

## 口腔内弱毒菌と血管病変とのかかわりについて

岩井 武尚<sup>1</sup> 井上 芳徳<sup>2</sup> 李 向鋒<sup>2</sup> 栗原 伸久<sup>2</sup> 梅田 誠<sup>3</sup> 黄 怡<sup>3</sup>  
 陳 イモン<sup>3</sup> 陳 智勇<sup>2</sup> 菅野 範英<sup>2</sup> 地引 政利<sup>2</sup> 中村 直和<sup>2</sup> 中村 裕昭<sup>4</sup>

**要 旨：**歯周病菌を代表とする口腔内弱毒菌は、種々の血管病変部位に存在している。部位はアテローム内、バージャー病血栓内、瘤壁内、静脈瘤壁内などである。また、抗体が、個体差を持って血液中に存在する。口腔内から、リンパ管を通じて静脈角から直接静脈に入る。歯周病菌は、血小板を凝集させて、種々のサイトカイン、セロトニンなどを発現させ、血小板内に入り込んで運ばれることが判明した。ラットを使った菌の静注実験では、2～4 週後に小動脈の閉塞を認めた。

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48 : 185–191)

**Key words:** oral bacteria, Buerger disease, athelosclerosis, *Porphyronomas gingivalis* (Pg), platelet aggregation

### はじめに

1999年頃より種々の口腔内弱毒菌が、粥状硬化部位から発見されるようになった<sup>1)</sup>。なかでもクラミジア肺炎菌は口腔内、咽頭、気管など広く分布するが、血中では単核球に入り込んで運ばれ、血管内皮から壁内に侵入することが証明されている<sup>2)</sup>。粥状硬化を進展させる要因の一つと考えられている。サイトメガロウイルスは、口腔粘膜から吸収され日和見感染を起こす。いわゆる炎症性腹部大動脈瘤壁からその存在が証明された<sup>3)</sup>。ピロリ菌は主として胃内に存在するが、口腔内の存在も証明され、かつ、血管壁からも検出されている。ただしそれらの頻度は決して高くない。今世紀に入り、歯周病菌群ともいふべき300種以上の巨大菌群が血管病変と広くかかわっていることが判明してきた<sup>4)</sup> (Fig. 1)。

### 弱毒菌感染と強毒菌感染

上述した弱毒菌はほとんどが常在菌であり、日和見

感染源と言っても過言ではない。ときに軽い感染を生じて、自然に治癒してしまういわば忘れられたような細菌の集団であった。一方、強毒菌は1847年にVirchowが、その後Oslerが証明したように血管に感染すれば、血管や心臓の弁を破壊する。動脈壁の破壊は、死を意味することになる。古くは梅毒菌、結核菌があり、最近ではブドウ球菌やサルモネラ、レンサ球菌、クレブジエラなど枚挙にいとまがない。口腔内にもそんな強毒菌が存在する。古くは抜歯後の口腔内レンサ球菌の心臓内や血管への感染である<sup>5)</sup>。抗生剤の投与によりほぼ完全に制圧出来るようになった。上咽頭などに常在する耐性ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)は直接血中に入ることは少ないが、肺炎などの合併症から血中に入って致命的な合併症を引き起こす。

### バージャー病感染説の経緯

Leo Buergerだけでなく多くの研究者が感染を疑い、または信じて研究し、実験したが感染源を最終的に証明できず亡くなっていった。論文を発表した人だけでも、Edgar Allen, Lauderdale, Rabinowitz, Goodman, Horton and Dorsey, Schmidt-Weyland, Barotolo,

