

機関番号：13101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20592451
 研究課題名（和文） 2型糖尿病患者の抗動脈硬化に対する抗菌的歯周治療の有用性に関する無作為化比較試験
 研究課題名（英文） Effect of antimicrobial periodontal treatment on antiarteriosclerotic in type 2 diabetes on Randomized Control Trial
 研究代表者
 小川 祐司（OGAWA HIROSHI）
 新潟大学・医歯学総合病院・講師
 研究者番号：70345510

研究成果の概要（和文）：

本研究は無作為化比較試験によって、2型糖尿病患者に対する抗菌剤を併用した歯周治療が抗動脈硬化作用に及ぼす影響について血清と血漿成分から分析した。その結果、歯周治療によって糖尿病態のヘモグロビン A1c やグリコアルブミンの改善とともに、動脈硬化の指標である MCP-1 が減少し、動脈硬化改善を促進させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

This study was aimed to investigate the effect of antimicrobial periodontal treatment on antiarteriosclerotic for type 2 diabetes on Randomized Control Trial. Our result may indicate a positive effect to improve their status.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病 2型糖尿病 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

歯周疾患に罹患している2型糖尿病患者に抗菌剤を局所応用した抗菌的歯周治療がインスリン抵抗性に与える影響については、研究が盛んに行われているもののその多くは断面調査で、TNF- α やIL-6など肝臓から分泌される悪玉アディポカインの血中濃度変化を評価したものである（Nishimura et al, J Int Acad Periodontol 2005）。善玉アディポカインとして脂肪細胞から分泌される、アディポネクチンの血中濃度変化を評価したものは数少ない。

アディポネクチンは、核内受容体型転写因

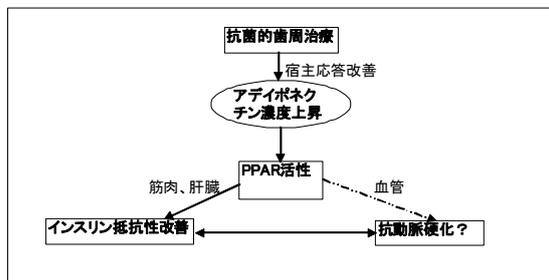
子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)を活性化して、インスリン感受性を高めると同時に、直接血管壁にも作用して抗高血圧および抗動脈硬化作用を持ちうることで動物実験にて報告されている（Kadowaki et al, Endocr Rev 2005）。これはアディポネクチン濃度上昇が、メタボリックシンドローム予防に関与することを示唆している。

研究代表者は、「抗インスリン作用改善に対する抗菌的歯周治療の長期有用性に関する無作為化比較試験」（平成16～18年度若手研究B）から、抗菌的歯周治療により2型糖

尿病患者の血中アディポネクチン濃度が増加傾向を示すことを認め、その後の抗菌剤を応用しない歯周ケアにより血中アディポネクチン濃度が長期的に維持される疫学的知見を得た。これは歯周治療がインスリン抵抗性改善に促進的に作用する可能性を示している。しかし、抗菌的歯周治療によるアディポネクチン濃度変化が、動脈硬化改善に与える効果については十分な調査・解析が行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、無作為化比較試験（RCT: Randomized Controlled Trial）によって、2型糖尿病患者の抗菌的歯周治療が線溶系調節因子である血中 PAI-1 濃度や MCP-1 濃度変化に及ぼす影響を解明することを目的とした。



3. 研究の方法

<平成 20、21 年度>

「研究対象者抽出」

新潟大学医歯学総合病院糖尿病外来受診中の2型糖尿病患者（35～74歳）のうち、以下の基準を満たす non-smoker を抽出。（研究期間中は、糖尿病の治療内容は変えない）

- ・内科的基準：HbA1c 6.0%以上かつ歯周病治療前2ヶ月は糖尿病治療内容を変えていない
- ・歯科の基準：現在歯数が10本以上かつ歯周ポケット4mm以上の歯が4本以上存在する

「研究対象者無作為割付け、データ管理」

無作為化比較試験で抗菌剤使用（介入/Test群）と、抗菌剤非使用（対照/Control群）に割付けて全データを一括管理。

「介入群・対照群共通の歯周治療」

新潟大学医歯学総合病院予防歯科外来にて、研究開始0週～8週、2週毎に機械的歯面清掃、口腔清掃指導を実施。

「介入群への抗菌剤局所投与」

新潟大学医歯学総合病院予防歯科外来にて、研究開始0週～8週、2週毎に Minocycline 抗菌剤（PERIOFEEL DENTAL Oint®, SHOWA YAKUHIN KAKO）を歯周ポケット4mm以上部位

に投与。

「研究対象者の採血」

新潟大学医歯学総合病院予防歯科外来にて、研究開始0週、16週（4M）に血清、血漿の採血実施。

血清：株式会社 BML に、アディポネクチン、レプチン、高感度 CRP、TNF- α 、IL-6、他血液生化学一般の濃度分析を依頼。

血漿：株式会社 BML に、PAI-1、MCP-1 の濃度分析を依頼。

「研究対象者の歯周組織診査」

新潟大学医歯学総合病院予防歯科外来にて、研究開始0週、16週（4M）に歯周組織診査（歯周ポケット、アタッチメントロス、BOP）を1歯あたり、頬・舌側の近心、中央、遠心の6点について実施。

