

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11438

研究課題名(和文) 加齢黄斑変性のサブタイプにおける歯周病の関与

研究課題名(英文) Association subtype of age-related macular degeneration and periodontal disease

研究代表者

太田 浩一 (Ohta, Kouichi)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70262730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：光干渉断層計および蛍光眼底造影検査等の複数の検査機器を用い、加齢黄斑変性患者147名中、典型的加齢黄斑変性50%、ポリープ状脈絡膜血管症42%、網膜血管状増殖8%と分類ができた。一方、加齢黄斑変性患者における歯周病評価項目中、bleeding on probing (BOP)率が20.4%と対象群の6.5%より高いことが明らかとなり、加齢黄斑変性と歯周病との関連性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性におけるbleeding on probing (BOP)率が高いという新知見を得ることができた。ほかの歯周病評価項目はコントロール群と差がない一方、BOP率のみが高いという点は加齢黄斑変性と歯周病と両疾患の発症に共通の病態形成機序が推測され、今後の病態解析および治療につなぐことができる。また、BOP率をみることで加齢黄斑変性の疾患活動性のバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We diagnosed all 148 age-related macular degeneration (AMD) patients who were treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection into the vitreous cavity based on multimodal images such as optical coherence tomography (OCT) images, indocyanine and fluorescein angiography, and fundus photographs. The percentages of typical AMD, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation was 50%, 42%, and 8%, respectively. Among examinations for periodontal disease, bleeding on probing (BOP) rate was higher in patients with AMD (20.4%) compared with that with controls (6.5%). This result indicates possible relationship between AMD and periodontal disease. Moreover, rates of BOP may be biomarker for disease activity of AMD.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 歯周病 脈絡膜新生血管

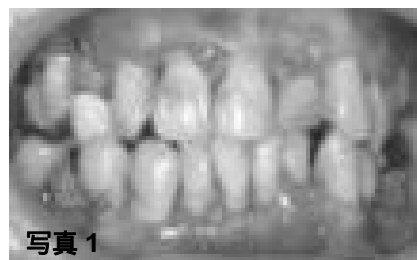
1. 研究開始当初の背景

眼科領域においては緑内障、糖尿病網膜症に続き、加齢黄斑変性は本邦における成人中途失明原因の主要な疾患である。近年、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)に対する阻害薬(抗 VEGF 薬)が使用可能となった。滲出性加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管の活動性を抑制し、かつ黄斑浮腫の改善効果もあり、網膜機能を温存できる効果的な薬剤である。しかし、生物学的製剤であるため、高価であり、多くの患者ではその短い半減期のため、1または2ヶ月毎の注射を要し、個人のみならず、眼科医療費コスト増大の一因ともなっている。従って、膨大な医療費コストがかかる治療を要する疾患の「発症を抑える」発想が重要である。

加齢黄斑変性は年齢、BMI、喫煙、高血圧、低抗酸化、全身性炎症と関連していることが明らかになってきている。年齢に関連した変化や酸化ストレスは加齢黄斑変性の発症に関連し、慢性炎症は加齢黄斑変性の進行に関与している(文献)。また、動脈硬化性変化と加齢黄斑変性は多くの危険因子が一致している(文献)。

歯周病は中高年代に多い慢性の感染性/炎症性疾患である(写真1)。

脂質の動脈壁への沈着による動脈壁の変性が起こる動脈硬化症に歯周病が関与していることが明らかになってきた。1988年から2000年までに行われた横断調査では、歯周病と心冠状動脈疾患の関連が認められた(文献)。また、脳血管障害と歯周病との相関に関しても報告されている。実際、動脈硬化症病変から歯



周病性細菌(*P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*)が検出されている。歯周病の病因論の解析からは Toll-Like receptor を介して免疫担当細胞の関与が明らかになっている。interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF)-alpha などの炎症性サイトカイン、interferon (IFN)-gamma などの Th1 サイトカインなどが関与し、動脈硬化症や眼内炎症との類似性が示唆されている。