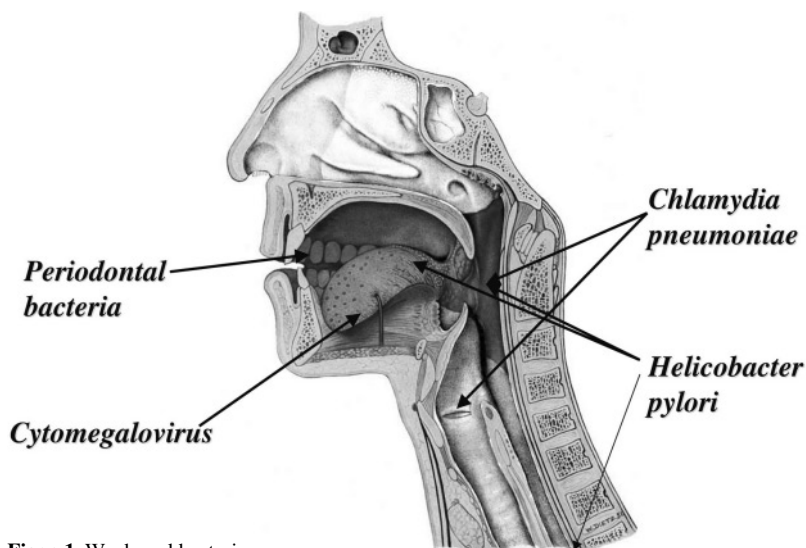
<sup>1</sup>慶友会つくば血管センターバージャー病研究所

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院血管・応用外科学分野

<sup>3</sup>東京医科歯科大学歯周病学分野

<sup>4</sup>埼玉医科大学解剖学教室

2008年4月7日受理



Figur. 1 Weak oral bacteria.



Figure. 2 Oral conditions of Buerger disease patients (two recent cases).

A: 34-year-old male Buerger disease.

B: 55-year-old Buerger disease.

A | B

Roncon, Winternitz, それにわが国の芳賀ら多数にわたる。Buergerは1914年の論文のなかで「・・・閉塞性血栓血管炎は、特殊な細菌の働きによる感染性疾患である。細菌学的にも形態学的にもいまだその細菌は発見されてはいないが、病理学的所見からは明らかであり、今後の研究は原因細菌の発見に向けられるべきである。・・・」と述べている<sup>6)</sup>。1928年Mayo ClinicのAllenは初めて感染源の可能性として口腔内に疑いを持った。歯周病感染率が87人中の75%にのぼり、さらに扁桃腺肥大、膿瘍を80%に認めたと発表した<sup>7)</sup> (Fig. 2)。彼は1967年に没するまで感染を疑わなかった。その後は、感染説は退けられて、感染を主張する論文は全く

消えてしまった。

### 歯周病菌感染の流れ

歯周病菌は、生きていたとしても通常の培養では検出できないか、極めて難しいとされている。嫌気性の桿菌やスピロヘータで構成され、300種以上の種類があり、通常6～7種類がその代表として検査対象とされている。口腔内サンプルでは暗視野顕微鏡で形状や動きを見ることができるが、同定はできない。検査時に細菌が生きている可能性が少ない血管内などでは、さらに検査法は限られてしまう。そこでDNAを抽出して細菌を同定するpolymerase chain reaction (PCR)法なら存在

診断が可能である<sup>8)</sup>。存在が診断されれば免疫蛍光顕微鏡法によって存在部位を確定できる。現在この方法はキット化されておりコンタミネーションなく実施可能となっている。1980年代以降に可能になった方法であり、BuergerやAllenの時代には血管から菌を検出することは不可能であったわけである。

現在までに歯周病菌DNAが検出された血管病変は、頸動脈プラーク、冠動脈プラーク、腹部大動脈瘤壁(86%)と瘤内血栓(88%)、閉塞性動脈硬化症プラーク(52%)、バージャー病閉塞動脈(93%)、バージャー病遠心性静脈炎後静脈(2例100%)、一次性下肢静脈瘤(48%)などである<sup>9-11)</sup>。カッコ内は英文誌に掲載されたわれわれのデータである。

