

地域やライフステージを考慮した歯および口腔の健康づくりの支援体制の構築に関する研究

歯周病罹患と冠動脈性心疾患発症との関連

研究分担者 植野正之 東京医科歯科大学大学院健康推進歯学分野 准教授
研究代表者 川口陽子 東京医科歯科大学大学院健康推進歯学分野 教授

研究要旨

多目的コホート研究において、ベースライン時の保存血液を分析し、歯周病原細菌の感染とその後の冠動脈性心疾患（CHD）発症との関係を前向き研究によって検討した。その結果、40～55歳では、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa菌）の抗体価が高い群は低い群に比べ約4.6倍、56～69歳では、*Prevotella intermedia*（Pi菌）の抗体価が高い群は低い群に比べ約2.7倍、CHDの発症リスクが高いことが明らかになり、CHDの発症に歯周病罹患が関連していることが明らかになった。CHDには心筋梗塞や狭心症が含まれるが、このような心疾患は、日本人の死因の第2位となっている。したがって、歯周病対策を行うことはCHDの発症リスクを低下させることとなり、CHD発症予防に貢献できると考えられた。

A．研究目的

冠動脈性心疾患（Coronary Heart Disease: CHD）は、主にアテローム性動脈硬化症と呼ばれるプラーク（動脈内膜肥厚性病変）の脂肪性蓄積によって冠動脈が狭窄することにより起こる。2010年の日本人口統計によれば、心臓疾患は癌に次いで死亡原因の2位であり、全死亡の15.8%を占め、CHDがその約半分を占めている。CHDには喫煙、飲酒、肥満といった多くのリスク要因が挙げられる。さらに、これまでの疫学研究によって歯周病もCHDの発症や進行に関与していることが報告されている。すなわち、歯周病とCHDの発症リスクとの間には交絡因子調整後も正の関連があることが示されている。

しかし、ほとんどの研究において歯周病の診断は臨床的な歯周組織の検査や本人の自

己申告に基づいて行われている。このように、歯周病の診断には標準化された基準がないため、これらの結果を解釈するには注意が必要である。

歯周病による全身の免疫応答は、特定の歯周病原細菌に対する血清抗体価の上昇で測定することができる。歯周病原細菌の血清免疫抗体は歯周病の状態や進行と関連する細菌種の同定や個人の歯周病への易感染性や抵抗性の特定のために使用されている。歯周病原細菌に対する免疫抗体を用いたこれまでの研究から、主な歯周病原細菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa菌）、*Porphyromonas gingivalis*（Pg菌）、*Prevotella intermedia*（Pi菌）によって引き起こされる感染がCHD発症リスクの増加と関連していることが報告されている。

しかしながら、特定の歯周病原細菌に対する全身の免疫反応と CHD の発症との関連を縦断調査した研究は非常に少ない。特に、日本において歯周病と CHD の発症との関連を調査した大規模コホート研究はまだ行われていない。そこで、本研究では日本における大規模コホート研究の地域住民のデータを利用してコホート内症例・対照研究を行い、3 種類の主要な歯周病原細菌である *Aa* 菌、*Pg* 菌、*Pi* 菌に対する血漿抗体価が CHD の発症リスクを予測できるか検討を行った。

B . 研究方法

1 . 対象者

本研究の対象者は多目的コホート (Japan Public Health Center-based: JPHC) 研究あるいは に参加した者である。JPHC 研究は大規模な日本人サンプルを用いた研究であり、癌や心臓血管疾患に代表される様々な疾患の罹患率や死亡率を経時的に調査し、生活習慣病の科学的な予防法を明らかにするために行われている。JPHC は 1990 年に始まり、1989 年 12 月 31 日時点で 5 つの保健所区域に住む年齢 40~59 歳の住民を対象としている。JPHC は 1993 年に始まり、1993 年 1 月 1 日時点で 6 つの保健所区域に住む年齢 40~69 歳の住民を対象としている。

