

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 雫石 聰

平成18（2006）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
霰石 聰	
II. 分担研究報告書	
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	12
霰石 聰	
2. 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	29
煙草煙暴露と視覚的症状との関連性についての疫学調査	
諸外国の無煙タバコの健康影響研究に関する動向	
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	50
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	58
奥田克爾	
5. 職場における喫煙対策に伴う喫煙行動・意識の変化および	64
タバコに関連する口腔疾患の知識に関する調査	
新聞に掲載された煙草と歯周病・口腔癌に関連した健康情報の分析	
歯科大学における禁煙環境への取り組み状況に関する調査	
川口陽子	
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	91
石井拓男	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	102
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 雫石 聰 大阪大学大学院歯学研究科教授

研究要旨

本研究では、煙草煙暴露が口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす悪影響について、疫学調査、大規模疫学データの解析および基礎研究を行う。また、喫煙と口腔疾患との健康情報調査や経済分析を行い、煙草煙暴露による口腔疾患への影響を多面的に解明し、喫煙対策をさらに推進するための基礎資料を得ることを目的とした。成人を対象に受動および能動喫煙の歯周疾患へのリスクとその唾液バイオマーカーに及ぼす影響について調べた。1999年の全国調査のデータを利用し、歯科疾患と喫煙との関連性を解析した。また、地域住民や来院患者を対象に、喫煙と歯肉メラニン色素沈着の関係や喫煙が口腔粘膜疾患に及ぼす影響を検討した。一方、歯周病細菌の内毒素とニコチンをマウスに作用させ、サイトカイン産生に及ぼす影響を調べた。健康情報調査として、新聞に掲載された煙草と口腔疾患に関する記事を分析した。さらに、全国統計データを基に歯周疾患医療費における喫煙による超過医療費を推計した。その結果、喫煙状態を唾液コチニン量で規定したところ、2年間の歯周病進行リスクに対しては、受動喫煙では2.2、能動喫煙では2.3のオッズ比を示した。また、喫煙に曝露した者では唾液中の数種の歯周病関連バイオマーカーに有意の変動がみられた。受動喫煙による子供の歯肉メラニン色素沈着のオッズ比は5.6で有意であった。全国調査の解析では、現在喫煙者は有意に高い喪失歯数と歯周疾患の有所見者率を示し、子供の未処置齲蝕保有者は有意に高い受動喫煙の割合を示した。また、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示された。マウスへのニコチン投与により血清IL-6、IL-10、IFN- γ のレベルは有意に上昇したが、TNF- α は低下し、このIFN- γ の上昇は歯周疾患の進行に、TNF- α の低下はその慢性化に関与すると推測された。12年間の煙草煙暴露と口腔疾患に関する記事数は計173件で、疾患別にみると歯周疾患および口腔癌の記事が多かったが、その健康情報の内容は量的質的にみて十分ではなかった。また、平成13年度から15年度の歯周疾患医療費における喫煙の超過医療費とその割合を一定の条件下で推定した結果、その超過医療費は約1,300億円から1,500億円であり、歯周疾患医療費の約20%と推計された。受動喫煙を含む煙草煙は生体に種々の影響を及ぼし、歯周疾患をはじめとして、口腔粘膜疾患、歯肉メラニン色素、歯の喪失などの口腔疾患のリスクとなることが明らかにされた。しかし、これらに関する健康情報の提供は十分とはいえず、また、喫煙が歯周疾患医療費に影響を及ぼすことが示され、さらなる知識の普及と禁煙の推進が必要であると考えられた。

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. 研究目的

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と考えられる。

本研究では、煙草煙暴露が口腔疾患、特に歯周疾患に及ぼす悪影響についての疫学研究、大規模疫学データの解析および基礎研究を行った。また、喫煙と口腔疾患との健康情報調査や経済分析を行い、煙草煙暴露による口腔疾患への影響を多面的に明らかにすることにより、喫煙対策をさらに推進するため基礎資料を得ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象者は、2003年度および2005年度の定期健康診断を受診した某企業従業員であった。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6種の歯周病細菌を、ELISA法を含む酵素法およびRT-PCR法により測定した。2003年と2005年度の両方のデータの得られた203名を対象にコホート研究として解析した。

2. 国民栄養調査と歯科疾患実態調査の喫煙と歯科疾患情報のレコードをリンケージすることにより、喫煙・受動喫煙と口腔疾患との関係を全国規模で分析を行った。歯の喪失、歯周疾患、15歳未満の子どもの齲蝕につい

て、それぞれ5,411名、4,828名、926名について喫煙との関連性を調べた。

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。また、事業所従業員217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。

