

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	山下 萌
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博(歯)506号
学位授与の日付	令和4年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	The periodontal inflamed surface area is associated with the clinical response to biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A retrospective study (歯周炎症表面積は関節リウマチにおける生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬に対する臨床反応と関連する：後ろ向き研究)
論文審査委員	主査 教授 多部田 康一 副査 教授 富原 圭 副査 教授 濃野 要

博士論文の要旨

学位申請者 山下 萌 氏より提出のあった主論文の要旨は以下の通りである。

【目的】歯周炎と関節リウマチ (RA) は、臨床的、免疫学的に双方向性の関連性を有し、炎症性サイトカインの過剰産生という病理学的特徴を共有している。炎症性サイトカインを阻害する生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) を用いた治療は RA の病状を改善するが、その効果は、リウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体、C 反応性蛋白の血清濃度および歯周炎によって修飾されることが報告されている。歯周炎による全身疾患へのリスク検証においては歯周炎による炎症創の拡がりを示す臨床指標である歯周炎症表面積 (PISA) が広く用いられている。そこで本研究では、RA 患者における PISA 値が bDMARD 治療反応性に関連するか否かを検証した。

【対象および方法】新潟県立リウマチセンターにてインフォームドコンセントが得られた RA 患者 54 名を対象とし、bDMARDs 投与前 (BL) と投与 6 カ月後 (6M) に、歯周検査、RA 検査、血清検査を行った。BL において全 RA 患者の中央値を基準として、PISA 高値群 (27 名) と PISA 低値群 (27 名) に 2 分類した。検査値の群間比較については、Mann-Whitney U-tests, Chi-square および Fisher's exact tests を用い、BL 検査値と RA 疾患活動性指標 (CDAI) の変化量との関連については、二変量解析として Spearman's rank correlation coefficient を、多変量解析として重回帰分析を用いて、統計学的有意性を検定した。

【結果および考察】PISA 高値群では同低値群と比較して、BL の歯周検査値 (PCR, BOP, PD, CAL) は有意に高く ($p > 0.05$)、一方、RA 検査値および血清検査値には群間差を認めなかった。この結果は、歯周炎と RA の病状が相関するという過去の報告と異なるが、BL 以前の投薬や疾患活動性の違いが関与している可能性が考えられる。一方、同高値群は同低値群と比較して、6M における CDAI ($p = 0.008$)、腫脹関節数 ($p = 0.02$)、患者全般評価 ($p = 0.01$)、評価者全般評価 ($p = 0.03$) の値がそれぞれ有意に高く、CDAI 改善量も有意に少なかった ($p = 0.01$)。また二変量・多変量解析の結果、BL の PISA 値と CDAI 変化量との間に有意な正の相関を認めた ($p = 0.04$, $p < 0.001$)。以上の結果より bDMARD 治療を受ける RA 患者において、投与前の PISA 値が高い場合は、同値が低い場合と比較して、bDMARD 治療反応性としての CDAI 改善量がより少なく、bDMARD 治療効果が抑制される可能性が示唆された。しかし本検証の対象数は比較的少ないため、今後は、より大規模な集団における検証が必要と考える。

審査結果の要旨

本研究の研究テーマの背景と妥当性については以下のとおりである。

近年、歯周炎と関節リウマチ (RA) の双方向性の関連が明らかになってきている。両疾患には、多因子性の慢性炎症性疾患であり、持続的な抗原およびペプチド刺激に対する生体反応を認め、炎症性サイトカインの促進がみられるといった共通する病態の特徴がみられる。また、RA 患者においては、歯周炎罹患率が高いといった特徴も有する。現在、RA 治療薬の主体は、炎症性サイトカインの働きを抑制する生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) であり、過去には、bDMARDs による治療の前後でプロービング時の出血 (BOP)、歯肉炎指数 (GI)、歯周ポケット深さ (PD) やクリニカルアタッチメントレベル (CAL) など様々な歯周炎の評価指標の改善が報告されてきた。なお、PISA は、全顎的な歯周炎症の総負担を示し、連続変数として定量的に扱うことができ、1 患者 1 数値として表記することができるため、医師および歯科医師の共通認識として定着させ、医科歯科連携を推進することが期待されている。しかし、RA 患者における bDMARD 治療反応性と PISA についての報告はまだない。そこで、本研究では、PISA において歯周炎と RA の関連を見出すため、PISA が RA 患者における bDMARD 治療反応性と関連するか検討した。

