

急性冠症候群患者における歯周病ケアと 血管内皮機能改善との関連について

(研究助成金 50万円)

代表研究者 特定医療法人 渡辺医学会 桜橋渡辺病院 不整脈科

二宮 雄一

[平成11年 鹿児島大学医学部卒業
平成20年 鹿児島大学大学院博士課程修了]

共同研究者	鹿児島市立病院	循環器内科	部長	濱崎 秀一
	〃	〃	科長	小川 正一
	〃	〃	医師	今村 春一
	〃	歯科口腔外科	科長	平原 成浩
	〃	〃	〃	新田 哲也

研究目的

歯周病は単に口腔内の病気ではなく、全身にさまざまな悪影響を及ぼす重大な原因疾患であると認識されてきている。疫学研究により、歯周病が循環器疾患のリスクを高める可能性が注目され (Tonetti MS, et al. J Clin Periodontol 2013; 40 Suppl 14: S24), 口腔ケアの重要性が再認識されている。しかし、歯周病が循環器疾患のリスクを高める発症機序については不明な点が多く、その因果関係について否定的な見解もある (Lockhart PB, et al. Circulation 2012; 125: 2520)。

一方、急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) の発症機序にはさまざまな要因が考えられているが、その一部に血管内皮細胞の障害に起因する炎症の惹起が考えられている。

そこで、われわれは急性心筋梗塞を含む ACS 患者において、歯周病ケアが血管内皮機能の改善に結びつくか否かを検証する。歯科医師が「専門的口腔ケア」と本人が行う日々の「セルフケア」指導を行い、その後、6-9か月間の歯周病ケアの実行度と歯周病の改善度ならびに内皮機能の改善度との相互の関連性についての検討を行う。

研究実施計画の概要

- ・当院に ACS の治療目的で入院し、血管内皮機能評価法である上腕動脈の FMD (flow-mediated dilation) 検査を受けた患者が対象となる。

- 歯周病の程度は、入院中に当院歯科口腔外科に依頼し、評価を行う。
- アセスメントとしては、3つの指標 [①アタッチメントレベル ②プラークコントロールレコード (Plaque Control Record; PCR) ③CPI (community periodontal index; 地域歯周疾患指数)] を用いる。
- 入院中の口腔ケアに関しては、専門的な知識と技術を持つ歯科医師と歯科衛生士によって「専門的口腔ケア」を行う。
- FMD 検査や歯周病の程度などのフォローアップは、経皮的冠動脈インターベンション 6 - 9 か月後の冠動脈造影検査の入院中に行う。その際、患者の歯周病ケアの実態について、アンケート調査を再度行う。

I はじめに

歯周病は単に口腔内の病気ではなく、全身にさまざまな悪影響を及ぼす重大な原因疾患であると認識されてきている。疫学研究により、歯周病が循環器疾患のリスクを高める可能性が注目され¹⁾、口腔ケアの重要性が再認識されている。しかし、歯周病が循環器疾患のリスクを高める発症機序については不明な点が多く、その因果関係について否定的な見解もある²⁾。また、「専門的口腔ケア」により、特別養護老人ホームの入所高齢者の誤嚥性肺炎の発生が予防できるとの報告がある³⁾。

一方、正常な血管内皮は血管の拡張と収縮、血管平滑筋の増殖と抗増殖、凝固と抗凝固作用、炎症と抗炎症作用、酸化と抗酸化作用を有しておりこれらのバランスにより血管トーンや血管構造の調節・維持に働いている。メタ解析によって血管内皮機能が心血管合併症の独立した予測因子であることが確認されている⁴⁾。さらに、急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) の発症機序にはさまざまな要因が考えられているが、その一部に血管内皮細胞の障害に起因する炎症の惹起が考えられている。

最近、歯磨き回数が多いことが心血管系疾患のリスク低下に寄与することが報告された⁵⁾。また、少ない歯磨き回数が血管内皮機能低下に関連するとの報告もある⁶⁾。しかしながら、歯磨きの回数だけでなく、歯磨きの質も重要と考えられる。

