

## 第七章 歯周病とラクトフェリン

(社) 岩手県歯科医師会

常務理事 佐藤 保

メールアドレス：[tamosato-dent@k-2inc.jp](mailto:tamosato-dent@k-2inc.jp)

### 7-1. 「8020 運動」

歯周病は成人のほとんどが罹患する感染症でありながら、保健衛生上における重要性が正しく認識されていません。第三章で述べられたように、ラクトフェリンは実験的な日和見感染症に有効であり、いろいろな応用の場が考えられます。口腔には 300 種類以上の微生物が定着しており、宿主の免疫能とバランスを保ちながら口腔細菌叢とも云うべき共同体をつくっています。それらは必ずしも善玉ばかりではありません。宿主の免疫能が低下すると、侵入して歯周病を起こす日和見病原菌群も含まれています。今回は日和見感染症としての歯周病に対するラクトフェリンの応用に焦点を当ててみました。

皆さんは 8020 運動をご存知でしょうか？“8020”は“ハチ・マル・ニイ・マル”と読み、“80 歳になっても 20 本以上自分の歯を保とう”という運動です。平成元年、厚生省（現・厚生労働省）と日本歯科医師会が提唱し、自治体、各種団体、企業、そして広く国民に呼びかけ、平成 12 年には運動を推進する（財）8020 推進財団が結成されました。なぜ、8020 なのでしょう？その理由は、親知らずを除く 28 本の歯のうち、自分の歯が最低で 20 本以上あれば、食物をおいしく食べられるからです。年をとるほど、生活に占める食の比重は増して行きます。自分の歯が 20 本以上ある人と、19 本以下の人とでは、食事の内容や咀嚼機能の満足度に大きな差があることが判っているのです。

平均的な日本人は 80 才を越えると自前の歯は僅か 7 本、半数が全歯を喪失し総入れ歯には食物の咀嚼もままなりません（図 1）。成人が歯を失う一番の理由は歯周病によるものであり、歯を喪失するほど痴呆とか寝たきり老人になり介護の手を患わず確率が高まります。ヒトの老化には大きな個人差がありますから、老化は加齢とともに訪れる自然現象ではありません。老化が病気であるとは言いきれませんが、幾つかの老化促進因子があることは確実です。なかでも脳の老化、すなわち、痴呆を促進するのは歯の喪失が危険因子と考えられています。いずれにせよ、老化を遅らせ、健康で人生をエンジョイできる期間を延長することは、

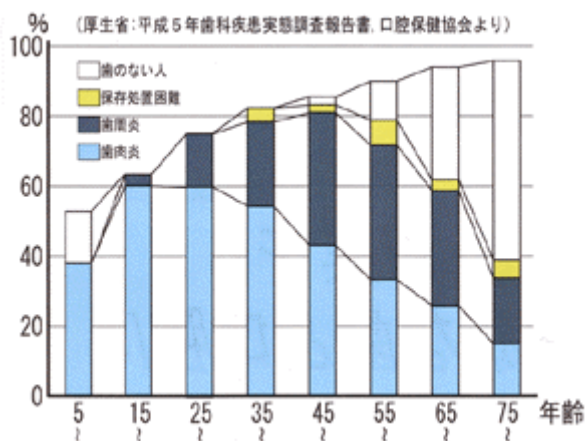


図 1. 歯周病の発症率

個々人にとって重要なだけでなく、これからの日本にとって必須です。2065 年には三人に一人が 65 歳以上の高齢者になり、女性が生涯にわたり産む子供の数に 1.3 人を切る現実

をわれわれは直視しなければなりません。生産人口を維持するには、元気に人生と仕事をエンジョイできる期間を延長し、職場に 80 才の高齢者も珍しくない世の中になる必要があるのです。医療費を無制限に膨張させずに、超高齢社会の生産人口を維持する手だてがあるのでしょうか。

## 7-2. 歯の喪失と痴呆

歯の喪失とボケの関係を (社) 日本歯科医師会のホームページから引用してみました。東

表 1. MMSE テストの結果

MMSEの点数	人数	平均現存歯数
>28 (正常)	652	14.9
22~27点 (軽度認知障害の疑い)	460	13.2
<21 (痴呆の疑い)	55	9.4

