

歯周病と 生活習慣病の関係

平成17年3月

目 次

序	1
鴨井 久一 日本歯科大学 名誉教授	
歯周炎と動脈硬化・心臓病	2
石原 和幸 東京歯科大学微生物学講座 助教授 医師の目からみた歯周疾患と心血管系疾患との関わり 岩井 武尚 東京医科歯科大学医学部付属病院血管外科 教授	
骨粗鬆症と歯周疾患の関連性について	12
石川 烈 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体硬組織再生学講座 歯周病学分野 教授 骨粗鬆症と口腔環境の関連性について 四宮 謙一 東京医科歯科大学大学院先端外科治療学講座整形外科学分野 教授	
肺炎について	29
鴨井 久一 日本歯科大学 名誉教授 誤嚥性肺炎 金子 猛 横浜市立大学医学部大学院医学研究科病態免疫制御内科学 講師	
喫煙の影響と禁煙効果	44
栗石 聰 大阪大学大学院歯学研究科予防歯科学教室 教授 歯科受診喫煙者に対する禁煙誘導 浜島 信之 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 / 医学推計・判断学 教授	
歯周病と糖尿病	58
西村 英紀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座 歯周病態学分野 助教授	
肥満や高脂血症と歯周病との関連	67
齋藤 俊行 九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学 講師	
清原 裕 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 講師	
歯周病と早期低体重児出産との関連	82
和泉 雄一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病態制御学分野 教授 医科からみた、歯周病との関連 波多江正紀 鹿児島市立病院産婦人科 部長	

序

生活習慣病と云う用語は、1996年（平成8年）に成人病を改称した疾患群を指し、従来の加齢と云う要素に生活習慣を加えた名称である。国民の健康づくりの概念は1970年（昭和45年）に栄養・運動・休養を三位一体とした health care program が策定され、1978年（昭和53年）に、高齢・長寿社会の到来に備えて、第一次国民健康づくり事業が市町村を対象として施行された。さらに1988年（平成元年）に、第二次国民健康づくり対策として active 80 health plan が実施されてきた。

日本歯科医師会、厚生省（当時）は、1988年に8020運動を展開し、歯の保存・維持の重要性を認知させ、生涯にわたって自分の歯で咬むことの意義を強調してきた。また2000年（平成12年）には、「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」が実施され、2010年を目途に現在進行中である。その内容のなかで、加齢に伴う成人病、生活習慣がもたらす生活習慣病、それらがオーバーラップしている問題を9つの分野に分類し、各々の取り組む方向性や目標を設定している。6番目に「歯の健康」が記載され、生活習慣の改善として、間食として甘味食品・清涼飲料の頻回摂取の是正（小児期）、フッ化物配合歯磨剤使用の増加（学齢期）、歯間部清掃用具の使用増加（成人期）などが挙げられている。さらに2003年に「健康増進法」が策定され、一次予防としての健診の必要性が強調されている。このような背景のもとに、歯周病は生活習慣病として位置づけられ、歯周病細菌による感染症であり、口腔清掃、喫煙、ストレスなど生活環境による環境因子や個体の持つ宿主の防御機能因子とも関連する相互作用による疾患と定義づけられている。かつては「歯性病巣感染」という病名でアメリカをはじめ多くの国で、保存できる歯を抜歯されてきたが、現在では、いかに歯を保存するかが歯周組織の再生療法と共に大きな課題となってきた。この数10年、歯周治療も国民の間に定着され、口腔清掃の重要性は認識されてきているが、その関心の一つとして歯周医学（periodontal medicine）のエビデンスが報告されるようになった。

歯周医学とは「歯周病の予防や治療に科学的根拠をもって行うことと、歯周病が全身へどのような関わりをもつか、例えば動脈硬化・心臓病、骨粗鬆症、肺炎、喫煙、糖尿病、肥満・高脂血症、低体重児・早産などとの関連、さらにこのような全身疾患が歯周病にどのような影響を与えているかを研究する分野」と定義されている。歯周病細菌や炎症性サイトカインの産生物が、血行を介して血管壁や気管支などに定着、組織を破壊し、全身組織を傷害することは口腔疾患にとどまらず全身の健康を損なう意味で大きな問題を提起している。とくに歯周病は日常生活の中で口腔清掃という自己管理が重要で、自己の生活習慣の変容で改善できる点が、今後の全身の健康に結びつけられることを強調する。歯周医学は、歯学と医学の境界領域の解明に大切であり、両者の協力により、より一層のエビデンスが蓄積されていくものと思われる。執筆頂いた先生方は、各研究のトップレベルの方々をお願いし、現在までの研究レベルを判り易くまとめて頂いたものである。現状では、患者さんとの対話の中で、また市民公開講演、研修会などで、多くの国民の皆様は、この事実を伝え、歯周病は恐ろしい病気であるが自助努力で発症の進行を阻止し予防することができ、さらに口腔のみならず全身の健康につながることを説明する責任が、われわれ歯科医師にとって急務な仕事と思われる。

日本歯科大学 名誉教授 **鴨井 久一**

歯周炎と動脈硬化・心臓病

東京歯科大学微生物学講座 助教授 石原 和幸

はじめに

歯科治療となる疾患のほとんどには齲蝕と歯周炎が関与している。一般にはこれら疾患が細菌によって起こる病気であるという概念は薄いですが、齲蝕と歯周病は、肺炎やコレラと同様に微生物の感染によって起こる感染症である。19世紀の初めころから、ある種の口腔疾患の病巣が原因でリウマチ熱、亜急性細菌性心内膜炎等の病巣感染が起こると考えられていた。しかし、その因果関係については、細菌の血行性移行、アレルギー等が考えられていたものの関連を明らかにする報告は少なかった。そのため一般に悪性腫瘍は別として口腔疾患が他臓器の疾患に影響を与えることは少ないと考えられてきた。しかし、近年再び歯周炎を中心とした口腔疾患が心血管系疾患、糖尿病、肺炎、低体重児出産、骨粗鬆症等の疾患に影響を与えることが事を示す報告が増加してきている。これらの病気で従来の病巣感染と少し異なっている点は、関連の疑われる疾患が生活習慣病と言われる慢性経過をとる病気が多いことである。ここでは、関与が疑われる疾患のうち心血管系疾患に歯周病原細菌がどのように影響を与えているのかについて考察を加えた。

1. 口腔細菌と全身疾患の関わり 口腔内細菌は血行性に全身に伝播する

口腔は食物と同時に細菌を始めとする微生物の入口となっている。ここに定着している口腔細菌の一部は口腔内のみならず全身に対しても影響を与えていることが明らかになってきている。全身への関与は、口腔細菌又は菌の成分が何らかの形で他臓器にまで辿り着くことによって起こると考えられる。口腔細菌が他臓器に侵入する経路としては、嚥下のプロセスで起こるものと血液に侵入することを介して起こるものが挙げられる。嚥下により飲み込まれ消化管に入った細菌は消化管内では生きていけないため問題にならないが、嚥下反射がうまくいかない場合はこれらの菌が気道に侵入し肺炎等の呼吸器感染症に関わる可能性が出てくる。次に病原体が血流に入り込み（菌血症）直接他臓器に移行する場合が考えられる。歯肉溝上皮は、外部からの病原体の侵入を阻止しているが、炎症による組織破壊で上皮の潰瘍形成が起こると歯肉縁下ブランク細菌が歯肉組織内に侵入することが可能になってくる。歯肉内にはいった細菌は末梢血管から静脈を經由し全身に運ばれる。これらの菌が口腔以外の部位に行き着き増殖した場合そこで病変を起こす可能性がある。さらに菌が移行しなくても菌の病原因子のような成分が血流を介して頻りに他の組織に作用しても病変が起こる可能性がある。

もう一つの可能性としては、口腔細菌に対する生体防御反応（免疫応答）が関与して疾患が起こってくるのが考えられる。免疫担当細胞等の生体防御細胞は相互に作用しあって病原体を排除するため、細胞同士が可溶性の物質（サイトカイン）を産生しコミュニケーション

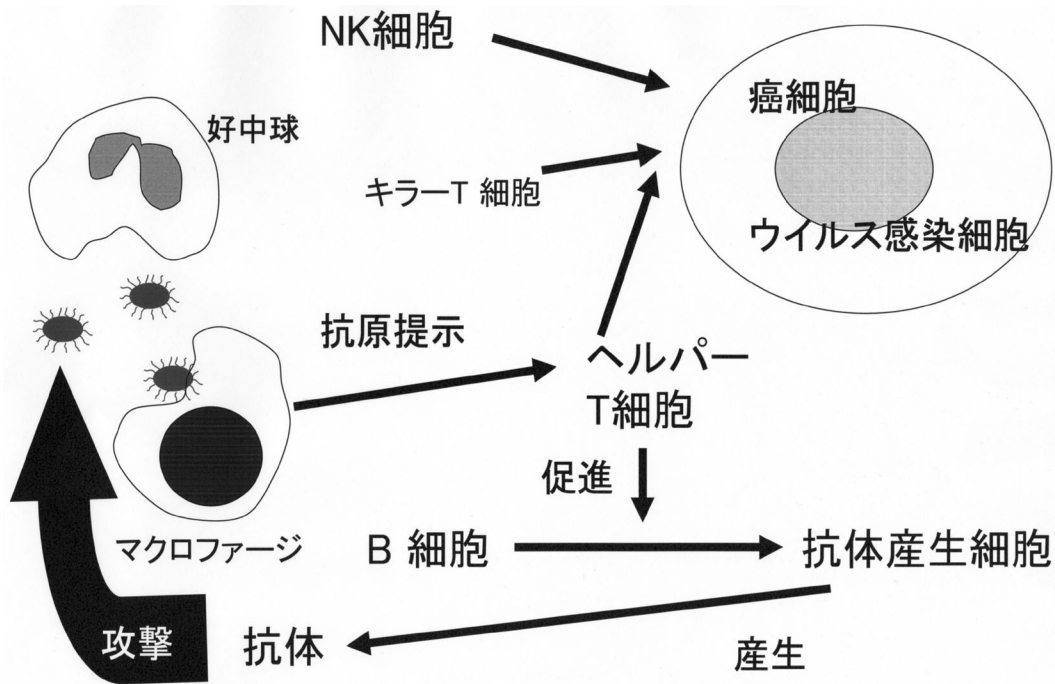


図1 免疫のメカニズム

ンをとる。生体は病原体に対しそれを排除し体を守るシステム(免疫)を持っている(図1)。これは大きく自然免疫と獲得免疫の二つに別れている。自然免疫は侵入してきた病原体を非特異的に攻撃するシステムで好中球やNK細胞がその役割を担っている。獲得免疫ではマクロファージが抗原を貪食し、それを、ヘルパーT細胞に提示するとヘルパーT細胞がB細胞を刺激して抗体を作らせるとともにキラーT細胞による細胞の破壊を促進する。このシステムには記憶作用があり、一度侵入した病原体に対して2度目には速やかに反応する。このシステムは病原体の排除には有効だが、その作用とともに起こる自分を守るための炎症によって自分に都合が悪い状態が起こることがある。アレルギーはその代表的なものである。つまり菌を攻撃しようとした結果、自分の組織に傷害を与えてしまう。さらに免疫担当細胞のコミュニケーションのために働くサイトカインが病原体を排除するプロセスでも産生されている。このサイトカインが血流を介し動脈硬化症のみならず糖尿病、低体重児出産などの病因に重要な役割を果たすと考えられている。

2. 口腔細菌が関わる心血管系疾患

1) 細菌性心内膜炎

以前から口腔細菌との関連が認められ、口腔細菌との関連が明らかにあると考えられている疾患は細菌性心内膜炎である。血液が心臓の狭い穴を高流速、高圧差で通過するとその時血液の渦流が生ずる。その渦流によって心内膜や弁膜の内皮面に血小板とフィブリンからなる血栓が形成され、これに血液中に侵入した細菌が付着して菌が増殖し、ついには弁破壊に進展する。とくに人工弁をいれている人の心臓の中では血流がスムーズに流れない部分ができやすく心内膜炎になるリスクが高くなっている。口腔細菌は一過性菌血症として血流中に

表1 . 歯科処置と菌血症

処置	菌血症を起こす確率 (%)	範囲
抜歯	60	18 - 85
歯周外科	88	60 - 90
ブラッシングと洗浄	40	7 - 50

Durack, D.T.¹⁹⁾より一部改編

表2 . 細菌性心内膜炎から検出される口腔細菌

グラム陽性球菌	グラム陰性桿菌
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	
グラム陽性桿菌	
<i>Rothia dentocariosa</i>	

入り込むことがある。表1に示すように抜歯、歯周外科、ブラッシング等の歯科処置により高頻度で一過性の菌血症が起こる。キャンディやパラフィンを噛んだだけでも17 - 51%程度の確立で菌血症が起こると言う報告もある。これによって侵入した菌が心内膜で増殖し炎症をおこす。

表2には心内膜炎から分離された口腔細菌を示す。感染性心内膜炎の30 - 40%をしめるのがviridance streptococci (緑色溶血レンサ球菌)のグループである¹⁾。これには*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*等の口腔内で多数を占めるレンサ球菌及び齶蝕の病原体である*Streptococcus mutans*も含まれている。これ以外の細菌としては、歯周病の病原体である*Actinobacillus actinomycetemcomitans*も検出されている。これらの細菌のうち心内膜炎の原因となることの多い*S. sanguinis*は血小板を凝集する因子を持つことが知られている。心内膜炎の最初のステップでは心内膜や弁膜の内皮面に血小板とフィブリンからなる血栓が形成されるためこの血小板凝集性は本菌が心内膜に付着しそこで増殖するための重要な因子と考えられている²⁾。

2) 動脈硬化症

(1) 動脈硬化症と歯周疾患

動脈硬化にはそのおき方や部位によりいくつかのタイプがありますが、歯周炎との関与が解析されているのは主に粥状硬化症です。粥状硬化症は大から中程度の弾性動脈の進行性の疾患である。粥状硬化症の進行した部位では、溶けた細胞、コレステロールの結晶、泡沫細胞、フィブリノーゲン等を含む壊死した病巣が形成されている。粥状硬化症(動脈硬化)が進行すると血栓による心筋梗塞や脳梗塞等の虚血性心疾患を引き起こ

す。平成15年の死亡率では心疾患と脳血管障害がそれぞれ15.7%、13%で死亡率の2位と3位をしめている。本疾患の原因としては、高脂血症、高血圧、喫煙が発症のリスクファクターとして考えられてきた。しかしこれらの古典的リスクファクターで評価した時

にその下部40%に属していても粥状硬化症になる患者がいることから何か別のファクターの関与が考えられていた。歯周炎と虚血性心疾患の患者の間で共通の特徴が多数認められることや、心疾患が歯周炎患者で多く認められることが報告され歯科疾患が心血管系疾患と何らかの関連性があることが予想されてきた。

疫学的な解析ではその疾患との関係を Odds 比にして表している。Odds 比 1 はその原因があっても疾患になりやすさが変化しないつまり関係ないことを示している。この値が大きくなるとなりやすいという事になる。Beck ら³⁾は歯周炎の骨吸収と心冠動脈疾患、重症心冠動脈疾患、卒中の odds 比がそれぞれ1.5、1.9、2.8であることを示している。Grau らは⁴⁾アタッチメントロスが 6 mm 以上の重度の歯周炎の患者ではアタッチメントロス 3 mm 以下の健常者と比べ脳梗塞をおこしている人が4.3倍であることを示している。これらのデータとは対照的に Hojoel らは、心血管系疾患と歯周炎の関連に関連が低いことを示している。さらにこの結果は同じデータベースを用いて解析を行った非出血性卒中と歯周炎の Odds 比が2.1と報告している Wu ら⁵⁾の結果とは異なっている。これらの解析を行う時は、心血管系疾患と関与する他の因子を補正し歯周炎のみのリスクについて解析を行っているはずである。これは補正の仕方によってデータが異なってくることを示している。Desvarieux ら⁶⁾は、歯の欠損と長期の歯周炎は男性では粥状硬化症のリスクファクターとなりうるが女性では関連が認められないことを報告している。このように性差や、遺伝子型の違い等の複数因子がその発症に影響を与えるため1つのファクターだけを見た場合、他の因子の補正不足や過剰補正によってリスクファクターが隠れてしまう可能性がある。現在まで解析が行われたデータベースでは歯周炎の状態の評価があまり正確なものとは言えず、今後正確な評価基準を用いた解析がさらに必要であると考えられる。

(2) 動脈硬化のメカニズム

Ross により急性炎症と心血管系疾患の関連が仮説として示されてから、表3に示すような複数の病原体についてその粥状硬化症への関与が解析されている。粥状硬化症は脂質が血管壁に沈着することによって起こる。血液中に low density lipoprotein (LDL) が増加してくるとそれが血管壁に入っていく(図2A)。まず、マクロファージが血管壁に入り込み活性化して LDL を貪食する。LDL を貪食したマクロファージは泡沫細胞 (foam cell) と呼ばれる(図2B)。これが繰り返され泡沫細胞が増加してくるとそれが次第に集まって細胞外脂質 (lipid core) を形成する。時が経つにつれこの lipid

表3 . 心血管系疾との関与が示されている微生物

菌 種
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Human cytomegalovirus</i>
<i>Human herpesvirus</i>

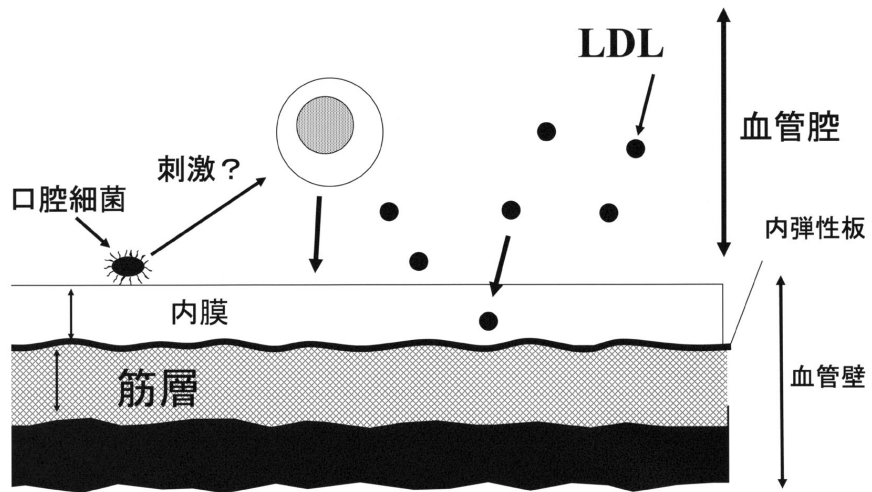


図2A マクロファージの血管壁への侵入

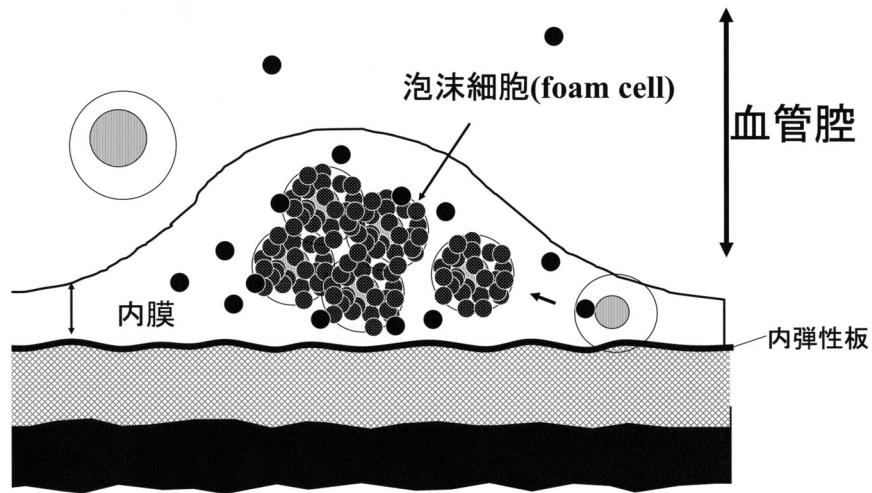


図2B マクロファージの泡沫細胞化

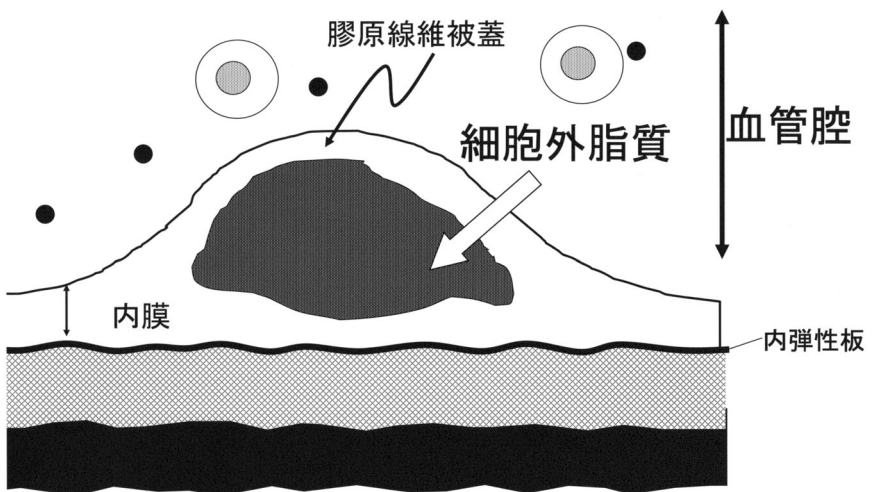


図2C 細胞外脂質の形成

core が大きくなり血管壁は内側に膨隆し始める (図 2C)。これにより血管内腔の狭窄が起こる。膨隆部は、lipid core を繊維状の fibrous cap が覆っている。この fibrous cap の部分が破綻するとそこで止血をしようとして血小板の凝集が起こり、血液凝固によって血栓が形成される。これが心冠状動脈や脳血管で起こるとそれぞれ心筋梗塞や脳梗塞となる。Ross の仮説では、炎症により血液中のマクロファージが増加し、炎症の刺激により血管壁に侵入したマクロファージの活性化等が促進され粥状硬化症の形成が促進されると考えている。口腔細菌の粥状硬化症との関わりは *P. gingivalis* を中心にその可能性が示されている。*P. gingivalis* は、血管内皮細胞に作用しサイトカインである MCP - 1 産生を誘導しマクロファージを呼び寄せるとともに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ことが示されている⁷⁾。Qi らは、*P. gingivalis* 菌体及び内毒素がマクロファージを foam cell に誘導することができること、さらには、*P. gingivalis* が fibrous cap を溶解する能力があることを示している⁸⁾⁹⁾。さらに *P. gingivalis* は、血小板を凝集させて血栓を形成する作用があることが知られている¹⁰⁾。これらの知見は *P. gingivalis* が血管壁に入ることはアテローム性動脈硬化症形成に関わる反応を誘導する能力を持つことを示している。

(3) 動物モデルでの病変の形成

歯周病原菌の心血管系疾患形成に関しては動物実験によっても確かめられている。Li らは、動脈硬化を起こしやすい ApoE^{-/-} マウス* に対して高脂質食を投与しながら *P. gingivalis* をマウスの静脈から投与すると大動脈壁に粥状硬化症の病変が形成されることを示している¹¹⁾。さらに Lala ら¹²⁾は、ApoE^{-/-} マウス* に高脂質食を投与しながら *P. gingivalis* を経口投与することによって口腔内への *P. gingivalis* の定着と大動脈壁の粥状硬化症病変の形成を報告している。さらに Gibson ら¹³⁾は、同じ感染モデルを使って線毛を持つ野生型の *P. gingivalis* とその線毛の欠損株を用いて粥状硬化症の形成に差が出るかどうかについて解析を加えている。線毛は内毒素と同様に免疫系を刺激することが知られている。野性株の投与では、歯周炎が起こり、自然免疫で病原体を認識する TLR 2 や TLR 4 が血管の組織で上昇するとともに粥状硬化症が促進されていた。これに対し線毛欠損株では、歯周炎も起こらず TLR の発現上昇及び粥状硬化症の促進も起こっていなかった。この結果は、*P. gingivalis* の線毛による自然免疫の刺激が粥状硬化用の病因に重要な役割を果たすことを示している。

今までの実験は、全て菌が血管壁に入ったという考えに基づいていたが、Jain ら¹⁴⁾はウサギの歯に結紮をし、*P. gingivalis* の定着をやすくした上で経口感染をさせ大動脈壁の粥状硬化症病変の形成が促進されたと報告している。このウサギのモデルでは、大動脈の病巣から *P. gingivalis* が検出されていない。この点から、菌自体が動脈に行かなくても菌の成分が動脈に作用すれば可能だと考えることができる。これに関しては、直接菌が血管壁に侵入するという局所的な現象が必要なのか、全身的にサイトカイン等の炎症のメディエーターの増加や菌の成分が血中に増加し作用することによって起こるのかについてさらに検討する必要がある。これらの実験から、一過性の菌血症が持続的に

起こっているような状態では、粥状硬化が起こりうるということが考えられる。

(4) 大動脈・心冠状動脈からの歯周病原菌検出

口腔細菌が血管の内皮に入り増殖できればそこで病変を起こす可能性が高くなる。*P. gingivalis* や *A. actinomycetemcomitans* 等の歯周病原性菌は以前から細胞侵入性を持つことが知られている。Dornら¹⁵⁾は、*P. gingivalis* の心冠状動脈の内皮細胞に侵入性が認められることを報告している。

口腔細菌とアテローム性動脈硬化症との間の関連を明らかにするために、ヒトの粥状硬化症病巣からの菌の検出が試みられてきた。われわれ¹⁶⁾は大動脈のアテローム性動脈硬化症の病変から *Treponema* が23.1%検出されたことを報告した。さらに Haraszthy

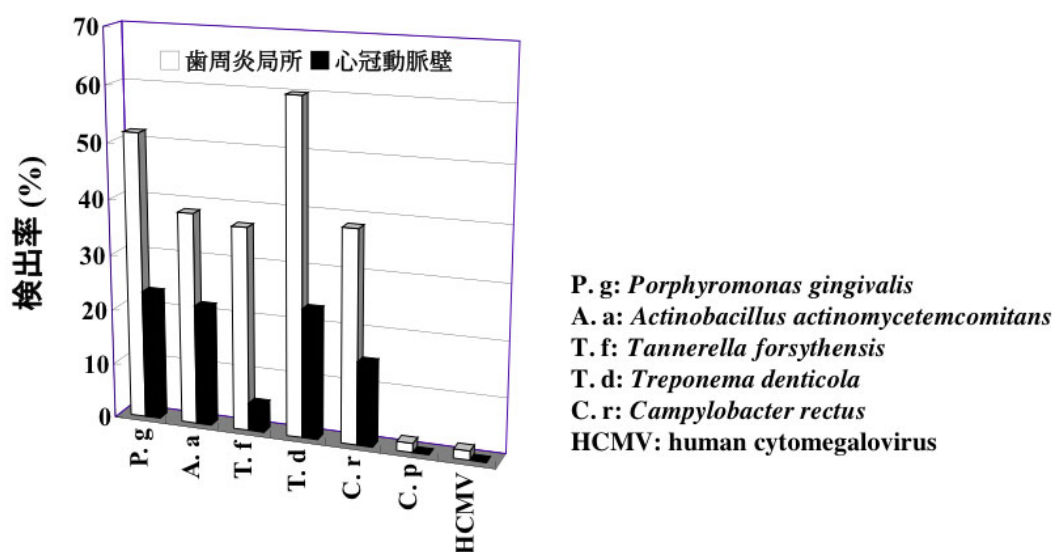


図3 歯周病原菌の冠動脈と歯周炎ポケットからの検出

表4 冠動脈狭窄部からの歯周病原菌遺伝子の検出

菌種	検出率 (%)			
	4mm以上のポケットが3ヶ所以下の患者 (N=17)		4mm以上のポケットが4ヶ所以上の患者 (N=34)	
	歯肉縁下	冠動脈壁	歯肉縁下	冠動脈壁
<i>P. gingivalis</i>	47.1	5.8	58.8	29.4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	41.2	17.6	29.4	26.5
<i>T. forsythensis</i>	41.2	5.8	41.2	5.9
<i>T. denticola</i>	58.8	11.8	67.7	29.4
<i>C. rectus</i>	29.4	17.6	41.2	14.7

ら¹⁷⁾は、*P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans* 等の口腔細菌が18%から38%程度検出されることを報告している。われわれが心冠動脈狭窄部のサンプル中の *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *T. denticola* の5種の歯周病原菌の検出を試みた結果、その検出率は5.9 - 23.5%であった¹⁸⁾ (図3)。さらに *P. gingivalis*, *C. rectus*, *T. denticola* では、4 mm以上の歯周ポケットが4ヶ所以上ある人は、3ヶ所以下の人に比べて心冠動脈から菌が検出されやすい傾向が認められた¹⁸⁾ (表4)。*P. gingivalis* は、血管内皮細胞に作用しマクロファージを呼び寄せる MCP-1 の産生を誘導するとともに、マクロファージのような細胞に付着しその血管壁への侵入を促す接着分子 VCAM-1 の発現も誘導することから考えると、*P. gingivalis* のような歯周病原性菌の血管壁への侵入によってアテローム性動脈硬化症のプロセスが促進されている可能性がある。

おわりに

P. gingivalis を中心とした歯周病原性細菌の粥状硬化症の発症に関与する反応の誘導、粥状硬化症感受性の高い実験動物へ歯周病原性菌の口腔感染により粥状硬化症の促進、粥状硬化症患者の病変からの歯周病原菌の検出等の点から歯周病原菌は粥状硬化症の病因に関わっていると考えられる。さらに血管病変から生きた歯周病原菌を検出したという報告もされている²⁰⁾。今後、発症のメカニズムについての分子レベルの解析と、疫学的な解析を用い、発症にどの程度寄与しているのかを明らかにすることにより、心内膜炎、粥状硬化症などの他臓器疾患に影響を与える病変として、口腔疾患の重要性と口腔保健の意義がさらに明らかになっていくはずである。

*ApoE^{+/+}マウス, ApoE^{-/-}マウス : ApoE 遺伝子の欠損により高脂血症を起こしているとともに粥状硬化症を起こしやすくなっているマウス

参考文献

- 1) Karchmer AW: Endocarditis and intravascular infections, Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Principal and Practice of Infectious Disease, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 857 - 902.
- 2) Herzberg MC, Meyer MW, Kilic A, Tao L: Host - pathogen interactions in bacterial endocarditis: streptococcal virulence in the host. Adv. Dent. Res., 11: 69 - 74, 1997.
- 3) Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. J. Periodontol., 67: 1123 - 1137, 1996.
- 4) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, Lutz R, Bultmann S, Preusch M, Dorfer CE: Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke, 35: 496 - 501, 2004.
- 5) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its

- follow - up study. Arch. Intern. Med., 160 : 2749 - 2755 , 2000 .
- 6) Desvarieux M, Schwahn C, Volzke H, Demmer RT, Ludemann J, Kessler C, Jacobs DR, Jr., John U Kocher T : Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. Stroke, 35 : 2029 - 2035 , 2004 .
 - 7) Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, 3 rd Genco CA : Fimbria - dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis* - infected endothelial cells. Infect Immun, 70 : 257 - 67 , 2002 .
 - 8) Qi M, Miyakawa H Kuramitsu HK : *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. Microb Pathog, 35 : 259 - 67 , 2003 .
 - 9) Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC Chen W : Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. Ann. Periodontol., 6 : 41 - 47 , 2001 .
 - 10) Imamura T, Travis J Potempa J : The biphasic virulence activities of gingipains : Activation and inactivation of host proteins. Curr. Protein Pept. Sci., 4 : 443 - 450 , 2003 .
 - 11) Li L, Messas E, Batista EL, Jr., Levine RA Amar S : *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, 105 : 861 - 867 , 2002 .
 - 12) 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 .
 - 13) Gibson FC, 3 rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J Genco CA : Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation, 109 : 2801 - 2806 , 2004 .
 - 14) Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke, T E : Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. Infect Immun , 71 : 6012 - 6018 , 2003 .
 - 15) Dorn BR, Dunn WA, Jr. Progulske - Fox A : Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect. Immun., 67 : 5792 - 5798 , 1999 .
 - 16) Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y Okuda K : Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. J. Clin. Microbiol., 39 : 1114 - 1117 . , 2001 .
 - 17) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M Genco RJ : Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J. Periodontol., 71 : 1554 - 1560 , 2000 .
 - 18) Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK Okuda K : Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque and in dental plaque samples. J. Clin. Microbiol., 42 : 1313 - 1315 , 2004 .
 - 19) Durack DT : Prophylaxis of infective endocarditis, Mandel GL, Bennett JE Dolin R, Principal and Practice of Infectious Disease, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000 , 917 - 925 .
 - 20) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulske - Fox A : Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol , 25 : 17 - 18 , 2005 .

医師の目からみた歯周疾患と心血管系疾患との関わり

東京医科歯科大学医学部付属病院血管外科 教授 岩井 武尚

正直言って医科と歯科の関わりは同じ土俵の上にいるようでいない関係であるといえるかもしれない。その原因は教育にもあるようであるが、昨今の歯周病菌をめぐる話題を考えると、医科側から見ると注目すべき大きな欠損部位を見つけた感じである。歯科から発信された多くの歯周病と全身疾患に関する警告が未だよく伝わっていない、伝えきれていないといえる。自分の専門分野に限ると、あのエノケンさんの足を奪ったバージャー（ビュルガー）病という有名な血管の病気がある。40年くらい前には全国で10万人以上の患者がいたようであるが、多分デンタルケアの普及のためか現在1万人ほどになってしまった。主として若い男性のヘビースモーカーに発症する病気である。その病気について集大成を成し遂げた名古屋大学の塩野谷名誉教授でさえも、この患者の口腔内変化のことは全くふれていない。たばこの関係が濃厚であるので、口腔内に自然に目が行きそうであるがそうはいかなかったのである。ところが時代は1928年に戻ると、当時は全身を診る時代だったのか、有名なメイヨークリニックの血管学者アレン（Allen）は口腔内と咽頭部を観察して口腔内感染（歯周病など）とバージャー病の関連を示唆している。しかしその後、バージャーも含めてだれも菌は見いだせなかった。バージャー病の初期変化はどう見ても、間違いなく感染なのである。

それから約80年して一人の日本人が注目したことになる。小生の現在までの研究では、バージャー病と歯周病は濃厚につながっていると思われる。歯周病菌が血管内できわめて血栓を作りやすいという特徴に加えて、喫煙 - 歯周病 - バージャー病は強い三角関係にあることがわかったからである。歯周病菌 DNA は92.9%（N = 14）、そのうち *Treponema denticola* が85.7%に見つけられている（2005）。

そもそもは、これも全身疾患である閉塞性動脈硬化症や腹部大動脈瘤と歯周病菌との関係にわれわれは目を向けていた。2000年頃からである。粥状硬化症は頸動脈や冠動脈にも好発するので、1999年その部位からも歯周病菌が検出され報告されたのが始まりである。

同じく口腔内や咽頭といった部位は多くの共生菌があり、歯周病菌以外にもクラミジア肺炎菌、サイトメガロウイルス、ピロリ菌なども口・咽頭あたりから血中に入りこむ。これらの菌も、頸動脈、冠動脈の粥状硬化部位からすでにみいだされている。

まさに、心血管疾患は歯周疾患と切っても切り離せない関係になってしまった。疫学的にも歯周疾患と心血管病変は強いリンクが証明されている。

参考文献

*Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J 1999 ; 138 : S534 - 6 .

*Hung HC, Willett W, Merchant A et al. Oral health and peripheral arterial disease. Circulation 2003 ; 107 : 1152 - 7 .

*Kurihara N, Inoue Y, Iwai T et al. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004 ; 28 : 553 - 8 .

