

総説

歯周病と骨粗鬆症の関係をめぐって

稲垣 幸司、野口 俊英*

はじめに

う蝕や歯周病 (periodontal disease) に代表される歯科疾患は、その発病、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、食生活や社会生活のQOLにも大きな支障をきたす。さらに、歯周病が存在すると全身の健康に悪影響が生じやすくなり、逆に、全身の健康状態も、歯周組織の健康維持に密接に関連していることが明らかにされてきている¹⁾。したがって、口腔の健康を保つことは、単に食物を咀嚼するという観点からだけでなく、全身の健康に関連し、食事や会話を楽しむなど、より豊かで快適な人生を享受するために必要不可欠である²⁾。

平成11年歯科疾患実態調査によると、軽度から中等度の歯周炎は、25.4%にみられ、歯肉に炎症所見のある者を含めると72.9%に及ぶことが指摘されている。したがって、健康日本21では、40、50歳における進行した歯周炎に罹患している者 (4 mm以上の歯周ポケットを有する者) の割合を3割以上減少させることを目標に、歯周病の予防、進行防止の徹底が提言されている³⁾。

一方、我が国は、人口の高齢化が急速に進み、国勢調査によると、1998年7月現在、総人口12,649万人の内、65歳以上の高齢者が、2,051万人 (16.2%) を数え、2015年には、4人に1人が65歳以上になると推計されている。このような高齢社会において、2000年の推定人口から骨粗鬆症域人口を算出すると、40歳以上では約1,009万人 (女

性783万人、男性226万人) となるといわれ、特に女性では、55歳以降に急激に増加し、75歳以降では、50%を越えるようになり、今後のさらなる人口の高齢化により特に女性に好発する疾患である骨粗鬆症の患者数が増加することは明らかである³⁾。また、骨粗鬆症は、単なる「骨の老化現象」ではなく、骨の病的変化を主とする疾患であるが、病状が進行するまで顕著な自覚症状がないものの、骨粗鬆症の進行により、ひとたび骨折が起こると、40%は退院できず寝たきりになったり、骨折後1年以内に、10~20%が死亡するなど、患者のQOLやADLを著しく制限し、老人性痴呆などの合併症を生じさせる³⁾。

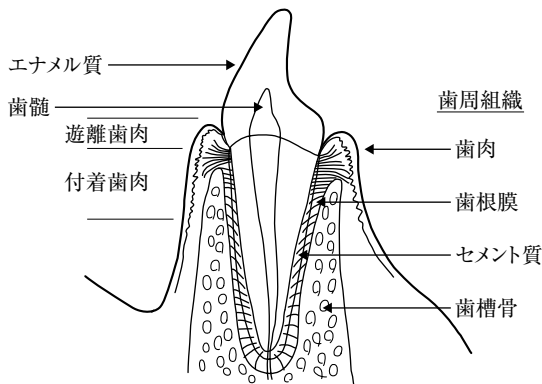
そのような背景から、歯周病や骨粗鬆症は、その予防のために、各地の保健所や医療機関で歯周病検診、骨粗鬆症検診および歯科ドック、骨ドックなどがさかんに行われるようになってきている。そこで、本稿では、慢性の感染性疾患で、局所的に顎骨の歯槽骨が吸収する歯周病について説明し、全身性の骨の代謝性疾患による骨吸収が亢進する骨粗鬆症との関連性について解説を加えた。

1. 歯周病とは⁴⁾

歯周病 (periodontal disease) とは、歯そのものの病気ではなく歯を支えている周囲組織、すなわち、代謝の旺盛な歯周組織の疾患であり、生きた細菌の集団であるデンタルプラーク (歯垢) に起因する慢性の感染症である。その発症や進行過程には、宿主 (生体) の感受性 (抵抗性) が影響し、さらに、遺伝的因子や環境的因子などが大き

*愛知学院大学歯学部歯科保存学第三講座
(いながき こうじ, のぐち としひで)

図1 歯周組織の模式図



く関与している。歯周組織は、歯肉（遊離歯肉と付着歯肉に分けられる）、歯槽骨（歯根の周囲をとりかこむ骨）、歯根膜（歯根の表面と歯槽骨を連結する線維）、セメント質（歯根膜の線維を歯根の表面に固定する部分）という4つの組織で構成されている（図1）。

