

歯周病と認知症

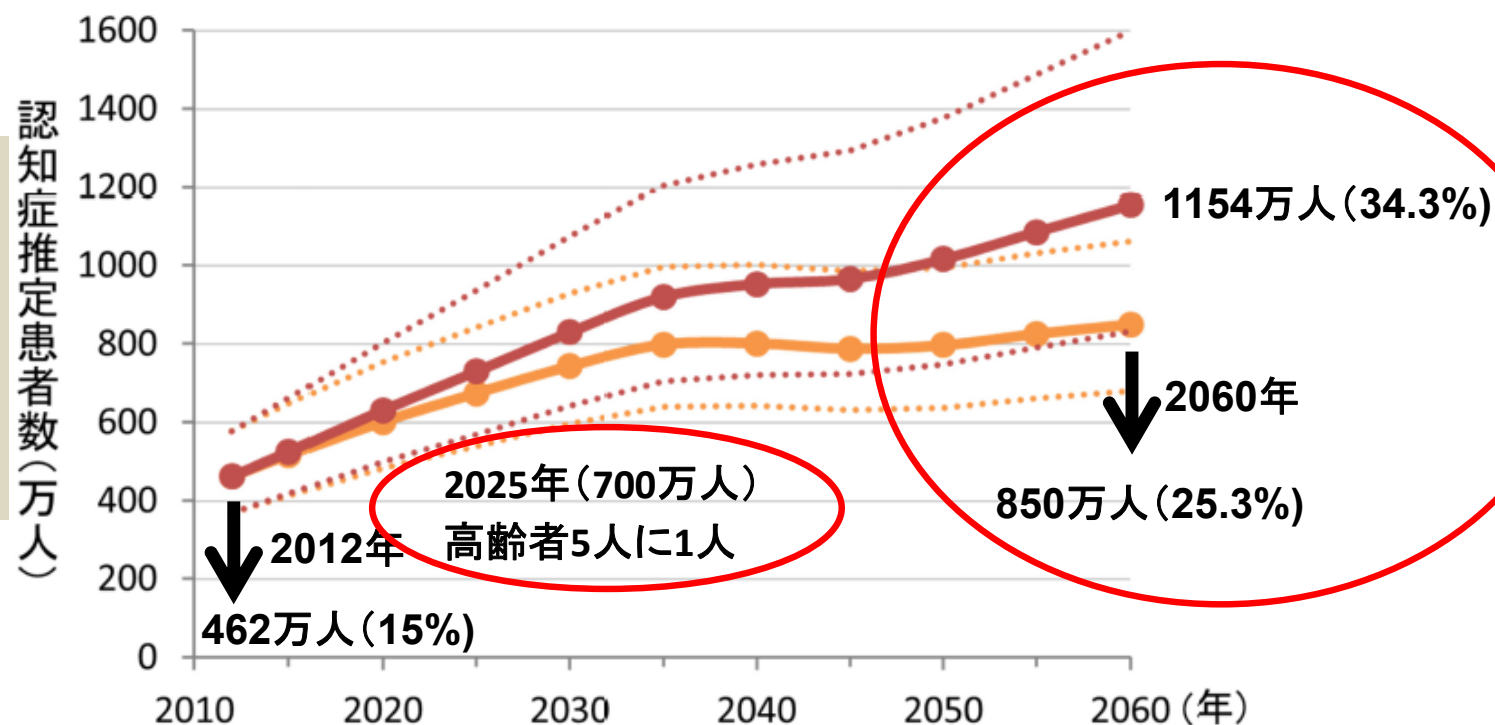
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
口腔疾患研究部

松下 健二

6NC共通教育コンテンツ (ICRweb)

認知症患者の推移

○ 各年齢層の認知症有病率が2012年以降一定と仮定した場合
● 各年齢層の認知症有病率が糖尿病患者の増加に伴い2012年以降も上昇すると仮定した場合
(破線は95%信頼区間を示す。)



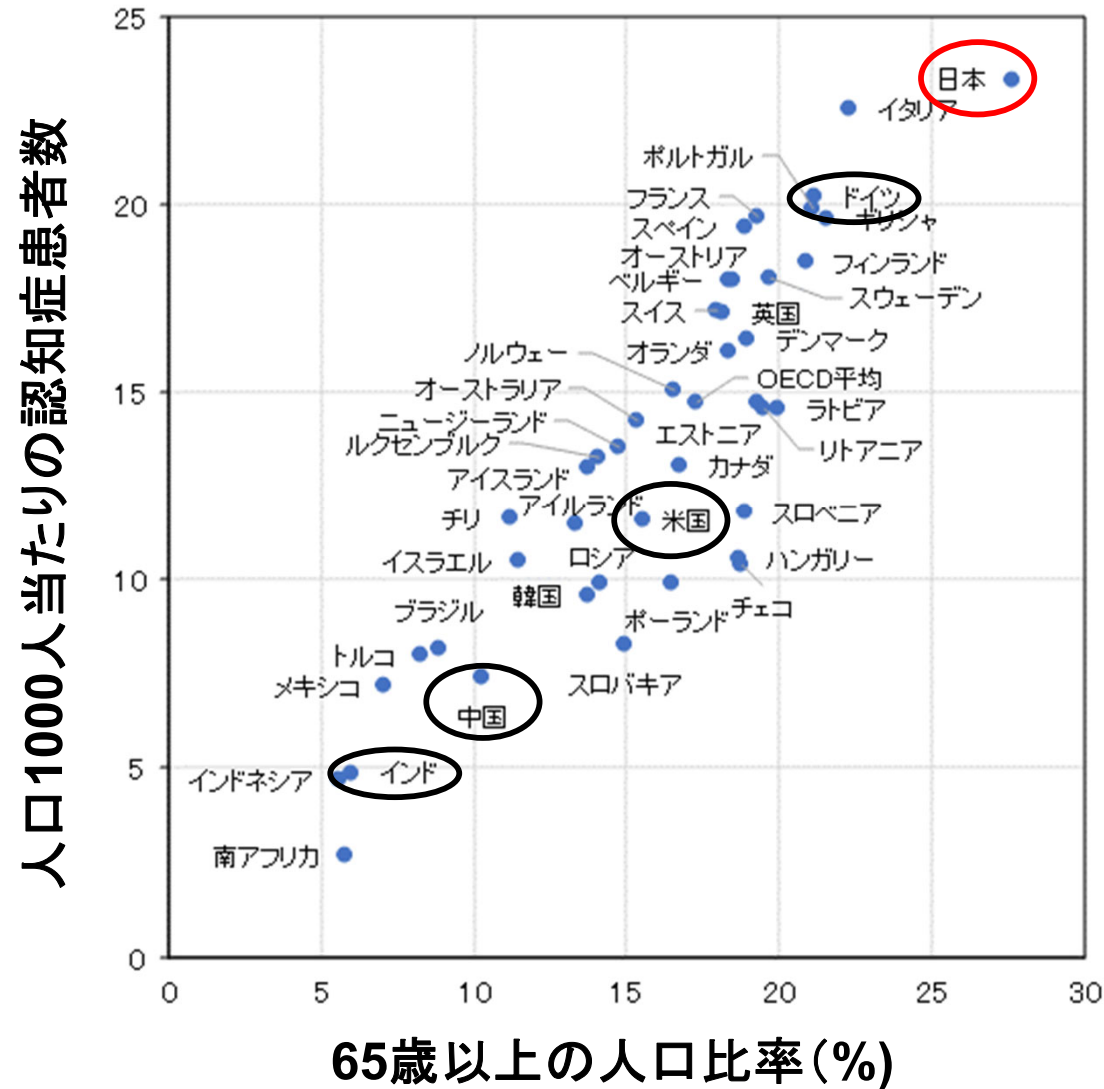
2060年には
65歳以上の
3人に1人が
認知症患者

図1: わが国における認知症患者数の将来推計

(厚生労働省の全国調査により報告された2012年の認知症患者数で補正後)

「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」平成26年度厚生労働科学研究費補助費特別研究事業

日本は認知症のトップランナー



認知症を根治する薬はない！

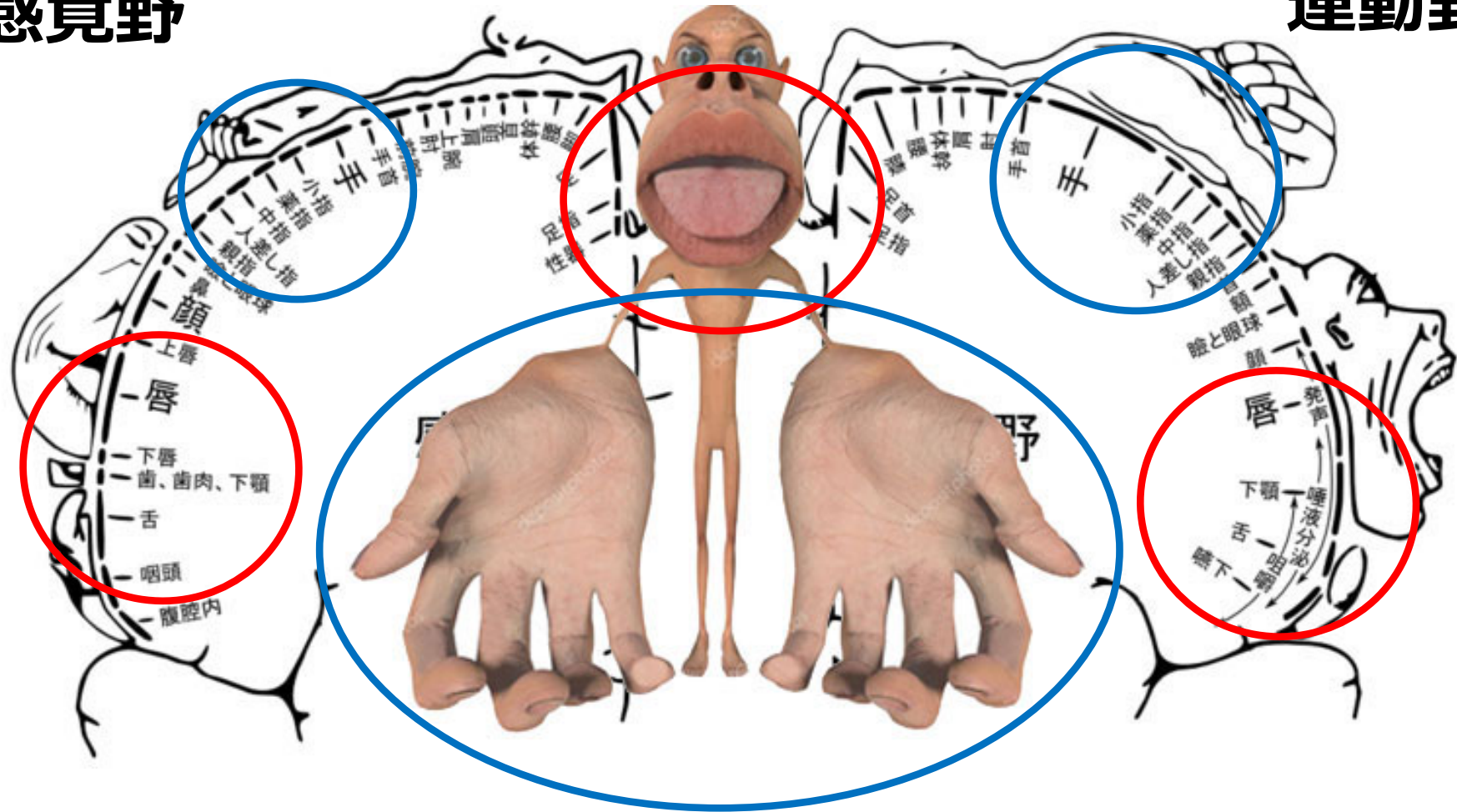
- エーザイのアルツハイマー病治療薬「レカネマブ」が、日本国内で薬事承認され（2023年9月25日）、発売された（2023年12月20日）
- 病気の進行速度を**27%緩やかにする効果**
（症状の進行を **7カ月半程度遅らせるのみ**）
- 薬価は、1人あたり1年間の治療で298万円

認知症の危険因子や、認知症の発症・進行を抑制する因子を特定し、安価で簡単な認知症の予防や進行の抑制法の開発が急務！

脳と口腔の繋がり

感覚野

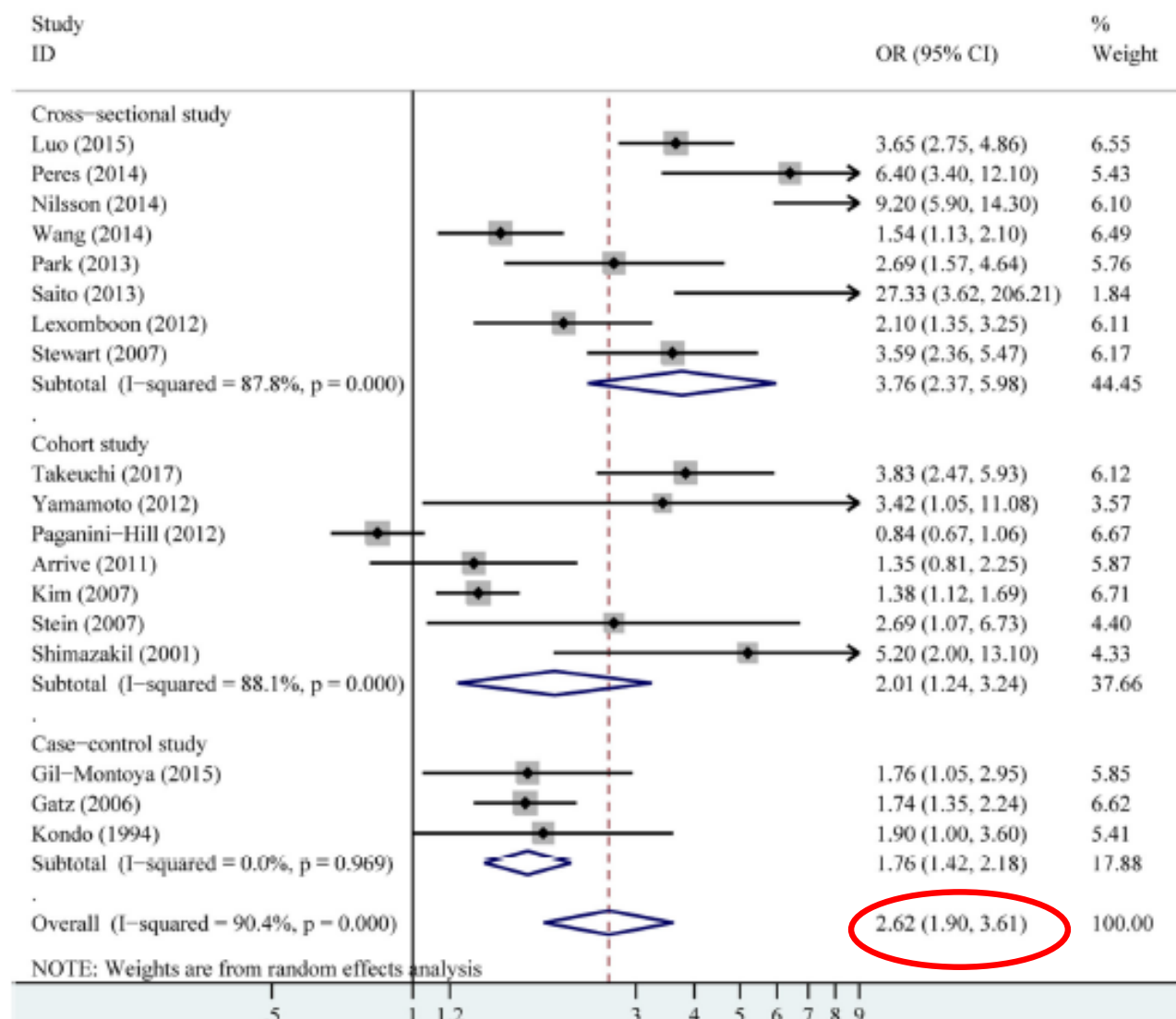
運動野



「体性感覚野」に届く情報は、足からが25%、手からが25%、**口を含むあご部からが50%**。歯や歯茎、唇、アゴ、舌、咽頭、手・足などの刺激が「体性感覚野」に与える刺激の半分以上を占めている。

