

〔原著〕 松本歯学 44 : 79~87, 2018

key words : 歯周治療, 動脈硬化症, 心臓足首血管指数 (Cardio Ankle Vascular Index: CAVI), 糖尿病, HbA1c

歯周治療の動脈硬化症指標 (Cardio Ankle Vascular Index: CAVI) に対する効果

守安 攝子¹, 長岡 香¹, 中澤 恵美子¹, 福満 典子¹, 中村 美どり²,
荒 敏昭³, 吉成 伸夫⁴, 宇田川 信之², 矢ヶ崎 雅⁵

¹クリニック守安

²松本歯科大学 口腔生化学講座

³松本歯科大学 歯科薬理学講座

⁴松本歯科大学 歯科保存学講座

⁵松本歯科大学 公衆衛生学講座

The effect of periodontal treatment for atherosclerotic indicator:
cardio ankle vascular index (CAVI)

SETSUKO MORIYASU¹, KAORU NAGAOKA¹, EMIKO NAKAZAWA¹,
NORIKO FUKUMA¹, MIDORI NAKAMURA², TOSHIAKI ARA³, NOBUO YOSHINARI⁴,
NOBUYUKI UDAGAWA² and TADASHI YAGASAKI⁵

¹*Clinic Moriyasu*

²*Department of Biochemistry, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

³*Department of Pharmacology, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

⁴*Department of Operative Dentistry, Endodontology and Periodontology,
School of Dentistry, Matsumoto Dental University*

⁵*Department of Public Health, School of Dentistry,
Matsumoto Dental University*

Summary

Independent from hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, smoking, a classical risk factor for arteriosclerosis, it has been shown that various types of chronic inflammation may be involved in the development of arteriosclerosis. As a chronic inflammation, the

prevalence rate of periodontal disease is reported to be about 80% at the age of 30 to 50 years, and about 90% at the age of 60's. In this study, cardio ankle vascular index (CAVI), a vascular function test, was measured as an indicator of arteriosclerosis before and after treatment of periodontal disease. As a result, it was revealed that CAVI statistically significantly decreased by treatment of periodontal disease. Further studies are needed in the future as to whether periodontal disease treatment is clinically truly useful for the treatment and prevention of arteriosclerosis.

緒 言

歯周病と全身疾患との相互関係を解明する研究分野は、ペリオドンタルメディスンという1つの学問体系として構築されるに至った。現在まで、心臓血管疾患 (cardiovascular disease: CVD)、糖尿病、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症、関節リウマチ、腎臓病、早産・低体重児出産などが歯周病との関連を報告されてきた¹⁾。さらに近年では、歯周病と悪性腫瘍やアルツハイマー病との関連も報告されている²⁾。

これらの中で、心臓血管疾患とは心臓血管系に影響を与える多くの疾患の総称であり、高血圧症、冠状動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、脳血管疾患 (脳出血、くも膜下出血、脳梗塞、高血圧性脳症)、末梢血管疾患、心不全、リウマチ性心疾患、先天性心疾患および心筋症等が含まれる。厚生労働省の死因順位別死亡数の年次推移によると、わが国の2017年度死因順位の第1位は悪性新生物、第2位は心疾患、第3位は脳血管疾患であるが³⁾、CVDは、死因順位第2位と第3位を合わせた疾患ともいえ、わが国の死因の約23%にも達する。さらに、我が国の急速な人口高齢化と生活習慣の欧米化に伴い、CVDの患者数は増加している。

心臓血管疾患と歯周病との関連性は、1989年、フィンランドのグループが口腔の健康と心筋梗塞の発症との関連を初めて報告した⁴⁾。その後、動脈硬化症が心筋梗塞や脳梗塞などの死に至る疾患を惹起する原因となることから、歯周病と動脈硬化症との相互関係が注目され、疫学研究を中心に多くの報告がなされている^{5,6)}。動脈硬化症は、動脈壁の硬化により認められる様々な病態の総称である。この中には、アテローム性動脈硬化 (粥状動脈硬化)、細動脈硬化、中膜石灰化硬化 (メンケベルグ硬化) の3つのタイプが存在するが、一般的に「動脈硬化」といえば慢性炎症を本態とす