歯肉炎（gingivitis）とは、歯肉縁上プラークにより、歯周組織のなかで歯肉だけに炎症が局限している病態である（図2b、図3）。歯肉が歯と付着する位置はほとんど変わらず（アタッチメントロス（clinical attachment loss, CAL）がない）に、歯肉が炎症により増殖して仮性（歯肉）ポケットが形成される。さらに、歯肉炎が悪化、

進行してそのほかの歯周組織にまで炎症が波及した病態が歯周炎（periodontitis）である（図2c、図4）。すなわち、歯周炎では、歯肉縁下の特異的なグラム陰性菌群（歯周病関連細菌）がデンタルバイオフィルムを構成し、歯周ポケットという特殊な環境下に長期的に滞在し、多くの毒素や酵素類を放出し、免疫系の働きによる排除機構を十分に受けることがない状態で慢性的に歯周組織を刺激し続けることになる。そのため、宿主細胞は、歯周組織において持続的で過剰な免疫応答・炎症反応（過剰なサイトカイン産生）を繰り返す。その結果、歯周組織の結合組織や歯槽骨などが破壊され、歯根に付着する歯周組織の支持が減少する（CALを伴う）疾患である。歯肉の付着は、根尖側に移動し、歯肉は歯根から剥離して真性（歯周）ポケットを形成する（歯周ポケット、probing pocket depth, PPD）。臨床的には、PPDは、現在の歯周病態を示唆し、歯周プローブを歯周ポケットに挿入して測定し、3 mm以下は正常、4 mm以上を病的と考え、深くなるにつれて、重度と考えられる。また、CALは、現在に至るまでの歯周組織破壊を示唆し、PPDと同様に、大きいほど、今までに被った歯周組織の付着の喪失が大きいことを意味する。なお、同診査時の歯周プローブによる歯周ポケットからの歯肉出血（bleeding on

図2 歯肉炎と歯周炎

E：エナメル質、D：象牙質、P：歯根膜、C：セメント質、B：歯槽骨

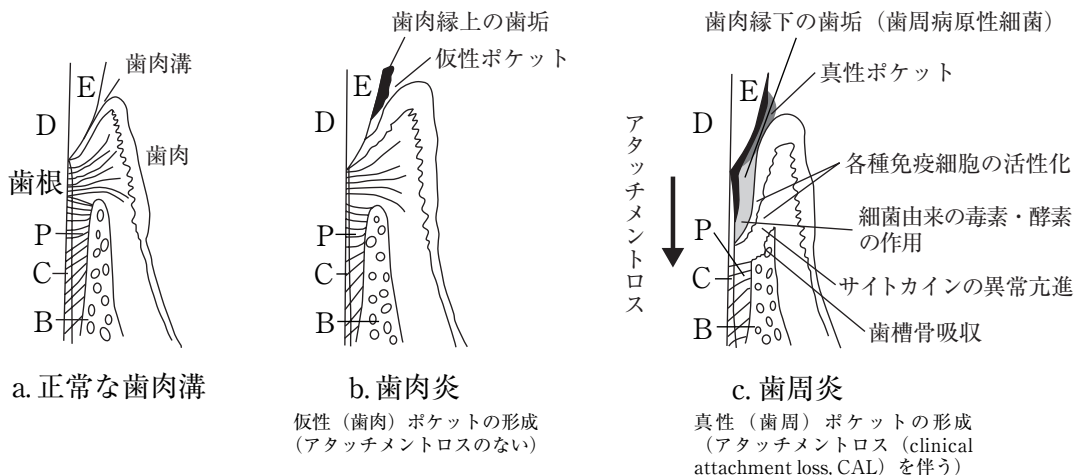
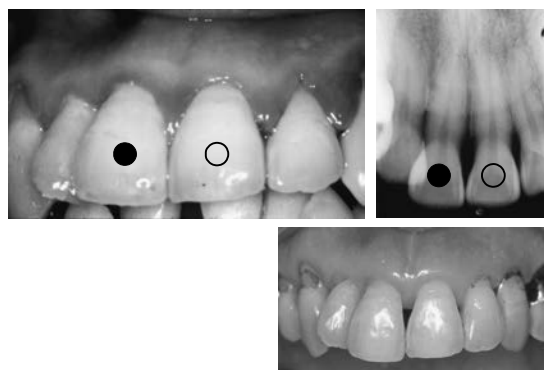
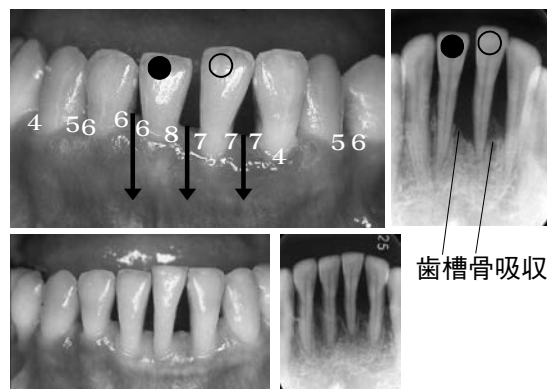


