

翻訳論文: コロナ渦であっても歯周治療を受けていない患者は ICU に入ったり、死亡する

⑨ 歯周炎と COVID-19 感染症の重症度の関連性: 症例対照研究

翻訳: 佐々木脩浩、佐々木紀子、

廣瀬立剛、 廣瀬邦子

[ナダイヤ・マラウフ](#) 他

1 序論

コロナウイルス SARS-CoV-2 は、コロナウイルス(SARr-CoV)と同族の重症急性呼吸器症候群の系統であり、コロナウイルス科に属し、2019 コロナウイルス感染症(COVID-2019)と呼ばれる疾患の原因因子である。この気道感染症の発生は、2020年12月22日の時点で、7500 万人を超える感染者数とおよそ 160 万人の死者数という結果につながっている(WHO、[2020b](#))。ほとんどの COVID-19 患者は症状が軽いものの(ファン他、[2020](#))、感染者の 14%近くは症状が深刻に悪化し入院と酸素供給が必要となり、5%が集中治療室(ICU)へ収容され、約 2%が死亡している(NCPERE、[2020](#))。多くの場合において重度の事例は、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)や敗血症、敗血症性ショックを併発し、多臓器障害に繋がっている(ヤン ユ他、[2020](#))。重度の COVID-19 と ARDS を併発している患者は(メータ他、[2020](#))、多くの場合、免疫反応が悪化しており、炎症性サイトカインの過剰なレベルと広範囲に及ぶ組織の損傷によって特徴付けられる、いわゆる *サイトカインストーム症候群*である(ヤン シェン他、[2020](#))。事実上、COVID-19 の死亡率は、血清中のインターロイキン-6(IL-6)、C 反応性タンパク質(CRP)、D-ダイマー及びフェリチンの上昇と関連付けられ(チェン他、[2020](#); ルアン他、[2020](#))、疾患の重症度とウイルス性の治療抵抗性過剰炎症の明

確な関連を示唆している。さらに、COVID-19 感染症の重症度は、併存症(例: 高血圧症、糖尿病、循環器疾患)を患う患者(ウー他、[2020](#))、高齢及び肥満(ジョー他、[2020](#))と関連付けられている。しかし、臨床転帰の悪化につながる特定のリスクファクターはよくわかっていない。COVID-19 における口腔の役割は、物議を醸している。最近の証拠から、SARS-CoV-2 の伝染及び病原性において口腔粘膜が関連する役割を有することが示唆されている一方(シュウ他、[2020](#))、COVID-19 の重症度が高まるリスクとしての口腔疾患の曝露は証明されていない。歯周炎は、最も普及している慢性炎症性非感染性疾患(NCDs)の一つである(イケ他、[2015](#))。世界の疾患負担研究(GBD)及びその他の疫学研究は、50%の成人が軽度から中等度の歯周炎に、10%が重度の歯周炎に冒されていると報告し、人類を冒す 6 番目に最も多い症状であるとしている(ピーターセンとオガワ、[2012](#); カセバウム他、[2014](#))。重度の歯周炎は、歯の付着装置の損傷(スロット、[2017](#))及び治療せずに放置された場合は歯牙欠損に特徴付けられる。この疾患は、歯肉下のバイオフィーム内のディスバイオシスに反応する慢性の抗菌薬不応炎症と特徴付けられる(カーティス他、[2020](#))。慢性炎症は、しばしば低度の全身性炎症、そして腫瘍壊死因子- α (TNF - α)、インターロイキン(IL)- 1β 、IL-4、IL-6 及び IL-10(チャップル他、[2013](#); アチャリヤ他、[2017](#))、また CRP とフェリチン(トウナオジャム、[2019](#))などのサイトカイン濃度の増大につながる。疫学的・実験的な介入研究は、歯周炎が全身の健康にも影響する可能性を提示している。事実上、歯周炎は、糖尿病や循環器疾患などのいくつかの NCDs 及び若年死亡率にさえも、独立して関連付けられている(サンス他、[2018](#); ジェンコとサンス、[2020](#); ロマンディーニ他、[2020](#); サンス他、[2020](#))。歯周炎は、喫煙・ストレス・不健康な食事・血糖コントロール・遺伝的及び社会経済的決定因子などの他の NCDs と共通する多くのリスクファクターを有する(ピルストーム他、[2005](#); ピーターセンとオガワ、[2012](#))。しかし、特定メカニズムと病理経路は、歯周炎が、病原体の血液への移行(菌血症など)や全身炎症、また誘発性自己免疫損傷などの併存症と直接リンクしていることが確認されている(シュンケイン、パパパノウ、ジェンコ及びサンス、[2020](#))。さらに、歯周治療が 2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善(ティーウ他、[2010](#))やメタボリックシンドロームの改善(モンテロ他、[2020](#))、また糖尿病に関連する腎機能の向上(シャンブロン他、[2013](#))につながるということが証明されている。歯周炎治療は、脂質のバランスとグルコース代謝(ティーウ他、[2014](#))、また血清 CPR、IL-6、フィブリノゲン及び IL- 1β レベルなどのアテローム性動脈硬化に関連するバイオマーカーも改善させる(ドアユート他、[2013](#); トネッティ、[2007](#))。歯周炎と COVID-19 は、多くの一般的な併存症と関連しているにもかかわらず、この2つの疾患を直接関連付ける証拠はない。したがって、歯周炎が COVID-19 合併症とどの程度関連しているかを推定することが、この症例対照研究の目的である。

