

糖尿病と歯周病

西村 英紀^{*1)}, 曾我 義彦^{*3)}, 山下 明子^{*2)}, 岩本 義博^{*3)}

歯周病は従来から糖尿病の第6番目の合併症であると捉えられてきた。しかしながら近年歯周病は、軽微な慢性炎症として糖尿病の病態そのものに影響を及ぼすことが明らかにされつつある。歯周病が糖尿

病の第6番目の合併症であると捉えられるようになった背景について概説し、こうして発症した歯周病が如何なる機序で糖尿病の病態を修飾するのかについて筆者らの研究を中心に述べる。

Fusanori NISHIMURA, Yoshihiko SOGA, Akiko YAMASHITA, Yoshihiro IWAMOTO : Diabetes mellitus and periodontal disease. Diabetes Journal, 36 : 9~13, 2008

1. 糖尿病の第6番目の合併症、歯周病

古くから、歯周病は糖尿病の合併症として捉えられてきた¹⁾。それを支持する最も有名な疫学研究は、1990年に発表された米国ピマ・インディアンを対象とした調査であろう²⁾。アリゾナ州に居住するピマ・インディアン族は世界で最も高頻度に2型糖尿病を発症(成人のおおよそ半数が発症する)する民族であり、ピマ・インディアンで性と年齢をそろえ比較した結果、糖尿病群は非糖尿病群に比べ約2.6倍、歯周病の新規発症率が高いという結果が示された。また、本調査では糖尿病群は比較的若い世代(30歳代)からすでに歯周病を発症していることが示されている。一般に歯周病は糖尿病同様40歳を過ぎたころから発症率が上昇する、いわば生活習慣病である。つまり、この調査から糖尿病群では早期に歯周組織破壊が始まることが示された。一方、1型糖尿病患者についての検討もなされた。1型糖尿病は比較的北欧に多いことから北欧地区における調査が行われた。それによると、1型糖尿病も同年代の非糖尿病に比較し、歯周病がより重症であることが示された¹⁾。この調査も若年者(主に20代)の1型糖尿病を対象とし

たもので、通常この年代の健常者で歯周病を発症するのは極めて稀であることから、これらの調査結果を踏まえ、歯周病は糖尿病の第6番目の合併症であると捉えられるようになった。

しかしながらその後、Saitoらは糖尿病の有無にかかわらず、グリコヘモグロビン(HbA_{1c})値と独立して、肥満が歯周病の重症度と密接に関連すると報告した³⁾。この報告をもとに前述のピマ・インディアンを対象とした疫学調査を振り返って考察すると、当時ピマ・インディアンを調査した研究者らは性と年齢のみをそろえ糖尿病群と非糖尿病群における歯周病の状態を比較しており、肥満という要因を全く考慮に入れていなかったことになる。実際のところピマ・インディアンの2型糖尿病は高度の肥満を呈することが知られている。これらのことから、歯周病は糖尿病単独の合併症というよりも、むしろ肥満が密接に関連したいわゆるメタボリックシンドロームの合併症として捉えることも重要である。したがって高血糖に加えアディポサイトカインやインスリン抵抗性、そして近年肥満そのものが炎症性疾患であると捉えられるようになったことから、このような種々の要因が複雑に作用することによって糖尿病の歯周病を

^{*1)} 広島大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔頭部医科学講座健康増進歯学分野・教授 ●〒734-8553 広島県広島市南区霞1-2-3

^{*2)} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態機構学講座歯周病態学分野、^{*3)} 助教

重症化していると考えられる。最近、筆者らは高血糖に晒されたマクロファージはLPS刺激でより多くの腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- α : TNF- α)やmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)といった炎症性サイトカインを産生することを報告しており⁴⁾、このような機序で炎症性の組織破壊が一層亢進するものと考えている。

II. インスリン抵抗性と歯周病

およそ10年前、米国歯周病学会会誌に前述のピマ・インディアンの2型糖尿病患者を対象として2型糖尿病患者の歯周病を治療することでHbA_{1c}値が改善したとの報告がなされた⁵⁾。当時、著者らを含め多くの研究者がこの報告に対しては多少なりとも懐疑的であったが、この現象を説得力をもって説明する上で機序を解明することが重要な課題となった。

