

歯周炎は心房線維化に関連する： 歯周炎は心房細動の修正可能な危険因子か？

宮内俊介^{1,2*} 西 裕美³ 中野由紀子¹

心房細動診療においては、危険因子に対する包括的な介入が重要であり、修正可能な危険因子の同定が必要である。歯周炎は罹患率が高く、歯科的治療介入による修正が可能であるが、現在心房細動の危険因子とは位置づけられていない。我々は心房細動の基質となる心房線維化に着目し、手術中に切除した心房細動を有する76症例の左心耳組織を用いて、歯周炎と心房線維化の関連を検討した。術前に歯周炎の定量化指標として歯周炎症面積 (periodontal inflamed surface area : PISA) を評価し、組織学的に定量化した心房線維化の程度と比較検討したところ、PISAと心房線維化に正の相関を認めた。多変量解析でも PISAと心房線維化の関連は有意であった。PISAが高い患者では全身性炎症が亢進しているとされ、歯周炎が全身性炎症を惹起し、心房線維化を増悪することで心房細動に関与する機序が考察される。歯周炎が心房細動の危険因子であることが明らかになれば、心房細動診療における医科歯科連携により、発症・再発予防につながると考える。

(心電図, 2024 ; 44 : 221-230)

I. はじめに

心房細動は日常臨床で最も遭遇機会の多い不整脈

Keywords

- 心房細動
- 心房線維化
- 歯周炎
- 歯周炎症面積
- 医科歯科連携

1 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科学
(〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3)

2 広島大学保健管理センター

3 広島大学病院口腔総合診療科

*は責任者を示す

であり、我が国の罹患者数は100万人を超えるとされる¹⁾。心房細動に罹患すると、心不全、脳卒中、認知症の発症リスクが高まり、健康寿命を著しく毀損する²⁾。カテーテルアブレーション治療により薬物治療と比較して高い洞調律維持率を得られるが、約10~40%の症例で術後再発するとされ³⁾、心房細動の修正可能な危険因子の同定と治療介入が重要である。現在、心房細動の修正可能な危険因子として肥満、運動不足、睡眠呼吸障害、糖尿病、高血圧症、高脂血症、喫煙、飲酒、カフェイン摂取が挙げられ⁴⁾、最新の日本循環器病学会/日本不整脈心電学会合同ガイドラインにも収載されている⁵⁾。

Periodontitis Relates to Atrial Fibrosis : Is Periodontitis a Modifiable Risk Factor for Atrial Fibrillation?

Shunsuke Miyachi, Hiromi Nishi, Yukiko Nakano

2024年2月20日 原稿受領 / 2024年3月29日 掲載承認

一方、歯周炎は最も罹患率の高い感染症とされ、糖尿病、動脈硬化、脳卒中、関節リウマチ、認知症等の全身性疾患との関連が明らかにされている⁶⁾。海外の大規模な健康保険データを用いて、歯周炎を有する患者では心房細動発症リスクが高いことを示した既報はあるが^{7)~9)}、歯周炎が心房細動の発症に関与する機序は未解明である。現時点で、歯周炎が心房細動の修正可能な危険因子であるというコンセンサスは得られておらず、ガイドラインにも収載されていない⁵⁾。歯周炎は罹患率が高く、治療による修正が可能である。歯周炎が心房細動の修正可能な危険因子であることが明らかになれば、心房細動診療における医科歯科連携体制を構築することにより心房細動の発症や再発を予防することが可能となり、国民の健康寿命増進に寄与するものと考えられる。広島大学では医科歯科連携の研究体制で本課題に取り組んでおり、これまでに歯周炎が高周波カテーテルアブレーション治療後の心房細動再発に関与することを明らかにした¹⁰⁾。歯周炎と全身疾患の関連を議論する際に、歯周炎は交絡因子であると見なされることも多く、歯周炎が心房細動を惹起する病態生理の解明が期待される。今回我々は、歯周炎が心房細動の基質となる心房線維化の進展に寄与する可能性に着目し、心臓手術時に切除した左心耳の組織所見と術前歯周組織検査の比較検討を実施した。本総説では研究で得られた結果をこれまでの知見と併せて提示し、心房細動診療における医科歯科連携について今後の展望を述べる。

II. 研究方法

2020年4月から2022年1月までに広島大学病院で心臓手術中に左心耳切除予定の心房細動患者76名を前向きに登録した。対象患者に対して、通常の術前検査に加えて歯周組織検査を実施した。歯周組織検査は外科周術期の口腔管理を行っている広島大学病院口腔総合診療科で経験豊富な歯科医師が実施し、残存歯数に加えて全ての歯周ポケットにプロービングを行い歯周炎症面積(periodontal inflamed

surface area : PISA)を算出した。臨床データ(血液検査、心臓超音波検査を含む)は術前の情報を電子カルテより収集した。なお、本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認(承認番号E-1931)を受けて実施した。