### 口腔内細菌と腸内細菌の違い

口腔内も腸内も多くの菌がいることに変わりはない。特に口腔内は菌垢となったり、歯周ポケットに入り込んだり、上咽頭や扁桃にへばりついたり、菌が動かないで増殖している可能性が高い。進んだ歯周病ではポケット部位を潰瘍と考えると、手のひら大の潰瘍があるのと同じであるといわれている。その近くにはリンパ管が伸びておりopen junctionから菌を取り込む。そこから歯茎を経て頸動脈分岐部付近から直接鎖骨上窩の頸静脈に入り込む。リンパ管には弁があり一方通行のため吸い込まれるように静脈に入り、血液と接することになる<sup>12)</sup>。歯の治療後数分で血中に菌が現れることはその確証であろう。歯周からリンパを介さず直接、動脈や静脈に入り込むことは短時間では無理である。

一方、腸内細菌は潰瘍がない限り、腸内面のバリエーに守られ簡単には門脈に入り込まない。もし門脈に入り込んでも巨大臓器である肝臓で処理されてしまうと考えられる。まして血管を破壊しないような弱毒菌は体性循環には現れないと考えられるし、血管には認められていない。

この大きな違いが、血管に出現するのは口腔内の細菌ばかりであるという謎を解くのである。

### 血中に入った菌はどうなるのか？

われわれが行ったラットを用いた歯周病菌の持続静注実験では、2～4週後に四肢の小動脈に血栓を認め、その50%からは菌DNAが検出された<sup>13)</sup>。ただし、その

付近の炎症反応はひどくなかった。その理由は、弱毒菌であることもさることながら、塞栓症の要素もあるかもしれないと想像できたのである。また、それ以上に、白血球などに貪食されずに、静脈側から菌が動脈側によくも現れたと驚きを禁じ得なかった。

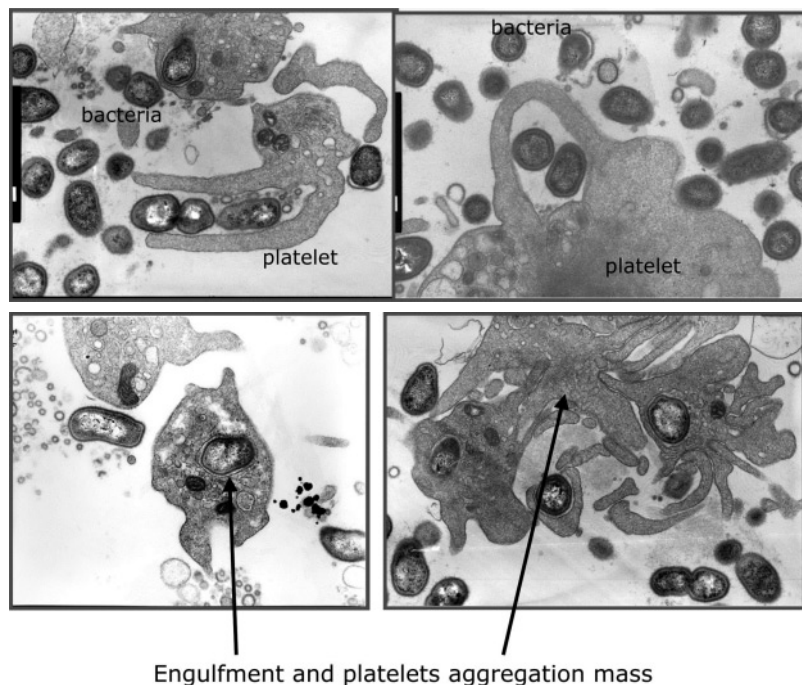
2004年頃、血小板の血漿浮遊液(PRP)を作り、その液に歯周病菌をたらしめてみたところ、実体顕微鏡に何かが活発に動く所見がみられた。それを電子顕微鏡で見ると、なんと血小板に取り込まれた歯周病菌(*Pg*菌)を発見したのである。血小板の凝集塊も出来ており、一方白血球に取り込まれた菌は1時間もしないうちに形なく食されたと判断できた。*Pg*菌は血小板を凝集させ、自らそのなかに入り、かつ生きていることが形態学的に証明されたわけである<sup>14)</sup>(Fig. 3)。歯周病菌が、血小板内に入り込んで生きているという事実は、世界で初めての観察であった。一方、歯周病菌でもTdといわれるスピロヘータは、血小板との反応は弱い。

