

歯周病と関節リウマチ発症との相関を示す

研究の概要

1. 約 1 万人の健常人を調査し、関節リウマチに特異度の高い抗シトルリン化蛋白抗体の産生とその力価に歯周病罹患が相関することを示しました。
2. 京大病院リウマチセンターを受診した未治療・未診断の関節痛患者 72 名の追跡調査により、歯周病をもつ関節痛患者は、歯周病のない患者に比較して、その後関節リウマチと診断され抗リウマチ治療を開始されるリスクが約 2.7 倍高くなることを示しました。

京都大学医学部附属病院リウマチセンター 橋本 求 特定助教と京都大学医学部附属病院歯科口腔外科 別所 和久 教授を中心とする共同研究グループは、約 1 万人の健常人を対象とした疫学調査、および、京大病院リウマチセンターを未治療・未診断で受診した 72 名の関節痛患者の追跡調査によって、歯周病の罹患が関節リウマチの発症に影響を与える可能性があることを示しました。

歯周病と関節リウマチには疫学的相関があることは昔から知られており、近年、特に注目を浴びていますが、本研究はこれら 2 つの疾患の間に因果関係があることを示唆するものです。

研究の背景

歯周病は、30 歳以上の成人の約 80%が罹患している慢性疾患で、口腔内のみならず、虚血性心疾患や脳卒中など全身の様々な疾患に影響を与えていることが知られています。その中でも最近特に、歯周病と関節リウマチとの関係が最近注目されています。関節リウマチ患者の約 8 割の血液中には、抗シトルリン化蛋白抗体（抗 CCP 抗体）という、シトルリン化という反応を経たタンパクを認識する抗体(血清マーカーの一種)が検出されますが、この抗体はしばしば関節リウマチの発症に先立って検出されます。また近年、歯周病菌の一種であるポルフィロモナス・ジンジバリス菌（ポルフィロモナス菌）が、現在知られている中で唯一シトルリン化を起こす酵素を産生する細菌であることが報告されました。そのため、歯周病の罹患が、この歯周病菌の持つシトルリン化酵素による過剰なシトルリン化を介して、関節リウマチの発症に先立って検出される抗 CCP 抗体の産生を引き起こし、ひいては関節リウマチの発症につながっているのではないかと考えられるようになったのです。

しかし、上記の仮説を証明するためには、まだ関節リウマチを発症していない健常者や、未治療の関節痛患者さんにおいて、歯周病の罹患が抗 CCP 抗体の産生や、関節リウマチの発症に与える影響を解析する必要があります。いったん関節リウマチを発症した場合、リウマチの治療に使われる薬剤の影響や、関節痛により歯磨き動作が不十分になることなどにより、歯周病の罹患が増える可能性があるからです。

研究結果

本研究では、まず、滋賀県長浜市在住の約 1 万人の健常人を対象とした疫学調査（ながはまコホート）のデータを用いました。ながはまコホートの参加者の内、関節リウマチおよび膠原病である/ある可能性を持つ参加者を除いて解析を行いました。その結果、健常人の約 1.7%に、関節リウマチを発症していないにもかかわらず抗 CCP 抗体の産生がみられ、この抗体の有無や力価と歯周病の臨床評価の指数とが有

意に相関していました(図 1)。この相関は、歯周病に影響を及ぼす因子の影響を除いても有意にみられました。もう一つの代表的な関節リウマチのマーカーであるリウマトイド因子との相関はみられませんでした。

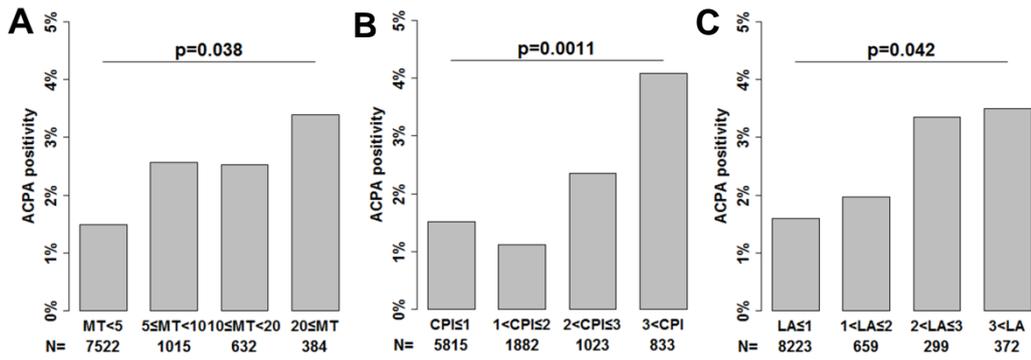
さらに、同研究グループは、京大病院リウマチセンターを未治療、未診断で受診した 72 名の関節痛患者の歯周病状態を評価し、それらの患者がその後関節リウマチを発症するかを 2 年間追跡調査しました。その結果、初診時に歯周病をもつ関節痛患者は、歯周病をもたない患者に比較して、その後関節リウマチと診断されて抗リウマチ治療を開始されるリスクが約 2.7 倍高くなることを見出しました(図 2)。ポルフィロモナス菌の保菌との相関もみてみましたが、ポルフィロモナス菌との相関はみられず、臨床的に歯周病に罹患していることが重要であると考えられました。

