

関節リウマチの原因はタバコと歯周病？

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）は、人口の0.5～1%に発症し進行性の関節破壊により、日常生活の活動性を低下させる全身性慢性炎症性疾患です。男女比はおおよそ1：3～5と女性に多く、発症年齢は女性では10歳代から20～30歳代と増加し、40～50歳代にピークとなります。その病態は多種のサイトカインや免疫担当細胞の活性化状態による、免疫ネットワーク機構の複雑な異常状態が基本です。これらを引き起こす関節リウマチの病因は、未だ十分に理解されていませんが、遺伝因子と環境因子の双方が関与する多因子複合性疾患と考えられています。現在、遺伝要因の関与が30%、環境要因が70%と環境因子の関与がより重要であると考えられています¹⁾。

現在、関節リウマチとの関連が考慮される環境因子として以下のものが推測されています

危険因子		防御因子
感染 ウイルス	Human parvovirus B19 Epstein-Barr virus HTLV-1 Human retrovirus 5 alphavirus	
細菌	Mycoplasma Porphyromonas gingivalis Escherichia coli Proteus mirabilis	
喫煙，環境化学物質	タバコ，鉍物性粉じん，シリカ	
性ホルモン	Estrogen Testosterone, 授乳	経口避妊薬 妊娠
食事	コーヒー	Omega-3 脂肪酸， VitaminD・K アルコール

文献1)より

以上のように多くの要因が考えられ、特に感染症は、感染実験などでも関節リウマチのような関節炎が惹起されますが、そのほとんどが一過性の関節炎で改善し、実際の関節リウマチのように慢性の持続性の関節炎が起こることはあまりありません。感染症が原因であるならば持続する感染症である必要があるのかもしれませんが。

現在、喫煙は関節リウマチ病因として最も重要視されています。特に HLA-DR の SE という遺伝子を持つ者が喫煙すると関節リウマチ発症率が 8 倍増加するという報告もあります。また最近では、喫煙と SE、抗シトルリン化蛋白抗体 (anticitrullinated protein antibody : ACPA 抗 CCP 抗体ともいいます) の相互作用が複数報告されています。ACPA は RA の原因とも考えられている自己抗体です。その機序として喫煙によるタバコ煙の暴露により気道のタンパク質がシトルリン化され、HLA-DRB1 SE の遺伝因子のある患者がこのシトルリン化タンパク質と抗原提示作用により ACPA が産生されます。産生された ACPA は、さらに、機械的なストレス、感染などにより関節内のシトルリン化されたタンパク質との免疫反応で関節リウマチが発症するのではないかと考えられています。簡単に言うと喫煙により肺で ACPA が産生されそれで関節破壊が進行するというものです。

関節リウマチの病因として 2 番目に重要視されているのが歯周病です²⁾。

歯の病気と関節リウマチの関係が記載されているのはヒポクラテスの時代、1900 年前半からで、関節リウマチの患者さんの歯を抜いて治療したという記録が残っています。その後も 100 年間抜歯療法がおこなわれてきました。1990 年になり疫学調査をするようになって両者の数学的関連性が明らかになってきました。関節リウマチ患者の歯周病の罹患率が高く、歯周病の病原体に対する血清抗体価の上昇、歯周病治療で関節リウマチの活動性が低下することなどが明らかになってきました。その機序ですが、関節リウマチの原因と考えられている ACPA を歯周病の病原体である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が関節内で生成するというものです。ACPA は人の体内の蛋白質であるアルギニンより PAD という酵素で作られます。そして歯周炎を起こす細菌のなかで *P. gingivalis* のみがこの PAD という酵素を保有しているのです。また *P. gingivalis* という細菌は歯肉の炎症で血中に侵入し、関節のなかでも証明されているのです。

このように歯周病菌の *P. gingivalis* は疫学的にも病態学的にも関節リウマチとの関連が重要視されているのです。

歯周病はさまざまな全身疾患に関わっていることが疑われており³⁾、近年、歯周病菌が分泌する短鎖脂肪酸が AIDS などの感染症の進展や癌の転移などにも関係するという報告もあり⁴⁾、私たちは体内常在菌をうまくコントロールして疾病予防していかなければならないのかもしれません。

平成 26 年 10 月 3 日

参考文献

1) 川人 豊：関節リウマチ (RA)：診断と治療の進歩 環境的要因 . 日内会誌 2012 ; 101 : 2824 – 2829 .

2) 山本 一彦：関節リウマチの発症：遺伝要因と環境要因 . 日温気物医誌 2013 ; 77 ; 20 – 21 .

3) 歯周病の治療で NASH が治る？

<http://www.nobuokakai.ecnet.jp/nakagawa9.pdf>

4) 落合 邦康：歯周病原細菌の産生する短鎖脂肪酸と難治性全身疾患．静脈経腸栄養
2013；28；39－46．