研究方法と論旨の展開については以下のとおりである。

解析対象の集団特性と本検討の対象とする妥当性については以下である。本研究の解析対象者は、bDMARDs 投与予定の、一般的に広く使用される、アメリカリウマチ学会および欧州リウマチ学会の 2010 年 RA 分類基準を満たした RA 患者である。一般的に歯周炎併発 RA 患者では、中等度および重度歯周炎が多いといわれるが、本研究のベースライン時の全患者における、RA 疾患活動性基準 CDAI の平均値は中等度、歯周炎重症度は中等度 28%、重度 15%であった。これは、RA の標準的な治療が、炎症を抑制する働きのある、抗リウマチ薬の免疫抑制薬や消炎鎮痛薬を使用した上で、bDMARDs を使用することにより起こったと考えられる。一般的な RA 患者の集団に比べると、本研究における RA 患者は、RA および歯周炎の疾患程度は軽度から中等度が多くを占めているといった特徴を持っている。

解析対象においては、歯周炎との関連が指摘されている糖尿病患者、bDMARDs の使用を制限される妊娠中の患者は除外した。歯周炎の指標に影響がある過去 3 ヶ月以内に抗菌薬および歯周治療を受けた患者を除外した。また、歯周炎の関与を想定しているため、15 歳未満の患者を除外した。評価にバイアスを生じさせると想定される対象を除外した結果、bDMARDs 投与前のベースライン時、High-PISA と Low-PISA の群間に、年齢、性別、喫煙状況、RA 罹患期間および RA 検査項目に有意差は生じなかった。よって、本検討を行う対象の選定は妥当と考える。

PISA の特性と本研究において PISA を指標として検討を行う妥当性については以下である。PISA は、歯周ポケットの表面積のうち BOP のあった部位、すなわち、炎症を起こした歯周ポケットの表面積を、定量化した値である。PISA は、全顎的な歯周炎症の総負担を示しており、連続変数として定量的に扱うことができる。また、1 患者 1 数値として表記することができるため、従来の BOP、GI といった定量的に扱うことのできない指標に替わって医科にも理解が容易となる。このため、PISA が医師および歯科医師の共通認識として定着することで、医科歯科連携の推進が期待されている。現在、2 型糖尿病や冠動脈疾患といった全身疾患へのリスクと PISA との関連が明らかになってきている。よって、RA へのリスクと PISA との関連を解明するため、PISA を指標として検討を行うことは妥当である。

各検討の統計手法を選択した理由と妥当性は以下である。PISA においては、歯周炎重症度の基準値が存在しない。また、RA 疾患活動性基準に効果量の低い CDAI を用いているため、効果量の高い RA 疾患活動性基準 DAS28-CRP で想定された解析対象数よりも本研究の解析対象数は、必要数が多いと考えられる。このため、ベースライン時の解析対象者を PISA 中央値で High-PISA と Low-PISA の 2 群に分けて、RA および歯周炎における評価項目について、ノンパラメトリックのマンホイットニーの U 検定を用い、群間比較を行った。ベースライン時、群間にて RA における評価項目で有意差は認められず、歯周炎における評価項目のみに有意差を認めたことから、ベースライン時の 2 群の RA 疾患程度は同等であり、結果からも妥当な解析であったと考えられる。bDMARD 治療 6 ヶ月後の High-PISA と Low-PISA の 2 群比較においては、RA における評価項目の CDAI、腫脹関節数 (SJC)、VAS を用いた患者全般評価 (PGA) および評価者全般評価 (EGA) にて、Low-PISA で有意に低い結果となった。これらの有意性を裏付けるため、群間のベースライン時から bDMARD 治療 6 ヶ月後の各 RA 評価項目の変化量における群間比較を解析したところ、CDAI

