

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19890032
 研究課題名（和文） 地域一般住民を対象とした歯周病と動脈硬化性病変との関連の解明
 研究課題名（英文） Relationship between periodontal disease and atherosclerosis in community based cohort study
 研究代表者
 板橋 志保（高橋 志保）(ITABASHI SHIHO (TAKAHASHI SHIHO))
 東北大学・病院・医員
 研究者番号：80451607

研究成果の概要：

脳心血管障害の発症基盤となる動脈硬化性病変は、その背景に遠隔部位の慢性感染症の存在が指摘されている。本研究では、口腔の慢性感染症である歯周病と動脈硬化性病変との関連を、55歳以上の地域一般住民を対象とした医科・歯科総合検診に基づき、包括的に検討した。その結果、歯周病の進行部位の口腔内における拮がり、全身の動脈硬化の指標である baPWV が、年齢や性別、既往症などの影響を除外しても有意に関連することが明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,030,000	0	1,030,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,930,000	270,000	2,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病、動脈硬化性病変、疫学調査、口腔状態

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯周病は、歯周結合組織の破壊を引き起こす感染症であり、歯周病関連細菌が歯面や歯周ポケットに付着・定着し、dental plaque を形成することにより惹起される慢性炎症性疾患である。歯周病と全身疾患との関連は兼ねてより着目されており、脳卒中・心臓血管疾患・糖尿病・早期低体重児出産等への影響が多数報告されている (Behekar AA. et al. 2007; Jansson H. et al. 2006)。

一方高齢社会を迎え、虚血性心疾患や脳血管障害などの生命予後はもとより、後遺障害

により QOL・ADL の低下を招く病態の解明、およびその予防法・治療法の開発が課題とされている。これらの病態の発症基盤となる動脈硬化性病変は、その発症の背景に遠隔部位の慢性感染症の関与が指摘されている (James DB. Et al. 2001; Peter L. et al. 2002; Thomas S. et al. 2006)。動脈硬化発症のメカニズムとして、局所の感染に伴い産生された炎症関連物質が、血管内皮細胞を障害する危険因子になると考えられている。これまでに動脈硬化との関連は、*Chlamidia pneumonia*, *Helicobacter pylori* のような特

異的感染症だけでなく、歯周病や呼吸器感染症などの非特異的感染症についても取り上げられており、病原体の種類とは無関係に潜在的・持続的感染の存在が、動脈硬化発症のリスクを高めるものと考えられている。

歯周病は中高年以降の国民の過半数が罹患する極めて有病率の高い慢性感染症であり、これと動脈硬化性病変との関連を明らかにすることは、口腔および全身双方の健康増進のためにも重要な知見となると考えられる。

(2) 本研究の実施基盤とした「大迫研究」は、1986年に開始された岩手県稗貫郡大迫町（現花巻市大迫町）の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。その成果は、日本国内の高血圧ガイドラインのみならず、WHO/ISHなどの国際ガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の基準値および臨床的意義に関する基盤となり、我が国の臨床疫学研究の中でも極めて大きな実績を残している。

大迫研究では毎年、血圧に関する様々な縦断・横断調査に加え、動脈硬化の評価指標の測定、遺伝疫学調査、耐糖能の精査や、頭部MRI検査、認知機能検査、各種ADL検査、生活習慣調査が幅広く実施されている。この実績ある研究において、2004年度より歯科の調査も開始し、現在は医科・歯科連携した他に類を見ない大規模な疫学調査を実施している。

大迫研究を基盤とすることで、本研究において検討したいと考える歯周病と動脈硬化性病変の関連について、種々の交絡因子について同時に多角的・客観的評価を加えることが可能である。このように、実績あるコホート集団を対象とすることにより、より信頼性の高い結果を求めることが可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、口腔の慢性感染症である歯周病と動脈硬化性病変との関連を、「大迫研究」のコホート集団において、詳細に検討することである。

3. 研究の方法

(1) 被験者：医科・歯科双方の検診を受診し、かつパノラマX線写真撮影を受けた計237名の中から、脳・心血管疾患の既往のある者、無歯顎者、データ欠損のある者を除外した170名（66.7±6.3歳、男性=37.6%）を対象とした。

(2) 歯周病の評価

① 歯周ポケット深さ (Ploing pocket depth: PPD)

残根歯を除くすべての現在歯に対して4点法（頬(唇)側遠心・頬(唇)側中央・頬(唇)側近心・舌(口蓋)側中央）で記録。PPD重症箇所を以下の数式により評価した。

$PPD \geq 5\text{mm sites (\%)} = (PPD5\text{mm 以上計測点数}) / (\text{全計測点数}) \times 100$