骨粗鬆症と歯周疾患の関連性について

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

生体硬組織再生学講座 歯周病学分野 教授 石川 烈

包括診療歯科学講座歯科医療行動学分野 助教授 新田 浩

はじめに

わが国では人々はますます長寿となり、超高齢化社会となりつつある。しかし、一方では寝たきり老人と呼ばれる高度の要介護の期間が最も長いともいわれている。このため厚生労働省が策定した「健康日本21」では、「健康寿命」すなわち心身ともに自立して活動的な状態を長く保つことを目標としている。この前段階として行われた長寿科学研究では、その目標として「独りでなんでも食べられること」、「独りでどこでも行けること」が人生の老後を有意義に過ごすために大切にされた。前半の部分は、歯科に関することである。後半の部分は、骨粗鬆症を防ぎ治療することで克服することが可能である。


人々は50歳以後多くの歯を失っているが、その大部分は歯周病によるものである。歯周病についても以前から口腔の不潔による細菌性の炎症疾患であることは良く知られていたが、最近ではこの疾患が多因子性危険因子によることが示された。すなわち様々な全身的、遺伝的、環境因子が歯周病の進行や重症度に影響を及ぼすことが明らかになっている。一方、最近の研究では、歯周病も全身に様々な影響を及ぼすことが示されている。糖尿病、心臓血管系疾患、妊娠時などへの影響である。歯周病と骨粗鬆症の両疾患は日本では最も普遍的な疾患であり、この両疾患への対策こそが、高齢化社会を過ごす国民の健康寿命の延長に貢献することになる。しかも両疾患は前者は感染性、後者は代謝性疾患で、一見なんの関係もないようにみえるが、実は深く関連していることが示されはじめた。

本稿では骨粗鬆症の概説と全身骨にみられた骨粗鬆症が顎骨に及ぼす影響についての最近の成果をまず示した。ついで、骨粗鬆症が歯周炎とどのように関連しているかについても最近の成果をまとめた。

最後に両者の関連性を最近の私共の研究も含めて紹介し、考察を加えた。

1. 骨粗鬆症とは

骨粗鬆症（Osteoporosis）や骨減少症（Osteopenia）は、骨密度の減少を特徴とする全身疾患であり、一旦成熟した骨密度が減り、骨格系の脆弱（ぜいじゃく）化や骨折を生じやすい状態になる病気である。骨粗鬆症の男女比は1：3であり、圧倒的に女性に多い。その理由として最大骨密度が女性の方が低いこと、閉経後に急速な骨密度の低下が起こること、女性の方が長寿のためと考えられている。

骨密度が後に述べる測定方法により、若年者平均量の70%未満になると骨粗鬆症と診断される。この診断基準に従うと50歳頃から女性の骨粗鬆症患者が徐々に増加し、高齢者における女性の骨粗鬆症患者は人口の半数（)に達すると推定されている。

骨密度低下を起こす危険因子として、1) 遺伝に起因するもの、2) ライフスタイルに起因するもの、3) 疾患に起因するもの、4) 医学的障害によるものなどと区別されているが(表1)、主なものは女性ホルモン低下、加齢、カルシウム不足、痩せなどがあげられる。そのほか、薬剤、内分泌や消化器疾患も骨密度低下と関連している。またその原因として、発育期の最大骨密度の低値が重要視され、発育期の運動やカルシウム摂取量増加のための必要性があげられている。

骨粗鬆症の診断基準は世界的にほぼ統一されている。骨粗鬆症の診断は、大腿骨や脊椎のX線写真および骨密度測定で行われている。最近、口腔環境と骨粗鬆症の関連性の特集が日本歯科評論2004年12月号で生まれ、その中で大阪市立大学の三木隆巳、中弘志両先生が「骨粗鬆症とは」と題して解りやすく書かれているので、是非参照してほしい¹⁾。また、私共が

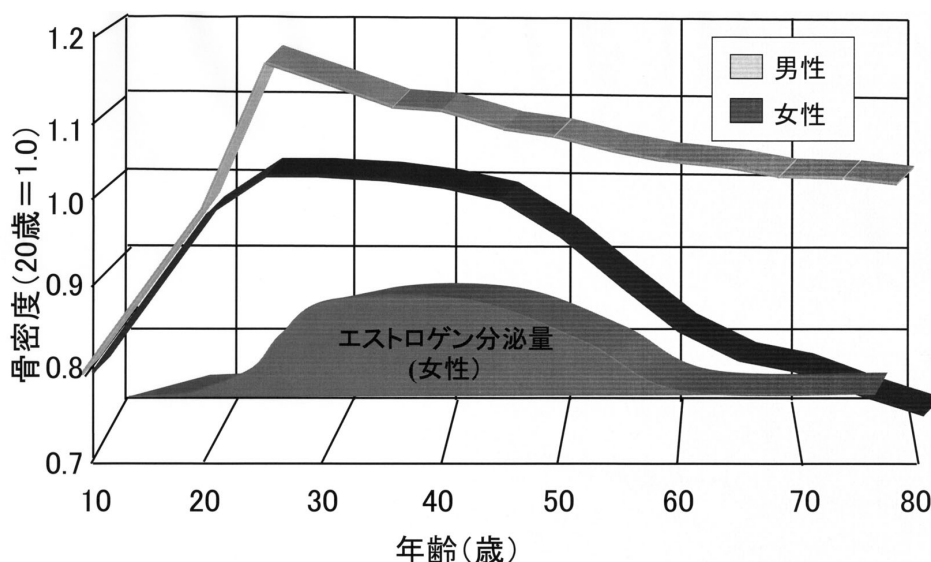


図1 骨密度とエストロゲン分泌量の変化

表1 推定される骨粗鬆症の危険因子

1) 遺伝に起因するもの <ul style="list-style-type: none"> ・閉経 ・加齢 ・人種(白人、アジア人) ・体型(やせ型、低身長) 	3) 疾患に起因するもの <ul style="list-style-type: none"> ・人口閉経 ・胃・腸切除 ・糖尿病 ・甲状腺機能亢進症 ・腎不全 ・長期の副腎皮質ホルモンの服用
2) ライフスタイルに関連するもの <ul style="list-style-type: none"> ・偏食、カルシウム摂取不足 ・運動不足、日光浴不足 ・アルコール、コーヒーの多飲 ・喫煙 ・出産、長期の授乳 ・不働 	4) 医学的障害 <ul style="list-style-type: none"> ・持続する更年期症状 ・月閉前緊張症

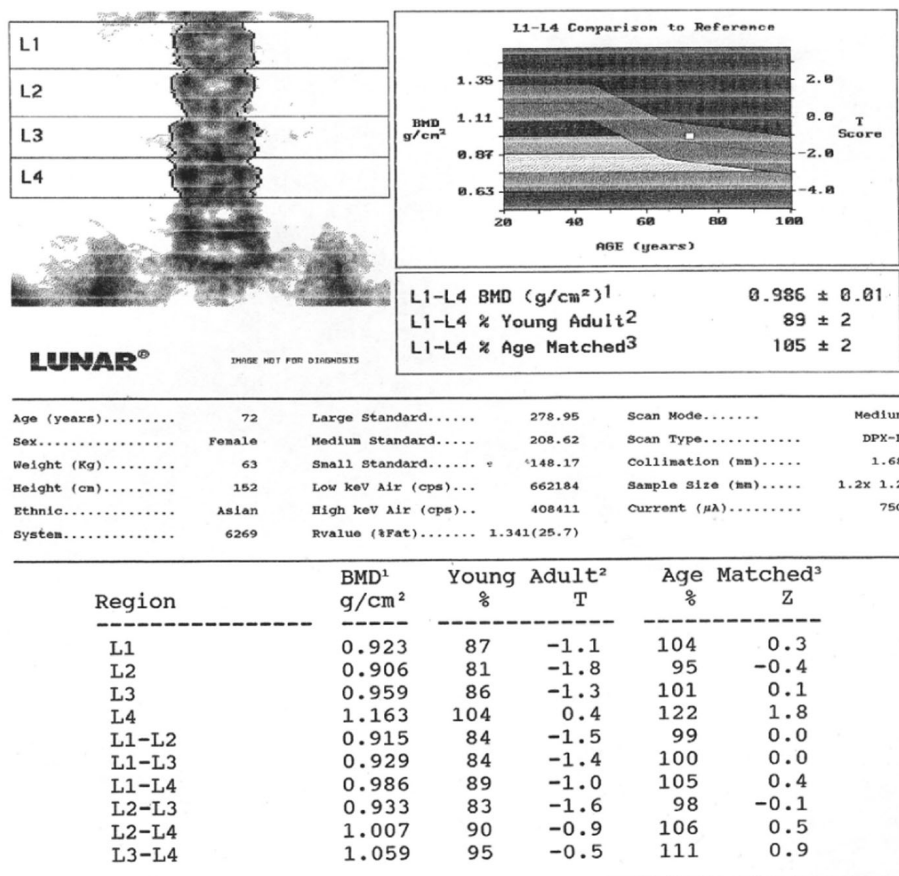


図2 DEXAによる腰椎骨密度（第2～第4腰椎）の測定

ゲスト編集した Clinical Calcium (医薬ジャーナル社) 2003年 Vol. 13, No. 5 では、顎骨の骨粗鬆症と歯周病が特集となっているので、参照していただければ幸いです²⁾。

2. 一般的な骨粗鬆症の診断方法

現在、骨密度測定のための機器としては、DEXA 装置 (Dual Energy X-ray Absorptiometry) が世界の標準となっている。検査の結果は患者にも病気の進展や治療効果が理解しやすいように表示され、診断のための骨密度測定部位は一般に、測定誤差が少なく、治療効果の評価できる腰椎 (L2～4) が選ばれている (図2)。

3. 全身骨と顎骨の骨粗鬆症について

先に述べたように全身性の骨粗鬆症は腰椎や腰骨で測定された結果で診断できる。では、この腰椎や腰骨で測定された結果が顎骨や歯槽骨にもあてはまるのであろうか。この疑問に明解に解答を出したのが Jeffcoat らの研究成果である³⁾。彼女の所属する University of Alabama at Birmingham 歯学部では、もし、下顎の骨密度が DEXA で測定された腰椎の骨密度と相関しているならば、口腔内 X 線写真の解析により骨粗鬆症の診断が可能か否かを目的として研究を行った。この研究対象となったのは閉経後の女性であり、下顎第一大臼歯部の基底骨を規格撮影し、Digital 化した。定量化するためのウェッジを用いた。この部位を

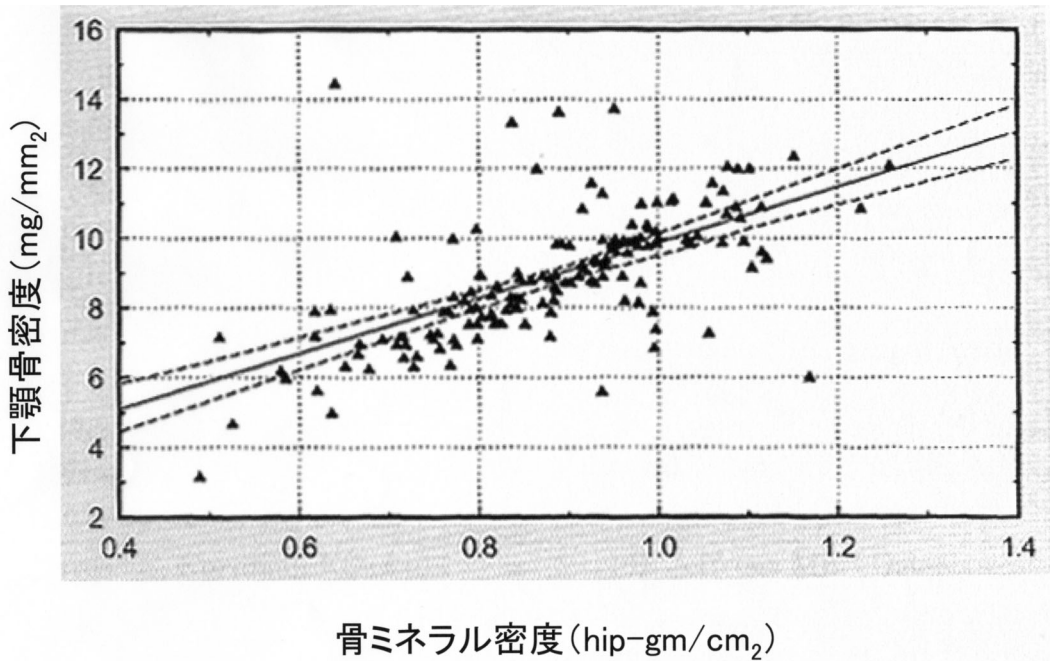


図3 腰椎と下顎骨間での骨ミネラル密度の相関下顎基底骨ミネラル密度と腰椎骨密度間に、明らかな相関を認めた．文献³⁾より改変

DEXA 撮影と同じ単位で測定した結果、腰椎と下顎骨で骨密度の間に有意な相関関係 ($r = 0.74$, $p < 0.01$) を得ている (図3)。この結果から口腔内 X 線写真が骨粗鬆症の診断に用いることができることを見出した。更に、このような口腔内 X 線写真は歯槽骨の状態を含んでいるので、骨粗鬆症と歯周炎の関係の解析も行ったが、これは後述する。

この他に、口腔内 X 線写真から骨粗鬆症スクリーニングを可能にした研究に田口らの報告がある⁴⁾。田口は1994年以後パノラマ X 線写真による骨粗鬆症のスクリーニングを行う Evidence を蓄積しており、2005年の Baltimore における IADR での「The Osteoporosis : Oral Health connection : Fact or Fiction」と題する Symposium でも信頼性のある研究として紹介された。彼らの研究は、パノラマ X 線写真上での下顎骨縁皮質骨厚みと皮質骨の形態変化から骨粗鬆症が診断できるか否かについて検討している。閉経後女性364名における下顎骨皮質骨厚みと DEXA 法による腰椎及び大腿骨骨密度との単相関では、それぞれ、相関係数は0.47と0.50で統計的に有意であった。これらを年齢や体格で補正し、4つのグループに分けると皮質骨の厚いグループほど腰椎・大腿骨密度が高いことを見出している。即ち、下顎骨皮質骨厚みが薄いほど、また皮質骨の粗鬆化度が高いほど腰椎大腿骨密度が低値になる。彼らは骨粗鬆症の簡易なスクリーニング法の一つである Osteoporosis Self - Assessment Tool (OST) との比較を行っている。その結果、皮質骨厚みは OST に劣るものの、形態分類を併用すると OST と同等のスクリーニング能力があり、歯科医でも骨粗鬆症患者をパノラマ X 線からスクリーニングできることを示した⁵⁾。

以上、最近の主な結果を示したが、この方面の研究報告は既に多数あり、1983年、1989年の Kribbs ら^{6,7)}の報告で、閉経後女性の下顎骨と橈骨骨密度は ($r = 0.59$; $p < 0.01$)、下顎骨の骨量、骨密度と腰椎 ($r = 0.47$; $p < 0.01$) で、全身骨と下顎骨量の相関性を見出しており、

Soulhard ら⁸⁾は上顎骨と全身骨で有意な相関を報告しており、全身の骨量と顎骨の骨量はほぼ相関することが示されている。

4 . 骨粗鬆症は歯周炎の危険因子中の1つか否か

全身的な骨粗鬆症が顎骨にも影響を及ぼすことがほぼ認められたが、歯周組織もまた影響を受けることは十分に考えられることである。しかし、歯周疾患とりわけ歯周炎の危険因子であるか否かについては、はっきり断定できなかった。前述した Jeffcoat らの研究⁹⁾では、58名について3年間にわたる追跡調査を行っている。DEXA により標準値より2.5 S.D. 低く、骨粗鬆症と診断され、口腔内 X 線写真により3 mm 以上の歯槽骨の喪失から歯周炎と診断された2つの組み合わせ群（4群）について調べた。

調査開始時に骨粗鬆症と共に歯周炎と診断された群は、3年後に最大の歯槽骨の骨喪失を示した。その喪失量は骨粗鬆症のない歯周炎患者よりはるかに大きいものであった。彼女らの研究では、3年間の骨喪失量は骨粗鬆症患者の方が健常者より高度の骨喪失を示し、歯周疾患が加わると、より相乗効果がみられる骨喪失が進行するという結果であった。更に、独立変数として喫煙、年齢、ホルモン療法、カルシウム摂取、人種を考慮してみたところ、歯周炎のない群での歯槽骨の喪失は、骨粗鬆症群が最も大きく、統計学的に有意なものであった ($0.18 \pm 0.21\text{mm}$ 対 $0.66 \pm 0.62\text{mm}$: $p < 0.01$) (図4)。

これまでの彼女らの研究グループの研究成果は、すでに歯周炎のある患者で骨粗鬆症を有する患者では歯槽骨吸収がより強いことを示し、骨粗鬆症あるいは全身的に低い骨密度を有する者は歯周炎の進行の危険度が高いことを指摘している。

この他に報告されている歯周炎における骨粗鬆症と歯槽骨吸収に関して、これまでの研究を表2に示す。

Krall ら¹⁰⁾は、329名の閉経女性を対象として全身の BMD と歯槽骨の関係について横断調査を行い、全身 BMD は歯の数と歯槽骨の高さに関係していることを報告した。また Von Wowerm ら¹¹⁾は、症状（軽度の外傷による骨折や BMD 低下など）を有する骨粗鬆症患者では、歯周炎症が重度であることを報告している。

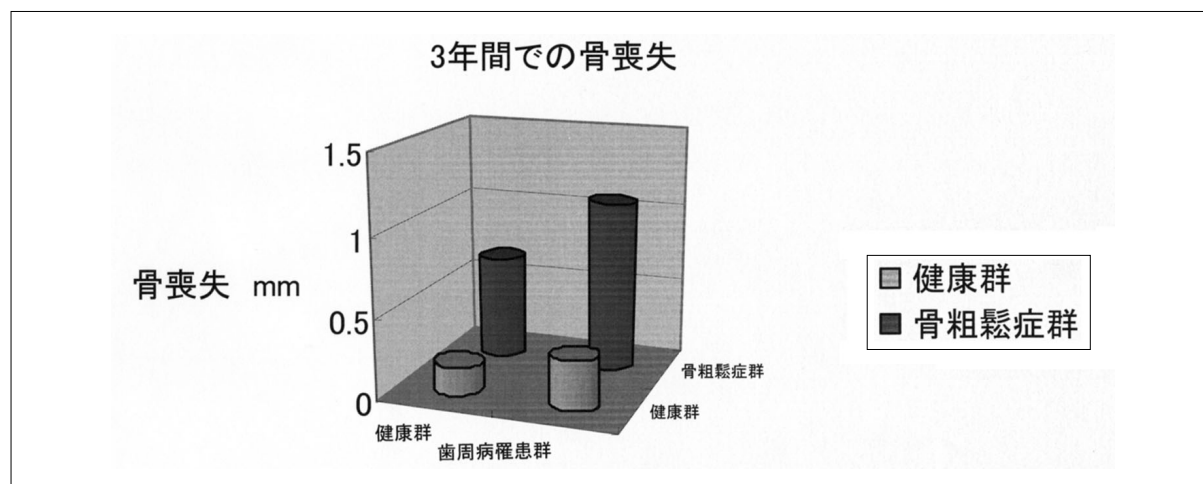


図4 3年間での骨喪失 . 文献⁹⁾より改変

表 2 骨粗鬆症と歯周病の関係

著 者	対 象	結 果	研究デザイン
Yoshihara, et al. ⁽⁷⁾ , J Clin Periodontol, 31 : 680 - 4, 2004.	骨粗鬆症治療薬を服用していない 70 歳以上の 179 名	骨密度と歯周病の進行と有意な相関	longitudinal 3 - year study
Mohammad, et al. ⁽⁶⁾ , Int Dent J, 53 : 121 - 5, 2003.	閉経後の女性 30 名	骨密度の減少はアタッチメントロスと 歯の喪失リスクの上昇と相関	cross - sectional study
Geurs, et al. ⁽⁹⁾ , Periodontol 2000, 32 : 105 - 10, 2003.	閉経後の女性 58 名	骨粗鬆症および骨密度の減少は 歯周病の進行に相関が認められる	longitudinal 3 - year study
Pilgram, et al. ⁽⁴⁾ , J Periodontol, 73 : 298 - 301, 2002.	ホルモンの補充療法を受けている 閉経後の女性 135 名	骨密度減少は、歯周組織の喪失の リスクの上昇と弱い相関	longitudinal 3 - year study
Inagaki, et al. ⁽⁵⁾ , J Dent Res, 80 : 1818 - 22, 2001.	女性 190 名(閉経前 89 名、閉経後 101 名)	骨密度の減少は歯周病の進行および 閉経後の歯の喪失リスクと相関	cross - sectional study
Krall, et al. ⁽³⁾ , Calcif Tissue Int, 59 : 433 - 7, 1996.	ホルモンの補充療法を受けていない 閉経後の女性 189 名	骨密度の減少は歯の喪失リスクの上昇と相関	longitudinal 7 - year study
von Wowern, et al. ⁽¹⁾ , J Periodontol, 65 : 1134 - 8, 1994.	骨粗鬆症患者 12 名と健常者 13 名	骨粗鬆症患者で下顎の骨塩量が有意に低 く、歯周組織の喪失が有意に高い	case - control study
Elders, et al. ⁽²⁾ , J Clin Periodontol, 19 : 492 - 6, 1992.	46 ~ 55 歳の女性 286 名	腰椎骨密度と歯槽骨の吸収との間に 相関は認められない	cross - sectional study
Kribbs, et al. ⁽⁷⁾ , J Prosthet Dent, 62 : 703 - 07, 1989.	閉経後の女性 85 名	下顎の骨密度と歯周ポケットの深さに 弱い相関	cross - sectional study

しかし Elders ら¹²⁾は、286名の女性を対象として BMD と歯の数及び歯槽骨吸収を検討しているが、BMD と歯の数及び歯槽骨吸収に関係は認められなかったとしている。一方で、横断調査では必ずしも同じ結果は得られておらず、縦断調査の結果が待たれていた。

Krall ら¹³⁾は、189名の閉経女性を対象として BMD の低下が歯の喪失リスクの上昇と関連していたことを報告している。また Pilgram ら¹⁴⁾は、135名の閉経女性を対象に3年間にわたって BMD と歯周組織の状態を調査し、歯周炎と腰椎 BMD に弱い関係が見られることを報告している。

Inagaki ら¹⁵⁾は、190名の女性について中手骨骨密度と歯周病所見の関連性を調べ、歯周病の進行している女性の中手骨 BMD の低下と診断される割合が高く、そのオッズ比は3.0と報告している。その結果は、閉経後女性で骨粗鬆症に罹患している者では歯周病の進行を強め、歯が早期喪失する可能性を指摘している。

Mohammad ら¹⁶⁾は、最近アジア系アメリカ人の閉経後女性について BMD と歯周病の状態を調べている。30名の有歯顎女性について骨粗鬆症と慢性歯周炎について観察し、BMD と歯の喪失及び BMD と臨床的アタッチメントロス間に負の有意な相関 ($p < 0.01$) を見出している。正常な BMD での平均喪失歯数は6.8、Osteopenic 群で10.5、骨粗鬆症群で16.5と報告し、プラーク指数とは独立して BMD の減少が歯周組織の喪失因子となり、両者の関連性を支持している。

Yoshihara ら¹⁷⁾は、同じく全身的骨密度と歯周疾患の関係を高齢者600名で調査した。Osteopenia (OG) 群と健常 (NOG) 群で、3年間に3mm以上のアタッチメントロスが起こった部位を調べた結果、

女性で OG (4.65 ± 5.15)、NOG (3.23 ± 0.301)

男性で OG (6.88 ± 9.41)、NOG (3.41 ± 2.79)

で、2元配置の分散分析を行った結果、BMD の有意な影響を観察し、重回帰分析の結果、BMD は3年間に進行したアタッチメントロスの数と関連していることを示し、歯周疾患と全身的な BMD の間に有意な関連性を認めている。

歯周炎の病態は口腔清掃状態や経済状態、年齢や喫煙などを含む様々なリスクファクターによって影響を受ける。年齢、喫煙などのいくつかのリスクファクターは骨粗鬆症のリスクファクターでもあるため、骨粗鬆症と歯周炎の関係を明らかにするのは困難であった。

しかしながら、以上の結果をまとめると、骨粗鬆症は、これまで報告されている喫煙や糖尿病と比較して弱いものの、歯周炎のリスクを高める可能性が確認されているといえるであろう。前述のシンポジウムでも皆、骨粗鬆症が歯周疾患を含む口腔内の状態に影響するのは事実と結論づけていた。

5. 骨粗鬆症と歯の喪失

近年、推定される骨粗鬆症のリスクファクターの一つとして、歯の喪失があげられている¹⁸⁾。閉経後の女性を対象にした研究¹⁹⁾で、歯の総数と全身骨の骨密度との間に正の相関があることが報告されている。また、著者ら²⁰⁾の閉経後女性を対象にした研究でも、有歯顎者

の腰椎骨密度が無歯顎者の腰椎骨密度に比べて有意に高いことが明らかとなり、歯の喪失は閉経後骨粗鬆症のリスクファクターになりえることが示唆された。

最近、大分県歯科医師会が女性1,246名、男性3,474名、総勢4,720名を対象に歯周病罹患実態調査を行なった²¹⁾。その結果、歯磨き回数は男性に比べ女性の方が多く、すなわち、女性の方が、口腔衛生状態が良いことが示唆された(図5)。しかしながら、現存歯数に関しては、歯磨き回数の少ない男性の方が多いという逆の結果が得られている(図6)。特にその傾向は、高齢者65歳以上で顕著であり、骨密度の低下と同様、残存歯数も女性の方が少なくなることが示された(図7)。このように全身骨の骨密度の低下は、歯の喪失を促進している。つまり、全身骨の骨量が減少している状態においては、顎骨においても、リモデリングのバランスが骨吸収に傾いており、それが歯の喪失の促進にも影響していることは前に述べた通りである。

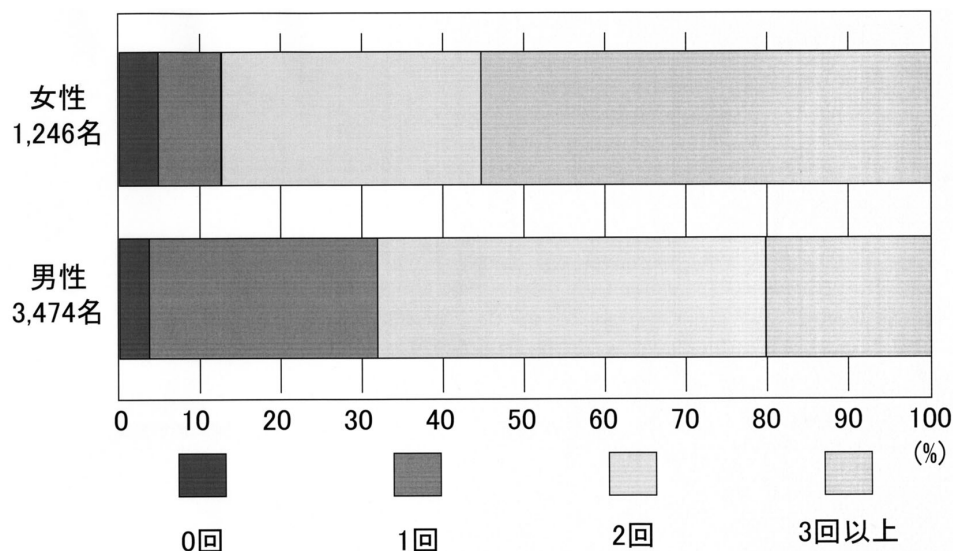


図5 一日の歯磨き回数の割合・文献²¹⁾より改変

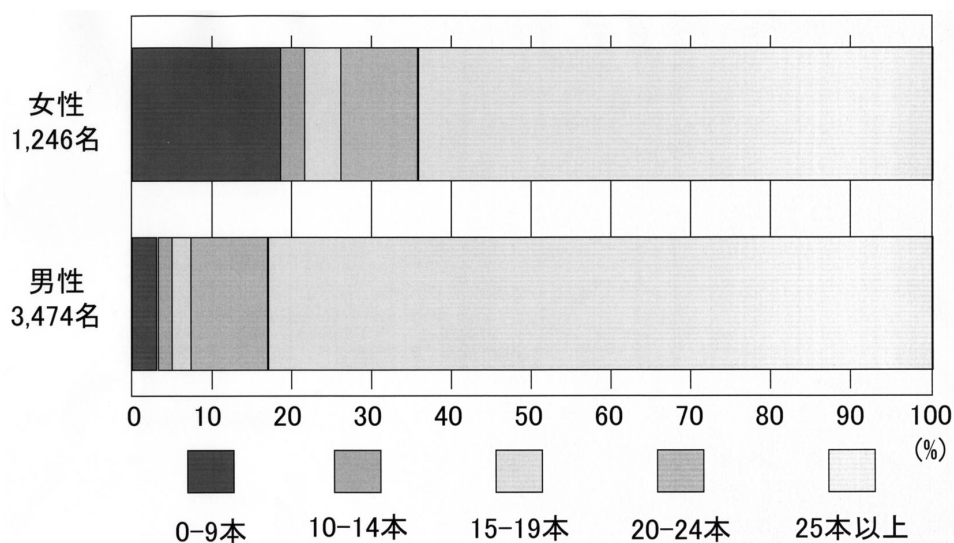


図6 女性と男性の現在歯数・文献²¹⁾より改変

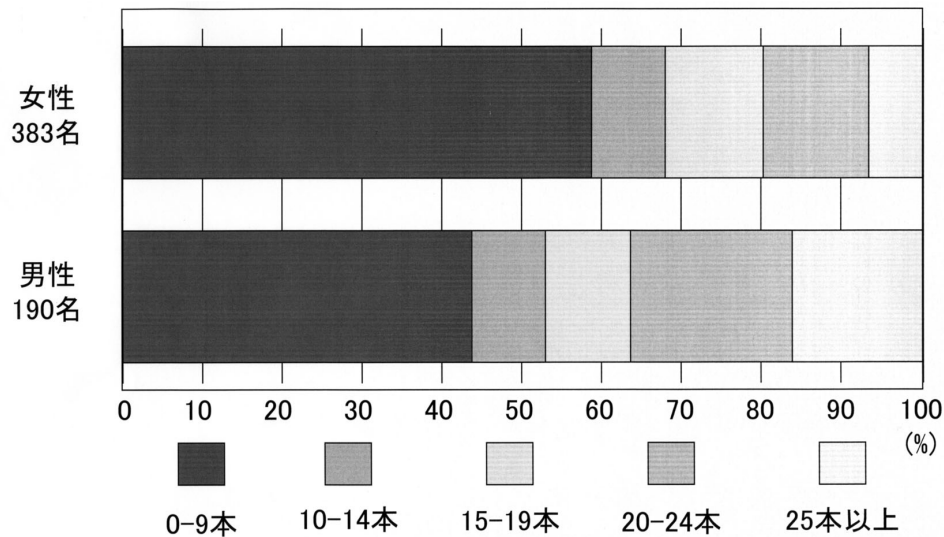


図7 65歳以上高齢者の現存歯数・文献²¹⁾より改変

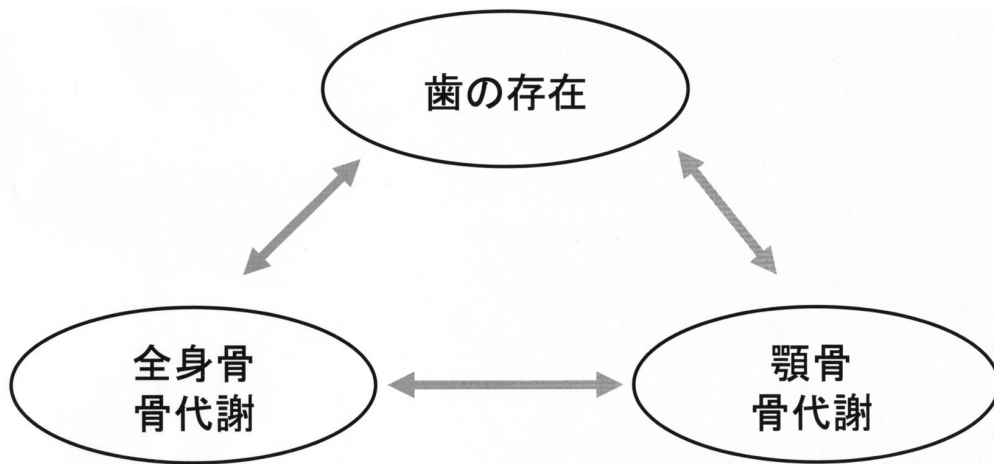


図8 歯の存在と全身骨顎骨の相互関係

このように、高齢者における全身骨量減少と歯の存在、しいては咀嚼機能との関係を明らかにするためには、全身骨の骨代謝、顎骨の骨代謝、歯の存在の3者の関連性を明らかにする必要があります(図8)。ここで私共がこれまで閉経後女性を対象に全身骨、顎骨、歯の存在の3者の関連性を検討した研究を紹介する。

材料および方法

1) 被験者

本研究では歯の存在という意味では、もっとも状態の異なる2つの群、すなわち、東京医科大学歯学部附属病院に来院した閉経後女性で健康な歯周組織を有し、25歯以上の歯をもつ女性14名と、上下顎共に無歯顎である女性12名を対象とした。被験者からはインフォームドコンセントを得た。また子宮摘出患者、卵巣摘出患者、ホルモン療法を行っている者、全身疾患を有する者は被験者から除外した。

2) 問診

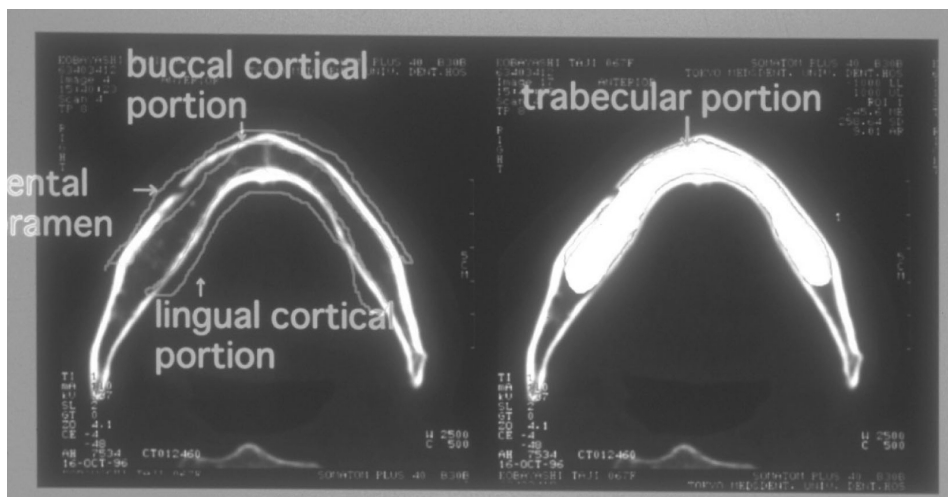
骨粗鬆症に関連しているリスクファクターである、年齢、カルシウム摂取状況（牛乳、魚、錠剤など）、運動の有無（歩行、水泳、ゴルフ）、喫煙状況を問診により調査した。また、身長、体重からBMI（体重（kg）/身長（m²））を計算した。

3) 腰椎骨密度の測定

東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科にて二重エネルギーエックス線吸収（dual energy x-ray absorptiometry: DEXA）法を用いた骨密度測定装置（RUNAR DPX-L: Runar社製）により、第2～4腰椎骨密度の平均値を測定した。また、測定値に加え、被験者毎に同測定装置のコンピューターソフトが日本人女性の骨密度のデータ等を参考にして算出する、年齢、体重が一致した日本人女性の平均骨密度に対する割合（%BMD）を求めた。

4) 下顎骨骨密度の測定

東京医科歯科大学歯学部附属病院歯科放射線科にて定量的コンピューター断層撮影法（quantitative computed tomography: QCT）（SOMATOM PLUS: Siemens社製）を用い、下顎下縁に平行で、オトガイ孔の存在する面でスライスした画像を選択し、下顎骨皮質骨領域と下顎骨海綿骨領域のCT値を測定した。0mg/mlと200mg/mlの2種類のハイドロキシアパタイト等量を持つ骨塩定量ファントムを同時に撮影し、ファントムのCT値の測定値と下顎骨のCT値を比較することにより、下顎骨骨密度を求めた。CT値>750HU部分を皮質骨領域、CT値<500HU部分を海綿骨領域とした（図9）。



皮質骨：CT > 750 HU

海綿骨：CT < 500 HU

図9 コンピューター断層撮影による下顎骨骨密度の測定。CT > 750HU 部分を皮質骨領域、CT < 500HU 部分を海綿骨領域とした。

5) 咬合力の測定

咬合力の測定は歯科用咬合圧測定フィルム（デンタルプレスケール50H Rタイプ：富士フィルム株式会社製）と専用評価器（オクルーザー FPD-703：富士フィルム株式会社製）からなる咬合圧測定システムで行った。被験者にデンタルプレスケールを咬頭箠合位にて5秒間できる限り強い力で噛みしめさせた。

結果

1) 被験者

被験者の平均年齢、残存歯数、総義歯使用年数、BMIを表3に示す。平均年齢は有歯顎者群で64.0±5.5歳、無歯顎者群で67.1±2.9歳であり、年齢に関して2群間に有意差は認められなかった。有歯顎者群における平均残存歯数は28.3±1.8歯、無歯顎者群における総義歯平均使用年数は15.0±12.7年、またBMIは、有歯顎者群で22.2±3.4、無歯顎者群で23.9±3.3であり、BMIに関して、2群間に有意差は認められなかった。

2) 生活習慣

問診の結果より、有歯顎者群では14名中7名がカルシウム摂取に心がけており、10名が定期的に運動を行っていた。一方、無歯顎者群では、カルシウム摂取を心がけていた者は、12名中3名で、定期的に運動を行っていた者は、7名であった。喫煙者は、有歯顎者群で0名、無歯顎者群で1名であった(表4)。これらの調査項目について、2群間に有意差は認められなかった。

3) 腰椎骨密度

腰椎骨密度は有歯顎者群で1.1±0.2g/cm²、無歯顎者群で0.8±0.2g/cm²であり、有歯顎者群で有意に大きい値を示した(p<0.05)(表5)。その分布を見ると、14名全てが標準値内であり、4名が標準値を超えていた(図10)。一方、無歯顎者群では、4名が標準値以下の値を示した(図11)。

表3 被験者の年齢、残存歯数、無歯顎期間、肥満度

	有歯顎者 (n=14)	無歯顎者 (n=12)
	平均 ± SD	平均 ± SD
年齢(歳)	64.0 ± 5.5	67.1 ± 2.9
残存歯数	28.3 ± 1.8	0 ± 0.0
無歯顎期間(年)	0 ± 0.0	15.0 ± 12.7
肥満度(BMI) ^a	22.2 ± 3.4	23.9 ± 3.3

a: Bone Mass Index (kg/m)

表4 被験者の生活習慣

	有歯顎者 (n=14)	無歯顎者 (n=12)
Ca摂取	7	3
運動	10	7
喫煙	0	1

表5 被験者の腰椎と下顎骨の骨密度

	腰椎 (g/cm ²)	下顎骨 (mg/ml)	
		皮質骨領域	海綿骨領域
有歯顎者 n=10	1.1 ± 0.2	1036.7 ± 62.1	174.3 ± 41.1
無歯顎者 n=8	0.8 ± 0.2	960.9 ± 47.8	194.9 ± 53.7

