

令和元年5月13日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11460

研究課題名(和文) 歯周疾患に関わる頸動脈硬化症が中枢性血圧反射感受性に与える影響

研究課題名(英文) Effects of carotid artery stiffness related with periodontitis on central arterial pressure and baroreflex sensitivity

研究代表者

岡田 芳幸 (Okada, Yoshiyuki)

広島大学・病院(歯)・教授

研究者番号：70566661

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)：歯周疾患が重症化した患者は、高血圧を含む循環器系疾患を招くリスクが高いことが知られている。しかしながら、歯周疾患と循環器系疾患の因果関係を示した生理学的研究は存在せず、その機序は不明のままである。現在、歯周病患者では頸動脈内膜の肥厚、頸動脈狭窄が認められ、頸動脈硬化症を併発しやすいという報告が蓄積されつつある。また、我々は最近、圧受容器が存在する頸動脈での硬化度上昇は中枢性血圧反射感受性の低下をもたらすことをヒトで確かめた。そこで、本研究では、(1)歯周病の進行が動脈硬化を起し中心動脈圧を上昇させるか、(2)特に頸動脈硬化を介して中枢性血圧反射感受性を低下させるか、を検証し、明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、歯周病と循環器疾患の関連について、その機序を検証した。歯周病患者は健常者に対して末梢動脈ではなく、中心動脈の硬化が進んでおり、循環器疾患に関連が強い中心動脈圧を上昇させていた。特に圧受容器が存在する頸動脈の硬化を介して中枢性血圧調節機構のmechanical componentの機能を低下させ、圧反射感受性の減弱傾向を示した。以上は学術的新規性が高く、歯周病患者が心血管系疾患を合併するという蓄積されたデータのメカニズムを部分的に解明するものとなった。それとともに、効果的な歯周治療、あるいは予防管理により、将来の重大な心血管イベントを抑制する可能性を示唆した点は社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：It is well known that periodontitis is related with cardiovascular diseases and cardiovascular events. However, there was no information available on the underlying mechanisms or causal association between them. Evidence that the patients with periodontitis tend to have atherosclerotic vascular diseases with carotid intima-media thickness and/or carotid stenosis comes from many prospective cohort and case control studies in recent decades. More recently, we found that the progression of the atherosclerosis of the carotid artery in which baroreceptor exists induced attenuation of baroreflex sensitivity in the elderly. Accordingly, in the current study, we examined (1) whether patients with periodontitis induced an increase in central arterial pressure due to higher central artery stiffness, (2) whether baroreflex sensitivity decreased with the higher carotid arterial stiffness in them.

研究分野：社会系歯学 老年歯科学

キーワード：歯周病 循環器疾患 動脈硬化 圧反射感受性 中心動脈圧 脈波伝播速度

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高血圧を含む循環器系疾患は高齢者の受療率が最も高い疾患であり、世界的に大きな医療負担となっている(Lim et al. Lancet, 2012)。これは、超高齢社会を迎えた本邦でも例外ではない(厚生労働省、平成 20 年患者調査歯)。近年、高齢者の 6 割以上が罹患している歯周病と心血管疾患、脳血管疾患との間に強い相関が示されたことから(Schillinger et al. Stroke, 2006; Scammapieco et al. Ann Periodontol, 2003; Taguchi et al. Hypertension, 2004)、歯周病は循環器系疾患のリスクファクターとしても注目されるようになった。一方、上記の観察研究からは両者の因果関係を示すことはできず、両者の関係は単に喫煙・肥満・糖尿病などの交絡因子が存在するためとの指摘も多い。

