

4. 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の概要

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で設定された疑問 (Q) と臨床上の疑問 (CQ), それに対する答え (An), An が導かれる根拠となった文献のエビデンスレベルおよび An の推奨度の一覧を表7に示す。

表7の中で, 比較的レベルの高いエビデンスが存在し, 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で明確になった事項の要点を表8にまとめる。

糖尿病患者では歯周病の発症 (Q1) や進行 (Q2) のリスクが高く, 再発 (CQ8) しやすいため, SPT の間隔は短くすべきである (CQ6)。そして, 糖尿病患者に対する歯周基本治療の効果 (CQ5) や抜歯の術後経過 (CQ11) は健常者と差がないが, 歯周治療を行う場合は, HbA_{1c} 値を6.5%以下に維持することが望ましいと考えられる (CQ7, CQ10)。また, 糖尿病患者の歯周治療において, 非観血的に対応する場合には, 局所抗菌療法が有効である (CQ2)。さらに, 近年注目されている歯周病の糖尿病への影響については, 歯周治療により糖尿病の病態が改善する可能性があることが「ガイドライン」で改めて示唆されている (CQ1)。

一方, 「ガイドライン」で設定された Q および CQ の中で, 糖尿病患者と健常者とのポケット内細菌叢の違い (Q3) やインプラント治療の治療成績の差異 (CQ17) に加え, 糖尿病患者のサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) における局所抗菌療法 (CQ9) や歯周組織再生療法 (CQ16) の有効性に関しては, エビデンスがまったく存在しなかったことから, 作成された An が明確な結論を持ったものとなっていない。

また, 糖尿病患者における, 歯周基本治療の効果 (CQ5), 抜歯の予後 (CQ11), 局所麻酔薬中のエピネフリンによる血糖値の上昇 (CQ3), 歯周基本治療による菌血症の発生 (CQ4), 歯周外科処置後の抜糸時期 (CQ13) および歯周パックの必要性 (CQ14) に関しては, 健常者との違いが認められなかった

と「ガイドライン」では結論付けている。

5. 糖尿病の歯周病への影響

1) 歯周病のリスク因子としての糖尿病 (Q1, Q2, CQ8 参照)

歯周病の病態は, 歯周病細菌と宿主の生体防御機能とのバランスに影響される。そのため, 糖代謝異常に起因して生体防御機構の破綻が生じる糖尿病と歯周病との関連性が以前から強く指摘されている。

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」においても, この点を明確にするため, Q1, Q2, CQ8 を設定し文献検索が行われた。その結果, 1型糖尿病患者では, 同年代の健常者に比べ歯周炎の罹患率が高いとする報告 (レベル4) がある。また, 2型糖尿病と歯周病の発症率との関連についても, 2型糖尿病を高い頻度で発症する米国アリゾナ州の原住民であるピマインディアンを対象にした研究 (レベル4) で, 2型糖尿病患者の歯周病発症率が非糖尿病患者に比べ2.6倍高いことが示され, 糖尿病患者は, 1型, 2型にかかわらず健常者と比較して歯周病を発症する頻度が高いと考えられる。

また, 糖尿病における血糖コントロールの状態と歯周病との関連性についても多くの報告がなされ, 1型, 2型にかかわらず血糖コントロールが不良な糖尿病患者や糖尿病の罹患期間の長い患者は, 歯周組織破壊が大きいことを示す研究 (レベル4) が複数存在する。そして, 近年, 糖尿病が歯周病のリスク因子であることを示すメタ解析⁽³¹⁾の結果が報告⁽⁵⁾ (レベル2+) されていることから, 糖尿病は歯周病の進行に関与し, 歯周病を悪化させていることが強く示唆される。

図2は, 52歳の歯周炎患者の口腔内写真である。初診から長期間経過後に重度の2型糖尿病であることが判明し糖尿病の治療を開始したが, 長期間血糖のコントロールが十分行われていなかったため, 歯周治療により炎症の軽減は認められたものの, 約2年後には多くの歯を喪失することになった⁽⁶⁾。

一方, 糖尿病患者が, SPT中に非糖尿病患者に比べ再発しやすいかどうかを検討した研究は少ない。しかしながら, 血糖コントロールが不良な1型糖尿病患

表7 疑問 (Q) と臨床上の疑問 (CQ) に対する, 答え (An), エビデンスレベルおよび推奨度

Q/CQ	疑問 (Q) / 臨床上の疑問 (CQ) の内容	答え (An)	エビデンスレベル	推奨度
Q 1	糖尿病になると歯周病になりやすいか?	なりやすい	3	—
Q 2	糖尿病は歯周病を悪化させるか?	悪化させる	2+	—
Q 3	糖尿病に罹患している歯周病患者と罹患していない歯周病患者ではポケット内細菌叢は異なるのか?	不明 (<i>P. ginigivalis</i> の検出率が高い)	4	—
CQ 1	歯周病の治療をすると糖尿病の状態は改善するか?	改善する	2	C 1
CQ 2	糖尿病患者では抗菌療法 (局所および全身投与) の併用は有効か?	抗菌薬の全身投与の併用: 効果 (—) 抗菌薬の局所投与の併用: 効果 (+)	2— 2+~4	C 2 C 1
CQ 3	局所麻酔薬中のエピネフリンで血糖値は上昇するか?	上昇する (健常者と同程度)	4	C 1
CQ 4	糖尿病患者に歯周基本治療を行うと菌血症を生じるか?	生じる	4	C 1
CQ 5	糖尿病患者に対して歯周基本治療を行った場合, 非糖尿病患者と比較して治療効果に差があるか? (糖尿病患者に対して歯周基本治療を行うべきか?*)	差はない (1年を超える予後は不明)	3	(A)*
CQ 6	糖尿病患者のサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) の間隔は短くすべきか?	短くすべき	3	B
CQ 7	糖尿病患者だとグリコヘモグロビン (HbA _{1c}) 値がいくら以下だと良好にサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) が行えるか?	HbA _{1c} が6.5%以下が望ましい	—	B
CQ 8	糖尿病患者は歯周治療後, 歯周病が再発しやすいか?	再発しやすい	3~4	B
CQ 9	糖尿病患者においてメンテナンス期における局所化学療法は有効か?	不明	—	C 2
CQ 10	糖尿病患者の歯周外科治療を行う際の血糖コントロールの基準値はあるのか?	HbA _{1c} が6.5%以下が望ましい	—	C 1
CQ 11	糖尿病患者と健常者の抜歯の予後に差があるか?	差はない	3	B
CQ 12	抜歯や歯周外科治療, 歯周基本治療の際に, ワーファリンの服用は中断すべきか?	中断すべきでない	2	D
CQ 13	糖尿病患者では歯周外科治療後の抜糸はいつごろ行うのが適切か?	健常者と同様に抜糸時期を決定	—	C 1
CQ 14	糖尿病患者において歯周外科治療後に歯周パック (包帯) を用いることは有効か?	不明 (健常者においてもパックの必要性は不明)	—	C 1
CQ 15	糖尿病患者の歯周外科治療後に, 洗口剤を使用すると有効か?	0.12%グルコン酸クロルヘキシジン (CHX) が有効 (日本では, CHXは0.05%未満で使用)	2~3	決定不可
CQ 16	糖尿病患者に対する歯周組織再生療法は有効か?	不明	6	C 2
CQ 17	糖尿病患者に対するインプラント治療は非糖尿病患者と同等の治療成績が得られるか?	不明	—	C 2

*: 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」に推奨度の記載がなかったので, CQ を追記・改変

表8 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の要点

比較的レベルの高いエビデンスが存在し「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で明確になった事項
<ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病患者では歯周病の発症や進行のリスクが高く、再発しやすいことから、サポートィブペリオドンタルセラピー(SPT)の間隔は短くすべきである。 2. 糖尿病患者の歯周治療において、局所抗菌療法が有効である。 3. 糖尿病患者と健常者の歯周基本治療の効果や抜歯の術後経過に差はない。 4. 糖尿病患者に歯周治療を実施する場合には、グリコヘモグロビン(HbA_{1c})値を6.5%以下に維持することが望ましい。 5. 歯周病の治療を行うと、糖尿病の病態が改善する可能性がある。

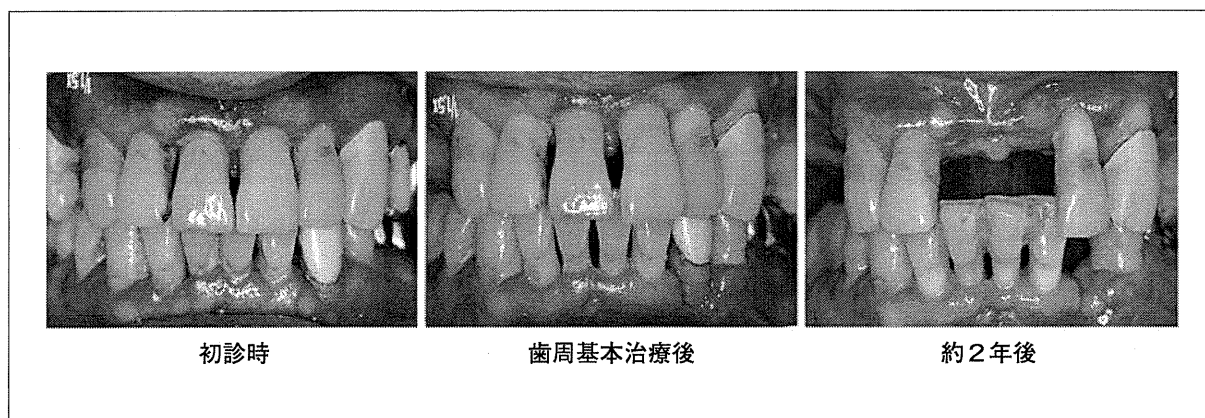


図2 2型糖尿病患者(52歳)にみられた重度歯周炎(文献6を改変)

