総 説

歯周病と全身疾患

—歯周病の病態から—

村 山 洋 二^{*1}

西 村 英 紀^{*2} 岩 本 義 博^{*2} 高 柴 正 悟^{*2}

^{*1}サンスター株式会社, 岡山大学名誉教授

^{*2}岡山大学大学院医歯学総合研究科歯周病態学分野

Periodontitis and Systemic Disease

—On the Basis of Periodontitis Pathogenesis—

Yoji Murayama^{*1}

Fusanori Nishimura^{*2}, Yoshihiro Iwamoto^{*2} and Shogo Takashiba^{*2}

^{*1}Sunstar Inc, Okayama University Professor Emeritus

^{*2}Department of Periodontal Science, Patho-physiology, Biopathological Science,
Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

Scientific advances in periodontal disease are defining a new paradigm for dentistry and medicine. Strong evidence indicates that periodontitis enhances the risk of systemic disease.

Periodontal disease is infectious and caused predominantly by Gram-negative bacteria. While its etiology is bacterial, the pathogenesis of periodontal disease is mediated by the host response. Subgingival biofilm on the roots of teeth and molecular mediators are responsible for regulation of the inflammatory response in periodontitis associated with systemic disease, such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases, low infant birth weight, and respiratory disorders. Periodontal health is thus an essential part of health and well-being.

We discuss 1) periodontal disease pathogenesis, 2) the linkage between periodontitis and systemic disease, and 3) the significance of periodontal health care based on “lifestyle-related disease” that shortens of “quality-adjusted life years”. J Jpn Soc Periodontol, 45 : 325~348, 2003.

Key words : periodontitis, insulin resistance, metabolic syndrome, lifestyle-related disease, quality-adjusted life years

要旨 : 歯周病に関する科学的な発展は歯科および内科の医療に新しいパラダイムを提示しつつある。歯周炎が各種全身疾患のリスクを増強するということが明確になってきたからである。歯周病は顕著なグラム陰性菌によって引き起こされる細菌感染性の疾患であるが、その病態は局所の宿主反応によって規定されている。したがって、歯根面のバイオフィルムだけでなく歯周炎局所の炎症反応を修飾・調整している仲介分子が、糖尿病、心臓冠動脈疾患、低体重児出産、呼吸器疾患などの全身疾患症状のマイナス要因とみなされるのである。このように歯周病は健康と福祉の必須要因として認識されつつある。

本論文では、“健康寿命”を短縮している“生活習慣病”の観点に立って、1) 歯周病の病態・病因、2) 歯周炎と全身疾患の関わり、そして3) 歯周病の保健の意義を論ずる。

索引用語 : 歯周病, インスリン抵抗性, メタボリック症候群, 生活習慣病, 健康寿命

はじめに

最近、歯科医師の医療に果たす役割が変わりつつある。これまで、歯科医師といえば『歯の健康の管理に徹する』というイメージが強かった。最近は『全身の健康を診る』という捉え方がされるようになってきた。

この背景には、1950年代以降の歯周病の科学の発展とそれに伴う歯科医療概念の変遷がある(図1)。健康寿命の医療概念が歯科医療界にも普及してきたのは、歯周病の病態に関するここ10年の研究成果に依拠している。歯周病は細菌感染によって発病するが、それら細菌に対する生体の防御反応産物が病状を悪化させ、ひいては全身に対しても負の影響を及ぼすことがあるという考え方である。1990年前後から『歯周病と各種全身疾患』に関する疫学研究がみられ始めたが、病態研究が本格的に増えたのは1990年代中頃以降であった。そして、『歯周病と全身疾患』に関する歯科医学界に影響力のある国際シンポジウムが頻繁に開催されるようになった。Periodontal Diseases and Human Health (AAP in Chapel Hill, 1997)¹⁾, Periodontal—Systemic Connection (AAP & NIH in Bethesda, 2001)²⁾, The Coordination Meeting on Oral Health and Systemic Health (WHO in Geneva, 2002)³⁾, Molecular Determinants of Risk (ICPR in Chapel Hill, 2002), Periodontal Disease

(Gordon Research Conference in Ventura, 2003) などである。わが国でも第19回日本歯科医学会総会(東京, 2000)⁴⁾の国際シンポジウムで『全身の健康に寄与する歯科医療』がテーマとなり、厚生省の健康・体力づくり財団が立ち上げた『健康日本21』⁵⁾の生活習慣病のなかに歯周病が含まれたことやシンポジウム『“健康寿命”を延ばす歯周病医療』(学術会議: う蝕・歯周病学研連, 2002)⁶⁾が開かれたのでその気運が高まった。また、医学雑誌の特集『歯科と医科の接点』⁷⁾が出版されたり、糖尿病合併症学会(京都, 2003)のランチョンセミナーで『糖尿病と歯周病』が企画されたりして医学界へのアプローチもみられるようになった。

歯周病に関連する全身疾患として糖尿病、心臓血管病、低体重児出産・早産、呼吸器疾患、骨粗鬆症などが注目されるようになった。

本論は、生活習慣病と呼ばれる疾患とその病態から、今後の歯周病医療がどうあるべきかを考察する。

1. 健康

1) 健康寿命

日本は世界一の長寿国になった。これは、WHO(世界保健機関)が国別に比較して毎年発表する平均寿命の数値に基づいている。この数値は死亡率から計算されるので、寿命を全うす前の健康状態がどのようなであったかはわからない。そのようなことから、

歯周病医療概念		世 界	日 本	
症 状	1955	プラーク	国際歯槽膿漏学会開催 (1955)	歯槽膿漏学会設立 (1957)
	1965	特異的細菌	単一感染菌同定 (<i>Keyes & Jordan</i> 1965)	歯槽膿漏治療指針 (歯周病学会 1966)
病 因	1975	VPI 嫌気性菌同定法確立 (1972)		
	1980	宿主・細菌 相互作用	『宿主・細菌』シンポジウム (ASM: <i>Buffalo</i> 1981)	歯周病治療指針 (歯周病学会 1989)
宿 主 病 態	1990	分子生物学 的病態	『歯周病の分子マーカー』シンポジウム (SUNYaB: <i>Buffalo</i> 1993) 『歯周病と健康』シンポジウム (SUNSTAR: <i>Chapel Hill</i> 1997)	
	2000	健康寿命	『歯周病と全身疾患』シンポジウム (AAP & NIDCR: <i>Vethesda</i> 2001) 『口腔の健康と全身の健康』 (WHO: <i>Geneva</i> 2002) 『歯周病』(Gordon Conf: <i>Ventura</i> 2003)	歯科医学と健康の造創 (日歯医学会 2000) 健康日本 21 (厚生労働省 2000) 健康寿命と歯周病 (学術会議 2002) 歯周病セミナー (糖尿病合併症学会 2003)
健 康				

図1 歯周病学の歴史

WHO は 1999 年から『健康寿命』という見方でも寿命を評価するようになった。これは健康の立場からみた寿命であり、病気や他人の介助などがなく自立してどの年齢まで健康に暮らせるかを示すものである。日本は 2003 年の報告まで、この面でも 4 年連続トップの座を占めた。ちなみに 2000 年の平均寿命は 80.9 歳、健康寿命は 74.5 歳であった。〔平均寿命－健康寿命〕の差 6.4 年は、病院通いや入院・寝たきりの状態であったことを示している。しかし、この 6.4 年という数値はギリシャや英国などより大きい値を示している。したがって、日本の長寿も質的には必ずしも満足できる寿命であるとはいえない面がある。いずれにしても世界の人たちは、質の高い生活や生涯を求めるようになったと解釈することができる。

2) 生活習慣病

国民の健康への関心は日々高まりつつある。

私たちは永遠のテーマである健康のために日々努めている。昨今の介護保険に関する法律や 2002 年に成立した健康増進法などは、まさに当節の健康の課題を取り上げたものである。健康増進法のもと資料『健康日本 21』⁵⁾の基調は、「生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病などの発病を予防し、健康寿命を延伸する」となっている。つまり、生活習慣に関連して起こる疾患をこれからの健康対策として重視しようとする姿勢である。それに相当する生活習慣は喫煙、過度の飲酒、過食、栄養過多、睡眠不足、ストレスを受ける環境などである。そして、その影響を受ける致命的で悲惨な疾患はがん、脳卒中、虚血性心疾患などであり、結果として健康寿命を脅かすことになる。近年、生活習慣病から重大疾患に至るまでに介在する各種危険因子（基礎疾患群）が、それら重大疾患を誘発する機序が解明されるにしたがって、重視されるようになった。それら危険因子を構成する基礎疾患は高血圧症、糖尿病（耐糖能異常）、高脂血症、肥満などであると言われてきた。最近、この基礎疾患に歯周病を含む炎症（とりわけ慢性炎症）が含まれるようになってきた。

歯周病を放置すると、重大疾患成立に負の加担をするので、歯周病もこの危険因子（基礎疾患）の一つとして位置づける必要が生じた。

3) マルチプルリスクファクター症候群

心筋梗塞や脳梗塞を起こす前の病気は動脈硬化性疾患であるが、動脈硬化は急に起こるのではなくその状態を導く基礎疾患、生理状態、生活習慣など危険因子が絡み合って成立する。つまり、各種危険因子（基礎疾患）が相互に重積しあって、それぞれの疾患を発症・進行させるのである。具体的には、インスリン抵

図 2 早世、障害につながる危険因子

抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、高 LDL (low density lipoprotein) 血症、低 HDL (high density lipoprotein) 血症、高トリグリセリド (TG) 血症、肥満などである。1988 年に Reaven⁸⁾ は、このような危険因子（基礎疾患）の集積した状態に対して Syndrome X という病態概念を提唱した⁹⁾。それ以降、概念は同じであるが、集積する危険因子（基礎疾患）の組み合わせが少しずつ異なる呼称が唱えられた。“死の四重奏 (Deadly Quartet)”⁹⁾、インスリン抵抗性症候群¹⁰⁾、内臓脂肪症候群¹¹⁾、メタボリック（代謝性）症候群 (Metabolic Syndrome)¹²⁾ などである。国際的には、これらのうちメタボリック症候群の呼称が通用しているので、本誌でもその用語を用いることとした。

これらの危険因子（リスクファクター）あるいは基礎疾患を多く含む生活習慣をもっていると、マルチプルリスクファクター（危険因子重積）症候群すなわちメタボリック症候群を発症することになる。それらの症候群をつくりだす生活習慣が喫煙、運動不足、過食、睡眠不足、ストレスのある環境などであり、その結果において起こる危険な状態あるいは基礎疾患として『健康日本 21』⁵⁾では肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、そして歯周病を挙げている（図 2）。

歯周病がメタボリック症候群を構成する危険状態、基礎疾患、危険因子であることについて、世間ではあまり知られていない。ことによれば医療関係者にすら、歯周病の重要性が健康寿命の絡みにおいて正しく理解されていない嫌いがある。

4) インスリン抵抗性

インスリンは糖、脂質、タンパクの代謝調節の作用をするだけでなく、細胞増殖、細胞骨格制御、脂肪細胞の分化、転写調節、アポトーシスの制御などの多彩な生理活性を持っている。したがって、インスリン作用の異常は様々な疾患を呼び起こす。なかでも、インスリン抵抗性はインスリン受容体に関連した異常であることが多い。それによって、インスリン作用に対する感受性が低下し、耐糖能障害をもたらすのである。

