

— 総説 —

歯周炎と冠動脈疾患の関わり－因果か相関か？

山崎和久^{1, 3}, 中島貴子^{2, 3}¹新潟大学歯学部 口腔生命福祉学科 口腔衛生支援学講座²新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部³新潟大学 超域研究機構

The association between periodontitis and coronary heart diseases-Is there causal relation or mere association?

Kazuhisa Yamazaki^{1, 3}, Takako Nakajima^{2, 3}¹Division of Dental Hygiene and Health Promotion, Department of Oral Health and Welfare, Niigata University Faculty of Dentistry²General Dentistry and Clinical Education Unit, Niigata University Medical and Dental Hospital³Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

平成 22 年 4 月 16 日受付 4 月 27 日受理

キーワード：歯周炎，冠動脈疾患，相関，因果関係

【I 緒言】

歯周炎と冠動脈疾患の関係が取りざたされるようになって久しい。平成 19 年の厚生労働省人口動態統計によれば¹⁾，冠動脈疾患はがんについて日本人の死亡原因の第 2 位を占め，年間 17 万人が亡くなる。第 3 位には脳血管疾患がはいり年間 12 万人が亡くなる。この 2 つはいずれも動脈硬化が根底原因となっている疾患であり，合わせて年間 30 万人が命を落としている。

動脈硬化は炎症病変である²⁾。動脈の内膜が肥厚し，薄い繊維性皮膜で覆われた脂質コアを内包する粥状プラークが形成され，炎症細胞浸潤を認める（図 1）。この繊維性皮膜が破れると血流中の血小板が集まり組織修

復をしようとする。集積した血小板は血栓となり血流を悪くするか完全に遮断してしまう。この現象は冠動脈や脳動脈自体でおきることもあるし，全身の別の動脈でできた血栓がはがれて血流に乗って流れていくこともある。血栓が冠動脈をふさげば心筋梗塞や不安定狭心症に，脳血管をふさぐと脳梗塞を発症する。冠動脈疾患の原因には，高血圧，脂質異常，糖尿病，喫煙などの因子が従来挙げられてきた。しかしこれらの古典的リスク因子では発症した冠動脈疾患の 50% しか説明がつかない。そこで炎症である動脈硬化とその病巣の破綻の原因のひとつに全身の慢性感染が関与している可能性が指摘されるようになった^{3, 4)}。*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus* や *Herpes simplex virus* の慢性感染と並んで，歯周病・歯周感染が関連しているのではないかということが 1990 年代よりここ 20 年来の話題となっている。

歯周炎が冠動脈疾患のリスクであるかについては 2 つの仮説がある。ひとつは歯周炎と冠動脈疾患とは共通のリスク因子を有しているなのでその発症率に相関はあるが，原因—結果の関係にはないという説。今ひとつは歯周感染やそれにより生じる歯周組織の炎症は冠動脈疾患のリスク因子である，つまり因果関係があるという説である。

歯周炎の罹患率は世界的に高い⁵⁾。日本人の歯周炎罹

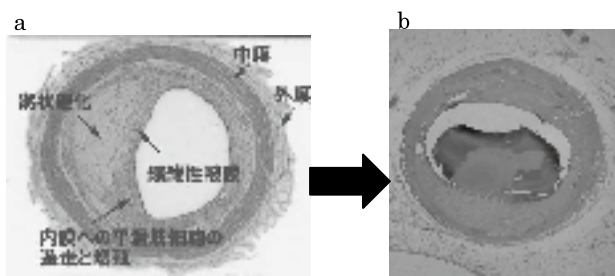


図 1 動脈硬化病変の組織像(a)と破綻して血栓形成した病変部(b)

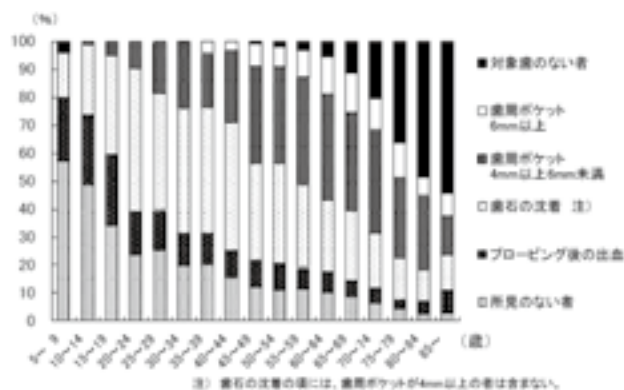


図2 年齢階級別の歯肉の所見の有無

患者率も「国民の8割が歯周病」といわれることがあるほど高い。この8割というのは大げさなとらえ方であるが、歯周ポケットを有する人の割合は35歳から44歳で27%, 55歳以上で50%以上に上り(図2)⁶⁾、中年以降3割以上の日本人が慢性炎症巣として歯周炎を有していることになる。

我々のグループは、おもに症例対照研究と介入研究により歯周炎罹患が冠動脈疾患のリスクマーカーに及ぼす影響を調べてきた。また、歯周感染による免疫応答が動脈硬化に関わっているかをヒトの歯肉組織、動脈組織の解析により解明してきた。現在は歯周炎モデルマウスを作成し、歯周病原菌感染が動脈硬化に及ぼす影響、メカニズムを明らかにすることに取り組んでいる。

本稿では我々のグループの研究結果を中心に、歯周炎と冠動脈疾患の関係について今現在明らかになっていることを、次の3つの観点から述べる。

- 歯周炎は冠動脈疾患の発症に影響するか
- 歯周炎罹患は冠動脈疾患のリスクマーカーに影響するか?
- 歯周炎はどのように冠動脈疾患と動脈硬化に影響を及ぼすか?