以上より、加齢黄斑変性と動脈硬化、歯周病と動脈硬化が強く関連しているものの、加齢黄斑変性と歯周病との関連の報告はわずかであった(文献)。近年になってようやく、米国の National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 1994 (NHANES III) という大規模研究(5,887名)において、オッズ比 1.96 で有意に歯周病は加齢黄斑変性の危険因子であることが明らかになった。したがって、加齢黄斑変性と歯周病の関連につき、さらに詳細に検証し、探求する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では動脈硬化と関連のある加齢黄斑変性における歯周病の関与を確認する。加齢黄斑変性のサブタイプ別(滲出型または萎縮型、滲出型では典型加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、さらには前駆病変)の歯周病の程度の検討を行う。加齢黄斑変性

の活動性と関連する歯周病の評価項目に関しては歯周病の治療効果に関しても視野に入れる。その結果、歯周病と加齢黄斑変性の関連が明らかとなり、身近な疾患の治療による加齢黄斑変性発症抑制の糸口をみつけることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 加齢黄斑変性のサブタイプ診断；診療録、カラー眼底写真、光干渉断層計、フルオレスセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査の所見よりドルーゼンのみの前駆病変、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性の診断を行う。さらに滲出型加齢黄斑変性は典型加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖に分類する。NHANES III の研究では加齢黄斑変性の診断は眼底写真のみの診断であり、詳細な病型検討はなされていない。
- (2) 歯周病の診断と評価； 現在歯すべてについて6点法による歯周組織検査を実施し、総歯数、平均 probing depth (PD)、平均 attachment level (AL)、Bleeding on probing (プローブによる歯周ポケット底部からの出血) (BOP)率を計測する。滲出型加齢黄斑変性患者(20名)対象には網膜疾患を有しない白内障患者(15名)、網膜疾患の対照群として網膜静脈分枝閉塞症患者(15名)に対し、行った。
- (3) 歯周病検査を行う対象患者および白内障患者においては喫煙の有無・量、高血圧の有無、心血管病変の既往に関して確認する。さらに血圧、body mass index (BMI)、高感度C反応蛋白(CRP)を測定する。
- (4) 遺伝子多型(*CFH*, *ARMS2*, *HTRA1*)の検索：加齢黄斑変性患者の末梢血から DNA extraction kit (QuickGene-601L) を用い、DNA を抽出する。*CHF*Y405H rs1061170, I62V, rs800292, *ARMS2* A69S rs10490924 について Taqman assay で tag SNP を検出する。

4. 研究成果

- (1) 加齢黄斑変性のサブタイプ診断：外来で抗 VEGF の硝子体注射を受けている滲出性加齢黄斑変性患者は 2019 年においては 147 名であった。前駆病変、萎縮型加齢黄斑変性患者は診察が単回のみの場合もあり、経過が負えない症例もあるため、症例数が多い滲出型加齢黄斑変性のサブタイプ診断を主体とした。典型加齢黄斑変性(tAMD) (図 1) 73 名 (50%)、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV) (図 2) 62 名 (42%)、網膜血管腫状増殖(RAP) (図 3) 12 人 (8%) で、2018 年と同様の傾向であった。