北大学の渡邊誠教授等は高齢者の歯数やかみ合わせの状態が痴呆予防にどのくらい関係しているかに関する研究を行い、歯を残すことが痴呆予防につながる可能性を指摘しています。この研究は、平成 14 年度に仙台市内に住む 70 歳以上の高齢者を対象とした医科および歯科の総合的な健康診断の結果をもとにしています。健診で行った MMSE (痴呆の程度を測る 30 点満点の聞き取り式テスト) の

点数をもとに、受診した高齢者 1,167 名を、正常群 (28 点以上) 652 名 (56%)、痴呆予備軍と考えられる軽度認知障害疑い群 (22~27 点) 460 名 (39%)、痴呆疑い群 (21 点以下) 55 名 (5%) の 3 つのグループに分類しました (表 1)。そこで各グループの現在歯数 (残っている歯の数) を比較したところ、正常群から順に、14.9 本、13.2 本、9.4 本となり、MMSE の点数が低いグループほど現在歯数が少ない結果となりました (「高齢者の歯と痴呆」(東北大学大学院歯学研究科 渡邊誠教授等: 日歯広報 2 月 25 日号 (1316 号))。

さらに、高齢者 195 名の MRI (核磁気共鳴画像法) で撮影した脳の画像を用いて、歯やかみ合わせの状態と脳の萎縮との関係を調べました。その結果、歯やかみ合わせを支持する場所の数が少ないほど、記憶に密接に関係する海馬を含む側頭葉内側部や、計算や思考、空間の認識などの高次機能と関係する前頭・頭頂連合野に相当する領域の容積が明らかに減少することを確認しました (図 2)。アルツハイマー病はこれらの部位の萎縮が起こることによって知られています。

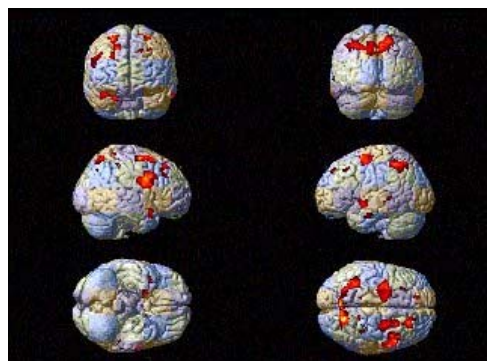


図 2. 現在歯数と相関を示す脳の領域  
赤色の部分は歯数が少なくなるほど、容積が減少する領域。(上段左、上段右、中段左、中段右、下段左、下段右は、それぞれ脳を前方、後方、右方、左方、下方、上方から見た図。)

日本は、世界に例を見ない速さで人口の高齢化が進んでいます。1 人あたりの歯の数は、40 歳で 25 本、それ以降は 2 年に 1 本の割合で歯が失われ、60 歳で 15 本、80 歳でわずか 3 本という惨状です。「8020 運動」の目標は、QOL (Quality of Life、生活の質) の確保・向上だけではありません。老化を遅らせ健康な

生活をエンジョイするためには、歯と歯茎の健康は欠かせないものなのです。さらに嘔む事によって、唾液の分泌が多くなりますが、唾液にはパロチンという老化を抑制するホルモンが含まれています。また、嘔むほどに満腹中枢が刺激され過食を抑制するので、肥満から起こる生活習慣病の予防にもなります。日本は世界一の長寿国になりましたが、問われているのは寿命の長さではありません。寿命（健康）の質なのです。

