

SPT (Supportive periodontal therapy) 患者および有病者における

歯周病臨床パラメーターに反映する栄養因子の検討

**Examination of nutritional factors that reflect periodontal clinical parameters of
the patients with periodontitis during SPT (Supportive periodontal therapy) and
the patients with systemic diseases**

日本大学大学院松戸歯学研究科歯学専攻

田部 進市

(指導：小方 頼昌 教授)

序文

本論文は、Nutrients に掲載された主となる参考論文 “Association between Dietary Habit and Clinical Parameters in Patients with Chronic Periodontitis Undergoing Supportive Periodontal Therapy” と Nutrients に掲載された副となる参考論文 “Identification of Nutritional Factors to Evaluate Periodontal Clinical Parameters in Patients with Systemic Diseases”をまとめたものである。

要旨

歯周病のリスク評価は、歯周病治療の開始時のみならず歯周病安定期治療 (SPT) においてその重要性が認識されているが、栄養因子がその評価に含まれることはほとんどない。本研究では、SPT 中の歯周炎患者を対象に、生活習慣関連調査と歯周病検査を行い、栄養因子が歯周炎臨床パラメーターに及ぼす影響を検討した。また、循環器内科を受診している全身疾患を有する患者を対象に、栄養因子および歯周炎臨床パラメーターとの関連性を検討した。SPT 患者は 106 名の患者が対象となり、プロービング深さ (probing depth, PD) , 4-5 mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD 割合, プロービング時の出血 (bleeding on probing, BOP) 率, 歯周炎症表面積 (periodontal inflamed surface area, PISA) と、いくつかの栄養因子との間に負の相関関係を認めた。重回帰分析の結果、平均 PD, 4-5mm の PD 割合はヨーグルトと、BOP 率および PISA は緑の濃い野菜の摂取頻度に有意に影響を受けていた。これらの結果は、栄養因子が BOP 率, PISA, PISA/ periodontal epithelial surface area (PESA, 歯周上皮表面積) などの、炎症の活動性に影響を与える傾向を示した。有病者は 94 名が対象となり、虚血性心疾患, 脂質代謝異常, 慢性腎臓病および糖尿病を患っていた。この母集団では 9 つの臨床パラメーターと 10 の栄養因子の間に、弱い負の相関係数を認めた。ステージ, グレード, 平均 PD, 4-5mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD 割合, 平均臨床アタッチメントレベル (clinical attachment level, CAL) および BOP 率は、いくつかの栄養因子と弱い相関関係を示した。重回帰分析の結果、グレード, 歯数, 平均 PD, PD4-5 mm の PD 割合, 平均 CAL および BOP 率は、有意に栄養因子の影響を受けていた。平均 PD は、ヨーグルトとキャベツ・白菜により、平均 CAL は、豚・牛・羊肉および緑の濃い野菜によって影響された。これらの結果は、SPT 患者および有病者において、ヨーグルトおよび緑の濃い野菜の摂取頻度が SPT 時の歯周炎リスク評価に有用である可能性を示唆していた。

1. 緒言

歯周炎を含む口腔疾患は、全身の健康と生活の質 (quality of life, QOL) に大きく影響し、糖尿病 (1), 関節リウマチ (2) など、生活のさまざまな側面に影響を与える可能性がある。慢性歯周炎は、歯の喪失の最大の原因であり、咀嚼能力低下を引き起こし、食生活に影響を

与える生活習慣病の1つである(3, 4)。慢性歯周炎は、歯周病原細菌と宿主の免疫応答に依存し、炎症性変化とともに進行するが(5)、病状安定後に再発することがあり、歯周組織のわずかな変化を把握するために定期的な再評価検査が重要である。歯周病検査の評価は、主に歯周組織の破壊、炎症、危険因子の3つに分類され、慢性歯周炎は多因子性生活習慣病として認識されている(6)。喫煙状態、喫煙年数と1日当たりに喫煙するタバコの本数の積を示したブリンクマン指数(Brinkman index, Br index)(7)およびボディマス指数(body mass index, BMI)(8)は、代表的な歯周炎の環境因子に含まれている。アメリカ歯周病学会/ヨーロッパ歯周病連盟共催2017年ワールドワークショップで決定された歯周病の新国際分類では、グレード分類として疾患の進行速度を評価する項目が追加された(9)。その評価方法の中で環境因子および全身的风险を指標としたものは、喫煙と糖尿病の有無、ヘモグロビンA1c(hemoglobin A1c, HbA1c)および血中高感度C反応性タンパク質(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)である。一方、歯周病が生活習慣病と認識されてはいるものの、環境因子である肥満や、栄養因子になりうるビタミンAやカルシウム(10)などの栄養状態についての評価は皆無である。

歯周病安定期治療(supportive periodontal therapy, SPT)における慢性歯周病のリスク因子評価は2003年に確立され(11)、その評価項目は、プロービング深さ(PD)5mm以上の歯数、プロービング時の出血(bleeding on probing, BOP)率、年齢と骨吸収の比率、欠損歯数、全身疾患、喫煙状態を含んでいる。各項目を3段階で評価し、該当リスク項目数によって総合リスクが判定されるが、本評価方法にも栄養状態は含まれていない。

健康と病気になる前の中間状態である「未病」の段階では、食品機能性は服薬よりも有用であると考えられている。慢性歯周炎の病状進行と病状安定との間にも同様のギャップが存在する可能性がある。例えば、ビタミンAなどの核内受容体は、機能性食品のシグナル伝達に重要であることが報告されている(12)。栄養素に由来するさまざまな代謝産物は、単なる中間体と見なされてきたが、代謝物を介したシグナル伝達の回復やエピジェネティックな調節など、さまざまな機能を有する可能性がある(13)。栄養因子と歯周病との関係はいくつかの報告があり、ビタミンC(14)、ビタミンE(10)、カロテノイドの不足などの栄養不均衡に起因する歯周組織の抵抗性の減弱が報告され、腸内細菌叢は代謝変化と食物の機能性に重要な役割を果たすことが注目されている(15)。*Lactobacillus gasseri* SBT2055(LG2055)菌高含有ヨーグルトの経口投与は、歯周病原菌である*Porphyromonas gingivalis*(*P. gingivalis*)感染マウスにおいて、炎症性サイトカインの減少を介して歯周組織の破壊を抑制した(16)。*Lactobacillus helveticus* SBT2171(LH2171)は、歯肉上皮細胞においてディフェンシン産生を増加させ、*P. gingivalis*に誘発された炎症サイトカイン発現を減少させることが報告された(17)。一方、腸内微生物叢は、さまざまな生理学的調節や、心血管疾患、自己免疫疾患、腫瘍などの多くの疾患の進行に関与していることが実証されており(18, 19)、腸内細菌叢は口腔外に存在するものではあるが、口腔に関連する微生物群集として、歯周炎を引き起こすか、または媒介するのかどうか、その関連が注目されている。これらの研究は、

栄養因子が口腔領域で直接、または腸内細菌叢との相互作用を通じて歯周組織の安定化に影響するという仮説を支持している (20)。しかし、疫学的研究は、対象歯を限定した歯周病検査による大規模研究がほとんどであり、使用された臨床パラメーターは、平均 PD と平均臨床アタッチメントレベル (clinical attachment level, CAL) が多く採用されており、プロービング時の出血 (BOP) 率や歯周炎症表面積 (periodontal inflamed surface area, PISA) などの炎症の活動性を評価した項目は使用されていない (21)。

一方、歯周炎と虚血性心疾患、脂質代謝異常、慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD)、糖尿病 (diabetes mellitus, DM) などの全身性疾患との関連が報告されている。多変量ロジスティック回帰モデルでは、歯周炎と動脈硬化、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患との間に統計学的有意差が認められている (男性: オッズ比 [odds ratio, OR] = 1.51, 95%信頼区間 [confidence interval, CI] : 0.90-2.52, 女性: OR = 1.48, 95% CI : 0.95-2.32) (22)。システマティックレビューでは、歯周炎に関連する罹患率と虚血性心疾患の発症との間に関連性はみられなかったが (ハザード比 [hazard ratio, HR] : 1.14, 95%CI : 0.96~1.36) (23), メタアナリシスでは、平均 PD の深化が、脂質代謝異常のオッズを 15%増加させることが示され (OR = 1.15, 95% CI : 1.04~1.26), 歯周炎と脂質代謝異常のリスクの増加との関連が示唆された (24)。慢性歯周炎と CKD は相互に悪化すると考えられており、*P. gingivalis* に対する血清抗体価を、上位四分位数の対象者と下位四分位数の対象者を比較すると、CKD の OR は、2.59 (95%CI : 1.05~6.34) であった (25)。また、2 年間の追跡期間中において、PISA 上位四分位数の対象者は他の 3 つの四分位数群と比較して、腎機能低下の累積発生率が優位に高かった (OR = 2.24, 95% CI : 1.05~4.79) (26)。慢性歯周炎と DM の相互作用に関しては、多くの研究が行われている (27)。最近の研究では、多変量調整モデルにより、歯周炎の存在 (対健康) が糖尿病のリスクを 66%増加させることが実証された (OR = 1.66, 95% CI : 1.43~1.94)。さらに、糖尿病リスクは、中等度の歯周炎 (OR = 1.54, 95%CI : 1.30~1.82) と比較して、重度歯周炎患者 (OR = 2.31, 95% CI : 1.72~3.11) ではるかに高かった (24)。メタアナリシスでは、糖尿病リスクは歯周炎の重症度に依存して増加することが示された (中等度の相対リスク [relative risk, RR] = 1.20, 95% CI : 1.11-1.31 ; 重度の RR = 1.34, 95% CI : 1.10-1.63) (28)。このような統計的な疫学研究は、全身疾患と歯周炎との密接な関係のさらなるエビデンスを提供している。全身疾患を伴う有病者患者は、食生活に関する指導を受けていることから (29-32)、これらの食生活指導が、歯周病臨床パラメーターと栄養因子との関連に影響を与える可能性が考えられる。

口腔内の症状に関するいくつかの質問票は、小児口腔健康影響プロファイル (Child Oral Health Impact Profile, COHIP) (33) など、口腔の健康状態を検証するために広く使用されている。COHIP スコアの低下は、全身および口腔健康状態の悪化に対する自己認識と有意に関連していたという報告がある。また、慢性鼻炎・副鼻腔炎の小児・青年と健常児・青年の QOL 差を質問票調査により評価した結果、子どもの健康状態に対する親の感情、疼痛、不快感が、慢性鼻炎・副鼻腔炎の小児の幸福感に対して最大の障害になっていたことが明らか

になった (34)。これらの報告は、質問票による統計解析は、患者から多くの情報を収集するための効果的な方法の一つであることを示唆していた。

このような背景を踏まえ、栄養摂取頻度を含む生活習慣因子に関する質問票調査と歯周病検査を実施し、歯周病のリスク評価に活用できる栄養因子を解析するため、食生活に関する質問票調査結果と歯周病臨床パラメーターとの関連を統計学的に解析した。また、全身疾患を有する有病者における歯周病臨床パラメーターと栄養摂取量との関連を同様に解析し、栄養因子を反映する臨床パラメーターを明らかにすることを目的とした。栄養因子と歯周病臨床パラメーターは、健康、有病者を問わず、歯周炎のリスク評価項目として有用である可能性が示唆された。

2. 材料および方法

2.1. 被験者の選定

日本大学松戸歯学部附属病院歯周科で歯周病治療を受けた後、SPTに移行して2年以上継続した患者をSPT患者としてリクルートした。同病院で血液検査を受けた患者の中から、年齢、性別、処方薬を問わず、糖尿病などの歯周病の危険因子となる全身疾患がないことを確認できた患者を対象者とした。本研究のSPT患者の除外基準は、歯周病検査データが不完全な患者、慢性歯周炎の急性発作および歯周膿瘍、Real-time PCR法を行うために十分量の唾液採取ができなかった者とした。有病者の対象は、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞など）、脂質代謝異常（高コレステロール血症など）、CKD、DMの内科的治療を受けている患者で、日本大学医学部附属病院循環器内科に通院している患者からリクルートした。すべての研究内容を患者に説明し、同意を得た患者全員が本研究の対象者となった。有病者の除外基準は、無歯顎、酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immuno-sorbent assay, ELISA）を行うのに十分量の唾液採取ができなかった者とした。本研究は日本大学医学部倫理委員会（承認番号：RK-191210-3）、松戸歯学部倫理委員会（承認番号：EC 20-015）の承認を得て行った。

2.2. 検査項目

SPT患者および有病者の歯周病検査を行い、歯の動揺度、PD、BOPおよびプラークコントロールレコード（plaque control record, PCR）のデータを取得した。SPT患者の検査は、歯周科に所属する歯科医師によって行われた。有病者の検査は、日本歯周病学会の専門医1名によって行われたため、キャリブレーションは実行しなかった。SPT患者の唾液採取、質問票および生活習慣に関するアンケートの回答は、最新診療時に行った。有病者においては、歯周病検査前に唾液採取を行い、質問票の回答を得た。唾液専門容器（SALIVA COLLECTION AIDおよびCryogenic Vials, SalivaBio社）を使用して、2mlを目安に採取を行った。質問票は、性別、年齢、全身既往歴、服用薬状況、喫煙歴および飲酒の項目を含み、生活習慣に関

するアンケート（平成 29 年国民健康・栄養調査 身体状況調査票）を参考に、食習慣についての自己申告を得た（Table 1）。

2.3. 後ろ向きデータの収集と歯周病データの算出

SPT 患者は、初診時（base line, BL）、歯周基本治療終了時（reevaluation, RE）および SPT 期移行時（SPT1）における歯周病検査データ（動揺度, PD, BOP）および PCR データを電子カルテより抽出して記録した。全身既往歴および服用薬の状況もカルテ記載および処方歴から記録した。

SPT 患者は計 4 回の治療時（BL, RE, SPT1 および最新治療時（SPT2））のデータから、PESA, PISA, PISA/PESA を算出した。PESA および PISA の算出には日本歯周病学会 JSP-Chart Ver.4 を使用した。有病者についても同様にデータを算出した。

