

10

全身疾患と歯周病

石原 裕一* 吉成 伸夫*

要旨 歯周病と全身疾患との相互関係を構築する研究分野は、ペリオドンタルメディシン (periodontal medicine) と総称され、一つの学問体系を確立するに至った。現在まで肥満、糖尿病、心臓血管疾患、骨粗鬆症、誤嚥性肺炎、早産・低体重児出産などと歯周病との関係が報告され、20年になろうとしている。さまざまなエビデンスが提供されるとともに、近年では新たに悪性腫瘍やアルツハイマー病といった老年病との関連も登場し、研究領域の広がりをみせると同時に、若干の混乱も生じている。そこで、本稿では歯周病と腎臓疾患との関連を含めたペリオドンタルメディシンの現状整理を行い、解説する。

〈Key point〉

はじめに

歯周病は、口腔内細菌の蓄積に伴って嫌気性菌が主体の細菌叢による持続的な感染と、それに対する生体防御反応 (宿主抵抗) の結果生じる慢性炎症反応による歯肉結合組織の破壊、歯槽骨が吸収される疾患である。歯周病の危険因子には、細菌因子、宿主因子、環境因子があり、この三つの因子が複雑に絡み合って発症・進行する多因子疾患である (図1)¹⁾。細菌感染症であるので、まずは細菌因子が挙げられるが、環境因子に、喫煙、ストレス、薬物、食生活・栄養状態が含まれているため、歯周病は生活習慣病とも認定されている。

さらに、細菌感染に対抗する宿主因子には、全身疾患、遺伝子多型、年齢が含まれる。この中で全身疾患には、糖尿病、骨粗鬆症、好中球機能不全症、HIV感染/AIDSなど生体防御反応の異常疾患が挙げられる。このように、ある種の全身疾患が歯周病の危険因子になる一方、歯周局所からさまざまな物質が血液を介して全身に影響し、全身疾患の危険因子となる可能性もある。この歯周病

Key words: ペリオドンタルメディシン, 歯周病, 全身疾患, 腎臓病

* 松本歯科大学歯科保存学講座 (〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780)

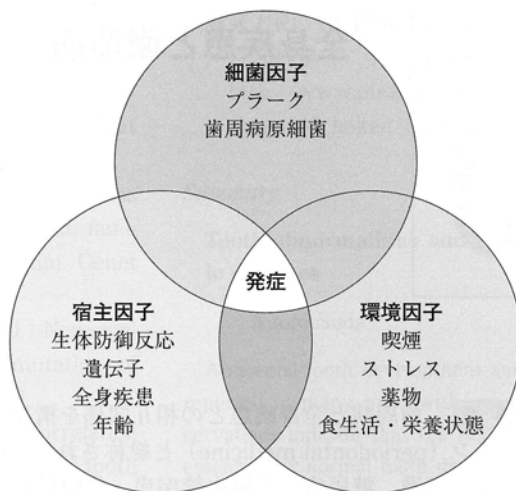


図1 歯周病の危険因子

歯周病の危険因子には、細菌因子、宿主因子、環境因子があり、この3つの因子が複雑に絡み合っ発症・進行する多因子疾患である。
 [Hart TC, et al : J Periodontol 65 : 521-529, 1994¹⁾ より改変。
 This figure has been reproduced with permission from the American Academy of Periodontology.]

ペリオドンタル
メディシン

と全身疾患との相互関係を構築する研究分野をペリオドンタルメディシンと呼んでいる²⁾。

ペリオドンタルメディシンが提唱されて以来、歯周病と全身疾患の関連性が注目され、疫学研究を中心に多くの報告がなされてきた。全身疾患としては、主としてメタボリックシンドロームの危険因子である肥満、2型糖尿病、動脈硬化症を原因疾患とする心臓血管疾患がある。さらに、1型糖尿病、骨粗鬆症、誤嚥性肺炎、早産・低体重児出産などとの関連についても報告がある(図2)³⁾。

