

歯周病と全身疾患

松井英男¹

1 はじめに

歯周病は、単に口腔内の疾患にとどまらず、全身の疾患の原因にもなる事から予防や診断、そして早期の治療が重要とされる。本稿では、歯周病と全身疾患のうち、認知症（アルツハイマー病）、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)との関連を中心に述べる。

2 歯周病とは

歯周病とは、歯の周りの歯肉や歯を支える歯槽骨が細菌感染を起こす結果、歯と歯肉の境界（歯肉溝）に細菌が停滞し、歯肉の辺縁が炎症をおこし発赤や腫脹をきたすものである¹⁾。

歯周疾患に関する2016年度の実態調査²⁾によれば、歯周ポケット4mm以上の歯周病患者の割合は、年齢階級ごとに増加を示し、45歳以上では半数以上であったのに対し、歯肉出血は各年齢階級でほぼ40%程度であった（図1）。

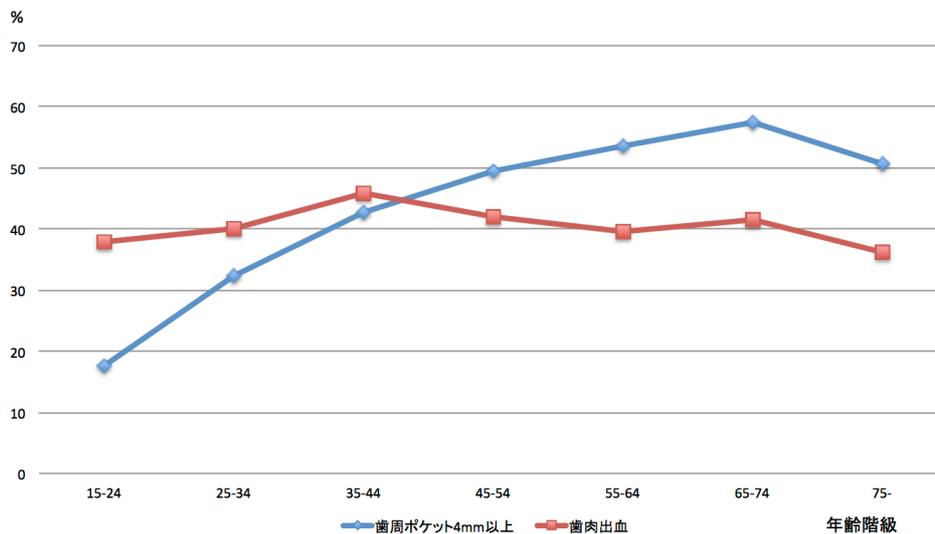


図1 歯周ポケット（4mm以上）と歯肉出血有の割合

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 川崎高津診療所 理事長

歯周病の原因は、口腔内に存在する 1,200 種類もの口内細菌である³⁾。ブラッシングが不十分であったり、歯肉出血を伴うと歯肉縁にプラークが形成される。ヒトの唾液 1ml あたりには 100 億個もの細菌が存在し⁴⁾、これは便 1g 中の細菌数に匹敵する。すなわち、人体の入り口と出口にいる細菌数はほぼ同程度ということになる。口内細菌の悪玉菌の中で最も毒性が強いのが、ポルフィロモナス・ジンジバリス(*Porphyromonas gingivalis*, 以下、ジンジバリス菌)である⁵⁾。歯周病は、口内細菌の約 7 割を占める日和見菌が悪玉菌に傾くことで発症する。歯周病菌は、歯肉縁の下でプラークを作っており、特徴としては、嫌気性菌が多く、弱アルカリ性環境でタンパク質や鉄分(血液)を栄養分としている。この点、歯冠部でプラークを作る虫歯菌とは異なる菌種である。

歯周病の特徴¹⁾としては、歯肉炎では歯肉は赤色を呈し、丸みを帯び膨隆する。歯磨き(ブラッシング)で出血をきたし、歯垢(プラーク)という細菌塊が生じる。さらに進行すると、赤紫色の歯周炎になり、歯肉の膨隆が顕著となる。ブラッシングでは出血に加えて排膿を認める事もあり、歯間が広がり食べ物がつまりやすくなる。さらに、歯肉が後退するため歯が長く見え、歯周ポケットが深くなると歯槽骨が溶解し、歯並びが悪くなり歯が動揺するが、最終的には抜けてしまう。また、口臭や起床時の口の中のネバネバ感なども全体の症状としてあげられる。