2 研究の方法

2.1 研究対象集団

COVID-19 と診断された患者が、カタールにあるハマド・メディカル・コーポレーション(HMC)のカタール健康医療電子記録(EHR)から選ばれた。このコーポレーションはカタール全土に渡って公衆医療と歯科医療保険を提供し、この国の病床収容能力の約 85%である 14 の病院を所有する。HMC は、各患者が医療・歯科記録に固有の病院識別番号を保持する単一健康医療電子記録システム(米国カンザスシティの Cerner 社)を有する。カタールで最初に COVID-19 が診断された 2020 年 2 月 27 日から 2020 年 7 月 31 日までの間に、WHO 暫定ガイドライン(WHO、**2020a**)に準じ、SARS-Cov-2 の PCR 検査で 2 回連続して陽性となり、COVID-19 と診断され、研究終了期日(2020 年 8 月 31 日)前に退院または COVID-19 のために死亡した成人(≥ 18 歳)で、ハマド歯科医療(HMC)に有効な歯科記録があり、パンデミックに先立つ年(2019 年 3 月から 2020 年 3 月)に少なくとも 1 回の歯科予約があった者、という基準を満たしたすべての患者を含めた。歯科 X 線写真の記録のない患者は、歯周炎の存在が客観的に確認できないため除外した。また、18 歳未満の患者は、COVID-19 合併症及び歯周炎を発生する可能性が低いため除外した。

2.2 研究デザイン

曝露としての歯周の状態を査定するこの COVID-19 の症例対照研究の結果は、ハマド・メディカル・コーポレーションによって採用されたパンデミック応答体制下のインフォームド・コンセントの放棄とともに、この施設内審査委員会(IRB)によって承認された。症例は、COVID-19 が原因の死亡、ICU 収容または人工呼吸器の必要性の記録を含む COVID-19 合併症が登録されている患者と定義した。対照は、目立った合併症がなく退院した COVID 患者と定義した。対照に対する照合は行わず、すべての対照を分析に含めた。主な露出変数(歯周炎)と共変数(人口統計や健康状態など)、また COVID-19 の結果は、ハマド・メディカル・コーポレーションのビジネスインテリジェンス・センターの健康医療電子記録から抜粋された。歯周の状態は、XELIS Dental 1.0、Dental 3D INFINITT PACS®ソフトウェアを使い、患者の電子記録にある後方咬翼法及びパノラマレントゲンから検討した。歯槽骨喪失は、セメント質とエナメル質との境界部(CEJ)及び歯根の全長を参考として使用し、後方六分儀で測られた。骨喪失の割合は、歯周病及びインプラント周囲疾患の近年の分類からの基準を使い、最も影響を受けた歯から入手した(ジェプセン他、**2018**)。咬翼法と OPG レントゲンの両方が可用な場合、骨喪失率の高い方が選択された。歯周炎は、歯周歯内病変・ひびが入り砕けた歯根・齶蝕・回復要因・埋伏智歯に関連する局所的原因を除外した後、2つ以上の隣接していない歯において骨喪失が検出された場合に定義された。歯槽頂のわずかな骨変化に適したパノラマ及び/または咬翼法レントゲンの低感度を考慮して(ヘレン・ハルメ他、**2020**)、患者は次のように分類された(トネッティ他、**2018**)。歯周的に健康または初期歯周炎(ステージ 0-1): OPG において、骨喪失が歯根長の冠状の 3 分の 1 未満(15%)、または咬翼法レントゲンにおいて ≤ 2 mm。歯周炎(ステージ 2-4): OPG において、骨喪失が歯根長の冠状の 3 分の 1 を超える($>15\%$)、または咬翼法レントゲンにおいて >2 mm。各レントゲンは 2 人の盲検研究者(N.M.、H.D.)によって評価された。不一致の場合、3 人目の盲検研究者(K.S.)がレ

