

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

歯周病と全身の健康

JSP Evidence Report on Periodontal Disease
and Systemic Health, 2015



特定非営利活動法人

日本歯周病学会

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

歯周病と全身の健康

JSP Evidence Report on Periodontal Disease
and Systemic Health, 2015



特定非営利活動法人

日本歯周病学会

発刊に寄せて

わが国は、高い教育、経済水準、保健、医療水準に支えられ、2007年に「超高齢社会」に突入し、世界でも有数の長寿国となっています。一方で、人口の急速な高齢化とともに、生活習慣病に起因する認知症や寝たきり等の要介護状態等になる患者さんが増加し、深刻な社会問題になっています。21世紀を迎え、すべての国民が健やかで心豊かに生活できる活力ある社会とするためには、生活習慣病等の発病を予防する「一次予防」に重点をおき、「健康寿命」の延伸を図っていくことが極めて重要です。

近年、歯科医療は「歯の健康」だけに焦点を合わせるのではなく、健康寿命を延ばすための医療として捉えられるようになりました。2011年8月には歯科口腔保健の推進に関する法律が公布・施行され、さらに、2013年4月1日から21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))が実施されました。この中で、全身との関わりにおける歯周病の予防や口腔保健の推進に積極的に取り組む必要性が強調されています。

このような状況の中で、日本歯周病学会は、国民の皆様や行政の方々の要求に対して重要な役割を果たすことが求められています。

本診療ガイドライン「歯周病と全身の健康」は、歯周病と全身疾患との関係をエビデンスに基づいた正確な情報と知識を関係者の皆様にお伝えするために企画されました。永田俊彦前理事長のもとで、栗原英見医療委員会委員長を中心としたワーキンググループの叡知を集め、1年半にわたる準備を経て、やっと完成に漕ぎつけました。

2015年4月1日より、本学会の理事長を拝命し、「歯周病学における研究・医療・教育のグローバルスタンダードを目指す」をスローガンに掲げ、6つの重点項目(1. 基礎および臨床歯周病学の情報発信の強化、2. 医科との連携を推進し、健康を脅かす歯周病克服の重要性を共有する、3. 歯周病の医療体制の強化として、各種ガイドラインの充実、厚労省との密接な連携、4. 歯周治療の医療人育成の推進として、認定医・専門医制度および認定歯科衛生士制度の充実、5. 国民への歯周病情報の発信、6. 国際交流の推進)を提案しました。本エビデンス集は、この中の4つの重点項目に基づき、スローガンを実現するものです。

本エビデンス集が学会員の皆様はもとより、歯科学者、研修歯科医、多くの歯科ならびに医科分野の先生方、さらには行政関係の方々に役立つことを心より期待しています。

最後になりましたが、本書の作成にご尽力いただきました栗原先生をはじめとするワーキングメンバー、本学会の理事の先生方、ならびに医歯薬出版の編集部諸氏に深く感謝致します。

平成28年3月

特定非営利活動法人 日本歯周病学会

理事長 和泉 雄一

「歯周病と全身の健康」の発行にあたって

近年、歯周病が全身の健康に悪影響を及ぼしていることを示唆する論文が年々増加しており、「歯周病が全身と関連する」という見解は確かな情報として世界的に広まってきた。また、蓄積された研究成果は医科分野からも注目され、糖尿病、心疾患、脳血管疾患、肺炎、関節リウマチ、腎臓病などの全身の疾患に対する歯周病の影響に関する多くの有益な情報が、医療界全体に浸透しつつある。そんな中で、これらの情報が世間一般に正しく伝達されるためには、日本歯周病学会として学術的な立場から知識を整理しておく社会的責務がある。そこで、平成25～26年度に私が日本歯周病学会理事長を務めた際に、学会の重点活動の一つとして、1)「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン・改訂版」を編集すること、2)引き続き、糖尿病以外の種々の全身の疾患あるいは妊娠などの全身の状態と歯周病との関連について新たなガイドラインの作成にとりかかることを目指した。前者については、ペリオドンタルメディシン委員会・西村英紀委員長(九州大学教授)に、後者については、医療委員会・栗原英見委員長(広島大学教授)に取りまとめをお願いした。その結果、糖尿病に関するガイドライン改訂版が平成27年3月に発行され、歯周病と全身の健康に関する本エビデンス集初版が、和泉雄一理事長のもとで今回発行されるに至った。

本編は日本歯周病学会のコンセンサスレポートであり、歯周病が全身の健康に及ぼす作用についての最新情報が掲載されている。本編を手にしたすべての医療関係者が確かな情報すなわち根拠ある正確な知識を身につけ、日々の臨床に役立てて頂くことを大いに期待している。

平成27年9月

特定非営利活動法人 日本歯周病学会

前理事長 永田 俊彦

「歯周病と全身の健康」の発行にあたって

歯周病と様々な疾患との関連が報告されている。日本歯周病学会では既に歯周病と糖尿病についてのガイドラインを作成し公開した。さらに、日本国内の介入研究などのエビデンスが強化されて、ガイドラインが更新された。糖尿病以外の疾患と歯周病との関係が数多く報告され、企業の広告や歯科診療所のホームページなどに情報が氾濫していることから、日本歯周病学会としてエビデンスの現状を公式に評価する必要があると考え医療委員会の中にWGを立ち上げてエビデンスの現状をまとめた。第1部で取り上げた疾患は、歯周治療が発症や増悪を抑制する可能性のあるものとして、血管障害、早産・低体重児出産、誤嚥性肺炎、関節リウマチ、菌血症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎を取り上げた。クリニカルクエスチョン(CQ)という形式にしているが、介入研究などが少ない疾患については、歯周病との関連についてエビデンスレベルだけ整理した。今後、この評価を基に日本歯周病学会が中心となって進めるべき疫学研究、介入研究の方向性が議論され则认为。また、関連する学会との連携を推進する上で重要な評価となると考える。

第2部においては、歯周病と個々の疾患との関わりについての“現段階で想定されるメカニズム”を臨床研究に加えて、動物実験、培養細胞を用いた基礎的な研究の成果を基に整理した。ここで取り上げた疾患は、第1部で取り上げた疾患に“糖尿病”と“アルツハイマー病”を加えた。糖尿病については、既にガイドラインが出ているので加えた、アルツハイマー病については高齢社会における歯周治療を考える上で必要と考え追加した。現時点で“想定されるメカニズム”を図にまとめたので、教育・研修に役立つと考える。

今後、新たなエビデンスが構築されて、ここで取り上げた疾患の幾つかが独立した診療ガイドラインが作成されることを期待したい。

最後に、この企画をお許し頂いた日本歯周病学会前理事長 永田俊彦先生、現理事長 和泉雄一先生、多大なご協力と寛容を頂いた医療委員会のメンバー、WGの構成メンバー、執筆者の皆様、また、編集をお願いした医歯薬出版に心からの感謝を申し上げたい。

平成28年2月29日

特定非営利活動法人 日本歯周病学会
医療委員会委員長 栗原 英見

執筆者一覧

和泉 雄一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学講座歯周病学分野
梅田 誠	大阪歯科大学歯周病学講座
應原 一久	広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門歯周病態学研究室
加藤 幸紀	北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
栗原 英見	広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門歯周病態学研究室
小林 哲夫	新潟大学医歯学総合病院歯科総合診療部
五味 一博	鶴見大学歯学部歯周病学講座
高柴 正悟	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座歯周病態学分野
高田 隆	広島大学大学院医歯薬保健学研究院基礎生命科学部門口腔顎顔面病理病態学研究室
高橋 直紀	新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座歯周診断・再建学分野
妻沼 有香	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学講座歯周病学分野
永田 俊彦	徳島大学大学院医歯薬学研究部歯周歯内治療学分野
成石 浩司	徳島大学病院歯科診療部門歯科・歯周病科
西村 英紀	九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野
沼部 幸博	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座
野口 和行	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
長谷川 梢	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
花田 信弘	鶴見大学歯学部探索歯学講座
藤田 剛	広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門歯周病態学研究室
古市 保志	北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野
松下 健二	国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部
三辺 正人	神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔機能修復学講座歯周病学分野
宮内 睦美	広島大学大学院医歯薬保健学研究院基礎生命科学部門口腔顎顔面病理病態学研究室
山崎 和久	新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命福祉学講座口腔保健学分野
山本 龍生	神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔科学講座社会歯科学分野
吉江 弘正	新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座歯周診断・再建学分野
吉成 伸夫	松本歯科大学歯科保存学講座（歯周）

歯周病と全身の健康

目次

発刊に寄せて	3
「歯周病と全身の健康」の発行にあたって	4
「歯周病と全身の健康」の発行にあたって	5
執筆者一覧	6
エビデンスレベル—各研究へ付された水準	9

第1部 臨床研究からのエビデンス 10

1) 歯周病と血管障害 (山崎和久, 高橋直紀, 五味一博)	10
CQ ■ 歯周病は虚血性心疾患に影響するか?	11
CQ ■ 歯周病は虚血性脳血管疾患に影響するか?	14
CQ ■ 歯周病になると動脈硬化性疾患のリスクマーカーは上昇するか?	16
CQ ■ 歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか?	20
CQ ■ 歯周病原細菌以外の口腔内細菌は動脈硬化のリスクを高めるか?	24
2) 歯周病と早産・低体重児出産 (和泉雄一, 妻沼有香, 古市保志, 加藤幸紀)	27
CQ ■ 歯周病は早産・低体重児出産を増加させるか?	28
CQ ■ 歯周治療を早産・低体重児出産の予防を目的として行うべきか?	33
3) 歯周病と誤嚥性肺炎 (沼部幸博, 高柴正悟)	38
CQ ■ 口腔内細菌は誤嚥性肺炎に関与するか?	39
CQ ■ 歯周病で誤嚥性肺炎のリスクが高まるか?	42
CQ ■ 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患 (respiratory disease) のリスクが高まるか?	45
CQ ■ 口腔ケア (口腔衛生管理) によって呼吸器疾患のリスクが低下するか?	48
4) 歯周病と関節リウマチ (吉江弘正, 小林哲夫, 栗原英見, 應原一久)	54
CQ ■ 歯周病と関節リウマチは関連があるか?	55
CQ ■ 歯周病は関節リウマチの発症・悪化に影響するか?	58
CQ ■ <i>Porphyromonas gingivalis</i> 感染の有無で関節リウマチの臨床症状に違いがあるか?	61
CQ ■ 関節リウマチ (RA) 患者に歯周治療を行うとRAの臨床指標は改善するか?	64

5) 歯周病と菌血症 (花田信弘)	68
CQ ■ 歯周病の治療と予防の処置で菌血症が発症するか?	68
6) 歯周病と腎臓病 (永田俊彦, 成石浩司)	75
CQ ■ 歯周病は慢性腎臓病 (CKD) と関連があるか?	76
CQ ■ 歯周治療によって慢性腎臓病 (CKD) は改善するか?	79
7) 歯周病と非アルコール性脂肪性肝炎 (三辺正人, 山本龍生)	82
CQ ■ 歯周病は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のリスク因子か?	82

第2部 細胞・分子レベルのメカニズム 88

1) 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム (西村英紀)	88
2) 歯周炎と動脈硬化症の関連メカニズム (山崎和久, 梅田 誠, 吉成伸夫)	92
3) 歯周病と早産・低体重児出産 (和泉雄一, 野口和行, 高田 隆, 長谷川 梢) ..	96
4) 歯周病原細菌が誤嚥性肺炎に関与するメカニズム (高柴正悟, 沼部幸博) ..	100
5) 歯周炎が関節リウマチ (RA) の発症, 増悪との関係において想定される メカニズム (吉江弘正, 藤田 剛, 應原一久)	104
6) 歯周病と慢性腎臓病 (CKD) の双方向の関連および想定される病態機序 (永田俊彦, 成石浩司)	107
7) 歯周炎と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) との関係で想定される メカニズム (宮内睦美, 高田 隆)	110
8) アルツハイマー病 (松下健二)	114

エビデンスレベル—各研究へ付された水準

レベル	該当する臨床研究デザインの種類
1a	ランダム化比較試験 (RCT) のシステマティック・レビュー (均質性*あり)
1b	個々のRCT (信頼区間の狭いもの)
1c	治療群以外全員が亡くなっている場合、または治療群の全員が生存している場合
2a	コホート研究のシステマティック・レビュー (均質性*あり)
2b	個々のコホート研究 (質の低いRCTを含む)
2c	アウトカム研究；生態学的研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティック・レビュー (均質性*あり)
3b	個々のケースコントロール研究
4	症例集積 (および質の低いコホート研究やケースコントロール研究 [§])
5	明確な批判的吟味が行われていない、または生理学や基礎実験、原理に基づく専門家の意見

*均質性 (homogeneity) とは、システマティック・レビューにおいて、個々の研究間の結果の方向性や結果の程度に危惧を与えるばらつき (異質性) がないことを意味する。統計学的に有意な異質性があるからといって、すべてのシステマティック・レビューを危惧する必要はなく、また危惧すべき異質性がすべて統計学的に有意であるとは限らない。上記のように危惧を与える異質性を示す研究は、表記レベルの後に“-”を付けるべきである。

§ 質の低いコホート研究とは、比較群の定義が明確でない、かつ/または、曝露とアウトカムの測定が曝露群と非曝露群間で同じ客観的方法で (望ましくは盲検化して) 行われなかったもの、かつ/または、既知の交絡因子の同定あるいは適切な調整ができなかったもの、かつ/または、患者を十分長く完全に追跡しきれなかったものをいう。質の低いケースコントロール研究とは、比較群の定義が明確でない、かつ/または、曝露とアウトカムの測定が曝露群と非曝露群間で同様の客観的方法で (望ましくは盲検化して) 行われなかったもの、かつ/または、既知の交絡因子の同定あるいは適切な調整ができなかったものをいう。

推奨の強さとしてのグレード

グレード	説明
グレードA	行うよう強く勧める
グレードB	行うよう勧める
グレードC	行うように勧めるだけの根拠が明確でない
グレードD	行わないように勧める

1

臨床研究からの
エビデンス

1 歯周病と血管障害

概 説

歯周病と冠動脈疾患の関係が注目されるようになって久しい。平成25年の厚生労働省人口動態統計によれば、日本人の死因第1位は悪性新生物(がん)で、第2位が心疾患(高血圧症を除く)、第4位が脳血管疾患である¹⁾。死亡総数に占める割合は、心疾患と脳血管疾患を合わせて約25%で、がんに匹敵する割合となり、年間約32万人の日本人が命を落としている。これら心疾患と脳血管疾患は、いずれも動脈硬化が発症の大きな原因になっている。

動脈硬化は、動脈壁にコレステロールが沈着し、組織変性と弾力性低下によって血管が硬化した状態で、その部位に炎症性細胞が集積することで、粥状の塊(アテローム性プラーク)が生じる²⁾。冠動脈におけるプラーク形成は、血管内腔を狭窄させることで心筋への酸素や栄養素の供給が不十分となり、胸痛や胸部圧迫感を主症状とする狭心症を発症させる。さらにプラークの破綻による血栓形成は、血流を完全に遮断することで重篤な急性心筋梗塞の発症に至らしめる。この現象は冠動脈や脳動脈局所で起きるだけでなく、全身の別の動脈で生じた血栓が剥がれて血液循環を介して遠隔臓器に起きることもあり、冠動脈では心筋梗塞、脳血管では脳梗塞と呼ばれる。

米国において1948年に開始され、現在も継続して行われている大規模コホート研究(Framingham heart study)の結果から、冠動脈疾患のリスク因子として、年齢、性別、総コレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙があげられてきた。古典的リスク因子と呼ばれるこれらの因子に加え、現在では脂質異常症、糖尿病、肥満についてもリスク因子であることが明らかになっており、近年では高感度CRP値も冠動脈疾患発症の予知因子であることが知られている³⁾。歯周病患者の末梢血において高感度CRPが上昇し、歯周治療によって低下することが報告されていることから⁴⁾、歯周病による全身性の炎症応答の亢進が血管障害の発症および進行に関与することが示唆される。

本テーマでは、歯周病と血管障害との関連性について文献的に評価することを目的として、以下の5つの臨床質問を設定した。

- CQ 1** 歯周病は虚血性心疾患に影響するか？
- CQ 2** 歯周病は虚血性脳血管疾患に影響するか？
- CQ 3** 歯周病になると動脈硬化性疾患のリスクマーカーは上昇するか？
- CQ 4** 歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか？
- CQ 5** 歯周病原細菌以外の口腔内細菌は動脈硬化性疾患のリスクを高めるか？

概説の参考文献

1. 厚生労働省：平成25年人口動態統計月報年の概況
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999 ; 340 (2) : 115-26.
3. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med. 2004 ; 350 (14) : 1387-97.
4. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. J Periodont Res. 2010 ; 45 (1) : 116-22.

CQ 1 歯周病は虚血性心疾患に影響するか？

推奨

歯周病の罹患によって、虚血性心疾患の有病率およびそれに伴う死亡率が高くなる。また、歯周病は全身性の炎症と血管内皮細胞の機能に影響を及ぼすが、虚血性心疾患の発症および進行との関連については十分なエビデンスは認められない。
(エビデンスレベル 2b)

背景・目的

これまでの疫学研究から、歯周病は様々な全身性疾患の発症と進行に関与することが示唆されており、なかでも虚血性心疾患との関連については数多く報告がなされている。本CQにおいては、歯周病と虚血性心疾患の関連性について、疫学的に評価を行うことを目的としている。歯周病の予防・治療により、虚血性心疾患の発症・進行を防ぐことができるならば、国民の健康増進に大きく寄与できる可能性がある。

解説

虚血性心疾患とは、冠動脈の閉塞や狭窄などによって心筋への血流が阻害され、心臓に障害が起こる疾患の総称であり、狭心症や心筋梗塞がこの分類に含まれる。1989年、Mattilaらによって口腔の健康が心筋梗塞の発症と関連することが報告されて以来¹⁾、歯周病と虚血性心疾患の関連が注目されているが、これまでの疫学研究によると因果関係の有無に関してのコンセンサスは得られていない。Bahekarらが2009年にメタ解析を行った論文によると、歯周病は虚血性心疾患の発症率の上昇と関連すること (Relative Risk (RR) = 1.14, 95 % CI ; 1.07~1.21)、歯周病患者において歯周病を有しない者と比較して虚血性心疾患に罹患している者の割合が有意に高いこと (Odds Ratio (OR) = 1.59, 95 % CI ; 1.33~1.91) が報告されている²⁾。本邦における大規模な調査はSenbaらによるもので、歯周病を有する者は、有しない者と比較して冠動脈性心疾患に罹患している割合が有意に高いこと (男性 : Odds Ratio (OR) = 1.51, 95 % CI ; 0.90~2.52, 女性 : Odds Ratio (OR) = 1.48, 95 % CI ; 0.95~2.32) が示されている³⁾。

その一方で、2012年、米国心臓協会（AHA）は、1950年から2011年までに出版された両疾患の関連性を報告する約500本の論文を比較検討したシステマティックレビューを発表し、歯周病が虚血性心疾患の発症や進行に影響を及ぼす十分なエビデンスがないことを報告した⁴⁾。多くのリスク因子が歯周病と虚血性心疾患で共通していることが交絡因子となっていることが報告されている^{5,6)}。歯周病の疾患定義の統一と、疫学研究における客観的臨床パラメーターの選定、標準化された治療プロトコルに基づいた更なる介入研究が必要と考えられる。一方で歯周病が短期的な全身性の炎症状態と血管内皮細胞の機能に影響を及ぼすことはコンセンサスが得られていることから、長期的な観察研究による検討が求められる。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った（最終検索日2015年5月28日）。文献ストラテジーを以下に示した。いくつかの文献は、ハンドサーチを行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	periodontitis [MeSH Terms]	23,942
#2	Atherosclerosis [MeSH Terms]	24,054
#3	#1 AND #2 Filters : English, Humans	97

参考文献

1. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989 ; 298 (6676) : 779-81.
2. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis : a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007 ; 154 (5) : 830-7.
3. Senba T, Kobayashi Y, Inoue K, Kaneto C, Inoue M, Toyokawa S, Suyama Y, Suzuki T, Miyano Y, Miyoshi Y. J Occup Health. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease—from MY Health Up Study—. *J Occup Health*. 2008 ; 50 (3) : 283-7.
4. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease : does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 ; 125 (20) : 2520-44.
5. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*. 2000 ; 284 (11) : 1406-10.
6. Peacock ME, Carson RE. Frequency of self-reported medical conditions in periodontal patients. *J Periodontol*. 1995 ; 66 (11) : 1004-7.

関係論文の構造化抄録

- 1) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989 ; 298 (6676) : 779-81.

目 的：口腔内状況と心筋梗塞発症の関連性を検討する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研 究 施 設：フィンランドの大学病院

対 象 者：心筋梗塞罹患患者102人、健常者100人

主要調査項目：カリエスの有無，歯周病の有無，根尖病巣の有無，智歯周囲炎の有無
 結 果：健常者に比較して，心筋梗塞罹患患者は有意に口腔内状態が悪い。
 結 論：口腔内状態と心筋梗塞発症に関連性が確認された。
 (レベル3b)

- 2) Senba T, Kobayashi Y, Inoue K, Kaneto C, Inoue M, Toyokawa S, Suyama Y, Suzuki T, Miyano Y, Miyoshi Y. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease — from MY Health Up Study —. J Occup Health. 2008 ; 50 (3) : 283-7.

目 的：歯周病と虚血性心疾患(心筋梗塞，狭心症)の関連性を検討する。
 研究デザイン：横断研究
 研 究 施 設：東京大学 公衆衛生学教室
 対 象 者：日本の金融保険系企業の常勤労働者31,894人(男性7,033人，女性24,861人)
 主要調査項目：自記式アンケート調査により，現在治療中の心筋梗塞，狭心症の有無と，歯周病の有無，年齢，性別，BMI，喫煙，飲酒，高血圧，糖尿病，歯磨き回数
 結 果：多重ロジスティック回帰分析により，虚血性心疾患の有無と歯周病の有無の間に有意な関連が認められた(男性：Odds Ratio (OR) = 1.51, 95% CI ; 0.90~2.52, 女性：Odds Ratio (OR) = 1.48, 95% CI ; 0.95~2.32)。
 結 論：歯周病と虚血性心疾患罹患に関連性が確認された。
 (レベル4)

- 3) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease : does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012 ; 125 (20) : 2520-44.

目 的：歯周病と虚血性心疾患の関連性を検討する。
 研究デザイン：システマティックレビュー
 研 究 組 織：米国心臓協会(AHA)
 調 査 対 象：著者らの条件に合う537の論文
 結 論：歯周病罹患と虚血性心疾患発症の間に直接的な関連性は認められない。加齢，喫煙，アルコール摂取，人種，性別，教育期間，経済力，糖尿病，肥満などのリスク因子が歯周病と虚血性心疾患で共通していることが交絡因子となっている。歯周病の治療によって，短期的には全身の炎症性マーカーや血管機能の改善は認められる。
 (レベル2a)

- 4) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. JAMA. 2000 ; 20 ; 284 (11) : 1406-10.

目 的：歯周病罹患と虚血性心疾患発症の関連性を検討する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研 究 施 設：ワシントン大学

対 象 者：米国全国健康・栄養調査 (NHANES) に参加した8,032人

主要調査項目：歯周組織の状態（歯周病なし、歯肉炎、歯周炎の3グループに分類）

結 果：歯肉炎罹患による虚血性心疾患発症のHazard Ratio (HR) は1.05, 95% CI ; 0.88~1.26, 歯周炎罹患による虚血性心疾患発症のHazard Ratio (HR) は1.14, 95% CI ; 0.96~1.36であった。

結 論：歯周病罹患と虚血性心疾患発症の関連性は認められなかった。
(レベル3b)

CQ 2 歯周病は虚血性脳血管疾患に影響するか？

推 奨

歯周病罹患が虚血性脳血管疾患の発症と関連があるとする報告はあるが、両者の関連は明らかではない。
(エビデンスレベル3b)

背景・目的

平成25年、厚生労働省発表の人口動態統計概数による死因順位では、脳血管疾患は全死因の上位から4番目である¹⁾。これまでの疫学研究から歯周病は単に口腔内局所の病変にとどまらず、全身に影響を及ぼす可能性が示唆されており、虚血性脳血管障害との関連についても報告されている。本CQにおいては、歯周病と脳血管疾患の関連性に関して評価を行うことを目的としている。歯周病は予防可能、治療可能な疾患であることを考慮すると、両疾患の関連を明らかにすることの意義は大きいと考えられる。

解 説

虚血性脳血管疾患とは、脳の血管の血流障害により脳組織の一部が壊死する疾患の総称であり、意識障害や運動障害等を起こし、重篤な後遺症のために寝たきりになる原因疾患である。2014年にLafonらが行ったメタアナリシスによると、歯周病が脳血管疾患の発症を上昇させること (Relative Risk (RR) = 1.63, 95% CI ; 1.25~2.00) を報告している²⁾。アジア圏においては、2000年から2010年に台湾で行われた大規模コホート研究で、Leeらが歯周病患者において未治療群は治療群に比較して虚血性脳血管疾患の発症数が多く (Hazard Ratio (HR) = 1.15, 95% CI ; 1.07~1.24), 特に若年層 (20~44歳) で多い (HR = 2.17, 95% CI ; 1.64~2.87) ことを報告している³⁾。また、本邦では2013年にTaguchiらが110名の歯周病患者を対象にした症例対象研究において、脳梗塞の一種であるラクナ梗塞部位数と歯槽骨吸収量に有意な相関関係が認められたと報告している⁴⁾。その一方で、2001年にHowellらが

22,037名の米国男性医師を対象としたコホート研究では、歯周病と脳血管疾患発症との間に有意な関連性は認められなかったと報告している (OR=1.01, 95% CI; 0.81~1.27)⁵⁾。この不一致は、歯周病の測定指標や定義の多様性によって、研究間あるいは地域間のデータ比較を困難にしているためと考えられる。疾患定義を含む研究デザインの統一と、客観的で一貫性をもった評価指標に基づいた、さらに大規模な疫学研究が待たれる。また、両疾患が共通のリスク因子を有していることから、人種差なども含めた交絡因子への配慮も必要である。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(最終検索日2015年5月28日)。文献ストラテジーを以下に示した。いくつかの文献は、ハンドサーチを行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	periodontitis [MeSH Terms]	23,942
#2	Cerebrovascular Disorders [MeSH Terms]	286,719
#3	#1 AND #2 Filters : English, Humans	83

参考文献

- 厚生労働省：平成25年人口動態統計月報年の概況。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/>
- Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke : a meta-analysis of cohort studies. Eur J Neurol. 2014 ; 21 (9) : 1155-61.
- Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. Stroke. 2013 ; 44 (4) : 1026-30.
- Taguchi A, Miki M, Muto A, Kubokawa K, Migita K, Higashi Y, Yoshinari N. Association between oral health and the risk of lacunar infarction in Japanese adults. Gerontology. 2013 ; 59 (6) : 499-506.
- Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U. S. male physicians. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 37 (2) : 445-50.

関係論文の構造化抄録

- Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke : a meta-analysis of cohort studies. Eur J Neurol. 2014 ; 21 (9) : 1155-61.

目 的：歯周病と虚血性脳血管疾患の関連性を検討する。

研究デザイン：メタアナリシス

調 査 対 象：9のコホート研究

結 果：歯肉炎罹患でRelative Risk (RR) = 1.10, 95% CI : 0.77~1.43, 歯周炎罹患でRR=1.63, 95% CI : 1.25~2.00, 歯の喪失でRR=1.39, 95% CI : 1.13~1.65であった。

結 論：歯周病は虚血性脳血管疾患と関連性がある。
(レベル2)

- 2) Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. Stroke. 2013 ; 44(4) : 1026-30.

目的：歯周治療の有無と虚血性脳血管疾患の関連性を検討する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：台湾の大学病院

対象者：台湾のNational Health Insurance Research 参加者723,024人

主要調査項目：歯周治療の有無，虚血性脳血管疾患罹患

結果：歯周治療を受けていない群は受けた群に比較して，有意に虚血性脳血管疾患の罹患が高く (Relative Risk (RR) = 1.15, 95 % CI ; 1.07~1.24), 特に若年層 (20~44歳) において高かった (RR=2.17, 95 % CI ; 1.64~2.87)。

結論：歯周病の治療および予防による健全な歯周組織の維持は，脳血管疾患の発症を減少させる。
(レベル3)

CQ 3 歯周病になると動脈硬化性疾患のリスクマーカーは上昇するか？

推奨

炎症性マーカーであるC反応性タンパク (CRP) は動脈硬化性疾患のリスクマーカーとして有用であり，歯周病罹患により上昇するが，その他のリスクマーカーについては，十分なエビデンスは認められない。

(エビデンスレベル2b)

背景・目的

歯周病と動脈硬化性疾患の関連を明らかにするために，動脈硬化性疾患の発症そのものをアウトカムとするのではなく，疾患のリスクマーカーやリスクファクターの変化をアウトカムとして論じているものは多数報告されている。本CQにおいては，歯周病罹患による動脈硬化性疾患のリスクマーカーの変動を評価した。

解説

歯周病に関連する動脈硬化性疾患のリスクマーカーとして多数報告されているうち，主要なものに①血清中炎症マーカー，②血清脂質があり，それぞれについて解説を加える。

①血清中炎症マーカー

特に報告が多いものはC反応性タンパク (CRP) があげられる。CRPは全身の炎症マーカーであるばかりでなく冠動脈疾患のリスクマーカーとしても有用とであることが報告されており¹⁾，歯周病患者は健常者に比較して，血清中CRP濃度が有意に増加することが明らかにされている²⁾。一方で，動脈硬化症への関与が報告されている腫瘍壊死因子 (TNF)，イン

ターロイキン (IL)-1, IL-6, IL-8といった炎症性サイトカインも歯周病の罹患により増加することが示唆されているが、コンセンサスは得られていない³⁻⁵⁾。歯周病罹患による炎症性マーカーの上昇が、動脈硬化性疾患の発症や進行を引き起こすのに量的に十分であるかは今後更なる検討が必要である。

②血清脂質

脂質代謝異常は動脈硬化性疾患発症の重要なリスク因子であり、血清中のLDLコレステロールの増加、もしくはHDLコレステロールの減少がイベント発症のリスクを増加させることが疫学的に明らかとなっている^{6,7)}。本邦で行われた大規模コホート研究である久山町研究においては、平均ポケット深さが2mmを超える集団においては2mm未満の集団と比較してHDLコレステロール値が有意に低いことが示されている⁸⁾。また近年、歯周病原細菌に対する血清抗体価が高い歯周病患者では、LDLコレステロール値が有意に高いことが報告されている⁹⁾。その一方で、健常者と歯周疾患罹患において血清脂質プロファイルは変わらないとする報告も認められる¹⁰⁾。歯周病をもつ患者はその生活背景から、肥満や糖尿病、高血圧、生活習慣病を併発していることが多く、疫学研究においてはその点を考慮して検討を行う必要がある。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(最終検索日2015年5月28日)。文献ストラテジーを以下に示した。いくつかの雑誌は、ハンドサーチを行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	periodontitis [MeSH Terms]	23,942
#2	C-Reactive Protein [MeSH Terms]	32,015
#3	#1 AND #2 Filters : English, Humans	266
#4	#3 Filters : Meta-Analysis, Systematic Reviews	6

Seq.	terms and strategy	hits
#1	periodontitis [MeSH Terms]	23,942
#2	Lipids [MeSH Terms]	953,773
#3	#1 AND #2 Filters : English, Humans	803
#4	#3 Filters : Meta-Analysis, Systematic Reviews	6

参考文献

1. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality : an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010 ; 375 (9709) : 132-40.
2. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000 ; 71 (10) : 1528-34.
3. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001 ; 72 : 1221-7.
4. Ebersole JL, Cappelli D, Mathys EC, Steffen MJ, Singer RE, Mont-gomery M, Mott GE, Novak MJ. Periodontitis in humans and non-human primates : oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol*. 2002 ; 7 : 102-11.
5. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005 ; 76 (suppl) : 2106-15.
6. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. *In vivo* protection against endotoxin by plasma

- high density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA. 1993 15 ; 90 (24) : 12040-4.
7. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. N Engl J Med. 1989 ; 321 (19) : 1311-6.
 8. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women : the Hisayama Study. J Dent Res. 2007 ; 86 (3) : 271-5.
 9. Kudo C, Shin WS, Minabe M, Harai K, Kato K, Seino H, Goke E, Sasaki N, Fujino T, Kuribayashi N, Pearce YO, Taira M, Maeda H, Takashiba S. Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system : a cross-sectional observational pilot study. Odontology. 2014. In press.
 10. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvaran J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors : results from a randomized controlled clinical trial. Am Heart J. 2006 ; 151 (5) : 977-84.

関係論文の構造化抄録

- 1) Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol. 2000 ; 71 (10) : 1528-34.

目 的：歯周病の有無と血中の炎症性マーカーの関連性を検討する。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：オランダの大学病院

対 象 者：健常者43人，限局型歯周病患者53人，広汎型歯周病患者54人

主要調査項目：C反応性タンパク（CRP）およびインターロイキン6（IL-6）の血清中レベル

結 果：健常者に比べ，限局型および広汎型歯周病患者は血清中のCRPおよびIL-6レベルは有意に高い。

結 論：歯周病罹患により，血清中のCRP，IL-6レベルが上昇する。
（レベル4）

- 2) Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. J Periodontol. 2001 ; 72 : 1221-7.

目 的：歯周病の重症度と血中のCRPレベルの関連性を検討する。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：米国の大学病院

対 象 者：健常者65人，中等度アタッチメントロスをもつ歯周病患者59人，重度アタッチメントロスをもつ歯周病患者50人

主要調査項目：血清中C反応性タンパク（CRP）レベル

結 果：健常者に比べ，歯周病患者は血清中CRPレベルが有意に高かった。また，中等度アタッチメントロスをもつ歯周病患者より，重度アタッチメントロスをもつ歯周病患者のほうが有意に血清中CRPレベルが高い。

結 論：歯周病の重症度が高くなると，血清中のCRPレベルが上昇する。
（レベル4）

- 3) Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women : the Hisayama Study. J Dent Res. 2007 ; 86 (3) : 271-5.

目 的：日本人女性における歯周病とメタボリックシンドロームの関連性を検討する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研 究 施 設：九州大学

対 象 者：福岡県久山町の住民584人(すべて女性)

主要調査項目：歯周ポケット，アタッチメントロス，血清中脂質マーカー

結 果：PD 2mm以上の群では，2mm未満の群よりも血清中のHDLコレステロールレベルが有意に低かった。アタッチメントロスが3mm以上と3mm未満の群間には，血清中脂質マーカーのレベルに有意差は認められなかった。

結 論：歯周病の罹患とメタボリックシンドロームには関連がある。
(レベル2)

- 4) Kudo C, Shin WS, Minabe M, Harai K, Kato K, Seino H, Goke E, Sasaki N, Fujino T, Kuribayashi N, Pearce YO, Taira M, Maeda H, Takashiba S. Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system : a cross-sectional observational pilot study. Odontology. 2015 ; 103 (3) : 274-80.

