

特集：歯科口腔保健法に基づく地域歯科保健活動の推進と今後の課題

<総説>

口腔と全身の健康の相互関連性解明のアプローチ

山下喜久¹⁾, 古田美智子¹⁾, 清原裕²⁾

¹⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野

²⁾ 九州大学大学院医学研究院環境医学分野

Approach to reveal the association between oral and systemic health

Yoshihisa YAMASHITA¹⁾, Michiko FURUTA¹⁾, Yutaka KIYOHARA²⁾

¹⁾ Section of Preventive and Public Health Dentistry, Division of Oral Health, Growth and Development, Kyushu University Faculty of Dental Science

²⁾ Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

抄録

わが国の歯科保健対策の取り組み状況をライフステージ別に考えると、母子歯科保健や学校歯科保健に比べて、成人歯科保健対策は未だ充実しているとはいえない。しかし、2011年に「歯科口腔保健の推進に関する法律」が制定されたことで、新規歯科保健政策の中で成人における歯周病の予防管理に対する試みは新たな局面を迎えている。

歯周病は局所因子である歯周病原性細菌感染を主要原因とするが、全身因子や環境因子が相互に関わる多因子疾患であり、歯周病の予防管理を行う上では局所因子だけでなく全身因子にも着目する必要がある。全身因子として、糖尿病、肥満やメタボリックシンドロームといった病態は歯周病に影響することが久山町研究をはじめとして数多くの疫学調査で報告されている。一方、歯周病が虚血性心疾患、低体重児出産、呼吸器系疾患、糖尿病などの全身の健康に影響することも明らかにされつつある。

健康日本21（第2次）では単に平均寿命の延伸のみならず健康寿命の延伸をより強く進めることが謳われている。前述のような口腔と全身の健康の関係に関する多数の報告を踏まえると、全身の健康が口腔の健康に影響するだけでなく、口腔から全身の状態に影響する逆方向にも関係があると考えられる。すなわち、両者のバランスを取った健康維持が健康寿命の延伸につながると思われる。成人における歯科保健対策が不十分であることを考えれば、今後の我が国が迎える超高齢化社会において歯周病への対策を準備万端にしておくことは不可欠である。

キーワード：歯周病，メタボリックシンドローム，糖尿病，肥満

Abstract

Considering dental and oral health programs in each life-stage, the content of adult health program is insufficient, compared to maternal and child health and school health program. In 2011, the Act concerning the Promotion of Dental and Oral Health was established. Based on this act, the approach to prevent periodontal disease and maintain periodontal health is developing among the adult population.

連絡先：山下喜久

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan.

Tel: 092-642-6353

Fax: 092-642-6354

E-mail: Yoshi@dent.kyushu-u.ac.jp

[平成26年4月15日受理]

Periodontal disease is a multiple factor disease caused by periodontal bacteria as local factors, systemic factors and environmental factors. We should pay attention not only to local factors but also systemic factors to prevent periodontal disease and maintain periodontal health. Many epidemiological studies including the Hisayama study have showed that systemic condition such as diabetes, obesity, and metabolic syndrome affect periodontal disease. On the other hand, periodontal disease affects systemic disease such as cardiovascular disease, low birth weight, respiratory disease, and diabetes.

The Health Japan 21 (second edition) advocates extending both life-span and healthy life-span. As much recent research has indicated the potential bidirectional association between oral and systemic health, maintaining oral and systemic health would contribute to increased healthy life-span. With the super-aging society in Japan, proactively addressing the issue of periodontal disease is necessary for improving oral and systemic health.

