

— 医科歯科連携のための
口腔と全身疾患の基礎知識 —

各論：3.

ここまでわかった

歯周病と難治性全身疾患

対象：医療関係者

日本大学 特任教授

落合 邦康

献血と菌血症

●献血をご遠慮いただく場合（日本赤十字社HPより抜粋）

1. 特定の病気にかかったことのある方
2. 服薬、妊娠・授乳中、発熱等の方
3. エイズ、肝炎などのウイルス保有者、それと疑われる方
4. 輸血歴、臓器移植歴のある方
5. 6ヶ月以内にピアス、入れ墨を入れた方
6. 一定期間以内に予防接種を受けた方
7. **出血を伴う歯科治療(歯石除去を含む)を受けた方**
8. 海外旅行者、海外で生活した方
9. クロイツフェルト・ヤコブ病の方、または疑われる方



1. 菌血症と歯性菌血症

- 1) 菌血症: 血液中から一過性に菌が検出されること
- 2) 歯性菌血症: 口腔疾患や歯科医療行為を起因とする
菌血症

局所組織 → 血流 → 全身

2. 歯性菌血症の頻度

A. 歯科医療行為

- 1) 抜歯 (10~100%)、2) 歯周外科 (40~90%)
- 3) スケーリング・ルートプレーニング (8~80%)
- 4) 歯面清掃 (0~40%)

W. Wilson et al., 2007

B. 日常的行為

- 1) 歯磨き (0~26%)
- 2) 爪楊枝使用 (20~40%)
- 3) フロス使用 (20~58%)
- 4) 咀嚼 (17~51%)

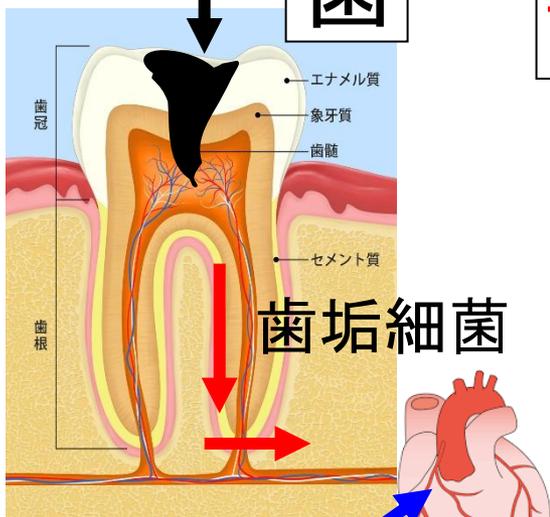
菌は常に歯肉粘膜下に()している…!

J. L. Gutierrez et al., 2006

配布 全身疾患におけるう蝕と歯周病の違い

う蝕

歯周病



歯

歯肉組織

歯垢細菌
炎症物質

豊富な血流

全身

感染性心内膜炎

歯周病が影響する疾患

疾患目 増加倍率

- ・呼吸器疾患 (誤嚥性肺炎) **1.45~4.50倍**
- ・糖尿病 **2.9~3.4倍**
- ・冠状動脈心疾患 **1.6~2.2倍**
- ・動脈硬化 **1.53~2.73倍**
- ・骨粗鬆症 **6.3倍**
- ・早産・低体重児出生 **2.83~7.9倍**
- その他

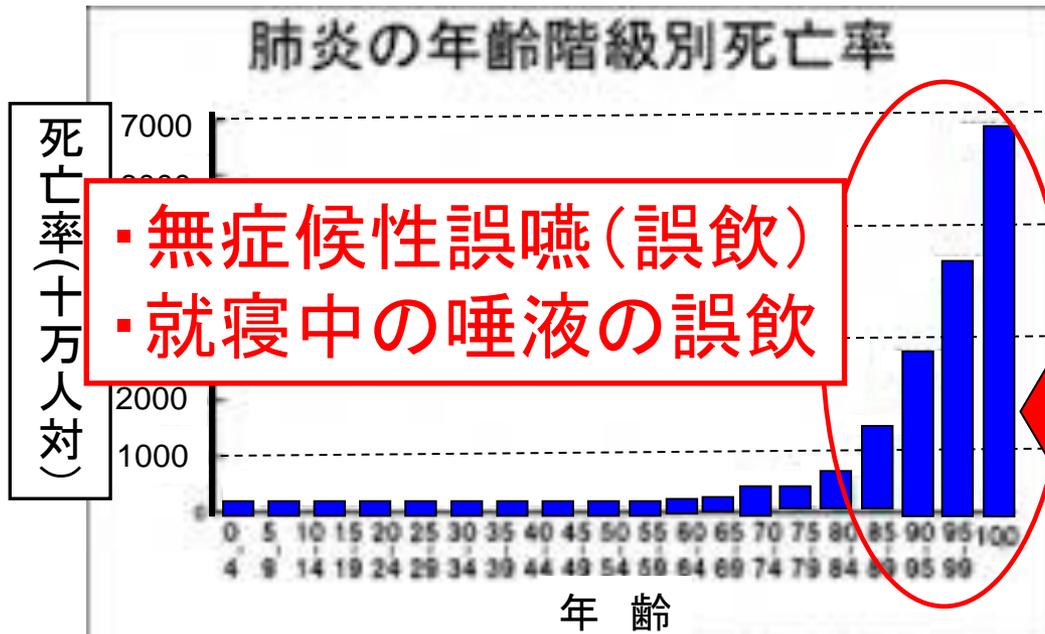
1. 肺炎の種類

- 1) 市中肺炎 2) 医療・介護関連肺炎 3) 誤嚥性肺炎

2. 市中肺炎の主な原因菌



3. 高齢者の肺炎



・無症候性誤嚥(誤飲)
 ・就寝中の唾液の誤飲

・高齢者の()は危険
 ・誤嚥性肺炎が多い
 70歳以上; 70%
 90歳以上; (95)%
 (原因菌: 咽頭・口腔細菌)

誤嚥性肺炎は混合感染

1. **口腔細菌**: プラーク細菌、歯周病原菌

口腔レンサ球菌 (*S. anginosus*他)

A. israelii, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*

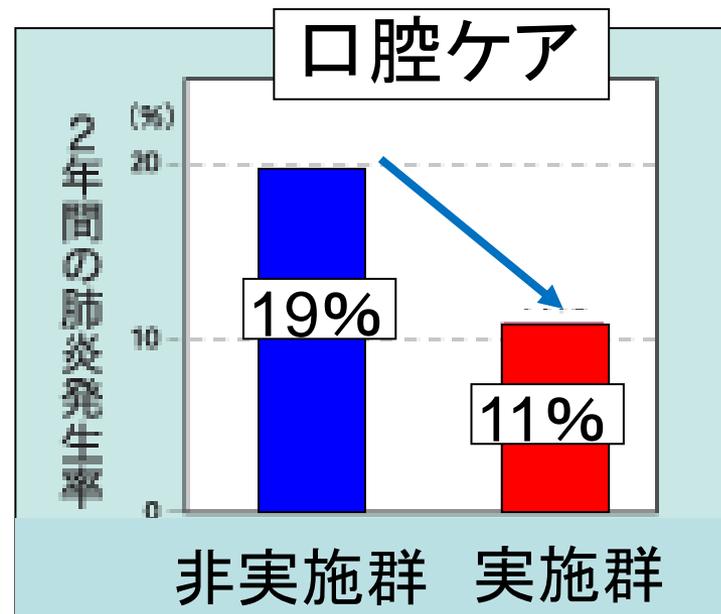
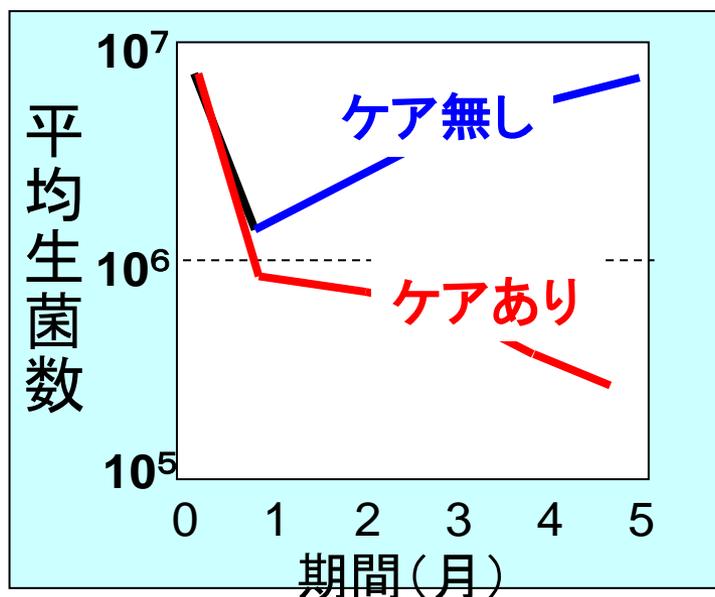
Capnocytophaga, *Eikenella corrodens*

