



Title	口腔健康と動脈硬化との関連～双子研究より～
Author(s)	久留島, 悠子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52366
rights	This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学 位 論 文

口 腔 健 康 と 動 脈 硬 化 と の 関 連 ～ 双 子 研 究 よ り ～

大 阪 大 学 大 学 院 歯 学 研 究 科
統 合 機 能 口 腔 科 学 専 攻
顎 口 腔 機 能 再 建 学 講 座
有 床 義 歯 補 綴 学 ・ 高 齢 者 歯 科 学 分 野
久 留 島 悠 子

指 導
大 阪 大 学 大 学 院 歯 学 研 究 科
顎 口 腔 機 能 再 建 学 講 座
前 田 芳 信 教 授

緒 言

平成 25 年の厚生労働省の人口動態統計によると，国民の 4 人に 1 人は，心疾患や脳血管系疾患といった，動脈硬化性疾患が原因で死亡している [1]．動脈硬化は，部分的に動脈の壁が肥厚，または硬化し，動脈壁の弾性が低下した状態と定義されている [2]．動脈壁は，内膜・中膜・外膜の三層から成り，動脈硬化になると，壁の内腔に線維性肥厚，脂質沈着，アテローム，石灰沈着，潰瘍，血栓などの複合病変が認められるようになる．さらに，動脈自体のもつ弾性の低下により，内腔を流れる血流が低下する．中膜病変も動脈壁の脆弱化を招き，動脈の病的な状態となる [3, 4]．これらの動脈硬化病変によって生じた臓器の循環障害は，臓器からみた診断名として，脳梗塞，狭心症，心筋梗塞等の病名が用いられている．

動脈硬化は，年齢，性別，喫煙，糖尿病，脂質代謝異常，肥満など様々な因子が複合的に関連して多重的に引き起こされると考えられてきた [5, 6]．近年，口腔健康も動脈硬化に影響を与えるリスクファクターであることが，多くの疫学研究より明らかとされてきている．

Watt らは，スコットランド人を対象とした 4～12 年

間の縦断研究において，年齢，性別，社会経済的地位，身体活動能力，糖尿病の罹患，高血圧の罹患を調整した上でも，歯の喪失は，心疾患と有意な関連を認め，無歯顎者は，天然歯列者と比べ，2.97倍心筋梗塞が原因で死亡するリスクが高かったと報告している[7].

Joshipuraらは，医療関係職のアメリカ人を対象にした12年間の縦断研究において，年齢，性別，喫煙歴，飲酒習慣，BMI，身体活動能力，サプリメントの使用，心筋梗塞の家族歴，高血圧や糖尿病の罹患を調整した上でも，ベースライン時に歯数が24本以下であった男性は，25本以上であった男性と比較し，1.57倍心筋梗塞に罹患しやすく，ベースライン時に歯周病に罹患していると自己申告した男性は，罹患していないと申告した男性に比べて1.33倍虚血性心疾患に罹患しやすかったと報告している[8].

Mattilaらは，ヘルシンキの住民を対象とした横断研究において，年齢，BMI，喫煙歴，社会階級，総コレステロール値を調整した上でも，男性では，骨レベルを用いて判定した歯周疾患と心血管系疾患との間に有意な関連が認められたことを報告した[9]. さらにその後，7年間の縦断研究によって，歯槽骨の吸収すなわち歯周病の進行が，年齢，性別，社会経済状況，喫煙歴，血圧，糖尿病の罹患，BMIを調整した上でも，心

血管系疾患の発症リスクと関連があったと報告している [10].

このように，多くの疫学研究では，口腔健康と動脈硬化性疾患の関連は，多変量解析にて年齢，性別，BMI，喫煙歴など，複数の共通する関連因子で調整を行った上でも有意であると報告されている．

しかし，これら過去の研究において，説明変数として投入されてきた因子は，全て環境因子であり，口腔の健康と動脈硬化性疾患に共通する遺伝因子を考慮して検討を行った報告は，これまでにみられない．

遺伝因子は，身体的特徴や疾患のみならず，日常の行動にも影響を与える重要な因子であり，口腔健康と動脈硬化との関連性を検討する上でも重要であると考えられる．歯数や歯周炎 [11-14]ならびに動脈硬化 [6, 15]など，それぞれ単独の疾患または状態に対して，遺伝の影響が存在することは，過去に報告されている．我々はすでに，口腔健康に関わる指標を細かく分け，それぞれに関連する遺伝因子と環境因子の割合を明らかにした [16]．この研究結果から，骨格的要素に関わる歯列幅径は遺伝の影響が大きいことが示された．これは，乳歯や根完成後の永久歯列を対象に歯の大きさや形は遺伝の影響を大きく受けることが示された過去の報告 [17] [18]と同様の結果が得られた．我々は，中

高年齢を対象としたことで，過去の研究に比べ長期に亘って環境の影響を受け，歯科疾患やその治療を経験した後でも，骨格的要素は，遺伝因子の影響が残っていることが示唆された．

また，我々の結果から，歯周病に与える遺伝因子の影響は，過去の研究[11, 12]と比べ小さいことが示唆された．若年齢の双子を対象に遺伝・環境の影響度を調べたこれまでの研究に比べ，実際歯周炎や歯周病に罹患していることの多い中高年齢を対象に行った我々の結果は，歯周病は遺伝因子の存在を無視することはできないが，さまざまな環境の影響をより強く受けるということを示すことができた．

さらに，口腔機能については，遺伝の影響が大きいことを示すことができた．これについては，過去に報告が認められず，新しい知見となる．咀嚼能率や咬合力は，歯を失うとそれに伴って小さくなるため，歯の喪失と同じく環境因子の影響が大きいと予想していたが，遺伝因子の影響が大きいという結果となった．このことより，口腔機能は，歯数のみならず，口腔周囲筋や唾液腺等の生理機能，歯列や歯の大きさなどの骨格的要因も影響することから遺伝因子の影響が認められたのではないかと考えた．以上のように，口腔健康に関連する因子を細かく分類し，それぞれの遺伝・環

環境因子の影響を明らかにした。この結果をふまえ、口腔健康と全身疾患との関連を検討する場合においても、口腔健康に関連する様々な因子を検討し、さらに遺伝因子の影響を考慮したうえで、全身疾患との関連を検討する必要があると考えた。

Beckらは、口腔健康と動脈硬化性疾患との関連の機序を説明するにあたり、パスモデルを用い、個々人の持つ遺伝的な影響が、これら2つの疾患に共通する免疫や炎症関連因子[19]を制御している可能性があるとして提案した[20, 21]。しかし、その報告は、仮説の提示は行ったものの、その仮説が正しいか検証したわけではない。

口腔健康が、遺伝の影響を考慮した上でも動脈硬化に関連しているかどうか検討を行った報告は、これまでにみられない。もし、遺伝の影響を考慮した上でも、口腔健康と動脈硬化との関連が認められるとすれば、口腔健康の環境因子としての重要性がより明確となる。

そこで本研究は、対象者として、ヒトにおける研究において唯一遺伝の影響を調整あるいは排除することの可能な双子に注目した。すなわち、遺伝因子をコントロールするために、双子という遺伝的に特殊な関係にある対象者を用いて研究を行った。特に一卵性は、遺伝因子(genotype)が同一であることから、表現型

(phenotype) に 対 す る 環 境 因 子 の 影 響 を , 正 確 か つ 詳細 に 分 析 す る こ と が 可 能 で あ る .

本 研 究 は , 双 子 を 専 門 的 に 研 究 し て い る , 大 阪 大学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 附 属 ツ イ ン リ サ ー チ セ ン タ ー の 協 力を 得 て , 長 年 に わ た り 環 境 因 子 に 暴 露 し て き た 中 高 年 齢 の 双 子 を 対 象 に , 動 脈 硬 化 性 疾 患 の サ ロ ゲ ー ト エ ン ド マ ー カ ー で あ る , 頸 動 脈 内 膜 中 膜 複 合 体 肥 厚 度 と 口 腔 健 康 と の 関 係 が , 遺 伝 因 子 を 考 慮 し た 上 で も 成 立 す る か ど う か を , 量 的 遺 伝 学 の 手 法 を 用 い て 検 討 す る こ と を 目 的 と し た .