III. PISAによる活動性歯周炎の定量化

我々は歯周炎の指標としてPISAに着目している。PISAはプロービング時に出血のある歯周ポケット上皮面積の総和であり、活動性歯周炎の定量化指標となる¹¹⁾。既報ではPISAと末梢血中炎症性サイトカイン濃度との正の関連が明らかになっており、三木らによる日本人を対象とした検討ではPISA値500 cm²をカットオフ値としてPISA高値群では低値群よりも末梢血中の高感度C反応性蛋白質(CRP)濃度が有意に高値であることが示された¹²⁾。また、松田らは歯周炎治療でPISA値が低下すると、末梢血中インターロイキン6濃度も低下することを報告している¹³⁾。本研究対象での解析では末梢血CRP濃度とPISAに有意な関連を認められなかったが、全身性炎症の1指標として末梢血好中球リンパ球比とPISAの間に正の関連を認めた($R = 0.30, P = 0.007$)¹⁴⁾。歯周炎が全身性炎症を惹起し、全身疾患に関与する機序を検討する上で、PISAは有用であると考えられる。例えば、PISAは血中ヘモグロビンA1c濃度と正に相関し、糖尿病に関連する微小血管合併症に関連することが報告されている¹⁵⁾。循環器関連領域においてPISAを用いた既報は我々の研究以外に、歯周炎と冠動脈バイパス術や補助人工心臓の合併症との関連を調査した2報があるが^{16), 17)}、歯周炎の影響を評価する指標として循環器領域においてもPISAの普及が期待される。

IV. 心房線維化の定量化と臨床データの比較

心臓手術時に切除した左心耳の遠位端側から任意に2切片(10 × 10 mm)を切除し、迅速にホルマリン固定、パラフィン包埋した。脱パラフィンした切片をアザン・マロリー染色し心房心筋(赤)と線維化