② アタッチメントロス (clinical attachment loss: CAL)

PPDと同じ部位において記録した。CAL重症箇所を以下の数式により評価した。

$CAL \geq 4\text{mm sites (\%)} = (CAL4\text{mm 以上計測点数}) / (\text{全計測点数}) \times 100$

③ 歯槽骨喪失率 (Alveolar-bone loss: ABL)

パノラマX線写真を用い、全現在歯の近遠心側における歯槽骨喪失率をSchei's Scaleに基づいて算出。ABL重症箇所を以下の数式により評価した。

$ABL \geq 25\% \text{ sites (\%)} = (ABL25\% \text{以上計測点数}) / (\text{全計測点数}) \times 100$

(3) 動脈硬化の評価

① 頸動脈の評価：

Toshiba Sonolayer SSA-250A およびアニュレイBモード超音波プローブを用いて、頸動脈超音波検査を実施する。左右の総頸動脈、分岐部、内頸動脈、外頸動脈それぞれ近位壁、遠位壁、計16ポイントでエコー所見を観察し、頸動脈プラークの有無および内膜中膜肥厚 (intima-media thickness: IMT) を記録。頸動脈プラークの存在を認めるか、あるいはIMTの最大値が0.9mm以上である場合を頸動脈硬化有と評価した。

② 末梢 (全身) の評価：

上腕一足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity: baPWV) を用いた。コーリン社製、体積変動記録装置 Form PWV/ABI を使用し、非侵襲的・定量的に全身の動脈の硬さを評価した。

(4) その他の交絡因子

歯周病の重症度あるいは動脈硬化性病変の進行に影響すると考えられる以下の因子について、交絡因子として分析に用いた。

① 年齢

55~64歳、65~74歳、75歳以上の10歳上昇毎3群について検討した

② 性別

③ Body Mass Index: BMI (kg/m²)

④ 高血圧

高血圧の既往歴有あるいは家庭血圧135/85mmHg以上を高血圧有とした。

- ⑤ 高脂血症の既往
- ⑥ 糖尿病の既往
- ⑦ 喫煙歴

現在喫煙習慣有、あるいは過去に喫煙習慣有を喫煙歴有とした。

(5) 統計解析

統計解析には1way-ANOVA、Speamanの順位相関係数、Mann-Whitney U検定、重回帰分析を用い、SPSS 15.0J for Windowsにて解析した。有意水準は5%とした。

4. 研究成果

(1) 歯周病と頸動脈硬化との関連

歯周病の各評価項目(PPD, CAL, ABL)と頸動脈硬化所見の有無との関連を検討した結果、動脈硬化有の場合、歯周病の重症度が高い傾向にあるものの、統計学的に有意な相関は認められなかった(表1)。

表1: 頸動脈硬化所見の有無と歯周病との関係(Mann-Whitney U検定)

	Atherosclerosis			p	n.s.
	(-)	(+)			
PPD ≥ 5 mm sites (%)	10.4±15.7	12.1±19.3	0.928		n.s.
CAL ≥ 4 mm sites (%)	34.8±29.3	35.0±27.2	0.741		n.s.
ABL ≥ 25% sites (%)	64.1±28.2	65.8±25.2	0.914		n.s.

(2) 歯周病と全身の動脈硬化との関連

① 全被験者(n=170)対象の結果

baPWVとCAL重症箇所との間に、各種交絡因子で補正後にも有意な関連が認められた(表2)。この結果は歯周組織の炎症の蓄積を表すCALの程度が全身の動脈硬化の進行程度と関連することを示すものである。動脈硬化発症の背景に末梢組織で産生された炎症関連物質が関連するとの考えが広く支持されている(Offenbacher et al. 1999)。現在の炎症の指標であるPPDよりも過去から現在に至るまでの歯周組織の炎症の蓄積を表すCALの方が、動脈硬化の進行程度に強く関連を示したことから、末梢部位における炎症性物質の蓄積が、その後の動脈硬化発症のメカニズムに強く影響しているであろうことが示唆された。

表2: baPWVの規定因子に関する重回帰分析の結果(歯周病の評価 = CAL≥4mm sites(%))

	β	p
Age (55-64y:0, 65-74y:1, 75-:2)	0.342	0.000
Sex (Male)	0.021	0.829

BMI (kg/m ²)	0.066	0.359
Hypertention	0.181	0.013
Diabetes	0.144	0.048
Hypercholesterolemia	0.047	0.522
Smoking	-0.029	0.766
CAL ≥ 4 mm sites (%)	0.183	0.015
adjusted R-square		0.205
N		170

