

論文名 歯周病

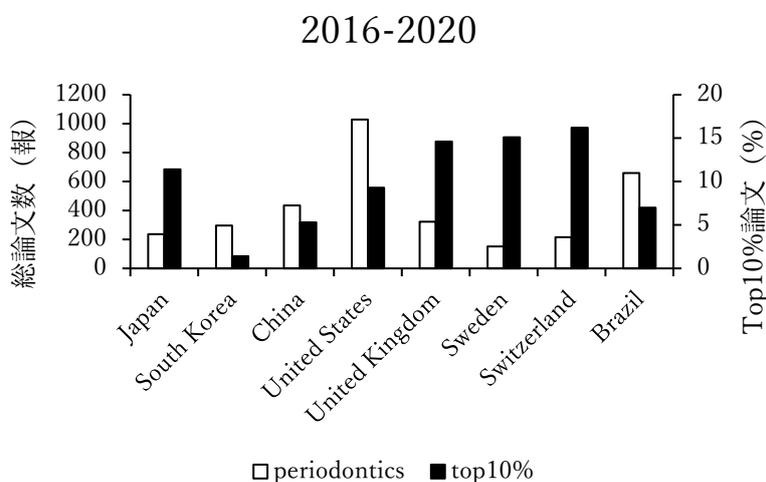
名前 前川知樹¹、片桐さやか²、岩田隆紀²

所属 ¹新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター、²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野

1 本邦における歯周病学の国際比較

歯周病は口腔内の細菌叢破綻によって発症する感染性疾患であり、また口腔局所のみならず全身へ影響を及ぼす疾患である。経路としては、かねてより考えられている菌血症や口腔内の炎症による全身での炎症性サイトカインのレベルの上昇に加えて、近年では、口腔内の細菌叢破綻によって腸内細菌叢に変化を引き起こし、腸内細菌叢の変化によって様々な疾患へと影響することも挙げられている。以下は、2016年から2020年における各国でのPeriodonticsに属するジャーナルへの論文掲載数のうち、Top10%論文が占める割合

である。本邦においては、アジア諸外国、米国と比較して、論文数こそ少ないものの、Top10%論文の割合は高く、質の高い論文が多いことが挙げられる。一方、英国、スイス、スウェーデンなどのヨーロッパ諸国と比較すると、総論文数は同程度もしくは多いもののTop10%論文の割合は若干少ない。



2 歯周病と免疫

1) 本邦における歯周病と免疫関連

口腔内には約 700 種類の口腔細菌が存在し、生体の免疫と恒常性を維持している。歯周病は、細菌と生体免疫の共生関係の破綻により生じる。そのため、歯周病の発症と進展に関連する歯周病源細菌研究は、古典的な培養法を用いた解析から、詳細な細菌叢データが解析可能なメタゲノミクス解析やメタトランスクリプトーム解析を利用した歯周病の病態解明に転換し、世界各国がしのぎを削っている。また、歯周病と免疫分野に関しては、細菌叢の環境悪化によるバランスの破綻 (Dysbiosis) が原因で発症するとする歯周病病因論が提唱されてから、これまでと異なり High Impact なジャーナルへの掲載が認められるようになってきた。その中で、我が国の歯周病と免疫についての研究水準は極めて高く、TOP10%論文および High Impact ジャーナルへの投稿が認められる。歯周病の主要な国際誌である Journal of Clinical Periodontology、Journal of Periodontology、Journal of Periodontal Research における TOP10%論文の中で、細菌感染による歯周病の病態形成に関する論文[1]および細菌と免疫を対象とした治療法に関する論文[2][3]が挙げられる。High Impact ジャーナルにおいては、歯周病の発症および進展について、T 細胞免疫が重要な役割を果たすと報告した論文

[4]や、Dysbiosis による炎症の誘導[5][6]，炎症制御による歯周病抑制法[7][8]が報告されている。

2) 世界における歯周病と免疫関連

欧米での歯周病と免疫に関する研究水準は極めて高く、High Impact ジャーナルへの研究成果報告が多い。特に、歯周病の細菌と免疫に関するレビュー論文は出版から 6 年間で 1400 以上の引用回数[9]を示しており、すなわち当該分野への世界的な注目度が高いといえる。さらに免疫と細菌の制御による臨床研究も高い水準にあり、TOP10%論文によって裏付けされた基礎研究[10]から臨床研究へ展開した国際共同臨床研究の成果がトップジャーナルおよび医学系雑誌にて報告されている[11][12]。また、欧米諸国では TOP10%論文への歯周病の細菌叢に関するレビュー論文等[13]が散見されるが、本邦の当該領域における顕著な研究成果が認められないことから、今後積極的に取り組むべき課題の一つである。中国、ブラジル、インド、トルコからの歯周病と免疫に関連する論文に増加傾向が認められるが、本邦および欧米と比較し、TOP10%論文および High Impact ジャーナルへの報告は極めて少ない。近年は、TOP10%論文における歯周病と免疫について、インプラント周囲炎を対象とした研究が占める割合が多くなってきている[14][15]。

3 Periodontal Medicine

本邦における Periodontal Medicine に関する研究の中でも、歯周病と糖尿病との関係については多くの介入研究が行われており、歯周治療は血糖コントロールに有効であること[16]、逆に糖尿病治療は歯周病の改善に有効であること[17]が日本糖尿病学会編 糖尿病診療ガイドライン 2019 にも明記されることとなった。また、保険制度における糖尿病患者に対する「歯周病安定期治療」、「機械的歯面清掃」の毎月の算定が認められたように、これらの研究は新たな保険算定や算定要件の拡大の基盤となった。

