

歯周病と動脈硬化性疾患との関連性

吉成 伸夫, 横井 隆政

松本歯科大学 歯科保存学第1講座

The associations between periodontal disease and atherosclerosis-induced diseases

NOBUO YOSHINARI and TAKAMASA YOKOI

Department of Periodontology, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

Summary

During the last two decades, there has been increasing interest in the impact of periodontal disease on atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease (CVD). However, due to the multi-factorial nature of periodontal disease as an oral infection and CVD, confirming a causal association is difficult, and the published results are conflicting. The main deficit in the majority of these studies has been the inadequate control of numerous confounding factors, leading to overestimation and imprecise measurement of the predictor or overadjustment for confounding variables, resulting in underestimation of the risks. In this paper, a literature search was performed to identify descriptive and cross-sectional studies, case-control studies, longitudinal studies, and systematic reviews and meta-analyse of prospective and retrospective follow-up studies as well as clinical trials addressing different aspects of periodontal disease (microbial, immunological) and clinical outcomes of CVD. A review of the knowledge of the effects of periodontal disease on the development of atheromatous plaque is presented here. There was no scientific evidence to prove direct association between periodontal disease and atherosclerosis. However, such a relationship appears probable in light of the reviewed articles.

Recently, bacterial and viral organisms involved in chronic inflammatory processes have also been regarded as risk factors for atherosclerosis. The advent of the inflammation paradigm in the pathogenesis of atherosclerosis has stimulated research into chronic infections caused by a variety of micro-organisms—such as *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus—as well as dental pathogens. Moreover, these low grade chronic infections are thought to be involved in the etiopathogenesis of CVD by releasing cytokines and other pro-inflammatory mediators (e.g., C-reactive protein: CRP, serum amyloid A: SAA, tumor necrosis factor: TNF- α) that may initiate a cascade of biochemical reactions and cause endothelial damage and facilitate cholesterol plaque attachment. Periodontitis is

one of the most common chronic bacterial infections.

Overall, it appears that periodontal disease may indeed contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease, although the statistical effect size remains small. In the future, reliable markers should be developed to accurately indicate the effect of periodontal disease on the condition of the arteries. This article focuses on reviewing studies that have looked for associations between periodontal disease and atherosclerosis-related diseases and discusses causal and noncausal explanations for these associations.

1. はじめに

わが国の急速な人口の高齢化や生活習慣の欧米化の浸透に伴い、心臓血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の患者数が増加している。厚生労働省の死因順位別死亡数の年次推移によると、2006年 (平成18年) 度の死因順位の第1位は男女ともに悪性新生物、第2位は心臓病、第3位は脳血管疾患であり、これが日本人における三大死因である¹⁾。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 (coronary heart disease: CHD; 狭心症、心筋梗塞: myocardial infarction: MI, 心臓発作)、脳血管性疾患 (脳出血、くも膜下出血、脳梗塞、高血圧性脳症)、末梢血管疾患 (閉塞性動脈硬化症、動脈血栓、閉塞末梢動脈瘤、深部静脈血栓症、下肢静脈瘤)、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²⁾。すなわち、心臓血管疾患とは、日本人の死因順位第2位の心臓病と第3位の脳血管疾患を合わせた疾患ともとれ、これを合わせると日本人の死因の約30%に達する¹⁾。世界的にみても、WHOのWorld Health Reportによれば、2004年における世界の全死亡、約5,700万人のうち、心臓血管疾患は死因の約30%を占めることが報告されている³⁾。

また、心臓血管疾患による死亡者の80%以上が、65歳以上の人々である。日本では、1965 (昭和40) 年以降の急速な中高年死亡率の改善により、世界一の長寿国が達成され、超高齢社会を迎えている。そんな中で、この疾患は急死することがあり、また急死が避けられても高齢者の自立した生活を脅かす認知機能低下や、運動障害の原因に占める割合も極めて高く、Quality of Life (QOL) を低下させる。実際、脳卒中 (脳出血、くも膜下出血、脳梗塞) 患者の平均入院日数は119

日と極めて長く、療養時の長期の臥床がきっかけとなり、寝たきりの原因の約4割を占める最大の要因となっている。さらに、治療や療養に要する医療費も高額となり、患者、国家財政にも大きな支出となる。平成18年度の国民医療費は33兆1,276億円であり、一般診療医療費を主傷病による傷病分類別にみると、「循環器系の疾患」5兆7,725億円 (23.0%) が最も多く、次いで「新生物」2兆8,787億円 (11.5%)、「呼吸器系の疾患」2兆1,224億円 (8.5%)、である。65歳未満と65歳以上の一般診療医療費構成割合をみると、65歳未満では「呼吸器系の疾患」、「循環器系の疾患」、「新生物」の3傷病で36.2%であるのに対し、65歳以上では「循環器系の疾患」のみで30.7%を占めている⁴⁾。循環器系の疾患が、そのまま心臓血管疾患には当てはまらないが、多くの割合を占めていると推察される。

よって、これら心臓血管疾患を予防、治療することは、単に疾患の発症を予防し、治療する目的のみならず、その後の転帰として起こりうる認知機能や、Activities of Daily Living (ADL: 日常生活活動) の低下を予防する介護予防の観点からも、今後の日本の医療において重大な課題である。

2. 動脈硬化性疾患

動脈硬化性疾患は、一般に血管の内腔を被覆している血管内皮細胞の傷害と、それに続く血管壁中の脂質沈着、線維性結合組織の増生、内膜の肥厚などをきたして、血管内腔の狭窄や閉塞をきたす疾患であると定義される。前述の通り、CVDは広義の言葉であり、その中にはいろいろな疾患が含まれる。しかし大部分のCVDは、動脈壁が肥厚し、弾性が低下して硬化することにより、心臓、脳、あるいは四肢等の末梢血管に虚血性病変を起こすことにある。この病態は血栓症を引き起

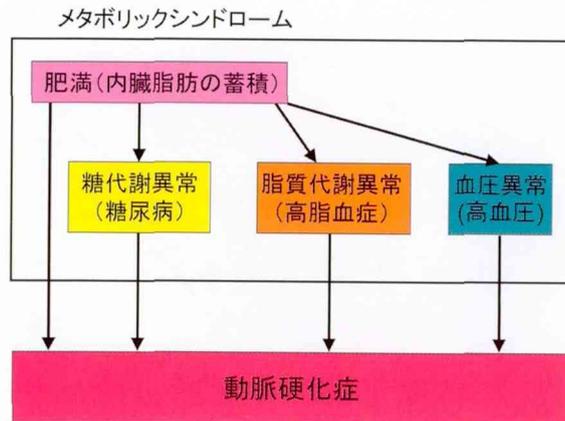


図1：メタボリックシンドロームから動脈硬化症への疾患概念

こし、さらにはその影響を受けた遠隔部位の血管の梗塞の原因となり、ひいては生命に関わる結果となる。すなわち、CVDは血管の内腔が狭窄、あるいは血栓がつまって塞栓症なることで、動脈硬化性疾患はCVDの発症基盤となっている。

動脈硬化性疾患の危険因子として肥満、糖代謝異常、高脂血症、高血圧などが同定されているが、実際にはこれらの因子は独立して働いているわけではなく、複数の因子が同一個人に集まることによって発症リスクが増大する場合がほとんどである。このような危険因子の集積を一つの病態として捉えているのがメタボリックシンドロームの概念である⁵⁾。そして、メタボリックシンドロームが引き起こすとされる下流の病態の一つに動脈硬化性病変が挙げられる(図1)。

動脈硬化症には、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、中膜硬化症(medial sclerosis, メンケベルグ型動脈硬化)、細動脈硬化症(arteriolosclerosis)に分類されるが、アテローム性動脈硬化症が最も多く見られることから、心臓血管疾患の原因としては、大、中等大の動脈に発症するアテローム性動脈硬化症が主体となると考えられる。

3. アテローム性動脈硬化症の発症・進行メカニズム

従来、アテローム性動脈硬化症の発症・進行メカニズムは、血管の内腔を被覆している血管内皮細胞の傷害と、それに続く動脈壁への脂質の蓄積と考えられてきた。そこで、1次予防(対CVDの臨床徴候のない患者)と2次予防(対CVD患

者)には、古典的リスクファクター(喫煙、血圧、コレステロール、糖尿病、肥満、運動不足)のコントロールが主体となっている⁶⁾。さらに近年、医学の進歩によりスタチンによるコレステロール低下、アスピリンのような抗血小板薬による血栓形成抑制が適応できるようになっている⁷⁾。しかし、これらのリスクファクターで抑制可能なのは全症例の1/2~2/3に関連しているにすぎず、CVDは減少の徴候を依然としてみせていない。

1999年にRoss⁸⁾は、アテローム(粥腫)と炎症性病変の治癒過程との組織学的な類似性から、アテローム性動脈硬化病変の成立は、傷害反応説(response-to-injury hypothesis)で説明可能であると提唱した(図2)。これは、アテローム性動脈硬化症は炎症性疾患の一部であるとするもので、高コレステロール血症、活性酸素、喫煙、高血圧、糖尿病、感染性病原微生物等の刺激により、血管内皮が傷害を受けると、血管内皮細胞は活性化し、細胞接着因子(E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1)やケモカインの発現を高める。これにより単球が血管内皮細胞に接着、組織内に侵入し、マクロファージに分化する。組織内に侵入した活性化マクロファージは、細胞増殖因子を放出して、血管平滑筋細胞を増殖させる。また他に放出されるサイトカインや炎症性メディエーターは、血管内皮細胞を組織内から活性化する。さらに、活性化したマクロファージは、酸化変性した低比重リポタンパク(LDL: Low-density lipoprotein)を貪食して、蓄積する。この酸化型LDLは、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の両方に傷害を及ぼす主要な因子の1つであり、動脈内にLDLが蓄積すると連続的に酸化を受け、脂質ペルオキシターゼの形成とコレステロールエステルの蓄積を伴いながらマクロファージに貪食され、マクロファージはLDLを蓄積した泡沫細胞(foam cell)を形成することになる(図2-1, 2)。

この過程が進行すると、アテロームが形成され、血管内腔は狭くなる。浸潤した細胞はマクロファージ、平滑筋細胞、T細胞を含んでいる。平滑筋細胞は血管内膜を通過して増殖し、コラーゲンやエラスチンを産生する。さらに、T細胞や炎症性・血管作動性サイトカインは、血管内皮の傷害、透過性の亢進、血栓の形成、内膜の肥厚をき