今回の症例・対照研究ではコホート においては 1990~1992 年、コホート では 1993~1995 年のベースライン時に、10mL の血液サンプルを提供し、その後 2007 年 12 月 31 日までの追跡期間の間に CHD を発症した 191 名を症例群とした。症例 1 名につき、2 名の対照者を、性別、年齢 (3 歳以内)、調査地域 (市あるいは町や村)、採血の日付 (6 カ月以内)、採血時の最後の食事からの時間 (5 時間以内) をマッチングさせて無作為に選んだ。したがって、対照群は 382 名である

(図 1)。

2 . 社会人口統計および保健行動に関する情報

1990 年または 1993 年のベースライン時に参加者に対して実施された自記式質問票により、身長、体重、喫煙状況、飲酒習慣、既往歴 (高血圧および糖尿病)、余暇時の運動、精神的ストレスの自覚の程度などの情報を収集した。BMI は (体重 (kg) / 身長 (m)²) の公式を使用して算出した。

3 . CHD 発症の診断

それぞれの地域において CHD 発症患者を受け入れ可能な合計 78 件の病院が JPHC 研究には参加している。CHD の診断は心臓血管疾患のモニタリング傾向と決定要因プロジェクト (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease : MONICA) の基準に基づき、心電図、心筋酵素あるいは剖検、血漿抗体価測定により行った。

3 . 歯周病原細菌の血漿抗体価測定

血漿サンプルは 3 種類の歯周病原菌 (*Aa* 菌 ATCC 33384、*Pg* 菌 ATCC 33277、*Pi* 菌 ATCC 25611) の細胞表面抗原に対する IgG 抗体を ELISA 法によって測定した。歯周病原細菌の血漿抗体価 (U / mL) は各歯周病原細菌の抗体濃度と吸光度密度の参照カーブから算出した。

4 . 統計分析

症例群と対照群のベースライン時の特徴は Mantel-Haenszel 法によって分析した。それぞれの細菌の抗体価は全対象者の度数分布に基づいて 3 つ (低、中、高) に区分した : *Aa* 菌 (低 : < 31.7、中 : 31.7~184.9、

高：>184.9）、*Pg* 菌（低：<57.0、中：57.0~134.9、高：>134.9）、*Pi* 菌（低：<235.9、中：235.9~414.1、高：>414.1）。CHD リスクの粗オッズ比（OR）と 95%信頼区間（CI）はロジスティック回帰モデルを用いて、抗体価が低いグループを基準として算出した。調整済みオッズ比は、BMI（連続変数）、喫煙状況（非喫煙者、過去喫煙者、喫煙者）、飲酒習慣（非飲酒者あるいは過去飲酒者、週に 1 回未満、<150 g/週、150~299 g/週、300~449 g/週、450/週）、高血圧の既往（あり/なし）、糖尿病の既往（あり/なし）、余暇時の運動（めったにしない、1~3 回/月、1~2 回/週、3~4 回/週、ほとんど毎日）、精神的ストレスの自覚の程度（低、中、高）といった交絡因子を条件ロジスティック回帰モデルに加え算出した。

歯周病原細菌と CHD 発症との間には年齢による相互作用が示唆されたことから、オッズ比はベースライン時の平均年齢により 2 つの年齢層（40~55 歳、56~69 歳）に分けて算出した（年齢による相互作用の p 値：*Aa* 菌 = 0.022、*Pg* 菌 = 0.878、*Pi* 菌 = 0.004）。すべての統計分析は SAS ソフトウェア、バージョン 9.2 で行った。

C . 研究結果

1 . 対象者の特徴

ベースライン時の症例群とそれにマッチングされた対照群の基本統計量を表 1 に示す。ベースライン時の平均年齢 \pm SD は症例群が 56.7 ± 7.7 歳、対照群が 56.6 ± 7.6 歳であった。男性の割合は両群とも 62.3%であった。

症例群（40.8%）は対照群（27.5%）に比べ喫煙者の割合が有意に高く（ $p = 0.002$ ）、高血圧の既往（31.9%）と糖尿病の既往の割合（18.3%）も対照群（15.2%、8.9%）に比べ有意に高かった（ $p < 0.001$ 、 $p = 0.002$ ）。