② 55歳以上65歳未満(n=67)における結果
分析対象者を55歳以上65歳未満の67名に限定したところ、baPWVと歯周病の全評価項目との間に、交絡因子で補正後にも有意な関連が認められた(表3~5)。

壮年期とも言えるこの年代の被験者では、65歳以上の高齢者よりも全身状態が良好であり、各種交絡因子、とりわけ加齢による影響が現れにくいと考えられる。baPWVは高齢であるほど、男性ほど、また高血圧であるほど高値を示すことが明らかになっている。さらに歯周病の重症度も増齢的に上昇する。そのため、全被験者を対象とした分析よりも、55歳以上65歳未満に限定した分析の方が、動脈硬化と歯周病との関連が明瞭に示されたのだと考えられた。

表3: baPWVの規定因子に関する重回帰分析(歯周病の評価 = PPD≥5mm sites(%))

	β	p
Age	0.400	<0.001
Sex (Male)	-0.315	0.046
BMI (kg/m ²)	-0.147	0.200
Hypertention	0.118	0.324
Diabetes	0.196	0.101
Hypercholesterolemia	0.067	0.550
Smoking	0.306	0.062
PPD ≥ 5 mm sites (%)	0.286	0.014
adjusted R-square		0.277
N		67

表4: baPWVの規定因子に関する重回帰分析(歯周病の評価 = CAL≥4mm sites(%))

	β	p
--	---	---

Age	0.358	0.001
Sex (Male)	-0.289	0.050
BMI (kg/m ²)	-0.141	0.180
Hypertention	0.148	0.186
Diabetes	0.193	0.084
Hypercholesterolemia	0.112	0.295
Smoking	0.196	0.204
CAL ≥ 4 mm sites (%)	0.426	<0.001
adjusted R-square	0.364	
N	67	

表 5 : baPWV の規定因子に関する重回帰分析
(歯周病の評価 = ABL≥25% sites(%))

	β	p
Age	0.384	0.001
Sex (Male)	-0.243	0.126
BMI (kg/m ²)	-0.144	0.216
Hypertention	0.127	0.292
Diabetes	0.191	0.112
Hypercholesterolemia	0.059	0.601
Smoking	0.191	0.259
ABL ≥ 25% sites (%)	0.279	0.025
adjusted R-square	0.264	
N	67	

本研究結果より、歯周病と動脈硬化性病変、とりわけ歯周病の蓄積と全身の動脈の硬さとの関連が明らかになった。この関連には従前唱えられているように、歯周病が慢性感染症として、全身の炎症状態に影響すること (Dye BA. et al. 2005, Nibali L. et al. 2007) があると考えられる。この背景を疫学的に明確にするために、今後は歯周病と動脈硬化性病変のみならず、全身の炎症状態との関連を含めた包括的な検討を進めていく所存である。

〈参考文献〉

Behekar AA, et al: The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis. A meta-analysis. Am Heart J. 2007; 154: 830-837.
Dye BA. et al: Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. J Clin Periodontol. 2005; 32: 1189-1199.

James DB. et al: Relationship of Periodontal Disease to Carotid Artery Intima-Media-Wall Thickness. Arterioscler Thomb Vasc Biol. 2001; 21: 1816-1822.
Jansson H, et al: Type2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. J Periodontol. 2006; 33: 408-414.
Nibali L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. J Clin Periodontol. 2007; 34: 931-937.
Peter L. et al: Inflammation and Atherosclerosis. Circulation. 2002; 105: 1135-1143.
Thomas S. et al: Dental and Periodontal Status and Risk for Progression of Carotid Atherosclerosis The ICARAS Dental Substudy. Stroke. 2006; 37: 2271-2276.

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)

[学会発表] (計 1 件)

S. Itabashi, T. Ohi, T. Murakami, H. Mizushiri, M. Kikuya, T. Ohkubo, Y. Imai, and M. Watanabe, Association of periodontal disease with atherosclerosis: the Ohasama study, IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition (April 1-4, 2009).

[図書] (計 1 件)

「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」 p55-73, 「口腔状態と動脈硬化性病変との関連」, 2008年3月, 財団法人 ぼけ予防協会

6. 研究組織

(1) 研究代表者

板橋 志保 (高橋 志保)
(ITABASHI SHIHO (TAKAHASHI SHIHO))
東北大学・病院・医員
研究者番号: 80451607

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者