検出技術
の進歩

2. **一般細菌**:

肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、腸内細菌、緑膿菌

3. 専門的口腔ケアは肺炎の発症を抑える

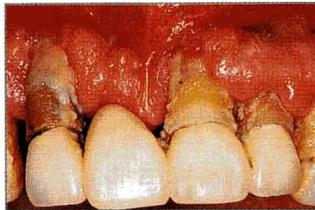


配布

心臓および循環器系への影響

- ・細菌
- ・炎症

歯周病が原因となった心内膜炎の例

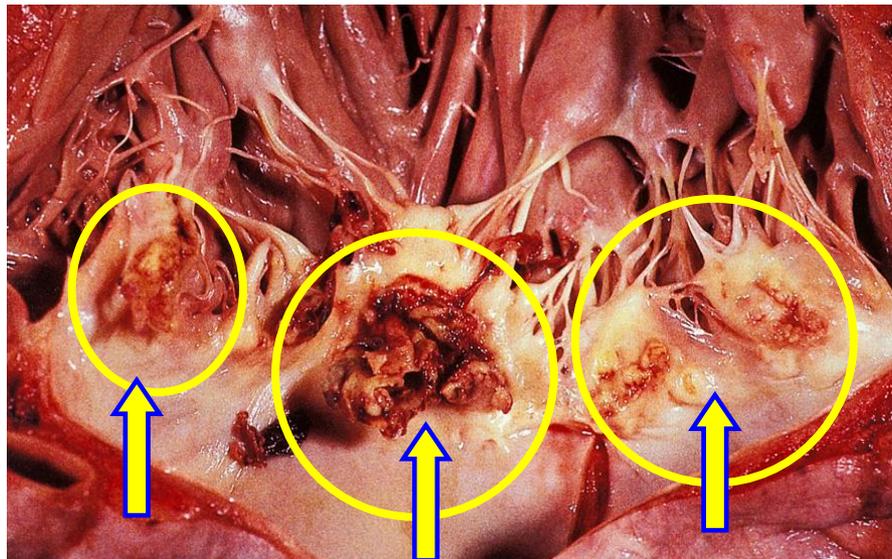
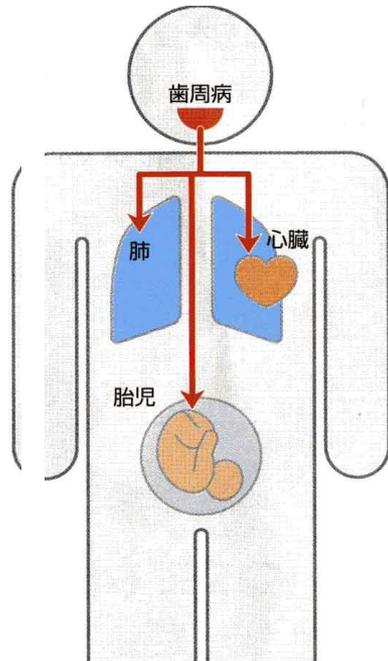
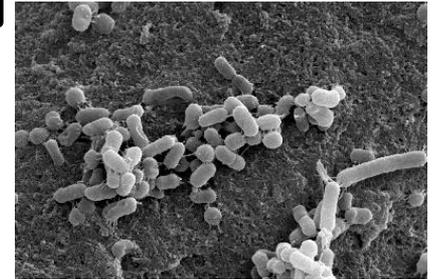


死因：細菌性心内膜炎

検出された細菌：

歯周病原菌

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

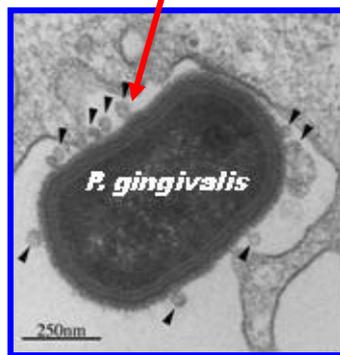
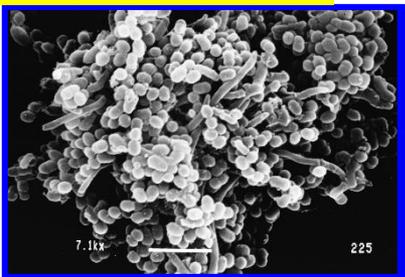


心臓内膜に感染した歯周病原菌

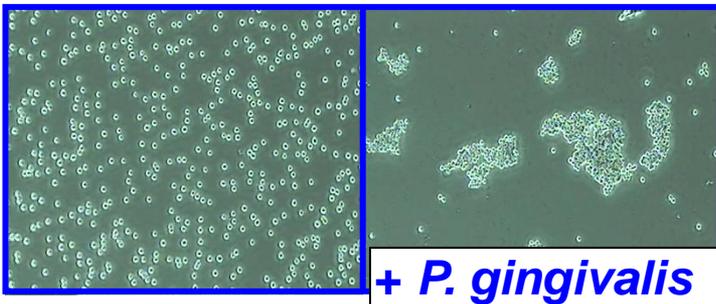
歯周病原菌 (*P. gingivalis*など)

1. 食細胞抵抗性 (莢膜、小胞)

2. 菌体凝集性



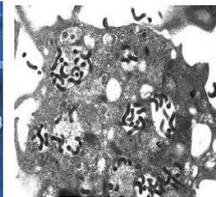
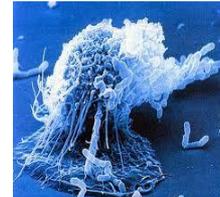
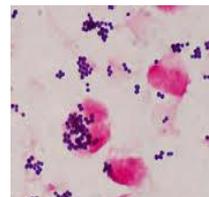
3. 血球および血小板凝集性



食細胞 (食菌作用)