「研究対象者の唾液検査」

新潟大学医歯学総合病院予防歯科外来にて、研究開始0週、16週（4M）に刺激唾液（5分）採取。株式会社 GC に歯周病原細菌 P. g 菌（Porphyromonas gingivalis）の菌数、割合、総菌数の分析を依頼。

4. 研究成果

対象者は32名（男性21名、女性11名）、研究開始時における平均年齢は61.9歳（最低38歳、最高75歳）、歯科的特性は、平均残存歯数24.6本（最低11本、最高30本）、平均歯周ポケット4ミリ以上部位28.6%（最低8.3%、最高82.7%）、平均BOP部位13.7%（最低3.3%、最高44.7%）であった。内科的特性は、平均HbA1c6.9%（最低5.9、最高9.0）であった。

歯周治療による歯周組織状態の変化を図1に示す。介入/Test群においてBOP、歯周ポケット4ミリ以上部位*ともに治療後に有意な減少が認められた（ $P<0.05^*$ ）。

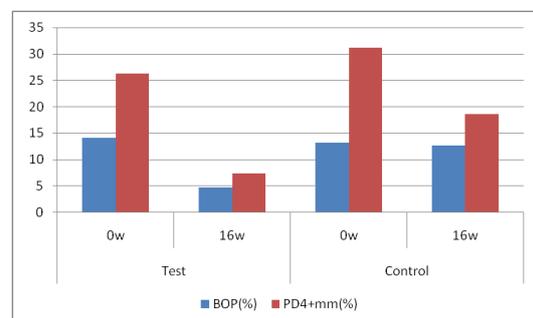


図1 歯周組織状態の変化

HbA1cについては、介入/Test群において歯周治療の前後で減少が認められた（ $P<0.01$ ）。（図2）

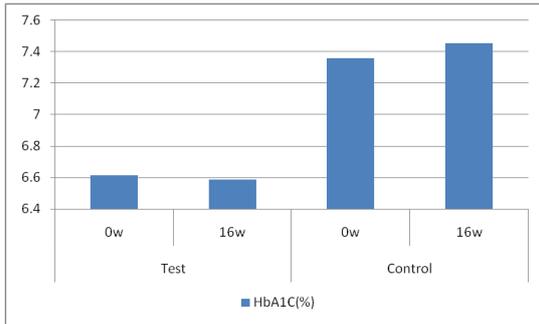


図2 HbA1cの変化

また、血清・血漿マーカーの変化を図3に示す。介入/Test群において歯周治療前後でグリコアルブミンの有意な減少 ($P < 0.05$) が認められたものの、他のマーカーについては平均値における有意な変化はみられなかった。IL-6については、両群ともにすべての対象者において歯周治療前後データが8未満 (pg/ml) の同一であったため、分析から除外した。

	Test		Control	
	0w	16w	0w	16w
アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)	10.9±6.4	10.3±5.9	13.4±8.9	13.0±8.7
高感度TNF- α (pg/ml)	1.4±0.6	1.2±0.5	1.7±2.1	1.6±1.4
レプチン (ng/ml)	5.4±4.2	4.8±3.4	6.0±3.9	5.5±3.4
高感度CRP (mg/dl)	0.05±0.08	0.04±0.03	0.09±0.11	0.05±0.03
MCP-1 (pg/ml)	154.1±48.9	155.2±45.2	171.6±72.8	180.4±76.2
FFA (mEq/l)	0.5±0.2	0.5±0.3	0.6±0.3	0.5±0.3
PAI-1 (ng/ml)	26.2±16.4	30.7±16.3	24.5±11.7	27±16.6
グリコアルブミン (%)	18.5±3.2	17.5±4.9	21.3±4.6	21.4±3.9

図3 血清・血漿マーカーの変化

歯周病原細菌 P. g 菌は、介入/Test群において歯周治療前後で総菌数に対する割合が減少傾向を認めた(図4)。

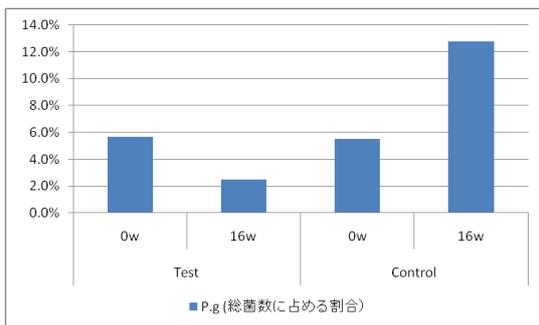


図4 P. g 菌の総菌数に占める割合の変化

さらに全対象者において、歯周治療の前後でMCP-1の減少を認めた8名(表1)は、BOP減少との相関傾向を示した ($P < 0.06$) (図5)。

	MCP-1 (pg/ml)			BOP (%)		
	0M	4M	4M-0M	0M	4M	4M-0M
276	270	-6	3.6	1.2	-2.4	
396	389	-7	6.7	1.7	-5	
178	174	-4	21.4	7.9	-13.5	
154	141	-13	6.4	7.1	0.7	
227	220	-7	11.3	8.3	-3	
142	111	-31	3.3	2.5	-0.8	
213	211	-2	19.8	6.8	-13	
158	135	-23	44.7	0.7	-44	

