

厚生労働科学研究費補助金

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 雫石 聰

平成17（2005）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
霽石 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	10
霽石 聰	
2. 諸外国の無煙タバコの健康影響研究に関する動向	30
煙草煙暴露と視覚的症狀との関連性についての疫学調査	
全国調査データ解析による煙草煙暴露と口腔疾患との関連性	
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	40
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	47
奥田 克爾	
5. 歯科学士の喫煙習慣および喫煙に関する意識調査	54
マスメディアによる「タバコと口腔内疾患との関連」についての保健情報	
—新聞記事の分析—	
歯科医療従事者を対象とした生活習慣に関する予備的調査	
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	86
石井 拓男	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	95
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（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 零石 聡 大阪大学大学院歯学研究科教授

研究要旨

本年度の研究では、昨年度に引き続き、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索すること、さらに、最近社会問題化してきているガムタバコと口腔疾患との関連性を調べることを目的とした。

その結果、唾液コチニン量に基づく受動喫煙および能動喫煙ともに、種々の生活習慣関連要因で調整しても、歯周病有病に対して有意のオッズ比を示した。また、受動喫煙ではいくつかの唾液バイオマーカーが有意に高い値を示し、受動喫煙による歯周組織への影響を示唆する結果と考えられた。さらに、症例-対照研究としての解析においても、煙草煙暴露が種々の生活習慣要因のなかでも歯周疾患に対して最も強いリスクであることが示された。歯肉および口唇メラニン色素沈着は、能動喫煙と関連があり、この所見は、喫煙者の75%以上に認められた。さらに、子どもの歯肉のメラニン色素沈着は受動喫煙と関連があることが判明した。生活習慣要因の口腔粘膜疾患発現のリスクとして、1日の喫煙量や喫煙年数が有意に高いオッズ比を示した。喫煙が歯周炎局所細菌叢に与える影響を検討したところ、喫煙者では歯周ポケットが深くなるにつれて数種の歯周病細菌の検出率が増加していた。また、煙草成分の炎症性サイトカイン産生について検討したところ、IL-8産生は、LPS刺激によって高値を示し、タバコ成分存在下ではわずかに上昇傾向を示した。歯科学士の喫煙習慣および患者に対して行う禁煙指導への関心を調査したところ、学生の喫煙行動は大学入学後に習慣化していること、また、患者への禁煙指導に対して消極的な考えであることが明らかになった。また、新聞記事の分析では、わが国におけるタバコと口腔内疾患に関する保健情報が非常に少ないことが判明した。歯科保健医療従事者を対象とした調査では、歯科医療従事者は生活習慣を改善する経験を十分に積む余地があると結論された。喫煙と歯周疾患の超過医療費算出モデルを試作し検討したところ、平成14年度の喫煙による歯周疾患の超過医療費は歯周疾患医療費の約20%と推計された。日本のガムタバコ対策は、欧米各国での紙巻タバコ流行および喫煙対策の進展等の社会的・経済的背景を勘案した科学に立脚した議論を参考にして検討する必要がある。また、文献調査等により、ガムタバコの口腔への影響として、発がん物質であるニトロソアミン類の体内への取り込み量について検討していく必要があると考えられた。

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、煙草煙が口腔疾患に及ぼす悪影響に関する研究は、歯周疾患との関連性を中心に、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口腔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。さらに、口腔保健医療機関等における喫煙対策も遅れており、また、国民への情報提供も不足し、国民が口腔疾患と喫煙との関連性に関する知識や関心の低さの原因にもなっている。

本年度の研究は、歯周疾患については、能動喫煙と受動喫煙の歯周疾患への影響とその歯周組織破壊のメカニズムを中心に、また、症例対照研究による解析も行った。さらに、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した。

また、最近社会問題化してきている噛みタバコ等と口腔疾患との関連性についても検討を加えた。大学生や地域住民の煙草煙と口腔保健行動・意識に関する調査を行い、口腔保健の面から煙草煙の影響とその対策を検討した。さらに、喫煙対策が及ぼす歯科医療費への影響を経済分析し、煙草煙暴露による損失とその対策による効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象者としては、2003年度、2004年度の定期健康診断を受診した某企業従業員某企業従業員、それぞれ273名と231名であった。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。2004年度のデータについては症例対照研究として解析した。

2. 事業所従業員 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。歯科疾患実態調査と国民栄養調査のデータをリンクして解析することにより、煙草煙曝露と口腔の健康との関連を明らかにするためにそれぞれの調査における個票

電子データの使用申請を行った。

3. 5 施設の口腔外科外来に来院した患者 1022 名を被験者とし、生活習慣に関する質問票調査と口腔粘膜疾患の診査を行った。そのデータをもとに今年度は、口腔粘膜疾患における煙草煙との関係をオッズ比を用いて検討した。ガムタバコについては文献調査をおこなった。

