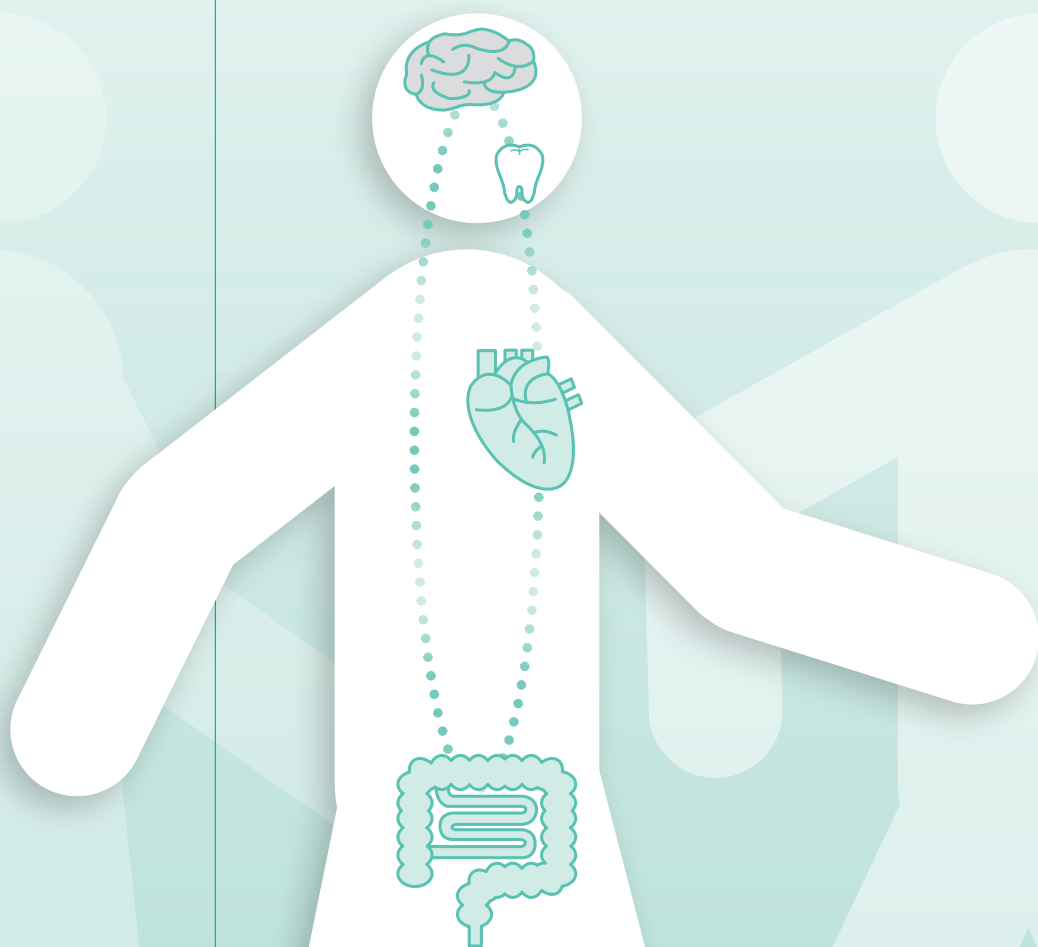


特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編

歯周病と全身の健康

2025

JSP Evidence Report on Periodontal Disease
and Systemic Health, 2025



特定非営利活動法人

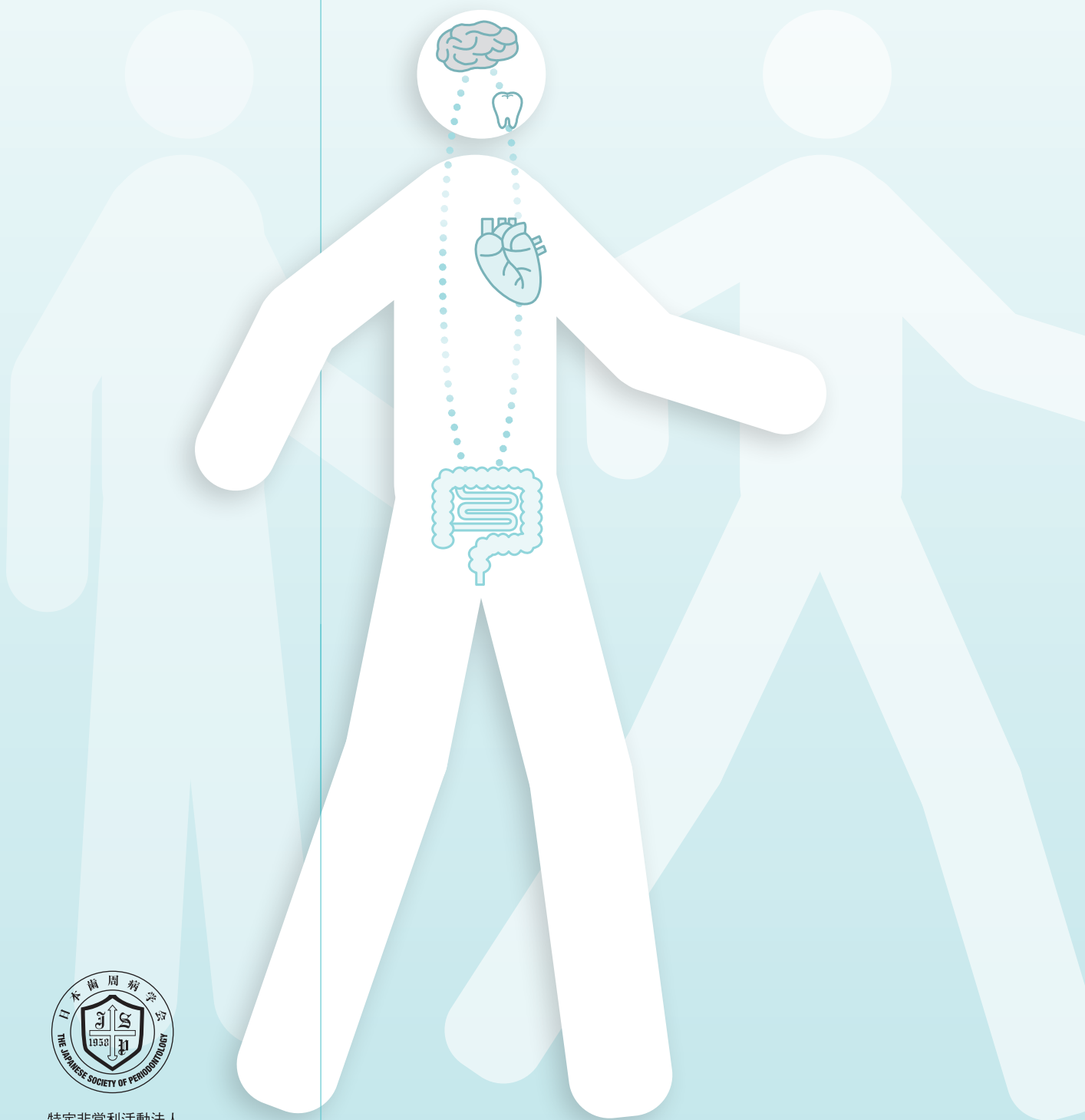
日本歯周病学会

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

2025

JSP Evidence Report on Periodontal Disease
and Systemic Health, 2025



特定非営利活動法人

日本歯周病学会

発刊に寄せて

このたび、『歯周病と全身の健康 2025』が発刊される運びとなった。

1990年代後半のアメリカ発の「Floss or Die」のキーワードを端緒として、「ペリオドンタルメディシン（歯周医学）」が歯周病学の分野で大きな存在を示すようになって久しい。

歯周病が全身疾患と関係があるとする概念は、当時は大きなパラダイムシフトとしてとらえられ、1997年のアメリカのノースカロライナで開催された「Sunstar-Chapel Hill Symposium on Periodontal Diseases and Human Health」において、さまざまなエビデンスが歯周病学研究者の熱い視線のもと発表されていたことを思い出す。

それ以来、歯周病といくつかの全身疾患との関連がさまざまなエビデンスをもって受け入れられるようになった。しかし一歩踏み込んでみると、それぞれのエビデンスレベルが異なり、臨床現場にいる立場から、それらを患者へ説明する際にどこまでが正確な情報かが不明確な側面があった。そのような背景から本書の初版が2016年に発刊され、その後の新たな知見の集積を受けて、このたび改訂版としての発刊に至っている。

ペリオドンタルメディシンを裏付けるエビデンスとして、疫学研究（統計調査など）、臨床研究（臨床現場でのデータ）、動物実験、剖検（病理解剖所見）などがあげられるが、本書では臨床質問（Clinical Question：CQ）および一般的質問（Question：Q）を設定し、CQでは推奨程度とその根拠になるエビデンスの強さを記載し、Qに関してはAnswer（A）として現状を解説し、読者がどのような視点から歯周病と全身疾患との関連をとらえるべきであるのかを見事に紐解いている。

よって本書は日本歯周病学会会員のためのみならず、歯科医療に携わる方々、また患者をはじめこの分野に関心を示すすべての方々のために作成されたものである。

本書が改訂版として上梓に至ったのは、ペリオドンタルメディシン委員会委員長中川種昭先生をはじめとした同委員会委員の先生方、そして医歯薬出版株式会社の執筆・編集への献身的な努力の結果である。ここに記して感謝の意を表する。

令和7（2025）年1月6日

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 理事長
沼部幸博

「歯周病と全身の健康」の改訂にあたって

このたび、『歯周病と全身の健康』改訂版発刊のはこびとなった。初版は、2016年に刊行されているが、この時は当時の医療委員会が主導して作成されている。このたびの改訂版は、ペリオドンタルメディシン委員会が担当し、同委員会委員長の慶應義塾大学中川種昭教授の指揮のもとで作成された。

初版において当時の医療委員会委員長は、その巻頭言で、日本歯周病学会は既に糖尿病患者に対する歯周治療ガイドラインを作成していること（初版を2008年、改訂第2版を2014年、そして改訂第3版を昨年2023年に発刊）、しかるに糖尿病以外の疾患と歯周病の関連性については情報が氾濫していること、よってエビデンスの現状を公式に評価する必要があること、体裁は一応CQ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エビデンスレベルだけ整理していると断ったうえで、今後この評価をもとに疫学研究、介入研究の方向性が議論されるべきであり、最終的に新たなエビデンスが構築され、個々の疾患が（糖尿病のような）独立したガイドラインとなることが期待されると述べている。

このたび改めて各項目について俯瞰してみると、この8年間で動物モデルやin vitroの細胞実験など（第2部として公開）については膨大なデータが蓄積されたものの、ヒトを対象とした介入研究についてはあまり進捗がなかったことが判明した。ほとんどの疾患で弱い推奨にとどまっているのが現状といえる。このような現状から、大規模な多施設介入研究をデザインして実行に移すことは喫緊の課題といえよう。歯周病含め本指針で取り上げる疾患の多くは慢性疾患であり、介入研究の成果が明るみになるまでには膨大な時間と労力を費やす必要があろう。しかしながら、だからといって手をこまねいているわけにもいかない。本書が、その意味から新たな研究の方向性を示してくれることを期待して巻頭言としたい。ペリオドンタルメディシン委員会のミッションはまだ続く。

令和7（2025）年1月6日

特定非営利活動法人 日本歯周病学会 副理事長
前ペリオドンタルメディシン委員会委員長
西村英紀

「歯周病と全身の健康」の改訂にあたって

このたび 2015 年に発刊された、「歯周病と全身の健康」を改訂することになった。改訂作業は、沼部理事長のもと発足したペリオドンタルメディシン委員会のメンバーを主体に行った。

第 1 部では、前回の臨床質問（Clinical Question：CQ）を参考にいくつかの変更を加え、委員会委員と検討を加えた。その結果、CQ には該当しないが、本冊子で取り上げるべき疑問を Question（Q）として設定し、Answer（A）として現状を解説した。CQ に関しては、その疑問に対しての推奨程度とその根拠になるエビデンスの強さを記載した。推奨程度については、委員会の委員全員が一致することを確認した。体裁は初版と同様、大きな項目の最初に概説を述べている。そして Q ないしは CQ を設定した背景・目的を述べ、その解説をしている。次に、文献検索ストラテジーとして、Q、CQ に対する答えを得るための文献絞り込み状況を明示したあと、関連の深い参考文献を掲載し、さらにその中から重要と考えられる文献については構造化抄録という形で、その内容の解説を加えている。

第 2 部では、歯周病と関連の深い疾患が増加したため、8 項目から 12 項目に増やし、その分野に精通する方に執筆を依頼した。

この改訂版が読者の皆様にとって、少しでも歯周病と全身の健康について理解を深める媒体となることを切に願っている。

2024 年 9 月現在のできる限り最新の研究成果を記載したが、情報は日々更新されていくため、また数年後の改訂を期待している。

文献検索から構造化抄録の作成まで、第 1 部の作成に尽力してくださった委員の皆様、図表、イラストを含め第 2 部の執筆にご協力いただいた皆様、編集・作成にご協力いただいた医歯薬出版の皆様に心より感謝申し上げたい。

令和 7（2025）年 1 月 6 日

特定非営利活動法人 日本歯周病学会
ペリオドンタルメディシン委員会委員長
中川 種昭

執筆者一覧

委員長	中川 種昭	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
委員 (五十音順)	石原 和幸	東京歯科大学微生物学講座
	稲垣 幸司	愛知学院大学短期大学部歯科衛生学科
	岩下 未咲	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯周歯内治療学分野
	梅崎陽二郎	福岡歯科大学総合歯科学講座高齢者歯科学分野
	應原 一久	広島大学大学院医系科学研究科歯周病態学研究室
	鎌田 要平	神奈川歯科大学附属横浜クリニック高度先進歯周病分野
	倉治竜太郎	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座
	小林 哲夫	新潟大学医歯学総合病院歯科総合診療科
	坂上 竜資	福岡歯科大学口腔治療学講座歯周病学分野
	柴崎 竣一	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
	新城 尊徳	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
	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歯周診断・再建学分野
	多部田康一	新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学歯周診断・再建学分野
	富田 幸代	東京歯科大学歯周病学講座
	内藤 徹	福岡歯科大学総合歯科学講座高齢者歯科学分野
	永井 淳	福岡歯科大学地域連携センター
	長澤 敏行	北海道医療大学歯学部歯内歯周病学分野
	中島 貴子	なかじま歯科クリニック
	中村 梢	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
	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
	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
	深谷 千絵	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
	松下 健二	大垣女子短期大学歯科衛生学科
	三上理沙子	東京科学大学大学院歯学総合研究科歯周病学分野
	水谷 幸嗣	東京科学大学大学院歯学総合研究科歯周病学分野
	水野 智仁	広島大学大学院医系科学研究科歯周病態学研究室
	三辺 正人	文教通り歯科クリニック
	森川 暁	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
	山本 龍生	神奈川歯科大学歯学部社会歯科学系社会歯科学講座口腔衛生学分野
	吉本 哲也	広島大学病院口腔検査センター

歯周病と全身の健康 2025

目次

発刊に寄せて	3
「歯周病と全身の健康」の改訂にあたって	4
「歯周病と全身の健康」の改訂にあたって	5
執筆者一覧	6
エビデンスレベルと推奨について	9
利益相反に関して	10

第1部 臨床研究からのエビデンス

1 歯周病と血管障害 (長澤敏行・中島貴子)	11
Q 1-1 歯周病は冠動脈疾患 (心筋梗塞・狭心症) に影響するか?	12
Q 1-2 歯周病は虚血性脳血管疾患 (脳梗塞, 脳動脈・頸部主幹動脈狭窄などの血管障害) に影響するか?	15
Q 1-3 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?	17
CQ 1-4 歯周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?	26
Q 1-5 歯周病原細菌を含む口腔内細菌は動脈硬化のリスクを高めるか?	34
2 歯周病と周産期合併症 (富田幸代)	36
Q 2-1 歯周病は早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症を増加させるか?	37
CQ 2-2 妊婦に歯周治療を行うと早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発症を抑制できるか?	43
3 歯周病と呼吸器疾患	51
Q 3-1 口腔内細菌は肺炎や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの呼吸器疾患に関与するか? (柴崎竣一・中川種昭)	52
Q 3-2 歯周病で肺炎や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの呼吸器疾患のリスクは高まるか?	55
Q 3-3 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎のリスクが高まるか? (内藤 徹・梅崎陽二郎)	59
CQ 3-4 口腔ケアによって誤嚥性肺炎のリスクが低下するか?	62
4 歯周病と関節リウマチ (RA) (小林哲夫)	67
Q 4-1 歯周病は関節リウマチ (RA) に影響するか?	68
Q 4-2 <i>Porphyromonas gingivalis</i> 感染は関節リウマチ (RA) に影響するか?	71
CQ 4-3 関節リウマチ (RA) 患者に歯周治療を行うとリウマチ臨床指標は改善するか?	74
5 歯周病と菌血症 (深谷千絵・森川 暁・中川種昭)	78
Q 5-1 歯周治療や予防的処置で菌血症が発症するか?	78

Q 5-2	歯周治療および予防的処置を行う際に、どのような感染対策を行うと菌血症のリスクを最小限に抑えることができるか？	82
CQ 5-3	感染性心内膜炎（IE）のリスクのある患者への対策として、抗菌薬の術前投与は有効か？	85
6	歯周病と腎臓病 （水野智仁）	90
Q 6-1	歯周病は慢性腎臓病（CKD）と関連があるか？	91
CQ 6-2	歯周治療によって慢性腎臓病（CKD）は改善するか？	95
7	歯周病と非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD） （三辺正人・鎌田要平・山本龍生）	98
Q 7-1	歯周病は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と関連があるか？	99
CQ 7-2	歯周治療により非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病態（臨床指標）は改善するか？	106
8	歯周病と認知症 （森川 暁・中川種昭）	113
Q 8-1	歯周病はアルツハイマー病（AD）を含む認知症と関連があるか？	114
Q 8-2	歯周治療によって認知症は改善するか？	121

第2部 細胞・分子レベルのメカニズム 123

1	歯周病が糖尿病に影響を及ぼすメカニズム （西村英紀・新城尊徳）	123
2	歯周病と肥満の関連性 （岩下未咲）	129
3	歯周炎と動脈硬化性疾患の関連メカニズム （多部田康一・高橋直紀）	134
4	歯周病が周産期合併症に与える影響のメカニズム （野口和行・中村 梢）	139
5	歯周病が関節リウマチ（RA）の発症、増悪との関係において想定されるメカニズム （應原一久）	144
6	歯周病と慢性腎臓病（CKD）の関連—想定されるメカニズム— （水谷幸嗣・三上理沙子）	148
7	歯周病が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病態に関与するメカニズム （倉治竜太郎）	152
8	歯周炎がアルツハイマー病（AD）の増悪との関係において想定されるメカニズム （松下健二）	158
9	歯周病とがん—歯周マイクロバイオームのディスバイオーシスとがんの特徴的形質— （坂上竜資・永井 淳）	162
10	歯周病と骨粗鬆症 （吉本哲也）	166
11	歯周病と炎症性腸疾患 （石原和幸）	171
12	歯周病と喫煙 （稲垣幸司）	175

エビデンスレベルと推奨について

Q に関する “エビデンスレベル”

デザイン名称*	英語 / 説明	エビデンスレベル
MA/SR	Meta-Analysis (メタアナリシス) / Systematic Review (システマティックレビュー)	
	質の高い MA/SR (下記をすべて満たす) ・バイアスリスクは低い ・臨床質問に直接答えている ・研究結果はほぼ一致している ・誤差は小さく精確な結果である ・出版バイアスは疑われない	1 +
	質の低い MA/SR ・上記 5 項目のうち満たさない項目がある	2
RCT	Randomized Controlled Trial (ランダム化比較試験)	
	質の高い RCT (下記をすべて満たす) ・バイアスリスクは低い ・臨床質問に直接答えている ・誤差は小さく精確な結果である	1
	質の低い RCT ・上記 3 項目のうち満たさない項目がある	2
前向きコホート	Prospective Cohort Study	2
事前設定 RCT サブ解析	Pre-Specified Sub-Analysis of RCT	2
後ろ向きコホート	Retrospective Cohort Study	3
ケースコントロール	Case-Control Study	3
事後的 RCT サブ解析	Post-Hoc Sub-Analysis of RCT	3
単群試験	Single-Arm (Self-Controlled) Trial	3
横断的研究	Cross-Sectional Study	3
症例集積・報告	Case Series/Case Report	3

(*: デザイン名称は色字で示した 10 種類である.)

- ・構造化抄録を記載した論文のエビデンスレベルについては、『糖尿病診療ガイドライン 2024』（日本糖尿病学会）の基準を参考に、表に示した 4 つのレベル（1 + ～ 3）で示した。
 - ・メタアナリシス／システマティックレビュー（MA/SR）は質の高いものを 1+, 低いものを 2 とした。質の高いランダム化比較試験（RCT）は 1, 低いものは 2 とした。
 - ・前向きコホート、事前設定 RCT サブ解析は 2 とし、他は 3 とした。
- このようにすることで、エビデンスレベルはほぼ研究デザインから一義的に決まる。

CQ の推奨の強さの基準となる論文の“エビデンスレベル”

A (高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない
B (低い)	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C (とても低い)	結果を支持する質の高い研究がない

CQ に関する“推奨の強さ”

1 強い推奨	強く推奨する
2 弱い推奨	弱く推奨する

- ・CQ に関しては、Minds2020 を参考にして、強い推奨と弱い推奨の2段階で評価した。強い推奨については、臨床家は原則としてこの推奨された行動指針を受け入れるべきである。弱い推奨については、異なった患者に対しては、異なった選択肢が必要であることを認識する。そして、臨床家は個々の患者が自分の価値観や希望に合った診療を決定できるように援助しなければならないと説明されている。

参考資料【エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン】

A 質の高い、かつ、多数の一致した結果のランダム化比較試験	ランダム化比較試験のメタアナリシス
B 質に疑問のある、または、少数のランダム化比較試験	非ランダム化比較試験 多数の一致した結果の前後比較研究や観察的研究
C 少数の前後比較研究や観察的研究	症例報告、専門家の意見

利益相反に関して

特定非営利活動法人日本歯周病学会「歯周病と全身の健康 2025」策定に関する委員会では、以下に記載の基準でガイドライン策定開始（令和5年4月）の1年前（発刊から2年前）に遡って、委員ならびに親族（配偶者、一親等の親族、または生計を共にする者）より利益相反状況の申告を得た。

＜利益相反開示項目＞ 該当する場合は具体的な企業名（団体名）を記載、該当しない場合は「該当なし」と記載する。

1. 企業や営利を目的とした団体の役員・顧問職・社員などの就任の有無と報酬額（1つの企業や団体から年間100万円以上のもの）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（1つの企業の年間の利益が100万円以上、もしくは当該株式の5%以上を保有する場合）
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許使用料（1つの特許使用料が年間100万円以上）
4. 企業や営利を目的とした団体から会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料など（1つの企業・団体からの年間の講演料・謝金が年間50万円以上）
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に関して支払った原稿料（1つの企業・団体からの原稿料が年間50万円以上）
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業・団体から歯科医学系研究（治験・臨床研究費・受託研究費、共同研究費、奨学寄附金など）に対して支払われた総額が年間100万円以上）
7. 企業などがスポンサーとなる寄付講座に申告者らが所属している場合
8. 研究とは無関係な旅行・贈答品などの提供（1つの企業・団体から受けた総額が年間5万円以上）

*このたびの改訂においては、すべての委員から申告事項に該当なしの回答を得た。

第1部

臨床研究からのエビデンス

1 歯周病と血管障害

概 説

歯周病と動脈硬化性疾患の関係が注目されるようになって久しい。2022（令和4）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26%で、がんに匹敵する割合となり、年間約40万人の日本人が命を落としている。さらにこれらは急性期治療や後遺症治療のために個人的にも社会的にも大きな負担となる。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、アテローム性動脈硬化症、細動脈硬化症および中膜硬化（メンケルベルグ型硬化）に大別され、歯周病とのかかわりについてはアテローム性動脈硬化症を中心に研究がなされてきた。アテローム性動脈硬化症は、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。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、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よばれる。アメリカにおいて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）などの結果から、冠動脈疾患のリスクファクターとして、年齢、性別、総コレステロール、LDL 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。古典的リスクファクターとよばれるこれらの因子に加え、現在では脂質異常症、糖尿病、肥満もリスクファクターであることが明らかになっている。しかし日本では、欧米諸国と異なり、脳卒中と比べて冠動脈疾患の死亡率・罹患率がともに低いことが知られている。これは遺伝背景や生活習慣、リスクファクターの分布が異なることによる影響と考えられ、欧米と比較して食塩摂取量が多く高血圧の有病率が高いこと、血清コレステロール値が低いことによる影響と考えられている²⁾。脳卒中はくも膜下出血、脳出血、脳梗塞に大別される。日本における脳卒中は脳出血やラクナ梗塞が多かったのに対し、近年の食生活の変化によりアテローム性血栓性脳梗塞の割合が高くなる傾向が指摘されている³⁾。近年では全身における微細な炎症が動脈硬化のリスクファクターであることが明らかとなっており、微細な炎症を検出するマーカーである高感度C反応性タンパク質（CRP）値も冠動脈疾患発症のリスクマーカーとして用いられている。脳梗塞や心筋梗塞に対する介入研究において発症に与える影響を調

べるためには多くの被験者が必要となることから、高感度 CRP は脳梗塞、心筋梗塞の発症という真のエンドポイントに替わる代替エンドポイントとして用いられることも多い。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、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。

そこで本項では、以下の一般的質問（Q）と臨床質問（CQ）を設定した。

- Q 1-1 歯周病は冠動脈疾患（心筋梗塞・狭心症）に影響するか？
- Q 1-2 歯周病は虚血性脳血管疾患（脳梗塞、脳動脈・頸部主幹動脈狭窄などの血管障害）に影響するか？
- Q 1-3 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 1-4 歯周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？
- Q 1-5 歯周病原細菌を含む口腔内細菌は動脈硬化のリスクを高めるか？

概説の参考文献

1. 厚生労働省. 令和 4 年（2022）人口動態統計月報年計（概数）の概況、結果の概要。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/dl/kekka.pdf>（2024 年 9 月 15 日アクセス）
2. 合同研究班：2023 年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン 2023.
3. 日本動脈硬化学会編：2022 年度版 動脈硬化性疾患予防ガイドライン.

Q 1-1 歯周病は冠動脈疾患（心筋梗塞・狭心症）に影響するか？

A 歯周病の罹患者は非罹患者と比較して冠動脈疾患の有病率が高い。冠動脈疾患の発症および進行と歯周病の関連については十分なエビデンスは認められない。

背景・目的

歯周炎と冠動脈疾患はともに頻度の高い疾患であり、両者の関係は公衆衛生上の重要な問題であると同時に経済学的な意味も大きい¹⁾。また両疾患は喫煙、加齢および糖尿病などの共通のリスクファクターを有する。横断的研究ではリスクファクターを考慮したうえでも歯周病と冠動脈疾患に有意な相関があることが示されているが²⁾、歯周炎が冠動脈疾患の原因となるかについては十分に明らかにされていない^{1, 3)}。歯周治療が冠動脈疾患に与える影響を検討することが必要であるが、エンドポイントとして冠動脈疾患のイベント発症率は低く、エビデンスとして十分な数の前向きコホート研究を実施することは困難である。歯周治療による血管内皮機能や CRP の変化などの代替エンドポイントを用いた研究が行われており、歯周炎がどのように冠動脈疾患に影響するかについて病態解明が必要である。

解 説

冠動脈疾患と歯周炎の関係を調べたシステマティックレビューでは、歯周炎患者では冠動脈疾患のリスクが 1.14 倍（信頼区間：1.074 ～ 1.213）高かった⁴⁾。冠動脈の石灰化と歯周炎の関係を検討したシステマティックレビューでは、歯周炎と冠動脈の石灰化には有意な相関が認められ、石灰化が認められた患者はそうでない患者と比較して歯槽骨吸収が重度であった⁵⁾。また歯周病原細菌に対する血清抗体価と冠動脈疾患の関係について *Porphyromonas gingivalis* および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* に対する IgG 抗体価の上昇はそれぞれ 1.23（信頼区間：1.09 ～ 1.38）と 1.25（信頼区間：1.04 ～ 1.47）で有意な相関が認められた⁶⁾。歯周治療による冠動脈疾患の予防効果についてのシステマティックレビューでは結論を導くのに十分なエビデンスがないとされている⁷⁾。

Kelly らは Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) ガイドラインに従って歯周病と冠動脈疾患の関連についてシステマティックレビューを検討し、質的に不十分なシステマティックレビューの存在を指摘している⁸⁾。しかし質の低いシステマティックレビューを除いても歯周炎と冠動脈疾患には有意な相関があるとされており、歯周病は冠動脈疾患に影響することについては結果が一致している。

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（最終検索日 2024 年 9 月 15 日）。

Seq	terms and strategy	hits
#1	"periodontal disease" [MeSH Terms] OR "periodontal disease" [Text Word] OR "periodontitis" [MeSH Terms] OR "periodontitis" [Text Word]	116,263
#2	"myocardial ischemia" [MeSH Terms] OR "coronary artery disease" [MeSH Terms] OR "myocardial infarction" [MeSH Terms] OR "angina pectoris" [MeSH Terms]	483,357
#3	"systematic review" [Publication Type] OR "systematic review as topic" [MeSH Terms] OR "systematic review" [All Fields]	364,035
#4	"meta analysis" [Publication Type] OR "meta analysis as topic" [MeSH Terms] OR "meta analysis" [All Fields]	317,444
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	10
	Title, Abstract の吟味	9

参考文献

- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith Jr. SC, Baddour LM; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology : Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125 : 2520-2544, 2012.
- 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*, 50 : 283-287, 2008.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA : Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*, 284 : 1406-1410, 2000.
- 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*, 154 : 830-837, 2007.
5. Wang W, Yang Z, Wang Y, Gao H, Wang Y, Zhang Q : Association between Periodontitis and Carotid Artery Calcification: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2021 : 3278351, doi : 10.1155/2021/3278351, 2021.
 6. Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Cherukara G, Hijazi K : Serum antibody response against periodontal bacteria and coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 48 : 1570-1586, 2021.
 7. Ye Z, Cao Y, Miao C, Liu W, Dong L, Lv Z, Iheozor-Ejiofor Z, Li C : Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 : CD009197, doi : 10.1002/14651858.CD009197.pub5, 2022.
 8. Kelly JT, Avila-Ortiz G, Allareddy V, Johnson GK, Elangovan S : The association between periodontitis and coronary heart disease: a quality assessment of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*, 144 : 371-379, doi : 10.14219/jada.archive.2013.0130, 2013.

関係論文の構造化抄録

- 1) Wang W, Yang Z, Wang Y, Gao H, Wang Y, Zhang Q :
Association between Periodontitis and Carotid Artery Calcification: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Biomed Res Int, 2021 : 3278351, doi : 10.1155/2021/3278351, 2021.

目 的 : 歯周炎と頸動脈の石灰化との関係を評価する。

研究デザイン : システマティックレビュー

研 究 組 織 : Medical Sciences & Nutrition, University of Aberdeen

調 査 対 象 : 検索は, PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library
の4つの電子データベースで行い, 12編の論文を選択した。

結 論 : 歯周炎と頸動脈の石灰化の間に有意な関係があることが明らかになった。
(エビデンスレベル 1+)

- 2) Kelly JT, Avila-Ortiz G, Allareddy V, Johnson GK, Elangovan S :
The association between periodontitis and coronary heart disease: a quality assessment of systematic reviews.
J Am Dent Assoc, 144 : 371-379, doi : 10.14219/jada.archive.2013.0130, 2013.

目 的 : システマティックレビュー評価チェックリストを用いて, 歯周炎と冠動脈疾患の関連について検討したシステマティックレビューの質を評価した。

研究デザイン : システマティックレビュー

研 究 組 織 : College of Dentistry, University of Iowa, Iowa City

調 査 対 象 : 歯周炎と冠動脈疾患の関連について検討したシステマティックレビュー
12編

結 論 : 歯周炎と冠動脈疾患の関連についてのシステマティックレビューは, その質において有意な差が認められた。
(エビデンスレベル 1+)

Q 1-2 歯周病は虚血性脳血管疾患（脳梗塞，脳動脈・頸部主幹動脈狭窄などの血管障害）に影響するか？

A 歯周病の罹患者は非罹患者と比較して虚血性脳血管疾患の有病率が高い。虚血性脳血管疾患の発症および進行と歯周病の関連については十分なエビデンスは認められない。

背景・目的

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，虚血性脳血管疾患との関連についても報告されている。本Qにおいては，歯周病と虚血性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

過去のメタアナリシスでは脳出血と脳梗塞を区別して解析されておらず，横断的研究がほとんどで，歯周病が原因となってリスクが増加するのかは明らかでなかった¹⁾。歯周病と脳梗塞の関係について検討した2017年のシステマティックレビューでは，横断的研究でリスク比が3.04（信頼区間：1.10～8.43），コホート研究では2.52（信頼区間：1.77～3.58）であり，歯周炎と脳梗塞には有意な相関があることが明らかとなっている²⁾。2019年のシステマティックレビューでも，コホート研究で1.88（信頼区間：1.55～2.29），横断的研究で2.72（信頼区間：2.00～3.71）であり，歯周炎が脳梗塞のリスクであることが示唆される結論には変わらないが³⁾，いずれにおいても因果関係を結論づけるためには不十分であり，さらに研究が必要であるとされている^{2,3)}。

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2024年9月15日）。

Seq	terms and strategy	hits
#1	"periodontal disease" [MeSH Terms] OR "periodontal disease" [Text Word] OR "periodontitis" [MeSH Terms] OR "periodontitis" [Text Word]	116,263
#2	(((((ischemic cerebrovascular disease [MeSH Terms] OR (ischemic cerebrovascular disease" [Text Word] OR (cerebral infarction [MeSH Terms])) OR (cerebral infarction [Text Word])) OR (stroke [MeSH Terms])) OR (stroke [Text Word])) OR (cervical artery stenosis [MeSH Terms])) OR (cervical artery stenosis [Text Word]))	482,216
#3	"systematic review" [Publication Type] OR "systematic review as topic" [MeSH Terms] OR "systematic review" [All Fields]	364,035

#4	"meta analysis" [Publication Type] OR "meta analysis as topic" [MeSH Terms] OR "meta analysis" [All Fields]	317,444
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	19
	Title, Abstract の吟味	12

参考文献

1. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S : Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8 : 38-53, 2003.
2. Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J : Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 32 : 43-53, doi : 10.1007/s10654-016-0170-6, 2017.
3. Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Vilhena KFB, Magno MB, Maia LC, Lima RR : Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag*, 15 : 519-532, doi : 10.2147/VHRM.S204097, 2019.

関係論文の構造化抄録

- 1) Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J : Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis.
Eur J Epidemiol, 32 : 43-53, doi : 10.1007/s10654-016-0170-6, 2017.

目 的 : 歯周炎と脳梗塞の関係を調べる。

研究デザイン : システマティックレビュー

研 究 組 織 : University of Santiago de Compostela

調 査 対 象 : 2015 年 3 月までに出版された歯周炎および脳梗塞の指標を有する患者を含む症例対照研究, 横断的研究またはコホート研究を解析の対象とした。選択した研究の質を評価し, 8 件の研究を選択し, メタアナリシスを行った (5 件の症例対照研究と 3 件のコホート研究)。

結 論 : 今回のメタアナリシスでは, 歯周炎と脳梗塞との関連が示されたが, 両疾患の関係を明らかにするためには十分にデザインされた前向きコホート研究を実施すべきである。また脳梗塞のサブタイプに関しては, さらなる症例対照研究を実施すべきである。
(エビデンスレベル 1+)

- 2) Pillai RS, Iyer K, Spin-Neto R, Kothari SF, Nielsen JF, Kothari M : Oral Health and Brain Injury: Causal or Casual Relation?
Cerebrovasc Dis Extra, 8 : 1-15, doi : 10.1159/000484989, 2018.

目 的 : 口腔の健康と後天性脳損傷との関連を調べる。

研究デザイン : システマティックレビュー

研 究 組 織 : Aarhus University, Aarhus, Denmark.

調 査 対 象 : システマティックレビューとメタアナリシス, ガイドラインを中心に解析

結 論 : 口腔の健康と後天的な脳損傷についての文献の多くは脳梗塞に関するも

ので、他の脳病変に関する論文はほとんどなかった。歯周炎と歯の喪失は脳梗塞と独立して関連していた。

(エビデンスレベル 1+)

- 3) Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Vilhena KFB, Magno MB, Maia LC, Lima RR : Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. Vasc Health Risk Manag, 15 : 519-532, doi : 10.2147/VHRM.S204097, 2019.

目 的：歯周炎と脳梗塞の関係を調べる。

研究デザイン：システマティックレビュー

研 究 組 織：Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

調 査 対 象：Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) ガイドラインに従って10件の症例対照研究を選択し、メタアナリシスを行った。

結 論：歯周炎は脳梗塞のリスクファクターである可能性がある。しかし、信頼できる結論を得るためには、さらなる研究が必要である。

(エビデンスレベル 1+)

Q 1-3 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？

A CRPなどの炎症性マーカー、LDL コレステロールなどの血清脂質のリスクレベルは上昇する。動脈硬化の指標である脈波伝播速度 (PWV)、頸動脈内膜中膜複合体厚さ (c-IMT)、血流依存性血管拡張反応 (FMD) などの値もリスクレベルは上昇する。

背景・目的

動脈硬化の進展や、心筋梗塞・脳梗塞の原因となるアテローム性プラークの不安定化と破綻は、全身の低レベルの炎症が基盤となっている^{1, 2)}。この炎症は脂肪組織や腸管での慢性炎症に由来する。そのため全身の炎症レベルを反映する血清中のCRPや炎症性サイトカインは動脈硬化性疾患のリスクマーカーとされている。感染による慢性炎症性疾患である歯周炎においても血中CRPや炎症性サイトカインレベルの上昇が認められ、全身の低レベルの炎症の一因となっていることが示唆されている^{3, 4)}。

動脈硬化性疾患の発症には、血中脂質プロファイルのバランスの崩れが関与している¹⁾。近年、歯周炎患者では動脈硬化リスクを高めるとされるLDL コレステロールの上昇やHDL コレステロールの減少が認められるという報告が蓄積され、歯周炎が脂質代謝異常と関連することが示唆されている^{3, 4)}。

動脈硬化の程度はいくつかの指標を用いて評価される。脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV)、頸動脈内膜中膜複合体厚さ (carotid intima-media thickness : c-IMT) は動脈硬化度の指標であり、血流依存性血管拡張反応 (flow mediated dilatation : FMD) は血管

内皮機能指標である。歯周炎とこれらの動脈硬化度・血管内皮機能指標の悪化の関連が示唆されている^{3, 4)}。

本 Q においては、歯周病罹患によるこれらの動脈硬化性疾患のリスクマーカーおよびリスクファクターの変動についてのこれまでの研究を評価する。

解 説

歯周病との関連が報告されている動脈硬化性疾患のリスクマーカーおよびリスクファクターの中で、主要なものである①血中炎症マーカー、②血清脂質、③動脈硬化度・血管内皮機能、について取り上げ解説を加える。

① 血中炎症マーカー

動脈硬化は、低レベルの炎症が持続する慢性炎症を基盤に進展することから、血中の炎症マーカーと動脈硬化性疾患の関連については報告が多い。中でも報告が多いものは CRP である。血中 CRP は、細菌やウイルスの感染により急激に上昇し高い値を示すため、急性炎症のマーカーとして利用されるが、加えて、肥満や生活習慣などの影響により生じる慢性微小炎症をとらえるマーカーとしても利用される²⁾。全身の低レベルの炎症を検出するために、従来の CRP 検査よりも検出限界が低く、0.04 ~ 5 mg/L の CRP を検出できる高感度 CRP 検査が用いられる。CRP は冠動脈疾患のリスクマーカーとしても有用であることが報告されており⁵⁾、歯周病患者は健常者に比較して、血中 CRP 値が有意に増加することが複数のメタアナリシスによって明らかにされている^{6, 7)}。Paraskevas らのメタアナリシス結果によると、歯周炎患者の血中 CRP 値は 2.1 mg/L より高く、歯周炎に罹患していない健常者に比較して平均 1.56 mg/L 上昇していた⁶⁾。Machado らは、65 編のメタアナリシスから、歯周炎患者の高感度 CRP 値は健常者に比較して有意に高く (ratio of means : 2.09, 95% 信頼区間 : 1.78 ~ 2.47, $p < 0.0001$)、5 編のメタアナリシスから、侵襲性歯周炎患者の CRP 値は慢性歯周炎患者に比較して有意に高い (ratio of means : 1.56, 95% 信頼区間 : 1.15 ~ 2.12, $p = 0.0039$) と報告している⁷⁾。日本人における冠動脈疾患予測の高感度 CRP のカットオフ値は 1.0 mg/L であり、欧米人と比較してきわめて低い値でもリスクとなることが示されている⁸⁾。日本人の全身的に健康な歯周炎患者における血中 CRP 値は、欧米人を対象とした報告にある値に比較すると低値であることが多いが、非歯周炎患者に比較して血中の高感度 CRP 値が有意に上昇しており、そのうち 25% で日本人の冠動脈疾患発症のリスク閾値といわれる 1 mg/L を超えていたことが報告されている⁹⁾。

動脈硬化の進展には炎症性サイトカインが関与しており、冠動脈疾患などにおいては血中の炎症性サイトカインレベルが上昇する。インターロイキン (interleukin : IL)-6, IL-1, IL-8, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α といった炎症性サイトカインの血中レベルは歯周病の罹患により増加することが示されているが^{3, 4)}、信頼できるメタアナリシスの結果はなく、一致した結論には至っていない。

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ファクターであり、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動脈硬化性疾患の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^{10, 11)}。血清脂質レベルと歯周炎の関連を調べたメタアナリシスによると、慢性歯周炎の患者では健常者と比較して LDL コレステロールおよび中性脂肪の上昇と HDL コレステロールの低下が認められた¹²⁾。日本

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 2 mm 以上の集団では、2 mm 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¹³⁾。歯周炎が脂質代謝に悪影響を与えることにより、間接的に動脈硬化性疾患のリスクを高めることが考えられる。

③ 動脈硬化度・血管内皮機能

PWV と c-IMT は動脈硬化度の指標である。血管が硬くなることにより脈波は速く伝わるので PWV は高値になり、動脈硬化が進行すると頸動脈の血管壁は厚くなるので c-IMT は高値となる。FMD は血管内皮機能指標であり、血管の拡張機能を示している。動脈硬化によりこの機能は低下するので低値となるが、動脈硬化に先立ち低下が認められるので、初期の動脈硬化も判定するといわれている。これら 3 つの指標は動脈硬化そのものの有無や程度を表すので、動脈硬化性疾患のリスクマーカーかつリスクファクターであり、発症イベントの代替エンドポイントとされる。PWV については、2015 年と 2021 年の 2 編のメタアナリシス報告が、いずれも歯周炎患者では PWV の上昇、つまり動脈硬化が健常者よりも進んでいることを示している^{14, 15)}。c-IMT については、2014 年と 2022 年の 2 編のメタアナリシス報告が、いずれも歯周炎患者では健常者に比較して頸動脈壁の厚さが増加していることを示している^{16, 17)}。FMD については、1 編のメタアナリシス報告があり、歯周炎患者では健常者よりも FMD 値の低下が認められ、血管内皮機能が低下していることが示されている¹⁵⁾。

④ まとめ

いずれのリスクマーカー、リスクファクター指標も、歯周炎罹患により増悪することはほぼ明らかである。しかし、歯周炎による全身の低レベルの炎症や脂質代謝異常が、動脈硬化性疾患の発症や進行を引き起こすのに量的および持続期間において十分であるか、日本人におけるリスクレベルはどれくらいの値と考えられるかについては、今後さらなる検討が必要である。

文献検索ストラテジー

電子検索データベースとして PubMed を用いて文献検索を行った（最終検索日 2024 年 9 月 23 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	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,541
#2	c-reactive protein [MeSH Terms]	56,756
#3	#1 AND #2 Filters: English, Humans	706
#4	#3 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	27
#5	Title, Abstract の吟味	10

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,541
#2	Interleukin-6 [MeSH Terms]	79,625
#3	#1 AND #2 Filters: English, Humans	1,154
#4	#3 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	30
#5	Title, Abstract の吟味	1

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,541
#2	Interleukin-1 [MeSH Terms]	66,604
#3	#1 AND #2 Filters: English, Humans	1,650
#4	#3 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	34
#5	Title, Abstract の吟味	0

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,541
#2	serum lipid [All Field]	181,487
#3	#1 AND #2 Filters: English, Humans	470
#4	#3 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	5
#5	Title, Abstract の吟味	1

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,541
#2	flow mediated dilatation [All Field]	8,601
#3	carotid intima media thickness [All Field]	14,970
#4	pulse wave velocity [All Field]	18,484
#5	#2 OR #3 OR #4	38,552
#6	#1 AND #5 Filters: English, Humans	125
#7	#6 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	8
#8	Title, Abstract の吟味	8

参考文献

- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S : Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol, 72 : 2071-2081, 2018.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM : Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med, 25 : 1822-1832, 2019.
- Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B : Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. Periodontol 2000, 83 : 66-89, 2020.
- Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, Graziani F, Hobbs FDR, Huck O, Hummers E, Jepsen S, Kravtchenko O, Madianos P, Molina A, Urgan M, Vilaseca J, Windak A, Vinker S : Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe) . J Clin Periodontol, 50 : 819-841, 2023.
- 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 metaanalysis. Lancet, 375 : 132-140, 2010.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG : A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. J Clin Periodontol, 35 : 277-290, 2008.
- Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, Orlandi M, Mendes JJ, D'Aiuto F : Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol, 12 : 706432, doi : 10.3389/fimmu.2021.706432, 2021.
- 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, 28 : 1385-1391, 2008.
- 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 Periodontol Res*, 45 : 116-122, 2010.
10. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL : In vivo protection against endotoxin by plasma 18 high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 : 12040-12044, 1993.
 11. Gordon DJ, Rifkind BM : High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*, 321 : 1311-1316, 1989.
 12. Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA, Barros SP, Offenbacher S, Scarel-Caminaga RM : Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol*, 44 : 1192-1207, 2017.
 13. 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*, 86 : 271-275, 2007.
 14. Schmitt A, Carra MC, Boutouyrie P, Bouchard P : Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 42 : 977-987, 2015.
 15. Darnaud C, Courtet A, Schmitt A, Boutouyrie P, Bouchard P, Carra MC : Association between periodontitis and pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 25 : 393-405, doi : 10.1007/s00784-020-03718-2, 2021.
 16. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, Deanfield J, D'Aiuto F : Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 236 : 39-46, 2014.
 17. Ding L, You Q, Jiang Q, Cao S, Jiang S : Meta-analysis of the association between periodontal disease, periodontal treatment and carotid intima-media thickness. *J Periodontol Res*, 57 : 690-697, 2022.

関係論文の構造化抄録

- 1) Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG :
A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis.
J Clin Periodontol, 35 : 277-290, 2008.

目 的 : 歯周炎患者で血中 CRP 値が上昇しているか、歯周治療は血中 CRP 値に影響するか検討する。

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, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

研究の選択 : 全身的に健康な歯周炎患者を対象とした横断的研究（症例対照研究）と縦断的研究（治療介入）で、高感度 CRP を測定しており、中間値または平均が示されている研究を対象とした。

データの抽出と質の評価 : メタアナリシス

結 果 : 18 編の横断的研究論文が抽出され、多くの場合、歯周炎群では血中 CRP 値が 2.1 mg/L よりも高かった。そのうち 10 編についてメタアナリシスを行った結果、歯周炎群は健康な対照群に比較して血中 CRP 値が重み付け平均差（WMD）で 1.56 mg/L（95% 信頼区間 : 1.21 ~ 21.90, $p < 0.00001$ ）高かった（総解析数 1,069 名）。6 編の治療研究論文が抽出され、歯周治療後に CRP 値は低下することが示された。そのうち 3 編についてメタアナリシスを行った結果、WMD で 0.50 mg/L（95% 信頼区間 : 0.08 ~ 0.93, $p = 0.02$ ）の低下が認められた（総解析数 151 名）。

結 論 : 歯周炎患者で血中 CRP 値が上昇していることには強いエビデンスがあり、歯周治療により血中 CRP 値が低下することには中等度のエビデンスがある。

(エビデンスレベル 2)

- 2) Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, Orlandi M, Mendes JJ, D'Aiuto F :
Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol, 12 : 706432, doi : 10.3389/fimmu.2021.706432, 2021.

目 的：全身的に健康な歯周炎患者の血清 CRP 値について、および歯周治療が CRP 値に及ぼす影響について、エビデンスの強さを検討する。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, Web of Science

研究の選択：全身的に健康な歯周炎患者を対象として血清 CRP 値または高感度 CRP 値を評価した観察研究、および非外科的歯周治療後の血清高感度 CRP 値を比較した介入研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：77 編の症例対照研究と 67 編の介入研究が選択された。症例対照研究のメタアナリシスを行った結果（総解析数 11,242 名）、慢性および侵襲性歯周炎患者では、健常者に比較して CRP または高感度 CRP 値は有意に高かった ($p < 0.001$)。また、侵襲性歯周炎患者では慢性歯周炎患者に比較して平均して 50% 以上高い CRP 値を示した (ratio of means 1.56, 95% 信頼区間 : 1.15 ~ 2.12, $p = 0.0039$)。介入研究のメタアナリシスを行った結果（総解析数 2,199 名）、集中的非外科的歯周治療後は一時的に高感度 CRP 値が増加し、その後低下した。一方、複数回に分けた非集中的非外科的歯周治療後は治療後 180 日まで一貫して高感度 CRP 値が低下した ($p < 0.001$)。

結 論：歯周炎が全身の炎症レベルと関連していることには強いエビデンスがある。集中的な歯周治療は短期的には全身の炎症レベルを増加させるが、複数回に分けた非外科的歯周治療は治療後 6 か月まで漸進的に炎症レベルを低下させる。

(エビデンスレベル 2)

- 3) 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 Periodontal Res, 45 : 116-122, 2010.

目 的：日本人において歯周炎および歯周治療前後の高感度 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, 臨床的アタッチメントレベル (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： 歯周炎罹患は血清高感度 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.
(エビデンスレベル 3)

- 4) Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SRP, Cirelli JA, Barros SP, Offenbacher S, Scarel-Caminaga RM :
Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression.
J Clin Periodontol, 44 : 1192-1207, 2017.

目 的： 全身的に健康な歯周炎患者の血清脂質レベルについて検討する.

研究デザイン： システマティックレビュー

データソース： PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials

研究の選択： 全身的に健康で, 非喫煙者であり, 脂質異常関連の服薬をしていない慢性歯周炎患者の血清脂質レベルを検討した研究を対象とした.

データの抽出と質の評価： メタアナリシス

結 果： 19 編を選択しメタアナリシスを行った. 交差検証後に慢性歯周炎患者において, LDL コレステロールと中性脂肪は健常者に比較して有意に上昇していた (それぞれ総解析数 1,199 名, $p=0.003$, 958 名, $p < 0.0001$). 総コレステロールは歯周炎患者で上昇していたが, 有意な変化ではなかった (1,199 名, $p=0.27$). HDL コレステロールは有意に低下していた (815 名, $p < 0.00001$).

結 論： 歯周病は HDL コレステロールの低下および LDL コレステロールと中性脂肪の上昇と有意に関連している. 歯周病と脂質代謝には関連がある.
(エビデンスレベル 2)

- 5) 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, 86 : 271-275, 2007.

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 名 (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：平均ポケット深さが2 mm 以上の群では、2 mm 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3 mm 以上と3 mm 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：歯周病とメタボリックシンドロームには関連がある。
(エビデンスレベル 2)

- 6) Schmitt A, Carra MC, Boutouyrie P, Bouchard P :
Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.
J Clin Periodontol, 42 : 977-987, 2015.

目 的：歯周炎患者は非歯周炎患者に比較して動脈硬化度が増悪しているか、歯周治療は歯周炎患者の動脈硬化度を改善する効果があるかについて検討する。

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 (through PubMed), Embase, Cochrane Oral Health Group Specialized Register, ProQuest Dissertations, Thesis Database

研究の選択：歯周炎患者の動脈硬化度を PWV により評価した研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：10 編を選択しメタアナリシスを行った。歯周炎患者は非歯周炎患者に比較して動脈硬化度が増加していた [PWV の平均差 (mean difference) : 0.85 m/秒, 95% 信頼区間: 0.53 ~ 1.16, $p < 0.00001$, 総解析数 1,517 名]。2 編の介入研究を抽出したが、歯周治療が PWV に及ぼす効果については相反する結果であった。

結 論：歯周炎患者では非歯周炎患者に比較して PWV 値が高いと思われる。歯周治療が動脈硬化に及ぼす影響は明らかではない。
(エビデンスレベル 2)

- 7) Darnaud C, Courtet A, Schmitt A, Boutouyrie P, Bouchard P, Carra MC :
Association between periodontitis and pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis.
Clin Oral Investig, 25 : 393-405, doi : 10.1007/s00784-020-03718-2, 2021.

目 的：重度歯周炎患者における PWV 値と、歯周治療が PWV に及ぼす影響を評価する。

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, Embase, Google Scholar, Scopus, Web of Science, ProQuest Dissertations, Thesis Database, OpenGrey, ClinicalTrials.gov

研究の選択：重度歯周炎患者の動脈硬化度を PWV により評価した研究および歯周治療前後の PWV の変化を評価した研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：横断的研究 12 編, 介入研究 5 編を抽出した。そのうち 10 編を選択しメタアナリシスを行った。総解析数は 3,176 名, 内訳は重度歯周炎患者 1,894 名, 健康・歯肉炎・軽度歯周炎患者 1,282 名であった。5 編のメタ

アナリシスの結果、重度歯周炎患者（309 名）は非重度歯周炎患者（213 名）に比較して有意に高い頸動脈－大腿動脈 PWV（carotid-femoral PWV：cfPWV）値を示した（平均差：0.84 m/秒、95%信頼区間：0.50～1.18, $p < 0.0001$ ）。2 編のメタアナリシスの結果、上腕-足首 PWV（brachial-ankle PWV：baPWV）についても同様に重度歯周炎群で有意に高値であった（重度歯周炎 132 名、非重度歯周炎 131 名、平均差：0.48 m/秒、95%信頼区間：0.15～0.82, $p < 0.0001$ ）。非外科的歯周治療の効果についての介入研究のうち、ランダム化比較試験は 2 編のみであり、論文間で一致した結果を認めなかった。

結 論： 重度歯周炎患者は非歯周炎患者に比較して PWV 値が高く、動脈硬化に関連している。歯科と医科が相互協力することが支持される。
(エビデンスレベル 2)

- 8) Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, Deanfield J, D'Aiuto F : Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 236 : 39-46, 2014.

目 的： 歯周炎と c-IMT および FMD の関連を検討する。また、歯周治療が c-IMT および FMD に及ぼす効果を検討する。

研究デザイン： システマティックレビュー

データソース： The Cochrane Oral Health Group's Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via OVID, Embase via OVID, SCI-EXPANDED via Web of Science, LIACS via VHL, System for Information on Grey Literature in Europe (Open SIGLE)

研究の選択： 歯周炎患者の c-IMT および FMD を評価した研究を対象とした。

データの抽出と質の評価： メタアナリシス

結 果： 22 編のメタアナリシスを行った結果、歯周炎群では c-IMT の増加（平均差：0.08 mm、95%信頼区間：0.07～0.09）と FMD の低下（平均差：5.1%、95%信頼区間：2.83～10.44）が認められた（総解析数 5,452 名）。歯周治療の効果について 3 編を対象にメタアナリシスを行った結果、歯周治療群では FMD の増加を認めた（平均差：6.64%、95%信頼区間：2.83～10.44、総解析数 71 名）

結 論： 歯周炎は c-IMT の増悪で示される無症状性の動脈硬化と関連しており、これは冠動脈疾患ハイリスク者における独立した発症予測因子である。歯周炎により FMD が低下し、歯周治療により回復する。
(エビデンスレベル 2)

- 9) Ding L, You Q, Jiang Q, Cao S, Jiang S : Meta-analysis of the association between periodontal disease, periodontal treatment and carotid intima-media thickness. *J Periodontal Res*, 57 : 690-697, 2022.

目的：歯周炎および歯周治療と c-IMT の関係を検討する。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed, Scopus

研究の選択：歯周炎患者の c-IMT を評価した研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結果：11 編が抽出された。7 編の横断的研究（総解析数 8,558 名）のメタアナリシスの結果、歯周炎患者は健常者に比較して、あるいは重度歯周炎患者は非重度歯周炎患者に比較して c-IMT の増加を認めた。それぞれオッズ比は 1.42（95% 信頼区間：1.16 ～ 1.75）と 1.70（95% 信頼区間：1.24 ～ 2.33）であり、出版バイアスについて補正した後もこれらのオッズ比は統計学的に有意であった。4 つの非ランダム化比較試験（総解析数 186 名）を検討した結果、歯周治療は短期間において c-IMT を減少させる可能性が示唆され、これは重度歯周炎患者で顕著であった。

結論：歯周炎患者、とりわけ重度歯周炎患者は c-IMT の増悪リスクが高い。歯周治療は短期的には頸動脈厚さの改善、あるいは増悪進行を遅らせる可能性がある。

（エビデンスレベル 2）

CQ 1-4 歯周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。

〔エビデンスレベル：B（低い） 推奨の強さ：強い推奨〕

背景・目的

歯周病と動脈硬化性疾患との関連が、単に両疾患のリスクファクターが共通していることによるものなのか、あるいは因果関係があるのかについては証明されていない¹⁾。歯周炎が動脈硬化性疾患発症のリスクであるかを明らかにするためには、歯周治療介入が動脈硬化疾患のイベント発症件数、発症率に影響するかを調べる必要があるが、介入のタイミング、研究期間、対象人数の確保といった点で難しく、質の高い研究は多くない。一方、動脈硬化性疾患のリスクマーカーあるいはリスクファクターを代替エンドポイントとした研究は多数報告されている。本 CQ では、歯周治療によって Q1-3 で取り上げた動脈硬化性疾患のリスクマーカーやリスクファクターが改善するかについて検討する。

解説

① 血中炎症マーカー

ハンドサーチを含めた文献検索の結果、血中 CRP 値あるいは高感度 CRP 値について、10

編のシステマティックレビュー・メタアナリシス論文を抽出した。10編中9編で、血中CRP値は歯周治療により減少すると結論づけられている²⁻¹¹⁾。

Orlandiらは歯周治療による高感度CRP値の変化について、全身疾患のない歯周炎患者（2編）と非感染性疾患（non-communicable diseases：NCDs）を有する歯周炎患者（14編）についてメタアナリシスを行い、前者では平均0.51 mg/L、後者では平均0.56 mg/Lの有意な減少を認めた²⁾。Luthraらは歯周治療により6か月後に平均0.69 mg/Lの有意なCRPの減少が認められるが、12か月以上の長期の経過をみるとその減少効果は限定的となると報告している³⁾。長期ではCRP減少効果が認められないという傾向はNCDsを有する歯周炎患者に限っても同様であった。また、歯周治療前のCRP値が3 mg/Lより高いほど大きな減少が認められたとしている。このメタアナリシスには日本人を対象とした研究が3本含まれている¹²⁻¹⁴⁾。糖尿病または冠動脈疾患を有する歯周炎患者に非外科的歯周治療を行ったランダム化比較試験であり、介入群においてCRP値の減少は認められるものの有意には至っていない。全身的に問題のない日本人歯周炎患者を対象とした前後比較研究では、日本人における冠動脈疾患の発症リスクとなるCRP値は1 mg/Lだが、歯周炎罹患者の約25%で1 mg/Lを超えており、歯周治療介入によりリスクレベル以下に下がることが報告されている¹⁵⁾。

CRPについてのメタアナリシス論文では、同時に血中の炎症性サイトカインレベルの解析を行っているものがある。IL-6についてはCRPについて抽出した論文10編中の4編で^{2, 4, 10, 11)}、TNF- α については2編で^{2, 4)}メタアナリシスが行われていた。先に紹介したOrlandiの報告によると、IL-6は歯周治療により有意な改善があり、TNF- α では改善傾向はあるものの有意な変化ではないという結果が示されている²⁾。IL-1、IL-8、IL-10については信頼できるメタアナリシスの結果はなかった。

2 血清脂質

Teeuwらのメタアナリシスによると、歯周治療により総コレステロールは0.11 mmol/Lの有意な減少が、HDLコレステロールは0.04 mmol/Lの有意な増加が認められ、動脈硬化疾患のリスクを改善する方向に向かう⁴⁾。一方、Orlandiらのメタアナリシスでは11編が取り上げられ、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪のいずれについても歯周治療により有意な変化は認められなかった²⁾。冠動脈疾患を有する歯周炎患者を対象としたLiuらの小規模なメタアナリシスでも同様にすべての血清脂質項目で有意な変化を認めなかった¹⁰⁾。

3 動脈硬化度・血管機能

Q1-3で取り上げた脈波伝播速度（PWV）、頸動脈内膜中膜複合体厚さ（c-IMT）、血流依存性血管拡張反応（FMD）について、歯周治療の効果を文献検索した結果、8編のシステマティックレビューを抽出した^{2, 10, 11, 16-20)}。

PWVについて、Darnaudらは5編の論文を取り上げ、そのうちランダム化比較試験は2編であった¹⁶⁾。1編は歯周治療によりPWVが改善するが、もう1編の報告は有意な変化を認めていない。c-IMTについて、Dingらのシステマティックレビューによると、4編の歯周治療介入をした報告があるが、介入条件が著しく異なるためにメタアナリシスが行っていない¹⁸⁾。4編のうち2編は歯周治療後にc-IMTの有意な改善を認め、2編は有意な変化を認めていない。FMDについては5編のメタアナリシス研究を抽出した^{2, 10, 11, 19, 20)}。Orlandiらの報告では歯周治療によりFMDに有意な改善が認められている²⁾。一方、2024年の

Meng らの報告では変化は有意ではないとしている¹¹⁾.

