



2012年7月25放送

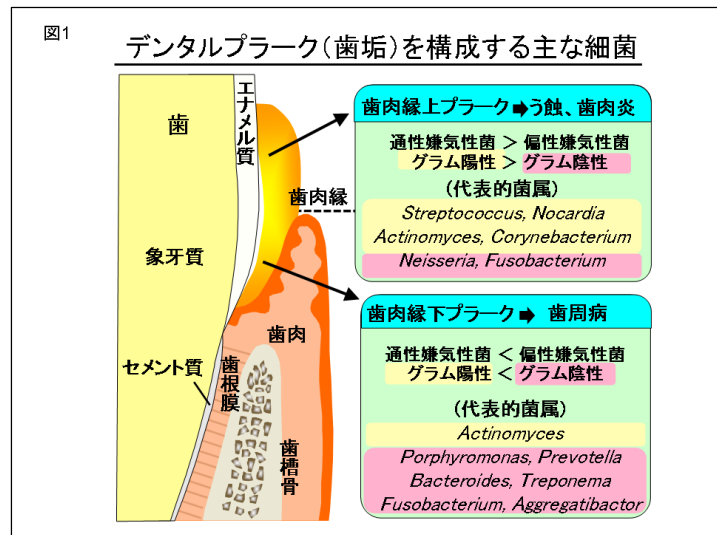
「口腔内細菌の全身疾患への関わり」

日本大学歯学部 細菌学教授
落合 邦康

歯周病と全身疾患

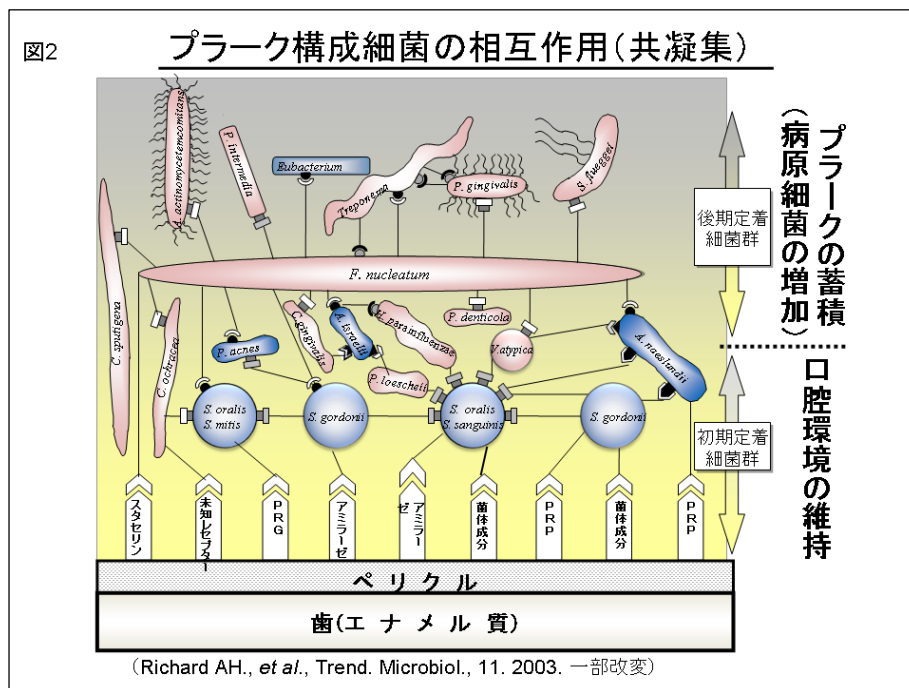
う蝕と歯周病は口腔の二大疾患ですが、近年、歯周病がさまざまな全身性疾患の誘因となる可能性を示す基礎研究や臨床研究が数多く報告されています。歯周病は国民の約80%以上が感染し、推定患者数6000万人ともいわれ、歯を喪失する最も大きな原因です。歯周病と全身疾患との関連性を科学的根拠に基づいて双方向的に解析する学問領域は、Periodontal Medicine(歯周医学)と呼ばれ、歯科領域に限らず、さまざまな分野で精力的な研究が進められています。