の変化量において有意差が認められた。ここからベースライン時のPISAとbDMARD治療6ヶ月後のCDAIの変化量との相関をみるため、スピアマンの順位相関係数を用いて解析を行ったところ、正の相関が認められた。また、因果関係を検討するために、従属変数をベースライン時からbDMARD治療6ヶ月後のCDAIの変化量とし、独立変数をベースライン時のPISAおよびRA評価項目として、年齢、性別および喫煙状況を調整し、重回帰分析を行ったところ、ベースライン時のPISAにおいて有意な相関を示した。

bDMARD治療反応性とPISA値の関連への考察については以下である。本研究では、Low-PISAはHigh-PISAに比べてbDMARDs治療開始より6ヶ月後のRA評価項目(DAI, SJC, PGA, EGA)が有意に改善した。また、歯周炎併発RA患者に対する、炎症性サイトカインを抑制する働きのあるbDMARDsの投与が、歯周炎を抑制することを報告した先行研究と、本研究は矛盾しない。よって、bDMARD治療効果の抑制の一因が、歯周炎である可能性が示唆された。さらに、ベースライン時のPISAとベースライン時からbDMARD治療6ヶ月後のCDAIの変化量は、有意な正の相関を認め、関連性が示唆された。よって、PISAがbDMARD治療における治療反応の予測因子となる可能性が示唆された。

過去論文のDAS28-CRPスコアと本研究のPrimary outcomeとしてのCDAIスコアの関係については以下である。RAの抗TNF療法におけるDAS28-CRPは、CDAIに比べ、治療前の高疾患活動性率が高く、治療後の寛解率も高い。一方、CDAIでは、DAS28-CRPに比べ、治療前の低疾患活動性率が高く、治療後の寛解率が低い(Hirano et al. Clin Rheumatol. 2010)。よって、CDAIは、DAS28-CRPに比べて効果量が低く現れると考えられる。

CDAIのような単位の違う指標を集めてスコア化したものを用いて評価することの妥当性については以下である。CDAIは、圧痛関節数(TJC)、腫脹関節数(SJC)、患者全般評価(PGA)、評価者全般評価(EGA)の和であり(Aletaha et al. Clin Exp Rheumatol. 2005, Funahashi et al. Mod Rheumatol. 2009)、広く文献にて間隔尺度として扱われている。よって、本研究においても、間隔尺度として扱うことは妥当であると考えられる。

PISA、RFはそれぞれその疾患のいつの状態を示すか。また、それを踏まえ、PISAとRFとの関係についての考察は以下である。PISAは、歯周ポケットのうちプロービング時の出血(BOP)を認めた表面積である(Nesse et al. J Clin Periodontol. 2008)。なお、BOPは、診査時の歯周組織における炎症の存在を示す(Greenstein et al. J Periodontol. 1981)。一方、RFは、免疫グロブリンに対する自己抗体のことをいう(Gioud-Paquet et al. Ann Rheum Dis. 1987)。RF検査の感度は69%、特異度は85%であるものの(Nishimura et al. Ann Intern Med. 2007)、RFは、RA発症前から早期RAにおいて高力価を示し(Bukhari et al. Arthritis Rheum. 2002)、RA発症の2年前に血清検査にて検出される(Saroux et al. Arthritis Rheum. 2002)。以上より、歯周炎におけるPISAは、診査時の歯周組織における炎症範囲を示し、RAにおけるRFは、RA発症以前を含む審査時以前の状態を反映する可能性があると考えられる。本研究においては、いずれの解析においても、PISAとRFの間に有意な関連を認めなかった。PISAとRFは、検出に反映されるそれぞれの疾患の時期が異なるため、関連が希薄である可能性が考えられる。

