

## 歯周病と脈管病変

鈴木 淳一

**要 旨：**歯周病と循環器疾患の関連が注目されている。冠動脈疾患において歯周病は独立した危険因子であり、さまざまな炎症因子が関与している。また、末梢血管疾患においても、歯周病はさまざまな炎症因子を介して関与しており、歯周病治療がこれらを制御できることも明らかとなった。さらに、大動脈瘤においても、歯周病菌は MMP 等を介してその進展を助長している。歯周病と血管疾患の関連を解明するために、今後の研究の展開が期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 407-411)

**Key words:** periodontitis, bacteria, inflammation, aorta, cytokine

### はじめに

歯周病は中・高齢者においてとくに罹患率の高い疾患であり<sup>1)</sup>、病理学的には歯周組織の慢性炎症を主な特徴とする<sup>2)</sup>。歯周病患者では局所の感染により炎症因子が発現し、全身に炎症が波及することが解明されてきた<sup>3,4)</sup>。また、歯周病はしばしば菌血症の原因となるため、歯周病原菌を介した歯周病と全身疾患との関わりが指摘されている<sup>5)</sup>。最近の疫学研究により、歯周病がとくに循環器疾患のリスクを高めることが注目されている<sup>6,7)</sup>。外科的に摘出された心臓弁<sup>8,9)</sup>や大動脈瘤<sup>10)</sup>の組織から複数の歯周病原細菌が検出されており、歯周病原細菌感染が循環器疾患の進行に影響を与えることもわかってきた。しかし、その因果関係や病理学的機序については、不明の点が多い。この総説では、歯周病菌と血管病変の関連を、最近のわれわれの知見とともに概説したい。

### 冠動脈疾患と歯周病

急性冠動脈症候群(acute coronary syndrome; ACS)の発症機序にはさまざまな要因が考えられているが、その一部に内皮細胞の傷害に起因する免疫担当細胞の遊走による炎症の惹起が考えられている。歯周病による菌血症は血管内皮傷害の原因となり、冠動脈の石灰化<sup>11)</sup>、血管内

皮傷害<sup>12)</sup>やプラーク形成<sup>13)</sup>の誘因となりうることが報告されている。Humphrey らは、冠動脈疾患と歯周病について 7 編の論文を基礎にメタ解析を実施した<sup>14)</sup>。その結果、歯周病は古典的な危険因子より独立した冠動脈疾患の危険因子またはマーカーであることが明らかとなった。また、Nakajima ら<sup>15)</sup>はとくに日本人における冠動脈疾患と歯周病について概説している。彼らは、歯周病と冠動脈の疾患を連関させる因子として C-reacting protein(CRP)に注目している。その他の因子として intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 や vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 などの接着分子や、tumor necrosis factor (TNF)-alpha などの炎症性サイトカインの関連が示唆されている。しかしながら、ACS の原因としての歯周病の報告は少なく、その機序については不明である。また、冠動脈疾患の病態として、冠血栓形成や冠攣縮なども関連していることが推定されるが、歯周病との関連を明らかにした報告はない。そこで、われわれは ACS の発症機序に歯周病が関与しているとの仮説に基づき、冠動脈疾患患者における ACS と歯周病の関連を明らかにした。われわれは、15 人の ACS 群および 13 人の慢性冠動脈疾患の合計 28 人の冠動脈疾患患者において歯周病の程度および血中歯周病起因菌の存在を確認し、冠疾患との関連を解析した。観察方法として、冠動脈造影検査、歯

**Table 1** Frequency of detection of periodontal bacteria in oral and blood samples by PCR

	Oral samples N (%)		Blood samples N (%)	
	ACS	Chronic CHD	ACS	Chronic CHD
<i>P. gingivalis</i>	14 (93)	10 (77)	0	0
<i>T. forsythensis</i>	15 (100)	12 (92)	0	0
<i>T. denticola</i>	12 (80)	11 (85)	4 (27)	2 (15)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	5 (33)*	0	1 (7)	0
<i>P. intermedia</i>	10 (67)	7 (54)	0	0

*P. gingivalis*, *T. forsythensis*, and *T. denticola* were most frequently detected in the oral samples from each group. (Reprinted from reference 16 with permission)

CHD, indicates coronary heart disease; ACS, acute coronary syndrome; PCR, polymerase chain reaction.

\*, P<0.05.

