

用い、欠損株でのouter sheathの疎水性が低下と、*P. gingivalis*, *F. nucleatum*との共凝集の増加を示した。さらにわれわれは、fibronectinへの付着性もdentilisin欠損株で上昇しているという知見を得た(未発表データ)。このdentilisin欠損株での付着性の上昇は、dentilisinという病原性proteaseが宿主細胞の付着や他の菌との共凝集をに影響を与えていることを示している。さらに*in vivo*におけるdentilisinの病原性を解析するために、野生株とdentilisin欠損株をmouse側腹部に接種して、膿瘍形成能の違いについて調べた。図2に示すように、野生株、欠損株ともに膿瘍内で増殖していたのに対し、欠損株では膿瘍が小さく消退しやすいことを示した⁹⁾。この結果は明らかにdentilisinが本菌の病原性に関与していることを示している。

本菌の分子生物学的な解析はその病原性を明らかにしつつある。さらに最近では本菌を用いて梅毒の病原体である*T. pallidum*の遺伝子の発現も行われている。これは本菌の分子生物学的解析が今後歯周炎や全身への影響を明らかにするのみならず、梅毒の病原性の解析へも寄与することをしめし、今後の展開が期待される。

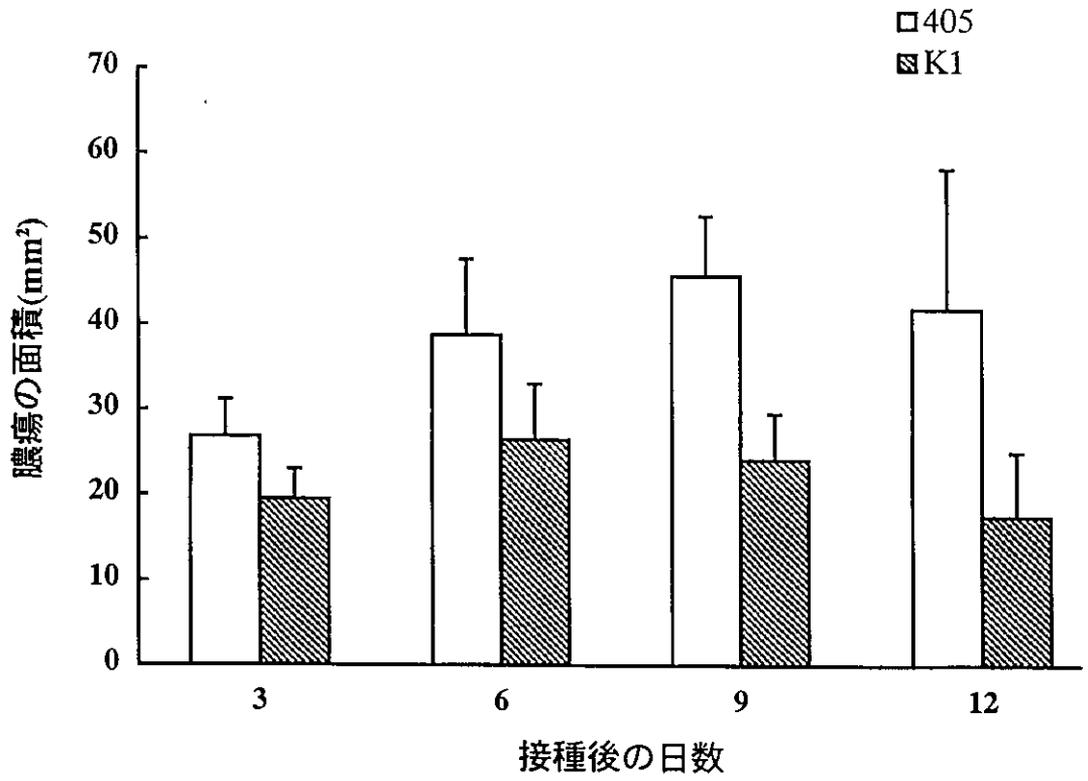
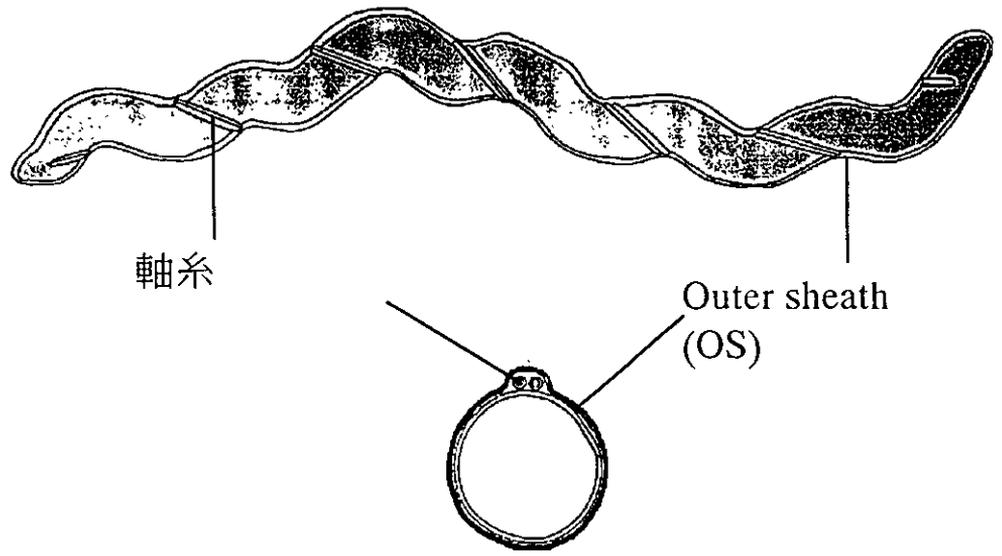
Reference

