

令和元年6月19日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21382

研究課題名(和文)加齢性大動脈弁狭窄症における歯周病原細菌関与の解明と新たな危険因子の探求

研究課題名(英文)An evaluation of the association between Periodontal bacteria and progression of degenerative aortic stenosis (APRICOT study)

研究代表者

片岡 明久 (Kataoka, Akihisa)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：70758143

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)：加齢性大動脈弁狭窄症患者42名を解析したが、唾液中の菌量または血清IgG抗体価とAVA/年またはMG/年の相関関係は、歯周病原細菌のA.a、P.g.ともに有意な相関関係は認めなかった。唯一、抗P.g. IgG抗体価が有意ではないが、弁口面積減少の進行の早い群で低い傾向を認めた($p = 0.07$)。また、外科手術で摘出された大動脈弁におけるquantitative PCRは、全ての症例($n=3$)で硬化石灰化が強い部分と軽度の部分ともに、A.aもP.g.もまったく検出されない結果であった。この結果から、加齢性大動脈弁狭窄症患者の進行に歯周病原細菌は関与しているとは言い難いと考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当初の仮説と異なり、他の動脈硬化性疾患とは違い、加齢性大動脈狭窄症患者の進行においては代表的な歯周病原細菌の検出や進行具合への関与が認めなかった、という結論が世界で初めて証明された。残念ながら、本疾患に関しては積極的な歯周病予防を介入の意義はないと考えられ、重度に進行しかつ有症状になった際の外科的、経カテーテル的大動脈弁置換術が引き続き、治療の主流であることに変わりないと考えられる。しかし、今回の研究課題を遂行することにより、歯周病と循環器疾患の関連をさらに調査するコラボレーションの土台が構築できたため、本分野の今後の研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：Forty-two consecutive patients (18 males [42.9%]; mean age, 84 years) were diagnosed with degenerative aortic stenosis (AS) by echocardiography were analyzed. The mean observation period was 2.66 years. There were no correlations between the amounts of periodontopathic bacteria in saliva (cells/mL) and annual decreasing rate of AVA (cm^2/year) or increasing rate of mean aortic valve pressure (mmHg/year). Only the rapid AS progression groups defined as $\text{dAVA} < -0.1 \text{ cm}^2/\text{year}$ had slightly higher, but not significant, anti-*P. gingivalis* IgG antibody titer ($p = 0.07$), than non-rapid aortic stenosis progression groups defined as $\text{dAVA} > \text{ or } = -0.1 \text{ cm}^2/\text{year}$. Furthermore, none of exenterate aortic valve specimens were positive for *A. actinomycetemcomitans* or *P. gingivalis* DNA. In conclusions, our results suggest that periodontopathic bacteria such as *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis* are not related to the progression of degenerative AS.

研究分野：弁膜症

キーワード：加齢性大動脈弁狭窄症 歯周病原細菌 quantitative PCR 血清抗体価 大動脈弁口面積 平均大動脈弁圧較差

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

加齢性の大動脈弁狭窄症（AS: Aortic stenosis）は弁尖に炎症性反応、癒着および硬化・石灰化が生じて、大動脈弁の開放が制限される疾患である。大動脈弁の変性が弁輪部から徐々に弁自由端へと広がり石灰化が弁尖全体に波及すると、弁の可動性が低下し弁口面積の狭小化をきたし、大動脈に血流の供給量が減少するため狭心痛、失神、心不全などの症状を呈して非常に予後が悪い疾患である。高齢化および食生活を含む生活習慣の変化とともに、近年本邦でも患者数が急激に増加している。この疾患は大動脈弁における増殖および炎症性変化が主体で、動脈硬化と同様の病理学的機序と考えられており、血漿中の LDL、リポ蛋白 a の濃度上昇や糖尿病、高血圧症、喫煙、肥満、腎不全、男性、加齢など、動脈硬化と共通の危険因子を有する。また、大動脈弁狭窄症の重症度（病期）は心エコー検査の指標を用いるのが一般的であり、平均 0.1~0.3cm²/年の割合で弁口面積が狭小化し、最大圧較差が 5~10mmHg/年の割合で増加する進行性の病気であるが、進行度合いは個体差が大きい。