【Ⅱ 歯周炎は冠動脈疾患の発症に影響するか】

歯周炎罹患者が冠動脈疾患を発症する確率について、いくつかのメタ解析論文がある^{7, 8, 9)}。Bahekarらによれば横断的研究5編から、合計1万8千人ほどのデータを解析し、歯周炎患者はオッズ比1.59(95%信頼区間1.329-1.907, $p<0.001$)で冠動脈疾患を発症しやすいという(図3)^{9, 10, 11, 12, 13, 14)}。横断的研究よりも、もっと直接的な証明は歯周炎罹患の有り・無しの集団を5~20年追跡し、その間の冠動脈疾患の発症をアウトカムとして調査したコホート研究による。前向きコホート研究5編、合計8万6千人のデータからは歯周病患者は1.14の相対危険率(95%信頼区間1.074-1.213, $p<0.001$)

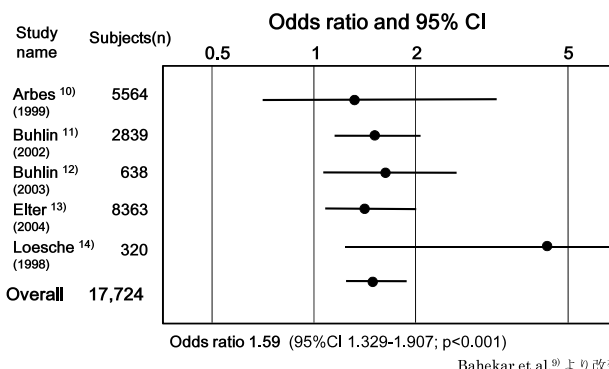


図3 横断研究が示す歯周炎患者が冠動脈疾患を発症するオッズ比

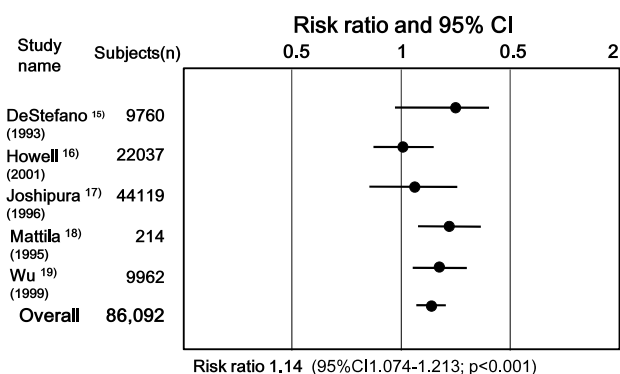


図4 前向きコホート研究が示す歯周炎患者が冠動脈疾患を発症する相対危険率

で冠動脈疾患を発症しやすい(図4)^{15, 16, 17, 18, 19)}。このように現在までに報告のある大規模疫学調査の結果では歯周炎罹患と冠動脈疾患の発症には弱い相関を認めるといことがコンセンサスとなっている。しかしながらこれらで引用されている報告はすべて欧米人を対象としており、日本人を含むアジア人を対象とした冠動脈疾患発症をアウトカムとした疫学調査はこれまでにない。人種やライフスタイルがリスクに大きく影響するこれら2つの疾患の相関について日本人にも同じことが言えるのかどうかは正確にはまだ明らかではない。日本人における大規模前向きコホート研究の結果が強く待たれる。

【Ⅲ 歯周炎は冠動脈疾患のリスクマーカー / ファクターに影響するか】

歯周炎と冠動脈疾患の関係の有無を明らかにするために、冠動脈疾患の発症そのものをアウトカムとするのではなく、冠動脈疾患のリスクマーカーやリスクファクターの変化をアウトカムとして論じている報告は数多い。冠動脈疾患のリスクマーカーは様々あるが、主要なものとして1. 血清中炎症マーカー, 2. 血清脂質, 3. 血管内皮細胞機能や血管の弾力性が調べられている。

1. 血清中炎症マーカー

CRP

高感度C反応性タンパク（hsCRP）は動脈硬化病変や全身の炎症病巣から産生される炎症性サイトカインインターロイキン(IL)-6の刺激により肝臓で産生される。現在までのところ最も予知性の高い急性冠動脈疾患の発症マーカーであり、欧米人では2.1mg/L以上で冠動脈疾患の発症リスクが高まるということでコンセンサスが得られている^{20, 21, 22, 23, 24, 25)}。

歯周炎とCRPの関係については数多くの報告がある。2008年のParaskevasらによるメタ解析では²⁶⁾、450にも上る関連論文から次の5つの条件で18論文を選び解析した。①横断的研究もしくはケースコントロール研究であること、②コホート研究または介入研究であること。介入研究とは歯周治療を行ってその効果の有無・程度をアウトカムとして解析するもの、③高感度CRP（hsCRP）を測定しているもの。従来のCRP測定では0.5mg/L以上のCRPしか測定できなかったが、その検出閾値以下の弱い炎症が動脈硬化や冠動脈疾患発症に影響する可能性がわかってきたための条件である、④対象とした集団のhsCRPの中間値、平均値が示されているもの。コントロール群との差異を示しただけの報告は除外された、⑤全身疾患のない人を対象としたもの、以上5項目である。

