

学 位 論 文

Association of periodontitis with intakes of vitamins,
minerals and dietary fiber in non-smoking Japanese
adults: a cross-sectional study

(日本人の非喫煙者におけるビタミン、ミネラル、
食物繊維の摂取と歯周炎の関連：横断研究)

市川 知美

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科

博士課程後期 口腔健康科学専攻

2021 年度

主指導教員：二川 浩樹 教授

(医系科学研究科 口腔生物工学研究室)

目 次

I. 緒言	1
II. 研究方法	3
1. 倫理審査および倫理的配慮	
2. 研究参加者の募集	
3. 口腔内の検査	
4. 食事調査	
5. その他の調査項目	
6. 解析対象者の抽出	
7. 統計解析	
III. 結果	6
1. 対象者の特性	
2. BOP と栄養素摂取量の相関	
3. PISA と栄養素摂取量の相関	
4. PISA と食品群別摂取量の相関	
5. PESA と栄養素摂取量の相関	
6. PESA と食品群別摂取量の相関	
IV. 考察	14
V. 結論	17
VI. 参考文献	18
VII. 謝辞	24

I. 緒言

歯周病は、脳卒中¹⁾³⁾や糖尿病⁴⁾、心血管疾患^{4),5)}といった炎症性疾患のリスク増加と相関することが知られている。また、これらの危険因子となる肥満も歯周病と関連することが報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。近年の歯周病と栄養素に関する研究では、ビタミンC、β-カロテン、ビタミンD、ビタミンE、葉酸、ω-3脂肪酸などの摂取が歯周炎を軽減させる可能性が示唆されている¹¹⁾⁻¹⁷⁾。さらに、食事から摂取されるミネラルの中でも特にカルシウムは骨や歯の構成成分であり、歯槽骨の維持に重要な役割を果たすことが分かっている^{17), 18)}。30歳前後の若い女性を対象とした横断研究では、カルシウム摂取量が多いほど、歯周病罹患率の低さと有意に関連していたことが報告されている¹⁹⁾。しかし、食事から摂取される栄養素量は、食べる機能や生活環境など様々な要因に左右されやすく、さらなる検討が必要とされている。例えば、喫煙は歯周病のリスクを増加させる²⁰⁾だけでなく、食事から摂取されたビタミンCの利用を早め、非喫煙者よりも多くのビタミンCを必要とする²¹⁾。また、糖尿病における高血糖状態も酸化ストレスを高めるため、ビタミンCの必要量が高まることが示唆されている²²⁾。さらに、歯が20本未満の者の増加は、よく噛んで食べられる者の減少と関連し²³⁾、摂取可能な食材が限定されやすくなることで、歯周炎と栄養素摂取量の相互関係を正確に判断することが難しい場合がある。そのため、歯周炎に対する栄養素の影響を調べる際には、これらの影響をできるだけ取り除く必要がある。また昨今、臨床現場で導入が進められている歯周ポケット炎症面積 (Periodontal Inflamed Surface Area : PISA)²⁴⁾は、従来の歯肉炎症指数であるプロービング時の出血 (Bleeding on Probing: BOP) では表現しきれなかった定量的な指標として、歯肉の炎症創の広がりや深さを数値化したものである。PISAと糖尿病をはじめとする全身炎症性疾患の関連が検討されているが^{25), 26)}、食事との関連性を調べた報告はほとんどない。そこで本研究は、歯が20本以上あり、糖尿病や喫煙歴の無い日本人を対象として、習慣的な食事摂取量から推定し

たビタミン、ミネラル、食物繊維をはじめとする各種栄養素摂取量と BOP、PISA、およびポケット上皮の表面積（periodontal epithelial surface area : PESA）との関連について明らかにすることを目的とした。

Ⅱ. 方法

1. 倫理審査および倫理的配慮

本研究は、広島女学院大学倫理審査委員会で審査され、承認を受けたものである（審査番号：2015-6）。実施にあたっては、ヘルシンキ宣言および広島女学院大学倫理審査委員会規程に従い、対象者に研究の主旨や方法を説明後、同意を得て実施した。また、調査に同意しなくても不利益を得ないことや同意後でも同意を撤回できることを説明し、同意による自由参加を原則とした。

2. 研究参加者の募集

対象者の募集は、広島県内の歯科医院を訪問した患者に対して行った。研究参加者の募集情報は、院内でのポスター掲示および歯科スタッフによる声掛けにより行った。参加を希望した患者に調査の内容や倫理的配慮について説明し、同意を得た 103 名が研究に参加した。