好中球

マクロファージ



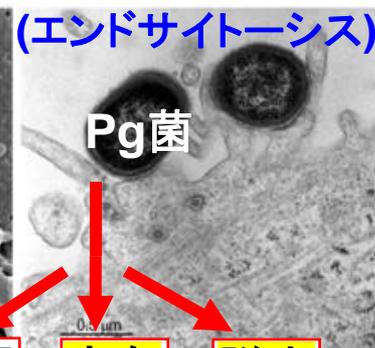
4. 細胞侵入性

P. gingivalis

細胞付着



細胞侵入



分解

生存

脱出



炎症誘導

感染拡大

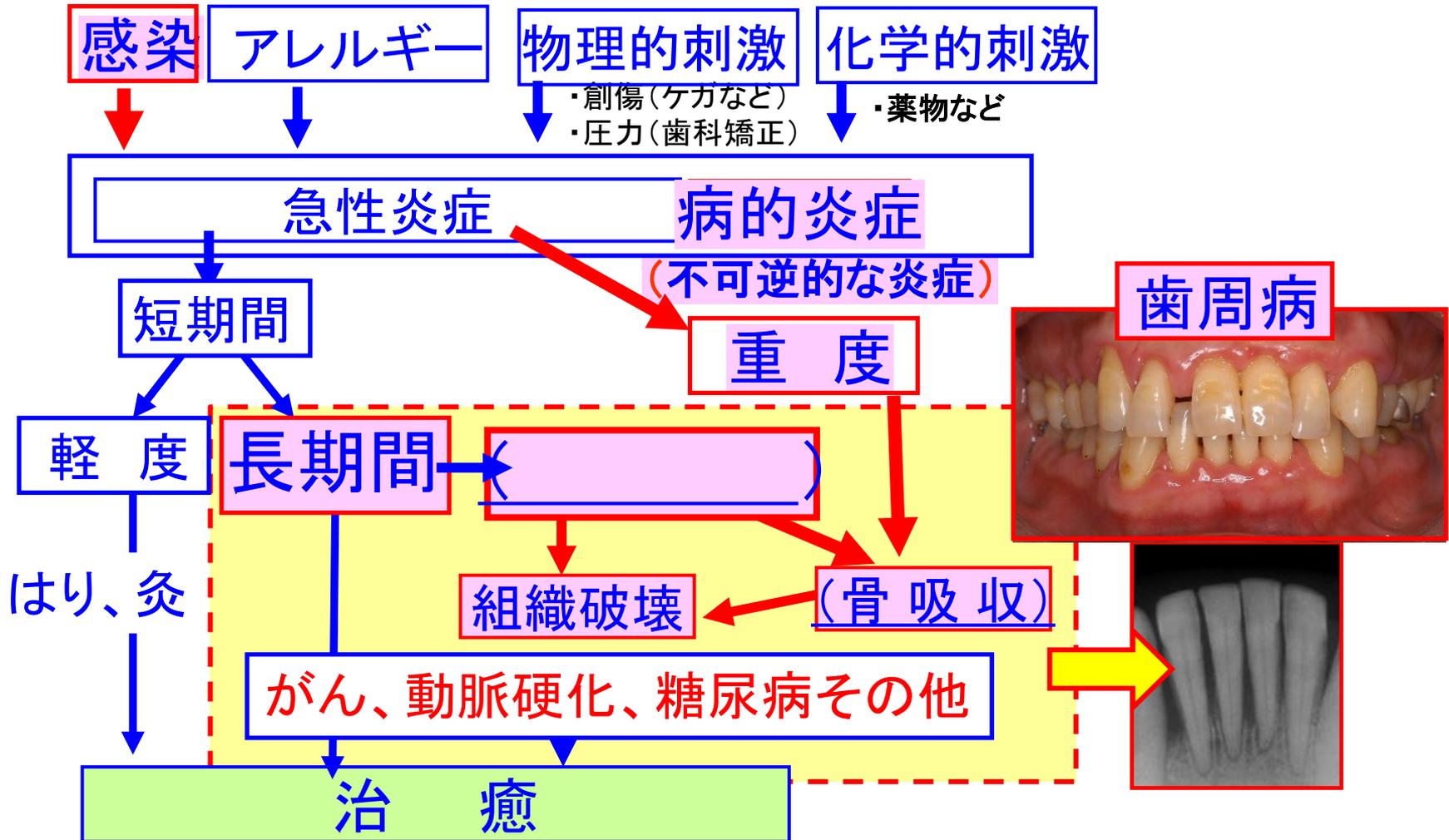
- ・歯周局所: 組織や細胞侵入・拡散
- ・全身: 血流により拡散

配布

歯周病と糖尿病 (含: 早産・低体重児出産)

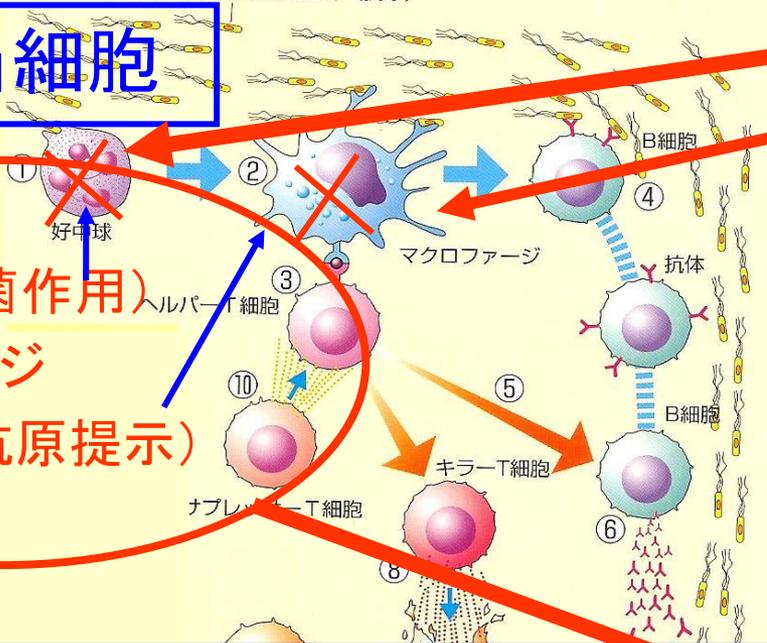
原因: 炎症

炎症は本来は防御反応



免疫担当細胞

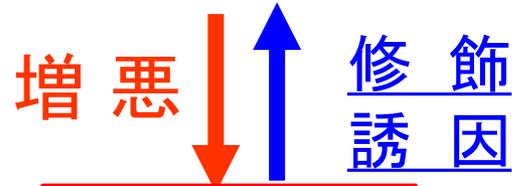
からだに入ってきた病原体 (抗原)



1. 好中球機能異常 (易感染性)
2. コラーゲン代謝異常
3. 微小循環障害 (創傷治癒不全)
4. 結合組織の脆弱化
5. 炎症性サイトカイン

- ① 好中球 (食菌作用)
- ② マクロファージ (食菌作用・抗原提示)
- 樹状細胞 (抗原提示)

⑨ 重度の歯周病で糖尿病の発症・予後
血糖値コントロールリスクが6倍UP



(その他)
補体、
ディフェンシン(抗菌物質)
自然抗体、酵素類
粘液、

古典的原因

喫煙、食事
血圧
コレステロール

歯周病

1. 炎症性() (多種類、大量) TNF-α
2. イスリン() ↑

炎症物質（炎症性サイトカイン）

慢性炎症性疾患



血流

長期間
(慢性炎症)

膵臓()、心臓・血管(動脈硬化、心疾患)
子宮()、低体重児、メタボリックシンドローム

感染部位など免疫応答の場で産生される
炎症を誘導・促進させる因子

多種類の細胞が産生

- IL-1: Mφ、B細胞、好中球、線維芽細胞 他
- IL-6: T細胞、Mφ、B細胞、線維芽細胞 他
- IL-8: 表皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞 他
- TNF-α: Mφ、B細胞、NK細胞 他
- TNF-β: NK細胞、キラーT細胞 他
- IFN-γ: T細胞、NK細胞
- MCP-1: 単球、血管内皮細胞、線維芽細胞

歯周病患者の歯肉内に高濃度に存在
(感染部位において高濃度)

歯周病と糖尿病（早産）なぜ？

血液を介してブドウ糖が全身へ

(グリコーゲンとして組織細胞内に蓄える)

- 1) 血糖値は絶えず変化している
- 2) 過剰な糖は組織にさまざまな害がある

血糖値上昇(食後)

インスリン: 膵臓から分泌
血糖を下げる唯一のホルモン

血糖を一定に保つ

インスリン抵抗性(糖の取り込み阻害)

- ・ 肥満 (脂肪細胞TNF- α 産生)
- ・ 歯周病など慢性炎症
炎症性サイトカイン TNF- α

高血糖



更にインスリンを分泌(膵臓疲労・機能不全)

高血糖 ()