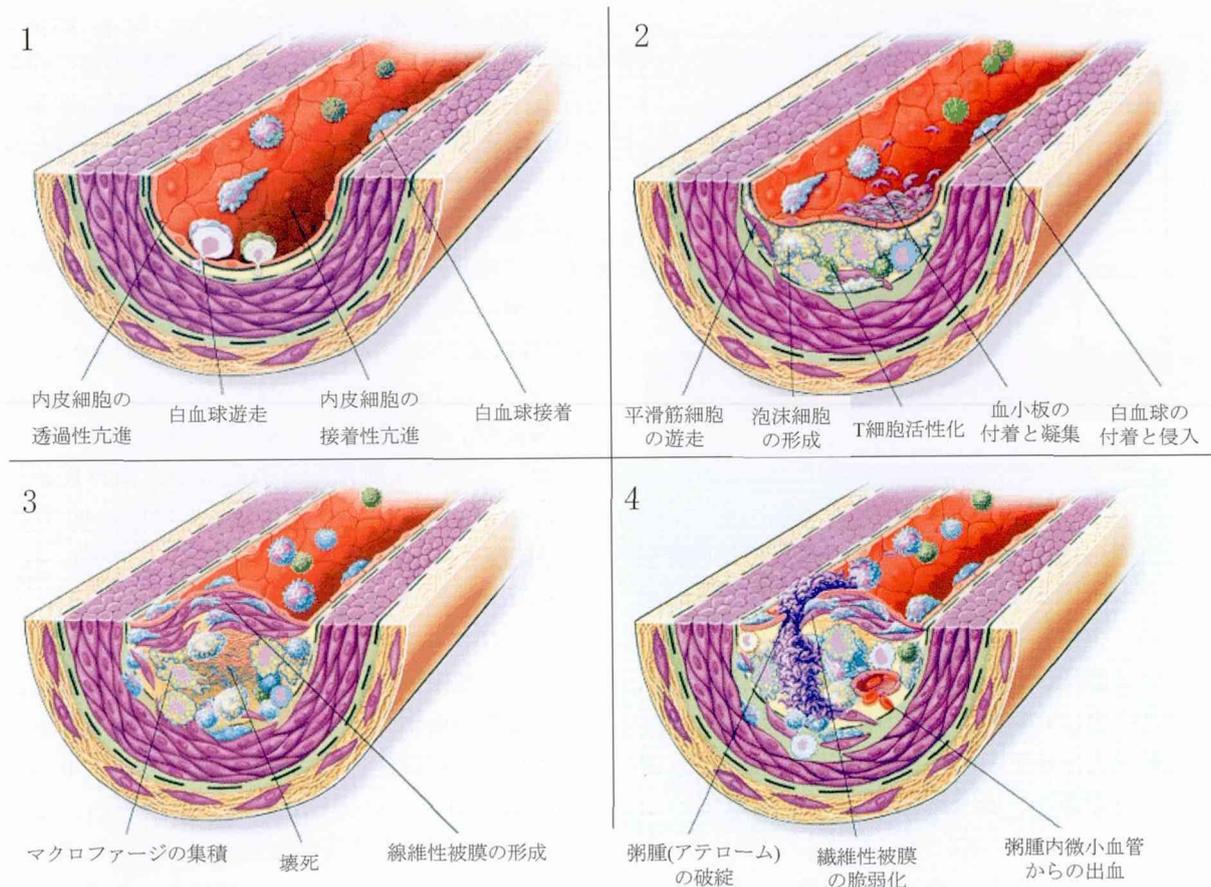


図2：動脈硬化症の進行 (Ross R, 1999⁸⁾より引用, 改変)

たし、動脈硬化が進行する(図2-2)。

産生されたコラーゲンやエラスチンは、プロテオグリカンと結合することにより、線維性被膜を形成し始め、細胞内残渣やフィブリン、結合組織線維と接着して被膜を形成し、アテローム部分を被覆する。この後、完全な線維性被膜の形成と硬化が起こり、線維性プラークと呼ばれるようになる(図2-3)。

アテローム中に存在する活性化T細胞は、インターフェロン- γ を放出し、これに刺激された活性化型マクロファージは、マトリックスメタロプロテアーゼを分泌する。これにより、線維性被膜は薄くなり、破裂が起こる。破裂後、血栓症を伴う血液凝固、トロンビンの形成が起こる。この血栓症とそれに続く動脈塞栓症は、急性心筋梗塞の原因の約半数にも及んでいると考えられている⁹⁾(図2-4)。

4. 歯周病と動脈硬化起因性疾患との関連(疫学・臨床研究レビュー)

前述のように、動脈硬化性疾患の成立に関する様々な基礎的研究から、動脈硬化それ自体が炎症性反応であることが確認されており⁸⁾、遠隔部位に潜在的で持続的な慢性感染症があることで動脈硬化のリスクがさらに高まる可能性が示唆されている^{10,11)}。局所の炎症性疾患である歯周病はその罹患率の高さから、このような感染症の代表的なもので、動脈硬化性疾患の危険因子として注目されている。すなわち、歯周病が直接的に動脈硬化性病変の発症、進行に関与している可能性がある。

一方、歯周病は、糖尿病と独立して肥満と関連するとの報告¹²⁾や2型糖尿病患者への歯周病治療の介入によるインスリン抵抗性の改善の報告¹³⁾、さらには歯周病の重症度に総コレステロールやLDLコレステロール値が相関するという報告がある¹⁴⁾。このことから、歯周病が肥満、糖代謝異

表1：歯周病および口腔内状態と動脈硬化性疾患に関する記述，横断研究

報告者/報告年	研究対象	歯周病の評価法	動脈硬化性疾患の評価	関連性の評価結果	関連性の結論
Paunio et al. 1993 ¹⁵⁾	フィンランド/1,384名/男性/(868名再評価)	歯の喪失数	自己申告，胸部X線，EKG，血圧	虚血性心疾患の発症率と歯の喪失歯数に相関関係あり	あり
Loesche et al. 1998 ¹⁷⁾	アメリカ退役軍人/401名/男性/65歳以上	現在歯数(0-14, 15-28歯)，PD，AL，歯肉出血，歯肉退縮，pleque index，唾液流量	心臓発作に関する病院診療録，自己申告，CAT scan，神経診査	心臓発作と現在歯数，アタッチメントロスが相関	あり
Arbes et al. 1999 ¹⁸⁾	アメリカ(NHANES III)/5,564名/男女/40歳以上	3 mm 以上のアタッチメントロス部位率(0%，>0-33%，33-67%，>67%)	自己申告(心臓発作の既往)/年齢，人種，性別，貧困指数，教育，喫煙状態，糖尿病の既往，高血圧の既往，収縮期血圧，拡張期血圧，血清コレステロール，血清トリグリセライド，血清高比重コレステロール，体格指数を補正	>0-33% オッズ比：1.4 33-67% オッズ比：2.3 >67% オッズ比：3.8	あり あり あり
Buhlin et al. 2002 ¹⁹⁾	スウェーデン/2,839名/男女/20-29歳，50-59歳，75-84歳の3群	口腔ケア習慣，歯科保険，口腔健康(歯肉出血，歯の動揺，深い歯周ポケット，義歯の有無)を自己申告	9年以内のCVDの既往(自己申告)/年齢，性別，喫煙，収入，市民権，教育で補正	歯肉出血 オッズ比：1.6 義歯装着 オッズ比：1.57 歯の動揺度 オッズ比：0.96 深い歯周ポケット オッズ比：1.08	あり あり なし なし
Buhlin et al. 2003 ²⁰⁾	スウェーデン/723名/男女/41歳以上	自己申告	自己申告	歯に何らかの既往 オッズ比：2.45 歯肉出血 オッズ比：3.07	あり あり
Beck et al. 2001 ²²⁾	アメリカ(ARIC study)/6,017名/男女/52-75歳	3 mm 以上のアタッチメントロス部位率(<10%軽度，>10-30%中等度，>30%重度の3群)	内膜中膜複合体厚(IMT)>1 mm CHDによる死亡/年齢，性別，人種を補正，喫煙，糖尿病，血圧，家族歴，	オッズ比：1.31	あり

常，脂質代謝異常などメタボリックシンドロームの個々の危険因子に影響し，間接的にも動脈硬化性疾患に関与している可能性が考えられる。以上のことをふまえて，歯周病と動脈硬化性疾患との関連性に関する臨床研究を総説する。

4-1. 記述，横断研究(表1)

このタイプの研究より有用な仮説が生じるが，通常，交絡因子が補正されていないので結果(アウトカム：CVD)と予知因子(プレディクター：歯周病)が同時期に測定され，時間的な関係は不明であり，病因を検討するエビデンスレベルは低い。

1993年にPaunioら¹⁵⁾は，喪失歯数と虚血性心疾患との関連を報告し，Neurmanら¹⁶⁾は非CHD罹患者より，CHD罹患者の方が口腔内状態が悪いことを報告している。1998年にLoescheら¹⁷⁾は，交絡因子を十分にコントロールした結果，アメリカ退役軍人の歯科疾患と脳血管性疾患との間に相関関係を見いだしたが，横断研究であり，原因としての確証はない。これらの報告は適切にリ

スクファクターを補正しておらず，バイアスも残っているが，さらなる研究の興味を引き出すには十分な結果であった。

Arbesら¹⁸⁾は，1988～1994年の間に調査された米国における健康と栄養に関する調査集団(National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES)が対象の第3回国民健康調査(NHANES III)の5,564名について横断研究を行った。歯周病は，上顎ないしは下顎の2点法にて測定した3 mm 以上のアタッチメントロスの部位率(0%，>0-33%，33-67%，>67%)にて分類し，心臓発作の既往は質問紙法による自己申告を用い，既往の有無を評価する横断研究を行った。年齢，性別，人種，貧困，喫煙，糖尿病，高血圧，体格指数，血清コレステロールを補正した結果，アタッチメントロスのない被験者と比較して>0-33%アタッチメントロス群では，オッズ比：1.4(95%信頼区間：0.8-2.5)，33-67%アタッチメントロス群では，オッズ比：2.3(95%信頼区間：1.2-4.4)，>67%アタッチメ

表2：歯周病および口腔内状態と動脈硬化性疾患に関する症例対照研究

報告者/報告年	研究対象	歯周病の評価法	動脈硬化性疾患の評価	関連性の評価結果	関連性の結論
Mattila et al. 1989 ²³⁾	フィンランド/202名/男女/65歳以下	総合歯科指数 (TDI) および根尖病巣, 垂直性骨欠損, 根分岐部病変のパントモグラフィック指数 (OPGI)	MIによる入院/年齢, 社会階級, 喫煙, 血中脂質, 糖尿病を補正	オッズ比: 1.3	あり
Syrjänen et al. 1989 ²⁴⁾	フィンランド/80名/男女/平均38歳 (17-48歳)	TDI OPGI	発作後1ヶ月以内の虚血性脳梗塞	重度の口腔内感染 vs 男性虚血性脳梗塞患者: P<0.01	あり
Mattila et al. 1993 ²⁵⁾	フィンランド/100名 (Mattila et al. 1989 ²³⁾ と同じ被験者)/男女/65歳以下	OPGI	血管造影による冠状動脈の閉塞程度/年齢, 血中脂質濃度, HDLコレステロール, 喫煙, 体格指数, 社会階級, 高血圧を補正	オッズ比: 1.4	あり
Mattila et al. 2000 ²⁶⁾	フィンランド/138名 (85名: CHD患者, 53名コントロール)/男女/CHD患者: 平均56.8歳, コントロール: 平均56.3歳	Clinical Periodontal Sum Score: CPSS, Clinical and Radiographic Sum Score: CRSS, Panolamic Tomography Score: PTS, Radiographic Periapical and Periodontal Score: RPPS	CHD (急性MIの既往なしのCHD, 急性MIの既往ありのCHD, 2週以内に急性MIの既往ありのCHD)/年齢, 性別, 喫煙, 社会経済状態, 高血圧, 現在歯数, 血清脂質を補正	CPSS オッズ比: 0.99 CRSS オッズ比: 1.00 PTS オッズ比: 1.07 CRSS オッズ比: 0.95	なし なし なし なし
Grau et al. 1997 ²⁷⁾	ドイツ/66名患者, 60名コントロール/男女/患者平均: 54.3歳, コントロール平均: 56.6歳	改良TDI	CT, MRI診断による急性脳梗塞, 一過性脳虚血/喫煙, 糖尿病, 社会経済的状況, 血管疾患の有無を補正	TDI 6以上: 口腔状態不良 オッズ比: 2.6	あり
Emingil et al. 2000 ²⁸⁾	トルコ/120名 (60名: 急性MI, 60名: 慢性CHD)/男女/急性MI: 平均53.8歳, 慢性CHD: 平均58.5歳	4 mm以上のPD部位数, BOP部位率	心臓病科にて診断	急性MI vs 4 mm以上のPD部位数: P<0.0424 急性MI vs BOP部位率: P<0.0252	あり あり
Perrson et al. 2003 ²⁹⁾	アメリカ/80名患者, 80名コントロール	X線撮影による全顎の歯槽骨レベル4 mm以上の歯槽骨吸収部位率で4群	急性MI	50%以上群 オッズ比: 14.4	あり