図3 上顎前歯部の歯肉炎の臨床像



辺縁歯肉に急性炎症が認められるが、アタッチメントロスは無い。初診時1984年5月38歳女性、右下18年後2002年8月56歳時の口腔内写真である、良好に維持されている。

図4 下顎前歯部の高度な歯周炎の臨床像



図中の数字は、病的な歯周ポケットの深さを示す、深い歯周ポケットが認められ、アタッチメントロス（矢印）、歯槽骨吸収が著しい、初診時1992年12月23歳女性、下10年後2003年1月33歳時の口腔内写真である。著しい歯周組織の破壊にも関わらず、良好に維持されている。

probing, BOP) は、現在の歯周病変が活動期にあることを臨床的に示す。したがって、歯周炎では、特に、PPD、BOPおよびCALの相互関係を総合的に評価する必要がある。

2. 歯周病と閉経後骨粗鬆症の関係 (表1⁴⁾⁵⁾)

骨粗鬆症と歯の喪失に大きく寄与する歯周病との関係は、1960年代後半より、骨粗鬆症や骨量減少に起因する全身の骨量減少と歯周炎に起因する局所の歯槽骨吸収に関心がもたれ、その因果関係を解明するために多くの研究が報告されてきている。歯周病と骨粗鬆症との関係に関する25報告を表1にまとめた。すなわち、両者の関連性を否定するものが9報告と多く、一方、その関連性を示唆するもの12報告とやや多いものの、その関連性は、かなり弱いとするものや何ともいえないものの4報告である。また、評価した歯周病のパラメーター別の内訳は、PPDを用いているもの15報告（内、関連性を支持するもの7報告）、BOPを用いているもの7報告（内、関連性を支持するもの4報告）、CALを用いているもの16報告（内、関連性を支持するもの8報告）である。さらに、研究デザインでは、22報告と多くが横断研究で、前

向き研究は、1報告だけとなっている。

現時点では、歯周病と骨粗鬆症の関係に関しては、明確なコンセンサスが得られていない。その理由は、多くの研究がサンプル数も十分とはいえず、断面的な調査結果であり、両疾患とも、多因子性疾患で、年齢、性別、喫煙、人種、ホルモンなどの諸因子を考慮した適切な対照群を選択して検討した報告が少ないことなどが考えられる。また、骨粗鬆症や歯周炎の評価法が一定していないため、発表された所見の解釈に混乱が生じやすいこと、さらに、興味ある結果の場合でも、骨粗鬆症と歯周疾患の定義が一定していなかったり、全身のBMDの測定法に、統一性がないことが考えられる。したがって、骨粗鬆症の概念が明確化され、全身BMDの測定法が普及し、診断基準が確立された1990年代後半以降の報告であれば、やや信頼性が高いといえる。

1990年以降で、サンプル数は多くはないものの、対照群を設定して、比較検討した9報告で、歯周病と閉経後骨粗鬆症の関連性を示唆するものは、6報告である。すなわち、von Wöhrnらは、白人女性26名の骨粗鬆症所見と歯周病所見を比較し、骨粗鬆症群では対照群に比べ平均0.8mmのク