4. 心疾患患者 51 名の心臓冠状動脈狭窄部位から採取した血管内皮プラークの歯周病原性細菌を 16S rRNA より検出し、喫煙習慣との関連を調べた。喫煙が歯周炎局所細菌叢に与える影響を R T - P C R 法で検討した。また、タバコ成分が炎症性サイトカイン産生に及ぼす影響について検討した。

5. 歯科学士の喫煙習慣および患者に対して行う禁煙指導への関心を調査するために、2003 年 11 月～2004 年 2 月に歯科学士（3 年生 69 名、5 年生 80 名）を対象に質問票調査を行った。

情報データベース「日経テレコン 21」を利用して、1993 年 1 月～2003 年 12 月の 11 年間に、日経、朝日、毎日、読売、産経新聞の 5 紙の全国版および地方版に掲載されたタバコと口腔内疾患に関する新聞記事について分析を行った。

歯科保健医療従事者の健康習慣に関わる認識・姿勢と実践状況、ならびに住民への生活習慣療改善支援の実態を調査するために、歯科医師ならびに歯科衛生士、計 230 名を対象に自己記入・無記名の質問票調査を行った。

6. 喫煙による社会的損失の一つである喫煙と歯周疾患の超過医療費との関係を明らかにするために、算出モデルを試作し、国レベルの既出統計データから推計した。

C. 研究結果および考察

1. 質問票調査に基づく現在喫煙群は、受動喫煙有・無群よりも有意に高い歯周病有病歯率を示したが、受動喫煙有群と無群の間には有意差が認められなかった。しかし、唾液コチニン量に基づく受動喫煙群では非喫煙群より有意に高い歯周病有病歯率が認められた。煙草煙暴露について、唾液コチニン量を指標とすると質問票調査に基づく現在喫煙の有無について正確に判別できたが、質問票調査による受動喫煙の有無についての判別は困難であった。唾液コチニンを指標とした煙草煙暴露では、種々の生活習慣関連要因で調整しても、受動喫煙および能動喫煙ともに歯周病有病に対して有意のオッズ比を示した。さらに、歯周病細菌や歯周組織破壊に関連する唾液バイオマーカーに及ぼす受動喫煙および能動喫煙の影響を調べたところ、非喫煙群に比して、受動喫煙群ではインターロイキン 1- β 、アルブミンとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼにおいて有意に高い値を示し、能動喫煙群ではアルブミンとマトリックスメタロプロテアーゼ-9 は低下傾向を示し、また、*Porphyromonas gingivalis* の有意の上昇がみられた。受

動喫煙群での唾液バイオマーカーの変化は唾液コチニン量と有意に関連しており、受動喫煙による歯周組織への影響を示唆する結果と考えられた。症例-対照研究としての解析においても、煙草煙暴露が種々の生活習慣要因のなかでも最も強いリスクであることが示された。

2. 歯肉および口唇メラニン色素沈着は、能動喫煙と関連があり、この所見は、喫煙者の多数（75%以上）に認められた。したがって、喫煙の身体影響を、喫煙者本人自身の身体で認識することができ、また、医療者が、喫煙の影響を指摘することができる機会が、公衆衛生の場で非常に多いことが判明した。さらに、子どもの歯肉のメラニン色素沈着は受動喫煙と関連があることが判明した。子どもの親が喫煙者の場合には、子どもの83%に色素沈着があることから、多数の喫煙する親に、子どもの歯肉の色素沈着と親の喫煙とを関連付けて説明できる機会があることがわかった。

歯科疾患実態調査と国民栄養調査のデータをリンケージして解析することにより、煙草煙曝露と口腔の健康との関連を明らかにするためにそれぞれの調査における個票電子データの使用申請を行った。

ガムタバコ等の新しい剤形の無煙タバコ製品の販売は世界で限られている。一方、製品としての無煙タバコは欧米諸国での歴史があり、紙巻タバコ流行および喫煙対策の進展等の社会的・経済的背景を勘案した科学に立脚した議論が行われ

ており、これらの内容を参考にして、日本独自の対策を検討する必要があると考えられた。

3. 口腔粘膜疾患においては、1日20本以上の喫煙、30年以上の喫煙期間が口腔粘膜疾患とのリスクとして高く関与していることがわかった。

スウェーデンにおける文献調査では、喫煙率が日本よりも低い但其の代わり嗅ぎたばこが普及している。嗅ぎたばこに関してはほとんど人体に害がないといわれているが、ニコチンが体内に取り込まれることにはかわりない。日本において発売されたガムタバコについては、まず発がん物質ニトロソアミン類について体内への取り込み量について検証していく必要がある。

