾液コチニン量に差はみられ

なかった。質問票による喫煙状態と唾液コチニン量との関係を調べるために、喫煙状態を基に唾液コチニン量の特異度、感度を求め、ROC 曲線の解析を行った (図 4)。現在喫煙者と非喫煙者に対する唾液コチニン量の ROC 曲線は左上方に突出し、ROC 曲線下部の面積は 0.972 であり、唾液コチニン量のカットオフ値 8.3 ng/ml の時に最大の特異度、感度を示し、それぞれの値は 0.969 と 0.949 で、非常に高い値を示した。

質問票を基に受動喫煙の有・無群に分け、唾液コチニン量を比較したところ、受動喫煙の有無により唾液コチニン量に差は認められなかった (図 5)。さらに、受動喫煙の有無と唾液コチニン量との関係について ROC 曲線を解析したところ (図 6)、唾液コチニン量の ROC 曲線下部の面積は 0.493 であり、特異度、感度が最大となる唾液コチニン量のカットオフ値は 1.15 であったが、その時の特異度、感度はそれぞれ 0.56 と 0.55 で非常に低い値を示した。

1 日の喫煙本数および喫煙期間と唾液コチニン量との関係について図 7 に示す。1 日の喫煙本数と唾液コチニン量との間には相関係数 0.60 と有意の正の相関を示したが、喫煙期間と唾液コチニン量との間には有意の相関はみられなかった。

#### 3. 喫煙状態および唾液コチニン量と歯周病有病状態との関連性

現在喫煙者、元喫煙者および非喫煙者の歯周病有病状態を比較したところ (図

8)、現在喫煙者は非喫煙者に比して有意に高い%PPDを示した。また、1日の喫煙本数および喫煙期間と%PPDとの間には有意の正の相関が認められ(図9)、さらに、生涯喫煙量として pack-years を指標にしたところ、その相関係数は0.39で、有意であった(図10)。質問票による受動喫煙の有無による歯周病有病状態への影響は図11に示すように、受動喫煙の有・無群の間で%PPDに差はみられなかった。

唾液コチニン量により、煙草煙高曝露群(唾液コチニン量 $\geq 8.3\text{ng/ml}$ )、低曝露群( $0 < \text{唾液コチニン量} < 8.3\text{ng/ml}$ )および非曝露群(唾液コチニン量 $=0\text{ng/ml}$ )とし、歯周病有病状態を比較した(図12)。高曝露群の%PPDは $23.9 \pm 22.0$ であり、非曝露群よりも有意に高い歯周病有病状態を示した。さらに、低曝露群の%PPDは $17.3 \pm 22.7$ を示し、非曝露群との間に有意の差が認められた。

#### 4. 唾液中のバイオマーカー

唾液バイオマーカーの測定値の分布を図13に示す。ほとんどのバイオマーカーの分布は正規分布を示した。それぞれの平均値と標準偏差は、AST:  $58.6 \pm 42.1\text{IU/L}$ 、LDH:  $354.9 \pm 294.7\text{IU/L}$ 、ALP:  $14.9 \pm 12.0\text{IU/L}$ 、Lf:  $8.9 \pm 11.3\ \mu\text{g/mL}$ 、sIgA:  $89.4 \pm 58.3\ \mu\text{g/mL}$ 、PGE2:  $93.3 \pm 174.7\text{pg/mL}$ 、IL 1- $\beta$ :  $180.3 \pm 197.5\text{pg/mL}$ 、MMP-9:  $253.4 \pm 173.8\text{ng/mL}$ であった。

#### 5. 唾液中の歯周病関連性細菌の菌数お

よびその比率

表4に測定した歯周病関連性細菌の菌数とその比率を示す。*P. gingivalis*、*P. intermedia* および *P. nigrescens* が0.1%以上を示したのに対して、*T. forsythia*、*A. actinomycetemcomitance* や *T. denticola* は低い比率を示した。

#### D. 考察

本研究の対象者は、大阪府下工業地域の中小企業従業員であり、職種としては、現場製造業従事者が多数を占めるものの事務職の者も含まれており、男性が多く、平均年齢も約40歳であった。本研究の結果は、中規模の製造業従業員の歯周保健状態と喫煙習慣を反映しているものと考えられる。