表1 歯周病と骨粗鬆症の関係についての報告（文献^{4),5)}から改変して引用）

報告者	被験者	年齢	歯周病の評価*	骨粗鬆症の評価	研究デザイン**	関連性***
Groen et al. 1968	38	43～84	CAL	X線写真	NC	P
Phillips and Ashley 1973	113	30～40	PPD	中手骨指数	CS	P
Ward and Manson 1973	101	40	PPD	中手骨指数	CS	N
von Wöern and Stoltze 1977	15 (Ct:15)	18～31	PPD	橈骨骨密度	CS	N
Kribbs et al. 1989	85	68	PPD	骨密度	CS	P
Kribbs et al. 1990	50	20～90	PPD	骨密度(正常女性)	CS	N
Kribbs et al. 1990	85 (Ct:27)	69	CAL, PPD	骨粗鬆症(yes/no)	CS	N
Elders et al. 1992	286	46～55	PPD, BOP	中手骨皮質骨厚、腰椎骨密度	CS	N
von Wöern et al. ⁶ 1994	12 (Ct:14)	68.3 (68.1)	CAL	骨粗鬆症に起因する骨折	CS	P
Wactawski-Wende et al. 1996	70	63.1	CAL	腰椎、大腿骨骨密度	CS	N
Mohammad et al. ⁷ 1996	20 (Ct:22)	68 (65.1)	CAL	腰椎骨密度	CS	P
稲垣ら ¹⁰ 1996 †	35	62.3	CAL, PPD, BOP	骨粗鬆症通院中(腰椎、橈骨骨密度)	NC	P
藤城ら ¹¹ 1997 †	20 (Ct:18)	60 (57)	CAL, PPD, BOP	腰椎骨密度	CS	P
大島ら 1997 †	16 (Ct:14)	59 (57)	CAL, PPD, BOP	腰椎骨密度	CS	P
黒須ら 1998 †	22 (Ct:18)	60 (57)	CAL, PPD, BOP	腰椎骨密度	CS	E
Ti et al. 1997 †	15 (Ct:14)	26 (57)	CAL, PPD, BOP	腰椎骨密度	CS	N
Mohammad et al. ⁸ 1997	24 (Ct:20)	68.1 (65.2)	CAL	腰椎骨密度	CS	P
Hildebolt et al. ¹² 1997	135	59	CAL	腰椎、大腿骨骨密度	CS	N
Weyant et al. 1999	292	75.5	CAL	腰椎、大腿骨、中手骨骨密度	CS	E (W)
Payne et al. 2000	25 (Ct:34)	45～60	BOP, 歯垢	骨粗鬆症(yes/no)	P	P
Tezal et al. 2000	70	62.1	CAL	腰椎、大腿骨、中手骨骨密度	CS	E (W)
Inagaki et al. ¹⁴ 2001 †	190 (pre89)	pre39.1, post62.9	PPD	中手骨骨密度	CS	P
Lundstrom et al. ⁹ 2001	15 (Ct:21)	70 (70)	PPD, BOP	大腿骨骨密度	CS	N
Pilgram et al. ¹³ 2002	135	59	CAL	腰椎、大腿骨骨密度	CS	W
佐藤ら 2003 †	99	64.3	PPD, CAL	中手骨骨密度	CS	P

Ct: Control

*CAL: clinical attachment loss (歯周組織の付着の喪失、アタッチメントロス)

PPD: probing pocket depth (歯周ポケットの深さ)

BOP: bleeding on probing (歯周組織診査時のプローブによる歯肉出血)

**NC: non-control; CS: cross-sectional; P: prospective

***P: positive; W: weak; N: negative; E: equivocal

† 著者らの報告

リニカルアタッチメントロス (clinical attachment loss, CAL) を認めたことを報告している⁶⁾。また、Mohammadらは、閉経後骨粗鬆症患者で、歯周病を併発している白人女性42名において、腰椎BMDとCAL、特に歯肉の退縮との間に相関があると報告している⁷⁾。さらに、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症の危険因子に関するコホート研究を行っている被験者の中から、ランダムに抽出した44名において、腰椎BMDが低いほどCALが大きいと報告している⁸⁾。一方、Lundstromらは、70歳の白人女性を、骨粗鬆症群15名と対照群21名に分けて比較したところ、プロービングデプスとプロービング時の歯肉出血 (BOP) に差異はみられな