最近、頸動脈エコーや動脈脈波の解析技術が目覚しく進歩し、簡便かつ正確に動脈硬化症・心血管疾患リスクを評価できるようになっている(Laurent et al. Eur Heart J, 2006)。研究開始当初には、頸動脈エコーを用い、重度歯周病患者では健常者と比較して頸動脈内膜が肥厚していること(Yu et al. J Dent Res, 2014)、動脈脈波測定により重度歯周病患者では健常者と比較して脈波伝播速度が速いこと(Jockel-Schneider et al. Plos One, 2014)が相次いで報告されるようになった。この結果は歯周病患者では頸動脈硬化症が進行していることを意味する。頸動脈には圧受容器が存在しており、動脈伸展を介して血圧を把握し、血圧中枢で設定されるセットポイントに血圧を常に調節している(圧受容器反射)。具体的には血圧上昇を頸動脈伸展により感知すると交感神経活動が低下し、末梢血管が拡張することで血圧を低下させる仕組みを持つ。高血圧患者等の心血管疾患ハイリスク群では、圧受容器反射感受性(BRS)が減弱しており、血圧が高値を示しても交感神経が活性化されたまま維持されている(Greenwood et al. Hypertension, 1999)。その機序として、頸動脈からの入力に対する交感神経活動の応答の減弱(neural component の低下)と血圧変化に対する頸動脈の伸展性の低下(mechanical component の低下)がある(Studinger et al. J Physiol, 2009)。以上の報告から、歯周病患者は頸動脈の硬化度が高くなること、また、圧受容器反射における、mechanical component を低下させ、BRS を減弱させることが推察された。しかしながら、歯周病患者において血圧に対する頸動脈の伸展性や圧受容器反射感受性を直接測定した報告はなく、上記の仮説を裏付けるまでには至っていなかった。

### 2. 研究の目的

(1) 歯周病患者で高血圧等の循環器疾患の要因である動脈硬化度を脈波伝播速度によって評価することで、健常者と比較して動脈硬化が進んでいるか否か、を明らかにする。

(2) 中枢性血圧維持機構を担う圧受容器が存在する頸動脈に着目し、血管エコーによる血管径の変化とストレインゲージ法による頸動脈圧の変動を同時測定することで頸動脈硬化度を評価する。それにより、歯周病患者では局所的に圧受容動脈の硬化が進行しているか否か、を明らかにする。

(3) 血圧変動に対する圧反射ループの効果器反応を評価することで、循環器系疾患の最も重要なリスクファクターの一つである圧反射感受性を評価する。それを健常者と比較することで、歯周病患者では圧反射感受性が低下しているか否か、を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 対象：対象は歯周病患者 7 名[20~60 歳]とし、身体特性に差のない健康成人 7 名[20~60 歳]をコントロールとした。両グループとも内科的疾患のないものとし、歯周疾患の評価は歯周病の専門医に依頼した。被験者は 24 時間以上の激しい運動の制限、12 時間以上のアルコール・カフェイン飲料の禁止の後、環境を一定に保った実験室内で仰臥位を取っていただき、実験を行った。まず、カフ血圧計、連続血圧計(ポータプレス)、及び心拍数(心電図)を装着して循環動態を、動脈血酸素飽和度(パルスオキシメータ)を装着し呼吸動態を測定した。測定している循環指標が落ち着いたところで、図 1 に示す実験プロトコルを開始した。