- 1) Ishihara, K. and Okuda, K. (1999) Molecular analysis for pathogenicity of oral treponemes. *Microbiol. Immunol.* 43: 495-503
- 2) Fenno, J.C., Muller, K.H., McBride, B.C. (1996) Sequence analysis, expression, and binding activity of recombinant major outer sheath protein (Msp) of *Treponema denticola*. *J. Bacteriol.* 178: 2489-2497.
- 3) Fraser, C. M., Norris, S. J., Weinstock, G. M. et al. (1998) Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 281: 375-388.
- 4) Ishihara, K., Miura, T., Kuramitsu, H.K. and Okuda, K. (1996) Characterization of the *Treponema denticola prtP* gene expressing a prolyl-phenylalanine specific protease (dentilisin). *Infect. Immun.* 64: 5178-5186
- 5) Ishihara, K., Kuramitsu, H.K., Miura, T. and Okuda, K. (1998) Dentilisin activity affects the organization of the outer sheath of *Treponema denticola*. *J. Bacteriol.* 180: 3837-3844.

Table 1. *Treponema denticola*の病原性に関与すると考えられる因子

病原因子	作用	遺伝子	サイズ
プロテアーゼ			
Dentilisin	細胞傷害性	<i>PrtP</i>	77
	Outer sheath の形成		72 (mature)
Major outer sheath protein	付着	<i>Msp</i>	53, 64
	細胞傷害性		
走化性因子	走化性	<i>DmcA</i>	57
		<i>DmcB</i>	41
	溶血活性, 走化性	<i>PrtB</i>	30
Cystalisin	Feイオンの獲得	<i>Hly</i>	46
線維芽細胞増殖抑制因子	線維芽細胞増殖抑制	UN	UN
免疫抑制因子	防御反応からの回避	UN	100
膜のリポタンパク	サイトカン産生誘導	UN	UN

UN: Unknown



2. 歯周病と全身疾患

1) 糖尿病への関わり

はじめに

現在我が国には、およそ 690 万人の糖尿病患者がいると報告されている。そして、西暦 2020 年にはこの数が倍増し、1,300 万人から 1,400 万人に達すると見積もられている。この数は単純に言えば成人のおよそ 7 人に 1 人が糖尿病を有していることになる。糖尿病患者数の爆発的な増加の背景には、食生活の変化をはじめとしたライフスタイルの急激な欧米化、すなわち環境の変化があると考えられる。糖尿病患者の増加に伴って網膜症や腎症をはじめとしたいわゆる糖尿病の合併症を併発する患者の数も増加すると考えられるが、歯周病もまたその一つに数えられる¹⁾。

糖尿病患者は以前から歯周病を発症しやすい、あるいは歯周病が進行しやすいとされてきた。この事実は、広く一般臨床家に定着したと思えるが、一方で糖尿病であることのどのような要因が実際に歯周病に対するリスクを高めているかについては未だ明らかでない。これは多くの文献で単純に血糖コントロールの良し悪しと歯周病の発症頻度とは必ずしも相関しないと報告されていることから裏付けられる。すなわち、糖尿病患者における歯周病を正しく理解し、対処するためには、糖尿病患者では何故歯周病が高頻度に発症するかを改めて考察する必要がある。一方、近年糖尿病患者の歯周病を治療することで糖尿病自体の血糖コントロールが改善したとの報告がなされ²⁾、歯周病を代表とした慢性炎症性疾患が血糖コントロールの増悪因子として働いている可能性が示唆された。このことは、糖尿病患者における歯周病治療のあり方について再度、整理し考察し直すことの重要性を示していると言える。ここでは、前半で糖尿病が何故歯周病の増悪因子として働くかについて論じ、後半で歯周病治療に伴って糖尿病の血糖コントロールが改善する想定メカニズムについて概説する。

歯周病に対する危険因子としての糖尿病

糖尿病には自己免疫反応により膵臓β-細胞が破壊されインスリン分泌が枯渇して発症する I 型糖尿病（インスリン依存性糖尿病: IDDM）と、主としてインスリン抵抗性とインスリン分泌不全が合併して発症する II 型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病: NIDDM）、および II 型糖尿病として発症し I 型糖尿病へと移行する糖尿病（slowly progressive IDDM）の 3 つに大別される。糖尿病患者の

大部分 (95%以上) は II 型糖尿病に属する。この型の糖尿病は、主として成人 (中高年層) に発症するが、肥満を伴う若年者の増加によって若年層の患者も増加している。疾患の程度に応じて治療法が異なり、運動療法と食事療法で対応できる者からインスリン療法が必要な患者まで実に幅広い疾患スペクトラムを示す。一方、I型糖尿病は以前は若年時に好発するため若年性糖尿病と呼ばれていたもので、膵β-細胞が破壊されインスリン注射によるインスリン補給が不可欠である。膵β-細胞の破壊には、自己免疫機序が働いていると考えられている。

