

序

生活習慣病と云う用語は、1996年（平成8年）に成人病を改称した疾患群を指し、従来の加齢と云う要素に生活習慣を加えた名称である。国民の健康づくりの概念は1970年（昭和45年）に栄養・運動・休養を三位一体とした health care program が策定され、1978年（昭和53年）に、高齢・長寿社会の到来に備えて、第一次国民健康づくり事業が市町村を対象として施行された。さらに1988年（平成元年）に、第二次国民健康づくり対策として active 80 health plan が実施されてきた。

日本歯科医師会、厚生省（当時）は、1988年に8020運動を展開し、歯の保存・維持の重要性を認知させ、生涯にわたって自分の歯で咬むことの意義を強調してきた。また2000年（平成12年）には、「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」が実施され、2010年を目途に現在進行中である。その内容のなかで、加齢に伴う成人病、生活習慣がもたらす生活習慣病、それらがオーバーラップしている問題を9つの分野に分類し、各々の取り組む方向性や目標を設定している。6番目に「歯の健康」が記載され、生活習慣の改善として、間食として甘味食品・清涼飲料の頻回摂取の是正（小児期）、フッ化物配合歯磨剤使用の増加（学齢期）、歯間部清掃用具の使用増加（成人期）などが挙げられている。さらに2003年に「健康増進法」が策定され、一次予防としての健診の必要性が強調されている。このような背景のもとに、歯周病は生活習慣病として位置づけられ、歯周病細菌による感染症であり、口腔清掃、喫煙、ストレスなど生活環境による環境因子や個体の持つ宿主の防御機能因子とも関連する相互作用による疾患と定義づけられている。かつては「歯性病巣感染」という病名でアメリカをはじめ多くの国で、保存できる歯を抜歯されてきたが、現在では、いかに歯を保存するかが歯周組織の再生療法と共に大きな課題となってきた。この数10年、歯周治療も国民の間に定着され、口腔清掃の重要性は認識されてきているが、その関心の一つとして歯周医学（periodontal medicine）のエビデンスが報告されるようになった。

歯周医学とは「歯周病の予防や治療に科学的根拠をもって行うことと、歯周病が全身へどのような関わりをもつか、例えば動脈硬化・心臓病、骨粗鬆症、肺炎、喫煙、糖尿病、肥満・高脂血症、低体重児・早産などとの関連、さらにこのような全身疾患が歯周病にどのような影響を与えているかを研究する分野」と定義されている。歯周病細菌や炎症性サイトカインの産生物が、血行を介して血管壁や気管支などに定着、組織を破壊し、全身組織を傷害することは口腔疾患にとどまらず全身の健康を損なう意味で大きな問題を提起している。とくに歯周病は日常生活の中で口腔清掃という自己管理が重要で、自己の生活習慣の変容で改善できる点が、今後の全身の健康に結びつけられることを強調する。歯周医学は、歯学と医学の境界領域の解明に大切であり、両者の協力により、より一層のエビデンスが蓄積されていくものと思われる。執筆頂いた先生方は、各研究のトップレベルの方々にお願ひし、現在までの研究レベルを判り易くまとめて頂いたものである。現状では、患者さんとの対話の中で、また市民公開講演、研修会などで、多くの国民の皆様へ、この事実を伝え、歯周病は恐ろしい病気であるが自助努力で発症の進行を阻止し予防することができ、さらに口腔のみならず全身の健康につながることを説明する責任が、われわれ歯科医師にとって急務な仕事と思われる。

日本歯科大学 名誉教授 鴨井 久一

I 歯周炎と動脈硬化・心臓病

東京歯科大学微生物学講座 助教授 石原 和幸

はじめに

歯科治療となる疾患のほとんどには齲蝕と歯周炎が関与している。一般にはこれら疾患が細菌によって起こる病気であるという概念は薄い、齲蝕と歯周病は、肺炎やコレラと同様に微生物の感染によって起こる感染症である。19世紀の初めころから、ある種の口腔疾患の病巣が原因でリウマチ熱、亜急性細菌性心内膜炎等の病巣感染が起こると考えられていた。しかし、その因果関係については、細菌の血行性移行、アレルギー等が考えられていたものの関連を明らかにする報告は少なかった。そのため一般に悪性腫瘍は別として口腔疾患が他臓器の疾患に影響を与えることは少ないと考えられてきた。しかし、近年再び歯周炎を中心とした口腔疾患が心血管系疾患、糖尿病、肺炎、低体重児出産、骨粗鬆症等の疾患に影響を与えることが事を示す報告が増加してきている。これらの病気で従来の病巣感染と少し異なっている点は、関連の疑われる疾患が生活習慣病と言われる慢性経過をとる病気が多いことである。ここでは、関与が疑われる疾患のうち心血管系疾患に歯周病原細菌がどのように影響を与えているのかについて考察を加えた。

