

氏 名	くわはら まさなり 栞原 政成
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 743 号
学位授与年月日	平成 29 年 12 月 11 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	はみがき頻度と心血管疾患リスク因子との関係を明らかにする臨床疫学研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 藤 田 英 雄 (委 員) 教授 新 保 昌 久 教授 石 川 鎮 清

論文内容の要旨

1 研究目的

医学の進歩にも関わらず、高齢化社会が進む日本では循環器疾患の患者数は増加傾向にある。循環器疾患は生活習慣が密接に関係しており、予防が最も大切である。近年、口腔内環境が全身の健康状態へ影響を及ぼすことが注目されている。心血管疾患の発症がはみがき頻度と負の関連を示すとの報告があるが、生活習慣を考慮した上で、はみがきと心血管疾患のリスクとの関係性を検討された報告は少ない。はみがき習慣と心血管疾患リスク因子：高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症との関連を検討する。

2 研究方法

本研究は、後向きの横断研究をまず施行し、横断研究の知見を踏まえてコホート研究を行った。

1) 横断研究：2004 年 1 月から 2010 年 6 月の間に、聖路加国際病院予防医療センターを健康診断のため受診した 90,143 人(男性 49.1%、 46.3 ± 12.0 歳)の内、30 歳以上 85 歳未満の 85,866 人のデータを解析対象とした。はみがき習慣を 3 群（毎食後歯を磨く、1 日 1 回は磨く、1 日 1 回も磨かない）に分け、3 群間で高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症の有病率について検討を行った。多変量解析では、年齢、性別、Body Mass Index、飲酒習慣、喫煙の有無、運動習慣（歩行時間）、睡眠時間、慢性腎臓病の有無を共変数としてロジスティック回帰分析を行った。

2) コホート研究：2004 年に上記医療機関を受診した 31,233 人の内、2009 年にも再受診し両期間でデータ利用可能な 13,201 人を抽出し、30 歳以上 85 歳未満の 13,070 人（男性：48.5%、年齢： 50.9 ± 11.6 歳）を解析対象とした。高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症の 5 年間の累積罹患をはみがき頻度の 3 群で比較した。さらに、毎食後歯を磨く群と、毎食後は歯を磨かない群の 2 群に分け、糖尿病、脂質異常症の新規発症頻度を、性別ごとに、年齢、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症を共変数としたロジスティック回帰分析を行った。

3 研究成果

1) 横断研究

はみがきの頻度で分けた 3 群は、毎食後歯を磨く（毎食後）が 38,643 人(45.0%)、1 日 1 回は

磨く（1日1回以上）が46,981人(54.7%)、1日1回も磨かない（1日1回未満）が242人（0.3%）であった。3群間の背景を比較すると、年齢がそれぞれ46.4±11.6歳、47.4±11.4歳、51.7±15.0歳、男性の割合が32.7%、62.2%、92.6%、BMIが21.6±3.1 kg/m²、23.1±3.4 kg/m²、25.1±3.9 kg/m²、収縮期血圧が115.5±17.3 mmHg、119.4±17.3 mmHg、126.9±11.7 mmHg、拡張期血圧が71.7±11.1 mmHg、74.3±11.2 mmHg、77.9±10.6 mmHgと、はみがき頻度が少ない群で、有意に高齢で男性が多く、BMIが大きく、血圧が高かった(p<0.001)。生活習慣については、はみがき頻度が少ない程、喫煙歴が多く（毎食後30.9%、1日1回以上49.0%、1日1回未満65.7%）、飲酒歴が多く（毎食後39.6%、1日1回以上47.3%、1日1回未満47.1%）認められた(p<0.05)。歩行時間については、毎食後群と1日1回以上の群間で有意差（p<0.05）を認めた（毎食後43.0±44.0分、1日1回以上40.4±39.3分、1日1回未満45.3±69.5分）と睡眠時間（毎食後6.6±4.4時間、1日1回以上6.5±3.9時間、1日1回未満6.2±1.3時間）。

