

循環器疾患における歯周病の関与を 解明する臨床研究

(研究助成金 70万円)

東京大学大学院先端臨床医学開発講座

代表研究者 鈴木 淳 一

背景と目的

歯周病が循環器疾患の発症リスクとなることが報告されているが⁽¹⁾、これらの関連を解明する研究は始まったばかりである。我々は基礎研究において、歯周病菌感染が大動脈瘤⁽²⁻⁴⁾、動脈硬化^(5, 6)、心筋梗塞⁽⁷⁾、心肥大⁽⁸⁾、心筋炎^(9, 10)、腎不全⁽¹¹⁾を悪化させる事を報告した。また、臨床試験において、糖尿病合併腎不全において歯周病菌が脳梗塞を悪化させる事も報告した⁽¹²⁾。しかし、大規模な臨床試験において、各種循環器疾患の病態において歯周病原細菌感染がどのように関与しているかを歯周病菌の種別に明らかにした報告はない。1000例以上の入院患者においてこれらの因果関係を明らかにする事が本臨床試験の目的である。本報告は実施試験の途中経過を冠動脈疾患と大動脈瘤を含む血管疾患に焦点を当ててまとめたものである。

< 1. 冠動脈疾患 >

方 法

平成24年5月から同年8月までに東京医科歯科大学病院循環器内科に入院した患者のうち、同意を得た160人について、入院時の疾患別の全身状況、口腔内状況について調査した。患者は冠動脈疾患患者（狭心症／心筋梗塞）群（67人）とその他の循環器系疾患群（93人）の2群に分けた。

全身的診査項目としては合併症の有無、血中のCRP、口腔内診査項目は歯数、代表歯のプロローピングポケット深さ（PPD）、臨床的アタッチメントレベル（CAL）の測定であり、2群で比較検討を行った。また、唾液より歯周病菌の存在をPCRで、血清から抗体価をELISAで測定した。同定した

歯周病菌は *P. gingivalis* (Pg) と *A. actinomycetemcomitans* (Aa) である。

本試験は東京大学および東京医科歯科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施されている。

結 果

全身状態としては、冠動脈疾患群はその他の循環器疾患群と比較し、糖尿病や高血圧、脂質異常症を合併している人が多かった。

図1 合併症の割合 (%) 右：冠動脈疾患群, 左：その他の循環器疾患群

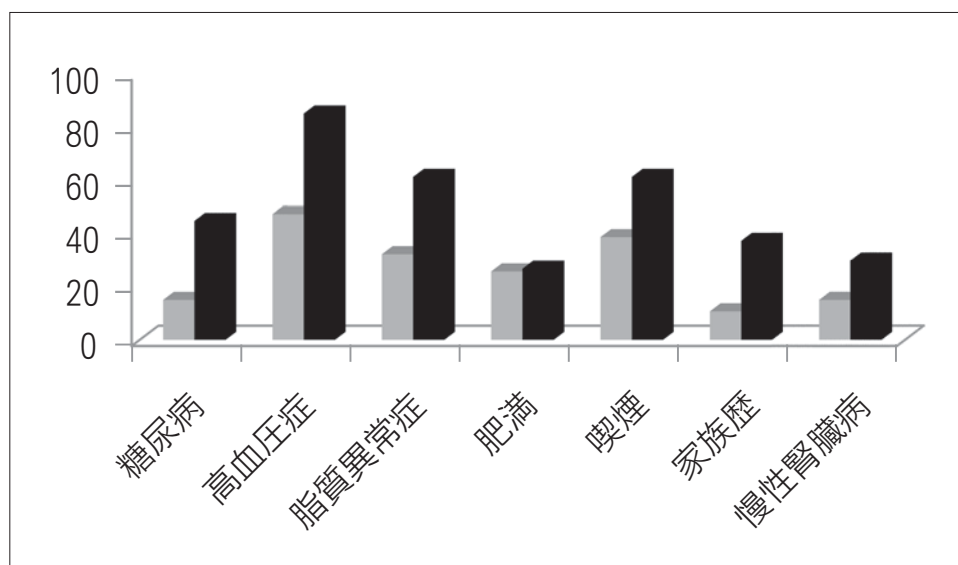
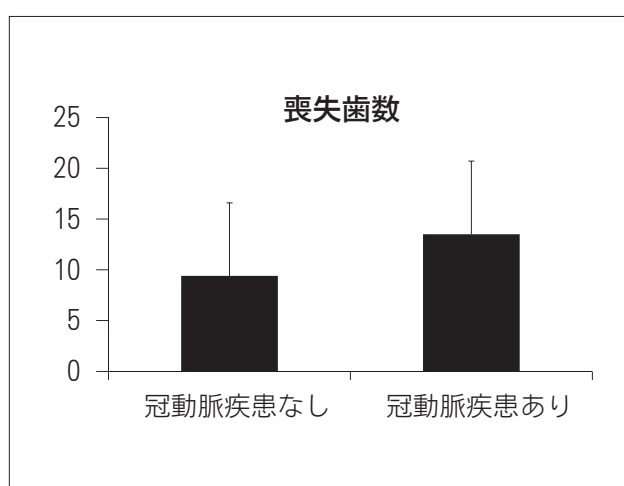


