

氏 名	木 村 侑 子
(ふりがな)	(きむら ゆうこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成27年7月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Periodontal pathogens participate in synovitis in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: a retrospective case-control study (臨床的寛解期の関節リウマチ患者において歯周病原菌は滑膜炎に関与する： 後ろ向き症例対照研究)
論文審査委員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 植 野 高 章 教授 佐 野 浩 一

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《 目 的 》

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、原因が同定されていない多発性関節炎を伴う全身疾患である。近年、RA の早期診断と抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs) ばかりでなく、メトトレキサート (methotrexate : MTX) などの免疫抑制薬や生物学的製剤の早期開始といった発症早期からの治療介入により、RA は高い確率で臨床的寛解に至ることが可能となった。しかし、臨床的寛解に至った RA 患者でも、関節超音波検査を用いて滑膜炎を評価すると、一部の RA 患者に滑膜炎が残存することが報告されている。そして、残存する滑膜炎の病因、病態に関与する因子は明らかにされていない。

さて、RA 発症の環境因子としてこれまでに、喫煙、歯周病原菌、腸内細菌叢などの関

与が報告されている。特に、歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) は口腔内細菌で唯一、シトルリン化変換酵素 (peptidylarginine deiminase : PAD) を保有しており、RA 発症に関連すると報告されている抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体 (ACPA) の誘導に関与する可能性が高く、*Pg* と RA の発症について種々の報告がなされている。さらに、活動期の RA 患者では、歯周病原菌、特に *Pg* に対する血清 IgG 抗体価が高いことも報告されている。

このように、歯周病原細菌は RA の発症や病態形成に関与している可能性が高い。そこで本研究では、臨床的寛解期の RA 患者に残存する滑膜炎への歯周病原菌の関与を明らかにすることを目的に、RA 患者の関節超音波検査による滑膜炎の程度と歯周病原菌の血清抗体価との関連を調査した。

#### 《方 法》

2012年9月から2013年8月の間に大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科を受診し、American College of Rheumatology (ACR) の1987年改訂RA分類基準を満たすRA患者(91人)を対象とした。RAの疾患活動性はDisease Activity Score(DAS)28-CRPを用いて評価したが、3カ月以上の治療歴を有し、6カ月以上の臨床的寛解(DAS28-CRP <2.3)状態を維持した患者を「RA寛解群」とした。一方、臨床的寛解基準に適合しない患者を「RA非寛解群」として2群を比較した。

なお、研究実施にあたっては、研究の主旨を院内に掲示すると同時に、書面と口頭にて対象者に説明を行い、研究参加への同意を書面で得た。また、本研究は大阪医科大学倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号番号1103)。

調査内容はRAに関する臨床病状と調査時の歯周病の有無と状態である。RAに関しては、①臨床的評価、②滑膜炎の評価、③血清学的評価を実施し、歯周病については、④ELISA法による歯周病原菌に対するIgG血清抗体価の測定と⑤歯周組織の評価を行った。

①臨床的評価として、対象としたRA患者の性別、年齢、RA罹患歴、メトトレキサート(MTX)・生物学的製剤・MTX以外の抗リウマチ薬・ステロイド薬・抗菌薬・非ステロ

イド性抗炎症薬などの使用薬剤を診療録から抽出した。②滑膜炎の評価は、DAS28-CRP <2.3 を満たし、臨床的寛解に至ったと判断された RA 患者に対して関節超音波検査を行い、両側の膝・肩・肘・手関節・中手指節間関節 1-5・近位指節間関節 1-5 からなる 28 関節の i) グレースケール (GS) の値の合計、ii) パワードップラ (PD) 値の合計を算出した。この際、「RA 寛解群」を関節超音波検査の PD 法にて関節滑膜に血流シグナルを認める「超音波パワードップラ : USPD (+) 群」と血流シグナルを認めない「USPD (-) 群」の 2 群に分類した。③血清学的評価は対象 RA 患者の C 反応性タンパク (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、ヘモグロビン量 (Hb)、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3)、リウマチ因子 (RF)、ACPA を測定した。一方、④歯周病原菌に対する血清抗体価は *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)、*Eikenella corrodens* (Ec)、*Porphyromonas gingivalis* (Pg)、*Prevotella intermedia* (Pi) の 4 菌種に対する IgG 血清抗体価を ELISA 法にて測定し、⑤歯周組織の評価として歯の数、歯周ポケットの深さ、アタッチメントレベルを計測した。

## 《結 果》

RA 患者 91 人中、臨床的寛解であると判断された患者は 70 人であった。そのうち 48 人 (68.6%) に関節超音波検査で滑膜炎を認め「USPD (+) 群」に分類した。一方、PD 法にて関節滑膜に血流シグナルを認めない「USPD (-) 群」は 22 名 (31.4%) であった。