3. 口腔外科外来に来院した患者368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い、口腔粘膜疾患と煙草煙との関係を、オッズ比を用いて検討した。

4. 喫煙者74名と非喫煙者81名の慢性歯周炎患者の歯周局所のデンタルプラーク材料からDNAを抽出し、対象とした7種の歯周病細菌をRT-PCR法によって調べ、感染の有無を判定した。これらの細菌感染と歯周炎の病態との関連性を明らかにするために、歯周ポケットの深さおよび歯周ポケットからの出血の有無などについて調べた。

4週齢のBALB/C系のメスマウスに*Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4のLPSを投与した後、さらに、ニコチンを1日1回週5回1ヶ月にわたり投与した。そして、血清IL-6、IL-10、IFN- γ およびTNF- α レベルをELISA法によって解析した。

5. 健康情報調査として、データベース「日経テレコム21」を用いて1993年1月～2004年12月に新聞に掲載された煙草と口腔疾患に関する記事分析、1993年1月～1998年12月に新聞に掲載された煙草と全身疾

患に関する記事分析および日本歯科医師会が提供する健康情報「ご存知ですか？一歯の健康情報」にて喫煙関連の情報が放映された番組を対象に調査を行った。

歯科学学生を対象とした喫煙に関する行動および意識の質問票調査、KJ法による調査、患者に対して行う禁煙指導への関心についての調査および歯科大学(29校)における喫煙環境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による歯周疾患の超過医療費について、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。

7. ガムタバコについては過去の資料について調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトを対象とした研究を含んでおり、その実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、調査研究内容について、それぞれ、所属施設の倫理委員会等の承認を得たうえで行った。また、多くの研究対象者の協力を得る必要があるが、事前に本研究に関する十分な口頭及び書面による説明を行い、同意を得た。個人の研究結果等に関しては秘密厳守を徹底し、本人から検査結果等を知りたいとの要望があった場合のみ示した。動物実験を行う場合には、実験動物に関する動物愛護に配慮し、あわせて倫理委員会での審査を得たうえで実施した。

C. 研究結果および考察

1. 2年間のコホート研究では、歯周病進行リ

スクに対しては受動喫煙では2.2で、能動喫煙では2.3で、共に有意のオッズ比を示した。また、唾液中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ラクトフェリンおよびアルブミンは、非喫煙と比較して、受動喫煙群において有意に高い値を示した。一方、他のバイオマーカーでは、いずれの煙草煙暴露状態においても有意差はみられなかった。各歯周病細菌の総細菌数に占める比率は、*Prevotella nigrescens*のみ喫煙状態により有意差が認められ、煙草煙暴露量が増えるにつれ、*P.nigrescens*の総細菌数に占める比率は有意に下がっていた。一方、*Porphyromonas gingivalis*、*A. actinomycetemcomitance*および*Treponema denticola*では、非喫煙群に比して、総細菌数に占める比率が増加する傾向を示したが、統計的有意差はみられなかった。これら煙草煙曝露によるバイオマーカーの変動が歯周疾患進行に関連している可能性が示唆された。

2. 全国調査の解析の結果、歯の喪失有所見者割合を20歳代で非喫煙者と現在喫煙者を比較すると、男性では7.6%と19.2%、女性では16.6%と24.1%と喫煙者の割合が高く、男性で顕著であった。歯の喪失本数を比較すると、40歳代では、男性では1.9本と2.5本、女性では2.6本と4.2本であり喫煙者は非喫煙者より喪失した歯の本数が多かった。この傾向は、特に男性では加齢とともに顕著になり、50歳代では3.6本と6.4本、60歳代では6.4本と11.3本、70歳以上では14.0本と18.5本であった。女性においても同様だった。歯周疾患の有所見者率は、歯周ポケットの深

さが4mm以上の者は、非喫煙、元喫煙と現在喫煙で39.3%、49.5%、47.3%で、6mm以上の者は7.9%、11.7%、12.4%でいずれも有意差がみられた。子どもの受動喫煙の割合(家族の喫煙)は、未処置の齲蝕がある者では、46.8%で、齲蝕がない者では39.8%でその差は有意だった。

歯肉のメラニン色素沈着の所見を有する子どもの割合は61%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状のオッズ比は5.6(95%CI=1.5-20.0)であった。成人の歯肉メラニン色素沈着の有所見者では喫煙者は75%、所見のない者では22%であった。口唇のメラニン色素沈着の有所見者では喫煙者は63%、所見のない者では27%であった。歯肉および口唇のメラニン色素沈着に対する能動喫煙のオッズ比は17.8(95%CI=8.5-37.5)、5.6(95%CI=2.9-11.0)であった。歯肉、口唇ともにメラニン色素沈着と能動喫煙の間には量-反応関係が認められた。歯肉のメラニン指数が7以上、口唇の有所見部位数が5以上の者はすべて喫煙者であった。