図3 細胞内情報伝達系におけるインスリン作用

マルチプルリスクファクターとして重積する危険因子が個人個人で異なっているにもかかわらず、メタボリック症候群の背景に共通して存在するリスク要因はインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性を基盤として高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、歯周病などは相互に合併しやすくなるのである。しかし、歯周病が上述の基礎疾患や危険因子と関わっていることが、メタボリック症候群に関する専門学会で取り上げられたことがなく、歯周病だけは未だはっきりとした危険因子としての位置づけがない。すなわち、歯周病が基礎疾患のひとつとなることの研究、および、他の基礎疾患と関連づけて説明するだけの機序の研究が不足しているのである。

インスリンの標的臓器あるいは組織は脂肪細胞、骨格筋、および肝臓である。それらに対するインスリン作用は代謝作用を調節するPI-3キナーゼ (phosphatidylinositol-3 kinase) 系と、増殖作用を調節するMAPキナーゼ (microtubule associated protein-kinase) 系に大別される。インスリン抵抗性はPI-3キナーゼ系の障害によって起こるとされている。糖代謝に関するインスリンの働きは、脂肪細胞や骨格筋では、インスリン受容体へのインスリンの結合によって糖輸送担体 (glucose transporter 4: GLUT 4) の細胞質から細胞膜への移行をもたらし、血中から細胞内への糖の取り込みを促進することである。さらに、細胞内に取り込まれたインスリンはインスリン受容体基質-1 (insulin receptor substrate-1: IRS-1) およびIRS-2のリン酸化、それに引き続くPI-3キナーゼ (phosphatidylinositol-3 kinase) の活性化を起こしGLUT 4の転移を促し、細胞外のグルコースを細胞内にエネルギー源として取り込むように働きを有する(図3)。

また、門脈に分泌されたインスリンは肝臓に運ばれ

肝細胞上の受容体に結合して、糖新生抑制とグリコーゲン合成を促進するので健常では肝臓からの糖の放出が抑制される。肝糖が抑制されない場合には、肝臓および消化管のふたつの経路から糖が新生され、体内循環の血糖が高くなる。

5) インスリン抵抗性の発現

インスリン抵抗性が生まれる機序は体質、肥満、糖毒性、高インスリン血症、運動不足の科学から説明されている。

(1) 体質：何らかの遺伝素因がインスリン抵抗性が生ずる体質を決定する。インスリンシグナルに関わる異常 (インスリン受容体, IRS-1, PI-3キナーゼ, プロテインキナーゼCなど), グルコース利用に関わる遺伝子異常 (GLUT 1とGLUT 4, ヘキソキナーゼII, グリコーゲン合成酵素など), インスリン情報伝達あるいはグルコース利用に影響を与えるアディポサイトカイン (アディポネクチン, プラスミノゲン活性化阻害因子 [plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1], レプチン, 腫瘍壊死因子- α [tumor necrosis factor- α : TNF- α], 遊離脂肪酸 [free fatty acid: FFA], アンジオテンシノーゲンなど) の産生に関する遺伝子異常が挙げられる。また、インスリン作用に関わる遺伝子の変異や多型性とインスリン抵抗性との相関も検討されているが、未だ単一のものとしては同定されていない。

(2) 肥満および炎症：肥満は脂肪細胞が増加した状態である。肥満では脂肪組織だけでなく骨格筋や肝臓にもインスリン抵抗性を生ずる。脂肪細胞のサイズが増大し、増殖するとアディポサイトカインを合成・分泌する。このアディポサイトカインが主たるインスリン感受性に影響をもたらす生理活性物質である。なお最近では、肥満そのものが炎症であると考えられてい

る¹³⁾。

代表的アディポサイトカイン

i. TNF- α : TNF- α は単球, マクロファージ, 活性化T細胞, 好中球, 繊維芽細胞から産生されるサイトカインであり, 免疫抑制細胞増殖, 細胞障害, アポトーシス誘導, 発熱, 糖新生抑制などの作用を示す。1993年, 脂肪細胞自身がTNF- α を分泌することが発見された¹⁴⁾。インスリンの情報伝達系に作用してインスリン抵抗性を引き起こす。すなわち, IRS-1のセリン残基をリン酸化することで, インスリン受容体のチロシン酸化を阻害しインスリン作用を弱め, GLUT 4の発現を抑制する機序である(後述の図7参照)¹⁵⁻¹⁷⁾。TNF- α はその他に血管新生促進, 血管透過性亢進, マクロファージのスカベンジャー受容体(receptor for advanced glycation end-product: RAGE)発現の抑制, NF- κ B(nuclear factor-kappa B)活性化による平滑筋細胞増殖, サイトカイン産生亢進, リポタンパクリパーゼ(LPL)遺伝子の転写抑制など多彩な作用もある。これらの作用はインスリン抵抗性から動脈硬化を促進することの説明として使われる。

ii. 遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA): 食物として摂取した余剰エネルギーはグリコーゲンとして肝臓や筋肉に, トリグリセリド(TG: 中性脂肪)として脂肪細胞に貯蔵される。必要に応じてグリコーゲンを分解してグルコースを, そしてTGをグリセロールとFFAに分解して放出する。LDL中のTGはLPLによって分解される。生じた脂肪酸は脂肪細胞に速やかに取り込まれる。FFAのインスリン抵抗性との関わりは, 血中のFFA濃度が上昇すると組織内でのTGおよびその代謝産物が増加するので, IRS-1のセリンリン酸化の亢進およびPI-3キナーゼの活性が低下し, GLUT 4の細胞内移行に障害が起こると説明される¹⁸⁾。

iii. アディポネクチン: アディポネクチンは脂肪組織に特異的に発現する分泌タンパクとして, 1996年にMaedaら¹⁹⁾によってクローニングされた。このタンパクは肥満や動脈硬化の患者の血中では低濃度である。このことから, 動脈硬化を抑制する因子と考えられた²⁰⁾。すなわち, このものの産生異常はインスリン抵抗性を介して動脈硬化を進展すると位置づけられた²¹⁾。血管平滑筋細胞でみられる血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor: PDGF), ヘパリン結合性上皮増殖因子(heparin-binding epidermal growth factor: HB-EGF), 塩基性線維芽細胞増殖因子(basic-fibroblast growth factor: bFGF), 上皮増殖因子(epidermal growth factor: EGF)など成長因子の合成抑制作用, TNF- α によって血管内皮細胞で誘導されるVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1), E-セレクトリンなどの細胞接着因子の発現抑制作用²¹⁾, NF- κ B抑制による単球の内皮細胞接着抑制作用, マクロファージの泡沫化抑制作用などが知られている。さらに, アディポネクチンがNF- κ Bの発現を抑制することもインスリン抵抗性を改善する機序のひとつと考えられている²²⁾。また, 骨格筋, 肝臓での脂肪の β 酸化を亢進する作用も, 結果として血中のFFAを減少させるのでインスリン抵抗性を改善することになる²³⁾。

iv. レジスチン: レジスチンも脂肪細胞から分泌されるが,

アディポネクチンとは逆にインスリン感受性を低下するように働く。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体は, 特に脂肪細胞に発現が豊富なペロオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ : PPAR- γ)に結合することで作用し, 脂肪細胞を小型化してFFAやTNF- α 合成や分泌を抑制する²⁴⁾。レジスチンは, Steppanら²⁵⁾がチアゾリジン誘導体によって脂肪細胞での発現に変化のあったタンパクから探し当てたものである。

v. レプチン: レプチン遺伝子は遺伝性肥満マウスの異常をもたらす病因遺伝子としてZhangら²⁶⁾によって1994年に発見された。レプチンは視床下部の受容体に結合すると, 摂食刺激作用を持つペプチド γ の作用が抑制され摂食抑制作用が増強される²⁷⁾。その他に体脂肪量調節作用, 体温調節作用, 交感神経活性亢進, 血圧を高める中枢作用がある^{28,29)}。一方, レプチン受容体は臍帯静脈血管内皮細胞, 大動脈, 脂肪組織の血管, 皮膚の微小血管の内皮細胞および血小板に検出され, 血管新生誘導, 内皮細胞増殖, 酸化ストレス誘導などの作用を担う。また, 血小板上のレプチン受容体は血小板凝集促進に関わる。レプチンは肥満や脂肪の蓄積の度合いに比例して高くなる。しかし, 肥満者では視床下部でのレプチンの働きも低下(レプチン抵抗性)しているので, 脂肪細胞は脂肪酸を蓄積し, 肥満が解消されない。

vi. プラスミノゲン活性化阻害因子-1(plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1): インスリン抵抗性および高インスリン血症は血管壁における凝固線溶系に影響を及ぼす。PAI-1は脂肪細胞, 血管内皮細胞, 平滑筋細胞, 骨髄巨核球などで産生されるセリタンパク分解酵素阻害因子の一種であり, プラスミン産生を抑制する。

(3) 糖毒性: インスリンは健常者では常時分泌されているのに加えて, 食餌摂取などによって血糖が上昇すると追加的に分泌される。2型糖尿病の場合, 食餌摂取時でも分泌しないか, 遅れて分泌するので血中では高血糖状態を持続する。そのため, インスリン標的臓器である脂肪細胞, 骨格筋, 肝臓のいずれにおいてもインスリン抵抗性が出現する。また, 各臓器でのインスリン作用は減弱するし, インスリン分泌も障害される。このような血糖の上昇によってインスリン感受性やインスリン分泌能が低下する現象は糖毒性と表現され, 二次的なインスリン抵抗性の原因の一つである。

2型糖尿病患者における肝糖産生の増加は, そのほとんどが糖新生によるものである。この糖新生の増加は空腹時血糖の増加によるものとされている³⁰⁾。同患者は食事後すぐでもインスリンを介する糖取り込みが末梢組織で減少しているが^{31,32)}, 脂肪組織での減少率が数%であるに過ぎないのに, 骨格筋は極めて大きな取り込み減少率を示す^{33,34)}。このことから, インスリン抵抗性の責任臓器は分担が異なり, 空腹時は糖新生をする肝臓であり, 糖摂取時は糖取り込み能の減少す

る骨格筋であると考えられている。

(4) 高インスリン血症：インスリン抵抗性が存在すると、生体は血糖値のバランスを保つためにインスリンを過剰に分泌する。その結果高インスリン血症となり、持続的な高インスリン血症をもたらす、インスリン感受性を低下させる。インスリンはインスリン受容体に結合し、細胞内に取り込まれると細胞内での分解が起こるため、標的細胞表面のインスリン受容体数も結果として減少するので、インスリン感受性の低下となる。また、持続的にインスリンシグナルが活性化されると、IRS タンパクのセリンリン酸化や IRS タンパクの分解と発現の低下による細胞内伝達系の障害が起こる。

(5) 運動不足：運動は GLUT 4 を介してインスリン抵抗性に関わる。しかし、GLUT 4 の細胞膜表面への移行の機序はインスリン刺激に基づく細胞内情報伝達系の経路とは異なる³⁵⁾。脂肪細胞や骨格筋の糖を処理するために必要な GLUT 4、グリコーゲン合成酵素、ヘキソキナーゼなどの遺伝子の転写が、運動によって増加し、インスリン感受性は増強される。すなわち、運動がインスリン抵抗性を改善するという考え方では、インスリン非依存性のグルコースの取り込みを刺激する機構とインスリン感受性を高めるという二つの機構が考えられている。