目 的：歯周病と動脈硬化関連マーカーとの関連を検討する。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：岡山大学

対 象 者：東京都と千葉県の開業医を訪れた90人

主要調査項目：歯周病原細菌に対する血清抗体価，血清中脂質マーカー

結 果：血清抗体価が高い群では低い群に比較して，血清中LDLコレステロールレベルが有意に高い。

結 論：歯周病の罹患によって，動脈硬化関連マーカーが上昇する。
(レベル4)

CQ 4 歯周病の治療を行うと動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善するか？

推奨

積極的な歯周治療によって動脈硬化性疾患のリスクマーカーは改善する。
(推奨度グレードC エビデンスレベル2a)

背景・目的

動脈硬化性疾患は動脈の内皮に形成された線維性皮膜で覆われた粥状プラーク形成を伴う炎症性病変である。粥状プラークを被包する線維性皮膜が破壊されると血小板が集積し血栓を生じ心筋梗塞、狭心症あるいは脳梗塞を発症することとなる。歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* は血管内皮細胞に侵入することが示されており¹⁾、また動脈硬化性疾患と歯周病は炎症性疾患であることから炎症性サイトカインやC反応性タンパク (CRP) の上昇など、共通の病態を有する²⁻⁶⁾。

本CQでは、歯周病の治療によって動脈硬化性疾患のリスクマーカーが改善するかについて検討することを目的とする。

解説

歯周病は歯周ポケットへの歯周病原細菌の感染によって引き起こされる歯周組織の破壊を伴う慢性炎症性疾患である。動脈硬化は血管内皮が肥厚し、薄い線維性皮膜で覆われた粥状プラークの形成と炎症性浸潤を病態として示す。動脈硬化性疾患のリスクマーカーとして、①血清中炎症マーカー (CRP, IL-6 などの上昇)^{7,8)}、②血清脂質 (LDL の上昇, HDL の低下)⁹⁾ および、③血管内皮細胞機能や動脈の弾性の低下¹⁰⁾ などがあげられる。歯周病原細菌である *P. gingivalis* が血管内皮細胞に侵入できること、動脈硬化病変から検出されることが示されている¹¹⁻¹⁵⁾。また、古典的なリスク因子である高血圧、脂質異常、糖尿病などの因子だけでは動脈硬化性疾患の発症原因を説明できないことから歯周病との関連の可能性が指摘されている^{16,17)}。①歯周病の治療を行うことでIL-6, CRPなどのパラメーターの値が低下することが報告されている^{18,19)}。日本人における冠動脈疾患予測における高感度CRPのカットオフ値が1.0mg/Lであり、欧米人と比較して極めて低い値でもリスクとなることが示されている²⁰⁾。②血清脂質量に関しては歯周治療によってHDL値が改善することが示されている^{21,22)}。さらに、③高度の歯周治療を行うことで動脈壁の状態が改善されることを示す報告がある^{18,23)}。その一方で、米国心臓協会 (AHA) では歯周病の存在が虚血性心疾患の発症、進行に関連するというエビデンスがないことを報告している²⁴⁾。

これまでに歯周治療によって動脈硬化性疾患のイベント発生が抑制されるというエビデンスは示されていない。しかし、歯周病によって引き起こされた炎症は動脈硬化性疾患のリスク因子となりうることが考えられることから、今後歯周治療の有無によるコホート研究が行われる必要がある。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして、US National Library of Medicine (<http://aaa.ncbi.nlm.gov/pubmed>) を用いて文献検索を行った (最終検索日2015年1月28日)。

使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Periodontitis	29,453
#2	Treatment	8,478,326
#3	Arteriosclerosis	15,762
#4	#1 AND #2 AND #3	102
#5	#1 AND #2 AND #3 Filter : Review	36

参考文献

- Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun*. 1999 ; 67 : 5792-8.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 ; 336 : 973-9.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 836-43.
- REVERSAL Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 29-38.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 20-8.
- Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, Nakajima T, Yoshie H, Saito S, Oguma F, Kodama M, Aizawa Y, Seymour GJ. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2004 ; 19 : 160-7.
- Ridker PM, Cook NR. Biomarkers for prediction of cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 ; 356 : 1472-5.
- Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, Meijers JC, Hartman D, Levi M, Stroes ES. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res*. 2005 ; 96 : 714-6.
- Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. *In vivo* protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 ; 90 : 12040-4.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease : a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 ; 151 : 496-507.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000 ; 71 : 1554-60.
- Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Tamura K, Miyamoto E, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2007 ; 2 : 136-9.
- Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeuchi H, Yoshioka H, Toda K, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 ; 23 : 170-2.
- Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K. Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol*. 2004 ; 42 : 1313-5.
- Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol*. 2001 ; 39 : 1114-7.
- Vita JA, Loscalzo J. Shouldering the risk factor burden : infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation*. 2002 ; 106 : 164-6.
- Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis : emerging mechanistic paradigms. *Circulation*. 1999 ; 10 : e20-8.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J.

- Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 : 911-20.
19. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res.* 2010 ; 45 : 116-22.
 20. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese : the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 ; 28 : 1385-91.
 21. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alftan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004 ; 45 : 139-47.
 22. Yamazaki K, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Kudoh C, Takashiba S, Koikeguchi S, Nishimura F, Kodama M, Aizawa Y, Oda H. Relationship of periodontal infection to serum antibody levels to periodontopathic bacteria and inflammatory markers in periodontitis patients with coronary heart disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 ; 149 : 445-52.
 23. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Taguchi A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009 ; 206 : 604-10.
 24. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC Jr, Baddour LM. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease : does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 ; 125 (20) : 2520-44.

関係論文の構造化抄録

- 1) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 : 911-20.

目 的：積極的歯周治療を行うことで血管内皮の機能が改善されるかを調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

対 象 患 者：重度歯周炎患者120名（口腔ケア59名，平均年齢 47.8 ± 6.3 ，男性30名，女性29名，積極的歯周治療61名，平均年齢 47.7 ± 7.9 ，男性30名，女性31名）

調 査 項 目：血管内皮細胞の機能としてflow-mediated dilationおよびnitroglycerin-mediated dilatation，炎症・凝固バイオマーカー（PAL-1，CPR，Neutrophils，soluble E-selectin，IL-6，Von Willebrand factor）

結 果：積極的歯周治療終了直後では血管内皮細胞機能の低下および炎症および凝固のマーカーの悪化が認められるが，治療後6カ月では有意に血管内皮細胞機能の改善が認められた。

結 論：歯周治療6カ月後では口腔の健康は血管内皮細胞の改善に利益がある。（レベル2）

- 2) Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res.* 2010 ; 45 : 116-22.

目的：日本人において歯周炎および歯周炎治療前後の高感度CRP、IL-6およびTNF- α の血清レベルを評価する。

研究デザイン：症例集積研究，症例報告

対象患者：中等度以上の歯周炎患者78名（平均年齢 48.6 ± 12.7 歳，男性30名，女性48名），歯周組織の健康者40名（平均年齢 48.3 ± 9.9 歳，男性19名，女性21名）

調査項目：歯周組織状態（歯周ポケット深さ，CAL，骨吸収度，残存歯数），高感度CRP，IL-6およびTNF- α の血清レベル

結果：高感度CRPとIL-6の血清濃度は歯周炎患者で有意に高く，歯周治療によって高感度CRPとIL-6のレベルが低下した。TNF- α については関連が認められなかった。

結論：歯周炎は血清高感度CRPとIL-6に影響を与える。動脈硬化性心疾患の高いリスクがある患者では歯周治療によって高感度CRP値が有意に低下する。
(レベル4)

- 3) Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfthan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. J Lipid Res. 2004 ; 45 : 139-47.

研究デザイン：症例集積研究，症例報告

対象患者：歯周炎患者30名（平均年齢 43.6 ± 6.1 歳）

調査項目：総コレステロール量，HDL，PLTP activity，CETP activity

結果：重度歯周炎患者に対し歯周治療を行うことで，総コレステロール量，HDLおよびHDL2/HDL3比の上昇が認められた。

結論：歯周炎はHDLの抗アテローム作用を減弱させて，動脈硬化性心疾患のリスクを増す可能性がある。
(レベル4)

CQ 5 歯周病原細菌以外の口腔内細菌は動脈硬化のリスクを高めるか？**推奨**

歯周病原細菌以外の細菌による動脈硬化に関する報告はあるが、その発症を高めるリスクに関する直接的な報告はなく、十分なエビデンスは認められない。
(エビデンスレベル4)

背景・目的

日本動脈硬化学会『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版』によると、動脈硬化性疾患、ことに心筋梗塞を中心とした心血管系疾患と、脳梗塞・脳卒中を中心とした脳血管障害による死亡は、日本人の死因統計上がんと共に大きな位置を占め、死因の30%に及んでおり、その原因として脂質異常症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病や喫煙などが関係していることが知られている。

近年、歯周病が動脈硬化性疾患に影響するという報告がされ、歯周病原細菌との関連について研究が行われている¹⁻⁴⁾。しかし、口腔内においては様々な細菌が存在することから、歯周病原細菌以外の口腔細菌の影響についても考慮する必要があると考えられる。

本CQでは歯周病原細菌以外の口腔内細菌が動脈硬化のリスクを高めるか評価することを目的としている。

解説

歯周疾患と同様に動脈硬化性疾患は生活習慣病の一つとされ、喫煙など共通するリスク因子が関係している⁵⁾。動脈硬化性疾患のリスク因子として、①血清中炎症マーカー^{6,7)}、②血清脂質⁸⁾、③血管内皮細胞機能や動脈弾性変化⁹⁾などがあげられ、歯周病原細菌 (*Porphyromonas gingivalis*) の動脈硬化病変部位からの検出が報告されている¹⁰⁻¹⁴⁾。これは心血管系疾患と脳血管障害の原因として脂質異常症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病関連リスク因子で説明できない発症例に、歯周疾患が関与している可能性を示唆しているものと考えられる。しかしながら歯周病原細菌以外の口腔内細菌が動脈硬化性疾患に関与するという報告¹⁵⁾はあるものの、その発症リスクを高めるという報告はない。重度アテローム性動脈硬化症患者20名と対照群10名の比較研究で *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Enterococcus*, *Porphyromonas*, *Veillonella* の検出率に有意差は認められなかったという報告¹⁶⁾ から、現時点では歯周病原細菌以外の口腔内細菌が動脈硬化性疾患の発症リスクを高めるという科学的根拠は見つからない。

今後更なる歯周疾患と動脈硬化性疾患へのリスク因子に関する臨床研究が必要であることが示された。

文献検索ストラテジー

最終検索日 (2015年1月24日)。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	oral bacteria	70,408
#2	Arteriosclerosis and oral bacteria	157
#3	Arteriosclerosis and oral bacteria and human	129
#4	Arteriosclerosis oral bacteria human and meta-analysis	1

参考文献

1. Ziver T, Balci A, Ergin S, Gode S, Kuskucum M, Torlak Z, Yuksel P, Tokman HB, Ipek G, Tireli E, Midilli K, Yekeler I, Kiraz N, Kocazeybek B. The role of *Porphyromonas gingivalis* in the development of atherosclerosis and its relationship with fim A genotype. Clin Lab. 2014 ; 60 : 1225-32.
2. Yang J, Wu J, Liu Y, Huang J, Lu Z, Xie L, Sun W, Ji Y. *Porphyromonas gingivalis* infection reduces regulatory T cells in infected atherosclerosis patients. PLoS One. 23 ; 9 (1) : e86599. doi : 10.1371/journal.pone.0086599. eCollection 2014.
3. Shanker J, Setty P, Arvind P, Nair J, Bhasker D, Balakrishna G, Kakkar VV. Relationship between periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, peripheral vascular resistance markers and coronary artery disease in Asian Indians. Thromb Res. 132 (1) : e8-14. doi : 10.1016/j.thromres.2013.04.023. Epub 2013.
4. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. J Immunol Res. 2014 : 636893. doi : 10.1155/2014/636893. 2014.
5. Ogawa K, Tanaka T, Nagoshi T, Sekiyama H, Arase S, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Increase in the oxidised low-density lipoprotein level by smoking and the possible inhibitory effect of statin therapy in patients with cardiovascular disease : a retrospective study. BMJ Open. 21 : 5 (1) : e005455. doi : 10.1136/bmjopen-2014-005455. 2015.
6. Ridker PM, Cook NR. Biomarkers for prediction of cardiovascular events. N Engl J Med. 2004 ; 356 : 160-7.
7. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, Meijers JC, Hartman D, Levi M, Stroes ES. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ Res. 2005 ; 96 : 714-6.
8. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. *In vivo* protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90 : 12040-4.
9. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease : a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009 ; 151 : 496-507.
10. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000 ; 71 : 1554-60.
11. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Tamura K, Miyamoto E, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. Oral Microbiol Immunol. 2007 ; 2 : 136-9.
12. Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al. : Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. Oral Microbiol Immunol. 2008 ; 23 : 170-2.
13. Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K. Corelation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples. J Clin Microbiol. 2004 ; 42 : 1313-5.
14. Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. J Clin Microbiol. 2001 ; 39 : 1114-7.
15. Nagata E, de Toledo A, Oho T. Invasion of human aortic endothelial cells by oral viridans group streptococci and induction of inflammatory cytokine production. Mol Oral Microbiol. 26 (1) : 78-88. doi : 10.1111/j. 2041-1014. 2010. 00597. x. 2011.
16. Ismail F, Baetzner C, Heuer W, Stumpp N, Eberhard J, Winkel A, Ismail I, Haverich A, Stiesch M. 16S rDNA-based metagenomic analysis of human oral plaque microbiota in patients with atherosclerosis and healthy controls. Indian J Med Microbiol. 2012 ; 30 (4) : 462-6. doi : 10.4103/0255-0857. 103771. Erratum in : Indian J Med Microbiol. 2014 ; 32 (3) : 359. Indian J Med Microbiol. 2014 ; 32 (2) : 178.

関係論文の構造化抄録

- 1) Ismail F, Baetzner C, Heuer W, Stumpp N, Eberhard J, Winkel A, Ismail I, Haverich A, Stiesch M. 16S rDNA-based metagenomic analysis of human oral plaque microbiota in patients with atherosclerosis and healthy controls. *Indian J Med Microbiol.* 2012 ; 30 (4) : 462-6. doi : 10.4103/0255-0857.103771. Erratum in : *Indian J Med Microbiol.* 2014 ; 32 (3) : 359. *Indian J Med Microbiol.* 2014 ; 32 (2) : 178.

目 的：過去6カ月以内に抗菌薬投与を含む歯周治療の既往がない心疾患患者と健常者間で口腔内細菌，歯周ポケット深さの違いがあるか調べる。

研究デザイン：横断研究

研 究 対 象：Hannover Medical School心臓血管・移植外科を受診したCanadian Cardiovascular Society Class IIの患者20名(平均年齢 61.0 ± 8.4 歳，男性17名，女性3名，このうち10名喫煙者)および10名の健常者(平均年齢 55.4 ± 11.3 歳，男性6名，女性4名，このうち7名喫煙者)で，両群ともに過去6カ月以内に抗菌薬の投与を受けていない者とした。

調 査 項 目：術者は1人で，両群ともに16, 11, 21, 26, 36, 31, 41, 46部位の歯周ポケット深さ，プラークのサンプリングを行い，プラークは16sDANをSingle strand conformation polymorphism (SSCP) 解析を行った。(心疾患群は手術日より2～5日前に採取，健常者群の採取時期の記載なし)

結 果：歯周ポケット測定結果は，心疾患群で 3.2 ± 1.2 mm，健常者群では 2.1 ± 0.8 mmであった($P=0.007$)。SSCP解析の結果，*Fusobacterium* (それぞれ心疾患：健常者)(16%：17%)，*Streptococcus* (21%：14%)，*Prevotella* (10%：12%)，*Enterococcus* (12%：12%) *Porphyromonas* (8%：7%) *Veillonella* (6%：7%) であり，両群間で差は認められなかった。

結 論：心疾患に関して上記口腔細菌は病原性を示さないことが示唆された。(レベル4)

2 歯周病と早産・低体重児出産

概 説

WHOでは、妊娠37週未満での出産を早産、新生児体重2,500g未満での出産を低体重児出産と定義している。正期産・正常体重児出産と比較して早産・低体重児出産での新生児の死亡率および有病率は高く、また、その発現は家族への精神的および経済的な負担を生じ、社会に対しても医療費の増加となる。総出産に対する早産・低体重児出産の発現率は人種および地域によって異なり、アフリカで15%前後、ヨーロッパで5~6%¹⁾と報告されている。日本でのそれらの割合は年々増加し、平成22年の統計結果では10%程度とされている²⁾。早産・低体重児出産のリスクファクターとして、喫煙、飲酒、薬物(麻薬)、多胎妊娠、などがある。通常分娩でも出産直前には、胎盤などの産婦人科器官における女性ホルモンバランスの変化や炎症性サイトカインの上昇を伴うことが知られ、上行性膣炎などの産婦人科器官での炎症が血中サイトカインレベルを上昇させ早産・低体重児出産に至らしめるという分娩のメカニズムが提唱されている³⁾。そこで、歯周組織中および血中での炎症性サイトカイン濃度が上昇し、治療によってその濃度が低下することが知られている歯周病への罹患と歯周治療の実施が、早産・低体重児出産にどのように影響するかについて注目を集めている。

本テーマでは、妊婦における歯周病罹患・妊婦への歯周治療と早産・低体重児出産との関連性について検索することを目的とし、以下の2つの臨床質問を設定した。

CQ■ 歯周病は早産・低体重児出産を増加させるか？

CQ■ 歯周治療は早産・低体重児出産の予防を目的として行うべきか？

概説の参考文献

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 ; 379 : 2162-72.
2. 厚生労働省：出生に関する統計(平成22年)
3. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 ; 281 (6) : 975-82.

CQ 1 歯周病は早産・低体重児出産を増加させるか？

推奨

歯周病に罹患した妊婦では、早産、低体重児出産、早産および低体重児出産へのリスクは増加する。
(エビデンスレベル2a)

背景・目的

歯周病と早産・低体重児出産との相関について、1996年に Offenbacher ら¹⁾が初めて論文報告を行い、その後、世界各国・各地域から数多くの臨床研究結果が報告されている。研究様式としては、早産、低体重児出産、あるいは早産および低体重児出産の産婦と正常産・正常体重児出産の産婦との歯周組織の比較を行った症例対照研究、および歯周病罹患妊婦とそうでない妊婦での早産、低体重児出産、あるいは早産および低体重児出産の発現を調べたコホート研究が行われている。また、メタアナリシスを伴うシステマティックレビューも多く発表されている。ここでは、メタアナリシスを伴うレビュー結果に着目し²⁻⁵⁾、歯周病への罹患によって早産・低体重児出産が増加するかについて検索を行った。また、妊娠高血圧症候群や切迫早産などの他の併発症と歯周病との相関についても検索を行った。さらに、その相関発現のメカニズムにも着目し、文献検索を実施した。最後に、日本における当CQへのエビデンスの検索を行った。

解説

17報の症例対照研究、総数10,000名以上のメタアナリシスでは、歯周病と早産(OR: 1.78, 95% CI: 1.58, 2.01), 低体重児出産(OR: 1.82: 95% CI: 1.51, 2.20), あるいは早産および低体重児出産(OR: 3.00, 95% CI: 1.93, 4.68)との有意な相関が報告され(エビデンスレベル3a)³⁾、11報のコホート研究、総数9,000名以上のメタアナリシスでは、歯周病と早産(RR: 1.70, 95% CI: 1.03, 2.81), 低体重児出産(RR=1.82: 95% CI: 1.05, 4.23), あるいは早産および低体重児出産(RR: 3.57, 95% CI: 1.87, 6.84)とに有意な相関が報告されている(エビデンスレベル2a)⁵⁾。その他のシステマティックレビューにおいても歯周病は中等度の独立した早産・低体重児出産のリスクファクターであると結論づけられている。しかしながら、すべてのシステマティックレビューにおいて、症例対照研究とコホート研究の違いのみならず、歯周病の診断基準、交絡因子の取り扱い、などに研究間のばらつきが大きいことが指摘されている。今回の検索結果には、最新のシステマティックレビューの論文検索期日(2012年5月)以降に発表された3本のコホート研究結果(エビデンスレベル2b)が含まれている⁶⁻⁸⁾。それらの研究では、歯周病と低体重児出産⁶⁾あるいは発育不全の新生児⁸⁾とに正の相関、歯周病と早産⁶⁾あるいは歯周病と早産・低体重児出産⁷⁾には相関を認めないという異なる結果が報告されている。

早産・低体重児出産以外の妊娠に伴う併発症として妊娠高血圧症候群(以前の妊娠中毒症)がある。妊娠高血圧症候群と歯周病罹患との相関に関してシステマティックレビューが報告されている^{2,9)}。AAP/EFPのコンセンサスレポートでは5つの論文、4,224名のデータによるメタアナリシスからOR=1.61, 95% CI: 1.36~1.92の結果が報告され(エビデンスレベル2a)²⁾、12本の論文によるシステマティックレビューでは8本に相関があったとしている

(エビデンスレベル2a)⁹⁾。両者ともに、研究デザインの差が大きいという理由から結論は導かれていない。また、分娩の兆候はみられるが出産に至っていない切迫早産妊婦における歯周病への罹患状態とその後の出産状況との相関を検索した研究がいくつか存在する。それらの研究では、切迫早産と歯周病との相関が報告されている¹⁰⁻¹²⁾(エビデンスレベル2b)。

歯周病と早産・低体重児出産との相関発現のメカニズムについて、唾液中あるいはプラーク中の歯周病原細菌、血中抗体価、GCF中あるいは血中のサイトカイン濃度、SNPs、など様々なバイオマーカーによる検討が行われている。GCF中のIL-1 β 、PGE2、TNF- α と早産・低体重児出産との有意な相関がシステマティックレビュー¹³⁾(エビデンスレベル2a)に報告されているが、メカニズムを明確に説明できるとは結論づけられていない。

日本における妊婦の歯周病と早産・低体重児出産との相関に関する研究は少なく、切迫早産に関する報告¹⁴⁻¹⁶⁾、および歯周病、SNP、出産状況との相関に着目した研究結果^{17,18)}が報告(エビデンスレベル2b,3b)されているが、いずれも明確な結論には至っていない。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(2015年1月7日)。検索によって抽出された論文については、内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。さらに妊娠性高血圧症候群、切迫早産との関連性について、および相関発現のメカニズムについては、エビデンスレベルを考慮しながら論文を抽出した。さらにハンドサーチによる文献抽出を行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	((periodontal disease)) OR periodontitis	80,532
#2	((preterm birth)) OR (low birth weight)	69,089
#3	#1 AND #2	507
#5	case control study	761,704
#4	(cohort study) OR prognosis	2,303,984
#6	systematic review	1,953,354
#7	#3 AND #4 NOT #6	43
#8	#3 AND #5 NOT #6	24
#9	#3 AND #6	46

参考文献

- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol. 1996 ; 67 (10 Suppl) : 1103-13.
- Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. J Clin Periodontol. 2013 ; 40 (Suppl 14) : S181-94.
- Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes : a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Odontology. 2013 ; 100 (2) : 232-40.
- Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight—a meta-analysis. Ginekol Pol. 2012 ; 83 (6) : 446-53.
- Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight : I. A systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 (9) : 795-808.
- Wang YL, Liou JD, Pan WL. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low

- birth weight. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 ; 52 : 71-76.
7. Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain : clinical and microbiological parameters. J Periodontal Res. 2013 ; 48 : 443-5.
 8. Wandera M, Astrom AN, Okullo I, Tumwine JK. Determinants of periodontal health in pregnant women and association with infants' anthropometric status : a prospective cohort study from Eastern Uganda. BMC Pregnancy Childbirth. 2012 ; 12 : 90.
 9. Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia : a systematic review. Periodontal disease and pre-eclampsia : a systematic review. J Clin Periodontol. 2010 ; 37 : 1075-87.
 10. Radnai M, Gorzo I, Urban E, Eller J, Novak T, et al. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. J Clin Periodontol. 2006 ; 33 : 791-6.
 11. Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight : a case control study. J Periodontal Res. 2005 ; 40 : 339-45.
 12. Hasegawa K, Furuichi Y, Shimotsu A, Nakamura M, Yoshinaga M, Kamitomo M, Hatae M, Maruyama I, Izumi Y. Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. J Periodontol. 2003 ; 74 : 1764-70.
 13. Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes : a systematic review. Clin Oral Investig. 2013 ; 6 : 1453-63.
 14. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Momohara Y, Sekiguchi M, Takamine S, Nagasawa T, Izumi Y. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic on threatened preterm labor and preterm birth. Arch Gynecol Obstet. 2013 ; 28 (bacteria 8) : 65-72.
 15. Tateishi F, Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Oogai Y, Komatsuzawa H, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in chorionic tissues of high-risk pregnant women. J Clin Periodontol. 2012 ; 39 : 417-24.
 16. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. J Periodontal Res. 2011 ; 46 : 497-504.
 17. Iwanaga R, Sugita N, Hirano E, Sasahara J, Kikuchi A, Tanaka K, Yoshie H. FcγRIIB polymorphisms, periodontitis and preterm birth in Japanese pregnant women with preeclampsia. J Periodontal Res. 2011 ; 46 : 292-302.
 18. Hirano E, Sugita N, Kikuchi A, Shimada Y, Sasahara J, Iwanaga R, Tanaka K, Yoshie H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and periodontitis in pregnant Japanese women. J Periodontol. 2010 ; 81 : 897-906.

関係論文の構造化抄録

- 1) Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes : a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Odontology. 2013 ; 100 (2) : 232-40.

目的：早産・低体重児出産のリスク因子としての歯周病の影響を調べる。

データソース：MEDLINE, 主要論文からの抽出

研究の選択：歯周病と早産, 低体重児出産, 早産および低体重児出産との関連性を調べた症例対照研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結果：17報の論文(総数10,148人)が抽出され, 歯周病妊婦と早産(OR : 1.78, 95% CI : 1.58, 2.01), 低体重児出産(OR : 1.82 : 95% CI : 1.51, 2.20), あるいは早産および低体重児出産(OR : 3.00, 95% CI : 1.93, 4.68)とに有意な相関を認めた。

結論：歯周病は, 早産, 低体重児出産, 早産および低体重児出産といった妊娠有害事象と関連性がある。

(レベル3a)

- 2) Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight : I. A systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 (9) : 795-808.

目 的：歯周炎と早産・低体重児出産との関連性を系統的に評価する。

データソース：MEDLINE, EMBASE, CENTRA, 主要論文からの抽出

研究の選択：歯周炎と早産・低体重児出産との関連性を調べた前向きコホート研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：変量効果メタアナリシス

結 果：11報の論文が抽出され、妊婦の歯周病と早産 (RR : 1.70, 95 % CI : 1.03, 2.81), 低体重児出産 (RR : 2.11 : 95 % CI : 1.05, 4.23), あるいは早産および低体重児出産 (RR : 3.57, 95 % CI : 1.87, 6.84) とに有意な相関を認めた。

結 論：歯周炎は早産、低体重児出産、早産および低体重児出産のリスク因子である。

(レベル2a)

- 3) Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia : a systematic review. J Clin Periodontol. 2010 ; 37 : 1075-87.

目 的：歯周病と妊娠高血圧症候群との関連性を調べる。

データソース：MEDLINE, EMBASE, CINAHL, 主要論文からの抽出

研究の選択：歯周病と妊娠高血圧症候群との関連性を調べた15報の論文(ランダム化比較試験3報を含む)

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：抽出論文12報の観察研究(横断研究1報、症例対照研究9報、コホート研究2報)のうち、症例対照研究7報とコホート研究1報の計8報で歯周病と妊娠高血圧症候群との関連性を示したが、横断研究1報、症例対照研究2報、コホート研究1報の計4報では関連性がないとしている。

結 論：歯周病と妊娠高血圧症との関連性についてさらなる詳細な検討が必要である。

(レベル3a)

- 4) Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight : a case control study. J Periodontal Res. 2005 ; 40 : 339-45.

目 的：ドイツの白人集団における歯周炎と早産・低体重児出産との関連性について調べる。

研究デザイン：症例対照研究

研 究 施 設：ドイツ・ドレスデン市の科学技術大学産婦人科

対 象 者：20本以上の歯を有する妊婦

グループ 1：59名の切迫早産妊婦を早産・低体重児出産（PTLW）の高リスク群とし（症例群）て選択した。出産後に妊娠37週未満で新生児体重が2,500g未満であったものを1a群（16名）、切迫早産であったが妊娠ケアにより新生児体重が2,500g以上であったものを1b群（43名）とした。

グループ 2：妊娠37週以降に2,500g以上の新生児を出産した妊婦（42名）を無作為に（対照群）選択した。

主要評価項目：歯周組織状態の検査，歯肉縁下プラークのPCR法による解析，歯肉溝滲出液中のIL-1 β 量の測定

結 果：ロジスティック回帰分析の結果，歯周炎の切迫早産へのオッズ比は1.19（95% CI：0.46～3.11），PTLWへのオッズ比は0.73（95% CI：0～4.19）であり，歯周炎とPTLWとの間に関連性は認めなかった。

結 論：今回対象とした妊婦において，歯周炎のPTLWへのリスク因子としての関連性は確認できなかった。
（レベル3b）

- 5) Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes : a systematic review. Clin Oral Investig. 2013 ; 6 : 1453-63.

目 的：歯肉溝滲出液（GCF）中の炎症メディエータと妊娠有害事象（APO：早産・低体重児出産を含む）との関連性を調べる。

データソース：MEDLINE, EMBASE, 主要論文からの抽出

研究の選択：18報の妊婦あるいは出産直後の女性を対象とした症例対照研究と症例シリーズ（3報はランダム化比較試験）

データの抽出と質の評価：抽出研究の対象者が不均一であり，また各々異なる炎症メディエータを測定している変異性からメタアナリシスは実施していない。

結 果：8報の論文でGCF中のIL-1 β ，プロスタグランジンE₂，TNF- α とAPOとに関連性を示した。また，GCF中の炎症メディエータとAPOとの間に臨床的に妥当と考えられる関連性が存在した。

結 論：GCF中の炎症メディエータ量とAPOの間にはおそらく関連性はあるが，その詳細について明らかにするためにはさらなる検討が必要である。
（レベル3a）

CQ 2 歯周治療を早産・低体重児出産の予防を目的として行うべきか？

推奨

妊娠中期に行われる妊婦への歯周治療は安全であり、妊婦の歯周組織の健康回復のために有用である。しかしながら、妊娠中期の歯周治療は早産および低体重児出産を抑制しないという明確なエビデンスの存在から、妊婦に対して早産・低体重児出産の予防を目的とした歯周治療は行わないように勧められる。
(推奨度グレードD エビデンスレベル1a)

背景・目的

これまでの疫学研究によって、歯周病は早産・低体重児出産の進行に関連があることが報告されてきている(CQ1)。本CQにおいては妊婦の歯周治療を行うことが、早産・低体重児出産を抑制するか否かを疫学的に明らかにすることを目的としている。CQ1と同様に、メタアナリシスを伴うシステマティックレビューも多く発表されている。ここではエビデンスレベルの高い文献および、メカニズムについて記述されている論文を中心に検討を行った。また妊婦への歯周治療の安全性についても検討を行った。

解説

文献検索の結果、大規模なRCTを含めたメタアナリシスを行った論文9報を抽出した。このなかで妊婦への歯周治療は早産または低体重児出産を抑制しないと報告されているものが6報あり、条件つきで抑制するという報告が1報、抑制するという報告が2報存在した。Kimらの報告では早産のリスクが高い群の歯肉炎のある妊婦のみ、SRPによって早産のリスクが下がると報告されている¹⁾。歯周治療が早産および低体重児出産を抑制するという報告の2報のうち、Polyzosらによる報告では、2007年までの論文しか収集されていない^{2,3)}。そして残りの6報については、歯周治療と早産または低体重児出産抑制に有意な相関がないことが示されている⁴⁻⁹⁾。また歯周疾患の進行度が関係するという報告⁴⁾やSRPやスクレーピングではなく、クロルヘキシジン洗口が重要と示されている報告⁵⁾も存在する。大規模な症例数でのRCTでは歯周治療は早産または低体重児出産を有意に抑制しないという報告が多い¹⁰⁻¹⁴⁾。また2013年のEFP/AAPの合同カンファレンスによる報告においても、妊娠中期の非外科の歯周治療は安全でかつ妊婦の歯周組織の状態を改善するが、早産・低体重児出産を抑制しないため、積極的な治療は推奨されないと報告されている¹⁵⁾。これらのことから非常に高いエビデンスレベルで妊婦における歯周治療は早産・低体重児出産の予防という観点からは推奨されないと結論づけた。

メカニズムについては大規模な検討が行われていないのが現状である。今回はエビデンスレベル2bの2つの論文を抽出した。Offenbacherらは、妊婦への歯周治療の介入によって、歯肉溝滲出液中のIL-1 β および血清中のIL-6のレベルの減少を報告している¹⁶⁾。一方、Pirieらは臍帯血中のIL-1 β 、IL-6、IL-8のレベルに治療群とコントロール群間で有意な差が認められないと報告している¹⁷⁾。

今後の臨床研究の課題としては、2013年のEFP/AAPの合同カンファレンスによる報告において述べられているように、疫学的に歯周病が早産・低体重児出産の進行に関与すると

いうエビデンス (エビデンスレベル 2a) と疾患の治療が結果にアウトプットされないという矛盾点への追求が必要であるといえる。そのため、これらに関する病理学的な介入や危険因子について明らかとし、さらに適切な時間、頻度における治療介入研究を行っていく必要があるといえる¹⁵⁾。特に歯周病の疾患定義の統一と、標準化された治療プロトコルに基づいた介入研究が必須であると考えられる。そのうえで、多因子の関与および、治療期間についての考察を加える必要がある。これまでの研究の多くが妊娠期間中という短期的な治療介入であるが、歯周病という慢性疾患に対する治療として、長期的な治療介入が必要であることから、妊娠中ではなく、妊娠前からの長期的な歯周治療の必要について指摘している文献も多い。Jiang らは妊娠前からの歯周治療の RCT の開始を示しているが¹⁸⁾、結果はまだ報告されておらず、今後の報告が期待される場所である。また日本における臨床研究報告が少ないことから国内における大規模な介入研究も必要であるといえる。

さらに妊婦の安全性についても文献検索を行ったところ、1 件のみ論文が抽出された。Michalowicz らの報告¹⁹⁾では妊娠 13~21 週における必要不可欠な歯科治療および歯周治療の安全性について治療群とコントロール群で比較した RCT を行っている。結果、重篤な全身性の副作用の発生率に両群間で統計学的に有意な差はなかった。また歯周治療の際の麻酔の使用の有無についても評価しているが、無麻酔、表面麻酔、局所麻酔使用の 3 群間において副作用の発生率に有意な差はなかった。これらの結果から、妊娠 13~21 週における必要不可欠な歯科治療および歯周治療における麻酔薬の使用は安全であると結論づけられている。この論文のほかには妊産婦の歯科治療の安全性を目的に検証されている論文は検索できなかった。歯周治療と早産・低体重児出産との関連論文では、歯周治療によって妊婦に問題は生じず安全であると言及されている論文^{13, 16)}や、反対に統計学的な有意差はないが、積極的な歯周治療が妊娠 35 週前の早産の発症率を上昇させる危険性について述べた報告もある¹⁰⁾。また妊娠中期の歯周治療の安全性が確立されているとするレビュー論文^{20, 21)}も存在するが、エビデンス数の不足のため、安全性については今後さらなる検証が必要であると考えられる。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして PubMed を用いて文献検索を行った (2015 年 1 月 6 日)。検索によって抽出された論文については、内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。さらにエビデンスレベル 1a または 1b、およびエビデンスレベル 2b でかつバイオマーカーについて言及されている論文を参考文献として抽出した。ハンドサーチによる文献抽出も行った。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	((periodontal disease)) OR periodontitis	80,532
#2	((preterm birth)) OR (low birth weight)	69,089
#3	#1 AND #2	507
#4	Periodontal therapy	28,997
#5	Humans	13,655,358
#6	Randomized controlled trial	480,271
#7	3 AND #4 AND #5 AND #6	47

参考文献

1. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol.* 2012 ; 83 : 1508-19.
2. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence : a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 ; 200 : 225-32.
3. George A, Shamim S, Johnson M, Ajwani S, Bhole S, et al. Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes : a meta-analysis of randomised trials. *Int J Evid Based Healthc.* 2011 ; 9 : 122-47.
4. Rosa MI, Pires PD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Martinez-Mesa J. Periodontal disease treatment and risk of preterm birth : a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2012 ; 28 : 1823-33.
5. Boutin A, Demers S, Roberge S, Roy-Morency A, Chandad F, et al. Treatment of periodontal disease and prevention of preterm birth : systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2013 ; 30 : 537-44.
6. Fogacci MF, Vettore MV, Leao AT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight : a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 ; 117 : 153-65.
7. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 ; 341 : c7017.
8. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight : II : a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011 ; 38 : 902-14.
9. Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, et al. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight : a meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2010 ; 141 : 1423-34.
10. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth : results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol.* 2010 ; 202 : 147 e141-148.
11. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 ; 114 : 1239-48.
12. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 ; 114 : 551-9.
13. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med.* 2006 ; 355 : 1885-94.
14. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease : a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002 ; 73 : 911-24.
15. Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFPAAPw. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes : consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : S164-9.
16. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes : a pilot study. *J Periodontol.* 2006 ; 77 : 2011-24.
17. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome : a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : 1391-400.
18. Jiang H, Xiong X, Su Y, Zhang Y, Wu H, et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 ; 13 : 228.
19. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, Buchanan W, Papapanou PN, et al. Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc.* 2008 ; 139 : 685-95.
20. Kloetzel MK, Huebner CE, Milgrom P. Referrals for dental care during pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2011 ; 56 : 110-7.
21. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2008 ; 35 : 380-97.

