

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 14 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592404

研究課題名（和文） 梗塞性心臓血管疾患リスク患者の早期スクリーニングのための口腔衛生指標の開発

研究課題名（英文） Development of oral health-related indices for identifying individuals with increased risk of ischemic cardiovascular diseases

研究代表者

田口 明（TAGUCHI AKIRA）

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70243582

研究成果の概要（和文）：口腔の不衛生により心筋梗塞や脳梗塞のリスクが高まることが海外では多数報告されている。本研究では認知症にも関連する脳の小さな梗塞であるかくれ脳梗塞と口腔の不衛生との関係について検討を行った。結果、口腔の不衛生はかくれ脳梗塞の発現やその数とは関係がないことが示された。つまり脳の末梢の血管は、全身の他の血管とは異なり、口腔の不衛生の影響を受けないことが示された。

研究成果の概要（英文）：Many studies have demonstrated significant association between poor oral health and increased risk of ischemic cardiovascular diseases. In this study, we evaluated the association between poor oral health and silent lacuna infarction. As the results, we found no clear association between them, suggesting that poor oral health may influence on large blood vessel but not small blood vessel in the brain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：口腔衛生、スクリーニング、歯周病、梗塞、心臓血管疾患、予防医学

1. 研究開始当初の背景

（1）日本人の死因の第1位は悪性新生物であるが、脳神経疾患、心疾患は2位、3位を占め、これを合わせると日本人の死因の実に30%に達する。特に脳梗塞や心筋梗塞といった梗塞性心臓血管疾患は、高齢化に加え、現在の日本の生活習慣に影響を受けていると言われている。一方、近年の欧米の調査により、口腔衛生状態、特に歯周病の関与も重要な因子と考えられるようになった。

（2）この視点から欧米では口腔衛生の指標を元に、無症候の状態にある心臓血管疾患リスク患者を早期にスクリーニングする試みがなされるようになり、幾つかのスクリーニング指標も開発されている。しかしながら、人種及び生活習慣が全く異なる日本人におけるこのような検討はこれまでにない。

2. 研究の目的

本研究では、口腔衛生状態と頸動脈狭窄率及び微小脳梗塞・脳白質変性との関係を明らか

にし、臨床的及びエックス線学的口腔衛生状態の評価項目による無症状の梗塞性心臓血管疾患リスク患者の早期スクリーニング指標の開発を目的とした。特にこれまでに全く試みられなかった多発性微小脳梗塞（ラクナ梗塞）の早期スクリーニングに焦点を絞り、口腔衛生指標との関係及びスクリーニングの可能性を明らかにすることを主目的とした。

3. 研究の方法

(1) 調査の概要

①被験者に対して、臨床的口腔衛生指標の評価は、歯周病専門医である研究分担者の吉成が行った。エックス線学的評価は研究代表者の田口が検証した。MRI 検査による頸動脈狭窄率及び微小脳梗塞・脳白質変性の評価は、米国循環器専門医である研究分担者の東が評価した。これらのデータから、研究代表者の田口がロジスティック回帰モデルを作成し、微小脳梗塞の存在及び微小脳梗塞の数を予測する口腔衛生指標を開発することを試みた。

(2) 対象者は松本歯科大学病院歯周病科を受診し、歯周病治療予定の患者のうち、研究分担者の吉成が研究の概要を説明し、同意が得られた患者から選択した。心臓血管疾患の既往がある患者および過去6ヶ月以内に同疾患に対する薬剤服用がある患者は除外した。選択された患者に対して、代表研究者の田口が、学内倫理委員会から承認（21年6月に承認済み）を得たパンフレットや書類を用いて詳細な説明を行い、書面にて同意が得られた患者を被験者として登録した。最終23年度までに118名の被験者の登録が完了した。

(3) データ評価の詳細

①「臨床的評価」(吉成担当)：臨床評価のうちの歯周病評価は、疫学調査では世界標準として用いられているCPIを用いて行った。CPIの基準に則り、上顎右側第一大臼歯、上顎右側中切歯、上顎左側第一大臼歯、下顎左側第一大臼歯、下顎左側中切歯、下顎右側第一大臼歯を被験歯とし、WHOプローブにて測定し、最大codeを各歯あたりの測定値とし、被験歯内での最大codeを個人のcodeとした。重症度は健康：code 0、軽度歯周病：code 1, 2、重度歯周病：code 3, 4の3段階に分類した。

②「アンケート調査」(田口担当)：心臓血管疾患に関わる生活習慣の要因については、研究代表者の田口が委員として参加している5万人コホート調査「日本ナースヘルス研究」のアンケート項目から引用・作成し、被験者に回答してもらった。