6) メタボリック症候群発症の病理

1996 年の Howard ら³⁶⁾によるインスリン抵抗性と動脈硬化に関する米国内の大規模横断調査までは、両者の関連性ははっきりしていなかった。しかし、その後の疫学研究と両疾患とを繋ぐ分子生物学的研究の成果によって、インスリン抵抗性および高インスリン血症は糖尿病とは独立して冠動脈硬化の発症・進展に関わる症候であることが明確になった。

脳と心臓の動脈は終末血管であるため、血行障害や閉塞によって下流に壊死をきたす。つまり、脳梗塞や心筋梗塞を起すことになる。血管を構成する細胞は血管内層の内皮細胞と外層の血管平滑筋細胞である。内皮細胞は常にプロスタサイクリンを分泌して血液が凝固するのを防いでいるが、もともと細胞分裂には限界があるので、老化が起こったり不健康な環境があったりするとフィブリノネクチンを産生するようになる。これが内皮の損傷による動脈硬化の起点である。一方、インスリン抵抗性によるインスリン不足は脂肪合成亢進、TG 血症、LDL 血症を招き、LDL コレステロールの酸化によって、内皮細胞は血管細胞接着因子であるマトリックス遊走因子を産生するようになる。そのため遊走してきた単球は内皮細胞に接着し、内皮細胞層内に進入し、そして炎症性サイトカインを分泌

する。続いて平滑筋が増殖し線維合成を開始する。平滑筋細胞はコレステロールとリン脂質を中心とする脂質を取り込んで平滑筋内膜に脂肪沈着を起こす。すなわち、平滑筋内膜における単球のマクロファージへの分化あるいはマクロファージの泡沫化である。さらに、平滑筋細胞由来の泡沫細胞が加わり、内皮細胞間の離脱したところに血小板が付着し血栓が形成される。これを受けて、平滑筋中膜に由来する平滑筋細胞が活発になり、FGF によって線維芽細胞が増殖し、さらには V 型コラーゲン線維をつくり、線維性肥厚によって線維脂肪病変である粥腫を形成する。粥状硬化が肥大して血管腔を狭めると同時に内皮細胞に障害を与える刺激（喫煙など）、LDL コレステロールの増加、血小板凝集能亢進などによって血栓の形成が加速される。粥腫を覆う繊維層は薄く容易に破裂する性質をもっている。動脈硬化巣のマクロファージが細胞外マトリックスやコラゲナーゼを分泌することは、さらにこの脆弱性を高めている。

メタボリック症候群の代表である動脈硬化に至る機序については、主としてインスリン作用不足、脂質代謝異常、細胞内イオン動態の観点から図 4 に示したが、まとめるに際してとりわけ島本和明氏編集の著書³⁷⁾を参考にした。

インスリン抵抗性から動脈硬化にいたる機序

i. インスリンの作用不足：インスリンの作用不足には、絶対的・相対的インスリン分泌不全とインスリン抵抗性であるために起こるものがある。また、インスリン抵抗性の状態には、インスリン抵抗性そのものの病態以外に、代償性に発症する高インスリン血症の病態がある。これら糖代謝不全の重複した状態が糖尿病である。

インスリン作用不足は血管内皮機能に関連して動脈硬化の危険因子ともなる。肥満の高血糖患者ではインスリン抵抗性と内皮依存性血管拡張反応とが相関するという報告がある³⁸⁾。しかし、その他の研究報告では高血糖自体は直接インスリン抵抗性の発症を担うものではなく、内皮機能を低下させる因子であると考えられるようになった³⁹⁾。

内皮機能異常によって、血管が収縮あるいは肥大すると組織への血流量が減少し、骨格筋へのインスリン供給量も減少する。また、血管内皮細胞に機能異常がありインスリン輸送能が低下してもインスリン抵抗性の原因となる。そのようなことから、組織の糖取り込み速度が低下すると共に、血中からリンパ液中へのインスリンの移行速度も低下する⁴⁰⁾。したがって、内皮のインスリン輸送能低下はインスリン感受性増悪因子であると考えられるようになった。

インスリンは血管内皮細胞における一酸化窒素 (NO) 産生を増大させ、血管を拡張する働きがある。この NO 産生不足はインスリン作用不足による NO 産生酵素 (eNO) の不活化によって起こる⁴¹⁾。

図 4 メタボリック症候群の病態

略語・PAI-1: プラズミノゲン活性化阻害因子-1 ・IGF-1: インスリン様増殖因子-1

・LPL: リポプロテインリパーゼ ・TG: トリグリセリド (中性脂肪)

インスリンの作用不足から、血管内皮細胞上の LPL 活性の低下が起こると、血中 TG を上昇させ、HDL コレステロールを低下させる⁴²⁾。

PAI-1 は内皮細胞によって産生され血液凝固反応に関わるが、PAI-1 の増加は血管障害を助長しインスリンの血管作用を低下させる^{43,44)}。

ii. 脂質代謝異常: 脂質代謝異常も基本的にはインスリン抵抗性に基づく病変である。インスリン抵抗性によるインスリンの作用不足のため、脂肪細胞から放出された FFA の肝臓への供給の増加と、末梢組織に取り込まれなかったグルコースの肝臓での取り込みの増加とが相俟って、肝臓でのトリグリセリド合成が亢進し、高 LDL 血症および高 TG 血症となる。TG を多く含む LDL コレステロールは LPL によって分解・代謝されるが、インスリン抵抗性では末梢血管内皮細胞および脂肪細胞に存在する LPL の活性が低下しているため血中の TG が増加し、HDL コレステロールが減少する。また、相補的に LDL コレステロールが増加する^{42,45)}。

iii. 細胞内のイオン動態: インスリンは血管平滑筋などにおける細胞内イオン (特に Ca や Mg) を調節する作用を有している。これらのイオンは血管収縮性や血液凝固系に関与するので、細胞内イオン動態の変調は動脈硬化の要因である。したがって、インスリン抵抗性および高インスリン血症はこれら血管内イオン動態に異常をもたらす、動脈硬化を促進すると考えられている。また、血管平滑筋では、細胞内 Ca イオンの増加

が細胞の収縮性を刺激する^{46,47)}。

インスリン抵抗性によって出現した高インスリン血症が各種機序を介して、高血圧をもたらす。すなわち、インスリンの交感神経活性亢進、カテコールアミンやアンジオテンシン系に対する血管収縮作用の亢進、腎尿細管における Na 再吸収作用亢進、血管平滑筋組織の Na・Ca 蓄積、血管平滑筋増殖亢進などを介して血圧を上げる^{48,49)}。この血圧上昇は PAI-1 活性亢進に基づく血液凝固能の高まりと相俟って動脈硬化を促進する可能性が示されている^{43,50)}。

2. 歯科医療のパラダイムシフト

1) 歯科医療の目的

歯科医療は、伝統ある医科学をもとにする知識を体系化した技術として発展してきた。その技術は、歯科医療という目的意識を賦与することにおいては充分であったが、その医療を医学や諸科学に還元することにおいては充分ではなかった。そのため歯科医療は『歯の健康』だけを担うものであり、全身の健康には関わっていないような雰囲気が世間一般にでき上がってしまった。歯科医療は、『歯の痛みから救う』、『歯の

代替品をつくる』などのため歯科技術を高度化することを目的としてきた。このときの全身の健康との関わりは『歯は食物の消化にとって大切な器官だ』という程度のものであった。最近では心の充実面が強調され、『おいしく食べる』、『美しい笑顔』などQOLの概念が加味されたので、歯科医療概念は少し幅が広がった。

2) 歯周病医療の新パラダイム

歯の健康が健康寿命にとってどうして大切なのかは、『健康日本21』⁹⁾の冊子には『歯科疾患の発病、進行により欠損や障害が蓄積し、その結果として歯の喪失に繋がるため、食生活や社会生活等に支障をきたし、ひいては、全身の健康に影響を与えるものとされている』と記されている。しかし、これは上述の『歯の健康のため』および『QOLのため』の概念を説明したものであり、生活習慣病の概念が盛り込まれた医療概念以前のものである。最近の歯周病病態科学は、生活習慣病あるいはそれらを惹き起こす危険因子間で負の影響を及ぼしあっていることを細菌学的、免疫学的、分子生物学的、疫学的に説明できるようになってきている。したがって、これからの歯周病医療には『歯周病はメタボリック症候群の危険状態（基礎疾患）のひとつである』という概念が組み込まれなければならない。

『歯の喪失は生活に支障をきたす』からとか、『歯がなくなる』から健康によくないというのは、歯周病が早世や生命に関わる全身疾患障害の危険状態（基礎疾患）となることを一般国民や医療関係者に納得してもらうには今ひとつ迫力がない。『体の健康状態がどのように歯周病の病状を左右しているのか』、そして『口腔の慢性炎症や口腔のバイオフィルムがどう健康や全身疾患に負の影響を及ぼすか』が科学的根拠として説明される必要がある。その策は、歯周病学および歯科医療の科学を歯科医師が国民と医療従事者に情報として提供するように努め、そして、どのような医療として歯科医師が健康に貢献しようとするかを納得してもらうことである。

3) 生活習慣病としての歯周病

歯周病は細菌感染によって起こるが、その細菌に対する宿主細胞の反応産物がいろいろの臨床症状を導く。したがって、感染菌の違い、好中球による防御の仕組み、単球やリンパ球による免疫反応の強弱、結果として表現される臨床症状など、観点が変わると病態の説明も異なってくる。またその過程に、各種修飾因子が加わり病状は変化する。個人の力ではどうにもならない修飾要因が遺伝的要因であり、全身の疾患、喫煙習慣、悪い食習慣などの修飾因子が環境要因と呼ば

れている。一方、歯周病であること自体がほかの疾患に対して悪い環境要因となっている。このことこそ、歯周病が多因子疾患、メタボリック症候群、リスクファクター重積症候群そして生活習慣病と言われる所以である。

歯周病細菌、宿主細胞、各種リスクファクターそれぞれが生活習慣病の成り立ちにつながっている。基礎疾患としての歯周病から全身疾患を惹き起こす要因については、これまでは細菌が重視されてきた。歯周病細菌が有する内毒素（LPS）は歯周病原性を説明する代表的な原因因子とされてきた。最近では、とりわけ骨吸収や歯周組織の破壊機序との関わりにおいて、研究が飛躍的に進展した分野である。しかし、全身疾患との関わりでは、細菌に感染した宿主細胞から分泌される産物の方もこれからは注目する必要がある。宿主細胞から産生される炎症性サイトカイン、炎症伝達物質（メディエーター）類、組織破壊性酵素（matrix metalloprotease: MMP）のような生理活性物質によって全身疾患との繋がりが説明されている（後述の図6参照）。

3. 炎症の病理

生体に外傷や細菌感染などの侵襲が加わると、その部位では血管の拡張、それに続いて血管の透過性の亢進、血漿成分の滲出が起こる。次いで好中球を中心とする炎症細胞浸潤が起こり、さまざまな炎症伝達物質が産生される。その結果、発赤、腫脹、疼痛、発熱の主徴が急性炎症として顕れる。この状態から炎症が遷延すると、病変局所にマクロファージやリンパ球が浸潤し、肉芽腫の形成や線維化などが起こる。このような炎症の過程において、さまざまな炎症性サイトカインが産生され病変の進行に影響を及ぼす。ある場合は生体に有利な防御反応として働くが、ある場合にはサイトカインの過剰産生が全身のさまざまな所に特定の悪い影響をもたらす。