I. 肥満・メタボリックシンドロームと歯周病

アディポカイン

現在、メタボリックシンドロームの発症と進展に関与する内臓脂肪組織が、炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6)を含むアディポカインを放出することから、肥満自体が軽微な慢性炎症状態と考えられている。肥満の指標の一つである体格指数: body mass index (BMI) が高いほど歯周病罹患率が増加することや⁴⁾、肥満の程度とアタッチメントロスの程度とが有意に相関することが報告され、とくに若い年齢層(18~34歳)でBMIやウエスト値が歯周病の重症度と強く相関することが報告されている。すなわち、肥満という軽度の慢性炎症状態が歯周組織に及び、歯周炎の重症化に関与すると考えられている。

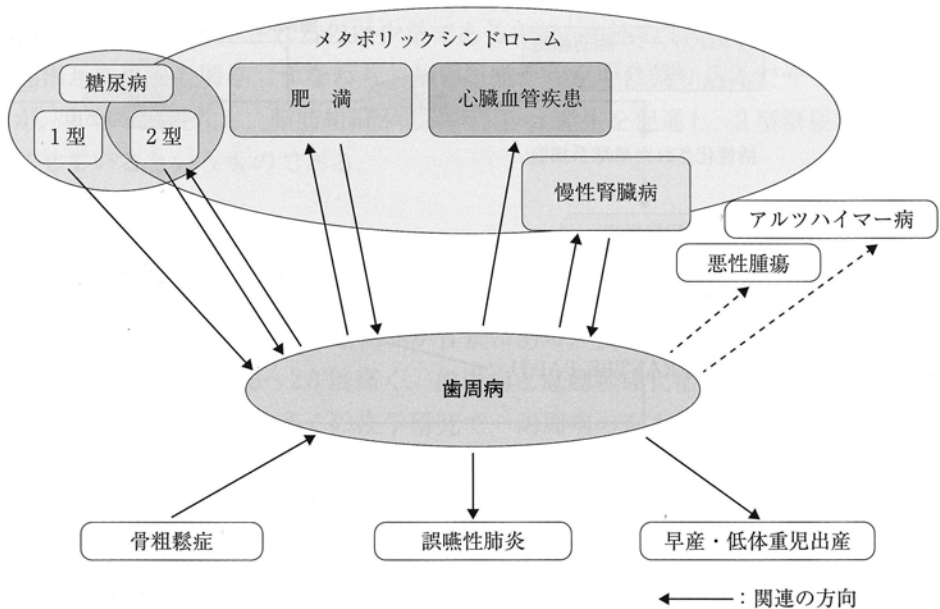


図2 歯周病と全身疾患との関連性

歯周病と肥満、糖尿病、心臓血管疾患、骨粗鬆症、誤嚥性肺炎、早産・低体重児出産、近年では悪性腫瘍やアルツハイマー病といった老年病との関連も登場している。腎臓病との関連に関しては、メタボリックシンドロームの構成因子のうち、肥満、インスリン抵抗性、高血圧が腎臓病の危険因子でもあることから、歯周病は慢性炎症として関連している。悪性腫瘍、アルツハイマー病も同様に、歯周病という慢性炎症を介しての関連性が推察されている。

〔曾我賢彦，西村英紀³⁾より改変〕

また、2型糖尿病、動脈硬化症に起因する心臓血管疾患はメタボリックシンドロームの構成病因である。両疾患と歯周病の関連機序の総論として、歯周組織内で細菌感染による抗原刺激で活性化された単球が脂肪組織に浸潤し、活性化マクロファージとして脂肪細胞とクロストークを行い、炎症性サイトカインを含むアディポカインの産生を促進することで2型糖尿病や動脈硬化症を悪化させている可能性がマクロファージ-脂肪細胞相互作用として指摘されている⁵⁾。また、体内に入った細菌成分（死菌であっても体内に入るタンパク成分や内毒素等）は、肝臓や血管内皮細胞において細胞を活性化させ、C反応性タンパク（C-reactive protein；CRP）などを産生させる結果、全身的に軽微な慢性炎症状態となり、2型糖尿病のインスリン抵抗性や動脈硬化症の悪化に関連している経路が考えられている（図3）。