ペンフィールドの脳地図

歯の喪失と認知症の関連性

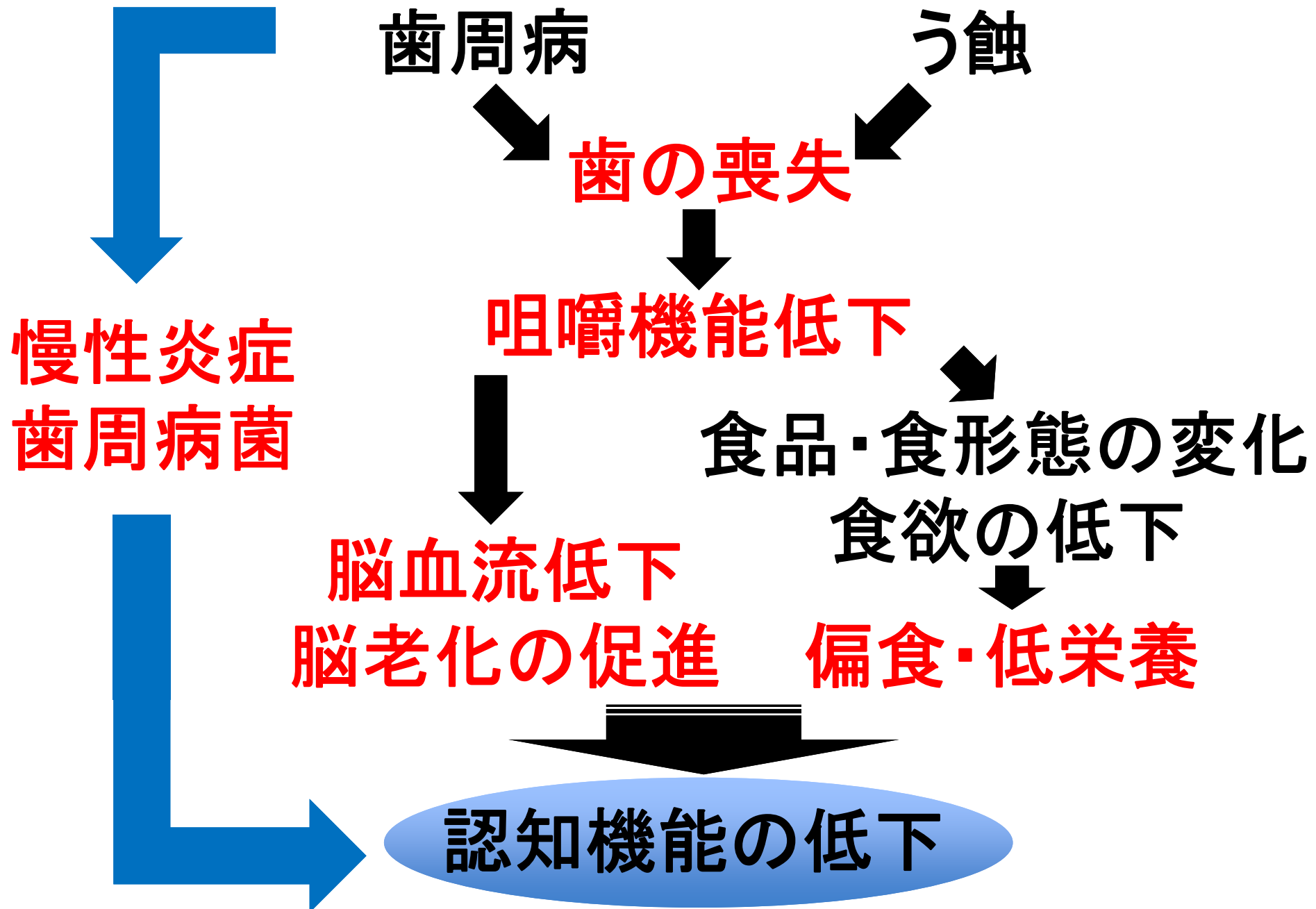


1994年から2017年の間に発表された中21件の観察研究
多歯欠損の患者は認知症の発症率が高かった

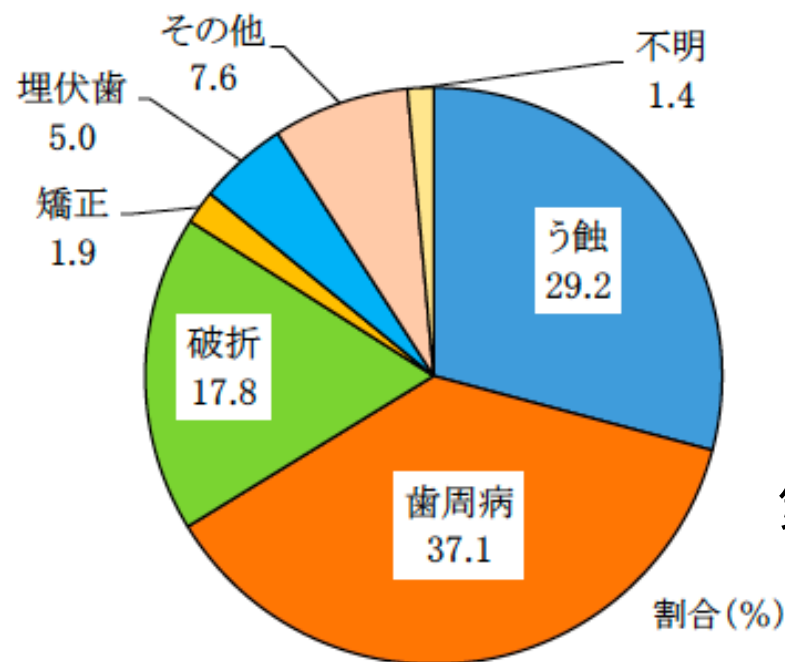
(**OR 2.62**, 95% CI 1.90-3.61, P < 0.001)

Fang W et al. BMC Psychiatry, 2018

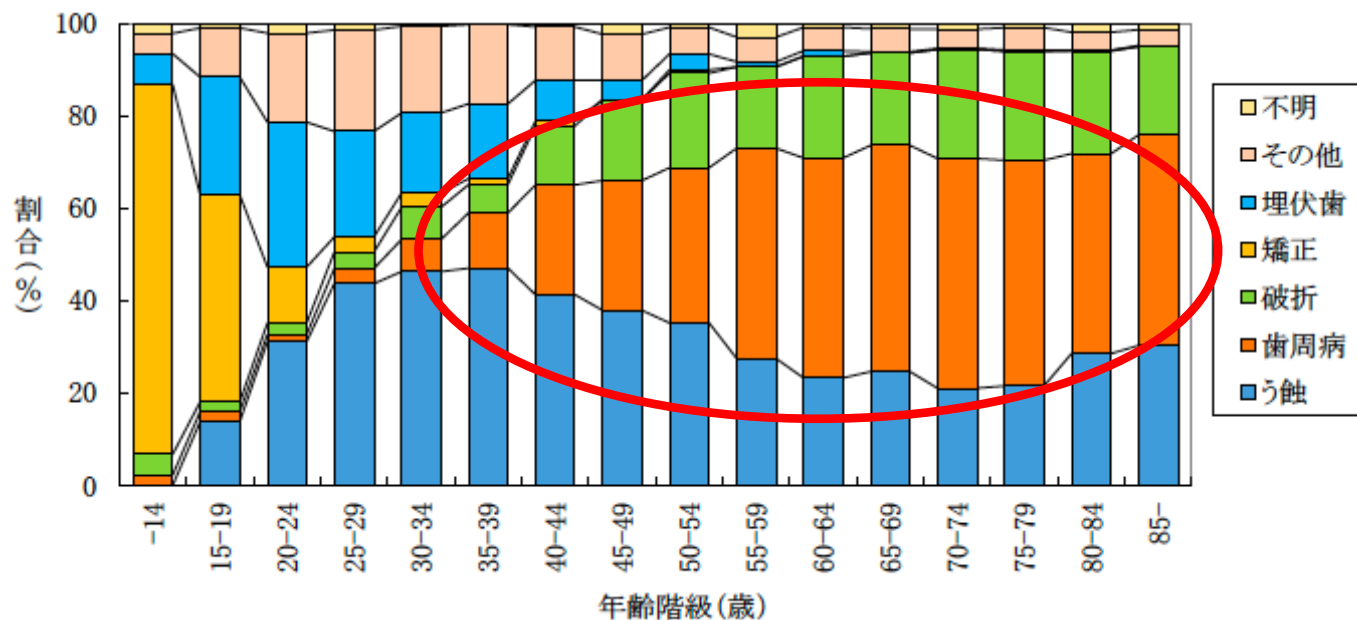
歯の喪失と認知機能の繋がり



歯を失う最大の原因は歯周病



第2回永久歯の抜歯原因調査
(8020推進財団、2018年)



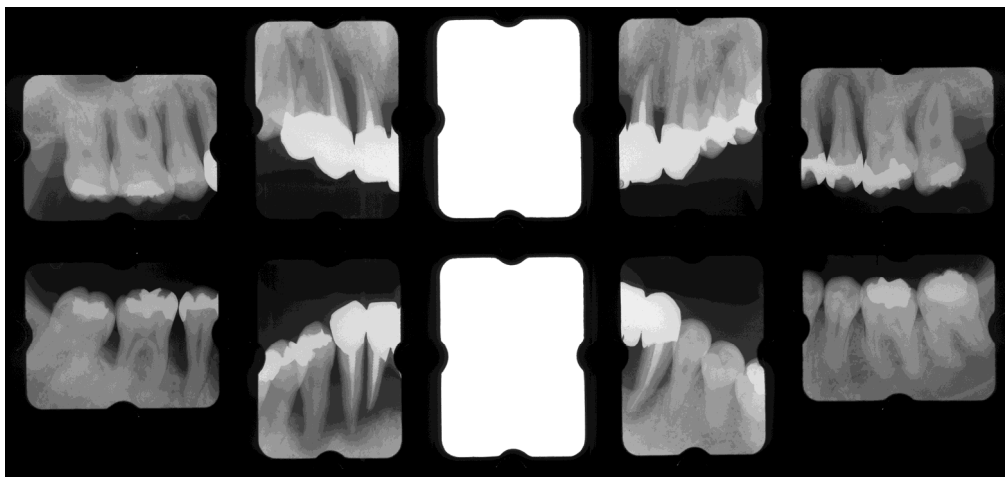
歯周病は歯周病菌による 慢性炎症性疾患



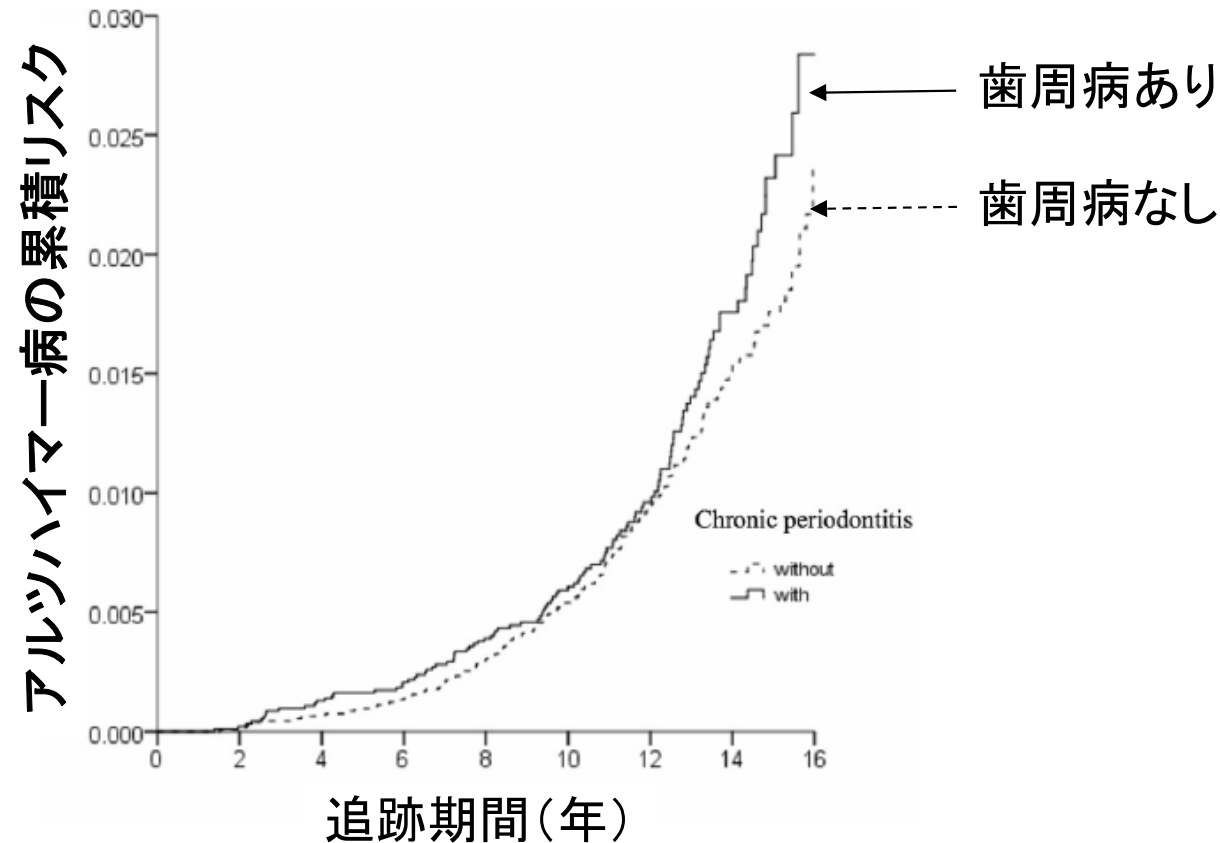
- 日本成人の80% が罹患する
国民病
- 気付かないうちに進行
- 生活習慣病
- 細菌感染症

