

平成 23 年 5 月 31 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792164

研究課題名（和文） 歯周炎に合併する動脈硬化病変の早期発見と心臓弁膜病変の評価

研究課題名（英文） Early detection of the atherosclerotic disease and assessment of the valvular heart disease complicated with periodontitis

研究代表者

有城 久美子 (ARISHIRO KUMIKO)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：20460769

研究成果の概要（和文）：

近年、歯周病は糖尿病や動脈硬化性疾患を含む全身疾患と密接に関連することが明らかにされてきたが、歯周病状態を反映する生物学的指標については確立されたものがない。この研究では中年成人男性を対象とし、歯周状態と生活習慣病関連の指標について検討すると同時に、アディポサイトカインの1つであるアディポネクチンとその分画について検討した。アディポネクチンの活性の中心を担う高分子量分画の総アディポネクチンに対する比を比較すると、歯周ポケットがある群では、有意に低値を示すことがわかった。またわが国における歯周病の一般的治療が血管機能を改善するかについても検討を行い、治療直後より血管内皮機能が改善し、接着因子が関与している可能性を示した。これらは歯周病の早期発見、さらには治療につながる有用な結果であり、今後臨床に応用したい。

研究成果の概要（英文）：

Recently, periodontitis has been reported to relate closely to systemic diseases including diabetes mellitus and atherosclerotic disease, but a biomarker for periodontitis status has not been established. In this project, we investigated the relevance of periodontal condition and markers for common systemic diseases. We also measured the high molecular weight (HMW) form of adiponectin, which is regarded as an active form of this cytokine. The ratio of HMW adiponectin to total adiponectin was significantly lower in subjects with periodontal pockets. Moreover, we investigated whether the Japanese basal therapy for periodontitis would improve the vascular function. The flow-mediated dilatation(FMD) improved just after the therapy and the adhesion molecules might be contributed. The results are considered to be useful for early detection and therapy of periodontitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・予防歯科学

キーワード：①歯周炎 ②動脈硬化 ③心臓弁膜症

1. 研究開始当初の背景

近年、歯周病と動脈硬化性疾患を含む全身

性疾患との関連についての報告が多くなされているが、予防医学的アプローチや治療介

入の効果に関する研究は、我が国ではほとんどされていない。また歯周病状態を反映する生物学的指標については確立されたものがない。歯周病は、多数の歯の喪失を引き起こすことから、quality of life (QOL)を著しく低下させる原因となる疾患であり、その予防や早期発見については早急な対策が待ち望まれている。

歯周状態を反映する生物学的指標に関しては、脂肪細胞由来のサイトカインであるアディポネクチンが歯周炎治療により変化がみられないと報告されているが (Iwamoto et al. J Periodontol 74: 1231-36, 2003)、これはアディポネクチンの総量を測定した結果である。最近アディポネクチンのうち高分子量のものが動脈硬化の抑制と関連していることが明らかにされていることから、今回の研究ではアディポネクチンの分画についても測定し、歯周炎の重症度や治療との関連について検討する必要があると考えた。

歯周病は、動脈硬化ないし心筋梗塞や脳卒中のリスク増加との関連が、おもに海外から報告されており、動脈硬化性疾患の予防や、歯周炎の治療によるリスクの改善効果に関する報告も相次いでいる。Tonettiらは、歯周炎と血管内皮機能障害、ならびに血中の炎症・血管内皮細胞マーカーとの関連について検討し、歯周炎に対して積極的に治療を行うと、治療直後は血管機能が一時的に悪化するものの、長期的には有意な改善をもたらすことを報告している (Tonetti et al. N Eng J Med 356: 991-20, 2007)。また最近になり、若年の歯周炎患者でも既に初期の動脈硬化病変がみられる事が示されている (Cairo et al. J Clin Periodontol 35: 465-72, 2008)。しかしながらわが国では、歯周炎に合併する動脈硬化性疾患等に関する疫学的な検討さえいまだ少なく、介入試験はほとんど行われていないのが現状である。そこで我々は、わが国における歯周病の一般的治療が血管機能を改善するかについても検討をしたと考えた。