4 まとめ

総じて、血中 CRP 値は歯周治療により少なくとも短期的には有意に改善すると結論づけられる。一方、CRP 以外のリスクマーカー・リスクファクターについては、改善傾向は認められるものの有意な変化であるかについては一致した見解に至っていない。また、これらの指標の改善の程度が、動脈硬化性疾患の発症イベントの予防に寄与するに十分であるかは今後の課題である。

歯周治療介入研究は、歯周病重症度の判定、歯周治療の内容、全身疾患の有無、用いる動脈硬化性疾患関連マーカー、評価期間について、研究間のばらつきが大きいことが質の高いメタアナリシスを困難にしている。研究プロトコルの標準化が望まれる。一方、歯周治療介入の効果を調べるランダム化比較試験は未治療群を設けなくてはならず、倫理的に難しいため、因果関係解明には質の高い前向きコホート研究が必要となるだろう。

また、日本の医療制度下における歯周治療の現状、日本人における動脈硬化性疾患の特徴を踏まえ、日本人を対象とした介入研究や前向きコホート研究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、US National Library of Medicine を用いて文献検索を行った（最終検索日 2024 年 9 月 26 日）。使用した検索ストラテジーは以下のとおりである。いくつかの雑誌はハンドサーチを行った。

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,666
#2	periodontal treatment [All Field]	72,486
#3	c-reactive protein [MeSH Terms]	56,803
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: English, Humans	338
#5	#4 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	22
#6	Title, Abstract の吟味	9

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,666
#2	periodontal treatment [All Field]	72,486
#3	Interleukin-6 [MeSH Terms]	79,672
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: English, Humans	455
#5	#4 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	9
#6	Title, Abstract の吟味	0

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,666
#2	periodontal treatment [All Field]	72,486
#3	serum lipid [All Field]	181,487
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: English, Humans	156
#5	#4 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	1
#6	Title, Abstract の吟味	0

seq	terms and strategy	hits
#1	periodontal diseases [MeSH Terms] or periodontitis [All Field]	160,666
#2	periodontal treatment [All Field]	72,486
#3	flow mediated dilatation [All Field]	8,604
#4	carotid intima media thickness [All Field]	14,978
#5	pulse wave velocity [All Field]	18,484
#6	#2 OR #3 OR #4	38,580
#7	#1 AND #2 AND #6 Filters: English, Humans	55
#8	#6 Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	8
#9	Title, Abstract の吟味	8

参考文献

- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith Jr. SC, Baddour LM; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology : Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125 : 2520-2544, 2012.
- Orlandi M, Aguilera EM, Marletta D, Petrie A, Suvan J, D'Aiuto F : Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 49 Suppl 24 : 314-327, 2022.
- Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, Leira Y, Botelho J, Machado V, Mendes JJ, Marletta D, Harden S, D'Aiuto F : Treatment of periodontitis and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 50 : 45-60, 2023.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG : Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 41 : 70-79, 2014.
- Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, Orlandi M, Mendes JJ, D'Aiuto F : Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*, 12 : 706432, doi : 10.3389/fimmu.2021.706432, 2021.
- Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS, Ravaud P, Desvarieux M : The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8 : e77441, doi : 10.1371/journal.pone.0077441, 2013.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG : A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35 : 277-290, 2008.
- Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A : Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 77 : 1635-1642, 2006.
- Freitas COT, Gomes-Filho IS, Naves RC, Filho GRN, Cruz SS, Santos CAST, Dunningham L, Miranda LF, Barbosa MDS : Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*, 20 : 1-8, 2012.
- Liu C, Shi F, Li W, Chen J : Efficacy of non-surgical periodontal treatment on patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 27 : e578-e587, doi : 10.4317/medoral.25514, 2022.
- Meng R, Xu J, Fan C, Liao H, Wu Z, Zeng Q : Effect of non-surgical periodontal therapy on risk markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24 : 692, doi : 10.1186/s12903-024-04433-0, 2024.
- Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, Sugiura Y, Tomofuji T, Wada J, Morita M : The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *PLoS One*, 12 : e0188171, doi : 10.1371/journal.pone.0188171, 2017.
- 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*, 206 : 604-610, 2009.
- Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y : Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal

- treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 83 : 308-315, 2009.
15. 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 Periodontol Res*, 45 : 116-122, 2010.
 16. Darnaud C, Courtet A, Schmitt A, Boutouyrie P, Bouchard P, Carra MC : Association between periodontitis and pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*, 25 : 393-405, doi : 10.1007/s00784-020-03718-2, 2021.
 17. Schmitt A, Carra MC, Boutouyrie P, Bouchard P : Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 42 : 977-987, 2015.
 18. Ding L, You Q, Jiang Q, Cao S, Jiang S : Meta-analysis of the association between periodontal disease, periodontal treatment and carotid intima-media thickness. *J Periodontol Res*, 57 : 690-697, 2022.
 19. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, Deanfield J, D'Aiuto F : Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 236 : 39-46, 2014.
 20. Lyu J, Zhang Y, Zhou R, Ding C, Ye H, Fang Q, Jiang C, Chen X, Zhong L : The effect of periodontal treatments on endothelial function in degrees of periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 19 : e0308793, doi : 10.1371/journal.pone.0308793, 2024.

関係論文の構造化抄録

- 1) Orlandi M, Aguilera EM, Marletta D, Petrie A, Suvan J, D'Aiuto F :
Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: A systematic review.
J Clin Periodontol, 49 (Suppl) 24 : 314-327, 2022.

目的： 歯周治療が全身の健康指標、妊娠出産にかかわる偶発症、生活の質に与える効果を検討する。

研究デザイン： システマティックレビュー

データソース： Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), MEDLINE (OVID), Embase, Scopus, LILACS

研究の選択： 歯周治療後、最低6か月のフォローアップ期間があり、目的とする評価項目を含むランダム化比較試験を対象とした。

データの抽出と質の評価： メタアナリシス

結果： 47編を抽出しメタアナリシスを行った。全身的に健康または非感染性疾患(NCDs)を有する人の両方を対象としたアナリシスの結果、歯周治療の6か月後において、有意な血中高感度CRP値の減少(対象論文16編, 対象総数1,437名, 平均差: 0.55 mg/L, 95%信頼区間: 0.84 ~ 0.27, $p < 0.001$), IL-6の減少(対象論文9編, 対象総数992名, 平均差: 0.48 pg/mL, 95%信頼区間: 0.88 ~ 0.08, $p = 0.020$), FMDの増加(対象論文3編, 対象総数432名, 平均差: 0.39%, 95%信頼区間: 0.14 ~ 0.63, $p = 0.002$)が認められた。

結論： 歯周治療により、全身の炎症レベルが低下し、冠動脈疾患のリスクが改善する。
(エビデンスレベル 1+)

- 2) Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, Leira Y, Botelho J, Machado V, Mendes JJ, Marletta D, Harden S, D'Aiuto F :
Treatment of periodontitis and C-reactive protein: A systematic review and meta-anal-

ysis of randomized clinical trials.

J Clin Periodontol, 50 : 45-60, 2023.

目 的：歯周治療が全身の炎症レベルに与える効果を，血中 CRP 値を評価することにより検討する。

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 OVID SP, Embase OVID SP, Cochrane library, CINAHL Ebsco Host and Web of Science Core Collection, SIGLE (System for Information on Grey Literature in Europe)

研究の選択：18 歳以上の全身的に健康，あるいは 2 型糖尿病，冠動脈疾患，慢性腎疾患を有する人を対象として，非外科的歯周治療，または非外科的歯周治療と抗菌薬使用などを併用した歯周治療を行った研究で，対照群として治療を行わないまたは異なる治療介入を行っているものを選択した。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：治療後最低 6 か月以上の期間追跡しているランダム化比較試験を報告した 26 編（総解析数 2,579 名）を抽出した。メタアナリシスの結果，歯周治療後 6 か月において，有意な CRP の減少（平均差：0.69 mg/L, 95% 信頼区間：-0.97 ~ -0.40）が，それ以上長期のフォローアップでは結果は限定的であった。ベースラインの CRP が 3 mg/L 以上の患者では歯周治療後の CRP の減少が最も大きかった。

結 論：歯周治療後少なくとも 6 か月までは，血中 CRP 値は減少し，その程度は生活習慣改善や投薬によって得られる結果と同等である。この結果は歯周炎と全身の炎症との因果関係を支持する。
(エビデンスレベル 1+)

- 3) Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG :

Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis.

J Clin Periodontol, 41 : 70-79, 2014.

目 的：歯周治療が動脈硬化関連指標に与える効果を評価する。

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, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase

研究の選択：全身的に健康または冠動脈疾患や糖尿病などの全身疾患を有する歯周炎患者を対象として歯周治療を行った研究で，治療を行わないものを対照群としているものを選択した。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：歯周治療後に有意な血中高感度 CRP の減少（平均差：0.50 mg/L, 95% 信頼区間：-0.78 ~ -0.22），IL-6 の減少（平均差：0.48 ng/L, 95% 信頼区間：-0.90 ~ -0.06），TNF- α の減少（平均差：-0.75 pg/mL, 95% 信頼区間：-1.34 ~ -0.17），総コレステロールの減少（平均差：-0.11 mmol/L, 95% 信頼区間：-0.21 ~ -0.01），HDL コレステロール

の増加（平均差：0.04 mmol/L，95%信頼区間：0.03～0.06）という改善が認められた。全身疾患を有する歯周病患者ではこの改善がより顕著であった。

結 論：歯周治療は血管内皮機能を改善させ、動脈硬化関連指標も改善させる。その効果はすでに冠動脈疾患や糖尿病に罹患している患者ほど高い。（エビデンスレベル 2）

- 4) Meng R, Xu J, Fan C, Liao H, Wu Z, Zeng Q :
Effect of non-surgical periodontal therapy on risk markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.
BMC Oral Health, 24 : 692, doi : 10.1186/s12903-024-04433-0, 2024.

目 的：非外科的歯周治療が心血管疾患（CVD）のリスクマーカーに及ぼす効果を評価する。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science

研究の選択：非外科的歯周治療を行い、未治療またはコントロールとなる治療のみを行った対照群を有しており、CVD のリスクマーカーについて報告しているランダム化比較試験を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：22 編が抽出され、歯周治療後に有意な血中 CRP の減少（総解析数 1,240 名，平均差：-0.63，95%信頼区間：-1.02～-0.24），IL-6 の減少（883 名，平均差：-0.73，95%信頼区間：-0.89～-0.57）を認めた。その他の炎症性マーカーの IL-1 β （総解析数 393 名），TNF- α （総解析数 616 名），血清脂質の LDL コレステロール（総解析数 794 名），HDL コレステロール（総解析数 962 名），総コレステロール（総解析数 909 名），中性脂肪（総解析数 679 名），血管内皮機能指標の FMD（総解析数 117 名）についてはそれぞれ改善傾向を認めるものの有意差はなかった。

結 論：非外科的歯周治療は血中 IL-6 の減少には中等度のエビデンス，CRP の減少には低い程度のエビデンスが示された。一方，LDL コレステロール，HDL コレステロール，総コレステロール，中性脂肪の改善を及ぼさないことには中等度のエビデンスが，IL-1 β ，TNF- α ，FMD に改善を及ぼさないことには低い程度のエビデンスが示された。（エビデンスレベル 1+）

- 5) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y :
Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease.
Diabetes Res Clin Pract, 83 : 308-315, 2009.

目 的：歯周病を有する 2 型糖尿病患者における局所抗菌療法の効果を評価する。

研究デザイン：ランダム化比較試験

研 究 施 設：日本の 5 つの大学病院

対 象：2 型糖尿病を有する歯周病患者 49 名

主要評価項目：ブローピングデプス (PD), ブローピング時の出血 (BOP), ヘモグロビン A1c (HbA1c), 空腹時血糖値, 高感度 CRP

介 入 処 置：機械的デブライドメント+抗菌薬局所投与

結 果：2 型糖尿病患者で局所抗菌療法実施群は高感度 CRP に変化はなく, HbA1c に一時的な減少のみを示した。一方, 対照群では HbA1c と高感度 CRP に変化はなかった。

結 論：局所抗菌療法は CRP の減少を介して 2 型糖尿病を有する歯周病患者の HbA1c を改善する。
(エビデンスレベル 2)

- 6) 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 Periodontal Res, 45 : 116-122, 2010.

[Q1-3 の 3\) を参照](#)

- 7) Darnaud C, Courtet A, Schmitt A, Boutouyrie P, Bouchard P, Carra MC :
Association between periodontitis and pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis.
Clin Oral Investig, 25 : 393-405, doi : 10.1007/s00784-020-03718-2, 2021.

[Q1-3 の 7\) を参照](#)

- 8) Ding L, You Q, Jiang Q, Cao S, Jiang S :
Meta-analysis of the association between periodontal disease, periodontal treatment and carotid intima-media thickness.
J Periodontal Res, 57 : 690-697, 2022.

[Q1-3 の 9\) を参照](#)

Q 1-5 歯周病原細菌を含む口腔内細菌は動脈硬化のリスクを高めるか？

A 歯周病原細菌を含む口腔内細菌はアテローム性プラーク検体から検出されているが、発症との因果関係には十分なエビデンスは認められない。

背景・目的

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版』（日本動脈硬化学会）によると、動脈硬化性疾患、特に心筋梗塞を中心とした冠動脈疾患と、脳梗塞などの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、総死亡の約 23% に及んでいる。そのリスクファクターとして脂質異常症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病や喫煙などが取り上げられているが、歯周病は含まれていない¹⁾。歯周病が動脈硬化性疾患に影響するという報告とともに、歯周病原細菌を含む口腔内細菌と動脈硬化との関連について研究が行われている。本 Q では歯周病原細菌を含む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。炎症を起こした歯周ポケットから全身循環を介して微生物が移行することは、歯周炎と動脈硬化を関連づける経路の 1 つと考えられている。

解 説

2021 年のシステマティックレビューにおける冠動脈アテローム性プラーク検体中の細菌のメタアナリシスでは、対象となった 14 件の研究のうち、12 件が冠動脈アテローム性プラーク検体中に歯周病原細菌 DNA が検出されたことを報告しており、*P. gingivalis* と *A. actinomycetemcomitans* が最も頻繁に検出され、*P. gingivalis* は *A. actinomycetemcomitans* よりも有意に高かった。歯周病原細菌以外にも *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus species*, *Chlamydia pneumoniae* など、さまざまな微生物の DNA が報告されている。しかしアテローム性プラーク中の細菌を培養した研究は少なく、グラム陰性桿菌の検出を認めた報告はあるものの²⁾、口腔内細菌の検出は細菌 DNA の検出がほとんどである。このことから歯周病原細菌が歯周病部位から全身に拡散していることが示唆されるものの、細菌が直接冠動脈アテローム性プラークの病態に関与しているかについてはさらに研究が必要である³⁾。

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 2024 年 9 月 15 日）。

Seq	terms and strategy	hits
#1	oral bacteria [All Fields]	123,694
#2	arteriosclerosis [MeSH Terms]	482,216
#3	human [All Fields]	23,161,509
#4	"meta analysis" [Publication Type] OR "meta analysis as topic" [MeSH Terms] OR "meta analysis" [All Fields]	317,444
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3
	Title, Abstract の吟味	3

参考文献

1. 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版, 2022.
2. Rafferty B, Dolgilevich S, Kalachikov S, Morozova I, Ju J, Whittier S, Nowygrod R, Kozarov E : Cultivation of *Enterobacter hormaechei* from human atherosclerotic tissue. *J Atheroscler Thromb*, 18 : 72-81, 2011.
3. Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Hijazi K, Cherukara G : Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*, 31 : 69-82, 2021.

関係論文の構造化抄録

- 1) Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Hijazi K, Cherukara G :
Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis.
Trends Cardiovasc Med, 31 : 69-82, 2021.

目 的：歯周病を有する心筋梗塞患者から採取した血栓サンプル中の微生物の有病率を明らかにする。

研究デザイン：システマティックレビュー

研 究 組 織：Medical Sciences & Nutrition, University of Aberdeen

調 査 対 象：Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses」(PRISMA) ガイドラインに従ってスクリーニングを行い、選択された 14 編の文献を対象としてシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。

結 論：冠動脈の血栓サンプルから歯周病原細菌の DNA が検出されたことは、歯周病原細菌が歯周病部位から全身に拡散していることを示唆している。歯周病原細菌が直接の病因であるのかについては、さらに検討されるべきである。

(エビデンスレベル 1+)

2 歯周病と周産期合併症

概 説

WHO では、妊娠 37 週未満での出産を早産、新生児体重 2,500 g 未満での出産を低出生体重児出産と定義しているのに対し、日本では妊娠 22 週～37 週未満での出産を早産という¹⁾。正期産・正常体重児出産と比較して早産・低出生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。2020 年には、世界の全出生数の 9.9%（推定 1,340 万人）が早産で、国によっては早産の割合が 4～16%に及ぶと報告している²⁾。日本においては 2022（令和 4）年の人口動態統計によると、早産は 5.6%、低出生体重児出産は 9.4%と近年は横ばいである³⁾。また、妊娠高血圧腎症は妊娠高血圧症候群の 1 つの病型として分類⁴⁾されており、その発症率は 1.83%（加重型妊娠高血圧腎症を含む）と報告している⁵⁾。早産・低出生体重児出産のリスクファクターとして、喫煙、やせ、多胎妊娠、絨毛膜羊膜炎などが考えられている¹⁾。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・低出生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⁶⁾。歯周病は、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おり、早産・低出生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。また、今回は周産期に起こる合併症として早産・低出生体重児出産に加え妊娠高血圧腎症についても検討することとした。

本項では、妊婦における歯周病罹患・妊婦への歯周治療と早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症との関連性について検索することを目的として、以下の一般的質問（Q）と臨床質問（CQ）を設定した。

Q 2-1 歯周病は早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症を増加させるか？

CQ 2-2 妊婦に歯周治療を行うと早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発症を抑制できるか？

概説の参考文献

1. 岡井 崇, 綾部琢哉編：標準産科婦人科学, 第 4 版, 医学書院, 東京, 2013, 348-349.
2. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Dominguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC : National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet, 402 : 1261-1271, doi : 10.1016/S0140-6736(23)00878-4, 2023.
3. 厚生労働省：令和 4 年（2022）人口動態統計（妊娠期別にみた年次別出生数及び百分率, 2,500g 未満の出生数及び割合）.
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?tclass=000001041645&cycle=7&year=20220>（2024 年 9 月 15 日アクセス）
4. Watanabe A, Matsubara K, Nakamoto O, Ushijima J, Ohkuchi A, Koide K, Makino S, Mimura K, Morikawa M, Naruse K, Tanaka K, Nohira T, Metoki H, Kawabata I, Takeda S, Seki H, Takagi K, Yamasaki M, Ichihara A, Kimura T, Saito S : Outline of the new definition and classification of “Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)” ; a revised JSSHP statement of 2005. Hypertens Res Preg, 6 : 33-38 , 2018.
5. Ohkuchi A, Suzuki H, Matsubara K, Watanabe K, Saitou T, Oda H, Obata S, Kondo S, Noda K, Miyoshi J, Ike-noue S, Nomiyama M, Seki H, Sukegawa S, Ichigo S, Ando H, Fuseya C, Shimomura T, Suzuki R, Mimura K, Yasuhi I, Fukuda M, Hara S, Kurashina R, Shiozaki A, Matsubara S, Saito S : Exponential increase of the ges-

tational-age-specific incidence of preeclampsia onset (COPE study) : a multicenter retrospective cohort study in women with maternal check-ups at <20 weeks of gestation in Japan. *Hypertens Res*, 45 : 1679-1689, doi : 10.1038/s41440-022-01013-z, 2022.

6. Kamel RM : The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet*, 281 : 975-982, doi : 10.1007/s00404-010-1365-9, 2010.

Q 2-1 歯周病は早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症を増加させるか？

A 歯周病に罹患した妊婦では、早産、低出生体重児出産、早産および低出生体重児出産、妊娠高血圧腎症のリスクが増加する。

背景・目的

1996年にOffenbacherら¹⁾が初めて歯周病と早産・低出生体重児出産との関連について、早産・低出生体重児出産の母親は臨床的アタッチメントレベル(CAL)の平均値が正期産・正常体重児出産の母親に比較すると有意に高かったと報告した。その後、早産、低出生体重児出産、あるいは早産および低出生体重児出産の産婦と正期産・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、低出生体重児出産、あるいは早産および低出生体重児出産の発現を調べたコホート研究が世界各国から数多く報告されている。また、妊娠高血圧腎症の妊婦と健康な妊婦の歯周病の状態を比較した症例対照研究なども報告されている。ここでは、メタアナリシスを伴うシステムティックレビュー結果に着目し^{2-7, 9)}、歯周病への罹患によって早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症が増加するかについて検索を行った。また、その相関発現メカニズムにも注目し、文献検索を実施した。最後に、日本における本Qへのエビデンスの検索を行った。

解説

Corbellaらは22編(総数17,053名)の症例対照研究・前向きコホート研究のメタアナリシスを行った。その結果、歯周病と早産(リスク比:1.61, 95%信頼区間:1.33~1.95)、低出生体重児出産(リスク比:1.65, 95%信頼区間:1.27~2.14)、早産および低出生体重児出産(リスク比:3.44, 95%信頼区間:1.34~8.80)との関連を報告した²⁾。Zhangらは14編の症例対照研究と10編の前向きコホート研究(総数15,278名)のメタアナリシスを行った。その結果、歯周病と早産(オッズ比:1.57, 95%信頼区間:1.39~1.77)、低出生体重児出産(オッズ比:2.43, 95%信頼区間:1.75~3.37)との関連を示し、歯周病の妊婦は早産と低出生体重児出産のリスクが高いと報告した³⁾。その他のシステムティックレビューにおいても歯周病に罹患した妊婦は早産、低出生体重児出産、早産および低出生体重児出産のリスクを増加すると結論づけている⁴⁻⁶⁾。

早産、低出生体重児出産以外の妊娠に伴う合併症として妊娠高血圧腎症がある。妊娠高血圧腎症と歯周病との相関に関してシステムティックレビューが報告されている。AAP/EFPのコンセンサスレポートでは5編の論文(総数4,224名)のデータによるメタアナリシスが行われ、オッズ比は1.61(95%信頼区間:1.36~1.92)と報告された⁷⁾。Leらは6編のコ

ホート研究と 24 編の症例対照研究（総数 9,650 名）のメタアナリシスを行った。その結果、歯周炎は妊娠高血圧腎症のリスク増加と有意に関連（オッズ比：3.18, 95%信頼区間：2.26～4.48）していた⁸⁾。Karimi らは 33 編のコホート研究・症例対照研究（総数 12,586 名）のメタアナリシスを行った結果、歯周病の妊婦における妊娠高血圧腎症のリスクが歯周病でない妊婦の 1.43 倍（リスク比：1.43, 95%信頼区間：1.32～1.54）であることが示された⁹⁾。

アンブレラレビューでも妊婦の歯周炎と早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症のリスク上昇との関連が立証された¹⁰⁾。しかしながら、多くのシステマティックレビューにおいて歯周病と早産、低出生体重児出産、早産および低出生体重児出産、妊娠高血圧腎症に関連性があると報告しているにもかかわらず、明確な結論を導き出すにはいくつかの問題点があると指摘している。①歯周病の診断基準のばらつき〔歯周組織の評価法がプロービングデプス (PD)、臨床的アタッチメントレベル (CAL)、プロービング時の出血 (BOP) や CPITN〕、②研究デザインの違い（症例対照研究、コホート研究）、③潜在的な交絡因子（年齢、人種、喫煙、早産の既往など）があり、今後統一した方法論に基づいた質の高い大規模研究が求められる。

歯周病と早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症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、歯肉溝滲出液中あるいは血中のサイトカイン濃度、SNPs など、さまざまなバイオマーカーによる検討が行われている。歯肉溝滲出液中のインターロイキン (IL)-1 β 、プロスタグランジン E₂ (PGE₂)、腫瘍壊死因子 (TNF)- α と早産・低出生体重児出産との有意な相関が認められたシステマティックレビュー¹¹⁾ や妊娠高血圧腎症を発症する歯周炎の妊婦は、妊娠初期（妊娠 11～14 週）に歯肉溝滲出液中の IL-6 と血漿中の歯肉溝滲出液の上昇を認めたとの報告¹²⁾ があるが、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・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症との相関に関する研究は少なく、妊婦歯科健康診査受診者 85 名を対象とした観察研究では、4 mm 以上の歯周ポケットを有する妊婦は、そうでない妊婦に比べて低出生体重児を出産する確率が 6.6 倍も高いことが明らかとなり、歯周病と低出生体重児出産が関連していることが示された¹³⁾。

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 2024 年 9 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とおりである。

Seq	terms and strategy	hits
#1	((periodontal disease)) OR periodontitis	160,450
#2	((preterm birth)) OR (low birth weight) OR (pre-eclampsia)	163,430
#3	#1 AND #2	955
#4	case control study	1,685,027
#5	(cohort study) OR prognosis	4,433,510
#6	systematic review	364,035
#7	#3 AND #4 NOT #6	192
#8	#3 AND #5 NOT #6	294
#9	#3 AND #6	69

参考文献

1. 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*, 67 (10 Suppl) : 1103-1113, doi : 10.1902/jop.1996.67.10s.1103, 1996.
2. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E : Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int*, 47 : 193-204, doi : 10.3290/j.qia.34980, 2016.
3. Zhang Y, Feng W, Li J, Cui L, Chen ZJ : Periodontal Disease and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 10 : 799740, doi : 10.3389/fped.2022.799740, 2022.
4. Teshome A, Yitayeh A : Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr Med J*, 24 : 215, doi : 10.11604/pamj.2016.24.215.8727, 2016.
5. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C : Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 47 : 243-251, doi : 10.1111/cdoe.12450, 2019.
6. Porto ECL, Filho ISG, Batista JET, Lyrio AO, Souza ES, Figueiredo ACMG, Pereira MG, Cruz SSD : Maternal periodontitis and low birth weight: systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*, 26 (suppl 3) : 5383-5392, doi : 10.1590/1413-812320212611.3.32362019, 2021.
7. Ide M, Papapanou PN : Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes — systematic review. *J Clin Periodontol*, 40 (Suppl 14) : S181-194, doi : 10.1111/jcpe.12063, 2013.
8. Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NYN, Duong LTY, Nong HV, Yaacoub A, Condous G, Eberhard J, Nanan R : Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J*, 26 : 2419-2443, doi : 10.1007/s10995-022-03556-6, 2022.
9. Karimi N, Samiee N, Moradi Y : The association between periodontal disease and risk of adverse maternal or neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of analytical observational studies. *Health Sci Rep*, 6 : e1630, doi : 10.1002/hsr.2.1630, 2023.
10. Vivares-Builes AM, Rangel-Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suárez AA : Gaps in Knowledge About the Association Between Maternal Periodontitis and Adverse Obstetric Outcomes: An Umbrella Review. *J Evid Based Dent Pract*, 18 : 1-27, doi : 10.1016/j.jebdp.2017.07.006, 2018.
11. 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*, 17 : 1453-1463, doi : 10.1007/s00784-013-0952-0, 2013.
12. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Incec M, Eltas A, Erturk A : Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol*, 34 : 639-645, doi : 10.1111/j.1600-051X.2007.01105.x, 2007.
13. 坂本治美, 日野出大輔, 武川香織, 真杉幸江, 高橋侑子, 十川悠香, 森山聡美, 土井登紀子, 中江弘美, 横山正明, 玉谷香奈子, 吉岡昌美, 河野文昭 : 妊娠期の歯周状態と低体重児出産のリスクに関する観察研究. *口腔衛会誌*, 66 : 322-327, doi.org/10.5834/jdh.66.3_322, 2016.

関係論文の構造化抄録

- 1) Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E : Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int*, 47 : 193-204, doi : 10.3290/j.qia.34980, 2016.

目 的 : 妊娠の有害転帰の独立したリスクファクターとして歯周病を評価する。

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, Embase, Cochrane Central

研究の選択 : 被験者の妊娠転帰と歯周状態を報告した症例対照研究と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 : メタアナリシス

結 果 : 歯周炎と早産との関連について 16 編の論文 (総数 8,594 名) が抽出され, リスク比 : 1.61 (95%信頼区間 : 1.33 ~ 1.95), 低出生体重児出産との関

連について10編の論文(総数5,693名)が抽出され、リスク比:1.65(95%信頼区間:1.27~2.14)、早産・低出生体重児出産との関連について4編の論文(総数2,263名)が抽出され、リスク比:3.44(95%信頼区間:1.34~8.80)であった。

結 論: 歯周炎と妊娠の有害転帰との間には低いながらも関連性がある。
(エビデンスレベル2)

- 2) Zhang Y, Feng W, Li J, Cui L, Chen ZJ :
Periodontal Disease and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Front Pediatr, 10 : 799740, doi : 10.3389/fped.2022.799740, 2022.

目 的: 歯周病と早産、低出生体重児出産の関連を評価する。

研究デザイン: システマティックレビュー

データソース: Ovid MEDLINE, Web of Science, Embase, Cochrane Library

研究の選択: 歯周病と早産および低出生体重児出産の関連を分析した症例対照研究と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: メタアナリシス

結 果: 24編の論文(総数15,278名)が抽出され、歯周病と早産との関連についてオッズ比:1.57(95%信頼区間:1.39~1.77)、低出生体重児出産との関連についてオッズ比:2.43(95%信頼区間:1.75~3.37)であった。

結 論: 歯周病の妊婦は早産と低出生体重児出産のリスクが有意に高い。
(エビデンスレベル2)

- 3) Teshome A, Yitayeh A :
Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review.
Pan Afr Med J, 24 : 215, doi : 10.11604/pamj.2016.24.215.8727, 2016.

目 的: 歯周病が早産・低出生体重児出産に与える影響に関するエビデンスを要約する。

研究デザイン: システマティックレビュー

データソース: CINAHL, MEDLINE, AMED, Embase, Cochrane Library, Google Scholar

研究の選択: 歯周炎と早産・低出生体重児出産との関連を評価する症例対照研究を対象とした。

データの抽出と質の評価: 歯周病と早産・低出生体重児出産との関連についてリスク比/オッズ比、喫煙、アルコール摂取、歯周炎の定義などのデータを2名が抽出し、バイアスのリスクを評価した。

結 果: 10編の論文(総数2,423名)が抽出され、歯周病と早産・低出生体重児出産(オッズ比:2.04~4.19)とに有意な相関を認めた。1編のみ歯周炎と早産に関連はなかった。

結 論: 歯周病は、早産・低出生体重児出産のリスクファクターの1つである可能性がある。
(エビデンスレベル2)

- 4) Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C :
Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis.
Community Dent Oral Epidemiol, 47 : 243-251, doi : 10.1111/cdoe.12450, 2019.

目 的：歯周炎と早産との関連を評価する。

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, Embase Classic, Embase, ScienceDirect, SciELO, Redalyc, ClinicalTrials.gov, Bibliographies of meta-analyses, Library-document archive, Google Scholar

研究の選択：歯周炎と早産との関連を評価する症例対照研究と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：メタアナリシス

結 果：20 編の論文（総数 10,215 名）が抽出され、歯周炎と早産との正の関連が研究の 60% で認められ、オッズ比は 2.01（95% 信頼区間：1.71 ～ 2.36）を示し、有意な正の関連を認めた。

結 論：歯周炎を有する妊婦は早産のリスクが 2 倍になる。しかし妊婦の歯周炎の診断に関する国際的なコンセンサスが不足している。
（エビデンスレベル 2）

- 5) Porto ECL, Filho ISG, Batista JET, Lyrio AO, Souza ES, Figueiredo ACMG, Pereira MG, Cruz SSD :
Maternal periodontitis and low birth weight: systematic review and meta-analysis.
Cien Saude Colet, 26 (suppl 3) : 5383-5392, doi : 10.1590/1413-812320212611.3.32362019, 2021.

目 的：歯周炎と低出生体重児出産との関連を評価する。

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, Web of Science, Embase, Scopus, Lilacs, SciELO

研究の選択：歯周炎と低出生体重児出産との関連を評価する症例対照研究とコホート研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：21 編の論文（総数 8,561 名）が抽出され、歯周炎の妊婦と低出生体重児出産（オッズ比：2.13, 95% 信頼区間：1.60 ～ 2.83）とに有意な相関を認めた。

結 論：歯周炎の妊婦は、低出生体重児を出産する可能性が 2 倍以上高い可能性がある。
（エビデンスレベル 2）

- 6) Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NYN, Duong LTY, Nong HV, Yaacoub A, Condous G, Eberhard J, Nanan R :
Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Matern Child Health J, 26 : 2419-2443, doi : 10.1007/s10995-022-03556-6, 2022.

目的：歯周炎と妊娠高血圧腎症の関係を具体的に評価する。

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, Embase, Lilacs, Cochrane Controlled Clinical Trial Register, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Google Scholar

研究の選択：全身疾患のない妊婦で歯周病と妊娠高血圧腎症の関連を分析した症例対照研究と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：メタアナリシス

結果：歯周病と妊娠高血圧腎症との関連について 30 編の論文（総数 9,650 名）が抽出され、オッズ比：3.18（95%信頼区間：2.26～4.48）であった。低中所得国とのサブグループ解析ではさらに関連性が強かった（オッズ比：6.70, 95%信頼区間：2.61～17.19）。

結論：歯周炎は妊娠高血圧腎症の重大なリスクファクターであり、低中所得国ではさらに顕著になる可能性がある。（エビデンスレベル 2）

7) Karimi N, Samiee N, Moradi Y :

The association between periodontal disease and risk of adverse maternal or neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of analytical observational studies. Health Sci Rep, 6 : e1630, doi : 10.1002/hsr2.1630, 2023.

目的：歯周病と低出生体重児出産や妊娠高血圧腎症などの周産期合併症との関連を明らかにする。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Sciences, MEDLINE (Elsevier)

研究の選択：被験者の妊娠転帰と歯周状態を報告した症例対照研究とコホート研究を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結果：歯周病と低出生体重児出産との関連について 10 編の論文（総数 3,575 名）が抽出され、リスク比：2.19（95%信頼区間：1.82～2.64）、妊娠高血圧腎症との関連について 33 編の論文（総数 12,586 名）が抽出され、リスク比：1.43（95%信頼区間：1.32～1.54）であった。

結論：歯周病は周産期合併症のリスクを高める可能性がある。（エビデンスレベル 2）

8) 坂本治美, 日野出大輔, 武川香織, 真杉幸江, 高橋侑子, 十川悠香, 森山聡美, 土井登紀子, 中江弘美, 横山正明, 玉谷香奈子, 吉岡昌美, 河野文昭 :

妊娠期の歯周状態と低体重児出産のリスクに関する観察研究。

口腔衛会誌, 66 : 322-327, doi.org/10.5834/jdh.66.3_322, 2016.

目的：観察研究により妊娠期の歯周状態と低出生体重児出産との関連性について調査する。

研究デザイン：観察研究

研究施設：徳島大学病院

対象患者：妊婦歯科健康診査受診者 85 名

CPI = 0 : 5 名, CPI = 1 : 23 名, CPI = 2 : 28 名, CPI = 3 : 29 名,
CPI = 4 : 0 名

主要評価項目 : CPI, 新生児体重, 在胎週数

結 果 : CPI = 3 群は CPI = 0, 1, 2 群と比較して, 低出生体重児出産の割合が有意に高かった。一方, 早産の者は 8 名 (9.4%) 存在したが, CPI = 3 群と CPI = 0, 1, 2 の群との間での有意差は認められなかった。ロジスティック回帰分析を行った結果, 低出生体重児出産の有意な関連因子として CPI = 3 (オッズ比 : 6.62, 95% 信頼区間 : 1.32 ~ 33.36) があげられた。

結 論 : ロジスティック回帰分析結果より, CPI = 3 (4 mm 以上の菌周ポケットを有する) の妊婦は, そうでない妊婦に比べて低出生体重児を出産する確率が 6.6 倍も高いことが明らかとなり, 菌周病と低出生体重児出産が関連していることを示す結果が得られた。
(エビデンスレベル 3)

CQ 2-2 妊婦に歯周治療を行うと早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発症を抑制できるか？

推 奨

妊婦に歯周治療を行うと早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発症を抑制するという明確なエビデンスはない。しかし, 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。

[エビデンスレベル : B (低い) 推奨の強さ : 弱い推奨]

背景・目的

これまでの疫学研究によって, 歯周病が早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症のリスクを増加することが報告されている (Q2-1)。本 CQ においては妊婦に歯周治療を行うことが, 早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発症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。Q2-1 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。本 CQ ではエビデンスレベルの高い文献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, 大規模なランダム化比較試験を含めたメタアナリシスを行った論文を抽出した。

この中には妊婦への歯周治療は早産・低出生体重児出産の発生率を減少させるとの報告と減少させないとの報告が存在する。

Kim らの報告では早産のリスクが高い群 (> 22.2%) の歯周炎のある妊婦のみ, スケーリング・ルートプレーニング (SRP) によって早産のリスクが下がると報告しているが¹⁾,

その後発表された2編の論文を追加して分析したところ、早産と低出生体重児出産の発生率が高い(20%以上)集団の場合、歯周治療は早産や低出生体重児出産のリスクを有意に減少させるようだが、確固たるエビデンスはないと報告している²⁾。Leらは妊娠中の歯周治療としてSRPにうがい薬を併用すると早産および低出生体重児出産のリスクが低下すると報告している³⁾。Michalowiczらは妊婦への歯周治療は歯周病の改善には効果的であったが、早産および低出生体重児出産の発生率には影響は与えないと報告した⁴⁾が、この論文のちに再分析され、軽度から中等度の歯周病の妊婦に行われる妊娠21週までの非外科的歯周治療は、早産を防ぐかもしれないと報告している⁵⁾。

その一方で、歯周病の新国際分類でStage II Grade Bと診断された歯周炎の白人妊婦に対して非外科的歯周治療を行ったランダム化比較試験では、早産と低出生体重児出産の発生を減少させないと報告している⁶⁾。2013年のEFP/AAPの合同ワークショップによるコンセンサスレポートにおいては、妊娠中期の非外科的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、抗菌薬の全身投与を含む補助療法の有無にかかわらず、SRPは早産・低出生体重児出産の発生率を減少させないため、積極的な治療は推奨されないと報告している⁷⁾。2017年のCochrane Reviewでは、妊娠中の歯周治療の介入の有無や歯周治療の内容の違いによる早産や低出生体重児出産のリスクを比較検討した。その結果、妊娠中の歯周治療が、早産の発生率に影響を与えるかは明確ではなく、低出生体重児出産を減らす可能性があるというエビデンスの質は低いと結論づけた。また、歯周治療が妊娠高血圧腎症に影響を及ぼすかどうかはエビデンスの質が非常に低いため不明としている。どの研究においても治療の介入が悪影響を及ぼすことはないとしている⁸⁾。歯周治療後の妊娠高血圧腎症の発症率についての論文は少なく、非外科的歯周治療(SRP)群と対照群で妊娠高血圧腎症と診断されたのはそれぞれ6.30%と6.35%で⁹⁾、妊娠中の歯周治療は歯周組織の状態を改善したものの妊娠高血圧腎症の発症率には影響しなかった¹⁰⁾。アンブレラレビューにおいても非外科的歯周治療が早産・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症の発生率を有意に低下させるかは明らかでない¹¹⁾としていることから、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・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症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、Fioriniらは妊婦への歯周治療により歯肉溝滲出液中のIL-1 β 、IL-8のレベルは有意に低下したが、血清サイトカインレベルに関しては、治療群と対照群間で有意差はなかったと報告している¹²⁾。また、da Silvaらのシステマティックレビューでは妊娠中の非外科的歯周治療は歯肉溝滲出液中および血清中のバイオマーカーレベルを低下させたが、臍帯血からのバイオマーカーレベルには影響を与えなかったと報告している¹³⁾。

今後の臨床研究の課題としては、2013年のEFP/AAPの合同ワークショップ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・低出生体重児出産・妊娠高血圧腎症と関連があるというエビデンスと、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思われる。そのため、これらに関する病理学的な介入やリスクファクターについて明らかにし、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⁷⁾。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のタイミング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中の歯周治療について検証していたが、妊娠中の歯周治療では、周産期合併症に関連する局所的および全身的な炎症を軽減するには遅すぎる可能性がある¹⁴⁾。その理由として、妊娠中に炎症カスケードが一度活性化されると数値は低下しにくく、この経路を標的とする介入は早産などの発生率を低下させるのに効果がない可能性があるからである。よって、妊娠前からの歯周治療の

必要が指摘されており、Jiang らは妊娠前からの歯周治療のランダム化比較試験を開始しているが¹⁵⁾、結果はまだ報告されておらず、今後の報告が期待されるところである。また、日本では、横断的研究で歯周治療後の歯周組織の炎症と出生時体重に関して、高 BOP 群 (BOP+ 部位 $\geq 20\%$) は低 BOP 群 (BOP+ 部位 $< 20\%$) と比較して低出生体重児出産の発生率が有意に高いとの報告¹⁶⁾があるが、国内の臨床研究報告は少なく、今後大規模な介入研究が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 編のみ論文が抽出された。Michalowicz らの報告¹⁷⁾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ランダム化比較試験を行っている。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。この論文の他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・低出生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^{4, 18)}があるが、産科医の立場からは「安定期はない」と考えており、どの週数でもそれなりのリスクがあるため母子手帳を確認するとともに担当産科医と連携して歯科治療を行うことを勧めている¹⁹⁾。

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 2024 年 9 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とおりである。

Seq	terms and strategy	hits
#1	((periodontal disease)) OR periodontitis	160,450
#2	((preterm birth)) OR (low birth weight) OR (pre-eclampsia)	160,430
#3	#1 AND #2	955
#4	Periodontal therapy	55,887
#5	Humans	23,161,509
#6	Randomized controlled trial	839,704
#7	#3 AND #4 AND #5 AND #6	72

参考文献

- 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*, 83 : 1508-1519, doi : 10.1902/jop.2012.110636, 2012.
- Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Glud C : Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One*, 10 : e0129060, doi : 10.1371/journal.pone.0129060, 2015.
- Le QA, Eslick GD, Coulton KM, Akhter R, Lain S, Nassar N, Yaacoub A, Condous G, Leonardi M, Eberhard J, Nanan R : DIFFERENTIAL IMPACT OF PERIODONTAL TREATMENT STRATEGIES DURING PREGNANCY ON PERINATAL OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Evid Based Dent Pract*, 22 : 101666, doi : 10.1016/j.jebdp.2021.101666, 2022.
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA : OPT Study: Treatment of periodontal disease and the risk of

- preterm birth. *N Engl J Med*, 355 : 1885–1894, doi : 10.1056/NEJMoa062249, 2006.
5. Merchant AT, Sutherland MW, Liu J, Pitiphat W, Dasanayake A : Periodontal treatment among mothers with mild to moderate periodontal disease and preterm birth: reanalysis of OPT trial data accounting for selective survival. *Int J Epidemiol*, 47 : 1670–1678, doi : 10.1093/ije/dyy089, 2018.
 6. Caneiro-Queija L, López-Carral J, Martín-Lancharro P, Limeres-Posse J, Diz-Dios P, Blanco-Carrion J : Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease in a Pregnant Caucasian Women Population: Adverse Pregnancy Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*, 16 : 3638, doi : 10.3390/ijerph16193638, 2019.
 7. Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFP/AAP workshop : Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84 (4 Suppl) : S164–169, doi : 10.1902/jop.2013.1340016, 2013.
 8. Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM : Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 6 : CD005297, doi : 10.1002/14651858.CD005297.pub3, 2017.
 9. Konopka T, Zakrzewska A : Periodontitis and risk for preeclampsia – a systematic review. *Ginek Pol*, 91 : 158–164, doi : 10.5603/GP.2020.0024, 2020.
 10. 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*, 37 : 1075–1087, doi : 10.1111/j.1600-051X.2010.01636.x, 2010.
 11. Rangel-Rincón LJ, Vivares-Builes AM, Botero JE, Agudelo-Suárez AA : An Umbrella Review Exploring the Effect of Periodontal Treatment in Pregnant Women on the Frequency of Adverse Obstetric Outcomes. *J Evid Based Dent Pract*, 18 : 218–239, doi : 10.1016/j.jebdp.2017.10.011, 2018.
 12. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH, Chies JAB, Rösing CK, Oppermann RV : Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontol Res*, 48 : 126–133, doi : 10.1111/j.1600-0765.2012.01513.x, 2013.
 13. da Silva HEC, Stefani CM, de Santos Melo N, de Almeida de Lima A, Rösing CK, Porporatti AL, Canto GL : Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev*, 6 : 197, doi : 10.1186/s13643-017-0587-3, 2017.
 14. Xiong X, Buekens P, Goldenberg RL, Offenbacher S, Qian X : Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 111.e1–6, doi : 10.1016/j.ajog.2011.03.017, Mar 16, 2011.
 15. Jiang H, Xiong X, Su Y, Zhang Y, Wu H, Jiang Z, Qian X : A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13 : 228, doi : 10.1186/1471-2393-13-228, 2013.
 16. Takeuchi N, Ekuni D, Irie K, Furuta M, Tomofuji T, Morita M, Watanabe T : Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*, 287 : 951–957, doi : 10.1007/s00404-012-2660-4, 2013.
 17. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA, Curran AE, Lupo VR, Ferguson JE, Bofill J, Matseoane S, Deinard AS Jr., Rogers TB : Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc*, 139 : 685–695, doi : 10.14219/jada.archive.2008.0250, 2008.
 18. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD : Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol*, 77 : 2011–2024, doi : 10.1902/jop.2006.060047, 2006.
 19. 高松 潔 : 歯科の先生方にも知っていただきたい産婦人科の知識～歯科と産婦人科の連携推進のために～. *日歯医学会誌*, 73 : 35–47, 2020.

関係論文の構造化抄録

- 1) Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C :
Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis.
PLoS One, 10 : e0129060, doi : 10.1371/journal.pone.0129060, 2015.

目 的 : 妊娠中の歯周治療が早産，低出生体重児出産，周産期死亡の予防に有効であるかを評価する。

研究デザイン : システマティックレビュー

データソース：Kim らのシステマティックレビュー (J Periodontol, 83 : 1508-1519, 2012)

研究の選択：Kim らのシステマティックレビューで抽出された 11 件のランダム化比較試験に、その後発表された 2 件のランダム化比較試験を加え対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：13 編の論文（総数 6,283 名）が抽出され、歯周治療は早産（オッズ比：0.79, 95%信頼区間：0.57 ~ 1.10）や低出生体重児出産（オッズ比：0.69, 95%信頼区間：0.43 ~ 1.13）に対して有意な効果はなかった。早産と低出生体重児出産の発生率が高い（20%以上）集団の場合、歯周治療は早産（オッズ比：0.42, 95%信頼区間：0.24 ~ 0.73）や低出生体重児出産（オッズ比：0.32, 95%信頼区間：0.15 ~ 0.67）のリスクを有意に減少させるようだが、確固たるエビデンスはない。

結 論：妊婦への歯周治療はリスクの高い母親の場合は周産期転帰のリスクを軽減させる可能性がある。
(エビデンスレベル 2)

- 2) Le QA, Eslick GD, Coulton KM, Akhter R, Lain S, Nassar N, Yaacoub A, Condous G, Leonardi M, Eberhard J, Nanan R :
DIFFERENTIAL IMPACT OF PERIODONTAL TREATMENT STRATEGIES DURING PREGNANCY ON PERINATAL OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
J Evid Based Dent Pract, 22 : 101666, doi : 10.1016/j.jebdp.2021.101666, 2022.

目 的：妊娠中のさまざまな歯周治療が周産期の転帰に与える影響を評価する。

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, LILACS, Google Scholar, Embase

研究の選択：歯周病の妊婦で SRP 単独または SRP にうがい薬を使用した臨床試験を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：20 編の論文（総数 5,928 名）が抽出され、そのうち 13 編は介入群として SRP 単独, 7 編は SRP にうがい薬を追加し対照群と比較した。その結果, SRP + うがい薬による治療は早産（リスク比：0.37, 95%信頼区間：0.16 ~ 0.84）、低出生体重児出産（リスク比：0.54, 95%信頼区間：0.40 ~ 0.74）のリスクを有意に減少させたが、SRP 単独での治療では対照群と比較し有意差はなかった。

結 論：妊娠中の歯周治療として SRP にうがい薬を併用すると早産および低出生体重児出産のリスクが低下する。
(エビデンスレベル 2)

- 3) Caneiro-Queija L, López-Carral J, Martín-Lancharro P, Limeres-Posse J, Diz-Dios P, Blanco-Carrion J :
Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease in a Pregnant Caucasian Women

Population: Adverse Pregnancy Outcomes of a Randomized Clinical Trial.
Int J Environ Res Public Health, 16 : 3638, doi : 10.3390/ijerph16193638, 2019.

目的：妊娠中の白人女性における非外科的歯周治療が妊娠の有害事象を減らすことができるか分析する。
研究デザイン：ランダム化比較試験
研究施設：the University Hospital of Santiago de Compostela
対象患者：Stage II GradeB と診断された歯周炎の妊婦 40 名（介入群，対照群各 20 名）
曝露要因：介入群：口腔衛生指導，SRP
対照群：口腔衛生指導，歯肉縁上スケーリング
主要評価項目：妊娠期間，出生児体重，臨床的パラメーター（プラーク指数，BOP，PD，臨床的アタッチメントロス），生化学的パラメーター（フィブリノーゲン，TNF- α ，IL-6，IL-8），微生物学的パラメーター
結果：介入群で非外科的歯周治療後に臨床的パラメーターと微生物学的パラメーターの有意な減少を認めた。生化学的パラメーターについては両群間に統計学的有意差は認められなかった。早産と低出生体重児出産の発生率において両群間で有意差は認められなかった（オッズ比：0.28，95%信頼区間：0.02～2.98）。
結論：Stage II Grade B の白人妊婦における非外科的歯周治療は，早産と低出生体重児出産の発生を減少させない。
(エビデンスレベル 2)

- 4) Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM :
Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women.
Cochrane Database Syst Rev, 6 : CD005297, doi : 10.1002/14651858.CD005297.pub3, 2017.

目的：歯周治療が妊婦の有害な妊娠転帰を予防または低下させることができるかどうか調べる。
研究デザイン：システマティックレビュー
データソース：Cochrane Oral Health's Trials Register, Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials in the Library, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, LILACS BIREME Virtual Health Library, ClinicalTrial.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
研究の選択：歯周治療による周産期および妊産婦の疾病率および死亡率の予防・低減効果を検討したすべてのランダム化比較試験を選択した。
データの抽出と質の評価：メタアナリシス
結果：15 編の論文（総数 7,161 名）が抽出され，そのうち 11 編の論文（総数 5,671 名）では妊娠中の歯周治療群と未治療群を比較し，早産については両群間で明確な差は認められなかった（リスク比：0.87，95%信頼区間：0.70～1.10）。また 7 編の論文（総数 3,470 名）では歯周治療群において未治療群と比較して低出生体重児出産を減少させる可能性はあるが

エビデンスの質は低い（歯周治療群：9.7%，未治療群：12.6%，リスク比：0.67，95%信頼区間：0.48～0.95）。4編の論文では歯周治療群と代替歯周病治療群（抗菌薬の代わりにプラセボ使用など）を比較したが、エビデンスの質が非常に低いため早産、低出生体重児出産について差があるか不明である。3編の論文（総数 2,946 名）では歯周治療群と未治療群（リスク比：1.10，95%信頼区間：0.74～1.62）で妊娠高血圧腎症の発生に差をもたらすかどうかを比較したが、エビデンスの質が非常に低いため不明である。

結 論：妊娠中の歯周治療が早産の発生率に影響を与えるかどうかは明確ではなく、低出生体重児出産を減らす可能性があるというエビデンスの質は低い。
（エビデンスレベル 2）

- 5) 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, 37 : 1075-1087, doi : 10.1111/j.1600-051X.2010.01636.x, 2010.

目 的：歯周病と妊娠の主要な合併症である妊娠高血圧腎症との関連性を評価する。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed, Embase, CINAHL

研究の選択：妊娠高血圧腎症の発生率に関して、歯周病の妊婦を対象に非外科的歯周治療と未治療を比較した臨床試験を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：3編の論文（総数 3,650 名）が抽出され、妊娠高血圧腎症のプールリスク比は 1.0（95%信頼区間：0.78～1.28）であった。

結 論：妊娠中の歯周治療は妊娠高血圧腎症の発生率に影響しなかった。
（エビデンスレベル 2）

- 6) da Silva HEC, Stefani CM, de Santos Melo N, de Almeida de Lima A, Rösing CK, Porporatti AL, Canto GL : Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. Syst Rev, 6 : 197, doi : 10.1186/s13643-017-0587-3, 2017.

目 的：妊娠中の非外科的歯周治療が炎症性バイオマーカーと妊娠の有害転帰に及ぼす影響を分析する。

研究デザイン：システマティックレビュー

データソース：PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, LILACS, ProQuest, Open Grey, Google Scholar

研究の選択：慢性歯周炎の妊婦において非外科的歯周治療を行った群と未治療群を比較したランダム化臨床試験を対象とした。

データの抽出と質の評価：メタアナリシス

結 果：4編の論文（総数名 349 名）が抽出され、妊娠中の非外科的歯周治療は

臨床パラメーター (PD, CAL, BOP) を改善し, 歯肉溝滲出液および血清からの炎症性バイオマーカーレベルを低下させた。しかし, 臍帯血からの炎症性バイオマーカーレベルには影響はなかった。介入群では早産のリスクが低下する傾向 (リスク比: 0.54, 95%信頼区間: 0.38 ~ 0.77) が認められたが, 低出生体重児出産の発生については差 (リスク比: 0.78, 95%信頼区間: 0.50 ~ 1.21) は認められなかった。

結 論: 妊娠中の非外科的歯周治療は, 歯肉溝滲出液および血清からの炎症性バイオマーカーレベルを低下させた。しかし, 臍帯血からの炎症性バイオマーカーレベルに影響を与えず, 早産または低出生体重児出産の発生を減少させない。
(エビデンスレベル 2)

- 7) Takeuchi N, Ekuni D, Irie K, Furuta M, Tomofuji T, Morita M, Watanabe T :
Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study.
Arch Gynecol Obstet, 287 : 951-957, doi : 10.1007/s00404-012-2660-4, Dec 7, 2013.

目 的: 歯周治療後の妊婦における歯周組織の炎症と胎児の発育との関係を調査する。

研究デザイン: 横断的研究

研 究 施 設: 倉敷医療センター

対 象 患 者: 歯周治療後の妊婦 203 名

歯周炎患者 (BOP + 部位 $\geq$ 20%) 20 名 (高 BOP 群)

歯周健常者 (BOP + 部位 < 20%) 183 名 (低 BOP 群)

曝 露 要 因: 口腔衛生指導, 歯肉縁上・縁下スクレーピング, ルートプレーニング, PTC

主要評価項目: PD, BOP, 在胎週数, 出生時体重

結 果: 早産と低出生体重児出産の発生率はそれぞれ 3.9% および 5.9% であった。高 BOP 群は低 BOP 群と比較して低出生体重児出産の発生率が有意に高く, 出生時体重は有意に低かった。出生時体重は BOP + 部位率および平均 PD と負の相関があった。

結 論: 歯周組織の炎症は出生時体重と相関している。
(エビデンスレベル 3)

3 歯周病と呼吸器疾患

概 説

歯周病と呼吸器疾患の関連を考えていく中で、呼吸器疾患を大きく2つに分けるとすれば、肺炎と慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）であろう。

肺炎による日本人の死因の順位は、2016年以降は低下傾向で現在は第5位となっている。しかし肺炎の死亡者数を年齢別にみると、全体の96%以上を65歳以上の高齢者が占めている。肺炎は、市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）、医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare-associated pneumonia：NHCAP）の3つに主に分類される。またわれわれがよく耳にする誤嚥性肺炎は、ADLや全身機能の低下、特に脳血管障害を有する場合に認められやすい嚥下機能障害を背景に、主に高齢者に起こりうる肺炎である。前述のいずれの型でも起こりうる肺炎であり、誤嚥が関与すれば誤嚥性肺炎となる。現在、メカニズムが明らかにされているのは、口腔内細菌とHAPのサブクラスである人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia：VAP）のみである。口腔内細菌が気管内チューブを介してコロニーを形成し、肺炎を引き起こす。すなわち、発症予防のためには、口腔ケアにより病原体の口腔内でのコロニー形成を抑制することがきわめて重要である¹⁾。しかし、口腔ケアの定義は曖昧な場合が多く、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などによる口腔衛生管理などさまざまである。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、歯周治療の影響に関しても明瞭ではない²⁾。

COPDは2019年のWHOの調査では死因の第3位である。日本では、男性死因の第8位であり、高齢者の割合が高い。病態は気流閉塞を示し、労作時の呼吸困難や慢性の咳などがみられる。COPDも肺炎同様に、明らかな歯周病との関連が示唆されているわけではない。しかし、口腔ケアによる細菌数の減少が高齢者の呼吸器疾患の重症化予防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中で、本項では、以下の一般的質問（Q）と臨床質問（CQ）を設定した。

- Q 3-1** 口腔内細菌は肺炎や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患に関与するか？
- Q 3-2** 歯周病で肺炎や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患のリスクは高まるか？
- Q 3-3** 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎のリスクが高まるか？
- CQ 3-4** 口腔ケアによって誤嚥性肺炎のリスクが低下するか？

Q 3-1 口腔内細菌は肺炎や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患に関与するか？

A 肺炎や COPD などの呼吸器疾患患者では、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。近年、歯周炎と肺疾患に関するシステマティックレビューもいくつか報告され、肺炎（特に院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎）や COPD の重症化の予防には口腔ケアが重要であると述べている。しかし、口腔内細菌が呼吸器疾患の重症化に関与するという明確なエビデンスは不足している。

背景・目的

口腔清掃状態の悪い高齢者に専門的口腔清掃を継続的に行うと、肺炎や COPD の重症化のリスクを低減するという知見は多い。このことは呼吸器疾患の患者において、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肺炎や COPD 重症化の予防手段となる 1 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 Q では、歯周病原細菌を含めて、「口腔内細菌が肺炎や COPD に関与するか」について、動物実験と観察研究を中心に文献検索を行った。

解説

肺炎や COPD などの呼吸器疾患は、口腔衛生状態や歯周病の状態と関連することが以前から指摘されている。2015 年以降で、口腔内細菌の関連キーワードであるデンタルプラークと、呼吸器系疾患（肺炎、COPD）について検索すると、14 編がヒットした³⁻¹⁶⁾。その中で本 Q を満たす文献は 2 編であった。

文献 1 は歯周病と全身疾患に関するレビューである。呼吸器疾患に関しては、9 件のランダム化比較試験がレビューされており、5 件はクロルヘキシジン洗浄の効果を、1 件はポビドンヨードの効果を、1 件はブラッシングの効果を、2 件は肺炎関連の転帰を検証している。口腔ケアによって肺炎や COPD などの呼吸器疾患の重症化リスクを軽減させる可能性があるとしているものの、明確なエビデンスはないと述べている。

文献 2 は口腔バイオフィームと院内肺炎に関するレビューである。ほとんどの論文には、クロルヘキシジンを使用した研究グループとプラセボを使用した対照グループが含まれていた。9 編の論文では、クロルヘキシジン外用剤の使用が院内肺炎の発生率を減少させたと結論づけていた。4 編の論文では、群間の統計学的有意差は認められなかった。

また、過去 5 年間で COVID-19 と口腔衛生状態に関する文献が多く出版されている。口腔衛生状態の不良、特に歯肉縁下のバイオフィームの存在は、COVID-19 の重症化リスクになり得るとしている。

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（最終検索日 2024 年 9 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	dental plaque [MeSH Terms]	935
#2	Respiratory disease [MeSH Terms]	118,709
#3	#1 AND #2	14
#4	COPD [MeSH Terms]	7,445
#5	#1 AND #4	2
#6	pneumonia [MeSH Terms]	43,960
#7	#1 AND #6	10

参考文献

1. Azarpazhooh A, Leake JL : Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*, 77 : 1465-1482, doi : 10.1902/jop.2006.060010, 2006.
2. Moraschini V, Calasans-Maia JA, Calasans-Maia MD : Association between asthma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 89 : 440-455, doi : 10.1902/jop.2017.170363, 2018.
3. Vilela MC, Ferreira GZ, Santos PS, Rezende NP : Oral care and nosocomial pneumonia: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*, 13 : 290-296, 2015.
4. Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA : Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol 2000*, 78 : 212-226, doi : 10.1111/prd.12226, 2018.
5. Scannapieco FA, Mylotte JM : Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol*, 67 (10 Suppl) : 1114-1122, doi : 10.1902/jop.1996.67.10s.1114, 1996.
6. Scannapieco FA : Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol*, 70 : 793-802, doi : 10.1902/jop.1999.70.7.793, 1999.
7. Holmstrup P, Poulsen AH, Andersen L, Skuldbøl T, Fiehn NE : Oral infections and systemic diseases. *Dent Clin North Am*, 47 : 575-598, 2003.
8. Ju LY, Weng SC, Chung YJ, Yang SH, Huang YH, Huang LG, Chin CS, Hoogland AI, Chang PH : Effects of the bass brushing method on dental plaque and pneumonia in older adults hospitalized with pneumonia after discharge: A randomized controlled trial. *Appl Nurs Res*, 46 : 1-7, doi : 10.1016/j.apnr.2018.12.008, 2019.
9. Somal J, Darby JM : Gingival and plaque decontamination: can we take a bite out of VAP? *Crit Care*, 10 : 312, doi : 10.1186/cc4999, 2006.
10. Roberts N, Moule P : Chlorhexidine and tooth-brushing as prevention strategies in reducing ventilator-associated pneumonia rates. *Nurs Crit Care*, 16 : 295-302, doi : 10.1111/j.1478-5153.2011.00465.x, 2011.
11. Campbell P, Bain B, Furlanetto DL, Brady MC : Interventions for improving oral health in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 : CD003864, doi : 10.1002/14651858.CD003864.pub3, 2020.
12. Munro CL, Grap MJ : Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care*, 13 : 25-33, discussion 34. 2004.
13. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, Pottier-Cau E, Boutigny H, Di Pompéo C, Durocher A, Roussel-Delvallez M; PIRAD Study Group : Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med*, 33 : 1728-1735, doi : 10.1097/01.ccm.0000171537.03493.b0, 2005.
14. Berry AM, Davidson PM, Masters J, Rolls K : Systematic literature review of oral hygiene practices for intensive care patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*, 16 : 552-562, quiz 563, 2007.
15. Garcia R : A review of the possible role of oral and dental colonization on the occurrence of health care-associated pneumonia: underappreciated risk and a call for interventions. *Am J Infect Control*, 33 : 527-541, doi : 10.1016/j.ajic.2005.02.005, 2005.
16. Akutsu Y, Matsubara H : Perioperative management for the prevention of postoperative pneumonia with esophageal surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 15 : 280-285, 2009.

関係論文の構造化抄録

- 1) Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA :
Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update.
Periodontol 2000, 78 : 212-226, 2018.

目 的：2010 年以降に実施されたランダム化比較試験の結果を検討し，歯周治療が呼吸器疾患を含む全身疾患の転帰を改善するかどうかを明らかにする。

研究デザイン：システマティックレビュー

研究の対象：年齢，性別，民族を問わず，歯周治療を受けたヒトを対象とした，少なくとも 1 つの全身疾患に対する影響を調査したランダム化比較試験（59 編）

調 査 項 目：妊娠，糖尿病，肺炎，COPD に対する歯周病と歯周治療の効果

結 果：呼吸器疾患に関しては，9 件のランダム化試験が発表されている．このうち，5 件はクロルヘキシジン洗浄の効果を，1 件はポビドンヨードの効果を，1 件はブラッシングの効果を，2 件は肺炎関連の転帰を検証

結 論：バイオフィルムの減少は，高リスク患者の肺炎リスクおよび COPD の増悪リスクを減少させる．しかし，エビデンスは明確ではなく，さらなる大規模ランダム化臨床試験が必要である。
(エビデンスレベル 2)

- 2) Vilela MC, Ferreira GZ, Santos PS, Rezende NP :
Oral care and nosocomial pneumonia: a systematic review.
Einstein (Sao Paulo), 13 : 290-296, 2015.

