

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25862072

研究課題名(和文) 前向きコホート研究に基づく歯周病と動脈硬化との関連の解明

研究課題名(英文) Investigation of the association between periodontal disease and arteriosclerosis in a rural Japanese population: The Ohasama Study

研究代表者

村上 任尚 (MURAKAMI, TAKAHISA)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70451606

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：岩手県花巻市大迫町在住の55歳以上の地域一般住民に対し医科・歯科検診を実施し、十分なデータを取得できた409人を対象に、歯周病と動脈硬化についてそれぞれの評価指標が示す異なる病態を考慮しつつ両者の関連を検討した。その結果、歯周組織の炎症を表す歯周ポケット深さと組織破壊の累積を表す歯槽骨吸収度は、多因子で補正後もそれぞれ異なる動脈硬化の指標と有意に関連していることが示された。すなわち、歯周病と動脈硬化の関連には、評価指標の特性によって異なる特徴があることが示され、歯周治療による良好な口腔衛生状態の維持が動脈硬化の異なる病態に対してその予防および改善に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the association between periodontal disease and arteriosclerosis in a general rural Japanese population, taking into account the different pathological conditions indicated by the respective indices evaluated. The study cohort comprised 409 individuals at least 55 years of age residing in Ohasama, rural community in northern Japan. The probing pocket depth was significantly related to brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). On the other hand, the bone loss was significantly associated with augmentation index (AI). In a general rural Japanese population, periodontal disease was associated with arterial stiffness, and this association was found to have different characteristics depending on the properties of the indices evaluated. This result suggests that maintaining good oral hygiene through periodontal treatment is effective for preventing and mitigating different arteriosclerosis-related pathological conditions.

研究分野：医歯薬学

キーワード：前向きコホート 動脈硬化 歯周病

1. 研究開始当初の背景

心疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患は、国民の死亡原因の中で上位に位置するとともに、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、医学的のみならず社会的見地からも、動脈硬化性疾患の病態、予防、治療法の解明が強く望まれている。

動脈硬化には、高血圧、肥満、喫煙、脂質代謝異常、糖代謝異常といった古典的危険因子が大きく関与していることが知られている。その一方で、比較的新しい危険因子の一つとして慢性感染症が指摘されており、肺炎クラミジアと冠動脈疾患の関連などが報告されている。歯周病は、慢性感染症の中でもとりわけ罹患率が高く、これまでも多くの疫学調査が行われ、歯の欠損と動脈硬化との関連や、歯周病と動脈壁肥厚との関連などが報告されている。しかしながら、これらは横断研究であることに加え、多くは欧米人を対象としている研究であるため、遺伝要因やライフスタイルが大きく異なる日本人に同様の関連が認められるかは不明である。また、採用している歯周病の評価指標や評価方法も様々でありいまだ結論の一致はみられていない。さらに、多くの因子が発症や増悪に関与する歯周病と動脈硬化の関連を明らかにするには、交絡因子について詳細な調査を行うことが必要であり、従来の研究ではそれらが十分ではないものが多かった。

したがって、歯周病と動脈硬化との関連を明らかにするためには、国内での大規模コホートをを用いた検討が必要となる。しかも、そのコホートは多数の交絡因子のデータ採取が可能で、かつ信頼のおけるものでなければならない。

申請者は2008年度より携わってきた「大迫研究」において、不十分なサンプル数ではあるものの、歯周病の進行程度と動脈硬化の指標について横断的に検討し、男性において歯周ポケットと全身の動脈の硬さを反映するbaPWVとの間に有意な関連を認め報告している(表1)。

表1 baPWVと各種歯周病評価項目との関連【男性】(重回帰分析)

従属変数: baPWV		
	$\beta$	p
PD 平均	0.172	0.055
PD $\geq$ 4mm の計測点 (%)	0.193	<b>0.033*</b>
PD $\geq$ 5mm の計測点 (%)	0.152	0.084
AL 平均	0.094	0.309
AL $\geq$ 4mm の計測点 (%)	0.117	0.222
AL $\geq$ 5mm の計測点 (%)	0.096	0.299
BL 平均	0.033	0.769
BL $\geq$ 20% の計測点 (%)	0.151	0.165
BL $\geq$ 40% の計測点 (%)	0.040	0.722