はみがきの頻度が少ない程、高血圧（毎食後13.3%、1日1回以上17.9%、1日1回未満31.0%）、糖尿病（毎食後3.1%、1日1回以上5.3%、1日1回未満17.4%）、脂質異常症（毎食後29.0%、1日1回以上42.1%、1日1回未満60.3%）、高尿酸血症（毎食後8.6%、1日1回以上17.5%、1日1回未満27.2%）の有病率が高かった。年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、歩行時間、睡眠時間、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、腎臓病の各疾患を考慮した多変量解析では、糖尿病と脂質異常症は有意にはみがき頻度との関連性が認められたが、高血圧、高尿酸血症との関連性は認めなかった。糖尿病は毎食後群を基準として、1日1回以上の群でOR=1.17(95%信頼区間[CI]: 1.07-1.29)、1日1回未満の群でOR=2.03（95%CI: 1.29-3.21）と、はみがきの頻度が少ない程、有意に増加が認められた。脂質異常症も同様に毎食後群を基準として、1日1回以上の群でOR=1.18(95%CI: 1.14-1.23)、1日1回未満の群でOR=1.50（95%CI: 1.06-2.14）と、はみがきの頻度が少ない程、有意に増加が認められた。

2) コホート研究

2004年の時点で、糖尿病が575人(4.4%)、脂質異常症が5,118人(39.2%)、高血圧が2,599人(19.9%)、高尿酸血症が1,908人(14.6%)認めており、累積罹患の算出の際には、2004年の時点で上記疾患に罹患していない者を対象とした。2004年から2009年の間における、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症の累積罹患（率）はそれぞれ318人(2.5%)、1454人(18.3%)、1108人(10.6%)、489人(4.4%)であった。はみがき頻度間の累積罹患率を比較したところ、男性の糖尿病(p=0.045)と、女性の脂質異常症(p=0.003)において、毎食後群は1日1回以上の群と比較して有意に累積罹患率が低かった。一方で、高血圧、高尿酸血症を含むその他の項目については、群間での有意差は認めなかった。

年齢、肥満、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症を共変量とした多変量解析の結果では、毎食後にはみがきをしない群で、毎食後にはみがきをする群と比較し、男性の糖尿病がOR=1.43（95%CI: 1.04-1.97）と有意に増加が認められた。また、年齢、肥満、糖尿病、高血圧、高尿酸血症を共変量とした多変量解析の結果で、毎食後にはみがきをしない群で、毎食後にはみがきをする群と比較し、女性の脂質異常症がOR=1.18（95%CI: 1.004-1.383）と有意に増加が認められた。

4 考察

本研究は、単施設での研究ではあるが、症例数が多く、除外症例が少なく、質の高い研究と考え

られる。横断研究、コホート研究の結果から、交絡因子を考慮した上でも、はみがき頻度が少なくなると、男性の糖尿病、女性の脂質異常症の新規発症に関係することが示された。一方で、はみがき頻度と高血圧、高尿酸血症、慢性腎臓病との関係については、有意差を認めなかった。これまで報告されている、はみがきの頻度が少ないことによる心血管疾患の増加（BMJ 2010;340:e2451）については、主に男性では糖尿病、女性では脂質異常症の関与が考えられる。