() 病

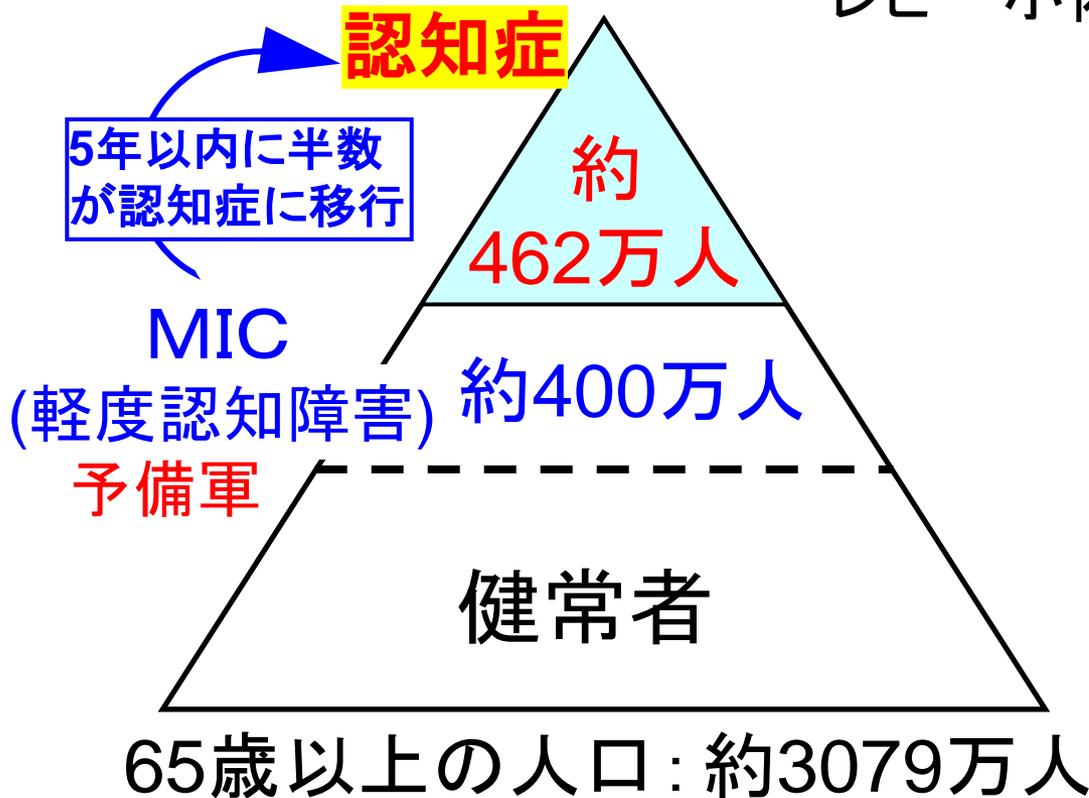


配布

認知症

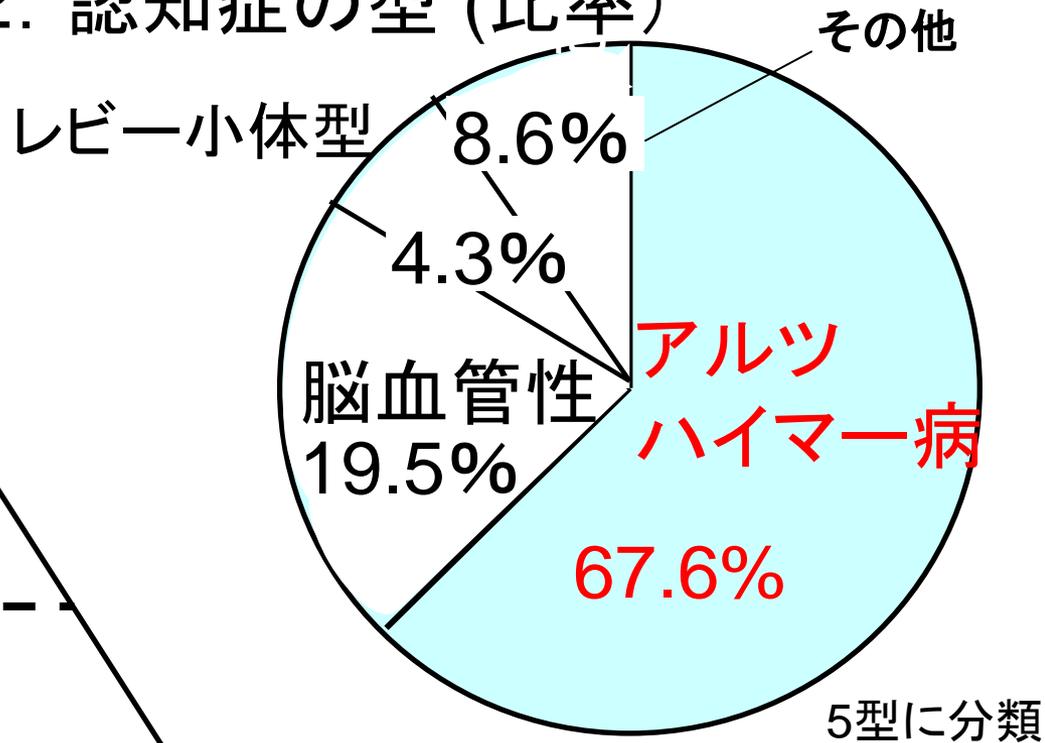
原因: ・細菌
・炎症

1. 認知症人口

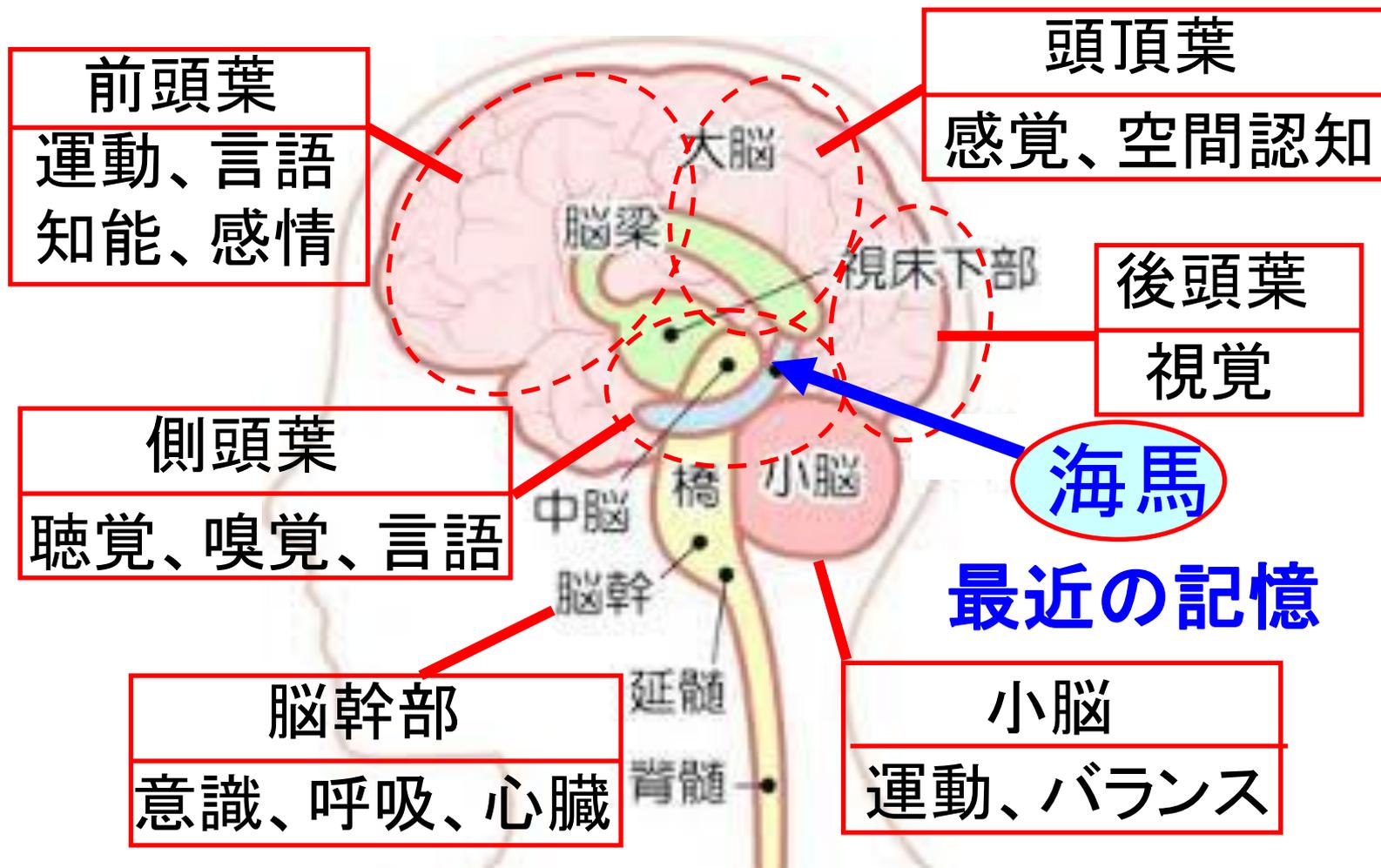


問題点: 症状が進行する

2. 認知症の型 (比率)