Keywords: periodontal disease, metabolic syndrome, diabetes, obesity

(accepted for publication, 15th April 2014)

I. はじめに

歯周病と齲蝕（むし歯）は歯科の二大疾患であり、これらが歯科医学の中で重要な位置を占める疾患であることは周知の事実である。しかし、齲蝕に比べると歯周病に関する国民の認識は未だ十分とは言えない。幼児の齲蝕予防に関する関心を例にとれば、1歳6か月児歯科健診や3歳児歯科健診の受診率は2011年度でそれぞれ93.2%と90.8%と極めて高い値を示すのに対し [1], 成人を対象とした歯周疾患検診の受診率を見ると未だに数%台に留まっており [2], 歯周病に対する国民の関心が十分でないことが明確である。3歳児歯科健診が1961年に [3], 1歳6か月児歯科健診が1977年に [3], それぞれが開始されたことに比べると歯周疾患検診の歴史が浅いことがその低受診率の一因と考えられるが、単に時を待てば受診率が向上するというものではない。歯周疾患検診は2000年に老人保健法に基づいた老人保健事業の一環として40歳および50歳の者を対象として開始されて以来、検診対象年齢層の拡充などの手が打たれて [4], 検診開始当初に比べれば検診数は増加しているが、前述のように現在でも決して満足できる受診率には達していない。2008年に老人保健法が廃止され、歯周疾患検診は新しく健康増進法に基づく健康増進事業に組み替えられたが [5], 相変わらず努力義務のままであり、法的な根拠が脆弱なため事業継続の財源の担保も容易ではなく、今後の各市町村における継続性も不透明である。一方、2011年に「歯科口腔保健の推進に関する法律」が制定され [6], 生涯にわたる口腔保健の維持向上のための国と地方公共団体の責務や基本的な施策が明示されたことで、都道府県や市町村における条例制定の動きが活発化しており、新規口腔保健政策の中で成人における歯周病の予防管理に対する試みは新たな局面を迎えている。健康日本21（第2次）では単に平均寿命の延伸だけでなく健康寿命の延伸をより強く進めることが謳われており [7], 歯周病と全身の健康の関連性に関するエビデンスが多数

報告される現状を踏まえると、今後の我が国が迎える超高齢化社会では歯周病への対策の準備を万端にしておくことは不可欠である。本稿では、歯周病と全身の健康、とくにメタボリックシンドロームとの関連性に焦点をあて、読者にこれからの歯科医療において、歯周病対策がいかに重要であるかを認識していただく契機としたい。

II. 歯周病と全身疾患

1. 歴史的背景

英国のW. Hunterが歯科の慢性炎症が原病巣となり遠隔の組織に炎症性の疾患を惹起する可能性を1900年にOral Sepsisとして提唱したように [8], 古くから局所の慢性炎症が間接的に遠隔の組織に波及して全身の健康に影響を及ぼすことが少なからず認識されていた。当時このような提唱は必ずしも全面的に受け入れられた訳ではなかったが、米国のF. Billingsらはこの仮説を裏付ける研究を進め、Focal Infection (病巣感染) という概念に到達し [9], 歯科疾患が関連する病巣感染はとくに菌性病巣感染として定義された [10]. ある意味で菌性病巣感染という概念には菌髄に炎症が波及した歯の保存的な歯科医療を否定する側面もあり、歯科治療で歯を無理に残すことよりも将来にリスクを抱えた歯の抜歯が優先される危惧もあったようで、菌性病巣感染の概念が歯科界で十分に成熟してこなかった理由にはこのような経緯があるのかもしれない。一方、1980年代になって歯周病細菌の研究が飛躍的な進歩を遂げると、歯周病を特異的細菌の感染症とする考え方が広まり、歯周局所から分離培養された*Porphyromonas gingivalis*を始めとするこれらの歯周病細菌が歯周局所のみならず全身に及ぼす影響について科学的なエビデンスが示されるようになった。

2. Periodontal Medicine

—歯周病と全身の健康の関係— [11]

1990年代に入ると、口腔の健康と全身の健康との関連性が疫学研究によって続々と明らかにされて、米国から

は歯周病が虚血性心疾患, 低体重児出産, 呼吸器系疾患, 糖尿病などの全身の健康に影響するとして「Periodontal Medicine」の概念が提唱された。これはかつての菌性病巣感染の復活を連想させる概念であるが, 大きな相違点はオリジナルの菌性病巣感染で主な原病巣として注目されていた根尖性の歯周病巣に代わって「Periodontal Medicine」では辺縁性の歯周病巣に焦点が当てられていることである。さらに, かつての菌性病巣感染の2次疾患は主に炎症性疾患であったが, 「Periodontal Medicine」の考え方では炎症性疾患ではない糖尿病や虚血性心疾患などの生活習慣病が2次疾患となっていることは注目すべき点と言える。

