博士課程用（甲）

（様式４）

# 学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

橘　昌宏　　印

（学位論文のタイトル）

Does periodontitis affect the treatment response of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis?

（歯周炎は関節リウマチの生物学的製剤治療反応性に影響を与えるか）

Arthritis Research & Therapy　(2020) 22:178

Masahiro Tachibana, Yukio Yonemoto, Koichi Okamura, Takahito Suto, Hideo Sakane, Tetsuya Kaneko, Trang Thuy Dam, Chisa Okura, Tsuyoshi Tajika, Yoshito Tsushima and Hirotaka Chikuda

（学位論文の要旨）

背景：

関節リウマチと歯周炎とは臨床学的にも病理学的にも共通点が多く、歯周炎は関節リウマチの危険因子の一つと言われている。

関節リウマチの患者には歯周炎が多く、その中でも中等度以上の歯周炎の患者は健常者の2倍と報告されている。また、歯周炎と関節リウマチとはシトルリン化を介した病理的な関係でも共通点があると言われている。関節リウマチの重要な指標の一つに抗シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）があるが、歯周炎の原因菌の一つであるPorphromonas gingivalis菌が、シトルリン化を引き起こす唯一の菌であると知られており、歯周炎の状態とACPA価が相関していると言われている。

歯周炎の程度と関節リウマチの病勢との関係についてはまだ定まった見解は得られておらず、歯周炎が関節リウマチの治療に及ぼす影響についても、関連がないとの報告がある。

また、関節リウマチの関節の評価でも歯周炎の程度の評価でも、FDG-PET/CTが有用であるとの報告がある。

本研究では、FDG-PET/CTを用いて歯周炎の程度と関節リウマチの生物学的製剤治療の治療反応性との関連を調べた。

方法：

60人の関節リウマチ患者を対象として、生物学的製剤の治療前と治療開始後6か月にFDG-PET/CTを施行し、歯周へのFDGの集積をmaximum standardized uptake value（SUVmax)で評価した。関節リウマチの指標としては、Disease Activity Score（DAS)28-CRPやC-reactive protein(CRP)、ACPAなどを測定して、関節リウマチの治療反応性と歯周へのFDG集積との関連を調べた。

結果：
治療開始前の歯周のSUVmaxは年齢、ACPA価との相関が見られた。DAS28-CRPやCRPなど関節リウマチの指標となる値は生物学的製剤治療後に有意に改善が見られた。しかし歯周SUVmaxやACPA価などは明らかな改善を認めず、関節リウマチの生物学的治療では歯周炎への効果は認められなかった。治療開始前の歯周SUVmaxと生物学的製剤治療前後でのDAS28-CRP変化量との間に負の相関を認めた。

考察：
関節リウマチの有無に関わらず、歯周炎が重度であればACPA高値であると報告されており、本研究でも歯周FDG集積とACPA価の相関が認められた。
FDG-PET/CTではFDGの集積が腫瘍や転移巣への診断に有用であるとされているが、歯周炎においてもFDG集積が口腔内感染の炎症を反映しているとの報告が見られる。また関節へのFDG集積が関節リウマチの病勢と相関するとの報告もある。
関節リウマチと歯周炎の関係については、歯周炎の重症度と関節リウマチの疾患活動性とが相関があり、どちらかの治療が両方に対して効果がある可能性も言われている。
関節リウマチの生物学的製剤による治療と歯周炎との関連についても報告があるが、抗TNF-α阻害薬の一つであるインフリキシマブにて関節リウマチ患者の歯周炎パラメータの悪化やジンジバリス抗体の増加を認めたとの生物学的製剤治療で歯周炎の悪化を示唆する報告がある一方で、リツキシマブによる治療で歯周炎パラメータが改善したという報告が見られている。
さらに、抗TNF-α阻害薬では口腔内炎症を悪化させるが口腔内の骨破壊は減らすが、
抗Bリンパ球阻害薬や抗IL-6阻害薬は口腔内炎症も骨破壊も減らすとの、生物学的製剤の種類による違いについての報告も見られた。
本研究では、生物学的製剤治療前後において、歯周へのFDG集積に有意差は見られず、また抗TNF-α阻害薬と抗IL-6阻害薬とのグループにおいても有意差を認めなかった。そのため、本研究では生物学的製剤の機序の違いが歯周炎に影響しないとの結果であった。
歯周炎の関節リウマチ治療への影響については、インフリキシマブが歯周炎ありの関節リウマチ患者には効果がなく、歯周炎の無い関節リウマチ患者には効果があったとされる報告が見られた。
本研究では、FDG集積にて歯周炎の程度を評価して関節リウマチの治療反応性と関係を調べたが、歯周へのFDG集積と関節リウマチ治療反応性について負の相関をみとめ、歯周炎が重度であれば関節リウマチの治療が妨げられると思われ、歯周炎への治療介入が関節リウマチ患者の治療に有効である可能性が示唆された。

結語：
治療開始前の歯周へのFDG集積と関節リウマチの生物学的製剤の治療反応性との間に負の相関を認め、歯周の状態評価が関節リウマチの治療戦略において重要であることが示唆された。