2. 研究の目的

通常健康診断で得られる検査データなどから歯周病のリスクが高い者を抽出する方法を確立して、歯周病の早期発見に役立たせたい。また、わが国における歯周病の一般的治療が血管機能を改善するかについても検

討を行い、歯周病患者における動脈硬化病変発症のメカニズム解明や、患者のリスク管理に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 大学教職員健康診断の受診者のうち、同意が得られた40歳から67歳の男性151名を対象者とした。口腔内を上顎と下顎の前歯部と左右臼歯部、合わせて6部位に分け、それぞれの部位で定められた歯の周囲をプロービングによって診査し、以下の判定基準 (表1)に従ってCommunity Periodontal Index (CPI)を判定、口腔内の6部位から得られたCPIの最大値 (max CPI)によって対象者の歯周状態を評価した。

(表1) CPIの判定基準

0 : 正常
1 : 出血あり
2 : 歯石あり
3 : 深さ4-5mmの歯周ポケットあり
4 : 深さ6mm以上の歯周ポケットあり

また、全患者をmax CPIが3か4の4mm以上の歯周ポケットがある群 (P(+))と、max CPIが2までの歯周ポケットが4mm未満の群 (P(-))に分けた。

対象者の身体測定値 (身長、体重、血圧) と検査データ (GOT, GPT, γ GTP, 総コレステロール (TC)、LDLコレステロール (LDL-C)、HDLコレステロール (HDL-C)、トリグリセライド (TG)、尿酸 (UA)、血糖 (BS)、HbA1c, CRP, IRI) は健診の際の測定値を利用して検討した。また、アディポネクチンの総量および分画については、ヒトアディポネクチンのELISAキットを用いて測定した。

連続変数には t検定、2変数の独立性の検定にはカイ二乗検定を用いて、統計解析を行った。多変量解析は、SPSS ver.17の統計ソフトを使用し、独立予後予測因子について評価した。

(2) 本院歯周治療科を受診した中等症および重症の歯周病の新規患者を、治療群と対照群に振り分ける。治療前および治療終了直後と3ヶ月後の計3回にわたり、内皮細胞に関連した血清マーカーの濃度測定と、血管超音波を用いた内皮機能検査を行った。治療群には、歯周治療科にて、プラークコントロール、ス

ケーリング、およびルートプレーニングを中心とした歯周基本治療（歯周病の診断と治療の指針2007、日本歯周病学会編 による）を全顎に対して数回に分けて、およそ3ヶ月かけて行う。対照群に対しては、定期的な歯石除去によるメンテナンスを行う。

血管内皮機能検査は、Correttiらのガイドライン（J Am Coll Cardiol 39: 257-265, 2002）にしたがい、上腕動脈における内皮依存性の血管拡張反応（flow-mediated dilatation 以下 FMD）を測定した。同時に、血管拡張剤であるニトログリセリン（Nitroglycerin, NTG）75 μ gを用いて、内皮非依存性の血管拡張反応（NTG-mediated dilatation）を観察した。

以上の研究内容については、あらかじめ大阪歯科大学医の倫理委員会の承諾（第070504号）を得た上で行った。

4. 研究成果

(1) 対象者の性別、年齢別の max CPI の分布を表2に示す。

(表2) 対象者の歯周状態

max CPI	0	1	2	3	4	計
40-49 歳	18	6	17	11	1	53
50 歳以上	9	9	30	35	15	98
計	27	15	47	46	16	151

max CPI が3か4の4mm以上の歯周ポケットがある群 (P(+), n=62)と、max CPI が2までで歯周ポケットが4mm未満の群 (P(+), n=89)に分けたところ、50歳以上では、50歳未満に比べ、P(+)群に分類される患者が明らかに多かった (P(+): 50人(51.0%) vs. P(-) 12人(22.6%))。

患者の背景を、Pocket(+)群と Pocket(-)群に分けて表3に示す。血圧、HbA1cおよびBMI等、生活習慣病の指標を含めた検査データ上、両群間に有意差のある項目は認めなかった。P(+)群では、P(-)群に比べて、患者の年齢が有意に高かった。高感度 CRP は、P(+)群で高くなる傾向を認めたものの、有意差はなかった。また、高分子量（以下 HMW）アディポネクチンは、P(+)群で低くなる傾向にあったが、総 (total) アディポネクチンは有意な変化がみられなかった。HMW/total アディポネクチン比について検討すると、P(+)群では P(-)群に比べ、有意に低値を示した (p=0.039)。