3. 口腔内の検査

口腔内の検査は、歯周病を専門とする歯科医または歯科衛生士が行った。全ての歯について 6 点法により BOP、プロービングポケット深さ（Probing pocket depth : PPD）、プラークコントロールレコード (PCR)、残歯数を評価した。PISA および PESA の計算は、日本歯周病学会の Web サイト²⁷⁾に公開されている PISA および PESA 算出用の Excel シート（図 1）を用い、PPD および BOP の数値を入力して算出した。

CAL	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth	CAL
	buccal																		
	palatal																		
CAL	lingual																	lingual	CAL
	buccal																	buccal	
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth	
LGM	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth	LGM
	buccal																		
	palatal																		
LGM	lingual																	lingual	LGM
	buccal																	buccal	
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth	
PPD	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth	PPD
	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	palatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	lingual	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	lingual	
PPD	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	buccal	PPD
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth	
	surface area (mm2)	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0	surface area (mm2)	
	surface area (mm2)	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0	surface area (mm2)	
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth	

tooth	PESA	nr of sites with BOP	PISA (mm2)
18			
17	0		0.00
16	0		0.00
15	0		0.00
14	0		0.00
13	0		0.00
12	0		0.00
11	0		0.00
21	0		0.00
22	0		0.00
23	0		0.00
24	0		0.00
25	0		0.00
26	0		0.00
27	0		0.00
28			

tooth	PESA	nr of sites with BOP	PISA (mm2)
38			
37	0		0.00
36	0		0.00
35	0		0.00
34	0		0.00
33	0		0.00
32	0		0.00
31	0		0.00
41	0		0.00
42	0		0.00
43	0		0.00
44	0		0.00
45	0		0.00
46	0		0.00
47	0		0.00
48			

Total Periodontal Epithelial Surface Area (mm2)	
0.0	

Total Periodontal Inflamed Surface Area (mm2)	
0.0	

図1. PISA 及び PESA の計算用エクセルシート 27)

4. 食事調査

習慣的な栄養素摂取量は、過去 1 ヶ月間の習慣的な食事摂取量を調査する簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire : BDHQ) 28), 29) を用いて推定した。この BDHQ は、A4 版サイズで 4 ページ分の分量があり、15 分程度で回答できるものである。高齢者が回答するには管理栄養士によるサポートが必要な場合があるが、それ以外の対象者については自分で回答できる内容である。本研究でも回答のサポートが必要な対象者には、管理栄養士が支援し、回答後は正しく記入できているかを確認した。BDHQ の質問項目は、日本人が一般的に摂取する 58 種類の食品の摂取量と頻度を記入するようになっており、調理方法や嗜好性、味付けの濃さ、食べる速さなども評価される。回答は専用のフォーマットに入力し、BDHQ を提供する DHQ サポートセンターが BDHQ の加重係数を含むアドホックコンピュータアルゴリズムを使用したシステムで栄養素摂取量および食品群別摂取量を計算し、推定値を得た。

5. その他の調査項目

既往歴、喫煙状況、歯科医院での口腔メンテナンスの有無、朝食摂取頻度、サプリメントの使用の有無、排便状況、身長、体重などの対象者の基本情報は問診票およびBDHQのフェイスシートにより把握された。

6. 解析対象者の抽出

研究に同意した参加者103名の内、歯数が20本未満、糖尿病、喫煙者（過去喫煙者と現喫煙者を含む）、同意の撤回、歯周病の評価および食事調査等にデータの欠落があった者42名を除外し、22～90歳の61名のデータを解析対象とした（図2）。

