

特別寄稿

口腔感染症としての歯周炎*

木村 重信

岩手医科大学歯学部口腔微生物学講座

(主任: 木村 重信 教授)

(受付: 2000年2月7日)

(受理: 2000年2月8日)

Key words: 口腔感染症, 歯周炎

1. はじめに

ヒトの歯周炎の直接的な病因は歯肉溝/歯周ポケット内に生息するある特定のグラム陰性嫌気性細菌(歯周病原性細菌)であるという多くの状況証拠がある。それ故に歯周炎は感染症の一つとして捉えることができるが、結核やコレラといった感染症とはかなり趣を異にする。それは、歯周炎が上記のような全身的な感染症とは異なり、口腔内常在菌による一種の内因感染による疾患であることによると考えられる。このことは、歯周炎の発症・進行に、原因となる細菌以外にも不可欠な多くの因子が関与するということを意味する。現在、歯周炎におけるその多因子性は“Host-parasite Interactions (宿主-寄生体間相互作用)”という言葉で表されている¹⁾が、その詳細についてはいまだ不明な点が数多く残されている。

本稿では、まず「感染症」としての歯周炎の特徴、特異性について述べ、次に歯周炎の成立過程における Host-parasite Interactions に関

してこれまでに得られている研究成果を、歯肉溝/歯周ポケット内および歯肉組織内という二つの場において概説する。

2. 感染症としての歯周炎

歯周炎が歯周ポケット内に存在する微生物に起因する疾患であることは、種々の基礎的研究、臨床的観察から明らかとなっている。そのため、歯周炎の病原菌探索の努力がここ数十年にわたり様々な研究機関の多くの研究者によってなされてきた。その結果、歯周炎の各病型に対応する、グラム陰性嫌気性細菌を中心とする一群の菌種(歯周病原性細菌)が挙げられるに至っている(Table 1)。しかしその後、臨床的観察が積み重ねられるにしたがい、以下に示すように、歯周炎の感染実態が実際は当初考えられていたよりもはるかに複雑であることが明らかにされた。

第一の問題点は、同一の病型の歯周炎(同一の臨床診断名)においてもその臨床症状が症例

*岩手医大歯学会第48回例会(1999年7月3日)における特別講演

Periodontitis, an oral infectious disease

Kimura SHIGENOBU

(Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, 020-8505 Japan)

Table 1. Microbial species associated with periodontal diseases

Adult periodontitis	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Campylobacter rectus</i> Spirochetes (<i>Treponema</i>)
Early-onset periodontitis	
Prepubertal periodontitis	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Eikenella corrodens</i>
Juvenile periodontitis	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Rapidly progressive periodontitis	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Campylobacter rectus</i>

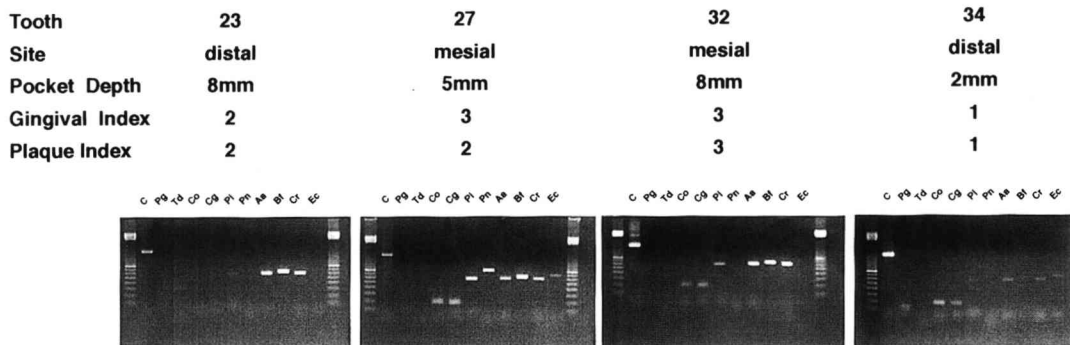


Fig. 1. Detection of 10 putative periodontopathogenic bacteria in the subgingival plaque of an adult periodontitis patient using a PCR assay.

