

「第20回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム」(臨床環境21:177~182, 2012)

## 総説

# 歯周病と全身疾患

川村 浩樹

日本歯科大学生命歯学部 附属病院 総合診療科

## Periodontal diseases and systemic disorders

Hiroki Kawamura

The Division of General Dentistry, The Nippon Dental University Hospital

### 要約

近年、歯周病と全身疾患の関連が明らかとなってきている。歯周病は口腔の細菌による感染症であり、歯周病による炎症の結果、病原菌やLPS(リポ多糖)、また免疫系の細胞から放出される、ケミカルメディエーターやサイトカインなどが、血中などから他の臓器に侵入し、局所の炎症をさまざまな形で起こし、また増悪させる因子となる。歯周病と関連のある全身疾患として誤嚥性肺炎、循環器障害、骨粗鬆症、出産異常(早産、低出生体重児)、糖尿病などが議論されている。現在、世界的に見ても歯周病の罹患率は高く、成人の多くが歯周病に罹患しており、また、我が国は、急速な高齢化社会が進んでいることから、これらの全身疾患は、今後、ますます増加していくと考えられる。このことから歯周病の予防を広く社会に訴えていくことはますます重要になっていくと考えられる。

〈キーワード〉歯周病、全身疾患

### Abstract

The relationship between periodontal diseases and systemic disorders has become increasingly recognized in recent years. Periodontal diseases are infections caused by bacteria in the oral cavity. As a result of inflammation due to periodontal diseases, bacterial/mycotic pathogens, LPS (lipopolysaccharide), and chemical mediators/cytokines liberated from cells of the immune system intrude from the blood and other types of circulation into different organs. These organisms then become a factor in causing inflammation in various forms at the site of invasion and exacerbate the inflammation. Conditions such as aspiration pneumonia, cardiovascular disorders, osteoporosis, premature birth, low birth weight infants and diabetes mellitus are discussed as systemic disorders related to periodontal diseases. At present, the morbidity of periodontal diseases is fairly high throughout the world, and considerable proportions of adult populations are affected by them. These systemic disorders will probably increase progressively in the rapidly aging society of Japan. Thus, there is a growing importance for the public promotion of periodontal disease prevention.

〈Key words〉periodontal disease, systemic disorders

別刷請求宛先: 川村浩樹

〒102-8158 千代田区富士見2-3-16 日本歯科大学生命歯学部 附属病院 総合診療科

Reprint Requests to Hiroki Kawamura, The Division of General Dentistry, The Nippon Dental University Hospital, 2-3-16, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8158, Japan

## I. はじめに

日本人の死因は依然としてがん、心疾患、脳血管疾患、肺炎が1位から4位を占める。近年、口腔の局所的な感染症である歯周病とこれらの疾患には関連があるのではないかとされている。

40~75歳の男性の17年にわたる、がんの発症と歯周病の関連を追跡調査した研究では歯および歯周疾患の存在により、がん発症のリスクは1.14倍となった。肺がん(1.36倍)、腎臓がん(1.49倍)、すい臓がん(1.54倍)、血液がん(1.30倍)などが歯周疾患と関連があったとの報告がある<sup>1)</sup>。これだけではなく、現在では広く全身疾患と歯周病との関連が報告されている。