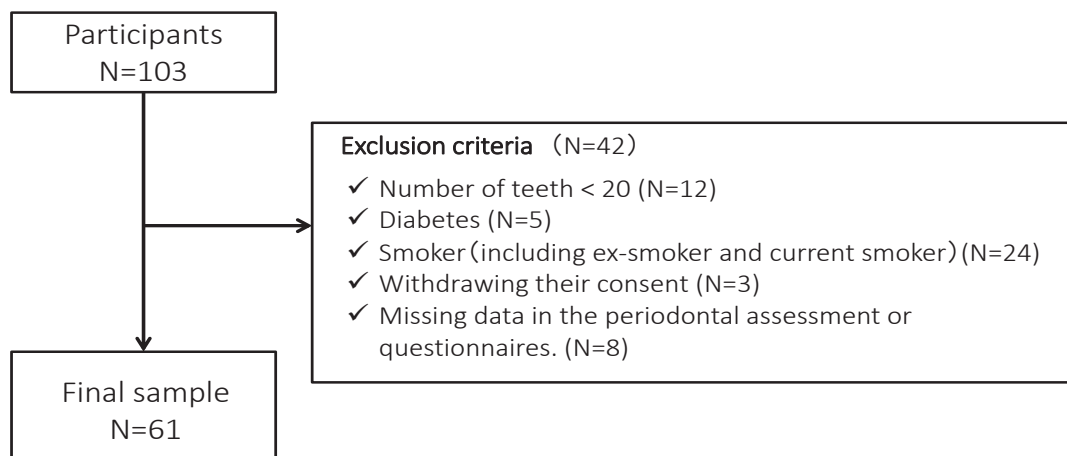


図2 解析対象者抽出の流れ

7. 統計解析

正規性の検定は、Shapiro-wilk 検定を用いて行った。測定部位におけるBOPの割合、PISA、PESAに対する栄養素摂取量の関連性の検討はスピアマンの相関分析により行った。有意水準は、5%または1%未満とした。統計解析ソフトは、SPSS Statistics Ver.24 for Windowsを使用した。

Ⅲ. 結果

1. 対象者の特性

対象者の平均年齢は 51.0 ± 18.3 歳、女性の割合は 82%であった。BMI の平均値は $21.8 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ 、歯科医院でのメンテナンスを受けていた者は 68.9%となった。PCR の平均値は $26.2 \pm 24.8\%$ 、BOP は $8.9 \pm 12.4\%$ 、PPD 4 mm以上の部位の割合は、 $5.8 \pm 9.9\%$ であった。さらに PISA の平均は $103.2 \pm 175.8 \text{ mm}^2$ 、PESA は $1142.0 \pm 225.0 \text{ mm}^2$ となった (表1)。

表1 対象者の特性 (n=61)

Variables	Mean \pm SD, or n (%)
Age (years)	51.0 ± 18.3
<40 years	19 (31.1%)
40~59 years	20 (32.8%)
≥ 60 years	22 (36.1%)
Male : Female	11 (18%) : 50 (82%)
Body Mass Index (kg/m^2)	21.8 ± 3.2
BMI ≥ 25 (kg/m^2)	9 (14.8%)
Regular oral check-up	42 (68.9%)
PCR (%)	26.2 ± 24.8
BOP (%)	8.9 ± 12.4
PPD $\geq 4\text{mm}$ (%)	5.8 ± 9.9
Number of teeth	27.0 ± 2.6
PISA (mm^2)	103.2 ± 175.8
PESA (mm^2)	1142.0 ± 225.0