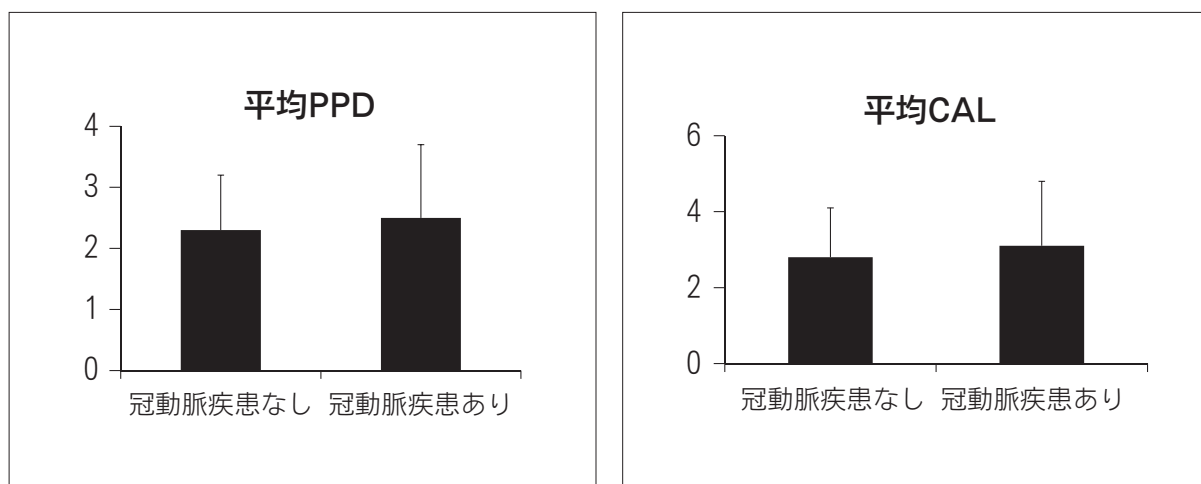
図2 喪失歯数の割合 (%)

次に口腔状態として、欠損歯は冠動脈疾患群で有意に多かった (冠動脈疾患群 13.5 ± 8.0 , その他の循環器疾患群 9.4 ± 7.2 , $p < 0.05$)。 (図2)