るアテローム性動脈硬化をさす。

従来、動脈硬化症の診断には、画像診断による血管の構造評価とともに、非侵襲的な血管機能検査が応用されてきた。現在繁用されている血管機能検査には、心臓足首血管指数 (Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)、脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity: PWV)、足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Index: ABI) がある^{7,8)}。これらはいずれも外来にて簡単に測定可能であり、長期にわたる経時的な検査を行うことが可能である。

CAVIとPWVはともに血管の硬さを表す動脈硬化指数であり、高血圧、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病、心疾患、慢性腎臓病、脳血管疾患で上昇する。CAVIは、大動脈起始部から下肢、足首までの動脈全体の弾性 (血管の硬さ) を表す指標である。大きな特徴は、血圧値がCAVI測定値に対して影響を与えないことである⁹⁾。

CAVIの原理は、stiffness parameter理論とBramwell-Hillの式から導かれる⁷⁾。また、CAVIの測定操作は簡便であり、測定不能例がほとんど無く、局所弾性動脈硬化指数 (stiffness parameter) と比較して、特別な操作手技を要せず、測定時間も短く機器も安価であるといった利点がある。CAVIの測定機器は、2004年に本邦にて開発・発売され、日本循環器学会はじめ10学会の合同研究班による「血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン」にも詳細に記載されている⁸⁾。

前述のように、動脈硬化症は慢性炎症を本態とするので、その発症においては、IL-6などの炎症性サイトカインの局所における発現亢進が重要な働きをしている。また、歯周病によって惹起された慢性炎症は、動脈硬化性疾患のリスク因子となりうる。歯周病を惹起する炎症性サイトカインの発現を抑制することは、動脈硬化症の予防や治

療を可能にすると考えられる。CAVIは、体内の炎症や過度のストレスやよってもその値が上昇するので、血管炎などの炎症性疾患や自律神経系疾患の病状評価にも応用可能であろう⁹⁾。

CAVI測定については、血圧の影響を受けないため、変動係数が平均3.8%と安定しており、日内変動もほぼ認めない⁶⁾。CAVIは、男女ともに年齢と直線的に上昇し、10歳毎に約0.5増加するので、血管年齢を推定できる。健常例の男女6,793人の日本人データでは、CAVIには性差がみられ、男性で女性より約0.2、すなわち血管年齢が4~5歳高い⁶⁾。CAVIが従来のPWVに比べて血圧による影響が非常に小さいことは、多くの臨床成績から示されている⁶⁾。また、 β 遮断薬であるメトプロロールを急性投与した場合、PWVは有意に現象したが、CAVIは殆ど変化が無かった。糖尿病患者では、CAVIは血圧に関係なく高値を示し、抗糖尿病薬あるいはインスリン治療によりCAVIは低下する。メタボリックシンドロームでは、構成因子保有数が増えるにつれて、CAVIは有意に上昇する。肥満症例で体重減少により、CAVIは低下する。また、喫煙者のCAVI値は高く、禁煙により低下する。睡眠時無呼吸患者においてもCAVI値は高く、治療により低下することが知られている⁶⁾。

現在まで、歯周病が動脈硬化症に起因する心疾患や脳血管障害などの心臓血管疾患のリスク因子である可能性が報告されてきた。しかし、歯周病および心臓血管疾患は両疾患ともに多因子性の疾患であるため、両者の関連性を確定することは困難である^{5,6)}。口腔内は細菌が多く慢性炎症が起きやすいが、歯周病は局所の慢性炎症として極めて頻度の高い口腔内の炎症性疾患である。そこで、歯周治療の前後で、動脈硬化指数や血糖値などの全身状態を示す指標を測定し改善が認められれば、歯周治療が全身疾患の予防、あるいは治癒に寄与する可能性を検証できる。しかし、歯周治療を施行し、局所の改善効果が全身状態に反映するか否かを具体的な数値として検討した研究は少ない。

本研究では、歯周病と動脈硬化との関連について、歯周治療前後の動脈硬化指標であるCAVIを計測し、歯周病が全身の血管に与える影響を検討、歯周病と動脈硬化との関連についての基礎