平均 ± 標準偏差 * : $p < 0.05$

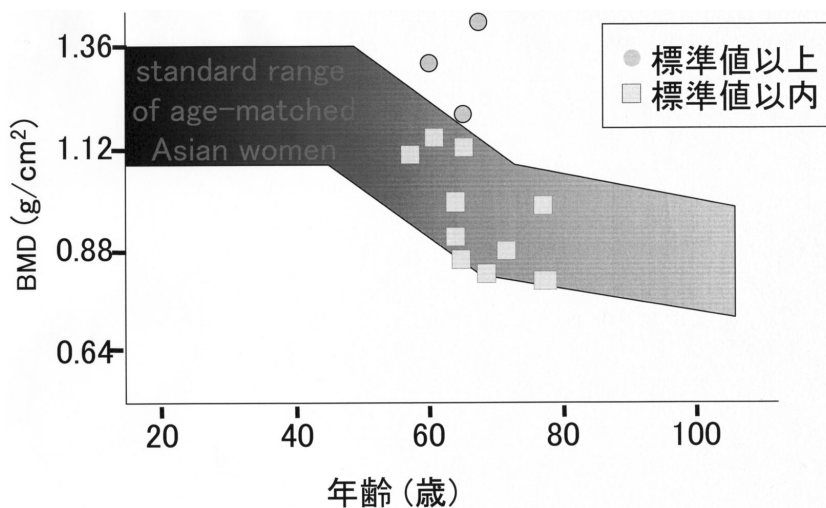


図10 有歯顎者群の腰椎骨密度の分布

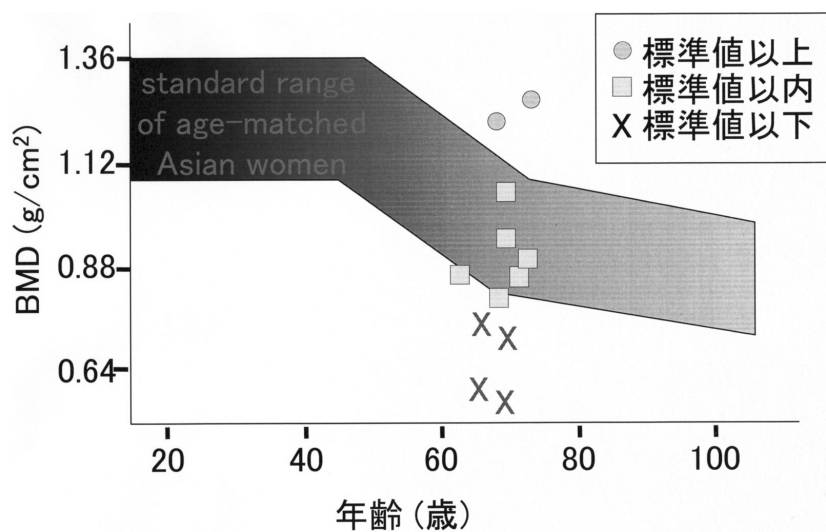


図11 無歯顎者群の腰椎骨密度の分布

4) 下顎骨骨密度

下顎骨皮質骨領域の骨密度は、有歯顎者群で 1036.7 ± 62.1 (mg/ml)、無歯顎者群で 960.9 ± 47.8 (mg/ml) であり、有歯顎者群で有意に大きい値を示した ($p < 0.05$)。一方、下顎骨海綿骨領域の骨密度は、有歯顎者群で 174.3 ± 41.1 (mg/ml)、無歯顎者群で 194.9 ± 53.7 (mg/ml) であり、2群間に有意差は認められなかった (表5)。

5) 腰椎骨密度と下顎骨骨密度との相関

有歯顎者群と無歯顎者群を分けて、腰椎骨密度と下顎骨の皮質骨領域および海綿骨領域の骨密度との関係を調べたところ、無歯顎者群8名では、腰椎骨密度と下顎骨皮質骨領域の骨密度との間に正の相関関係が認められた ($R = 0.770$) (図12)。しかしながら、有歯顎者群10名においては、腰椎骨密度と下顎骨皮質骨領域の骨密度との間に有意な相関は認められなかった ($R = 0.304$) (図13)。

6) 有歯顎者と無歯顎者の咬合力

デンタルプレスケールを用いた、有歯顎者群と無歯顎者群の咬合力を表6に示す。有歯顎者群の咬合力は 312.5 ± 148 N、無歯顎者群の咬合力は 56.3 ± 35.6 N であり、有意に有歯顎者群で大きかった。

以上の私共の結果について、考察を加えた。

表6 被験者の咬合力

	平均 ± SD	
有歯顎者 (n=11)	312.5 ± 148 N	**
無歯顎者 (n=8)	56.3 ± 35.6 N	

** : $P < 0.01$ (Mann-Whitney U-test)

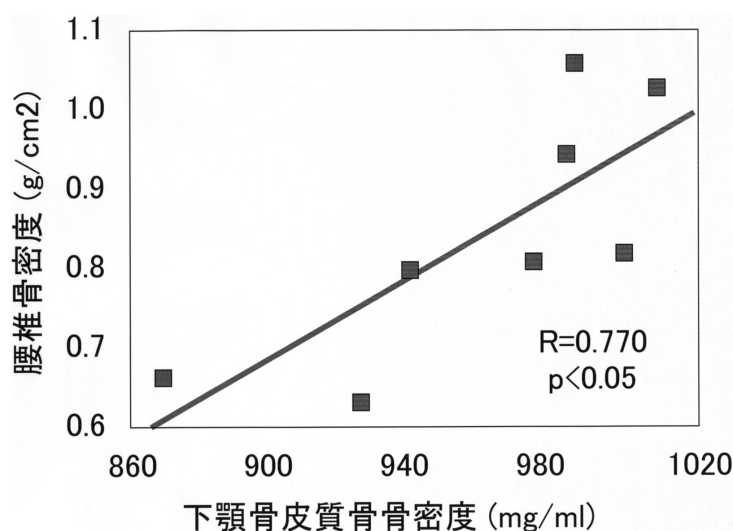


図12 無歯顎者群の腰椎と下顎骨皮質骨の骨密度との相関関係

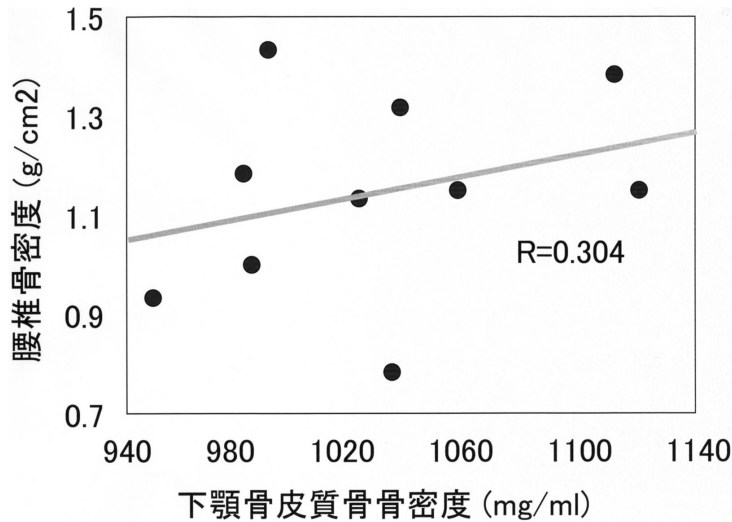


図13 有歯顎者群の腰椎と下顎骨皮質骨の骨密度との相関関係

● 腰椎骨密度と年齢

本研究においては、腰椎骨密度が無歯顎者群と比べ、健常な多数の歯を有する群で有意に高いという結果が得られ、歯の存在が全身骨の骨密度の維持に貢献していることが示唆された。歯の喪失と全身骨骨密度との関係を調べた欧米の研究結果も本研究の結果と類似している^{19, 22, 23)} 一方、46 - 55歳の286名の白人女性、あるいは48 - 56歳の227名を被験者とした研究では、腰椎骨密度と残存歯数との間に相関を認めていない^{12, 24)} これらの違いは被験者の年齢差を考慮する必要がある。一般に腰椎骨密度の減少の割合は女性では閉経後10年間で大きいことが知られている。これらの相関の認められなかった研究の被験者の多くは閉経前あるいは閉経期が多く、年齢的に歯の喪失が骨密度に与える影響が出にくいと思われる。これらのことを考え合わせると、歯の喪失の全身骨に与える影響は閉経前や閉経期よりも閉経後により大きくあらわれることが示唆され、歯の喪失は閉経後骨粗鬆症の付加的なリスクファクターと言えるであろう。

● 腰椎骨密度維持のメカニズムを考える

本研究では、どのようなメカニズムで、有歯顎者群の方が無歯顎者群に比べて高い腰椎骨密度を維持できたのかを明らかにするまでには至らないが、骨粗鬆症の重要な危険因子として、運動不足とカルシウム摂取不足があげられることから、健康な歯周組織を持つ歯による健全な咀嚼機能がこの両者に影響を与えることが考えられる。本研究の問診の結果では、カルシウム摂取や運動の有無などの因子に関して有歯顎者群と無歯顎者群に有意な差はみられなかったが、有歯顎者群の方が無歯顎者群よりもカルシウム摂取に心がけている者、運動を心がけている者が多い傾向がみられた。今後さらに詳しい問診や栄養摂取状態を調べる必要があるだろう。また、良好な咀嚼機能がもたらす、運動能力や活動度に与える影響も今後解明が望まれる。

下顎骨骨密度と歯の喪失

本研究においては、腰椎骨密度だけでなく下顎骨皮質骨領域の骨密度が無歯顎者群と比べ、有歯顎者群で有意に高いという結果が得られた。これまで、歯が喪失すると下顎骨の外部形態が小さくなり、骨内部の海綿骨量梁が細くなることが示されているが²⁵⁾、歯の喪失と下顎骨骨密度の関係を調べた研究はあまり多くない。Taguchiら²⁶⁾は、骨量の指標として、下顎骨皮質骨骨密度と非常に相関の強い下顎骨皮質骨厚さを測定し、閉経後女性50・70歳において、歯の喪失数が多い群で下顎骨骨量が少ないことを報告しており、本研究と類似した結果を得ている。

下顎骨骨密度維持のメカニズム

本研究の有歯顎者群が下顎骨皮質骨の骨密度をより高く維持している理由として、ベースとして有歯顎者が無歯顎者と比べ全身的に高い骨密度を維持していることに加え、歯に関連した局所因子が影響を与えていることが考えられる。一般的に有歯顎者は無歯顎者に比べ、咬合力が強く、本研究でも、有歯顎者群の咬合力は、無歯顎者群の咬合力に比べ約6倍大きいことを示した。このことは有歯顎者の下顎骨皮質骨がそこに付着している咀嚼筋群から、無歯顎者よりも強い力を受けることとなり、このより大きな負荷がより高い骨密度の維持に作用していることが考えられる。

本研究により、健康な歯の存在が全身骨および下顎骨の骨密度の維持に貢献していることが示唆され、そして、下顎骨の骨代謝は、全身因子とともに歯と関連した因子の影響を受けることが示された。

まとめ

- 1) 全身的な骨粗鬆症は、歯槽骨を含む顎骨の骨密度も低下させている。
- 2) 最近の研究結果より、骨粗鬆症患者で歯周疾患がある場合、骨喪失やアタッチメントロスはより進行する。
- 3) 骨粗鬆症は歯周疾患の危険因子の1つと考えられる。
- 4) 一方、歯の喪失が咀嚼能力を低下させ、食物の消化吸収力の低下を招き、ビタミンD、カルシウム不足、低栄養となりやすく、骨粗鬆症の要因になりうる可能性がある。
- 5) 歯周病と骨粗鬆症の予防や治療は、健康寿命をより長くする因子になることが推測される。

参考文献

- 1) 三木隆巳 中 弘志：口腔と骨粗鬆症，日本歯科評論64(12)：55 - 65，2004
- 2) 石川 烈 新田 浩：特集 顎骨の骨粗鬆症と歯周病，CLINICAL CALCIUM 13(5) 2003
- 3) Jeffcoat K.M.：Osteoporosis and Periodontal Bone Loss, CLINICAL CALCIUM 13(5)：33 - 37，2003
- 4) 田口 明：口腔と骨粗鬆症 日本歯科評論64(12)：75 - 82，2004
- 5) 田口 明：パノラマX線写真による歯科診療所における骨粗鬆症スクリーニング 日本歯科医

- 6) Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH : Oral findings in osteoporosis. Part : Relationship between residual ridge and alveolar bone resorption and generalized skeletal osteopenia. J Prosthet Dent , 50 : 719 - 724 , 1983
- 7) Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF : Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. J Prosthet Dent , 62 : 703 - 707 , 1989
- 8) Southard KA, Southard TE, Schlechte JA, Meis PA : The relationship between the density of the alveolar processes and that of post - cranial bone. J Dent Res , 79 (4) : 964 - 969 , 2000
- 9) Geurs NC, Lewis CE & Jeffcoat MK : Osteoporosis and periodontal disease progression. Periodontology 2000 , 32 : 105 - 110 , 2003
- 10) Krall EA, Dawson - Hughes B, Papas A, et al. : Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. Osteoporosis Int , 4 : 104 - 109 , 1994
- 11) von Wowern N, Klausen B, Kollerup G : Osteoporosis : a risk factor in periodontal disease. J Periodontol , 65(12) : 1134 - 1138 , 1994
- 12) Elders PJ, Habets LL, Netelenbos JC ,van der Linden LW, van der Stel PF : The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. J Clin Periodontol , 19(7) : 492 - 496 , 1992
- 13) Krall EA, Garcia RI, Dawson - Hughes B : Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the wholebody, hip, and spine. Calcif Tissue Int , 59(6) : 433 - 437 , 1996
- 14) Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, Kardaris E, Civitelli R : Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density : data from healthy postmenopausal women. J Periodontol , 73(3) : 298 - 301 , 2002
- 15) Inagaki K , Kurosu Y , Kamiya T , Kondo F , Yoshinari N , Noguchi T , Krall EA, Garcia RI : Low metacarpal bone density, tooth loss ,and periodontal disease in Japanese women. J Dent Res , 80 : 1818 - 1822 , 2001
- 16) Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A , Preshaw PM : An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post - menopausal Asian - American women. Int Dent J , 53(3) : 121 - 125 , 2003
- 17) Yoshihara A , Seida Y , Hanada N , Miyazaki H : A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community - dwelling older adults. J Clin Periodontol , 31(8) : 680 - 684 , 2004
- 18) 中 弘志、森井浩世 : 骨粗鬆症 . 6 , 南光堂 , 東京 , 1998 .
- 19) Krall EA, Dawson - Hughes B, Papas A, Garcia RI : Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. Osteoporosis Int , 4 : 104 - 109 , 1994
- 20) Bando K, Nitta H, Ishikawa I : Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. Ann Periodontol , 3 : 322 - 326 , 1998
- 21) 大分県歯科医師会 : 歯周病罹患実態調査結果報告書(1) . 大分 , 2002
- 22) Kribbs PJ, Chesnut CH, Smith DE : Oral findings in osteoporosis. Part . Measurement of mandibular bone density. J Prosthet Dent , 50 : 576 - 579 , 1983 .
- 23) Wactawski - Wende J, Grossi SG, Tevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW ,Hausmann E ,Hershchyshyn MM : The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. J Periodontol , 67 : 1076 - 1084 , 1996
- 24) Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lassila V : Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. J Clin Periodontol , 21 : 184 - 188 , 1994 .
- 25) 井出吉信 : 顎骨の形態と歯牙喪失に伴う変化 . 歯界展望 , 83 : 810 - 825 , 1994 .
- 26) Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Wada T : Tooth loss and mandibular osteopenia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Raditol Endod , 79 : 127 - 132 , 1995

骨粗鬆症と口腔環境の関連性について

東京医科歯科大学大学院

先端外科治療学講座 整形外科学分野 教授 四宮 謙一

骨粗鬆症とは「骨梁が減少し、骨の微細構造が劣化したために、骨が脆くなり骨折しやすくなった状態」と定義されている。骨粗鬆症は圧倒的に女性に多いが（約3倍）、その理由として女性は最大骨密度が低い上に、閉経後の骨密度の減少が著しいことが挙げられる。骨密度の低下の危険因子として多くの因子が知られているが、主なものは女性ホルモン（エストロゲン）低下、加齢による腸管でのカルシウム吸収能低下や骨代謝の低下、カルシウム不足、ビタミンD不足などである。その他にステロイドなどの薬剤、内分泌疾患、消化管疾患なども知られている。骨粗鬆症と歯科疾患の関連性を考えると、高齢者において歯の喪失は咀嚼機能を弱めるので、食物の消化吸收機能も低下し、結果的にカルシウム、ビタミンDの不足が低蛋白低栄養をもたらし、骨粗鬆症をより進行させる可能性が上げられている。

一方、骨粗鬆症が進行すると、顎骨の骨密度が減少することが報告されており、歯を支える歯周組織も弱くなることが考えられ、歯を失う大きな原因の1つである歯周炎の危険因子となりうることが示されている。

42,171名の閉経後女性を3年間調査した Nurses Health Cohort と3,921名の女性を10年間調査した Leisure World Cohort の大規模な縦断調査の結果では、ホルモン補充療法（HRT）を行った女性ではその間に喪失した歯が少なかったことから全身的な骨粗鬆症治療が歯の保存に効果があることが示された。

別の研究で、高齢者（約70歳）へ3年間ビタミンDを補充することにより歯の喪失が対照群の約半分に減少したことが報告され、その後カルシウム摂取量が1g以上の者はそれ以下のものに比べ歯の喪失の割合が低くなったことが報告されている。

実際に、健康な歯を多数もっている女性では、閉経後の骨粗鬆症への罹患率が低く、無歯顎の患者では、骨粗鬆症になっている人の割合が多いという報告もあり、歯の存在の有無が骨粗鬆症の危険因子のひとつになりうると言われている。このように、骨粗鬆症は全身の代謝疾患であり、一見口腔環境と関連がないように見えるが、上記に示した研究のように、両者は相互に関連していることが示されている。

最近では、米国骨ミネラル学会で出版された教科書でも歯周病の項目が加わり、骨粗鬆症と歯科疾患の関連性がより明らかにされることが期待されている。今後、このように口腔の健康と全身疾患、ここでは骨粗鬆症についてもより研究が進むことが望まれる。

肺炎について

日本歯科大学 名誉教授 鴨井 久一

はじめに

生活習慣病とは「食生活、運動、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣がその発症・進行に関与する疾患群」と規定されている。生活習慣病の範囲については、公衆衛生審議会¹⁾で4項目に分類している(表1)。この中で歯周病は2項目のなかで生活習慣病に位置づけられ、歯科関連では唯一公的に認められた疾病である。歯周病が生活習慣病に認知された要因を分析してみる。

- 1) 歯周病は齶蝕と異なり、その発症・進行が緩慢である。慢性歯周炎の定義によると、35歳位から発症し、その過程は暴発期(バースト)と静止期とを繰り返しながら疾病が進行する。
- 2) 歯周病は局所因子だけでなく、生体防御因子、環境因子などを含めた相互作用による多因子性疾患のため、生活習慣などにも左右されやすい。
- 3) 歯周病は歯肉と硬組織(セメント質)を介して局所の抵抗減弱部位と云われる硬組織と軟組織の接点に歯肉溝が開放されているため、歯肉溝滲出液などを介して好中球・酵素・歯周病原性細菌などが流出し、炎症部位が開口されているので疼痛と云った症状などが比較的少ないのが特徴である。
- 4) 歯周病は加齢現象に伴い歯肉退縮、歯槽骨の吸収などが生理的に生じ、最終的には歯が喪失するという「歯槽膿漏症」時代の発想が根強く根底にある人が多い。
- 5) 歯周病は古くから全身説、局所説がその時代に反映して繰り返されてきた。全身との関連は、歯性病巣感染説をはじめ今日の歯周医学における全身との関連性が浮き沈みをしながら現在に至っている。歯周病という疾患とその疾病に関連する全身との関係を明らかにして、日常生活で行われている生活習慣のなかで、定期的な口腔予防、健康管理を目指した「口腔健康科学」を確立させ、エビデンスを提供することが質の高い医療におけるQOLを獲得する要諦と云えよう。

表1 生活習慣からみた疾病

食生活	: インスリン非依存糖尿病、肥満、高脂血症(家族性のものを除く)、高尿酸血症、循環器病(先天性のものを除く)、大腸がん(家族性のものを除く)、 <u>歯周病</u> 、等
運動	: インスリン非依存糖尿病、肥満、高脂血症(家族性のものを除く)、高血圧症、等
喫煙	: 肺扁平上皮がん、循環器病(先天性のものを除く)、慢性気管支炎、肺気腫、 <u>歯周病</u> 、等
飲酒	: アルコール性肝疾患、等

1. 生活習慣からみた歯周病、とくに肺炎との位置づけ

生活習慣病と歯周病との関係のなかで肺炎をどのように位置づけるかという点を考察してみる必要がある。歯周病の病原性因子として、局所因子（病原因子）、生体防御因子（宿主因子）、環境因子（リスク因子）の相互作用による多因子性疾患と云われている。

1) 局所因子（病原因子）

局所因子として「歯周病はプラーク（バイオフィルム感染症）に起因する特定な細菌により発症する」と定義づけられている。1980年以降、プラーク中の歯周病原性細菌の細菌学的研究では偏性嫌気性グラム陰性菌、桿菌などが検出され、代表的な歯周病原菌も明らかにされてきている（表2）。プラークはバイオフィルム感染症とも云われ、種々の細菌の共棲と凝集により形成され、菌体外に排出した多量の多糖基質に埋め込まれて固体表面に付着し、不動化された固着性集団を形成している。歯面への付着機構は、ペリクルと菌体細胞壁との

表2 代表的な歯周病原性細菌

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- *Prevotella intermedia*
- *Eikenella corrodens*
- *Tannerella forsythensis*
- *Campylobacter rectus*
- *Spirochetes sp.*
- *Fusobacterium nucleatum*



図1 バイオフィルムプラークの電顕像

間に細菌が非特異的に吸着する場合と細菌が鞭毛や細胞壁表層に存在する付着因子によって宿主のレセプター(糖タンパク質)が特異的に付着する場合とがある。形態的特徴としては、異なる細胞集団の積み重ねではなく共凝集という細菌種が相互に作用する能力があり、キノコ状の微小集落間に水路を発達させた特異的構成体である。バイオフィルムで形成された細菌は glycocalyx などの細胞外多糖の合成、分泌が関与し、形成されたバイオフィルムは界面活性物質で宿主免疫細胞の貪食作用、抗菌剤に対して抵抗作用を示すと云われている。従って歯周病原性細菌の誤嚥による肺炎や体内挿入器具に固着した執拗なバイオフィルム原因による感染症は治療を困難にしている(図1)。

2) 生体防御因子(宿主因子)

生体防御因子は免疫機能からみた場合、自律神経の交感神経と副交感神経の均衡が重要で、免疫機能のバランスが崩れると白血球中の顆粒球とリンパ球の割合が不調和になり、恒常性(ホメオスターシス)が崩壊してくる。通常、高齢になると生体機能の中で免疫機能の低下により嚥下機能と気道内異物排除とによる防御機能が低下し、粘膜上皮の線毛による異物排除機能や肺泡マクロファージの貪食能が減少してくる。誤嚥による感染(肺炎)が生体内で繰り返し行われている。

歯周病と関連するダウン症や侵襲性歯周炎(若年性歯周炎)などの病態像では、免疫機能を活性化するサイトカイン療法、アポトーシス療法やリンパ球導入療法などが検討されている。

3) 環境因子(リスク因子)

環境因子は口腔内に直接関わる因子と生活習慣に関わる修飾因子とに分けられる。

(1) 口腔内因子

自己の口腔内に無関心

口腔清掃をおろそかにし、歯・歯肉・舌・粘膜などにバイオフィルムプラークを蓄積させ歯周病の発症・進行を早めている。

咬合の異常

歯軋り(ブラキシズム、クレンチング、タッピングなど)は歯周組織に過剰な力による負担を掛け、炎症の発症と共に歯周病進展の原因となる。精神的不安定(ストレス)、薬物依存症、口呼吸、歯列不正、咬合性外傷などが因子として挙げられている。

(2) 生活習慣による修飾因子²⁾

咬合・咀嚼との関係

咬合の不正と全身への影響は多く論議されている。頭痛、肩こり、背部筋痛、めまい、耳鳴り、不定愁訴、姿勢維持、平衡感覚などが関連し、今後の研究がより一層望まれるところである。咀嚼、よく噛むことは肥満の防止につながる。早食いは脳幹の視床下部にある食行動を指令する摂食中枢と食べることを中止させる満腹中枢とがあり、咀嚼後、血糖値の上昇には20分前後を要するのでゆっくりよく噛むことが重要である。また血流の促進による痴呆症(認知症)の抑制にもつながる。

歯周病と全身疾患の因子

歯周病が口腔内の疾患だけでなく全身疾患に罹患するリスク因子との関連を歯周医学（periodontal medicine）という用語で報告されている。歯周医学の概念はバイオフィルムプラークとその修飾因子が全身への疾患にどのように伝播するのを防止するかということで、今後の口腔ケアの方策を認識させる重要な課題である。

- ・ 歯周病と呼吸器感染症

呼吸器感染症は口腔内プラーク細菌(*P. gingivalis*、*A. actinomycetemcomitans*)が肺へ吸引され、細菌性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎などの原因になることが知られている。とくに本稿では、高齢者の嚥下反射で誘発される食物や唾液などが誤って気管に入り、誤嚥性肺炎を発症させるリスクの大きいことを論証する。

- ・ 歯周病と全身との関連因子として心臓血管疾患、糖尿病、早産・低胎児症、喫煙などの生活習慣病をもたらす諸原因について口腔領域からの新しい知見を提示し、国民への情報開示を行う必要がある。

2. 肺炎

肺炎とは「細菌、マイコプラズマ、真菌、寄生虫、ウイルスを含む多種にわたる感染性病原体が肺の実質に感染することで惹起される一連の疾患群」と定義されている。肺の組織に発症する炎症を総称しており、感染性肺炎として細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、心筋性肺炎などがあり、非感染性肺炎としてアレルギー性肺炎、薬剤性肺炎などがある。感染性肺炎は細菌性肺炎が主で生命を脅かす感染症で、昨今はウイルス性肺炎を含めた複合性肺炎がみられるようになった。1990年における全世界の死亡原因は第3位であり、日本においても死因別死亡率は第4位を占めている。とくに高齢者においては生理解剖的にも気道と食道の閉鎖が不十分となり、さらに免疫機能の低下により肺炎による有病率と死亡率を増加させている。本邦では65歳以上の高齢者で肺炎による死亡率は9割を超えて第1位を占めているという報告もあり、加齢に伴う重症化も大きな社会問題となっている。肺炎は一般社会で感染したもの（市中型肺炎）と病院ないし介護施設型肺炎などに区別される。前者の病原体は、通常 *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamdia pneumoniae*、*Legionella pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Candida albicans* その他嫌気性菌によるものが多く含まれている。後者はその原因となる病原体が異なっており、院内感染としてグラム陰性桿菌が主体で *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia sp*、*Enterobacter sp*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus* などがみられる。介護施設での病原体は *Prevotella melaninogenica*、*Capnocytophoga sp*、*Prevotella denticola*、*Fusobacterium nucleatum*、*Prevotella intermedia* など嫌気性微生物が検出され、菌相に大きな差異^{3,4)}がみられている。本稿では歯周病関連の生活習慣病に起因する肺炎ということで誤嚥性肺炎を中心に述べる。

1) 誤嚥性肺炎

誤嚥性肺炎とは「食物や水分が嚥下時に口腔から咽頭に送られ、食道に至る過程が嚥下障害により気管へ送られ気管支などで発症する肺炎」を総称している。高齢者、とくに要介護

表3 誤嚥性肺炎の種々の病型

吸引内容物	肺統発症	臨床症状	治療
酸	化学性肺臓炎	急性の呼吸困難，頻呼吸，頻脈；チアノーゼ，気管支攣縮，発熱，ピンク色の泡沫状痰，胸部×線：一側または両側下肺の浸潤影，低酸素血症	陽圧呼吸，輸液，気管内吸引
咽頭部の細菌	細菌感染	通常は徐々に発症，咳，発熱，膿性痰，胸部×線所見：依存肺区域または肺葉に関連する浸潤影(空洞を伴う場合と伴わない場合がある)	抗菌薬
不活性液状物	機械的閉塞，反射による気道の閉鎖	急性の呼吸困難，チアノーゼ(しばしば無呼吸)，肺水腫	気管内吸引，酸素とイソプロテレノールを用いた間欠的陽圧呼吸
粒状物質	機械的閉塞	閉塞の部位により，急性の無呼吸から突然死に至る例，感染の繰り返しをしばしば伴う慢性の刺激性咳	粒状物を摘出し，重複感染に対する抗菌薬

高齢者で基礎疾患による寝たきりの老人、痴呆などの意識障害、脳外傷、脳血管障害による後遺症、医療のなかでの気管切開、経鼻胃管の留置に伴う口腔内放置、加齢に伴う機能生理的变化などが発症要因として挙げられている。管理ガイドライン⁵⁾によれば誤嚥性肺炎には、誤嚥したものの性状、臨床病態像により肺の中毒性障害（胃酸誤嚥）、異物又は液体による閉塞、さらに細菌感染といった3つのカテゴリーに分けることができる（表3）。誤嚥に対する標準的な診断基準はないとされているが、市中肺炎で入院患者の5～10%に、院内・介護施設では90%弱が誤嚥によることを示唆している。一般的には誤嚥しやすい原因をもった患者（意識低下や嚥下障害のある患者）、肺区域（立位では下葉、臥位では下葉の上区域と上葉の背側区域）に依存した病変が胸部エックス線写真像の所見に認められた場合は、誤嚥性肺炎を疑う必要がある。

2) 誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia)

誤嚥性肺炎は通常、顕性誤嚥 (macro aspiration) と不顕性誤嚥 (micro aspiration) に分けられる。前者は嚥下障害が明らかな機能障害を伴うもので、後者は無意識下で嚥下反射と咳反射の低下によって生じるもので、とくに脳血管障害の人に多くみられ、さらに気管支粘膜上皮細胞の線毛における異物排除機能も低下している場合である。これらの現象は寝たきり高齢者に多くみられる。いずれも就寝時に嚥下反射の低下をきたし、微小誤嚥を繰り返している頻度が高くなっている。

3) 誤嚥の機序と歯周病原性細菌のかかわり

歯周病原性細菌がどのような過程で肺・気管支に到達するかその過程^{6,7)}を図2a-bに示す。歯周病原性細菌は表2に示したように嫌気性細菌が主体であるが、口腔内常在菌は免疫機能が正常に作用している場合は外来病原菌の侵入・増殖を抑制している。免疫機能が正常に作用しないと宿主の抵抗性が減弱し、歯周病原性細菌の嫌気性菌が優性となり、口腔常在菌も嫌気性菌に引っ張られ免疫機能が低下し感染の拡大につながっていく（日和見感染）。歯周病原性細菌は代表的な *P. gingivalis* を例にとると、粘膜表面にみられる *H. influenzae* などの病原性細菌の感染を容易にする酵素（プロテアーゼ）を産生する。そして歯周病原性細菌は肺胞上皮細胞や粘膜面に唾液によって形成されるペリクルを減少させる酵素を産生し、*H.*

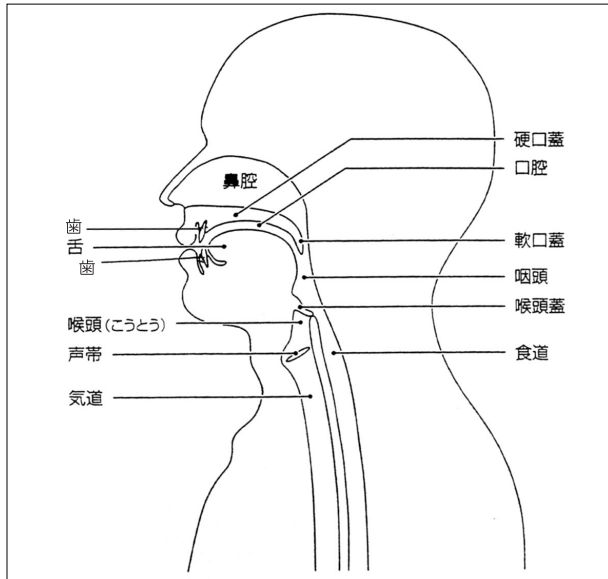


図 2 a 口の中と気道、食道

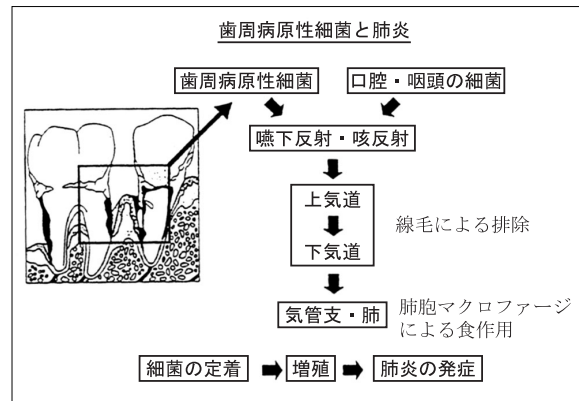


図 2 b 歯周病原性細菌の肺での定着と増殖に至るまでのプロセス

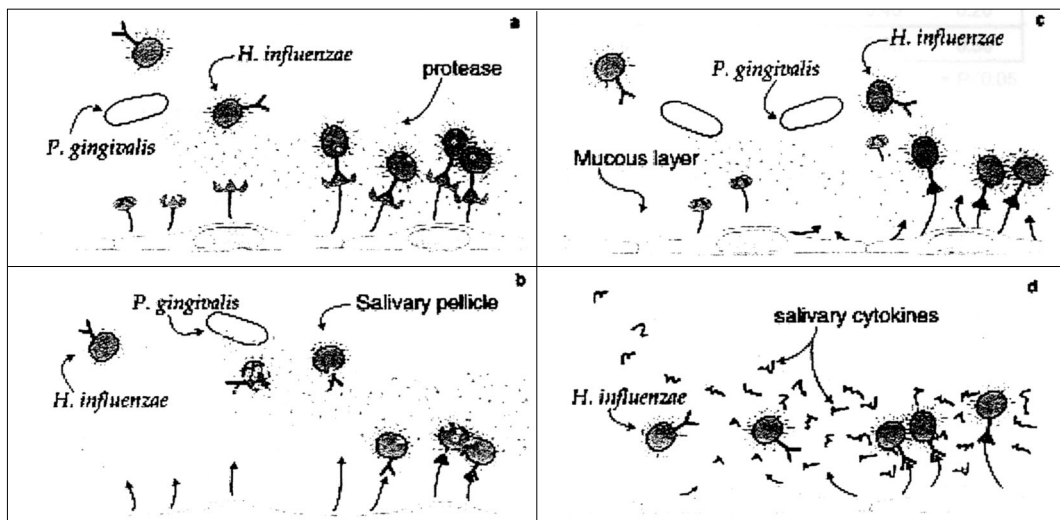


図 3 *P. gingivalis* が多彩なサイトカインを産生して *H. influenzae* などの肺炎菌の誘導因子を活発にする。8) より引用

- a) Dental pathogens such as *P. gingivalis* produce enzymes (such as proteases) that alter mucosal surface adhesion receptors for respiratory pathogens such as *H. influenzae*, which adhere, colonize and can subsequently be aspirated into the lung to cause infection.
- b) Oral bacteria such as *P. gingivalis* produce enzymes that degrade the salivary molecules that normally form pellicle on the pathogens which prevents them from adhering to mucosal surfaces.
- c) Oral bacteria produce enzymes that degrade the salivary pellicle on the mucosal surface, thereby exposing adhesion receptors for respiratory pathogens.
- d) Cytokines entering the saliva from inflamed periodontal tissues upregulate the expression of adhesion receptors on the mucosal surfaces to promote respiratory pathogen colonization.