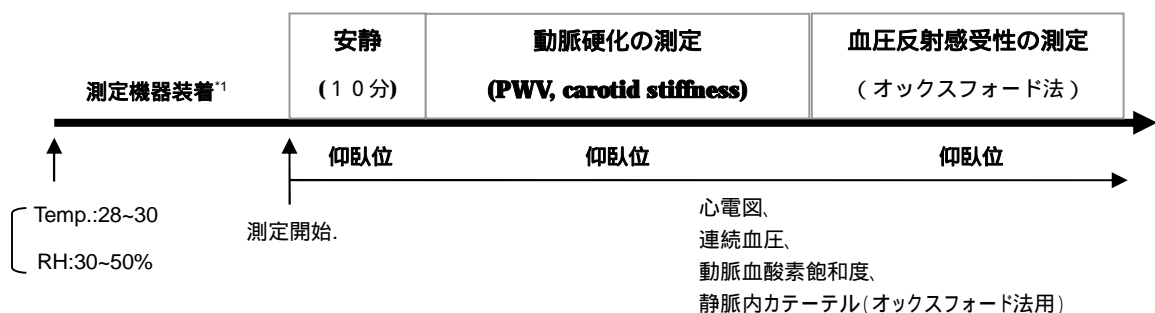


図 1 実験プロトコル

(2) 動脈硬化度：安静時の循環特性を実験開始から 10 分間記録したのち、中心動脈、末梢動脈における脈波を測定した。また、圧受容器が存在する大動脈、及び頸動脈の血圧をトランスファーフアংশクシヨン法、及びストレインゲージ法を利用して非観血的にそれぞれ測定した。その直後に頸動脈エコーで頸動脈断面像を描写し、収縮期 拡張期圧変動に対する頸動脈径の変化を beat-by-beat で記録した。

(3) 圧反射感受性試験：上記(2)の測定後に薬理学的手法(オックスフォード法)を用いて、血圧変動を起こし、その血圧の連続変動に対する心拍数・RR 間隔の変化を記録した。

(4) 解析：動脈硬化度の解析は脈波伝播速度(PWV)を指標とした。すなわち、頸動脈、大腿動脈での脈波発生時間を測定し、その差を求め、測定間距離を脈波発生時間の差で除して伝播速度を求めた。また、エコーデータから収縮期と拡張期の頸動脈径を測定し、収縮期頸動脈圧と拡張期頸動脈圧を以下の式に代入して局所的な頸動脈硬化度(stiffness)を求めた。

$$\cdot \text{頸動脈硬化度, } \beta \text{ stiffness} = \frac{\ln(\text{収縮期圧} / \text{拡張期圧})}{(\text{収縮期径} - \text{拡張期径}) / \text{拡張期径}}$$

圧受容器反射感受性は連続血圧計から得た収縮期血圧とそれに関連して反応する beat-by-beat 心拍数あるいは RR 間隔を X-Y 座標上にプロットして、その直線回帰の傾斜から評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 循環特性：

表 1 に歯周病群(Perio.)及び、コントロール(非歯周病群,Norno.)の循環特性を示す。両群とも内科的疾患がなく身体特性が一致するため、システミック血圧をあらわすカフ血圧は収縮期、拡張期とも群間に差がなかった。また、平均カフ血圧や心拍数にも差は認められなかった。一方、中心動脈圧においては、収縮期動脈圧が非歯周病群に比べて歯周病群で有意に高かった(P = 0.0004)。拡張期動脈圧では差を認めなかった。以上から、歯周病群ではシステミックな血圧は同等であっても、中心動脈圧は高く、循環器イベントのリスクが高いと思われた。

表 1. 循環特性

| 指 標            | Norno.      | Perio.       | P-value |
|----------------|-------------|--------------|---------|
| 収縮期カフ血圧, mmHg  | 115.3 ± 6.9 | 115.7 ± 3.7  | 0.9151  |
| 拡張期カフ血圧, mmHg  | 66.1 ± 4.7  | 66.4 ± 2.4   | 0.9217  |
| 平均カフ血圧, mmHg   | 82.5 ± 4.9  | 82.8 ± 2.6   | 0.9092  |
| 心拍数, beats/min | 68.7 ± 11.7 | 58.1 ± 6.4   | 0.0774  |
| 収縮期中心動脈圧, mmHg | 95.7 ± 6.1  | 109.9 ± 5.2* | 0.0004  |
| 拡張期中心動脈圧, mmHg | 65.9 ± 5.3  | 68.0 ± 3.3   | 0.4314  |