3. 歯周病と糖尿病 [12-14]

昨今, 歯周病と糖尿病の関係は相方向性であることが一般的に認められつつある。つまり, 糖尿病が歯周病を悪化させる一方, 歯周病の存在が糖尿病を悪化させることがある。多数の疫学調査結果から, 糖尿病患者は歯周病に多く罹患していることが示され, 歯周病は糖尿病の6番目の合併症と考えられている。また, 歯周病に罹患していると, 糖尿病患者では血糖コントロールが不良となることが指摘されている。

糖尿病が歯周組織状態に影響する主な理由としては, 糖尿病は易感染性であることが知られている。これは, 慢性的に高血糖の状態にあると, 初期の生体防御反応に重要な働きをするマクロファージや好中球は, 貪食した病原体を分解するために用いる活性酸素を産生する機能が衰えてしまうため, 歯周病細菌の感染が起りやすくなるためである。

歯周病が糖尿病に影響する機序として, 歯周病細菌は lipopolysaccharide (LPS, 内毒素) といった病原性因子を放出し, これに宿主側が反応しTNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインが産生される。これらのサイトカインはインスリン抵抗性を高め, インスリン作用を低下させることが分かっており, 歯周病細菌感染は炎症性サイトカインを介して血糖コントロールを悪化させる要因となる。

4. 歯周病と肥満 [15-17]

肥満は, 糖尿病をはじめ, 高血圧, 脂質異常症, 心血管疾患など数多くの疾患のリスク因子である。また, 疫学調査より, 普通体重の者に比べ肥満の者は歯周病の有病率が高いことが示され, 肥満は歯周病の発症や進行に影響することが言われている。肥満は軽度の慢性炎症状態とみなされ, 歯周病は局所的な炎症状態であることから, 炎症性サイトカインが肥満と歯周病を関連づけていると考えられる。さらに, 肥満, 特に内臓脂肪が蓄積すると, 炎症性サイトカインを含む生理活性物質を貯蔵している脂肪細胞からTNF- α などの物質が分泌され, これによって歯周組織の破壊が進むとされる。

肥満を共通の要因として高血糖, 脂質異常, 高血圧が

引き起こされ, これらの病態が合併した状態がメタボリックシンドロームである。歯周病は, 高血糖や肥満と関連がみられるため, メタボリックシンドロームと関係することは想像に難くないが, どのような関係が認められるのかを久山町研究で得たデータに基づいて考察してみたい。

III. 久山町研究から見える口腔と全身の健康の関係

久山町では九州大学大学院医学研究院が1961年から約50年の長期にわたり地域住民の大部分を包括的に追跡したコホート研究を継続しており, 久山町研究は世界でも有数の精度の高いコホート研究である。久山町研究に歯科健診が導入されたのは1998年である。歯周病の疫学研究には, 歯周病の検査としてCommunity Periodontal Indexが採用されることが多いが, 久山町研究では米国全国健康・栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey III) の方法を採用しており, 歯周ポケット深さやアタッチメントロスをミリ単位で評価でき, 歯周病の状況をより詳細に分析できる。今までに, 医科の検査データと歯科健診データの分析によって口腔と全身の健康の関係を示してきたが, 本報ではその一部を紹介する。

1. 歯周病と肥満, 耐糖能の関係 [17]

1998年の久山町成人健診の受診者の中で歯科健診を受診し, 10歯以上有する961名のうち女性584名について, 歯周病と肥満, 耐糖能の関係を調べた。歯周組織状態の評価は歯周ポケット深さとアタッチメントロスの平均値を用い, 上位20パーセントの値 (それぞれ歯周ポケットの平均深さ1.9 mm, 平均アタッチメントロス2.4mm) を保有していた場合を歯周病と定義した。耐糖能については, 耐糖能正常, 耐糖能異常, 糖尿病に分類して評価した。肥満の指標はBMIを用い, 25パーセントイル毎に4グループに分類した。

