162　血管内皮機能に着目した歯周病による血管疾患への影響	青山　典生

【目的】近年、歯周病が循環器疾患のリスクとなる可能性が指摘されているが、関連メカニズムについてはほとんど明らかになっていない。歯周病が循環器系へ影響する機序の解明が急務である。我々はこれまで動物モデルを用いた基礎研究から、特定の歯周病菌による感染がさまざまな循環器疾患を悪化させることを明らかにしてきた。また、臨床研究により、高血圧や糖尿病を有する循環器疾患患者では歯周病菌のより強い感染を認めることを示してきた。以上のことから、歯周病による細菌感染が、持続性の全身の炎症を誘導し、酸化ストレスの亢進により血管内皮細胞に影響する可能性があると考えた。本研究の目的は、全身炎症と血管内皮機能に着目し、循環器疾患患者での歯周病の状態を評価することである。

【方法】末梢血管疾患患者での歯周病の状態および全身の炎症マーカーの測定を行った。末梢血管疾患を有する者および末梢血管疾患を有さない対照群の者を被験者とした。測定項目として、既往歴の聴取、血中の炎症因子、臨床的な歯周病指標、口腔清掃状態の評価、歯周病菌に対する抗体価の測定、歯周病菌遺伝子の定量を行った。

続いて、血管内皮機能と歯周病の状態との関連の評価を実施した。被験者として、内科医院に通院している患者を対象として、血管内皮機能検査を行った。医科検査結果は診療録より採取し、冠動脈疾患の家族歴の聴取、喫煙、血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、肥満、身体活動量について調査するとともに、血中マーカーの測定を行った。歯周病検査として、口腔清掃状態など臨床的な歯周病指標の測定を行った。

【結果】末梢動脈疾患を有する患者では、対照群の被験者と比較して、統計学的有意に喪失歯数が多いことが明らかになった。末梢動脈疾患患者では血液中の炎症関連因子の値が上昇していることが認められた。血管内皮機能が低下している被験者群では欠損歯数が多く、歯の動揺の増加を認めた。多変量解析により年齢とヘモグロビン A1c の影響を補正した上でも、血管内皮機能の低下と歯の動揺との相関が認められた。

歯周病が循環器疾患に影響する機序の概念図



162. 血管内皮機能に着目した歯周病による血管疾患への影響

青山　典生

神奈川歯科大学 大学院歯学研究科 口腔統合医療学講座 歯周病学分野

Key words：歯周炎，血管内皮細胞，RH-PAT，慢性炎症，循環器疾患

緒　言

歯周病は中・高齢者において特に罹患率の高い感染性疾患であり、歯周組織での慢性炎症を主な特徴とする。歯周病患者では歯周病原細菌感染に伴い全身的な炎症マーカーが上昇することが知られている。一方、心筋梗塞や狭心症をはじめとした循環器疾患は主要な生活習慣病のひとつであり、わが国を含む先進諸国の死因として上位に挙げられる。循環器疾患の予防は、患者の生命やQOLの観点からだけでなく、経済的な側面からも喫緊の課題となっている。

歯周病と循環器疾患の関連が広く知られてきている。特に 2000 年以降、歯周病と心血管疾患の関連が大いに検討され始め、歯周病が循環器疾患のリスクとなる可能性があると報告されている［1］。歯周病はしばしば菌血症の原因となり、大動脈の石灰化、血管内皮傷害やプラーク形成の誘因となることが示されている。しかしながら、最近の総説において歯周病と循環器疾患との関連の重要性は認められるものの、その因果関係についてはほとんどわかっていないと言及されている［2］。

これまで我々は、循環器疾患モデルマウスを用いて、歯周病菌感染による腹部大動脈瘤の促進とその機序を明らかにした。さらに、歯周病菌感染による血管内膜肥厚、心筋虚血後のリモデリングの不全、心肥大の悪化、心筋炎の亢進を明らかにしてきた。さらに我々は臨床データによる解析も進めた。その結果、大動脈瘤患者での歯周病の悪化、Marfan 症候群患者での歯周病の特徴、脳梗塞と腎不全患者で感染が多い歯周病原細菌、歯数と全身炎症と抗体価の関連、高血圧を有する患者に多く感染している歯周病菌、肥満による歯周病菌感染の増加、糖尿病を有する循環器疾患患者での喪失歯数の増加について公表してきた。

過去の報告により、末梢血管疾患のひとつであるバージャー病患者では、歯周病との強い関連や歯周病原細菌に対する抗体価の上昇が示されている［3］。また、歯周病治療により、血管内皮機能の改善が得られることが示されている［4］。以上より、歯周病菌感染が持続的な全身の炎症を誘導し、酸化ストレスの亢進などを介して血管内皮細胞の機能に影響するという仮説を考えた。本研究の目的は、全身炎症と血管内皮細胞機能に着目して、末梢血管疾患患者での歯周病の状態を評価することである。

方　法

1.　末梢血管疾患の患者での歯周病の状態

末梢血管疾患を有する患者での歯周病の状態および全身の炎症マーカーの測定を行った。

被験者として、東京医科歯科大学医学部附属病院において、末梢動脈疾患を有する者および末梢血管疾患を有さない対照群の者を募集した。測定項目として、既往歴の聴取、血中の炎症因子や酸化ストレスの指標、臨床的な歯周病指標としてプロービングポケット深さ（PPD）、クリニカルアタッチメントレベル（CAL）、プロービング時の出血（BOP）の有無、アンケートによる日常の口腔清掃状態の評価、ELISA 法による末梢血中の歯周病菌に対する抗体価の測定、リアルタイム PCR 法による唾液およびプラーク内の歯周病菌遺伝子の定量を行った。

解析方法として、対照群と比較して、末梢動脈疾患の患者群で全身的な炎症の亢進が認められ、歯周病との相関があるかを分析した。

2. 血管内皮機能と歯周病との関連

血管内皮機能と歯周病の状態との関連を評価した。

被験者として、神奈川県横須賀市の一般内科医院に通院している患者を対象とした。被験者に対し、血管内皮機能検査として、reactive hyperemia peripheral arterial tonometry（RH-PAT）により反応性充血による指尖脈波の変化を測定した。この血管内皮機能検査では、被験者の指先へ専用のプローブを装着し、仰臥位にて 15 分間安静にさせ、指尖脈波の計測後、自動解析により血管内皮機能指数を求めた。医科検査結果は診療録より採取し、特に血管内皮機能に関連する因子である冠動脈疾患の家族歴、喫煙、血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、肥満、身体活動量について調査するとともに、ヘモグロビン A1c（HbA1c）をはじめとした血中マーカーの測定を行った。歯周病検査として、全ての歯における口腔清掃状態、PPD、CAL、BOP の有無を測定した。

解析方法として、血管内皮機能の検査値を基に被験者を 2 群に分け、血管内皮機能が正常な群と低下している群において歯周病指標を統計学的に比較した。

結　果

1. 末梢血管疾患の患者での歯周病の状態

末梢動脈疾患を有する患者では、それ以外の循環器疾患を有する患者と比較して、統計学的有意に喪失歯数が多いことが明らかになった。さらに、末梢動脈疾患患者では血液中の CRP や TNF-α の値が上昇していることが認められた。一方、PPD や CAL、BOP については末梢動脈疾患患者とコントロール患者との差は認めなかった。インターロイキン-6 については、末梢動脈疾患患者で上昇傾向が認められたものの、統計学的な差はなかった。歯周病菌に対する抗体価や歯周病菌数についても、群間での差を認めなかった。