歯周病の危険因子²⁾としては、糖尿病、骨粗鬆症、肥満症などの全身疾患がある。また、喫煙は歯肉の血流低下をきたし炎症をおこしやすくする。はぎしり、くいしばり、噛み締めなどの局所的な圧力、不適合な冠や義歯も影響を及ぼす。さらに、ストレス、免疫抑制剤などの長期内服、口腔内の乾燥(唾液の減少)をもたらす口呼吸なども歯周病を起こしやすくする。

歯周病の治療¹⁾は、検査により診断をした後、ブラッシングやスクレーリングによって歯垢を取り除くことである。さらに深いポケットになってしまった場合には、特殊な器具を用いて歯の表面と歯肉の間の歯垢を取り除くルートプレーニングも必要になる。これで改善しない場合には、形成外科的治療や再生治療などが行われる。さらに、定期検診によるメンテナンスも必要になるが、前述の危険因子を取り除くことも重要である。

3 歯周病と全身疾患

1) 粘膜免疫⁶⁾

口腔・鼻腔や腸管は、消化や呼吸により多種多様な異物と接するのと同時に、常在細菌群との共生を行っている。ここでは、粘膜免疫が異物や細菌・ウイルスを防いでおり、そういう意味で口腔や鼻腔は、外敵から身を守る最前線の臓器とも言える。粘膜の固有の免疫としては、B1 系の B 細胞、 $\gamma \delta$ T 細胞、NK22 細胞(IL-22 を産生)などがある。

また、抗原特異的な分泌型 IgA を誘導する粘膜関連リンパ組織 (MALT) として、口腔内を取り囲むようにワルダイエルの咽頭輪という 4 つの扁桃組織 (咽頭、耳管、口蓋、舌) が口や鼻からの感染を防御している (図 2)。このように、内なる外ともいふべき粘膜組織 (消化管や肺を含む) には生体内のリンパ球の実に 7 割以上が分布しており、各種ケモカインや接着分子を発現することで臓器特異性を示している。

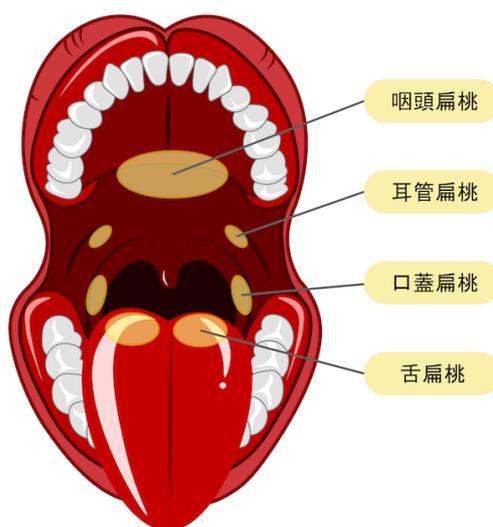


図 2 ワルダイエルの咽頭輪

2) 全身疾患への進展

このような粘膜免疫の低下などが引き金となり歯周病菌の増殖が起こると、局所の慢性炎症が起こる。その結果、血管から直接菌体が侵入したり、菌体の構成成分であるリポポリサッカライド (LPS) などの内毒素 (エンドトキシン) や炎症性サイトカインが血流に侵入する⁷⁾。また、近年このような口腔内細菌が嚥下されて腸内細菌叢の変化がおこり、腸管免疫のバリアが破綻することも全身疾患への進展に関与していると考えられている⁸⁾。全身の血管が影響を受ける結果、動脈硬化、脳卒中、虚血性心疾患などが、さらに認知症、誤嚥性肺炎、慢性腎臓病、消化器系のがん、関節リウマチ、骨粗鬆症、早産 (低出生体重児出産)、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、糖尿病などとの関連も指摘されている⁸⁾ (図 3)。