1. 口腔細菌と全身疾患の関わり — 口腔内細菌は血行性に全身に伝播する —

口腔は食物と同時に細菌を始めとする微生物の入口となっている。ここに定着している口腔細菌の一部は口腔内のみならず全身に対しても影響を与えていることが明らかになってきている。全身への関与は、口腔細菌又は菌の成分が何らかの形で他臓器にまで辿り着くことによって起こると考えられる。口腔細菌が他臓器に侵入する経路としては、嚥下のプロセスで起こるものと血液に侵入することを介して起こるものが挙げられる。嚥下により飲み込まれ消化管に入った細菌は消化管内では生きていけないため問題にならないが、嚥下反射がうまくいかない場合はこれらの菌が気道に侵入し肺炎等の呼吸器感染症に関わる可能性が出てくる。次に病原体が血流に入り込み（菌血症）直接他臓器に移行する場合は考えられる。歯肉溝上皮は、外部からの病原体の侵入を阻止しているが、炎症による組織破壊で上皮の潰瘍形成が起こると歯肉縁下プラーク細菌が歯肉組織内に侵入することが可能になってくる。歯肉内にはいった細菌は末梢血管から静脈を経由し全身に運ばれる。これらの菌が口腔以外の部位に行き着き増殖した場合そこで病変を起こす可能性がある。さらに菌が移行しなくても菌の病原因子のような成分が血流を介して頻りに他の組織に作用しても病変が起こる可能性がある。

もう一つの可能性としては、口腔細菌に対する生体防御反応（免疫応答）が関与して疾患が起こってくるのが考えられる。免疫担当細胞等の生体防御細胞は相互に作用しあって病原体を排除するため、細胞同士が可溶性の物質（サイトカイン）を産生しコミュニケーション

