



中島 貴子 先生

略歴

1990年 新潟大学歯学部卒業
1990年 新潟大学歯学部附属病院研修医
1996年 日本学術振興会特別研究員
1997年 新潟大学歯学部大学院修了 博士（歯学）
1998年 新潟大学歯学部助手（歯科保存学第二講座）
2000年 メイヨクリニック ポストドクトラルフェロー
2005年 新潟大学医歯学総合病院講師（歯科総合診療部）
2012年 新潟大学医歯学総合病院病院准教授
2014年 新潟大学大学院医歯学総合研究科歯学教育研究開発学分野講師

歯周病と動脈硬化性疾患の関連

新潟大学大学院医歯学総合研究科歯学教育研究開発学分野
中島 貴子

1980年代後半から現在にいたるまで、歯周病と動脈硬化性疾患をはじめとする全身疾患との関連研究は隆盛の一途をたどっている。本シンポジウムでは、歯周病と動脈硬化性血管障害との関わりについて明らかになっていること、及び、今後明らかにしていくべきこととそのための戦略を考えてみたい。

2012年にアメリカ心臓病学会（AHA）は、歯周病と動脈硬化性心血管障害には「関連」はあるが、歯周病が動脈硬化性心血管疾患の「原因」であることについてはさらなる証拠の蓄積が必要との見解を示した。歯周病が心筋梗塞、不安定狭心症といった冠動脈疾患および脳梗塞、そして末梢動脈疾患（PAD）といった動脈硬化性血管障害と「関連」することは多くの横断研究、コホート研究で明らかにされてきた。それらの大規模な研究は欧米人を対象としたものがほとんどであるが、我々の研究を含む日本人を対象とした中規模の横断研究、コホート研究も歯周病と動脈硬化との関連を示唆する結果であった。「因果関係」を示すためには、介入研究、動物実験等が行われている。歯周治療が「短期的」には動脈硬化および動脈硬化性疾患の発症リスクマーカー値を改善させるとすることには十分な証拠があり、我々の日本人を対象とした介入研究も同様の結果を示している。しかしながら、歯周病予防・治療が「長期的」に心筋梗塞や脳梗塞の発症頻度を減らすのか、あるいはリスクマーカーの改善を継続させられるのかについては、現時点で十分な研究報告は出そろっておらず、そのため、因果関係の証明は未完の状態である。

したがって、今後の課題としては、長期的な介入研究の実施が挙げられる。疫学研究や介入研究においては、心筋梗塞や脳梗塞といったイベント発症をエンドポイントとしたものと、hs-CRPや血清脂質値といったリスクマーカーを指標としたものがあり、後者は間接的な関連証明となる。一方、歯周病であることの定義にも問診だけによるものから歯周ポケット値などの組織破壊レベル、プロービング時の出血率などの炎症レベル、歯周病原細菌に対する血清抗体価などの感染レベルなど様々な指標が用いられている。長期的にどのような指標に関連性が認められるのかを示すことにより、具体的な因果関係を明らかにできる可能性がある。欧米と食習慣、生活習慣が異なる日本人における研究が必須と思われる。

因果関係のメカニズムについては歯周病原細菌または炎症性サイトカインによる血管壁の障害説が唱えられてきた。それに加えて、我々は、歯周病患者での口腔内細菌叢の不調和が腸内細菌叢の不調和を引き起こし、それが全身に軽微な炎症を惹起して血管の炎症であるところの動脈硬化を生じさせるという説を提唱し、動物実験、ヒト介入試験を行っている。

歯周病予防、歯周病治療は、血管障害のリスクを減らす可能性が極めて高いことは明白であり、患者個人、社会への発信も今後の重要な課題と思われる。



伊澤 淳 先生

略歴

1994年 信州大学医学部医学科卒業
1994年 信州大学医学部内科学第一教室，三井記念病院 内科研修医
2002年 米国ハーバード大学医学部ボストン小児病院 リサーチ・フェロー
2005年 帰国後，信州大学医学部循環器内科で研究，診療，教育に従事
2008年 信州大学大学院臓器発生制御医学講座 循環器病態学分野 助教
2011年 信州大学医学部附属病院 循環器内科 講師，同 統括医長
2016年 信州大学医学部保健学科 教授（現職）
専門は，循環器内科，動脈硬化，高血圧，心不全，生活習慣病など

歯周病と全身疾患の関連（Oral-systemic connection）： 松本市における歯科医科連携と展望

信州大学医学部保健学科
伊澤 淳

超高齢社会を迎える我が国において，脳心血管病（Cerebral cardiovascular disease: CVD）は健康寿命を大きく損なう病態であり，危険因子のコントロールによる発症予防が大切である。日本脳卒中学会，日本循環器学会ほか関連学会より，健康長寿を達成するために「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画：ストップCVD」が発表された。また，世界保健機関（WHO）によるグローバル・アクション・プランにおいて2025年までに達成すべき9つの目標として，心血管病と危険因子のコントロールが示されている。歯周疾患が関連する全身疾患は，CVD，糖尿病，脂質異常症，認知症，閉塞性睡眠時無呼吸，関節リウマチなど多岐に渡る。