4. 51名の心疾患患者から採取した心臓冠状動脈狭窄部位の血管内壁プラークに歯周病原性細菌の16S rRNAが検出できることを示し、その検出と喫煙に関連性が見いだせるか否か、retrospectiveな解析をしたが、明らかな関連性を見いだせなかった。

喫煙が歯周炎局所細菌叢に与える影響を検討することを目的として慢性歯周炎患者を喫煙群と非喫煙群に分け、その局所細菌について、RT-PCR法によって解析したところ、喫煙者では歯周ポケットが深くなるにつれて *T.forsythensis*, *F.nucleatum*, *T.denticola* および *C.rectus* の検出率が増加していた。

煙草成分の炎症性サイトカイン産生に

ついて検討したところ、歯周病原性細菌の LPS 刺激による HUVEC からの IL-6 産生量は顕著に増加したがニコチン添加による影響は認められなかった。IL-6 の減少が TNF- α の増加を引き起こし、結果として炎症を引き起こすと考えられる。IL-8 産生は、LPS 刺激によって高値を示し、タバコ成分存在下ではわずかに上昇傾向を示した。

5. 歯科学学生の喫煙習慣および患者に対して行う禁煙指導への関心についての質問票調査の結果、学生の喫煙行動は大学入学後に習慣化していること、また、患者への禁煙指導に対して消極的な考えであることが明らかになった。

口腔内疾患に関する新聞記事について分析を行ったところ、タバコと口腔内疾患との関連について記載のあった新聞記事は 158 件であった。記事の内容は、歯周病 82 件、口腔がん 33 件、口臭 21 件、口内炎 12 件、白板症 4 件であり、わが国におけるタバコと口腔内疾患に関する保健情報が非常に少ないことが判明した。

歯科保健医療従事者の健康習慣に関わる認識・姿勢と実践状況、ならびに住民への生活習慣改善支援の実態を調査したところ、歯科医療従事者は生活習慣を改善する経験を十分に積む余地があると結論された。なお、全体の 90%以上は歯科クリニックでも生活習慣改善支援が必要であると考え、また、同じく、歯科医療従事者は健康習慣の実践者であることが望ましいと思っていることが明らかとな

った。

6. 喫煙による歯周疾患の超過医療費の算出モデルを試作し、推計したところ、平成 14 年度の歯周疾患の超過医療費は約 1,340 億円で歯周疾患医療費の 19.53%と推計された。今後のわが国の喫煙対策を含めた事業展開に鑑み、喫煙者が禁煙した場合の歯科医療費削減効果を推定できるモデルの構築が必要であると考えられた。

D. 結論

1. 唾液コチニン量に基づく受動喫煙および能動喫煙ともに、種々の生活習慣関連要因で調整しても、歯周病有病に対して有意のオッズ比を示した。また、受動喫煙ではいくつかの唾液バイオマーカーが有意に高い値を示し、受動喫煙による歯周組織への影響を示唆する結果と考えられた。さらに、症例-対照研究としての解析においても、煙草煙暴露が種々の生活習慣要因のなかでも歯周疾患に対して最も強いリスクであることが示された。

2. 歯肉および口唇メラニン色素沈着は、能動喫煙と関連があり、この所見は、喫煙者の 75%以上に認められた。さらに、子どもの歯肉のメラニン色素沈着は受動喫煙と関連があることが判明した。

3. 生活習慣要因の口腔粘膜疾患発現のリスクとして、1日の喫煙量や喫煙年数が有意に高いオッズ比を示した。

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. 歯科学学生の喫煙習慣および患者に対して行う禁煙指導への関心を調査したところ、学生の喫煙行動は大学入学後に習慣化していること、また、患者への禁煙指導に対して消極的な考えであることが明らかになった。また、新聞記事の分析では、わが国におけるタバコと口腔内疾患に関する保健情報が非常に少ないことが判明した。歯科保健医療従事者を対象とした調査では、歯科医療従事者は生活習慣を改善する経験を十分に積む余地があると結論された。

