

全医療従事者が知っておくべき

歯周病と 全身のつながり

不健口が寝たきり・糖尿病・
アルツハイマー病を招く

にしだわたる糖尿病内科

西田 互 著

医歯薬出版株式会社



第3章

歯の数が社会医療費を決める

要介護度と残存歯数の関係

図1-4が示す通り、介護費用は要介護度が上がるにつれて上昇しますが、要介護状態と残存歯数の関係を調査した興味深い研究があります。

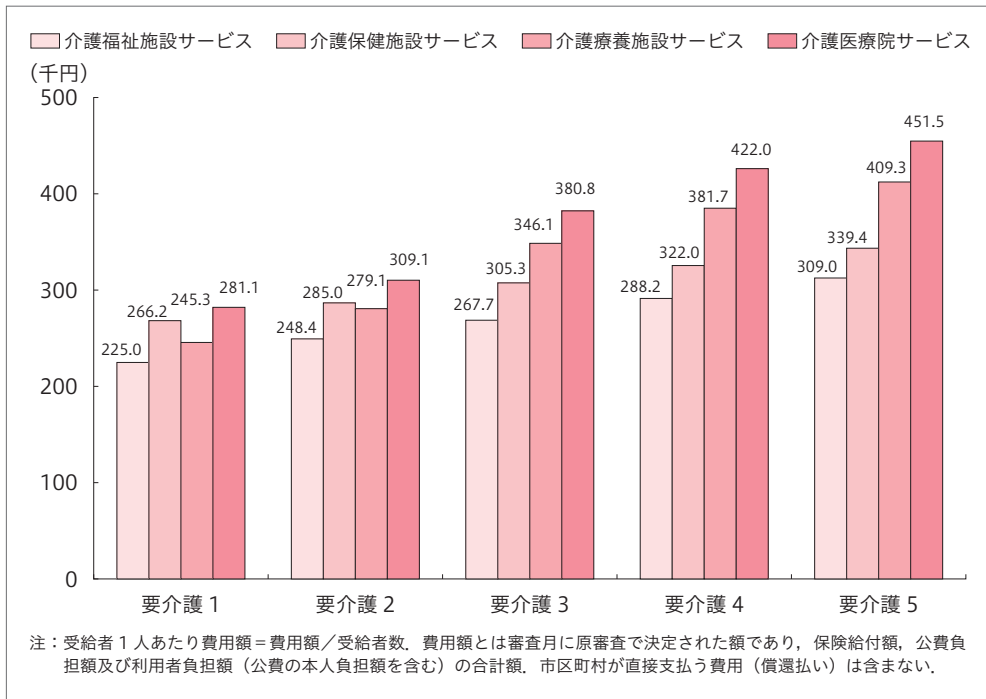


図1-4 要介護状態別の施設サービス別介護費用 (文献5より作成)

福岡大学医学部衛生学教室は、福岡県農村地域のY町（人口16,328人、高齢化率17.1%）において、2001年7月時点で要介護度4もしくは5に認定されている住民87人を要介護群とし、このうち72人（83%）の調査を実施しました⁶⁾。対照群は、健常高齢者と要支援者の中から、性・年齢（±1歳）を一致させ、無作為に選ばれています。90歳を超える高齢者では、ほぼ全員が何らかの障害をもっており、適切な対照群を選ぶことができなかったため、最終的には62組の要介護群と対照群が解析対象になりました（調査は2人の保健師が実施。残存歯



第1章

歯周病理解のために 必要な歯周組織学

歯周病の病態を正しく理解し、口腔ケアの重要性を得心するためには、歯を支える歯周組織の基礎知識（歯周組織学）が必要になります。まずは歯の周りに張り巡らされた「結界」の仕組みを理解することから始めましょう。

歯の萌出時に生まれる結界

歯は、歯肉の柔らかい粘膜（歯肉粘膜 gingival mucosa）を突き破るようにして^{まっぴりつ} 屹立しています。普通に考えれば、破られた粘膜には裂け目が生じ（図3-1左）、そこから細菌やウイルスなどが侵入しそうなものですが、幸い、私たちの体は外界から守られています。なぜでしょうか？

