ミニ・レビュー

歯周炎と関節リウマチ —関連性と臨床対応—

小林 哲夫^{*1,2}, 吉江 弘正^{*1}

^{*1}新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻摂食環境制御学講座歯周診断・再建学分野

^{*2}新潟大学医歯学総合病院歯科総合診療部

Periodontitis and rheumatoid arthritis —The relationship and clinical consideration—

Tetsuo Kobayashi^{*1,2}, Hiromasa Yoshie^{*1}

^{*1}Division of Periodontology, Department of Oral Biological Science, Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

^{*2}General Dentistry and Clinical Education Unit, Niigata University Medical and Dental Hospital

キーワード：関節リウマチ，歯周炎，歯周病原細菌，サイトカイン，標的治療

Key words：Rheumatoid arthritis, Periodontitis, Periodontopathic bacteria, Cytokine, Targeted therapy

はじめに

関節リウマチ (RA) は、免疫異常により関節に腫脹・疼痛を伴う炎症が起こる病気で、その患者数は日本で 100 万人程度と考えられている。RA 患者の歯周炎罹患率は一般集団と比べて高く、RA と歯周炎の関連性が強く示唆されている。この 2 つの疾患は、病因・病態の共通性のみでなく、双方向性の因果関係にあることも示唆されてきている。また、RA のサイトカイン標的治療は歯周組織状態にも影響を及ぼすことから、

将来的には歯周治療としての可能性を秘めている。

そこで本稿では、RA と歯周炎の関連性について概説し、臨床での RA 患者に対する歯科医師・歯科衛生士の役割についても考察したい。

1. RA について (図 1)

RA の推定患者数は本邦では約 100 万人であり、30～50 歳代の女性に好発する (図 1)。RA の本態は慢性滑膜炎であり、様々な免疫担当細胞の相互作用の結果、サイトカインや酵素が産生され、関節内の滑膜細胞の増殖や軟骨・骨の破壊が起こる (図 1)。主な症状

連絡先：小林哲夫

〒 951-8514 新潟市中央区学校町通 2-5274

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻摂食環境制御学講座歯周診断・再建学分野

Tetsuo Kobayashi

Division of Periodontology, Department of Oral Biological Science, Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

2-5274 Gakkochō-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8514, Japan

E-mail: kotetsuo@dent.niigata-u.ac.jp

本邦の推定患者数は約 100 万人, 30~50 歳代の女性に好発。

図1 関節リウマチ (RA) の特徴

本邦の推定患者数は約 100 万人で, 30~50 歳代の女性に好発する。

RA の本態は慢性滑膜炎で, 関節内の滑膜細胞の増殖や軟骨・骨の破壊が起こる。

主な症状は, 起床時の関節のこわばり, 関節の痛みや腫れがある。

表1 関節リウマチ (RA) と歯周病の関連報告

報告年 (国)	対象	関連
1997 (ドイツ) ¹⁾	RA 50名, 健常 101名	あり (RA群でPD, CAL, SBI高値)
2000 (オーストラリア) ²⁾	歯周炎 809名, 対照 603名	あり (RA罹患率が歯周炎群3.9%, 対照群0.66%)
2001 (オーストラリア) ³⁾	RA 65名, 対照 65名	あり (中・重度RA群で中・重度歯周炎に罹患)
2003 (ブラジル) ⁴⁾	若年性RA 32名, 健常 24名	あり (RA群でPD, CAL高値)
2006 (デンマーク) ⁵⁾	RA 23名, 健常 25名	あり (RA群でPD, CAL, ABL高値)
2006 (フランス) ⁶⁾	RA 147名	あり (手首関節骨破壊と歯槽骨破壊の相関)
2007 (日本) ⁷⁾	RA 100名, 歯周炎 100名, 健常 100名	あり (RA群でPD, CAL, BOP高値))
2008 (ドイツ) ⁸⁾	RA 57名, 健常 52名	あり (RA群でPD, CAL, GI, BOP高値)
2010 (米国) ⁹⁾	RA 69名, 変形性関節症 35名	あり (RA群で歯周炎の罹患率高値, 歯周炎重度)
2011 (米国) ¹⁰⁾	コホート 9702名	あり (歯周炎罹患でRA罹患オッズ比高値)
1989 (スウェーデン) ¹¹⁾	RA 161名, 対照 122名	なし (対照群で重度歯周炎罹患率が高値)

RA : プロービング深さ, CAL : アタッチメントレベル, SBI : 歯肉溝出血指数, ABL : 歯槽骨吸収, GI : 歯肉炎指数, BOP : プロービング時の出血

