

筑波大学

博士（医学）学位論文

The effect of exercise habits on periodontal disease

(運動習慣が歯周病に及ぼす影響)

2018

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

大森 翔英

## 目次

背景	• • • • • 1
歯周病とは	
歯周病の病態	
細菌性プラーク	
歯周病に影響を及ぼす因子	
歯周病と全身疾患	
歯周病と運動習慣	
本研究の目的	
対象と方法	• • • • • 6
対象	
方法	
歯周病検査	
統計解析	
倫理的承認	
結果	• • • • • 10
考察	• • • • • 13
運動習慣と歯周病に影響を与える因子	
食習慣と歯周病	
運動習慣と歯周病と免疫	
本研究の限界	
結論	
参考文献	• • • • • 21
Table & Figure	• • • • • 29

## [背景]

### 歯周病とは

歯周病は、人類が歯を喪失する原因となる最も多い疾患であり、日本人の成人の80%以上が罹患している頻度の高い疾患である。歯面にプラークが付着する事で歯肉炎が生じ、そのプラークが歯石となり歯周ポケットのより深部にまで波及し組織破壊を呈した状態を歯周炎という。歯周炎には様々な種類があり、その中で最も多い歯周炎は成人性歯周炎である。多くは20代から30代で発症し、40代から50代で重篤化する。歯周病は、発症から歯の喪失に至るまで十年単位で慢性炎症を生じている病態であることから、日常生活の様々な要因の影響を受ける疾患である。そのため歯周病は細菌感染症であるとともに、「健康日本21」の中で生活習慣病の1つと定義されている。

### 歯周病の病態

歯周病は、歯の表面や歯肉溝に堆積するデンタルプラーク中の嫌気性菌により産生された代謝産物と、細菌自体により惹起される免疫反応によって引き起こされる慢性感染症である[1]。歯周病発症の原因は、宿主の抵抗性と病因との相互関係として捉えられており、主となる病因は細菌性プラークである。口腔衛生状態が不良であると、歯面に付着した細菌が細菌性プラークを形成することで歯肉に炎症を生じ歯肉炎となる。これらの菌が歯肉溝内で異常に増殖すると、歯肉が腫脹し歯肉の付着部が歯面から剥離し歯周ポケットが形成される。歯周ポケット内は歯周病原因菌が増殖しやすい嫌気的な環境であり、さらに進行すると歯周組織や歯槽骨の破壊を呈し歯周炎となる[2]。細菌や細菌由来の代謝産物は、歯周ポケット内の上皮を通過して血中に入りこみ他の臓器や器官へ影響を与えるため、歯周病はさまざまな全身疾患と関連していることがわかっている。（日本歯周病学会編。歯

歯周治療の指針 2015)

## 細菌性プラーク

細菌性プラークは、成熟すると異種細菌による共凝集が生じ、菌体外多糖などにより被覆され細菌バイオフィーム構造となる。歯周病患者のバイオフィームは、数十種類のグラム陰性嫌気性菌が共生集団 (microbial complex) を形成している。バイオフィームを構成する細菌の多くは分離培養が困難であり全容はいまだに明確ではない。Socransky らは、Microbial Complex を解析し、Yellow, Green, Orange, Purple, Blue, Red の 6 グループに分類した[3]。そのうち Red Complex に分類される 3 菌種、*Porphyromonas gingivalis* (*P. g*) , *Tannerella forsythia* (*T. f*) , *Treponema denticola* (*T. d*) は最も歯周病原性の高い菌と言われ、歯周ポケットが深くなるに従い存在頻度が高くなる。また、Red Complex の 3 菌種は互いの病原性を高め合う性質を持ち、細菌の代謝産物が他の細菌種の病原遺伝子の発現を促進し、相乗効果を発揮していると考えられている[3]。

## 歯周病に影響を及ぼす因子

歯周病の直接的原因は細菌性プラークであるが、間接的原因には宿主因子および環境因子が既知の原因として知られている。これらの因子は、歯周病の発症および進行に大きく寄与すると考えられている。主な宿主因子には、年齢、性別、糖尿病、肥満があり、環境因子には、口腔清掃状態、喫煙習慣の有無、ストレス刺激がある。(日本歯周病学会編。歯周治療の指針 2015)

## 歯周病と全身疾患

歯周病は、様々な全身疾患と関連している。歯周病の環境因子にも含まれる糖尿病は歯

周病に影響する最も有名な疾患であり、糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性足病変、動脈硬化性疾患に続く第6の合併症として歯周病が挙げられている[4]。同じく歯周病の環境因子である肥満やメタボリックシンドロームも歯周病に影響を及ぼす疾患である[5, 6]。たとえば動物実験で歯周病が肥満の発症に関与している可能性を示す報告[7]、体脂肪率が5%上がるごとに歯周病の危険度は30%増大し、肥満は歯周病の悪化に寄与するとの報告[8]、肥満の方が健常者と比べ歯周炎罹患のリスクが高いとの報告 [9, 10]、重度歯周炎とメタボリックシンドロームとの相関性を45歳以上で認めた報告[11]など多数ある。本邦でもメタボリックシンドロームと歯周病の関連を示す報告があり、メタボリックシンドロームの診断基準の各項目に当てはまる個数の多いほど歯周炎のリスクが高いと示されている[12]。Chaffee BWらの報告したシステマティックレビューでは、肥満者の歯周病の有病率は健常者を1とした場合、オッズ比が1.35 [13]、Suvan Jらの報告したシステマティックレビューではオッズ比が1.81 [14]を示している。

また上記疾患の他に、菌血症や感染性心内膜炎[15, 16]、心臓血管疾患[17-19]、早期低体重児出産[20, 21]といった全身疾患の発症や進展に歯周病が関与しているという報告が多数散見される。さらにADLの低下した高齢者や寝たきり患者の誤嚥性肺炎の原因菌は口腔内細菌、特に歯周病原因菌が多いことが分かっており[22]、呼吸器疾患にも関与していることが明らかになっている[23, 24]。近年ではNASH/NAFLD(非アルコール性脂肪性肝炎/肝疾患)との関連も指摘されている。NAFLDにおいて、YonedaらはNAFLD患者150症例の検討により、NASH群の*P. g*の保有率は52%で対照群の22%と比較して有意に高い値を示しており、さらに歯周病治療を行うことでALTの減少を認めたとの報告がある[25]。さらに、高脂肪食を与えたマウスへ歯周病原因菌の*P. g*菌を感染させた実験により、*P. g*菌と*P. g*菌由来の内毒素(LPS;リポ多糖)がNAFLDを悪化させるという報告もある[26]。

## 歯周病と運動習慣

適度な運動習慣は生活習慣病の予防，改善に効果があることは広く知られている．たとえば日常的に適度な運動をすると全身性の炎症反応を軽減することを示唆する報告[27]や，身体活動量の低下が多く慢性疾患の危険性を増加させたとの報告[28]がある．また適度な運動習慣は，不安やストレスの軽減にも有効であることが示唆されている[29][30]．

歯周病と運動習慣との関連は多数報告されている．Merchant らの米国の男性医療従事者 39461 人を対象にした研究では，対象を身体活動の高い順に 5 つに群分けし，身体活動度の最も高い群は，最も低い群に比べ歯周炎のリスクが 13%低かったと報告している[31]．Al-Zahrani らは，日常の運動習慣がある群とない群を比較すると，歯肉出血や歯石沈着といった歯周病の病態の程度に有意な差を認め，両者に関連があることを報告している[32]．また他の Al-Zahrani らの研究では，健康増進行動（適正な体重の維持，日常生活での身体活動あり，高品質の食事摂取）に関する研究を行い，これらの行動を維持した人はいずれの行動も行わなかった人と比較して，歯周炎を有する割合が 40%低いことを報告している[33]．さらに Bawadi らは，身体活動性の高い人は，低い人と比べ歯肉炎や歯周炎の指標が有意に低く，身体活動と歯周炎の発症率が有意に関連していることを報告している[34]．

これらの報告から歯周病と運動習慣に関連があることは示唆されているが，いずれの報告も横断研究である．歯周病は年齢，性別，糖尿病，肥満，口腔清掃状態，喫煙，ストレス刺激などのさまざまな宿主因子，環境因子の影響を受けるため，先行研究ではこれらの交絡因子が関与している可能性を否定できない．またいずれの先行研究も歯周病検査は代表的な 6 歯のみを測定する簡便な方法がとられている．臨床においてはすべての歯の状態

を検査するのが一般的であるが、スクリーニング検査ではその簡便性から、代表的な6歯のみを対象とした方法が一般的に用いられる。スクリーニング検査の方法は歯周病の有無を判定するのに有用だが、全ての歯の検査を行っていないため歯周病の重篤度など実際の口腔内の状態を正確に反映しているとは言い難い。