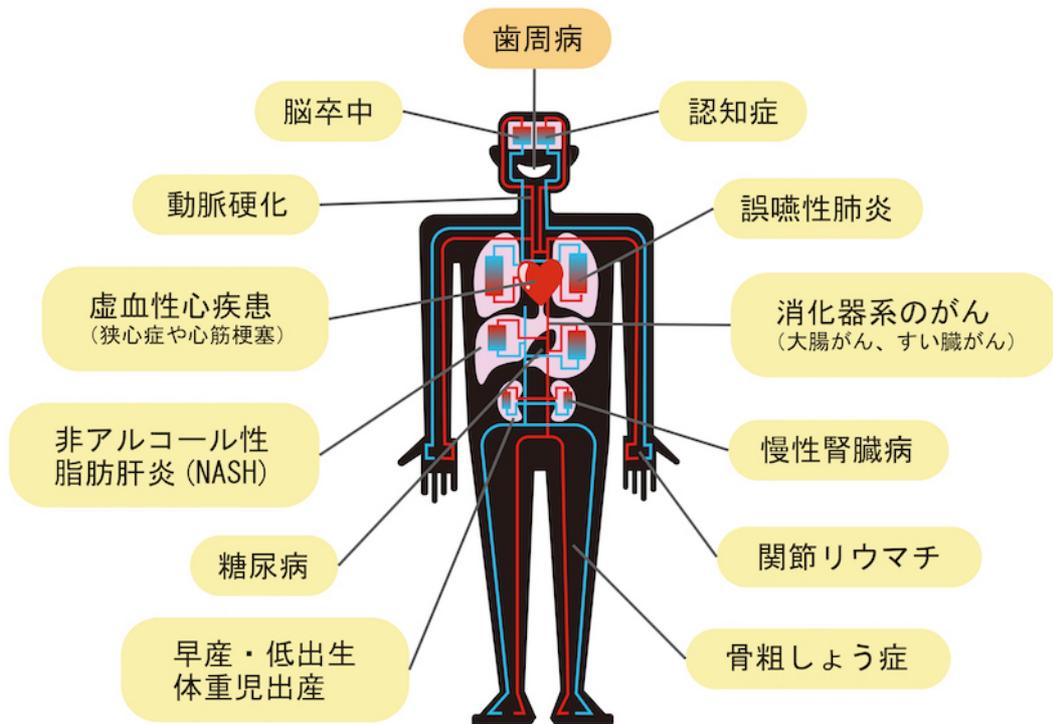


図3 歯周病と全身疾患

3) 菌血症

菌血症とは、血流中に細菌が存在する状態を指し、特定の組織の感染（尿路感染、肺炎、軟部組織感染、胆道感染、歯周病など）によってもたらされる。かならずしも症状を伴わないが、発熱や悪寒、血圧低下などの全身症状を伴うものは敗血症と呼んでいる。歯科処置にともなう菌血症が知られており、歯磨き、歯石除去、抜歯などで菌血症が生じる。歯科処置後の血中細菌の発現頻度を調べた研究によれば、感染性心内膜炎の原因菌（32種類）の発現は、歯磨きだけでも生じ、抗菌薬（アモキシシリン）の内服をしない場合、抜歯処置後5分でピークに達し、その影響は60分後まで続いていた⁹⁾（図4）。実際日常診療においても、抜歯後の感染性心内膜炎を予防するために抗菌薬の内服が用いられている。