このように I 型糖尿病と II 型糖尿病では発症年齢や病因が大きく異なるため、糖尿病患者における歯周炎の実態をより詳細に理解するためには、糖尿病を I 型と II 型にそれぞれ分けて考える必要がある。とりわけ、若年者の I 型糖尿病患者は、喫煙の有無や他の全身疾患の関与、あるいは加齢といった歯周病の種々のリスク因子を極力排除して歯周病との関係を考察することができるため、糖尿病患者における歯周病の実態を把握するうえで格好のモデルとなる。そこで著者らはまず若年者の I 型糖尿病患者における歯周炎の実態を調査した。その結果、若年者の I 型糖尿病患者では調べた患者 (43 名) のうち、およそ 10% (7 名) がレントゲン写真上で明らかな歯槽骨吸収を有し、歯周炎と診断された。日本人の若年性歯周炎の発症頻度が 0.5%程度と報告されていること、また我々がコントロールとして用いた 100 名のボランティア学生のうち、若年性歯周炎を有していたものが 1 名のみ (1%) であったことから考えると、単純に見積もっても若年者の I 型糖尿病患者における歯周炎の発症頻度は同年代の健常者の約 10~20 倍高いことが分かる。しかしながら、現在の血糖コントロールの善し悪し (HbA1c 値) で患者群を群分けし各群で歯周炎の発症頻度に差があるかどうか検討を加えたところ、単純に HbA1c 値の高い群において歯周炎の頻度が高いといった相関は得られなかった。代わって相関が認められたのは、糖尿病を発症してからの期間と歯周炎の発症頻度であった。すなわち、糖尿病を発症してからの期間が長ければ長いほど歯周炎を発症している者の数が増加していた。そこで、次に糖尿病の大部分を占める II 型糖尿病患者についても同様の検討を加えた。その結果、II 型糖尿病患者についても同年代の健常者に比べ歯周炎の発症頻度は高いという傾向は同じであったが、患者群を糖尿病の種々のパラメーターによって群分けし各群間で歯周炎の発症頻度を比較したところ、II 型糖尿病患者においても I 型糖尿病患者同様、現在の血糖コントロール値 (HbA1c 値) と歯周炎の発症頻度との間に相関はなかった。さらに I 型糖尿病患者にみられたような罹病期間と歯周炎の発症頻度との間にも相関は見られず、代わって唯一相関があったのは肥満指数 (body mass index: BMI) と歯周病の罹患率であった。すなわち、肥満指数が高ければ高いほど歯周炎の発症頻度が増すという結果であった。肥満はインスリン抵抗性を介して II 型糖尿病の最大のリスク因子と考

えられているものの、I型糖尿病患者の多くは肥満と関係のないやせ体形であることから、I型糖尿病とII型糖尿病は歯周炎に対するリスク因子として働く点では同じであっても、その影響は異なる機序によってもたらされる可能性があることが示唆されたことになる。

では、何故I型糖尿病とII型糖尿病では異なった機序で結果的には同じように歯周炎のリスクを高めているのであろうか。残念ながら著者らはこの疑問に対して現状で明解な解答を持ち合わせていない。しかしながら、I型糖尿病に関しては膵β-細胞が自己免疫機序によって破壊される(すなわち膵臓の破壊が続く限り生体内で炎症反応が続いている)ことからそれに関連して歯周炎が惹起されたりあるいは増悪する可能性、またII型糖尿病については肥満の程度が高い者ほど歯周炎の頻度が増すことから、肥満患者で増加する脂肪組織に存在する脂肪細胞から産生されるアディポサイトカインと総称される一連の生理活性物質等に焦点をあて今後さらに解析を行う必要があると考えられる。表に代表的アディポサイトカインを列挙するが、近年脂肪細胞は実に多彩な生理活性物質を産生することが明らかになりつつあり、今後アディポサイトカインの種類は益々増加するものと予想される。

糖尿病の増悪因子としての歯周病

近年、II型糖尿病患者の歯周炎を治療することによって糖尿病自体の血糖コントロールが改善したとの報告がなされた。また、著者らも徹底してポケット内細菌を化学療法によって駆逐することによって、糖尿病の血糖コントロールが改善した例を経験している。前述したがII型糖尿病患者のうち歯周炎を発症している者の多くは肥満もしくは肥満傾向にある者である。また、肥満はインスリン抵抗性を介してII型糖尿病の最大のリスク因子として働く。つまり、II型糖尿病患者の歯周病を治療することにより糖尿病の血糖コントロールが改善する機序として、歯周炎病巣を治療することによってインスリン抵抗性が改善し、結果的に血糖コントロールが好転するとの仮説が成り立つ。逆に言えば歯周病のような炎症巣を生体内に有することによって、炎症の存在がインスリン抵抗性を増悪させる方向に働く可能性がある。以前から急性炎症を併発した糖尿病患者ではインスリン抵抗性が一時的に悪化すると考えられてきた。また、末期癌患者ではインスリン抵抗性が顕著に現れることから、急性炎症と癌患者に共通した何らかの因子がインスリン抵抗性に深く関与しているのではないかと推察されてきた。そして、インスリン抵抗性の最大の危険因子は肥満であることから、肥満に伴って増加する脂肪組織に存在する脂肪細胞が産生する活性物質(前述のアディポサイトカイン)のうち、急性炎症と進行癌に共通するものが