このように運動習慣と歯周病の関連性は示唆されてはいるが、十分な報告がなされていないとは言えない。私はこの点に着目し、先行研究では実施されていない介入研究を行った。同一被験者の運動習慣の習得前、習得後の口腔内の状態の変化を精密に検査、調査し、運動習慣が歯周病にどのような影響を及ぼすかをより詳細に検証することを目的とした。同一被験者であれば、年齢、性別、国籍、基礎疾患、生活習慣などの交絡因子による影響を排除でき、より明確な形で運動習慣との関連を評価する事が可能である。また歯周病検査をすべての歯で行うことで、歯周病罹患の有無以外にも歯周病の重篤度を数値化できるため、より詳細に歯周病に対する運動習慣の効果を評価できる。

## 本研究の目的

本研究の目的は、運動習慣が歯周病にどのような影響を及ぼすかを検討することとした。



## [対象・方法]

### 対象

対象は、筑波大学体育系及び医学医療系で実施された「減量教室」の参加者とした。減量教室とは、良質な運動習慣、食習慣を身に付けることを目的としたプログラムである。参加者の募集、研究の介入、および臨床検査はすべて筑波大学で行われ、参加者の募集は地方新聞の広告によって行われた。

運動介入プログラムは2014年9月から11月まで12週間行われた。募集対象は、成人の男性、本人の申告による肥満傾向にあり日常的な運動習慣のない人、体重減量プログラムをこれまで受けたことのない人、適切な運動習慣を習得したい人、本研究の方法と目的を理解し同意している人、現在加療中の疾患がない人とした。プログラム内容は週3回1回90分、講義とレジスタンス運動、有酸素運動を中心とした運動実践プログラムであった[35]。レジスタンス運動の内容はレッグプレス、レッグエクステンション、レッグカール、チェストプレス、シーテッドロウ、プルダウン、腹筋を行い、運動量は1セッション170~190kcalとした。有酸素運動の内容は主にウォーキングと自転車を使用し20分~40分、VO<sub>2</sub>max（最大酸素摂取量）は60-85%、運動量は1セッション180~360 kcalとした。(Figure 1)

食事介入プログラムは2015年4月から6月まで12週間行われた。募集対象は、成人の男性、本人の申告による肥満傾向にあり適切な食習慣を習得したい人、食事改善プログラムをこれまで受けたことのない人、本研究の方法と目的を理解し同意している人、現在加療中の疾患がない人とした。プログラム内容は週1回90分の栄養、食習慣についての講義や相談を行い、毎食摂取した品目の記録を取り1食560kcal、1日1680kcalを目標値と

した[36, 37].

両プログラムとも被験者に対して、介入期間中はプログラム内容以外で運動習慣や食生活などの生活習慣を何も変えないように指示した。

## 方法

本研究は各プログラムの前後で歯周病に関する評価を実施した。各プログラムは、良質な運動習慣、食事習慣を習得することを主の目的としており、口腔環境の改善は目的としていないため、歯科的な指導、治療などの介入は行っていない。

測定はプログラム実施の1か月前 (Pre 測定) とプログラム終了の1か月後 (Post 測定) に行い、いずれも同じ方法で行った。測定項目は、日本歯科医師会発行の歯科問診表を参考に作成したアンケートならびに問診 (Figure 2)、歯科医師による口腔内診査および歯周病検査 (Figure 3)、体重測定、血液検査 (Aspartate Transaminase ;AST (U/L), Alanine Transaminase ;ALT (U/L), Gamma Glutamyl Transferase ; $\gamma$ -GT (U/L), Total Cholesterol (mg/dL), High-density Lipoprotein Cholesterol ;HDL-C (mg/dL), Low-density Lipoprotein cholesterol ;LDL-C (mg/dL), Free Fatty Acids (mEq/L), Fasting blood glucose (mg/dL), Fasting insulin ( $\mu$ U/mL), Hemoglobin A1c ;HbA1c (%)) (江東微研, 茨城, 日本), リアルタイム定量ポリメラーゼ連鎖反応法 (qPCR 法) による唾液中の歯周病原因菌数とした。口腔内診査では、智歯を除く残存歯の Probing Pocket Depth (PPD), Bleeding on Probing (BOP) を測定し、残存歯のうち PPD  $\geq$  4mm, BOP 陽性の歯の占める割合を調査した。唾液中の歯周病原因菌数の測定では Red Complex の3菌種, *P. g.*, *T. f.*, *T. d.* の菌数を測定した。

本研究の Primary outcome はプログラム前後での PPD  $\geq$  4mm の歯の割合, BOP 陽性の歯の

割合の変化量とし、Secondary outcome は Red complex のプログラム前後の変化量とした。

## 歯周病検査

歯周病の臨床指標にはプロービングを用いた検査を行う。ポケットプローブを用いて歯周ポケット内を触診（プロービング）し、歯周組織の病態を確認する。PPD とは歯周ポケットの深さを示し、PPD が 4mm 未満で軽度歯周炎、4～6mm で中等度歯周炎、6mm 以上で重度歯周炎と診断される。BOP はプロービング時の出血の有無を示し、歯周組織の炎症の有無を評価している。BOP 陽性で歯肉炎と診断される。いずれの検査も 1 歯単位で行われるため、1 口腔単位の評価は罹患指数が残存歯数の 30%以下であれば限局性、30%を超えれば広汎性に分類される。（歯周治療の指針 2015）

臨床的にはすべての歯の PPD, BOP を計測するのが一般的であるが、スクリーニングとして行う場合はより簡便な方法として代表的な 6 歯（上顎右側第 1 大臼歯、上顎左側中切歯、上顎左側第 1 小臼歯、下顎左側第 1 大臼歯、下顎右側中切歯および下顎右側第 1 小臼歯）のみを測定することが一般的である[31-34]。本研究では、臨床に即した方法として智歯を除くすべての歯で PPD, BOP を測定した。さらに残存歯のうち PPD  $\geq$  4mm を呈した歯の割合（中等度歯周炎に罹患している歯の割合）、BOP 陽性の歯の占める割合（歯肉炎に罹患している歯の割合）を調査することで、より実態に近い数値を測定する事とした。

歯周病原菌数の測定では、Pre 測定、Post 測定時に唾液を採取し、唾液中より細菌 DNA の抽出を行い、qPCR 法にて測定した。唾液の採取法は、唾液採取前に水で含嗽してもらった後、3～5 分のパラフィンガム咀嚼による刺激唾液を吐出法にて採取した。このうち 200 $\mu$ L をマイクロチューブに移し、DNeasy Blood & Tissue Kit(QIAGEN, Venlo, Limburg, Netherlands)を使用しプロトコールに従い DNA 抽出を行った。分析するまでの間、サンプル

ルは-30℃で冷凍保存した。qPCR 法は iQ5 システム (Bio-Rad, Hercules, CL, USA) を用いて SYBR Green I 検出系により行った。唾液中の細菌数を測定するための DNA とプライマーセットは, *Porphyromonas gingivalis* R0-0010, *Tannerella forsythia* R0-0014, *Treponema denticola* R0-0013 (テクノスルガ・ラボ社, 静岡, 日本) を使用した。プロトコールに従い検体は 1 ウェルあたり iQ SYBR Green Supermix (Bio-Rad) 5.0μL, プライマーミックス 0.2μL, 検量線および唾液の DNA サンプル 2.0μL, 滅菌蒸留水 2.8μL, 全体で 10.0μL になるように調整し, iQ5 システムソフトウェア (Bio-Rad) を用いて分析した。すべての実験は 3 回実施し, 独立して 2 回繰り返した。

## 統計解析

測定値は平均値±標準偏差で示した。検定には, Windows パッケージ用の SPSS バージョン 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA) にて, 5%の有意水準 ( $P < 0.05$ ) で変数の種類により  $X^2$  検定, Wilcoxon の符号付順位和検定, Pearson の相関係数の検定を用いた。

## 倫理的承認

この臨床研究は, 筑波大学の倫理委員会によって承認されており, すべての承認はヘルシンキ宣言に従って行われている。研究の目的と設計を全参加者に十分に説明し, 参加者全員から同意を得た。(承認番号; 運動介入プログラム: No. 体 25-124, 食事介入プログラム: No. 体 26-118)

## [結果]

本研究の被験者は運動介入プログラム実施者（以下運動介入群）が 50 例，食事介入プログラム実施者（以下食事介入群）21 例であった。また各プログラム参加者は重複しておらず，両方のプログラムに参加した被験者はいない。