Subgingival plaque samples were collected from 3 periodontal lesions and 1 healthy site of an adult periodontitis patient.

ごとに大きな幅があることである²⁾。さらに、同一個人においても部位によってその臨床症状に大きな差がある。これは歯周炎の部位特異性 (site-specificity) と呼ばれ、細菌学的にも明らかとなっている (Fig. 1)。しかも、各部位についてみれば、最悪の場合には歯の喪失を伴うが、それ以上の感染状態の悪化と進展はほとんど認められない。このことは、他の感染症ではほとんど認められない現象で、歯周炎の最大の

特徴とも考えられる。

第二の問題点は、歯周炎の病原性を有すると考えられる細菌に対し *in vivo* で効果的に作用する薬物ないし薬物療法がないということである。感受性試験では歯周炎患者の歯肉縁下細菌のほとんどすべてがペニシリンやテトラサイクリンなどの抗生物質に強い感受性を示す³⁾。しかし、これらの薬物を歯周炎患者に全身投与しても、必ずしも *in vitro* の試験結果から期待さ

れるような治療効果が得られていない。また、歯周炎の病原菌と目される細菌群に *in vitro* で強い抗菌活性を示す抗菌剤を、徐放性の担体に含有させて歯周ポケット内に局所投与し、長期間にわたる抗菌作用を期待する治療法 (local drug delivery system) も、明らかな臨床的治療効果を認めるには至っていない⁴⁾。

もう一つの問題点は、歯周炎の進行状態が直線的でないことである⁵⁾。歯周炎は、集団として捉えれば、時間の経過とともに徐々に進行する疾患ということが出来るが、各患者ごとあるいは各部位ごとにみれば、その病状は短期間に急速に進行し (random burst)、一旦休止期にはいるとその状態で長くとどまる。このような臨床的観察は歯周炎の disease activity という概念を生み出すとともに、現在行われている歯周治療の存在意義にまでふみ込む問題ともなる。

以上のように、現時点では、歯周炎をその病型に対応する細菌による単純な感染症として診断、治療することができない。しかし、このことは感染症としての歯周炎の病因論的研究が不要であることを意味するものではない。感染症としての歯周炎の特徴、特異性を規定する host 側と parasite 側の個々の因子、およびそれらの関連性 (interactions) について、より詳細に検討する必要があるということである。

3. 歯肉溝／歯周ポケットにおける歯周病原性細菌と生体防御

歯肉溝は辺縁歯肉と歯面との間の溝で、上皮付着の最歯冠側部を底部とし、歯肉溝上皮 (内縁上皮) がその外側を形成する。歯肉溝では、歯肉溝上皮が外来性の侵入物に対する体表面の防御的障壁として働くほか、リゾチーム、ラクトフェリン、ペルオキシダーゼ、および分泌型 IgA といった唾液成分中の数多くの抗菌因子も微生物の感染に対して抑制的に作用していると考えられる⁶⁾。また、歯肉溝／歯周ポケット内には血液に由来する歯肉溝浸出液が絶え間なく漏出しており、後述するように、歯周炎に対

する宿主防御機構として重要な役割を演じている。

歯周炎の成立過程の第一段階は歯肉溝／歯周ポケット内への歯周病原性細菌の定着に始まると言えるが、歯周炎病巣局所と比較してその菌数は少ないものの、歯周病原性細菌として挙げられている細菌の多くは健康な (歯周病の兆候のない) 成人歯肉溝中にも存在することが知られている⁷⁾。このことからすれば、健康な歯肉溝においても歯周病原性細菌の定着は起こっているものの、歯肉溝中での生体防御の結果、増殖過程には至っていないものと考えられる。

健康な歯肉溝における歯周病原性細菌の定着時期については、いくつかの報告がある。我々は最近、2歳から13歳までの健康な小児144名を対象に、16S リボソームの cDNA に対するプライマーを用いた PCR (polymerase chain reaction) 法により、10種類の歯周病原性細菌の定着について検討した。その結果、*Porphyromonas gingivalis* と *Treponema denticola* を除く他の8種類の歯周病原性細菌は早期に定着がみられること、定着する細菌種は経年的に増加することを明らかにした (Fig. 2)。この観察結果は、上記の歯肉溝における生体防御機構が、多くの歯周病原性細菌の初期定着には効果的には作用しないことを示唆している。むしろその増殖過程に作用し、歯周炎の成立に対して抑制的に作用しているのかも知れない。

