



## 身体の病気と歯科との関係

### 関節リウマチと歯科治療 ⑨

歯科医師 東海林 克



「免疫機能」は外敵から身体を守る素晴らしい機能で、私たちが日常生活を行う上で必要不可欠からざるものですが、一度その機能が異常を起したり、暴走を始めると身体のおちこちに不具合をもたらします。今回は、暴走の元となる「自己寛容の破綻」と、改めて関節リウマチの実際に関して話しを進めていきたいと思います。

#### ◇関節リウマチの原因

関節リウマチは、関節を構成している「関節包(かんせつほう)」の内側を裏打ちしている「滑膜(かつまゝく)」を自分の身体に害をもたらす「異物」を認識することによって起こる「自己免疫疾患(じこめんえきしつかん) Autoimmune disease」です。何故自分の身体を構成する組織である「滑膜」を「異物」として認識する異常が起こるのかに関しては、未だに詳細は分かっています。しかし、これまでの調査のデータ分析の結果で関連の強いものとしては、以下のものがあるといわれています。

- (1) 遺伝的要因
- (2) 環境的要因

現在のところ、遺伝的因子に環境的な因子が加わることによって発症すると考えられています。

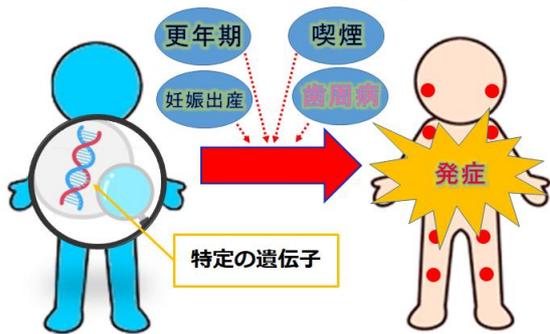
#### (1) 遺伝的要因

関節リウマチは20歳台以下でも起こることはありますが非常に稀で、30〜50歳台が最も発症する年齢です。また、発症後には病状が慢性的に進行していくことから、「後天性の慢性自己免疫疾患」ということができます。現在のところ相関がみられるものとして、ヒトの白血球の血液型として1954年に発見された「ヒト白血球抗原 Human Leukocyte Antigen:HLA」中のDR型があります。これは、免疫に関与する細胞であるリンパ球の一つ、「T細胞(T cell)の「胸腺(きょうせん)」

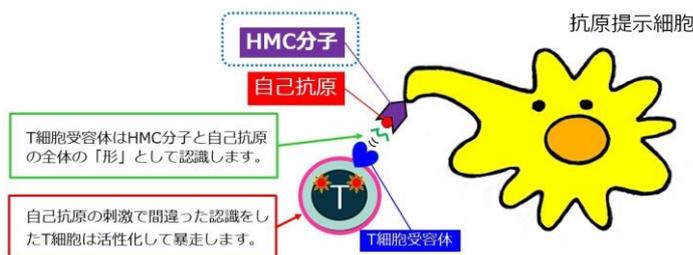
内で「正の選択」の時に機能する、「主要組織適合遺伝子複合体(しゅようそしきこくごうこむたい) MHC」のひとつです(左中図ならびに本シリーズ7の「獲得免疫の基本的仕組み」(2) 自己寛容になるしくみ参照)。この遺伝子持っている人で発症が多いとされています。2019年に、理化学研究所生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チームが、関節リウマチ(RA)

患者における「喫煙歴」がRAの一つの自己抗体「抗CCP抗体(anti-citrullinated protein/peptide antibody: ACPA)」や「リウマチ因子(rheumatoid factor: RF)」(次頁図参照)に及ぼす影響が、遺伝的背景によって異なることを報告しました。報告によると同チームは、RA患者6,239人の発症時における喫煙状況とACPA、RFとの関連を、患者の遺伝的背景を含めて解析を行い、RA発症時の喫煙は、発症後のACPA・RF高値と強く関連している。特にRFの影響がACPA

### 関節リウマチの原因

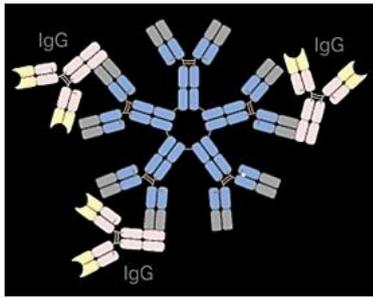


### 主要組織適合遺伝子複合体



引用文献(9)より引用改編

### リウマチ因子 (RF)



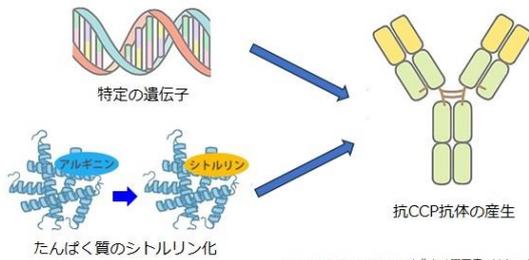
IgG-Fcに対する自己抗体であり、関節リウマチを始めとする様々な膠原病と関りが深い「免疫グロブリン」です。