認知症による行方不明者
届け件数 (2016) 15,432人
(前年比 26.4%増)



大きさ: 男性; 約1400g、女性; 約1300g
約140億個の神経細胞からなる

1. 認知症の分類:

- ① **アルツハイマー型** ② レビー小体型
- ③ 先頭側頭葉変性症 ④ 脳血管性認知症

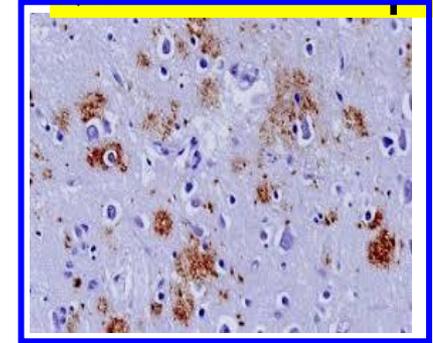
2. 病理所見:

- ・ **海馬**や**大脳皮質**の**萎縮**
- ・ **老人斑**の出現と**神経原線維変化**

3. 原因仮説:

- ① **アミロイドβ仮説**
- ② **タウタンパク仮説**
- ③ **コリン作動性仮説**

(老人)斑
(アミロイドβ)



血液脳関門
からの排出

細胞による
分解

通常は速やかに
分解・排出される

()β凝集

()斑形成

分解抵抗性で神経細胞に
付着し神経細胞毒性を示す



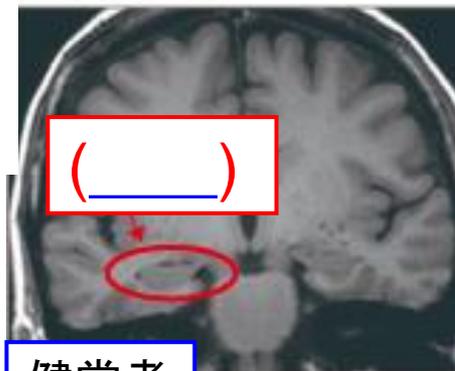
脳の萎縮

1. 病理所見:

老人斑

MRI冠状断像

- 老人斑の出現と神経原線維変化
- 海馬や大脳皮質の萎縮
海馬: 本能的な行動や記憶に関する部位

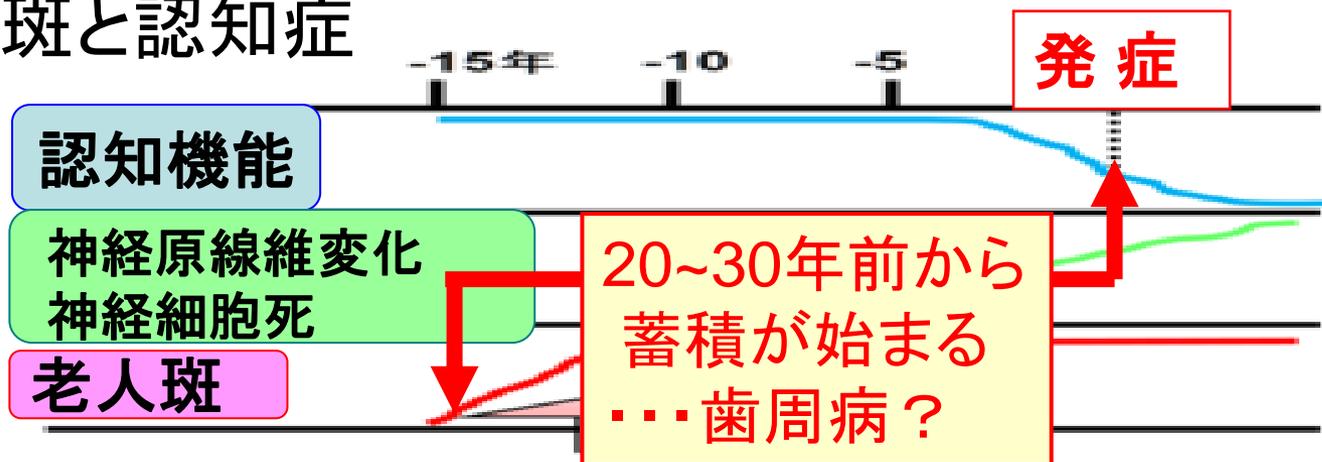


健康者



アルツハイマー患者

2. 老人斑と認知症



3. 認知症の原因 ???

- 加齢、遺伝、炎症、生活環境
- 生活習慣: 高血圧、(喫煙)、(糖尿)病、ストレス?

歯周病の原因と同じ

歯周病とアルツハイマー症

アルツハイマー病患者

原因1 軽度の慢性炎症

原因2 歯周病関連細菌

- ・口腔スピロヘータTreponema属
- ・*Aggregatibacter actinomycetem.*
- ・*Fusobacterium ucleatum*
- ・*Prevotella intemedia*

Porphyromonas gingivalis

- P. gingivalis*
- T. forsythia*
- T. denticola*

マウス接種
Apo E KO

海馬が萎縮
血中TNF-αが上昇

脳内で検出
脳膿瘍形成

血中抗体価が上昇

脳内から菌体高率に検出
(AD患者遺体脳)

*Pg*のDNAが高度に検出
マウス脳内補体活性化

歯周病は認知症の発症を()させる

(可能性を指示する実験データ多数/落合ら他)

1. 歯周病とがん：歯周病患者に（ ）が多い

舌がん、歯肉がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん 他

2. 口腔細菌とがん：口腔（ ）が関係する

愛知県がんセンター（日本癌学会 2009）

- ・口腔ケアの悪い人にがんが多い（口腔がん、食道がん）
- ・20～79歳（平均61歳） 3,800人
- ・2回以上歯みがきをする人は1回の人よりリスクが3割低い
- ・細菌の作るアセトアルデヒドが原因か？

がんはなぜ怖い？

→ 転移するから

歯周病巣から EBVが検出される

重症患者のポケットからは
 ()が高頻度に検出される
 (日大歯・細菌、松戸歯・歯周)

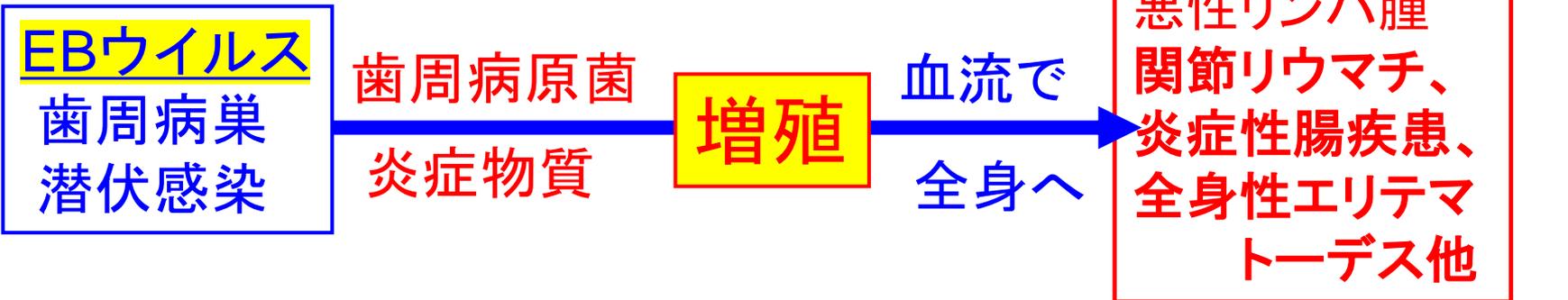
Odds ratio	Periodontal pocket	
	<3 mm	≥5 mm
<i>P. gingivalis</i>	1.0	2.61
<i>A. a.</i>	0.4	0.27
EBV1	0.94	3.12
EBV2	1.16	2.14

