

— 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?

Kazuhiya 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ため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

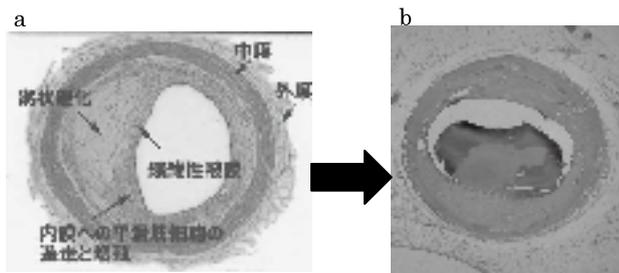


図 1 動脈硬化病変の組織像 (a) と破綻して血栓形成した病変部 (b)

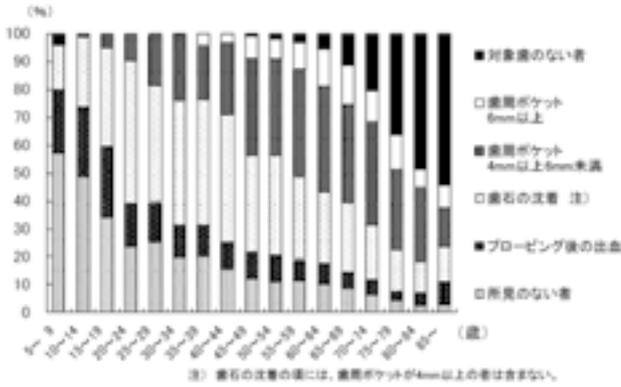


図2 年齢階級別の歯肉の所見の有無

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、歯周病原細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)

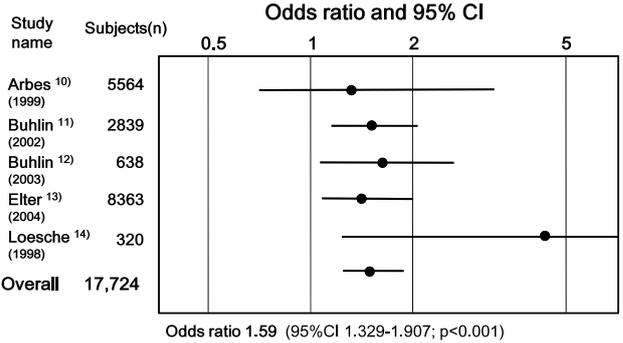


図3 横断研究が示す歯周炎患者が冠動脈疾患を発症するオッズ比

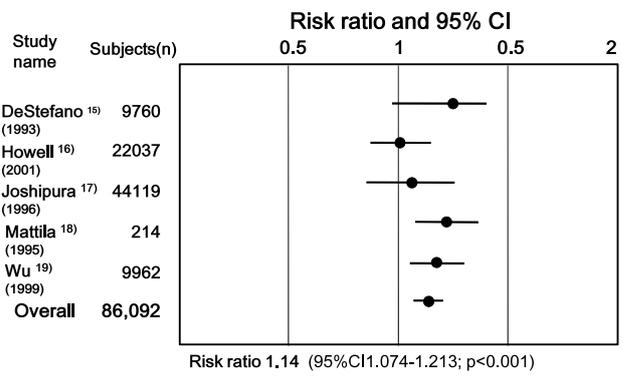


図4 前向きコホート研究が示す歯周炎患者が冠動脈疾患を発症する相対危険率

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。