2. BOP と栄養素摂取量の相関

BOP とエネルギーおよび各種栄養素摂取量の相関分析を行ったところ、ビタミン C、葉酸、マンガン、食物繊維において負の相関がみられた（図 3）。

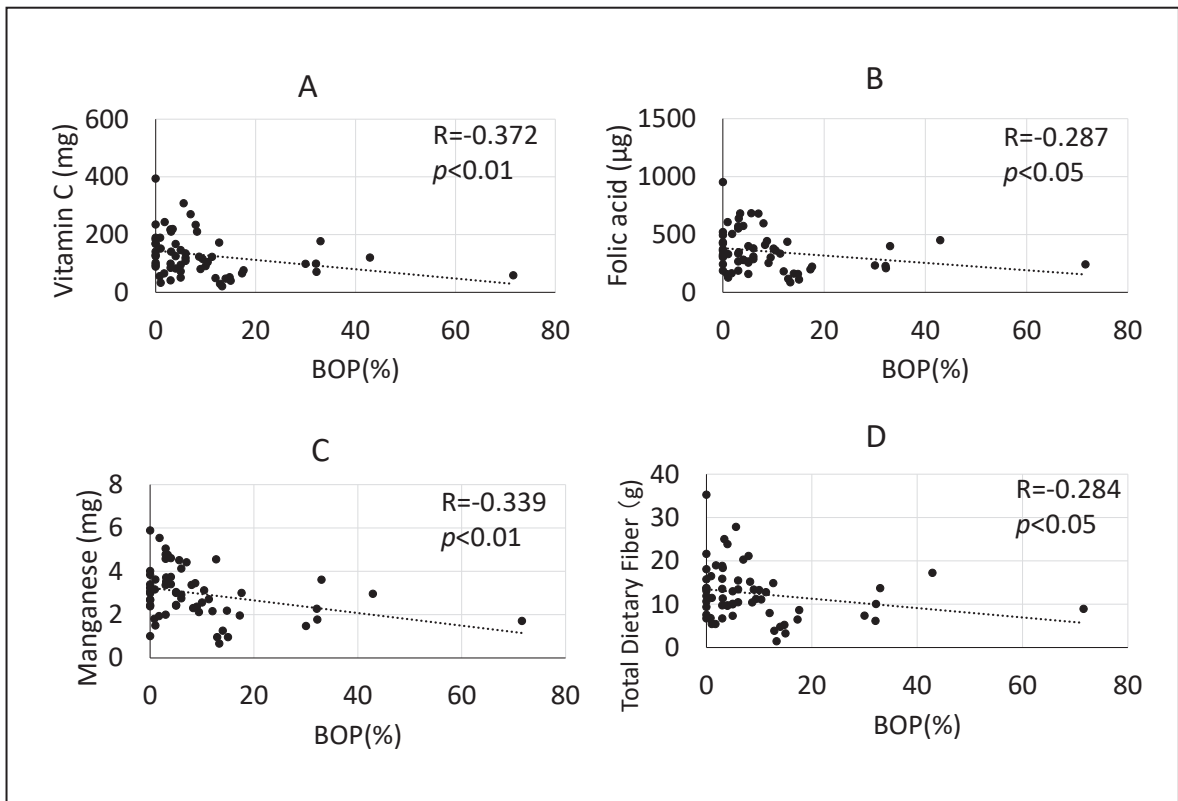


図 3 BOP と栄養素摂取量の相関

3. PISA と栄養素摂取量の相関

PISA とエネルギーおよび各種栄養素摂取量の相関分析を行った（表 2-1、2-2）。その結果、PISA とエネルギーおよびたんぱく質エネルギー比率、脂質エネルギー比率、炭水化物エネルギー比率との相関は無かった。食物繊維においては、相関係数が-0.305 ($p<0.05$) となり有意に負の相関があった。1000kcal あたりの食物繊維量についても同様の結果となった。ミネラルにおいては、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、亜鉛、マンガンと負の相関がみられた。ビタミンについては、ビタミン A の一種であるレチノールおよびレチノール当量、ビタミン D、ビタミン K、ビタミン B₁、ナイアシン、ビタミン B₁₂、パントテン酸、ビタミン C において PISA と負の相関がみられた。

表 2-1 PISA とエネルギー・栄養素摂取量の相関

栄養素	相関係数(r)	p 値
Energy (kcal)	0.069	0.5952
Protein % Energy (%)	-0.245	0.0570
Fat % Energy (%)	-0.185	0.1529
n-3 % Energy (%)	-0.160	0.2193
n-6 % Energy (%)	0.001	0.9942
Carbohydrate % Energy (%)	-0.205	0.1136
Total Dietary Fiber (g)	-0.305	0.0170*
Total Dietary Fiber (g/1000kcal)	-0.316	0.0130*
Sodium (mg)	-0.245	0.0573
Potassium (mg)	-0.158	0.2239

r : スピアマンの相関係数、* $p<0.05$ ** $p<0.001$

表 2-2 PISA とエネルギー・栄養素摂取量の相関 (つづき)

栄養素	相関係数(r)	p 値
Calcium (mg)	-0.305	0.0167*
Magnesium (mg)	-0.272	0.0338*
Phosphorus (mg)	-0.269	0.0362*
Iron (mg)	-0.265	0.0394*
Zinc (μg)	-0.304	0.0173*
Copper (mg)	-0.248	0.0535
Manganese (mg)	-0.275	0.0320*
Retinol (μg)	-0.277	0.0309*
β-carotene (μg)	-0.089	0.4968
Retinol equivalent (μg)	-0.295	0.0212*
Vitamin D (μg)	-0.258	0.0446*
α - tocopherol (mg)	-0.131	0.3151
Vitamin K (μg)	-0.287	0.0252*
Vitamin B ₁ (mg)	-0.259	0.0438*
Vitamin B ₂ (mg)	-0.245	0.0574
Niacin (mg)	-0.325	0.0105*
Vitamin B ₆ (mg)	-0.252	0.0503
Vitamin B ₁₂ (μg)	-0.329	0.0096**
Folic acid (μg)	-0.106	0.4147
Pantothenic acid (mg)	-0.339	0.008**
Vitamin C (mg)	-0.338	0.0077**

r : スピアマンの相関係数、*p<0.05 **p<0.001

4. PISA と食品群別摂取量の相関

PISA と食品群別摂取量の相関を調べたところ、乳類 ($r=-0.287$ 、 $p<0.05$) において負の相関がみられた (表 3)。その他の食品群との相関は無かった。

表 3 PISA と食品群別摂取量の相関

食品群	相関係数(r)	p 値
穀類	-0.123	0.343
いも類	-0.082	0.528
砂糖・甘味料類	-0.071	0.589
豆類	-0.056	0.667
緑黄色野菜	-0.219	0.089
その他の野菜	-0.204	0.116
果実類	-0.237	0.066
魚介類	-0.083	0.523
肉類	0.080	0.542
卵類	-0.171	0.188
乳類	-0.287	0.025*
油脂類	-0.025	0.849
菓子類	-0.158	0.223
嗜好飲料類	-0.033	0.803

r : スピアマンの相関係数、* $p<0.05$

5. PESA と栄養素摂取量の相関

PESA とエネルギーおよび各種栄養素摂取量の相関分析を行った。PESA は、レチノールと負の相関がみられたが、それ以外の栄養素については有意な相関はみられなかった（表 4-1、4-2）

