

「薬学の時間」

■放送◎毎週火・木曜日 ラジオNIKKEI 20:10~20:25

歯周病と血管疾患

(2008年10月9日)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯学系口腔病原微生物学分野教授

中山 浩次

歯周病は口腔内だけの疾患ではない

口腔内の二大疾患は齲蝕と歯周病であり、一般歯科医院での治療はほとんどこの二つの疾患を対象にしています。齲蝕とは、歯に付着した細菌の代謝産物である酸によって、歯の硬組織のエナメル質、象牙質、およびセメント質が脱灰・破壊される疾患です。このところ、学童・生徒の齲蝕罹患率は年を追うごとに減少しています。一方、歯周病は歯の周りの組織が炎症を起こすことで始まり、最後には歯を支える歯槽骨が吸収され歯が脱落する疾患です。歯周病の症状には歯の周辺の溝が深くなる、いわゆる歯周ポケットの形成、歯肉からの出血の亢進、歯肉の退縮、歯間空隙の形成、歯槽骨の吸収があります。歯周病は生活習慣病の一つともいわれますが、基本的には歯の表面や歯周ポケット中にある細菌によって引き起こされる疾患であることから、感染症の一つと考えられます。歯周病は現在、日本人における罹患率の最も高い感染症といっても過言ではなく、40歳以上の日本人の、40%以上の方が罹患しています。

歯周病は侵襲性歯周炎と慢性歯周炎に大別されますが、中年期以降の歯の喪失に最も関係の深い疾患は慢性歯周炎です。慢性歯周炎は基本的には多種類の細菌による混合感染によって起こると考えられていますが、そのなかでも病態に密接に関係する細菌は偏性嫌気性グラム陰性細菌であり、その代表的菌種は *Porphyromonas gingivalis*、*Tannerella forsythensis*、*Treponema denticola* などです。現在、これらの細菌の歯周病原性に関する基礎的研究は盛

んに行われていますが、この十数年、歯周病は歯周疾患としての口腔局所の疾患に留まらないとの研究が次々と報告されています。

疫学的研究と実験的研究に分けられますが、どちらも歯周病と血管疾患との関連を示唆しています。疫学的研究から申し上げますと、発端となった研究は1989年に発表されたものでフィンランド人の心筋梗塞患者100人と対照者102人での症例対照研究ですが、心筋梗塞患者は、対照者と比較して口腔健康状態が悪いことが報告されています。1993年に発表された報告ではアメリカ人9,760人について14年間にわたって心臓の冠動脈疾患の発症に関して追跡調査を行い、調査開始時に歯周炎のある患者は追跡調査期間中に冠動脈疾患を発症する危険性が25%増加すること、冠動脈疾患に罹患する相対危険度が1.72に達することが示されています。歯周病と冠動脈疾患との関連性についてはその後もかなりの規模の疫学調査がなされ、関連性を示唆する報告とともに否定する報告もありますが、これらの発表データを統合し、再検討したメタ分析の結果は歯周病と冠動脈疾患との関連性を支持するものでした。

一方、非出血性脳血管疾患と歯周病との関連性についても研究が行われ、1996年に発表された研究で1,147人のアメリカ退役軍人について18年間追跡調査した結果、関連性の指標であるオッズ比は2.8であると報告されています。その後、アメリカ人9,962人について行ったコホート型縦断的研究の結果でも、死に至った非出血性の虚血性脳卒中と歯周病との相対危険度は2.9でした。これらの数値は関連性を示す値としてはかなり高い値と考えられます。

また、日本人の非肥満性2型糖尿病患者134人を対象に行われた研究では、最も重要な歯周病細菌と考えられている*P. gingivalis*に対する抗体価、血管の動脈硬化性粥状変化を表す頸動脈の狭窄度、および血中のコレステロールや中性脂肪などの動脈硬化の危険因子を検査したところ、*P. gingivalis*に対する抗体価の高い人は、すなわち*P. gingivalis*の感染を受けている人は受けていない人より頸動脈の狭窄度が2倍ほど高いことが報告されています。

