

# 医科研病院だより



第35号

発行：東京大学医科学研究所附属病院  
平成29年4月15日  
〒108-8639 東京都港区白金4-6-1  
代表電話03-3443-8111  
ホームページ <http://www.transrec.jp/>

## CONTENTS

リウマチと口内細菌・歯周病	1
すこやか・カフェ	2
栄養サプリ	3
なんでも・ひろば	4

## リウマチと口内細菌・歯周病

アレルギー免疫科 診療科長 田中 廣壽

思いあたる症状をチェックしましょう！

- ・朝起きたとき、口の中がネバネバする。
- ・ブラッシング時に出血する。
- ・口臭が気になる。
- ・歯肉がむずがゆい、痛い。
- ・歯肉が赤く腫れている。  
(健康的な歯肉はピンク色で引き締まっている)
- ・かたい物が噛みにくい。
- ・歯が長くなったような気がする。
- ・前歯が出っ歯になったり、歯と歯の間に隙間がでてきた。  
食物が挟まる。

3項目以上当てはまる方は歯周病要注意、歯医者さんに相談した方がいいでしょう。と、いきなり歯周病のお話で驚かれたかもしれません。しかし、リウマチと歯周病、深い関係がありそうなのです。本日はその話題を取り上げます。

洒落ているわけではありませんが、最近、細菌がよく話題になります。腸内細菌や腸内フローラという言葉をご存知の方も多いでしょう。私たちの免疫システムと腸内細菌の関係が注目され、アトピー性疾患や炎症性腸疾患などにおいてはすでに腸内細菌を標的とした臨床試験が始まっています。また、通販などではすでに数多くの(効くかどうか分からない)民間療法や商品が出回っており、商魂の凄まじさに驚いてしまいます(これらの商品などに関心をお持ちの場合でもいきなり試すことはせず、まず主治医とよくご相談してください)。その一方、研究者は日々基礎的知見を積み上げているようです。当医科学研究所においても、私どもの研究グループの江里助教らは、モデル動物を用いて自己免疫疾患と腸内細菌との関連をつきとめています。また、国際粘膜ワクチン開発研究センター植松特任教授、ヘルスインテリジェンスセンター井元教授らによって日本人の腸内細菌のデータベースが着々と構築されており、今後、ゲノム情報などとともに、スーパーコンピュータを駆使したビッグデータ解析などから臨床に役立つ医科研発の発見が生まれることが大いに期待されています。

さて、母親の胎内の赤ちゃんはヒトなどの哺乳動物は、胎児のときには微生物の侵入から守られています。(➤)

(➤)しかし、生まれた瞬間から、産道、家族母親などの近親者、食事など様々な外の環境との接触により、新生児の口や肛門を介して微生物が感染します。感染した微生物の一部は、皮膚表面、口腔内、消化管内などに定着して、その部位における常在細菌となり、それぞれ独自の細菌叢を形成してバリア機能を担っています。口腔常在細菌は約700種類、1000億個以上ありますが、そのうち多くを占める主にレンサ球菌により形成される初期プラークは外来性の細菌の定着を阻害しています。口腔は多くの病原菌の侵入口であるにも関わらず病原菌が定着しないのはそのためです。そのため、レンサ球菌を中心とした細菌叢を保つことが口腔の健康維持に重要とされています。しかし、口腔ケアが不十分な状態が続くとプラーク量が増加して菌叢の変化を経て病原性プラークへ成熟し、歯石形成、歯肉の炎や症や歯周病が発症しやすい環境となります。今や国民の7-8割が歯周病に罹患しているという報告すらあります。この歯周病原細菌や細菌由来の毒素が歯肉から血管内に入り込むと、サイトカインと呼ばれる炎症を起こす物質が産生されるのです。現在、歯周病が糖尿病、動脈硬化、冠動脈疾患、低体重児出産、早産、そして関節リウマチなどの全身性疾患と関連することが明らかにされつつあります。