表 4-1 PESA とエネルギー・栄養素摂取量の相関

栄養素	相関係数(r)	p 値
Energy (kcal)	-0.198	0.125
Protein % Energy (%)	0.168	0.197
Fat % Energy (%)	0.133	0.308
n-3 % Energy (%)	0.163	0.209
n-6 % Energy (%)	0.099	0.449
Carbohydrate % Energy (%)	-0.163	0.209
Total Dietary Fiber (g)	-0.203	0.117
Total Dietary Fiber (g/1000kcal)	-0.132	0.310
Sodium (mg)	-0.110	0.399
Potassium (mg)	-0.212	0.101
Calcium (mg)	-0.231	0.073
Magnesium (mg)	-0.186	0.150
Phosphorus (mg)	-0.208	0.108
Iron (mg)	-0.150	0.249
Zinc (μg)	-0.208	0.107

r : スピアマンの相関係数、*p<0.05 **p<0.001

表4-2 PESA とエネルギー・栄養素摂取量の相関 (つづき)

栄養素	相関係数(r)	p値
Copper (mg)	-0.196	0.131
Manganese (mg)	-0.206	0.112
Retinol (μg)	-0.277	0.031*
β-caroten (μg)	-0.121	0.354
Retinol equivalent (μg)	-0.226	0.080
Vitamin D (μg)	0.001	0.992
α-tocopherol (mg)	-0.180	0.166
Vitamin K (μg)	-0.117	0.368
Vitamin B ₁ (mg)	-0.208	0.107
Vitamin B ₂ (mg)	-0.213	0.099
Niacin (mg)	-0.152	0.244
Vitamin B ₆ (mg)	-0.183	0.158
Vitamin B ₁₂ (μg)	-0.015	0.907
Folic acid (μg)	-0.198	0.126
Pantothenic acid (mg)	-0.218	0.091
Vitamin C (mg)	-0.243	0.059

r : スピアマンの相関係数、*p<0.05 **p<0.001

6. PESA と食品群別摂取量の相関

PESA と食品群別摂取量の相関を分析したところ、穀類 ($r=-0.362$ 、 $p<0.01$) と油脂類 ($r=-0.292$ 、 $p<0.05$) において負の相関がみられた (表 5)。その他の食品群については関連がみられなかった。

表 5 PESA と食品群別摂取量の相関

食品群	相関係数(r)	p 値
穀類	-0.362	0.004**
いも類	-0.079	0.546
砂糖・甘味料類	0.062	0.633
豆類	-0.047	0.719
緑黄色野菜	-0.107	0.413
その他の野菜	-0.126	0.332
果実類	-0.230	0.075
魚介類	0.030	0.818
肉類	-0.103	0.432
卵類	0.023	0.860
乳類	-0.217	0.094
油脂類	-0.292	0.022*
菓子類	-0.155	0.232
嗜好飲料類	0.074	0.573

r : スピアマンの相関係数、* $p<0.05$ ** $p<0.001$

IV. 考察

本研究は、歯肉炎と栄養素摂取量の関連を明らかにするため、非喫煙者で糖尿病歴がなく歯が 20 本以上ある者を対象に調査を行った。

BOP で評価された歯肉出血率が高い者ほど、ビタミン C、葉酸、マンガン、食物繊維摂取量は低値となった。また歯周ポケットの炎症面積を示す PISA との相関においても、レチノール、レチノール活性当量、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン K、ビタミン B₁、ナイアシン、ビタミン B₁₂、パントテン酸、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、亜鉛、マンガンといった多くのビタミンやミネラルと負の相関がみられた。特に、ビタミン C は、抗酸化作用を有する水溶性ビタミンであり、コラーゲン合成にも必要とされる³⁰⁾。免疫機能にも関わり、抗酸化作用や活性酸素による損傷からの保護、サイトカイン産生の調節、B 細胞や T 細胞の分化と増殖を促進し抗体レベルを強化するはたらきがある³¹⁾。また、レチノールも抗酸化作用を示すビタミン A の一種であり、粘膜を正常に保つはたらきをもつ³²⁾。ビタミン D はカルシウムの吸収に関与することが知られているが、B 細胞や T 細胞といった免疫細胞の増殖や抗炎症性サイトカインを増強して炎症を抑制するはたらきもある³²⁾。葉酸はビタミン B₁₂ とともに、赤血球の形成とタンパク質の生合成を促進し、細胞の生成と再生を助けるはたらきがある³²⁾。亜鉛は細胞の代謝や骨形成にも関与し^{32), 33)}、リンは細胞膜のリン脂質合成に利用される³⁶⁾。過去の研究でも、ビタミン C の摂取量が少ないと、歯周病のリスクが高まることや^{16), 17), 34), 35)}、ビタミン D の血清レベルが高い者は低い者に比べて BOP が 20%低かったこと³⁷⁾、歯周病患者は健康な者に比べ血中葉酸濃度が低値であったことが報告されており^{38), 39)}、これらのビタミン、ミネラルの不足は、歯周粘膜の合成を妨げ、歯肉炎を引き起こしやすい状況に関与した可能性が考えられた。

