

〈特集〉

歯周病と非感染性疾患・慢性疾患との関連

山崎 和久

Connection between periodontal disease and non-communicable diseases/chronic diseases

Kazuhisa Yamazaki

Summary Periodontal disease is a chronic inflammatory disease likely resulting from dysbiosis of the oral microbiota. Epidemiological studies indicate its association with increased risk of various diseases, such as diabetes, atherosclerotic vascular diseases, and rheumatoid arthritis. Although bacteremia from dental plaque and/or elevated circulating inflammatory cytokines emanating from the inflamed gingiva are suspected mechanisms linking periodontitis and these diseases, direct evidence is lacking. Recently, we demonstrated that oral administration of *Porphyromonas gingivalis*, a representative periodontopathic bacterium, induces changes in the gut microbiota and endotoxemia, which are characteristic features seen in obese and diabetic mice. Furthermore, *P. gingivalis* administration significantly aggravated arthritis with increased Th17 response in mesenteric lymph nodes and induced a significant change in the gut microbiome of a collagen-induced arthritis model. These results provide a novel biological basis for the interrelationship between periodontal diseases and systemic diseases.

Key words: Periodontitis, systemic diseases, gut microbiota

1. はじめに

口腔内には大腸に次ぐ密度の細菌が棲息している。それらは病原細菌の定着阻止やIgA産生を誘導して口腔内の恒常性を維持する役割を担っているが、細菌叢が構成異常 (dysbiosis) を起こすとう蝕や歯周病などの疾患を誘発する。近年の疫学研究により、歯周病が糖尿病、動脈硬化性疾患など、腸内細菌のdysbiosisも関連する様々な疾患のリスクを高めることが明らかに

なってきた。現在、歯周病とそれら疾患の関連は後述する菌血症と炎症性メディエーターの全身への拡散と考えられているが、歯周病とそれら疾患の間には共通の疾患感受性、喫煙などの共通のリスク因子が存在する可能性が否定できないうえに、因果関係を説明するデータも現在のところ乏しい¹⁾。我々は動物実験のデータから口腔細菌が腸内細菌叢のdysbiosisを引き起こし、その結果、様々な疾患につながる病理学的変化が誘導されることを明らかにした。本稿で

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔保健学分野
〒951-8514 新潟市中央区学校町通2-5274

Division of Oral Science for Health Promotion
Niigata University Graduate School of Medical and
Dental Sciences
2-5274, Gakkoucyou-dori, Chuo Ward, Niigata City
951-8514

は歯周病が関連する多様な疾患のうち、代表的な疾患について歯周病が病因・病態にどのように関わるかを論じ、リスク因子としての歯周病を腸内細菌への影響という視点から考察する。

II. 歯周病とは

歯周病は歯周組織（歯肉、歯根膜、セメント質、歯槽骨）における炎症性病変を主とする疾患群の総称である。プラーク細菌により非特異的に発症し、病変が歯肉に限局する歯肉炎と、歯の支持組織全体に破壊が及ぶ歯周炎に大別される。原因は口腔内の細菌がバイオフィーム状に増殖してできるデンタルプラークである。

歯周炎では、プラーク細菌に対する炎症応答により歯と歯肉の間に深い溝（歯周ポケット）が形成される。深い歯周ポケットは嫌気性歯周病原細菌の増殖にとって好都合の環境であり、持続する炎症により歯の支持組織である歯根膜、歯槽骨の吸収破壊、歯肉上皮の深部増殖が生じ、さらなる歯周ポケットの深化を来す（Fig. 1）。

深い歯周ポケットには数百種に及ぶ細菌が検出されるが、その中でも*Porphyromonas gingivalis*

等の一部のグラム陰性嫌気性菌が歯周病原細菌として病態形成にかかわる病原性を持つと考えられている。特に*P. gingivalis*は糖発酵能を持たない（糖を栄養源としない）ためプロテアーゼ産生により直接組織破壊を促すことでアミノ酸、炭素源の獲得を行う特徴を持ち、歯周炎の病態形成に関わることが知られる。このような環境下においてこれらの病原細菌はLipopolysaccharide (LPS) 等の細胞膜構成外膜抗原の抗原活性により歯周ポケット内の自然免疫応答を誘導するとともに獲得免疫を誘導し、慢性炎症を持続させる。歯周炎に罹患した組織中には優勢なB細胞・形質細胞のほか、T細胞、マクロファージ、好中球などが浸潤し、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α などの炎症性サイトカインが活発に産生されている。