運動介入群 50 例の年齢は平均  $49.0 \pm 8.3$  歳，体重は平均  $83.7\text{kg} \pm 13.0\text{kg}$  であった。運動介入プログラムに先立って事前説明会に 67 名が参加した。67 名のうち，説明会後に参加を拒否した 1 名，参加基準に該当しなかった 5 名（日常の運動習慣あり，心電図異常あり），計 6 名を除外した。運動介入プログラムに参加した 61 名のうち，プログラム期間中に体調不良の訴えがあった 5 名，多忙のため継続して参加できなかった 4 名，計 9 名を除外した。運動介入プログラムを完了した 52 名のうち，Post 測定に参加できず唾液採取ができなかった 2 名を除外した。そのため計 17 名を除外し，運動介入プログラムの対象は 50 例とした。（Figure 4）

食事介入群 21 例の年齢は平均  $53.2 \pm 10.0$  歳，体重は平均  $80.8 \pm 10.3\text{kg}$  であった。食事介入プログラムに先立って事前説明会に 35 名が参加した。35 名のうち，説明会後に参加を拒否した 5 名を除外した。食事介入プログラムに参加した 30 名のうち，多忙のため継続して参加できなかった 3 名，プログラムを放棄した 4 名，計 7 名を除外した。食事介入プログラムを完了した 23 名のうち，Post 測定に参加できず唾液採取ができなかった 2 名を除外した。そのため計 14 名を除外し，食事介入プログラムの対象は 21 例とした。（Figure 4）

アンケート，問診の結果は，プログラムの前後で運動介入群，食事介入群ともに口腔衛生に関与する歯磨きの回数，時間，歯科医院への通院の項目に有意差を認めなかった。ま

たその他の項目でも有意差を認めなかった。(Table 1)

歯周病検査の結果は、運動介入群では、PPD  $\geq$  4mm の割合がプログラム前の 14.4% からプログラム後の 5.6% へ減少し ( $P < 0.001$ ), BOP 陽性の割合がプログラム前の 39.8% からプログラム後の 14.4% へ減少した ( $P < 0.001$ ). 一方食事介入群では、PPD  $\geq$  4mm の割合および BOP 陽性の割合ともプログラムの前後で有意差を認めなかった。運動介入群における Red complex 数の結果は、*P.g* は有意差を認めなかったが、*T.f* ( $P = 0.001$ ) と *T.d* ( $P = 0.001$ ) は減少した。食事介入群では、*P.g* ( $P = 0.007$ ) は上昇し、*T.f* は有意差を認めず、*T.d* ( $P = 0.023$ ) は減少していた。いずれの群でも残存歯数に有意差はなかった。

(Table 2) (Figure 5)

体重と血液検査の pre から post の変化量の平均値は、運動介入群では、体重が 83.5kg から 84.0kg ( $P = 0.018$ ), HDL-C が 50.0mg/dL から 52.0mg/dL ( $P = 0.014$ ) へ増加し、ALT が 40.7U/L から 37.6U/L ( $P = 0.005$ ),  $\gamma$ -GT が 54.4U/L から 50.9U/L ( $P = 0.004$ ), Free Fatty Acids が 0.6mEq/L から 0.5mEq/L ( $P < 0.001$ ), HbA1c が 5.7% から 5.7% ( $P = 0.006$ ) へ低下、その他の項目では有意差を認めなかった。(Table 3) 食事介入群では、Free Fatty Acids が 0.5Eq/L から 0.6mEq/L ( $P = 0.047$ ) へ増加し、体重が 80.8kg から 72.1kg ( $P < 0.001$ ), AST が 26.8 から 20.0U/L ( $P = 0.002$ ), ALT が 33.2U/L から 23.6U/L ( $P = 0.026$ ),  $\gamma$ -GT が 41.6U/L から 24.0U/L ( $P < 0.001$ ), Total Cholesterol が 212.7mg/dL から 185.3mg/dL ( $P = 0.002$ ), LDL-C が 136.4mg/dL から 111.8mg/dL ( $P = 0.002$ ), Fasting insulin が 11.1 $\mu$ U/mL から 6.5 $\mu$ U/mL ( $P = 0.002$ ), HbA1c が 5.7% から 5.3% ( $P = 0.003$ ) へ低下、その他の項目では有意差を認めなかった。(Table 4)

各歯周病菌の変化量と体重、血液検査の変化量との相関は、*P.g*, *T.f* ではいずれの項目とも相関を示さなかったが、*T.d* は、体重 ( $r = 0.373$ ,  $P = 0.008$ ), LDL-C ( $r = 0.282$ ,  $P =$

0.049), Fasting insulin( $r = 0.293$ ,  $P = 0.041$ ) の変化量との間に正の弱い相関を認めた。(Table 5) (Figure 6) 一方, 食事介入群では,  $P.g$ ,  $T.f$ ,  $T.d$ ともいずれの項目でも相関は認めなかった。(Table 6)

## [考察]

本研究ではプログラム前後での歯周病の病態の変化や唾液中の歯周病原因菌数の変化について調査を行った。本研究の Primary outcome である PPD  $\geq$  4mm, BOP 陽性の割合の変化量は、運動介入群ではいずれも減少したのに対し、食事介入群ではいずれも有意差を認めなかった。Secondary outcome である Red complex の変化量は、運動介入群では *P.g* は有意差を認めなかったが、*T.f* と *T.d* は減少したのに対し、食事介入群では、*P.g* は増加し、*T.f* は有意差を認めず、*T.d* は減少していた。以上の結果から運動習慣の定着が、歯周病の病態改善に寄与する可能性があると考えた。

歯周病と運動習慣に関して、本研究の結果は先行研究の結果と同じ方向を示した。Merchant らの米国の男性医療従事者 39,461 人を対象にしたアンケートによる研究では、対象を身体活動の高い順に 5 つに群分けし、身体活動度の最も高い群は、最も低い群に比べ歯周炎のリスクが 13% 低かったと報告している。またその中で歯科レントゲン写真の読影を行った 137 例では、身体活動度の高い群は身体活動のない群と比較して歯槽骨の骨吸収が有意に少なかったと報告している ( $P = 0.03$ )。この研究では PPD の数値の言及はなされていないが、PPD は歯槽骨の骨吸収に比例し深くなることから、PPD の割合の低下を認めた本研究の結果と合致するといえる [31]。

Al-Zahrani らは、健康増進行動（適正な体重の維持、日常生活での身体活動、高品質の食事摂取）に関する研究で、健康増進行動のある群はない群に比べ歯周炎を有する可能性が 40% 低いと報告し、健康的な生活習慣を有することは歯周炎の有病率の低下と関連していると結論付けている。本研究の結果では、運動介入群の歯周病検査の結果が有意に改善したが食事介入群では改善しておらず、健康増進行動がある群で歯周病罹患率の低下を認めた結果とは一部異なる [33]。しかしこの研究は横断研究であるとともに、身体活動以外



の食習慣、体重の維持などの項目も加味されおり、純粹に身体活動が歯周病の有病率低下に効果的であるとは言及されていない。すなわちこの報告は、あくまで健康増進行動の有無で比較しているため、運動や食事単独の影響を考慮していないことから、さまざまな交絡因子が関与していることが考えられる。

また Al-Zahrani らの別の研究では、歯周病と身体活動との関係のみ対象とした報告がある。10年前の身体活動レベルと現在の身体活動レベルが同等であると答えた 2,521 例を対象に、身体活動レベル別に Inactive（運動習慣なし）、Partially active（たまに運動する）、Active（運動習慣あり）の 3 群に分け、身体活動レベルと歯周病の有病率について調査を行った。結果、歯周炎の有病率は、Inactive で 25.2%、Partially active で 16.9%、Active で 13.0%と有意な差を認めた。加えて歯周病の有病率は、歯肉出血および歯石沈着を有する部位の割合と有意に正の相関を示したとの結果もあり、歯肉出血および歯石沈着は歯周病の有病率に関連することが示されている。この研究から、運動習慣が継続している人ほど歯周病罹患率が低く、また歯肉出血および歯石沈着が少ないことが示唆されている。本研究においても歯肉出血の指標である BOP、歯周炎罹患度の指標である PPD がいずれも改善されており、結果はほぼ合致していると言える。しかし、本研究は期間が 3 か月と短期であるため、長期的な結果と一致するかは不明であり、今後長期間の追跡調査が必要である [32]。

本研究の大きな特徴は、交絡因子の影響を少なくした介入研究の前後比較であることである。横断研究である先行研究は、関連の時間性の条件を満たしていないため、運動習慣そのものが歯周病に影響を与えたかどうかは断言できない。Bawadi HA らも同様に横断研究を報告しており、340 名の被験者に対しアンケート調査を行い、日常の身体活動性の高い人は歯肉炎や歯周炎の指標が低い人と比べ有意に低く、身体活動と歯周炎の発症率が有意に関連していることを報告している。この研究も Al-Zahrani らの報告と同様に他の交

絡因子が関与している可能性を限界として述べている[34].