さらに骨形成に関わる栄養素の中でも、カルシウム、マグネシウム、リンは骨や歯の主な構成成分であり、マンガンや亜鉛、ビタミン D、ビタミン K のはたらきにより

骨形成が促進される³²⁾。ビタミン K は、血液凝固因子を活性化し、血液凝固を促進するはたらきもあるが、歯肉出血との関連については十分なエビデンスは得られていない。骨形成に関わる栄養素が PISA と負の相関を示したことのメカニズムは、本研究結果で説明することはできないが、これらの栄養素のいくつかは、抗炎症作用や粘膜形成にも関与することから、カルシウム、マグネシウム、リン、マンガン、亜鉛、ビタミン D、ビタミン K の慢性的な不足は、歯肉炎症の悪化と炎症による歯槽骨の吸収を助長する可能性が示唆された。

その他、鉄においても PISA と負の相関がみられた。鉄欠乏性貧血は、歯周病と同様に体内の酸化ストレスを引き起こすことが報告されているが、鉄摂取量の少なさが歯周病とどのような関係にあるかの根拠は現在のところ不十分である³²⁾。

また、食物繊維は、腸内細菌の栄養源となり腸内細菌叢のバランスを整え、小腸における免疫力強化に関わる栄養素である^{40)・42)}。肥満者をほとんど含まない歯周病患者を対象とした食事介入研究では、低脂肪・高食物繊維の食事が体重を減らすだけでなく、歯周炎も抑制することが報告された⁴³⁾。本研究においても、食物繊維摂取量は PISA と負の相関があったことから、食物繊維摂取量の少なさが腸内細菌叢を介して炎症抑制に関与した可能性が示唆された。

ポケット上皮の表面積を示す PESA とは、レチノールが負の相関にあった。レチノールはビタミン A の一種として粘膜を正常に保つはたらきがあるが、ポケット上皮にどの程度関与していたかは検討が必要である。

食品群別摂取量の結果から、PISA と乳類が負の相関を示していた。骨や歯の構成成分であるカルシウム、マグネシウム、リンは乳類に多く含まれることから、牛乳・乳製品の摂取不足がこれらの栄養素不足に繋がったと考えられた。PESA においては、穀類と油脂類が負の相関を示したが、これらの食品群が栄養素摂取量に与えた影響については、明らかにできなかった。

本研究の結果は、歯周病と栄養素の関連性を報告したこれまでの研究を支持するも

のと考えている。特に、PISA を歯肉の炎症指標に用いて栄養素との関連を検討した研究は少ないため、今回は探索的な視点で解析を行ったが、BOP よりも PISA の方が多くの栄養素との関連があり、栄養素摂取量の変化をより詳細にとらえることができる指標であると考えられた。さらに、抗酸化作用や抗炎症作用、粘膜形成、骨形成に関与する栄養素は、歯周病のみならず体内の炎症に起因する生活習慣病の予防にもつながることから、歯周病に対する栄養学的アプローチは、歯周病治療の根底を支え速やかな回復と歯の損失抑制を促すとともに、早期からの生活習慣病予防および重症化予防として重要な役割を果たすと考えられる。今後の研究にあたっては、栄養素摂取量をできるだけ正確にとらえる調査法の工夫や介入研究により、食事に含まれる栄養素が歯周に与える影響について検討を続けたい。

V. 結論

歯肉出血と歯周ポケット面積は、抗酸化作用や粘膜組織の形成にはたらくビタミン、ミネラルおよび炎症抑制にかかわる食物繊維の摂取量と負の関連があることが明らかとなった。また、骨形成に關与するカルシウム、ビタミン D などの栄養素とも負の関連がみられたことから、歯肉の炎症による歯槽骨の吸収を助長している可能性が示唆された。これらの栄養素の摂取を促すことは、歯周炎予防だけでなく関連する生活習慣病予防にも役立つことから、栄養学的アプローチの重要性が示唆された。