歯周ポケット内には多数の好中球が浸潤しているが、バイオフィームを形成した細菌の貪食排除は難しく、また抗菌物質も深部まで到達できないことから、自然治癒は望めない。同じ理由で抗菌薬の効果も極めて限定的である。従って、歯周病治療はプラークやそれらが石灰化した歯石を機械的に除去することが基本であり、歯周病原細菌の棲息環境を除去するための歯周

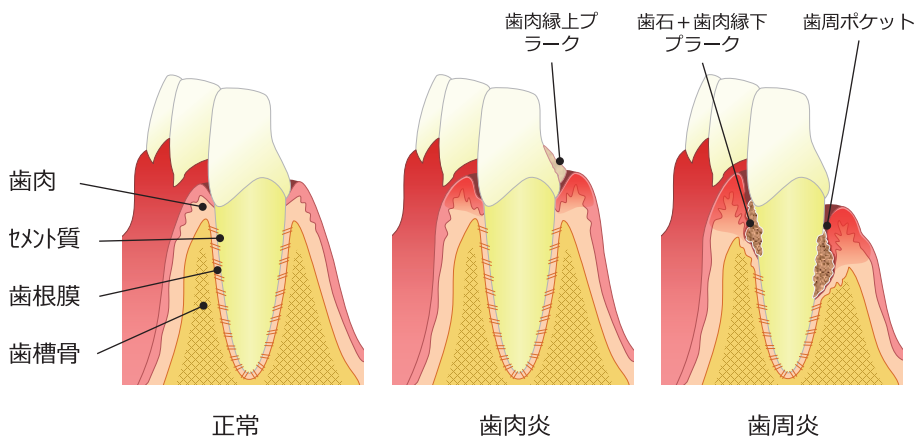


Fig. 1 歯周組織の構造と病的変化。

歯周組織は歯肉、歯根膜、セメント質、歯槽骨からなる。健康歯周組織にプラークが付着・蓄積すると、ほぼ100%が歯肉炎を発症するが、この病変は可逆的である。このプラークは歯肉縁上プラークと呼ばれ、好気性菌を主体とする細菌群から構成される。歯肉炎の病態が継続すると一部は歯周炎に進行する。歯周炎により歯根膜組織の破壊、歯槽骨の吸収が生じ、歯周ポケットが形成される。歯周ポケット内には歯石や嫌気性細菌を主体とする歯肉縁下プラークが蓄積している。この病態は不可逆的でごく軽度の歯周炎を除き、治癒することはない（化学と生物54巻9号633-639、2016. より引用）。

外科手術を行うこともある。近年、歯周病原細菌の感染が歯周組織破壊のみならず、様々な組織・臓器の炎症性変化と関連することが明らかになってきた。

Ⅲ. 歯周病と全身疾患の関連

歯周病が糖尿病に及ぼす影響

歯周病患者の追跡調査から、重度歯周炎患者は、糖尿病の新規発症リスク、血糖コントロールの指標であるHbA_{1c}の悪化度、糖尿病合併症の頻度が高いことが報告されている。また、重度の歯周炎を治療することでHbA_{1c}が改善することも報告されている。これには否定的な報告も存在するが、最近のメタ解析では、歯周治療3ヶ月後の平均HbA_{1c}の改善度は0.4%であることが示された²⁾。しかし、歯周炎がインスリン抵抗性を誘導するメカニズムに関しては明らかになっていない。インスリンのシグナルを阻害する因子としてはTNF- α が最もよく知られている。歯周病患者の病変部では確かにTNF- α レベルの上昇が認められるが、血中でも上昇してインスリン抵抗性を誘導しているかについては一定の見解は得られていない。一方、多くの論文が炎症性サイトカインIL-6の歯周病患者血中での上昇を報告している。IL-6は肝臓におけるC反応性タンパク (CRP) 産生を誘導する。両者はインスリン抵抗性に関与することが知られている。現在、こうした炎症性の因子により歯周炎が血糖コントロールに悪影響を与える原因と考えられている。