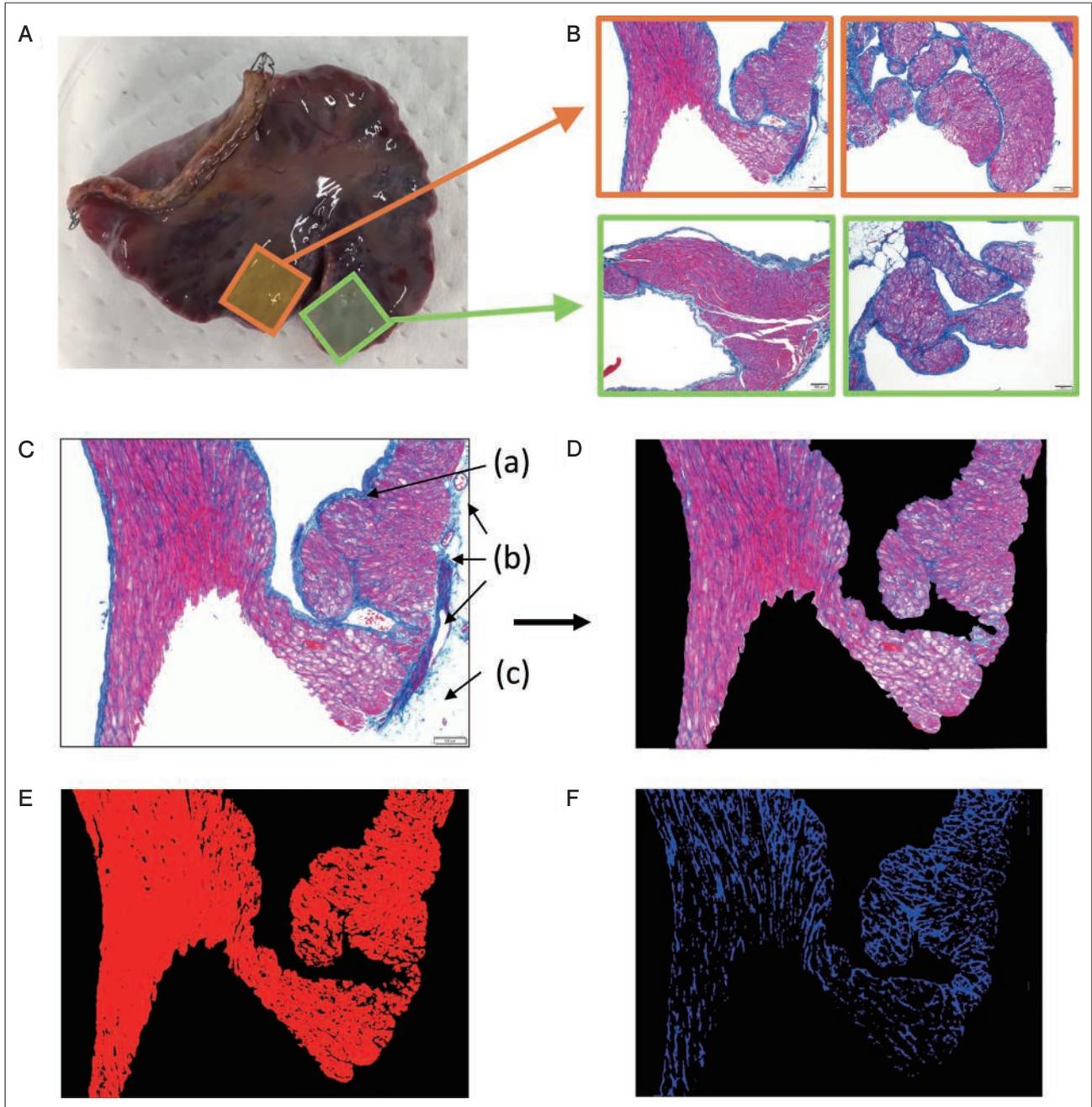


図1 心房線維化の定量化

- A : 手術中に切除した左心耳の遠位端側から任意に2切片(10×10 mm)を切除し、ホルマリン固定後にアザン・マロリー染色をした。
- B : 各切片から200倍率で任意の2画像を撮像した。
- C, D : 各画像から(a)心内膜, (b)血管および血管周囲組織, (c)心外膜および心外膜脂肪を除外した。
- E, F : 解析用ソフトウェアで色調から赤(心筋), 青(線維化)の面積を算出した。心房線維化割合を青面積(mm²)/(赤面積[mm²] + 青面積[mm²])×100(%)で算出し、4画像の平均値を求めた。

[文献14より改変引用]

表 1 心房線維化と患者背景の比較

	偏回帰係数	P値
年齢(歳)	0.21	0.048
女性	2.31	0.27
BMI (kg/m ²)	- 0.10	0.79
非発作性心房細動の有無	6.81	0.002
心房細動罹患期間(月)	0.04	0.0004
僧帽弁手術の有無	0.83	0.70
左心耳血栓既往の有無	9.13	< 0.0001
高血圧症の有無	1.62	0.46
糖尿病の有無	1.56	0.48
CHADS ₂ スコア(点)	1.75	0.02
ヘモグロビン A1c値(mg/dL)	0.19	0.10
LDL コレステロール値(mg/dL)	- 0.06	0.60
NT-proBNP 値(pg/dL)	0.079	0.50
高感度 CRP 値(mg/dL)	- 0.12	0.30
好中球リンパ球比	0.11	0.33
左室駆出率(%)	0.05	0.58
左房容積インデックス(mL/m ²)	0.11	0.0001

BMI : body mass index, CHADS₂ : うっ血性心不全, 高血圧, 年齢, 糖尿病, 脳卒中または TIA の既往, CRP : C 反応性蛋白質, LDL : 低比重リポタンパク質, NT-proBNP : N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド.

[文献 14 より改変引用]

(青)を染め分けし、各切片から 2 画像(合計 4 画像)を倍率 200 倍で撮像した。心内膜、心外膜、微小血管、血管周囲組織を除外したのちに、解析用ソフトウェア(BXZ800, 株式会社キーエンス)を用いて色調で赤と青の面積をそれぞれ算出した(図 1)¹⁴⁾。心房線維化割合を青面積(mm²) / (赤面積[mm²] + 青面積[mm²]) × 100(%)で算出し、4 画像の平均値を求めた。以上の解析は臨床データにアクセスできない病理医が実施した。

表 1¹⁴⁾に心房線維化と臨床データの比較を示す。心房線維化は高齢、長期間の心房細動罹患期間、非発作性心房細動、左心耳血栓、CHADS₂(うっ血性心不全、高血圧、年齢、糖尿病、脳卒中または TIA の既往)スコア高値、左房容積の増大と関連していた。

V. 歯周炎と心房線維化の関連

図 2¹⁴⁾に示すように、PISA と心房線維化に正の

相関を認め、残存歯数が 10 本以上の症例ではより強い相関を認めた。年齢、非発作性心房細動の有無、心房細動罹患期間、CHADS₂スコア、左房容積インデックス、残存歯数を補正した多変量解析でも PISA と心房線維化の関連は有意であった(表 2)¹⁴⁾。