被験者:

慢性歯周炎; 85人(年齢 57.4 ± 13.1)

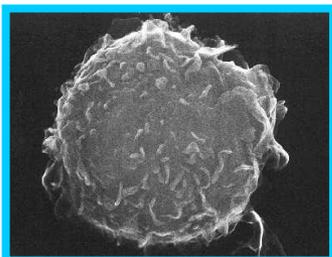
健康者 ; 20人(年齢 45.9 ± 17.0)

難治性全身疾患



歯周病の潜伏感染HIVへの影響

HIV感染初期から **CD4⁺T細胞数**
()に症状が出る



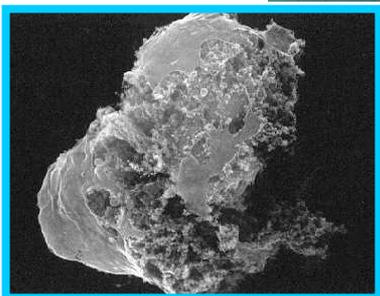
正常
T細胞



HIV

吸着、転写
組み込み、翻訳

発芽
放出



破壊された
T細胞

免疫力低下

感染初期

1,000

500

0



口腔毛様白板症
47才男性 血友病
CD4 470 μ l



口腔カンジダ症
45才男性 異型間生薬虫
CD4 396 μ l



カギン肉腫
45才男性 同型間生薬虫
CD4 180 μ l V.6400コピー/ml

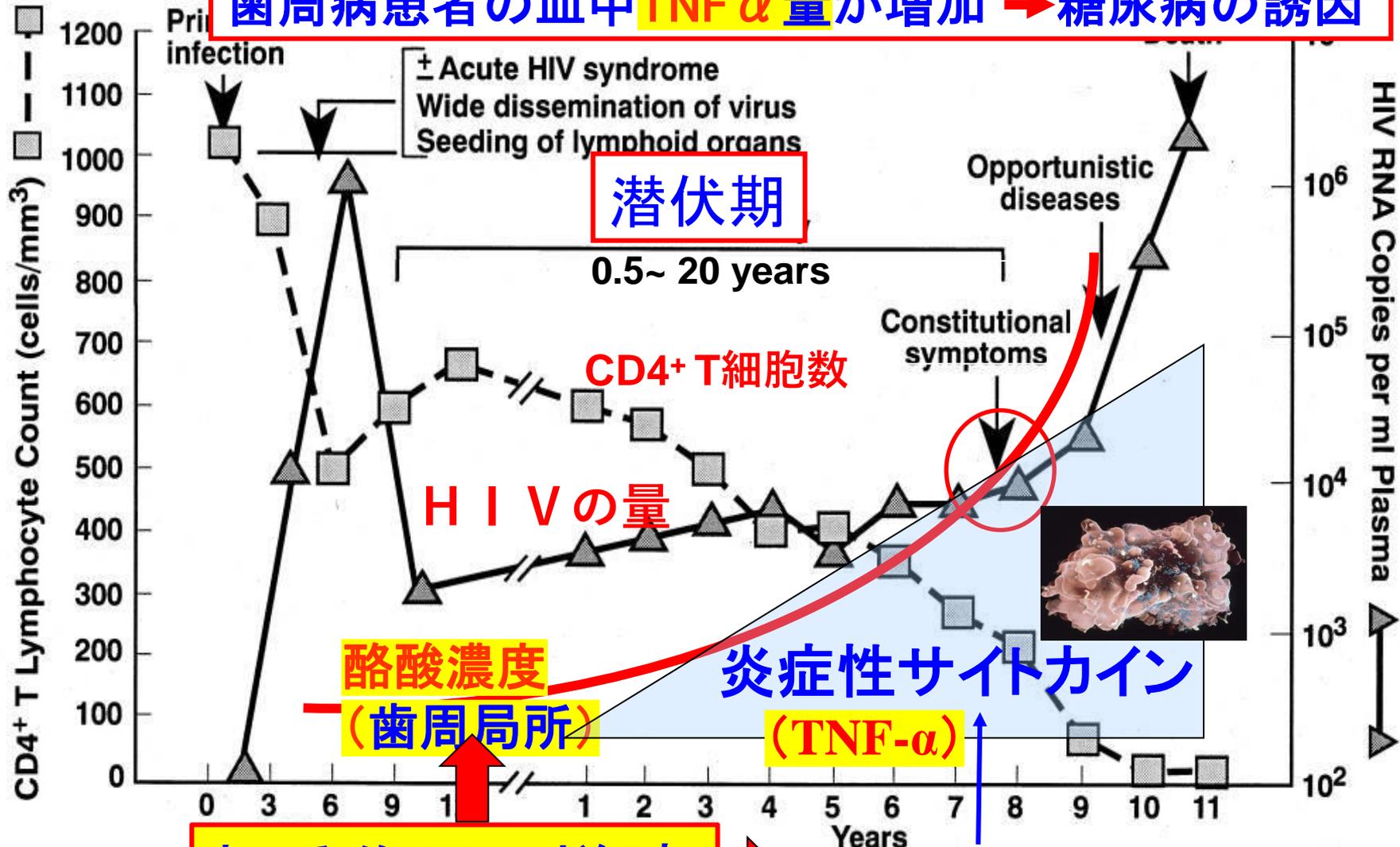


壊死性潰瘍性歯肉炎(NUG)
36才男性 血友病
CD4 18 μ l V.11,000コピー/ml

感染後期

HIV量

歯周病患者の血中TNF α 量が増加 → 糖尿病の誘因



相乗作用 = 増殖

歯周病患者血清 (全身)

「歯周病とAIDSの関係？」世界中で話題に

2009年(平成21年)2月11日(水) 毎 日 新

毎日新聞 (全国版)

歯周病がHIVを活性化

歯周病の病原菌が作り出す酸が、潜伏しているエイズウイルス(HIV)を活性化させエイズを発症させる恐れのあることを、日本大学の落合邦康教授(口腔細菌学)らが突き止めた。米国の医学系専門誌に3月に掲載されるという。【斎藤広子】

白血球の中の免疫細胞に潜伏しているHIVは、酵素の一種「ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)」によって増殖を抑えられている。HDACの働きが妨げられると、ウイルスが活性化し、発症につながる可能性があることがわかった。

一方、歯周病菌は増殖の過程で酸を大量に作り出す。歯周病患者の歯と歯肉の間の溝からは、健康な人の約20〜30倍の酸度が検出される。落合教授と名古屋市立大学の岡本尚教授(細胞分子生物学)らは、酸酸がHIV菌が作る酸酸が作用



A giant Aids symbol in Dakar

Gum disease feared to trigger full-blown AIDS: Japan study

Feb 11, 2009

TOKYO (AFP) — An acid produced in the mouth due to gum disease invigorates the virus that can lead to full-blown AIDS, a Japanese researcher said Thursday, billing the finding as a world first.

A group of bacteria causes periodontal disease — a chronic inflammation that erodes bony structure in the gum — posing a threat to the teeth and the entire body, the researcher said.

"They produce a large amount of butyric acid, which smells like socks you wore for a long time," said Kuniyasu Ochiai, professor who chairs the Microbiology Department at Tokyo-based Nihon University.

The acid, which can also exist in rancid butter, hinders a kind of enzyme called HDAC that blocks HIV from proliferating, Ochiai told AFP.

In-vitro experiments have shown that the virus in two kinds of cells related to the immune system rapidly proliferates after given culture fluid containing the gum disease-causing bacteria and butyric acid they produced, he said.

