

透析患者における歯周病と心臓血管疾患の関係

しのべクリニック

シノベ ミチタカ
篠部 道隆

(受理 平成24年2月28日)

Relation between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease in Dialysis Patients

Michitaka SHINOBE

Shinobe Clinic

Periodontal disease is a disease with the highest prevalence, and is a chronic infectious disease characterized by chronic inflammation of the periodontal tissue. The causative bacteria have been identified to be obligatory anaerobic bacteria including *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*)

These bacteria not only cause periodontal disease, but the local infection they cause may induce inflammatory cytokines leading to systemic inflammation. Recent studies have reported the effects of these bacterial on various diseases including arteriosclerosis and heart disease, cerebrovascular disease, osteoporosis, aspiration pneumonia, diabetes, obesity and hyperlipidemia, and early birth with low birth weight.

At present, approximately 300,000 persons are receiving dialysis therapy in Japan, and approximately 10% of these patients die every year. The major causes of death include cerebrovascular and cardiovascular diseases in 32.9% and infection in 26.5%. These diseases have been associated with the presence of inflammatory cytokines, and they probably interact mutually affecting the survival outcome of the patients.

When we examined the relationship between periodontal disease and cardiovascular lesions in dialysis patients, the majority of dialysis patients were found to have periodontal disease, and measurement of blood IgG antibody level indicated that 40% of the patients were *P.g.*-positive. In addition, even 10 years after total tooth extraction, anti-*P.g.* antibodies in blood remained high and some of these patients had diabetes together with cerebral infarction or myocardial infarction.

These results suggested an association between bacteria causing periodontal disease, especially *P.g.*, and cardiovascular and cerebrovascular diseases, and that dialysis patients with diabetes in particular are at risk of serious vascular disorders.

Key Words: hemodialysis, periodontal disease, cardiovascular disease

はじめに

歯周病は世界で最も罹患率の高い疾病で、日本人では15歳以上の人の約32.6%が罹患しているといわれている。「平成17年歯科疾患実態調査」で年齢階級別の有病者率をみると、年齢が高くなるにつれ歯肉所見のあるものが増え、特に働き盛りの年齢層(30~69歳)では80%以上と最も罹患率が高くなる。口腔内には約500種類以上の細菌が存在するが、原因となる歯周病原菌はおもに嫌気性グラム陰性桿

菌で、現在のところ10数種類が確認されている。感染経路としては、夫婦や親子間での水平や垂直感染などが認められている¹⁾。これらの歯周病原菌群は、歯肉溝や歯周ポケットにバイオフィルム(プラーク)という層状の形態をとるため、消毒や抗生剤のみならず生体防御機構にも抵抗性を示し、潜在性慢性感染症(日和見感染症)の原因として生息する²⁾。歯周病は、その炎症部位によって歯肉病変と歯周炎に大別される。プラークにより惹起された炎症が歯肉か

ら歯肉溝に波及し歯肉ポケットが形成されると、歯周病の初期の段階である歯肉炎の状態となる。歯肉炎のすべてが必ずしも歯周炎になるわけではなく、部位特異的に炎症が進行し歯根膜や歯槽骨に波及すると歯周炎となり、最終的には歯を支える歯槽骨が吸収され歯が脱落する。このようなバイオフィームという特殊な形態をもつ歯周病原菌は、潜在性慢性感染症として影響を及ぼす可能性がある。生活習慣病、生活環境因子の変化や宿主の免疫力低下時に、歯肉だけの限局にとどまらず全身へ波及し影響を及ぼしていく⁹⁾。近年、歯周病と全身性疾患との相互関係を双方向的に解明するために、歯周医学 (periodontal medicine) という学問領域が創出され、「動脈硬化・心臓病」、「脳血管障害」、「骨粗鬆症」、「誤嚥性肺炎」、「喫煙」、「糖尿病」、「肥満や高脂血症」、「早期低体重児出産」などとの関連が指摘されている⁴⁵⁾。