6. 喫煙と歯周疾患の超過医療費算出モデルを試作し検討したところ、平成14年度の喫煙による歯周疾患の超過医療費は歯周疾患医療費の約20%と推計された。

7. 日本のガムタバコ対策は、欧米各国での紙巻タバコ流行および喫煙対策の進展等の社会的・経済的背景を勘案した科学に立脚した議論を参考にして検討する必要がある。また、文献調査等により、ガムタバコの口腔への影響として、発がん物質であるニトロソアミン類の体内への取り込み量について検討していく必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 雫石聰：喫煙、歯周病と生活習慣病との関係。鴨井久一編，（財）8020 推進財団，東京，2005，印刷中
- 2) 雫石聰：歯周病と喫煙（脱タバコ横浜宣言に向けて），歯界展望，2005，印刷中
- 3) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nagata, H., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S.: Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using classification and regression. J. Periodontol., 2005, in press
- 4) 雫石聰，小島美樹：歯周病と禁煙。Zoom Up, 2005, 120: 2-8
- 5) 雫石聰，永田英樹：喫煙は歯周病の最大のリスクファクターといえるか，歯周病と全身の健康を考える，財団法人ライオン歯科衛生研究所編，医歯薬出版（東京），2004，90-100
- 6) 雫石聰，永田英樹：ライフスタイルと歯周病の予防。総合臨床，2004，53(8): 2321-2327
- 7) 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: 168-176
- 8) Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Takeshita, T., Morimoto, K., and Shizukuishi, S.: Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2004, 83(2): 161-165
- 9) 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): 807-812
- 10) 埴岡隆: 歯周病と全身疾患 喫煙と歯周病、禁煙治療、細胞, 2004, 36(6): 9-12
- 11) 埴岡隆: 無煙たばこ. *からだの科学*, 2004, 237: 55
- 12) Hanioka, T.: Association of melanin pigmentation in the gingiva of children with parental smoking. *Pediatrics Electronic Pages*, 2005, 印刷中
- 13) Ishihara, K., Nabuchi, A., Ito, R., Miyachi, K., Kuramitsu, H. and Okuda, K.: Correlation between the detection of periodontopathic bacterial DNA in carotid ncoronary stenotic artery plaque with dental plaque. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42: 1313-1315
- 14) Takarada, K., Kimizuka, R., Takahashi, N., Honma, K., Okuda, K. and Kato, T.: A comparison of antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2004, 19: 61-64
- 15) Yamanaka, A., Kimizuka, R., Kato, T. and Okuda, K.: Inhibitory effect of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2004, 19: 150-154
- 16) Ishihara, K., Kuramitsu, H. and Okuda, K.: A 43 kDa protein of *Treponema denticola* is essential for dentilisin activity. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2004, 232: 181-188
- 17) Kato, T., Ito, T., Imatani, T., Minaguchi, K., Saitoh, E. and Okuda, K.: Cystatin SA, a cystatine proteinase inhibitor, induces gamma interferon-g expression in CD4 positive T cells. *Biol. Chem.*, 2004, 385: 419-422
- 18) Ito, T., Komiya-Ito, A., Okuda, K., Minaguchi, K., Saitoh, E., Yamada, S. and Kato, K.: Murine monoclonal antibody which can distinguish cystatins SA1 and SA2. *Mol. Immun.*, in press
- 19) Ishihara, K., Nabuchi, A., Ito, R., Miyachi, K., Kuramitsu, K. H. and Okuda, K.: Need for procedural details in detection of periodontopathic bacterial DNA in the atherosclerotic plaque by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42: 4914-4915
- 20) Miura T., Ishihara, K., Kato, T., Kimizuka, R., Miyabe, H., Ando, T.,

Uchiyama, T. and Okuda, K.: Detection of heat shock protein but not superantigen by isolated oral bacteria from patients with Behcet's disease. Oral Microbiol. Immun., in press

21) Imatani, T., Kato, T., Okuda, K. and Yamashita, Y.: Histatin 5 inhibits apoptosis in human gingival fibroblasts induced by *Porphyromonas gingivalis* cell surface polysaccharide. Eur. J. Med. Res. 2004, 29: 528-532

22) Sasaki, N., Kakishima, H., Okuma, H., Abe, K., Tachino, H., Tuschida, K., Kubono, K., Okuda, K. and Kato, T.: Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. Biol. Mater., in press

23) 田沢光正, 佐藤 保, 稲葉大輔, 米満正美, 下屋敷昌子, 佐々木勝忠, 佐々木ナホ子, 互野裕子, 立身政信: 市町村の歯科保健活動の目標設定と評価の指標 - 第1報 システム化に向けての現状と課題 - . 岩手公衛誌, 2004, 16: 65-71

2. 学会発表

1) 西田伸子, 田中宗雄, 林 直治, 中山邦夫, 竹下達也, 森本兼曩, 雫石 聰: CARTによる歯周病有病に影響を及ぼす生活習慣要因の探索. 第77回日本産業衛生学会, 2004年, 4月13-16日, 名古屋市

2) 山本裕美子, 田中宗雄, 西田伸子, 林直治, 木林美由紀, 松瀬亮一, 雫石聰: 唾液コチニン量と喫煙習慣との関連性. 第15回日本口腔衛生学会, 近畿・中国・四国地方会総会, 2004年, 6月20日, 米子市