VI. 参考文献

- 1) A Lafon, B Pereira, T Dufour, V Rigouby, M Giroud, Y Béjot, S Tubert-Jeannin: Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol.* 2014 Sep;21(9):1155-61, e66-7.
- 2) Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A.: Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 47-52.
- 3) Souvik Sen, Lauren D Giamberardino, Kevin Moss, Thiago Morelli, Wayne D Rosamond, Rebecca F Gottesman, James Beck, Steven Offenbacher: Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49: 355-362.
- 4) Daniela Liccardo, Alessandro Cannavo, Gianrico Spagnuolo, Nicola Ferrara, Antonio Cittadini, Carlo Rengo, Giuseppe Rengo: Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease, *Int J Mol Sci.* 2019 Mar; 20(6): 1414.
- 5) Linda L Humphrey, Rongwei Fu, David I Buckley, Michele Freeman, Mark Helfand: Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis, *J Gen Intern Med.* 2008 Dec;23(12):2079-86.
- 6) Lee JH, Oh JY, Youk TM, Jeong SN, Kim YT, Choi SH.: Association between periodontal disease and non-communicable diseases: A 12-year longitudinal health-examinee cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7398.
- 7) Deshpande NC, Amrutiya MR.: Obesity and oral health - Is there a link? An observational study. *J Indian Soc Periodontol* 2017; 21: 229-233.

- 8) Elizangela Partata Zuza, Laura Alves Machado Nascimento, Sabrina Luzia Caetano, Eliane Marçon Barroso, Benedicto Egbert Corrêa de Toledo, Elizabeth Pimentel Rosetti, Juliana Rico Pires: Periodontal Disease and Body Weight Assessment in Children. *J Dent Child (Chic)* 2017 15; 84: 3-8.
- 9) Leire Virto, Pilar Cano, Vanesa Jiménez-Ortega, Pilar Fernández-Mateos, Jerián González, Ana Isabel Esquifino, Mariano Sanz: Obesity and periodontitis: An experimental study to evaluate periodontal and systemic effects of comorbidity. *J Periodontol* 2018; 89: 176-185.
- 10) Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL.: Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol* 2015; 86: 766-776.
- 11) Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE.: Higher Intakes of Fruits and Vegetables, β -Carotene, Vitamin C, α -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *J Nutr* 2015; 145: 2512-2519.
- 12) Masanori Iwasaki, Paula Moynihan, Michael C Manz, George W Taylor, Akihiro Yoshihara, Kanako Muramatsu, Reiko Watanabe, Hideo Miyazaki: Dietary antioxidants and periodontal disease in community-based older Japanese: a 2-year follow-up study, *Public Health Nutr.* 2013 Feb;16(2):330-8.
- 13) J P Woelber, K Bremer, K Vach, D König, E Hellwig, P Ratka-Krüger, A Al-Ahmad, C Tennert: An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study, *BMC Oral Health.* 2016 Jul 26;17(1):28.
- 14) P-P Luo, H-S Xu, Y-W Chen, S-P Wu: Periodontal disease severity is associated with micronutrient intake, *Aust Dent J.* 2018 Jun;63(2):193-201.

- 15) Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ.: Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71: 1215-1223.
- 16) Alagl AS, Bhat SG.: Ascorbic acid: new role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 241-254.
- 17) Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K.: The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients* 2016; 8: 530
- 18) Varela-López A, Giampieri F, Bullón P, Battino M, Quiles JL.: A Systematic Review on the Implication of Minerals in the Onset, Severity and Treatment of Periodontal Disease. *Molecules* 2016; 21: 1183.
- 19) Keiko Tanaka, Yoshihiro Miyake, Hitomi Okubo, Takashi Hanioka, Satoshi Sasaki, Nobuyuki Miyatake, Masashi Arakawa: Calcium intake is associated with decreased prevalence of periodontal disease in young Japanese women. *Nutr J* 2014; 13: 109.
- 20) Maria Rita Giuca, Marco Pasini, Simona Tecco, Giacomo Giuca, Giuseppe Marzo: Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients, *BMC Immunol.* 2014 Feb 6;15:5.
- 21) A B Kallner, D Hartmann, D H Hornig: On the requirements of ascorbic acid in man: steady-state turnover and body pool in smokers, *Am J Clin Nutr.* 1981 Jul;34(7):1347-55.
- 22) Renée Wilson, Jinny Willis, Richard Gearry, Paula Skidmore, Elizabeth Fleming, Chris Frampton, Anitra Carr: Inadequate Vitamin C Status in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycemic Control, Obesity, and Smoking, *Nutrients.* 2017 Sep 9;9(9):997.