本研究の目的は急性心筋梗塞を含む急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) 患者において、歯周病ケアが血管内皮機能の改善に結びつくか否かを検証する。本研究を行うことで「専門的口腔ケア」による積極的な介入により、歯周病が改善しさらには血管内皮機能を改善することを証明できれば、ACSを含めた動脈硬化性疾患の発症抑制や医療費削減につながる可能性が期待できる。

II 方法

1. 対象

鹿児島市立病院に ACS の治療目的で入院し、血管内皮機能評価法である上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; FMD) 検査を受けた患者を対象とする。

(1) 選択基準

- ・急性心筋梗塞を含む急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) の患者
- ・本研究へ参加することに同意された患者

(2) 除外基準

- ・活動期の全身炎症性疾患, 膠原病, 悪性疾患を合併している患者

2. 試験計画

(1) 試験のデザイン, 症例登録・割付方法

侵襲のない介入研究で, 介入前後で比較評価を行う。

(2) 実施期間

研究期間: 2016年3月~2018年12月

登録期間: 2016年3月~2018年3月

観察期間: 6か月から最大9か月

(3) 歯周病の評価と専門的口腔ケアについて

歯周病の評価と専門的口腔ケアは研究分担者である歯科口腔外科医に依頼する。退院後にフォローするかかりつけ歯科医に対しては, 歯科口腔外科医から診療情報とともに本研究の情報も提供する。観察期間中のかかりつけ歯科医による専門的口腔ケアについての回数等については特に定めない。また, 歯科治療に関しては, 必要時に実施してよいこととし, 制限しない。

(4) 中止基準

- ・患者から同意撤回の申し出があった場合
- ・担当医が研究を中止した方が良いと判断した場合

3. 検査項目とスケジュール

(1) 調査項目

▶患者情報

- ・年齢, 性別, 身長, 体重, 病歴, 喫煙歴, 併用薬

▶心臓についての評価

- ・入院時の心臓カテーテル治療 (PCI) の情報
- ・PCI 後 6 ~ 9 か月に実施する冠動脈造影検査 (CAG) の情報

▶ 歯周病の評価

歯周病の程度はアセスメントとして、以下の3つの指標を用いて、歯科医師と歯科衛生士が同意取得時とPCI後6～9か月に実施する冠動脈造影検査（CAG）の入院時に実施する。

- ① アタッチメントレベル：歯肉が歯に付着する位置、すなわち歯肉溝底部やポケット底部の位置。歯周病の進行や改善の指標として用いられる。
- ② プラークコントロールレコード（Plaque Control Record; PCR）：口腔内清掃度を表す指標で、プラーク染色液を用いて歯肉辺縁部歯面のプラークの付着状態を判定する。＜計算式＞着色歯面数／全歯面数×100＝PCR（％）
- ③ CPI（community periodontal index; 地域歯周疾患指数）：1982年にWHOが歯周治療の必要度を評価する国際的方法として発表した。WHOが考案したプローブを使用し、口腔内を6分割して10歯を代表歯として選び、プロービングを中心に評価する。その評価（Code）に応じて治療の必要度を判定する。短時間（1～3分）で容易に診査でき、しかも国際的に相互比較ができる利点がある（図1）。