これまでの臨床研究や疫学調査の報告¹⁻¹¹⁾では, RA 患者の歯周炎罹患率は一般集団と比べて高く, 2つの疾患の関連性が強く示唆されている。

として, 起床時の関節のこわばりや関節の痛み・腫れがあり, 進行すると関節の変形や機能障害を呈する。原因は未だ不明であるが, 発症に関わるものとして免疫異常, 特定の細菌・ウイルス, 遺伝などが考えられている。

2. RA と歯周炎の関連性 (表1, 図2~4)

RA 患者の歯周炎罹患率は一般集団と比べて高いことが多く, 2つの疾患の関連性が強く示唆されている (表1)¹⁻¹¹⁾。また, RA 患者の歯周組織状態は, 年齢・性別が一致する健常者と比べて, プロービング深さや

図2 歯周炎と関節リウマチ (RA) の関連経路 (文献 12 より改変引用) :

歯周炎と RA の感受性は、共通リスク因子である遺伝素因や環境因子によって規定される (赤色矢印)。RA に罹患することで歯周炎を発症しやすくなり (緑色矢印)、歯周炎が歯周病原細菌を通して RA の発症因子になり得る (青色矢印)。

図3 *Porphyromonas gingivalis* 感染は関節リウマチ (RA) の発症因子 :
P. gingivalis は、シトルリン化変換酵素 (PAD) によって歯周組織の蛋白をシトルリン化して、RA の自己免疫反応を惹起する。

歯槽骨吸収の程度がより重症であった³⁾。

RA と歯周炎の病因・病態の多くは共通している (図 2)¹²⁾。この 2 つの疾患の感受性は、共通リスク因子である遺伝素因 (インターロイキン-1 遺伝子多型^{7,13,14)} など) や環境因子 (喫煙, 社会・経済状態) によって規定される (図 2: 赤色矢印)。

RA と歯周炎は、双方向性の因果関係にあることも示唆されている (図 2)¹²⁾。RA に罹患することで歯周

炎を発症しやすくなる (図 2: 緑色矢印)。すなわち、手指関節の機能障害による不十分なブラークコントロール、骨減少症や骨粗鬆症の併発、ステロイド薬の使用による易感染性が結果的に歯周炎を誘発する (図 2: 緑色矢印)。また、シュエグレン症候群の併発や歯科受診行動の低下は、歯の喪失を促すことになる。

一方、歯周炎そのものが、歯周病原細菌を通して RA の発症因子になることも示唆されている (図 2: 青

RA 群で *P. gingivalis* 感染が有意に著しい ($P < 0.05$)

図4 歯周病原細菌の感染と関節リウマチ (RA) (文献 17 より引用) :
 年齢・性別・歯周組織の破壊状態が同様な RA 群 (80 名) と非 RA 群 (38 名) で
 歯周病原細菌の感染程度 (抗体価: 縦軸) を比較すると, *P. gingivalis* のみ RA 群
 で有意に高い ($P < 0.05$)。

図5 関節リウマチの薬物治療:

治療ピラミッドに準じるが、現在、抗リウマチ薬 (メトトレキサート) や生物学的製剤が主流である。本邦では6種の生物学的製剤が認可されている。

生物学的製剤によるサイトカイン標的治療

図6 関節リウマチの薬物治療：

炎症を起こす腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン-6（IL-6）に対する阻害薬はRAの治療効果が著しい。

表2 生物学的製剤の歯周組織への影響

製剤	対象	影響
インフリキシマブ ¹⁹⁾	RA投与群・非投与群 各10名 健常群10名	GI↓ BOP↓ PD↓ CAL↓ (群間比較)
インフリキシマブ ²⁰⁾	RA投与群・非投与群 各20名	GI↑ PD→ CAL→ (群間比較)
インフリキシマブ + エタネルセプト + アダリムマブ ²¹⁾	歯周治療RA 20名 (投与群・非投与群 各10名) 非歯周治療RA 20名 (投与群・非投与群 各10名)	GI↓ BOP↓ PD↓ CAL↓ (群間比較)

RA：関節リウマチ，GI：歯肉炎指数，BOP：プロービング時の出血，PD：プロービング深さ，CAL：アタッチメントレベル，↓：改善，↑：悪化，→変化なし

TNF 阻害薬の影響について報告¹⁹⁻²¹⁾があるものの，その見解は一致していない。

色矢印)。 *Porphyromonas gingivalis* は、口腔内細菌で唯一、シトルリン化変換酵素（PAD）を保有しており¹⁵⁾、歯周組織蛋白をシトルリン化してRAの自己免疫反応を惹起する（図3）¹⁶⁾。歯周病原細菌の中で、*P. gingivalis* 感染（血清抗体価の上昇）はRAの発症や（図4）¹⁷⁾、RA患者のプロービング深さ、アタッチメントレベルとの関連が認められた¹⁷⁾。