約100年以上も前から、関節リウマチ患者では歯周病合併率が高いことが知られていました。関節リウマチ患者では歯の数が少ないほど重症度が高く、歯周病患者は関節リウマチになる確率が2倍であるともされています。近年特定の細菌の関与も明らかにされつつあります。米国のジョンズ・ホプキンス大学からの報告では、*Porphyromonas gingivalis* や *Aggregatibacter Actinobacillus actinomycetemcomitans* などの(アクチノバシラス アクチノミセタムコミタンス、舌を噛みそうですね)と呼ばれる歯周病関連菌が関節リウマチの発症に関わっている可能性が報告されています。近い将来、口内細菌や歯周病を標的とした関節リウマチの治療が生まれる可能性があるのです。確かに、「リウマチの人は手がよく動かないため歯磨きが十分にできないから歯周病が増える」、という意見もごもっともでしょう。歯周病と関節リウマチの関係を「ニワトリと卵」に例える方もおられるかもしれません。でも、何れにしても、しっかり歯磨きをすることは重要なようです。



# すこやか・カフェ



## 血液腫瘍における免疫療法の進歩

血液腫瘍内科 今井 陽一

白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫などの血液腫瘍の治療は抗がん剤による化学療法を中心として行われてきました。抗がん剤は腫瘍細胞の細胞分裂や遺伝情報をつかさどるDNAの合成を妨げることで腫瘍細胞が増えることを防ぎ、治療効果をもたらします。同時に、正常な血液細胞や消化管の粘膜細胞の一部も増殖が妨げられ、副作用の原因となります。そこで、副作用を抑えながらより高い治療効果を得るために化学療法とは異なる治療法の開発が進められてきました。そのひとつとして、免疫療法が血液腫瘍における治療法として大きな進歩をとげています。免疫療法は、抗体などを利用して「自分とは違う異物」を攻撃・排除する免疫を利用した治療法です。

免疫療法の中でも、B細胞リンパ腫に対するリツキシマブをはじめとした抗体療法は大きな治療効果を上げてきました。リツキシマブはBリンパ球に発現するCD20を標的とした抗体でナチュラル・キラー細胞など腫瘍細胞を攻撃するエフェクター細胞が活性化されて抗腫瘍効果を示します。リツキシマブと従来の多剤を併用した化学療法(CHOP療法)と併用したR-CHOP療法はB細胞リンパ腫に対してCHOP療法よりも高い治療効果が得られ、これらの疾患の初回治療として広く行われています。

多発性骨髄腫はリンパ球のなかでも免疫グロブリンを産生する形質細胞が腫瘍化した血液がんです。1960年頃、抗がん剤であるメルファランと副腎皮質ホルモンであるプレドニゾンの併用療法が導入され効果を上げましたが、やがて病気が進行することが多く診断後の平均生存期間は2~3年という状態が長く続きました。その後、1983年に大量の化学療法後にあらかじめ採取した自分の造血幹細胞を移植する自家移植が、1999年にサリドマイド、2003年にボルテゾミブ、2006年にレナリドミドの新規治療薬と呼ばれる薬剤が導入され高い効果がみられ生存期間が延長しています。しかしながら、これらの新規治療薬を使用しても再発や治療抵抗性となる症例が多く、そのような患者さんの治療法の改善が急務となっています。このような再発・難治性の多発性骨髄腫の患者さんに対する治療法として、レナリドミド・デキサメタゾンと抗体薬であるエロツズマブの併用療法が導入されました。エロツズマブは多発性骨髄腫に多く発現するSLAMF7に対する抗体でナチュラル・キラー細胞などのエフェクター細胞がSLAMF7を標的として多発性骨髄腫細胞を攻撃しやすくなります。SLAMF7はナチュラル・キラー細胞にも発現しており、ナチュラル・キラー細胞も活性化されることが知られています。このような免疫療法の効果でレナリドミド・デキサメタゾン療法にエロツズマブを加えると病気の進行や死亡するリスクを30%程度減らす効果があると言われています。(➤)

