

## 論文内容の要旨

歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者の血清及び唾液中のサイトカイン解析

(村井 治、千葉 俊美、八重柏 隆)

(日本皮膚科学会誌 第 132 巻 第 8 号 令和 4 年 7 月掲載予定)

むらい おさむ  
村井 治

## I. 研究目的

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis : 以下 PPP) は手掌や足蹠部に鱗屑を伴う限局性紅斑と多発性無菌膿疱を特徴とする疾患であり, 近年では菌性感染症などの病巣感染巣が重要なリスク因子である事が示唆されている. 一方で PPP と歯周病患者の病態の関連は明らかになっていない. 今回我々は, 歯周炎と PPP の関連性を明らかにするため, PPP 患者における血清及び唾液中のサイトカインを測定し健常者対照群と比較した. さらに歯周炎を有する PPP 患者においては歯周炎の指標と PPP に伴う臨床的皮疹状態および各サイトカイン量との関連を比較検討した.

## II. 研究方法

1. 岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診し, 本研究に同意を得られた PPP 患者, 全身疾患を有しない慢性歯周炎患者および健常者を対象とした. PPP 患者は 4 mm 以上の病的な歯周ポケットを有する歯周炎患者 10 例を対象とした. 歯周炎患者の PPP 対照群として 4 mm 以上の病的な歯周ポケットを有すると診断された非 PPP 患者 4 例. さらに全身疾患及び歯周炎を有しない健常者 23 例を対照群とした.

2. 歯周疾患の病態を確認するため, 口腔内における全ての測定部位に対する 4 mm 以上の病的な歯周ポケットが占める割合 (Probing Pocket Depth : 以下 PPD  $\geq$  4 mm %) を換算した. また, 歯周組織の炎症指標として, 歯周組織検査時に同部から出血を認めた部位の割合 (Bleeding on Probing : 以下 BOP %) 及び歯周ポケットに対する歯肉上皮表面積のうちで炎症がある面積を示す歯周炎症表面積 (Periodontal inflamed surface area : 以下 PISA  $\text{mm}^2$ ) を求めた. PPP における皮疹の程度は Bhushan による定量化した掌蹠膿疱症重症度指数 (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index 以下 PPPASI : 掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数) を指標とした.

### III. 研究成績

#### 1. PPP 患者群と対照群の血清サイトカイン及び唾液中サイトカイン量の比較

PPP 患者の血清中 TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-17 量が対照群と比較して有意に増加した。また PPP 患者の唾液中の TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-17 量は対照群と比較して増加傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

#### 2. PPP 患者群における血清及び唾液中サイトカイン量と歯周ポケット割合 (PPD $\geq$ 4mm %) 及び歯周組織の炎症表面積 (BOP %及び PISA $\text{mm}^2$ ) との関係 :

PPD  $\geq$  4mm%と血清中 IL-17 量において有意な正の相関を認めた( $r=0.67$   $p<0.05$ )が、PPD  $\geq$  4mm %と唾液中 IL-17 量に相関性は認めなかった。BOP と血清中 IL-17 量において有意な正の相関を認めた( $r=0.86$   $p<0.01$ )が、BOP と唾液中 IL-17 量に相関性は認めなかった。PISA と血清中 IL-17 量において有意な正の相関を認めた。また IL-6 量においても有意な正の相関が認められた。PISA と唾液中 IL-6, IL-17 量に相関性は認めなかった。

#### 3. PPP 患者群における血清及び唾液中サイトカインと皮疹スコアの関係

血清及び唾液中サイトカイン量と PPPASI 値については、いずれも相関関係は認めなかった。ただし PPPASI 値が高い上位群 ( $n=5$ ,  $20.0<$  PPPASI 値) では、血清中 IL-17 量と有意な相関性を示した。

### IV. 考察及び結論

1. PPP の臨床症状指標である PPPASI は歯周炎の臨床パラメーターの BOP (%) 及び PISA ( $\text{mm}^2$ ) の両者と正の相関が認められた。そして BOP ( $r=0.57$ ) と比較して PISA ( $r=0.85$ ) がより高い正の相関が認められた。現時点では PISA については明確な数値基準は示されていないが、PISA を用いることで一口腔単位の歯周病を慢性炎症の程度の目安とし、BOP (%) よりも適切に PPP に対してリスク評価できる可能性が示された。

2. PPP 患者の血中の IL-17 および TNF- $\alpha$  量は健全対照群と比較して有意に増加していた。また歯周炎患者群に対して有意差はなかったが、IL-17 および TNF- $\alpha$  量は増加傾向を認めた。PPD  $\geq$  4 mm (%)では血清中の IL-17 量について正の相関性が認められた。歯周組織の臨床的炎症指標となる BOP (%) と、血清中の IL-17 量について正の相関性が認められ、PISA ( $\text{mm}^2$ ) では血清中の IL-6 と IL-17 量に有意な正の相関が認められた。これらの結果は歯周病の各指標と IL-17 等の炎症性サイトカインが関与している可能性を示している。また血中 IL-17 については、PPASI 値上位群を対象を絞ると PPPASI 値と血清中サイトカイン量との相関性が認められた。歯周炎の進行に伴う IL-17 などの炎症性サイトカインの増加が、PPP の病変拡大に対して影響を与えている可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 小笠原 正人 教授 (薬理学講座 病態制御学分野)  
副査 千葉 俊美 教授 (口腔医学講座 関連医学分野)  
副査 八重柏 隆 教授 (歯科保存学講座 歯周療法学分野)