血小板凝集が数分でピークに達すると、20ミクロンにもなり、小動脈の径10～20ミクロンに達することもわかった。健康な内皮を持つ小動物の小動脈を塞栓してしまうには十分であろうことも推察できた<sup>14)</sup>。さらに、バージャー病では内皮細胞が健康に近いと考えられ、塞栓症により足指を突然閉塞させるのでないかと考えるに至った。臨床症状も急性発症を呈する例が少なくない。

一方、菌自体や血小板の凝集によりセロトニン、サイトカイン、E-セレクトイン、ICAM-1、VCAM-1などの物質が放出されることになる(Fig. 4)。歯周炎そのものによる炎症物質(IL-6, TNF $\alpha$ など)の血中発現とあいまって、歯周病が全身に影響する疾患と呼ぶにふさわしいかが証明されたことになる<sup>15)</sup>。

### 歯周病菌に対する血清抗体価の変動

歯周病という感染に対して、人体は反応して抗体を作る。その抗体が感染に抵抗し、ワクチンとして働けば歯周病の発生、悪化を抑えることが出来そうである。しかしながら、最前線である唾液の中の抗体が、歯周部位にまで作用させるまでには、多くの問題がある。それなら歯周病を治療したほうが早いのではと試してみても、歯周病菌の種類の多さと病原性の不確定さに起因した困難さがある。少なくとも、抗体価がやっと計れるようになった現状では、各血管疾患と抗

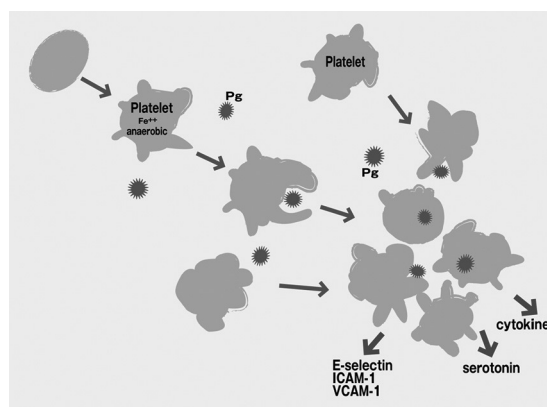


**Figure 3**

Platelets may play a vital role in transportation of the oral bacteria to the vessels.

抗体価との関係が次第に解明されつつある段階といえる。Chenらは、パージャー病患者の歯周病菌に対する抗体価を調べ有意に高いことを証明した<sup>16)</sup>。このことはすでに発表された、パージャー病患者には歯周病の重症者が有意に多いという結果と結びついている(**Fig. 3**)。もちろんその値は変動するとしても歯周病の重症度と相関しているといえる。問題は抗生剤の使用である。歯周病菌は感受性のある抗生剤を投与すれば、速やかに菌の減少と抗体価の減少を起こす。抗生剤投与が血管病変の治療とどのように結びついていくか今後に多くの研究方向がある。

クラミジア肺炎菌感染と粥状硬化症とは、多くの関連が指摘され動物実験ではすでに効果が証明されていた<sup>17)</sup>。しかしながら、大規模臨床トライアルでは有意差なく失敗に終わっている<sup>18)</sup>。いずれにしても、抗体価の変動、ワクチンへの期待、抗生剤の間歇使用といった夢のある治療などへのチャレンジは、日和見菌、常在菌、弱毒菌という菌の特徴からしばらくは一般化しないのではないだろうか。



**Figure 4** Schema of the oral bacteria and platelets reaction.

### 重症歯周病があれば すべて血管病発生や悪化に関係するのか？

ここでは口腔内感染が、すべての血管疾患に多かれ少なかれ関与しているのではないかという前提に立つと3つの関連要素を考える必要がある。①血管内皮細胞は老化していくことである。20～30歳代の内皮細胞と50～60歳代では接着因子、菌との反応などで大きな違いがあるということである。②口腔内感染は種々の