口腔には、未同定の細菌を含め約700種、腸内フローラに匹敵するほどの常在細菌が生息しています。その主な生息部位は、歯や歯肉溝に形成されるバイオフィルム、つまりデンタルプラーク(以下プラーク、図1)で、1g中に1,000億、唾液からも億単位の細菌が検出されます。歯周病は、歯肉縁下のプラーク(図1)が原因となり発症します。

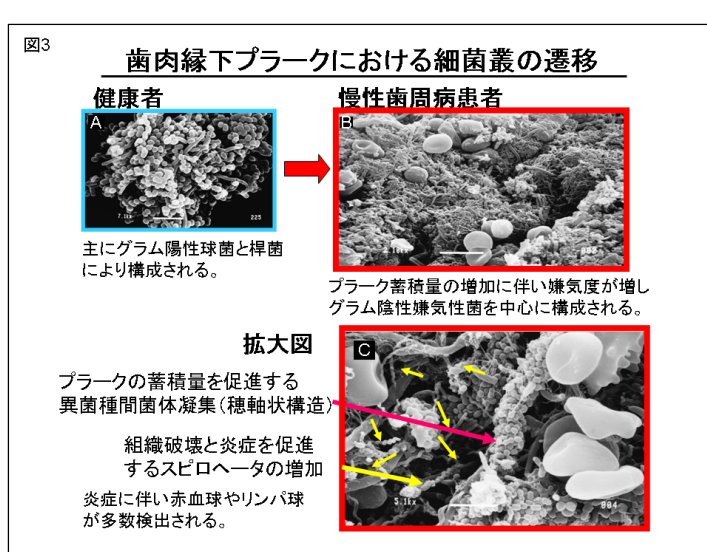


口腔の常在菌からは、強い病原性をもつ細菌は検出されません。しかし、口腔細菌は、一日に1.5Lも分泌される大量の唾液や咀嚼の圧力に抵抗し口腔内に定着するため、強い付着力と凝集性を有しています。従って、細菌の密度は糞便のそれより遙かに高くなります。単独の菌種の凝集だけでなく異なった菌種間でも凝集が起こるため、直

接歯や粘膜上皮に付着できない菌も組織定着が可能です (図2)。



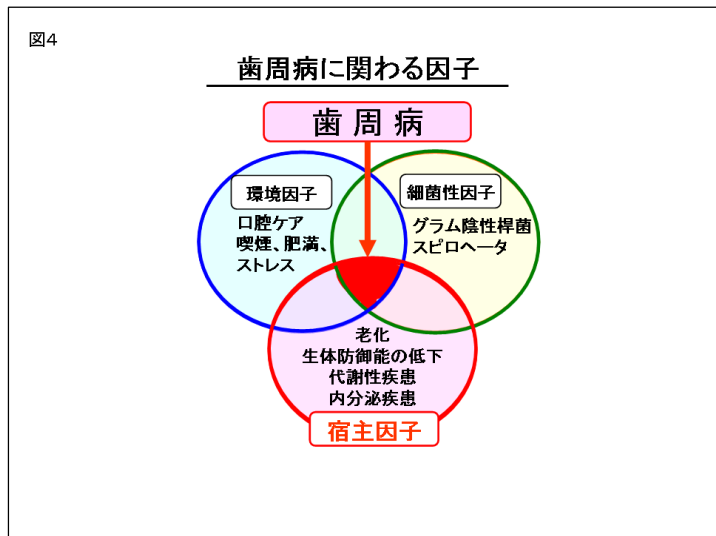
口腔ケアが低下し異菌種間の凝集を仲介する細菌種の *Fusobacterium* や *Actinomyces* が増えると、プラーク量は一気に増加します (図2)。徐々にプラーク内の嫌気度が増し、歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* などのグラム陰性偏性嫌気性菌が増殖する環境が整います。その結果、口腔環境を維持するための