ントゲンを再検討し、多数派の診断が考慮された。研究者(N.M.、H.D.、K.S.及びM.S.)は、研究がカッパ指数 90%に達する前に調整した。また、人口統計(性別・年齢)やボディマス指数(BMI、kg/m²)、喫煙習慣、ぜんそく、その他慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、糖尿病、皮膚炎、慢性肝疾患、一般的な自己免疫疾患(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または乾癬)、臓器移植、消化性潰瘍、免疫抑制症状、癌、慢性腎臓病、高血圧症、脳血管障害、消化性潰瘍及び深部静脈血栓症などの COVID-19 合併症と関連するその他のリスクファクターに関する情報も入手した。これらの症状は、パンデミックの始まる以前の患者記録にある上記の症状に関連する少なくとも1つの ICD-10 コードの存在によって決定した。BMI は、過体重/肥満(BMI ≥ 25)及び適切/低体重(BMI < 25)に分類され、喫煙は「現在」「過去」及び「一度もない」、また糖尿病は「現在」または「なし」に分類された。その他の慢性症状には、上記の各症状の存在をコンピュータ処理によって、変数「併存疾患」を作成した。この変数値は 0 から 7 までとし、さらにこの変数を併発疾患の数に応じて 0、1、≥2 に分類した。これは一部の分類で数が小さいためである。D-ダイマー、C 反応性蛋白(CRP)、ヘモグロビン A1c(HbA1c)、ビタミン D、白血球(WBC)及びリンパ球の濃度など疾患の経過に関連する血液パラメータも、電子記録から集められた。診断の際に計測された初期パラメータ及び退院前に計測された最新のパラメータの両方が収集された。

2.3 サンプルサイズの計算とデータ分析

ロジスティック回帰のための先験的なサンプルサイズの計算が、対象サンプルサイズを決定するために使用された。最小 4 つの説明変数について、80%の検出力を達成するためには期待値 R 0.3、有意水準 $\alpha=0.05$ に設定、最小サンプルサイズ $n=320$ であることが必要であると決定された。歯周炎と COVID-19 の重症度の関連性は、ロジスティック回帰を用いて分析され、そのデータはオッズ比(OR)と 95%の信頼区間(CIs)として報告された。すべてのモデルは、年齢・性別・喫煙・BMI・糖尿病・合併症を含む可能性交絡因子に合わせて調整された。年齢は連続変数として用いられた一方で、残りの変数はカテゴリー変数または 2 値変数である。付加的な感度分析は、年齢グループ、糖尿病及び喫煙によるデータを層別化して行なわれた。実験値は、正常性を評価し、マン・ホイットニーの U 検定を用いてグループ間で比較した。統計分析は、SPSS version 20.0 を使用して行なった。

3 結果

3.1 COVID-19 患者の特徴

COVID-19 と診断され、有効な歯科記録を持つと認識された 1076 人の患者のうち、歯科レントゲンまたは関連する医療情報が欠如することを理由に 443 人を除外した。さらに、65 人の患者を

18歳未満のため除外した。合計568人のCOVID-19感染患者をこの分析に含めた。この中で、40人がCOVID合併症を経験し(症例)、528人は合併症なしで退院している(対照)。表1は、調査対象集団において選択特性の頻度分布を示す。COVID-19患者において、合併症の有無に関わらず性比率は均等であった。予想通り、COVID-19合併症患者は合併症なしの患者に比べて、より年長(平均53.5対41.5)で、より多くの併存症を持っていた。同様に、全てのCOVID-19合併症患者のうち80%超に歯周炎があったのに対し、合併症なしのCOVID-19患者においては、わずか43%であった。