さらに、症例群（20.4%）では対照群（12.8%）よりも精神的ストレスを自覚する者の割合が有意に高かった（ $p = 0.018$ ）。BMI、飲酒、余暇時の運動、血漿中の 3 種類の歯周病原細菌抗体価に関しては差は認められなかった。

2 . 菌抗体価からみた CHD の発症リスク

図 2 は、血漿中の 3 種類の歯周病原細菌抗体価による CHD 発症リスクのオッズ比を示す。*Pi* 菌抗体価の高いグループは低いグループに比べ CHD の発症リスク（粗オッズ比 = 1.81；95%CI = 1.15~2.86、調整済みオッズ比 = 1.89；95%CI = 1.10~3.23）が有意に高かった。CHD の発症リスクは *Pi* 菌の血漿抗体価と有意な量反応関係（粗オッズ比の傾向性 $p = 0.010$ 、調整済みオッズ比の傾向性 $p = 0.021$ ）を示した。*Aa* 菌と *Pg* 菌の血漿抗体価と CHD 発症リスクとの間には関連はみられなかった。

3 . 年齢階級別の CHD の発症リスク

40~55 歳においては、*Aa* 菌の抗体価が中程度のグループ（粗オッズ比 = 2.55、95%CI = 1.14~5.72；調整済みオッズ比 = 3.72；95%CI = 1.20~11.56）および高いグループ（粗オッズ比 = 2.51；95%CI = 1.16~5.43；調整済みオッズ比 = 4.64；95%の CI = 1.52~14.18）は低いグループに比べ CHD の発症リスクが有意に高かった。CHD の発症リスクは *Aa* 菌の抗体価が増加するにともない高くなる有意な量反応関係がみられた（粗オッズ比の傾向性 $p = 0.019$ 、調整済みオッズ比の傾向性 $p = 0.007$ ）。*Pg* 菌および *Pi* 菌の抗体価と CHD の発症リスクとの間には関連は認められなかった（図 3）。

一方、56~69 歳においては、*Pi* 菌の抗体価が高いグループは低いグループに比べ CHD の発症リスクが有意に高かった（粗オッズ比

= 2.45、95%CI = 1.29-4.65、調整済みオッズ比 = 2.65、95%CI = 1.18 - 5.94)、*Pi* 菌の抗体価は CHD の発症リスクと有意な量反応関係がみられた (粗オッズ比の傾向性 $p = 0.004$ 、調整済みオッズ比の傾向性 $p = 0.007$)、*Aa* 菌と *Pg* 菌の抗体価と CHD の発症リスクとの間に関連はみられなかった (図 4)。

D. 考察

本研究により、歯周病原細菌である *Aa* 菌あるいは *Pi* 菌の血漿抗体価が高いと CHD の発症リスクが増加することが判明した。しかし、その関係は年齢層によって異なっていた。すなわち、ベースライン時の年齢が 40~55 歳で *Aa* 菌との関連、56~69 歳で *Pi* 菌との関連が強く認められた。

歯周病と CHD との関係は複雑であり、これまで多くの研究により因果関係について仮説が唱えられている。現在考えられているメカニズムには歯肉縁下のバイオフィームによる直接的影響あるいはアテローム性動脈硬化プラーク形成過程における免疫反応や炎症の活性化などの間接的影響などがある。内皮機能障害はアテローム性動脈硬化進行の最初の過程である。歯周病が内皮機能障害と関連していることはこれまでの研究で証明されている。*Pg* 菌や *Pi* 菌のような歯周病原細菌が冠動脈細胞に浸潤すること、さらに、*Aa* 菌の血清 IgG の増加がアテローム性動脈硬化と関連していることが報告されている。

Aa 菌と CHD 発症リスクとの関係は先行研究においても確認されている。Spahr らは 43~73 歳の成人の歯肉縁下病原体を DNA-RNA ハイブリッド法で測定し、*Aa* 菌の量と CHD の発症リスク (オッズ比 = 2.70 ; 95%CI = 1.79-4.07) との間には正の関連があることを報告している。また、