世界40 数ヶ国のネットにUP

Previous research has shown that gum disease is the world's first finding that it activates HIV, Ochiai said.

The study will be published in the March issue of the said.

The research team also plans to confirm the finding

The study has been led by Ochiai as well as Takashi at Nagoya City University in central Japan and researchers in Senegal.



落合教授

清中の短縮版したところ、高濃度の酸酸が、活性化された。これは検査された。

日本大人の8割が罹患していると言われる歯周病が、エイズ発症に関与している可能性がある。エイズはHIV感染後早期に発症すると、数年から二十数年の潜伏期間がある。潜伏感染から突然のようにエイズを発症するのが、病態との関連は不明で、研究者の注目も多く集まる中、日本大学歯学部落合邦康教授と名古屋市立大学の岡本尚教授らは、歯周病原菌の産生する酸酸が、潜伏するHIVの活性化に深く関与することを明らかにした。更に、様々な研究種から従来の全身感染に加えて、歯周病がウイルス感染にも関与している可能性があり、歯周病学が極めて重要であると報告した。

歯周病

日大歯 落合教授らが可能性示す

エイズ発症の引き金



10万件以上 (0.32秒) のアクセス数あり (YAHOO!)

される酸酸がHIVを活性化させ、初期症状ではなく、エイズの発症につながるということです。... HIVに感染していない人でも、歯周病になると、HIV ...

www.hiv-info.biz/sisyu.html - キャッシュ

HIVニュース HIV-エイズ発症 歯周病 HDAC

歯周病がきっかけでHIV感染者によるエイズ発症が早まる可能性があるそうです。歯周病の病原菌が作り出す酸酸が、潜伏しているエイズウイルス(HIV)を活性化させエイズを発症させる恐れのあることを、日本大学の落合邦康教授と名古屋(ごうこう)細菌学=らが突き止めた。... 歯周病患者の歯と歯肉の間の溝からは、健康な人の約20 ...

www.hiv-box.com/news/3 - キャッシュ

エイズウイルス(HIV)歯周病は横浜歯周病情報センター

歯周病なら横浜歯周病情報センターへ。エイズウイルス(HIV) ... エイズウイルス(HIV) みなさんご存知のエイズウイルス(HIV)です。... 歯周病は横浜歯周病情報センター。当歯科医院について歯周病について歯周病の検査歯周病の進行歯周病の治療歯周病症例メンテナンス 動画で見る歯 ...

www.yokohama-perio.com/infection/hiv.html - キャッシュ

歯周病菌がHIVを活性化の引き金に

歯周病菌の増殖過程で大量に産生する「酸酸」が潜伏しているエイズウイルス(HIV)を活性化させ、エイズを発症させる恐れのあることを、日本大学の落合邦康教授は、歯周病菌が増殖過程で大量に産生する「酸酸」が潜伏しているエイズウイルス(HIV)を活性化させ、エイズを発症させる恐れのあることを突き止めた。この画期的な研究成果は昨年9月に歯科系医学会で発表しており、3月には米国の医学専門誌に掲載された。

口腔細菌学が専門の落合教授はエイズ研究の名古屋市立大の今井健一助、岡本尚教授と共同研究を進めており、HIVを潜伏している免疫細胞へ、酸酸を含んだ歯周病菌の培養液を加えたところ、ウイルスが急激に増殖することを実験で確認した。

歯周病でエイズ発症の恐れ、日本の研究者ら発表 国際ニュース

これまでの研究では、歯周病が糖尿病や心臓疾患に関係することが分かってきたが、HIVを活性化させることが判明したのは世界で初めてだ。... また、HIVに感染していると気づいていない人にも、歯周病は横浜歯周病情報センター。... www.afpb.com/article/life-culture/life/2571189/3788290 - キャッシュ

ひろこ小児・矯正歯科 新着情報

歯周病の病原菌が作り出す酸酸が、潜伏しているエイズウイルス(HIV)を活性化させエイズを発症させる恐れのあることを、日本大学の落合邦康教授=口腔(ごうこう)細菌学=らが突き止めた。... 今回の結果は歯周病がHIVなど

疫学調査（高齢者のインフルエンザは重症化する）

1. 方法

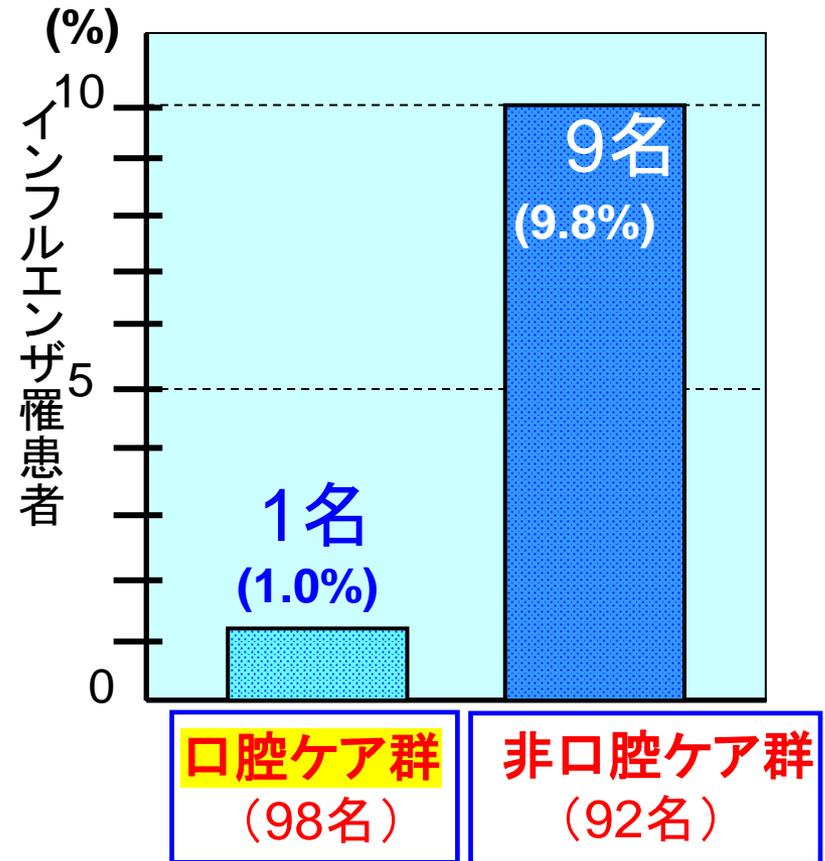
- 1) 実施場所: 要介護施設および
デイケア施設(通所)
- 2) 被験者: 入所者および在宅介護者
(65歳以上、平均85歳)
 - ① 被験群(要介護施設入所者:
 - 専門的口腔ケア(1回/週)
 - 口腔衛生指導実
 - ② 対照群: 自分で口腔ケア