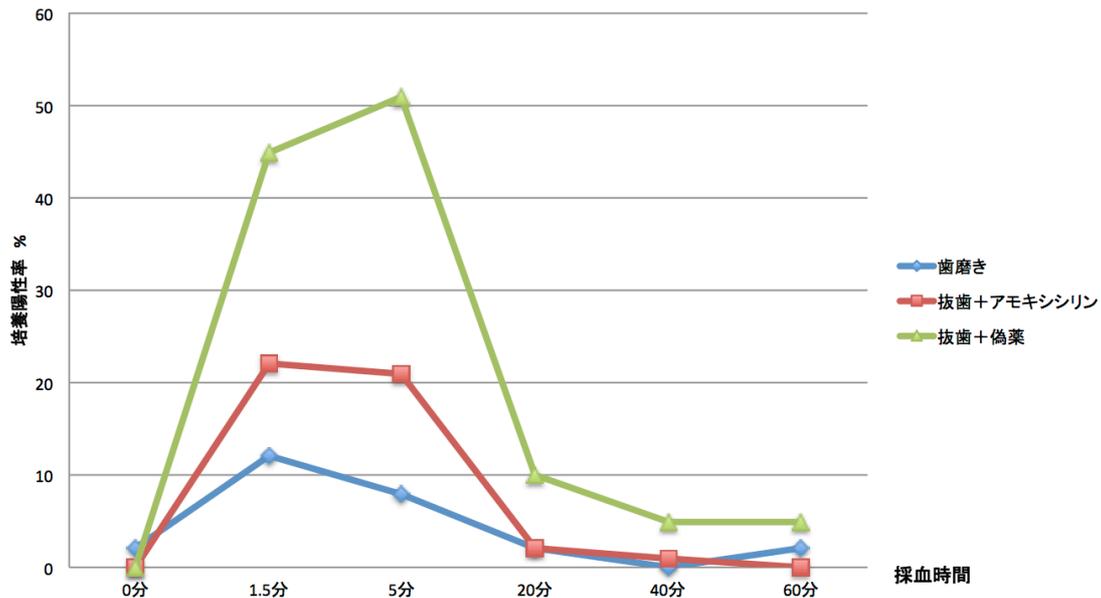


図4 歯科処置後の血中細菌培養陽性率の推移 (文献9の図3を改変)

4) アルツハイマー病 (AD) と歯周病菌

(1) ADの臨床経過

遺伝性ADの自然経過としてわかってきたことは、発症25年前からアミロイドβ(Aβ)の蓄積が起これ、これがオリゴマーを形成する。さらに発症15年前から記憶などを司る海馬の体積が減少し、発症5年前にはAβの蓄積がピークを迎え、さらに神経細胞内にタウ蛋白が蓄積し「軽い物忘れ」が始まる。したがって、発症時には脳内の変化がかなり進行しているため、発症5年後には要介護状態となってしまう¹⁰⁾。

高齢者のADの生命予後はどのくらいであろうか。当院の患者100名(年齢の中央値84.5歳)の検討では、2年生存率は70.8%であった。また、終末期患者(当院の基準で端座位不可、嚥下障害あり)の予後を生存期間の中央値で検討すると、221日であった。患者の多くは、誤嚥性肺炎で死亡したが、年齢が90歳を超えると老衰死との鑑別が困難になる。

(2) AD発症の3つの仮説

ADの発症に関する仮説には、主に3つが考えられている¹¹⁾(図5)。まず、主流であるアミロイドカスケード仮説であるが、これは、Aβの蓄積により老人斑が形成され、タウ蛋白の過剰なリン酸化による神経原線維変化を経てミクログリアの活性化、すなわち脳炎症が生じることでシナプス機能障害、神経細胞死が起これ認知症が発症するというものである。しかし、Aβを標的とした治療はことごとく失敗しており、Aβは病気

の進行を防御している側面もあることから、原因というよりも結果である可能性が高い。次に、脳炎症仮説であるが、これは老化、Aβの蓄積、全身性の慢性炎症などによりミクログリアの活性化が起こり神経細胞死につながるというものである。また、感染症仮説は古くからあるが、これはAD患者の脳内で単純ヘルペスウイルス1型が検出されたことに始まっている。このように、細菌やウイルスの脳内感染を契機にタウ蛋白の過剰なリン酸化（神経原線維）が生じ、ミクログリアの活性化を経て神経細胞死につながると考えられている。