3. 口腔外科外来を訪れた368名の患者の喫煙と粘膜疾患について調査したところ、Brinkman指数、Sake指数について有意差が認められた。また、口腔粘膜疾患と煙草煙との関係について、オッズ比を用いて検討したところ、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。

4. 喫煙習慣と歯周病細菌との関係について調べたところ、歯周ポケットが5mm未満では、喫煙者で検出率の高かったのは *P. gingivalis* と *Fusobacterium nucleatum* で、進行した5mm以上の深い歯周ポケットでの検出率は *A. actinomycetemcomitans* を除く全ての菌種で喫煙者の方が高くなっていた。また、喫煙者の *F. nucleatum* と *P. gingivalis* の検出率は、出血部位が多いことが分かった。*P. gingivalis* と *F. nucleatum* は、喫煙者で有意に高く検出され、喫煙者ではこれらの歯周病原性細菌の排除メカニズムの低下が考えられた。

A. actinomycetemcomitans Y4株のLPS10 μ g投与後、IL-6、IL-10、IFN- γ はニコチン投与群で上昇し、200 μ gニコチン投与群で有意差を認めた。一方TNF- α は、ニコチン投与群で低下していた。今回のニコチンによって上昇したIFN- γ も歯周病の進行に関わるものと思われる。また、ニコチン投与マウス群の *A. actinomycetemcomitans* LPS刺激に対するTNF- α は、逆に低くなっていたことから、これらのサイトカイン産生が歯周病の慢性化に関与するかが考えられる。

5. 新聞を通して提供された12年間の煙草煙暴露と口腔疾患に関する記事数は計173件で、疾患別にみると歯周病(99件)および口腔癌(40件)であった。煙草と歯周病の関連についての記事は年々増加傾向にあったが、その健康情報の内容は量的質的にみて十分ではなかった。煙草関連疾患を6年間に提供された新聞記事数(全国版のみ)との関連を見ると、肺癌が情報数(466件)、知識

普及率(84.5%)ともに最も高く、歯周病は情報数(15件)と知識普及率(27.3%)が非常に少なかった。日本歯科医師会のテレビを通し調査対象期間中に放映された健康情報(564件)の内、煙草関連のタイトルがあった番組は3件、番組中で喫煙と歯周病に言及していたのは7件で、番組全体の1.8%のみが煙草と歯周病との関連情報を提供しており、テレビを通した情報提供量も少なかった。

歯科学生を対象とした調査では、歯科学生がタバコの害についての知識(特に歯周病とタバコの関連性)を一般の人よりも高く持っていることが明らかになった。一方で、喫煙する患者に対し積極的な禁煙指導すると回答した学生は少なく、禁煙指導するための知識が十分ではないと感じている学生が多かった。KJ法では歯科学生のタバコへの対策として「分煙」の意識が高まっていることが示唆された。

全国29歯科大学(歯学部)の喫煙環境および禁煙プログラムについての調査の結果、すべての歯科大学(歯学部)とその附属病院で禁煙化対策がすでに講じられていることが確認された。臨床面では、住民や附属病院の患者に対して禁煙支援を行っているのは10校(34.5%)で、教育関連では、学部学生に対して禁煙教育を行っているのは21校(72.4%)にのぼり、新入生等への禁煙・防煙教育(10校、34.5%)や喫煙の健康影響等についての知識教育(11校、37.9%)などが多数を占めた。

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13年度から15年度の喫煙による歯周疾患の超過医療費は約1,300~1,500億円で歯周疾患医療費の19.8-20.1%と推計された。男性では、31~32%を占め、30~39歳で最も高く38%になる。一方、女性は11%であり、20~29歳で最も高く18%を占めた。

7. わが国では無煙タバコの研究報告については1985年の厚生省研究班の報告が、そして、ガムタバコが認可された翌年にガムタバコに関するシンポジウムが開催され資料集が発行された。米国では、1992年に無煙タバコに関するモノグラフが出版された。欧米では、最近、喫煙タバコに比して害の少ないタバコとしての規制緩和措置の要請に対する議論が国際学術誌に掲載された。現在、わが国は、タバコ対策が強化される時期でもあり、調査すること自体が無煙タバコ流行につながらないように慎重に対応していくことが必要である。