はみがきの頻度が少ないことが、糖尿病や脂質異常症に関係する理由としては、主に2つの理論が考えられる。1つ目は、はみがき頻度が少ないことが歯周病の主な原因となり（N Engl J Med 1971;284:1071-7.）、歯周病が糖尿病や脂質異常症の増加に関連しているとの考察である。歯周病が、心血管疾患のリスク因子となることが報告されており（J Am Coll Cardiol 2001;37:445-50）、その機序として糖尿病の増加（Oral Health Prev Dent 2009;7:107-27）や脂質異常症の増加（South Med J 2011;104:547-52.）が関与している可能性が考えられる。2つ目は、口腔内細菌であり、齲歯や歯周病の原因となる *Porphyromonas gingivalis* の関与が考えられる。はみがき頻度が少なくなると、口腔内の *P. gingivalis* の増殖をきたす。*P. gingivalis* は腸内細菌叢を破壊し、インスリン抵抗性を亢進させ、全身性の炎症の原因にもなる（Sci Rep 2014;4:4828）。インスリン抵抗性の亢進は、結果として糖尿病や脂質異常症の発症に関与する。これらの理論は、はみがきの頻度が血管内皮機能障害にも関与している報告（Circ J 2014;78:950-4）の説明にもなる。本研究は、単施設の後向き研究のため、患者の選択バイアスが生じている可能性はある。さらに、本研究でははみがきの質（はみがきの種類、フロスの使用、歯科による治療など）については検討できていない。しかし、疫学的な方面からは、年齢、性別、BMI、心血管疾患リスク因子だけでなく、喫煙や飲酒、歩行時間、睡眠時間の生活習慣も考慮に入れた上で、はみがき頻度と各心血管疾患リスク因子との関係を検討している点で、価値ある研究と考える。また、横断研究の結果と同様に、コホート研究でも、はみがき頻度と男性の糖尿病、女性の脂質異常症が関係していることが同じように示されたことは特筆すべき点である。

5 結論

横断研究では、生活習慣も考慮に入れた上で、はみがき頻度が少ないことが糖尿病と脂質異常症の有病率に関係していた。さらにコホート研究で、はみがき頻度が少ないことが男性の糖尿病、女性の脂質異常症の新規発症に関係していた。はみがき習慣の改善は口腔内環境だけでなく、全身疾患の予防にも関係する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、はみがき頻度と生活習慣との関係に注目し、Body mass index (BMI) の他、喫煙、飲酒、睡眠時間、運動時間などの生活習慣を考慮に入れた上でも、はみがき頻度と心血管疾患のリスク因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症)との間に関連性があるとの仮説を立て、横

断研究で検討、さらに横断研究の結果を元に、5 年間のコホート研究で、はみがき頻度の違いが高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症の新規発症の独立したリスク因子になるかについても検討を行っている。

大規模な疫学的研究であり、研究デザイン・方法はよく練られており対象集団の規模は比較的大きく質が高く、分析においても統計学的手法を含めて臨床医学的水準は高い。結果としてはみがき頻度が少ないことが、男性の糖尿病、女性の脂質異常症の独立したリスク因子になることを明らかにしている。生活習慣も考慮に入れた上ではみがき頻度と生活習慣病有病率および新規発症に関連性を証明した点には新規性があり、これらの因果関係に新たな仮説を提唱する意義を提示した点で科学的・臨床医学的価値も高い。2本の原著英文論文も **publish** されていることからその価値は専門家にも高い評価を得ている。

初版で指摘された点を改訂した論文最終版は合格水準に達したものと認める。

試問の結果の要旨

学位審査会では申請者・栗原政成氏は、「歯磨き頻度と心血管疾患リスク因子との関係を明らかにする臨床疫学研究」について、まず背景・目的・方法を述べた。本研究は(1)横断的研究と(2)コホート研究の2部からなる。研究の限界点をも提示した上でそれぞれの結果を提示し、結局「横断研究ではみがき頻度が少ないことが糖尿病と脂質異常症の有望率に関連しており、コホート研究ではさらに男性の糖尿病・女性の脂質異常症の新規発症に関連していた」との一貫性ある結論を得たことを実証的に説明した。

審査員は概ね本研究を高く評価しつつも、研究デザインの細部に対する疑問点、適切でない図表統計表示についての指摘を行った。栗原政成氏は委員の質問すべてに的確な回答を行った。

試問では委員全員が合格と認め、論文の細部改訂を指示した。