現在、糖尿病が激増している背景にはライフスタイルの急激な欧米化(食生活に占める脂肪摂取量の増加と交通手段の発達に伴う運動不足)に伴う肥満の増加、そしてそれによるインスリン抵抗性の増大が関与するものと考えられている。日本人の2型糖尿病は、従来インスリン分泌不全を主な発症基盤とするものが多いと考えられていたが、患者数が激増していることを説明する上でインスリン抵抗性が誘因として働くことは明らかな事実である。

肥満はインスリン抵抗性に対する最大の危険因子である。肥満患者の内臓脂肪組織にはTNF- α が強く発現しており、TNF- α を実験動物に接種することでインスリン抵抗性が惹起されることから、TNF- α が肥満者におけるインスリン抵抗性の原因分子ではないかと推察されていた。TNF- α のインスリン抵抗性に果たす役割が決定的になったといわれるのが、TNF- α 遺伝子のノックアウトマウスを用いた研究である。すなわち、TNF- α ノックアウトマウスに高脂肪食を与え肥満にしても、あるいは肥満マウス(*ob/ob*)とTNF受容体欠損マウスを掛け合わせ、肥満でTNF受容体を欠損したマウスを作成しても、インスリン抵抗性が顕著に惹起されなかったことから、TNF- α はインスリン抵抗性を惹き起こすことが明らかになった⁶⁾。

機序の解析も進み、通常インスリン刺激によってインスリン受容体下流に存在する基質IRSのチロシン残基がリン酸化されインスリンシグナルが伝達され、グルコース担体であるGLUTが細胞膜上に移動し、細胞外のグルコースを細胞内に取り込むところを、TNF- α はIRSのチロシン残基の代わりにセリン残基をリン酸化するので結果的にチロシン残基のリン酸化が阻害されインスリンシグナルが障害されるというモデルが提唱された。TNF- α は脂肪組織からも産生されるが、一般的には単球・マクロファージから産生され、炎症の場において重要な役割を担うサイトカインとして知られる。

そこで筆者らは、糖尿病に歯周治療を施すことで、歯周炎症に由来するTNF- α の産生量が低下し、インスリン抵抗性が改善し、結果的にHbA_{1c}値が改善するとの仮説を設け介入研究を行った。その結果、重度の歯周病を発症した多くの糖尿病患者で歯周治療によって血中TNF- α 濃度が低下し、それに伴ってHbA_{1c}値が改善することが明らかとなった⁷⁾。同時にインスリン抵抗性の指標であるHOMA-R指数も改善することから、HbA_{1c}値の改善はインスリン抵抗性の改善を介したものであることが明らかとなった。

国内外の報告から歯周治療によるHbA_{1c}値の改善効果は最大1%前後であることが示されている。では、この現象を説明する分子基盤は何であろうか。当初、歯周炎症組織に集積した単球やマクロファージが血中TNF- α の供給源であろうと考えられていた。しかし、歯周治療によって低下するTNF- α 量はごく微量であり、この低下をもって末梢臓器におけるインスリン抵抗性が改善したとは考えづらい。むしろ、こういった例では高感度c-反応性蛋白(CRP)値も低下することから、肝臓におけるクッパー細胞や内臓脂肪組織がその供給源ではないかと考察している。近年、脂肪組織に多量のマクロファージが集積し脂肪細胞とクロストークを行っている可能性が指摘され、いわゆる脂肪細胞マクロファージ相互作用説として注目されている。この脂肪組織に浸潤したマクロファージがTNF- α の供給源である可能性も高い。すなわち、重症の歯周炎患者では歯周病細菌由来抗原が絶えず血中に入り込み、マクロファージを活性