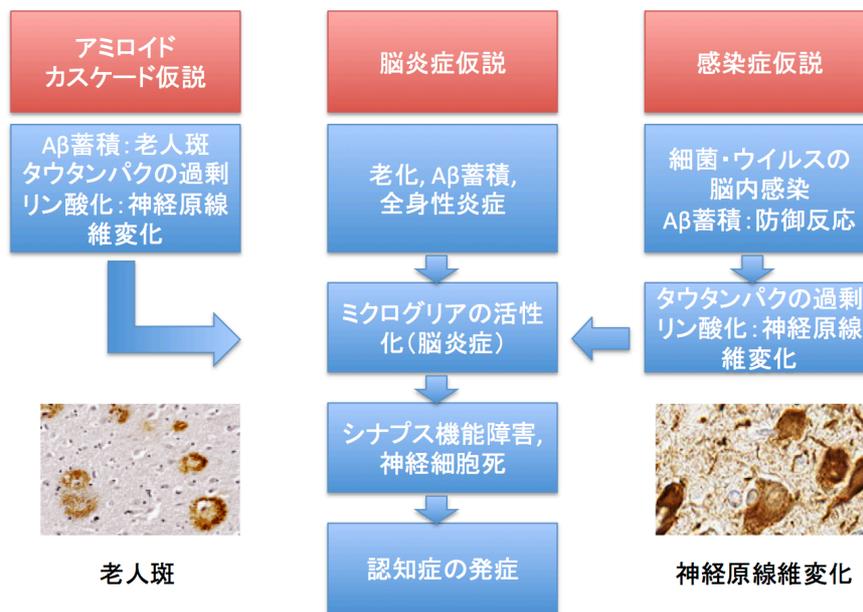


図5 アルツハイマー病発症の3つの仮説

(3) AD とジンジバリス菌

最近、AD とジンジバリス菌の関連について興味深い報告がなされた¹²⁾。まず、AD患者の脳内（海馬のニューロンおよびアストロサイトの細胞質内）にジンジバリス菌の分泌する蛋白分解酵素であるジンジパインが存在することが分かった。遺伝子検査（PCR）では、ジンジバリス菌自体も脳内に存在し、これはAD患者で高い傾向であった。すなわち、歯周病の悪玉菌が脳内にまで到達し、病原性のある酵素を分泌していたのである。また、タウ蛋白がジンジパインで切断、リン酸化されることにより、神経細胞質内に沈着することが分かった。さらに、COR388 というジンジパイン阻害剤で細胞毒性が緩和した。また、ジンジバリス菌の感染で Aβ₁₋₄₂ が誘導されたが、これはジンジパインが存在しないと起こらなかった。すなわち、Aβ₁₋₄₂ は AD の原因ではなく、防御反応として誘導されると考えられた。

(4) ジンジパインを標的とした新しい治療法

ジンジパインはジンジバリス菌とともに脳内に侵入する。その結果、神経細胞の炎症、 $A\beta$ の産生、リソゾームの不活化、アストロサイトやニューロンにジンジパインによって切断されたリン酸化タウ蛋白が蓄積し神経細胞が死滅する¹³⁾。したがって、ジンジパインの阻害剤である COR388 (Atuzaginstat)は AD の治療薬として期待が大きい。

そこで、COR388によるAD治療のPhase2/3臨床試験(GAIN Trial)が行われた¹⁴⁾。これは、薬剤(40mgないしは80mg)を1日2回48週投与する偽薬コントロールの無作為二重盲検試験であり、643名が登録された。主要評価項目はADAS-Cog11(認知機能下位尺度)、ADCS-ADL(日常生活動作評価尺度)の二つであり、副次的評価項目としてCDR-SB, MMSE, NPI, Winterlight Speech Assessment, MRI検査、歯周病の状態などが評価された。さらに、脳脊髄液中の $A\beta$ 、タウ、ジンジバリス菌DNA、治療前後の脳脊髄液、血液、唾液中のジンジパインが測定された。2021年10月に結果が公表されたが、残念なことに認知機能、日常生活動作の変化は認められなかったが、サブグループ解析で、ジンジバリス菌検出例の高容量群では認知機能の低下が53%で遅延していた¹⁵⁾。しかし、高容量群での肝機能障害(15%)もあってか、アメリカ食品医薬品局(FDA)はAtuzaginstatの臨床試験を急遽中断した。このため、開発企業であるCortexyme社は、1日1回投与が可能な新規薬剤COR588での臨床試験(Phase1)をすでに完了している¹⁶⁾(2022年7月現在)。