P. gingivalis の歯肉溝上皮への定着には、本菌の菌体表層の線維状構造物である線毛が重要な付着因子として作用している。*P. gingivalis* の線毛は、唾液中の proline-rich protein (PRP) や proline-rich glycoprotein (PRGP) と特異的結合を示す⁸⁾ほか、フィブロネクチンやラミニンといった細胞外マトリックスタンパク質とも強い親和性を有する^{9,10)}。このことは、唾液の混入のみられる上部 (歯冠側) 歯肉溝では、唾液で被覆された歯面や歯肉溝上皮に対し、一方、唾液の混入のない (あるいは少ない) 深部 (歯根側) 歯肉溝では、歯肉溝上皮の細胞外マトリックスタンパク質に対し、*P. gingivalis* がその

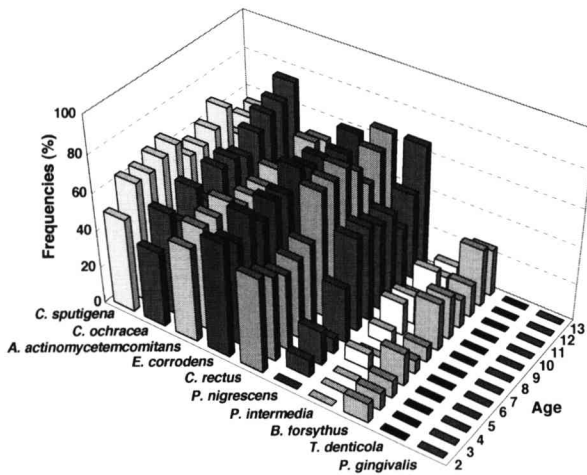


Fig. 2. Frequency and distribution of 10 putative periodontopathic bacteria in childhood. In plaque samples from 144 children, aged 2 to 13 (12 subjects from each 1 year age group) without clinical signs of periodontal disease, the frequency and distribution of 10 putative periodontopathic bacteria were determined by PCR assay.

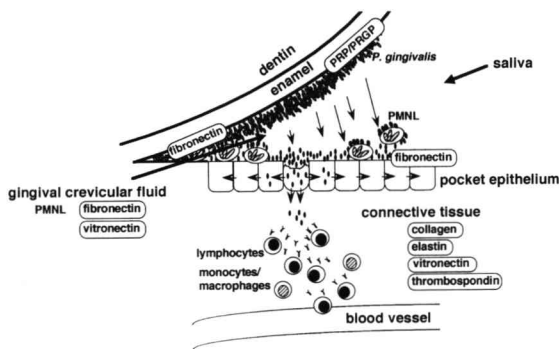


Fig. 3. Host proteins related to the colonization and invasion of *Porphyromonas gingivalis* in gingival sulcus.

線毛を介して特異的結合を示し得ることを示唆している (Fig. 3)。さらに、*P. gingivalis* は線毛以外にも種々のビルレンス因子を有することが明らかにされている¹¹⁾が、その中で、*P. gingivalis* の産生するシステイン・プロテアーゼが本菌の線毛を介する生体細胞への付着を亢進するという現象も明らかになっている¹²⁾。

歯肉溝における生体防御機構では、歯肉溝浸出液の役割について比較的研究が進んでいる。

Table 2. The prevalence of depressed phagocytic responses of PMNL^a from patients with localized (LJP) and generalized (GJP) juvenile periodontitis and adult periodontitis (AP)

	LJP	GJP	AP
%Phagocytosis	8 / 15 ^b (53%)	6 / 13 (46%)	3 / 52 (6%)
d-Phagocytosis	10 / 15 (67%)	6 / 13 (46%)	3 / 52 (6%)

^a A phagocytic responses of PMNL is defined as depressed when 2 SD below the mean of triplicate cultures of healthy subjects.