CRP

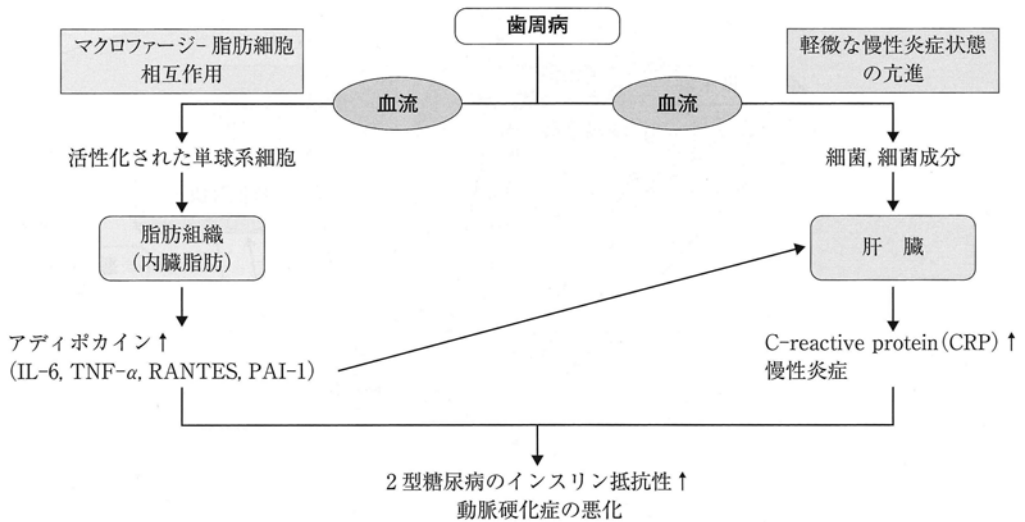


図3 歯周病が糖尿病，動脈硬化症を悪化させる想定機序

歯周組織内で活性化された単球が脂肪組織に浸潤し，活性化マクロファージとして脂肪細胞とクロストークを行い，アディポカインの産生を促進することで2型糖尿病や動脈硬化症を悪化させている可能性がマクロファージ-脂肪細胞相互作用として指摘されている。また，体内に入った細菌成分は，CRPなどを産生させる結果，全身的に軽微な慢性炎症状態となり，2型糖尿病のインスリン抵抗性や動脈硬化症の悪化に関連している経路が考えられている。

1. 糖尿病と歯周病

疫学研究によると，1型糖尿病に罹患している小児・若年者は，歯周病の罹患率や重症度の高いことが報告されている。また，2型糖尿病でも，ピマ・インディアンを対象とした研究において，歯周病の新規発症率が約2.6倍高いこと，さらに，1，2型を問わず，ヘモグロビンA1c (HbA1c) 値（国際標準値：NGSP 値）が7.0%を超えると歯周病の進行を促進することが報告されている。これらのことから，歯周病は糖尿病の6番目の合併症と提唱されている。逆に，歯周病が重度になるほど，糖尿病の新規発症リスクが亢進すること，重度の歯周病はインスリン抵抗性に関与すること，さらに，メタアナリシスにより歯周病治療によってHbA1cが0.4%改善することが報告され，糖尿病と歯周病の双方向の関連性に関しては疑いの余地がない⁶⁾。

糖尿病が歯周病に影響する機序は，高血糖状態で単球系細胞の活性化が起これり，歯周局所での炎症の悪化が考えられる。逆に，歯周病が2型糖尿病に影響する機序として，歯周病により，歯周局所で産生されるTNF- α が，インスリン抵抗性を引き起こし，直接的に2型糖尿病を悪化させる可能性が考えられる

TNF- α
インスリン抵抗性

が、歯周局所で産生されるのは少量であるので、上述のマクロファージ-脂肪細胞相互作用説の関与、すなわち、歯周組織から血中に入り込んだサイトカインが、単球を活性化し、脂肪組織からの TNF- α 産生を促進し、2型糖尿病を悪化させているというものである。

2. 動脈硬化症と歯周病

動脈硬化症

メタボリックシンドロームの最終疾患となる心臓血管疾患は、血管内腔の狭窄や血栓を引き起こす動脈硬化症が背景にある。歯周病患者の冠動脈疾患に罹患するオッズ比は 1.5~2.8 倍高く、歯周病と冠動脈硬化症起因性心臓血管疾患との関連性を調査した多くの疫学研究で、歯周病の存在が心臓血管疾患のイベント発症に関与し、独立した危険因子であることが報告されている⁷⁾。