Paraskevasらによると（図5）^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33)}、対象論文の歯周炎患者群の血清CRPレベルはおおむね2.1mg/Lをこえていた。平均値で比較すると歯周炎患者群の血清CRPレベルはコントロール群よりも1.56mg/L高く、歯周治療により0.5mg/L減少した。集団の中央値で比較した研究からは中央値はおおむね1mg/Lを超えている。しかしながら日本人を対象とした我々の結果では歯周炎患者群のCRPレベルは健常群に比較して高いものの、他の研究と比べて著しく低いものであった^{29, 33)}。つまり日本人でも歯周炎罹患により血清CRPレベルは上昇するものの、それが2.1mg/Lとされている冠動脈疾患発症予知レベルまでは遙かにおよばず、本当に冠動脈疾患発症にリスクとなっているのかという

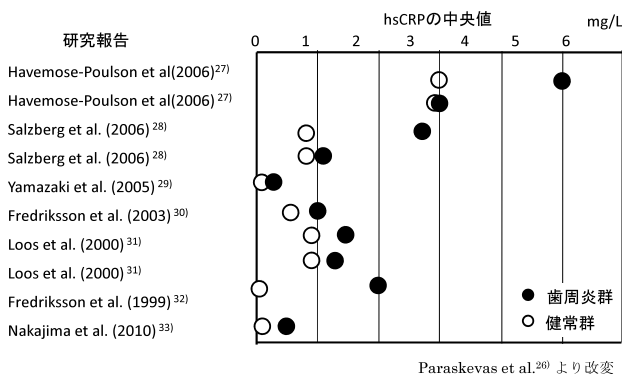


図5 歯周炎患者の血清中高感度CRPレベル

疑問が浮上する。

2008年に久山研究という疫学研究から日本人における冠動脈疾患予測のためのhsCRPのカットオフ値が初めて報告された³⁴⁾。久山研究は人口7000人ほどの福岡県の久山町で1961年から継続して追跡調査されている研究で、追跡率は99%、8割以上を剖検して死亡原因、臓器病変を調べている。この研究の一環として40歳以上の2500人余りを14年間追跡し、CRP値と冠動脈疾患の発症の関係をみたところ、日本人では冠動脈疾患発症を予知するCRPのカットオフ値は1.0mg/Lであることが明らかになった。これは欧米人対象の値2.1mg/Lよりもはるかに低い値でも日本人にとってはリスクであることを示している。

新潟大学医歯学総合病院における横断研究・介入研究

我々は新潟大学医歯学総合病院と新潟市民病院の共同研究として、冠動脈疾患患者、歯周炎患者、健常人の血清CRPレベルを測定した。冠動脈疾患患者、歯周炎患者、健常人の順にCRP値は高レベルであった（図6）³⁵⁾。さらに歯周炎患者を対象に介入研究を行い、歯周治療がCRPレベルに影響を及ぼすのかを検討した。歯周治療後のCRPの測定は最終のスケーリング・ルートプレーニングが終了してから4週間以上あけて治療による一時的な炎症の惹起が収まった後に測定している。治療後は有意にCRPレベルが減少し、ほぼすべての患者のCRPレベルが日本人の冠動脈疾患発症リスク値1.0mg/Lを下回った（図7a）^{29, 33)}。歯周炎患者群を初診時のCRP値により上から順に4群に分けてみると、上位4分の1の集団がCRPレベル1mg/Lを超えており、この集団のみ治療後にCRPが有意に減少した（図7b）。

CRP以外の血清炎症性マーカーのIL-6、TNF- α レベルについても同時に測定した。IL-6はCHD患者、歯周炎患者、健常人の順に高く、CRPの結果と一致したが、

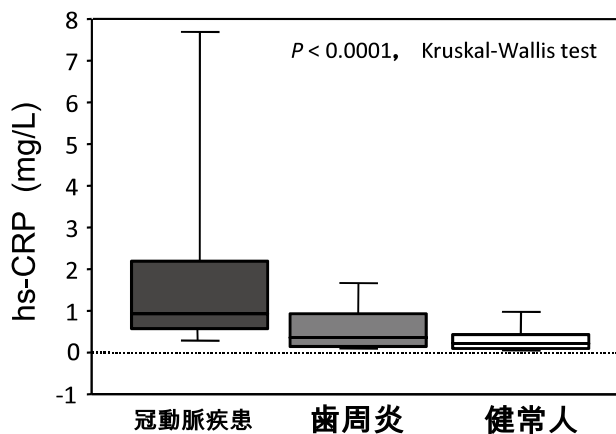


図6 冠動脈疾患患者、歯周炎患者の血清中高感度CRPレベル

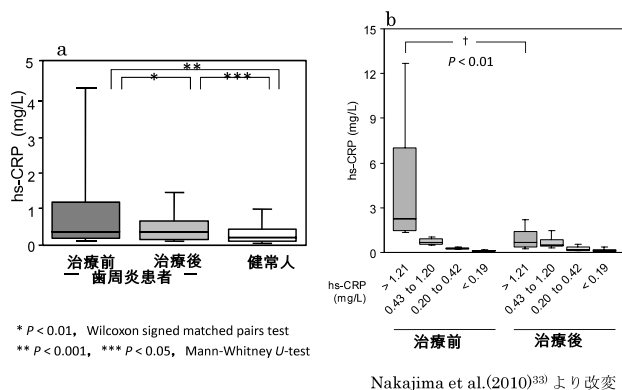


図7 歯周治療前後の血清中高感度CRPレベル (a)
治療前CRPレベルにより4群分けした解析結果 (b)