### 7-3. 歯周病は日和見感染症

今日、成人が歯を喪失する原因の 90%以上が歯周病です。歯周病は自然治癒がなく、かなり進行するまで自覚されにくいいため、気付いたときには手遅れが現状です。歯周病が口腔に定着・生息する嫌気性細菌による日和見感染症であることは確かです。容疑がかかる病原菌は 10 種ほどですが、真犯人を同定することは難しいようです。コッホの三原則と言って、病原微生物の同定は「病巣から分離できる」「in vitro で培養できる」「動物に感染させると感染症を再現できる」の三つを満たすことが必要なためです。歯周病の病原菌は in vitro では抗菌剤に高い感受性を示すので、簡単に退治できると思われるかもしれませんが、病原菌はバイオフィルム(Biofilm)に包まれているので抗菌剤に対し高度に抵抗性です。歯周病の発症と進行は、さまざまな危険因子が関与します。危険因子は局所のバイオフィルム形成を促進する因子の他に、閉経期における女性ホルモンの変化、糖尿病、好中球機能不全、HIV 感染症、その他の免疫能を低下させる全身疾患、遺伝的素因、ストレス、喫煙、多量の飲酒、食習慣、運動不足等で、複雑な背景のもとに多様な病態を呈します。歯周病は混合感染と云われますが、成人に歯周病を起こす真犯人の一つと目されるのは、*Porphyromonas gingivalis* です(図2)。この菌は宿主が健康であれば、歯溝、舌背部のヒダのような酸素が届かない部位に定着し細々と生息しています。しかし、宿主の免疫能低下、あるいは環境因子の激変により生活条件がよくなると、歯溝で急速に増殖し歯肉に侵入して、歯を支える歯槽骨を溶かし始めます。支えてくれる骨が溶けると、歯は歯茎から脱落してしまいます。歯溝に病原菌が繁殖しバイオフィルムのプラーク(歯垢)をつ

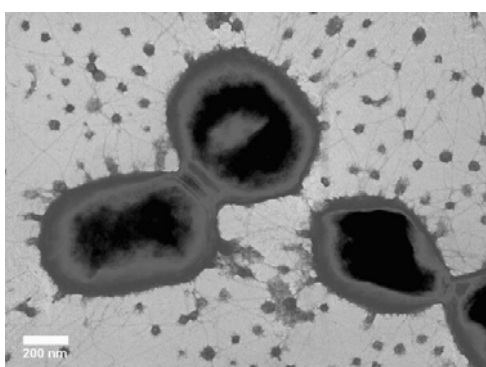


図 2. *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 の電子顕微鏡写真

く繁殖しバイオフィルムのプラーク(歯垢)をつ

く繁殖しバイオフィルムのプラーク(歯垢)をつ

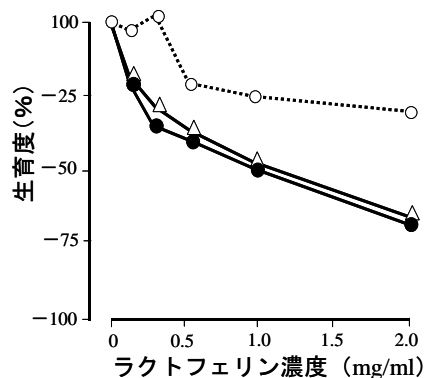


図 3. ラクトフェリン存在下における

#### *P. gingivalis* ATCC 33277 の生育

菌をラクトフェリンを加えた生理食塩水に懸濁し、2時間後に洗浄して培地に移植して 72 時間後に出現したコロニーを数えた。○点線：100%鉄飽和ラクトフェリン、△実線：製剤ラクトフェリン、●実線：鉄除去ラクトフェリン

くり始めてから、歯が抜け落ちるまでには長い時間がかかり、その間、歯肉では炎症の寛快と再燃が繰り返され悪化して行きます。歯周病の主要な治療は、“歯茎の病巣を切り取る”、あるいは“歯垢を掻き取り”感染源を断つ方法です。それに加えてβラクタム系抗生物質の全身投与、テトラサイクリン系抗生物質の歯周ポケット投与による病原菌の増殖抑制が試みられてきました。つまり、従来の治療は病巣の切除と抗菌剤療法により病原菌を減らす方法です。しかし、歯周病の根本的な原因が全身ないし口腔の免疫能低下にあるのですが、治療法に免疫能改善の視点が欠落していました。

ラクトフェリンは日和見病原菌の実験的感染を抑制する作用を示しますので、*P. gingivalis* ATCC 33277 に対する抗菌活性を測定してみました（図3）。図3から分かるように、鉄飽和ラクトフェリン、鉄除去ラクトフェリンおよび製剤化したラクトフェリンは、*P. gingivalis* に対し殺菌作用を示しません。この実験とは別に *P. gingivalis* ATCC 33236 を被検菌として、生育を阻止する最少濃度を求める試験を行いました。最高の 50 mg/ml でも生育を阻害しませんでした（表2）。

表2. ラクトフェリンの *P. gingivalis* ATCC 33236 に対する最少阻止濃度

	ラクトフェリン						
濃度(mg/ml)	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0
生育	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