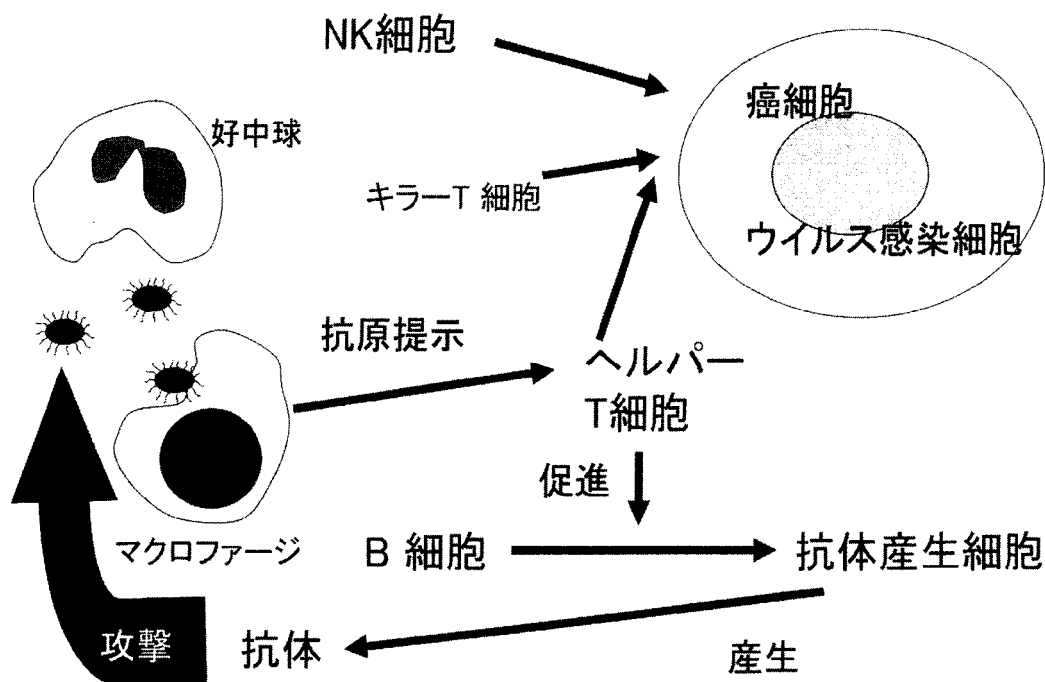


図1 免疫のメカニズム

ンをとる。生体は病原体に対しそれを排除し体を守るシステム（免疫）を持っている（図1）。これは大きく自然免疫と獲得免疫の二つに別れている。自然免疫は侵入してきた病原体を非特異的に攻撃するシステムで好中球やNK細胞がその役割を担っている。獲得免疫ではマクロファージが抗原を貪食し、それを、ヘルパー T細胞に提示するとヘルパー T細胞がB細胞を刺激して抗体を作らせるとともにキラー T細胞による細胞の破壊を促進する。このシステムには記憶作用があり、一度侵入した病原体に対して2度目には速やかに反応する。このシステムは病原体の排除には有効だが、その作用とともに起こる自分を守るための炎症によって自分に都合が悪い状態が起こることがある。アレルギーはその代表的なものである。つまり菌を攻撃しようとした結果、自分の組織に傷害を与えてしまう。さらに免疫担当細胞のコミュニケーションのために働くサイトカインが病原体を排除するプロセスでも産生されている。このサイトカインが血流を介し動脈硬化症のみならず糖尿病、低体重児出産などの病因に重要な役割を果たすと考えられている。

2. 口腔細菌が関わる心血管系疾患

1) 細菌性心内膜炎

以前から口腔細菌との関連が認められ、口腔細菌との関連が明らかにあると考えられている疾患は細菌性心内膜炎である。血液が心臓の狭い穴を高流速、高圧差で通過するとその時血液の渦流が生ずる。その渦流によって心内膜や弁膜の内皮面に血小板とフィブリンからなる血栓が形成され、これに血液中に侵入した細菌が付着して菌が増殖し、ついには弁破壊に進展する。とくに人工弁をいれている人の心臓の中では血流がスムーズに流れない部分ができやすく心内膜炎になるリスクが高くなっている。口腔細菌は一過性菌血症として血流中に

表1. 歯科処置と菌血症

処置	菌血症を起こす確率 (%)	範囲
抜歯	60	18-85
歯周外科	88	60-90
ブラッシングと洗浄	40	7-50

Durack, D.T.¹⁹⁾より一部改編

表2. 細菌性心内膜炎から検出される口腔細菌

グラム陽性球菌	グラム陰性桿菌
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	
グラム陽性桿菌	
<i>Rothia dentocariosa</i>	

入り込むことがある。表1に示すように抜歯、歯周外科、ブラッシング等の歯科処置により高頻度で一過性の菌血症が起こる。キャンディやパラフィンを噛んだだけでも17-51%程度の確立で菌血症が起こると言う報告もある。これによって侵入した菌が心内膜で増殖し炎症をおこす。

表2には心内膜炎から分離された口腔細菌を示す。感染性心内膜炎の30-40%をしめるのが viridance streptococci (緑色溶血レンサ球菌)のグループである¹⁾。これには *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius* 等の口腔内で多数を占めるレンサ球菌及び齲蝕の病原体である *Streptococcus mutans* も含まれている。これ以外の細菌としては、歯周病の病原体である *Actinobacillus actinomycetemcomitans* も検出されている。これらの細菌のうち心内膜炎の原因となることの多い *S. sanguinis* は血小板を凝集する因子を持つことが知られている。心内膜炎の最初のステップでは心内膜や弁膜の内皮面に血小板とフィブリンからなる血栓が形成されるためこの血小板凝集性は本菌が心内膜に付着しそこで増殖するための重要な因子と考えられている²⁾。

2) 動脈硬化症

(1) 動脈硬化症と歯周疾患

動脈硬化にはそのおき方や部位によりいくつかのタイプがありますが、歯周炎との関与が解析されているのは主に粥状硬化症です。粥状硬化症は大から中程度の弾性動脈の進行性の疾患である。粥状硬化症の進行した部位では、溶けた細胞、コレステロールの結晶、泡沫細胞、フィブリノーゲン等を含む壊死した病巣が形成されている。粥状硬化症(動脈硬化)が進行すると血栓による心筋梗塞や脳梗塞等の虚血性心疾患を引き起こ

す。平成15年の死亡率では心疾患と脳血管障害がそれぞれ15.7%、13%で死亡率の2位と3位をしめている。本疾患の原因としては、高脂血症、高血圧、喫煙が発症のリスクファクターとして考えられてきた。しかしこれらの古典的リスクファクターで評価した時