周病の歯科的およびレントゲン検査を実施した。歯周組織プラーク、唾液および末梢血を用いて5種類の主な歯周病原菌、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*をそれぞれ polymerase chain reaction(PCR)にて確認した。また、enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)を用いて末梢血中の5種類の歯周病菌の抗体価を測定した。その結果、ACS患者15例のうち5例(33%)において *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が口腔内サンプルで確認されたのに対し、慢性冠症候群患者からは全く検出されなかった(**Table 1**)。さらに、ACS患者の末梢血中の *Actinobacillus actinomycetemcomitans* IgG は慢性冠動脈症候群患者よりも有意に高値であった(**Fig. 1**)。これらの結果より、われわれは、歯周病菌、とくに *Actinobacillus actinomycetemcomitans* が ACS の発症に重要な役割を演じていることを解明した<sup>16)</sup>。

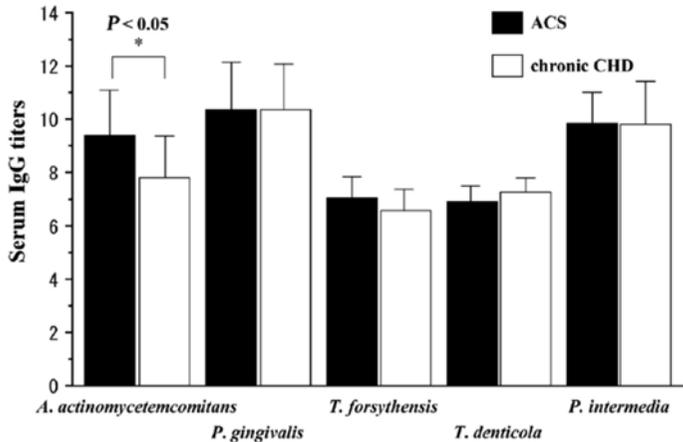
### 末梢血管疾患と歯周病

末梢血管疾患と歯周病の関連を明らかにするための臨床研究も進んでいる。Buhlinらは、68例の歯周病患者と48例の健常者において、動脈硬化のリスク因子である空腹時血糖、脂質、炎症因子などを計測して比較検討した。その結果、歯周病患者においてはCRP、フィブリノゲン、interleukin(IL)-18、heat shock protein(Hsp)65および70の抗体価が上昇し、IL-4とHsp60抗体価が有意に低下していることを示した<sup>17)</sup>。彼らは、歯周病の治療介入により、1年後にはHDLコレステロール値が著明に上昇し、LDLコレステロール値が有意に低下していることを示し、炎症性サイトカインであるIL-18とinterferon gammaも低

下していることを明らかにした<sup>18)</sup>。

Chenらは、25人の閉塞性動脈疾患患者と32人の健常者を比較検討した。閉塞性動脈疾患は、症状、ankle brachial pressure index(ABI)、および血管造影を用いて診断し、Fontaine gradeにより分類した。対照として、症状、ABI、血管造影のいずれにも陽性所見のない例で、年齢、性、人種、喫煙率を調整した群を健常者群として用いた。解析方法として、PCRを用いて *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*の7種類の菌を外科的に摘出した組織から同定した。歯周病は、歯周病菌の血清IgGレベルにて評価した。その結果、閉塞性動脈病の組織切片の13例(52%)から歯周病菌が同定された。一方、*Cytomegalovirus* および *Chlamydia pneumoniae* はそれぞれ1例のみから、*Helicobacter pylori* はいずれからも同定されなかった。*Porphyromonas gingivalis* は、軽症患者より重症患者から多く同定された。年齢や性、糖尿病、喫煙で補正したところ、歯周病菌感染は動脈病変の有病率を5倍上昇させていることが明らかとなった。また、歯周病菌感染は、炎症因子であるIL-6やTNF-alphaの血清レベルを上昇させていることも明らかとなった。これらの結果より、歯周病は炎症因子の発現上昇を介して閉塞性動脈病変のリスクを高めていることが示唆された<sup>19)</sup>。

一方、バージャー病と歯周病の関連も明らかとなっている。バージャー病に罹患している患者14名および健常対照7名の外科的に切除された血管壁および歯周病組織を用いて解析した。バージャー病は、塩野谷基準および血管造影を用いて診断した。対照として、バージャー



**Figure 1** Specific serum IgG titers to the 5 periodontopathogens. The IgG titers to *A. actinomycetemcomitans* were significantly higher in the acute coronary syndrome patients than in the chronic coronary heart disease patients. (Reprinted from reference 16 with permission)

