



小林 哲夫 先生

略歴

- 1987年 新潟大学歯学部 卒業
- 1989年 新潟大学歯学部 助手（歯科保存学第二講座）
- 1997年 日本学術振興会特定国（長期）派遣研究員
（オランダ・ユトレヒト大学医学部）
- 2001年 新潟大学歯学部附属病院 講師（総合診療部）
- 2004年 新潟大学医歯学総合病院 准教授（歯科総合診療部）
- 2005年 日本歯周病学会 学術賞
- 2006年 新潟大学医歯学総合病院 病院教授
- 2017年 日本歯科保存学会 学術賞
日本歯周病学会 専門医・指導医
日本歯科保存学会 専門医

歯周病と関節リウマチ —現状と展望，歯科の役割—

新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部
小林 哲夫

1997年，関節リウマチ（RA）患者で歯周病の罹患頻度が高いことが初めて報告された。それ以降，歯周病とRAの関連について数多く検証され，その数は現在600編を超えている。当初，RA患者は手指の機能障害で口腔衛生不良となり歯周病を併発しやすいと考えられた。現在では，免疫抑制薬による易感染性や骨粗鬆症併発による影響も指摘されている。一方，歯周病や歯周病原細菌感染は，タンパクシトルリン化に伴う自己抗体の産生と免疫寛容の破綻をもたらし，RAを惹起する。さらに，これら2疾患の併発には共通リスク因子（遺伝素因，喫煙など）も影響する。このように，歯周病とRAでは双方向性の因果関係が示唆されている。

シトルリン化は，タンパクアルギニンデイミナーゼ（PAD）によるアルギニンからシトルリンへの翻訳後修飾であり，内在性PAD-2・PAD-4はRAと関連する。環状シトルリン化ペプチド（CCP）に対する自己抗体（抗CCP抗体）もRA特異的な診断指標である。興味深いことに，歯周病罹患組織でもPAD-2・PAD-4や抗CCP抗体の発現は亢進する。*Porphyromonas gingivalis*もPADを保有し，生体組織タンパクをシトルリン化する。さらに，*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*もleukotoxin Aにより好中球PADを活性化することが報告された。したがって，歯周病罹患局所のシトルリン化タンパクが全身に波及してRAを惹起する可能性は十分考えられる。これは，歯周治療でRAの病状が改善するという多くの報告からも支持される。さらに最近では，歯周病でのカルバミル化タンパクもRAに関与することが提唱されており，その作用機序の解明が待たれる。

炎症性サイトカインも歯周病とRAに関与する。演者らの検証では共通サイトカインリスク遺伝子多型は認められず，サイトカイン遺伝子の情報発現はepigenetic修飾に影響されている可能性が考えられた。インターロイキン-6（IL-6）や腫瘍壊死因子（TNF）- α の遺伝子プロモーターDNAメチル化率は，歯周病とRAに特有なプロファイルを認めた。また，RA治療に用いるIL-6受容体・TNFの阻害薬はRA患者の歯周病も改善し，サイトカイン標的療法の有用性が示唆されたが，さらなる検証が必要である。

このように，歯周病とRAの関連のエビデンスは増えてきており，臨床現場でのリウマチ科と歯科との連携も益々求められている。歯科医師は患者情報を照会するだけでなく，歯周病の啓発活動を行う必要があると考えられる。RA治療前の歯周治療，口腔ケア，口腔衛生指導は，炎症・感染リスクを軽減させ，RA治療効果に貢献することが期待されるからである。

本講演では，歯周病・歯周病原細菌感染によるRAの惹起や共通遺伝素因を中心に，歯周病とRAの関連の現状と展望について概説したい。さらに，医科歯科連携における歯科の役割についても併せて考察していきたい。



橋本 求 先生

略歴

2000年 京都大学医学部 卒業
2000年 京都大学医学部附属病院 内科研修医
2001年 国立病院機構京都医療センター 総合内科医員
2004年 京都大学大学院医学研究科・臨床免疫学講座
2008年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任研究員
2011年～現在 京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定助教
京都大学大学院医学研究科・リウマチ性疾患先進医療学講座 特定助教