目 的：口腔バイオフィルムの制御と院内肺炎の発生率の関連を調査する。

研究デザイン：システマティックレビュー

研究の選択：集中治療室に入院する患者の院内肺炎に関連する口腔ケアを評価した論文（14 編）

調 査 項 目：院内肺炎の発生率

結 果：口腔バイオフィルムの管理は，院内肺炎の発生率を低下させる。

結 論：ブラッシングだけではなく，0.12%のクロルヘキシジン溶液を用いた口腔衛生が最も効果的な衛生方法であると考えられる。
(エビデンスレベル 1+)

Q 3-2 歯周病で肺炎や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患のリスクは高まるか？

A 歯周炎に罹患している場合、肺炎や COPD と正の相関があるとする文献がいくつか報告されている。特に中等度・重度歯周炎の場合、肺炎による死亡率も上昇するとする報告もあり、歯周病により肺炎や COPD のリスクが高まるといえる。

背景, 目的

歯周炎に罹患すると病巣からさまざまなサイトカインや生物活性物質が放出される。特に誤嚥のリスクの高い高齢者では、誤嚥により気管内にメディエーターが侵入し、肺に炎症を引き起こす可能性がある。また高齢者では感染防御機能も低下しているため、口腔内細菌が増殖し、呼吸器疾患の増悪のリスクとなる。

解 説

Q3-1 と同様に、誤嚥性肺炎と限定せず、市中肺炎（CAP）や COPD、呼吸器疾患と分類する研究が多かった¹⁻¹²⁾。

2015 年以降も、ハイリスク集団における肺炎予防のための口腔介入を評価するランダム化比較試験が発表されている。このうち、クロルヘキシジンの洗浄効果を評価した研究が多く、クロルヘキシジンが集中治療環境における肺炎（VAP）の発生率を低下させることが判明している¹⁰⁾。

歯周炎と COPD の臨床的関連性については、多くの文献で関連性を示唆していた^{1, 2, 5, 9, 12)}。また疾患のメカニズム（好中球の行動異常、持続的な好中球性炎症、結合組織の喪失）には類似点があり、共通の病態生理を示唆しており、関連性を示す疫学的証拠を裏付けている。その中でも 2016 年の Chung らによる大規模な横断的研究においては、年齢、喫煙、社会経済的地位、歯科習慣の交絡因子で調整した後も、男性患者では中等度の歯周炎は COPD と関連していると報告している（リスク比：1.38, 95%信頼区間：1.12 ~ 2.05)¹²⁾。

口腔に由来する細菌が肺炎を引き起こし、COPD の増悪に関与する可能性があるという考えは多くの文献で支持されている。したがって、口腔バイオフィルムの減少は、高リスク患者の肺炎リスクおよび COPD の増悪リスクを減少させるようである⁷⁾。しかしながら、バイオフィルム形成を機械的または化学的に制御することによって、肺炎のリスクを減少させるというエビデンスは明確ではない。そのため、今後はより高いエビデンスレベルの確立のため、介入が待たれる。

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 2024 年 9 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]	3,014
#2	Respiratory disease [MeSH Terms]	118,709
#3	#1 AND #2	67
#4	COPD [MeSH Terms]	7,445
#5	#1 AND #4	15
#6	pneumonia [MeSH Terms]	43,960
#7	#1 AND #6	32

参考文献

1. Molina A, Huck O, Herrera D, Montero E : The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 50 : 842-887, doi : 10.1111/jcpe.13767, 2023.
2. Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F : Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*, 26 : 439-446, doi : 10.1111/odi.13228, 2020.
3. Moghadam SA, Shirzaiy M, Risbaf S : The Associations between Periodontitis and Respiratory Disease. *J Nepal Health Res Counc*, 15 : 1-6, doi : 10.3126/jnhrc.v15i1.18023, 2017.
4. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA : Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12 : 1339-1349, doi : 10.2147/COPD.S127802, 2017.
5. Adam M : Does periodontitis affect respiratory health? *Evid Based Dent*, 24 : 102-103, doi : 10.1038/s41432-023-00899-z, 2023.
6. Xiong K, Yang P, Cui Y, Li J, Li Y, Tang B : Research on the Association Between Periodontitis and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 18 : 1937-1948, doi : 10.2147/COPD.S425172, 2023.
7. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, Graziani F, Hobbs FDR, Huck O, Hummers E, Jepsen S, Kravtchenko O, Madianos P, Molina A, Unger M, Vilaseca J, Windak A, Vinker S : Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe) . *J Clin Periodontol*, 50 : 819-841, doi : 10.1111/jcpe.13807, 2023.
8. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA : Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*, 84 (4 Suppl) : S8-S19, doi : 10.1111/jcpe.12064, 2013.
9. Scannapieco FA, Cantos A : Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol* 2000, 72 : 153-175, doi : 10.1111/prd.12129, 2016.
10. Raghavendran K, Mylotte JM, Scannapieco FA : Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. *Periodontol* 2000, 44 : 164-177, doi : 10.1111/j.1600-0757.2006.00206.x, 2007.
11. Cabała A, Chomyszyn-Gajewska M, Drozd W : Związek między chorobami przyzębia, a rozwojem niektórych schorzeń systemowych [Periodontitis and systemic disease relationships] . *Przegl Lek*, 63 : 773-777, 2006.
12. Chung JH, Hwang HJ, Kim SH, Kim TH : Associations Between Periodontitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The 2010 to 2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*, 87:864-871. doi: 10.1902/jop.2016.150682, 2016.

関係論文の構造化抄録

- 1) Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F : Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*, 26 : 439-446, 2020.

目 的：歯周炎と喘息，COPD，肺炎との関連性を調査する。
研究デザイン：システマティックレビュー

研究の選択：ヒトを対象とした歯周炎と呼吸器疾患との関連を評価するさまざまな疫学的デザインを有する研究（10 編）

調査項目：歯周炎と喘息、COPD、肺炎との関係

結 果：歯周炎と喘息（オッズ比：3.54）、歯周炎と COPD（オッズ比：1.78）、歯周炎と肺炎（オッズ比：3.21）、いずれも関連を立証している。

結 論：歯周炎と喘息、COPD、肺炎との関連を立証するものであった。（エビデンスレベル 2）

2) Scannapieco FA, Cantos A :

Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly.

Periodontol 2000, 72 : 153-175, 2016.

目 的：高齢者における全身疾患に対する歯周病の医学的意義、特に高齢者の慢性疾患の進行に影響を及ぼすかどうか評価する。

研究デザイン：システマティックレビュー

調査項目：歯周炎と肺炎、COPD との関係

結 果：【肺炎】歯周ポケットのない人に比べ、プロービングデプスが 4 mm を超える歯が 10 本以上ある人では、肺炎による死亡率が 3.9 倍高い。口腔ケアを受けなかった群では、口腔ケアを受けた群に比べて肺炎で死亡する確率が 3 倍以上高かった。

【COPD】歯周炎の有病率は、COPD 群では 44%であったのに対し、非 COPD 群では 7.3%であり、この差は年齢、性別、罹患年数で調整しても有意である。3,988 名を対象とした 14 の研究のデータを分析したメタアナリシスでは、歯周病と COPD との間に有意な関連が存在する。スケーリング・ルートプレーニングと歯肉縁上スケーリングはともに、歯周病指標と肺機能を改善し、同時に 2 年間の追跡調査における COPD の増悪頻度を減少させた。（ $p < 0.05$ ）。

結 論：肺炎は、口腔衛生状態を改善することで予防できることを示唆する最も充実したデータが存在する。しかし、エビデンスは曖昧な部分もあることを考慮する。

（エビデンスレベル 2）

3) Molina A, Huck O, Herrera D, Montero E :

The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis.

J Clin Periodontol, 50 : 842-887, 2023.

目 的：歯周炎が呼吸器疾患〔COPD、喘息、CAP、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）、COVID-19〕の有病率・発症率に影響を及ぼすかどうかを調査する。また、歯周治療が呼吸器疾患の発症や進行に及ぼす影響について評価する。

研究デザイン：システマティックレビュー

研究の選択：2021 年 10 月までの、ヒトを対象とした歯周炎と呼吸器疾患との関連を評価する研究（75 編）

調 査 項 目： 歯周炎と呼吸器疾患（COPD, 喘息, CAP, OSA, COVID-19）との関係

結 果： 歯周炎と COPD（n studies：12, オッズ比：1.28, 95%信頼区間：1.16～1.42, $p < 0.001$ ）, 閉塞性睡眠時無呼吸（ns：6, オッズ比：1.65, 95%信頼区間：1.21～2.25, $p = 0.001$ ）との間に統計学的に有意な関連が同定された。喘息（ns = 9, オッズ比：1.53, 95%信頼区間：0.82～2.86, $p = 0.181$ ）については同定されなかった。COPD, 喘息, CAP に対して, 歯周治療がプラスの効果を示した介入研究は 4 件あった。

結 論： 歯周炎と COPD, OSA, COVID-19 合併症との間に正の関連が認められたが, 介入研究は不足している。
（エビデンスレベル 2）

- 4) Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, Graziani F, Hobbs FDR, Huck O, Hummers E, Jepsen S, Kravtchenko O, Madianos P, Molina A, Unger M, Vilaseca J, Windak A, Vinker S :
Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe).
J Clin Periodontol, 50 : 819-841, 2023.

目 的： 歯周炎と呼吸器疾患の関係を評価する。

研究デザイン： EFP と WONCA とのシステマティックレビュー

研究の選択： 2023 年までに歯周炎と呼吸器疾患に関して発表された関連英文文献

調 査 項 目： 歯周炎と COPD, 肺炎との関係

結 果： 【歯周炎と COPD】 歯周病と COPD との有意な関連は, 13 件の横断 / 症例対照研究と 1 件の前向きコホート研究で観察された。非調整オッズ比によるメタアナリシスでは, COPD と歯周炎との間に統計学的に有意な関連（n=12, オッズ比：3.11, 95%信頼区間：2.45～3.93, $p < 0.001$ ）が示された。また, 発症年齢, 悪化率, 喫煙を含む他の交絡因子のような異なる因子によって影響を受ける可能性がある。参考として, 喫煙者の COPD のオッズ比は 6.3（95%信頼区間：4.2～9.5）である（Lokke et al., 2006）。

【歯周炎と CAP：歯周炎患者は CAP を発症するリスクが高いか】 1 件の症例対照研究のみ。中等度 / 重度の歯周炎が CAP と有意に関連しており, 健康な患者や軽度の歯周炎患者と比較して, CAP に罹患する可能性が最大 3.6 倍高い（De Melo Neto et al., 2013）。

【歯周炎と CAP を合併している人は, 肺炎の合併症が大きいのか】 高齢者を対象とした 1 件のコホート研究のみ。歯周ポケットが 4 mm を超える歯が 10 本以上ある場合, 9 本未満の場合と比較して肺炎関連死のリスクが有意に増加する（Awano et al., 2008）。

【歯周炎の治療は CAP または CAP 関連合併症の発生率を減少させることができるか】 報告は 1 件のみ（LC Yang et al., 2020）。CAP 関連合併症に対する歯周治療の効果に関するエビデンスはない。

【歯周炎と COVID-19】 5 件の研究（2 件の横断的研究, 2 件の症例対照

研究, 1 件のコホート研究) が同定され (Molina et al., 2023), そのうちの 4 件が歯周炎と COVID-19 または COVID-19 関連合併症のリスクとの有意な関連を報告した。
(エビデンスレベル 2)

5) Adam M :

Does periodontitis affect respiratory health?
Evid Based Dent, 24 : 102-103, 2023.

目 的 : 歯周炎と呼吸器疾患 (COPD, OSA, 喘息, COVID-19, CAP) の関係を調査する。

研究デザイン : システマティックレビュー

研究の選択 : 2021 年 10 月までに発表された 75 編

調 査 項 目 : ①健康者または歯周炎患者と比較した呼吸器疾患の有病率または発生率
②成人の歯周炎および呼吸器疾患患者において, 歯周治療の効果は, 無治療と比較してどうか

結 果 : メタアナリシスにより, 歯周炎と COPD および OSA との統計的に有意な正の関連 ($p < 0.001$) が明らかになったが, 喘息との関連は認められなかった。歯周治療が COPD, 喘息, CAP にプラスの効果を示した研究は 4 件あった。

結 論 : 歯周病と COPD には有意な正の関連 ($p < 0.001$) が明らかになった。
(エビデンスレベル 2)

Q 3-3 高齢者では口腔内細菌が関与する誤嚥性肺炎のリスクが高まるか？

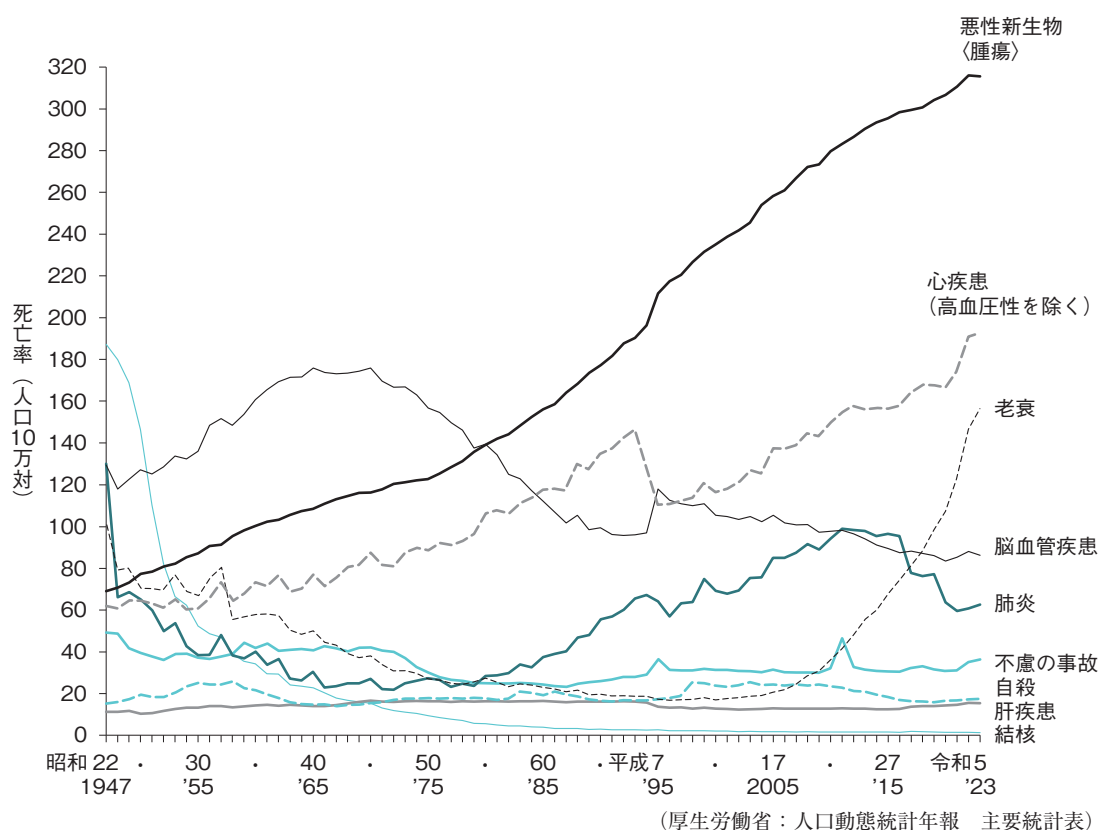
A 加齢に伴い誤嚥性肺炎のリスクは増加する。

背景・目的

「肺炎は老人の友」という言葉は, 今日の医学教育の礎を築いたカナダ出身の医学者である Osler が 100 年以上前に残した言葉である¹⁾。残念ながらこれは, 当時よりも生活環境や衛生環境, 医療体制が改善し, さらに優れた抗菌薬や抗炎症作用をもった薬剤, ワクチンの開発などが進んだ現在においても事実のままである。

日本における死因の推移は, 厚生労働省の人口動態統計年報に報告されている²⁾。肺炎の死因順位は日本の人口の高齢化の進展とともに上昇傾向を示していた。特に 2011 年には, 1 位に悪性新生物, 2 位には心疾患, そして脳血管疾患に入れ替わって肺炎が 3 位に繰り上がったときには大きな話題となった。

ところがその後の肺炎による死亡数の推移をみると, 2011 年の 12 万 5,000 人をピークとして減り始め, 2021 年には 7 万 3,000 人まで減っている。死因の 5 位になった 2017 年は減り方が特に顕著で, 2 万人以上減少している。



この事象を一見すると、肺炎への対策が進んで死亡者数が低下したかのように感じる。ところがこれは、厚生労働省の示す死亡診断書記入マニュアルにおいて肺炎と誤嚥性肺炎を区別して記載することを求められたことも一因と考えられる³⁾。実際に2017年の死因順位をみると、3位が脳血管疾患で11万人、4位は老衰で10万2,000人、5位が肺炎で9万7,000人となっている。ところが7位の誤嚥性肺炎は3万5,000人報告されており、肺炎に誤嚥性肺炎を加えると13万2,000人となり、依然として肺炎による死亡を3位と考えてもおかしくない死亡者数を示している。

また、死亡統計における死因の変化には、2017年4月に発表された「成人肺炎診療ガイドライン2017」⁴⁾の影響も大きいと思われる。本ガイドラインにおいては、高齢者に多い院内肺炎や医療・介護関連肺炎の際には、患者背景のアセスメントを行い、易反復性の誤嚥性肺炎のリスクがある、または疾患終末期や老衰の状態では、「個人の意思やQOLを重視した治療・ケア」を行うこととし、患者背景を考慮したうえで積極的な治療を行わないことを初めて推奨している。これを契機に、終末期の肺炎の例では積極的な治療を控えて、死亡した際にはこれを肺炎死亡ではなく老衰死亡ととらえる動きが増えてきていたとも考えられる。

このように肺炎は過去の疾患ではなく、高齢者にとっては依然として死に至る脅威として存在しており、歯科医療従事者における予防介入の可能な疾患としてとらえるべきと思われる。

さらに、高齢社会の進展に伴ってその脅威が増加するかどうかを知る必要がある。

解 説

肺炎は発症の場の観点から、市中肺炎（CAP）と院内肺炎（HAP）、医療・介護関連肺炎（NHCAP）とに大別される。誤嚥性肺炎は、肺炎を発症のメカニズムから分類した分類で、本来気管に入らない吸気以外の物が気管に入り（誤嚥）、そのために生じた肺炎を指す⁵⁾。

高齢者においてはCAPの90%ほどが誤嚥性肺炎であると推定されているが⁵⁾、その正確な診断には困難が伴うと考えられている。なぜなら、誤嚥性肺炎が成立するためには、口腔に細菌のコロニーが形成され、それを嚥下反射の低下に伴って誤嚥し、咳反射のような異物排除機転の低下を伴って、免疫機能の低下した肺組織における感染が成立する必要がある。すなわち、誤嚥性肺炎という病名とは裏腹に、むせや咳反射のような臨床的なエピソードを伴わない不顕性誤嚥の結果として生じる誤嚥性肺炎が、高齢者における肺炎の多くを占めるためである⁶⁾。

高齢者の肺炎予防のために肺炎球菌ワクチンの接種が推奨され、予防効果をあげているが、誤嚥性肺炎の原因菌として同定されているものの多くは口腔常在菌である⁷⁾。

高齢者において誤嚥性肺炎が増加する機序についても詳細に検討されてきている。主な理由は嚥下反射の低下による誤嚥の発生頻度が増加することによる。嚥下反射と咳反射の障害は迷走神経、舌咽神経を逆行性に知覚枝を伝わってくるサブスタンスPの低下により生じる⁸⁾。サブスタンスPの合成を促すのは脳の深部皮質から放出されるドーパミンであるが、脳血管障害が生じると深部皮質の脳基底核からのドーパミンの放出が低下する⁹⁾。このためサブスタンスPの合成が低下し、知覚枝に伝わらないため嚥下反射と咳反射の低下が生じて、誤嚥が発生し、かつそれを排除するための咳反射の発生も低下するために不顕性誤嚥が生じやすくなる。その結果として、頻回にわたる細菌の侵入により、肺組織において感染が成立する。

嚥下反射の低下につながる脳血管疾患の発生頻度は低いと考えられがちだが、65歳以上の高齢者の23%に無徴候のラクナ梗塞が認められるとする報告¹⁰⁾があるなど、高齢者においてはかなりの頻度で脳血管疾患が生じていることが知られている。このため、不顕性の微少な誤嚥の発生事例まで含めると、高齢者における誤嚥発生への脳血管疾患の関与は大きいと思われる。

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2024年10月30日）。文献検索ストラテジーを以下に示す。いくつかの文献はハンドサーチによって収集している。

Seq	Terms and strategy	hits
#1	aspiration pneumonia	13,422
#2	disease prevalence	1,769,950
#3	elderly	6,282,380
#4	risk factors	1,744,912
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	267

参考文献

1. Osler W : The Principles and Practice of Medicine. D. Appleton and CO, New York, 1898.

2. 厚生労働省：人口動態統計年報 主要統計表。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/sui09/index.html> (2024 年 4 月 1 日最終アクセス)
3. 厚生労働省：平成 30 年度版死亡診断書記入マニュアル。
https://www.mhlw.go.jp/toukei/manual/dl/manual_h30.pdf (2024 年 4 月 1 日最終アクセス)
4. 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会：成人肺炎診療ガイドライン 2017. メディカルレビュー，東京，2018.
5. Almirall J, Boixeda R, de la Torre MC, Torres A : Aspiration pneumonia: A renewed perspective and practical approach. *Respir Med*, 185 : 106485. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106485, 2021.
6. Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T : Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet*, 335 : 1228-1229, 1990.
7. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T : Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc*, 56 : 577-579, 2008.
8. Nakagawa T, Ohnishi T, Sekizawa K, Sasaki H : Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*, 345 : 1447, 1995.
9. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H : High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*, 157 : 321-324, 1997.
10. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR : Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*, 55 : 1217-1225, 1998.

CQ 3-4 口腔ケアによって誤嚥性肺炎のリスクが低下するか？

推奨

セルフケアが十分にできない高齢者には肺炎予防として口腔ケアを行うことを推奨する。

〔エビデンスレベル：B（低い） 推奨の強さ：弱い推奨〕

背景・目的

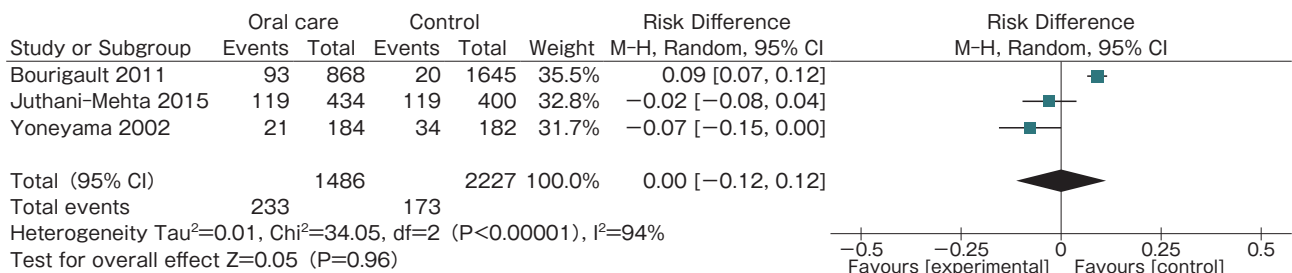
高齢者においては誤嚥性肺炎のリスクは増加し，かつ死因順位の上位に位置するように生命予後にも大きな影響を与えることが知られている．誤嚥性肺炎は口腔内細菌の質と量の変化，誤嚥の発生，咳反射の減弱，宿主の免疫機構の低下などの複数の因子の影響によってリスクが高まると考えられる．このため，セルフケアに問題のある高齢者に対して口腔ケアを実施することは，これらのリスクを改善し，肺炎の発症を減少するものと期待される．しかしながら，2022 年の Cochrane Review において口腔ケアによって高齢者の肺炎発症が減少するかどうかは不確定だと報告されており，いま一度精査を要すると考えられる．

解説

高齢者に対して口腔ケアを実施し，肺炎発症あるいは生命予後を比較したランダム化比較試験を抽出した．ただし，外科手術の際にクロルヘキシジン溶液にて口腔の清拭を行うことによって術後の肺炎予防を比較した研究や，人工呼吸器関連肺炎（VAP）の口腔ケアによる予防について検討を行った研究は除外し，いわゆる CAP の中の誤嚥性肺炎や NHCAP の予防として口腔ケアが有効かどうかの検証を行ったものを選択した．

文献検索の結果，該当するランダム化比較試験は 4 件のみ抽出された．

これまでのところ、口腔ケアによって肺炎が減少するかどうかという仮説に対しては、ポジティブな報告が1件あるものの効果がないとする報告もみられる。これまでの報告のうち、肺炎発症に対する口腔ケアの効果についてランダム化比較試験によって検討を行ったもののみから結果を抽出してメタアナリシスを行うと、統合したリスク比は効果ありともなしとも判定できない0となり、95%信頼区間においても-0.12～0.12と、口腔ケアによって肺炎発症が減少するとはいいがたい結果となっている。

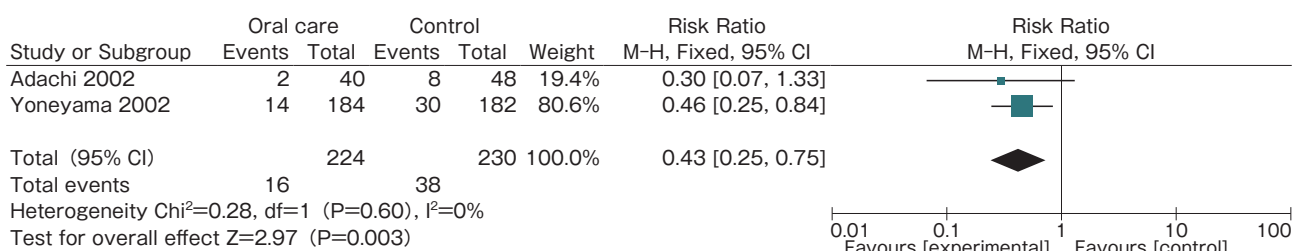


2002年のYoneyamaら¹⁾の報告は肺炎予防に口腔ケアがあることを示したエポックメイキングな報告であり、この単一の報告においては口腔ケア群とコントロール群との間には統計学的に有意な差を見出している。

しかし、この研究において報告されたコントロール群の19%の肺炎発症が口腔ケアによって11%に減少していることを用いて、追試として確実に結論するためのサンプル数は各群で337となり、単一の研究のみで結論づけるには十分なサンプル数を満たしていない。

また、これまでのランダム化比較試験の研究からのデータを統合して口腔ケアによる肺炎発症抑制の検証を試みたが、肺炎の診断基準が各報告において異なっているなどの理由のため、データの統合も困難な状態である。

口腔ケアによる肺炎に起因する死亡の抑制についての報告も、統合可能なランダム化比較試験の報告は2件のみにとどまる。



日本において行われているYoneyamaら(2002年)とAdachiら²⁾(2002年)から抽出されたデータを用いた統合リスク比は、口腔ケアが肺炎による死亡を減少させることを支持しているが(リスク比:0.43, 95%信頼区間:0.25～0.75)、観察期間および診断基準が異なるためデータの統合が行えなかったBourigaultら³⁾(2011年)およびJuthani-Mehtaら⁴⁾(2015年)の報告においては減少を認めないと結論づけられており、普遍的に支持されていない。

口腔ケアによって口腔内細菌の環境が変化し、肺炎の発症が抑制されることが期待できるものの、現時点においては施設入所の高齢者に対する口腔ケアが肺炎発症を確実に減少させることができるかどうかは不確定である。この点については2022年のCochrane Review⁵⁾においても、口腔ケアによって医療・介護関連肺炎が減少するかどうかは、これまでの報告の研究デザインの差異や介入の違いなどのためにいまだ不確定であることが指摘されている。

セルフケアが十分にできない高齢者には、口腔の健康を維持するために介護者による口腔

ケアを実施することを妨げるものではないが、口腔ケアにはコストが発生し、介護の現場にも負担が生じる。さらには施設において適切な口腔ケアが行われていない場合には問題ととらえられる可能性まで発生する可能性がある。現時点においては、高齢者の肺炎予防という点を強調して口腔ケアを推奨していくためには、さらに確実なエビデンスの蓄積を要すると判断したほうがよいのではないかと結論される。

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 2024 年 10 月 7 日）。文献検索ストラテジーを以下に示す。いくつかの文献はハンドサーチによって収集している。

Seq	Terms and strategy	hits
#1	"pneumonia" [MeSH Terms] OR pneumonia [Text Word]	470,988
#2	"Oral Hygiene" [MeSH Terms]	21,476
#3	#1 AND #2	488
#4	Filters: Randomized Controlled Trial	55

参考文献

1. 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, 50 : 430-433, 2002.
2. 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, 94 : 191-195, 2002.
3. Bourigault C, Lietard C, Golmard J-L, Maman L, Nabet C, Carrat F, Lemaitre M, Lejeune B, de Wazieres B, Piette F, Gavazzi G, Rothan-Tondeur M : Impact of bucco-dental healthcare on the prevention of pneumonia in geriatrics: a cluster-randomised trial. J Hosp Infect, 77 : 78-80, 2011.
4. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, McGloin J, Argraves S, Chen S, Charpentier P, Miller L, Williams K, Wall D, Baker D, Tinetti M, Peduzzi P, Quagliarello VJ : A cluster-randomized controlled trial of a multicomponent intervention protocol for pneumonia prevention among nursing home elders. Clin Infect Dis, 60 : 849-857, 2015.
5. Cao Y, Liu C, Lin J, Ng L, Needleman I, Walsh T, Li C : Oral care measures for preventing nursing home - acquired pneumonia. Cochrane Database of Systematic Reviews Version published: 16 November 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012416.pub3> (2024 年 10 月 7 日アクセス)

関連論文の構造化抄録

- 1) 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, 50 : 430-433, doi : 10.1046/j.1532-5415.2002.50106.x, 2002.

目 的：施設入所の高齢者に対する口腔ケアが肺炎発症の頻度にかかわるかどうかを調べる。

方 法：日本国内の 11 の高齢者施設において実施されたランダム化比較試験。417 名の高齢者を口腔ケア群と介入なしにランダムに割り付けた。口腔

ケア群では毎食後に看護師あるいは介護者が口腔清掃を実施。また週に 1 回歯科医師あるいは歯科衛生士が口腔ケアを実施した。コントロール群は自身によるブラッシングを実施させている。観察アウトカムは肺炎の発症、発熱、肺炎による死亡などとした。

結 果：51 名は肺炎以外の原因による死亡のために脱落し、介入群 184 名、コントロール群 182 名が解析対象となった。2 年間の観察期間中に、口腔ケア群では 21 名に、コントロール群では 34 名に肺炎が発生した。発熱は口腔ケア群では 27 名、コントロール群では 54 名に観察された。肺炎による死亡は口腔ケア群で 14 名、コントロール群で 30 名となった。

結 論：口腔ケアは高齢者施設において肺炎予防に効果的かもしれない。
(エビデンスレベル 1)

2) 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, 94 : 191-195, doi : 10.1067/moe.2002.123493, 2002.

目 的：歯科衛生士による専門的な口腔ケアが肺炎予防に有効かどうかを検証した。

方 法：日本国内の 2 か所の介護施設の 141 名の要介護高齢者（平均年齢 84 歳、女性 73.6%）をランダムに 2 群に分けて、77 名の口腔ケア群には歯科衛生士が週に 1 回、24 か月にわたって口腔ケアを実施した。66 名のコントロール群には専門的な口腔ケアを実施しなかった。観察アウトカムは 37.8℃ 以上の発熱と誤嚥性肺炎による死亡とした。

結 果：論文中に理由は述べられていないが、合計 141 名の被験者のうち、口腔ケア群 40 名、コントロール群 48 名のみが評価対象となっている。誤嚥性肺炎による死亡は、口腔ケア群で 2/40 名、コントロール群で 8/48 名と有意な低値を示した。発熱イベントについては、各群のイベント発生割合の推移のみが報告されており、比較を行うことは困難と判断される。

結 論：要介護高齢者に対する歯科衛生士による週に 1 回の口腔ケアは誤嚥性肺炎による死亡を減少する可能性がある。
(エビデンスレベル 2)

3) Bourigault C, Lietard C, Golmard J-L, Maman L, Nabet C, Carrat F, Lemaitre M, Lejeune B, de Wazieres B, Piette F, Gavazzi G, Rothan-Tondeur M :

Impact of bucco-dental healthcare on the prevention of pneumonia in geriatrics: a cluster-randomised trial.

J Hosp Infect, 77 : 78-80, doi : 10.1016/j.jhin.2010.08.013. Epub 2010 Dec 3, 2011.

目 的：口腔ケアが肺炎予防に与える影響を調べること。

方 法：フランスの 18 か所の高齢者施設で 65 歳以上の高齢者を対象として行われたクラスターランダム化比較試験。施設ごとに口腔ケア群とコントロール群に割り付けた。最終的には、868 名の口腔ケア群には毎食後に口腔清掃とマウスリンスを実施し、1,645 名のコントロール群には通常

の口腔清掃を実施させた。18 か月の観察期間中の肺炎の有無と肺炎による死亡を記録した。

結 果：口腔ケア群には 93/868 名に肺炎が発症し、コントロール群では 203/1,645 名に肺炎が発症した。30 日の観察期間中の肺炎発症による死亡は口腔ケア群では 46/123 名、コントロール群では 56/241 名に生じていた。

結 論：口腔ケア群とコントロール群の間に肺炎発症の減少や肺炎関連死の減少は認められなかった。
(エビデンスレベル 1)

- 4) Juthani-Mehta M, Van Ness PH, McGloin J, Argraves S, Chen S, Charpentier P, Miller L, Williams K, Wall D, Baker D, Tinetti M, Peduzzi P, Quagliarello VJ :
A cluster-randomized controlled trial of a multicomponent intervention protocol for pneumonia prevention among nursing home elders.
Clin Infect Dis, 60 : 849-857, doi : 10.1093/cid/ciu935, 2015.

目 的：高齢者施設において、歯ブラシと 0.12% クロルヘキシジン含嗽を 1 日 2 回行い、坐位による食事介助を行うという複合的な口腔ケア介入が、通常の口腔ケアに比べて肺炎を減らすかどうかを検証する。

方 法：アメリカ・コネチカット州の 36 か所の高齢者施設を、口腔ケアを行う施設とコントロールとにランダムに振り分けた。入所者のうち、65 歳を越え、肺炎のリスクがあるものを対象とした。対象者は 2 年半にわたって観察した。一次アウトカムは X 線による胸部の陰影、二次アウトカムは X 線による変化を伴わない下気道の炎症とした。

結 果：口腔ケア群に割り付けられた 119/434 名に X 線的な陰影を伴う肺炎が観察され、コントロール群では 119/400 名であった。X 線による変化を伴わない下気道の炎症は、口腔ケア群で 125/434 名、コントロール群では 100/400 名であった。

結 論：口腔ケアに加えて坐位による食事介助を行うという複合的なケアは肺炎発症を減らさなかった。
(エビデンスレベル 1)

4 歯周病と関節リウマチ (RA)

概 説

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は関節の滑膜を病変主座とする全身性炎症性自己免疫疾患であり、主症状としては多発性・左右対称性の関節症状 (手足・膝・肘の関節の痛みや腫れ) がある¹⁾。RA は世界中でみられ、そのグローバル有病率は 0.46% 程度と推定されている²⁾。日本国内の有病率も 0.65%³⁾ ~ 0.75%⁴⁾ と報告されており、北米やヨーロッパと同程度である。RA は特に 30 ~ 50 歳代の女性に好発し、その有病率の性差 (女性 / 男性) は 2.97⁴⁾ ~ 3.21³⁾ と報告されている。RA の病因は未詳であるが、多因子性疾患であり、遺伝因子 (HLA-DRB1 など)、環境因子 (喫煙など)、エピジェネティクス、翻訳後修飾 (シトルリン化など) が相互作用した結果、自己免疫応答が惹起され、免疫寛容の破壊を経て、RA の発症に至る⁵⁾。歯周病と RA は双方向性の因果関係にあることが示唆されている。RA 患者は、手指の機能障害による口腔衛生不良、骨粗鬆症併発の影響、抗リウマチ薬による易感染性などから歯周病を併発しやすい⁶⁾。一方、歯周病患者では、活性化好中球のシトルリン化変換酵素 (PAD) や歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来の PAD を介して歯周組織内のタンパク質がシトルリン化されると、このシトルリン化タンパク質に対する抗体が産生され、血行性に全身に波及し、関節内のシトルリン化タンパク質と相互作用し、自己免疫応答を惹起すると考えられている⁷⁾。このように、歯周病や歯周病原細菌感染が RA に及ぼす影響や、RA 患者に及ぼす歯周治療の影響について注目が集まり、これまでに数多くの臨床研究や動物実験が行われてきた。

そこで本項では、以上の経緯を踏まえて、以下の一般的質問 (Q) と臨床質問 (CQ) を設定した。

Q 4-1 歯周病は関節リウマチ (RA) に影響するか？

Q 4-2 *Porphyromonas gingivalis* 感染は関節リウマチ (RA) に影響するか？

CQ 4-3 関節リウマチ (RA) 患者に歯周治療を行うとリウマチ臨床指標は改善するか？

概説の参考文献

1. 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。
2. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C : The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*, 41 : 863-877, 2021.
3. Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M : Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Rheum Dis*, 23 : 1676-1684, 2020.
4. Kojima M, Nakayama T, Tsutani K, Igarashi A, Kojima T, Suzuki S, Miyasaka N, Yamanaka H : Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod Rheumatol*, 30 : 941-947, 2020.
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB : Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388 : 2023-2038, 2016.
6. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T : Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 5 : 218-224, 2009.
7. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ : Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*, 6 : 727-730, 2010.

Q 4-1 歯周病は関節リウマチ（RA）に影響するか？

A 歯周病に罹患すると RA のリスクは高まるが、そのエビデンスレベルは十分ではない。

背景・目的

近年、歯周病患者の炎症歯肉では、シトルリン化を触媒する PAD-2, PAD-4 の発現の増加が報告されている¹⁾。また、歯肉炎症によって活性化された好中球は好中球細胞外トラップを形成後に PAD-4 を放出して、歯周組織内のタンパク質をシトルリン化することが知られている²⁾。このシトルリン化タンパク質に対する自己抗体が産生されると、血行性に全身に波及し、関節内のシトルリン化タンパク質と相互作用し、その結果、自己免疫応答が惹起されると考えられている³⁾。さらに、別の翻訳後修飾であるカルバミル化を受けたタンパク質も歯周病患者の炎症歯肉に検出されており、同様に、自己免疫応答への関与が示唆されている⁴⁾。

そこで本 Q では、「歯周病は RA に影響するか？」について、文献検索と検討を行った。

解 説

文献検索の結果、システマティックレビュー・メタアナリシスを行った 36 編を抽出した。そのうち、本 Q に合致すると判断された 4 編⁵⁻⁸⁾ について解説する。

まず、2018 年 3 月末までに掲載・抽出された 9 編の観察研究のうち、3 編（歯周炎患者 1,177 名、対照者 254 名）を対象にメタアナリシスを行った結果、歯周炎群では対照群と比べて RA の有病率は統計学的に有意に高い値を示した（オッズ比：1.97, 95%信頼区間：1.68 ~ 2.31, $p < 0.00001$)⁵⁾。

続いて、2008 ~ 19 年に掲載・抽出された 13 編の症例対照研究（歯周炎患者 706,611 名、対照者 349,983 名）を対象にメタアナリシスを行った結果、歯周炎群では対照群と比べて RA のリスクは 69% 高く、統計学的に有意な影響（オッズ比：1.69, 95%信頼区間：1.31 ~ 2.17, $p < 0.00001$ ）が認められている⁶⁾。

また、2012 ~ 19 年に掲載・抽出された 6 編の症例対照研究のうち、3 編（歯周炎患者 58 名、対照者 55 名）を対象にメタアナリシスを行った結果では、歯周炎群は非歯周炎群と比べて、リウマチ疾患活動性（DAS28）が平均 0.74 高く、統計学的な有意差（ $p < 0.001$ ）が認められた⁷⁾。

さらに、2020 年 8 月末までに掲載・抽出された 28 編の観察研究を対象にメタアナリシスを行った結果、歯周炎併発の RA 群は歯周炎非併発の RA 群と比べて、血清の抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体（ $p = 0.01$ ）およびリウマトイド因子（ $p = 0.03$ ）が有意に高いレベルにあり、歯周炎は RA 患者の全身的な自己免疫応答に関与すると結論づけている⁸⁾。

以上のシステマティックレビューの対象論文のほとんどは小規模な観察研究であり、歯周病の疾患定義や RA の測定指標、研究デザインの多様性などの課題もあり、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。また、同システマティックレビューの対象のうち、日本における臨床研究は 2 編^{9, 10)} と非常に少なく、いまだ明確な結

論には至っていない。

文献検索ストラテジー

文献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 2024 年 9 月 15 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	"Periodontal Diseases" [MeSH Terms] OR "Periodontitis" [MeSH Terms]	160,471
#2	"Arthritis, Rheumatoid" [MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis" [All Field]	175,542
#3	"Systematic Review" [MeSH Terms]	364,151
#4	"Meta-Analysis" [MeSH Terms]	317,541
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	36
	Title, Abstract の吟味	4

参考文献

- Engström M, Eriksson K, Lee L, Hermansson M, Johansson A, Nicholas AP, Gerasimcik N, Lundberg K, Klare-skog L, Catrina AI, Yucel-Lindberg T : Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. J Transl Med, 16 : 214, doi : 10.1186/s12967-018-1588-2, 2018.
- White PC, Chicca IJ, Cooper PR, Milward MR, Chapple ILC : Neutrophil extracellular traps in periodontitis: A web of intrigue. J Dent Res, 95 : 26-34, 2016.
- Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ : Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. Nat Rev Rheumatol, 6 : 727-730, 2010.
- Bright R, Thiele GM, Manavis J, Mikuls TR, Payne JB, Bartold PM : Gingival tissue, an extrasynovial source of malondialdehyde-acetaldehyde adducts, citrullinated and carbamylated proteins. J Periodontal Res, 53 : 139-143, 2018.
- de Oliveira Ferreira R, de Brito Silva R, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR : Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. Ther Adv Musculoskelet Dis, 11 : 1-16, 2019.
- Qiao Y, Wang Z, Li Y, Han Y, Zhou Y, Cao X : Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine, 87 : 556-564, 2020.
- Hussain SB, Botelho J, Machado V, Zehra SA, Mendes JJ, Ciurtin C, Orlandi M, D'Aiuto F : Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum, 50 : 414-422, doi : 10.1016/j.semarthrit.2020.01.009, 2020.
- Eezammuddeen NN, Vaithilingam RD, Hassan NHM : Influence of periodontitis on levels of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. J Periodontal Res, 58 : 29-42, 2023.
- Yokoyama T, Kobayashi T, Ito S, Yamagata A, Ishida K, Okada M, Oofusa K, Murasawa A, Yoshie H : Comparative analysis of serum proteins in relation to rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. J Periodontol, 85 : 103-112, 2014.
- Kobayashi T, Kido J, Ishihara Y, Omori K, Ito S, Matsuura T, Bando T, Wada J, Murasawa A, Nakazono K, Mitani A, Takashiba S, Nagata T, Yoshie H : The *KCNQ1* gene polymorphism as a shared genetic risk for rheumatoid arthritis and chronic periodontitis in Japanese adults: A pilot case-control study. J Periodontol, 89 : 315-324, 2018.

関係論文の構造化抄録

- de Oliveira Ferreira R, de Brito Silva R, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR :
Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic

review and meta-analysis.

Ther Adv Musculoskelet Dis, 11 : 1-16, 2019.

目的：歯周炎がRA のリスクファクターになりうるかを評価する。

データソース：PubMed, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, LILACS

研究の選択：歯周炎とRA リスクの関連を評価した観察研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：9編が抽出され、そのうち3編をメタアナリシスした結果、歯周炎群では対照群と比べてRAの有病率は統計学的に有意に高い値を示した(オッズ比：1.97, 95%信頼区間：1.68 ~ 2.31, $p < 0.00001$)。

結論：歯周炎はRA のリスクファクターになりうる。

(エビデンスレベル：2)

2) Qiao Y, Wang Z, Li Y, Han Y, Zhou Y, Cao X :

Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis.

Joint Bone Spine, 87 : 556-564, 2020.

目的：歯周炎がRA のリスクファクターになりうるかを評価する。

データソース：PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Wanfang

研究の選択：歯周炎とRA リスクの関連を評価した観察研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：13編が抽出され、歯周炎群では対照群と比べてRAのリスクが69%高く、有意な影響(オッズ比：1.69, 95%信頼区間：1.31 ~ 2.17, $p < 0.00001$)を認めた。

結論：歯周炎患者は対照者と比べてRAのリスクが高い。

(エビデンスレベル：2)

3) Hussain SB, Botelho J, Machado V, Zehra SA, Mendes JJ, Ciurtin C, Orlandi M, D'Aiuto F :

Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis.

Semin Arthritis Rheum, 50 : 414-422, doi : 10.1016/j.semarthrit.2020.01.009, 2020.

目的：RA と歯周炎の臨床・検査結果の関連を系統的に評価する。

データソース：PubMed, Embase, MEDLINE, LILACS, CINHL, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, OpenGrey, Google Scholar

研究の選択：RA と歯周炎の関連を評価した横断的研究、症例対照研究、縦断的研究、およびランダム化比較試験を選択した。

データ抽出と質の評価：3名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：6編が抽出され、そのうち3編をメタアナリシスした結果、歯周炎群では非歯周炎群と比べて、リウマチ疾患活動性(DAS28)は平均0.74高く、有意差($p < 0.001$)を認めた。

結論：歯周炎はリウマチ疾患活動性の悪化と関連する。

(エビデンスレベル：2)

- 4) Eezammuddeen NN, Vaithilingam RD, Hassan NHM :
Influence of periodontitis on levels of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients: A systematic review.
J Periodontal Res, 58 : 29-42, 2023.

目的：歯周炎がRA患者の血清、唾液、歯肉溝滲出液の自己抗体レベルに及ぼす影響を評価する。

データソース：MEDLINE (via PubMed), Scopus, Web of Science, Academic Search Complete (via EBSCOhost), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Google Scholar

研究の選択：RA、歯周炎、自己抗体を評価した観察研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：28編が抽出され、歯周炎併発のRA群では歯周炎非併発のRA群と比べて、血清の抗CCP抗体（オッズ比：1.82, 95%信頼区間：1.13～2.93, $p = 0.01$ ）およびリウマトイド因子（オッズ比：1.53, 95%信頼区間：1.05～2.24, $p = 0.03$ ）は有意に高いレベルにあり、歯周炎と血清自己抗体レベルの間には統計学的に有意な関連を認めた。

結論：歯周炎はRA患者の全身的な自己免疫応答に関与する。
(エビデンスレベル：2)

Q 4-2 *Porphyromonas gingivalis* 感染は関節リウマチ(RA)に影響するか？

A *P. gingivalis* に対する血清抗体価が高いとRAのリスクは高まるが、そのエビデンスレベルは十分ではない。

背景・目的

P. gingivalis は代表的な歯周病原細菌であるが¹, そのDNAがRA患者の関節の滑膜組織や滑液において高頻度に検出されている^{1, 2)}。また、*P. gingivalis* はシトルリン化を触媒するPADを保有しており、RA患者の血清や歯周組織において*P. gingivalis* PADの発現増加が報告されている^{3, 4)}。この*P. gingivalis* PADによるタンパク質シトルリン化には、arginine gingipain type Bによるタンパク質分解が必要である^{5, 6)}。さらに最近では、*P. gingivalis* が口腔感染後に消化管へ流入することによって、腸内細菌叢のディスバイオーシスや腸管免疫の変化を及ぼし、自己免疫応答に関与することも示唆されている⁷⁾。

そこで本Qでは、「*P. gingivalis* 感染はRAに影響するか？」について、文献検索と検討を行った。

解 説

文献検索の結果、システマティックレビュー・メタアナリシス 2 編を抽出し、いずれも本 Q に合致すると判断された同 2 編^{8,9)}について解説する。

まず、2015 年 12 月末までに掲載・抽出された 13 編の横断的研究を対象にメタアナリシスを行った結果、RA 患者では歯周炎のみの罹患者や健常者と比べて、*P. gingivalis* に対する抗体価は統計学的に有意に高い値を示した（ともに $p < 0.01$ ）⁸⁾。

また、2022 年 4 月 14 日までに掲載・抽出された 28 編の臨床研究（4 コホート研究、8 横断的研究、および 16 症例対照研究）を対象にメタアナリシスを行った結果、*P. gingivalis* 感染者では RA のリスクが統計学的に有意に増加し（オッズ比：1.86, 95%信頼区間：1.43 ~ 2.43, $p < 0.001$ ）、*P. gingivalis* 感染は RA のリスクファクターであると結論づけている⁹⁾。

以上のシステマティックレビューの対象論文のほとんどが小規模な観察研究であり、*P. gingivalis* 感染の評価法、研究デザイン、および対象民族における多様性の課題もあることから、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。また、同 2 編のシステマティックレビューの対象研究のうち、日本の臨床研究は 2 編^{10, 11)}と非常に少なく、いまだ明確な結論には至っていない。

文献検索ストラテジー

文献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 2024 年 9 月 15 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> " [MeSH Terms]	10,736
#2	"Arthritis, Rheumatoid" [MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis" [All Field]	175,542
#3	"Systematic Review" [MeSH Terms]	364,151
#4	"Meta-Analysis" [MeSH Terms]	317,541
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

参考文献

1. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein JM, Schaller HG, Wienke A, Strauss H, Heide S, Schulz S : Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol*, 40 : 591-598, 2013.
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*, 15 : R66, doi : 10.1186/ar4243, 2013.
3. Quirke AM, 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*, 73 : 263-269, 2014.
4. Laugisch O, Wong A, Sroka A, Kantyka T, Koziel J, Neuhaus K, Sculean A, Venables PJ, Potempa J, Möller B, Eick S : Citrullination in the periodontium- a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig*, 20 : 675-683, 2016.
5. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM, Eriksson K, Yucel-Lindberg T, Venables PJ, Potempa J, Alfredsson L, Lundberg K : Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol*, 68 : 604-613, 2016.
6. Johansson L, Sherina N, Kharlamova N, Potempa B, Larsson B, Israelsson L, Potempa J, Rantapää-Dahlqvist, Lundberg K : Concentration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of

- symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 18 : 201, doi : 10.1186/s13075-016-1100-4, 2016.
7. Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, Fukai R, Uda S, Abe C, Takemori H, Nishimura K, Baba H, Katayama K, Terato K, Waritani T : Oral and intestinal bacterial substances associated with disease activities in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional clinical study. *J Immunol Res*, 6839356 : 2022, doi : 10.1155/2022/6839356, 2022.
 8. Bender P, Bürgin WB, Sculean A, Eick S : Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis – a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 21 : 33-42, doi : 10.1007/s00784-016-1938-5, 2017.
 9. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, Zeng W, Wang Q, Leng L, Yang L, Zhang J : The Relationship Between *Porphyromonas Gingivalis* and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*, 12 : 956417, doi : 10.3389/fcimb.2022.956417, 2022.
 10. 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*. 82 : 1433-1441. 2011.
 11. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H : Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontal Res*, 51 : 103-111, 2016.

関係論文の構造化抄録

- 1) Bender P, Bürgin WB, Sculean A, Eick S :
Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis – a systematic review and meta-analysis.
Clin Oral Investig, 21 : 33-42, doi : 10.1007/s00784-016-1938-5, 2017.

目的 : RA 患者では、歯周炎のみの罹患者や健常者と比べて、*P. gingivalis* に対する抗体価が異なるかを評価する。

データソース : MEDLINE, Embase

研究の選択 : RA 患者の *P. gingivalis* に対する抗体価を評価した横断的研究を選択した。

データ抽出と質の評価 : 2 名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果 : 13 編が抽出され、RA 患者では、歯周炎のみの罹患者や健常者と比べて、*P. gingivalis* に対する抗体価は統計学的に有意に高い値を示した（ともに $p < 0.01$ ）。

結論 : RA では *P. gingivalis* に対する抗体産生を伴うことが多い。
（エビデンスレベル : 2）

- 2) Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, Zeng W, Wang Q, Leng L, Yang L, Zhang J :
The Relationship Between *Porphyromonas Gingivalis* and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis.
Front Cell Infect Microbiol, 12 : 956417, doi : 10.3389/fcimb.2022.956417, 2022.

目的 : *P. gingivalis* 感染と RA の関連を系統的に評価する。

データソース : Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase

研究の選択 : *P. gingivalis* 感染と RA リスクの関連を評価したコホート研究、横断的研究、症例対照研究を選択した。

データ抽出と質の評価 : 2 名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果 : 28 編が抽出され、*P. gingivalis* 感染者では RA のリスクが統計学的に有

意に増加した（オッズ比：1.86, 95%信頼区間：1.43～2.43, $p < 0.001$ ）.
結 論： *P. gingivalis* 感染は RA のリスクファクターである.
(エビデンスレベル：2)

CQ 4-3 関節リウマチ（RA）患者に歯周治療を行うとリウマチ臨床指標は改善するか？

推奨

RA 患者に非外科的歯周治療を行うと、行わない場合と比較して、リウマチ疾患活動性を示す臨床指標は改善するという報告が多い。RA 患者には易感染性に十分に注意したうえで歯周治療を行うことを提案する。
〔エビデンスレベル：B（低い） 推奨の強さ：弱い推奨〕

背景・目的

Q4-1, Q4-2 の解説のとおり、歯周病罹患や *P. gingivalis* 感染によって RA のリスクが高まることが示され、歯周組織の炎症や歯周病原細菌の感染が 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減少や歯周組織の炎症の軽減がみられることから、歯周治療は RA 患者のリウマチ臨床指標を改善させる可能性が考えられる。

そこで本 CQ では、「RA 患者に歯周治療を行うとリウマチ臨床指標は改善するか？」について、文献検索と検討を行った。

解説

文献検索の結果、システマティックレビュー・メタアナリシスを行った 17 編を抽出した。そのうち、本 CQ に合致すると判断された 4 編¹⁻⁴⁾ について解説する。

まず、2013 年 9 月までに掲載・抽出された 4 編の介入研究のうち 3 編（治療群 53 名、対照群 51 名）を対象にメタアナリシスを行った結果、治療群では対照群と比べてリウマチ臨床指標であるリウマチ疾患活動性（DAS28）の標準化平均値差は -1.217 で減少傾向であったが、I-square が高値で多様性が著しく、統計学的有意には至らなかった¹⁾。

続いて、2014 年 12 月までに掲載・抽出された 4 編の介入研究のうち 2 編（治療群 27 名、対照群 22 名）を対象にメタアナリシスを行った結果では、治療群では対照群と比べて DAS28 の平均値差は -1.18 であり、統計学的に有意な減少を認めた ($p < 0.00001$)²⁾。

また、2019 年 4 月までに掲載・抽出された 7 編の介入研究のうち 5 編（治療群 145 名、対照群 145 名）を対象にメタアナリシスを行った結果では、治療群では対照群と比べて DAS28 の平均値差は -1.10 で統計学的に有意な減少が認められた ($p = 0.004$)³⁾。

さらに、2020 年 12 月 17 日までに掲載・抽出された 9 編の介入研究のうち 7 編（治療群 164 名、対照群 147 名）を対象にメタアナリシスを行った結果、治療群では対照群と比べて DAS28 の平均値差は -0.88 で統計学的に有意な減少が認められた ($p = 0.0005$)⁴⁾。

以上のシステマティックレビューの対象論文では、被験者の少なさ、観察期間の短さ、交絡因子の排除などを考慮する必要がある。今後、より大規模な患者集団を対象とした多施設ランダム化比較試験による検証が必要である。また、同システマティックレビューの対象の

うち、日本における臨床研究はわずか1編⁵⁾であった。

RAに罹患した高齢者における有害事象のリスクファクターとしては、高い疾患活動性、併発疾患（呼吸器疾患・糖尿病など）、および免疫抑制を伴う投薬（ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤）が報告されている⁶⁾、このような易感染性の患者に観血処置を伴う歯周治療を行う場合は、感染予防や体調管理に十分な注意が必要である。

文献検索ストラテジー

文献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2024年9月15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 Field]	175,542
#2	"Periodontal Therapy" [All Field] OR "Periodontal Treatment" [All Field]	72,733
#3	"Systematic Review" [MeSH Terms]	364,151
#4	"Meta-Analysis" [MeSH Terms]	317,541
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	17
	Title, Abstract の吟味	4

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*, 44 : 113-122, 2014.
2. Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, Teixeira AL : Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol*, 57 : 238-244, doi : 10.1016/j.rbre.2016.11.011, 2017.
3. Del Rei Daltro Rosa CD, de Luna Gomes JM, de Moraes SLD, Lemos CAA, Minatel L, de Oliveira Limirio JPJ, Pellizzer EP : Does non-surgical periodontal treatment influence on rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J*, 33 : 795-804, doi : 10.1016/j.sdentj.2021.09.007, 2021.
4. Silva DS, Costa F, Baptista IP, Santiago T, Lund H, Tarp S, daSilva JAP, Christensen R : Evidence-based research on effectiveness of periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*, 74 : 1723-1735, doi: 10.1002/acr.24622, 2022.
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*, 84 : e74-e84, 2013.
6. 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*, 20 : 346-352, 2017.

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, 44 : 113-122, 2014.

目 的：非外科的歯周治療がRA患者のリウマチ臨床指標であるリウマチ疾患活動性（DAS28）に影響するかを系統的に評価する。

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

研究の選択：RA と慢性歯周炎に罹患した患者において非外科的歯周治療の効果を評価した介入研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：4編が抽出され、そのうち3編をメタアナリシスした結果、治療群では対照群と比べて DAS28 の標準化平均値差は -1.217 で減少傾向を認めたが、統計学的有意には至らなかった。

結論：非外科的歯周治療は疾患活動性を改善させる傾向を認めたが、最低 12 か月の大規模な患者集団を対象とした検証が必要である。
(エビデンスレベル：2)

- 2) Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, Teixeira AL :

Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis.

Rev Bras Reumatol, 57 : 238-244, doi : 10.1016/j.rbre.2016.11.011, 2017.

目的：歯周治療が RA の疾患活動性に及ぼす影響を評価する。

データソース：MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library, Clinical Trials, SciELO, LILACS

研究の選択：RA と慢性歯周炎に罹患した患者において非外科的歯周治療の効果を評価した介入研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：4編が抽出され、そのうち2編をメタアナリシスした結果、治療群では対照群と比べて DAS28 の平均値差は -1.18 で統計学的に有意な減少を認めた ($p < 0.00001$)。

結論：非外科的歯周治療は DAS28 を指標とした疾患活動性に改善効果をもたらすかもしれないが、大規模な患者集団を対象としたランダム化比較試験による検証が必要である。
(エビデンスレベル：2)

- 3) Del Rei Daltro Rosa CD, de Luna Gomes JM, de Moraes SLD, Lemos CAA, Minatel L, de Oliveira Limirio JPJ, Pellizzer EP :

Does non-surgical periodontal treatment influence on rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis.

Saudi Dent J, 33 : 795-804, doi : 10.1016/j.sdentj.2021.09.007, 2021.

目的：非外科的歯周治療が RA の疾患活動性に及ぼす効果を評価する。

データソース：PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane databases

研究の選択：RA と慢性歯周炎に罹患した患者において非外科的歯周治療の効果を評価した介入研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：7編が抽出され、そのうち5編をメタアナリシスした結果、治療群では

対照群と比べて DAS28 の平均値差は -1.10 で統計学的に有意な減少を認めた ($p = 0.004$).

結 論：非外科的歯周治療は RA の疾患活動性改善に効果的であるが、ランダム化比較試験による検証が必要である。
(エビデンスレベル：2)

- 4) Silva DS, Costa F, Baptista IP, Santiago T, Lund H, Tarp S, daSilva JAP, Christensen R :

Evidence-based research on effectiveness of periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis.

Arthritis Care Res, 74 : 1723-1735, doi: 10.1002/acr.24622, 2022.

目 的：歯周治療が RA の疾患活動性と全身的炎症に及ぼす影響を評価する。

データソース：PubMed, Cochrane Library (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, The World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform

研究の選択：RA と慢性歯周炎に罹患した患者において歯周治療の効果を評価した介入研究を選択した。

データ抽出と質の評価：2 名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結 果：9 編が抽出され、そのうち 7 編をメタアナリシスした結果、治療群では対照群と比べて DAS28 の平均値差は -0.88 で統計学的に有意な減少を認めた ($p = 0.0005$).

結 論：歯周治療が RA の疾患活動性に効果的という報告があるものの多様性が著しく確信性が低いため、ランダム化比較試験による検証が早急に必要である。

(エビデンスレベル：2)

5 歯周病と菌血症

概 説

歯科治療の中で抜歯・歯周外科治療などの観血的処置を行う場合には、細菌が血中に入り込み菌血症を引き起こし、心内膜炎などを発症することがある。また、歯周病を発症している場合、炎症を起こしている歯周組織から細菌が血管に混入し菌血症を引き起こすこともある。「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」¹⁾（日本循環器学会）では、感染性心内膜炎（infective endocarditis：IE）を引き起こす可能性をレベル分けし、予防的抗菌薬投与を推奨している。また、「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」²⁾（日本化学療法学会、日本外科感染症学会）においても、歯科の術式における抗菌薬予防投与の適応について示している。菌血症はIE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も関連していると考えられる。

そこで本項では、以下の一般的質問（Q）と臨床質問（CQ）を設定した。

- Q 5-1** 歯周治療や予防的処置で菌血症が発症するか？
- Q 5-2** 歯周治療および予防的処置を行う際に、どのような感染対策を行うと菌血症のリスクを最小限に抑えることができるか？
- CQ 5-3** 感染性心内膜炎（IE）のリスクのある患者への対策として、抗菌薬の術前投与は有効か？

概説の参考文献

1. 日本循環器学会：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）。
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf（2024年9月15日アクセス）
2. 日本化学療法学会、日本外科感染症学会：術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン、日本化学療法学会、2016。

Q 5-1 歯周治療や予防的処置で菌血症が発症するか？

A 菌血症は抜歯操作のほかに、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。

背景・目的

菌血症とは、血流中に細菌が存在する状態のことである。特定の組織感染を契機として、泌尿生殖器または静脈内にカテーテルを留置しているとき、あるいは歯科、消化管、泌尿生殖器、創傷などに対する処置を施行した後に、自然に発生する可能性がある。菌血症は心内膜炎などの転移性感染症を引き起こすことがある（特に心臓弁膜異常の患者で）。一過性の菌血症は無症状のことが多いが、発熱の原因となりうる。その他の症状の出現は通常、敗血

症や敗血症性ショックなどのより重篤な感染症を示唆する。

歯科の分野では出血を伴ったり、根尖を超えたりするような侵襲的な歯科処置は菌血症を引き起こす可能性があり、拔牙・出血を伴う外科処置・インプラント治療に加え、歯周治療ではプロービング・SRPなどがあげられる。一方で、日常生活における咀嚼・ブラッシングでも出血が伴えば菌血症が引き起こされうる。口腔衛生状態が不良である場合、菌血症が引き起こされる可能性が高まるため、日常の口腔衛生状態の管理は菌血症の発生を抑制するうえできわめて重要であると考えられる。ここでは各種歯科処置とブラッシングや咀嚼などの菌血症の発症率について本書初版作成以降での差異について検討した。

解 説

歯周治療における機械的処置では、SRP、プロービングやブラッシングなどによって一定の割合で菌血症を発症する。また歯周外科手術や拔牙などの侵襲性外科処置についてはより発症率も高くなる。

さらに重症歯周病患者においては日常生活動作である咀嚼やブラッシング、補助的清掃道具の使用によっても菌血症が生じる可能性が高くなると報告されている¹⁾。

「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」²⁾では、菌血症の発症率は、拔牙で18～100%、智歯拔牙で55%、スケーリングで8～79%、歯周外科治療で36～88%と報告されている。

また、歯周治療における菌血症の発症率は、SRP時で24.4～80.9%^{3-8, 13)}、プロービング時で15.5～51.3%⁸⁻¹¹⁾、歯肉切除時で27.6～100%^{8, 12)}、ブラッシング時で5.2～38.4%^{13, 14)}、補助的清掃道具の使用で17.8～37.1%^{1, 13)}と報告されている。

発症率に違いがあるが、一過性に菌血症が一定の割合で発生しても1時間以内にはほとんど検出されなくなる^{6, 14)}ため健常者では大きな問題とはならない。しかし、基礎疾患を有する患者では大きな影響があるため、健康な歯周組織を維持することが菌血症の発症リスクを軽減させると考えられる。

本書初版発行時の検索以降の投稿論文はあまり多くはなく、結論に大きな変化は認められない。歯周治療における菌血症の発生率は論文によって差異はあるが、一定以上の割合で発生していることは確認されている。

文献検索ストラテジー

電子文献データベースとして、PubMedで検索して関連のある論文を抽出した（最終検索日2024年9月15日）。

seq.	terms and strategy	hits
#1	"Bacteremia" [MeSH Terms]	32,879
#2	"Periodontitis" [MeSH Terms]	26,748
#3	"dental prophylaxis" [MeSH Terms]	8,111
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters : Humans	56
#5	"Toothbrushing" [MeSH Terms]	7,416
#6	#1 AND #2 AND #5 Filters : Humans	9

参考文献

1. Ambrosio N, Marín MJ, Laguna E, Herrera D, Sanz M, Figuero E : Detection and quantification of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in bacteremia induced by interdental brushing in periodontally healthy and periodontitis patients. Arch Oral Biol, 98 : 213-219, 2019.
2. 日本循環器学会 : 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017 年改訂版).
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf (2024 年 9 月 15 日アクセス)
3. Casolari C, Neglia R, Forabosco A, Galetti R, Fabio U : Incidence of oral bacteremia and antimicrobial prophylaxis. J Chemother, 1 (4 Suppl) : 968-971, 1989.
4. Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Lofthus JE, Nachnani S, Newman MG, Flemmig TF : Effects of subgingival irrigation on bacteremia following scaling and root planing. J periodontol, 61 : 405-411, 1990.
5. Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Newman MG, Flemmig T, Nachnani S : Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. J Periodontol, 62 : 602-607, 1991.
6. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Barón A, Hurtado PA : Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. J Clin Periodontol, 34 : 873-879, 2007.
7. Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H : Effects of Irrigation With an Antiseptic and Oral Administration of Azithromycin on Bacteremia Caused by Scaling and Root Planing. J Periodontol, 81 : 1555-1563, 2010.
8. 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) , 14 : 49-52, 2013.
9. Daly C, Mitchell D, Grossberg D, Highfield J, Stewart D : Bacteraemia caused by periodontal probing. Aust Dent J, 42 : 77-80, 1997.
10. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D : Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. J Periodontol, 72 : 210-214, 2001.
11. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B : Bacteraemia following periodontal procedures. J Clin Periodontol, 32 : 708-713, 2005.
12. Lineberger LT, De Marco TJ : Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. J Periodontol, 44 : 757-762, 1973.
13. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, Kilmartin C, Cahill TJ, Dayer M, Occhi-Alexandre IGP, Lai H, Ge L, Thornhill MH : Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. Oral Dis, 30 : 846-854, 2024.
14. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P : Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol, 33 : 401-407, 2006.