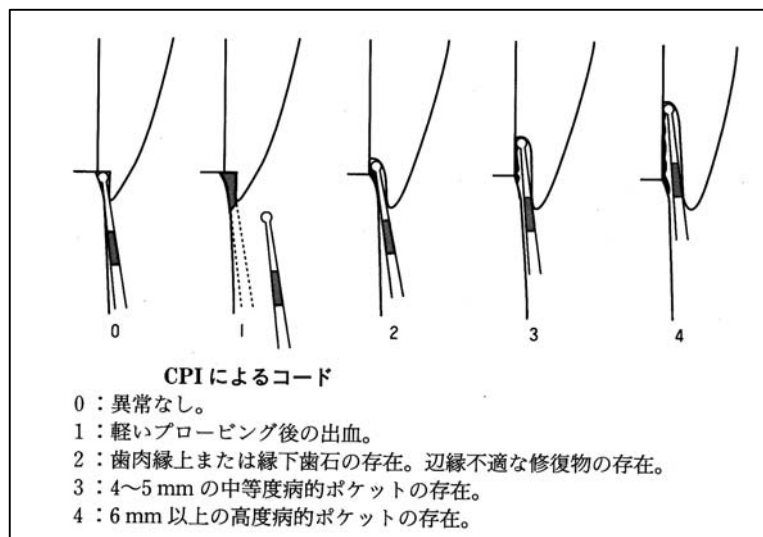


図1

▶ FMD 検査

血管内皮機能は、血管内皮細胞からの一酸化窒素（NO）の分泌に依存する反応である血管拡張反応として評価可能である。現在最も一般化されている血管内皮機能評価法である FMD 検査を用いて、血管内皮機能の評価を同意取得時とPCI後6～9か月に実施する冠動脈造影検査（CAG）の入院時に行う。

冠動脈においても、カテーテルとドップラーガイドワイヤーを用いて、血管作動物質を直接投与して血管径や血流量を測定することにより内皮機能の評価することが可能である⁷⁾。しかし、上腕動脈での測定が簡便かつ非侵襲的で、検査時間も比較的短時間であり、患者への負担も少ないことから、本研究ではFMD検査を用いる。

患者が空腹かつ安定状態にあり、薬剤を服用する前に評価する。まず高解像度超音波装置を用いて上腕動脈を長軸にて抽出し、安静時血管径を測定する。安静時血管径を測定し終えた後、前腕部をマンシェットにて5分間駆血し、その後解放することによってずり応力を惹起させ、内皮依存性の血管拡張度を測定する。 $\%FMD = [(反応充血時拡張血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径] \times 100(\%)$ 。血管内皮機能が低下しているとNO産生が少なくなり、FMD値は低下する。

その後、ニトログリセリン (NTG) 誘発性内皮非依存性血管拡張反応 (nitroglycerin-mediated dilation; NMD) を測定する。この検査は、NTGを用い血管平滑筋自体の血管拡張反応を評価する。方法として、FMD測定後、上腕動脈径が前値に回復したあと、NTG舌下錠 (ニトロペン® 舌下錠 0.3mg) 1錠舌下後、連続的に動脈径を拡張 (3~5分程度で最大拡張が得られる) から基礎値に戻るまで記録する。 $\%NMD = [(NTG 舌下時最大拡張血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径] \times 100(\%)$ 。

▶血液検査

- TC, TG, HDL-C, LDL-C, 血糖, CRP

▶歯磨き習慣についてのアンケート調査

- 同意取得時
- PCI 後 6 ~ 9 か月に実施する冠動脈造影検査 (CAG) の入院時

(2) スケジュール

	同意取得時	PCI 6 - 9 か月後 (冠動脈造影検査入院時)
心臓についての評価	入院時 PCI	CAG
FMD 検査	○	○ ^{※1}
歯周病の評価	○	○
血液検査	○	○
歯磨き習慣 (アンケート調査)	○	○

※1 入院後、冠動脈造影検査 (CAG) 前までに実施

4. 評価項目と解析方法

(1) 主要評価項目 Primary endpoint

歯周病ケア実施前後の血管内皮機能 (FMD) 値の変化率

6 ~ 9 か月間の歯周病ケアの実行度と歯周病の改善度ならびに内皮機能の改善度との相互の関連性

(2) 統計学的手法

カイ二乗検定, t 検定, 多変量解析

5. 倫理的配慮

本研究は平成28年 (2016年) 3月3日に鹿児島市立病院で開催された外部委員を含めた倫理委員会である「平成27年度第10回鹿児島市立病院治験及び臨床研究審査委員会」において承認されている。

