

## 最近のトピックス

口臭は歯周病を悪化させる？  
Bad breath makes periodontal  
disease severer？

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔健康科学講座  
口腔保健推進学分野  
山賀 孝之, 宮崎 秀夫  
Division of Preventive Dentistry,  
Department of Oral Health Science,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences,  
Niigata University  
Takayuki Yamaga and Hideo Miyazaki

口臭の原因物質は主に硫化水素 ( $H_2S$ ), メチルメルカプタン ( $CH_3SH$ ), ジメチルサルファイド ( $(CH_3)_2S$ ) の3種の揮発性硫黄化合物 (VSC) である<sup>1,2)</sup>。VSCには多くの化合物が含まれるが、通常、口腔内空気中にはこの3種類が単独で、あるいは混合で認められる。VSCは口腔内 (主に舌背後方部) の細菌が、脱落上皮細胞、白血球の残骸、食物などに含まれるアミノ酸であるシステインおよびメチオニンを基質として産生する<sup>3)</sup>。

歯周病患者に口臭が認められることは日常の臨床でよく経験する。口腔内から検出されるVSCは歯周病の重症度とともにその濃度が増し<sup>2,4)</sup>、疫学調査でもその関連性は確認されている<sup>5)</sup>。口腔内から検出されるVSC濃度は通常、硫化水素>メチルメルカプタン>ジメチルサルファイドの順に大きいが (生理的口臭), 歯周病患者の口臭はメチルメルカプタンの濃度が高くなることしばしば見られる。 $CH_3SH/H_2S$ 比が高い、つまりメチルメルカプタンが硫化水素に比べ高濃度であることは、歯周病口臭の特徴である<sup>4)</sup>。

VSCを産生する細菌は歯周病原菌として良く知られる口腔内グラム陰性菌である<sup>3)</sup>。VSC産生菌は、現在確認されているものだけでも *Fusobacterium periodonticum*, *Porphyromonas gingivalis*<sup>3)</sup>, *Prevotella intermedia*<sup>6)</sup> など20種類以上にわたる。歯周病患者の口臭でメチルメルカプタンが優位なのは、歯周病原菌がメチルメルカプタンをよく産生するという細菌学的な特徴と、ポケット浸出液中にメチルメルカプタンの基質となるメチオニンが多いため<sup>7)</sup>と考えられる。

以上の理由により歯周病患者には口臭がしばしば出現することから、これまで口臭は単に歯周病の臨床症状の一つ、「くさいにおい」としてのみとらえられてきた。しかし、VSCはそれ自体が非常に強い不快臭を持つと

もに低濃度でも生体組織に対する毒性を持つ。火山ガスマ中毒事故などで硫化水素の毒性は周知のことと思われるが、メチルメルカプタンは「毒物及び劇物取締法」などの各種法律により毒物に指定されているほどのより強力な毒性を持つ物質である。その毒性は青酸ガスに匹敵するとも、それ以上とも言われている。

*in vitro*での細胞に対するVSCの様々な影響が明らかにされている。Ngらは硫化水素およびメチルメルカプタンに曝露させたブタの非角化粘膜の透過性が亢進することを報告した<sup>8)</sup>。粘膜の透過性が亢進すれば、LPSなどの菌体外毒素や免疫学的発病因子などの基底膜・粘膜下結合組織への浸透を容易にする。近年、50ng/10mlのメチルメルカプタンに曝露させたヒト粘膜上皮細胞の増殖や成長が抑制されることが報告されたが<sup>9)</sup>、これが透過性を亢進させる原因の一つかも知れない。

また、メチルメルカプタンは上皮細胞だけでなく、線維芽細胞に対しても影響をおよぼす。メチルメルカプタンに曝露された線維芽細胞は増殖や成長に影響を受けない<sup>9)</sup>ものの、DNA合成、タンパク合成、コラーゲン合成が阻害される<sup>10-12)</sup>。さらに、メチルメルカプタンを単独、あるいはIL-1やLPSとともに線維芽細胞に曝露させると、プロスタグランジンの産生を促進する<sup>13)</sup> (図1)。