それは、歯が萌出する際にできた裂け目を、歯肉（gingiva 歯ぐき）が封入しているからなのです（図3-1右）。

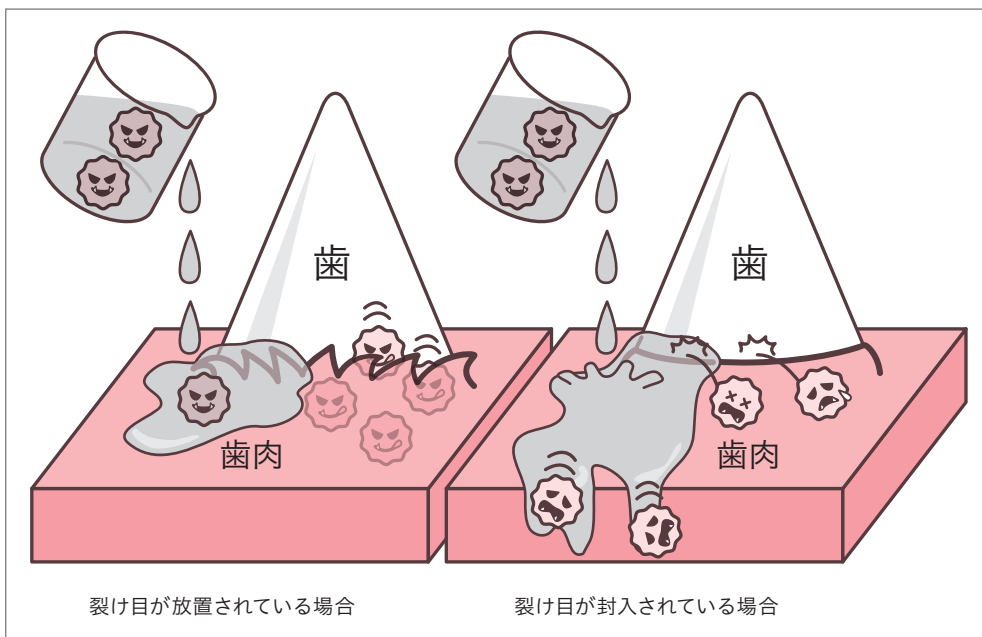


図3-1 歯肉粘膜を突き破る歯と裂け目の状態

左：裂け目が放置されている場合、口腔内の汚染は体内に入り込む。

右：裂け目が封入されている場合、口腔内の汚染が体内に侵入することはない。



第4章

早産と死産

～歯周病菌が子宮を襲う～

第4章は、多くの方々にとって意外かつ衝撃的な疾患の登場です。実は、ある種の歯周病菌が口腔から血管網に入り、子宮に到達した後、早産や死産を起こした症例が報告されているのです。若い女性にとって、歯周病は縁遠い存在かもしれませんが、歯肉炎は知らぬ間に女性の歯肉を襲っています。最近流行のスイーツや菓子パン、清涼飲料水は、多量の砂糖を含んでいるため、容易にプラークの付着と歯肉炎を誘発します。赤く腫れ、出血する歯肉を放置したままで妊娠すると、歯肉炎の影に潜んでいる歯周病菌が、大切な赤ちゃんを襲うことになるかもしれません。

■ ■ ごくありふれた歯周病菌 フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)

歯周病に関連する細菌は、これまでに数百種類が報告されていますが、歯周病の発症・重症化への影響度に応じて、ピラミッド状のグループ化が行われています。

ピラミッドの最上部には、最も病原性が高い“レッドコンプレックス (Red complex)”が存在し、3種類の細菌から構成されています。レッドコンプレックスの下方には、“オレンジコンプレックス (Orange complex)”が控えています。その構成細菌の1つが「フソバクテリウム・ヌクレアタム」です。

フソバクテリウム・ヌクレアタムは、歯周病菌の中でも多数を占める、ごくありふれた口腔内細菌なのですが、悪条件が重なると、恐ろしい事態を引き起こすことが明らかになっています。

■ ■ 世界初の口腔子宮感染症の衝撃

2010年、英文の産婦人科学会誌 (OBSTETRICS & GYNECOLOGY) に、ある衝撃的な症例報告が掲載されました¹⁾。35歳のアジア人女性が、39週と5日、あと数日で無事に初産を迎えようとしていた明け方、赤ちゃんが突然動かなくなっていることに気づきます。急いで大学病院を受診したところ、すでに胎児の心拍は停止していたのです。この母親は**出産前から妊娠関連歯肉炎^(注1)による歯肉からの出血**を認めており、死産の3日前に上気道炎に罹患し、37.8℃の発熱を来していました。

母親は胎児の解剖に同意し、病理組織学的、細菌学的解析が大学の病理学および歯周病学講

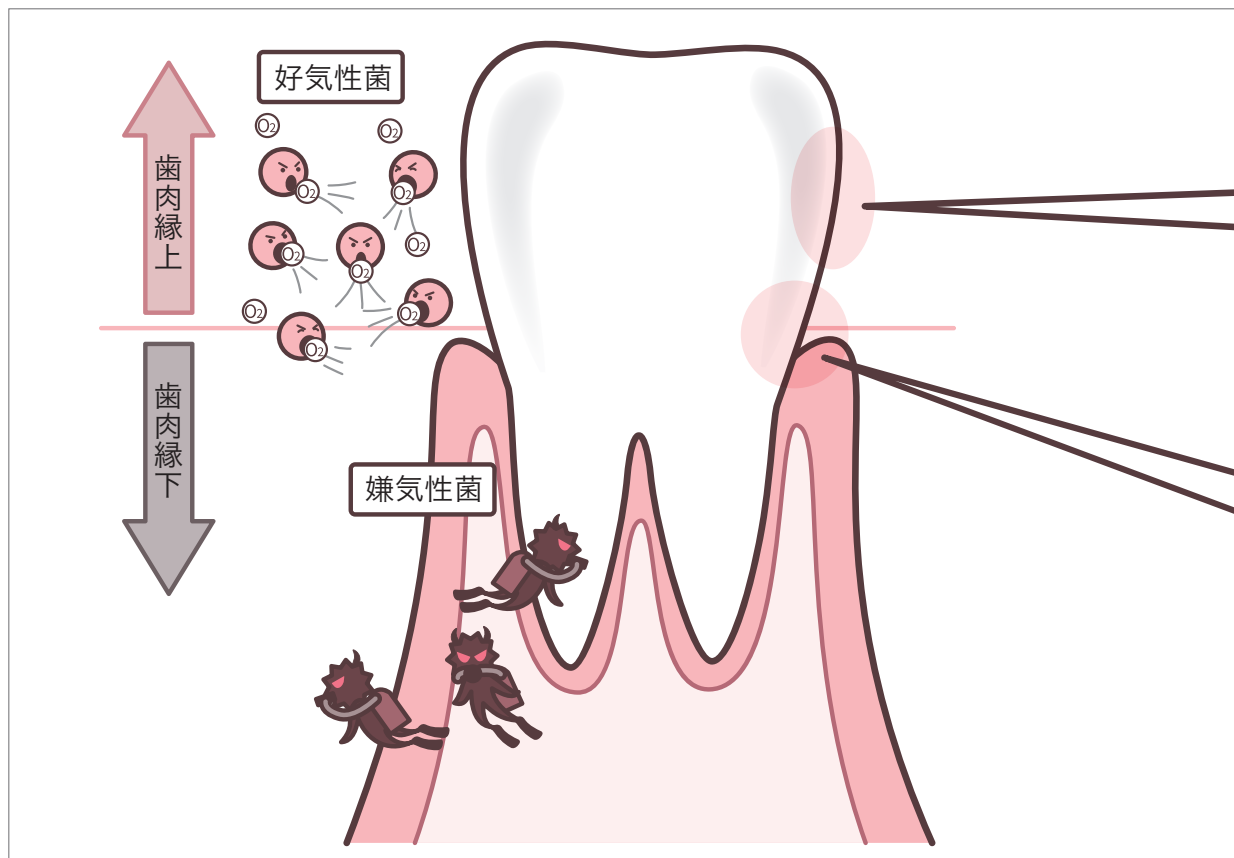


図 4-21 歯肉縁上と歯肉縁下における細菌の性質の違い

日本が生み出したジンジパイン特異的阻害剤

日本では、九州大学がジンジパインの研究に精力的に取り組んできました。なかでも、大鵬薬品工業との共同研究により開発された「ジンジパイン特異的阻害剤 KYT-1 および KYT-36」⁸⁾ は、その後のジンジパイン研究発展に大きく貢献しています。

KYT-1 と KYT-36 は、それぞれ 100 pM レベルの低濃度で、Rgp もしくは Kgp のプロテアーゼ活性を選択的に阻害する薬剤です (表 4-4)。

KYT-1 と KYT-36 をそれぞれ単独、もしくは両者を組み合わせて使うことで、細胞実験や動物実験でジンジパインの作用を詳細に解析することが可能になりました。

すべてを破壊し尽くすジンジパイン

ジンジパインという「タンパク質のハサミ」が、いかに強力であるかは、過去の基礎研究が

アルツハイマー病治療薬としての可能性が示された ジンジパイン阻害剤

Cortexyme 社の創業者の 1 人である、Stephen Dominy 氏は精神科医ですが、1990 年代にカリフォルニア大学で HIV 感染患者の治療にあたっていました。この時、**HIV 関連認知症が抗ウイルス薬により改善した症例の経験から、アルツハイマー病が感染症である可能性**について考えるようになったそうです。そこで、アルツハイマー病で亡くなった患者の脳組織を検討したところ、その仮説を支持する結果を得たため、同氏は起業家である Casey Lynch 女史(大学院でアルツハイマー病を専攻)とともに、Cortexyme を創業しました¹⁶⁾。

起業から 7 年が経過した 2019 年 1 月、同社は Science Advances 誌 (Science の姉妹紙) に、歴史的な論文を発表します (Cortexyme 社と USA・ポーランド・ノルウェー・オーストラリア・ニュージーランドの大学研究施設との共同研究、筆頭著者は Dominy 氏)。“*Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors” アルツハイマー病患者の脳内にポルフィロモナス・ジンジバリス: 発症要因および小分子阻害剤による治療法についてのエビデンス”と題する論文ですが、俄には信じがたい事実が掲載されています²⁾。

図 4-34 は、歯周病患者の歯肉とアルツハイマー病患者の海馬を抗ジンジパイン・RgpB 抗体で免疫染色を行ったものですが、**歯肉上皮と同じように海馬においても広範囲にわたりジンジパインが集積**していることがわかります (コントロール症例では海馬は染色されていない)。

細胞レベルでは、ジンジパイン RgpB が、ニューロン、グリア細胞、アミロイド β 、高度にリン酸化を受けたタウ (paired helical filament Tau) と、部分的な共局在性を示すことが観察されています。

本研究では系統だった解析を行うため、New Zealand Human Brain Bank から提供を受

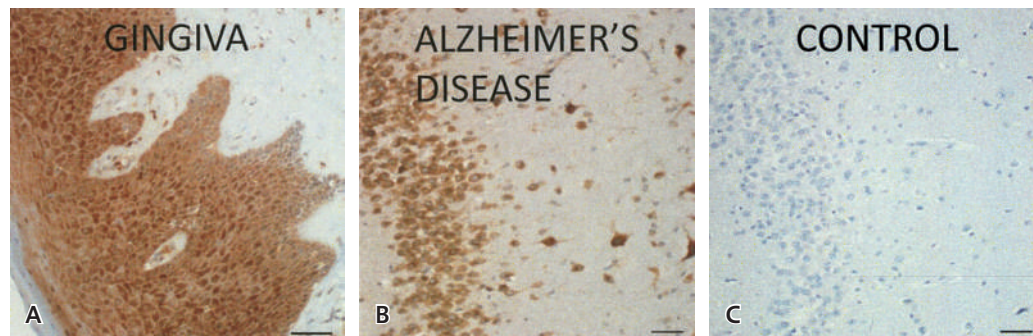


図 4-34 ヒト歯肉および海馬におけるジンジパイン RgpB の発現

(文献 2 より許諾を得て転載された文献 17 より転載)

抗ジンジパイン RgpB・モノクローナル抗体 (18E6) による免疫染色, スケールバー 50 μm

A: 歯周病患者の歯肉, B: アルツハイマー病患者の海馬, C: コントロール症例の海馬

(Dominy SS et al.: *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors, Sci Adv, 5(1): eaau3333, 2019) (CC-BY 4.0)