表1 MCP-1減少とBOPの変化量

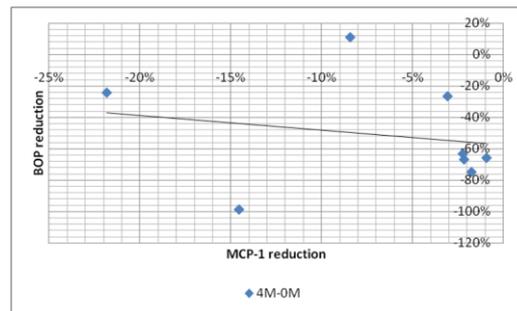


図5 MCP-1減少とBOP変化の相関

本研究結果をまとめると、抗菌剤を併用した歯周治療により、歯周組織とHbA1cの改善が認められ、グリコアルブミンの減少が示された。これらはこれまでの先行研究報告とも概ね一致する内容である (Grossi et al, 1997, Iwamoto et al, 2003)。しかしながら、抗菌的歯周治療による他の血清あるいは血漿マーカーへの作用においては統計的有意な変化は認められなかった。血清アディポネクチンや高感度TNF- α の値に治療の前後で変化が表れなかったことは、対象者が外来ベースの内科受診の患者であり、研究期間中に治療内容を変えない制約条件があるため、もともと糖尿病態が比較的安定した患者が対象にしか成りえないバイアスがあげられる。また近年の研究報告では、局所への作用よりも受容体への作用が大きいとされており、血清や血漿の変化には現れにくい要因も考えられる (Kadowaki et al, 2010)。

全対象者においてはMCP-1の減少にBOPの減少と相関傾向が示された。これは広義に解釈すると、歯周治療が抗動脈硬化の改善に促進的に作用することを示唆しており、各血液マーカー変化量をさらに詳しく分類して歯周組織状態との関係評価を行い、学術論文の投稿を行う予定である。今後歯周治療を行わない対照群を設定することで、真に歯周治療の効果を解析することが必要である。

本研究の実施を踏まえて今後の研究にお

いては、動脈硬化評価指標、対象とする患者設定の見直し、合わせてサンプル数確保が検討課題と考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- 1) Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, Hirayama S, Amarasena N, Aizawa Y, Miyazaki H: Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol, 査読有, 36, 142-148, 2009.

[学会発表] (計 7 件)

- 1) Ogawa H, Matsumoto S, Miyazaki H et al: Effect of periodontal treatment on serum MCP-1 in type2 diabetics. 88th General Session of the IADR, Barcelona (Spain), 2010 年 7 月 14-17 日.
- 2) Matsumoto S, Ogawa H, Miyazaki H et al: Effect of periodontal treatment on serum leptin levels in diabetics. 88th General Session of the IADR, Barcelona (Spain), 2010 年 7 月 14-17 日.
- 3) 小川祐司, 松本沙耶香, 宮崎秀夫: 歯周メンテナンスによる血清アディポネクチン濃度維持効果の検討, 第 58 回日本口腔衛生学会総会, 岐阜市, 2009 年 10 月 9-11 日, 口腔衛生会誌, 59(4): 497, 2009.
- 4) Matsumoto S, Ogawa H, Miyazaki H et al: Long-term effect of periodontal maintenance on adiponectin increase in diabetics. 9th World Congress on Preventive Dentistry, Phuket (Thailand), 2009 年 9 月 7-10 日.
- 5) Ogawa H, Matsumoto S, Miyazaki H et al: Effect of antimicrobial periodontal treatment on serum thrombomodulin in diabetics. 87th General Session of the IADR, Miami (USA), 2009 年 4 月 1-4 日.
- 6) 小川祐司, 松本沙耶香, 宮崎秀夫: 抗菌的歯周治療による動脈硬化の抑制効果の検討, 第 57 回日本口腔衛生学会, さいたま市, 2008 年 10 月 2-4 日, 口腔衛生会誌, 58(4): 395, 2008.

- 7) 山賀孝之, 小川祐司, 松本沙耶香ほか: II 型糖尿病患者の血清アディポカイン濃度と呼気中アセトン濃度の関係, 第 57 回日本口腔衛生学会総会, さいたま市, 2008 年 10 月 2-4 日, 口腔衛生会誌, 58(4): 418, 2008.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 祐司 (OGAWA HIROSHI)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 70345510

(2) 研究分担者

宮崎 秀夫 (MIYAZAKI HIDEO)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 00157629

(3) 研究協力者

松本 沙耶香 (MATSUMOTO SAYAKA)
新潟大学・医歯学総合病院・医員
研究者番号: 50515749

相澤 義房 (AIZAWA YOSHIFUSA)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 50143780