本研究は運動介入，食事介入プログラム前後での変化の調査を同一被験者で行っているため，先行研究での限界であった交絡因子の影響を低下させることができる．さらにPPD，BOPは智歯を除くすべての歯で測定しており，歯周病の病態をより実際に近い形で示している．このことから本研究は先行研究と比べ，運動習慣と歯周病との関連をより強く示唆できるものであると思われる．

### 運動習慣と歯周病に影響を与える因子

歯周病の病態は，宿主因子や環境因子が間接的に歯周病の発症，進展に寄与するといわれている．そこで，運動習慣が歯周病の新たな環境因子である可能性，もしくは既存の環境因子に影響を及ぼした可能性について考察した．

歯周病の主な宿主要因には，年齢，性別，糖尿病，肥満があり，環境的要因には，口腔衛生状態，喫煙習慣の有無，ストレス刺激がある（日本歯周病学会編．歯周治療の指針2015）．本研究は対象を選定する際に，既存の因子のうち，年齢，性別，喫煙習慣，糖尿病の影響は除外できる．介入により口腔清掃に対するモチベーションに影響を与えた可能性は否定できないが，介入期間が3か月と短期間であったこと，アンケート結果からブラッシング回数や時間，補助器具の使用，歯科医院への定期健診の項目に有意差を認めなかったことから，口腔清掃に対するモチベーションに変化はなかったと考えられたことから，口腔衛生状態が大きく変化する可能性は低く，その影響は小さいと考えられる．

ストレス刺激も歯周病の環境因子の1つであり，適度な運動習慣は不安やストレスの解消に効果的であることが報告されている[29, 30]．それに対し，食事制限はとてもストレスフルな減量法であるため，両者のストレス刺激には大きな差がある．そのため，ストレ

ス刺激の違いが運動介入群と食事介入群の歯周病検査結果の違いの原因の1つである可能性が考えられた[38, 39].

肥満は歯周病の宿主因子であり、肥満が改善することで歯周病も改善されることは予想できる。Akram Zらは臨床的には歯周病治療前、もしくは治療中に肥満をコントロールすることが重要であると提言しており、肥満と歯周病は密接に関連している[40]。本研究の結果では、体重が運動介入群では増加し食事介入群では有意に減少しており、歯周病の改善のなかった食事介入群の方がむしろ肥満の改善が認められた。このことから運動習慣の歯周病に対する影響は肥満を介さず、直接的に影響を及ぼす可能性が考えられた。

#### 食習慣と歯周病

今回、食事介入群では肥満傾向は改善したが歯周病の改善は認められなかった。その原因として、サンプル数が少ないための検出力不足が影響していた可能性があるが、それ以外に食事内容について考慮しなかったことも考えられる。本研究では、食事内容についてのデータは収集していないが、先行研究では食事内容が歯周病に影響することが報告されている。たとえばLula ECらの糖分が多い食事が歯周病罹患のリスクを高めるとの報告や[41]、Nishida Mらの、ビタミンCを多く摂取すると歯周病罹患率は減少すると報告[42]、さらに、Merchant Aらは米国の医療従事者34,160人に対しアンケート調査を実施、穀物や玄米などを多く含むいわゆる健康食品の摂取が歯周病罹患のリスクを23%低下させるとの報告しており[43]、Al-Zahraniらは、乳製品の摂取量が多い群は少ない群に比べ歯周病罹患率が20%少ない( $P = 0.024$ )との報告している[44]。このように、健康志向の高い食事が歯周病に良い影響を与えるとの報告は多数ある。しかしいずれの先行研究も横断研究であるため、因果関係については明らかにならない。本研究では、カロリー摂取量に制限を設けていたが、その食事内容が歯周病に対し効果的なものだったのかは確認でき

ていないため、今後、食事内容に関するデータを収集し解析する研究が必要であると思われる。

## 歯周病と運動習慣と免疫

運動習慣の定着が、歯周病の直接的な原因である細菌性プラークに影響を与えた可能性として、運動習慣により全身の免疫能が活性化され局所の免疫能も活性化し、歯周病の病態が改善した可能性を考察した。歯周病は局所に慢性的な炎症反応を生じている状態であり、多くのマクロファージや好中球、リンパ球などの免疫担当細胞が浸潤、集積し、局所のTNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1などの炎症性サイトカインの分泌が増加している[45, 46]。TNF- $\alpha$ は、インスリン受容体の働きを阻害してインスリンシグナルを減弱させることでインスリン抵抗性を示す炎症性サイトカインである[47]。IL-6は造血や免疫応答、炎症反応を調整する多機能性を有する炎症性サイトカインであり、インスリンシグナルを阻害することでインスリン抵抗性を示す[48]。MCP-1は局所へマクロファージを誘導する炎症性サイトカインである[49]。歯周炎を呈した歯周組織でこれらの炎症性サイトカインは有意に認められ、糖代謝や脂質代謝に影響を与えることが知られている[50]。またレプチンは、歯周病患者におけるアタッチメントロスに深く関与しているサイトカインで、歯周組織破壊が大きいほど血中のレプチン濃度は上昇する[51-54]。特に侵襲性歯周炎患者の血中のレプチン濃度は、非罹患者に比べ有意に高いことが報告されている[55]。

一般的に運動習慣が定着すると、マクロファージや好中球、リンパ球などの局所の免疫担当細胞が活性化する[56, 57]。生体のマクロファージの80%を占める肝臓のクッパー細胞も、運動習慣により貪食能を高めることが報告されている[58]。マクロファージの機能が亢進されると同時に、末梢では樹状細胞が活性化する。樹状細胞は微生物感染に対し自然免疫応答と獲得免疫応答で活性化および調整を行っており、歯周病における免疫反応にも

関与している[59, 60]. 運動をしていない群と中強度の運動を行った群と高強度の運動を行った群の末梢血中の好中球, リンパ球の血中濃度を比較したところ, 中等度の運動を行った群が他の群に比べ有意に高いとの報告[61]があり, 適度な運動習慣が免疫学的にも有益であることが示された. さらに, 30 分以上の適度な運動は, 好中球の他に NK 細胞が有意に増加し NK 活性が高まることも報告されている[62]. また運動習慣が定着すると炎症性サイトカインにも影響を与え, 長期的な運動習慣で炎症性サイトカインの TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 の基礎値が低下し抗炎症性サイトカインのアディポネクチンは増加する[63-65]. また運動習慣により血中レプチン濃度が減少することが報告されている[66].

歯周病罹患患者に対し非外科的歯周病治療を行った報告によると, TNF- $\alpha$ , IL-6 などの炎症性サイトカインや血中のレプチン濃度の低下, アディポネクチンの上昇など, 運動習慣の効果と類似する点が見られる[67-70]. また運動習慣があると上気道感染罹患率が有意に減少するとの報告[71]もあり, 局所感染症の歯周病においても類似したことが生じていることが予測できる. つまり, 運動習慣を定着させることと歯周病治療を行うことは免疫担当細胞やサイトカインの動向に共通点が多く, 運動習慣により, 免疫担当細胞やサイトカインが細菌性プラークに作用することで, 歯周病の改善に寄与した可能性があると考えた.

## 本研究の限界

本研究の限界として以下のものが考えられる.

まず, 介入期間が 3 か月と短期であり, 長期的な効果の確認ができていないことである. またサンプル数が運動介入群は 50 例, 食事介入群は 21 例と少数であるとともに, 介入に参加した被験者はもともと健康意識の高い人である可能性があり, 歯科的な観察そのもの

が介入になっていた可能性がある。今後、サンプルサイズの増加、介入期間やフォローアップ期間の延長、サンプリングの方法を検討する必要がある。

次に対象が男性のみであったため、女性で同様の結果を得られるか不明であることである。2016年厚生労働省の歯科疾患実態調査によると、歯周病の有病率は、男性よりも女性の方が低いと報告されており、女性の方が口腔清掃に対するモチベーションが高くフロスや歯間ブラシなどの補助器具使用率が男性より高いこと、女性の喫煙率が男性より低いことが原因とされている。しかし、女性は女性特有の歯周炎である妊娠性歯周炎や思春期性歯周炎に罹患するリスクがあり[72]、また閉経後に起こる性ホルモンの変化は歯周病の悪化と関連することも指摘されている[73]。そのため女性は男性と比べ生涯を通じて歯周病に罹患しやすい環境を内在させているといえる。本研究では、純粹に運動介入、食事介入のみの効果を検証するために性差によるバイアスを排除し男性のみを対象としたが、今後女性に対する研究も必要であると考えられる。

また食習慣と歯周病の関連についての調査が不十分であった。先行研究では食事内容と歯周病は大きく関係していることが分かっているが、本研究では食事内容に関するデータを収集できていない。今後、食事内容に関するデータを収集し解析する必要があると考えられる。

本考察で、運動による免疫能の活性化について述べたが、免疫担当細胞やサイトカインなどの動向を確認できていないため、運動習慣が歯周病の病態を改善させた具体的なメカニズムを解明できていない。そのため、運動習慣の定着と歯周病の改善をつなぐ根拠がブラックボックスとなっているため、今後さらなる基礎研究が必要であると思われる。

本研究は、運動習慣と歯周病の関連に着目した貴重な介入研究である。将来的には運動

習慣を定着させることが新たな歯周病治療の選択肢の一つとなることを期待したい。

**[結論]**

運動習慣が歯周病の改善に寄与することが示唆された。

**[掲載雑誌]**

Omori, S., et al., *Exercise habituation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study*. Therapeutics and Clinical Risk Management (Dove Press Ltd.)