TNF- α は逆の順になっていた。歯周治療により血清IL-6レベルは有意に減少したが、TNF- α レベルには変化がなく、術後においても患者群で健康人よりも低い状態だった。歯周炎患者の歯肉溝浸出液や歯肉中ではTNF- α レベルが上昇しているが、全身循環への影響は低いかもしれない。

2. 血清脂質

High-density lipoprotein (HDL) コレステロールは抗動脈硬化作用があり^{36, 37)}、低HDLコレステロールレベルは冠動脈疾患のリスクファクターである³⁸⁾。

我々は先に述べた新潟大学医歯学総合病院歯科・新潟市民病院受診患者を対象とした横断研究・介入研究の中で血清脂質についても調査した。HDLは冠動脈疾患患者群、歯周炎患者群とともに健康人よりも有意に低下していた(図8)³⁵⁾。歯周治療後に総コレステロール、HDLとも上昇を認めた。これはPussinenらの報告³⁹⁾と一致している。彼らは歯周治療後にはHDLの値の変動のみならず、マクロファージがHDLを介してコレステロールを放出する機能が高まるので、マクロファージの泡沫化が抑制され、抗動脈硬化作用となるかもしれないと考察している。

3. 動脈の弾力性

動脈の弾力性は動脈壁が厚くなれば低下する。頸動脈の内膜・中膜の厚さが超音波検査で測定され、これが厚いことは冠動脈疾患発症のリスク因子の一つである⁴⁰⁾。重度広汎型歯周炎患者では頸動脈の内膜・中膜の厚さが健康人よりも有意に厚く⁴¹⁾、歯周治療によりこれが改善する⁴²⁾。

動脈硬化が動脈壁の厚さの変化になって現れるより先に動脈の内皮細胞(内膜)・中膜の機能に変化が現れ、弾力性を劣化させる。つまり動脈硬化病巣が現れるより前にすでに血管内皮細胞の機能異常が発生している。血管内皮細胞の機能の測定にはflow-mediated dilation

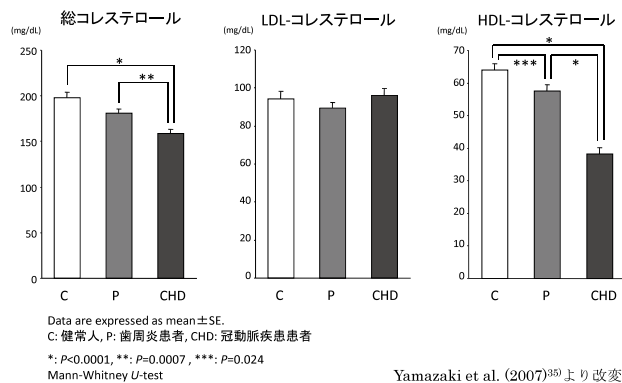


図8 冠動脈疾患患者、歯周炎患者の血清脂質レベル

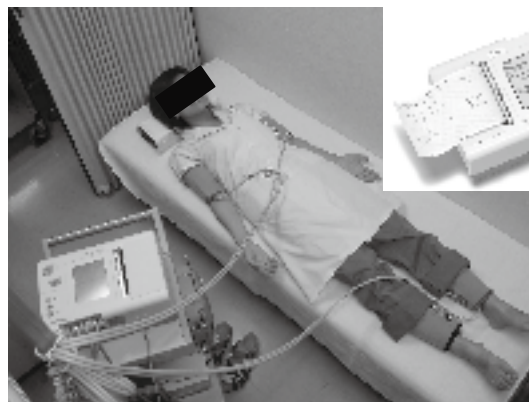


図9 PWVの測定

(FMD) や forearm blood flow (FBF) が用いられる。FMDは血流依存性血管拡張反応で、安静時に下腕部を5分間駆血した後解除する事で生じる。血流量の増加により血管内皮細胞から血管拡張物質(一酸化窒素)が放出され、血管が拡張する反応である。動脈硬化の危険度が高いと拡張度合いが低くなる。欧米からは歯周炎罹患と内皮細胞の機能異常の関係についてFMDを用いて調べた報告が数編ある^{43, 44, 45)}。Tonettiらは、歯周炎患者の治療の前後でFMDを測定し⁴³⁾、歯周治療の直後に%FMDが減少することを示した。これは一時的な炎症の増悪によるものと考えられ、その後2か月目、6か月目ではコントロール群に比較して%FMDの有意な上昇つまり改善を認めた。Higashiらは冠動脈疾患と歯周炎の両方を罹患している日本人の歯周治療の前後でFBF(前腕の血流量)を測定し、内皮細胞機能に依存する血管拡張剤アセチルコリンに対するFBFは歯周治療後に改善することを報告した⁴⁶⁾。

Pulse wave velocity (PWV)は脈波伝播速度のことで主に動脈壁の弾力性の状態に依存する。

PWVは日本で動脈硬化のスクリーニングとして人間ドックなどで活用されている。図9で示すように被験者は仰臥位になり、両腕、両足首にマンシェットを巻き、血圧を測るような要領で測定する。柔らかな血管は脈波

の伝わる速度が遅く、硬い血管は速くなる。我々は歯周治療の前後でPWVを測定する介入試験を実施中である。日本人歯周炎患者を対象とした小規模の介入研究報告がいくつか学会発表されており、歯周治療後にPWVが速く、つまり改善する傾向が示されている。

