

## 「歯周病とPg感染症」栗原英美

歯周炎の原因菌はグラム陰性偏性嫌気性菌であり、細菌バイオフィルムを形成して長期に歯周組織にとどまる。歯周炎は自覚症状が少なく、慢性の経過をたどり病歴は年単位に及ぶ場合が多い。その結果、局所の炎症が全身に影響を与えるだけでなく、日常的な菌血症が生じる。Red complexと言われる3つの菌種が歯周病原細菌として最も注目されるが、その中でも、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) は歯周炎に最も関連が深く、数多くの研究がなされている。患者末梢血血清抗体価測定の結果から、歯周炎患者の多くはPg菌に感染していると考えられる。Pgは血管壁、肝臓、脳、胎盤、関節などの様々な組織で検出されている。また、動物モデルにおいてPg菌の単独感染によって、歯周炎と関連すると言われている様々な疾患、アルツハイマー病 (ALZ)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、関節リウマチ (RA)、早産・低体重児出産、腸内細菌叢の変化などが再現されている。最近、Pgの有する酵素 gingipain がALZの原因であるとして、gingipain 阻害薬を用いた治験も開始されている。ALZは認知症の最大の原因であり、患者数が爆発的に増加することが予測され、国民が最も強い関心を寄せている疾患の一つである。歯周病の原因がPg感染であると捉えるよりも、Pg感染は口腔局所の歯周炎だけの問題ではなく、広く全身の問題と捉える必要がある。歯周炎はPg感染の門戸でありPg菌の貯蔵庫であり、Pgの全身への供給源になっている。このような歯周炎を取り巻く状況は健康長寿を達成する上で、口腔のPgの慢性感染症(歯周炎)を予防し、歯周炎を客観的な指標をもって治療させることが極めて重要となり、マスコミや医療者を介して、国民からの関心と期待がさらに大きくなると予測される。新しい菌性病巣感染説の台頭とも言える現在の状況を、Pg感染症としての歯周炎の位置づけを中心に皆様と一緒に議論したい。

## 「歯周病と関連する肝臓疾患 -非アルコール性脂肪肝炎(NASH)-」米田正人

本邦でも食生活の欧米化と運動不足により生活習慣病の頻度が増加している。生活習慣病の肝疾患として代表的な非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は大部分が可逆性の良疾患 (非アルコール性脂肪肝: nonalcoholic fatty liver: NAFL) であるが、10～20% は進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) であり、肝硬変へと進展する可能性を有する。NAFLD/NASH は世界中で最多の肝疾患として認知され、新規肝細胞癌発症患者の原因肝疾患としても NAFLD/NASH の臨床的な重要性は著しく大きくなっている。

歯周病などの口腔疾患が口腔内のみならず、他の臓器に影響を及ぼしうるという考え方は近年の研究において確固たるものとなっている。NAFLD/NASH と歯周病の直接的な関連においては、コホート研究において NAFLD 患者では健常対照群と比較し有意に *P. gingivalis* の有病率が高く、また NAFLD 患者に感染している *P. gingivalis* は *fimA* 遺伝子解析で毒性の強い II、IV、Ib が多いことが報告されており、歯周病が NAFLD/NASH の発症、増悪に関与する可能性が報告されている。歯周病菌が NAFLD/NASH を起こす原因として歯周病菌由来の毒素 (LPS) など PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) 刺激による影響が重要であると考えられているが、肥満や脂肪肝の状態では低量エンドトキシンでも免疫過剰応答を引き起こし肝臓に NASH 進展をきたすことが報告されており、*P. gingivalis* 感染や LPS 刺激という外的病因子のみならず Host の因子としてエンドトキシン感受性の応答が亢進している可能性も示唆されている。

近年欧米のみならず我が国でも NAFLD/NASH 診療ガイドラインが発刊され診断や治療に関しての指針が示されている。NAFLD 患者に対し歯周病治療 (口腔衛生指導、プラークコントロール、歯石除去、歯根清掃、歯周ポケット薬物療法) によりトランスアミナーゼの有意な低下が得られたとする報告もあり歯周病と NAFLD/NASH の関係はますます興味深い分野と考えられる。本講演では NAFLD/NASH の歴史的背景から疾患概念、歯周病との関連などの知見を概説する。