データを提供することを目的とする。

対象と方法

1. 対象者

被験者は、クリニック守安（以下、本医院と略す）を受診した歯周炎患者で、各歯4点法によるプロービング計測で平均プロービングデプス（Probing depth: PD）が4 mm以上、エックス線写真で全顎的な歯槽骨吸収が30%以上の中等度以上の患者を被験者とした。口頭と文書で研究計画を説明した上で、研究に参加することの同意が本人から得られた者とした。その内訳は、男性41名、女性28名の計69名、平均年齢58.6歳（24~79歳）であった。被験者の現症、既往には、高血圧症（12名）、心筋梗塞、くも膜下出血、虚血性心不全の他、糖尿病（6名）、がん（3名）、痛風、腎不全、気管支喘息が含まれていたが、歯周治療時に服薬等による治療を受けているものはいなかった。

なお、本研究は、松本歯科大学研究等倫理審査委員会の承認を受けて実施された（許可番号第0163号）。

2. 方法

すべての被験者には、通法に従い、歯周基本治療としてプラークコントロールによる歯肉縁上の環境を改善後、スケーリング・ルートプレーニングを施行して歯肉縁下の環境を整え、付着の促進を図った。歯周基本治療後の再評価検査にて4 mm以上のPDが残存した3名の被験者には歯周外科治療（歯肉剥離搔爬術）を施行した。歯周治療の前後にプロービングによる、各歯4点法の歯周ポケットの深さ（PD）、歯肉からの出血（Bleeding on Probing: BOP）を、本医院に勤務する1名の歯科医師が測定した。BOPは、PD測定時に1部位でも出血があれば、各歯1点とカウントした合計を現在歯数で割り算出した。さらに、全身状態として、歯周治療の前後に身長、体重、CAVIを測定した。身長、体重、CAVIの測定は、研究の詳細を知らされていない本医院の1名の歯科助手が担当した。CAVIは血圧脈波検査装置（VaSeraVS-1500、フクダ電子株式会社、東京）を使用して測定した（図1、2）。CAVI値は、8.0未満を「正常範囲」、8.0以上9.0未満を

「境界域」, 9.0以上を「動脈硬化の疑い」と分類されているので⁸⁾, 歯周治療前の CAVI 値によって3群に分類した上で, 歯周治療前後による変化も検討した。

また, 上記被験者のうち33名に関しては, 内科

治療の一環として歯周治療前後に血圧測定と採血を施行した。採血は本医院の内科医師が施行し, 日本医学臨床検査研究所に委託し HbA1c (NGSP 値) を測定した。

3. 統計学的解析

歯周治療前後の測定値の比較は, 対応のある t 検定で行い, $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。同時に差の平均値およびその95%信頼区間を算出した。また, 差を標準化したものである効果量 (effect size) と, 検定で帰無仮説を正しく棄却する確率 (すなわち「本当に差がある場合に検定によって有意差があると判断する確率」) である検出力 (power) を算出した。

統計学的解析は R を使用して行った¹⁰⁾。効果量は `effsize` パッケージの `ES.h` 関数を, 検出力は `pwr` パッケージの `pwr.t.test` 関数を使用して算出した。

結 果

被験者の歯周治療には平均4.6か月を要した。歯周治療前の PD は全顎平均5.0mm (SD 1.0) であり, 治療後は4.0mm (SD 0.6) に有意に改善した ($t = -12.3$, 自由度68, $P < 0.001$, 差の平均値-1.0, 95%信頼区間 [-1.2, -0.9]) (図3)。



図1: 血圧脈波検査装置 (VaSeraVS-1500) 全体像



図2: 動脈硬化指数 CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) の測定状態

また、効果量は1.5、検出力は1だった。BOPの平均値は術前0.5 (SD 0.3), 術後0.2 (SD 0.2) に有意に改善した ($t = -9.9$, 自由度67, $P < 0.001$, 差の平均値 -0.3 , 95%信頼区間 $[-0.4, -0.3]$) (図4)。また、効果量は1.2, 検出力は1だった。

歯周治療後に, 69名の被験者のうち55名 (80%) において CAVI 値の低下を認めた。歯周治療前の CAVI 値は, 平均8.6 (SD 1.6) で, 5.8~14.0の範囲にあった。治療後は8.1 (SD 1.2) となり, 治療後に有意に低下した ($t = -4.4$, 自由度68,

