

頸動脈石灰化と歯周病の関連についての横断研究

石 岡 康 明

大学院歯学独立研究科 健康増進口腔科学講座口腔健康分析学分野
(主指導教員: 吉成伸夫教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士(歯学)学位申請論文

Cross-sectional study on the relationship between
carotid artery calcification and periodontal disease

Yasuaki Ishioka

Oral Health Science, Department of Oral Health Promotion, Oral Science Course,
Matsumoto Dental University Graduate School of Oral Medicine,
(Chief Academic Advisor : Professor Nobuo Yoshinari)

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. (in Dentistry)

概 要

歯周病が心臓血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の原因となる動脈硬化症のリスク因子であることが多くの疫学研究より報告されているが、CVDの1つである脳血管障害の原因となる動脈硬化症の進行した状態である頸動脈石灰化と歯周病による歯槽骨吸収との関連性についての報告はない。そこで、本研究ではコンピューター断層撮影法 (computed tomography : CT) 画像から判定される頸動脈分岐部石灰化の有無とパノラマエックス線画像による歯槽骨吸収率の関連性についての横断研究を行い、画像診断による歯科医科連携システムの構築を推進することを目的とした。

2014年から2018年に松本歯科大学病院を受診した295名 (男性 : 167名, 女性 : 128名) , 平均年齢は 64.6 ± 11.8 歳 (年齢範囲 : 30~95歳) の対象者に調査を実施した。CT画像所見から頸動脈石灰化群と頸動脈非石灰化群の2群に分け、分析を行った結果、多変量解析において、因子調整後も歯槽骨吸収率は頸動脈石灰化と有意に関連していた (修正オッズ比 : 1.26, 95%信頼区間 : 1.19-1.34, $p < 0.001$)。またROC解析の結果、ROC曲線下面積は0.93 (95%信頼区間 : 0.60-0.96) となり、歯槽骨吸収率測定により頸動脈石灰化を高い感度で予測できる可能性が示唆された。

緒 言

世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) は、「2019年に世界が直面している健康・医療分野の10の脅威」を発表した¹⁾。これはグローバリズムが進展する世界において、各国が取り組むべき保健政策上の10項目の課題を示している。その中の1つに2型糖尿病、がん、心臓疾患などの非感染性疾病 (NCD) の増加への対策が急務であることが示されている。また、世界的に、心臓疾患や脳血管疾患を含む動脈硬化性疾患は死因の上位であり、全死因の70%以上を占め²⁾、日本においても、厚生労働省の「平成29年 (2017) 人口動態統計 (確定数)」によると、死因の第3位が脳血管疾患である³⁾。よって、急速に高齢化した日本において今後の増加が予測される脳血管疾患や心臓血管疾患の対策は喫緊の課題と言える。

また、動脈硬化症は動脈壁の肥厚、硬化、改築を示す動脈病変の総称であり、粥状硬化、細小動脈硬化、メンケベルグ型中膜石灰化に分類される。動脈硬化性疾患とは、主として心臓血管疾患と脳血管疾患をさしているが、末梢動脈硬化性疾患も含めたものとして認識されている⁴⁾。WHOによると粥状硬化は「主として内膜に起こる病変で脂質、酸性ムコ多糖、血液由来の物質、線維および石灰化物などの集積した病

変」と定義されている。この粥状硬化が進行したアテロームには石灰化沈着がみられるようになり、動脈壁の変性、壊死過程の終末像と考えられている^{5,6)}。また、頸動脈石灰化像はCT画像やパノラマエックス線写真で診断できることから、これらの所見により心臓血管病変のリスクを評価できる可能性が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。Cohenらは、パノラマエックス線写真で特定された頸動脈石灰化が、心臓血管病変の強力なスクリーニング指標であると報告した¹¹⁾。このように頸動脈石灰化の画像所見による評価の有用性が注目されている。