3) 木林美由紀, 田中宗雄, 西田伸子, 中山邦夫, 森本兼曩, 雫石聰: ライフスタイル要因と歯周病との関連性に関する縦断研究. 第53回日本口腔衛生学会総会, 2004年, 9月17日-19日, 盛岡市

4) 山本裕美子, 田中宗雄, 西田伸子, 松瀬亮一, 中山邦夫, 森本兼曩, 雫石聰: 唾液コチニン量と歯周病有病との関連性. 第53回日本口腔衛生学会総会, 2004年, 9月17日-19日, 盛岡市

5) 雫石聰: 歯周病と喫煙 (横浜禁煙宣言に向けて). 第20回日本歯科医学会総会, 2004年, 10月29日-30日, 横浜市

6) 西田伸子, 田中宗雄, 林直治, 中山邦夫, 竹下達也, 森本兼曩, 雫石聰: 習慣要因が歯周病有病に及ぼす影響. 第20回日本歯科医学会総会, 2004年, 10月29日-30日, 横浜市

7) Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Shizukuishi, S: Effect of passive smoking on salivary biomarkers related to periodontitis. Annual Meeting of JADR, 2004, Nov. 27-28, Tokyo

8) 親の喫煙状態と小児の歯肉メラニン色素沈着との関連性. 第63回日本公衆衛

生学会, 2004年, 10月, 松江市

9)喫煙習慣が関係する歯肉および口唇のメラニン色素沈着の疫学研究. 第26回日本口腔衛生学会九州地方会, 2004年, 11月, 那覇市

10) Relationships between smoking and melanin pigmentations in gingiva and lip. 第44回国際歯科研究学会日本部会(JADR)総会, 2004年, 11月, 東京都

11) シンポジウム 喫煙問題 up to date 4. 歯科・口腔外科の立場から. 第14回日本禁煙医学会, 2005年, 2月, 三鷹市

12) 親の喫煙状況と小児の歯肉メラニン色素沈着との関連性を禁煙推進に活かすための Pros & Cons. 第14回日本禁煙医学会, 2005年, 2月, 三鷹市

13) 堀江彰久, 瀬戸皖一: 煙草煙暴露と口腔粘膜疾患との関連性についての調査. 第59回日本口腔科学会総会. 徳島

14) 徳永涼, 古川清香, 阿部智, 品田佳世子, 川口陽子: 歯科学生喫煙と健康に関する意識調査. 口腔衛生会誌, 2004, 54/4, 390

15) 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, 口腔衛生会誌, 2003, 53/4, 472

16) Inaba, D., Satoh, T., Sato, T., Tazawa, M., Sasada, Y., Yonemitsu, M.: Lifestyle of Dental Professions in Japan: A Pilot Study. Annual Meeting

of JADR, 2004, Nov. 27-28, Tokyo

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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

煙草煙暴露が歯周病有病状態に及ぼす影響と、煙草煙の歯周組織破壊を起こすメカニズムについて解明することを目的として、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及ぼす影響について解析し、さらに、唾液コチニン量が歯周病細菌や歯周疾患に関連するバイオマーカーに及ぼす影響についても併せて検討した。その結果、質問票調査に基づく現在喫煙群は、受動喫煙有・無群よりも有意に高い歯周病有病歯率を示したが、受動喫煙有群と無群の間には有意差が認められなかった。しかし、唾液コチニン量に基づく受動喫煙群では非喫煙群より有意に高い歯周病有病歯率が認められた。煙草煙暴露について、唾液コチニン量を指標とすると質問票調査に基づく現在喫煙の有無について正確に判別できたが、質問票調査による受動喫煙の有無についての判別は困難であった。唾液コチニンを指標とした煙草煙暴露では、種々の生活習慣関連要因で調整しても、受動喫煙および能動喫煙ともに歯周病有病に対して有意のオッズ比を示した。さらに、歯周病細菌や歯周組織破壊に関連する唾液バイオマーカーに及ぼす受動喫煙および能動喫煙の影響を調べたところ、非喫煙群に比して、受動喫煙群ではインターロイキン 1- β 、アルブミンとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼにおいて有意に高い値を示し、能動喫煙群ではアルブミンとマトリックスメタロプロテアーゼ-9 は低下傾向を示し、また、*Porphyromonas gingivalis* の有意の上昇がみられた。受動喫煙群での唾液バイオマーカーの変化は唾液コチニン量と有意に関連しており、受動喫煙による歯周組織への影響を示唆する結果と考えられた。症例-対照研究としての解析においても、煙草煙暴露が種々の生活習慣要因のなかでも最も強いリスクであることが示された。