方 法

1 . 対 象 者

本研究は、平成 21 年に設立された大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター[22]において実施された。

研究への参加者は、日本全国に在住する成人の双子であり、大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンターの所有するレジストリーをもとに募集した。それに加え、新聞やラジオ、テレビなどを通して新たに参加者を募った。全ての参加者に対し、研究の主旨・内容を説明し、承諾が得られた場合、同意書に署名を得た。同意書には、研究協力の任意性と撤回の自由等一般的な項目に加え、遺伝子分析の項目が含まれている。なお、本研究は、大阪大学歯学研究科倫理審査委員会(H21-E2)と大阪大学研究倫理審査委員会(506)の承認を得た上で実施した。

本研究では、口腔と全身の健康や疾患の個人差に注目したいことから、比較的長期に亘って環境因子に暴露してきた中高年齢層に着目し、平成 23 年 1 月より平成 25 年 10 月までに調査した全ての参加者のうち、50 歳以上の同性の双子のみを分析の対象とした。

末梢血より精製したゲノム DNA を用い、卵性診断を

行った．DNA の特定領域における反復配列の繰り返し回数の違いを調べることで見分ける，Short Tandem Repeat (STR)法を用いた [23, 24]．双子間で完全に一致する場合は一卵性であり，それ以外の場合は二卵性と診断した．

2. 口腔健康に関する評価

口腔に関わる全ての検診は，大阪大学医学部附属病院歯科診療室にて実施した．問診を行い，口腔健康意識，歯科受診行動，摂取可能食品等を聴取した．

次に，歯周病専門医，また歯科補綴専門医による，口腔内検査，パノラマ X 線検査を行い，残存歯の状況を記録した．第三大臼歯は残存歯数に含めた．

歯科補綴専門医は，主に口腔機能に関わる検査を担当した．重さ 0.8 g の無味無臭のパラフィンペレット (Ivoclar Vivadent 社，Schaan, Liechtenstein) を，座位にて自由に咀嚼してもらい，2 分間に分泌された全唾液を紙コップにて採取し，1 分間当たりの刺激時唾液分泌速度 (ml/分) を測定した [25]．この値を，以後 SSFR (Stimulated Salivary Flow Rate) と表記する．続いて，デンタルプレスケール 50H，R タイプ (富士写真フイルム社，東京，日本) を用い，咬頭嵌合位付近の最大咬合力 (N) をオクルーザー FPD-707 (ジーシー社，

東京，日本）を用いて算出した[26-28]．咀嚼能率の評価には，試料として検査用グミゼリー $20 \times 20 \times 10 \text{ mm}$ ， $5.5 \pm 0.5 \text{ g}$ （UHA 味覚糖社，大阪，日本）を用い，嚥下しないように30回自由咀嚼させたのち，咬断片を口腔内に残さないように全て吐き出すよう指示した．咀嚼能率は0～9までの10段階スコア法にて評価した[29]．義歯装着者に対しては，これら全ての口腔機能に関する検査を行う際，義歯の装着を指示した．

歯周病専門医は，歯周組織検査を担当した．1歯につき頬舌側の近心，中央，遠心側の計6か所の歯周ポケット深さを測定し，プロービング時の出血の有無を記録した．全ての歯周ポケット計測値の総和を，検査した箇所で除した平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さが存在する割合，全体のプロービング箇所に占める出血（BOP）の認められた割合を分析に用いた．

本検査で得た，歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，BOPの割合，SSFR，咬合力，咀嚼能率スコアの全ての口腔健康に関連する項目を以後「口腔健康状態」とした．

3. 動脈硬化の評価

動脈硬化のサロゲートエンドマーカーとして，頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（carotid intima-media thickness：CIMT）を用いた[30-32]．測定は，大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター所属の臨床検査技師が，Bモード超音波診断装置SSA-660A Xario（東芝社，大田原，日本）を用い，総頸動脈の血管内膜から中膜に相当する厚みを仰臥位にて計測した．総頸動脈の近位壁および遠位壁を計測領域とし，左右2か所において，総頸動脈の長軸断層像を記録し，頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値（IMT-Cmax）を計測した[33]．

本研究においては，IMT-Cmaxを連続変数とする方法，またIMT-Cmaxの値が1.0mmより高値であった者を「動脈硬化罹患群」，1.0mm以下であった者を「動脈硬化非罹患群」とし二分化したカテゴリカル変数とする方法，の2種類を動脈硬化の指標として用いた．

4. 分析

本研究では，口腔健康状態と動脈硬化の関連を検討

する上で，大きく 3 つの段階で分析を行った．

また，本分析において，年齢，性別，BMI，喫煙歴を「動脈硬化関連因子」[34-36]とした．

- ① 分析 1．頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) と動脈硬化関連因子ならびに口腔健康状態との二変量間の関連

対象者全員に対し，IMT-Cmax と動脈硬化関連因子および口腔健康状態との二変量間の関連を検討した．続いて，動脈硬化の罹患と動脈硬化関連因子および口腔健康状態との二変量間の関連を検討した．さらに，上記の分析の結果，有意差の認められた口腔健康因子と動脈硬化関連因子との二変量間での関連を検討した．

双子は一卵性のみならず，二卵性であっても双子内相関が存在すると考えられる．つまり，全くの他人同士に比べて，類似性が高いと考えられる．このため，本分析では双子内相関を統計学的に取り除いて解析を行うため，一般化推定方程式 Generalized Estimating Equation (以下 GEE) を用いた．

この二変量間の分析において，有意な関連の認められた口腔健康状態を「口腔健康因子」とした．

② 分析 2. 口腔健康因子と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) との関連において，年齢，性別，BMI，喫煙歴で調整を行った多変量解析

分析 1 の二変量間の解析において，動脈硬化と有意な関連が認められた口腔健康因子が，年齢，性別，BMI，喫煙歴といった動脈硬化関連因子を調整した多変量解析を行った上でも IMT-Cmax，あるいは動脈硬化の罹患と関連があるかを検討した．

分析 1 と同様に，50 歳以上の全ての双子を対象に，目的変数を，連続変数である IMT-Cmax とし，説明変数を口腔健康因子（歯数，咀嚼能率）とした．2 つの因子それぞれを別のモデルに投入し，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上で，これら両者の関連を検討した．続いて，目的変数を二分化した動脈硬化の罹患とし，説明変数を口腔健康因子（歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm 以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率）とし，同様に解析を行った．統計学的分析は GEE を用いた．

③ 分析 3. 遺伝因子，共有環境因子の影響を考慮した歯数と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) との関連

分析 2 の結果より，歯数は，双子内相関を取り除き，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上でも，動脈硬化の罹患と有意に関連することが示された．しかし，これまでの分析では，遺伝因子に関しては考慮できていない．

そこで，分析 3 では，対象を遺伝因子が 100% 等しいとみなせる一卵性ペアのみとし，ペア間の値を比較することで遺伝因子と共有環境因子の交絡を考慮したうえでも，歯数と動脈硬化との関連が成立するかを検討した．

分析 1 の二変量間の回帰分析において，歯数にも IMT-Cmax にも有意な関連の認められた喫煙歴については，交絡となる可能性を考慮し，対象者を喫煙経験のない一卵性ペア 62 組とした．

本分析では，一卵性ペア間の歯数の差と IMT-Cmax の差に注目し，Between within model による回帰分析を行った [37]．目的変数を IMT-Cmax とし，ペアの歯数の平均値と，ペアの平均値からの差である偏差を説明変数に投入し，一般化線形混合モデルによる回帰分析を行った．ペアの歯数の平均値にかかる回帰係数は，遺伝因子と共有する環境因子の影響度を示し，個々の値の平均値からの差である偏差にかかる回帰係数は，遺伝や共有の環境因子を取り除い

た非共有環境因子としての歯数の影響度を示す．
[37, 38]．本分析では，個人ではなくペアを一単位
とするため，年齢，性別の調整が必然的に行われて
いることになる．

これら3つの連続した分析は全て，統計ソフト R
を使用し，統計学的有意水準は 5%とした．

結 果

対象者は、106組の双子とし、うち91組が一卵性（男性34組、女性57組）、15組が二卵性（男性8組、女性7組）、平均年齢は 67.4 ± 10.0 （SD）であった。対象者全体における、各検査結果の概要について、表1に示した。連続変数においては、平均値と標準偏差（SD）を、カテゴリカル変数においては、人数と割合を示した。一卵性と二卵性の群間の差の検定を行ったところ、BOPの割合以外の全ての変数で有意な差はみられなかった。

IMT-Cmaxと各変数との関連について、高年齢ほど、非喫煙者に比べ喫煙経験がある者の方が、IMT-Cmaxの値は有意に高くなった（表2）。口腔健康状態の中で、歯数と咀嚼能率はIMT-Cmaxとの間に有意な負の関連が認められた。平均歯周ポケット深さ、4mm以上の歯周ポケット深さの割合、BOPの割合、SSFR、咬合力については、IMT-Cmaxと有意な関連はみられなかった。

IMT-Cmaxが1.0mmより高値であり、動脈硬化罹患群とされた者は全体の5.2%であった。動脈硬化の罹患と、各変数との関連について、年齢が高いもの、喫煙経験がある者、歯数が少ない者、平均歯周ポケット深さが大きい者、4mm以上の歯周ポケット深さの割合が

高い者，咀嚼能率スコアが低い者ほど動脈硬罹患群が多く，有意差がみられた（表 3）．その他の因子については，動脈硬化の罹患との間に有意な関連がみられなかった．二変量間では動脈硬化の罹患に対するオッズ比は，歯数 5 本単位で 0.65，平均歯周ポケット深さ（1mm 単位）で 2.98，4mm 以上の歯周ポケット深さの割合（1% 単位）で 1.02，咀嚼能率（1 スコア 単位）で 0.74 であった．

歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm 以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率スコア 4 つの口腔健康因子と年齢，性別，BMI，喫煙歴といった動脈硬化関連因子との関係については，4 つの口腔健康因子は，全てにおいて年齢と有意な関連を認めた（表 4）．年齢の他，歯数は，喫煙経験のある者が有意に低い値，4mm 以上の歯周ポケット深さの割合は，男性より女性の方が有意に低い値，咀嚼能率スコアについては，BMI が高いほど有意に低い値であることが示された．

分析 2 ではまず，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上で，連続変数である IMT-Cmax を目的変数とした解析を行った．二変量間の回帰分析で有意であった歯数および咀嚼能率スコアは，いずれも IMT-Cmax と有意な関連は認められなかった（表 5）．

続いて，動脈硬化の罹患を目的変数とした多変量解

析を行ったところ，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上でも歯数は，有意な関連が認められた（表 6）．しかし，平均歯周ポケット深さ，4mm 以上の歯周ポケット深さの割合，ならびに咀嚼能率スコアは，有意な関連が認められなかった．

歯数を説明変数とした場合，動脈硬化の罹患に対して歯数のオッズ比は，0.72 で有意であった．一方，年齢が 1.02，性別（女／男）が 1.19，喫煙歴は，喫煙経験のある者は非喫煙に対し 3.00，現在も喫煙している者は非喫煙者に対し，2.14 であり，有意な説明変数とならなかった．

分析 3 より，喫煙経験のない一卵性ペアを分析し，遺伝と共有環境による影響を考慮した上でも歯数は IMT-Cmax と有意な関連を認めた（ $p=0.037$ ，回帰係数 $= -0.85$ ）（表 7）．

考 察

1. 研究 方 法 に つ い て

1) 双 子 を 対 象 と し た 研 究 手 法 に つ い て

双 子 研 究 に お い て 用 い る 研 究 手 法 は 主 に 2 つ あ り ,
そ の 一 つ が 量 的 遺 伝 学 , も う 一 方 が 分 子 遺 伝 学 で あ る .