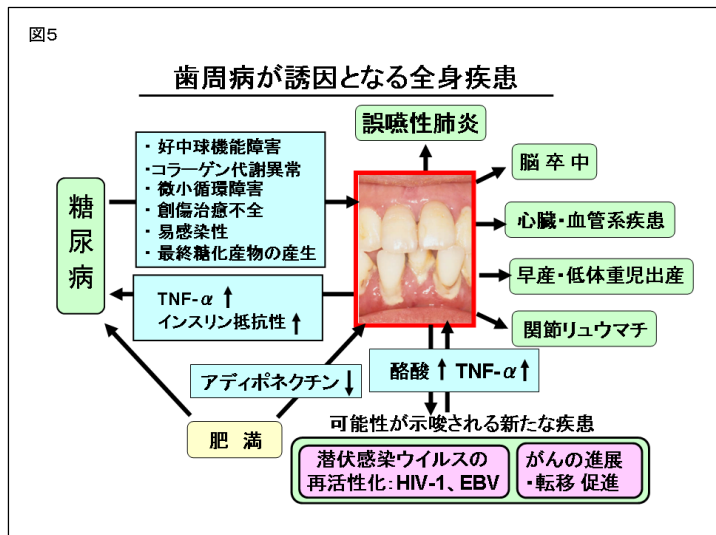
正常なプラークから歯周病原菌が中心となる病原性プラークへと遷移が起こります (図3)。グラム陰性の歯周病原菌群 (図1) は、線毛や内毒素といった菌体成分、タンパク分解酵素や酪酸などの短鎖脂肪酸など様々な病原因子を大量に産生し、組織に炎症がおこります。これらを除くために持続的に遊走してくる大量の好中球などにより、組織の炎症が更に進みます。その結果、栄養要求性の高い細菌の発育環境が整い、組織破壊能の強いスピロヘータなどが増殖し、一段と組織破壊が進みます (図3)。したがって、細菌学的に健康な口腔を維持するためには、ブラッシングなどにより、初期定着細菌群のレンサ球菌で構成される正常なプラークを維持することが重要

です（図2、3）。常在細菌叢がコントロールされ、正常な生体防御能が維持されている間は、口腔と細菌との間では良好な共生関係が維持されます。

口腔には様々な抗菌物質や分泌型 IgA が唾液中に分泌され、歯肉溝からは IgG が漏出し感染を防いでいます。また、口腔粘膜は常に細菌接触により刺激を受けますが、重層扁平上皮からなり、さまざまな抗菌因子を産生し細菌の排除する一方で、炎症性サイトカインの産生が抑制されており容易に破壊されません。つまり、口腔は極めて強固な組織で容易に感染や炎症が起こり難い器官であるといえます。しかし、加齢や基礎疾患などにより生体防御能が低下した場合、そして、プラーク量が増加した場合、組織上の弱点である歯と軟組織の接着面、歯肉溝で内因性の混合感染症・歯周病が発症します。つまり、歯周病発症と病態の進行には生体側の因子が大きく関わるといえます（図4）。



ポケット上皮が破壊され潰瘍性病変が形成されると、細菌の一部は常時生体内に侵入します。全ての歯に5mm程度のポケットが形成されと仮定すると、その面積はほぼ「大人の手のひら大（72 cm²）」になるともいわれています。また、炎症が慢性化するため、炎症部位では炎症関連物質や炎症性サイトカインが産生され、血行性に全身に波及すると考えられます。したがって、慢性炎症性疾患・歯周炎は、細菌や炎症関連物質、そして炎症性サイトカインなどを持続的に全身に供給する「リザーバー」となり、全身疾患を誘導すると考えられます（図5）。



糖尿病および早期低体重児の出産

糖尿病患者がしばしば重症の歯周病を発症し治療不全になることから、糖尿病と歯

周病との関連性は以前から指摘されておりました（図5）。糖尿病患者の約90%をしめる2型糖尿病は、代表的な生活習慣病といわれ、インスリン抵抗性が亢進し発症します。歯周病と糖尿病との相互関係を科学的に証明したのは、北アメリカ先住民ピマ族での疫学調査です。高率に2型糖尿病を発症するピマ族の糖尿病罹患群は、非罹患群より重症の歯周病を発症することや1型・2型いずれの罹患者も血糖値コントロール状態では歯周病発症率や進行度が低いとの結果が得られました。更に、歯周病に罹患している糖尿病患者に歯周病治療を行うとHbA1cの値が低下することが報告されました。歯周病が糖尿病に及ぼす影響としては、炎症歯周組織で持続的に産生される炎症性サイトカイン・TNF- α により筋肉細胞や脂肪細胞による糖の取り込みが阻害され、いわゆるインスリン抵抗性が悪化するためと考えられています（図5）。また、歯周病により早期低体重児の出産のリスクが著しく高くなることも報告されています。これも糖尿病などと同様、歯周組織の炎症に伴って産生されるさまざまな炎症性サイトカインや菌体成分などの影響により子宮の収縮を誘発するためと考えられています。