見つければインスリン抵抗性の主要因子が解明されるのではないかと考えられるようになった。この流れの中で大きくクローズアップされたのが、炎症性サイトカインのひとつである tumor necrosis factor- α (TNF- α)である。なぜなら、TNF- α は炎症初期において炎症巣に、癌患者においては癌組織中に多量に発現していることが知られていたが、肥満患者の内臓脂肪中にも多量に発現していることが明らかになったからである。では、何故 TNF- α がインスリン抵抗性に働くと考えられるのであろうか。*In vitro*の研究から TNF- α は少なくとも二つの異なる経路でインスリン抵抗性に働くと考えられている。一つは①インスリン受容体の下流に存在する刺激伝達物質である insulin receptor substrate-1 (IRS-1)のリン酸化を TNF- α が抑制し、インスリンシグナルの負の制御因子として働く経路、もう一つは②グルコースのトランスポーターである GLUT-4 (グルコースを細胞外から細胞内へ運ぶ運びやとしての役割を持つ)の遺伝子の発現を TNF- α が抑制するとした経路である(図)。これにより、TNF- α は脂肪細胞や骨格筋細胞によるインスリン受容体を介したグルコースの取り込みを抑制し、インスリン抵抗性に働く。そして、インスリン抵抗性における TNF- α の役割を *in vivo*で決定的にしたのは、TNF- α 遺伝子を欠損したマウスを肥満状態にしてもインスリン抵抗性が出現しないという報告である。つまり、糖尿病患者が歯周病に代表される慢性炎症を有していた場合、脂肪細胞から産生される TNF- α と炎症巣から産生される TNF- α とが相まってインスリン抵抗性に働き、血糖コントロールを悪化させていると考えることができる(図)。ちなみに、我々のところで糖尿病を有さない重度の歯周病患者で、どの程度血清中の TNF- α の濃度が上昇しているか測定したところ、一部の患者では肥満を有する糖尿病患者で上昇していると言われる血清濃度以上に、血清 TNF- α 濃度が上昇している患者がいた³⁾。また、歯周治療によってこの濃度は健常者の範囲内まで低下した。すなわち、TNF- α が真にインスリン抵抗性をもたらす物質であるならば、歯周治療に伴ってインスリン抵抗性が改善する機序を説明することができる。ただし、TNF- α がインスリン抵抗性の本態であるとする説に対して、否定的な見解もある。その代表例が、TNF- α 受容体を欠損したマウスを肥満にすると、受容体がないために TNF- α は作用しないはずであるにもかかわらず、非常に重篤なインスリン抵抗性が出現したとする報告や、重度のインスリン抵抗性を示す肥満の糖尿病患者に TNF- α の作用を中和する抗 TNF- α 抗体を投与し治療に供しても、インスリン抵抗性自体に何ら変化がなかったとする報告である。従って上述の報告を併せ考えると(表参照)、TNF- α がインスリン抵抗性の真の本態であると結論づけることは時期早尚であるが、急性炎症時にインスリン抵抗性が強く誘導されることから、歯周炎のように急性転嫁をたびたび繰り返す慢性炎症を有することが、炎症巣から産生される既存のあるいは未知の生理活性物質を介

してインスリン抵抗性に働くのはほぼ間違いのない事実であろう。

Grossi らは、糖尿病患者の血糖コントロールが歯周治療によって改善するのは“徹底してポケット内細菌に対して化学療法を施し、ポケット内細菌数を減少させた場合のみであって、機械的プラーク除去のみではこの効果は期待できない”と、その著書のなかで述べている⁴⁾。機械的なプラーク除去によって一過性に菌血症あるいは LPS 血症を生じ、それに反応して生体が炎症性サイトカインに代表される生理活性物質を産生すると仮定すると、この考え方は支持できる。従って、歯周治療を施すにあたって、インスリン抵抗性が強い糖尿病患者に対しては徹底した化学療法を駆使した治療法を確立する必要性が生じてくる。また、この種の患者に対してプラークコントロールの確立とスケーリングを主体にした従来の治療法を適応することは、上述の理由から少なからず一時的に血糖コントロールを悪化させるという危険が生じる可能性がある。したがって早急にこの問題を解決し、糖尿病患者に対する新たな歯周病治療指針を確立する必要があるであろう。