資格

日本内科学会 総合内科専門医
日本リウマチ学会 リウマチ専門医・指導医

歯周病と関節リウマチ —コホート研究からの知見と課題—

京都大学医学部附属病院リウマチセンター
橋本 求

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る。その中でも最近特に、歯周病と関節リウマチ（RA）との関係が注目されている。RA患者の約8割の血液中には、シトルリン化された蛋白質に対する自己抗体（抗シトルリン化蛋白抗体；ACPA）が検出されるが、この抗体はしばしばRAの発症に先立って検出される。一方、近年、代表的な歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* が、現在知られている中で唯一のシトルリン化酵素を産生する細菌であることが報告された。そのため、歯周病の罹患が、*P.gingivalis* 由来のシトルリン化酵素による過剰なシトルリン化蛋白の産生を介して、ACPAの産生やRAの発症の契機となるのではないかと、この仮説が提唱されたためである。しかし、歯周病とRAとの間には双方向的な因果関係が示唆されており（RA患者では手指の機能障害による口腔衛生不良や免疫抑制剤の使用による易感染性などにより歯周病を併発しやすくなる）、歯周病とRA発症との間の因果関係をしめすためには、未だRAを発症していない患者を対象とし、厳密にデザインされたコホート研究が必要である。

京大病院リウマチセンターと歯科口腔外科（別所和久教授）の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（ながはまコホート）のデータを解析し、RAを発症していない健常人の1.7%にACPAが検出されるが、この抗体の有無や力価と歯周病の臨床評価との間に有意な相関が認められることを示した。また、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、それらの患者の追跡調査を行った結果、初診時に歯周病をもつ関節痛患者は、歯周病をもたない関節痛患者に比較して、その後RA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倍高くなることを見出した。なお、歯周プラークにおける *P.gingivalis* の有無との相関もみてみたが、*P.gingivalis* 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と考えられた。

これらの研究結果は、歯周病の罹患がACPAの産生やRA発症の誘因となる可能性を示唆している。一方、本研究では *P.gingivalis* との相関は示されなかったが、他の報告でも *P.gingivalis* と ACPA や RA との相関についての評価は定まっていない。近年、*P.gingivalis* 以外にも、*Prevotella copri* が早期RA患者の細菌叢で増加しており、Th17細胞の誘導を介してRAの発症に寄与するとの説や、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* が、ヒト好中球の内在性のシトルリン化酵素の活性化を介してACPAの産生に寄与するなどの興味深い報告もなされている。

本講演では、近年のコホート研究から得られた歯周病とRAに関する最新の知見を紹介するとともに、今後の研究課題についても考察したい。



片桐 さやか 先生

略歴

2003年 3月 東京医科歯科大学歯学部 卒業
2003年 4月 東京医科歯科大学歯学部附属病院 臨床研修医
2008年 3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 修了
2008年 4月 東京医科歯科大学歯学部附属病院 医員
2011年 11月 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 助教
2012年 5月 米国ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター 博士研究員
2014年 9月 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 助教

早産・低体重児出産と歯周病との関わり ～母子の健康を願って～

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
片桐 さやか

近年、歯周病と全身疾患との関係が取り上げられ、糖尿病、循環器疾患はもとより、妊産婦の切迫早産、早産・低体重児出産との関わりについても注目を浴びている。妊娠から出産に至るまでには、様々なホルモンやサイトカインなどが複雑に作用するが、出産に悪影響を与える因子として、細菌性膣炎などの細菌感染があげられる。子宮内部への細菌感染は、尿路感染症・細菌性膣炎などが原因として考えられている。しかし、尿路感染症・細菌性膣炎などが認められない妊婦においても、ある一定の割合で、子宮内部への細菌感染が認められており、さらなる原因究明が求められている。

一方、歯周病患者には歯周局所で炎症性因子が持続的に産生されること、また、グラム陰性嫌気性細菌が主体の歯周病原細菌が直接的に血中に移行することなどから、歯周病には慢性炎症および感染症としての側面がある。このことにより、歯周病が切迫早産、早産・低体重児出産に対するリスクファクターとして注目され、研究が行われている。

歯周病と出産の関連については、米国のOffenbacherらにより初めて報告された。本邦においても、切迫早産または早産であった妊婦は、歯周組織検査の結果が悪くかつ *T. forsythia* の占める割合が高いこと、また、血清中のIL-1 β 、IL-8の濃度が高値であったことが報告されており、私たちも、早産であった妊婦からは口腔内の *P. gingivalis* が有意に高頻度で検出されたことを報告している。

歯周病と出産との関連を示す基礎研究のエビデンスも徐々に蓄積されてきており、絨毛膜由来細胞は、*F. nucleatum* のLPSにより、TLR2やTLR4を介して副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンやIL-6を上昇させることなどが示されている。また、*P. gingivalis* を腹腔内投与したマウスは低体重仔出産となることなども報告されている。

一方、歯周治療によって出産結果が改善するかどうかを検討した歯周治療の介入研究に関しては、400名の妊婦を対象にしたLopezらの研究により、妊娠中の歯周治療は有意に早産・低体重児出産の発現率を低下させることが初めて報告された。しかし、その後の介入研究では、歯周治療は出産結果に影響を与えないことも報告され、2010年と2013年に歯周治療の出産への影響に関するメタアナリシスが行われた結果、歯周治療は早産の発現率を低下させる効果はないと結論付けられた。