2.4. 臨床パラメーターと環境および栄養因子の関連性の解析

臨床パラメーター（11 項目）と年齢、環境因子（喫煙, Br index（喫煙本数/日×喫煙年数）, BMI（体重 kg /（身長 m）²））および栄養因子（23 項目）を使用した。これらの相関関係は、スピアマンの順位相関係数で解析した。各因子との相関係数が高い臨床パラメーターを目的変数（8 変数）、環境因子（4 項目）および栄養因子（10 項目）は説明変数として、重回帰分析に使用した。

2.5. Real-time polymerase chain reaction (PCR) 法

SPT 患者における歯周病臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価するため、唾液中インターロイキン 1β (interleukin 1β, *IL1β*) (35) および腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α, *TNFα*) (36) mRNA レベルを解析した。全 RNA は、400 μl の唾液サンプルから Total RNA Purification Plus Kit (NORGEN 社) を使用して抽出した。*IL1β* および *TNFα* 遺伝子のプライマーは、human *IL1β* forward, 5'-ATGATGGCTTATTACAGTGGCAA-3'; human *IL1β* reverse, 5'-TGTGATGCGGT-TTAGCTGAG-3'; human *TNFα* forward, 5'-CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG-3'; human *TNFα* reverse, 5'-GAGGACCTGGGAGTAGATGAG-3'; human glyceraldehyde-3-phosphate dehydro-genase (*GAPDH*) forward, 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'; human *GAPDH* reverse, 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGT-3' とした。TP800 Thermal Cycler Dice Real-Time System (TaKaRa) を使用し、*TNFα* および *IL1β* mRNA レベルは *GAPDH* 遺伝子に対する相対値で解析した。これらのデータは、臨床パラメーターとの相関関係を解析するために使用した。

2.6. Enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA)

有病者における歯周病臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価するため、唾液中 IL1β タンパク質濃度を解析した。唾液中 IL1β タンパク質レベルは、ELISA キット

(ヒト IL1/IL1F2, DLB50;R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) を使用した。実験手順は製造元の説明書に従って行った。これらのデータは、臨床パラメーターとの相関関係を解析するために使用した。プロテインアッセイで算出した数値は、IL1 β タンパク質濃度と同様に相関関係の解析に使用した。

2.7. 環境および栄養因子に反映する臨床パラメーターの解析

歯周炎の環境因子、栄養因子および歯周病臨床パラメーターの関連性は、統計学的手法で解析した。Wilcoxon 符号順位検定は、BL, RE, SPT1 および SPT2 間の臨床パラメーターの違いを評価するために使用した。Spearman's 順位相関係数 (r_s) を使用して、臨床パラメーターと環境および栄養因子との相関関係を解析した。

臨床パラメーターと相関関係を有する環境および栄養因子 ($|r_s| > 0.15$) を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重相関係数 (R)、調整決定係数 (R^2)、および回帰変動を算出した。目的変数は 8 項目 (SPT 患者) あるいは 11 項目 (有病者) の臨床パラメーターに設定し、説明変数は 4 項目の環境因子と 10 項目の栄養因子にそれぞれ設定した。これらの説明変数間の線形結合は、分散拡大係数 (variance inflation factor, VIF < 10) に基づいて判定した。誤差項 (測定値と理論値の差) の間に自己相関があるかどうかを判断するために、ダービン・ワトソン比 (Durbin-Watson, DW) が 2.0 の近似値を取ることを確認した。さらに、各重線形回帰分析の精度を評価するために、平均絶対誤差 (mean absolute errors, MAEs) を計算した。残差プロットは規則性と分布を視覚的に評価するために使用され、不均一性は Breusch-Pagan 検定と White 検定によって評価した。

重回帰分析の結果に基づき、臨床パラメーターと環境・栄養因子との層別記述統計量を算出した。SPT 患者データにおいて、5 つの臨床パラメーター (歯数, 4-5mm の PD 割合, PISA および PESA) を臨床的な基準 (11, 37) によって層別化し、環境因子の差の解析に使用した。栄養因子については、平均 PD, 4-5mm の PD 割合, BOP 率, PISA, および PISA/PESA を選択した。有病者データは、重回帰分析の結果に基づき、6 項目の臨床パラメーター (歯数, 平均 PD, 平均 CAL, BOP 率, PISA, PESA, PISA/PESA) を選択し、同様に層別化、層別記述統計および相関比の算出を行った。スピアマンの順位相関 (r_s) を使用して、TNF α mRNA レベル, IL1 β mRNA レベル, 環境因子, 栄養因子, および臨床パラメーター間の相関関係を解析した。

3. 結果

3.1. 歯周病検査と質問表のプロファイリング

SPT 患者は 112 名を対象に実施した。4 段階にわたる歯周病検査データが不完全であり、唾液 RNA 濃度が Real-time PCR 解析に不十分であった 6 名が除外され、106 名が最終対象者となった。ほとんどの臨床パラメーターは SPT1 で改善され、SPT2 においても維持され

ていたが、BOP率はSPT1とSPT2の間で増加する傾向を示した（Table 2）。これらの結果から、対象者は適切な歯周病治療を受けていたと考えられた。Table 3に環境因子と栄養因子の度数表を示した。質問票で得られた栄養因子のヒストグラムは、ほとんどが正規分布に近似していたが、米、パン、ヨーグルトのスコアは6~7程度に集中し、卵、大豆、納豆、緑の濃い野菜、白菜は二峰性を示した（Figure 1）。

有病者患者は101名の患者が唾液サンプル採取と歯周病検査を受け、生活習慣質問票に回答した。すべての血液生化学検査は歯周病検査の前日まで、あるいは当日に行った。ELISAによる口腔内炎症の解析に十分量の唾液採取が出来なかった7名を解析から除外し、94名の患者が有病者対象の研究に参加し、血液生化学的検査基準によって診断された。94名の患者のうち、49名が虚血性心疾患、20名が脂質代謝異常症、35名がCKD、28名がDMと診断された。94名中49名の患者が過去6か月以内に治療またはSPTのために近隣歯科医を受診し、歯周病検査の結果は、全身疾患サブグループ間で類似していた（Table 4）。歯科受診の有無でのグループ間比較でも、歯周病の状態、栄養因子スコアに有意差を認めなかった（結果は示していない）。ほとんどの栄養因子で正規分布に近いヒストグラムが認められたが、米、パンはスコア6と7の周りに集中していた。一方、レバー、イカ、タコ、エビ、貝類はスコア1と2の周りに集中し、卵、牛乳、ヨーグルト、緑の濃い野菜は二峰性を示した（Figure 2）。

3.2. 相関分析（臨床パラメーターと環境、栄養因子）

SPT患者データにおいて、臨床パラメーター8項目、環境因子4項目、栄養因子10項目で、少なくとも2項目以上が $|rs| > 0.15$ の相関係数を示した（Table 5）。環境因子では、歯数と年齢、喫煙状況とBr指数、PESAとBr指数との間に弱い負の相関が認められた。対照的に、PDと喫煙状態、BMIの間には弱い正の相関がみられ、4-5 mmのPD割合と喫煙状態、BMIの間にも弱い正の相関がみられた。BOP割合、PISA/PESAおよび4つの環境因子の間に相関は認めなかった。栄養因子において、PDとパン、脂の少ない魚、ヨーグルトとの間、4-5 mmのPDの割合と豚肉・牛肉・羊肉、脂の少ない魚、ヨーグルトの間、6 mm以上のPD割合と豚肉・牛肉・羊肉、卵、大豆、豆腐、緑の濃い野菜、キノコの間、BOP割合と牛乳、キノコの間、PISAとパン、牛乳、緑の濃い野菜の間、そしてPISA/PESAとパン、大豆、牛乳、キノコの間で弱い負の相関がみられた。これらの8つの臨床パラメーターと10の環境因子の間に正の相関は認められなかった。

有病者の臨床パラメーターと環境因子、栄養因子で、少なくとも2項目以上 $0.15 < |rs|$ の相関係数を認めたものは、臨床パラメーター11項目、環境因子4項目および栄養因子10項目であった（Table 6）。環境因子では、年齢と歯数、PISA、PESAとの間に弱い負の相関が認められた。一方、喫煙とグレード、4-5 mmのPD割合、BOP率、PISA、PESA、PISA/PESAとの間で、弱い正の相関が認められた。栄養因子においては、歯数と豚肉・牛肉・羊肉、緑の濃い野菜、キノコ、PESAとキノコ類の間で、弱い正の相関が認められた。これらは、咀

嚙能力の影響を受けている可能性があった。また、ほとんどの栄養因子は重症度、グレード、平均 PD, 4-5 mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD 割合, 平均 CAL, BOP 率, PISA, PISA/PESA と負の弱い相関関係を示した。これらの結果から、野菜類やヨーグルトの摂取不足が歯周臨床パラメーターに影響する可能性を示唆していた。

3.3. 重回帰分析

SPT 患者データにおいて、相関関係の強い 8 つの臨床パラメーターを目的変数、環境因子の 4 項目と栄養因子 10 の項目を説明変数 (Table 5) として重回帰分析を行った (Table 7)。環境因子を説明変数とした場合、決定係数 (R^2) が 0.2 以上の臨床パラメーターは歯数で、年齢と Br 指数で有意に説明された。決定係数が 0.1 以上の臨床パラメーターは 4 mm 以上の PD 割合で、BMI で有意に説明された。栄養因子を説明変数とした場合、0.1 以上の決定係数 (R^2) を示した臨床パラメーターは、PD に対して脂の少ない魚およびヨーグルト ($R^2=0.1256$, 標準偏回帰変数= -0.1847 , -0.2288), 4-5 mm 以上の PD 割合に対して脂の少ない魚およびヨーグルト ($R^2=0.1333$, 標準偏回帰変数= -0.1919 , -0.2457), BOP の割合に対して牛乳および緑の濃い野菜 ($R^2=0.1256$, 標準偏回帰変数= -0.2431 , -0.1672), PISA に対してパンおよび緑の濃い野菜 ($R^2=0.1204$, 標準偏回帰変数= -0.1950 , -0.2110), PISA/PESA に対してパンおよび牛乳 ($R^2=0.1384$, 標準偏回帰変数= -0.2061 , -0.2305) であった (Table 8)。重回帰分析における Breusch-Pagan 検定と White の不均一性検定を用いて残差プロットを評価した結果、説明変数として 4-5mm の PD 割合, 6 mm 以上の PD の割合において外れ値を疑うプロットが認められた。しかし、これらの値は歯周病検査時の誤りが明らかでなかったため、解析から除外しなかった (結果は示していない)。これらの結果から、環境因子は歯数などの長期的な病態である臨床パラメーターを反映することが示唆された一方、栄養因子は、BOP 率, PISA および PISA/PESA などの炎症活動を反映し、これらはパン, 牛乳, および緑濃い野菜によって説明され、臨床パラメーターは栄養バランス失調の影響を受けることが示唆された。

有病者データにおける重回帰分析は、11 の臨床パラメーターを目的変数として行った。10 の栄養因子と 3 つの環境因子が歯周病パラメーターと相関関係を示し、これらを説明変数とした (Table 6)。決定係数が 0.1 以上の臨床パラメーターは PISA および PESA であり、これらは年齢および喫煙によって説明された。PISA 解析時の喫煙の標準化偏回帰係数 (0.2657) が統計的有意であったが、PESA 解析時の年齢の標準化偏回帰係数は、統計的有意に負の値 (-0.3591) を示した。これらの結果は、加齢による歯の喪失の因果関係が強い可能性を示した (Table 9)。栄養因子を説明変数とした場合、すべての決定係数は統計的有意差を示した。決定係数 0.2 以上の臨床パラメーターは、平均 PD のみであった (Table 10)。BOP 率を目的変数とした時、標準化偏回帰係数は統計的に有意差を示さなかった。平均 PD を目的変数とした場合、統計的有意な標準化偏回帰係数 (ヨーグルト, -0.2143 ; キャベツ・白菜, -0.2724) で、平均 PD は説明された。同様に、4-5mm の PD 割合は、統計的有意な標

準化偏回帰係数（キャベツ・白菜， -0.2549 ）で説明された。平均 CAL は，統計的に有意な標準化偏回帰係数は豚肉・牛肉・羊肉（ -0.2237 ）および緑の濃い野菜（ -0.2667 ）であった。これらの結果は，統計的に有意な標準化偏回帰係数を示した野菜類の摂取頻度が，歯周組織の状態に影響を与えることを示唆していた。これらの解析におけるトレランスと VIF を算出し，強い共線性がなかったことを確認した。Breusch-Pagan および White 不均一性検定による残差プロットにおいては，SPT 患者データ同様に，外れ値を疑うプロットが確認された。これらの値は，臨床検査の妥当性を確認した後，解析から除外しなかった（結果は示していない）。

3.4. 臨床パラメーターと環境，栄養因子の層別記述統計解析

臨床パラメーターと環境，栄養因子の間の層別記述統計のために，重回帰分析の結果に基づいて，解析対象の環境因子および栄養因子を選択した。各種臨床パラメーターを臨床的基準値によって2つのグループに層別化した。

SPT 患者データにおいて，20 歯未満の歯数の患者は，有意に大きい Br 指数を示した。さらに，平均 PD 3.0 mm 以上の患者は，3.0 mm 未満の患者と比較して，BMI が有意に大きく，ヨーグルトの消費量が少なかった。4-5 mm の PD 割合が 2.0%以上の患者は，2.0%未満の患者と比較すると，喫煙者あるいは元喫煙者である可能性が有意に高かった。BOP 率が 10.0%以上の患者は，10.0%未満の患者と比較すると，有意に緑の濃い野菜の摂取頻度が少なかった。PISA が 232 mm²以上の患者は，232 mm²未満の患者と比較すると，有意に高齢であり，パンと緑の濃い野菜の摂取頻度が有意に少なかった。PISA/PESA が 0.22 以上の患者は，0.22 未満の患者と比較して，パンの摂取量が有意に少なかった（Tables 11, 12）。臨床パラメーターと栄養因子の結果は，箱ひげ図を用いて可視化した（Figure 3）。