喫煙状態と唾液コチニン量については、現在喫煙者は非および元喫煙者に比べて有意に高い唾液コチニン量を示し、煙草煙曝露の状態をよく反映していると考えられた。現在と非・元喫煙者を唾液コチニンレベルによる分別をROC曲線で解析したところ、ROC曲線の下部の面積は0.972と非常に有効であることが示された。これらの結果は、質問票による現在喫煙者と非喫煙者とそれぞれの唾液コチニンレベルがよく一致していることを示唆している。

一方、受動喫煙については、質問票による受動喫煙の有無と唾液コチニンレベルはあまり一致しておらず、最大を示す特異度と敏感度は、それぞれ0.969と

0.949 であった。これらの結果は、質問票による受動喫煙の有無については煙草煙曝露を正確に反映しておらず、唾液コチニン量を受動喫煙の指標にする方が良いと考えられた。

喫煙の歯周病有病状態に及ぼす影響については、他に多くの研究の結果と一致して、現在喫煙者は非喫煙者に比べて有意に高い%PPD を示し、喫煙量についても%PPD と pack-years とは有意の正の相関がみられ、量-反応関係を有していた。しかし、受動喫煙の有無では、歯周病有病状態に差は認められなかった。一方、低煙草煙曝露群 (0<唾液コチニン量<8.3ng/ml) と非曝露群 (唾液コチニン量=0ng/ml) とに分けて比較したところ、低曝露群は非曝露群に比して有意に高い歯周病有病状態を示し、歯周病も受動喫煙の影響を受けることが示唆された。

本研究では、唾液のバイオマーカーや歯周病関連性細菌を測定したが、それぞれ過去の研究の測定値のレベルはほぼ一致していた。今後、喫煙状態および歯周病有病状態と唾液中のバイオマーカーならびに歯周病関連性細菌との関連性についてさらに解析を行う予定である。

#### E. 結論

1. 質問票による現在喫煙者と元・非喫煙者と唾液コチニン量とはよく一致していた。

2. 質問票による受動喫煙の有無と唾液

コチニン量とはあまり一致していなかった。

3. 現在喫煙者は非喫煙者よりも有意に高い歯周病有病歯率を示し、また、pack-years と歯周病有病歯率との間には正の相関がみられた。

4. 質問票による受動喫煙の有無で歯周病有病歯率には差は認められなかったが、唾液コチニン量により分けられた煙草煙低曝露群は非曝露群よりも有意に高い歯周病有病歯率を示した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kuboniwa, M., Amano, A., Kimura, R. K., Sekine, S., Kato, S., Yamamoto, Y., Okahashi, N., Iida, T. and Shizukuishi, S.: Quantitative detection of periodontal pathogens using real-time PCR with TaqMan probes. *Oral Microbiol. Immun.*, 2004, 19(1), in press.

2) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, Nagata, H., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K., Shizukuishi, S.: Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2004, 83(2): 161 - 165

3) Ojima, M., Hanioka, T., Kuboniwa,

M., Nagata, H. and Shizukuishi, S.: Development of Web-based intervention system for periodontal health: a pilot study in the workplace. Med. Inform., 2003, 28(4): 291-298

4) 雫石聡, 小島美樹: 口腔疾患のリスクファクター: 喫煙習慣. DENTAL DIAMOND, 2003, 28(8): 26-31

5) 永田英樹, 小島美樹, 雫石聡, 武村あかね, 日野出大輔, 福井誠, 中村亮: 喫煙者の歯周病に対するビタミンCおよびビタミンE摂取の有効性の検討: 口腔衛生学会雑誌, 2003, 53(5): 544-553

## 2. 学会発表

1) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Takeshita, T., Morimoto, K., Shizukuishi, S.: Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. The 81th General Session, International Association for Dental Research, 2003, June 25-28, Goteborg.

2) Kuboniwa, M., Amano, A., Tsukumo, K., Kato, S., Ehara, M., S. Shizukuishi: Quantitative analysis of periodontal pathogens by Real-time PCR with TaqMan-probes. The 81th General Session, International Association for Dental Research, 2003, June 25-28, Goteborg.

