

歯周病の治療で NASH が治る？

飲酒しない人も発症する非アルコール性脂肪肝炎（NASH：Non-alcoholic steatohepatitis）患者が歯周病菌を保有する割合は健康な人の約4倍と高く、歯周病の治療で肝機能が大幅に改善することを日本の研究者らが世界の電子ジャーナルに報告しました（共同通信社 2月23日(木)）。NASHは現在でもなお明らかな治療法がない難病であるため注目を集めています。

NASHとは明らかな飲酒歴や免疫系疾患がないにもかかわらず肝臓への脂肪蓄積および炎症・線維化をきたす疾患であり、現在では脂肪蓄積のみ認められる予後良好な単純性脂肪肝と予後不良なNASHとをあわせて非アルコール性脂肪肝（NAFLD：non-alcoholic fatty liver disease）と総称されています。NASHは炎症・線維化を伴うことから、5～30%の割合で肝硬変へと移行し、さらに肝臓がんに進展する症例があることからその診断治療は非常に重要であります。

NASHは、その発症にメタボリックシンドロームが密接に関与していることが指摘されています。すなわち、肥満が原因で高インスリン血症が起こり、肝臓に中性脂肪が蓄積します。肝細胞の30%以上が脂肪細胞で占められたものを脂肪肝と呼びます。この脂肪肝の発生を1st Hit（First hit）といいます。そして、脂肪肝の約1割にNASHが発症します。この脂肪肝からNASHへの進展が大きな問題であり、また未解明の部分であります。現在、脂肪肝を基盤に、様々な原因でフリーラジカルや活性酸素の産生が増加して肝細胞に炎症や繊維化がひき起こされ、NASHに進展していくものと考えられています。この炎症や繊維化を2nd Hit（Second hit）といいます。また、近年、脂肪肝から線維化へと順番におこっていくものではなく、肝臓の脂肪化と炎症は同時多発的に起こるために単純性脂肪肝の時期を経ずにNASHにいたる機序も想定されています¹⁾。NASHの問題点は診断法が肝生検しかないことです。2009年の肝臓学会では、肥満・糖尿病・インスリン抵抗性・高齢などを伴いNAFLDが疑われる症例で、血小板数の低下や肝線維化マーカーの上昇など肝臓の線維化を疑わせる所見があれば肝生検を考慮することが推奨されました²⁾。しかし、肝生検までおこなってNASHと診断できても明らかな治療法がないこともNASHの問題点です。肥満の治療以外には抗酸化剤の投与や瀉血の有効性などが報告されていますが、個々の病態に応じた治療が推奨されています²⁾。

さて、歯周病はどれほど全身に影響をもたらすのでしょうか？

歯周病は、日本成人の約8割が罹患するありふれた疾患であります。その病因論は十分に確立されてはいません。歯周病は老化と生活習慣病をとまなう血管と歯肉機能の低下とともに歯周病関連細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)による血管炎の惹起と血液凝固の亢進が歯周病の本態と想定されています。歯周病は炎症が強くなると、細菌やバイオフィルム、炎症性サイトカインなどが容易に血中に流入し、全身に影響を及ぼすことが考えられており、実際、下肢の動脈硬化巣のなかに *P. gingivalis* が検出された報告もあります³⁾。歯周病がどれくらい全身に影響をおよぼすのかは定かではありませんが、糖尿病、

心臓血管病, 低体重児出産・早産, 呼吸器疾患, 骨粗霧症などが歯周病関連全身疾患と考えられています⁴⁾。また、近年、NASH も歯周病関連疾患である可能性が指摘され、動物実験で証明されています。肥満状態のマウスに歯周病菌を投与すると、3カ月後に肝臓が平均約1・5倍に肥大化し肝炎が悪化したそうです¹⁾。

今回の報告は、NASH患者102人の歯周病菌を調べたところ、保有率は52%で健康な人と比べて約3・9倍もの高率でした。この歯周病のあるNASH患者10人に歯石を除去したり抗生物質で歯茎の炎症を抑えたりして治療した結果、3カ月後には平均すると肝機能の数値がほぼ正常になったというものです。歯周病菌(主に *P. gingivalis*) がNASHの2nd Hitに関与している可能性があると考えられます。原因がまだ明らかではなく、また決め手となる治療法がないNASHの患者さんは糖尿病や動脈硬化などに罹患している可能性が高く、そういう面からも歯周病の治療をすることは是非すすめられるべきことと思われまます。

歯周病は歯周病菌(主に *P. gingivalis*) による慢性感染症ですが、典型的なバイオフィルム感染症なのでブラッシングによるバイオフィルム(いわゆる歯垢)の除去が大切です。また抗生剤の局所投与も重要ですが *P. gingivalis* の完全な除菌は難しいようです。そこで登場するのがヨーグルトなどのプロバイオティクスです。ヨーグルトによるインフルエンザの予防などが報道されていましたが、実際、ヨーグルトの摂取により口腔内の細菌叢が変化し、虫歯や歯周病の予防や口臭対策に有効であるという報告があります⁵⁾。現在のところ歯科領域におけるプロバイオティクスの使用は明確な科学的根拠に基づいて行われているわけではありませんが、この方面の研究は始まったばかりであり、今後、報告が集積されることでしょう。

平成24年3月12日

参考文献

- 1) 和田 考一郎ら：非アルコール性脂肪肝炎発症のリスクファクターとしての口腔細菌．臨床薬理. 2011；42：67 - 68．
- 2) 岡上 武ら：日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009：NASH の診断と治療．肝臓 2009；50：741 - 747．
- 3) 弘岡 秀明；人生の成功は歯で決まる—スウェーデン発最新歯科治療—．食生活誌 2008；19：107 - 115．
- 4) 村山 洋二；歯周病と全身疾患—歯周病の病態から—．日歯周誌 2003；45：325 - 348．
- 5) 前田 伸子；プロバイオティクスは口腔常在細菌叢を改善するか?．歯薬療法 2006； 25：61 - 68．