図 1； 76 歳 男性 視力(0.2) tAMD

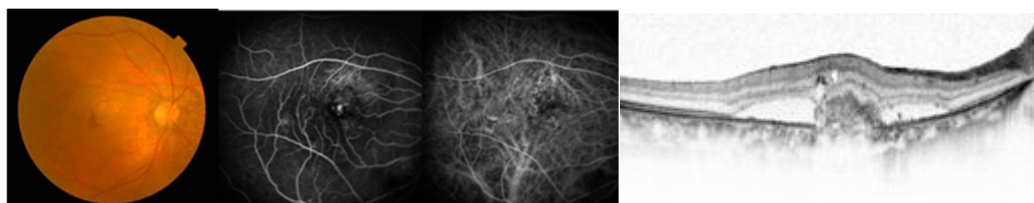


図 2; 67 歳 男性 視力(0.6) PCV

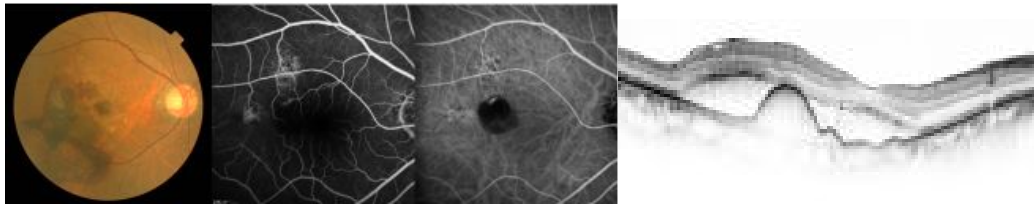
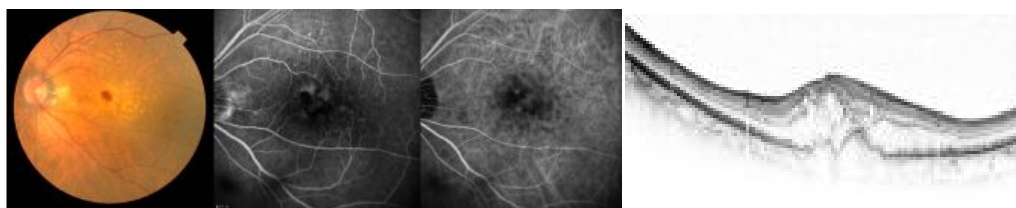


図 3; 83 歳 男性 視力(0.2) RAP



(2) 歯周病の診断と評価：

加齢黄斑変性群と対照群における歯数と PD および AL を計測し、比較した(表)。両群の平均歯数、平均 PD 値、平均 AL 値に有意差はなかった。さらに前部と深部とに分けて平均 PD 値、AL 値を比較したが、やはり有意差はなかった。平均 PD 値、AL 値は 1 本あたり 6 ヶ所の計測値の平均値であり、1 本あたり、6 ヶ所の PD 値、AL 値のうち最も深い値を代表値として前部と深部で比較検討した。この検討でも両群で有意差はなかった。以上の検討では有意差がなかったが、bleeding on probing (BOP)率が 20.4 %と対象群の 6.5 %より高いことが明らかとなった。コントロール群では BOP 値は 0 ~ 13.6%であるのに対し、加齢黄斑変性群では 0 ~ 72.2%と極めて高値の症例が含まれていた。対照群の平均値の 2 倍以上の高値の症例は半数以上で、BOP 値が 49.2%, 50.6%, 72.2%と異常に高い症例は 3 例あった(図 4)。興味深いことに、この 3 例とも特に出血の原因となりそうな抗凝固剤の内服はしていなかった。AMD 群のほぼ全例で高血圧も有していた。これは動脈硬化の危険因子であり、本研究の仮説である「歯周病と加齢黄斑変性の共通悪化因子」として矛盾はしないと考えられる。また、高血圧を有している網膜静脈分枝閉塞症(RVO)患者において第 2 の対照群として同様の歯周病検査を行った。その解析でも総指数、平均・前部・深部の PD 値、AL 値において有意差はなかった。一方、BOP 率は 0.8 ~ 37.5%、平均 9.9%で加齢黄斑変性群のほうが高かった。

以上より、加齢黄斑変性患者の歯周病計測では BOP 値が高いことが新たに判明した。BOP 率が高い症例は低い症例に加え、加齢黄斑変性の活動期には網膜内・網膜下出血が多い傾向があった。歯における易出血性と加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管からの易出血性は同様の病態およびバイオマーカーになりうる可能性が示唆された。

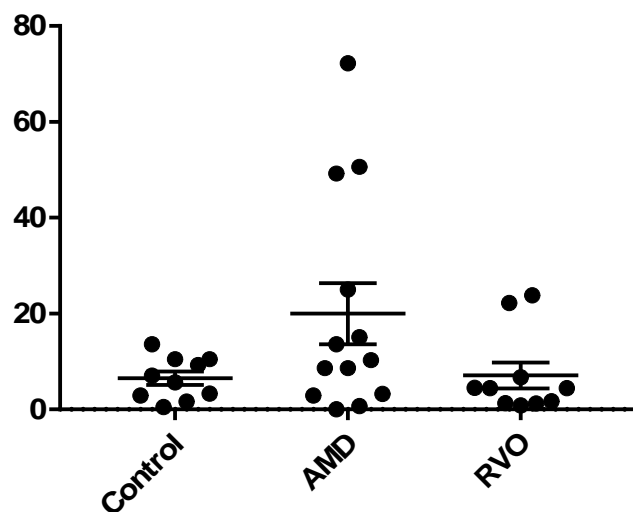
なお、遺伝子多型(CFH、ARMS2、HTRA1)CHF Y405H rs1061170, I62V, rs800292,