あ る 形 質 に 対 す る 遺 伝 の 寄 与 を , 統 計 的 手 法 を 用 い
て 扱 う 分 野 を 量 的 遺 伝 学 と い う [39]. 量 的 遺 伝 学 は ,
多 く の 複 雑 な 行 動 の み な ら ず , 様 々 な 疾 患 に お い て も
遺 伝 因 子 の 持 つ 重 要 性 を 明 ら か に す る [40]. ま た , 分
子 遺 伝 学 を 応 用 す る た め の 経 験 的 か つ 概 念 的 な 基 礎 も
提 供 し う る .

遺 伝 現 象 を 分 子 レ ベ ル で 研 究 し , 解 明 し よ う と す る
分 野 が 分 子 遺 伝 学 で あ る [41]. 対 照 的 に , 量 的 遺 伝 学
で は , あ る 表 現 型 に 絶 対 的 に 必 要 な わ け で は な く , ま
た そ れ だ け で 十 分 な わ け で も な い 複 数 の 遺 伝 子 を 研 究
の 対 象 と し て い る . 本 研 究 で 採 用 し た 量 的 遺 伝 学 的 方
法 で は , 遺 伝 子 自 体 を 検 討 す る こ と な く , あ る 表 現 型
に 影 響 を 与 え る 遺 伝 ・ 環 境 因 子 の 存 在 を 推 定 す る こ と
が 可 能 で あ る . 量 的 遺 伝 学 の 概 念 で は , 多 胚 化 に よ り
生 じ る 一 卵 性 の 双 子 は , 100% 同 一 の 遺 伝 子 型 を 有 し ,
多 排 卵 に よ り 生 じ る 二 卵 性 の 双 子 は , 50% の 遺 伝 子 型
を 共 有 す る と 考 え る . 二 卵 性 の 双 子 は , 遺 伝 学 的 に は

同胞程度の類似度を示すが，同時期に子宮内発育を遂げたこと，年齢差が存在しないことより，同胞よりも環境因子を大きく共有していると考えられる。

量的遺伝学の中で，双子研究には3つの手法が存在する．1つは双子自身についての研究である．これは，双子あるいは双子関係の特殊性や独自性を明らかにすることを目指しており，特に日本において心理学分野などでさかんに行なわれている．近年，世界的にも注目されているのは，2つ目の一卵性と二卵性の類似度の比較と，3つ目の一卵性の差の研究である．これら2つの手法では，級内相関係数の検定や共分散構造分析法をはじめとする統計学的手法を用いる．多変量解析において説明変数に投入すべき遺伝変数を，モデルの中に取り込むという点で，方法論的特殊性を持つが，それ以外の点では通常の統計学的手法，概念と相違はない．一卵性と二卵性の類似度を比較することで，ある疾患や人間の行動に遺伝因子または環境因子がどの程度影響を与えているか推定することが可能である．我々はすでに，この手法を用いて，口腔健康に関わる指標に関連する遺伝因子と環境因子の割合を明らかにした[16]．

本研究では，3つ目の一卵性の双子間の差を検討した．動脈硬化の罹患を目的変数に，口腔健康因子を説

明変数に投入し，回帰分析を行った．まず，二卵性を含む被験者全体を分析対象とし，双子という対象内相関を考慮した上でこの関連性を検討し，危険度を算出した．「対象内相関を取り除く」とは，双子の間での類似性を考慮するという意味で用いる，ペアデータに特化した統計方法である[42]．双子以外にも二者会話データ，カップルデータなどは，データが類似（相関）していると考えられる．このようなデータは2つの大きな性質を持つ．1つは，データの独自性の仮定が成立しないこと．もう1つは，ペア内で類似している変数同士の相関係数は，ペアレベルの効果と個人レベルの効果が混在しているということである．これらを解決するために行うのがペアワイズ分析，ここでいうGEEという分析法である．一般的には，この分析に引き続いて，一卵性の中で片方が動脈硬化に罹患しており，もう片方が罹患していない“不一致”なペアを抽出し，これらの関連性を検討し，その危険率を算出する．その後，全体での危険率と“不一致”な一卵性のみでの危険率を比較することでその差が大きければ，二つの疾患に共通する遺伝の影響，ならびに共有する環境の影響は大きく，差が認められなければ，それらは小さいと推測できる．この手法は `Co-twin control study` といわれ，我々の研究目的に適した検討法であ

るが、一卵性 91 組中動脈硬化の罹患について“不一致”であったペアはわずか 6 ペアであり、Co-twin control study の統計分析の解が収束しなかった。そのため、分析 3 にて、喫煙経験のある者を除いた全ての一卵性ペアを対象に Between within model を用いた回帰分析法で、両疾患の関連性を検討した。Between within model を用いた方法では、目的変数、説明変数ともに、投入できる変数が連続変数のみであるが、概念がシンプルであり分かりやすいことから近年注目されている。

2) 対象者について

双子は、遺伝の影響を考慮することができる唯一の研究対象であり、特に一卵性の双子を対象とした研究は、共有する遺伝因子が 100% 同一であることから、環境因子の研究において独自性・優位性が極めて高い。

近年、北米などでは、女性の晩婚化や晩産化の進行、排卵誘発剤の使用や体外受精などによって、二卵性の双子の出生率が増加している。しかし、日本における双子の出生率は、100 分娩に 1 回程度であり、一卵性の出生率は 0.4% 程度と報告され、今日でも高くない。

疫学研究に資する双子の数を研究ごとに集めることは、困難かつ非効率であることから、通常は、双子の名前や住所を、データベースとして登録したレジスト

リーを構築し，追跡調査ができるように継続的に管理する．世界には現在約 50 の双子レジストリーがあり，特に北欧や北米では，双子研究は非常に注目され，豊富なレジストリーを所有し，研究基盤が構築されている．日本で双子研究を専門とする施設は，大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンターと慶応義塾大学先端研究センターの 2 か所のみである．また，慶応義塾大学先端研究センターでは，主に乳幼児期から青年期にかけての双子を対象に，心理学を中心とした研究が進められているが，我々は，成人から高齢の双子に注目している．その理由は，100%同一の遺伝子を持って生まれた双子が，様々な環境因子にさらされ，相互間に生じる形質の違い，具体的には生理機能の変化や疾患への罹患がどのような環境因子によって影響を受けているのかを検討できることであり，またそのことが最大の利点であると考えたからである．しかし，老年期を含む成人の双子レジストリーを構築することは容易ではない．大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンターは，研究基盤として貴重なレジストリーを保有している．同レジストリーは，1981 年に創設されて以来拡充され，現在約 12000 組の登録者を有する．登録者の大部分は 60 歳以上の高齢者であり，この年齢層を中核とする双子のレジストリーは世

界でも類をみない。

本研究は、まず初めに、これまでのレジストリー登録者から参加を募った。しかし、本研究の参加条件として、成人から中高年齢の双子が揃って大阪大学医学部附属病院を受診する必要があることから、参加者の確保が非常に困難であった。少ないサンプルサイズは統計手法に制約が生じる上、統計学的パワーを下げ、結果の信頼性や妥当性を下げるといった欠点がある。そのため、その後新聞やラジオ、テレビなどの広報活動によって、本研究に参加いただけるボランティアを新たに全国より募った。その結果、2年9か月の間に、計169組の双子を調査することができ、統計学的検定に資する対象者を獲得できたと考えた。

3) 基本検査項目について

本研究は、大阪大学大学院医学系研究科との共同研究であり、本分析に用いた検査以外に、生体機能検査、生活環境に関する調査、認知機能検査、栄養調査なども行っている。検査項目の中には、過去の研究において動脈硬化の危険因子と考えられているものを含んでいる。例えば、血中のコレステロール値や炎症関連因子、血圧等である[43-46]。これらの危険因子は、血管

壁を肥厚させる直接的因子であるが，遺伝因子に加え，喫煙や食習慣とその結果生じる肥満などが環境因子としてその背景にある．それ故，今回我々が注目する口腔健康と動脈硬化との関連をみる上で，臨床検査値を含めると過剰な調整となると考えたため，採用する必要は必ずしもないと判断した．