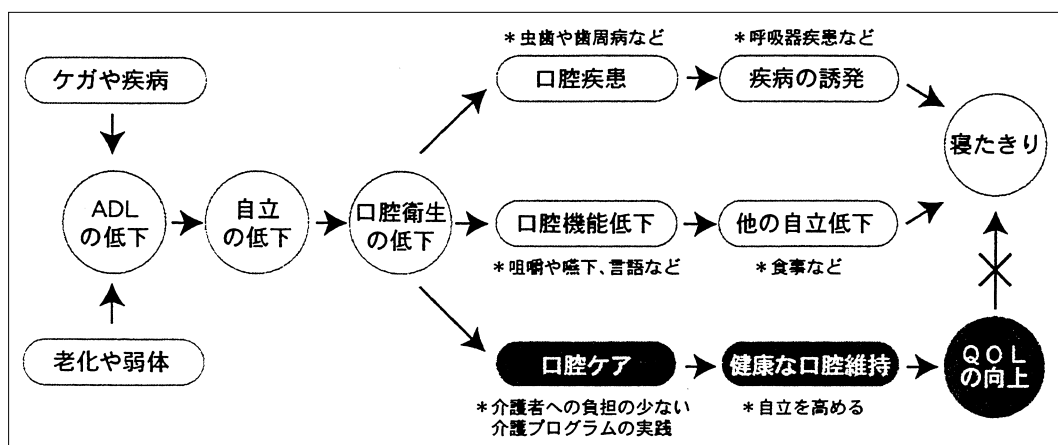
influenzae など感染菌の付着を容易にする。また歯周病は歯周病原性細菌が歯肉線維芽細胞、歯根膜細胞（上皮細胞、内皮細胞）をはじめ各組織に持続的に刺激を付与すると多彩なサイトカインを放出する。上皮結合組織細胞から産生するサイトカインは IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 6、IL - 8、TNF - α がみられる⁸⁾ (図 3)。歯周組織から唾液中に放出されるこれらのサイトカインは、歯周病原性細菌と共に粘膜上皮を損傷して付着させ、感染病原体の定着と増殖が行われる。口腔及び上気道炎の常在菌数を比較してみると、唾液中では好気性菌と嫌気性菌はほぼ同オーダー (10⁷ ~ 10⁸対10⁸ ~ 10⁹) でみられるが歯の表面では嫌気性菌が10³ ~ 10⁴

オーダで、また歯肉では $10^4 \sim 10^5$ オーダで多くみられている⁹⁾。要介護高齢者の口腔内の日和見病原体の調査結果¹⁰⁾をみると、歯垢や舌苔からのサンプルの検出率が15%を超えたものは *Streptococcus sp* (α - hemolysis、 γ - hemolysis)、 *Neisseria sp* であり、また *Pseudomonas aeruginosa*、 *Corynebacterium sp*、 *Klebsiella pneumoniae*、 *MSSA* では歯垢、舌苔とはサンプルにおいては同程度の検出がみられた。自立生活高齢者と要介護高齢者の口腔微生物の比較研究¹¹⁾では、自立生活高齢者、要介護高齢者ともに好気性微生物は *Candida sp*、嫌気性微生物は *Prevotella melaninogenica* が最も高率に検出された。さらに両群ともに好気性微生物に比べ嫌気性微生物での検出率が高くみられた。とくに義歯装着している要介護高齢者では *Candida sp* の検出率が高く、自立高齢者では義歯洗浄回数が少ない者ほど *Candida sp* と *P. melaninogenica* の検出率が高くなる傾向がみられた。いずれにしても不顕性誤嚥による主な起因菌は口腔細菌であることが明らかになり、口腔内常在菌である微好気性菌や嫌気性菌が関与している事が証明されてきた。

3 . 誤嚥性肺炎の防止・予防対策

1) 歯周病原性細菌の咽頭・気道への阻止

基本的にはバイオフィルムプラークを口腔内で除去できれば問題は解決される。市中肺炎においても Pollock¹²⁾らは33%、Ries¹³⁾らは22%に嫌気性細菌が関与していたという報告がある。院内肺炎では Bartlett¹⁴⁾らは35%に嫌気性菌の関与がみられ、これらの防止には端的にプラークコントロールの必要性が提言されている。外来患者の場合は定期的な通院も可能であり、PTQ (professional tooth cleaning) を PMTC (professional mechanical tooth cleaning) や PCTC (professional chemical tooth cleaning) で行い、嫌気性菌が口腔内に多量に存在する場合は抗菌剤の投与も可能となる。本人の自己管理の意志さえあれば問題なく口腔内で歯周病原性細菌を抑制することができる。しかし高齢者や要介護高齢者は口腔を清潔にする意志はあっても手の動きが十分ではない場合が多い。とくに脳の損傷や脳血管障害がある場合は、自分の意志で動作ができにくい点がある。そこで口腔ケア (oral health care) とい



QOL 維持・ADL の向上のために口腔ケアの必要性

図4 口腔保健科学の確立へ向けて

う概念が浸透してきた。口腔ケアの目的は、障害者に限らず高齢者や介護療養者は日常生活動作（ADL）や自立度の低下から口腔衛生状態が悪化している。状況を改善する方法として口腔機能の維持・改善が求められている。口腔機能として咀嚼・嚥下・味覚・言葉（発音）の保全是、口腔保健科学への指標となり、口腔の健康が全身への健康につながる基本であることを認知させている（図4）。口腔ケアの効果を次の5項目に集約してみる。第1項目は口腔疾患（感染症）の予防であり、第2項目は口腔機能の維持・回復、第3項目は全身疾患（疾病）の予防、第4項目は全身状態の改善とQOLの向上をはかる、第5項目はコミュニケーション機能の向上、などを目的としている¹⁵⁾。

2) 口腔ケアにみる誤嚥性肺炎の考察

(1) 咽頭細菌数の推移

嫌気性菌感染症を評価する方法は、培養などの評価が不確実なため不明な点が多い。限定された手法では、気管支鏡による保護されたブ兰卡テーテルやBALを利用した定量培養がある。嫌気性菌は誤嚥性肺炎や肺膿瘍にみられる原因菌で、複数の病原体が同一感染部から分類される。また局所的に口腔粘膜や胃の表層に抗生剤を適用し、病原性細菌を減少し感染を阻止する方法⁵⁾もみられている。米国感染症ガイドラインではクリンダマイシン、β-ラクタム/β-ラクタマー阻害薬、イミペネム、メロペネムなどの投薬を推奨している。本邦では薬剤投与によるガイドラインはみられないが、弘田¹⁶⁾らは老人介護施設の入居者を対象にPOHC（professional oral health care）を5ヶ月間にわたり処置群と対照群とに分け、各群の咽頭における総菌数および口腔連鎖球菌数、黄色ブドウ球菌数の推移について観察した。その結果、5ヶ月後には処置群は対照群に比べて各菌数の減少が有意にみられた。

含嗽（ポビドンヨード）のみの効果とPOHCと含嗽を併用した5ヶ月間の観察¹⁷⁾では、含嗽による効果よりも口腔清掃を器械的に併用した処置群では総菌数および口腔連鎖球菌数、黄色ブドウ球菌数、カンジダ菌数の減少がみられた。口腔含嗽剤として代表的なクロルヘキシジングルコネートに関して、口腔含嗽群（1日2回、0.12%）とプラセボ対照群とで行った結果、69%の抑制効果¹⁸⁾を示し、0.2%クロルヘキシジングル1日3回貼付により73%の抑制効果などを報告¹⁹⁾しているが、本邦においては使用上の制限もあり本抗菌薬について介護保健に関する資料はみられない。このように咽頭部感染細菌の対策は、抗生薬の投与も感染菌の減少という対症療法では効果がみられるが、中・長期的に感染をコントロールする場合には薬剤の併用と口腔ケアが必要であり、歯科医師のみならず歯科衛生士の重要な業務となり得るものである。

(2) 要介護者に口腔ケアが介入した事例

・特別養護老人ホームでの口腔ケア²⁰⁾

全国11ヶ所の特別養護老人ホームの入所者366名を対象に専門的な口腔清掃を行った群（口腔ケア群184名、平均年齢82.1歳）従来の方法を行った群（対照群182名、平均年齢82.1歳）について2年間の追跡調査を行った。その結果、発熱者は口腔ケア群15%、対照群29%で有意な減少がみられた。肺炎発症者は口腔ケア群11%、対照群

19%で有意な減少がみられた。ADL(activating of daily living)とMMS(mini mental status)は口腔ケア群がよく維持されていた。有歯顎者、無歯顎者ともに肺炎の発症率は口腔ケア群で低かった。これらの結果より、口腔ケアにより有歯顎、無歯顎を問わず誤嚥性肺炎は予防できることが見出されている。要介護者施設における専門的に口腔を管理する歯科医師・歯科衛生士の常駐が急務であり、その必要性を本研究は訴えている。

・要介護高齢者における口腔日和見病原体と口腔ケアに関する保健学的研究¹⁰⁾

都内特別養護老人ホーム4施設157名を対象に口腔ケアを受けている要介護高齢者(84.1±7.9歳)平均現存歯数7.6±9.2、無歯顎者36.3%の口腔日和見病原体を調べ、口腔と身体状態との関連性を明らかにした。対照群としては別途に従来の方法で専門的なケアを行っていない要介護高齢者20名(平均年齢77.1±9.4歳)を対象とした。その結果、舌苔サンプル(27種)と歯垢サンプル(24種)の両者より *Pseudomonas aeruginosa*、*Corynebacterium sp.*、*Klebsilla pneumoniae* および *MSSA* の検出率は、口腔ケアを受けていない要介護高齢者比べて有意に低かった。さらに *Candida sp.* が検出された者で無歯顎者は41.1%、有歯顎者は58.9%であった。*Candida sp.* は義歯を装着している者は非装着者に比べて検出率は高かった。しかし口腔ケアの一環として義歯を1日1回以上洗浄している群では *Candida sp.* の検出率は低下していた。ロジスティック回帰分析の結果、*Candida sp.* の歯垢サンプルと舌苔サンプルにおいては両者間に「舌ケア」に有意な関連性が認められた。総括として要介護者の口腔日和見病原体を調べる際に舌苔サンプルが有用であり、検査だけでなく舌ケアの必要性が示唆されている。口腔ケアのなかで舌ケアの管理もルーチン化することを示唆している。

・要介護施設における電動歯ブラシに効果²¹⁾

口腔ケアをプログラム化するための一環として電動歯ブラシの有用性について検討した。介護施設に入所している22名(平均年齢78.61±8.5歳)を対象としてスピン型電動歯ブラシを10名に、音波震動電動歯ブラシを12名に用いて試験期間2週間、検査部位は代表歯6歯(Ramfordの対象歯)を対象に行った。検査項目はプラークの付着、歯肉の炎症、歯周ポケットの深さ、歯肉からの出血を測定し、アンケートは介護士に対して電動歯ブラシ試用期間における使用法や問題点について指摘を聴取した。その結果をみると、2週間の試験期間では歯肉の状態の著しい改善は認められなかった(表4)。原因としては期間が短期間であったこと、残根や齶蝕が多発し磨きにくいこと、歯石が沈着した状態であったこと、食物残渣が貯留し検査値に誤差が生じやすいこと、などが挙げられている。ただし今回の介入試験で、介護職員の口腔ケアに対する意識が高まり、全体的に食渣のある入所者が減少し、介護職員から入所者の口臭が減ったことが報告されている。電動歯ブラシに関しては、入所者と介護者との両者で使い慣れないこともあり、自立で歯磨きをしていた入所者も自立して磨くことが出来ないという問題点も提供された。電動歯ブラシを使用すると、逆に介護者の負担が増えるとの意見が多かったが、これらは本研究以前の口腔ケアに対する認識が低

表4 電動歯ブラシの使用前・後の推移
 スピン型電動歯ブラシ (前—初診時, 後—2週間後)

No.	歯の数	残根数	プラークの付着		歯肉の炎症		歯周ポケット深さ		歯肉からの出血	
			前	後	前	後	前	後	前	後
1	14	9	1.17	1.03	0.92	0.54	2.42	2.25	0.33	0.04
2	14	1	0.56	0.25	0.54	0.29	2.42	2.63	0.25	0.17
3	21	0	0.72	0.67	0.71	0.79	2.13	2.33	0.21	0.21
4	11	7	1.21	1.01	0.95	0.53	2.61	2.94	0.50	0.42
5	21	7	0.56	0.79	0.79	0.54	2.42	2.33	0.25	0.21
6	9	3	0.94	1.29	0.88	1.04	2.79	3.33	0.38	0.71
7	30	0	0.67	0.81	0.63	0.58	2.33	2.04	0.38	0.33
8	5	2	1.18	1.20	1.25	1.25	2.40	2.20	0.70	0.60
9	15	0	0.83	0.72	0.71	0.38	2.25	1.92	0.42	0.08
10	6	4	0.72	0.87	0.65	0.45	1.95	1.95	0.40	0.20
平均値	14.60	3.30	0.86	0.86	0.80	0.64*	2.37	2.39	0.38	0.30

* P<0.05

音波振動式電動歯ブラシ(ドルツ)

No.	歯の数	残根数	プラークの付着		歯肉の炎症		歯周ポケット深さ		歯肉からの出血	
			前	後	前	後	前	後	前	後
1	10	2	1.56	0.81	2.13	0.17	2.96	2.75	0.79	0.54
2	7	0	0.42	0.47	0.96	0.00	2.13	1.83	0.25	0.04
3	21	9	0.58	0.69	0.83	0.13	2.25	1.54	0.38	0.00
4	24	6	0.83	0.94	1.33	0.42	2.46	2.21	0.88	0.17
5	29	0	0.69	0.78	1.71	0.04	2.33	1.92	0.67	0.08
6	16	2	0.39	0.69	0.79	0.00	2.17	1.96	0.08	0.04
7	13	4	0.83	1.25	0.88	1.25	2.54	2.40	0.42	0.58
8	13	4	1.42	0.64	1.54	0.00	2.13	2.46	0.58	0.29
平均値	16.63	3.38	0.84	0.78	1.27	0.25**	2.37	2.13*	0.51	0.22*

** P<0.01

* P<0.05

かったことが原因であり、使用器具の問題ではないと考えられる。従って要介護施設に新しい電動歯ブラシなどを導入する以前の問題として、口腔ケアの実践をどのように行うかは時間がかかり忍耐を要する問題であるが、今後の課題として提起するものである。電動歯ブラシは使用に慣れることができれば効率的にプラーク除去できるため、今後、電動歯ブラシを一つの選択肢として単に「歯磨きに時間がかかる」ということではなく、口腔内の健康を保つことが全身の健康につながるという口腔ケアの方法を啓蒙していく必要があると考えている。

(3) 口腔ケアのガイドラインを目指して

口腔ケアのマニュアルは多くの教本が出回っているが、一本化して「誰もが」「どこでも」一般的に使用できる指針が必要とされている。そのなかで一番欠落している部分は、口腔ケアを行う際の基準値の設定である。方法論は個人差によって画一的に設定できないが、口腔内嫌気性菌をどの程度の割合で押さえるか、専門的介入は必須事項であ

表5 唾液中成分の生化学的および歯周病原性細菌の基準値

＜生化学的酵素＞	
1.遊離ヘモグロビン(F-Hb)	0.4mg/dl
2.乳酸脱水素酵素(LDH)	500U/l
3.アルカリフォスファターゼ(ALP)	10U/l
＜歯周病原性細菌＞	
<i>P.g.</i> , <i>P.i.</i>	0.2%以下
<i>A.a.</i>	0.5%以下
<i>T.f.</i>	0.1%以下

る。因みに厚生労働省科学研究費でこれまでに唾液中に含まれている歯周病原性細菌や酵素を定量化し、健常者と歯周疾患者との差異を比較検討してきた。その結果、スクリーニングとしての有用性と効率性を報告してきているが、口腔ケアについても自立者、要介護者などの歯周病原性細菌、酵素などのマーカーを策定し、検査後に口腔ケアの方針を立案することが必要と思われる。我々の研究班が現在詳細な解析を続行中であるが、健診・歯周病の歯周基本治療・歯周外科治療終了時に検討した基準値は表5のごとくである。

まとめ

生活習慣病のなかで、歯周病の位置づけと全身との関わりを肺炎、とくに誤嚥性肺炎について論じてきたが、口腔を起源とした全身疾患の相互作用は、今後さらなるエビデンスのもとに蓄積されていくものと思われる。誤嚥性肺炎は寝たきりの老人に多くみられるが、脳・血管障害や骨折などによる非運動性疾患とも云われ、ADLの活性とともに日常生活の中で適度な運動、とくに「歩く」とことと「口腔清掃」が基本である。歯科は、歯という概念にとられ歯のみの治療という時代は過ぎ去り、口腔という消化器系前門という大きな立場から予防・治療に対処するよう方向づけられている。これは、少子高齢化という人口動態の変化を含めて、疾病構造の推移に伴い今後の口腔医療の在り方を模索する重要な課題を提起したものと思われる。とくに要介護者数は、平均寿命＝健康寿命にするためには口腔ケアは重要な課題で、歯科医師・歯科衛生士の導入が死亡率の軽減、ADLの活性化につながり、経済的にも損失が軽減され、社会的にも国民の多くの方々から共感と支持が得られるものと思われる。

参考文献

- 1) 川久保清．生活習慣病といわれる成人病，厚生45(1)：17 - 20，1990
- 2) 日野原繁雄，和田高士編．健康教育・栄養相談・生活習慣改善指導，生活習慣の一次予防としての歯科健康教育 - 歯科健診のすすめと正しい歯の清掃教育 - ：222 - 235，ライフサイエンスセンター，2003
- 3) Rosenthal S, Tayer IB. Prevalence of gram - negative rods in the normal pharyngeal flora, Ann Intern Med 146(8)：68 - 71，1986
- 4) Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia, J Periodontol 67：1114 - 1122，1996
- 5) 河野茂監訳．米国感染症学会ガイドライン 成人市中肺炎管理ガイドライン：38 - 45，医学書院，2005
- 6) 関沢清久．誤嚥性肺炎を防ぐには口の中をいつも清潔に，厚生科学研究による口腔と全身の健康との関係：12 - 19，8020推進財団，1999
- 7) 谷本啓二 他9名．歯科医療における誤嚥の診断，予防およびその対策，日歯医学会誌22：43 - 50，2003
- 8) Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection, J Periodontol 70：793 - 802，1999
- 9) Finegold SM. Respiratory tract and other thoracic infection " Anaerobic bacteria in human disease", Academic Press New York：223 - 256，1977
- 10) 中村諭，野村義明，佐藤勉．要介護高齢者における口腔日和見病原体と口腔ケアに関する研究，老年歯科医学19(3)：228，2004
- 11) 高田将成，佐藤勉，泉福英信，花田信弘．自立生活高齢者と要介護高齢者の口腔微生物叢の比較，口腔衛生会誌54：178 - 188，2004
- 12) Pollock HM, et al. Diagnosis of bacterial pulmonary infection with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy, J Clin Microbiol 17：255 - 259，1983
- 13) Ries K, Levison ME, Kaye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection, Arch Intern Med 133：453 - 458，1974
- 14) Bartlett JG, et al. The bacteriology of hospital acquired pneumonia, Ann Intern Med 83：376 - 377，1975
- 15) 鴨井久一監修．口腔ケア介護読本，ライフケア協会，2005
- 16) 弘田克彦 他4名．プロフェッショナル・オーラル・ヘルスケアを受けた高齢者咽頭細菌数の変動，日老医会誌 34：125 - 129，1997
- 17) 社会福祉施設等入所者の口腔内状態改善研究モデル事業報告書 平成10年度老人保健強化推進特別事業（浜松市口腔保健医療センター），1999（3月）
- 18) De Riso AJ, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and non prophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. Chest 109：1556 - 1561，1999
- 19) Fourrier F, et al. Effect of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. Intensive Care Med 26：1239 - 1247，2000
- 20) 米山武義 他7名．要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究，日歯医学会誌20：58 - 68，2001
- 21) 日本歯科大学歯学部歯周病学講座研究報告，要介護施設（鶴ヶ島）における電動歯ブラシの有効性とその及ぼす効果について，（未発表）2005，3月

誤嚥性肺炎

横浜市立大学医学部大学院医学研究科

病態免疫制御内科学 講師 金子 猛

1. 誤嚥性肺炎とは

誤嚥性肺炎は、誤嚥に伴う口腔内の食物、唾液、胃食道内容物が声帯を越えて気管内へ侵入することにより発生した肺炎である。誤嚥は高齢者の肺炎の主な原因として注目されており、肺炎による死亡者の大部分が高齢者であることから誤嚥性肺炎への対策を講じることが急務である。意識障害のある患者などで、多量の胃内の食物を嘔吐した後にこれを下気道に吸引し肺炎が生じる例（メンデルソン症候群）をとくに経験することがあるが、無意識に少量の口腔内分泌物を繰り返し吸引している不顕性誤嚥のほうがむしろ高齢者の肺炎発症の原因として、より頻度が高く重要であると考えられている。自覚症状は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難などであるが、高齢者ではこれらの症状がほとんどはつきりせず、食欲不振、元気がない、発語が少ない、臥床したままで起きて来ないなどの日常活動性の低下、意識障害等の症状で発症することがあるので注意を要する。

2. 誤嚥性肺炎の発生機序

誤嚥は単に老化現象のみで生じるのではなく、脳血管障害などの基礎疾患の合併が重要であるとされている。嚥下障害の原因として、脳血管障害のうち脳梗塞が特に重要で、基底核領域の脳梗塞患者では、肺炎の発生が数倍高いとの報告がある¹⁾。また、咽頭・喉頭疾患も嚥下障害をきたしうる。嚥下障害の存在する患者では、不顕性誤嚥が繰り返される。はじめは局所の免疫反応で細菌が処理されているが、その処理能力を超えたときに肺炎を発症する。また、咳嗽反射も誤嚥の防御機構として重要であるが、これも脳血管障害により低下し誤嚥を助長する。不顕性誤嚥の繰り返しにより、細気管支の異物反応による炎症と肉芽形成による細気管支閉塞を生じる、びまん性嚥下性細気管支炎という病態が存在する²⁾。この場合、胸部X線写真では明らかな肺炎像は認めないが、胸部CTでは小葉中心性のびまん性の小粒状影を背側優位に認める。筆者が経験した、びまん性嚥下性細気管支炎を素地として浸潤陰影を伴う肺炎を発症した症例の画像を提示する。この症例では、胸部X線写真では右心2弓に接する浸潤陰影を認めており（図1）



図1 胸部X線写真像で右心2弓の周囲に浸潤陰影がみられた



図2 CTでは右肺底部を主体に小葉中心性の小粒状影がみられた

単純な肺炎として当初診断されたが、胸部CTでは、右中葉の浸潤影に加えて右肺底部を主体に小葉中心性の小粒状影を認めた（図2）。2ヶ月以上前より飲食後のむせを自覚しており、不顕性誤嚥の繰り返しによって、びまん性嚥下性細気管支炎を生じていたものと考えられた。この症例では、精査により咽頭癌が発見された。

3. 診断

明らかな食物や吐物の誤嚥が直接確認され、これに引き続き肺炎を発症した場合、あるいは肺炎例で、気道より誤嚥物が吸引などで確認された場合は確実例である³⁾。しかし、飲食に伴い嚥下障害が反復して認められていた例で、肺炎を生じた場合もほぼ確実例と診断される。嚥下機能の検査法としては、水飲み試験や反復嚥下試験が有用で、簡便でかつ安全な方法である。飲食後のむせは誤嚥の重要な徴候であり注意が必要となる。

4. 薬物治療

誤嚥性肺炎では、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌に加え嫌気性菌の関与を視野に入れ、β-ラクタマーゼ阻害配合ペニシリン系薬、カルバペネム系薬、第3世代セフェム系薬のいずれかを投与し、適宜クリンダマイシンを併用する³⁾。ただし、感染を繰り返すことが多く、重症な場合は抗菌療法にもかかわらず致死的になることも少なくない。誤嚥予防に対しても薬物治療が試みられている。咽頭・喉頭部でのタキキニンの1つであるサブスタンスPの含有量の低下が誤嚥の原因として考えられている。アンギオテンシン変換酵素（ACE）は、局所で遊離されたサブスタンスPを分解する作用を有することが知られており、したがってACE阻害薬は、咽頭・喉頭部でのサブスタンスPの分解を阻害してその蓄積を促すことにより、嚥下反射を改善し、誤嚥性肺炎を予防する可能性がある⁴⁾。ACE阻害薬の副作用として乾性咳嗽が有名であるが、これも同様の機序により咳反射

が亢進するためである。また、ドーパミンは中枢神経系でサブスタンス P の合成を促進させることが知られており、ドーパミン遊離を促すアマンタジンが脳梗塞の既往のある患者での肺炎の発生を抑制したとの報告があり⁵⁾、アマンタジンも誤嚥性肺炎に対する予防効果が期待される。

5 . 予 防

誤嚥を生じる原因となる基礎疾患の治療やその再発予防の治療が可能な場合はこれを優先させる。嚥下障害が改善されず、誤嚥性肺炎を発症する危険が高い場合は、一時的あるいは永久的な経口摂取の中止が必要である。この場合、経鼻経管栄養法、経静脈栄養法や胃瘻が用いられる。誤嚥をおこしやすい病態では、食事の姿勢をできるだけ座位とし、食後 1、2 時間は同姿勢を保ち胃食道逆流を防止する。また、嚥下しやすい食事が大切で、汁などの液体はとろみをつけたり、ゼリー状にすると誤嚥をおこしにくい。食事介助が必要な場合は 1 回に口に運ぶ量を少なくし、ゆっくりとしたペースで食事を摂らせ、食事に集中できる環境を整えておくことも重要である。また、誤嚥性肺炎の起炎菌の多くが口腔内常在菌であることより、口腔ケアにより口腔内の衛生環境の改善に努める。高齢者では、加齢に伴い唾液量が減少し、歯磨きも不十分となるために歯周病も増加し、口腔内の清潔度が低下する。自分で歯磨きができる場合は食後の歯磨きを徹底させ、義歯の場合は、食後の手入れを徹底して不適合があれば調整させる。また、歯磨きができない場合は、介護者が十分な口腔ケアを行う。口腔ケアにより口腔内の細菌叢を正常に近づけ菌量を減らすことで、誤嚥に伴う肺炎の発症を予防することが期待できる。

参考文献

- 1) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. Arch Intern Med 157 : 321 - 324 , 1997
- 2) Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y: Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. Chest 110 : 1289 - 1293 , 1996
- 3) 嚥下性肺疾患の診断と治療、嚥下性肺疾患研究会世話人会、ファイザー、2003年
- 4) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H: ACE inhibitors and pneumonia. Lancet 352 : 1069 , 1998
- 5) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H: Amantadine and pneumonia. Lancet 353 : 1157 , 1999

喫煙の影響と禁煙効果

大阪大学大学院歯学研究科予防歯科学教室 教授 零石 聰

はじめに

口腔はタバコが生体に影響を及ぼす最初の臓器である。喫煙は吸い込む時と呼気としてはきだす時に、そして、噛みタバコは使用中絶えず口腔粘膜に接触し、さらに、主に肺から吸収されたタバコの含まれる有害物質は血液により口腔に運搬され二重に影響することとなる。従って、タバコによる口腔に生ずる疾患や症状は多種多様であり、喫煙者の口腔内にはほとんど何らかの症状がみられるという。しかしながら、このようなことは国民の多くに周知されておらず、保健医療関係者にも充分認知されているとはいえない。一方、歯周病の予防は8020達成のための最重要課題であり、そのためには、歯周病のリスクファクターを取り除くことが一次予防として最も効果的と考えられる。現在のところ、歯周病のリスクファクターとしては喫煙をはじめとして、糖尿病、プラークと歯石および歯周病細菌などが挙げられており、なかでも喫煙は歯周病の最大のリスクファクターのひとつであるといわれている。ここでは、歯周病に及ぼす喫煙の影響と禁煙の効果について科学的エビデンスに基づき概説することとする。

1. 歯周病と喫煙についての EBM

慢性疾患と原因との因果関係の評価については、1964年の米国公衆衛生総監報告書にある5項目を基に、Hill¹が整理・拡大し、強固性、特異性、一致性、量 - 反応関係、時間的關係、整合性、説明可能性、実験、類似性の9項目が評価のガイドラインとして広く受け入れられている。歯周病と喫煙についても、この因果関係の評価基準に基づき関連性が考察されている^{2,3)}、また、2004年の「喫煙と健康影響」に関する米国公衆衛生総監報告書 (SG Report) においても、膨大なデータを基に喫煙と歯周病との間に原因的な因果関係があると明言されている⁴⁾。

このSG Reportには、歯周病に対する喫煙のリスクの程度について、多くの症例対照研究、横断研究やコホート研究で示されている。喫煙と歯周病との関連性に関する過去の多くの研究では、歯周病の指標として、臨床アタッチメントレベル、歯周ポケットの深さ、歯槽骨レベルなどが使用されており、また、その診断基準も多様である。さらに、研究結果は集団の年齢、性、人種などの構成により影響を受ける。従って、これらの研究で示される喫煙の歯周病に対するリスクの強さを単純に比較はできないが、示されたオッズ比のほとんどは2~3以上であり、また、10以上を示すものもあり、強固性や一致性は十分に認められる。SG Reportにも取り挙げられたわれわれの研究でも、某企業メーカーの従業員を対象に歯周診査とライフスタイルに関する質問票による調査を行った結果、CPIを歯周病有病の指標としたところ喫煙習慣や歯間清掃器具を使用しないことが歯周病のリスクとなることを明らか

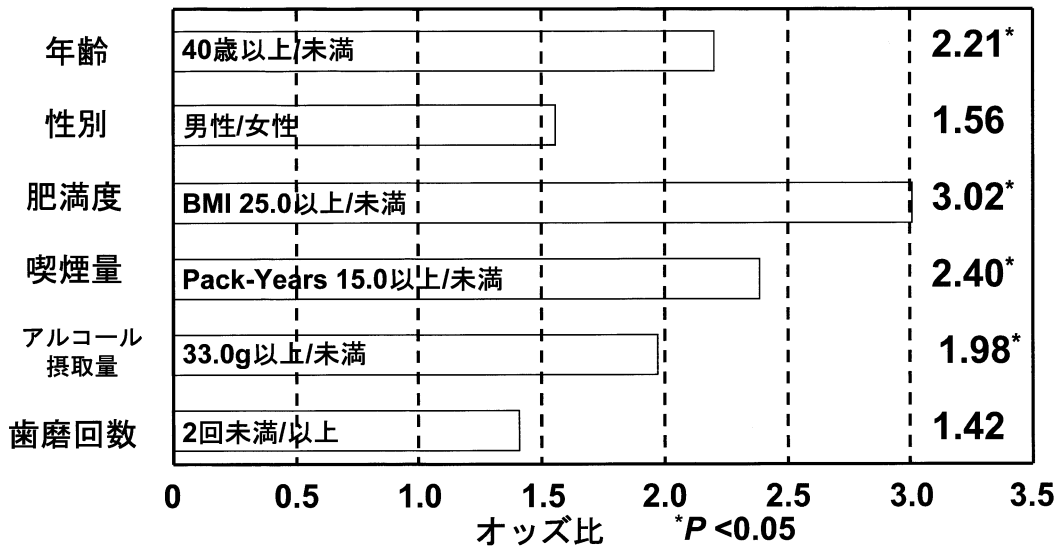


図1 生活習慣要因が歯周病に及ぼす影響
歯周病の指標：歯周ポケット深さ (Nishida et al., 2004⁶⁾)

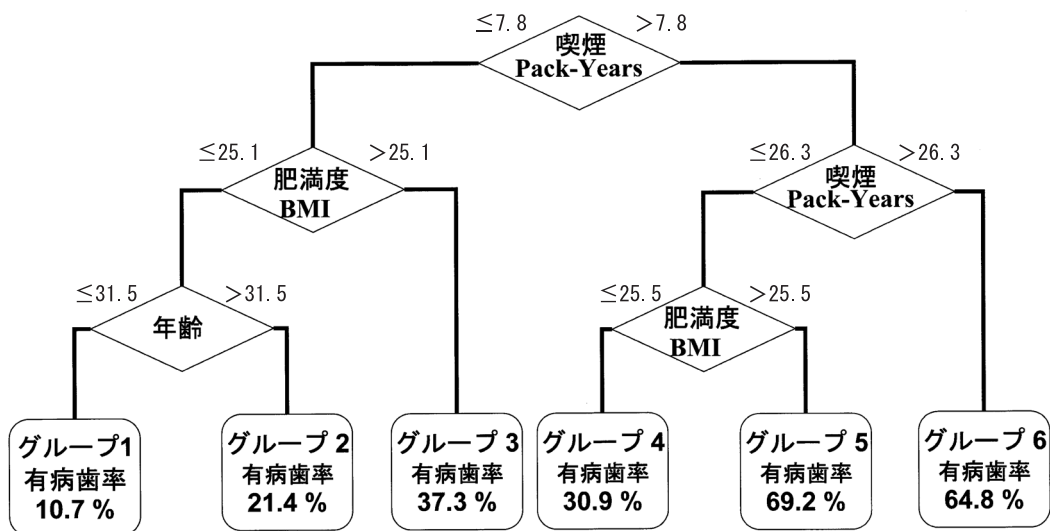


図2 回帰木解析による歯周病に対する
ライフスタイル要因のリスク (Nishida et al., 2005⁷⁾)

にした⁵⁾。また、歯周ポケット有病歯率を指標とした別の調査(図1)でも、年齢、肥満度、飲酒とともに喫煙が歯周病のリスクとなることが示され、歯周病が生活習慣病であることを明らかにした⁶⁾。さらに、種々のライフスタイル要因の歯周病に対するリスクを回帰木法で解析した⁷⁾(図2)。この方法は、リスクが強いもの順に、また、リスクが強い群と弱い群とに自動的にグループ分けされて示される。Pack - Year は生涯喫煙量を BMI は肥満度を示しているが、有意の要因としては喫煙が最もリスクとして強く、次いで肥満度であり、種々のライフスタイル要因のなかでは、喫煙が最も強いリスクファクターであることを明らかにした。また、喫煙のはじめの枝分かれの Pack - Year が7.8という非常に少ない生涯喫煙量でも歯周病に影響がみられた。

喫煙と他の要因との比較では、Grossi ら⁸⁾は、アタッチメントレベルを指標として調べたところ、歯周病細菌である *Porphyromonas gingivalis* や *Tannerella forsythensis* のオッズ比はそれぞれ1.59と2.45であり、糖尿病のオッズ比は2.32であったのに対して、ヘビースモーカーのオッズ比は4.75であり、ヘビースモーカーは歯周病細菌や糖尿病よりもリスクが強いことを示した。量 - 反応関係については、われわれの研究では、図3に示すように、生涯喫煙量と歯周病との間に量 - 反応関係を認め、特に Pack - Year が30以上ではオッズ比が5.27であった⁷⁾。喫煙による量 - 反応関係はNHANES のデータでも解析されており⁹⁾、1日9本以下のライトスモーカーでも有意のリスクが認められ、飲酒のリスクのように少量ではかえってリスクが低くなるJ字状ではなく、喫煙量を減らしても歯周病のリスクは低下するがゼロにはならないのが特徴である。

関連の特異性については、後で述べるように、元喫煙者では現在喫煙者よりも歯周病のリスクが低下、または、非喫煙者と同じレベルになることから関連を認めることができる。また、歯周病に罹患している者のなかで、何%の者が喫煙が原因で歯周病になっているのかを示す指標として集団寄与危険度が用いられる。NHANES のデータを用いて、歯周病有

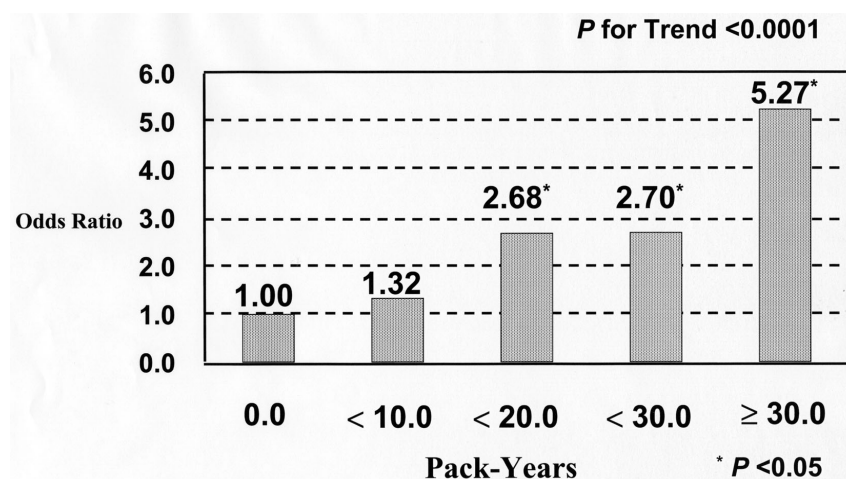


図3 喫煙量と歯周病との関連性
歯周病の指標：歯周ポケット深さ (Nishida et al., 2005⁷⁾)

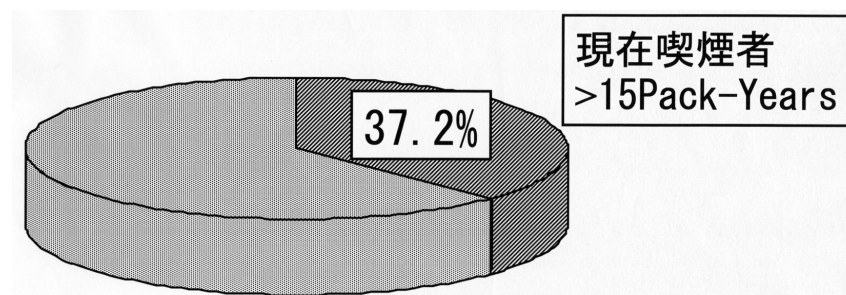


図4 歯周病進行に対する喫煙の集団寄与リスク
歯周病進行：4年間に歯周ポケット深さが3mm以上進行した部位を2ヶ所以上
(木林ら, 2004¹⁰⁾)

病者の42%（640万人）が現在吸っている喫煙で、11%（166万人）が以前に吸っていた喫煙が原因で歯周病に罹患したと推定される⁹⁾。このことは、喫煙習慣がなければ、アメリカ国民の中等度以上の歯周炎の約50%が予防できたことを示している。われわれもまた、4年間のコホート研究により、Pack - Year が15を越える生涯喫煙量の集団寄与リスクが約37%であることを示した¹⁰⁾（図4）。

関連の時間的關係については、縦断研究やコホート研究によって、歯周病と喫煙との関連性が示されている。われわれの4年間のコホート研究でも喫煙者（Pack - Year が15を越える者）のオッズ比は3.3であり、BMI や飲酒習慣など他の要因を調整しても独立した関連性を有することを示した¹⁰⁾（図5）。また、歯周病有病者を10年間継続して観察した研究では、非喫煙者や元喫煙者では、歯周病部位数や歯槽骨の吸収はほとんど変化しなかったのに対して、喫煙者では疾患部位数が増加し、歯槽骨のレベルが低下したことが示されている¹¹⁾。

一方、受動喫煙による歯周病のリスクに関する研究はあまり多くない。NHANES のデータを基に解析した結果では、受動喫煙の歯周病のリスクは1.6（95%CI ,1.2 - 2.2）であった¹²⁾。しかし、この研究では受動喫煙が質問票に基づき判定されていた。われわれは、唾液コチニン量に基づき受動喫煙を規定したところ、受動喫煙のオッズ比は3.3（95%CI , 1.0 - 10.5）であり、他の種々のライフスタイル要因で調整しても、受動喫煙が歯周病の有意のリスクとなることを示した¹³⁾（図6）。