RA治療薬の奏効に歯周炎が影響するという仮説をたてる根拠については以下である。RAの有無に関わらず、歯周炎患者の歯周組織には、シトルリン化タンパクおよび抗CCP抗体が存在する(Nesse et al. J Clin Periodontol. 2012, Wegner et al. Arthritis Rheum. 2010, König et al. Sci Transl Med. 2016)。そして、血清中に入ったシトルリン化タンパクおよび抗CCP抗体の存在が、TNF- α やIL-6受容体阻害薬といった生物学的製剤(bDMARDs)によるRA改善(RA疾患活動性基準:DAS28)の効果を減弱させると考えられている(Potter et al. Ann Rheum Dis. 2009)。実際、歯周炎患者においては、非歯周炎患者と比較して、bDMARDs投与6ヶ月後のRA改善(DAS28, 血液沈降速度:ESR, CRP)は抑制される(Savioli et al. J Clin Rheum. 2012)。メカニズムの詳細においては未解明の点があり、根拠が十分とは言えないが、歯周炎がRA治療薬の奏功に影響する可能性が多くの論文で指摘されている。

High-PISAとLow-PISA、それぞれの背景因子として歯周炎の重症度以外にセルフケアの程度など、個々の患者における修飾因子の影響についての考察は以下である。RA疾患活動性が高いと手指の機能障害が起こり、ブラッシング困難になるとの報告がある(Małgorzata et al. Int J

Tooth. 2020)。しかし、本研究においてもベースライン時、Low-PISA と High-PISA の群間でプラークコントロールレコード (PCR) に有意差を認める。一方、RA の疾患活動性指標である CDAI を含め、すべてのリウマチ評価項目で有意差は認められなかった。したがって、Low-PISA と High-PISA の両群において RA を原因としたセルフケアの影響は少ないと考える。また、これらの RA 患者に対し、定期的にプラークを除去する口腔ケア介入は実施されていなかった。

PISA を全身疾患のスクリーニングへ応用する可能性についての考察として、PISA は、全顎的な歯周炎症の総負担を示し、連続変数として定量的に扱うことができ、1 患者 1 数値として表記することができるため、医師および歯科医師の共通認識として定着させ、医科歯科連携を推進する役割も担うことが期待されている。2 型糖尿病では PISA と HbA1c の相関が報告され (Nessee et al. J Clin Periodontol. 2009)、冠動脈疾患では血液パラメーター (血小板分布幅、赤血球分布幅、平均血小板容積) との相関が報告されている (Baş ak et al. J Periodontol. 2018)。よって、RA を含む個々の全身疾患特性を考慮した、PISA 基準値が求められている。

学術的意義に関する審査結果は以下の通りである。

新規性・創造性については以下の点に認められる。従来、RA と歯周炎の関連性は、疫学研究、動物実験、細胞実験などで多く報告されてきた。また、2 型糖尿病や冠動脈疾患といった全身疾患のリスクと PISA との関連が明らかになってきている。しかし、RA 患者における bDMARD 治療反応性と PISA についての報告はなかった。そこで、本研究では、PISA において歯周炎と RA の関連を見出すため、PISA が RA 患者における bDMARD 治療反応性について初めての検討である。

本研究結果の学術的発展性や応用価値または位置づけなどについて以下のとおりである。本研究は、RA における bDMARD 治療反応性を予測する指標として PISA が有用であることを示唆しており、歯周炎と RA の双方向的な影響を支持することに学術的意義を有する。また、PISA は、医師および歯科医師の共通認識として定着させ、医科歯科連携を推進すること、将来的には、全身への影響度を判定する指標となることが期待されている指標である。過去には、歯周炎治療により RA の改善が認められたとの報告も多数ある。RA における PISA の影響の解明は、RA 患者の治療効果を上げること、ひいては、両疾患の治療効果の改善に寄与できると考える。また、PISA を共通言語として活用するために、RA を含む個々の全身疾患特性を考慮した、さらなる PISA 基準値の解明が求められていると考えている。

論文構成・文法・語法の適切性については適切に執筆されている。

以上