1. 透析医療における歯周病

口腔内細菌のすべてに病原性があるわけではなく、とりわけ歯周病の発症や進行に関与しているものとしては嫌気性グラム陰性桿菌群で、*Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythensis* (T.f.), *Treponema denticola* (T.d.) などがある⁶⁷⁾。T.d. は、タンパク分解酵素である dentilisin をもち歯周炎が進行しポケットが深くなるにつれその数は増加する。また、日本人では稀ではあるが、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) は、外毒素であるロイコトキシンを産生して白血球や単球に毒性を示すとともに、歯肉線維芽細胞、歯根膜細胞の増殖抑制作用のある cytolethal distending toxin を産生し破壊性歯周炎の原因となる⁸⁾。*Prevotella intermedia* (P.i.) はエストロゲンやプロゲステロンを発育素としコラゲナーゼや免疫グロブリン切断酵素をもつため、思春期や妊娠中に病原性を発揮する⁹⁾。*Eikenella corrodens* (E.c.) は、成人性歯周炎の歯周ポケットから高頻度に分離され好気性培養でも発育する。なかでも現在歯周病原菌として最も注目されている菌は、P.g. である。付着性線毛を有し細胞付着能や侵入性をもち、gingipain というシステインプロテアーゼを産生する。このプロテアーゼには、ペプチド切断部位特異性の異なる Arg-gingipain (Rgp) と Lys-gingipain (Kgp) が存在し、C5a や CD14 を破壊し好中球やマクロファージに影響を与え免疫系に影響を与えられている¹⁰⁾。

バイオフィームを形成して潜んでいた歯周病原菌が、不顕性感染の状態からどのようにして全身性に

影響していくか、その経路として、直接的なものと同接的なものが考えられる。直接的なものとしては、バイオフィームより遊離した歯周病原菌が血液中に入り込む菌血症である。歯肉の炎症が進行すると歯肉溝を覆っている上皮が傷害を受け、その部位より歯周病原菌が上皮内に侵入し血流に入り込む。実際、歯周処置や抜歯等の出血を伴う処置だけではなくブラッシングなどの刺激だけでも、短時間ではあるが一過性に菌血症が起こることが報告されている¹¹⁾¹²⁾。間接的なものとしては、歯周病をバイオフィームからなる日和見感染症と捉えた場合である。頑固でなかなか駆逐されることのない層状のバイオフィームからは、グラム陰性桿菌の外膜構成成分である lipopolysaccharide (LPS) が慢性的に放出される。歯肉上皮や歯周局所に集まるマクロファージなどの細胞には、LPS と結合する toll-like receptor や LPS receptor である CD14 が存在するため、LPS は歯周組織に侵入し傷害を与えることができる。また、歯周病変局所には炎症性細胞が、interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α や prostaglandin E2 などの炎症性サイトカインを産生し歯周組織の破壊へと誘導するとともに、抗炎症サイトカイン (IL-4, IL-10, IL-13, tissue inhibitor of metalloproteinase) を産生してバランスをとりながら歯周生体応答を保とうとする。このような免疫応答が繰り返し引き起こされた結果、炎症性サイトカインや抗原を貪食したマクロファージが、血流を経て臓器や血管などに傷害を与え悪循環に陥る要因のひとつと考えられる。

2. 歯周病と心臓血管疾患の関係

最も古い歯周病と循環器疾患の関連性についての研究は、1989年の Mattila ら¹³⁾の疫学的解析である。これは、口腔健康と心筋梗塞との関連性について解析し、心筋梗塞患者 100 人では対象者に比べ口腔内健康状態が悪いと評価し、冠動脈の閉塞程度と歯周病の関係を調べている。その後、Ross¹⁴⁾により、アテロームと炎症性病変の組織学的な類似性からアテローム性動脈硬化の成立は傷害反応説で説明可能であると提唱されてから、*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* やウイルス感染症などの病原体のアテローム性動脈硬化への関与が報告されるようになる。アテローム性動脈硬化の原因として、歯周病原菌の血管内皮細胞内への直接的な侵入や、歯周病局所からの炎症性サイトカインによるマクロファージの活性化などの免疫応答が全身性に波及するためと考えられた。そして、最も罹患率の高い疾患である