歯周病が動脈硬化性心血管疾患に及ぼす影響

歯周病は動脈硬化性心血管疾患の発症率を高め、死亡率を増加させる。それら論文のメタ解析によると歯周病は動脈硬化性心血管疾患と弱いけれども統計的に有意な関連を持つことが明らかになった³⁾。歯周炎患者血中におけるCRP、IL-6、IL-1、IL-8、TNF- α などの炎症マーカーの上昇が動脈硬化性病変形成に関連すると考えられている。歯周病治療が動脈硬化性心血管疾患のリスクを低減する、あるいは予後を改善するという証拠は未だ示されていないが、歯周治療は血中の炎症メディエーターが低下すること、さらに動脈硬化性病変中から歯周病原細菌

のDNAが検出されていることは歯周病の関与を示唆するものと考えられている。

歯周病が関節リウマチに及ぼす影響

関節リウマチ患者において歯周炎の罹患率・重症度が高いことは以前から知られていたが、逆に歯周炎患者において関節リウマチの罹患率・重症度が高く、歯周病治療により関節リウマチの臨床指標が有意に改善することも明らかになってきた。

関連メカニズムとして、関節リウマチの特異的マーカーとして知られている抗シトルリン化タンパク抗体 (Anti-cyclic citrullinated protein antibody; ACPA) が注目されている。生体由来のPeptidyl arginine deiminase (PAD) によって生成したシトルリン化タンパクに対して自己抗体 (ACPA) が産生され、自己免疫反応が誘発されると考えられている。*P. gingivalis*はPAD (PPAD) を産生する唯一の口腔細菌であり、このことが関節リウマチ研究者が歯周病に注目する大きな理由となっている。実際、初期の関節リウマチ患者のうち、*P. gingivalis*に対する抗体応答が亢進している患者ではその値とACPAが相関していることが報告されているが、PPADによるメカニズムに否定的な意見もある⁴⁾。

歯周病が非アルコール性脂肪肝疾患に及ぼす影響

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は過剰なアルコール摂取を原因としない肝脂肪変性であり、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームに関連して見られる慢性肝疾患である。病理所見から細菌感染や細菌毒素が病態の進展に関わっていると考えられている。NAFLD患者唾液中の*P. gingivalis*検出率は対照者と比較して有意に高く、単純性脂肪肝 (NAFL)、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と疾患が重症化するにつれて検出率が高くなることが示された。さらに、局所抗菌療法を併用した歯周治療により、NAFLD患者血清中のAST、ALTの有意な低下が認められた⁵⁾。しかし、*P. gingivalis*がどのように関与しているかは今後の課題である。

IV. 歯周病が全身疾患に及ぼす
病因メカニズムとその問題点

歯周病が様々な全身疾患に影響を与えるメカニズムの解明は十分ではないが、①歯周病の病変部から侵入した細菌による菌血症、②病変部で産生された炎症メディエーターの全身循環への流入、などが有力なメカニズムとして挙げられている (Fig. 2)。

菌血症説

重度歯周病患者の歯周ポケットの面積は15-20cm²に及び、その一部表面は潰瘍を形成した状態で、細菌バイオフィルムと接している⁶⁾。歯周治療の過程で歯周ポケット内の細菌が一過性に血中に入ることは多くの研究が示しており、菌血症説が支持される背景となっている。さらに動脈硬化性病変、胎盤、滑膜組織、肝臓など様々な組織・臓器から歯周病原細菌DNAが検出されることもこの説を支持する基になっている。その一方で歯周ポケットに侵襲を加えない状態での菌血症に関する報告はなく、さら

に歯周病の重症度と菌血症の間に関連はないとする報告も存在する⁷⁾。最近、歯周病を有する血管病変患者において歯周ポケットから直接侵入した細菌 (即ち歯周病原細菌) が血管病変中から検出されるわけではなく、それ以外の口腔細菌や、さらには腸内細菌が多数検出されたことが報告された⁸⁾。

動物実験においても口腔から*P. gingivalis*を投与すると血中のエンドトキシンレベルは上昇するが、血中、血管、心臓いずれからもその遺伝子は検出できず、上昇したエンドトキシンが投与した細菌由来であることを示す証拠も示されていない⁹⁾。

炎症メディエーター説とその問題点

歯周炎局所では活発に炎症性サイトカインが産生されており、血中炎症メディエーターの上昇は、歯周炎と全身疾患の関連メカニズムを説明するのに合理的と思われる。さらに、歯周病治療により血中のIL-6、高感度CRPが有意な低下を示すことから歯周病原細菌の感染が全身の