以上より、冠歯周炎罹患は冠動脈疾患のリスクマーカーに対して大きくはないものの悪影響を及ぼすといえるだろう。

【Ⅳ 歯周炎が冠動脈疾患に影響するメカニズム】

歯周炎と冠動脈疾患の間に見られる関係は因果関係なのか、単なる相関関係なのかを明らかにする必要がある。歯周炎が冠動脈疾患に影響するメカニズムについて、現在のところ2つの仮説がある。

- 口腔内細菌が直接動脈硬化病変の形成や粥状プラークの破裂を引き起こす。
- 歯周炎病変部局所で起きている免疫応答が血管や全身へ波及する。

この2つの仮説について現在までの検証結果を挙げる。

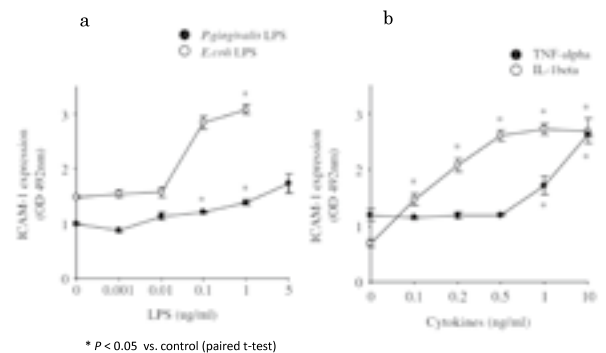
1. 口腔内細菌が直接動脈硬化病変の形成や粥状プラークの破裂を引き起こすか

口腔細菌は血流に乗って実際に動脈硬化病変部に到達しているのかについての主な研究結果を表1に示す。Haraszthy らの報告は動脈組織から歯周病原細菌検出を試みた先駆的なものである⁴⁷⁾。日本人を対象とした報告もある。Nakano らは感染性心内膜炎の動脈弁、非感染性心内膜炎の動脈弁、そして胸部・腹部動脈瘤から歯周病原細菌と *Streptococcus mutans* の検出を試みた^{48, 49, 50)}。*S. mutans* の検出率70%に比較して歯周病

原細菌の検出率は20から40%と低い結果であった。Ishihara ら^{51, 52)}、そして我々⁵³⁾の結果も歯周病原細菌はおおむね20%くらいの検出率であった。細菌DNAの検出のみならず生菌の存在も示唆された⁵⁴⁾。一方で、動脈組織から歯周病原細菌はいっさい検出されなかったという報告もある⁵⁵⁾。

総じて、細菌性心内膜炎の動脈弁と非心内膜炎患者の動脈弁や動脈硬化病変部からの細菌検出の傾向は同じであり、*Porphyromonas gingivalis* 検出率は10～20%程度、*Aggregatibacter* (旧 *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* 検出率は20～30%程度、心内膜炎の原因菌のひとつとされている *S. mutans* 検出率は60～70%程度である。

生菌、死菌にかかわらず動脈壁に到達した歯周病原細菌は内皮細胞にどんな作用をもたらすのか。図10aに冠動脈の内皮細胞を *P. gingivalis* LPSで刺激したときの接着分子ICAM-1の発現を示す。濃度依存的に接着分子の発現が亢進した⁵⁶⁾。炎症性サイトカインのIL-1やTNF- α で刺激したときも同様の亢進が認められた(図10b)。*P. gingivalis* の外膜抗原で刺激すると炎症性サイトカインIL-6の産生も高まる。このように、歯周病原



Honda et al.⁵⁶⁾より引用

図10 血管内皮細胞を細菌LPS(a)、炎症性サイトカイン(b)で刺激したときのICAM-1の発現

表1 動脈組織からの口腔細菌の検出

報告者	結 果
Nakano et al. 2006 ⁴⁸⁾ 2007 ⁴⁹⁾ 2008 ⁵⁰⁾ (大阪大)	日本人、感染性心内膜炎 (IE) 10+ Non-IE35 人の動脈弁ないし 胸腹部動脈瘤・27 人の動脈粥状プラークから <i>S. mutans</i> 検出率それぞれ 69%, 74% . <i>P.gingivalis</i> 11.4 %, 7.4 %, <i>A.actinomycetemcomitans</i> 25.7 %, 25.9 %, <i>T.denticola</i> 40.0%, 44.4% (2006) IE 14 人, Non-IE 98 人 ,Aneurysm 80 人から Pg10%程度 (2008)
Ishihara et al.2004 ⁵¹⁾ Okuda et al. 2001 ⁵²⁾ (東京歯科大)	日本人、動脈硬化組織からの歯周病原細菌検出率 Pg 21.6%, Aa 23.3%, Bf (Tf) 5.9%, Td 23.5%, Cr 15.7%
Yamazaki et al. 2004 ⁵³⁾ (新潟大)	日本人、腹部動脈瘤組織 15 例中 3 例 (20%) で Pg 検出+
Haraszthy et al. 2000 ⁴⁷⁾	50 頸動脈プラークからの検出率; HCMV 38%, <i>Chlamydia pneumoniae</i> 18%, Pg 26%, Aa 18%, Pi 14%, Tf 30%
Kozarov et al. 2005 ⁵⁴⁾	生菌が動脈硬化巣中にある可能性を示唆
Aimetti et al. 2007 ⁵⁵⁾	イタリア, 33 人の重度歯周炎患者の頸動脈プラーク中, 31 例で細菌 (+), しかしいずれからも Pg, Aa, Pi, Tf, Td (-)