者において、SPT中に有意なプロービング深さ(PD)の増加が認められたとする報告(レベル3)や長期SPT患者において糖尿病が抜歯のリスク因子となることを示した研究(レベル4)が存在し、糖尿病のコントロールが不十分な患者ではSPT中に歯周病の再発を起しやすと考えられる。

(注1) 目的が共通した多数の研究データを集め、統計学的手法を用いてデータを統合し、総合的に評価し一定の見解を導く方法。個々の研究の結果が異なる場合や、単独の研究では症例数が少なく正確な評価ができない場合などに有効な手法である。

2) 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム

糖尿病患者には、好中球機能異常、コラーゲンの代

謝異常、微小循環障害による創傷治癒不全や易感染性などが認められることが多く、糖尿病に併発した宿主の免疫応答の低下や結合組織の代謝異常が、歯周病の重症化をもたらすものと考えられる。

近年、高血糖状態の持続によりコラーゲンなどのタンパク質が非酵素的に糖化・修飾されて産生される最終糖化産物(AGE: advanced glycation end product)の歯周病への関与が注目されている。すなわち、歯周組織においてコラーゲンがAGE化されると、歯肉の微小血管や結合組織の劣化に加え歯根膜線維の脆弱化が生じる。さらに、AGE化され変性したコラーゲンはマクロファージなどの食細胞に貪食され、腫瘍壊死因子(tumor necrotic factor- α : TNF- α)やinterleukin-6(IL-6)などの炎症性サイトカインや活性酸素が

産生される。そして、これらの炎症性サイトカインがコラゲナーゼ活性や破骨細胞の活性化を誘導したり、活性酸素が直接歯周組織に為害作用を及ぼし歯周組織破壊が進行するのではないかと考えられている。図3は、26歳の重度歯周炎に罹患した1型糖尿病患者の口腔内およびX線写真である。この患者には、1型糖尿病の罹患に伴う好中球の遊走能や貪食能の著しい低下が認められ、加えて口腔清掃などのプラークコントロールが十分行われなかったため、このような重度の歯周炎に罹患し多数歯の抜去に至ったものと考えられる⁶⁾。

また、近年、肥満の程度が大きい人ほど歯周病に罹

しやすいたことが報告され、内臓脂肪の蓄積により生じるメタボリックシンドロームが歯周病の発症に関与するのではないかと考えられるようになってきている⁷⁾。特に、2型糖尿病患者は肥満を伴っているケースが多く、肥満により脂肪細胞が肥大化しTNF- α の産生量が増加して、直接的に歯槽骨吸収を惹起し歯周病を増悪させたり、TNF- α がインスリン抵抗性を亢進させ糖尿病を増悪を介して、間接的に歯周病のリスクを増大させている可能性が示唆されている。さらに、最近では、肥満に伴う脂肪細胞の肥大化が抗炎症作用を有するアディポネクチンの分泌を抑制し、結果として歯周組織の炎症反応が亢進することが、肥満に伴う糖尿

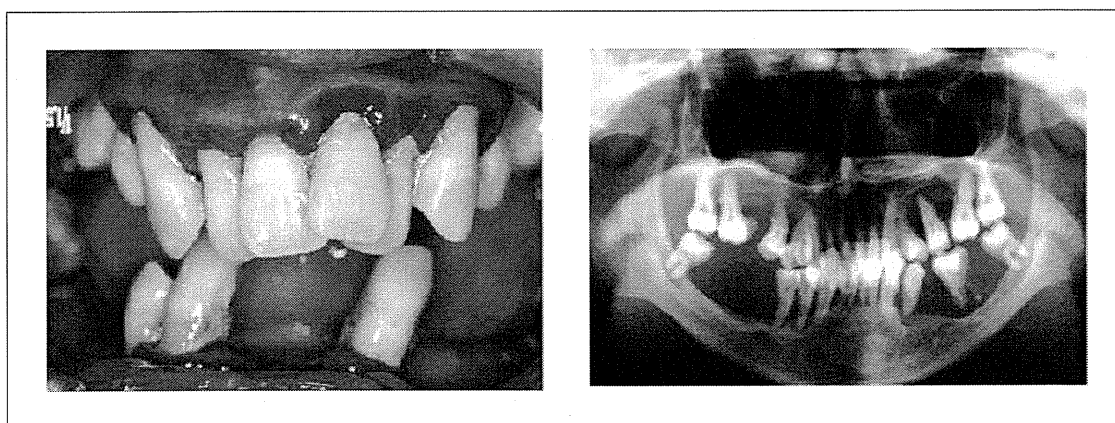


図3 1型糖尿病患者(26歳)にみられた重度歯周炎(文献6を改変)

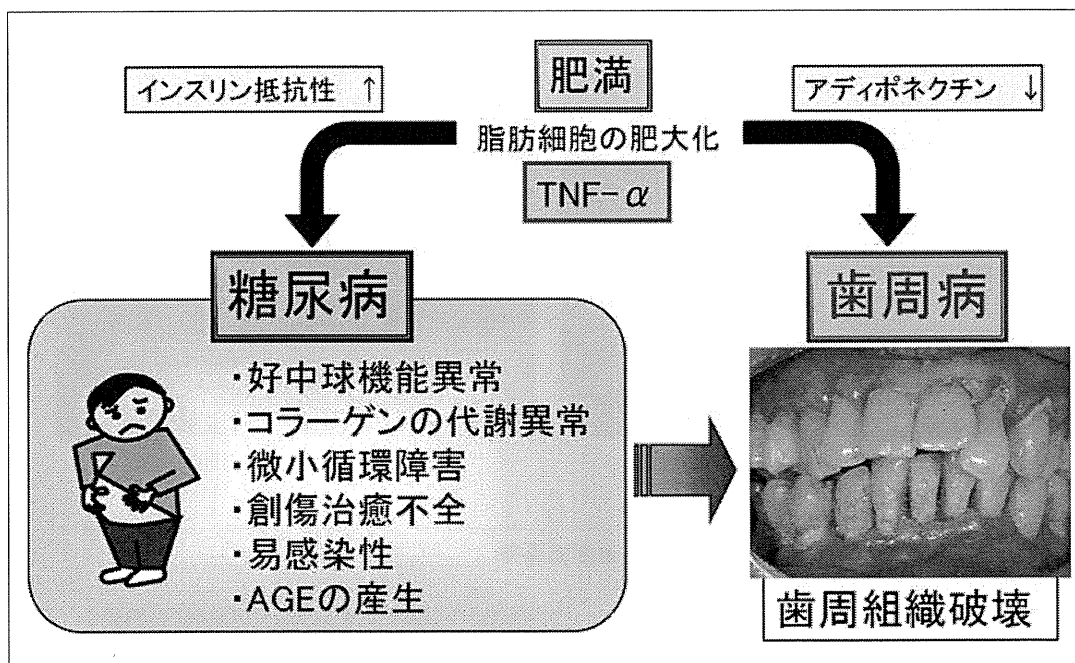


図4 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム(想定図)

病患者における歯周病発症のメカニズムの1つとして注目されている(図4)。

6. 歯周病の糖尿病への影響

1) 糖尿病のリスク因子としての歯周病

(CQ1参照)

近年、糖尿病に対する歯周病の影響を検討するため、糖尿病患者に歯周治療を行い糖尿病の病態の変化を検討した研究が盛んに行われている。「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」でも、この点について「CQ1：歯周病の治療は糖尿病の病態を改善するのか?」として取り上げ検討している。

その結果、CQ1の文献検索日である平成20年10月6日時点では、歯周治療によって糖尿病の病態が有意に改善したというランダム化比較試験^(註2)(レベル2)と非ランダム化比較試験(レベル3)が複数存在するが、歯周治療に伴うHbA_{1c}の改善について検討したメタ解析⁹⁾では統計的有意差は認められないことから、「ガイドライン」では、「根拠は明確ではないが、糖尿病の改善には歯周治療を行うことが勧められる(推奨度:C1)」としている。

しかしながら、その後、このCQについて、2型糖尿病患者を対象にメタ解析を用いて検討したシステムティックレビュー^(註3)が2010年に報告されている⁹⁾。こ

のシステムティックレビューでは、歯周治療を受けた糖尿病患者(介入群)と歯周治療を受けない糖尿病患者(対照群)のHbA_{1c}などの糖尿病の臨床指標を3ヵ月以上観察し比較した5つの臨床研究が取り上げられている。そして、5つの研究すべてで歯周治療を受けた介入群の方が未治療の対照群に比べてHbA_{1c}値の減少量(Δ HbA_{1c}:0.05~1.17%)が大きく、そのうち2つの研究では介入群が対照群に比べて有意にHbA_{1c}値が減少していた。そしてさらに、メタ解析を行った結果、歯周治療を受けた介入群が未治療の対照群に比べて、HbA_{1c}値が平均で0.4%(95%信頼区間:0.04~0.77%)大きく減少することが示されている。このシステムティックレビューの結果を考慮すると、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の作成当時に比べ、このCQ1に対する現時点の推奨度はグレードB程度に上昇し、「糖尿病の改善には歯周治療を行うことが勧められる」のではないかと考えられる。

図5は、コントロールが不良であった56歳の2型糖尿病患者の歯周治療前後の口腔内写真である。初診時には歯周組織の炎症所見が著明で、HbA_{1c}値が8.2%であったが、糖尿病の教育入院後に、スケーリング、ミノサイクリン含有局所抗菌薬の投与および保存不可能菌の抜去を行ったところ、HbA_{1c}値が6.8%に低下した。