歯周病と糖尿病に関しては既に世界的にも十分なエビデンスが確立された[18]が、今後は肥満やメタボリックシンドロームなどとの関連の解明が期待されており、本邦においても多数の臨床、基礎論文が報告されている[19-21]。口腔を全身疾患の門番と再定義し、「口腔の機能の維持・向上」、さらに「全身の健康の増進」をはかる歯科医療へと展開させる。

4 歯周組織再生

細菌による炎症性骨破壊を伴う歯周炎においては、従来から実施されている郭清術を行っても組織は再生せず、機能的・審美的な問題が生じる。そこで様々な歯周組織再生療法が考案されてきた。特に組み替えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた歯周組織再生医薬品であるリグロス®は 2001 年より日本で約 1000 名の患者に対して 5 つの治験[22-24]を経て 2016 年 9 月に製造販売承認、同 11 月に保険収載され、保険で受けられる治療として普及が進んでいる。また、さまざまな体性幹細胞を用いた細胞治療も公的機関を中心に研究されており、全ての臨床研究において有効性と安全性が確認され[25]、いまのところ患者にとって不利益となる報告は一報もない。特に自己ヒト歯根膜細胞を用いた臨床研究[26]は 2018 年に発刊され既に 66 回引用されており、現在 Top2%論文として影響を与えている。一部では再生医療安全確保法に則って患者への提供が開始されている細胞治療であるが、安全性を担保しつつその有効性を検証し、コスト面なども勘案しながら普及の検討が進められている。一方、細胞が分

泌するエクソソームにも再生効果が確認されており [27, 28]、生きた細胞と違って冷凍保存が可能であることから次世代の再生医療として期待されている。

利益相反 無

参考文献

- [1] Murakami S, et al. J Periodontol. 89 Suppl 1:S17-S27, 2018 (IF:6.993, 被引用回数 60)
- [2] Izui S, et al. J Periodontol. 87:83-90, 2018 (IF:6.993,被引用回数 42)
- [3] Maekawa T, et al. J Periodontal Res. 49:785-791, 2014 (IF:4.419, 被引用回数:98)
- [4] Tsukasaki M, et al. Nat Commun. 9:701, 2018 (IF:14.919,被引用回数 84)
- [5] Maekawa T, et al. Cell host microbe. 15:768-778, 2014 (IF: 31.316,被引用回数 271)
- [6] Kuboniwa M, et al. Nat Micobiol. 2:1493-1499, 2017 (IF: 17.745,被引用回数 34)
- [7] Shin J, et al. Sci Trans Med. 7:307ra155, 2015 (IF: 17.992, 被引用回数 65)
- [8] Maekawa T, et al. Nat Commun. 6:8272, 2015 (IF:14.919,被引用回数 80)
- [9] Hajishengallis G. Nat Rev Immunol. 15:30-44, 2015 (IF: 53.10,被引用回数 1483)
- [10]Maekawa T, et al. J Immunol. 192:6020-6027, 2014 (IF: 5.422, 被引用回数 89)
- [11]Hajishengallis G, et al. Trends Immunol. 42:856-864, 2021 (IF: 16.687, 被引用回数 4)
- [12]Hasturk H, et al. J Clin Invest. 131: e152973, 2021 (IF: 14.808, 被引用回数 6)
- [13]Curtis MA, et al. Periodontol 2000 83(1):14-25, 2020 (IF:7.589, 被引用回数 55)
- [14]Derks J, et al. J Clin Periodontol S158-71, 2015 (IF:7.478, 被引用回数 497)
- [15]Derks J, et al. J Dent Res 95(1):43-9, 2016 (IF:8.924, 被引用回数 249)
- [16]Munenaga, Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 100(1): p. 53-60, 2013 (IF:5.602, 被引用回数 19)
- [17]Katagiri S, et al. J Diabetes Investig 4(3): p. 320-325, 2013 (IF: 4.232, 被引用回数 40)
- [18]Simpson T.C, et al. 2015(11): p. CD004714, 2015 (IF:9.289, 被引用回数 147)
- [19]Watanabe K, et al. FASEB J 35(2): p. e21171, 2021 (IF:5.192, 被引用回数 10)
- [20]Kashiwagi Y, et al. Sci Rep 11(1): p. 18398, 2021 (IF: 5.192, 被引用回数 5)
- [21]Arimatsu K, et al. Sci Rep 4: p. 4828, 2014 (IF:4.38, 被引用数 214)
- [22]Kitamura M, et al. PLoS ONE 3:e2611, 2008 (IF:3.24, 被引用数 123)
- [23]Kitamura M, et al. J Dent Res 90:35-40, 2011 (IF:6.116, 被引用数 150)
- [24]Kitamura M, et al. J Bone Miner Res 31:806-14, 2016 (IF:6.741, 被引用数 44)
- [25]Yamamiya K, et al. J Periodontol 79:811-8, 2008 (IF:6.993, 被引用数 78)
- [26]Iwata T, et al. Regen Ther 9:38-44, 2018 (IF:3.419, 被引用数 66)
- [27]Sjoqvist S, et al. 8:1565264, 2019 (IF:25.841, 被引用数 36)
- [28]Nagata M, et al. Tissue Eng Part A 23:367-77, 2017 (IF:3.845, 被引用数 63)