A. 目的

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い。また、受動喫煙の歯周疾患への影響については国内外ともにほとんど解明されていないのが現状である。歯周疾患は歯周病細菌による歯肉炎の発症によりはじまるが、その進行には宿主の感受性が必須であり、局所の宿主反応による炎症性メディエーターや炎症性サイトカインなどが歯周組織の破壊を引き起こす要因となると考えられている。煙草煙が歯周組織を破壊するメカニズムとして、歯周病細菌や宿主の炎症反応に種々の影響を及ぼすことが考えられているが、その詳細はまだ明らかにされていない。本研究では、喫煙習慣、喫煙量や唾液コチニン量を煙草煙暴露の指標として能動喫煙と受動喫煙それぞれの状態を判定し、これらが歯周疾患の状態、歯周病細菌や歯周組織破壊に関連する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と煙草煙暴露の歯周組織破壊を起こすメカニズム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、2004年度の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、それらのインフォームドコンセントが得られた者は、2003年度では273名（年齢 40.6 ± 11.3 歳、男性236名、女性37名）（表1）であり、2004年度では231名（年齢 41.6 ± 11.1 歳、男性200名、女性31名）（表2）であった。

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、常に約20gの圧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、2003年度においては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、パーセントで評価した歯周病有病歯率（以下、%PPD）を歯周疾患の指標として解析に使用した。2004年度では、歯周ポケット4.5mm以上の歯を3歯以上有する者を歯周病有病者と規定し、2歯以下の者から、性および年齢（前後各24ヶ月）でマッチングさせた者を選出し、これらを対照群とした（表3）。

3. 唾液中のバイオマーカーおよび歯周病細菌の測定

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)、アルブミン (ALB)、プロスタグランディン E₂ (PGE₂)、インターロイキン 1-β (IL 1-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) は酵素法により通法で測定した (表 4)。

唾液を用いた歯周病細菌検査は、Real-Time PCR 法を用いた Kuboniwa et al. (2004) の方法で行った。測定した歯周病細菌を表 5 に示した。

4. 質問票調査

自記式質問票を事前に配布し、健康診断当日に、質問票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、森本らが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、自覚的ストレス等を自記式質問票により評価した。生活習慣は良好群と不良群に 2 群化し、肥満度は BMI を算出し評価した。

喫煙関連性要因については、喫煙に関しては喫煙状態、喫煙本数、喫煙年数を調べた (表 6)。喫煙量は 20 本を 1 pack とし、(1 日あたりの喫煙本数/20) × (喫煙年数) を pack-year (PY) とし、PY=0、0<PY<15、15≤PY<30、30≤PY の 4 群化した。受動喫煙に関しては、健康診断当日までの 1 週間に他人の煙草煙を吸う機会があったかを、家庭、職場、飲食店、遊戯場、その他のそれぞ

れの場所について、1.ほとんど毎日 (2 点) 2.時々あった (1 点) 3.全く無かった (0 点) 4.分からない (0.5 点) 5.行かない (0 点) とし、総合点が 2.0 より大の場合を受動喫煙あり、2.0 以下を受動喫煙なしとした (表 7)。

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)、ROC 解析、Spearman signed-rank 検定および多変量解析を、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

2003 年度の対象者の 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 (±11.1) % であった (図 1)。現在歯数の分布は 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、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

喫煙習慣をもとに唾液コチニン量を比較したところ、現在喫煙者の唾液コチニン量は 139±93 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 ROC 曲線の解析を行い、特異度と感度について調べた (図 2)。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 0.983 であり、唾液コチニン量のカットオフ値 8 ng/ml の時に最大の特異度と感度を示し、それぞれの値は 0.975 と 0.968 で、非常に高い値を示した。(図 2A)

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。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 2 B)、唾液コチニン量の ROC 曲線下部の面積は 0.528 であり、非常に低い値を示し、質問票を基にした受動喫煙の有無を唾液コチニン量により判定するのは困難であることが示唆された。

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

質問票により受動喫煙の有無を判定して、歯周病有病状態への影響を比較したところ、図 3 に示すように、現在喫煙群と受動喫煙なし群または受動喫煙あり群との間で %PPD に有意な差がみられたものの、受動喫煙あり群となし群との間では差はみられなかった。

以後の解析は、唾液コチニン量により、能動喫煙群 (唾液コチニン量 ≥ 8 ng/ml)、受動喫煙群 (唾液コチニン量 1-7 ng/ml) および非喫煙群 (唾液コチニン量 = 0 ng/ml) と規定して行った。歯周病有病状態を比較したところ (図 4)、能動喫煙群の %PPD は 23.9 ± 22.0 であり、非喫煙群よりも有意に高い歯周病有病状態を示した。また、受動喫煙群の %PPD は 17.3 ± 22.7 を示し、非喫煙群との間に有意の差が認められた。さらに、受動喫煙と能動喫煙の歯周疾患に対するリスクについて検討したところ、年齢、性別、HPI、アルコール摂取量により調整を行っても、受動喫煙群は、非喫煙群に比して、歯周病有病のオッズ比は 3.3 (95% 信頼区間 1.0-10.5) であり、能動喫煙群では、歯周病有病のオッズ比は 5.0 (95% 信頼区間 1.6-15.9) であった (図 5)。