D. 結論

1. 2年間のコホート研究において、受動および能動喫煙のいずれもが、歯周病進行リスクとなること、さらに、唾液バイオマーカーおよび歯周病細菌が、煙草煙暴露により有意な変動を示すことが明らかとなり、煙草煙暴露が歯周疾患に悪影響を及ぼすメカニズムの一端が示された。

2. 喫煙者は非喫煙者に比べて若い年代で歯を失う者の割合が高く、年齢とともに、より多くの歯を失うことが示された。この傾向は男性で顕著であった。さらに喫煙者は非喫

煙者に比べて歯周ポケットを有する者の割合が高く、この傾向は深い歯周ポケットについては女性で顕著であった。受動喫煙と子どもの齲蝕との関係が示された。

また、喫煙の口唇および歯肉メラニン色素沈着への強い関与が示され、煙草煙の歯肉メラニン色素産生刺激の強い影響が示された。口腔のメラニン色素沈着は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考えられる。子供の歯肉のメラニン色素沈着への親の喫煙の影響は子供への受動喫煙の影響として母子保健の場での新しい情報源になるだろう。

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。

4. 喫煙者の深いまたは歯肉出血のみられる歯周ポケットでは、*P. gingivalis* や *F. nucleatum* などの特定の歯周病原性細菌が検出された。マウスへのニコチン投与により血清 IL-6、IL-10、IFN- γ のレベルは有意に上昇したが、TNF- α は低下し、ニコチンが歯周疾患の進行や慢性化に関連すると考えられた。

5. 新聞・テレビを通じた情報は質的・量的にも十分ではなく、今後の煙草と口腔内疾患の関連についての健康情報提供の必要性が明らかになった。また、マスメディアを通しての知識の普及を行うだけでなく、歯科診療の場における禁煙支援や地域で煙草の

ない環境作りの推進に携わることも必要であり、将来それらを担う歯科学生に対し、禁煙支援を行うに十分な知識や具体的な訓練を提供するプログラム、学内の煙草環境の整備等を行うことが必要である。また、それらの効果的な推進や標準化の観点から、タバコ問題に関する歯科大学(歯学部)および附属病院の全国規模での情報共有と連携が不可欠と考えられた。

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13年度から15年度の喫煙による歯周疾患の超過医療費は約1,300~1,500億円で、歯周疾患医療費の約19.8-20.1%と推計され、喫煙が歯周疾患医療費に影響を及ぼすことが示唆された。