RA 非寛解群と比較して RA 寛解群では CRP、ESR、MMP-3、RF の値が有意に低下し基準値範囲内に収まっていた。また、Hb は有意に上昇し貧血が改善していた。

RA 寛解群のなかでは CRP と関節超音波検査でのグレースケール (GS) 値合計が「USPD (-) 群」で「USPD (+) 群」より更に低値であった。一方、ACPA は「RA 非寛解群」、「USPD (+) 群」、「USPD (-) 群」の順に中央値が低減したが、3 群とも中央値は基準値以上であり、各群間にも有意差を認めなかった。

歯周病原菌に関する血清抗体価は「USPD (+) 群」で *Ec* の IgG 血清抗体価が「RA 非寛解群」と比較して有意に低かったが、「RA 非寛解群」および「USPD (+) 群」で *Pi*

の IgG 血清抗体価は「USPD (-) 群」と比較して有意に上昇していた。一方、*Aa* と *Pg* の IgG 血清抗体価は 3 群間に統計学的に有意な差異を認めなかった。また、歯周組織の評価では歯の数、歯周ポケットの深さ、アタッチメントレベルの各項目とも各群間で有意差はなかった。

以上の結果は、これまでの報告と異なり、残存する滑膜炎の病態に *Pi* および *Ec* が関与している可能性を示唆するものであり、残存する滑膜炎の病態解明のためにも、歯周病原細菌や口腔内環境と RA 滑膜炎との関連について、今後、更なる検討が必要である。

#### 《結 論》

滑膜炎が残存している「RA 非寛解群」および「USPD (+) 群」での *Pi* の IgG 血清抗体価の上昇と滑膜炎が残存していない「USPD (-) 群」での *Ec* の IgG 血清抗体価の低下より、残存する滑膜炎の病態に *Pi* および *Ec* が関与している可能性が示唆された。病態解明のために歯周病原細菌や口腔内環境と RA 滑膜炎との関連について詳細な検討が必要である。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、臨床的寛解に至った関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者における滑膜炎の持続に歯周病原菌が関与しているか否かを明らかにすることを目的に、臨床的寛解に至った RA 患者の滑膜炎残存の有無を関節超音波検査機を用いて評価し、残存する滑膜炎と歯周病原菌に対する血清抗体価との関連を検討したものである。

仮説を明らかにするために申請者は、2012年9月から2013年8月の間に大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科を受診した RA 患者 91 人を対象に RA の病状と歯周病の有無やその状態を調査した。

American College of Rheumatology(ACR)の1987年改訂 RA 基準により RA と診断された RA 患者を関節超音波検査による滑膜炎の残存の有無によって「RA 非寛解群」、RA 寛解「超音波パワードップラ (USPD) (+)群」、RA 寛解「USPD(-)群」の3群に分類し、各群の血清学的評価、歯周病原菌の IgG 血清抗体価(ELISA 法)、歯周組織の状態を調査した。さらにこれら調査結果の各群間の差異を検討した。

その結果、全 RA 患者 91 人中臨床的寛解であった者は 70 人であり、70 名とも CRP、ESR、Hb、MMP-3、RF の各項目の値が全て基準値内であったにもかかわらず、48 人 (68.6%) に関節超音波検査で滑膜炎の残存を認めた。また、抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体 (ACPA) は「RA 非寛解群」、「USPD(+群)」、「USPD(-)群」の順に中央値が低減したが 3 群とも中央値は基準値以上であり、各群間に差を認めなかったことを明らかにした。

一方、歯周病原菌の IgG 血清抗体価と RA 滑膜炎の状態との関連性を検討した結果から、「USPD (+) 群」で *Eikenella corrodens (Ec)* の IgG 血清抗体価は「RA 非寛解群」と比較して低かったが、「RA 非寛解群」および「USPD (+) 群」で *Prevotella intermedia (Pi)* の IgG 血清抗体価が「USPD (-) 群」と比較して有意に上昇していたことを示した。さらに、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* と *Porphyromonas gingivalis* の IgG 血清抗体価は 3 群間に統計学的に有意な差異を認めず、歯周組織の評価で歯の数、歯周ポケットの深さ、アタッチメントレベルの各項目とも各群間で有意差はなかったことを報告した。

これらの結果は、これまでの報告と異なるが、残存する滑膜炎の病態に *Pi* および *Ec* が関与している可能性を示唆するものである。残存する滑膜炎の病態解明のために更なる検討が必要であるが、歯周病原細菌や口腔内環境と RA 滑膜炎との関連性を示唆する本研究

結果は RA の病態解明や RA 患者の診療成績向上に寄与するものと判断できる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Rheumatology 54(12): 2257-2263, 2015