

京都大学	博士（医学）	氏 名	高橋 珠紀
論文題目	Relationship between periodontitis-related antibody and frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (歯周病抗体価と COPD 増悪に関する検討)		
(論文内容の要旨)			
【背景】慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease；COPD）は、タバコ煙を中心とする有毒な粒子の反覆吸入により、気道・肺胞に慢性炎症をきたし、気流閉塞を来す慢性呼吸器疾患である。COPD は、慢性経過で緩徐に進行する疾患であるが、気道感染などにより急激に呼吸器症状が悪化することがあり、この現象を「増悪」と呼ぶ。増悪は予後を悪化させ、肺機能の低下につながり、さらに医療費高騰の原因であり、COPD の管理・治療において、増悪の予防・抑制は極めて重要である。COPD 患者は比較的高齢者が多く、誤嚥のリスクが高いが、嚥下反射の低下により増悪回数が増加することが知られている。一方、歯周病は成人での罹患率の高い口腔内感染症であり、グラム陰性菌に起因することが多く、これらの菌種は COPD 増悪の起炎菌となりうる。以上より、口腔内歯周病菌の誤嚥が COPD の増悪や病態の悪化に関連すると考えた。そこで、歯周病の感染により COPD 増悪頻度が増えるとの仮説を立て、歯周病抗体価と COPD の増悪との関連について検討した。 【目的】COPD 患者において歯周病菌抗体価と増悪との関連を検討する。 【方法】京都大学呼吸器内科通院中の COPD 患者 93 名（平均年齢：73.0 歳）に対し肺機能や身体所見などの基礎的データを収集した。歯周病細菌に対する血清 IgG 抗体価を ELISA にて測定し、健常者データベースと比較して mean+2SD 以上の抗体上昇を示す患者を抗体価上昇群と定義した。患者日誌に基づいて増悪を判定し、1 年間の増悪回数を前向きに観察し、抗体価と増悪回数との関連を検討した。バイオマーカーとして、血清 CRP、γグロブリン、誘発喀痰中の炎症性サイトカイン、Bioplex によるマルチサイトカイン測定を行った。 【結果】49 人（52.7%）の患者で <i>Porphyromonas gingivalis</i> FDC381 に対する歯周病抗体価が上昇していた。歯周病抗体価上昇群と非上昇群の背景では、吸入ステロイドの使用以外差はなかった。仮説に反して、歯周病抗体価上昇群において増悪回数が有意に少なかった（0.8 回 vs 1.2 回、p=0.045）。年 2 回以上の頻回増悪も同様に上昇群の方が有意に少なかった（14.3% vs 38.6%、p=0.009）。歯周病抗体価が上昇していないことは、前年度増悪とともに、COPD 増悪の危険因子であった（相対危険度 5.27、95%信頼区間 1.30-25.7、p=0.019）。また、抗体価非上昇群では IL-4、IL-7 が有意に高値であった。 【考察】歯周病菌に対する抗体価上昇群の方が、非上昇群よりも増悪回数が少なかった。これは仮説とは逆の結果であるが、<i>P.gingivalis</i> に対する抗体価が増悪の予測因子になりうる可能性を示唆する結果である。この検討は残存歯がある患者のみで検討しても同様の結果であった。嚥下機能が正常である患者の			

み(n=37)、異常である患者のみ(n=19)で検討すると、n が少ないこともあり有意差には至らないが同様の傾向が見られた。抗体価非上昇群では B リンパ球増殖・活性化に関与する IL-4,IL-7 が相対的高値であり、サイトカイン刺激にも関わらず、抗体産生が不十分である可能性が示唆された。これについてはさらに検討が必要である。 【結論】COPD 患者における <i>P.gingivalis</i> に対する抗体価が上昇していないことが、増悪の予測因子の一つであり、頻回増悪をきたす患者を予見することに有用である可能性がある。 (論文審査の結果の要旨) COPD 診療において、増悪を予測・予防・抑制することは重要である。高齢者や COPD 患者では歯周病の罹患率が高いことが知られているが、COPD 増悪との関連は明らかではなかった。既報では COPD 患者では嚥下反射の低下により増悪回数が増加することから、口腔内歯周病菌の誤嚥が気道感染を惹起し、COPD の増悪に関連すると考え、歯周病感染の指標として抗体価を用いて、増悪との関連について検討した。 代表的な歯周病病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> FDC381 に対する血清 IgG 抗体価を測定し、抗体価が上昇していた 49 例の上昇群と、非上昇群 44 例で、抗体価と炎症性サイトカインの関連、および 1 年間の増悪頻度との関連を検討した。 2 群の観察開始時の背景には有意差を認めなかったが、予想に反して、抗体価非上昇群において増悪回数が有意に多く、年 2 回以上の頻回増悪も非上昇群の方が有意に多かった。歯周病抗体価が上昇していないことは、COPD 増悪の危険因子であった。また、抗体価非上昇群では IL-4,IL-7 が有意に高値であった。 今回の検討の結果は、<i>P.gingivalis</i>に対する抗体価は増悪の予測因子になりうる可能性を示し、さらに頻回増悪フェノタイプとの関連を示唆する。今後増悪について研究する上での新たな視点を見出すものであり、臨床的な貢献度は高いと考えられる。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降