表1. 症例と対照の選択特性

	対照	症例			
	合併症なしの COVID-19患者 (n = 528)	全ての合併 症 (N = 40)	死亡 N = 14 (%)	ICU 収容 N = 36 (%)	人工呼吸 器 N = 20 (%)
性別					
男性	290 (54.9)	20 (50.0)	7 (50.0)	17 (47.2)	10 (50.0)
女性	238 (45.1)	20 (50.0)	7 (50.0)	19 (52.8)	10 (50.0)
年齢					
平均、年齢 (標準 偏差(SD))	41.5 (14.1)	53.6 (15.0)	56.6 (17.6)	52.8 (15.4)	53.3 (15.7)
喫煙					
一度もない	460 (87.1)	29 (72.5)	8 (57.1)	28 (77.8)	15 (75.0)
過去/現在	68 (12.9)	11 (27.5)	6 (42.9)	8 (22.2)	5 (25.0)
糖尿病					

	対照	症例			
	合併症なしの COVID-19 患 者 (<i>n</i> = 528)	全ての合併 症 (<i>N</i> = 40)	死亡 <i>N</i> = 14 (%)	ICU 収容 <i>N</i> = 36 (%)	人工呼吸 器 <i>N</i> = 20 (%)
有	147 (27.8)	17 (42.5)	8 (57.1)	20 (55.6)	12 (60.0)
無	381 (42.9)	23 (57.5)	6 (42.9)	16 (44.4)	8 (40.0)
併存症					
無	314 (59.5)	5 (12.5)	0 (0)	5 (13.9)	3 (15.0)
併存症1つ	103 (19.5)	11 (27.5)	4 (28.6)	10 (27.8)	5 (25.0)
併存症2つ	111 (21.0)	24 (60.0)	10 (71.4)	21 (58.3)	12 (60.0)
BMI					
適正な体重 (≥25)	119 (24.5)	6 (20.0)	3 (42.9)	5 (17.9)	3 (60.0)
過体重/肥満 (<25)	366 (75.5)	24 (80.0)	4 (57.1)	23 (82.1)	11 (73.3)

表 2 は、COVID-19 の重症度と研究された実験バイオマーカーのデータとの関連性を報告している。合計 197 人の患者がヘモグロビン A1c(HbA1c)、177 人がビタミンD(Vit-D)、96 人が D-ダイマー、394 人がリンパ球、397 人が白血球(WBC)、310 人が C 反応性蛋白(CRP)の実験室記録を持っていた。最新の実験室記録の評価により、回復した患者と比べた場合に、COVID-19 で死亡した患者の D-ダイマーと WBC、CRP の濃度が、大幅に高いことが明らかになった。一方で、リンパ球の濃度は、死亡した患者において大幅に低かった。ICU に収容された患者及び人工呼吸器が必要であった患者もまた、それぞれ ICU に収容されなかった患者や人工呼吸器が必要でなかった患者に比べると、D-ダイマーと WBC、CRP の血清レベルが大幅に高かった。

表 2. 死亡患者と回復患者を比較した実験室データ

実験室パラメータ ^b	回復患者			死亡患者			<i>p</i> ^a
	<i>n</i>	中央値	範囲	<i>n</i>	中央値	範囲	
ヘモグロビン A1c(HbA1c) (%)	191	5.8	10.6	6	7.4	18.8	0.445
ビタミンD(Vit-D) (ng/ml)	173	22.0	168.0	4	12.33	34.2	0.144
D-ダイマー (mg/L)	84	0.475	11.82	12	5.42	288.5	0.001
リンパ球 (10 ³ /μl)	382	2.0	5.5	12	0.65	9.9	0.005
白血球(WBC) (10 ³ /μl)	385	5.8	12.7	12	14.45	131.7	0.001
C 反応性蛋白(CRP) (mg/L)	300	5.75	338.1	10	52.15	323.1	0.001
	ICU 患者でない			ICU 患者			
	<i>n</i>	中央値	範囲	<i>n</i>	中央値	範囲	
ヘモグロビン A1c(HbA1c) (%)	172.0	5.7	7.2	25.0	6.2	18.8	0.098
ビタミンD(Vit-D) (ng/ml)	161.0	22.0	168.0	16.0	17.5	37.6	0.110
D-ダイマー (mg/L)	65.0	0.5	5.1	30.0	1.1	288.8	0.003
リンパ球 (10 ³ /μl)	363.0	2.0	5.5	30.0	1.7	9.9	0.155
白血球(WBC) (10 ³ /μl)	364.0	5.7	67.2	32.0	7.6	131.7	<0.001