歯周疾患は口腔の細菌による感染症であり、その原因は、口腔細菌によるプラークである。プラークとは細菌と、細菌により産生される不溶性グルカンの集合体であり、食物残渣などとは区別される歯面の沈着物であり、口腔内のバイオフィームである。バイオフィームとは自然界に生息する細菌に特有のものであり、自然界の湿潤環境下において増殖する細菌に特徴的な構造物である。湿潤環境にある自然界で細菌は菌体外に多糖体を産生、菌体外多糖を形成する。この細菌と細菌の産生した菌体外多糖との集合体がバイオフィームと呼ばれる。バイオフィームに被覆された細菌は付着、定着後に増殖し、また物理的、化学的作用からの抵抗性構造をもつ。このため、バイオフィームは、その駆除が難しい。また、バイオフィームは多くの情報交換をしながら共存する社会であり、免疫グロブリンに対して抵抗性を持ち、抗菌物質、大食細胞などの貪食より保護されている。このバイオフィームに被覆された細菌が原因となりバイオフィーム感染症を引き起こすことがある。代表的なものを挙げると、慢性呼吸器感染症、細菌性心内膜炎、複雑性尿路感染症、慢性骨髄炎、難治性細菌性前立腺炎などが挙げられ、これら難知性疾患の原因になるといわれている。バイオフィーム中の細菌は栄養供給が乏しく、発育が遅いため、抗菌剤に抵抗性があり、これらの疾患は持続的に増悪化しやすい特徴がある。

歯周病の原因はそのバイオフィームである細菌

性プラークであり歯周病の病態もバイオフィーム感染症である。グラム陰性桿菌の細胞外膜成分の一つLPS(リポ多糖)は内毒素と呼ばれ歯周組織に悪影響を及ぼし歯周病の発症に関与する。LPSを持っているグラム陰性嫌気性桿菌や、運動性桿菌、線状菌、スピロヘータなどの歯肉縁下微生物叢は、上皮組織、線維芽細胞、血管内皮細胞などに作用、各種サイトカイン、PGE<sub>2</sub>(プロスタグランジンE<sub>2</sub>)産生促進、多形核白血球、リンパ球、形質細胞、マクロファージ、線維芽細胞、上皮細胞、骨芽細胞、破骨細胞などを活性化、プロテアーゼなどのタンパク分解酵素を産生、歯根膜線維、歯槽骨破壊などを引き起こし炎症を起こす。

歯周病原性細菌など起炎物質が組織に入ると局所の循環障害、滲出、血管拡張、充血、血管透過性の亢進、浮腫、腫脹などが起こる。これらの反応にはケミカルメディエーター(化学伝達物質)が関与している。ケミカルメディエーターは炎症反応の各段階で特殊な役割を果たし炎症を制御する物質であり、肥満細胞、好中球、好塩基球、血漿などから放出される。ケミカルメディエーターにはヒスタミン、セロトニン、キニン系(ブラジキニン)、線維素溶解系、PGE<sub>2</sub>、ロイコトリエン、補体系、血小板活性化因子などがある。これらのケミカルメディエーターは血管拡張、血管透過性亢進など様々な作用がある。

また、その中で特にサイトカインと呼ばれる物質も好中球、マクロファージ、リンパ球、形質細胞などより放出される。その役割としては血管拡張、白血球遊走の誘導、他の細胞への働きかけ、免疫系の細胞の集積促進などの作用があり、代表的なものとしては、IL(インターロイキン)-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ (腫瘍壊死因子)などがある。これらサイトカインは炎症の過程で産生、病態形成に関与、骨吸収促進、骨形成抑制などの働きがある。

局所の炎症性の破壊とは、起炎物質に対して、組織を防御しようとする細胞や、放出されたこれら様々なケミカルメディエーター、サイトカインなどが、過剰に作用して、組織を傷害し、破壊し