傷害反応仮説

アテローム性動脈硬化症は、Ross らが提唱した「動脈硬化は、糖尿病、高血圧症、異常脂質血症、活性酸素、喫煙、感染性微生物などの危険因子による血管壁の傷害に対する炎症反応である」という傷害反応仮説⁸⁾に基づいている。歯周病が動脈硬化に影響する機序は、この説に基づいて歯周病原細菌、あるいは細菌産生物による血管内皮細胞への直接傷害作用、また、肝細胞刺激の結果、軽微な慢性炎症状態となり動脈硬化部において、サイトカインや炎症性メディエーターがさらに産生され、血管内皮細胞や活性化マクロファージを刺激し、動脈硬化症の悪化に関与していることが推察されている。

II. 骨粗鬆症と歯周病

骨粗鬆症

歯周病に影響を与える疾患として、骨粗鬆症は、抜歯後顎骨壊死の危険因子であると同時に、歯周病の危険因子である可能性が報告されている。Jeffcoat と Chesnut は、閉経後骨粗鬆症患者では歯槽骨吸収が高く、骨粗鬆症治療のビスホスホネート (BP) 製剤を服用している歯周病罹患閉経後女性の歯槽骨吸収速度が遅くなることを報告した⁹⁾。この機序として、閉経後女性では顎骨の骨密度が減少しており、さらにはエストロゲンの分泌低下により、炎症性サイトカインの産生亢進が生じ、既存の歯周炎の進行に影響を及ぼす説が想定されている。しかし、報告数が少なく両疾患の関連性は未だ明確ではない。

III. 誤嚥性肺炎と歯周病

不顕性誤嚥

高齢歯周病患者では、唾液中に混入した嫌気性歯周病原細菌が、誤嚥により気道から肺胞に入ってしまう。すなわち、口腔の細菌感染症は、直接的に不顕性誤嚥による肺炎をもたらす。宿主防御能が正常であると免疫細胞により駆除されるが、高齢者のような免疫力が低下している状態では肺胞内で細菌が増殖し

口腔ケア

誤嚥性肺炎が生じる。超高齢社会の日本において、死亡原因の3位に上昇している肺炎予防は高齢者医療にとって急務であるが、口腔清掃を中心とした口腔ケアにより口腔内の細菌を減少させると、その死亡率が減少することが報告されている¹⁰⁾。誤嚥を通じた口腔と肺の直接的なつながりは、両疾患の機序を考えるのに容易であり、かつ重要である。

IV. 低体重児出産・早産

低体重児出産と早産

低体重児出産と早産に対する発症原因として、歯周病原細菌が子宮に感染を波及し、早産の原因になることが動物実験で報告され、その後のコホート研究によっても確かめられた。すなわち、中等度以上に進行した歯周病をもつ母親は低体重児を出産するリスクが7倍以上高いというものであった。そしてシステマティックレビューでは、歯周病と低体重児出産あるいは早産の関連を調べた報告のうち81.8%の論文において、関連ありと結論づけている¹¹⁾。しかし、論文により歯周病の程度や診断基準が一定しないなどの問題があり、現時点で結論は出ていない。その機序として、歯周病原細菌の菌体成分や lipopolysaccharide (LPS)、ジンジパインなどが直接的に、あるいは、母体の免疫系の活性化を介して胎盤を傷害する可能性や、プロスタグランジン E₂ を介した子宮平滑筋収縮を引き起こす可能性が指摘されている¹²⁾。

V. 悪性腫瘍

TNF- α

近年、新たに悪性腫瘍や老年病のアルツハイマー病と歯周病との関連性に対する報告も出てきている。がん組織の微小環境中では、TNF- α が分泌され、このシグナルが、転写因子 NF- κ B の活性化、COX-2 の発現などを誘導し、多様ながん化のスイッチをオンにすることから、歯周病の慢性的、ならびに持続的炎症が悪性腫瘍の発症にも関与することが示唆されている。歯周病、または歯の喪失に対する悪性腫瘍との相関と同時にがんのタイプとの関係を調べた報告では、口腔または食道がんと関連が認められたのに対し、肺、前立腺、血液およびその他のがんとはあまり相関が認められなかった¹³⁾。よって、未だ両疾患を結びつけるメカニズムは不明な点が多く、今後さらに両者の関係を明らかにする研究が待たれる。