関係論文の構造化抄録

- 1) Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy : systematic review and meta-

analysis. BMJ. 2010 ; 341 : c7017.

目的：妊娠中のSRPを伴う歯周治療が早産の出生率の減少に有効であるか否かを調べる。

データソース：Cochran data base, ISI web of science, Medline, 主要論文からの抽出
研究の選択：歯周病の妊婦におけるSRP群と非治療群のランダム化比較試験

データの抽出と質の評価：研究方法の質をCochranのバイアスリスクツールで評価。早産(37週未満), 低体重時出産(2,500g未満), 自然流産, 死産を評価。

結果：低い水準の臨床研究は治療の効果を指示している。高い水準の臨床研究では歯周治療は早産の出生率に影響しない。さらに低体重児出産, 自然流産, 死産も減少しない。

結論：SRPを伴う歯周治療は早産および低体重児出産の発症率を減少しない。
(レベル1a)

- 2) Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight : II : a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 : 902-14.

目的：妊婦の歯周治療が早産または低体重児出産を減少するか否かを調べる。

データソース：Cochran data base, Medline, EMBASE

研究の選択：妊婦の歯周治療の出生時期と出生時体重への影響を評価したランダム化比較試験

データ抽出と質の評価：変量効果メタアナリシス

結果：8つのランダム化比較試験において、歯周治療は早産および低体重児出産を減少するかもしれないと述べられているが、メタアナリシスでは減少しないという結果となった。

結論：妊婦の歯周治療は早産のリスクを減少しない。
(レベル1a)

- 3) Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth : results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). Am J Obstet Gynecol. 2010 ; 202 : 147 e141-148.

目的：妊婦の歯周治療による早産抑制効果を調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：アメリカ・フィラデルフィア州の3つの産婦人科クリニック

対象患者：757名の歯周病に罹患している妊娠6~20週の妊婦 介入群は378名, 対照群は379名

暴露要因：歯科衛生士によるSRPを含む専門的口腔ケア

主要評価項目：妊娠期間, 出生児体重, 出産時の有害事象

結 果：積極的な歯周治療は35週未満の早産または新生児の罹病率を減少しない。また積極的な治療を受けた被験者は35週未満の早産の発症率を増加する可能性がある。

結 論：歯周治療は早産のリスクを減少しない。
(レベル1b)

- 4) Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2009 ; 114 : 551-9.

目 的：妊婦の歯周治療による37週未満の早産の発症率への影響を調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研 究 施 設：アメリカの大学病院

対 象 患 者：1,806名の歯周病に罹患している妊婦 介入群は903名, 対照群は903名

暴 露 要 因：縁上・縁下のSRP, 歯面清掃, ブラッシング指導

主要評価項目：妊娠期間, 出生児体重, 歯周炎の状態の変化

結 果：早産の割合は介入群で13.1%, コントロール群で11.5%であった(P=0.316)。有害事象の発生率や新生児の転帰に関して介入群と対照群で有意な差はなかった。

結 論：歯周治療は早産のリスクを減少しない。
(レベル1b)

- 5) Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes : a pilot study. J Periodontol. 2006 ; 77 : 2011-24.

目 的：歯周治療後の妊娠結果や歯周病の状態および炎症性バイオマーカーを調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研 究 施 設：アメリカ・ノースカロライナ州の病院

対 象 患 者：109名の妊婦 介入群は56名, 対照群は53名

暴 露 要 因：SRP, 音波ブラシの使用

主要評価項目：早産(37週未満)の割合, プラーク指数, ポケットデプス, リセッション, プロービング時の出血, GCF, 母体の血清, プラーク中の細菌の構成要素

結 果：歯周治療は早産を有意に減少した。歯周治療をしない妊婦では, ポケットデプス, プラーク指数, GCF IL-1 β , GCF IL-6の値が有意に増加した。介入群では, 歯周炎の臨床状態が改善し, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia*, 血清IL-6 soluble receptor, GCF IL-1 β が有意に減少した。

結 論：妊婦の歯周治療は妊娠結果に有益で安全であり, 歯周疾患の進行を抑制する。
(レベル2b)

3 歯周病と誤嚥性肺炎

概 説

肺炎が2011年から日本人の死因の第3位となった。2014年には約118,000人となり、死因の約10%弱を占めるようになってきている¹⁾。この肺炎死亡者の実に約95%は75歳以上の高齢者であり、90歳以上の高齢者の死因の第2位に相当する²⁾。高齢者の肺炎、特に医療・介護関連肺炎の主原因は、誤嚥性肺炎と考えられている³⁾。

誤嚥性肺炎に関連する発熱を防止するために口腔内の細菌量を減少させることが効果的であると日本から発信され⁴⁾、口腔ケアの有用性が多くの臨床研究で示されてきた。しかし、口腔ケアの定義に曖昧な場合が多く、歯科治療を含む包括的口腔衛生管理か、歯科医療従事者による専門的口腔衛生管理か、通常の医療従事者による口腔衛生管理か、さらには介護従事者あるいは家族等による口腔衛生管理などが曖昧である。誤嚥性肺炎の発症や悪化と歯周病との関連性を明確に示したものはなく、歯周病治療の影響に関しては明瞭ではない。80歳で20歯以上の現在歯数を有する者(8020達成者)が40%に達する時代になり、歯周病罹患率が高いことを考慮すると、今後には介入研究が強く望まれる。

動物を用いた研究は、少ないが存在する。それらは、歯周病原細菌の生死にかかわらず、呼吸器系に炎症を起こすことを示している。したがって、口腔内細菌の量を減少させる歯周病治療と口腔衛生管理が、高齢者の肺炎の防止に役立つことは想像しやすい。

現状では、高齢者あるいは手術後の人工呼吸器装着患者を対象とした臨床研究が多いなかで、以下の臨床質問を設定した。

- CQ 1** 口腔内細菌は誤嚥性肺炎に関与するか？
- CQ 2** 歯周病で誤嚥性肺炎のリスクが高まるか？
- CQ 3** 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患(respiratory disease)のリスクが高まるか？
- CQ 4** 口腔ケア(口腔衛生管理)によって呼吸器疾患のリスクが低下するか？

概説の参考文献

1. 厚生労働省：平成26年(2014)人工動態統計の年間推計。厚生労働省。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikou14/dl/honbun.pdf>
2. 一般社団法人 日本呼吸器学会：誤嚥性肺炎。 http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=11
3. 一般社団法人 日本呼吸器学会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。
<http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/1050.pdf>
4. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet. 1999; 7: 354 (9177): 515.

CQ 1 口腔内細菌は誤嚥性肺炎に関与するか？

推奨

慢性肺疾患患者ではデンタルプラークから検出される肺炎原因菌の陽性率が高いことが報告されている。しかし、現在得られるエビデンスは少数の横断・縦断研究のみであり、また被験者も誤嚥性肺炎に限定されていないため、口腔内細菌が誤嚥性肺炎に関与すると明確に結論づけるにはエビデンスが不足している。さらに、歯周病原細菌との関連については、特に *Porphyromonas gingivalis* で疫学研究と動物モデル研究において数件報告がみられるが、こちらも同様にエビデンスが不足している。(エビデンスレベル3b)

背景・目的

口腔清掃状態の悪い高齢者へ専門的口腔清掃を継続的に行うと、誤嚥性肺炎発症のリスクを低減するという知見は多い。このことは誤嚥性肺炎患者において、口腔内細菌が肺炎原因菌となる可能性を示唆しており、口腔清掃による口腔内細菌数減少が誤嚥性肺炎の予防手段となる一つの根拠となっている。一方で、歯周病患者においても口腔内の細菌数は増加することが知られており、近年では歯周病原細菌自体が肺炎のリスクになるという報告もある。そこで本項では、歯周病原細菌を含めて、「口腔内細菌が誤嚥性肺炎に関与するか」としてCQを立て、動物実験と観察研究を中心に文献検索を行った。また、口腔内細菌を調査項目とした研究は介入研究にも認められるが、他のCQでも広く扱っているため本項では対象から除外した。

解説

歯周病は誤嚥性肺炎に関与することが以前から指摘されているが、口腔内細菌の関連ワードであるデンタルプラークと呼吸器系疾患および誤嚥性肺炎について検索すると6~32件ヒットした。このなかでCQの条件を満たす観察研究は2件だけであった。文献1では、慢性肺疾患患者の口腔内プラークにおいては肺炎原因菌陽性率が高いことから、口腔内細菌が肺炎を含む呼吸器系疾患の病原因子となると推察している。ただしこの研究では、対象が誤嚥性肺炎患者に限定されておらず、また疾患の診断基準が明記されていないこと、さらに肺炎入院患者と歯科に通院する健常者とを比較していることなど、対象とする疾患や被験者の背景が統一されていないという問題点がある。加えて横断研究であるため、誤嚥性肺炎と口腔内細菌との両者の因果関係は不明である。

一方で文献2は、明確に誤嚥性肺炎発症患者を対象とした縦断研究であり、*P. gingivalis* を含めた口腔内細菌が誤嚥性肺炎のリスクであることを報告している。しかし、プラーク採取方法や細菌の同定法が記載されていないため、こちらも細菌学的評価としては曖昧な結果となっている。

誤嚥性肺炎に関する感染動物研究は、現時点ではあまり例がなく4件のみがヒットした。いずれも歯周病原細菌の *P. gingivalis* や *Prevotella intermedia* は実験的に肺炎を惹起する可能性が示唆されているが、文献3、4ともに誤嚥性肺炎のモデルとしては、気管支内に直接

細菌の培養液や上清を注入しているため、臨床的にいう誤嚥性肺炎モデルとはいえない。しかし、実験動物において嚥下障害モデルの作製は困難であり、*in vivo*研究の限界であるともいえる。

文献検索ストラテジー（観察研究）

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った（2015年1月15日）。検索によって抽出された論文については内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。検索ストラテジーは以下の通りである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	elderly [MeSH Terms]	2,398,227
#2	respiratory disease	1,135,687
#3	dental plaque [MeSH Terms]	15,104
#4	#1 AND #2 AND #3	32
#5	Pneumonia, Aspiration [MeSH Terms]	5,218
#6	#1 AND #3 AND #5	6

参考文献

- Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dentist*. 1999 ; 19 (3) : 128-34.
- Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig*. 2005 ; 9 (3) : 141-7.
- Senpuku H, Sogame A, Inoshita E, Tsuha Y, Miyazaki H, Hanada N. Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerontology*. 2003 ; 49 (5) : 301-9.
- Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis*. 2008 ; 47 (12) : 1562-70.
- Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, Yoshida A, Sonoki K, Fujisawa K, Takehara T. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res*. 2008 ; 87 (4) : 334-9.
- Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. J Aspiration pneumonia : dental and oral risk factors in an older veteran population. *Am Geriatr Soc*. 2001 ; 49 (5) : 557-63.
- Ortega O, Parra C, Zarcero S, Nart J, Sakwinska O, Clavé P. Oral health in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Age Ageing*. 2014 ; 43 (1) : 132-7.
- Sumi Y, Miura H, Michiwaki Y, Nagaosa S, Nagaya M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007 ; 44 (2) : 119-24.
- Abe S, Ishihara K, Adachi M, Okuda K. Oral hygiene evaluation for effective oral care in preventing pneumonia in dentate elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006 ; 43 (1) : 53-64.
- El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, Gifford N. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 167 (12) : 1650-4.
- msand M, Janssens JP, Auckenthaler R, Mojon P, Budtz-Jørgensen E. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients. A pilot study. *Gerodontology*. 2002 ; 19 (2) : 66-72.

関係論文の構造化抄録

- Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig*. 2005 ; 9 (3) : 141-7.

目的：慢性肺疾患入院患者と健常者の口腔内プラーク中の肺炎原因菌陽性頻度を比較する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：ブカレスト肺炎研究所

対象患者：天然歯20歯以上残存している者

患者群：34名，平均年齢 58.3 ± 12.4 歳，入院中の慢性肺疾患患者

健常者群：30名，平均年齢 50.5 ± 14.1 歳，一般歯科に来院した患者

調査項目：プラークインデックス，歯肉縁上プラーク中の肺炎原因菌（チェッカーボードDNA-DNAハイブリダイゼーション）

結果：患者群は，健常者群と比べてプラークスコアが有意に高かった。患者群で，プラーク中の肺炎原因菌が陽性である者の数は，健常者群よりも有意に多かった。

結論：慢性肺疾患入院患者の口腔内プラーク中には肺炎原因菌が，健常者よりも高い割合で存在する。
(レベル4)

- 2) Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia : dental and oral risk factors in an older veteran population. J Am Geriatr Soc. 2001 ; 49 (5) : 557-63.

目的：誤嚥性肺炎患者における医科学・歯科学的要因の重要性を調査する。

研究デザイン：横断研究

研究施設：ミシガン大学

対象患者：50歳以上の358人の退役軍人（有歯顎者 218名，無歯顎者140名）；9年間の研究で，そのうち50名（有歯顎者28名，無歯顎者22名）は誤嚥性肺炎発症

調査項目：人口統計，医学的調査，機能状態，口腔衛生状態，唾液検査

結果：プラーク中の *P. gingivalis* (オッズ比=4.2)，唾液中の *Staphylococcus aureus* (オッズ比=7.4)，*Staphylococcus sobrinus* (オッズ比=6.2) は，有歯顎者における誤嚥性肺炎発症のリスクファクターとして認められた。

結論：誤嚥性肺炎に関して，口腔内細菌は重要なリスクファクターになりうる。
(レベル3b)

CQ 2 歯周病で誤嚥性肺炎のリスクが高まるか？

推奨

観察研究が1件のみであり、高齢者では誤嚥性肺炎のリスクの有無にかかわらず歯周病罹患率が高いので、歯周病が誤嚥性肺炎のリスク因子としては結論づけられない。ただし、誤嚥性肺炎のリスクの高い高齢者は、歯周病に罹患しているのにブラッシング主体の「口腔ケア」で対応しているのが現状である。

(エビデンスレベル2b)

背景・目的

口腔衛生状態が悪いと歯周病とう蝕の罹患率は一般的に高くなる。そして、口腔衛生状態の悪化は、口腔衛生管理を自分で行うことが困難である高齢者や神経学的な障害がある者では、顕著となる。すなわち、これらの者では、口腔内細菌数が増加していることになる。一方で、これらの者では、嚥下障害を有することが多く、誤嚥性肺炎のリスクが高くなる。そこで、高齢者や神経学的な障害がある者では、歯周病に罹患していることが口腔内細菌を増加させ、かつ、誤嚥を起こしやすい状態なので、歯周病で誤嚥性肺炎のリスクが高まると考えられる。

解説

歯周病で誤嚥性肺炎のリスクが高まると考えることは論理的であるが、歯周病と誤嚥性肺炎での検索である#4では20件がヒットした。しかし、Clinical Trailで絞り込むと、実質的な臨床研究は#8の1件になった。この文献では、観察的横断研究にて、誤嚥の危険性が高い者に口腔衛生状態が悪いことから、口腔衛生状態の悪さが誤嚥性肺炎の危険性を上げていると推測している。ただし、歯周病の罹患率は誤嚥の危険性の有無にはかかわらず高く、歯周病の重症度が重くなっている傾向を示したにとどまる。

一方で、#4の段階で検索された文献2は、日本でのコホート研究の成果であり、697人中肺炎で死亡した22人では、歯周ポケットのある歯数が多かったことを示している。このことから、歯周ポケットのある歯数が多いことは肺炎死の危険性が高いと結論づけている。

いずれにしても、誤嚥性肺炎と限定するのではなく肺疾患・呼吸器疾患と拡大した研究が多かった。さらに、歯周病の重症度との関係を見るものではなく、口腔衛生状態をみているものが多かった。これは、口腔内細菌が呼吸器から検出されることがあるために、口腔内細菌の増加が、高齢者など嚥下障害をもつ者での誤嚥(特に不顕性誤嚥)による呼吸器疾患の原因となると考えられることに関係する。なお、誤嚥性肺炎の診断は直接的なものではないことが多いことも、2者の関連を研究することを困難にしている。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(2015年2月3日)。検索によって抽出された論文については内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。検索ストラテジーは以下の通りである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	periodontitis [MeSH Terms] OR "periodontitis" [All Fields]	29,494
#2	pneumonia, aspiration [MeSH Terms] OR ("pneumonia" [All Fields] AND "aspiration" [All Fields])	8,564
#3	aspiration pneumonia [All Fields] OR ("aspiration" [All Fields] AND "pneumonia" [All Fields])	8,564
#4	#1 AND (#2 OR #3)	20
#5	risk [MeSH Terms] OR "risk" [All Fields]	1,713,511
#6	Clinical Trial [ptyp]	782,583
#7	#5 AND #6	125,264
#8	#4 AND #7	1

参考文献

1. Ortega O, Parra C, Zarcero S, Nart J, Sakwinska O, Clavé P. Oral health in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Age Ageing*. 2014 ; 43 (1) : 132-7.
2. Coker E, Ploeg J, Kaasalainen S, Fisher A. A concept analysis of oral hygiene care in dependent older adults. *J Adv Nurs*. 2013 ; 69 (10) : 2360-71.
3. Irwin C, Mullally B, Ziada H, Byrne PJ, Allen E. Periodontitis and systemic conditions--is there a link? *Dent Update*. 2008 ; 35 (2) : 92-4, 97-8, 100-1.
4. Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, Yoshida A, Sonoki K, Fujisawa K, Takehara T. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res*. 2008 ; 87 (4) : 334-9.
5. Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T, Ishihara K. Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia. *J Periodontol*. 2005 ; 76 (11 Suppl) : 2154-60.
6. Taylor GW, Loesche WJ, Terpenning MS. Impact of oral diseases on systemic health in the elderly : diabetes mellitus and aspiration pneumonia. *J Public Health Dent*. 2000 ; 60 (4) : 313-20.
7. Ellen RP. Considerations for physicians caring for older adults with periodontal disease. *Clin Geriatr Med*. 1992 ; 8 (3) : 599-616.
8. Shay K. Infectious complications of dental and periodontal diseases in the elderly population. *Clin Infect Dis*. 2002 ; 34 (9) : 1215-23.
9. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases : a review. *J Med Life*. 2013 ; 6 (3) : 244-8.

関係論文の構造化抄録

- 1) Ortega O, Parra C, Zarcero S, Nart J, Sakwinska O, Clavé P. Oral health in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Age Ageing*. 2014 ; 43 (1) : 132-7.

目 的：嚥下障害のある高齢者での口腔衛生状態の評価と歯周病およびう蝕の罹患度を把握する。

研究デザイン：観察的横断研究

研究施設：unknown

対象患者：70歳以上で、加齢および/あるいは神経学的な疾患のために嚥下障害のある者（50人、平均年齢79.7±6.64歳、女性27人）と嚥下障害のない者（15人、平均年齢77.01±4.51歳、女性6人）

調査項目：健康状態（Charlson Comorbidity Index）、食事状態〔Eating Assessment Tool (EAT-10)〕、嚥下状態〔videofluoroscopy (VFS) による Penetration-Aspiration Scale を用いた評価〕

口腔健康状態【歯数、口腔衛生状態〔Debris Index (DI-S) と Calculus

- Index (CI-S) を用いた Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S)], 歯周病 [Page RC & Eke PL. J Periodontol. 2007 ; 78 (7 Suppl.) : 1387-99. による], う蝕 (WHO Oral Health Surveys. Basic Methods. 4th edition. Geneva : WHO, 1997, 39-44. による), 歯科関連行動 (ブラッシング頻度, 洗口剤の使用の有無, 義歯の使用の有無, そして最近の歯科受診)】
- 結 果：嚥下障害のある高齢者では、罹患している疾病が多く、誤嚥を起こす危険性が高い状態であった。そして、無菌顎の率が高く、う蝕罹患歯数が高かった。なお、歯周病の罹患率は、両群とも高く、嚥下障害のある高齢者では歯周病が重度である傾向であった。
- 結 論：嚥下障害のある高齢者は、誤嚥の危険性が高く、口腔衛生状態が悪かった。
(レベル4)

- 2) Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, Yoshida A, Sonoki K, Fujisawa K, Takehara T. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. J Dent Res. 2008 ; 87 (4) : 334-9.

- 目 的：口腔状態と高齢者の4年間の死亡率の関係を口腔感染物と誤嚥性肺炎の観点で調べる。
- 研究デザイン：コホート研究
- 研 究 施 設：福岡県の3市, 4町, 1村, 1病棟(市)
- 対 象 患 者：1998年時に80歳の1,282人(そのうち, 697人; 男性277人, 女性420人)
- 調 査 項 目：口腔状態(特に歯周ポケットのある歯数), 全身状態, ICD10分類の死因
- 結 果：歯周ポケットのある歯数が10歯以上であると、肺炎死の危険性が3.9倍であった。
- 結 論：歯周ポケットのある歯数が多いことは肺炎死の危険性が高い。
(レベル2b)

CQ 3 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患 (respiratory disease) のリスクが高まるか？

推奨

肺炎発症患者の大部分は高齢者であり、一般に加齢そのものは誤嚥性肺炎のリスクファクターであると考えられる。しかし、条件を口腔内細菌が関与する呼吸器疾患へのリスクと限定するとその限りではない。口腔内細菌に起因する誤嚥性肺炎と加齢との関係を調査した研究は非常に少なく、本項で確認された文献は2編のみである。

そのうち、1編は加齢がリスクとなる結論を示しているが、口腔ケアの介入のみで細菌学的評価は行われていない。もう1編は逆に否定的な結果となっている。そのため、上記CQを判断するには、現時点ではエビデンスが不足していると判断される。
(エビデンスレベル2b)

背景・目的

高齢者では加齢によって、誤嚥性肺炎の発症やそれに続く死亡のリスクが高くなる。その理由としては、加齢に伴う生活機能低下に伴うプラークコントロール能力の低下と歯周炎の進行、口腔内細菌の増加、加えて嚥下機能低下による唾液の誤嚥などが考えられる。

そのため加齢変化は、誤嚥性肺炎のみならず口腔衛生状態を悪化させるリスクとなり、歯周治療を含めた口腔ケアの効果にも影響する可能性がある。そこで本項においては、「高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患のリスクが高まるか」、をCQとして、加齢を含めたリスクファクターを評価している観察研究を中心に文献検索を行った。

解説

加齢が誤嚥性肺炎のリスクとなるかを考察するため、年齢(agedまたはelderly)のキーワードを中心に文献検索を行った。一般的に加齢変化は誤嚥性肺炎のリスクになると考えられる(Loeb M, et al. 1999)。しかし上記のように、口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎という条件に絞ると、本項のCQを満たす論文は少なかった。

文献1では、口腔ケア介入の有無を暴露要因として行った後向きコホート研究の結果から、加齢が誤嚥性肺炎による死亡のリスクファクターになること、また口腔ケアは肺炎による死亡リスクとしての年齢の影響を低下させることを報告している。著者らは、口腔ケア(−)群では加齢が誤嚥性肺炎による死亡の有意なリスクファクターとなったのに対して、口腔ケア(+)群では有意な結果が得られなかったため、口腔ケア介入は年齢を含むいくつかのリスクファクターに影響していると説明している。また、文献1では細菌学的評価は行っていないものの、口腔ケアにより口腔内細菌数を減少させたことが誤嚥性肺炎のリスク軽減につながったとも考えられる。

対照的に文献2では、年齢が誤嚥性肺炎のリスクファクターになるとはいえない、という結果を示している。この結果は、「加齢変化は誤嚥性肺炎のリスクになる」という通説に反する内容であると思われるが、文献1に比較すると、文献2では肺炎の発症率をエンドポイ

ントにしているということ，被験者の年齢層が平均10歳程度高いため80～90歳前後が対象になっているなど，加齢による肺炎発症への影響が強く現れなかった可能性も考えられる。

いずれにせよ，加齢には生活機能低下や嚥下障害など口腔衛生と誤嚥にかかわる複雑な因子が関与するため，他のリスクファクターとの交絡因子として影響が観察されることも十分に推察できる。加齢や年齢に限らず，誤嚥性肺炎のリスク因子を網羅的に解析した研究はあまりみられないのが現状であるため，今後の更なるエビデンスの蓄積が望まれる。

文献検索ストラテジー（観察研究）

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った（2015年1月15日）。検索によって抽出された論文については内容の精査を行い，関連のある論文を抽出した。検索ストラテジーは以下の通りである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Aged [MeSH Terms]	2,398,633
#2	Risk Factors [MeSH Terms]	584,261
#3	Pneumonia, Aspiration/mortality [MeSH Terms]	145
#4	#1 AND #2 AND #3	16
#5	elderly	4,191,727
#6	oral health	103,250
#7	oral bacteria	71,502
#8	Pneumonia, Aspiration	8,990
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	40

参考文献

1. Bassim CW, Gibson G, Ward T, Paphides BM, Denucci DJ. Modification of the risk of mortality from pneumonia with oral hygiene care. J Am Geriatr Soc. 2008 ; 56 (9) : 1601-7.
2. Kikutani T, Tamura F, Tashiro H, Yoshida M, Konishi K, Hamada R. Relationship between oral bacteria count and pneumonia onset in elderly nursing home residents. Geriatr Gerontol Int. 2015 ; 15 (4) : 417-21.
3. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. Arch Intern Med. 1999 ; 159 (17) : 2058-64.

関係論文の構造化抄録

- 1) Bassim CW, Gibson G, Ward T, Paphides BM, Denucci DJ. Modification of the risk of mortality from pneumonia with oral hygiene care. J Am Geriatr Soc. 2008 ; 56 (9) : 1601-7.

目 的：老人ホームでの口腔ケアとリスク因子との関連を調べ，口腔ケアが肺炎による死亡率に与える影響を調べる。

研究デザイン：後向きコホート研究

研 究 施 設：フロリダ・レイクシティー退役軍人老人ホーム (VAMC)

対 象 患 者：2005年から79週間 (VAMC) 4病棟入居中143名

口腔ケア (+) 群78名：認知症病棟 (平均年齢76.56 ± 9.26歳)

口腔ケア (-) 群65名：歩行不可病棟 (平均年齢70.97 ± 11.57歳)

暴露要因：ブラッシング，義歯洗浄，洗口

調査項目：医療記録

結果：加齢は誤嚥性肺炎の死亡リスクと影響がある。

口腔ケア（－）群では加齢が誤嚥性肺炎の死亡のリスクとなる。

口腔ケア（＋）群では加齢が誤嚥性肺炎の死亡のリスクにならない。

結論：老人への口腔ケアは，肺炎による死亡率のリスクである年齢，認知症などの影響を低下させる可能性がある。

（レベル3b）

- 2) Kikutani T, Tamura F, Tashiro H, Yoshida M, Konishi K, Hamada R. Relationship between oral bacteria count and pneumonia onset in elderly nursing home residents. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Apr ; 15 (4) : 417-21.

目的：誤嚥性肺炎発症者の口腔内細菌数とリスクファクターについて検討する。

研究デザイン：前向きコホート研究

研究施設：介護施設16カ所

対象患者：介護ケアを受けている高齢者691名（平均年齢 86.7 ± 7.8 歳）。

うち33名が初回検査後6カ月以内に肺炎を発症した。

調査項目：唾液中細菌数，嚥下機能，栄養状態，口腔内乾燥状態

結果：口腔内細菌数が $10^{8.5}$ CFU/mL以上で，誤嚥性肺炎発症のリスクが有意に増加する。加齢と誤嚥性肺炎発症の相関関係をロジスティック回帰分析により調べたところ，有意な相関関係は認められなかった。

結論：加齢は，誤嚥性肺炎発症のリスクファクターになるとはいえない。

（レベル2b）

CQ 4 口腔ケア(口腔衛生管理)によって呼吸器疾患のリスクが低下するか？

推奨

口腔ケア(狭義のもので、口腔衛生管理に絞る；直接的な歯周病治療ではない)は呼吸器疾患の発症を抑制する。しかし、確固たるエビデンスはない。
(推奨グレードB, エビデンスレベル2a)

背景・目的

歯周病に罹患すると誤嚥性肺炎を含む呼吸器疾患に罹患しやすいという前提から、「歯周治療を行うと誤嚥性肺炎のリスクを低下させるか」というCQになった。しかし、歯周病に罹患していることは口腔衛生状態や口腔機能が低下していることになるので、呼吸器疾患に罹患するリスクが高くと、一般的には理解されているようであった。そのために、口腔ケアによって呼吸器疾患の制御を行うという臨床研究が多い。呼吸器疾患のなかでも、compromised conditionにあるICU内の患者における人工呼吸器関連肺炎(VAP)に着目したものが多くあった。そこで、歯周治療を含む口腔ケアが呼吸器疾患のリスクを低下させるか、というCQに変化させて、広範囲の検索を行った。

解説

口腔ケアと誤嚥性肺炎の関係に関する臨床研究では、口腔衛生管理状態を示す指標が曖昧である。そのために、口腔ケアを実施したことに対して、嚥下や咳反射、さらには肺炎の発症を関連づけていることになり、口腔ケアの結果として何が(誤嚥性)肺炎の発症に影響を与えたかがわかりにくい。口腔の細菌量や細菌叢を変化させるだけではなく、咳反射を含む生体の反応・機能へ影響を与えていることも考えられる。そのため、口腔ケアは、細菌学的にも、生理学的にも影響を及ぼしていると考え必要がある。そこに歯周治療を組み込むと、もっと長期間の観察が必要となると考える。

一方で、口腔ケアとVAPとの関連に関するメタアナリシスは数件あったが、コクランライブラリーにあるものでは、ICUの成人患者のVAP発症を40%減少させるとしているが、肺炎死やICU期間への影響は明確ではないと結論づけている。

文献検索ストラテジー(臨床研究)

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(2015年2月3日)。検索によって抽出された論文については内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。検索ストラテジーは以下の通りである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	("mouth" [MeSH Terms] OR "mouth" [All Fields] OR "oral" [All Fields]) AND care [All Fields] AND Clinical Trial [ptyp]	8,385
#2	("respiratory tract diseases" [MeSH Terms] OR ("respiratory" [All Fields] AND "tract" [All Fields] AND "diseases" [All Fields]) OR "respiratory tract diseases" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "respiratory disease" [All Fields] OR "respiration disorders" [MeSH Terms] OR ("respiration" [All Fields] AND "disorders" [All Fields]) OR "respiration disorders" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields])) AND Clinical Trial [ptyp]	64,692
#3	"pneumonia, aspiration" [MeSH Terms] OR ("pneumonia" [All Fields] AND "aspiration" [All Fields]) OR "aspiration pneumonia" [All Fields] OR ("aspiration" [All Fields] AND "pneumonia" [All Fields]) AND Clinical Trial [ptyp]	575
#4	"respiratory tract diseases" [MeSH Terms] OR ("respiratory" [All Fields] AND "tract" [All Fields] AND "diseases" [All Fields]) OR "respiratory tract diseases" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "respiratory disease" [All Fields] OR "respiration disorders" [MeSH Terms] OR ("respiration" [All Fields] AND "disorders" [All Fields]) OR "respiration disorders" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) AND "pneumonia, aspiration" [MeSH Terms] OR ("pneumonia" [All Fields] AND "aspiration" [All Fields]) OR "aspiration pneumonia" [All Fields] OR ("aspiration" [All Fields] AND "pneumonia" [All Fields]) AND Clinical Trial [ptyp]	575
#5	#1 & #4	38

参考文献

- Kulnik ST, Rafferty GF, Birring SS, Moxham J, Kalra L. A pilot study of respiratory muscle training to improve cough effectiveness and reduce the incidence of pneumonia in acute stroke : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 ; 15 : 123. doi : 10.1186/1745-6215-15-123.
- Eom JS, Lee MS, Chun HK, Choi HJ, Jung SY, Kim YS, Yoon SJ, Kwak YG, Oh GB, Jeon MH, Park SY, Koo HS, Ju YS, Lee JS. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia : a multi-center study. *Am J Infect Control*. 2014 ; 42 (1) : 34-7.
- Chao YF, Chen YY, Wang KW, Lee RP, Tsai H. Removal of oral secretion prior to position change can reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia for adult ICU patients : a clinical controlled trial study. *J Clin Nurs*. 2009 ; 18 (1) : 22-8.
- Klarin B, Molin G, Jeppsson B, Larsson A. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients : a randomised controlled open pilot study. *Crit Care*. 2008 ; 12 (6) : R136.
- Bopp M, Darby M, Loftin KC, Broschius S. Effects of daily oral care with 0.12% chlorhexidine gluconate and a standard oral care protocol on the development of nosocomial pneumonia in intubated patients : a pilot study. *J Dent Hyg*. 2006 ; 80 (3) : 9.
- Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T, Ishihara K. Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia. *J Periodontol*. 2005 ; 76 (11 Suppl) : 2154-60.
- Watando A, Ebihara S, Ebihara T, Okazaki T, Takahashi H, Asada M, Sasaki H. Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest*. 2004 ; 126 (4) : 1066-70.
- Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T. Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 ; 94 (2) : 191-5.
- Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T, Mizuno Y, Ohsawa T, Akagawa Y, Hashimoto K, Sasaki H ; Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2002 ; 50 (3) : 430-3.
- Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, Ng L, Worthington HV, Needleman I, Furness S. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 8 : CD008367.
- Li J, Xie D, Li A, Yue J. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2013 ; 84 (4) : 283-93.
- Alhazzani W, Smith O, Muscedere J, Medd J, Cook D. Toothbrushing for critically ill mechanically ventilated patients : a systematic review and meta-analysis of randomized trials evaluating ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2013 ; 41 (2) : 646-55.

13. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011 ; 11 (11) : 845-54.
14. Chan EY. Oral decontamination for ventilator-associated pneumonia prevention. *Aust Crit Care.* 2009 ; 22(1) : 3-4.
15. Beraldo CC, Andrade Dd. Oral hygiene with chlorhexidine in preventing pneumonia associated with mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2008 ; 34 (9) : 707-14.

関係論文の構造化抄録

- 1) Eom JS, Lee MS, Chun HK, Choi HJ, Jung SY, Kim YS, Yoon SJ, Kwak YG, Oh GB, Jeon MH, Park SY, Koo HS, Ju YS, Lee JS. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia : a multicenter study. *Am J Infect Control.* 2014 ; 42 (1) : 34-7.

目的：ICUでのventilator-associated pneumonia (VAP)の発症抑制対策を行った効果をみる。

研究デザイン：マルチセンターコホート研究(準実験的パスの4カ月間の実施結果を、過去8カ月間の成績と比較)

研究施設：韓国6大学病院(VAP発症率は類似)

対象患者：196 ICUベッドで、6,025日の呼吸器使用(過去8カ月間では13,937日)

暴露要因：人工呼吸器とVAP対策(ベッドの頭部アップ, 消化管会用予防, 深部静脈血栓症予防, 口腔のクロルヘキシジン清掃, 声門下の分泌物の持続吸引)

主要評価項目：VAP発症(CDC基準)

結果：VAP対策の中で口腔の0.12%クロルヘキシジン清掃実施率が約2倍となつて91.6%となり、VAP発症率が4.08から1.16へ低下した。

結論：VAP対策パスは、VAP発症を抑制した。
(レベル4)

- 2) Watando A, Ebihara S, Ebihara T, Okazaki T, Takahashi H, Asada M, Sasaki H. Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest.* 2004 ; 126 (4) : 1066-70.

目的：誤嚥性肺炎の危険因子である咳反射の低下に及ぼす口腔ケアの効果をみる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：仙台市近傍の約100床の介護施設(歯科医師の介入なし)

対象患者：60名(半数にランダム振り分けして2群；直前3カ月間は安定)

介入群：男性13名, 平均年齢87.2歳(70~94歳)

対照群：男性12名, 平均年齢85.0歳(70~93歳), 1名死亡脱落

暴露要因：1カ月間, 毎食後に約5分間ほど看護師・介護士が歯磨剤なしで歯をブラッシング(口蓋・頬の粘膜と舌背を含む)

対照群は, 指導なしで自己に任せる

主要評価項目：ネブライザー誘導の咳反射と血清中のサブスタンスP濃度

結 果：咳反射が、開始5日目まではほぼ同じ、10日目で介入群に向上傾向、30日目に介入群で有意に向上した（対開始時、対対照群とも）。

結 論：介護施設の高齢者への口腔ケアは、咳反射を改善させることによって、肺炎を防止できるかもしれない。
（レベル3b）

- 3) Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T. Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 ; 94 (2) : 191-5.

目 的：歯科衛生士による専門的口腔ケアの効果をみる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研 究 施 設：東京都内の2つの介護施設

対 象 患 者：141名の老人（平均年齢84歳、女性103名）
介入群は77名、対照群は64名
25名は途中で死去（解析に含む）

暴 露 要 因：歯科衛生士による専門的口腔ケアを週1回、24カ月間実施

主要評価項目：発熱、疾患発症（誤嚥性肺炎、心筋梗塞、脳梗塞など）

結 果：発熱頻度が低下傾向にあり、誤嚥性肺炎の発症が有意に減少した。

結 論：歯科衛生士による口腔ケアによって、発熱と肺炎を抑制できる。
（レベル4）

- 4) Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T, Mizuno Y, Ohsawa T, Akagawa Y, Hashimoto K, Sasaki H ; Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2002 ; 50 (3) : 430-3.

目 的：高齢者の口腔ケアが誤嚥性肺炎の発症を低下させるかを調べる。

研究デザイン：ランダム化介入研究

研 究 施 設：日本国内の11介護施設

対 象 患 者：417人
51人は死亡のため解析から除外され、最終的に366人
介入群は、184人（平均年齢 82.0 ± 7.8 歳、女性148人）
対照群は、182人（平均年齢 82.1 ± 7.5 歳、女性145人）

暴 露 要 因：2年間にわたり、看護師・介護士による毎食後の歯磨き（時にヨード製剤の塗布）と週1回の歯科医師・歯科衛生士による専門的口腔ケア

主要評価項目：肺炎発症、発熱日数、肺炎死、日常生活動作、認知機能

結 果：肺炎発症、発熱日数、肺炎死が、介入群で有意に低下していた。ADLと認知機能は改善傾向にあった。

結 論：介護施設における高齢者への口腔ケアは、誤嚥性肺炎の予防につながる。
（レベル2b）

- 5) Özçaka Ö, Başoğlu OK, Buduneli N, Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients : a randomized clinical trial. J Periodontal Res. 2012 ; 47 (5) : 584-92.

目的：0.2%クロルヘキシジン (CHX) の使用がICUでのVAPの発症を低下させるかを調べる。

研究デザイン：ランダム化二重盲検介入研究

研究施設：トルコ国のEge大学医学部胸部疾患学講座での呼吸器ICU

対象患者：66人

3人は死亡のため、2人は解析困難なため、解析から除外され、最終的に61人

介入群は、29人(平均年齢60.5±14.7歳)

対照群は、32人(平均年齢56.0±18.2歳)

暴露要因：2007年11月から2年間観察

4回/日(6時間毎)に30mLのCHX(対照は生理食塩水)で1分間粘膜を清拭

主要評価項目：肺炎発症、入院日数、ICU日数、人工呼吸器装着日数

結果：肺炎発症率が低下した。菌周状態、VAP発症期間、検出された細菌、死亡率には差がなかった。

結論：ICUにおけるCHXを用いた口腔ケアは、VAPの予防につながる。(レベル2b)

文献検索ストラテジー(総説)

電子検索データベースとしてPubMedを用いて文献検索を行った(2015年2月3日)。検索によって抽出された論文については内容の精査を行い、関連のある論文を抽出した。検索ストラテジーは以下の通りである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	((("mouth" [MeSH Terms] OR "mouth" [All Fields] OR "oral" [All Fields]) AND care [All Fields]) AND ("respiratory tract diseases" [MeSH Terms] OR ("respiratory" [All Fields] AND "tract" [All Fields] AND "diseases" [All Fields]) OR "respiratory tract diseases" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "respiratory disease" [All Fields] OR "respiration disorders" [MeSH Terms] OR ("respiration" [All Fields] AND "disorders" [All Fields]) OR "respiration disorders" [All Fields] OR ("respiratory" [All Fields] AND "disease" [All Fields])) AND ("meta-analysis as topic" [MeSH Terms] OR ("meta-analysis" [All Fields] AND "topic" [All Fields]) OR "meta-analysis as topic" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields]) AND Review [ptyp])	62

関係論文の構造化抄録

- 1) Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, Ng L, Worthington HV, Needleman I, Furness S. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 13 ; 8 : CD008367. doi : 10.1002/14651858. CD008367. pub2.

目的：口腔ケアがICUで機械的な人工呼吸器を装着した危篤状態の患者のVAP(人工呼吸器関連肺炎)の予防につながるかを調べる。

研究デザイン：メタアナリシス

調査対象：各種の臨床研究登録データベースと文献データベースから、35の無作為化対照試験(5,374人を対象)を調査

結論：クロルヘキシジン(CHX)の洗口液あるいはゲルを用いた口腔ケアによって、ICUの成人患者のVAP発症を40%減少させる。しかし、死亡率、人工呼吸器の使用日数、そしてICU滞在日数を減少させるという証拠はない。CHXと歯ブラシを用いた口腔ケアがそれらのいずれか単独を用いた結果と異なるという証拠もない。VAP発症を抑制するには生理食塩水を用いるよりもポビドンヨード製剤を用いたほうがよいという弱い証拠がある。電動ブラシか口腔ケア溶液かどちらがよいかを定める証拠はなし。

(レベル1a)

4 歯周病と関節リウマチ

概 説

関節リウマチ (RA) は関節の滑膜を病変の主座とする炎症性疾患であり、主症状は関節症状 (手足・膝・肘の関節の痛みや腫れ) で、多発的、対称性、移動性である。RA は世界中に分布しているが、その有病率は人種および地域によって若干異なり、北米で 0.9~1.1%、ヨーロッパで 0.2~1.1%、アフリカで 0.3% 程度と報告されている¹⁾。日本での有病率は 0.5% 程度と推定され、北米、ヨーロッパと同様に有病率は年々減少している^{2,3)}。男女比は約 1:4 で、30~50 歳代の女性に好発する²⁾。RA のリスクファクターとしては、遺伝子 (HLA-DR4 など)、性別 (女性)、喫煙、ウイルス感染、などがある。歯周病と RA は双方向性の因果関係が示唆されている⁴⁾。RA 患者では、手指の機能障害による口腔衛生不良、骨減少症・骨粗鬆症の併発による影響、ステロイド・免疫抑制薬の服用による易感染性、などによって歯周病を併発しやすくなると考えられている⁴⁾。一方、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* が口腔内感染すると、*P. gingivalis* シトルリン化変換酵素によって歯周組織中のタンパクがシトルリン化され、抗シトルリン化タンパク抗体と関節内のシトルリン化タンパクと免疫複合体を形成して関節炎を惹起することが提唱されている⁵⁻⁷⁾。さらに、歯周病と RA は共通したリスクファクターとしての遺伝子やサイトカインが知られている⁴⁾。そこで、歯周病原細菌感染や歯周治療の実施が RA 患者にどのように影響するかについて注目を集めている。

本テーマでは、RA 患者における歯周病罹患ならびに歯周病原細菌感染の影響、RA 患者への歯周治療の影響について検索することを目的とし、以下の 4 つの臨床質問を設定した。

- CQ 1** 歯周病と関節リウマチは関連があるか？
- CQ 2** 歯周病は関節リウマチの発症・悪化に影響するか？
- CQ 3** *Porphyromonas gingivalis* 感染の有無で関節リウマチの臨床症状に違いがあるか？
- CQ 4** 関節リウマチ (RA) 患者に歯周治療を行うと RA の臨床指標は改善するか？

概説の参考文献

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 ; 4 : 130-6.
2. 公益財団法人日本リウマチ財団監修. 関節リウマチのトータルマネジメント. 医歯薬出版: 東京; 2011.
3. Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, Ushiyama T, Tsujimoto M. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis*. 1999 ; 58 : 751-6.
4. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 ; 5 : 218-24.
5. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 ; 6 : 727-30.
6. Hajishengallis G. Periodontitis : from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 ; 15 : 30-44.
7. 小林哲夫, 吉江弘正. 歯周炎と関節リウマチ—関連性と臨床対応—. *日歯周誌*, 2012 ; 54 : 11-7.

CQ 1 歯周病と関節リウマチは関連があるか？

推奨

RAを有する患者は歯周病罹患率が高いという報告があるが、十分なエビデンスは認められない。(エビデンスレベル3b)

歯周病に罹患している患者のRA罹患率が高いという報告があるが、十分なエビデンスは認められない。(エビデンスレベル3b)

背景・目的

歯周炎は歯周病原細菌と宿主応答との相互作用によって歯周組織が破壊される慢性炎症である。一方、関節リウマチ(RA)はシトルリン化タンパク(CP)の増加による、CPに対する自己抗体の産生の結果、関節組織の破壊をきたす炎症性疾患である。臨床症状としては、手足の関節腫脹を認め、炎症の進行とともに関節の疼痛を認める。両者は骨破壊を伴う炎症性疾患で、炎症性サイトカインや破骨細胞の関与など共通の病態をもっている。

本CQにおいて、歯周病とRAは関連があるか、疫学的に、また分子生物学的に評価することを目的としている。

解説

歯周炎は歯周病原細菌と宿主応答との相互作用によって歯周組織が破壊される慢性炎症である。特に慢性歯周炎は35歳以上の80%以上が罹患しているという報告もある。原因は口腔内の局所的な因子と免疫機能をはじめとした全身的な因子が報告されている。一方、関節リウマチ(RA)の原因としては、遺伝的要因と環境因子に分けられる。前者としてはHLA-DRB1遺伝子の多型、シトルリン変換酵素PADI4遺伝子の多型が報告されている¹⁾。また環境因子として歯周炎、喫煙が疫学的に強い相関を示す。特にRAはCPの増加とこれに対する自己抗体(anti-citrullinated protein/peptide antibody: ACPA)の増加が重要な診断マーカーとなっている。CP増加には口腔内局所の炎症と*Porphyromonas gingivalis*によるCPの生成が関与しているとの報告がある²⁾。臨床症状としては、手足の関節腫脹を認め、炎症の進行とともに関節の疼痛を認める。組織学的には、炎症の主座は滑膜で、進行とともに軟骨や、骨にも炎症性細胞が浸潤する。そのメカニズムは、CPの増加による滑膜炎が滑膜細胞の増殖を引き起こし、それに伴いIL-1, IL-6, TNF- α のような炎症性サイトカイン産生が上昇することである。

本レビューの目的に合致すると判断された研究文献のうち、①RAの歯周病への影響、②歯周病のRAへの影響について分類した。

①RAの歯周病への影響について

RAの罹患が歯周病へ与える影響について2編報告があり、1編はRA患者(n=287)と、機械的な障害による関節炎(n=330)間の比較を行っており、歯周病罹患率、BOP陽性率で有意な差が認められている。さらにRA患者のなかで抗CCP抗体陽性患者に限れば、5mm以上のポケット陽性率が有意に高かった³⁾。他の1編に関しては、RA発症2年以内の早期の患者について、健常者と比較して、BOP、PPD、CALが有意に高かった⁴⁾。

②歯周病のRAへの影響について

歯周炎がRAに与える影響について3編報告があり、歯周病を有するほうが健常者よりもRAに罹患している割合が有意に高いとの報告がある。特にCRPや赤沈のような炎症マーカーの上昇が認められた。さらに歯周病、RA両者に罹患している患者は、それぞれ単独で発症する場合よりも症状が重症化する傾向を認めた⁵⁾。その原因については、歯周病、特に歯周病原細菌 *P. gingivalis* の感染による ACPA の産生増加であると報告されている^{6,7)}。

両疾患ともに炎症を主体としており、臨床サンプルを用いた疫学的研究によって両疾患の関連性についての報告がある。しかし、大規模なランダム化試験による相関は報告がなく、コントロールを伴う非ランダム化試験では正の相関が報告されている。今後大規模なランダム化試験による相関を明らかにする必要がある。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして、US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて文献検索を行った。(最終検索日2015年1月12日)

使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	Periodontitis	28,843
#2	Arthritis, Rheumatoid Rheumatoid Arthritis	118,988
#3	#1 AND #2	336
#4	#1 AND #2 Filters : Humans	232
#5	#4 Filters : epidemiology	7

参考文献

1. Wu H, Khanna D, Park G, Gersuk V, Nepom GT, Wong WK, Paulus HE, Tsao BP. Interaction between RANKL and HLA-DRB1 genotypes may contribute to younger age at onset of seropositive rheumatoid arthritis in an inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct ; 50 (10) : 3093-103.
2. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J, Gawron K, Mizgalska D, Marcinska KA, Benedyk M, Pyrc K, Quirke AM, Jonsson R, Alzabin S, Venables PJ, Nguyen KA, Mydel P, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog.* 2013 Sep ; 9 (9) : e1003627. doi : 10.1371/journal.ppat.1003627. Epub 2013 Sep 12.
3. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 ; 66 (5) : 1090-100. doi : 10.1002/art.38348.
4. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, Wolff D. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis : a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 ; 53 (3) : 526-31. doi : 10.1093/rheumatology/ker362. Epub 2013 Nov 23.
5. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis : a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.* 2013 ; 33 (1) : 103-9. doi : 10.1007/s00296-011-2284-1. Epub 2012 Jan 7.
6. Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 ; 50 (7) : 1189-93. doi : 10.1093/rheumatology/ker090. Epub 2011 Feb 22. Review.
7. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis : results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologi-

cal follow-up study. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 (11) : 998-1006. doi : 10.1111/j.1600-051X.2011.01776.x. Epub 2011 Sep 13.

関係論文の構造化抄録

- 1) Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis : results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 (11) : 998-1006. doi : 10.1111/j.1600-051X.2011.01776.x. Epub. 2011 Sep 13.

目 的 : RA 患者の口腔内状況を調べる。

研究デザイン : 後ろ向きコホート研究

研 究 施 設 : 米国コロンビア大学 Mailman School of Public Health

対 象 患 者 : 米国 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 登録者 9,702 名のうち、非 RA 群 138 名、RA 群 433 名

暴 露 要 因 : 関節リウマチ、歯周病

主要評価項目 : PI, DMFT

結 果 : オッズ比から、非歯周病患者と比較して、歯周病患者の RA 発症率は 1.82 であった。

結 論 : 歯周炎は RA と関連する。
(レベル 3b)

- 2) Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014 ; 66 (5) : 1090-100. doi : 10.1002/art.38348.

目 的 : 歯周炎と RA の関連を調べる。

研究デザイン : 横断研究

研 究 施 設 : 米国の退役軍人病院と大学病院 計 4 施設

対 象 患 者 : RA 群 287 名と非 RA 群 (変形性関節症) 330 名 (年齢・性別・人種・教育・婚姻・喫煙状態がマッチ)

暴 露 要 因 : 関節リウマチ、歯周炎

主要評価項目 : PD, CAL, BOP, 抗 CCP 抗体価, CRP, DAS-28

結 果 : 多変量回帰分析を行い、歯周炎と RA には正の相関が認められた。特に歯周炎を有する RA 群は抗 CCP 抗体陽性率が歯周炎を有する非 RA 群より高かった (RA 群 35%, 非 RA 群 26%)。

結 論 : 歯周炎は RA と関連する。
(レベル 3b)

- 3) Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, Wolff D. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis : a prospective, case-control study. Rheumatology (Oxford). 2014 ; 53 (3) : 526-31. doi : 10.1093/rheumatology/ket362. Epub 2013 Nov 23.

目的：RA患者の口腔内状況を調べる。

研究デザイン：ケースコントロールスタディ

研究施設：ドイツの大学病院

対象患者：44名（年齢がマッチした健常者群22名，RA群22名）

暴露要因：関節リウマチ，歯周炎

主要評価項目：DMF-T, PI, BOP, PPD, CAL

結果：RA群は健常者群と比較して喪失歯（RA群5.7，健常者群1.9），BOP（RA群18.6，健常者群10.5），PPD（RA群2.9，健常者群2.4），CAL（RA群3.4，健常者群2.7）において有意に高かった。

結論：歯周炎による歯周組織破壊と歯槽骨破壊はRAと関連する。（レベル3b）

CQ 2 歯周病は関節リウマチの発症・悪化に影響するか？

推奨

歯周病があると関節リウマチ（RA）を発症しやすいという報告があり，さらなるエビデンスの蓄積が必要である。（エビデンスレベル3a）

歯周病とRAの悪化についての直接的な報告はなく，歯周病の間接的な関与は示唆されている。（エビデンスレベル3b）

背景・目的

厚生労働省によるリウマチ・アレルギー対策員会報告書（平成23年8月）では，わが国におけるRA推定患者数は約70～80万人といわれている。RAは関節滑膜における慢性炎症性疾患であり，手，足趾，肘，膝などに強い疼痛や関節変形・破壊が進行すると上下肢の機能障害が生じ，日常労作（ADL）の障害や生活の質（QOL）の低下を招く。

近年，歯周病とRAの双方向性の因果関係が示唆されており¹⁾，最近のシステマティックレビューによれば，RA患者は健常者と比べて歯周病になりやすく，より歯周病が重症化しやすい²⁾。一方，*P. gingivalis*シトルリン化変換酵素を介したタンパクシトルリン化が抗シトルリン化タンパク抗体を産生し，関節内のシトルリン化タンパクと免疫複合体を形成してRAを惹起させることが提唱されている³⁾。したがって，歯周病はRAの発症・増悪因子となる可能性が考えられる。そこで，歯周病がRAの発症・悪化に影響するかについて検討を行った。

解 説

本レビューの目的に合致すると判断された研究文献のうち、①RA発症への影響、②RA悪化への影響、に2分類した。

①RA発症への関与

中等度・重度の歯周病患者では非歯周病患者と比べて、RA有病者の割合が有意に高い^{4,5)}。大規模集団を対象とした横断的解析でも、歯周炎患者では健常者と比べてRAの有病率が約2倍高かったものの有意性は認められなかった⁶⁾。RAの新規発症者では慢性RA患者と同様に健常者と比べて重度歯周病の割合が有意に高い⁷⁾。また、非RA患者と比べて、RA患者の滑液では*P. gingivalis*などの歯周病原細菌のDNAが有意に高い頻度で検出された^{8,9)}。RA患者の血清では*P. gingivalis*に対する抗体価が有意に高いことが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。特に、文献2は日本での横断研究の成果であり、4種の歯周病原細菌のなかで、*P. gingivalis*に対する血清抗体価のみがRAと有意な関連を示している。歯周病患者と健常者との間でRA有病率を比較した論文はわずか2編であり、今後はより大規模な多施設ランダム化比較試験による検討が必要である。

②RA増悪への関与

歯周病のRA状態への影響を経時的に調査した報告はわずか1編であり、歯周病を併発していないRA患者と比べて歯周病を併発しているRA患者ではRA治療効果は低く、RA疾患活動度(DAS28)、赤血球沈降速度、ならびにC反応性タンパクの低下(改善)が抑制されることが報告されている¹⁴⁾。今後は日本人を対象とした、より広範な検討が必要である。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして、US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて文献検索を行った。(最終検索日2014年8月4日)

使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	"Periodontitis" [MeSH Terms]	28,631
#2	"Bacteria" [MeSH Terms] OR "Microorganism" [All Fields]	1,706,278
#3	"Arthritis, Rheumatoid" [MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis" [All Fields]	118,349
#4	"Disease Progression" [MeSH Terms]	232,949
#5	#1 OR #2 AND (#3 AND #4)	103
#6	#1 OR #2 AND (#3 AND #4) Filters : Humans	45

参考文献

1. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 ; 5 : 218-24.
2. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis : A systematic review. *J Dent Res.* 2009 ; 92 : 399-408.
3. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 ; 6 : 727-30.

4. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? J Clin Periodontol. 2000 ; 27 : 267-72.
5. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis : A pilot study. J Periodontol. 2010 ; 81 : 223-30.
6. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis : results from the First National Health and Nutritional Examination Survey and its epidemiological follow-up study. J Clin Periodontol. 2011 ; 38 : 998-1006.
7. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissmann G, Littman DR, Pamer EG, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2012 ; 64 : 3083-94.
8. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein J, Schaller H-G, Wienke A, Strauss H, Heide S, Schulz S. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. J Clin Periodontol. 2013 ; 40 : 591-8.
9. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. J Clin Periodontol. 2009 ; 36 : 1004-10.
10. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, Markland J, Robison D, Elias B, Newkirk M, Toes RM, Huizinga TWJ, El-Gabalawy HS. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. J Rheumatol. 2010 ; 37 : 1105-12.
11. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Int Immunopharmacol. 2009 ; 9 : 38-42.
12. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Murasawa A, Yoshie H. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. J Periodontol. 2011 ; 82 : 1433-41.
13. Quirke A-M, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, Ytterberg AJ, Zubarev RA, Potempa J, Culshaw S, Guo Y, Fisher BA, Thiele G, Mikuls TR, Venables PJW. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase : a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014 ; 73 : 263-9.
14. Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, Viana VST, Bonfá E, Siqueira JTT. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2012 ; 18 : 180-4.

関係論文の構造化抄録

- 1) Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis : A systematic review. J Dent Res. 2009 ; 92 : 399-408.

目 的 : 歯周病とRAの関連性を調べる。

研究デザイン : システマティックレビュー

データソース : Medline/PubMed, CINAHL, DOSS, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Knowledge, MedNar, ProQuest Theses and Dissertations

研究の選択 : 歯周病とRAの関連性を評価した研究を選択した。

データ抽出 : RA患者の歯周状態, RAと歯周病の罹患者を対象とした生化学・細菌と質の評価 学的評価または歯周治療のRAへの影響を評価したものを, 3名にて評価・抽出した。

結 果 : 論文12報が抽出され, RA群では非RA群と比べて臨床的アタッチメントレベルが有意に高く (WMD : 1.17, 95% CI : 0.43~1.90), 喪失歯数も有意に多い (WMD : 2.38, 95% CI : 1.48~3.29)。

結 論 : 歯周病とRAはおそらく関連性はあるが, 明確にするにはさらなる検討が必要である。

(レベル3a)

- 2) Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Murasawa A, Yoshie H. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. J Periodontol. 2011 ; 82 : 1433-41.

目的：歯周病原細菌に対する血清抗体価とRAの関連性を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：新潟県の大学病院とリウマチセンター

対象患者：RA群80名と（年齢・性別・喫煙状態・歯周状態がマッチされた）非RA群38名

暴露要因：関節リウマチ，リウマチ薬

主要評価項目：4種の歯周病原細菌 (*P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*) ならびに抗環状シトルリン化ペプチドに対する血清免疫グロブリンG (IgG) 抗体価

結果：RA群で *P. gingivalis* に対する血清抗体価が有意に高かった。また，年齢・性別・喫煙状態を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果，*P. gingivalis* に対する血清IgG抗体価とRAとの間に有意な正の相関が認められた。

結論：*P. gingivalis* に対する血清IgG抗体価はRAと関連する。
(レベル3b)

CQ 3 *Porphyromonas gingivalis* 感染の有無で関節リウマチの臨床症状に違いがあるか？

推奨

P. gingivalis 感染とRA罹患率に関してはその相関について報告がある。また，歯周病の罹患とRA臨床症状についての疫学的調査については報告がある。しかし，*P. gingivalis* 感染とRA臨床症状についての報告はあるが相関はない。
(エビデンスレベル3b)

背景・目的

P. gingivalis は慢性歯周炎の主な原因菌として歯周ポケットから培養検査，DNAの増幅による検査，そして血清抗体価検査からその感染が明らかになっている。また，現在までに細菌のなかで唯一 *P. gingivalis* がアルギニンをシトルリンに変換する酵素 (peptidylarginine deiminase : PgPAD) を有しているとの報告がある。PgPADによって生成されたCPがRA発症，増悪への関与も明らかになっている。本CQは，*P. gingivalis* の感染がRAの臨床症状にどのように影響しているのか評価することを目的としている。

解説

検索結果から本レビューの目的に合致すると判断された5編について解説する。

P. gingivalis 感染の評価については *P. gingivalis* に対する血清抗体価と特異的な遺伝子の増幅によって *P. gingivalis* を検出した。前者は血清を試料として ELISA 法で測定する方法、および後者は歯周ポケット内のプラークを採取し、*P. gingivalis* 特異的な 16s rRNA を polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅して検出した。また RA の臨床症状の評価については RA 罹患期間、腫脹、疼痛の認められる関節数、赤白血球数、赤血球沈降速度 (赤沈)、高感度 CRP、DAS28 (疾患活動性スコア)、HAQ-DI (日常生活動作の評価)、抗 CCP 抗体価、および Rheumatoid factor (RF) 量を評価した。*P. gingivalis* に対する抗体価で感染を確認した報告では、赤血球数、白血球数、赤血球沈降速度 (赤沈)、抗 CCP 抗体価および RF 量について RA 患者で有意に上昇を認めた¹⁻⁴⁾。しかし、歯肉縁下プラークから *P. gingivalis* を検出した報告では、RA の臨床症状と *P. gingivalis* 感染の相関は認められなかった⁵⁾。*P. gingivalis* 感染による RA 臨床症状への影響は、*P. gingivalis* の感染によって引き起こされた慢性炎症によるもの、および PgPAD によって生成された CP に対する自己抗体によって引き起こされるものが考えられる。しかし、その原因についての詳細な検討は行われていない。これらの研究はいずれも小規模研究であり、多施設でランダム化試験を行う必要がある。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして、US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて文献検索を行った。(最終検索日 2015 年 1 月 12 日)
使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5,784
#2	Arthritis, Rheumatoid	118,988
#3	#1 AND #2	91
#4	#1 AND #2 Filters : Humans, clinical	22

参考文献

1. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 ; 66 (5) : 1090-100. doi : 10.1002/art. 38348. PubMed PMID : 24782175 ; PubMed Central PMCID : PMC4115329.
2. Totaro MC, Cattani P, Ria F, Tolusso B, Gremese E, Fedele AL, D'Onghia S, Marchetti S, Di Sante G, Canestri S, Ferraccioli G. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of rheumatoid arthritis : analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2013 ; 15 (3) : R66. doi : 10.1186/ar4243. PubMed PMID : 23777892 ; PubMed Central PMCID : PMC4060366.
3. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, McHugh G, Kawai T, Strle K, Steere AC. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013 ; 15 (5) : R109. PubMed PMID : 24017968 ; PubMed Central PMCID : PMC3978628.
4. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Murasawa A, Yoshie H. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2011 ; 82 (10) : 1433-41. doi : 10.1902/jop. 2011. 110020. Epub 2011 Feb 22. PubMed PMID : 21342003.
5. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissmann G, Littman DR, Pamer EG, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 ; 64 (10) : 3083-94. doi : 10.1002/art. 34539. PubMed PMID : 22576262 ; PubMed Central PMCID : PMC3428472.

関係論文の構造化抄録

- 1) Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez SM, Bergman DA, Hamilton BC 3rd, Erickson AR, Sokolove J, Robinson WH, Walker C, Chandad F, O'Dell JR. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 ; 66 (5) : 1090-100. doi : 10.1002/art. 38348. PubMed PMID : 24782175 ; PubMed Central PMCID : PMC4115329.

目 的 : *P. gingivalis* 感染と RA の関連を調べる。

研究デザイン : 横断研究

研 究 施 設 : 米国の退役軍人病院と大学病院 計4施設

対 象 患 者 : RA 群 287 名と非 RA 群 (変形性関節症) 330 名 (年齢・性別・人種・教育・婚姻・喫煙状態がマッチ)

暴 露 要 因 : 関節リウマチ, *P. gingivalis*

主要評価項目 : PD, CAL, BOP, 抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価, 縁下プラーク中の *P. gingivalis* 遺伝子の検出, 抗 CCP 抗体価, RF, CRP, DAS28

結 果 : 多変量回帰分析を行い, 抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価と抗 CCP 抗体価には正の相関が認められた (相関係数 $r=0.14$, $P=0.022$)。また, 抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価と RF には正の相関が認められた (相関係数 $r=0.19$, $P=0.001$)。

結 論 : *P. gingivalis* 感染は RA と関連する。
(レベル 3b)

- 2) Totaro MC, Cattani P, Ria F, Tolusso B, Gremese E, Fedele AL, D'Onghia S, Marchetti S, Di Sante G, Canestri S, Ferraccioli G. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of rheumatoid arthritis : analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2013 ; 15 (3) : R66. doi : 10.1186/ar4243. PubMed PMID : 23777892 ; PubMed Central PMCID : PMC4060366.

目 的 : *P. gingivalis* 感染と RA の関連を調べる。

研究デザイン : 横断研究

研 究 施 設 : イタリアの大学病院

対 象 患 者 : RA 群 32 名と非 RA 群 37 名 (未分類末梢性炎症性関節炎 14 名を含む)

暴 露 要 因 : *P. gingivalis*, RA

主要評価項目 : PD, CAL, BOP, *P. gingivalis* 遺伝子の検出 (血漿, 全血, 滑液, 滑膜組織, プラーク), 抗 CCP 抗体価, RF, CRP, DAS28, HLA-DR4 変異

結 果 : RA 群は非 RA 群と比較して滑膜組織中での *P. gingivalis* 遺伝子の検出率が高かった (33.3%と5.9%)。また RA 群で HLA-DR4 の変異をもつ患者では滑膜組織中での *P. gingivalis* 遺伝子の検出率が高かった (57.1%と16.7%)

結 論： *P. gingivalis* 感染はRAと関連する。
(レベル3b)

- 3) Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, Unizony S, Cohen GL, McHugh G, Kawai T, Strle K, Steere AC. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 ; 15 (5) : R109. PubMed PMID : 24017968 ; PubMed Central PMCID : PMC3978628.

目 的：RA患者における抗 *P. gingivalis* IgG抗体価とRAの臨床症状の関連を調べる。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：米国マサチューセッツ総合病院

対 象 患 者：199名(年齢がマッチした健常者群19名, 血液バンクドナー53名, RA群93名, SLE患者17名, その他の膠原病患者17名, すべて生物学的製剤治療前)

暴 露 要 因：関節リウマチ, *P. gingivalis* 感染

主要評価項目：抗 *P. gingivalis* IgG抗体価, 抗CCP抗体価, RF, ESR, DAS28

結 果：RA群は健常者群と比較して, 抗 *P. gingivalis* IgG抗体価陽性率が高かった(32%)。RA群は他の膠原病群より抗 *P. gingivalis* IgG抗体価陽性率が高い傾向を示した($P=0.1$)。RA群で抗 *P. gingivalis* IgG抗体価陽性群は抗CCP抗体価陽性率が高かった($P=0.03$)。さらに抗 *P. gingivalis* IgG抗体価陽性群は炎症マーカー(ESR, DAS28)と相関傾向を示した($P=0.05$)。

結 論：RA患者において, 抗 *P. gingivalis* IgG抗体価とRAの臨床症状は関連する。
(レベル3b)

CQ 4 関節リウマチ(RA)患者に歯周治療を行うとRAの臨床指標は改善するか?