Ⅲ 結果

参加の登録は59例であった。うち PCI 後 6 – 9 か月後のフォローアップが2017年12月時点で実施できている症例は31例であった。

参加時のベースラインの属性を（表）に示す。平均年齢 64 ± 12 歳，女性 12 例（20%）であった。

CPI (community periodontal index; 地域歯周疾患指数) によるコードでは4–5mm の歯周ポケットがあれば中等度，6mm 以上の歯周ポケットがあれば高度病的ポケットとなる。中等度病的歯周ポケットを持つ症例 49 例（84%），高度病的歯周ポケットを持つ症例 29 例（49%）であった。

表 患者背景

患者背景	合計 (n=59)
年齢 (歳)	64 ± 12
性別 (男/女)	47/12
既往歴 (n/%)	
高血圧症	36 (61)
高脂血症	41 (69)
糖尿病	18 (31)
smoker	32 (54)
陳旧性心筋梗塞	2 (3)
心房細動	5 (8)
内服薬 (n/%)	
β 遮断薬	41 (69)
スタチン	58 (98)
硝酸薬	33 (56)
利尿薬	22 (37)
ACE-I or ARB	53 (89)
OAC	8 (14)
FMD (%)	4.95 ± 2.81
NMD (%)	13.7 ± 7.8
歯数 (本)	22 ± 8
歯磨き回数 (回)	1.88 ± 0.92
歯磨き時間 (分)	4.6 ± 4.96
歯周ポケット (4-5mm) を持つ患者 (n/%)	49 (84)
歯周ポケット (6mm 以上) を持つ患者 (n/%)	29 (49)
Plaque control record (%)	50.4 ± 24.3

1. 介入前後での比較について

介入前後での血管内皮機能評価法である FMD (flow-mediated dilation) の検討では，介入前 $5.1 \pm 2.6\%$ に対して，介入後 $4.4 \pm 2.3\%$ と改善は認められなかった。一方，内皮非依存性血管拡張反応である NMD (nitroglycerin-mediated dilation) は，介入前 $13.1 \pm 6.6\%$ に対して，介入後 $17.3 \pm 8.2\%$ と介入前後で改善傾向であるものの有意差はみられなかった ($p=0.07$)。

2. 介入後の歯周病の改善度と内皮機能との相互の関連性

まず、介入前後での歯周病の改善度を評価した。

プラークコントロールレコード (Plaque Control Record; PCR) : 口腔内清掃度を表す指標は、介入前 50.7%に対して、介入後 43.1%と改善傾向であるものの有意差はみられなかった ($p=0.34$)。

CPI は残歯が10歯なければ評価できないことから、病的歯周ポケットを有する本数での介入前後の比較を行った。中等度病的歯周ポケットを有する本数は介入前 4.96本に対して、介入後 4.89本であり、改善は認められなかった。また、高度病的歯周ポケットを有する本数は介入前 0.84本に対して、介入後 1.10本であり、介入後に増加している傾向がみられたが有意差はみられなかった ($p=0.718$)。

介入後の PCR と歯磨き回数との関連性について検討し (図 2), 弱い負の相関 ($r=-0.39$) を認めた ($p<0.05$)。次に、歯周病の改善度と 8 か月時点の FMD との関連性を検討した。PCR の改善あり群 ($n=20$) となし群 ($n=9$) で比較を行った (図 3)。2 群間で FMD 値に有意差はみられなかった ($p=0.41$)。