歯周病と血管疾患その他との関連が証明されてきた

歯周病細菌*P. gingivalis*を実験的に血液と混ぜますと血小板の凝集が生じます。この現象は従来この細菌が分泌する強力なタンパク分解酵素によって血小板の表面レセプターPARが活性化されることによると考えられてきましたが、実際には高濃度のタンパク質が存在する血液中で起こる*P. gingivalis*による血小板の凝集は、この細菌の表面にあるHgp44タンパク質、血漿中の抗*P. gingivalis*抗体、および血小板表面のFcレセプターが関与することが私たちの研究でわかってきました。血液中での*P. gingivalis*による血小板凝集は直接、心筋梗塞や非出血性脳血管疾患を引き起こす可能性があります。また、心筋梗塞や非出血性脳血管疾患の原因として重要な粥状動脈硬化病変にも、歯周病細菌が関与する可能性があることが実験的に示唆されてきています。

すなわち、歯周病細菌は冠動脈内皮細胞に侵入する能力を持っていますし、アポリポタンパク欠損マウスという粥状動脈硬化を起こしやすい実験動物の静脈内に *P. gingivalis* を接種すると、大動脈の粥状病変が増加するという研究成果が報告されています。その後、静脈内接種ではなく通常の感染経路である口腔内への投与によっても粥状病変が肥大化するという研究成果が出されています。*P. gingivalis* を感染させたマウスの、動脈内皮の病変部位には ICAM-1 や VCAM-1 といった、マクロファージの内皮への接着に関与するタンパク質の発現がみられたり、自然免疫に関与する TLR4 や TLR2 が新たに発現してくることが報告されています。このような状態で一過性の菌血症が生じると、血管内に侵入した細菌から遊離する LPS やリポタンパク質が TLR4 や TLR2 を刺激し、その結果、粥状病変の増悪を引き起こす可能性も十分に示唆されます。

日常生活のなかで歯周病細菌が口腔から血管内に侵入し、血管壁に到達することがあるのかという点についてもかなりの研究があります。歯周病患者の歯周ポケット内には歯周病細菌によるバイオフィルムが形成されていますが、歯周部位を消毒せずに歯石除去のため超音波スケーラー処置を行うと、10 分後、静脈血 1 ml 中に 55 個の細菌が検出されます。このことは歯周局所に存在する 20 万個を超える細菌が血液中に混入したことを意味しています。重度の歯周病患者のなかには、まれに脳膿瘍を発症する症例があり、脳膿瘍中から *P. gingivalis* が発見されたという症例報告が国内からも複数出されています。これらの知見は食事中、口腔清掃時、歯科処置時などで歯周局所から出血が生じたときに歯周局所に存在する細菌が血管の中に侵入しうることを示唆しています。

さらに冠動脈心疾患でバイパス手術を受けた日本人患者 51 人の冠動脈狭窄部位の血管内壁プラークでの微生物の存在を調べたところ、*P. gingivalis* が 21.6%、他の歯周病細菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* が 23.3%、*T. denticola* が 23.5% で検出されたという研究成果が 2004 年に出されました。また、バージャー病として知られる閉塞性血栓性血管炎は現在、日本では 1 万人程度が罹患している疾患ですが、2005 年の日本での研究報告では検査を受けたバージャー病患者 14 人すべてが中等度以上の歯周病であり、歯周局所から *T. denticola* や *P. gingivalis* が検出されるとともに動脈病変部からもそれらの細菌が検出されています。

昨年、*New England Journal of Medicine* という学術雑誌に報告された臨床介入試験では、歯周病治療は短期的には全身の炎症指標を増加させるものの、6 カ月後には患者の血管内皮の機能が治療前よりあきらかに改善したという結果が示され、冠動脈心疾患、閉塞性脳血管疾患、バージャー病などの血管疾患と歯周病との関連性がますます注目されるようになってきました。血管疾患以外にも、歯周病を罹患している妊婦では早期低体重児出産を起こす頻度が有意に多いという報告もあります。また、口腔細菌は要介護高齢者の誤嚥性肺炎の起病菌であることが証明されています。このように、歯周病などの口腔慢性感染性疾患は、血管など他の身体部位の疾患のリスク因子であることが示されてきております。改めて口腔ケアの重要性を考える必要があると思われまます。