

〈研究課題〉循環器疾患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  
助教 青山典生

まとめ

循環器疾患の原因として歯周病が影響している。本研究において、冠動脈疾患患者では欠損歯数が対照より有意に多数であった。冠動脈疾患患者では対照よりも歯周病が悪化していた。さらに、唾液中の歯周病菌の存在、および歯周病菌に対する血清抗体価も冠動脈疾患患者で高値であった。これらの結果から、冠動脈疾患患者では、歯周病が進行しており、全身性の慢性炎症との関連が示唆された。

1. 研究の目的

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(1)が、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、歯周病菌感染が心筋梗塞、大動脈瘤、動脈硬化、心肥大、心筋炎、腎不全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。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に焦点を当ててまとめたものである。

2. 研究方法と経過

2-1 対象

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。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。

2-2 計測項目

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、冠動脈疾患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2種類である。

*Porphyromonas gingivalis* (Pg),  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)

3. 研究の成果

3-1 全身状態 (図1)

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。

### 3-2 口腔状態 (図2)

欠損歯は冠動脈疾患群で有意に多かった(冠動脈疾患群  $13.5 \pm 8.0$ 、その他の循環器疾患群  $9.4 \pm 7.2$ ,  $p < 0.05$ )。

### 3-3 歯周病の状況 (図3)

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  $2.5 \pm 1.2$ 、その他の循環器疾患群  $2.3 \pm 0.9$ , CAL; 冠動脈疾患群  $3.1 \pm 1.7$ 、その他の循環器疾患群  $2.8 \pm 1.3$ )。

### 3-4 唾液中の歯周病菌種別存在 (図4)

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。

### 3-5 歯周病菌種別血清抗体価 (図5)

抗*Pg*血清抗体価は冠動脈疾患群で有意に高値であった(冠動脈疾患群 70479.31unit/mL、その他の循環器疾患群 36349.65unit/mL)。しかし、抗*Aa*抗体価は両群に差はなかった(冠動脈疾患群 48116.69unit/mL、その他の循環器疾患群 41041.4unit/mL)。

## 4. 今後の課題

本結果から、冠動脈疾患患者では、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。さらに、いずれの歯周病の計測値も冠動脈疾患群で悪化しており、現在進行中の歯周病が冠動脈疾患を悪化させている

ことが示唆された。歯周病菌種別検討では、唾液中の*Pg*および*Aa*菌の存在が多く、血清抗体価も*Pg*が高い事から、口腔内局所及び全身性に歯周病菌が影響している事が考えられた。

我々の基礎的な研究では、*Aa*菌を感染させると心筋梗塞後の心筋リモデリング著しく進行する事を報告している(2)。しかし、心筋梗塞後の予後や治療反応性などは解明されていない。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、冠動脈疾患患者では歯周病および歯周病原性細菌感染が進行しており、全身性の炎症との関連が示唆された。

## 5. 公表方法

本報告の内容の一部は2013年3月の日本循環器学会学術集会で報告した。論文文化については、英文国際雑誌への投稿に向けて準備中である。

## 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. Hanatani T, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Kobayashi N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. A periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int Heart J*. 53: 253-256, 2012.

