

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462102

研究課題名(和文)閉塞性動脈疾患における歯周病治療の有効性について

研究課題名(英文)Efficacy of treatment for periodontitis in peripheral artery disease

研究代表者

井上 芳徳(Inoue, Yoshinori)

東京医科歯科大学・Tokyo・准教授

研究者番号：70280964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性動脈疾患40例において歯周病は重度：2例、中等度：2例のみであった。閉塞性動脈硬化症90例において下肢虚血重症度、足関節上腕血圧比(ABI)、反応性充血指数(RHI)を計測し、ペントラキシン3(PTX3)、トロンボモジュリン値、血液誘電率を測定した。

多変量解析ではABI値のみがRHIと有意な相関を示した。下肢虚血重症度はPTX3値と正の相関を示し、PTX3がPADの重症度評価として有用性が示唆された。トロンボモジュリン値はRHI高値群：20.3U/ml、低値群：13.7U/mlであり高値群で有意に高かった。血液誘電率は歯周病：重症例で10MHzでの30分後の誘電率がより低値であった。

研究成果の概要(英文)：In 40 patients with peripheral arterial disease, moderate and severe periodontitis were detected in only two patients. Ischemic severity, ankle brachial pressure index (ABI), reactive hyperemia index (RHI) were evaluated, and pentraxin 3 (PTX 3), thrombomodulin, and dielectric blood coagulometry (DBCM) were measured in 90 patients with arteriosclerosis obliterans. ABI was correlated with RHI significantly by multiple regression analysis. Ischemic severity showed strong correlation with PTX3, which seemed to be useful for prediction of disease severity in PAD patients. Thrombomodulin exhibited higher value (20.3U/ml) in RHI high group being compared with RHI low group. DBCM became lower in 10 MHz 30 minutes in patients with severe periodontitis.

研究分野：血管外科

キーワード：閉塞性動脈疾患 歯周病 ペントラキシン3 反応性充血指数 血液誘電率 トロンボモジュリン

1. 研究開始当初の背景

歯周病菌により歯周病菌より粥状硬化性病変進行が促進されることが実証されており、バージャー病では血栓形成が端緒となって血管炎を惹起する機序が推定されている。これまで閉塞性動脈疾患症例6例に対して歯周病治療を実施し症状が軽快し内服薬を減量中止できたことより、歯周病菌が血管攣縮や血栓形成、局所血流低下に関与していることが示唆された。歯周病治療により炎症性サイトカイン低下、内皮機能改善が報告されており、当施設では歯周病菌による凝集能亢進や血栓形成を報告してきた。歯周病は血管疾患の発症に対して独立した危険因子であることが報告されており、また喫煙とともに歯周病などの慢性炎症が粥状硬化の発生に関与していることも判明している。動脈硬化症例では歯周病罹患率が高いこと、歯周病を中心とした口腔内感染症などの慢性炎症性疾患の関与が報告されている。また動物実験では歯周病により粥状硬化性病変が促進されることが実証されている。

バージャー病は若年男性に発症する血管炎であり、喫煙が唯一の危険因子とされている。本疾患では動脈攣縮によるレイノー現象が特徴的で、血管攣縮予防が症状安定に大きく寄与する。また肢端部壊疽を突然発症する症例が散見され、急性動脈閉塞の病態が示唆されるとともに、病理学的には血栓と内膜に限局した炎症であることから、血栓形成が端緒となって血管炎を惹起する機序が推定されている。これまで、バージャー病症例における動脈病変から歯周病DNAが高率に検出されており、バージャー病症例3例に対して歯周病治療を実施したところ症状が軽快し内服薬を中止できたことより、歯周病菌が血管攣縮や血栓形成に関与している可能性が示唆される。

他方、歯周病治療により炎症性サイトカインの低下、内皮機能の改善が報告されている。また当施設では歯周病菌は血小板凝集を惹起すること、歯周病菌の静脈内への持続投与により血管内腔に血栓が形成されることと、歯周病菌の前投与により凝集能が亢進することを報告してきた。

2. 研究の目的

以上の背景より歯周病は閉塞性疾患の病態に一定の関与を示しているが、閉塞性疾患を有する症例に対する歯周病治療が、内皮機能や血小板凝集反応、ひいては局所血流の改善に至るか否かは未だ解明されていない。これまでの報告は動脈疾患を有していない症例における歯周病治療前後での内皮機能の評価のみであり、閉塞性疾患+歯周病症例において歯周病治療後の血液凝固や血管機能に関して評価した報告はなく、本研究が初めてである。またバージャー病では微小循環における血栓塞栓症の機序が示唆されているが、血小板凝固能と足部血流との関連について検討した報告はなし。