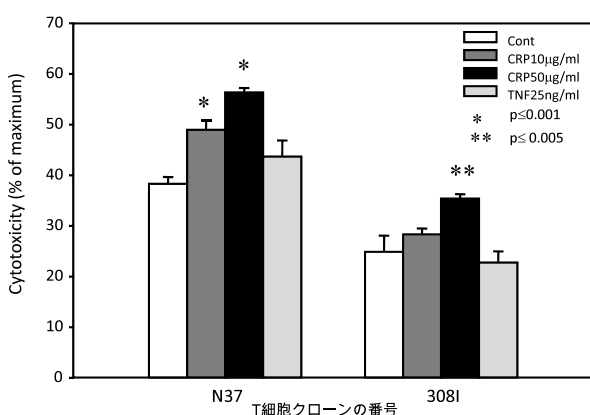
細菌の成分は血管内皮細胞を活性化し、動脈硬化すなわち炎症をおこしやすい状態を誘導する。

細菌による直接作用以外にも、歯周炎で血清中のCRPレベルが上昇すると内皮細胞は細胞障害をうけやすくなる。図11は血管内皮細胞をCRPに30分間曝した後不安定狭心症患者末梢血より樹立した細胞障害性T細胞クローンと共培養し、細胞溶解をみた結果である。CRPに曝されるとコントロールに比べて内皮細胞が細胞死に至る割合が有意に高くなることが明らかになった⁵⁷⁾。

2. 歯周炎病変部局所で起きている免疫応答が血管や全身へ波及するか

歯周炎病変部局所でおきている免疫応答が全身へ波及していく結果、動脈に炎症を引き起こし動脈硬化病巣がつくられるという説がある。この仮説を検証するために、我々はヒトを対象として、歯周炎病変部局所と動脈病変部の免疫応答を解析した。一つには細胞性免疫応答を、もう一つには体液性免疫応答を比較するという2つのストラテジーを用いた。

同一の患者より腹部大動脈瘤の動脈硬化組織と歯周炎歯肉組織、そして末梢血を採取し、それぞれに浸潤しているT細胞クローンを解析した⁵³⁾。さらに末梢血を*P. gingivalis*由来抗原で刺激したときに反応して増えてくるT細胞クローンも解析した。図11はSSCP (single strand conformation polymorphism) 法によるT細胞クローン解析を示す。ゲル上の一本一本のバンドが1つのT細胞クローンを表している。スメアな部分は特定のクローンが増殖していないことを意味する。歯肉と動脈硬化病変部で同じバンドがみられたのみならず、*P. gingivalis*抗原で刺激するとやはり同じバンドが現れてきた。図12中の矢印は未刺激の末梢血にはなかった



Nakajima et al. (2002)⁵⁷⁾より改変

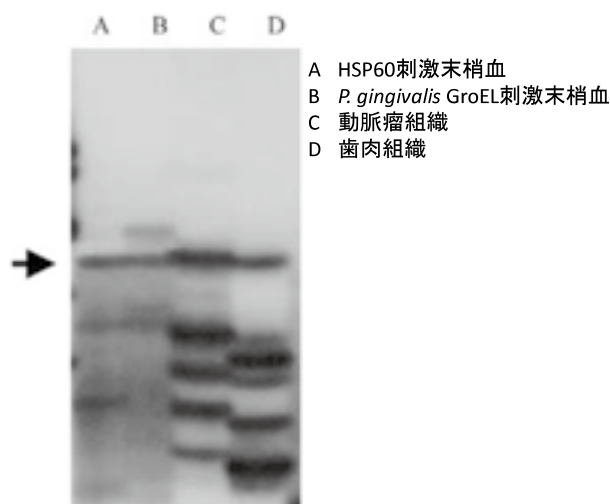
図11 不安定狭心症患者末梢血より樹立したT細胞クローンによる内皮細胞の障害。内皮細胞はCRPまたはTNF- α で前処理後T細胞クローンと共培養された。

バンドの出現を示す。このことは*P. gingivalis*抗原に反応して増えるT細胞クローンが歯周組織にも動脈硬化組織にも存在したことを示唆する。それぞれの場所で抗原に反応して増えたのか、歯周組織から流れていったT細胞が動脈組織に定着したのかは限定できないが、歯肉と動脈組織で同じ免疫応答がおきていることが明らかになった。

歯周病原細菌に対する体液性免疫応答、つまり抗体産生についても検討した。冠動脈疾患患者と歯周炎患者において図13に挙げた12歯周病原細菌株に対する血清抗体価を調べた³⁵⁾。*P. gingivalis*のSU63株に対する抗体保有者の割合が歯周炎患者群と急性冠動脈疾患患者群の両群で高くなっていた。一方、*P. gingivalis* FDC381株に対する抗体保有者の割合は歯周炎患者群では高いものの、冠動脈疾患患者では健常人のそれと変わらなかった。*P. gingivalis* SU63株が動脈硬化にどのような影響をもつのかについてのさらなる検討が必要である。

3. マウス歯周炎モデル

歯周炎罹患と冠動脈疾患の相関メカニズムを解明するにはヒトを対象とした研究では限界がある。そこで、動物モデルが必要となる。歯周病原細菌*P. gingivalis*や*A. actinomycetemcomitans*感染動物モデルで歯槽骨吸収や動脈硬化病変形成を観察した報告が増えてきた(表2)^{58, 59, 60, 61, 62)}。いずれの研究も歯周病原細菌感染は動脈硬化を誘導する、促進することを示している。しかしこれらの研究の多くは菌を直接血流に入れて感染させている、動脈硬化を自然発症しやすい系統のマウス (apolipoprotein E欠損マウス) を用いてさらに高脂肪