Pussinen らは 25~64 歳の対象者において、*Aa* 菌に対する IgG 抗体価の上昇と心臓血管疾患との間には関連性がある (オッズ比 = 1.64 95%CI = 1.00-2.69) ことを報告している。*Aa* 菌は限局性の侵襲性歯周病の主要な病原細菌とされている。*Aa* 菌の血清抗体価の増加は歯周組織の破壊に関わっており、血管の活性化を起こす細菌の全身への拡散を引き起こすと考えられている。また、*Aa* 菌を保有する者は、その菌種特有の病原性により特に若年層において歯周病のリスクが高くなると言われている。さらに、*Aa* 菌は早期発症型歯周病の病原因子であるとされている。したがって、この研究において若い年齢層において *Aa* 菌と CHD の発症との間に強い関連がみられたことは、早い年齢において進行性の歯周病に罹患している者では CHD のリスクが高くなることを示唆していると推測される。

これまでの研究で、歯周ポケット中の *Pi* 菌の存在は 35~69 歳の対象者において、交絡因子調整後も心筋梗塞 (オッズ比 = 1.40、95%CI = 1.02-1.92) の発症リスクの増加と関連していることが証明されている。Nonnenmacher らの 48~80 歳の男性を対象に行った症例・対照研究により、喫煙習慣調整後も冠動脈疾患症例群では対照群と比較して、歯肉縁下の *Pi* 菌の頻度が高いことが分かっている。さらに、Spahr らは 43~73 歳の CHD 症例群は、年齢と性別をマッチングさせた対照群に比べ歯肉縁下バイオフィーム内の *Pi* 菌の数が多いと報告している。

これらの所見はすべて本研究の結果を支持するものである。しかし、上記の研究は歯肉縁下の *Pi* 菌を測定して行われたものであり、抗体価を用いたものではない。他の歯周病原細菌に比べ、*Pi* 菌の抗体価を用いて CHD 発症リスクとの関連を調べた報告は少

ない。米国において 45~64 歳を対象者として行われた研究では、喫煙者において *Pi* 菌に対する高 IgG 抗体価は CHD の発症リスクと関連していた。今回の研究では *Pi* 菌と CHD との関係はベースライン時の年齢が比較的高い 56~69 歳にのみ認められた。このことから、*Pi* 菌が組織破壊を起こす多様な炎症や免疫反応を調節することによって、より高齢になるほどみられる慢性歯周病において主要な役割を果たしているとも考えられる。

細菌の抗体価と CHD との関係を年齢で層別化して分析した研究はこれまでないため、なぜ異なった歯周病原細菌が異なった年齢層において影響するかについては不明である。それゆえ、この研究で確認された *Pi* 菌および *Aa* 菌と CHD との関連性の年齢による違いのメカニズムを解明するためにはさらなる研究が必要と考えられる。

これまでの血清学的研究から *Pg* 菌による感染が CHD の発症リスクの増加に寄与していることが確認されている。Pussinen らは 45~74 歳の有歯顎者の男性において、CHD は *Pg* 菌に対し血清陰性の者より血清陽性の者で多く発症すると報告している。しかし、本研究ではこの菌種に対する血漿抗体価と CHD 発症リスクとの間には関連はみられなかった。同様に、いくつかの研究においても *Pg* 菌に対する IgG 抗体価と CHD との間に関連は認められていない。特に、交絡因子調整後にそうした傾向がみられる。*Pg* 菌株はどれも類似の感染能力を持っているにもかかわらず、CHD の発症リスクは菌株によって異なる。つまり、強い病原性をもつ特定の遺伝子型の *Pg* 菌が CHD 発症とのメカニズムに関与しているとも考えられる。*Pg* 菌と CHD 発症に一貫性がみられない背景には、異なった病原性を持つ違った遺伝子型の *Pg* 菌の存在が寄与しているのかもしれ

