

## 4.2.1 歯周病と循環器疾患



#### 4.2.1 歯周病と循環器疾患 レビュー文献一覧

1. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559-69.
2. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004 Aug;75(8):1046-53.
3. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec;8(1):70-8.
4. Joshipura KJ & Douglass CW (2002) Oral and cardiovascular disease associations do not call for extraction of teeth. *J Evid Base Dent Pract* 2002;2:261-6.
5. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:22-36.

質の 順番  II III IV	テーマ	歯周病と循環器疾患のリスクとの関連 (メタアナリシス)
	わかった こと	歯周病は、将来起こるであろう循環器疾患のリスクを、歯周病の無い人と比べて約19%増加させる。
	出典	Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 2003;95:559-69 Janket <i>et al.</i>

論文の要約

本論文の目的は、心疾患のリスクファクターとしての歯周病を定量的に結論づけるため、今までに刊行された研究と要約を分析する事で、研究間での相反する結果の原因を調査する事である。

1980年以降の全ての文献をMEDLINEで検索し、さらにそれぞれの参考文献も調べた。リスク比、信頼区間、統計学的に有意かを示す有意確率が報告されているか、あるいは計算することができる9つのコホート研究を選択した。4人の評価者がそれぞれリスク比、信頼区間、有意確率を論文から抽出し、交絡因子の調整の程度も評価した。将来起こるであろう循環器疾患のリスクは、歯周病の無い人に比べ歯周病のある人は、リスク比1.19だった。65歳以下に層別化した分析では、リスク比1.44であった。発作に限定した場合のリスク比は2.85であった。歯周病は将来起こるであろう循環器疾患のリスクを19%増加させ、65歳以下では顕著な増加(44%)がみられた。

表・グラフでみてみると

表・グラフの見方：

この研究で採用した論文の追跡期間、対象者数、心疾患発症数、リスク比、対象者の年齢。各論文で対象者数が異なるので、この点を考慮して数学的に総合的なリスク比を求める方法がメタ分析である。リスク比は、歯周病があると何倍心疾患になりやすいかを示す数値。リスク比の95%信頼区間が1をまたいでいるものは統計学的に有意差なし。これらのデータをメタ分析で統合するとリスク比1.19が得られる。

著者	研究デザイン	追跡期間(年)	対象者数	心疾患発症数	リスク比	95%信頼区間	対象者の年齢
Beck	前向きコホート	18	1147	207	1.49	1.07-2.15	21-80
DeStefano	前向きコホート	14	9760	1425	1.25	1.06-1.48	25-75
Genco	前向きコホート	10	1372	68	2.68	1.3-5.50	60歳以下
Howell	前向きコホート	12.5	22037	2042	1.01	0.86-1.15	40-84
Hujoel	前向きコホート	8-10	8032	1265	1.14	0.96-1.36	25-74
Joshiyura	前向きコホート	6	44119	757	1.04	0.86-1.25	60歳以下
Mattila	前向きコホート	7.2	214	52	1.21	1.08-1.36	65歳以下
Morrison	前向きコホート	21	10368	416	2.15	1.25-3.72	35-84
Wu	前向きコホート10年以上		9962	803	1.17	1.04-1.31	25-74

質の 順番	テーマ	歯周病と冠動脈疾患、脳血管疾患との関連性
II	わかった こと	歯周病に罹患することは冠動脈疾患と脳血管疾患罹患の可能性が高くなるようであるが、両者間に強い関連性があるとは言えない。
III	出典	Periodontal Diseases and the Risk of Coronary Heart and Cerebrovascular Diseases: A Meta-Analysis. Journal of Periodontol 2004; 75:1046-1053 Khader <i>et al.</i>
IV		