4) 口腔健康に関わる検査項目について

本研究で対象とした50代以降の成人に対し，口腔健康を評価する上で重要な項目は，歯周病，歯数，口腔機能であると考えた．

動脈硬化との関連を考えた場合，まず歯周病は，口腔内の炎症の程度を知る上で最も重要な指標と考えられる．厚生労働省の平成23年度歯科疾患実態調査によると，4mm以上の歯周ポケットを有する者の割合は，50～54歳で35%，65歳以上では50%を超える．また55歳以降70歳代までが，4mm以上の歯周ポケットを有するピークとなっていた[47]．歯周炎が進行する速度は，比較的緩やかで，数年単位で進行するが，歯周ポケットが深くなると，歯周病原細菌が増加し，急速に歯周組織破壊が進行するとされている[48]．従って，歯周ポケットは口腔の炎症を測る上で重要な指標であ

ると言える。

歯周病の評価方法は数多く存在する。多くの疫学研究において広く使用されている指標は、簡便であることより CPI (Community Periodontal Index) である [49-51]。これは、前歯、臼歯の代表歯の、歯周状態が最も重篤な部位を個人の代表値とするため、高齢者を対象とした場合、最も状態の悪い歯が抜歯になると、CPI の値が逆に良くなってしまうという欠点がある。少数歯残存例では、対象歯がない場合も多い。また、ごく少数の歯の状態によって、個人の重症度が判断される危険がある。そのため、本研究では検討を行わなかった。次によく使用される指標は歯周ポケットの平均値を用いるものである [52]。平均歯周ポケット深さは、極端に深いポケットが存在する場合、ポケットが浅い他部位によって、その重症度が表現しにくいという欠点を持つが、歯数に影響を受けることなく、歯周病の状態を総合的に把握することが可能であることから、本研究で検討を行った。また、4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合は、病的な部分の存在する割合を示すことができるため、歯周病の重症度を知る上で大切な指標と考え、本研究にて検討を行った。

歯数について、前述の歯科疾患実態調査によれば、残存歯数が 20 本以上ある者の割合は、50 歳を過ぎる

と減少し[53]，特に個人差が大きくなる．歯数は，大規模な疫学研究でも広く用いられ[54, 55]，極めて客観性の高い指標であると考えたため，本研究で検討を行った．

次に，本研究では，口腔機能の評価として，咬合力，刺激時唾液分泌速度，咀嚼能率検査を行った．唾液量，咬合時に発揮される力，咀嚼能力といった口腔の機能の低下は，栄養摂取の面から動脈硬化の罹患と少なからず関連があるのではないかと考えた．咀嚼機能は，一般に歯数の減少に大きく影響を受けるが，我々は，独立して検討する必要があると考えた．なぜなら，咀嚼機能は，歯数だけでなく，歯列の状態，補綴治療によっても影響を受けると考えたからである．したがって，口腔の状態を評価する場合，口腔機能は，歯数とは別に独立した重要な検討項目であると考えた．

咀嚼能率の評価法として，どの程度食物を噛み砕くことができるか，VAS(Visual Analog Scale)などで評価させる方法や，咬断が困難と考えられる食品に対して困難なく食べられるかどうかを質問する方法などがある[56, 57]．これらの評価法は，対象者の咀嚼機能の満足度を評価できる点で優れた方法ではあるが，あくまで主観的な自己評価であり，困難と判断する閾値や，点数の付け方に個人差が大きく，実際にどの程度咀嚼

できているか判断することが難しい．検査用グミゼリーを用いる方法は，実際に試料片を咬断させた後の状態を確認することができ，その評価基準が確率されている[58]ことで，客観的な機能評価が可能であると考え，本研究で採用した．

5) 調査方法について

これまでの双子研究では，電話インタビューやセルフレポートなどで収集されたデータが広く用いられ，歯科領域については，歯数や義歯の有無のみのことが多かった．我々は専門性の高い歯科医師や医師，臨床検査技師が個別に直接問診を行っているため，データ自体の信頼性は，過去の報告と比べ格段に高いといえる．特に，高齢の双子を対象に，口腔に関連する詳細なデータを，多くの項目にわたり収集した研究は世界的にもみあたらず，貴重なものであるといえる．

6) 頸動脈エコー検査について

動脈硬化の診断には，壁の性状や硬さといった動脈自体を評価する検査法と，臓器虚血・機能を評価する検査法とがある．今回の研究で採用した超音波検査は，前者に分類されるが，この他にも，CTスキャン，MRI，

血液造影検査などが含まれる。2000 年以降，安全性，非侵襲性，経済性より，さまざまな疫学研究，臨床研究に用いる検査法として，超音波検査が推奨されてきた [32, 59-61]。超音波検査では血管の内膜と中膜とを区別することが困難であることから，両者を合わせた厚みを測定している。

また，今回の参加者は，大学病院での 1 泊 2 日の受検に耐え得る者としたため，身体的にも精神的にも比較的健康的な者が多かったことより，動脈硬化の罹患率（11 人，5.2%）も他の疫学研究と比べやや少ない状況となった [62]。

本研究では， $IMT-C_{max} 1.0\text{ mm}$ をカットオフ値として対象者を二分したが，そのカットオフ値の設定について考察する。 $IMT-C_{max}$ と動脈硬化性疾患の関連を述べている過去の報告の多くで 1.0 mm が採用されていること [62-65]，頸動脈エコーに関するガイドライン [66] で推奨されていることより 1.0 mm をカットオフに設定した。測定基準を決定する際に参考にした早期動脈硬化研究会も， $IMT-C_{max}$ のカットオフ値に関するガイドラインを提示している [67]。このガイドラインは，我々の対象とした 50 歳以上の集団では，10 歳ごとに細分化されており，50 代のカットオフ値は 1.0 mm ，60 代は 1.1 mm ，70 代は 1.2 mm と定めている。このガイド

ラインに従って，年齢ごとに異なるカットオフ値を，我々のデータに適用すると，動脈硬化罹患群が 11 人から 6 人に減少する．したがって本研究では，対象者が 50 歳以上であることを考慮し，1.0 mm をカットオフ値と定めた．Chambless らも同様に，罹患者の割合が少ないことを理由に，カットオフ値を 1.0 mm に設定している [64]．

2. 研究結果について

1) 口腔健康状況と動脈硬化との関連

本分析では，歯数，ならびに平均歯周ポケット深さ，4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合，プロービング時の出血点の割合を歯周病の指標として検査した．また，SSFR，咬合力，咀嚼能率を口腔機能の指標として用いた．その結果，歯数や歯周病の指標においては，歯数，平均歯周ポケット深さ，および 4 mm 以上の歯周ポケット深さの割合は，動脈硬化と有意な関連が認められた．歯周におけるその時点の炎症の程度を表すプロービング時の出血割合が，動脈硬化と有意な関連がみられなかったのは，動脈硬化の罹患に関連するのは，その時点の炎症だけでは不十分であり，長期に亘って慢性的な炎症が存在したことや，その結果歯を失ったことが

より大きく関連しているためであると考えた。

歯周病と全身疾患との関係については、これまで多く報告されている。歯肉結合組織を通じて、細菌そのもの、あるいはグラム陰性嫌気性菌の構成成分であるリポ多糖（LPS）などのさまざまな病原因子が生体内に侵入し、血行性に遠隔組織や臓器へ移行し、全身に影響を与えると考えられている [68]。American Academy of Periodontology (AAP) と European Federation of Periodontology (EFP) の研究グループは、2013 年ワークショップ開催し、歯周病が動脈硬化を引き起こすメカニズムについて、様々な文献をもとにコンセンサスを示した [19]。これによると、口腔内の慢性的な炎症である歯周病が原因となり、血中内に細菌が侵入することが動脈硬化の引き金となることが示されている。血中内への細菌の侵入により、多重の生物学的メカニズムが関与し、宿主の免疫反応が惹起される。そのメカニズムの中心となるのは、体内の炎症や組織破壊に伴って血液中に増加する CRP [69, 70] や、炎症によって増加するサイトカインであり、T 細胞やマクロファージなどの細胞により産生される Interleukin (IL)-6 や TNF- α などが関連していると報告されている [9, 71, 72]。これらの宿主反応によって、動脈壁にアテロームが形成され、成熟し、憎悪すると考えられ

る [73, 74].

口腔機能に関しては、咬合力、刺激時唾液分泌速度、咀嚼能率の3つの指標のうち、咀嚼能率が動脈硬化と有意な関連が認められた。咀嚼能率は、単純に噛みしめる力や唾液の量に加え、顎関節を介し下顎や舌、頬を含んだ複雑な運動を行う為の総合的な機能であると考えられる。そして、本研究では、ものを食べる能力が栄養摂取状況に関連し、動脈硬化の罹患にも繋がるという過去の報告[75]と同様の結果が得られる。したがって、口腔における複雑な運動が機能的な面で、炎症性因子とは別に、動脈硬化と関連している可能性が示唆された。

2) 年齢，性別，BMI，喫煙歴による調整

前述したように、回帰モデルによる分析を行うにあたって、年齢，性別，BMI，喫煙歴を動脈硬化関連因子として用いた。分析1では、IMT-Cmax または動脈硬化の罹患とこれらの因子との関連、分析2では、二変量間で有意な関連の認められた口腔健康因子と動脈硬化関連因子との関連を検討した。

過去の研究においても、口腔健康と全身疾患との関連を多変量解析にて検討する際に、年齢，性別，BMI，喫煙歴を説明変数として投入しているものが多い[25,

76, 77]. 以下に口腔健康因子と動脈硬化関連因子の関連，また動脈硬化と動脈硬化関連因子との関係について述べる．

① 口腔健康因子と年齢，性別，BMI，喫煙歴

歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率全てにおいて，高年齢であるほど口腔健康が悪い傾向にあった．それは，加齢によって，全身のさまざまな部分の形態変化と機能低下を引き起こす普遍的な現象を示している．

性別に関して，過去の報告の多くが，男性の方が女性より歯周状態が悪いとしている[78-80]．本研究では，4mm以上の歯周ポケット深さの割合は，男性に比べ女性の方が少なく，有意差があった．その他の項目で有意差が認められなかったのは，特に男性のサンプル数が少なく，その人のデータにより代表値が決まるからと考えられる．

BMIは，咀嚼能率スコアとの間に有意な負の関連を認めた．口腔健康因子とBMIの関連において，歯の喪失が不適切な栄養習慣を導き，BMIの増加の原因になること[81]，咀嚼能率が低い者ほどBMIが高いこと[82, 83]．女性において，肥満と歯

周病との関連が強いことなどが過去に報告されている[52].