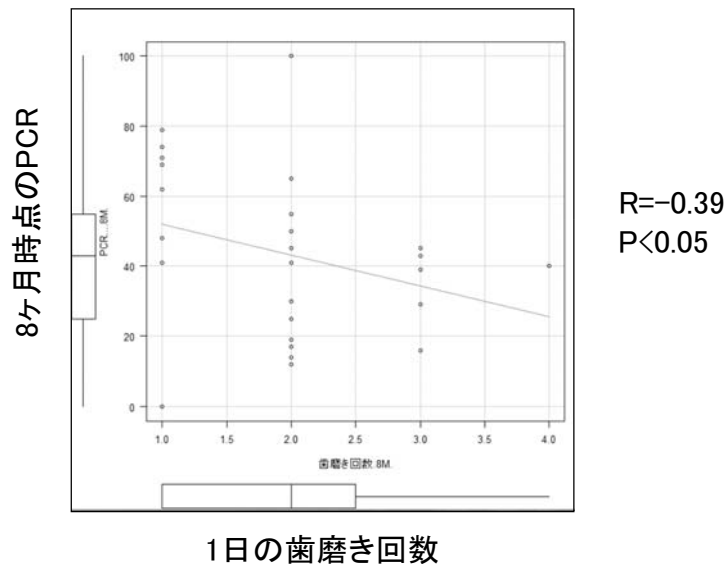


図 2 PCR と歯磨き回数の相関

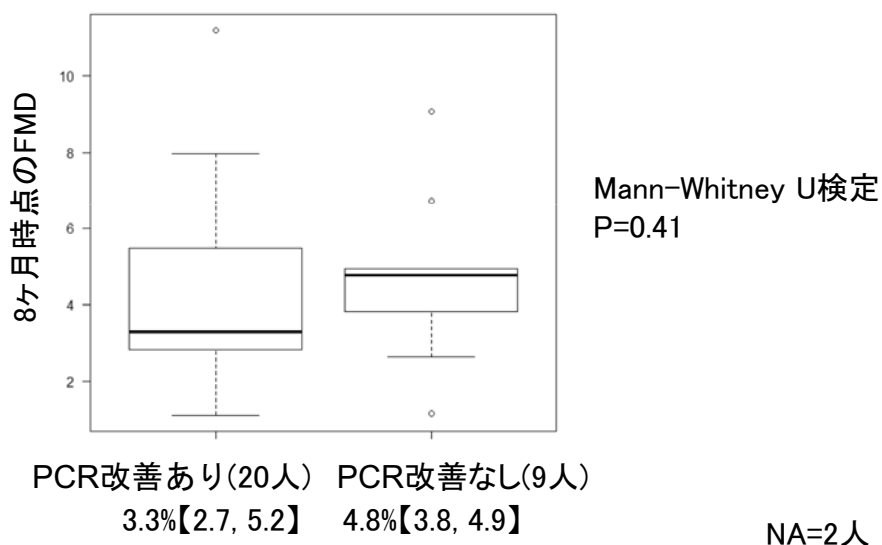
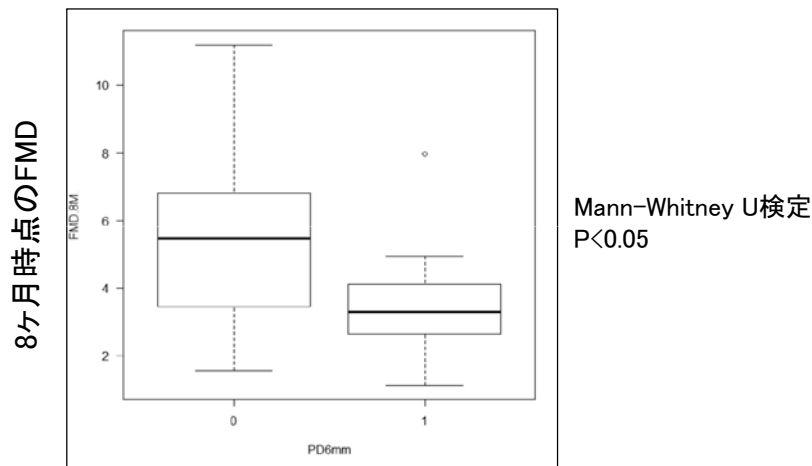


図 3 PCR 改善の有無による FMD 値の比較



高度病的ポケット歯なし(12人) 高度病的ポケット歯あり(17人)
 5.5%【3.7, 6.8】 3.3%【2.6, 4.1】 NA=2人

図4 高度病的ポケット歯の有無による FMD 値の比較

介入後の 6 mm 以上の高度病的ポケット歯あり群 (n=12) となし群 (n=17) で比較を行った (図4)。高度病的ポケット歯なし群の方が FMD 値は良い傾向であった (p<0.05)。