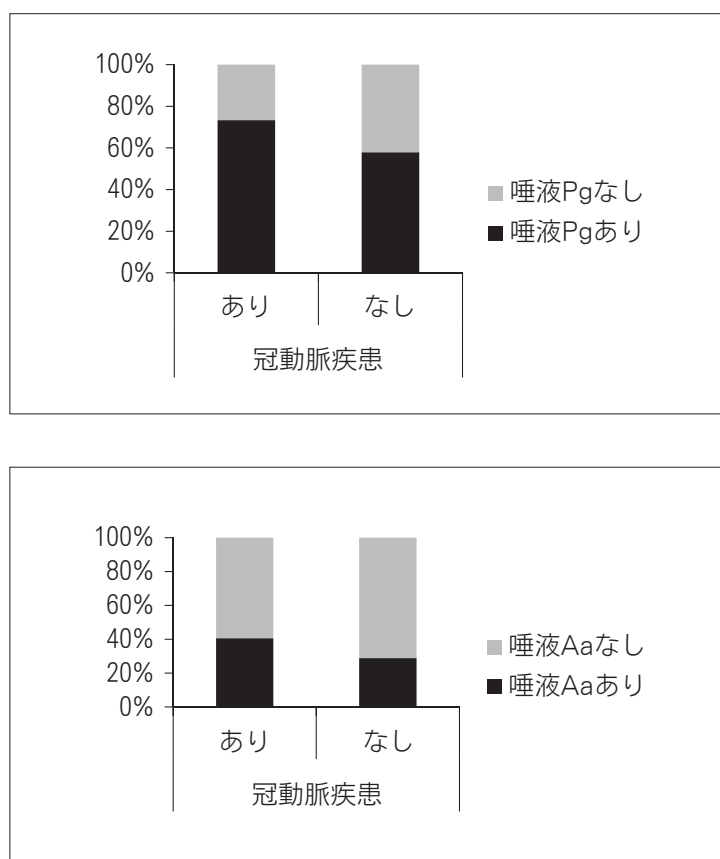
また被験者ごとのCPIの最大値の平均値は冠動脈疾患群で大きい値を示し（冠動脈疾患群2.7，その他の循環器疾患群2.4），平均PPD，CALも冠動脈疾患群で大きい値を示した（PPD；冠動脈疾患群 2.5 ± 1.2 ，その他の循環器疾患群 2.3 ± 0.9 ，CAL；冠動脈疾患群 3.1 ± 1.7 ，その他の循環器疾患群 2.8 ± 1.3 ）。（図3）

図3 PPDとCALの平均値（mm）



歯周病菌の唾液からの検出率は，Pg，Aaともに冠動脈疾患がある患者で高率であった。（図4）

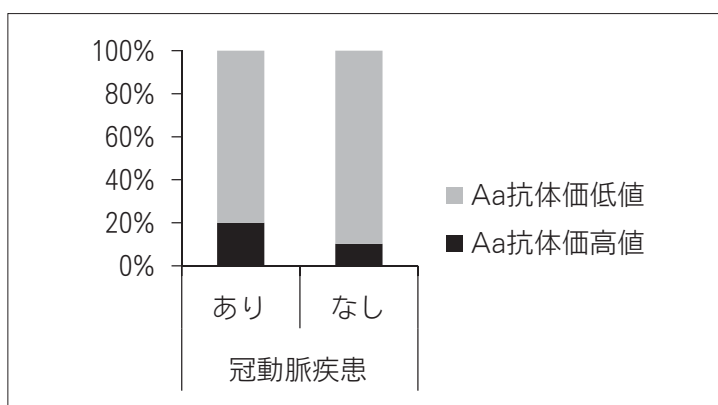
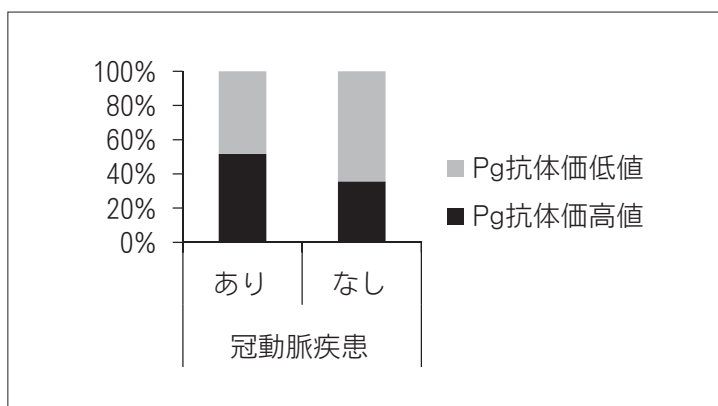
図4 唾液からの歯周病菌検出率