ない。

本研究には長所がいくつかある。まず、歯周病の評価に細菌に対する抗体価を使用した点である。ポケットの深さあるいはアタッチメントレベルのような臨床的歯周組織指標により歯周病を定義することは、歯周病による全身的作用を反映していない。したがって、細菌の長期にわたる曝露がリスク要因であるとされる CHD との関係を検討する場合には適さないとこれまでも批判があった。歯周病原細菌の全身的な曝露を示す指標として最もよく使われるのが抗体価である。抗体価は歯周病原細菌の感染に対する免疫応答であり、炎症のマーカーであると考えられている。また、血清中の歯周病原細菌の抗体価は歯肉プラーク中の病原体の分布と強く関連していることが報告されている。

次に、歯周病と CHD の両方に影響を与える交絡因子の制御は結果を解釈するうえで重要である。今回、年齢、性別、その他の関連要因を個々にマッチングさせて症例群と対照群を選び、さらに適切な統計学的検出力を確保するために症例 1 : 対照 2 の割合で分析を行った。また、多くの CHD 関連の健康パラメータを統計学的に制御することで、潜在的な交絡変数を減らすよう試みた。加えて、今回のコホート内症例・対照研究デザインは歯周病原細菌と CHD の発症との因果関係をより明確にすることができる。

一方、本研究には考慮すべき制約もある。血清あるいは血漿抗体価は長期間安定していると考えられているが、臨床的な歯周組織の状態や、対象者の歯周病原細菌の抗体価が以前に罹患した歯周病によるものなのか、あるいは現在起こっている感染によるものなのかは区別できない。加えて、抗体価のための重要な交絡因子である残存歯についての情報が欠如している。さらに、今回 3 種類の

歯周病原細菌を調べたが、その他の種類の細菌に対する抗体反応や CHD 発症における役割は不明である。

しかしながら、今回の症例・対照研究において、CHD 発症リスク要因として歯周病原細菌の関与が示唆された。すなわち、これらの細菌の高抗体価は CHD 発症のリスクを高めると考えられる。したがって、口腔疾患と全身疾患の間の緊密な関係が確認できたといえる。公衆衛生学的にみると、歯周病が CHD 発症のリスク要因であるという本研究結果は重要である。歯周病は予防あるいは治療することが可能な疾患である。世界的にみて歯周病や CHD の罹患率が高いことを考えると、適切な予防的介入によって歯周病を予防し、治療することは CHD の予防にもつながると考えられる。

E. 結論

日本人を対象とした疫学研究で、CHD が歯周病と関連していることが確認された。CHD には心筋梗塞や狭心症が含まれるが、このような心疾患は、日本人の死因の第 2 位となっている。したがって、歯周病対策を行うことは CHD の発症リスクを低下させることとなり、CHD 発症予防に貢献できると考えられた。

F. 研究発表

Masayuki Ueno, Yuichi Izumi, Yoko Kawaguchi, et al: Prediagnostic plasma antibody levels to periodontopathic bacteria and risk of coronary heart disease. Int Heart J 2012; 53: 209-214.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