FMD のデータを補強するために血管内皮機能や炎症のバイオマーカーの測定を公益財団法人総合健康推進財団の助成金を用いて行った。2017年12月末までの症例の蓄積を待って、採血検体の提出を行っており、測定結果の解析中であり、結果は別途発表させていただきたい。

IV 考察とまとめ

本研究では、「専門的口腔ケア (プロフェッショナルケア)」による介入前後での血管内皮機能に改善はみられなかった。今後、糖尿病、脂質異常、高血圧、喫煙などの心血管病のリスク因子、内服薬剤の影響、心臓リハビリなどの交絡因子の影響を検討する必要があると考えられた。

歯周病は、歯と歯茎との境目にある溝 (歯周ポケット) にたまった細菌の塊 (デンタルプラーク) が原因で発症する。介入後の口腔内の清掃度を表すプラークコントロールレコード (PCR) と歯磨き回数との間には負の相関を認めたが、PCR と血管内皮機能との関連は認められなかった。一方、少ない歯磨き回数が血管内皮機能低下に関連するとの報告もある⁶⁾。この研究では、歯磨き回数が1回/日以下の患者群は、2回以上の患者群と比較して FMD 値が低い結果となっている。本研究では歯磨き回数が多いほど、プラーク付着率 (PCR) は低くなり、良い歯磨きができていると判断できる結果となった。しかし、PCR 改善の有無と血管内皮機能改善との関連は認められなかった。この結果は、血管内皮機能の改善には歯磨きの「回数」だけでなく、「歯磨き+専門的口腔ケア」が重要であることを示唆しているのかもしれない。

また、介入後の高度病的ポケット歯を有することは血管内皮機能低下の予測因子となる可能性が示唆

された。この結果から、本研究では中等度以上の歯周病を有している症例が多く、専門的口腔ケアによる積極的な介入により、高度病的ポケット歯を減少あるいは中等度病的ポケット歯から高度病的ポケット歯への進行を防ぐことができれば、血管内皮機能の改善に結びつく可能性が示唆された。

デンタルプラークの成熟を抑えるプラークコントロールは、本人が行う日々の「セルフケア」と熟練した術者が行う「プロフェッショナルケア」に大別される。日々の正しい歯磨き（セルフケア）を続けることが歯周病の一番の予防法であるが、「セルフケア」のみでは磨き残しがない完全な口腔清掃は不可能であり、「プロフェッショナルケア」の効果的な導入が重要と考えられる。

本研究の問題点であるが、2017年12月現在、フォローアップが31症例しかできておらず、残りの症例データを含めて検討を行いたいと考えている。また、今回の研究期間内では、症例の経過観察期間が必要であるため、採血結果の検証まで到達できなかったが、今後1年以内にこれを実行し、本研究から得られたデータの有用性を検証することが今後の展望である。

健康な歯茎を保ち、健康な歯で食事をおいしく食べることは、健康で快活な日常生活を過ごすための必要条件であることを今後も検証していきたい。

V 結 論

急性心筋梗塞を含む急性冠症候群（acute coronary syndrome; ACS）患者において、歯周病ケアにより高度病的ポケット歯を減らせることができれば血管内皮機能の改善に結びつく可能性が示唆された。

VI 謝 辞

本研究への助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深く感謝いたします。

【参考文献】

- 1) Tonetti MS, et al. J Clin Periodontol 2013; 40 Suppl 14: S24
- 2) Lockhart PB, et al. Circulation 2012; 125: 2520
- 3) Yoneyama T, et al. Lancet 1999; 354: 515
- 4) Lerman A, et al. Circulation 2005; 111: 363
- 5) de Oliveira C, et al. BMJ 2010; 340: c2451
- 6) Kajikawa M, et al. Circ J 2014; 78: 950
- 7) Ninomiya Y, et al. Heart Vessels 2008; 23: 83