病以外の疾患(腹部大動脈瘤, 腎動脈瘤等)にて切除された血管(外腸骨動脈, 脾動脈等)を用いた。PCRにて *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* の有無を確認した。その結果, バージャー病患者の93%の大動脈サンプルおよび100%の口腔内サンプルからいずれかの歯周病菌が同定された。とくに, *Treponema denticola* は86%の大動脈サンプルで確認されたのに対し, 健常対照群の動脈壁からは全く菌は検出されなかった<sup>20</sup>。さらに, バージャー病患者における歯周病の有無および重症度を調べたところ, バージャー病に罹患している患者ほど歯周病が重症であり, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* および *Actinobacillus actinomycetemcomitans* に対する血清 IgG 値が高いことが判明した<sup>21</sup>。最近, バージャー病におけるカルジオリピン抗体と歯周病の関連も明らかとなった。この解析では, バージャー病患者において重症歯周病に罹患しているほど, カルジオリピン抗体価が高かったことを示している<sup>22</sup>。これらの結果より, 歯周病菌感染が閉塞性動脈疾患やバージャー病等, 広く末梢血管疾患に影響していることが解明された。

### 動脈瘤と歯周病

腹部大動脈瘤(abdominal aortic aneurysm; AAA)は主に高齢者において発症し, 破裂により致命的な結果を招く疾患である。その発症機序にはさまざまな要因が考えら

れているが, その主要なメカニズムとして炎症の惹起が考えられている<sup>23</sup>。AAA 病変部では matrix metalloproteinase (MMP)の発現の上昇が報告されており, さらに MMP 欠損マウスや阻害剤を用いた研究では MMP-2 あるいは MMP-9 の阻害により実験的大動脈瘤の形成を抑制することが示されている<sup>24, 25</sup>。以前より歯周病菌の多くが MMP 発現を促進することが知られており<sup>3, 4</sup>, 歯周病が AAA に影響することが示唆されているが, 実際にその因果関係を証明した論文はほとんどない。Kurihara らは, 32 例の AAA 患者を観察したところ, 全例に歯周病または全歯喪失を認め, 86%に何らかの歯周病菌が AAA 病変サンプルから検出されている。口腔内陽性例に対する動脈サンプル内陽性率の菌種別内訳は, *Porphyromonas gingivalis* が 85%, *Treponema denticola* が 63%, *Prevotella intermedia* が 31%であった<sup>10</sup>。また, Nakano らは, 外科的に摘出された胸部および腹部動脈瘤サンプルの 26% に *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の存在を確認した<sup>8, 9</sup>。しかし, これらの菌の存在が AAA にどのように影響しているのかは不明であった。そこで, われわれは, マウス AAA モデルを作成し, 歯周病菌感染により動脈拡張がどのように影響するかを観察した。方法は, マウスを開腹し, 腹部大動脈に  $\text{CaCl}_2$  を塗布することにより実験的に大動脈瘤を形成した。マウスの背部皮下にステンレスワイヤーを用いて成型したコイルを埋め込み, *Porphyromonas gingivalis* の懸濁液( $10^8$  CFU, 0.1 ml)を週に 1 回の割合で注入した。対照群では同量の PBS のみ注入した。 $\text{CaCl}_2$  塗布の 4 週間後, 再び大動脈径を計測

し、組織切片を作成した。大動脈サンプルを免疫組織化学的に解析し、MMP-2とMMP-9の存在を調べた。その結果、術後の大動脈直径は、対照群に比し感染群では約1.5倍拡張していた。病理学的に、実験群でより重度のエラスチン破壊が観察され、MMP-2発現レベルが有意に高値であることがわかった。本研究より、歯周病菌感染がMMP-2レベルを上昇させることでAAAの形成を促進させる可能性があることが示唆された<sup>26)</sup>。

### 脈管疾患における歯周病菌の影響と病態

従来観察しているCRP等の炎症因子の発現は、歯周病菌と脈管疾患を直接結びつけるものではなく、非特異的または結果をみている可能性がある。歯周病菌が脈管病においてどのように影響しているかを示す病態機序については、さまざまな経路が推定されているが、いまだ明確な結果を示した論文はない。推定される機序についてはHajishengallisらはToll-like receptor(TLR)を介して炎症関連転写因子を活性化する間接経路と、毒素などが組織を傷害する直接経路の両方があると推定している<sup>27)</sup>。これらの複数の経路をそれぞれの菌が異なった方法で刺激するため、菌の種類によって影響を受ける臓器や病態に差が出てくると考えられている<sup>28-30)</sup>。しかし、現在までになぜ歯周病菌感染が血管を閉塞または壁脆弱の方向に誘導するのかについては全く解明されていない。おそらく、菌が産生する毒素の違いや細胞に対する親和性の差異が影響していると推察され、今後の臨床的観察研究と動物モデルを用いた解析が期待されている。