③「エックス線学的評価」(田口担当)：歯周病治療のために撮影された口内法エックス線写真から、世界で広く用いられているSheiのrulerを用いて歯槽骨吸収度を測定した。また、根尖病巣数及び智歯周囲炎の評価を行った。加えて、被験者の同意の元、パノラマエックス線写真を撮影し、血管内皮機能の指標となる下顎骨皮質骨形態及び総頸動脈分岐部のアテロームの石灰化を示唆する第3, 4頸椎前縁の不透過物の指標を評価した。

④「微小脳梗塞の評価」(東担当)：MRI装置により、研究代表者の田口が被験者の脳及び頸部のMRI検査を行った。撮像は、T1強調、T2強調、FLAIR、T2*及び拡散強調により行った。得られた画像を元に、東が頸動脈狭窄率及び微小脳梗塞の評価を行った。

⑤「統計学的処理」(田口担当)：頸動脈狭窄率及び微小脳梗塞をアウトカムとして、臨床的評価項目及びエックス線学的評価項目から、重回帰分析により有用な指標を選択し、ロジスティック回帰モデルから微小脳梗塞の存在及び微小脳梗塞の数を予測する口腔衛生指標を開発することを試みた。

4. 研究成果

(1) 本研究の最終年度までに登録の被験者数は118名(男性57名、女性61名)となった。本被験者の平均年齢(標準偏差)は58.5歳(11.4歳)であった。118名のうち、MRI検査にて微小脳梗塞と診断された対象者は67名と非常に高い割合を示した。最終被験者登録数は、当初計画していた被験者数120名とほぼ同等になった。

(2) 微小脳梗塞の数と年齢や体格、生活習慣などの因子および口腔の衛生状態との関係を重回帰分析にて評価した。その結果、多発性微小脳梗塞の数は、年齢($P < 0.001$)、高血圧の有無($P = 0.034$)及び糖尿病の有無($P = 0.017$)と関係を有した。これは従来報告されている微小脳梗塞のメカニズムの観点(高血圧によるずれストレスを起点として発生)から妥当なものと思われた。一方で、歯の喪失($P = 0.85$)や歯槽骨吸収($P = 0.97$)などの口腔の衛生状態は有意な関係を有しなかった。従来梗塞性心臓血管疾患は、口腔の衛生指標と関連を有すると海外では報告されてきたが、今回の結果は従来の結果とは異なる初めての知見であった。これは、臨床的脳梗塞とほぼ無症候性である多発性微小脳梗塞の発症メカニズムの違いや血液脳関門の存在が大きく寄与しているものと思われた。歯の喪失が認知症と関連するという報告が国内外で多く出されるようになってきたが、この関連の一経路として、歯の喪失一

多発性微小脳梗塞—血管性認知症の経路が考えられていたが、我々のデータではこの経路は考えられないことが示された。ただし、歯の喪失を初めとする口腔の不衛生による慢性炎症の存在が、総頸動脈などの大きな動脈には影響して、脳の末梢動脈に影響しない点を解明することにより、新たな動脈硬化の予防法を模索しうる可能性が本研究からは示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 46 件)

①Kavitha MS, Asano A, Taguchi A, Kurita T, Sanada M. Diagnosis of osteoporosis on dental panoramic radiographs using support vector machine in computer-aided system. BMC Medical Imaging, 12:1, 2012. (査読有) DOI:10.1186/1471-2342-12-1

②Kavitha MS, Samopa, F, Asano A, Taguchi A, Sanada M. Computer-aided system for cortical width measurement of the mandible on dental panoramic radiographs to identify osteoporosis. J Investig Clin Dent, 3:36-44, 2012. (査読有) DOI: 10.1111/j.2041-1626.2011.00095.x

③Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sueti Y, Tanimoto K, Kataoka T. Bone mass of the mandible and the risk of breast cancer among Japanese postmenopausal women. Breast J, 18:93-94, 2012. (査読有) DOI: 10.1111/j.1524-4741.2011.01193.x

④Higashi Y (11人中11番目). Geranylgeranylacetone, heat shock protein 90/AMP-activated protein kinase/endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide pathway, and endothelial function in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 32:153-60, 2012. (査読有) DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237263

⑤Taguchi A (16人中13番目), Higashi Y (16人中16番目). Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: A comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and buerger disease. Circ Cardiovasc Interv, 4:15-25, 2011. (査読有) DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955724

⑥Taguchi A (12人中1番目), Yoshinari N (12人中11番目). Detection of Japanese young adults with undetected low skeletal bone density using panoramic radiographs. Dentomaxillofac Radiol, 40:154-9, 2011.

