

## 3

特集 肥満・糖尿病・歯周病

## 歯周病原細菌による遠隔臓器への影響

今井千尋<sup>1)</sup>，大杉勇人<sup>2)</sup>，片桐さやか<sup>3)</sup>

1) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野

2) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 助教

3) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 准教授

口腔内ディスバイオーシスによる上皮バリアの破綻は、全身の恒常性の破綻を引き起こす。上皮のバリア機能は、宿主と微生物のホメオスタシスの維持に不可欠である。また口腔内細菌は、歯周病による炎症によって透過性が亢進した血管から生体内に侵入するため、歯周病細菌由来の菌血症による他臓器への影響が報告されている。また、唾液中の口腔内細菌は嚥下によって腸内細菌にも影響を与えることも明らかになっており、腸内細菌叢の変化を介して代謝異常を引き起こすことも動物モデルにおいて示されている。筆者らは、歯周病原細菌によって、糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、肥満、出産などに影響を及ぼすことを明らかにしている。本章では、歯周病原細菌による肝臓や骨格筋、脂肪細胞、また妊娠マウスにおける出産への影響に対する報告をもとにして、歯周病原細菌の遠隔臓器への影響について解説する。また歯周病と全身の関連性の周知の重要性を伝え、口腔衛生管理の必要性を訴える。

## はじめに

口腔は、硬組織である歯が軟組織である口腔上皮から歯冠部を出している、自己と外部環境を隔てる上皮バリアの連続性が断絶している、全身で唯一の臓器である。自己と外部環境が繋がっているにもかかわらず、全身の恒常性が破綻しないのは、口腔のさまざまな細菌が精巧なバランスを保って共生しているからである。そのため、この口腔内細菌叢のバランスが崩れた「口腔内ディスバイオーシス」が起こることは、上皮バリアの破綻を意味する。ヒトの体表面はそのほとんどが上皮層で覆われており、病原体や常在微生物の侵入を防ぐ最初の防御戦として機能する物理的バリアとなっている。約700種

の細菌が生息するヒトの口腔バリアは、上皮の完全性が歯によって物理的に破られているため、口腔内細菌による感染症である歯周炎にかかりやすいという特徴を持つ<sup>1)</sup>。歯周病に罹患している者は、高齢になるにつれて増加傾向を示し、50歳以上で50%以上を占める<sup>2)</sup>。日々の生活習慣がこの病気の危険性を高めることから、生活習慣病の1つとしてみなされている。

また口腔内細菌は、透過性の亢進した血管から生体内に侵入しやすいという特徴を持つ。歯磨き後の経時的な菌血症を評価した研究では、健康な被験者の75%が歯磨き直後に菌血症を発症していることが明らかになった<sup>3)</sup>。重度歯周炎においては、口腔内細菌とその成分が炎症を引き起こした歯肉を介して血流に流れ込み、他の臓器に転移する<sup>1)</sup>。加えて、高感度CRPに代表されるような、全身での炎症性マーカーの上昇も観察されてお