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis : 以下 PPP) は、歯周炎をはじめとする菌性感染症などが重要なリスク因子とされているが、これまでに PPP と歯周炎の具体的な関連性は明らかにされていない。これを明らかにするため本論文では歯周炎を有する PPP 患者群、歯周炎のみの (非 PPP) 患者群、健常対照群の各血清及び唾液中の各種サイトカインを測定し、さらに歯周炎を有する PPP 患者においては歯周炎の指標と PPP に伴う臨床的皮疹状態および各種サイトカイン量を比較検討した。

歯周炎を有する PPP 患者群では口腔内における全てのポケット測定部位に対する 4 mm 以上の病的歯周ポケットが占める割合 (Probing Pocket Depth : 以下 PPD  $\geq$  4 mm %)、さらに歯周組織の炎症指標として、プロービング時に出血を認めた部位の割合 (Bleeding on Probing : 以下 BOP %) と歯肉上皮表面積のうち炎症がある面積を示す歯周炎症表面積 (Periodontal inflamed surface area : 以下 PISA) を求めた。また PPP における皮疹の評価には Bhushan の掌蹠膿疱症重症度指数 (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index 以下 PPPASI : 掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数) を指標として記録した。

歯周炎を有する PPP 患者群の血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-17 量が対照群と比較して有意に増加するとともに、同群の PPPASI 評価において BOP% および PISA が、それぞれ正の相関を認めた。また血清中 IL-17 量は PPD  $\geq$  4mm%、BOP% および PISA で有意な正の相関を認めた。PPPASI は BOP% と比較して PISA がより高い正の相関が認められたことから一口腔単位の慢性炎症の拡がりの目安としての PISA がプロービング時の歯肉出血割合の BOP% よりも PPP の臨床病態と深く関係し反映している可能性が示された。

歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者では、従来の皮膚科 (医科) の治療に加え、歯周組織の炎症を改善する歯周治療によっても掌蹠膿疱症の症状改善が今後期待できることが本研究によって明らかとなった。

## 試験・試問の結果の要旨

歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者においては歯周炎指標が掌蹠膿疱症の皮疹症状および血清中 IL-17 と有意な関連にあることが本研究で明らかにされた。これは掌蹠膿疱症の治療において意義深く、今後 PPP 患者群の皮疹症状が、歯周治療の追加介入によって早期に軽減されることが十分期待される。本論文は臨床的意義がきわめて高く、掌蹠膿疱症患者のさらなる医科歯科連携に大いに貢献するものであり、学位論文に値すると評価した。

(参考資料) 主査・副査からの質疑応答 (概要)

**問：喫煙と PPP の関連について、これまでに分かっていることは？**

答：PPP 患者群の約 95%が喫煙者であった報告もあり、PPP の症状発現には喫煙が深く関与していることが知られています。治療には禁煙指導が PPP 症状の改善に有効とされています。そのメカニズムに関しては不明点が多いのですが、喫煙によって取り込まれるニコチンが炎症性サイトカイン等を介して、何らかの免疫機能異常を来とし、それが PPP の発症につながるとされています。

**問：歯周炎の発症と PPP 症状発現時期の関係についてはどうか？**

答：今回検索した PPP 患者は基本的に PPP 症状がある患者であり、しかも歯周炎を有するという事で歯科へ紹介された患者さんなので、既に両者が存在した母集団です。そのため、歯周炎発症と PPP 症状発現時期との具体的な関係については分かりません。

**問：今後の展開で PPP と細菌との関係とあるが、具体的にはどのような細菌か？**

答：PP 病態と口腔内細菌の関連について研究が、すでに皮膚科領域で進められており、掌蹠膿疱症患者の口腔内では *Prevotella* 属の増加が報告されています。*Prevotella* 属は慢性辺縁性歯周炎、根尖病巣（根尖性歯周炎）に共通する細菌です。特に歯周領域では歯周病原細菌の *Prevotella intermedia* が壊死性潰瘍性歯肉炎、壊死性潰瘍性歯周炎、妊娠性歯肉炎等に関与することが知られていますので PPP 患者で *Prevotella intermedia* の分布に何か特徴的なところが有るか等について今後検討予定です。

**問：本研究で新たに得られた知見、その臨床的意義？**

答：本研究で新たに得られた知見は、歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者群では、PISA

等の歯周炎指標が、掌蹠膿疱症の臨床症状（皮疹臨床所見）および血清中 IL-17 サイトカイン量と正の相関関係にあることと考えます。また歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者では、皮膚科における掌蹠膿疱症治療に加え、皮疹等の症状改善には歯周炎を改善できる歯周治療も有効であるとの臨床的意義があると考えます。