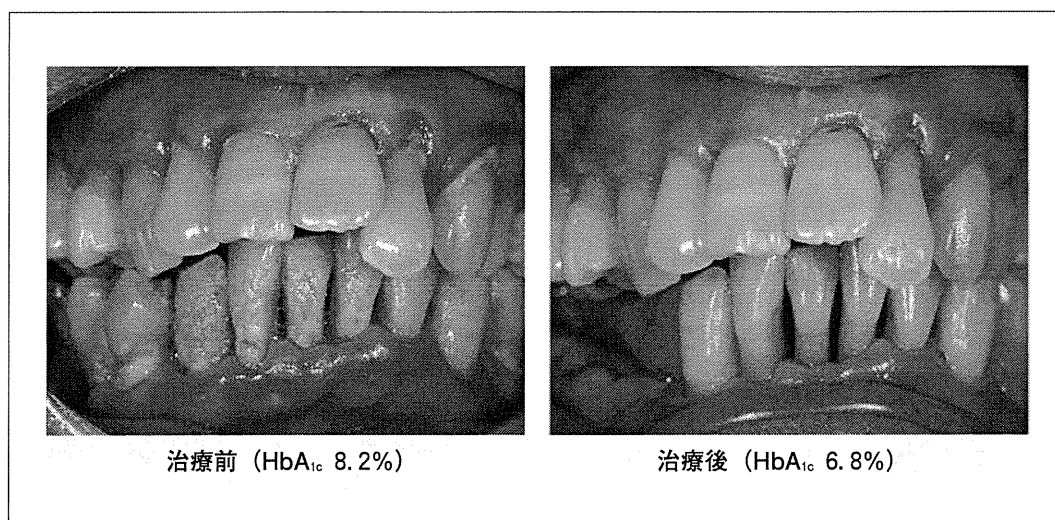


図5 2型糖尿病患者(56歳)にみられた重度歯周炎

(注2) 無作為化比較試験。治療法を比較する臨床試験において、対象となる患者を、その治療を受ける群と受けない群などの二つ以上のグループに無作為に振り分け、各群を比較して治療法の有効性を客観的に調べる手法。

(注3) 系統的レビュー。目的が共通した研究(医学論文)の中で、試験方法や解析方法などが一定の基準を満たしたものを集め、内容を厳しく吟味して、その結果を要約した総説。

2) 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム

(図6)

2型糖尿病では、脂肪組織が産生するTNF- α がインスリン抵抗性を亢進させ、インスリンに反応し難くなることで、血糖値が上昇する原因の1つではないかと考えられている¹⁰⁾。インスリンは、筋肉、脂肪組織および肝臓の糖代謝に大きな影響を与える。特に、筋肉や脂肪組織では、インスリンが筋肉細胞や脂肪細胞のインスリン受容体に結合すると、インスリンシグナルが細胞内へと伝達され、GLUT4 (glucose transporter 4) と呼ばれるブドウ糖輸担体が細胞質から細胞膜上に移動し、細胞外のブドウ糖を細胞内に取り込み血糖値を低下させる。

しかしながら、脂肪組織が産生するTNF- α は、筋肉細胞や脂肪細胞に存在するTNF- α 受容体を介して、インスリン受容体の基質に作用しインスリンのシグナル伝達を抑制する。その結果、GLUT4の細胞膜上への移動が阻害され、ブドウ糖の細胞内への取り込みが低下する。また、TNF- α は、GLUT4の発現を抑制することによっても、インスリンによるブドウ糖の細胞内への取り込みを減少させ、インスリン抵抗性を亢進させると考えられている。

歯周病に罹患した歯周組織においてもTNF- α が産生されることから、そのTNF- α が筋肉や脂肪組織の糖代謝に影響を与え、インスリン抵抗性を亢進させることが、歯周病が糖尿病に影響を与えるメカニズムの1つと考えられている。しかしながら、歯周組織で産生されるTNF- α だけで歯周病の糖尿病に対する影響を説明することは困難である。そのため、歯周病細菌由来抗原や歯周病局所で産生される炎症性サイトカインが血行性に脂肪細胞やマクロファージを刺激し、TNF- α をはじめとする様々なサイトカインの放出を誘導し、間接的にインスリン抵抗性を亢進させて糖尿病を悪化させるのではないかとする説が提唱されている。

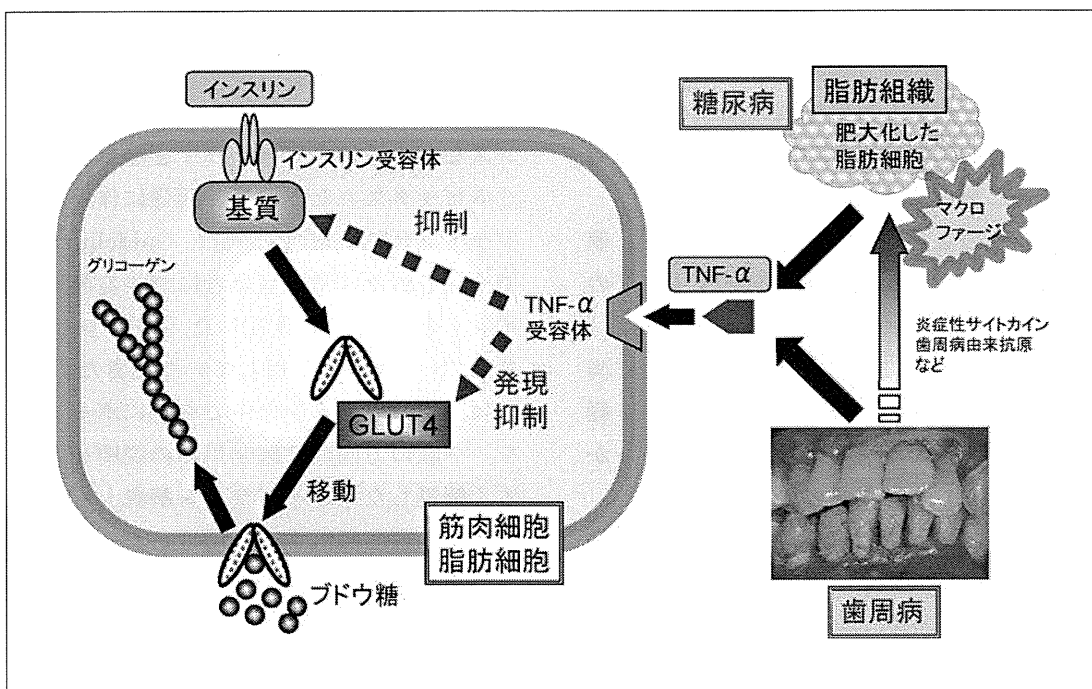


図6 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム (想定図)

る¹⁰⁾。

2型糖尿病で運動が勧められるのは、運動すると骨格筋の筋肉細胞においてインスリンの作用と同様に、GLUT 4が細胞質から細胞膜上に移動し、細胞外のブドウ糖を細胞内に取り込み血糖値を低下させることに起因する。今後、糖尿病患者に運動を勧めると同時に、歯周組織に炎症を惹起させないように歯周治療が推奨される時代が到来するかもしれない。

7. 糖尿病患者に対する歯周治療の 注意点

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」を中心に、糖尿病患者に対する歯周治療の注意点を表9にまとめた。

糖尿病患者の歯周治療を行うにあたり、まず、医科との連携のもと糖尿病の状態をよく理解することが肝要である。すなわち、糖尿病患者では歯周病の発症や進行のリスクが高いが、HbA_{1c}値が6.5%以下にコントロールされている場合は、健常者と同様に歯周基本治療や抜歯を行うことが可能と考えられる。しかしながら、糖尿病のコントロールが十分でない患者では、合併症として脳血管障害や虚血性心疾患を発症していることが多く、エピネフリン添加局所麻酔薬の使用が制限され、観血的な歯周治療が困難である。このようなケースでは、医科と連携して糖尿病の病状の改善を図るとともに、局所抗菌療法を利用し可及的に非観血的歯周治療を行うことが望ましい。

図5に示した56歳の2型糖尿病患者では、HbA_{1c}値が8.2%と高値を示したため、頻回のスケーリングの後、ミノサイクリン含有局所抗菌薬（ペリオクリン®）の歯周ポケット内への連続投与により、非観血的に歯周組織の炎症の軽減を図った（図7）。その結果、経時的に歯肉の発赤や腫脹の改善がみられ、ポケットからの排膿も減少した。

また、インスリンの自己注射を行っているような重度糖尿病患者では、血糖のコントロールが困難であることから低血糖性昏睡を生じることがある。そのため、重度糖尿病患者では、治療の約束時刻や治療時間に配慮するとともに、歯科治療中の血糖値の変動に注

表9 糖尿病患者に対する歯周治療の注意点

- ◇糖尿病の状態を知る！
(血糖がコントロールされているのか?)
医科との連携(糖尿病の状態の把握と病状の改善)
- ◇合併症(脳血管障害, 虚血性心疾患など)に注意!
- ◇非観血的な歯周治療を徹底的に!
- ◇局所化学療法を利用する!
- ◇感染予防に注意!
- ◇低血糖(低血糖性昏睡)に注意!