症状：歯肉腫脹

歯肉出血
歯肉退縮
歯槽骨吸収
歯の移動
口臭



歯周病はアルツハイマー病の リスクを高める



50歳以上の歯周病患者(9,291名)と健常者(18,672名)について、
16年間の後ろ向きコホート研究を実施

歯周病患者は、アルツハイマー病を発症するリスクが**1.7倍**増加。

歯周病は認知症の進行を早める

軽度および中等度の認知機能低下がみられる被験者について
認知機能について6カ月の追跡調査

認知機能評価法	歯周病あり		歯周病なし	
Cognitive outcome	Periodontitis present (n = 20)		Periodontitis absent (n = 32)	Mean difference (95%CI), p value
Change in ADAS-COG, points (s.e.)	6.1 (1.2)		0.9 (1.2)	5.2 (1.7 to 8.8), p = 0.005; *4.9 (1.2 to 8.6), p = 0.01
Change in sMMSE, points (s.e.)	-2.5 (0.9)		-0.7 (0.4)	-1.8 (-3.6 to -0.03), p = 0.04; *-1.8 (-3.6 to 0.04), p = 0.06

s.e. = standard error of mean.

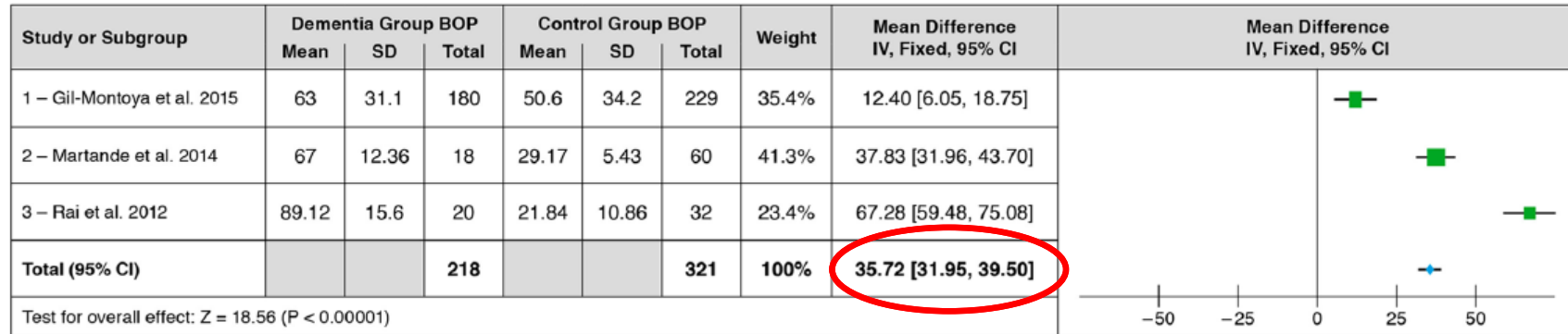
* adjusted for baseline age, gender and cognitive score (ADAS-COG or sMMSE).

歯周病罹患者は、健常者と比べて**認知機能低下のスピードが早い**。

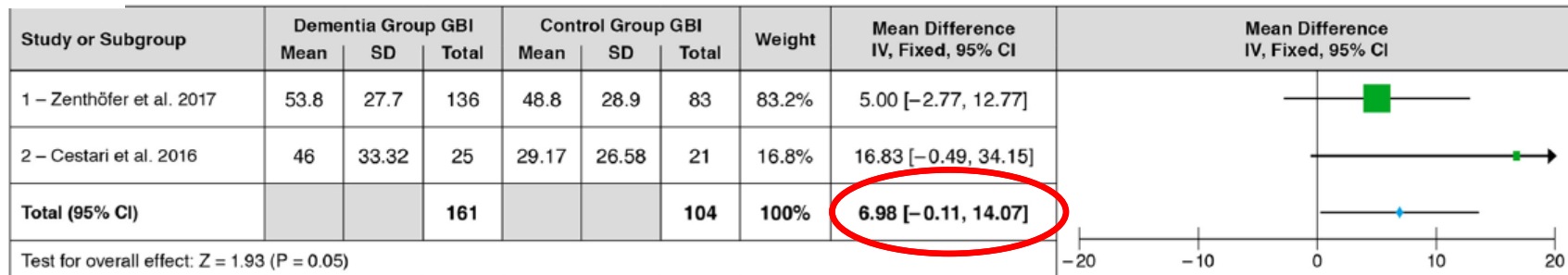
歯周病パラメータと認知症の関連性 (BOP, GBI, PI)

BOP

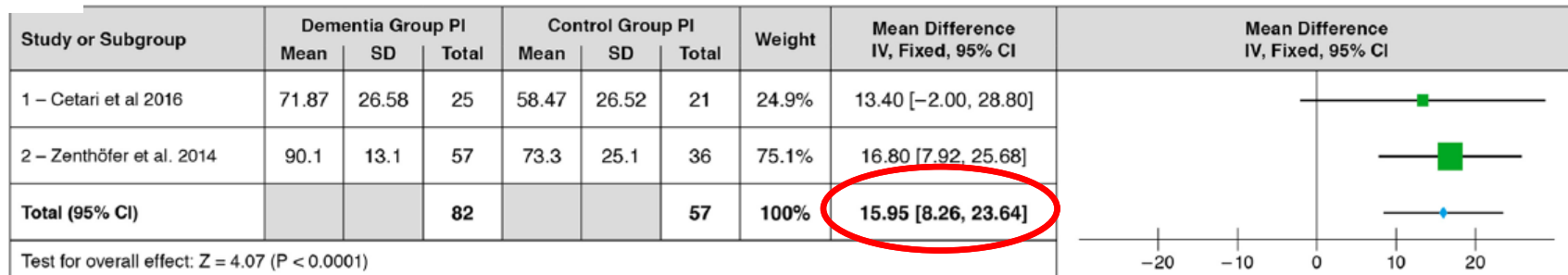
認知症患者 健常者



GBI

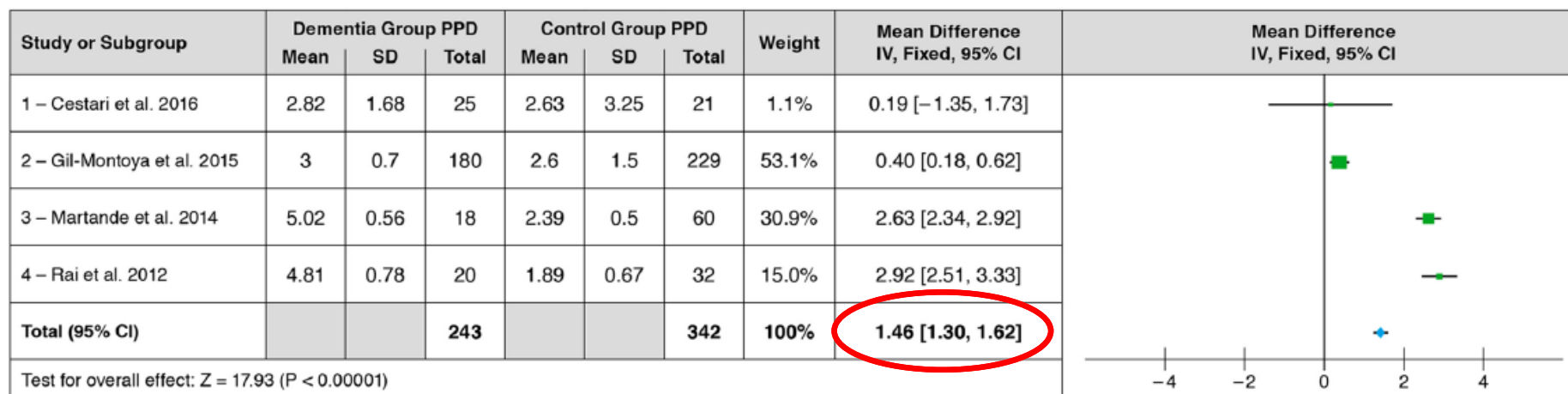


PI

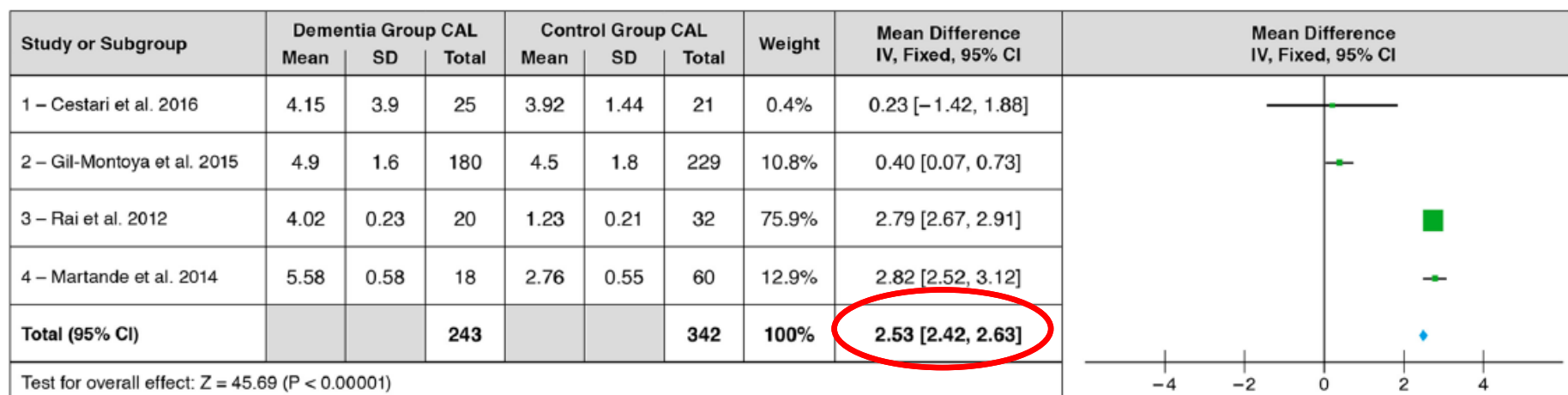


歯周病パラメータと認知症の関連性 (PPD, CAL)

PPD 歯周ポケットの深さ



CAL 歯周組織の破壊程度

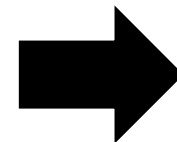
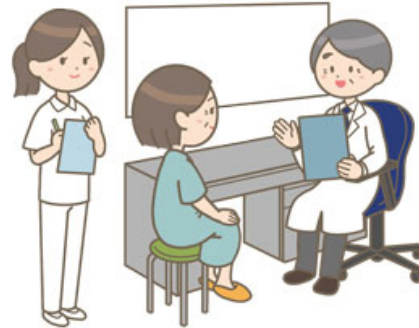
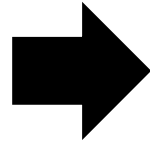


もの忘れ外来患者の歯周病病態および 口腔機能・認知機能に関する研究：観察研究

国立長寿医療センター病院
(もの忘れセンター)



患者約201名



臨床的認知症尺度検査 (Clinical Dementia Rating : CDR)

認知症の重症度を評価するための検査。認知症にみられる臨床症状を、専門家が全般的に評価。家族あるいは介護者からの詳しい情報をもとに、重症度を評価することも可能

認知機能健常 (CDR0)
軽度認知機能低下 : MCI (CDR0.5)
認知症 (CDR $\geq$ 1) の
3段階に分類

認知機能検査
脳血管病検査
糖尿病検査
食習慣検査
血液検査
歯科健診
薬剤情報

歯科検査項目

- ・口腔清掃習慣および状況
- ・歯、入れ歯の状態
- ・歯周病検査
- ・口腔機能検査
- ・口腔細菌叢解析
(歯周ポケット、舌苔)
- ・特定菌種の同定
(*P. gingivalis* *S. mutans*)

ライオン歯科衛生研究所との共同研究

被験者の内訳と基本情報

項目		認知機能診断（臨床的認知症尺度：CDR）			P値
		健常	MCI	認知症	
被験者数		23	72	43	
平均年齢		76.3 <1.4>	77.9 <0.8>	78.5 <1.2>	0.4937
男女比 (%)	男	12 (52.2)	34 (47.2)	21 (48.8)	0.9176
	女	11 (47.8)	38 (52.8)	22 (51.2)	
BMI(kg/m ²)		24.4 <0.6>	22.6 <0.4>	22.2* <0.5>	0.0261
平均教育年数*		12.0 <0.6>	12.1 <0.4>	10.9 <0.5>	0.1335