にその下部40%に属していても粥状硬化症になる患者がいることから何か別のファクターの関与が考えられていた。歯周炎と虚血性心疾患の患者の間で共通の特徴が多数認められることや、心疾患が歯周炎患者で多く認められることが報告され歯科疾患が心血管系疾患と何らかの関連性があることが予想されてきた。

疫学的な解析ではその疾患との関係を Odds 比にして表している。Odds 比 1 はその原因があっても疾患になりやすさが変化しないつまり関係ないことを示している。この値が大きくなるとなりやすいという事になる。Beck ら³⁾は歯周炎の骨吸収と心冠動脈疾患、重症心冠動脈疾患、卒中の odds 比がそれぞれ1.5, 1.9, 2.8であることを示している。Grau らは⁴⁾アタッチメントロスが6 mm 以上の重度の歯周炎の患者ではアタッチメントロス 3 mm 以下の健常者と比べ脳梗塞をおこしている人が4.3倍であることを示している。これらのデータとは対照的に Hojoel らは、心血管系疾患と歯周炎の関連に低く低いことを示している。さらにこの結果は同じデータベースを用いて解析を行った非出血性卒中と歯周炎の Odds 比が2.1と報告している Wu ら⁵⁾の結果とは異なっている。これらの解析を行う時は、心血管系疾患と関与する他の因子を補正し歯周炎のみのリスクについて解析を行っているはずである。これは補正の仕方によってデータが異なってくることを示している。Desvarieux ら⁶⁾は、歯の欠損と長期の歯周炎は男性では粥状硬化症のリスクファクターとなりうるが女性では関連が認められないことを報告している。このように性差や、遺伝子型の違い等の複数因子がその発症に影響を与えるため1つのファクターだけで見た場合、他の因子の補正不足や過剰補正によってリスクファクターが隠れてしまう可能性がある。現在まで解析が行われたデータベースでは歯周炎の状態の評価があまり正確なものとは言えず、今後正確な評価基準を用いた解析がさらに必要であると考えられる。

表 3. 心血管系疾との関与が示されている微生物

菌 種
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Human cytomegalovirus</i>
<i>Human herpesvirus</i>

(2) 動脈硬化のメカニズム

Ross により急性炎症と心血管系疾患の関連が仮説として示されてから、表 3 に示すような複数の病原体についてその粥状硬化症への関与が解析されている。粥状硬化症は脂質が血管壁に沈着することによって起こる。血液中に low density lipoprotein (LDL) が増加してくるとそれが血管壁に入っていく (図 2 A)。まず、マクロファージが血管壁に入り込み活性化して LDL を貪食する。LDL を貪食したマクロファージは泡沫細胞 (foam cell) と呼ばれる (図 2 B)。これが繰り返され泡沫細胞が増加してくるとそれが次第に集まって細胞外脂質 (lipid core) を形成する。時が経つにつれこの lipid

