

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10119

研究課題名（和文）血管内皮機能を介した歯周病による循環器系への影響の解析

研究課題名（英文）Effect of periodontal disease on circulatory system via vascular endothelial function

研究代表者

青山 典生（Aoyama, Norio）

神奈川歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：30611024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：歯周病が細菌感染および全身炎症を惹起し、血管内皮細胞の機能に影響することで、特に血管疾患の発症や進行につながるのではないかと仮説を立案した。この仮説を検証するため、本研究の目的は、末梢血管疾患患者と健常者において歯周病や全身炎症の状態を比較することとした。本研究の被験者として、複数の医療機関において、健常者と末梢血管疾患患者をリクルートした。血管内皮機能の検査、および歯周病検査を実施した。血管内皮機能が高い被験者と低い被験者において歯周病を含む口腔の状態を比較したところ、血管内皮機能が悪化した群では歯の動揺度が増加していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病と循環器疾患の関連が知られているが、歯周病治療によって循環器疾患が抑制できるかについてはわかっていない。そこで我々は血管内皮細胞に着目し、歯周病との関連を調査した。歯周病と循環器疾患とが関連する理由がわかれば、治療のターゲットとして制御することにより、歯周病の管理が最終的に循環器疾患予防につながる可能性があり、多くの循環器疾患患者および生活習慣病を有する予備軍の人たちの健康に対して、大きな利益が得られる。

研究成果の概要（英文）：We hypothesized that periodontal disease induces bacterial infection and systemic inflammation, and affects the function of vascular endothelial cells, particularly leading to the onset and progression of vascular disease. The purpose of this study was to compare the conditions of periodontal disease and systemic inflammation in peripheral vascular disease patients and healthy subjects. Healthy subjects and patients with peripheral vascular disease were recruited as subjects for this study at multiple medical institutions. A test of vascular endothelial function and periodontal disease examinations were performed. We found that the group with worsened vascular endothelial function had increased tooth mobility.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周病 血管内皮細胞 循環器疾患 感染 炎症 ペリオドンタルメディシン

1. 研究開始当初の背景

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。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ことなどから、循環器疾患の予防は喫緊の課題である。

現在、歯周病と循環器疾患の関連が広く知られている。両疾患とも不規則な生活習慣、喫煙および糖尿病など共通のリスク因子を有するという特徴がある。これら、既知の交絡因子を補正した上でも、歯周病患者ではその後の循環器疾患発症のリスクが高いことが示されている。

歯周病と循環器疾患の関連は認められているものの、アメリカ心臓協会がステートメントとして公表した総説で、歯周病と循環器疾患の因果関係についてはいまだにわかっていないと評価している (Circulation 2012)。これは、歯周病が循環器疾患の進行に影響を及ぼすという明確なエビデンスが確立していないことに基づいている。

われわれの研究グループでも、歯周病と循環器疾患の関連について研究を進めてきた。この中で、動物モデルを用いた基礎研究結果からは、歯周病菌感染が大動脈瘤や内膜肥厚など、血管疾患を悪化させやすいことがわかった。また、1,000例超の循環器疾患患者データを収集し解析した臨床研究から、同年齢の人と比較して末梢血管疾患患者では歯の喪失が非常に多いことなどを見出してきた。

2. 研究の目的

上記のような背景から、歯周病が細菌感染および全身炎症を惹起し、血管内皮細胞の機能に影響することで、特に血管疾患の発症や進行につながるのではないかと仮説を立案した。この仮説を検証するため、本研究の目的は、末梢血管疾患患者と健常者において歯周病や全身炎症の状態を比較すること、および歯周病患者において血管内皮機能低下が認められるかを検証することとした。

本研究の学術的な特色は、血管内皮細胞に着目して、医学と歯学とつなぐ疾患メカニズムに迫ろうとしていることである。本研究の成果から、血管内皮を介した疾患関連メカニズムが明らかになれば、それを起点にペリオドンタルメディシン分野の研究が飛躍的に進むことが期待される。

3. 研究の方法

本研究の被験者として、複数の医療機関において、健常者(ただし歯周病は除く)と末梢血管疾患患者をリクルートする。血管内皮機能に着目した循環器疾患と歯周病の関連解析を目的とし、以下の研究計画を実施する。

(1) 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

末梢血管疾患を有する被験者および全身疾患を有さない対照群としての被験者を募集する。各種検査から得られたデータを、末梢血管疾患患者群と健常者群(対照群)とで統計学的に比較する。また、血中の歯周病原細菌に対する抗体価や血管内皮機能障害に関連する物質などを計測し、疾患発症と関連の強い因子を推定していく。特に歯周病のどのような病態や細菌が、末梢血管疾患の発症や進行に影響している可能性があるかに着目して、評価を行っていく。

(2) 血管内皮機能と歯周病の状態との関連の評価

被験者を対象として、血管内皮機能検査を行う。血管内皮機能検査として、RH-PAT (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) により反応性充血による指尖脈波の変化を測定する。RH-PAT 検査には15分ほど時間を要するため、希望者に対してのみ本検査を実施する。

医科検査結果を診療録より採取する。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聴取するとともに、各種検査を実施する。

被験者を歯周炎患者群と非歯周炎患者群(対照群)とに区分して、血管内皮機能の検査値を統計学的に比較する。また、血管内皮機能の検査値と各歯周病検査指標との関連を分析し、関連の強い歯周病検査指標を同定する。