*：情報を聴取できた被験者(健常：22人、MCI：68人、認知症：36人)のみでの集計

平均 <標準誤差>
人数 (%)

認知症患者は BMI値が低かった

被験者のオーラルケアの状況

項目		認知機能診断（臨床的認知症尺度：CDR）			P値
		健常	MCI	認知症	
被験者数		23	72	43	
かかりつけ歯科医	あり	20 (87.0)	59 (81.9)	31 (72.1)	0.2875
定期的歯科受診	あり	15 (65.2)	51 (70.8)	25 (58.1)	0.3821
歯周治療の経験	あり	14 (60.1)	45 (62.5)	13** (30.2)	P<0.001
1日のブラッシング回数 (回)		2.2 <0.2>	2.1 <0.1>	1.7* <1.6>	0.0267
1日のブラッシング時間 (分)		9.3 <2.5>	5.6* <0.5>	3.0** <0.4>	P<0.001
歯間部清掃器具の使用	あり	10 (43.4)	33 (45.8)	4** (9.3)	P<0.001
オレリーPCR (%)		54.1 <4.2>	65.4 <2.7>	78.4** <3.3>	P<0.001

歯・歯周組織所見と認知症の関連

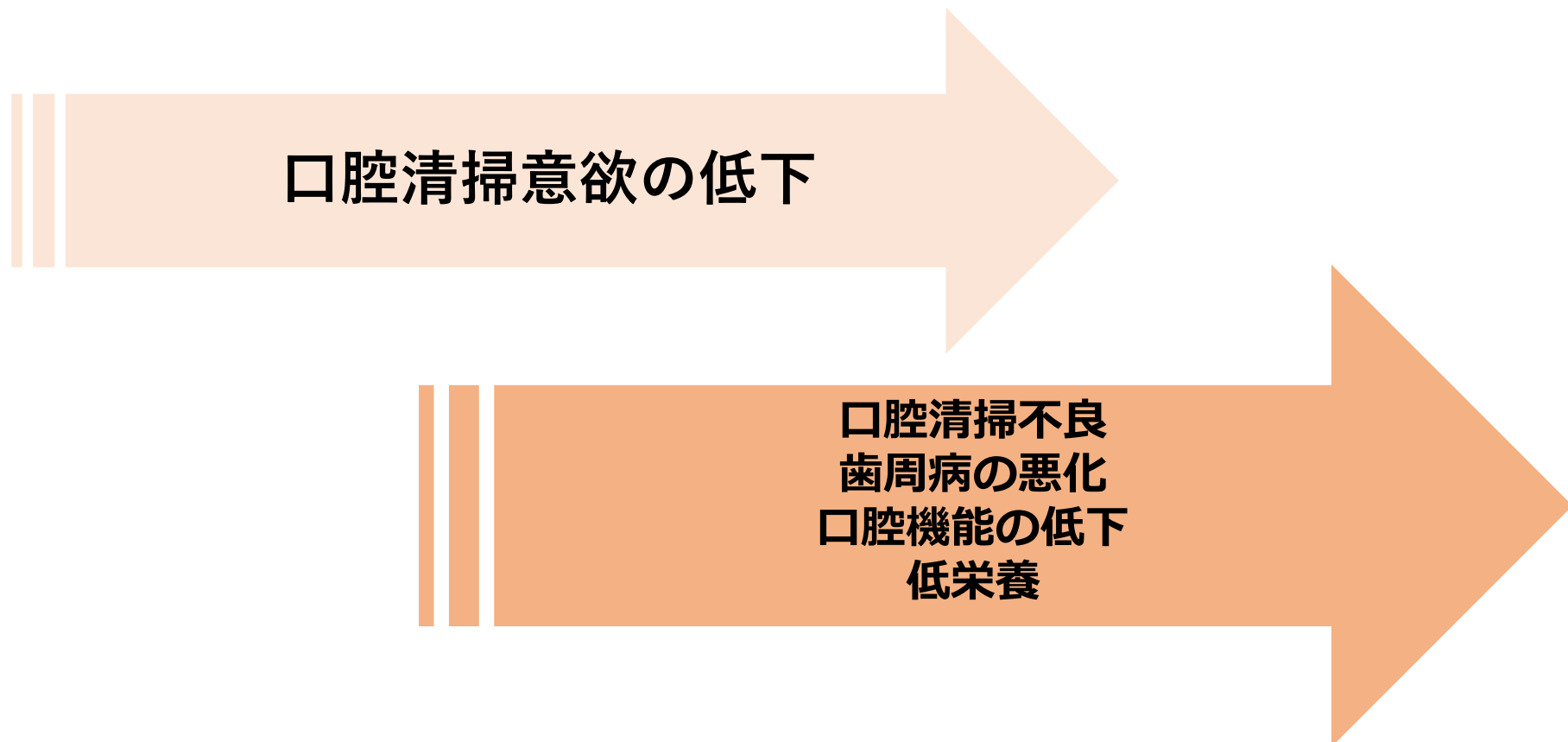
項目	認知機能診断（臨床的認知症尺度：CDR）			P値
	健常	MCI	認知症	
現在歯数	21.1 <1.4>	21.1 <0.8>	19.6 <1.3>	0.4988
機能歯数	26.7 <0.6>	27.1 <0.2>	25.7 <0.7>	0.0560
義歯の使用 あり	11 (47.8)	37 (51.4)	19 (44.2)	0.7555
平均PD(mm)	2.4 <0.1>	2.3 <0.1>	2.6* <0.1>	P<0.05
4mm以上PD部位率(%)	10.0 <2.0>	8.3 <1.0>	15.8** <2.4>	P<0.01
平均CAL(mm)	3.0 <0.1>	2.9 <0.1>	3.3** <0.2>	P<0.01
4mm以上CAL部位率(%)	24.6 <4.0>	23.1 <2.1>	34.6* <4.2>	P<0.05
6mm以上CAL部位率(%)	5.3 <1.5>	3.7 <0.6>	9.2** <2.1>	P<0.01
BOP率(%)	17.3 <2.9>	16.2 <1.6>	21.4<2.8>	0.2078
PISA(mm ²)	221.9 <40.5>	180.1 <20.1>	278.2<51.9>	0.1086

平均 <標準誤差>
人数 (%)

歯周ポケット、臨床的アタッチメントレベルは認知症患者で有意に増加

認知症の進行と口腔の状態の変化

健常 → 軽度認知障害（MCI） → 認知症



口腔清掃意欲の低下

口腔清掃不良
歯周病の悪化
口腔機能の低下
低栄養

アルツハイマー病悪化における 歯周病関連細菌の関与

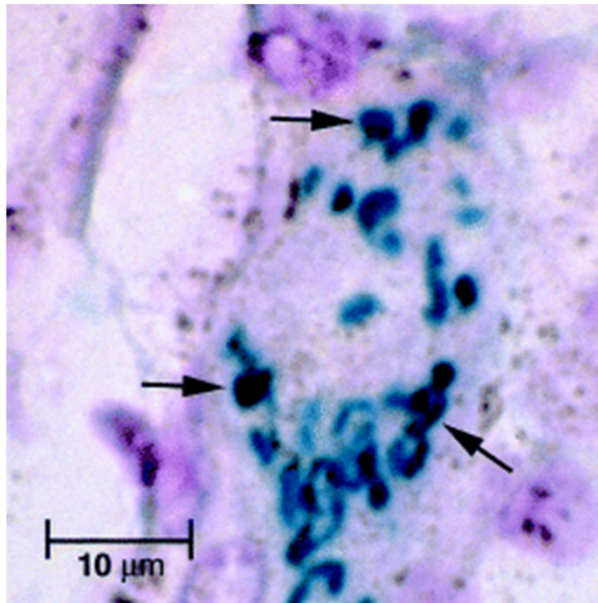
歯周病細菌とアルツハイマー病

慢性歯周炎の原因菌

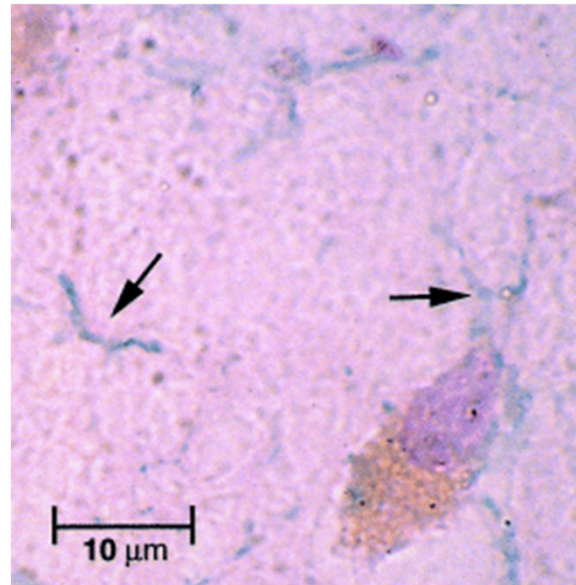
口腔微生物	関連性	作用機序
<u>細菌</u>		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	脳内に細菌DNA、gingipain検出	神経炎症、Aβ沈着、神経細胞死、 APOE4分解
<i>Treponema denticola</i> 他のトレポネーマ属	脳内に細菌DNA	神経炎症、Aβ沈着
<i>Tannerella forsythia</i>	脳内に細菌DNA	神経炎症、Aβ沈着
グラム陰性細菌 (LPS)	脳神経細胞への集積	神経炎症、Aβ誘導
<u>ウイルス</u>		
<i>Human herpesvirus 1</i>	脳内にVirus DNA	Aβ集積、タウリン酸化
<u>真菌</u>		
<i>Candida albicans</i>	脳内で検出	神経炎症
<i>Candida glabrata</i>	脳内で検出	神経炎症

アルツハイマー病患者脳組織中の 歯周病トレポネーマ

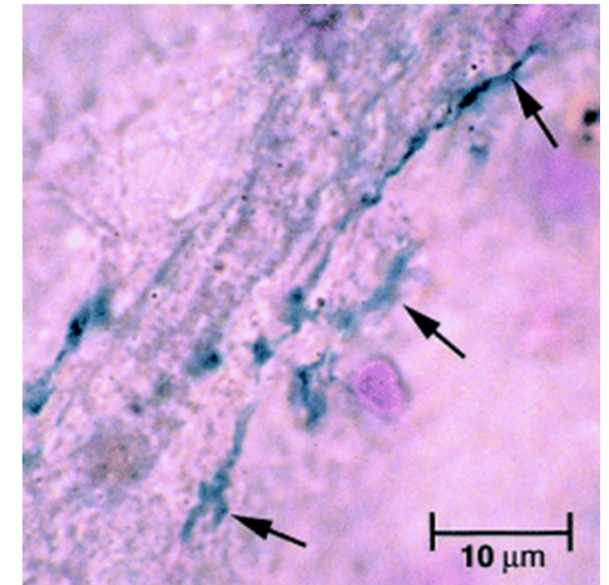
三叉神経節



脳橋

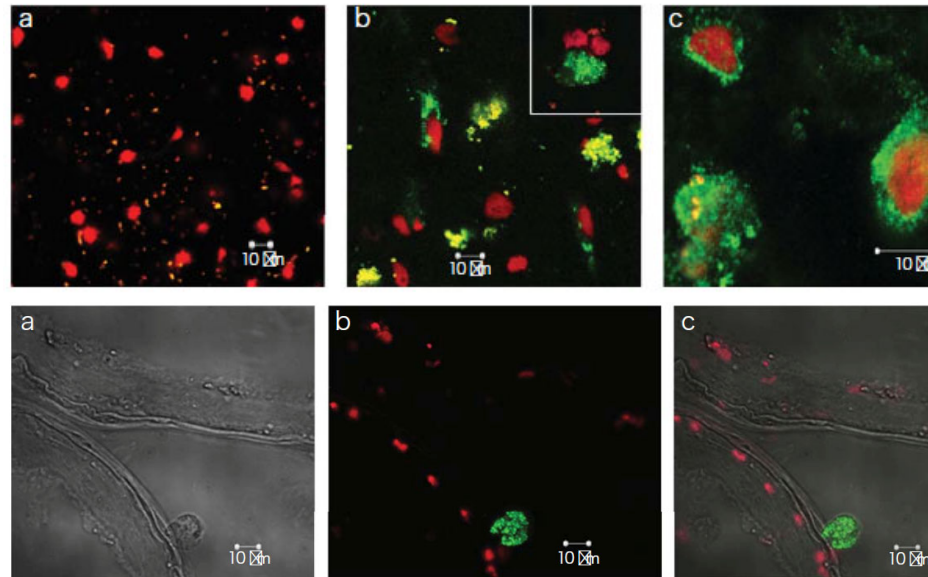


海馬

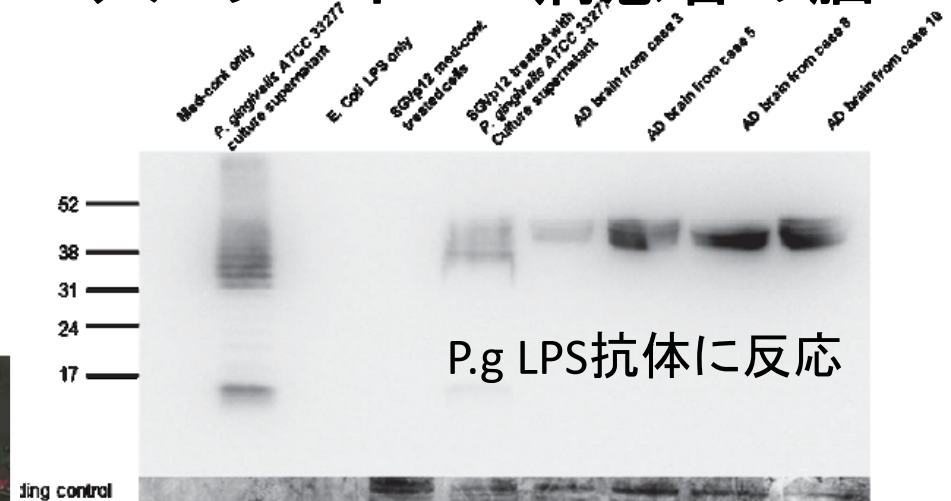
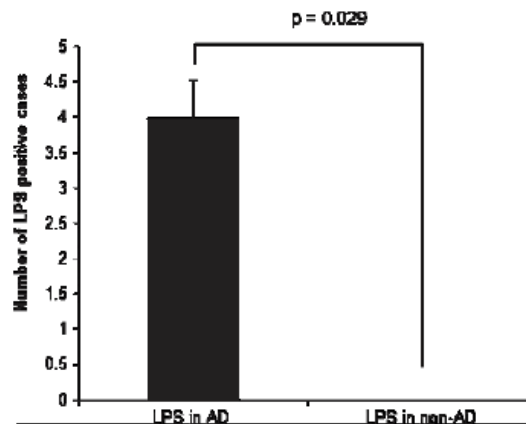