抗Pg血清抗体価は冠動脈疾患群で高く（冠動脈疾患群70479.31unit/mL，その他の循環器疾患群36349.65unit/mL），抗Aa（冠動脈疾患群48116.69unit/mL，その他の循環器疾患群41041.4unit/mL）は両群に差はなかった。（図5）

図5 歯周病菌血清抗体価

100,000 unit/ml以上を高値とした。



結 語

狭心症／心筋梗塞患者において，欠損歯数が多く，Pgに対する血清抗体価の上昇が認められた。

< 2. 大動脈瘤を含む血管疾患 >

方 法

対象：東京医科歯科大学附属病院循環器内科に入院した患者のうち，病歴および画像検査で大動脈瘤を含む血管疾患と診断された患者（38名，男20/女18）を対象とする。対照として同時期に同科に入院した非大血管疾患患者（396名，男293/女103）を採用した。本申請内容は東京医科歯科大学倫理審査委員会にて承認された範囲内で実施される。

- 1) 患者病歴，治療：，高血圧や糖尿病等の合併症，内服薬，等との関連
- 2) 一般血液検査：白血球数，赤血球数，血小板数，CRP，GOT，GPT，ALP，BUN，Cr

- 3) 画像検査: 心エコー, 血管エコー, 胸部CT, 腹部CT
- 4) 歯周病評価: 複数の歯周病科歯科医師により詳細な歯周病の評価を実施した。評価項目は, 有菌顎/無菌顎, 健全歯数, 欠損歯数, 平均残存歯数, 最大歯周病評価値 (CPI), 平均歯周ポケット深さ (PPD), 臨床的アタッチメントレベル (CAL)
- 5) 血中歯周病菌抗体測定および歯周プラーク内歯周病菌遺伝子同定: 対象者の中で, 本研究用の採血に同意された方において, 動脈硬化に関連する歯周病原細菌の血中抗体価をELISAにて測定する。また, 本研究用の歯周プラーク採取に同意された方に対し, 歯周病原細菌遺伝子をPCRにて同定する。歯周病原細菌抗体価およびPCR測定菌種は以下の3種類である。
Porphyromonas gingivalis (Pg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi)