ントロス群では、オッズ比: 3.8 (95%信頼区間: 1.5-9.7) という相関が認められたと報告している。本研究は歯周病の状態を比較的正確に記録しているが、心臓発作の既往に対する自己申告の不確かさはぬぐえない。

Buhlinら¹⁹⁾は、スウェーデン人2,839名に対して、口腔健康状態とCVD (MI, 心臓発作, 高血圧等のすべての心臓血管疾患) の関連性を報告している。その結果、歯肉出血 (オッズ比: 1.60, 95%信頼区間: 1.19-2.15) と、義歯装着 (オッズ比: 1.57, 95%信頼区間: 1.13-2.20) がCVDに対して関連性があったが、歯の動揺 (オッズ比: 0.96, 95%信頼区間: 0.62-1.48), 深い歯周ポケット (オッズ比: 1.08, 95%信頼区間: 0.78-1.51) のような歯周炎を推察できるような所見との関連性は認められなかった。同じグループ²⁰⁾が、別の質問紙法により調査した結果、歯に問題を経験していた場合 (オッズ比: 2.45, 95%信頼区間: 1.066-5.625), 歯肉出血 (オッズ比: 3.07,

95%信頼区間: 1.288-4.313) とCVDに関連性が認められたと報告している。ロジスティック回帰分析により年齢, 性別, 喫煙, 社会経済状態, 結婚歴, 教育を補正しているが、これもすべてのデータは、質問紙法による自己申告によるものであり、信憑性にかける部分が多い。

また、動脈の内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness: IMT) はアテローム性動脈硬化の進行に伴い厚みを増すので、動脈硬化性病変の評価指標として用いられる。近年、歯周病罹患の有無がIMTに影響することが報告されており²¹⁾, 6,000名の被験者を対象とした米国における有名な疫学研究であるARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) 研究でも、Beckら²²⁾は歯周病の重症度とIMTとの関連が、年齢, 性別, 人種で補正を行った後にも認められたと報告している。

4-2. 症例対照研究 (表2)

症例対照研究は、記述, 横断研究の次にエビデ

ンスレベルの高いものであるが、以前としてバイアスは残っている。

1989年に Mattila ら²³⁾は、フィンランド人の心筋梗塞 (myocardial infarction : MI) 患者100名と、コントロール102名での症例対照研究を行った。これが動脈硬化に起因する最も重要な臨床徴候である冠状動脈疾患と歯周病の関連性に関する最初の報告である。彼らは齶蝕、歯周炎、根尖病巣、歯冠周囲炎の程度を評価する総合歯科指数 (total dental index : TDI) と、根尖病巣、垂直性骨欠損、根分岐部病変の程度を評価するパントモグラフィック指数 (orthopantomography index : OPGI) を用いて口腔健康状態を評価した。年齢、社会階級、喫煙、血中脂質、糖尿病などについて統計学的に補正し、心筋梗塞患者はコントロールと比較して口腔の健康状態が悪いことを報告した。

Syrjänen ら²⁴⁾は、1ヶ月以内に発作を起こした虚血性脳梗塞患者40名と年齢、性別を適合したコントロール40名とを比較検討する症例対照研究を行った。口腔内状態は、前述の Mattila ら²³⁾が使用した TDI、および OPGI にて評価した。その結果、男性の虚血性脳梗塞患者が、コントロールに比べて歯肉縁下歯石や、レントゲン所見が悪いことを報告している。この調査は口腔内感染症と虚血性脳梗塞との関連性を示唆したものであるが、他のリスクファクターや混乱因子 (confounding factor) については補正していない。

同じく Mattila ら²⁵⁾は、1993年に前述の被験者100名に対して、血管造影法を使用して過去の心筋梗塞症と冠状動脈の閉塞程度を調査した。すなわち、OPGI を用いて歯科感染症がアテローム性動脈硬化症と関係があることを報告した。

さらに彼ら²⁶⁾は、2000年に85名の CHD 罹患者 (急性 MI の既往なしの CHD、急性 MI の既往ありの CHD、2週間以内に急性 MI の既往ありの CHD) と年齢、性別、喫煙、社会経済状態、高血圧、現在歯数、血清脂質を補正して、CHD でない53名のコントロール群との症例対照研究を報告した。その結果、歯周病所見 (Clinical Periodontal Sum Score : CPSS, Clinical and Radiographic Sum Score : CRSS, Panoramic Tomography Score : PTS, Radiographic Periapical and Periodontal Score : RPPS) に関して CHD

罹患者とコントロール群に有意差はみられなかった。ここで彼らは、それまでの歯周病と CHD の関連性を再考し、強い相関はないとしている。その理由として被験者の年齢が高かったことを挙げ、交絡因子としての年齢の重要性を報告している。

1997年に Grau ら²⁷⁾は、CT、MRI 診断による急性脳梗塞、一過性脳虚血患者66名と、脳血管性疾患とは関係のない疾患で入院しているコントロール患者60名を改良 TDI にて比較した。その結果、TDI が6以上の口腔内状態不良患者群が、急性脳梗塞、一過性脳虚血と関連 (オッズ比 : 2.60, 95%信頼区間 : 1.18-5.7) があることを報告している。この研究は、喫煙、糖尿病、社会経済的状態、血管疾患の有無について補正している。

また、歯周病の状態を比較的正確に記録している報告として、Emingil ら²⁸⁾は、急性 MI 罹患者60名、慢性 CHD 罹患者60名と歯周病との関連をロジスティック回帰分析にて検索した結果、4 mm 以上 PD 部位数と BOP 部位率が、急性 MI と関連していたと報告している。

2003年に Perrson ら²⁹⁾は、80名の急性 MI 罹患者と対照者80名で歯周病の重症度との関連性を研究した。急性 MI に対するオッズ比をもとめるのに、歯周病をエックス線写真から歯槽骨吸収量で4段階に分けた結果、4 mm の歯槽骨吸収が50%以上のグループで一番高かった (オッズ比 : 14.4, 95%信頼区間 : 5.5-28.2)。これより、著者らはこの研究が明らかに重大な CVD と歯周病との関連性を検討したものであり、CVD の危険度は歯周病の重症度は相関していると報告している。このエックス線写真での骨吸収度合いより歯周病の重症度を判定するのは、ブラインドで第三者が測定でき、他の研究でも使用出来るので、大規模研究には最適であるかもしれない。

4-3. 長期研究 (表3)

この研究デザインにより、予知因子と結果との時間的関連性が確立する。すなわち、交絡因子が適切に補正されている場合、疾患の病因因子が解明される。

最初の長期にわたるコホート研究は、DeStefano ら³⁰⁾によって報告された。彼らは、1971~1974年の間に調査された第1回国民健康調査

表3：歯周病および口腔内状態と動脈硬化性疾患に関する長期研究

報告者/報告年	研究対象	歯周病の評価法	動脈硬化性疾患の評価	関連性の評価結果	関連性の結論
DeStefano et al. 1993 ³⁰⁾	アメリカ (NHANES I) /9,760名/男性/50歳以下	Russell Periodontal Index (PI), 齶蝕, 歯の喪失数	CHDによる入院 CHDによる死亡(50歳以下の男性) 喫煙(1/4), 年齢, 性別, 人種, 教育, 結婚, 収縮期血圧, 総コレステロール, 体格指数, 糖尿病, 身体的活動度, 酒, 貧困, MIの既往を補正	相対危険度: 1.2 相対危険度: 1.7	あり
Mattila et al. 1995 ³¹⁾	フィンランド/214名/男女/男性60歳以下, 女性65歳以下	TDI, OPGI	MIの新たな発症, CHDによる死亡/年齢, 性別, 人種, 教育, 貧困, 結婚, 収縮期血圧, 体格指数, コレステロール, 糖尿病, 身体的活動度, 酒, 喫煙を補正	ハザード比: 1.2	あり?
Beck et al. 1996 ³²⁾	アメリカ退役軍人/1,147名/男性/21-80歳	X線撮影による全顎の歯槽骨レベル最大ブロービング値	CHDの新たな発症 CHDによる死亡 /年齢, 体格指数, コレステロール, 喫煙, 糖尿病, 血圧, 家族歴, 教育を補正 脳卒中/年齢, 体格指数, コレステロール, 喫煙, 糖尿病, 血圧, 家族歴, 教育を補正	オッズ比: 1.5 オッズ比: 1.9 オッズ比: 2.8	あり あり あり
Joshipura et al. 1996 ³³⁾	アメリカ/44,119名/男性(医療専門職)/40-75歳	自己申告による歯周病の有無と喪失歯数	歯周病による歯の喪失とCHDの発症 歯周病の有無とCHDの発症 /年齢, 体格指数, 運動, 喫煙, 酒高血圧, コレステロール, ビタミンE, 60歳未満におけるMIに関する家族歴を補正	相対危険度: 1.67 相対危険度: 1.04	あり なし
Genco et al. 1997 ³⁴⁾	ネイティブアメリカン/1,372名/男性/60歳以下	歯槽骨量と喪失歯数	CHDの新たな発症 /糖尿病, 年齢, 性別, コレステロール, 体格指数, 喫煙, 高血圧を補正	オッズ比: 2.68	あり
Garcia et al. 1998 ³⁵⁾	アメリカ退役軍人/804名/男性/平均42歳	歯槽骨量とブロービング値	CHDによる死亡 /年齢, 喫煙, 酒, 教育, 体格指数, 血清コレステロール, 白血球数, 血圧, 心臓疾患の家族歴, 現在歯数を補正	相対危険度: 1.51	あり
Morrison et al. 1999 ³⁶⁾	カナダ (Nutrition Canada Study)/11,251名/男女/35-84歳	軽度歯肉炎 重度歯肉炎 歯周炎 無歯頰	CHDによる死亡, 心筋梗塞 /年齢, 性別, 血清総コレステロール, 喫煙, 糖尿病, 高血圧, 居住地を補正	相対危険度 軽度歯肉炎: 1.54 重度歯肉炎: 2.15 歯周炎: 1.37 無歯頰: 1.90	あり あり
Hujoel et al. 2000 ³⁷⁾	アメリカ (NHANES I) /8,032名/男女/25-74歳	Russell PI 歯肉炎 歯周炎 (歯周ポケット1ヶ所以上)	CHDによる死亡・入院, 冠動脈再生術の経験/年齢, 年齢の二乗, 性別, 人種, 貧困指数, 結婚, 教育, 結婚と性別の相関関係, 喫煙期間の対数, 身長と体重の対数, 飲酒日数の対数, 身体的活動度, 精神障害, 資料採取計画を補正	歯肉炎 ハザード比: 1.05 歯周炎 ハザード比: 1.14	なし なし
Wu et al. 2000 ³⁸⁾	アメリカ (NHANES I) /9,962名/男女/25-74歳	Russell PI 歯肉炎 歯周炎 (歯周ポケット4ヶ所以上) 無歯頰患者	死に至った非出血性脳卒中/年齢, 性別, 人種, 教育, 貧困指数, 糖尿病, 高血圧, 喫煙, 飲酒量, 体格指数, コレステロール, 資料採取計画を補正	相対危険度 偶発的/致命的 歯肉炎相対危険度: 1.2/1.7 歯周炎相対危険度: 2.1/2.9 無歯頰相対危険度: 1.4/2.1	なし あり あり
Hujoel et al. 2001 ⁴⁰⁾	アメリカ (NHANES I) /4,027名/男女/55-74歳	Russell PI 歯周炎 (歯周ポケット1ヶ所以上) 無歯頰	CHDによる死亡, MIによる入院, 冠動脈再生術の経験/研究開始時年齢, 性別, 人種, 教育歴, 貧困指数, 結婚, 収縮・拡張期血圧, 血清コレステロール, 糖尿病, 身体活動度, 身長, 体重, 毎日のアルコール消費量, 喫煙状態, 精神崩壊歴を補正	相対危険度: 1.02 ハザード比: 0.89	なし なし
Hujoel et al. 2002 ⁴¹⁾	アメリカ (NHANES I) /636名/男女/25-74歳	歯周炎 歯肉炎 歯肉健康	CHDによる死亡・入院, 冠動脈再生術の経験/研究開始時年齢, 性別, 人種, 教育歴, 貧困指数, 結婚, 収縮・拡張期血圧, 血清コレステロール, 糖尿病, 身体活動度, 身長, 体重, 毎日のアルコール消費量, 喫煙期間・状態, 精神崩壊歴を補正	歯周炎 ハザード比: 0.97 歯肉炎 ハザード比: 1.09	なし なし
Howell et al. 2001 ⁴²⁾	アメリカ/22,071名/男性医師/40-84歳 (調査開始時)	自己申告による歯周病の既往歴 (研究開始時, 12ヶ月後)	CHDによる入院 死に至らなかったMI卒中/年齢, アスピリンとβカロチンの割当, 喫煙, 飲酒, 高血圧の既往, 体格指数, 糖尿病の既往, 身体的活動度, MIの家族歴と狭心症の既往を補正	相対危険度: 1.13 年齢と処置で補正 相対危険度: 1.01 すべての因子で補正	なし なし