心臓血管系疾患

疫学調査により、歯周病罹患者は約2~3倍程度心臓血管系疾患を、また、アテローム性動脈硬化症を発症しやすいことが報告されています（図5）。興味深いことにアテローム部位からは様々な歯周病原菌のDNAが検出されています。歯周病が心臓血管系疾患へ影響を与えるメカニズムとしては、歯周病原菌群の菌体やその成分による直接的な傷害作用と、糖尿病と同様、炎症歯周組織で産生される炎症性サイトカインIL-1、IL-6、TNF- α などが血行性に心臓や血管に移行し、血管内皮細胞やアテローム中のマクロファージが活性化され、心臓や血管に炎症や梗塞を起こすのではないかと考えられています。また、これらのサイトカインの刺激により肝臓が産生する急性期タンパクがアテローム性動脈硬化の進行を促進する可能性も指摘されています。

誤嚥性肺炎

高齢者に頻発し、しばしば死に直結する誤嚥性肺炎は、高齢者医療において最も重要な疾患の一つといえます。高齢者や要介護者は咳嗽反射が低下し睡眠時無症候性誤嚥（不顕性誤嚥）を繰り返します。この誤嚥により口腔や上咽頭に常在する細菌群が肺炎の原因となります。近年の培養技術の進歩により、肺炎球菌などの従来の原因菌の他に、歯周病原菌や口腔常在菌が肺炎病巣から多数検出されています（図5）。しかし、誤嚥性肺炎の発症率は口腔ケアの低下により上昇し、十分な口腔ケアにより著しく低下するとの報告が多数あります。したがって、高齢者の誤嚥性肺炎は、特定の病原細菌が原因ではなく、口腔、特に舌や上咽頭に生息する総細菌数の増加が問題と考えることが出来ます。

歯周病との関連性が示唆される新たな全身疾患

我々は、歯周病原菌の *P. gingivalis* や *Fusobacterium* が腸内の嫌気性菌同様、大量に短鎖脂肪酸を産生することに着目し研究を進めてきました。歯周組織の炎症が歯肉溝内の酪酸量と相関関係があり、治療により酪酸量が低下すると症状が改善されることが報告されています。我々は、高濃度の酪酸が口腔環境維持に必要なレンサ球菌群を殺菌し、スピロヘータの増殖を促進することにより病原性プラークが誘導される可能性があること、そして、好中球、T細胞、マクロファージなどの免疫担当細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導し、歯肉局所の免疫応答を低下させることを報告しました。また、歯周病原菌が産生する酪酸がT細胞に潜伏感染している HIV-1 の転写を促進することを見出しました。歯周病患者では血液中の TNF- α や炎症性サイトカイン濃度が上昇していることから、歯周組織内に浸潤した酪酸との相乗作用により HIV 感染者が AIDS を発症する危険性が増加することを示唆しています（図5）。更に、成人の90%以上が不顕性感染している Epstein-Barr virus (EBV) は、再活性化して伝染性単核症や上咽頭がんを発症することが知られていますが、その活性化機序は不明でした。宿主の咽頭上皮やB細胞内で環状となりクロマチン構造を取った EBV ゲノム DNA の転写が酪酸により促進されることが解りました。これは、歯周病によりがんや口腔内毛様白板症などが発症する可能性も示しています。また、酪酸は口腔がん細胞の上皮・間葉移行や浸潤に関与する糖タンパク遺伝子の発現をも著しく促進しますので、歯周病が口腔がんの進展・転移に関与する可能性も示唆されます。これらの研究結果に関して、現在、動物実験や疫学調査が進行中です。

口腔は、生体と常在菌との相互的な力関係を判断する最も良い器官であり、専門的口腔ケアは様々な全身疾患の予防につながります。更に、在院日数の短縮や使用薬剤の削減など医療経済的にも大きな効果があることが数多く報告されています。医歯連携による口腔ケアは、今後より一層重要になってくるものと思います。