P. gingivalis がアルツハイマー病患者の脳から検出される

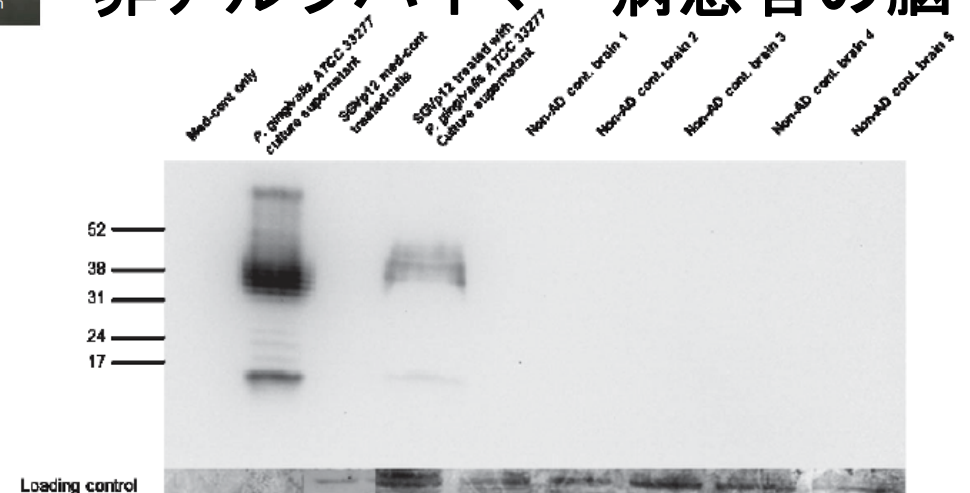
アルツハイマー病患者の脳



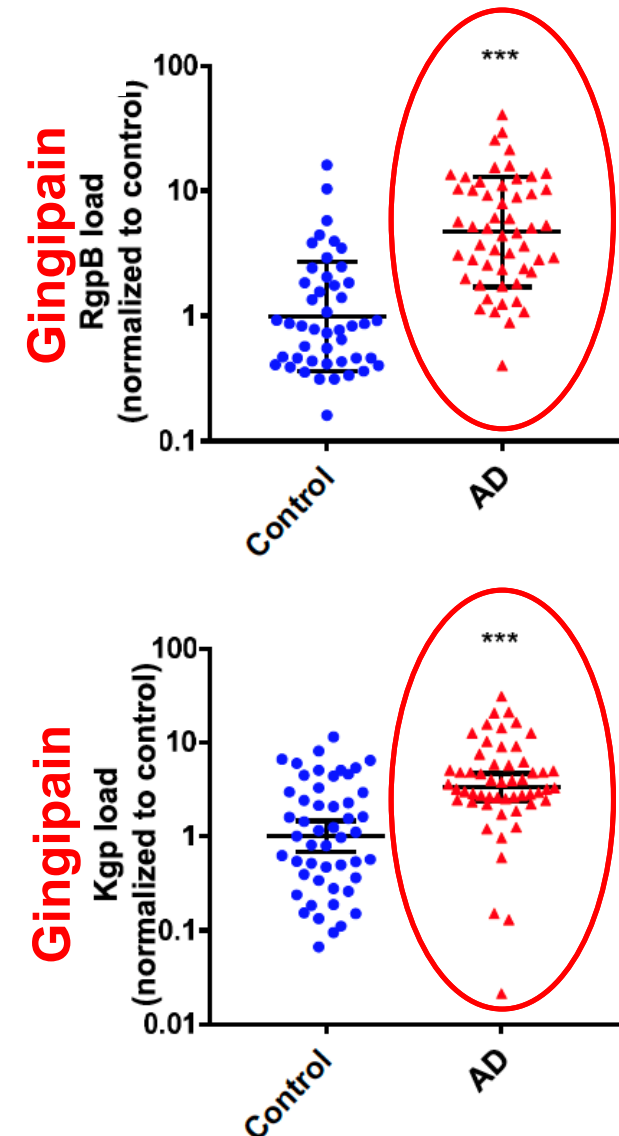
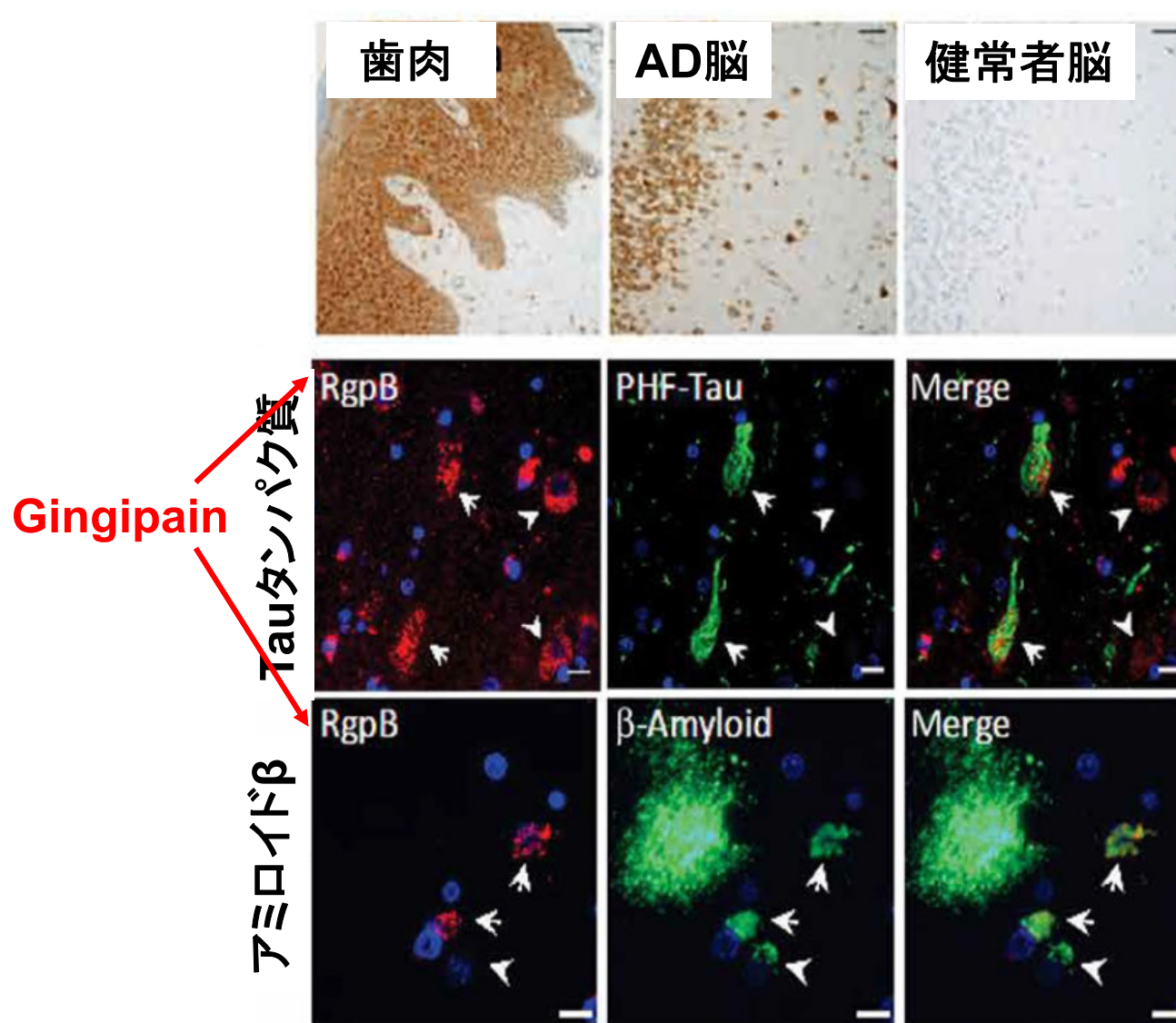
脳の中の細菌毒素 (LPS)



非アルツハイマー病患者の脳



P. gingivalis のgingipain が AD患者の脳で検出される



Gingipain: *P. gingivalis* が産生するタンパク分解酵素

Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey

May A. Beydoun^{a,*1}, Hind A. Beydoun^b, Sharmin Hossain^a, Ziad W. El-Hajj^c, Jordan Weiss^d and Alan B. Zonderman^a

^aLaboratory of Epidemiology and Population Sciences, National Institutes on Aging, NIA/NIH/IRP, Baltimore, MD, USA

^bDepartment of Research Programs, Fort Belvoir Community Hospital, Fort Belvoir, VA, USA

^cDepartment of Biology, McGill University, Montreal, QC, Canada

^dPopulation Studies Center and the Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

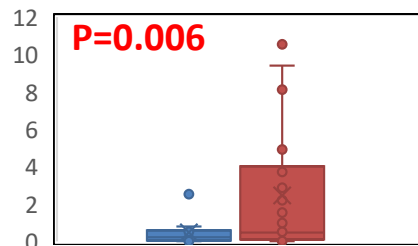
- ・第3回全米健康・栄養調査 (NHANESIII、1988～1994) と全米死亡指数およびメディケアのデータと縦断的にリンクし、26年間の後ろ向きコホート研究を行った。
N=6,650名
- ・**AD発症、AD死亡率との関連**について**臨床的歯周病マーカー** [付着力喪失 (AL)、プロービングポケット深さ (PPD)] と**19種類の口腔細菌** [病原菌免疫グロブリンG (IgG)] を用いて調査した後、性・年齢別の多変量調整Cox比例ハザードモデルを実施。
- ・***P. gingivalis* に対する血清抗体価やPPD (歯周ポケットの深さ) とAD発症との間には、正の相関関係が存在した。**

認知症患者舌苔中の細菌

細菌叢における割合 (%)

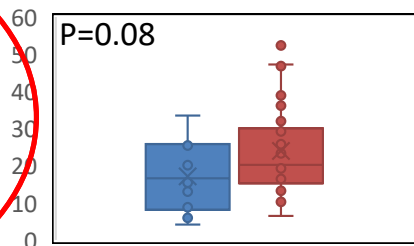
Porphyromonas

P=0.006



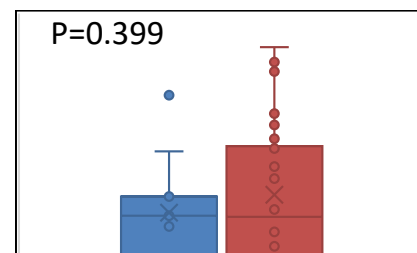
Streptococcus

P=0.08



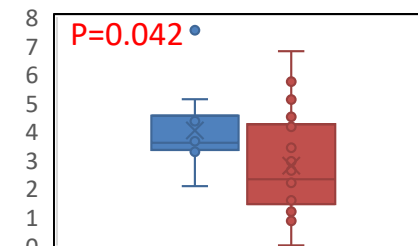
Neisseria

P=0.399



Actinomyces

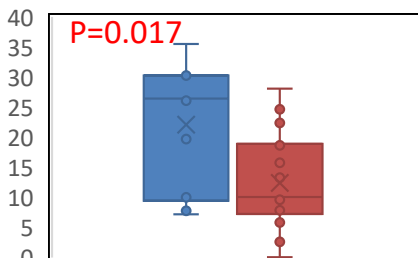
P=0.042



細菌叢における割合 (%)

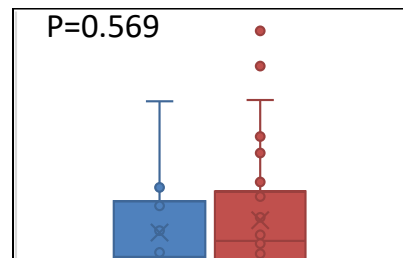
Prevotella

P=0.017



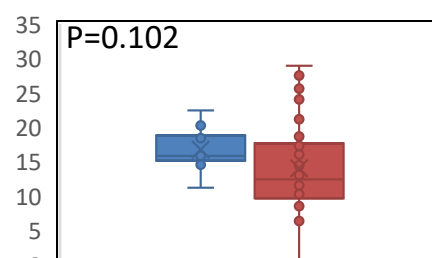
Fusobacterium

P=0.569



Veillonella

P=0.102

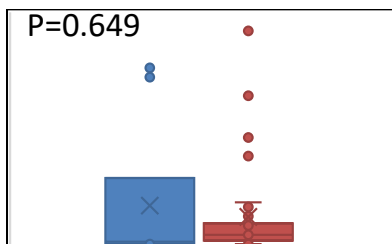


健常者 10名
認知症患者 31名

細菌叢における割合 (%)