3) Nagata, H., Ojima, M., Hinode, D.,

Fukui, M., Takemura A., Grossi, S. G., Shizukuishi, S., Nakamura, R.: Vitamin C and E supplements suppress periodontal disease in smokers. The 89th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology, 2003, Sep. 20-24, San Francisco.

4) Shizukuishi, S.: Lifestyle as risk factor of Periodontal disease. The 20th General Meeting of Korea Division of the International Association for Dental Research, 2003, December 12, Seoul.

H. 研究協力者

田中宗雄

(大阪大学大学院歯学研究科講師)

林直治

(大阪大学大学院歯学研究科助手)

西田伸子

(大阪大学大学院歯学研究科大学院生)

森本 兼曩

(大阪大学大学院医学系研究科教授)



表1 対象者の性別および年齢の分布

年齢	男性	女性	計
0-19	5	0	5
20-39	96	22	118
40-59	133	15	148
60-	2	0	2
計	236	37	273
年齢 (平均±標準偏差)	41.2±10.9	36.8±13.2	40.6±11.3

表2 唾液中の歯周病関連性細菌検出に使用したプライマー

細菌	プローブセット	Ta(°C)	参考
Universal	5'-TCCTACGGGAGGCAGCAGT-3'	58	Mretin et al., 2002
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5'-ACCTTACCOGGGATTGAAATG-3'	57	Kuboniwa et al., 2003
<i>Tanarella forsythia</i>	5'-AGCGATGGTAGCAATACCTGTC-3'	57	Kuboniwa et al., 2003
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	5'-CCCATCGCTGGTTGGTTA-3'	57	Kuboniwa et al., 2003
<i>Treponema denticola</i>	5'-CCGAATGTGCTCATTACATAAAGGT-3'	57	Kuboniwa et al., 2003
<i>Prevotella intermedia</i>	5'-TCCACCGATGAATCTTTGGTC-3'	56	Kuboniwa et al., 2003
<i>Prevotella nigrescens</i>	5'-CCGTTGAAAGACGGCCTAA-3'	57	Kuboniwa et al., 2003

表3 質問票による喫煙状態

喫煙状態	人数
現在喫煙者	99
元喫煙者	49
非喫煙者	112
計	260
元・非喫煙者	161
受動喫煙あり	145
受動喫煙なし	16

表4 唾液中に存在する歯周病関連性細菌の菌数と比率

N=235	細菌数				比率(%)			
	平均	標準偏差	最小値	最大値	平均	標準偏差	最小値	最大値
Universal	2.9E+09	1.8E+10	37	2.6E+11				
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	21283	67572	0	521331	0.175	0.581	0	4.827
<i>Tanarella forsythia</i>	976	1731	0	10751	0.009	0.02	0	0.185
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	570	3525	0	35777	0.003	0.017	0	0.154
<i>Treponema denticola</i>	1575	3762	0	38529	0.014	0.04	0	0.318
<i>Prevotella intermedia</i>	53018	170940	0	2022388	0.429	1.001	0	5.661
<i>Prevotella nigrescens</i>	44447	101815	0	943111	0.287	0.62	0	5.437