また、最近、わが国でも紙巻きタバコだけではなく、噛みタバコが広まるきざしがみえる。特に、ガムタバコは、受動喫煙の防止のため公共での喫煙場所が大幅に制限されるなか、その販売がすすめられようとしている。噛みタバコは、唇や頬と歯肉との間に入れて噛んで用いるため、局所的な有害作用が強く、口腔癌と強い関連性をもつことはよく知られている。また、噛みタバコは歯周病にも影響を及ぼし、特に、使用する部位の歯肉退縮やアタッチメントロスを引き起こす¹⁴⁾。噛みタバコに含まれるアレコリンとニコチンは歯根膜線維芽細胞

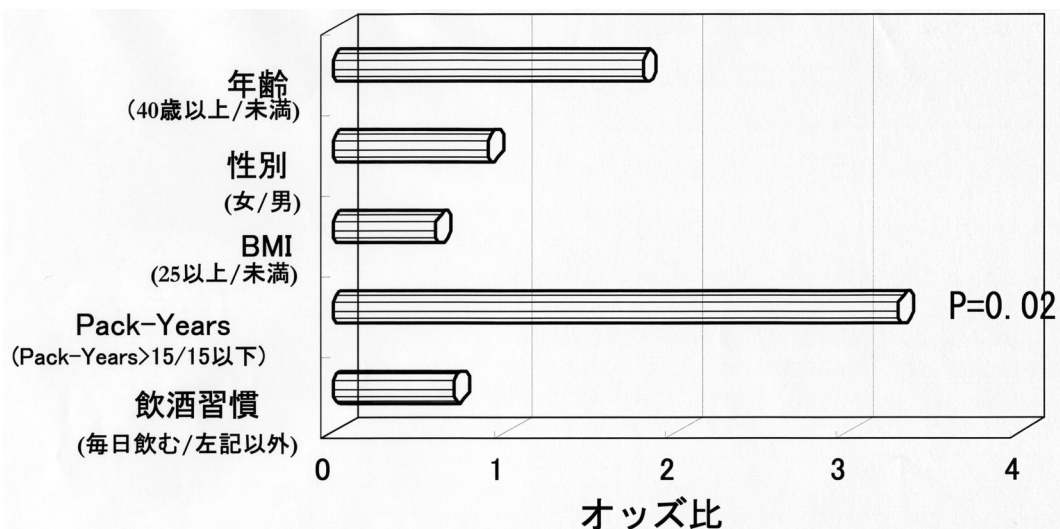


図5 歯周病進行とライフスタイルとの関連性
 歯周病進行：4年間に歯周ポケット深さが3mm以上進行した部位を2ヶ所以上
 （木林ら，2004¹⁰⁾）

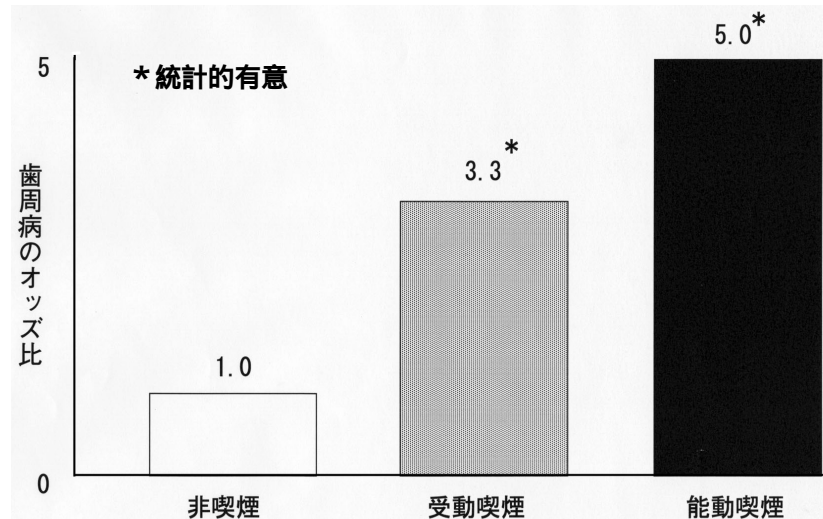


図6 受動喫煙が歯周病に及ぼす影響
 非喫煙、受動喫煙、能動喫煙は唾液コチニン量で規定した。
 歯周病の指標：歯周ポケット深さ (Yamamoto et al. ¹³⁾)

に対して相乗的に細胞毒性を示すことが知られており、このような効果が歯周病に悪影響を及ぼしていると考えられる¹⁵⁾。

2. 喫煙による歯周病進行のメカニズム

喫煙が歯周病の進行に及ぼすメカニズムについては、表1に示すように、細菌の感染・侵襲、宿主の免疫・炎症反応、結合組織と骨の代謝、遺伝子多型による影響などの面から、in vitro や in vivo の研究により、関連の整合性が示され、また、説明が可能なデータが明らかにされている。そして、喫煙が歯周病に悪影響を与えるメカニズムは、感染症、循環器疾患や呼吸器疾患に及ぼす喫煙のメカニズムと類似している点も示されている¹⁶⁾。

歯周病細菌の感染・侵襲については、喫煙量と *T. forsythensis* との間に量依存的な関連がみられることや、現在喫煙者では元または非喫煙者よりも *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が多く検出されることが報告されている。また、喫煙者からは、非喫煙者に比べて BANA 分解性歯周病細菌が検出される率が11倍も高いという。特に歯周病細菌は < 4 mm や 5 mm の浅い歯周ポケットで、また下顎よりも上顎で顕著であることが認められている。さらに、歯周治療を行うと、非喫煙者では歯周病細菌が減少するが、喫煙者では、歯周病細菌が依然として多く検出される。喫煙者の歯周ポケットには歯周病細菌が多く定着し、特に浅い歯周ポケットに多くみられることから、喫煙者では初期の歯周病変がさらに進行すると考えられる。また、歯周病細菌のもつ LPS とニコチンを線維芽細胞に作用させると、細胞障害性が増強されたり、サイトカインの産生が上昇する。このことは、喫煙者では歯周病細菌の病原性をより強く受けることを示している。

宿主の免疫・炎症反応に対しては、喫煙中の主にニコチンが作用する。喫煙者の好中球では、貪食能や走化性が低下し、マクロファージによる抗原提示機能も抑制する。また、喫煙により T リンパ球に対する免疫抑制効果が強められたり、血清中の IgG 量の減少、歯周病

表1 喫煙が歯周病を増悪するメカニズム

細菌の感染・侵襲	<ul style="list-style-type: none"> ・種々の歯周病細菌検出率の上昇 ・浅い歯周ポケットでの歯周病細菌の増加 ・治療後、歯周病細菌の減少の抑制
宿主の免疫・炎症反応	<p>免疫機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球の貪食能や走化性の低下 ・マクロファージの抗原提示機能の低下 ・IgGサブクラスレベルの低下 <p>微小循環機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ・歯肉血流量の慢性的低下 ・歯周組織の低酸素状態 ・歯周ポケットの酸素減少
結合組織と骨の代謝	<ul style="list-style-type: none"> ・線維芽細胞の付着障害 ・線維芽細胞のコラーゲン産生能の低下 ・線維芽細胞の増殖抑制
遺伝子多型	<ul style="list-style-type: none"> ・IL-1やFcγRIIa-H/H131遺伝子型との相乗的悪影響 ・チトクロームP4501A1やグルタチオンS転写酵素の遺伝子多型との関連

細菌に特異的なIgG₂や唾液IgAレベルの低下がみられる。これら免疫系に及ぼす喫煙の影響は、歯周組織での防御能力の低下を招いていると考えられ、細菌性肺炎への喫煙の影響と類似した点がみられる。

喫煙によって、一般に末梢の血管の収縮や血流の低下が生ずることはよく知られているが、歯周組織でも同様の変化が起こっていると考えられる。喫煙者は非喫煙者に比べて、歯肉の酸素飽和度が慢性的に低下し、低酸素状態となっている。しかし、歯肉炎症が強くなると、喫煙者では炎症反応に適応できず、逆に非喫煙者よりも高くなる。また、喫煙者では、歯周ポケットの深さに関係なく、非喫煙者よりも、歯周ポケット内の酸素分圧も低下することが示され、このことが歯周病細菌の歯周ポケットでの定着・増殖を促進するかもしれない。これら喫煙による歯周組織の低酸素状態の影響は、喫煙が低体重児出産を生ずる機序と通じるところがある。

結合組織と骨代謝に対しては、歯周組織を構成する線維芽細胞は、喫煙中のニコチンなどの影響を受け、増殖能や付着能、コラーゲンの産生能などの機能が低下したり、細胞骨格が障害されたりするといわれている。非喫煙者と喫煙者から歯周炎罹患歯を抜去し、それらに付着する線維芽細胞数を比べると、喫煙者の方が非常に少ないことを示している。したがって、喫煙によるニコチンが根面に沈着することにより、歯周組織の再生・修復に障害を及ぼしていると考えられる。

また、遺伝子多型については、最近、サイトカインの1種であるIL-1の遺伝子型陽性者¹⁷⁾や抗体レセプターであるFcγRIIa-H/H131の遺伝子型者¹⁸⁾では非喫煙者に比べて喫煙者の方が歯周炎が進行しており、特に、IL-1陽性者では生涯喫煙量との間に用量-反応関係が認められている(図7)。また、喫煙由来物質の代謝に関連するチトクロームP450 1A1やグルタチオンS転位酵素の遺伝子多型が歯周病のリスクと関連することが報告された¹⁹⁾。このことは、歯周病発症・進行に関連する遺伝子型をもつ喫煙者は特に歯周病のリス

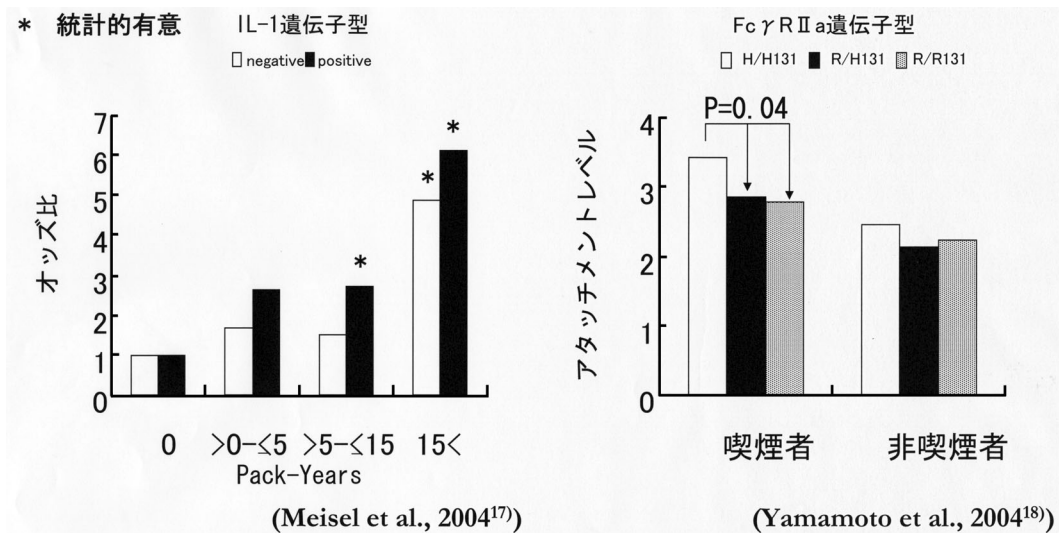


図7 歯周病と喫煙および遺伝子多型との関連性

クが高くなるので、このような情報は、後で述べる禁煙誘導に有益である。

3. 喫煙が歯周治療に及ぼす影響と禁煙の効果

喫煙者に種々の歯周治療を行うと、ある程度の改善はみられるが、短期的にも長期的にも、非喫煙者と比べて、改善度や予後が悪いことが示されている。口腔清掃指導、スケーリングやルートプレーニングなどの非外科的処置により、喫煙者は、非喫煙者よりも、歯周ポケットの深さの減少や臨床的アタッチメントレベルの獲得が少ない。一方、Widman改良法など外科的処置でも、喫煙者は非喫煙者に比べて、歯周ポケットの改善や臨床的アタッチメン

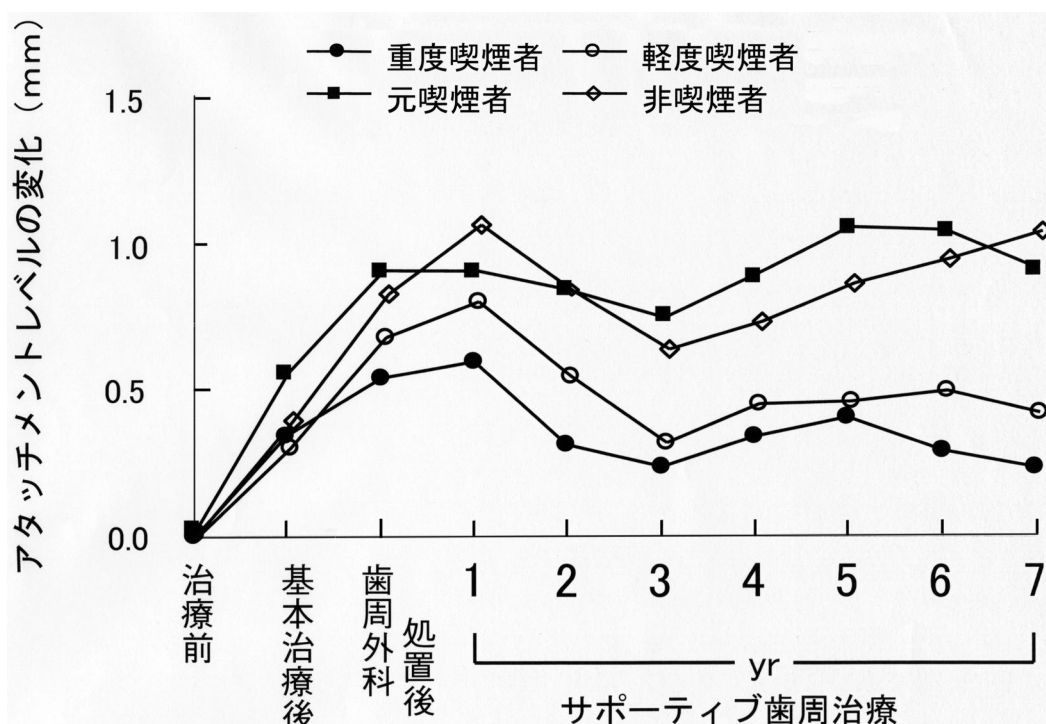


図8 喫煙が歯周治療に及ぼす影響 (Kaldahl et al., 1996²⁰)

ト獲得がいずれも少ないと報告されている。図8は、基本治療、外科的処置とサポータティブ歯周治療を行い、7年間長期的にモニターした研究である²⁰⁾。いずれの期間でも、重度喫煙者に最も改善がみられず、次に中等度喫煙者であった。しかし、非喫煙者と元喫煙者の間には差がなく、禁煙することにより、歯周治療に対する改善度が良くなることが認められる。骨縁下ポケットのみられる歯周組織に組織誘導再生術を行ったケースでも、喫煙者では、根面被覆度が低く膜露出度が大きいと報告されている。さらに、インプラント処置でも、喫煙者は非喫煙者に比べて、成功率が低く、合併症も多く、種々の不快症状が多くみられる。図9の研究は、インプラントの成功率が、非喫煙者では喫煙者より7倍近く高いことを示している。そして、インプラント処置1週間前より8ヶ月後まで禁煙を続けることにより、その成功率は非喫煙者のインプラント成功率とあまり変わらないくらい高くなる²¹⁾。

禁煙すると、週単位でかなり短期間のうちに歯肉血流量や歯肉溝滲出液量が非喫煙者のレベルまで上昇し回復することが示されている²²⁾。しかし、歯周病に対する喫煙のリスクを低下させるにはもう少し年月が必要である。NHANES のデータ解析(図10)では、禁煙期間が長くなるにしたがい、臨床アタッチメントレベルに対するリスクが低下し、0～2年の禁煙者のオッズ比が3.22であったのが、11年以上禁煙すると、そのオッズ比は1.15まで下がり、非喫煙者とほぼ同じレベルになると報告されている⁸⁾。また、20～49歳と50歳以上とに分けてみると、集団寄与危険度は、20～49歳では6年以上禁煙すると5%以下になるのに対して、50歳以上では13年以上の禁煙でも約10%までしか低下しない²³⁾。このことは、若い年齢のうちに禁煙を始め、禁煙期間が長いほど、歯周病や予防に効果的であるといえる。以上のように、喫煙者への歯周治療により、ある程度の改善はみられるが、非喫煙者に比べると

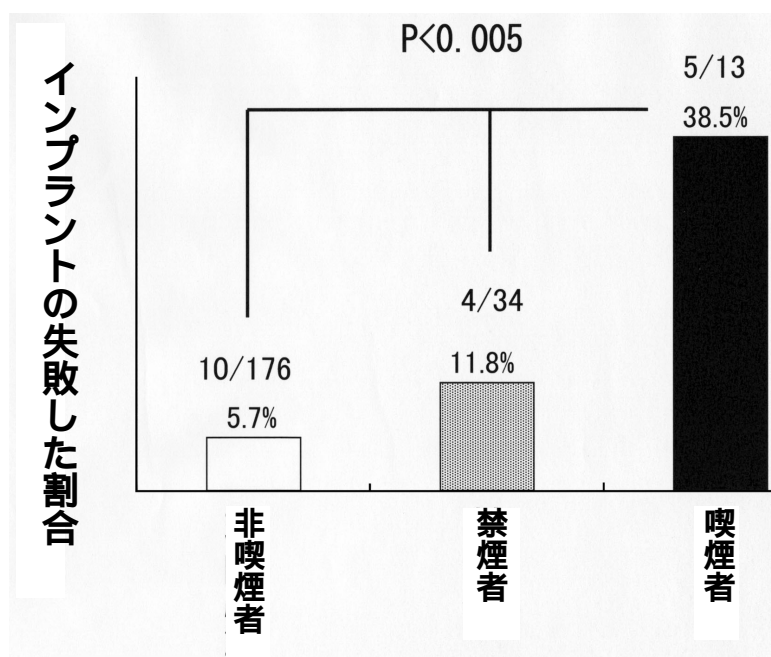


図9 喫煙および禁煙がインプラント成功率に及ぼす影響
禁煙者はインプラント処置1週間前より8ヶ月後まで禁煙した。(Bain, 1996²¹⁾)

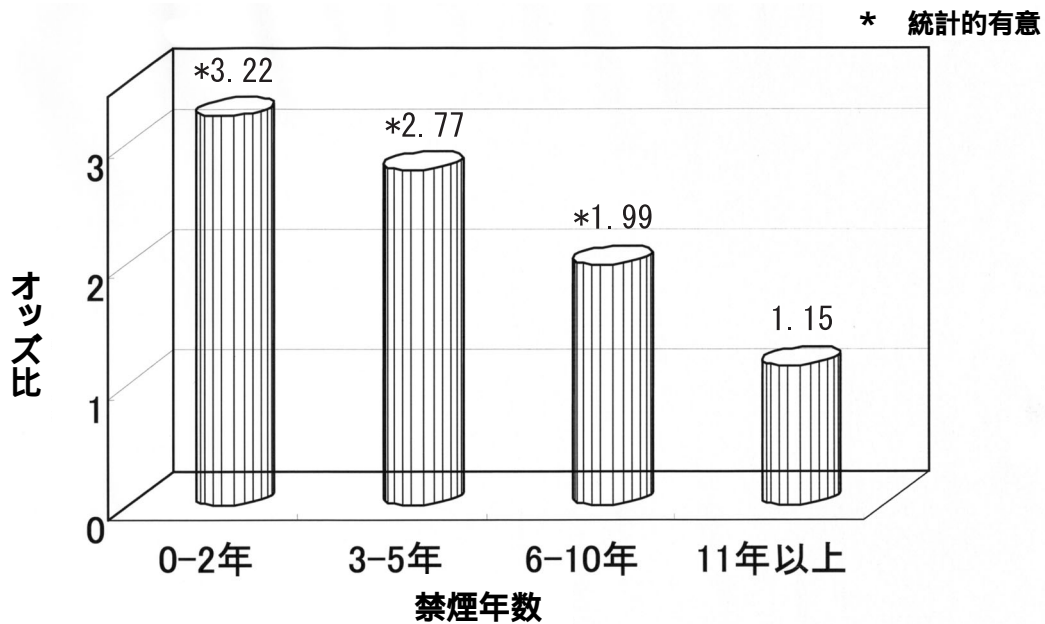


図10 禁煙による歯周病リスクの低下
 歯周病の指標：アタッチメントロスと歯周ポケット深さ
 (NHANES : Tomar & Asma , 2000²³⁾)

満足した結果を得るのは困難である。そして、ある程度の期間禁煙することにより、歯周病のリスクも低下し、歯周治療の効果も非喫煙者と変わらなくなる。したがって、歯周治療やインプラント治療を行う場合には、禁煙をする価値のあることを詳しく説明し、禁煙を奨める必要がある。一方、非外科的処置、組織誘導再生術やインプラント治療等を行う際には喫煙者に対して、感染予防として抗生物質を局所または全身的に使用することが奨められている²⁴⁾。

4 . 禁煙支援プログラム

健康日本21での歯周病予防の目標に、禁煙、節煙を希望する者に対する禁煙支援プログラムを全ての市町村で受けられるようにすることが挙げられている。このことは、市町村などの行政にまかせておいてすむことではなく、歯科医療を担う者に期待されているところも大きい。なぜならば、歯科診療所には、歯周病をもつ喫煙者が多く通院しており、歯周疾患指導管理が日常的に行われており、医科よりも歯科の方がより禁煙指導を行う環境が整っているといえるからである。しかしながら、歯科診療所でまだまだ日常的に禁煙指導が行われている訳ではない。それにはいくつかの理由が考えられる。ひとつの大きな理由として、日本では、近いうちにタバコをやめようと思っている人が欧米に比べて少ないといわれている²⁵⁾。喫煙者が禁煙に至るステージには無関心期（禁煙することに関心がない）、関心期（禁煙することに関心があるが、1ヶ月以内に実行する気がない）、準備期（1ヶ月以内に禁煙しようと思っている）、実行期（禁煙開始2週間以内）、維持期（禁煙後1週間以内、1ヶ月、3ヶ月）に分けられ、多くの人は短期的には禁煙に成功しても、何かをきっかけに喫煙を再開し、このプロセスを何回か繰り返したのち、長期的に成功するといわれている（図

11) われわれの診療室で調べたところ、準備期の方は喫煙者の約20%ほどで、多くは無関心期か関心期の人々である。禁煙支援は準備期の方を実行期や維持期に至るよう支援するもので、禁煙プロセスの中心であるが、主として行動科学療法やニコチン代替療法などのカウンセリングを行うため、時間と費用が掛かる。したがって、対象になる患者さんも少なく、しかも、忙しい診療の合間に禁煙支援の時間がなかなかとれないのが実情である。また、歯科臨床において禁煙指導の効果に関する研究では(表2)、一般の臨床医の簡単なアドバイスなどであると禁煙率は約8~9%であるが²⁶⁾、ニコチン代替療法を含めると10%以上に上昇する^{26,27)}。また、歯周病専門医のアドバイスは効果が高いという²⁸⁾が、いずれも期待するほど効果はあがらない。

最近、名古屋大学大学院医学系研究科の浜島信之先生が提唱されている禁煙誘導が注目されている²⁹⁾。禁煙誘導とは、無関心期や関心期の喫煙者を準備期に誘導する点に重点をおいた禁煙指導の方法のひとつである(図12)。これは、禁煙支援とは異なり、短時間であまり費用もかからず、そして、簡便で、多数の喫煙者が対象となる方法である。禁煙の実行をサポートするのではなく、無関心期や関心期の喫煙者に対して、ビデオやパンフレットを見せたりして、禁煙意欲を高めて禁煙行動を誘発させる方法である。呼気中のCO濃度や唾液中のニコチンを測定し、喫煙の体への影響を示したり、タバコの影響を受けやすい遺伝子型や歯周病が進行しやすい遺伝子型の喫煙者にその情報を知らせることなども禁煙誘導といえ

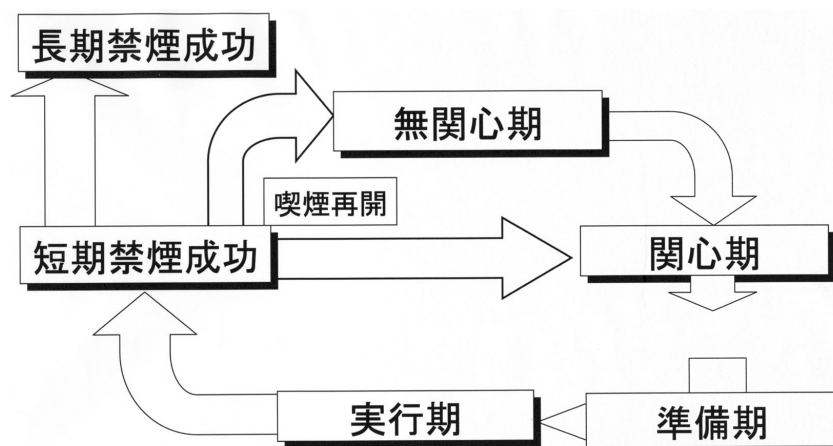


図11 禁煙成功へのプロセス

表2 歯科臨床での禁煙指導の効果

	対象者	方法	期間	禁煙率(%)
歯科開業医 (Cohen et al., 1989 ²⁶⁾)	374	簡単なアドバイス	1年間	7.7
		簡単なアドバイス+チャートを用いた指導	1年間	8.6
		簡単なアドバイス+ニコチンガム	1年間	16.3
		全てを含む指導	1年間	16.9
歯科臨床医 (Smith et al., 1998 ²⁷⁾)	154	簡単なアドバイス+ニコチンパッチ	9ヶ月	11
病院歯周病医 (Macgregor, 1996 ²⁸⁾)	98	歯周治療+簡単なアドバイス	1年間	13.3
		歯周治療のみ	1年間	5.4

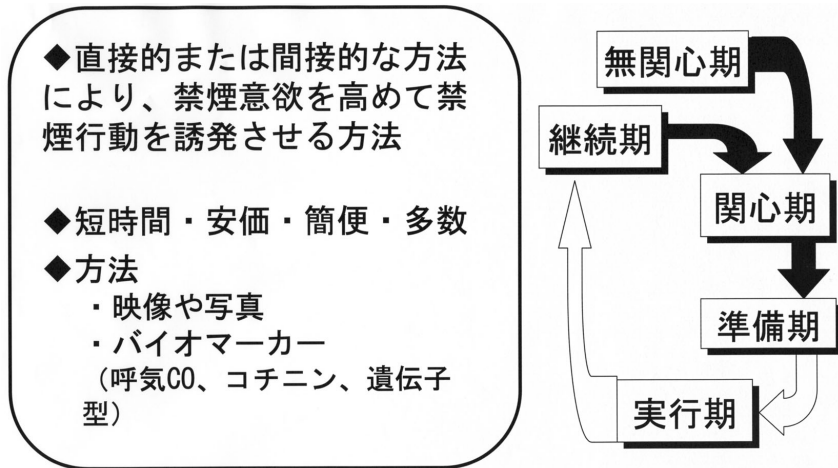


図12 禁煙誘導 (浜島, 2004²⁹⁾)

表3 歯科における禁煙誘導

禁煙誘導の内容	日常診療での禁煙誘導の機会
審美的障害と口臭	初診時の問診
口腔環境の変化	口腔診査と結果説明
粘膜の異常	保健指導
治療への影響	補綴物装着時
歯周病と歯の喪失	歯周治療実施前
子供への影響	インプラント診査
	抜歯実施後
	定期健診

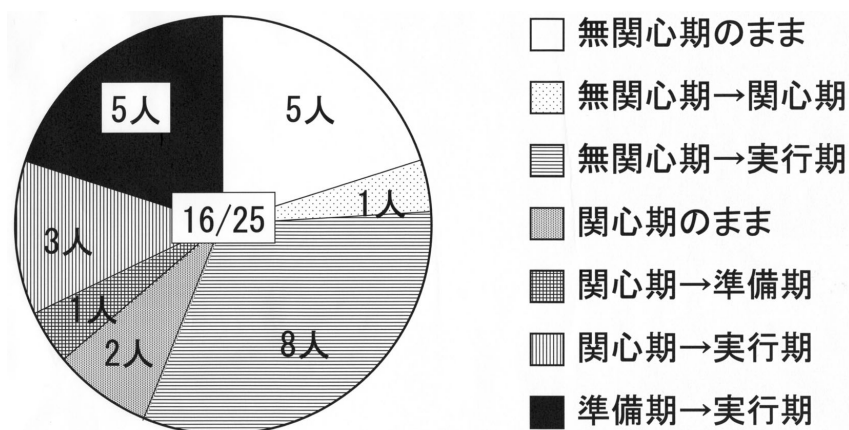


図13 禁煙誘導・支援前後のステージ移動 (小島ら³⁰⁾)

る。また、歯科ではタバコの口腔への悪影響について、診療中に患者さんに見せたり話したりする内容は沢山あるし、日常の診療の流れの中で、それらのことについて繰り返し話す機会がある(表3)。われわれの禁煙外来で行った禁煙誘導の結果も(図13)、禁煙誘導前では、

無関心期15人、関心期 5 人、準備期が 5 人で、誘導後のそれらは、それぞれ、5 人、2 人、0 人であった。関心期、準備期には、それぞれ 1 人づつが移動し、ステージ移動がみられたのは18人だった。無関心期と関心期の20人のうち11人が、準備期の 5 人は全員が禁煙を実行していた。このように歯科で行われる禁煙誘導は、大変効果的であることが明らかになった³⁰⁾。

おわりに

ここに示した多くの研究から分かるように、種々のバイアスがあることを考慮に入れても、喫煙が歯周病のリスクファクターであることは明らかであり、またそのリスクを取り除くことにより、歯周病の予防、歯周治療の効果の増強などが得られ、国民への有益性は非常に大きい。

歯科では、保健指導のひとつとして口腔清掃指導がよく行われているが、動機づけや習慣を変容するという点では共通点も多く、是非多くの歯科医や歯科衛生士の方々が禁煙誘導に取り組まれることを奨めたいと思う。

参考文献

- 1) Hill AB: The environment and disease: Association or causation? Proc R Acad Med, 58: 295 - 300, 1965.
- 2) Gelskey SC: Cigarette smoking and periodontitis: Methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. Community Dent Oral Epidemiol, 27: 16 - 24, 1999.
- 3) Johnson GK, Hill M: Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol, 75: 196 - 209, 2004.
- 4) The Health Consequences of Smoking, Dental Diseases,: A Report of the Surgeon General, United States Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, CDC's Office on Smoking and Health Publications, Atlanta, 2004, pp732 - 766.
- 5) Shizukuishi S, Hayashi N, Tamagawa H, Hanioka T, Maruyama S, Takeshita T, Morimoto K: Lifestyle and periodontal health status of Japanese factory workers. Ann Periodontol, 3: 303 - 311, 1998.
- 6) Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S: Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. J Dent Res, 83: 161 - 165, 2004.
- 7) Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S: Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using classification and regression tree method. J Periodontol, 76: 914 - 919, 2005.
- 8) Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E: Assessment of risk for periodontal disease. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol, 66: 23 - 29, 1995.
- 9) Tomar SL, Asma S: Smoking - attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES. J Periodontol, 71: 743 - 751, 2000.
- 10) 木林美由紀, 田中宗雄, 西田伸子, 中山邦夫, 森本兼曩, 雫石聡: ライフスタイル要因と歯周病との関連性に関する縦断研究. 口腔衛生学会雑誌, 54: 360, 2004.

- 11) Bergstrom J, Eliasson S, Dock J : A 10 - year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* , 71 : 1338 - 1347 , 2000 .
- 12) Arbes Jr SJ, Agustsdottir H, Slade GD : Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health* , 91 : 253 - 257 , 2001 .
- 13) Yamamoto Y, Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Matsuse R, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S : Association of salivary cotinine level with periodontitis risk. Submitted.
- 14) Robertson PB, Walsh M, Greene J, Ernster V, Grady D, Hauck W : Periodontal effects associated with the use of smokeless tobacco. *J Periodontol* , 61 : 438 - 443 , 1990 .
- 15) Chang YC, Lii CK, Tai KW, Chou MY : Adverse effects arecoline and nicotine on human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol* , 28 : 277 - 282 , 2001
- 16) 雫石聰, 永田英樹 : 喫煙は歯周病の最大のリスクファクターといえるか, 財団法人ライオン歯科衛生研究所編, 歯周病と全身の健康を考える, 医歯薬出版, 東京, 2004, 90 - 100 .
- 17) Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T : Dose - effect relation of smoking and the interleukin - 1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* , 75 : 236 - 242 , 2004 .
- 18) Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S, Ho AW, Genco RJ, Yoshie H, De Nardin E : Association of Fcγ receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *J Periodontol* , 75 : 517 - 522 , 2004 .
- 19) Kim JS, Park JY, Chung WY, Choi MA, Cho KS, Park KK : Polymorphisms in genes coding for enzymes metabolizing smoking - derived substances and the risk of periodontitis. *J Clin Periodontol* , 31 : 959 - 964 , 2004 .
- 20) Kaldahl WB, Johnson GK, Kashinath DP, Kalkwarf KL : Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* , 67 : 675 - 681 , 1996 .
- 21) Bain CA : Smoking and implant failure - benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants* , 11 : 756 - 759 , 1996 .
- 22) Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H : Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* , 31 : 267 - 272 , 2004 .
- 23) Hyman JJ, Reid BC : Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol* , 30 : 230 - 237 , 2003 .
- 24) Tomasi C, Wennstrom JL : Locally delivered doxycycline improves the healing following non - surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* , 31 : 589 - 595 , 2004 .
- 25) いきいき府民健康づくり推進委員会, 健康おおさか21, 大阪府, 大阪, 2001 .
- 26) Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, Drook CA, Christen AG : Helping smokers quit : a randomised controlled trial with private practice dentists. *JADA* , 118 : 41 - 45 , 1989 .
- 27) Smith SE, Warnakulasuriya KAAS, Feyerabend C, Belcher M, Cooper DJ, Johnson NW : A smoking cessation programme conducted through dental practices in the UK. *Br Dent J* , 185 : 299 - 303 , 1998 .
- 28) Macgregor IDM : Efficacy of dental heal advice as an aid to reducing cigarette smoking. *Br Dent J* , 180 : 292 - 296 , 1996 .
- 29) 浜島信之 : 医療施設受診喫煙者に対する禁煙誘導方法の確立に関する研究 . 平成14年度厚生労働省がん研究助成金報告書, 厚生労働省, 東京, 2002, 274 - 278 .
- 30) 小島美樹, 雫石聰, 浜島信之, 埴岡隆 : 歯科患者の喫煙への継続的介入に伴う禁煙ステージの移動 . 投稿中 .