1) 炎症性サイトカイン

炎症病態は感染、外傷、アレルギー、自己免疫、移植片拒絶、虚血性疾患（動脈硬化）などを契機にもたらされるが、共通して認められる組織所見は白血球をはじめとする炎症性細胞の集積である。それら細胞が産生する炎症性サイトカインは多様であり、まずマクロファージによってIL-1、TNF- α などが産生される。IL-1、TNF- α 作用を受けて多彩な炎症性サイトカインは、局所において炎症の過程に浸潤してくる好中球、リンパ球から順次に産生される。この他にも、線維芽細胞、血管内皮細胞などの組織間質を構成する細

表 1 炎症性サイトカイン

IL-1	interleukin 1 (インターロイキン 1)
IL-6	interleukin 6 (インターロイキン 6)
IL-8	interleukin 8 (インターロイキン 8)
TNF- α	tumor necrosis factor- α (腫瘍壊死因子 α)
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子)
TGF- β	transforming growth factor β (形質転換増殖因子 β)
EGF	epidermal growth factor (上皮増殖因子)
bFGF	basic fibroblast growth factor (塩基性線維芽細胞増殖因子)
PDGF	platelet-derived growth factor (血小板由来増殖因子)
SDGF	smooth muscle growth factor (平滑筋由来増殖因子)
SCF	stem cell factor (肝細胞因子)
G-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
IFN- γ	interferon γ (インターフェロン γ)
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1 (単球走化性因子)
RANTES	regulated upon activation normal T expressed and selected (ランテス)

胞もサイトカインを産生する (表 1)。

炎症の病態

1. 炎症細胞浸潤

i. 好中球増加：細菌感染が起こると、骨髄から未熟な骨髓系細胞が動員されるに連れて、さらに末梢の血管から好中球が動員され、血中に好中球が増える。さらなる動員のために骨髄内では幹細胞因子 (stem cell factor: SCF), IL-1, IL-6 が、ついで GM-CSF (granulocyte・macrophage-colony stimulating factor) や IL-3 が作用して骨髓系細胞の増殖・分化が起こる。さらに GM-CSF や G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) が作用して好中球が増えていく。

ii. 接着分子発現：炎症性細胞浸潤が起こるためには、炎症細胞と血管内皮細胞上にそれぞれ対応する接着分子が発現される必要がある。これらの分子がレセプターとリガンドの関係ではまり合うと、細胞浸潤の過程がスタートする。血管内皮細胞上の ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), E-セレクチンなどの接着分子の発現は IL-1 β , TNF- α の作用によって増強される。

iii. ケモタキシス (chemotaxis)：浸潤してくる炎症細胞の種類を決定する重要因子は走化因子である。これらは菌体成分補体分解産物であるが、サイトカインの中にも強い走化活性を示すケモカインがある。好中球や T 細胞の浸潤には IL-8 が関与し、単球・マクロファージの浸潤には単球走化性因子-1 (monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1), ランテス (regulated upon activation normal T expressed and selected: RANTES) などのサイトカインが関与する。

iv. 炎症細胞の活性化：局所に浸潤してきたサイトカインは、さらに IL-1, TNF- α によって活性化される。これらの炎症性サイトカインは線維芽細胞や血管内皮細胞に由来するもの

もあるが (paracrine 機序)、慢性炎症では炎症細胞が自らが産生する (autocrine 機序)。この autocrine 機序は炎症が慢性化することを説明する機序の一つでもある。

2. 炎症反応

一般に炎症の慢性化は免疫反応の賦活化によって起こる。まず IL-1 が T 細胞を活性化することから始まる。ヘルパー T 細胞の Th 1 は IL-2, IFN- γ などを産生して細胞性免疫を賦活する。一方 Th 2 は IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 などを産生して抗体産生誘導に関わる。Th 1 からの IFN- γ はマクロファージ活性化因子として働き、Th 2 から産生される IL-4, IL-10, IL-13 などはマクロファージからの IL-1, TNF- α の生産を抑制する作用を示す。

炎症反応の病態は、原因、臨床症状の現れ、発症の時期などによって異なるが、次の反応が代表的である。

i. 発熱：IL-1, TNF α , IFN γ などは発熱を誘導するサイトカインであり、脳内の視床下部に存在する体温中枢に作用して、局所でのプロスタグランジン E₂ (prostaglandin E₂: PGE₂) 産生を介して発熱を誘導する。同時に副腎皮質からグルココルチコイド産生することによって炎症性サイトカインの産生を抑える作用も示す。この作用は非ステロイド系鎮痛消炎剤の一つとして PG 合成阻害に応用されている。

ii. 急性炎症蛋白の産生誘導：急性炎症では、C-反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP), 血清アミロイド A 成分、フィブリノーゲンなどの急性炎症性タンパクが誘導され、炎症の程度を推し測る指標として用いられる。これらは、炎症性サイトカイン IL-1, TNF- α , IL-6 の刺激によって肝細胞から誘導される。

iii. 敗血症性ショック：グラム陰性菌の感染によって起こる敗血症では、発熱と頻脈に続いて血圧低下が起こる。このようなときには、血中の IL-1, TNF- α , IL-8 などが上昇している。これらのサイトカインは血管内皮細胞や平滑筋細胞に作用してプロスタグランジン I₂ (PGI₂), 一酸化窒素 (NO) などを

産生し、血管透過性の亢進、血管拡張を起こす。この働きによって、血圧が低下する。

3. 炎症の修復:

炎症性サイトカインの働きを抑制する生理活性物質は炎症性疾患の療法では主役となる薬剤である。炎症時には炎症性サイトカインだけでなく、それらのインヒビターも産生される。例えば、IL-1の活性を阻害するのはIL-1レセプター・アンタゴニスト (IL-1ra) であるし、可溶性サイトカインレセプター (sIL-1R) も抗IL-1活性を持つインヒビターである。

炎症の修復過程には、病変局所での線維芽細胞の増殖、さらには組織の線維化が見られる。この線維化を促進するサイトカインはIL-1, TNF- α , FGF, EGF, PDGF, 形質転換増殖因子 (transforming growth factor β : TGF β) などであり、マクロファージや線維芽細胞から産生される。これらは、すべて創傷治癒に関わる重要なサイトカインである。

2) 炎症性サイトカイン以外のメタボリック症候群の危険因子

血中の炎症性サイトカインのレベルが高いのは身体のどこかに炎症巣を有していることを意味するが、この炎症によってインスリン抵抗性を誘発するだけでなくTG, 低HDLコレステロール, CRPの濃度にも関わっていることが分かってきた⁵¹⁻⁵³⁾。この例が示すように、炎症からメタボリック症候群発症に関わる因子は、炎症性細胞浸潤に伴って段階的に分泌されるサイトカインが主体であるが、それ以外にもサイトカインの作用に呼応して重要な働きをする活性因子が数多く知られている。とりわけ、研究報告の多いものは、CRP, ドーパミン, セロトニン, ノルエピネフリン, NO, アセチルコリンなどである。

(1) CRP: 健常者でも血中のIL-6とCRPのレベルの高い人は、年齢、性、肥満度、喫煙歴、糖尿病、心疾患、炎症のファクターとは無関係に、心疾患で死亡する割合が血中レベルのそうでない人に比べて2.6倍高くなるという報告がある⁵⁴⁾。このことをきっかけに、CRP, IL-6およびTNF- α は、内皮細胞機能不全との関係においては健康へのある部分マイナス要因であることがわかってきた。TNF- α およびIL-6は内皮細胞を傷害し、アポトーシスを引き起こし、血液凝固やフィブリン沈着の引き金となる⁵⁵⁾。また、血清CRPのレベルは内皮細胞機能不全の指標ともなるものであるが、CRP濃度が高い場合には内皮細胞のNO代謝を減退させるらしい⁵⁶⁾。実際に、糖尿病⁵⁷⁾、本態性高血圧症⁵⁸⁾、高脂血症⁵⁹⁾患者では、NOのレベルが低くなっている。

CRPは、各種炎症性サイトカインに反応して肝臓から分泌される。このものは外傷、炎症、感染によって増加し、その状態が治まると減少することから、炎

症状態をモニターする指標として利用されている。すなわち、炎症に際して脂肪組織からのIL-6の発現が増し^{60,61)}、血中に解離され⁶²⁾、そして肝臓に産生を促す⁶⁰⁾。生体での働きとしては、補体を活性化し、Fc受容体に結合し、各種病原体に対してオプソニンとなる。その結果、炎症性サイトカインの代謝に影響を及ぼす。また、好中球の受容体に結合して⁶³⁾、好中球走化能、スーパーオキシドイオンの産出、化学性誘起作用物質による脱顆粒を減退させる⁶⁴⁾。さらに、CRPは内皮細胞への好中球付着を防止して⁶⁵⁾、炎症時における好中球の補充・回復を抑える⁶⁶⁾。これらのことは、CRPが抗炎症の機能をも有することを意味する。

(2) 神経伝達物質: 食物摂取を調節する因子はレプチンだけでなく、ドーパミン、 γ アミノブチル酸、ノルアドレナリン、セロトニンのような神経伝達物質も知られている⁶⁷⁾。そもそも、血漿レプチンと脳脊髄液のドーパミン濃度との間には強い相関のあることが分かっており⁶⁸⁾、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンを介してレプチンは視床下部を刺激し、食欲抑制作用が起こると説明されている。

(3) NO: NOもレプチンのメディエーターとして食物摂取作用において役割を演じている⁶⁹⁾。*In vitro*の研究では、セロトニンは動脈内皮細胞のNO合成活性を高めるという報告がある⁷⁰⁾。つまり、脳に形成されたNOは、セロトニンによって誘発される摂食亢進作用に依拠すると考えられている⁷¹⁾。

感染や炎症に際して、血漿IL-6, TNF- α およびCRP濃度が増し、各種神経伝達物質の産生を介して摂食に影響する機構が考えられている。これを裏づけるための動物実験としては、細菌LPSを投与してレプチン遺伝子を発現させること、および、各種血清タンパクレベルを高めることを示した研究がある^{72,73)}。

(4) アセチルコリン: 動物にレプチンを作用させると、脳内にIL-1を認めるようになり、IL-1の作用が中枢神経系に及ぶことが示唆された⁷⁴⁾。IL-1 β とIL-6は胃腸運動を活発にする神経調整因子として働くが、神経伝達物質であるアセチルコリンの分泌を抑制する働きもする⁷⁵⁾。迷走神経を刺激するとTNFの合成は抑えられるが、迷走神経の神経伝達物質であるアセチルコリンは炎症性サイトカインであるTNF, IL-1, IL-6およびIL-8の分泌を弱める作用もある⁷⁶⁾。このように、レプチン、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどは、脳内でアセチルコリンの分泌を調整する働きを有することによって、炎症性サイトカインの合成・産生を左右すると考えられている。すなわち、アセチルコリンは脳内では抗炎症性分子として位置づけることができる。