実験室パラメータ ^b	回復患者			死亡患者			p ^a
	n	中央値	範囲	n	中央値	範囲	
C 反応性蛋白(CRP) (mg/L)	281.0	5.4	338.1	28.0	24.3	87.1	<0.001
実験室パラメータ ^b	人工呼吸器なし			人工呼吸器使用患者			p ^a
	N	中央値	範囲	n	中央値	範囲	
ヘモグロビン A1c(HbA1c) (%)	185	5.7	10.6	12	6.2	18.8	0.370
ビタミンD(Vit-D) (ng/ml)	168	22.0	168.0	9	21.0	19.2	0.174
D-ダイマー (mg/L)	78	0.5	5.4	18	2.3	288.7	<0.001
リンパ球 ($10^3/\mu\text{l}$)	376	2.0	5.5	18	1.6	9.9	0.180
白血球(WBC) ($10^3/\mu\text{l}$)	378	5.8	67.2	19	7.0	131.7	0.045
C 反応性蛋白(CRP) (mg/L)	294	5.8	345.2	16	25.2	87.1	0.010

- ^a マン・ホイットニーの U 検定; p 値 <0.05 は、統計的に有意であると見なされる。
- ^b 検査値は、計測された最新の実験室パラメータに準ずる。

3.2 COVID-19 患者の歯周の状態

この研究に含まれた 568 人の患者のうち 258 人が歯周炎を示した。歯周炎を呈した患者のうち 33 人が合併症を経験し、歯周炎のない 310 人の患者のうち 7 人のみが COVID-19 合併症を示した。表 3 は、未調整と調整済みオペレーションズリサーチ(OR)、及び歯周炎と COVID-19 合併

症の関連付けに対する 95%信頼区間(CI)を示す。歯周炎を持つ患者において COVID-19 合併症が起こるリスクは、任意の合併症 OR 6.34 (95% CI 2.79–14.61)、死亡 OR 17.5 (95% CI 2.27–134.8)、ICU 収容 OR 5.57 (95% CI 2.40–12.9)、そして人工呼吸器の必要性 OR 7.31 (95% CI 2.21–26.3)であった。年齢・性別・喫煙習慣・併存症などの可能性交絡因子について調整した後、多変数解析は全ての COVID-19 合併症について 3.67 (95% CI 1.46–9.27)、死亡については 8.81 (95% CI 1.00–77.7)、ICU 収容については 3.54 (95% CI 1.39–9.05)、人工呼吸器の必要性については 4.57 (95% CI 1.19–17.4)の調整済み OR を示した。

表 3. 歯周の状態と COVID-19 合併症の関連性

歯周の状態	対照 (<i>n</i> = 528)		症例: 全ての COVID 合併症 (<i>n</i> = 40)	
	人数 (%)		未調整 OR (95% CI)	調整済 OR ^a (95% CI)
ステージ 0-1	303 (57.4)	7 (17.5)	1	1
ステージ 2-4	225 (42.8)	33 (82.5)	6.34 (2.79–14.61)	3.67 (1.46–9.27)
症例: 死亡 (<i>n</i> = 14)				
ステージ 0-1	303 (57.4)	1 (7.1)	1	1
ステージ 2-4	225 (42.8)	13 (92.9)	17.5 (2.27–134.8)	8.81 (1.00–77.7)
症例: ICU 収容 (<i>n</i> = 36)				
ステージ 0-1	303 (57.4)	7 (19.4)	1	1

ステージ 2-4	225 (42.8)	29 (80.6)	5.57 (2.40-12.9)	3.54 (1.39-9.05)
症例: 人工呼吸器の必要性 (n = 20)				
ステージ 0-1	303 (57.4)	3 (15.8)	1	1
ステージ 2-4	225 (42.8)	17 (85.0)	7.31 (2.21-26.3)	4.57 (1.19-17.4)