(NHANES I) の9,760名について調査・検診を行った。調査開始時に歯科医師が視診を行い、各歯を健康、軽度歯肉炎、重度歯肉炎、歯周炎および重度歯周炎に分類する Russell の Periodontal Index (PI) によって、歯周病の評価および齲蝕、歯の喪失数を評価し、その後14年間にわたって CHD の発症に関して追跡調査を行った。その結果、調査開始時に歯周炎のある患者は、追跡調査期間中に CHD を発症する危険性が25%増加した。さらに、50歳以下の男性では、年齢、血圧、糖尿病について統計補正すると、CHD に罹患する相対危険度は1.72であった。本研究により、歯周病と CHD に相関のあることが結論づけられたが、喫煙に関するデータは被験者の約1/4 からしか得られていないので、喫煙の考慮は部分的にしかなされていない。したがって、この研究において、CHD のリスクファクターである喫煙、口腔衛生などの悪い健康習慣に関する因子は補正されていない。

Mattila ら³⁰⁾は、重度ならびに軽度の MI の既往のある被験者 (男性182名、女性32名) について7年間にわたる追跡調査を行い、口腔内評価としては TDI と OPGI を測定した。その結果、OPGI、梗塞の既往歴、糖尿病、体格指数、高血圧、喫煙、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、社会経済的状態、性別、年齢を補正して TDI を用いることにより、CHD の発症を予測できると報告した。この研究では、数字化された TDI の11項目がリスクの上昇があったと考えられる1.2のハザード比を示していたが、2.0以下では自然界では確固たる関連があるとは分類されず、この程度で両者に関連があるとするには、結果に影響を与えるリスクファクターの調節が不十分であったり、補正不足の恐れがある。さらに、CHD の発症を予測するには7年は短く、10年は必要であろう。

1963年にボストン退役軍人の健常人ボランティアを対象として、標準老化研究 (Normative Aging Study: NAS) という男性の正常な加齢に伴う長期的な研究が始まり、1968年には歯科長期研究 (Dental Longitudinal Study: DLS) という加齢に伴う口腔と全身の関係を特定する調査研究が、1,231名の有歯顎者を対象に開始された。Beck ら³²⁾は、それらの中の1,147名を約18年間追

跡調査し、CHD との関係性を評価、報告している。1968年から1971年の調査開始時に、X線撮影により歯槽骨の高さと、各歯当り最大プロービング深さのスコア測定を行い、口腔全体での平均歯槽骨欠損を高、低の2群に分けた。その結果、18年間に207名が CHD に罹患し、59名が死亡した。また、調査開始時点で歯槽骨の欠損量の平均値が高い被験者では、低い被験者と比較して CHD に対するオッズ比が増加していた (オッズ比: 1.5, 95%信頼区間: 1.04-2.14)。この結果は、年齢、体格指数、収縮期血圧、コレステロール値について補正した後も有意であった。さらに、調査開始時点での歯槽骨欠損量が高度の被験者では、致命的な CHD を発症する機会が増大していた。これは、年齢、喫煙、収縮期血圧、糖尿病について補正後、オッズ比: 1.9 (95%信頼区間: 1.10-3.43) を示した。さらに、3 mm 以上のプロービング深さが全体の40%より大きく歯周病が拡がっている被験者は、CHD の発症に強く相関していた (年齢補正オッズ比: 3.6, 関連リスクファクターの補正オッズ比: 3.1)。この研究で行われた分析は、歯周病と CHD の両疾患に関係している多くの重要なリスクファクターについて考慮がなされ、両疾患の関連性を示唆している。この結果は、慢性歯周炎が、CHD の他のリスクファクター; 喫煙、年齢、性別、糖尿病よりも影響のあることを示唆している。また、同じ論文で脳血管性疾患と歯周病の関係のコホート研究も報告した。この研究結果では、調査期間中に40名の脳卒中症例 (29名は CHD も併発) が発症し、歯槽骨欠損の高い群は低い群と比較して、オッズ比: 2.8 (95%信頼区間: 1.45-5.48) と高い関連性を報告している。

同時期に Joshipura ら³³⁾は、被験者の社会的背景、経済状態、生活習慣などのリスクファクターを考慮して、被験者を医療関係専門職 (この中の58%は歯科医師) の男性に限り、44,119名を6年間追跡調査した。その結果、750名に CHD が発症した。この中には致命的、あるいは軽度の MI も含まれていた。歯周病の有無と歯数は、被験者の自己申告であった。調査開始時点で歯周病に罹患し、現在歯数10歯以下の男性では、25歯以上の男性に比して CHD に対する危険度が67%増加していた (相対危険度: 1.67, 95%信頼区間: 1.03

-2.71). 本研究は、歯周病罹患申告者における歯の喪失と CHD との関連性を明らかにしたものであり、歯周病と CHD との関係は認められなかった (相対危険度: 1.04, 95%信頼区間: 0.86-1.25). 自己申告による歯周病は正確さを欠き、その分類を誤る危険性を伴っているのと、CVD の発症期間を判定するには研究期間が6年間と短い、著者らは、歯の喪失は正確に自己申告できるので、本研究を CHD と歯周病の間にある1つの関連性について注目したものであることを強調している。

Genco ら³⁴⁾は、1,372名のネイティブアメリカンについて10年間の追跡調査を行った。歯周病の状態は、歯槽骨量と喪失歯数で、CHD は心電図所見より評価した。調査集団の特徴としては、歯周病と CHD の共通のリスクファクターである糖尿病の罹患率が高い一方、喫煙の程度はきわめて低いというものであった。結果として、10年間に68名が CHD に罹患した。60歳以下の被験者において、調査開始時に歯周病に罹患していることは、CHD を将来発症する可能性が高いことを示唆した (オッズ比: 2.68, 95%信頼区間 1.30-5.5)。

Garcia ら³⁵⁾は、前述の Beck ら³²⁾の調査を継続し、804名の被験者を約25年間追跡調査した。その結果、25年間に166名が CHD により死亡し、歯周病の存在が CHD による死亡に関与することを示唆した (相対危険度: 1.51, 95%信頼区間: 1.11-2.04)。この報告は、アメリカのマスメディア (新聞: Associate Press, July 1997, 週刊誌: Newsweek, Aug 11, p 601997) でも、「Floss or Die: デンタルフロスをきちんとしないと死んでしまいますよ」というキャッチコピーで大きく取り上げられた。

Morrison ら³⁶⁾の研究では、CHD は重度歯肉炎に関して最も大きな相関 (相対危険度: 2.15, 95%信頼区間 1.25-3.72) があると報告されているが、歯肉炎に対するリスクの上昇を示した研究が本研究だけであることと、臨床診査の詳細な記載が欠如していることから、この知見の信憑性については明らかではない。さらに、本研究も交絡因子の補正を行っており、重度歯肉炎と無歯顎者 (相対危険度: 1.90, 95%信頼区間 1.17-3.10) では健康群と比較しても約2倍 CHD の発症率が

高いというデータを示しているが、軽度歯肉炎 (相対危険度: 1.54, 95%信頼区間 0.89-2.67) と歯周炎患者 (相対危険度: 1.37, 95%信頼区間: 0.80-2.35) では相関が低いという結果になっている。このように容量反応関係 (dose-response) が認められない場合は、結果の解釈が非常に困難である。さらに、本研究は後ろ向き研究であり、バイアスに関する情報が少なく、結果が既に発生しているので相対危険度を過大評価する危険性もある。

2000年になり Hujoel ら³⁷⁾は、歯周病と CHD の関連を否定する研究を報告した。すなわち、NHANES I とその Epidemiologic Follow-up Study のデータを使用して調査開始時に CHD の徴候のない有歯顎の被験者8,032名を DeStefano ら³⁰⁾が使用した Russell の PI を使用して、歯周炎群 (この研究では、歯周ポケットが1ヶ所以上存在する場合を歯周炎と定義している) 1,859名 (23%)、歯肉炎群2,421名 (30%)、歯肉健康群3,752名 (47%) に分けて、1992年まで約20年間追跡調査した。その結果、歯肉炎と CHD との関連性を見いだすことは出来なかった (ハザード比: 1.05, 95%信頼区間: 0.88-1.26)。CHD 併発率は、歯周炎群で歯肉健康群の約2.7倍高かったが (ハザード比: 2.66, 95%信頼区間: 2.34-3.03)、リスクファクターにより補正したところ、統計学的に有意な関連性は認められなかった (ハザード比: 1.14, 95%信頼区間: 0.96-1.36)。さらに、歯周炎の重症度と CHD の間にも関連性は認められなかった。

この報告後、数週間以内に、Wu ら³⁸⁾は、Hujoel ら³⁷⁾が利用したのと同じ9,962名の NHANES I のデータを21年間追跡調査し、歯周病と脳卒中 (脳出血、脳梗塞) の関連性に関する報告を発表した。彼らの歯周炎の定義は、歯周ポケットを有する歯が4歯以上の被験者を歯周炎と診断するというもので、Hujoel ら³⁷⁾ (1歯以上) よりも少し厳密であった。その結果、偶発的な死に至らなかった脳卒中 (相対危険度: 2.1, 95%信頼区間: 1.3-3.4) と死に至るような非出血性の虚血性脳卒中 (相対危険度: 2.9, 95%信頼区間: 1.5-5.6) は両疾患とも歯周炎との関連性が認められた。さらに、無歯顎であることと死に至るような非出血性の脳卒中 (相対危険度: 2.1, 95%信

頼区間：1.1-4.0) が有意に関連した。しかし、出血性の脳卒中は歯周病と関連性がなかった。したがって、歯周病は主として動脈硬化性病変に関連して発症する虚血性脳卒中と関連性があることを示唆した。さらに、同一被験集団において調査した Hujoel ら³⁷⁾の報告と Wu らの報告が、同じ心臓血管疾患を調査しているのに関わらず、CHD と脳卒中では関連性は異なる結果であり、心臓血管疾患に含まれる疾患の種類が多さと、疫学データを十分慎重に解釈する必要を感じる。

また Hujoel ら⁴⁰⁾は、前述の報告³⁷⁾に対する Genco らの反論³⁹⁾に答える形で、NHANES I の被験者4,027名から歯周炎患者と無歯顎患者の CHD の発症を比較し報告した。すなわち、慢性炎症である歯周炎が CHD の発症を高めるという仮説から、炎症のない無歯顎患者での相関関係を評価した。その結果、歯周炎の無歯顎に対する CHD の相対危険度は1.02 (95%信頼区間：0.86-1.21)、サンプル重みで補正すると、ハザード比：0.89 (95%信頼区間：0.70-1.13) となり、炎症のない無歯顎患者でも CHD に対するリスクは減少しないことから、歯周炎との関連性を再度否定している。しかし、無歯顎患者の既往として、歯周炎に罹患して歯を喪失したかどうかの調査はされておらず、喪失までは歯周炎患者であった可能性は否定できず、結果の解釈には注意が必要である。