結 果

i. 患者背景

血管疾患群でCRPが高値であった ($p < 0.05$) (図6)。

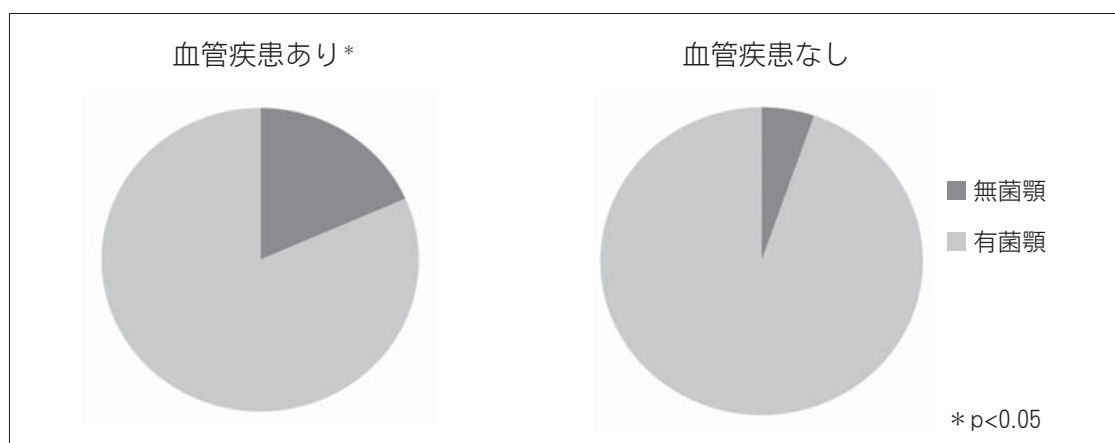
図6 患者背景

		血管疾患群	血管疾患なし群
n		38	396
性別	M	20	293
	F	18	103
年齢	平均±SD(才)	65.7±14.8	64.0±13.0
CRP	mg/dl	0.88	0.39