関係論文の構造化抄録

- 1) Höfer K, Turnowsky A, Ehren R, Taylan C, Plum G, Witte H, Noack MJ, Weber LT :

The impact of a needs-oriented dental prophylaxis program on bacteremia after tooth-brushing and systemic inflammation in children, adolescents, and young adults with chronic kidney disease.

Pediatr Nephrol, 37 : 403-414, doi : 10.1007/s00467-021-05153-1, 2022.

目 的 : 集中的な歯科予防処置が口腔の健康を回復し、菌血症の有病率と C 反応性タンパク質 (CRP) を減少させるか検討する。

研究デザイン : パイロット研究

研 究 施 設 : ドイツ大学病院

対 象 患 者 : 6 ~ 26 歳の慢性腎臓病 30 名 (集中的な予防処置者 15 名, 通常治療 15 名)

調 査 項 目 : 菌血症の発症率, CRP

結 果 : 集中的な予防処置で菌肉炎指数 (GI) は 90% 以上減少し, CRP と菌血症の有病率に有意な変化はなかった。ブラッシング後の菌血症の発生率は 9.5% であり, 被験者の 26% に影響を与えた。統計学的有意差は認め

られないが、予防治療を行うことにより菌血症の発生リスクが低下する。
(エビデンスレベル 3)

2) Ambrosio N, Marín MJ, Laguna E, Herrera D, Sanz M, Figuero E :

Detection and quantification of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in bacteremia induced by interdental brushing in periodontally healthy and periodontitis patients.
Arch Oral Biol, 98 : 213-219, 2019.

目 的：健常者と歯周病患者の歯間ブラッシングによって誘発される菌血症の存在と量を比較する。

研究デザイン：横断的研究モデル

研 究 施 設：スペイン大学病院

対 象 患 者：歯周病患者 30 名，健常者 30 名

調 査 項 目：歯間ブラシ使用前後の血液サンプル，歯肉縁下サンプルにて細菌の存在，量を測定

結 果：健常者と比較して歯周病患者では歯間ブラッシング後に菌血症を起こす可能性が高い (6.6%)。菌血症は歯周病患者の qPCR のみにて観察された。*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* に関連する菌血症は歯間ブラシ使用后，有意には増加しない。
(エビデンスレベル 3)

3) Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, Kilmartin C, Cahill TJ, Dayer M,

Occhi-Alexandre IGP, Lai H, Ge L, Thornhill MH :

Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis.
Oral Dis, 30 : 846-854, 2024.

目 的：侵襲的歯科治療または日常生活動作後の菌血症のタイミング，期間，および発生率を検討する。

データソース：MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Web of Science

研究の選択：さまざまな種類の歯科治療および日常生活動作の健康な個人における菌血症のタイミング，期間，および発生率を検討した研究

データの抽出と質の評価：5 名によってデータを抽出し，メタアナリシスされた論文 5 編のランダム化比較試験，25 編の非ランダム化比較試験

結 果：菌血症のピークは処置後 5 分以内に発生し，その後時間の経過とともに減少し 2 時間以内に消失した。菌血症の発生率は抜歯が最も高く (62 ~ 66%)，次にスケーリングとルートプレーニング (SRP) (36 ~ 44%)，口腔衛生処置 (27 ~ 28%)，デンタルフロスと咀嚼 (16%)，ブラッシング (8 ~ 26%) でも菌血症が発生した。

結 論：処置の種類に関係なく，菌血症は処置を完了してから 5 分以内にピークに達し，その後時間の経過とともに減少する。菌血症の全体的な発生率は，抜歯，SRP および口腔衛生処置において高いことが示された。
(エビデンスレベル 2)

- 4) Horliana ACRT, Chambrone L, Foz AM, Artese HPC, Rabelo MS, Pannuti CM, Romito GA :
Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures: A Systematic Review.
PLoS One, 9 : e98271, doi : 10.1371/journal.pone.0098271, 2014.

目 的：歯周治療によって引き起こされる菌血症の規模，期間，有病率および性質を評価する．

データソース：MEDLINE, Embase, LILACS

研究の選択：歯周治療によって引き起こされる菌血症の検討

データの抽出：論文 9 編が抽出された．

結 果：歯周治療後の菌血症の陽性率は 49.4% であった．特に頻度の高い細菌は，*Streptococcus viridans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Micromonas micros* である．しかし，菌血症の規模，期間，性質に関する信頼性の高い結果は，選択した研究のデザインが不十分であったため評価できない．

(エビデンスレベル 2)

Q 5-2 歯周治療および予防的処置を行う際に，どのような感染対策を行うと菌血症のリスクを最小限に抑えることができるか？

A ブラッシングなどの日常生活動作でも一過性の菌血症が生じるため，普段から口腔内を清潔にしておく口腔ケアが重要である．

背景・目的

IE は，弁膜や心内膜，大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫を形成し，菌血症，血管塞栓，心障害などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である．発症には弁膜疾患や先天性心疾患に伴う異常血流の影響や，人工弁置換術後例など異物の影響で生じた細菌性血栓性心内膜炎が重要とされているが，最近は基礎心疾患のない例にも発症することが知られている．また，歯科処置をはじめとする先行侵襲的処置が菌血症を発症し疣腫の形成につながると考えられてきたが，特にきっかけなく発症する例も多い．ブラッシングなどの日常生活動作でも一過性の菌血症が起こるため，普段から口腔内を清潔にしておく口腔ケアの重要性が指摘されている．

解 説

口腔内の衛生状態が悪いと菌血症が引き起こされやすくなるため，口腔衛生状態の管理は菌血症の発症抑制にはきわめて重要である．菌血症が誘発される状態では，口腔内の IE の起因菌が血中に侵入しやすくなるが，主要な細菌は齲蝕の原因となる口腔由来のレンサ球菌

である。

Q5-1の結果のとおり、日常的な生活習慣により口腔から惹起される菌血症の存在は普段からの口腔衛生の重要性を強く認識させられる^{1,2)}。

ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、高度リスクおよび中等度リスクの患者への一般的な注意として、厳密な歯科のフォローアップが必要であり、特に高度リスク患者には年2回、その他の患者は年1回行うことを勧めている³⁾。

心臓弁膜症手術を予定している患者の口腔病変の有病率は50%以上といわれ^{4,5)}、アメリカのガイドラインは心臓手術の前に徹底的な歯科の評価を行うことを強く推奨しているが(クラス1)⁶⁾、心臓弁膜症手術前の観血的歯科治療の効果は明らかではない。術前の歯科治療は安全で効果的との報告⁷⁾がある一方、術前(中間値7日)に拔牙を受けた206例のうち6例(3%)が心臓手術前に死亡し、術後合併症の発生率も高かったという報告もある⁸⁾。歯科治療による心臓手術のタイミングの遅れ、拔牙による炎症反応の惹起や菌血症の発生が、その理由としてあげられる。メタアナリシス研究では、心臓手術前に歯科治療を受けた患者と受けていない患者では、全死亡率に差がないことが示されており^{9,10)}、基本的には心臓手術のタイミングが優先されるべきである。しかし、心臓手術において歯科疾患が重要な問題であることを疑う余地はなく、その治療に長期間を要するケースもまれではない。早期から術前歯科治療を開始した患者では、術後のCRPの低下がすみやかであるという報告もあり、手術を計画した時点でただちに歯科の評価を受けることが肝要であろう。どの程度まで術前歯科治療を行うかは、歯科疾患の程度、心臓手術の内容、患者の臨床状態などを歯科と心臓外科が相談のうえ、総合的に判断することが重要である。

文献検索ストラテジー

電子文献データベースとして、PubMedで検索して関連のある論文を抽出した(最終検索日2024年9月15日)。

seq.	terms and strategy	hits
#1	"Bacteremia" [MeSH Terms]	32,879
#2	"Periodontitis" [MeSH Terms]	26,748
#3	"dental prophylaxis" [MeSH Terms]	8,111
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters : Humans	56
#5	"Toothbrushing" [MeSH Terms]	7,416
#6	#1 AND #2 AND #5 Filters : Humans	9

参考文献

1. Mougeot FKB, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB : Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 119 : 430-435, 2015.
2. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC : Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*, 140 : 1238-1244, 2009.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, Khourey GE, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Mas PT, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group : 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) . Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) , the European Association of Nuclear Medicine (EANM) . *Eur Heart J*, 36 : 3075-3128, 2015.

4. Krennmair G, Auer J, Krainhöfner M, Piehslinger E : Odontogenic infection sources in patients scheduled for cardiac valve replacement. *Oral Health Prev Dent*, 5 : 153-159, 2007.
5. Nakamura Y, Tagusari O, Seike Y, Ito Y, Saito K, Miyamoto R, Nakano K, Shikata F : Prevalence of periodontitis and optimal timing of dental treatment in patients undergoing heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 12 : 696-700, 2011.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr. VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council : Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 132 : 1435-1486, 2015.
7. Souza AF, Rocha AL, Castro WH, Gelape CL, Nunes MCP, Oliveira SR, Travassos DV, Silva TA : Dental management for patients undergoing heart valve surgery. *J Card Surg*, 32 : 627-632, doi : 10.1111/jocs.13211, 2017.
8. Smith MM, Barbara DW, Mauermann WJ, Viozzi CF, Dearani JA, Grim KJ : Morbidity and mortality associated with dental extraction before cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 97 : 838-844, 2014.
9. Lockhart PB, DeLong HR, Lipman RD, Abt E, Baddour LM, Colvin M, Miller CS, Sollecito T, O'Brien K, Estrich CG, Araujo MWB, Carrasco-Labra A : Effect of dental treatment before cardiac valve surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 150 : 739-747, 2019.
10. Cotti E, Arrica M, Di Lenarda A, Serri SB, Bassareo P, Padeletti L, Mercurio G : The perioperative dental screening and management of patients undergoing cardiothoracic, vascular surgery and other cardiovascular invasive procedures: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*, 24 : 409-425, 2017.

関係論文の構造化抄録

- 1) Smith MM, Barbara DW, Mauermann WJ, Viozzi CF, Dearani JA, Grim KJ :
Morbidity and mortality associated with dental extraction before cardiac operation.
Ann Thorac Surg, 97 : 838-844, 2014.

目 的 : 心臓血管手術前の抜歯に伴うリスクと死亡率の検討

研究デザイン : 後ろ向き研究

研 究 施 設 : メイヨークリニック大学病院

対 象 患 者 : 施設での心臓血管手術前に抜歯を受けた 206 名

調 査 項 目 : 歯科診断・処置後のリスク

結 果 : 術前に抜歯を受けた 206 例のうち 6 例 (3%) が心臓血管手術前に死亡し、手術後の死亡率は 6 例 (3%) であった。また術後合併症は 16 名 (8%) で発生した。

(エビデンスレベル 3)

- 2) Lockhart PB, DeLong HR, Lipman RD, Abt E, Baddour LM, Colvin M, Miller CS, Sollecito T, O'Brien K, Estrich CG, Araujo MWB, Carrasco-Labra A :
Effect of dental treatment before cardiac valve surgery: Systematic review and meta-analysis.
J Am Dent Assoc, 150 : 739-747, 2019.

目 的 : 心臓弁手術前の歯科治療の効果の検討

研究デザイン : システマティックレビュー

調 査 対 象 : 1998 ~ 2019 年に発表された心臓弁手術前に歯科治療を受けた成人を対象とした論文

調 査 項 目 : リスク比および二値アウトカムと連続アウトカムを推定

結 果：6件の研究が選択基準を満たしたが、エビデンスの確実性が非常に低いことから、不確実性が示唆された。死亡率はリスク比：1.00（信頼区間：0.53～1.91）、IE発症はリスク比：1.30（信頼区間：0.51～3.35）、術後感染はリスク比：1.01（信頼区間：0.76～1.33）、入院期間は加重平均差：2.9（信頼区間 2.3～8.1）であり、術前の歯科治療の有無における死亡率に有意差はない。
（エビデンスレベル 2）

CQ 5-3 感染性心内膜炎（IE）のリスクのある患者への対策として、抗菌薬の術前投与は有効か？

推奨

IEのリスクを有する成人患者において、菌血症を誘発する歯科処置を行う際には、発症予防のために抗菌薬の術前投与が推奨されている¹⁾。

〔エビデンスレベル：B（低い） 推奨の強さ：強い推奨〕

背景・目的

IEは心臓の弁・内膜を中心とした全身性敗血症疾患であり、発症率は年間10万人あたり5～10人と低頻度な感染性疾患であるが、発症すると高い致死率を有する疾患であるため、心疾患を有する患者においては歯科治療時のIEの予防は重要であると考えられる。

歯科の二大疾患は齲蝕と歯周病である。齲蝕は主にグラム陽性通性嫌気性菌である *Streptococcus mutans* をはじめとするレンサ球菌種により起こる²⁾。齲蝕の進行により歯髄と毛細血管に富む組織が露出し、さらに進行すると根尖に壊死組織が集積した膿瘍を形成するようになる。歯周病は *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* など Red complex と称されるグラム陰性偏性嫌気性菌種の混合感染により起こり³⁾、歯肉炎が進行すると仮性ポケットが形成され、歯ブラシなどの刺激で容易に出血するようになる。さらに炎症が進行すると真性ポケットが形成され、上皮細胞が脱落し潰瘍が形成され、口腔内細菌の血液への侵入が常時起こるようになる。

日本では日本循環器学会が行った最近の報告においてもIEの原因菌としてブドウ球菌を抑えてレンサ球菌が最も多く報告されている⁴⁾。一方、アメリカでは1970年代にすでにブドウ球菌がIEの原因菌の第1位で^{4, 5)}、ヨーロッパはアメリカと日本の中間の状態と考えられる。歯周病原細菌はIEの原因菌としての検出頻度は高くないが、細菌培養法など細菌の検出方法上の問題で十分に検出されていない可能性もあり、十分な予防処置がきわめて重要となる。

ここではIEの予防と抗菌薬投与についてIEに対する予防と治療のガイドライン¹⁾を参考に検討した。

解説

心疾患の手術である人工弁置換術や心臓ステント手術時には、IEが発生する可能性がある。その原因菌としてブドウ球菌が40%以上を占めるという報告があるが、レンサ球菌の

中でも口腔内に常在する α -溶血性レンサ球菌である緑色レンサ球菌の頻度も高く、術後1年以上経過した心内膜炎の主な原因菌とも考えられている。

そのため手術決定の際には早期に歯科が介入し、手術までの期間に患者教育を含めた十分な口腔管理を行う必要がある。術前に感染源を除去し、術後にも早期に口腔ケアにて口腔管理を再開して口腔内常在菌の血行感染を防ぐことが重要となる。

IEに対する予防と治療のガイドラインとして、アメリカのAHA（American Heart Association）⁶⁾（2007年）では、歯科治療前の抗菌薬予防投与に対しては、費用対効果のバランスや科学的根拠が不十分であることから消極的であり、対象を高度リスク群のみとしている。またイギリスのNICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）⁷⁾の推奨（2008年）では、高度リスク群を含めたすべての患者に対して予防的抗菌薬投与を推奨しないという勧告がなされた。しかしガイドライン変更後、イギリスでは予防投与が減少し、5年を経過した時点で高度リスク群、中等度以下のリスク群においても統計学的に有意にIE発症数が増加したと報告されている⁸⁾。これらの経過を経て、2016年にNICEでは同推奨を撤回している⁹⁾。この変更を受け、現時点では高度リスク群に対する歯科処置時の予防投与は世界各国で行われていると推察されるが、いまだ論争は続いており予防投与の効果については検証が必要であると考えられる¹⁰⁾。

以上のことを踏まえ2017年に改定された日本循環器学会によるガイドライン¹⁾では、高度リスク群に対する予防的抗菌薬投与が推奨され、中等度リスク群においても予防的抗菌薬投与が提案されている。

基本的な投与法は、アモキシシリン2gの術前1時間以内の経口単回投与が推奨された（表）。この理由として動物実験で、標的部位に付着した細菌の再増殖は6～9時間で生じるとの報告があることから、およそ9時間まで血中濃度の維持が求められることが考慮された。アモキシシリン2gの経口投与は筋肉内投与に匹敵する血液中濃度が得られ、さらにその効果が長時間維持できる。またアモキシシリン2g投与を減量する場合は、弁膜に付着した細菌の増殖を抑制するという薬理学的な根拠から、初回投与の5～6時間後にアモキシシリン500mgの追加投与を考慮すると付記された。口腔レンサ球菌のアモキシシリンに対す

表 歯科処置前の抗菌薬の標準的予防投与法（成人）¹⁾

投与方法	β ラクタム系抗菌薬アレルギー	抗菌薬	投与量	投与回数	備考
経口投与可能	なし	アモキシシリン	2g ^{*1, *2}	単回	処置前1時間
	あり	クリンダマイシン	600mg	単回	処置前1時間
		アジスロマイシン	500mg		
		クラリスロマイシン	400mg		
経口投与不可能	なし	アンピシリン	1～2g	単回	手術開始30分以内に静注、筋注、または30分以上かけて点滴静注
		セファゾリン	1g		
	あり	セフトリアキソン	1g	単回	手術開始30分以内に静注、または手術開始時から30分以上かけて点滴静注
		クリンダマイシン	600mg		

*1 または体重あたり30mg/kg

*2 なんらかの理由でアモキシシリン2gから減量する場合は、初回投与5～6時間後にアモキシシリン500mgの追加投与を考慮する。

（日本循環器学会．感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）．
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf 2024年12月閲覧）

る最小発育阻止濃度（MIC）は経年的に薬剤感受性の低下がみられるが、十分有効である¹¹⁾。

ペニシリンアレルギーがある場合の代替薬であるクリンダマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンでは、一部で低感受性株や高度耐性株がみられる状況である。経口セフェム系抗菌薬のうち、血中移行濃度が良好なものはセファレキシン、セファクロルであるが、口腔レンサ球菌の感受性はすでに1990年代前半から低下している。プロドラッグであるセフトレンピボキシルなどは、口腔レンサ球菌の薬剤感受性は良好であるが、血中濃度が上がらず血中濃度および持続時間を確保できないことから、IE予防のための抗菌薬としては適切でないと考えられる。

歯科治療における菌血症はIEの発症に関与している可能性が高いため、歯科治療の際には適切な抗菌薬予防投与が重要である。

文献検索ストラテジー

電子文献データベースとして、PubMedで検索して関連のある論文を抽出した（最終検索日2024年9月15日）。

seq.	terms and strategy	hits
#1	"infective endocarditides" [MeSH Terms]	31,534
#2	"antibiotic prophylaxis" [MeSH Terms]	16,021
#3	"dental treatment" [MeSH Terms]	35,590
#4	"oral surgical procedure" [MeSH Terms]	76,858
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters : Humans	291
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters : Humans	21

参考文献

1. 日本循環器学会：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）。
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf（2024年12月閲覧）
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB : Dental caries. Lancet, 369 : 51-59, 2007.
3. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW : Periodontal diseases. Lancet, 366 : 1809-1820, 2005.
4. Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S; CADRE Investigators : Recent Picture of Infective Endocarditis in Japan: Lessons From Cardiac Disease Registration (CADRE-IE) . Circ J, 77 : 1558-1564, 2013.
5. Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, Ishizuka N, Nakamura K, Taniguchi Y, Yoshioka K, Kawazoe K, Akaishi M, Niwa K, Nakazawa M, Kitamura S, Miyatake K; Committee on Guideline for Prevention and Management of Infective Endocarditis, Japanese Circulation Society : Current Characteristics of Infective Endocarditis in Japan: An Analysis of 848 Cases in 2000 and 2001. Circ J, 67 : 901-905, 2003.
6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation, 116 : 1736-1754, 2007.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence : Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64) , NICE, 2008.
8. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH : Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*, 385 : 1219-1228, 2015.
9. Chambers JB, Thornhill M, Shanson D, Prendergast B : Antibiotic prophylaxis of endocarditis: a NICE mess. *Lancet Infect Dis*, 16 : 275-276, 2016.
10. Dayer M, Thornhill M : Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *J Infect Chemother*, 24 : 18-24, 2018.
11. 日本化学療法学会, 日本外科感染症学会 : 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン, 日本化学療法学会, 2016.

関係論文の構造化抄録

- 1) Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, O'Gara PT, Baddour LM :
Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures.
J Am Coll Cardiol, 80 : 1029-1041, 2022.

目 的 : 侵襲性歯科処置前の抗菌薬投与による IE の予防効果

研究デザイン : ケースクロスオーバー分析とコホート研究

研 究 施 設 : アメリカの医療団体

対 象 者 : 特定保険に加入しているアメリカの被験者

調 査 項 目 : 心内膜炎発生率

結 果 : 経時的研究により IE は侵襲性歯科処置後の 4 週間以内に発生する可能性が最も高いことが示された. IE の高度リスク群で歯科治療後の心内膜炎発生率は有意に高かった. また抗菌薬予防投与については心内膜炎発生率が有意に減少した.
(エビデンスレベル 3)

- 2) Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H :
Effects of Irrigation with an Antiseptic and Oral Administration of Azithromycin on Bacteremia Caused by Scaling and Root Planing.
J Periodontol, 81 : 1555-1563, 2010.

目 的 : アジスロマイシンの経口投与を併用した SRP 時における菌血症への影響

研究デザイン : コホート研究

研 究 施 設 : 新潟大学病院

対 象 患 者 : 慢性歯周病患者 30 名. コントロール群, エッセンシャルオイル (EO 群) 含嗽群, アジスロマイシン (AZM) 投与群

調 査 項 目 : 菌血症発症率

結 果 : 菌血症の発症率はベースライン時で 3 群とも 0%, SRP 時ではコントロール群 90%, EO 群 70%, AZM 群 20%であった. AZM 群はコントロール群と比較して菌血症発症率を減少させた.
(エビデンスレベル 3)

- 3) Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH :
Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted
time-series analysis.
Lancet, 385 : 1219–1228, 2015.

目 的：イギリスでは、2008 年 3 月に NICE のガイドラインにより、IE の予防
のための抗菌薬予防投与の完全中止が推奨された。このガイドラインの
導入以降の、抗菌薬の処方における変化と IE の発生率を調査すること
を目的とした。

研究デザイン：後ろ向き長期傾向研究

研 究 施 設：イギリスの NHS 病院

対 象 患 者：イギリスの病院の入院患者

調 査 項 目：IE の発生率、抗菌薬の処方件数

結 果：IE の予防のための抗菌薬予防投与は、2008 年の NICE のガイドライン
の導入後、大幅に減少した〔月平均 10,900 件（2004 年 1 月 1 日～2008
年 3 月 31 日）対月 2,236 件（2008 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日）、 p
 < 0.0001 〕。2008 年 3 月以降、IE の症例数は、予測された歴史的傾向を
大幅に上回り、1,000 万人あたり月間 0.11 例増加した（95%信頼区間：
0.05～0.16、 $p < 0.0001$ ）。IE の発生率のこの増加は、IE の高度リスク
群と中等度リスク群両方にとって有意であった。NICE のガイドライン
の導入以来、イギリスでは抗菌薬の処方は大幅に減少しており、IE の発
生率が大幅に増加している。
（エビデンスレベル 3）

6 歯周病と腎臓病

概 説

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は、2002年にアメリカ腎臓財団によって定義された疾患概念であり¹⁾、尿異常、画像診断、血液あるいは病理検査にて何らかの腎障害が明らかである、あるいは糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）が60 mL/分/1.73 m²未満の状態が3か月以上持続したものと定義される²⁾。GFRと尿タンパクを指標にして重症度が分類されている。CKDは、放置すると慢性腎不全へと進行し、失われた腎機能が回復する可能性は低くなり、人工透析や移植といった治療法の適用となる。日本においてCKD患者数は他の国と比べて多く、罹患頻度が高い疾患である。さらに、CKDは心血管疾患発症のリスクファクターになるとともに、高血圧、糖尿病などの生活習慣病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。したがって、CKDの早期発見と早期対策の重要性が課題として認識されている。

一方、人工透析患者の口腔衛生状態は不良であるという論文が発表され、歯科的なサポートの必要性が指摘されてきた^{3, 4)}。したがって、人工透析を要する重篤な状態に陥る前病変であるCKDと歯周病の関連性を検討することは重要な課題である。さらに、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^{5, 6)}。歯周病患者では、血管内皮機能が障害され、冠動脈疾患や高血圧症が誘発されることによって腎機能障害につながる可能性がある。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、結果的には歯周病の重症化につながることも考えられる。

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ため、歯周病とCKDの関連を証明するためには、種々の生活習慣病との間接的な相互作用を理解することが重要である。

そこで本項では、以上の経緯を踏まえて、以下の一般的質問（Q）と臨床質問（CQ）を設定した。

Q 6-1 歯周病は慢性腎臓病（CKD）と関連があるか？

CQ 6-2 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/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis, 39 (Suppl 1)：S1-S266, 2002.
2. 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018, 東京医学社, 東京, 2018, 3-4.
3. Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R：The oral health status of individuals on renal dialysis. Ann Periodontol, 3：197-205, 1998.
4. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Amerongen AVN：The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. Oral Dis, 12：176-180, 2006.
5. 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, 356：911-920, 2007.
6. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, Patel PR, Burrows NR, Ernst KL, Powe NR：Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol, 6：711-717, doi：10.2215/CJN.08270910, 2011.

Q 6-1 歯周病は慢性腎臓病（CKD）と関連があるか？

A 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。

背景・目的

歯周病と 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うえで関連を認める報告が多く、その関連性を肯定的にとらえるのは妥当と考えられる。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のが現状である。したがって日本人を対象にした質の高い臨床疫学研究の遂行によって、その関連を検証することが強く望まれる。

そこで本 Q では、「歯周病は CKD と関連があるか？」について、文献検索と検討を行った。

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⁾。1 万人を超える成人を対象としたアメリカの横断的研究では、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、eGFR が低値を示す非ヒスパニック系黒人およびメキシコ系アメリカ人では、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）、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している⁵⁾。さらにイギリス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、歯周組織の炎症部位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、歯周病原細菌 *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的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い⁹⁾。2005～16 年までのコホート研究、症例対照研究および横断的研究を対象にメタアナリシスを行ったところ、歯周炎を有する患者では、そうでない患者と比較して、CKD を有するオッズが 60% 高いことが示された（オッズ比：1.60, 95%信頼区間：1.44～1.79, $p = 0.11$ ）¹⁰⁾。また、2011～19 年までのランダム化比較試験、前向きおよび後ろ向きコホート研究、症例対照研究、横断的研究を対象にメタアナリシスを行ったところ、CKD 群では対照群と比べて歯周病の有病率は統計学的に有意に高い値を示した（マンテル・ヘンツェルの検定によるオッズ比：2.36, 95%信頼区間：1.25～4.44, $p = 0.008$ ）⁴⁾。日本において実施された 4 年間のコホート研究では、高齢者における CKD と、アタッ

チメントロスの進行で定義される歯周病の健康状態の変化との関連を評価した結果、CKDはアタッチメントロスの進行と有意に高いオッズで関連していた（調整オッズ比：1.73, 95%信頼区間：1.15～2.60）¹¹⁾。しかしながら、日本人を対象とした研究は依然として少ないのが現状であり、両疾患の因果関係を正に評価するためには、よりいっそう質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

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2024年9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とおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	CKD	50,075
#2	Periodontal Disease	113,864
#3	#1 AND #2	175
#4	#1 AND #2 AND Review	28
#5	#1 AND #2 AND Systematic Review	11
#6	#1 AND #2 AND Meta-Analysis	8

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 : 27-32, 2005.
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 : 45-52, 2008.
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 : 602-611, 2012.
4. Serni L, Caroti L, Barbato L, Nieri M, Serni S, Cirami CL, Cairo F : Association between chronic kidney disease and periodontitis. A systematic review and metanalysis. *Oral Dis*, 29 : 40-50, 2023.
5. Ioannidou E, Swede H : Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res*, 90 : 730-734, 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 : 653-661, 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 : 202-209, 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 : 828-833, 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 : 4068-4073, doi : 10.1093/ndt/gfr209, 2011.
10. Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM : Perio-CKD collaboration : Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 24 : 202-212, 2019.
11. Iwasaki M, Taylor GW, Sato M, Minagawa K, Ansai T, Yoshihara A : Effect of chronic kidney disease on progression of clinical attachment loss in older adults: A 4-year cohort study. *J Periodontol*, 90 : 826-833, 2019.

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 : 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（アメリカ国立糖尿病・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。
（エビデンスレベル 3）

- 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 : 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：横断的研究
研 究 施 設：ケース・ウェスタン・リザーブ大学
対 象 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%信頼区間：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。
（エビデンスレベル 3）

- 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 : 202-209, 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 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%信頼区間：1.05 ～ 4.79）。
結 論：歯周組織の炎症部位面積が大きくなると腎機能が有意に低下する。
（エビデンスレベル 3）

- 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 : 828-833, 2012.

目的 : *P. 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 : 横断的研究

研究施設 : 新潟大学

対象者 : 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高い群は CKD 罹患率が有意に高い
(調整オッズ比 : 2.59, 95%信頼区間 : 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.
(エビデンスレベル 3)

- 5) Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM; Perio-CKD collabora-
tion :
Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and
meta-analysis.
Nephrology (Carlton), 24 : 202-212, 2019.

目的 : 歯周炎と CKD の関連を評価する.

データソース : PubMed, Embase, Web of Science, Scopus and Cochrane Library

研究の選択 : コホート研究, 症例対照研究, 横断的研究を選択した.

データ抽出と質の評価 : 2 名にてデータ抽出し, メタアナリシスを行った.

結果 : 17 編をメタアナリシスした結果, 歯周病群では対照群と比べて CKD の
有病率は統計学的に有意に高い値を示した (オッズ比 : 1.60, 95%信頼
区間 : 1.44 ~ 1.79).

結論 : 歯周炎と CKD の正の関連を示す中程度のエビデンスが存在する.
(エビデンスレベル 2)

- 6) Serni L, Caroti L, Barbato L, Nieri M, Serni S, Cirami CL, Cairo F :
Association between chronic kidney disease and periodontitis. A systematic review
and metanalysis.
Oral Dis, 29 : 40-50, 2023.

目的 : 歯周炎と CKD の関連を評価する.

データソース : MEDLINE, Cochrane Central Register of Trials, Embase

研究の選択 : 歯周炎と CKD のランダム化比較試験, 前向きおよび後ろ向きコホート
研究, 症例対照研究, 横断的研究を選択した.

データ抽出と質の評価 : 2 名にてデータ抽出し, メタアナリシスを行った.

結果 : 17 編をメタアナリシスした結果, CKD 群では対照群と比べて歯周病の
有病率は統計学的に有意に高い値を示した (マンテル・ヘンツェルの検
定によるオッズ比 : 2.36, 95%信頼区間 : 1.25 ~ 4.44, $p = 0.008$).

結 論：歯周病とCKDには関連が認められた。
(エビデンスレベル2)

CQ 6-2 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。

〔エビデンスレベル：B（低い） 推奨の強さ：弱い推奨〕

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、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CQ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、それぞれ非外科的歯周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⁾。2010～18年の、歯周治療の介入は非外科的歯周治療であった3件の研究をメタアナリシスした結果（77名を評価、歯周治療後の追跡期間は3～6か月）、歯周治療後にCKD患者のGFRが上昇（改善）することが示された〔平均差（mean difference）＝7.01、信頼区間＝0.66～13.36〕³⁾。しかし、これまでの研究報告を鑑みて、歯周治療がCKD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・量ともにまだまだ不足しており、歯周治療によるCKDの病状改善を正当に評価するためには、今後、ランダム化比較試験などの質の高い臨床研究を世界的に実施することが強く望まれる。

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2024年9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とおりである。

Seq.	terms and strategy	hits
#1	CKD	50,075
#2	Periodontal Treatment	72,437
#3	#1 AND #2	89
#4	#1 AND #2 AND Review	20
#5	#1 AND #2 AND Systematic Review	6
#6	#1 AND #2 AND Meta-Analysis	4

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 : 911-920, 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 : 449-454, doi : 10.1590/s1806-83242010000400013, 2010.
3. da Silva TA, Abreu LG, Lima RPE : A meta-analysis on the effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate of chronic kidney disease individuals: A systematic review and meta-analysis was conducted to assess the impact of the periodontal treatment on the glomerular filtration rate of individuals with chronic kidney disease. Spec Care Dentist, 41 : 670-678, 2021.

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 : 449-454, doi : 10.1590/s1806-83242010000400013, 2010.

目 的：非外科的歯周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ケーリング・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/分/1.73 m²）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/分/1.73 m²）も 91.7 から 105.3 に有意に改善した。
結 論：非外科的歯周治療は腎機能の改善効果がある。
（エビデンスレベル 3）
- 2) Fang F, Wu B, Qu Q, Gao J, Yan W, Huang X, Ma D, Yue J, Chen T, Liu F, Liu Y :
The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial.
J Clin Periodontol. 42 : 537-546, 2015.

目 的：非外科的歯周治療が末期腎臓病患者の臨床反応と全身状態に及ぼす影響を評価する。
研究デザイン：ランダム化比較試験

研究施設：Nanfang Hospital, Zhujiang Hospital, and General Hospital of Guangzhou Military Command of People's Liberation Army

対象患者：介入群（48 名）は非外科的歯周治療を受け、3 か月後のフォローアップ時に歯肉縁上予防を受けた。コントロール群（49 名）は歯周治療を受けなかった。

調査項目：治療後 6 週間、3 か月、6 か月に歯周臨床検査を実施し、採血によって炎症、栄養、脂質プロファイルを評価。

結果：介入群では歯周臨床パラメーターが有意に改善した ($p < 0.05$)。コントロール群と比較して、介入群では 3 か月後および 6 か月後に高感度 C 反応性タンパク質 (CRP) が有意に低下した。治療後、インターロイキン-6, フェリチン, アルブミン, クレアチニン, 血中尿素窒素, トランスフェリンに有意な改善 ($p < 0.05$) が認められた。

結論：非外科的歯周治療は、末期腎臓病患者の歯周状態、循環炎症状態、栄養状態を効果的に改善できる。
(エビデンスレベル 2)

3) da Silva TA, Abreu LG, Lima RPE :

A meta-analysis on the effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate of chronic kidney disease individuals: A systematic review and meta-analysis was conducted to assess the impact of the periodontal treatment on the glomerular filtration rate of individuals with chronic kidney disease.
Spec Care Dentist, 41 : 670-678, 2021.

目的：CKD 患者の GFR に及ぼす歯周治療の影響を評価する。

データソース：PubMed, Ovid, Web of Science, Scopus and Lilac

研究の選択：出版時期や言語の制限は設けず、歯周治療前後の CKD 患者の GFR を報告した研究を対象とした。

データ抽出と質の評価：2 名にてデータ抽出し、メタアナリシスを行った。

結果：歯周治療の介入は非外科的治療であった 3 件の研究を解析した（3 件の研究を合わせて 77 名を評価した）。メタアナリシスの結果、歯周治療後に CKD 患者の GFR が上昇（改善）することが示された（平均差：7.01, 信頼区間：0.66 ~ 13.36）。

結論：歯周治療は CKD 患者の GFR を改善し、腎機能に好影響を与える可能性がある。
(エビデンスレベル 3)

7 歯周病と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)

概 説

肝臓内の脂肪沈着を病態とする脂肪肝には、アルコールの過剰摂取が原因で生じるアルコール性脂肪性肝疾患と、アルコールの過剰摂取がなく、肥満症、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が原因で生じる非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD *) がある¹⁾。NAFLD は、さらに病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver : NAFL, 別名 単純性脂肪肝 simple steatosis) と、進行性で肝硬変や肝がんへの移行母地となる非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) がある。NAFLD の罹患率は欧米人で 20 ~ 40%, 日本人では 10 ~ 30% とされる。NAFLD の 10 ~ 20% が NASH で、そのうち約 20 ~ 30% が 10 年程度で肝硬変や肝がんに移行すると考えられている²⁾。NASH では、肝炎による組織破壊と修復が繰り返され、やがて線維化が進行する。線維化には、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³⁾。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、エンドトキシン (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、肝実質に炎症が起こり NASH になるという multiple parallel hits 理論が一般的である⁴⁾。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、歯周病原細菌叢および腸内細菌叢がディスバイオーシスの状態となり、エンドトキシン血症が生じ、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 C 反応性タンパク質 (CRP) 産生が亢進することなどの知見が示されている^{5, 6)}。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、高血圧症の改善、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⁷⁾。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⁸⁾。そこで本項では、以上の経緯を踏まえて以下の一般的質問 (Q) と臨床質問 (CQ) を設定した。

Q 7-1 歯周病は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と関連があるか？

CQ 7-2 歯周治療により非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態 (臨床指標) は改善するか？

概説の参考文献

1. 西原利治ほか編著：糖尿病と NAFLD. 医学のあゆみ 別冊 NAFLD のすべて, 医歯薬出版, 東京, 55-58, 2006.
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, 101 : 2316-2321, 2012.
3. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM : Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: pathogenic duo. Endocr Rev, 34 : 84-129, 2013.
4. 日本消化器病学会・日本肝臓学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020, 南江堂, 東京, 2020.

NAFLD * : 代謝異常を有する脂肪性肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と称されていたが、ステイグマを避け病態を正確に表すため metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/ metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASLD/MASH) 「代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 / 代謝機能障害関連脂肪肝炎」となった。

5. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Tanai M, Tokushige K, Shiratori K : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol, 24 : 248-254, 2009.
6. 和田孝一郎 : 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, 42 : 67, 2011.
7. Husso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G : A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 52 : 79-104, 2010.
8. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A : Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. Semin Immunopathol, 36 : 115-132, 2014.

Q 7-1 歯周病は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と関連があるか？

A NAFLD 患者では歯周病罹患率が高く、歯周病は NAFLD の進行に影響を及ぼすことが示唆されるが、歯周病と NAFLD の因果関係は明らかではない。

背景・目的

Porphyromonas gingivalis 感染は、肝臓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、高脂膳食により惹起される脂肪性肝炎を悪化させることや、NAFLD 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 NAFLD の進行を促進していることを示している。*P. gingivalis* の感染や再集落化を予防することは、NAFLD 病変の進行抑制に有益な影響を及ぼすと考えられる。この 10 年間で多くの横断的研究、前向きコホート研究が実施されてきたことから、本 Q では「歯周病は NAFLD と関連があるか？」について文献的に評価した。

解説

歯周病と NAFLD は世界各地の臨床研究によって、正の相関関係を示している。欧米では前向きコホート研究により、歯周炎患者では非歯周炎患者に比較して NAFLD の発症率が約 30～60% 高くなることから、歯周炎の既往は NAFLD 発症のリスクファクターである可能性が示された¹⁾。肝生検での肝線維化進行例では歯周病も進行した症例が多く、歯周病は肝線維化と有意に関連している。さらに歯周炎は、社会人口統計学的要因を調整後も肝臓の脂肪化と有意に関連し²⁾、中等度～重度の歯周炎の成人では、非歯周炎の成人と比較して約 1.5 倍 NAFLD に罹患しやすい³⁾。歯周炎はさまざまな交絡因子と独立して一般集団における肝疾患発症のリスクファクターと考えられる⁴⁾。日本における横断的研究により、深い歯周ポケットと肝検査マーカー〔アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)〕は有意な関連性を認めた (オッズ比 : 1.48)。また歯周病 (PD 4 mm 以上) は体格指数 (body mass index : BMI)、中性脂肪 (TG)、LDL コレステロール、CRP と独立した NAFLD (肝生検を伴わない超音波画像診断) のリスクファクター (オッズ比 : 1.88) となった^{5, 6)}。韓国の大規模研究では国民栄養調査をもとに、女性において歯周ポケットの存在は、NAFLD の指標としての脂肪肝指数 (FLI) および肝脂肪症指数 (HIS) との間に有意な関連があった (オッズ比 : FLI 1.77, HIS 1.64)。さらに

歯周炎の有病率は、FLIが高いほど高くなり、糖尿病の併存症例では最も高く（オッズ比：2.89）、非糖尿病症例では低かった（オッズ比：1.45）⁷⁻⁹⁾。

日本における前向きコホート研究では、341名のNAFL患者を5年間追跡し、歯周炎の重症化は肥満のNAFL男性の肝線維化と有意な相関（オッズ比：2.87）があった¹⁰⁾。他の横断的研究では、*P. gingivalis*以外の歯周病原細菌である*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*のNAFLD患者の抗*A. actinomycetemcomitans*抗体価は、インスリン抵抗性（HOMA-IR）や脂肪肝の程度と関連した¹¹⁾。日本人の肝生検によるNAFLD患者の*P. gingivalis* 絨毛遺伝子型（FimA）の高病原性株であるType4型は、肝臓の高度線維化症例に有意に多く検出され、*P. gingivalis*感染がNAFLDの肝線維化進行のリスクファクターであることが示唆された¹²⁾。これらにより、*P. gingivalis*などの歯周病原細菌によって引き起こされた炎症はNAFLDのリスクファクターと考えられることから、その検証のための大規模な介入研究が必要である。

2017～19年12月までに検索された5編のシステマティックレビューのメタアナリシスで、歯周病とNAFLDの有意な関連性（オッズ比：1.48）が認められたが、交絡因子を調整後、有意差が消失した（オッズ比：1.13）。歯周炎とNAFLDには有意な関連が認められるが、種々の代謝マーカーを交絡因子として調整後の有意差は消失することから、歯周炎自体ではなく、代謝状態がNAFLDの素因として考えられる¹³⁾。研究報告相互間で研究バイアスに対する有意な異質性のない5編（2017～19年）のメタアナリシスが行われ、交絡因子調整後に歯周病とNAFLDに有意な関連性（オッズ比：1.19）を認めた。また、歯の喪失とNAFLD、肝がんにも有意な関連性（オッズ比：NAFLD1.33、肝がん1.34）が認められたことから、歯周病の予防と治療が肝疾患の効果的重症化予防戦略となりうると考える。その他、歯周病と肝硬変のオッズ比：2.28、トランスアミラーゼのオッズ比：1.08で有意な関連が認められた¹⁴⁾。2017～22年までの7編の臨床研究論文を用いたシステマティックレビューでは、PICO「一般集団において歯周炎の有無によりNAFLDとの関連性に差異があるか」について評価した結果、192,815名における歯周炎の有無とNAFLDとの間に有意な関連は認められなかった（オッズ比：1.04）。メタアナリシスにおける中程度の研究バイアスの異質性を認めた¹⁵⁾。歯周炎とNAFLDの関係に関する最近の疫学研究とシステマティックレビューは、両者の関連を示唆しているが因果関係は不明である。歯周炎はNAFLDの発症だけでなく重症化にも関与する可能性があり、歯周病とNAFLD/NASHの研究により、歯周病と生活習慣病の関連するNAFLD/NASHの双方向性の関係の解明が期待される^{16, 17)}。

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2024年5月27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	search: (Fatty liver) OR (non-alcoholic fatty liver disease) Filters: in the last 10 years, Humans	28,784
#2	search: (Periodontitis) OR (Periodontal disease) Filters: in the last 10 years, Humans	35,120
#3	#1 and #2	62

参考文献

1. Akinkugbe AA, Slade GD, Barritt AS, Cole SR, Offenbacher S, Petersmann A, Kocher T, Lerch MM, Mayerle J, Völzke H, Heiss G, Holtfreter B : Periodontitis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol*, 44 : 1077-1087, 2017. doi: 10.1111/jcpe.12800. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28804947;PMCID: PMC5650532.
2. Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, Syn WK, Gillam D, Turner W : Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 12 : e0185902, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0185902. PMID: 29220367; PMCID: PMC5722374.
3. Weintraub JA, Lopez Mitnik G, Dye BA : Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *J Dent Res*, 98 : 1219-1226, 2019. doi: 10.1177/0022034519866442. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31369716; PMCID: PMC6755718.
4. Helenius-Hietala J, Suominen AL, Ruokonen H, Knuuttila M, Puukka P, Jula A, Meurman JH, Åberg F : Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver Int*, 39 : 583-591, 2019. doi:10.1111/liv.13985. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30300961.
5. Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Kawato T, Motohashi M, Maeno M. Serum : γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. *Med Sci Monit*, 20 : 2109-2116, 2014.
6. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, Deguchi F, Kojima T, Isozaki A, Tomofuji T : Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep*, 8 : 7496, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-25857-z.
7. Shin HS : Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study. *J Periodontol*, 91 : 524-532, 2020. doi: 10.1002/JPER.19-0291. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31484207.
8. Kim JY, Lee GN, Song HC, Park YM, Ahn YB, Han K, Ko SH : Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep*, 10 : 3805, 2020. doi:10.1038/s41598-020-60797-7.
9. Duseja A, Chahal G, Jain A, Mehta M, Ramjan A, Grover V : Association between nonalcoholic fatty liver disease and inflammatory periodontal disease: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*, 25 : 47-54, 2021.
10. Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Suma S, Shinagawa T, Shimazaki Y, Yamashita Y : Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults. *J Clin Periodontol*, 48 : 368-377, 2021. doi: 10.1111/jcpe.13415.
11. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y : Author Correction: Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*, 7 : 13950, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-14260-9.
12. Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiraga N, Hayes CN, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Abe-Chayama H, Furusho H, Shintani T, Kurihara H, Miyauchi M, Takata T, Arihiro K, Chayama K : Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 53 : 269-280, 2018. doi:10.1007/s00535-017-1368-4.
13. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Harnois DM, Pungpapong S, Ungprasert P : The Association between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*, 29 : 211-217, 2020. doi: 10.15403/jgld-841. PMID: 32530988.
14. Chen Y, Yang YC, Zhu BL, Wu CC, Lin RF, Zhang X : Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk. *J Clin Periodontol*, 47 : 1053-1063, 2020. doi: 10.1111/jcpe.13341.
15. Xu F, Tang J : Is There An Association Between Periodontitis And Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Community Dent Health*, 40 : 47-52, 2023. doi: 10.1922/CDH_00180Xu06.
16. Kobayashi T, Iwaki M, Nogami A, Honda Y, Ogawa Y, Imajo K, Saito S, Nakajima A, Yoneda M : Involvement of Periodontal Disease in the Pathogenesis and Exacerbation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Nutrients*, 15 : 1269, 2023. doi: 10.3390/nu15051269.
17. Hatasa M, Yoshida S, Takahashi H, Tanaka K, Kubotsu Y, Ohsugi Y, Katagiri T, Iwata T, Katagiri S : Relationship between NAFLD and Periodontal Disease from the View of Clinical and Basic Research, and Immunological Response. *Int J Mol Sci*, 22 : 3728, 2021. doi: 10.3390/ijms22073728.

関係論文の構造化抄録

- 1) Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Kawato T, Motohashi M, Maeno M. Serum :

γ -glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults.

Med Sci Monit, 20 : 2109-2116, 2014.

目 的：日本人の職業上のデータに基づく横断的研究を通じて、飲酒習慣に応じた歯周炎と肝臓の生化学パラメーターとの関係を調査した。

研究デザイン：横断的研究

研 究 施 設：日本大学

対 象 者：2012 年に歯科健診と健康診断を受診した従業員 1,510 名（男性 1,218 名，女性 292 名，平均年齢 50.4 歳）

調 査 項 目：BMI, γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT), AST, ALT, HDL コレステロール, TG, 血糖 (BS), 血圧, 飲酒, 喫煙

結 果：ALT および GGT レベルは、歯周ポケットがない被験者よりも歯周ポケットのある被験者のほうが高かった。歯周ポケットと GGT との間に有意な関連性（オッズ比）があることが明らかになった。

結 論：飲酒習慣のない日本人成人では、歯周ポケットの存在は肝臓の生化学パラメーターである GGT の血清レベルと関連しており、歯周病はアルコール摂取とは無関係に肝機能と関連していることが示唆された。
(エビデンスレベル 3)

- 2) Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, Deguchi F, Kojima T, Isozaki A, Tomofuji T :

Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan.

Sci Rep, 8 : 7496, doi: 10.1038/s41598-018-25857-z. PMID:29760403; PMCID: PMC5951822, 2018.

目 的：日本人の口腔健康診断対象者を対象に、歯周病状態と超音波診断による NAFLD との関係を調査

研究デザイン：横断的研究

研 究 施 設：朝日大学（岐阜）

対 象 者：2016 年 1 月から 2016 年 12 月までに岐阜県の朝日大学病院で口腔健康診断を受けた 1,226 名（B 型，C 型肝炎は除外）

調 査 項 目：BMI, ALT, AST, GGT, 乳酸脱水素酵素 (LDH), 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, TG, CRP, 血圧, 喫煙

結 果：NAFLD の参加者は歯周ポケット深さ (PD) ≥ 4 mm (86.7%) の有病率が有意に高かった ($p < 0.05$)。PD 4 mm 以上は NAFLD に対するオッズ比：1.881 であった (95%信頼区間：1.184 ~ 2.987, $p < 0.01$)。

結 論：日本の口腔健康診断母集団を対象としたこの横断的研究では、PD ≥ 4 mm は、超音波診断された NAFLD のリスクファクターである可能性がある。
(エビデンスレベル 3)

- 3) Kim JY, Lee GN, Song HC, Park YM, Ahn YB, Han K, Ko SH :
Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey.
Sci Rep, 10 : 3805, doi:10.1038/s41598-020-60797-7, 2020.

目 的 : FLI は非侵襲性の代用マーカーであり, NAFLD の予測因子である. 以前に報告された代表的な確率サンプルの二次分析を通じて, FLI 自体が歯周炎と関連しているかどうかを判断する.

研究デザイン : 横断的研究

研 究 施 設 : 韓国疾病対策予防センター

対 象 者 : 韓国栄養調査から悪性腫瘍, 腎機能低下, 妊娠などを除外した 427 名

調 査 項 目 : BMI, GGT, LDL, HDL, TG, 総コレステロール, 糖尿病, 血圧, 飲酒, 喫煙, 運動, 経済状況

結 果 : FLI が高いほど, 歯周炎の有病率が高いことと関連していた (交絡因子を調整した場合, オッズ比 : FLI 1.63, 95%信頼区間 : 1.23 ~ 2.16). 歯周炎の有病率は糖尿病患者のほうが高かった.

結 論 : FLI は歯周炎と関連していた.
(エビデンスレベル 3)

- 4) Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Suma S, Shinagawa T, Shimazaki Y, Yamashita Y :
Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults.
J Clin Periodontol, 48 : 368-377, doi: 10.1111/jcpe.13415, 2021.

目 的 : NAFL は肝線維症に進行し, 肝硬変や肝がんのリスクを高めることが知られている. 歯周病の状態と NAFL の線維化進行との関連性は不明である. この研究は, 歯周病と NAFL の線維化進行の関連性を明らかにする.

研究デザイン : 前向きコホート

研 究 施 設 : 九州大学, 名古屋大学, 平成横浜病院, 愛知学院大学

対 象 患 者 : 2003 年から 2004 年にかけて健康診断を受けた 35 ~ 64 歳の参加者 4,812 名のうち, NAFL と診断された 392 名から, ベースライン時に肝線維症を患っていた 51 名を除外した 341 名を 5 年間追跡調査した.

調 査 項 目 : NAFLD fibrosis score, 残存歯, 歯周ポケット深さ, 臨床的アタッチメントレベル (CAL), BMI, 血圧, ALT, AST, BS, 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, TG, CRP, 血小板 (PLT), アルブミン (ALB)

結 果 : 追跡期間中に, 参加者の 10.6% が肝線維症に進行した. ロジスティック回帰分析では, CAL が大きいほど肝線維症の発生率と関連する傾向があった (オッズ比 : 1.82, 95%信頼区間 : 0.94 ~ 3.49, $p = 0.074$).

結 論 : CAL が大きいほど, NAFL の肥満成人における肝線維症の確率の増加と関連していた.
(エビデンスレベル 2)

- 5) Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sasaki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y :

Author Correction: Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism.

Sci Rep, 7 : 13950, doi: 10.1038/s41598-017-14260-9, 2017.

目 的 : 歯周病原細菌と臨床 / 生化学的パラメーターとの関係を調査し、歯周炎が NAFLD に影響を与えることを示す。

研究デザイン : 横断的研究

研 究 施 設 : 江口病院, 佐賀医科大学, 東京医科歯科大学

対 象 患 者 : NAFLD の治療のために江口病院と佐賀医科大学に入院した合計 52 名の日本人患者。過剰なアルコール摂取 (> 20 g/日), 肝疾患の他の原因 (ウイルス性肝炎, 自己免疫性肝疾患, 胆道疾患, 肝細胞がんなど), または抗菌薬の使用の証拠がある患者は除外された。

調 査 項 目 : BMI, PLT, ALT, AST, ALP, γ -GPT, fasting plasma glucose (空腹時血漿血糖), HOMA-IR, 総コレステロール, HDL コレステロール, TG

結 果 : 抗 *A. actinomycetemcomitans* 抗体力価は、内臓脂肪、空腹時血漿血糖、および HOMA-IR と正の相関を認めた。

結 論 : *A. actinomycetemcomitans* の感染は、腸内細菌叢とグルコース代謝を変化させることによって NAFLD に影響を与える。
(エビデンスレベル 3)

- 6) Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiraga N, Hayes CN, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Abe-Chayama H, Furusho H, Shintani T, Kurihara H, Miyauchi M, Takata T, Arihiro K, Chayama K :

Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease.

J Gastroenterol, 53 : 269-280, doi:10.1007/s00535-017-1368-4, 2018.

目 的 : NAFLD の進行におけるリスクファクターは完全には解明されていない。*P. gingivalis* は、全身疾患の交絡因子であると考えられており、NASH への進行リスクに対する *P. gingivalis* 感染の影響を評価する。

研究デザイン : 横断的研究

研 究 施 設 : 広島大学

対 象 患 者 : 生検で証明された NAFLD 患者 200 名

調 査 項 目 : BMI, ALT, AST, LDH, ALP, γ -GPT, 総ビリルビン (T-bil), アルブミン (Alb), 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, TG, CRP,

結 果 : 肝線維化の進行と fimA 4 型をもつ *P. gingivalis* に対する抗体力価との間に有意な相関関係が確認された ($p = 0.0081$)。多変量解析により、進

行性肝線維化のリスクファクターとして、高齢および 4 型 *P. gingivalis* 陽性が特定された。

結 論：*P. gingivalis* 感染が NAFLD の病理学的進行の重要なリスクファクターであることを示唆している。
(エビデンスレベル 3)

- 7) Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Harnois DM, Pungpapong S, Ungprasert P :
The Association between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.
J Gastrointest Liver Dis, 29 : 211-217, doi: 10.15403/jgld-841.PMID: 32530988, 2020.

目 的：最近の研究では、結果は一貫していないが、歯周炎と NAFLD との関連が示唆されている。現在のシステマティックレビューとメタアナリシスは、関連するすべての研究を特定し、その結果を組み合わせることで、この関連性の可能性を包括的に調査する。

研究デザイン：MEDLINE および Embase データベースを利用して 2019 年 12 月まで包括的な文献レビューを実施し、歯周炎患者と歯周炎のない個人の NAFLD リスクを比較したすべての研究を特定した。各研究からの効果推定値は、Der Simonian と Laird のランダム効果の一般的な逆分散法を使用して抽出され、結合した。

結 果：27,703 名の参加者による 5 つの研究すべてが、歯周ポケットの深さが 3.5 ～ 4 mm を超えることに基づいて診断された歯周炎と NAFLD の関連の大きさを報告した。

結 論：このシステマティックレビューでは、歯周炎と NAFLD との間に有意な関連性があることが判明した。しかし、さまざまな代謝パラメーターが調整されると、この関連性は重要性を失い、歯周炎そのものではなく、それらの代謝状態が NAFLD の素因であることが示唆された。
(エビデンスレベル 2)

- 8) Chen Y, Yang YC, Zhu BL, Wu CC, Lin RF, Zhang X :
Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk.
J Clin Periodontol, 47 : 1053-1063, doi: 10.1111/jcpe.13341, 2020.

目 的：歯周病、歯の喪失、肝疾患の関連性を評価する。

研究デザイン：PubMed および Embase データベースを利用して、適格な研究を検索した。歯周病、歯の喪失、肝疾患のリスク間の関連性を評価するための効果量として、95%信頼区間を伴うオッズ比を使用した。

結 果：歯周病と NAFLD (オッズ比：1.19, 95%信頼区間：1.06 ～ 1.33)、肝硬変 (オッズ比：2.28, 95%信頼区間：1.50 ～ 3.48) との間に正の関連性があることを示した。トランスアミナーゼレベルの上昇 (オッズ比：1.08, 95%信頼区間：1.02 ～ 1.15) を示した。

結 論：歯周病と歯の喪失は、NAFLD、トランスアミナーゼレベルの上昇、肝硬変、肝臓がんなどの肝疾患と正の相関関連が認められた。

(エビデンスレベル 2)

9) Xu F, Tang J :

Is There An Association Between Periodontitis And Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis.
Community Dent Health, 40 : 47-52, doi: 10.1922/CDH_00180Xu06, 2023.

目 的 : 歯周炎と NAFLD の関連性について公表されているデータを統合することによって証拠を要約する.

研究デザイン : PubMed, CENTRAL, Web of Science, Embase のデータベースで, 2022 年 6 月 20 日までに発表された横断的研究, 症例対照研究, またはコホート研究が検索された.

結 果 : 192,815 名の参加者のデータを用いた 7 編の研究のメタアナリシスでは, 歯周炎と NAFLD の間に関連性は見出されなかった (オッズ比: 1.04, 95% 信頼区間: 0.97 ~ 1.12).

結 論 : 現在の証拠では, 歯周炎と NAFLD との関連性を証明できない.
(エビデンスレベル 2)

CQ 7-2 歯周治療により非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態 (臨床指標) は改善するか?

推 奨

NAFLD 患者では歯周病罹患率が高く, 歯周病は NAFLD の進行に影響を及ぼすことが示唆されるが, 歯周病と NAFLD の因果関係は明らかではない. 歯周治療による NAFLD の病態改善を示す臨床研究はあるが, そのエビデンスは不十分である.

[エビデンスレベル: B (低い) 推奨の強さ: 弱い推奨]

背景・目的

ヒトにおける歯周炎と NAFLD との病理学的関連性のほとんどは疫学的観察研究によって示されており¹⁻³⁾, 因果関係はまだ確立されていない. いくつかの体系的な研究およびメタアナリシス研究でも矛盾する結果が示されている^{4,5)}. さらに, 歯周治療が NAFLD に与える影響はほとんど研究されていない. しかしながら, 歯周病が世界的な重荷となっていることや最近の NAFLD の流行は, 臨床的および公衆衛生上の重要な意味をもっている. この生命を脅かす肝疾患に対処するための歯周病学的観点に基づく治療アプローチへの道を文献的に評価した⁶⁾.