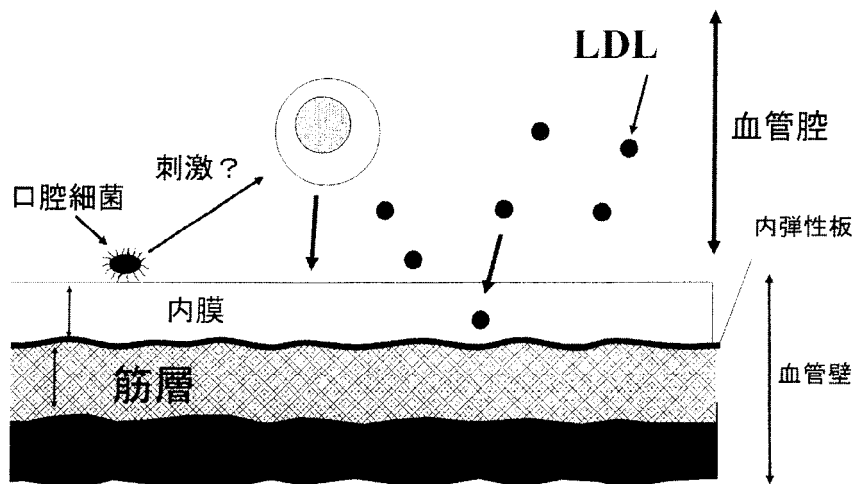


図 2 A マクロファージの血管壁への侵入

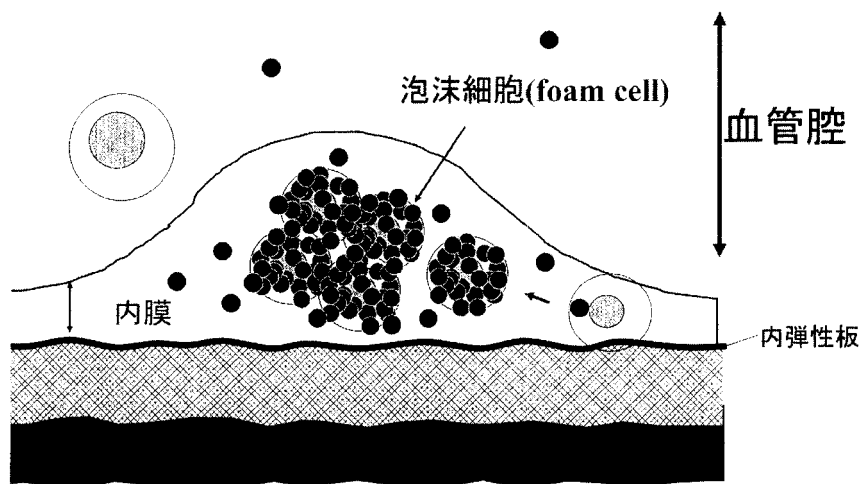


図 2 B マクロファージの泡沫細胞化

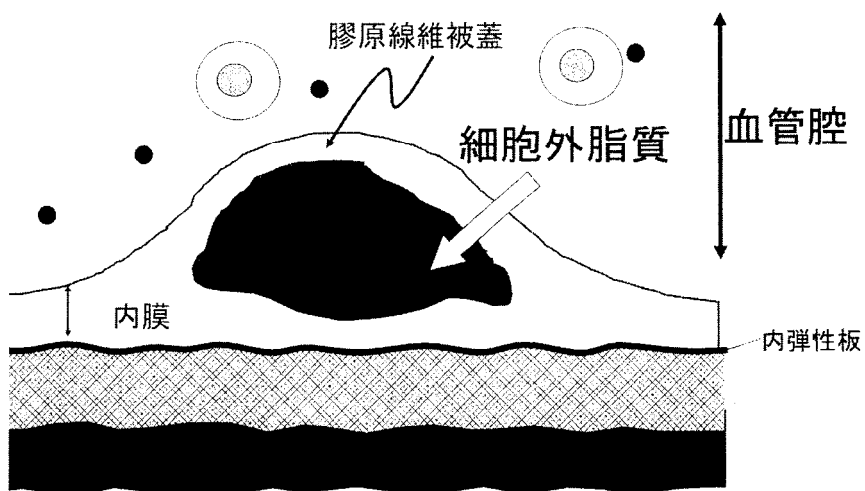


図 2 C 細胞外脂質の形成

core が大きくなり血管壁は内側に膨隆し始める (図 2 C)。これにより血管内腔の狭窄が起こる。膨隆部は、lipid core を繊維状の fibrous cap が覆っている。この fibrous cap の部分が破綻するとそこで止血をしようとして血小板の凝集が起こり、血液凝固によって血栓が形成される。これが心冠状動脈や脳血管で起こるとそれぞれ心筋梗塞や脳梗塞となる。Ross の仮説では、炎症により血液中のマクロファージが増加し、炎症の刺激により血管壁に侵入したマクロファージの活性化等が促進され粥状硬化症の形成が促進されると考えている。口腔細菌の粥状硬化症との関わりは *P. gingivalis* を中心にその可能性が示されている。*P. gingivalis* は、血管内皮細胞に作用しサイトカインである MCP-1 産生を誘導しマクロファージを呼び寄せるとともに血管壁に接着分子である VCAM-1 を発現させ血中のマクロファージの血管壁への侵入を促すことが示されている⁷⁾。Qi らは、*P. gingivalis* 菌体及び内毒素がマクロファージを foam cell に誘導することができること、さらには、*P. gingivalis* が fibrous cap を溶解する能力があることを示している^{8,9)}。さらに *P. gingivalis* は、血小板を凝集させて血栓を形成する作用があることが知られている¹⁰⁾。これらの知見は *P. gingivalis* が血管壁に入ることはアテローム性動脈硬化症形成に関わる反応を誘導する能力を持つことを示している。