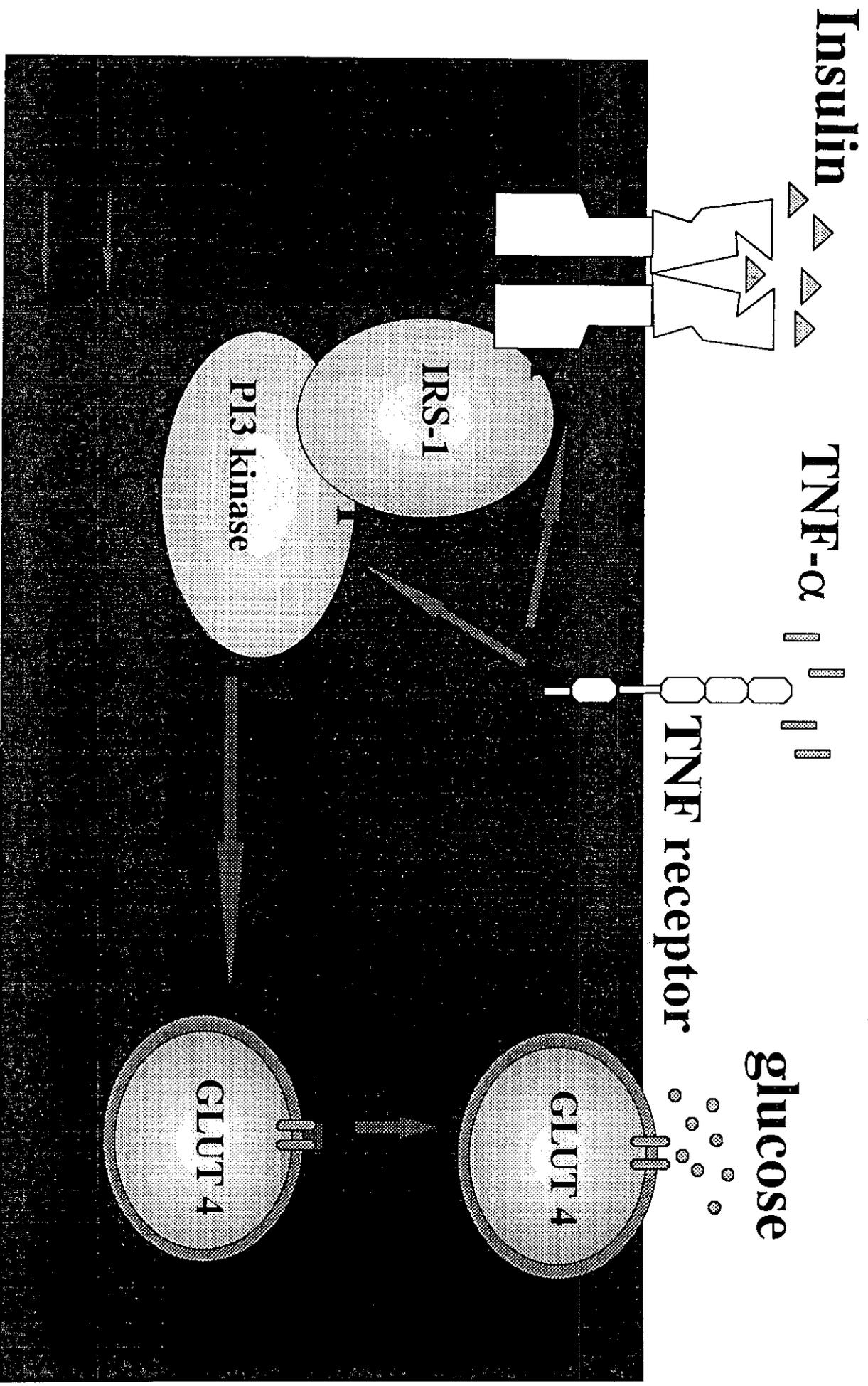
〈参考文献〉

- 1). Loe H. : Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16: (suppl.):329-334, 1993.
- 2). Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, et al. : Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J. Periodontol.*, 68:713-719, 1997.
- 3). Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, et al. : Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus *J. Int. Acad. Periodontol.*, submitted, 1999.
- 4). Grossi SG, Genco RJ. : Periodontal disease and diabetes mellitus. *Ann. Periodontol.*, 3:51-61, 1998.