Evidence Based Medicineを生かす膠原病・リウマチ診療から引用改訂

引用文献(7)より引用

### 抗CCP抗体 (ACPA)

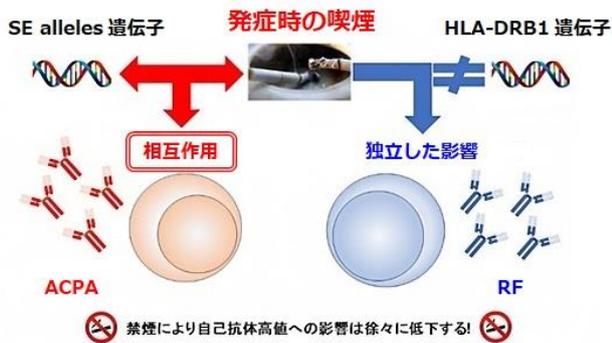
アミノ酸の一つである「アルギニン」が自己免疫反応により「シトルリン化」され (CCP:cyclic citrullinated peptide) 産生される抗体



Evidence Based Medicineを生かす膠原病・リウマチ診療から引用改訂

引用文献(7)より引用改稿

### 発症時の喫煙のRA自己抗体高値への影響



禁煙により自己抗体高値への影響は徐々に低下する!

引用文献(10)より引用改変

よりも強く認められたとされています。また、RAの遺伝的リスクと考えられている「シェアドエピトープ (shared epitope: SE)」と呼ばれる共通のアミノ酸配列をコードするHLA-DRB1 遺伝子型を持つ患者では、喫煙によるACPA 高値への影響が認められませんが、SEを持たない患者では認められなかったと報告されています。一方、喫煙によるRF 高値への影響は、SEの有無に関わらず認められたとしており、RAにおいてしばしば共存するACPAとRFの産生メカニズムが根本的に異なることを示しています。さらに、喫煙のACPA・RF 高値への影響は、発症前の

禁煙期間により徐々に消失していくことも分かったとされています。

(2) 環境的要因  
全く同じ遺伝子を持つ双子(一卵性双生児)で、片方にリウマチが発症しても、もう一方で発症する確率は20%以下と言われます。また、親子での遺伝的発症となると確率はさらに低下し10%以下と言われています。近親者や親がリウマチであったとしても、必ず子供に遺伝するものではありません。やはり環境要因が重要と言えます。環境要因としては、大気汚染、腸内細菌、歯周病、喫煙などがありますが、

発症要因の一番は遺伝的要因のところまで述べた通り、喫煙です。この喫煙習慣に遺伝的素因が合併するとヘテロ接合型(異なった対立遺伝子)で発症リスクが約10倍、ホモ接合型(同じ対立遺伝子)だと50倍以上になるとのことです。嗜好品で意外なものとしてコーヒーが挙げられます。複数の研究で、1日4カップ以上コーヒーを飲むと、関節リウマチの危険因子が1.68倍になり、更に多くのコーヒーを飲み家族歴や遺伝性因子がある場合には1.68倍になるとの報告があります。

### ● 歯科との関連について

歯周病の有病率と関節リウマチは、関連性が強いと言われています。特に歯周病原菌である「ポルフィロモナス・ジンジバリス」が、リウマチ抗体抗(CCP 抗体)を活性化させて発症させる可能性が示唆されてきました。京都大学大学院リウマチセンターで行われた未治療・未診断の関節痛の患者さんの追跡調査で、歯周病のある患者さんは無い患者さんに比べて関節リウマチの治療をするリスクが約2.7倍になると報告されています。

### 《引用文献》

- (1) Medical note 関節リウマチ ホームページ
- (2) リウマチ ネット 関節リウマチを知る子どものリウマチ 若年性特発性関節炎: JIAとは? ホームページ
- (3) 株式会社 エンビト白血球型抗原 技術情報 JIAとは ホームページ
- (4) リウマチネット 関節リウマチについて ホームページ
- (5) 小川 公明 HLA の基礎知識 Vol.23 No.2. 115-122. Major Histocompatibility Complex. 2016.
- (6) 医療法人 東永内科リウマチ科 第8回リウマチケアの会 ホームページ
- (7) 中島衛 リウマチ発症における遺伝的要因 第2回博多リウマチセミナー 2001
- (8) 京都大学 再生医学研究所 再生免疫分野 河本宏研究室 ホームページ
- (9) 理化学研究所 2019年 プレスリリース 関節リウマチの二つの自己抗体価に対する喫煙の影響 ホームページ
- (10) 築地リウマチ膠原病クリニック ホームページ
- (11) 京都大学 歯周病と関節リウマチ発症との相関を示す ホームページ 2)