二変量解析では, 耐糖能が, 正常, 異常, 糖尿病になるにつれて, またBMIが増加するにつれて, 平均歯周ポケット深さも平均アタッチメントロスもいずれも明らかに悪くなる傾向がみられた。ところが, 多変量解析で, 耐糖能とBMIを同時に独立変数として投入し, 歯周病のリスク因子として認められている年齢, 歯垢スコア, 喫煙, 職業などで調整した結果, BMIは有意に関連していたが, 耐糖能には有意な関連が認められなかった。また, アタッチメントロスとの関連性は有意ではなかった。

歯周ポケットとBMI, 耐糖能の関係の結果は, 独立変数間の関連の強さが影響していると考えられる。BMIのみが歯周ポケット深さと関連しているというのではなく, BMIと耐糖能には比較的強い相関があると予想されるため, 耐糖能と歯周ポケット深さは間接的な関係である可能性, つまり直接的な関係が弱かった可能性が考えられる。

2. 歯周病とメタボリックシンドロームの関係 [18]

従来は、生活習慣病の中でも、とくに糖尿病が歯周病に強く関連すると考えられていた。しかし、最近では肥満を含めた脂質代謝異常への注目が集まっており、血糖値も含めて総合的に評価するメタボリックシンドロームと歯周病の関連性について久山町研究で検討した。

前述の調査対象者で、歯周病とメタボリックシンドロームの関係を男女ともに調べた。被検者全体の17%に該当する平均歯周ポケット深さ2.0mm以上を歯周病と定義した結果、男性377名では両者にとくに有意な関連性は認められなかった。しかし、女性584名ではメタボリックシンドロームの陽性項目数が増える毎に歯周病の発症リスクが有意に高いことが認められた(図1)。一方、被検者全体の6%に該当する平均アタッチメントロスが3.0mm以上を歯周炎と定義した場合には、同様の傾向を認めたもののその有意性は極端に低下した(図2)。平均アタッチメントロスは平均歯周ポケット深さに密接に関連することを考えると、平均アタッチメントロスとメタボリックシンドロームの弱い関連性は、平均アタッチメントロスと平均歯周ポケット深さの交絡を反映している可能性が高い。これらの結果は、過去からの歯周病歴の蓄積を示すアタッチメントロスはメタボリックシンドロームには強い関連性はなく、むしろ現在の炎症症状の強弱を現す歯周ポケット深さの方がより強い関連性を示している。すなわち、歯周病が進行しやすい体質的な問題よりも現状の炎症程度の方がメタボリックシンドロームには影響がより大きいと考えられる。

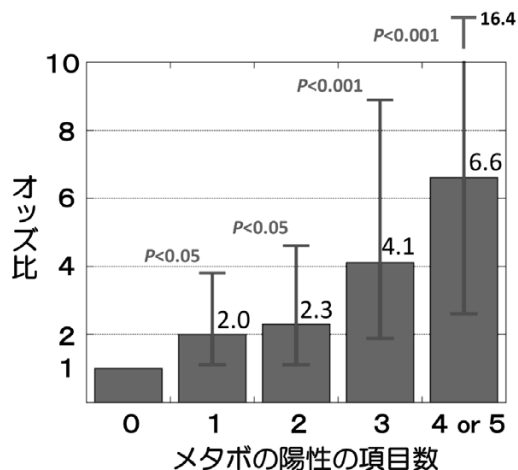


図1 女性における歯周ポケット深さ (PD) とメタボリックシンドロームとの関連性
平均PDが2.0mm以上を歯周病として定義して、メタボリックシンドローム(メタボ)の5つの判定基準の中すべてが陰性の者と比較し、陽性項目数が1, 2, 3あるいは4か5の者が歯周炎であるオッズ比を棒グラフで示した。オッズ比の算定には年齢、喫煙習慣、脂質異常症治療薬の服薬、総コレステロールで調整した多変量ロジスティック回帰分析を用いた。棒グラフ中央の縦線は95%信頼区間を示す。

3. 歯周病とメタボリックシンドロームの関係における性差 [19]