(Submit ID 153397)

[参考文献]

1. Darveau, R.P., A. Tanner, and R.C. Page, *The microbial challenge in periodontitis*. *Periodontol 2000*, 1997. **14**: p. 12-32.
2. Socransky, S.S., *Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease*. *J Dent Res*, 1970. **49**(2): p. 203-22.
3. Socransky, S.S., et al., *Microbial complexes in subgingival plaque*. *J Clin Periodontol*, 1998. **25**(2): p. 134-44.
4. Knowler, W.C., et al., *Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis*. *Diabetes Metab Rev*, 1990. **6**(1): p. 1-27.
5. Nishimura, F. and Y. Murayama, *Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity*. *J Dent Res*, 2001. **80**(8): p. 1690-4.
6. Goodson, J.M., et al., *Is obesity an oral bacterial disease?* *J Dent Res*, 2009. **88**(6): p. 519-23.
7. Cani, P.D., et al., *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance*. *Diabetes*, 2007. **56**(7): p. 1761-72.
8. Saito, T., Y. Shimazaki, and M. Sakamoto, *Obesity and periodontitis*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(7): p. 482-3.
9. Al-Zahrani, M.S., N.F. Bissada, and E.A. Borawskit, *Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults*. *J Periodontol*, 2003. **74**(5): p. 610-5.
10. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, *Periodontal microbial ecology*. *Periodontol 2000*, 2005. **38**: p. 135-87.
11. D'Aiuto, F., et al., *Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large*



- U.S. population-based survey.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(10): p. 3989-94.
12. Shimazaki, Y., et al., *Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study.* J Dent Res, 2007. **86**(3): p. 271-5.
  13. Chaffee, B.W. and S.J. Weston, *Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis.* J Periodontol, 2010. **81**(12): p. 1708-24.
  14. Suvan, J., et al., *Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review.* Obes Rev, 2011. **12**(5): p. e381-404.
  15. Barco, C.T., *Prevention of infective endocarditis: a review of the medical and dental literature.* J Periodontol, 1991. **62**(8): p. 510-23.
  16. Durack, D.T., *Prevention of infective endocarditis.* N Engl J Med, 1995. **332**(1): p. 38-44.
  17. DeStefano, F., et al., *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality.* Bmj, 1993. **306**(6879): p. 688-91.
  18. Joshipura, K.J., et al., *Poor oral health and coronary heart disease.* J Dent Res, 1996. **75**(9): p. 1631-6.
  19. Beck, J., et al., *Periodontal disease and cardiovascular disease.* J Periodontol, 1996. **67**(10 Suppl): p. 1123-37.
  20. Offenbacher, S., et al., *Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight.* J Periodontol, 1996. **67**(10 Suppl): p. 1103-13.
  21. Gibbs, R.S., et al., *A review of premature birth and subclinical infection.* Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(5): p. 1515-28.
  22. Bentley, D.W., *Bacterial pneumonia in the elderly: clinical features, diagnosis, etiology, and treatment.* Gerontology, 1984. **30**(5): p. 297-307.

23. Yuan, A., et al., *Actinobacillus actinomycetemcomitans pneumonia with chest wall involvement and rib destruction*. Chest, 1992. **101**(5): p. 1450-2.
24. Scannapieco, F.A. and J.M. Mylotte, *Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia*. J Periodontol, 1996. **67**(10 Suppl): p. 1114-22.
25. Yoneda, M., et al., *Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2012. **12**: p. 16.
26. Tomofuji, T., et al., *Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats*. J Periodontol, 2007. **78**(10): p. 1999-2006.
27. Gleeson, M., *Immune function in sport and exercise*. J Appl Physiol (1985), 2007. **103**(2): p. 693-9.
28. Booth, F.W., et al., *Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy*. J Appl Physiol (1985), 2002. **93**(1): p. 3-30.
29. Paluska, S.A. and T.L. Schwenk, *Physical activity and mental health: current concepts*. Sports Med, 2000. **29**(3): p. 167-80.
30. Cooper, K.H., J.S. Gallman, and J.L. McDonald, Jr., *Role of aerobic exercise in reduction of stress*. Dent Clin North Am, 1986. **30**(4 Suppl): p. S133-42.
31. Merchant, A.T., et al., *Increased physical activity decreases periodontitis risk in men*. Eur J Epidemiol, 2003. **18**(9): p. 891-8.
32. Al-Zahrani, M.S., E.A. Borawski, and N.F. Bissada, *Increased physical activity reduces prevalence of periodontitis*. J Dent, 2005. **33**(9): p. 703-10.
33. Al-Zahrani, M.S., E.A. Borawski, and N.F. Bissada, *Periodontitis and three health-*

- enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. J Periodontol, 2005. 76(8): p. 1362-6.*
34. Bawadi, H.A., et al., *The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. J Periodontal Res, 2011. 46(1): p. 74-81.*
  35. Oh, S., et al., *High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Sci Rep, 2017. 7: p. 43029.*
  36. Oh, S., et al., *Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in nonalcoholic fatty liver disease. Metab Syndr Relat Disord, 2014. 12(5): p. 290-8.*
  37. Oh, S., et al., *Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. Med Sci Sports Exerc, 2013. 45(12): p. 2214-22.*
  38. Marcenes, W.S. and A. Sheiham, *The relationship between work stress and oral health status. Soc Sci Med, 1992. 35(12): p. 1511-20.*
  39. Genco, R.J., et al., *Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. Ann Periodontol, 1998. 3(1): p. 288-302.*
  40. Akram, Z., et al., *Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig, 2016. 20(5): p. 903-14.*
  41. Lula, E.C., et al., *Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data. Am J Clin Nutr, 2014. 100(4): p. 1182-7.*
  42. Nishida, M., et al., *Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. J Periodontol,*