推奨

歯周病を併発しているRA患者に対して非外科的歯周治療を実施すると, 実施しない場合と比べて, RAの臨床症状は改善し, 血液検査値も一部改善するものがある。しかしながら, RA治療薬は免疫応答を低下させやすく, 易感染性を十分に考慮したうえで歯周治療を実施する必要がある。

(エビデンスレベル3a)

背景・目的

近年、RA患者では歯周病に罹患している割合が高いことが示されており、歯周病原細菌の感染や歯周組織の炎症がRAに関与することも示唆されている。歯周治療によって歯周病原細菌の抗原の減少や歯周組織の炎症の軽減がみられることから、結果的にRAの臨床症状や血液検査値が改善する可能性が考えられる。しかしながら、RA患者では、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤を投与されることによって免疫応答が低下しやすく、観血処置では易感染性を十分に考慮する必要がある。そこで、RA患者に対する歯周治療がRAの臨床症状や血液検査値を改善するかについて検討を行った。

解 説

検索によって得られた研究から本レビューに合致すると判断された8研究の文献を選択した。

①RAの臨床症状に対する効果

5研究を抽出したシステマティックレビューから、非外科的歯周治療を実施したRA群ではコントロールRA群と比べてRA疾患活動度(DAS28)が低下したものの有意性には至らなかった¹⁾。それぞれの研究における被験者の状態、観察期間などにばらつきがみられたものの、非外科的歯周治療を実施するとDAS28は有意に低下し²⁻⁵⁾、高・中等度RA活動度群は低RA活動度群と比べて歯周治療後のDAS28低下度が有意に多かった⁶⁾。

②RAの血液検査値に対する効果

非外科的歯周治療を実施したRA群ではコントロールRA群と比べて赤血球沈降速度(ESR)の有意な低下が認められる^{1,2,7)}。しかしながらCRP、RF、ならびに抗CCP抗体には有意な効果は認められなかった。

RA患者に対して歯周治療を実施した場合と実施しない場合とを比較した論文はわずか7編であり、被験者の少なさ、観察期間の短さ、交絡因子の排除を考慮する必要がある。今後は大規模な多施設ランダム化比較試験による検討が必要である。RA患者に際しては、高齢、高活動度、併発疾患(呼吸器疾患・糖尿病)、および免疫抑制を伴う投薬による易感染性のリスクが報告されており⁸⁾、観血処置を伴う歯周治療を実施する場合は十分注意することが必要である。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして、US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて文献検索を行った。(最終検索日2014年8月4日)

使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	"Arthritis, Rheumatoid" [MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis" [All Fields]	118,349
#2	"Periodontal Disease" [MeSH Terms] OR "Periodontitis" [MeSH Terms]	79,138
#3	"Therapy" [All Fields] OR "Therapies" [All Fields] OR "Treatment" [All Fields] OR "Dental Scaling" [MeSH Terms] OR "Periodontal Debridement" [MeSH Terms] OR "Root Planing" [MeSH Terms]	8,315,921
#4	"Biological Markers" [MeSH Terms] OR "Biomarkers" [All Fields] OR "Blood Sedimentation" [MeSH Terms] OR "Erythrocyte Sedimentation" [All Fields] OR "C-Reactive Protein" [MeSH Terms] OR "Cyclic citrullinated peptide" [All Fields] OR "Rheumatoid Factor" [MeSH Terms] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha" [MeSH Terms] OR "TNF alpha" [All Fields] OR "Interleukin-1 beta" [MeSH Terms] OR "IL-1 beta" [All Fields]	884,468
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	101
#6	Humans	13,421,708
#7	Clinical Trial	983,039
#8	#5 AND #6 AND #7	8

参考文献

1. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Apr 28. pii : S0049-0172 (14) 00070-5. doi : 10.1016/j.semarthrit. 2014.04.009.
2. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007 ; 13 : 134-7.
3. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009 ; 80 : 535-40.
4. Pinho MdeN, Oliveira RDR, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J.* 2009 ; 20 : 355-64.
5. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, Yoshie H. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013 ; 84 : e74-e84.
6. Erciyas K, Sezer U, Üstün K, Pehlivan Y, Kısacık B, Şenyurt SZ, Tarakçıoğlu M, Onat AM. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* 2013 ; 19 : 394-400.
7. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2005 ; 32 : 412-6.
8. Iwanaga N, Arima K, Terada K, Ueki Y, Horai Y, Suzuki T, Nakashima Y, Kawashiri S, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A, Origuchi T. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis : an observational study. *Int J Rheum Dis.* 2014 Apr 10. doi : 10.1111/1756-185X. 12348.

関係論文の構造化抄録

- 1) Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Apr 28. pii : S0049-0172 (14) 00070-5. doi : 10.1016/j.semarthrit. 2014.04.009.

目的：非外科的菌周治療のRA臨床症状に及ぼす影響を調べる。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：Medline/PubMed, DOSS, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Knowledge, MedNar, ProQuest Theses and Dissertations

研究の選択：歯周病とRAの罹患者を対象に歯周治療を評価した研究を選択した。

データ抽出と質の評価：RAと慢性歯周炎に罹患した30歳以上で過去3カ月間に抗菌薬未服用で過去6カ月間に歯周治療を受けていない対象者のもの、非外科的歯周治療のみで投薬をしていないもの、歯周治療未実施で年齢・性別をマッチした対照群があるもの、DAS28や生化学的指標を評価したものを、3名にて評価・抽出した。

結果：論文5報が抽出され、非外科的歯周治療によってESRの有意な低下(SMD: -0.479, 95% CI: -0.924~-0.034)、およびDAS28と血清中の腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 濃度の低下傾向を認めた。

結論：歯周病とRAの罹患者に対する非外科的歯周治療はRA疾患活動度を改善させる可能性がある。(レベル3a)

- 2) Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, Yoshie H. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol. 2013 ; 84 : e74-e84.

目的：RA疾患活動度に関連した*P. gingivalis*に対する血清抗体価とシトルリン血清濃度に対する歯周治療の影響を調べる。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：新潟県の大学病院とリウマチセンター

対象患者：55名のRA患者
介入群は26名、対照群は29名

暴露要因：介入群：歯磨き指導、超音波スケーラーによる歯肉縁上歯石除去

主要評価項目：RA疾患活動度(DAS28)、*P. gingivalis*ヘミン結合タンパク35(HBP35)に対する血清IgG抗体価、血清シトルリン濃度

結果：8週後、介入群においてDAS28の有意な改善、ならびに*P. gingivalis* HBP35に対する血清IgG抗体価と血清シトルリン濃度の有意な低下を認めた。

結論：RA患者に対する非外科的歯周治療はRA疾患活動度の改善と血清中の*P. gingivalis* HBP35に対する抗体価とシトルリン濃度の低下をもたらす。
(レベル3b)

5 歯周病と菌血症

概 説

歯周病の治療と予防処置で菌血症が発症し、菌血症によって感染性心内膜炎が発症する。感染性心内膜炎の予防と治療に関する日本のガイドライン(2008年改訂版：合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会)では，次のような警告を出している。「歯の衛生状態が不良であったり，歯周や歯根尖周囲に感染症のある場合には，歯科手技・処置をしなくても菌血症が発症することがある。口腔内の炎症(歯肉炎)は，病原微生物が血液に侵入する状態を作り出す。したがって歯科治療を行う前にこの炎症を抑えておくことは重要である」。日本のガイドラインでは，感染性心内膜炎の予防として抗菌薬投与をしなくてはならないものに「出血を伴ったり，根尖を超えるような大きな侵襲を伴う歯科手技」を入れている。ところが，米国と英国のガイドラインでは，抗菌薬の予防投与は費用対効果バランスからみて必ずしも優れているわけでもなく，また必ずしも科学的根拠があるものでもなく，その対象も限定すべきであるとしている。英国では2008年歯科医療における抗菌薬の予防投与の完全な停止をガイドライン(NICE)で求めた。その結果2008年以降，抗菌薬の予防投与は減少し，時を同じくして感染性心内膜炎の発症率が増加した²⁾。菌血症は短期間に結果を得られる感染性心内膜炎のような急性感染症に限らず生活習慣病と総称される慢性疾患の発症に関連していると考えられる。しかし慢性疾患の発症には長期にわたる研究が要求されるため，現状ではおおむねエビデンスレベルが低い。ここでは，菌血症の発症の現状を検討した。

CQ ■ 歯周病の治療と予防の処置で菌血症が発症するか？

CQ 1 歯周病の治療と予防の処置で菌血症が発症するか？

推 奨

菌血症は抜歯操作のほか他に，歯周基本治療で行うスケーリング・ルートプレーニング(SRP)，プロービングやブラッシングなど物理的/機械的処置によって一定の割合で発症する。その発症頻度は処置内容によって異なる。

(エビデンスレベル 1b)

背景・目的

菌血症は血流に細菌が存在する状態である。菌血症の原因は医原性の菌血症(iatrogenic bacteremia)と日常的な菌血症(everyday bacteremia)に分けることができる。医原性菌血症とは，常在菌が棲息している器官(口腔/消化管，耳鼻咽喉/泌尿生殖器)の創傷の治療その他の医学処置の後に自然発生的に生じうる。しかし，医原性菌血症は一時的であり，血流に侵入する細菌数も限定的である。歯科の分野では，歯周基本治療で行うSRP，プロービ

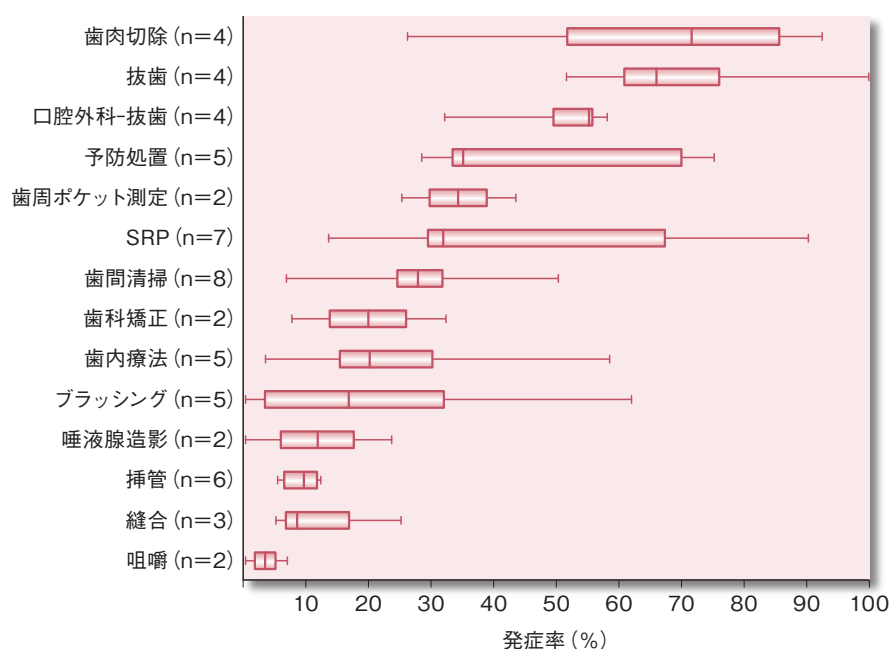


図 歯科医療関連処置による菌血症の発症率 (文献1より改変)

ングおよび拔牙による菌血症などが医原性菌血症である。一方、ブラッシングや咀嚼など毎日の生活のなかで発症する菌血症が日常的な菌血症である。日常的な菌血症を発症するようになると全身の血管や臓器に大きな傷害を与えることが予想される。ブラッシング開始後1分30秒から5分後に上腕静脈血に細菌が出現することが示されている¹⁾。

腸管の粘膜疾患があれば、門脈菌血症が日常的に発症する可能性があるが、門脈菌血症の細菌は肝臓で直ちに殺菌分解されるため肝臓以外の臓器に細菌が波及することはない。したがって重度の中耳炎などの耳鼻咽喉科疾患を除き、全身の血管や臓器に損傷を与える日常的な菌血症は基本的には菌原性だと考えられる。

菌血症に自覚症状はないが、放置すると一定の頻度で頻呼吸、悪寒戦慄、持続性発熱、知覚異常、低血圧、消化管症状(腹痛、悪心、嘔吐、下痢)などの急性症状をもつ敗血症を引き起こす。

ここでは、各種歯科の処置とブラッシングや咀嚼など毎日の生活のなかで発症する菌原性菌血症の発症率 (incidence) を検討した。

解 説

歯周基本治療で行うSRP、プロービングやブラッシングなどの機械的処置によって、それぞれ一定の割合で菌血症が生じる。歯肉切除術や拔牙など侵襲性の強い外科的処置を受ければ発症頻度も多くなる。

細菌分析技術が近年急速に進み、菌血症に関して血液培養法以外にDNAの解析手法も開発されている。従来から実施されている血液培養法も嫌気性菌に対する培養技術が進化している。DNAの解析においてもPCRやリアルタイムPCRからピロシーケンスへと進化している。それぞれの文献による発症率、有病率の違いは、採血の時期、調査対象者の年齢や健康状態、現在歯数や歯周病重症度の違いに基づくほかに、検査方法の進化に基づく差異があると考えられる。現在までの疫学調査で明らかにされた菌原性菌血症の発症頻度は以下のと

おりである。

ブラッシングによる菌血症の発症率は4.2～19.2%³⁾、21.8% (95%信頼区間5.2～38.4%)⁴⁻⁸⁾。拔牙による菌血症の発症率は23.7～35.3%³⁾、71.4% (49.4～93.4%)^{4,9-11)}。咀嚼による菌血症の発症率は0%³⁾、3.6% (0～10.1%)^{4,6,12)}。予防処置 (prophylaxis) による菌血症の発症率は47.7% (29.0～66.4%)^{4,6,10,12,13)}。デンタルフロス/歯間ブラシなど (interdental cleaner) による菌血症の発症率は27.5% (17.8～37.1%)^{4,14-20)}。SRPによる菌血症の発症率は46.9% (24.4～69.4%)^{4,9,21-25)}。歯肉切除術による菌血症の発症率は65.1% (27.6～100%)^{4,17)}。歯周プロービングによる菌血症の発症率は33.4% (15.5～51.3%)^{4,26-28)}。

造血幹細胞移植患者18名 (歯周病13名、健康な歯周組織5名) における菌血症発症の研究では、入院加療中の好中球減少期の12名 (67%) に菌血症が認められた²⁹⁾。この研究において健康な歯周組織を持つ患者は歯肉炎・歯周炎が存在する患者よりも菌血症の出現頻度が有意に少ないことが示されている。

以上のことから、発症率に違いはあるが、歯周基本治療の前後の発症率の比較およびブラッシングや咀嚼の前後の比較によって、医原性と日常性の両方を含む菌原性菌血症が一定の割合で発症する。しかし、健康な歯周組織を維持することができれば菌血症の発症リスクは低下すると考えられる。

文献検索ストラテジー・参考にした二次資料

PubMedで“bacteremia” “odontogenic” “periodontics” “gingivectomy” “extraction” “prophylaxis” “probing” “scaling” “rootplaning” “interdental cleaners” “brushing” “chewing” で検索し重要と思われる文献を参考にした。また、AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) のガイドライン (EVIDENCE-BASED GUIDELINE AND EVIDENCE REPORT)³⁰⁾ を参考にした。

参考文献

1. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008 ; 117 : 3118-25.
2. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13 : a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 ; 385 : 1219-28.
3. Maharaj B, Coovadia Y, Vayej AC. An investigation of the frequency of bacteraemia following dental extraction, tooth brushing and chewing. *Cardiovasc J Afr*. 2012 ; 23 : 340-4.
4. Hamedani Sh. A Clinical Practice Update on the Latest AAOS/ADA Guideline (December 2012) on Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Dental Patients. *J Dent (Shiraz)*. 2013 ; 14 : 49-52.
5. Bhanji S, Williams B, Sheller B, et al. Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr Dent*. 2002 ; 24 : 295-9.
6. Forner L, Larsen T, Kilian M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006 ; 33 : 401-7.
7. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc*. 1973 ; 87 : 616-22.
8. Sconyers JR, Albers DD, Kelly R. Relationship of bacteremia to toothbrushing in clinically healthy patients. *Gen Dent*. 1979 ; 27 : 51-2.
9. Casolari C, Neglia R, Forabosco A, et al. Incidence of oral bacteremia and antimicrobial prophylaxis. *J Chemother*. 1989 ; 1 : 968-71.
10. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol*. 1990 ; 28 : 2205-9.
11. Khairat O. An effective antibiotic cover for the prevention of endocarditis following dental and other post-op-

- erative bacteraemias. *J Clin Pathol.* 1966 ; 19 : 561-6.
12. Murphy AM, Daly CG, Mitchell DH, et al. Chewing fails to induce oral bacteraemia in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2006 ; 33 : 730-6.
 13. De Leo AA, Schoenknecht FD, Anderson MW, et al. The incidence of bacteremia following oral prophylaxis on pediatric patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 ; 37 : 36-45.
 14. Berger SA, Weitzman S, Edberg SC, et al. Bacteremia after the use of an oral irrigation device. A controlled study in subjects with normal-appearing gingiva : comparison with use of toothbrush. *Ann Intern Med.* 1974 ; 80 : 510-1.
 15. Crasta K, Daly CG, Mitchell D, et al. Bacteraemia due to dental flossing. *J Clin Periodontol.* 2009 ; 36 : 323-32.
 16. Felix JE, Rosen S, App GR. Detection of bacteremia after the use of an oral irrigation device in subjects with periodontitis. *J Periodontol.* 1971 ; 42 : 785-7.
 17. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. *J Periodontol.* 1973 ; 44 : 757-62.
 18. Ramadan AE, Zaki SA, Nour ZM. A study of transient bacteremia following the use of dental floss silk and interdental stimulators. *Egypt Dent J.* 1975 ; 21 : 19-28.
 19. Romans AR, App GR. Bacteremia, a result from oral irrigation in subjects with gingivitis. *J Periodontol.* 1971 ; 42 : 757-60.
 20. Wank HA, Levison ME, Rose LF, et al. A quantitative measurement of bacteremia and its relationship to plaque control. *J Periodontol.* 1976 ; 47 : 683-6.
 21. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, et al. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34 : 873-9.
 22. Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J Periodontol.* 1991 ; 62 : 602-7.
 23. Lucartorto FM, Franker CK, Maza J. Postscaling bacteremia in HIV-associated gingivitis and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 ; 73 : 550-4.
 24. Morozumi T, Kubota T, Abe D, et al. Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. *J Periodontol.* 2010 ; 81 : 1555-63.
 25. Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, et al. Effects of subgingival irrigation on bacteremia following scaling and root planing. *J Periodontol.* 1990 ; 61 : 405-11.
 26. Daly C, Mitchell D, Grossberg D, et al. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Aust Dent J.* 1997 ; 42 : 77-80.
 27. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, et al. Bacteremia due to periodontal probing : a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol.* 2001 ; 72 : 210-4.
 28. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, et al. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol.* 2005 ; 32 : 708-13.
 29. Raber-Durlacher JE, Laheij AM, Epstein JB, Epstein M, Geerligs GM, Wolffe GN, Blijlevens NM, Donnelly JP. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients : a prospective observational study. *Support Care Cancer.* 2013 ; 21 : 1621-7.
 30. Hamedani Sh A Clinical Practice Update on the Latest AAOS/ADA Guideline (December 2012) on Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Dental Patients. *J Dent (Shiraz).* 2013 ; 14 : 49-52.

関係論文の構造化抄録

- 1) Lockhart PB et al. : Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008 ; 117 : 3118-25

目 的： 抜歯とブラッシングによる菌血症の発症率、発症期間を抗菌薬予防投与の有無で比較する。

研究デザイン： 介入研究 (二重盲検, 偽薬対照試験, ランダム化比較試験)

研 究 施 設： Carolinas Medical Center Dental Clinic

対 象 患 者： 18歳以上600名をスクリーニングし、290名を選出 (平均年齢40歳)。ランダム化し、96名ずつ3群 (ブラッシング群, 抗菌薬投与後抜歯群, 偽薬投与後抜歯群) に分ける。追跡率はブラッシング群89%, 抗菌薬投与後抜歯群92%, 偽薬投与後抜歯群85%。

調 査 項 目：菌血症発症率，菌血症発症期間，菌血症の菌種，菌血症の菌量

結 果：6回の採血における累積菌血症発症率は，ブラッシング群23%，抗菌薬投与後抜歯群33%，偽薬投与後抜歯群60%。開始5分間の菌血症発症率はブラッシング群19%，抗菌薬投与後抜歯群33%，偽薬投与後抜歯群58%。終了後20分での菌血症発症率はブラッシング群1%，抗菌薬投与後抜歯群1%，偽薬投与後抜歯群10%。終了後20分でも偽薬投与後抜歯群5%とブラッシング群2%には菌血症が観察された。感染性心内膜炎に関係する32菌種のうち10菌種(31%)は緑色レンサ球菌(*viridans streptococci*)であった。菌血症の血中の細菌量は 10^4 CFU/ml以下であった。抗菌薬予防投与の影響は明確で有意差が見られた。抗菌薬の予防投与によって，偽薬投与群の血液から分離された全菌の69%(151が47へ減少)を抑制した。

結 論：累積菌血症発症率は，ブラッシング群23%，抗菌薬投与後抜歯群33%，偽薬投与後抜歯群60%。抗菌薬の予防投与により全菌数の69%を抑制。(レベル1b)

- 2) Maharaji B et al.: An investigation of the frequency of bacteremia following dental extraction, tooth brushing and chewing. Cardiovasc J Afr. 2012 ; 23 : 340-4.

目 的：1) 抜歯，ブラッシング，咀嚼後の菌血症の発症率を明らかにする。
2) 口腔保健と菌血症の関係を明らかにする。
3) 菌血症の持続期間を明らかにする。

研究デザイン：介入研究(処置前後比較)

研 究 施 設：Dassenhoek Dental Clinic, South Africa

対 象 者：黒人成人(抜歯後の菌血症発症率では108名，平均年齢29.5歳，ブラッシング後の菌血症の発症率では74名，平均年齢26.6歳，咀嚼後の菌血症の発症率では32名，平均年齢25歳が参加した)

調 査 項 目：抜歯後の菌血症発症率，ブラッシング後の菌血症の発症率，咀嚼後の菌血症の発症率

結 果：抜歯後の菌血症発症率は29.6%。抜歯後15分または30分後には細菌が検出されなくなる。プラーク指数と菌血症の発症率に有意差は見られなかった。ブラッシング後の菌血症の発症率は10.8%であった。ブラッシング後の菌血症の持続時間は15分以内であった。プラーク指数，歯肉炎指数が高い患者は低い患者よりも菌血症発症率が高い傾向が見られたが有意差は認められなかった。咀嚼後の菌血症の発症率は0%であった。

結 論：心内膜炎の発症にはブラッシングによる日常的な菌血症の影響が大きいと考えられるので，菌血症の予防には抗菌薬の予防投与よりも，口腔保健の日常的な維持が重要である。(レベル4)

- 3) Morozumi T et al. : Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. J Periodontol. 2010 ; 81 : 1555-63.

目 的：消毒薬を含むエッセンシャルオイルによる洗浄とアジスロマイシンの経口投与がSRPによって引き起こされる菌血症に与える効果を調査する。

研究デザイン：介入研究(処置前後比較)

研 究 施 設：新潟大学附属病院

対 象 患 者：20歯以上の現在歯を持つ慢性歯周炎患者(ポケット3mm以上を中程度, 5mm以上を重症歯周炎と定義)。感染性心内膜炎, 心血管疾患, 糖尿病のリスクのある患者は除く。抗菌薬, 抗炎症薬, 免疫抑制薬の投与を3カ月以内に受けた患者を除く。

調 査 項 目：PD & CAL, 歯肉縁下プラークの細菌, 血液中の細菌

結 果：SRPによって引き起こされる菌血症の発症率は, 全体で60% (18人/30人中)であった。内訳は, 対照群(事前処置なし)が90% (9人/10人中), 消毒薬を含むエッセンシャルオイルによる洗浄を事前に実施した群が70% (7人/10人中), アジスロマイシンの経口投与を事前に実施した群が20% (2人/10人中)であった。アジスロマイシンの経口投与を事前に実施した群は1週間後に有意な細菌数の減少がみられた。

結 論：SRPによって菌血症が引き起こされる。消毒薬を含むエッセンシャルオイルによる洗浄は菌血症の予防には有効ではなかった。アジスロマイシンの経口投与を事前に実施することが菌血症の予防に有効であった。(レベル4)

- 4) Bhanji S et al. : Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. Pediatr Dent. 2002 ; 24 : 295-9.

目 的：電動歯ブラシ(Sonicare)と手用歯ブラシ使用後の菌血症の程度を調査する。

研究デザイン：介入研究(処置前後比較)

研 究 施 設：地域医療病院・小児医療センター

対 象 患 者：2~6歳児50名。50名のうち3名は歯磨き前の血液サンプルに細菌が検出されたため対象者から除外した。

調 査 項 目：Löe and Silnessのプラーク指数, 電動歯ブラシ(Sonicare)と手用歯ブラシ使用前後の血液培養後の細菌数

結 果：手用歯ブラシ使用後の菌血症の発症率は46% (11人/24人中), 電動歯ブラシ(Sonicare)使用後の菌血症発症率は78% (18人/23人中)。2群間に統計学的有意差があった($p=0.022$)。ロジスティック回帰分析によるとオッズ比は6.6 ($p=0.013$)であった。

結 論：手用歯ブラシ使用後の菌血症の発症率は46%, 電動歯ブラシ(Sonicare)使用後の菌血症発症率は78%であった。(レベル4)

- 5) Dayer MJ et al. : Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13 : a secular trend, interrupted time-series analysis. Lancet. 2015 ; 385 : 1219-28.

目 的 : NICE新ガイドラインの導入による抗菌薬処方の変化と感染性心内膜炎の発症率の変化を調査する。

研究デザイン : 観察研究 (分割時系列デザイン : Interrupted time-series design) (後ろ向き傾向変動研究 ; retrospective secular trend study)

研 究 施 設 : England

対 象 患 者 : 英国国民

調 査 項 目 : 感染性心内膜炎予防のための抗菌薬の処方箋数, 感染性心内膜炎の診断

結 果 : 2008年3月NICE (英国国立医療技術評価機構 ; National Institute for Health and Clinical Excellence) のガイドラインで感染性心内膜炎予防のための抗菌薬の処方箋の完全停止を勧告してから, 月間平均10,900枚の処方箋数が月間平均2,236枚に低下した。2008年3月NICE改定以降, 感染性心内膜炎の発症率が統計学的に有意に増加した。

結 論 : 我々のデータは因果関係を示すものではないが, 感染性心内膜炎予防のための抗菌薬の処方箋の減少と感染性心内膜炎の発症率の増加が認められた。
(レベル2b)

6 歯周病と腎臓病

概 説

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、2002年に米国で提唱された疾患概念であり、何らかの腎障害、あるいは糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate : GFR) が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の状態が3カ月以上持続したものと定義される¹⁾。当初、CKDの重症度はGFRのみで評価されていたが、2012年からはGFRと尿蛋白量を指標にして分類されるようになった²⁾。CKDは、放置すると腎不全へと進行し透析治療を余儀なくされる疾患である³⁾。さらに、心血管疾患発症の危険因子になるとともに、生活習慣病 (高血圧、糖尿病など) やメタボリックシンドロームと深い関連があることが明らかにされている⁴⁾。したがって、CKDの早期発見と早期対策の重要性が喫緊の課題として認識されている。

一方、1990年代以降、人工透析患者の口腔内衛生状態は不良であるという論文が複数発表され^{5,6)}、現在、歯科的なサポートの必要性が指摘されている。したがって、人工透析を要する重篤な状態に陥る前病変のCKDと歯周病の関連性の是非を検討することは、重要で興味深い課題である。さらに、最近の知見として、歯周病と腎機能障害の双方向の病態関連性が示唆されるようになってきた⁷⁾。歯周病患者では、血管内皮機能が障害され、動脈硬化性疾患や高血圧症が誘発されることで、結果的に腎機能障害に繋がる可能性が否定できない。加えて、腎機能が低下した患者においては易感染状態や骨ミネラルの代謝異常による骨量低下が誘発され、結果的に歯周病の重症化に繋がると推測される。

以上のように、CKDは種々の生活習慣病との関連性が指摘されている。これら生活習慣病と歯周病の関連性を論じる際には、「歯周病-CKD」の関係には糖尿病や動脈硬化などの間接的な相互作用があることも否定できない。本項では、歯周病 (あるいは歯周病原細菌の感染) と慢性腎臓病 (CKD) の直接的な病態関連性に焦点を絞り、以下2項目の課題を文献的に評価する。

CQ ■ 歯周病は慢性腎臓病 (CKD) と関連があるか？

CQ ■ 歯周治療によって慢性腎臓病 (CKD) は改善するか？

概説の参考文献

1. National Kidney Foundation : K/DOQ1 Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis, 2002 : 39 (Suppl 1) : S1-S266.
2. Stevens PE, Levin A ; Kidney Disease : Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease : synopsis of the kidney disease : improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 158 (11) : 825-30, 2013.
3. 今井圓裕 高齢者の慢性腎臓病 (CKD), 日老医誌, 51 (5) : 385-400, 2014.
4. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 (社団法人 日本腎臓学会 編)
5. Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R. The oral health status of individuals on renal dialysis. Ann Periodontol. 3 (1) : 197-205, 1998.
6. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. Oral Dis. 12 (2) : 176-180, 2006.
7. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 356 (9) : 911-20, 2007.

CQ 1 歯周病は慢性腎臓病 (CKD) と関連があるか？

推奨

慢性腎臓病 (CKD) は歯周病の発症と進行に影響を及ぼす可能性がある。さらに、糖尿病や高血圧の併発によるCKDの悪化によって、歯周病が重症化する可能性がある。
(エビデンスレベル3a)

背景・目的

歯周病と慢性腎臓病 (CKD) との関連性を調べた臨床研究は、2005年のSaremiらによる糖尿病患者を対象にした調査が最初の報告であり、その歴史は浅い¹⁾。総じて、両疾患の間に病態の上で正の関連を認める報告が多く、それらの関連性を肯定的に捉えるのは妥当と思われる。一方で、研究報告の大半は欧米発信のものであり、日本人を対象としたものは少ない。したがって日本人を対象にした更なるグレードの高い臨床疫学研究の遂行によって、その真偽を検証することが望まれる。

本項では、歯周病とCKDとの病態的関連性について文献的に評価した。

解説

歯周病とCKDは、統計学的に正の関連を示すという臨床研究が多い²⁻⁴⁾。米国の1万人を超える18歳以上の成人を対象にした横断研究では、推算糸球体濾過量 (eGFR) をCKDの指標とすると、歯周病がその発症リスクになる可能性が示された (調整オッズ比1.60, 95%信頼区間1.16~2.21)²⁾。また、米国の別の横断研究によると、eGFRが低値を示す非ヒスパニック系黒人及びメキシコ系米国人では、歯周病が有意に進行していることが報告されており (全国健康・栄養調査: NHANES), このことは人種間による遺伝的差異が歯周病とCKDの関連性に影響を与える可能性を示唆するものである⁵⁾。さらに英国における大規模疫学研究においても、CKD患者における歯周病の罹患率は健常対照者と比較して有意に高いことが報告されている (N=469, RIISCコホート研究)⁶⁾。一方、日本人を対象にした研究では、75歳の高齢者を対象にした後ろ向きコホート研究によって、歯周炎症組織の面積が大きいと腎機能低下が生じるリスクが高くなることが示された (オッズ比2.24, 95%信頼区間1.05~4.79)⁷⁾。また、歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* に対する血清抗体価が高いことが、高齢者のCKD発症のリスクになることも示された (オッズ比2.6, 95%信頼区間1.1~6.3)⁸⁾。この他にも、CKDと歯周病の関連性を示した研究報告は散見されるが、その研究デザインは横断研究が主であること、さらに糖尿病患者やCKDが進行した慢性腎不全患者 (透析患者) を対象にした臨床研究である場合が多く^{1,9)}、Borgnakkeは総説の中で歯周病とCKDとの関連性は肯定的に捉えられるもののエビデンスレベルに乏しいと述べている¹⁰⁾。したがって、両疾患の因果関係を正当に評価するためには、より一層のグレードの高い臨床研究の遂行が望まれる。

文献検索ストラテジー

Seq.	terms and strategy	hits
#1	“CKD”	14,307
#2	“Periodontal Disease”	78,585
#3	#1 AND #2	54
※	#1 AND #2 AND Review	10

(PubMed最終検索日2015年5月26日)

参考文献

1. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28 (1) : 27-32, 2005.
2. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease : a study using structural equation modeling. *Kidney Int*. 79 (3) : 347-55, 2011.
3. Messier MD, Emde K, Stern L, Radhakrishnan J, Vernocchi L, Cheng B, Angelopoulos C, Papapanou PN. Radiographic periodontal bone loss in chronic kidney disease. *J Periodontol*. 83 (5) : 602-11, 2012.
4. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, Sehgal AR. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis*. 51 (1) : 45-52, 2008.
5. Ioannidou E, Swede H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res*. 90 (6) : 730-4, 2011.
6. Sharma P, Dietrich T, Sidhu A, Vithlani V, Rahman M, Stringer S, Jesky M, Kaur O, Ferro C, Cockwell P, Chapple IL. The periodontal health component of the Renal Impairment In Secondary Care (RIISC) cohort study : a description of the rationale, methodology and initial baseline results. *J Clin Periodontol*. 41 (7) : 653-61, 2014.
7. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis*. 59 (2) : 202-9, 2012.
8. Iwasaki M, Taylor GW, Manz MC, Kaneko N, Imai S, Yoshihara A, Miyazaki H. Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* in chronic kidney disease. *J Dent Res*. 91 (9) : 828-33, 2012.
9. Chen LP, Hsu SP, Peng YS, Chiang CK, Hung KY. Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 26 (12) : 4068-73, 2011.
10. Borgnakke WS. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but current evidence is insufficient. *J Evid Based Dent Pract*. 13 (3) : 88-90, 2013.

関係論文の構造化抄録

- 1) Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28 (1) : 27-32, 2005.

目 的：歯周病を併発した糖尿病患者における心疾患や腎不全による死亡率を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研 究 施 設：National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
(米国国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所)

対 象 患 者：アリゾナ州居住の糖尿病患者 628名

調 査 項 目：心疾患や末期腎不全による死亡の有無，歯周病の重症度

結 果：重度歯周病患者は中等度以下の歯周病患者と比較して，心疾患や末期腎不全による死亡率が有意に高い。

結 論：重度の歯周病を併発する糖尿病患者では，心疾患や腎不全などの合併症

による死亡率が高まる。
(レベル2b)

- 2) Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, Sehgal AR. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. Am J Kidney Dis. 51 (1) : 45-52, 2008.

目的：歯周病とCKD罹患率の関連性を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：ケース・ウェスタン・リザーブ大学

対象患者：18歳以上のThird National Health and Nutrition Examination Survey登録者 12,947名

調査項目：歯周組織検査，糸球体濾過量（GFR）

結果：歯周病を発症した群はCKD罹患率が高い（調整オッズ比：1.60，95% CI：1.16～2.21）。

結論：歯周病の罹患と腎機能の低下は，有意な正の相関がある。
(レベル3b)

- 3) Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. Am J Kidney Dis. 59 (2) : 202-9, 2012.

目的：歯周組織の炎症部位面積と腎機能の関連性を調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：新潟大学

対象患者：新潟県在住者 317名（75歳，Niigata Study登録者）

調査項目：歯周組織の炎症部位面積，糸球体濾過量（GFR）

結果：歯周組織の炎症部位面積が上位の群では，下位の群と比較してGFR値が有意に低い（調整オッズ比：2.24，95% CI：1.05～4.79）。

結論：歯周組織の炎症部位が大きくなると腎機能が有意に低下する。
(レベル2b)

- 4) Iwasaki M, Taylor GW, Manz MC, Kaneko N, Imai S, Yoshihara A, Miyazaki H. Serum antibody to *Porphyromonas gingivalis* in chronic kidney disease. J Dent Res. 91 (9) : 828-33, 2012.