$P < 0.001$, 差の平均値 -0.5 , 95%信頼区間 $[-0.7, -0.3]$) (図5)。また, 効果量は0.53, 検出力は0.99だった。

さらに, CAVI 値による分類では, 歯周治療前に正常範囲であった被験者 (24名) で, 治療後も正常範囲のままの被験者が23名 (96%), 境界域に悪化した被験者が1名 (4%) いた。歯周治療前に境界域であった被験者 (21名) で, 治療後に正常範囲に改善した被験者が8名 (38%), 境界域のままが12名 (57%), 動脈硬化の疑いへ悪化した被験者が1名 (5%) であった。さらに, 歯周治療前に動脈硬化の疑いであった被験者 (24名) で, 治療後に境界域に改善した被験者は6名 (25%) いた。以上の結果から, CAVI 値分類程度の改善した被験者が69名中14名 (20%), 悪化した被験者が2名 (3%) であった (表1)。

歯周治療前の体重および BMI は, それぞれ 64.6kg (SD 9.9), 24.0 (SD 3.0), 治療後は 65.0kg (SD 10.5), 24.2 (SD 3.3) であったが, 治療前後においていずれも有意差はみられなかった (体重: $t = 1.4$, 自由度68, $P = 0.173$, BMI: $t = 1.9$, 自由度68, $P = 0.059$)。さらに, 歯周治療前の HbA1c 値は平均5.3% (SD 0.5), 治療後は 5.2% (SD 0.4) と減少したが, 治療前後において変化はみられなかった ($t = -1.8$, 自由度32, $P = 0.083$, 差の平均値 -0.1 , 95%信頼区間