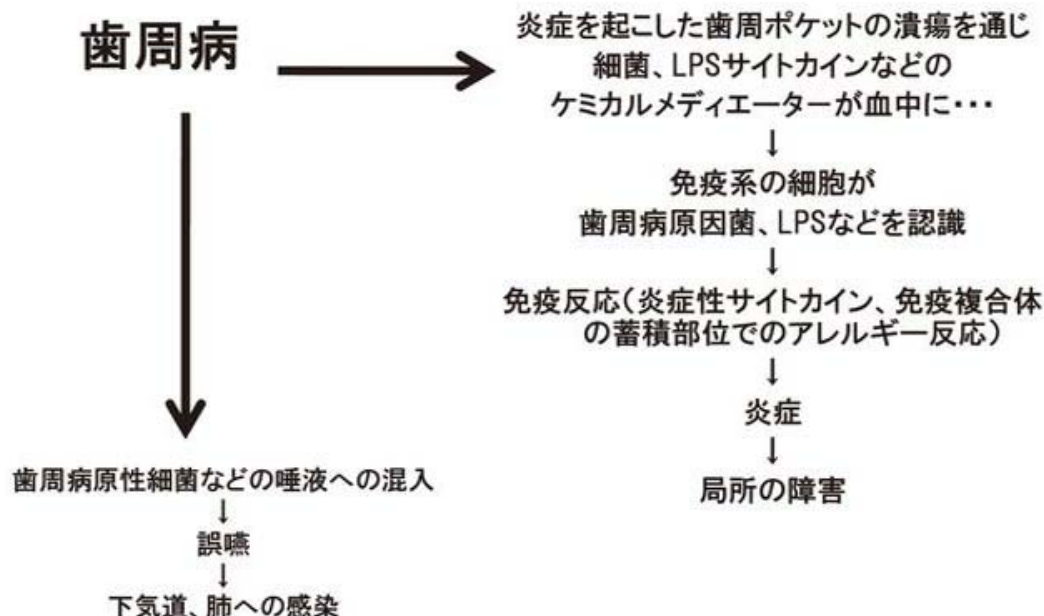


図1 歯周病と全身疾患の基本的関係

てしまう状態である。歯周疾患とはこれらの作用により歯を支える周囲の組織（歯肉、歯根膜、歯槽骨、セメント質）が炎症を起こし、その結果として機能障害や組織の破壊が起こる病変である<sup>2,3)</sup>。この局所の炎症である歯周病がなぜ全身の疾患に関与するのかという点、それには大きく分けて二つの経路がある。炎症を起こしている歯周疾患の歯周ポケット内面には多くの潰瘍が形成されているといわれている。この潰瘍を通じて歯周病の原因となる細菌や、炎症の結果産生されたサイトカインなどのケミカルメディエーターなどが血中に入る経路と、歯周病原性細菌などが唾液に混入、誤嚥することで気道、肺などに感染する経路の2つである。

これらの経路により歯周病の原因菌やLPS、そして炎症の結果として産生されたケミカルメディエーター、サイトカインなどが体内の他の部位に運ばれ、それらを免疫系の細胞が認識し、免疫反応を起こし炎症が惹起、局所の障害に至ることが、歯周病と全身疾患との関係である（図1）。次に、様々な全身疾患と歯周病との関連について簡単に解説する<sup>4-7)</sup>。

## II. 全身疾患と歯周病

### 1. 歯周病と誤嚥性肺炎（図2）

歯周病の原因菌などが唾液に混入、咳反射が低下している場合、誤嚥を起こし、その結果、気道、肺などに侵入、増殖を起こし誤嚥性肺炎を起こすメカニズムが知られている。寝たきりの高齢者や、大脳基底核の脳血管障害患者、免疫力の低下した人たちにとって誤嚥性肺炎はハイリスクである。この誤嚥性肺炎より分離される細菌の中には歯周病原性細菌も多い<sup>8,9)</sup>。このため、介護の現場などにおいて、高齢者の肺炎防止のため口腔ケアの重要性が認識されている。

### 2. 歯周病と循環器障害（図3）

循環器に歯周病が影響を与える経路にも二通りがある。抜歯、歯石除去などの外科的処置により血流に細菌が侵入する場合、歯周炎により細菌やケミカルメディエーター、サイトカインなどが歯周ポケットの内壁の潰瘍を通じて血管内に侵入する場合である。感染性心内膜炎の場合は両方の経路が考えられるが、いずれにしる細菌の血管への侵入によって起こる疾患である。血管に侵入した細菌は心臓へ達し、そこで血流に不調があると停滞する。その結果バイオフィームが増殖し、感染性心内膜炎を起こすと、高熱や疲労感が出現し、