本研究は，松本市の歯周疾患検診結果と国民健康保険診療報酬明細（レセプト）データを活用したOral-systemic connectionの調査を目的として，松本市歯科医師会，松本市医師会，信州大学，東京大学，松本歯科大学の研究者らにより組織された「医科歯科連携による先進予防医療研究会・松本（Dental and Medical Collaboration for the Advanced Medical Prevention: D-CAMP松本）」で実施された。2008年4月から2016年3月までの8年間に歯周病検診を受診した6,068例のうち，国民健康保険レセプトを有する2,574例を調査対象とした。突合した19,367件のレセプトより，全身疾患の病名（病類コード）を抽出し，歯周疾患検診結果と全身疾患の関連を多重ロジスティック回帰分析で解析した横断研究である。その結果，単変量解析ではCPIは脳梗塞との関連を認めたが，多変量解析ではCPIには有意な関連を認めなかった。健全歯数，残存歯数，喪失歯数は複数のCVDと関連し，これらの関連は既存の危険因子で調整した多変量解析においても有意だった。また健全歯数，残存歯数，喪失歯数は，高血圧性疾患，糖尿病，脂質異常症などの代謝関連の病態と関連し，さらに，糖尿病の細小血管合併症（腎症と網膜症）に対しても明らかな関連を認めた。

D-CAMP・松本による本研究により，松本市において歯周疾患検診結果と全身疾患（レセプト病類コード）との関連が確認された。歯科医科による診療連携は，CVDおよび関連危険因子の介入への新たなアプローチとして期待される。



宮内 睦美 先生

略歴

1983年 3月 広島大学歯学部卒業
1983年 6月 広島大学病院 医員
1984年 8月 広島大学歯学部 助手
1995年 6月 博士（歯学）広島大学
2001年 8月 広島大学歯学部 助教授
2002年 4月 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授
2012年 4月 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 准教授

*Porphyromonas gingivalis*の歯性感染は非アルコール性 脂肪性肝炎（NASH）の病態を増悪する

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 口腔顎顔面病理病態学講座¹, 歯周病態学²
宮内 睦美¹, 古庄 寿子¹, 坂本 真一¹, 應原 和久², 栗原 英見², 高田 隆¹

食生活の欧米化に伴い肥満人口が増加している。肥満の肝臓での表現型は脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis: NASH）である。NASHは進行性病変で、その10-25%は肝硬変、肝癌などの死の危険性を伴う疾患へと進展するため、適切な診断と早期治療介入が必要である。一方、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) は動脈硬化巣などで検出され、全身の健康状態に悪影響を及ぼす。近年、NASHの進展に腸内細菌が関わるということが報告されたが、*P.g.* 歯性感染の関与は不明な点が多い。本発表では *P.g.* 歯性感染がNASHの病態進行に及ぼす悪影響について供覧するとともに、*P.g.* を標的とした検査の有用性について述べる。

I. *P.g.* 歯性感染とNASHの病態進行に関する実験病理学的検討

- 1) 歯周病原細菌の歯性感染は肝臓の炎症や線維化を促進する。
高脂肪食（HFD）NASHモデルマウスの歯髄から *P.g.* を感染させ、6週後の肝臓での変化を調べた。*P.g.* (+) 群では歯根肉芽腫が形成され、病巣内に *P.g.* が検出された。HFD-*P.g.* (-) の肝臓では脂肪化と軽度の炎症がみられた。これらの変化は、HFD-*P.g.* (+) でより顕著となり、小肝硬変様領域も出現した。*P.g.* は肝細胞やKupffer細胞内に検出された。
- 2) *P.g.* 感染は肝臓でのサイトカイン産生を促進する。
ヒト肝細胞株をパルミチン酸で処理し、脂肪化肝細胞とした。脂肪化肝細胞ではTLR2 (*P.g.*-LPS受容体) 発現が上昇し、*P.g.*-LPS刺激によるサイトカインやインフラマゾームの発現が著しく増加し、*P.g.*-LPSに対する感受性が亢進した。
- 3) 歯科治療はNASHの炎症や線維化の状態を改善する。
P.g. 歯性感染6週後にアジスロマイシン歯髄投与により *P.g.* 感染を除去し、3週後の肝臓の変化を調べた。興味深いことに、歯科治療により肝臓の炎症や線維化の程度が改善した。