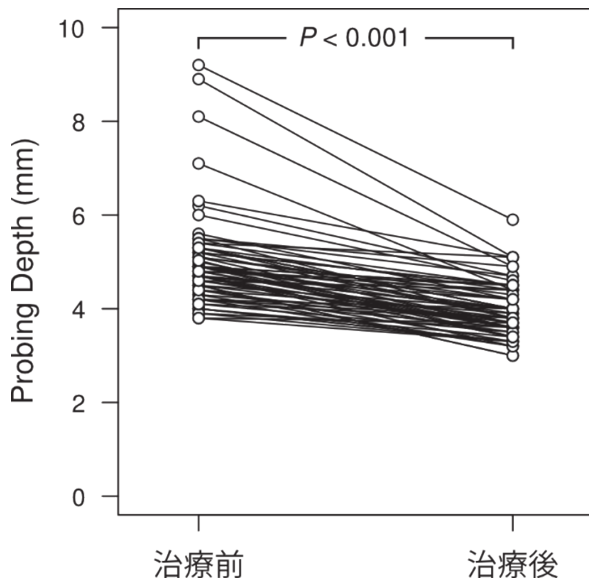


図3 : 歯周治療の前後における Probing Depth (PD) の変化 対応のある t 検定による P 値を示す。

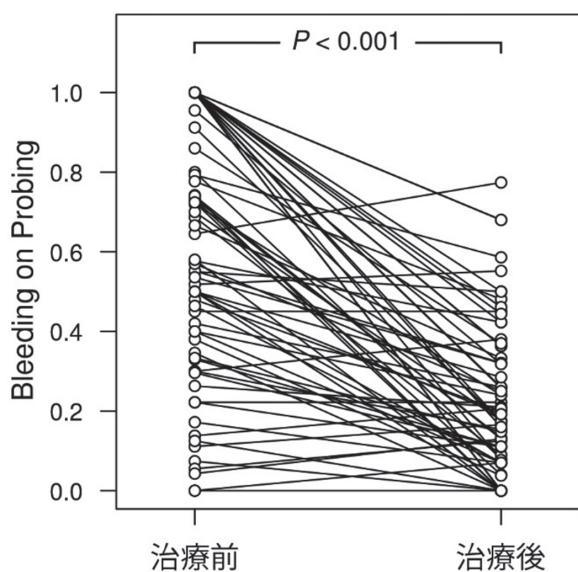


図4 : 歯周治療の前後における Bleeding on Probing (BOP) の変化 対応のある t 検定による P 値を示す。

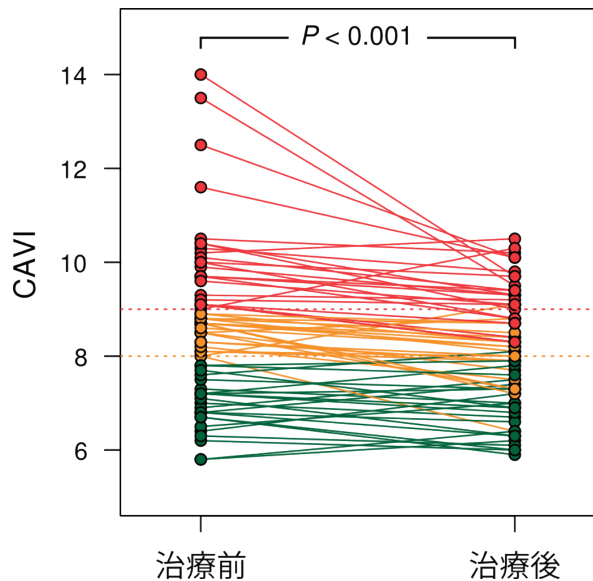


図5 : 歯周治療の前後における CAVI の変化 緑, 黄, 赤は歯周治療前の CAVI 値分類がそれぞれ正常範囲, 境界域, 動脈硬化の疑いであることを示す。対応のある t 検定による P 値を示す。

表 1: 歯周病治療の前後における CAVI 値分類の変化

		治療後			合計
		正常範囲	境界域	動脈硬化の疑い	
治療前	正常範囲 (8未満)	23 (96%)	1 (4%)	0 (0%)	24
	境界域 (8以上9未満)	8 (38%)	12 (57%)	1 (5%)	21
	動脈硬化の疑い (9以上)	0 (0%)	6 (25%)	18 (75%)	24

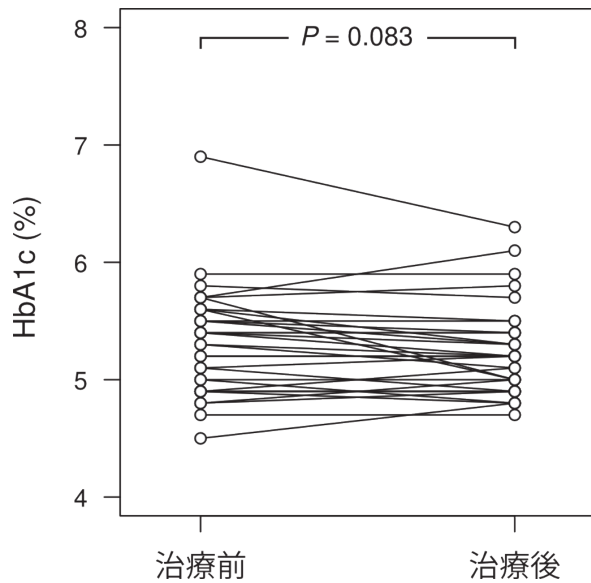


図 6: 歯周治療の前後における HbA1c (NGSP 値) の変化
対応のある t 検定による P 値を示す。

[-0.2, 0.0]) (図 6)。また, 効果量は 0.3, 検出力は 0.7 だった。

考 察

今回我々は, 中等度以上の歯周病患者に対して標準的な歯周治療を施行したところ, 動脈硬化指数 (CAVI) が有意に低下する結果を得ることができた。CAVI は, 大動脈を含む「心臓 (Cardio) から足首 (Ankle) まで」の動脈 (Vascular) の硬さを反映する指標 (Index) である⁸⁾。動脈硬化が進行するほど高値となり, これに伴う大動脈の伸展性の低下は心疾患の発症や予後を規定する因子となる。また, CAVI は頸動脈エコー等で測定されるパラメーターに基づき算出され, 血圧に依存しない血管固有の硬さを示す。加齢に伴い男女共に直線的に増加する特徴から, 生理的血管年齢と疾病由来血管年齢の両方を調べることが可能である⁸⁾。