5) COVID-19と歯周病

これまで述べてきたように、口腔や鼻腔は、細菌やウイルス感染が最初に起こる部位であり、SARS-CoV-2も例外ではない。口腔内では、ACE2の発現が口腔粘膜、とくに舌の背側や歯肉に見られるので、SARS-CoV-2の感染が起こる¹⁷⁾。その際、歯周病などがあると口内細菌によりACE2の発現や、細菌の持つタンパク分解酵素によりウイルスの細胞への侵入が促進され、慢性炎症によりIL-6などのサイトカインも放出される結果、COVID-19の重症化につながると考えられる¹⁷⁾。

歯周病の有無でCOVID-19の重症化率を検討した研究¹⁸⁾によれば、歯周病なしの重症化率が2.3%であったのに対し、歯周病がある場合のそれは12.8%と6倍近く高かった(図6a)。さらに、交絡因子(年齢、性別、糖尿病、合併症、喫煙)を調整したオッズ比を検討したところ、歯周病は死亡(OR=8.81, 95% CI 1.00-77.7)、人工呼吸(OR=4.57, 95% CI 1.19-17.4)、集中治療(OR=3.54, 95% CI 1.39-9.05)、合併症発生(OR=3.67, 95% CI 1.46-9.27)と関連があることが明らかになった(図6b)。このように、歯周病はCOVID-19の病態にも悪影響を与えていたのである。