論文の要約

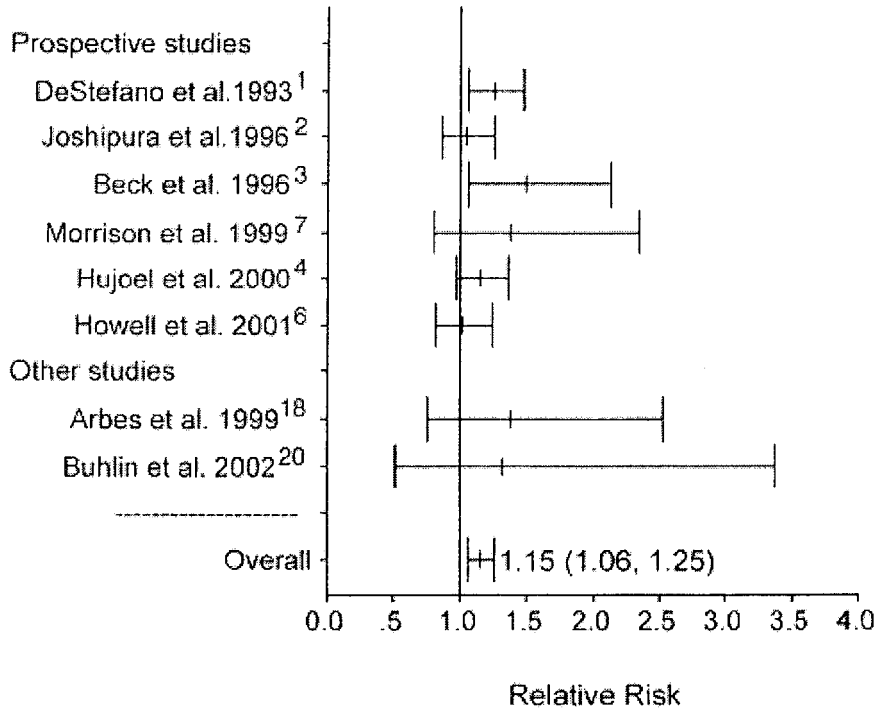
歯周病と全身疾患との関連性に関する多数の研究が行われてきた。本論文では特に歯周病と冠動脈疾患 (CHD)、脳血管疾患 (CVD) との関連性をこれまでの研究結果を系統的に考察することにより調べた。

1966-2002年の間に出版された研究のうち歯周病と冠動脈疾患、脳血管疾患について調べられた292の文献から、両者の関連性を研究するのに適すると考えられる7つのコホート研究と、3つの横断研究、1つの症例対象研究を選び出し、それらの結果を元にメタ分析を行った。その結果、歯周病患者は健常者より1.15倍 (95%CI: 1.06-1.25 P=0.001) 冠動脈疾患の危険率が高くなり、また同様に1.13倍 (95%CI: 1.01-1.27 P=0.032) 脳血管疾患の危険率が高くなることが示された。しかしながら対象としたそれぞれの研究において、歯周病以外に影響を及ぼしていると考えられる因子、交絡因子等の存在の可能性も疑われ、総合的に考慮してそれぞれの両者間に強い関連性があるとは言えないと結論できる。

表・グラフでみると

表・グラフの見方：

本研究で採用した論文の各リスク比（歯周病があると冠動脈疾患に何倍なりやすいか）を横の棒グラフで表したもの。各研究によってリスク比は異なり、研究によって1をまたいでるものも存在する。1をまたいでいる場合は統計学的に有意差がないことを示している。これらの各論文の結果をメタ分析でまとめたものが一番下に示してあるが、この結果から、歯周病があると1.06から1.25倍程度冠動脈疾患になりやすいといえる。



質の 順番	テーマ	歯周病と循環器疾患、脳卒中とのリスクの関係
II	わかった こと	歯周病は循環器疾患、脳卒中とは関連性があるとはいえない。
III	出典	Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke. A Systematic Review. <i>Ann Periodontol</i> 2003;8:38-53 Scannapieco <i>et al.</i>
IV		