さらに、Hujoel ら⁴¹⁾は、NHANES I から自己申告による心臓疾患の既往のある636名の被験者を選択し、歯周炎、歯肉炎と CHD の関連性に関して報告している。これは、心臓疾患の既往のある者は、再発のリスクが大きいことから、再発リスクが高い被験者群では、歯周炎や歯肉炎との関連性が出やすいのではないかという仮説のもと行われた研究である。しかし、結果は歯周炎のハザード比が0.97 (95%信頼区間：0.72-1.3)、歯肉炎でもハザード比が1.09 (95%信頼区間：0.79-1.5) と関連性は認められなかった。

2001年に Howell ら⁴²⁾は、Physician's Health Study のデータを利用して、22,071名の米国の男性医師を対象としたアスピリンとβ-カロチンが有する癌と心臓血管系疾患の予防に対する効果を報告した。この研究は、プラセボをおいた無作為二重盲験試験であり、平均追跡期間は12.3年であった。

その結果、歯周病の存在が CHD の予知因子でないことを報告した。すなわち、年齢とアスピリンあるいはβ-カロチンの投与効果の補正を行ったところ、歯周病と CHD との間に統計学的に有意ではないが正の関連性 (相対危険度：1.13, 95%信頼区間：0.99-1.28) が認められた。しかし、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病の既往、体格、身体能力、狭心症の既往、心筋梗塞の家族歴で補正すると、相対危険度は1.01 (95%信頼区間：0.88-1.15) に減少し、全く関連性を示さなかった。ただ、この研究の歯周病所見は被験者の自己申告によるものであるため、歯周病がかなり進行した状態でないと申告していない可能性があり、結論をそのまま取り入れるには問題が残る。

4-4. システマティックレビュー、メタアナリシス (表4)

システマティックレビュー、メタアナリシスとは、主に複数の無作為化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) の結果を統合、再分析し、より信頼性の高い結果を求める統計解析手法であり、一番エビデンスレベルの高いものである。前者が EBM 式に批判的吟味 (critical appraisal) という過程を重視した検証手順でまとめた分析であり、後者は研究結果をオッズ比などで定量的に表す分析である。

Danesh⁴³⁾は、1999年までに報告された歯科疾患と CHD に関する5編のコホート研究をメタアナリシスにより総括した。すなわち、2,369症例、調査開始時年齢55歳、調査期間12年で総括した結果、研究期間中に歯科疾患に罹患した場合、CHD に対する相対危険度は1.24 (95%信頼区間：1.10-1.38) と弱い関連性が見られたことを報告している。

Beck と Offenbacher⁴⁴⁾は、2001年までの歯周病と CVD との関係を扱った8編の長期研究から総括したが、もともとこれらの報告は両疾患の関連性を検討するために収集されたデータでないため、歯周病の臨床評価や感染状態、宿主応答のデータは不十分であり、歯周病が CVD の病因である十分なエビデンスはないと報告している。

Kolltveit と Eriksen⁴⁵⁾は、1998年から2000年までの報告をもとに歯周病と動脈硬化性疾患との関連性を総括した。交絡因子を考慮に入れ、横断研究では十分な被験者数があり、症例対照研究では

表4：歯周病および口腔内状態と動脈硬化性疾患に関するシステマティックレビュー，メタアナリシス

報告者/報告年	研究対象	歯周病の評価法	動脈硬化性疾患の評価	関連性の評価結果	関連性の結論
Danesh 1999 ⁴³⁾	メタアナリシス/2,369症例/男女/ 開始時年齢55歳 (5編のコホート研究：-1999)	歯科疾患	CHD	相対危険度：1.24	あり
Beck & Offenbacher 2001 ⁴⁴⁾	システマティックレビュー (8編の長期研究：-2001)	歯周病	CVD	不十分	不明
Kollveit & Eriksen 2001 ⁴⁵⁾	システマティックレビュー (14編の研究：1989-2000)	歯周病	動脈硬化性疾患	十分	あり
Madianos et al. 2002 ⁴⁶⁾	システマティックレビュー (4編の横断研究，4編の症例対 照研究，8編のコホート研究)	歯周病	CHD	不十分 危険度：0-3.3倍	不明
Scannapieco et al. 2003 ⁴⁷⁾	システマティックレビュー (31編：8編の症例対照，18編の 横断研究)	歯周病	CVD, MI	十分	あり(中等度)
Janket et al. 2003 ⁴⁸⁾	メタアナリシス/107,011症例/男女/ 21-84歳 (9編のコホート研究)	歯周病	CHD	相対危険度：1.19 相対危険度：1.44 (65歳以下)	あり(中等度) あり(中等度)
Khader et al. 2004 ⁴⁹⁾	メタアナリシス (11編：7編のコホート研究)	歯周病	CHD CVD	相対危険度：1.15 相対危険度：1.13	あり(中等度) あり(中等度)
Fardi & Papadimitriou 2007 ⁵⁰⁾	システマティックレビュー (14編：2編のRCT，5編のシ ステマティックレビュー，5編の 総説，2編のメタ分析)	歯周病	CVD	十分	あり(軽度)
Bahekar et al. 2007 ⁵¹⁾	メタアナリシス(研究タイプ別) 5編のコホート研究/86,092症例 5編の症例対照研究/1,423症例 5編の横断研究/17,724症例	歯周病 PD(Probing depth) 現在歯数 PD	CHD	相対危険度：1.14 相対危険度：1.24 オッズ比：2.22 オッズ比：1.59	あり あり あり あり

適切にコントロール群が設定されているものを選択した。その結果，動脈硬化性疾患に対する歯周病の病因としての関連性があると報告した。

Madianosら⁴⁶⁾は，歯周病と，CHDおよび早産，低出生体重児の危険率の関係について総括した。横断，症例対照，コホート研究を評価し，歯周病の病態（臨床的，細菌学的，免疫学的）とCHDおよび早産，低出生体重児の関連性を検討した。歯周病とCHDに関する報告は，4編の横断研究，4編の症例対照研究，8編のコホート研究であった。歯周病の評価は質問紙法から全顎のプロビングまで多岐にわたりメタ分析は不可能であったが，歯周病とCHDに著明な関連性があると報告している横断研究は50%，症例対照研究は75%，コホート研究は50%であり，危険度は0-3.3倍であった。著者らは，結論として両疾患の関連性を検討するには，現状では限度があり，新しく，十分に計画された観察，介入研究が必要であると報告している。

Scannapiecoら⁴⁷⁾は，慢性歯周炎と動脈硬化症の関連性について総括した。「歯周病は動脈硬化症，すなわちCVD，心臓発作，末梢血管疾患の発症，進行に影響を与えるのか。」をクリニカル

クエスチョンに，Medline，Cochranのデータベースにて1966年から2002年までの報告を検索した。RCT，長期研究，コホート研究，症例対照研究の1,526編の論文から31編（8編の症例対照，18編の横断研究）を選択した。その結果，歯周病は動脈硬化症，MI，CVDと中等度の関連性がある報告している。

Janketら⁴⁸⁾は，2002年までの歯周病とCHDとの関係を扱った評価に値する9編の疫学研究からメタアナリシスを行い総括した。その結果，前述のHujoelらの報告は「over-estimate（補正しすぎ）」であり，Beckらの報告は「under-estimate（補正不足）」であるという表現をして，それぞれ適切ではなく，メタアナリシスの結果，歯周病のCHDに対する相対危険度は1.19（95%信頼区間：1.08-1.32），65歳以下での相対危険度は1.44（95%信頼区間：1.20-1.73）になるとして，両疾患の関係を支持している。

Khaderら⁴⁹⁾は，歯周病とCHD，CVDの関係を扱った評価に値する11編の論文（うち7編：コホート研究）からメタアナリシスを行い総括した。その結果，歯周病のCHDに対する相対危険度は1.15（95%信頼区間：1.06-1.25），歯周病

の CVD に対する相対危険度は 1.15 (95%信頼区間: 1.06-1.25) になるとして, 両疾患と歯周病との関連性を支持している。

Fardi と Papadimitriou⁵⁰⁾ は, 歯周病と動脈硬化性疾患, CVD, 合併症との関連性について総括した。Medline のデータベースにて 2001 年から 2006 年 4 月までの報告を検索し, インパクトファクターを基準に 2 編の RCT, 5 編のシステムティックレビュー, 5 編の総説, 2 編のメタ分析から検討した結果, 歯周病が CVD の病因であるようだが, その関連性は低いと報告している。

最後に Bahekar ら⁵¹⁾ は, 5 編の前向きコホート研究, 5 編の症例対照研究, 5 編の横断研究を研究タイプ別にメタ分析した。年齢, 性別, 糖尿病, 喫煙のような交絡因子を補正して分析した結果, CHD の罹患率も発病率にもプロービングデプスが関与しており, プロービングデプスの存在が CHD のリスクファクターになりうると報告している。

4-5. 疫学研究のまとめ

歯周病と動脈硬化性疾患, およびそれに起因する心臓血管疾患との疫学的関連性が記述, 横断的研究や症例対照研究により最初に提示され, 長期研究で, 多数の被験者を対象とし, 従来のリスクファクターを補正, 再分析して報告されている。これまでの報告により歯周病の臨床所見と動脈硬化, および心血管系の障害が関連していることが報告されているが, これを否定する報告もなされている。システムティックレビュー, メタアナリシスの結果から判断すると, 両疾患に関連性はあるようだが, そのパワーは弱いと思われる。その理由として, 現在までの報告は, 歯周病に十分な感度をもつ指標が欠如しており, また, 動脈硬化起因性疾患の中の個々の疾患についての報告が多く, リスク因子の考慮も統一されていない。

歯周病が心臓血管疾患のリスクファクターであることを証明する為には, 動脈硬化性疾患が数十年という時間を経て発症する生活習慣病であることから, 今後数十年単位での壮大な歯周病治療の効果を判定できる介入研究が必要であろう。

5. 関連性に関するメカニズム

疫学的研究報告から, 慢性歯周炎と心臓血管疾患の動脈硬化性および血栓性因子との関連性を明

らかにする研究が始まった。

動脈硬化症発症における傷害反応説は, 炎症性疾患としてマクロファージが活性化することから, 歯周病の病因とも重複する部分が多く, 部位は離れているが, 血流に乗って相互に影響を及ぼしていることが推察される。現在, 歯周病と動脈硬化性疾患の関係を説明する科学的根拠は明確ではないが, 感染やその後に続く炎症・免疫応答がリスクファクターであるといえよう。そこで, 両疾患の関連性に関する可能性のあるメカニズムについて概説する。

5-1. 細菌あるいは細菌産生物による直接傷害作用

呼吸器感染症を起こす *Chlamydia pneumoniae*⁵²⁻⁵⁴⁾, 胃に感染する *Helicobacter pylori*⁴³⁾, *Human cytomegalovirus*^{55,56)}, *Herpes simplex virus*⁴³⁾ が CVD に特異的な病原微生物として挙げられている。そんな中で Haraszthy ら⁵⁷⁾ は, PCR 法により検索した粥状動脈硬化の病変部の 44% に歯周ポケット由来の細菌 DNA が検出されることを報告した。もっとも高頻度に検出される細菌は, *Bacteroides forsythus* (Bf): 30% と *Porphyromonas gingivalis* (Pg): 26% であった。また, その他の歯周病関連細菌 (*Aggricatibacter actinomycetemcomitans*: Aa, *Prevotella intermedia*) も粥状動脈硬化の病変部の中から検出されている^{58,59)}。Stelzel ら⁵⁸⁾ もヒトの大動脈切片の観察から, 同様な結果を報告している。Ishihara ら⁶⁰⁾ は心冠動脈狭窄部のサンプル中の Pg, Bf, Aa, *Campylobacter rectus*: Cr, *Treponema denticola*: Td の 5 種の歯周病原菌の検出を試みた結果, その検出率は 5.9-23.5% であり, Pg, Cr, Td では, 4 mm 以上の歯周ポケットが 4ヶ所以上ある群は 3ヶ所以下の群と比べて心冠動脈から細菌 DNA が検出されやすい傾向が認められたと報告している。さらに近年では, ヒトの粥状動脈硬化の病変部から生きた Pg, Aa が検出された報告もある⁶¹⁾。