これらの結果は、2009年に“メタボリックシンドロームと口腔状態との関連に関する調査研究事業報告書2”(財団法人ばけ予防協会)の一部としてまとめられている。

大迫研究は、1986年より続く岩手県花巻市大迫町の一般地域住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する国内有数の大規模コホート研究であり、動脈硬化の危険因子や生活習慣など対象者に関する様々な情報が採取可能な環境にある。そのようなコホートから得られたこの知見は、横断研究ではあるものの、歯周病と動脈硬化との間に関連があるという過去の研究を支持するとともに、より詳細な解析の必要性を示している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第1に地域一般住民を対象に、脳心血管疾患の発症基盤である動脈硬化の進行と歯周病との関連を各種評価指標の特性を配慮しつつ可能な限り縦断的に検討し、両者の関係を明らかにすることである。第2に、今後のより大規模な縦断研究を視野にいれ、コホート集団の拡大を図ることである。

国内有数の大規模コホートから得られる本研究の結果は、歯周病が動脈硬化に及ぼすインパクトを明らかにするとともに、歯科の介入による動脈硬化リスク軽減の可能性を開くための重要な示唆を与えるものである。さらに国民の歯科保健への意識向上、とりわけ、児童や高齢者に比べて有効な歯科保健対策が取られていないとされる、歯周病が重症化する前の壮年世代への啓発につなげることが目標である。

3. 研究の方法

本研究は、申請者が参画している「大迫研究」のコホート集団を対象として、同プロジェクトによって追跡されている医科・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」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。そのため、同地域の検診は4年ごととなる。研究期間である25年度、26年度、27年度において、それぞれ105名、128名、115名に対し、歯科・医科検診を実施し、コホートの拡大を図るとともに、過去に本検診の受診歴のあるものを抽出した。本研究期間内に、大迫研究に歯科検診が導入された2005年からの検診受診者の延べ人数は1381名(歯科検診未受診者を含む)となった。このうち、複数回受診した者は376名(このうち2回受診:250人、3回受診:126人)であり、重複のない検診参加者は879名となる。今回は、そのうちすでに検診データの集計および整理が完了している633名(2006年10月~2013年3月)について重回帰分析等を用いて歯周病と動脈硬化の関連性を評価した。

解析のために採取した検診データは以下の通りである。

(1) 歯周病検査

・プロービングポケット深さ (Probing pocket depth: PPD) : 全現在歯において4点法 (頬側近心中央遠心と舌側中央) にて診査を行った。本研究では、全計測点の平均を個人の値とした。

・歯槽骨吸収率 (Bone loss: BL) : パノラマ X 線写真に基づいて全現在歯の近遠心についてセメントエナメルジャンクションから根尖までの長さに対するセメントエナメルジャンクションから歯槽骨頂までの長さの割合として算出した。本研究では、全計測点の平均を個人の値とした。

(2) 動脈硬化の検査

過去の研究において動脈硬化の指標として用いられている内臓中膜複合体厚 (Intima-media thickness: IMT) について確認したところ、本研究での検診参加者の中に明らかな血管壁の肥厚を認めるものが4名 (0.6%) しかいなかったため、動脈硬化の指標には動脈壁硬化度の評価に用いられている次の2指標を採用した。

・脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) : 心臓から駆出された血液の衝撃により生じた脈波が動脈の近位側から遠位側まで伝播した時の速度を表す。

・脈波増大係数 (Augmentation index: AI) : 比較的近年用いられるようになった動脈壁硬化度の指標である。心臓が収縮すると、血液の駆出によって生じた駆動圧波が血管系を伝わり反射して戻ってきた反射圧波が生じる。AI は、脈圧の中で駆動圧波に対する反射圧波の占める割合を示した指標であり、太い弾性動脈から末梢の小・細動脈に至る全身的な動脈壁硬化度やトーンスを反映する。

(3) 身体所見及び既往歴

身長、体重、BMI、血圧、採血、喫煙歴、飲酒歴、既往歴 (高血圧、高脂血症、糖尿病、脳心血管疾患)、服用薬

4. 研究成果

全対象者 633 人から、無歯顎者 89 人、その他歯周病データ欠損者 38 人、動脈硬化データ欠損者 118 人を除外し、最終的に 409 人を解析対象者とした。409 人中、女性は 269 人 (66%)、男性は 140 人 (34%)、平均年齢は 68 歳であった。

多因子で補正した重回帰分析を用いて歯周病と動脈壁硬化度との関連について解析を行ったところ、BL と baPWV との間に関連は認められなかったが (表 3)、PPD は baPWV と有意に関連していた (表 2)。一方、PPD は AI と関連が認められなかったのに対し (表 4)、BL は多因子で補正後も AI と有意な関連が認められた (表 5)。