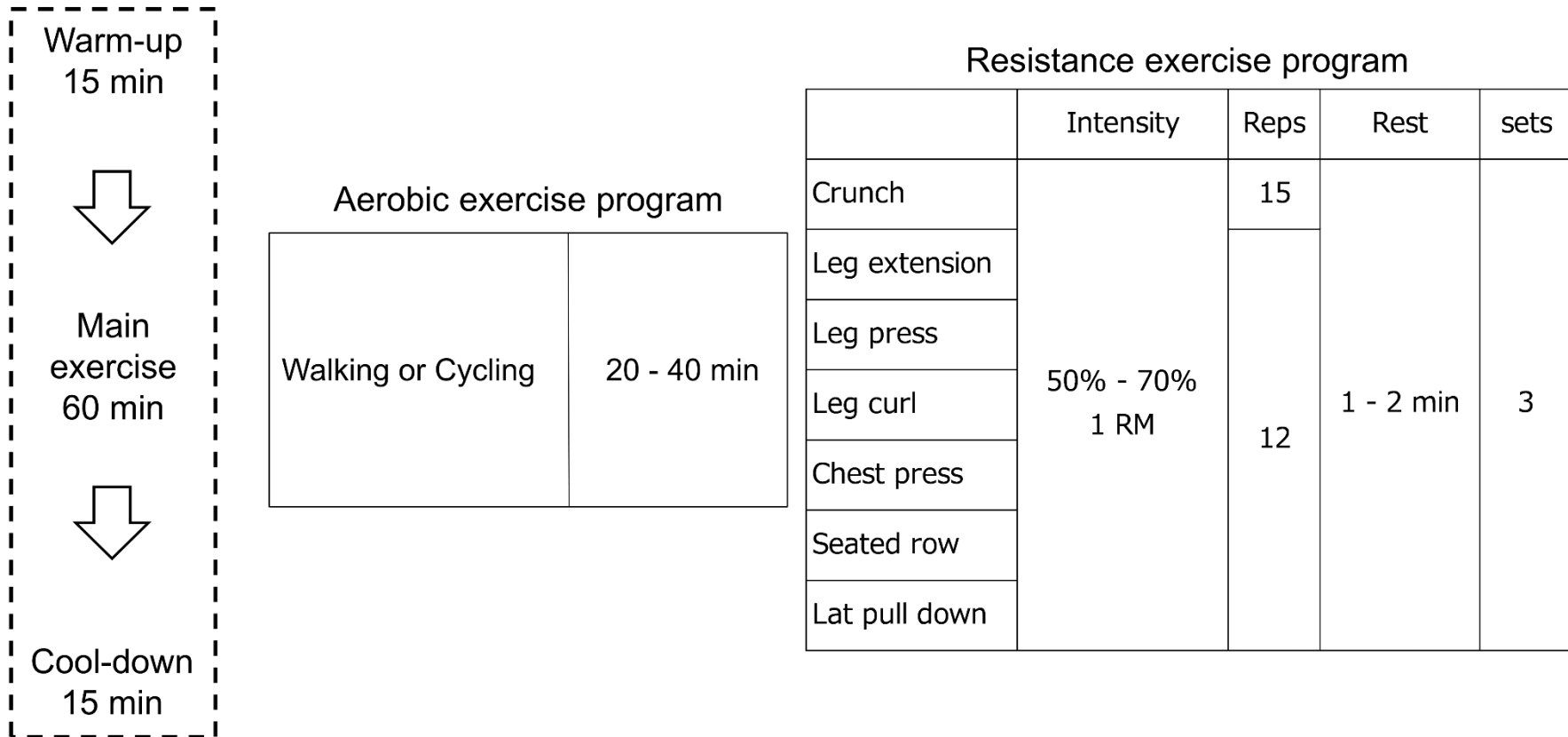
2000. **71**(8): p. 1215-23.
43. Merchant, A.T., et al., *Whole-grain and fiber intakes and periodontitis risk in men*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(6): p. 1395-400.
  44. Al-Zahrani, M.S., *Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence*. J Periodontol, 2006. **77**(2): p. 289-94.
  45. Yamashita, A., et al., *Macrophage-adipocyte interaction: marked interleukin-6 production by lipopolysaccharide*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(11): p. 2549-52.
  46. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, *Inflammation, stress, and diabetes*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1111-9.
  47. Cawthorn, W.P. and J.K. Sethi, *TNF-alpha and adipocyte biology*. FEBS Lett, 2008. **582**(1): p. 117-31.
  48. Petersen, A.M. and B.K. Pedersen, *The anti-inflammatory effect of exercise*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(4): p. 1154-62.
  49. Sakurai, T., et al., *Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. **379**(2): p. 605-9.
  50. Grossi, S.G. and R.J. Genco, *Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship*. Ann Periodontol, 1998. **3**(1): p. 51-61.
  51. Karthikeyan, B.V. and A.R. Pradeep, *Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease*. J Clin Periodontol, 2007. **34**(6): p. 467-72.
  52. Saito, T., et al., *Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study*. J Dent Res, 2008. **87**(4): p. 319-22.

53. Teles, F.R., et al., *Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis*. J Periodontol, 2012. **83**(9): p. 1183-91.
54. Kardesler, L., et al., *Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis*. J Periodontol, 2010. **81**(1): p. 24-33.
55. Shi, D., et al., *Association between plasma leptin level and systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis*. Chin Med J (Engl), 2015. **128**(4): p. 528-32.
56. Murphy, E.A., et al., *Role of lung macrophages on susceptibility to respiratory infection following short-term moderate exercise training*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(6): p. R1354-8.
57. Nieman, D.C., *Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective*. J Athl Train, 1997. **32**(4): p. 344-9.
58. Yano, H., S. Kinoshita, and S. Kira, *Effects of acute moderate exercise on the phagocytosis of Kupffer cells in rats*. Acta Physiol Scand, 2004. **182**(2): p. 151-60.
59. Ho, C.S., et al., *Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts*. Blood, 2001. **98**(1): p. 140-5.
60. Nakajima, T., et al., *CXCL13 expression and follicular dendritic cells in relation to B-cell infiltration in periodontal disease tissues*. J Periodontal Res, 2008. **43**(6): p. 635-41.
61. Saygin, O., et al., *Effect of chronic exercise on immunoglobulin, complement and leukocyte types in volleyball players and athletes*. Neuro Endocrinol Lett, 2006. **27**(1-2): p. 271-6.
62. Pedersen, B.K., et al., *Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons*. Int J Sports Med, 1989. **10**(2): p. 129-31.

63. Bradley, R.L., et al., *Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. **295**(3): p. E586-94.
64. Bruun, J.M., et al., *Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **290**(5): p. E961-7.
65. Trosheid, M., et al., *Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome*. Eur Heart J, 2004. **25**(4): p. 349-55.
66. Berggren, J.R., M.W. Hulver, and J.A. Houmard, *Fat as an endocrine organ: influence of exercise*. J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(2): p. 757-64.
67. Papageorgiou, S.N., et al., *Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis*. J Clin Periodontol, 2015. **42**(3): p. 247-61.
68. Shimada, Y., et al., *The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein*. J Periodontol, 2010. **81**(8): p. 1118-23.
69. Acharya, A., et al., *Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects*. Metab Syndr Relat Disord, 2010. **8**(4): p. 335-41.
70. Nascimento, G.G., et al., *Does periodontal treatment have an effect on clinical and immunological parameters of periodontal disease in obese subjects? A systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Investig, 2016. **20**(4): p. 639-47.
71. Matthews, C.E., et al., *Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection*. Med Sci Sports Exerc, 2002. **34**(8): p. 1242-8.

72. Guncu, G.N., T.F. Tozum, and F. Caglayan, *Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature*. Aust Dent J, 2005. **50**(3): p. 138-45.
73. Ignasiak, Z., et al., *Analysis of the relationships between edentulism, periodontal health, body composition, and bone mineral density in elderly women*. Clin Interv Aging, 2016. **11**: p. 351-6.

**Figure 1.**  
General methods: Exercise intervention program







**Figure 3.**

Form of intraoral examination and periodontal disease test

運動教室 口腔衛生プログラム プレ測定

\_\_\_\_\_年 月 日

ID \_\_\_\_\_

歯式

歯周基本検査

歯周基本検査表

出血・排膿																	
発赤・腫脹																	
動揺度																	
歯周ポケット																	
プラーク																	
チャート	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	
PCR %																	
歯周ポケット																	
動揺度																	
発赤・腫脹																	
出血・排膿																	