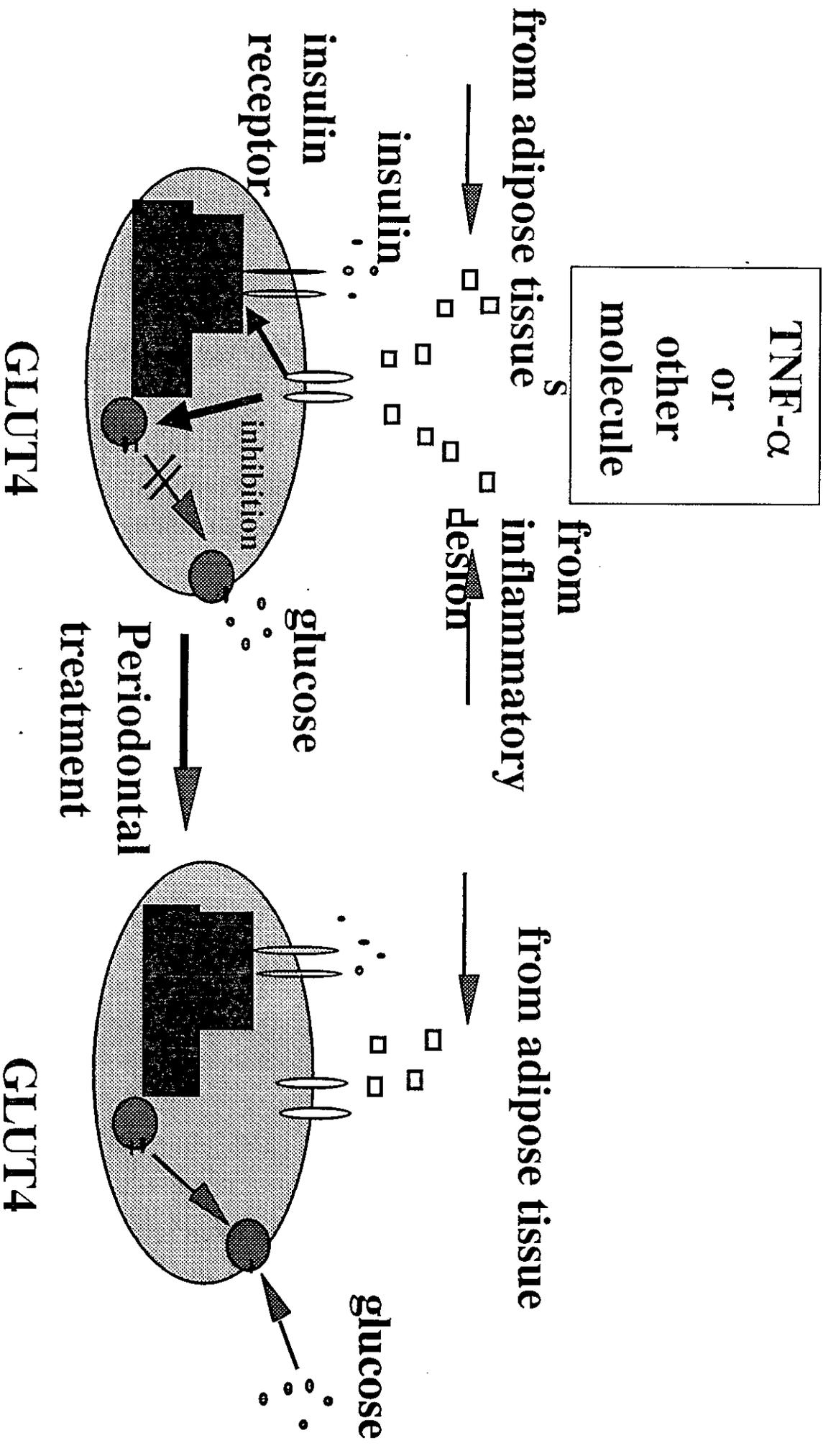
脂肪細胞から産生される一連のアディポサイトカイン

レプチン	oncostatin M
TNF- α (tumor necrosis factor- α)	interleukin-6
遊離脂肪酸	interleukin-10
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)	interleukin-12
adipsin	interferon- γ
estrogen	MIF (migration inhibitory factor)
TGF- β (transforming growth factor- β)	LIF (leukemia inhibitory factor)
adiponectin	HB-EGF (heparin binding-epidermal growth factor)

インスリン抵抗性における TNF- α の作用機序



歯周治療に伴って糖尿病のインスリン抵抗性が改善する想定メカニズム



TNF- α がインスリン抵抗性の主要な原因物質であるとする説の根拠

TNF- α がインスリン抵抗性の主要な原因物質であるとする説の根拠

TNF- α はインスリン抵抗性の主要な原因物質ではないとする説の根拠

・インスリン抵抗性が顕著に現れる末期癌患者の癌組織中にTNF- α が多量に発現していること

・TNF- α 受容体欠損マウスを高脂肪食によって肥満状態にすると、重篤なインスリン抵抗性が出現すること

・インスリン抵抗性を示す肥満糖尿病患者の内臓脂肪組織中にTNF- α が多量に発現していること

・重度のインスリン抵抗性を示す肥満糖尿病患者にTNF- α を中和する抗TNF- α 抗体を投与しても、インスリン抵抗性に改善が見られないこと

・TNF- α 遺伝子欠損マウスでは、高脂肪食によってあるいは肥満モデルマウスとかけあわせて肥満状態にしても、インスリン抵抗性が出現しないこと

2) 肥満への関わり

1. はじめに

肥満は、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患などさまざまな全身疾患と関連することが古くから経験的に指摘されていたが、近年の疫学的研究により肥満はこれらの疾患の重要なリスクファクターであることが次々と確認されている。さらに最近、脂肪細胞から食欲調整に関わるレプチンが発見され、脂肪組織が単なるエネルギーの貯蔵庫ではなくさまざまな生理活性物質を産生する組織であるという考えが広まり、基礎分野においても研究対象のひとつとしてたいへん注目されている。

肥満は日本人に多いインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）の最大のリスクファクターであり、一方、糖尿病と歯周炎との関連は古くから認められているにも関わらず、肥満

と歯周病との関連についてはこれまでほとんど報告がなかった。肥満は食生活との関連が非常に強いため、もともと歯科分野の研究対象としての意義は高いと考えられる。本稿では、肥満について概説するとともに、肥満と歯周炎の関連について、我々の最近の研究成果を紹介する。

II. 肥満の定義と指標

肥満は、脂肪組織が体内に過剰に蓄積した状態と定義され、エネルギーの摂取（食事）がエネルギーの消費（運動）に対して過剰な状態が続くことによって生じる。肥満を示す指数は古くからさまざまなものがあるが、現在では、BMI (Body Mass Index, 体格指数)と体脂肪率が、最も広く用いられている。BMIは、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した簡便なものである。