4. 唾液中のバイオマーカーおよび歯周病細菌に及ぼす受動喫煙の影響

ほとんどの唾液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 ± 42.1 IU/L、Lf: 8.9 ± 11.3 μ g/mL、sIgA: 89.4 ± 58.3 μ g/mL、ALB: 73.1 ± 75.4 μ g/mL、PGE₂: 93.3 ± 174.7 pg/mL、IL 1- β : 180.3 ± 197.5 pg/mL、MMP-9: 253.4 ± 173.8 ng/mL であった。

受動喫煙が唾液バイオマーカー値に及ぼす影響を調べるため、非喫煙群と受動喫煙群とを比較したところ、IL 1- β 、Lf、ALB、AST において、非喫煙群に比して

受動喫煙群は有意に高い値を示した。一方、sIgA、PGE₂、MMP-9 では有意差は認められなかった (図 6)。歯周病細菌の菌数の比率に関しては、*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella intermedia* および *Prevotella nigrescens* が 0.1%以上を示したのに対して、*Tannerella forsythia*、*Actinobacillus actinomycetemcomitance* や *Treponema denticola* は低い比率であった。非喫煙群と受動喫煙群とを比較したところ、*P. gingivalis* および *P. intermedia* では非喫煙群より受動喫煙群でやや高い値を示したものの有意差は認められず、他の細菌でも差は認められなかった (図 7)。さらに、年齢、性別、%PPD、唾液コチニン量を独立変数とし、有意差の認められた唾液バイオマーカーそれぞれを従属変数とした重回帰分析を行ったところ、AST、ALB および IL 1-β は唾液コチニン量と有意な関連性を示したが、%PPD とは関連性がみられなかった (表 8)。

5. 唾液中のバイオマーカーおよび歯周病細菌に及ぼす能動喫煙の影響

能動喫煙が唾液バイオマーカーに及ぼす影響を調べたところ、ALB および MMP-9 では、能動喫煙群は非喫煙群に比して低下傾向を示したが、AST、Lf、sIgA、PGE₂ および IL 1-β において有意差は認められなかった (図 8)。また、歯周病細菌の比率の比較では、能動喫煙群の *P. gingivalis* が非喫煙群より有意に

高い値を示した (図 9)。ALB、MMP-9、*P. gingivalis* や年齢および性別を独立変数とし、唾液コチニン量を従属変数として重回帰分析を行ったところ、唾液コチニン量は性別や%PPD と有意な関連性を示したが、唾液バイオマーカーや *P. gingivalis* とは関連性がみられなかった (表 9)。

6. 症例対照研究によるライフスタイル要因と歯周病有病状態との関連性

各ライフスタイル要因および BMI と歯周病有病との関連を単純ロジスティック回帰分析により解析したところ (図 10)、非喫煙者に対して、元喫煙者と現在喫煙者のオッズ比はそれぞれ 1.3 (95%信頼区間 0.5-3.0) と 3.7 (95%信頼区間 1.7-8.0) であった。しかし、その他の要因では不良群と良好群の間に有意差は認められなかった。さらに、生涯喫煙量について解析したところ (図 11)、歯周病有病について有意の量-反応関係が認められた。これらの関係は、BMI および飲酒習慣で調整しても独立して関連することが示された。

D. 考察

煙草煙暴露の歯周病有病状態に及ぼす影響については、質問票に基づく現在喫煙群および唾液コチニン量により規定した能動喫煙群はともに、非喫煙群に比べて有意に高い%PPD を示した。しかし、質問票に基づく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。

唾液コチニン量 1-7ng/ml を受動喫煙群とし、唾液コチニン量=0ng/ml を非喫煙群としたところ、受動喫煙群は非喫煙群に比して有意に高い歯周病有病歯率を示し、受動喫煙が歯周疾患に悪影響を及ぼすことが示唆された。

喫煙状態を調べる方法として、一般に質問票調査による方法とニコチンの代謝産物であるコチニンを測定する方法がよく用いられる。本研究の ROC 解析の結果は、唾液コチニン量が現在喫煙群と非・元喫煙群とを正確に判別できることを示したが、質問票調査による受動喫煙の有無とはあまり一致していなかった。結果には示していないが、質問票調査による受動喫煙の有無のカットオフ値を種々変化させても、唾液コチニン量や歯周病有病状態との関連性はみられなかった。また、本研究の対象となった職場では、喫煙対策が十分行われておらず、受動喫煙に対する暴露の認識が対象者により差があるのかもしれない。また、過去の研究でも一般に受動喫煙の状態について質問票による方法よりもコチニン量による方法のほうが煙草煙暴露の状態をより正確に示すと報告されている。そこで、本研究では唾液コチニン量を指標として、喫煙が歯周病細菌や唾液バイオマーカーに及ぼす影響について検討した。