意し、低血糖の予防として歯周治療前にブドウ糖入りの飴や清涼飲料などの摂取を考慮する必要がある。

8. おわりに

～「糖尿病患者に対する歯周治療 ガイドライン」の現状と今後の展望～

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」は、日本歯周病学会のホームページ以外にも、日本医療機能評価機構が実施する医療情報サービス Minds (マインズ) (<http://minds.jcqhc.or.jp/>) においても公開されている。Mindsでは医療従事者向けには、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」だけでなく、ガイドラインの作成以降に明らかとなったエビデンスなどの注目すべきテーマを疾患専門医が紹介した「トピックス」と、海外で同様に作成された診療ガイドライン(Clinical Practice Guideline: CPG)と日本で作成された「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」との比較を解説した「CPGレビュー」も収録されているので、活用していただきたい。また、Mindsには、ガイドラインの中でも特にポイントとなる部分を、一般の方向けに医学用語の説明を含めて分かりやすく解説した「ガイドライン解説」も収録され、一般の方が内容を理解する手助けとなっている。

最近、“EBMに基づく”「診療ガイドライン」が多くの医療分野で作成され、臨床現場で医療者と患者の双方が適切な決断を下せるよう支援する環境は整備されてきている。しかし一方で、“EBMに基づく”「診

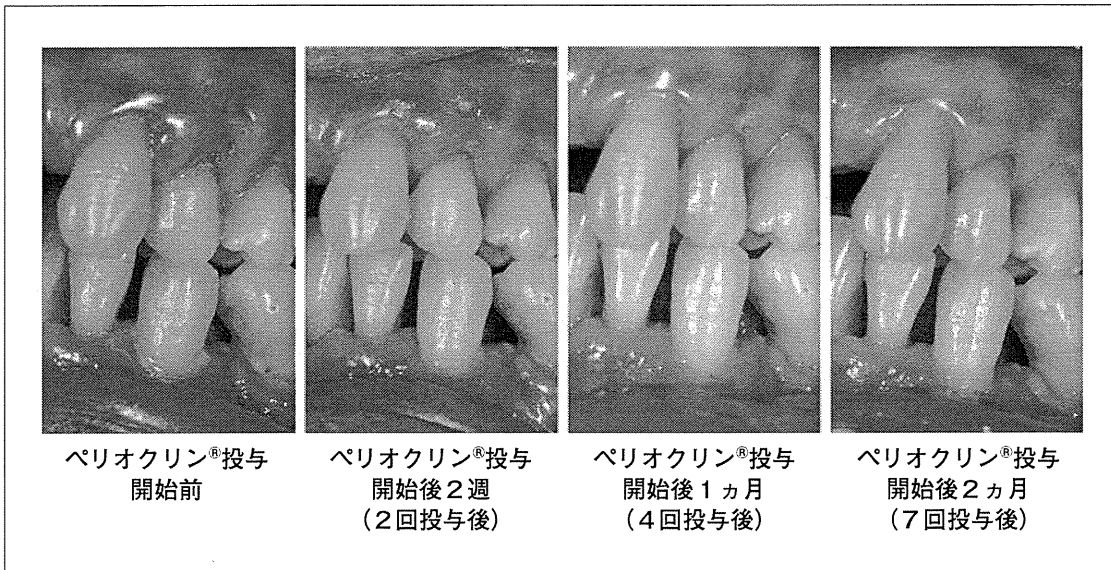


図7 2型糖尿病患者（56歳）における局所抗菌療法の効果

療ガイドライン」を作成した意義は、「レベルの高いエビデンスがほとんどないことが示されたことである」との皮肉も言われている。ここで紹介した「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」もその例に漏れず、設定したCQの多くのもので、十分なエビデンスが存在しないことが作成過程で明らかになっている。「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」はあくまで平成20年（2008）年時点のエビデンスに基づいて作成されたものであるが、日々刻々とこの分野の新しいエビデンスが誕生していることも事実である。今後、さらに、歯周病と糖尿病の双方向のエビデンスが蓄積された適切な時期に、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の改訂版が作成されることを期待する。

<謝辞>

本総説の作成にあたり、図表の作成に協力いただいた小笹匡雄博士と大原廣之博士に感謝いたします。

参考文献

- 1) 平成17年歯科疾患実態調査. 歯科疾患実態調査報告解析検討委員会編, 口腔保健協会, 2007.
- 2) 平成19年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省ホームページ. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu09/01.html>).
- 3) 日本歯周病学会: 糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン. NPO 法人日本歯周病学会編, 日本歯科医学会監修, 2009.
- 4) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人: Minds, 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007.
- 5) Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., Batayha, W. Q.: Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J. Diabetes Complications*, 20: 59~68, 2006.
- 6) 北村正博: 全身から歯周へ歯周から全身へ. 大阪府歯科医師会雑誌, 610: 12~23, 2001.
- 7) 村上伸也, 北村正博: 歯周病とメタボリックシンドローム. 嶋井久一, 花田信弘, 佐藤 勉, 野村義明編, プリベンティブペリオドントロジイ, 123~127, 東京. 医歯薬出版, 2007.
- 8) Janket, S. J., Wightman, A., Baird, A. E., Van Dyke, T. E., Jones, J. A.: Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J. Dent. Res.*, 84: 1154~1159, 2005.
- 9) Wijnand, J. T., Victor E. A. G., Bruno, G. L.: Effect of periodontal treatment on glicemic control of diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 33(3): 421~427, 2010.
- 10) 西村英紀, 曾我賢彦: 歯周病と糖尿病. 医学のあゆみ, 232: 167~171, 2010.

特集

糖尿病と感染症

糖尿病と歯周病*

北村正博**
村上伸也**

Key Words : periodontal disease, diabetes mellitus, inflammatory response, bacterial biofilm

はじめに

以前から糖尿病が歯周病の発症や進行のリスク因子となることは、一般的に認知されていた¹⁾。しかしながら近年、糖尿病から歯周病への方向とは逆に、歯周病が糖尿病の病態に影響を与えることが明らかとなってきた。ここでは、歯周病と糖尿病の罹患者が増加するわが国の現状を踏まえ、感染症のなかでも独特の病態形成を示す歯周病の発症メカニズムを紹介しつつ、歯周病と糖尿病との相互関係について解説する。

歯周病とは

1. 歯周病が発症する歯周組織の特徴

歯は歯冠部が歯肉(歯ぐき)から口腔内に突出し、歯とその周囲の構造は身体の他の部位ではみられない非常に特徴的な解剖学的形態を示している。組織学的にみても、歯は軟組織である歯髄(歯の神経)を硬組織である象牙質とエナメル質が取り囲む構造を示す。そして、硬組織であるセメント質と歯槽骨、そして軟組織である歯根膜と歯肉(これら4つの組織を総称して歯周組織と呼ぶ)が歯根側から交互に積層した層状構

造をなして歯根部分を被覆し、歯を支持している(図1)。このように、歯とその周囲の歯周組織は、硬組織と軟組織が体表面近傍で隣接して存在する身体の内なかでも特にユニークな解剖学および組織学的特徴を呈していることから、そこに生じる歯周病も独特の発症メカニズムと臨床症状を有している。

2. 歯周病の発症と進行

歯周病は歯と歯肉の境界部に存在する細菌(歯周病細菌)が原因となり歯周組織が破壊される炎症性疾患である²⁾。歯周病に罹患していない健康な状態では、歯と歯肉の接合部には1~2mmの歯肉溝と呼ばれる陥凹が存在する。口腔清掃不良によりこの歯肉溝近傍にプラーク(歯周病細菌により形成された細菌バイオフィルム)が付着した状態が持続すると、プラーク由来の起炎物質によりまず歯肉の発赤・腫脹が生じ、歯肉溝が病的に深くなりポケット(歯肉ポケット)が形成される。このような状態を歯周病の初期段階である歯肉炎と呼ぶ。歯肉炎が未治療のまま長期間放置されると、歯と歯肉の接合部が傷害され、接合部が根の先端(根尖)方向へ移動し、歯の周囲にさらに深いポケット(歯周ポケット)が形成される。このような状態になると歯肉だけではなく深部歯周組織にも炎症が波及し、歯槽骨も破壊されるようになり、歯周炎と呼ばれるよう

* The relationship between periodontal disease and diabetes mellitus.

** Masahiro KITAMURA, D.D.S., Ph.D. & Shinya MURAKAMI, D.D.S., Ph.D.: 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座歯周病分子病態学・歯周病診断制御学(☎565-0871 吹田市山田丘1-8); Department of Periodontology, Division of Oral Biology and Disease Control, Osaka University Graduate School of Dentistry, Suita 565-0871, JAPAN