歯周病と心臓血管疾患との関係を明らかにするために疫学的解析が多々報告されるようになる^{15)~17)}。歯周病原菌では、*P.g.*を中心にその関与の可能性が示されている。*P.g.*は、血管内皮細胞に作用しサイトカインである MCP-1 産生を誘導することによりマクロファージを呼び寄せ、そしてまた、血管壁に接着分子である VCAM-1 を発現させ血中のマクロファージの血管壁への侵入を促す¹⁸⁾。Qi ら¹⁹⁾は、その菌体および内毒素がマクロファージを foam cell に誘導することや fibrous cap を溶解する能力があるとしている。さらに、血小板を凝集させて血栓を形成する作用があることも報告されている²⁰⁾。これらの知見からすると、*P.g.*が心臓血管疾患の要因のひとつになりうる事が推察される。

以前から、*P.g.*や *A.a.*などの歯周病原菌は、細胞侵入性をもつことが知られている。Dorn ら²¹⁾は、*P.g.*、*P.i.*や *Eikenella corrodens (E.c.)*がマウス冠動脈の血管内皮細胞へ侵入するところを電子顕微鏡下にて捉えている。そして、ヒトのアテローム硬化症病巣からの歯周病原菌の検出が2000年に Haraszthy ら²²⁾により *P.g.*、*T.f.*、*A.a.*等の歯周病原菌が18~38%程度検出されたことや奥田ら²³⁾により大動脈のアテローム硬化症の病変から *T.d.*が23.1%検出されたことなどが次々に報告された。

そして、疫学的解析を含め数多くの研究が報告されるようになり、Janket ら²⁴⁾は1980~2001年までの研究をレビューしメタアナリシスを行った。その結果によると、歯周病と将来の循環器疾患発生イベントとの間には関連性があり、その程度はリスクとして19%増加しているとした。しかしまた一方では、冠動脈疾患と歯周病との関連性を積極的には支持しないという報告もある²⁵⁾。Khader らが、1966~2002年の間に報告した研究でメタアナリシスを行った結果でも、歯周病と冠動脈疾患との間に強い関連性を示すことはできなかつたとしている²⁶⁾。Scannapieco ら²⁷⁾も、1966~2002年までに報告された研究の中には、歯周病と循環器疾患において中等度の関連性を示しているが後向き研究であり、明確な口腔内疾患の評価基準が示されていないことから結論を導くのは難しいとしている。しかし、歯周病の既往を示す指標として臨床的歯肉アタッチメントレベルを基準とした場合では、一般的にアタッチメントロス程度の循環器疾患との間には正の関連があることで一致している。

現在のところ、歯周病を治療することが冠動脈疾

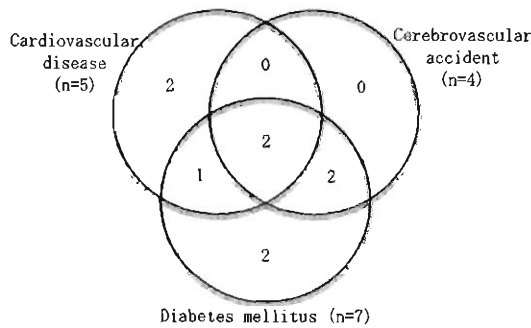
患を始めとした心血管系病変の予防および病態の進行を阻止することは示唆できるが、歯周病の評価基準が一定でないことや心血管イベントの評価が一定でないことなどから、実際どのくらい貢献しているのかについては明確な見解は出ていないようである。