有病者の患者データでも同様に，臨床パラメーターの層別群間で環境因子や栄養摂取頻度の違いを解析した（Tables 13, 14）。20 歯以上の歯数および PESA が 1026 mm²を有する患者は，有意に年齢が低かった。現在の喫煙者は，炎症の活動性を示す BOP 率，PISA および PISA/PESA が増加傾向にあった。平均 PD が 3.0 mm より小さい患者は，ヨーグルトとキャベツ・白菜の摂取頻度が有意に高かった。平均 CAL が 4.0 mm より小さい患者は，豚肉，牛肉，羊肉，濃い緑色の野菜の摂取頻度が有意に高かった（Figure 4）。

3.5. 相関分析（炎症性サイトカイン量と臨床パラメーター，環境，栄養因子）

SPT 患者データでは，唾液中の *IL1 β* および *TNF α* mRNA レベルと環境および栄養因子との相関係数を評価した。*IL1 β* mRNA レベルと喫煙状態との間に弱い正の相関を示したが，*TNF α* mRNA レベルと環境因子との間に相関関係はなかった。*IL1 β* mRNA レベルと緑の濃い野菜の間には，非常に弱い負の相関がみられたが，*TNF α* mRNA レベルと栄養因子の間では相関関係はみられなかった。興味深いことに，*IL1 β* mRNA レベルは，炎症活動性を反映

している BOP 率, PISA および PISA/PESA と弱い相関関係を認めたが, *TNF α* mRNA レベルと 4-5mm の PD 割合または PESA との間に相関関係はみられなかった (Table 15)。

有病者では, 口腔内の炎症状態を唾液中の IL1 β タンパク質レベルで評価した。IL1 β タンパク質レベルと平均 PD ($rs = 0.381$), 4-5 mm の PD 割合 ($rs = 0.271$), 6 mm 以上の PD 割合 ($rs = 0.317$), 平均 CAL ($rs = 0.213$), BOP 率 ($rs = 0.353$), PISA ($rs = 0.299$) および PISA/PESA ($rs = 0.348$) と弱い正の相関関係を示した。IL1 β /BCA においては, 歯数 ($rs = 0.250$), 平均 PD ($rs = 0.212$), PISA ($rs = 0.258$), PESA ($rs = 0.312$), PISA/PESA ($rs = 0.205$) 間で, 統計的に有意に弱い正の相関関係を認めた。これらの結果は, IL1 β タンパク質レベルが臨床パラメーターを反映することを示唆していた (Table 16)。しかし, IL1 β タンパク質レベルは, 血液検査データ, 環境因子および栄養因子との有意な相関関係を示さなかった (結果は示していない)。

4. 考察

4.1. 対象患者とリミテイション

本研究では, 歯周病のリスク評価として栄養因子が使用できるかどうかを検討するため, SPT 患者および有病者の栄養因子を主体とした質問票結果と臨床パラメーターの関連を解析し, 栄養因子を反映する臨床パラメーターを明らかにした。

SPT 患者の対象者は, 血液検査を行っている患者を対象としてリクルートすることで, 歯周病のリスク因子となる全身疾患がないものを限定した。有病者患者の対象は, 循環器内科を受診した患者に対して, 临床上必要な血液項目のみを検査したため, 血液検査データに多くの欠損値があった。それらは相関係数の算出や, グループ間比較に影響を与えた可能性があった。また, 一部の患者は複数の疾患を患っており, 栄養因子と血液検査データに影響を与えた可能性があった。さらに, 栄養因子の質問票の回答は, 最近 1 か月以内の食事状況を反映したため, 長期の栄養状態が歯周組織に与える影響とは異なる可能性が考えられた。しかし, 限られた対象者であったにもかかわらず, SPT 患者および有病者患者を対象とした研究で, 一定の共通データが得られたことは, 重要な知見であることの証明になると考えられた。

4.2. 有病者および歯科受診による臨床パラメーターへの影響

虚血性心疾患, 脂質代謝異常, CKD および DM が歯周炎を悪化させることが報告されているが, これらの疾患の有無にかかわらず, 歯周炎の臨床パラメーターに統計的に有意差はみられなかった (Table 4)。

また, 患者の約半数は過去 6 か月以内に歯科医を受診しており, 対象者が適切な歯科治療あるいは歯周病治療を受けていたという可能性があった。しかし, 歯周病の臨床パラメーター, 血液検査項目, 栄養因子のいずれにおいても, 6 か月以内に受診したサブグループと 6

か月以上の歯科受診していないグループ間で統計学的有意差は認められず（結果は示していない）、今回の研究においては、6 か月以内の歯科受診は交絡因子ではないことが確認された。

4.3. 喫煙状況および BMI の臨床パラメーターへの影響

喫煙は、歯周病の最大の環境因子であり、喫煙年数と 1 日あたりのタバコの本数の積である Br 指数は経年的な喫煙の影響を調べるのに適したパラメーターである。SPT 患者データでは、歯数、平均 PD、4mm 以上の PD の割合と喫煙状況、Br 指数に弱い正の相関関係が示され、重回帰分析、2 群間比較でも有意差を認めた (Tables 5, 7, 11, Figure 3)。目的変数を歯数、説明変数を年齢と Br 指数とした時の重回帰分析の結果、決定係数 (R^2) は、0.2304、標準偏回帰変数はそれぞれ-0.2811、-0.2354 であり、後述する栄養因子の値より大きい傾向であった。今回の研究における歯牙欠損の原因は不明であるものの、加齢と Br 指数による残存歯数への反映は同程度と考えられた。PESA と年齢および Br 指数の関連も類似していたが、PESA の算出には歯数が影響するため、これらの環境因子が純粋に PESA に反映する臨床パラメーターと結論づけるのは困難であった。有病者データにおいては、喫煙と歯周病臨床パラメーターとの正の相関は、全身性疾患のない SPT 患者よりも顕著であった (Tables 5, 6)。

歯周病と肥満およびメタボリックシンドロームの関連性は広く知られており、ウエストヒップ比、BMI および体脂肪率は歯周炎の重要なリスク指標である (38)。平均 PD と T-cho 値および LDL 値との正の相関性も報告されている (39)。今回の有病者対象の分析において、豚肉・牛肉・羊肉の過剰摂取による T-cho 値の増加、加工肉の過剰摂取による HbA1c 値の増加が認められ（結果は示していない）、それに伴う BMI の増加が考えられた。しかし、BMI と歯周病臨床パラメーターとは相関関係を認めなかった。対象の有病者のほとんどは、薬物療法によってコントロールされているため、投薬による血液検査データへの影響が懸念された。栄養過多による歯周病臨床パラメーターへの影響は、投薬を受けていない対照群で調査する必要性があったと考えられた。

4.4. 食習慣の臨床パラメーターへの影響

SPT 患者の各臨床パラメーターを目的変数、栄養因子を説明変数とした重回帰分析の結果、0.1 以上の決定係数 (R^2) を示したものは、SPT 患者においては、PD に対する脂の少ない魚およびヨーグルト ($R^2=0.1256$, 脂の少ない魚の標準化偏回帰係数 (-0.1847) ; ヨーグルトの標準偏回帰係数 (-0.2288)), 4-5mm 以上の PD 割合に対する脂の少ない魚およびヨーグルト ($R^2=0.1333$, 脂の少ない魚の標準化偏回帰係数 (-0.1919) ; ヨーグルトの標準偏回帰係数 (-0.2457)), BOP の割合に対する牛乳および緑の濃い野菜 ($R^2 = 0.1256$, 牛乳の標準偏回帰係数 (-0.2413) ; 緑の濃い野菜の標準偏回帰係数 (-0.1672)), PISA に対するパンおよび緑の濃い野菜 ($R^2 = 0.1204$, パンの標準偏回帰係数 (-0.1950) ; 緑の濃い野菜の標準偏回

帰係数 (-0.2100)), PISA/PESA に対するパンおよび牛乳 ($R^2 = 0.1384$, パンの標準偏回帰係数 (-0.2061); 牛乳の標準偏回帰係数 (-0.2305)) であった (Table 8)。PD に対するヨーグルト, BOP の割合に対する緑の濃い野菜, PISA に対するパンおよび緑の濃い野菜, PISA/PESA に対するパンは, 2 群間比較で有意差を認めた (Table 12, Figure 3)。環境因子と比較すると, 大部分の決定係数は小さく, 残存歯数を目的変数, Br 指数を説明変数としたときの決定係数が 0.2304 であることを考慮すると, 栄養因子の影響は喫煙より小さいと考えられた。

有病者において, PD で層別したグループ間で, ヨーグルトとキャベツ・白菜の摂取頻度に統計的有意差を認めた (PD: $R^2=0.2084$, ヨーグルトの標準偏回帰係数 (-0.2143); キャベツ・白菜の標準偏回帰係数 (-0.2724))。また, CAL で層別したグループ間で, 豚肉・牛肉・羊肉と濃緑色野菜の摂取頻度は, 統計的に有意差を認めた (CAL: $R^2=0.1334$, 豚肉・牛肉・羊肉の標準偏回帰係数 (-0.2237), 濃緑色野菜の標準偏回帰係数 (-0.2667)) (Tables 10, 14, Figure 4)。目的変数は異なるものの, SPT 患者と有病者で共通して有意差のあった栄養因子は, ヨーグルトと緑の濃い野菜であった。標準化偏回帰係数を比較すると, ヨーグルトはやや SPT 患者で負の影響が大きく, 緑の濃い野菜は, 有病者の方がやや負の影響が大きかった (Tables 8, 10)。しかし, SPT 患者のヨーグルトの摂取頻度はほぼ正規分布であったが, SPT 患者の緑の濃い野菜, 有病者のヨーグルトと緑の濃い野菜は二峰性に近い分布を示したため (Figures 1, 2), 正規分布の母集団で再検討する必要があると考えられた。

全身疾患のある患者は, 生活習慣を改善し, 食事摂取量と経口栄養補助食品を改善する傾向がある (40)。しかし, 一部の患者においては, 循環器内科の専門家から食生活の指導を受けてはいたが, 部分的にさらなる食生活の改善が必要であった。経口栄養補助食品の摂取が, 歯周組織の状態に負の直接的な影響を与えるかどうかは明らかではないが, 今回の研究において経口栄養補助食品の摂取頻度を質問票に加えるべきであった。

4. 5. 緑の濃い野菜, ヨーグルト, キャベツ・白菜および肉類の摂取頻度による臨床パラメーターへの影響

栄養素の偏りによる歯周組織の抵抗力が減弱することが知られている。抗酸化作用のあるビタミン C, E, カロテノイド不足によって, 炎症に対する生体反応の低下が生じる (41)。つまりこれらの栄養素が豊富な野菜や果物の摂取が不足している状態にある。また, 乳製品, 大豆製品, ナッツ類, サバ, 鮭などが不足すると, 歯や骨の材料になるカルシウムやマグネシウム不足になり, 歯周病の病態に影響を与える (42)。

緑の濃い野菜は, β カロテンを豊富に含んでいる。 β カロテンは抗酸化作用または抗癌作用を持つビタミン A 前駆体で (43), 中等度/重度の歯周炎患者においては, 抗酸化作用カロテノイドである β -クリプトキサンチン, β -カロテンレベルが低かったと報告されている (44)。これらの報告は, 今回の結論をサポートしており, 緑の濃い野菜の摂取頻度に反映される BOP の割合, PISA および PISA/PESA といった炎症の活動度の指標である臨床パラメータ

一の変化は、歯周病患者の栄養指導を充実させる可能性がある。さらに、唾液中 IL1 β 濃度と緑の濃い野菜、BOP 割合、PISA、PISA/PESA の相関関係は、緑の濃い野菜の抗酸化作用を裏付けるものと考えられた (Tables 15, 16)。

ヨーグルトと平均 PD との関連性より、平均 PD を主体とする歯周炎の評価にはヨーグルトの摂取頻度が最も有用な栄養因子であることが示唆された。以前の研究で、腸内細菌叢と口腔環境との間の正の相互作用が報告されており (45, 46)、健康を維持することの医学的重要性が強調されている。また、乳製品の摂取は、腸内環境の改善を通じて DM、メタボリックシンドローム、心臓病のリスクを低下させるなどのプラスの効果があることが広く認識されている (47)。乳製品の摂取量が多いと、歯周炎の発症率が低下し (48, 49)、前向き縦断研究では、ヨーグルトの摂取が多いと、歯の喪失数が少なかったことが報告された (50)。歯周治療に有効であることが示されているプロバイオティクスの主成分の 1 つである乳酸菌は、ヨーグルトにも含まれており (51-54)、これらの研究は本研究の結果を支持していた。また、ラクトバチルスクルバトゥス (SMFM2016-NK) 由来の発酵乳が、歯周病と腸の炎症を緩和し、口腔および腸内細菌叢を変化させる可能性を示した報告がある (55)。歯周炎は腸内環境異常や腸内上皮細胞のバリア機能に影響を及ぼして炎症性腸疾患を誘発し (56)、逆に、炎症性腸疾患に罹患している患者と歯周病臨床パラメーターの悪化との関連性が報告されている (57)。これらの報告は、今回の研究結果でみられたような、ヨーグルト摂取による PD 減少までの過程と、それに関与する全身的かつ潜在的な情報伝達経路を明らかにする必要性を示唆していた。

キャベツおよび白菜はどちらも、胃潰瘍に対する強力な効果が示されており、ビタミン U と呼ばれる、アミノ酸メチオニンの誘導体である S-メチルメチオニンスルホニウム (SMMS) が豊富である (58)。SMMS を豊富に含む新鮮なキャベツジュースが、消化器潰瘍の急速な創傷治癒を促進することが報告されており (59)、キャベツ中の S-メチルメチオニンが歯周組織の安定化に有益な効果をもたらす可能性が高い。今回の研究では、有病者においてキャベツ・白菜の摂取頻度が多く歯周病パラメーターに好影響を与える結果となったが、SPT 患者ではこれらの相関関係に統計的優位差はなかった。これらの結果は、有病者における SMMS の動態を調べる必要性を示唆していた。