歯周炎が心房線維化に関与する機序として、第一に歯周炎による全身性炎症の惹起が考察され、本研究で活動性歯周炎の定量化指標である PISA が心房線維化と関連したことは、このことを支持する結果である。長期間持続する炎症は心房線維化と密接に関連するが¹⁸⁾、歯周炎は正に慢性炎症の代表である。最近では NLR family pyrin domain containing 3(NLRP3)インフラマソームが心筋細胞、免疫細胞、線維芽細胞間の線維化-炎症サイクルのトリガーとなる機序が着目されているが¹⁹⁾、歯周炎では唾液中および、血中の NLRP3 インフラマソーム濃度が上昇しているとされ²⁰⁾、歯周炎が NLRP3 インフラマソームの活性化を介して心房線維化を増悪する機

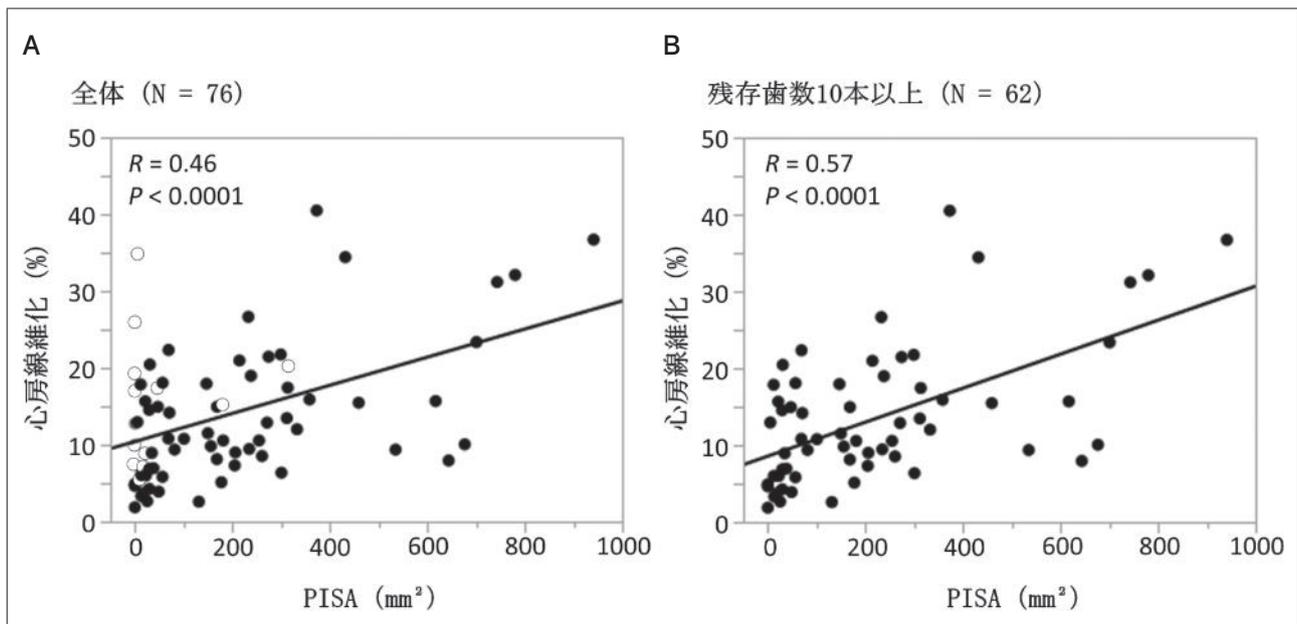


図2 PISAと心房線維化の相関

PISAと心房線維化の相関をピアソンの相関分析で検討した。A：全体での解析。B：残存歯数10本以上の症例のみでの解析。図中のドットは黒色が残存歯数10本以上の症例，白色が10本未満の症例を示す。PISA：歯周炎症面積。

[文献14より改変引用]

序も考えられる。我々は心房細動に対する初回高周波カテーテルアブレーション治療を受けた患者596名を対象とした後ろ向き観察研究で、主要な歯周病原細菌の血清抗体価が高値の患者では心房細動慢性期再発率が高いことを報告した¹⁰⁾。歯周病原細菌の血清抗体価は活動性歯周炎のサロゲートマーカーになるとされ²¹⁾、本報告は歯周炎とカテーテルアブレーション後心房細動再発の関連を明らかにした初めての報告である。興味深いことに、歯周病原細菌の血清抗体価は発作性心房細動と比較して、非発作性心房細動症例において心房細動術後慢性期再発により強く関連した(図3)¹⁰⁾。発作性心房細動の多くが肺静脈のトリガーに起因する一方で、非発作性心房細動では線維化に代表される心房の構造的リモデリングの関与が大きいとされ²²⁾、これらは歯周炎が心房線維化を惹起することで心房細動の病態に関与することを支持する結果とも考えられる。本研究でPISAに示される歯周ポケット領域での出血を伴う炎症の程度(歯周炎活動度)と心房線維化の正の