外部、内部因子の影響を受けている。その最たるものが喫煙であり、糖尿病であり、さらに妊娠である。この有無がこの感染症を考えるとときに重要な要素となっている。③は遺伝子による影響を受けるのだということである。当然といえば当然であるが、それが癌などのように、親が癌だと子供も癌といった傾向は粥状硬化症では言えそうであるが、バージャー病では著明でない。経験したバージャー病患者200例近くでは、親子はなく、一組の一卵性双生児を認めるのみであった。しかしながらバージャー病に関するわれわれの検討では、HLA遺伝子に有意な特異遺伝子があり、バージャー病に極めて特異的であった。さらに桿菌による易感染性が証明された<sup>19)</sup>。下肢静脈瘤は、遺伝性の強い傾向があるがまだ研究が進んでいない。確かに母親から娘へと受け継がれたと思われる例がある。下肢静脈瘤からもコントロールにくらべてその50%に菌周病菌DNAを認めたというわれわれのデータは、静脈瘤が妊娠後に多いことから、そのころ同じく多い妊娠期菌周病とからんでいる可能性を示唆するものである。菌が静脈弁を破壊する結果といえないだろうか。

### 血管病変発生の仮説と展望

クラミジア肺炎菌が単核球によって動脈壁に達し、老化した細胞から侵入し中膜の粥状変化に関係するであろうことは十分理解できる。一方、サイトメガロウイルスが大動脈壁に現れることは、菌周病菌も大動脈瘤に現れることから瘤の進展に関係していそうである。ピロリ菌はわれわれの検索でも、出現率は低かったが、バージャー病患者の抗体出現率は有意に高かった。しかし仮説を立てるほどの内容に至っていない。その点最も進んでいるのが菌周病との関係であろう。以下、バージャー病、粥状硬化性変化のある動脈閉塞や拡張性病変の二次性硬化部位、下肢静脈瘤について、その成り立ちを研究結果から推測する。

#### (1) バージャー病

原因菌は主として菌周病菌で、前述した理由でピロリ菌も絡んでいるかもしれない。菌周病菌のうち、*Treponema denticola* (Td) と *Pg* が絡んでいるが、強力な血小板凝集を起こす *Pg* 菌は不可欠である。さらに、Td と *Pg* は菌周病学の常識として共同行動をとることから2つが重要な組み合わせになっているであろう。静脈角

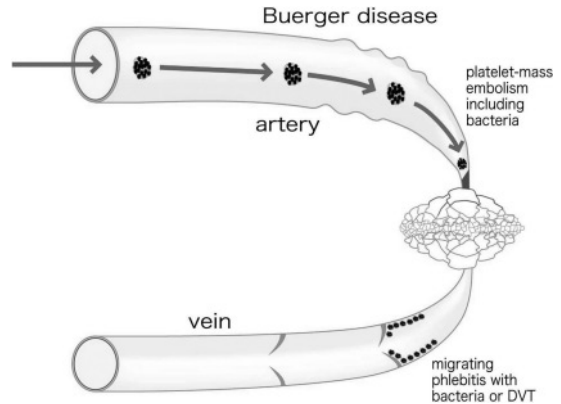


Figure 5 A hypothesis of Buerger disease development.