## 歯周病、または口腔内が不潔 プラーク多量など...



図2 歯周病と誤嚥性肺炎

心臓の弁の障害も伴うこととなる。また、動脈硬化、狭心症や心筋梗塞などは後者の例となる。歯周病の感染原因菌の刺激により血液中の単球が活性化され、血管内より血管壁に遊走してマクロファージとなる。血管壁内でマクロファージは更なる活性化を来し、LDL（低比重リポタンパク質）を貪食すると、脂質を大量に含む泡沫細胞となって血管壁を拡張させ、その結果として、血流の制限が起こる。このことにより血管の弾力が減少するのが動脈硬化である。また、もろくなった血管壁が破綻、そこで止血機構が働くことにより血管内に血栓を形成、その血栓が心臓の冠動脈で閉塞をおこせば心筋梗塞、脳まで血流に運ばれて栓塞を起こすのが脳梗塞である。これらを引き起こす動脈硬化が、歯周炎の原因菌の感染により促進したという動物実験<sup>10,11)</sup>もあり、歯周炎が血管系に影響を与えていることが示唆されている。

### 3. 歯周病と骨粗鬆症（図4）

女性は閉経後、女性ホルモンであるエストロゲンの分泌が低下する。一方エストロゲンにはIL-1、TNF- $\alpha$ などの骨吸収性サイトカインの発現を抑制しTGF- $\beta$ （トランスフォーミング増殖因子）に代表される骨形成サイトカインなどの発現を増加する働きがある。歯周病の進行過程においてはTNF- $\alpha$ などが増加するため、このエストロゲンの

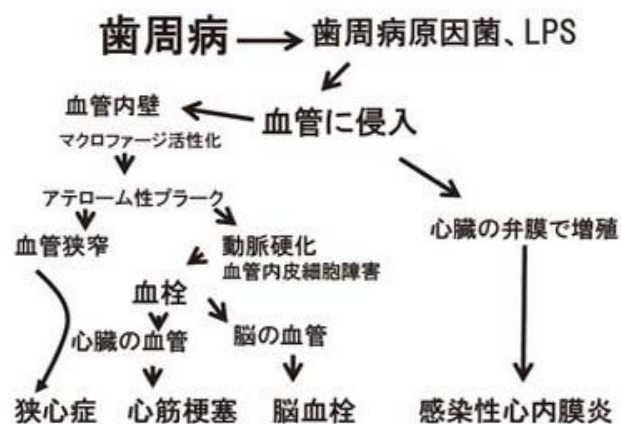


図3 歯周病と循環器障害

減少により骨吸収性サイトカインの増加に拍車がかかり、骨吸収が増強される可能性が示唆されている。

### 4. 歯周病と早産、低出生体重児（図5）

歯周病と早産、低出生体重児の関連性は近年、多く議論されている<sup>12,13)</sup>。歯周病により、局所のIL-1、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>などが上昇する。これらの物質は妊婦の分娩に関わる物質であり、これらが妊娠時早期に上昇することは早産を誘発するのではないかと考えられている。また、口腔内の歯周病原菌が血中に侵入することで産科器官に直接感染を起こすことにより、その炎症性物質上昇による胎児の発育不全、低出生体重児出産に繋がる可能性が考えられている。

### 5. 歯周病と糖尿病（図6）

糖尿病の結果、生体には好中球機能の低下、微小血管の循環障害、コラーゲン合成の抑制、歯根膜細胞の循環障害などが生じ炎症性組織破壊が起こる。また、高血糖により生体内のさまざまなタンパク質が非可逆的に糖化された最終糖化産物AGEが産生される。このAGEは血管壁や結合組織に沈着すると炎症反応を起こす。これらはすべて歯周病の症状に重なることより、歯周病が糖尿病の合併症と言われるゆえんであるが、近年、歯周病が糖尿病を悪化させるのではないかとこの