一方、歯周病原細菌は、中・高齢者において罹患率が高い疾患であり、動脈壁の内皮細胞に付着して炎症細胞を活性化し、エンドトキシンなどの毒素や IL-6 や TNF- α などの炎症因子を産生し、血管内皮障害を起こすため、動脈硬化の原因になると病理学的に考えられている。そのため、疫学研究で歯周病原細菌は動脈硬化に起因した冠動脈疾患の原因ともされており、古典的な危険因子から独立した、冠動脈疾患の危険因子であることが知られている。また、急性冠症候群の発症に *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) が重要な役割を演じているという報告²や、冠動脈疾患のみならず末梢の動脈硬化性疾患である閉塞性動脈疾患においても *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が有病率を 5 倍上昇させているとの報告もある。したがって、同様の動脈硬化性の病因と考えられている加齢性大動脈弁狭窄症においても発症、病期進行において、歯周病原細菌が危険因子として関与している可能性があるが我々の研究グループでは考えた。

2. 研究の目的

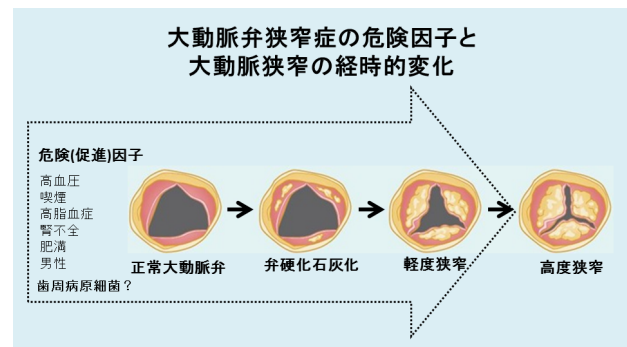
本研究では、この一旦重症、有症状化したら予後不良である大動脈弁狭窄症において、歯周病原細菌が発症、進行に関与しているのか否かを明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究は後ろ向き観察研究デザインである。帝京大学病院循環器内科の外来・入院患者のうち、同意を得た加齢性の AS 患者 42 名を解析した。

歯周病原細菌検査

被験者の採取した唾液を東京医科歯科大学 生体支持組織学講座 歯周病学の実験室に搬送し、東京医科歯科大学倫理委員会承認後（平成 29 年 6 月 30 日承認、D2016-066 号）、quantitative PCR 法により、*A.a* と *P.g.* の唾液 1ml 中の細菌数を算出した。また、被験者の末梢静脈血を血清分離後、血清中の *A.a.*、*P.g.* および全菌体に対する血清 IgG 抗体価を ELISA 法にて測定した。また、外科的大動脈弁置換術を行った症例の摘出された大動脈弁に対して、硬化石灰化が強い部分と軽度な部分でそれぞれ quantitative PCR を行い *A.a.* と *P.g.* の細菌数を測定した。



歯周病原細菌の AS への関与の検討

帝京大学病院に保存されているカルテから心エコー図指標を調査し、AS 指標の年次変化 (Δ AVA (大動脈弁弁口面積) /year と Δ mean PG (平均大動脈弁圧較差) を算出した。Cut-off 値を用いて AS の進行が速い群 (Δ AVA/year 0.1 cm²/year 以上) または (Δ mean PG/year 5mmHg/year 以上)、と緩徐な群 (Δ AVA/year 0.1 cm²/year 未満) または (Δ mean PG/year 5mmHg/year 以下) に分け歯周病原細菌検査結果の比較検討を行った。

4. 研究成果

加齢性大動脈弁狭窄症患者 42 名 (年齢中央値 84 歳、男性 18 名(42.9%)、観察期間中央値 2.66 年) から採取した唾液 41 検体、血清 31 検体、摘出大動脈弁 3 検体) を解析した。今回は登録症例が 42 例と十分なため、多変量解析を行わず、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.)菌数、*Porphyromonas gingivalis* (P.g.)菌数、抗 A.a.IgG 血清抗体価、および抗 P.g.IgG 血清抗体価と大動脈弁口面積 (Δ AVA)/年、平均大動脈弁圧較差 (Δ MG)/年の相関関係と Cut-off 値を用いた差を調査した。唾液中の菌量と Δ AVA/年の相関関係および血清 IgG 抗体価と Δ AVA/年の相関関係は、A.a、P.g.ともに有意な相関関係は認めなかった。Cut-off 値を用いた Δ AVA/年の遅い群と速い群の唾液中の菌量の比較では、A.a、P.g.ともに有意な差は認めなかった。 Δ AVA/年の遅い群と速い群の歯周病原最近に対する血清 IgG 抗体価の比較でも、抗 P.g. IgG 抗体価が有意ではないが、速い群で低い傾向を認めた($p = 0.07$)。