多くの疫学調査ではその簡便さからBMIが最も広く用いられているが、BMIは筋肉量が多いと高くなり、体脂肪の蓄積という肥満の定義に必ずしも一致しない場合がある。そこで全体重に対する体脂肪量の割合である体脂肪率が、肥満の状態を示す指標として用いられている。体脂肪率は女性では30%以上、男性では25%以上で肥満と診断される。さらに体重に体脂肪率を乗じれば体脂肪量が求められる。体脂肪率の正確な測定としては水中体重秤量法が古くからあるが、測定が大変なためあまり実施されていない。健康診断などの現場では簡便な皮脂厚測定法が広く行われているが、皮下脂肪のみの測定であるうえ、測定者間の誤差が大きいなどの欠点がある。

脂肪が電流を通しにくいことから、生体に微弱な交流電流を流したときの抵抗値（インピーダンス）から脂肪量を推定する方法が生体インピーダンス法である。この方法では条件を設定して電極間の脂肪率を計算するため、絶対値としての精度は低いが経時的な変化を見る場合などには有効である。近年、生体インピーダンス法による家庭用体脂肪率測定器が次々と商品化され、家庭での体脂肪の管理が容易になってきた。

Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)法は、波長の異なる2種類のX線の透過率の差から軟部組織密度、骨密度を測定する方法である（図1）。この方法は大きかりな装置を必要とするが、骨密度とともに体脂肪率を正確に測定できるため、大きな施設などで近年広まっている。その他、空気置換法、キャリパー法、超音波法、近赤外分光法などの体脂肪率測定法がある。

肥満は以前から、上半身肥満（男性型、リンゴ型）と下半身肥満（女性型、西洋梨型）に大別されていた。しかし最近では、内臓脂肪の蓄積が多くの疾患や代謝障害と関連していることが指摘され、疾患リスクの高い内臓脂肪型肥満と比較的低いといわれている皮下脂肪型肥満に分類されるようになってきている。ウエスト/ヒップ比で女性の場合0.8以上が、男性では1.0以上がいわゆる上半身肥満とされ、内臓脂肪が多く健康上良くないと言われている。正確な内臓脂肪型肥満の診断には、腹部CT検査が必要であり、同検査により内臓脂肪/皮下脂肪比0.4以上の人が内臓脂肪型の肥満と診断される。

III. 増加する肥満と全身疾患

イギリスでは1980年から1995年の間にBMIが30以上の肥満者の割合が8%から15%に増加したと報告されている。一方、米国では、1976-80年と1988-94年の間に、肥満者の割合が男性で12.3%から20%に、女性では16.5%から24.9%と実に4人に一人にまで増加しており、深刻な状況を迎えつつある。日本人では、1996年の国民栄養調査によるとBMI30以上の人は2%と欧米に比べ非常に少ないが、1980年以降、若い女性を除き男女ともすべての年齢層においてBMIは増加している。

BMIの値を指標にした、肥満に関するWHOと日本肥満学会の定義を表1に示す。この他にもNIH（米国立衛生研究所）では米国人の20-29歳のBMIの上位15パーセントをオーバーウエイト（過体重）としており、これによると男性でBMIが27.8、女性では27.3以上がオーバーウエイトとなる。NIHによる研究ではこの値を越えると高血圧と高コレステロール血症のリスクがそれぞれ2.9倍、2.1倍高くなる。日本人において20-29歳のBMIの上位15パーセントをオーバーウエイトとした場合、男性でBMI24.7以上、女性では22.6以上となり、米国人の場合と比べるとずいぶん低い。松沢らは、さまざまな疾患の罹患率から割り出した日本人のBMIの適正值は22前後であり、 $22 \times \text{身長 (m)}^2$ を適正体重 (kg) として推奨している。これを日本人の青年男性の平均身長170cmに当てはめると64kg、女性の場合は157cmで54kgとなる。このように肥満の頻度は人種間で明らかな差があり、肥満が疾患に及ぼす影響という点からも人種間の差があると考えられる。

肥満は、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、心疾患などの危険因子であり死亡率を高めることが知られているが、1998年に米国で発表された30万人を越える大規模な疫学調査によると、成人の死亡率はBMIが19-21.9で最低であり、30～44歳の男性の場合BMIが1増加する毎に、虚血性心疾患（冠動脈疾患）による死亡が10%ずつ増加しており、特に54歳以下の肥満者で心疾患による死亡リスクが高かった¹⁾。

虚血性心疾患や脳血管障害の本態は動脈硬化症であるが、動脈硬化症は肥満を始めとする複数のリスクファクターと強く関連しているため、近年、これらのリスクファクターをひとつの集合体としてとらえようといういくつかの概念が提唱されている（表2）。これらのファクターは複雑にからみ合っているが、いずれもインスリン抵抗性がひとつのキーポイントになっている。

一方、これらの生活習慣病に罹患しないよう肥満自体を治療するさまざまな試みがなされている。ウォーキングなどの運動や食生活習慣の改善などが最も一般的な方法である。運動量の増加や食事の減少による意識的な体重の減少は、短期間では比較的成功率が高いが、減少した体重を維持することは困難であり、多くの場合、数年後には再び体重が増加することが報告されており、ウェイト・サイクリングと呼ばれている。そこで薬物を併用した肥満の治療法の開発が進められており、最近では、脂質分解酵素リパーゼの作用を抑制する薬剤の有効性なども報告されている。