### まとめと今後の展望

歯周病菌感染は、全身性の菌血症の原因となり、血管病のリスクを高めていることが解明されつつある。しかし、これまでの臨床試験は小規模な集団での観察が多いため、十分にその因果関係を明らかにできていない。さらに、その機序を解明するため、動物実験モデルが開発されているが、これらの研究は端緒についたばかりである。歯周病と血管疾患の疫学と機序を解明するために、今後大規模な臨床研究と実験モデルを用いた分子機序の解明が待たれている。

本総説の一部は第50回日本脈管学会総会(2009年10月、東京)パネルディスカッション「大動脈瘤の成因に関する新たな見解」で発表した。

### 文 献

- 1) Boehm TK, Scannapieco FA: The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc*, 2007, **138**: 26S-33S.
- 2) Jain N, Jain GK, Javed S et al: Recent approaches for the treatment of periodontitis. *Drug Discov Today*, 2008, **13**: 932-943.
- 3) Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT et al: Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*, 2006, **38**: 306-321.
- 4) Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T: Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*, 2004, **10**: 311-318.
- 5) Olsen I: Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci*, 2008, **39**: 173-178.
- 6) Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al; 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*, 2009, **104**: 59-68.
- 7) Jacobs DR Jr, Crow RS: Subclinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multiethnic study of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, **1098**: 269-287.
- 8) Nakano K, Nemoto H, Nomura R et al: Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, **24**: 64-68.
- 9) Nakano K, Inaba H, Nomura R et al: Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol*, 2008, **23**: 170-172.
- 10) 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.
- 11) Nakib SA, Pankow JS, Beck JD et al: Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Periodontol*, 2004, **75**: 505-510.
- 12) Higashi Y, Goto C, Hidaka T et al: Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2009, **206**: 604-610.
- 13) Zaremba M, Górská R, Suwalski P et al: Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol*, 2007, **78**: 322-327.
- 14) Humphrey LL, Fu R, Buckley DI et al: Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review

- and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2008, **23**: 2079–2086.
- 15) Nakajima T, Yamazaki K: Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. *Odontology*, 2009, **97**: 84–91.
- 16) Sakurai K, Wang D, Suzuki J et al: High incidence of actinobacillus actinomycetemcomitans infection in acute coronary syndrome. *Int Heart J*, 2007, **48**: 663–675.
- 17) Buhlin K, Hultin M, Norderyd O et al: Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2009, **36**: 541–549.
- 18) Buhlin K, Hultin M, Norderyd O et al: Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis*, 2009, **206**: 518–522.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N et al: Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol*, 2009, **36**: 830–835.
- 23) Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD 3rd: Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev*, 2009, **17**: 201–210.
- 24) Takagi H, Manabe H, Kawai N et al: Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, **9**: 437–440.
- 25) Aziz F, Kuivaniemi H: Role of matrix metalloproteinase inhibitors in preventing abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*, 2007, **21**: 392–401.
- 26) Aoyama N, Suzuki J, Wang D et al: Periodontitis promotes development of AAA. (In submission)
- 27) Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW et al: Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol*, 2002, **7**: 72–78.
- 28) Slots J: Update on Actinobacillus Actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease. *J Int Acad Periodontol*, 1999, **1**: 121–126.
- 29) Olsen I, Shah HN, Gharbia SE: Taxonomy and biochemical characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Periodontol 2000*, 1999, **20**: 14–52.
- 30) Seshadri R, Myers GS, Tettelin H et al: Comparison of the genome of the oral pathogen Treponema denticola with other spirochete genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**: 5646–5651.

## Periodontitis and Vascular Diseases

Jun-ichi Suzuki

Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, University of Tokyo, Tokyo, Japan

**Key words:** periodontitis, bacteria, inflammation, aorta, cytokine

Periodontitis is characterized by gingival inflammation and periodontopathic bacteria generate immunological inflammatory responses. Recent epidemiological reports suggest that periodontitis is one of the key risk factors for the onset of cardiovascular diseases. Several studies reported that periodontal bacteria in cardiovascular specimens were frequently detected. We revealed that patients with acute coronary syndrome showed significantly higher serum IgG titers to a strain of periodontopathic bacteria compared with chronic coronary disease. Periodontopathic bacteria were also present in a high percentage of specimens of diseased arteries from patients with Buerger disease or abdominal aortic aneurysm. Although periodontopathic bacteria may play a role in the development of arterial diseases, an influence of these bacteria on the disease has not yet been proven. In this article, we review the relationship between periodontopathic pathogens and vascular diseases and its bearing on direct clinical and experimental investigations in near future.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2010, **50**: 407–411)

*Online publication October 8, 2010*