解 説

歯周病は, さまざまな細菌が関連する慢性感染症であり, 歯周組織に損傷を与え, がん, 心血管疾患, 糖尿病, 関節リウマチ, NAFL, アルツハイマー病などのさまざまな全身性疾

患に影響を及ぼす可能性がある。特に糖尿病においては、1型または2型糖尿病で歯周炎の診断を受けた人を対象に、歯肉縁下デブライドメント（場合によっては外科的歯周治療や補助的な抗菌療法、またはその両方）と、積極的介入なしまたは「通常のケア」〔口腔衛生指導、教育または支援介入、および／または歯肉縁上スケーリング（PMTC、専門家による機械的プラーク除去）〕を比較したランダム化比較試験を検索したところ、無治療または通常のケアと比較して、歯周ポケット内へのインスツルメンテーションを伴う歯周治療によって臨床的に有意に改善するという、中程度の確実性のエビデンスがある。歯周治療と無治療／通常のケアを比較するさらなる試験によって、このレビューで得られた全体的な結論が変わる可能性は低い⁷⁻¹⁰⁾。一方、NAFLD/NASHに対する薬物療法はまだ確立されておらず¹¹⁻¹³⁾、現在は、NAFLD/NASHに関連するメタボリックシンドロームのリスクファクターに応じた薬物治療が推奨されている。歯周病の進行や歯周病原細菌がNAFLDのリスク修飾因子であるが、歯周治療によってNAFLDの発症が抑制されるというエビデンスは示されていない。韓国における横断的研究では、規則正しいブラッシング習慣はNAFLDのリスクを軽減するために推奨されるとしている¹⁴⁾。日本における後ろ向きコホート研究では7年間にわたる定期的な歯科健診患者に対するブラッシング回数とNAFLDの発症リスクの関連性を評価〔25,804名のうち3,289名（12.7%）がNAFLDを発症〕した。ブラッシング頻度が1日に1～2回の者に比較して、1日3回の者ではNAFLDの発症リスクが減少し（オッズ比：0.85）、頻回のブラッシングはNAFLDの発症リスクを有意に減少させることが示された¹⁵⁾。さらに、歯周治療によりNAFLDの病態（臨床指標）について行われた臨床研究は非常に数が少ない。その中で、歯周治療によるNAFLD病態改善の報告は、NAFLD患者10名に対する非外科的歯周治療により、3か月後にALTやASTなどの肝機能検査結果が改善したとの報告があり¹⁶⁾、歯周治療がNAFLDの管理において有用な支持療法となる可能性を示唆している。鎌田らは、NAFLD患者に対する歯周治療の有効性を評価するため、40名の患者をスケーリング・ルートプレーニング（SRP）群とブラッシング群に無作為に割り付けた。SRP群はブラッシング群と比較してALT値と*P. gingivalis* IgG抗体価が有意に低かったことを示した^{17, 18)}。

その他、NASH患者の34%は定期的な歯科医療を利用していなかった。これらの患者では、定期的に歯科医を受診している患者と比較して、AST（ $p = 0.04$ ）、および肝硬変（ $p = 0.01$ ）が有意に高かった。定期的な歯科受診の利用はNASHの経過を緩和する可能性があり、患者は肝臓専門医から定期的な歯科受診の重要性を再認識する必要がある^{19, 20)}。

動物実験では、アジスロマイシンによる*P. gingivalis* 菌原性感染の除去（減少）、特に全身投与の有無にかかわらず局所的投与は、肝線維化と炎症性サイトカインを有意に抑制した²¹⁾。

P. gingivalis のLPSがグルコース・糖代謝を障害し、腸内細菌叢に影響を与えることや^{22, 23)}、NF- κ BおよびJNKシグナル伝達経路の活性化を介してHepG2細胞の細胞内脂質蓄積および炎症反応に関与する可能性を示唆している²⁴⁾。別の動物実験とヒト剖検研究では、腸炎を緩和しながら腸と肝臓の細菌叢を健康に見合った新しい状態へと変化させるナイシンの能力は、NAFLD脂肪肝炎関連歯周病の治療に対する新しいアプローチを示している²⁵⁻²⁸⁾。これまでの多くの研究は、NAFLとNASHを区別せず、NAFLDとして評価してきた。NASHの炎症成分の確定には、生検による病理診断が必要であるため、NAFLD/NASHに対する歯周治療の影響を評価した臨床研究はほとんどない。現在までの臨床エビデンスは歯周炎、NAFLD/NASHおよび肝硬変との関連性を示しているが、因果関係は不明である²⁹⁾。NAFLDに対する歯周治療の有効性を検証するには、大規模な多施設共同研究が必要である。

以上より歯周治療によるNAFLDの病態改善は根拠に乏しい状態であるが、大規模多施

設、人種別での治療効果検証が必要である。また多くの動物実験、観察研究から歯周治療と抗菌薬やプロバイオティクス併用による臨床指標改善の検証が期待される。

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2024年10月3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	Fatty liver or non-alcoholic fatty liver disease	35,731
#2	Periodontal disease	30,792
#3	Periodontal treatment	27,444
#4	#1 and #2 and #3	40

参考文献

- Chen Y, Yang YC, Zhu BL, Wu CC, Lin RF, Zhang X : Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk. *J Clin Periodontol*, 47 : 1053-1063, 2020. doi: 10.1111/jcpe.13341. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *J Clin Periodontol*. 2021 Apr; 48(4): 615. doi: 10.1111/jcpe.13422.
- Vegda HS, Patel B, Girdhar GA, Pathan MSH, Ahmad R, Haque M, Sinha S, Kumar S : Role of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Periodontitis: A Bidirectional Relationship *Cureus*, 16 : e63775, 2024. doi: 10.7759/cureus.63775.
- Čolak D, Pintar T, Cmok Kučič A, Salobir J, Gašpirc B, Gašperšič R : Periodontal and Hepatic Parameters in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Oral Health Prev Dent*, 20 : 295-304, 2022. doi: 10.3290/johpd.b3240761.
- Ezhilarasan D : Deciphering the toxicological role of *Porphyromonas gingivalis* derived endotoxins in liver diseases. *Environ Toxicol Pharmacol*, 88 : 103755, 2021. doi: 10.1016/j.etap.2021.103755. Epub 2021 Oct 16.
- Xu F, Tang J : Is There An Association Between Periodontitis And Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Community Dent Health*, 40 : 47-52, 2023. doi: 10.1922/CDH_00180Xu06.
- Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y : Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol* 2000, 87 : 204-240, 2021. doi: 10.1111/prd.12387.
- Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y : The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, 10 : 585917, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2020.585917.
- Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, Iheozor-Ejiofor Z, Wild SH, Qureshi A, Walker A, Patel VA, Boyers D, Twigg J : Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 : CD004714, 2022. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
- Wilson ML : Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am*, 52 : 665-677, 2017. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.011.
- Kobayashi T, Iwaki M, Nogami A, Honda Y, Ogawa Y, Imajo K, Saito S, Nakajima A, Yoneda M : Involvement of Periodontal Disease in the Pathogenesis and Exacerbation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Nutrients*, 15 : 1269, 2023. doi: 10.3390/nu15051269.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ : The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67 : 328-357, 2018.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64 : 1388-1402, 2016.
- Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, Akuta N, Yoneda M, Iwasa M, Yoneda M, Otsuka M, Tamaki N, Kogiso T, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K : Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol*, 56 : 951-963, 2021.

14. Kim JY, Park YM, Lee GN, Song HC, Ahn YB, Han K, Ko SH : Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 16 : e0243686, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0243686.
15. Yamamoto K, Ikeya T, Okuyama S, Fukuda K, Kobayashi D : Association between the Frequency of Daily Toothbrushing and Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*, 39 : 646–652, 2021. doi: 10.1159/000514930.
16. 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*, 12 : 16, 2012. doi: 10.1186/1471-230X-12-16.
17. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Sato S, Kobayashi T, Kurihashi T, Morozumi T, Iwasaki T, Takashiba S, Hatanaka K, Hamada N, Kodama T, Higurashi T, Taguri M, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Minabe M : Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol*, 13 : e00520, 2022. doi: 10.14309/ctg.0000000000000520.
18. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Kobayashi T, Kurihashi T, Sato S, Kuraji S, Aoyama N, Iwasaki T, Takashiba S, Hamada N, Kodama T, Tamura T, Ino S, Higurashi T, Taguri M, Yamanaka T, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Minabe M : Efficacy and safety of PERIODontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease: protocol of the PERION multicenter, two-arm, open-label, randomized trial. *Trials*, 21 : 291, 2020. doi: 10.1186/s13063-020-4201-y.
19. Pischke S, Shiprov A, Peters U, Schulze Zur Wiesch J, Kluwe J, Westphal T, Fischer F, Mader M, Fründt T, Horvatits K, Horvatits T, Aarabi G, Beikler T : High prevalence of periodontal disease in patients with NASH—possible association of poor dental health with NASH severity. *Ann Hepatol*, 28 : 100887, 2023. doi: 10.1016/j.jaohep.2022.100887.
20. Kim JY, Park YM, Lee GN, Song HC, Ahn YB, Han K, Ko SH : Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 16 : e0243686, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0243686.
21. Nagasaki A, Sakamoto S, Arai T, Kato M, Ishida E, Furusho H, Fujii M, Takata T, Miyauchi M : Elimination of *Porphyromonas gingivalis* inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH. *J Clin Periodontol*, 48 : 1367–1378, 2021. doi: 10.1111/jcpe.13523.
22. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y : Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol*, 9 : 2470, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.02470.
23. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K, Nakajima M, Yokoji-Takeuchi M, Yamada-Hara M, Tsuzuno T, Matsugishi A, Takahashi N, Tabeta K, Miura N, Okuda S, Kikuchi J, Ohno H, Yamazaki K : Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*, 12 : 766170, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.766170.
24. Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, Yang YN, Liu F, Ding QR, Luo LJ : *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways. *Oral Dis*, 25 : 1789–1797, 2019. doi: 10.1111/odi.13153.
25. Kuraji R, Shiba T, Dong TS, Numabe Y, Kapila YL : Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis. *World J Gastroenterol*, 29 : 967–996, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i6.967.
26. Kuraji R, Ye C, Zhao C, Gao L, Martinez A, Miyashita Y, Radaic A, Kamarajan P, Le C, Zhan L, Range H, Sunohara M, Numabe Y, Kapila YL : Nisin lantibiotic prevents NAFLD liver steatosis and mitochondrial oxidative stress following periodontal disease by abrogating oral, gut and liver dysbiosis. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 10 : 3, 2024. doi: 10.1038/s41522-024-00476-x.
27. Alves EHP, Carvalho ADS, Silva FRP, Carvalho França LF, Di Lenardo D, Vasconcelos ACCG, Nascimento HMS, Ribeiro Lopes VL, Oliveira JS, Vasconcelos DFP : Bromelain reduces the non-alcoholic fatty liver disease and periodontal damages caused by ligature-induced periodontitis. *Oral Dis*, 26 : 1793–1802, 2020. doi: 10.1111/odi.13476.
28. Moreira ALG, Silva GA, Silva PHF, Salvador SL, Vicente RM, Ferreira GC, Tanus-Santos JE, Mayer MPA, Ishikawa KH, de Souza SLS, Furlaneto FAC, Messoria MR : *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* HN019 can reduce the sequelae of experimental periodontitis in rats modulating intestinal parameters, expression of lipogenic genes, and levels of hepatic steatosis. *J Periodontal Res*, 58 : 1006–1019, 2023. doi: 10.1111/jre.13163.
29. Albuquerque-Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontol 2000*, 89 : 125–141, 2022. doi: 10.1111/prd.12427.

関係論文の構造化抄録

- 1) Kim JY, Park YM, Lee GN, Song HC, Ahn YB, Han K, Ko SH :

Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease.

PLoS One, 16 : e0243686, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0243686.

目 的：韓国の成人の全国的な代表例におけるブラッシング頻度と一般的な NAFLD との関連性を評価することを目的とした。

研究デザイン：観察研究

研 究 施 設：韓国疾病管理予防センター

対 象 者：2010 年に韓国国民健康栄養調査に参加した 19 歳以上の成人 6,352 名

調 査 項 目：性別，年齢，喫煙，アルコール摂取，運動，血圧，BMI，AST，ALT，GGT，総コレステロール，トリグリセリド，(HDL コレステロール)，(LDL コレステロール)，FLI，ブラッシングの頻度

結 果：1 日 3 回ブラッシングを行ったグループと 1 日 1 回ブラッシングを行ったグループを比較した場合，NAFLD の調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.56 (0.35 ~ 0.91) であった。1 日 1 回以下のブラッシング頻度の人の場合，喫煙者では NAFLD の調整オッズ比 (95%信頼区間) は 2.26 (1.22 ~ 4.19)，糖尿病患者では 4.52 (1.97 ~ 10.38) であり，糖尿病のない人および 1 日 2 回以下のブラッシング頻度の人と比較して高かった。この結果は，ブラッシング頻度が高いほど NAFLD と逆相関していることを示している。

結 論：定期的なブラッシングは，特に喫煙者や糖尿病患者などの高リスクグループでは，NAFLD のリスクを下げるために推奨される可能性がある。(エビデンスレベル 3)

- 2) Yamamoto K, Ikeya T, Okuyama S, Fukuda K, Kobayashi D :

Association between the Frequency of Daily Toothbrushing and Development of Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

Dig Dis, 39 : 646-652, doi: 10.1159/000514930, 2021.

目 的：毎日のブラッシングの頻度と NAFLD の発症との関連性を評価する。

研究デザイン：後ろ向き縦断的研究

研 究 施 設：聖路加国際病院予防医療センター

対 象 者：2005 ~ 12 年の研究期間中に健康診断を受けたすべての参加者 25,804 名。平均年齢は 45.2 歳で，参加者の 6,901 名 (26.7%) が男性

調 査 項 目：健康診断，腹部超音波，ブラッシングの頻度

結 果：25,804 名中 3,289 名 (12.7%) が NAFLD を発症した。毎日のブラッシングの頻度が増えると，NAFLD 発症リスクが大幅に減少した。調整オッズ比は，1 日 1 ~ 2 回ブラッシングはオッズ比：0.85，95%信頼区間：0.77 ~ 0.95，1 日 3 回ブラッシングはオッズ比：0.74，95%信頼区間：0.67 ~ 0.82 であった。

結 論：頻繁なブラッシングは NAFLD を発症するリスクを大幅に低減することが示された。

(エビデンスレベル 3)

- 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, 12 : 16, 2012. doi: 10.1186/1471-230X-12-16.

目 的：歯周炎の主な原因菌である *P. gingivalis* 感染と NAFLD の関係を調べる。
研究デザイン：介入研究
研 究 施 設：横浜市立大学，大阪大学
対 象 患 者：生検で NAFLD と診断された 150 名の患者（NASH 患者 102 名，NAFL 患者 48 名）と非 NAFLD 対照者 60 名
調 査 項 目：AST, ALT, GGT, コリンエステラーゼ，アルブミン，トリグリセリド，(HDL コレステロール)，(LDL コレステロール)，フェリチン，インスリン，IV 型コラーゲン 7s, *P. gingivalis* およびその他の歯周病原細菌
結 果：NAFLD 患者の *P. gingivalis* の検出頻度は，非 NAFLD 対照者よりも有意に高かった（46.7% 対 21.7%，オッズ比：3.16）。さらに，NASH 患者における *P. gingivalis* の検出頻度は，非 NAFLD 対照者よりも著しく高かった（52.0%，オッズ比：3.91）。NAFLD 患者に対して 3 か月間実施された非外科的歯周治療は，AST および ALT の血清レベルなどの肝機能パラメーターを改善した。
結 論：毒性の高い *P. gingivalis* の感染は，NAFLD/NASH の発症 / 進行のさらなるリスク要因である可能性がある。
 (エビデンスレベル 3)

- 4) Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Sato S, Kobayashi T, Kurihashi T, Morozumi T, Iwasaki T, Takashiba S, Hatanaka K, Hamada N, Kodama T, Higurashi T, Taguri M, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Minabe M :
Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-center, Randomized Controlled Trial.
Clin Transl Gastroenterol, 13 : e00520, doi: 10.14309/ctg.0000000000000520, 2022.

目 的：歯周病は NAFLD と関連している。NAFLD および歯周病の患者における歯周治療の有効性を評価する。
研究デザイン：多施設 2 群ランダム化比較試験〔歯周治療（SRP）の介入と非介入（ブラッシング指導）の比較〕
研 究 施 設：神奈川歯科大学附属横浜クリニック，神奈川歯科大学附属病院，横浜市立大学，岩崎内科クリニック
対 象 患 者：PD 4 mm 以上かつ ALT 値 40 U/L 以上および同等の脂肪変性度グレード 1 以上の NAFLD 患者 40 名
調 査 項 目：超音波肝硬度（VCTE），MRI プロトン密度脂肪分画法（MRI-PDFF），

磁気共鳴エラストグラフィ (MRE), エンドトキシン測定 (EAA), BMI, ALT, AST, LDH, アルカリフォスファターゼ (ALP), γ -GPT, T-bil, Alb, 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, TG, CRP, フェリチン, サイトケラチン-18 (CK-18), TNF- α , IL-6, IV型コラーゲン, 血清尿素窒素 (BUN), PD, BOP

結 果: SRP 群では, ブラッシング群よりも ALT 値と *P. gingivalis* IgG 抗体価の減少が有意に大きかったことが観察された.

結 論: 歯周治療により, 肝酵素レベルと抗体価が短期的および中期的に有意に減少した.
(エビデンスレベル 2)

- 5) Pischke S, Shiprov A, Peters U, Schulze Zur Wiesch J, Kluwe J, Westphal T, Fischer F, Mader M, Fründt T, Horvatits K, Horvatits T, Aarabi G, Beikler T :
High prevalence of periodontal disease in patients with NASH- possible association of poor dental health with NASH severity.
Ann Hepatol, 28 : 100887, doi: 10.1016/j.aohep.2022.100887, 2023.

目 的: 十分に特徴づけられた前向きに募集された NASH 患者コホートにおける歯周炎の頻度と程度および *P. gingivalis* と *A. actinomycetemcomitans* の存在とそれらの疾患活動との関連性を分析する.

研究デザイン: 観察研究

研 究 施 設: ハンブルグ大学 (ドイツ)

対 象 患 者: 132 名の患者 (NASH 患者 32 名と, 地元の歯科医院から無作為に連続的に収集された匿名の対照 100 名).

調 査 項 目: PD, BOP, PI, 歯科治療の利用, を評価し, 関連する肝臓パラメーター (フィブロスキャン, AST, ALT, ビリルビンなど) と相関させた. 歯周ポケットよりサンプルを PCR で検査し, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* の有無を調べた.

結 果: NASH 患者の 87.5% と対照群の 47% が中等度から重度の歯周炎を患っていた ($p = 0.01$). 肝硬変は PD ($p = 0.02$) および BOP ($p = 0.03$) の上昇と有意に相関していた. NASH 患者の 34% は定期的な歯科医療を利用しておらず, これらの患者では, AST ($p = 0.04$), および肝硬変 ($p = 0.01$) が, 定期的に歯科医を受診している患者と比較して有意に上昇していた. NASH の重症度は, 口腔内での *P. gingivalis* および *A. actinomycetemcomitans* の検出とは関連していなかった.

結 論: 本研究は, 口腔内での *P. gingivalis* の存在に関係なく, NASH が歯周炎と関連している可能性があることを示唆している. さらに, 定期的な歯科治療の利用は NASH の経過を緩和する可能性があり, 肝臓専門医は患者に定期的な歯科治療の重要性を認識させる必要がある. 今後の研究では, 定期的な歯科治療と歯周病の抗炎症治療の効果を明らかにする必要がある.
(エビデンスレベル 2)

8 歯周病と認知症

概 説

認知症は脳の疾患や障害によって、認知機能に関与する脳の大部分、あるいはその一部の神経細胞が破壊、損傷されることによって、言語・記憶などの認知能力に影響を及ぼす神経疾患であり¹⁾、日常生活に支障をきたす状態をいう。認知症は他の慢性疾患と同じように、複数の要因によって発症すると考えられている²⁾。全世界で平均寿命が延びるに従って、認知症の有病率も増加することが予想されているものの³⁾、現時点では有効な予防法や治療法は確立されていない。認知症にはアルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症があり、この中で最も罹患者数が多いのはアルツハイマー型認知症であり、認知症全体の約70%を占める。脳内に蓄積するアミロイド β およびその凝集による老人斑の形成、タウタンパク質の過剰なリン酸化による神経原線維変化が起こり、中枢神経系に存在するマクロファージの一種であるミクログリアの活性化による脳内炎症がアルツハイマー型認知症の病態である⁴⁾。

近年、歯周病とアルツハイマー型認知症が関連することが示唆されている。この両者を結びつける可能性として、①歯周炎がアルツハイマー型認知症を誘発または増悪させること、あるいは、②アルツハイマー型認知症患者は適切な口腔衛生を実践していない可能性があり、その結果、プラークがより多く蓄積し、より重度の歯周炎を発症する可能性があること、第三の可能性として、③歯周炎とアルツハイマー型認知症が、感染因子、遺伝的感受性、生活習慣など、同じ共通の因子から生じる可能性が考えられる⁵⁾。

そこで本項では、以上の経緯を踏まえて、以下の2つの一般的質問(Q)を設定した。

Q 8-1 歯周病はアルツハイマー病(AD)を含む認知症と関連があるか？

Q 8-2 歯周治療によって認知症は改善するか？

概説の参考文献

1. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ : National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 8 : 1-13, 2012.
2. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA : Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*, 134 : 171-186, 2017.
3. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohar T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Brayne C : The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. *Nat Rev Neurol*, 13 : 327-339, 2017.
4. Hardy J, Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297 : 353-356, 2002.
5. Ryder MI : Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*, 91 (Suppl 1) : S45-S49, doi : 10.1002/JPER.20-0104, 2020.

Q 8-1 歯周病はアルツハイマー病（AD）を含む認知症と関連があるか？

A 歯周病に罹患すると認知症のリスクが高まるという報告があるが、十分なエビデンスは認められない。

背景・目的

近年の歯周病学分野において、歯周病と認知症やアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）のような認知機能障害との潜在的な関連性を検討する研究が増加している。システマティックレビューとメタアナリシスは、これらの知見を統合してこの関連性の強さを評価するのに役立っている。

2021年のメタアナリシス¹⁾では、歯周病とADおよび軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）のリスクを調査した研究のデータが組み入れられた。プールされた結果は、歯周病患者、特に重度の歯周病患者において、ADおよびMCIのリスクが有意に高いことを示した。このことから、歯周病が認知機能低下の一因となる可能性が示唆され、認知機能低下の予防策として歯周病への早期介入の重要性が強調されている。

また、2020年に発表されたシステマティックレビューおよびメタアナリシス²⁾には、コホート研究と症例対照研究が含まれ、歯周病と認知症リスクには正の関連があると結論づけている。また、歯周病の有病率を減少させることで、世界の認知症患者数が大幅に減少する可能性があるという結論づけている。この研究は、認知症の世界的な負担を管理するために、歯周病を予防・治療することの重要性を強調している。最近発表されたこれらの知見は、歯科領域において「新たな価値観、新たな臨床的重要性」を創造するうえで非常に意義が大きい。歯周病の口腔の枠を超えた、少し前までは想像できなかった脳への影響が示唆され、認知症の予防、治療全般に影響を及ぼす可能性がある。

解 説

文献検索の結果、システマティックレビュー・メタアナリシスを行った39編を抽出した。その中で、雑誌の属する分野内でインパクトファクター順に雑誌を並べた場合の相対的な位置を示す尺度、Q1～4までの4段階のうち、最も高いランクであるQ1に分類される14編を抽出した。この中から本Qに合致すると判断された6編（2～7）について解説する。

まず歯周病が認知症に及ぼす影響を調べるために、システマティックレビューおよびメタアナリシスを行った研究で、歯周病の有病率を減少させることにより、世界で救われる認知症患者数を予測したものである。2018年11月7日までPubMed、MEDLINE、PsycINFO、SocINDEX、CINAHL、CNKIを通じて、歯周病とすべての認知症（または特定のタイプの認知症）との関連を報告するコホート研究および症例対照研究を検索した。5つのコホート研究と7つの症例対照研究がレビューのために同定された。適格なデータをプールし、歯周病に関連する認知症のリスク比を算出し、歯周病有病率の減少によって救われる認知症症例数を計算した。12件の研究のうち、6件はアジアで、4件はヨーロッパで、2件はアメリカ

で行われた。11件の研究が歯周病と認知症リスクとの正の関連を示し、そのうち10件は有意であった。全体的に質は良好であった。すべての質の高い研究から得られた歯周病に関する認知症のプールリスク比は1.38 (95%信頼区間: 1.01 ~ 1.90)、5件のコホート研究では1.18 (95%信頼区間: 1.06 ~ 1.31)、2件の症例対照研究では2.25 (95%信頼区間: 1.48 ~ 3.42)であった。人口における歯周病の現在の有病率20%を50%減少させれば、世界の85万人 (63 ~ 142万人) の認知症患者を救うことができる。歯周病は認知症発症リスクを高める可能性がある。歯周病を予防し治療することは、世界的な認知症の蔓延を抑制することに貢献する可能性があるとしている²⁾。

次に、2022年4月までに発表された関連研究について、5つの電子データベースで包括的な文献検索を行った。認知機能低下については2,132件、認知症については2,023件の研究が得られ、その中から47件 (認知機能低下については24件、認知症については23件) が本レビューに含まれた。歯周組織の健康不良 (歯周炎、歯の喪失、深い歯周ポケット、歯槽骨の吸収が反映される) は、認知機能低下 (オッズ比: 1.23, 95%信頼区間: 1.05 ~ 1.44) および認知症 (ハザード比: 1.21, 95%信頼区間: 1.07 ~ 1.38) の両方と関連していた。歯周評価の指標に基づくさらなる解析では、歯の喪失が認知機能低下 (オッズ比: 1.23, 95%信頼区間: 1.09 ~ 1.39) および認知症 (ハザード比: 1.13, 95%信頼区間: 1.04 ~ 1.23) の両方のリスクを独立して増加させることがわかった³⁾。

次に検索キーワードとして認知症、口腔保健または認知症疾患を使用し、データベースPubMed, CINAHL, Cochrane Libraryで文献検索を行った。Newcastle-Ottawaスケール (NOS) およびDelphiリストを用いて、収録された研究の評価を行った。検索の結果、549編のユニークな論文が得られ、そのうち36編が批判的評価とデータ抽出の対象となった。その結果、認知症高齢者の歯肉出血、歯周炎、歯垢、口腔ケアの介助のスコアが高いことが示唆された。また、認知症高齢者では、カンジダ症、口内炎、唾液流量の減少が頻繁にみられた。今回のシステマティックレビューに含まれる研究から、認知症高齢者はプラークの蓄積が多く、歯肉出血、歯周ポケット、口内炎、粘膜病変、唾液流量の減少など、口腔軟組織に関連する多くの口腔健康問題を抱えていることが示唆された。

研究の科学的根拠: 高齢化に伴い、認知症の有病率が高くなり、口腔健康問題の増加が予想される。

主な知見: 高齢の認知症患者は、歯肉出血、歯周ポケット、粘膜病変、唾液流量の減少など、口腔軟組織に関連する複数の口腔健康問題を抱えている。

実践的意義: 高齢の認知症患者の口腔の健康と衛生状態は十分ではなく、公式および非公式の介護者の口腔ケア教育や認知症患者への定期的な専門的歯科治療によって改善できる可能性がある⁴⁾。

続いては、臨床研究のエビデンスに基づき、歯周炎が加齢に伴う認知機能障害のリスクファクターであるかどうかを明らかにすることを目的とした論文である。Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyses (PRISMA) ガイドラインに準拠した既存データの包括的、構造化されたシステマティックレビューを実施した。PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochraneの5つの電子データベースで、2021年1月までに査読付き学術誌で発表されたキーワードを検索した。研究の質とバイアスリスクの評価にはNewcastle-Ottawaスケールを用いた。主要交絡因子および残余交絡因子を探索し、評価した。ランダム効果モデルを用いて定量的データのメタアナリシスを行った。コホート研究14件、横断的研究1件、症例対照研究2件を含む17件の臨床研究が同定された。対象者は85 ~ 262,349名で、追跡期間は2 ~ 32年、年齢は45歳以上であった。歯周炎と認知機能障害の関係を示唆する研究結果は、デザインおよび方法において大きな相違を示した。発見

者の治療に関する顕著なばらつきが観察された。質評価では、エビデンスの質とバイアスのリスクは中程度であった。サブグループメタアナリシスおよび7件の適格研究の結果のプール感度解析により、全体として歯周炎の存在は認知障害（オッズ比：1.36, 95%信頼区間：1.03～1.79）、特に認知症（オッズ比：1.39, 95%信頼区間：1.02～1.88）およびAD（オッズ比：1.03, 95%信頼区間：0.98～1.07）の発生リスクの増加と関連することが示された。しかし、統合されたデータのかなりの異質性（ $I^2 = 96\%$ ）と潜在的な出版バイアスが、得られた結果に影響を及ぼす可能性がある。歯周炎と認知症およびADとの間には中程度の統計的関連があるが、エビデンスにバイアスのリスクがあるため、加齢に伴う認知機能障害のリスクファクターとしての歯周炎の役割について結論を出すことはできない⁵⁾。

次のシステムティックレビューおよびメタアナリシスでは、MEDLINE, Embase, Cochraneの各データベースを2022年2月まで、MeSH: (periodon * OR toothloss OR missing teeth) AND (dementia OR Alzheimer's Disease OR cognitive *) のキーワードで検索した。歯周病を有する人の認知機能低下、認知症またはADの有病率またはリスクを報告した観察研究を、健康コントロールと比較したものを含めた。メタアナリシスでは、認知機能低下、認知症、ADの有病率とリスク（リスク比）をそれぞれ定量化した。メタ回帰/サブグループアナリシスでは、歯周病の重症度、分類の種類、性別を含む研究因子の影響を検討した。結果として、全体で39研究がメタアナリシスの対象となった（13の横断的研究および26の縦断的研究）。歯周病は認知機能障害のリスクを増加させた（認知機能低下 リスク比：1.33, 95%信頼区間：1.13～1.55；認知症/AD リスク比：1.22, 95%信頼区間：1.14～1.31）。認知機能低下のリスクは歯周病の重症度とともに増加した（中等度 リスク比：1.14, 95%信頼区間：1.07～1.22；重度 リスク比：1.25, 95%信頼区間：1.18～1.32）。女性の人口が10%増加するごとに、認知機能低下のリスクは34%増加した（リスク比：1.34, 95%信頼区間：1.16～1.55）。自己報告による歯周病は、臨床分類と比較して認知機能障害のリスクが低かった（認知機能低下 リスク比：0.77, 95%信頼区間：0.65～0.91；認知症/AD リスク比：0.86, 95%信頼区間：0.77～0.96）。結論としては、歯周病と関連する認知機能障害の有病率とリスクの推定値は、性別、歯周病の疾患分類、重症度によって影響を受ける可能性がある⁶⁾。

続いて、「歯周炎は認知症と関連するか」に関して、MEDLINEとEmbaseの2つのデータベースで電子検索を行ったシステムティックレビューおよびメタアナリシスの報告である。収集されたデータを用いてメタアナリシスを行い、認知症群と認知機能正常群の間で歯周臨床変数に統計学的に有意な差を見出した。結果として42編の論文が残った。最終的に、7編の論文が組み入れ基準を満たし、5つの研究のみがメタアナリシスに適したデータを提供した。歯周病変数として、プロービングデプス、プロービング時の出血、歯肉出血指数、臨床的アタッチメントレベル、プラーク指数をメタアナリシスに含めた。その結果、各変数とも統計学的に有意な差が認められた。認知症患者と非認知症患者の歯周病変数間の全体的な差を明らかにするために、選択した変数を統計的に有意な全体的な差をもたらす単位に変換した（ $p < 0.00001$ ）。結論としては、全身的に健康な人と比較して、認知症患者は有意に悪い臨床的歯周病変数を示す。しかし、多数の参加者を含む、認知症と慢性歯周炎の両方の正確な定義を使用し、共因子について調整した、さらなる疫学研究が必要であるとしている。その結果、認知症高齢者の歯周病スクリーニングと治療の必要性が強調されるべきであると結論づけている⁷⁾。

以上のシステムティックレビューおよびメタアナリシスの論文は、そのほとんどが観察研究であり、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。しかしながら、2010年代の前半まではそれほど多くなかった歯周病と認知症の関係を示す論文が多数

報告されるようになってきており、今後も基礎研究や臨床統計において両者の関係性が次第に明らかになってくるものと期待される。

文献検索ストラテジー

文献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 2024 年 9 月 14 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 or periodontal disease [MeSH Terms]	153,758
#2	dementia or Alzheimer's disease [MeSH Terms]	272,097
#3	#1 AND #2 Filters: English, Human	465
#4	#3 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	39
#5	#4 Filters: JCR QUARTILE Q1	14
	Title, Abstract の吟味	6

参考文献

1. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z : Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 21 : 813-825, 2021.
2. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, Partridge M, Ni J, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R : Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 35 : 821-833, 2020.
3. Asher S, Stephen R, Mäntylä P, Suominen AL, Solomon A : Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*, 70 : 2695-2709, 2022.
4. Delwel S, Binnekade TT, Perez R, Hertogh C, Scherder EJA, Lobbezoo F : Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig*, 22 : 93-108, 2018.
5. Dziedzic A : Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci*, 23 : 15320, doi : 10.3390/ijms232315320, 2022.
6. Larvin H, Gao C, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J : The impact of study factors in the association of periodontal disease and cognitive disorders: systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 52 : afad015, doi : 10.1093/ageing/afad015, 2023.
7. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S : Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 22 : 2463-2474, 2018.

関係論文の構造化抄録

- 1) Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, Partridge M, Ni J, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R :
Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis.
Eur J Epidemiol, 35 : 821-833, 2020.

目 的 : 本研究では、歯周病と認知症との関連を検討し、歯周病の存在が認知症発症リスクを高めるかどうかを評価する。

方 法 : 2018 年 11 月までの系統的文献検索により、コホート研究および症例対照研究を分析した。歯周病に関連する認知症のリスク比を評価するため

にデータをプールした。

結 果：12 件の研究のうち、ほとんどが歯周病と認知症の正の関連を示した。質の高い研究からプールされたリスク比は 1.38 であり、歯周病患者における認知症リスクの増加を示唆していた。

結 論：本研究結果は、歯周病が認知症の修正可能なリスクファクターである可能性を示しており、認知症予防の取り組みにおける口腔衛生の重要性を示唆している。

公衆衛生への示唆：本研究は、口腔の健康を改善し、歯周病の有病率を低下させることで、認知症の世界的発生率を低下させる可能性があることを示唆している。

(エビデンスレベル 2)

2) Asher S, Stephen R, Mäntylä P, Suominen AL, Solomon A :

Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.

J Am Geriatr Soc, 70 : 2695-2709, 2022.

目 的：歯周病と認知機能低下および認知症との関連性を明らかにする。

背 景：口腔衛生の悪化が認知機能の低下や認知症に悪影響を及ぼすことを示唆するエビデンスが出現しているため、歯周病と認知機能の関係に関心が高まっている。

方 法：本研究では、歯周病と認知機能低下や認知症への影響を検討した縦断的研究について 5 つのデータベースで徹底的な文献検索を行い、認知機能低下のプールオッズ比と認知症のハザード比を算出した。

結 果：認知機能低下に関する研究 2,132 件と認知症に関する研究 2,023 件から、47 件の研究が組み入れられた。その結果、歯周健康の悪化と認知機能低下（オッズ比：1.23）および認知症（ハザード比：1.21）のリスク上昇との関連が明らかになった。歯の喪失は両疾患に独立して関連していた。部分的な歯の喪失は認知機能の低下に有意に影響し、完全な歯の喪失は認知症との関連が強かった。

結 論：本研究は、歯周病と認知機能障害との関連を示唆するものであったが、エビデンスの質は低く、逆因果の影響もあった。この関係をより明確に理解するためには、今後より厳密な研究が必要である。

(エビデンスレベル 2)

3) Delwel S, Binnekade TT, Perez R, Hertogh C, Scherder EJA, Lobbezoo F :

Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues.

Clin Oral Investig, 22 : 93-108, 2018.

背 景：高齢社会の進展に伴い、認知症の有病率および口腔の健康問題が増加しており、認知症高齢者の口腔の健康状態、特に口腔軟部組織に関する見直しが必要となっている。

目 的：認知症高齢者の口腔衛生と健康状態に関する文献を、軟組織の状態に焦

- 点を当てて系統的にレビューする.
- 方** 法：PubMed, CINAHL, Cochrane Library のデータベースを網羅的に検索した. Newcastle-Ottawa スケールおよび Delphi リストを用いて研究を批判的に評価した.
- 結** 果：549 編の論文から 36 編の論文が批判的評価の対象となった. その結果, 認知症高齢者の口腔衛生状態は不良であることが多く, 歯肉出血, 歯周炎, プラークの蓄積, カンジダ症, 口内炎, 唾液分泌量の減少などの問題が蔓延していることが示された.
- 結** 論：本研究は, 認知症高齢者における軟組織に関連した口腔衛生上の問題が有意に存在することを示唆している. このことは, 介護者教育や定期的な歯科治療を含む口腔ケア戦略の改善の必要性を強調している.
- 意** 義：本研究は, 認知症高齢者の QOL を向上させるために, 高齢者に合わせた口腔衛生管理と衛生介入の重要性を強調している.
(エビデンスレベル 2)

4) Dziedzic A :

Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies.

Int J Mol Sci, 23 : 15320, doi : 10.3390/ijms232315320, 2022.

- 背** 景：歯周炎のような慢性炎症性疾患と, 認知症や AD を含む加齢に伴う認知機能障害との潜在的な関連性に注目が集まっている.
- 目** 的：このシステマティックレビューとメタアナリシスは, 交絡因子の影響を考慮しながら, 歯周炎と認知機能障害の関係を評価する.
- 方** 法：2021 年 1 月までに発表された研究を対象に, PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane を含む複数のデータベースにわたる広範な検索を行った. レビューでは PRISMA ガイドラインを遵守し, コホート研究, 横断的研究, 症例対照研究などの臨床研究を対象とした. 質とバイアスの評価には Newcastle-Ottawa スケールを適用し, ランダム効果モデルを用いたメタアナリシスを行った.
- 結** 果：レビューにより, サンプルサイズが 85 ~ 262,349 名, 45 歳以上の 17 件の研究が同定された. これらの研究は, デザインおよび方法, 特に交絡因子の扱いに関して大きく異なっていた. 質の評価により, エビデンスの質は中程度であり, バイアスのリスクがあることが明らかになった. 適格な 7 件の研究から得られたメタアナリシスの結果, 歯周炎と認知機能障害 (オッズ比 : 1.36), 特に認知症 (オッズ比 : 1.39) および AD (オッズ比 : 1.03) との間に中程度の統計学的関連が認められたが, 高い異質性と潜在的な出版バイアスが観察された.
- 結** 論：歯周炎と認知機能障害との間に中等度の関連が認められたが, エビデンスにバイアスのリスクがあるため, 認知機能障害のリスクファクターとしての歯周炎の役割に関する明確な結論には限界がある. 解析された研究にはかなりの異質性と出版バイアスがあるため, この関係を明らかにするためにはさらなる研究が必要である.
(エビデンスレベル 2)

- 5) Larvin H, Gao C, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J :
The impact of study factors in the association of periodontal disease and cognitive disorders: systematic review and meta-analysis.
Age Ageing, 52 : afad015, doi : 10.1093/ageing/afad015, 2023.

目 的：本研究の目的は、歯周病と認知障害の関連に及ぼすさまざまな要因の影響を評価することである。

方 法：MEDLINE, Embase, Cochrane のデータベースを検索し、39 件の観察研究のメタアナリシスを行った。歯周病の重症度、分類タイプ、性別に焦点を当て、歯周病患者における認知機能低下および認知症 /AD の有病率とリスクを検討した。

結 果：メタアナリシスの結果、歯周病は認知機能低下（リスク比：1.33）および認知症 / AD（リスク比：1.22）のリスク増加と関連していた。リスクは歯周病の重症度とともに上昇し、女性で高かった。

結 論：歯周病の重症度、性別、分類などの研究因子は歯周病と認知障害との関連に有意に影響する。この所見は、より強い結論を導き出すためには、これらの因子を考慮した均質な研究の必要性を示している。
(エビデンスレベル 2)

- 6) Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S :
Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig, 22 : 2463-2474, 2018.

目 的：認知症患者とそうでない患者との歯周病の状態の違いを調査し、慢性歯周炎と認知症との関連性を検討する。

方 法：MEDLINE および Embase データベースの電子検索により、システマティックレビューとメタアナリシスを行った。主な焦点は、プロービングデプス、プロービング時の出血、歯肉出血指数、臨床的アタッチメントレベル、プラーク指数であった。

結 果：42 編の論文のうち、7 編が組み入れ基準を満たし、5 編がメタアナリシスに適していた。解析の結果、両群間で考慮したすべての歯周臨床変数に統計学的有意差が認められた。

結 論：本研究は、認知症患者は健常者と比較して歯周の健康状態が悪いことを示唆している。この結果は、認知症高齢者における歯周病スクリーニングと治療の必要性を強調するものである。今回の研究の限界を考慮し、エビデンスを強化するためにさらなる研究が推奨される。
(エビデンスレベル 2)

Q 8-2 歯周治療によって認知症は改善するか？

A 歯周治療によって認知症が改善するという報告はなかった。

背景・目的

高齢社会の進展に伴い、認知症の予防・治療法の開発は喫緊の課題となっている。近年、歯周病と認知症との関連性が注目を集めており、特に歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の AD への関与を示す基礎研究や、口腔機能と認知機能の関連を示す臨床研究が報告されている。これらの知見は、歯周治療が認知症の予防や進行抑制に寄与する可能性を示唆している。しかし、歯周治療が認知症を改善させるかという臨床的な問いに対する系統的なエビデンスの検討は十分になされていない。本 Q では、歯周治療が認知症に与える影響について、システマティックレビューを行い、現時点での臨床エビデンスを明らかにすることを目的とした。

解説

Q8-1 の結果から、認知症患者に対する歯周治療の潜在的な有効性が示唆されている。「歯周治療によって認知症は改善するか？」という直接的な問いに答える適切な臨床研究はまだ確認できないものの、基礎研究レベルでは非常に興味深い知見が蓄積されつつある。特に注目すべき研究として、Dominy らが、慢性歯周炎に関連する病原体である *P. gingivalis* が AD 患者の脳に存在するという証拠を提示している¹⁾。gingipain として知られるこの細菌の毒性プロテアーゼの存在は、タウタンパク質やユビキチンなどの AD マーカーと関連する。実験によれば、gingipain は *in vitro* および *in vivo* で神経毒性を示した。また、実験では gingipain を標的とした阻害剤はアミロイドβ1-42 の産生を阻害し、神経炎症を減少させ、海馬のニューロンを保護することが示され、AD に対する治療効果の可能性が示された。このことは、AD における *P. gingivalis* の原因的役割を示唆し、新たな治療法の可能性を示唆するものである。また *P. gingivalis* とアルツハイマー型認知症の関連性について、Liu らの研究は、慢性歯周炎に関連する口腔内細菌である *P. gingivalis* が、特定の人において AD の発症にどのように関与しているかを掘り下げている。この論文によると、宿主組織を傷つけ炎症を引き起こすことが知られている細菌の酵素やタンパク質は、外膜小胞を介して全身に拡散する可能性がある。これらの外膜小胞は血液脳関門を通過し、AD に関連する神経炎症、プラーク形成、鉄の調節異常を悪化させ、フェロプトーシスとよばれる過程を経て神経細胞死に至る可能性がある。この関連性は、神経変性疾患における口腔衛生の役割について、さらなる研究が必要であると述べている²⁾。

文献検索ストラテジー

文献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 2024 年 9 月 14 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 or periodontal disease [MeSH Terms]	155,809
#2	dementia or Alzheimer's disease [MeSH Terms]	277,639
#3	Meta-Analysis, Systematic Review [Filter]	145,142
#4	#1 AND #2 AND #3	18
#5	#4 Filters: JCR QUARTILE Q1	9
	Title, Abstract の吟味	0

参考文献

1. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J : Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv, 5 : eaau3333, doi : 10.1126/sciadv.aau3333, 2019.
2. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG : Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Crit Rev Microbiol, 50 : 127-137, doi : 10.1080/1040841X.2022.2163613, 2023.

第2部

細胞・分子レベルのメカニズム

1 歯周病が糖尿病に影響を及ぼすメカニズム

1 歯周病と糖尿病の相互関係

糖尿病と歯周病の間には、糖尿病が歯周病の進行を促進する一方で、重症化した歯周病が糖尿病の病態に負の影響を及ぼすとする双方向の関連性があるといわれている¹⁾。本項では、主に後者（歯周病→糖尿病）のメカニズムについて、新たな知見を加えて概説する。

1) 臨床研究が示唆する歯周病と糖尿病の関連性

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 (HbA1c) の上昇に関与することが示されている³⁾。また、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を実施することで、HbA1c が平均 0.4 ~ 0.5% 改善することが示唆されている^{4, 5)}。高感度 C 反応性タンパク質 (CRP) の上昇に代表される生体の炎症は、膵β細胞の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となっている⁶⁾。ことから、重度歯周炎によって生体に波及される炎症（高感度 CRP の上昇を伴う程度の炎症反応）は、インスリン抵抗性の増大に関与するものと考えられる。一方で、歯周治療による HbA1c の改善の効果について否定的な論文も存在する⁷⁾。この歯周治療による効果の違いを理解するうえで、なぜ歯周炎症によってインスリン抵抗性が惹起されるのか、またそれがどのような生体の背景で最も発揮されうるかを理解することが重要である。

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⁴⁾では、ベースラインで高感度 CRP が高値 (≥ 500 ng/mL) であり、かつ歯周治療で同値が低下した被検者においてのみ、HbA1c の改善が認められたが、ベースラインで高感度 CRP が低値 (< 500 ng/mL) であった被検者では同値および HbA1c に変化はみられなかった。また、高感度 CRP 低値群の体格指数 (BMI) が 23 kg/m^2 前後であったのに対し、生体に炎症が波及していると考えられる高感度 CRP 高値群は、 25 kg/m^2 前後であった。また、同じく日本人2型糖尿病患者に対して歯周治療の効果を検証した報告⁸⁾では、歯周治療を受けた被検者のうち高感度 CRP 減少群では HbA1c の低下がみられたが、高感度 CRP が無変化あるいは上昇した群では HbA1c の改善はみられないことが示された。この報告も、減少群の平均 BMI は 24 kg/m^2 台であるのに対し、無変化・上昇群は 23 kg/m^2 台であった。すなわち、生体に歯周炎に関連した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ことができる。

一方、前述のように HbA1c 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アメリカにおける介入研究⁷⁾が報告されているが、その内実をよくみると、被検者の平均 BMI は 35 kg/m^2 と高度肥満であった。このような高度肥満を示す患者では、肥満そのもの

に起因する炎症が歯周炎による影響をマスクするため、歯周治療による効果は得られないことが過去の臨床研究からすでに示されている⁹⁻¹¹⁾。したがって、この臨床研究は、歯周炎症による全身への影響を検討するには適さない被検者を選択したうえで、歯周治療によるHbA1c改善効果はなかったと結論づけている点を理解する必要がある。いずれにしても、高感度CRPは全身の炎症を反映し、かつ肝臓より産生されることから、歯周炎症による全身の炎症の波及は、内臓脂肪組織を介して門脈域で増幅されていると考えられる。

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。肥満に伴い成熟した内臓脂肪組織では、メタボリックシンドロームの成因に深くかかわるさまざまなアディポカインを産生することが知られている。この背景として、成熟化した内臓脂肪組織にはマクロファージをはじめとする炎症細胞が多数浸潤し、脂肪細胞と相互作用することで、アディポカインの産生が強力に亢進されるとした「脂肪細胞-マクロファージ相互作用説」が提唱されている¹²⁾。そこで筆者らは、歯周感染によって活性化された免疫細胞が内臓脂肪組織に浸潤し、脂肪組織における炎症をより増強するのではないかと仮説を設け、脂肪細胞とマクロファージの共培養系を用いて検討を行った。この共培養系を低濃度のエンドトキシン(LPS)で刺激すると、脂肪細胞のインターロイキン(interleukin: IL)-6やmonocyte chemoattractant protein (MCP)-1の産生性が著しく上昇することを見出した¹³⁾。特に、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、ひとたび内臓脂肪組織にマクロファージが浸潤し炎症反応が惹起されると、両細胞の相互作用を介して炎症が増幅され、多量に産生されたIL-6は門脈経路で肝臓に流入し、CRP産生を亢進させ、さらにMCP-1産生の亢進によって脂肪組織中へ活性化単球やマクロファージの遊走・浸潤が増大することが想定される。

さらに筆者らは、この共培養系におけるLPS誘導性の相互作用を受けて脂肪細胞で発現変動を起こす遺伝子群を網羅的に解析することを試みた¹⁴⁾。その結果、脂肪細胞ではインスリン抵抗性の増悪に関与すると考えられる変化[glucose transporter type (GLUT)-4遺伝子の著明な発現低下やインスリンシグナル阻害に働くsuppressor of cytokine signaling (SOCS)-3遺伝子の発現上昇など]が観察された。さらに、凝固系の亢進にかかわるplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)遺伝子が発現上昇し、血管壁の弾性低下を促進するとされるserum amyloid A (SAA)の遺伝子・タンパク質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群も変動することが示唆された¹⁵⁾。加えて、soluble CD14 (sCD14)やlipopolysaccharide-binding protein (LBP)の遺伝子発現が上昇しており、LPS応答が亢進していることが示唆された。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内臓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や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) 想定される歯周炎症の増幅ルート

では、実際に歯周感染に伴う炎症はどのようにして内臓脂肪組織に波及するのであろうか。歯周病に伴う感染は、腸管壁¹⁶⁾やポケット底部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、一部はリンパ節に集積(ホーミング)する。前述のように、成熟脂肪組織を想定した脂肪細胞とマクロファージの共培養系にLPS刺激を行い培養すると、脂肪細胞からのMCP-1¹³⁾、RANTES^{14, 15)}に加え、成熟樹状細胞の所属リンパ節への集積を促すサイトカインである

Chemokine (C-C motif) ligand 19 (CCL19) の遺伝子も含まれることが見出されている。樹状細胞は単球系細胞の一種であるが、とりわけ運動性の高い細胞であり、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 が高発現するならば、その受容体である CC-chemokine receptor 7 (CCR7) を発現している成熟樹状細胞が内臓脂肪組織内に呼び込まれ、浸潤してくると予想される。

そこで、筆者らは CCR7 の遺伝子を欠損させた CCR7-KO マウスを用いて検討を行った¹⁷⁾。興味深いことに、CCR7-KO マウスは、食餌摂取量は同腹仔野生型 (wild type : WT) マウスと違いはなかったが、高脂肪食負荷で飼育しても内臓脂肪組織での炎症が惹起されず肥満を回避し、耐糖能が正常に保たれ、脂肪肝や脂質異常症様の症状も呈さないことが明らかとなった。また、CCR7-KO マウスは、熱産生に関与する褐色脂肪組織中の脱共基酵素 UCP-1 発現が高いため、寒冷条件下においても体温低下が観察されないことが見出され¹⁸⁾、CCR7-KO マウスは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るなどして、肥満が回避されたものと考えられた。つまり、CCL19-CCR7 経路を介して脂肪組織内へ浸潤した成熟樹状細胞によりもたらされる内臓脂肪組織の炎症は、インスリン抵抗性や動脈硬化リスクの亢進のみならず、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が示唆された。

さらに筆者らは、内臓脂肪組織内で CCL19 の産生量が増加して CCL19-CCR7 経路の活性化が強まることで、内臓脂肪組織の炎症がより亢進し、肥満を助長するのではないかと考え、CCL19 を脂肪細胞特異的に過剰発現させたノックインマウス (CCL19-KI) を作成し、検討した¹⁹⁾。その結果、60%脂肪食負荷条件では、CCL19-KI マウス、WT マウスともに、経時的な体重増加や耐糖能異常、インスリン抵抗性が観察されたが、両マウス間での差はみられなかった。一方、ヒトでのファストフードなどの欧米食に相当し、マウスで中程度の肥満を引き起こすことが知られている 40%脂肪食負荷条件では、CCL19-KI マウスは WT マウスと比較して、経時的な体重増加と耐糖能異常・インスリン抵抗性の有意な増悪が見出された。さらに、これらの所見と一致して、40%脂肪食負荷における脂肪組織中の免疫細胞数は、CCL19-KI マウスのほうが WT マウスよりも有意に増加していた。すなわち、脂肪組織中で CCL19 の産生増による CCL19-CCR7 経路がより活性化されていると、欧米食のような軽度-中等度肥満を引き起こす条件下において、肥満が助長されることが明らかとなった。

この他にも、感染に応答した生体防御機構である補体経路の因子の1つである補体 B 因子 (CfB) が、LPS 刺激したマクロファージと共培養した脂肪細胞から多量に産生され、脂肪組織分化を促進するとともに、マウスでの肥満を増長することが見出されている²⁰⁾。また、歯周炎症によってヘルパー T17 細胞をはじめとする IL-17 産生細胞の活性化が誘導されることが報告されているが、IL-17 が脂肪細胞とマクロファージの相互作用をさらに増強し、IL-6 やヘルパー T17 細胞の遊走因子である CCL20 の産生・発現を相乗的に亢進させることから、獲得免疫系も成熟脂肪組織の炎症反応に関与する可能性が示唆されている²¹⁾。また、破碎した *Porphyromonas gingivalis* 由来の菌体成分を静脈内投与したエンドトキシン血症モデルマウスでは、高脂肪食負荷条件下でより肥満傾向を示し、末梢代謝臓器の糖・脂質代謝系に悪影響を与えることが示されている²²⁾。ことから、歯周病に関連した口腔内や腸内細菌叢の変化も、全身への影響を及ぼす重要な因子の1つであることが示唆されている。

以上から、歯周炎症のような軽微な慢性炎症によって内臓脂肪組織の炎症が増幅されると、エネルギー代謝機構に影響がみられ、肥満傾向がより強くなることが示唆された(図)。日本人糖尿病患者の多くは、生活習慣の欧米化の影響を受けた結果であるとはいえ、

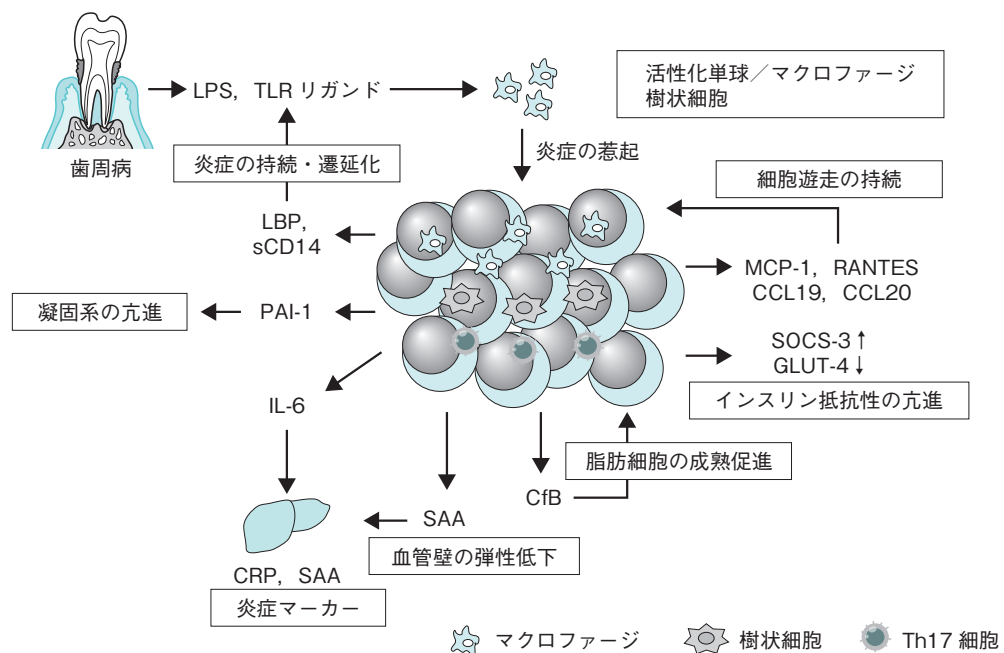


図 歯周炎症が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定メカニズム

BMI は欧米で定義されている肥満 ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) からは程遠く、過体重の状態 ($23 \sim 25 \text{ kg/m}^2$) であることから、歯周炎症による影響をむしろ受けやすい条件にあると考えることができる。したがって、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であるといえる。

2 糖尿病により歯周炎が進行しやすいメカニズム

①の内容より、重症化した歯周炎は全身に悪影響をもたらすことが示されているが、糖尿病は歯周炎の増悪をもたらすことも周知の事実である。すなわち、歯周炎と糖尿病の間には互いを増悪する負の連鎖が形成されていることから、本項では補足として糖尿病によって歯周炎が進行しやすい機序について、最新の知見を交えながら端的に説明する。

糖尿病により歯周病が進行しやすい要因としては、高血糖や脂質異常症、終末糖化産物による酸化ストレスや慢性炎症の亢進²³⁻²⁵⁾、好中球の貪食機能低下などの白血球機能障害²⁶⁾、口腔内細菌叢の変化^{27, 28)}などがあげられる。

また、近年では2型糖尿病の病態基盤であるインスリン抵抗性は、全身だけでなく末梢臓器・組織においても惹起され、糖尿病合併症や随伴疾患の発症や進展にかかわることが明らかとなっている。実際、歯周病に関しても、肥満モデルラットの歯肉ではインスリン抵抗性がみられ、血管炎症が誘導されている²⁹⁾ことや、疫学研究からは、肥満を伴わないがインスリン抵抗性を有する人は、歯周炎の重症度が有意に高くなる³⁰⁾ことが示されている。

筆者らは、歯周炎の進行に、歯肉局所でのインスリン抵抗性が関与するかどうかを、歯肉線維芽細胞および血管内皮細胞それぞれ特異的にインスリン受容体を欠損し、インスリン作用を枯渇させたマウスを用いて検討した。興味深いことに、両方のマウスは、通常食負荷条件下でも、高脂肪食負荷を行った WT マウスの歯周炎部位での好中球や単球における免疫応答の変化と同様の表現型を呈し、さらに通常食負荷条件の WT マウスと比較して絹糸結紮による実験的歯周炎がそれぞれ有意に増悪すること^{31, 32)}を見出した。すなわち、歯肉局所のインスリン抵抗性が高血糖や慢性炎症とは独立した歯周炎の増悪を招く因子であることが示唆された。

糖尿病による歯周炎の増悪を防ぐことは、翻って歯周炎による糖尿病への悪影響を弱めることにもつながることから、糖尿病患者の歯周治療に際しては、良好な治療への反応性が得られるように、適宜内科と連携を取り、血糖管理状態を確認することも重要であるといえる。

参考文献

- Grossi SG, Genco RJ : Periodontal disease and diabetes mellitus : a two-way relationship. *Ann Periodontol*, 3 : 51-61, 1998.
- 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 : 2235-2242, 2012.
- 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 : 1037-1043, 2010.
- 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.
- Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, Iheozor-Ejiofor Z, Wild SH, Qureshi A, Walker A, Patel VA, Boyers D, Twigg J : Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 : CD004714, doi : 10.1002/14651858.CD004714.pub4, 2022.
- 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 : 1822-1830, 2003.
- Engelbreton 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 : 2523-2532, 2013.
- Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, No-guchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y : Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 83 : 308-315, 2009.
- 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.
- 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*, 163 : 1172-1179, 2003.
- 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 : 127-132, 2014.
- Suganami T, Nishida J, Ogawa Y : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 : 2062-2068, 2005.
- Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Yoshizawa S, Iwata H, Koikeguchi S, Takashiba S, Nishimura F : Macrophage-adipocyte interaction: Marked IL-6 production by co-cultures stimulated with LPS. *Obesity*, 15 : 2549-2552, 2007.
- 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 : 1725-1729, 2008.
- Nakurai 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 : 164-170, 2012.
- 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 al-

- teration of gut microbiota. *Sci Rep*, 4 : 4828, 2014.
17. Sano T, Iwashita M, Nagayasu S, Yamashita A, Shinjo T, Hashikata A, Asano T, Kushiyama A, Ishimaru N, Takahama Y, Nishimura F : Protection from diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking CCL19–CCR7 signaling. *Obesity*, 23 : 1460–1471, 2015.
 18. Sano T, Sanada T, Sotomaru Y, Shinjo T, Iwashita M, Yamashita A, Fukuda T, Sanui T, Asano T, Kanematsu T, Nishimura F : Ccr7 null mice are protected against diet-induced obesity via Ucp1 upregulation and enhanced energy expenditure. *Nutr Metab (Lond)*, 16 : 43, 2019.
 19. Hayashi M, Iwashita M, Nishimura Y, Shinjo T, Sano T, Yamashita A, Fukuda T, Sanui T, Asano T, Nishimura F : Adipose-specific C–C motif chemokine ligand (CCL) 19 overexpression drives the mice to both insulin resistance and weight gain. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 9 : e001871, doi: 10.1136/bmjdr-2020-001871, 2021.
 20. Matsunaga H, Iwashita M, Shinjo T, Yamashita A, Tsuruta M, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Watanabe N, Nishimura F : Adipose tissue complement factor B promotes adipocyte maturation. *Biochem Biophys Res Commun*, 495 : 740–748, 2018.
 21. Shinjo T, Iwashita M, Yamashita A, Sano T, Tsuruta M, Matsunaga H, Sanui T, Asano T, Nishimura F : IL-17A synergistically enhances TNF α -induced IL-6 and CCL20 production in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 477 : 241–246, 2016.
 22. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y : Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol*, 9 : 2470, 2018.
 23. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, Rossa Júnior C, Abdalla DS, Faulin Tdo E, Olsen Câmara N, Andriankaja OM, Orrico SR : Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 : E1353–1362, 2012.
 24. Shaker O, Ghallab NA, Hamdy E, Sayed S : Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gingival tissues of chronic periodontitis with and without diabetes: immunohistochemistry and RT-PCR study. *Arch Oral Biol*, 58 : 1397–1406, 2013.
 25. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM : Blockade of RAGE Suppresses Periodontitis-Associated Bone Loss in Diabetic Mice. *J Clin Invest*, 110 : 1117–1124, 2000.
 26. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE : Chronic Hyperglycemia Predisposes to Exaggerated Inflammatory Response and Leukocyte Dysfunction in Akita Mice. *J Immunol*, 177 : 7250–7256, 2006.
 27. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB : Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol Res*, 48 : 30–36, 2013.
 28. Xiao E, Mattos M, Vieira GHA, Chen S, Corrêa JD, Wu Y, Albiero ML, Bittinger K, Graves DT : Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 22 : 120–128, 2017.
 29. Mizutani K, Park K, Mima A, Katagiri S, King GL : Obesity-associated Gingival Vascular Inflammation and Insulin Resistance. *J Dent Res*, 93 : 596–601, 2014.
 30. Song IS, Han K, Park YM, Ji S, Jun SH, Ryu JJ, Park JB : Severe Periodontitis Is Associated With Insulin Resistance in Non-abdominal Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 : 4251–4259, 2016.
 31. Shinjo T, Onizuka S, Zaitu Y, Ishikado A, Park K, Li Q, Yokomizo H, Zeze T, Sato K, St-Louis R, Fu J, I-Hsien W, Mizutani K, Hasturk H, Van Dyke TE, Nishimura F, King GL : Dysregulation of CXCL1 Expression and Neutrophil Recruitment in Insulin Resistance and Diabetes-Related Periodontitis in Male Mice. *Diabetes*, 72 : 986–998, 2023.
 32. Zeze T, Shinjo T, Sato K, Nishimura Y, Imagawa M, Chen S, Ahmed AK, Iwashita M, Yamashita A, Fukuda T, Sanui T, Park K, King GL, Nishimura F : Endothelial Insulin Resistance Exacerbates Experimental Periodontitis. *J Dent Res*, 102 : 1152–1161, 2023.