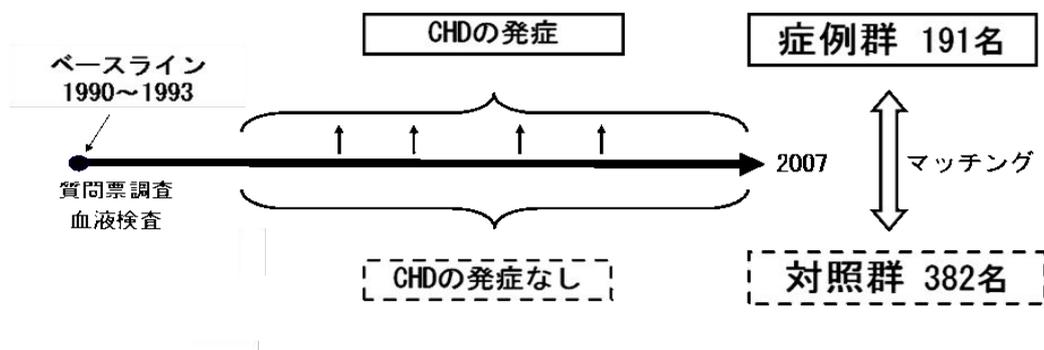
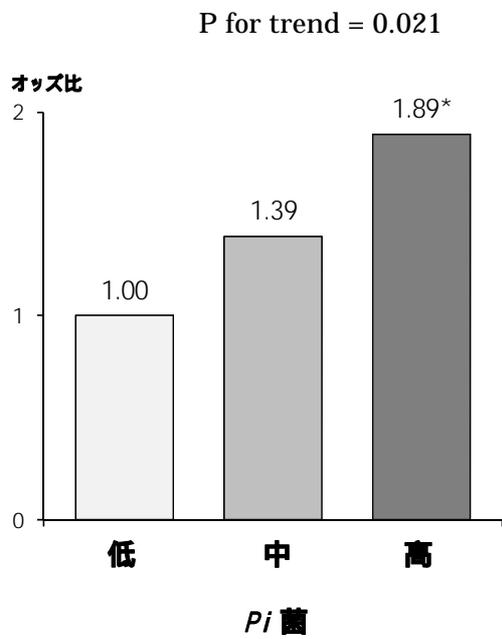
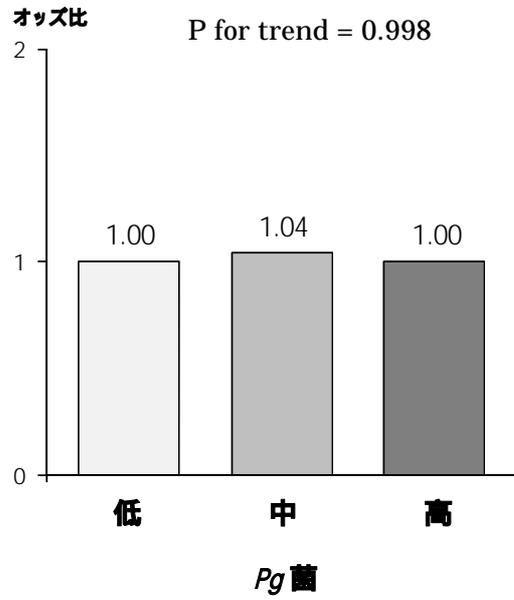
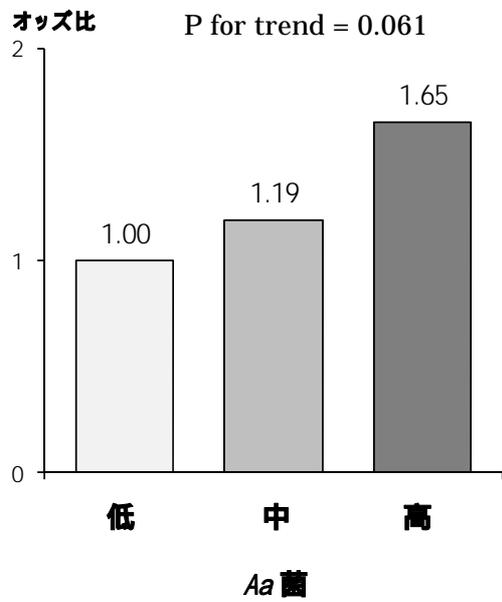


図1 コホート内症例・対照研究デザイン

表1 症例群と対照群の基本統計量

	症例群 (N=191)		対照群 (N=382)		p 値
	平均 / N	SD / %	平均 / N	SD / %	
年齢 (歳)	56.7	7.7	56.6	7.6	-
性別 (男性) %	119	62.3	238	62.3	-
BMI、kg/cm ²	24.5	3.2	24.3	9.6	0.824
喫煙者、%	78	40.8	105	27.5	0.002
飲酒 (450 mg/週)、%	16	8.4	45	11.8	0.271
高血圧の既往、%	61	31.9	58	15.2	<0.001
糖尿病の既往、%	35	18.3	34	8.9	0.002
余暇時の運動 (1~2 回/週)、%	42	22.0	69	18.1	0.313
精神的ストレスの自覚 (高) %	39	20.4	49	12.8	0.018
Aa 菌抗体価、U/mL	269.7	441.5	249.6	439.7	0.606
Pg 菌抗体価、U/mL	148.2	164.1	136.8	144.3	0.397
Pi 菌抗体価、U/mL	395.9	248.8	358.1	233.6	0.075