関連が明らかになったが、歯周炎が心房線維化を惹起する機序は未解明であり、今後検討が必要である。本研究のリミテーションとして、サンプル数が小さいことに加えて、対象患者は心房細動のほかに外科手術適応となる何らかの心疾患(僧帽弁疾患、大動脈弁疾患、冠動脈疾患、左心耳血栓症など)を有し、結果に影響した可能性がある。健常な対象から心房組織を採取することは困難であり、*in vivo*、*in vitro*での検証が必要である。また、本研究では炎症に着目したが、第二に歯周病原細菌の血行播種が心房線維化に関連する経路も想起され、現在特定の歯周病原細菌の関与について検討を進めているところである。

VI. まとめと今後の展望

我々は心臓手術中に切除した左心耳組織を用いて、活動性歯周炎の定量化指標であるPISAが心房線維化と関連することを報告した。我々の知りうる限り、歯周炎の重症度と心房線維化の関連を示した

表2 線形回帰分析を用いた心房線維化に関連する因子の単変量および多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	偏回帰係数	P値	偏回帰係数	P値
年齢(歳)	0.21	0.048	0.10	0.27
非発作性心房細動の有無	6.81	0.002	1.98	0.27
心房細動罹患期間(月)	0.04	0.0004	0.02	0.02
CHADS ₂ スコア(点)	1.75	0.02	0.42	0.51
左房容積インデックス(mL/m ²)	0.11	0.0001	0.09	0.0003
残存歯数(本)	-0.12	0.30	-0.19	0.06
PISA (mm ²)	0.018	<0.0001	0.013	0.002

CHADS₂: うっ血性心不全, 高血圧, 年齢, 糖尿病, 脳卒中またはTIAの既往, PISA: 歯周炎症面積.

[文献14のデータをもとに作成]

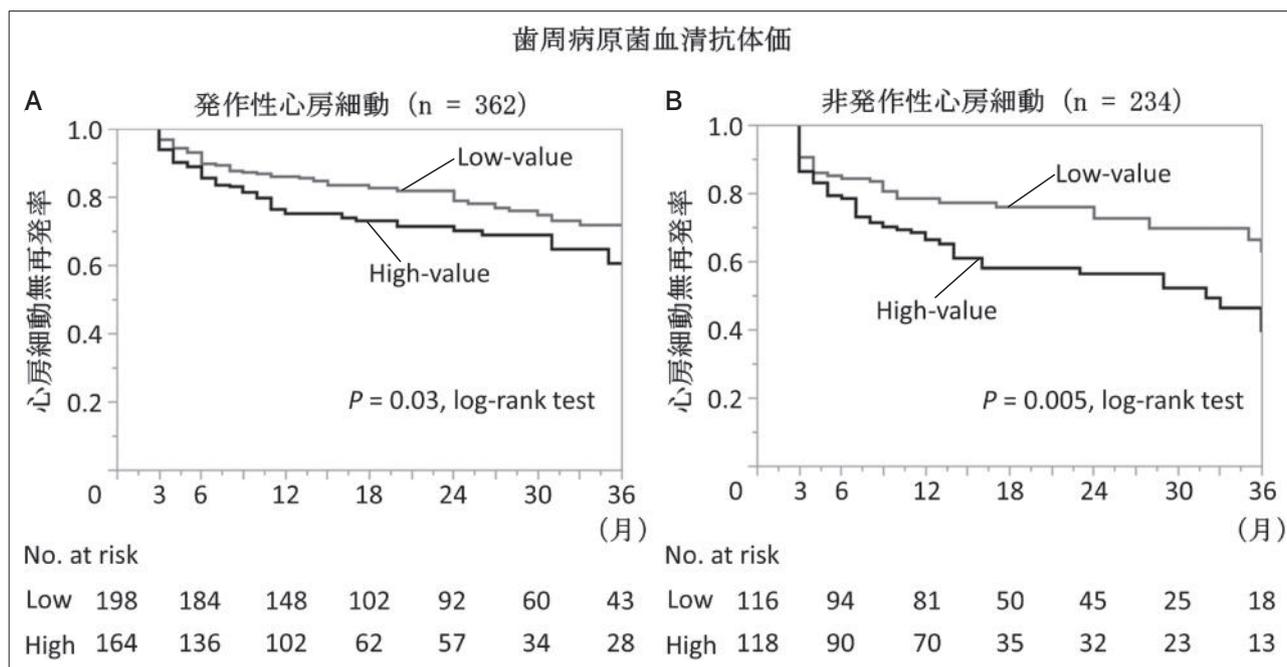


図3 歯周病原菌血清抗体価とカテーテルアブレーション後心房細動再発

主要歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* の血清 IgG 抗体価を ELISA 法で測定し, 血清 IgG 抗体価が中央値 + 3 SD 以上の症例を high-value, それ未満の症例を low-value と定義した. Kaplan-Meier 曲線にて, high-value 群は有意に心房細動再発を認め, 非発作性心房細動症例(B)でより強い関連を示した. SD: 標準偏差.