1998年の健診では歯科の健診体制の問題で全体の受診者の3分の1程度しか健診できず、男性の被検者数が少なかったことから男性で歯周病とメタボリックシンドロームの関連性が本当に認められないのかについては不明であった。そこで、歯科健診の体制を強化することで2,669名の健診を実施することができた2007年の久山町成人健診結果を基に、10歯以上の歯を持つ2,370名(男性1,040名、女性1,330名)について平均歯周ポケット深さを歯周病の定義として用いて同様の分析を行った。

上位20パーセントの平均歯周ポケット深さの値を歯周病として定義した場合、歯周病とメタボリックシンドロームの陽性項目数の間には女性では有意な関連が認められたが男性では有意ではなかった(図3)。男性と女性では上位20パーセントのカットオフ値が異なることから、カットオフ値による相互の関連性に及ぼす影響を検討した。まず、平均歯周ポケット深さのカットオフ値を男女ともに同値にした場合の有病率を求めたところ、平均歯周ポケット深さを2.0 mm以上保有していた者は男性で75.4%、女性では58.7%であった(図4)。また、2.5 mm以上保有では男性で39.0%、女性で25.0%、3.0 mm以上保有では男性21.4%、女性10.2%、3.5 mm以上保有では男性11.0%、女性4.6%であった。男性に比べて女性のほうが平均歯周ポケット深さは小さい傾向にあった。次に、平均歯周ポケット深さとメタボリックシンドロームの関係を多変量解析で検討した結果、男性ではカットオフ値を2.0 mm、2.5 mmとした場合には相互の

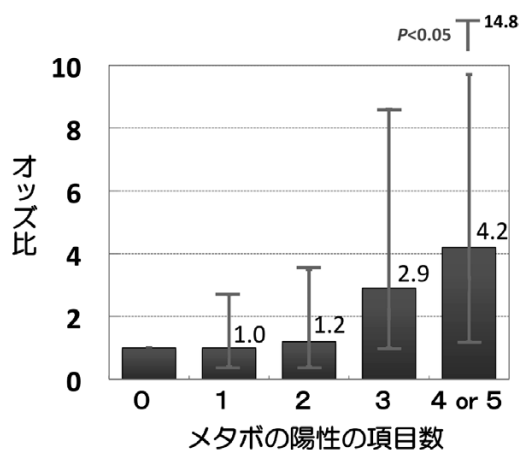


図2 女性における臨床アタッチメントロス (CAL) とメタボリックシンドロームとの関連性
平均CALが3.0mm以上を歯周病として定義して、メタボリックシンドローム(メタボ)の5つの判定基準の中すべてが陰性の者と比較して、陽性項目数が1, 2, 3あるいは4か5の者が歯周炎であるオッズ比を棒グラフで示した。オッズ比の算定には年齢、喫煙習慣、脂質異常症治療薬の服薬、総コレステロールで調整した多変量ロジスティック回帰分析を用いた。棒グラフ中央の縦線は95%信頼区間を示す。

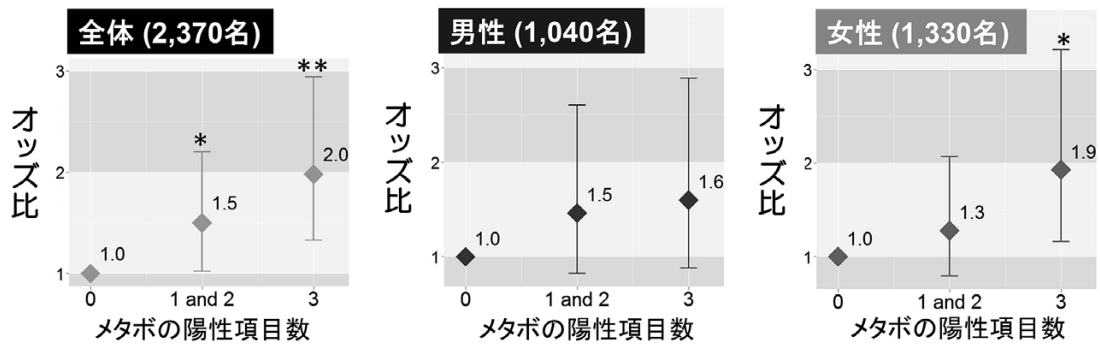


図3 歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性の性差

全体では平均歯周ポケット深さ (PD) が2.8 mm以上, 女性では平均PDが2.6 mm以上, 男性では平均PDが3.0 mm以上を歯周病として定義して, メタボリックシンドローム (メタボ) の5つの判定基準の中すべてが陰性の者と比較して, 陽性項目数が1か2あるいは3以上の者が歯周病であるオッズ比を菱形の点で示した。オッズ比の算定には年齢, 喫煙習慣, 飲酒量, 歯磨き回数で調整した多変量ロジスティック回帰分析を用いた。縦線は95%信頼区間を示す。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