Pg は血管内皮細胞に作用し, サイトカインの MCP-1 産生を誘導してマクロファージを呼び寄せるとともに, 接着分子である ICAM-1, VCAM-1 を内皮細胞表面に発現させ, 将来泡沫細胞となるマクロファージが, 内皮細胞下に移動, 侵入するのを促すことが報告されている^{62,63)}。Qi

ら^{64,65)}は、*Pg* 菌体および内毒素がマクロファージを泡沫細胞に誘導することができ、Kuramitsuら⁶⁴⁾は *Pg* が、マクロファージに貪食される酸化低密度リポタンパク (LDL) の酸化に関与する NADH 活性を上昇させると報告している。さらに、*Pg* が血小板を凝集させて血栓を形成する作用のあること^{66,67)}、fibrous cap を溶解する能力のあること^{64,65)}が報告されている。

Deshpandeら⁶⁸⁾と Dornら⁶⁹⁾は、走査型電子顕微鏡を用いた観察で、*Pg* がウシの大動脈や心臓とヒトのへそ内皮細胞に線毛により付着し、細胞内に侵入できることを報告した。Liら⁷⁰⁾は、動脈硬化易形成性マウスの Apo E ノックアウトマウスに高脂肪食を与え、長期にわたり *Pg* を反復接種したところ、動脈硬化病変が著明に増加し、かつ、PCR 法で大動脈、肝臓、心臓において *Pg* リボゾーム DNA が検出されたことを報告している。Lallaら⁷¹⁾は Apo E ノックアウトマウスに高脂肪食を投与しながら、*Pg* を経口投与することによって口腔内への *Pg* の定着と大動脈壁の粥状硬化性病変の形成を報告している。さらに、Gibsonら⁷²⁾は、同じ感染モデルを使って線毛をもつ野生型 *Pg* と線毛欠損株を用いて粥状動脈硬化の形成程度を比較している。線毛は内毒素と同様に免疫系を刺激することが知られている。野生株群では、歯周炎が発症し、自然免疫で病原体を認識する Toll-like receptor (TLR) 2 や TLR4 が血管の組織で上昇し、粥状硬化症が促進されていた

が、線毛欠損株群では歯周炎は起こらず、TLR の発現上昇および粥状硬化症の促進も起こっていなかった。すなわち、*Pg* の線毛による自然免疫の刺激が粥状硬化症の病因に重要な役割を果たすことを報告した。

5-2. 細菌あるいは細菌産生物による炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) を介した間接傷害作用

以上の知見は、細菌が血管壁内に侵入することができ、かつ、動脈硬化症形成に関わる反応を誘導する能力を持っているという考え方であった。しかし、Jainら⁷³⁾は、ウサギの歯に糸を結紮し、細菌を定着しやすくしたうえで、*Pg* を経口感染させた結果、大動脈壁の粥状動脈硬化症の形成が促進されたと報告しているが、粥状動脈硬化病変部から *Pg* は検出されていない。我々も *Pg* で免疫した ApoE ノックアウトマウスを観察したが心臓、あるいは他臓器においても PCR 法で *Pg* DNA は検出されないが、粥状動脈硬化症の形成が促進されるのを観察した (図 3, 4)。この点から、細菌の直接作用以外にも歯周病が動脈硬化性疾患に影響する経路が存在する可能性があることが示唆された。

局所の細菌感染に対して、生体は炎症・免疫反応で応答するが、その際放出される炎症性サイトカインは、歯周組織および、血管内皮細胞においてダメージを与える重要な役割を果たしている。よって、血中の炎症性メディエーターが両疾患の

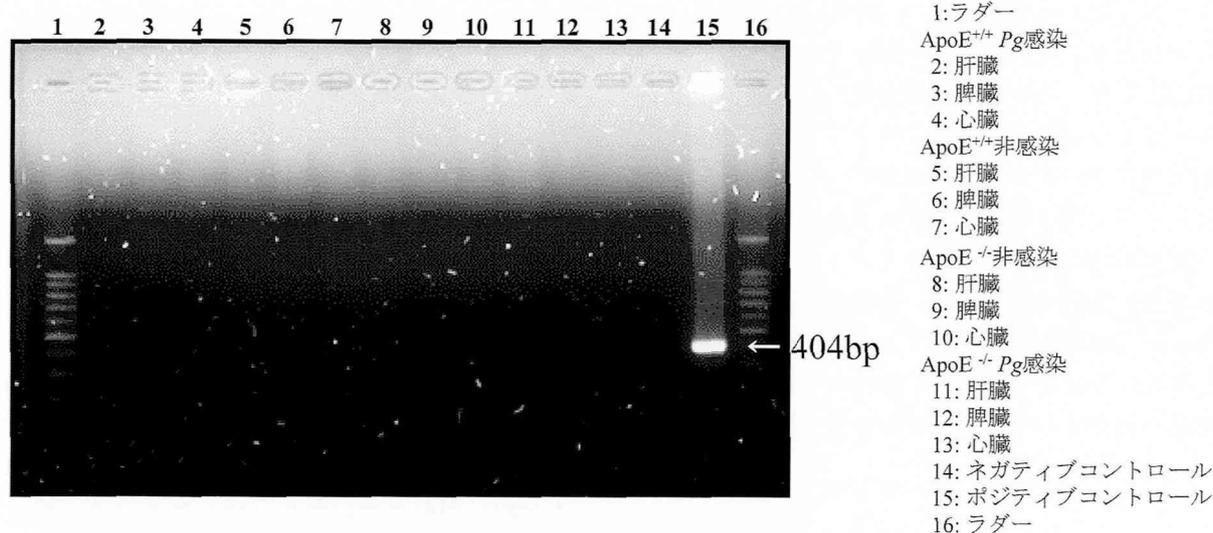


図 3 : *Pg* A 7436 の 16 S ribosomal DNA の PCR 結果
 ApoE ノックアウトマウスに *Pg* 菌反復接種後 3 週間において、心臓、肝臓、脾臓から *Pg* DNA は検出されなかった。

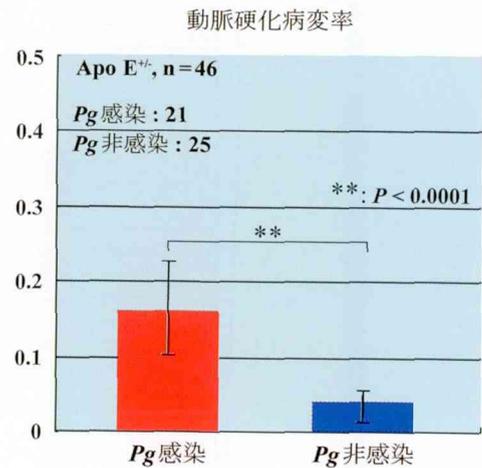
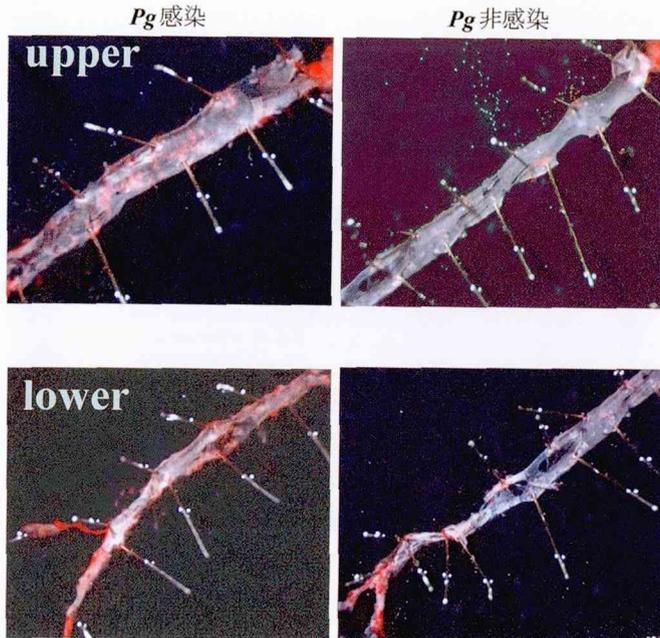


図4：大動脈の動脈硬化病変

左図：図3と同様のマウスの大動脈で、Pg 感染群においては Sudan IV 染色に染まった赤色の動脈硬化部位が多数認められる。
 右図：左図を動脈硬化病変率としてグラフ化したもの。

相互作用に関連しているかもしれない。

グラム陰性細菌の細胞壁構成成分の LPS は、直接血管内皮細胞を傷害すると同時に、免疫細胞（単球/マクロファージ、顆粒球）表面に発現している TLR 4 に結合して、シグナルを細胞内に伝達する。その結果、プロスタグランジン E₂ (PGE₂)、IL-1、IL-12、TNF-α のような炎症性サイトカインの放出を誘導する。これらの分子はアラキドン酸カスケードを活性化し、ロイコトリエン (LTB-4, LTC-4)、トロンボキサン A₂ といったような凝集性因子が合成される。さらに、これらのサイトカイン類は、単球/マクロファージの走化性を活性化させる。その結果、単球/マクロファージは血管内皮細胞に付着し、細胞内に脂質の蓄積が起り泡沫細胞へと変化して行く⁷⁴⁻⁷⁶。

歯周炎患者において、罹患部位である歯周局所の歯肉溝浸出液や歯肉組織中だけではなく、血液中の炎症性サイトカイン濃度も上昇していることから、局所で産生された炎症性サイトカインが血液中に入り、血管内皮細胞や動脈硬化病変部内の活性化マクロファージを刺激している可能性がある。すなわち、血管内皮細胞の接着分子の発現を亢進させて、単球、T リンパ球の接着を増加さ

せ、炎症性サイトカインの産生を亢進する⁷⁷。また、活性化マクロファージからは PGE₂ やマトリックスメタロプロテアーゼの産生が促進され、アテロームが破綻する可能性がある⁷⁸。

5-3. 歯周病局所の LPS, 炎症性サイトカイン等の刺激による急性期タンパクによる間接傷害作用

慢性炎症性疾患患者の血液中には、主として肝臓で産生される C 反応性タンパク (CRP)、血清アミロイド A タンパク (SAA)、フィブリノーゲン等の急性期タンパクの濃度が上昇している。アメリカ心臓病学会と疾患コントロールセンターによる 4 万人の患者の疫学研究によれば、血清中の CRP 濃度が 3 mg/L 以上は、心臓血管疾患の合併症にハイリスクであると報告している⁷⁹。これらの急性期タンパクの応答は、本来、抗炎症の効果であるが、炎症的效果も合わせ持っている。すなわち、CRP は炎症局所へ移行し、炎症性サイトカインの誘導、補体の活性化により二次的な組織損傷を誘導する。また、フィブリノーゲンやフィブリンはヒト単球の CD 18 インテグリンと結合して、遺伝子およびタンパクレベルで IL-1 の発現を誘導する。そこで、臨床では高感度 CRP (hs-CRP) の測定が、たとえ LDL コレステロー