目的：*Porphyromonas gingivalis*に対する血清抗体価とCKD罹患の関連性を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：新潟大学

対象患者：新潟県在住者 215名（79歳，Niigata Study登録者）

- 調査項目：*P. gingivalis*に対する血清抗体価，CKD罹患の有無
- 結果：*P. gingivalis*に対する血清抗体価が有意に高い群はCKD罹患率が高い（調整オッズ比：2.59，95% CI：1.05～6.34）。
- 結論：*P. gingivalis*に対する血清抗体価の上昇と腎機能の低下は，有意な正の相関がある。（レベル3b）

CQ 2 歯周治療によって慢性腎臓病 (CKD) は改善するか？

推奨

歯周治療によってCKDの病状が改善する可能性がある。

(推奨度 グレードC，エビデンスレベル3b)

背景・目的

2007年，積極的な歯周治療が，患者の血管内皮機能を改善させることがTonettiらによって報告された¹⁾。すなわち，歯周治療による血管内皮機能の改善が，結果として腎機能の改善・回復に貢献するという病態理論は妥当性があると考えられる。一方，この報告では，歯周治療直後には一過性に血管内皮機能が悪化することも記述されており，歯周治療によるCKDに対する一過性の悪影響も懸念されるが，その点に着目した研究報告はない。また，日本人を対象にして，慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する歯周治療の効果を調べた研究報告はない。したがって本項では，歯周治療によってCKDの病状が改善する可能性について，海外で実施された臨床研究を参考にして評価する。

解説

Arteseらは，CKD患者群と健常対照群に対して，それぞれ非外科的な歯周病治療を実施した後の推算糸球体濾過量 (eGFR) を測定したところ，両群ともに有意にeGFR値が改善したことを報告した²⁾。またVilelaらは，CKD患者群と健常対照群に対して，それぞれ同様に非外科的な歯周病治療を実施した後のプロヘプシジンレベル（腎炎は血中のヘプシジンレベルを亢進する）を測定し，両群ともに，そのレベルが有意に改善したことを報告した³⁾。一方，Yazdiらは，血液透析患者を対象にした観察研究ではあるものの，歯周治療実施後に有意に血中のC反応性蛋白 (CRP) 値が改善したことを報告している⁴⁾。これらの研究報告を鑑みて，歯周治療が腎機能に与える影響を検討した臨床研究は，日本のみならず世界的にも質・量ともに不足しており，歯周治療によるCKDの病状改善を正當に評価するためには，今後，ランダム化比較試験 (RCT) 等の水準の高い臨床研究を立案，実施することが望まれる。

文献検索ストラテジー

Seq.	terms and strategy	hits
#1	"CKD"	14,307
#2	"Periodontal Treatment"	34,272
#3	#1 AND #2	24
総計	#1 AND #2 AND Review	4

(PubMed 最終検索日 2015 年 5 月 26 日)

参考文献

1. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 356 (9) : 911-20, 2007.
2. Artese HP, Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MC. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res.* 24 (4) : 449-54, 2010.
3. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo).* 66 (4) : 657-62, 2011.
4. Yazdi FK, Karimi N, Rasouli M, Roozbeh J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 35 (5) : 711-7, 2013.

関係論文の構造化抄録

- 1) Artese HP, Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MC. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res.* 24 (4) : 449-54, 2010.

目 的：非外科的な歯周病治療による腎機能の改善効果を調べる。

研究デザイン：観察研究

研究施設：リオデジャネイロ連邦大学病院（ブラジル）

対象患者：リオデジャネイロ連邦大学病院の腎臓内科を受診したCKD患者（21名，平均58.0歳）および一般内科を受診した対照患者（19名，平均52.6歳）

調査項目：対象患者に対して口腔衛生指導およびスクレーリング・ルートプレーニングを実施し，GFR値の変動を調べた。

結 果：CKD患者のGFR値（mL/min/1.73m²）は46.5から50.7に有意に改善した。また内科患者のGFR値（mL/min/1.73m²）も91.7から105.3に有意に改善した。

結 論：非外科的な歯周病治療は腎機能の改善効果がある。

（レベル3b）

- 2) Yazdi FK, Karimi N, Rasouli M, Roozbeh J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 35 (5) : 711-7, 2013.

目 的：透析患者において非外科的な歯周病治療によるC反応性タンパク（CRP）

値の改善効果を調べる。

研究デザイン：観察研究

研究施設：Shiraz大学病院（イラン）

対象患者：Shiraz大学病院を受診した透析患者（77名：歯肉炎12名，軽度歯周炎6名，中等度歯周炎36名，重度歯周炎23名，平均44.3歳）

調査項目：対象患者に対して口腔衛生指導およびSRPを実施し，初回から8週間後のCRP値の変動を調べた。

結果：歯周治療によって，CRP値が9.37mg/Lから5.63mg/Lに改善した。一方，歯周病の重症度による有意差は認められなかった。

結論：透析患者において，非外科的な歯周治療はCRP値の改善効果がある。（レベル3b）

7 歯周病と非アルコール性脂肪性肝炎

概 説

脂肪肝には、アルコール性脂肪性肝疾患と非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) があり、後者は、日本人の約30%が罹患していると推定されており、糖尿病やメタボリック症候群と関連が深い¹⁾。NAFLDの8~9割は単純脂肪肝で、NAFLDの内、炎症を起こして脂肪性肝炎となったものをNASH (Non-alcoholic steatohepatitis) と称する。脂肪肝の約1~2割はNASHで、そのうち、10年程度で、その2~3割が肝硬変や肝臓に移行すると考えられている²⁾。脂肪肝は肥満と密接に関係していること、糖尿病があると、脂肪肝に炎症が生じやすくなり、強いインスリン抵抗性状態を呈し、高血糖、高中性脂肪血症を経て動脈硬化が進展すること、さらには、歯周病の重症化や高脂肪食負荷においては、歯周病細菌叢および腸内細菌叢がdysbiosisの状態となり、内毒素血症が生じ、内臓脂肪性の炎症が活性化されるとともに肝細胞からのCRP産生が亢進することなどの知見が示されている^{3,4)}。また、脂肪肝の予防には、体重コントロール、糖尿病改善、脂質異常症の改善、高血圧の改善、アルコール制限など生活習慣病予防法が推奨されている⁵⁾。以上のことから、糖尿病の合併症としてNAFLDやNASHなどの肝疾患と歯周病の関連性が推察されている⁶⁾。

CQ ■ 歯周病は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のリスク因子か？

CQ 1 歯周病は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のリスク因子か？

推 奨

歯周病はNASHのリスク因子である可能性が臨床症例集積研究および横断的疫学研究により示されている。しかしながら、両者の因果関係および歯周治療がNASH患者の肝機能に及ぼす影響については今後の大規模多施設臨床研究による検証が必要である。
(エビデンスレベル4)

背景・目的

P. gingivalis 感染は、肝のインフラマソームの活性化と炎症性サイトカイン産生を誘導することにより、高脂肪食により惹起される脂肪性肝炎を悪化させることやNASH患者の肝組織中における *P. gingivalis* の感染が示されたことは、*P. gingivalis* の口腔感染がNASHの進行を促進していることを示しており、*P. gingivalis* の感染や再集落化を予防したり、除去することは、NASH病変の進行抑制に有益な影響を及ぼすと考えられている⁶⁾。しかしながら、そのエビデンス、特に臨床研究はほとんどなされていないことから、次の3つのクリニカルクエスションの内、1) について文献的に評価する。

- 1) 歯周病はNASHのリスク因子か？
- 2) 歯周病はNASH患者の肝機能を悪化させるか？

3) 歯周病の治療を行うと、NASH患者の肝機能が改善するか？

解 説

近年、NASHも歯周病関連疾患である可能性が動物実験によって明らかにされつつある⁶⁾。歯肉溝へのLPSとプロテアーゼ投与による歯周炎ラットモデルの肝臓において、脂肪滴、幹細胞の空胞変性やアポトーシス、さらには、線維性肥厚などのNAFLD病変に類似した病態が生じたことが示された⁷⁾。このメカニズムとして、歯周病原細菌由来のLPSが血中に移行し、直接的に肝臓に作用した、あるいは、LPS由来の炎症性サイトカイン、活性酸素種が、間接的に肝臓に作用したことが考えられている。さらに*P. gingivalis*感染がNASHの進行に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている⁸⁾。*P. gingivalis*感染がNASH病変の進展に及ぼす影響については、高脂肪食飼育の*P. gingivalis*感染ラット群において、血清中のLPSレベルが亢進し、肝のクッパー細胞の増殖を伴った線維化とコラーゲン形成が認められた。以上のことから、*P. gingivalis*の口腔内感染は、脂肪症における炎症と線維化反応を引き起こす“Second Hit”として作用し、NASH病変進展の重要なリスク因子となりうる可能性が示された。

ラット歯周炎モデルにおいては、肝臓の高脂肪食飼育による脂肪肝の状態、炎症、酸化ダメージが増強されることが報告されているが⁹⁾、NAFLDモデルマウスに対して2型線毛遺伝子を有する*P. gingivalis*を感染させることによりNAFLDの進行が助長されることが示された¹⁰⁾。すなわち、高脂肪食飼育の*P. gingivalis*感染ラットでは、非感染ラットに比較して体重、肝重量、脂肪蓄積、ALT、肝中性脂肪レベルが有意に増加した。歯周治療効果に関する動物実験報告においては、ラット歯周炎モデルによるブラッシング(特に歯肉への機械的刺激)の効果を検証した結果、歯周組織の炎症性細胞やコラーゲン喪失の改善とともに、血清レベルのLPS低下、肝の炎症、酸化レベルの低下に伴う脂肪肝の改善が認められた¹¹⁾。

肥満は、歯周病と同様に、2型糖尿病、脂質異常症、胆石症、心血管病変、高血圧、ある種の癌、そしてNAFLDなどの慢性疾患の主なりリスク因子である^{12,13)}。中年層では、20～59歳の4mm以上の歯周ポケットを有する女性歯周病患者では、非歯周病患者に比較して、肝機能検査値(AST, ALT, AST/ALT)が高く、歯周病の罹患と肝機能の低下に相関が認められた¹⁴⁾。一方、若年層では、男性の大学生1,264人中、4mm以上の歯周ポケットを有する者(104人、4.7%)では、BMI、定期歯科受診や歯間部清掃の有無の要因を調整してもALTが高値(41IU/L以上)であるリスクが高い(OR 2.3)ことが明らかとなった。このことから、若年男性においてはALTの上昇は、歯周病の潜在的リスクインディケーターであることが示唆されている。

*P. gingivalis*感染の頻度は、年齢、糖尿病の既往、BMIで調整してもNAFLD患者で健常者に比較して有意に高いことから、*P. gingivalis*感染は、NAFLDの独立したリスク因子であると考えられている。また、過度の線維化を伴ったNASH患者40人の肝生検組織中によって*P. gingivalis*の存在が確認された。NAFLD患者(150人)における*P. gingivalis*の検出率は、非NAFLD患者(60人)に比較して有意に高く(46.7% vs 21.7%)、NASH患者(102人)においても同じく*P. gingivalis*の検出率が有意に高い(52%, OR 3.9)ことが示されている。さらには、症例集積研究として、3か月間にわたる非外科的歯周治療を10人の歯周病合併NAFLD患者に対して行うことにより、肝機能検査値(血清AST, ALT)が改善した¹⁰⁾。以上のことから、NAFLD患者で*P. gingivalis*の感染陽性の歯周病は、NAFLD進行のリスク因子である可能性がある。また、歯周治療は、NAFLD患者の管理において、有用な支持療法と成りうる可能性が示唆された。今後、より大規模な多施設研究により、NAFLD患者の

歯周治療による効果の検証が必要と考えられる⁶⁾。

文献検索ストラテジー (その1)

Seq.	terms and strategy	hits
#1	(periodontal disease [MeSH Terms]) OR periodontitis [MeSH Terms]	71,294
#2	fatty liver [MeSH Terms]	19,890
(注 : fatty liver は MESH において non-alcoholic fatty liver disease の上位概念)		
#3	(fatty liver [MeSH Terms]) AND ((periodontal disease [MeSH Terms]) OR periodontitis [MeSH Terms])	11
(PubMed)		

文献リスト (上記の 11 文献)

1. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol.* 2014 Jan ; 36 (1) : 115-32. doi : 10. 1007/s00281-013-0404-6. Epub 2013 Dec 14. Review. PubMed PMID : 24337650.
2. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, Inubushi T, Ao M, Ouhara K, Hisatune J, Kurihara H, Sugai M, Hayes CN, Nakahara T, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, Takata T. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol.* 2013 Nov ; 48 (11) : 1259-70. doi : 10. 1007/s00535-012-0738-1. Epub 2013 Jan 11. PubMed PMID : 23307045.
3. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanou T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012 Feb 16 ; 12 : 16. doi : 10. 1186/1471-230X-12-16. PubMed PMID : 22340817 ; PubMed Central PMCID : PMC3305584.
4. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand.* 2010 Jan ; 68 (1) : 27-33. doi : 10. 3109/00016350903291913. PubMed PMID : 19878045.
5. Yamamoto T, Tomofuji T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T. Effects of topical application of lipopolysaccharide and proteases on hepatic injury induced by high-cholesterol diet in rats. *J Periodontol Res.* 2010 Feb ; 45 (1) : 129-35. doi : 10. 1111/j. 1600-0765. 2009. 01212. x. Epub 2009 Jul 8. PubMed PMID : 19602105.
6. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Azuma T, Tamaki N, Irie K, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauuchi M, Takata T. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats. *Acta Odontol Scand.* 2009 ; 67 (4) : 200-5. doi : 10. 1080/00016350902794818. PubMed PMID : 19301160.
7. Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol.* 2007 Oct ; 78 (10) : 1999-2006. PubMed PMID : 17916001.
8. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007 ; 43 : 254-66. Review. PubMed PMID : 17214843.
9. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol.* 2006 Jul ; 8 (3) : 89-95. PubMed PMID : 16865998.
10. Sarnowska I. [Experimental and clinical studies on the correlation between periodontal disease and diabetes, cirrhosis, hepatic steatosis and low gastric acidity]. *Czas Stomatol.* 1985 Aug ; 38 (8) : 547-50. Polish. PubMed PMID : 3869911.
11. Mullick FG, Drake RM, Irely NS. Morphologic changes in adverse drug reactions in infants and children. *Hum Pathol.* 1977 Jul ; 8 (4) : 361-78. PubMed PMID : 302237.

文献検索ストラテジー (その2)

Seq.	terms and strategy	hits
#1	(periodontal disease [MeSH Terms]) OR periodontitis [MeSH Terms]	71,294
#2	(non-alcoholic fatty liver disease) OR non-alcoholic fatty liver disease [MeSH Terms]	6,102
#3	((periodontal disease [MeSH Terms]) OR periodontitis [MeSH Terms]) AND ((non-alcoholic fatty liver disease) OR non-alcoholic fatty liver disease [MeSH Terms])	4

(PubMed)

文献リスト (上記の4文献)

1. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol.* 2014 Jan ; 36 (1) : 115-32. doi : 10. 1007/s00281-013-0404-6. Epub 2013 Dec 14. Review. PubMed PMID : 24337650.
2. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, Inubushi T, Ao M, Ouhara K, Hisatune J, Kurihara H, Sugai M, Hayes CN, Nakahara T, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, Takata T. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol.* 2013 Nov ; 48 (11) : 1259-70. doi : 10. 1007/s00535-012-0738-1. Epub 2013 Jan 11. PubMed PMID : 23307045.
3. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012 Feb 16 ; 12 : 16. doi : 10. 1186/1471-230X-12-16. PubMed PMID : 22340817 ; PubMed Central PMCID : PMC3305584.
4. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand.* 2010 Jan ; 68 (1) : 27-33. doi : 10. 3109/00016350903291913. PubMed PMID : 19878045.

参考文献

1. 松浦文三, 恩地森一. 糖尿病とNAFLD. 西原利治編, 医学の歩み 別冊 NAFLDのすべて. 医歯薬出版, 東京, 2006 : 55-8.
2. 松本悦子. NASH (非アルコール性脂肪肝炎) の最前線. 日本内科学会誌. 2012 ; 101 (8) : 2316-21.
3. Yatsuji S. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alkoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 24 : 248-54.
4. 和田孝一朗. 非アルコール性脂肪肝炎発症のリスクファクターとしての口腔内細菌. 臨床薬理. 2011 ; 42 : 67-8.
5. Husso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010 ; 52 : 79-104.
6. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol.* 2014 ; 36 (1) : 115-32.
7. Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol.* 2007 ; 78 (10) : 1999-2006.
8. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, Inubushi T, Ao M, Ouhara K, Hisatune J, Kurihara H, Sugai M, Hayes CN, Nakahara T, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, Takata T. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol.* 2013 ; 48 (11) : 1259-70.
9. Yamamoto T, Tomofuji T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T. Effects of topical application of lipopolysaccharide and proteases on hepatic injury induced by high-cholesterol diet in rats. *J Periodontol Res.* 2010 ; 45 (1) : 129-35.
10. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012 ; 12 : 16.
11. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Azuma T, Tamaki N, Irie K, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats. *Acta Odontol Scand.* 2009 ; 67 (4) : 200-5.
12. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Re-

- relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. Acta Odontol Scand. 2010 ; 68 (1) : 27-33.
13. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. N Engl J Med. 1998 ; 339 : 482-3.
14. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzaki M, Ohsima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. J Int Acad Periodontol. 2006 ; 8 : 89-95.

関係論文の構造化抄録

- 1) Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 2012 ; 12 : 16.

目 的：NAFLDと歯周病の主要原因である *P. gingivalis* 感染との関連性について調べる。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

研究施設：横浜市立大学，大阪大学，奈良市立病院

対象患者：社会経済的層が類似している日本人のNAFLD患者150人(102人NASH, 48人NAFL)，対照群として非NAFLD 60人

調査項目：全身状態の評価→空腹時血糖値，肝機能項目(AST, ALT, γ -GTP, ChoE, Alubmin)，脂肪関連項目(TG, HDL, LDL)

結 果：NAFLDおよびNASH患者における *P. gingivalis* 感染者は，非NAFLDおよびNASH患者よりも有意に高かった。NAFLD患者において，非外科的歯周病治療を3か月行った結果，AST, ALTの値を回復させた。

結 論：高病原性タイプの *P. gingivalis* への感染は，NAFLDおよびNASHを発症，進行させるさらなるリスクファクターとなる可能性が示唆された。(レベル3)

- 2) Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. Acta Odontol Scand. 2010 ; 68 (1) : 27-33.

目 的：日本人大学生を対象として，肝機能異常におけるALTと歯周炎の関連を調べる。

研究デザイン：横断研究

研究施設：岡山大学

対象患者：岡山大学の健康診断を受診した学生(2,225人 {男1,264人，女961人}，平均年齢 18.6 ± 2.1 歳)

調査項目：全身状態の評価→BMI，血清ALT値，総コレステロール値，血圧(mmHg)，赤血球，脈拍，尿検査

口腔状態の評価→プロービング値(mm)，ブリーディング値(%)

結 果：男性では血清ALTとBMIが，歯周炎と有意な関連を示した。女性に関してはBMIが歯周炎と有意な関連を示した。ヘモグロビン・血圧・尿

データには歯周炎と有意な関連は認められなかった。血清 ALT レベルが高い男性は、低い男性に比べて歯周炎を有する傾向が有意に高く、女性に関しては体重の重い肥満型の女性の方が歯周炎を有する傾向が有意に高い結果を得た。

結 論：ALT 値の上昇は、健康な若い男性の歯周炎における潜在的な指標になり得る。
(レベル4)

- 3) Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. J Int Acad Periodontol. 2006 ; 8 (3) : 89-95.

目 的：健康な日本人女性を対象に、歯周炎と肝機能の関係を調べる。

研究デザイン：横断研究

研 究 施 設：福岡県立大学ヘルスプロモーション実践研究センター

対 象 患 者：1995年5月から1997年4月の間にヘルスプロモーションプログラムに参加した健康な女性172人(20歳～59歳，平均年齢 40.9 ± 11.4 歳)

調 査 項 目：全身状態の評価→BMI，体脂肪率，空腹時血糖値，HbA1c
肝機能項目(血清 AST 値，血清 ALT 値，AST/ALT 比，LDH， γ -GTP，ALP，コリンエステラーゼ，ビリルビン)
脂肪関連項目(総コレステロール値，トリグリセリド，HDL コレステロール，LDL コレステロール)
口腔状態の評価→上下左右第一，第二大臼歯(8歯)および右上・左下中切歯(2歯)のプロビング値(mm，6点法)を測定。

結 果：歯周炎の発現は血清 AST，血清 ALT，コリンエステラーゼの上昇に伴い，有意に増加する傾向にあった。

結 論：日本人女性において脂肪肝が歯周炎と相関性を有することが示唆された。
(レベル4)

2 細胞・分子レベルのメカニズム

1 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム

1. 糖尿病と歯周病の関連性

糖尿病と歯周病の間には双方向の関連性があると言われる¹⁾。すなわち糖尿病が歯周病の進行を促進し、一方こうして重症化した歯周病が逆に糖尿病の病態に負の影響を及ぼすといったいわゆる two-way relationship 説である。このうち、歯周病の進行促進因子としての糖尿病の関わりについては既に膨大な報告があることから、ここではむしろ後者のメカニズムについて概説する。

1) 臨床介入研究が示唆すること

歯周炎症はインスリン抵抗性を惹起し²⁾、ヘモグロビン A1c の悪化に関与すること³⁾、従って重度歯周炎を合併した2型糖尿病患者に対して炎症を極力低下させるような歯周治療でヘモグロビン A1c が改善すること⁴⁾が示唆されている。高感度C-反応タンパク (CRP) の上昇に代表される生体の炎症は、膵ベータ細胞機能 (インスリン分泌能) よりもむしろインスリン抵抗性に影響を及ぼすことが明らかにされている⁵⁾。つまり、重度歯周炎によって惹起される炎症は、高感度CRPを上昇させるに足る炎症反応を成体に波及し、インスリン抵抗性に影響を与えるものと考えられる。一方で、ヘモグロビン A1c の改善に及ぼす歯周治療の効果に否定的な論文も存在する⁶⁾。この違いを理解する上で、歯周炎症によってなぜインスリン抵抗性が惹起されるのかを理解することが重要である。インスリンに反応し、糖を細胞内に取り込む細胞は、骨格筋、脂肪細胞、肝細胞に限られる。よって重度歯周炎はこれらいずれかの細胞におけるインスリン応答性の糖取り込みを阻害すると考えられる。2型糖尿病患者に対する歯周治療の効果を検討したヒロシマスタディでは、高感度CRPが上昇し歯周治療で低下した被験者においてのみ、ヘモグロビン A1c の改善が認められ、臨床的に類似の歯周炎であっても生体に炎症が波及した高感度CRP上昇群は、低値群に比べ体格指数が有意に高いことが分かっている。といっても決して重度肥満ではなく、低値群の体格指数が23kg/m²前後であるのに比べ、高値群のそれは25kg/m²前後である⁴⁾。つまり、生体に炎症が波及しやすい患者層はより脂肪組織が成熟している群であると考えられる。したがって歯周炎症によるインスリン抵抗性は脂肪組織や近傍の肝臓で惹起されると考えられる。一方、ヘモグロビン A1c の改善に及ぼす歯周治療の効果に否定的な結果となった米国における介入研究の被験者の平均体格指数は35kg/m²前後と高度の肥満である⁶⁾。肥満そのもので炎症が惹起されることから、このような高度肥満患者層では歯周病による炎症反応が肥満に伴う炎症で完全にマスクされていると想定される⁷⁻⁹⁾。以上から、歯周病による影響は何らかの形で脂肪組織に波及しており、歯周炎症はいわゆる門脈域で増幅されている。

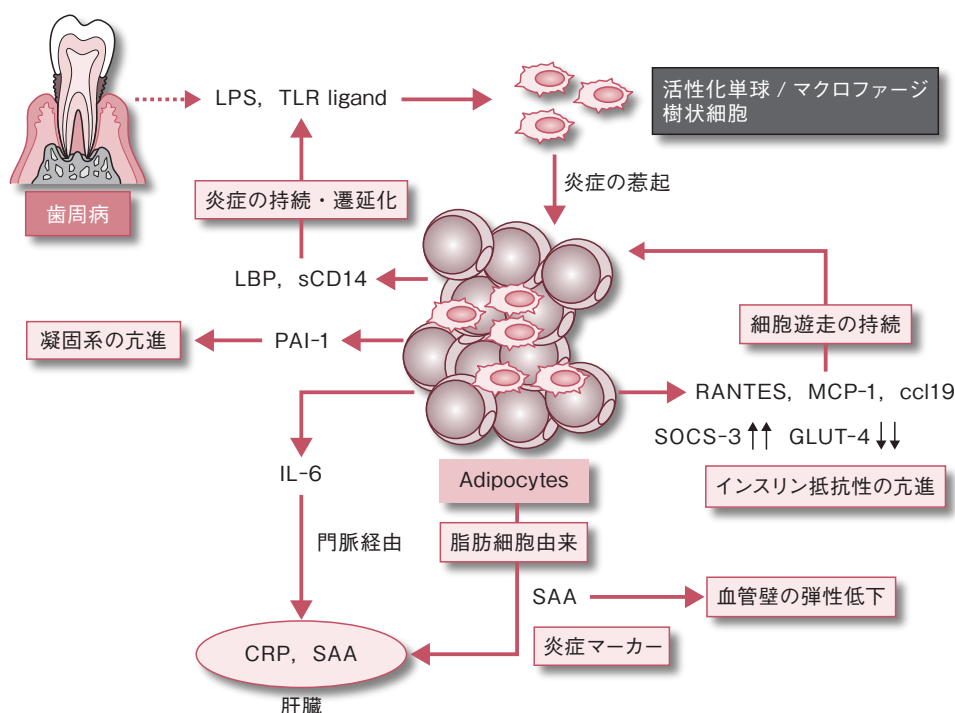


図 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム

2) 歯周炎症が門脈域で増幅される想定メカニズム

前述したように歯周炎症は内臓脂肪組織で増幅されると考えられる。成熟脂肪組織がメタボリックシンドロームの成因に深くかかわる一連のアディポカインを産生することはよく知られている。一方、近年脂肪組織にはマクロファージを中心とした多量の炎症性細胞浸潤が観察され、浸潤炎症細胞と脂肪細胞の相互作用によってアディポカインの産生性がより亢進するとした脂肪細胞-マクロファージ相互作用説が提唱され注目されている。そこで筆者らは、歯周感染によって活性化された免疫担当細胞が脂肪組織に浸潤し、脂肪組織における炎症をより増強するのではとの仮説を設け、検討を行った。まず、脂肪細胞とマクロファージの共培養系を確立し、これらの細胞を低濃度の細菌内毒素 (LPS) で刺激したところ、interleukin (IL)-6やmonocyte chemotactic protein (MCP)-1の産生性が著しく上昇することを見出した¹⁰⁾。IL-6は肝細胞からのCRP産生を誘導する代表的なサイトカインであり、MCP-1は単球/マクロファージ系の細胞に対するケモカインである。したがって、ひとたび脂肪組織にマクロファージ浸潤が起き炎症が惹起されると、多量のIL-6が産生され門脈経路で肝臓に流入しCRPを産生させ、さらに活性化単球やマクロファージの遊走が促進されることが想定される。このとき、IL-6やMCP-1の主な産生細胞は脂肪細胞であると考えられたことから、この状況下で脂肪細胞において発現変動する分子群について網羅的な解析を試みた¹¹⁾。その結果、LPS存在下でマクロファージと共存する脂肪細胞ではインスリン抵抗性がより増悪すると考えられるような現象 (GLUT-4遺伝子の著明な発現低下やインスリンシグナルを阻害するSOCS-3遺伝子の発現上昇)、LPSシグナルをより増強させると考えられる現象 (LPS結合タンパクやCD14分子の遺伝子ならびにタンパク発現の亢進) が観察された^{11,12)}。さらに、凝固系の亢進に関わるplasminogen activator inhibitor-1遺伝子が上昇し、血管壁の弾性低下を促すとされるserum amyloid Aの遺伝子ならびにタンパク発現が亢進したことから、動脈硬化や虚血性疾患のリスク亢進に関与する分子も変動することが考えられた。つまり、歯周炎症で活性化された単球/マクロファージ系細胞が脂肪組織に浸潤

することで、炎症がより亢進しインスリン抵抗性の増悪、動脈硬化リスクの亢進がもたらされることが示唆された。

3) 動物モデルから考察する歯周炎症の増幅ルート

これまでの検討から、歯周病で惹起される軽微な炎症が脂肪組織で増幅すると想定すると、臨床的に観察される現象がうまく説明できる。では、実際に歯周病感染に伴う炎症はどのようにして脂肪組織に波及するのであろうか。歯周病にともなう感染は、腸管壁¹³⁾やポケット底部(超上部消化管とも定義できる)を介して免疫担当細胞を活性化する。こうして活性化された免疫細胞の一部はリンパ管や末梢血中に入り循環するとともに、一部はリンパ節にホーミングする。前述したように成熟した炎症脂肪組織では、多くの炎症関連遺伝子の発現変動が観察される。特にそのうちの多くは免疫細胞の遊走に関わるいわゆるケモカインである。LPS存在下でマクロファージと共培養した脂肪細胞ではMCP-1¹⁰⁾、RANTES^{12,13)}といったケモカインの発現が著明に亢進する。これら一連のケモカインには成熟樹状細胞の所属リンパ節へのホーミングに係るccl19遺伝子も含まれることが見出されている。樹状細胞も単球系細胞の一種であるが、とりわけmotilityの激しい細胞であり、炎症局所から容易に循環血中に流入する。したがって炎症脂肪組織でccl19が高発現するとすれば、成熟樹状細胞は容易に脂肪組織に浸潤すると予想される。そこで、筆者らはccl19の受容体であるCCR7の遺伝子を欠損させたマウスを用いた検討を行った¹⁴⁾。興味深いことにこのマウスは、高脂肪食負荷下で飼育しても、食餌摂取量にコントロールマウスとの違いはないものの、脂肪組織での炎症が惹起されず肥満を回避すること、したがって耐糖能が正常に保たれ、脂肪肝や異常脂質血症様の症状も呈さないことが明らかとなった¹⁴⁾。本マウスが何故食餌摂取量に差はないにもかかわらず、肥満を回避するのかを究明することは重要な課題である。本マウスを寒冷条件下に置いても体温低下が観察されなかったことから、ccl19欠損マウスは熱産生が亢進しており、摂取したエネルギーが効率的に熱エネルギーに変換され放散された結果、肥満を回避したものと考えられた。つまり、成熟樹状細胞浸潤でもたらされる脂肪組織の炎症は、インスリン抵抗性や動脈硬化リスク亢進のみならず、エネルギー代謝にも影響を与え肥満を助長する方向に作用する可能性も考えられることから、この詳細な分子基盤をさらに検討することは歯周炎症をエネルギー代謝との関連性の面から考える上で興味深い課題である。

以上から、歯周病による局所の炎症反応は免疫担当細胞を活性化し、その一部が脂肪組織に浸潤することで臨床的に観察される病態形成に関与することが予想される。また、日本人糖尿病患者の多くは昔に比べ体格指数が上昇したとはいえ、多くは欧米で定義されている肥満からは程遠く、せいぜい過体重の状態であり¹⁵⁾、このような状況では歯周炎症の影響をむしろ受けやすいと考えることができる。それ故、糖尿病患者に対する歯周治療では生体の炎症を極力低下させるような治療を施すことが重要といえる。

参考文献

1. Grossi SG, Genco RJ : Periodontal disease and diabetes mellitus : a two-way relationship. *Ann Periodontol*, 3 : 51-61, 1998.
2. Demmer RT, Squillaro AS, Papapanou PN, Rosenbaum M, Friedewald WT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M : Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance : results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 35 : 2235-42, 2012.
3. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T : Periodontal status and A1C change : longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes care* 33 : 1037-43, 2010.
4. Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F : Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics : results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract* 100 : 53-60, 2013.
5. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM : Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 108 : 1822-30, 2003.
6. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY : The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis : a randomized clinical trial. *JAMA* 310 : 2523-32, 2013.
7. Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y : *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 25 : 1888, 2002.
8. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S : Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Intern Med* 139 : 1172-9, 2003.
9. Borgnakke WS, Chapple ILC, Genco RJ, Armitage G, P. Bartold M, D'Aiuto F, Eke PI, Giannobile WV, Kocher T, Kornman KS, Lang NP, Madianos PN, Murakami S, Nishimura F, Offenbacher S, Preshaw PM, Rahman A, Sanz M, Slots J, Tonetti MS, Van Dyke TE : The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the Journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid based Dent Pract* 3 : 127-32, 2014.
10. Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Yoshizawa S, Iwata H, Kokeguchi S, Takashiba S, Nishimura F : Macrophage-adipocyte interaction : Marked IL-6 production by co-cultures stimulated with LPS. *Obesity* 15 : 2549-52, 2007.
11. Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Asano T, Li Y, Abiko Y, Nishimura F : DNA microarray analyses of genes expressed differentially in 3T3-L1 adipocytes co-cultured with murine macrophage cell line RAW 264.7 in the presence of the toll-like receptor 4 ligand bacterial endotoxin. *Int J Obese* 32 : 1725-9, 2008.
12. Nakarai H, Yamashita A, Nagayasu S, Iwashita M, Kumamoto S, Ohyama H, Hata M, Soga Y, Kushiyaama A, Asano T, Abiko Y, Nishimura F : Adipocyte-macrophage interaction may mediate LPS-induced low-grade inflammation : potential link with metabolic complications. *Innate Immun* 18 : 164-70, 2012.
13. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Yamazaki K. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep* 4 : 4828. doi : 10.1038/srep04828, 2014.
14. Sano T, Iwashita M, Nagayasu S, Yamashita A, Shinjo T, Hashikata A, Asano T, Kushiyaama A, Ishimaru N, Takahama Y, Nishimura F. Protection from diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking CCL19-CCR7 signaling. *Obesity* 23 : 1460-71, 2015.
15. Mandavilli A, Cyranoski D : Asia's big problem. *Nat Med* 10 : 325-7, 2004.