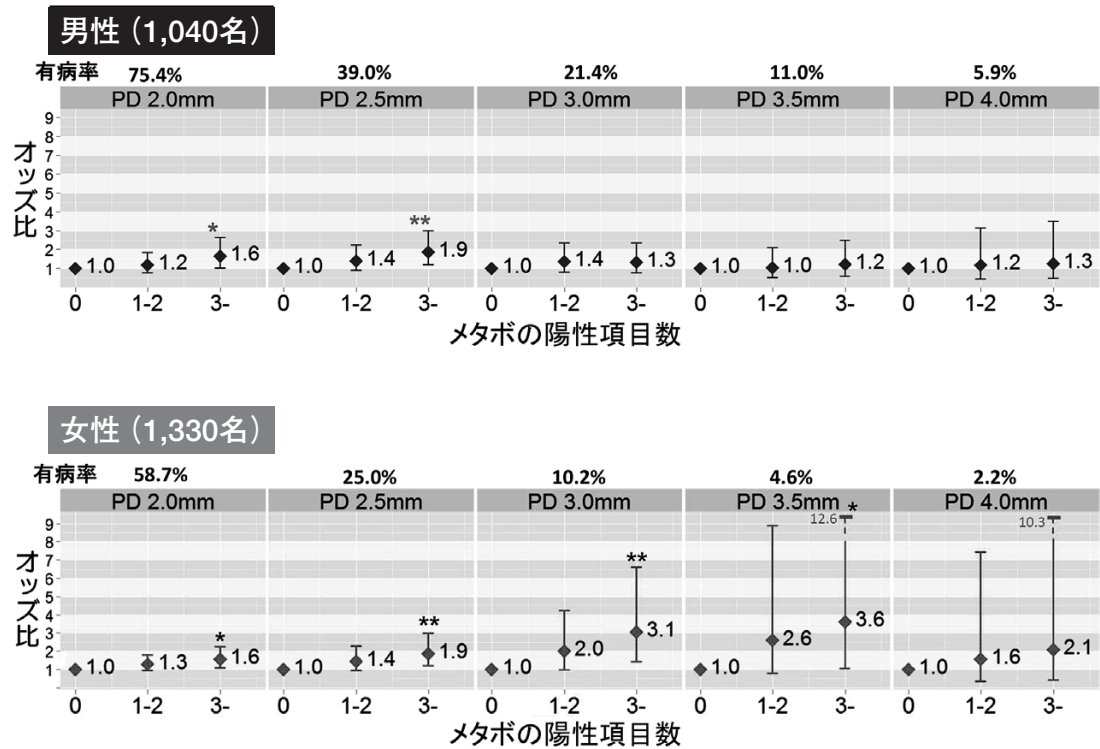


図4 平均歯周ポケット深さ (PD) のカットオフ値の変更による歯周病とメタボリックシンドロームとの関連性の変化
歯周病のカットオフ値をPDが2.0 mm, 2.5 mm, 3.0 mm, 3.5 mm, 4.0 mmと変化させた際の歯周病とメタボリックシンドローム (メタボ) の関連性の変化を図3と同様に示す。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

関連性が有意となったが, 3.0 mm以上では有意性は消失した。一方, 女性ではカットオフ値を増減させてもほぼ相互の関連性の有意性は保たれていた。ある平均歯周ポケット深さの保有の有無で歯周病を定義した際に, 男性では重度の歯周病 (平均歯周ポケット深さが大きい場合) とメタボリックシンドロームは関係が認められなかったが, 女性では歯周病の重症度に関わらずメタボ