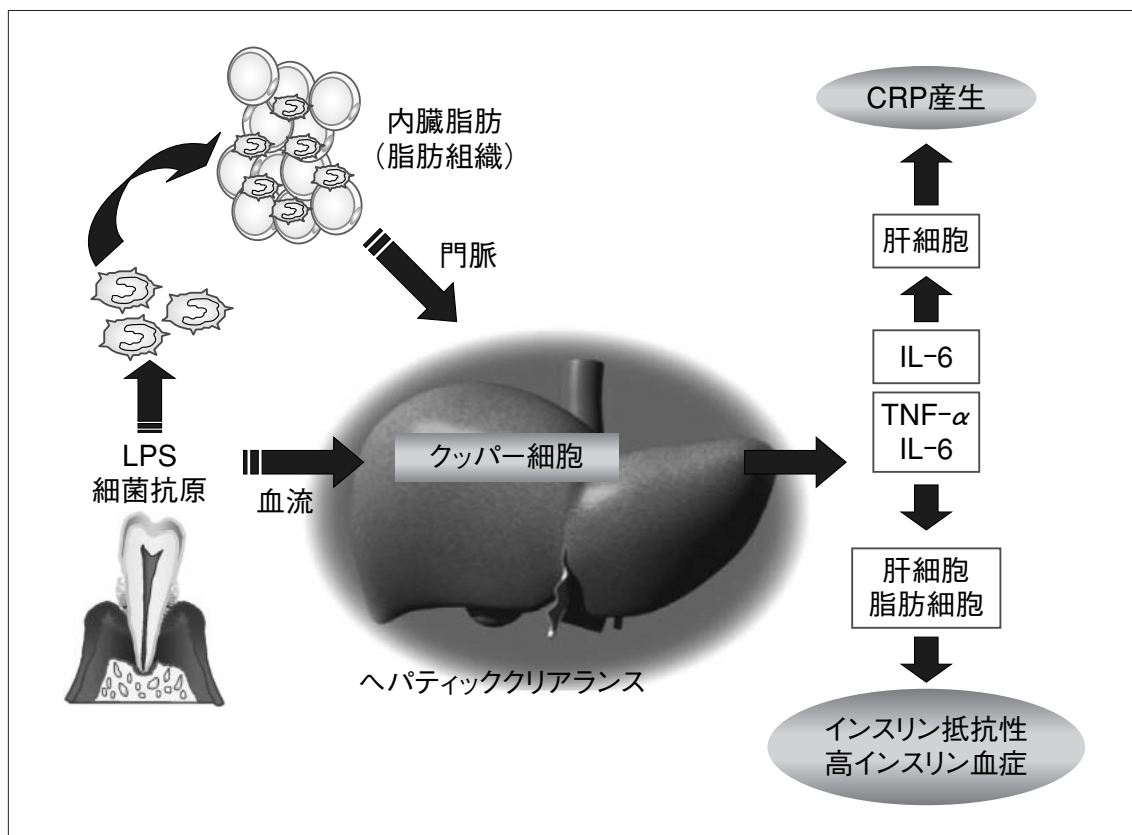


図1 歯周病がインスリン抵抗性を惹起する想定機序

化し、活性化マクロファージは体内循環を介して脂肪組織に集積する。その結果、脂肪組織中でTNF- α 産生性が亢進するとともに、interleukin-6 (IL-6)が産生される⁸⁾。TNF- α は肝細胞や脂肪細胞におけるインスリン抵抗性に、IL-6は門脈を介して肝臓に流入し肝細胞からのCRP産生に関与しているのではないかと考えられる(図1)。実際、歯周病細菌の多くはグラム陰性の嫌気性菌でありグラム陰性菌由来内毒素(lipopolysaccharide: LPS)は、非常に強力な抗原性を有することが知られている。

III. 動脈硬化と歯周病

虚血性心疾患は糖尿病患者における死因の第2位を占めると同時にその割合が増加している。糖尿病では一般に高血糖、肥満、高インスリン血症、低HDL-コレステロール血症や高血圧といった、いわゆる虚血性心疾患に対する古典的リスク因子

が非糖尿病に比べより頻繁に見られることから、これら危険因子が糖尿病で虚血性心疾患が多いことを説明する要因であろうと考えられてきた。しかしながら、これら古典的危険因子で、糖尿病群が非糖尿病群に比べ虚血性心疾患が多い原因のうちわずか25%程度しか説明できないとの解析もある⁹⁾。さらに、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)の結果に見られるように、厳格な血糖コントロールによって細小血管障害やそれに由来する網膜症の発症は有意に抑制されるものの、心筋梗塞や脳卒中のような大血管の障害は期待したほど有意に抑えられないことから、高血糖や古典的危険因子以外の要因がその発症に少なからず関与すると考えられるようになった¹⁰⁾。

