

令和元年6月17日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11850

研究課題名(和文) 歯周病の病態変化が動脈硬化性疾患の発症・進展に与える影響の解明

研究課題名(英文) Association between aggravation of periodontal disease and progression of arteriosclerosis

研究代表者

村上 任尚 (MURAKAMI, Takahisa)

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：70451606

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大迫研究のコホート集団において、無歯顎者の高血圧発症リスクは、有歯顎者と比較して高く、無歯顎であることが将来の高血圧発症のリスク因子ないし予測因子である可能性が示唆された。また、統計学的に有意ではないものの、歯周病の悪化(重度歯周病罹患歯数の増加)が動脈硬化の進行と関連する傾向が認められた。

すなわち、将来の動脈硬化性疾患の発症予防を考える上で、歯周病の罹患そのものを回避するだけでなく、悪化を抑制することが重要であると考えられる。一方で、歯周病の進行と動脈硬化性疾患との関連には、残存歯数の減少そのものも影響を与えていることが示唆され、詳細解明のためには更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究における解析対象は、これまでに高い精度と質をもつ「大迫研究」の成果に裏づけされたコホート集団であり、解析に用いたデータの信頼性は担保されている。

本研究から得られた歯周病の罹患および悪化が動脈硬化の進行に関連するという結果は、歯科的介入による脳血管疾患発症予防の可能性を示唆するとともに、口腔の健康が悪化する以前の壮年世代に対して適切な歯科保健行動が健康寿命の延伸に重要であることを示す意味でも意義のあるものである。

研究成果の概要(英文)：In the cohort of the Ohasama study, the risk of developing hypertension in edentulous persons was higher than those with teeth. This suggests that being an edentulous may be a risk or predictor of future development of hypertension. Furthermore, the increased number of periodontal diseased teeth was associated with the progression of arteriosclerosis.

In preventing the arteriosclerosis, it is important not only to prevent periodontal disease but also to prevent aggravation. On the other hand, the relationship between the progression of periodontal disease and arteriosclerosis is considered to be affected by the decrease in the number of teeth, and further study is considered necessary.

研究分野：社会系歯学

キーワード：前向きコホート 動脈硬化 歯周病 疫学

1. 研究開始当初の背景

わが国は、医療技術の進歩や生活環境の改善などにもない男女ともに平均寿命が 80 歳を超え、人口の 4 人に 1 人が 65 歳以上という超高齢社会となった。これは、死因の第一位である悪性新生物もさることながら、心疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患による死亡者数も減少した結果である。しかしその反面、特に脳血管疾患については、たとえその発症が致死的でなかったとしても認知機能や運動機能の障害を残すことが少なくない。認知・運動など日常生活を司る機能の障害は、周囲の介護を必要とすることから、本人の QOL の低下のみならず介護負担や医療・介護に関わる経済負担をも引き起こす。そのため、医学的見地のみならず社会的見地からも脳血管疾患およびその発症基盤である動脈硬化の病態解明、予防・治療法の解明が強く望まれている。

そのような背景を踏まえ、口腔と動脈硬化についてはこれまで多くの疫学調査が行われ、歯の欠損と動脈硬化との関連[1]や、歯周病と動脈壁肥厚との関連[2]などが報告されている。歯周病と脳卒中についてもいくつかの報告[3] [4]によってその関連性が示唆されている。

これまでに申請者の所属分野では、岩手県花巻市大迫町に居住する 55 歳以上の住民を対象に歯周病と血圧や動脈硬化性疾患との関連について調査し、横断的な解析を行ってきた。例えば、横断研究(若手研究 B, 課題番号 19791629)にて、歯周病と脳梗塞(ラクナ梗塞)との関連を検討し、歯周病による歯槽骨吸収が重症化するほどラクナ梗塞の有病率が高いことを示している(図 1)。