7. 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。

以上の結果、受動喫煙を含む煙草煙は生体に種々の影響を及ぼし、歯周疾患をはじめとして、口腔粘膜疾患、歯肉メラニン色素、歯の喪失などの口腔疾患のリスクとなることが明らかにされた。しかし、これらに関する健康情報の提供は十分とはいえず、また、喫煙が歯周疾患医療費に影響を及ぼすことが示され、さらなる知識の普及と禁煙の推進が必要であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto, Y., Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Matsuse, R., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S.: Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 1041-1046, 2005.
- 2) 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.*, 76: 923-928, 2005.
- 3) 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, 44-56, 2005.
- 4) 零石聰: 歯周病と喫煙(脱タバコ横浜宣言に向けて), 歯界展望, 63-66, 2005.
- 5) 零石聰, 小島美樹: 歯周病と禁煙. *Zoom Up*, 120: 2-8, 2005.
- 6) 埴岡隆: 禁煙の口腔影響が禁煙により改善するエビデンス 伊藤中編: リスクアセスメント・コントロール/歯周病のリスクコントロール(前). *サ・クインテッセンス*, 25(1): 179-180, 2006.
- 7) Hanioka, T., Tanaka, K., Ojima, M., Yuuki, K.: Association of melanin pigmentation in the gingiva of children with parental smoking, *Pediatrics* 116(2): e186-e190, 2005.
- 8) 埴岡隆, 青山旬, 小島美樹, 河端邦夫, 結城和生: タバコ規制条約における口腔保健医療の役割. *口腔衛生会誌*, 55(2): 74-82, 2005.
- 9) Kato, T., Kaneko, S., Kimizuka, R. and Okuda, K.: Periodontopathic bacterial endotoxin-induced tumor necrosis factor a production was inhibited by exercise in mice. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, in press, 2006.
- 10) 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.*, 42: 1259-1263, 2005.
- 11) 稲葉大輔, 埴岡隆, 平田幸夫, 零石聰, 川口陽子(日本口腔衛生学会禁煙推進委員会): 歯科大学の禁煙への取り組みに関する予備調査, *口腔衛生学会雑誌*, 56(1):90-92, 2006.
- 12) 古川清香, 徳永涼, 阿部智, 品田佳世子, 川口陽子: 本学学生の喫煙習慣および喫煙に関する意識調査. *口腔病学会誌*, 72(3): 201-208, 2005.
- 13) 堀江彰久 執筆「口腔粘膜疾患たばこの煙による曝露期間や量が関係」*Medical Tribune*, 38(21), 2005
- 14) 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.* 20: 167-171, 2005.
- 15) 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.*, 29: 528-532, 2005.
- 16) 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. Sci. Mater. Med.* 16: 297-300, 2005.
- 17) Kin, K. Q., Jounai, N., Someya, K., Honma, K., Mizuguchi, H., Naganawa, S., Kitamura, K., Hayakawa, T., Saha, S., Takeshita, F., Okuda, K., Honda, M., Klinman, D. M. and Okuda, K.: Prime-boost vaccination with plasmid DNA and a chimeric adenovirus type 5 vector with type 35 fiber induces protective immunity against HIV. *Gene Therapy*, Online Publication, 2005; doi : 10.1038/sj.gt.3302590, 1-9
- 18) Yonezawa, H., Kato, T., Kuramitsu, H. K., Okuda, K. and Ishihara, K.: Immunization by Arg-gingipain A DNA vaccine protects mice against an invasive *Porphyromonas gingivalis* infection throughy regulation on interferon-g production. *Oral Microbiol. Immun.* 20: 259-266, 2005.
- 19) Abe, S., Ishihara, K., Adachi, M. and Okuda, K.: Oral hygiene evaluation for effective oral care in preventing pneumonia in dentate elderly, *Arch. Geront. Geriat*, in press, 2005.
- 20) Abe, S., Ishihara, S., Adachi, M., Sasaki, H., Tanaka, K., and Okuda, K.: Professional oral care reduces influenza infection in elderly, *Arch Geront. Geriat*, in press, 2005.
- 21) 埴岡 隆, 吉澤信夫: 第2章各論 第5節 歯科・口腔外科疾患, 禁煙ガイドライン(藤原久義ほか, 日本口腔衛生学会ほか9学会合同による), *Circulation J.*, 69(Suppl.IV): 1065-1072, 2005.
- 22) 埴岡 隆: 第3章緊急の問題点 別項ガムタバコの問題, 禁煙ガイドライン(藤原久義ほか, 日本口腔衛生学会ほか9学会合同による), *Circulation J.*, 69(Suppl.IV): 1078-1079, 2005.
- 23) 埴岡 隆: 歯科医療とタバコ対策. *小児歯科臨床* 11(2):27-36, 2006.
- 24) Haresaku, S., Hanioka, T., Tsutsui, A. and Watanabe, T.: Association of lip pigmentation with smoking and gingival melanin pigmentation, *Oral Diseases*, 2006 (in press)
- 25) 西田伸子, 零石聡: どの生活習慣が歯周病にもっとも強く影響を及ぼすか. *歯科衛生士*, 29(6): 70-72, 2005.
- 26) 岡村寿美恵, 日野出大輔, 永田英樹, 近藤和雄. 喫煙者の血中抗酸化能に対する

ビタミン C およびビタミン E 含有製剤摂取の影響. Health Science, 21(1); 105-114, 2005.

27)小島美樹, 埴岡隆, 浜島信之, 雫石聰. 歯科患者の喫煙への継続的介入に伴う禁煙ステージの移動. 日本公衆衛生学会雑誌, 52(9): 796-801, 2005.

2. 学会発表

1)Shizukuishi, S., Kibayashi, M., Tanaka, M., Morimoto, K., Sakuraba, Y., Tamura, I. and Ishii, M: Smoking as a periodontitis risk factor and its effects on salivary inflammatory and microbiological parameters in Japanese workers. The 13th International Congress on Occupational Health Services, Utsunomiya, Nov.30-Dec.3, 2005.

2)Yamamoto, Y., Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S.: Effect of active smoking on salivary periodontitis-related biomarkers. 53th Annual Meeting of JADR, Okayama, Nov. 26-27, 2005

3)Shizukuishi, S.: Tobacco smoking as a risk factor for periodontal disease and its cessation practice. Kyungpook University - Osaka University international Symposium, 10月14日, 2005.

4)林直治, 田中宗雄, 西田伸子, 山本裕美子, 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症例対照研究, 第78回日本産業衛生学会, 東京, 4月21-22日, 2005.

5)山本裕美子, 西田伸子, 田中宗雄, 林直治, 松瀬亮一, 中山邦夫, 森本兼曩, 雫石聰: 能動喫煙が歯周病関連性バイオマーカーおよび歯周病細菌に及ぼす影響. 第78回日本産業衛生学会, 東京, 4月21-22日, 2005.