(➤) 抗体を利用した免疫療法のなかでも、Tリンパ球の表面に発現するPD-1に対する抗体ニボルマブを利用した抗体療法が皮膚がんの一種である悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌に導入され注目されています。

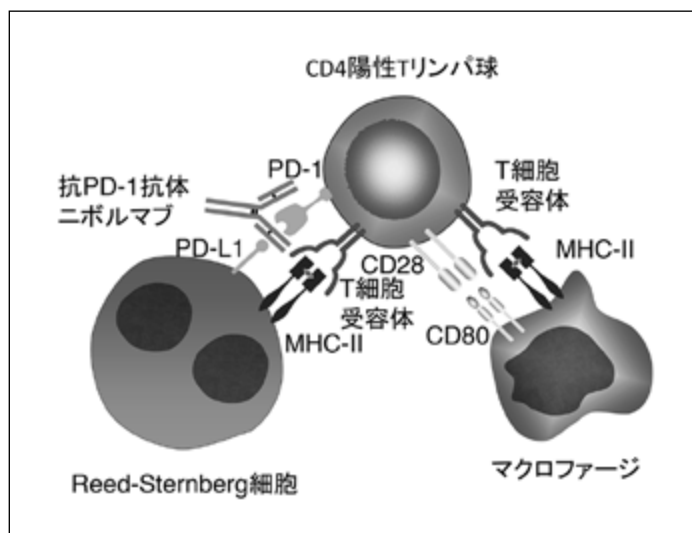


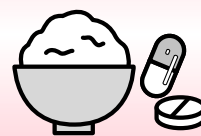
図 ニボルマブの作用機序

ニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬といわれ、これまでの癌に対する抗体療法とは異なる作用メカニズムで抗腫瘍効果を示すと考えられています。癌細胞表面に発現するPD-L1とTリンパ球のPD-1が結合すると癌細胞はTリンパ球からの攻撃のをがれ、Tリンパ球を介した抗腫瘍効果が減弱します。悪性リンパ腫の一種であるホジキンリンパ腫の腫瘍細胞であるReed-Sternberg細胞にはPD-L1が発現する場合があります。ホジキンリンパ腫では免疫機能が抑制され、周囲の細胞がReed-Sternberg細胞を攻撃しにくく、治療抵抗性となると考えられています。ニボルマブはCD4陽性Tリンパ球のPD-1とReed-Sternberg細胞のPD-L1の結合を阻害して、マクロファージで活性化されたCD4陽性Tリンパ球がReed-Sternberg細胞を攻撃しやすくなります(図)。我国でも再発・難治ホジキンリンパ腫の新しい治療法としてニボルマブが導入されています。

さらに、血液疾患における新たな免疫療法のひとつとしてキメラ抗原受容体発現T (CAR T) 細胞療法が注目されています。B細胞性急性リンパ芽球性白血病やB細胞リンパ腫の患者さん自身のTリンパ球を取り出し、CD19を発現するBリンパ球を攻撃しやすく遺伝子改変します。このように遺伝子改変したTリンパ球を再び患者さんに戻して腫瘍細胞を攻撃します。より効率よく腫瘍細胞を攻撃するように遺伝子改変の方法が改良され、難治性B細胞性急性リンパ芽球性白血病やB細胞リンパ腫に対して高い治療効果を得られることが期待されています。

当科では、このような免疫療法を適切な患者さんに導入し高い治療効果を目指します。

# 栄養サプリ



まさか!の時に  
備えましょう

## 防災対策

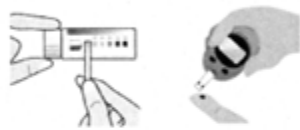
疾病別に  
ご紹介します 栄養管理室

### 糖尿病の方



低エネルギー食品

支援物資には、おにぎりやパンなど糖質を多く含む食品が多いので、食べ過ぎに注意しましょう。



尿糖試験紙 血糖測定器

壊れやすいものや、代替できないものは予備があると安心です。

### 腎臓病の方



低たんぱく質食品

支援物資の果物やジュースは、カリウムを多く含むので、とりすぎに注意しましょう。



透析で通院している施設に、災害時の運用をあらかじめ確認しておくとう安心です。

### 嚥下(飲み込み)困難の方



やわらか食 とろみ剤

### 経腸栄養を行っている方



経腸栄養剤  
(2週間分位の備蓄が望ましい)