3. RA 標的治療と歯周炎（図5～6，表2）

RA治療の中心は薬物治療であり，治療ピラミッド（図5）に準じるが，現在は，免疫抑制の抗リウマチ薬（メトトレキサート）や生物学的製剤が主流である。本邦では，RA誘発因子のサイトカインである腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン-6（IL-6），あるいはT細胞を標的とする6種の生物学的製剤が認可

図7 関節リウマチ患者に対する歯科医師の役割
歯科医師の役割として、リウマチ専門医との相談、リウマチ患者への説明・指導、病状に合った治療方針の立案、がある。

されている (図5)。特に、炎症を起こすサイトカイン TNF や IL-6 に対する阻害薬は RA の治療効果が著しい (図6)。これらのサイトカインは歯周炎の病因でもあり、歯周組織状態とも相関することから¹⁸⁾、サイトカイン阻害薬は歯周組織にも影響することが考えられる。現在、TNF 阻害薬の歯周組織状態への影響について報告があるものの、その見解は一致していない (表2)¹⁹⁻²¹⁾。

4. RA 患者に対する歯科医師・歯科衛生士の役割 (図7~8)

歯科医師は、リウマチ専門医との相談により、RA 活動度 (DAS28 : 28 関節の臨床症状に基づく RA 活動性指標) や C 反応性蛋白 (CRP) 値、使用薬剤を把握すべきである (図7)。特に、生物学的製剤やステロイド薬 (プレドニゾロンなど) の投与で易感染性の場合、観血処置には注意を要する (図7)。RA と歯周病の関連性、リスク因子排除や通院継続の必要性を十分に説明し、通院に支障がある場合は来院数を減らすべきである (図7)。また、RA 症状により口腔清掃が不十分な場合は、電動・音波歯ブラシや洗口剤の導入が必要である (図7)。

一方、歯科衛生士は、歯周病リスク因子排除を目的とした口腔衛生指導や生活指導を行うが、RA 患者の日常生活について家族と連絡をとっておくことが重要である (図8)。また、RA に特徴的な関節症状や心理状態 (孤独感・疲労感) に配慮して、精神的サポートを図りながら親身になって根気よく指導することが求

図8 関節リウマチ患者に対する歯科衛生士の役割
歯科衛生士の役割として、病状に応じた口腔衛生指導、適切な日常生活指導、患者の精神的サポート、がある。

められる (図8)。

おわりに

現在、歯周治療により RA が改善する報告もあり、歯周病が RA の発症因子の1つとして注目されている。また、生物学的製剤によるサイトカイン標的治療は、将来、有望な歯周治療法として期待されるが、更なる生物学的検証が必要である。

文 献

- 1) Kässer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW : Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 40 : 2248-2251, 1997.
- 2) Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM : Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*, 27 : 267-272, 2000.
- 3) Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM : Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*, 72 : 779-787, 2001.
- 4) Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CMS, Gustafsson A : Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*, 30 : 969-974, 2003.
- 5) Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjød t H, Danneskiold-Samsøe B, Locht H, Bendtzen K, Holmstrup P : Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 77 : 280-288, 2006.
- 6) Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin

- B, Miossec P : The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*, 65 : 905-909, 2006.
- 7) Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, Sumida T, Gejyo F, Yoshie H : The interleukin-1 and Fc γ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*, 78 : 2311-2318, 2007.
- 8) Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, Landau H, Brinkmann P-G, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgerit F, Detert J : Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*, 79 : 979-986, 2008.
- 9) Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS : Association of periodontitis with rheumatoid arthritis : A pilot study. *J Periodontol*, 81 : 223-230, 2010.
- 10) Demmer RT, Molitor JA, Jacobs Jr, DR, Michalowicz BS : Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis : results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol*, 38 : 998-1006, 2011.
- 11) Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP : Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 17 : 234-236, 1989.
- 12) de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T : Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 5 : 218-224, 2009.
- 13) Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster : Effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78 : 475-492, 2007.
- 14) Kobayashi T, Murasawa A, Ito S, Yamamoto K, Komatsu Y, Abe A, Sumida T, Yoshie H : Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol*, 80 : 792-799, 2009.
- 15) McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J : Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun*, 67 : 3248-3256, 1999.
- 16) Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ : Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase. Implication for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 62 : 2662-2672, 2010.
- 17) Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Murasawa A, Yoshie H : Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol*, 82 : 1433-1441, 2011.
- 18) Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y, Yokoyama T, Ishida K, Abe A, Yamamoto K, Yoshie H : Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol*, 81 : 650-657, 2010.
- 19) Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE : Anti-tumor necrosis factor- α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79 : 1645-1651, 2009.
- 20) Pers J-O, Saraux A, Pierre R, Youinou P : Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79 : 1645-1651, 2008.
- 21) Ortiz P, BissadaNF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A : Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*, 80 : 535-540, 2009.