論文の要約

この論文の目的は歯周病が粥状動脈硬化症、心血管系疾患、末梢血管疾患の発症、進行に影響するかに焦点を当て、適切にすべての文献を確認し、批判的に評価、解釈し、その後の追加研究の方向性を指摘することである。

まず、最初にデータはMedline, Pre-medline, Medline Daily Update, the Cochrane Control Trial Register (1966年から2002年3月まで)で検索し、1526の文献が集められたが、最終的に31(8つの症例対照研究、18の横断研究を含む)を選択し、分析がなされた。各々の結果として、口腔衛生状態と粥状動脈硬化性循環器疾患に関連した5つの症例対照研究をまとめるとイベント発生率との関連性が示された。

15の横断研究では11の文献で歯周病とCVDとは適度な関連性があるとし、他の4つの文献は歯周病と狭心症、もう1つの文献は歯周病と末梢血管疾患との関係を示している。その他の研究では粥状動脈硬化症を誘導する疾患と関連する様々なパラメーター(C反応性タンパク、フィブリノゲン、白血球、コレステロール、サイトカイン)と歯周病との関連について考えるメカニズムについても示唆している。

コホート研究でもリスク比、オッズ比、加重平均の差などで比較したものの、メタ分析による評価は行えなかった。なぜなら、これらの文献は研究のデザイン、評価の方法、対象者の違いなどの異質性によるためである。

それらの結果をまとめるとほとんどの文献は歯周病と粥状動脈硬化症、循環器疾患、脳卒中との間は適度な関係があるが、数種類の文献はこの関係を示していないとしている。また、歯周病の定義や計測の欠落が結果の解釈を難しいものになっている。

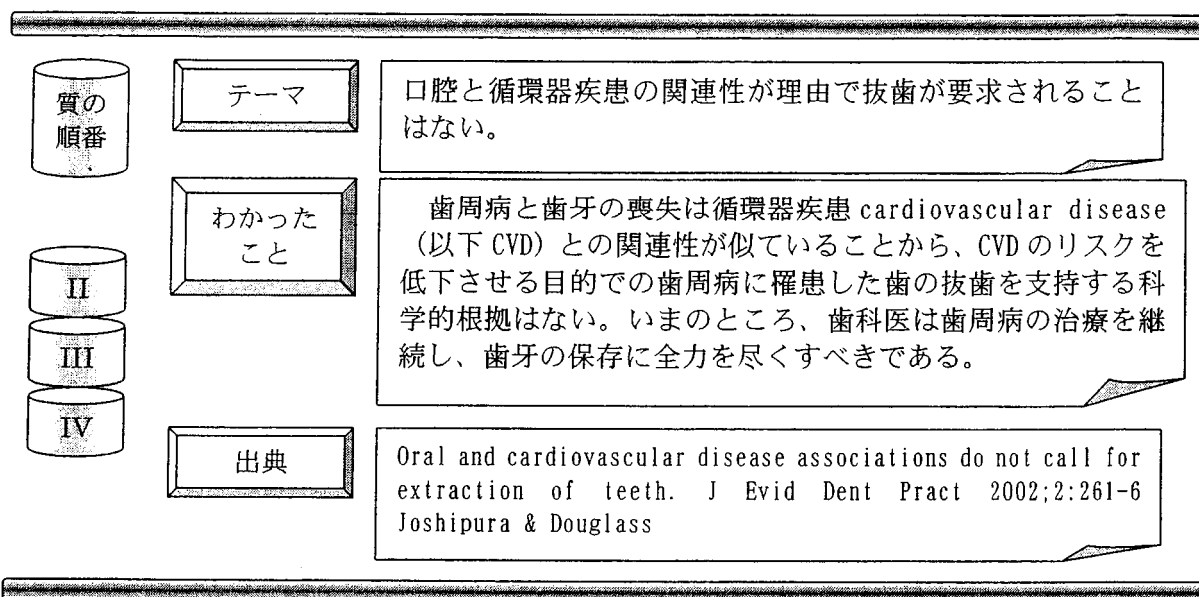
今後課題として、大規模な長期のわたる疫学研究、調査の研究がこの関連を確認し、原因を決定するのに必要であろう。