なお、model1 は性別、年齢のみで補正したものである。

表 2 PPD と baPWV

	baPWV			
	Model 1		Model 2	
	$\beta$	p	$\beta$	p
<b>PPD</b>	0.13	0.002	0.09	<b>0.03</b>
性別	0.05	0.3	0.09	0.06
年齢	0.51	<.0001	0.44	<.0001
BMI			-0.06	0.2
心拍数			0.22	<.0001
高血圧			0.24	<.0001
高脂血症			0.58	0.2
糖尿病			0.10	0.008
脳心血管			-0.03	0.4
現在喫煙			-0.04	0.4
現在飲酒			-0.05	0.3
現在歯数			-0.03	0.5
hsCRP			0.08	0.06

表 3 BL と baPWV

	baPWV			
	Model 1		Model 2	
	$\beta$	p	$\beta$	p
BL	0.07	0.1	0.07	0.1
性別	0.05	0.2	0.08	0.09
年齢	0.50	<.0001	0.43	<.0001
BMI			-0.05	0.2
心拍数			0.22	<.0001
高血圧			0.25	<.0001
高脂血症			0.05	0.2
糖尿病			0.11	0.007
脳心血管			-0.04	0.4
現在喫煙			-0.03	0.5
現在飲酒			-0.05	0.3
現在歯数			-0.03	0.5
hsCRP			0.09	0.03

表4 PPDとAI

	AI			
	Model 1		Model 2	
	$\beta$	p	$\beta$	p
PPD	0.03	0.6	0.06	0.2
性別	-0.29	<.0002	-0.41	<.0001
年齢	0.18	0.0002	0.09	0.06
BMI			-0.14	0.002
心拍数			-0.54	<.0001
高血圧			0.09	0.03
高脂血症			0.07	0.1
糖尿病			-0.02	0.6
脳心血管			0.04	0.3
現在喫煙			0.06	0.2
現在飲酒			0.01	0.8
現在歯数			-0.009	0.9
hsCRP			0.02	0.7

表5 BLとAI

	AI			
	Model 1		Model 2	
	$\beta$	p	$\beta$	p
<b>BL</b>	0.11	0.02	0.10	<b>0.02</b>
性別	-0.30	<.0001	-0.42	<.0001
年齢	0.16	0.001	0.08	0.09
BMI			-0.13	0.003
心拍数			-0.53	<.0001
高血圧			0.09	0.04
高脂血症			0.07	0.1
糖尿病			-0.02	0.7
脳心血管			0.04	0.4
現在喫煙			0.06	0.2
現在飲酒			0.007	0.9
現在歯数			0.02	0.7
hsCRP			0.02	0.6

これまでの研究により、歯周病と動脈硬化を結び付ける因子の一つとして炎症が注目されている。すなわち、歯周病に関連する歯周病原菌またはその産生物、および病巣で産生される炎症性サイトカインが継続的ないし間歇的に血行性に全身へ拡散されることによって、血管壁が刺激され動脈硬化が引き起こされると考えられている。

本研究では動脈硬化の評価指標にbaPWVとAIを用いたが、AIと歯周病との関連についての報告は少ない。また、今回それらと歯周病との関連の仕方には相違が認められた。これは、歯周病と動脈硬化との間に確かに関連があることを示すとともに、同じ動脈壁の硬化度を表すbaPWVとAIが、過去の報告でもある通り互いに交換可能な指標ではないことを裏付ける結果であると言える。

歯周組織の現在の炎症を反映するとされるPPD、歯周組織破壊の累積を表すBLがともに動脈硬化と関連するという本研究の結果は、横断的な解析ではあるものの、歯周治療による消炎が動脈壁硬化度の増加予防もしくは改善に寄与すること、さらには歯周病が慢性化・重篤化する前に炎症を抑えることが動脈硬化や心疾患を予防することにつながる可能性があるということを示唆するものと考えられる。

今回解析に用いたデータベースでは、歯周病や動脈硬化の各種評価指標の選択、カットオフ値の設定如何に関わらず縦断解析において有意な関連が認められず、横断的な解析に留まった。本コホートが、歯周病、動脈硬化ともに軽症者に富む集団であり、いまだサンプルサイズが十分でないことが要因の一つと考えられる。現在集計・整理中のデータの追加も含め、今後も同様の調査および解析を継続し、詳細を追及していく予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

小島千洋、村上任尚、大井孝、三好慶忠、小宮山貴将、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の進行と動脈硬化との関連 大迫研究、日本老年歯科医学会 第 26 回学術大会、2015 年 6 月 12 日～14 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

小島千洋、村上任尚、大井孝、三好慶忠、小宮山貴将、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形態的・機能的動脈硬化との関連：大迫研究、日本老年歯科医学会 第 25 回学術大会、2014 年 6 月 13 日～14 日、電気ビルみらいホール(福岡県福岡市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 任尚(MURAKAMI, TAKAHISA)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70451606