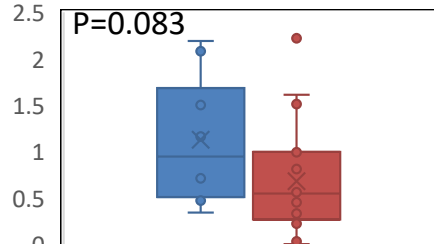
Treponema

P=0.649



Campylobacter

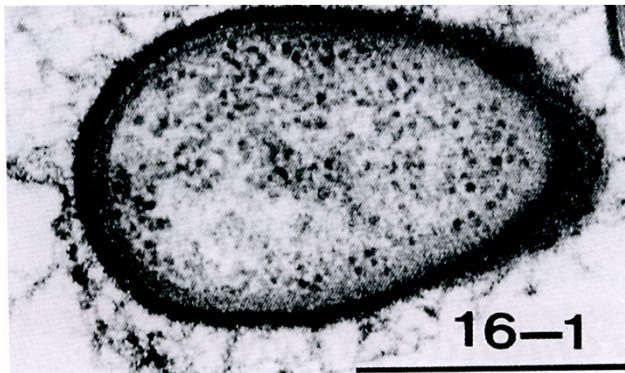
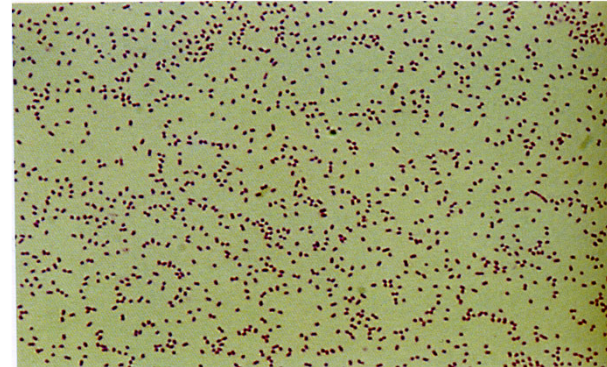
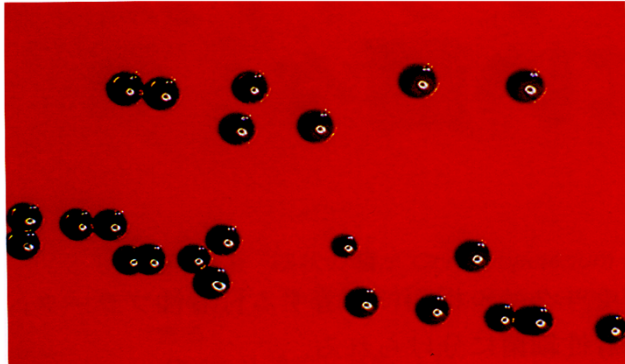
P=0.083



認知症患者の口腔内では、*Porphyromonas*属の菌が増加している。

P. g 菌はここに含まれる。

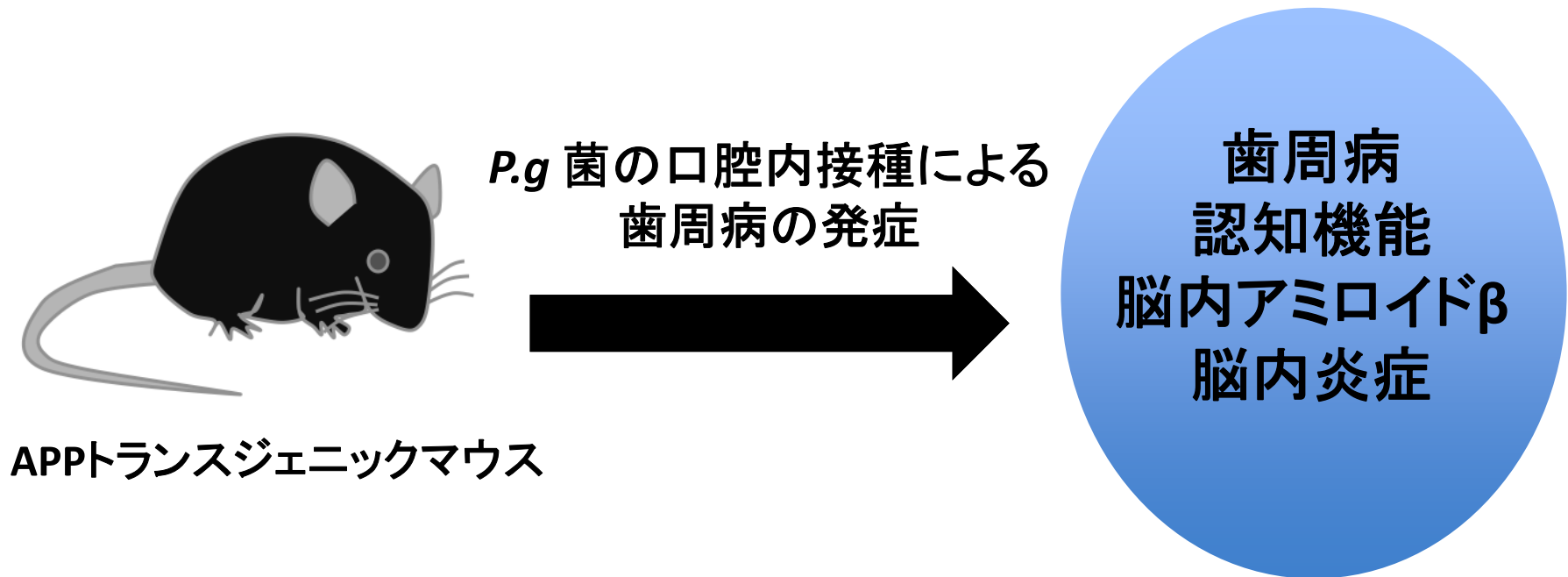
Porphyromonas gingivalis



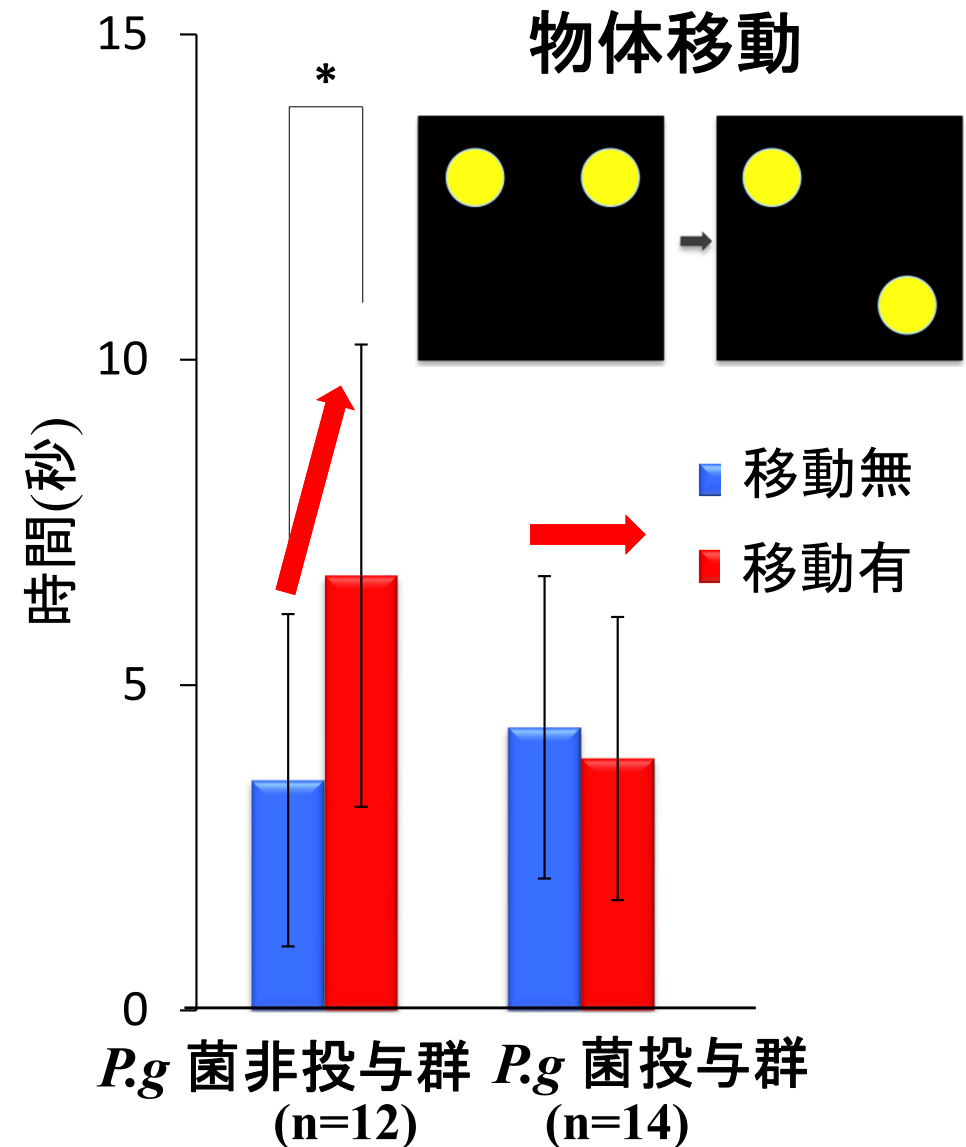
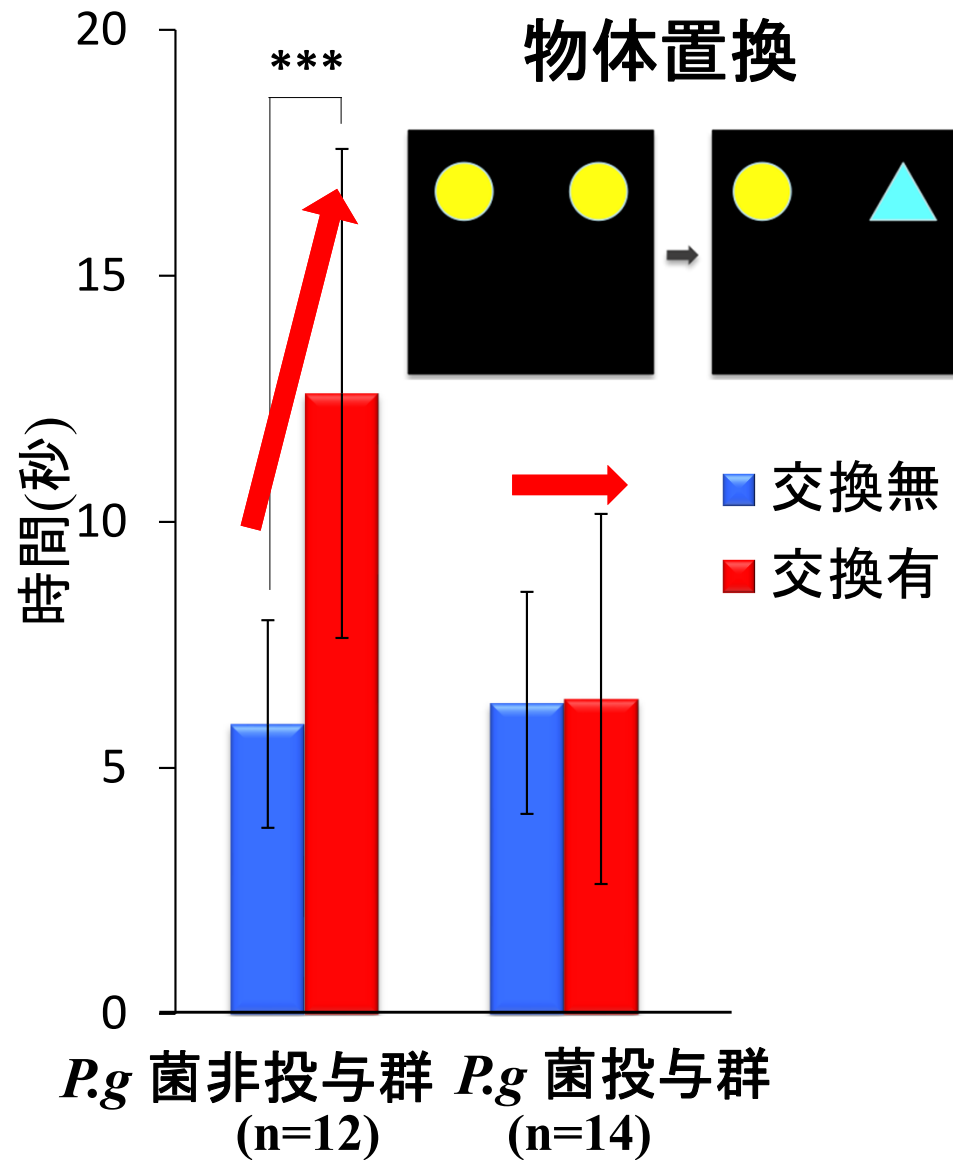
黒色色素産生性グラム陰性桿菌

- 慢性歯周炎の原因菌
- 線毛 (Fimbriae)→付着因子
- Gingipain (Rgp, Kgp)**
→**タンパク分解酵素**
- 内毒素 (LPS)
- 全身疾患との関連

アルツハイマー病モデルマウスの口腔内に、 *P.g* 菌 を接種するとどうなるか？



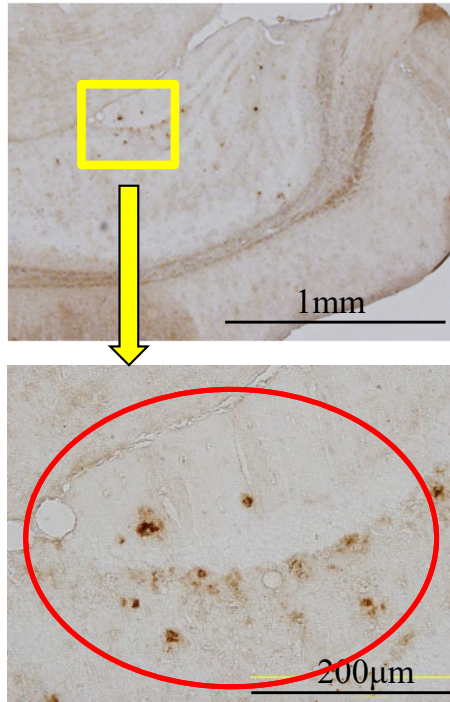
P.g 菌投与で認知機能が低下する (新奇物体認識試験)



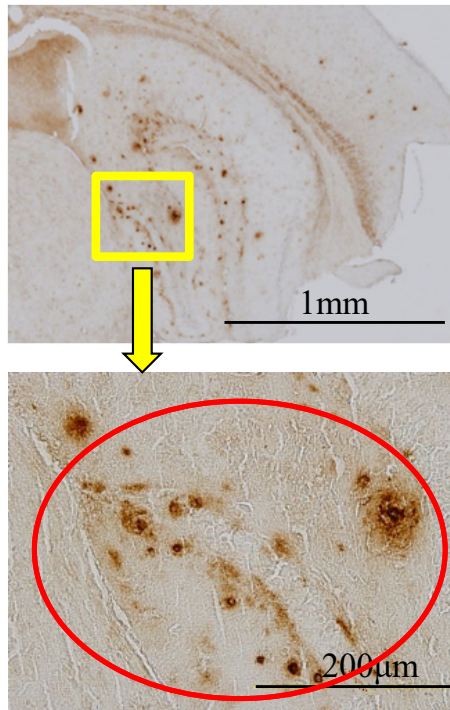
(mean $\pm$ S.D. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$)