- 23) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査, 2017
- 24) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A.: Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668–673.
- 25) Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, de Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A.: Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2009; 36:295–300.
- 26) Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, Marzo G, Giannoni M, Ortu E, Monaco A.: Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing. *J Clin Periodontol*. 2020 Feb;47(2):160-172.
- 27) 日本歯周病学会:
<http://www.perio.jp/member/news/organization/organization/medical/6631.shtml>
- 28) Satomi Kobayashi, Kentaro Murakami, Satoshi Sasaki, Hitomi Okubo, Naoko Hirota, Akiko Notsu, Mitsuru Fukui, Chigusa Date: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 2011; 14: 1200-1211.
- 29) Satomi Kobayashi, Satoru Honda, Kentaro Murakami, Satoshi Sasaki, Hitomi Okubo, Naoko Hirota, Akiko Notsu, Mitsuru Fukui, Chigusa Date: Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults, *J Epidemiol*. 2012;22(2):151-9.

- 30) Murad S, Grove D, Lindberg KA, Reynolds G, Sivarajah A, Pinnell SR.:
Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*
1981; 78: 2879-2882.
- 31) Anitra C Carr, Silvia Maggini: Vitamin C and Immune Function, *Nutrients*.
2017 Nov 3;9(11):1211.
- 32) Henrik Dommisch Denica Kuzmanova Daniel Jönsson Melissa GrantIain
Chapple: Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and
periodontal therapy, *Periodontol 2000*. 2018 Oct;78(1):129-153.
- 33) Noel W Solomons: Update on zinc biology, *Ann Nutr Metab*, 2013;62 Suppl
1:8-17.
- 34) Lee JH, Shin MS, Kim EJ, Ahn YB, Kim HD.: The association of dietary
vitamin C intake with periodontitis among Korean adults: Results from
KNHANES IV. *PLoS One* 2017; 12: e0177074
- 35) Staudte H, Kranz S, Völpel A, Schütze J, Sigusch BW.: Comparison of nutrient
intake between patients with periodontitis and healthy subjects. *Quintessence
Int* 2012; 43: 907-916.
- 36) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2020年版），第一出版，p289，2020
- 37) Thomas Dietrich, Kaumudi J Joshipura, Bess Dawson-Hughes, Heike A
Bischoff-Ferrari: Association between serum concentrations of 25-
hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population, *Am J Clin
Nutr*. 2004 Jul;80(1):108-13.
- 38) M Esaki, M Morita, R Akhter, K Akino, O Honda: Relationship between folic
acid intake and gingival health in non-smoking adults in Japan, *Oral Dis*.
2010 Jan;16(1):96-101.
- 39) Jeffrey L Ebersole, Joshua Lambert, Heather Bush, Pinar Emecen Huja,

Arpita Basu: Serum Nutrient Levels and Aging Effects on Periodontitis, *Nutrients*. 2018 Dec 15;10(12):1986.

- 40) Sawicki CM, Livingston KA, Obin M, Roberts SB, Chung M, McKeown NM.: Dietary Fiber and the Human Gut Microbiota: Application of Evidence Mapping Methodology. *Nutrients* 2017; 9: 125.
- 41) Holscher HD.: Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8: 172-184.
- 42) Sally M Vanegas, Mohsen Meydani, Junaidah B Barnett, Barry Goldin, Anne Kane, Helen Rasmussen, Carrie Brown, Pajau Vangay, Dan Knights, Satya Jonnalagadda, Katie Koecher, J Philip Karl, Michael Thomas, Gregory Dolnikowski, Lijun Li, Edward Saltzman, Dayong Wu, Simin Nikbin Meydani: Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 635-650.
- 43) Keiko Kondo, Atsushi Ishikado, Katsutaro Morino, Yoshihiko Nishio, Satoshi Ugi, Sadae Kajiwara, Mika Kurihara, Hiromi Iwakawa, Keiko Nakao, Syoko Uesaki, Yasutami Shigeta, Hiromichi Imanaka, Takeshi Yoshizaki, Osamu Sekine, Taketoshi Makino, Hiroshi Maegawa, George L King, Atsunori Kashiwagi: A high-fiber, low-fat diet improves periodontal disease markers in high-risk subjects: a pilot study. *Nutr Res* 2014; 34: 491-498.

Ⅶ. 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご協力とご支援を賜りました医療法人社団湧泉会 ひまわり歯科の岡本佳明 院長、樋山めぐみ 副院長、前川友紀 副院長、ならびに朝日綾子 管理栄養士をはじめ多くの職員の皆様、調査にご協力くださいました参加者の皆様に厚く御礼申し上げます。

また、本研究をまとめるにあたり終始ご指導くださいました、二川浩樹教授に深謝申し上げます。

なお本研究は、やずや食と健康研究所 2016 年度研究助成により実施されたものである。