VI. アルツハイマー病

アルツハイマー病

老人性認知症の一つであるアルツハイマー病 (AD) の危険因子は、AD 家系、ApoE4 遺伝子多型、高ホモシステイン血症、頭部外傷、重度のアテローム性動脈硬化症、喫煙、高血圧、高脂血症、うつ病、糖尿病などが報告されている。ま

アミロイドβ1-42ペプチド (Aβ42)

た、ADは脳内の慢性炎症の結果、アミロイドβ1-42ペプチド(Aβ42)が脳内に蓄積し、これが核となって老人斑を形成し、高リン酸化タウタンパク質神経原線維を形成して神経変性をきたすと考えられており、実際、動物実験で反応性星状細胞や活性化ミクログリアではTNF-α、IL-1β、IL-6、CRP、および補体タンパク質の局在が確認されており、これらの炎症性サイトカインがAβ42の合成やタウタンパク質の高リン酸化を誘導することが知られている¹⁴⁾。さらに、ADの発症に脳以外の組織の感染や炎症が脳に炎症を波及させることによりADが発症するのではないかと考えられ、歯周病もリスクの一つになりうると考えられている。

Ⅶ. 腎疾患と歯周病

CKD-MBD

糸球体腎炎や糖尿病などによって長期に腎機能が損なわれると慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)が発症する。多くのCKD患者では腎機能障害に伴う骨ミネラル代謝異常(mineral and bone disorder; CKD-MBD)が起り、CKD-MBDによって血管の石灰化や動脈硬化が進行する。

骨代謝異常は口腔内にも認められ、腎機能不全患者の顎骨に骨粗鬆症が多数認められる¹⁵⁾。また、血管に石灰化がみられるようなCKD患者では重度の歯周病が認められ、腎機能不全患者(透析患者)での唾液分泌抑制や水分摂取制限などによる口腔乾燥症の影響もあり、歯垢や歯石の沈着が著明な重度歯周病が発症し、口腔ケアの重要性が指摘されている^{16),17)}。CKD患者の死亡原因の第1位は脳および心臓血管障害であるが、重度の歯周病をもつCKD患者は、動脈硬化症に起因する死亡率が高い¹⁸⁾。また、歯周病の進行が腎機能の低下(糸球体濾過率)と相関すること¹⁹⁾などから、腎機能障害と歯周病の進行との間に関連性があることが示されている。

薬物性歯肉増殖症

腎機能障害に至る原因疾患としては腎臓病以外に、糖尿病、高血圧症が挙げられる。糖尿病性腎症患者(とくに透析患者)では、糖尿病と腎機能低下に伴う骨代謝異常という複数のリスク因子が重なって歯周病が重症化する可能性がある。従来から透析患者は、口腔内に多くの問題を抱え、口腔清掃は不十分であり、専門的な口腔衛生指導が必要であることが指摘されている¹⁶⁾。高血圧症でカルシウム拮抗薬を服用、あるいは腎移植により免疫抑制薬を常用している患者では、薬物性歯肉増殖症が発症することがある²⁰⁾。歯肉増殖症の患者では歯肉が肥大し、咀嚼障害や審美障害に加えて、歯垢の蓄積および歯周ポケットの増加による歯周病の重症化が懸念される。糖尿病腎症患者や腎移植患者ではカルシウム拮抗薬と免疫抑制薬を同時に服用している場合も多く、その際の歯肉増殖症の発症頻度と程度は単独服用よりさらに高くなる。

以上のように、腎臓病の進行（腎機能の低下）に伴って骨代謝、糖尿病、薬剤の副作用という因子が関与しながら歯周病への罹患リスクが高まる。現在、腎臓病が歯周病のリスク因子であるかどうかの確かなエビデンスは得られていない。しかし、腎機能障害と歯周病の進行との間に関連性があることが示されている。