もう一つの AS の重症度の指標である大動脈弁圧較差を用いた検討でも、唾液中の菌量と Δ MG/年の相関関係および血清 IgG 抗体価と Δ MG/年の相関関係は、A.a、P.g.ともに有意な相関関係は認めなかった。Cut-off 値を用いた Δ MG/年の遅い群と速い群の唾液中の菌量の比較では、A.a、P.g.ともに有意な差は認めなかったが、有意でないものの P.g.の菌量が速い群で少ない傾向を認めた (P.g. ($p = 0.08$))。摘出された大動脈弁における quantitative PCR は、全ての症例($n=3$)で硬化石灰化が強い部分と軽度の部分ともに、A.a.も P.g.もまったく検出されない結果であった。

図1 唾液中の菌量と弁口面積変化の相関関係

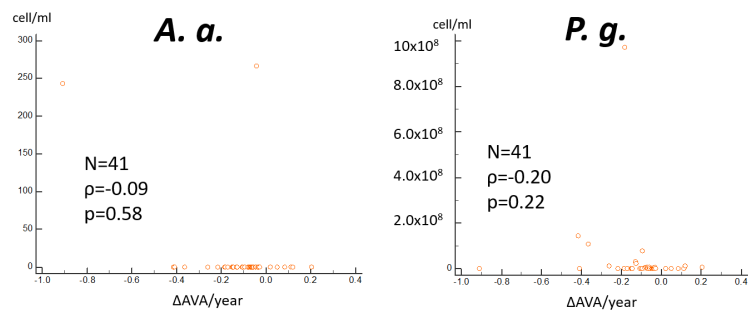


図2 血清抗体価と弁口面積変化の相関関係

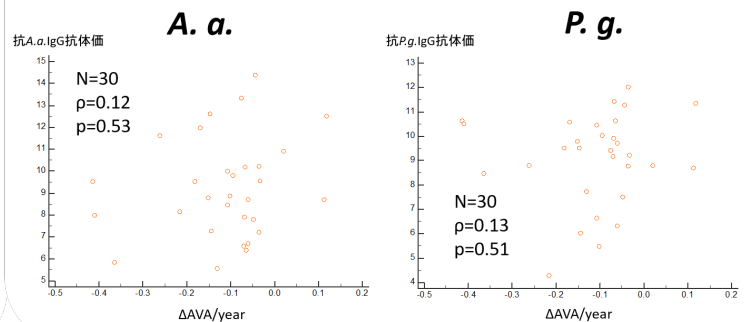


図3 弁口面積変化の速い群 vs 遅い群の唾液中の菌量の比較

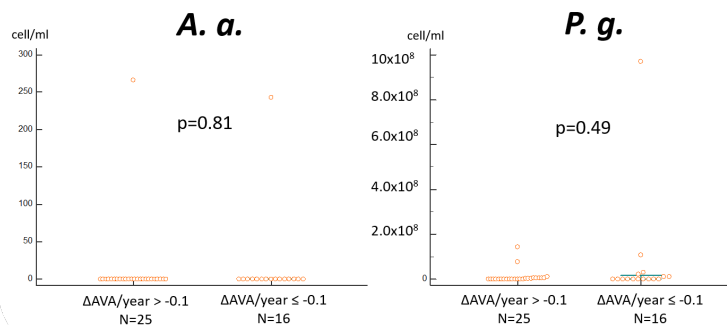


図4 弁口面積変化の速い群 vs 遅い群の血清抗体価の比較

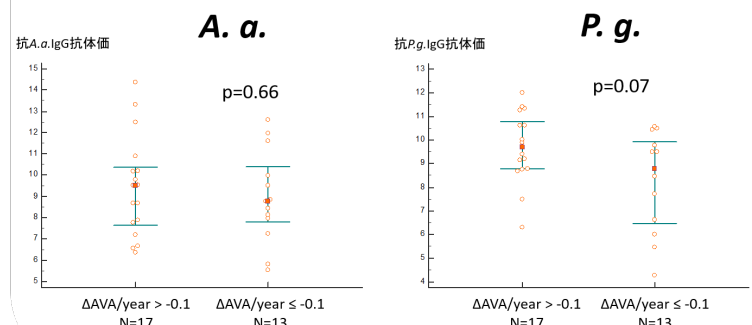