横断的検討ながらこれまでに得てきた知見は、歯周病が脳心血管疾患に影響を与えている可能性を強く疑わせるとともに、詳細な縦断的な研究の必要性を強く示すものであった。

一方、これまでに行われている縦断研究は、ベースライン時の歯周病の病態がその後の動脈硬化の病態と関連しているかどうかという視点からの報告がほとんどである。しかし、歯周病は動脈硬化と同様に経時的にその病態は大きく変化し、ある一時点の診査時の歯周状態は、歯周病に罹患してから診査時までの、時には何十年にもわたる履歴を反映した結果とも考えられる。そのため、歯周病罹患以降の経過あるいは歯科的介入による変化が、動脈硬化の病態にどのような影響を及ぼすかについて明らかにすることは、より直接的に歯周病と動脈硬化の関連を議論する上で、重要なテーマの一つと言える。

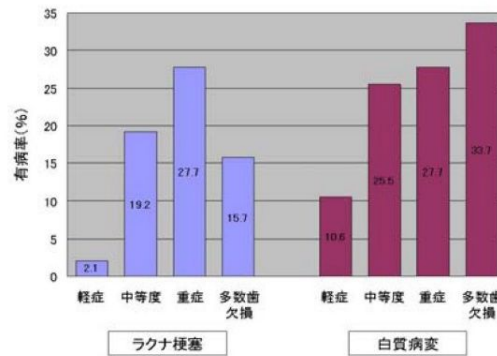


図 1 歯槽骨吸収の重症度と脳血管障害の有病率

<引用文献>

1. Desvarieux, M., et al., *Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST)*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2120-5.
2. Soder, P.O., et al., *Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1195-200.
3. Joshipura, K.J., et al., *Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 47-52.
4. Wu, T., et al., *Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(18): p. 2749-55.

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の縦断研究の手法に加え、ある一定の観察期間における歯周病の悪化もしくは改善といった病態変化に着目し、同じ時期の動脈硬化の病態の変化や動脈硬化性疾患の発症とどのような関係にあるかを明らかにすることである。また、今後のより大規模かつ詳細な研究を視野に入れ、コホート集団の拡大を図ることがもう一つの目的である。

3. 研究の方法

本研究は、申請者らが参画している「岩手県花巻市大迫町における家庭血圧に基づく疫学研究」(通称:大迫研究)のコホート集団(岩手県花巻市大迫町住民)を対象として、同プロジェクトによって継続されている医科・歯科検診から得られるデータを基に解析を行うものである。

大迫研究は、1986年に東北大学医学系研究科が中心となって開始された、岩手県花巻市大迫

町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。2017年に主たる研究機関が帝京大学に移った現在、東北大学、東北医科薬科大学、山形大学、滋賀医科大学、京都光華女子大学、岩手医科大学、日本医科大学、佐賀大学ならびに昭和薬科大学といった多数の研究機関が参画する多施設共同研究となっている。歯科検診は2004年に東北大学歯学研究科加齢歯科学分野が参画した時点から導入されており(2005年から本格始動)、2016年度からは申請者が所属する東北医科薬科大学も連携して実施している。

大迫研究では、対象となる岩手県花巻市大迫町を4つの地域に分け、1年ごとに異なる地域の検診を行っている。すなわち、4年ごとに同地域の検診を行うことになるため、4年間隔での追跡調査が可能となっている。

検診では、歯科学検査として歯科医師による口腔内診査(歯数・歯周病診査)および聞き取り調査、医科学検査として動脈硬化の指標に加え、交絡因子となりえる身長・体重・ウエスト周囲径・BMI・家庭血圧および随時血圧・血液生化学データ・生活習慣についての調査を実施し、各種データを収集した。

本研究の申請期間内に得られたデータと、過去に実施された検診データを基に、歯周病の病態変化と動脈硬化および血圧との関連を統計学的に検討した。

4. 研究成果

(1) コホートの拡大

本研究期間である平成28年度、29年度、30年度において、それぞれ121名、88名、101名に対して歯科検診および医科検診を実施し、各種データを取得してコホートを拡大した。

(2) 歯の有無と高血圧発症リスクの関連

大迫研究では、1997年、当時岩手県花巻市大迫に居住していた全住民を対象に、歯数に関する設問を含む自記式質問紙を用いて悉皆調査を実施している(ベースライン調査)。本研究課題の関連解析として、その自記式質問紙に回答が得られるとともに、同時期に行った検診にて随時血圧データが採得できた1075人から、ベースライン調査時に高血圧症を発症しておらず、その後のフォローアップ調査(2002年、2006年、2007年)に1回以上の参加を認めた663人を解析対象として抽出し、歯周病の進行を反映する指標の一つである歯数と、その後の高血圧発症との関連を検討した。

高血圧発症日(観察終了日)は、フォローアップ調査における最終の高血圧未発症確認日と、初回の発症確認日の中間日と定義した。

解析対象者のベースライン時の平均年齢は57.9歳、男性27.6%、収縮期/拡張期血圧平均値は123.7/69.6 mmHgであった。平均追跡期間は6.7年で、フォローアップ調査時における高血圧症の発症率は全体で48.4%であった。年齢、性別、ベースライン時の収縮期血圧値を含む各種危険因子を補正項目としたCox比例ハザードモデルを用いて、歯の有無とその後の高血圧発症リスクとの関連を検討したところ、歯周病進行の終末点と考えられる無歯顎者(残存歯0本)の高血圧発症リスクは、有歯顎者(1歯以上残存)と比較して全体で1.61倍($p=0.003$)高いことがわかった(図2)。男女層別では女性で1.67倍($p=0.007$)高く、男性においては有意ではないものの1.54倍($p=0.181$)と高い傾向を認めた。すなわち、無歯顎であること、言い換えると歯周病の進行やより長期の罹患が、後の高血圧発症のリスク因子ないし予測因子となる可能性を示唆している。

一方で、本検討において、歯の本数は自己申告によるものであり、歯を喪失してからの期間も不明である。また、血圧についても、現在重視されている家庭血圧による評価が出来ていないこともあり、より詳細なデータによる検証が必要であると思われる。

(3) 歯周病の病態およびその進行と動脈硬化との関連

歯科検診が本格導入した2005年から本研究期間を含む2018年の間に、大迫検診の医科検診および歯科検診を受診したもののうち、歯周病の評価が出来ない無歯顎者および歯周ポケット測定歯がないものを除外するとともに、解析に必要なデータに欠損がなく、かつ4年の間隔をあけて2度の検診受診データが得られた285名を抽出して、歯周病の状態と動脈硬化との関連を検討した。

口腔内に残存する全ての歯(残根歯以外)を対象に歯周病検査を実施し、歯周ポケットの最大値が6mm以上の歯を重度歯周病罹患歯と定義して、残存歯(現在歯)数の多少を問わず口腔内に存在する重度歯周病罹患歯数を算出した。解析対象者285名のうち、初回受診時に重度歯周病罹患歯数が0歯の者(0群)は160名、1~2歯(1群)は69名、3歯以上(2群)は56名

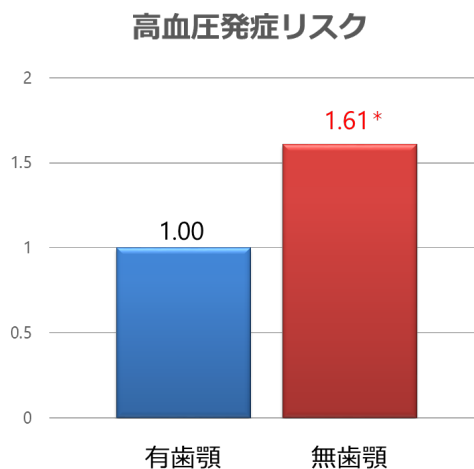


図2 歯の有無と高血圧発症リスク

であった。3つの群において年齢に差はなく、罹患歯が多い群ほど男性および喫煙者の割合が高く、BMI 高値であった。

既知のリスクファクター（年齢、性別、BMI、降圧薬服用、脳血管疾患既往、喫煙、飲酒、現在歯数）を補正項目として、共分散分析を用いて検討を行ったところ、初回受診時において、歯周病罹患歯数が3歯以上の群は、0歯ないし1~2歯の群に比較して家庭収縮期血圧が高く（ $p=0.049$ ）（図3）、動脈硬化指標（脈波伝播速度：baPWV）も高値（ $p=0.017$ ）（図4）であった。

さらに、重度歯周病罹患歯数が、4年間で減少した群、変化しなかった群、増加した群に分けて比較したところ、統計学的に有意ではないものの、歯周病罹患歯数が増加した群、すなわち歯周病の悪化が認められた群の方が、そうでない群と比較して動脈硬化指標（脈波伝播速度：baPWV）の増加量がより多い傾向が認められた（ $p=0.2322$ ）（図5）。血圧値については、同様の結果は観察されなかった。

本検討における重度歯周病罹患歯数の減少には、4年後に残存している歯の状態改善だけでなく、予後不良歯の抜歯に伴う減少も含まれる。4年間で歯数に変化がなかったものに対象を限定して解析を行ったところ、動脈硬化指標に関しては、前述の結果とほぼ同様の結果が得られたが、血圧値については一定の結果は認められなかった。このことは、歯周病罹患歯数と動脈硬化との間の関連には、歯数減少そのものの影響の存在も示唆するものと考えられた。

以上の結果から、歯周病罹患歯数が多く歯周病が重症（罹患部位が広範）であるほど、血圧値、動脈硬化指標が高値となりやすく、さらに、重症度によらず経年的な歯周病の悪化も動脈硬化の伸展に関連することが示唆された。

将来の動脈硬化性疾患の発症予防を考える上で、歯周病の罹患そのものだけでなく、悪化を抑制することが重要であると考えられる。

その一方で、口腔の健康状態が循環器疾患に与える影響のメカニズムは複雑であり、歯周病の進行だけでなく、歯数の変化そのものも動脈硬化に影響を与える可能性も示唆され、今後の検討の余地も残された。