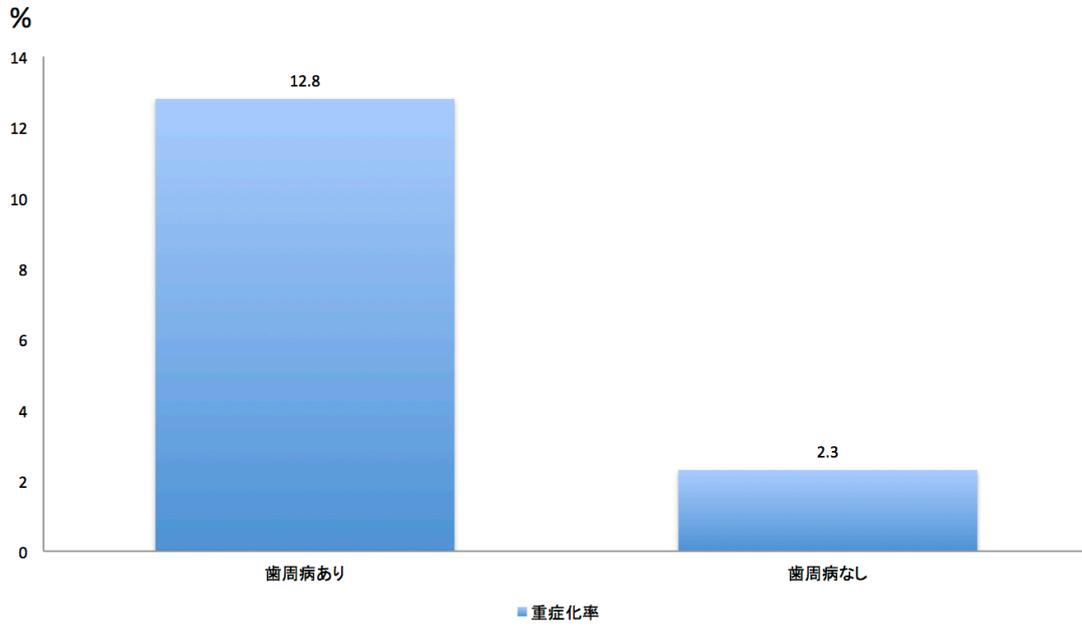


図 6a 歯周病の有無と COVID-19 の重症度

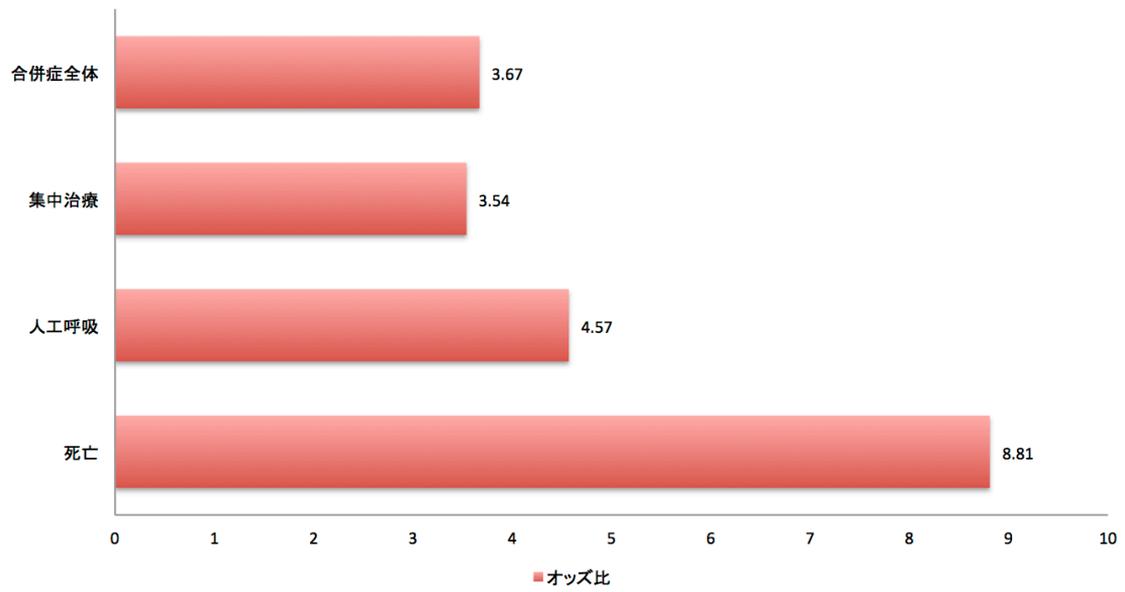


図 6b 歯周病と COVID-19 合併症の関連

4 おわりに

本邦の成人の歯周病保有率は、45歳以上になると少なくとも50%以上と考えられ、早期発見から治療につなげることで全身疾患の予防をする必要がある。健康日本21で策定された生活習慣病の特定健診が行われているが、歯周病に関しても、歯科口腔保健推進の一環として歯科検診の開始が望まれる。

グラフィックデザイン (図 2,3) MIJE luv crafts

文献

- 1) 日本臨床歯周病学会 <https://www.jacp.net/perio/about/>
- 2) 歯科疾患実態調査 厚生労働省 2016年
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-17.html>
- 3) expanded Human Oral Microbe Database v3
<http://www.homd.org> (cited 2022/08/18)
- 4) Sender R, et al. PloS Biol. 14:e1002533, 2016
- 5) Hajishengallis G, et al. Cell Host Microbe. 10: 497-506, 2011
- 6) 清野 宏, 岡田和也 日耳鼻. 114:843-850, 2011
- 7) Cullinan MP and Seymour GJ. Periodontol 2000. 62:271-286, 2013
- 8) 山崎恭子, 山崎和久. 実験医学. 39(16): 2521-2526, 2021
- 9) Lockhart PB, et al. Circulation. 117:3118-3125, 2008
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524
- 10) 武 洲, 中西 博. 日薬理誌. 150: 141-147, 2017
- 11) 中西 博, 野中さおり. 実験医学. 37(17): 2881-2887, 2019
- 12) Dominy SS. Et al. Sci. Adv. 5: eaau3333, 2019
- 13) Jenner E. <https://www.immune-system-research.com> (cited 2022/8/18)
- 14) ClinicalTrials.gov NCT03823404 (cited 2022/08/16)
- 15) ALZFORUM <https://www.altzforum.org/therapeutics/atuzaginstat>
(cited 2022/8/18)

- 1 6) ClinicalTrials.gov NCT04920903 (cited 2022/08/16)
- 1 7) Imai K and Tanaka H. Int. J. Mol. Sci. 22: 6527, 2021
DOI: 10.3390/ijms22126527
- 1 8) Marouf N, et al. J. Clin. Periodontol. 48: 483-491, 2021
DOI: 10.1111/jcpe.13435

本論文は、第 87 回 TA 講演会「歯周病と全身疾患」(2022 年 8 月 25 日)の内容に加筆・修正したものです。

Published on line 2022/09/01 (v.1.5)

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.