肉にはビタミン B6 と B12 が豊富に含有され、その適切な摂取は組織中のコラーゲンの質を改善する。また、歯肉の健康の維持に関係する可能性がある。メチオニン代謝の必須アミノ酸および中間生成物であるホモシステインは、正常な骨代謝に必要なコラーゲン構造の形成を阻害することが報告されていることから (60)、血中ホモシステイン濃度を低下させるビタミン B6 および B12 の適切な摂取は、骨代謝に有益な効果をもたらす可能性がある。カルノシンは肉に含まれる機能成分であり、脂肪燃焼の促進や抗疲労効果などの全身的效果がある (61)。歯周組織を対象とした研究では、アラニル-L-ヒスチジン (カルノシン) が炎症の初期段階で滲出液産生を促進し、歯根膜線維芽細胞における runt-related transcription factor 2 (RUNX2) および bone morphogenetic protein (BMP) -2 および BMP-7 の発現を増強

することが報告されている (62)。また、非歯周炎の対照群よりも歯周炎患者群の方が、唾液中カルノシン濃度が有意に高いことが報告されており、歯周炎のバイオマーカーとして、カルノシン検出の有用性を期待されている (63)。

5. 結論

本研究では異なる 2 つの母集団を対象に、栄養因子に影響を受ける歯周病臨床パラメーターを検索し、平均 PD に影響する栄養因子として共通していたことから、ヨーグルトが歯周病を評価する最も有効な栄養評価項目となる可能性を示した。また、反映する臨床パラメーターは異なるが、緑の濃い野菜も栄養因子として共通していた。今後は大規模な対象患者数での観察研究や、栄養因子を考慮した食習慣を使用した臨床比較試験が必要であることが示唆された。今回の研究で、これらの栄養因子の頻繁摂取が歯周炎の予防に役立つ可能性が示されたとともに、これらの食生活の評価は、歯周炎リスク評価に有用である可能性が示唆された。

6. 参考文献

1. Desai, R.; Khobaragade, B.; McCracken, G.; Wassall, R.; Taylor, J.J.; Bissett, S.M.; Pumerantz, A.S.; Preshaw, P.M. Impact of diabetes and periodontal status on life quality. *BDJ Open* **2021**, *7*, 9.
2. Han, P.S.H.; Saub, R.; Baharuddin, N.A.; Sockalingam, S.; Bartold, P.M.; Vaithilingam, R.D. Impact of periodontitis on quality of life among subjects with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *BMC Oral Health* **2020**, *20*, 332.
3. Liang, Y.H.; Chou, C.; Chen, Y.J.; Chou, Y.F.; Lin, C.Y.; Chou, C.; Wang, T.F. Impact of periodontal disease and chewing ability on the quality of life of the elderly in an affluent community. *J. Formos. Med. Assoc.* **2020**, *119*, 1693–1701.
4. Vermaire, J.A.; Partoredjo, A.S.K.; de Groot, R.J.; Brand, H.S.; Speksnijder, C.M. Mastication in health-related quality of life in patients treated for oral cancer: A systematic review. *Eur. J. Cancer Care* **2022**, *31*, e13744.
5. Stahl, S.S. Host resistance and periodontal disease. *J. Dent. Res.* **1970**, *49*, 248–255.
6. Tonetti, M.S.; Greenwell, H.; Kornman, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S159–S172.
7. Woods, J.R., Jr.; Dandavino, A.; Murayama, K.; Brinkman, C.R., 3rd; Assali, N.S. Autonomic control of cardiovascular functions during neonatal development and in adult sheep. *Circ. Res.* **1977**, *40*, 401–407.
8. Alberti, K.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* **2006**, *23*, 469–480.
9. Tonetti, M.S.; Greenwell, H.; Kornman, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. 1), S159–S172.
10. Nanayakkara, V.; Ekanayake, L.; Silva, R. Dietary intake of calcium, vitamins A and E and bleeding on probing in Sri Lankan preschoolers. *Community Dent. Health* **2014**, *31*, 153–157.
11. Lang, N.P.; Tonetti, M.S. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev. Dent.* **2003**, *1*, 7–16.
12. Chambon, P. The nuclear receptor superfamily: A personal retrospect on the first two decades. *Mol Endocrinol.* **2005**, *19*, 1418–1428.
13. Waterland, R.A. Do maternal methyl supplements in mice affect DNA methylation of offspring? *J. Nutr.* **2003**, *133*, 238.
14. Li, W.; Song, J.; Chen, Z. The association between dietary vitamin C intake and periodontitis: Result from the NHANES (2009–2014). *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 390.
15. Waterland, R.A.; Jirtle, R.L. Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol. Cell Biol.* **2003**, *23*, 5293–5300.
16. Kobayashi, R.; Kobayashi, T.; Sakai, F.; Hosoya, T.; Yamamoto, M.; Kurita-Ochiai, T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective in preventing *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 545.
17. Kobayashi, R.; Hashizume-Takizawa, T.; Kurita-Ochiai, T. Lactic acid bacteria prevent both periodontitis and atherosclerosis exacerbated by periodontitis in spontaneously hyperlipidemic mice. *J. Periodontol. Res.* **2021**, *56*, 753–760.
18. Kobatake, E.; Kobayashi, R.; Kabuki, T.; Kurita-Ochiai, T. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 upregulates the expression of β -defensin and ameliorates periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Immunol.* **2019**, *63*, 293–302.
19. Zhou, H.; Liu, J.; Shen, J.; Fang, W.; Zhang, L. Gut Microbiota and Lung Cancer: A Mendelian Randomization Study. *JTO Clin Res Rep.* **2020**, *1*, 100042.
20. Xu, Q.; Ni, J.J.; Han, B.X.; Yan, S.S.; Wei, X.T.; Feng, G.J.; Zhang, H.; Zhang, L.; Li, B.; Pei, Y.F. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol.* **2022**, *12*, 746998.

21. Nesse, W.; Abbas, F.; van der Ploeg, I.; Spijkervet, F.K.; Dijkstra, P.U.; Vissink, A. Periodontal inflamed surface area: Quantifying inflammatory burden. *J. Clin. Periodontol.* **2008**, *35*, 668–673.
22. Senba, T.; Kobayashi, Y.; Inoue, K.; Kaneto, C.; Inoue, M.; Toyokawa, S.; Suyama, Y.; Suzuki, T.; Miyano, Y.; Miyoshi, Y. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease—From MY Health Up Study. *J. Occup. Health* **2008**, *50*, 283–287.
23. Lockhart, P.B.; Bolger, A.F.; Papapanou, P.N.; Osinbowale, O.; Trevisan, M.; Levison, M.E.; Taubert, K.A.; Newburger, J.W.; Gornik, H.L.; Gewitz, M.H.; et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* **2012**, *125*, 2520–2544.
24. Mirzaei, A.; Shahrestanaki, E.; Daneshzad, E.; Heshmati, J.; Djalalinia, S.; Asayesh, H.; Mahdavi-Gorabi, A.; Heshmat, R.; Qorbani, M. Association of hyperglycaemia and periodontitis: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Metab. Disord.* **2021**, *20*, 1327–1336.
25. Iwasaki, M.; Taylor, G.W.; Manz, M.C.; Kaneko, N.; Imai, S.; Yoshihara, A.; Miyazaki, H. Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* in chronic kidney disease. *J. Dent. Res.* **2012**, *91*, 828–833.
26. Iwasaki, M.; Taylor, G.W.; Nesse, W.; Vissink, A.; Yoshihara, A.; Miyazaki, H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am. J. Kidney Dis.* **2012**, *59*, 202–209.
27. Nelson, R.G.; Shlossman, M.; Budding, L.M.; Pettitt, D.J.; Saad, M.F.; Genco, R.J.; Knowler, W.C. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* **1990**, *13*, 836–840.
28. Larvin, H.; Kang, J.; Aggarwal, V.R.; Pavitt, S.; Wu, J. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent. Oral Epidemiol.* **2022**, *ahead of print*.
29. Baleato, C.L.; Ferguson, J.J.A.; Oldmeadow, C.; Mishra, G.D.; Garg, M.L. Plant-Based Dietary Patterns versus Meat Consumption and Prevalence of Impaired Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Australian Women. *Nutrients* **2022**, *14*, 4152.
30. O’Hearn, M.; Erndt-Marino, J.; Gerber, S.; Lauren, B.N.; Economos, C.; Wong, J.B.; Blumberg, J.B.; Mozaffarian, D. Validation of Food Compass with a healthy diet, cardiometabolic health, and mortality among U.S. adults, 1999–2018. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 7066.
31. Drake, A.M.; Coughlan, M.T.; Christophersen, C.T.; Snelson, M. Resistant Starch as a Dietary Intervention to Limit the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Nutrients* **2022**, *14*, 4547.
32. Colletti, A.; Fratter, A.; Pellizzato, M.; Cravotto, G. Nutraceutical Approaches to Dyslipidaemia: The Main Formulative Issues Preventing Efficacy. *Nutrients* **2022**, *14*, 4769.
33. El, O.N.; Pichot, H.; Soulier-Peigue, D.; Hennequin, M.; Tubert-Jeannin, S. Validation of the child oral health impact profile (COHIP) french questionnaire among 12 years-old children in New Caledonia. *Health Qual Life Outcomes* **2015**, *13*, 176.
34. Chmielik, L.P.; Mielnik-Niedzielska, G.; Kasprzyk, A.; Stankiewicz, T.; Niedzielski, A. Health-Related Quality of Life Assessed in Children with Chronic Rhinitis and Sinusitis. *Children* **2021**, *8*, 1133.
35. Tobón-Arroyave, S.I.; Jaramillo-González, P.E.; Isaza-Guzmán, D.M. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Arch. Oral Biol.* **2008**, *53*, 346–352.
36. Gomes, M.A.; Rodrigues, F.H.; Afonso-Cardoso, S.R.; Buso, A.M.; Silva, A.G.; Favoreto, S. Jr; Souza, M.A. Levels of immunoglobulin A1 and messenger RNA for interferon gamma and tumor necrosis factor alpha in total saliva from patients with diabetes mellitus type 2 with chronic periodontal disease. *J. Periodontal Res.* **2006**, *41*, 177–183.
37. Inoue, Y.; Hatanaka, K.; Amamoto, T.; Hirata, T.; Minabe, M.; Yamamoto, T.; Naito, T.; Yamamoto, M.; Sato, S.; Ishihata, H.; et al. Reference values of periodontal inflamed surface

- area as a clinical index determined by a multicenter retrospective observational study. *J. Jpn. Soc. Periodontol.* **2019**, *61*, 159–167.
38. Saito, T.; Shimazaki, Y.; Koga, T.; Tsuzuki, M.; Ohshima, A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res.* **2001**, *80*, 1631-1636.
 39. Katz, J.; Flugelman, M.Y.; Goldberg, A.; Heft, M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol.* **2002**, *73*, 494-500.
 40. Gerontidis, A.; Grammatikopoulou, M.G.; Tzimos, C.; Gkiouras, K.; Taousani, E.; Athanasiadis, L.; Goulis, D.G. Effectors of Pregorexia and Emesis among Pregnant Women: A Pilot Study. *Nutrients* **2022**, *14*, 5275.
 41. Asgari, M.M.; Brasky, T.M.; White, E. Association of vitamin A and carotenoid intake with melanoma risk in a large prospective cohort. *J. Investig. Dermatol.* **2012**, *132*, 1573–1582.
 42. Li, X.Y.; Wen, M.Z.; Liu, H.; Shen, Y.C.; Su, L.X.; Yang, X.T. Dietary magnesium intake is protective in patients with periodontitis. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 976518.
 43. Amengual, J.; Gouranton, E.; van Helden, Y.G.; Hessel, S.; Ribot, J.; Kramer, E.; Kiec-Wilk, B.; Razny, U.; Lietz, G.; Wyss, A.; et al. Beta-carotene reduces body adiposity of mice via BCMO1. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20644.
 44. Ebersole, J.L.; Lambert, J.; Bush, H.; Huja, P.E.; Basu, A. Serum Nutrient Levels and Aging Effects on Periodontitis. *Nutrients* **2018**, *10*, 1986.
 45. Arimatsu, K.; Yamada, H.; Miyazawa, H.; Minagawa, T.; Nakajima, M.; Ryder, M.I.; Gotoh, K.; Motooka, D.; Nakamura, S.; Iida, T.; et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4828.
 46. Kato, T.; Yamazaki, K.; Nakajima, M.; Date, Y.; Kikuchi, J.; Hase, K.; Ohno, H.; Yamazaki, K. Oral Administration of *Porphyromonas gingivalis* Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere* **2018**, *3*, e00460-18.
 47. Pfeuffer, M.; Schrezenmeir, J. Milk and the metabolic syndrome. *Obes. Rev.* **2007**, *8*, 109–118.
 48. Al-Zahrani, M.S. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J. Periodontol.* **2006**, *77*, 289–294.
 49. Adegoye, A.R.; Christensen, L.B.; Holm-Pedersen, P.; Avlund, K.; Boucher, B.J.; Heitmann, B.L. Intake of dairy products in relation to periodontitis in older Danish adults. *Nutrients* **2012**, *4*, 1219–1229.
 50. Ma, J.; Furuta, M.; Uchida, K.; Takeshita, T.; Kageyama, S.; Asakawa, M.; Takeuchi, K.; Suma, S.; Sakata, S.; Hata, J.; et al. Yogurt product intake and reduction of tooth loss risk in a Japanese community. *J. Clin. Periodontol.* **2022**, *49*, 345–352.
 51. Ikram, S.; Hassan, N.; Raffat, M.A.; Mirza, S.; Akram, Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.* **2018**, *9*, e12338.
 52. Martin-Cabezas, R.; Davideau, J.L.; Tenenbaum, H.; Huck, O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* **2016**, *43*, 520–530.
 53. Mishra, S.; Misra, S.R.; Panda, S.; Mohanty, N.; Manfredi, B.; Parrini, M.; Giacomello, M.S.; Mortellaro, C.; Lucchina, A.G.; Annunziata, M.; et al. Role of probiotics in adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2021**, *35*, 67–78.
 54. Kim, S.; Lee, J.Y.; Park, J.Y.; Kim, Y.; Kang, C.H. *Lactobacillus rhamnosus* MG4706 Suppresses Periodontitis in Osteoclasts, Inflammation-Inducing Cells, and Ligature-Induced Rats. *Nutrients* **2022**, *14*, 4869.
 55. Choi, Y.; Park, E.; Kim, S.; Ha, J.; Oh, H.; Kim, Y.; Lee, Y.; Seo, Y.; Kang, J.; Lee, S.; Lee, H.; Yoon, Y.; Choi, K.H. Fermented milk with *Lactobacillus curvatus* SMFM2016-NK alleviates periodontal and gut inflammation, and alters oral and gut microbiota. *J Dairy Sci.* **2021**, *104*, 5197-5207.
 56. Lira-Junior, R.; Figueredo, C.M. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol.* **2016**, *21*;22, 7963-7972.