喫煙に関しては，タバコ煙の入口である口腔，なかでも歯周組織は直接その影響を受ける．ニコチンは血中のヘモグロビンと結合しやすく，血中酸素濃度を低下させ，免疫能，好中球機能を下げ，サイトカインの産生により歯周組織における細菌抵抗性を低下させ，治癒を遅延させる．その結果，喫煙者では歯周病が進行しやすいとされている[84]．本研究では，歯周病に関連する指標においては，喫煙歴と有意な関連が認められなかった．歯数に関して，喫煙経験のある者は，非喫煙者に比べ少なく有意差がみられたが，現在も喫煙している者と非喫煙者との間に有意な差はみられなかった．その理由は，主に現在も喫煙している者のサンプルサイズが小さいこと，本研究では，非喫煙者で多くの割合を占めた女性が喫煙者の多くを占めた男性に比べ，口腔健康状態が悪かったため，また個人差が大きいことなどが原因と考えられる．禁煙した者の中には，喫煙によって健康状態が悪化したことによって，更なる悪化を防止するために，禁煙した者が少なからずいたことも現在の喫煙者と非喫煙差の間に有意な差が認められなかった

た理由であると考えた。

② 動脈硬化と年齢，性別，BMI，喫煙歴

加齢は，生理的に血管壁の間質成分を増加させる．動脈壁に石灰化物が沈着すると，動脈壁が厚くなり，動脈の弾性が失われ，動脈硬化が促進される[85-88]．本研究の結果からも加齢と動脈硬化の有意な関連を確認することができた．

女性ホルモンの代表であるエストロゲンは，血液凝固系に作用し，血管拡張機能を向上させ，血管障害を抑制することで，動脈硬化の進行を防止する働きがあり[89]，その分泌が少ない男性は，女性より動脈硬化に罹患しやすいという報告が多い[90，91]．本研究の結果からも，女性との間に有意差は認められなかったものの，男性ほど動脈硬化になりやすい傾向が認められた．

BMIは，肥満度を測る指標として広く用いられている．肥満，内臓脂肪の蓄積は，脂肪細胞を肥大，増殖させ，アディポサイトカインの分泌異常が生じる[92]．アディポサイトカインは，脂質代謝や，糖代謝を円滑にする働きの生理活性物質という．このサイトカインの分泌異常によって動脈硬化が発症しやすくなると考えられている[93]．

本研究の結果からは，BMIと動脈硬化に有意な関連は認められなかった．本研究の対象者のうち，動脈硬化の罹患群に属する集団は，肥満とは異なる機序で動脈硬化に罹患した場合が多いことが考えられる．

タバコ煙に含まれるニコチンは，副腎皮質を刺激し，カテコラミンを遊離，交感神経系を刺激し，末梢血管の収縮と血圧上昇を引き起こし，心拍数を増加させる[94]．また，ニコチンは，コレステロールの変性を促進し，血管内皮を障害するとともにHDLコレステロールを減少させ，動脈硬化を促進する[95]．本研究の結果からも，二変量間では，喫煙経験は動脈硬化と有意な関連が認められ，喫煙経験ほど動脈硬化になりやすいことが示された．現在も喫煙している者と動脈硬化との間に有意な関連が認められなかったのは，口腔健康因子と同様に，喫煙者に該当する者が少なかったことが考えられる．

3) 動脈硬化関連因子調整後の口腔健康因子と動脈硬化との関連

平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率は，二変量間で，IMT-Cmaxまたは動脈硬化の罹患との間に有意な関連が認められた．しかし，動脈硬化関連因子を調整変数に投入した多変量解析を行った結果，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率は，全て動脈硬化と有意な関連がみられなかった．したがって，歯周病と動脈硬化，咀嚼能率と動脈硬化との関連には，投入した調整因子が交絡因子として影響を与えていた可能性が考えられる．特に，歯周病の指標において，年齢や喫煙歴と動脈硬化の罹患との間に有意な関連を認めた．過去の研究でも，口腔健康と心血管系疾患の間に，喫煙が交絡として影響を与えていたという報告がみられる[96]．年齢や性別，BMIなどの身体的因子の他喫煙は，多くの因子が複雑に関連して生じる口腔健康や動脈硬化に大きく影響を与えると考えられる．

一方，歯数に関しては，これらの因子を調整した上でも動脈硬化と有意な関連が認められた．歯数が動脈硬化との間に強い関連を示したのは，歯数という指標は口腔健康を総合的に反映する指標といえるからであると考察した．すなはち，口腔健康因子それぞれ単独では様々な交絡を受けやすいが，口腔健康を総合的に評価した歯数は，交絡因子を考慮した上でも動脈硬化と

の関連性を保持することができたと考えられる。歯を喪う原因の多くが歯周病[97, 98]であり，喪失歯が多ければ多いほどより長期間歯周病原細菌に暴露されていたと考えられる[99]。また，歯を失うと，ブリッジや義歯もしくはインプラントによる治療が行われ，咬合が回復されるのが一般的であるが，天然歯が全て存在した状態と比較し，口腔機能は低下する[25]。さらに，歯が喪失したことで，摂取可能食品[100, 101]にも変化が生じ，必要な栄養素の摂取も一般に不足するようになる。Wakaiらは，日本の歯科医師を対象とした全国調査より，歯数が少ないほど，エネルギー摂取量が高くなる傾向にあり，ビタミンやカロチン，牛乳や緑黄色野菜の摂取量が少ないこと，また逆に炭水化物の摂取量が多いことを報告している[102]。Joshiyuraらは，無歯顎の男性は，25本以上歯が存在する者に比べ，野菜，食物繊維，カロチンの摂取量が少なく，コレステロール，飽和脂肪酸，エネルギーの摂取量が多かったこと，さらに縦断研究より，これらはガンや循環器疾患のリスクファクターであったことを明らかにした[103]。以上のことから，歯数は，口腔の状態を総合的に評価し，栄養摂取状態も推察できる指標といえる[55, 104]。

歯の喪失は“長期間の炎症刺激”の結末と，咀嚼能

率の“低下”の両者を反映していると考えられる．口腔健康と動脈硬化の関連を説明する機序として重要なのは，長期間の炎症刺激と，咀嚼能率の“低下”に起因する栄養バランスの“悪化”の両者であると考えた．

4) 歯数と動脈硬化に共通する遺伝因子について

本研究において明らかとなったのは，遺伝因子を考慮した上でも，歯数と動脈硬化に関連が認められたことである．すなわち，歯数が環境因子として動脈硬化と強い関わりがあることをより明確に示すことができた．したがって，歯の喪失を生じさせない努力が，動脈硬化を予防し，さらには脳卒中や心筋梗塞の罹患率を下げることに繋がると思われる．

これまで，動脈硬化に対する歯数の環境因子としての重要性を述べてきたが，今回の研究では，共通の遺伝因子についても触れておきたい．分析3の結果（表7）， t 値， p 値を参考にすると，遺伝因子と共有環境因子の影響度に関しては，有意とは言えないが，考慮に値する（ $p=0.064$ ）と考えられる．すなわち，共通する遺伝の影響が少なからずあるのではと推測される．

また，異なる遺伝統計手法を用いて，二変量間または多変量間の関連における遺伝因子の影響度を評価す

る方法もある[105, 106]. その場合, 二変量遺伝解析または多変量遺伝解析といった複雑なモデルを扱う必要がある. しかし, モデルが複雑になるほどより大きなサンプルサイズが必要となる. また, これらの手法を用いる場合, 二卵性の双子のデータも一卵性同様, 解析に用いる必要がある. 今回我々が収集したデータでは, 二卵性の対象者が不足しているため, この解析法は適していないと判断した.

遺伝因子が口腔健康と動脈硬化の関連に影響を与える機序として以下に考察する. IL-6 や TNF- α , CRP など炎症と関連のある遺伝因子は, 口腔健康[107, 108]や動脈硬化のいずれとも関連することが報告されている[109-111]. 本研究からは, 口腔健康と動脈硬化の関連は, これら炎症に関連する遺伝因子の関与とは独立して, 機能に関わる遺伝因子の関与も存在する可能性があると考えた. しかし, 口腔健康と動脈硬化に共通して関連する遺伝因子を特定化するには至っていないのが現状である. いずれにしても, 著者は口腔健康と動脈硬化の関連を知るうえで, 共通の遺伝因子による関与を無視することはできないと考えている.

結 論

遺 伝 因 子 が 等 し い と み な せ る 一 卵 性 の 双 子 に 注 目 し ，
遺 伝 因 子 を 考 慮 し た 上 で も ， 歯 数 は 動 脈 硬 化 に 関 連 す
る 重 要 な 環 境 （ 後 天 的 ） 因 子 で あ る こ と が 明 ら か と な
っ た ．

謝 辞

稿 を 終 え る に あ た り ， 研 究 の 機 会 を 与 え て 下 さ り ，
御 指 導 と 御 校 閲 を 賜 り ま し た 大 阪 大 学 大 学 院 歯 学 研 究
科 統 合 機 能 口 腔 科 学 専 攻 顎 口 腔 機 能 再 建 学 講 座 （ 有 床
義 歯 補 綴 学 ・ 高 齢 者 歯 科 学 分 野 ） 前 田 芳 信 教 授 ， な ら
び に 終 始 御 懇 篤 な る 御 指 導 を 賜 り ま し た 池 邊 一 典 講 師 ，
松 田 謙 一 助 教 ， 口 腔 治 療 学 教 室 （ 歯 周 病 分 子 病 態 学 分
野 ）， 村 上 伸 也 教 授 ， 山 下 元 三 助 教 に 深 く 感 謝 申 し 上 げ
ま す ． ま た ， 本 研 究 の 円 滑 な 進 展 の た め に 特 別 の ご 高
配 を 賜 り ま し た 大 阪 大 学 医 学 系 研 究 科 ツ イ ン リ サ ー チ
セ ン タ ー セ ン タ ー 長 ， 早 川 和 生 教 授 ， 尾 形 宗 士 郎 特 任
研 究 員 に 心 よ り 厚 く お 礼 申 し 上 げ ま す ．

最 後 に ， 本 研 究 の 遂 行 に あ た り ， 終 始 変 わ ら ぬ ご 協
力 を い た だ き ま し た 大 阪 大 学 大 学 院 歯 学 研 究 科 顎 口 腔
機 能 再 建 学 講 座 の 教 室 員 の 皆 様 ， な ら び に 調 査 に 参 加
い た だ い た 双 子 の 皆 様 に 深 く 感 謝 申 し 上 げ ま す ．

参 考 文 献

1. 厚生労働省，平成 25 年 人口動態統計 .
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/dl/kekka.pdf> 平成 26 年 12 月 8 日 閲 覧 .
2. 日 本 医 師 会 . 動 脈 硬 化 .
<http://www.med.or.jp/chishiki/doumyakukouka/001.html> 平成 26 年 12 月 8 日 閲 覧 .
3. Turunen, M.P., M.O. Hiltunen, and S. Yla-Herttuala, *Gene therapy for angiogenesis, restenosis and related diseases*. Exp Gerontol, 1999. 34(4): p. 567-74.
4. Sims, F.H., *The mechanism of intimal thickening in arteriosclerosis*. Med Hypotheses, 1978. 4(4): p. 388-400.
5. Jerrard-Dunne, P., et al., *Early carotid atherosclerosis and family history of vascular disease: specific effects on arterial sites have implications for genetic studies*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. 23(2): p. 302-6.
6. Singh, R.B., et al., *Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process*. Exp Clin Cardiol, 2002. 7(1): p. 40-53.
7. Watt, R.G., et al., *Tooth loss and cardiovascular disease mortality risk--results from the Scottish Health Survey*. PLoS One, 2012. 7(2): p. e30797.
8. Joshipura, K.J., et al., *Periodontal disease,*

- tooth loss, and incidence of ischemic stroke.* Stroke, 2003. **34**(1): p. 47-52.
9. Mattila, K.J., et al., *Dental infections and coronary atherosclerosis.* Atherosclerosis, 1993. **103**(2): p. 205-11.
 10. Mattila, K.J., et al., *Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease.* Clin Infect Dis, 1995. **20**(3): p. 588-92.
 11. Mucci, L.A., et al., *Environmental and heritable factors in the etiology of oral diseases--a population-based study of Swedish twins.* J Dent Res, 2005. **84**(9): p. 800-5.
 12. Rintakoski, K., J. Kaprio, and H. Murtomaa, *Genetic and environmental factors in oral health among twins.* J Dent Res, 2010. **89**(7): p. 700-4.
 13. Torres de Heens, G.L., B.G. Loos, and U. van der Velden, *Monozygotic twins are discordant for chronic periodontitis: clinical and bacteriological findings.* J Clin Periodontol, 2010. **37**(2): p. 120-8.
 14. Michalowicz, B.S., et al., *Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis.* J Periodontol, 2000. **71**(11): p. 1699-707.
 15. Medda, E., et al., *Heritability of arterial stiffness and carotid intima-media thickness: an Italian twin study.* Nutr Metab Cardiovasc

- Dis, 2014. **24**(5): p. 511-7.
16. Kurushima, Y., et al., *Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins*. J Oral Rehabil, 2015. **42**(1): p. 49-56.
 17. Eguchi, S., et al., *Genetic contribution to dental arch size variation in Australian twins*. Arch Oral Biol, 2004. **49**(12): p. 1015-24.
 18. Kabban, M., et al., *Tooth size and morphology in twins*. Int J Paediatr Dent, 2001. **11**(5): p. 333-9.
 19. Tonetti, M.S., T.E. Van Dyke, and E.F.P.A.A.P.w. working group 1 of the joint, *Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases*. J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S24-9.
 20. Beck, J.D., et al., *Dental infections and atherosclerosis*. Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S528-33.
 21. Beck, J., et al., *Periodontal disease and cardiovascular disease*. J Periodontol, 1996. **67**(10 Suppl): p. 1123-37.
 22. Hayakawa, K., Y. Iwatani, and G. Osaka Twin Research, *An overview of multidisciplinary research resources at the Osaka University Center for Twin Research*. Twin Res Hum Genet, 2013. **16**(1): p. 217-20.
 23. Krenke, B.E., et al., *Validation of a 16-locus*

- fluorescent multiplex system*. J Forensic Sci, 2002. **47**(4): p. 773-85.
24. Yang, M.J., et al., *Determination of twin zygosity using a commercially available STR analysis of 15 unlinked loci and the gender-determining marker amelogenin--a preliminary report*. Hum Reprod, 2006. **21**(8): p. 2175-9.
 25. Ikebe, K., et al., *Association of masticatory performance with age, posterior occlusal contacts, occlusal force, and salivary flow in older adults*. Int J Prosthodont, 2006. **19**(5): p. 475-81.
 26. Miura, H., et al., *Comparison of maximum bite force and dentate status between healthy and frail elderly persons*. J Oral Rehabil, 2001. **28**(6): p. 592-5.
 27. Zhu, Y. and J.H. Hollis, *Tooth loss and its association with dietary intake and diet quality in American adults*. J Dent, 2014.
 28. Aras, K., U. Hasanreisoglu, and T. Shinogaya, *Masticatory performance, maximum occlusal force, and occlusal contact area in patients with bilaterally missing molars and distal extension removable partial dentures*. Int J Prosthodont, 2009. **22**(2): p. 204-9.
 29. Nokubi, T., et al., *Validity and reliability of a visual scoring method for masticatory ability using test gummy jelly*. Gerodontology, 2013. **30**(1): p. 76-82.

30. de Groot, E., et al., *Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis*. *Circulation*, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III33-8.
31. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011*. *Cerebrovasc Dis*, 2012. **34**(4): p. 290-6.
32. Lorenz, M.W., et al., *Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(16): p. 2041-8.
33. 早期動脈硬化研究会. *R-CCA の meanIMT の 計測値*. <http://www.imt-ca.com/contents/e16.html>
平成 26 年 12 月 8 日 閲覧.
34. Pinho, M.M., et al., *Periodontitis and atherosclerosis: an observational study*. *J Periodontal Res*, 2013. **48**(4): p. 452-7.
35. Tomar, S.L. and S. Asma, *Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey*. *J Periodontol*, 2000. **71**(5): p. 743-51.
36. Westfelt, E., *Rationale of mechanical plaque*

- control*. J Clin Periodontol, 1996. **23**(3 Pt 2): p. 263-7.
37. Carlin, J.B., et al., *Regression models for twin studies: a critical review*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(5): p. 1089-99.
38. Christensen, K., H. Stovring, and M. McGue, *Do genetic factors contribute to the association between birth weight and blood pressure?* J Epidemiol Community Health, 2001. **55**(8): p. 583-7.
39. Hill, W.G. and T.F. Mackay, *D. S. Falconer and Introduction to quantitative genetics*. Genetics, 2004. **167**(4): p. 1529-36.
40. Reed, D.H. and R. Frankham, *How closely correlated are molecular and quantitative measures of genetic variation? A meta-analysis*. Evolution, 2001. **55**(6): p. 1095-103.
41. Tamura, K., et al., *MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0*. Mol Biol Evol, 2007. **24**(8): p. 1596-9.
42. Griffin, D. and R. Gonzalez, *Correlational Analysis of Dyad-Level Data in the Exchangeable Case*. Psychological Bulletin, 1995. **118**(3): p. 430-439.
43. Cairo, F., et al., *Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(6): p. 465-72.
44. Wilson, P.W., et al., *Overweight and obesity as*

- determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience.* Arch Intern Med, 2002. **162**(16): p. 1867-72.
45. Su, T.C., et al., *Age- and gender-associated determinants of carotid intima-media thickness: a community-based study.* J Atheroscler Thromb, 2012. **19**(9): p. 872-80.
46. Howard, G., et al., *Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Arch Intern Med, 1994. **154**(11): p. 1277-82.
47. 厚生労働省. 平成 23 年歯科疾患実態調査結果の概要
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-23-02.pdf> 平成 26 年 12 月 8 日閲覧.
48. 日本歯周病学会. 歯周病の診断と治療の指針.
http://www.perio.jp/publication/upload_file/guideline_periodontology.pdf 平成 26 年 12 月 8 日閲覧.
49. Ojima, M., et al., *Relationship between smoking status and periodontal conditions: findings from national databases in Japan.* J Periodontal Res, 2006. **41**(6): p. 573-9.
50. Yoshida, Y., et al., *Epidemiological study on improving the QOL and oral conditions of the aged--Part 2: Relationship between tooth loss and lifestyle factors for adults men.* J Physiol Anthropol Appl Human Sci, 2001. **20**(6): p. 369-73.