図5 唾液中の菌量と圧較差変化の相関関係

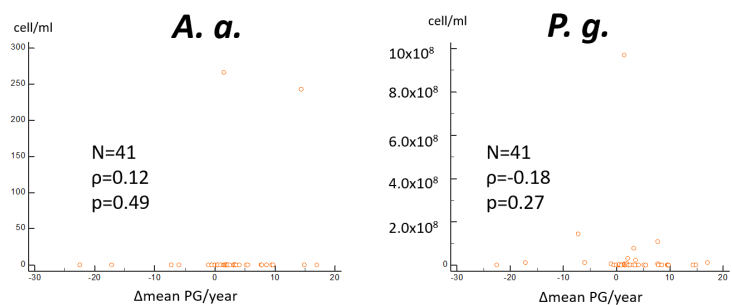


図6 血清抗体価と圧較差変化の相関関係

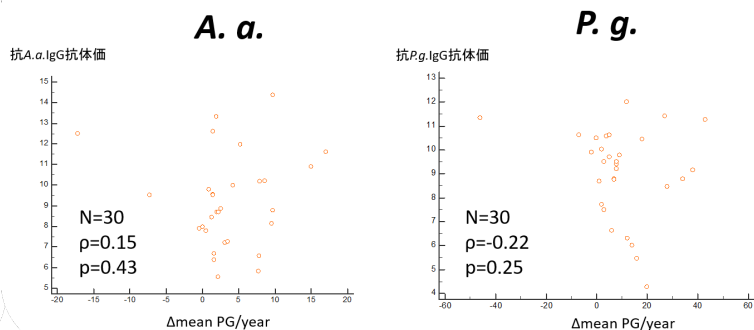


図7 圧較差変化の速い群 vs 遅い群の唾液中の菌量の比較

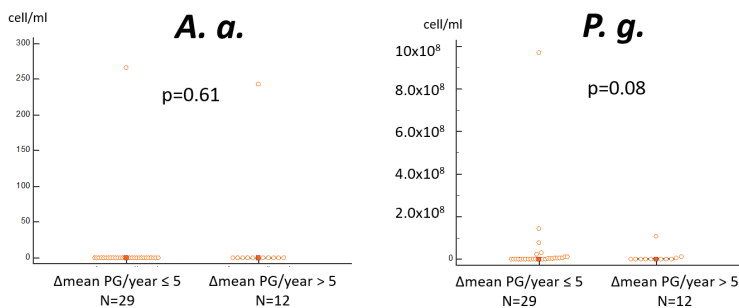
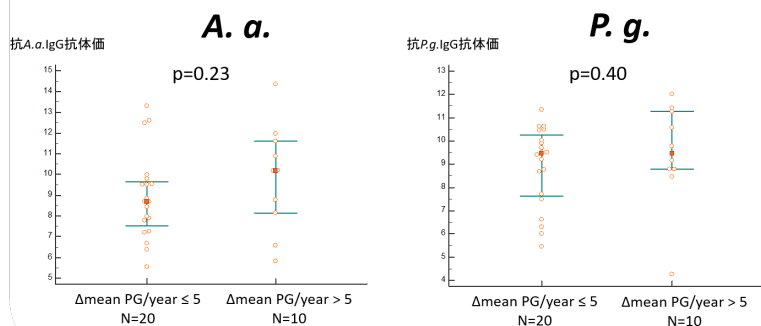


図8 圧較差変化の速い群 vs 遅い群の血清抗体価の比較



5. 主な発表論文等

現在執筆中

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

2017年 日本心エコー学会 第28回学術集会 (招待講演)
大動脈弁狭窄症における歯周病原細菌関与の解明 - 新たな危険因子の探求
片岡 明久

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：片桐 さやか

ローマ字氏名：Katagiri Sayaka

※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。