歯科受診喫煙者に対する禁煙誘導

名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 / 医学推計・判断学 教授 浜島 信之

喫煙者を禁煙させるため、「禁煙教室」や「禁煙指導」という手法がこれまでに用いられてきた。しかし、無関心期にある喫煙者はそもそも「教室」に出席しないし、機会をとらえて「指導」してもほとんどの喫煙者にとってはいらぬお世話であり、禁煙効果は上がらないことを多くの担当者は経験してきている。そのため、最近では「禁煙支援」が主流となった。禁煙したい人からの相談やニコチン代替療法により、禁煙の決意を強め禁煙が容易になるよう支援する。ただこの手法も、禁煙希望者に対する支援と定義すると、禁煙を希望していない段階にある喫煙者を対象とすることができず、喫煙者全体に対する効果は限られることになる。そこで「禁煙誘導」という概念を提唱したい。この手法は無関心期、関心期、準備期のすべての段階にある喫煙者を対象とした誘導手法をさす。禁煙への指示的な方法を含んでもよいが、被指示的方法を念頭においている。また、カウンセリングのような密度の高い介入ではなく、短時間で実施できる方法を中心に置く。たばこ広告はまさに喫煙への誘導を行う手法であり、多くの人が喫煙に誘導されている現実を考えると、禁煙誘導もまた手法としては考えることに気が付く。ポスター、映像、メッセージの繰り返し、呼気中一酸化炭素濃度や尿コチニン濃度などの生体指標の測定、喫煙感受性の遺伝子型通知などの手法が考案されている。

歯科では、「喫煙しなければ歯周病がおきなかったのにね」、「禁煙すればかなりよくなりますよ」と本人の病態に関連付けた情報を与える方法や、タバコで汚れた口の中を見せるといった有利な方法を利用することができる。「禁煙する気持ちはないですか」という促しを行い、禁煙準備期に誘導できた場合には禁煙支援につなげる。定期的な受診が多く1回の診療時間の長い歯科診療は、禁煙誘導に好都合な条件が整っていると言えよう。

歯周病と糖尿病

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

病態制御科学専攻病態機構学講座 歯周病態学分野 助教授 西村 英紀

はじめに

歯周病は、糖尿病の第6番目の合併症であると考えられてきた¹⁾。ところが、近年こうして発症・重症化した歯周病が逆に軽微な慢性炎症として2型糖尿病の血糖コントロールに、あるいは糖尿病患者における虚血性心疾患の発症に密接に関与すると考えられるようになった。ここでは、歯周病が糖尿病の合併症と捉えられるようになった疫学研究をまとめた後に、こうして発症した歯周病がどのような機序で糖尿病の病態を修飾するのかについて最新の知見を概説する。

1. 糖尿病の合併症としての歯周病

歯周病と糖尿病の関連性を論じた報告は、歯科の分野に限っても数多く存在する。多くは、糖尿病患者は同年代の非糖尿病患者に比べ歯周炎がより重度である、というものであるが、中には必ずしもそうではないとの報告も散見される。しかしながら最も信頼性のある研究は、米国アリゾナ州に居住するピマ・インディアンを対象とした疫学調査であろう²⁾。というのもピマ・インディアン族は世界で最も高頻度に2型糖尿病を発症（成人の約50%が発症）することから、性と年齢をそろえ糖尿病群と非糖尿病群における歯周炎の罹患度あるいは重症度を比較することが可能であるからである。1990年に発表されたその報告によれば、糖尿病群は非糖尿病群に比べ歯周炎はより重症であり、しかも歯周炎の新規発症率は同年代の非糖尿病患者におけるそれに比較し約2.6倍高いという結果が得られた。また、1型糖尿病患者についても類似の報告がなされている。1型糖尿病患者は北欧に多いことから、同地域における被験者を対象に調査した結果、1型糖尿病患者も同年代の非糖尿病患者に比較し、歯周病がより重症であったとの結果が得られた¹⁾。この解析では若年者の1型糖尿病患者と同年代の健常者が対照として調査された。この年代の健常者における歯周炎の発症頻度は通常極めて低いことから、この解析結果も信頼性の高い結果であると考えられる。後年、日本においても若年の1型糖尿病患者を対象とした類似の調査結果が報告され同様の結果が得られている³⁾。すなわち、我が国では若年者の歯周炎発症頻度は通常1%以下であるが、1型糖尿病患者ではおよそ10%程度に歯周炎が観察されたことが報告されている。このように1型、2型にかかわらず糖尿病患者は歯周病の罹患率が高いことから、歯周病が糖尿病の第6番目の合併症であると捉えられるようになった。ところがその後、グリコヘモグロビン値と独立して、肥満とりわけ内臓脂肪蓄積型の肥満が歯周病の重症度と密接に相関するという研究成果が発表された(章を参照)⁴⁾。前述のピマ・インディアンにおける疫学調査では、性と年齢のみをそろえ糖尿病群と非糖尿病群の歯周病罹患度を比較検討していたため、肥満

という要因を考慮に入れていなかったことになる。事実ピマ・インディアン族における糖尿病患者は高度の肥満を呈することが知られている。ただし、通常肥満者がほとんどいない1型糖尿病患者でも歯周病は多いことから、糖尿病に伴う慢性高血糖が歯周病の危険因子となる可能性は否定できないが、糖尿病に加え高血糖とは独立して肥満そのものが歯周炎のリスク因子となることは充分考えられる。我が国で増加しつつある糖尿病はライフスタイルの急激な欧米化によってもたらされたいわゆる肥満を基盤とした型の糖尿病であることを考慮にいと、今後新規に発症する日本人の糖尿病患者の多くは歯周炎に対するリスクが極めて高いものと考えなければならない。近年、肥満が危険因子となって発症する2型糖尿病、高脂血症、高血圧や動脈硬化等のいわゆる一連の生活習慣病は仮に個々の疾患の程度が軽度であっても複数合併することで、虚血性心疾患によって命を落とす危険性が極めて高くなることから、メタボリック症候群として一括されるようになった。これらのことから、歯周病は糖尿病単独の合併症というよりも、むしろ肥満が密接に関連したいわゆるメタボリック症候群の合併症として捉えることが重要である。むろん、前述したように高血糖が糖尿病患者において歯周病罹患が高いことを説明する主な要因であると考えられるが、その他に肥満に密接に関連した高アディポサイトカイン血症やインスリン抵抗性の問題、そして後述するが肥満そのものが慢性炎症であると捉えられるようになったことから、これらが密接に関連してメタボリック症候群患者の歯周病の病態形成に与かるものと考えられる。

2. 歯周病とインスリン抵抗性

1997年、2型糖尿病患者の歯周病を治療することでグリコヘモグロビン（ヘモグロビンA1c：HbA1c）値が改善したとの報告がなされた⁵⁾。それまで症例報告レベルで歯周治療が糖尿病の血糖コントロール改善に寄与したとの報告は存在したものの、本格的な介入研究によって歯周治療の効果を示した研究としては最初のものとなった。その中では113人のピマ・インディアンの糖尿病患者が治療方法によって5群に群分けされ歯周治療の効果が比較された。すなわち、超音波スケーリングと歯周ポケット搔爬に加え、1) 2週間にわたる1日100mgのドキシサイクリン全身投与と水によるポケット洗浄を行った群、2) ドキシサイクリン全身投与と0.12%クロルヘキシジンによるポケット洗浄を行った群、3) ドキシサイクリン全身投与とポピドンヨードによるポケット洗浄を行った群、4) プラセボ投与に加え0.12%クロルヘキシジンによるポケット洗浄を行った群、および5) プラセボ投与と水によるポケット洗浄を行った群を設定し、3ヵ月後のグリコヘモグロビン値の変化が比較された。その結果、ドキシサイクリンの全身投与を併用した3群のみで3ヶ月後のグリコヘモグロビン値が有意に改善した。改善群におけるHbA1c値の平均改善度は0.51%から0.94%の間であった。すなわち、最大で1%近く改善したことになる。

前述のようにピマ・インディアン族の糖尿病患者は高度の肥満を呈することが知られている。肥満はインスリン抵抗性を誘導する最も重要な危険状態である。また当時、我が国で糖尿病患者が激増している背景には、ライフスタイルの急激な欧米化（脂肪摂取量の増加と交通手段の発達）に伴って肥満が増加した結果、肥満によって惹起されるインスリン抵抗性が

関与するものと考えられるようになっていた。肥満患者の内臓脂肪組織には腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor - α : TNF - α) が高発現しており、TNF - α を実験動物に接種することでインスリン抵抗性が惹起されることから、TNF - α がインスリン抵抗性を誘導する本態ではないかと推察されていた。そして、インスリン抵抗性に果たす TNF - α の役割が決定的になったと言われる TNF - α ノックアウトマウスを用いた研究が、くしくも糖尿病患者の歯周病を治療することで HbA1c が改善したとの報告がなされた1997年に発表された。すなわち、TNF - α ノックアウトマウスに高脂肪食を与え肥満にしても、あるいは肥満マウス (ob/ob) と TNF 受容体欠損マウスを掛け合わせ、肥満で TNF 受容体を欠損したマウスを作製してもインスリン抵抗性が著明に惹起されなかったことから、TNF - α はその受容体を介してインスリン抵抗性を誘導すること、つまり TNF - α 自体が肥満患者におけるインスリン抵抗性の原因分子であることが明らかにされた⁶⁾。さらに機序の面からの解析も進み、通常インスリンがインスリン受容体に結合すると細胞内ドメインのチロシン残基がリン酸化を受け、さらに下流のインスリン受容体基質 - 1 (insulin receptor substrate - 1 : IRS - 1) のチロシン残基もリン酸化されることでインスリンシグナルが細胞内へと伝達され、最終的に GLUT - 4 と呼ばれるぶどう糖の輸送体蛋白が細胞膜上に移動し細胞外のぶどう糖を細胞内に取り込むとともに血糖を調節するが、TNF - α はその受容体を介して IRS - 1 のセリン残基をリン酸化することで結果的にインスリン受容体のチロシン残基のリン酸化を阻害し、シグナル伝達を抑制するとしたモデルが確立された⁷⁾。TNF - α は脂肪細胞からも産生されるが、一般的には単球・マクロファージから産生され炎症反応において重要な役割を担ういわゆる炎症性サイトカインと捉えられている。そこで、糖尿病患者に歯周治療を施すことで、歯周炎症に起因する TNF - α の血中濃度が低下し、結果的にインスリン抵抗性が改善し、グリコヘモグロビン値が改善するとの仮説が設定され介入試験が行われた (図 1)。すなわち、実際に 2 型糖尿病患者の歯周治療に伴って血中 TNF - α 濃度が低下するかどうか、またそれに伴ってインスリン抵抗性が改善するかどうか調べられた。その結果、重度歯周炎を合併した多くの 2 型糖尿病患者で歯周治療によって血中 TNF - α 濃度が低下すること、さらにそれに伴ってグリコヘモグロビンの値が改善することが報告された⁸⁾。また、同時にインスリン未使用の患者では内因性のインスリン分泌量が低下し、イ

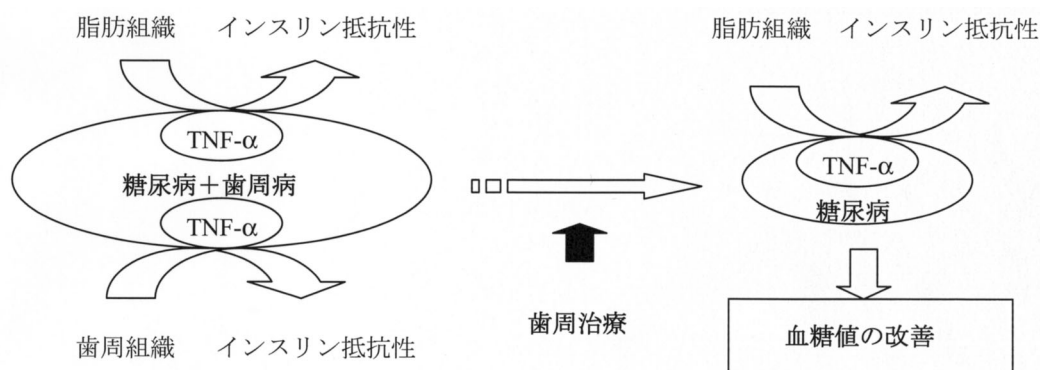


図 1 歯周治療によって血糖コントロールが改善する仮説

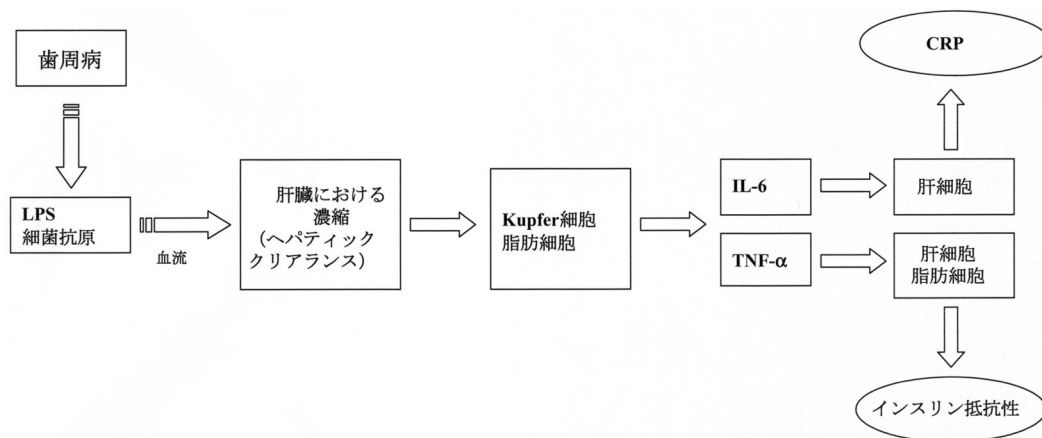


図2 歯周感染がCRPの上昇やインスリン抵抗性に関する想定機序

インスリン抵抗性の指標である HOMA - R 指数も改善することから、グリコヘモグロビン値の改善はインスリン抵抗性の改善を介したものであることが明らかにされた。この研究における HbA 1c 値の平均改善度は0.55%であり、最大で約1%の改善が観察されていることから、この結果は前述のピマ・インディアンを対象とした米国における介入研究の結果と類似した成績であると言える。では、歯周治療によって血中濃度が低下する TNF - α の供給源は何であろうか。最もリーズナブルな考え方は歯周炎症組織に集積した単球系細胞がその供給源であるとする考えである。しかしながら実際のところ、歯周治療によって低下する血中 TNF - α 量はごく微量であり、この低下度をもって末梢のインスリン抵抗性が改善したとは考えづらい。というのもインスリン感受性細胞は骨格筋細胞、脂肪細胞および肝細胞であり、これらは歯周組織からかなり遠隔に位置する細胞集団であるからである。むしろ、グリコヘモグロビン改善例では高感度 c - 反応性蛋白 (CRP) 値も低下することから、肝臓におけるクッパー細胞や周囲の脂肪細胞がその供給源ではないかと推察される。すなわち、重症の歯周炎患者では歯周病細菌抗原が絶えず血中に流入し、それらが体内循環を介して肝臓に集積する。その結果、肝臓での抗原濃度が上昇し、クッパー細胞や脂肪細胞からの TNF - α 産生が亢進するとともに、インターロイキン - 6 (IL - 6) が産生される。TNF - α は肝細胞や脂肪細胞におけるインスリン抵抗性に、IL - 6 は肝細胞からの CRP 産生を誘導するのではないかと考えられる (図2)。実際、歯周病菌の多くはグラム陰性偏性嫌気性菌であり同菌由来内毒素 (lipopolysaccharide : LPS) は、非常に強力な抗原性を有することが知られている。

いずれにせよ、効果的な歯周治療によって重度の歯周炎を発症した2型糖尿病患者では HbA 1c 値が0.5%から最大で1%程度改善する。また、この改善はインスリン抵抗性の改善によってもたらされるものと考えられる。では HbA 1c が1%改善することでどのようなメリットが生じるのであろうか。この問題を検討する上で特に参考になるのが英国における大規模な疫学研究である UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) から得られた成績である⁹⁾。UKPDS の一つである UKPDS35の結果によれば、HbA 1c を1%低下させることで細小血管障害の発症を約37%、末梢血管の障害による四肢の切断や死亡を43%

それぞれ低下させることが可能であるとされている。すなわち、細小血管障害に起因する合併症は極めて効率的に予防できることを意味する。一方、大血管の障害も心筋梗塞で14%、脳卒中も12%低下させることが可能であることになり、細小血管障害ほどではないにしろある程度の予防効果があることになる。また、これらを総合的に解析した結果、HbA 1cを1%低下させることで糖尿病に関連した全死亡も21%予防できるとしており1%の低下の意義は極めて大きいことになる。

3 . 糖尿病患者における虚血性心疾患と歯周病

糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ極めて高率に虚血性心疾患を発症し、本疾患は糖尿病患者における死因の第一位を占める¹⁰⁾。糖尿病患者では、高血糖に加え、インスリン抵抗性に伴って代償性に惹起される高インスリン血症や高血圧、高脂血症等のいわゆる虚血性心疾患に対する古典的危険因子を併せ持つ可能性が高いのでこれにより虚血性心疾患が好発するものと考えられた。しかしながら一方で、これら虚血性心疾患に対する古典的危険因子をすべて加味し考察しても糖尿病患者が非糖尿病患者に比べ高頻度に虚血性心疾患を発症する要因のうちわずか25%程度しか説明できないとの解析もある¹⁰⁾。また前述のUKPDS35の結果によってもHbA 1cを1%低下させることで、細小血管障害は極めて効率的に予防することが可能であることが示されているが、大血管の障害は低下こそすれその効果は細小血管障害に対するものほどではないことも明らかにされている。また、UKPDS33では糖尿病患者を非常に厳格にコントロールする群をもうけ（強化療法群）その群と通常療法群の間で15年後の糖尿病性合併症の発症頻度が比較されている¹¹⁾。強化療法群は通常療法群に比べHbA 1cでほぼ1%良好な値を15年間にわたって維持しており、その結果細小血管障害は極めて有意に（ $p=0.0099$ ）予防できることが示された。しかしここでも残念ながら大血管の障害は統計学的に有意な予防効果があることは示されず、両群間における大血管合併症の発症頻度の違いは心筋梗塞で危険率0.052、脳卒中にいたっては0.52という結果であった。すなわち、血糖を厳格にコントロールすることは細小血管病変を予防する上では非常に有効であるものの、心筋梗塞や脳卒中の発症は減少こそすれ期待したほど有意に抑えられないこと、すなわち高血糖以外の因子がその発症に少なからず関与する可能性が大きいと考えられるようになった。近年、動脈硬化や虚血性心疾患の発症に軽微な慢性炎症が関与するとの概念が導入され注目されている。とくに、全身的に何ら問題を有さない明らかな健康者では、従来健常域と考えられてきたCRPの値であっても、高めの値を示す者ほど将来的に心筋梗塞を発症する危険性が高いこと、したがって高感度CRPを測定することは心筋梗塞の発症を予測する上で極めて有用なマーカーとなり得ることが指摘されている¹²⁾。CRPを上昇させる最も一般的な慢性炎症状態は肥満である。事実、体格指数とCRP値は有意に相関し、体重減少によってCRP値は低下する。これは、脂肪細胞由来IL-6が肝細胞からのCRP産生を誘導するためと考えられている。すなわち肥満があると他の炎症性疾患によるCRPの上昇をマスクしてしまう可能性が生じる。そこで肥満の影響を排除して考察できるよう、非肥満2型糖尿病患者（ $20 < \text{体格指数} < 27$ ）において歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* に対する血

清抗体価と高感度 CRP 値との関連性が検討された。その結果 *P. gingivalis* 菌に対する抗体価と CRP 値との間に有意な正の相関があることが明らかにされた¹³⁾。またその相関は虚血性心疾患に対する一般的危険因子とされる高血糖、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高血圧などと CRP との関連性よりもより強いものであった。すなわち、歯周病菌に感染することで CRP 値が上昇することが明らかにされた。歯周炎による CRP の上昇は非糖尿病患者においても観察され複数の報告がなされている。一方、先ほどの糖尿病患者群を *P. gingivalis* に対して高い抗体価を示す群（高抗体価群）と健常者と同程度の抗体価を示す群（正常抗体価群）に群別し、群間で頸動脈の肥厚度も比較検討された。その結果、狭窄のない血管壁における平均内膜中膜複合体に有意な差はないものの、最大狭窄部位の狭窄の程度は高抗体価群で2倍以上強いことも報告されている¹⁴⁾。ただし、この際の頸動脈肥厚の程度は高抗体価群で12%程度、正常抗体価群で5.5%程度であることから歯周病感染は初期の頸動脈肥厚に關与する可能性が示唆されている。次に問題となるのは、こういった患者群に歯周治療を施すことで実際に CRP 値が低下するかどうかといった介入試験が必要になる点である。この問題を明らかにするために前述のメタボリック症候群の定義を2つ以上満たす重度の歯周炎を併発した患者群を対象に介入研究が実施された。その結果、歯周治療は CRP 値を有意に低下させることも明らかにされた¹⁵⁾。しかしながら、実際にはこの CRP の低下が臨床的によほどの程度の意味合いを持つかが重要となる。そこで、歯周治療によって CRP が低下するとしたデータを、前述の高感度 CRP 値が上昇するほど心筋梗塞に対する相対危険度が増すとした報告¹²⁾に照らし合わせて考察してみた。すると、多くの歯周病患者で歯周治療によって心筋梗塞に対する危険度を1/3~1/2に改善できる可能性があることが判明した（**図3**）。

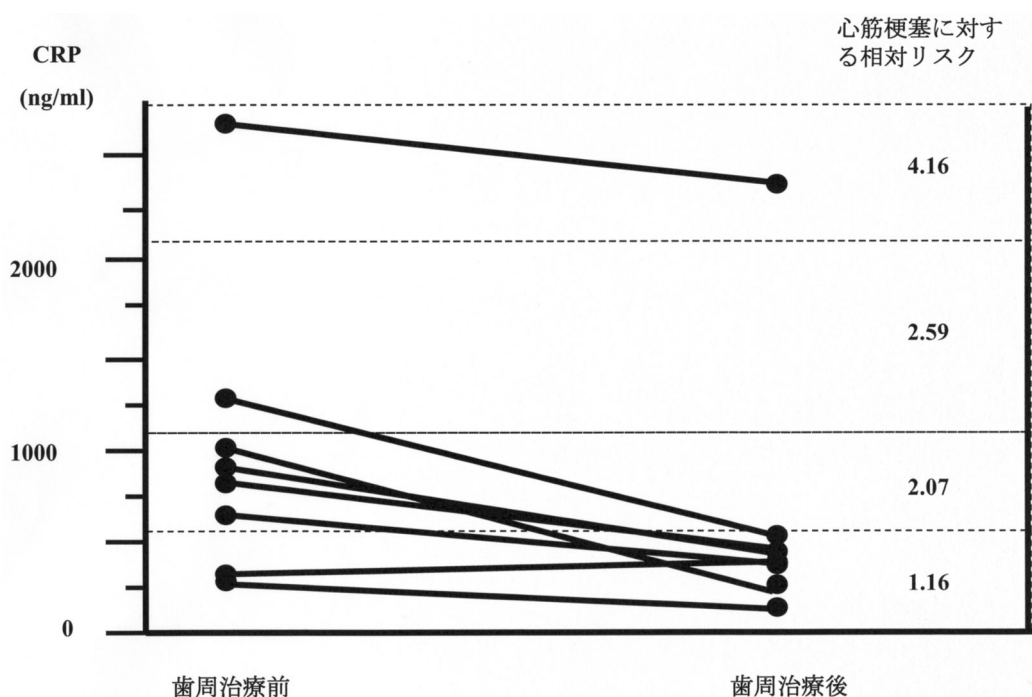


図3 歯周治療が心筋梗塞に対する相対危険度に及ぼす影響（Ridker らの報告¹²⁾を基に試算）

一方、CRP は単純に炎症マーカーとしてのみでなくむしろ機序の面から積極的に動脈硬化の進行促進因子となることが報告されている¹⁶⁾。すなわち、CRP は血管内皮細胞に対して細胞膜上への細胞接着因子(intercellular adhesion molecule - 1 [ICAM - 1]や vascular cell adhesion molecule - 1 [VCAM - 1])の発現を促進させることで炎症性細胞の血管内皮への接着を促進すること、平滑筋細胞に対してはその増殖と血管内腔への遊走を促進すること、また酸化 LDL - コレステロールと結合することで複合体を形成し、マクロファージによるコレステロールの貪食を促進し泡沫細胞の形成に関与すること等が報告されている (図 4)。

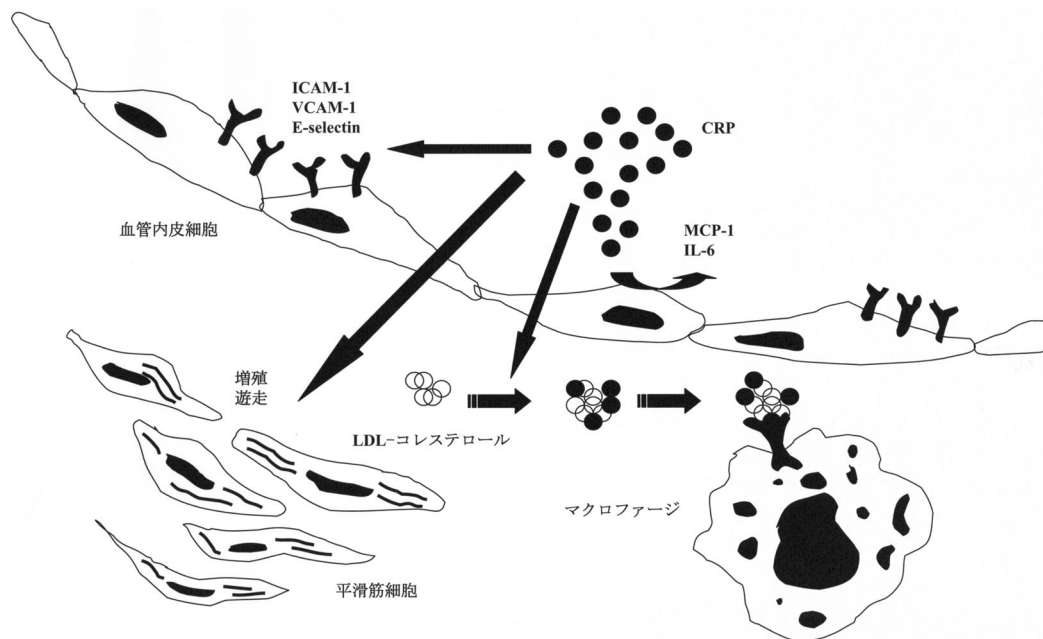


図 4 CRP は機序の面から動脈硬化の進展に関する

おわりに

最近、ピマ・インディアン族の糖尿病患者では、加齢、糖尿病罹病期間、血糖コントロール状態、アルブミン尿、肥満、高コレステロール血症、高血圧、心電図異常や喫煙等の古典的危険因子とは独立して、重度の歯周病が虚血性心疾患ならびに糖尿病性腎症による死亡の予知因子となることが報告された¹⁷⁾。糖尿病性腎症の発症と進展には高血糖に伴う細小血管障害が直接の原因と考えられていることから、本疾患を予防する上で血糖をコントロールすることは重要である。さらに、腎症の成因には炎症も少なからず関与することが示唆されている¹⁸⁾。事実、歯周感染の程度と腎症の初期疾患マーカーである微小アルブミン尿の程度が相関するとの報告もある¹⁹⁾。肥満や糖尿病患者において高頻度に発症・重症化する歯周病が逆にインスリン抵抗性や炎症反応を介して2型糖尿病や虚血性心疾患の進行促進因子となり得る可能性について概説した。これらの意味からすると歯周病もまた虚血性心疾患に対する危険因子すなわち、メタボリック症候群の一つとして捉えることが重要である。

虚血性心疾患や腎症は数十年という時間を経て発症する生活習慣病である。歯周炎症がその発症と進行に少なからず関与するとするならば、今後数十年単位での壮大な介入試験がより重要になる。

参考文献

- 1) Loe H : Periodontal disease : The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* , 16(Supplement) : 329 - 334 , 1993 .
- 2) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC : Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* , 13 : 836 - 840 , 1990 .
- 3) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, Iwamoto Y, Murayama Y : Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* , 2 : 49 - 55 , 2000 .
- 4) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M : Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* , 339 : 482 - 483 , 1998 .
- 5) Grossi SG, Skrepncinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ : Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 68 : 713 - 719 , 1997 .
- 6) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS : Protection from obesity - induced insulin resistance in mice lacking TNF - alpha function. *Nature* , 389 : 610 - 614 , 1997 .
- 7) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM : IRS - 1 - mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF - alpha - and obesity - induced insulin resistance. *Science* , 271 : 665 - 668 , 1996 .
- 8) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y : The effect of anti - microbial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor - alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* , 72 : 774 - 778 . 2001 .
- 9) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* , 321 : 405 - 412 , 2000 .
- 10) Bierman EL : George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* , 12 : 647 - 656 , 1992 .
- 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood - glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . *Lancet* , 352 : 837 - 853 , 1998 .
- 12) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* , 336 : 973 - 979 , 1997 .
- 13) Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y : Porphyromonas gingivalis infection is associated with elevated c - reactive protein in non-obese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* , 25 : 1888 , 2002 .
- 14) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y : Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non - obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* , 52 : 142 - 145 , 2003 .
- 15) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y : Anti-microbial periodontal treatment decreases serum C - reactive protein, tumor necrosis factor - alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* , 74 : 1231 - 1236 , 2003 .
- 16) Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zamboni A, Pauletto P : C - reactive protein and interleukin - 6 in vascular disease : culprits or passive bystanders? *J Hypertens* , 21 : 1787 - 1803 , 2003 .

- 17) Saremi A, Nelson RG, Tulloch - Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett P, Genco R, Knowler WC : Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* , 28 : 27 - 32 , 2005 .
- 18) Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, Akiyama K, Matsuda M, Kushiro M, Shikata Y, Miyatake N, Miyasaka M, Makino H. Increased expression of intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) in diabetic rat glomeruli : glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM - 1 upregulation. *Diabetes* , 46 : 2075 - 2081 , 1997 .
- 19) Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y : Prevalence of periodontal bacterial infection in non - obese Japanese type 2 diabetic patients : relationship with C - reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res* , 36 : 116 - 118 , 2004 .

肥満や高脂血症と歯周病との関連

九州大学大学院歯学研究院 口腔保健推進学 講師 齋藤 俊行
九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 講師 清原 裕

はじめに

人類の歴史は飢餓の歴史と言われるほど有史以前より人類は飢餓の危険にさらされ、何度かの氷河期を乗り越えて生き延びてきた。その長い年月を経て、人類はエネルギーを節約し蓄積することによって飢餓を乗り越えるメカニズムを獲得してきたといわれている。飢餓が直接生命に関わる緊急の課題である傍ら、肥満はいわゆる生活習慣病を引き起こし、間接的に生命を脅かしていることはもはや疑いのない事実である。そして今、肥満の増加というこれまでに人類が経験したことのない生物学的な危機が訪れようとしている。現在地球上では12億人が飢餓に瀕している一方で、12億人の肥満者がいるとさえいわれている。この食料エネルギーの極端な偏りは社会的に解決していかなければならない問題であろう。

歯は食に直接関与するにもかかわらず、これまで歯科分野から食生活へのアプローチはあまりなされてこなかったようである。食生活の変化、特に砂糖の消費とともに増加してきたう蝕は文明病の側面を持っているが、歯周病は古代からその存在が認められており、寿命の延長とともに注目されるようになってきた疾患である。意外なことに食事と歯周病との関連についてはこれまであまり報告がなかったが、近年、歯周病と全身健康状態との関連が注目されるようになり、肥満が歯周病とも関連していることが報告されている。肥満は糖尿病の最大の危険因子であり、糖尿病と歯周病は相互に関連しているといわれている。また、肥満は虚血性心疾患の重要な危険因子でもあることから、歯周病と虚血性心疾患との関連を明らかにするためにも、肥満と歯周病との関連について詳細な検討が必要である。

1. 肥満とは

1) 肥満の定義

肥満とは、中性脂肪（おもにトリグリセリド、TG）が脂肪組織に過剰に蓄積した状態と定義され、エネルギーの摂取（食事）がエネルギーの消費（運動）に対して過剰な状態が続くことによって生じる¹⁾。

2) 肥満の指標と判定

(1) BMI（体格指数、body - mass index）

肥満を示す指標には古くからさまざまなものが提案されてきたが、近年最も普遍的な指標としてはBMI（体格指数、body - mass index）があげられる。BMIは、体重(kg)を身長(m)の二乗で除した簡便なものであることから、疫学調査で広く用いられている。近年WHOによってBMIの基準値が提案されているが、日本人の場合BMI 30以上の肥満者は非常に少ないこと、BMIは22が最も疾患のリスクが低く、25以上でさま

表1 BMIの基準値と各BMIに対する身長と体重

BMI (kg/m ²)	身長			
	150	160	170	180 cm
< 18.5 やせ	42	47	53	60 kg
22 健康	50	56	64	71
(日本人における健康体重)				
25 肥満度1	56	64	72	81
30 肥満度2	68	77	87	97
35 肥満度3	79	90	101	113
≥ 40 肥満度4	90	102	116	130

さまざまな疾患のリスクが上昇することがわかっている。日本肥満学会はこれらのことを考慮したうえで、WHOの基準にできるだけあわせてかたちで日本人の基準値を示している¹⁾。WHOの定義では25 - 30でオーバーウエイト（過体重）30以上で肥満としているが、日本人の場合25以上で肥満と判定される。各BMIに対する身長と体重の例を表1に同時に示したので、参考にされたい。

(2) 体脂肪

BMIは筋肉量が多いと高くなるので、体脂肪の蓄積という肥満の定義に必ずしも一致しない場合が多い。そこで全体重に対する体脂肪量の割合である体脂肪率が、肥満の状態を示す指標としてはより合理的である。体脂肪率は女性では30%以上、男性では25%以上で肥満と判定される。体脂肪の測定には様々な方法がある²⁾。

・皮下脂肪厚測定法

健康診断などの現場ではBMIにあわせて、簡便な皮脂厚測定法が古くから行われている。肩甲骨下部や上腕背側、腸骨棘部などの部位で皮脂厚計を用いて測定されるが、測定者間の誤差が大きく熟練を要することや、皮下脂肪のみしか評価できないなどの欠点がある。

・生体インピーダンス法

筋肉は電流を通しやすいが脂肪は通しにくいという性質を利用し、生体に微弱な交流電流を流したときの抵抗値（インピーダンス）から脂肪量を推定する方法がバイオインピーダンス法である。原理も測定も簡単なことから近年、家庭用の測定器が次々と商品化されもっともポピュラーな方法となった。この方法は年齢、性別、身長などの条件を設定して電極間の抵抗値から脂肪率を推測するため、絶対値としての精度は低いが経時的な変化を見る場合には有効である。つまり家庭における健康づくりの一環として、体重管理にあわせて体脂肪の管理を行うことが可能になってきた。

・DEXA法（二重X線吸収法）

波長の異なる2種類のX線で全身をスキャンし、その透過率の差から軟組織や骨の

密度を測定する方法が DEXA 法 (Dual energy X - ray absorptiometry) である。骨密度とともに体脂肪を正確に測定でき再現性も高い。また被爆量はきわめてわずかで測定による侵襲や負担は大変少ない。この方法は大きかりで大変高価な装置を必要とするが、体組成測定のスランダーともいえる方法であり利点も多いため健診施設などで近年広まっている。

- ・体密度法

脂肪組織とそれ以外の組織の密度差を利用して、全身の体積と体重から脂肪量を計算する方法である。水中体重秤量法、空気置換法、ガス希釈法などがあるが、測定が大変なため最近ではあまり用いられていない。

- ・その他の測定法として、近赤外線法、体水分量測定法、体内 K 測定法、CT、MRI などがある。

(3) 内臓脂肪

近年、内臓脂肪の蓄積が多くの疾患や代謝障害と関連していることがしだいに明らかとなり、同じ肥満でも疾患のリスクの高い内臓脂肪型肥満を健康上あまり問題のない皮下脂肪型の肥満と区別しようという試みがなされている。

- ・ウエスト値 (腹囲)

肥満には従来より、上半身肥満 (男性型、リンゴ型) と下半身肥満 (女性型、西洋梨型) という分け方がある。上半身肥満の者に内臓脂肪の蓄積が多く認められることから、疫学調査などでは、計測が簡単にできるウエスト / ヒップ比が上半身肥満の簡便な指標として使用されてきた。ウエスト / ヒップ比は女性の場合 0.8 以上、男性では 1.0 (日本人では 0.9) 以上がいわゆる上半身肥満と判定される。さらに近年ではウエスト値 (腹囲) そのものの方がより密接に肥満に伴う健康障害の発症と関連することが報告されるようになり、日本人の場合、男性で 85cm、女性で 90cm 以上が健康上好ましくない上半身肥満と判定されている。女性の方が基準値が大きいのは皮下脂肪が多いことによる。この基準値は下記の腹部 CT 検査における内臓脂肪の面積 100cm² に相当するウエスト径である。

- ・腹部 CT 検査

正確な内臓脂肪型肥満の診断には、脂肪面積の測定ができる腹部 CT 検査が必要である。同検査により臍位で撮影した CT 画像から内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の比率が 0.4 以上を内臓脂肪型肥満とする判定基準が提唱されていた。現在では、比率よりも内臓脂肪の絶対面積のほうが内臓脂肪型肥満の診断に合致することから 100cm² 以上で内臓脂肪型肥満と診断される。

3) 肥満症とは

日本肥満学会では「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態」を肥満症と定義し、ひとつの疾患として位置づけした¹⁾。ここでいう健康障害とは 10 の疾患群、すなわち、2 型糖尿病・耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈性疾患、脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群、脂

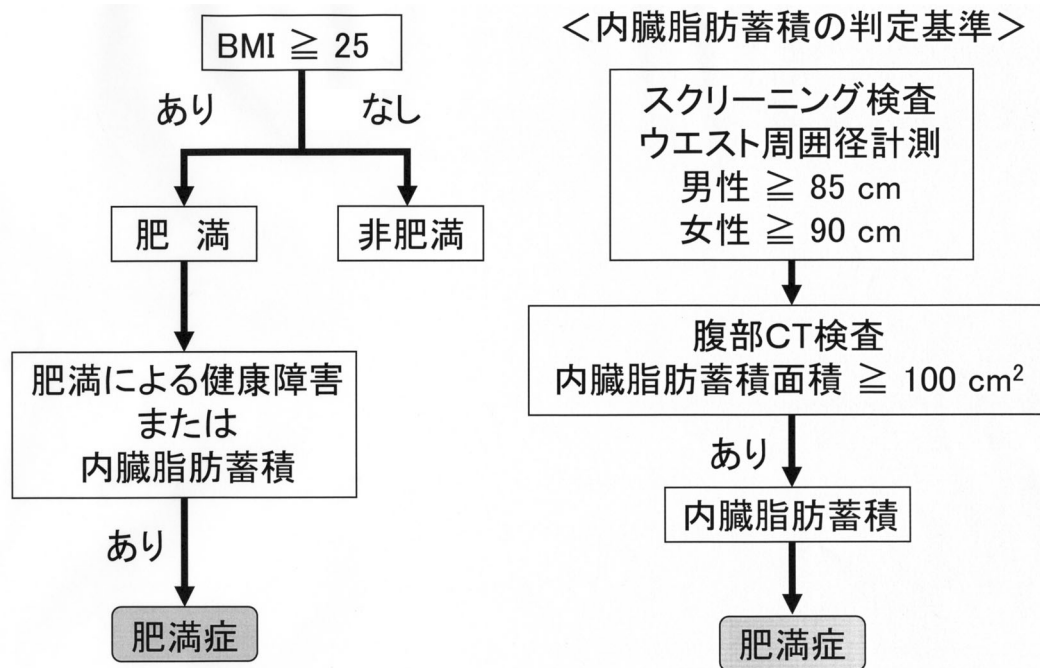


図1 肥満症診断のフローチャート
(日本肥満学会)

松澤ら, 2000, 文献¹⁾

脂肪肝、整形外科的疾患、月経異常であり、いずれも減量による病態の改善が望まれるものに限られている。肥満症はこれらの健康障害の有無や、BMI、ウエスト値、腹部CT検査によって診断される。(図1)

4) 肥満の現状

喫煙対策が進んだ米国において、肥満は健康上最も深刻な問題である。米国ではBMI 30以上の肥満者の割合が、1976 - 80年から1988 - 94年までのおよそ12年間に男性で12.3%から20%に、女性では16.5%から24.9%にまで増加していた³⁾。その後、米国疾病対策センターは、BMI 30を超える肥満者の割合を州別に調査し、過去18年間にわたる分布図を作成しインターネットで公表している⁴⁾。これは肥満者の急増を伝染病が広がっていく様子になぞらえて作成されたと思われるが、これを見る限り中東部を中心に始まった肥満者の「蔓延」は全米に広がり深刻である。イギリスでは1980年から1995年の間に8%から15%に増加したと報告されているが、肥満は先進国に限らず一部の途上国や新興工業経済地域(NIES)、その他アジアや太平洋の島々でも増加している。日本人の場合、約15万人を対象にした大規模なBMIの調査からBMI 30以上の肥満者の割合は男性1.86%、女性1.98%と報告されており、欧米に比べると極めて少ないが、BMI 25以上とするとその割合は男性27.5%、女性18.9%である¹⁾。国民栄養調査によると1980年以降、若い女性を除き男女ともすべての年齢層においてBMIは増加している。われわれの関与する福岡県久山町における疫学調査においても1961年以降BMI 25以上の肥満者の割合は男女とも増加している⁵⁾。前述のように日本人の場合はBMI 25以上でさまざまな疾患のリスクが上昇することを考え合わせると、日本でもやはり肥満が健康上の重要な問題となりつつあるといえるだろう。

2. 疾患のリスク因子としての肥満

肥満は、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、心疾患などのリスク因子であり死亡率を高めることは数多くの報告からもはや疑いようのない事実である。これらの疾患のうち特に2型糖尿病へ及ぼす影響は男女ともに飛び抜けて強いようである³⁾(図2)。日本人の場合、前述のようにBMI 30を超える肥満は2%ならずと、2割を超える米国に比べ極めて少ないが、成人糖尿病人口をみると、米国白人が7 - 15%であるのに対し日本人は4 - 12%と大きな差はなく、日本人は軽度の肥満でも健康障害を起こしやすい素因をもつことが明らかとなっている⁶⁾。

1998年に米国で発表された30万人を越える大規模な疫学調査の結果において、成人の死亡率が最も低いのはBMI 19 - 21.9であった。これによると肥満は54歳以下の比較的若い年齢層ほど心疾患に対する影響が強く、30 - 44歳の男性の場合、BMIが1増加する毎に虚血性心疾患(冠動脈疾患)による死亡が10%ずつ増加していた⁷⁾。虚血性心疾患や脳血管障害の多くは動脈硬化を基盤に発生するが、動脈硬化症は肥満を始めとするいくつかの危険因子が関与しているため、これら複数の危険因子をひとつの集合体としてとらえようという考えが広まりつつある。例えばシンドローム X、インスリン抵抗性症候群、死の四重奏、内臓脂肪症候群、などが提唱されてきたが、いずれも肥満と密接に関連した概念である。これらは近年、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧、中心性肥満などの組合せによって定義されるメタボリックシンドローム (metabolic syndrome) として統一されつつある⁸⁾。

2003年、肥満は癌による死亡率も高めていたことが米国で報告され注目を浴びている。この調査では90万人を超える膨大なボランティアに質問票を配布して16年間追跡した結果、6万人弱が癌で死亡していたが、驚いたことに肥満はあらゆる部位の癌死亡と有意に関連していた⁹⁾。

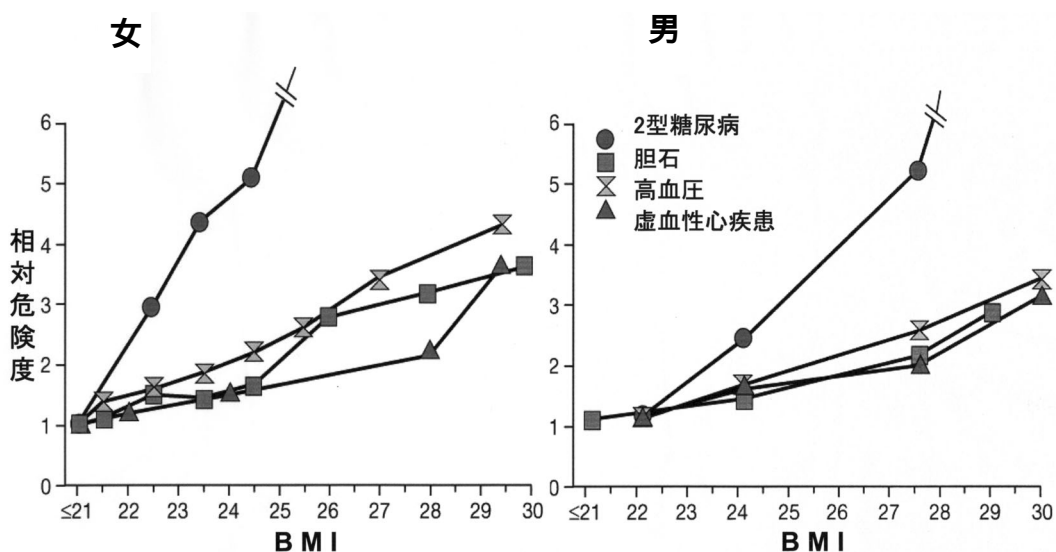


図2 BMIと各疾患の相対危険度との関連

女：30 - 55歳、18年間追跡

男：40 - 65歳、10年間追跡

Kopelman, 2000 文献³⁾より改変

3 . 歯周病と肥満

1) 歯周病と肥満についての疫学

糖尿病が歯周病を増悪させることは古くから知られている。他方、肥満は2型糖尿病の最大のリスク因子であることを考えると、糖尿病の前段階である肥満が歯周病に影響する可能性がある(図3)。1977年にPerlsteinらは高血圧を伴う肥満ラットでは歯周病が悪化しやすいことを報告したが、意外なことにその後、肥満と歯周病についての研究は見当たらなかった。

1998年に、福岡市健康づくりセンターにおける健診結果より、肥満が歯周病と関連していることが初めて報告された¹⁰⁾。この報告では肥満の指標としてはBMIと体脂肪率が、歯周病の指標としてはCPI(community periodontal index)が用いられた。その結果、特に疾患のない20 - 59歳の成人241においてBMIが高いほど歯周病の有病率が増加していた。さらに、歯周病の危険因子と考えられている年齢、性別、口腔清掃習慣、喫煙歴の影響を調整したロジスティック回帰分析を行ったところ、歯周病罹患の相対危険度は、BMIが20未満の者を1とすると、BMIが20から24.9の者では1.7倍、BMIが25から29.9の者では3.4倍、BMIが30以上の者では8.6倍であった。同様の分析を体脂肪率について行ったところ、体脂肪率が5%上がるごとに歯周病の相対危険度は1.3倍増加していた。同報告では、過去2ヶ月間の血糖値の平均を示す糖化ヘモグロビン(HbA_{1c})値や空腹時血糖値と、歯周病との間に関連は認められなかったが、これは両検査値がほぼ正常な範囲内であったためではないかと考えられた。一方、HDLコレステロール値が60mg/dL未満の者に歯周病がより多く認められたことから、現時点では概ね健康であっても肥満に関連した全身の状態、例えば、メタボリックシンドロームなどの代謝異常の状態によって歯周病が発症、増悪している可能性が考えられた¹⁰⁾。さらに種々の運動能力テストの結果と歯周病との関連を調べたところ、日常の運動量と強い相関を示す最大酸素摂取量が歯周病と有意に関連しており、運動面からも肥満と歯周病との関連が支持された。その後同センターは、肥満と歯周病との関連を別の対象者で追試し、内臓脂肪の指標のひとつであるウエスト/ヒップ比と歯周病との関連を報告している。それによると、1998年 - 1999年に福岡市健康づくりセンターを受診した643人を対象

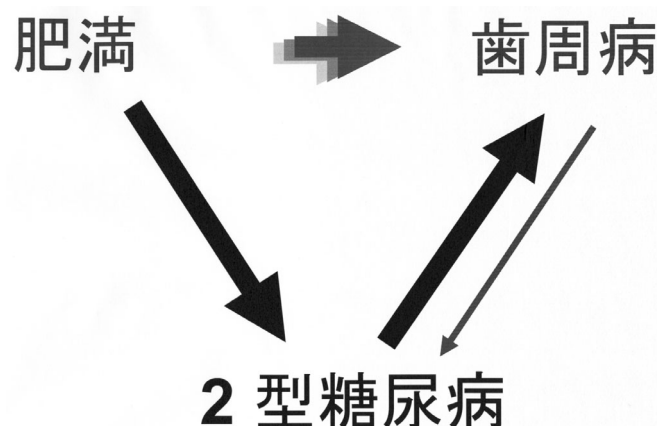


図3 肥満、糖尿病、歯周病の関係

に分析を行ったところ、BMI、体脂肪率、ウエスト/ヒップ比いずれについても、その値が高いほど深い歯周ポケットを有する者の割合が多かった¹¹⁾(図4)。そこでウエスト/ヒップ比を用いて、その値が低いグループと高いグループ(上半身肥満)に分け、さらに各グループをBMI値で4グループに分け、最終的にウエスト/ヒップ比の低い4つのBMIのグループと高い方の4つのBMIのグループ、すなわち8グループに対象者を分けた。その結果、ウエスト/ヒップ比が低くBMIも低い者の歯周病のリスクを1とした場合、ウエスト/ヒップ比の高いグループでのみBMIが高いほど歯周病のリスクが有意に上昇していた(図5左)。ウエスト/ヒップ比と体脂肪率にて8つのグループにグループ分けした場合もほぼ同様の結果が得られた(図5右)。これらはいずれも年齢、性別、口腔清掃習慣、喫煙歴などの影響を調整した後も有意であったことから、歯周病が上半身肥満と関連していることが示され、内臓脂肪の蓄積との関連が推測された。

その後、国際歯科研究学会(IADR)やアメリカ歯周病学会(AAP)などで、肥満と歯周病との関連が徐々に報告されるようになった。2003年に歯周病専門誌に相次いで報告があり、Woodらはアメリカ国民健康栄養調査(NHANES III)の結果から、アタッチメントロスと肥満の各指標が有意に関連していることを示した¹²⁾。同じくNHANES IIIの結果から、Al-Zahraniらは特に18-34歳の若いグループに於いて、BMIやウエスト値が歯周病と有

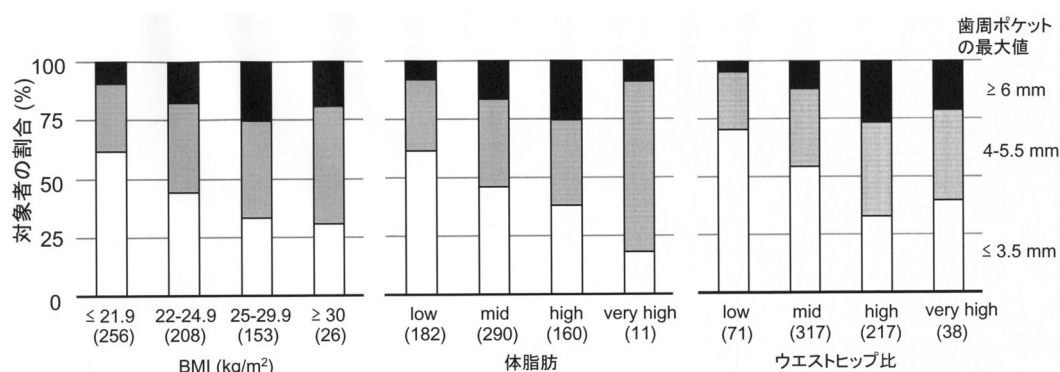


図4 BMI、体脂肪、ウエストヒップ比の各カテゴリーにおける、歯周ポケットを有する者の割合 Saito et al., 2001 文献¹¹⁾より改変

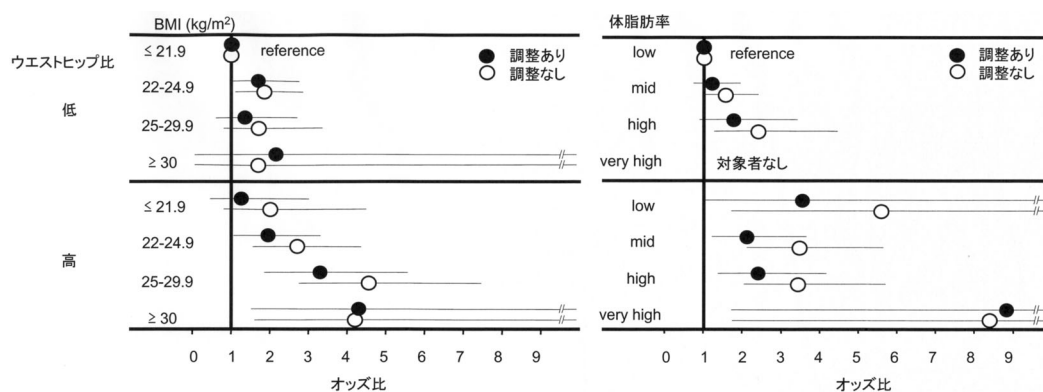


図5 ウエストヒップ比の高低で分けた、各BMI値および各体脂肪率における歯周病のリスク Saito et al., 2001 文献¹¹⁾より改変

意に関連していることを報告した¹³⁾。このことは、肥満が虚血性心疾患や死亡率に及ぼす影響が若年者ほど強いとの報告と考え合わせると、たいへん興味深い⁷⁾。

2) 肥満が歯周病を引き起こすメカニズム

口腔領域の広範囲に壊死を引き起こす水癌 (Norma) は大変重篤な疾患であり、アフリカなどの途上国でしばしば報告されている。この疾患は栄養失調時に見られるため、栄養と免疫能の関連を示すものとして知られている。逆に、絶食によって免疫能が向上するとの興味深い報告もある。1980年代にさまざまな疾患の危険因子として肥満が注目されるようになると、肥満と免疫との関連についての報告が増えた。肥満者では単球の殺菌能の低下、ナチュラルキラー (NK) 細胞の活性、免疫グロブリンの低下、またBリンパ球やTリンパ球の機能低下と体重減少による可逆的な回復、またB型肝炎ワクチンによる抗体が出来にくいことなど、さまざまな報告がなされてきたが、統一した見解は見当たらなかった。脂肪細胞から分泌されるレプチンが1994年に発見され、レプチンが満腹中枢を刺激することによって食欲の抑制とエネルギー消費の増大を引き起こすことが明らかとなり、「ダイエット薬」の開発へつながる可能性があるとして脚光を浴びた。それをきっかけに肥満研究、特に脂肪細胞の研究が盛んになり、脂肪細胞からはさまざまな生理活性物質が分泌され、全身へ影響を及ぼしていることがわかってきた (図6)。このように近年、脂肪細胞はレプチン以外にも TNF- α 、アディポネクチン、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor - 1)、性ホルモン、アディプシン (D 因子) など、さまざまな生理活性物質を産生する巨大な内分泌器官であることが明らかとなり、エネルギー貯蔵以外にも重要な役割を持っていると考えられるようになってきた¹⁴⁾。そこで、これらの生理活性物質と歯周病との関連について考察してみよう。歯周炎によって歯周局所には TNF- α が発現し、歯槽骨吸収を引き起こすことが分かって

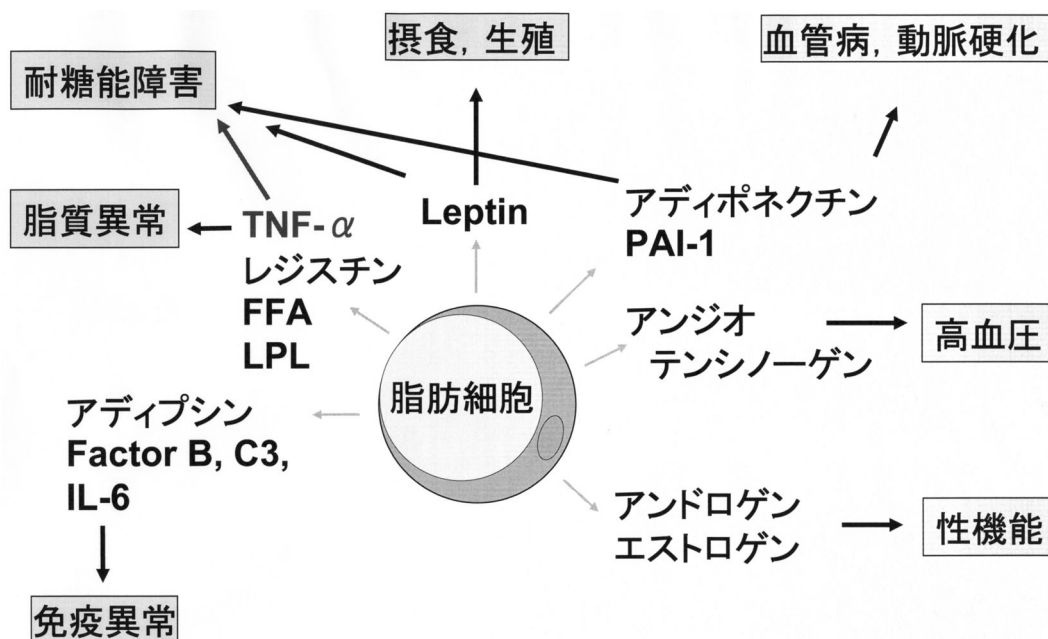


図6 脂肪組織由来の生理活性物質, アディポサイトカイン
下村 伊一郎ら, 2002 文献¹⁴⁾より改変

いる。このことは肥満者の脂肪組織から多量に分泌された TNF - α が、歯周局所における歯槽骨吸収を促進する可能性を推測させる。一方、脂肪組織から分泌された TNF - α は、インスリン抵抗性に直接関与していることが最近明らかにされており、たいへん興味深い。肥満マウスや肥満ラットでは、LPS（菌体内毒素）の肝毒性に対する感受性が強くなることが報告されている¹⁵⁾。この感受性の増強は、肥満によるクッパー細胞（肝臓に常在するマクロファージ）の機能低下や、肝細胞の TNF - α に対する感受性の増強によると推測されている。もし、肥満が歯周局所においてもマクロファージの機能低下や TNF - α 感受性の上昇を引き起こすとすれば、歯周炎が増悪しやすくなると考えられる。

糖尿病が脈管系に及ぼす影響としては大血管障害と小血管障害がある。糖尿病患者に併発する歯周炎は小血管障害に関連していると思われるが、糖尿病の前段階である肥満や高脂血症などの状態でも、末梢血管に何らかの変化が生じ、歯周局所の免疫反応に影響を及ぼしている可能性が考えられる。PAI - 1 は血液の凝固を促進し虚血性心疾患に関与していることが知られているが、脂肪組織から PAI - 1 が分泌されていることがわかっている¹⁴⁾。血中に PAI - 1 が増加すると歯周組織の微細な血管にも血液循環障害が生じる可能性がある。実際、歯肉の炎症において、プラスミノゲンの活性化が何らかの役割をもつことが報告されている。

アテローム動脈硬化症の初期には、血管内膜でマクロファージが泡沫化し、泡沫細胞となって集積する。このマクロファージ泡沫化に低比重リポ蛋白(LDL)や高比重リポ蛋白(HDL)が関与している。歯周局所においてもこのように肥満者に多い LDL が単球やマクロファージの動態に影響を及ぼしているかもしれない。また、脂肪組織は補体活性化における別経路の上流に位置する D、B、C3 などの因子を合成し分泌する¹⁴⁾。さらに、LPS などの外来性刺激物質が存在しなくても、活性型の C3a、Ba、Bbなどを生成する。このような脂肪組織における補体系因子の生成も、歯周炎と関連している可能性があると考えられる。

4 . 歯周病と肥満関連疾患との関連性

1) 歯周病と糖尿病

前述したように糖尿病の最大の危険因子は肥満であるが、近年肥満も糖尿病も増加していることから大きな問題となりつつある。1997年に実施された糖尿病実態調査によると、わが国の成人の8.2%は糖尿病であり8%が境界型のいわゆる糖尿病予備軍であったが、2002年の同調査ではそれぞれ9%と10.6%であり5年間で急速に増加している。われわれは肥満と歯周病との関連性について調べていく中で、歯周病がわが国で増加傾向にある糖尿病の危険因子である可能性をみいだした¹⁶⁾。

糖尿病患者には歯周病が多く、また糖尿病が歯周病を悪化させるとの数多くの報告から、歯周病は糖尿病の6番目の合併症といわれている。一方、糖尿病患者の歯周病治療が患者の血糖コントロールを改善させるとの報告が増え注目されている。虚血性心疾患の原因となる動脈硬化は炎症性疾患であることが明らかにされてきたが、近年では、糖尿病にもまた慢性炎症が関与しているといわれている。たとえば、C - 反応性タンパク (CRP) やインターロ

イキン6 (IL - 6) などの炎症性マーカーの僅かな上昇が2型糖尿病の指標となりうることが報告されている¹⁷⁾。これらの原因としては、クラミジアやサイトメガロウイルスの感染が指摘されているが未だ不明な点が多い。歯周病はグラム陰性嫌気性菌によるごくありふれた慢性の炎症性疾患であり、重症化するまでは無症状で気がつかないことが多い。何らかの処置を必要とする潜在的な歯周病患者は軽症なものも含めると成人の8割に上るとさえいわれている。近年、歯周病が虚血性心疾患の危険因子であることを示す報告が増え、多くの研究者の注目を浴びているが、これに関連して歯周病患者ではCRPやIL-6などの炎症性マーカーが上昇していることが多数報告されている¹⁸⁾。これらの報告と糖尿病が虚血性心疾患の重要な危険因子であることを考え合わせると、歯周病が糖尿病を引き起こし、二次的に虚血性心疾患のリスクを増大させている可能性が考えられる。

福岡県久山町では九州大学大学院医学研究院病態機能内科学(第二内科)が1961年から全町民を対象に成人健診を実施しており、多数の成果をあげている。我々のグループは同町の成人健診に歯周病健診を導入し全身の健康状態との関連性を調べている。1998年に歯周病健診を受けた1111人のうち10歯以上を有する者を対象に、住民健診の結果のうち特に糖尿病の確定診断に使われる糖負荷試験の結果について10年前まで遡って分析を行った¹⁶⁾。10年前に健診を受けた者が対象となるため対象者は50-79歳の591人であった。さらに、その中から1988年の糖負荷試験の結果が正常(normal glucose tolerance, NGT; 空腹時血糖値<110mg/dLかつ糖負荷後2時間値<140mg/dL)であった415人について10年後の糖負荷試験の結果と歯周病健診の結果との関連性について分析した。

その結果、歯周ポケットが深い者ほど10年前には正常であった糖負荷試験の結果が有意に悪化しており、深い歯周ポケットが耐糖能異常(impaired glucose tolerance, IGT, 境界型糖尿病)を引き起こしている可能性が示された(表2)。また我々は、同じ調査において歯周病が虚血性変化を示唆する心電図異常とも関連していることを初めて報告した¹⁹⁾。これらのことから、歯周病は耐糖能を悪化させることによって二次的に虚血性心疾患の危険因子となっていることが示唆される。コホート研究によってこれらの因果関係を実証する必要がある

表2 歯周病の状態と過去10年間の耐糖能の変化との関連性

歯周病の状態 平均歯周ポケット (mm)	NGT および IGT (1998年, n=406)				NGT および糖尿病 (1998年, n=343)			
	人数(%)‡		多変量解析†		人数(%)§		多変量解析†	
	NGT	IGT	OR (95% CI)	P	NGT	糖尿病	OR (95% CI)	P
浅い (<1.3)	110 (90.2)	12 (9.8)	1		110 (99.1)	1 (0.9)	1	
中等度 (1.3-2.0)	160 (81.6)	36 (18.4)	2.1 (1.0-4.2)	0.048	160 (96.4)	6 (3.6)	5.0 (0.6-45)	0.15
深い (>2.0)	64 (72.7)	24 (27.3)	3.1 (1.4-6.9)	0.005	64 (97.0)	2 (3.0)	3.7 (0.3-47)	0.31

*1988年に耐糖能が正常であった415人について、NGT, Normal Glucose Tolerance; IGT, Impaired Glucose Tolerance

† 年齢, 性別, BMI, 運動量, アルコール摂取量, 喫煙習慣を変数として調整した多変量ロジスティック回帰分析

‡ マンテルヘンツェルχ²二乗検定 P=0.001, § マンテルヘンツェルχ²二乗検定 P=0.3, Saito et al., 2004, 文献¹⁶⁾より改変

る。

2) 歯周病と脂質代謝異常

栄養状態が免疫機能に影響することは古くから知られているが、原形質膜は主にリン脂質でできているので当然摂取される脂肪のタイプや量の影響を受ける。これは多形核白血球などの免疫担当細胞にも当てはまるが、実際、高脂肪食や脂肪酸が免疫機能を低下させること、*Porphyromonas gingivalis* (PG) に対する殺菌能が低下することなどがヒトにおいても報告されている²⁰⁾。近年、高脂血症が歯周病と関連していることが、動物実験によって確認されているが、疫学的にも複数の報告がある。Katz らのおよそ1万人を対象にした疫学調査によると、CPITN 値の高い者ほど総コレステロールや LDL コレステロールが高い値を示した²¹⁾。Noack らは100人を対象に高脂血症は歯周病の危険因子であるが、耐糖能異常は歯周病の危険因子ではないだろうと報告している²²⁾。しかしこれらの多くは断面調査であることから、逆に歯周病が高脂血症の危険因子である可能性についても指摘されている²⁰⁾。

ごく微量の LPS や TNF - α 、IL - 1、IL - 2 などのサイトカインが脂質代謝に悪影響を及ぼすことは以前から知られており²³⁾、これらの物質が歯周病によっても誘引されることを考えあわせると、歯周病が脂質代謝に何らかの影響を与えている可能性は十分考えられる。Cutler らはラットを用いた実験で、PG の感染による歯周病が血糖値には影響せず、中性脂肪 (TG) を上昇させることを報告した²⁰⁾。現在のところ、歯周病が何らかの経路で脂質代謝に悪影響を及ぼしているのか、脂質代謝異常あるいはそれに関連した状態が歯周病を悪化させているのか、まだまだ不明な点が多い。後述するように、脂質代謝異常と糖代謝異常はいずれも肝機能と深く関連している。糖代謝異常の前段階として脂質代謝異常が引き起こされているとすればたいへん興味深い。

3) 歯周病と肝

脳をはじめとする身体の機能を維持するため、肝は食事に関わらず血糖値を維持し糖の恒常性を保つ役割を担っている²⁴⁾。解剖学的な位置からも肝は脾から分泌されたインスリンの最初の標的器官であると同時に、消化管より吸収され門脈に入った糖が最初に利用される器官でもある。食後の肝は消化管から吸収された糖の一部をグリコーゲンとして取り込みつつ、残りを体循環に放出する。そのため肝における糖の取り込みが低下すれば食後高血糖、つまり耐糖能異常の状態となる。また肝に貯蔵されたグリコーゲンは糖産生のための分解がはじまるとおよそ一日で枯渇し、次に脂肪の分解による糖新生が亢進することによって血糖値を維持する。また食事由来の、あるいは脂肪組織に蓄積した中性脂肪 (TG) から分解された遊離脂肪酸は門脈経由で肝に流入し、肝で分解されればエネルギーとなり、一方、再度 TG を経て超低比重リポタンパク (VLDL) として血中に放出される²⁵⁾。このように肝は糖および脂質代謝を担う重要な臓器である。

肥満や糖尿病に伴う脂肪肝や非飲酒者の脂肪性肝炎 (NASH) の発症の機序は十分に解明されていないが、グラム陰性菌のエンドトキシンである LPS (リポポリサッカライド) の関与が指摘されている。LPS はさまざまなサイトカイン産生の引き金となるが、これらは脂質代謝に影響し異常を引き起こすといわれている²³⁾。歯周病患者における抗 LPS IgG 抗体

値は上昇していることが知られており、前項で述べたように歯周病と高脂血症との関連を示すいくつかの報告がある²⁰⁾。近年、歯周病と脂肪肝との関連性を推測させる結果が報告された。それによると、深い歯周ポケットを有する者では、血液検査の結果から脂肪肝の傾向が強いことが示されている²⁶⁾。歯周病細菌のLPSが肝に悪影響を及ぼし、ひいては脂質代謝異常や耐糖能異常につながっているのかもしれない。

おわりに

歯周病の直接的な要因は歯周病関連細菌であることに疑念の余地はないが、その病因論が明らかにされていくにつれ、歯周病の発症や進行は、さまざまなリスク因子の影響を受けていることが明らかになってきた。中でも心疾患をはじめ多くの生活習慣病の重要なリスク因子である喫煙が、歯周病を悪化させることはほぼ確実と考えられている。喫煙と同様に肥満も脈管系に影響し多くの疾患のリスクを高めることを考えると、メカニズムは異なっても、歯周病との関連を考える上でたいへん興味深い。肥満と歯周病との関連はようやく見えてきたばかりであり、現在のところその機序についての報告はなく、疫学的にも、肥満は歯周病と真のリスク因子の間に介在する、単なる交絡因子である可能性も否定できない。今後、さらに疫学的な手法による証明と実験的な手法による理論的な裏付けが望まれる。最後に、肥満から虚血性心疾患への一連の流れの中に歯周病を位置づけしてみた(図7)。動脈硬化症が炎症性疾患であることから、歯周病細菌による炎症がTNF- α 、IL-6、CRPなどを誘導し、それが動脈硬化や耐糖能に何らかの形で関連するのではないかと仮説が、近年唱えられはじめている。肥満が歯周病を悪化させるとすれば、これらは双方向性にさらに複雑に関わり合っていることとなる。これを解き明かして行くことで、生活習慣病の予防や改善に少しでも寄与できればと考えている。

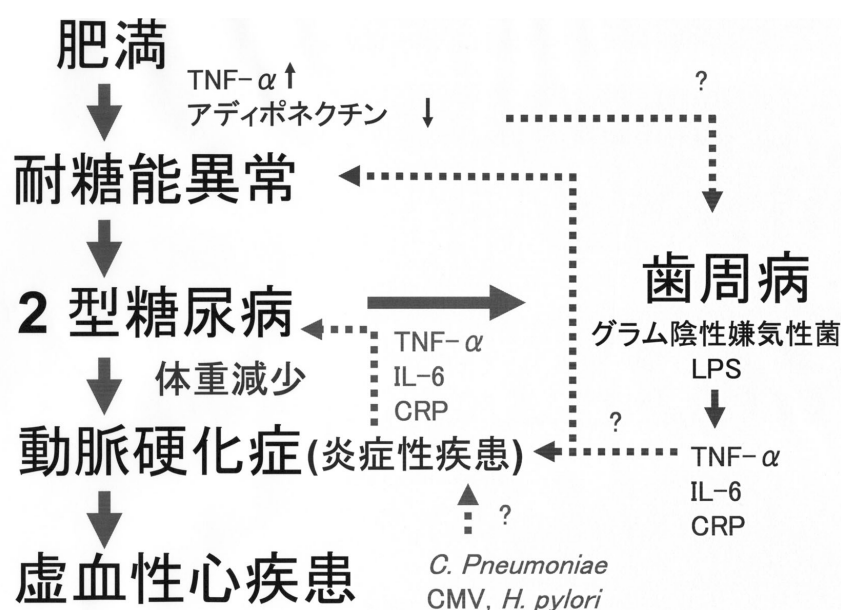


図7 肥満に関連した生活習慣病と歯周病との関係

<サイドメモ>

「高齢者における歯の健康と身体障害や死亡リスクとの関連性」

我が国では世界で類をみない速さで高齢化が進んでおり、大きな社会問題となっている。高齢者の死因の多くは嚥下性肺炎によるとされており、歯周病など口腔疾患や口腔ケアとの関連が注目されている。嶋崎らは北九州市の高齢者施設入居者の87%に及び1929人を対象に

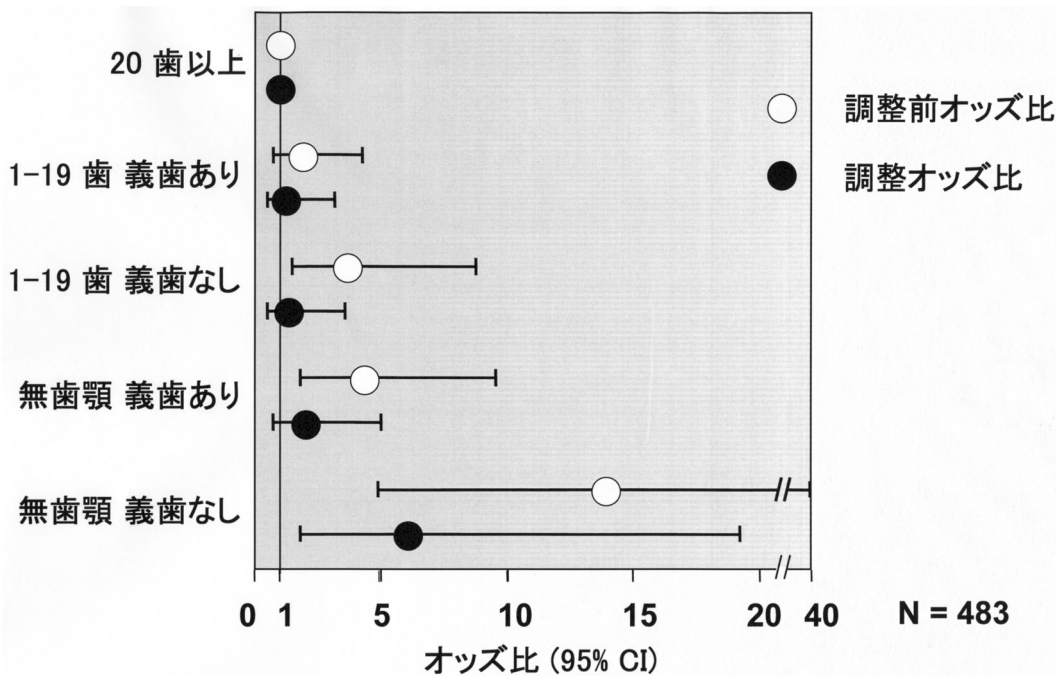


図 8 a 歯の状態と6年間の身体的障害発現のリスク

嶋崎ら, 2001, 文献²⁷⁾より改変

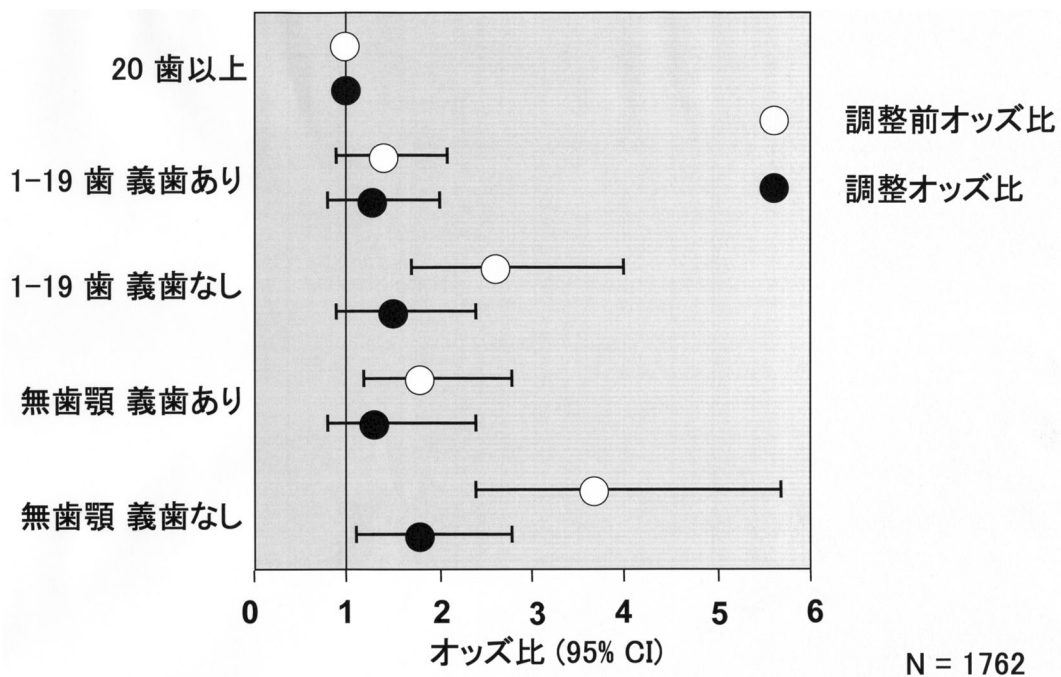


図 8 b 歯の状態と6年間の死亡リスク

嶋崎ら, 2001, 文献²⁷⁾より改変

追跡調査を行い興味深い結果を報告している²⁷⁾。まず調査開始時の歯の状態から対象者を 1 : 20歯以上ある者、 2 : 1 - 19歯で義歯を使用している者、 3 : 1 - 19本で義歯を使用していない者、 4 : 無歯顎で義歯を使用している者、 5 : 無歯顎で義歯を使用していない者、の5つのグループに分類した。そのうち自立歩行可能な483人について6年後の身体的な状態を調べたところ、歯が少ない者ほど歩行困難や寝たきりになっている者が多かった。身体的な障害に関連すると考えられる年齢や精神的健康状態など、他の因子を考慮して分析したところ、無歯顎で義歯を装着していなかった者では、20本以上の歯を有する者に比べ、6年間の身体的障害発現のリスクが約6倍であった(図8 a、 $P < 0.01$)。同様の分析を開始時に認知症(痴呆)等の精神的障害のなかった517人について行ったところ、有意ではなかったものの歯がない者ほど認知症等の精神的障害の発現リスクが高まる傾向が認められた($P < 0.1$)。さらに、生存または死亡の確認が可能であった1762人について、年齢や他の疾患など死亡率に関連する因子で調整して分析したところ、歯がなく義歯も装着していなかった者では、20本以上の歯を有する者に比べ、6年間の死亡リスクが1.8倍(図8 b、 $P < 0.05$)であった。これらのことから歯の健康、とりわけ咀嚼機能の維持が高齢者のQOLのみならず、全身の健康や寿命にも強く関連していることが示唆された。

参考文献

- 1) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄ほか: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究, 6 : 18 - 28, 2000.
- 2) 朝川秀樹, 徳永勝人: 具体的な肥満判定法, 体脂肪量, 分布の測定法. 内科, 92 : 220 - 224, 2003.
- 3) Kopelman PG: Obesity as a medical problem. Nature, 404 (6778) : 635 - 43, 2000.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention, Obesity Trends. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/index.htm>, Accessed May 2, 2005.
- 5) 清原 裕: わが国における心血管リスクの趨勢, 内科, 94 : 218 - 223, 2004.
- 6) 流谷裕幸, 中村 正: 肥満および関連疾患の疫学. 内科, 92 : 209 - 214, 2003.
- 7) Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL: The effect of age on the association between body - mass index and mortality. N Engl J Med, 338(1) : 1 - 7, 1998.
- 8) 山田信博: メタボリックシンドロームの診断と病態生理. 内科, 94 : 205 - 209, 2004.
- 9) Calle EE, Rodriguez C, Walker - Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med, 348 : 1625 - 1638, 2003.
- 10) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M: Obesity and periodontitis. N Engl J Med, 339(7) : 482 - 483, 1998.
- 11) Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A: Relationship between upper body obesity and periodontitis. J Dent Res, 80(7) : 1631 - 1636, 2001.
- 12) Wood N, Johnson RB, Streckfus CF: Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Periodontol, 30(4) : 321 - 327, 2003.
- 13) Al - Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA: Obesity and periodontal disease in young, middle - aged, and older adults. J Periodontol, 74(5) : 610 - 615, 2003.
- 14) 下村 伊一郎, 船橋 徹, 木原進士, 松澤佑次: 生活習慣病の主役: アディポサイトカイン, 実

- 験医学, 20(12) : 1762 - 1767 , 2002 .
- 15) Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM : Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury : implications for the pathogenesis of steatohepatitis. Proc Natl Acad Sci USA , 94 : 2557 - 2562 , 1997 .
 - 16) Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, and Koga T : The Severity of Periodontal Disease is associated with the Development of Glucose Intolerance in Non - Diabetics : The Hisayama Study. J Dent Res , 83 : 485 - 490 , 2004 .
 - 17) Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM : C - reactive protein, interleukin 6 , and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA , 286 : 327 - 334 , 2001 .
 - 18) Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T : Association Between Alveolar Bone Loss and Elevated Serum C - Reactive Protein in Japanese Men. J Periodontol , 74 : 1741 - 1746 , 2003 .
 - 19) Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T : Relationship between Electrocardiographic Abnormalities and Periodontal Disease : the Hisayama Study. J Periodontol , 75 : 791 - 797 , 2004 .
 - 20) Cutler CW, Iacopino AM : Periodontal disease : links with serum lipid/ triglyceride levels? Review and new data. J Int Acad Periodontol , 5 : 47 - 51 , 2003 .
 - 21) Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M : Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. J Periodontol , 73 : 494 - 500 , 2002 .
 - 22) Noack B, Jachmann I, Roscher S, et al. : Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. J Periodontol , 71 : 898 - 903 , 2000 .
 - 23) Hardardóttir I, Grünfeld C, Feingold KR : Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. Curr Opin Lipidol , 5 : 207 - 215 , 1994 .
 - 24) 石田俊彦 : 2型糖尿病では何が起きているか肝 - 肝インスリン抵抗性 . 内科 , 91 : 40 - 46 , 2003 .
 - 25) Björntorp P : Liver triglycerides and metabolism. Int J Obesity , 19 : 839 - 840 , 1995 .
 - 26) Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A : Relationship Between Periodontitis and Hepatic Condition in Japanese Women. J Int Acad Periodontol , (in press) , 2005 .
 - 27) Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H, Takehara T : Influence of Dentition Status on Physical Disability, Mental Impairment, and Mortality in Institutionalized Elderly People. J Dent Res , 80 : 340 - 345 . 2001 .

歯周病と早期低体重児出産との関連

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病態制御学分野

教授 **和泉 雄一、長谷川 梢、中島結実子、森元 陽子**

北海道医療大学歯学部歯科保存学第一講座 教授 **古市 保志**

鹿児島市立病院産婦人科 部長 **波多江正紀**

はじめに

女性のライフステージにおいて、出産は大きなイベントのひとつである。誰もが大過なく出産を終え、元気な子供を授かることを望んでいる。平成13年度厚生労働省発表の統計によると、医療技術の進歩により、これまで死産となる可能性のあった低体重児の出生率が年々増加している。妊娠24週以降37週未満での分娩（早産；Pre-term birth：PB）又は、体重2,500g未満の低体重児出産（Low birth weight：LBW）を早期低体重児出産（Pre-term low birth weight：PLBW）という。PLBWの新生児は、様々な疾患に罹患しやすく、新生児死亡に関係する疾患と深く関わっている。そのため、出来る限り正期産の週数まで妊娠を維持させ、胎児が十分に発育するように、出産管理が必要である。急速に進む少子高齢化社会では、出産に着目することは社会的にも意義のあることと思われる。

PLBWのリスクファクターとして、年齢、人種、たばこ、アルコール、ドラッグ、初産等の因子が挙げられている¹⁻³⁾。しかし、これらの因子だけでは、原因の全てを説明できない。近年、歯周病がPLBWのリスクファクターのひとつである可能性が、アメリカをはじめ様々な国や地域から報告され、注目を集めている。

1. 出産と早産のメカニズム

1) 出産のメカニズム

出産のメカニズムは古くから注目されているが、いまだ完全には解明されていない。これまで、主に考えられているメカニズムを図1に示す。

出産には、頸管熟化と子宮収縮が必須である。妊娠末期に、プロゲステロンレベルの下降、エストロゲンレベルの上昇、Corticotropin releasing hormone (CRH)の上昇、そしてCorticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP)の減少などにより、妊娠維持機構の後退が起こると、子宮内でのプロスタグランジンの産生が増加し、頸管の熟化や子宮筋の収縮につながり、出産に至るとされている。また、プロスタグランジンは同時にサイトカインも産生させ、そのことが好中球遊走、タンパク分解酵素の産生へとつながり、さらに分娩の方向へと進ませる⁴⁻⁶⁾。

2) 早産のメカニズム

早産は、分娩の一連のプロセスが早期に引き起こされたための結果であると考えられている。早産の原因の約30%を占める産科器官の炎症疾患を例にとってみる。炎症反応が引き起

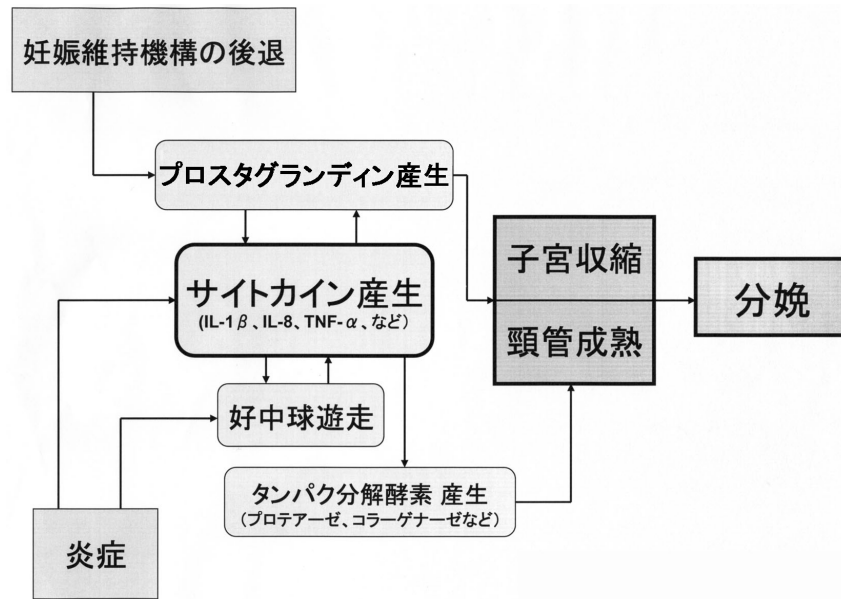


図1 分娩へのメカニズム

こされる際、サイトカイン、ケモカイン、白血球の活性化、プロスタグランジンなどの炎症性物質が放出される。これらは、先に述べた分娩に関わる物質と共通している。そのため、炎症反応で放出された物質により、早期に頸管熟化や子宮収縮が惹起され、最終的には早期に分娩が引き起こされ、早産につながると考えられている^{5,6)}。実際、早産妊婦の血中のサイトカインレベルを調べた報告では、IL - 6⁷⁻⁹⁾、IL - 8⁹⁾、TNF - α ¹⁰⁾が高く検出されている。

2 . 歯周病と早産との関連性

1) 歯周病による妊娠維持機構の早期破綻の可能性

歯周病は、口腔内の慢性感染症であり、歯周病に罹患している部位の歯肉溝滲出液中の炎症性物質の濃度や総量が有意に高いことが報告されている (IL - 6¹¹⁾、IL - 8^{12,13)}、TNF - α ¹¹⁾、IL - 1 β ¹⁴⁻¹⁶⁾、PGE₂¹⁷⁾)。また、歯周病患者の血清中のサイトカイン濃度が有意に高いことが示され (IL - 1 β 、TNF - α ¹⁸⁾、PGE₂¹⁷⁾)。歯周治療によりそれらのサイトカイン濃度が有意に低下する (IL - 6¹⁹⁾、IL - 1 β ²⁰⁾、TNF - α ²¹⁾、PGE₂¹⁷⁾) ことも報告されている。これら歯周病で見られる炎症性物質は、出産時に大きく関わるものと共通のものが多い。このことから、歯周病によって増加した炎症性物質が何らかの機序で子宮収縮を誘発し、PLBW に関与している可能性がある。私共の研究²²⁾では、切迫早産妊婦の血清中 IL - 8、IL - 1 β レベルが有意に高く、また切迫早産で、実際早産であった妊婦は、正期産であった妊婦と比べ、同じサイトカインレベルが有意に高いという結果となった。また、いくつかの歯周パラメーターと血清中サイトカインレベルの間には有意な正の相関関係が、また、それらの歯周パラメーターあるいは血清中サイトカインと出産時の妊娠週数との間には有意な負の相関関係が認められた。このことから、歯周病による血中サイトカインレベルの上昇が何らかの影響を及ぼし、出産までの期間の短縮につながったと考察できる。

2) 歯周病細菌の胎児、胎盤への感染の可能性

口腔内細菌自体が産科器官に感染を及ぼす可能性も報告されている。2001年、P. N. Madianos²³⁾は、産後24時間以内に採取した母親の血清中の歯周病細菌に対するIgGと、出産時に採取した臍帯の血清中の歯周病細菌に対するIgMを測定した。そして、歯周病細菌に対するIgGが増加しない母親では、胎児側の感染が引き起こされていたことを明らかにし、胎児のIgM上昇が早産のメカニズムのひとつであると考察した。

この報告以外にも、動物実験ではあるが、歯周病細菌である *Fusobacterium nucleatum* や、*Porphyromonas gingivalis* を用いた歯周病モデルにおいて、それらの細菌の胎盤や胎児への感染が認められ、胎児の体重減少や死産などが起こることも報告されている²⁴⁻²⁶⁾。

3. 歯周病と早期低体重児出産の関連

1) 疫学・臨床研究

歯周病と早期低体重児出産との関連に関する報告は、1996年に Offenbacher²⁷⁾によるものが最初である。その後、様々な国や地域からなされている。以下に、関連性の有無に分けて紹介する。

(1) 関連性があるとした研究

Offenbacher らの報告 (1996年)²⁷⁾

アメリカのノースキャロライナ大学に通院中の妊婦よりボランティアを募り、同意を得た妊産婦124名に対し、妊娠期間中、あるいは産後3日以内に、Clinical attachment level (CAL)、Probing depth (PD) を測定した。その後、PLBW か否かで評価を行った。その結果、検査を受けた124名の妊婦のうち、PLBW グループ (31名) の CAL の平均値は、コントロールグループよりも有意に大きかったこと、CAL が 3 mm 以上の歯周組織破壊を呈する部位が歯列全体の60%を占めた妊婦/母親においては、PLBW の発現の危険率が、年齢、人種、たばこ、アルコール等の PLBW へのリスクファクターを加味しても、全体で5.9倍、初産であった母親では6.7倍であったことを報告した。

Dasanayake らの報告 (2001年)²⁸⁾

血清抗体価を用いて、低体重児出産との関連性を調べたものである。アメリカのバーミングハムのアラバマ大学、あるいは、ナッシュビルのメハリー医科大学に通院し、出産した妊産婦からランダムにサンプリングされた80名の妊娠中期の血清中の歯周病細菌に対するIgG抗体価を測定した後、低体重児出産 (LBW) か否かを評価した。LBWであった17名、正常体重児出産 (Normal birth weight; NBW) であった63名、合計80名の比較の結果、*Porphyromonas gingivalis* に対する血清抗体価に関しては、LBWであった母親のほうが、NBWの母親より有意に高い値を示した。

Mitchell - Lewis ら (2001年)²⁹⁾

口腔内の歯周病細菌を調べることで、歯周病と PLBW との関連を明らかにしたものである。アメリカのセントラルハーレムの School of pregnant and parenting teens

に通院している妊産婦164名に対し、妊娠中期、あるいは産後3ヶ月以内に採取した歯肉縁下プラーク中の細菌数を測定した。その後、PLBW か否かを評価した。その結果、145名の妊娠中期の妊婦あるいは産婦のうち、PLBW であった母親では、そうでなかった母親より *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* が有意に高く検出されたと報告した。

Jeffcoat らの報告 (2001年)³⁰⁾

出産時の妊娠週数と歯周病との関わりについて、広汎性歯周病を評価の基準として用い、明らかにしたものである。アメリカのアラバマ大学の Prenatal emphasis research center に通院中の妊婦1,313名を対象に、妊娠21~24週の歯周組織検査で、広汎性歯周炎(アタッチメントロスが3mm以上の部位が90カ所以上)と診断された人の、出産時の妊娠週数関連を調べた。その結果、広汎性歯周炎の妊婦の37週未満での出産の危険率は、喫煙、人種、年齢を考慮しても、4.45倍であり、同妊婦において、35週未満の出産に対する危険率は、5.28倍、32週未満では7.07倍であったと報告した。

Offenbacher らの報告 (2001年)³¹⁾

歯周病の進行度と、早産との関連をはじめ明らかにした報告である。アメリカの Oral conditions and pregnancy (OCAP) 研究に参加した妊婦812名を対象に、(i) 妊娠26週以前の歯周組織検査で、重度歯周炎と診断された人(PD 5mmの部位が4カ所以上で CAL 2mm以上の部位が4カ所以上の人のうち上位5%) (ii) 歯周炎が進行した人(妊娠26週以前と比較し、出産後48時間以内の検査で、PD増加 2mmの部位が4部位以上)と、早産(PB)との関連を調べた。その結果、PBであった母親は重度歯周炎である割合が有意に高く、出産時の妊娠週数が早いほど重度歯周炎妊婦の占める割合が高かった。また、PBであった母親では、歯周炎が進行している人の割合が有意に高いことを報告した。

Romero らの報告 (2002年)³²⁾

この報告は、中南米のベネズエラから初めてなされたものである。歯周病の評価の指標と、新生児の体重あるいは出産時の妊娠週数との間の関連性を、相関係数を用いて分析した。ベネズエラのマラカイボの El Centro Materno Infantil Cuatricentenario で出産した産婦69名に対し、産後48時間以内に Russell の Periodontal Index (PI) を検査した。その後、新生児の体重、出産時の妊娠週数との関連を調べた。その結果、口腔内の健康状態が悪化するに従い、出産時の妊娠週数(相関係数 = -0.597) 及び、体重(相関係数 = -0.491) が有意に減少したと報告した。

Lopez らの報告 (2002年)³³⁾

中南米のチリから、初めて報告されたものである。チリのサンチャゴの Public health clinic で妊婦検診を受けており、El Salvador Hospital で出産した妊婦639名を対象に、妊娠21週未満の歯周組織検査で、歯周病と診断された人(PD 4mmで、その部位にアタッチメントロス 3mmある歯が4歯以上)と、PLBW との関連を調べた。その結果、歯周病でなかった妊婦(406名)に対し、歯周病である妊婦(233

通常出産
(non - TPL)



切迫早産 / 正期産
(TPL - TB)



切迫早産 / 早産
(TPL - PB)



図2 通常出産妊婦および切迫早産妊婦の口腔内の状態

名)の PLBW 発現率が有意に高く、歯周病罹患妊婦は、PLBW 既往、定期的な妊婦検診受診が6回以下、低い体重増加を加味しても、PLBW に対するリスクが3.5倍であったと報告した。

Hasegawa らの報告 (2003年)²²⁾

アジアから初めて報告されたものである。医科的に管理されていなければ早産となった可能性が高い妊婦を被験者にすることで、日本における早産と歯周病との関連性を明らかにした。また、血清中のサイトカインレベルを調べることで、そのメカニズムに関して考察している。日本の鹿児島市内の産婦人科に入院中で、産科的な原因がないが切迫早産(37週未満に出産の兆候が見られる病態)と診断された妊婦と、切迫早産と診断されなかった妊婦88名に対し、妊娠中期に PD、CAL、Plaque Index (PII)、Gingival Index (GI)、Bleeding on Probing (BOP)、歯肉縁下プラークの採取、血清の採取を行い、切迫早産、および、早産(PB)との関連を調べた。その結果、切迫早産と診断された妊婦において CAL が3 mm 以上の割合、BOP、PII、GI が有意に高かったことが明らかになった。また、プラーク中の細菌分析では、切迫早産で実際早産となった妊婦においては、正期産であった妊婦に比べ、*Tannerella forsythensis* の割合が有意に高かったと報告した。図2に通常出産妊婦および切迫早産妊婦の口腔内の状態を示す。

Carta らの報告 (2004年)³⁴⁾

ヨーロッパのイタリアからの報告であり、歯周病が PLBW と関連があるとしたものである。歯肉溝滲出液(GCF)中の PGE₂や、IL - 1β など、客観的な指標も用いて評価している。イタリアの Avezzano の Urgical Unit of Avezzano Hospital で出産した産婦92名を対象に、産後48時間以内に CPITN の検査および、GCF を採取し、GCF 中の PGE₂、IL - 1β を分析した。その後、PLBW との関連を調べた。その結果、PLBW 群では、CPITN が4であった産婦が有意に高かったこと、PLBW 群の GCF 中の PGE₂ レベル、IL - 1β レベルは、コントロール群と比較して有意に高い値を示したことを報告した。

Mokeem らの報告 (2004年)³⁵⁾

中東の国であるサウジアラビアから初めて報告されたものである。サウジアラビアの Riyadh の King Khalid 大学病院にて出産した産婦90名を対象に、産後24時間以内に PD、BOP、歯石の有無、CPITN を検査した。その後、PLBW か否かを評価した。その結果、PLBW 群では、PD 平均値、BOP、歯石の有無の平均値、CPITN 平均値、いずれにおいても、コントロール群と比べ、有意に高い値を示したと報告した。

Radnai らの報告 (2004年)³⁶⁾

ヨーロッパからの報告のうち、関連があるとしたものである。ハンガリーの Szeged 大学産婦人科で、出産した産婦85名を対象に、産後3日以内に PII、PD、BOP を検査した。その後、早産(PB)か否かを評価した。結果、PB 群では、BOP 50%の人の割合、PD 4 mm の部位があり、かつ BOP 50%の人の割合が、コントロール群

と比較して有意に高く、PD 4 mm の部位があり、かつ BOP 50% の人は、早産に対する危険率が5.46倍であったと報告した。

(2) 関連性がないとした研究

Davenport らの報告 (2002年)³⁷⁾

この分野で、初めて関連がないとした報告である。イギリスの Royal London Hospital で出産した産婦743名を対象に、産後24時間以内に PD、出血指数、CPITN を検査した。その後、PLBW か否かを評価した。その結果、PD の平均、出血指数の平均、CPITN の平均値に有意な差が認められず、歯周病の罹患度と PLBW との間には有意な相関は認められなかったと報告した。

Moore らの報告 (2004年)³⁸⁾

イギリスの Guy's and St Thomas's Hospital Trust に通院し、出産した3,738名を対象に、妊娠11~15週の間、プラークの有無、PD、アタッチメントロス(AL)、BOP を検査した。その後、低体重児出産(LBW)、早産(PB)、流産、それぞれに関し評価した。その結果、LBW、あるいは、PB と歯周病の指標との間に有意な差は認められなかったこと、後期流産妊婦でのみ、歯周病の指標のうち、PD の平均値、PD 4 mm の割合の平均、AL 2 mm の割合が有意に高い値を示したと報告した。

Moore らの報告 (2005年)³⁹⁾

イギリスの Guy's and St Thomas's Hospital Trust で出産した154名を対象に、産後5日以内に、プラークの有無、PD、AL、BOP を検査した。その後、早産(PB) に関して評価した。その結果、PD 4 mm の割合の平均値は、PB であった産婦はそうでなかった産婦と比較し有意に小さく、その他の歯周病の指標に関しては、有意な差が認められなかったことを報告した。

(3) 考察

このように、疫学調査の結果は必ずしも一致しているとは言えない。その理由のひとつとして、人種、民族の違いが考えられる。早産の発現率は、地域によって異なっており(オーストラリアは6%、北米は7%、ヨーロッパは4~12%、南米は11%、アフリカは10~12%、アジアは15%)¹⁾、早産のリスクは黒人で高いとされている³⁾。また、歯周疾患に関しても、若年性歯周炎の罹患率には人種によって差が見られると報告されている^{40,41)}。これらのことから、人種の違いが PLBW と歯周疾患の関連の有無に関係している可能性も考えられる。実際に、歯周病と PLBW に有意な相関が認められるとした報告のうち、アメリカから報告された1996年の Offenbacher ら²⁷⁾、2001年の Dasanayake ら²⁸⁾、Mitchell - Lewis²⁹⁾、Jeffcoat ら³⁰⁾の報告の被験者は約60~83%が黒人であったのに対し、有意差が認められなかったとイギリスから報告された2002年の Davenport ら³⁷⁾、2004年の Moore ら³⁸⁾、2005年の Moore ら³⁹⁾の報告では、約10~40%が黒人であった。これらのアメリカやイギリスからの報告の他に、2002年には Romero ら³²⁾がベネズエラから、2002年に Lopez ら³³⁾がチリから、2003年に私共²²⁾が日本から、2004年には Mokeem ら³⁵⁾がサウジアラビアから、Carta ら³⁴⁾がイタリアから、Radnai ら³⁶⁾がハンガ

リーから、というように、様々な国から報告されている。このことは、PLBW と歯周病との関連について、人種、民族という視点から考える上で、非常に興味深いことである。

人種以外にも、喫煙、初産、社会経済学的、薬剤投与、歯周病の罹患程度、歯周組織検査の時期等、様々な要因が結論の違いに影響していると考えられる。現在までに行われた歯周病と PLBW との関連に関する報告は少ない。よって、関連性についての結論を得ようとするには、報告で用いられている被験者を検討した上で、結果を考慮する必要がある。今後、より多くの報告がなされ、歯周病と PLBW との関連性がさらに明らかにされることが望まれている。

2) 介入研究

Lopez らの報告 (2002年)⁴²⁾

アメリカの400名の妊婦を対象に2つのグループに分け、ブラークコントロール、スケーリング、局所麻酔下のスケーリング・ルートプレーニングを介入方法とし、研究を行った。そして、早産 (PB)、低体重児出産 (LBW)、PLBW、それぞれの発現率を評価した。その結果、歯周治療を行っていないグループ (200名) では、PB の発現率が 6.38%、PLBW が 10.11%、LBW が 3.72% であったのに対し、歯周治療を行ったグループ (200名) では、PB の発現率が 1.22%、PLBW が 1.84% と有意に減少し、LBW も有意差はなかったものの 0.61% と減少していたと報告した。

Jeffcoat ら (2003年)⁴³⁾

アメリカの妊娠21~25週の歯周病と診断された (クリニカルアタッチメントレベルが 3 mm 以上の部位が 3 カ所以上見られる人) 妊婦366名を3グループに分け、(i) ブラッシングとポリッシング (ii) スケーリング・ルートプレーニング (SRP) (iii) SRP とメトロニタゾール投与、それぞれを介入方法として、研究を行った。その後、出産時の妊娠週数との関連を評価した。その結果、ブラッシングとポリッシングのみのグループの妊娠35週未満での出産が 4.9% であったのに対し、SRP とメトロニタゾール投与グループでは 3.3%、SRP のみのグループでは 0.8% であり、SRP を行うことで、妊娠35週未満での出産が減少することが報告された。

これらの報告により、歯周治療を行うことで早産、低体重児出産の発現率が低下することが明らかにされた。そして、この事は、歯周病と PLBW に関連性があることを示すものである。

4. 医科からみた、歯周病との関連

糖尿病、心疾患、肺炎、気管支炎などの全身性疾患が、慢性炎症性疾患である歯周病と深い関連があることが、疫学的にも基礎医学的にも証明されてきている。最近では食道癌との関連まで推測されるに至っている。ヒトの一生において、次世代に種としての遺伝情報を継承させようとする過程、すなわち受胎、発育、出産のプロセスが、完全に保証されている訳ではないが、このように、歯周病という遠隔の病巣ですら病態に関わりを持っていることが解

明されつつある。

人類は二足歩行によって、頭蓋を脊椎の上に戴き、脳重量の増加にも対応できるようになり、エネルギー代謝を大きく増加させることとなった。体温調節がさらに重要となり、体毛を減少させて発汗を容易にする方法を取るようになった。そのため日光の被曝をよけいに受けることにより、ビタミンDを作り消化管からのカルシウムの吸収を促す一方で、紫外線による血管内の葉酸の破壊とマイナスの負荷を余儀なくされている。上肢の機能向上とともに、ますます頭脳発育への刺激を容易にインプットできるようになった。二足歩行により高度な情報処理能力と行動力を獲得したが、他方では妊娠子宮が下方を向き、早産にならないよう子宮口を分娩開始まで堅固に維持しておきながら、陣痛開始となれば頸管を熟化（柔軟化）し、頸管の開大を促進させなければならないことから、難産と早産の二つの難題を担うことになった。

ヒトの妊娠は少なくとも15%が流産に至り、その時期を乗り越えたものでも5%が早産をきたす。早産はいわゆる早産と、破水に引き続く分娩、あるいは人工的に早期娩出を医学的理由から治療として余儀なくされるものの三つに分類できるが、前二者には子宮頸管への感染に対して反応性の活性化マクロファージからタンパク分解酵素の放出が起こり、絨毛膜と頸管のコラーゲン繊維の分解に伴う頸管の柔軟化や破水をもたらし、さらに遊走してきた好中球からのIL-8の放出によりいっそう頸管の熟化が促進されることが証明されている。IL-8は内因性の生体物質では最も強力な頸管熟化メディエーターであることが知られている。これらは子宮頸管から子宮腔内へと進展していく可能性をも有した病態として説明されてきている。

今回の研究から、歯周病による嫌気性菌の誘導するIL-8が、局所ばかりでなく全身疾患の一つの表現型として早産に深く関与していることが示唆される。遙か離れた臓器でのイベントが、ある特定の疾患の引き金になるとすれば、病態モデルとしての意義も高いと言える。

口腔内衛生管理ができない妊婦は、社会的要因から細菌性膣症や、生活パターンの不規則性、喫煙、食物摂取の偏りなど他の因子が早産リスクとして関わっていることもしばしばあるとされる。歯周病は、慢性炎症性疾患として長期にわたって生体に影響を及ぼしていると推測されるが、それらに対する介入試験が、有用なポジティブ効果をもたらすのか前向きな無作為比較試験による確認試験が望まれるところである。

消化管を中心とする細菌叢への直接間接効果を目指した probiotics の概念は、病原細菌に対する殺菌効果、殺菌性物質の産生、栄養成分の競合的摂取、細胞付着部位の競合、細菌代謝の変化、酵素活性の促進あるいは抑制、抗体産生能の活性化、マクロファージの貪食能亢進などの機序を介したものと推定されている。

約300万年の人類の歴史の中で少なくともこの半世紀の間に、先進国では精製した砂糖、飽和脂肪酸、コレステロール、ナトリウムの摂取が10倍以上に増加し、一方、食物繊維、不飽和脂肪酸、カリウムは著しく減少している。この変化は腸内細菌叢に大きな影響を及ぼしている。食品保存技術が未発達であった時代では、食品は常温で備蓄され、更に乾燥、発酵

などにより長期保存されていた。この状況では、有用生菌のみならず時には病原細菌までもが食品中に多数増えることになり、これらの食品の摂取は消化管に多量の微生物を供給し、健全な消化管細菌叢形成に大きな役割を果たしてきた。日常的にプロバイオティクスが摂取されていたともいえる。冷蔵、包装、あるいは食品添加物の著しい進歩により、日常我々が食べる食物に含まれる生菌の数は数千分の一以下に減っているといわれる。更に抗生物質をはじめとする各種薬剤の服用が現代の先進国における消化管細菌叢の異常を引き起こしていると考えられる。生体にとって有益な細菌の有無、無用あるいは有害の細菌の有無、さらには複数細菌叢の相互作用による環境など、生体と細菌の関与にますます重要な意義が存在することが注目されるようになってきている。このようなプロバイオティクス概念を考えると、歯周病はなぜ発生するのか、食物が豊富ではない古代にはこのような病態は惹起されにくかったのだろうかと問いかけてみたくなる。(鹿児島市立病院産婦人科 波多江正紀)

まとめ

1996年の Offenbacher らの報告以降、疫学研究や、介入試験により、歯周病と早期低体重児出産との関連が明らかにされた。2005年に Khader ら⁴⁴⁾は、早期低体重児出産における歯周病のリスクを明らかにするために、メタアナリシス(独立して行われた2つ以上の研究結果を統合するための手法)を行った。彼らの選択基準を満たした論文は、1996年の Offenbacher らの報告²⁷⁾、2001年の Dasanayake らの報告²⁸⁾、Jeffcort らの報告³⁰⁾、Mitchell - Lewis らの報告²⁹⁾、Lopez らの報告³³⁾の合計5編であった。それらの報告から、早産、低体重児出産、早期低体重児出産、それぞれのオッズ比を求めた。その結果、歯周病であることは、早産に対しては4.28倍、低体重児出産に対しては2.30倍、早期低体重児出産に対しては5.28倍であったと報告した。今回の報告から、メタアナリシスを用いても、歯周病が早産/低体重児出産/早期低体重児出産のリスクファクターになることが明らかにされた。この事により、歯周病と早期低体重児出産との関連性があることの信憑性はより高くなったといえるであろう。

今後は、疫学的な研究に加え、そのメカニズムをより明らかにすることが重要な課題である。歯周病は日本の成人の約8割が罹患している疾患であるが、予防、治療可能な疾患である。そのため、これら二つの疾患の関連性を明らかにすることは、歯科分野はもちろんのこと、産科や医科分野、さらには、社会的にも大きなインパクト与えるものと確信している。

参考文献

- 1) Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearn J, Curtis MA : Mechanisms of risk in preterm low - birthweight infants. *Periodontol* 2000 , 23 : 142 - 150 , 2000 .
- 2) Berkowitz GS, Papiernik E : Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* ,15 : 414 - 443 ,1993 .
- 3) Shiono PH, Klebanoff MA : Ethnic differences in preterm and very preterm delivery. *Am J Public Health* , 76 : 1317 - 1321 , 1986 .
- 4) Lopez Bernal A : Mechanisms of labour - biochemical aspects. *Bjog* , 110 Suppl 20 : 39 - 45 ,

2003 .

- 5) Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, Whittle WL, Newnham JP : Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* , 124 : 1 - 17 , 2002 .
- 6) Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD : Cytokines of the placenta and extra - placental membranes : roles and regulation during human pregnancy and parturition. *Placenta* , 23 : 257 - 273 , 2002 .
- 7) Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman - Johnson B, Allen J : Maternal serum interleukin - 6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol* , 90 : 465 - 469 , 1997 .
- 8) Turhan NO, Karabulut A, Adam B : Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor : prediction of admission - to - delivery interval. *J Perinat Med* , 28 : 133 - 139 , 2000 .
- 9) von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S, Hettlinger S, Loibl S, Aulmann M, Kaufmann M : Predictive value of serum interleukin - 6 and - 8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* , 79 : 667 - 672 , 2000 .
- 10) Gucer F, Balkanli - Kaplan P, Yuksel M, Yuce MA, Ture M, Yardim T : Maternal serum tumor necrosis factor - alpha in patients with preterm labor. *J Reprod Med* , 46 : 232 - 236 , 2001 .
- 11) Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM : The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* , 22 : 885 - 890 , 1995 .
- 12) Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A : Levels of interleukin - 1 β - 8 , and - 10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* , 71 : 1535 - 1545 , 2000 .
- 13) Ozmeric N, Bal B, Balos K, Berker E, Bulut S : The correlation of gingival crevicular fluid interleukin - 8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* , 69 : 1299 - 1304 , 1998 .
- 14) Hou LT, Liu CM, Rossomando EF : Crevicular interleukin - 1 β in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* , 22 : 162 - 167 , 1995 .
- 15) Bulut U, Develioglu H, Taner IL, Berker E : Interleukin - 1 β levels in gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus and adult periodontitis. *J Oral Sci* , 43 : 171 - 177 , 2001 .
- 16) Preiss DS, Meyle J : Interleukin - 1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* , 65 : 423 - 428 , 1994 .
- 17) Leibur E, Tuhkanen A, Pintson U, Soder PO : Prostaglandin E₂ levels in blood plasma and in crevicular fluid of advanced periodontitis patients before and after surgical therapy. *Oral Dis* , 5 : 223 - 228 , 1999 .
- 18) Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus - Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K : Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* , 30 : 1046 - 1052 , 2003 .
- 19) D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS : Periodontitis and systemic inflammation : control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* , 83 : 156 - 160 , 2004 .
- 20) Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF : Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute - phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* , 30 : 334 - 340 , 2003 .
- 21) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y : Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C - reactive protein, tumor necrosis factor - α ,

- but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* , 74 : 1231 - 1236 , 2003 .
- 22) Hasegawa K, Furuichi Y, Shimotsu A, Nakamura M, Yoshinaga M, Kamitomo M, Hatae M, Maruyama I, Izumi Y : Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor (TPL). *J Periodontol* , 74 : 1764 - 1770 , 2003 .
 - 23) Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL, Jr., Beck JD, Offenbacher S : Maternal periodontitis and prematurity. Part II : Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* , 6 : 175 - 182 , 2001 .
 - 24) Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS : *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice : implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* , 72 : 2272 - 2279 , 2004 .
 - 25) Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S : *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1 / Th 2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* , 71 : 5163 - 5168 , 2003 .
 - 26) Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S : *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor α , suppresses maternal interleukin - 10 ,and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* , 71 : 5156 - 5162 , 2003 .
 - 27) Offenbacher S, Katz V, Fertik 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 .
 - 28) Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E : The association between *Porphyromonas gingivalis* - specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* , 72 : 1491 - 1497 , 2001 .
 - 29) Mitchell - Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN : Periodontal infections and pre - term birth : early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* , 109 : 34 - 39 , 2001 .
 - 30) Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenerg RL, Hauth JC : Periodontal infection and preterm birth : results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* , 132 : 875 - 880 , 2001 .
 - 31) Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL, Jr., Herbert WN, Beck JD : Maternal periodontitis and prematurity. Part I : Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* , 6 : 164 - 174 , 2001 .
 - 32) Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB : Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* , 73 : 1177 - 1183 , 2002 .
 - 33) Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J : Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* , 81 : 58 - 63 , 2002 .
 - 34) Carta G, Persia G, Falciglia K, Iovenitti P : Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* , 31 : 47 - 49 , 2004 .
 - 35) Mokeem SA, Molla GN, Al - Jewair TS : The prevalence and relationship between periodontal disease and pre - term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract* , 5 : 40 - 56 , 2004 .
 - 36) Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A : A possible association between preterm

- birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* , 31 : 736 - 741 , 2004 .
- 37) Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA : Maternal periodontal disease and preterm low birthweight : case - control study. *J Dent Res* , 81 : 313 - 318 , 2002 .
- 38) Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF : A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* , 197 : 251 - 258 ; discussion 247 , 2004 .
- 39) Moore S, Randhawa M, Ide M : A case - control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* , 32 : 1 - 5 , 2005 .
- 40) Loe H, Brown LJ : Early onset periodontitis in the United States of America. *J Periodontol* , 62 : 608 - 616 , 1991 .
- 41) Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA : Evidence for autosomal dominant inheritance and race - specific heterogeneity in early - onset periodontitis. *J Periodontol* , 65 : 623 - 630 , 1994 .
- 42) Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J : Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease : a randomized controlled trial. *J Periodontol* , 73 : 911 - 924 , 2002 .
- 43) Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenerg RL : Periodontal disease and preterm birth : Results of a pilot intervention study. *J Periodontol* , 73 : 1214 - 1218 , 2003 .
- 44) Khader YS, Ta'ani Q : Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight : A meta - analysis. *J Periodontol* , 76 : 161 - 165 , 2005 .

財団法人 8020推進財団学術集会

『歯周病と生活習慣病の関係』

報 告 書

平成17年 3月

発行 財団法人 8020推進財団

東京都千代田区九段北 4 - 1 - 20 新歯科医師会館

TEL : 03 - 3512 - 8020 FAX : 03 - 3511 - 7088

無断転載複製を禁じます