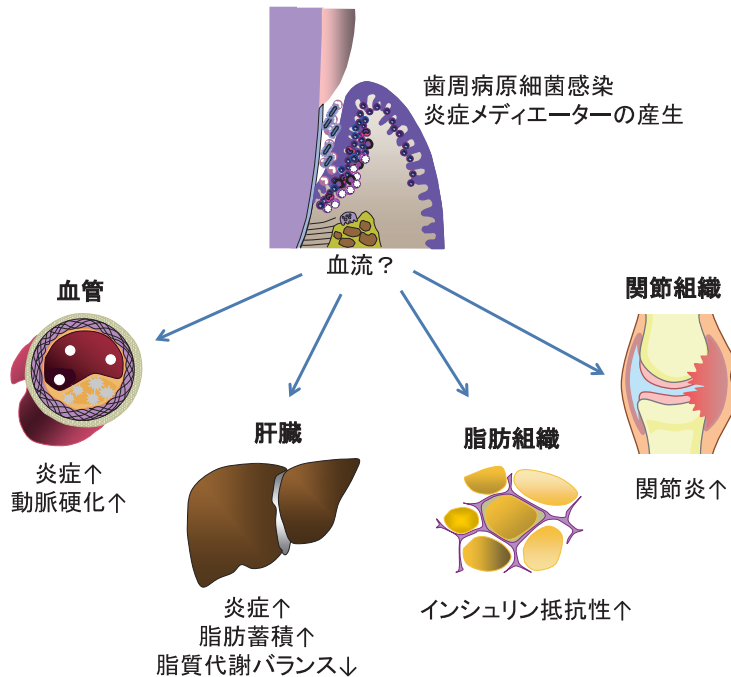


Fig. 2 歯周病が全身に及ぼす影響に関するメカニズム (仮説)。

歯周ポケットから侵入した細菌・細菌産生物や歯周炎の局所で産生された炎症メディエーターが血流を介して全身の組織・臓器に影響を与える。

炎症状態を高めることは疑いないが、それら血中の炎症メディエーターが菌周炎局所由来であることは示されていない。

*P. gingivalis*をマウス口腔に投与した動物実験でも、血中炎症メディエーターレベルは上昇したが、組織学的解析では歯肉の明らかな炎症所見は認められなかった¹⁰⁾。これらの所見は少なくともマウスモデルにおいては菌血症、局所の炎症いずれも全身性の炎症への関与は弱い可能性を示唆する。

V. 腸内細菌叢の dysbiosis と疾患の関連

腸内細菌は食物の消化・吸収に関係するのみならず、ビタミンやタンパク合成も行ふ。また、有害細菌の増殖を阻止し、腸管免疫の調節を介して全身の免疫応答にも関与する。何らかの理由により腸内細菌のバランスが崩れ、有害菌が増加するとそれらの細菌によって生成される腐敗産物、細菌毒素、発がん物質などの有害物質は腸管自体を直接傷害するのみならず、バリア機能の低下した腸上皮間隙から体内に吸収され、様々な組織に障害を与える¹¹⁾。また、全身の免疫系のバランスも崩すことになる。例えばマウスに高脂肪食を与えて肥満にすると腸内細菌叢が変化するとともに、腸管のバリア機能の低下と血中内毒素レベルの上昇、インスリン抵抗性の発現が見られるようになる¹²⁾。

VI. 歯周病と全身疾患との関連の新たなメカニズム

重度歯周病患者唾液中には*P. gingivalis*が 10^6 オーダーで含まれるといわれる¹³⁾。ヒトは1日に1-1.5 Lもの唾液を産生し飲み込んでいる。さらに*P. gingivalis*が口腔細菌叢に占める比率は0.8%程度¹⁴⁾であることを考慮すると、重度歯周病患者は*P. gingivalis*のみで 10^9 から 10^{10} オーダー、口腔細菌全体では 10^{12} から 10^{13} オーダーの細菌を毎日飲み込んでいることになる。dysbiosis状態の病的口腔細菌を毎日大量に飲み込むことで腸内細菌のバランスが崩れ、有害細菌の比率が高まり、有害物質が増加するような状況が継続すると考えると、歯周病によって発症リスクが増大する疾患が腸内細菌叢のdysbiosis関連疾