P. g菌接種によるアミロイドβ (Aβ) 沈着の増加

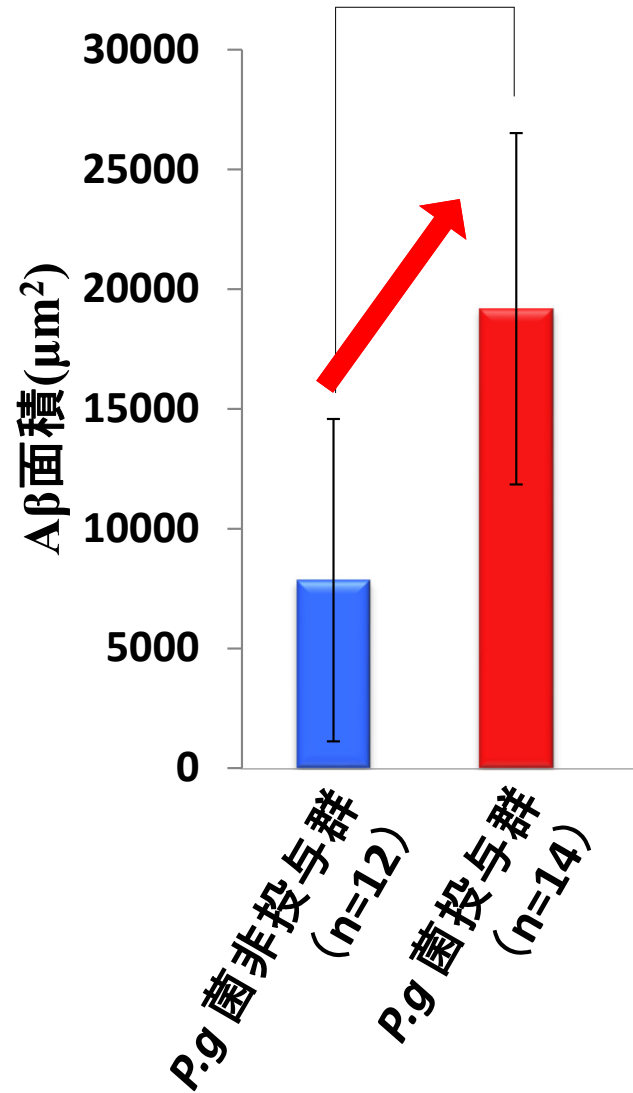
P.g菌非投与群



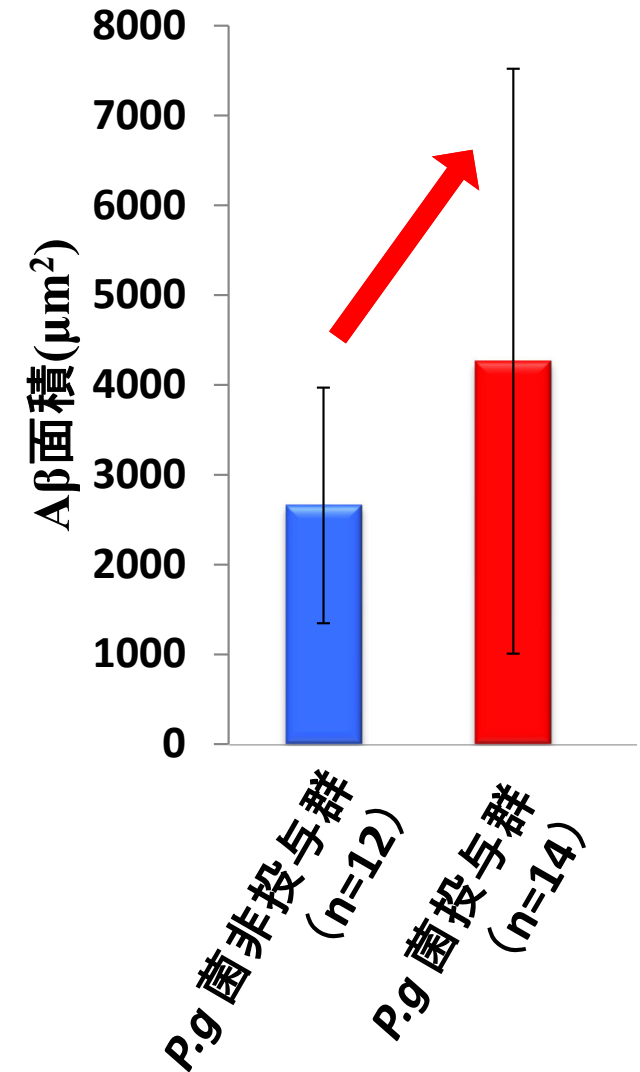
P.g菌投与群



海馬
**

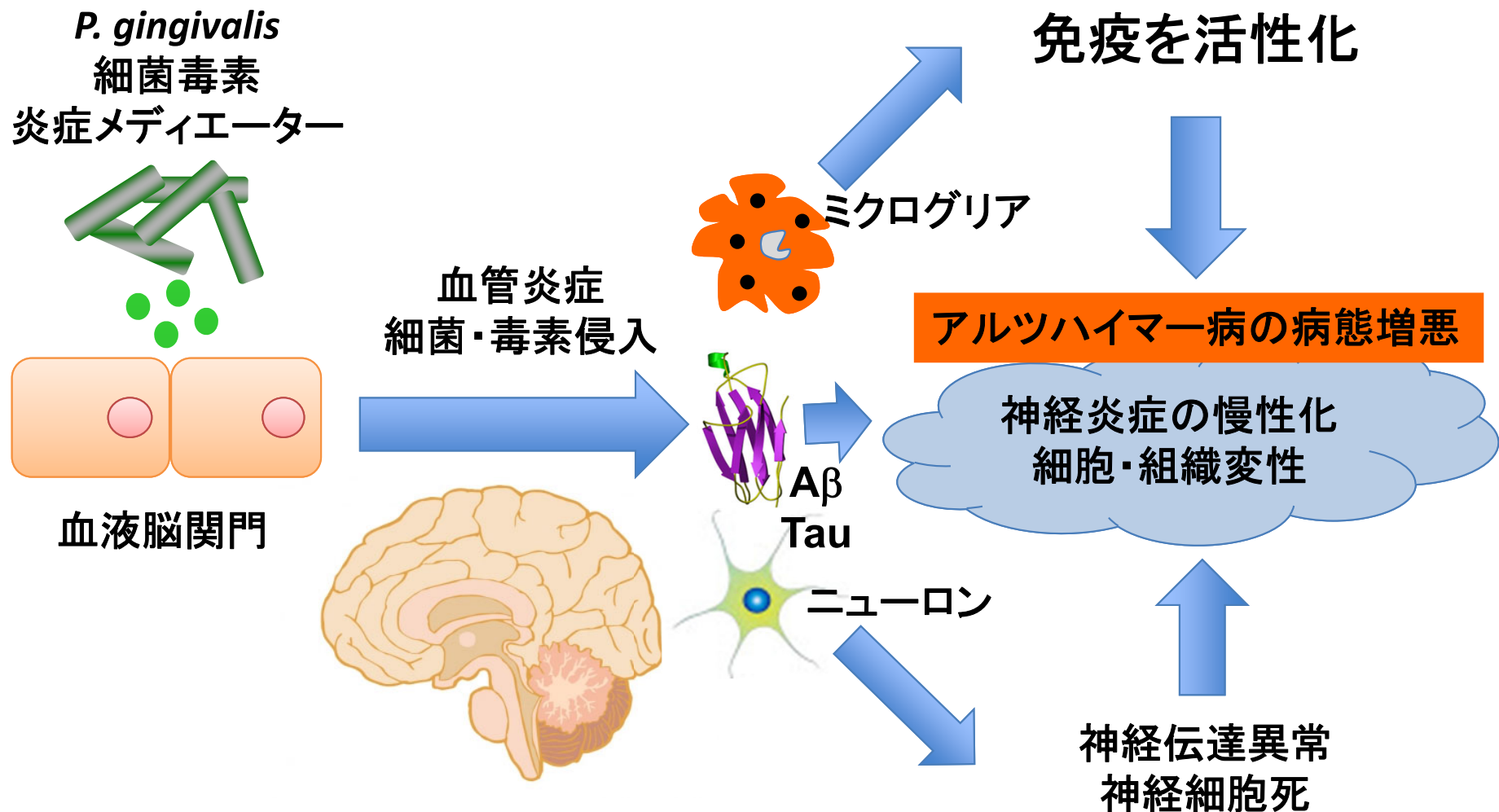


皮質

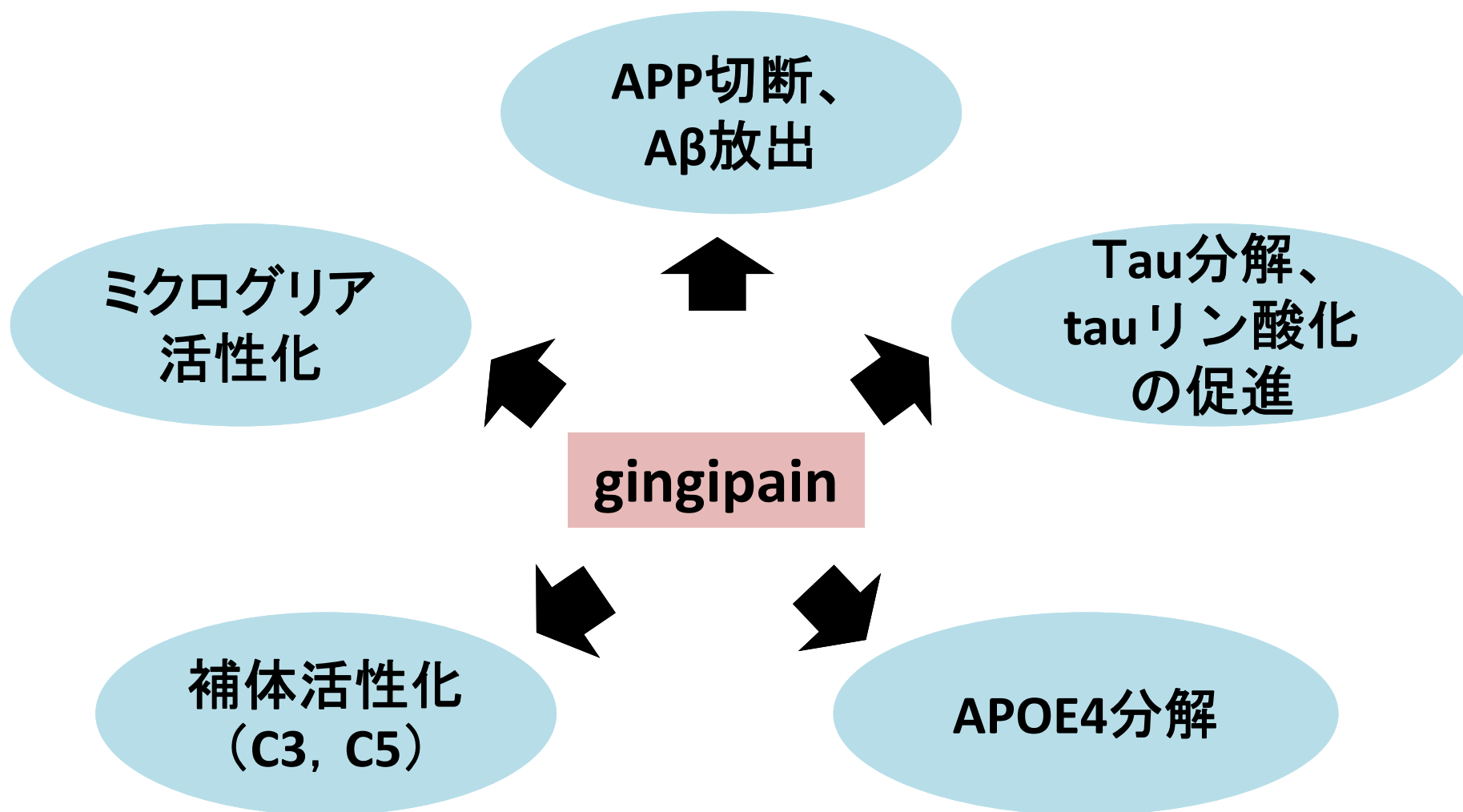


(mean ± S.D. ** p < 0.01) Ishida N et al. NPJ Aging Mech Dis. 2017.