- 年齢・性別・糖尿病・併存症・喫煙習慣に合わせた。

年齢・糖尿病・喫煙習慣は、歯周炎と COVID-19 合併症のより強いリスクファクターであるため、サブグループ分析を行なった。糖尿病・喫煙・年齢によって層別化すると(表 [S1 - S4](#))、結果は同じままである。歯周炎は、全体的な COVID-19 合併症・死亡・ICU 収容・人工呼吸器の必要性のリスクを高めることに関連付けられた。可能性交絡因子を調整した後、歯周炎は糖尿病患者、非喫煙者そして 18 から 40 歳の患者において、全体的な COVID-19 合併症及び ICU 収容と大幅に関連付けられた(表 [S3](#))。さらに、歯周炎は非喫煙者における人工呼吸器の必要性にも大きく関連付けられていた(表 [S4](#))。

表 [4](#) は、歯周の状態と研究された実験室代替バイオマーカーの関連性を説明する。歯周疾患のある COVID-19 患者における HbA1c、WBC 及び CRP の血中濃度が、歯周疾患のない患者に比べて極めて高かった。

Table 4. 回復患者と比較した歯周疾患のある患者の検査値。

実験室パラメータ

	ヘモグロビン A1c(HbA1c) (%)	ビタミン D (ng/ml)	D-ダイマ — (mg/L)	リンパ球 (10 ³ /μl)	白血球 (WBC) (10 ³ /μl)	C反応性蛋 白(CRP) (mg/L)
初期測定値						
ステージ 0-1						
<i>N</i>	85	87	34	203	204	158
中央値	5.5	18.5	0.45	1.83	5.34	4.95
範囲	5.1	60	4.21	5.21	10.9	176.4
ステージ 2-4						
<i>N</i>	112	90	62	191	193	152
中央値	6.15	23	0.56	1.69	5.9	7.4
範囲	10.5	168	10.67	5	24	340.8
<i>p</i> ^a	<0.001	0.024	0.494	0.056	0.056	0.001
最新測定値						
ステージ 0-1						
中央値	5.5	22	0.51	2.0	5.47	4.05

実験室パラメータ

	ヘモグロビン A1c(HbA1c) (%)	ビタミン D (ng/ml)	D-ダイマ — (mg/L)	リンパ球 ($10^3/\mu\text{l}$)	白血球 (WBC) ($10^3/\mu\text{l}$)	C反応性蛋 白(CRP) (mg/L)
範囲	5.1	66	7.72	4.2	11.3	221.7
ステージ 2-4						
中央値	6.2	23	0.51	2.0	6.2	8.1
範囲	18.8	168	288.81	9.9	131.7	345.2
p^a	<0.001	0.135	0.45	0.766	0.005	<0.001

- ^a マン・ホイットニーの U 検定; p 値<0.05 が統計的に有意であると見なされる。

4 考察

この研究は、COVID-19 合併症のリスクが、軽度の歯周炎のある患者または歯周炎のない患者と比較すると中等度から重度の歯周炎のある患者において大幅に高いことを確認した。歯周炎は、COVID-19 の重症度に影響を及ぼすことが知られている多くの慢性炎症疾患と共通する一般的なリスクファクターを有する(ルアン他、[2020](#); ジョー他、[2020](#))。したがって、年齢・性別・喫煙習慣などの可能性交絡因子及び併存症(糖尿病、高血圧症など)の関連性を調整するために、多変量ロジスティック回帰モデリングを行なった。調整の後も、歯周炎は COVID-19 感染の経過に多大な影響を与え、COVID-19 合併症(OR = 3.67、95% CI 1.46–9.27)、死亡(OR = 8.81、95% CI 1.00–77.7)、ICU 収容(OR = 3.54、95% CI 1.39–9.05)及び人工呼吸器の必要性(OR = 4.57、95% CI 1.19–17.4)に大きく関連している。この説得力のある結果は、歯周炎と COVID-19 悪化の関連性をさらに裏付けている。

歯周炎は、多くの研究で全身の健康に影響を及ぼすことが示され(モンサラット他、[2016](#))、また最も慢性的な NCDs、特に心血管疾患(トネッティとヴァンダイク、[2013](#); ラモント他、[2017](#); サンス