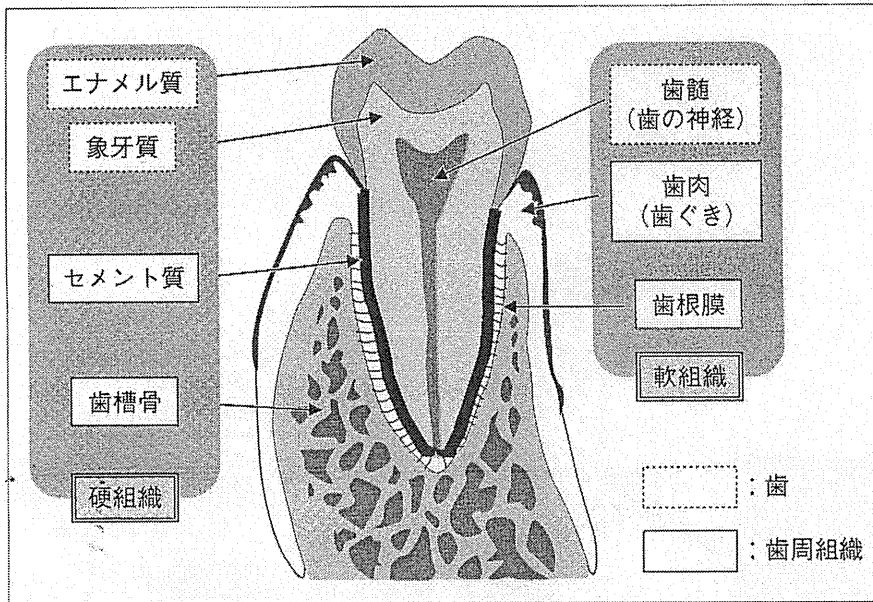


図1 健康な歯と歯周組織の構造

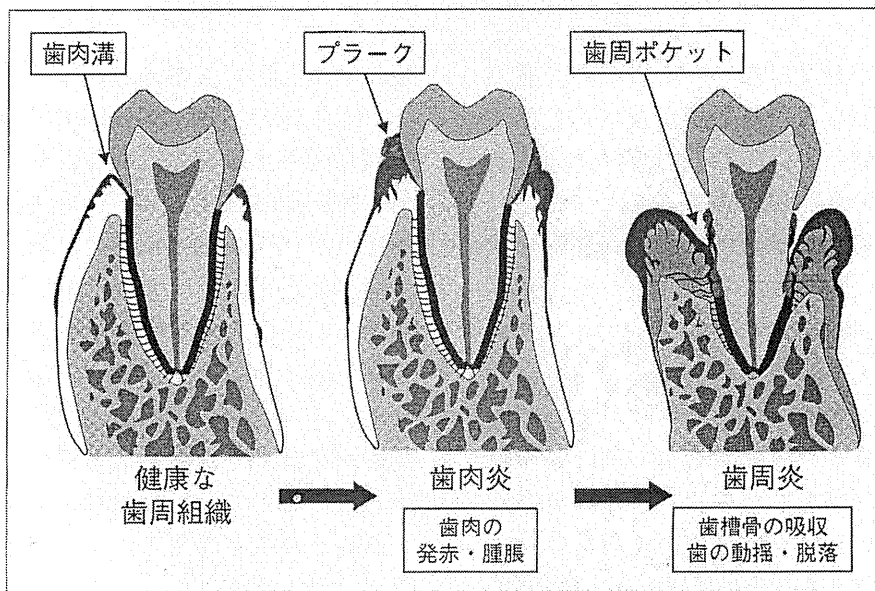


図2 歯周病の進行

になる。そして、歯周炎がさらに進行し重症化するすると、歯を支持している歯槽骨の吸収が進行し、歯が動揺するようになり、最終的には歯が脱落することとなる(図2)。

歯周病の感染症としての 特徴と病態形成

1. 細菌感染症としての歯周病の特徴

歯周病は、口腔内の細菌が原因となり発症する細菌感染症である。しかしながら、原因菌の多様性や感染様式などの点で単一の病原菌が生

体内に侵入することにより生じる通常の感染症とは異なった様相を呈する。すなわち、歯周病では特定の細菌が単独で感染源となるのではなく、*Porphyromonas gingivalis*や*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*など10数種類のグラム陰性嫌気性菌が有力な病原菌(歯周病原菌)として歯周病の発症・進行に関与している。そして歯周病では、その原因となる歯周病細菌が厳密には生体外と考えられる歯や歯肉の表面に付着したり、あるいは歯周ポケット内に浮遊して存在することから、原因菌が生体の免疫系の働きに

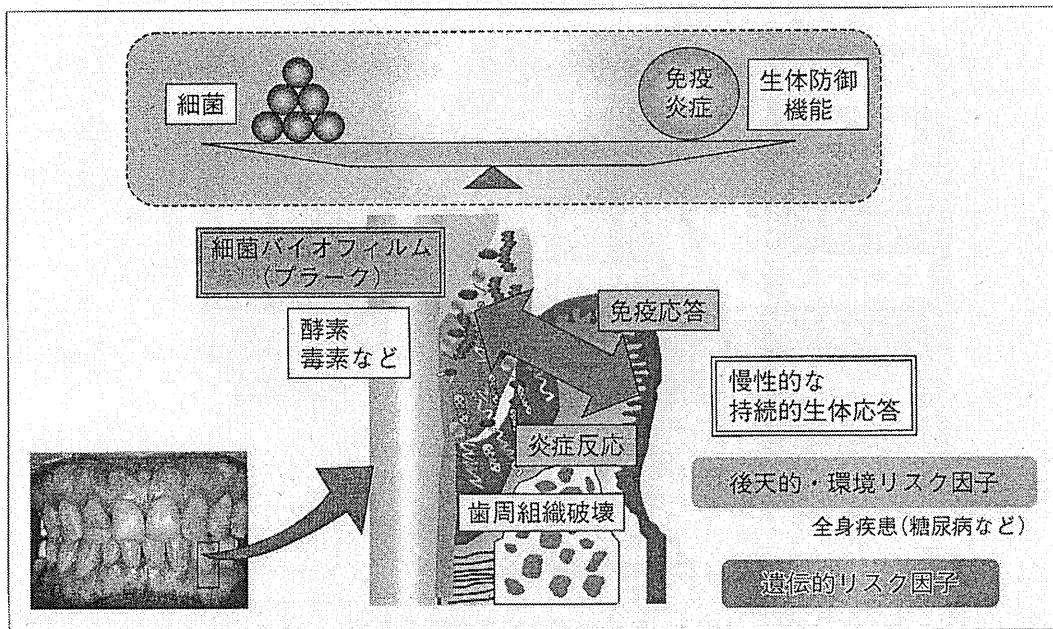


図3 歯周病の病態決定のメカニズム(文献²⁰⁾より引用改変)

よる排除機構を十分受けない。そのため、多くの細菌感染症と異なり、歯周病が重症化し歯が脱落することを除いて、歯周病の感染源を人為的に除去しない限り自然治癒することはない。また、これらの歯周病細菌の多くは口腔内の常在菌で、細菌自らが産生した菌体外多糖(glycocalyx)に被覆され共生・集合した細菌バイオフィルム³⁾を形成している。この細菌バイオフィルムは生体の細菌排除機構に対するバリアとして機能するだけでなく、内部の細菌の細胞壁の肥厚や代謝活性の低下をもたらし、生体の免疫系の排除機能(抗体や食細胞など)や抗菌薬に対する抵抗性の獲得による歯周病の難治化の要因になっている。そしてさらに、歯周病はその感染源を除去しても、歯と歯周組織に十分な組織の修復・再生機序が機能しないため、歯周病の進行により失われた歯周組織が罹患前の健康な状態に回復することは通常期待できない。

2. 歯周病の病態決定のメカニズム

歯周病では、その原因菌が生体外で細菌バイオフィルムを形成し生体の免疫系の排除機構を十分受けないため、慢性的に歯周組織を刺激し続けることになる。その結果、歯周病細菌の産生する毒素や酵素などが持続的に歯周組織に直接障害を与えるだけでなく、慢性的に歯周組織の宿主細胞に作用し、持続的な免疫応答や炎

症反応を惹起し、本来生体にとって防御的に働くべき生体応答が、歯周病では逆に歯周組織の破壊に関与することになる。このように、歯周病は歯周病細菌を生体が十分排除できず、長期間感染が持続することにより発症するため、その病態は原因因子である細菌と宿主の生体防御機能とのバランスに影響される。そのため、歯周病原菌に対する生体防御機能を減弱させるような全身疾患を有する患者では、たとえ細菌の侵襲が健常者では歯周病を発症させるレベルに達していなくても、歯周病の発症や進行のリスクが高くなると考えられる²⁴⁾(図3)。

糖尿病の歯周病への影響

1. 歯周病のリスク因子としての糖尿病

糖尿病は、1型と2型に大分される。1型糖尿病は、膵臓のインスリンを分泌するβ細胞が障害されインスリンの絶対量が不足して発症するもので、比較的若年者で発症することが多い。一方、2型糖尿病は、インスリンの分泌低下とインスリン抵抗性の亢進とのバランスによりインスリンの相対的な不足が生じるもので、肥満により病態の悪化を示すことから中高齢者で発症することが多く、糖尿病の90%以上を占めている。歯周病の病態は歯周病細菌と宿主の生体防御機能とのバランスに影響される。そのため、

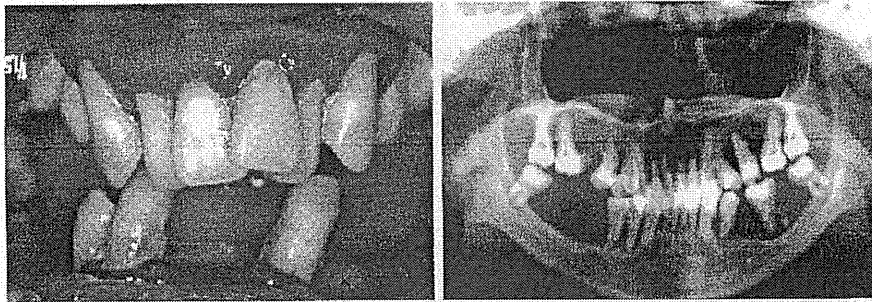


図4 1型糖尿病患者(26歳)にみられた重度歯周病(文献⁹⁾より引用改変)



図5 2型糖尿病患者(52歳)にみられた重度歯周炎(文献⁹⁾より引用改変)

糖代謝異常に起因して生体防御機構の破綻が生じる糖尿病と歯周病との関連性が以前から強く指摘されている⁵⁾⁶⁾。たとえば1型糖尿病患者は、同年代の健常者に比べ歯周炎の罹患率が高いとする報告⁷⁾や歯周治療後の再発が生じやすいとの報告⁸⁾がある。図4は、26歳の重度歯周炎に罹患した1型糖尿病患者の口腔内およびX線写真である。1型糖尿病の罹患に加え、口腔清掃などのプラークコントロールが十分行われなかったため、このような著しい炎症所見を示す重度の歯周炎に罹患し、高度の歯槽骨吸収を生じて多数歯の抜去に至ったものと考えられる⁹⁾。また、2型糖尿病と歯周病の発症率との関係については、2型糖尿病を高い頻度で発症する米国アリゾナ州の原住民であるピマインディアンを対象にした研究¹⁰⁾で、2型糖尿病患者の歯周病発症率が非糖尿病患者に比べ2.6倍高いことが示されている。このように、糖尿病患者は1型、2型にかかわらず、健常者と比較して有意に歯周病を発症する頻度が高いといえる。

また、糖尿病における血糖コントロールの状態と歯周病との関連性についても多くの報告がなされている。たとえば、血糖コントロールの悪い1型糖尿病患者は、血糖コントロールの良

好な患者に比べ、歯槽骨吸収が大きいことが示されている¹¹⁾¹²⁾。また2型糖尿病患者でも同様に、血糖コントロールが不良な患者は、非糖尿病患者や血糖コントロールの良好な患者と比較して、歯周組織破壊や歯周炎の罹患率が高いことが示されている¹³⁾¹⁴⁾。また、2型糖尿病患者を対象に歯肉溝浸出液中の炎症性サイトカインであるinterleukin-1 β (IL-1 β)レベルを測定したところ、血糖コントロール不良患者では血糖コントロール良好患者の約2倍のIL-1 β 濃度が検出され¹⁵⁾、糖尿病における血糖コントロールが歯周病の炎症状態に影響を与えている可能性が示唆されている。さらに、糖尿病の罹患期間の歯周病への影響についても、糖尿病の1型、2型にかかわらず、糖尿病の罹患期間が長くなるに従い歯周組織破壊が進行し、歯周病が悪化することが示されている¹⁶⁾¹⁷⁾。そして近年、糖尿病は歯周病に対するリスク因子であることを示すメタアナリシスの結果が報告¹⁸⁾されていることから、糖尿病は歯周病の進行に明らかに関与していると考えられる。図5は52歳の歯周炎患者の口腔内写真である。初診から長期間経過後に重度の2型糖尿病であることが判明し糖尿病の治療を開始したが、長期にわたり血糖のコントロールが十