要約すると次の通りである。マクロファージによって産生される NO は, TNF, IL-1, IL-6 などの作用に次いで, 炎症作用を示す。その一方, eNO は抗炎症作用を示す。レプチンは, IL-1 濃度を高めることによって, 炎症性に働く。反対に, 神経伝達物質(ドーパミン, セロトニン, ノルアドレナリンなど)はアセチルコリンの分泌を促して抗炎症性作用を示す。このような神経伝達物質とサイトカインとの関係を理解することは, 歯周病から全身疾患(メタボリック症候群)への病理・病態を考察する上において, 極めて重要なことである。例えば, LPS および TNF が視床下部においてノルエピネフリンの代謝やドーパミンやセロトニンの濃度を変えることを示した Cho ら⁷⁷⁾の研究は興味をもたれる。

4. 歯周病が関わる全身疾患

慢性炎症は関節リュウマチや歯周病の一部の病変が示す自己免疫疾患の病態に関わることや, さらに心疾患, 動脈硬化, アルツハイマー病, がん, 肺線維症など硬化性病変にとっても重要な要因であると考えられるようになった⁷⁸⁾。歯周病が関連する全身疾患として報告されているのは糖尿病, 心臓血管病, 低体重児出産・早産, 呼吸器疾患, 骨粗鬆症などである(図5)。

1) 糖尿病

糖尿病には, 主として, 膵臓の β 細胞が自己免疫反応によって破壊されインスリン分泌が枯渇するために発症する1型糖尿病(インスリン依存性糖尿病, IDDM)と, インスリン抵抗性とインスリン分泌不全が合併して発症する2型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病, NIDDM)がある。両病型病態は異なってい

ても, 歯周病はいずれの糖尿病からも負の影響を受ける。両型の糖尿病ともにそのコントロールがよくない場合には, 歯周病発症のリスクが高くなることは間違いない事実として多くの横断的・縦断的研究によって示され, 1999 年の J. Periodontol. の Position Paper⁷⁹⁾としてレビューされた。

1) 糖尿病から歯周病: 糖尿病患者は歯周病になり易いことの理由について, 1980 年代までは, 糖尿病患者に見られる好中球の機能不全によって説明されることが多かった。1990 年代後半からは, コラーゲンを含めてタンパク質が非酵素的に糖化反応を繰り返してつくられる最終産物(advanced glycation end product: AGE)によって機序が説明されるようになった⁸⁰⁾。歯周病巣は, LPS 刺激によってマクロファージ, 線維芽細胞, 骨芽細胞から産生される炎症性サイトカインや MMP など歯周組織破壊性酵素類, そして RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) を介した骨芽細胞や破骨細胞から産生されるサイトカインなどの生理活性物質の作用を受けて確立すると説明される⁸¹⁻⁸³⁾。そのような進行経過に, 糖尿病患者に見る高血糖状態が加わると, 歯周病の病状は重症化し, 特徴的な病態を呈する。タンパクや脂肪が糖化した AGE はマクロファージのスカベンジャー受容体(receptor for AGE: RAGE)に結合するので, 歯周病局所において上述の歯周組織破壊機構を修飾するのである⁸⁴⁾(図6)。この AGE は, 糖尿病患者の歯周組織で見つかっており, 歯肉溝液のレベルでも確かめられた⁸⁰⁾。また, AGE を結合した細胞はスーパーオキシドを産生して歯周組織破壊を増強する作用も示された。その他の機序として, 殊に歯根膜線維芽細胞は, 高血糖状態では細胞接着分子フィブロネクチン受容体

図5 歯周病と全身疾患との関連性

図 6 LPS および AGE による歯周病発症機序

略語 TLR: Toll like receptor, AGE: 糖タンパク最終産物, RAGE: AGE 受容体,
RANK: receptor activator of NF- κ B, RANKL: receptor activator of NF- κ B ligand

を産生して自らの細胞運動機能を減退させることが示唆されている⁸⁵⁾。また、最近、糖尿病患者の歯周組織では血管内皮細胞増殖因子の発現が亢進しているの、血管新生の点から歯周病になり易くなるとも報告された⁸⁶⁾。歯周病を伴う IDDM 患者では、膵臓の β 細胞に由来するグルタミン酸脱炭素酵素自己抗体 65 (glutamic acid decarboxylase autoantibody 65: GAD 65) が重症の歯周組織に検出されることから、歯周病の発症・進行が自己免疫疾患の観点から捉えられている^{87,88)}。

(2) 糖尿病のリスクファクターとしての歯周病: 歯周病から糖尿病症状への影響は、歯周病の炎症がインスリン抵抗性のリスクファクターとなることから、とりわけメタボリック症候群の関係において関心が高まっている。米国のピマインディアンは、35 歳以上の成人は糖尿病の発症率が 50% にも及び、糖尿病易感受性人種として知られている。この糖尿病患者の歯周病指数は糖尿病でないグループのそれに比較して 2.6 倍も高く⁸⁹⁾、この患者群に抗生物質による歯周病治療を施すと、血糖の程度を表わす指標である

図 7 TNF- α がインスリン抵抗性を誘発する構図⁹²⁾

HbA1C 値が約 1% も低下することが示された⁹⁰⁾。この説明として、Iwamoto ら⁹¹⁾は炎症を伴った歯周組織からはサイトカインが産生され、とりわけ TNF- α が血中で増加する機序を考えた。この TNF- α は脂肪細胞や骨格筋細胞においては、それら

細胞自らが産生する TNF- α 共に細胞のインスリン細胞情報伝達系の IRS-1 のセリン残基をリン酸化することによって、インスリン受容体のチロシン酸化を阻害する。そのため、GLUT 4 の移行機構が抑えられ、グルコースの細胞内への取り込みができなくなる。この TNF- α 作用はインスリン抵抗性をもたらす機序のひとつである (図 7)⁹²⁾。

脂肪組織に存在する脂肪細胞、骨格筋細胞および肝臓から産生される炎症性サイトカイン、脂肪酸、レプチン、レジスチン、アディポネクチン、PAI-1、ヘパリン結合性上皮増殖因子 (heparin-binding epidermal growth factor: HB-EGF)、CRP、性ホルモンなどのアディポサイトカインと称される多彩な生理活性物質はインスリン抵抗性をもたらす危険因子である。また、これら因子のあるものは炎症に伴って歯周組織からも産生されるので、さらなるインスリン抵抗性を誘うだけでなく他の組織・臓器に対しても負の影響を及ぼし各種合併症を修飾する。この合併症への作用機序の研究は、これからの歯科学においては重要な研究課題である。

Iacopino⁹³⁾ は、LDL コレステロールや TG など血中脂質が動脈硬化や糖尿病への危険状態をもたらすだけでなく歯周病に負の影響を及ぼすという考え方を示した。高脂血症では、脂肪細胞をはじめ各種細胞の細胞膜の物理的・化学的变化を招くので、血中に LDL コレステロール、TG、多価不飽和遊離脂肪酸などを解離することになる。脂肪組織だけでなく歯周組織を含めた各種細胞の変化は細胞機能や細胞のホメオスタシスに関係しており、糖尿病およびその合併症への障害になると考えた。実際に、Katz ら⁹⁴⁾ はコホート研究によって、歯周炎が存在すると総コレステロール値および LDL コレステロール値も高くなるという関係を示した。

Saito ら⁹⁵⁾ は日本人を被験者として、肥満が歯周病発症の危険因子であることをはじめ報告した。この肥満と歯周病の関係は、米国の若い年齢層 (18-34 歳) でも強い相関として報告された⁹⁶⁾。脂肪細胞は TG として過剰のカロリー (脂肪酸) を細胞膜に貯える機能を有しているが、これは細胞膜のリン脂質を介してのハウスキーピング的な機能である。この機能は、すべての細胞が少なからず備えているので、もし非脂肪細胞に栄養過多の状態が生ずるといろいろの疾患の発症に繋がる。膵臓 β 細胞の場合は 2 型糖尿病、心筋細胞の場合は心筋症、そして骨格筋細胞の場合はインスリン抵抗性となる⁹⁷⁾。しかし、歯周病に関して、どうしてそのような相関が生ずるかの機序は未だ明確ではない。

2) 心臓血管疾患

心内膜炎は心臓弁膜、特に僧帽弁と大動脈弁に炎症を起こす疾患であり、以前から口腔細菌の病巣感染の中心的疾患として研究されてきた。心臓弁に菌血症を経て定着し易い口腔細菌は *Streptococcus mutans*⁹⁸⁾, *Streptococcus sanguis*⁹⁹⁾, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Hemophilus aphrophilus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*¹⁰⁰⁾ などである。しかし、その関係を局在する菌がどのような作用によって疾患をもたらすか直接説明する研究は見当たらない。歯周病は、最近では、むしろ冠動脈の疾患である虚血性心疾患 (狭心症、心筋梗塞) との関わりにおいて注目されている。心臓血管疾患のうちでも特に心臓冠状動脈疾患、心臓発作、末梢動脈疾患などの原因となる粥腫血栓症 (アテローム血栓症) が重視される。粥状プラーク (動脈硬化性プラーク: 動脈内膜への脂肪沈着および内皮細胞の肥厚によって形成されるプラーク) は炎症性損傷に相当し、プラーク内の炎症は線維性被覆を薄くし、プラークを破裂させ、血栓の形成に至る。

歯周病と冠動脈硬化との相関を調べた疫学研究は、長期に亘る縦断的コホート研究が多く、信頼性が高い。1993 年の DeStefano¹⁰¹⁾ の研究では 14 年間に 9,760 人について調査した。さらに、ノースカロライナ大の Beck らのグループの研究^{102,103)} もあり、歯周病を発症していると冠動脈疾患に罹患するリスクが高くなることを総説として各界に紹介した。最近では Persson ら¹⁰⁴⁾, Lagervall ら¹⁰⁵⁾, Joshipura ら¹⁰⁶⁾, Desvarieux ら¹⁰⁷⁾ によって、歯周病と虚血性心疾患あるいは頸動脈石灰化の程度との関係が報告されている。

一方、Lowe¹⁰⁸⁾ は冠動脈の炎症を呼び起こす病原体を特定しようとする研究を総見して、*Chlamydiae pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus などあげた。さらに、手術検体の冠動脈から細菌を特定しようとする研究でも、*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* が見つかった¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾。細菌性産物としては *S. sanguis* が産生する血小板凝固性タンパク¹¹²⁾ や *P. gingivalis* のトリプシン様プロテアーゼ (gingipain)^{113,114)} などは、血小板凝集作用やその他の血液凝固系機構を通して心筋動脈に直接血栓を形成するタンパクとして研究された。アルギニン gingipain (Rgp) とリジン gingipain (Kgp) が虚血性心疾患や低体重児出産の毒性因子として同定され、その病原性は宿主タンパクの分解、血液凝固、血管透過性亢進、白血球機能不全、宿主細

胞死によって説明されているが、最近それらのインヒビターが合成された¹¹⁵⁾。

血管障害の危険因子は機械的ストレス、喫煙、高コレステロール血症、高ホモシステイン血症、および歯周病細菌の感染に由来する産物などである。またCRP、血清アミロイドA (SAA) 成分、フィブリノーゲン、血漿粘度、赤血球沈降率、白血球数、低血清アルブミンなどは炎症のマーカーとして用いられているが、内皮細胞機能不全、血栓形成、あるいは全身に炎症をもたらすリスクそのものであるとも考えられている¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾。