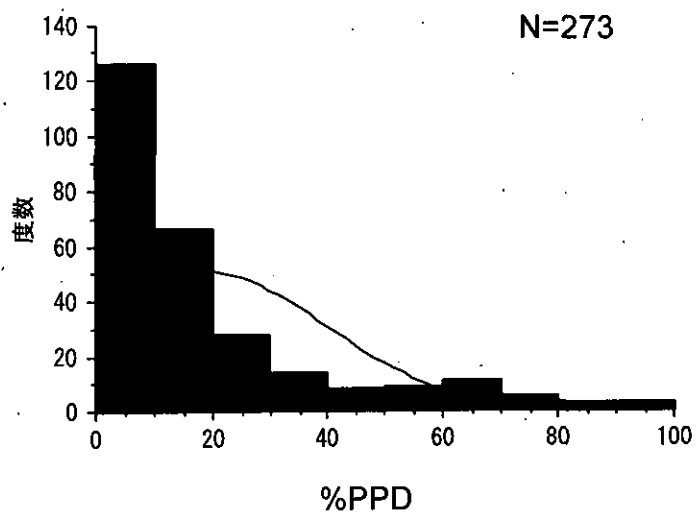


図1 歯周病有病歯率の分布

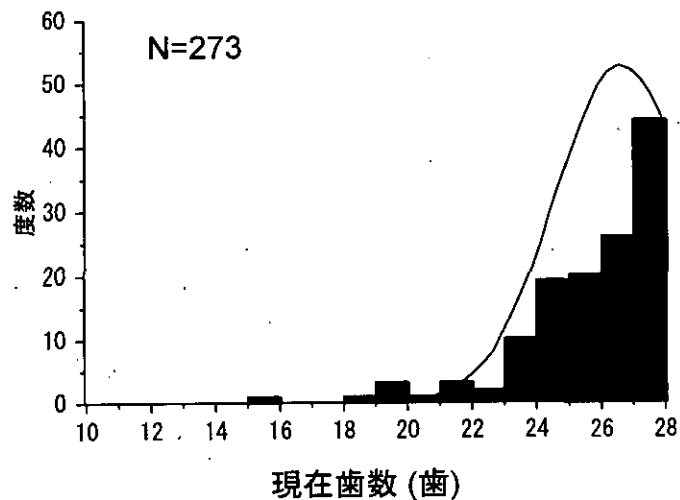


図2 現在歯数の分布

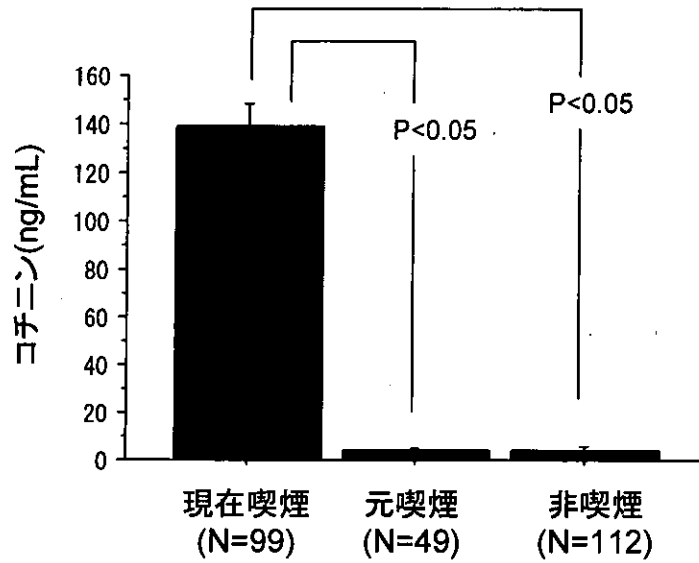


図3 喫煙習慣と唾液コチニン量との関連性

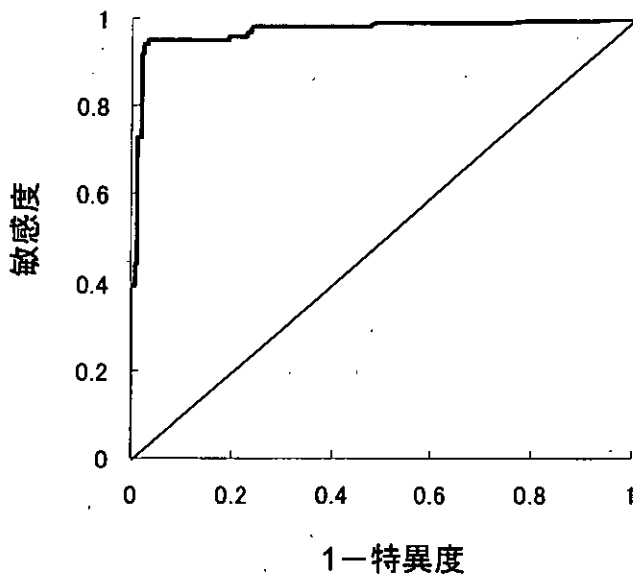


図4 質問票による喫煙状態の正確性を調べる指標として唾液コチニン量を用いた時のROC曲線