^b Patients with depressed phagocytic response/total patients tested.

特に、歯肉溝浸出液中の細胞成分の95%以上を占める多形核白血球が局所的な防御機構として歯周炎の成立過程に深く関与していることは種々の報告から明らかである。慢性肉芽腫症、Chediak-Higashi 症候群、周期性好中球減少症といった多形核白血球の機能不全あるいは機能障害を特徴とする全身性疾患患者では、重篤な炎症を伴った歯周組織の破壊が認められる場合が多いことが示されている¹³⁻¹⁵⁾。さらに、全身的には顕著な障害は認められない多形核白血球の機能不全あるいは機能障害も歯周炎、特に若年性歯周炎の成立過程に関与する。Van Dyke ら (1980)¹⁶⁾ は、70%の限局型若年性歯周炎患者で末梢血多形核白血球の遊走能の低下がみられると報告している。また、28名の限局型および広汎型若年性歯周炎患者 (いずれも全身的には顕著な障害は認められない) の末梢血中の多形核白血球の貪食能を、蛍光ビーズを被貪食粒子としてフローサイトメーターを用いて調べた我々の研究では、限局型、広汎型にかかわらず、約半数で貪食能の低下が観察された (Table 2)¹⁷⁾。これらの成績を考え合わせると、多形核白血球の機能低下が歯周炎、特に若年者での歯周炎の発症機序に密接に関与することが強く示唆される。

多形核白血球の遊走能や貪食能は、歯周病原性細菌にのみ働くものではなく、非特異的な作

用と考えられるが、歯肉溝浸出液中の液性成分中に血清由来の特異的IgG抗体が存在した場合には、抗原特異的にIgG抗体が歯周病原性細菌と結合し、オプソニンとして歯肉溝浸出液中の多形核白血球の貪食能の免疫特異性を規定しているのかも知れない。

4. 歯肉組織における歯周病原性細菌と生体防御

歯肉組織内に歯周病原性細菌が侵入することは歯周炎の病理組織学的観察結果から示されている¹⁸⁾。しかし、病巣歯肉組織内に確認される歯周病原性細菌の数および抗原抗体複合体が極めて少ないことは、歯周病原性細菌の直接的な侵襲の結果というよりはむしろ、歯周病原性細菌の菌体成分あるいは菌体外産物に対する宿主免疫応答の結果、歯周組織の破壊が起こっていることを示唆する¹⁹⁾。本来生体にとって防御機構として働くべき免疫応答が、歯周炎の発症機序においては歯周組織の破壊に働いているという一見矛盾する仮説は、動物実験の結果からも推測されている。すなわち、T細胞およびB細胞をともに欠く免疫不全マウスに*P. gingivalis*を感染させた後みられる歯槽骨吸収は、健全な免疫能を有するマウスの場合よりも軽度であった報告されている²⁰⁾。

ヒトの歯周炎の病巣歯肉組織はB細胞/形質細胞優勢の病理組織像を示す¹⁹⁾ことから、歯周炎に対する宿主の全身的免疫応答として体液性免疫応答が働いているものと考えられる。歯周炎の病型と、ELISA法を用いて9種類の歯周病原性細菌に対する血中の抗体価との関連性を検討した研究結果では、成人性歯周炎患者では*P. gingivalis*と*Eikenella corrodens*、若年性歯周炎患者では*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、急速進行性歯周炎患者では*A. actinomycetemcomitans*、あるいは*P. gingivalis*と*P. intermedia*に対する抗体価が有意に高いことが明らかにされている²¹⁾。このことは、これらの患者では、過去に（あるいは現在も引き続いて）これらの菌による感染があり、生体