図

図 1

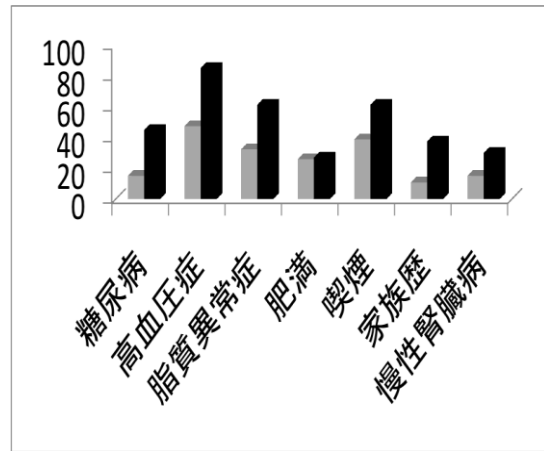


図 2

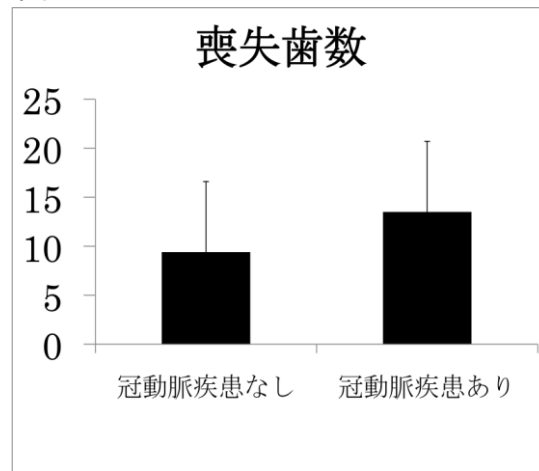


図 3

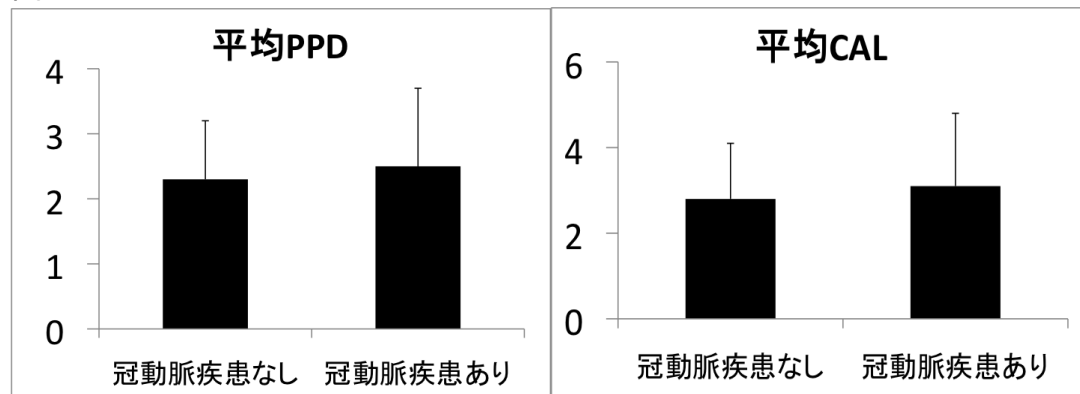


図 4

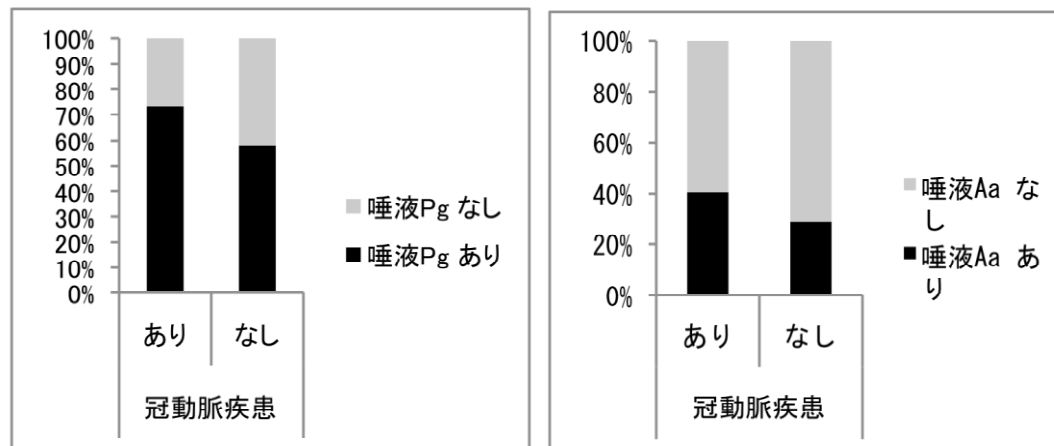


図 5