### 食物アレルギーのある方



アレルギー除去食 エピペン

### 高血圧の方



減塩食品 電池式の  
血圧計

### 認知症の方



名札  
名札や連絡先、病状がわかるメモなど、服に貼ったり持っておくと、援助が受けやすいでしょう。

### ストーマ(人工肛門/膀胱)を保有している方



装具や用品  
(2週間分くらいの準備が望ましい)

### さまざまな方に共通します



水 薬とお薬手帳 保険証 救急用品 水無し洗剤 充電器 洗面用具 入れ歯 めがね ウエットティッシュ ずきん



## へなちょこ市民ランナーのランニングのススメ(3) —東京マラソン編— 外科 釣田 義一郎

今回はパート3。10km、ハーフマラソンと順調に距離を伸ばし、いよいよ42.195kmのフルマラソンデビューです。2014年2月、最初のレースとして選んだのは皆様がよくご存じの東京マラソン。一般ランナー枠は、参加希望者の中から毎年10倍以上の競争率の抽選を突破しなければなりません。市民ランナーになる前から東京マラソンだけは一度参加してみたいと思っておりまして、ほぼ毎年参加応募だけは行なっておりました。が、一回も当選したことがありません(2017年も落選し、落選連続記録更新中)。従って、一般ランナー枠ではなくチャリティーランナー枠にエントリーして参加することに致しました。東京都が推薦する財団に10万円寄付すると、参加できるというシステムです。私はいくつかの財団の中からドナルドマクドナルド財団を選択しました。この財団は、難病の子供が都心の病院で治療を行う際、家族が病院の近くで長期宿泊できるような施設を提供することを目的として設立された財団です。もちろん10万円は私にとっては高額ですが、それなりに社会貢献ができて、東京マラソンに参加できるのならばとチャリティーランナー枠で参加することにしました。

2014年2月23日、7時30分位にJR新宿駅を出ると、既に車両規制は開始されており、東京都庁までの道路は市民ランナーで埋め尽くされていました。荷物をトレーラに預け指示されたスタート待機地点に向かいました。私は暑がり(デブは暑がりです汗っかきが基本!)ですので、ランニング中は薄着の方がよいのですが、いかんせん真冬の朝は、まして高層ビルによるビル風が強い都庁周辺の朝は非常に寒く、ビニール袋をかぶったり100円ショップで売っているレインコートを着たりといった防寒対策が必要でした。スタート時間の30分以上前にスタート待機位置に集合。9時10分にスタートの号砲。頭上にはテレビ中継のヘリコプター。しかし私がスタート地点に向かって歩き始めたのはそれから10分以上経過してしてから、スタート地点にたどりついたのは先頭の黒人ランナーがスタートしてから既に30近く経過してからでした。(笑)

(笑) 念願の初フルマラソン。最初飛ばしすぎないようにと少し抑えめに靖国通りを緩やかに下り、飯田橋から皇居を通り日比谷へ。ここで10km。1時間5分。予定通り。品川まで行って折り返し再び日比谷。ここで20km。ペース順調。銀座を通過して浅草へ。順調。このまま行けば4時間30分も夢ではと。ただ反対車線の浅草から銀座に戻ってくる先行しているランナーの中に、足を引きずって歩いていたり立ち止まってストレッチをしたりしているランナーがちらほら。それを横目で見ながら浅草に到着。折り返していき銀座に戻るぞというところで、突然下半身全体がズーン。これが俗にいう30kmの壁か。その後は、足がツルは、膝が痛くなるは。とにかくゴールにたどり着くことだけを考え、歩きながらたまに走るという感じになってしまいました。銀座から佃大橋。豊洲からゴールの有明東京ビッグサイトが遠いこと遠いこと。それでも何とかゴールにたどり着き、タイムは5時間8分38秒でした。