ARMS2 A69S rs10490924 の検索に関しては予備実験までであり、今後検討予定である。

表 1

	加齢黄斑変性	対照	P 値
平均年齢 (歳)	76.1 ± 7.8	71.3 ± 6.9	0.17
総歯数 (本)	24.7 ± 2.8	25.4 ± 3.5	0.79
平均 PD (mm)	2.52 ± 0.50	2.35 ± 0.35	0.43
前最深 AL (mm)	4.8 ± 2.0	5.3 ± 1.9	0.52
奥最深 AL (mm)	5.4 ± 1.3	6.8 ± 1.6	0.04
前最深 PD (mm)	4.1 ± 1.3	4.3 ± 1.6	0.72
奥最深 PD (mm)	5.2 ± 1.3	5.7 ± 1.5	0.38
前平均 AL (mm)	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.8	0.79
奥平均 AL (mm)	3.0 ± 0.6	3.5 ± 0.5	0.04
前平均 PD (mm)	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.6	0.46
奥平均 PD (mm)	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.4	0.59
BOP 率 (%)	20.4 ± 22.9	6.5 ± 4.4	0.055

図 4



引用文献

Jager RD. *N Engl J Med* 358:2607-2617, 2008.
 Snow KK. *Ophthalmic Epidemiol* 6:125-143, 1999.
 Scanapieco FA. *Ann Periodontol* 8:38-53, 2003.
 Karesvuo P. *J Periodontol* 84:58-67, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohta K, Sato A, Senda N, Fukui E.	4. 巻 10
2. 論文標題 Displacement of fovea toward optic disk after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Med Case Rep J	6. 最初と最後の頁 345-348
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IMCRJ.S148712.	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 Ohta K, Sato A, Senda N, Fukui E.	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparisons of foveal thickness and slope after macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 503-510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OPHTH.S154394.	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 太田 浩一, 佐藤 敦子, 千田 奈実, 福井 えみ	4. 巻 47
2. 論文標題 抗血管内皮増殖因子阻害剤治療の全身性有害事象の検討.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 長野県医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 60-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 太田 浩一, 佐藤 敦子, 千田 奈実, 福井えみ, 菊池 孝信, 野沢 修平, 石井 恵子	4. 巻 36
2. 論文標題 生命予後が不良であった癌関連網膜症の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 394-398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakuta E., . . ., Yoshinari N., et al (36).	4. 巻 46
2. 論文標題 Assessing the progression of chronic periodontitis using subgingival pathogen levels: a 24-month prospective multicenter cohort study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Oral Health.	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) 10.1186/s12903-017-0337-x.	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 Nomura Y, ..., Yoshinari N, et al (36).	4. 巻 12
2. 論文標題 Site-level progression of periodontal disease during a follow-up	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	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) 10.1371/journal.pone.0188670.	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 Nakamura S, ..., Yoshinari N, et al (7).	4. 巻 164
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis hydrogen sulfide enhances methyl mercaptan-induced pathogenicity in mouse abscess formation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiology	6. 最初と最後の頁 529-539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mic.0.000640.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Y, . . ., Ishihara Y, .. Yoshinari N, et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Prevalence and risk factors for peri-implant diseases in Japanese adult patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.16-0027.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishida N, Ishihara Y, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NPJ Aging Mech Dis.	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) 10.1038/s41514-017-0015-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi T, Ishihara Y, et al.	4. 巻 89
2. 論文標題 The KCNQ1 Gene Polymorphism as a Shared Genetic Risk for Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis in Japanese Adults: A Pilot Case-Control Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Periodontol	6. 最初と最後の頁 315-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.17-0412	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	吉成 伸夫 (Yoshinari Nobuo) (20231699)	松本歯科大学・歯学部・教授 (33602)	
研究分担者	石原 裕一 (Ishihara Yuichi) (50261011)	公益財団法人ライオン歯科衛生研究所 (研究部研究開発室)・研究部研究開発室・研究開発室長 (82681)	