II. NASH患者における *P.g.* を標的とした検査

- 1) *P.g.* 血清抗体価陽性例は、線維化進行例が多い。
広島大学病院で脂肪肝/NASHと診断された患者200例の *P.g.* FimA タイプの血清抗体価と臨床病理学的所見の関係を調べた。脂肪肝/NASH患者では *P.g.* FimA type4抗体陽性例が多く、*P.g.* FimA type4抗体陽性例には線維化進行症例が多くみられた。
- 2) 肝生検組織で *P.g.* が検出された症例は、線維化進行例が多い。
脂肪肝/NASH患者300例の肝生検組織での *P.g.* の免疫局在を調べ、臨床病理学的所見との関連を調べた。NASH患者（30%）の肝臓で *P.g.* が検出され、*P.g.* 検出例は線維化スコアや血中の肝線維化マーカーが高値であった。

以上の結果より、歯性感染病巣から侵入した *P.g.* および *P.g.*-LPSは肝臓に到達し、NASHの病態を増悪させることから、歯科治療はNASH患者の治療戦略の1つとなる可能性が示唆された。



米田 正人 先生

略歴

2001年 横浜市立大学医学部を卒業
2004年 横浜市立大学大学院医博士課程を卒業
2005年 横浜市立大学附属病院消化器内科助手
2007年 横浜市立大学附属病院助教
2013年10月～2016年2月 米国フロリダ州マイアミ大学留学
2016年3月 横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学 講師
2017年8月 神奈川歯科大学特任講師兼任

所属学会

日本消化器病学会専門医, 日本肝臓学会専門医, 日本消化器内視鏡学会専門医,
日本消化管学会専門医・指導医, 日本内科学会総合専門医

消化器内科の視点から見た非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と 歯周病の最新知見

横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学／神奈川歯科大学

米田 正人

脂肪肝の原因は大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は大部分が可逆性の良性疾患 (非アルコール性脂肪肝: nonalcoholic fatty liver: NAFL) であるが、10～20%の頻度で進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) が存在し、肝硬変へと進展する可能性を有する。日本でも食生活の欧米化と運動不足により NAFLD/NASH の罹患率は増加の一途をたどり NAFLD は1000万人以上、NASH は200万人以上存在することが推定されている。NAFLD および NASH は自覚症状に乏しく、健康診断や人間ドックで肝機能異常として偶発的に指摘されることが多いが、病態が進行し肝硬変や肝臓癌になってから医療機関を受診されることもあるため社会的な問題となっている。現在では NAFLD/NASH は世界中で最多の肝疾患として認知され、末期肝不全肝移植待機リストでも上位3位以内に入る疾患であり、また新規肝細胞癌発症患者の原因肝疾患でも非B非C型肝炎由来の肝細胞癌が増加傾向にあり、NAFLD/NASH の臨床的な重要性は著しく大きくなっていることが指摘されている。

歯周病などの口腔疾患が口腔内のみならず、他の臓器に影響を及ぼしうるという考え方は古代エジプトから提唱されていたが、その概念は近年の研究において確固たるものとなっている。中でも NAFLD に親密な関係のある2型糖尿病や NAFLD 患者の死因として重要な心筋梗塞などの心血管病変との関連はもっとも研究成果が蓄積されている分野である。NAFLD/NASH と歯周病の直接的な関連においては、コホート研究において NAFLD 患者では健常対照群と比較し有意に *P. gingivalis* の有病率が高いこと、さらに NAFLD 患者に感染している *P. gingivalis* は fimA 遺伝子解析で94.3%が毒性の強い II, IV, Ib であり、特に50%の患者は II 型 (他の線毛型株に比べ効率的に感染細胞にアポトーシスを誘導し強力な細胞障害性を有する) であり歯周病が NAFLD/NASH の発症、増悪に関与する可能性が報告されている。歯周病菌が NAFLD/NASH を起こす原因として歯周病菌由来の毒素 (LPS) など PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) 刺激による影響が重要であると考えられているが、一方で *P. gingivalis* の感染者がすべて NAFLD/NASH を発症するとは限らないなど機序については未知な領域が多い。肥満に伴う脂肪肝ではレプチン-STAT3 シグナルを介して肝クッパー細胞に LPS 共受容体である CD14 が高発現し、正常肝では炎症を起こさない程度の低量エンドトキシンでも脂肪肝に過剰な炎症反応を惹起し NASH 進展をきたすことが報告されており、*P. gingivalis* 感染や LPS 刺激という外的病因子のみならず Host の因子としてエンドトキシン感受性の応答が亢進している可能性も示唆されている。

近年欧米のみならず我が国でも NAFLD/NASH 診療ガイドラインが発刊され診断や治療に関しての指針が示されている。治療方針に関しては保険収載されている薬剤が存在しないため、NAFLD を起こす原因に応じて治療することが推奨されている。NAFLD 患者に対し歯周病治療 (口腔衛生指導、プラークコントロール、歯石除去、歯根清掃、歯周ポケット薬物療法) によりトランスアミンナーゼの有意な低下が得られたとする報告もあり歯周病と NAFLD/NASH の関係はますます興味深い分野と考えられる。本講演では NAFLD/NASH の歴史的背景から疾患概念、歯周病との関連などの知見を概説する。