歯周病が関与するアルツハイマー病 病態の増悪機序（仮説）



AD病態に関連する gingipainの活性



アルツハイマー病患者への gingipain阻害剤の効果（臨床研究）

Gain Trial: 欧米で実施されているアルツハイマー病新薬の臨床試験（第II/III相試験）

Cortexyme 社（米国）

Atuzaginstat

主な適用基準

軽度から中等度認知症患者
（MMSE 12-24、55歳～80歳）
対象者数：573名

プラセボ

低容量（40mg、1日2回）

高容量（80mg、1日2回）

評価項目

主項目：

ADAS-Cog11、ADCS-ADL

副項目：

CDR-SB, MMSE, NPI

Pg菌の検出：

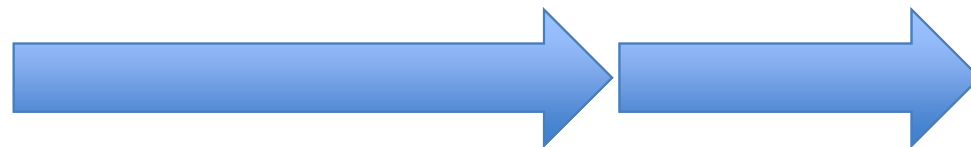
血液、唾液、髄液

主要なバイオマーカー：

海馬体積（MRI）

ADのバイオマーカー：

髄液A β 、tau、p-tau



48週間投与

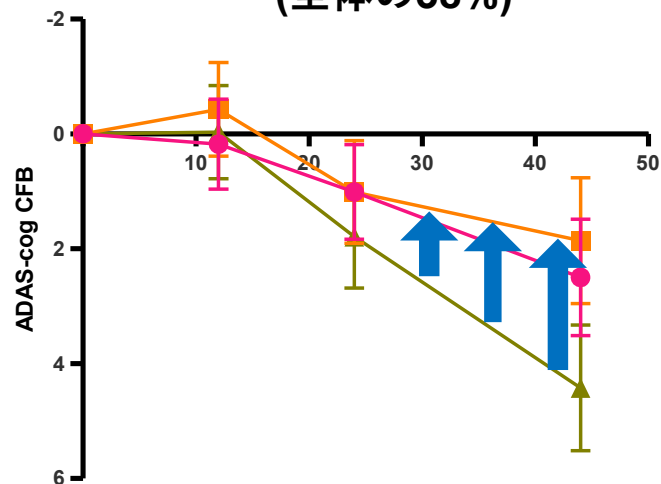
6週間フォローアップ

2019年4月～2020年9月

米国、フランス、スペイン、ポーランド、イギリス、オランダの90ヶ所以上で実施

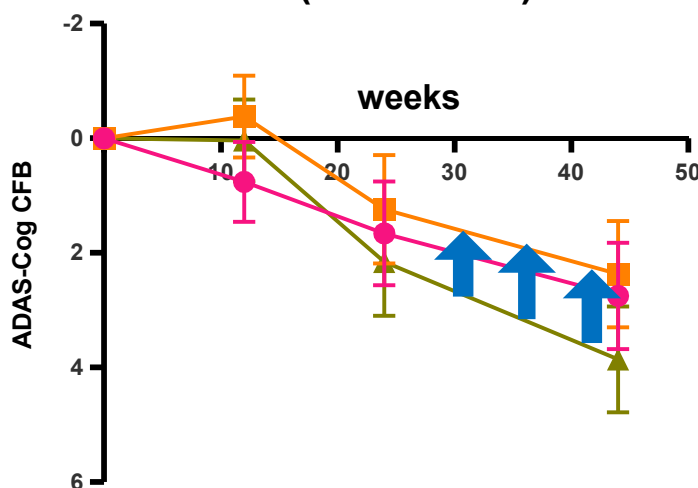
P. g菌やその抗体が検出される患者では、 認知機能の悪化スピードを緩やかにする

P.g菌が唾液中に検出された群
(全体の38%)



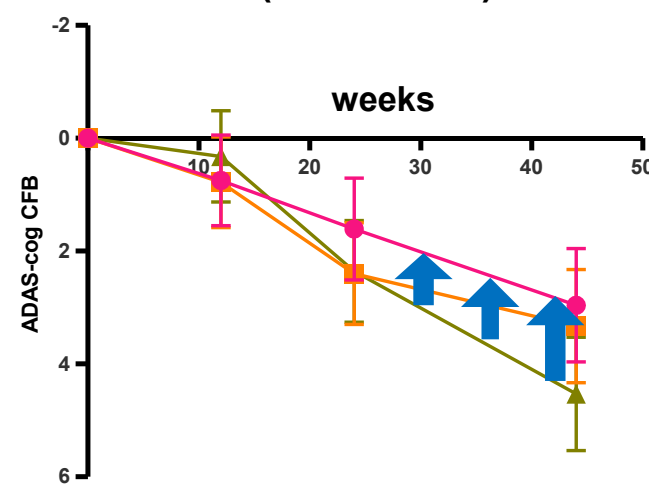
80 mg BID = **57% slowing**, p value = 0.02
40 mg BID = **42% slowing**, p value = 0.07

血清P.g抗体価が高い群
(全体の50%)



80 mg BID = **39% slowing**
40 mg BID = **29% slowing**

髄液P.g抗体価が高い群
(全体の50%)



80 mg BID = **26% slowing**
40 mg BID = **35% slowing**

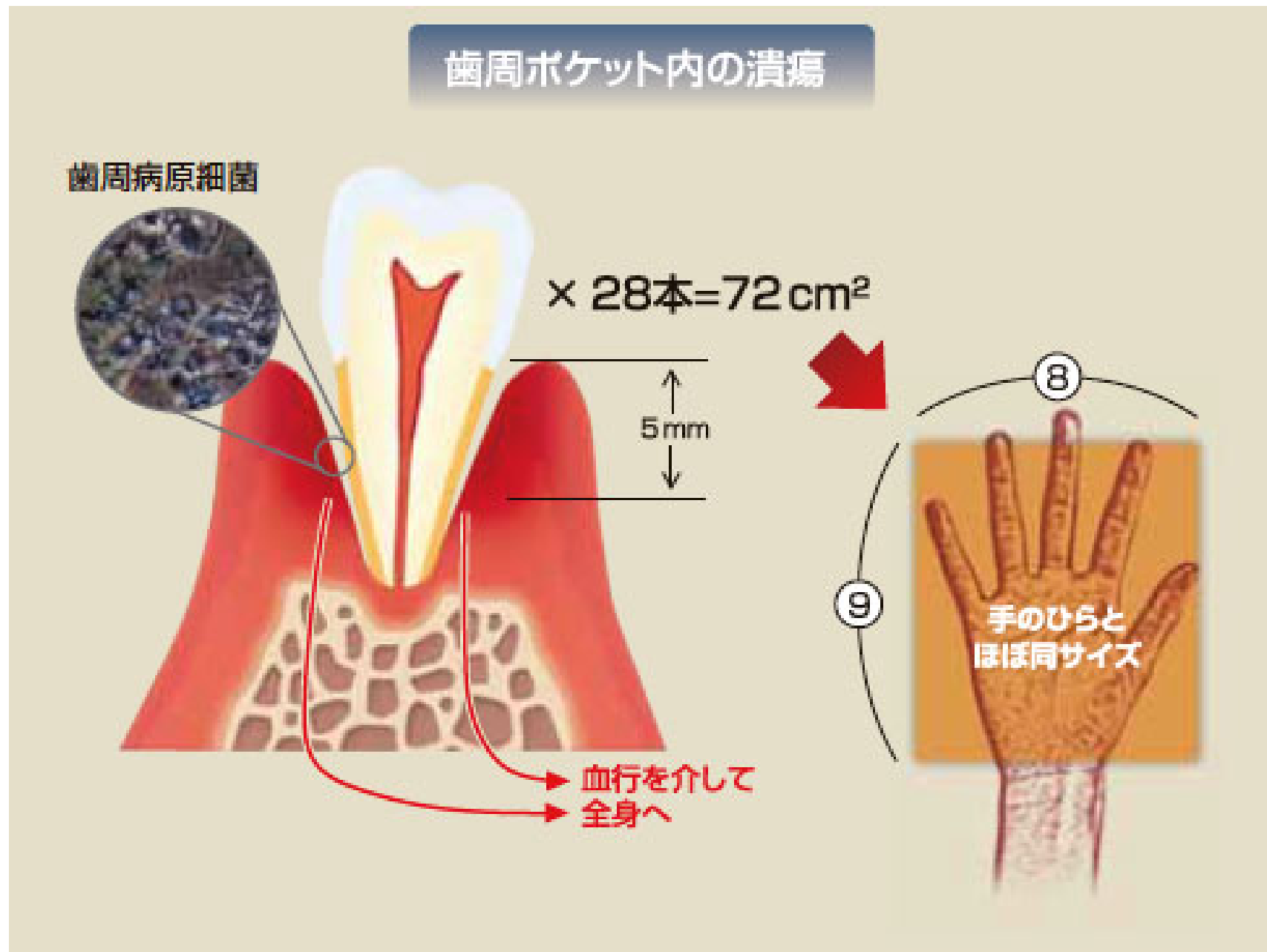
■ 80mg投与群
● 40 mg投与群
▲ プラセボ群

軽度および中等度アルツハイマー病患者への Atuzaginstat の効果

*P. gingivalis*感染が認められる軽度・中等度のアルツハイマー型認知症でであると診断された被験者において、**認知機能低下のスピードを約30～50%低下させた。**

*P. gingivalis*がアルツハイマー病の上流の因子である可能性が臨床的に確認され、**アルツハイマー病の治療のための新しいターゲットとなる可能性**が示された。

重度歯周病患者には手のひらサイズの潰瘍



Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures: A Systematic Review

Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Leandro Chambrone, Adriana Moura Foz, Hilana Paula Carillo Artese, Mariana de Sousa Rabelo, Cláudio Mendes Pannuti, Giuseppe Alexandre Romito*

Department of Stomatology, School of Dentistry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Abstract

Background: To date, there is no compilation of evidence-based information associating bacteremia and periodontal procedures. This systematic review aims to assess magnitude, duration, prevalence and nature of bacteremia caused by periodontal procedures.

Study Design: Systematic Review

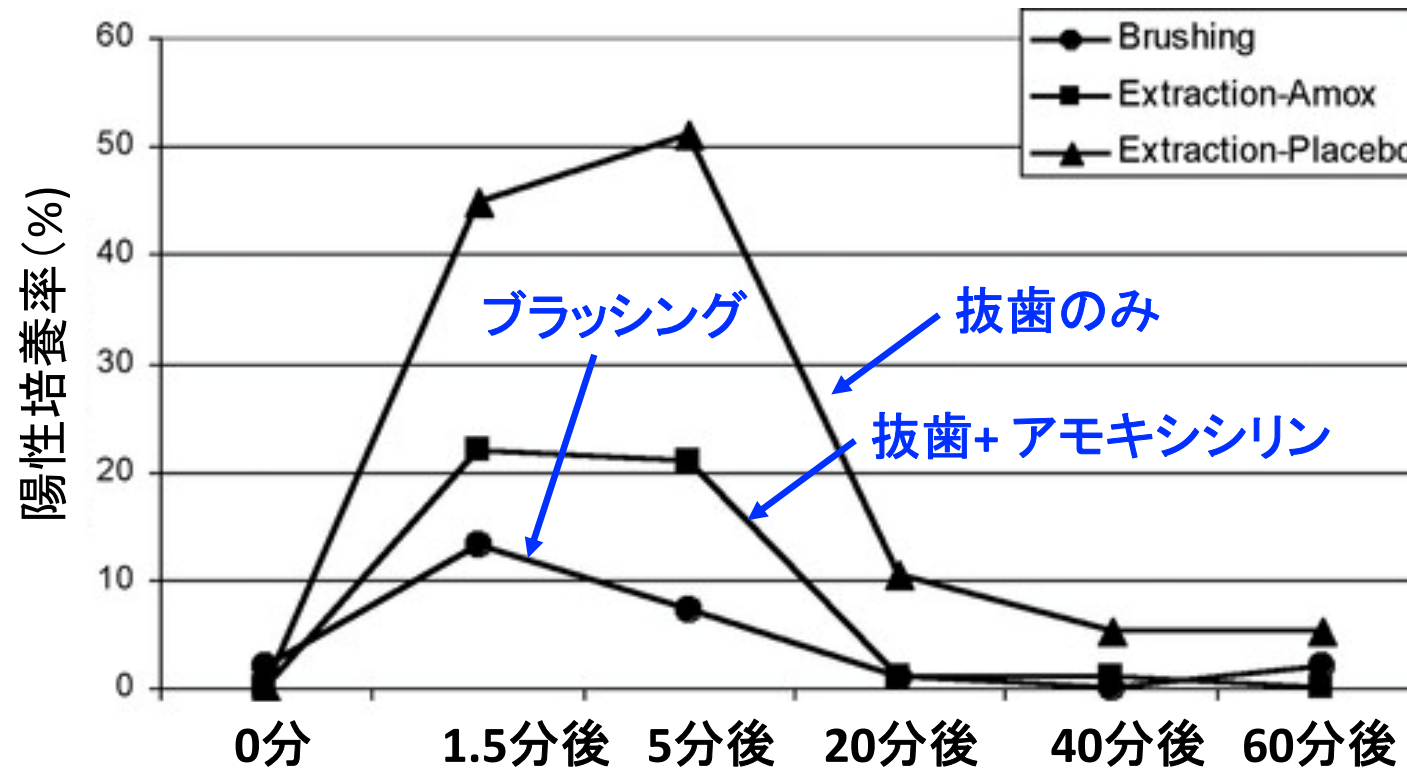
Types of Studies Reviewed: MEDLINE, EMBASE and LILACS databases were searched in duplicate through August, 2013 without language restriction. Observational studies were included if blood samples were collected before, during or after periodontal procedures of patients with periodontitis. The methodological quality was assessed in duplicate using the modified Newcastle-Ottawa scale (NOS).

Results: Search strategy identified 509 potentially eligible articles and nine were included. Only four studies demonstrated high methodological quality, whereas five were of medium or low methodological quality. The study characteristics were considered too heterogeneous to conduct a meta-analysis. Among 219 analyzed patients, 106 (49.4%) had positive bacteremia. More frequent bacteria were *S. viridans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *M. micros* and species *Streptococcus* and *Actinomyces*, although identification methods of microbiologic assays were different among studies.

Clinical Implications: Although half of the patients presented positive bacteremia after periodontal procedures, accurate results regarding the magnitude, duration and nature of bacteremia could not be confidentially assessed.

歯周治療と菌血症に関する509報のうち9報を選出し、評価。その結果、**歯石除去(SRP)や歯周外科処置を行うことによって、約半数(49.4%)の患者で菌血症陽性。**

抜歯やブラッシングによる菌血症の発生する



菌血症発生率は、抜歯群60%、抜歯群+アモキシシリン群33%,
歯磨き群23%,

お口から始める認知症予防

歯周病菌をターゲットとした口腔ケアが必要

- ・ 歯周病菌を減らす、自分の歯を残す
 - 歯周病ケア（毎日の歯磨き、歯周病治療）
- ・ 菌血症対策
 - 歯肉出血への配慮（用具の適切な使用、デンタルリンス、ウォータージェット等の応用）

共同研究者

国立長寿医療研究センター研究所
口腔疾患研究部

古川（山田）匡恵

王 静舒

四釜 洋介

横井春奈

幾代以子

国立長寿医療研究センター研究所

佐藤亜希子

小木曾 昇

至学館大学健康科学部

多田敬典

国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター

佐治 直樹

武田 章敬

愛知学院大学歯学部歯周病学講座

石田 直之

ライオン歯科衛生研究所

石原裕一

国立長寿立医療研究センター研究所

櫻井 孝