[文献10より改変引用]

初めての報告である. 心房線維化は心房細動に関与するリエントリーやドライバーを形成し, 心房細動を維持する基質となる²³⁾. 本研究は全例心房細動患者を対象としており, 歯周炎と心房細動の関連を直接的に評価したものではないが, 歯周炎が心房線維化を増悪することで, 心房細動の発症, 持続化に

関与することが示唆される. この結果は, 歯周炎管理が心房細動の予防, 治療において重要であることを示唆し, 適切な口腔衛生の維持と定期的な歯科診察による早期歯周炎の発見と治療が推奨される.

これまで, 歯周炎と心房細動との関連については大規模データベースを基に議論されてきた. 2016

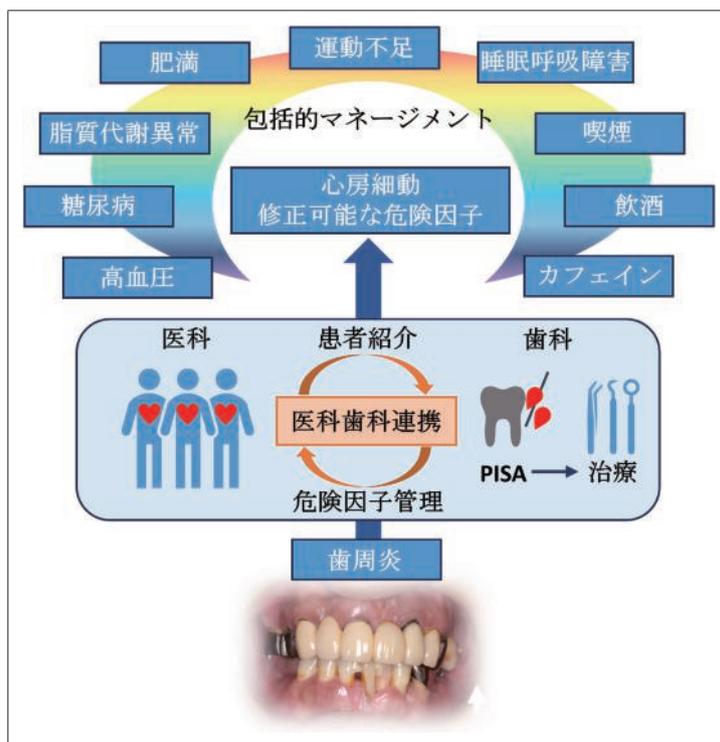


図4 心房細動の修正可能な危険因子に対する包括的マネジメントと医科歯科連携

年に Chen らが台湾の国民健康保険データベースを用いて、歯周炎を有する患者では心房細動および心房粗動発症リスクが高まることを報告して以降⁷⁾、同様の結果を示す報告が複数なされ、2023年にはそれらのメタ解析結果が Journal of Arrhythmia 誌に掲載された²⁴⁾。臨床研究の既報は少数であるが、我々が歯周病原細菌の血清抗体価を用いて歯周炎とカテーテルアブレーション治療後の心房細動慢性期再発との関連を報告したほか¹⁰⁾、国内から類似の報告が1報なされている²⁵⁾。このように、直近の10年間で歯周炎と心房細動の関連を示すエビデンスが集積しつつあるが、歯周炎が心房細動の修正可能な危険因子であると明らかにするために、今後さらなる基礎的、臨床的エビデンスが求められる。

最後に、本分野における今後の医科歯科連携の展望について述べる。米国心臓病学会のステートメントでは、心房細動診療においては既知の修正可能な危険因子に対して、家庭医、睡眠専門医、運動療法

士、心理士、内分泌専門医、栄養士、薬剤師が包括的に診療に参画するべきと推奨している⁴⁾。歯周炎が心房細動の危険因子であることが明らかになれば、歯科医師、歯科衛生士が心房細動の予防、患者マネジメントに参画することで修正可能であり、心房細動診療における医科歯科連携が求められる(図4)。本研究ではPISAに着目したが、心房細動診療における歯周炎管理の指標として、定量化指標であるPISAが有用となる可能性がある。日本歯周病学会は歯科臨床におけるPISA測定の標準化を推奨しており²⁶⁾、最新の歯周炎診療ガイドラインにも収載されている²⁷⁾。今後、歯科臨床においてさらにPISAの測定の普及が進み、歯周炎が全身疾患に及ぼす影響を評価する有意な指標になるものと考えられる。今後は、心房細動など全身疾患を有する患者のPISA管理目標値も明らかにする必要がある。心房細動診療において、医科としては、例えばカテーテルアブレーション治療を受ける心房細動患