ラクトフェリン（50 mg/ml）含有のヘミンとメナジオン添加 Brain Heart Infusion 培地を調製した。ラクトフェリンの希釈系列は最高濃度を培地で2倍希釈して作成した。菌を移植し、96時間グローブボックスで培養したのち、菌の成長を観察した。

ラクトフェリンは抗菌性蛋白として知られていますが、図3と表2から明らかのように *P. gingivalis* に対し全く抗菌活性がないのです。

#### 7-4. ラクトフェリンは歯周病による炎症、浮腫を改善する

牛乳から抽出したラクトフェリンは、育児用調製粉乳、ヨーグルト、牛乳に添加されて市販されているだけでなく、健康食品としても全国的に普及しています。つまり、ラクトフェリンは用法・用量に制限がない食品であり、事故は皆無ですから倫理的な制約なしに治験を実施できます。そこで筆者はラクトフェリンを

表2. 歯周炎に対するラクトフェリンの改善効果

症例数	臨床症状		自覚症状	
	改善数	改善率 (%)	改善数	改善率 (%)
28	23	82.1	17	60.7

**投与方法**：ラクトフェリン（120 mg/袋）含有顆粒を1日2回、水を口に含んでから内服し、顆粒を水に溶かしながら口腔内を30～60秒往復させた後、飲み込む方式で5～7日間投与

**併用薬剤**：なし

**臨床結果に関するコメント**：歯周炎は発症原因を除去することなしには、自然治癒は見られない。症状改善はラクトフェリンの効果である。

を実施しました。治験はラクトフェリン顆粒を一日二回、口中に水を含んで内服し、顆粒

フェリンは用法・用量に制限がない食品であり、事故は皆無ですから倫理的な制約なしに治験を実施できます。そこで筆者はラクトフェリンを120 mg含有する顆粒を調製し、歯周炎患者の同意を得て症状の改善効果を検証する臨床治験

を水に溶かしながらウガイの要領で 30～60 秒間口中を往復させた後、飲み下してもらう方法を取りました。投与期間は 5～7 日間です。βラクタム抗生物質の全身投与およびテトラサイクリンの局所投与は併用しませんでした。臨床的な評価は、ラクトフェリン治療前後における歯肉の炎症および浮腫の程度です。結果は表 2 に示すように、ラクトフェリンは歯周炎患者における炎症および浮腫などの臨床的な他覚症状を明らかに改善する効果を示しました。長年の臨床家としての体験からみて、歯周炎は発症原因を除去することなしには、自然治癒は認められません。ここに認められる改善効果は、ラクトフェリンに由来するものと思われます。さらに、予想の通り副作用はいっさい認められませんでした。“局所の疼痛”“歯茎の腫れ”“浮腫による歯のぐらつき”などの自覚症状も、僅か 1 週間以内に過半数で改善されています。治療期間が短期間だったことを考慮すると、この改善効果は注目に値します。この臨床治験は小規模であり、二重盲検方式を採用していません。したがって、ラクトフェリンの歯周病に対する効能・効果を医療の世界で認識させ、病苦に悩む患者を救済するためには、広汎な二重盲検試験が必須です。また、ラクトフェリンの作用機作を解明する必要があります。一方、経口投与したラクトフェリンは胃で短時間に消化させるため、腸溶製剤あるいは舌下錠のように口腔に保持してラクトフェリンを徐々に放出させる口腔貼付錠などの製剤的な検討が必要です。

二重盲検法を採用しなかった不備はあるにせよ、筆者が観察した歯周病に対するラクトフェリンの改善効果は明確です。歯周炎は免疫能が低下した際に起こる日和見感染症であるからには、免疫賦活による治療のアプローチがなされるべきです。

#### 7-4. 日和見病原菌の排除

弱毒の日和見病原菌ですが、歯周病の病原菌はデンタルプラーク、あるいは、歯肉に限局して増殖するほどお人好しではありません。血流によって移動し、いろいろな組織にバイオフィルムのコロニーをつくって定着します。通常の病原菌であれば獲得免疫と補体系によりたちまち取り押さえられます。悪いことに、歯周病を惹起する細菌群はもともと血漿