ii. 有/無菌顎

血管疾患群で有意に無菌顎患者が多数であった (図7)。

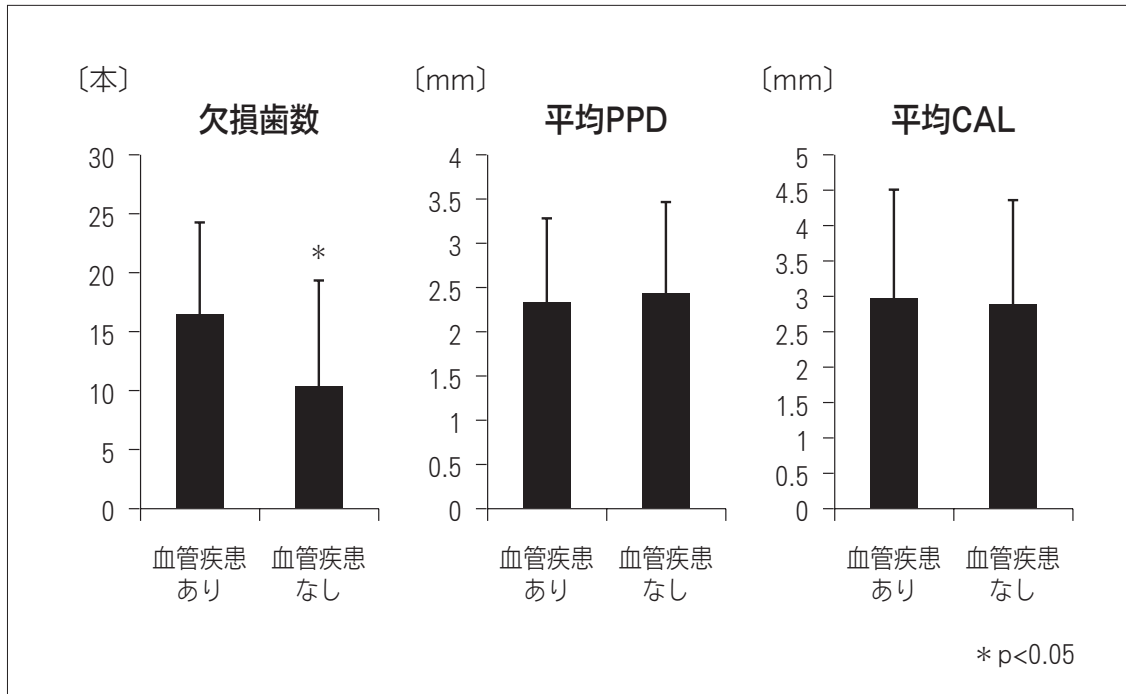
図7 有/無菌顎



iii. 歯周病の状況

血管疾患群で有意に欠損歯数が多かった (図 8)。

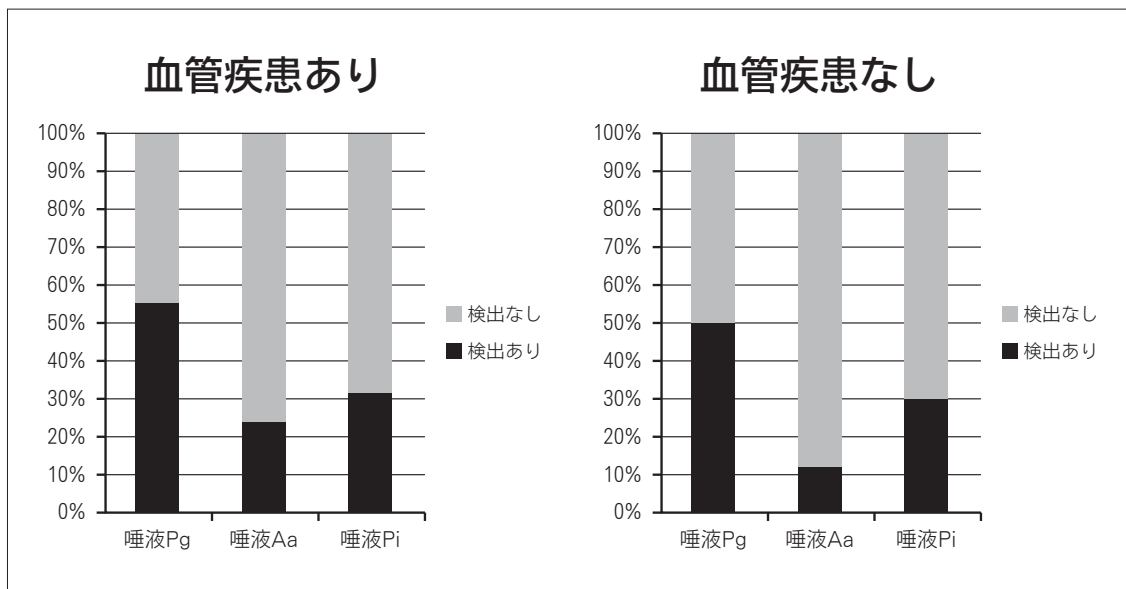
図 8 歯周病の状況



iv. 唾液中の歯周病菌種別存在

血管疾患群で歯周病菌の保有率が高い傾向があり、特にAa菌の保有率が高い傾向が顕著であった。(図 9)