(査読有) DOI: 10.1259/dmfr/30045588

⑦Higashi Y (14人中14番目); ROCK Study Group. Rho-associated kinase activity, endothelial function, and cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 31:2353-9, 2011. (査読有) DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227892

⑧Taguchi A (13人中2番目), Yoshinari N (13人中7番目). MR T2-weighted IDEAL water imaging for assessing changes in masseter muscles caused by low-level static contraction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 109:908-16, 2010. (査読有) DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.12.024

⑨Taguchi A. Alveolar density measurement and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int, 5:827, 2010.

(査読有) DOI: 10.1007/s00198-009-1094-8

⑩ Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. Oral Dis, 16: 316-327, 2010. (査読有) DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01615.x

⑪ The Review Committee of the Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw: Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Position Paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Osteoporosis Society Japan, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab, 28:365-383, 2010. (査読有) DOI: 10.1007/s00774-010-0162-7

⑫Higashi Y, Matsuoka H, Umei H, Sugano R, Fujii Y, Soga J, Kihara Y, Chayama K, Imaizumi T. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells. Am J Physiol Endocrinol Metab, 298:E202-9, 2010. (査読有) DOI: 10.1152/ajpendo.00394.2009

[学会発表] (計 26 件)

①Taguchi A, Miki M, Migita K, Higashi Y, Yoshinari N. Panoramic radiography measure and silent lacunar infarction, The 18th International Congress of Dento-maxillofacial Radiology, Hiroshima, Japan, 2011. (5月27日)

②Taguchi A, Miki M, Migita K, Higashi Y,

Yoshinari N. Association of tooth loss with silent lacunar infarction. IADR/AADR/CADR 89th General Session and Exhibition, San Diego, USA, 2011. (3月18日)

③Taguchi A, Sugino N, Osanai H, Uchida K. Detection of Japanese young adults with undetected low skeletal bone density using panoramic radiographs. The 8th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology, Seoul, Korea, 2010. (11月15日)

④Taguchi A, Sueti Y, Tanimoto K, Kataoka T. Bone mass of the mandible and the risk of breast cancer among Japanese postmenopausal women. The 8th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology, Seoul, Korea, 2010. (11月15日)

⑤Taguchi A. Screening for osteoporosis in dental clinics by panoramic radiographs. World Health Organization (WHO) International Symposium for Global Oral Health Science Niigata 2010, Niigata, 2010. (10月9日)

⑥Taguchi A. Evaluation of bone quantity and quality of the jaws - imaging modalities and biochemical markers of bone quality. ICOI (International Congress of Oral Implantologist) European Symposium, Istanbul, Turkey, 2010. (4月16日)

〔図書〕(計10件)

①かかりつけ医でみる骨粗鬆症Q&A(分担). 田口 明. 「顎のパノラマX線写真から骨粗鬆症は診断できますか?また、骨粗鬆症と歯の喪失に関係があるか教えてください」. 西沢良記, 中村利孝監修. 先端医学社, 37-41, 2010.

② Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease(分担). Dumitrescu AL, Taguchi A, Inagaki K. Chapter 7: Implications of systemic osteoporosis on oral health. Dumitrescu AL editor, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 215-244, 2010.

③医用画像ハンドブック(分担). 田口 明. 第8編 歯科領域の画像: 第8章 X線画像による各種診断法. 石田隆行, 桂川茂彦, 藤田広志 監修. オーム社, 1318-1323, 2010.

④Q&Aで学ぶ歯科放射線学: SB0s講義(分担). 田口 明. エックス線写真処理(p45-55), ビスフォスフォネート製剤による顎骨異常の画像所見(p233). 金田 隆 編著. 学建書院, 2011.

⑤別冊整形外科(分担) 田口 明, 上村幹男. 骨粗鬆症—新たなる骨折を防ぐ最新の治療

戦略 VIII 治療戦略と関連問題: 2. 関連問題—顎骨壊死、S S B T (骨代謝回転の過剰抑制) と非典型骨折. 骨粗鬆症治療におけるビスフォスフォネート製剤関連顎骨骨髄炎・顎骨壊死問題. 遠藤直人 編集. 南江堂, 219-223, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 骨粗鬆症診断支援装置及び骨粗鬆症診断プログラム

発明者: 浅野晃, ムトゥ スバシユ カヴィタ, リリヤン, フェブリリヤン サモパ, 田口明

権利者: 広島大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-003987

出願年月日: 23年1月12日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口 明 (TAGUCHI AKIRA)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 70243582

(2) 研究分担者

吉成 伸夫 (YOSHINARI NOBUO)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 20231699

東 幸仁 (HIGASHI YUKIHITO)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号: 40346490