さて、超高齢社会である日本においては、2018年の時点で65歳以上の人口の割合が全体の28.1%であり¹²⁾、高齢者は増加の一途を辿っている。したがって今後も多くの動脈硬化性疾患罹患者が歯科を受診することが予想される。すでに20年程前よりペリオドンタルメディシンの概念のもと、歯周病と脳血管疾患および動脈硬化症との関連¹³⁻¹⁵⁾、また歯周病と動脈硬化性疾患のリスクマーカー変化について報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。また、動脈硬化症は自覚症状が認められにくく、予防と早期発見が重要である。頸動脈石灰化と歯周病との関連についての基礎研究および臨床研究は少ないが、Desvarieuxらの3年間の追跡調査では、臨床的および微生物学的に歯周状態が改善することにより頸動脈内膜中膜肥厚の進行が低下すると報告されている²⁰⁾。しかし、先行研究の歯周疾患評価には、プロービングデプス (probing depth: PD) やクリニカルアタッチメントレベル (clinical attachment level: CAL)、プロービングによる出血 (bleeding on probing: BOP) 等の指標が用いられる場合が多く、パノラマエックス線画像を使用した歯槽骨吸収による歯周疾患の評価と頸動脈石灰化との関連についての報告は我々が知る限り認められない。

そこで今回、頸動脈石灰化と歯周病による歯槽骨吸収の関連を検討するため、松本歯科大学歯科放射線学講座の協力のもと、頸動脈CT画像から診断された頸動脈石灰化の有無とパノラマエックス線写真にて測定した歯槽骨吸収率、現在歯数および全身疾患との関係を明らかにすることを目的とした。さらに、歯槽骨吸収率から頸動脈石灰化の予知性についても検討した。

被験者及び方法

1. 被験者について

2014～2018年に松本歯科大学付属病院（以下本院）を受診し、腫瘍やインプラント埋入などの検査のためパノラマエックス線写真と頭頸動脈単純CT写真を撮影した295名（男性：167名，女性：128名）を対象とした．被験者には，研究開始前に本研究の趣旨，目的ならびに方法に関する説明を行い，文書にて同意を得た．被験者の既往歴は診療録より抽出した．

2. 全身疾患について

松本歯科大学病院の診療録より，動脈硬化に関連する全身疾患として，国際疾患分類²¹⁾に基づき，高血圧，脂質異常症，糖尿病，骨粗鬆症および悪性腫瘍の有無を抽出した．

3. 画像撮影について

腫瘍やインプラント埋入などの検査に使用したのは，マルチスライスCTシステム Activion 16（キャノンメディカルシステムズ社，栃木，日本）とパノラマエックス線撮影装置（AZ3000CM，朝日レントゲン工業社，京都，日本）で，受光系はCRシステム（コニカミノルタ社，東京，日本）であった．パノラマエックス線写真，およびCT画像の読影は，本院電子カルテシステムに保存されている Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) データを使用し，CRシステムと連携している高精査医療用Liquid Crystal Display PGL21（WIDE Corporation, Gyeonggi-do, Korea）を使用して施行した．

4. 頸動脈石灰化診断について

頸動脈石灰化の有無は，頭頸動脈単純 CT 画像の水平断像を用いて，本院に在籍する日本歯科放射線学会指導医 2 名が読影し，診断した．具体的には，CT 骨条件（CT 値センター: 600，CT 値幅: 2000）にて総頸動脈分岐部付近（前後 2cm 程度）を探索し，この時点でない場合には「石灰化無し」と診断した．また，今回の骨条件で発見された所見が頸動脈石灰化かどうかを確定するために，軟組織条件（CT 値センター: 30，CT 値幅: 300）にて総頸動脈，分岐部および内頸，外頸動脈内腔に存在するか，石灰化周囲に軟組織（動脈硬化軟組織）があるかも確認した．そこで内腔にないものは異所性石灰化等として除外した．さらに，軟組織条件で内腔に動脈硬化様所見があっても骨条件で観察されなければ，動脈壁肥厚と診断し除外した．

5. 歯槽骨吸収率の測定および算出について

パノラマエックス線写真から、上下顎第三大臼歯、過剰歯、インプラントを除外した現在歯数を計測し、Scheiら²²⁾の方法を用い、全現在歯近遠心部の歯槽骨吸収率を測定し、それらの平均値を被験者の歯槽骨吸収率とした。すなわち、歯槽骨吸収率は、A：セメントエナメル境（cemento-enamel junction: CEJ）から根尖まで、B：CEJから歯槽骨頂までの長さを計測し、歯槽骨吸収率（%）=B/A×100として算出し（図1）、それらの平均値を被験者の歯槽骨吸収率とした。撮影は5年以上の臨床経験のある放射線技師4名が担当した。また、歯槽骨吸収率の測定、算出は、日本歯周病学会員である歯科医師1名が行った。

6. 統計解析について

統計解析は、SPSS® for windows ver.24（日本アイ・ビー・エム社、東京、日本）を用いて解析した。頸動脈石灰化の有無により、頸動脈石灰化群（calcification群；以下C群とする）と頸動脈非石灰化群（non calcification群；以下NC群とする）の2群に分けた。

まず、両群における年齢、現在歯数、歯槽骨吸収率の比較にはt検定を用い、全身疾患既往歴の比較にはカイ2乗検定を用いた。次に、頸動脈石灰化と関連する因子を詳細に検討するために、年齢、高血圧、歯槽骨吸収率を独立変数とし、頸動脈石灰化の有無を従属変数とするロジスティック回帰分析（変数増加法）により検討した。さらに、年齢、高血圧、現在歯数、歯槽骨吸収率により頸動脈石灰化のスクリーニングができるか否かをreceiver operating characteristic curve analysis（ROC解析）にて検討した。この評価基準は、Swetsの方法²³⁾に従い、ROC曲線下面積（non-informative area under the receiver operating characteristic curve: AUROC = 0.5）、Less accurate（0.5 < AUROC < 0.7）、Moderately accurate（0.7 < AUROC < 0.9）、Highly accurate（0.9 < AUROC < 1）、Perfect tests（AUROC = 1）とした。なお、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

なお、本研究は、松本歯科大学倫理委員会の承認（第0152号）を得て実施した。

結果

1. 被験者の内訳について

表1にはC群およびNC群と年齢、全身疾患、現在歯数、歯槽骨吸収率との関連を示す。対象は295名（男性:167名、女性:128名）であり、C群は121名（男性:68名、女性:53名）、NC群は174名（男性:99名、女性:75名）であった。C群の平均年齢は、 72.0 ± 9.7 歳、全身疾患既往歴は高血圧:69名（57.0%）、脂質異常症:14名（11.6%）、骨粗鬆症:12名（9.9%）、糖尿病:19名（15.7%）、癌:13名（10.7%）で、現在歯数は 17.1 ± 7.9 歯、歯槽骨吸収率は $32.7 \pm 9.7\%$ であった。一方、NC群の平均年齢は 59.4 ± 10.3 歳、全身疾患既往歴は高血圧:35名（20.1%）、脂質異常症:22名（12.6%）、骨粗鬆症4名（2.3%）、糖尿病:19名（10.9%）、癌:19名（10.9%）で、現在歯数は 23.3 ± 4.8 歯、歯槽骨吸収率は $17.2 \pm 7.0\%$ であった。C群とNC群を比較すると、C群の方で有意に年齢が高く（ $p < 0.001$ ）、全身疾患既往歴として高血圧症（ $p < 0.001$ ）、骨粗鬆症（ $p = 0.004$ ）の被験者が多く、口腔内では現在歯数が少なく（ $p < 0.001$ ）、歯槽骨吸収率が高かった（ $p < 0.001$ ）。

2. 頸動脈石灰化に関連する因子について

上述のように単変量にて有意な関連が認められた項目を説明変数として多変量解析を実施した結果、石灰化の有無と歯槽骨吸収率は独立して有意性を維持した。すなわち、ステップ1の説明変数が歯槽骨吸収率のみのオッズ比は、1.260（95%信頼区間:1.197-1.325, $p < 0.001$ ）であり、ステップ2の年齢因子を追加した場合は、オッズ比は1.239（95%信頼区間:1.173-1.308, $p < 0.001$ ）、さらに、ステップ3のステップ2に高血圧を追加した場合でもオッズ比は1.233（95%信頼区間:1.167-1.303, $p < 0.001$ ）であった（表2）。

3. 頸動脈石灰化のスクリーニングの指標としての検討

頸動脈石灰化のスクリーニング指標としての有用性を検討するために、年齢、高血圧、現在歯数、歯槽骨吸収率に対するROC解析を施行した結果、AUROCは、歯槽骨吸収率、年齢において0.932, 0.815、高血圧、現在歯数において0.685, 0.749であった（図2、表3）。

考察

1. 結果のまとめ

本研究では、松本歯科大学病院を受診した30-95歳の295名を対象として頸動脈単純CT画像を用いて総頸動脈石灰化の有無を診断し、パノラマエックス線画像を用いて歯周病による歯槽骨吸収率を評価した。その結果、頸動脈石灰化と歯槽骨吸収率との関連が認められ、歯槽骨吸収率の頸動脈石灰化に対するスクリーニングツールとしての有用性が示唆された。

2. 超高齢社会と歯周病との関連

現在、日本は超高齢社会であり、平均寿命は女性が87.32歳、男性は81.25歳であり、80歳を超えている²⁴⁾。また2018年10月1日現在の65歳以上人口は3,558万人であり、総人口に占める65歳以上の割合（高齢化率）は28.1%である¹²⁾。さらに、老年人口の中でも75歳以上の割合は約半数と高い¹²⁾。また、直近の歯科疾患実態調査である平成28年の結果では、8020達成者の割合（80歳で20本以上の歯を有する者の割合）は、75歳以上85歳未満の8020達成者の割合から、51.2%と推計され、ついに半数を超えた。しかし一方で4mm以上の歯周ポケットを有する65-74歳以上の割合は57.5%²⁵⁾と高率であり、8020達成者の増加とともに歯周炎罹患数も増加している。近年、歯周病は口腔という局所の感染症と捉えるだけでなく、全身に対する歯周ポケットからの持続的な慢性炎症性疾患であり、さまざまな物質が血液を介して全身に影響する可能性（糖尿病、心臓血管疾患、肥満・メタボリックシンドローム、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症、低出生体重児・早産）があることが知られるようになり²⁶⁾、高齢者医療における歯科治療が全身疾患発症の予防や早期発見に寄与すると考えられる。

3. 動脈硬化性疾患と歯周病

歯周病と虚血性心疾患の因果関係については、1989年のMattilaらの報告²⁷⁾以来、コンセンサスは得られていない。しかし、Bahekarらが2007年にメタ解析を行った論文によると歯周病は虚血性心疾患の発症率の上昇と関連することが報告されている²⁸⁾。一方、2012年米国心臓協会は1950年から2011年までに出版された両疾患の関連性を報告する約500本の論文を比較検討したシステマティックレビューを発表し、その内容は歯周病が虚血性心疾患の発症や進行には影響を及ぼす十分なエビデンスがないことを報告した²⁹⁾。多くのリスク因子が歯周病と虚血性心疾患で共通していることが交絡因子となっていることが報告されている³⁰⁻³¹⁾。また、歯周病と虚血性脳血管疾患については、2014年にLafonらが行ったメタアナリシスによると歯周病が脳血管疾患の発症を上昇させることを報告している。また日本においてTaguchiらは脳梗塞の一種で

あるラクナ梗塞部位数と歯槽骨吸収率に有意な関連が認められたことを報告している¹⁵⁾。その一方で2001年にHowellらが行ったコホート調査では両疾患に有意な関連が認められなかったという報告している³²⁾。また最近の報告においても歯周病原細菌叢が血管疾患に関連が認められた³³⁾一方で、疫学調査ではPDと心筋梗塞、脳卒中および心不全との関連が認められず³⁴⁾、十分なエビデンスが認められるとは言い難い。その原因としては歯周疾患の定義の統一と疫学研究における客観的臨床パラメーターの選定が行われていないこと、さらに標準化された治療プロトコルに基づいた介入研究がなされていないことも原因と考えられる。一方で歯周病が短期的な全身性の炎症状態と血管内皮細胞との機能に影響を及ぼすことがわかっていることから長期的な観察研究による検討が必要かもしれない。

4. 頸動脈石灰化と脳血管疾患

Friedlanderらがパノラマエックス線写真で頸動脈石灰化を同定できる可能性を報告³⁵⁾して以降、多くの研究者がパノラマエックス線写真上の頸動脈石灰化所見により心臓血管病変のリスクを評価できる可能性を報告している⁷⁻¹⁰⁾。Cohenらは、パノラマエックス線写真で特定された頸動脈石灰化が、心臓血管病変の強力なスクリーニング指標であると報告した¹¹⁾。Almogは頸動脈石灰化がパノラマエックス線写真上で認められた場合、頸動脈狭窄が存在する可能性を報告した⁷⁾。Leeは50歳以上の韓国人男女において、パノラマエックス線写真上の頸動脈石灰化は末梢動脈疾患と関連があると報告した⁸⁾。Garoffは性別とは関係無く、頸動脈狭窄症患者のパノラマエックス線写真上で頸動脈石灰化が84%に認められたと報告した⁹⁾。またLeeらは、パノラマエックス線写真上の頸動脈石灰化は頸動脈のアテローム性動脈硬化と関連を認めると報告した¹⁰⁾。

藤井らの報告³⁶⁾では、高血圧と糖尿病が頸動脈石灰化との関連が認められているが、本研究では、糖尿病と頸動脈石灰化との有意な関連は認められなかった。また、脂質異常症と頸動脈石灰化の関連も認められなかった。本研究は30-95歳までの年齢層が広く、糖尿病および脂質異常症である者の割合が低かったのが有意差が認められなかった理由と考えられる。

本研究において高血圧症は、頸動脈石灰化と強い関連が認められた。循環器系疾患の予防には高血圧の一次予防および高血圧症例の血圧管理が重要であることを示したのが、米国において1948年に開始された有名なFramingham heart studyである。この研究は、現在も継続しており、心血管合併症に先行する因子を検討する目的の調査であった。すでに1961年時点の報告にて心臓血管疾患のリスク因子として、高血圧、特に収縮期血圧、高脂血症、糖尿病を挙げている³⁷⁻³⁸⁾。

また、Thanakunらは、パノラマエックス線画像による頸動脈石灰化と喪失歯数との関連について報告している³⁹⁾。本研究でも、現在歯数と頸動脈石灰化との有意な関連が認められた。しかし、スクリーニングの指標としては、現在歯数よりも歯槽骨吸収率の

方が適しているという結果となった。また、Thanakunらの調査項目の中に、パノラマエックス線による歯槽骨吸収率を含んでいるが、頸動脈石灰化との関連は認められなかった³⁹⁾。その理由としては、本研究では、CTにて頸動脈石灰化の有無をより詳細に診断しており、パノラマエックス線と比較し、確実に石灰化を評価できたことである。さらに、対象者が多く、年齢層が高いことから、先行研究と比較し対象者の半数近くが頸動脈が石灰化しており、このような結果になったと考えられる。

5. 歯周病と頸動脈石灰化

炎症性歯槽骨吸収と頸動脈石灰化との関連についての基礎研究では、歯周炎を伴う糖尿病である。CPモデルラットからの頸動脈標本は、石灰化および線維性疾患などの典型的な血管病変を示したとの報告がある⁴⁰⁾。このように、本研究結果もこの報告を支持するものであるが、疫学研究にて歯槽骨吸収率から、頸動脈石灰化がスクリーニング可能であることを示した報告は認められない。

6. 本研究の限界点と強み

本研究の限界点を以下に示す。対象者は松本歯科大学病院を受診した患者であり、特定の地域での調査である。また、本研究は横断研究であり、頸動脈石灰化と歯周病の因果関係については不明である。

また、本研究では診療録から年齢、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症、悪性腫瘍を抽出した。しかし、頸動脈石灰化に関連すると報告がある喫煙、CRP値、総コレステロール、HDLについて診療録に記載が少なく、今回は分析対象として除外した。またFramingham heart studyにおいて心臓血管疾患を合併しない第一世代および第二世代も加えた5573例の検討で危険因子（血圧、総コレステロール、喫煙、耐糖能、左室肥大）が複合すると、冠動脈疾患の危険度が高くなる⁴¹⁾。したがって、疾患が複合すると石灰化が進行する可能性があるため、これらを今後検討していきたい。また、歯周病の診断に使用するPD、CALおよびBOPについては、対象の多くが口腔外科受診患者のため、歯周組織検査を施行しておらず、十分なN数を確保できなかったため除外した。しかし、本研究の目的は、画像のみで簡便に頸動脈石灰化有無のスクリーニングを検討することであったので、今後機会があれば、歯周疾患の評価としてPD、CAL、BOP等との関連についても調査していく予定である。

一方で、我々の研究結果の強みは、先行研究では実現しなかった広い年齢層において295名というN数を確保し分析を行えた点である。また、ROC解析によりAUROCは、歯槽骨吸収率、年齢において0.932、0.815、高血圧、歯数において0.685、0.749であり、0.7以上であるとスクリーニングの指標として用いることが可能であるという点である。よって、歯槽骨吸収率および年齢は、頸動脈石灰化のスクリーニングの指標となる可能性が示唆された。

本結果の機序の詳細は不明である。先行研究より、歯周病が動脈硬化に影響する要因としては、細菌により産生されるリポ多糖、歯周組織由来で産生される炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α) が肝臓に作用し、その結果、産生される急性タンパク質 (CRP)、熱ショックタンパク質 (HSP-60) の関与が示唆されている⁴²⁻⁴⁶⁾が、歯周病原細菌が動脈硬化症の発症・進展に関する機序は定かでない。

しかし、歯槽骨吸収率が頸動脈石灰化と関連が強く、今後、口腔内の因子が、全身疾患を早期発見するスクリーニングツールに適していると示すことができた点が本研究の強みであると考ええる。

7. 今後の展望

今後は、新たなスクリーニング指標としてパノラマエックス線画像から歯槽骨吸収率を簡便に計測できるツールの開発をし、N数を増加していきたい。また、画像は近年、デジタルにて保存可能であるため、患者の同意を得ることができれば、歯科医科において相互に提供することができる。そして、N数を増加して結果の確証が得られた場合は大学病院のみでなく、歯科医院でのツール実用化へ向けて医科との連携システム構築の一助となれればと考える。さらに、本対象者に縦断的検討を進め、動脈硬化が進行する年代のみではなく、若年層からもデータを集めることにより、動脈硬化および歯周疾患の発症の予測が可能になると考えられる。

結論

本研究は松本歯科大学病院を受診した295名を対象として頸動脈単純CT画像を用いて総頸動脈石灰化の有無を診断し、パノラマエックス線画像を用いて歯周病による歯槽骨吸収率を評価した。その結果、頸動脈石灰化の有無は年齢、歯数、高血圧、歯槽骨吸収率と関連することが判明した。また、歯槽骨吸収率は、頸動脈石灰化のスクリーニング指標として有用である可能性が示された。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えてくださり、終始ご指導、ご校閲をいただきました松本歯科大学大学院歯学独立研究科・健康増進口腔科学講座・口腔健康分析学分野 吉成伸夫教授に謹んで感謝の意を表します。また、本研究の遂行に際しましてご指導いただきました、大学院歯学独立研究科・硬組織疾患制御再建学講座・臨床病態評価学分野 田口 明教授、内田啓一教授、松本歯科大学細菌学講座 出分菜々衣助教に心より御礼申し上げます。さらに、ご支援、ご協力いただきました松本歯科大学歯科保存学講座の皆様、松本歯科大学歯科放射線学講座の皆様に感謝申し上げます。

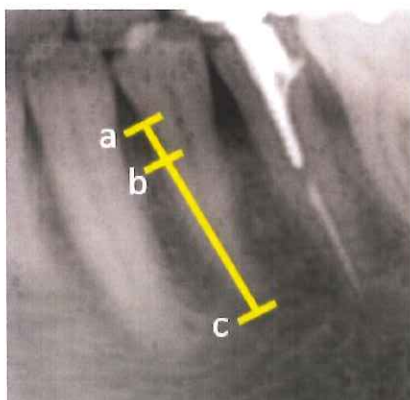


図1. 歯槽骨吸収率の算出について

a: セメントエナメル境 (CEJ)

b: 歯槽骨頂

c: 根尖

歯槽骨吸収率はA: セメントエナメル境 (CEJ) から根尖まで, B: CEJ から歯槽骨頂までの長さを計測し, 歯槽骨吸収率 (%) = $B/A \times 100$ として算出した.

表1. 頸動脈石灰化群および非石灰化群と年齢, 全身疾患, 現在歯数, 歯槽骨吸収率との関連について

	C 群	NC群	P 値
	121	174	
	(男性:68, 女性:53)	(男性:99, 女性:75)	
年齢(歳)	72.0±9.7	59.4±10.3	< 0.001 [†]
性別:男性	68 (56.2%)	99 (56.9%)	0.91
高血圧	69 (57.0%)	35 (20.1%)	< 0.001
脂質異常症	14 (11.6%)	22 (12.6%)	0.78
骨粗鬆症	12 (9.9%)	4 (2.3%)	0.004
糖尿病	19 (15.7%)	19 (10.9%)	0.23
癌	13 (10.7%)	19 (10.9%)	0.96
現在歯数(歯)	17.1±7.9	23.3±4.8	< 0.001 [†]
歯槽骨吸収率(%)	32.7±9.7	17.2±7.0	< 0.001 [†]

[†] t 検定およびカイ 2 乗検定 平均±標準偏差, 人数 (%)

表2. 頸動脈石灰化有無に関連する因子の多変量解析(変数増加法)

		偏回帰係数	標準誤差	有意確率	オッズ比	下限	上限
ステップ1	歯槽骨吸収率	.231	.026	.000	1.260	1.197	1.325
	定数	-5.744	.614	.000	.003		
ステップ2	年齢	.099	.020	.000	1.105	1.062	1.149
	歯槽骨吸収率	.214	.028	.000	1.239	1.173	1.308
	定数	-11.916	1.572	.000	.000		
ステップ3	年齢	.092	.021	.000	1.096	1.051	1.143
	歯槽骨吸収率	.210	.028	.000	1.233	1.167	1.303
	高血圧	1.321	.389	.001	3.748	1.748	8.037
	定数	-11.883	1.658	.000	.000		

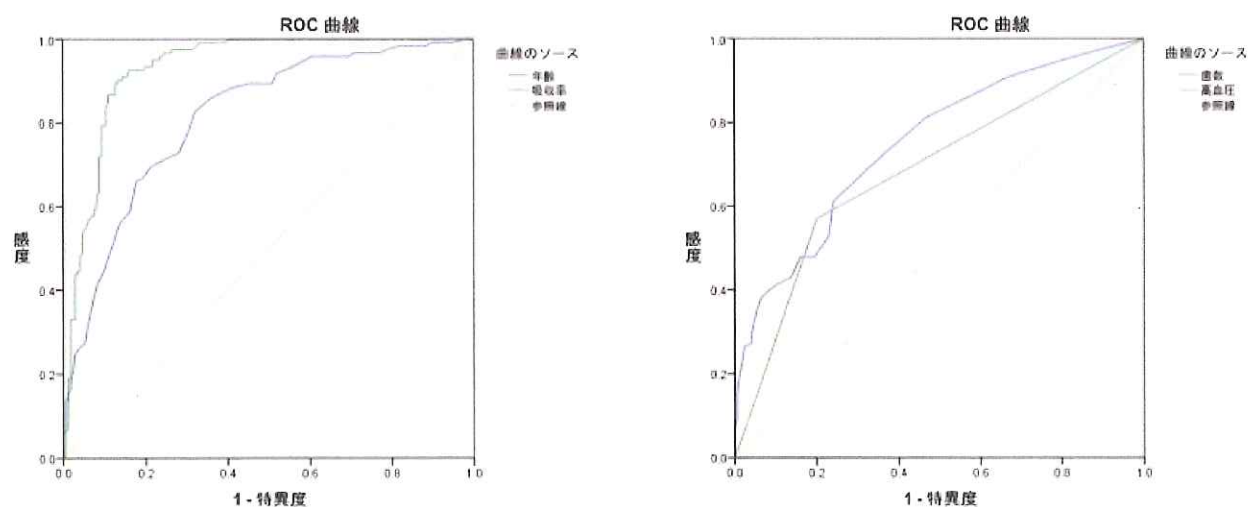


図2. 年齢, 歯槽骨吸収率, 現在歯数および高血圧のROC曲線

左図青線: 年齢

左図緑線: 歯槽骨吸収率

右図青線: 現在歯数

右図青線: 高血圧

表3. ROC解析を用いた頸動脈石灰化スクリーニング因子について

変数	面積	標準誤差	漸近有意確率	漸近 95% 信頼区間	
				下限	上限
年齢	.815	.025	.000	.767	.864
歯槽骨吸収率	.932	.014	.000	.904	.960
現在歯数	.749	.029	.000	.692	.806
高血圧	.685	.032	.000	.621	.748

参考文献

- 1) WHO. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (2019 年 10 月 1 日アクセス) .
- 2) WHO. Thirteenth general programme of work 2019-2023. <https://www.who.int/about/what-we-do/thirteenth-general-programme-of-work-2019-2023> (2019 年 10 月 1 日アクセス) .
- 3) 厚生労働省. 平成 29 年(2017)人口動態統計(確定数) https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/11_h7.pdf (2019 年 10 月 1 日アクセス) .
- 4) Mahmoud R-K, Mahbubeh S, Monir D, et al. (2014) Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 5: 927-946.
- 5) 日本動脈硬化学会 (監修). 動脈硬化ガイドライン 2017 年版. 鉾谷書店, 東京, 2017.
- 6) Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. (2014) Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 5: 927-46. Review.
- 7) Almog DM, Horev T, Illig KA, Green RM, Carter LC. Correlating carotid artery stenosis detected by panoramic radiography with clinically relevant carotid artery stenosis determined by duplex ultrasound. (2002) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 94: 768-73.
- 8) Lee JS, Kim OS, Chung HJ, Kim YJ, Kweon SS, Lee YH, Shin MH, Yoon SJ. The prevalence and correlation of carotid artery calcification on panoramic radiographs and peripheral arterial disease in a population from the Republic of Korea: the Dong-gu study. (2013) *Dentomaxillofac Radiol.* 42: 29725099.
- 9) Garoff M, Johansson E, Ahlqvist J, Jäghagen EL, Arnerlöv C, Wester P. Detection of calcifications in panoramic radiographs in patients with carotid stenoses $\geq 50\%$. (2014) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 117: 385-91.
- 10) Lee JS, Kim OS, Chung HJ, Kim YJ, Kweon SS, Lee YH, Shin MH, Yoon SJ. The correlation of carotid artery calcification on panoramic radiographs and determination of carotid artery atherosclerosis with ultrasonography. (2014) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 118: 739-45.
- 11) Cohen SN, Friedlander AH, Jolly DA, Date L. Carotid calcification on panoramic radiographs: an important marker for vascular risk. (2002) *Oral Surg Oral Med Oral*

Pathol Oral Radiol Endod. 94: 510-4.