の体液性免疫応答が作動したエピソードのあったを示している。

血中の特異抗体価の検討と並んで、歯周炎の病巣歯肉組織での特異抗原に対する抗体産生細胞の消長を検討することは極めて重要である。成人性歯周炎患者の病巣歯肉を採取し、*P. gingivalis*の線毛タンパク質抗原に対する抗体産生細胞数をELISPOT法を用いて調べた研究では、*P. gingivalis*の線毛タンパク質抗原に対する抗体産生細胞数は病状の悪化にともない著しく増加することが報告されている²²⁾。この成績もまた、重症の成人性歯周炎患者では*P. gingivalis*の感染の結果、体液性免疫応答が作動したエピソードのあったを示すもので、*P. gingivalis*の感染と成人性歯周炎の発症とに強い関連性のあることを示唆している。しかしながら生体防御機構という面からみれば、この成績は、上述の歯周炎患者で末梢血中の特異抗体価の上昇がみられるという観察結果とともに、体液性免疫応答が結果的には歯周炎の感染防御に十分に機能していなかったことを示しており、歯周炎においては宿主免疫応答は歯周組織の破壊に働いているという先の仮説を支持する。一方、宿主の免疫調節機能を担うT細胞のサブセットやそのサイトカイン産生能を調べた研究^{23, 24)}からは、歯周炎の病巣歯肉組織において局所の免疫調節能の異常が惹起されていることが示唆されている。このことからすれば、歯周炎においては、宿主の防御能を越えた微生物側の作用の結果、局所の免疫調節機能の異常が惹起され、過剰な体液性免疫応答が誘導されている可能性もある。いずれにしろ、歯周炎では、結果として、本来生体防御に働くべき宿主免疫応答が、逆に歯周炎の進行、歯周組織の破壊に作用しているかにみえる。この点は歯周炎の発症機序を解明する上で極めて重要で、歯周炎治療のstrategyとも深く関わってくる問題である。今後も多方面からのアプローチとともに、より進んだ多くの研究が必要であろう。

5. おわりに

感染症の発症は病原性の強い微生物の一方向的な侵襲によって起こるといった概念は過去のものとなり、今や、微生物の侵襲力と並んで、宿主の抵抗性と生来的に備わった感受性、さらには各種の環境要因もが同等の重要性をもつ場合の多いことが明らかとなっている。特に、歯周炎においては Host-parasite Interactions という言葉で表される多因子性が存在し、「歯周炎は Host-parasite Interactions の結果起こる」と言うことができる。しかし、それは歯周病原性細菌による侵襲力に対する宿主の生体防御機能が総合的には破綻し、歯周組織の破壊への道を進む疾患が歯周炎であるという意味でしかなく、いかなる病原因子によって、いずれの過程で、どのような防御機能の破綻（あるいは不備）によって、歯周炎の発症が惹起されるのかを説明するものではない。追究すべき未解決の問題は非常に多い。