57. Vavricka, S.R.; Manser, C.N.; Hediger, S.; Vögelin, M.; Scharl, M.; Biedermann, L.; Rogler, S.; Seibold, F.; Sanderink, R.; Attin, T.; Schoepfer, A.; Fried, M.; Rogler, G.; Frei, P. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* **2013**, *19*, 2768-2777.
58. Cheney, G. Vitamin U therapy of peptic ulcer. *Calif. Med.* **1952**, *77*, 248–252.
59. Cheney, G. Rapid healing of peptic ulcers in patients receiving fresh cabbage juice. *Calif. Med.* **1949**, *70*, 10–15.
60. Saito, M.; Marumo, K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr. Osteoporos. Rep.* **2018**, *16*, 554–560.
61. Menon, K.; Marquina, C.; Hoj, P.; Liew, D.; Mousa, A.; de Courten, B. Carnosine and histidine-containing dipeptides improve dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* **2020**, *78*, 939–951.
62. Ito-Kato, E.; Suzuki, N.; Maeno, M.; Takada, T.; Tanabe, N.; Takayama, T.; Ito, K.; Otsuka, K. Effect of carnosine on runt-related transcription factor-2/core binding factor alpha-1 and Sox9 expressions of human periodontal ligament cells. *J. Periodontal Res.* **2004**, *39*, 199–204.
63. Balci, N.; Kurgan, Ş.; Çekici, A.; Çakır, T.; Serdar, M.A. Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis. *Clin. Oral Investig.* **2021**, *25*, 4175–4183.

生活習慣に関するアンケート

お名前

あなたの生活習慣（食事・運動）についておたずねします。
最近1ヶ月間について、お答えください。
たくさんありますが、あまり考え込まずに第一印象でお答えください。

1. あなたは、この1ヶ月に、次のアからケの食べ物をどのくらいの頻度で食べましたか。それぞれ当てはまる番号を1つ選んで○印をつけてください。

	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回	週1回未満	食べなかった
ア) ごはん	7	6	5	4	3	2	1
イ) パン	7	6	5	4	3	2	1
ウ) 麺類	7	6	5	4	3	2	1
エ) 鶏肉 (焼肉を含む)	7	6	5	4	3	2	1
オ) 豚肉・牛肉・羊肉 (焼肉を含む)	7	6	5	4	3	2	1
カ) ハム・ソーセージ・ ベーコンなどの加工肉	7	6	5	4	3	2	1
キ) レバー	7	6	5	4	3	2	1
ク) いか・たこ・えび・ 貝	7	6	5	4	3	2	1
ケ) 脂が乗った魚 (いわし・さば・さんま・ぶり・ にしん・うなぎ・まぐろ・ トロなど)	7	6	5	4	3	2	1
コ) 脂が少なめの魚 (さけ・ます・白身の魚・ 淡水魚・かつおなど)	7	6	5	4	3	2	1
サ) たまご	7	6	5	4	3	2	1
シ) 大豆・大豆製品	7	6	5	4	3	2	1
ス) とうふ・厚揚げ・豆 乳	7	6	5	4	3	2	1
セ) 納豆	7	6	5	4	3	2	1
ソ) 牛乳	7	6	5	4	3	2	1
タ) ヨーグルト	7	6	5	4	3	2	1
チ) 緑の濃い野菜 (ブロッコリー・ゴーヤを含 む)	7	6	5	4	3	2	1
ツ) キャベツ・白菜	7	6	5	4	3	2	1
テ) にんじん・かぼちゃ	7	6	5	4	3	2	1
ト) だいこん・かぶ	7	6	5	4	3	2	1
ナ) その他の野菜すべて (たまねぎ・ごぼう・れんこ んなど)	7	6	5	4	3	2	1
ニ) 海藻(すべての種 類)(だし用は除く)	7	6	5	4	3	2	1
ヌ) きのこと (すべての種類)	7	6	5	4	3	2	1

Table 1

食生活に関する質問表

平成29年国民健康・栄養調査 身体状況調査票を参考にした。左列に食材、最上段の行に頻度を示した。対象者からの記入に関する質問に対しては検査者が説明した。

Objects		106						
Sex	Male	48						
	Female	58						
Stage of periodontal therapy		BL	RE	SPT1	SPT2	Differences		
Period (days)		0	328 (13-2761)	876 (131-3966)	2935 (334-5602)	Between	Between	Between
Age		64 (37-84)	65 (39-84)	67 (43-86)	73 (44-88)	BL vs. SPT2	RE vs. SPT2	SPT1 vs. SPT2
Examination item	Number of teeth	25 (7-32)	25 (7-32)	24 (7-31)	24 (7-31)	***	***	*
	Mean of PD (mm)	3.0 (2-4.3)	2.8 (2.2-4.1)	2.6 (2.1-3.4)	2.5 (2-3.6)	***	***	***
Rate of PD 4-5 mm (%)		8.15 (0-62.9)	4.25 (0-42.1)	2.30 (28.1)	1.20 (0-35.7)	***	***	*
Rate of PD ≥ 6 mm (%)		2 (0-27.3)	0.95 (0-26.5)	0 (0-15.5)	0 (0-11.9)	***	***	N.S.
BOP rate (%)		15.3 (0-67.9)	12.4 (0-20.5)	7.7 (0.7-44.0)	10.4 (0-41.7)	***	N.S.	*
PISA (mm ²)		234.1 (0-1929.2)	147.9 (0-1537.1)	113.8 (5.9-585.8)	126.3 (0-648.4)	***	**	*
PESA (mm ²)		1410.0 (576.9-2768.9)	1246.9 (392.2-2653.2)	1150.8 (283.1-1791.8)	1044.8 (293.0-1742.4)	***	***	***
PISA/PESA		0.20 (0-0.73)	0.15 (0-0.64)	0.10 (0.01-0.53)	0.12 (0-0.43)	***	*	***
PCR (%)		35.7 (8.7-421.6)	30.0 (7.4-78.9)	33.3 (6.5-75.0)	34.0 (2.9-96.9)	*	*	
Number of missing molars		3.0 (0-12.0)	3.0 (0-13.0)	3.5 (0-15.0)	4.0 (0-15.0)	***	***	***
Eichner classification		3 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)	***	***	***

Table 2 SPT 患者の歯周病臨床パラメーターの変化

日本大学松戸歯学部付属病院歯周科を SPT で受診した 106 名が対象となった。初診時 (BL), 歯周基本治療後再評価時 (RE), SPT 移行時 (SPT1) および最新 SPT 時 (SPT2) の歯周病臨床パラメーターを示した。(Wilcoxon 符号順位検定, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

略語: PD, probing depth; BOP, bleeding on probing; PISA, periodontal inflamed surface area; PESA, periodontal epithelial surface area; PCR, plaque control record.

Environmental factors	Frequency	2	1	0				
Smoking	Explanation	Current smoker	Former smoker	Nonsmoker				
Br index	Number of cigarettes (/day) × year							
Nutritional questionnaire	Frequency	7	6	5	4	3	2	1
Each item	Explanation	Not less than twice a day	Once a day	4-6 times a week	2 or 3 times a week	Once a week	Less than once a week	No

Table 3 環境因子および栄養因子の度数表

環境因子である喫煙状況（喫煙者，元喫煙者，非喫煙者）を歯周病リスクの高い方から大きい数字で数値化した。ブリンクマン指数は数値そのものを解析に使用した。栄養因子の度数は，一番頻度が高いもの（2回以上／1日）を7，一番低いもの（摂取なし）を0とした。

Objects	Total	Heart Disease		Dyslipidemia		Kidney Disease		Diabetes mellitus		
		Heart Disease	Non	Dyslipidemia	Non	Kidney Disease	Non	Diabetes mellitus	Non	
	Total	94	49	45	20	74	35	59	28	66
Sex	Male	75	37	38	18	57	31	44	23	52
	Female	19	12	7	2	17	4	15	5	14
Age		70 (49-85)	69 (49-85)	71 (51-83)	72 (51-85)	70 (49-85)	73 (49-85)	69 (51-85)	71 (51-85)	69 (49-85)
Visit of dental clinic	Within 6 months	49	26	23	11	38	17	32	15	34
	Over 6 months	45	23	22	9	36	18	27	13	32
Periodontal status	Extent (localized/generalized)	84/10	44/5	40/5	18/2	66/8	28/7	56/3	25/3	59/7
	Stage (1/2/3/4)	10/24/ 37/23	5/13/ 21/11	5/11/ 17/12	6/4/ 4/6	4/21/ 33/17	4/9/ 13/9	6/15/ 24/14	2/7/ 16/4	8/17/ 22/19
	Grade (A/B/C)	19/46/29	10/21/18	9/25/11	5/9/6	14/37/23	6/16/13	13/30/16	5/13/10	14/33/19
Examination item	Number of teeth	25 (2-32)	25 (3-32)	25 (2-30)	24.5 (4-29)	25 (2-32)	25 (12-32)	24 (2-30)	26 (4-30)	24 (2-32)
	Median of PD (mm)	2.6 (2.1-5.2)	2.6 (2.1-5.0)	2.6 (2.1-5.2)	2.6 (2.1-3.7)	2.6 (2.1-5.2)	2.6 (2.1-5.2)	2.6 (2.1-5.0)	2.6 (2.1-3.7)	2.6 (2.1-5.2)
	Rate of PD 4-5 mm(%)	4.10 (0-50.0)	3.50 (0-50.0)	4.8 (0-39.5)	3.8 (0-30.1)	4.5 (0-50.0)	4.7 (0-50.0)	4.0 (0-25.0)	4.9 (0-38.7)	3.6 (0-50.0)
	Rate of PD ≥6 mm (%)	0 (0-32.5)	0 (0-31.7)	0.6 (0-32.5)	0.4 (0-16.7)	0 (0-32.5)	0.01 (0-32.5)	0 (0-31.7)	0.31 (0-16.7)	0 (0-32.5)
	Median of CAL (mm)	3.65 (2.3-8.3)	3.6 (2.3-6.6)	3.8 (2.4-8.3)	3.8 (2.3-6.6)	3.6 (2.4-8.3)	3.9 (2.4-8.2)	3.6 (2.3-8.3)	3.8 (2.6-5.7)	3.6 (2.3-8.3)
	BOP rate (%)	13.0 (1.3-63.0)	12.9 (1.3-63.0)	13.0 (1.8-42.3)	10.8 (1.3-42.3)	13.6 (1.7-63.0)	12.9 (1.3-63.0)	13.0 (1.3-61.7)	10.4 (1.3-41.7)	13.6 (1.3-63.0)
	PISA (mm ²)	146.7 (7.1-1131.2)	154.4 (12.7-1131.2)	143.6 (7.1-915.4)	140.9 (12.7-915.4)	154.7 (7.1-1131.2)	154.4 (22.9-1131.2)	143.6 (7.1-660.0)	136.9 (12.7-680.7)	154.7 (7.1-1131.2)
	PESA (mm ²)	1148.3 (132.7-2068.1)	1134.3 (132.7-2068.1)	1152.7 (137.3-2030.9)	1028.3 (246.3-1875.4)	1161.6 (132.7-2068.1)	1180.3 (637.8-2068.1)	1116.5 (132.7-1679.7)	1180.4 (246.3-2030.9)	1119.1 (132.7-2068.1)
	PISA /PESA	0.16 (0.012-0.710)	0.157 (0.012-0.710)	0.170 (0.015-0.488)	0.137 (0.012-0.488)	0.170 (0.015-0.71)	0.163 (0.024-0.609)	0.157 (0.012-0.71)	0.117 (0.012-0.484)	0.165 (0.015-0.71)
	PCR (%)	34.3 (3.6-98.1)	33.7 (3.6-98.1)	35.0 (6.0-88.0)	26.7 (3.6-73.1)	37.0 (6.0-98.1)	39.1 (7.7-97.2)	32.7 (3.6-98.1)	37.0 (7.7-77.6)	33.2 (3.6-98.1)
	Number of missing molars	4 (0-16)	4 (0-12)	4 (0-16)	4 (0-16)	4 (0-16)	4 (0-11)	4 (0-16)	3 (0-16)	4 (0-16)
	Classification of Eichner	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-8)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-9)

Table 4 有病者のプロファイリング

有病者の対象は最終的に 94 名となった。心疾患、脂質代謝異常、腎疾患および糖尿病患者別にグループ化し、さらに歯科受診別にサブグループ化した。それぞれのグループで歯周病臨床パラメーターを示した。数値は中央値（最小値-最大値）で示した。

略語：CAL, clinical attachment level

	Environmental factors				Nutritional factors									
	Age	Smoking	Br Index	BMI	Bread	Pork, Beef, Mutton	Nonfatty fish	Egg	Soy	Tofu	Milk	Yogurt	Dark green vegetables	Mushrooms
Number of teeth (n)	-0.279 **	-0.317***	-0.370***	-0.154	-0.048	0.181	-0.043	0.028	0.103	0.056	0.077	0.135	0.002	0.078
PD (mm)	-0.032	0.220*	0.106	0.239*	-0.201*	-0.116	-0.201*	-0.056	-0.156	-0.136	-0.081	-0.234*	-0.150	-0.146
Rate of PD 4-5 mm (%)	0.021	0.243*	0.049	0.240*	-0.150	-0.202*	-0.222*	-0.137	-0.085	-0.145	-0.102	-0.257**	-0.110	-0.068
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	0.004	0.143	0.094	0.183	-0.144	-0.189	-0.144	-0.206*	-0.216*	-0.223*	-0.149	-0.105	-0.222*	-0.191*
BOP rate (%)	-0.132	-0.053	-0.095	0.064	-0.188	-0.079	-0.018	-0.112	-0.172	-0.109	-0.268**	-0.198*	-0.189	-0.222*
PISA (mm ²)	-0.205*	-0.075	-0.169	0.068	-0.211*	-0.050	-0.076	-0.126	-0.190	-0.159	-0.194*	-0.136	-0.227*	-0.185
PESA (mm ²)	-0.246*	-0.208*	-0.297**	-0.027	-0.130	0.155	-0.132	0.038	0.028	0.003	0.047	0.066	-0.048	0.052
PISA/PESA	-0.103	-0.017	-0.088	0.063	-0.226**	-0.093	-0.037	-0.152	-0.209*	-0.139	-0.260**	-0.163	-0.189	-0.216*