2 歯周病と肥満の関連性

肥満に起因あるいは関連する疾患は数多く、日本人では体格指数（BMI）が 25 kg/m^2 を超えたあたりから肥満に関連した健康障害の発生が増えることがわかっている。日本の20歳以上の肥満人口の割合は男性約3割、女性約2割で、50歳代の男性では約4割にのぼる¹⁾。歯周病と肥満の関連性については、1990年代後半になってから国内外での報告が増え始め、これまでに多くの疫学研究で肥満が歯周病の増悪因子となりうることが示されている。しかしながら、歯周病と関連が深い代表的疾患である糖尿病の患者はしばしば肥満を伴うことから、肥満が独立して歯周病と関連するかどうかを検証するには、それに適した研究デザインや解析方法を選ぶ必要がある。近年では、脂質代謝およびエネルギー消費に対して歯周病が及ぼす影響についても、いくつかのメカニズムが示唆されている。本項では歯周病と肥満の関連性について、疫学的知見とそのメカニズムに関する最近の報告をもとに考察する。

1 疫学研究が示す歯周病と肥満の関連性

BMI およびウエスト周囲長が歯周病のパラメーターと相関することは多くの横断的研究で示され、最近の報告では、ヨーロッパにおけるゲノムワイド関連解析の結果を用いたメンデルランダム化解析によって、成人期における BMI および体脂肪率の増大が歯周病リスクを高めるという因果関係が示されている²⁾。中等度以上の歯周病患者を対象としたコホート研究では、肥満の場合、肥満でない患者に比べ歯周治療から2か月および6か月後の歯周ポケット深さの有意な増大がみられた³⁾。体重増加と歯周病の発症率との関連性を評価した追跡期間3年以上の縦断的研究のメタアナリシスでは、追跡期間内に過体重または肥満になった被験者は、標準体重のままの被験者と比較して、歯周炎を発症するリスクが高いという結果が示されている⁴⁾。ほか、肥満が歯周組織に及ぼす長期的な影響を調査した縦断的研究において、31歳時には腹部肥満ではなかったが46歳時に腹部肥満であった被験者では、4 mm 以上の歯周ポケットおよびプロービング時の出血部位数の増大のリスク比が高かったことが報告されている⁵⁾。一方、Charupinijkul らは10年間のコホート研究から、肥満は歯周炎進行の独立したリスクファクターではないと結論づけている⁶⁾。その中で研究の limitation として被験者の社会経済的地位の偏りや歯周治療歴の情報の欠落などをあげていたが、被験者の抽出方法や人種、年齢、性別などによっても結果の差異が生じる可能性が考えられる。また、肥満の指標には BMI のほか、ウエスト周囲長、内臓脂肪面積などがあり、肥満と他の疾患などとの関連性の解析における各指標の利点と限界は広く議論されているところでもある。このように肥満が歯周病に及ぼす影響についての調査は比較的多くなされているが、肥満に対する歯周病の影響を調べた縦断的研究や介入研究はまだそれほど多くないのが現状である。最近報告された、日本人の歯周炎とメタボリックシンドローム発症の関連性を検証した追跡期間8年のコホート研究では、6 mm 以上の歯周ポケットを有する場合、3 mm 以下の群に比べ腹部肥満発症のリスク比が有意に高いという興味深い結果が示されている⁷⁾。

歯周炎症が全身に及ぼす影響と肥満の程度について述べられた報告がいくつかある。日本人における糖尿病の歯周病患者に対する介入研究では、BMI 25 kg/m^2 程度の群は全身の炎症度を示す高感度C反応性タンパク質（CRP）値がベースラインで 500 ng/mL 以上で、歯周治療後に高感度CRP値が減少し、HbA1c 値も改善したのに対し、BMI 23 kg/m^2 程度の群はベースラインの高感度CRP値が 500 ng/mL 未満で、歯周治療後の高感度CRP値、HbA1c 値に有意な変動はなかったことが示された⁸⁾。この結果は、BMI 25 kg/m^2 程度、す

なわち軽度の肥満では標準体重の歯周病患者に比べ、歯周病による炎症が脂肪組織を介して全身に波及しやすく、また歯周治療によって全身性に波及した炎症が減弱しうることを示唆している。一方、他の研究者らの報告では、BMI 35 kg/m² 程度の肥満の被験者では歯周病と血清 CRP 値に関連がなかったことや歯周治療後の血清中のインターロイキン (IL)-6 などの炎症マーカーの値に変化がなかったことが示されている⁹⁾。これらの結果に対しその著者らも考察しているように、高度肥満では元来の全身性の炎症の度合いが強く、歯周病などの局所の炎症が全身に及ぼす影響はマスクされる可能性が考えられる。また歯周治療に対する反応についても同様で、治療による炎症マーカーなどの数値の減少幅がベースラインでの数値に対して小さく有意性がみられない要因が肥満の程度にあることが推察される。

2017 年に開催されたアメリカ歯周病学会・ヨーロッパ歯周病連盟共催ワークショップのコンセンサスレポート¹⁰⁾ では、肥満と歯周炎の間の有意な正の相関について言及があったものの、縦断的研究は比較的少ないことが指摘されていた。その後、歯周病と肥満の関連性についての研究報告は増加傾向にあるが、介入研究や長期的なコホート研究によるエビデンスを蓄積することで関連性がさらに明確なものになると思われる。

② 歯周病と肥満が関連するメカニズム

1) 肥満が歯周病の増悪に関与するメカニズム

肥満では白色脂肪細胞の肥大および増殖が起きている。脂肪細胞は多くの生理活性物質（アディポカイン）を産生、分泌し、炎症反応、免疫応答、インスリン感受性などの機能を制御しているが、肥大した脂肪細胞ではアディポカインの分泌異常が引き起こされ、これらの機能制御に支障をきたす。脂肪細胞から多量に分泌された、単球やリンパ球をよび寄せる単球走化活性因子（monocyte chemoattractant protein-1：MCP-1）を介してマクロファージなどの免疫細胞が脂肪組織に浸潤する。肥満者の脂肪組織では、脂肪細胞と免疫細胞が刺激し合い、炎症性アディポカイン産生が増大する一方、抗炎症性メディエーターの産生が減少することにより、軽度の全身性炎症状態が誘発される。肥満者の歯肉溝滲出液中では標準体重の人に比べ炎症性サイトカイン濃度の増大がみられ、歯周組織においても炎症反応が亢進する傾向は反映されている。炎症促進性メディエーターおよび抗炎症性メディエーター産生の不均衡は、歯周病原細菌やその産生物に対する免疫応答の異常を引き起こし、その結果、歯周炎症が誘導される可能性も考えられる。肥満およびやせ型の歯周病患者の血清中の代謝産物および歯肉縁下プラーク中の細菌について比較した最近の報告では、肥満における循環血液中の代謝物の変化が歯肉縁下歯周病原細菌の定着に関与することが示されている¹¹⁾。モデル動物を用いた検証では、コレステロールおよびその代謝産物や飽和脂肪酸による歯周組織炎症、歯槽骨吸収の誘導^{12, 13)}、高脂肪食摂取による腸内細菌叢の変化が血中の尿酸の上昇を介して炎症性の歯槽骨破壊を促進する¹⁴⁾ ことや、肥満状態の骨髄から生じるシグナルが破骨細胞分化を刺激し歯槽骨吸収を促進するという概念も提唱されている¹⁵⁾。示唆されるメカニズムの多くは、肥満によって引き起こされる変化が誘導する炎症性シグナル伝達の亢進が基盤となっている（図）。

2) 歯周病が肥満、代謝異常に関与するメカニズム

歯周病が肥満および代謝異常に及ぼす影響について、動物への歯周病原細菌やエンドトキシン (LPS) の投与によって検証した最近の報告では、脂肪細胞小胞体ストレスの誘導¹⁶⁾、歯肉の細胞外小胞を介した白色脂肪組織の機能不全¹⁷⁾ のほか、エンドトキシン血症が褐色脂肪組織の内分泌機能を変化させる¹⁸⁾ ことで肥満が惹起される可能性などが示されている。動物モデルの場合、細菌または LPS の投与方法や期間、菌株、菌種の違いにより結果に差

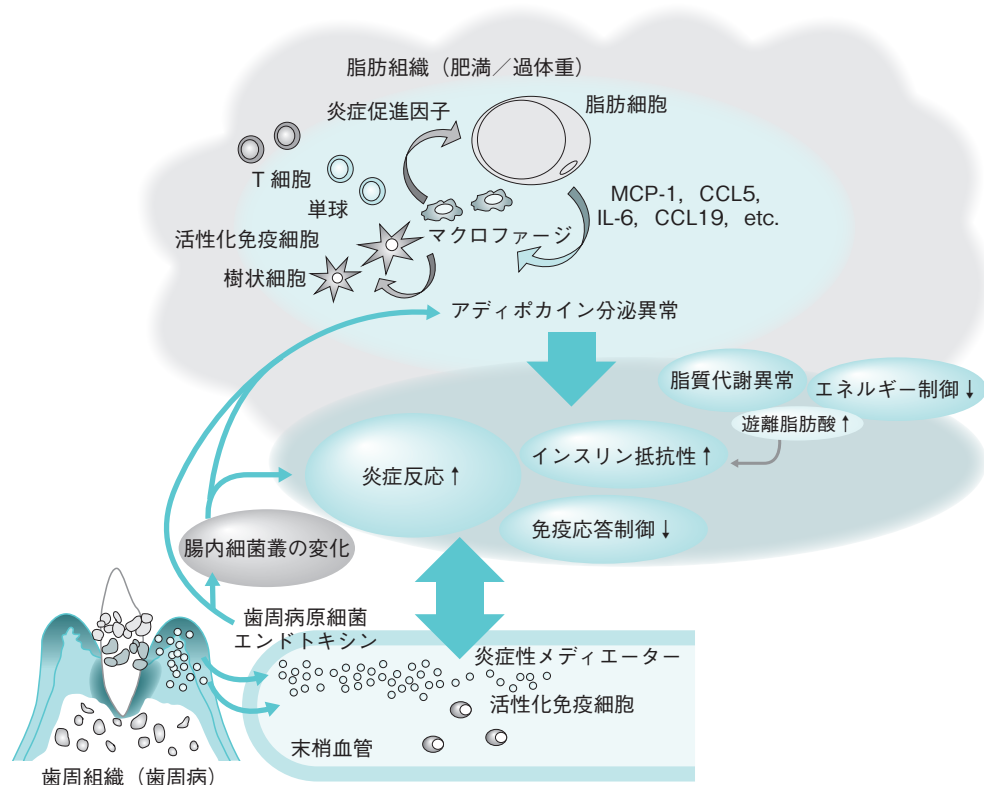


図 歯周病と肥満の関連メカニズム

が出ることや、複数の病原体が関与するヒトの歯周病とは異なる点もあることは認識しておく必要がある。歯周病原細菌の経口あるいは静脈内投与で腸内細菌叢が変化する¹⁹⁾ことを考えると、投与による間接的な影響も大きく関係しているといえる。

低濃度 LPS を静脈内投与した遺伝性および食餌性の肥満マウスでは、対照の肥満でないマウスに比べ血清中の LPS 結合タンパク質、C-C motif ligand (CCL) 5、血清アミロイド A などの濃度が顕著に増大する²⁰⁾。また、高脂肪食は腸内細菌叢を変化させることで、血中 LPS 濃度の増大により脂肪組織などにおける慢性的な炎症を惹起することもわかってきている。低濃度の 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-1, IL-6, CCL5, CCL19 など多くの炎症性サイトカイン、ケモカイン群の著明な遺伝子発現の亢進がみられる^{21, 22)}。CCL19 は樹状細胞、T 細胞の誘引に関与する CC chemokine receptor 7 (CCR7) のリガンドであるが、肥満のヒトでは脂肪組織での CCR7 発現細胞の増大、血中 CCL19 濃度の上昇のほか、脂肪組織 CCL19 発現レベルが BMI、血中の CRP, IL-12, CCL5 などのレベルと正の相関を示すことが報告されている^{23, 24)}。筆者らはマウスでの検証から、現代日本人の欧米型の食事に近い 40% 脂肪食の摂取が脂肪組織 CCL19/CCR7 シグナルの亢進を介し脂質代謝、熱産生の調節不全を誘導し脂肪蓄積を増大させることを見出した。前述したように、日本人に多い軽度肥満では歯周病による炎症が脂肪組織を介して全身に波及するとともに、脂肪組織における CCL19/CCR7 経路を含む免疫細胞応答の活性化を介し、エネルギー制御に影響を及ぼす可能性が考えられる^{25, 26)}。

これらの結果をまとめると、肥満では歯周病のような軽微な炎症が全身性に波及しやすい傾向があり、全身に影響を及ぼすメカニズムには脂肪組織が深く関与している。肥満に伴う炎症はインスリン抵抗性や動脈硬化のリスク要因でもあることを踏まえると、歯周炎症が肥満の脂肪組織を介して、全身性の、特に糖尿病や心血管疾患などに至るような影響を及ぼす

ともいえる。さらにわれわれ歯科医療従事者にとって重要なことは、歯周治療によってその全身性に波及した炎症を減弱しうることが軽度肥満を含む日本人の歯周炎患者において示されている点である。すなわち、歯周病患者に対する適切な歯周治療および歯周管理が、肥満を伴う場合は特に、将来的な健康障害の予防や幅広い疾患の重症化抑制につながるといえる。

参考文献

- 厚生労働省：令和4年国民健康・栄養調査の概要
- Li W, He Y, Zheng Q, Deng X : The causal effect of life course adiposity on periodontitis: A Mendelian randomization study. *J Periodontol*, 94 : 256-262, doi : 10.1002/JPER.21-0632, 2023.
- Suvan J, Harrington Z, Petrie A, Patel K, Darbar U, Donos N, D'Aiuto F : Obesity as predictive factor of periodontal therapy clinical outcomes: A cohort study. *J Clin Periodontol*, 47 : 594-601, doi : 10.1111/jcpe.13261, 2020.
- Nascimento GG, Leite FR, Do LG, Peres KG, Correa MB, Demarco FF, Peres MA : Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 42 : 495-505, doi : 10.1111/jcpe.12417, 2015.
- Tegelberg P, Saxlin T, Tervonen T, Knuuttila M, Jokelainen J, Auvinen J, Ylöstalo P : Association of long-term obesity and weight gain with periodontal pocketing: Results of the northern Finland Birth Cohort 1966 study. *J Clin Periodontol* 48 : 1344-1355, doi : 10.1111/jcpe.13524, 2021.
- Charupinijkul A, Arunyanak S, Rattanasiri S, Vathesatogkit P, Thienpramuk L, Lertpimonchai A : The effect of obesity on periodontitis progression: the 10-year retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 26 : 535-542, doi : 10.1007/s00784-021-04031-2, 2022.
- Saito M, Shimazaki Y, Yoshii S, Takeyama H : Periodontitis and the incidence of metabolic syndrome: An 8-year longitudinal study of an adult Japanese cohort. *J Clin Periodontol*, 51 : 54-62, doi : 10.1111/jcpe.13881, 2024.
- Munenaga Y, 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, doi : 10.1016/j.diabres.2013.01.028, 2013.
- Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, Schoenfeld E, Gelato M, Engebretson SP, Reddy MS, Hyman L : Systemic Inflammatory Biomarkers and Their Association With Periodontal and Diabetes-Related Factors in the Diabetes and Periodontal Therapy Trial, A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*, 87 : 900-913, doi : 10.1902/jop.2016.150727, 2016.
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K : Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 : S237-S248, doi : 10.1002/JPER.17-0733, 2018.
- Khocht A, Paster B, Lenoir L, Irani C, Fraser G : Metabolomic profiles of obesity and subgingival microbiome in periodontally healthy individuals: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 50 : 1455-1466, doi : 10.1111/jcpe.13860, 2023.
- Tran TT, Lee G, Huh YH, Chung KH, Lee SY, Park KH, Kwon SH, Kook MS, Chun JS, Koh JT, Ryu JH : Disruption of cholesterol homeostasis triggers periodontal inflammation and alveolar bone loss. *Exp Mol Med*, 55 : 2553-2563, doi : 10.1038/s12276-023-01122-w, 2023.
- Muluke M, Gold T, Kiefhaber K, Al-Sahli A, Celenti R, Jiang H, Cremers S, Van Dyke T, Schulze-Späte U : Diet-Induced Obesity and Its Differential Impact on Periodontal Bone Loss. *J Dent Res*, 95 : 223-229, doi : 10.1177/0022034515609882, 2016.
- Sato K, Yamazaki K, Kato T, Nakanishi Y, Tsuzuno T, Yokoji-Takeuchi M, Yamada-Hara M, Miura N, Okuda S, Ohno H, Yamazaki K : Obesity-related gut microbiota aggravates alveolar bone destruction in experimental periodontitis through elevation of uric acid. *mBio*, 12 : e0077121, doi : 10.1128/mBio.00771-21, 2021.
- Kwack KH, Maglaras V, Thiagarajan R, Zhang L, Kirkwood KL : Myeloid derived suppressor cells in obesity-associated periodontal disease: A conceptual model. *Periodontol 2000*, 87 : 268-275, doi : 10.1111/prd.12384, 2021.
- Wu Q, Yan L, Wu X, Chen Y, Ye L, Lv Y, Su Y : Experimental periodontitis induced hypoadiponectinemia by IRE1 α -mediated endoplasmic reticulum stress in adipocytes. *BMC Oral Health*, 23 : 1032, doi : 10.1186/s12903-023-03758-6, 2023.

17. Liu Y, Cui B, Zhang P, Xiao S, Duan D, Ding Y : Polymicrobial Infection Induces Adipose Tissue Dysfunction via Gingival Extracellular Vesicles. *J Dent Res*, 103 : 187–196, doi : 10.1177/00220345231211210, 2024.
18. Hatasa M, Ohsugi Y, Katagiri S, Yoshida S, Niimi H, Morita K, Tsuchiya Y, Shimohira T, Sasaki N, Maekawa S, Shiba T, Hirota T, Tohara H, Takahashi H, Nitta H, Iwata T : Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Alters Endocrine Functions in Brown Adipose Tissue. *Front Cell Infect Microbiol*, 10 : 580577, doi : 10.3389/fcimb.2020.580577, 2021.
19. Dong Z, Lv W, Zhang CY, Chen S : Correlation Analysis of Gut Microbiota and Serum Metabolome With *Porphyromonas gingivalis*-Induced Metabolic Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 12 : 858902, doi : 10.3389/fcimb.2022.858902, 2022.
20. 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 : 164–170, doi : 10.1177/1753425910393370, 2012.
21. 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 : 1725–1729, doi : 10.1038/ijo.2008.153, 2008.
22. 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 : 1460–1471, doi : 10.1002/oby.21127, 2015.
23. Hellmann J, Sansbury BE, Holden CR, Tang Y, Wong B, Wysoczynski M, Rodriguez J, Bhatnagar A, Hill BG, Spite M : CCR7 Maintains Nonresolving Lymph Node and Adipose Inflammation in Obesity. *Diabetes*, 65 : 2268–2281, doi : 10.2337/db15-1689, 2016.
24. Kochumon S, Al-Rashed F, Abu-Farha M, Devarajan S, Tuomilehto J, Ahmadcorresponding R : Adipose tissue expression of CCL19 chemokine is positively associated with insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*, 35 : e3087, doi : 10.1002/dmrr.3087, 2019.
25. Hayashi M, Iwashita M, Nishimura Y, Shinjo T, Sano T, Yamashita A, Fukuda T, Sanui T, Asano T, Nishimura F : Adipose-specific C-C motif chemokine ligand (CCL) 19 overexpression drives the mice to both insulin resistance and weight gain. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 1 : e001871, doi : 10.1136/bmjdr-2020-001871, 2021.
26. Iwashita M, Hayashi M, Nishimura Y, Yamashita A : The Link Between Periodontal Inflammation and Obesity. *Curr Oral Health Rep*, 8 : 76–83, doi : 10.1007/s40496-021-00296-4, 2021.

3 歯周炎と動脈硬化性疾患の関連メカニズム

動脈硬化性疾患の病態は動脈壁へのコレステロール沈着とアテローム性プラークの形成により血流が障害されるものであり、心血管系疾患（心筋梗塞・狭心症）や脳血管疾患（脳梗塞・脳卒中）の原因となる¹⁾。動脈硬化性疾患の古典的リスクファクターとして、年齢、性別、喫煙、総コレステロール、HDL コレステロール、収縮期血圧、高血圧治療の有無がある。現在では脂質異常症、糖尿病、肥満に加え、感染症も動脈硬化性疾患の潜在的リスクファクターである^{2, 3)}。細菌感染症である歯周炎と動脈硬化性疾患の関連については、これまで数多く報告されている。そのメカニズムとして、①歯源性菌血症による直接的影響、②各種メディエーターを介した間接的影響が提唱されている⁴⁾（図）。

1 歯源性菌血症による直接的影響

1) 歯周病原細菌の全身循環への流入

歯周炎によって歯周ポケット内の上皮に形成された潰瘍を介して、細菌もしくはその病原因子が血液循環に流入する。ブラッシングや咀嚼が一過性菌血症を引き起こし、歯周治療においても菌血症が発生する⁵⁾。また菌血症リスクは歯周状態と関連しており、歯肉炎患者に比較して歯周炎患者においては菌血症の頻度が高い⁶⁾。血流に入った菌は免疫機構により排除されるが、一部の歯周病原細菌種は単球/マクロファージや樹状細胞などの骨髄系細胞内に侵入した後、排除されことなく遠隔臓器へ達することが示唆される^{7, 8)}。

近年では歯周ポケット以外の移行経路として、腸管を介した全身循環への経路も考えられている。口腔-腸管研究における大規模シーケンス解析から下部消化管から口腔内細菌と共通する菌が多く検出され⁹⁾、動物実験においては嚥下された歯周病原細菌により、腸管バリア機能が低下することが観察されている¹⁰⁾。バリア機能の低下により腸管の透過性が亢進した状態にある leaky gut を介して、口腔内細菌やその病原因子が腸管から漏出し、全身循環に流入することで遠隔臓器に移行することや全身性微小炎症の亢進に作用すると考えられる。実際に、口腔・腸管およびアテローム性動脈硬化病変に含まれる細菌 DNA の高い類

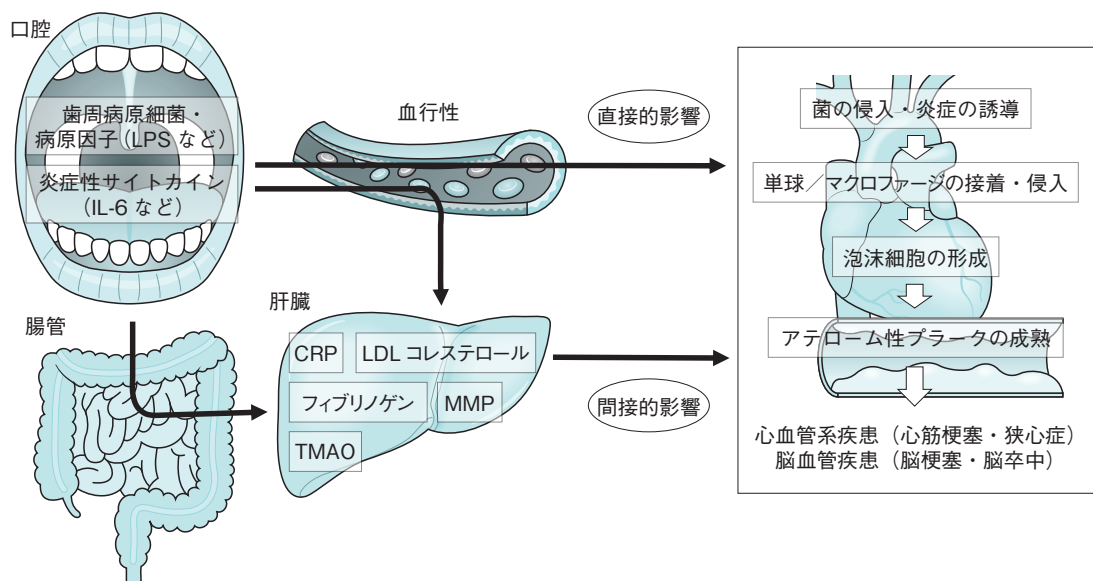


図 歯周炎と動脈硬化性疾患の関連メカニズム

似性も報告されている¹¹⁾。また、アテローム性動脈硬化病変に関連する代謝産物の関与も注目されており、腸内細菌-肝臓代謝にて生成されるトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) は動脈硬化病変部でのマクロファージの泡沫化に関連する。実験的菌周炎モデルマウスにおける TMAO を介したアテローム性動脈硬化病変の促進が確認されており¹²⁾、ヒトでは健常者に比較して菌周炎患者において血清中 TMAO レベルが有意に高いことが報告されている¹³⁾。

2) 菌周病原細菌のアテローム性動脈硬化病変での検出

アテローム性動脈硬化病変における菌周病原細菌の存在については、PCR 法を用いた細菌 DNA の検出により報告されており、健常者と比較して菌周炎患者の病変部における検出頻度が高いことが知られる^{14, 15)}。*Porphyromonas gingivalis* および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* がアテローム性動脈硬化病変に存在することが培養法による検出によって報告されているが^{16, 17)}、その菌が実際に動脈内に定着してアテローム性動脈硬化病変の発症や進行に関与しているかは明らかではない。

3) 菌周病原細菌によるアテローム性動脈硬化病変形成

菌周病原細菌投与によるアテローム性動脈硬化病変の形成は、マウス・ウサギ・ブタなどを用いた動物実験にて多数報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。アテローム性動脈硬化病変の発症・進行にかかわる機序は、コレステロールが貯留した血管内膜においてマクロファージが泡沫細胞となり、アテローム性プラークが成熟化することで血管壁の肥厚・狭窄へと進展する。*P. gingivalis* によるマクロファージの泡沫化に関する報告は多く、炎症性サイトカイン産生、LDL コレステロールや HDL コレステロールの修飾、各種細胞内シグナル伝達経路の活性化などを介した複数のメカニズムが報告される²¹⁾。

2 各種メディエーターを介した間接的影響

慢性炎症性疾患である菌周炎は、菌周病原細菌およびその病原因子を介して免疫細胞や組織構成細胞からさまざまな液性因子を持続的に産生誘導する。それらが菌周組織局所のみならず全身循環に流入することで、遠隔組織における炎症反応・免疫応答を惹起するメディエーターとして間接的に悪影響を及ぼすと考えられる。

1) 炎症性メディエーター

C 反応性タンパク質 (CRP) や炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン (IL)-6 が炎症性メディエーターとして動脈硬化性疾患に関連することが知られ、菌周炎患者では健常者と比較して CRP および IL-6 の血清中レベルが有意に高く、また菌周治療によって低下することが報告されている^{22, 23)}。これらより菌周炎による菌周組織局所における炎症反応が全身的な炎症性メディエーターのレベルに影響を与えることが示唆される。

2) マトリックスメタロプロテアーゼ

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は細胞外マトリックス分解酵素であり、アテローム性プラークの不安定化および破裂に関与する。慢性菌周炎患者では、歯肉炎患者や健常者と比較して、歯肉溝滲出液や唾液、血清中の MMP-8 レベルが高いことが知られる²⁴⁾。また重度菌周炎患者における菌周治療は血清中 MMP-9 レベルを低下させることも報告されている²⁵⁾。

3) フィブリノゲン

血液凝固因子の1つであるフィブリノゲンは血栓形成に関与し、動脈硬化性疾患の独立したリスクファクターとなることが報告されている²⁶⁾。歯周炎患者では健常者と比較し、血液中のフィブリノゲンレベルが有意に高く、歯周炎の臨床パラメーターと相関することが知られる²⁷⁾。また歯周治療により血液中フィブリノゲンレベルが低下することも報告されている²⁸⁾。

4) 脂質メディエーター

血液中の高LDLコレステロール、および低HDLコレステロールは動脈硬化性疾患イベント発症の重要なリスクファクターであり、生活習慣病における脂質異常症として知られる。歯周炎患者群では健常者と比較してHDLコレステロール値が低く、LDLコレステロールが高いことが報告され、歯周治療による血中脂質プロファイルの改善も知られている²⁹⁾。これらは歯周炎が脂質代謝を介して動脈硬化性病変に影響を与えることを示唆する。

両疾患の関連メカニズムの検討においては動物モデルもしくは*in vitro*での研究に頼らざるを得ないことから、ヒト疾患の関連を示すエビデンスレベルとしての評価は高いものではない。2012年の時点で、アメリカ心臓協会は、両疾患の関連におけるシステマティックレビューを発表し、歯周炎による影響に関して十分なエビデンスがないことを報告した³⁰⁾。また現時点で最新となるCochrane Libraryのランダム化比較試験のレビューにおいては、慢性歯周炎患者に歯周治療を行うことによる心血管疾患イベントの抑制効果を示す論文においては研究デザインのバイアスが高く、その信頼度は非常に低いと判定されている³¹⁾。

総じて歯周炎が直接的・間接的に動脈硬化性疾患へ関与することを示唆する報告は増加しており、エビデンスの不十分さから両疾患の関連を否定するものではない。患者の健康リスクを回避するべく適切な歯周治療を行うことが望まれる。歯周治療が心血管疾患のリスクを減少させる可能性については、より高精度で適切な検査方法・指標の開発を検討しながら、より確かな証拠が必要と考えられる。さらに既報の多くは欧米人を対象にしたものであり、遺伝的背景や生活習慣の異なる日本人におけるエビデンスが必要であろう。

歯周炎と動脈硬化性疾患の関連性が指摘されてすでに四半世紀が経過し、さらにエビデンス不足が指摘されてからも10年以上が経過している。これらから動物実験に加え、ヒトを対象とした介入研究についても、長期的な視点で実施していれば何らかの結果は見出せたかもしれない。学会主導などの長期的視野に立った検討が望まれる。

参考文献

1. Tomaselli GF : Prevention of cardiovascular disease and stroke: meeting the challenge. JAMA, 306 : 2147-2148, doi : 10.1001/jama.2011.1668, 2011.
2. Ridker PM : On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. Circulation, 105 : 2-4, doi : 10.1161/circ.105.1.2, 2002.
3. Ross R : Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med, 340 : 115-126, 1999.
4. Tonetti MS, Van Dyke TE; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop : Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol, 40 : S24-S29, doi : 10.1056/NEJM199901143400207, 2013.
5. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N : Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. J Clin Periodontol, 39 : 213-228, doi : 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x, 2012.
6. Balejo RDP, Cortelli JR, Costa FO, Cyrino RM, Aquino DR, Cogo-Müller K, Miranda TB, Moura SP, Cortelli SC : Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. J Appl Oral Sci, 25 : 586-595, doi : 10.1590/1678-7757-2017-0112, 2017.

7. Suwatanapongched P, Surarit R, Srisatjaluk R, Offenbacher S : Translocation of *Porphyromonas gingivalis* infected monocytes and associated cellular responses. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 28 : 192-199, 2010.
8. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, Bear A, Genco CA, Brown DL, Cutler CW : Microbial Carriage State of Peripheral Blood Dendritic cells (DCs) in Chronic Periodontitis Influences DC Differentiation, Atherogenic Potential. *J Immunol*, 189 : 3178-3187, doi : 10.4049/jimmunol.1201053, 2012.
9. Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, Li SS, Costea PI, Voigt AY, Wirbel J, Maistrenko OM, Alves RJ, Bergsten E, de Beaufort C, Sobhani I, Heintz-Buschart A, Sunagawa S, Zeller G, Wilmes P, Bork P : Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife*, 8 : e42693, doi : 10.7554/eLife.42693, 2019.
10. Tsuzuno T, Takahashi N, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, Sulijaya B, Aoki-Nonaka Y, Matsugishi A, Katakura K, Tabeta K, Yamazaki K : Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *J Periodontal Res*, 56 : 275-288, doi : 10.1111/jre.12816, 2021.
11. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F : Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 : 4592-4598, doi : 10.1073/pnas.1011383107, 2011.
12. Xiao L, Huang L, Zhou X, Zhao D, Wang Y, Min H, Song S, Sun W, Gao Q, Hu Q, Xie S : Experimental Periodontitis Deteriorated Atherosclerosis Associated With Trimethylamine N-Oxide Metabolism in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*, 11 : 820535, eCollection 2021, doi : 10.3389/fcimb.2021.820535, 2022.
13. Zhou J, Chen S, Ren J, Zou H, Liu Y, Chen Y, Qiu Y, Zhuang W, Tao J, Yang J : Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients. *J Periodontol*, 93 : 770-779, doi : 10.1002/JPER.21-0159, 2022.
14. Mahendra J, Mahendra L, Felix J, Romanos G : Prevalence of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm and atherosclerotic plaques of patients undergoing coronary revascularization surgery. *J Indian Soc Periodontol*, 17 : 719-724, doi : 10.4103/0972-124X.124476, 2013.
15. Armingohar Z, Jørgensen 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*, 6 : 10.3402/jom.v6.23408, doi : 10.3402/jom.v6.23408, 2014.
16. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn Jr. WA, Progulski-Fox A : Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 : e17-e18, doi : 10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a, 2005.
17. Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S, Demmer RT, Nowygrod R, Elkind MSV, Bush Jr. H, Kozarov E : Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med*, 270 : 273-280, doi : 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x, 2011.
18. Gibson III FC, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA : Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 109 : 2801-2806, doi : 10.1161/01.CIR.0000129769.17895.F0, 2004.
19. Jain A, Batista Jr. EL, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE : Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun*, 71 : 6012-6018, doi : 10.1128/IAI.71.10.6012-6018.2003, 2003.
20. Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, Madianos P, Sotres D, Chang Y, Koch G, Nichols TC : *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 : 1446-1451, doi : 10.1161/01.ATV.0000167525.69400.9c, 2005.
21. Afzoon S, Amiri MA, Mohebbi M, Hamedani S, Farshidfar N : A systematic review of the impact of *Porphyromonas gingivalis* on foam cell formation: Implications for the role of periodontitis in atherosclerosis. *BMC Oral Health*, 23 : 481, doi : 10.1186/s12903-023-03183-9, 2023.
22. 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 Periodontal Res*, 45 : 116-122, doi : 10.1111/j.1600-0765.2009.01209.x, 2010.
23. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D'Aiuto F, Kastelein JP, Loos BG : Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 41 : 70-79, doi : 10.1111/jcpe.12171, 2014.
24. Noack B, Kipping T, Tervahartiala T, Sorsa T, Hoffmann T, Lorenz K : Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *J Periodontal Res*, 52 : 824-831, doi : 10.1111/jre.12450, 2017.
25. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN : Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 36 : 287-294, doi : 10.1111/j.1600-051X.2009.01382.x, 2009.
26. Tabakcı MM, Gerin F, Sunbul M, Toprak C, Durmuş Hİ, Demir S, Arslantaş U, Cersit S, Batgerel U, Kargin R : Relation of Plasma Fibrinogen Level With the Presence, Severity, and Complexity of Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, 23 : 638-644, doi : 10.1177/1076029616629210, 2017.
27. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, Joseph J : Evaluation of C-Reactive Pro-

- tein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. *J Clin Diagn Res*, 11 : ZC41-ZC45, doi : 10.7860/JCDR/2017/23100.9552, 2017.
28. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CMS, Fischer RG : Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*, 40 : 681-687, doi : 10.1111/jcpe.12110, 2013.
 29. Schenkein HA, Loos BG : Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*, Suppl 14 : S51-S69, doi : 10.1111/jcpe.12060, 2013.
 30. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith Jr. SC, Baddour LM, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology : Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease : does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125 : 2520-2544, doi : 10.1161/CIR.0b013e31825719f3, 2012.
 31. Ye Z, Cao Y, Miao C, Liu W, Dong L, Lv Z, Iheozor-Ejiofor Z, Li C : Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 : CD009197, doi : 10.1002/14651858.CD009197.pub5, 2022.

4 歯周病が周産期合併症に与える影響のメカニズム

歯周病では、歯周病原細菌とその病原因子が増加しているだけでなく、それらと宿主細胞との炎症・免疫反応によりさまざまな炎症性物質が産生されている。これらの歯周病原細菌やその病原因子およびさまざまな炎症性物質は、血行性に子宮・胎盤・胎児や他の臓器に伝播し、早産・低出生体重児出産、妊娠高血圧腎症、妊娠性糖尿病などの周産期合併症に影響を及ぼすと考えられている（図）。

1 歯周病が早産・低出生体重児出産に及ぼす影響のメカニズム

早産は妊娠 22 週以降 37 週未満での出産のことをいい、低出生体重とは出生時の新生児の体重が 2,500 g 未満のことをいう。胎児の体重が 2,500 g を超えるのは妊娠 36 週ごろであることが多いため、早産であればあるほど低出生体重児であることが多い。早産・低出生体重児出産の原因には頸管無力症や絨毛羊膜炎などの疾患があり、リスクファクターは、年齢、人種、喫煙などが知られている。しかし、これらの原因やリスクファクターを加味しても原因不明な症例もあることから、リスクファクターの 1 つとして、口腔内からの感染や慢性炎症である歯周病が着目されている。

1) 通常の分娩開始のメカニズム

妊娠は、妊娠黄体でのプロゲステロン産生促進にかかわるヒト絨毛性ゴナドトロピン、胎児の発育・成長にかかわるヒト胎盤性ラクタゲン、妊娠維持・頸管熟化にかかわるエストロゲン・プロゲステロンなど、さまざまなホルモンの働きにより維持されている。通常の妊娠では、妊娠末期になると母胎や胎児の変化により、プロスタグランジン E_2 (PGE_2)、腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、インターロイキン (IL)- 1β などの炎症性サイトカイン、オキシトシンなどのホルモン、タンパク質分解酵素などの産生が上昇し、頸管熟化や子宮収縮が促され、分娩・出産に至ると考えられている。

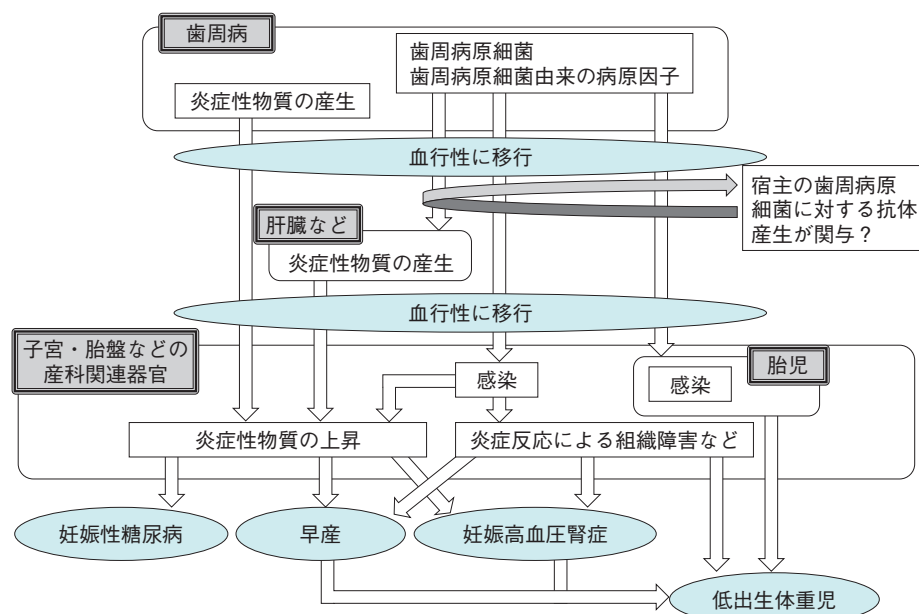


図 歯周病の周産期合併症への影響の想定メカニズム

2) 歯周病が早産・低出生体重児出産に影響を及ぼすメカニズムの研究

(1) 産科関連器官に伝播した歯周病原細菌やその病原因子による影響に関する報告

歯周病が出産に影響するメカニズムとして、歯周病原細菌が血液中に侵入し、産科関連器官に直接伝播することによるものがある。歯周病により歯周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ため¹⁾、歯周病原細菌は血行性に全身に伝播する可能性がある。現在までの報告で、早期破水、早産、切迫早産、絨毛羊膜炎などの妊婦の羊水、胎盤、羊膜などから歯周病原細菌である *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* などが検出されたことが報告されている²⁾。León らは、切迫早産妊婦の羊水から *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* が検出されたことを報告している³⁾。これらの研究結果から、歯周病原細菌が胎盤や羊水、臍帯などに定着し、早産・低出生体重児出産に影響する可能性が示唆されている。

動物を用いた研究では、ウサギに *P. gingivalis* を皮下に接種すると、メス親の肝臓と胎盤、胎仔の肝臓で *P. gingivalis* が検出されたことから、*P. gingivalis* は胎盤を介し胎仔にも感染することが報告され⁴⁾、マウスを用いた同様の研究でも、胎仔発育不全がみられたメス親の胎盤で *P. gingivalis* が検出されたことが報告された⁵⁾。in vitro 研究では、*P. gingivalis* や *P. gingivalis* エンドトキシン (LPS) は栄養膜細胞や絨毛膜由来細胞からの IL-8, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, IL-6 などの炎症性物質の産生を促進することや^{6, 7)}、アポトーシスを誘導すること⁸⁾、*F. nucleatum* LPS は絨毛膜由来細胞において、TLR-2, TLR-4 を介して、IL-6 の産生を上昇させることが報告された⁹⁾。また Lara らは、妊娠マウスへの *P. gingivalis* の細胞外膜小胞の腹腔内投与により、胎盤での解糖系代謝経路の低下と、胎盤の重さと胎児の体重の減少が起こること、in vitro 研究により栄養膜細胞への *P. gingivalis* の細胞外膜小胞による刺激で、解糖系代謝経路の低下や総活性酸素が減少し、組織損傷の修復や免疫反応にかかわる細胞の遊走・浸潤などの機能が大幅に低下したことから、*P. gingivalis* の影響で胎盤の機能不全が起こる可能性を示唆した¹⁰⁾。これらのことから、産科関連器官へ伝播した歯周病原細菌は産科関連組織内でさまざまな反応を引き起こし、早産・低出生体重児出産にかかわる可能性が示唆される。

(2) 歯周病により上昇した炎症性物質の影響に関する報告

歯周病原細菌やその病原因子により歯周病変局所や肝臓で産生される炎症性物質 (IL-1, IL-6, TNF- α , PGE₂ など) は、分娩にかかわる物質と共通しているものが多い。そのため、歯周病の影響による分娩時期前のこれらの物質の血中濃度上昇は、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、早産を誘発する可能性が考えられる。早産の妊婦では口腔内状態が悪化しており血清中の IL-1 β , IL-8 の濃度が高値であったこと¹¹⁾、歯周炎で早産のリスクの高い女性の血清では、歯周炎でなく早産のリスクの低い女性より高いレベルの IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , PGE₂ が検出されたことが報告された¹²⁾。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¹³⁾ もあり、口腔内の感染から惹起された炎症が、羊水中の炎症性物質の上昇に影響し、出産に影響を及ぼす可能性が示されている。

動物を対象とした研究では、マウスに *P. gingivalis* を皮下に接種すると、胎児発育不全がみられたメス親は血清 TNF- α の上昇が起こること⁵⁾、*P. gingivalis* を経口感染した妊娠ラットは、早産と低出生体重児出産を認め、血清 IFN- γ , IL-1 β レベルが大幅に増加することも報告された¹⁴⁾。

(3) 宿主の歯周病原細菌に対する抗体産生の影響

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、正常産婦の歯周病原細菌に対するIgGが早産婦と比較して高く、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て高かったことを報告した¹⁵⁾。同様の結果は2009年の大規模研究の報告¹⁶⁾や、2020年の早産・低出生体重児出産妊婦を対象とした報告でも明らかにされた¹⁷⁾。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場合は、歯周病原細菌の子宮内への移行につながり、周産期合併症に影響を及ぼす可能性が示唆されている。一方、正常産の母親と比較して低出生体重児を出産した母親の血清中の抗*P. gingivalis*抗体は、有意に高かったとの報告もある^{18, 19)}。いまだこの分野の報告数は少ないため、今後の研究に期待したい。

また、自己免疫疾患の1つであり、血栓症や習慣性流産を引き起こすリン脂質抗体症候群(anti-phospholipid antibody syndrome: APS)との関係も報告されている。Yeらは歯周病原細菌の感染によって上昇する抗SIRVYK IgG抗体が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²⁰⁾。

② 歯周病が妊娠高血圧腎症に影響を与えるメカニズム

妊娠高血圧腎症は、妊娠20週以降に発症した高血圧にタンパク尿を伴うものである。血管内皮障害や、血小板や好中球の活性化などによる末梢循環不全により発症すると考えられている。歯周病とアテローム性動脈硬化症との関連に関する研究では、血管内皮障害やそれに続くアテローム形成に歯周病による炎症性物質が関与する可能性²¹⁾が報告されている。このことから、妊婦においても歯周病により上昇する炎症性物質により、妊娠高血圧腎症に影響する可能性が予想される。

現在までに、妊娠高血圧症の妊婦の胎盤から*P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *T. forsythia*, *Treponema denticola*, *A. actinomycetemcomitans*が検出されたと報告されており^{22, 23)}、Tanneeruらは、妊娠高血圧腎症の女性のうち、歯周病である女性は歯周病でない女性と比べ、胎盤での*P. gingivalis*と*T. forsythia*の検出率が有意に高かったことを報告した²³⁾。さらには、妊娠中に高血圧となった妊婦は高血圧でない妊婦と比較し、胎盤でのTRL-2の発現が上昇していたこと、胎盤組織における*T. denticola*と*P. gingivalis*の存在と高血圧との有意な関連が報告された²⁴⁾。さらに、日本では、IgG-Fc受容体の唯一の阻害性受容体であり免疫抑制に働くFcγRIIBの遺伝子多型についての研究で、FcγRIIBの遺伝子多型が歯周病や歯周病原細菌に対するIgGレベルの低下と関連していること²⁵⁾、FcγRIIBの遺伝子多型が妊娠高血圧腎症と関連しており、妊娠高血圧腎症発症女性の歯肉縁下プラーク中の*A. actinomycetemcomitans*レベルが高かったことが報告された²⁶⁾。

また、この分野の動物を用いた研究では、*P. gingivalis*感染ラットは妊娠高血圧腎症の発症が有意に多く、妊娠高血圧腎症のラットの血中のIL-6が有意に上昇していたと報告している²⁷⁾。

③ 歯周病が妊娠性糖尿病に影響を与えるメカニズム

妊娠性糖尿病は妊娠中に発症した糖代謝異常であり、胎盤でのインスリン抵抗性の亢進がその発症のメカニズムの1つと考えられている。歯周病と糖尿病との関連の研究から歯周病による炎症性物質の上昇はインスリン抵抗性を亢進されることが示されている²⁸⁾。

歯周病と妊娠性糖尿病の関連は2006年頃から報告されており、糖代謝異常を有する妊婦の絨毛膜に*F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. forsythia*が検出されたこと²⁹⁾や、妊娠性糖尿病は*T. forsythia*の存在と関連することが報告された³⁰⁾。また、妊娠性糖尿病妊婦は歯周

炎罹患率が高く，歯肉溝滲出液の炎症性物質（IL-1 β ，ICAM-1，MMP-8，MMP-9 など）の上昇や³¹⁾，血液中の酸化ストレス関連物質である活性酸素種の上昇³²⁾が認められることも報告され，歯周病と妊娠性糖尿病をつなぐ因子である可能性が示唆されている。

参考文献

1. Page RC : Pathobiology of periodontal diseases. *Ann Periodontol*, 3 : 108-120, 1998.
2. Ye C, Kapila Y : Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol* 2000, 87 : 276-281, 2021.
3. León R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, Martinez M, Gamonal J : Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol*, 78 : 1249-1255, 2007.
4. Boggess KA, Madianos PN, Preisser JS, Moise Jr. KJ, Offenbacher S : Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*, 192 : 554-557, 2005.
5. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S : *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*, 71 : 5163-5168, 2003.
6. Hayashi C, Gudino CV, Gibson 3rd. FC, Genco CA : Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol*, 25 : 305-316, 2010.
7. 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 Periodontol Res*, 46 : 497-504, 2011.
8. Inaba H, Kuboniwa M, Sugita H, Lamont RJ, Amano A : Identification of signaling pathways mediating cell cycle arrest and apoptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* in human trophoblasts. *Infect Immun*, 80 : 2847-2857, 2012.
9. 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*, 39 : 417-424, 2012.
10. Lara B, Loureiro I, Gliosca L, Castagnola L, Merech F, Gallino L, Calo G, Sassot M, Ramhorst R, Vota D, Leirós CP, Hauk V : *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles shape trophoblast cell metabolism impairing functions associated to adverse pregnancy outcome. *J Cell Physiol*, 238 : 2679-2691, 2023.
11. 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*, 74 : 1764-1770, 2003.
12. Uriza CL, Velosa-Porras J, Roa NS, Lara SMQ, Silva J, Ruiz AJ, Arregoces FME : Periodontal disease, inflammatory cytokines, and PGE2 in pregnant patients at risk of preterm delivery: a pilot study. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 7027683, doi : 10.1155/2018/7027683, eCollection 2018, 2018.
13. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR : Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol*, 2005, 32 : 45-52.
14. Liang S, Ren H, Guo H, Xing W, Liu C, Ji Y, Jiang H, Zhang P, Du M : Periodontal infection with *porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats. *Mol Oral Microbiol*, 33 : 312-321, 2018.
15. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten Jr. RL, Beck JD, Offenbacher S : Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol*, 6 : 175-182, 2001.
16. Ebersole JL, Novak MJ, Michalowicz BS, Hodges JS, Steffen MJ, Ferguson JE, DiAngelis A, Buchanan W, Mitchell DA, Papapanou PN : Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis: relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. *J Periodontol*, 80 : 953-960, 2009.
17. Ye C, Xia Z, Tang J, Khemwong T, Kapila Y, Kuraji R, Huang P, Wu Y, Kobayashi H : Unculturable and culturable periodontal-related bacteria are associated with periodontal inflammation during pregnancy and with preterm low birth weight delivery. *Sci Rep*, 10 : 15807, doi : 10.1038/s41598-020-72807-9, 2020.
18. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E : The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol*, 72 : 1491-1497, 2001.
19. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Kobayashi H, Khemwong T, Nagasawa T, Izumi Y : The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin Oral Investig*, 24 : 4261-4270, 2020.
20. 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 bacteria on threatened preterm labor and preterm birth. *Arch Gynecol Obstet*, 288 : 65-72, 2013.

21. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M : Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol* 2000, 83 : 90-106, 2020.
22. Swati P, Devi KA, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P : Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 285 : 613-619, 2012.
23. Tanneeru S, Mahendra J, Shaik MV : Evaluation of Microflora (Viral and Bacterial) in Subgingival and Placental Samples of Pregnant Women with Preeclampsia with and without Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study. *Int Soc Prev Community Dent*, 10 : 171-176, 2020.
24. Chaparro A, Blanlot C, Ramírez V, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, Bittner M, Navarro M, Illanes SE : Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontal Res*, 48 : 802-809, 2013.
25. Sugita N, Iwanaga R, Kobayashi T, Yoshie H : Association of the FcγRIIB-nt645+25A/G polymorphism with the expression level of the FcγRIIB receptor, the antibody response to Porphyromonas gingivalis and the severity of periodontitis. *J Periodontal Res*, 47 : 105-113, 2012.
26. Wang Y, Sugita N, Kikuchi A, Iwanaga R, Hirano E, Shimada Y, Sasahara J, Tanaka K, Yoshie H : FcγRIIB-nt645+25A/G gene polymorphism and periodontitis in Japanese women with preeclampsia. *Int J Immunogenet*, 39 : 492-500, 2012.
27. Mata K, Nobre AVV, Silva PHF, Oliezer RS, Fernandes C, Amaral J, Ramos J, Del-Arco MCG, Messori MR, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Salvador SL : A new mixed model of periodontitis-induced preeclampsia: A pilot study. *J Periodontal Res*, 56 : 726-734, 2021.
28. Polak D, Sanui T, Nishimura F, Shapira L : Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontol* 2000, 83 : 46-58, 2020.
29. Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Kamitomo M, Tateishi F, Hashiguchi C, Kawamata K, Hatae M, Noguchi K : Detection of Periodontal Pathogens in Chorionic Tissues of Pregnant Women Diagnosed with Threatened Premature Labor and Abnormal Glucose Tolerance. *J Jpn Soc Periodontol*, 59 : 133-143, 2017.
30. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG : Periodontal Pathogens and Gestational Diabetes Mellitus. *J Dent Res*, 87 : 328-333, 2008.
31. Chaparro A, Realini O, Hernández M, Albers D, Weber L, Ramírez V, Param F, Kusanovic JP, Sorsa T, Rice GE, Illanes SE : Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases-8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol*, 92 : 205-215, 2021.
32. Bunpeng N, Boriboonhirunsarn D, Boriboonhirunsarn C, Sawangpanyangkura T, Tansriratanawong K : Association between gestational diabetes mellitus and periodontitis via the effect of reactive oxygen species in peripheral blood cells. *J Periodontol*, 93 : 758-769, 2022.

5 歯周病が関節リウマチ (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 歯周病原細菌感染が関節リウマチ (RA) 病態に影響するメカニズム

これまでにさまざまな臨床研究が行われ、歯周炎と関節リウマチ (RA) の関連について明らかになってきた。2012 年のヨーロッパ歯周病連盟とアメリカ歯周病学会によるワークショップでは疫学的研究から両者には関連性がないと結論づけられた¹⁾。しかし 2017 年以降は、疫学的な関連は重要であると結論づけられ、歯周炎と RA という 2 つの慢性炎症の強い関係を支持する報告が多数ある²⁾。そのメカニズム解明のためにさまざまな *in vitro*, *in vivo* 研究が行われ、報告されている³⁾。

RA の発症には、シトルリン化タンパク質 (citrullinated protein : CP) やカルバミル化タンパク質 (carbamylated protein : CaP) の増加と、これらに対する抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody : ACPA) や抗カルバミル化抗体の産生が重要である。RA の原因は、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⁴⁾。臨床的に 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 つとして歯周炎や歯周病原細菌感染、特に、*Porphyromonas gingivalis* 感染が強い相関を示すことが報告されている⁵⁾。*P. gingivalis* 以外にも、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* が関与しているという報告がある⁶⁻⁸⁾。これらの細菌は、菌体構築成分や酵素が病原因子として働き、RA 発症に影響することがマウスを用いた動物実験によって明らかにされている。そのメカニズムとしては、①病原因子、菌体が血行性に関節組織に移行する、②歯周組織で引き起こされた炎症が血行性に関節組織に影響することが考えられる⁹⁾。特に *P. gingivalis* に関しては、RA 患者の *P. gingivalis* に対する血清抗体価が健常者より高いこと、*P. gingivalis* が特異的に保持しているシトルリン化酵素 (*P. gingivalis* peptidylarginine deiminase : PgPAD) の影響が着目されて、多くの研究が行われている。両経路ともに、歯周組織または関節組織で細菌感染による炎症性サイトカインの増加が影響する可能性、PgPAD によって CP が生成され、免疫応答活性化、ACPA 産生が関与する可能性について報告されている。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〔腫瘍壊死因子 (TNF- α)、インターロイキン (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³⁾。さらに、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された好中球が、DNA や顆粒タンパク質を含む網目状の構造物を放出して細菌を殺菌する neutrophil extracellular traps (NETs) が報告されている¹⁰⁾。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¹¹⁾。近年、腸内細菌叢の変化が RA の発症に影響していることもわかっている。歯周炎が影響しない RA の発症に関与している細菌として、*Prevotella copri* が同定されたが、この細菌が腸内細菌叢に存在しない場合にも、歯周病原細菌の影響で変化した腸内細菌叢が RA 発症に影響していることが報告されている^{12, 13)}。

② 歯周炎モデルマウスを用いた RA 発症への影響の解析

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¹⁴⁾。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、gingipain 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のにに対し、PgPAD では必要がないとの報告もある¹⁵⁾。また、*P. gingivalis* はさまざま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)、エンドトキシン (LPS)、そして 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¹⁶⁾。*A. actinomycetemcomitans* に関しては白血球毒素 (leukotoxin A : LtxA)、*F. nucleatum* に関しては外膜タンパク質成分、*P. intermedia* に関しては PAD を産生しないが ACPA 誘導能が高いことがわかっている⁶⁻⁸⁾。

これらの影響を検討するためにさまざまな動物実験モデルが確立されており、歯周炎モデルにおける細菌の感染方法として、絹糸結紮モデル、細菌を口腔内に塗布するモデルが頻用されている。両者とも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いる¹⁷⁾。また RA モデルマウスとしては、自然発症する SKG マウス、II 型コラーゲンや抗コラーゲン抗体を DBA マウス関節に接種することで関節炎を誘導するモデル (CIA モデル、CAIA モデル)、ヒト TNF- α や HLA-DR トランスジェニックマウスを用いた系が多く報告されている。RA を自然発症する SKG マウスに関しては、坂口らによって確立された T cell の ZAP-70 遺伝子の変異により、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 ACPA の上昇が認められ、よりヒト型 RA に近いモデルとして報告されている。CIA モデルは、軟骨の成分である II 型コラーゲンを免疫することで、さまざまな種のマウスに関節炎を誘導できる^{3, 18)}。

これらの歯周炎モデル、RA モデルマウスを組み合わせることで両者の双方向的な影響が

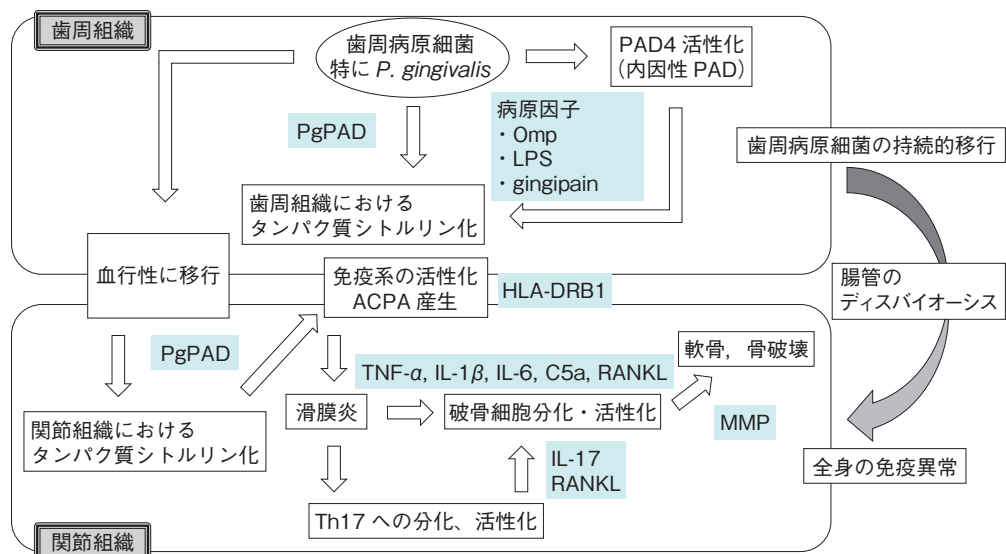


図 関節リウマチ (RA) の病態形成における *P. gingivalis* の影響

PAD : peptidylarginine deiminase, Omp : outer membrane protein, LPS : lipopolysaccharide, ACPA : anti-cyclic citrullinated peptide antibody, TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-1 β : interleukin-1 β , IL-6 : interleukin-6, RANKL : receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, MMP : matrix metalloprotease

明らかになってきている。*P. gingivalis* 感染 SKG マウスを用いた研究では、関節炎誘導単独と比較して、*P. gingivalis* 感染を伴うことで RA 症状が重篤化し、血清中の RA マーカーのリウマトイド因子、ACPA 抗体価、IL-6、そして MMP-3 の上昇が確認されている。また、関節の骨破壊に補体成分 C5a が関与しているという報告や、*P. gingivalis* 感染によって引き起こされた腸管のディスバイオーシスが関節炎の増悪に関与し、PgPAD の欠失が関節炎の重症化を抑制するという報告もある^{13, 19)}。*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* 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、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、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²⁰⁾。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 産生誘導に関与していること、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²¹⁾。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。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. Bartold PM, Lopez-Oliva I : Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. *Periodontol* 2000, 283 : 189-212, 2020.
2. Hussain SB, Botelho J, Machado V, Zehra SA, Mendes JJ, Ciurtin C, Orlandi M, D'Aiuto F : Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 50 : 414-422, 2020.
3. Lopez-Oliva I, Malcolm J, Culshaw S : Periodontitis and rheumatoid arthritis-Global efforts to untangle two complex diseases. *Periodontol* 2000, doi : 10.1111/prd.12530, Feb 27, 2024.
4. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z : Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 45 : 170-179, 2013.
5. Koziel J, Potempa J : Pros and cons of causative association between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Periodontol* 2000, 89 : 83-98, 2022.
6. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F : Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*, 8 : 369ra176, 2016.
7. Schwenzer A, Quirke AM, Marzeda AM, Wong A, Montgomery AB, Sayles HR, Eick S, Gawron K, Chomyszyn-Gajewska M, Lazarz-Bartyl K, Davis S, Potempa J, Kessler BM, Fischer R, Venables PJ, Payne JB, Mikuls TR, Midwood KS : Association of Distinct Fine Specificities of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Elevated Immune Responses to Prevotella intermedia in a Subgroup of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Arthritis Rheumatol*, 69 : 2303-2313, 2017.
8. Schwechheimer C, Kuehn MJ : Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nat Rev Microbiol*, 13 : 605-619, 2015.
9. Konkel JE, O'Boyle C, Krishnan S : Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol*, 10 : 1403, 2019.
10. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A : Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303 : 1532-1535, 2004.
11. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, van Eyk J, Rosen A, Andrade F : Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*, 5 : 209ra150, 2013.
12. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K : Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol*, 68 : 2646-2661, 2016.
13. Hamamoto Y, Ouhara K, Munenaga S, Shoji M, Ozawa T, Hisatsune J, Kado I, Kajiya M, Matsuda S, Kawai T, Mizuno N, Fujita T, Hirata S, Tanimoto K, Nakayama K, Kishi H, Sugiyama E, Kurihara H : Effect of Porphyromonas gingivalis infection on gut dysbiosis and resultant arthritis exacerbation in mouse model. *Arthritis Res*

- Ther, 22 : 249, 2020.
14. Bingham CO 3rd, Moni M : Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol*, 25 : 345-353, 2013.
 15. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ : Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 62 : 2662-2672, 2010.
 16. Nakayama K : Molecular genetics of *Porphyromonas gingivalis*: gingipains and other virulence factors. *Curr Protein Pept Sci*, 4 : 389-395, 2003.
 17. Saadi-Thiers K, Huck O, Simonis P, Tilly P, Fabre JE, Tenenbaum H, Davideau JL : Periodontal and systemic responses in various mice models of experimental periodontitis: respective roles of inflammation duration and *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Periodontol*, 84 : 396-406, 2013.
 18. Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto-Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Kohl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, Mimori T, Sakaguchi S : Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J Exp Med*, 207 : 1135-1143, 2010.
 19. Munenaga S, Ouhara K, Hamamoto Y, Kajiya M, Takeda K, Yamasaki S, Kawai T, Mizuno N, Fujita T, Sugiyama E, Kurihara H : The involvement of C5a in the progression of experimental arthritis with *Porphyromonas gingivalis* infection in SKG mice. *Arthritis Res Ther*, 20 : 247, 2018.
 20. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM : Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol*, 38 : 532-541, 2011.
 21. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, van de Loo FA, Pruijn GJ, Marijnissen RJ, Walgreen B, Helsen MM, van den Bersselaar LA, de Molon RS, Avila Campos MJ, Cunha FQ, Cirelli JA, van den Berg WB : Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. *J Immunol*, 192 : 4103-4111, 2014.