リックシンドロームとの関係がみられた。

また, カットオフ値に依存せず, 平均歯周ポケット深さを連続した値で扱った際に, メタボリックシンドロームの各項目と関係が認められるか, 男女に分けて分析をした。歯周病の指標として, 平均歯周ポケット深さの他に, 現在の歯肉の炎症程度を評価できるプロービング時の出血の割合 (% of teeth with bleeding on probing; %

BOP) を用いた。平均歯周ポケット深さおよび%BOPとメタボリックシンドロームの各項目との関係を相関係数で評価したところ、女性では全ての項目が平均歯周ポケット深さおよび%BOPと有意に相関したのに対して、男性では腹囲と空腹時血糖が平均歯周ポケット深さと相関せず、%BOPと相関関係を示したのは収縮期血圧のみであった(表)。次に、多変量解析として共分散構造分

析を行った(図5)。この分析手法では多くの変数を少数個の共通因子にまとめ、その共通因子間の関係を検討することができる。平均歯周ポケット深さと%BOPは相関が強かったため「歯周病」という共通因子にまとめることができた。また、メタボリックシンドロームの項目について、HDLコレステロールと中性脂肪は「メタボリック因子1」、収縮期血圧、腹囲と空腹時血糖は「メ

表 歯周病のパラメーターとメタボリックシンドロームの各項目のピアソンの相関係数

変数	男性 (1,040名)					
	歯周ポケット深さ	%BOP	TG	HDL-ch	SBP	腹囲
%BOP	0.63***					
中性脂肪 (TG)	0.09**	0.03				
HDLコレステロール (HDL-ch)	-0.10**	-0.04	-0.46***			
収縮期血圧 (SBP)	0.08**	0.08**	0.21***	0.01		
腹囲	0.06	0.01	0.27***	-0.34***	0.28***	
空腹時血糖	0.02	0.01	0.13***	-0.08*	0.23***	0.22***

変数	女性 (1,330名)					
	歯周ポケット深さ	%BOP	TG	HDL-ch	SBP	腹囲
%BOP	0.60***					
中性脂肪 (TG)	0.10**	0.10***				
HDLコレステロール (HDL-ch)	-0.13***	-0.11***	-0.50***			
収縮期血圧 (SBP)	0.13***	0.16***	0.28***	-0.15***		
腹囲	0.14***	0.08**	0.28***	-0.25***	0.34***	
空腹時血糖	0.13***	0.09**	0.24***	-0.16***	0.33***	0.29***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

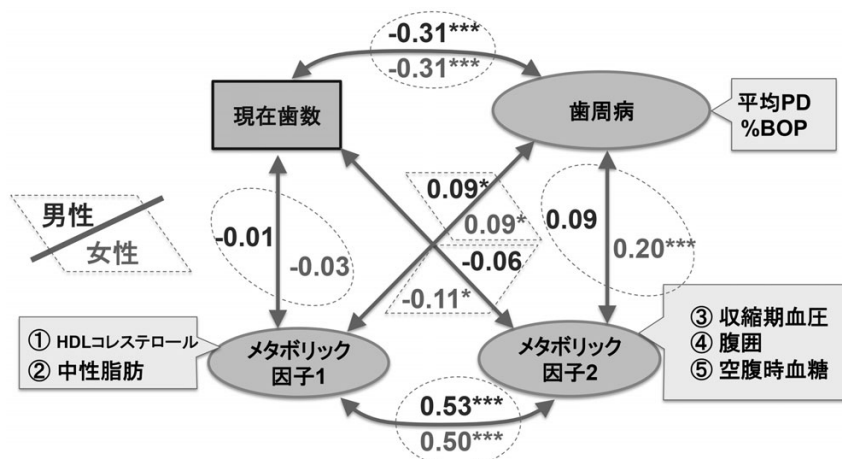


図5 メタボリックシンドロームの2因子モデルの変数間の標準化係数

共分散構造分析モデルを示す。楕円で囲まれたものは潜在変数(観測された変数を共通因子にまとめたもの)で、四角で囲まれたものは観測変数である。数値は標準化係数で、1あるいは-1に近いほど強い関係を示す(*, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$)。