6)Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Hayashi, N., Nakayama, K., Morimoto, K. and Shizukuishi, S.: Effect of passive smoking on salivary biomarkers related to periodontitis. 83th General session and exhibition of IADR, Baltimore, March 8-14, 2005

7)埴岡隆, 小島美樹, 田中景子, 井下英二, 青山旬: 能動喫煙と受動喫煙による日本人の歯科疾患状況, (ポスター), 第53回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会, 岡山市, 11月26日, 2005.

8)小島美樹, 結城和生, 埴岡隆: 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回日本禁煙医師歯科医師連盟総会禁煙学会, 三鷹市, 2月28日, 2005.

9)堀江彰久, 酒井英紀, 高塚茂行, 有吉靖則, 島原政司, 千葉博茂, 山本悦秀, 今井裕, 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回日本口腔外科学会総会, 徳島県郷土文化会館, 4月21-22日, 2005.

10)古川清香, 徳永涼, 阿部智, 品田佳世子, 川口陽子: 歯科学生の喫煙習慣および喫煙に関する意識調査, 第24回日本歯科医学教育学会 総会学術大会, プログラム・

抄録集, p117, 2005.

11)古川清香, 伊藤僚子, 阿部智, 植野正之, 品田佳世子, 川口陽子: タバコと関連する口腔疾患情報について. 口腔衛生学会雑誌, 55(4): 480, 2005.

12)Furukawa, S., Abe, S., Shinada, K., Kawaguchi, Y.: Health information on tobacco and oral diseases in Japanese newspapers. 53th Annual Meeting of JADR, Okayama, Nov. 26-27, 2005

13)平田幸夫, 青山旬, 薄井司文歩, 阿部智, 山田善裕, 石井拓男, 雫石聡: 喫煙が及ぼす歯科医療費への経済的影響に関する研究 —喫煙が及ぼす歯周疾患医療費における超過医療費の推定—. 第 54 回日本口腔衛生学会, 482, 東京, 2005

14)阿部道生, 堀江彰久, 今中正浩, 後藤仁敏, 桃井保子, 石井宏昭, 瀬戸皖一, 関根透, 佐々木史江「17 年度鶴見大学教職員に対する喫煙の実態および意識調査」鶴見大学歯学会第 62 回例会, 2005. 12.17, 横浜.

15)牧野麻子, 加藤哲男, 高橋尚子, 伊藤明代, 林 智子, 奥田克爾, 山田 了:ニコチンがサイトカインネットワークと歯周病原細菌バイオフィルムにおよぼす影響. 第 280 回東京歯科大学学会総会, 千葉. 歯科学報, 105: 526, 2005.

16)久保田道也, 石原和幸, 牧野麻子, 田中公文, 楠本正博, 奥田克爾, 山田了: 喫煙慢性歯周炎患者の歯周局所細菌叢, 第 48 回日本歯周病学会秋季学術大会, 札幌. 日本歯周病学会会誌, 47:84,2005.

17) シンポジウム 喫煙問題 up to date 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.

18)能動喫煙と受動喫煙による日本人の歯科疾患状況, 2005 年 11 月 26 日, 岡山市 (ポスター), 第 53 回 国際歯科学研究学会日本部会総会・学術大会.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

H. その他

1) 教育医事新聞, 煙草煙の悪影響, 歯周病. 5 月 25 日, 2005.

2) おはよう日本, NHK, 受動喫煙と歯周病についての報道. 9 月 21 日, 2005.

3) 医薬・健康ニュース, 周囲の人を歯周病に巻き込む“紫煙”. 11 月 1 日, 2005.

4) 第 19 期日本学術会議政策提言, 瀬戸皖一, 「ガムたばこの蔓延阻止に向けて」—禁煙から脱たばこへ—. 7 月 21 日, 2005.

5)高齢化社会にあった禁煙は歯科の重要テーマ、健康教育情報誌「家族と健康」、(社)日本家族計画協会. 1 月 1 日, 2005.

6)松下電工意見広告, 喫煙と歯周病との関係について, 2005 年歯の健康シンポジウム オトコの口, オンナの口 性差で考える口腔ケア, 朝日新聞全国版, 6 月 4 日, 2005.

7)禁煙ガイドライン「喫煙は病気」* 歯科も指導 ■ 歯科での禁煙治療, 12 月 17 日, 2005.

読売新聞夕刊.