から頸静脈に入ると、血小板を凝集させながら自らも血小板のなかに入る。肺を通過する頃に凝集力は最高に達し、大きな血小板血栓を作る。タバコなどによる血液成分の変化、血管壁の攣縮などによる血小板血栓は大きなままで足や手の末梢に微小塞栓を起こすと考えられる。さらに進行すれば血栓は中枢に向かって伸びていくと考えられる。毛細血管をすり抜けた一部は、足や手の表在静脈に出て近くの弁に付着し逍遙性静脈炎を起こすと考えられる。四肢動脈の攣縮が強いことが特徴となる (Fig. 5)。

#### (2) 粥状硬化性変化のある病変

高齢者では、粥状硬化が主たる血管病変である。動脈瘤内部にも粥状硬化性変化を生じる。そして、その見られる変化は動脈壁の変化であり、さらにはそこに重なって生ずる血栓の層が問題となっている。血小板凝集塊に乗った菌周病菌は、心臓を出たところから弱った内皮細胞層があればそこに接着する<sup>20)</sup>。冠動脈から始まり、大動脈、中動脈に至れば接着は最高となり末梢までは、菌つき血小板は進めないのではないだろうか。いろいろな口腔内細菌(弱毒菌)が証明されているが、好中球に乗ったクラミジア肺炎菌や血小板に乗った菌周病菌が病気進展に貢献していることは間違いないであろう。われわれの研究では老化内皮細胞には元気な細胞に比べて *Pg* 菌などがつきやすく、培養されやすいとの結果を得ている<sup>21)</sup> (Fig. 6)。

### (3) 一次性静脈瘤

妊娠期歯周病が、静脈弁破壊に関係している可能性がある。妊婦となる20～30歳代の女性では、内皮細胞は正常であり、通常喫煙率は高くない。高率に歯周病になる理由はともあれ、胎児にも影響するような歯周病菌血症となることは間違いないところである。動脈内では接着せず、毛細血管もくぐり抜け流れの遅い表在静脈にある弁に付着して感染し弁を破壊するのではないだろうか。弁付近の炎症性変化はしばしば観察されているばかりか、われわれの観察でも、歯周病菌が検出されている。

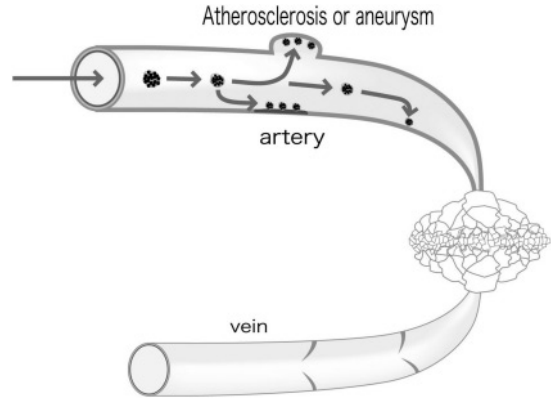
### おわりに

歯周病菌やクラミジア肺炎菌に代表されるような弱毒口腔内細菌は、多くの血管病変に出現しており、疫学的検討でも関連成果が蓄積されつつある。

口腔内からリンパ管経路で頸部から静脈に入り血液と混ざり末梢血管に運ばれる。歯周病菌は血小板、クラミジア菌は好中球に乗って運ばれる。その他の菌の運搬経路はわかっていない。歯周病菌は血小板を凝集させることから、血小板血栓塊が悪さをすると考えられる。含まれた菌も悪さに加担する。内皮細胞が正常であるか老化しているかによって病気の発症、進展が異なってくると考えられる。若い人のバージャー病では塞栓症的に起こり、静脈の変化も説明でき、老人の粥状硬化では、内皮への接着によって病気にかかわると考えられる。静脈瘤では特に妊娠時のものは歯周病菌血症による弁破壊が関係していそうである。

### 文 献

- 1) Chiu B: Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*, 1999, **138**: S534-S536.
- 2) Epstein SE, Zhou YF, Zhu J: Infection and atherosclerosis: Emerging mechanistic paradigms. *Circulation*, 1999, **100**: e20-e28.
- 3) Yonemitsu Y: Viruses and vascular disease. *Nat Med*, 1997, **4**: 253-254.
- 4) Tonetti MS, D' Aiuto F, Nibali L et al: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 2007, **356**: 911-920.
- 5) Guntheroth WG: How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol*, 1984, **54**: 797-801.