受動喫煙と能動喫煙が唾液バイオマーカーおよび歯周病細菌に及ぼす影響を調べた。受動喫煙群では IL 1- β 、ALB、AST において有意に高い値を示し、これ

らは唾液コチニン量と有意な関連性をもつことが認められたが、歯周病有病とは関連性がみられなかった。能動喫煙では ALB と MMP-9 の低下と *P. gingivalis* 比率の上昇が認められ、受動喫煙とは異なった動態を示した。しかし、能動喫煙において、唾液コチニン量は ALB、MMP-9 や *P. gingivalis* との関連性は認められなかった。

IL 1- β は炎症性サイトカインの一種であり、PGE₂、MMP の産生を増加するとの報告があるが、本研究の結果では PGE₂、MMP-9 は受動喫煙群において有意な変化はなかった。喫煙が宿主のサイトカインレベルに及ぼす影響についてはいくつか報告されており、歯周病有病者のうち喫煙者では GCF 中の TNF- α レベルや IL 1- β の上昇がみられるという報告があるが、逆に喫煙者と非喫煙者間で GCF 中の IL 1- β に差がないとの報告や喫煙者の歯肉出血のみられる深い歯周ポケットを有する部位では IL 1- β が減少するとの報告などがある。しかし、受動喫煙と唾液中 IL 1- β の関連性については今のところ本研究以外では述べられていない。ALB は唾液中の抗酸化物質であるが、喫煙との直接的な関連性はないとの報告がある一方、歯周病有病者では、抗酸化物質の低下が報告されている。本研究で認められた受動喫煙群の高い唾液中の ALB 量は、フリーラジカルや活性酸素による組織破壊から歯周組織および口腔粘膜を防御する反応といえるかもし

れない。唾液 AST が高い値を示すことは、歯周ポケットの形成、歯肉出血や排膿などの歯周組織破壊を示唆するとの報告がなされている。唾液中 AST と喫煙の関係は未だ明らかにされていないが、本研究でみられた受動喫煙群での AST の上昇は、歯周組織破壊の結果を示しているのかもしれない。一方、受動喫煙群において、歯周病細菌には影響がみられなかった。受動喫煙による煙草煙が歯肉縁下プラークに直接到達するとは考えにくく、歯周病細菌に大きな影響がなかったと推測される。

症例対照研究により歯周病とライフスタイル要因の関連性を解析したところ、歯周病有病に対して、調べたライフスタイル要因の中では喫煙習慣が最も強く関連しており、生涯喫煙量との間に量-反応関係が認められることが明らかになった。

最終年度には、縦断的な解析を行い、能動喫煙や受動喫煙と歯周病進行との関連性や煙草煙暴露が歯周組織の宿主反応や歯周病細菌に及ぼす影響について解析する予定である。

E. 結論

1. 唾液コチニン量による受動喫煙の評価は、質問票による回答よりも信頼性を有する可能性が示された。
2. 唾液コチニン量を指標として喫煙状態を評価した結果、受動喫煙群は、非喫煙群よりも有意に歯周病有病歯率が高く、

他の生活習慣関連要因を調整しても、有意の歯周病有病との関連性を示した。

3. 受動喫煙群では、唾液中の IL-1 β 、AST および ALB は有意に増加しており、それらの動態は歯周疾患の状態とは独立して唾液コチニン量と関連していた。

4. 受動喫煙群では、唾液中の歯周病細菌が増加傾向にあったが、統計的有意差を示すほどの変化は認められなかった。

5. 能動喫煙群では、非喫煙群に比して、ALB や MMP-9 は減少傾向を示し、*P. gingivalis* は有意の増加が認められた。しかし、唾液コチニン量と独立して関連性を示す唾液バイオマーカーや歯周病細菌はみられなかった。

6. 受動喫煙群と能動喫煙群とでは、それぞれの唾液バイオマーカーや歯周病細菌は異なった動態を示した。

7. 症例対照研究における結果より、種々の生活習慣要因のなかで、現在喫煙群が有意に高い歯周疾患のリスクを示した。また、BMI や飲酒習慣要因を調整しても、生涯喫煙量と歯周病有病の間に、量-反応関係が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 零石聰：喫煙、歯周病と生活習慣病との関係。鴨井久一編、(財)8020 推進財団、東京、2005、印刷中。