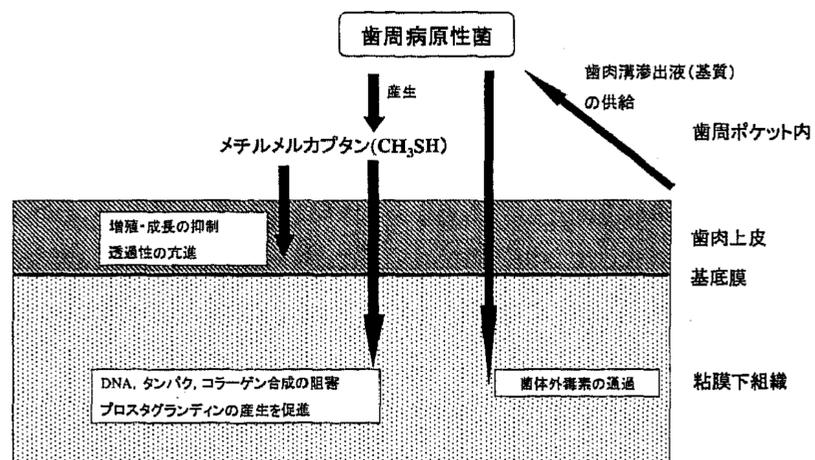


図1 メチルメルカプタンによる歯周組織破壊の模式図

Johnsonら<sup>12)</sup>の報告では歯周病患者の口腔内メチルメルカプタン濃度が $3.5 \pm 6.4$ ng/10mlであったが、おそらくこれは歯周ポケット内の濃度よりは低い。ポケット内のVSCは口腔内空気によって希釈され、さらに呼気によりまた希釈されるからである。Moritaら<sup>14)</sup>の報告した結果をもとに推測すれば、ポケット内にはこの10倍の35ng/10ml、あるいはそれ以上のメチルメルカプタンが存在していると思われる。したがって炎症のある深い歯周ポケット内では上皮組織が常に高濃度のメチルメルカプタンに曝されていることになる。また、出血を伴う歯周

ポケットは常に上皮が潰瘍を起こしている。メチルメルカプタンが創傷治癒を遅延させるとの報告もある<sup>15)</sup>。

以上の結果より、VSC、特にメチルメルカプタンは単に口臭原因物質としてのみならず、歯周病の病態を悪化させる因子である可能性が非常に高い。

#### 参考文献

- 1) Tonzetich, J. : Direct gas chromatographic analysis of sulphur compounds in mouth air in man. *Arch. Oral Biol.*, 16 : 587-597, 1971.
- 2) Tonzetich, J. : Oral malodour: an indicator of health status and oral cleanliness. *Int. Dent. J.*, 28 : 309-319, 1978.
- 3) Persson, S., Edlund, M.B., Claesson, R. and Carlsson, J. : The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol. Immun.*, 5 : 195-201, 1990.
- 4) Yaegaki, K. and Sanada, K. : Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J. Periodontal Res.*, 27 : 233-238, 1992.
- 5) Miyazaki, H., Sakao, S., Katoh, Y. and Takehara, T. : Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J. Periodontol.*, 66 : 679-684, 1995.
- 6) Kleinberg, I. and Codipilly, M. : The biological basis of oral malodor formation. *Bad breath : research perspectives*, ed. Rosenberg, M., P. 13-39, Ramot Publishing -Tel Aviv University, Tel Aviv, 1995.
- 7) Yaegaki, K. and Sanada, K. : Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients. *J. Periodontol.*, 63 : 783-789, 1992.
- 8) Ng, W. and Tonzetich, J. : Effect of hydrogen sulfide and methyl mercaptan on the permeability of oral mucosa. *J. Dent. Res.*, 63 : 994-997, 1984.
- 9) Setoguchi, T., Machigashira, M., Yamamoto, M., Yotsumoto, Y., Yoshimori, M., Izumi, Y. and Yaegaki, K. : The effects of methyl mercaptan on epithelial cell growth and proliferation. *Int. Dent. J.*, 52 : 241-246, 2002.
- 10) Johnson, P. W., Ng, W., and Tonzetich, J. : Modulation of human gingival fibroblast cell metabolism by methyl mercaptan. *J. Periodontal Res.*, 27 : 476-483, 1992.
- 11) Johnson, P. W., Yaegaki, K., and Tonzetich, J. : Effect of volatile thiol compounds on protein metabolism by human gingival fibroblasts. *J. Periodontal Res.*, 27 : 553-561, 1992.
- 12) Johnson, P. W., Yaegaki, K., and Tonzetich, J. : Effect of methyl mercaptan on synthesis and degradation of collagen. *J. Periodontal Res.*, 31 : 323-329, 1996.
- 13) Ratkay, L. G., Waterfield, J. D., and Tonzetich, J. : Stimulation of enzyme and cytokine production by methyl mercaptan in human gingival fibroblast and monocyte cell cultures. *Arch. Oral Biol.*, 40 : 337-344, 1995.
- 14) Morita, M. and Wang, H. L. : Relationship of sulcular sulfide level to severity of periodontal disease and BANA test. *J. Periodontol.*, 72 : 74-78, 2001.
- 15) Yaegaki, K. : Relationship of oral malodor and periodontal disease, *Bad breath : research perspectives*, ed. Rosenberg, M., P. 87-108, Ramot Publishing -Tel Aviv University, Tel Aviv, 1995.