

4

特集 糖尿病と歯周病 Up to date

糖尿病と歯周病の
関連性を科学する岩下未咲¹⁾，西村英紀²⁾1)九州大学病院
2)九州大学 歯学研究院

2型糖尿病において、肥満誘導性の脂肪組織の炎症性変化はインスリン抵抗性の発症・増悪の基盤として考えられている。歯周病は歯周局所への歯周病原細菌の感染によって引き起こされ歯周組織の破壊を伴う慢性炎症性疾患である。2型糖尿病の歯周病患者では、体格指数（body mass index；BMI）25 kg/m²程度の場合、歯周病による炎症が生体レベルに波及すること、さらに歯周治療後にヘモグロビンA1c（HbA1c）が改善したことが示されている。このような局所の炎症の全身への波及には、脂肪組織に浸潤した免疫担当細胞群と脂肪細胞間のサイトカインネットワークが大きな影響をもたらしていることが示唆される。すなわち、歯周局所の炎症反応によって活性化された免疫担当細胞は血流を介し脂肪組織に浸潤し、全身に影響を及ぼす規模に炎症が増幅され、インスリン抵抗性の増悪に寄与していることが想定される。したがって歯周治療でHbA1cが改善する機序として炎症の軽減によるインスリン感受性の回復が考えられる。

はじめに

糖尿病の大多数を占める2型糖尿病の主病因、インスリン抵抗性は遺伝素因に肥満・運動不足・ストレスなどの環境因子および加齢が組み合わさって惹起されるが、なかでも肥満による脂肪組織の炎症性変化はインスリン抵抗性の基盤病態としてとらえられている。一方、歯周病による炎症が血中レベルでの炎症性サイトカインや高感度C反応性タンパク質（C-reactive protein；CRP）の上昇を引き起こすことが明らかとなり、歯周病は歯周局所にとどまらず全身性に影響を及ぼす炎症として考えられるよう

になった。

本稿では、糖尿病と歯周病がどのように関連づけられるのか、その分子機序について最近の知見を踏まえて概説する。

肥満による脂肪組織の炎症

脂肪細胞は種々の生理活性物質（アディポカイン）を産生・分泌し代謝制御に寄与しているが、肥満の脂肪組織では、脂肪細胞の肥大化に伴う酸化ストレスや小胞体ストレスの増大などによるアディポカイン産生調節の破綻が

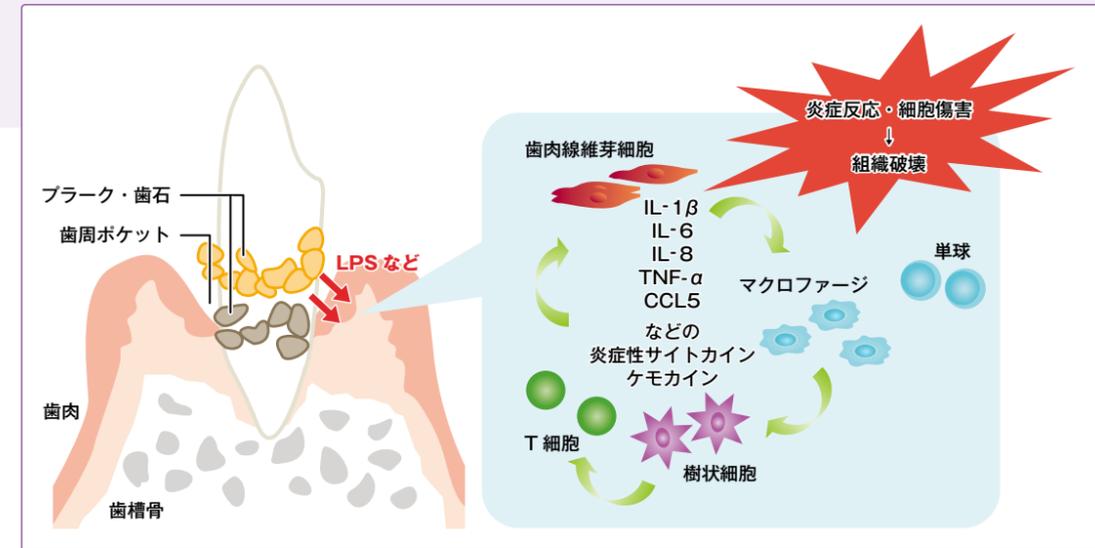


図1 歯周病による歯周組織の炎症

生じている^{1,2)}。肥大化脂肪細胞の周囲には、マクロファージやその他の免疫担当細胞が浸潤し、脂肪組織の炎症性変化がみられる³⁾。これらの浸潤細胞は主に骨髄に由来し、脂肪細胞から分泌される monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのケモカインによって脂肪組織に呼び寄せられると考えられている⁴⁾。肥満状態にある脂肪組織内には、M2型マクロファージに比べM1型マクロファージが多く存在する⁵⁾。また、脂肪細胞から分泌される遊離脂肪酸は toll-like receptor 4 (TLR4) の内在性リガンドであり、遊離脂肪酸がマクロファージを活性化させ、マクロファージからの tumor necrosis factor- α (TNF- α) 分泌増大によりさらに脂肪細胞-マクロファージ相互の炎症応答が亢進すると考えられている^{6,7)}。このように、肥満の脂肪組織中に浸潤しているマクロファージやその他の免疫担当細胞が脂肪細胞と相互作用することで TNF- α 、interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカイン分泌が増大し、血中レベルの上昇により全身のインスリン抵抗性が亢進することが示唆されている^{4,8)}。

歯周病による歯周組織の炎症

歯周病はグラム陰性桿菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) などの歯周病原細菌の感染によって惹起される慢性炎症性疾患である。口腔清掃不良により細菌性プラークが歯の周囲に蓄積すると、歯肉溝にバイオフィルムが形成され歯周病が発症、進行する。歯周病原細菌の主な病原因子である線毛、プロテアーゼ、内毒素が単球やマクロファージ、歯肉線維芽細胞などに働き、IL-1 β 、IL-6、IL-8、prostaglandin E2、TNF- α 、chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5)、matrix metalloproteinases (MMPs) などが複雑なサイトカインネットワークを介して炎症反応、細胞の傷害を誘導し、組織破壊が進行する(図1)。歯周組織の破壊によって歯肉溝は深くなり歯周ポケットを形成する。歯周病患者が28歯すべてに5～6 mmの歯周ポケットを有すると仮定した場合、表面積およそ72 cm²の炎症巣が生体内に慢性的に存在していることになる⁹⁾。