本シンポジウムでは、文献や私どもの研究結果を交えながら、歯周病と切迫早産、早産・低体重児出産、および妊娠合併症との関連の有無、またそれらの関連のメカニズムに関する研究、歯周治療による切迫早産・早産・低体重児出産への介入研究についてのエビデンスを説明する。妊娠中の歯科治療が出産結果に影響しないとしても、妊娠関連歯肉炎やう蝕の発症を抑制するためにも、妊娠期間中に十分なプラークコントロールを維持することは必要である。妊婦および妊娠を考えている女性に対し、口腔の健康を維持することによって、母子の健康増進に貢献できることを強調したいと考えている。



宮坂 尚幸 先生

略歴

- 1989年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業，東京医歯科大学産科婦人科学教室 入局
- 1990年 国保旭中央病院産婦人科医員
- 1992年 東京都立荒川産院医員
- 1993年 草加市立病院産婦人科医員
- 1999年 東京医科歯科大学大学院博士課程卒業，東京医科歯科大学助手
- 2003年 アルバートアインシュタイン医科大学 NMR research center 留学
- 2005年 東京医科歯科大学助教
- 2007年 東京医科歯科大学講師
- 2010年 東京医科歯科大学 小児・周産期地域医療学講座（産婦人科） 特任教授
- 2016年 東京医科歯科大学 大学院生殖機能協関学 教授

本邦における周産期医療の課題 —早産と低出生体重児—

東京医科歯科大学 大学院生殖機能協関学（周産・女性診療科）
宮坂 尚幸

我が国では、昭和50年を境に平均出生体重が増加から減少に転じ、以後減少が続いている。また出生体重2500g未満の児を低出生体重児（Low Birth Weight, LBW）と呼ぶが、この割合も増加傾向にあり2011年には9.6%と経済協力開発機構（OECD）加盟国の中で、トルコの11.0%（2008年）、ギリシャの10.0%（2010年）に次いで高い値を示している。近年の欧米における疫学的研究から、LBWは成人後の糖尿病、高脂血症、心臓循環器疾患、うつ病など、いわゆる非感染性疾患（non-communicable diseases, NCDs）の発症と関連性が深いことが証明され、Developmental Origin of Health and Disease学説（DOHaD学説）として広く受け入れられてきており、LBWを減らすことは今後の周産期医療における重要な課題である。

LBWの発生には2つの要因が関連しており、その1つは在胎週数の短縮である。ヒトの妊娠期間は平均でおよそ40週間であり、妊娠37週以降42週未満の分娩を正期産、37週未満の分娩を早産と定義されているが、妊娠期間（胎児にとっては在胎期間）が短くなれば当然出生体重も小さくなる。早産児はその未熟性のため、成熟児に比較して呼吸障害、頭蓋内出血など短期的予後が不良となりやすいが、学童期における発達障害とも関連性が示唆されている。早産の主な原因の1つは絨毛膜羊膜炎を始めとする母体の炎症であり、その原因・病態生理を解明し治療方法を確立することが、LBWを減らすために重要な戦略となる。LBWに関連するもう1つの要因は子宮内における胎児発育不全（Fetal Growth Restriction, FGR）である。胎児は胎盤を介して母体から供給される酸素、栄養によって発育するが、母体の栄養摂取不良、喫煙、胎盤機能不全などによって体重増加不良をきたす。胎児期にこのような慢性的低栄養状態を経験した児は、エピゲノム修飾により摂取エネルギーを消費するより蓄積することを優先するようにプログラミングされ、これが出生後の栄養過多と相互作用してNCDsの発症リスクを高めると考えられている。したがって、胎児発育に悪影響を及ぼす可能性のある母体環境要因を同定しこれを取り除くことが、LBWを減らす2つ目の戦略となる。

世界保健機構（WHO）や国連によれば、総人口のうち65歳以上の高齢者の占める割合が21%を超えた社会を「超高齢社会」と定義されているが、わが国の高齢化率はすでに26%に到達している。さらにこの高齢化は異例の速さで進行しており、2035年には3人に1人が高齢者になると推計されている。DOHaD仮説をそのまま受け入れるとすれば、本邦で出生する児の10人に1人はNCDsの予備軍ということになり、このまま高齢化が進行すると医療費が高騰しいずれ破綻することが目に見えている。そのため、集団ではなく個別のリスク因子を考慮した予防医学、いわゆる「先制医療」の重要性が指摘されている。周産期医療は個々人の人生において最も感受性・可塑性の高い胎児を対象とする分野であり、先制医療を実現するための最初の窓口となりうる。したがってLBWの減少を含め、今後周産期医療の果たす役割は大きい。