今回測定した検査値の変化について, 統計学的な指標 (効果量および検出力) と実質的な意義の両面から考察する。Cohen は平均値の差の効果量の目安として, 0.2 を小さな効果量, 0.5 を中程度の効果量, 0.8 を大きな効果量としている¹¹⁾。この目安を参考にすると, 歯周ポケット深さ: PD (1.5), BOP (1.2) は大きな効果量, CAVI (0.5) は中程度の効果量, HbA1c (0.3) は小さな効果量と判断できる。ただ, 効果量の計算式から考えると, 治療前後の値の差が小さくても, そのばらつきが小さい場合には効果量が大きくなる。したがって, 効果量が大きい場合でも, 治療前後の値の差に実質的な意義が小さい場合が考えられる。そのため, 実際の数値の変化に意義があるかどうかを考察する。

PD は歯周治療により平均 1.0mm 減少しており, これは歯周病の治療効果として意義が大きいと考えられる。実際に全症例で値が減少しており, 値の差の 95% 信頼区間の幅も狭い。臨床的には依然全顎平均 4 mm の PD が残存しているが, BOP も著明に改善していることから, 歯周ポケット内の炎症状態は改善していると考えられ, このことが CAVI に影響を及ぼした可能性がある。

動脈硬化の指標として使用した CAVI 値は, 歯周治療により平均約 0.5 低下した。この減少は中等度の効果量であり, 有意差も認められる ($P < 0.001$)。また, 検出力が 0.99 と非常に高いことから, 歯周治療によって CAVI 値が低下したと判断できる。そこで, 表 1 に示すように, CAVI 値によって正常範囲, 境界域, 動脈硬化の疑いの 3 つのカテゴリーに分類して, 歯周治療によってどのように各カテゴリーが変化したのかを検討した結果, 境界域から正常範囲に改善した被験者, および動脈硬化の疑いが境界域に改善した被験者

が69名中14名(20%)いた。一方、悪化した被験者は2名(3%)のみであった。このことから、歯周治療によって動脈硬化が改善する可能性が推察される。以上の結果から、CAVI値の低下は平均して約0.5と小さな数値ではあるが、その低下には意義があると考えられる。さらに、治療前のCAVI値が著しく高い4名については治療によって動脈硬化の疑いのレベルにとどまっているもののCAVI値の大幅な減少がみられた。したがって、動脈硬化の程度が高い患者においては歯周治療の影響が高い可能性が示された。

また、今回の被験者には、高血圧症、心筋梗塞、くも膜下出血、虚血性心不全、糖尿病、がん、痛風、腎不全、気管支喘息の既往、現症のある患者が含まれていた。研究遂行時に服薬等の治療は受けていなかったが、動脈硬化と関連する疾患が多く含まれていたため、今後、これらの疾患程度も考慮して詳細に検討する必要がある。さらに、今回の解析では食事の内容あるいは運動状況などの生活習慣の変化を考慮に入れていない。したがって、これらの生活習慣も考慮に入れたより詳細な解析を行う必要があると考えられる。

血糖コントロールの指標であるHbA1c値は、被験者33名の歯周治療により平均約0.1%低下したが統計学的に有意な差はみられなかった。そして、平均0.1%の変化は意義が大きいとは考えられない。検出力も0.7であり、望ましい値である0.8よりは小さいものの決して低い値ではない。したがって、検出力はあるものの有意差が認められなかったという結論になる。本研究結果のみでは、歯周治療によりHbA1cはほとんど変化しないと考えられる。しかし、歯周基本治療に局所抗菌療法を併用するとHbA1cが0.4%減少するというシステマティック・レビューがある¹²⁾。この矛盾に関しては、被験者の多くが糖尿病に罹患していないということと、HbA1c値が過去2~3か月の血糖値の状態を示していることから、本研究における4か月後の歯周治療直後の測定では、歯周病がまだ改善していない期間の血糖値を反映している可能性もある。もしそうならば歯周治療終了直後ではなく、2か月程度経過した頃にHbA1cを測定した方が歯周治療の影響を正しく反映したのかもしれない。