動脈硬化は従来脂質代謝が密接に関連した代謝疾患と考えられてきたが、近年その進展に慢性炎症が関与するとの考え方が導入され注目されている。例えば、全身的に何ら問題を有さない明らか

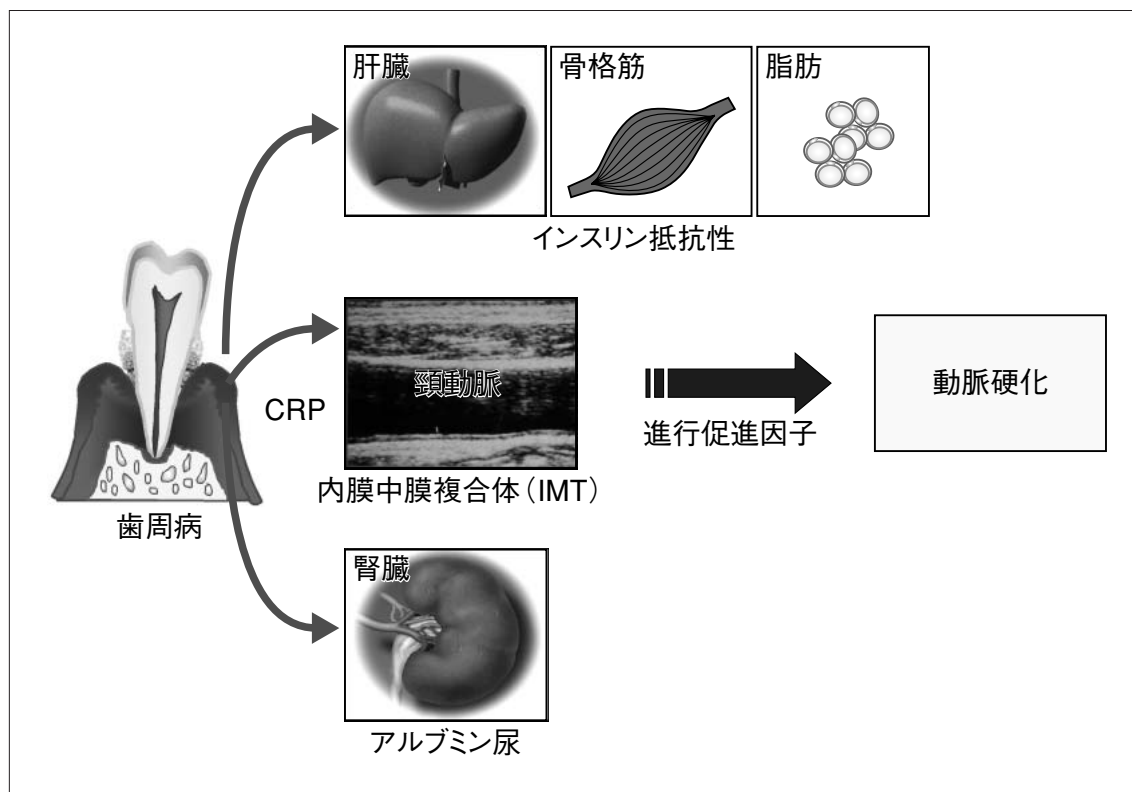


図2 歯周病はインスリン抵抗性、CRPの上昇、IMTおよびアルブミン尿を介して動脈硬化の危険因子となる。

な健常者では、従来健常域と考えられてきたCRPの範囲内であっても、高値を示す者(いわゆる軽微な慢性炎症保有者)ほど将来的に心筋梗塞を発症する危険性が高いこと、したがって高感度CRPを測定することは心筋梗塞の発症を予知する上で有用なマーカーとなり得ること¹¹⁾が示された。さらに血中CRPは単純に炎症マーカーであるのみでなく血管病変の進行に機序の面からも関与する可能性があることが示唆されるに至った¹²⁾。

CRPを上昇させる最も一般的な慢性炎症状態は肥満であり、体格指数の上昇はCRPの上昇と相関するといわれる。これは、脂肪組織由来IL-6が肝細胞からのCRP産生を誘導するからであろうと考えられている。そこで、筆者らは肥満の影響を極力除外して考察するため、非肥満2型糖尿病患者において歯周病細菌*Porphyromonas gingivalis*に対する血清抗体価と高感度CRP値との関連性を検討した。その結果*P. gingivalis*菌に対する抗体価とCRP値との間に有意な正の相関があることが判