(3) 動物モデルでの病変の形成

歯周病原菌の心血管系疾患形成に関しては動物実験によっても確かめられている。Li らは、動脈硬化を起こしやすい ApoE^{-/-}マウス*に対して高脂質食を投与しながら *P. gingivalis* をマウスの静脈から投与すると大動脈壁に粥状硬化症の病変が形成されることを示している¹¹⁾。さらに Lala ら¹²⁾は、ApoE^{-/-}マウス*に高脂質食を投与しながら *P. gingivalis* を経口投与することによって口腔内への *P. gingivalis* の定着と大動脈壁の粥状硬化症病変の形成を報告している。さらに Gibson ら¹³⁾は、同じ感染モデルを使って線毛を持つ野生型の *P. gingivalis* とその線毛の欠損株を用いて粥状硬化症の形成に差が出るかどうかについて解析を加えている。線毛は内毒素と同様に免疫系を刺激することが知られている。野性株の投与では、歯周炎が起こり、自然免疫で病原体を認識する TLR 2 や TLR 4 が血管の組織で上昇するとともに粥状硬化症が促進されていた。これに対し線毛欠損株では、歯周炎も起こらず TLR の発現上昇及び粥状硬化症の促進も起こっていなかった。この結果は、*P. gingivalis* の線毛による自然免疫の刺激が粥状硬化用の病因に重要な役割を果たすことを示している。

今までの実験は、全て菌が血管壁に入ったという考えに基づいていたが、Jain ら¹⁴⁾はウサギの歯に結紮をし、*P. gingivalis* の定着をしやすくした上で経口感染をさせ大動脈壁の粥状硬化症病変の形成が促進されたと報告している。このウサギのモデルでは、大動脈の病巣から *P. gingivalis* が検出されていない。この点から、菌自体が動脈に行かなくても菌の成分が動脈に作用すれば可能だと考えることができる。これに関しては、直接菌が血管壁に侵入するという局所的な現象が必要なのか、全身的にサイトカイン等の炎症のメディエーターの増加や菌の成分が血中に増加し作用することによって起こるのかについてさらに検討する必要がある。これらの実験から、一過性の菌血症が持続的に

起こっているような状態では、粥状硬化が起こりうることが考えられる。

(4) 大動脈・心冠状動脈からの歯周病原菌検出

口腔細菌が血管の内皮に入り増殖できればそこで病変を起こす可能性が高くなる。*P. gingivalis* や *A. actinomycetemcomitans* 等の歯周病原性菌は以前から細胞侵入性を持つことが知られている。Dorn ら¹⁵⁾は、*P. gingivalis* の心冠状動脈の内皮細胞に侵入性が認められることを報告してゐる。

口腔細菌とアテローム性動脈硬化症との間の関連を明らかにするために、ヒトの粥状硬化症病巣からの菌の検出が試みられてきた。われわれ¹⁶⁾は大動脈のアテローム性動脈硬化症の病変から *Treponema* が23.1%検出されたことを報告した。さらに Haraszthy