3) 呼吸器疾患

Scannapieco¹²⁰⁾ は、肺炎患者の呼吸器官にプラーク細菌が定着していることを初めて報告した。その後、同グループは肺炎患者から多くの口腔細菌 *P. gingivalis*, *Bacteroides gracilis*, *B. oralis*, *B. buccae*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *F. necrophorum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus*, *Clostridia*, および *Actinomyces* を検出し、これらは誤嚥性肺炎の起因菌であると考えた。Terpenning¹²¹⁾ は、感染と呼吸器疾患との関係を、神経性疾患、嚥下、呼吸などから捉えた誤嚥、感染に対する呼吸器官の防御、病原性口腔細菌、誤嚥の危険因子などの観点から詳細な総説とした。

肺は嚥下、咳、呼吸など体の生理的な反応の調和によって護られている。神経学的不調和の状態が疾患の機序に関わるので、脳卒中やパーキンソン病などの病態がそのことを説明してくれるかも知れない。しかし神経学的な障害がなくても、高齢者は自らの唾液や消化管内容物を常時慢性的に吸引したり誤嚥したりすることも多く、しかも咳反射や組織の防御機構そのものが衰えているので、細菌感染を受け易い状態となる。しかし、口腔細菌の肺炎誘発機序の研究は充分ではない。

Yamaya ら¹²²⁾ は、脳卒中の既往のある人や老人は肺炎で死亡する率が高いことから、その関係を調べる研究を行った。大脳基底核は穿通枝領域でもともと脳梗塞をおこしやすい部位であるが、大脳基底核に傷害があるとこの部位の黒質線状体から産生されるドーパミンが少なくなる。その結果、迷走神経知覚枝から咽頭や器官に放出されるサブスタンス P が減少するようになる。サブスタンス P は嚥下反射と咳反射の原動力となる物質であるため、これらの反射が弱まってしまう。実際に、老人性肺炎患者では嚥下反射と咳反射が低下しているので、そのため不顕性誤嚥および肺炎が起り易いと説明される。また、それらの反射に

拮抗する薬剤（カプサイシン、アンギオテンシン転換酵素阻害薬）は治療効果のあることが示されている。

4) 低体重児出産・早産

低体重児は妊娠 37 週以前に出生する新生児を指している。低体重児出産および早産に対していろいろの予防対策が講じられてきたが、その発症率は過去 20 年来減少していなかった。この状況から産科領域では、これまでの発症予防対策だけではなく、別の角度から発症原因を検討する必要があると考えるようになった。Offenbacher ら¹²³⁾ は、歯周病細菌が子宮にも感染を波及させ、それが早産の原因になることを動物実験で示した。この研究結果は、その後のコホート研究によっても確かめられた¹²⁴⁾。すなわち、中等度以上に進行した歯周病をもつ母親は、そうでない母親より低体重児を出産するリスクが 7 倍以上高いというものであった。このような研究報告があって、これまで低体重児出産の原因としてもっぱら尿路あるいは呼吸器官の顕性感染にばかりが着眼されてきたが、歯周病のような不顕性感染も注目されるようになった。

その根拠は次のようなことに求められる¹²⁵⁾：① 出産の際の絨毛羊膜炎が多い；② 出産後の顕性感染が多い；③ 早産では生殖器官の感染あるいは羊膜の早期破損がある；④ 早産患者の羊膜水あるいは羊膜は培養すると菌陽性である；⑤ 検出菌の動物実験で早産を導く；⑥ 抗生物質は早産発症率を下げる。

不顕性感染は、妊娠の際、細菌自身あるいはその LPS が性器から上向性にあるいは非生殖器官から血流を介して子宮腔へ入ると説明されている。腎盂腎炎の場合、菌血症を起こして子宮内感染をきたしたり、LPS を子宮腔に蔓延させたりする。歯周病からの感染も同じ機序が考えられ、その生化学的な反応は次のようにまとめられる¹²⁵⁻¹²⁷⁾：① PGE₂ が分娩に先立って存在する；② 性器に存在する嫌気性細菌のフォスホリパーゼ A₂ 活性を高め PGE 合成量を増す；③ 炎症性サイトカインが生殖器の PGE や MMP の産生を刺激する；④ 羊水中の PGE₂ その他サイトカインの濃度が高い；⑤ IL-1 が子宮筋の収縮を刺激する；⑥ LPS が子宮筋の収縮を刺激する；⑦ 感染に基づくアドレナリン性コーチゾンの増加が PGE₂ を高める。

5) 骨粗鬆症

骨粗鬆症は、骨組織の組成は正常でも単位体積当たりの海綿骨骨量が減少している状態をいう。その危険因子は加齢、エストロゲン不足が主である。高齢者は低骨量と骨の微細構造が劣化をする特徴があるので、骨の虚弱性を増し、骨折を起こしやすくなる。そのようなことから、一般に骨粗鬆症といえ、老年性骨粗

鬆症あるいは閉経後骨粗鬆症といわれる¹²⁸⁾。

歯槽骨も海綿骨を一部含むので、全身の骨粗鬆症の症状のひとつが歯周病症状として現れるのはありうることである。したがって、骨粗鬆症と歯周病の関係については以前から研究対象ではあった。1990年代になって、骨粗鬆症の指標はアタッチメントロスや歯槽骨吸収の程度と相関するという見方がされるようになった¹²⁹⁻¹³¹⁾。正常状態ではエストロゲンがIL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂の産生を抑えられているが、骨粗鬆症になると歯周病巣由来の炎症性サイトカインの作用を抑えることができないので、破骨細胞による骨吸収がより進行すると考えられる。しかし、歯周病が骨粗鬆症の主な症状として現れるとか、骨粗鬆症の症状を増悪するといった関係を裏付ける報告は未だ見ることができない。

この背景があって、各種薬剤の歯科臨床応用も試みられている。骨粗鬆症の一般医用としては、カルシウムとマグネシウムを摂取させるのが基本である。また、ビタミンD₃はカルシウムの吸収を促進することで、ビタミンKは骨の成分の合成を助けることで有効である¹³²⁾。さらに、閉経後の急速な骨塩量の低下には女性ホルモンや破骨細胞の機能を抑制するビスフォスフォネートが用いられる¹³³⁾。

5. 著者らの研究から、再び糖尿病および虚血性心疾患

1) 2型糖尿病

歯周炎病巣に棲息する細菌の主体は嫌気性菌であり、それらのLPSは単球から炎症性サイトカインの産生を誘導するので、慢性歯周炎の存在下では一過性の菌血症やLPS血症が頻発し、それらに対する血中

濃度も上昇する。炎症性サイトカインのなかでもTNF- α に関しては、癌患者や急性炎症を伴う場合に血中濃度が上昇すること¹³⁴⁾、肥満糖尿病患者の内臓脂肪組織中の脂肪細胞から産生されること¹³⁵⁾などが知られている。一般にTNF- α 炎症時に血中濃度が増加し、炎症反応を増大させる作用を有しているが、それは骨格筋細胞や脂肪細胞ではその受容体を介して、血中の糖の取り込みを阻害することによるインスリン抵抗性が生ずる結果であると考えられている¹³⁶⁾。すなわち、炎症や肥満はインスリン抵抗性を介してNIDDMを発症するのである。事実、TNF- α TNF- α 受容体を欠損させたマウスでは、高脂肪食を与え肥満になってもインスリン抵抗性が惹起されない¹³⁶⁾。

著者らは、歯周病治療をすると炎症性サイトカイン(とくにTNF- α)の産生が抑えられることから、インスリン抵抗性が改善されるという作業仮説を設け研究を行っている^{91,137)}。歯周炎を発症した2型糖尿病患者に対しケーリングと歯周局所への抗菌物質投与を併用し歯周病細菌を抑えると、血中TNF- α が有意に低下し、それに伴って血中インスリン濃度が低下するにもかかわらず血糖コントロールが改善することを示した⁹¹⁾。すなわち、より少ないインスリン量で血糖をコントロールすることが可能になるのでインスリン抵抗性を改善するのである(図8)。このことは、慢性歯周病巣そのものを放置することで、インスリン抵抗性を介する2型糖尿病の病態に悪影響を及ぼすことを意味する。言い換えれば、このような患者の歯周炎を治療することはインスリン抵抗性の改善に有用であると考えることができる。

しかし、歯周炎を治療することによって低下する

図8 歯周病治療が糖尿病の血糖コントロールを改善する機序

図9 著者らの研究から想定されるメタボリック症候群発症の機序

TNF- α 濃度は微量である⁹¹⁾。この程度の低下がインスリン抵抗性に効を奏すかどうかは今後の研究に待たなければならない。しかしこのような患者では、血中のCRP値も同時に上昇しており¹³⁸⁻¹⁴²⁾、歯周病治療をすることによってその値が低下する¹⁴³⁾ことから新たな解釈をすることができる。歯周炎状態で産生される炎症性サイトカイン、特にIL-6が肝臓に働きかけてCRPの産生を誘導したと考えることができる。ちなみにKiecolt-Glasor¹⁴⁴⁾は、慢性的なストレス（歯周病、骨粗鬆症、関節炎、2型糖尿病、がん、虚弱、機能低下など）の多い人を6年間に亘って調べ、そのストレス程度に応じてIL-6の産生が増えることを最近報告した。肝臓は毒素を中和する臓器であり、かつ血流が集中する臓器でもある。したがって、歯周病細菌由来のLPSやその他の病原性活性物質も肝臓において濃縮されると考えることができる。

2) 虚血性心疾患

糖尿病患者は心筋梗塞や脳梗塞を高頻度に発症する。この前駆段階と考えられる疾患が動脈硬化症である。近年、動脈硬化症の発症あるいは進展にも不顕性感染・炎症が関与すると考えられるようになった。

実際、肥満を危険因子とする一連の生活習慣病の集合体であるメタボリック症候群患者の多くは炎症マーカーであるCRPの値が、従来正常域とされていた範囲の中でも高めの値を示す¹⁴⁵⁾。さらに、この値が高くなるにつれ虚血性心疾患の起こる危険性が高くなる¹⁴⁶⁾。脂肪細胞が産生する一連の生理活性物質であるアディポサイトカイン、特にIL-6の血中濃度が高い場合は、肝細胞を刺激し肝臓からのCRP産生を促すと考えられる。さらに、TNF- α 血中濃度上昇もこれを加担する。これらはいずれも血管内の炎症反応を

増幅し、肝臓から放出されるHDLコレステロールを低下させ、LDLコレステロールを上昇させることで異常脂質血症を生み出し、さらに血液凝固系を亢進させることで血栓を形成し易くしていると考え（図9）¹³⁷⁾。

著者らは日本人の非肥満2型糖尿病患者では血中CRP濃度と*P. gingivalis*に対する抗体価が、動脈硬化の一般的危険因子と考えられている高LDLコレステロール血症や高中性脂肪血症、あるいは高血糖の程度のいずれよりも強く相関することを報告した¹⁴²⁾。さらに、*P. gingivalis*抗体価の高い非肥満NIDDM患者ほど頸動脈の肥厚の程度が有意に増していることも見出した¹⁴⁷⁾。すなわち、*P. gingivalis*に感染すればするほどCRP値が上昇し、頸動脈肥厚の度合いが増すことになる。これらのことは、重症の歯周炎が存在すると虚血性心疾患を進行させることを示唆するものである。