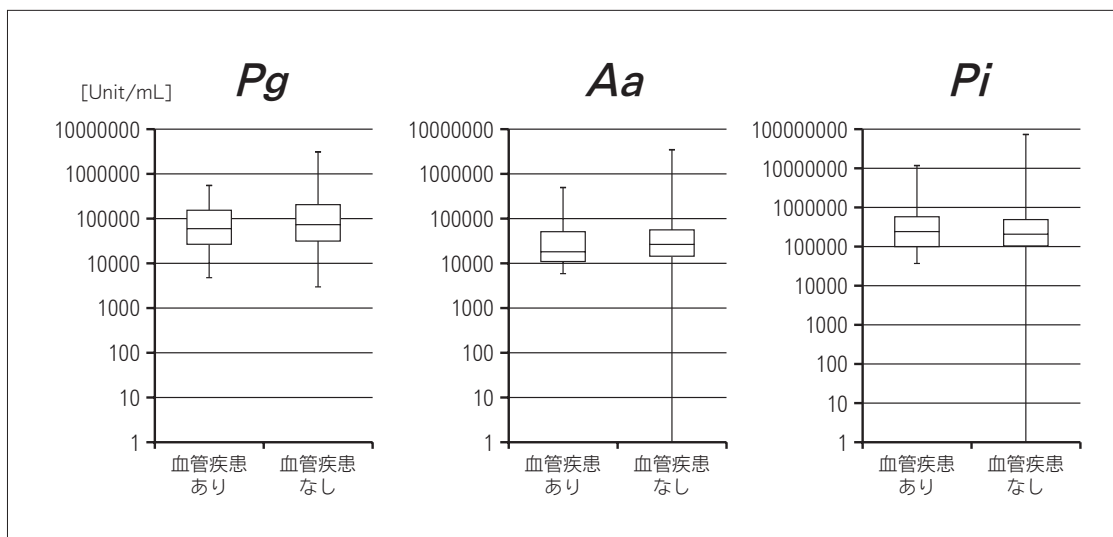
図 9 唾液中の歯周病菌種別存在



v. 歯周病菌種別血清抗体価

血清抗体価は両群で有意な差を認めなかった（図10）。

図10 歯周病菌種別血清抗体価



考 察

大動脈瘤は、破裂および解離に進展することにより、しばしば致命的となる疾患である。致命的状況の発症は急激であるが、それまでに長い年月を経た血管変性や動脈硬化が背景にある事が多い。この大動脈瘤の増悪因子として菌血症が示唆されており、その原因として歯周病が影響している可能性がある。しかし、これまでに大動脈瘤の進展における歯周病の関与を菌別に明らかにした報告はない。本結果から、大血管疾患患者では、有歯顎者の割合が著しく低値であり、欠損歯数が多いことから、歯周病が進んで歯を失っている患者が多いことが解る。その結果、歯周病の計測値は、両群で差が無いように見えるが、大血管疾患群で歯を失っている割合が多いので、これらの結果は歯周病が十分進行していることの反映であると思われる。また、血管群でCRPが有意に高値である事も判明した。歯周病菌種別検討では、唾液中のPgおよびAa菌の存在が多い傾向が認められたが、現時点では統計学的有意差には至らなかった。

結 語

大血管疾患患者では、歯周病が進行しており、全身性の炎症との関連が示唆された。なお、本報告の内容の一部は日本循環器学会学術集会で報告した。

文 献

- 1) Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 14: 1023-7, 2010.
- 2) Aoyama N, Suzuki J, Wang D, Ogawa M, Kobayashi N, Hanatani T, Takeuchi Y, Izumi Y, Isobe M. Porphyromonas gingivalis promotes murine abdominal aortic aneurysms via matrix metalloproteinase-2 induction. *J Periodontal Res*. 46: 176-183, 2011.
- 3) Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Yoshida T, Ashigaki N, Izumi Y, Isobe M. Clarithromycin suppresses the periodontal bacteria-accelerated abdominal aortic aneurysms in mice. *J Periodontal Res*. 47: 463-9, 2012.
- 4) Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Sekinishi A, Izumi Y, Isobe M. Toll-like receptor-2 plays a fundamental role in the periodontal bacteria-accelerated abdominal aortic aneurysms. *Circ J* 77: 1565-73, 2013.
- 5) Kobayashi N, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Porphyromonas gingivalis accelerates neointimal formation after arterial injury. *J Vasc Res*. 49: 417-24, 2012.
- 6) Kobayashi N, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Aoyama N, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. *Heart Vessels*. 2013 Sep 4. [Epub ahead of print]
- 7) Hanatani T, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Aoyama N, Kobayashi N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. The periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int Heart J*. 53: 253-6, 2012.
- 8) Sekinishi A, Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J*. 53: 324-30, 2012.
- 9) Ashigaki N, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H740-8, 2013.
- 10) Ashigaki N, Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. A periodontal pathogen, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, affects experimental autoimmune myocarditis in mice. *Int Heart*

J 54 (6) :412-6, 2013

- 11) Ashigaki N, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hirata Y, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate chronic renal failure induced by subtotal nephrectomy in mice. *Immun Endoc Metab Agents in Med Chem* 13 (3) : 206-213: 2013
- 12) Murakami M, Suzuki J (corresponding author), Yamazaki S, Ikezoe M, Matsushima R, Ashigaki N, Aoyama N, Kobayashi N, Wakayama K, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. High incidence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in patients with cerebral infarction and diabetic renal failure: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 13 (1) : 557, 2013.