者に対して再発予防のための修正可能な危険因子同定の一環として、歯周病原細菌抗体価測定^{10), 11)}や唾液潜血検査²⁸⁾を用いて歯科への紹介が必要な歯周炎の存在をスクリーニングし、患者を適切に歯科紹介する等の体制が期待される。また、エビデンスを集積したうえで、医科と歯科が連携して心房細動の一次予防に取り組む将来像も想起される。

広島大学では今後も口腔感染症プロジェクト研究センターを中心に本分野における医科歯科連携研究を継続するとともに、令和5年度に開設した広島大学病院脳卒中・心臓病等総合支援センターでは²⁹⁾、心房細動をはじめとする脳卒中・循環器疾患領域における医科歯科連携診療を推進する。

VII. 結 論

心臓手術中に切除した左心耳組織を用いて、歯周炎と心房線維化の関連を明らかにした。本研究成果を基盤として、今後、歯周炎が心房細動の修正可能な危険因子であることを示すエビデンスの集積が求められ、心房細動診療における医科歯科連携体制の構築が期待される。

謝辞

本研究では、医科からは広島大学医系科学研究科循環器内科学 中野由紀子教授、同外科学 高橋信也教授に、歯科からは広島大学病院口腔総合診療科西裕美講師、広島大学医系科学研究科歯周病態学 應原一久助教、同口腔顎顔面病理病態学 宮内睦美教授、古庄寿子助教、同細菌学 小松澤均教授、松尾美樹准教授に多大なご協力をいただいた。この場をお借りして心より感謝申し上げます。また、広島大学病院循環器内科不整脈グループ、病棟スタッフ一同の支援にも深く感謝する。

付記

本稿は第23回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞を受賞した論文をもとに総説としてまとめたものである。

受賞論文

Miyauchi S, Nishi H, Ouhara K, Tokuyama T, Okubo Y, Okamura S, Miyamoto S, Oguri N, Uotani Y, Takasaki T, Katayama K, Furusho H, Miyauchi M, Takahashi S, Hiyama T, Nakano Y : Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation : Histological Evaluation of Left Atrial Appendages. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023 ; 9 : 43-53. doi : 10.1016/j.jacep.2022.08.018.

[文 献]

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. : Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan : an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*, 2009 ; 137 : 102-107
- 2) Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. : 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study : a cohort study. *Lancet*, 2015 ; 386 : 154-162
- 3) Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, et al. : Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation : a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010 ; 21 : 1208-1216
- 4) Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. : Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020 ; 141 : e750-e772
- 5) 日本循環器学会 HP : 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン : 不整脈薬物治療ガイドライン (2020年改訂版) https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年12月閲覧)
- 6) Kim J, Amar S : Periodontal disease and systemic conditions : a bidirectional relationship. *Odontology*, 2006 ; 94 : 10-21
- 7) Chen DY, Lin CH, Chen YM, et al. : Risk of atrial fibrillation or flutter associated with periodontitis : a nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One*, 2016 ; 11 : e0165601
- 8) Chang Y, Woo HG, Park J, et al. : Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure : a nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol*, 2020 ; 27 : 1835-1845
- 9) Sen S, Redd K, Trivedi T, et al. : Periodontal disease, atrial fibrillation and stroke. *Am Heart J*, 2021 ; 235 :