2 歯周炎と動脈硬化症の関連メカニズム

歯周炎を有する動脈硬化症患者において、血管病変部から歯周病原細菌 DNA が検出されること、歯周炎患者血中では動脈硬化症のリスクマーカーと考えられている CRP、IL-6 等の炎症マーカーの上昇が認められ、動脈硬化病変、歯周炎病変いずれにおいても細菌 GroEL 分子と相溶性の高い熱ショックタンパク 60 (Heat-shock protein ; HSP60) に対する反応が亢進していることから、(A) 病原細菌あるいは細菌産生物が血管内皮細胞や平滑筋細胞などの血管構成細胞を傷害する、(B) 病変局所で産生された、あるいは感染によって全身的に上昇した炎症性サイトカイン・メディエーターが血管に炎症性変化を誘導する、(C) 病原細菌に対する免疫応答が分子相溶性によって血管傷害を誘発する、が主要な病因と考えられている¹⁾。

1. 歯周病原細菌の血管への影響

1) 動脈病変における歯周病原細菌の検出

Porphyromonas gingivalis は血管内皮細胞に侵入する能力を備えていることが報告されている²⁾。*P. gingivalis* 以外にも動脈硬化病変からは様々な歯周病原細菌の遺伝子が検出されている^{3,4)}。また、血管内皮細胞と *P. gingivalis* あるいはその菌体成分を共培養すると、接着分子の発現が上昇し、ケモカイン interleukin (IL)-8, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 の産生が亢進することも明らかになっている⁵⁾。これら接着分子を介した血液細胞の動脈組織内への浸潤は動脈硬化病変の成立に重要である。

2) 歯周病原細菌の動脈病変局所への運搬方法、経路

歯周ポケット内の細菌が血管病変部へ運搬されるメカニズムとして、血中に侵入した細菌が単球に取り込まれて病変部に運ばれる⁶⁾、あるいは歯周組織の骨髄系樹状細胞に取り込まれた細菌が血流を介して血管病変部へ運ばれる⁷⁾という経路が考えられている。さらに、血管病変部からは腸内細菌群に属する細菌や歯周病原細菌以外の口腔細菌が高頻度に検出されたことから、歯周ポケット以外の経路も考えられる⁸⁾。

3) 血管疾患患者の歯周病の重症度について

対照群を設定した比較研究において、動脈疾患患者群はその既往のない群と比較して歯周病の重症度が高く、*P. gingivalis* や *T. denticola* などの歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価も高値であり、血中の IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカイン値も高値であったと報告されている⁹⁾ことから歯周病において歯周病原細菌に関わる免疫・炎症反応が血管疾患に関わる可能性が考えられる。

2. 歯周炎の全身の炎症マーカーに及ぼす影響

歯周炎に罹患した歯肉組織では炎症性サイトカインの産生が上昇していることが歯肉における遺伝子発現解析や歯肉溝浸出液の解析から明らかにされている^{10,11)}。また、歯周炎患者血清中の高感度 C-reactive protein (CRP) の値は健常者のそれと比較して上昇していることも報告されている¹²⁾。高感度 CRP は全身の炎症マーカーであるばかりでなく冠動脈疾患のリスクマーカーとして有用であることが判明している¹³⁾。さらに近年、CRP そのものが血

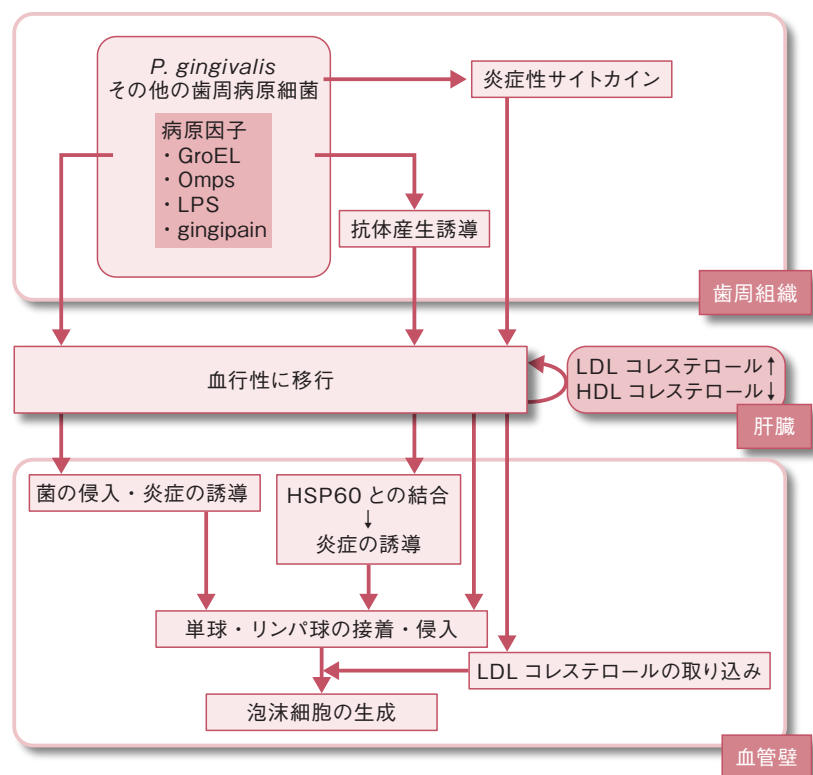


図 動脈硬化症における歯周病原細菌の影響

管内皮機能を障害することも明らかにされた¹⁴⁾。CRPは主として肝臓においてIL-6によってその産生が誘導されるが、歯周炎患者ではIL-6のレベルが健常者と比較して有意に高いことから、歯周病原細菌感染によってIL-6産生が亢進し、結果としてCRPの上昇を誘導すると思われる。

CRPの上昇はすべての歯周炎患者において認められる訳ではなく、日本人において冠動脈疾患イベントのリスクを有意に上昇させると報告されている1mg/Lを超える集団¹⁵⁾はおよそ25%であり、これらの患者では歯周治療によってCRP値が有意に低下することが報告されている¹⁶⁾。この集団ではIL-6の値も有意な変動を示していることから、歯周病原細菌感染によって全身的な炎症状態を高めやすい何らかの遺伝的背景を持つ集団が存在することが示唆される。おそらく同様なことは他の感染症でも見られると考えられるが、今後詳細に解明する必要がある。

3. 歯周炎によるHSP60応答性の誘導と動脈硬化症

動脈硬化症と感染症を結びつけているメカニズムの一つとして分子相同性の存在がある。これはある細菌成分に対する免疫応答が血管内皮細胞に発現する菌体と類似の宿主成分に対しても生ずる結果、内皮の機能を傷害するというものである。中でもHSP60については *Chlamydia pneumoniae* を中心に多くの報告がある¹⁷⁾。HSP60は原核生物から真核生物まで進化の過程において非常に良く保存された分子シャペロンで、熱、微生物感染、サイトカインなどで発現上昇する。その一方で高い免疫原性を持つタンパクである¹⁸⁾。歯周炎患者末梢血T細胞をヒトHSP60および相同分子である *P. gingivalis* GroELで刺激した際に特異的増殖反応を誘導すること、増殖したクローンのいくつかは刺激物質の違いに関わらず同じT

細胞レセプター遺伝子を使用していること、さらにこれらと同じクローンが歯周炎局所に浸潤していることが報告されている¹⁹⁾。さらに *P. gingivalis* GroEL に特異的な T 細胞が動脈瘤組織に浸潤していることも報告されている³⁾。また、歯周炎患者では抗 HSP60 抗体、抗 *P. gingivalis* GroEL 抗体が健常者と比較していずれも高く、両者は互いに交差反応性を持つことも明らかになっている²⁰⁾ (図)。ApoE^{-/-}マウスを使って腹腔から *P. gingivalis* を免疫した実験では動脈硬化病変部に HSP60 の発現が認められ、病変サイズは血中の抗 *P. gingivalis* GroEL 抗体のレベルと相関していたことも報告されている²¹⁾。これらのことは歯周炎においても *P. gingivalis* GroEL と HSP60 の分子相同性が動脈硬化症に関連することを示唆する。

4. 実験的歯周炎モデルにおける解析

臨床疫学的には両疾患の関連を示唆する多くのデータが蓄積しているが、臨床サンプルでの解析には限界があり、因果関係を解析するには適切なモデルが必要になる。高コレステロール血症を自然発症する ApoE^{+/-}マウスにおいて通常食と高脂肪食、*P. gingivalis* の血管内接種の有無で比較した実験では、通常食と比較して高脂肪食で、感染なしと比較して感染ありでは近位大動脈の横断切片においてそれぞれ有意に大きな動脈硬化病変が認められ、高脂肪食を与え、感染させた群で最大であった。さらに感染24週においては病変部のみならず、肝臓、心臓の組織から *P. gingivalis* の DNA が検出されている²²⁾。ApoE^{-/-}マウスに口腔から *P. gingivalis* を感染させたモデルにおいて動脈硬化病変のサイズに加え、血清マーカー、内皮細胞における接着分子並びに組織因子発現を解析した研究では、感染群で病変サイズの拡大、血清 IL-6 レベルの上昇が認められ、病変のサイズと IL-6 レベルには正の相関が見られた。また、血管では Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) と Tissue factor の発現上昇を認めた。しかしながら、動脈硬化症のリスクと関連する脂質レベルには変動はなかったと報告している²³⁾。同様に ApoE 変異マウスと通常マウスを用いた *P. gingivalis* 口腔感染モデル実験で、血管の炎症関連遺伝子発現の上昇と肝臓における HDL コレステロール生成に係る Liver-X-receptor の発現抑制と血中 HDL コレステロールの低下が誘導されることが示された²⁴⁾。これらの論文から、*P. gingivalis* 感染が全身的炎症マーカーの上昇、血管での炎症の促進、脂質代謝異常の誘導に関与することが明らかになった。しかし、マウス口腔感染モデルでは菌血症や強い歯肉の炎症が認められないことから、全身的な変化を誘導する生物学的メカニズムについては依然として明らかになっていない。

参考文献

1. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and Atherosclerosis : Emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999 ; 100 : e20-8.
2. Dorn BR, Dunn WA, Jr. , Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 5792-8.
3. Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004 ; 19 : 160-7.
4. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004 ; 28 : 553-8.
5. Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, et al. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2007 ; 190 : 271-81.
6. Suwatanapongched P, Surarit R, Srisatjaluk R, Offenbacher S. Translocation of *Porphyromonas gingivalis* infected monocytes and associated cellular responses. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010 ; 28 : 192-9.
7. Carrion J, Scisci E, Miles B, et al. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 2012 ; 189 : 3178-87.
8. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Abesha-Belay E, Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol* 2014 ; 6.
9. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 ; 35 : 153-8.
10. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol* 2006 ; 144 : 35-40.
11. Yamazaki K, Nakajima T, Kubota Y, Gemmell E, Seymour GJ, Hara K. Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 1997 ; 12 : 281-7.
12. Paraskevas S, Rosema NA, Versteeg P, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. The additional effect of a dentifrice on the instant efficacy of toothbrushing : a crossover study. *J Periodontol* 2007 ; 78 : 1011-6.
13. Ridker PM, Cook NR. Biomarkers for prediction of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1472-1473 ; author reply 1474-5.
14. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005 ; 96 : 714-6.
15. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese : the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 ; 28 : 1385-91.
16. Nakajima T, Honda T, Domon H, et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res* 2010 ; 45 : 116-22.
17. Pockley AG. Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002 ; 105 : 1012-7.
18. Ueki K, Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor- α in monocyte-derived macrophage : possible role in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 127 : 72-7.
19. Yamazaki K, Ohsawa Y, Tabeta K, et al. Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infect Immun* 2002 ; 70 : 2492-501.
20. Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 120 : 285-93.
21. Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM, Seymour GJ. Anti-*P. gingivalis* response correlates with atherosclerosis. *J Dent Res* 2007 ; 86 : 35-40.
22. Li L, Messas E, Batista EL, Jr. , Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002 ; 105 : 861-7.
23. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, et al. Oral Infection With a Periodontal Pathogen Accelerates Early Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 1405-11.
24. Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K, et al. Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. *PLoS ONE* 2011 ; 6 : e20240.

3 歯周病と早産・低体重児出産

1. 通常の出産開始のメカニズム

妊娠は、妊娠黄体でのプロゲステロン産生促進に関わるヒト絨毛性ゴナドトロピン、胎児の発育・成長に関わるヒト胎盤性ラクタゲン、妊娠維持・頸管熟化に関わるエストロゲン・プロゲステロンなど、様々なホルモンの働きによって維持されている。通常の出産開始では、妊娠末期になると母胎や胎児の変化によって、プロスタグランジン (PG), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)- 1β のような炎症性物質、オキシトシンなどのホルモン、タンパク分解酵素の産生が上昇し、それによって頸管熟化や子宮収縮が促され、分娩・出産に至る。

早産は妊娠37週未満での出産、低体重児出産は新生児の体重が2,500g未満での出産と定義されている。早産・低体重児出産での新生児には、身体的・知能的な障害を併発する可能性も指摘されている¹⁾。羊水は、本来、無菌的な環境であり、正常に出産した妊婦における子宮内感染の頻度は1%未満との報告がなされている²⁾。胎児は、子宮中の羊水内で成長するため、羊水・羊膜への細菌感染は、早産や胎児の発育不全の原因のひとつとなる。子宮内部への細菌感染が認められた妊婦は、早産・低体重児出産のリスクが非常に高いと考えられている。

2. ヒト対象の研究報告から推測される、歯周病が早産・低体重児出産に影響を及ぼすメカニズム

これらの早産・低体重児出産のリスクファクターとしては、年齢、人種、喫煙、妊娠性糖尿病などの全身的な因子と、多胎、短い子宮頸管、細菌性膣炎などの局所的な要因が知られている。しかし、早産・低体重児出産に関しては、未だ全てが解明されておらず、影響を及ぼす因子の一つとして、口腔内からの感染、また慢性炎症としての歯周病が注目を集めている。

ヒトを対象にした歯周病と妊娠に関する研究は多数報告されているが、2013年行われたメタアナリシスでは、歯周病は強くはないが独立して出産結果に影響する要因である、と結論付けられている³⁾。

1) 歯周病原細菌の影響に関する報告

歯周病が出産に影響するメカニズムとして、細菌が直接血液中に侵入する菌血症が考えられる。歯周病によってポケットが形成されると、プラークに対する炎症/免疫反応の結果、ポケット内壁に微小潰瘍が形成され、細菌が体内に侵入する入口となる⁴⁾。細菌は口腔内のこの潰瘍から、離れた臓器に到達し、2次感染を引き起こすと考えられている。子宮・羊水、胎盤、羊膜などの産科器官の感染は、早産・低体重児出産のリスクとなることから、これらの細菌の影響は無視出来ない。

本邦においては、Hasegawaらが、切迫早産(妊娠22週以降37週未満の時期に、規則的な子宮収縮と頸管熟化がみられ、早産の危険性が高い状態)であった妊婦は正期産であった妊婦と比較して、口腔内のBOP(+)の部位、PII、CALが3mm以上の部位が有意に多かったこと、また、歯肉縁下プラーク中の *Tannerella forsythia* の占める割合が早産の妊婦では高いことを報告した⁵⁾。Yeらは、早産であった妊婦からは、口腔内の *Porphyromonas gingiva-*

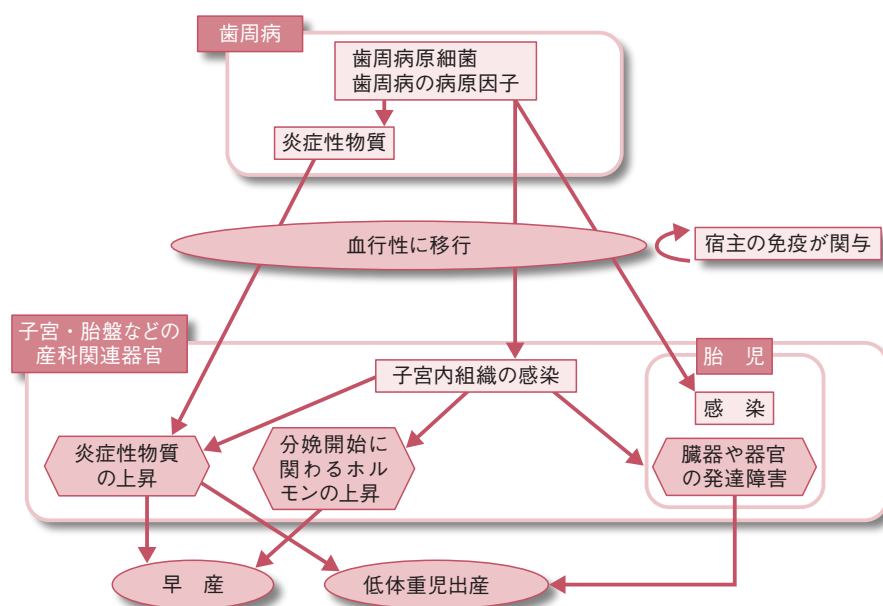


図 歯周病と早産・低体重児出産との関連において想定されるメカニズム

lis が有意に高頻度で検出されたことを報告している⁶⁾。海外でも、妊婦の羊水から *P. gingivalis* が検出され、かつ同じ妊婦の歯周ポケット中のプラークサンプルからも *P. gingivalis* が検出されたこと⁷⁾、絨毛膜羊膜炎で早産であった妊婦の臍帯から *P. gingivalis* が検出されたこと⁸⁾ が報告されている。これらの研究結果から、歯周病原細菌が胎盤や羊水、臍帯などに定着する可能性が示されている。

2) 歯周病による炎症性物質の影響に関する報告

歯周病変局所における炎症反応で産生された炎症性物質による血中の炎症性物質 (IL-1, IL-6, TNF- α などのサイトカイン, ケモカインや PG) の濃度上昇が出産に影響するメカニズムも考えられている。IL-1, IL-6, TNF- α などのサイトカイン, ケモカインの上昇は子宮内でのタンパク質分解酵素の分泌を促進し、頸管熟化や子宮収縮を引き起こし、早産を誘発している可能性が考えられる。また、PG は子宮収縮促進薬として用いられている薬剤であり、切迫早産もしくは早産といった出産異常に影響している可能性が考えられている⁴⁾。

Hasegawa らは、早産の妊婦では口腔内の炎症が強く、血清中の IL-1 β , IL-8 の濃度が高値であったことを報告している⁵⁾。羊水中の IL-6 および PGE₂ 濃度は、早産妊婦で高く、プラーク中の細菌総数と比例しているという報告⁹⁾ もあり、口腔内の感染から惹起された炎症が、羊水中のサイトカインに影響し、出産に影響を及ぼす可能性が示されている。

3) 歯周病原細菌に対する宿主の免疫応答に関する報告

Ye らは、習慣的流産、血栓を引き起こす抗リン脂質抗体症候群 (APS) における歯周病の関与に関する研究を行った。歯周病原細菌の感染によって上昇する抗体のひとつが APS に類似した症状を引き起こす可能性を示し、抗体の上昇が切迫早産および早産に関連していることを報告した⁶⁾。

歯周病原細菌に対する宿主の免疫の関与については、いくつか報告されている。Madianos らは、正常産妊婦の歯周病原細菌に対する IgG が早産妊婦と比較し高く、早産児の臍帯血の歯周病原細菌に対する IgM は、正常産の胎児と比較し高かったことを報告した¹⁰⁾。同様の

結果は、大規模研究でも報告されている¹¹⁾。つまり、歯周病原細菌に対する免疫反応による防御機構が弱い人は、歯周病原細菌の子宮内への移行につながり、早産・低体重児出産に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

3. *In vitro* 研究における解析

In vitro の研究は産科組織の細胞への *P. gingivalis* の影響を検討したものが多い。*P. gingivalis* LPS は trophoblast や血管内皮細胞からの TNF- α 、IL-1 β などのサイトカイン、IL-8、Monocyte Chemotactic Protein (MCP)-1 などのケモカインや PG の産生を促進する^{12,13)}。また、trophoblast や血管内皮細胞に *P. gingivalis* を感染させると、IL-1、IL-8¹⁴⁾、MCP-1¹⁵⁾ などが産生される。これらのサイトカイン/ケモカインは胎盤への自然免疫細胞の浸潤や炎症の成立に関わる。絨毛膜由来細胞を用いた研究では、*P. gingivalis* LPS と *Fusobacterium nucleatum* LPS 刺激による影響が分析され、*P. gingivalis* LPS と *F. nucleatum* LPS は Toll-like receptor (TLR)-2、TLR-4 を介して TLR-2 の発現を上昇させ、さらには、IL-6 の産生を上昇させることが示されている^{16,17)}。

一方で、trophoblasts¹⁸⁾ や血管内皮細胞¹⁵⁾ への *P. gingivalis* 感染実験では、アポトーシス誘導が確認され、胎盤機能低下や胎盤剝離に繋がる可能性が示唆されている。胎盤機能低下は胎児の成長を妨げる可能性もある。

4. 動物実験を用いた解析

LPS、細菌、IL-1 β 、TNF- α を腹腔内あるいは子宮内に直接投与した実験で、胎盤の炎症や早産が起こることが確認されているが、ヒト歯周炎のような慢性菌性感染を模倣したモデルを用いた動物実験はほとんどない。Offenbacher らのグループは *P. gingivalis* をウサギの皮下に接種し、母ウサギの肝臓、胎盤と仔ウサギの肝臓で *P. gingivalis* を遺伝子レベルで検出し、*P. gingivalis* は胎盤を介し胎児に感染することを示した¹⁹⁾。また、マウスを用いた同様の実験で、*P. gingivalis* 皮下接種によって胎児発育不全がみられた母マウスでは *P. gingivalis* の胎盤への波及と血清 TNF- α の上昇が起こると報告している²⁰⁾。近年、*P. gingivalis* の菌髄感染によって、ヒトと同様の歯根肉芽腫形成を伴う *P. gingivalis* 菌性感染マウスモデルが作成された。このマウスモデルでは、血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の有意な上昇を伴う全身性慢性炎症が起こり、有意な早産と胎児発育不全が誘導される。胎盤では *P. gingivalis* が遺伝子および蛋白レベルで検出され、*P. gingivalis* が血行性に胎盤へ移行することが明らかとなった。また、胎生 15 日目の感染胎盤では、羊膜の変性剝離（早期破水の兆候）、胎盤細胞の変性壊死（胎盤機能障害）と胎盤剝離が認められた。なお、感染胎盤では TNF- α 、IL-8、Cyclooxygenase-2 発現が著しく増強し、早産の発症に重要な役割を果たすことが確認された¹²⁾。

参考文献

1. WHO, International Classification of Diseases : manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death, ninth revision. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1977 : 307-9.
2. Kamel RM. The onset of human parturition. Arch Gynecol Obstet, 2010. 281 (6) : 975-82.
3. Ide M and PN. Papapanou, Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. J Periodontol, 2013. 84 (4 Suppl) : S181-94.
4. RC P. Pathobiology of periodontal diseases. Ann Periodontol, 1998. 3 : 108-20.
5. Hasegawa K, et al. Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. J Periodontol, 2003. 74 (12) : 1764-70.
6. Ye C, et al. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth. Arch Gynecol Obstet, 2013. 288 (1) : 65-72.
7. Leon R, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. J Periodontol, 2007. 78 (7) : 1249-55.
8. Katz J, et al. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. J Dent Res, 2009. 88 (6) : 575-8.
9. Dorthudak O, et al. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. J Clin Periodontol, 2005. 32 (1) : 45-52.
10. Madianos PN, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II : Maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol, 2001. 6 (1) : 175-82.
11. Ebersole JL, et al. Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis : relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. J Periodontol, 2009. 80 (6) : 953-60.
12. Ao M, et al. Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. PLoS One, 2015. 10 (8) : e0137249.
13. Hayashi C, et al. Review : Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection : bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. Mol Oral Microbiol, 2010. 25 (5) : 305-16.
14. Riewe SD, et al. Human trophoblast responses to *Porphyromonas gingivalis* infection. Mol Oral Microbiol, 2010. 25 (4) : 252-9.
15. Roth GA, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection and cell death in human aortic endothelial cells. FEMS Microbiol Lett, 2007. 272 (1) : 106-13.
16. Hasegawa-Nakamura K, et al. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. J Periodont Res, 2011. 46 (4) : 497-504.
17. Tateishi F, et al. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in chorionic tissues of high-risk pregnant women. J Clin Periodontol, 2012. 39 (5) : 417-24.
18. Inaba H, et al. Identification of signaling pathways mediating cell cycle arrest and apoptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* in human trophoblasts. Infect Immun, 2012. 80 (8) : 2847-57.
19. Boggess KA, et al. Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. Am J Obstet Gynecol, 2005. 192 (2) : 554-7.
20. Lin D, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. Infect Immun, 2003. 71 (9) : 5163-8.

4 歯周病原細菌が誤嚥性肺炎に関与するメカニズム

1. 誤嚥性肺炎の発症と重症化のメカニズム

誤嚥性肺炎の原因は、誤嚥を誘発する因子が複数あり、日本呼吸器学会の「医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン」¹⁾に纏められている。口腔細菌が関連する肺炎は、市中肺炎、慢性閉塞性肺炎、誤嚥性肺炎、そして人工呼吸器関連肺炎と幅広く、基本的には口腔常在菌が肺に経気管的に感染している。肺炎の直接的な原因とは見なされず抗菌治療の対象とはされないが、口腔細菌が肺胞内や肺胞洗浄液から検出されることから、口腔細菌が肺炎の病態に関与していることには疑いはない²⁻³⁾。

さらに、口腔細菌量を減少させる口腔衛生管理である『口腔ケア』によって高齢者や人工呼吸器装着中の患者の肺炎発症が減少するという臨床的な経験から、横断的臨床研究や症例対照研究が重ねられ、口腔細菌が肺炎の病態に関与するという事実が確かめられた。これらと前後して、口腔細菌と肺炎の関係に関する総説が1990年代後半から2000年代に米国歯周病学会の専門誌等に発表され、口腔ケアによって口腔細菌を減少させると肺炎の発症が減少するという介入研究が多く実施され、口腔ケアの重要性が認識されてきた。

2. 口腔関連誤嚥性肺炎への臨床的対応からの機序考察

こうした臨床研究と臨床への応用の発端は、ICUでの患者における無作為化対照二重盲験臨床試験にある⁴⁾。中咽頭局所へポリミキシンB、ネオマイシン、そしてバンコマイシンの3種混合物を塗布するによって、肺炎の発症が減少したことが示された。その際に、グラム陰性細菌と黄色ブドウ球菌の量が減少しており、この変動状況から調べられた細菌の感染は胃から気管への経路によるものと考えられた。

そこへ、1996年から2年間にわたり日本国内の11の高齢者施設において口腔ケアを行ったコホート研究によって肺炎の発症が調べられ、口腔ケアが肺炎の発症を抑制することが示されたのである⁵⁾(エビデンスレベル2b, Minds推奨グレードB)。肺炎の発症には口腔細菌が関係していることが明らかになったので口腔ケアの重要性が普及し、さらには高齢者、易感染性患者、そして人工呼吸器を装着した患者への口腔ケアが、特に看護分野において、一般化するようになった⁶⁻⁸⁾。

なお、この報告以前のICUでの患者に対する類似の臨床研究では、クロルヘキシジンを用いた含嗽⁹⁾やゲルの塗布¹⁰⁾、あるいは抗菌薬(ゲンタマイシン、コリスチン、バンコマイシンの混合物)の局所投与¹¹⁾などの化学的抗菌作用によって口腔細菌を制御していた。したがって、Yoneyamaらの研究⁵⁾は、口腔細菌の制御にブラッシングという機械的な口腔ケアを加えるものであり、歯科的な介入の重要性が示されたのである。

口腔細菌は、機械的口腔衛生管理が実施されない状況であると増加する。特に自己意識が曖昧になる状況(高齢者やICUでの患者など)では、口腔衛生の自己管理を行うことが困難になる。さらに、看護・介護者との意思の疎通も困難になるので、他者による口腔衛生管理も困難になりやすい。しかしこの状況は、十分に訓練された歯科衛生士や看護師などの医療従事者や患者家族等によって、口腔衛生管理が可能になる。

一方で、口腔細菌が増加する原因として、口腔細菌感染症であるう蝕症と歯周病がある。これらの口腔感染症と肺炎の関連は、多くの観察研究によって「関連あり」と示されている。しかし、関連の機序に関する研究 *in vitro* や動物モデルの研究は多いが、歯周病が肺炎発症

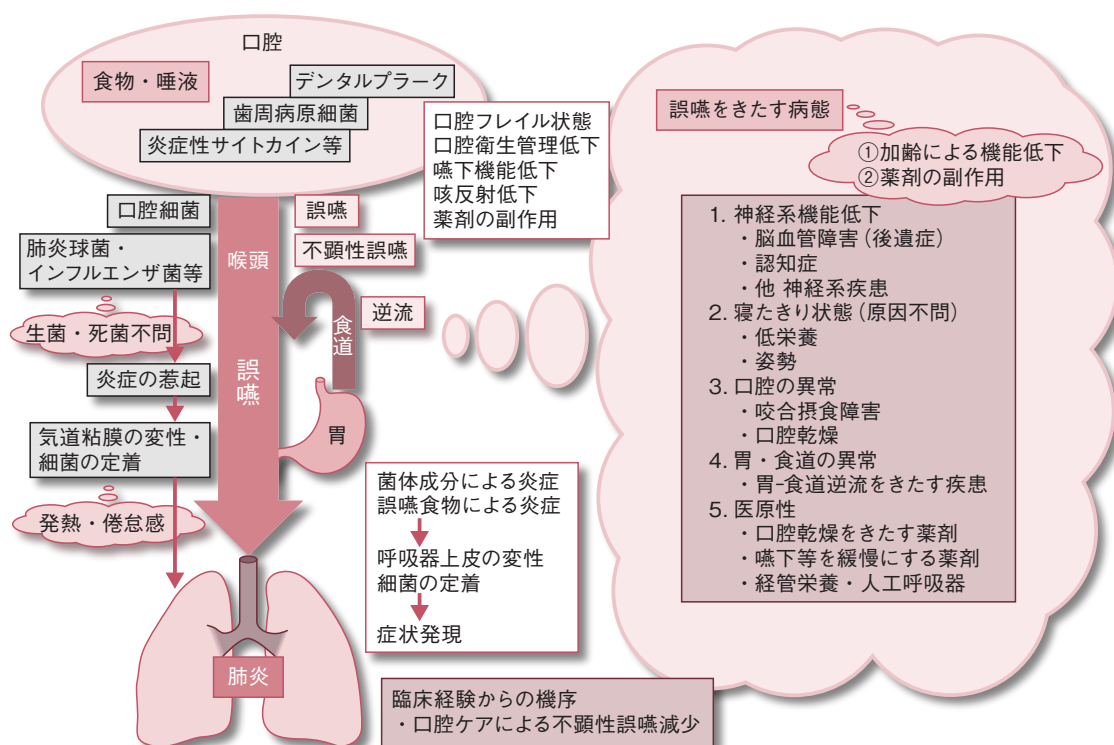


図 歯周病原細菌が誤嚥性肺炎に関与するメカニズム

(日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎診療ガイドラインを一部改変)

に与える臨床的影響と歯周病治療の介入による肺炎抑制の効果は明瞭に示されているとは言えない。歯周病原細菌の感染状態の変化と肺炎の病状をみた臨床研究では、対象者の唾液分泌の減少と口腔乾燥のために口腔からの細菌試料を定量的に得にくいという問題がある。そこで、慢性歯周炎で優性になることが多い *Porphyromonas gingivalis* に対する血中IgG抗体量で感染量を定量化して閉塞性肺疾患の病状との関連をみた研究¹²⁾があるが、直接的な説明は困難であった。

種々の歯周病治療介入の影響を調べる臨床研究の中で、台湾における大規模な観察研究¹³⁾が行われた。2群間比較において(6,900人余が歯周病治療を受け、54,200人余が受けなかった)、ハザード比が0.71で、95%信頼区間が0.65~0.78で、 $P<0.001$ であったと報告された。さらに、歯周病治療を受けた患者では感染性心内膜炎と骨髄炎のリスクも下がっていたという。

3. 動物実験からの機序考察

感染動物研究では、いずれも歯周病原細菌が実験的に肺炎を惹起する可能性を示唆している¹⁴⁻¹⁷⁾。Petelinら¹⁵⁾は、*Porphyromonas gingivalis*を用いて中等度肺炎モデルマウスを作製し、2時間後に肺中のTNF- α 濃度と血清中sTNFR2/sTNFR1比が、2~72時間後に肺のIL-6とIL-1 β 濃度が上昇し、24~72時間で好中球が浸潤したことを観察し、歯周病原細菌の気管内感染は肺炎発症に影響すると考察している。また、Nagaokaら¹⁷⁾は、*Prerotella intermedia*が肺炎球菌による肺炎発症の相乗効果を有する可能性を検討し、肺の炎症細胞数、MIP-2とTNF- α の量、気道細胞の接着性が、「肺炎球菌+Pi培養上清」群で増加したことから、歯周病原細菌の気管内感染は肺炎球菌性肺炎の重篤化に関与すると考察している。

すなわち歯周病原細菌の産生するプロテアーゼは、主に単独で呼吸器や中耳に感染し気管支粘膜表面に炎症を引き起こす肺炎球菌やインフルエンザ菌などの感染を容易にし、また歯周病の炎症部位からの炎症性サイトカインもその定着と増殖に関与し、誤嚥性肺炎を発症・増悪させるものと考えられる。

4. 口腔関連誤嚥性肺炎への歯周病治療効果の機序解明

今後は、肺炎を起こしやすい患者において、特に高齢者の誤嚥性肺炎やICUの患者の人工呼吸器関連肺炎などで、事前に歯周病の病態を把握したうえでの歯周病治療の効果を歯科的に評価した群に対して、肺炎の発症や病状を前向きに観察する臨床研究を組み上げる必要がある。これは、種々の因子を考慮できるように、多機関における大規模なものにする必要がある。

参考文献

1. 医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン. 一般社団法人日本呼吸器学会.
(https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=51)
2. Komiya K, Ishii H, Kadota J. Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia. *Aging Dis.* 2015 Feb ; 6 (1) : 27-37.
3. Blot SI, Poelaert J, Kollef M. How to avoid microaspiration? A key element for the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28 ; 14 : 119. doi : 10.1186/1471-2334-14-119.
4. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA.* 1991 May 22-29 ; 265 (20) : 2704-10.
5. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. *Lancet.* 1999 Aug 7 ; 354 (9177) : 515.
6. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, Ng L, Worthington HV, Needleman I, Furness S. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 13 ; 8 : CD008367. doi : 10.1002/14651858.. CD008367. pub2.
7. Coker E, Ploeg J, Kaasalainen S, Fisher A. A concept analysis of oral hygiene care in dependent older adults. *J Adv Nurs.* 2013 Oct ; 69 (10) : 2360-71. doi : 10.1111/jan. 12107.
8. El-Rabbany M, Zaghlol N, Bhandari M, Azarpazhooh A. Prophylactic oral health procedures to prevent hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia : a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2015 Jan ; 52 (1) : 452-64. doi : 10.1016/j.ijnurstu. 2014.07.010.
9. DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996 Jun ; 109 (6) : 1556-61.
10. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2000 Sep ; 26 (9) : 1239-47.
11. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1 ; 164 (3) : 382-8.
12. Takahashi T, Muro S, Tanabe N, Terada K, Kiyokawa H, Sato S, Hoshino Y, Ogawa E, Uno K, Naruishi K, Takashiba S, Mishima M. Relationship between periodontitis-related antibody and frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012 ; 7 (7) : e40570. doi : 10.1371/journal.pone.0040570.
13. Huang ST, Lin CL, Yu TM, Wu MJ, Kao CH. Intensive Periodontal Treatment Reduces Risk of Infection-Related Hospitalization in Hemodialysis Population : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug ; 94 (34) : e1436. doi : 10.1097/MD.0000000000001436.
14. Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T, Ishihara K. Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia. *J Periodontol.* 2005 Nov ; 76 (11 Suppl) : 2154-60.
15. Petelin M, Naruishi K, Shiomi N, Mineshiba J, Arai H, Nishimura F, Takashiba S, Murayama Y. Systemic up-regulation of sTNFR2 and IL-6 in *Porphyromonas gingivalis* pneumonia in mice. *Exp Mol Pathol.* 2004 Feb ; 76 (1) : 76-81.
16. Kimizuka R, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Mixed infections with *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* cause excessive inflammatory responses in a mouse pneumonia model compared with monoinfections. *Microbes Infect.* 2003 Dec ; 5 (15) : 1357-62.
17. Nagaoka K, Yanagihara K, Morinaga Y, Nakamura S, Harada T, Hasegawa H, Izumikawa K, Ishimatsu Y, Kakeya H, Nishimura M, Kohno S. *Prevotella intermedia* induces severe bacteremic pneumococcal pneumonia in mice with upregulated platelet-activating factor receptor expression. *Infect Immun.* 2014 Feb ; 82 (2) : 587-93. doi : 10.1128/IAI.00943-13.