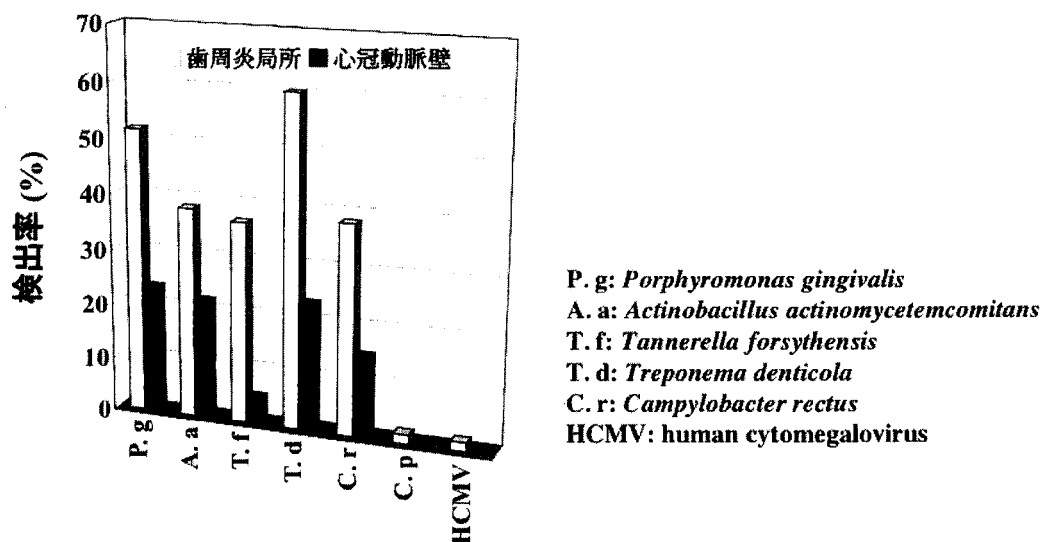


図3 歯周病原菌の冠動脈と歯周炎ポケットからの検出

表4 冠動脈狭窄部からの歯周病原菌遺伝子の検出

菌種	検出率 (%)			
	4mm以上のポケットが3ヶ所以下 の患者 (N=17)		4mm以上のポケットが4ヶ所以上の患者 (N=34)	
	歯肉縁下	冠動脈壁	歯肉縁下	冠動脈壁
<i>P. gingivalis</i>	47.1	5.8	58.8	29.4
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	41.2	17.6	29.4	26.5
<i>T. forsythensis</i>	41.2	5.8	41.2	5.9
<i>T. denticola</i>	58.8	11.8	67.7	29.4
<i>C. rectus</i>	29.4	17.6	41.2	14.7

ら¹⁷⁾は、*P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans* 等の口腔細菌が18%から38%程度検出されることを報告している。われわれが心冠動脈狭窄部のサンプル中の *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *T. denticola* の5種の歯周病原菌の検出を試みた結果、その検出率は5.9–23.5%であった¹⁸⁾ (図3)。さらに *P. gingivalis*, *C. rectus*, *T. denticola* では、4 mm 以上の歯周ポケットが4ヶ所以上ある人は、3ヶ所以下の人に比べて心冠動脈から菌が検出されやすい傾向が認められた¹⁸⁾ (表4)。*P. gingivalis* は、血管内皮細胞に作用しマクロファージを呼び寄せる MCP-1 の産生を誘導するとともに、マクロファージのような細胞に付着しその血管壁への侵入を促す接着分子 VCAM1-1 の発現も誘導することから考えると、*P. gingivalis* のような歯周病原性菌の血管壁への侵入によってアテローム性動脈硬化症のプロセスが促進されている可能性がある。

おわりに

P. gingivalis を中心とした歯周病原性細菌の粥状硬化症の発症に関与する反応の誘導、粥状硬化症感受性の高い実験動物へ歯周病原性菌の口腔感染により粥状硬化症の促進、粥状硬化症患者の病変からの歯周病原菌の検出等の点から歯周病原菌は粥状硬化症の病因に関わっていると考えられる。さらに血管病変から生きた歯周病原菌を検出したという報告もされている²⁰⁾。今後、発症のメカニズムについての分子レベルの解析と、疫学的な解析を用い、発症にどの程度寄与しているのかを明らかにすることにより、心内膜炎、粥状硬化症などの他臓器疾患に影響を与える病変として、口腔疾患の重要性と口腔保健の意義がさらに明らかになっていくはずである。

*ApoE^{+/-}マウス, ApoE^{-/-}マウス：ApoE 遺伝子の欠損により高脂血症を起こしているとともに粥状硬化症を起こしやすくなっているマウス

参考文献

- 1) Karchmer AW: Endocarditis and intravascular infections, Mandel GL, Bennett JE Dolin R, Principal and Practice of Infectious Disease, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 857–902.
- 2) Herzberg MC, Meyer MW, Kilic A Tao L: Host–pathogen interactions in bacterial endocarditis: streptococcal virulence in the host. Adv. Dent. Res., 11: 69–74, 1997.
- 3) Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. J. Periodontol., 67: 1123–1137, 1996.
- 4) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, Lutz R, Bultmann S, Preusch M Dorfer CE: Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke, 35: 496–501, 2004.
- 5) Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL Sempos CT: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its