おわりに

歯周病は、全身状態を反映すると同時に、全身にも影響を与える局所の軽微な慢性炎症性疾患であり、日本人の生活習慣病のなかで一番罹患率の高いものである。現在では歯周病と全身疾患や全身状態に関する疫学的研究や、両者の関連のメカニズムを明らかにする臨床的な介入研究も増加している。

今後は国民の全身の健康を維持する一方法として、専門的な歯周病治療や口腔ケアの必要性を広めるとともに、医科歯科連携での診療体制を組織的に普及させることが重要となる。

文 献

- 1) Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE : Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 65 : 521-529, 1994
- 2) Offenbacher S : Periodontal disease, pathogenesis. *Ann Periodontol* 1 : 821-878, 1996
- 3) 曾我賢彦, 西村英紀 : 第20章 ペリオドンタルメディスン. 吉江弘正, 伊藤公一, 村上伸也, 他編 : 臨床歯周病学第2版. 医歯薬出版, 東京, 2013, p. 206-217
- 4) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M : Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 339 : 482-483, 1998
- 5) Suganami T, Nishida J, Ogawa Y : A paracrine loop between adipocytes and macrophage aggravates inflammatory changes : role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 2062-2068, 2005
- 6) Chapple IL, Genco R, on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop : Diabetes and periodontal diseases : consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 40 (Suppl 14) : S106-S112, 2013
- 7) Tonetti MS, Van Dyke TE, on behalf of working group 1 of the joint EFP/AAP workshop : Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease : consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 84 (4 Suppl) : S24-S29, 2013
- 8) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* 362 : 801-809, 1993
- 9) Jeffcoat MK, Chesnut CH 3rd : Systemic osteoporosis and oral bone loss : evidence shows increased risk factors. *J Am Dent Assoc* 124 : 49-56, 1993
- 10) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, et al : Oral care and pneumonia. *Oral Care Working Group. Lancet* 354 : 515, 1999
- 11) Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, et al : Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight : I. A systematic review of prospective cohort studies. *J Clin Periodontol* 38 : 795-808, 2011
- 12) Ferguson JE 2nd, Hansen WF, Novak KF, et al : Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol* 50 : 454-467, 2007
- 13) Fitzpatrick SG, Katz J : The association between

- periodontal disease and cancer : A review of the literature. *J Dent* 38 : 83-95, 2010
- 14) Komsman JP, Drukarch B, Van Dam AM : (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology. *Clin Sci* 112 : 1-25, 2007
 - 15) Scutellari PN, Orzincolo C, Bedani PL, et al : Radiographic manifestations in teeth and jaws in chronic kidney insufficiency. *Radiol Med* 92 : 415-420, 1996
 - 16) Buhlin K, Bárány P, Heimbürger O, et al : Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health Prev Dent* 5 : 235-244, 2007
 - 17) Borawski J, Wilczyńska-Borawska M, Stokowska W, et al : The periodontal status of predialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 457-464, 2007
 - 18) Kshirsager AV, Craig RG, Moss KL, et al : Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 75 : 746-751, 2009
 - 19) Iwasaki M, Talor GW, Nesse W, et al : Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis* 59 : 202-209, 2012
 - 20) Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM : Risk factors for druginduced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 27 : 217-223, 2000

Summary

Systemic diseases and periodontal disease

Yuichi Ishihara*, Nobuo Yoshinari*

Periodontal medicine is a research field that focuses on the relationship between periodontal disease and systemic diseases and has led to the establishment of one of the academic systems. The relationships between periodontal disease and obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, osteoporosis, aspiration pneumonia, premature birth, and low birth weight have been reported over 20 years.

In recent years, a variety of evidences has been obtained regarding new associations between periodontitis and malignant tumors and geriatric diseases, such as Alzheimer's disease. This research area has shown progress ; however, there are also some controversies. Therefore, this review discusses the status quo in periodontal medicine, including the relationship between periodontal disease and kidney disease.

Key words : periodontal medicine, periodontal disease, systemic disease, kidney disease

* *Departments of Operative Dentistry, Endodontology, and Periodontology, School of Dentistry, Matsamoto Dental University*