6. 歯周病のオーダーメイド医療

慢性化した歯周炎病巣局所には、生体の他臓器に類をみないほど多量の嫌気性菌を主体とした細菌が棲息している。ヒトが、28歯すべてに5-6mmの深さの歯周ポケットを有すると仮定した場合、生体が細菌塊（バイオフィルム）と接する表面積はおよそ72cm²に及ぶと見積もられている¹⁴⁸⁾。この状況下では、生体組織は病的上皮を介してバイオフィルムに接することになる。また、恒常的に一過性の菌血症を起こしていることになる。したがって歯周炎を放置することは、生体を慢性的な不顕性感染・炎症状態を維持することになる。

全身への負の影響を抑えるための治療の基本は局所から歯周病原菌を減らし、炎症巣を小さくすることである。したがって、局所を清潔にするために歯周ポケットを各種機械的清掃用具によって処置することは理にかなっているし効もある。しかし不顕性感染・炎症状態にある歯周組織を刺激すると、歯周病細菌による菌血症を起こしたり、炎症性サイトカインや炎症伝達物質の作用を活発にしたりすることになるので、どんな歯周病患者でも清掃・スケーリング、外科的処置などの臨床症状を改善するだけの平均的な歯周病治療で対応できる訳ではない。全身疾患それぞれの病態に応じてオーダーメイド治療対策が必要となる。

(1) 糖尿病を有する者：インスリン抵抗性を増すような処置は避けなければならない。すなわち、ポケットの歯周病細菌の量を抗生物質や消毒薬などを用いて極力減少させ、さらに炎症性サイトカインや炎症伝達物質の産生を抗炎症薬によって抑える処置からスタートする配慮がいる。しかも、それらは局所適応の抗菌剤や抗炎症薬であることが望まれる。その後、歯周病巣に対する観血的処置を加えることになる。一連のこのような歯周病治療は糖尿病症状の改善を支援することになる。

(2) 心臓病・脳卒中の危険のある者：血栓形成に関わる口腔細菌やその生理活性物質が血中に入らないように、日常の口腔清掃指導は怠ることはできない。また、歯周病巣を残したままでは菌血症の問題があるので、極力出血させないような早急な処置が望まれる。すなわち、抗菌・消炎の出血しない状態にする処置を施した後に、観血処置に移るようにしなければならない。また、血小板凝固性タンパクを有する歯周病細菌を減らすことは大切なので、特定の歯周病菌をターゲットにする抗生物質治療も大切な選択肢である。

(3) 妊娠中の者：妊娠中は歯肉溝に女性性ホルモンのエストラジオールやプロゲステロンが増える。*P. gingivalis* や *P. intermedia* はこれらホルモンを分解して自らの栄養源であるビタミンKを作ることができるので、これらの菌が歯肉溝で増殖し、生息するようになる。一方では、歯肉線維芽細胞の細胞膜に局在するリン脂質にこれらホルモンが作用してアラキドン酸が合成される経路あるいはPGEが産生される経路が活発になると歯肉肥大が起こる。このような妊娠時の生理を勘案して、低体重児出産に繋がる炎症性サイトカインや炎症伝達物質の産生、とりわけ歯周局所でのPGE₂の産生を抑える治療法を確立しなければならない。

(4) 高齢者：虚血性心疾患や脳梗塞を患う以前か

ら、あるいは、健康体であっても65歳になる前から誤嚥性肺炎を起こすリスクを少なくするために、口腔の自己管理と口腔清掃の習慣を確立しておく必要がある。

なお、この新しい概念に相当する歯周病治療を実施するためには、それぞれの疾患の危険因子となる物質の消長を追跡することができる臨床検査法を創出し、一般歯科界に普及させる必要がある。

おわりに

最近、歯周病は複数の遺伝要因あるいは環境要因が重なって発症する多因子疾患のひとつとして捉えられるようになったので、その背景と病態を総括した。

メタボリック症候群（マルチプルリスクファクター重積症候群、生活習慣病疾患群）は、個々の疾患の程度は軽度であっても危険因子が重積することで、最終的に虚血性心疾患や脳卒中で命を落とすようになる。したがって、歯周病を含む生活習慣病の危険因子や危険な状態を無くすよう努めることは、健康寿命を延伸するために不可欠な医療対策である。

このような考えに基づく新しい歯科学を日常の歯科医療体系に組み入れ、歯科医師が健康を支える専門医であるという雰囲気や世に醸し出すことを願いたい。

学会発表：第18回日本糖尿病合併症学会（平成15年10月11日）

文 献

- 1) Proceedings of the Sunstar-Chapell Hill Symposium'97 on Periodontal Diseases and Human Health : New Directions in Periodontal Medicine. Ann Periodontol, 3(1) : 1998.
- 2) Proceedings of the Periodontal-Systemic Connection : A State-of-the-Science Symposium. Ann Periodontol, 6(1) : 2001.
- 3) Coordination Meeting on Oral Health and Systemic Health. J Periodontol, 74(7) : 2003.
- 4) 歯科医学と健康の創造：全身の健康に寄与する歯科医療. 日歯医師会, 52(11) : 2000.
- 5) 健康日本21. 健康・体力づくり事業財団, 2000.
- 6) “健康寿命”を延ばす歯周病医療 (1, 2, 3). 22(3, 4, 5) : 36-62, 180-199, 188-203, 2003.
- 7) 歯科と医科の接点. The BONE, 17(4) : 2003.
- 8) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12) : 1595-1607, 1988.
- 9) Kaplan NM : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglycer-

- idemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149(7) : 1514-1520, 1989.
- 10) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14(3) : 173-194, 1991.
 - 11) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36(1) : 54-59, 1987.
 - 12) Grundy SM : National Cholesterol Education Program (NCEP) -The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III : Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Circulation*, 93(10) : 1809-1817, 1996.
 - 13) Das UN : Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*, 17 : 953-966, 2001.
 - 14) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM : Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091) : 87-91, 1993.
 - 15) McEvan DJ : TNF receptor subtype signalling : differences and cellular consequences. *Cell Signal*, 14(6) : 477-492, 2002.
 - 16) Chen G, Goeddel DV : TNF-induced recruitment and activation of the IKK complex require Cdc 37 and Hsp 90. *Mol Cell*, 9(2) : 401-410, 2002.
 - 17) Qi C, Pekala PH : Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*, 223(2) : 128-135, 2000.
 - 18) Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI : Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*, 103(2) : 253-259, 1999.
 - 19) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K : cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM 1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 221 (2) : 286-289, 1996
 - 20) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y : Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257(1) : 79-83, 1999.
 - 21) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25) : 2473-2476, 1999.
 - 22) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y : PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 50(9) : 2094-2099, 2001.
 - 23) Havel PJ : Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones : leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*, 13(1) : 51-59, 2002.
 - 24) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T : Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*, 101(6) : 1354-1361, 1998.
 - 25) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA : The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818) : 307-312, 2001.
 - 26) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505) : 425-432, 1994 Erratum in : *Nature*, 374(6521) : 479, 1995.
 - 27) Friedman JM, Halaas JL : Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704) : 763-770, 1998.
 - 28) Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI : Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*, 100(2) : 270-278, 1997.
 - 29) Shek EW, Brands MW, Hall JE : Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31(1 Pt 2) : 409-414, 1998.
 - 30) Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J : Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes*, 38(5) : 550-557, 1989.
 - 31) Kalant N, Leibovici D, Fukushima N, Kuyumjian

- J, Ozaki S : Insulin responsiveness of superficial forearm tissues in type 2(non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia*, 22 (4) : 239-244, 1982.
- 32) Capaldo B, Napoli R, Di Marino L, Picardi A, Riccardi G, Sacca L : Quantitation of forearm glucose and free fatty acid (FFA) disposal in normal subjects and type II diabetic patients : evidence against an essential role for FFA in the pathogenesis of insulin resistance. *J Clin Endocrinol*, 67(5) : 893-898, 1988.
- 33) Bjorntorp P, Berchtold P, Holm J, Larsson B : The glucose uptake of human adipose tissue in obesity. *Eur J Clin Invest*, 1(6) : 480-485, 1971.
- 34) Frayn KN, Coppack SW, Humphreys SM, Whyte PL : Metabolic characteristics of human adipose tissue in vivo. *Clin Sci (Lond)*, 76(5) : 509-516, 1989.
- 35) Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I : Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor- α and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(9) : 1207-1211, 2000.
- 36) Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R : Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*, 93(10) : 1809-1817, 1996.
- 37) 島本和明編 : インスリン抵抗性と生活習慣病. 診断と治療社, 2003.
- 38) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD : Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 97(11) : 2601-2610, 1996.
- 39) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA : Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 97(17) : 1695-1701, 1998.
- 40) Castillo C, Bogardus C, Bergman R, Thuillez P, Lillioja S : Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. *J Clin Invest*, 93(1) : 10-16, 1994.
- 41) Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini T, Nicod P, Thorens B, Scherrer U : Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 104(3) : 342-345, 2001.
- 42) Fan J, Unoki H, Kojima N, Sun H, Shimoyamada H, Deng H, Okazaki M, Shikama H, Yamada N, Watanabe T : Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits inhibits diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Biol Chem*, 276(43) : 40071-40079, 2001.
- 43) Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Vassilopoulos CV, Theodorides TG, Giannakopoulos NS, Chatzis NA, Christopoulou-Kokkinou VD : Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels : a possible marker of hypertensive target organ damage. *Clin Exp Hypertens*, 25(1) : 1-9, 2003.
- 44) Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J : Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb*, 13(12) : 1865-1873, 1993.
- 45) Xiang SQ, Cianflone K, Kalant D, Sniderman AD : Differential binding of triglyceride-rich lipoproteins to lipoprotein lipase. *J Lipid Res*, 40(9) : 1655-1663, 1999.
- 46) Barbagallo M, Gupta RK, Bardicef O, Bardicef M, Resnick LM : Altered ionic effects of insulin in hypertension : role of basal ion levels in determining cellular responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(6) : 1761-1765, 1997.
- 47) Barbagallo M, Novo S, Licata G, Resnick LM : Diabetes, hypertension and atherosclerosis : pathophysiological role of intracellular ions. *Int Angiol*, 12(4) : 365-370, 1993.
- 48) Resnick LM : Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes : a unifying theme. *J Am Soc Nephrol*, 3(4 Suppl) : S 78-85, 1992.
- 49) Resnick LM : Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med*, 93(2 A) : 11 S-20 S, 1992.
- 50) Trifiletti A, Lasco A, Scamardi R, Cincotta M, Gaudio A, Barbera N, Frisina N : Hemostasis and fibrinolysis factors in first-degree relatives of patients with Type 2 diabetes without hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32(3) : 127-130, 2002.
- 51) Bruunsgaard H, Skinhoj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK : Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF- α) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol*, 121(2) : 255-260, 2000.
- 52) Hotamisligil GS : The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*, 245(6) : 621-625, 1999.