さすがに疲れました。下半身だけではなく全身が筋肉痛でした。達成感はありませんでしたが、やはりつらさの方が……。

しかし、その後もこりもせずランニングは続けています。大会参加も、フルは年2-3回、ハーフや10kmは月1回ペース。2017年2月19日に京都マラソンに参加し、4時間50分28秒の自己ベストをマークしました。健康のために始めたランニングですが、今では私の唯一の健康的な趣味となっています。高尿酸血症と高脂血症は治りました。しかし残念ながら高血圧と糖尿病は改善なく、現在内服治療中です。最近皆さんから「やせたね」と言われるのですが、体重自体はそれほど減っていません。

ということで連載もこれで終わり。これからも、無理せず楽しく、へなちょこ市民ランナーを続けようと思います。皆様もどうですか(笑)。

### ◆病院からのお知らせ◆

#### ●臨床検体の取扱いにつきまして

当院での保存・追加採取検体を用いた臨床研究名をお知りになりたい方は

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/ore/IMSUT\\_ORE\\_7.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/ore/IMSUT_ORE_7.html) をご覧ください。

## 東京大学医科学研究所附属病院・ご利用案内

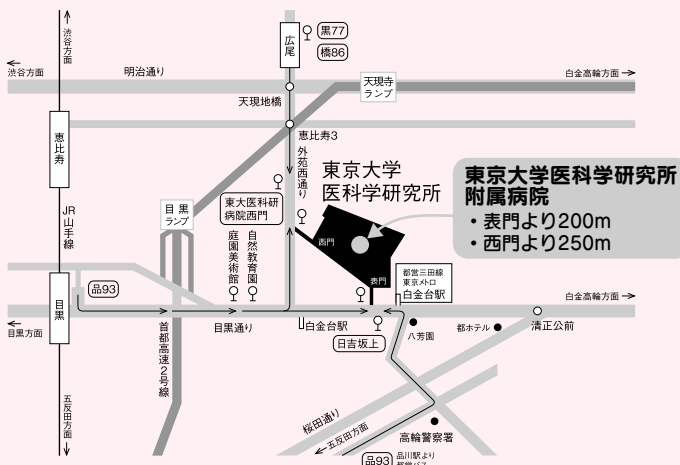
### 診療科

内科(総合、血液腫瘍、感染症、アレルギー・免疫、代謝・内分泌、循環器、消化器)

小児科(小児細胞移植)

外科(一般、腫瘍、消化器、乳腺)、整形外科(関節)

脳腫瘍外科、放射線科、麻酔科、遺伝相談



### 外来診療日

月曜日～金曜日(祝日および年末年始を除く)

### 診療受付時間

8:30～11:30(初診・再診)

12:30～16:00(再診のみ)

※予約時間の15分前までに受付にお越しください。

(確実にご受診いただくために、ぜひ予約をお取りください)

予約専用電話(予約受付および変更)

診察: 03-5449-5560

検査: 03-5449-5355

受付時間 8:30～17:00(外来診療日のみ)

### アクセス

- 東京メトロ南北線・都営地下鉄三田線で「白金台駅」下車
  - JR山手線目黒駅東口から都バス品93大井町競馬場行で「白金台駅」下車、あるいは都バス黒77千駄ヶ谷行か橋86新橋駅行で「東大医科研西門」下車、または駅より歩いて約15分、タクシーで約5分(1メートル)
  - JR品川駅から都バス品93目黒駅行で「白金台駅」下車
  - 東京メトロ日比谷線広尾駅から都バス広尾橋から黒77または橋86目黒駅行で「東大医科研病院西門」下車
- ※患者専用駐車スペースも数台分ございます。ご利用は受付にお申し出ください。