かったと報告している⁹⁾。

著者らは、日本人における歯周病と閉経後骨粗鬆症の関係を把握するために、骨粗鬆症患者の歯周病態を調査し、骨粗鬆症患者は対照群に比べ歯肉出血率が高く、歯周病が進行傾向にあると報告した¹⁰⁾。また、骨粗鬆症に関する自覚症状のない閉経後女性歯周病患者の骨粗鬆症所見を調査し、腰椎骨萎縮が進行しているほど歯槽骨吸収が高度で、歯肉出血率が高く、歯周病活動度が高い傾向を示すと報告している¹¹⁾。一方、著者らの調査では、前述のvon WöernらやMohammadらの報告のように、骨粗鬆症所見とCALとの間に有意な関係は認められていない。その理由は、著者ら

の被験者は、歯周病科を訪れた患者の中でも、年代がほぼ同世代（約60歳）で歯が平均で20歯以上と多く残存し、現時点で歯周病に罹患している集団での比較であり、歯周病の進行程度が同じレベルであったためと考えられる。すなわち、およそ60歳までに、特定の全身疾患や重度な進行性の歯周炎などにより多くの歯を喪失した無歯顎に近い被験者は含まれていないからである。また、von WöhrnらやMohammadらの報告でのBMD低下者のCALの平均値は、約3.5mmであり、著者らの同平均値3.5mm～3.6mmとはほぼ同じCALを示している。著者らの調査では、前述のように、臨床的に歯周病の活動度を示唆する歯肉出血率においては有意差が認められ、骨粗鬆症と歯周病活動度との関係が示唆されている¹¹⁾。

一方、Hildeboltらは、閉経後女性135名の腰椎、大腿骨頸部のBMDと歯の喪失やCALとの関連を調査し、CALは、歯の喪失と相関したが、腰椎や大腿骨頸部のBMDとは相関を示さなかったと報告している¹²⁾。また、Pilgramら¹³⁾は、HRTの無作為化臨床研究に加わった135名を3年間調査し、CALと腰椎と大腿骨のBMDとの間には、断面的にも、経時的にも、顕著な関連はみられなかったものの、経時的なBMDの変化とCALとの相関は、弱いものであるが、一定の傾向は示唆されたとしている。

著者らは、歯科検診受診女性190名の中手骨BMDと歯周病所見の関係を調査し、歯周病が進行している群ほど中手骨BMD低下の疑いが強いと診断される割合が高いこと（オッズ比OR3.0、95%信頼区間1.0～9.6）を報告した¹⁴⁾。したがって、閉経後女性で、中手骨BMDの低下者では、歯周病が進行し、歯を早期に喪失する可能性が高いことを指摘している。次に、CAL所見を加えて、同地域の異なる年度での99名の閉経後女性における両者の関連を評価し、追加した¹⁵⁾。その結果、やはりCALには、差異はないが、歯周ポケットが深く、歯周病が進行しているほど骨粗鬆症の疑いが強いと診断される割合が高いという同様の傾向を認め、ロジスティック回帰分析を用いて、

年齢と喫煙を補正した歯周炎に対する中手骨BMDのORは6.25（95%信頼区間1.92～20.22）であると報告している。したがって、閉経後女性でBMDの低下者では、歯周病が進行し、将来歯を喪失する可能性が高いことを示した。

さらに、著者らは、卵巣摘出による骨粗鬆症と歯周病態への影響についても、調査している。その結果、卵巣摘出者では、腰椎骨萎縮度と同様に骨粗鬆症が進行傾向にあり、前述の腰椎骨萎縮者よりも一層、歯肉出血が著しく、歯周ポケットが深くなる傾向を示していた¹⁶⁾。

