

ることを明らかにしている。第2節では、日本人大規模事業所従業員約2,000名を対象に、血清CRPと肥満指標（BMI）および動脈硬化関連因子との関連性を横断研究により解析し、血清CRP値とBMIとの間には強い関連性を認めている。

第3章では、保健指標としては健康診断受診率（健診率）および喫煙率を用い、心身健康因子との関連性を（第1節）、さらに社会的な影響を多く受けていると思われる身体障害者（下肢切断者）の喫煙率についての検討している。第1節では、健診率、喫煙率と心身健康因子との関連性について、都道府県レベルと小地域レベルの両面から解析し、都道府県および小地域とも、健診率の高い地域は所得の水準が高く、住居環境が良好で、生活の消費支出が高く、医療費、失業率、生活保護率が低い地域であることを明らかにしている。喫煙率との関連では、男性は女性に比べてその影響要因が明確であり、男性は総実労働時間が多く、食事時間の割合が低く、仕事時間の割合が高い地域において、喫煙率が高い傾向が認められている。一方、女性は男性に比べて、喫煙と関連する項目が医療、人口、労働、財政、物価要因など多岐にわたっており単純には説明できず、さらに、小地域における検討では、比較的教育・経済レベルの高いと思われる地区は他の地区に比べて、喫煙率および喫煙量が低値を示すことを明らかにしている。第2節では、下肢切断者の喫煙率を国民栄養調査、基本健康診査受診者および大規模事業所従業員の喫煙率と比較検討している。その結果、60歳未満の男性において、下肢切断者が他の集団に比べて高い喫煙率を示し、下肢切断者は何らかの社会的・心理的な影響を受けていることを明らかにしている。

本論文は、社会薬学の視点から、我が国の健康格差が、雇用状態、教育レベル、日常生活状況、消費嗜好、住宅環境レベル等の心身健康諸因子と有意な関連性があることを明らかにしている。本論文は、ヒトの健康増進および疾病の予防など、公衆衛生学領域で寄与するところが多く、保健医療福祉の施策の面でも、有益な知見を提供するものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

氏名	と り い や す ひろ 鳥居泰宏
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	薬第78号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	生活習慣病予防のための歯周疾患に関する観察的疫学研究
論文審査委員（主査）	教授 棚田成紀
	（副主査） 教授 市田成志
	（副主査） 教授 鈴木茂生

論文内容の要旨

歯周疾患は、最終的に歯の喪失を引き起こす疾病であり、咀嚼などの口腔機能に障害を引き起こし、口腔内環境を著しく悪化させる疾患である。また、1990年代後半からは、歯周疾患と全身性疾患の関連についての研究が進展し、米国ではPeriodontal Medicineといった研究医療体系が提唱されるなど、歯周疾患から派生する疾患についての研究が急速に展開されてきている。

歯周疾患予防には、歯周病原性細菌のコントロールが最も効果的であるとされている。一方、宿主の抵抗性や歯周組織を直接破壊する病因に加えて、宿主を取りまく生活環境が歯周疾患の進行や抑制に影響を与えているといわれている。言い換えれば、歯周疾患に影響を与える危険因子を排除することが、歯周疾患を重症化させないことであるといえる。

近年、欧米や我が国において、歯周疾患と生活習慣要因に関する多数の疫学研究が実施されるようになってきたが、これらの疫学研究のデザインは、信頼性の低い横断研究であり、多くは因果関係を実証でき得るものではなかった。特に、我が国では対象者数、選択バイアスの可能性、調査方法に問題があるなどの理由で精度の高い疫学的調査研究は極めて少ない。そのため、十分な疫学的知見が得られていないのが現状である。歯周疾患と生活習慣要因との因果関係を実証するには、対象者を長期間継続して追跡するコホート研究が不可欠である。米国においては、歯周疾患と生活習慣要因に関するコホート研究がいくつか実施されているが、我が国ではほとんど実施されていない。

このような状況の中で、本論文の目的は、全身性疾患の予防を目指して、歯周疾患の危険因子に関する精度の高い知見を得ることである。まず、歯周疾患と生活習慣要因である「喫煙習慣」、「肥満」、「飲酒および食生活習慣」について、長期間のコホート研究を試み、発症リスクの因果関係を実証した。次に、糖尿病との関連について、従来殆ど検討されていなかった健康者のHbA1cと歯周疾患罹患との関連性を検討した。

第1章では、歯周疾患と喫煙習慣について検討した。米国の1970年代の疫学研究では、喫煙者と非喫煙者の歯周組織の状態の差異は明らかにされていなかった。しかし、近年になって、Horningの1,783名の米国陸軍の歯周疾患患者の疫学的調査、カナダにおけるLockerらの地域住民624名の横断的研究、Haberら、Grossiらの横断的研究において、

喫煙習慣が歯周疾患に密接に関係していることが報告されている。このように、欧米諸国において、喫煙習慣と歯周疾患に関する多数の疫学研究が実施されるようになり、それらの研究結果の大半は、喫煙習慣は歯周疾患発症リスクを上げることが報告している。しかし、これらの研究デザインは、多くが信頼性の低い横断研究であり、因果関係を実証でき得るものではなかった。そのため、本研究においては男性大規模事業所従業員約2,000名を対象に、8年間のコホート研究を行った。

その結果、4年間コホート研究では、非喫煙者に比較して喫煙者は1.78倍、8年間コホート研究では2.36倍、歯周疾患に罹患する確率が高いことが示された。また、非喫煙者、喫煙経験者、喫煙者の順にCPI値は高値を示し、歯周疾患が進行していた。さらに、歯周疾患が重症化するに従って喫煙量が増加する傾向を示した。これらの結果から、喫煙習慣が歯周疾患の発症のリスク要因であることが認められた。

第2章では、歯周疾患と肥満について検討した。脂肪細胞から分泌されるサイトカインの一種であるTNF- α は骨吸収を促進する作用があるため、歯槽骨の吸収を特徴とする歯周疾患の発症に肥満が大きく関連しているものと考えられている。しかし、1977年Perlsteinらが高血圧を伴う肥満ラットで歯周疾患が悪化しやすいことを報告した後、歯周疾患と肥満の関連性について検討した実験研究および疫学研究はほとんどなかった。1998年以降、Saitoらの研究や欧米における研究がいくつか報告されるようになってきたが、精度の高いコホート研究は少なく、十分な疫学的知見が蓄積されていない状況である。そのため、本研究においては、第1章と同様な対象者において、8年間のコホート研究を行った。

その結果、CPI値の最も高い群は、肥満者の割合や平均BMI値が高値を示した。ロジスティック回帰分析の結果では、非喫煙者では、肥満者は普通体重者に比較して、歯周疾患罹患のオッズ比は2.85であり、喫煙者では2.41であった。これは、米国や我が国の先行研究結果と概ね同様な傾向を示し、肥満者は普通体重者に比較して、歯周疾患に罹患する確率が高いことが実証された。

第3章では、歯周疾患と生活習慣の中で最も日常的な行動である飲酒および食生活習慣について検討した。歯周疾患罹患と飲酒については、従来歯周疾患罹患は多量飲酒に

よる自己虐待，すなわち口腔衛生を顧みなかった結果であると考えられており，我が国においても欧米においても歯周疾患と飲酒との関連性は検討されていなかった。食生活習慣も同様に十分な検討が実施されていない。そのため，本研究においては，第1章と同様な対象者において，4年間のコホート研究を行った。

その結果，飲酒習慣との関連では，喫煙者において飲酒習慣が歯周疾患罹患を高める傾向を示し，他の先行研究結果と同様な結果が認められた。非喫煙者には認められなかったが，喫煙者においては歯周疾患と飲酒習慣の因果関係が認められたと考えられる。次に食生活習慣との関連性については統計的に有意な差異は認められなかった。通常，因果関係の肯定的な実証は可能であるが，否定的な実証を行うことは難しい。しかし，本研究のように，4年間5回もの継続した調査により解析した結果であれば，歯周疾患罹患と食生活習慣の間に因果関係がないと結論づけられると考えられる。

第4章では，歯周疾患と糖尿病について検討した。糖尿病との関連性についての研究は，1960年代から行われており，糖尿病患者が重篤な歯周疾患を併発する危険性は数多く報告されている。しかし，それらの報告の中でも，健康者を対象に糖尿病の重要な評価指標であるHbA1c値と歯周疾患の関連性についてはほとんど報告されていない。そのため，本研究においては，第1章と同様の男性大規模事業所従業員を対象者に，HbA1cと歯周疾患罹患に関して横断研究を行った。その結果，歯周疾患罹患者はHbA1cおよび空腹時血糖値が高値になる傾向が認められた。

以上，本研究においては，歯周疾患とその発症危険因子としての，喫煙，肥満および飲酒・食生活習慣との関連性が判明した。さらに，糖尿病の一指標であるHbA1cと歯周疾患罹患との間に，統計的に有意な関連性を認めた。これらのことは，歯周疾患予防に関連して，今後，健康管理の方法論に有益な知見を提供するものである。

1990年代後半からは，歯周疾患と全身性疾患の関連についての研究が進展し，米国ではPeriodontal Medicineといった研究医療体系が提唱されるなど，歯周疾患から派生する疾患についての研究が急速に展開されている。

歯周疾患予防には，歯周病原性細菌のコントロールが最も効果的であるとされている。一方，宿主の抵抗性や歯周組織を直接破壊する病因に加えて，宿主を取りまく生活環境が歯周疾患の進行や抑制に影響を与えているといわれている。言い換えれば，歯周疾患に影響を与える危険因子を排除することが，歯周疾患を重症化させないことであるといえる。

近年，欧米や我が国において，歯周疾患と生活習慣要因に関する多数の疫学研究が実施されるようになってきたが，これらの疫学研究のデザインは，信頼性の低い横断研究であり，多くは因果関係を実証でき得るものではなかった。特に，我が国では対象者数，選択バイアスの可能性，調査方法に問題があるなどの理由で精度の高い疫学的調査研究は極めて少ない。そのため，十分な疫学的知見が得られていないのが現状である。歯周疾患と生活習慣要因との因果関係を実証するには，対象者を長期間継続して追跡するコホート研究が不可欠である。米国においては，歯周疾患と生活習慣要因に関するコホート研究がいくつか実施されているが，我が国では殆ど実施されていない。

これらの背景に基づき，本論文は，全身性疾患の予防を目指して，歯周疾患の危険因子に関する精度の高い知見を得るための疫学研究を行っている。

第1章では，歯周疾患と喫煙習慣の関連性について，男性大規模事業所従業員約2,000名を対象に，8年間のコホート研究を行っている。その結果，4年間コホート研究では，非喫煙者に比較して喫煙者は1.78倍，8年間コホート研究では2.36倍，歯周疾患に罹患する確率が高いことを明らかにしている。また，非喫煙者，喫煙経験者，喫煙者の順にCPI値は高値を示し，歯周疾患が進行していた。さらに，歯周疾患が重症化するに伴い喫煙量が増加する傾向を示し，喫煙習慣が歯周疾患の発症のリスク要因であることを実証している。

第2章では，歯周疾患と肥満の関連性について，第1章と同様な対象者において，8年間のコホート研究を行っている。その結果，CPI値の最も高い群は，肥満者の割合や

平均 BMI 値が高値を示している。ロジスティック回帰分析の結果では、非喫煙者では、肥満者は普通体重者に比較して、歯周疾患罹患のオッズ比は 2.85 であり、喫煙者では 2.41 であった。これは、米国や我が国の先行研究結果と概ね同様な傾向を示し、肥満者は普通体重者に比較して、歯周疾患に罹患する確率が高いことを実証している。

第 3 章では、歯周疾患と生活習慣の中で最も日常的な行動である飲酒および食生活習慣の関連性について、第 1 章と同様な対象者において、4 年間のコホート研究を行っている。その結果、飲酒習慣との関連では、喫煙者において飲酒習慣が歯周疾患罹患を高める傾向を示し、他の先行研究結果と同様な結果を認めている。非喫煙者には明らかでなかったが、喫煙者においては歯周疾患と飲酒習慣の因果関係を明らかにしている。次に食生活習慣との関連性については統計的に有意な差異は認めていない。

第 4 章では、健康者を対象に糖尿病の重要な評価指標である HbA1c 値と歯周疾患の関連性について、横断研究を行っている。その結果、歯周疾患罹患者は HbA1c および空腹時血糖値が高値になる傾向を明らかにしている。

長期間にわたる追跡を特徴とする本研究は、歯周疾患とその発症危険因子である、喫煙、肥満および飲酒、食生活習慣との関連性を実証し、さらに、糖尿病の一検査指標である HbA1c と歯周疾患罹患との間に統計的に有意な関連性を見い出している。これらの知見は、歯周疾患予防を中心とした健康管理の方法論に有益であり、本研究の結果は、ヒトの健康増進および疾病予防の領域で寄与するものである。よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

氏 名	のう み たか お 能 味 堂 郎
学位の種類	博 士 (薬学)
学位記番号	薬 第 7 9 号
学位授与の日付	平 成 2 0 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Enterococcus faecalis F K - 2 3 加熱死菌体の免疫賦活作用に関する研究
論文審査委員 (主 査)	教 授 松 田 秀 秋
(副主査)	教 授 岩 城 正 宏
(副主査)	教 授 西 田 升 三