12) 内閣府. 令和元年版高齢社会白書（全体版）第1章 高齢化の状況.

<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/gaiyou/pdf/1s1s.pdf>

13) Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S.

Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. (2014) Eur J Neurol. 21: 1155-61

14) Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. (2013) Stroke. 44: 1026-30.

15) Taguchi A, Miki M, Muto A, Kubokawa K, Migita K, Higashi Y, Yoshinari N.

Association between oral health and the risk of lacunar infarction in Japanese adults. (2013) Gerontology. 59: 499-506.

16) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. (2010) Lancet. 375: 132-40.

17) 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. (2000) J Periodontol. 71: 1528-34.

18) Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. (2001) J

Periodontol. 72: 1221-7.

19) Ebersole JL, Cappelli D, Mathys EC, Steffen MJ, Singer RE, Montgomery M, Mott GE, Novak MJ. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. (2002) Ann Periodontol. 7: 102-11.

20) Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. (2013) J Am Heart Assoc. 2: e000254.

21) WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

22) Schei O, Waerhang J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss related to oral hygiene and age. (1959) J Periodontol. 30 : 7-16.

23) Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. (1988) Science. 240:1285-93. Review.

24) 厚生労働省. 平成 30 年簡易生命表の概況 結果の概要.

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life18/dl/life18-02.pdf>

- 25) 厚生労働省. 平成 28 年歯科疾患実態調査 結果の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-28-02.pdf>
- 26) 日本歯周病学会編 (2015) 歯周病と全身の健康. 1-116, 医歯薬出版, 東京.
- 27) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtanen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. (1989) *BMJ*. 298: 779-81.
- 28) 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. (2007) *Am Heart J*. 154: 830-7. Review.
- 29) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. (2012) *Circulation*. 125: 2520-44.
- 30) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. (2000) *JAMA*. 284: 1406-10.
- 31) Peacock ME, Carson RE. Frequency of self-reported medical conditions in periodontal patients. (1995) *J Periodontol*. 66: 1004-7.
- 32) Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. (2001) *J Am Coll Cardiol*. 37: 445-50.
- 33) Boillot A, Demmer RT, Mallat Z, Sacco RL, Jacobs DR, Benessiano J, Tedgui A, Rundek T, Papapanou PN, Desvarieux M. Periodontal microbiota and phospholipases: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). (2015) *Atherosclerosis*. 242: 418-23
- 34) Holmlund A, Lampa E, Lind L. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients. (2017) *Atherosclerosis*. 262: 101-106.
- 35) Friedlander AH, Lande A. Panoramic radiographic identification of carotid arterial plaques. (1981) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 102-4.
- 36) Fujii J, Seki A, Tanaka T. Radiologically visible calcification of carotid arteries and its clinical significance. (1975) *Nihon Naika Gakkai zasshi*. 64: 651.
- 37) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The

Framingham Study. (1961) *Ann Intern Med.* 55: 33-50.

38) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. (2014) *Lancet.* 383: 999-1008.

39) Thanakun S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Izumi Y. C-reactive protein levels and the association of carotid artery calcification with tooth loss. (2017) *Oral Dis.* 23: 69-77.

40) Ren XY, Wang C, Liu X, Li H, Gao JH, Ge XJ. [Establishment of rat model with diabetes mellitus and concomitant periodontitis and the carotid artery lesions in the model rats]. (2017) *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 52: 747-752.

41) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. (1991) *Am Heart J.* 121: 293-8.

42) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. (2000) *J Periodontol.* 71: 1554-60.

43) Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Tamura K, Miyamoto E, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. (2007) *Oral Microbiol Immunol.* 2: 136-9.

44) Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeuchi H, Yoshioka H, Toda K, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fima genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. (2008) *Oral Microbiol Immunol.* 23: 170-2.

45) Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K. Corelation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples. (2004) *J Clin Microbiol.* 42: 1313-5.

46) Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. (2001) *J Clin Microbiol.* 39: 1114-7.