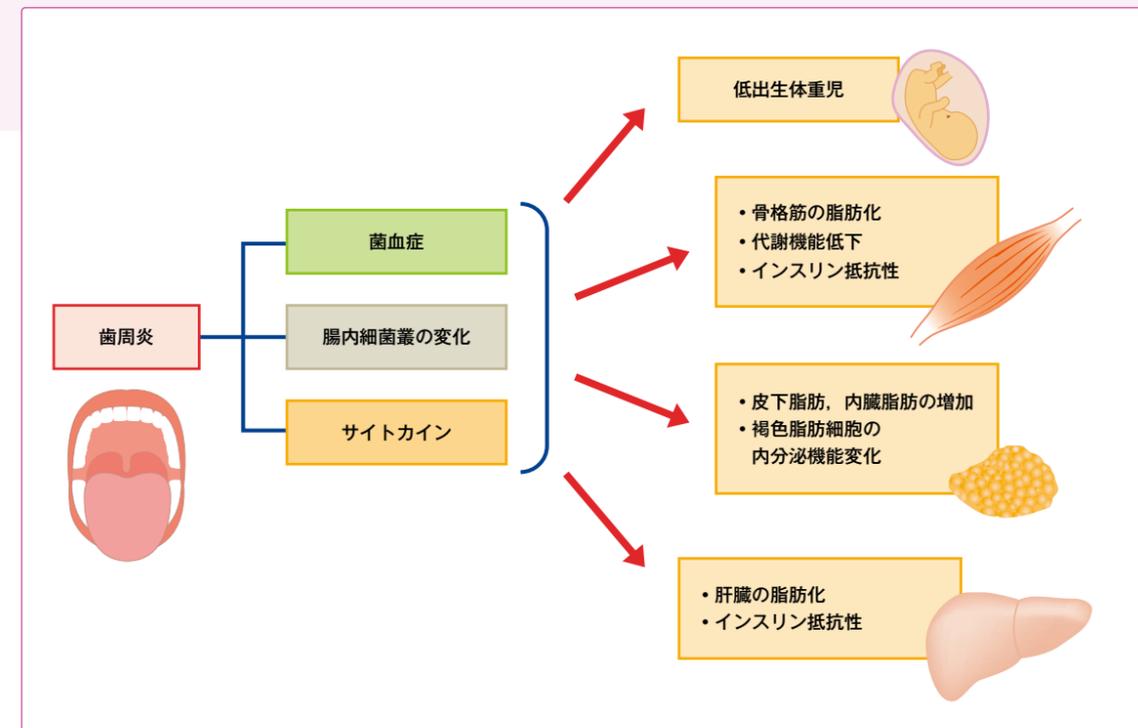


図1 歯周病による遠隔臓器への影響

歯周病により炎症性サイトカインの上昇、菌血症、腸内細菌叢の変化が起こり、各種臓器に影響する。

り<sup>4)</sup>、歯周治療が奏功すると炎症性マーカーが減少することも報告されている<sup>5)</sup>。

このように、口腔内細菌感染によって歯周病は全身の健康にも影響を及ぼすことが明らかになっている。メカニズムとして、一過性の菌血症による口腔内感染の拡大、口腔内病原体の遊離毒素による全身障害、口腔内病原体の可溶性抗原による全身炎症などが提唱されている。口腔内細菌は遠隔臓器の膿瘍に関連していることが明らかになっており、*Fsobacterium* 属は脳や肺、肝臓、脾臓の膿瘍で検出される最も一般的な口腔内細菌属である。

筆者らは歯周病原細菌が腸内細菌叢を変化させ、全身に影響を及ぼしていることに注目し、主に歯周病原細菌が肝臓や骨格筋、脂肪細胞、妊娠時の胎盤および臍帯にどのような影響を与えているのかを近年研究している。本稿では、筆者らの最新の研究結果に基づき、歯周病由来菌血症による遠隔臓器への影響について解説する(図1)。

## 歯周病原細菌の肝臓への影響

近年、歯周病原細菌感染によって、腸内細菌叢が変化し、耐糖能異常やインスリン抵抗性ととも非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）の増悪を示すことが明らかになっている。NAFLDは、非アルコール性の脂肪肝から脂肪肝炎や肝硬変に進行した状態までを含む一連の肝臓疾患である。歯周病は、最もよく知られている糖尿病や肥満と同様にNAFLD発症のリスク因子として挙げられる。歯周病原細菌はエンドトキシンを産生するため、歯周病治療を行うと内毒素血症が引き起こされ肝臓にも影響を与える。歯周病とNAFLDの研究は、ヒトを対象としたものや*in vivo*における動物実験などで報告されている。筆者らはNAFLD患者における疫学研究およびマウスに超音波破碎した*Porphyromonas gingivalis*の静脈内投与、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*の経口投与を行い歯周病とNAFLDの関連性を報告している。