患とオーバーラップすることは合理的であると思われる (Fig. 3)。

VII. *P. gingivalis* 口腔投与による代謝への影響と腸内細菌叢の変化

我々は、マウスを用いて*P. gingivalis*投与による様々な臓器の病理学的変化と代謝変動を解析した。その結果、脂肪組織では肥満と類似の変化(マクロファージの浸潤と炎症性サイトカイン遺伝子の発現上昇)が、肝臓では非アルコール性脂肪肝疾患様の変化(脂肪の蓄積と炎症性サイトカイン遺伝子の発現上昇)が認められた。さらに、2型糖尿病の前駆症状である耐糖能異常が生じていることも明らかになった⁹⁾。*P. gingivalis*を投与したマウスでは腸内細菌叢の変化が誘導され、腸管組織ではバリア機能に重要な役割を演じているタイト結合タンパクの遺伝子発現の低下、炎症性サイトカイン遺伝子の発現上昇が認められた。さらに血中内毒素レベルも上昇させることが明らかになった¹⁵⁾。これらの変化はまさに腸内細菌叢の変化と様々な疾患を関連づけると考えられているメカニズムそのものである (Fig. 4)。

最近我々が発表した関節炎モデルマウスを用いた実験¹⁶⁾でも*P. gingivalis*投与は病態の悪化を誘導した。このモデルにおいても腸内細菌叢の変化が認められると同時に腸管免疫系がTh17優勢へとシフトすることが明らかになった。しかし、コントロールとして用いた別の歯周病原細菌*Prevotella intermedia*投与ではそのような変

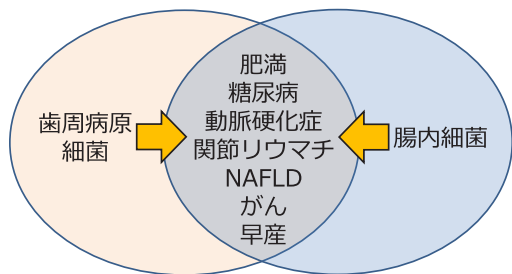


Fig. 3 歯周病原細菌・腸内細菌と疾患の関連。
口腔細菌叢のdysbiosisにより発症する歯周病と腸内細菌叢のdysbiosisが関連する疾患はオーバーラップしている。

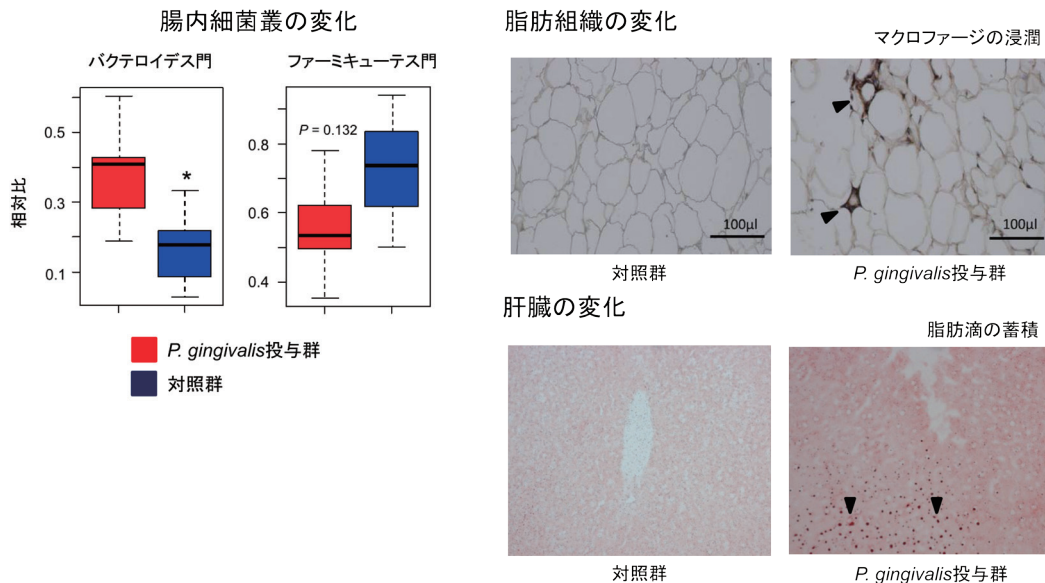


Fig. 4 歯周病原細菌による腸内細菌叢への影響と組織変化。

*P. gingivalis*投与により腸内細菌叢におけるFirmicutes門とBacteroidetes門の比率は変化する。同時に肝臓では脂肪の蓄積が亢進し、脂肪組織にはマクロファージの浸潤が見られるようになる(文献9より引用改変)。