(表3)

	Pocket (+)	Pocket (-)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
年齢 (歳)	55.7 \pm 5.97**	50.7 \pm 7.15
収縮期血圧 (mmHg)	134 \pm 16.9	132 \pm 14.6
拡張期血圧 (mmHg)	83.7 \pm 10.4	84.2 \pm 11.5
BMI (kg/m ²)	24.4 \pm 3.58	24.2 \pm 3.19
AST (IU/L)	25.9 \pm 19.6	24.9 \pm 15
ALT (IU/L)	26 \pm 21.6	28.7 \pm 18.4
g-GTP (IU/L)	77.8 \pm 137.5	51.5 \pm 49.7
総コレステロール (mg/dL)	218 \pm 39.1	216 \pm 33
LDLコレステロール (mg/dL)	138 \pm 30.6	135 \pm 30.4
HDLコレステロール (mg/dL)	57.1 \pm 14.1*	62 \pm 16.6
中性脂肪 (mg/dL)	158 \pm 154	129 \pm 69.7
尿酸 (mg/dL)	6.42 \pm 1.43	6.11 \pm 1.21
血糖 (mg/dL)	96.6 \pm 11	99.9 \pm 27.4
HbA1c (%)	5.05 \pm 0.4	5.13 \pm 0.96
インシュリン (mIU/mL)	6.47 \pm 3.57	7.3 \pm 6.72
CRP (mg/dL)	0.098 \pm 0.109*	0.069 \pm 0.084
尿アルブミン (mg/g Cre)	41.8 \pm 107.6	25.5 \pm 45.8
total APN (ng/mL)	3.52 \pm 1.9	3.63 \pm 2.19
HMW APN (ng/mL)	1.32 \pm 0.87*	1.62 \pm 1.32
HMW/total APN ratio	0.365 \pm 0.145**	0.413 \pm 0.136

t total APN : 総アディポネクチン, HMW APN : 高分子量アディポネクチン

*: p < 0.10 vs. Pocket(-)群, **: p < 0.05 vs. Pocket(-)群

次に歯周状態と喫煙習慣との関係について、Pocket(+)群とPocket(-)群に分けて検討したところ、表4のような結果が得られた。50歳以上のP(+)群の患者では、喫煙と歯周状態の間に、有意な相関がみられた (p=0.04)が、50歳未満を含む全患者で比較すると、有意差はみられなかった (p=0.12)。

(表4) 喫煙習慣と歯周状態

	Pocket (+)	Pocket (-)	計	p
全患者				0.12
喫煙 (+)	22	15	37	
喫煙 (-)	40	74	114	
計	62	89	151	
50歳以上				0.04
喫煙 (+)	18	8	26	
喫煙 (-)	32	40	72	
計	50	48	98	

最後に、患者背景においてPocket(+)群とPocket(-)群で差がみられた因子に関して、多

変量解析を行ったところ、表5のような結果が得られた。

(表5) 歯周状態に影響を与える因子

	OR	95%CI	p
年齢	1.124	1.062-1.190	<0.001
喫煙	2.484	1.090-5.660	0.03
HMW/total APN	0.062	0.004-0.891	0.041

OR, オッズ比 ; CI, 信頼区間, HMW/total APN : 高分子量/総アディポネクチン比

以上より、健常者において、喫煙は歯周病の危険因子であることが示され、高分子量と総アディポネクチンの比は、中年男性の歯周状態を反映する有用な生物学的指標となる可能性が示唆された。

(2) 中等症および重症の新規歯周病患者 (n=23) を治療群 (n=16) と対照群 (n=7) に振り分けた。治療群の歯周状態は、治療前に比し、CPI および出血等において、有意に改善を認めた。