3. 研究の方法

閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）と歯周炎を有する症例に対して歯周基本治療(+アジスロマイシン内服)を予定する。治療前に炎症性サイトカイン、IgG 抗体価、Pg 菌混和による血小板凝集能を測定する。またFMD による血管内皮機能、局所血流は皮膚灌流圧、レーザー Doppler 検査で評価する。治療終了後 6 ヶ月後に再評価する。歯周病科にて歯周病検査を行い、重度広汎型慢性歯周炎患者に対しては歯周基本治療に加えアジスロマイシン(500mg/日, 3 日)を投与する。それ以外の患者は歯周基本治療を行う。治療終了後に歯周病の改善度を評価する。

4. 研究成果

閉塞性動脈硬化症とバージャー病 40 例

と対象として歯周病重症度を評価したところ、歯周病は重度：2 例、中等度：2 例のみであり、他は治療を必要としない軽症症例であった。足関節上腕血圧比：0.60-0.90 の閉塞性動脈疾患症例では、中等度以上の治療を要する歯周病の罹患率は 10%前後と低頻度であった。以上の結果より期間中に歯周病治療前後での評価を実施することは困難であることが判明したため、閉塞性動脈硬化症を対象に以下の項目を検討した。閉塞性動脈硬化症 90 例を対象として、ラザフォード分類を用いて下肢虚血重症度を評価し、足関節上腕血圧比(Ankle brachial pressure index: ABI)、血管内皮機能検査として末梢動脈トノメトリー検査(Peripheral arterial tonometry: PAT)にて Reactive hyperemia index (RHI)を計測した。さらに高感度 CRP(hs-CRP)、血清アミロイド P (SAP)、ペントラキシン 3(PTX3)、トロンボモジュリン値、血液誘電率を測定した。

単変量解析では、ABI 値と脳血管障害の既往歴が、PAT 検査値 (RHI) と有意な相関を示したが、多変量解析では、ABI 値のみが RHI と有意な相関を示した。下肢虚血重症度と hs-CRP, SAP, PTX3 は有意に相関しており、特にラザフォード分類による下肢虚血重症度は、PTX3 の血清値と強い正の相関を示しており、PTX3 が PAD の重症度評価として最も有用であることが示唆された。ABI 値はトロンボモジュリン値と有意な相関を示していた。また RHI のカットオフ値：1.67 に設定すると、トロンボモジュリン値は RHI 高値群：20.3U/ml であり、低値群：13.7U/ml と比較して有意に高値であった。血液誘電率に関しては、定性的な評価に留まっているが、歯周病が重症になるに従い、10MHz における 30 分後の誘電率がより低値であることが判明した。

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)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

猪狩公宏、井上芳徳、寺崎宏明、岩井武尚. 歯周病菌の静脈内投与による血管病変動物モデルの検討. 静脈学. 2015; 26: 41-46

K Igari, Y Inoue, T Iwai. The epidemiologic and clinical findings of patients with Buerger disease. Ann Vasc Surg. 2016; 30: 263-269

K Igari, T Kudo, T Toyofuku, Y Inoue. Relationship of inflammatory biomarkers with severity of peripheral arterial disease. Int J Vasc Med. 2016: 6015701

K Igari, T Kudo, T Toyofuku, Y Inoue. Endothelial dysfunction of patients with peripheral arterial disease measured by peripheral arterial tonometry. Int J Vasc Med. 2016: 3805380

K Igari, T Kudo, T Toyofuku, Y Inoue. The relationship between endothelial dysfunction and endothelial cell markers in peripheral arterial disease. PLoS ONE. 2016; 11: e0166840

K Igari, Y Inoue, T Iwai. An experimental model of peripheral vascular disease involving the intravenous injection of oral bacteria. Ann Vasc Dis. 2016; 9: 267-271

〔学会発表〕(計 2 件)

K Igari, T Kudo, T Toyofuku, Y Inoue. Relationship of inflammatory biomarkers, PTX3 with severity of peripheral arterial disease. 8th European Atherosclerosis Society Congress. Poster. 2016. Innsbruck (Austria)

井上芳徳. 歯周病と動脈硬化性疾患の関連性について. 第 48 回日本動脈硬化学会総会. シンポジウム. 2016. 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

水　　－　　△　　ペ　　－　　ジ
<http://www.tmd.ac.jp/med/srg1/srg1-J.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

井上 芳徳 (INOUE Yoshinori)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科
総合外科学分野・准教授
研究者番号：70280964

(2)研究分担者

駒井 宏好 (KOMAI Hiroyoshi)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号：00231324

豊福 崇浩 (TOYOFUKU Takahiro)
東京医科歯科大学医学部附属病院・助教
研究者番号：20625066

小林 宏明 (KOBAYASHI Hiroaki)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科
歯周病学分野・非常勤講師
研究者番号：50396967

工藤 敏文 (KUDO Toshifumi)
東京医科歯科大学医学部附属病院・講師
研究者番号：50431911

和泉 裕一 (IZUMI Yuichi)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科
歯周病学分野・教授
研究者番号：60159803

竹内 康雄 (TAKEUCHI Yasuo)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科
歯周病学分野・助教
研究者番号：60396968

梅田 誠 (UMEDA Makoto)
大阪歯科大学・歯学部・教授
研究者番号：90193937

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()