51. Kwon, Y.E., et al., *The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults*. J Clin Periodontol, 2011. **38**(9): p. 781-6.
52. Furuta, M., et al., *Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study*. J Clin Periodontol, 2013. **40**(8): p. 743-52.
53. 厚生労働省. 平成 23 年歯科疾患実態調査結果の概要
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-23.html>
平成 26 年 12 月 8 日閲覧.
54. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(2): p. 467-74.
55. Padilha, D.M., et al., *Number of teeth and mortality risk in the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(7): p. 739-44.
56. Ahn, H.J., et al., *Objective and subjective assessment of masticatory function for patients with temporomandibular disorder in Korea*. J Oral Rehabil, 2011. **38**(7): p. 475-81.
57. Kim, B.I., et al., *Subjective food intake ability in relation to maximal bite force among Korean adults*. J Oral Rehabil, 2009. **36**(3): p. 168-75.

58. Shiga, H., et al., *Relationship between masticatory performance using a gummy jelly and food intake ability in Japanese complete denture wearers*. *Odontology*, 2014.
59. Shah, P.K., *Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we?* *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(2): p. 98-105.
60. Howard, G., et al., *Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators*. *Stroke*, 1993. **24**(9): p. 1297-304.
61. Sun, Y., et al., *Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan*. *Atherosclerosis*, 2002. **164**(1): p. 89-94.
62. Beck, J.D., et al., *Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(11): p. 1816-22.
63. Chambless, L.E., et al., *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993*. *Am J Epidemiol*, 1997. **146**(6): p. 483-94.
64. Chambless, L.E., et al., *Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the*

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(5): p. 478-87.
65. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults*. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med, 1999. **340**(1): p. 14-22.
66. 松本昌泰, 松本昌泰, 頸部血管超音波検査ガイドライン
頭蓋内超音波検査ガイドライン
塞栓源検索(心臓と下肢静脈)ガイドライン
Neurosonology, 2006;19:2:46-69.
Neurosonology, 2006. **19**(2): p. 46-69.
67. 早期動脈硬化研究会. 総頸動脈 *maxIMT* の年代別基準値.
<http://www.imt-ca.com/contents/e12.html> 平成26年12月8日閲覧.
68. 北村正博, 村上伸也, 総論－歯周病と全身疾患.
医学のあゆみ, 2010. **232**(3): p. 161-166.
69. Paraskevas, S., J.D. Huizinga, and B.G. Loos, *A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(4): p. 277-90.
70. Linden, G.J., et al., *Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(9): p. 741-7.
71. Loos, B.G., et al., *Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in*

- the peripheral blood of periodontitis patients.* J Periodontol, 2000. **71**(10): p. 1528-34.
72. D'Aiuto, F., M. Orlandi, and J.C. Gunsolley, *Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes.* J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S85-S105.
73. Tonetti, M.S., et al., *Treatment of periodontitis and endothelial function.* N Engl J Med, 2007. **356**(9): p. 911-20.
74. Reyes, L., et al., *Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology.* J Periodontol, 2013. **84**(4 Suppl): p. S30-50.
75. Hung, H.C., G. Colditz, and K.J. Joshipura, *The association between tooth loss and the self-reported intake of selected CVD-related nutrients and foods among US women.* Community Dent Oral Epidemiol, 2005. **33**(3): p. 167-73.
76. Lockhart, P.B., et al., *Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2012. **125**(20): p. 2520-44.
77. Thorstensson, H. and B. Johansson, *Why do some people lose teeth across their lifespan whereas others retain a functional dentition into very old age?* Gerodontology, 2010. **27**(1): p. 19-25.
78. Albandar, J.M., *Global risk factors and risk*

- indicators for periodontal diseases.* Periodontol 2000, 2002. **29**: p. 177-206.
79. Furuta, M., et al., *Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults.* Acta Odontol Scand, 2010. **68**(1): p. 27-33.
80. Susin, C., et al., *Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population.* J Clin Periodontol, 2005. **32**(2): p. 123-9.
81. Sheiham, A., et al., *The relationship between oral health status and Body Mass Index among older people: a national survey of older people in Great Britain.* Br Dent J, 2002. **192**(12): p. 703-6.
82. Ikebe, K., et al., *The relationship between oral function and body mass index among independently living older Japanese people.* Int J Prosthodont, 2006. **19**(6): p. 539-46.
83. Sanchez-Ayala, A., N.H. Campanha, and R.C. Garcia, *Relationship between body fat and masticatory function.* J Prosthodont, 2013. **22**(2): p. 120-5.
84. Bergstrom J, P.H., *The influence of sigaratte smoking on the development of experimental gngivitis.* J Periodontal Res, 1986. **21**: p. 668-676.
85. Homma, S., et al., *Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young*

- adults to centenarians*. Stroke, 2001. **32**(4): p. 830-5.
86. O'Leary, D.H., et al., *Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. Stroke, 1996. **27**(2): p. 224-31.
87. Hashimoto, H., et al., *Validity and usefulness of aortic arch calcification in chest X-ray*. J Atheroscler Thromb, 2009. **16**(3): p. 256-64.
88. Iijima, K., et al., *Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 137-44.
89. Mendelsohn, M.E. and R.H. Karas, *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system*. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1801-11.
90. Stampfer, M.J., et al., *Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study*. N Engl J Med, 1991. **325**(11): p. 756-62.
91. Grady, D., et al., *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women*. Ann Intern Med, 1992. **117**(12): p. 1016-37.
92. Wisse, B.E., *The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity*. J Am Soc Nephrol,

2004. **15**(11): p. 2792-800.
93. Van Gaal, L.F., I.L. Mertens, and C.E. De Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 875-80.
 94. Allison, R.D. and G.M. Roth, *Central and peripheral vascular effects during cigarette smoking*. Arch Environ Health, 1969. **19**(2): p. 189-98.
 95. Iida, M., et al., *Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1656-65.
 96. Ragnarsson, E., S.T. Eliasson, and V. Gudnason, *Loss of teeth and coronary heart disease*. Int J Prosthodont, 2004. **17**(4): p. 441-6.
 97. Burt, B., S. Research, and P. Therapy Committee of the American Academy of, *Position paper: epidemiology of periodontal diseases*. J Periodontol, 2005. **76**(8): p. 1406-19.
 98. Burt, B.A., et al., *Risk factors for tooth loss over a 28-year period*. J Dent Res, 1990. **69**(5): p. 1126-30.
 99. Desvarieux, M., et al., *Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST)*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2120-5.
 100. Wayler, A.H., et al., *Effects of age and dentition status on measures of food acceptability*. J Gerontol, 1982. **37**(3): p. 294-9.

101. Sakurai, M., et al., *Percentile curves for food acceptance response scores in assessing chewing functions in adults*. Bull Tokyo Dent Coll, 2005. **46**(4): p. 123-34.
102. Wakai, K., et al., *Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists*. Community Dent Oral Epidemiol, 2010. **38**(1): p. 43-9.
103. Joshipura, K.J., W.C. Willett, and C.W. Douglass, *The impact of edentulousness on food and nutrient intake*. J Am Dent Assoc, 1996. **127**(4): p. 459-67.
104. Holmlund, A., G. Holm, and L. Lind, *Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years*. J Periodontol, 2010. **81**(6): p. 870-6.
105. Rijdsdijk, F.V. and P.C. Sham, *Analytic approaches to twin data using structural equation models*. Brief Bioinform, 2002. **3**(2): p. 119-33.
106. Posthuma, D., et al., *Theory and practice in quantitative genetics*. Twin Res, 2003. **6**(5): p. 361-76.
107. Tian, Y., et al., *Association of cytokines, high sensitive C-reactive protein, VEGF and beta-defensin-1 gene polymorphisms and their protein expressions with chronic periodontitis in the Chinese population*. Int J Biol Markers, 2013. **28**(1): p. 100-7.
108. Schenkein, H.A., *Finding genetic risk factors*

- for periodontal diseases: is the climb worth the view?* Periodontol 2000, 2002. **30**: p. 79-90.
109. Mayosi, B.M., et al., *Genotype at the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with common carotid artery intimal-medial thickness: family study and meta-analysis*. Stroke, 2005. **36**(10): p. 2215-9.
110. Wu, S.H., et al., *Genetic and environmental influences on the prospective correlation between systemic inflammation and coronary heart disease death in male twins*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(9): p. 2168-74.
111. Biswas, S., P.K. Ghoshal, and N. Mandal, *Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction*. Gene, 2014. **544**(2): p. 145-151.