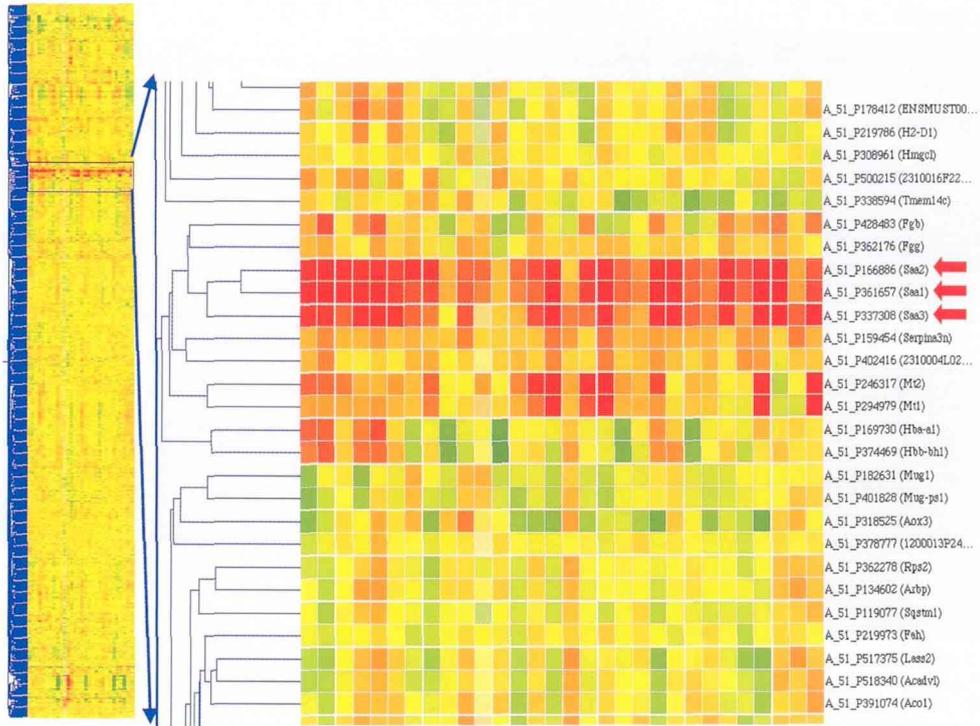


図5：IL-6を注入したマウス肝臓でのマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル
発現パターンを経時的に解析すると、SAA 1, 2, 3 (矢印)が類似した系統樹を示し、強発現していた。

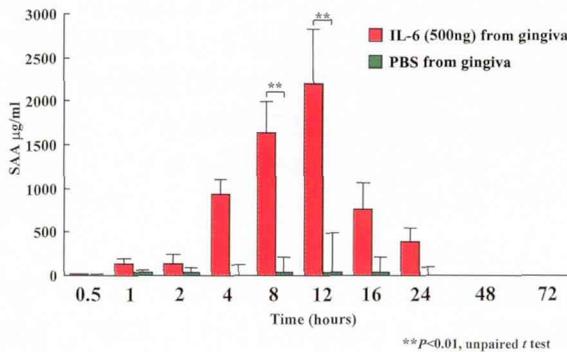


図6．IL-6を注入したマウス血清SAA濃度の経時変化
血清SAA濃度は、IL-6注入後12時間まで増加していた。

ル値が低くても、心臓血管疾患リスクの独立した指標として使用されている。このCRP値に関しては、歯周病患者において健常者よりも高いという報告が多くあり、10編の横断研究をもとにメタ分析すると1.56 mg/L ($P < 0.00001$)の差があると報告されている⁸⁰⁾。

我々の研究グループの一人である尾藤⁸¹⁾は、マウスの歯周組織へIL-6を注入後、肝臓での遺伝子発現プロファイルおよび血中タンパク量を測定したところ、有意に発現している遺伝子はSAAであり、血中濃度でも上昇していることを報告している(図5, 6, 表5)。また、Champagne

ら⁸²⁾も、Apo E ノックアウトマウスに背部皮下に埋入したチャンバーからPgを感染させたところ、動脈硬化病変部の増大とともに、血清中のSAA量の増加を報告している。このSAAは、脂質代謝産物との相互作用によりアテロームへの脂質の沈着を促進することが知られている。さらに、D'Aiutoら⁸³⁾は、TNF- α が肝臓でのCRP産生を誘導するIL-6の分泌と、微小血栓症を誘導する凝固因子の両方を活性化し、心臓血管疾患に関与すると報告している。

さらに、これらの急性期タンパクの増加は、心筋梗塞や心臓関連の死と関連することが報告されていると同時に、歯周病や歯周病関連細菌とも関連のあることが確認されている⁸⁴⁾。よって、歯周組織の細菌感染から、感作を受けたマクロファージや線維芽細胞から過剰な炎症性サイトカインが歯周組織中に分泌され、血流を介して肝臓に集積し、急性期タンパク産生を刺激している機序が考えられる。この急性期タンパクは種類が非常に多く、まだその作用が十分に解明されていないものもあり、今後の両疾患の関連性のメカニズムを考えるうえで興味深い。

5-4. 熱ショックタンパク

表5: IL-6 注入群で2倍以上発現した遺伝子 (2 fold upregulate, $p < 0.05$)

Gene Accession No.	Gene Symbol	Gene Name	Fold Change*
1 hour			
NM_009117	Saa1	Serum amyloid A 1	6.2
NM_009997	Cyp2a4	Cytochrome P 450, family 2, subfamily a, polypeptide 5	3.7
NM_008218	Hba-a1	Hemoglobin alpha, adult chain 1	2.4
NM_008220	Hbb-bh1	Hemoglobin Z, beta-like embryonic chain	2.4
AK 002567	Mt2	Metallothionein 2	2.3
AK 011118	Fgb	Fibrinogen, B beta polypeptide	2.2
BC 011246	Hpxn	Hemopexin	2.0
2 hour			
NM_011314	Saa2	Serum amyloid A 2	3.3
NM_009117	Saa1	Serum amyloid A 1	2.7
NM_011315	Saa3	Serum amyloid A 3	2.0
4 hour			
AK 002567	Mt2	Metallothionein 2	5.4
NM_011314	Saa2	Serum amyloid A 2	4.6
NM_009117	Saa1	Serum amyloid A 1	4.6
NM_011315	Saa3	Serum amyloid A 3	4.0
NM_013602	Mt1	Metallothionein 1	3.2
8 hour			
NM_011314	Saa2	Serum amyloid A 2	4.5
NM_009117	Saa1	Serum amyloid A 1	3.8
NM_011315	Saa3	Serum amyloid A 3	3.6
12 hour			
NM_011314	Saa2	Serum amyloid A 2	4.8
NM_011315	Saa3	Serum amyloid A 3	4.8
NM_009117	Saa1	Serum amyloid A 1	4.6
AK 011118	Fgb	Fibrinogen, B beta polypeptide	2.1

* Fold change mean gene expression among 6 microarrays in each stage.

熱ショックタンパク (heat shock protein: Hsp) は、環境、および代謝ストレスに反応して産生される。約20あまりのファミリーからなるが、約60Kdaの分子量を持つHsp60ファミリーは熱や炎症など、細胞にとってストレスになる刺激で原核細胞、真核細胞のいずれにおいてもその発現が増強される。このタンパクは、種を超えてアミノ酸配列の相同性が高いと同時に、免疫原性も高いという特徴をもつ。酸化低比重リポタンパク、LPS、炎症性サイトカインは、血管内皮細胞のHsp60発現を増強する。しかし、ここで宿主が歯周病関連細菌や *Clamidia pneumoniae* などに感染して、細菌由来の抗Hsp60抗体が産生されていると交叉反応性により、前述の血管内皮細胞に発現しているヒトHsp60と結合してしまう。このような抗原抗体反応が成立すると、血管内皮細胞の傷害、マクロファージ、T細胞の活性

化が起こり、その結果産生される炎症性サイトカインによりさらに炎症が進展するという悪循環に陥ることが報告されている⁸⁵⁾。実際、歯周炎患者の血清中には高レベルのPgの抗Hsp60抗体が検出されている⁸⁶⁾と同時に、自己Hsp60を認識するT細胞集団の割合が増加しているという報告もある。また、Schettら⁸⁷⁾は、慢性歯周炎患者の唾液中から抗Hsp65/60抗体を検出している。

5-5. 遺伝子多型

遺伝子多型は、分子の発現量や形に影響を与えることがあり、ある物質に対する細胞の応答性を規定する可能性がある。LPSは、LPS結合タンパク(LBP: LPS binding protein)と結合後、細胞表面のCD14に捉えられ、同じ細胞表面上に存在するTLR4を介して細胞に活性化のシグナルを入れるが、このCD14およびTLR4には遺伝子多型が存在し、CD14については特定の遺伝

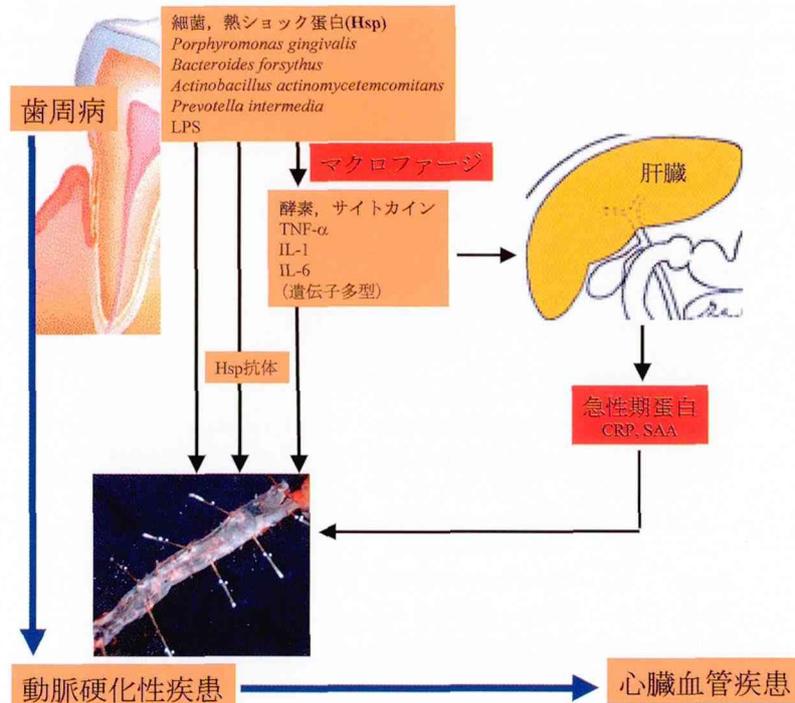


図7：歯周病と動脈硬化性疾患の関連性について可能性のある経路（吉成，野口⁸⁹⁾より引用，改変）

子型が心筋梗塞のリスクファクターであるという報告がある。また、TLR4 遺伝子多型は、LPS に対する応答性の違いを規定していることが報告されている。さらに、IL-1 は、歯周病および冠状動脈疾患の両疾患で、その病因へ関与している。IL-1 A (+4845) や IL-1 B (+3954) の2つの対立遺伝子からなる IL-1 遺伝子群の多型性は、重度の歯周炎になる危険性と関連づけられている。また、IL-1 B (-511) や IL-1 RN (+2018) からなるもう一方の遺伝子型パターンはアテロームとの関連性が示唆されている⁸⁸⁾。しかし、上述の知見のみでは、歯周病とアテローム性動脈硬化との遺伝子マーカーは異なる。よって、炎症に関連する因子の遺伝子多型が、歯周病と心臓血管疾患を結びつける生物学的背景である可能性が高いが、さらなる知見の集積が必要である。

以上の可能性のあるメカニズムを図7に示す⁸⁹⁾。

6. まとめ

現在、歯周病が影響を及ぼす可能性のある全身疾患には、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧、低出生体重児、早産、呼吸器疾患、さらに最近では骨粗鬆症、リウマチ、アルツハイマー、癌との関与が報告されている。未だ口腔内の病変と動脈硬

化性疾患の直接的な関連性を示した科学的根拠は存在しないが、本総説で紹介した歯周病と心臓血管疾患の関連を示す研究は社会的に大きなインパクトがあり、疫学研究を主体とした多くの研究が短期間になされた。しかし、それらの報告には歯周病に十分な感度をもつ指標が欠如しており、また、心臓血管疾患の一部の疾患についての関連性の報告が多く、リスク因子（社会的背景、経済状態、人種、年齢、生活習慣など）の考慮も統一されていない。