2. 血管内皮機能と歯周病との関連

血管内皮機能が低下している群では、正常の群と比較して平均年齢が高かった。性別に関しては両群で差がなかった。喫煙の状況については、両群間で差を認めなかった。HbA1c は血管内皮機能低下群において低値であった。その他の医科的指標として、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧については群間に差を認めなかった。高血圧症、脂質異常症、網膜症、腎症、神経障害の有病者についても、両群で差がなかった。

歯科的指標では、血管内皮機能低下の群で欠損歯数が多く、さらに歯の動揺の増加を認めた（図 1）。一方、PPD や CAL、BOP については両群間に差を認めなかった。多変量解析により年齢と HbA1c の影響を補正した上でも、血管内皮機能の低下と歯の動揺との相関が認められた。

考　察

以上の結果から、末梢血管疾患がある者では全身炎症の亢進とともに歯周病の状態の悪化が認められた。また、血管内皮機能が低下している者でも、歯周病の状態が悪化していると示唆された。これらの結果から、歯周病患者では、歯周組織での感染が持続的な炎症を誘発し、一過性の菌血症や全身炎症の惹起を招き、血管内皮機能の低下およびそれに続く血管疾患につながっている可能性がある。

一方、本研究の限界として、横断研究であることから因果関係の証明はできない。すなわち、歯周病が血管疾患の原因因子になるかについては、さらなる解析が必要である。あるいは、歯周病と血管疾患には共通の素因があり、その素因を有する者ではいずれの疾患をも発症しやすい可能性も指摘できる。

結論として、末梢血管疾患を有する患者および血管内皮機能の低下した者では、歯周病の状態が悪化していることが明らかになった。今後も、関連メカニズムを理解するためのペリオドンタルメディシン研究が必要である。

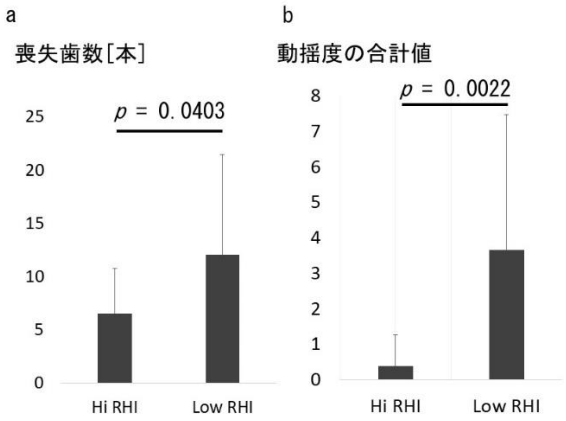


図 1. 血管内皮機能と喪失歯数および歯の動揺

a) 血管内皮機能による 2 群間で、喪失した歯の本数が有意に異なっていた。血管内皮機能低下群（Low RHI）では、血管内皮機能が低下していない群（Hi RHI）と比較して、統計学的有意に喪失歯数が増加していた（対応のない t 検定、p=0.0403）。

b) 血管内皮機能による 2 群間で、歯の動揺の総和が有意に異なっていた。血管内皮機能低下群（Low RHI）では、血管内皮機能が低下していない群（Hi RHI）と比較して、統計学的有意に歯の動揺度の合計値が増加していた（対応のない t 検定、p=0.0022）。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野の和泉雄一先生、呉圭哲先生、および神奈川歯科大学大学院歯学研究科歯周病学分野の三辺正人先生、藤谷崇人先生、横須賀タワークリニックの平田文彦先生である。

文　献

1) Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. Circulation. 2008 Apr 1;117(13):1668-74. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18362228 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507

2) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM; 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. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012 May 22;125(20):2520-44. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22514251 DOI: 10.1161/CIR.0b013e31825719f3

3) Chen YW, Iwai T, Umeda M, Nagasawa T, Huang Y, Takeuchi Y, Ishikawa I. Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease. Int J Cardiol. 2007 Oct 31;122(1):79-81. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17207873 DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.032

4) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 2007 Mar 1;356(9):911-20. PMID: 17329698 DOI: 10.1056/NEJMoa063186