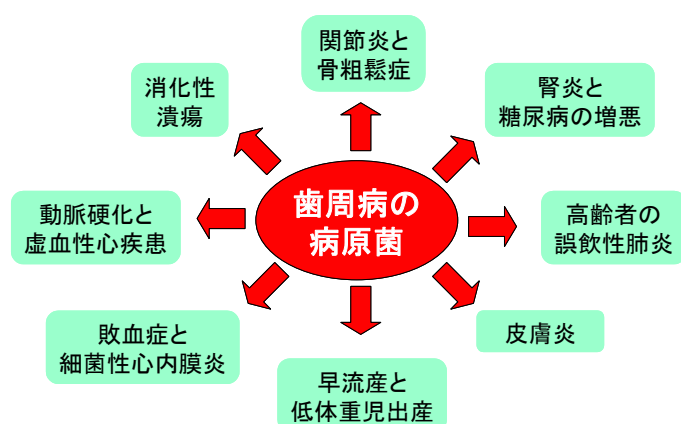


図 4. 歯周病が誘発する全身感染症

とほぼ同じ成分である歯肉溝液の中で生存しています。血液の中に入り込んでもあまり殺菌・貪食されずに、しばらくは生き延びられます。そのような特殊な環境下でも生存できる菌だからこそ歯周組織でも生存でき、それがたまたま歯周病の病巣で最初にみつかったため歯周病菌と呼ばれるようになったのです。毒素をまき散らし、宿主側の免疫細胞に炎症性サイトカインを産生させて、いろいろ

な疾病を惹起することが分かってきました（図4）。これらの疾病のなかでも歯周病と因果関係が明確なのは、細菌性心内膜炎、早流産と低体重児出産、動脈硬化と高齢者の誤嚥性肺炎でしょう。

詳細は次号以降にしますが、“ラクトフェリンと早流産と低体重児出産”の関連については、興味深い研究が行われています。昭和大医学部産婦人科の大槻克文博士等のグループは、マウスおよび家兎を用いて早流産モデルを作成し、ヒト・ラクトフェリン遺伝子を組替えた麹菌 *Aspergillus awamori* が生産したヒト遺伝子組替ラクトフェリン (rh-LF) を投与して早流産に及ぼす rh-LF の作用を検討しています。ヒト並びにウシの天然型のラクトフェリンは、分子量の約 10%に相当するシアル酸型糖鎖をもっていますが、rh-LF は糖鎖がポリマンノースである点で違っています。しかし、蛋白部分のアミノ酸配列は、天然型のヒト・ラクトフェリン (h-LF) と同一であり、X 線回折法で解明された分子構造も両者は同じでした。したがって、rh-LF は質的に h-LF と同一の生物活性を持っていると考えてよいでしょう。

妊娠マウスに大腸菌のリポ多糖 (LPS) を投与して作成する早産モデルに対し、rh-LF の腹腔内投与は、LPS 単独投与群に対し有意に妊娠期間を延長し、母獣の血清および羊水における炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) と TNF- $\alpha$  の濃度上昇を抑制しました。さらに、妊娠家兎の子宮頸管に大腸菌を感染させる流産モデルでも、rh-LF の投与量は僅か 2.5 mg/kg ですが、妊娠期間および仔死亡率の有意な改善を認めています。この研究は歯周炎の妊婦に起こる早産とは異なり、病態モデルは細菌性膣炎や頸管炎から病原菌が上向性に感染する絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis) を想定し作成されました。しかし、大腸菌も日和見病原菌ですから、感染した羊膜に炎症を起こし、その結果として早流産を惹起すると云う点で、歯周病菌と同種の現象をみている可能性が高いと思います。

“超高齢社会と歯周病”と“少産少子社会と不妊治療”は、今日的な話題です。両者とも日和見感染症が原因でありながら、治療における免疫からのアプローチが忘れられていました。本章で提供した話題は、二重盲検の治験による検証が必要です。牛乳から抽出するラクトフェリンは低コストで量産が可能であり、安全性に不安がありません。二重盲検による治験も、創薬のような巨額の研究開発投資は不要でしょう。この章をお読みいただきラクトフェリンに興味を抱かれた先生方は、ぜひとも研究にご参加いただきたいと思います。この興味ある素材が一日も早く陽の目を見ることを願って本章の終わりとします。

以上