5 歯周炎が関節リウマチ (RA) の発症、増悪との関係において想定されるメカニズム

1. *Porphyromonas gingivalis* 感染がRA病態に影響するメカニズム

RAの原因としては、遺伝的要因と環境因子に分けられる。前者としてはHLA-DRB1遺伝子の多型、シトルリン変換酵素PADI4遺伝子の多型が報告されている¹⁾。臨床的に抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA) の陽性化が重要であるが、ACPA非陽性のRA患者においてもPADI4遺伝子の多型が関与している。また環境因子の1つとして歯周炎、特に*P. gingivalis*感染が強い相関を示すことが報告されている²⁾。

これまでの研究報告から、RA患者の*P. gingivalis*に対する血清抗体価は健常者より高いことが明らかになっている²⁾。これをもとに、*in vitro*, *in vivo*の研究結果から、*P. gingivalis*のRA発症に関与するメカニズムとして、大きく2つの経路が予想される。1つは*P. gingivalis*が血行性に関節組織に移行し、局所で*P. gingivalis*由来シトルリン化酵素 (*P. gingivalis* peptidylarginine deiminase, PgPAD) によってシトルリン化タンパク質 (citrullinated protein, CP) を生成し、免疫応答活性化、ACPA産生に関与する可能性である。もう1つは、口腔内で感染した*P. gingivalis*が歯周組織でPgPADによってシトルリン化タンパク質を生成させる、または歯周組織の慢性炎症が内因性シトルリン化酵素 (peptidylarginine deiminase, PAD) の活性化を引き起こす可能性である³⁾。この結果、免疫応答活性化、ACPA産生が引き起こされると考えられる。両方の経路において結果的に滑膜における炎症が活性化し、炎症性サイトカイン (Tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6) や破骨細胞誘導因子RANKLの増加が破骨細胞分化・活性化を誘導する。また、IL-17産生ヘルパーT細胞 (Th17) の分化・活性化が起こる。その結果分泌されたmatrix metalloproteinase (MMP) が軟骨、骨破壊を引き起こす。また歯周組織での慢性炎症に関連して、好中球の機能に着目したRA発症の可能性も示唆されている。細菌感染に対して活性化好中球がDNA、顆粒タンパクを含む網目状の構造物を放出し細菌を殺菌するneutrophil extracellular traps (NETs) が報告された⁴⁾。この過程でNETsには好中球のPADI4によって豊富なCPが含まれていることから、これがACPA産生に影響している可能性がある⁵⁾。

2. モデルマウスを用いた*P. gingivalis*感染のRA発症への影響

*in vitro*の研究から、PgPADの作用として、宿主由来のタンパク質 α -enolaseをシトルリン化することで、自己免疫応答が活性化された結果、RA発症に影響することが報告されている^{6,7)}。特にPgPADは内因性PADとはシトルリン化機序が異なっており、ジンジパインなどのタンパク質分解酵素で切断されたC末端をシトルリン化することがわかっている。さらに、PADによるシトルリン化には高濃度カルシウムイオンが必要なものに対し、PgPADでは必要が無いとの報告もある⁶⁾。また、*P. gingivalis*は様々な病原因子を有しており、図に示すように、外膜タンパク質 (outer membrane protein, Omp), LPS, そしてタンパク質分解酵素gingipainを産生することで歯周組織において、強い免疫応答惹起を行うことが知られている^{8,9)}。さらに、実験的歯周炎マウスモデルにおいて*P. gingivalis*を絹糸に染み込ませて臼歯に結紮することで感染させた場合、口腔内に*P. gingivalis*を塗布することで感染させた場合、両者ともに血清中の炎症マーカー (IL-6, IL-1 β) が上昇することが報告されて

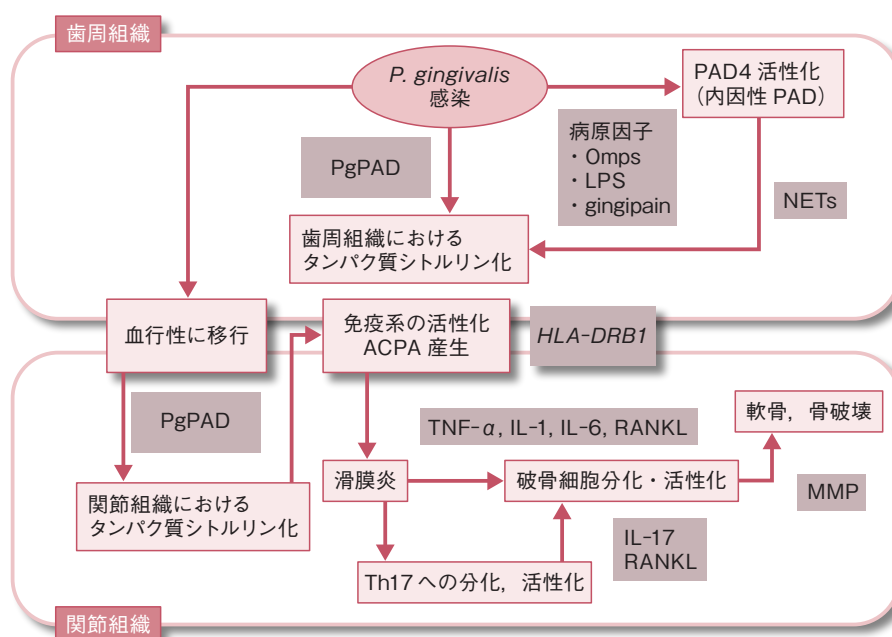


図 関節リウマチの病態形成における *P. gingivalis* の影響

PAD : peptidylarginine deiminase, ACPA : 抗シトルリン化ペプチド抗体, MMP : matrix metalloproteinase, NETs : neutrophil extracellular traps

いる¹⁰⁾。RAモデルマウスを用いた研究としては、現在2種類のモデルマウスが確立されており、RAを自然発症するSKGマウスを用いた系とⅡ型コラーゲンを関節に接種することで関節炎を誘導するDABマウスを用いた系が報告されている。前者に関しては坂口らによって確立された、T cellのZAP-70遺伝子の変異によって、自己非自己の認識に異常をきたすことでRA様の症状を発症するマウスである。SKGマウスはヒト型RAにより近いモデルとして報告されている。現在我々が、*P. gingivalis*感染を伴うことでRA症状が重篤化し、血清中のRA臨床マーカーRF因子、抗体CCP抗体価、IL-6、そしてMMP-3の上昇が確認できている。また*P. gingivalis*感染を伴うⅡ型コラーゲン誘導関節炎モデルマウスを用いた*in vivo*の研究で、*P. gingivalis*由来LPSが血清中のリウマトイド因子を増加させること¹¹⁾、歯周炎誘発後に関節炎を誘導するとその症状が重篤化すること¹²⁾、さらに関節炎の重症度に、感染した*P. gingivalis*菌株間で差があることが報告されている¹³⁾。また、*P. gingivalis*感染によるRA発症メカニズムとして*P. gingivalis*がtoll-like receptor (TLR) 2を介したIL-17産生誘導が関与していること^{14,15)}および*P. gingivalis*によって骨芽細胞からのRANKL産生が誘導されることが報告されている¹⁶⁾。しかし、*P. gingivalis*が血行性に直接関節に移行してRA発症に影響するのか、歯周組織での免疫応答によって上昇した血中TNF- α やIL-6また、歯周組織で生成したCPが間接的に関節に影響するのかについては不明な点が多い。また、PADI4欠失マウス、PAD阻害薬を用いた動物実験では、PADI4非依存的にRAが誘導されるという結果も報告されていることから、今後RA発症における*P. gingivalis*の関与について、さらなる基礎的研究が必要である。

参考文献

1. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis –a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2013 ; 45 : 170–9.
2. Okada M, Kobayashi T, Ito S, et al. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. J Periodontol 2011 ; 82 : 1433–41.
3. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, et al. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). PLoS Pathog 2013 ; 9 : e1003627.
4. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science 2004 ; 303 : 1532–5.
5. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med 2013 ; 5 : 209ra150.
6. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase : implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 2662–72.
7. Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, et al. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian alpha-enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. Arthritis Rheum 2011 ; 63 : 3818–23.
8. Nakayama K. Molecular genetics of *Porphyromonas gingivalis* : gingipains and other virulence factors. Curr Protein Pept Sci 2003 ; 4 : 389–95.
9. Jain S, Darveau RP. Contribution of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide to periodontitis. Periodontol 2000 2010 ; 54 : 53–70.
10. Saadi-Thiers K, Huck O, Simonis P, et al. Periodontal and systemic responses in various mice models of experimental periodontitis : respective roles of inflammation duration and *Porphyromonas gingivalis* infection. J Periodontol 2013 ; 84 : 396–406.
11. Hara Y, Kaneko T, Yoshimura A, Kato I. Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice. J Periodont Res 1996 ; 31 : 502–7.
12. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. J Clin Periodontol 2011 ; 38 : 532–41.
13. Marchesan JT, Morelli T, Lundy SK, et al. Divergence of the systemic immune response following oral infection with distinct strains of *Porphyromonas gingivalis*. Mol Oral Microbiol 2012 ; 27 : 483–95.
14. Marchesan JT, Gerow EA, Schaff R, et al. *Porphyromonas gingivalis* oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis. Arthritis Res Ther 2013 ; 15 : R186.
15. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2-and IL-1-driven Th17 response. J Immunol 2014 ; 192 : 4103–11.
16. Kassem A, Henning P, Lundberg P, Souza PP, Lindholm C, Lerner UH. *Porphyromonas gingivalis* Stimulates Bone Resorption by Enhancing RANKL (Receptor Activator of NF-kappaB Ligand) through Activation of Toll-like Receptor 2 in Osteoblasts. J Biol Chem 2015 ; 290 : 20147–58.

6 歯周病と慢性腎臓病 (CKD) の双方向の関連および想定される病態機序

近年、歯周病と慢性腎臓病 (CKD) の病態関連性が注目されており、CKD 患者の口腔内環境は不良で重篤な歯周病が認められるという疫学論文が数多く発表されている (第2章参照)。一般に、CKD を招く要因の一つは糖尿病であり、歯周病とCKDの関連を論じる際に糖尿病関連因子の存在は欠かせない。しかしながら、本章では介在する糖尿病因子は除外し、腎機能低下という病態が歯周病に及ぼす影響、および歯周病が腎機能に及ぼす影響の2点に焦点を絞り、歯周病とCKDの直接的な病態関連性について解説することとした。

1. 慢性腎臓病 (CKD) による歯周病の進行 (悪化) 機序

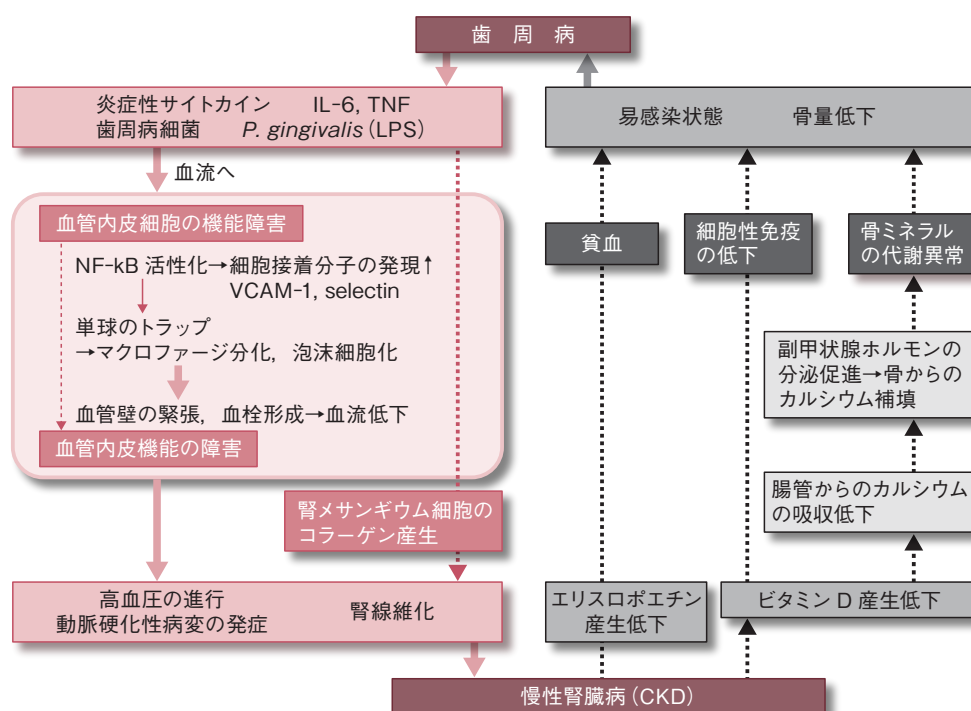
図に示すように、腎機能が低下すると、腎由来のエリスロポエチンの産生低下が起こり、十分な赤血球が作られなくなり貧血状態となる。その結果、生体の各組織への酸素や栄養素の供給不足が起こり、免疫力が低下して易感染状態となる¹⁾。また、腎機能が低下すると活性型ビタミンDの産生が減少し、小腸からのカルシウムの吸収不足などが原因となり血中カルシウム濃度が低下する。血中カルシウム濃度は生命維持のため厳密に10mg/dL前後に維持される必要があり、それを補填 (正常化) するためにFGF-23の産生誘導が起こり、引き続き、副甲状腺から副甲状腺ホルモン (PTH) が分泌され、PTHによって骨組織から血中へカルシウムが動員される。このようなPTHが関与する骨ミネラル代謝の異常は、結果的に骨からのカルシウム遊離を促進するので歯槽骨を含む全身の骨量が低下する²⁾。一方、活性化ビタミンD産生低下に伴い、細胞傷害性T細胞の作用が減弱化するという報告もあり³⁾、免疫力の低下に拍車がかかると考えられる。以上のように、易感染状態の進行と骨量低下という2つの要因によってCKD患者の歯周病は進行する可能性が考えられる。しかしながら、これらの病態機序の正当性は、適切に立案された *in vitro* および *in vivo* 研究の成果を踏まえて、適切に対照が設定された臨床比較検討試験によって検証・評価される必要がある。

2. 歯周病による慢性腎臓病 (CKD) の進行 (悪化) 機序

歯周治療によって腎機能 (eGFR) が改善されるというシステマティックレビューの結果が報告されている⁴⁾。これら一連の臨床データによって、歯周病が腎臓の機能に何らかの悪影響を及ぼす可能性が示唆されるものの、その病態機序の詳細は未だ不明であると言わざるを得ない。そのような背景を鑑みながら、現在までに報告された文献を参考にして想定される歯周病による慢性腎臓病の進行 (悪化) 機序を以下に解説する。

1) 歯周病関連因子による直接作用

歯周病の病巣で炎症性細胞等が産生するTNF- α やIL-6は、血流によって全身を巡り腎臓に到達する。これらの炎症性サイトカインは、腎メサングウム細胞に作用してコラーゲン産生を誘導するので、結果的に腎線維化が促進される (腎機能の低下)⁵⁾。また、同様に血流によって腎臓に到達した歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) 由来リポ多糖 (LPS) は、腎糸球体の血管内皮細胞の2型Toll様レセプターを介して尿蛋白の産生亢進やコラーゲン線維の産生を誘導することも *in vivo* 研究によって示されている⁶⁾。



2) 歯周病関連因子による血管障害を介した間接作用

慢性歯周炎の患者では、血管内皮障害の生物マーカーである細胞接着分子の可溶性E-セレクチンの血中濃度が上昇することに併せてIL-6のレベルも上昇し、結果的に血管内皮機能が障害されることが報告された⁷⁾。この病態機序は、歯周炎病巣由来の、①IL-6による血管内皮細胞の細胞接着分子VCAM-1発現誘導、②TNF- α によるセレクチン発現誘導、によって血流内の単球がトラップされることが起点となる⁸⁾。また、血管内皮に蓄積した単球はマクロファージ化した後、次第に酸化LDLを取り込んで泡沫化する。泡沫化したマクロファージは破裂して血管内皮細胞を傷害したり、血栓形成を誘導する(アテローム性動脈硬化病変の進行)⁸⁾。また、このような血管内皮障害は、*P. gingivalis*によっても同様の機序で発生すると言われている⁹⁻¹¹⁾。血管障害は高血圧症を招くことで腎機能を低下させたり、あるいは形成された血栓が腎臓内血管に蓄積することで腎塞栓症が発症する直接原因にもなり得る。

以上のように、歯周病の腎機能低下機序に関する研究報告が最近活発に行われるようになったが、本項で論じた病態機序の正当性は、上記1.と同様に、適切に立案された*in vitro*および*in vivo*研究の成果を踏まえて、適切に対照が設定された臨床比較検討試験によって検証・評価される必要がある。

参考文献

1. Liu WC, Zheng CM, Lu CL, Lin YF, Shyu JF, Wu CC, Lu KC. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. Clin Chim Acta, 23 : 135-44, 2015.
2. Cozzolino M, Mazzaferro S. The fibroblast growth factor 23 : a new player in the field of cardiovascular, bone and renal disease. Curr Vasc Pharmacol, 8 : 404-11, 2010.
3. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. Crit Rev Clin Lab Sci, 19 : 1-14, 2015.
4. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, Feres M, Romito GA. Periodontitis and chronic kidney disease : a systemic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. J Clin Periodontol, 40 : 443-56, 2013.
5. Eitner F, Westerhuis R, Burg M, Weinhold B, Gröne HJ, Ostendorf T, Rüther U, Koch KM, Rees AJ, Floege J. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production in vivo. Kidney Int, 51 : 69-78, 1997.
6. Sawa Y, Takata S, Hatakeyama Y, Ishikawa H, Tsuruga E. Expression of toll-like receptor 2 in glomerular endothelial cells and promotion of diabetic nephropathy by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. PLoS One, 9 : e97165, 2014.
7. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med, 356 : 911-20, 2007.
8. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab, 94 : 3171-82, 2009.
9. Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, Giacona MB, Harja E, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. Atherosclerosis, 190 : 271-81, 2007.
10. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, 105 : 861-7, 2002.
11. Ho YS, Lai MT, Liu SJ, Lin CT, Naruishi K, Takashiba S, Chou HH. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae-dependent interleukin-6 autocrine regulation by increase of gp130 in endothelial cells. J Periodont Res, 44 : 550-6, 2009.

7 歯周炎と非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) との関係で想定されるメカニズム

肥満に伴う慢性肝疾患には非アルコール性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver : NAFL) と非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis : NASH) があり、両疾患は総称して非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) と呼ばれる。NAFLDは、常習的な飲酒歴、ウイルス感染や自己免疫疾患とは関係なく肝への脂肪沈着を認める疾患群である¹⁾。世界的に罹患率が高く、欧米諸国で20~40%²⁾、本邦でも10~30%³⁾とされる。今後、肥満者の増加に伴いさらに増加する傾向を示す。NAFLは予後良好な疾患であるが、炎症が加わりNASHになると、炎症や線維化が徐々に進行し、肝硬変や肝癌に移行する可能性がある。したがって、NASHに対する適切な予防や早期治療介入が必要である⁴⁾。

1. 歯周炎とNASHの関係

歯周病原細菌、特に *Porphyromonas gingivalis* は歯周炎病巣から血中に入り、全身に波及して、肥満、2型糖尿病や心血管系疾患などの病態を悪化させることが報告されている^{5,6)}。しかしながら、*P. gingivalis* 菌性感染とNASHの関係を明らかにした報告は少ない。対照(60例)、NAFL(48例)とNASH(102例)の唾液中の歯周病原細菌のFimA線毛遺伝子の検出を行った報告⁷⁾で、*P. gingivalis* はそれぞれ21.7%、35.4%、50.2%の症例で検出され、NASH患者の *P. gingivalis* の口腔感染率が対照群に比べ有意に高い値を示した。その際、唾液中で検出された *P. gingivalis* の大部分がFimA-type I b, type II, type IVの侵襲性の高い菌種であった。我々の行ったNASH患者200例における *P. gingivalis*-FimA線毛に対する血清抗体価と患者の臨床病理学的所見の比較検討においても、type IV FimAを有する *P. gingivalis*-Su63の血清抗体価の高いNASH患者では肝線維化の血清マーカーとされるヒアルロン酸やType IVコラーゲンの値が有意に高く、組織学的にも線維化スコアの進行例が多いことが示された。さらに、NASH患者の肝生検材料において、免疫組織化学的に *P. gingivalis* が検出された症例は線維化が進行していた⁸⁾。したがって、歯周炎病巣からの *P. gingivalis* 感染はNASHの病態進行、特に肝臓の線維化を増悪させる可能性が高い。

2. NASH発症のメカニズム

NAFLDは2型糖尿病、脂質異常や高血圧などの他のメタボリックシンドロームと関係する。特にNASHの線維化の進行にはインスリン抵抗性が関与し、相互に悪影響を及ぼすことが知られている⁹⁾。発症メカニズムとして脂肪酸(FFA)増加やインスリン抵抗性(1st hit)によって脂質が肝臓に蓄積しNAFLとなり、インスリン抵抗性、酸化ストレス、LPSのようなPAMPs (pathogen associated molecular patterns) 刺激による炎症性サイトカイン産生が加わり(2nd hit)、肝実質に炎症が起こりNASHになるという説(2 hits theory)¹⁰⁾が一般に支持されている。しかし、前述のようにFFA、インスリン抵抗性、酸化ストレス、炎症性サイトカインなどの多彩な因子によって、脂肪蓄積と炎症が同時に進行するというmultiple parallel hits hypothesis¹¹⁾も提唱されている。近年、肥満に伴う腸内細菌叢の異常によって小腸上皮の透過性が変化し、小腸血管から侵入した腸内細菌のLPSが門脈から肝臓に至り、Kupffer細胞のTLR4経路を介してNASHにおける炎症や線維化を惹起すること^{12,13)}が注目されている。

細菌が腸に到達し、腸内細菌叢の変化を誘導することが報告されている^{16,17)}(図)。また、腸内細菌由来のLPSによる肝細胞のTLR4経路の活性化¹⁸⁾やデオキシコール酸による肝星細胞の老化と細胞老化関連分泌(SASP)因子¹⁹⁾の産生が肝細胞癌形成を促進することが報告されている。*P. gingivalis*や*P. gingivalis*-LPSがNASHから肝癌が発生するメカニズムに関与する可能性も否定できない。

歯周炎とNASHの関係についての研究は始まったばかりである。歯周治療介入の効果についても、10例のNAFLD患者に非外科的な歯周治療を行い、3か月後にALT及びASTの値が有意に減少したとする報告⁷⁾があるのみである。今後、大規模な疫学調査や臨床研究を行い、①歯周病とNASH患者の臨床病態との関連性、②肝臓における*P. gingivalis*の局在とNASHの臨床病態との関連性、③*P. gingivalis*血清抗体価とNASHの臨床病態との関連性や④歯科治療や*P. gingivalis*除菌がNASHの病態に及ぼす影響や*P. gingivalis*以外の歯周病原細菌の関与についても明らかにする必要がある。

参考文献

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. Jul ; 55 (7) : 434-8. 1980.
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy : a prospective study. Gastroenterology. Jan ; 140 (1) : 124-31. 2011.
3. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan : a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol. May ; 47 (5) : 586-95. 2012.
4. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. May ; 61 (5) : 1547-54. 2015.
5. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al. Relationship between periodontal infections and syatemic disease. Clin Microbiol Infect. 13 (Suppl 4) : 3-10. 2007.
6. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1996 Oct ; 67 (10 Suppl) : 1085-93.
7. Yoneda M, Naka S, Nakano K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. Feb 16 ; 12 : 16. doi : 10. 1186/1471-230X-12-16. 2016.
8. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. J Gastroenterol. Nov ; 48 (11) : 1259-70. 2013.
9. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, et al. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease : a pathogenic duo. Endocr Rev. 2013 Feb ; 34 (1) : 84-129.
10. Day CP, Jamcs O. Steatohepatitis : a talc of two "hits" ? Gastroenterology 1988 ; 114 : 842-5.
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease : the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology. 2010 Nov ; 52 (5) : 1836-46.
12. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. Oct ; 47 (4) : 571-9.
13. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. Nat Med. Nov ; 13 (11) : 1324-32. Epub 2007 Oct 21. 2007.
14. Figuero E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechoso S, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaques by nested polymerase chain reaction. J Periodontol. 82 (10) : 1469-77. 2011.
15. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, et al. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. In J Dent Res. United States. 575-8. 2009.
16. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, et al. . Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. Sci Rep. 2014 May 6 ; 4 : 4828. doi : 10. 1038/srep04828. PMID : 24797416 Free PMC Article
17. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, et al. Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. PLoS One. 2015 Jul 28 ; 10 (7) : e0134234. doi : 10. 1371/journal. pone. 0134234. eCollection 2015.
18. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. Cancer Cell. 2012 Apr 17 ; 21 (4) : 504-16 2007.
19. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Nature. 499 (7456) : 97-101. 2013.

8 アルツハイマー病

1. 歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を増悪させる機序

アルツハイマー病 (AD) は、老年期に発症し緩徐に進行する、記憶障害を中心とした認知機能障害を主な症状とする認知症である。AD 患者の中樞神経系では炎症反応が亢進しており、それがアルツハイマー病の病態形成に重要であると考えられている¹⁾。歯周炎罹患者の歯周組織では炎症性サイトカインの産生亢進が認められるとともに、血中ではCRP、TNF- α 、IL-6等の炎症マーカーの上昇がみられる²⁾。また、歯周病原細菌による菌血症もしばしば認められ、同菌やその産生毒素によって血管炎症が惹起される。さらに、歯周病原細菌が脳内に侵入し、そこで炎症反応を惹起する可能性がある。歯周組織の炎症および歯周病原細菌は、直接的、間接的に脳内に波及し、ADの病態を増悪する可能性がある。

1) 歯周組織由来の炎症によるアルツハイマー病の病態増悪

脳における炎症反応の亢進が、ADの病態形成において重要であることが示唆されている。AD患者の脳においてサイトカイン等の炎症惹起物質が増加していること、脳内の炎症反応に関わるミクログリアが活性化されていること、アミロイド β タンパク質 (A β) がミクログリアやマクロファージによる炎症反応を惹起すること、さらには、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) を長期服用しているリウマチ等の患者では、ADの発症リスクが低いこと³⁾などがその根拠となっている。歯周病原細菌に対する宿主の免疫応答により惹起される炎症性サイトカインは血行性に全身波及し、これらの分子は血液脳関門 (BBB) を障害し、脳実質に移行する可能性がある。脳に移行した炎症性サイトカインは、ミクログリアを活性化して脳内の自然免疫応答を賦活する。最終的に、それらの反応は神経変性を引き起こすことになる。特に、TNF- α は神経膠症の発症、脱髄、BBBの劣化、および神経細胞死に深く関与しており^{4,5)}、歯周炎における、あるいは歯周病原細菌によるTNF- α の産生増強は、先に示したような神経病態の形成に関与すると思われる。

2) 歯周病原細菌の関与

種々の細菌が、AD患者の脳から検出されることが報告されている。歯周病原細菌の一種である *Treponema* 属の菌が三叉神経節、脳幹、大脳皮質等で検出されており、特にアルツハイマー病の患者ではその頻度が高い。口腔内 spirochetes である oral treponeme species も AD 患者の脳から検出され、AD との関連性が示唆されている⁶⁾。 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* が脳の膿瘍形成に関わることも報告されている⁷⁾。また、 *Fusobacterium nucleatum* や *Prevotella intermedia* の抗体価が、AD患者の血清において上昇している⁸⁾。アルツハイマー病で死亡した患者の剖検脳組織において、 *Porphyromonas gingivalis* が高頻度に検出された。一方、正常な人の脳組織からは検出されなかった⁹⁾。この結果は、同菌が何らかの経路を経てアルツハイマー病患者の脳内に伝搬された可能性を示している。また、ApoE KOマウスの口腔内に *P. gingivalis*、 *Tannerella forsythia*、および *T. denticola* をそれぞれ接種したところ、 *P. gingivalis* のDNAだけが同マウスの脳から検出されるとともに、 *P. gingivalis* が検出された脳組織において補体系が強く活性化されていた¹⁰⁾。このことは、 *P. gingivalis* が他の歯周病原細菌に比べて脳内に移行しやすい性質を有し、選択的に脳実質へ侵入できる可能性を示唆している。歯周病がアルツハイマー病を増悪するメカニズム (仮

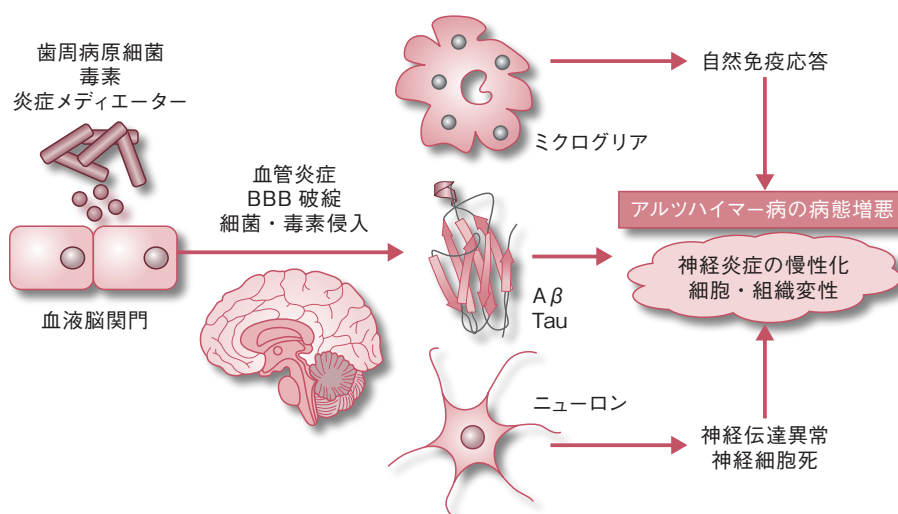


図 歯周炎および歯周病原細菌が関与するアルツハイマー病の病態増悪機序

説)について表した(図1)。口腔内の歯周病原細菌や毒素は、血行性(場合によっては神経系を介して)脳に移行する。血液中の炎症メディエーターの上昇や脳血管の老化,あるいは細菌毒素の直接的な作用によって血管炎症が生じ, BBBの透過性が亢進する。その結果, 脳実質へ移行した細菌や毒素はA β やTauと協働してミクログリアを活性化し, 脳に自然免疫応答を惹起するとともに, 神経細胞を障害する。このような神経炎症や神経細胞・組織変性の慢性化が, アルツハイマー病の病態を増悪している可能性がある。その一方で, このような歯周病や歯周病原細菌に関わる炎症反応だけでアルツハイマー病が発症することは考えにくい。炎症反応は, アルツハイマー病の分子病値を増悪し, アルツハイマー病の発症時期を早めたり, 認知障害の程度を強めたり, 進行を早めるといった病態を修飾する作用があるのではないかと考えられる。

2. 実験的歯周炎モデルにおける解析

歯周病とアルツハイマー病の因果関係を探るための動物モデルによる解析は, 現時点で我々の行ったものが唯一のものである。我々は, アルツハイマー病モデルマウスである高齢のAPP-Tgマウスの口腔内に*P. gingivalis*を接種し, 実験的歯周炎モデルを作製した後, 感染群と非感染群における認知機能および脳内の病態を比較した。その結果, *P. gingivalis*投与により歯周病を発症したマウスでは, 行動試験において認知機能の低下を認めた。A β の沈着面積は*P. gingivalis*投与群で有意に広く($p < 0.01$), A β 量も有意に高かった($p < 0.05$)。*P. gingivalis*投与群の血中および脳内においては, エンドトキシン濃度が上昇するとともにTNF- α とIL-1 β 濃度の増加が認められた。さらに, ミクログリア培養系において*P. gingivalis* LPSはA β と協働してTNF- α とIL-1 β の産生を増強した。一方, Oueらは, 同じAPP-Tgマウスの臼歯を抜去することで認知機能が低下することを確認したが, アルツハイマー病の分子病理(老人斑の形成, A β の増加, 神経炎症の増強等)に影響しないことを示した¹¹⁾。これらの事実, 歯周病と歯の喪失ともに認知機能の低下を引き起こすが, その分子機序には違いがあることを示唆している。以上の結果より, 歯周病がアルツハイマー病の病態増悪に関与している可能性が確認された。また, 脳内に移行したエンドトキシンがA β と協働して炎症反応を惹起することがその増悪の一機序として考えられた。*P. gin-*

givalis 投与群の血液中には Zonulin-1 の上昇が認められ、腸管透過性が亢進していた。したがって、口腔内の *P. gingivalis* は腸管に到達し、腸内環境に変化をもたらすことで腸管透過性が亢進した可能性がある。その結果、腸内細菌由来のエンドトキシンが血液中に移行しエンドトキシン血症が誘発されるかもしれない。腸内細菌叢および腸内環境への歯周病原細菌の影響を調べることは、AD の増悪プロセスを解明する上でのキーポイントとなるかもしれない。

参考文献

1. Tobinick EL. Re : Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease : the Framingham Study. *Neurology*. 2008 ; 70 (14) : 1222-3 ; author reply 122-3.
2. Kamer AR. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 ; 74 (14) : 1157 ; author reply 122-8.
3. Heneka MT, Kummer MP, Weggen S, Bulic B, Multhaup G, Muntter L, et al. Molecular mechanisms and therapeutic application of NSAIDs and derived compounds in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2011 ; 8 (2) : 115-31.
4. Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor- α mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. *Cell Signal*. 2010 ; 22 (7) : 977-83.
5. Montgomery SL, Bowers WJ. Tumor necrosis factor- α and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012 ; 7 (1) : 42-59.
6. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2002 ; 17 (2) : 113-8.
7. Zijlstra EE, Swart GR, Godfroy FJ, Degener JE. Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined *Actinomyces*--*Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection. *J Infect*. 1992 ; 25 (1) : 83-7.
8. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 ; 8 (3) : 196-203.
9. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013 ; 36 (4) : 665-77.
10. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimers Dis*. 2015 ; 43 (1) : 67-80.
11. Oue H, Miyamoto Y, Okada S, Koretake K, Jung CG, Michikawa M, et al. Tooth loss induces memory impairment and neuronal cell loss in APP transgenic mice. *Behav Brain Res*. 2013 ; 252 : 318-25.

歯周病と全身の健康

JSP Evidence Report on Periodontal Disease and Systemic Health, 2015

2016 年 3 月 25 日 第 1 版第 1 刷発行

編集 特定非営利活動法人
日本歯周病学会
発行者 和 泉 雄 一
制作協力 医歯薬出版株式会社

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします

印刷・真興社／製本・皆川製本所

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権・出版権の侵害となることがあります。

MEMO

Handwriting practice lines on a pink background. The page features 20 horizontal dashed lines for writing, starting from the top right of the 'MEMO' header and extending to the bottom of the page.

MEMO