口腔乾燥検査     ① \_\_\_\_\_ ② \_\_\_\_\_ ③ \_\_\_\_\_

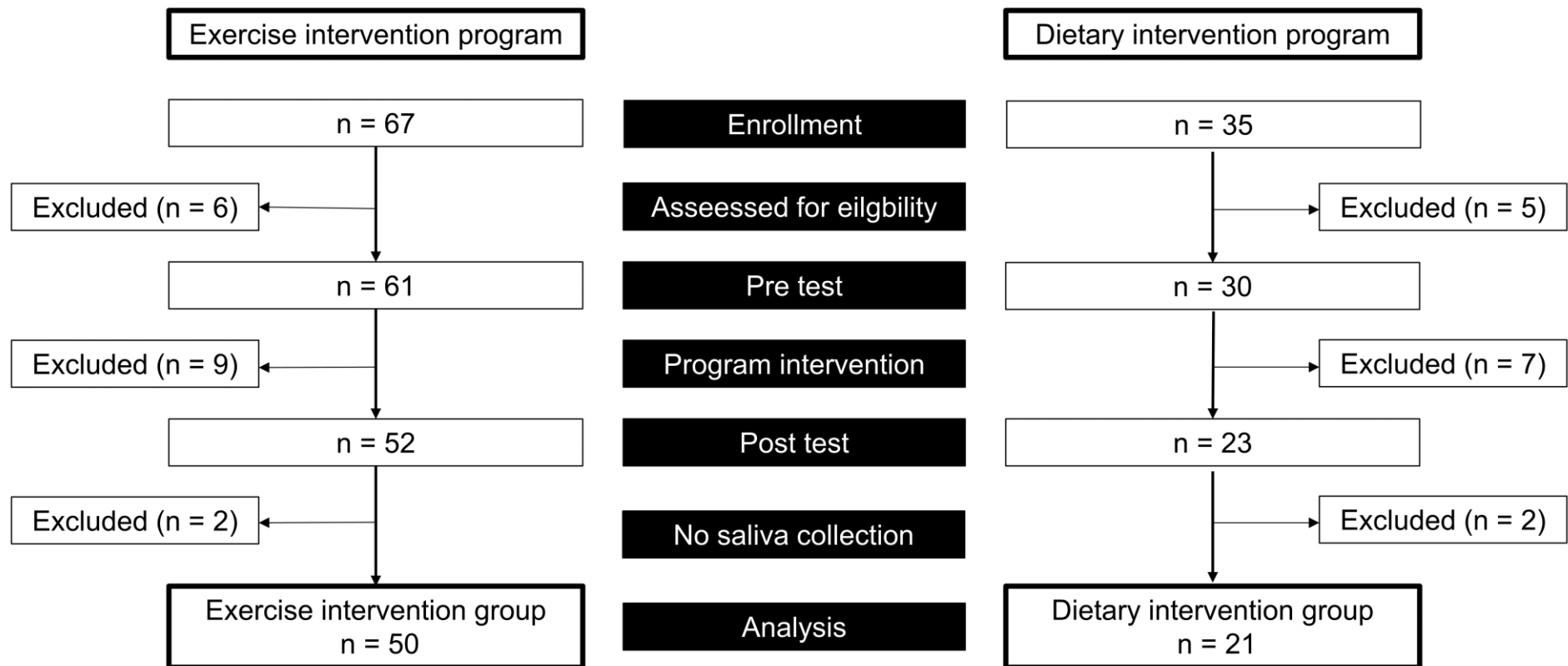
中央値 \_\_\_\_\_ 評価 \_\_\_\_\_

正常	A	30 以上
境界域	B	29.0 ~ 29.9
	C	27.0 ~ 28.9
乾燥	D	25.0 ~ 26.9
	E	24.9 以下

咬合力検査     右 \_\_\_\_\_ 左 \_\_\_\_\_

**Figure 4.**

Flowchart showing the study process



**Table 1.**

Result of the questionnaire survey and medical interview from pre to post

	Exercise intervention group (n = 50)		
	pre	post	<i>P</i> value
Number of brushings per day (times)*	2	2	0.807
Brushing time per day (min)*	6	6	0.206
Use of auxiliary instrument (Floss · interdental brush etc.) (%)**	24	26	0.817
Regular visit to a dental office (%)**	20	20	1.000
Gingival bleeding during tooth brushing (%)**	28	24	0.648
Teeth stinging (%)**	24	36	0.190
The gingiva retracted and the tooth became longer (%)**	18	24	0.461
	Dietary intervention group (n = 21)		
	pre	post	<i>P</i> value
Number of brushings per day (times)*	2	2	0.180
Brushing time per day (min)*	6	7	0.937
Use of auxiliary instrument (Floss · interdental brush etc.) (%)**	24	29	0.726
Regular visit to a dental office (%)**	24	24	1.000
Gingival bleeding during tooth brushing (%)**	29	33	0.739
Teeth stinging (%)**	24	33	0.495
The gingiva retracted and the tooth became longer (%)**	33	33	1.000

\*This data is the median. Analysis used Wilcoxon signed-rank test.

\*\*This data is the ratio of the number of people answering "Yes". Analysis used Chi-square test.

**Table 2.**

Periodontal disease tests and bacterial quantities, amount of change from pre to post

	Exercise intervention group (n = 50)					
	Pre		Post		Change	P value
Number of remaining teeth	27.0 ±	3.9	27.0 ±	3.9	0.0	0.317
Number of teeth with PPD ≥ 4 mm (%)	14.4 ±	12.9	5.6 ±	8.5	-8.8	<0.001*
Number of BOP positive teeth (%)	39.8 ±	18.0	14.4 ±	7.7	-25.4	<0.001*
<i>P.g</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	11370.9 ±	16961.0	13615.8 ±	21216.9	2245.0	0.449
<i>T.f</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	1416.4 ±	2000.9	747.8 ±	958.6	-668.6	0.001*
<i>T.d</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	377.4 ±	521.9	191.7 ±	533.9	-185.7	0.001*

	Dietary intervention group (n = 21)					
	Pre		Post		Change	P value
Number of remaining teeth	27.0 ±	6.1	27.0 ±	6.1	0.0	0.180
Number of teeth with PPD ≥ 4 mm (%)	12.5 ±	18.7	9.1 ±	27.0	-3.4	0.246
Number of BOP positive teeth(%)	39.6 ±	17.5	48.7 ±	28.6	9.1	0.092
<i>P.g</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	20456.3 ±	24326.8	33118.2 ±	47638.1	12661.9	0.007*
<i>T.f</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	4933.8 ±	5614.6	6107.8 ±	1829.8	1174.0	0.357
<i>T.d</i> (x10 <sup>3</sup> copy / 5 µL saliva)	500.0 ±	619.8	294.4 ±	435.8	-205.6	0.023*

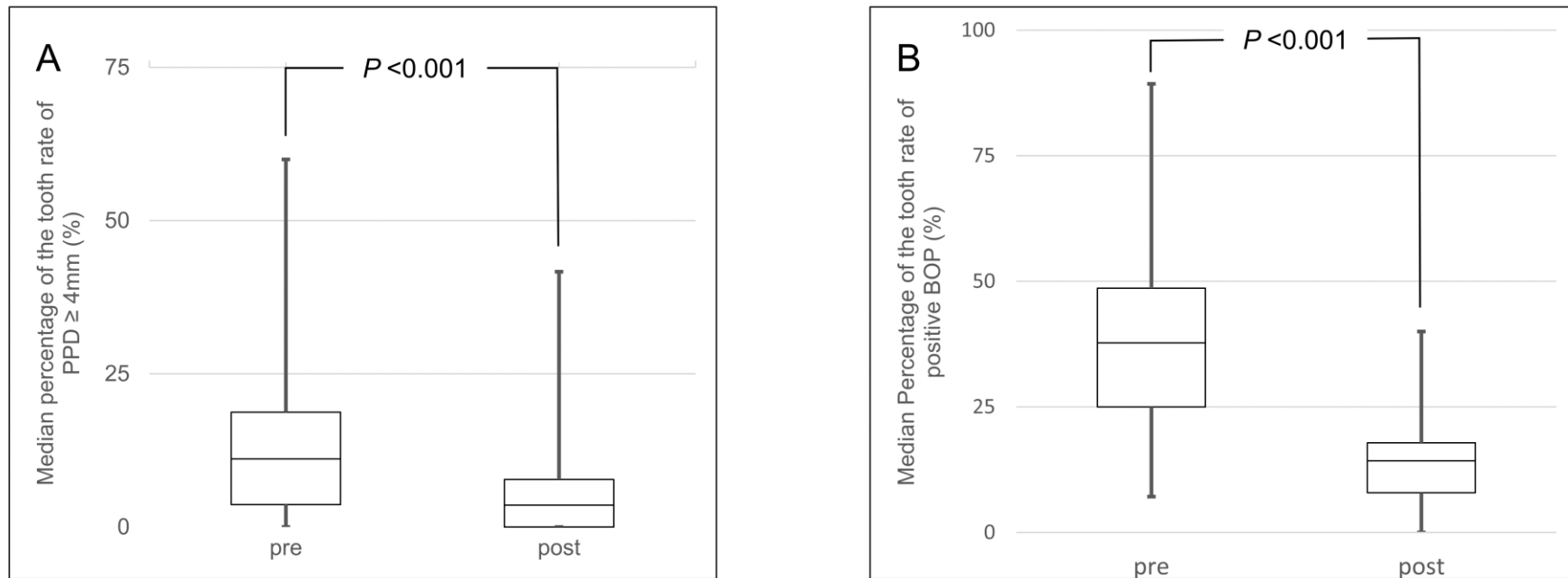
Values are presented as mean ± SD.

Analysis used Wilcoxon signed-rank test.

\**P* < 0.05

**Figure 5.**

Amount of change from pre to post of periodontal disease tests in exercise intervention group (n=50).



(A) Amount of change from pre to post of median percentage of the tooth rate of PPD ≥ 4mm (Significant difference P<0.001).

(B) Amount of change from pre to post of median Percentage of the tooth rate of positive BOP (Significant difference P<0.001).

Analysis used Wilcoxon signed-rank test.

**Table 3.**

Amount of change of body weight and blood tests from pre to post in Exercise intervention group (n = 50)

	Pre		Post		Change	<i>P</i> value
Body weight (kg)	83.5	± 13.6	84.0	± 13.6	0.5	0.018*
AST (U/L)	27.9	± 15.3	28.4	± 15.3	0.6	0.309
ALT (U/L)	40.7	± 34.1	37.6	± 31.4	-3.1	0.005*
γ-GT (U/L)	54.4	± 44.4	50.9	± 56.9	-3.5	0.004*
Total Cholesterol (mg/dL)	205.6	± 32.6	204.4	± 36.5	-1.2	0.674
HDL-C (mg/dL)	50.0	± 11.1	52.0	± 11.6	2.0	0.014*
LDL-C (mg/dL)	130.0	± 28.1	127.7	± 30.3	-2.3	0.505
Free Fatty Acids (mEq/L)	0.6	± 0.3	0.5	± 0.2	-0.2	<0.001*
Fasting blood glucose (mg/dL)	100.4	± 20.4	98.5	± 13.0	-1.9	0.836
Fasting insulin (μU/mL)	11.8	± 8.7	10.7	± 6.5	-1.1	0.248
HbA1c (%)	5.7	± 0.8	5.7	± 0.6	0.0	0.006*

Analysis used Wilcoxon signed-rank test.