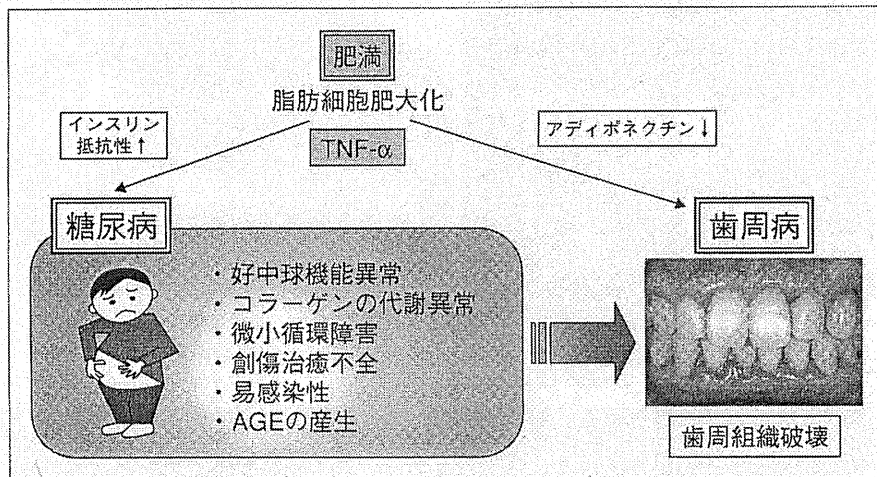


図6 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム(想定図)

分行われていなかったため、歯周治療により炎症の軽減は認められたものの、約2年後には多くの歯を喪失することとなったと考えられる⁹⁾。

2. 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム

糖尿病患者には、好中球機能異常、コラーゲンの代謝異常、微小循環障害による創傷治癒不全や易感染性などが認められることが多く、糖尿病に併発した宿主の免疫応答の低下や結合組織の代謝異常が、歯周病の重症化をもたらすものと考えられる。近年、糖尿病に伴う高血糖状態に伴いコラーゲンなどの蛋白質が非酵素的に糖化・修飾されて産生される最終糖化産物(advanced glycation end product; AGE)の歯周病局所病変形成への関与が注目されている。すなわち、歯周組織において結合組織のコラーゲンがAGE化されると、歯肉組織中の微小血管や結合組織の劣化に加え歯根膜線維の脆弱化が生じる。さらに、AGE化され変性したコラーゲンはマクロファージなどの食細胞に貪食され、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- α ; TNF- α)やinterleukin-6(IL-6)などの炎症性サイトカインや活性酸素が産生される。そして、これらの炎症性サイトカインがコラゲナーゼ活性の亢進や破骨細胞の活性化を誘導したり、活性酸素が直接歯周組織に為害作用を発揮することにより歯周組織破壊が進行するのではないかと考えられている。前記の図4に示した1型糖尿病患者にも、好中球遊走能や貪食能に著しい低下が認められ、糖尿病に併発した免疫応答の低下が著明な歯周組織破壊に関与したものと考えられる。また近年、

肥満の程度が大きい人ほど歯周病に罹患しやすいことが報告され、内臓脂肪の蓄積により生じるメタボリックシンドロームが歯周病の発症に関与するのではないかと考えられるようになってきた¹⁰⁾。糖尿病、特に2型糖尿病患者は肥満を伴っているケースが多く、肥満により脂肪細胞が肥大化しTNF- α の産生量が増加して、直接的に歯槽骨吸収を惹起し歯周病を増悪させたり、TNF- α が誘導するインスリン抵抗性の亢進による糖尿病の増悪を介して、間接的に歯周病のリスクを増大させている可能性が示唆されている。さらに近年、肥満が脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌を抑制し、結果として歯周組織の炎症が亢進することも、肥満を伴う糖尿病患者における歯周病発症のメカニズムとして注目されている(図6)。

歯周病の糖尿病への影響

1. 全身的な細菌感染源や慢性炎症巣としての歯周病

歯周病による炎症やその原因となる細菌感染は、局所に限局した小規模なものと考えがちであるが、実際にはかなり大きな炎症巣や細菌感染源が存在する。このことは、歯周病の実際のモデルを想定すると理解しやすい。通常成人は智歯(親知らず)を除くと28本の歯を有している。その28本の歯の周囲に5mmの歯周ポケットが形成された状態を想定してみると、ポケットに面する歯肉上皮の面積を合計すると大人の手のひらに相当する約72cm²にも及ぶ(図7)。そして、そのポケット上皮に接するポケット内には、プ

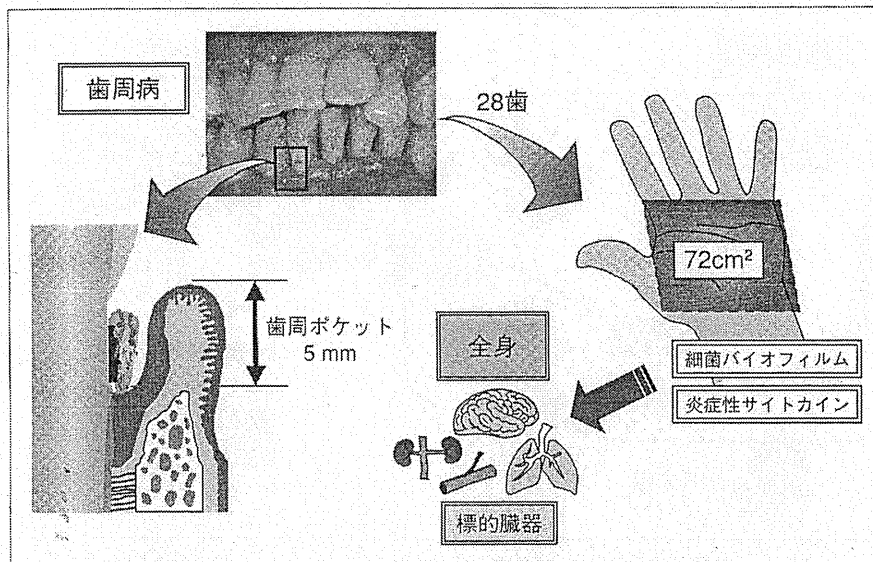


図7 慢性炎症巣や細菌感染減としての歯周病(文献²⁰⁾より引用改変)

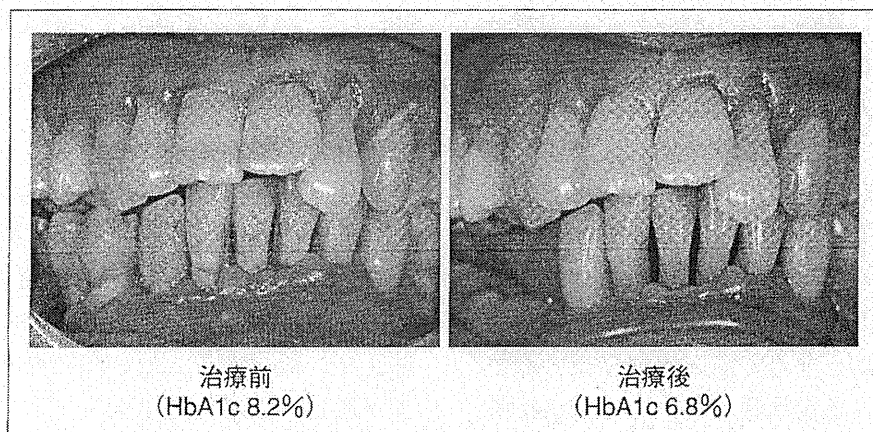


図8 2型糖尿病患者(56歳)にみられた重度歯周炎

ラク 1 mgあたり $10^8 \sim 10^9$ 個もの高密度の歯周病細菌がバイオフィルムを形成して生息し炎症を惹起しているのであるから、歯の周囲に限局した疾患である歯周病のイメージより、はるかに大きな慢性炎症巣と細菌感染源が恒常的に存在していることになる²⁰⁾。その結果、歯周病原菌やその菌体成分、そしてそれに対する免疫・炎症反応により歯周病局所の産生されるTNF- α などのサイトカインが血行性に遠隔の標的臓器に到達し影響を及ぼす可能性が示唆されている。

2. 糖尿病のリスク因子としての歯周病

近年、糖尿病から歯周病への方向とは逆に、糖尿病に対する歯周病の影響を検討するため、糖尿病患者に歯周治療を行い糖尿病の病状の変化を検討しようとする研究が盛んに行われている。その結果、それらの研究の多くで、ヘモグ

ロビンA1c(HbA1c)が歯周治療を行うことにより低下することが報告され、歯周病が糖尿病のリスクファクターの一つとなる可能性が示唆されている²¹⁾。この「歯周病の治療は糖尿病の病態を改善するのか?」という臨床上の疑問に対して、2型糖尿病患者を対象にメタ解析を用いて検討したシステマティックレビューが2010年に報告されている²²⁾。このシステマティックレビューでは、歯周治療を受けた糖尿病患者(介入群)と歯周治療を受けない糖尿病患者(対照群)のHbA1cなどの糖尿病の臨床指標を3か月以上観察し比較した5つの臨床研究が取り上げられている。そして、5つの研究すべての研究で歯周治療を受けた介入群のほうが対照群に比べてHbA1c値の減少量(Δ HbA1c: 0.05~1.17%)が大きく、そのうち2つの研究では歯周治療を受けた群が対照