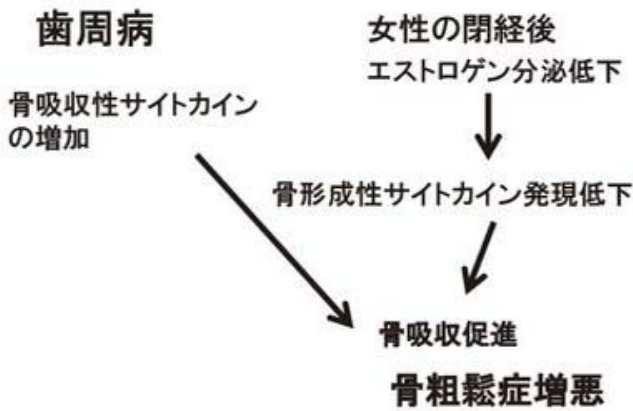


図4 歯周病と骨粗鬆症



図5 歯周病と低体重児、早産

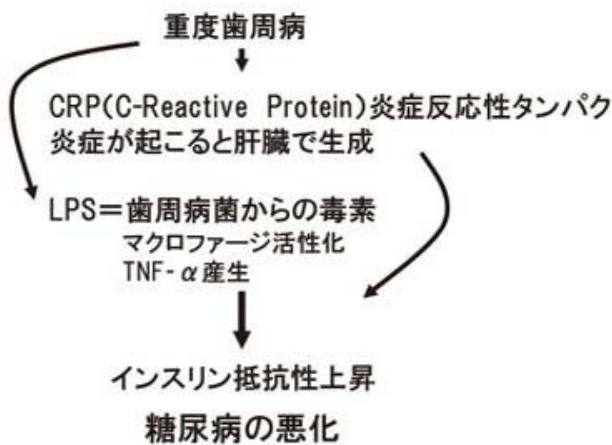


図6 歯周病とⅡ型糖尿病

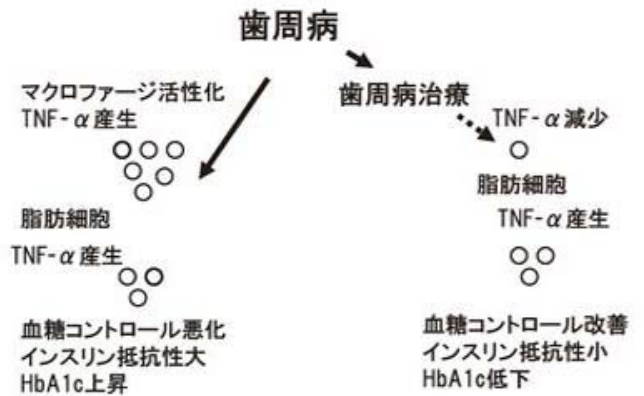


図7 歯周病治療による血糖改善効果

とが明らかになってきている。

糖尿病でも日本人に多いⅡ型と呼ばれる生活習慣が原因とされるタイプは、すい臓のランゲルハンス島β細胞でインスリンは生産されているものの、その効果が悪くなることで血糖値が下がらない状態の、インスリン抵抗性を特徴としている。その原因はTNF-αなどの炎症性サイトカインの増加、肥満、遺伝などが関係するが、その結果、骨格筋、脂肪細胞などでブドウ糖の細胞内取り込みの抑制が起こる。これがインスリン抵抗性である。また、生活習慣病のⅡ型糖尿病では肥満が重要なファクターとなる。肥満に伴って増える脂肪

細胞はトリグリセリド（中性脂肪）を貯蔵するだけではなく、多くの生理活性物質を産生する。その中には、TNF-αなどの、インスリン抵抗性を上昇させるサイトカインもある。歯周病では歯周病原菌の産生するLPSがマクロファージを活性化し、そのマクロファージがTNF-αを産生しそれが血中に入ることによって骨格筋や脂肪細胞に作用しインスリン抵抗性を上昇させる。肥満などの生活習慣が関与するⅡ型糖尿病では肥満細胞からの産生によるTNF-αが同様に作用することでインスリン抵抗性がより上昇する。これが原因で糖尿病が増悪すると考えられている。それに加えTNF-α