文 献

- 1) Genco, R. J., and Mergenhagen, S. E. (eds.) : Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases. American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1982.
- 2) Brown, L. J., and Löe, H. : Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* 2 : 57-71, 1993.
- 3) 深井貴子, 範 新芳, 木村重信, 原田 泰, 山路昭, 米田該典, 林 秀枝, 栢 豪洋, 岡田 宏 : 六神丸の歯周病原性細菌に対する抗菌活性. *日歯保存誌*, 36 : 1209-1216, 1993.
- 4) Kimura, S., Toda, H., Shimabukuro, Y., Kitamura, M., Fujimoto, N., Miki, Y., and Okada, H. : Topical chemotherapy in human periodontitis using a new controlled-release insert containing ofloxacin. I. Microbiological observation. *J. Periodont. Res.* 26 : 33-41, 1991.
- 5) Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Goodson, J. M., and Lindhe, J. : New concepts of destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 11 : 21-32, 1984.
- 6) 木村重信, 清野 宏 : 第二章 歯周組織をとりまく環境 1. 唾液と消化管免疫, 石川 烈 編集 : 歯周病学, 永末書店, 京都, 52-58ページ, 1996.
- 7) Hamada, S., Holt, S. C., and McGhee, J. R. (eds.) : Periodontal Disease : Pathogens and Host Immune Responses. Quintessence Publishing, Tokyo, 1991.
- 8) Amano, A., Shizukuishi, S., Horie, H., Kimura, S., Morisaki, I., and Hamada, S. : Binding of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae to proline-rich glycoproteins in parotid saliva via a domain shared by major salivary components. *Infect. Immun.* 66 : 2072-2077, 1998.
- 9) Kontani, M., Ono, H., Shibata, H., Okamura, Y., Tanaka, T., Fujiwara, T., Kimura, S., and Hamada, S. : Cysteine protease of *Porphyromonas gingivalis* 381 enhances binding of fimbriae to cultured human fibroblasts and matrix proteins. *Infect. Immun.* 64 : 756-762, 1996.
- 10) Amano, A., Nakamura, T., Kimura, S., Morisaki, I., Nakagawa, I., Kawabata, S., and Hamada, S. : Molecular interactions of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae with host proteins: kinetic analyses based on surface plasmon resonance. *Infect. Immun.* 67 : 2399-2405, 1999.
- 11) Hamada, S., Fujiwara, T., Morishima, S., Takahashi, I., Nakagawa, I., Kimura, S., and Ogawa, T. : Molecular and immunological characterization of the fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol. Immunol.* 38 : 921-930, 1994.
- 12) Kontani, M., Kimura, S., Nakagawa, I., and Hamada, S. : Adherence of *Porphyromonas gingivalis* to matrix proteins via a fimbrial cryptic receptor exposed by its own arginine-specific protease. *Mol. Microbiol.* 24 : 1179-1187, 1997.
- 13) Cohen, D. W., and Morris, A. L. : Periodontal manifestation of cyclic neutropenia. *J. Periodont.* 32 : 159-168, 1961.
- 14) Clark, R. A., and Kimball, H. R. : Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. *J. Clin. Invest.* 50 : 2645-2652, 1971.
- 15) Clark, R. A., and Klebanoff, S. J. : Chronic granulomatous disease; studies of a family with impaired neutrophil chemotactic, metabolic and bactericidal function. *Am. J. Med.* 65 : 941-948, 1978.
- 16) Van Dyke, T. E., Horoszewicz, H. U., Cianciola, L. J., and Genco, R. J. : Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect. Immun.* 27 : 124-132, 1980.
- 17) Kimura, S., Yonemura, T., Hiraga, H., and Okada, H. : Flow cytometric evaluation of phagocytosis by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *Arch. Oral Biol.* 37 : 495-501, 1992.
- 18) Fives-Taylor, P. M., Mayer, D. H., Sreeivasan, P. K., and Mintz, K. P. : Invasion of cultured epithelial cells by periodontopathogens. In Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease. (Genco, R., Hamada, S., Lehner, T., McGhee, J., and Mergenhagen, S., eds.), ASM Press, Washington DC, 1994. p57-68.

- 19) 木村重信, 岡田 宏 : 歯周疾患の病因⑤ 歯周疾患の発症機序. *デンタルダイヤモンド*, 10 : 60-63, 1987.
- 20) Baker, P. J., Evans, R. T., and Roopennian, D. C. : Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* and induced alveolar bone loss in immunocompetent and severe combined immunodeficient mice. *Arch. Oral Biol.* 39 : 1035-1040, 1994.
- 21) Ebersole, J. L., Holt, S. C., Cappelli, D., and Kesavalu, L. : Significance of systemic antibody responses in the diagnostic and mechanistic aspects of progressing periodontitis. *In Periodontal Disease: Pathogens and Host Immune Responses.* (Hamada, S., Holt, S. C., and McGhee, J. R., eds.), Quintessence Publishing, Tokyo, 1991. p343-357.
- 22) Ogawa, T., Kusumoto, Y., Hamada, S., McGhee, J. R., and Kiyono, H. : Bacteroides gingivalis-specific serum IgG and IgA subclass antibodies in periodontal diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 82 : 318-25, 1990.
- 23) Kimura, S., Fujimoto, N., and Okada, H. : Impaired autologous mixed-lymphocyte reaction of peripheral blood lymphocytes in adult periodontitis. *Infect. Immun.* 59 : 4418-4424, 1991.
- 24) Fujihashi, K., Beagley, K. W., Kono, Y., Aicher, W. K., Yamamoto, M., DiFabio, S., Xu-Amano, J., McGhee, J. R., and Kiyono, H. : Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am. J. Pathol.* 142 : 1239-1250, 1993.