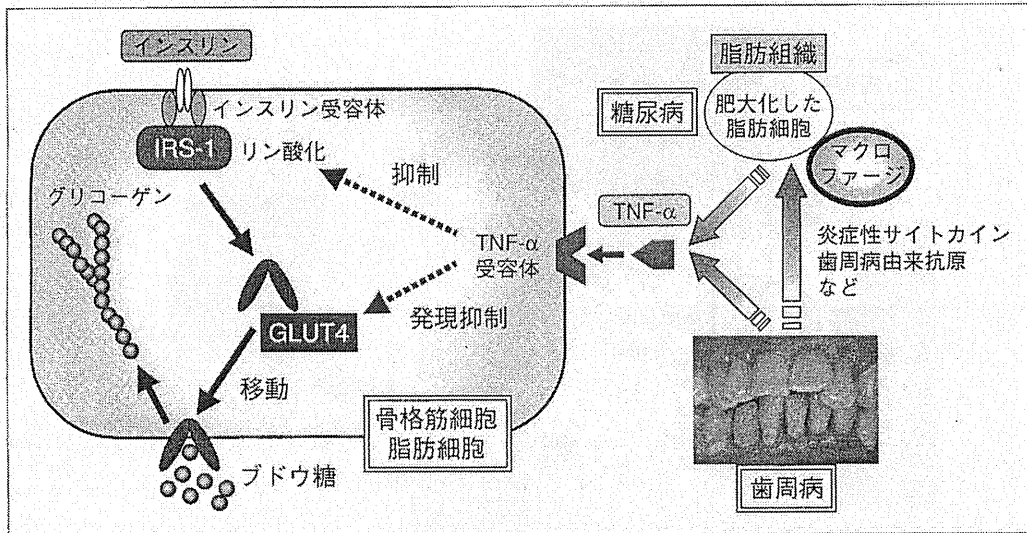


図9 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム(想定図)

群に比べて有意にHbA1c値が減少した。またメタ解析を行った結果、歯周治療を受けた介入群のほうが未治療の対照群に比べて平均0.4%のHbA1c値(95%信頼区間:0.04~0.77%)の減少が認められることが示されている。図8は、コントロールが不良であった2型糖尿病患者の歯周治療前後の口腔内写真である。治療前のHbA1c値は8.2%であったが、糖尿病の教育入院と保存不可能な歯の抜歯を含めて歯周治療を行ったところ、歯周組織の炎症状態が改善し、HbA1c値も6.8%に低下した。前記のシステマティックレビューの結果をはじめ、これまでのエビデンスから现阶段では、歯周治療を行うことにより糖尿病の病態が改善されると考えられる。しかしながら、研究間の結果にばらつきが大きく、このことをより明確にするためには、さらに大規模なランダム化比較試験が必要である。

3. 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム(図9)

現在、2型糖尿病患者において肥満が病態の悪化を助長することから、脂肪組織が産生するTNF-αがインスリン抵抗性を誘導する原因の一つではないかと推察されている²³⁾。すなわち、インスリンは筋肉、脂肪組織および肝臓の糖代謝に大きな影響を与える。特に骨格筋や脂肪組織では、インスリンが筋肉細胞や脂肪細胞のインスリン受容体に結合すると、受容体の下流にあるインスリン受容体基質-1 (insulin receptor substrate-1 ;

IRS-1)のチロシン残基がリン酸化されインスリンシグナルが細胞内へと伝達され、glucose transporter 4 (GLUT4)と呼ばれるブドウ糖輸送担体が細胞質から細胞膜上に移動(トランスロケーション)し、細胞外のブドウ糖を細胞内に取り込み血糖を低下させる。しかしながら脂肪組織が産生するTNF-αは、骨格筋の筋肉細胞や脂肪組織の脂肪細胞で、その受容体を介してIRS-1のセリン残基をリン酸化することでIRS-1のチロシン残基のリン酸化を阻害し、インスリンのシグナル伝達を抑制する。その結果、GLUT4の細胞膜上へのトランスロケーションが阻害され、細胞外のブドウ糖の細胞内への取り込みが低下する。またTNF-αは、直接GLUT4の発現を抑制し、ブドウ糖の細胞内への取り込みを抑制してインスリン抵抗性を亢進させると考えられている。

同様に歯周病においても、歯周病に罹患した歯周組織でTNF-αが産生されることから、そのTNF-αが骨格筋や脂肪組織における糖代謝に影響を与え、インスリン抵抗性を亢進させ糖尿病を悪化させることが、歯周病が糖尿病に影響を与えるメカニズムの一つと考えられている。しかしながら、歯周組織で産生されるTNF-αだけで歯周病の糖尿病に対する影響を説明することは困難である。そのため肥満と歯周病、糖尿病との関連性を考慮し、歯周病細菌由来抗原や歯周病局所で産生される炎症性サイトカインが血行性に脂肪細胞やマクロファージを刺激しTNF-αをは

じめとするさまざまサイトカインの放出を誘導し、結果としてインスリン抵抗性を亢進させて糖尿病を悪化させたのではないかとする説が提唱されている²³⁾。

おわりに

以前から歯周病の発症や進行は糖尿病の影響を受けると考えられていた。そして、そのメカニズムの詳細が明らかになるに従い、最近では歯周病が糖尿病の合併症の一つに数えられるようになってきた。一方近年、歯周病が糖尿病の病態に影響を与えることが明らかとなり、糖尿病と歯周病が双方向的に影響を及ぼしていることを示唆するエビデンスが蓄積されている。今後さらに、歯周病と糖尿病との相互関係に関する双方向的知見を集積・理解することにより、歯周病と糖尿病双方の病態改善が期待される。

謝辞：図表の作成に協力していただいた小笹国雄博士に感謝いたします。

文 献

- 1) 村上伸也, 山崎和久, 大石慶二, ほか. Q1: 糖尿病になると歯周病になりやすいか? 日本歯科医学会・監修. 糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン. 東京: 日本歯周病学会; 2009. p. 12.
- 2) Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9.
- 3) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318.
- 4) Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999; 4: 54.
- 5) Benveniste R, Bixler D, Conneally PM. Periodontal disease in diabetics. *J Periodontol* 1967; 38: 271.
- 6) Finestone AJ, Boorujy SR. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Diabetes* 1967; 16: 336.
- 7) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, et al. Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2000; 2: 49.
- 8) Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 505.
- 9) 北村正博. 全身から歯周へ, 歯周から全身へ. 大阪府歯科医師会雑誌 2001; 610: 12.
- 10) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836.
- 11) Tervonen T, Karjalainen K, Knuutila M, Huuonen SJ. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 567.
- 12) Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 161.
- 13) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3: 30.
- 14) Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 182.
- 15) Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203.
- 16) Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, et al. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2006; 8: 109.
- 17) Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. *J Periodontol* 1994; 65: 991.
- 18) Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, et al. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 59.
- 19) 村上伸也, 北村正博. 歯周病とメタボリックシンドローム. 鴨井久一, 花田信弘, 佐藤 勉, 野村義明・編. *Preventive Periodontology 臨床を支え*

- るサイエンスを知る・唾液検査を活用する・生活習慣病を予防する。東京：医歯薬出版；2007。p. 123.
- 20) 北村正博，村上伸也。総論一歯周病と全身疾患。医学のあゆみ 2010；232：161.
- 21) 村上伸也，山崎和久，大石慶二，ほか。Q1：歯周病の治療をすると糖尿病の状態が改善するか？日本歯科医学会・監修。糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン。東京：日本歯周病学会；2009。p. 25.
- 22) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients : a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010 ; 33 : 421.
- 23) 西村英紀，曾我賢彦。歯周病と糖尿病。医学のあゆみ 2010；232：167.

* * *

II. 歯

1. 歯周病の病態と成因

The pathogenesis of periodontal diseases

北村 正博・村上 伸也

Masahiro Kitamura(准教授), Shinya Murakami(教授) / 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座歯周病分子病態学歯周病診断制御学

key words

歯周病
 歯周病細菌
 細菌バイオフィーム
 炎症反応
 免疫応答

歯周病は、歯周病細菌が原因となり生じる慢性炎症性疾患である。歯の周囲の特殊な局所環境(歯周ポケット内)に細菌バイオフィームが形成されることにより、免疫排除機能を十分受けられない状態が構築され、歯周組織に持続的感染をもたらす。その結果、歯周病細菌の産生する毒素や酵素などが慢性的に歯周組織に作用することにより、歯周組織を構成する細胞が刺激され免疫応答や炎症反応が惹起される。そして、これらの反応が慢性化することにより、本来生体にとって防衛的に働くべき生体応答が歯周病では歯周組織破壊の誘因となっている。

歯と歯周組織の特徴

歯は、その歯冠部が歯肉(歯ぐき)から口腔内に萌出した状態で存在している。身体の組織の中で最も固い硬組織により形成される歯がこのように軟組織から突出した解剖学的構造は、身体他の部位ではみられない非常に特徴的なものといえる。また、組織学的にみても歯とその周囲の歯周組織は独特の構造を有している。すなわち、歯は軟組織である歯髄(いわゆる歯の神経)を硬組織である象牙質とエナメル質が取り囲む構造を有している。一方、歯周組織は硬組織であるセメント質と歯槽骨、軟組織である歯根膜と歯肉の4つの組織から構成され、歯の歯根部分をセメント質、歯根膜、歯槽骨が順に

積層し、歯肉がそれらを被覆し歯を支えている(図1)。このように、歯と歯周組織は、体表面近傍で硬組織と軟組織が隣接して存在する身体の中でも特にユニークな解剖学および組織学的特徴をもっていることから、そこに生じる歯周病も独特の発症メカニズムと臨床症状を有している。

歯周病の定義と分類

歯周病は歯周疾患とも呼ばれ、広義には、歯髄の感染により生じる根尖性歯周炎(いわゆる歯の根の病気)、口内炎などの粘膜疾患、歯周組織に発生した新生物(腫瘍など)を除く歯周組織に生じるすべての疾患を意味する。しかしながら、一般的には歯と歯肉の境界