や炎症性サイトカインが肝臓に作用するとCRP (C-反応性タンパク) を産生する。このCRPは炎症反応が起こった時に肝臓で作られるたんぱく質であり白血球の細菌貪食作用の促進、生体防御反応、組織修復作用などを有するが、糖代謝障害の作用もあり、インスリン抵抗性を惹起する因子となる。このCRPも糖尿病の増悪に繋がる。これらが複合的に起こることにより、歯周病の結果、糖尿病が増悪するのではないかとされている。歯周病の治療をすることで、血糖値の指標であるHbA1c (糖化ヘモグロビン) の改善効果が、最大で1%程度であったとする介入研究もあり<sup>14)</sup> (図7)、歯周病の治療が糖尿病の病態のコントロールを左右する因子の一つではないかと考えられている。

### Ⅲ. まとめ

以上のように様々な疾患と歯周病との関連が明らかとなってきている。この他にも関節リウマチやがんなどとの関連も報告がある。これまで述べてきたように、歯周病という局所の炎症の結果、病原菌やLPS、また免疫系の細胞から放出される、ケミカルメディエーターやサイトカインなどが、血中などから他の臓器に侵入し、局所の炎症をさまざまな形で起こし、また増悪させる因子となる、というのが歯周病と全身疾患との基本的な関連である。

現在、世界的に見ても歯周病の罹患率は高く、成人の多くが歯周病に罹患している。また、我が国は、世界的に類を見ない急速な高齢化社会が進んでおり、今後、これまで述べてきたような多くの全身疾患がより増えていくことが予想される。このことから歯周病の予防を広く社会に訴えていくことはますます重要になっていくと考えられる。

### 文献

- 1) Dominique S M, Yan L, Mara M, Edward G, Kaumudi J.: Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 9: 550-558, 2008
- 2) M. G. Newman, H. H. Takei, F. A. Carranza: CARRANZAS クリニカル ペリオドントロジー. クインテッセンス出版. 2005
- 3) 鴨井久一、山田了、伊藤公一 編集: 標準歯周病学 第4版. 医学書院. 2005
- 4) 奥田克爾編: オーラルヘルスと全身の健康 [2011年改訂版]. P&G. 2007
- 5) 1997 Sunstar-chapel Hill Symposium on Periodontal Diseases and human Health: New Directions in Periodontal Medicine. *Annals of Periodontology*, Vol.3, American academy of periodontology, chicago. 1998
- 6) R Genco, M Cohen 編: ペリオドンタルメディスン. 医歯薬出版 2001
- 7) 米国歯周病学会 編、伊藤公一他 監訳: AAP 歯周病と全身疾患の関わり. クインテッセンス出版. 2003
- 8) Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T, Ishihara K.: Involvement periodontopathic Anaerobes in Aspiration pneumonia. *J. Periodontol* 76: 2154-2160, 2005
- 9) El-Solh AA, Pietratori C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, Barbary E.: Colonization of dental plaques: A reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest*, 126: 1575-1582, 2004
- 10) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM.: Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23: 1405-1411, 2003
- 11) Jain A, Batista E L, Jr, Serhan C, Stahl G L, Van Dyke T E.: Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun*. 71: 6012-6018, 2003
- 12) Offenbacher S, Kalz V, Fartic G, Collins J, Boyd D, Maynor G, Mckaig R, Beck J.: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol* 67: 1103-1113, 1996
- 13) Vergnes JN, Sixou M.: Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta - analysis. *Am. J. Obstet Gynecol* 196: 135-137, 2007
- 14) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG.: Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patient: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 421-427, 2010