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 聡 大阪大学大学院歯学研究科教授

研究要旨

煙草煙暴露が歯周疾患進行に及ぼす影響と、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た。成人を対象に、2年間のコホート研究を行い、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した。唾液コチニン量を煙草煙暴露の指標とし、これらが歯周疾患進行に及ぼす影響について調べ、さらに、唾液コチニン量が歯周病細菌や歯周疾患関連性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、喫煙状態を唾液コチニン量で規定したところ、2年間の歯周疾患進行に対するオッズ比は、受動喫煙では2.2、能動喫煙では2.3で、いずれも有意であった。また、煙草煙暴露者では、唾液中の数種の歯周疾患関連バイオマーカーおよび歯周病細菌に有意の変動がみられ、さらに、歯周疾患進行者でも、数種の歯周疾患関連バイオマーカーおよび歯周病細菌に有意の変動が認められた。本研究は、3年間にわたる厚生労働科学研究最終年度として縦断的解析を行い、能動喫煙や受動喫煙と歯周疾患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検討したものであり、解析の結果、煙草煙暴露により、歯周疾患進行のリスクが高まること、さらに、煙草煙暴露者では、唾液中の数種の歯周病関連バイオマーカーおよび歯周病細菌に有意の変動がみられ、このことが、歯周疾患進行に対して促進的に作用している可能性が示唆された。

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は極めて少ない。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、大阪府下某企業従業員とし、労働安全衛生法に基づき毎年行われている社内定期健康診断受診者に対し、同意を得たうえでデータを採取した。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、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名であり、そのうち2005年度も受診し、データとして採用できたのは203名(年齢 39.9 ± 10.8 歳、男性181名、女性22名)であった(表1)。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6種の歯周病細菌については、ELISA法を含む酵素法およびRT-PCR法により測定した(表3および表4)。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は、自記式質問票により評価

した(表2)。

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(以下、PPD; Probing Pocket Depth)およびアタッチメントレベル(以下、CAL; Clinical Attachment Level)を測定した。なお、2003年度と比較して、PPDおよびCALが2mm以上進行した歯を1歯以上有する者を歯周疾患進行者とした(表2)。

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(S-IgA)、アルブミン(ALB)、プロスタグランディン E_2 (PGE $_2$)、インターロイキン-1 β (IL-1 β)、マトリックスメタロプロテアーゼ-8(MMP-8)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3)。

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4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。

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 5)。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、ほとんど毎日(2点)、時々あった(1点)、全く無かった(0点)、分からない(0.5点)、行かない(0点)とし、総合点が2.0より大きい場合を受動喫煙あり、2.0以下を受動喫煙なしとした(表 6)。

5. 統計解析

種々の要因における歯周疾患進行の比較についての統計解析にはカイ 2 乗検定を、また、各種バイオマーカーおよび歯周病細菌と煙草煙暴露状態との関連性については二変量解析や多重比較(post-hoc 検定)を行った。さらに、ROC 解析や多重ロジスティック回帰分析を、統計ソフト(Stat view Version 5.0J, SAS Inc.; SPSS Version 10.0J, SPSS Inc.)を用いて行い、有意水準は 5%とした。

C. 研究結果

1. 対象者の歯周状態

2003 年度と 2005 年度の歯周状態を比較

し、2 年間で、CAL2mm 以上進行した歯数の分布を図 1 に、PPD2mm 以上進行した歯数を図 2 に示した。平均値(±標準偏差)は、CAL について 1.2 (±1.8) 歯、PPD について 3.6 (±3.8) 歯であった(図 1 および図 2)。現在歯数は、2003 年度において 18 歯から 28 歯までの分布を示し、その平均値(±標準偏差)は 27.1(±1.6) 歯であり、2005 年度では、18 歯から 28 歯までの分布を示し、その平均値(±標準偏差)は 27.0(±1.7) 歯であったことから、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の平均値(±標準偏差)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 3)。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 3A)

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 3B)、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. 唾液コチニン量と歯周疾患進行との関連性

対象者を、唾液コチニン量により、能動喫煙群(唾液コチニン量 \geq 8ng/mL)、受動喫煙群(唾液コチニン量 1-7ng/mL)および非喫煙群(唾液コチニン量=0ng/mL)に分類し、歯周疾患進行について解析した(図 4)。その結果、受動喫煙群と能動喫煙群の CAL2mm 以上進行歯数の平均値(±標準誤差)は、それぞれ 1.3(±2.1)歯と 1.4(±1.7)歯であり、非喫煙群に比して歯周病が進行した状態を示していたが、有意差は認められなかった(図 4A)。また、能動喫煙群の PPD2mm 以上進行歯数の平均値(±標準誤差)は、4.7(±4.5)歯、受動喫煙群では 3.2(±3.3)歯、非喫煙群では 2.8(±3.4)歯であり、非喫煙群と能動喫煙群、受動喫煙群と能動喫煙群の間に、いずれも有意差が認められた(図 4B)。