今後、疫学的には、さらに大規模な無作為化対照のある介入試験を行う必要があると思われる。そして、歯周病が心臓血管疾患のリスクファクターであることを証明するために、歯周病の動脈に対する影響を正確に示す信頼できるマーカーを、細胞および分子メカニズムから検討する必要がある。さらには、現代の歯周病治療は細菌を機械的に除去し、外傷である咬合を調節する局所因子への対応しかできていないが、全身的な炎症性の因子、環境因子を反映できる診査、診断、治療法の開発へ向けた研究が急務であると思われる。

文 献

1) 厚生労働省平成18年人口動態統計月報年計（概

- 数) の概況 : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06/kekka3.html> / Accessed 10/12, 2008.
- 2) WHO Oral Health Country/Area Profile Programme : <http://www.whocollab.od.mah.se/expl/systcardio.html/> / Accessed 10/11, 2008.
 - 3) WHO World Health Report2004statistical annex : http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_2_en.pdf/ / Accessed 10/11, 2008.
 - 4) 厚生労働省平成18年度国民医療費の概況 : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/06/kekka1.html/> / Accessed 10/11, 2008.
 - 5) 春日雅人 (2005) メタボリックシンドローム : 解明が進むその分子メカニズム. 生活習慣病がわかる糖尿病・動脈硬化をはじめとする各疾患の分子機構と発症のメカニズム. 春日雅人編, 12-19, 羊土社, 東京.
 - 6) Wood D, Durrington P, McInnes E, Poulter N, Rees A and Wray R (1998) Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* **80** (Suppl. 2) : S 1-S 29.
 - 7) Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson PR, Wallis EJ and Ramsay LE (2001) Aspirin for primary prevention of coronary heart disease : Safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* **85** : 265-71.
 - 8) Ross R (1999) Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340** : 115-26.
 - 9) Falk E, Shah PK and Fuster V (1996) Pathogenesis of plaque disruption. In : Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol 2, 492-510, Lippincott-Raven, Philadelphia.
 - 10) Yamashita K, Ouchi K, Shirai M, Gondo T, Nakazawa T and Ito H (1998) Distribution of *Chlamydia pneumoniae* infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* **29** : 773-9.
 - 11) Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, Craiovan B, Maass M, Faller G, Beck G, Neundoerfer B and Kolominsky-Rabas PL (2001) Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes : results from a population-based case-control study. *Stroke* **32** : 2253-8.
 - 12) Saito T, Shimazaki Y and Sakamoto M (1998) Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* **339** : 482-3.
 - 13) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M and Murayama Y (2001) The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* **72** : 774-8.
 - 14) Katz J, Flugelman MY, Goldberg A and Heft M (2002) Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* **73** : 494-500.
 - 15) Paunio K, Impivaara O, Tiekso J and Mäki J (1993) Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. *Eur Heart J (Suppl K)* : 54-6.
 - 16) Meurman JH, Qvarnström M, Janket SJ and Nuutinen P (2003) Oral health and health behavior in patients referred for open-heart surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95** : 300-7.
 - 17) Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Kerr C and Dominguez BL (1998) The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly United States veterans. *Ann Periodontol* **3** : 161-74.
 - 18) Arbes, Jr SJ, Slade GD and Beck JD (1999) Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack : an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* **78** : 1777-82.
 - 19) Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J and Klinge B (2002) Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* **29** : 254-9.
 - 20) Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J and Klinge B (2003) Self-reported oral health, dental care habits and cardiovascular disease in an adult Swedish population. *Oral Health Prev Dent* **1** : 291-9.
 - 21) Söder PO, Söder B, Nowak J and Jogestrand T (2005) Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke* **36** : 1195-200.
 - 22) Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM and Offenbacher S (2001) Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness : the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21** : 1816-22.
 - 23) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi KL and Jokinen MJ (1989) Association between dental health and

- acute myocardial infarction. *Br Med J* **298** : 779-81.
- 24) Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M and Huttunen JK (1989) Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* **255** : 179-84.
 - 25) Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV and Hietaniemi KL (1993) Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **103** : 205-11.
 - 26) Mattila KJ, Asikainen J, Wolf H, Jousimies-Sormer H, Valtonen V and Nieminen M (2000) Age, Dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* **79** : 756-60.
 - 27) Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Bühler A, Benesch C, Becher H and Hacke W (1997) Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* **28** : 1724-9.
 - 28) Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A and Atilla G (2000) Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* **71** : 1882-6.
 - 29) Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T and Renvert S (2003) Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **24** : 2108-15.
 - 30) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, and Russell CM (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* **306** : 688-91.
 - 31) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M and Huttunen JK (1995) Dental infection and the risk of new coronary events : Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* **20** : 588-92.
 - 32) Beck JD, Garcia RG, Heiss G, Vokonas P and Offenbacher S (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* **67** (Suppl.) : 1123-37.
 - 33) Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A and Willett WC (1996) Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* **75** : 1631-6.
 - 34) Genco RJ, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W and Pettitt D (1997) Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American Population. *J Dent Res (Special Issue)* **76** : 3158.
 - 35) Garcia RI, Krall EA and Vokonas PS (1998) Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* **3** : 339-49.
 - 36) Morrison H, Ellison L and Taylor G (1999) Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular disease. *J Cardiovasc Risk* **6** : 7-11.
 - 37) Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C and DeRouen T (2000) Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* **284** : 1406-10.
 - 38) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL and Sempos CT (2000) Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease : the first National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* **27** : 49-55.
 - 39) Genco RJ, Trevisan M, Wu T and Beck JD (2001) Periodontal disease and risk of coronary heart disease. *JAMA* **285** : 40-1.
 - 40) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C and DeRouen TA (2001) Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *JADA* **132** : 883-9.
 - 41) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C and DeRouen TA (2002) Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis : a follow-up study. *J Dent Res* **81** : 186-91.
 - 42) Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH and Christen WG (2001) Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* **37** : 445-50.
 - 43) Danesh J (1999) Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus : Meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J* **138** : S 434-7.
 - 44) Beck JD and Offenbacher S (2001) The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases : a state-of-the-science review. *Ann Periodontol* **6** : 9-15.
 - 45) Kolltveit KM and Eriksen HM (2001) Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* **109** : 2-7.
 - 46) Madianos PN, Bobetsis GA and Kinane DF (2002) Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* **29** Suppl 3 : 22-36 ; discussion 37-

- 8.
- 47) Scannapieco FA, Bush RB and Paju S (2003) Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* **8** : 38–53.
- 48) Janket SJ, Baird AE, Chuang SK and Jones JA (2003) Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95** : 559–69.
- 49) Khader YS, Albashairh ZS and Alomari MA (2004) Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases : a meta-analysis. *J Periodontol* **75** : 1046–53.
- 50) Fardi A and Papadimitriou D (2007) Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. *Int Angiol* **26** : 197–205.
- 51) Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J and Arora R (2007) The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis : a meta-analysis. *Am Heart J* **154** : 830–7.
- 52) Shor A, Kuo CC and Patton DL (1992) Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary artery fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* **82** : 158–61.
- 53) Kuo C-C, Gown AM, Benditt EP and Grayston JT (1993) Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* **13** : 1501–4.
- 54) Kuo C-C, Shor A, Cambell LA, Fukushi H, Patton DL and Grayston JT (1993) Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* **167** : 841–9.
- 55) Melnick JL, Petrie BL, Dreesman GR, Burek J, McCollum CH and DeBakey ME (1983) Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* **2** : 644–7.
- 56) Hendrix MGR, Salimans MMM, van Boven CPA and Bruggeman CA (1990) High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* **136** : 23–8.
- 57) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M and Gence RJ (2000) Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* **71** : 1554–60.
- 58) Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R and Flores-de-Jacoby L (2002) Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol* **73** : 868–70.
- 59) Chiu B (1999) Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* **138** : S 534–6.
- 60) Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK and Okuda K (2004) Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol* **42** : 1313–5.
- 61) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr and Progulske-Fox A (2005) Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25** : 17–8.
- 62) Srisatjaluk R, Doyle RE and Justus DE (1999) Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* inhibit IFN- γ mediated MHC class II expression by human vascular endothelial cells. *Microb Pathol* **27** : 81–91.
- 63) Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC 3rd and Genco CA (2002) Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun* **70** : 257–67.
- 64) Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC and Chen W (2001) Role of periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* **6** : 41–7.
- 65) Qi M, Miyakawa H and Kuramitsu HK (2003) *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathol* **35** : 259–67.
- 66) Imamura T, Travis J and Potempa J (2003) The biphasic virulence activities of gingipains : activation and inactivation of host proteins. *Curr Protein Pept Sci* **4** : 443–50.
- 67) Herzberg MC and Meyer MW (1996) Effects of oral flora on platelets : possible consequences in cardiovascular diseases. *J Periodontol* **67** (Suppl) 1138–42.
- 68) Deshpande RG, Khan MB and Genco CA (1998) Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* **66** : 5337–43.
- 69) Dorn BR, Dunn WA Jr and Progulske-Fox A (1999) Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* **67** : 5792–8.
- 70) Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA and

- Amar S (2002) Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* **105** : 861-7.
- 71) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciaerelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papananou PN and Schmit AM (2003) Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23** : 1405-11.
- 72) Gibson FC, 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J and Genco CA (2004) Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* **109** : 2801-6.
- 73) Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL and Van Dyke TE (2003) Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immune* **71** : 6012-8.
- 74) Kinane DF and Lappin DF (2002) Immune processes in periodontal disease : a review. *Ann Periodontol* **7** : 62-71.
- 75) Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW and Genco RJ (2002) Interactions of oral pathogens with toll-like receptors : possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* **7** : 72-8.
- 76) Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, Luthringer D, Xu XP, Rajavashisth TB, Yano J, Kaul S and Arditi M (2001) Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* **104** : 3103-8.
- 77) Amberger A, Maczek C, Jurgens G, Michaelis D, Schett G, Trieb K, Eberl T, Jindal S, Xu Q and Wick G (1997) Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and HSP 60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell Stress Chaperones* **2** : 94-103.
- 78) Libby P (2000) Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis : inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* **86** (suppl.) : 3 J-9 J.
- 79) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP and Vinicor F (2003) Centers for Disease Control and Prevention ; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice : A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* **107** : 499-511.
- 80) Paraskevas S, Huizinga JD and Loos BG (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* **35** : 277-90.
- 81) 尾藤 睦 (2006) 歯周組織より注入した Interleukin-6 によるマウス肝臓での遺伝子発現. *愛院大歯誌* **44** : 51-62.
- 82) Champagne C, Yoshinari N, Oetjen JA, Riche EL, Beck JD, Offenbacher S (2009) Gender differences in systemic inflammation and atheroma formation following Porphyromonas gingivalis infection in heterozygous apolipoprotein E-deficient mice. *J Periodontal Res* (in press).
- 83) D'Aiuto F, Ready D and Tonetti MS (2004) Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* **39** : 236-41.
- 84) Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS and Haffajee AD (2003) Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* **74** : 1007-16.
- 85) Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willeit J, Schett G, Xu Q and Wick G (1999) Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae* : immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* **99** : 1560-6.
- 86) Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezawa H, Yoshie H and Hara K (2000) Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp 60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* **120** : 285-93.
- 87) Schett G, Metzler B, Kleindienst R, Moschèn I, Hattmannsdorfer R, Wolf H, Ottenhoff T, Xu Q and Wick G (1997) Salivary anti-hsp 65 antibodies as a diagnostic marker for gingivitis and a possible link to atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* **114** : 246-50.
- 88) Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, diGiovine F and Duff GW (1999) Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Peri-*

odont Res **34**: 353-7.
89) 吉成伸夫, 野口俊英 (2004) 歯周病と心臓血管疾患の関連性. 新しい健康科学への架け橋 歯

周病と全身の健康を考える. 財団法人ライオン歯科衛生研究所編, 175-87, 医歯薬出版株式会社, 東京.