歯周病と動脈硬化症の関連メカニズムについて

は様々な研究成果が蓄積している^{1,2,4-6,13)}。すなわち、(1)歯周炎を有する動脈硬化症患者において、血管病変部から歯周病原細菌(*Porphyromonas gingivalis*)由来のDNAが検出される。実際に、*Porphyromonas gingivalis*は、血管内皮細胞に侵入する能力を有することが報告されている¹⁴⁾。(2)歯周炎患者血中において、健常者と比較して、動脈硬化症のリスクファクターであるCRPおよびIL-6などの炎症マーカーの上昇が認められる¹⁵⁻¹⁹⁾。興味深いことに、歯周治療によってCRPやIL-6などの炎症血液マーカーが有意に低下することも報告されている²⁰⁾。(3)歯周炎と動脈硬化症のいずれの病変において、熱ショックタンパク60(Heat-shock protein: HSP60)に対する反応が亢進しており、歯周病原細菌による血管における炎症を誘導する可能性も示されている²¹⁾。

本研究においては、歯周治療前後に測定したCRPやIL-6などの全身性炎症マーカーとCAVIとの関係について解析するには至らなかった。しかし、歯周治療における局所の炎症低下が全身の炎症を改善させることにより、CAVI値を低下させる可能性が考えられ、今後の重要な検討課題である。

一方、米国心臓協会(American Heart Association)では、歯周病の存在が虚血性心疾患の発症や進行に直接関連するエビデンスはないとしている²²⁾。

歯周病以外に肥満症を改善した場合に、CAVI値の低下が認められるかどうかについては、Satohらの報告がある²³⁾。日本における肥満症・メタボリックシンドロームに関する多施設共同試験の対象となった外来肥満患者325例のうち、全米コレステロール教育プログラム成人治療委員会Ⅲの修正基準を満たすメタボリックシンドロームを有する患者216例を対象に検討した。その結果、メタボリックシンドローム群のCAVI値は、非メタボリックシンドローム群に対して有意に高値であったが、3か月にわたる食事と運動による減量療法により、CAVI値が有意に低下し、並行してアディポネクチンが増加した。

喫煙は血管を攣縮させることが知られている⁹⁾。野池ら²⁴⁾は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)が動脈硬化に及ぼす影響を検討した。その結果、CAVI値は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)のステージが

上昇するに従い増悪した²⁴⁾。また、喫煙者において禁煙すると1~3か月後にCAVI値が約0.8低下し、再喫煙でまた増加した。これらの成績は、CAVIが器質的硬化以外に、機能的硬化(攣縮)も併せて測定していることを推測させるものである。

歯周病と動脈硬化症との因果関係を解析するためには適切な動物モデルを用いた実験が必要である。これまでに、高コレステロール血症を自然発生するApoE欠損マウスを用いて歯周病原細菌感染の作用を調べた結果が報告されている⁶⁾。ApoE^{+/-}マウスにおいて通常食と高脂肪食において、*Porphyromonas gingivalis*の血管内接種の有無で比較した実験を行った。その結果、通常食群と比較して高脂肪食群で有意に大きな動脈硬化病変が認められた。また、高脂肪食を与えた感染有り群において、最も著明な動脈硬化病変が認められた。今後、歯周病と動脈硬化症との因果関係を検討するためのさらなる動物実験の遂行が必要であろう。

近年、日本の超高齢化に反して、外科処置を含む歯周治療の改善により、歯を喪失する人が激減している。これは、歯科医療の勝利であるとともに、完治の無い慢性疾患である歯周病にとっては、長い治療期間の必要性も意味している。

2016年の日本歯周病学会編集『歯周病と全身の健康』診療ガイドブック¹⁾によると、歯周病と動脈硬化症について次のように記載されている。クリニカルクエスチョン:「歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか?」。この命題に対しての見解は、「積極的な歯周治療によって動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善する」(推奨度グレードC:行うように勧めるだけの根拠が明確でない)(エビデンスレベル2a:コホート研究のシステマティック・レビュー(均質性あり))とされている。つまり、現在までの研究によると、歯周治療によって動脈硬化症が抑制されるというエビデンスは示されていない。しかし、最近ノースカロライナ大学のOffenbacherらは、大規模な15年間にわたるコホート研究において、重度歯周炎は脳卒中の独立した危険因子であり、通常の歯科治療がこの危険性を減少させることを報告した²⁵⁾。本論文の受理後8月9日、Offenbacher先生は急逝された。