Yamazaki et al.(2004)⁵³⁾より引用

図12 同一患者の動脈瘤組織、歯肉組織、抗原刺激した末梢血単核細胞より抽出したmRNAを用いたT細胞レセプターV β 3のSSCP解析。矢印は同一のT細胞クローンの集積を示す。

表2 歯周病原細菌感染動物モデルにおける動脈硬化病変の観察

報告者 (年)	動物種	感染経路・細菌	結果
Li et al. (2002) ⁵⁸⁾	マウス ApoE +/-	iv Pg	動脈硬化病変形成促進 動脈・肝臓・心臓から Pg DNA 検出
Lalla et al. (2003) ⁵⁹⁾	マウス ApoE -/-	oral Pg	High fat diet 歯槽骨吸収, 初期の動脈硬化病変形成, 血清中 IL-6 ↑ 抗 Pg 抗体, 動脈で PgDNA
Gibson et al (2004) ⁶⁰⁾	マウス ApoE-/-	oral Pg	血中・大動脈から Pg DNA 検出 Pg で免疫すると歯槽骨吸収 ↓ 動脈硬化 ↓ FimA 欠損 Pg では動脈硬化 ↓
Koizumi et al. (2008) ⁶¹⁾	マウス ApoE +/-	iv Pg	Pg の経鼻免疫で動脈硬化 ↓, 血清中炎症性サイトカイン ↓
Brodala et al. (2005) ⁶²⁾	ブタ	iv Pg	low fat / high fat diet 抗 Pg 抗体 (+) 94%で動脈から Pg 検出

食を与えているなど実際の歯周炎患者での状況とはかけはなれている。

今後は正常マウス（脂質代謝が正常）に歯周病原細菌を口腔から感染させるモデルを作製し、歯槽骨吸収と動脈硬化形成の観察をすることが必要である。

【V 冠動脈疾患患者の歯科治療・歯周治療】

歯科治療上で大切なことは、患者教育、モチベーション向上のための説明をきちんとすることである。スケーリング時や歯周組織検査のプロービング時のみならず、日常のセルフブラッシング時にも菌血症のリスクを否定できない^{63, 64)}。しかしながら、一過性の菌血症がどれくらい冠動脈疾患のリスクとなるかは明らかではない。感染性心内膜炎の既往やそのリスクがない限りは、歯周治療を含む歯科治療を行うことは行わないよりも、口腔の健康を回復するためと冠動脈疾患のリスクを低くするため双方にとって有益である。一般的には急性冠動脈疾

患、つまり心筋梗塞や不安定狭心症の発作後3か月の不安定期には侵襲的処置は行わない、炎症の強い時には抗菌剤の全身投与で細菌数、炎症を減じた後、通常の歯科治療、歯周基本治療にはいることが望ましい。

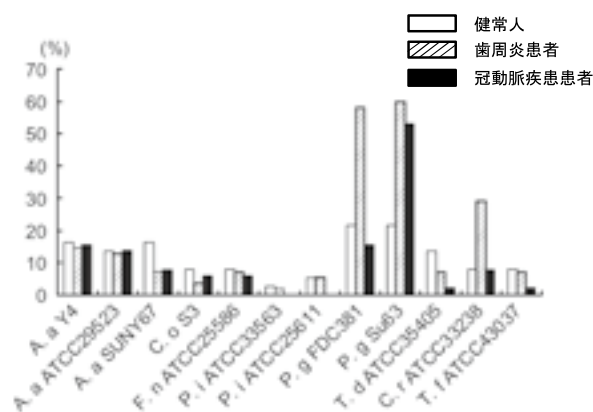
【VI まとめ】

①歯周炎罹患により心血管疾患を発症する確率がわずかに高まる、②歯周炎罹患により CRP 値が急性冠動脈疾患発症のリスク値まで上昇する集団がある、③歯周治療により CRP 値が減少する（回復する）、④歯周治療により HDL 値が上昇する（回復する）、⑤歯周治療により内皮細胞機能と血管弾力性が改善する、⑥歯周病原細菌（成分）は血流により動脈組織に到達する、⑦歯周病原細菌は血管内皮細胞機能に悪影響を及ぼす、⑧歯周病原細菌への免疫応答は動脈にも波及する、⑨歯周病原細菌は動物に動脈硬化を引き起こす。

本稿の中で引用した我々の研究結果は、科学研究費補助金、新潟大学プロジェクト推進経費、神奈川歯科大学同窓会研究奨励金により遂行された。

【文 献】

- 1) 厚生労働省：平成 19 年 人口動態統計（確定数）の概況．<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/hyo6.html>, 2007.
- 2) Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med, 340: 115-126, 1999.
- 3) Vita JA, Loscalzo J: Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. Circulation, 106: 164-166, 2002.
- 4) Epstein SE, Zhou YF, Zhu J: Infection and