平均値 ± 標準偏差, \*, vs Norno. P<0.05

##### (2) 動脈硬化度：

動脈硬化度は PWV により評価し、個体の PWV は中心部(頸動脈 - 大腿動脈間)と末梢部(頸動脈 - 橈骨動脈)に分けて比較を行った。その結果を図 2 に示す。中心動脈においては歯周病群が非歯周病群と比較して有意に動脈硬化が進んでいた(P=0.0048)。一方、末梢部の動脈硬化度には差を認めなかった。つまり、歯周病患者では左室が収縮した際に、中心動脈での圧緩衝作用が少なく、血液のリザーブが小さいため、高速度で圧力である脈波が末梢に伝わると考えられる。この、歯周病群における中心動脈の血管コンプライアンスの低下は、末梢と中枢との動脈硬化の差をなくし、比率を 100% に近づけ、非歯周病患者と比較して有意に高くなることから確かめられる(図 3)。また、末梢に伝わる脈波が反射することで発生する反射波が中心動脈に到達する時間も早いことを示唆しており、脈波を中心動脈付近で増大し、中心動脈圧を上昇させていることも推察された。実際にカフ血圧では両群に差がないものの、収縮期中心動脈圧が歯周病群で高いという結果(表 1)と一致している。

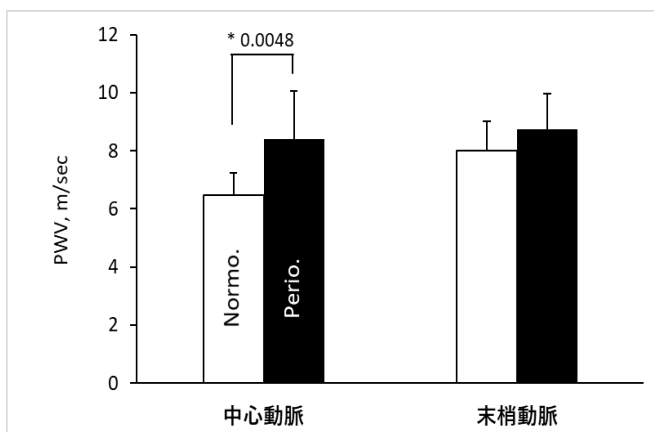


図 2. 中心動脈及び、末梢動脈における動脈硬化度

\*, vs Norno. P<0.05

##### (3) 頸動脈硬化：

頸動脈には血圧反射をつかさどる圧受容器が存在する。圧受容器は伸展受容器であり動脈硬化により、その感受性の低下が起こる。そこで、歯周病患者において、特に頸動脈に着目し、

局所動脈の硬化を評価した。その結果、歯周病患者の頸動脈硬化度は非歯周病患者のそれと比較して有意に高値を示した ( $P < 0.0001$ )。

#### (4) 圧反射感受性:

圧受容器の存在する頸動脈の硬化度は歯周病患者で高かったため、循環器疾患や循環器イベントのリスクファクターである圧反射感受性は低下していると考えられた。しかしながら、実際の測定ではその傾向はみられたものの、統計学的に有意は差には至らなかった (Normo. vs. Perio.;  $-1.3 \pm 2.4$  vs.  $-0.24 \pm 0.29$  beats/min/mmHg)。圧反射には心臓迷走神経と交感神経から心拍出量を調整するシステムと筋交感神経による血管抵抗を調整するシステムが存在するが、今回は前者のみを評価した。心拍数で評価した圧受容器感受性は、上記の標準偏差からもわかるように、ばらつきが大きいいため、対象者を増やして評価する必要があったと考えられる。また、血圧調節の貢献度は年齢とともに筋交感神経による調節のほうが大きくなるため、歯周病罹患が増える高齢患者では心拍数による圧感受性試験と同時に交感神経による感受性を評価する必要がある。これは、本研究の課題として認識し、今後の研究で調査する予定とした。