患者背景では、身体測定値 (身長、体重、血圧) および検査データ (GOT, GPT, γ GTP, 総コレステロール(TC)、LDL コレステロール(LDL-C)、HDL コレステロール(HDL-C)、トリグリセライド(TG)、尿酸(UA)、血糖(BS)、HbA1c, CRP, IRI) において、両群間で有意差を認めなかった。接着因子についての血清マーカーを比較したところ、治療群において soluble VCAM-1 および E-セレクチンは、治療直後で変化はなかったものの、治療3か月後に有意に低下 (soluble VCAM-1, $p=0.016$; E-セレクチン, $p<0.001$) を認めた。

内皮依存性の血管拡張反応 (FMD) は、治療群において、治療開始前に比べ治療直後より有意な改善を認め(治療直後 FMD:4.22% vs. 治療前 FMD : 2.48%, $p=0.016$)、3か月後も改善は維持されていた(治療3か月後 FMD : 4.60% vs. 治療前 FMD : 2.48%, $p=0.039$)。それに対して対照群では、変化がみられなかった。一方、内皮非依存性の血管拡張反応 (NTG-mediated dilatation) は、両群ともに、治療前後での変化は認められなかった。

以上の結果より、中等症および重症の歯周病の患者を対象にした歯周基本治療により、血管機能の改善が認められ、血液中の接着因

子が関与している可能性が示唆された。今後、動脈硬化症の進展に関与する生理活性物質についてさらに検討を重ね、歯周病における早期動脈硬化病変のスクリーニングに役立つマーカー、更には心血管イベントの新たな予測因子の発見を試みたいと考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

①NAGANO Y, ARISHIRO K, UENO M, MIYAKE T, KAMBARA M, NOTOHARA Y, SIRAIISHI M, UEDA M, DOMAE N. A low ratio of high molecular weight adiponectin to total adiponectin associates with periodontal status in middle-aged men. *Biomarkers* 2011 ; 16 : 106-111. 査読有

②OKABE T, HOSHIGA M, NEGORO N, NAKAKOJI T, ARISHIRO K, ISHIHARA T, UENO H, HANAFUSA T. Rabbit plaque models closely resembling lesions in human coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2011 ; 147 : 271-217. 査読有

③MOMOTA Y, KANEDA K, ARISHIRO K, KISHIMOTO N, KANOU S, KOTANI J. Changes in blood pressure during induction of anesthesia and oral and maxillofacial surgery by type and timing of discontinuation of antihypertensive drugs. *Anesth Prog* 2010 ; 57 : 13-17. 査読有

④HOSHIGA M, ARISHIRO K, NAKAKOJI T, MIYAZAKI N, NEGORO N, OKABE T, KOBATYASHI E, ISHIHARA T, HANAFUSA T. Switching to aggressive statin improves vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 17 : 705-711. 査読有

⑤ARISHIRO K, HOSHIGA M, ISHIHARA T, KONDO K, HANAFUSA T. Connexin 43 expression is associated with vascular activation in human radial artery. *Int J Cardiol.* 2010 ; 145 : 270-272. 査読有

[学会発表] (計3件)

①ARISHIRO K, MIYAMAE M, MOMOTA Y, OKUSA C, KOTANI J, DOMAE N, FIGUEREDO VM. Remote preconditioning by carotid artery occlusion limits myocardial infarct size: role of MAPK. *American Society of Anesthesiologist Annual Meeting* 2010, 2010.10.17, San Diego, USA

②百田義弘，宮前雅見，有城久美子，大草知佳，金田一弘，堂前尚親，小谷順一郎。
ウサギ in vivo 心筋虚血再灌流モデルを用いたリドカインの薬理的ポストコンディショニング効果。第 38 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会，2010.10.9，横須賀芸術劇場（横須賀市）

③ARISHIRO K, MOMOTA Y, MIYAMAE M, OKUSA C, KANEDA K, KOTANI J, DOMAE N, FIGUEREDO VM. Remote preconditioning by bilateral carotid artery occlusion limits myocardial infarct size in in vivo rabbit hearts : involvement of extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2). European Society of Cardiology (EOS) Congress 2010, 2010.8.29, Stockholm, Sweden

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有城 久美子 (ARISHIRO KUMIKO)
大阪歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：20460769

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし