

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

# 歯周病と全身の健康

JSP Evidence Report on Periodontal Disease  
and Systemic Health, 2015



医歯薬出版株式会社

# 1 臨床研究からのエビデンス

## 1 歯周病と血管障害

### 概説

歯周病と冠動脈疾患の関係が注目されるようになって久しい。平成25年の厚生労働省人口動態統計によれば、日本人の死因第1位は悪性新生物(がん)で、第2位が心疾患(高血圧症を除く)、第4位が脳血管疾患である<sup>1)</sup>。死亡総数に占める割合は、心疾患と脳血管疾患を合わせて約25%で、がんに匹敵する割合となり、年間約32万人の日本人が命を落としている。これら心疾患と脳血管疾患は、いずれも動脈硬化が発症の大きな原因になっている。

動脈硬化は、動脈壁にコレステロールが沈着し、組織変性と弾力性低下によって血管が硬化した状態で、その部位に炎症性細胞が集積することで、粥状の塊(アテローム性プラーク)が生じる<sup>2)</sup>。冠動脈におけるプラーク形成は、血管内腔を狭窄させることで心筋への酸素や栄養素の供給が不十分となり、胸痛や胸部圧迫感を主症状とする狭心症を発症させる。さらにプラークの破綻による血栓形成は、血流を完全に遮断することで重篤な急性心筋梗塞の発症に至らしめる。この現象は冠動脈や脳動脈局所で起きるだけでなく、全身の別の動脈で生じた血栓が剥がれて血液循環を介して遠隔臓器に起きることもあり、冠動脈では心筋梗塞、脳血管では脳梗塞と呼ばれる。

米国において1948年に開始され、現在も継続して行われている大規模コホート研究(Framingham heart study)の結果から、冠動脈疾患のリスク因子として、年齢、性別、総コレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙があげられてきた。古典的リスク因子と呼ばれるこれらの因子に加え、現在では脂質異常症、糖尿病、肥満についてもリスク因子であることが明らかになっており、近年では高感度CRP値も冠動脈疾患発症の予知因子であることが知られている<sup>3)</sup>。歯周病患者の末梢血において高感度CRPが上昇し、歯周治療によって低下することが報告されていることから<sup>4)</sup>、歯周病による全身性の炎症応答の亢進が血管障害の発症および進行に関与することが示唆される。

本テーマでは、歯周病と血管障害との関連性について文献的に評価することを目的として、以下の5つの臨床質問を設定した。

- CQ** ■ 歯周病は虚血性心疾患に影響するか？
- CQ** ■ 歯周病は虚血性脳血管疾患に影響するか？
- CQ** ■ 歯周病になると動脈硬化性疾患のリスクマーカーは上昇するか？
- CQ** ■ 歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか？
- CQ** ■ 歯周病原細菌以外の口腔内細菌は動脈硬化性疾患のリスクを高めるか？

## 概説の参考文献

1. 厚生労働省：平成25年人口動態統計月報年の概況  
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 ; 340 (2) : 115-26.
3. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 (14) : 1387-97.
4. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res.* 2010 ; 45 (1) : 116-22.

## CQ 1 歯周病は虚血性心疾患に影響するか？

### 推奨

歯周病の罹患によって、虚血性心疾患の有病率およびそれに伴う死亡率が高くなる。また、歯周病は全身性の炎症と血管内皮細胞の機能に影響を及ぼすが、虚血性心疾患の発症および進行との関連については十分なエビデンスは認められない。  
(エビデンスレベル2b)

## 背景・目的

これまでの疫学研究から、歯周病は様々な全身性疾患の発症と進行に関与することが示唆されており、なかでも虚血性心疾患との関連については数多く報告がなされている。本CQにおいては、歯周病と虚血性心疾患の関連性について、疫学的に評価を行うことを目的としている。歯周病の予防・治療により、虚血性心疾患の発症・進行を防ぐことができるならば、国民の健康増進に大きく寄与できる可能性がある。

## 解説

虚血性心疾患とは、冠動脈の閉塞や狭窄などによって心筋への血流が阻害され、心臓に障害が起こる疾患の総称であり、狭心症や心筋梗塞がこの分類に含まれる。1989年、Mattilaらによって口腔の健康が心筋梗塞の発症と関連することが報告されて以来<sup>1)</sup>、歯周病と虚血性心疾患の関連が注目されているが、これまでの疫学研究によると因果関係の有無に関してのコンセンサスは得られていない。Bahekarらが2009年にメタ解析を行った論文によると、歯周病は虚血性心疾患の発症率の上昇と関連すること (Relative Risk (RR) = 1.14, 95% CI ; 1.07~1.21)、歯周病患者において歯周病を有しない者と比較して虚血性心疾患に罹患している者の割合が有意に高いこと (Odds Ratio (OR) = 1.59, 95% CI ; 1.33~1.91) が報告されている<sup>2)</sup>。本邦における大規模な調査はSenbaraによるもので、歯周病を有する者は、有しない者と比較して冠動脈性心疾患に罹患している割合が有意に高いこと (男性 : Odds Ratio (OR) = 1.51, 95% CI ; 0.90~2.52, 女性 : Odds Ratio (OR) = 1.48, 95% CI ; 0.95~2.32) が示されている<sup>3)</sup>。



## CQ 4 歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか？

### 推奨

積極的な歯周治療によって動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善する。  
(推奨度グレードC エビデンスレベル2a)

### 背景・目的

動脈硬化性疾患は動脈の内皮に形成された線維性皮膜で覆われた粥状プラーク形成を伴う炎症性病変である。粥状プラークを被包する線維性皮膜が破壊されると血小板が集積し血栓を生じ心筋梗塞、狭心症あるいは脳梗塞を発症することとなる。歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* は血管内皮細胞に侵入することが示されており<sup>1)</sup>、また動脈硬化性疾患と歯周病は炎症性疾患であることから炎症性サイトカインやC反応性タンパク (CRP) の上昇など、共通の病態を有する<sup>2-6)</sup>。

本CQでは、歯周病の治療によって動脈硬化性疾患のリスクマーカーが改善するかについて検討することを目的とする。

### 解説

歯周病は歯周ポケットへの歯周病原細菌の感染によって引き起こされる歯周組織の破壊を伴う慢性炎症性疾患である。動脈硬化は血管内皮が肥厚し、薄い線維性皮膜で覆われた粥状プラークの形成と炎症性浸潤を病態として示す。動脈硬化性疾患のリスクマーカーとして、①血清中炎症マーカー (CRP, IL-6などの上昇)<sup>7,8)</sup>、②血清脂質 (LDLの上昇, HDLの低下)<sup>9)</sup> および、③血管内皮細胞機能や動脈の弾性の低下<sup>10)</sup> などがあげられる。歯周病原細菌である *P. gingivalis* が血管内皮細胞に侵入できること、動脈硬化病変から検出されることが示されている<sup>11-15)</sup>。また、古典的なりスク因子である高血圧、脂質異常、糖尿病などの因子だけでは動脈硬化性疾患の発症原因を説明できないことから歯周病との関連の可能性が指摘されている<sup>16,17)</sup>。①歯周病の治療を行うことでIL-6, CRPなどのパラメーターの値が低下することが報告されている<sup>18,19)</sup>。日本人における冠動脈疾患予測における高感度CRPのカットオフ値が1.0mg/Lであり、欧米人と比較して極めて低い値でもリスクとなることが示されている<sup>20)</sup>。②血清脂質量に関しては歯周治療によってHDL値が改善することが示されている<sup>21,22)</sup>。さらに、③高度の歯周治療を行うことで動脈壁の状態が改善されることを示す報告がある<sup>18,23)</sup>。その一方で、米国心臓協会 (AHA) では歯周病の存在が虚血性心疾患の発症、進行に関連するというエビデンスがないことを報告している<sup>24)</sup>。

これまでに歯周治療によって動脈硬化性疾患のイベント発生が抑制されるというエビデンスは示されていない。しかし、歯周病によって引き起こされた炎症は動脈硬化性疾患のリスク因子となりうるということが考えられることから、今後歯周治療の有無によるコホート研究が行われる必要がある。

# 2 細胞・分子レベルのメカニズム

## 1 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム

### 1. 糖尿病と歯周病の関連性

糖尿病と歯周病の間には双方向の関連性があると言われる<sup>1)</sup>。すなわち糖尿病が歯周病の進行を促進し、一方こうして重症化した歯周病が逆に糖尿病の病態に負の影響を及ぼすとしたいわゆる two-way relationship 説である。このうち、歯周病の進行促進因子としての糖尿病の関わりについては既に膨大な報告があることから、ここではむしろ後者のメカニズムについて概説する。

#### 1) 臨床介入研究が示唆すること

歯周炎症はインスリン抵抗性を惹起し<sup>2)</sup>、ヘモグロビンA1cの悪化に関与すること<sup>3)</sup>、従って重度歯周炎を合併した2型糖尿病患者に対して炎症を極力低下させるような歯周治療でヘモグロビンA1cが改善すること<sup>4)</sup>が示唆されている。高感度C-反応タンパク(CRP)の上昇に代表される生体の炎症は、膵β細胞機能(インスリン分泌能)よりもむしろインスリン抵抗性に影響を及ぼすことが明らかにされている<sup>5)</sup>。つまり、重度歯周炎によって惹起される炎症は、高感度CRPを上昇させるに足る炎症反応を成体に波及し、インスリン抵抗性に影響を与えるものと考えられる。一方で、ヘモグロビンA1cの改善に及ぼす歯周治療の効果に否定的な論文も存在する<sup>6)</sup>。この違いを理解する上で、歯周炎症によってなぜインスリン抵抗性が惹起されるのかを理解することが重要である。インスリンに反応し、糖を細胞内に取り込む細胞は、骨格筋、脂肪細胞、肝細胞に限られる。よって重度歯周炎はこれらいずれかの細胞におけるインスリン応答性の糖取り込みを阻害すると考えられる。2型糖尿病患者に対する歯周治療の効果を検討したヒロシマスタディでは、高感度CRPが上昇し歯周治療で低下した被験者においてのみ、ヘモグロビンA1cの改善が認められ、臨床的に類似の歯周炎であっても生体に炎症が波及した高感度CRP上昇群は、低値群に比べ体格指数が有意に高いことが分かっている。といっても決して重度肥満ではなく、低値群の体格指数が23kg/m<sup>2</sup>前後であるのに比べ、高値群のそれは25kg/m<sup>2</sup>前後である<sup>4)</sup>。つまり、生体に炎症が波及しやすい患者層はより脂肪組織が成熟している群であると考えられる。したがって歯周炎症によるインスリン抵抗性は脂肪組織や近傍の肝臓で惹起されると考えられる。一方、ヘモグロビンA1cの改善に及ぼす歯周治療の効果に否定的な結果となった米国における介入研究の被験者の平均体格指数は35kg/m<sup>2</sup>前後と高度の肥満である<sup>6)</sup>。肥満そのもので炎症が惹起されることから、このような高度肥満患者層では歯周病による炎症反応が肥満に伴う炎症で完全にマスクされていると想定される<sup>7-9)</sup>。以上から、歯周病による影響は何らかの形で脂肪組織に波及しており、歯周炎症はいわゆる門脈域で増幅されている。

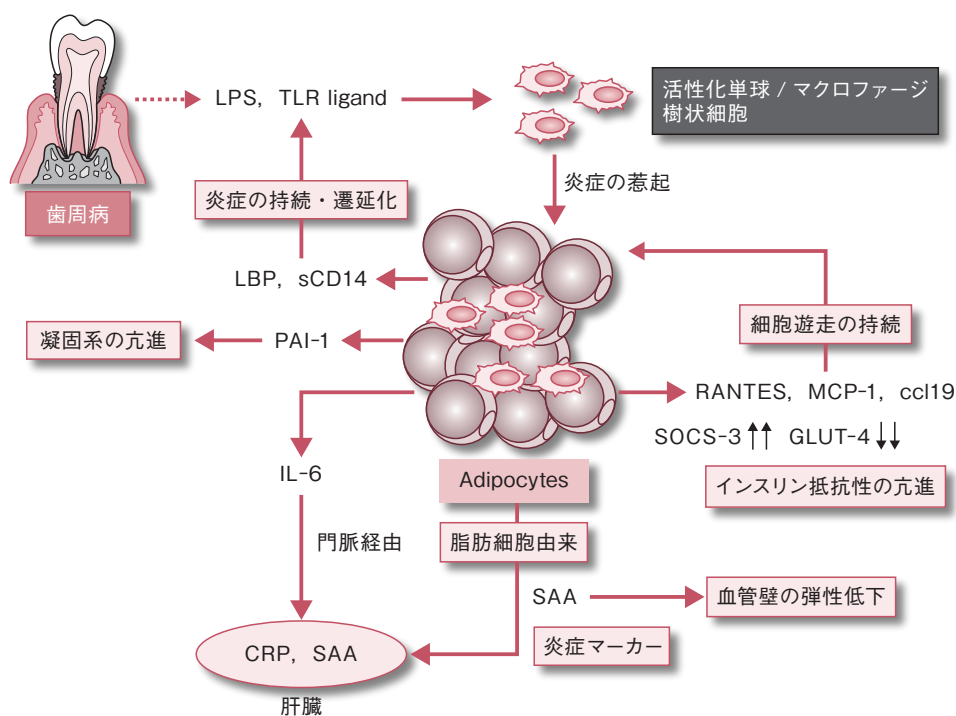


図 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム

## 2) 歯周炎症が門脈域で増幅される想定メカニズム

前述したように歯周炎症は内臓脂肪組織で増幅されると考えられる。成熟脂肪組織がメタボリックシンドロームの成因に深くかかわる一連のアディポカインを産生することはよく知られている。一方、近年脂肪組織にはマクロファージを中心とした多量の炎症性細胞浸潤が観察され、浸潤炎症細胞と脂肪細胞の相互作用によってアディポカインの産生性がより亢進するとした脂肪細胞-マクロファージ相互作用説が提唱され注目されている。そこで筆者らは、歯周感染によって活性化された免疫担当細胞が脂肪組織に浸潤し、脂肪組織における炎症をより増強するのではとの仮説を設け、検討を行った。まず、脂肪細胞とマクロファージの共培養系を確立し、これらの細胞を低濃度の細菌内毒素 (LPS) で刺激したところ、interleukin (IL) -6やmonocyte chemotactic protein (MCP) -1の産生性が著しく上昇することを見出した<sup>10)</sup>。IL-6は肝細胞からのCRP産生を誘導する代表的なサイトカインであり、MCP-1は単球/マクロファージ系の細胞に対するケモカインである。したがって、ひとたび脂肪組織にマクロファージ浸潤が起き炎症が惹起されると、多量のIL-6が産生され門脈経由で肝臓に流入しCRPを産生させ、さらに活性化単球やマクロファージの遊走が促進されることが想定される。このとき、IL-6やMCP-1の主な産生細胞は脂肪細胞であると考えられたことから、この状況下で脂肪細胞において発現変動する分子群について網羅的な解析を試みた<sup>11)</sup>。その結果、LPS存在下でマクロファージと共存する脂肪細胞ではインスリン抵抗性がより増悪すると考えられるような現象 (GLUT-4遺伝子の著明な発現低下やインスリンシグナルを阻害するSOCS-3遺伝子の発現上昇)、LPSシグナルをより増強させると考えられる現象 (LPS結合タンパクやCD14分子の遺伝子ならびにタンパク発現の亢進) が観察された<sup>11,12)</sup>。さらに、凝固系の亢進に関わる plasminogen activator inhibitor-1 遺伝子が上昇し、血管壁の弾性低下を促すとされる serum amyloid A の遺伝子ならびにタンパク発現が亢進したことから、動脈硬化や虚血性疾患のリスク亢進に関与する分子も変動することが考えられた。つまり、歯周炎症で活性化された単球/マクロファージ系細胞が脂肪組織に浸潤