6 歯周病と慢性腎臓病（CKD）の関連—想定されるメカニズム—

近年、歯周病と慢性腎臓病（CKD）の関連は数多く報告されている。CKDは脳・心血管障害などのリスクが高まるだけでなく、進行して末期腎不全となると人工透析などの腎代替療法が必要となり、生活の質（QoL）の著しい低下をきたす。また、医療経済的に大きな負担となるため、CKDの予防は社会的な課題となっている。

歯周病とCKDは加齢、喫煙、肥満、糖尿病などの共通のリスクファクターをもつ。特に糖尿病は、その合併症である糖尿病性腎症が人工透析導入の最も主要な原因であり、歯周病とCKD両者と非常に関連が深い。したがって、CKDと歯周病には糖尿病の影響を介した相互作用が少なからず存在すると考えられている。その他に歯周病がCKDに、もしくはCKDが歯周病にそれぞれ直接影響を与えるメカニズムが想定されている（図）。しかし、それらメカニズムを示すエビデンスはいまだ十分ではなく、今後の詳細な検討が待たれる段階ではある。本項では現在想定されている歯周病とCKDの関連メカニズムについて概説する。

1 歯周病がCKDの発症、進展、予後に影響を与えるメカニズム

歯周病がCKDの発症、進展に影響を与える経路として、歯周組織中の歯周病原細菌やエンドトキシン（LPS）が血行性に移行し遠隔臓器で炎症を引き起こすこと¹⁾や、歯周炎によりインターロイキン（IL）-1, 6, 8, 腫瘍壊死因子（TNF）- α などの炎症性サイトカインなどの成長因子の発現が上昇することがあげられる。炎症性サイトカインは細胞間接着分子（ICAM）-1や血管細胞接着分子（VCAM）-1, E-セレクトリンなどの内皮接着分子、単球走化性タンパク質（MCP）-1などのケモカインの発現を亢進し、血管透過性の亢進や血管壁障害を引き起こし、糸球体透過性に影響を与える^{2, 3)}。さらに、これらサイトカインは炎症反応性の腎組織の線維化を促進する⁴⁾。このように、歯周病に起因する炎症が腎組織の血管内皮機能障害や線維化へとつながり、腎機能の悪化をもたらすと考えられている^{4, 5)}。また歯周炎は全身の酸化ストレスレベルを亢進させることが知られているが⁶⁾、酸化ストレスの亢進は血管内皮に障害を引き起こし、特に糖尿病性腎症の進行に大きく関与していることが明らかに⁷⁾。

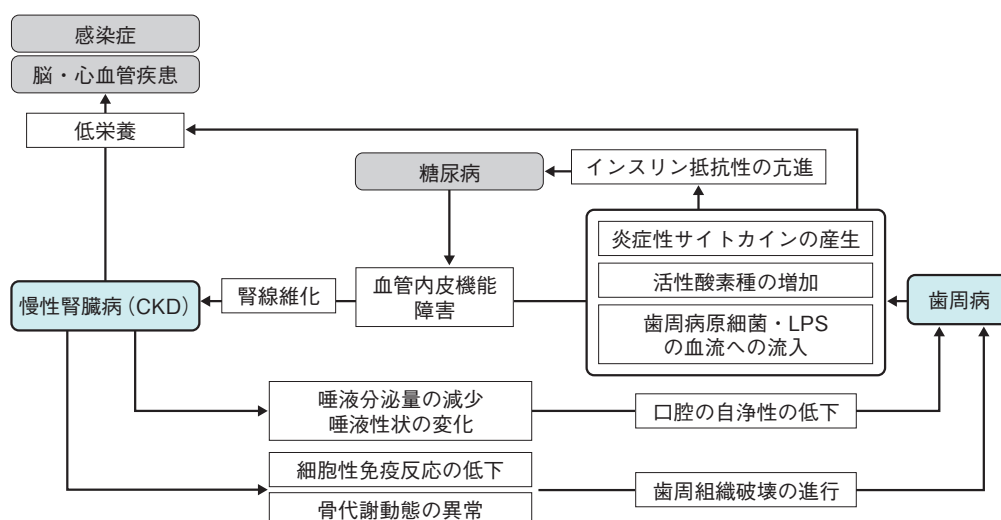


図 歯周病と慢性腎臓病（CKD）の相互関係

コホート研究の結果から、歯周炎はCKDをもつ患者の生命予後に影響を与える可能性も示唆されている。人工透析を受けている末期腎不全の患者を対象としたコホート研究から、中等度から重度歯周炎をもつ患者は軽度歯周炎もしくは歯周炎のない患者と比較して有意に死亡率が高いことが示されている^{8, 9)}。日本における研究からも、歯周炎をもつ人工透析患者では歯周炎のない患者と比較して、肺炎による死亡率が有意に高いこと¹⁰⁾や、口腔衛生不良は人工透析を受けている患者の死亡に対する有意なリスクファクターとなること¹¹⁾が報告されている。

CKDをもつ患者の生命予後に影響を与える病態の1つとして、炎症による異化亢進により引き起こされる低栄養状態（protein-energy wasting：PEW）があげられる。CKDを有する患者のうち、PEWを併発している患者では脳心血管イベントや感染症の発症率が高いことが知られており、近年、歯周炎がこのPEWに影響を与えている可能性が示唆されている¹²⁾。特に末期腎不全に至った患者では持続性の慢性炎症が高率に認められ、慢性炎症とPEWを併発していると動脈硬化性疾患を発症しやすいことが知られており、この病態をmalnutrition inflammation atherosclerosis（MIA）症候群とよぶ¹³⁾。末期腎不全のため人工透析を行っている患者を対象とした横断的研究から、歯周炎は人工透析患者の炎症状態および栄養不良に関与し、MIA症候群を増悪させる可能性が示唆されている¹⁴⁾。つまり、歯周炎による炎症はPEWやMIA症候群増悪のリスクファクターとなり、CKDを有する患者の予後に影響を与えている可能性がある。

2 CKDが歯周病の発症や進展に影響を与えるメカニズム

CKDが歯周病の発症や進展に影響を与えることを示すエビデンスはまだ十分ではないものの^{15, 16)}、いくつかの基礎および臨床研究から歯周病とCKDは相互に影響を与える可能性が議論されてきている¹⁷⁻¹⁹⁾。両者は共通のリスクファクターをもつだけでなく、CKDを有する患者におけるいくつかの要因が歯周病の進展に影響を与える可能性がある。

CKDを有する患者では唾液分泌量が減るため^{20, 21)}、口腔内の自浄作用が減少することで歯周病のリスクとなる。また、CKDを有する患者は尿毒症を呈しやすく、歯肉溝滲出液中の尿素濃度が上がり、唾液中のpHが上昇する^{22, 23)}。pHが高い環境では*Porphyromonas gingivalis*などの歯周病原細菌が生育しやすいため、歯周病の進行に関与する可能性がある²⁴⁾。さらに、CKDを有する患者では、好中球の活性上昇²⁵⁾、酸化ストレスの増加、免疫細胞の障害、サイトカイン放出の調節障害²⁶⁻²⁸⁾、およびバリア免疫の欠陥²⁹⁾などにより免疫系に異常をきたす。CKDを有する患者ではこのような免疫抑制によって、歯周組織における細菌感染への抵抗力が低下しており、歯周病が発症、進展しやすい可能性がある。

また、CKDを有する患者では骨代謝動態にも異常をきたす（chronic kidney disease-mineral and bone disorder：CKD-MBD）ことが知られている³⁰⁾。腎機能障害により、ビタミンDの代謝に異常をきたすことで副甲状腺ホルモンや線維芽細胞成長因子（FGF）-23がかかわる骨の恒常性維持が障害され、骨の形成と吸収がともに亢進する高回転型の骨疾患を引き起こす³¹⁾。in vivo研究から、CKDに伴う副甲状腺ホルモンの上昇が、歯周炎による歯槽骨吸収に関与することが示唆されており³²⁾、CKD-MBDは歯周病の進展に関与する可能性がある。

一方で、CKDをもつ患者とそうでない患者では口腔衛生や歯科通院などの健康行動に違いがある可能性が指摘されている。CKDをもつ患者ではデンタルフロスなどの清掃補助器具の使用が低く、1日のブラッシング回数が少なく、口腔衛生状態が悪いことが報告されている^{33, 34)}。またCKDを有する患者は、経済的・心理的な要因、時間的な制約から、歯科医院への受診が少ない傾向が知られている³⁵⁻³⁹⁾。これらの健康行動の違いが、CKDを有する患者における歯周炎の発症、進展に影響を与えている可能性がある。

参考文献

- Hajishengallis G : Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15 : 30-44, 2015.
- Okada H, Murakami S : Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 9 : 248-266, 1998.
- Gimbrone MA Jr., García-Cardena G : Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 118 : 620-636, 2016.
- Gewin L, Zent R, Pozzi A : Progression of chronic kidney disease: too much cellular talk causes damage. *Kidney Int*, 91 : 552-560, 2017.
- Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Mohamed-Ali V, Lowe GD, Shore AC : Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int*, 63 : 624-633, 2003.
- Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC : Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000, 84 : 45-68, 2020.
- Arora MK, Singh UK : Oxidative stress: meeting multiple targets in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Curr Drug Targets*, 15 : 531-538, 2014.
- Chen LP, Chiang CK, Peng YS, Hsu SP, Lin CY, Lai CF, Hung KY : Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 57 : 276-282, 2011.
- Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA, Falk RJ : Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 75 : 746-751, 2009.
- Iwasaki M, Taylor GW, Awano S, Yoshida A, Kataoka S, Ansai T, Nakamura H : Periodontal disease and pneumonia mortality in haemodialysis patients: A 7-year cohort study. *J Clin Periodontol*, 45 : 38-45, 2018.
- Mizutani K, Mikami R, Gohda T, Gotoh H, Aoyama N, Matsuura T, Kido D, Takeda K, Izumi Y, Sasaki Y, Iwata T : Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study. *Sci Rep*, 10 : 21872, doi : 10.1038/s41598-020-78724-1, 2020.
- Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, Obata Y, Mitsunari K, Matsuo T, Ohb K, Mukae H, Yoshimura A, Nishino T, Sakai H : Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci*, 20 : 3413, doi : 10.3390/ijms20143413, 2019.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T : Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 55 : 1899-1911, 1999.
- Mikami R, Mizutani K, Gohda T, Matsuyama Y, Gotoh H, Nakagawa K, Takemura S, Aoyama N, Matsuura T, Kido D, Takeda K, Saito N, Izumi Y, Iwata T : Malnutrition- inflammation- atherosclerosis (MIA) syndrome associates with periodontitis in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Sci Rep*, 13 : 11805, doi : 10.1038/s41598-023-38959-0, 2023.
- Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM : Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 24 : 202-212, 2019.
- Serni L, Caroti L, Barbato L, Nieri M, Serni S, Cirami CL, Cairo F : Association between chronic kidney disease and periodontitis. A systematic review and metanalysis. *Oral Dis*, 29 : 40-50, 2023.
- Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azuma N, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K : Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 20 : 2497-2503, 2005.
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B : Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 : 1526-1533, 2008.
- Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD : Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. *Blood Purif*, 25 : 125-132, 2007.
- Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, Penumarty S : Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*, 19 : 297-301, 2015.
- Teratani G, Awano S, Soh I, Yoshida A, Kinoshita N, Hamasaki T, Takata Y, Sonoki K, Nakamura H, Ansai T : Oral health in patients on haemodialysis for diabetic nephropathy and chronic glomerulonephritis. *Clin Oral Invest*, 17 : 483-489, 2013.
- Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araújo L, Diz P : Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol*, 53 : 528-532, 2008.
- Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M : Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Arch Oral Biol*, 102 : 205-211, 2019.
- Marsh PD : Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading)*, 149 (Pt 2) : 279-294, 2003.

25. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E : The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant*, 18 : 2067–2073, 2003.
26. Su H, Lei CT, Zhang C : Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*, 8 : 405, doi : 10.3389/fimmu.2017.00405, 2017.
27. Yong K, Ooi EM, Dogra G, Mannion M, Boudville N, Chan D, Lim EM, Lim WH : Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine*, 64 : 39–42, doi: 10.1016/j.cyt.2013.05.023, Epub 2013 Jun 15, 2013.
28. Bandach I, Segev Y, Landau D : Experimental modulation of Interleukin 1 shows its key role in chronic kidney disease progression and anemia. *Sci Rep*, 11 : 6288, doi : 10.1038/s41598-021-85778-2, 2021.
29. Yang J, Lim SY, Ko YS, Lee HY, Oh SW, Kim MG, Cho WY, Jo SK : Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 34 : 419–428, 2019.
30. Damasiewicz MJ, Nickolas TL : Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. *JBMR Plus*, 2 : 309–322, doi: 10.1002/jbm4.10117, 2018.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) . *Kidney Int Suppl*, 7 : 1–59, doi : 10.1016/j.kisu.2017.04.001.Epub 2017, Jun 21, 2017.
32. Allen MR, Chen NX, Gattone VH 2nd, Moe SM : Adverse mandibular bone effects associated with kidney disease are only partially corrected with bisphosphonate and/or calcium treatment. *Am J Nephrol*, 38 : 458–464, 2013.
33. Palmer SC, Ruospo M, Wong G, Craig JC, Petruzzi M, De Benedittis M, Ford P, Johnson DW, Tonelli M, Natale P, Saglimbene V, Pellegrini F, Celia E, Gelfman R, Leal MR, Torok M, Stroumza P, Frantzen L, Bednarek-Skublewska A, Dulawa J, Del Castillo D, Bernat AG, Hegbrant J, Wollheim C, Schon S, Gargano L, Bots CP, Strippoli GFM; ORALD Investigators : Patterns of oral disease in adults with chronic kidney disease treated with hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 31 : 1647–1653, 2016.
34. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, Tonelli M, Petruzzi M, De Benedittis M, Strippoli GFM : Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*, 29 : 364–375, 2014.
35. Grubbs V, Plantinga LC, Tuot DS, Powe NR : Chronic kidney disease and use of dental services in a United States public healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*, 13 : 16, doi : 10.1186/1471-2369-13-16, 2012.
36. Huang RY, Lin YF, Kao SY, Shieh YS, Chen JS : Dental restorative treatment expenditure and resource utilization in patients with chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *J Dent Sci*, 12 : 275–282, 2017.
37. Pakpour AH, Kumar S, Fridlund B, Zimmer S : A case-control study on oral health-related quality of life in kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Clin Oral Investig*, 19 : 1235–1243, 2015.
38. Schmalz G, Dietl M, Vasko R, Müller GA, Rothermund L, Keller F, Ziebolz D, Rasche FM : Dialysis vintage time has the strongest correlation to psychosocial pattern of oral health-related quality of life – a multicentre cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23 : e698–e706, 2018.
39. Yoshioka M, Shirayama Y, Imoto I, Hinode D, Yanagisawa S, Takeuchi Y, Bando T, Yokota N : Factors associated with regular dental visits among hemodialysis patients. *World J Nephrol*, 5 : 455–460, 2016.

7 歯周病が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の病態に 関与するメカニズム

歯周病が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）に及ぼす悪影響について、近年では活発な議論がなされるようになった¹⁾。NAFLDは世界で最も有病率の高い慢性肝疾患であり、一部は進行型の非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に移行する。歯周病とNAFLDの関係についてのエビデンスは時代とともに変化しており、1990年代には、歯周病と慢性肝炎・肝硬変との双方向の関連性が初めて示唆された^{2, 3)}。その後、2000年代に入り、動物実験を中心とする基礎研究から、歯周炎由来の全身性炎症と酸化ストレスがNAFLDの病態に影響する可能性が浮上した⁴⁾。そして2010年代初頭には、NAFLDのリスクファクターとして歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* が注目され、その病原性についてさまざまな研究が報告されてきた⁵⁻⁷⁾。これに関連し、口腔と肝臓をつなぐもう1つの経路である腸肝軸と腸内ディスバイオーシス（細菌叢の乱れ）の概念が提案された⁸⁾。さらに2010年代の後半以降には、疫学・臨床研究の増加とともに、システマティックレビューやメタアナリシス^{9, 10)}によってこれらの関連性が強化されている。

1 NAFLDの病態と発症メカニズム

NAFLDは、組織診あるいは画像検査で脂肪肝を認めるが明らかな飲酒歴がなく、ウイルス性肝炎や薬物性肝障害など他の肝疾患が除外される病態と定義される¹¹⁾。NAFLDの大部分は予後良好な単純性脂肪肝（NAFL）だが、10～20%は進行型であるNASHへと移行する¹²⁾。NASHは、脂肪沈着に加えて、炎症性細胞浸潤、肝細胞風船様変性、進行性の線維化などの組織学的所見によって特徴づけられ、その一部はさらに肝硬変や肝細胞がんのような終末期肝疾患に進行する。

NAFLD/NASHの病態形成は、エネルギー代謝、宿主免疫システム、腸内細菌、遺伝的素因など複数因子が相互に関与している。そのメカニズムは、Dayら¹³⁾が提唱した「two-hit理論」に基づいており、まずfirst-hitとして、座りがちなライフスタイルや高脂肪食、肥満、インスリン抵抗性が脂肪肝を誘発し、これはさらなる刺激に対して肝臓を感作させる。続いて、炎症性サイトカイン、腸内細菌由来成分、酸化ストレス、過酸化脂質などの肝障害因子がsecond-hitとして作用することで、脂肪肝に炎症や線維化が生じると推定されてきた。しかし、two-hit理論のみでNAFLDの分子・代謝的变化を説明するには不十分であり、現在では「multiple parallel hits仮説」が広く支持されている。この理論は、遺伝的要因と環境的要因の相互作用や、脂肪組織、膵臓、腸そして肝臓などの異なる臓器と組織間のクロストーク変化により、広範囲の代謝機能障害が並行してNAFLD/NASHに関与する可能性を提起している¹⁴⁾。

2 歯周炎がNAFLDの病態に影響を及ぼす経路とメカニズム

歯周組織と肝臓をつなぐメカニズムを説明するうえで、体循環と門脈系からの血液供給を二重で受容する肝臓独特の解剖学的特徴に基づいて、以下の2つの経路が提案されている（図）。

1) 歯周ポケット内の微小潰瘍、体循環、肝動脈系

1つ目は、歯周組織を介した免疫原性因子や歯周病原細菌の血行性拡散である。病的な歯周組織においては、ポケット内上皮の透過性と微小潰瘍の増加によって、炎症性物質や微生物

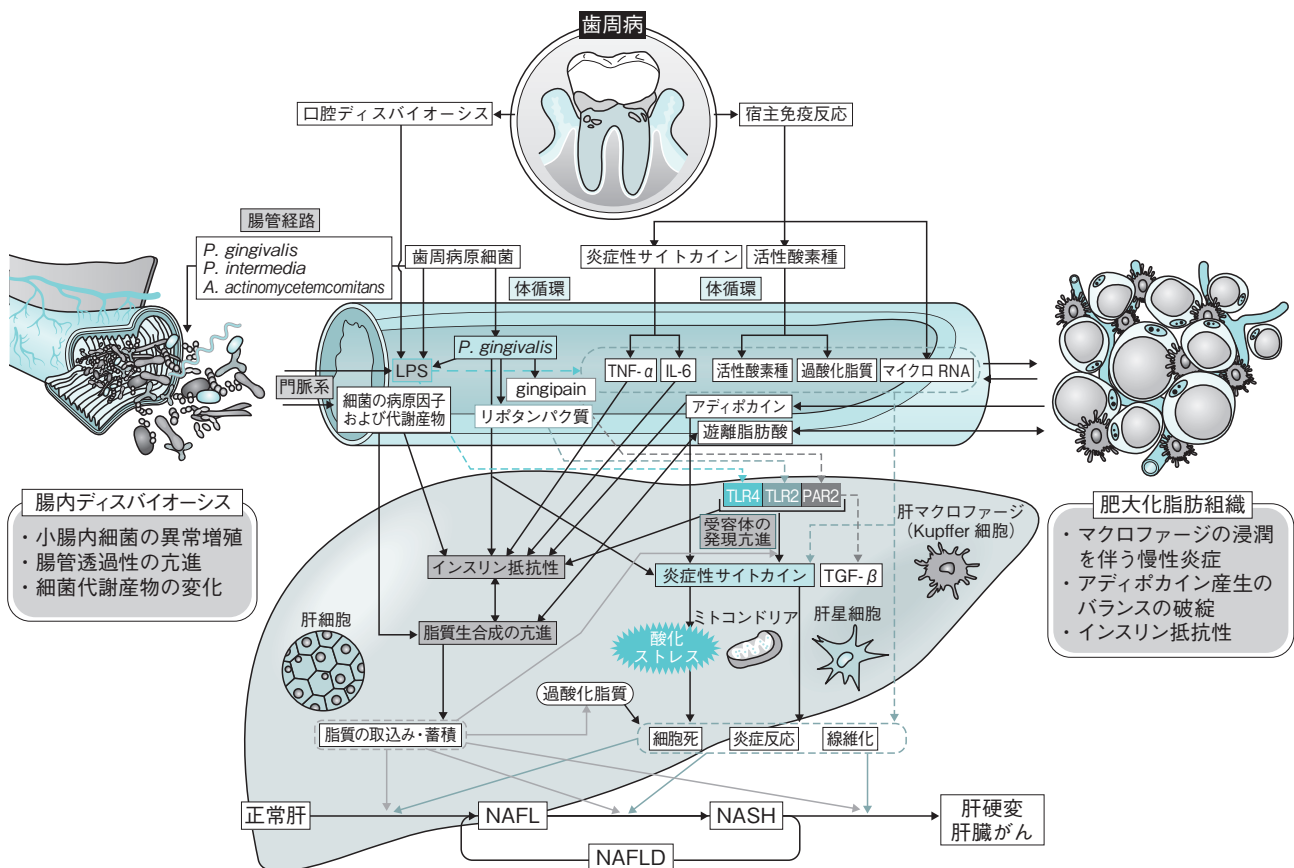


図 歯周病がNAFLD/NASHを増悪させる推定メカニズム (文献¹⁾ 改変)

TNF- α : tumor necrosis factor alpha, IL-6 : interleukin 6, TLR : toll-like receptors, PAR2 : protease activated receptor 2, TGF- β : transforming growth factor beta

物の血管内侵入が容易となり、体循環により全身へ拡散する。疫学研究では、炎症性サイトカインによる活性化で肝細胞から分泌されるC反応性タンパク質(CRP)の血中濃度の増加が、歯周炎とNAFLDの共通修飾因子であることが報告されている^{15, 16)}。歯周炎を惹起した動物モデルにおいては、CRPに加えて、血中の炎症性サイトカインや酸化ストレス物質の増加を伴うNAFLDの進行が確認された^{4, 7, 17)}。

複数の研究で、*Porphyromonas gingivalis*が肝組織へ直接的に影響を及ぼすことを説明する分子生物学的メカニズムを明らかにしている。Furushoら⁶⁾の横断的研究は、NASH患者の肝臓生検標本の52.5%で*P. gingivalis*が検出され、陽性患者では、陰性患者と比べて有意に高い線維化スコアを示した。この肝線維化は、*P. gingivalis*がTGF- β 1/Smad/ERKシグナル伝達を介して肝星細胞を活性化することで誘発される可能性がある¹⁸⁾。また、*P. gingivalis*は肝細胞内部に移行して、IRS-1、セリン/スレオニンキナーゼAktおよびGSK-3 β のインスリン誘導性リン酸化を妨害し¹⁹⁾、FoxO1のリン酸化と肝細胞内移行を減衰させ²⁰⁾、グリコーゲン合成を抑制する。さらに、*P. gingivalis*が有するgingipainは、菌体外膜の媒介によって肝組織に移送され、Akt/GSK-3 β シグナル伝達の抑制を通じて、肝インスリン応答におけるグリコーゲン合成の減弱と高血糖維持に関与する²¹⁾。

グラム陰性菌のエンドトキシン(LPS)もNAFLDの病態に強く関与する。脂肪肝では、肝マクロファージであるKupffer細胞の増加とレプチン/STAT3シグナルを通じたCD14の発現亢進によって、TLR4/MD2複合体を介する微量LPSに対する感受性が高まる²²⁾。また、脂肪肝はTLR4のみならずTLR2発現を亢進し、*P. gingivalis* LPS分子に取り込まれ

たりボタンパク質がTLR2を介して、肝細胞のインフラマソームと炎症性サイトカインの活性化を引き起こすことが示唆されている⁶⁾。Fujitaら²³⁾は、放射性同位元素で標識した*P. gingivalis* LPSを高脂肪食誘導肥満ラットの口腔粘膜下に投与したところ、LPSの大半が腎臓や脳、脾臓などの他臓器と比べて、肝臓内に蓄積することを明らかにした。興味深いことに、脂肪肝では正常肝と比べて、*P. gingivalis* LPSの蓄積量の増加と蓄積時間の延長を認め、さらにLPS代謝速度が遅延していた。

2) 口腔内細菌により誘発される腸内ディスバイオーシスと腸肝循環

腸内ディスバイオーシスはNAFLD/NASHの病態に密接に関与しており、歯周病と肝疾患の関係を説明する2つ目の経路として、胃腸管経由による口腔内細菌の移送が支持されている。肝臓は門脈系からなる腸肝循環を通じて、LPSやエタノール、揮発性有機化合物など腸管壁から吸収されたさまざまな物質に常に曝露されている。腸内ディスバイオーシスは、さらに腸管壁のタイトジャンクションを障害することで腸管透過性を亢進させ、これらの肝毒素や腸内細菌の肝臓への移行を促進する。

胃酸の過酷な酸性環境にかかわらず、口腔内細菌叢は腸内細菌の内因性リザーバーとなりうる²⁴⁾。Lourençoら²⁵⁾の研究によれば、歯周病患者はFirmicutes/Bacteroidetes門の比率の増加と、低多様性の腸内細菌叢を有する。重度歯周炎患者の糞便では、Bacteroidetes門とActinomyces門の存在量が低く、Firmicutes門で濃縮度が高かった²⁶⁾。Baoら²⁷⁾は、重度歯周炎患者の唾液細菌叢をマウスに移植すると、腸内のPorphyromonadaceae科とFusobacterium科の割合が増加し、腸組織中の炎症性サイトカイン値の上昇と腸管バリア機能の低下が生じることを報告した。

多くの動物実験で、歯周病原細菌の経口投与が、腸内代謝産物の変化やインスリン抵抗性、肝脂肪沈着を誘導することが報告されている。*P. gingivalis*が誘発した腸内ディスバイオーシスは、腸管バリアに関連するE-カドヘリン、オクルーディン、ZO-1などのタンパク質発現を抑制し、血清中のLPS量を増加させた^{8, 28, 29)}。Yamazakiら²⁹⁾は、高脂肪食摂餌マウスにおいて、*P. gingivalis*または*Prevotella intermedia*を単独で経口投与すると、腸内細菌叢の組成と血中メタボロームが変化し、肝臓のトランスクリプトーム発現がNAFLD発症型にシフトすることを明らかにした。*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*もまた、マウスの腸内細菌叢と糖代謝を変化させることによりNAFLD進行に関与する可能性があり、この所見は、NAFLD患者において抗*A. actinomycetemcomitans*抗体が内臓脂肪面積、インスリン抵抗性、血清AST値と正の相関を示したことも一致した³⁰⁾。

こうしたエビデンスを背景に、口腔内および腸内の細菌叢をNAFLD治療の標的とすることへの関心が近年高まっており、従来の歯周治療³¹⁾に加えて、プロバイオティクス（人体に有益な生菌）などを投与するマイクロバイオーム標的療法が提案されている³²⁾。Kurajiら³³⁾の研究では、レッドコンプレックス細菌と*Fusobacterium nucleatum*を複合投与した多菌感染歯周病モデルマウスにおいて、腸内細菌叢の顕著な変化を伴って、腸組織の炎症、細菌への肝曝露の増加、および肝臓における空胞変性と過酸化脂質の沈着を認めた。この疾患モデルに、さらに*Lactococcus lactis*が産生する抗菌ペプチドであるナイシンを投与すると、腸内ディスバイオーシスは固有の細菌叢へと遷移し、小腸と肝臓に生じた病的変化を予防した。こうしたNAFLDの病態進行と改善には、肝臓におけるミトコンドリア代謝異常、酸化リン酸化、金属／鉄結合に関連する遺伝子発現の影響が示唆された。

③ メタボリックシンドロームを軸とした歯周病と NAFLD の関係

NAFLD は、肥満やインスリン抵抗性、心血管疾患と密接に関連しているため、メタボリックシンドロームの肝臓表現型とみなされている¹²⁾。歯周病もまた、エネルギー恒常性を攪乱し、糖尿病や脂質異常症などさまざまな代謝障害を増悪させることで知られ、この事実は NAFLD と歯周病との密接なつながりを考えるうえできわめて重要である。いくつかの *in vivo* 研究は、健康動物における歯周炎や歯周病原細菌の感染が、血中の炎症性サイトカインや総コレステロール、トリグリセリド、酸化ストレスの増加を通じて、肝臓の糖・脂質代謝を変化させ、軽度の脂肪肝炎を引き起こすことを報告している^{8, 34, 35)}。さらに、肥満や糖尿病の代謝疾患モデル動物では、これらの肝代謝障害の増悪により、NAFLD の進行が加速する^{19, 36-38)}。こうした肝臓内の代謝変化は、ミトコンドリアの肥大化や粗面小胞体の構造変化を伴い、肝細胞内の脂肪滴を増加させる³⁹⁾。

なお、2023 年 6 月、NAFLD/NASH に代わる新しい用語として、metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)/metabolic steatohepatitis (MASH) が提唱された⁴⁰⁾。名称変更の主な理由としては、従来の用語に含まれる「alcoholic」や「fatty」が差別的印象を与えることであったが、同時に MASLD の診断基準には、5つの心血管代謝リスクファクター（過体重、高血圧、高コレステロール血症、喫煙習慣、糖尿病）のうち少なくとも1つを含むことと定義された。したがって、MASLD は単なる名称変更ではなく、代謝調節不全を伴う脂肪性肝疾患として、従来の NAFLD と代謝疾患の双方向性の結びつきをより強固にするものといえる。日本でも日本消化器学会と日本肝臓学会が共同で、これらの病名変更と分類法に賛同する声明を発しており、さらに 2024 年 8 月には、日本語病名が MASLD：代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、および MASH：代謝機能障害関連脂肪肝炎にそれぞれ決定されている。

参考文献

1. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y : Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol* 2000, 87 : 204-240, 2021.
2. Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, Ferenci P : Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis—role of etiology of liver disease. *J Hepatol*, 22 : 576-582, 1995.
3. Anand AC, Pardal PK, Sachdev VP : DENTAL CARIES AND PERIODONTAL DISORDERS IN CHRONIC LIVER DISEASE. *Med J Armed Forces India*, 57 : 26-30, 2001.
4. 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*, 78 : 1999-2006, 2007.
5. 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*, 12 : 16, doi : 10.1186/1471-230X-12-16, 2012.
6. 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*, 48 : 1259-1270, 2013.
7. Kuraji R, Ito H, Fujita M, Ishiguro H, Hashimoto S, Numabe Y : *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Clin Exp Dent Res*, 2 : 216-225, 2016.
8. 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.
9. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Harnois DM, Pungpapong S, Ungprasert P : The Association between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*, 29 : 211-217, 2020.
10. Wu L, Shi R, Bai H, Wang X, Wei J, Liu C, Wu Y : *Porphyromonas gingivalis* Induces Increases in Branched-

- Chain Amino Acid Levels and Exacerbates Liver Injury Through livh/livk. *Front Cell Infect Microbiol*, 12 : 776996, doi : 10.3389/fcimb.2022.776996, 2022.
11. Younossi ZM : Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl*, 24 : 166–170, 2018.
 12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ : The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55 : 2005–2023, 2012.
 13. Day CP, James OF : Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*, 114 : 842–845, 1998.
 14. Tilg H, Moschen AR : Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52 : 1836–1846, 2010.
 15. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, Cole SR, Lerch M, Mayerle J, Offenbacher S, Petersmann A, Nauck M, Völzke H, Slade GD, Heis Gs, Kocher T, Holtfreter B : Do Genetic Markers of Inflammation Modify the Relationship between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease? Findings from the SHIP Study. *J Dent Res*, 96 : 1392–1399, 2017.
 16. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, Deguchi F, Kojima T, Isozaki A, Tomofuji T : Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep*, 8 : 7496, doi : 10.1038/s41598-018-25857-z, 2018.
 17. Matsuda Y, Kato T, Takahashi N, Nakajima M, Arimatsu K, Minagawa T, Sato K, Ohno H, Yamazaki K : Ligature-induced periodontitis in mice induces elevated levels of circulating interleukin-6 but shows only weak effects on adipose and liver tissues. *J Periodontal Res*, 51 : 639–646, 2016.
 18. Nagasaki A, Sakamoto S, Chea C, Ishida E, Furusho H, Fujii M, Takat T, Miyauchi M : Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. *Sci Rep*, 10 : 4134, doi : 10.1038/s41598-020-60904-8, 2020.
 19. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, Ozaki K : Oral *Porphyromonas gingivalis* translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*, 1832 : 2035–2043, 2013.
 20. Takamura H, Yoshida K, Okamura H, Fujiwara N, Ozaki K : *Porphyromonas gingivalis* attenuates the insulin-induced phosphorylation and translocation of forkhead box protein O1 in human hepatocytes. *Arch Oral Biol*, 69 : 19–24, 2016.
 21. Seyama M, Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Ono K, Eguchi T, Kawai H, Guo J, Weng Y, Haoze Y, Uchibe K, Ikegame M, Sasaki A, Nagatsuka H, Okamoto K, Okamura H, Ozaki K : Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* attenuate insulin sensitivity by delivering gingipains to the liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866 : 165731, doi : 10.1016/j.bbadis.2020.165731, 2020.
 22. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Nozaki Y, Ogawa Y, Shinohara Y, Kato S, Mawatari H, Shibata W, Kitani H, Ikejima K, Kirikoshi H, Nakajima N, Saito S, Maeyama S, Watanabe S, Wada K, Nakajima A : Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab*, 16 : 44–54, 2012.
 23. Fujita M, Kuraji R, Ito H, Hashimoto S, Toen T, Fukada T, Numabe Y : Histological effects and pharmacokinetics of lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis* on rat maxilla and liver concerning with progression into non-alcoholic steatohepatitis. *J Periodontol*, 89 : 1101–1111, 2018.
 24. Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, Li SS, Costea PI, Voigt AY, Wirbel J, Maistrenko OM, Alves RJ, Bergsten E, de Beaufort C, Sobhani I, Heintz-Buschart A, Sunagawa S, Zeller G, Wilmes P, Bork P : Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife*, 8 : e42693, doi : 10.7554/eLife.42693, 2019.
 25. Lourenço TGB, Spencer SJ, Alm EJ, Colombo APV : Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *J Oral Microbiol*, 10 : 1487741, doi : 10.1080/20002297.2018.1487741, 2018.
 26. Kawamoto D, Borges R, Ribeiro RA, de Souza RF, Amado PPP, Saraiva L, Horliana ACRT, Faver M, Mayer MPA : Oral Dysbiosis in Severe Forms of Periodontitis Is Associated With Gut Dysbiosis and Correlated With Salivary Inflammatory Mediators: A Preliminary Study. *Front Oral Health*, 2 : 722495, doi : 10.3389/froh.2021.722495, 2021.
 27. Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S, Chen B, Yan F : Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci*, 14 : 32, doi : 10.1038/s41368-022-00183-3, 2022.
 28. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, Ohno H, Yamazaki K : Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*, 10 : e0134234, doi : 10.1371/journal.pone.0134234, 2015.
 29. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K, Nakajima M, Yokoji-Takeuchi M, Yamada-Hara M, Tsuzuno T, Matsugishi A, Takahashi N, Tabeta K, Miura N, Okuda S, Kikuchi J, Ohno H, Yamazaki K : Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*, 12 : 766170, doi : 10.3389/fimmu.2021.766170, 2021.
 30. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, Kitajima Y, Ohtsu A, Udagawa S, Sa-

- saki N, Watanabe K, Sato N, Miyasaka N, Eguchi Y, Anzai K, Izumi Y : Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*, 7 : 13950, doi : 10.1038/s41598-017-14260-9, 2017.
31. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Sato S, Kobayashi T, Kurihashi T, Morozumi T, Iwasaki T, Takashiba S, Hatanaka K, Hamada N, Kodama T, Higurashi T, Taguri M, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Minabe M : Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease : A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol*, 13 : e00520, doi : 10.14309/ctg.0000000000000520, 2022.
 32. Kuraji R, Shiba T, Dong TS, Numabe Y, Kapila YL : Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis. *World J Gastroenterol*, 29 : 967-996, doi : 10.3748/wjg.v29.i6.967, 2023.
 33. Kuraji R, Ye C, Zhao C, Gao L, Martinez A, Miyashita Y, Radaic A, Kamarajan P, Le C, Zhan L, Range H, Sunohara M, Numabe Y, Kapila YL : Nisin lantibiotic prevents NAFLD liver steatosis and mitochondrial oxidative stress following periodontal disease by abrogating oral, gut and liver dysbiosis. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 10 : 3, doi : 10.1038/s41522-024-00476-x, 2024.
 34. Carvalho JDS, Vasconcelos ACCG, Alves EHP, Carvalho ADS, Da Silva FRP, França LFDC, Neto ADPRN, Di Lenardo D, De Souza LKM, Barbosa ALDR, Medeiros J-VR, De Oliveira JS, Vasconcelos DFP : Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats. *J Periodontol Res*, 52 : 883-892, 2017.
 35. Vasconcelos DFP, Da Silva FRP, Pinto MESC, Santana LDAB, Souza IG, De Souza LKM, Oliveira NCM, Ventura CA, Novaes PD, Barbosa ALDR, Medeiros J-VR, Mikolasevic I, Mani A, De Oliveira JS : Decrease of Pericytes is Associated With Liver Disease Caused by Ligature-Induced Periodontitis in Rats. *J Periodontol*, 88 : e49-e57, 2017.
 36. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S, Lemaitre M, Nicolas S, Klopp P, Waget A, Azalbert V, Colom A, Bonnaure-Mallet M, Kemoun P, Serino M, Burcelin R : Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*, 66 : 872-885, doi : 10.1136/gutjnl-2015-309897, 2017.
 37. Kuraji R, Fujita M, Ito H, Hashimoto S, Numabe Y : Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO) : an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology*, 106 : 162-170, 2018.
 38. De Andrade RSB, França LFDC, Pessoa LDS, Landim BDAA, Rodrigues AA, Alves EHP, Di Lenardo D, Nascimento HMS, Sousa FBDM, Barbosa ALDR, Medeiros J-VR, Vasconcelos ACCG, Vasconcelos DFP : High-fat diet aggravates the liver disease caused by periodontitis in rats. *J Periodontol*, 90 : 1023-1031, 2019.
 39. Vasconcelos ACCG, Vasconcelos DFP, Da Silva FRP, França LFDC, Alves EHP, Di Lenardo D, Pessoa LDS, Novaes PD, Barbosa ALDR, Mani A, Mariano FS, Medeiros J-VR, De Oliveira AP : Periodontitis causes abnormalities in the liver of rats. *J Periodontol*, 90 : 295-305, 2019.
 40. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Narro GEC, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VWS, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group : A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*, 79 : 1542-1556, 2023.

8 歯周炎がアルツハイマー病（AD）の増悪との関係において想定されるメカニズム

近年、疫学研究により歯の喪失や歯周炎とアルツハイマー病（AD）間に正の相関関係があることが示されている¹⁾。歯周炎がADの病態形成に関与する根拠として以下のことが報告されている。①歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* のDNAあるいは同菌が産生するトリプシン様酵素 gingipain がAD患者の剖検脳組織や脳脊髄液から検出される²⁾。また、AD患者の剖検脳中のgingipain量は、ADマーカーであるタウタンパク質量と相関する。② *P. gingivalis* を経口感染させた老齢マウスあるいはADモデルマウスの脳では、同菌の浸潤とともに、アミロイド β ($A\beta$) レベルの上昇が観察される²⁾。一方、gingipain欠損 *P. gingivalis* の経口投与ではマウスでは、 $A\beta$ は上昇しなかった。さらに、gingipain阻害剤の投与は、脳内への *P. gingivalis* 移行、神経炎症の減少とともに海馬における神経細胞の減少を抑制する²⁾。③ gingipain阻害剤を用いた大規模な第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で、軽度および中等度のAD罹患があり、かつ *P. gingivalis* の感染が確認された患者において、認知機能低下のスピードを緩やかにする効果が確認された¹⁰⁾。以上のことから、*P. gingivalis* がADの病態形成に関与する可能性が考えられる。

1 歯周病、歯周病原細菌とAD

歯周炎の有無や重症度と認知機能やADとの相関関係が多数報告されている^{1, 3-6)}。認知症と歯周病の臨床パラメーター（PD, BOP, GBI, CAL, PI）との間には有意な相関関係があることが示されている⁴⁾。50歳以上の歯周病患者と50歳以上の健康なボランティアを10年間追跡調査した結果、歯周病患者は健康な人に比べてAD発症リスクが1.7倍高いことが示されている⁵⁾。また、歯周病患者は健康な人に比べて認知機能の低下が早いことが報告されている⁶⁾。歯周炎患者では、IL-1 β , IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインが末梢血中に上昇しており、これらの炎症性メディエーターがADにおける脳炎症を悪化させる可能性が考えられている。また、歯周病原細菌とADとの関連も示唆されているが⁷⁾、特に *P. gingivalis* とADとの関連が注目されている。同菌はADで死亡した患者の剖検脳組織から高頻度に検出されるが、正常なヒトの脳組織からも検出される⁸⁾。加えて、同菌が産生するgingipainがAD患者の脳内で高頻度に検出されること、またこの酵素がADの病態形成に関与することがマウスモデルで示されている²⁾。加齢によりADを自然発症するマウス（APP-Tgマウス）の口腔内に *P. gingivalis* を投与して実験的に歯周炎を発症させたマウスでは、非投与群に比べて認知機能の低下、海馬における $A\beta$ 沈着の増加、脳内TNF- α およびIL-1 β の増加、および脳内エンドトキシン（LPS）濃度の上昇が観察されている。また、LPSと $A\beta$ の共存はミクログリアにおけるTNF- α およびIL-1 β の産生を促進することが示されている⁹⁾。これらの結果は、*P. gingivalis* の感染とその結果として生じる炎症がADの病態を悪化させることを示唆している。口腔内の *P. gingivalis* とその毒素LPSは血流や腸管を介して脳に移行する。通常それらは血液脳関門（BBB）を通過しないが、血液中の炎症性メディエーターの増加や脳血管の老化、細菌の毒素がBBBに直接作用することで、血管の炎症や血栓を誘発し、その結果脳血流が低下する。加えて、BBBの透過性が亢進することで細菌やLPSが脳内に侵入する。脳実質に侵入した *P. gingivalis* とLPSは、 $A\beta$ の産生を亢進させるとともに、 $A\beta$ と協働してミクログリアを活性化する。その結果、脳内の自然免疫反応が誘発され、神経細胞が傷害される。このような脳炎症と神経細胞の変性がADの病態を悪化させる可能性が考えられる（図1）。

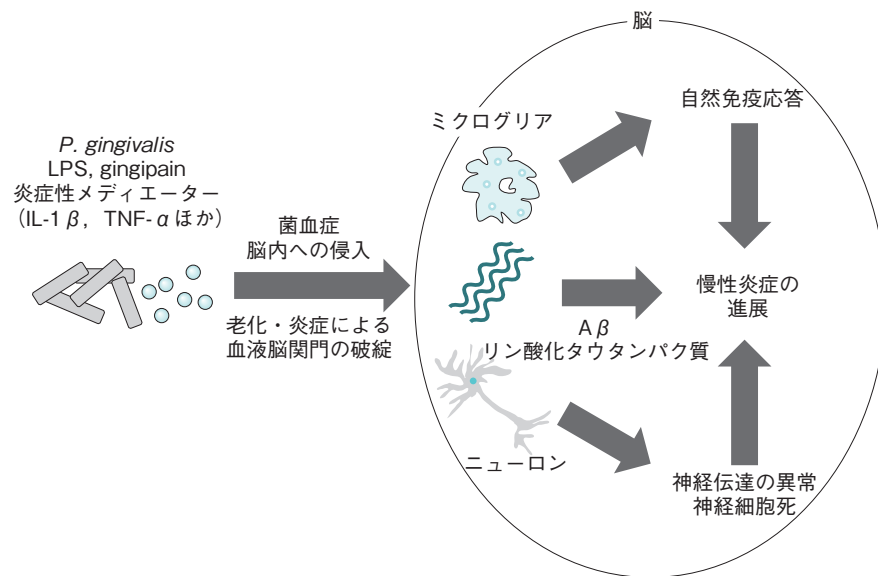


図1 *P. gingivalis* 感染によるアルツハイマー病（AD）病態の増悪機序（仮説）

歯周組織で産生される炎症性メディエーターおよび歯周病原細菌 *P. gingivalis* は、血行性に脳内に到達する。老化や炎症により血液脳関門の透過性が亢進することで、*P. gingivalis* や LPS, gingipain および血中の炎症性メディエーターが脳実質へ侵入・浸透する。それらの因子は脳炎症を増悪するとともに、神経細胞を障害することで AD の病態形成に関与する可能性がある。

② *P. gingivalis* gingipain の AD 増悪作用

P. gingivalis が産生する gingipain が AD の病態形成に関与している可能性が示されている。同研究グループは、*P. gingivalis* を経口接種したマウスに gingipain の酵素活性を不活化する低分子化合物を投与したところ、脳内に侵入した *P. gingivalis* の数が減少するとともに、 $A\beta_{1-42}$ の産生や脳神経細胞の減少が抑制されることを見出した²⁾。その後、アメリカの創薬ベンチャー Cortexyme 社は AD 患者に対する gingipain 阻害剤 Atuzaginstat の効果を検証する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験をアメリカおよびヨーロッパで実施し、2021 年 11 月にその成果が公開された¹⁰⁾。アメリカとヨーロッパの計 643 名の軽度および中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に、Atuzaginstat を 48 週間経口投与した結果、被験者全体で比較検討した場合、投与群とプラセボ群との間に認知機能の明確な改善効果は認められなかった。一方、口腔内に *P. gingivalis* の感染がみられた患者（全体の 56%）に絞って解析したところ、Atuzaginstat 投与群はプラセボ群に比べて、口腔内の *P. gingivalis* が減少するとともに、認知機能低下の速度が 30～50% 減弱していた。本結果は、*P. gingivalis* が AD の増悪因子であることが臨床的に確認され、AD の治療のための新しいターゲットになりうることを示している。gingipain はアミロイドβ前駆体タンパク質（APP）を切断する活性を有し、神経細胞からの $A\beta$ 放出を促進する。タウタンパク質を分解することで、NFTs 形成に関与する¹¹⁾。LPS と協働して GSK-3β などのキナーゼを活性化し、タウタンパク質のリン酸化を促進する。また、APOE4 を分解することで、シナプスの維持や免疫制御を低下させる可能性がある。補体系の活性化が AD の病態にかかわるが、gingipain は C3 や C5 を強力に活性化して¹²⁾、神経細胞の障害や神経炎症の増悪にかかわる可能性がある¹³⁾。さらに、gingipain は PAR2 の活性化を介して、ミクログリアを直接活性化する¹⁴⁾。以上のことより、gingipain は AD の病態形成の重要な因子と考えられる。

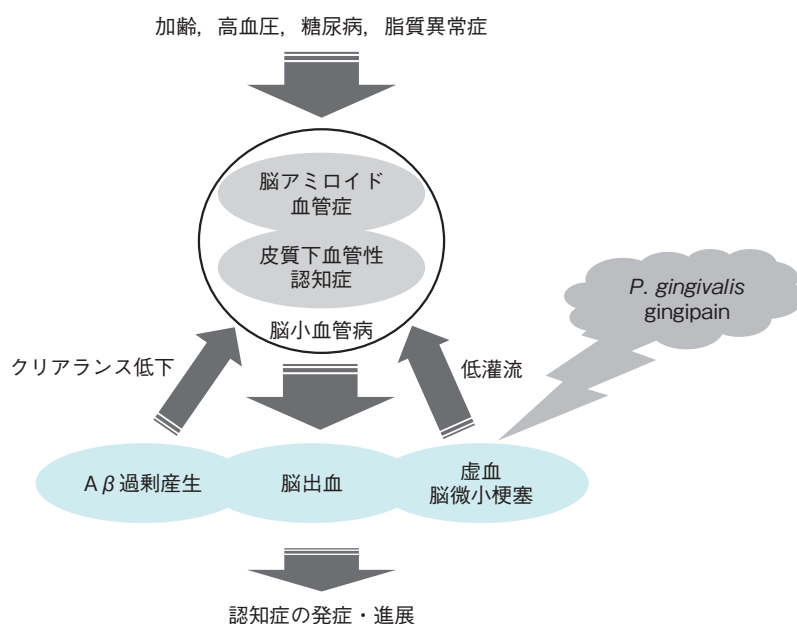


図2 *P. gingivalis* gingipain による脳小血管病の誘発と認知症への影響
P. gingivalis gingipain は、脳小血管病の病態形成に関与することで認知症の発症や進展に影響を与える可能性がある。

③ *P. gingivalis* による脳小血管疾患の誘発の可能性

脳血管病変は AD の重要なリスクファクターであることが知られている¹⁵⁾。AD と診断された患者の 80% 程度に脳小血管病、頭蓋内動脈硬化症、脳アミロイド血管症による皮質梗塞、ラクナ梗塞、脳微小血小血管病、多発性微小梗塞が認められている¹⁶⁾。これらの疾患は、脳血流の低下と BBB 透過性の増加をもたらし、認知機能障害を悪化させる可能性がある。*P. gingivalis* は、脳血管疾患を悪化させる可能性がある。歯周病は脳卒中の独立したリスクファクターであることが報告されている¹⁷⁾。*P. gingivalis* に対する抗体価の増加と脳卒中の発症との間に正の相関関係があることが報告されている¹⁸⁾。また、*P. gingivalis* は炎症のある血管に付着する傾向がある。*P. gingivalis* はバージャー病患者の末梢動脈で頻繁に検出されている¹⁹⁾。また、虚血性心疾患患者の冠動脈や大腿動脈から 100% の確率で *P. gingivalis* が検出されることが示されている²⁰⁾。*P. gingivalis* は、その外膜タンパク質の一種である pgm6/7 を介して血管内皮表面の E-selectin に付着した後²¹⁾、血管炎を惹起する。加えて、*P. gingivalis* gingipain は血液凝固系を活性化し血栓形成を促す。また、gingipain は内皮細胞を直接障害する。このような gingipain の作用は、AD に随伴する脳小血管病の病態形成に関与している可能性がある (図 2)。

参考文献

1. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisei M, Sovereto D, Mastrangelo F, Russo LL, Muzio LL : The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. J Clin Med, 9 : 495, 2020.
2. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J : Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv, 5 : eaau3333, doi : 10.1126/sciadv.aau3333, 2019.

3. Fang WL, Jiang MJ, Gu BB, Wei YM, Fan SN, Liao W, Zheng Q, Liao SW, Xiong Y, Li Y, Xiao SH, Liu J : Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry*, 18 : 345, doi : 10.1186/s12888-018-1927-0, 2018.
4. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S : Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 22 : 2463-2474, 2018.
5. Chen CK, Wu YT, Chang YC : Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*, 9 : 56, doi : 10.1186/s13195-017-0282-6, 2017.
6. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Punter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C : Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Plos One*, 11 : e0151081, doi : 10.1371/journal.pone.0151081, 2016.
7. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Leon MJ : Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*, 4 : 242-250, 2008.
8. 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*, 36 : 665-677, 2013.
9. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, Ferdous T, Abdullah M, Mitani A, Michikawa M, Matsushita K : Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*, 3 : 15, doi : 10.1038/s41514-017-0015-x, 2017.
10. GAIN Trial: Phase 2/3 Study of COR388 in Subjects With Alzheimer's Disease.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823404?cond=GAIN%20Trial:%20Phase%202%2F%E2%80%8B3%20Study%20of%20COR388%20in%20Subjects%20With%20Alzheimer%27s%20Disease&rank=1> (2025 年 2 月 2 日 アクセス)
11. Kanagasigam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK : Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*, 4 : 501-511, doi : 10.3233/ADR-200250, 2020.
12. Wingrove JA, DiScipio RG, Chen Z, Potempa J, Travis J, Hugli TE : Activation of complement components C3 and C5 by a cysteine proteinase (gingipain-1) from Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis. *J Biol Chem*, 267 : 18902-18907, 1992.
13. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M : Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*, 217 : 459-472, 2018.
14. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, Zhou Y, Kadowaki T, Nakanishi H : Infection of microglia with Porphyromonas gingivalis promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep*, 7 : 11759, doi : 10.1038/s41598-017-12173-1, 2017.
15. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA : Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 15 : 934-943, doi : 10.1016/S1474-4422 (16) 30029-1, 2016.
16. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ : Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*, 136 : 2697-2706, 2013.
17. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfer CE : Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*, 35 : 496-501, 2004.
18. Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J : Systemic exposure to Porphyromonas gingivalis predicts incident stroke. *Atherosclerosis*, 193 : 222-228, 2007.
19. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M, Ishikawa I : Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg*, 42 : 107-115, 2005.
20. Mougeot JLC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FKB : Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol*, 9 : 1281562, doi : 10.1080/20002297.2017.1281562, 2017.
21. Komatsu T, Nagano K, Sugiura S, Hagiwara M, Tanigawa N, Abiko Y, Yoshimura F, Furuichi Y, Matsushita K : E-Selectin Mediates Porphyromonas gingivalis Adherence to Human Endothelial Cells. *Infect Immun*, 80 : 2570-2576, doi : 10.1128/IAI06098-11, 2012.

9 歯周病とがん—歯周マイクロバイオームのディスバイオーシスとがんの特徴的形質—

1 はじめに

歯周病は、宿主-微生物相互作用によって起こる慢性感染症である。そこで、歯周病の発症や進行における個体差は、宿主応答（たとえばサイトカイン遺伝子の多型¹⁾）と微生物（たとえばディスバイオーシス菌種の多様性²⁾）の相互作用の個体差^{3, 4)}の両面から理解されてきた（図のA）。

さらに、歯周病がさまざまな生活習慣病の併存疾患（comorbidities）となるメカニズムは歯周医学（periodontal medicine）として詳しく解明されてきた。詳しくは他項を参照されたいが、要約すれば、歯周炎によって生じた炎症性メディエーターや歯周ポケットの歯周病原細菌の菌体そのもの、あるいはその成分や代謝産物が、遠隔臓器に伝播され、それらの細胞機能に影響を与えるシナリオ⁵⁾に基づいている（図のB）。

さて、がんは日本人の死亡原因の第1位で、2022年において死亡総数28.2%⁶⁾を占める。また、日本人が一生のうちにがんと診断される確率は、男性、女性においてそれぞれ65.5%、51.2%（2019年データ⁷⁾に基づく）とされている。

このことは、歯周治療を担当している患者2人のうちの1人は一生のうちにがんと診断されることを意味する。さまざまな臓器（口腔、食道、肺、膵臓、乳房、胆のう、皮膚、大腸など）に発生するがんのリスクを、歯周病が高めるかどうかについての疫学的な検討では、報告によってその結論は一定しない⁸⁾が、最新のシステムティックレビュー⁹⁾では、19の疫学研究を網羅的に検討し、消化器がんのリスクが歯周炎によって有意に増加する（31%）ことを報告している。

さらに、歯周病病巣から遠く離れたがん組織の中に歯周病原細菌がみつかり、これらががん細胞の内部のシグナル伝達系を修飾し、がんの発症や悪性化にかかわりうることを示唆した総説¹⁰⁻¹³⁾もみられるようになった。

がんと歯周病との関係が、宿主-微生物相互作用³⁾のスキームで理解され始めて間もない。がんと歯周病との関連を分子レベルで説明できるようになれば、がんの悪性化を抑制したり、治療抵抗性獲得を阻止するための歯周治療を考えるフレームワークを作ったりすることができるに違いない。

本項では、発がんの仕組み、がんの特徴的な形質を概観したうえで、歯周病との関連について、特に歯周病原細菌とがんとのかかわりの面からまとめたい。

2 がんの発生と hallmarks of cancer（がんの特徴的形質）の獲得

発がんの分子メカニズムは、がん化の鍵となる約140の遺伝子（ドライバー遺伝子とよばれる）のうちの2～8個の遺伝子に変異が蓄積され、これらが細胞の運命、生存、ゲノムの複製エラー校正を調節する12の重要な細胞内情報伝達経路に影響するようになって起こる¹⁴⁾と考えられている。また、がん細胞はゲノム複製の誤りを校正する能力を失っているため、複製のたびにさまざまな遺伝子に変異が入り込み（genome instability and mutation¹⁵⁾）、その環境で最も生存に適した変異をもつがん細胞が次々と選択されていくと考えられている。

HanahanとWeinbergは、2000年にさまざまながん細胞に共通する特徴的形質（hallmarks of cancer）¹⁵⁾を提唱した。その後11年ごとに研究の進歩を取り入れて改訂増補^{16, 17)}され、

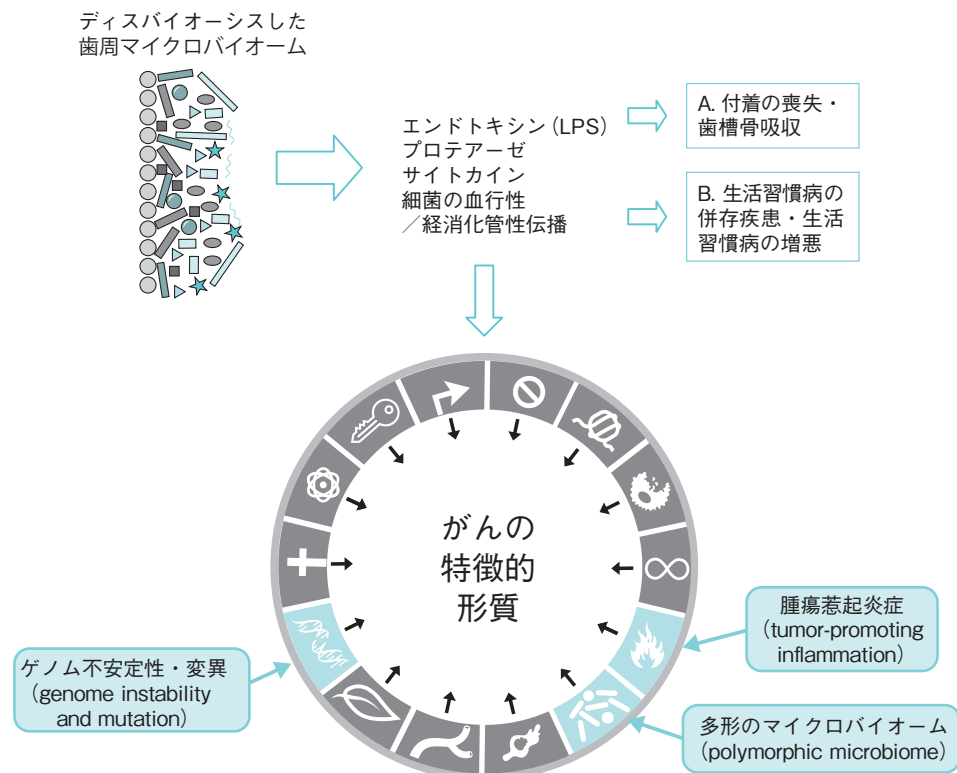


図 歯周マイクロバイオーームのディスバイオーシスとがんの特徴的形質

(Colombo ら²⁾ および Hanahan¹⁷⁾ の図を改変して作成)

歯周病は、嫌気性細菌による慢性バイオフィルム感染に伴う慢性炎症である。病態の進行とともに歯周病罹患歯面に生息する細菌群集（マイクロバイオーーム）の中で病原性の高い菌種の個体数が増加（ディスバイオーシス）する。歯周組織の破壊（付着の喪失や歯槽骨吸収）を進行させるのは、感染細菌の構成成分や慢性炎症病巣で産生されたサイトカイン・炎症性メディエーターによる（A）。一方で、これらの因子が遠隔臓器に到達すると、生活習慣病の増悪をきたすこと（ペリオドンタルメディシン）が知られるようになった（B）。

歯周病ががんに与える影響を考えるうえでの特徴は、歯周マイクロバイオーームのディスバイオーシス菌の寄生が、がんまたはがんの周囲組織（腫瘍微小環境）細胞にみられることで、このことは他の全身疾患に関するペリオドンタルメディシンではほとんど指摘されたことがない。これらの細菌は、他部位のマイクロバイオーーム由来の細菌とともに血行性または経消化管性にかんや腫瘍微小環境に到達し、がんの特徴的形質（hallmarks of cancer¹⁷⁾）のうち、多形のマイクロバイオーーム、腫瘍惹起炎症、ゲノム不安定性・変異にかかわる可能性²⁰⁾が指摘されている。

現在では14の特徴的な形質がリストアップされている。

がん細胞は、細胞増殖シグナルを自給自足し（self-sufficiency in growth signals¹⁵⁾）、増殖抑制因子には応答せず（insensitivity to anti-growth signals¹⁵⁾）、またアポトーシスを回避する（evading apoptosis¹⁵⁾）ことで無制限に増殖する能力（limitless replicative potential¹⁵⁾）をもつ。

悪性化したがん細胞が浸潤転移する形質（tissue invasion and metastasis¹⁵⁾）、すなわち本来その細胞があるべきではない周囲組織に浸潤したり、血管内に単細胞または細胞塊として浮遊したりして、異所性増殖し転移する形質（unlocking phenotypic plasticity¹⁶⁾）をがん細胞が獲得すると、がん細胞が全身に播種され、治療が困難となる。

③ 歯周病原細菌の内部共生とがんの歯周医学

また、がん細胞ならびにその周囲の免疫細胞に細胞内寄生した細菌が確認された¹⁸⁾ことを発端に、がん細胞が多様な細菌を細胞内寄生させること（polymorphic microbiome¹⁷⁾）が、最新版のがんの特徴の1つとなった。口腔をはじめ全身（肺、腸、皮膚、膣／子宮頸部など）のマイクロバイオーーム細菌が、血行性¹⁹⁾または経消化管性に、他の菌種の力も借り

ながら生きてがん組織に到達¹²⁾し、がん周囲組織に炎症を引き起こし (tumor-promoting inflammation¹⁵⁾)、また、細胞内でゲノム不安定性 (genome instability and mutation¹⁵⁾) の確保に利用されていると考えられている²⁰⁾ (図)。がん周囲の炎症部位に遊走してきたマクロファージや抑制性 T 細胞は集められて腫瘍微小環境を形成し、免疫系によるがん細胞破壊からの回避 (avoiding immune destruction¹⁵⁾) やがん治療抵抗性の獲得に利用されている。

以上のことを、菌周マイクロバイオームのディスバイオーシスとがんの特徴的な形質として図にまとめた。がんの特徴的な形質に対して、血行性・経消化管性の菌周病原細菌の供給を阻止することには、一定の意義があると考えられるが、がん関連菌種は口腔や菌周マイクロバイオーム由来の菌種に限らないため、広く循環 (末梢血) マイクロバイオームのコントロールが必要になると考察されることや、がんの種類によって作用する菌種やメカニズムが異なる可能性があることは、今後の研究の進展を待たなければならない。

参考文献

1. Kobayashi T, Nagata T, Murakami S, Takashiba S, Kurihara H, Izumi Y, Numabe Y, Watanabe H, Kataoka M, Nagai A, Hayashi J, Ohyama H, Okamatsu Y, Inagaki Y, Tai H, Yoshie H : Genetic risk factors for periodontitis in a Japanese population. *J Dent Res*, 88 : 1137-1141, 2009.
2. Colombo APV, Tanner ACR : The role of bacterial biofilms in dental caries and periodontal and peri-implant diseases: A historical perspective. *J Dent Res*, 98 : 373-385, 2019.
3. Page RC, Kornman KS : The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol* 2000, 14 : 9-11, 1997.
4. Wirth R, Pap B, Maróti G, Vályi P, Komlósi L, Barta N, Strang O, Minárovits J, Kovács KL : Toward Personalized Oral Diagnosis: Distinct Microbiome Clusters in Periodontitis Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*, 11 : 747814, doi : 10.3389/fcimb.2021.747814, 2021.
5. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA : The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Rev Microbiol*, 10 : 717-725, 2012.
6. 厚生労働省 : 令和 4 年 (2022) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html> (2024 年 1 月 14 日アクセス)
7. 国立がん研究センター : 最新がん統計.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2024 年 1 月 14 日アクセス)
8. Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ : Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol* 2000, 83 : 213-233, 2020.
9. Wang Q, Gu WJ, Ning FL, Sun M, Zhao ZG, Abe MU, Li ZN, Zhang CD : Association between Periodontal Diseases and the Risk of Site-Specific Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res*, 103 : 962-972, doi : 10.1177/00220345241263768, Aug 26, 2024.
10. Barros SP, Fahimipour F, Tarran R, Kim S, Scarel-Caminaga RM, Justice A, North K : Epigenetic reprogramming in periodontal disease: Dynamic crosstalk with potential impact in oncogenesis. *Periodontol* 2000, 82 : 157-172, 2020.
11. Fitzsimonds ZR, Rodriguez-Hernandez CJ, Bagaitkar J, Lamont RJ : From Beyond the Pale to the Pale Riders: The emerging association of bacteria with oral cancer. *J Dent Res*, 99 : 604-612, 2020.
12. Lamont RJ, Hajishengallis G, Koo H : Social networking at the microbiome-host interface. *Infect Immun*, 91 : e0012423, doi : 10.1128/iai.00124-23, Aug 18, 2023.
13. Cao Y, Xia H, Tan X, Shi C, Ma Y, Meng D, Zhou M, Lv Z, Wang S, Jin Y : Intratumoural Microbiota: A new frontier in cancer development and therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 9 : 15, doi : 10.1038/s41392-023-01693-0, 2024.
14. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz Jr LA., Kinzler KW : Cancer genome landscapes. *Science*, 339 : 1546-1558, 2013.
15. Hanahan D, Weinberg RA : The Hallmarks of cancer. *Cell*, 100 : 57-70, 2000.
16. Hanahan D, Weinberg RA : Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144 : 646-674, 2011.
17. Hanahan D : Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov*, 12 : 31-46, 2022.
18. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallel G, Gigi E, Meltzer A, Douglas GM, Kaminer I, Gopalakrishnan V, Dadosh T, Levin-Zaidman S, Avnet S, Atlan T, Cooper ZA, Arora R, Cogdill AP, Khan MAW, Ologun G, Bussi Y, Weinberger A, Lotan-Pompan M, Golani O, Perry G, Rokah M, Bahar-Shany K, Rozeman EA, Blank CU, Ronai A, Shaoul R, Amit A, Dorfman T, Kremer

- R, Cohen ZR, Harnof S, Siegal T, Yehuda-Shnaidman E, Gal-Yam EN, Shapira H, Baldini N, Langille MGI, Ben-Nun A, Kaufman B, Nissan A, Golan T, Dadiani M, Levanon K, Bar J, Yust-Katz S, Barshack I, Peeper DS, Raz DJ, Segal E, Wargo JA, Sandbank J, Shental N, Straussman R : The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*, 3680 : 973–980, 2020.
19. Suparan K, Sriwichaiin S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC : Human blood bacteriome: Eubiotic and dysbiotic states in health and diseases. *Cells*, 11 : 2015, doi : 10.3390/cells11132015, 2022.
20. Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, Romandini M : Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol 2000*, doi : 10.1111/prd.12540, Dec 15, 2023.