 $r_s > 0.20$
 $r_s < -0.25$
 $r_s < -0.20$
 $r_s < -0.15$

Table 5 SPT 患者における年齢，環境，栄養因子と臨床パラメーターとの相関関係

質問票データと歯周病検査データから Spearman's 順位相関係数 (r_s) を算出した (スチューデント t テスト, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$)。

略語: BMI, body mass index; Br index, Brinkman index

	Environmental factors				Nutritional factors									
	Age	Smoking	Br Index	BMI	Noodle	Pork, Beef, Mutton	Processed meat	Tofu	Yogurt	Dark green vegetables	Cabbage, Napa cabbage	Carrot, Squash	Other vegetables	Mushrooms
Stage	0.013	0.039	0.054	0.022	-0.114	-0.201 *	-0.038	-0.240 *	-0.155	-0.221 *	-0.214 *	-0.277 **	-0.200	-0.279 **
Grade	-0.095	0.226 *	0.227 *	0.034	-0.125	-0.208 *	-0.141	-0.213 *	-0.210 *	-0.312 **	-0.266 **	-0.332 **	-0.266 **	-0.259 *
Number of teeth (n)	-0.279 **	0.088	0.007	0.087	-0.051	0.234 *	0.005	0.160	0.116	0.232 **	0.146	0.101	0.056	0.335 **
PD (mm)	-0.102	0.101	-0.061	0.028	-0.165	-0.160	-0.229 *	-0.283 **	-0.331 **	-0.320 **	-0.408 **	-0.228 *	-0.225 *	-0.162
Rate of PD 4-5 mm (%)	-0.049	0.309 **	0.032	0.064	-0.203 *	-0.174	-0.156	-0.188	-0.268 **	-0.203	-0.333 **	-0.119	-0.039	-0.069
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	-0.017	-0.124	-0.149	-0.102	-0.099	-0.064	-0.204 *	-0.230 *	-0.229 *	-0.257 *	-0.309 **	-0.211 *	-0.265 **	-0.165
CAL (mm)	0.191	0.040	0.042	-0.119	0.000	-0.351 **	-0.136	-0.204	-0.158	-0.325 **	-0.182	-0.145	-0.169	-0.294 **
BOP rate (%)	-0.188	0.277 **	0.077	0.091	-0.254 *	-0.127	-0.222 *	-0.240 *	-0.269 **	-0.223 *	-0.286 **	-0.177	-0.161	-0.079
PISA (mm ²)	-0.291 **	0.291 **	0.082	0.129	-0.191	-0.070	-0.205 *	-0.191	-0.229 *	-0.130	-0.270 **	-0.153	-0.122	0.006
PESA (mm ²)	-0.376 **	0.217 *	0.017	0.167	-0.118	0.099	-0.109	-0.028	-0.072	0.059	-0.073	-0.034	-0.049	0.224 *
PISA/PESA	-0.189	0.264 *	0.053	0.104	-0.256 *	-0.117	-0.211 *	-0.226 *	-0.257 *	-0.198	-0.265 **	-0.183	-0.166	-0.074

 $r_s > 0.20$
 $r_s < -0.25$
 $r_s < -0.20$
 $r_s < -0.15$

Table 6 有病者における年齢，環境，栄養因子と臨床パラメーターとの相関関係

質問票データと歯周病検査データから Spearman's 順位相関係数 (r_s) を算出した (スチューデント t テスト, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

Clinical parameters	Environmental factors								
	Correlation coefficient $ rs > 0.15$	Multiple regression analysis						DW	MAE
		* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$	Standardized partial regression coefficient	Collinearity statistics		R ² regression variation			
				Tolerance	VIF				
Number of teeth	• Age • Smoking • Br index	• Age**	-0.2811	0.9764	1.0241	0.4800 0.2304 $p < 0.001$	2.035	3.9	
		• Smoking	-0.2045	0.6567	1.5228				
		• Br index*	-0.2354	0.6586	1.5185				
PD (mm)	• Smoking • BMI	• Constant term**	-			0.3085 0.0952 $p < 0.01$	1.243	0.3	
		• Smoking*	0.1960	0.9879	1.0123				
		• BMI*	0.2177	0.9879	1.0123				
Rate of PD 4-5 mm (%)	• Smoking • BMI	• Constant term**	-			0.3242 0.1051 $p < .01$	1.360	3.2	
		• Smoking*	0.2196	0.9879	1.0123				
		• BMI*	0.2156	0.9879	1.0123				
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	• BMI	• BMI • Constant term	0.1835 -	1.0000 -	1.0000 -	0.1835 0.0337 $p = 0.06$	1.644	1.5	
Rate of BOP (%)	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	
PISA (mm ²)	• Age • Br index	• Age*	-0.1959	0.9963	1.0037	0.2588 0.0670 $p < 0.05$	1.907	91.2	
		• Br index	-0.1576	0.9963	1.0037				
		• Constant term**	-						
PESA (mm ²)	• Age • Smoking • Br index	• Age*	-0.2290	0.9963	1.0037	0.3748 0.1450 $p < 0.001$	2.281	237.1	
		• Br index**	-0.2831	0.9963	1.0037				
		• Constant term**	-						
PISA/PESA	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-	

Table 7 SPT 患者における環境因子と臨床パラメーターの重回帰分析

臨床パラメーターと相関関係を示した環境因子 ($|rs| > 0.15$) との因果関係を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重相関係数 (R) および調整決定係数 (R^2) を算出した。目的変数は歯周病臨床パラメーター8項目を設定し、説明変数は4項目の環境因子を設定した。(スチューデント t テスト, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

略語: VIF, variance inflation factor; R, adjusted multiple correlation coefficient; R^2 , adjusted coefficient of determination; DW, Durbin-Watson; MAE, mean absolute error

		Nutritional factors							
Clinical parameters	Correlation coefficient $ rs > 0.15$	Multiple regression analysis						DW	MAE
		* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$	Standardized partial regression coefficient	Collinearity statistics		R ² regression variation			
				Tolerance	VIF				
Number of teeth	• Pork, beef, mutton	• Pork, beef, mutton	0.1806	1.0000	1.0000	0.1806	1.976	4.6	
		• Constant term**	-	-	-	0.0326 $p = 0.06$			
PD (mm)	• Bread/soy • Nonfatty fish • Yogurt • Dark green vegetables	• Bread	-0.1740	0.9889	1.0113	0.3544	1.364	0.3	
		• Nonfatty fish*	-0.1847	0.9902	1.0099	0.1256			
		• Yogurt*	-0.2288	0.9986	1.0014	0.1256 $p < 0.01$			
Rate of PD 4-5 mm (%)	• Pork, beef, mutton • Nonfatty fish • Yogurt	• Pork, beef, mutton	-0.1342	0.9361	1.0683	0.3647	1.453	3.4	
		• Nonfatty fish*	-0.1919	0.9445	1.0588	0.1330			
		• Yogurt**	-0.2457	0.9904	1.0097	0.1330 $p < 0.01$			
		• Constant term**	-	-	-				
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	• Pork, beef, mutton • Egg/soy • Tofu • Dark green vegetables • Mushrooms	• Tofu	-0.1620	0.8528	1.1726	0.2678	1.782	1.5	
		• Dark green vegetables	-0.1600	0.8528	1.1726	0.0717			
		• Constant term**	-	-	-	0.0717 $p < 0.05$			
		• Bread	-0.1670	0.9939	1.0061	0.3572			
		• Soy	-0.2413	0.9877	1.0124	0.1276			
BOP rate (%)	• Milk/yogurt • Dark green vegetables • Mushrooms	• Dark green vegetables*	-0.1672	0.9935	1.0066	0.1276	1.627	6.5	
		• Constant term**	-	-	-	0.1276 $p < 0.05$			
		• Bread	-0.1950	0.9939	1.0061	0.3470			
		• Soy/tofu	-0.1620	0.9877	1.0124	0.1204			
		• Milk	-0.2110	0.9935	1.0066	0.1204 $p < 0.01$			
PISA (mm ²)	• Dark green vegetables • Mushrooms	• Dark green vegetables*	-	-	-	0.1204	2.020	87.9	
		• Constant term**	-	-	-	0.1204 $p < 0.01$			
		• Pork, beef, mutton	0.1550	1.0000	1.0000	0.1550			
PESA (mm ²)	• Pork, beef, mutton	• Constant term**	-	-	-	0.0240	2.141	255.4	
		• Bread*	-0.2061	0.9939	1.0061	0.0240 $p = 0.11$			
PISA /PESA	• Egg/soy • Milk/yogurt • Dark green vegetables • Mushrooms	• Milk*	-0.2305	0.9877	1.0124	0.3720	1.701	0.074	
		• Dark green vegetables	0.0061	0.9935	1.0066	0.1384			
		• Constant term**	-	-	-	0.1384 $p < 0.01$			
		• Bread	-0.2061	0.9939	1.0061	0.1384 $p < 0.01$			

Table 8 SPT 患者における栄養因子と臨床パラメーターの重回帰分析

臨床パラメーターと相関関係を示した栄養因子 ($|rs| > 0.15$) との因果関係を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重相関係数 (R) および調整決定係数 (R^2) を算出した。目的変数は歯周病臨床パラメーター8項目を設定し、説明変数は10項目の栄養因子を設定した。(スチューデント t テスト, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。略語: BMI, body mass index; VIF, variance inflation factor; R, adjusted multiple correlation coefficient; R^2 , adjusted coefficient of determination; DW, Durbin-Watson; MAE, mean absolute error

Environmental factors								
analysis Clinical Parameters	Correlation coefficient $ rs > 0.15$	* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$	Standardized partial regression coefficient	Collinearity statistics		R ² Regression variation	DW	MAE
				Tolerance	VIF			
Stage	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-
Grade	• Smoking • Br Index	• Br Index * • constant term**	0.2269 -	1.0000	1.0000	0.2030 0.0412 $p < 0.05$	1.68	0.53
Number of Teeth	• Age	• Age ** • constant term**	-0.2794 -	1.0000	1.0000	0.2608 0.0680 $p < 0.01$	2.00	4.9
PD (mm)	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-
Rate of PD 4-5 mm (%)	• Smoking	• Smoking ** • constant term **	0.3092 -	1.0000	1.0000	0.2929 0.0858 $p < 0.01$	2.18	7.1
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-
CAL (mm)	• Age	• Age • constant term *	0.1913 -	1.0000	1.0000	0.1616 0.0261 $p < 0.05$	2.10	0.77
BOP rate (%)	• Age • Smoking	• Age • Smoking * • constant term **	-0.1637 0.2616 -	0.9911 0.9911	1.0090 1.0090	0.2891 0.0836 $p < 0.01$	2.12	9.1
PISA (mm ²)	• Age • Smoking	• Age • Smoking * • constant term **	-0.2656 0.2657 -	0.9911 0.9911	1.0090 1.0090	0.3687 0.1359 $p < 0.001$	2.25	150.7
PESA (mm ²)	• Age • Smoking	• Age ** • Smoking • constant term **	-0.3591 0.1831 -	0.9911 0.9911	1.0090 1.0090	0.3959 0.1568 $p < 0.001$	2.27	247.4
PISA/PESA	• Age • Smoking	• Age • Smoking * • constant term **	-0.1654 0.2486 -	0.9911 0.9911	1.0090 1.0090	0.2776 0.0771 $p < 0.01$	2.09	0.099

Table 9 有病者における環境因子と臨床パラメーターの重回帰分析

臨床パラメーターと相関関係を示した環境因子 ($|rs| > 0.15$) との因果関係を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重相関係数 (R) および調整決定係数 (R²) を算出した。目的変数は歯周病臨床パラメーター11項目を設定し、説明変数は4項目の環境因子を設定した (スチューデント t テスト, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