3. 透析と歯周病と心臓血管疾患

2010年の集計では、透析導入患者の増加は鈍ってきてはいるものの、それでも年間約30万人が透析療法を受けている。そしてその約1割の患者が、何らかの原因で亡くなっている。その死亡原因としては、感染症(26.5%)、心不全(25.2%)、悪性腫瘍(12.8%)、不明(8.8%)、脳血管障害(4.7%)の順である。心不全を含め心筋梗塞(3.0%)、脳血管障害という心臓および血管系障害で死亡する割合を集計すると32.9%であり、感染症を含めると59.4%となる²⁸⁾。これらの死亡原因を含め、透析患者の生命予後に大きな影響を与える因子として、動脈硬化症、低栄養や易感染性が取り上げられてきた。

慢性腎不全患者の免疫能の低下は、1955年に Hume ら²⁹⁾が腎移植患者の拒絶反応の低下を報告して以来、数多くの研究がなされてきた。特に、細胞性免疫能ではリンパ球数や機能の低下が報告されている³⁰⁾³¹⁾。最近では、透析医療の進歩や栄養指標・指導の改善により、以前ほど多くの易感染性の患者は見受けられないようになったと思われる。しかし、透析液のエンドトキシン濃度を測定する必要があるように、透析患者が炎症性サイトカインと密接な関係にあることには変わりはない。そして、2000年に Stenvinkel ら³²⁾によって malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) 症候群という概念が提唱された。栄養障害、炎症、動脈硬化が、それぞれ関係し合うことで相乗的に悪循環となり、透析患者の生命予後に強く関連するというものである³³⁾。その後、Kalantar-Zadeh らが提唱した、MICS (malnutrition inflammation complex syndrome) も本質的には同じ病態を意味しているものであり、その病態の中心には炎症性サイトカインが存在する³⁴⁾。この悪循環の原因のひとつとして、最も罹患率の高い疾患である歯周病に着目した。透析患者の歯周病についての論文は余り多くはないが、そのなかでも健常者に比べ歯周病罹患率が高くなるという見解では一致している³⁵⁾³⁶⁾。日本からも同様な報告があり、健常人に比べ透析患者の歯周病罹患率は高く欠損歯数を3本以上多く認め、糖尿病性腎症由来の患者では重度の歯周病を有し欠損歯数も多いとしている³⁷⁾。

In negative group of serum anti-*P.g.* antibody (mean±SD 0.1±1.2)
(n=18, age 67.9±12.9 years, time on hemodialysis 7.6±4.8 years)



In positive group of serum anti-*P.g.* antibody (mean±SD 15.7±27.0)
(n=27, age 65.3±9.8 years, time on hemodialysis 6.4±5.6 years)

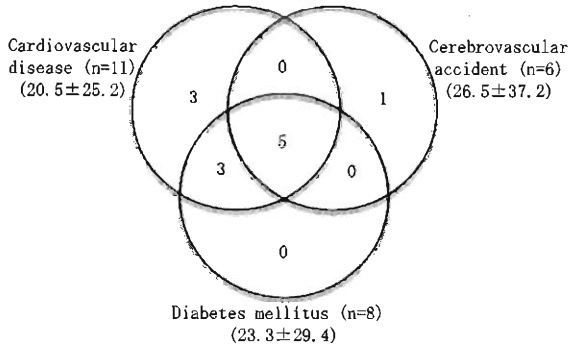


Figure. Comparison of complications between serum anti-*P.g.* antibody (n=45, Age=66.4±8.3 years, time on hemodialysis=6.9±3.8 years)

このようなことがらをふまえ、本稿では透析患者における歯周病、歯周病原菌の血中 IgG 抗体価と心血管病変の関係について自験例を含め検討を行った。

外来透析患者 45 名 (平均 66.4±8.3 歳, 透析年数 6.9±3.8 年) で, 循環器科にて, 冠動脈疾患, 弁膜症および動脈瘤などと診断されている患者を心臓血管疾患 (cardiovascular disease) 群 16 名, 脳卒中の既往のある患者を脳血管障害 (cerebrovascular accident) 群 10 名, 現在までに糖尿病と診断された患者を糖尿病群 (diabetes mellitus) 15 名 (重複有り), これらの合併症のない群 23 名とした。なお, 採血前にアンケートを行ったところ, 歯周病の認知度は 100% と高く年 1 回以上定期的に歯科受診している患者は 23 名であった。患者からの自己申告では, 全例において歯周病の既往があった。