- 10) Miyauchi S, Tokuyama T, Shintani T, et al. : Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation : Porphyromonas gingivalis is related to atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021 ; 32 : 1240-1250
- 11) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, et al. : Periodontal inflamed surface area : quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*, 2008 ; 35 : 668-673
- 12) Miki K, Kitamura M, Hatta K, et al. : Periodontal inflamed surface area is associated with hs-CRP in septuagenarian Japanese adults in cross-sectional findings from the SONIC study. *Sci Rep*, 2021 ; 11 : 14436
- 13) Matsuda S, Shintani T, Miyagawa T, et al. : Effect of Periodontal Treatment on Reducing Chronic Inflammation in Systemically Healthy Patients With Periodontal Disease. *Am J Med*, 2023 : S0002-9343(23) 00706-4
- 14) Miyauchi S, Nishi H, Ouhara K, et al. : Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation : Histological Evaluation of Left Atrial Appendages. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023 ; 9 : 43-53
- 15) Anil K, Vadakkekuttikal RJ, Radhakrishnan C, et al. : Correlation of periodontal inflamed surface area with glycemic status in controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *World J Clin Cases*, 2021 ; 9 : 11300-11310
- 16) Reichert S, Schulz S, Friebe L, et al. : Is Periodontitis a Predictor for an Adverse Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Pilot Study. *J Clin Med*, 2021 ; 10 : 818
- 17) Schmalz G, Zöbisch SP, Garbade J, et al. : No Association between Clinical Periodontal Conditions and Microbiological Findings on Driveline of Patients with Left-Ventricular Assist Devices (LVAD). *Antibiotics (Basel)*, 2021 ; 10 : 1219
- 18) Guo Y, Lip GY, Apostolakis S : Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 60 : 2263-2270
- 19) Ajoalabady A, Nattel S, Lip GYH, et al. : Inflammasome Signaling in Atrial Fibrillation : JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2022 ; 79 : 2349-2366
- 20) Isola G, Polizzi A, Santonocito S, et al. : Periodontitis activates the NLRP3 inflammasome in serum and saliva. *J Periodontol*, 2022 ; 93 : 135-145
- 21) Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, et al. : Checkerboard assessments of serum antibodies to oral microbiota as surrogate markers of clinical periodontal status. *J Clin Periodontol*, 2001 ; 28 : 103-106
- 22) Kottkamp H : Human atrial fibrillation substrate : towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2013 ; 34 : 2731-2738
- 23) Haïssaguerre M, Shah AJ, Cochet H, et al. : Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol*, 2016 ; 594 : 2387-2398
- 24) Leelaviwat N, Kewcharoen J, Poomprakobsri K, et al. : Periodontal disease and risk of atrial fibrillation or atrial flutter : A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*, 2023 ; 39 : 992-996
- 25) Tashiro A, Yonetsu T, Aoyama N, et al. : Periodontitis was associated with worse clinical outcomes after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*, 2023 ; 9 : 1061243
- 26) 日本歯周病学会 HP : 歯周炎の歯周組織炎症を簡便に評価する“PISA”について. <https://www.perio.jp/member/news/organization/organization/medical/6631.shtml> (2024年12月閲覧)
- 27) 日本歯周病学会 HP : 歯周治療のガイドライン 2022. p27. https://www.perio.jp/publication/upload_file/guideline_perio_2022.pdf (2024年12月閲覧)
- 28) Shimazaki Y, Akifusa S, Takeshita T, et al. : Effectiveness of the salivary occult blood test as a screening method for periodontal status. *J Periodontol*, 2011 ; 82 : 581-587
- 29) 広島大学 HP : 脳卒中・心臓病等総合支援センター. <https://www.hiroshima-u.ac.jp/index.php/hosp/sinryoka/chuoshinryo/noushin> (2024年12月閲覧)

Periodontitis Relates to Atrial Fibrosis : Is Periodontitis a Modifiable Risk Factor for Atrial Fibrillation?

Shunsuke Miyauchi^{1,2}, Hiromi Nishi³, Yukiko Nakano¹

¹Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

²Health Service Center, Hiroshima University

³Department of General Dentistry, Hiroshima University Hospital

Intervention to the modifiable risk factors is important in the comprehensive management of atrial fibrillation (AF). Although periodontitis is highly prevalent and can be modified by dental intervention, it has not been recognized as a risk factor for AF. This study aimed to investigate the relationship between periodontitis and atrial fibrosis which is known as an AF substrate. Seventy-six patients with AF who underwent left atrial appendage (LAA) resection during surgery were included. LAA patients received a periodontal examination before the surgery in which periodontal inflamed surface area (PISA) was measured as a quantitative index of periodontitis. The degree of atrial fibrosis was histologically quantified using the LAA. We found that PISA was positively correlated with the degree of atrial fibrosis ($R = 0.46$; $P < 0.0001$). After adjusting for age, body mass index, AF duration, mitral valve regurgitation, and CHADS₂(congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, previous stroke/transient ischemic attack) score, PISA was independently associated with the degree of atrial fibrosis ($\beta = 0.016$; $P = 0.0002$). This study histologically revealed the association of periodontitis with atrial fibrosis in patients with AF. Periodontitis may worsen atrial fibrosis by eliciting systemic inflammation, which may be causative for AF occurrence and perpetuation. Further clinical and basic evidence will be required to confirm that periodontitis is a modifiable risk factor for AF, and the medical-dental cooperation in the comprehensive management of AF may be essential.

Keywords : Atrial fibrillation, Atrial fibrosis, Periodontitis, Periodontal inflamed surface area, Medical-dental cooperation