		Nutritional factors						
analysis Clinical parameters	Correlation coefficient $ rs > 0.15$	* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$	Multiple regression analysis				DW	MAE
			Standardized partial regression coefficient	Collinearity statistics		R^2 Regression variation		
Tolerance	VIF							
Stage	<ul style="list-style-type: none"> • Processed meat • Yogurt • Dark green vegetable • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash • Other vegetables • Mushrooms 	<ul style="list-style-type: none"> • Carrot, Squash • Mushrooms • Constant term ** 	-0.1712	0.6039	1.6558	0.2902	2.02	0.55
			-0.2239	0.6039	1.6558	0.0842 $p < 0.01$		
Grade	<ul style="list-style-type: none"> • Processed meat • Yogurt • Dark green vegetable • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash • Other vegetables • Mushrooms 	<ul style="list-style-type: none"> • Dark green vegetables • Carrot, Squash • Constant term ** 	-0.1712	0.6039	1.6558	0.3294	1.81	0.55
			-0.2239	0.6039	1.6558	0.1085 $p < 0.01$		
Number of Teeth	<ul style="list-style-type: none"> • Pork, Beef, Mutton • Tofu • Dark green vegetables • Mushrooms 	<ul style="list-style-type: none"> • Mushrooms ** • Constant term ** 	0.3355	1.0000	1.0000	0.3208	2.08	4.96
			-			0.1029 $p < 0.01$		
PD (mm)	All 10 nutritional factors	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Tofu • Yogurt * • Cabbage, Napa cabbage * • Constant term ** 	-0.1356	0.9697	1.0104	0.4565	2.02	0.33
			-0.1344	0.8510	1.1750	0.2054 $p < 0.001$		
			-0.2143	0.8815	1.1344			
			-0.2724	0.7777	1.2858			
Rate of PD 4-5 mm (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Pork, Beef, Mutton • Processed meat • Tofu • Yogurt • Dark green vegetable • Cabbage, Napa cabbage 	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Yogurt • Cabbage, Napa cabbage * • Constant term ** 	-0.1796	0.9697	1.0104	0.3409	2.05	7.0
			-0.1827	0.8866	1.1278	0.1162 $p < 0.01$		
			-0.2549	0.8787	1.1380			
			-					
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Processed meat • Tofu • Yogurt • Dark green vegetable • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash • Other vegetables • Mushrooms 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabbage, Napa cabbage * • Other vegetables • Constant term ** 	-0.2512	0.8311	1.2033	0.3151	2.07	2.96
			-0.1718	0.8311	1.2033	0.0993 $p < 0.01$		
			-					
CAL (mm)	<ul style="list-style-type: none"> • Pork, Beef, Mutton • Tofu • Yogurt • Dark green vegetable • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, squash • Other vegetables 	<ul style="list-style-type: none"> • Pork, Beef, Mutton * • Dark green vegetables ** • Constant term ** 	-0.2237	0.9331	1.0717	0.3653	2.04	0.71
			-0.2667	0.9331	1.0717	0.1334 $p < 0.001$		
			-					
BOP rate (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Tofu • Yogurt • Dark green vegetables • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash • Other vegetables 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofu • Yogurt • Cabbage, Napa cabbage • Constant term ** 	-0.1391	0.8510	1.1750	0.3209	2.15	9.27
			-0.1343	0.8827	1.1329	0.1030 $p < 0.01$		
			-0.1716	0.7850	1.2739			
			-					
PISA (mm ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Tofu • Yogurt • Dark green vegetables • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash 	<ul style="list-style-type: none"> • Processed meat • Yogurt • Cabbage, Napa cabbage * • Constant term ** 	-0.1561	0.8679	1.1263	0.2727	2.29	156.9
			-0.2172	0.8879	1.1263	0.0744 $p < 0.05$		
			-					
PESA ₁ (mm ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Mushrooms 	<ul style="list-style-type: none"> • Mushrooms * • Constant term ** 	0.2236	1.0000	1.0000	0.1992	2.28	258.5
			-			0.0397 $p < 0.05$		
			-					
PISA/PESA	<ul style="list-style-type: none"> • Noodle • Tofu • Yogurt • Dark green vegetables • Cabbage, Napa cabbage • Carrot, Squash • Other vegetables 	<ul style="list-style-type: none"> • Processed meat • Yogurt • Cabbage, Napa cabbage • Constant term ** 	-0.1897	0.8679	1.1263	0.2876	2.14	0.101
			-0.2019	0.8879	1.1263	0.0827 $p < 0.01$		
			-					

Table 10 有病者における栄養因子と臨床パラメーターの重回帰分析

臨床パラメーターと相関関係を示した栄養因子 ($|rs| > 0.15$) との因果関係を明らかにするため、重回帰分析を行い、標準化偏回帰係数、調整重相関係数 (R) および調整決定係数 (R^2) を算出した。目的変数は歯周病臨床パラメーター11項目を設定し、説明変数は8項目の栄養因子を設定した。(スチューデント t テスト, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

Environmental factors								
Clinical parameters	Multiple regression analysis explanatory variables	Stratified descriptive statistics				Testing of differences of population mean		
		Stratified standard of response variables	Numbers	Mean \pm SD of explanatory variables	Correlation ratio (η^2) *p < 0.05 **p < 0.01	Hypothesis testing for the homogeneity of variances	Methods	P value Statistical power
Number of teeth	• Age**	< 20 20 \leq	31	72.7 \pm 7.52 69.2 \pm 10.83	0.0249	p < 0.05	t-test	p = 0.10 0.3650
	• Br index*		75	282.71 \pm 396.86 85.800 \pm 194.24	0.1016**	p < 0.001	t-test	p < 0.001** 0.9248
PD (mm)	• Smoking*	< 3.0 3.0 \leq	16	0.456 \pm 0.621 0.750 \pm 0.775	0.0265	p = 0.21	Welch's t-test	p = 0.17 0.2769
	• BMI*		90	22.7 \pm 3.81 25.7 \pm 3.68	0.0759**	p = 0.94	Welch's t-test	p < 0.01* 0.8150
Rate of PD 4–5 mm (%)	• Smoking*	< 2.0 2.0 \leq	41	0.369 \pm 0.575 0.707 \pm 0.716	0.0646**	p = 0.12	Welch's t-test	p < 0.05* 0.7109
	• BMI*		65	22.8 \pm 4.016 23.6 \pm 3.767	0.0091	p = 0.67	Welch's t-test	p = 0.32 0.1660
PISA (mm ²)	• Age*	< 232 232 \leq	85	71.5 \pm 9.35 65.0 \pm 11.4	0.0681**	p = 0.22	Welch's t-test	p < 0.05* 0.6550
	• Br index		21	153.99 \pm 299.1 100.48 \pm 200.8	0.0058	p < 0.05	t-test	p = 0.33 0.1606
PESA (mm ²)	• Age*	< 1026 1026 \leq	75	71.2 \pm 9.77 67.9 \pm 10.6	0.0220	p = 0.58	Welch's t-test	p = 0.14 0.3065
	• Br index**		31	163.52 \pm 301.8 94.68 \pm 225.40	0.0124	p = 0.08	Welch's t-test	p = 0.20 0.2464

Table 11 SPT 患者における臨床パラメーターと環境因子の層別記述統計解析

5つの臨床パラメーターを臨床的基準によって層別化し、環境因子を群間比較した。解析対象の環境因子は、重回帰分析で有意差を認めた標準化偏回帰係数を有するものとした（上記解析，* p < 0.05, ** p < 0.01）。

Nutritional factors								
Clinical parameters	Multiple regression analysis explanatory variables	Stratified descriptive statistics				Testing of differences of population mean		
		Stratified standard of response variables	Numbers	Mean \pm SD of explanatory variables	Correlation ratio (η^2) *p < 0.05 **p < 0.01	Hypothesis testing for the homogeneity of variances	Methods	P value Statistical power
PD (mm)	• Nonfatty fish*	< 3.0	31	3.26 \pm 1.11	0.0330	p = 0.81	Welch's <i>t</i> -test	p = 0.08 0.4207
	• Yogurt*	3.0 \leq	75	4.90 \pm 1.74 3.38 \pm 2.36	0.0824**	p = 0.09	Welch's <i>t</i> -test	p < 0.05* 0.6454
Rate of PD 4–5 mm (%)	• Nonfatty fish*	< 2.0	16	3.19 \pm 1.07	0.0003	p = 0.37	Welch's <i>t</i> -test	p = 0.87 0.0530
	• Yogurt*	2.0 \leq	90	4.94 \pm 1.66 4.24 \pm 2.21	0.0316	p = 0.94	<i>t</i> -test	p = 0.07 0.4468
BOP rate (%)	• Milk**	< 10.0	51	4.67 \pm 2.02	0.0211	p = 0.81	Welch's <i>t</i> -test	p = 0.13 0.3309
	• Dark green vegetables*	10.0 \leq	55	5.10 \pm 1.57 4.47 \pm 1.41	0.0430*	p = 0.46	Welch's <i>t</i> -test	p < 0.05* 0.5687
PISA (mm ²)	• Bread*	< 232	85	4.82 \pm 1.59	0.0405*	p = 0.64	Welch's <i>t</i> -test	p < 0.05* 0.5465
	• Dark green vegetables*	232 \leq	21	4.97 \pm 1.47 4.00 \pm 1.48	0.0651**	p = 0.89	Welch's <i>t</i> -test	p < 0.05* 0.7355
PISA/PESA	• Bread*	< 0.22	82	4.85 \pm 1.57	0.0480*	p = 0.55	Welch's <i>t</i> -test	p < 0.05* 0.5636
	• Milk*	0.22 \leq	24	4.45 \pm 2.03 4.00 \pm 2.21	0.0084	p = 0.56	Welch's <i>t</i> -test	p = 0.38 0.1408

Table 12 SPT 患者における臨床パラメーターと栄養因子の層別記述統計解析

5つの臨床パラメーターを臨床的基準によって層別化し、栄養因子を群間比較した。解析対象の栄養因子は、重回帰分析で有意差を認めた標準化偏回帰係数を有するものとした（上記解析、* p < 0.05, ** p < 0.01）。

Environmental factors								
Clinical parameters	analysis Multiple regression analysis explanatory variable * : p < 0.05 ** : p < 0.01	Stratified descriptive statistics				Testing of differences of population mean		
		Stratified standard of explanatory variable	Numbers	Mean ± SD of explanatory variable	Correlation Ratio (η ²) * : p < 0.05 ** : p < 0.01	Hypothesis testing for the homogeneity of the variances	Methods	p value statistical power
Number of teeth	· Age *	< 20	22	73.0 ± 6.07	0.0632 *	p < 0.05	t-test	p < 0.05 * 0.6933
		20 ≤	72	67.8 ± 9.19				
Rate of PD 4–5 mm (%)	· Smoking *	< 2.0	31	0.48 ± 0.63	0.0111	p = 0.49	Welch t-test	0.29 0.1803
		2.0 ≤	63	0.64 ± 0.70				
BOP rate (%)	· Smoking *	< 10	33	0.39 ± 0.50	0.0434 *	p < 0.05	t-test	p < 0.05 * 0.5246
		10 ≤	61	0.69 ± 0.74				
PISA (mm ²)	· Smoking *	< 232	63	0.46 ± 0.59	0.0695 *	p = 0.07	Welch t-test	p < 0.05 * 0.6479
		232 ≤	31	0.84 ± 0.78				
PESA (mm ²)	· Age *	< 1026	29	72.8 ± 5.85	0.0814 **	p < 0.01	t-test	p < 0.01 ** 0.8068
		1026 ≤	65	67.3 ± 9.48				
PISA/PESA	· Smoking *	< 0.22	63	0.43 ± 0.56	0.1093 **	p < 0.05	t-test	p < 0.01 ** 0.9139
		0.22 ≤	31	0.90 ± 0.79				

Table 13 有病者における臨床パラメーターと環境因子の層別記述統計解析

6つの臨床パラメーターを臨床的基準によって層別化し、環境因子を群間比較した。解析対象の環境因子は、重回帰分析で有意差を認めた標準化偏回帰係数を有するものとした（上記解析，* p < 0.05, ** p < 0.01）。

Nutritional factors								
analysis	Multiple regression analysis explanatory variable * : p < 0.05 ** : p < 0.01	Stratified descriptive statistics				Testing of differences of population mean		
		Stratified standard of explanatory variable	Numbers	Mean ± SD of explanatory variable	Correlation Ratio (η ²) * : p < 0.05 ** : p < 0.01	Hypothesis testing for the homogeneity of the variances	Methods	p value statistical power
Number of teeth	• Mushrooms	< 20	22	2.50 ± 1.19	0.1241 **	p = 0.16	Welch t-test	p < 0.001 *** 0.9833
		20 ≤	72	3.81 ± 1.56				
PD (mm)	• Yogurt * • Cabbage, Napa cabbage *	< 3.0	73	4.26 ± 2.00	0.1226 **	p = 0.87	Welch t-test	p < 0.01 ** 0.9306
		3.0 ≤	21	4.75 ± 1.10				
				3.76 ± 1.73				
Rate of PD 4-5 mm (%)	• Cabbage, napa cabbage *	< 2.0	31	4.68 ± 1.08	0.0060	p = 0.09	Welch t-test	p = 0.41 0.1279
		2.0 ≤	63	4.46 ± 1.44				
Rate of PD ≥ 6 mm (%)	• Cabbage, napa cabbage *	< 1.0	61	4.57 ± 1.06	0.0019	p < 0.01	t-test	p = 0.68 0.0695
		1.0 ≤	33	4.46 ± 1.68				
CAL (mm)	• Pork, Beef, Mutton * • Dark green vegetables **	< 4.0	63	4.29 ± 1.25	0.0623 *	p < 0.01	t-test	p < 0.05 * 0.6870
		4.0 ≤	31	4.49 ± 1.73				
				3.32 ± 1.85				
PISA (mm ²)	• Cabbage, napa cabbage *	< 232	63	4.67 ± 1.19	0.0212	p = 0.08	Welch t-test	p = 0.20 0.2448
		232 ≤	31	4.26 ± 1.55				
PESA (mm ²)	• Mushrooms *	< 1026	29	72.8 ± 5.85	0.0285	p < 0.01	Welch t-test	p = 0.10 0.3745
		1026 ≤	65	67.3 ± 9.48				

Table 14 有病者における臨床パラメーターと栄養因子の層別記述統計解析

7つの臨床パラメーターを臨床的基準によって層別化し、環境因子を群間比較した。解析対象の環境因子は、重回帰分析で有意差を認めた標準化偏回帰係数を有するものとした（上記解析，* p < 0.05, ** p < 0.01）。

(n=106)		Clinical parameters						
Saliva components	Number of teeth (n)	PD (mm)	Rate of PD 4-5 mm (%)	Rate of PD ≥ 6 mm (%)	BOP rate (%)	PISA (mm ²)	PESA (mm ²)	PISA /PESA
<i>TNFα</i>	0.052	0.304 **	0.232 *	-0.047	-0.121	-0.063	0.193*	-0.123
<i>IL1β</i>	0.116	0.036	-0.001	0.107	0.252 **	0.337 ***	0.138	0.279 **

Table 15 SPT 患者における唾液中炎症性サイトカインと臨床パラメーターの相関関係

SPT 患者における臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価した。唾液中 *IL1β* および *TNFα* mRNA レベルは *GAPDH* mRNA レベルとの相対値を使用し、臨床パラメーターとの Spearman's 順位相関係数 (*rs*) を算出した (スチューデント t テスト, **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001)。

略語 : *TNFα*, tumor necrosis factor α ; *IL1β*, interleukin 1β.