IV. 肥満と歯周炎

福岡市健康づくりセンターでは、1995年5月から全身の健康度診断に加えてCPI (Community Periodontal Index) による歯周病健診を実施している²⁾。我々は骨塩密度と歯周疾患の関連を調べる目的で健診結果の分析を始めた。骨塩密度と体脂肪率は、前述のDEXA法によって測定した。50歳代の女性において、骨塩密度と歯周疾患との間に若干の関連が認められたが、HDLコレステロール値とCPITNの各部位の合計値との間に直線的な関連が認められ(図2)、さらに調べてみると肥満に関連した各検査値と歯周炎との強い関連が推測された。³⁾ 図6は20-59歳の241人における各BMIカテゴリー別の歯周炎罹患の割合を示したものであるが、BMIカテゴリーが上がる毎に歯周炎を有する者の割合が増加している。さらに、歯周病のリスクファクターと考えられている年齢、性別、口腔清掃習慣、喫煙習慣による影響を考慮したロジスティック回帰分析を行ったところ、歯周炎に対する相対危険度は、BMIが20未満の者を1とすると、BMIが20から24.9の者では1.7倍、BMIが25から29.9の者では3.4倍、BMIが30以上の者では8.6倍であった。同様の分析を体脂肪率について行ったところ、体脂肪率が5%上がるごとに歯周炎に対する相対危険度は1.3倍増加していた。²⁾

インスリン非依存型糖尿病は歯周病のリスクファクターであり、肥満とも強く関連している。我々の研究では、過去2ヶ月間の血糖値の平均を示す糖化ヘモグロビン(HbA1c)値や空腹時血糖値と、歯周炎との間に関連は認められなかったが、これは両検査値がほぼ正常な範囲内であったためと考えている。一方、HDLコレステロール値が

60mg/dl未満の者に歯周炎がより多く認められたことから、現時点では概ね健康であっても肥満に関連した全身の状態、例えば、表2に示したメタボリックシンドローム（代謝症候群）などによって歯周病が発症、増悪している可能性が考えられた²⁾。

また心疾患の重要なリスクファクターである喫煙は同じように歯周疾患のリスクファクターでもあるが、喫煙も肥満も脈管系に及ぼす影響が大きいことは両疾患の病因を考える上でたいへん興味深い。

V. 肝機能との関連

歯周炎と全身疾患の関連については、古くは1960年にアメリカの退役軍人病院における調査があり、これによると糖尿病、肝硬変、動脈硬化、胃腸障害が歯周炎に関連していたと報告されている。いずれも肥満と関連していると考えられるが、われわれの研究でも肝疾患との関連が推測された。われわれの研究では肥満と歯周炎の関連は、男女とも同傾向であったが、女性においてのみ歯周炎を有する者に、肝細胞の脂肪化を示す肝機能検査値の軽度の異常が認められた。肝の脂肪化は肥満者に多く、とくに上半身肥満との関連が報告されているが、われわれの研究では肝機能検査値の軽度の異常は肥満度に独立して歯周炎に関連していたことから、上半身肥満と歯周炎との関連が推測されている。

一方、これらの肝機能の低下が軽微な範囲にとどまっていることを考えると、肝機能の低下が、長期的な疾患である歯周炎に影響しているとは考えにくく、逆に歯周炎が肝

機能に影響をおよぼしている可能性が考えられた。グラム陰性菌が産生する内毒素 (LPS)をマウスやラットの静脈内に注射すると肝臓にさまざまな障害が生じる。このLPSによる肝障害においては、TNF- α (tumor necrosis factor- α)が重要な役割を果たしていることが知られている。雌の肥満ラット、マウスでは肝細胞のTNF- α 感受性が上昇し、LPSによる肝障害、特に脂肪肝が生じやすいことが報告されている。⁴⁾ また、過去に肥満の治療として行われていた腸のバイパス手術後にLPSによる脂肪肝が高頻度に起こったため、その後この手術は行われなくなった。一方、深い歯周ポケットを多数歯に有する重症の歯周炎患者では歯周組織がグラム陰性菌にさらされる面積は以外と広く72cm²に及ぶと見積もられており、歯周ポケットがLPSの重要な供給源となっている。実際、歯周炎患者の血中にこれらの細菌に特異的なLPS抗体価が高いことはよく知られている。ラットやマウスと同様に肥満女性においても肝細胞のTNF- α 感受性が高くなっているとすれば、歯周炎を有する肥満女性は、歯周ポケット細菌由来のLPSによって肝細胞が障害を受け脂肪化を引き起こしている可能性が考えられる。

さらに、歯周炎が糖尿病患者の血糖値のコントロールに影響するという複数のコホート研究がある。それによると、歯周炎の初期治療によってLPSの供給源である歯周ポケット内のグラム陰性菌や歯石の除去によって糖化ヘモグロビン (HbA1c) が低下し、これらの細菌が放置されると再び上昇することが報告されている。さらに歯周炎はBMIで調整した上で冠動脈性の心疾患のリスクを上げることがコホート研究によって明らかにされており、歯周ポケット内の細菌の影響が推測されている。