衛生士

2. 結果

- 1) 口腔細菌数: 減少
- 2) タンパク分解酵素: 低下
ノイラミダーゼ: 低下

3. インフルエンザ罹患者数



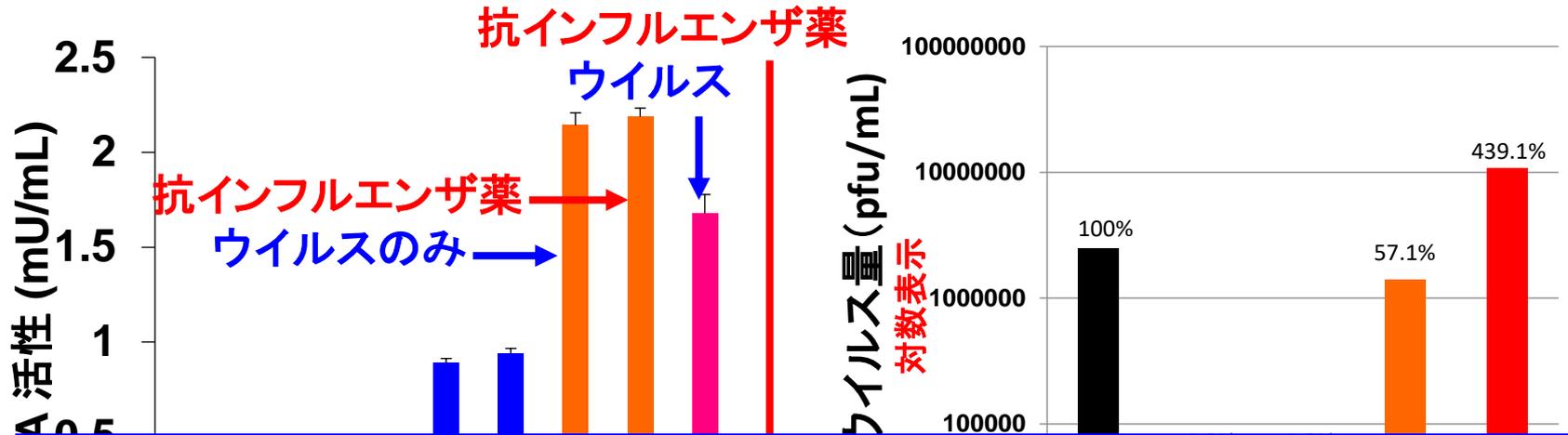
日歯医学会誌(2006)

専門的口腔ケアでインフルエンザ
感染に関連因子が()した

口腔細菌のザナミビルNA活性阻害効果

1. ザナミビルのNA活性に及ぼす影響 (NA活性測定キット)

2. ザナミビル添加時のウイルス放出量 (プラークアッセイ)

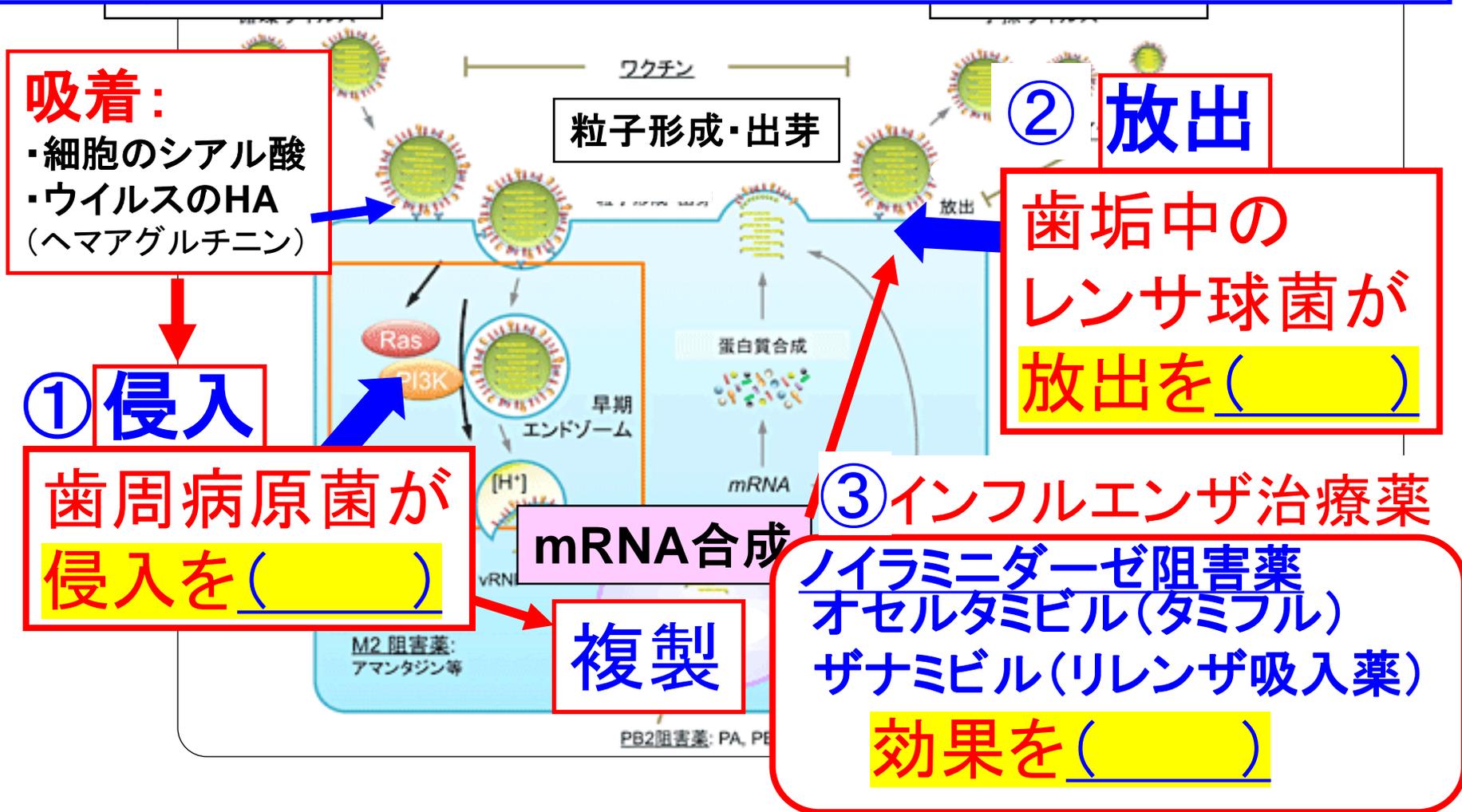


結果：ザナミビルはウイルスのNA活性を抑制するが、
口腔細菌由来のNA活性を阻害しない...

抗インフルエンザ薬を飲んでも
大量のプラーク蓄積で薬効が()

口腔ケアとインフルエンザ（研究）

口腔ケアが不十分な場合、インフルエンザを重症化するばかりでなく、治療薬の効果を低下させる可能性がある



各方面で注目された

毎日新聞 1

・国際呼吸器学会やWHO話題に
NHK ニュース 平成27年7月5日



北里柴三郎博士：
医学の究極の目的は予防にあり

毎

インフル退治 歯磨きから!?

口の中央部をミルミルの歯ブラシで磨き、歯垢を落とす。歯垢は、歯の表面に付着した細菌の塊で、これが歯周病菌の繁殖の温床となる。歯垢を落とすことで、歯周病菌の繁殖を抑え、歯周病の予防につながる。歯垢は、歯の表面に付着した細菌の塊で、これが歯周病菌の繁殖の温床となる。歯垢を落とすことで、歯周病菌の繁殖を抑え、歯周病の予防につながる。

日大チーム疫学調査へ

歯垢でウイルス増殖 薬効きにくく

感染増殖を抑制する薬は、歯垢の奥深くに侵入し、歯垢の中にあるウイルスを殺菌する必要がある。歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。

毎日新聞 2 他

歯周病菌 インフル感染助長

「口の中のケア 重要性高まる」

口の中にある歯周病菌の一種が、その人のインフルエンザウイルス感染を助長している可能性があるとの研究結果を、日本の落合邦康教授（口腔細菌学）らのチームがまとめた。口の中の細菌には、日大チーム発表のミルミルの歯ブラシで歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。

「口の中のケア 重要性高まる」

口の中にある歯周病菌の一種が、その人のインフルエンザウイルス感染を助長している可能性があるとの研究結果を、日本の落合邦康教授（口腔細菌学）らのチームがまとめた。口の中の細菌には、日大チーム発表のミルミルの歯ブラシで歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。歯垢を落とすことで、歯垢の中にあるウイルスを殺菌し、感染増殖を抑制する。

健康長寿の秘訣

う蝕

口腔環境

歯周病

受動的治療：
歯科医が治せる

能動的治療：歯科医
だけでは治せ(ない)

患者自身の治そう
とする(自覚)が必要

口腔は(健康と教養)のバロメーター

全身の栄養状態・免疫状態

生活習慣

(予防)と(早め)の治療が必要

配布

健康長寿の秘訣は口腔ケア

口腔の感染症は全身に影響します。

良い歯、良い食、良い人生！！！！

医科歯科連携は日本を救う。

最後までご視聴ありがとうございました