表 1. 対象者の概要

変数		全体(n=212)		一卵性(n=182)		二卵性(n=30)		p 値 ‡
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	
年齢		67.4	10.0	67.0	10.1	70.1	9.4	0.68
歯数		21.1	9.3	21.1	9.2	20.1	10.0	0.46
BMI (kg/m ²)		22.5	3.1	22.4	3.1	22.8	3.2	0.89
平均歯周ポケット深さ (mm)		2.8	0.6	2.8	0.5	2.9	0.6	0.44
4mm 以上の歯周ポケット深さの割合 (%)		16.7	17.5	16.0	16.7	21.2	21.9	0.35
BOP の割合 (%)		19.6	17.8	18.5	17.4	26.8	19.0	0.03
SSFR (ml/分) † ¹		1.4	0.8	1.4	0.8	1.3	0.91	0.22
咬合力 (N)		483.0	289.7	476.1	287.2	527.4	307.3	0.59
IMT-Cmax (mm) † ²		0.67	0.24	0.66	0.24	0.71	0.24	0.90
		(n)	割合(%)	(n)	割合(%)	(n)	割合(%)	
性別	男性	84	39.6	68	32.1	16	53.3	0.10
	女性	128	60.4	114	67.9	14	46.7	
喫煙歴	非喫煙	138	65.1	120	65.9	18	60.0	0.15
	経験あり	44	20.8	40	22.0	4	13.3	
	喫煙	30	14.2	22	12.1	8	26.7	
咀嚼能率スコア	0~3	44	21.4	33	18.8	11	36.7	0.21
	4~6	101	49.0	91	51.7	10	33.3	
	7~9	61	29.6	52	29.5	9	30.0	
動脈硬化の罹患	非罹患群	201	94.8	174	96.6	27	90.0	0.20
	罹患群	11	5.2	8	4.4	3	10.0	

連続変数に関しては平均と標準偏差を、カテゴリカル変数は、それぞれのカテゴリーに含まれる数とその割合を示す。

SD: 標準偏差

‡ p 値は、一卵性と二卵性の二群間で差があるかを検定した有意差（連続変数は t 検定または Mann-Whitney U test, カテゴリカル変数は、 χ^2 二乗検定を用いた）

†¹SSFR: 刺激時唾液分泌速度

†²IMT-Cmax: 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値

表 2. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) とその他の変数との関連

変数	(n)	回帰係数	95%信頼区間
年齢	(212)	0.31	(0.17, 0.45)
性別			
男性	(84)		
女性	(128)	-0.17	(-0.34, 0.0001)
喫煙歴			
非喫煙	(138)		
経験あり	(44)	0.11	(0.04, 0.18)
喫煙	(30)	0.09	(-0.02, 0.19)
BMI (kg/m ²)	(212)	-0.06	(-0.32, 0.19)
歯数 † ¹ (5 本)	(212)	-0.032	(-0.061, -0.004)
平均歯周ポケット深さ (mm)	(200)	0.07	(-0.005, 0.14)
4mm 以上の歯周ポケット深さの割合 (%)	(200)	0.002	(-0.0007, 0.005)
BOP の割合(%)	(200)	0.0004	(-0.002, 0.002)
SSFR (ml/分) † ²	(212)	-0.04	(-0.12, 0.03)
咬合力 (N)	(206)	-0.14	(-0.29, 1.002)
咀嚼能率スコア	(206)	-0.04	(-0.08, -0.00002)

目的変数に頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) を, 説明変数に各変数を投入した二変量間の関係を示す.

†¹ 歯数: 5 本を 1 単位とする

†² SSFR: 刺激時唾液分泌速度

表 3. 動脈硬化罹患とその他の変数との関連

変数		(n)	オッズ比	95%信頼区間
年齢		(212)	1.09	(1.02, 1.17)
性別	男性	(84)		
	女性	(128)	0.53	(0.13, 2.16)
喫煙歴	非喫煙	(138)		
	経験あり	(44)	4.48	(1.12, 17.96)
	喫煙	(30)	2.60	(0.37, 18.22)
BMI (kg/m ²)		(212)	1.12	(0.90, 1.40)
歯数 † ¹ (5 本)		(212)	0.65	(0.51, 0.83)
平均歯周ポケット深さ (mm)		(200)	2.98	(1.34, 6.59)
4mm 以上の歯周ポケット深さ の割合 (%)		(200)	1.02	(1.0007, 1.051)
BOP の割合(%)		(200)	1.01	(0.98, 1.03)
SSFR (ml/分) † ²		(212)	1.33	(0.95, 1.85)
咬合力 (N)		(206)	0.99	(0.99, 1.002)
咀嚼能率スコア		(206)	0.74	(0.60, 0.91)

目的変数に動脈硬化の罹患を，説明変数に各変数を投入した二変量間の関係を示す．

†¹ 歯数: 5 本を 1 単位とする

†² SSFR: 刺激時唾液分泌速度

表 4. 口腔健康因子と年齢，性別，BMI，喫煙歴の関連

変数	歯数	平均歯周ポケット	4mm 以上の	咀嚼能率スコア
		深さ	歯周ポケットの割合	
		回帰係数 (95%CI)	回帰係数 (95% CI)	回帰係数 (95%CI)
年齢		-0.48 (-0.62, -0.35)	0.02 (0.01, 0.03)	0.43 (0.19, 0.67)
性別	男性			-0.07 (-0.11, -0.04)
	女性	-1.60 (-4.92, 1.72)	0.03 (-0.17, 0.23)	-6.35 (-12.07, -0.62)
BMI (kg/m ²)		-0.02 (-0.42, 0.37)	0.0004 (-0.03, 0.03)	0.15 (-0.18, 0.47)
喫煙歴	非喫煙			
	経験あり	-3.21 (-5.74, -0.68)	0.07 (-0.11, 0.25)	4.28 (-2.06, 10.63)
	喫煙	-4.61 (-8.38, 0.84)	0.04 (-0.20, 0.28)	0.61 (-8.57, 9.80)

CI: 信頼区間

目的変数に歯数，平均歯周ポケット，咀嚼能率スコアを，説明変数に年齢，性別，BMI，喫煙歴を投入し，それぞれ二変量間の関連を示す。

表 5. 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴調整後の口腔健康因子と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値(IMT-Cmax)との関連

変数		回帰係数	95%信頼区間	回帰係数	95%信頼区間
年齢		0.005	(-0.001, 0.010)	0.007	(0.003, 0.010)
性別	男性				
	女性	-0.02	(-0.13, 0.10)	-0.016	(-0.125, 0.094)
喫煙歴	非喫煙				
	経験あり	0.07	(-0.01, 0.14)	0.076	(0.007, 0.144)
	喫煙	0.06	(-0.02, 0.14)	0.074	(-0.010, 0.158)
BMI (kg/m ²)		-0.006	(-0.026, 0.013)	-0.007	(-0.027, 0.014)
歯数*		-0.02	(-0.37, 1.50)	-	-
咀嚼能率スコア		-	-	-0.021	(-0.067, 0.025)

歯数*: 5本を1単位とする

目的変数を頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値とし, 説明変数に歯数, 平均歯周ポケット, 咀嚼能率スコアをそれぞれ別のモデルとして設定し, 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴を調整変数として用いた多変量解析を行った結果を示す.

表 6. 年齢，性別，BMI，喫煙歴調整後の歯数と動脈硬化罹患の関連

変数		オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
年齢		1.02 (0.95, 1.10)	1.09 (1.004, 1.19)	1.09 (1.03, 1.16)	1.05 (0.98, 1.12)
性別	男性				
	女性	1.19 (0.19, 7.44)	1.84 (-0.37, 9.21)	2.31 (0.53, 1.0005)	1.72 (0.34, 8.71)
喫煙歴	非喫煙				
	経験あり	3.00 (0.85, 10.55)	4.27 (1.49, 12.29)	3.85 (1.06, 1.39)	3.23 (0.90, 11.62)
	喫煙	2.14 (0.21, 22.17)	6.78 (0.81, 56.55)	4.26 (0.50, 3.64)	2.21 (0.23, 21.50)
BMI (kg/m ²)		0.99 (0.77, 1.26)	1.11 (0.86, 1.45)	1.03 (1.002, 1.05)	1.10 (0.84, 1.45)
歯数*		0.72 (0.52, 0.99)	-	-	-
平均歯周ポケット深さ (mm)		-	2.54 (0.83, 7.77)	-	-
4mm 以上の歯周ポケット深さの割合 (%)				1.02 (0.99, 1.06)	
咀嚼能率スコア		-	-	-	0.84 (0.62, 1.13)

CI: 信頼区間

目的変数を動脈硬化の罹患とし，説明変数に歯数，平均歯周ポケット，咀嚼能率スコアをそれぞれ別のモデルとして設定し，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整変数として用いた多変量解析を行った結果を示す．

*歯数は 5 本を 1 単位とする

表 7. 遺伝因子，共有環境因子を考慮した，歯数と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) の関連

	回帰係数	標準誤差	t 値	p 値
ペアの歯数の平均値 (遺伝要因と共有環境要因の影響)	-0.48	0.26	-1.85	0.064
歯数の平均値からの偏差 (非共有環境因子としての歯数の影響)	-0.85	0.30	-2.88	0.037

目的変数を個々の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の最大値 (IMT-Cmax) とし，説明変数に一卵性ペアの歯数の平均値と平均値からの偏差を投入し，多変量解析を行った結果を示す.