表・グラフでみてみると

**表・グラフの見方：**  
 この文献では選択した文献を4段階に評価、分類して、口腔衛生とアテローム性心疾患の関係を下記のように、参加者、口腔内の評価法、心血管系疾患の評価、考察を評価した。ここでは彼らの考えた最も上位にランクづけられた研究を選び、表にし、その結果を載せた。

研究者 年代	研究の母集団	口腔内評価	心血管系の評価	考察
Simonka et al 1988	実験群：211名以前に心臓発作のあった男性 対照群：336名の心臓発作の経験のないヒト	KEP index (DMF：う蝕、歯牙喪失、修復処置) CPITN 指数	明らかに心筋梗塞と診断された	心臓発作のあった50歳以上の患者で CPITN また歯周外科の必要であったものにおいて有意差があった。 DMF ではケースとコントロールにおいて有意差はなかった。
Mattila et al 1989	実験群：50歳以上の40名の男性65歳以下の60名の女性 対照群：実験群の年齢、性別に相応した102名	Dental Severity Index う蝕、歯周病、根尖病変、歯冠周囲炎の総計	EKG と高い酵素レベルから心筋梗塞の根拠がある(クレアチニン フォスフォキナーゼ イソエンザイム MB)	社会的地位、喫煙、血清脂質、糖尿病に対し補正後にコントロール群より急性心筋梗塞を持つ患者では口腔衛生はあきらかに悪い
Mattila et al 1993	以前に心血管系疾患になった100名 コントロールなし	垂直的骨吸収、根尖病変、う蝕、歯冠周囲炎、根分岐部病変の数の総計	血管造影法による冠状動脈閉鎖の程度	男性で歯科における炎症と重度の冠状アテローム症との間に有意に関連がある 女性の場合関連性ない
Mattila et al 2000	実験群：心血管系疾患と証明された85名の男女 対照群：性別、年齢が実験群に相応した53名	ブローピング値、根分岐部からのスコアの総計；う蝕歯、埋伏歯、根尖病変、垂直性の骨吸収、分岐部病変の数を列挙したレントゲン診査	臨床的または血管造影により心筋梗塞と診断された被験者	歯科的指標（臨床的、レントゲンの）が高いがコントロール群より冠動脈性心疾患において有意差はない
Emingil et al 2000	実験群：急性心筋梗塞を持った60名 対照群：慢性冠動脈性心疾患を持った60名	歯牙喪失、歯牙修復ポケットの深さブローピング時の出血	急性心筋梗塞の患者は治療のため病院に入院した。心電図、血清酵素のレベルにより確認された。慢性冠動脈性心疾患患者は最近の急性心筋梗塞の既往ではなく、心筋梗塞の既往を持つ。	Bop の%、4mm 以上の部位、修復の数、喫煙、トリグリセリドのレベルの示したロジスティック回帰分析は急性心筋梗塞の患者を有意の増加させた。(p<0.05) これらの結果は歯周疾患が急性心筋梗塞と関係があるかもしれないということを示唆している。