化は見られなかった。その理由の一つとして、*P. gingivalis*は*P. intermedia*と比較して高い耐酸性を有するため胃液による分解を免れて腸管にまで到達できる可能性が高いことが挙げられる¹⁶⁾。しかし詳細については十分解明されておらず、*P. gingivalis*の腸内細菌叢への作用機序の解析は今後の課題である。

VIII. まとめ

近年、口腔内細菌叢と腸内細菌叢の関連を示唆する報告が相次いでいる。2014年、ネイチャー誌に、肝硬変患者の腸内細菌叢を解析したところ口腔由来と思われる細菌が疾患重症度と相関して高頻度に検出され¹⁷⁾、その後口-腸-肝軸の概念が提唱された¹⁸⁾。また、動脈硬化性病変などの血管病変中の細菌DNAを歯周病の有無により解析すると、歯周病を有する場合に口腔細菌とともに腸内細菌群が高頻度に検出されたことが報告された⁸⁾。これらの結果は、一旦飲み込まれた口腔細菌が腸管から再び全身循環に入る可能性を強く示唆する。腸内細菌叢の変化は動脈硬化症、糖尿病、関節リウマチ、非アル

コール性脂肪肝疾患、肥満など歯周病が関連する疾患のリスクファクターであることが明らかになってきている。大量に飲み込まれる歯周病原細菌が腸内細菌叢を変動させるというマウスにおける実験結果は、従来の仮説では十分に説明することができなかった歯周病と全身疾患の関連の因果関係を説明するのに合理的な生物学的分子基盤を提供すると考える。今後、*P. gingivalis*以外の口腔細菌の影響、変動する腸内細菌の同定と病因との関連、代謝物の変化とその影響、免疫系への作用などを統合的に解析することで、口腔細菌叢の腸内細菌叢への影響を介した全身の健康への関わりが期待される。

引用文献

- 1) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC, Baddour LM, American Heart Association Rheumatic Fever E, Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young CoE, Prevention CuoPVD and Council on Clinical C: Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the

- evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125: 2520-2544, 2012.
- 2) Teeuw WJ, Gerdes VE and Loos BG: Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33: 421-427, 2010.
 - 3) Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M and Helfand M: Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 23: 2079-2086, 2008.
 - 4) Sandhya P, Danda D, Sharma D and Scaria V: Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2015.
 - 5) Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K and Nakajima A: Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol*, 36: 115-132, 2014.
 - 6) Hujoel PP, White BA, Garcia RI and Listgarten MA: The detonguingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res*, 36: 48-55, 2001.
 - 7) Tomas I, Diz P, Tobias A, Scully C and Donos N: Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 39: 213-228, 2012.
 - 8) Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Aebsha-Belay E and Olsen I: Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol*, 6, 2014.
 - 9) Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T and Yamazaki K: Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*, 4: 4828, 2014.
 - 10) Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K, Aoki Y, Miyashita H, Miyauchi S, Miyazawa H, Nakajima T and Yamazaki K: Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. *PLoS One*, 6: e20240, 2011.
 - 11) Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW and Knight R: The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148: 1258-1270, 2012.
 - 12) Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM and Burcelin R: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57: 1470-1481, 2008.
 - 13) von Troil-Lindén B, Torkko H, Alaluusua S, Jousimies-Somer H and Asikainen S: Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *J Dent Res*, 74: 1789-1795, 1995.
 - 14) Kumar PS, Leys EJ, Bryk JM, Martinez FJ, Moeschberger ML and Griffen AL: Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. *J Clin Microbiol*, 44: 3665-3673, 2006.
 - 15) Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, Ohno H and Yamazaki K: Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*, 10: e0134234, 2015.
 - 16) Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M, Nakajima T, Kondo N, Endo N, Yamamoto R, Noiri Y, Ohno H and Yamazaki K: Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci Rep*, 7: 6955, 2017.
 - 17) Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S and Li L: Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 513: 59-64, 2014.
 - 18) Acharya C, Sahingur SE and Bajaj JS: Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*, 2, 2017.