- follow-up study. Arch. Intern. Med., 160 : 2749–2755, 2000.
- 6) Desvarieux M, Schwahn C, Volzke H, Demmer RT, Ludemann J, Kessler C, Jacobs DR, Jr., John U Kocher T: Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. Stroke, 35 : 2029–2035, 2004.
 - 7) Khlgtian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, 3 rd Genco CA: Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. Infect Immun, 70 : 257–67, 2002.
 - 8) Qi M, Miyakawa H Kuramitsu HK: *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. Microb Pathog, 35 : 259–67, 2003.
 - 9) Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC Chen W: Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. Ann. Periodontol., 6 : 41–47, 2001.
 - 10) Imamura T, Travis J Potempa J: The biphasic virulence activities of gingipains: Activation and inactivation of host proteins. Curr. Protein Pept. Sci., 4 : 443–450, 2003.
 - 11) Li L, Messas E, Batista EL, Jr., Levine RA Amar S: *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, 105 : 861–867, 2002.
 - 12) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN Schmidt AM: Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23 : 1405–1411, 2003.
 - 13) Gibson FC, 3 rd, 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, 2004.
 - 14) Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke, T E: Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. Infect Immun, 71 : 6012–6018, 2003.
 - 15) Dorn BR, Dunn WA, Jr. Progulske-Fox A: Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect. Immun., 67 : 5792–5798, 1999.
 - 16) Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y Okuda K: Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. J. Clin. Microbiol., 39 : 1114–1117., 2001.
 - 17) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M Genco RJ: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J. Periodontol., 71 : 1554–1560, 2000.
 - 18) Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK Okuda K: Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque and in dental plaque samples. J. Clin. Microbiol., 42 : 1313–1315, 2004.
 - 19) Durack DT: Prophylaxis of infective endocarditis, Mandel GL, Bennett JE Dolin R, Principal and Practice of Infectious Disease, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 917–925.
 - 20) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A: Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25 : 17–18, 2005.

医師の目からみた歯周疾患と心血管系疾患との関わり

東京医科歯科大学医学部附属病院血管外科 教授 岩井 武尚

正直言って医科と歯科の関わりは同じ土俵の上にいるようでない関係であるといえるかもしれない。その原因は教育にもあるようであるが、昨今の歯周病菌をめぐる話題を考えると、医科側から見ると注目すべき大きな欠損部位を見つけた感じである。歯科から発信された多くの歯周病と全身疾患に関する警告が未だよく伝わっていない、伝えきれていないといえる。自分の専門分野に限ると、あのエノケンさんの足を奪ったバージャー（ビュルガー）病という有名な血管の病気がある。40年くらい前には全国で10万人以上の患者がいたようであるが、多分デンタルケアの普及のためか現在1万人ほどになってしまった。主として若い男性のヘビースモーカーに発症する病気である。その病気について集大成を成し遂げた名古屋大学の塩野谷名誉教授でさえも、この患者の口腔内変化のことは全くふれていない。たばこの関係が濃厚であるので、口腔内に自然に目が行きそうであるがそうはいかなかったのである。ところが時代は1928年に戻ると、当時は全身を診る時代だったのか、有名なメイヨークリニックの血管学者アレン（Allen）は口腔内と咽頭部を観察して口腔内感染（歯周病など）とバージャー病の関連を示唆している。しかしその後、バージャー病も含めてだれも菌は見いだせなかった。バージャー病の初期変化はどう見ても、間違いなく感染なのである。

それから約80年して一人の日本人が注目したことになる。小生の現在までの研究では、バージャー病と歯周病は濃厚につながっていると思われる。歯周病菌が血管内できわめて血栓を作りやすいという特徴に加えて、喫煙－歯周病－バージャー病は強い三角関係にあることがわかったからである。歯周病菌 DNA は92.9%（N=14）、そのうち *Treponema denticola* が85.7%に見つけられている（2005）。

そもそもは、これも全身疾患である閉塞性動脈硬化症や腹部大動脈瘤と歯周病菌との関係にわれわれは目を向けていた。2000年頃からである。粥状硬化症は頸動脈や冠動脈にも好発するので、1999年その部位からも歯周病菌が検出され報告されたのが始まりである。

同じく口腔内や咽頭といった部位は多くの共生菌がおり、歯周病菌以外にもクラミジア肺炎菌、サイトメガロウイルス、ピロリ菌なども口・咽頭あたりから血中に入りこむ。これらの菌も、頸動脈、冠動脈の粥状硬化部位からすでにみいだされている。

まさに、心血管疾患は歯周疾患と切っても切り離せない関係になってしまった。疫学的にも歯周疾患と心血管病変は強いリンクが証明されている。

参考文献

*Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J 1999 ; 138 : S534 - 6 .

*Hung HC, Willett W, Merchant A et al. Oral health and peripheral arterial disease. Circulation 2003 ; 107 : 1152 - 7 .

*Kurihara N, Inoue Y, Iwai T et al. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004 ; 28 : 553 - 8 .