論文の要約

この研究の目的は抜歯を行うことが CVD のリスクを減少させることができるかどうかを知るために、歯周病、歯牙の喪失、CVD の関連性を研究した論文をレビューすることである。歯周病と歯牙の喪失両方の冠動脈疾患 (coronary heart disease : CHD) もしくは脳卒中との関連性を評価したすべての出版されたコホート研究をこのレビューに含んだ。文献検索は Medline を使い、検索された 105 の研究のうちこのレビューに適する 6 つのコホート研究が選択され分析に含まれた。これら 6 つの研究について 2 人の評価者が独立してデータを要約した結果、リスク比 relative risk (以下 RR)、95%信頼区間について完全な一致があり、最終的なサンプルサイズについては多少の差はあったが二人の間で議論され同意が得られた。8 の比較のうち 1 つを除いて、歯牙の喪失と CHD と心臓発作への関連の強さは歯周病であるのと同様かそれ以上であった。各研究共通の他のリスク因子を補正した後の歯周病と CHD の関連性は、研究間で RR が 1.01-1.37 であった。(つまり、歯周病がある人はない人に比べて、CHD のリスクが 1%~37%上昇する。) 一方、歯牙の喪失と CHD は、研究間で RR は 1.01-1.90 であった。(1%~90%上昇)。歯周病と脳卒中の関連性は RR は 1.01-2.11 であり、一方 tooth loss と脳卒中は RR は 1.07-1.63 であった。結論として、歯周病および歯牙の喪失の CHD、脳卒中への関連性は同等であったため、CVD のリスクを減少させる目的で、歯周病に罹患した歯牙の抜歯を支持する科学的根拠はない。

表・グラフでみてみると

表・グラフの見方：

この研究で採用した論文の対象者数、対象者、追跡期間、リスク比。各論文で比較した口腔内の状態が異なる。

リスク比は、歯周病があると何倍心疾患になりやすいかを示す数値。リスク比の 95%信頼区間が 1 をまたいでいるものは統計学的に有意差なし。多くの研究でリスク比の 95%信頼区間が 1 をまたいでおり統計学的有意差が認められない。

著者	対象者数	研究対象者	追跡年	比較	アウトカム	リスク比	95%信頼区間
DeStefano	5041	NHANES I	14	歯周病と歯肉炎	心疾患	1.25	1.06-1.48
DeStefano	5398	NHANES I	14	無歯顎者と歯肉炎	心疾患	1.23	1.05-1.44
Joshiyura	43316	医療従事者	6	歯周病の有無	心疾患	1.04	0.86-1.25
Joshiyura	38354	医療従事者	6	歯周病と現在歯数 0-10本と25本以上	心疾患	1.32	0.98-1.77
Hujoel	5611	NHANES I	21	無歯顎者と有歯顎者	心疾患	1.14	0.96-1.36
Hujoel	4027	NHANES I	21	歯周病の有無	心疾患	1.16	
Howell	22037	内科医	12.3	歯牙喪失	致命的でない心疾患	1.01	0.82-1.24
Howell	22037	内科医	12.3	歯周病と歯肉炎	致命的でない心疾患	1.01	0.87-1.17
Morrison	1441	カナダ人	23	無歯顎者と歯肉炎のない者	致命的な心疾患	1.37	0.80-2.35

注) NHANESはアメリカの一般人を対象とした調査

質の 順番	テーマ	歯周病は冠動脈疾患のリスクを増加するか？
II III IV	わかった こと	歯周病と冠動脈疾患のリスクの増加との関連についての結果は、さまざまな研究の違い（エビデンスのレベル）があるが一致した見解を持たない。（コホート研究では 50%（4/8）、症例対照研究では 75%（3/4）、横断研究では 50%（2/4）の研究で歯周病と冠動脈疾患に関連があると報告している。）
	出典	Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? J Clin Periodontol 2002; 29(suppl. 3): 22-36 Madianos <i>et al.</i>

### 論文の要約

このシステマティックレビューの目的は、歯周疾患が冠動脈疾患（CHD）のリスクの増加と関連があるかどうかを決定することである。文献検索は、歯周疾患に関する様々な面（臨床、微生物、免疫）と CHD や PLBW の臨床結果とを扱った臨床試験を見極めるために行なわれた。同様に横断研究、症例対照研究、コホート研究についても行なわれた。歯周病-CHD の関連は 8 つのコホート研究、4 つの症例対照研究および 4 つの横断研究において評価された。メタアナリシスは研究の不均一性が大きいために行なわれなかった。とくに歯周病の計測に関しては全額にわたるプロービング評価から質問票までの変動があった。パーセンテージに関しては、コホート研究の 50%（4/8）、症例対照研究の 75%（3/4）、横断研究の 50%（2/4）は歯周病の臨床的な測定値と CHD に有意な関連があると報告していた。