*p<0.05

図2 各歯周病原細菌に対する血漿抗体価による CHD 発症リスク（全対象者）
（調整因子：肥満、喫煙、飲酒、高血圧・糖尿病の既往、運動、ストレス）

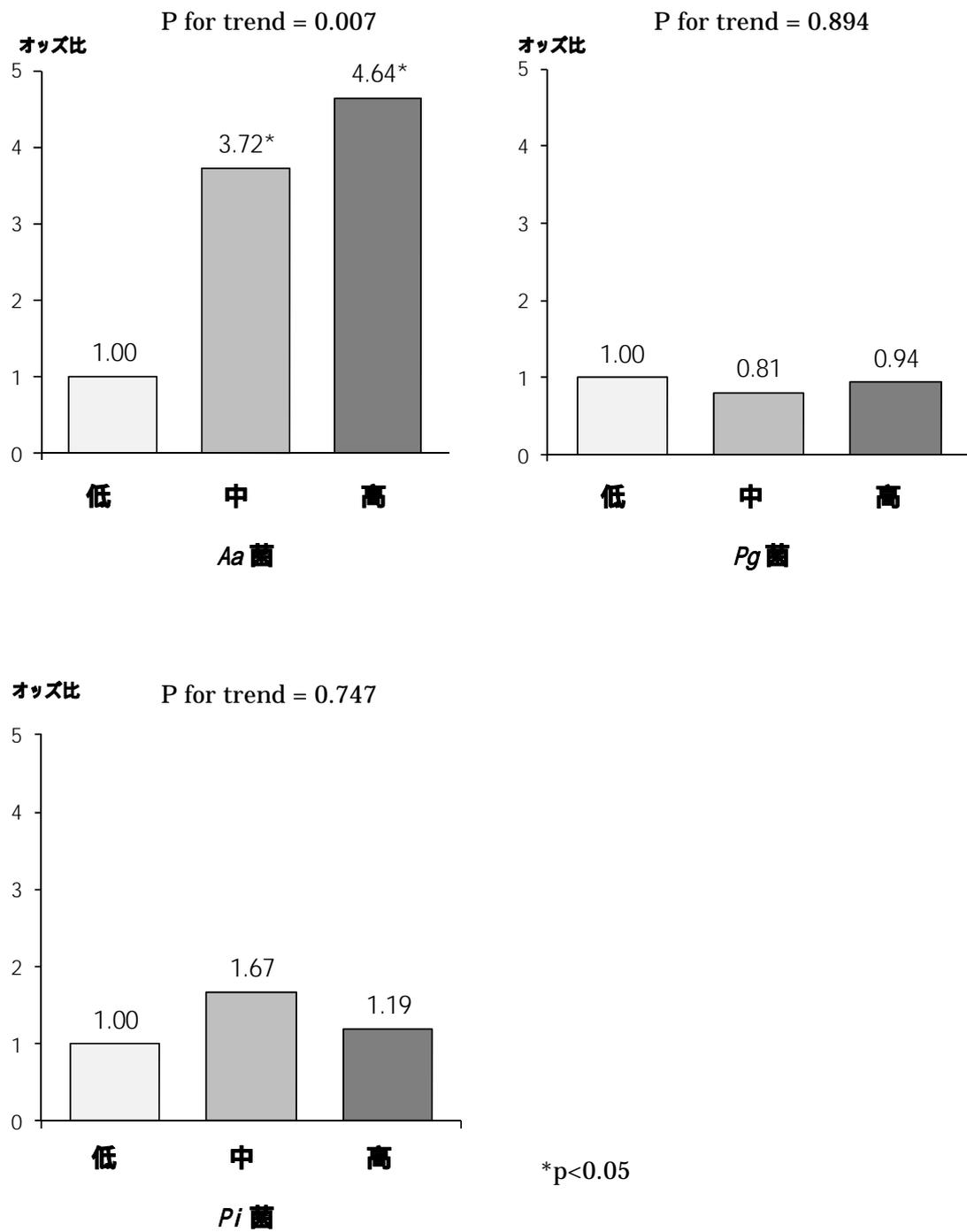


図3 各歯周病原細菌に対する血漿抗体価による CHD 発症リスク (40~55 歳)
 (調整因子: 肥満、喫煙、飲酒、高血圧・糖尿病の既往、運動、ストレス)

