

〈研究課題〉大動脈瘤進展における歯周病の関与を解明する臨床研究

代表研究者 東京大学先端臨床医学開発講座 特任准教授 鈴木淳一  
共同研究者 東京大学先端臨床医学開発講座 特任准教授 平田恭信  
東京医科歯科大学循環器内科 教授 磯部光章  
東京医科歯科大学歯周病学 教授 和泉雄一  
医員 青山典生

まとめ

大動脈瘤は、しばしば致命的となる疾患である。この大動脈瘤の原因として歯周病が影響している可能性がある。本研究の目的は、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する事である。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を対象とした。結果として、血液検査においては、CRP 値が血管疾患群では非血管疾患群より有意に高値であった。また、無歯顎者は、血管疾患群では非血管疾患群より有意に多数であり、欠損歯数は、血管疾患群では非血管疾患群より有意に高値であった。さらに、唾液中の A. a. 菌の存在は、血管疾患群では非血管疾患群より高い傾向であった。これらの結果から、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。

目的

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<sup>1</sup>。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。本研究の目的は、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する事である。

方法・経過

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た。

- 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) 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、有歯顎/無歯顎、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)
- 4) 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* (P. g.),  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A. a.),  
*Prevotella intermedia* (P. i.)

## 成果

- i. 患者背景および血液検査結果（表 1）  
血液検査においては、CRP 値が血管疾患群では非血管疾患群より有意に高値であった。
- ii. 有／無歯顎（図 1）  
無歯顎者は、血管疾患群では非血管疾患群より有意に高値であった。
- iii. 歯周病の状況（図 2）  
欠損歯数は、血管疾患群では非血管疾患群より有意に高値であった。平均 PPD および平均 CAL は両群で差がなかった。
- iv. 唾液中の歯周病菌種別存在（図 3）  
唾液中の A. a. 菌の存在は、血管疾患群では非血管疾患群より高い傾向であった。また、P. g. 菌、P. i. 菌も血管疾患群では非血管疾患群より高い傾向であった。
- v. 歯周病菌種別血清抗体価（図 4）  
歯周病菌種別血清抗体価は、A. a. , P. g. , P. i. とともに差異を認めなかった。

## 課題

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 P. g. および A. a. 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。

我々の基礎的な研究では、歯周病菌感

染させると大動脈瘤は著しく進行し、マクロライド抗生物質を投与すると進行を抑制出来る事を報告している<sup>2-4</sup>。今後、これらの臨床結果と基礎研究を結びつけるトランスレーショナル研究の発展が期待される。

本研究のまとめとして、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、大血管疾患の増悪に影響を与えている事が推定された。

## 公表方法

現在、国内学会に発表を準備中。論文化について、英文国際雑誌への投稿に向けて原稿準備中。

## 文献

1. Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. **Expert Opin Ther Tar.** 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: 463-469, 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: 1565-1573, 2013.

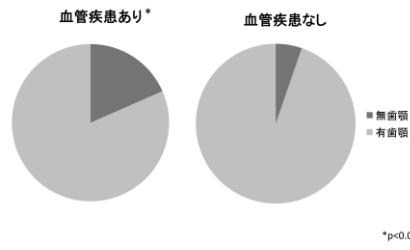
## 図および表

<表 1>

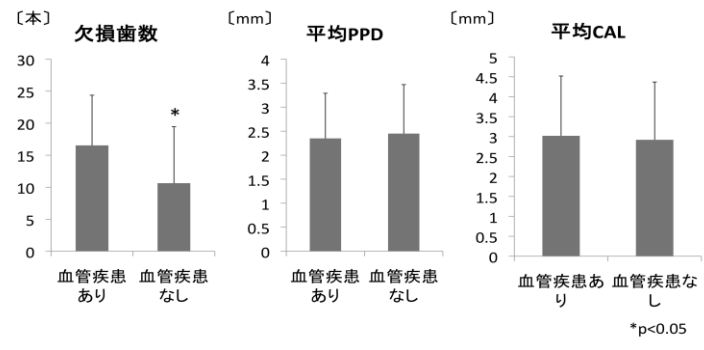
患者背景および血液検査結果

		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

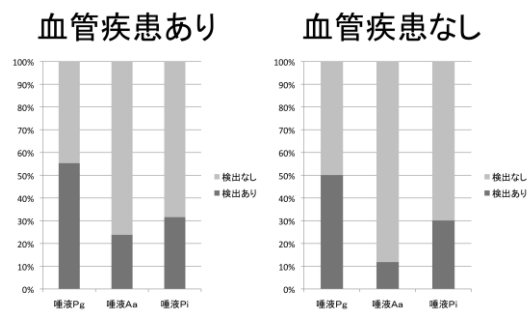
<図1>  
有／無歯顎



<図2>  
歯周病の状況



<図3>  
唾液中の歯周病菌種別存在



<図4>  
歯周病菌種別血清抗体価