部に存在するプラーク(歯周病細菌により形成された細菌バイオフィーム¹⁾)が原因となり歯周組織が破壊される慢性炎症性疾患が歯周病として広く認識されている²⁾。

表1に日本歯周病学会による歯周病の分類(2006年)³⁾を示す。このなかで、ウイルス感染・アレルギー反応・類天疱瘡などの粘膜疾患などに伴い現れる非プラーク性歯肉病変、カルシウム拮抗薬・抗てんかん薬(フェニトイン)・免疫抑制薬(サイクロスポリン)などの副作用として主に発症する歯肉増殖、そして、主に過大な咬合力などの外力が歯周組織に加わり生じる咬合性外傷は歯周病細菌が直接原因となり発症することはないが、これら以外の歯周病細菌が原因となり発症する歯周病と合

II. 歯 1. 歯周病の病態と成因

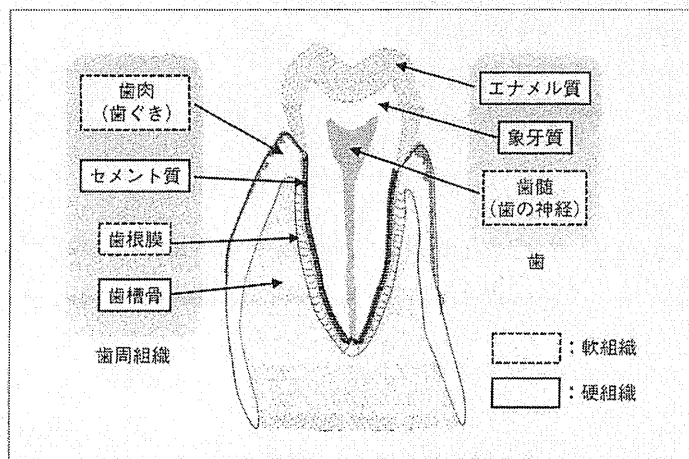


図1 健康な歯と歯周組織の構造

併した場合、重症化して重篤な臨床症状を示すことがある。歯周病細菌が原因となり発症する歯周病では、プラーク性歯肉炎と35歳以上で好発する慢性歯周炎の2つの疾患の罹患率が圧倒的に高く、軽症の人や他の歯周病を併発した人まで含めるとわが国の成人の80%以上がこの2つの疾患に罹患しているといえる⁹⁾。一方、侵襲性歯周炎は35歳以下で発症する歯周病であり、慢性歯周炎に比べると罹患率ははるかに低い病気だが進行が速く早期に重症化しやすいという特徴を有している。そして、さらに全体に占める割合は低いものの、表2に示した遺伝性疾患においても、合併症として歯周病が高頻度に発症する。これらの疾患において歯周病が発症するメカニズムに関しては不明な点が多いが、それぞれの遺伝性疾患に伴う免疫・代謝異常が歯周組織に影響を与えていると考えられる。そして、これらの疾患では永久歯だけではなく、小児の乳歯列期においても

歯周炎を発症する可能性があることが報告されている⁵⁾。また、壊死性歯周疾患は歯周組織破壊の程度により壊死性潰瘍性歯肉炎と壊死性潰瘍性歯周炎に分類されるが、AIDSや白血病などの重度の免疫不全を伴う疾患に随伴したり、強いストレスや著しい栄養障害などにより誘発される急性炎症所見の著しい歯周病であり、歯肉に広範な潰瘍形成を認める。歯肉膿瘍と歯周膿瘍はそれぞれ、歯肉あるいは歯肉以外の深部歯周組織内に生じた膿瘍で、歯周病細菌により生じた歯周病が急性化したものである。歯周一歯内病変は、根尖性歯周炎とプラーク由来の歯周炎が同じ歯に発症し、互いの領域に波及した状態をいう。そのため、歯周組織破壊の進行したケースが多く予後不良の頻度が高い。また、歯根の口腔内への露出を招く歯肉退縮は加齢によるものや誤った口腔清掃法による外傷性的ものがあるが、歯根が露出すると、う蝕や知覚過敏が生じて口腔清掃が困難とな

表1 日本歯周病学会による歯周病分類(2006年)

I 歯肉病変 1. プラーク性歯肉炎 2. 非プラーク性歯肉病変 3. 歯肉増殖	IV 歯周組織の膿瘍 1. 歯肉膿瘍 2. 歯周膿瘍
II 歯周炎 1. 慢性歯周炎 2. 侵襲性歯周炎 3. 遺伝疾患に伴う歯周炎	V 歯周一歯内病変
III 壊死性歯周疾患 1. 壊死性潰瘍性歯肉炎 2. 壊死性潰瘍性歯周炎	VI 歯肉退縮
	VII 咬合性外傷 1. 一次性咬合性外傷 2. 二次性咬合性外傷

表2 歯周炎を随伴する遺伝疾患

<ol style="list-style-type: none"> 1. 家族制周期性好中球減少症 2. Down 症候群 3. 白血球接着能不全症候群 4. Papillon-Lefevre 症候群 5. Chediak-Higashi 症候群 6. 組織球症候群 7. 小児遺伝性無顆粒球症 8. グリコーゲン代謝疾患 9. Cohen 症候群 10. Ehlers-Danlos 症候群(Ⅲ, Ⅷ型) 11. 低アルカリフォスファターゼ血症 12. その他
--

(文献2)より引用)

り、プラークの堆積を招いて歯周病の悪化をきたすことも少なくない。

このように歯周病には、プラークに起因しない疾患も含まれるが、一般の認識も加味し、以下ではプラーク性歯肉炎や慢性歯周炎に代表されるプラークが原因となり発症する“狭義の歯周病”を取り上げ解説する。

歯周病の発症と進行

歯周病に罹患していない健康な状態

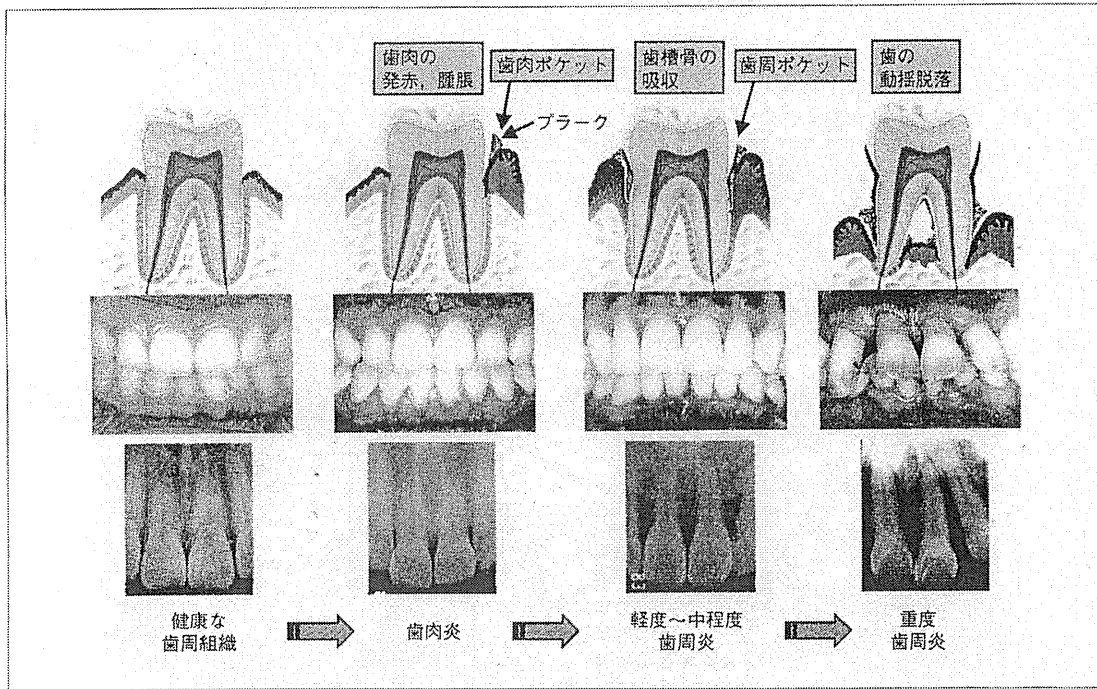


図2 歯周病の進行

では、歯と歯肉の接合部には1~2mmの歯肉溝と呼ばれる陥凹が存在する。口腔清掃不良によりこの歯肉溝付近にプラークが付着した状態が持続すると、プラーク由来の起炎物質によりまず歯肉の発赤・腫脹が生じ、歯肉溝が病的に深くなりポケット(歯肉ポケット)が形成される。このような状態を歯周病の初期段階である歯肉炎と呼ぶ。歯肉炎が未治療のまま長期間放置されると、歯と歯肉の接合部が傷害され、接合部が根の先端(根尖)方向へ移動し、歯の周囲にさらに深いポケット(歯周ポケット)が形成される。このような状態になると、歯肉だけではなくそれ以外の深部歯周組織にも炎症が波及し歯槽骨も破壊され、歯周炎と呼ばれるようになる。そして、歯周炎がさらに進

行し重症化すると、歯槽骨の吸収が進行し歯が動揺するようになり、最終的には歯が脱落することとなる(図2)。

歯周病の感染症としての特徴

歯周病は、口腔内の細菌が原因となり発症する細菌感染症である。しかしながら、原因菌の多様性や感染様式などの点で単一の病原菌が生体内に侵入することにより生じる通常の感染症とは異なっている。すなわち、歯周病では特定の細菌が単独で感染源となるのではなく、歯周炎の発症や進行に関与する可能性が特に高いレッドコンプレックスと称される *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* といった細菌種をはじめ、侵

襲性歯周炎と密接に関連すると考えられている *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* など10数種類以上の嫌気性グラム陰性菌が有力な歯周病原菌として歯周病の発症・進行に関与している。そして、歯周病ではその原因となる原因菌(歯周病細菌)が厳密には生体外と考えられる歯や歯肉の表面に付着したり、あるいはポケット内に浮遊して存在することから、原因菌が生体の免疫系の働きによる排除機構を十分受けない。そのため、多くの細菌感染症と異なり歯周病が重症化し歯が脱落することを除いて、感染源を人為的に除去しない限り歯周病は自然治癒することはない。また、これらの歯周病細菌の多くは口腔内の常在菌であり、細菌自らが産生した菌体外多糖(glycocalyx)に