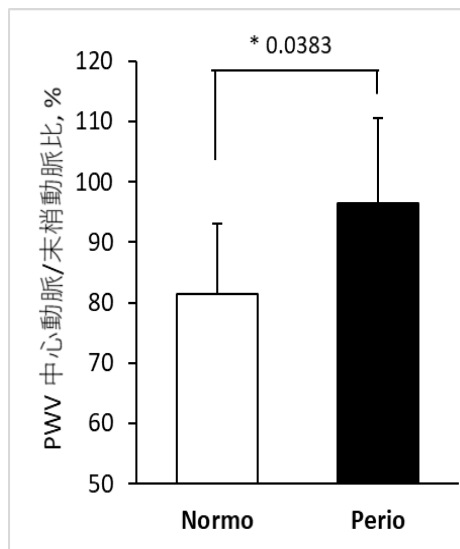


図3. 中心動脈と末梢動脈の硬化度比率  
\*, vs Normo.  $P < 0.05$

#### (5) 社会的意義:

本研究の行う前から歯周疾患と心血管疾患との関係に着目した研究はあったが、いずれも疫学調査であり両者の単相関から、その関連を予測したものであった。すなわち、その機序や因果関係を示すデータは存在せず、共通の要因から起こった現象である可能性を否定し得なかった。本研究では歯周病患者において、動脈硬化が進んでいることを過去のデータをサポートする形で得たうえで、それが中心動脈で発生しており、循環器疾患のリスクファクターである中心動脈圧上昇を引き起こしていることを国内外で始めて確認した。また、重篤なリスクを伴う循環調節機能低下の一因が歯周疾患に関わる動脈硬化にあるという発想から、中枢性血圧調節機構である圧受容器反射の受容器が存在する頸動脈で Mechanical component を評価し、歯周病患者でコンプライアンスの低下を確かめた点は極めて独創的である。また、歯周疾患と循環器疾患の間を介する機序として圧受容器反射感受性を評価し、歯周病患者で低下傾向を発見した点で、生理学的新規性を示した。

本研究では、歯周病患者と循環器疾患の相関のみではなく、歯周病患者は健常者に対して中心動脈で動脈硬化が進み、中心動脈圧が上昇していること、頸動脈硬化が進行するために、中枢性血圧反射機構の mechanical component が低下したこと、さらに、圧受容器反射感受性が減弱傾向を示したことにより、歯周病患者は心血管系疾患を合併しやすいという蓄積された報告に関わるメカニズムを部分的に解明するものとなった。それとともに、効果的な歯周疾患治療、あるいは予防管理を介して、将来の重大な心血管イベントを抑制する可能性を示唆した。つまり、心血管疾患のリスクを低下させる一つの方法、及び予測因子を提供できるという意味で本研究の社会的意義も大きい。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計5件)

Isono, K; Okada, Y; Mitsui, T; Higuchi, Y; Masuda, Y; Ogasawara, T, Effects of nitrous oxide sedation on sympathetic baroreflex sensitivity, FASEB JOURNAL, Vol.31, No1, 2017, pp848.9

岡田 芳幸、磯野 員達、樋口 雄大、三井 達久、塚田 久美子、望月 慎恭、小笠原 正、プロポフォルによる反射脈波の到達遅延は中心静脈における脈波増大率を減少させる、障害者歯科 38 巻、3号、2017 pp.257

磯野 員達、岡田 芳幸、樋口 雄大、三井 達久、高井 経之、小柴 慶一、小笠原 正、静脈内鎮静法時におこる血圧低下は末梢血管よりも中心動脈の硬化度により予測し得る、障害者歯科 38 巻、3号、2017 pp.256

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、高井 経之、正田 行穂、はい島 弘之、小笠原 正、笑気吸入鎮静による圧反射感受性への影響、障害者歯科 37 巻、3号、2016 pp.248

磯野 員達、岡田 芳幸、三井 達久、高井 経之、正田 行穂、三井 貴信、副島 之彦、は

い島 弘之、小笠原 正、笑気吸入鎮静による疼痛時昇圧応答の抑制は心拍出量よりも末梢血管調節に依存する、障害者歯科 36 巻、3 号、2015 pp.375

〔図書〕(計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：吉成 伸夫

ローマ字氏名：**(YOSHINARI, nobuo)**

所属研究機関名：松本歯科大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号 ( 8 桁 )：**20231699**

研究分担者氏名：田口 明

ローマ字氏名：**(TAGUCHI, akira)**

所属研究機関名：松本歯科大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号 ( 8 桁 )：**70243582**

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：磯野員達

ローマ字氏名：(ISONO, kazushige)

研究者番号 ( 8 桁 )：**10646590**

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。