リージャー社製でサンスター販売の「DEMECAL® 血液検査セット」を用いて透析開始時の微量採血にて血中 IgG 抗体価を検討した。標的としている歯周病原菌は, *A.a.* (ATCC29523), *E.c.* (FDC1073), *P.g.* (FDC381), *P.i.* (ATCC25611) の 4 菌種で, それらの血清 IgG 抗体価を ELISA 法により測定し, 健常

者の平均値+2SD の 2.5 倍を cut off 値としてそれ以上を陽性としている。

結果は, *P.g.* のみ 27 名で陽性 (15.7±27.0), それ以外の菌種は全例陰性 (2.5 未満) で, 心臓血管疾患, 脳血管障害や糖尿病の有無ではそれぞれ有意差は認めなかった。*P.g.* 陰性患者 18 名の内訳は, 心臓血管疾患群 5 名, 脳血管障害群 4 名, 糖尿病群 7 名, 合併症のない群 9 名であった (Figure 上)。糖尿病群を中心にみると, 心臓血管疾患か脳血管障害のどちらかを併発しているものは 3 名, 両疾患を併発しているものは 2 名であった。また, *P.g.* 陽性の患者も同様に比較をしたところ, *P.g.* 陽性患者 27 名の内訳は, 心臓血管疾患群 11 名 (20.5±25.2), 脳血管障害群 6 名 (26.5±37.2), 糖尿病群 8 名 (23.3±29.4), 合併症のない群 15 名 (12.5±7.8) であった (Figure 下)。糖尿病群を中心にみると, 心臓血管疾患か脳血管障害のどちらかを併発しているものは 3 名, 両疾患を併発しているものは 5 名, どちらも併発していないものはいなかった。

これらのことより, 糖尿病の患者では, *P.g.* に感染することによって心臓血管疾患および脳血管障害を併発する可能性が強いことが考えられる。糖尿病群の中には血中 *P.g.* 抗体価がとりわけ高い患者がおり, そういった患者では心臓血管疾患や脳血管障害を繰り返す傾向が見受けられた。また, 全歯脱落の患者が 5 名おりそのうち 1 名が *P.g.* 陽性であった。この 1 名は特殊な例とは思いますが, 現在 62 歳男性で 40 歳より糖尿病のためインスリン療法が開始となる。その後, 50 歳時に重度の歯周病のため数ヶ月で全歯脱落し, 52 歳で脳梗塞, 55 歳で冠動脈 3 枝バイパス術を施行され, 60 歳で血液透析導入となる。透析導入後は栄養状態も良く 2 年以上が経過しているが, 今回の抗体価は 8.7 と高値を示した。全歯脱落後 10 年以上経ても血中抗体価が高いということは, *P.g.* が体内でバイオフィルムを形成し存在し続けている可能性もあるのではないだろうか。

これらのことから, 歯周病原菌, 特に *P.g.* と心臓血管疾患および脳血管障害との関係が示唆され, 特に糖尿病のある透析患者では血管障害が重篤になると思われる。

まとめ

透析患者は他の疾患に罹患している患者より炎症性サイトカインと密接に関係している。近年, 歯周病と全身疾患とを関連づける研究が数多く報告され, 心臓血管疾患との関係も位置づけられている。

透析患者の歯周病の有病率は高く、その程度は重いものがほとんどである。となれば、炎症性サイトカインが影響因子となる歯周病と心臓血管疾患との関係に透析が加わることにより、その関係はさらに密接なものになることが推察される。それらの関係を明らかにしていくには、歯科医と循環器医そして透析医の連携が重要な鍵となる。