4. 歯周疾患進行と歯周状態

対象者を歯周疾患進行者と非進行者に分け、CAL および PPD2mm 以上進行歯数を比較した(図 5)。その結果、歯周疾患進行者における CAL2mm 以上進行歯数の平均値(±標準誤差)は、2.4(±1.8)歯、非進行者では 0.2(±0.9)歯であり、有意差が認められた(図 5A)。また、歯周疾患進行者における

PPD2mm 以上進行歯数の平均値(±標準誤差)は、5.1(±3.9)歯、非進行者では 2.4(±3.3)歯であり、PPD についても有意差が認められた(図 5B)。

5. 歯周疾患進行リスク

受動喫煙と能動喫煙の歯周疾患進行に対するリスクについて検討したところ、年齢、性別を調整した場合、受動喫煙群は、非喫煙群に比して、歯周疾患進行のオッズ比が 2.2(95%信頼区間 1.0-4.6)であり、能動喫煙群では、2.6(95%信頼区間 1.2-5.5)であった。さらに、年齢、性別、アルコール摂取量、労働時間、朝食摂取習慣により調整を行っても、受動喫煙群は、非喫煙群に比して、歯周疾患進行のオッズ比が、2.2(95%信頼区間 1.0-4.8)であり、能動喫煙群では、2.3(95%信頼区間 1.0-5.0)と、いずれも有意であった(図 6)。

6. 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・能動喫煙の影響

ほぼ全て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(±標準誤差)は、AST: 52.1(±37.3)IU/L、Lf: 10.0(±7.3) μ g/mL、S-IgA: 68.0(±54.3) μ g/mL、ALB: 168.7(±131.3) μ g/mL、PGE₂: 96.6(±109.7)pg/mL、IL-1 β : 236.5(±171.6)pg/mL、MMP-8: 84.5(±63.4)ng/mL、MMP-9: 165.4(±86.0)ng/mL であった。

煙草煙暴露が唾液バイオマーカー値に及ぼす影響を調べるため、対象者を非喫煙群、受動喫煙群および能動喫煙群に分類し、多重比較した。その結果、AST、Lf および

ALB は、非喫煙群に比べ受動喫煙群において有意に高い値を示した(表 7)。一方、IL-1 β 、PGE₂、MMP-8、MMP-9 および S-IgA では、いずれの煙草煙暴露状態においても有意差は認められなかった(表 7)。各歯周病細菌の総菌数に占める比率は、*Prevotella nigrescens* のみ、喫煙状態により有意差が認められた。*P. nigrescens* の総菌数に占める比率は、非喫煙群では平均値(±標準誤差)が 3.80(±1.13)%、受動喫煙群では 1.49(±0.46)%、能動喫煙では、0.92(±0.31)%であり、煙草煙暴露量が多くなるとともに、*P. nigrescens* の総菌数に占める比率は有意に下がっていた。一方、*Porphyromonas gingivalis*、*Actinobacillus actionmycetem-comitance* および *Treponema denticola* では、非喫煙群に比して、総菌数に占める比率が増加する傾向を示したが、統計的有意差は認められなかった(表 8)。

7. 唾液中のバイオマーカーおよび歯周病細菌におよぼす歯周疾患進行の影響

歯周疾患進行が唾液バイオマーカー値に及ぼす影響を調べるため、対象者を、歯周疾患進行者および非進行者に分類し、比較した。その結果、PGE₂、MMP-8 および Lf において、非進行者に比べ進行者では有意に高い値を示した。一方、MMP-9 は非進行者に比べ進行者では高い値を示したが、統計的有意差はみられなかった。他のバイオマーカー、すなわち、IL-1 β 、S-IgA、ALB および AST では、歯周疾患進行者と非進行者とで、有意差は認められなかった(表 9)。歯周病細菌の菌数の比率に関しては、*Prevotella*

intermedia のみ、歯周疾患進行により有意差が認められ、その平均値(±標準誤差)は、非進行者では 3.87(±0.86)%、歯周疾患進行者では 4.41(±0.87)%で、歯周疾患進行者でそれぞれ有意に上昇していた(表 10)。

D. 考察

本研究において、唾液コチニン量 1-7ng/mL を受動喫煙群、唾液コチニン量 \geq 8ng/mL を能動喫煙群、唾液コチニン量 =0ng/mL を非喫煙群として解析したところ、能動および受動喫煙群は非喫煙群に比して有意に高い歯周疾患進行リスクを示し、煙草煙暴露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疾患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