他、[2020](#))・糖尿病(チャップル他、[2013](#); スヴァン他、[2015](#); サンス他、[2018](#))・高血圧症(ムノス・アギレラ他、[2020](#))・慢性腎疾患(シャーマ他、[2016](#))・肺炎(ゴメス-フィリオ他、[2020](#))・癌(ウイズ他、[2020](#))と独立的に関連する(ジェンコとサンス、[2020](#))。さらに、571万人が参加した57の研究の最近のシステムティックレビューは、歯周炎と死亡リスクの増加の関連性を報告している。具体的には、心血管疾患(CVD)・癌・冠動脈心疾患(CHD)・脳血管障害との関連性である(ロマンディーニ他、[2020](#))。これらの関連性は、共通する遺伝子的及び環境的リスクファクター、また一般的な慢性炎症性経路を通して説明がなされた(シェンケイン他、[2020](#))。いくつかの仮定メカニズムが、歯周炎とCOVID-19重症度の観察された強い関連性を説明できるかもしれない。タカハシ他は、歯周病菌の吸引が、SARS-CoV-2の受容体であるアンジオテンシン変換酵素2及び下気道における炎症性サイトカインの圧搾を誘発することで、COVID-19を悪化させている可能性を示唆している(タカハシ他、[2020](#))。また、歯周病菌がS糖タンパク質を切断することでSARS-CoV-2の病毒性を高め(マダプーシ・バラジ他、[2020](#); タカハシ他、[2020](#))、口腔、特に歯周ポケットがウイルスの溜池となり得る可能性も示唆されている(バドラン他、[2020](#); バオ他、[2020](#); ブトロス他、[2020](#); エレーラ他、[2020](#); ケウル他、[2020](#))。グプタ他は、好中球細胞外トラップ(NETS)の生成が、両疾患の発病に関係し(グプタとサーニ、[2020](#))、サーニ他は、重度の歯周炎における強いTh17細胞反応がCOVID-19におけるサイトカインストームを悪化させる可能性を示唆している(サーニとグプタ、[2020](#))。これら全ての仮定経路から、歯周病変、特にこのパンデミック間の壊死性歯周病(NPD)の発生率増加を予測することが可能である(パテルとウーリー、[2020](#))。

我々の研究では、致命的なCOVID-19の結果が、D-ダイマーとWBC、CRPのより高い血中濃度及びリンパ球のより低い濃度と大きく関連した。また、ICUに収容された患者及び人工呼吸が必要な患者は、CRPとD-ダイマーの高い血中濃度を示した。この結果は、死亡したCOVID-19患者において上昇した炎症性インジケータを報告する以前の研究と一致している(ルアン他、[2020](#))。興味深いことに、歯周炎を伴うCOVID-19症例もまた、歯周炎のない症例よりも大幅に高いWBCとCRPの血清レベルであった。これは、全身性炎症を通じてこの関連性をリンクする可能性を示すかもしれない。

歯周炎治療の成功は、全身性炎症(CRP、IL-6)(ドアユート他、[2013](#))及び全身代謝制御(モンテロ他、[2020](#))の血清マーカーを改善することが示されている。歯周炎とCOVID-19患者における有害事象の増加率の因果関係が確立された場合、歯周衛生を確立し維持することが患者ケアの重要な部分になるであろう。この横断研究は、明確な制限があり、その結果は注意して採用する必要がある。この研究は、因果関係を扱っておらず、歯周炎ステージの新たな分類を適合したにも関わらず(パパパノウ他、[2018](#))、そのパラメータの1つだけ(歯間骨喪失)を使うことは診断精度を制限するであろう。それにもかかわらず、これは独立審査官によるレントゲンの盲検評価によって軽減された。統計的検出力に関しては、COVID-19パンデミックの始まりからのカタルで登録された全てのCOVID-19症例を基に代表的なサンプルが集められ、これがまた選択バイアスを縮小した。歯周炎と歯周治療がCOVID-19感染に及ぼす影響に焦点を合わせる介入研究を含

む今後の研究が、この2つの因果関係に関する理解を深めるのに役立つであろう。さらに、歯周炎と COVID-19 合併症の関係を支持するメカニズムを理解することは、機構学的ターゲットやリスクの層別化、また新規介入を生み出す可能性のある研究の有望なエリアである。



covid-19
と歯周治療.docx



Association
between periodont