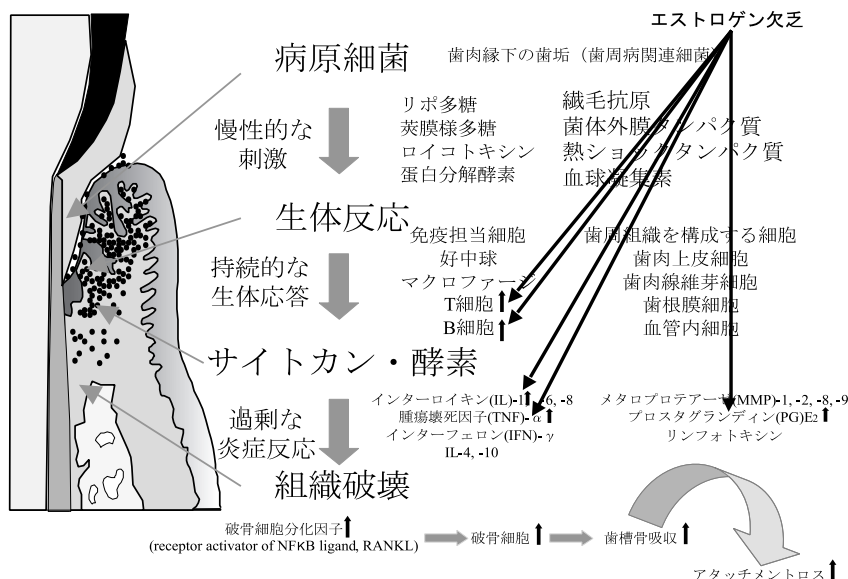
3. 閉経後骨粗鬆症の歯周炎への影響—そのメカニズムは—（図5）

閉経後骨粗鬆症は、閉経による卵巣機能の低下によって発症し、女性ホルモンであるエストロゲン分泌の低下に起因する。エストロゲンは、骨代謝調節因子としてのサイトカイン分泌に影響を及ぼす。すなわち、エストロゲンが関与する骨形成性サイトカインとして、トランスフォーミング増殖因子（transforming growth factor- β , TGF- β ）、インスリン様増殖因子（insulin like growth factor-I, IGF-I）、骨吸収性サイトカインとして、インターロイキン-1（interleukin-1, IL-1）、IL-6、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、などが報告されている¹⁷⁾。特に、IL-1の骨吸収活性化作用は、プロスタグランジンE₂（prostaglandin E₂, PGE₂）の産生亢進、破骨細胞分化因子（receptor activator of NF κ B ligand, RANKL）の発現誘導、コラゲナーゼ産生の促進、IL-6など他の骨吸収性サイトカインの産生を亢進させる。さらに、IL-1を含め多くの骨吸収因子は、骨芽細胞に作用しRANKLを発現亢進し、骨吸収の亢進に寄与している。したがって、エストロゲン欠乏によるサイトカインの異常亢進は、閉経後に発症した歯周炎の進行過程に影響を及ぼすことが考えられる。

まとめ

閉経後骨粗鬆症と歯周病の関連性を確証しよう

図5 歯周炎による歯周組織破壊へのエストロゲン欠乏の影響



とする多くの研究が報告され、その関連性を示唆する報告も多い。しかし、多くの研究がサンプル数も十分とはいえず、断片的な調査結果であり、年齢、性別、喫煙、人種、ホルモンなどの諸因子を考慮した適切な対照群を選択して検討した報告が少ないことから、課題は残されている。しかし、著者らの日本人を対象とした調査では、閉経後女性で歯周病罹患患者では、一般のスクリーニング以上に骨粗鬆症の検出率が高く、両者の関連性を示唆している。したがって、閉経後女性の歯周病罹患患者では、一般でのスクリーニング以上に骨粗鬆症の検出率が高く、閉経後女性や卵巣摘出女性では、エストロゲン欠乏により、閉経後に発症した歯周炎の進行過程に影響を及ぼすことが考えられる。

今後は、性差、ホルモン摂取量、喫煙、人種、年齢、ストレス状態、食生活、体型、運動歴および甲状腺機能や糖尿病などの全身状態といった可変性因子を補正した上で、より多くの集団で両者の関連性を長期的、継続的に評価する必要がある。