歯周病と CHD のリスクの増加を結びつけるエビデンスは限られたものである。これまで観察された関連を確認するため、様々な集団における関連の妥当性を調べ、本質的に歯周疾患が原因であるかどうかを確立し、CHD のリスクを減少するために歯周治療の介入で起こりうる利益を決定するためには、新たによくデザインされた観察研究及び介入研究が必要であるとはっきり言える。

表・グラフでみてみると

表・グラフの見方：

本研究で採用した論文の各オッズ比 (OR) あるいはリスク比 (RR) (歯周病があると心疾患に何倍なりやすいか) を表したものを、括弧の中は信頼区間を示し、真の値があるであろう比を示している。研究によってその区間は異なり、それが1より大きいものは有意差あり、1を含む場合は統計学的に有意差がないことを示している。これらの各論文の結果は非常にばらつきが見られるが、研究のタイプがかなり異なることが理由でメタ分析されなかった。

Beck	コホート研究	18	男性1094名	21-80	OR 1.5 (1.04-2.14) Fatal CHD only 1.9 (1.10-3.43)
Jansson	コホート研究	26	1393名	18-66	OR 1.3 (0.8-2.1) < 45 only 2.0 (0.7-5.8)
DeStefano	コホート研究	16	9760名	25-74	RR 1.25 (1.06-1.48) Men < 50 only 1.72 (1.10-2.68)
Morrison	コホート研究	22	9331名	35-84	RR 1.37 (0.80-2.35) < 70 only 3.39 (1.11-10.4)
Hujoel	コホート研究	21	8032名	25-74	HR 1.14 (0.96-1.35)
Joshiyura	コホート研究	6	43316名の男性医療従事者	40-75	RR 1.04 (0.86-1.25)
Howell	コホート研究	13	22037名男性内科医	40-84	RR fatal CVD 1.00 (0.79-1.26) MI 1.01 (0.82-1.24)
Matilla	コホート研究	7.2	心疾患患者214名	65歳以下	OR 1.20 (1.06-1.35) (per unit TDI)
Lopez	ケースコントロール研究		心疾患患者27名と健常者34名	30-50	OR 3.17 (1.31-7.65) (per mm AL)
Matilla	ケースコントロール研究		心疾患患者85名と健常者46名	平均57	OR 0.99 (0.89-1.12) (per unit CPSS)
Matilla	ケースコントロール研究		心疾患患者35名と健常者53名 男性CHD患者	28-68	OR 1.40 (1.11-1.78) (per unit PTGI)
Matilla	ケースコントロール研究		心疾患患者100名と健常者102名	65歳以下	OR 1.26 (1.05-1.50) (per unit TDI)
Person	横断研究		心疾患患者77名と健常者987名	60-75	OR 1.412 (SE 0.130) P-value = 0.008
Arbes	横断研究		心疾患患者208名と健常者5356名	40-90	OR >0-33% AL >=3mm: 1.38 (0.75-2.54) >33-67% AL >=3mm: 2.28 (1.18-4.39) >67-100 AL >= 3mm: 3.77 (1.64-9.74)
Katz	横断研究		心疾患患者80名と健常者934名	26-53	
Buhlin	横断研究		心疾患患者49名と健常者2385名	20-84	OR Age 41-84 N = 1577 loose teeth: 0.98 (0.32-3.04 deep pockets: 1.32 (0.51-3.38)

注) OR: オッズ比、RR: リスク比、HR: ハザード比