(n = 94)		Clinical parameters									
Saliva components	Number of teeth (n)	PD (mm)	Rate of PD 4-5 mm (%)	Rate of PD ≥ 6 mm (%)	CAL (mm)	BOP rate (%)	PISA (mm ²)	PESA (mm ²)	PISA /PESA	Stage	Grade
IL1β (ng/ml)	0.058	0.381 **	0.271 *	0.317 **	0.213	0.353 **	0.299 **	0.196	0.348 **	0.096	0.130
IL1β/BCA (ng/ml)	0.250 *	0.212	0.112	0.105	0.099	0.194	0.258 *	0.312 **	0.205	-0.003	0.044

Table 16 有病者における唾液中炎症性サイトカインと臨床パラメーターの相関関係

有病者患者における臨床パラメーターと口腔内炎症状態との関連性を評価した。唾液中 IL1β タンパク質レベルは ELISA 法にて濃度を算出した。IL1β タンパク質濃度および IL1β タンパク質/BCA の数値と、臨床パラメーターとの Spearman's 順位相関係数 (*rs*) を算出した (スチューデント t テスト, **p* < 0.05, ***p* < 0.01)。

略語: BCA, bichoninic acid.

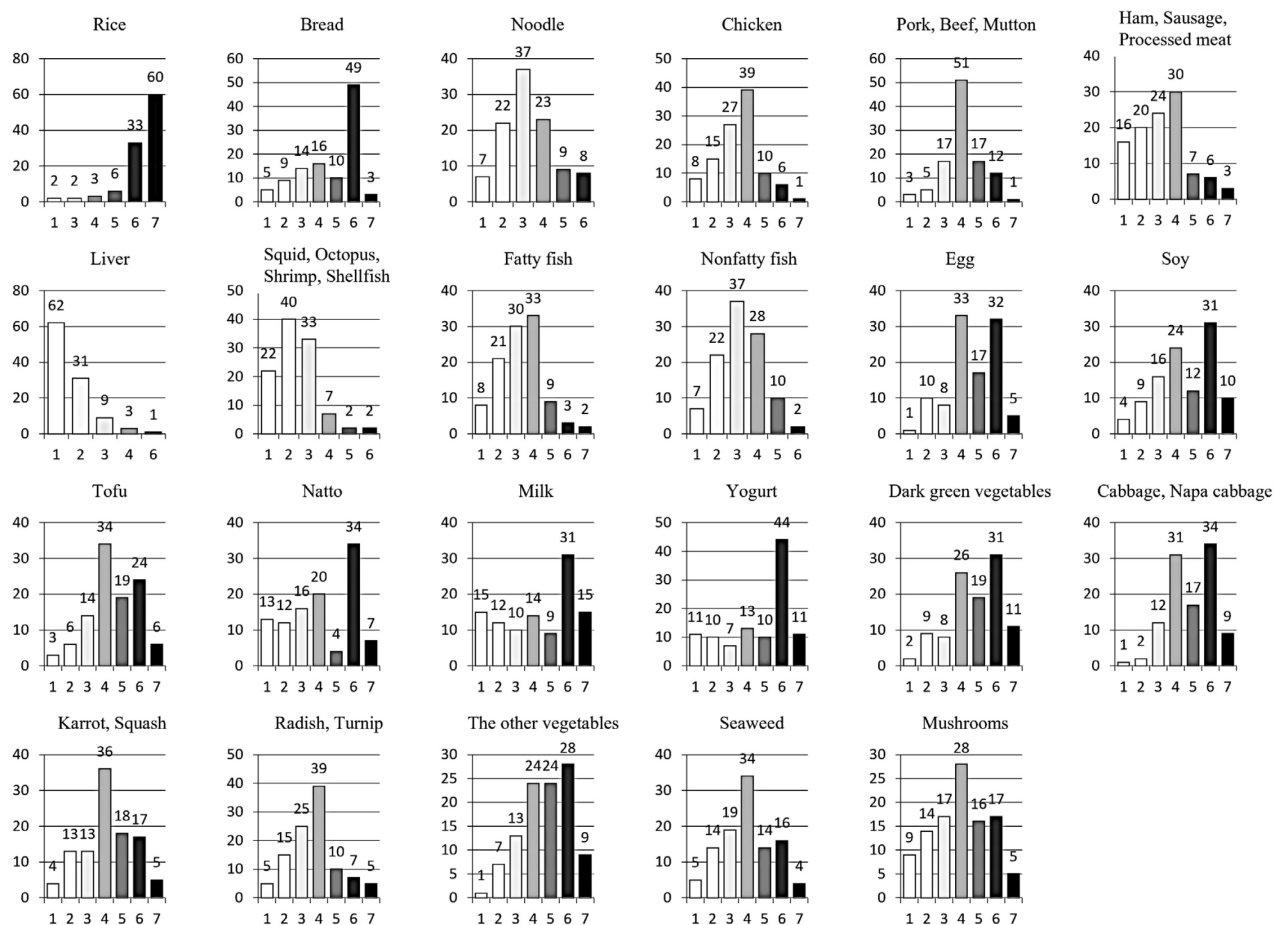


Figure 1 SPT 患者における栄養因子のヒストグラム

生活習慣に関するアンケート（平成 29 年国民健康・栄養調査 身体状況調査票）を参考に、23 項目の食材項目について質問票を作成し、対象者である SPT 患者 106 名全員から回答を得た。

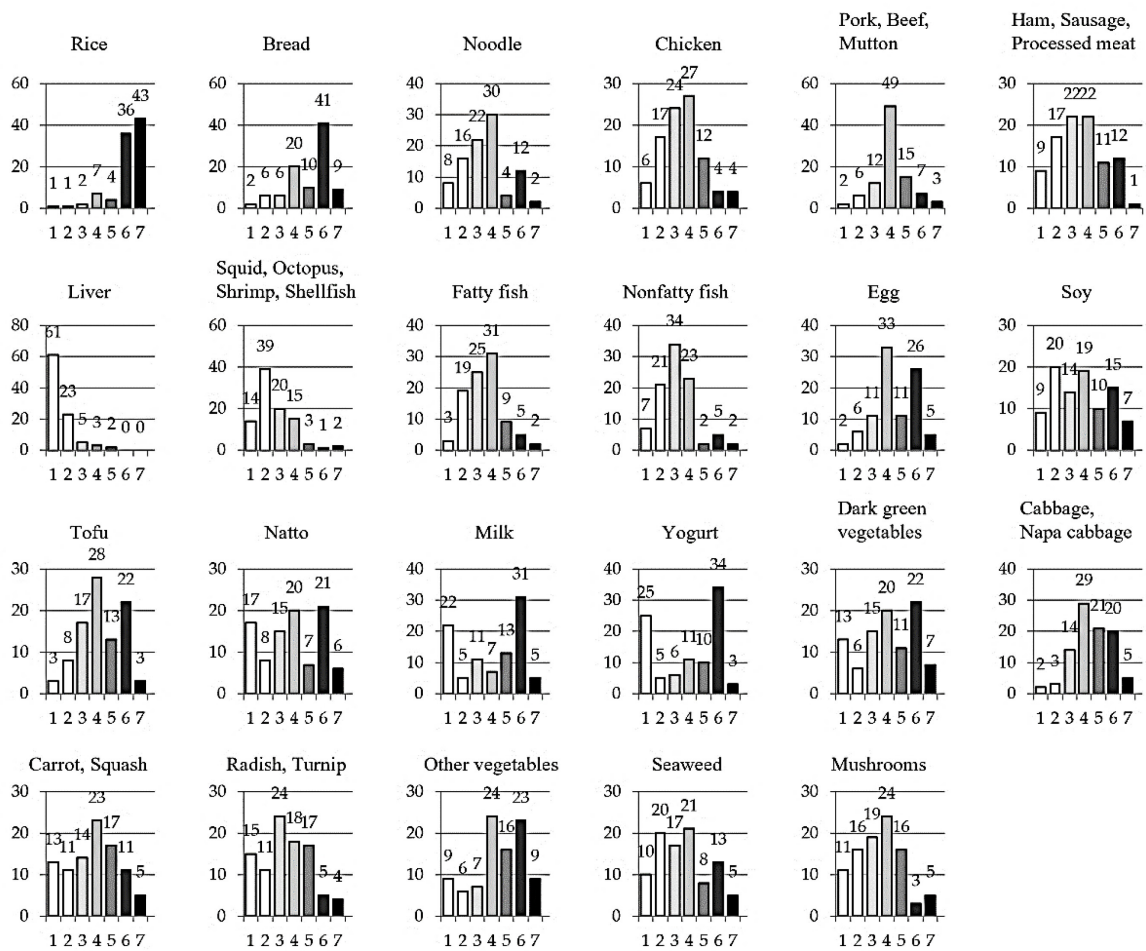


Figure 2 有病者における栄養因子のヒストグラム

生活習慣に関するアンケート（平成 29 年国民健康・栄養調査 身体状況調査票）を参考に、23 項目の食材項目について質問票を作成し、対象者である有病者患者 94 名全員から回答を得た。

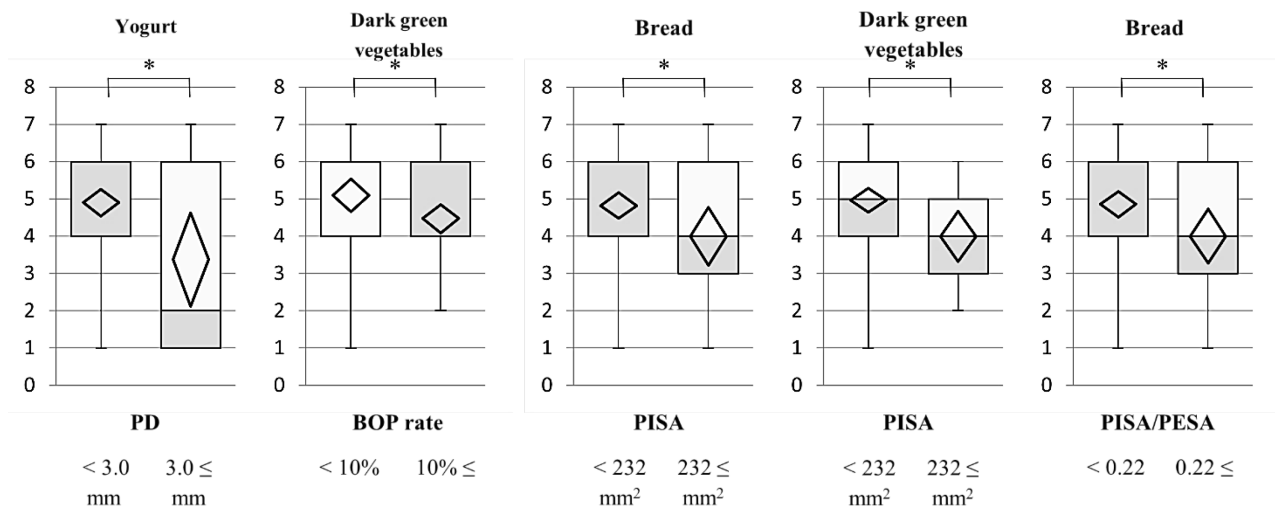


Figure 3 SPT 患者における臨床パラメーターと栄養因子の box plot

SPT 患者における臨床パラメーターと栄養因子の層別記述統計解析で統計的有意差を認めたものを box plot で示した。Box 内のひし形は平均値を示している。(スチューデント t テストあるいはウェルチ t テスト, * p < 0.05,)。

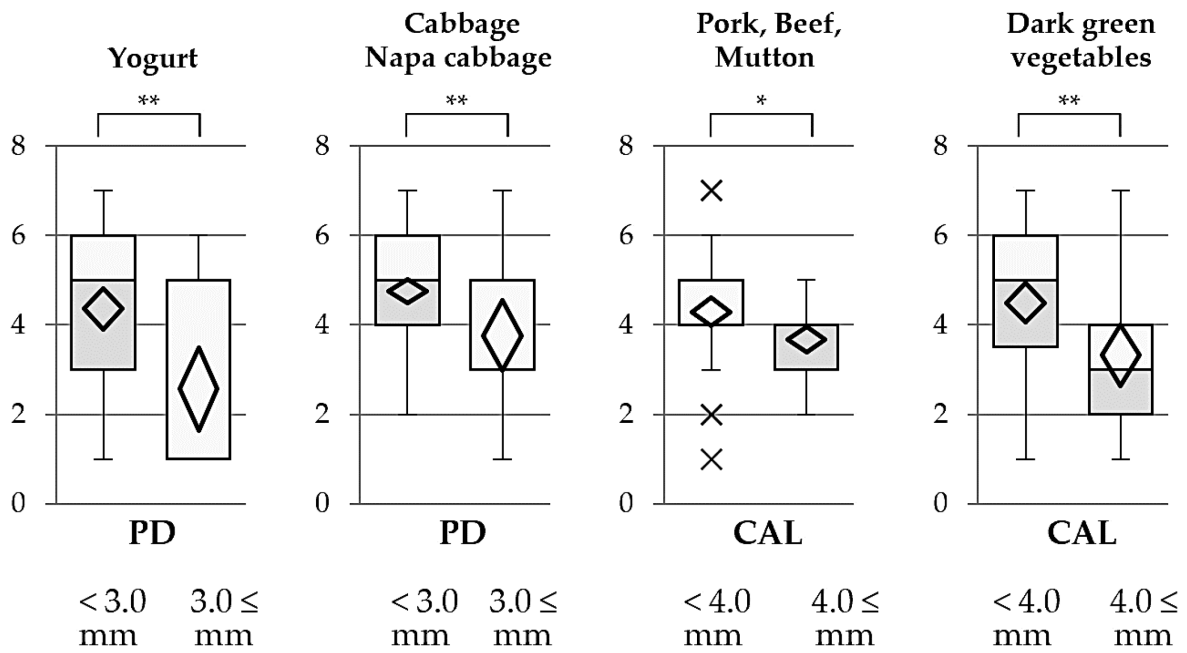


Figure 4 有病者における臨床パラメーターと栄養因子の box plot

有病者患者における臨床パラメーターと栄養因子の層別記述統計解析で統計的有意差を認めたものを box plot で示した。Box 内のひし形は平均値を示している。(スチューデント t テストあるいはウェルチ t テスト, * p < 0.05, ** p < 0.01)。