図6は、56歳女性で、骨粗鬆症を伴わない軽度の慢性歯周炎の典型症例である。骨粗鬆症診断の結果、腰椎骨萎縮0度、腰椎BMD1.045g/cm²、若

年成人平均値に対する比率100.5%で、骨粗鬆症を伴わない慢性歯周炎と診断し、通常の歯周病治療を行った。なお、腰椎BMDの測定は、DXA法を用いたBMD測定装置(ノーランド社製XR36型、USA)によった。図7は、59歳女性で、高度な慢性歯周炎の典型症例である。骨粗鬆症診断の結果、骨粗鬆症に関する自覚症状はないものの、腰椎骨萎縮I度、腰椎BMD0.673g/cm²、若年成人平均値に対する比率62.4%で、2000年度の日本骨代謝学会の閉経後骨粗鬆症の診断基準に従うと、骨粗鬆症を伴う慢性歯周炎と診断した。

ますます増加の一途をたどっている閉経後骨粗鬆症の治療にあたり、従来の骨粗鬆症診断に加え、口腔内、特に歯周病態を考慮し、医師、歯科医師双方が協力する必要があると思われる。

〔謝辞〕

骨粗鬆症の研究にご協力、ご指導いただいた愛知県歯科医師会公衆衛生部と一宮歯科医師会公衆衛生部、はちや整形外科病院院長蜂屋裕道先生、井澤浩之先生、矢野博康先生に深く感謝いたします。

図 6 骨粗鬆症を伴わない軽度な慢性歯周炎

59歳女性**腰椎の骨萎縮度**

腰椎骨密度 $1.045\text{g}/\text{cm}^2$
(YAM 100.5%)

図 7 骨粗鬆症を伴う高度な慢性歯周炎

59歳女性**腰椎の骨萎縮度**

腰椎骨密度 $0.673\text{g}/\text{cm}^2$
(YAM 62.4%)

〔文 献〕

- 1) Williams RC, Offenbacher S.: Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol* 2000 23: 9-12, 2000
- 2) 健康日本21: <http://www.kenkounippon21.gr.jp/> Accessed Mar12, 2003
- 3) 福永仁夫: 骨粗鬆症 罹患率の推定 *Osteoporosis Jpn* 10: 11-13, 2002
- 4) 稲垣幸司, 黒須康成, 佐藤連造ほか: 顎骨の骨粗鬆症と歯周病 閉経後女性の歯周病と骨粗鬆症 *Clinical Calcium* 13: 556-564, 2003
- 5) Wactawski-Wende J.: Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 6: 197-208, 2001
- 6) von Wowern N, Klausen B, Kollerup G.: Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 65: 1134-1138, 1994
- 7) Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R.: The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosthodont* 9: 479-483, 1996
- 8) Mohammad AR, Bauer R, Yeh CK.: Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont* 10: 381-385, 1997
- 9) Lundstrom A, Jendle J, Stenstrom B, Toss G, Ravalid N.: Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J* 25(3): 89-96, 2001
- 10) 稲垣幸司, 大島康成, 鈴木秀人ほか: 骨粗鬆症患者の歯周病罹患状況. *日歯周誌* 38: 220-225, 1996
- 11) 藤城治義, 大島康成, 浅井勇吾ほか: 歯周病を主訴とした閉経後成人女性の骨粗鬆症所見と歯周病との関係. *日歯周誌* 39: 226-233, 1997
- 12) Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, et al.: Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodont Res* 32: 619-625, 1997
- 13) Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, et al.: Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: Data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol* 73: 298-301, 2002
- 14) Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, et al.: Low metacarpal bone density, tooth loss and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res* 80: 1818-1822, 2001
- 15) 佐藤連造, 稲垣幸司, 黒須康成ほか: 閉経後女性の歯周病所見と骨密度 *Osteoporosis Jpn* 11: 333-338, 2003
- 16) 神谷武秀, 近藤富貴子, 黒須康成ほか: 卵巣摘出に伴う続発性骨粗鬆症と歯周病の関係 *日歯保存誌* 1999; 42(3): 594-601
- 17) 宮浦千里: エストロゲン欠乏と閉経後骨粗鬆症 *実験医学* 20(17): 2534-2539, 2002