歯周病と関節リウマチの関連については、すでにたくさんの既報がありますが、今回の研究は、歯周病が関節リウマチの発症に関与する可能性をより強く示すものといえます。ながはまコホートに登録された患者さんが、今後リウマチを発症するか追跡調査することによって、よりその関係性が明確になると考えられます。一方で、歯周病が関節リウマチの発症に影響を及ぼすメカニズムが抗 CCP 抗体の誘導だけなのか、あるいは、ポルフィロモナス菌が特に関係しているのか、などの点については、今後さらなる研究が必要と考えられます。

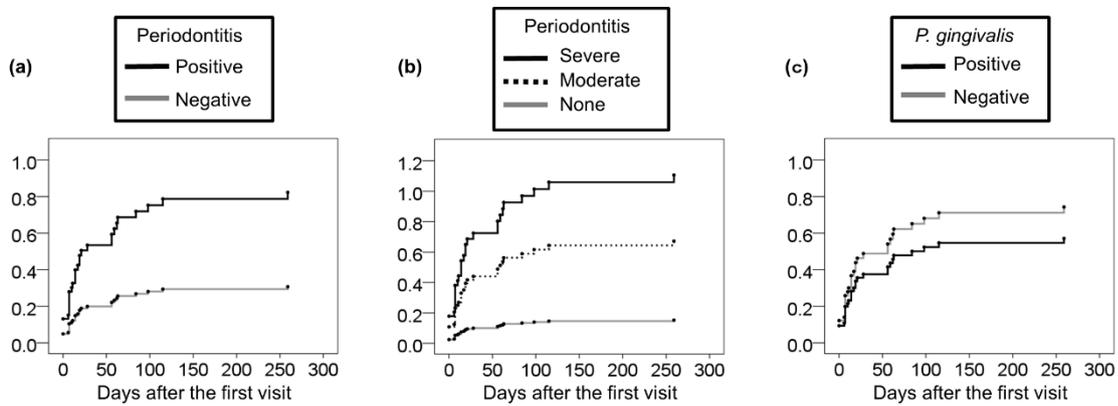
本論文

1. Terao C, Asai K, Hashimoto M, Yamazaki T, Ohmura K, Yamaguchi A, Takahashi K, Takei N, Ishii T, Kawaguchi T, Tabara Y, Takahashi M, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Fujii T, Yamada R, Mimori T, Matsuda F, Bessho K, on behalf of the Nagahama Study Group. Significant association of periodontal disease with anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese healthy population -the Nagahama study. *Journal of Autoimmunity* 2015; S0896-8411(15)00040-2.
2. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, Isobe Y, Furu M, Ito H, Fujii T, Terao C, Mori M, Matsuo T, Yoshitomi H, Yamamoto K, Yamamoto W, Bessho K, Mimori T. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in preclinical stage of arthritis patients. *PLOS ONE* 2015; 10(4):e0122121.

研究成果 1 は、英文誌「*Journal of Autoimmunity*」の電子版に 2015 年 3 月 26 日に、研究成果 2 は、英文誌「*PLOS ONE*」の電子版に 2015 年 4 月 7 日に掲載されました。



(図1) 健常人コホートにおける歯周病の臨床評価（喪失歯数 (A)、歯茎の腫れ (B)、歯茎のやせ (C)) の指数 (横軸) と抗 CCP 抗体 (縦軸) との相関係数を示す (研究成果1 より引用)



(図2) 未治療の関節痛患者を、歯周病の評価（歯茎の腫れによる歯周病の有無 (a)、歯茎のやせによる歯周病の重症度分類 (b)、歯周プラークにおけるポルフィロモナス菌の有無 (c)) により分類し、それらの患者が経過観察中に抗リウマチ治療（メトトレキサート）を開始されることに対する相対リスクを示す。(研究成果2 より引用)