明した¹³⁾。またその相関は虚血性心疾患に対する古典的危険因子とされる高コレステロール血症や高中性脂肪血症、高血圧との関連性よりも強いものであった。すなわち、歯周病菌に感染することでCRP値が上昇することが明らかとなった。さらにこの患者群を*P. gingivalis*に対して高い抗体価を示す群(高抗体価群)と健常者と同程度の抗体価を示す群(正常抗体価群)に群別し、2群間で頸動脈の肥厚度(内膜中膜複合体:IMT)を比較したところ、狭窄のない血管壁における平均IMTに有意な差はないものの、最大狭窄部位における狭窄の程度は高抗体価群で2倍以上亢進していることがわかった¹⁴⁾。そこで、実際に歯周治療を施すことでCRP値が低下するかどうかについても検討した。その結果、CRP値は歯周治療によって有意に低下することを明らかにした¹⁵⁾。

近年、前述のピマ・インディアンを対象とした疫学研究によって、歯周病がないか軽度の糖尿病患者に比べ、歯周病が中等度あるいは重度の糖尿

病では将来的に虚血性心疾患あるいは糖尿病性腎症による死亡例が有意に増加することが示された¹⁶⁾。筆者らも歯周病菌に対する抗体価はCRPのみでなく微量アルブミン尿の程度と相関することを示しており¹⁷⁾、歯周病感染が腎症の進展に何らかの作用を及ぼしている可能性が考えられる。インスリン抵抗性、CRPの上昇、IMTあるいはアルブミン尿は、いずれも虚血性心疾患に対する危険因子として知られている。歯周病による軽微な炎症がこれら複数の危険因子を介して動脈硬化の進行促進因子として作用している可能性は否定できない(図2)。

おわりに

肥満や糖尿病患者において高頻度に発症・重症化する歯周病が、逆にインスリン抵抗性や虚血性心疾患、あるいは腎症の進行促進因子となる可能性について概説した。重症の歯周病が疑われる糖尿病例では歯科への照会が必要であり、また全身的に明らかな炎症所見が見当たらないにもかかわらず高感度CRP値が高値を示したり、インスリン抵抗性の存在が疑われる症例では重症の歯周病を疑うことも必要である。

〔文献〕

- 1) Loe H : Periodontal disease : The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **16**(Suppl.) : 329-334, 1993
- 2) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al : Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, **13** : 836-840, 1990
- 3) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M : Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*, **339** : 482-483, 1997
- 4) Iwata H, Soga Y, Meguro M, et al : High glucose up-regulates lipopolysaccharide-stimulated inflammatory cytokine production via c-jun N-terminal kinase in monocytic cell line THP-1. *J Endotoxin Res*, **13** : 227-234, 2007
- 5) Grossi SG, Skrepickinski FB, DeCaro T, et al : Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*, **68** : 713-719, 1997
- 6) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al : Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, **389** : 610-614, 1997
- 7) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al : The effect of anti-microbial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, **72** : 774-778, 2001
- 8) Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, et al : Macrophage-adipocyte interaction : marked IL-6 production by lipopolysaccharide. *Obesity*, **15** : 2549-2552, 2007
- 9) Bierman EL : George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb*, **12** : 647-656, 1992
- 10) UKPDS Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, **352** : 837-853, 1998
- 11) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, **336** : 973-979, 1997
- 12) Pattazzi M, Puato M, Faggini E, et al : C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease : culprits or passive bystanders? *J Hypertens*, **21** : 1787-1803, 2003
- 13) Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, et al : Porphyromonas gingivalis infection is associated with elevated c-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, **25** : 1888, 2002
- 14) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, et al : Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, **52** : 142-145, 2003
- 15) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, et al : Anti-microbial periodontal treatment decreases serum c-reactive protein, tumor necrosis factor- α , but not adiponectin levels in patients with chronic adult periodontitis. *J Periodontol*, **74** : 1231-1236, 2003
- 16) Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al : Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **28** : 27-32, 2005
- 17) Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, et al : Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients : Relationship with c-reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res*, **36** : 116-118, 2004