- 53) Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Bavenholm P, Ericsson CG, Godslund I, de Faire U, Nilsson J : Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism*, 47(1) : 113-118, 1998.
- 54) Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R : Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 106(5) : 506-512, 1999.
- 55) Shebuski RJ, Kilgore KS : Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*, 300(3) : 729-35, 2002.
- 56) Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM : Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*, 98(5) : 531-535, 2000.
- 57) Mohan IK, Das UN : Oxidant stress, anti-oxidants and essential fatty acids in systemic lupus erythematosus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 56(3) : 193-198, 1997.
- 58) Kumar KV, Das UN : Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun*, 19(1) : 59-66, 1993.
- 59) Libby P, Aikawa M, Kinlay S, Selwyn A, Ganz P : Lipid lowering improves endothelial functions. *Int J Cardiol* 74 Suppl, 1 : S 3-S 10, 2000.
- 60) Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, Illingworth JM, Perren TJ, Selby PJ, Whicher JT : The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol*, 102(1) : 217-223, 1995.
- 61) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW : Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12) : 4196-4200, 1997.
- 62) Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS : Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3) : 847-850, 1998.
- 63) Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE : C-reactive protein : structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res*, 16(2) : 127-136, 1997.
- 64) Kew RR, Hyers TM, Webster RO : Human C-reactive protein inhibits neutrophil chemotaxis in vitro : possible implications for the adult respiratory distress syndrome. *J Lab Clin Med*, 115(3) : 339-345, 1990.
- 65) Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG : Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest*, 100(3) : 522-529, 1997.
- 66) Ahmed N, Thorley R, Xia D, Samols D, Webster RO : Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(3) : 1141-1147, 1996.
- 67) Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG : Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778) : 661-671, 2000.
- 68) Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, Woods SC, Ekhaton NN, Baker DG, Hill KK, Wortman MD, Miller AH, Gingerich RL, Geraciotti TD : Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements : covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(10) : 3579-3585, 1999.
- 69) Morley JE, Alshaher MM, Farr SA, Flood JF, Kumar VB : Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase : further evidence for a role of nitric oxide in feeding. *Peptides*, 20(5) : 595-600, 1999.
- 70) McDuffie JE, Coaxum SD, Maleque MA : 5-hydroxytryptamine evokes endothelial nitric oxide synthase activation in bovine aortic endothelial cell cultures. *Proc Soc Exp Biol Med*, 221(4) : 386-390, 1999.
- 71) Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB : Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(9) : 1085-1092, 2000.
- 72) Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR : Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels : potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med*, 185(1) : 171-175, 1997.
- 73) Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR : Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*, 97(9) : 2152-2157, 1996.

- 74) Lusheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ : Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(12) : 7047-7052, 1999.
- 75) Kelles A, Janssens J, Tack J : IL-1 beta and IL-6 excite neurones and suppress cholinergic neurotransmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Neurogastroenterol Motil*, 12(6) : 531-538, 2000.
- 76) Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ : Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785) : 458-462, 2000.
- 77) Cho L, Tsunoda M, Sharma RP : Effects of endotoxin and tumor necrosis factor alpha on regional brain neurotransmitters in mice. *Nat Toxins*, 7(5) : 187-195, 1999.
- 78) Nathan C : Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917) : 846-852, 2002.
- 79) Position paper : Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol*, 70(8) : 935-949, 1999.
- 80) Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB : Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva : a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res*, 31(7) : 508-515, 1997.
- 81) Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S : Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 24(1) : 8-16, 1997.
- 82) Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S : Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*, 68(2) : 127-135, 1997.
- 83) Lorenzo J : Interactions between immune and bone cells : new insights with many remaining questions. *J Clin Invest*, 106(6) : 749-752, 2000.
- 84) Nepper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A : Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*, 267(21) : 14998-15004, 1992.
- 85) Nishimura F, Naruishi K, Yamada H, Kono T, Takashiba S, Murayama Y : High glucose suppresses cathepsin activity in periodontal-ligament-derived fibroblastic cells. *J Dent Res*, 79(8) : 1614-1617, 2000.
- 86) Unlu F, Guneri PG, Hekimgil M, Yesilbek B, Boyacioglu H : Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues : comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol*, 74(2) : 181-187, 2003.
- 87) Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE, Page RC, Persson GR : Serum IgG to heat shock proteins and *Porphyromonas gingivalis* antigens in diabetic patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29(6) : 551-562, 2002.
- 88) Kono T, Nishimura F, Sugimoto H, Sikata K, Makino H, Murayama Y : Human fibroblasts ubiquitously express glutamic acid decarboxylase, 65(GAD 65) : possible effects of connective tissue inflammation on GAD antibody titer. *J Periodontol*, 72(5) : 598-604, 2001.
- 89) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC : Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, 13(8) : 836-840, 1990.
- 90) Grossi SG, Skrepicki FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ : Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol*, 68(8) : 713-719, 1997.
- 91) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y : The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72(6) : 774-778, 2001.
- 92) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM : IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249) : 665-668, 1996.
- 93) Iacopino AM, Cutler CW : Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease : recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*, 71(8) : 1375-1384, 2000.
- 94) Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M : Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol*, 73(5) : 494-500, 2002.
- 95) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M : Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*, 339(7) : 482-483, 1998.
- 96) Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA : Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*, 74(5) : 610-615, 2003.

- 97) Unger RH : Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*, 53 : 319-336, 2002.
- 98) Robbins N, Szilagyi G, Tanowitz HB, Luftschtein S, Baum SG : Infective endocarditis caused by *Streptococcus mutans*. A complication of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Arch Intern Med*, 137(9) : 1171-1174, 1977.
- 99) Herzberg MC, Gong K, MacFarlane GD, Erickson PR, Soberay AH, Krebsbach PH, Manjula G, Schilling K, Bowen WH : Phenotypic characterization of *Streptococcus sanguis* virulence factors associated with bacterial endocarditis. *Infect Immun*, 58(2) : 515-522, 1990.
- 100) Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L : The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect*, 2(8) : 897-906, 2000.
- 101) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM : Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306(6879) : 688-691, 1993.
- 102) Beck JD, Slade G, Offenbacher S : Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000, 23(1) : 110-120, 2000.
- 103) Beck JD, Offenbacher S : The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases : a state-of-the-science review. *Ann Periodontol*, 6(1) : 9-15, 2001.
- 104) Persson RE, Hollender LG, Powell VL, MacEntee M, Wyatt CC, Kiyak HA, Persson GR : Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*, 29(9) : 803-810, 2002.
- 105) Lagervall M, Jansson L, Bergstrom J : Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 30(4) : 293-299, 2003.
- 106) Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A : Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*, 34(1) : 47-52, 2003.
- 107) Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, Sacco RL : Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque. The oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Stroke*, 34(9) : 2120-2125, 2003.
- 108) Lowe GD : The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease : an overview. *Ann Periodontol*, 6(1) : 1-8, 2001.
- 109) Chiu B : Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*, 138(5 Pt 2) : S534-536, 1999.
- 110) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ : Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*, 71(10) : 1554-1560, 2000.
- 111) Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K : Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol*, 39(3) : 1114-1117, 2001.
- 112) Herzberg MC, Weyer MW : Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol*, 3(1) : 151-160, 1998.
- 113) Shi Y, Ratnayake DB, Okamoto K, Abe N, Yamamoto K, Nakayama K : Genetic analyses of proteolysis, hemoglobin binding, and hemagglutination of *Porphyromonas gingivalis*. Construction of mutants with a combination of *rgpA*, *rgpB*, *kgp*, and *hagA*. *J Biol Chem*, 274(25) : 17955-17960, 1999.
- 114) Imamura T, Potempa J, Travis J : Comparison of pathogenic properties between two types of arginine-specific cysteine proteinases (gingipains-R) from *Porphyromonas gingivalis*. *Microb Pathog*, 29(3) : 155-163, 2000.
- 115) Kadowaki T, Kitano S, Baba A, Takii R, Hashimoto M, Katunuma N, Yamamoto K : Isolation and characterization of a novel and potent inhibitor of Arg-gingipain from *Streptomyces* sp. strain FA-70. *Biol Chem*, 384(6) : 911-920, 2003.
- 116) Ross R : Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2) : 115-126, 1999.
- 117) Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S : Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels : a pilot study. *BMC Infect Dis*, 2(1) : 30, 2002.
- 118) Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S : Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*, 163(10) : 1172-1179, 2003.
- 119) Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA : Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(7) : 1245-1249, 2003.
- 120) Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM : Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*, 20(6) : 740-745, 1992.
- 121) Terpenning MS : The relationship between infections and chronic respiratory diseases : an over-

- view. *Ann Periodontol*, 6(1) : 66-70, 2001.
- 122) Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Arai H, Sasaki H : Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc*, 49(1) : 85-90, 2001.
- 123) Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J : Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*, 67(10 Suppl) : 1103-1113, 1996.
- 124) Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD : Maternal periodontitis and prematurity. Part I : Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*, 6(1) : 164-174, 2001.
- 125) Gibbs RS : The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes : an overview. *Ann Periodontol*, 6(1) : 153-163, 2001.
- 126) Bennett PR, Rose MP, Myatt L, Elder MG : Preterm labor : stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol*, 156(3) : 649-655, 1987.
- 127) Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL : Infection and preterm birth. *Am J Perinatol*, 17(7) : 357-365, 2000.
- 128) Chesnut CH 3rd : The relationship between skeletal and oral bone mineral density : an overview. *Ann Periodontol*, 6(1) : 193-6, . 2001.
- 129) Wactawski-Wende J : Periodontal diseases and osteoporosis : association and mechanisms. *Ann Periodontol*, 6(1) : 197-208, 2001.
- 130) Persson RE, Hollender LG, Powell LV, MacEntee MI, Wyatt CC, Kiyak HA, Persson GR : Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. I. Focus on osteoporosis. *J Clin Periodontol*, 29(9) : 796-802, 2002.
- 131) Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM : An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *Int Dent J*, 53(3) : 121-125, 2003.
- 132) Advani S, Wimalawansa SJ : Bones and nutrition : common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep*, 3(3) : 187-192, 2003.
- 133) Brown JP, Josse RG : Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 167(10 Suppl) : S1-34, 2002.
- 134) McCall JL, Tuckey JA, Parry B : Serum tumour necrosis factor alpha and insulin resistance in gastrointestinal cancer. *Br J Surg*, 79(12) : 1361-1363, 1992.
- 135) Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM : Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest*, 94(4) : 1543-1549, 1994.
- 136) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 389(6651) : 610-614, 1997.
- 137) Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance ? Lessons from obesity. *J Dent Res*, 80 : 1690-1694, 2001.
- 138) Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE : Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol*, 107(2) : 347-352, 1997.
- 139) Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U : Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 71(10) : 1528-1534, 2000.
- 140) Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS : Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*, 79(1) : 49-57, 2000.
- 141) Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E : Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, 72(9) : 1221-1227, 2001.
- 142) Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y : *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 25(10) : 1888, 2002.
- 143) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, et al : Anti-microbial periodontal treatment decreases serum c-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic adult periodontitis. *J Periodontol*, 74(8) : 1231-1236, 2003.
- 144) Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R : Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(15) : 9090-9095, 2003.

- 145) Libby P, Ridker P : Novel inflammatory markers of coronary risk : theory versus practice. *Circulation*, 100(11) : 1148-1150, 1999.
- 146) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336(14) : 973-979, 1997. Erratum in : *N Engl J Med*, 337(5) : 356, 1997.
- 147) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y : *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 52(2) : 142-145, 2003.
- 148) Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease : Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*, 3 : 108-120, 1998.

連絡先 :

〒 703-8266 岡山市湊 451-176