Yamazaki et al.(2007)³⁵⁾より改変

図 13 冠動脈疾患患者、歯周炎患者血清中の抗歯周病原細菌抗体の検出頻度。コントロール血清の標準偏差の2倍を超えた場合を陽性とし、各群での陽性患者率を示す。

- atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*, 100: e20-28, 1999.
- 5) Papapanou PN: Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*, 1: 1-36, 1996.
 - 6) 厚生労働省: 平成 17 年歯科疾患実態調査結果について. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/01/dl/tp0129-1g.pdf>, 2005.
 - 7) Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA: Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95: 559-569, 2003.
 - 8) Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA: Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol*, 75: 1046-1053, 2004.
 - 9) Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R: The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*, 154: 830-837, 2007.
 - 10) Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD: Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res*, 178: 1777-1782, 1999.
 - 11) Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B: Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol*, 29: 254-259, 2002.
 - 12) Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B: Self-reported oral health, dental care habits and cardiovascular disease in an adult Swedish population. *Oral Health Prev Dent*, 1: 291-299, 2003.
 - 13) Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD: Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol*, 75: 782-790, 2004.
 - 14) Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Grossman N: Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc*, 129: 301-311, 1998.
 - 15) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306: 688-691, 1993.
 - 16) Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG: Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol*, 37: 445-450, 2001.
 - 17) Joshipura KJ, Willett WC, Douglass CW: The impact of edentulousness on food and nutrient intake. *J Am Dent Assoc*, 127: 459-467, 1996.
 - 18) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK: Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*, 20: 588-592, 1995.
 - 19) Wu T, Trevisan M, Genco R: Periodontal disease as a risk factor for CVD, CHD, and stroke. *Circulation*, 99: 1109-1125, 1999.
 - 20) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336: 973-979, 1997.
 - 21) Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*, 109: IV6-19, 2004.
 - 22) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al.: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350: 1387-1397, 2004.
 - 23) Blake GJ, Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J*, 22: 349-352, 2001.
 - 24) Blake GJ, Ridker PM: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*, 252: 283-294, 2002.
 - 25) Blake GJ, Ridker PM: C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R1250-1252, 2003.
 - 26) Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG: A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35: 277-290, 2008.
 - 27) Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al.: Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 77: 280-

- 288,2006.
- 28) Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA: C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 77: 933-939, 2006.
 - 29) Yamazaki K, Honda T, Oda T, et al.: Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res*, 40: 53-58, 2005.
 - 30) Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergstrom KG, Asman BE: Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol*, 74: 219-224, 2003.
 - 31) Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U: Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 71: 1528-1534, 2000.
 - 32) Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE: Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol*, 70: 1355-1360, 1999.
 - 33) Nakajima T, Honda T, Domon H, et al.: Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res*, 45: 116-122, 2010.
 - 34) Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al.: High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 1385-1391, 2008.
 - 35) Yamazaki K, Honda T, Domon H, et al.: Relationship of periodontal infection to serum antibody levels to periodontopathic bacteria and inflammatory markers in periodontitis patients with coronary heart disease. *Clin Exp Immunol*, 149: 445-452, 2007.
 - 36) Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL: *In vivo* protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90: 12040-12044, 1993.
 - 37) Mackness MI, Durrington PN, Mackness B: How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol*, 11: 383-388, 2000.
 - 38) Gordon DJ, Rifkind BM: High-density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*, 321: 1311-1316, 1989.
 - 39) Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, et al.: Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 45: 139-147, 2004.
 - 40) Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al.: Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 151: 496-507, 2009.
 - 41) Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S: Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21: 1816-1822, 2001.
 - 42) Piconi S, Trabatttoni D, Luraghi C, et al.: Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J*, 23: 1196-1204, 2009.
 - 43) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al.: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356: 911-920, 2007.
 - 44) Seinost G, Wimmer G, Skerget M, et al.: Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*, 149: 1050-1054, 2005.
 - 45) Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, et al.: The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J*, 151: 47, 2006.
 - 46) Higashi Y, Goto C, Hidaka T, et al.: Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 206: 604-610, 2009.
 - 47) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ.: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*, 71: 1554-1560, 2000.
 - 48) Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al.: Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol*, 44: 3313-3317, 2006.
 - 49) Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al.: Detection

- and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol*, 22: 136-139, 2007.
- 50) Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al.: Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol*, 23: 170-172, 2008.
 - 51) Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K: Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol*, 42: 1313-1315, 2004.
 - 52) Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y: Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol*, 39: 1114-1117, 2001.
 - 53) Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al.: T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 19: 160-167, 2004.
 - 54) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Jr., Progulsk-Fox A: Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: e17-18, 2005.
 - 55) Aimetti M, Romano F, Nessi F: Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol*, 78: 1718-1723, 2007.
 - 56) Honda T, Oda T, Yoshie H, Yamazaki K: Effects of *Porphyromonas gingivalis* antigens and proinflammatory cytokines on human coronary artery endothelial cells. *Oral Microbiol Immunol*, 20: 82-88, 2005.
 - 57) Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al.: T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation*, 105: 570-575, 2002.
 - 58) Li L, Messas E, Batista EL, Jr., Levine RA, Amar S: *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105: 861-867, 2002.
 - 59) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, et al.: Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 1405-1411, 2003.
 - 60) Gibson FC, 3rd, Hong C, Chou HH, et al.: Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 109: 2801-2806, 2004.
 - 61) Koizumi Y, Kurita-Ochiai T, Oguchi S, Yamamoto M: Nasal immunization with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane protein decreases *P. gingivalis* -induced atherosclerosis and inflammation in spontaneously hyperlipidemic mice. *Infect Immun*, 76: 2958-2965, 2008.
 - 62) Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, et al.: *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: 1446-1451, 2005.
 - 63) Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D: Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*, 72: 210-214, 2001.
 - 64) Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P: Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*, 33: 401-407, 2006.