**Figure 6** A hypothesis of bacterial residing in atherosclerotic or aneurysmal lesions.

- 6) Buerger L: Is thromboangiitis an infectious disease? *Surg Gynecol Obstet*, 1914, **19**: 582-588.
- 7) Allen EV, Brown GE: Thromboangiitis obliterans. A clinical study of 200 cases. *Ann Intern Med*, 1928, **1**: 535-549.
- 8) Ashimoto A, Chen C, Bakker I et al: Polymerase chain reaction of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol*, 1996, **11**: 266-273.
- 9) 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**: 553-558.
- 10) Iwai T, Inoue Y, Umeda M et al: Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg*, 2005, **42**: 107-115.
- 11) Kurihara N, Inoue Y, Iwai T et al: Oral bacteria are a possible risk factor for valvular incompetence in primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, **34**: 102-106.
- 12) 佐藤達夫, 坂本裕和, 下川 隆: 頸部・腋窩のリンパ節. 手術, 2003, **57**: 1645-1654.
- 13) Kubota T, Inoue Y, Iwai T et al: Arterial thrombosis after intravenous infusion of oral bacteria in a rat model. *Ann Vasc Surg*, 2008, **22**: 412-416.
- 14) Li Xiangfeng, Iwai T, Nakamura H et al: An ultrastructural study of *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation. *Thromb Res*, 2008 (in press).
- 15) Chen YW, Umeda M, Nagasawa T et al: Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, **35**: 153-158.
- 16) Chen YW, Iwai T, Umeda M et al: Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease. *Int J Cardiol*, 2007, **122**: 79-81.
- 17) Li L, Messas E, Batista EL Jr et al: *Porphyromonas*

- gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 2002, **105**: 861–867.
- 18) Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF et al: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation*, 2000, **102**: 1755–1760.
- 19) Chen Z, Takahashi M, Naruse T et al: Synergistic contribution of CD14 and HLA loci in the susceptibility to Buerger disease. *Hum Genet*, 2007, **122**: 367–372.
- 20) Nakamura N, Yoshida M, Umeda M et al: Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism. *Atherosclerosis*, 2008, **196**: 59–67.
- 21) Yusa Y: personal communication by Iwai. 2008.2

## Weak Oral Bacteria and Vascular Lesions

Takehisa Iwai,<sup>1</sup> Yoshinori Inoue,<sup>2</sup> Li Xiangfeng,<sup>2</sup> Nobuhisa Kurihara,<sup>2</sup> Makoto Umeda,<sup>3</sup> Koh Yi Huang,<sup>3</sup> Chen Yi-Wen,<sup>3</sup> Chen Zhiyong,<sup>2</sup> Norihide Sugano,<sup>2</sup> Masatoshi Jibiki,<sup>2</sup> Naokazu Nakamura,<sup>2</sup> and Hiroaki Nakamura<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tsukuba Vascular Center, Buerger Diseases Research Institute, Ibaraki, Japan

<sup>2</sup>Vascular Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Periodontal Department, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Department of Anatomy, Saitama Medical College, Saitama, Japan

**Key words:** oral bacteria, Buerger disease, atherosclerosis, *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), platelet aggregation

Weak oral bacteria represented by periodontal bacteria have been demonstrated in various vascular lesions. Such regions are various: in the atheroma, thrombus of the occluded artery of Buerger disease, abdominal aortic aneurysmal wall, and varicose veins. Serum titer levels are now available for study in each bacterium and have shown a significant relationship with severity and individual differences. It is estimated that lymph vessel openings catch the bacteria on the pathway from the mouth to the blood stream and then carry them to the vein of the venous angle near the supraclavicular area. Among periodontal bacteria, a typical one, *P. gingivalis*, strongly activates the platelets and causes them to mass, including bacteria inside, without phagocytosis. At that time, cytokines and serotonin are discharged. Platelet engulfment was clearly demonstrated in electron microscopy. An animal study using rats showed small arterial thrombus formation after continuous intravenous infusion of the *Pg* bacteria for 2–4 weeks.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2008, **48**: 185–191)