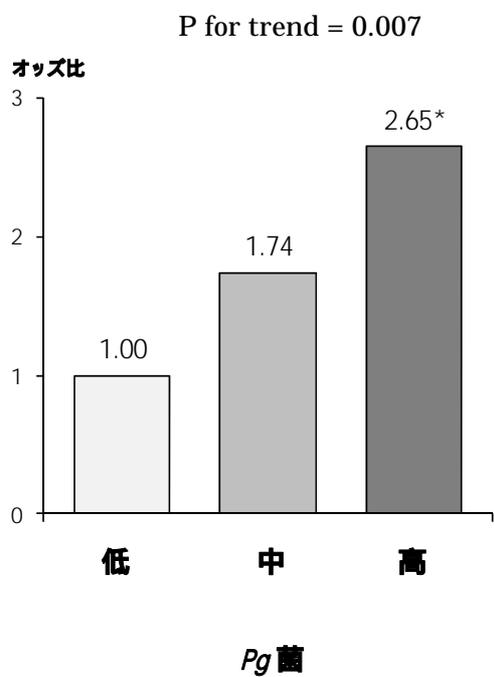
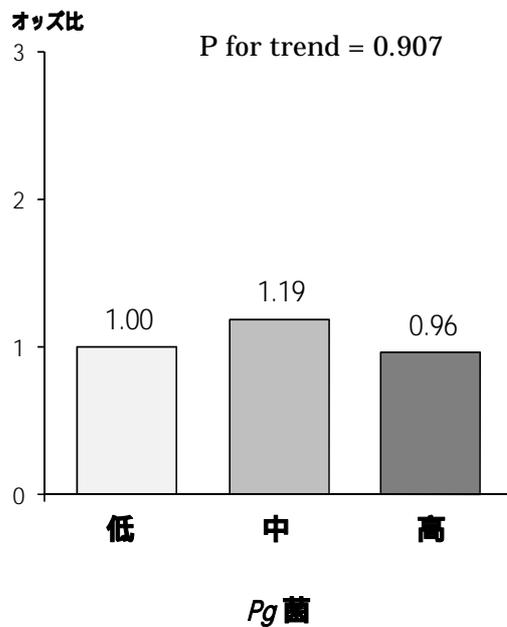
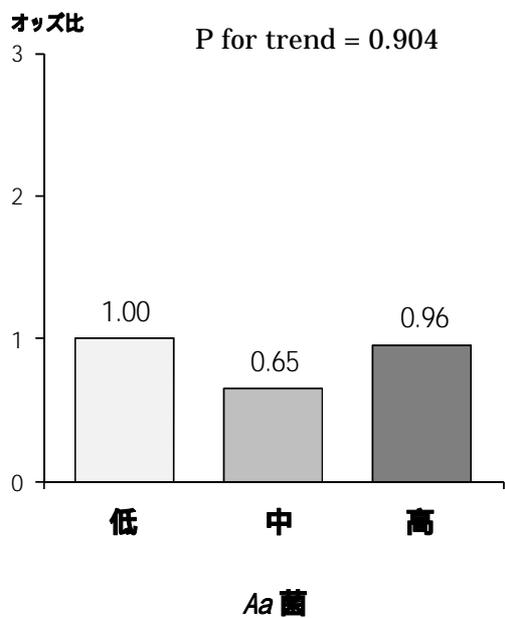


図4 各歯周病原細菌に対する血漿抗体価によるCHD発症リスク(56~69歳)
(調整因子:肥満、喫煙、飲酒、高血圧・糖尿病の既往、運動、ストレス)