平均歯周ポケット深さと%BOPは「歯周病」、HDLコレステロールと中性脂肪は「メタボリック因子1」、収縮期血圧、腹囲と空腹時血糖は「メタボリック因子2」の共通因子にまとめることができた。これらの共通因子の関係では、女性では全ての因子と有意な関係があったが、男性では「歯周病」と「メタボリック因子2」の関係が認められなかった。

タボリック因子2」にまとめることができた。これらの共通因子の関係では、女性では全ての因子と有意な関係があったが、男性では「歯周病」と「メタボリック因子2」の関係が認められなかった。よって、歯周病やメタボリックシンドロームの評価項目を連続量で扱った際に、この関連性には性差があることが確認された。これらの結果から、男性に比べ女性では歯周病はメタボリックシンドロームと強く関係することが示唆された。

以上の結果は、歯周病と全身の健康の関連性を踏まえた施策を考える上で性差を考慮する必要性を示しており、効果的な保健政策の策定には男女の特性を十分に理解することが重要であると考えられる。

IV. おわりに

歯科保健施策の現状

米国のHealthy People 2010や我が国の「健康日本21(第2次)」では、口腔保健が単に口腔の健康維持に留まらず、健康寿命の延伸のために重要であることが理念として謳われている。しかし、現実を見ると糖尿病、脳血管疾患、虚血性心疾患、がんをはじめとする生活習慣病に対する対策が「高齢者の医療の確保に関する法律」を法的根拠として40~74歳の被保険者を対象としたメタボ健診として知られる特定健康診査・特定保健指導として2008年から開始されているにも拘わらず、歯・口腔の健康の維持・増進はこの特定健康診査・特定保健指導に残念ながら組み込まれていない。このように健康高齢者の育成を目指した中・高齢者への現状の歯科保健対策は極めて不十分であり、以上に述べた我々の久山町における研究成果が前述の「歯科口腔保健の推進に関する法律」と相俟ってそのような歯科保健行政の閉塞感を打開する気運に繋がることを期待する。

文献

- [1] 口腔保健協会. 2014年版歯科保健関係統計資料—口腔保健・歯科医療の統計. 東京: 口腔保健協会; 2011.
- [2] 山下喜久. 歯周疾患検診の見直しについて. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「わが国の健康増進事業の現状把握とその評価および今後のあり方に関する調査研究」(研究代表者: 清原裕) 平成23~24年度研究報告書. 2013. p.55-7.
- [3] 日本歯科医師会. 略年表. 2013-9-17. <http://www.jda.or.jp/about/history.html> (accessed 2014-03-19)
- [4] 厚生労働省. 老人保健事業等の推進(1) 歯周疾患検診について. 2006.4.6. <http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/kaigi/040219/2-8a.html> (accessed 2014-03-19)
- [5] 健康増進法施行規則. 2014-02-24. <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000086.html> (accessed 2014-03-19)
- [6] 法律第九十五号(平二三・八・一〇)「歯科口腔保健の推進に関する法律」. 2014.3.18. http://www.shugiin.go.jp/itdb_housei.nsf/html/housei/17720110810095.htm (accessed 2014-03-19)
- [7] 厚生労働省. 健康日本21(総論). 2012.2.17. http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/s0.html (accessed 2014-03-19)
- [8] Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J.* 1900;1:215-6.
- [9] Billings F. Focal Infection as the cause of general disease. *Bull N Y Acad Med.* 1930;6:759-73.
- [10] 奥田克爾. 「菌性病巣感染」温故知新. *歯科学報.* 2010;110:288-91.
- [11] Williams RC1, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol* 2000. 2000;23:9-12.
- [12] Grossi SG, Genco RJ. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol.* 1998;3:51-61.
- [13] Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic health: current status. *Aust Dent J.* 2009;54(Suppl 1):S62-9.
- [14] Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-34.
- [15] Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007;86:400-9.
- [16] Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007;43:254-66.
- [17] Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M., et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodont Res.* 2005;40:346-53.
- [18] Shimazaki Y, Saito Y, Yoneyama K, et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res.* 2007;86:271-5.
- [19] Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N., et al. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol.* 2013;40:743-52.