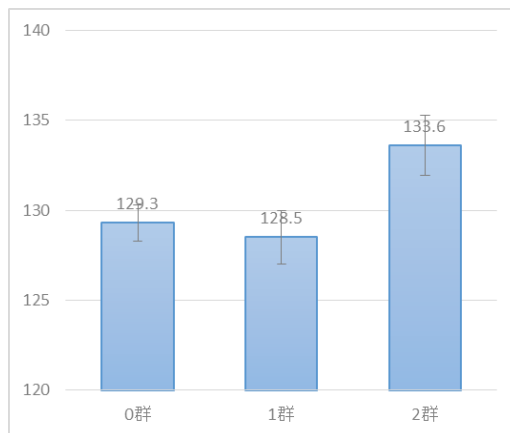


図3 重度歯周病罹患歯数と家庭収縮期血圧

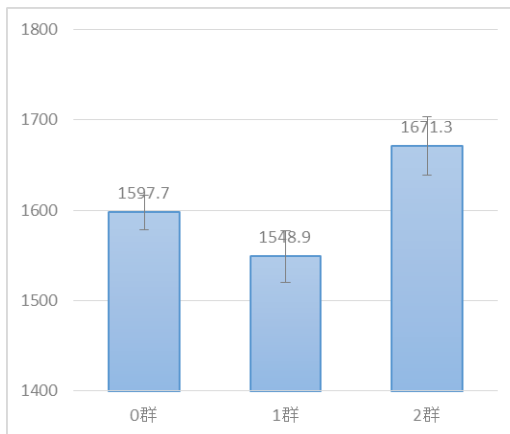


図4 重度歯周病罹患歯数と baPWV

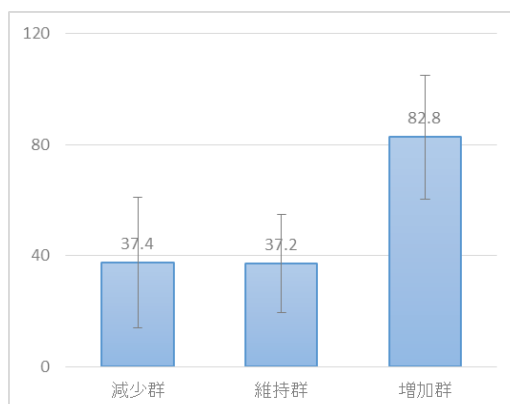


図5 重度歯周病罹患歯数の変化と baPWV 変化量

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Saito, S., Ohi, T., Murakami, T., Komiyama, T., Miyoshi, Y., Endo, K., Satoh, M., Asayama, K., Inoue, R., Kikuya, M., Metoki, H., Imai, Y., Ohkubo, T. and Hattori, Y., Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: a 4-year prospective cohort study from the Ohasama study, BMC Oral Health, 査読有, 18 巻, 2018, 142
doi: 10.1186/s12903-018-0602-7

〔学会発表〕(計 11 件)

村上 任尚、佐藤 倫広、浅山 敬、菊谷 昌浩、佐藤 利栄、澤田 亨、永田 拓也、阪口 将登、浅野 仁美、田中 麻理、服部 佳功、今井 潤、目時 弘仁、大久保 孝義、地域一般住民における歯の有無と高血圧発症リスクの関連～大迫研究～、第 54 回日本循環器病予防学会学術集会、2018 年

平塚 貴子、村上 任尚、佐藤 倫広、小宮 山貴将、齋藤 翔、大井 孝、遠藤 耕生、浅山 敬、菊谷 昌浩、井上 隆輔、坪田 恵、村上 慶子、目時 弘仁、今井 潤、服部 佳功、大久保 孝義、歯数と

家庭血圧日間変動との関連 - 大迫研究 - 、第 29 回血圧管理研究会、2017 年
齋藤翔、村上任尚、大井孝、平塚貴子、服部佳功、大久保孝義、地域在住高齢者において
多数歯欠損は認知機能低下と関連する - 大迫研究における 4 年間の縦断的検討 - 、日本老
年歯科医学会第 28 回総会・学術大会、2017 年
齋藤翔、村上任尚、大井孝、遠藤耕生、平塚貴子、服部佳功、大久保孝義、地域一般住民
における咬合支持、義歯装着と認知機能低下との関連：大迫研究、日本補綴歯科学会第 126
回学術大会、2017 年
佐藤倫広、村上任尚、浅山敬、菊谷昌浩、井上隆輔、坪田恵、小原拓、村上慶子、松田彩
子、原梓、野村恭子、目時弘仁、今井潤、大久保孝義、一般地域住民における家庭血圧に
基づく高血圧の分布 - 大迫研究 - 、第 66 回東北公衆衛生学会、2017 年
齋藤翔、村上任尚、大井孝、三好慶忠、小島千洋、平塚貴子、佐藤倫広、大久保孝義、今
井潤服部佳功、地域一般住民における歯周病と認知機能低下との関連：大迫研究、日本老
年歯科医学会第 27 回総会・学術大会、2016 年
村上任尚、大井孝、齋藤翔、平塚貴子、佐藤倫広、菊谷昌広、目時弘仁、今井潤、服部佳
功、大久保孝義、大迫コホートにおける歯科口腔保健の推進、第 65 回東北公衆衛生学会、
2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

東北医科薬科大学医学部 衛生学・公衆衛生学教室

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/PHHE/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。