文 献

- 1) **Tuite-McDonnell M, Griffen AL, Moeschberger ML et al:** Concordance of Porphyromonas gingivalis colonization in families. *J Clin Microbiol* **35**: 455-461, 1997
- 2) **Socransky SS, Haffajee AD:** Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* **28**: 12-55, 2002
- 3) **石原和幸:** 新世紀の歯科医学と歯科医療 歯周病原菌と全身疾患. *日歯医学会誌* **21**: 6-10, 2002
- 4) **歯周病と生活習慣病の関係.** (財団法人 8020 推進財団) 平成 17 年, <http://www.8020zaidan.or.jp/pdf/jigyosisyuu.pdf>
- 5) **長谷川紘司, 眞木吉信, 野口俊英ほか:** 「新しい健康医学への架け橋 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), 医歯薬出版, 東京 (2004)
- 6) **Holt SC, Ebersole JL:** Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* **2000** **38**: 72-122, 2005
- 7) **Piccolos DK, Lerche-Sehm J, Abron A:** Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* **32**: 1055-1061, 2005
- 8) **Papapanou PN:** Population studies of microbial ecology in periodontal health and disease. *Ann Periodontol* **7**: 54-61, 2002
- 9) **奥田克爾:** 「口腔内バイオフィルム—デンタルプラークとの戦い」, 医歯薬出版, 東京 (2004)
- 10) **Imamura T:** The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* **74**: 111-118, 2003
- 11) **Kinane DF, Riggio MP, Walker KF:** Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* **32**: 708-713, 2005
- 12) **Olsen I:** Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci* **39**: 173-178, 2008
- 13) **Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al:** Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* **298**: 779-781, 1989
- 14) **Ross R:** Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**: 115-126, 1999
- 15) **Beck JD, Pankow J, Tyröler HA:** Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* **138**: S528-S533, 1999
- 16) **Jacobs DR Jr, Crow RS:** Subclinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multiethnic study of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* **1098**: 269-287, 2007
- 17) **Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al:** The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* **104**: 59-68, 2009
- 18) **Khlgatian M, Nassar H, Chou HH:** Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. *Infect Immun* **70**: 257-267, 2002
- 19) **Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK:** Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog* **35**: 259-267, 2003
- 20) **Kuramitsu HK, Qi M, Chen W et al:** Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* **6**: 41-47, 2001
- 21) **Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A:** Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* **67**: 5792-5798, 1999
- 22) **Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M et al:** Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic plaques. *J Periodontol* **71**: 1554-1560, 2000
- 23) **Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T et al:** Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* **39**: 1114-1117, 2001
- 24) **Janket SJ, Baird AE, Chuang SK et al:** Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**: 559-569, 2003
- 25) **Hujoel PP, Drangsholt MT, Spiekerman C et al:** Periodontal disease and risk of coronary heart disease. *JAMA* **285**: 40-41, 2001
- 26) **Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA:** Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* **75**: 1046-1053, 2004
- 27) **Scannapieco FA, Bush RB, Paju S:** Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol* **8**: 70-78, 2003
- 28) 「図説わが国の慢性透析療法の現況 2010 年 12 月 31 日現在」, 日本透析医学会 (2011)
- 29) **Hume DM, Merrill JP, Miller BF et al:** Experience with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* **34**: 327-382, 1955
- 30) **Daichou Y, Kurashige S, Hashimoto S:** Characteristic cytokine products of Th1 and Th2 cells in hemodialysis patients. *Nephron* **83**: 237-245, 1999
- 31) **Girndt M, Sester M, Sester U et al:** Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* **78**: S206-S211, 2001
- 32) **Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al:** Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* **15**: 953-960, 2000
- 33) **Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P:** The malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* **17**: 28-31, 2002
- 34) **Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al:**

- Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* **42**: 864-881, 2003
- 35) **Naugle K, Darby ML, Bauman DB et al**: The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* **3**: 197-205, 1998
- 36) **Chen LP, Chiang CK, Peng YS et al**: Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **57**: 276-282, 2011
- 37) 大場堂信, 赤沢佳代子, 二宮洋介ほか: 人工透析患者の歯周病罹患度に関する疫学的研究. *日歯周病会誌* **42**: 307-313, 2000
-