10 歯周病と骨粗鬆症

骨粗鬆症は、骨量の低下と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増加し骨折リスクが高まる疾患である。世界中で2億人以上が罹患している代謝性骨疾患であり¹⁾、50歳以上の女性の3人に1人、男性の5人に1人が骨折のリスクにさらされている²⁾。超高齢社会である日本においても、骨粗鬆症により年間約12万人の大腿骨近位部骨折が新たに発生しており、これに関連する医療・介護費用は年間で約7,000～8,000億円と推計されている。これらの状況から、骨粗鬆症は早急な対策が必要な課題となっている。

1 歯周病のリスクファクターとしての骨粗鬆症の立ち位置

骨粗鬆症は、加齢に伴う原発性骨粗鬆症と、他疾患あるいは薬剤などに起因する続発性骨粗鬆症に分類される。続発性骨粗鬆症の発症機序は、原因となる薬剤や疾患に応じて異なる。特に、ステロイド性骨粗鬆症は、副腎皮質ステロイド治療における最も重大な副作用の1つである。一方、原発性骨粗鬆症は、加齢、性腺機能の低下（エストロゲンの分泌減少）や生活習慣、遺伝的素因など、複数の要因が重なって起こる多因子疾患である。骨粗鬆症の診断には、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）を用いた腰椎および／または大腿骨近位部の骨密度（BMD）を測定することが標準的である³⁾。この検査で得られる BMD スコア（T スコア）が、健康な若年成人の平均値より 2.5 標準偏差以上低い場合に、骨粗鬆症と診断される。本項では、原発性骨粗鬆症（以下「骨粗鬆症」）に焦点を当て、先行研究を参考にし、骨粗鬆症と歯周病との関連性を概説する。

歯周病は、2017 年 11 月にアメリカ歯周病学会・ヨーロッパ歯周病連盟の共催委員会によって再定義され、診断において新しい分類が制定された⁴⁾。中でも、歯周炎は「ステージ」と「グレード」という新しい診断の枠組みが導入された。本項ではその詳細を割愛するが、ステージは現時点での病気の進行程度を表し、グレードは病気の進行速度（悪化のリスク）を表すものである。重要なことに、このグレードの決定において、喫煙および糖尿病という 2 つのリスクファクターの有無が勘案されることとなった。言い換えれば、現時点においては、歯周病のリスクに関して、証拠が確立されている全身疾患は、糖尿病のみと判断されている。

2 歯周病と骨粗鬆症の臨床的相関性

歯周病は局所的な疾患であり、骨粗鬆症は全身的な疾患であるという違いがある。その一方で、両者は、加齢と骨喪失に密接に関連した疾患であること、また、一般的に飲酒や社会経済的状態など複数の共通した危険環境因子をもつことから^{5, 6)}、これまでに歯周病と骨粗鬆症との関連性について多くの研究がなされてきた。最近の研究では、これら 2 つの疾患の関連を示唆するより説得力のあるエビデンスが報告されている。特に、①骨粗鬆症における全身的な骨量の低下が、局所的な歯周病を増悪させるか、また②歯周病が、骨粗鬆症の病因病態に関与するかを中心に研究されてきた。

1) 骨粗鬆症における全身的な骨量の低下が、局所的な歯周病を増悪させるか

特筆すべき点として、2017 年の委員会の報告書では、X 線撮影による評価において、骨粗鬆症が、歯槽骨喪失の有病率および重症度が高いことと有意に関連すると結論づけた。すなわち、DXA を用いた腰椎および／または大腿骨近位部の BMD で評価される³⁾ 骨粗鬆症の病態は、歯槽骨喪失にも観察される。これは、1996～2020 年の間に発表された 10 件の

研究のすべてにおいて、全身性骨量と歯槽骨喪失の間に逆相関があることから明らかにされている⁷⁻¹⁶⁾。つまり、骨粗鬆症患者の歯槽骨は、歯周炎に関連した骨喪失の影響を受けやすいと考えられる。しかし、一方で、同委員会では、歯周炎における他の臨床パラメーター〔歯周ポケット深さおよび臨床的アタッチメントロス、プロービング時の出血（BOP）〕との明確な関連はないとしている⁵⁾。歯周炎の診断と病期分類は、周知のようにこれらのX線撮影の評価だけでなく、プロービングデプスや歯の喪失、また根分岐部病変や全身的なリスクファクターの有無などさまざまなパラメーターと組み合わせることで決定される^{17, 18)}。これを踏まえると、骨粗鬆症における全身的な骨量の減少は、歯周病の病因病態形成に「一部」関与しうるととどまるといえる。近年の大規模な観察研究では、骨粗鬆症患者が慢性歯周炎に罹患しやすいことも報告されており、さらなる研究が期待される^{19, 20)}。

2) 歯周病は骨粗鬆症の病因病態に関与するか

歯周病が骨粗鬆症の増悪因子になるかについていくつかの報告がなされている。下顎皮質骨幅の菲薄化が、全身のBMDと有意な相関があり、骨粗鬆症の潜在的なリスク指標となることが示されている^{16, 21, 22)}。また、下顎の皮質骨ではなく、海綿骨が全身の骨折リスクとより密接に関連していることも明らかにされている²²⁻²⁴⁾。さらに、上顎の歯槽骨BMDは、腰椎および股関節のBMDとも相関している²⁵⁾。近年の長期的な追跡研究により、骨粗鬆症の発生リスクは、慢性歯周炎の程度と正の相関があることが報告されており^{26, 27)}、歯周炎の存在により骨粗鬆症の治療薬による大腿骨密度の上昇が抑制された²⁸⁾。さらにマウスを用いた動物実験から、歯周炎は大腿骨密度の低下を増悪することも明らかにされている²⁹⁾。これらの事実は、歯周病が骨粗鬆症のリスクファクターになりうることを強く示唆している。

一方で、上記の1)、2)に関する臨床研究のほとんどが、閉経後の女性を対象にしている点には注意しなければならない。骨粗鬆症に関連する全骨折の70%は閉経後の女性にみられ¹⁾、骨粗鬆症は主に閉経後のエストロゲン欠乏と関連しているという重要な見解があることから、ほとんどの研究が閉経後の女性に焦点を当てていることは驚くべきことではない。たとえば、エストロゲン補充療法の効果を検討した5年間の縦断的研究では、脊椎および手首のBMDと関連して、下顎骨量の有意な改善も示された³⁰⁾。したがって、これらの先行研究は、閉経後の女性においては、骨粗鬆症が歯槽骨喪失のより高い感受性と強く関連していることを裏付ける。しかし、骨粗鬆症が男性の歯槽骨喪失と関連しているかどうかを確認するためには、さらなる分析や検討が必要である。

3 歯周炎症と骨粗鬆症をつなぐ想定メカニズム

歯周炎の発症と進行は、宿主とバイオフィルムとの相互作用に依存する。慢性歯周炎患者の歯周組織では、腫瘍壊死因子（TNF）- α やインターロイキン（IL）-1、IL-17 また IL-6 などの炎症性因子が高濃度に存在する³¹⁾。これらの炎症性サイトカインは、免疫細胞や歯根膜細胞、骨芽細胞、骨細胞に作用することで、receptor activator of nuclear factor- κ B ligand（RANKL）の発現を上昇させることにより、破骨細胞形成分化を促進し、骨破壊が加速する³¹⁾。RANKLを阻害することで骨量と骨密度が増加すること、また歯周炎における骨破壊が抑制されることが明らかにされている^{32, 33)}。これまでに、炎症と骨破壊を局所的に伴う歯周炎は、全身の健康に悪影響を与えることが明らかにされている。たとえば、歯周炎による局所的に産生された炎症性サイトカインが全身循環に入り、肝臓における急性期反応〔C反応性タンパク質（CRP）、フィブリノーゲン、血清アミロイドAの上昇など〕を誘導し、それによってアテローム形成を促進する可能性が報告されている^{21, 34)}。この機序を支持するものとして、重度の歯周炎患者では、健常対照者と比較して、全身性の炎症が亢進

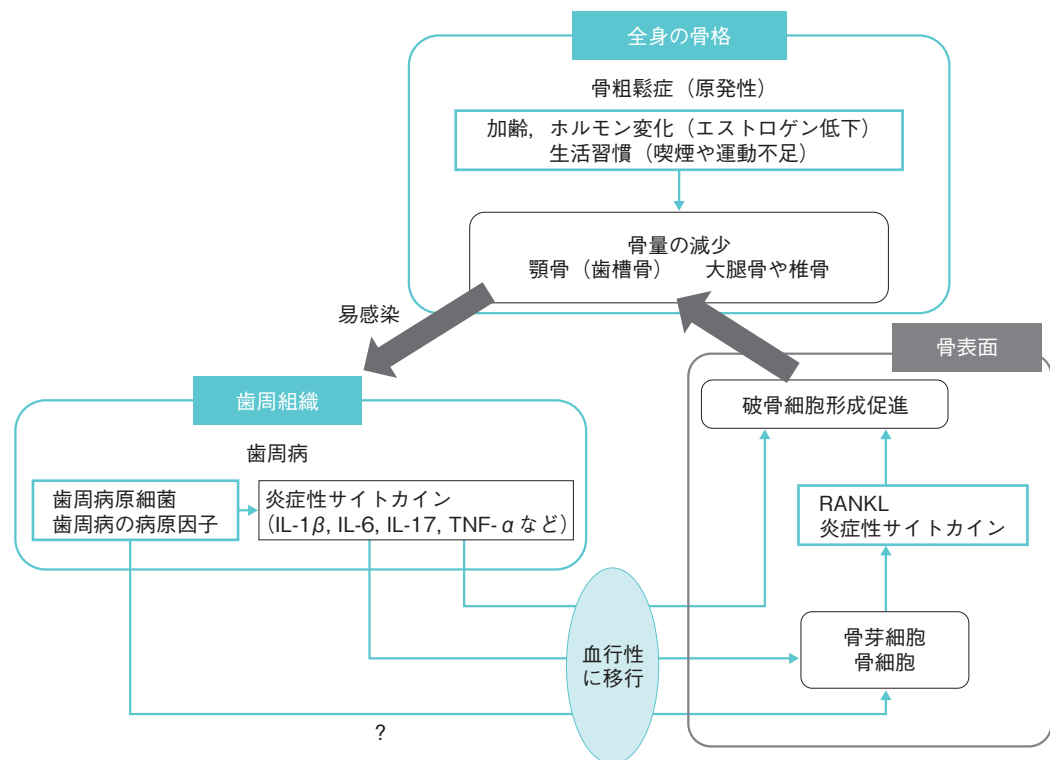


図 歯周病と骨粗鬆症との想定されるメカニズム

している一方で、歯周炎を治療すると、全身性の炎症が抑制される^{35, 36)}。さらに、歯周炎は、関節リウマチ (RA) や早産、誤嚥性肺炎のリスクを上昇させることも報告されている³⁷⁻³⁹⁾。

骨粗鬆症においても、炎症と骨恒常性への影響が重要な役割を担っている。循環中の高感度 CRP 値と骨密度との関連は、健常者だけでなく、いくつかの免疫疾患や炎症性疾患においても観察されており、不顕性全身性炎症と骨粗鬆症との関係を示唆している⁴⁰⁾。また、RA では軟骨や骨の破壊に関与するプロテアーゼや炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF- α) の放出の結果として、関節だけでなく、骨格全体で骨喪失が起こる⁴¹⁾。さらに、加齢、閉経、妊娠、移植、ステロイド投与などの状態においても、炎症と骨粗鬆症の間に関連性があることが知られている。これらの事実は、歯周炎と骨粗鬆症の両疾患をつなぐ中心的なメカニズムとなっている可能性を十分に支持する (図)。また、前述したように、歯周病が骨粗鬆症を増悪する可能性についてもこの免疫学的因子の関与が強く示唆される。マウス歯周炎モデルにより骨粗鬆症が増悪し、TNF- α の関与が示唆されているが²⁹⁾、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。

4 まとめ

このように、歯周病と骨粗鬆症との相関、また互いのリスクファクターとなることを強く支持するエビデンスが増加する一方、その根本的な機構や分子メカニズムはいまだ不明である。これらの因子とその相互作用を理解するためには、両疾患に対処するための学際的な管理と潜在的な治療法を検討するための、十分にデザインされた縦断的研究が必要である。

参考文献

1. Reginster JY, Burlet N : Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, 38 : S4-S9, 2006.
2. Kawai M, Modder UI, Khosla S, Rosen CJ : Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration. *Nat Rev Drug Discov*, 10 : 141-156, 2011.
3. Kanis JA : Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359 : 1929-1936, 2002.
4. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS : A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20 : S1-S8, 2018.
5. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ : Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20 : S171-S189, 2018.
6. Guiglia R, Di Fede O, Lo Russo L, Sprini D, Rini GB, Campisi G : Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18 : e93-e99, 2013.
7. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD : Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int*, 10 : 34-40, 1999.
8. Taguchi A, Suei Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Hollender LG : Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol*, 28 : 219-223, 1999.
9. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ : The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, 71 : 1492-1498, 2000.
10. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S : Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92 : 346-352, 2001.
11. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N, Vannier MW, Dotson M, Muckerman J, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, Kardaris EE, Hanes P, Shrout MK, Civitelli R : The pattern of alveolar crest height change in healthy postmenopausal women after 3 years of hormone/estrogen replacement therapy. *J Periodontol*, 73 : 1279-1284, 2002.
12. Takaishi Y, Okamoto Y, Ikeo T, Morii H, Takeda M, Hide K, Arai T, Nonaka K : Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int*, 16 : 1875-1882, 2005.
13. Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, Nakamoto T, Kodama I, Inagaki K, Noguchi T, Kudo Y, Suei Y, Tanimoto K : Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol*, 36 : 143-148, 2007.
14. Ishii K, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Sutthiprapaporn P, Tsuda M, Kodama I, Kudo Y, Sumida H, Suei Y, Tanimoto K : Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*, 36 : 28-33, 2007.
15. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J : Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol*, 78 : 2104-2111, 2007.
16. Okabe S, Morimoto Y, Ansai T, Yoshioka I, Tanaka T, Taguchi A, Kito S, Wakasugi-Sato N, Oda M, Kuroiwa H, Ohba T, Awano S, Takata Y, Takehara T : Assessment of the relationship between the mandibular cortex on panoramic radiographs and the risk of bone fracture and vascular disease in 80-year-olds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106 : 433-442, 2008.
17. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS : Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89 Suppl 1 : S159-S172, 2018.
18. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbach Sr, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS : Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20 : S162-S170, 2018.
19. Hong SJ, Yang BE, Yoo DM, Kim SJ, Choi HG, Byun SH : Analysis of the relationship between periodontitis and osteoporosis/fractures: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 21 : 125, doi : 10.1186/s12903-021-01496-1, 2021.
20. Xu S, Zhang G, Guo JF, Tan YH : Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: A pooled analysis of observational studies. *Oral Dis*, 27 : 357-369, 2021.
21. Horner K, Devlin H, Harvey L : Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent*, 30 : 171-175, 2002.
22. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C, Van der Stelt PF, Harrison E, Adams JE, Pavitt S, Horner K : Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone*, 40 : 835-842, 2007.
23. Jonasson G, Sundh V, Hakeberg M, Hassani-Nejad A, Lissner L, Ahlqwist M : Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clin Oral Investig*, 17 : 565-572, 2013.

24. Jonasson G, Sundh V, Ahlqvist M, Hakeberg M, Bjorkelund C, Lissner L : A prospective study of mandibular trabecular bone to predict fracture incidence in women: a low-cost screening tool in the dental clinic. *Bone*, 49 : 873-879, 2011.
25. Lindh C, Obrant K, Petersson A : Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 98 : 102-109, 2004.
26. Mau LP, Kuan YC, Tsai YWC, Lin JJ, Huynh-Ba G, Weng PW, Shieh YS, Cheng WC, Huang RY : Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan. *J Periodontal Res*, 52 : 922-929, 2017.
27. Choi J, Lee M, Lee JK, Kang D, Choi JY : Correlates associated with participation in physical activity among adults: a systematic review of reviews and update. *BMC Public Health*, 17 : 356, doi : 10.1186/s12889-017-4255-2, 2017.
28. Taguchi A, Uemura Y, Tanaka S, Ohta H, Mori S, Hagino H, Shiraki M, Nakamura T, Soen S : Influence of symptomatic periodontal disease on changes in skeletal bone density during medication therapy for osteoporosis in postmenopausal women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) -04 and JOINT-05. *Arch Osteoporos*, 17 : 7, doi : 10.1007/s11657-021-01054-w, 2021.
29. Anbinder AL, Moraes RM, Lima GMG, Oliveira FE, Campos DRC, Rossoni RD, Oliveira LD, Junqueira JC, Ma Y, Elefteriou F : Periodontal disease exacerbates systemic ovariectomy-induced bone loss in mice. *Bone*, 83 : 241-247, 2016.
30. Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D : Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci*, 104 : 10-16, 1996.
31. Xiao W, Li S, Pacios S, Wang Y, Graves DT : Bone Remodeling Under Pathological Conditions. *Front Oral Biol*, 18 : 17-27, 2016.
32. Makras P, Delaroudis S, Anastasilakis AD : Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism*, 64 : 1199-1214, 2015.
33. Kittaka M, Yoshimoto T, Levitan ME, Urata R, Choi RB, Teno Y, Xie Y, Kitase Y, Prideaux M, Dallas SL, Robling AG, Ueki Y : Osteocyte RANKL Drives Bone Resorption in Mouse Ligature-Induced Periodontitis. *J Bone Miner Res*, 38 : 1521-1540, 2023.
34. Genco RJ, van Dyke TE : Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol*, 7 : 479-480, 2010.
35. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC: American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology : The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*, 104 : 59-68, 2009.
36. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Dyke TEV, Genco RJ : Results From the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A Pilot Multicentered, Randomized, Controlled Trial to Study Effects of Periodontal Therapy in a Secondary Prevention Model of Cardiovascular Disease. *J Periodontol*, 80 : 190-201, 2009.
37. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ : Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*, 6 : 727-730, 2010.
38. Han YW, Wang X : Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res*, 92 : 485-491, 2013.
39. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S : Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol*, 40 Suppl 14 : S170-S180, 2013.
40. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K : Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc*, 97 : 329-333, 2005.
41. Saitenberg-Kermanac'h N, Cohen-Solal M, Bessis N, De Vernejoul MC, Boissier MC : Role for osteoprotegerin in rheumatoid inflammation. *Joint Bone Spine*, 71 : 9-13, 2004.

11 歯周病と炎症性腸疾患

1 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患は、消化管の慢性炎症を引き起こす原因不明の疾患であり、潰瘍性大腸炎、クローン病が含まれる。潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である¹⁾。これに対しクローン病は、主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる肉芽腫性炎症性疾患である。部位としては口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうる。2013年の日本の潰瘍性大腸炎の患者数は166,060人²⁾、クローン病の患者数は、39,799人となっている³⁾。本疾患では、腸炎に加え結節性紅斑、口腔内アフタ、関節炎やぶどう膜炎、壊疽性膿皮症などの腸管外合併症が頻繁に認められる⁴⁾。本疾患の病因としては、腸内環境、遺伝的素因、環境因子が関与すると考えられている。このうち腸内細菌叢のバランスの乱れは、その病因に必須であると考えられている⁵⁾。通常、腸内では細菌叢中の *Clostridium* cluster IVやXIVaなどの細菌が食物繊維を代謝し、それによって産生された単鎖脂肪酸が、腸管のバリア機構を強化し、樹状細胞にIL-10やTGF- β の産生を促す(図)。それによって腸粘膜の免疫応答を抑制する制御性T細胞(Treg)が誘導され、これが過剰な炎症を抑え、粘液分泌を促進し、粘液により粘膜の表面を保護している⁶⁾。ここに何らかの環境因子や食物繊維の少ない食事への変化が起こると、栄養源が変わったことによって腸内細菌叢のバランスが変化する。それによって増えた菌種が腸管粘膜の免疫細胞に

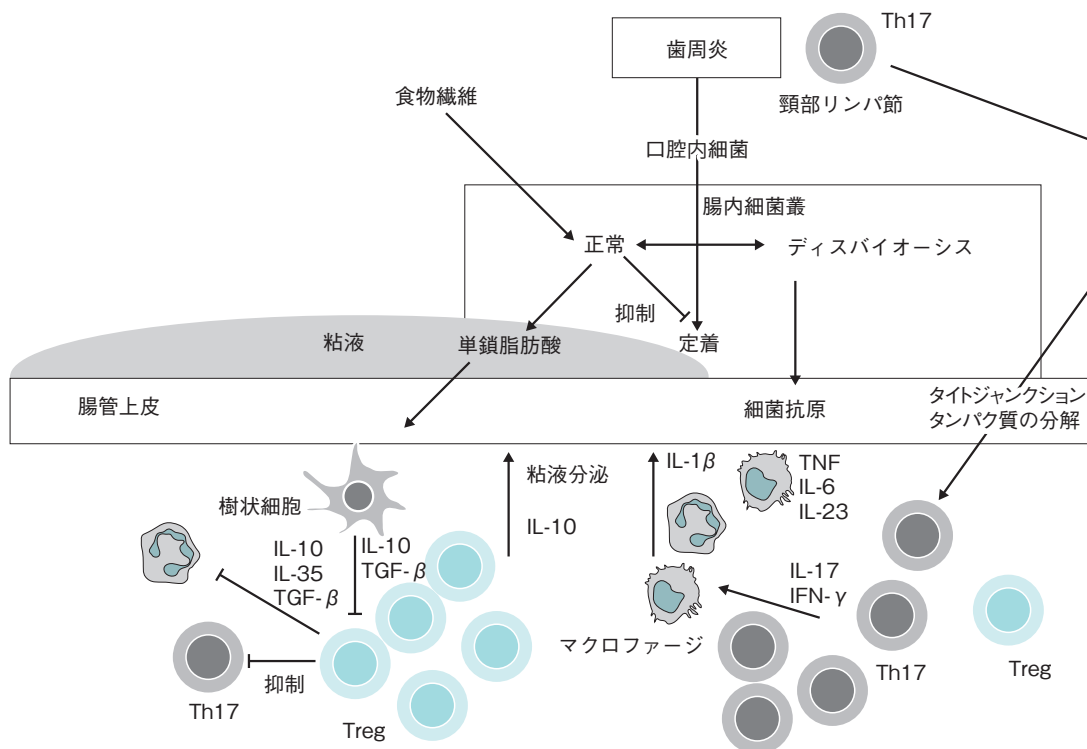


図 想定される炎症性腸疾患に対する歯周炎の影響

通常は粘液に守られ、Tregによって過度の炎症が抑えられている腸内細菌叢がディスバイオーシスを起こすと、炎症によりタイトジャンクションタンパク質の分解や粘液の減少により腸管上皮のバリア機構が低下し、細菌抗原と免疫細胞の接触が増加し炎症が慢性化していく。さらに口腔内細菌が腸内に定着すると、これに対して口腔で感作されたTh17が腸管に移行して反応する。これによってさらに強い炎症が起こる。

認識される頻度が上がり、Th1, Th17^{*1}などの細胞が腸粘膜に集まってくる。ここで炎症性サイトカインが過剰に産生され炎症が起こり、それによって粘膜のタイトジャンクションタンパク質が分解、粘液分泌細胞喪失による粘膜保護作用喪失などが起こる。これらによって腸管粘膜の透過性が増加し、免疫細胞が細菌を認識する頻度が上がり、慢性的な炎症に移行していく。この過程で起こっている宿主に不利益な影響を及ぼす細菌叢のバランスの乱れは、ディスバイオーシスとよばれる。炎症性腸疾患の腸内細菌叢については、*Proteobacteria* (現在は *Pseudomonadota*) の増加、*Firmicutes* の減少、マイクロバイオームの α 多様性の減少などが報告されている⁷⁾がそのメカニズムはいまだ明らかにされていない。

2 口腔内細菌叢と腸内細菌叢

歯周炎も歯肉縁下細菌叢のディスバイオーシスにより起こる疾患であり、そこで増加した細菌が他臓器に影響を与えることが報告されてきた⁸⁾。以前から、口腔内細菌と炎症性腸疾患との間に関係が示唆されていたが^{9, 10)}、口腔内細菌は、胃酸や胆汁酸によって減少し、腸内には定着しないと考えられており、口腔内細菌叢が腸内細菌叢に与える影響についての解析は少なかった。しかし近年、そのつながりが明らかにされつつある。Arimatsu ら¹¹⁾は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪性肝疾患への歯周炎の関与が示唆されていることから、口腔内細菌が腸内細菌叢を乱し、それによる代謝性のエンドトキシン血症を介して代謝異常が起こるという仮説のもとに、歯周病原性菌 *Porphyromonas gingivalis* のマウス口腔投与による影響について解析を行っている。*P. gingivalis* を投与されたマウスでは、腸内細菌叢において *Firmicutes* の減少と *Bacteroidetes* の増加が起こるとともに、インスリン耐性、肝臓・脂肪組織での炎症性サイトカインの産生が起こっていた。17歳未満のクローン病患者の腸管粘膜の解析では、*Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae*, *Fusobacteriaceae* の増加と *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* の減少が報告されている¹²⁾。増加している具体的な菌種としては、*Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Veillonella parvula*, *Eikenella corrodens*, *Gemella moribundum* であり、ほとんどが口腔内から検出されている菌種である。このうち *F. nucleatum* については、炎症性腸疾患以外に、大腸がんとのかかわりが多数報告されている¹³⁾。Imai らは¹⁴⁾、潰瘍性大腸炎とクローン病の患者では、健常者に比べ腸内細菌叢が口腔内細菌叢に類似していることを示している。これらの結果は、口腔内細菌が腸内に定着し、腸内細菌叢に影響を与えうることを示している。

3 口腔内細菌と炎症性腸疾患

炎症性腸疾患における口腔内細菌の役割については、マウスモデルを中心に解析されている。Atarashi らは¹⁵⁾、炎症性腸疾患患者の唾液を無菌マウスに投与し、腸管に定着した菌種のうち *Klebsiella pneumoniae* Kp-2H7 株が Th1 を活性化することを示している。さらにこの株を無菌の腸炎感受性の高い IL-10 欠損マウスに感染させ、腸管に定着した他の口腔内細菌と比較しても強い炎症を引き起こすことを明らかにしている。Kitamoto らは¹⁶⁾、歯周炎が炎症性腸疾患に与えるメカニズムを解析している。まず、マウスを4群用意し、そのうちの2群に対し、歯を結紮して歯周炎を起こす。2週間後に何もしていないマウス1群と、歯周炎を起こした1群にデキストラン硫酸を用いて腸炎を誘導した。この4群で比較すると、何もしていない群と結紮で歯周炎を起こしたのみの群は、当然のことながら腸炎を起こ

*1 Th17: 炎症巣の細胞に作用して IL-8 など誘導することによって好中球を動員し、上皮、粘膜に付着している病原体の排除に働く。

さず、デキストラン硫酸を用いた2群が腸炎を起こすが、歯周炎+デキストラン硫酸のマウスで最も腸炎が強く著明な体重減少が認められていた。この結果は、歯周炎がデキストラン硫酸による腸炎を増悪したことを示している。結紮した歯周炎部に認められた主要な細菌は *Enterobacteriaceae* であるが、これが腸管内で増加していたのは、歯周炎+デキストラン硫酸群のみであった。このことは、正常な腸内細菌叢の存在が、歯周炎病巣から腸に移行してきた細菌の定着を抑えているが、デキストラン硫酸による腸内細菌叢のディスバイオーシスが細菌の定着を引き起こしていることを示している。これは、炎症性腸疾患によりディスバイオーシスを起こした腸内細菌叢の外来細菌定着阻止能力が低下している¹⁷⁾ という報告と矛盾しない。健常マウスと歯周炎を起こしたマウスから採取した口腔内細菌を、無菌の腸炎感受性の高い IL-10 欠損マウスに感染させると、歯周炎マウスの細菌のほうで炎症症状が強く認められていた。これらのマウス口腔内細菌を分離し、健常マウスの主要菌種 (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus* sp. JS71, *Staphylococcus xylosus*) と歯周炎マウスの主要菌種 (*Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter hormaechei*) をそれぞれ混合して無菌 IL-10 欠損マウスに感染させると、歯周炎マウスの菌種混合物のほうが強いの腸炎を起こしていた。さらに、歯周炎病巣細菌の腸炎には、腸粘膜のマクロファージのインフラマソーム^{*2} 活性化による IL-1 産生が重要な役割を果たしていた。また、歯周炎マウス腸炎の部位では Th17 が健常マウスに比べて多くなっていた。歯周炎マウスの頸部リンパ節のリンパ球を解析すると、健常マウスに比べ Th17 が多いことから、健常マウスの主要菌種と歯周炎マウスの主要菌種を無菌 Rag1 ノックアウトマウス^{*3} に感染させ、マウスに歯周炎マウスの頸部リンパの Th17 を移入すると、歯周炎マウスの主要菌種を感染させたマウス群でのみ腸炎が誘導されている。さらに、頸部リンパ節の Th17 が、腸管粘膜に移行していることが明らかにされている。Sohn らは¹⁸⁾、クローン病患者の腸内細菌叢について *H. parainfluenzae* に注目して解析している。本菌種の検出率は歯周炎の有無で変わらないものの、重度歯周炎患者のうちクローン病の有無で比較すると、*H. parainfluenzae* S1P 株は、クローン病の患者で有意に検出率が高く、その株が他の菌株に比べて病原性が強いことから、歯周炎部位の病原性細菌が腸管へ定着し、病態を増悪していることを示唆している。Jia らは¹⁹⁾、デキストラン硫酸を用いたマウス腸炎モデルを用い、*P. gingivalis* の経口投与により腸炎を増悪を認め、腸内細菌叢における、*Bacteroides* の増加と *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* の減少、さらには代謝を經由して Th17/Treg のインバランスを起こしていることを報告している。さらに Nagao らは²⁰⁾、*P. gingivalis* の腸管への投与が Th17 の分化を促進し、*P. gingivalis* による歯周炎を増悪することを報告している。

これらの結果を統合すると、歯周炎病巣で増加した菌種が、ディスバイオーシスを起こした腸内に定着し、免疫細胞を刺激し、炎症にかかわるとともに、この菌に口腔内で感作された Th17 が腸粘膜に移行し、活性化してさらに強い腸炎を増悪させることにかかわっていると考えられる。現在、急速にその関係が明らかにされつつあるものの、多くはまだマウスでのデータであり、今後、ヒトにおける詳細な検討によるその全貌解明が期待される。

^{*2} IL-1 β は前駆体として活性がないものが産生され、切断（プロセッシング）により活性をもつようになる。感染微生物を細胞内で感知し、IL-1 β の活性化の過程をつかさどるタンパク質複合体をインフラマソームとよぶ。

^{*3} Rag1 ノックアウトマウス：遺伝子の欠損により成熟した B 細胞や T 細胞がないマウス。

参考文献

- 厚生労働省：潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針。
<http://www.ibd-japan.org/pdf/doc15.pdf> (2024 年 11 月 5 日アクセス)
- 難病情報センター：潰瘍性大腸炎（指定難病 97）。
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/62> (2024 年 11 月 5 日アクセス)
- 難病情報センター：クローン病（指定難病 96）。
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/81> (2024 年 11 月 5 日アクセス)
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT : Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*, 161 : 1118-1132, 2021.
- Sartor RB : Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134 : 577-594, 2008.
- Kumar KP, Ooi JD, Goldberg R : The interplay between the microbiota, diet and T regulatory cells in the preservation of the gut barrier in inflammatory bowel disease. *Front Microbiol*, 14 : 1291724, doi : 10.3389/fmicb.2023.1291724, 2023.
- Nagalingam NA , Lynch SV : Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 18 : 968-984, 2012.
- 日本歯周病学会：歯周病と全身の健康。医歯薬出版，東京，2016.
- Van Dyke TE, Dowell Jr. VR, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T : Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun*, 53 : 671-677, 1986.
- Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJV, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CMS : Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*, 35 : 555-560, 2008.
- 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.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knigh Rt, Xavier RJ : The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 15 : 382-392, 2014.
- Brennan CA, Garrett WS : *Fusobacterium nucleatum*—symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol*, 17 : 156-166, 2019.
- Imai J, Ichikawa H, Kitamoto S, Golob JL, Kaneko M, Nagata J, Takahashi M, Gilliland 3rd MG, Tanaka R, Nagao-Kitamoto H, Hayashi A, Sugihara K, Bishu S, Tsuda S, Ito H, Kojima S, Karakida K, Matsushima M, Suzuki T, Hozumi K, Watanabe N, Giannobile WV, Shirai T, Suzuki H, Kamada N : A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *JCI Insight*, 6 : e148543, doi : 10.1172/jci.insight.148543, 2021.
- Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaïs CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M, Honda K : Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*, 358 : 359-365, 2017.
- Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, Gilliland 3rd MG, Hayashi A, Imai J, Sugihara K, Miyoshi M, Brazil JC, Kuffa P, Hill BD, Rizvi SM, Wen F, Bishu S, Inohara N, Eaton KA, Nusrat A, Lei YL, Giannobile WV, Kamada N : The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell*, 182 : 447-462.e14, doi : 10.1016/j.cell.2020.05.048, 2020.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G : Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 13 : 321-335, 2013.
- Sohn J, Li L, Zhang L, Genco RJ, Falkner KL, Tettelin H, Rowsam AM, Smiraglia DJ, Novak JM, Diaz PI, Sun Y, Kirkwood KL : Periodontal disease is associated with increased gut colonization of pathogenic *Haemophilus parainfluenzae* in patients with Crohn's disease. *Cell Rep*, 42 : 112120, doi : 10.1016/j.celrep.2023.112120, 2023.
- Jia L, Jiang Y, Wu L, Fu J, Du J, Luo Z, Guo L, Xu J, Liu Y : *Porphyromonas gingivalis* aggravates colitis via a gut microbiota-linoleic acid metabolism-Th17/Treg cell balance axis. *Nat Commun*, 15 : 1617, doi : 10.1038/s41467-024-45473-y, 2024.
- Nagao J, Kishikawa S, Tanaka H, Toyonaga K, Narita Y, Negoro-Yasumatsu K, Tasaki S, Arita-Morioka K, Nakayama J, Tanaka Y : Pathobiont-responsive Th17 cells in gut-mouth axis provoke inflammatory oral disease and are modulated by intestinal microbiome. *Cell Rep*, 40 : 111314, doi : 10.1016/j.celrep.2022.111314, 2022.

12 歯周病と喫煙

1 はじめに

日本の成人喫煙率は、2001年には男性48.4%、女性14.0%であったが、徐々に減少し、2022年には男性25.4%、女性7.7%となり、ほぼ半減してきている¹⁾。しかし、2013年以降、加熱式タバコ（heated tobacco products）が普及し始め、2016年4月IQOS（アイコス、米フィリップモリスインターナショナル、ニューヨーク、アメリカ）、2017年10月glo（グロー、英ブリティッシュアメリカンタバコ、ロンドン、イギリス）、2018年7月Ploom・TECH（プルーム・テック、日本たばこ産業、東京、日本）、さらに、2020年10月にlil HYBRID（リル ハイブリッド、米フィリップモリスインターナショナル、ニューヨーク、アメリカ）が全国で次々と販売され、年々加熱式タバコの種類が増え、使用者が増加している²⁾。加熱式タバコの喫煙率は、普及し始めた2015年には0.2%であったが、2017年に3.7%、2019年では11.3%にまで急増してきている³⁾。また、2019年の調査では、紙巻きタバコに対する加熱式タバコの割合は、男性27.2%、女性25.2%を占め、男性6.9%、女性4.8%が両者を併用しており⁴⁾、さらに、従来からの紙巻きタバコや4種類のいくつかの加熱式タバコを併用する多重喫煙者もいるのが現状である^{5,6)}。

歯周治療における禁煙支援の基本的な手順を示すため、日本歯周病学会では、健康サポート委員会からポジション・ペーパーとして、2018年「歯周治療における禁煙支援の手順書」⁷⁾を公開した。その後、日本では、紙巻きタバコや加熱式タバコ以外にも、電子タバコ（electronic cigarette, e-cigarette, vape）、無煙タバコ（smokeless tobacco）、水タバコ（waterpipe tobacco, hookah, shisha）が入手可能であることから、5種類のタバコに関する喫煙歴やその蓄積量を加え、「禁煙支援 問診票」、「禁煙支援 評価票」⁸⁾とその解説⁹⁾を改訂し、ホームページに公開してきた。さらに、慢性歯周炎を伴った喫煙患者に対して、改訂した「禁煙支援 問診票」、「禁煙支援 評価票」、「禁煙支援 再診時間診票」を適用した長期経過臨床例を提示した¹⁰⁾。

2 歯科医学会分科会の対応

禁煙推進を行っている医科と歯科の関連32学会からなる禁煙推進学術ネットワーク¹¹⁾や歯科の所属関連8学会（日本歯周病学会、日本口腔衛生学会、日本口腔外科学会、日本口腔インプラント学会、日本歯科人間ドック学会、日本有病者歯科医療学会、日本口腔腫瘍学会、ジャパンオーラルヘルス学会）および歯学系学会合同脱タバコ社会実現委員会10学会（日本歯周病学会、日本口腔衛生学会、日本口腔外科学会、日本口腔インプラント学会、日本顎顔面インプラント学会、日本歯科人間ドック学会、日本有病者歯科医療学会、日本口腔腫瘍学会、ジャパンオーラルヘルス学会、日本口腔内科学会）では、「ニコチン依存症管理料」の算定要件などの見直しに向け、「歯科の禁煙指導に対する診療報酬の加算」をあげ、要望を続けている。

3 紙巻きタバコ以外のタバコの種類

1) 加熱式タバコ

加熱式タバコは、タバコの葉を加熱してその蒸気を吸引するものである（図1）。前述のように、日本では、IQOS、glo、Ploom・TECH、lil HYBRIDが販売されている。

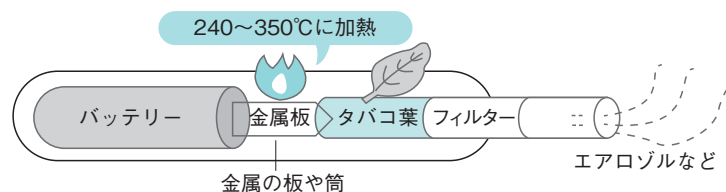


図1 加熱式タバコ（稲垣幸司：DHのための説明力向上講座 第2回加熱式タバコ 紙巻きタバコ同様に健康に影響を与えるかを説明しよう．歯科衛生士，44：68-75，2020．を参考に作成）

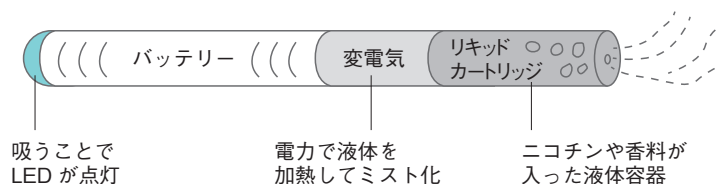


図2 電子タバコ（稲垣幸司：DHのための説明力向上講座 第2回加熱式タバコ 紙巻きタバコ同様に健康に影響を与えるかを説明しよう．歯科衛生士，44：68-75，2020．を参考に作成）

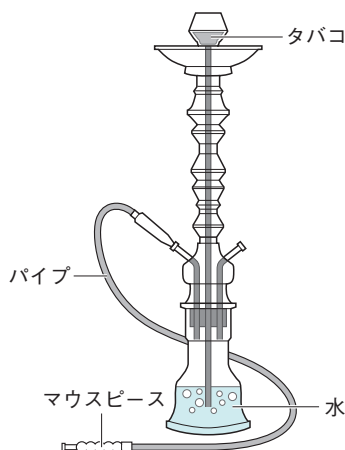


図3 水タバコ



図4 無煙タバコ

2) 電子タバコ

電子タバコは，ニコチンなどの入ったリキッドを加熱し，その蒸気を吸引するもので（図2），商品名として myBlu（マイブルー），JUUL（ジュール），VITAFUL（ビタフル）などがある．

3) 水タバコ

水タバコは，長いパイプを通して，皿の上で燃やしたタバコの煙を水で濾過して吸引するタバコの喫煙形態（図3）で，hookah（フーカー），shisha（シーシャ）などの種類がある．

4) 無煙タバコ

無煙タバコは，すり潰したタバコの葉が入った小さい袋（図4）を歯肉と頬の間に挟んで使用するもので，商品名として SNUS（スヌース），VELO（ベロ）などがある．

4 喫煙の口腔への影響

タバコ煙には 4,000 種類以上の化学物質が含まれ，有害物質約 250 種類の中には少なくとも約 70 種類の発がん性物質や多数のフリーラジカルなどがあり，これらにより喫煙が，が

表1 喫煙との関連が示唆される口腔内所見, 疾患

	部位	口腔内所見, 疾患
能動喫煙	口腔粘膜	白板症, 口腔がん* (特に, 口腔底, 舌, 頬粘膜), カタル性口内炎, 扁平紅色苔癬, 慢性肥厚性カンジタ症
	歯周組織	歯肉メラニン色素沈着, 急性壊死性潰瘍性歯肉炎 / 歯周炎, 喫煙関連歯周炎*
	舌	正中菱形舌炎, 黒毛舌, 舌白色浮腫, 味覚の減退
	口唇	メラニン色素沈着, 角化症, 口唇炎, 口唇がん
	歯	色素沈着, 歯石沈着, 齲蝕*
	充填物, 補綴装置	色素沈着
	その他	口臭, 唾液の分泌・性状変化, 壊死性唾液腺化生 (小唾液腺炎), インプラントの失敗**
受動喫煙	歯周組織	歯肉メラニン色素沈着, 歯周炎
	乳歯	齲蝕**
妊娠時の喫煙	胎児	口唇裂*, 口蓋裂*

* : 因果関係の根拠が十分な疾患 ** : 因果関係が推定される疾患

ん, 循環器疾患, 呼吸器疾患, 消化器疾患, その他のさまざまな健康被害の原因になっていることが, 国内外の多くの疫学のおよび実験的研究から確証されている^{7, 12, 13)}.

タバコ煙が最初に通過する口腔は, 喫煙の悪影響が貯留する器官になる. すなわち, 口腔に貯留, 通過するタバコ煙による直接的影響と血液を介した間接的影響の双方がかかわる.

タバコ煙と接触する歯肉や口腔粘膜は, 皮膚と同じように, 重層扁平上皮で覆われている. そのため, タバコ煙の影響は, 上皮の厚さやその直下の粘膜下組織に分布する血管の分布度に依存している. 一般的に, 歯肉は角化しているが, 口腔粘膜の上皮は, 口腔底, 舌下, 口唇, 歯槽粘膜で薄く, 硬口蓋や舌背で厚くなっている. 特に, 口腔底粘膜は, 物質透過性が高く, 薬剤の迅速な吸収を期待して, 薬剤の舌下錠が使用されていることから, タバコ煙の影響を受けやすい¹³⁻¹⁸⁾.

末梢血中のニコチンは肝臓で代謝され, 代謝産物のコチニンとなり, 腎臓から残存している一部のニコチンとともに尿中に排泄される. このコチニンもニコチンと同様に有毒物質で, 体内でのニコチンの半減時間は30~60分に対して, コチニンは19~40時間と長く, 組織に対して長時間作用する. コチニンは, 喫煙者では唾液や歯肉溝滲出液中に検出されることも報告されている¹³⁻¹⁶⁾. したがって, ニコチンは喫煙後の比較的早い時間に唾液に溶解し, その後, 歯肉上皮や口腔粘膜から吸収されて血中のニコチンとともに歯周組織に悪影響を及ぼす. さらに, コチニンは長時間末梢血内に存在することから, 持続的に歯周組織へ悪影響を与える¹³⁻¹⁸⁾.

すなわち, 喫煙後, 歯肉上皮は経皮的に直接吸収されたニコチンや唾液中のニコチンによる急性刺激, 歯肉結合組織や歯根膜, 骨膜などは末梢血中に残留したニコチンやコチニンによる慢性刺激を受けていると考えられる.

口腔のこのような特徴から, タバコ煙の継続的な刺激が, 数々の疾患の発症, 進行に関与する. 表1に, 喫煙に関係する口腔内の典型的病的所見を示した¹³⁻¹⁶⁾. さらに, このような病的所見により, 審美障害はもとより, 咀嚼, 嚥下, 発音などの大切な口腔機能の低下を促すことにもなる.

5 喫煙の歯周組織への影響

喫煙直後, ニコチンの末梢血管系への影響として, ニコチンの血管収縮作用により歯肉上皮皮下毛細血管網の血流量の減少, ヘモグロビン量および酸素飽和度の低下を起こす. また,

表 2 喫煙の歯周組織への影響

歯周病態	喫煙の影響
歯肉炎	歯肉炎症やブローピング時の歯肉出血の低下
歯周炎	歯周炎の頻度や重症度、罹患率の増加
	歯周パラメーター（ブローピングデプス、アタッチメントレベル、歯槽骨吸収）の増加 根分岐部病変の罹患率の増加 ブローピング時の歯肉出血の減少
	重度な歯周炎の罹患率の増加
	歯の喪失

表 3 喫煙者特有の歯周病所見

歯肉辺縁部の線維性の肥厚
重症度と比較して、歯肉の発赤、腫脹、浮腫が軽度
ブラーク、歯石の沈着量と病態が不一致
同年代の非喫煙者の歯周炎と比較して病態が重度
歯肉のメラニン色素沈着
歯面の着色

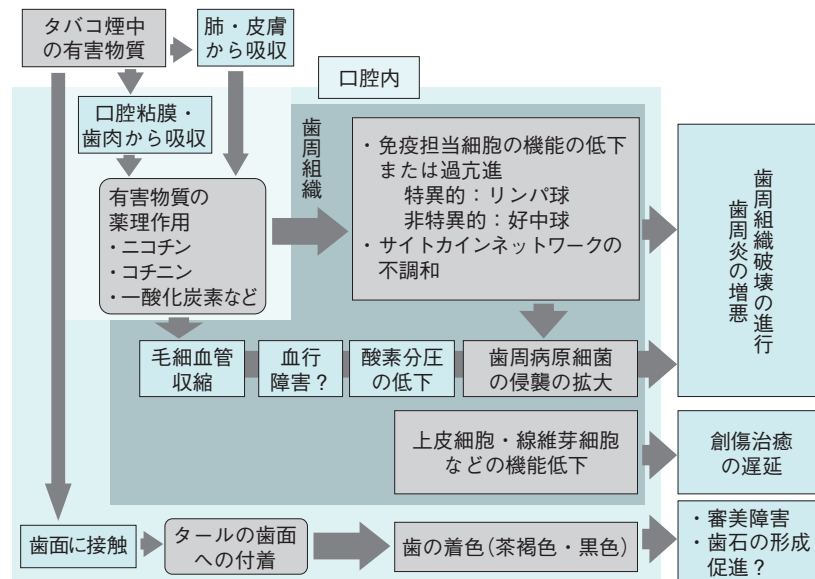


図 5 喫煙が歯周組織に与える影響

歯周ポケット上皮側は、逆に血流量や歯肉溝滲出液量の増加がみられる。しかし、長期間の喫煙につれて、炎症歯肉の出血や歯肉溝滲出液量の減少をきたしてくる。そのため、臨床的には、歯周ポケットが深く進行した歯周炎であっても、ブローピング時の出血（BOP）が少なく、歯肉のメラニン色素沈着もあり、歯肉の炎症症状がわかりにくくなっている（表 2）¹³⁻¹⁶。喫煙する歯周病患者において歯肉出血が少ないことは、疾患の発症や進行の自覚を遅らせることになる。さらに、ニコチンは線維芽細胞の増殖抑制、付着障害、コラーゲン産生能の低下に作用することから、臨床的には、歯肉は線維性の深い歯周ポケットが形成されることになる（表 3）¹³⁻¹⁶。

喫煙がこのような歯周組織の破壊に関連するのは、喫煙の免疫機能に与える影響と微少循環系に与える影響にある（図 5）。すなわち、喫煙が免疫機能に与える影響では、感染防御

を担う正常な宿主応答の傷害と宿主防御反応を過剰に刺激し、健康組織を破壊する作用の両面がある。喫煙の正常な宿主応答を担う好中球（多形核白血球, polymorphonuclear leukocyte : PMN）への影響に関する多くの研究では、末梢血中の好中球数は能動喫煙、受動喫煙で増加し、遊走能（走化性）も亢進し、組織局所への炎症細胞の過剰集積が考えられる。また、貪食能については、能動喫煙では末梢血および唾液中で低下し、ニコチンやコチニンが、病原微生物などを認識し、接触、付着の一連の貪食運動の際に関与する PMN の細胞表面レセプターを減少させている可能性も指摘されている。したがって、喫煙時に吸収されたニコチンやコチニンは PMN の食作用を阻害し、生体防御機構に不利な状況を提供していることになる¹³⁻¹⁶⁾。次に、PMN よりも生体防御反応に関して、より高次な働きを持ち、生体への侵入をはかる歯周病原細菌などの抗原に対する抗体産生の役割を担っているリンパ球に関しては、重度の喫煙者で末梢血の抗体産生を助ける CD4 細胞（ヘルパー T 細胞）の減少や、抗体産生能力の低下を示唆する報告がある¹³⁻¹⁶⁾。さらに、喫煙者では、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子（TNF）- α が、歯肉溝滲出液中で亢進していること、ニコチンによるマクロファージからのインターロイキン（IL）-1 やプロスタグランジン E₂（PGE₂）の産生亢進作用があることから、喫煙が歯槽骨吸収の進行に関与していることも考えられる^{13-16, 19)}。

喫煙と歯肉縁下プラークの関係については、非喫煙者よりも特定の歯周病原細菌（レッドコンプレックス、オレンジコンプレックス）の比率が増加し、炎症性サイトカインが亢進し、歯周治療による細菌プロファイルの改善が悪いことも報告されている²⁰⁻²²⁾。

喫煙を伴う歯周炎は、日本歯周病学会の歯周病分類システム（2006）では、喫煙関連歯周炎（periodontitis associated with smoking）と診断されている²³⁾。その後、アメリカ歯周病学会（AAP）・ヨーロッパ歯周病連盟（EFP）共催ワークショップ「World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions」で公開された新分類^{24, 25)}に基づいて、日本歯周病学会では、これまでの分類に新分類を併記して用い、歯周炎の進行リスクの3つのグレード（グレード A が最も低いリスク、グレード C が最も高いリスク）の決定に関するリスクファクターとして、糖尿病とともに、喫煙が勘案されることとなっている²³⁾。

6 受動喫煙と歯周病との関係

小児・胎児に及ぼす受動喫煙は、気管支喘息などの呼吸器疾患、中耳疾患、胎児の発育異常、乳幼児突然死症候群、小児の発育・発達と行動への影響、小児がん、注意欠陥・多動症（attention-deficit hyperactivity disorder : ADHD）などのリスクファクターとなる^{12, 17, 18)}。しかし、受動喫煙による小児だけでなく、成人の口腔、特に、歯周組織への影響に関する報告は、能動喫煙との関係に比べて少ない（表 1）。すなわち、受動喫煙と歯周病に関するシステマティックレビューによると、5 研究から、歯周病のオッズ比が、受動喫煙曝露者のほうがコントロール（受動喫煙非曝露者）よりも有意に高いことが報告されている²⁶⁾。また、非喫煙者における受動喫煙曝露と歯周炎有病エンドポイントに関するシステマティックレビュー²⁷⁾によると、正の相関があるが、その大きさは受動喫煙の評価方法に依存しているため、まだ議論の余地があり、さらなる調査が必要であるとされている^{26, 27)}。

7 禁煙による歯周組織への影響

禁煙による歯周組織への影響については、以下の報告がある。すなわち、歯周炎ではない喫煙者 16 名（男性、25.3±4.0 歳）の禁煙から 1, 3, 5 日後、1, 2, 4, 8 週後の歯肉血流量（GBF）と歯肉滲出液量（GCF）を評価している。その結果、ベースライン時の GBF 率と

GCF 量は、非喫煙健常者（11 名、 24.4 ± 1.2 歳）に比べ有意に低下していたが、GBF 率は禁煙 3 日後に有意に上昇し、5 日後で非喫煙者レベルまで回復し、GCF 量は禁煙 5 日後に有意に増加し、2 週間には非喫煙者レベルまで回復していた²⁸⁾。また、歯周炎を有する喫煙者 27 名が 3 種類の方法（非ニコチン性禁煙治療薬、ニコチン代替療法、補助薬なし）での禁煙前と禁煙開始 4～6 週後を比較すると、プラーク付着部位は有意に減少したが、BOP 部位は有意に増加した（16%から 32%）と報告されている²⁹⁾。

8 歯周治療に対する禁煙の効果

慢性歯周炎患者への非外科的歯周治療に対する禁煙の効果を評価したシステマティックレビューによると、禁煙により、非外科的歯周治療後のプロービングデプス（PD）の減少と臨床的アタッチメントレベル（CAL）の改善に有効で、歯周治療の予後によりよい効果があることが示唆されている³⁰⁻³²⁾。さらに、同システマティックレビュー³²⁾によると、禁煙することで、禁煙者の歯周炎発症や進行のリスクは、非喫煙者との臨床所見の有意差はなくなり同等となること、喫煙継続群と比べ、禁煙により短期間（12～24 か月）であっても、禁煙者では CAL が 0.2 mm（95% 信頼区間 = $-0.32 \sim -0.08$ ）獲得され、PD が 0.32 mm（95% 信頼区間 = $0.07 \sim 0.52$ ）減少することが示唆されている。

日本における多施設前向き研究では、禁煙群と喫煙継続群の 2 群を、3 か月後、6 か月後と評価し、喫煙継続群では歯周病所見には改善がみられなかったが、禁煙群では歯周病所見の有意な改善が認められたことを報告している³³⁾。

したがって、口腔の健康にかかわる歯科医療関係者である歯科医師、歯科衛生士は、喫煙者の口腔内所見だけでなく、受動喫煙による非喫煙者の口腔内所見にも留意することが大切で、喫煙者への禁煙支援だけでなく、受動喫煙による影響を受けた非喫煙者（受動喫煙症患者）とその基となる喫煙者を含めた対策を請け負っていく必要がある。

参考文献

1. 厚生労働省：令和 4 年国民健康・栄養調査。結果の概要。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001296359.pdf>（2024 年 9 月 3 日アクセス）
2. 中村正和、田淵貴大、尾崎米厚、大和 浩、樺田尚樹、吉見逸郎、片野田耕太、加治正行、揚松龍治：加熱式たばこ製品の使用実態、健康影響、たばこ規制への影響とそれを踏まえた政策提言。日公衛誌、67：3-14、2020。
3. Hori A, Tabuchi T, Kunugita N：Rapid increase in heated tobacco product (HTP) use from 2015 to 2019: from the Japan 'Society and New Tobacco' Internet Survey (JASTIS)。Tob Control, 30：474-475, 2020。
4. 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査。結果の概要。
<https://www.mhlw.go.jp/content/000711005.pdf>（2024 年 2 月 8 日アクセス）
5. Oya Y, Inagaki K, Tokumaru K, Watanabe T, Segawa N, Yamamoto Y, Takaki S, Nimi T, Okai M, Uchibori N, Tabuchi T, Mitani A, Nagao T：Smoking status and risk awareness of heated tobacco product use among general dental practitioners belonging to the Aichi Dental Association, Japan. Healthcare, 10：2346, doi：10.3390/healthcare10122346, 2022。
6. Oya-Watanabe Y, Inagaki K, Nimi T, Yamamoto Y, Tanabe T, Okai M, Segawa N, Watanabe T, Uchibori N, Koide T, Inukai J, Yuasa H, Mitani A, Nagao T, Fukui M, Hinode D：Attitudes toward smoking cessation according to smoking status among dentists in the Aichi Dental Association in Japan. Tob Induc Dis, 22：doi：10.18332/tid/191290, 2024。
7. 稲垣幸司、内藤 徹、石原裕一、金子高士、中山洋平、山本龍生、吉成伸夫、森田 学、栗原英見：ポジション・ペーパー 歯周治療における禁煙支援の手順書。日歯周誌、60：201-219, 2018。
8. 日本歯周病学会：禁煙支援の評価票。
https://www.perio.jp/publication/upload_file/kinen_hyouka.pdf（2024 年 2 月 8 日アクセス）
9. 日本歯周病学会：評価票の解説。
https://www.perio.jp/publication/upload_file/kinen_kaisetsu.pdf（2024 年 2 月 8 日アクセス）
10. 稲垣幸司：症例報告レビュー 歯周治療における禁煙支援の実践：歯周治療における禁煙支援の手順書に基づいた禁煙支援を適用した長期経過症例から。日歯周誌、65：125-136, 2023。
11. 禁煙推進学術ネットワーク。<https://tobacco-control-research-net.jp>（2024 年 2 月 8 日アクセス）

12. 禁煙推進学術ネットワーク：2022 禁煙の日オフィシャルブックレット，第8版。
<https://link.directcloud.jp/JkVqA32qCD/>（2024年10月24アクセス）
13. 稲垣幸司：歯科衛生士臨床のための Quint Study Club プロフェッショナルケア編③ 歯科から発信！あなたにもできる禁煙支援，第1版，クインテッセンス出版，東京，2012。
14. 沼部幸博：歯周組織に対する喫煙の影響，日歯周誌，45：133-141，2003。
15. 大森みさき，両角俊哉，稲垣幸司，横田 誠，沼部幸博，佐藤 聰，伊藤 弘，王 宝禮，上田雅俊，山田 了，伊藤公一：喫煙の歯周組織に対する影響，日歯周誌，53：40-49，2011。
16. 稲垣幸司，南崎信樹：歯周病悪化の原因はこれだ，第1版，デンタルダイヤモンド社，東京，2017。
17. 日本禁煙学会：禁煙学，第4版，南山堂，東京，2019。
18. 厚生労働省：喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書。
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>（2024年2月8日アクセス）
19. Geisinger ML, Holmes CM, Geurs NC, Vassilopoulos PJ, Reddy MS : Host modulation for smokers undergoing periodontal maintenance: A review of current evidence. *Clinical Advances in Periodontics*, 1 : 54-60, 2011.
20. Hanioka T, Morita M, Yamamoto T, Inagaki K, Wang PL, Ito H, Morozumi T, Takeshita T, Suzuki N, Shigeishi H, Sugiyama M, Ohta K, Nagao T, Hanada N, Ojima M, Ogawa H : Smoking, smoking cessation, and periodontal microorganisms. *Jpn Dent Sci Rev*, 55 : 88-94, 2019.
21. 埴岡 隆，小島美樹，谷口奈央，小川祐司，尾崎哲則，瀬川 洋，田野ルミ，花田信弘，日野出大輔，細見 環，山中玲子，山本龍生，伊藤博夫，森田 学，稲垣幸司，王 宝禮，伊藤 弘，両角俊哉，竹下 徹，重石英生，杉山 勝，太田耕司，長尾 徹：タバコ使用と口腔微生物の関係 1. 歯の周囲およびインプラント周囲の細菌，口腔衛生会誌，72：185-189，2022。
22. 埴岡 隆，小島美樹，谷口奈央，花田信弘，重石英生，杉山 勝，太田耕司，長尾 徹，小川祐司，尾崎哲則，瀬川 洋，田野ルミ，日野出大輔，細見 環，山中玲子，山本龍生，伊藤博夫，森田 学，稲垣幸司，王 宝禮，伊藤 弘，両角俊哉，竹下 徹：タバコ使用と口腔微生物の関係 2. う蝕，口腔粘膜異常，口腔装置と関連する微生物，口腔衛生会誌，72：272-278，2022。
23. 日本歯周病学会：歯周治療のガイドライン 2022，医歯薬出版，東京，2022。
24. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS : A new classification scheme for periodontal and peri - implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89 (Suppl 1) : S1-S8, 2018.
25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS : Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89 (Suppl 1) : S159-S172, 2018.
26. Javed F, Ahmed HB, Romanos GE : Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: a systematic review. *Environ Res*, 133 : 117-122, 2014.
27. Akinkugbe AA, Slade GD, Divaris K, Poole C : Systematic review and meta-analysis of the association between exposure to environmental tobacco smoke and periodontitis endpoints among nonsmokers. *Nicotine Tob Res*, 18 : 2047-2056, 2016.
28. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H : Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 31 : 267-272, 2004.
29. Nair P, Sutherland G, Palmer RM, Wilson RF, Scott DA : Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol*, 30 : 435-437, 2003.
30. Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM, Tu YK : Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 40 : 607-615, 2013.
31. Fiorini T, Musskopf ML, Oppermann RV, Susin C : Is there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review. *J Periodontol*, 85 : 83-91, 2014.
32. Leite FRM, Nascimento GG, Baake S, Pedersen LD, Scheutz F, López R : Impact of smoking cessation on periodontitis: A systematic review and meta-analysis of prospective longitudinal observational and interventional studies. *Nicotine Tob Res*, 21 : 1600-1608, 2019.
33. Nakayama Y, Mizutani K, Tsumanuma Y, Yoshino H, Aoyama N, Inagaki K, Morita M, Izumi Y, Murakami S, Yoshimura H, Matsuura T, Murakami T, Yamamoto M, Yoshinari N, Mezawa M, Ogata Y, Yoshimura A, Kono K, Maruyama K, Sato S, Sakagami R, Ito H, Numabe Y, Nikaido M, Hanioka T, Seto K, Fukuda J, Waranukulasuriya S, Nagao T : A multicenter, prospective cohort study on the effect of smoking cessation on periodontal therapies in Japan. *J Oral Sci*, 63 : 114-118, 2020.

歯周病と全身の健康 2025

JSP Evidence Report on Periodontal Disease and Systemic Health, 2025

2025 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 沼 部 幸 博

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・あづま堂印刷／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。