\**P*<0.05

**Table 4.**

Amount of change of body weight and blood tests from pre to post in Dietary intervention group (n = 21)

	Pre		Post		Change	P value
Body weight (kg)	80.8	± 10.3	72.1	± 9.6	-8.6	<0.001*
AST (U/L)	26.8	± 10.1	20.0	± 5.7	-6.8	0.002*
ALT (U/L)	33.2	± 23.6	23.6	± 10.7	-9.6	0.026*
γ-GT (U/L)	41.6	± 18.8	24.0	± 9.9	-17.5	<0.001*
Total Cholesterol (mg/dL)	212.7	± 39.0	185.3	± 40.4	-27.3	0.002*
HDL-C (mg/dL)	53.8	± 12.7	53.1	± 11.7	-0.6	0.497
LDL-C (mg/dL)	136.4	± 36.2	111.8	± 34.8	-24.6	0.002*
Free Fatty Acids (mEq/L)	0.5	± 0.2	0.6	± 0.2	0.1	0.047*
Fasting blood glucose (mg/dL)	101.4	± 21.0	94.8	± 8.3	-6.6	0.102
Fasting insulin (μU/mL)	11.1	± 7.3	6.5	± 2.9	-4.6	0.002*
HbA1c (%)	5.7	± 0.5	5.3	± 0.2	-0.2	0.003*

Values are presented as mean ± SD.

Analysis used Wilcoxon signed-rank test.

\* $P < 0.05$



**Table 5.**

Correlation between change of the copy count of periodontal disease bacteria and body weight, blood tests in Exercise intervention group (n = 50)

	<i>P.g</i>	<i>T.f</i>	<i>T.d</i>
Body weight (kg)	0.573	0.115	0.008*
AST (U/L)	0.768	0.840	0.488
ALT (U/L)	0.743	0.597	0.859
γ-GT (U/L)	0.999	0.761	0.485
Total Cholesterol (mg/dL)	0.543	0.655	0.210
HDL-C (mg/dL)	0.644	0.372	0.556
LDL-C (mg/dL)	0.080	0.208	0.049*
Free Fatty Acids (mEq/L)	0.397	0.102	0.952
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.980	0.701	0.545
Fasting insulin (μU/mL)	0.532	0.355	0.041*
HbA1c (%)	0.960	0.201	0.111

All data is the change amount from pre to post.

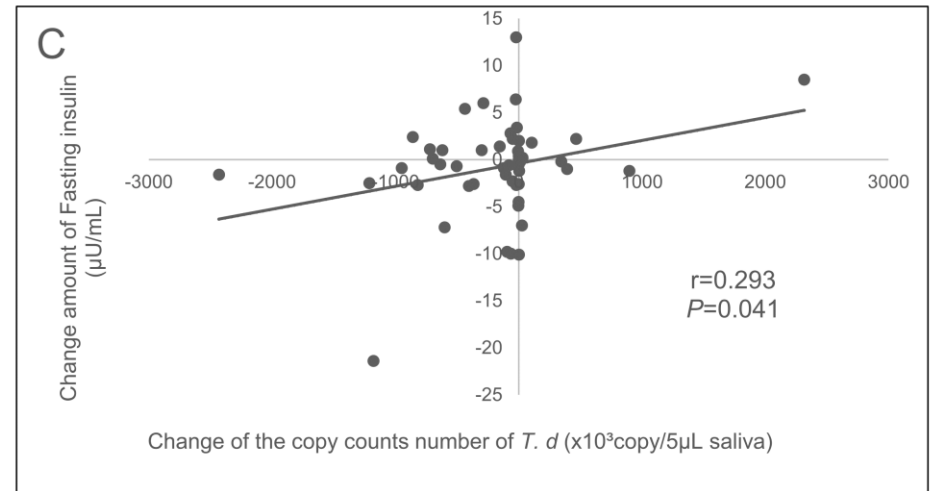
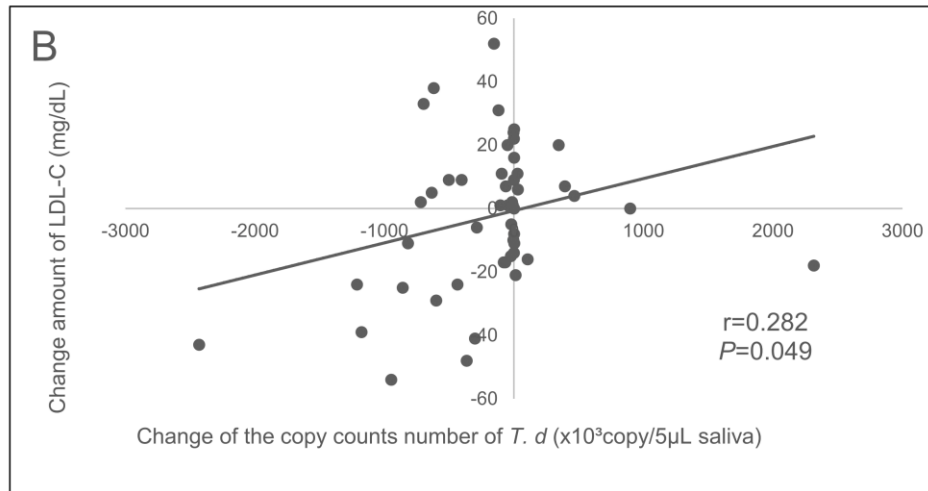
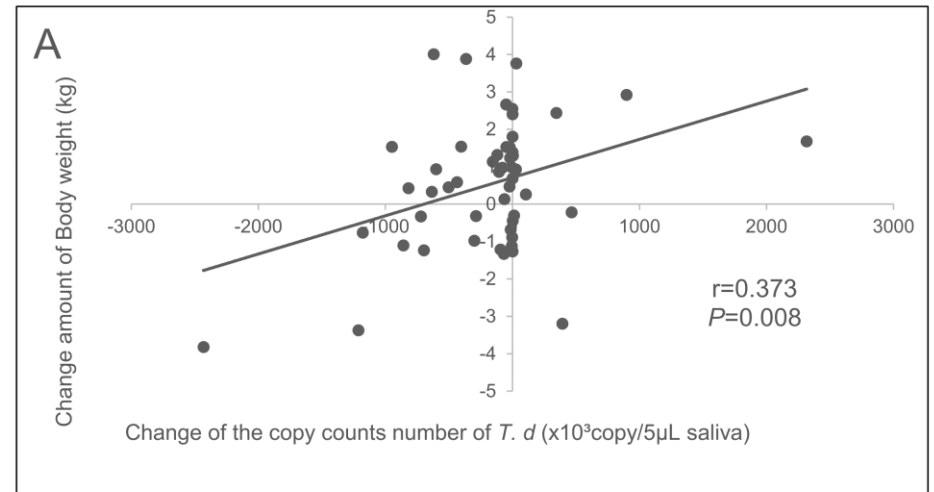
Analysis used Pearson's product moment correlation coefficient.

\* $P < 0.05$

**Figure 6.**

Pearson correlation between the change of body weight and blood tests, and the copy number of *T.d* in exercise intervention group (n=50).

- (A) The correlation between the change of the copy number of *T.d* and change amount of body weight (Correlation coefficient  $r=0.373$ , Significant difference  $P=0.008$ ).
- (B) The correlation between the change of the copy number of *T.d* and change amount of LDL-C (Correlation coefficient  $r=0.282$ , Significant difference  $P=0.049$ ).
- (C) The correlation between the change of the copy number of *T.d* and change amount of fasting insulin (Correlation coefficient  $r=0.293$ , Significant difference  $P=0.041$ ).



**Table 6.**

Correlation between change of the copy count of periodontal disease bacteria and body weight, blood tests in Dietary intervention group (n = 21)

	<i>P.g</i>	<i>T.f</i>	<i>T.d</i>
Body weight (kg)	0.941	0.936	0.914
AST (U/L)	0.539	0.335	0.972
ALT(U/L)	0.199	0.200	0.578
$\gamma$ -GT (U/L)	0.747	0.784	0.851
Total Cholesterol (mg/dL)	0.729	0.460	0.724
HDL-C (mg/dL)	0.711	0.899	0.592
LDL-C (mg/dL)	0.903	0.421	0.446
Free Fatty Acids (mEq/L)	0.078	0.807	0.807
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.863	0.978	0.911
Fasting insulin ( $\mu$ U/mL)	0.521	0.996	0.266
HbA1c (%)	0.856	0.935	0.922

All data is the change amount from pre to post.

Analysis used Pearson's product moment correlation coefficient.