4. 研究成果

被験者をリクルートし、上記のような検査を実施した。RH-PAT 検査を元に血管内皮機能の評価し、血管内皮機能が高い被験者と低い被験者において、歯周病を含む口腔の状態を比較したところ、血管内皮機能が悪化した群では歯の動揺度が増加していることがわかった。

歯の動揺度は、歯を支える歯周組織の破壊程度を表す指標のひとつであり、一般的に歯科臨床において頻用される検査である。歯周病が進行すると歯の動揺が増し、最終的に歯の脱落に至る。このことから、歯の動揺度の増加は歯周病の悪化や過大な咬合力がある状態を反映し、不良な口腔状態のひとつである。

血管内皮機能が悪化している被験者群で歯の動揺度の増加を認めたことから、血管内皮機能

が低下した者では口腔状態が悪化していることが示された。

一方、その他の歯周病指標であるプロービングポケット深さやクリニカルアタッチメントレベル、プロービング時の出血の有無なども評価したが、血管内皮機能との関連は見いだせなかった。歯の本数に関しては、血管内皮機能低下群で有意に低い値を示したことから、やはり歯周病など口腔疾患の悪化により歯の喪失に至った可能性が考えられる。プラーク付着程度は両群で同程度であった。

歯の動揺度と血管内皮機能との関連について、交絡因子の影響を排除するため、多変量解析を実施した。関連が認められたヘモグロビン A1c、年齢について補正を行ったところ、やはり歯の動揺度と血管内皮機能の関連が認められた。このことから、歯の動揺度は独立して血管内皮機能と相関のある因子であると考えられる。

被験者について、当初想定していたほどの被験者を集めることは困難であった。この理由として、RH-PAT 検査は低侵襲とはいえ、5分間にわたり駆血状態を維持することから被験者の不快感は多少認められ、またやや暗く、周囲の雑音がないような適切な環境を持続的に用意することが現実的に臨床現場の中で難しい場面があったことが挙げられる。RH-PAT 検査がより簡易的に実施できるとなると、研究のみならず臨床応用へもニーズが広がっていく可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fukushima Taku, Yonetsu Taishi, Aoyama Norio, Tashiro Akira, Niida Takayuki, Shiheido-Watanabe Yuka, Maejima Yasuhiro, Isobe Mitsuaki, Iwata Takanori, Sasano Tetsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of Periodontal Disease on Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for De Novo Coronary Lesions in Non-Smokers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujitani T, Aoyama N, Hirata F, Minabe M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Association between periodontitis and vascular endothelial function using noninvasive medical device-A pilot study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res.	6. 最初と最後の頁 576-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.312.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Aoyama N, Fujii T, Kida S, Nozawa I, Taniguchi K, Fujiwara M, Iwane T, Tamaki K, Minabe M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of Periodontal Status, Number of Teeth, and Obesity: A Cross-Sectional Study in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10020208.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwai T, Matsui Y, Homma K, Takemura T, Fujiwara M, Aoyama N, Sato H, Izumi Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 Oral-bacterial-induced arterial and venous thrombus in rats: Pathological and immunological studies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res.	6. 最初と最後の頁 497-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.215.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama N, Kure K, Minabe M, Izumi Y.	4. 巻 60
2. 論文標題 Increased Heart Failure Prevalence in Patients with a High Antibody Level Against Periodontal Pathogen.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 1142-1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Aoyama N, Yata T, Kida S, Iwane T, Fujii T, Taniguchi K, Komaki M.
2. 発表標題 Impaired oral functions in subjects with insufficient recognition of umami.
3. 学会等名 The 108th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aoyama N, Kida S, Iwane T, Fujii T, Taniguchi K, Yata T, Komaki M.
2. 発表標題 Food intake order affects nutrients only in people with teeth.
3. 学会等名 IADR 100th General Session (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青山典生、藤井利哉、喜田さゆり、谷口健太郎、野澤一郎太、藤原基、岩根泰蔵、玉置勝司、三辺正人
2. 発表標題 歯周炎症面積と歯数および肥満の関連
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青山典生、喜田さゆり、矢田朋美、藤井利哉、谷口健太郎、岩根泰蔵、野澤一郎太、藤原基、玉置勝司
2. 発表標題 食事に対する意識と口腔の指標の関係
3. 学会等名 第56回神奈川歯科大学学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoyama N.
2. 発表標題 Relationship between periodontitis and cardiovascular diseases.
3. 学会等名 The American Academy of Periodontology 106th annual meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Haruta M, Takuma R, Kida S, Tamaki K, Minabe M.
2. 発表標題 Increased level of periodontal inflamed surface area in obese Japanese population.
3. 学会等名 The American Academy of Periodontology 105th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山典生、高瀬雅大、藤井利哉、三辺正人
2. 発表標題 生活習慣病予防への意識改善につながった歯周治療の一症例
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aoyama N, Fujii T, Fujiwara M, Tamaki K, Minabe M.
2. 発表標題 Associations among periodontal status, oral frailty and general condition.
3. 学会等名 13th Asian Pacific Society of Periodontology Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山典生
2. 発表標題 医科歯科連携に向けた口腔と全身の関連検査の実際
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山典生
2. 発表標題 歯周病と循環器疾患の関連解明を目指す基礎的および臨床的解析
3. 学会等名 第62回春季日本歯周病学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------