1996年、「歯周病と低体重児出産との関係」の疫学研究を世界で初めて報告して以来、「歯周病と全身の健康」に関する研究の先駆者であった。深くご冥福を祈りたい。

以上をまとめると、歯周病によって惹起された慢性炎症が動脈硬化性疾患のリスク因子となりうる(CAVI値の上昇)ことから、今後歯周治療の有無による大規模コホート研究および動物実験モデルを用いた研究を行うことが必要である。

結 論

中等度以上の歯周炎患者に対して標準的な歯周治療を施行したところ、動脈硬化指数:CAVIが有意に低下した。今後、歯周病を単に口腔内に限局した疾患と捉えるのではなく、慢性炎症から動脈硬化への進展という観点を持ち、歯周治療が動脈硬化の治療と予防に有用かどうかについて、更なる検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) 日本歯周病学会編(2015)歯周病と全身の健康, 1-116, 日本歯周病学会, 東京.
- 2) 石原裕一, 吉成伸夫(2016)全身疾患と歯周病. 腎と骨代謝 29: 81-94.
- 3) 平成29年人口動態統計月報年計(概数)の概況. 厚生労働省ホームページ掲載.
- 4) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VR, Kesäniemi YA, Syrjälä S, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ and Huttunen JK (1989) Association between dental health and acute myocardial infection. Br Med J 298: 779-82.
- 5) 吉成伸夫, 横井隆政(2008)歯周病と動脈硬化性疾患との関連性. 松本歯学 34: 255-77.
- 6) 山崎和久(2011)歯周病と動脈硬化性疾患. THE BONE 25: 441-7.
- 7) 島倉淳泰, 高田正信(2013)血管機能検査—CAVI, PWV, ABI. 日本内科学会雑誌 102: 335-43.
- 8) 日本循環器学会他編(2013)血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン, 39-43.
- 9) 折茂 肇, 齋藤 康(監修)(2009)新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて~基礎から臨床応用まで~, 1-194, 日経メディカル開発, 東京.
- 10) R Core Team (2017) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

- 11) Cohen J (1988) Statistical power analysis for behavioral scientists (2nd Ed.) Hillsdale.
- 12) Teeuw WJ, Gerdes VE and Loos BG (2010) Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33** : 421–7.
- 13) 青山典生, 和泉雄一 (2014) 歯周病と循環器疾患との関わり. *日本歯周病学会雑誌* **56** : 12–6.
- 14) Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. (1999) Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* **67** : 5792–8.
- 15) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP and Hennekens CH (1997) Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* **336** : 973–9.
- 16) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA and Braunwald E (2005) C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* **352** : 20–8.
- 17) Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, Nakajima T, Yoshie H, Saito S, Oguma F, Kodama M, Aizawa Y and Seymour GJ (2004) T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* **19** : 160–7.
- 18) Ridker PM and Cook NR (2007) Biomarkers for prediction of cardiovascular events. *N Engl J Med* **356** : 1472–5.
- 19) Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga, JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, Meijers JC, Hartman D, Levi M and Stroes ES (2005) Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* **96** : 714–6.
- 20) Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K and Yamazaki K (2010) Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res* **45** : 116–22.
- 21) Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM and Seymour GJ (2007) Anti-*P. gingivalis* response correlates with atherosclerosis. *J Dent Res* **86** : 35–40.
- 22) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME and Taubert KA (2012) Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **125** : 2520–44.
- 23) Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Ooishi M, Kotani K and Ogawa Y (2009) Evaluation of the Cardio-Ankle Vascular Index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertension Res* **31** : 1921–30.
- 24) 野地博文, 杉山祐公, 飯塚卓夫, 清水一寛, 高橋真生, 鈴木理代, 平野圭一, 美甘周史, 中神隆洋, 清川 甫, 佐藤修司, 黒須 巧, 川島辰男 (2013) 呼吸器症状の無い早期慢性閉塞性肺疾患と動脈硬化の関係. *東邦医学会雑誌* **60** : 258–66.
- 25) Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, Beck J and Offenbacher S (2018) Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. *Stroke* **49** : 355–62.