

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593086

研究課題名(和文) 2型糖尿病患者のCKD病態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 Non-Surgical Periodontal Treatment on Renal Function and Glycemic Control in CKD and T2DM Japanese Elderly: A Preliminary Randomized Control Trial

研究代表者

小川 祐司(Ogawa, Hiroshi)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70345510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：本研究目的は無作為化比較試験(RCT: Randomized Controlled trial)によって、2型糖尿病患者に対する抗菌的歯周治療がアディポネクチン濃度と慢性腎臓病(CKD)病態に及ぼす影響を検証し、歯周病と全身の健康の解明を目指すことである。2型糖尿病患者のうち、治療群には、口腔清掃指導とスケーリング(一部抗菌剤使用含む)を2週毎に5回を実施し、対照群には口腔清掃指導を実施した。その結果、治療群でHbA1cの減少を示したが、eGFR、アディポカインを含む他の血清マーカーに有意な変化は認められなかった。本研究結果による歯周治療のCKD病態への作用は限局的であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This randomized study aimed to determine the effect of non-surgical periodontal treatment on improvement of renal function/glycemic control of patients with CKD, periodontitis and T2DM. The treatment group received supragingival scaling, 2% minocycline hydrochloride treatment at baseline and biweekly for 2 months was also randomly given. The control group received only oral hygiene instruction. At baseline, 16 and 24 weeks, periodontal examination was performed, as well as measurement of renal function, and diabetes-related and inflammatory parameters. HbA1c slightly decreased in the treatment group at 16 weeks. TNF-alpha level seemed to be maintained by non-surgical periodontal treatment. However, no significant difference for all parameters was observed between the groups. Accordingly, non-surgical periodontal treatment has almost no benefit on renal function/glycemic control improvement in T2DM with CKD and periodontitis.

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：2型糖尿病 歯周病

1. 研究開始当初の背景

歯周疾患に罹患している2糖尿病患者は慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)を併発し、末期腎不全とともに心血管死のリスクが高いことが報告され(Fisher et al, Am J Kidney Dis 2009)。アディポネクチンは、抗炎症作用や抗酸化ストレス作用を介して血管保護作用を示し、腎臓にアディポネクチン受容体が発現していることから(Chitalia et al, J Nephrol 2010)、CKDの病態に関与することが想定された。

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)および「2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」(平成20~22年度基盤研究C)から、抗菌的歯周治療により2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し(Matsumoto, Ogawa et al, J Clin Periodontol 2009)、血中トロンボモジュリン濃度が減少傾向する疫学的知見を得、歯周治療が心血管疾患改善に促進的に作用する可能性を提示していたが、抗菌的歯周治療によるアディポネクチン濃度変化が、CKDの病態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かった。

2. 研究の目的

本研究は、無作為化比較試験(RCT: Randomized Controlled trial)によって、2型糖尿病患者に対する抗菌的歯周治療がアディポネクチン濃度CKD病態に及ぼす影響を検証し、歯周病と全身の健康の解明を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

1) 抽出対象者: 新潟大学医歯学総合病院糖尿病外来受診中の2型糖尿病患者のうち、内科的基準: HbA1c 6.0%以上かつ血清クレアチニン 1.2mg/dl以上で歯周病治療前2ヶ月は糖尿病治療内容を変えていない、及び、歯科基準: 現在歯数が10本以上かつ歯周ポケット4mm以上の歯が4本以上存在するを満たす26名。

2) 対象者割付: 治療群19名(抗菌剤使用8名、抗菌剤未使用11名)、未治療(対照)群7名。

3) 歯周治療: 研究0~8週、2週毎に機械的歯面清掃、口腔清掃指導を実施。

4) 抗菌剤局所応用: 研究0~8週、2週毎にMinocycline 抗菌剤を歯周ポケット4mm以上の部位に投与。

5) 採血: 研究0週、16週(および24週)に、血清採血10mlを実施。血清アディポネクチン・クレアチニン・レプチン・高感度CRP・TNF-alpha・IL-6・MCP-1他血液生化学一般の濃度分析を株式会社BMLに委託。

6) 歯肉溝滲出液: 研究0週、16週(および24週)に、歯周病原細菌総菌数中のP.gingivalis A.actinomycetemcomitans、T.forsythensis 比率及び菌数の分析を株式会社ジーシに委託。

7) 歯周組織診査: 研究0週、16週(および24週)に、1歯あたり、頬・舌側の近心、中央、遠心の6点について診査。

4. 研究成果

分析対象者: 治療群17名(抗菌剤使用7名、抗菌剤未使用10名)、未治療(対照)群5名(データ不備3名、死亡1名を除外)、対象者の基本属性を表1に示す。

表1 基本属性

	対照群	治療群
女性/男性	5/0	14/3
年齢	66.0 ± 7.1	63.7 ± 5.3
現在歯数	28.0 ± 2.3	22.8 ± 4.7
飲酒者(%)	20.0	70.6
喫煙者(%)	0	23.5
eGFR (ml/min)	70.0 ± 17.0	75.0 ± 16.0
HbA1c (%)	6.6 ± 0.5	6.8 ± 0.7

治療群においては、歯周ポケット4mm以上部位の有意な減少(P<0.001)(図1)と、歯肉出血部位の減少(P<0.01)(図2)が認められた。

図1 歯周ポケット4mm以上部位の変化

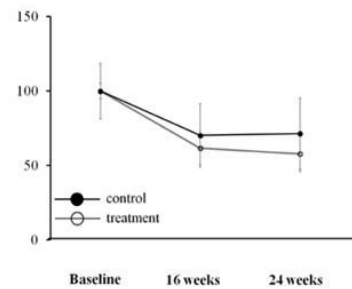
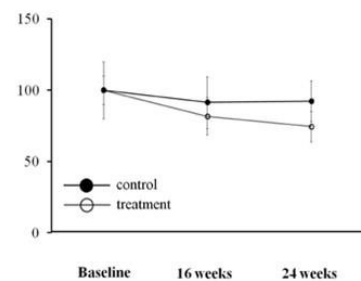


図2 歯肉出血部位の変化



また、HbA1c の改善傾向を示したものの、eGFR に有意な変化は得られなかった。MCP-1 は 24 週において 11% の減少が見られたが、TNF-alpha、高感度 CRP ほかにアディポカインについては、歯周治療による有意な状態改善は認められなかった。(表 2)

表 2 血清マーカーの変動

	対照群			治療群		
	0 周	16 周	24 周	0 周	16 周	24 周
eGFR (mL/min)	68.64	68.79	65.74	66.89	66.94	63.25
クレアチニン (mg/dL)	0.86	0.86	0.90	0.85	0.86	0.89
HbA1c (%)	6.83	6.95	6.72	6.92	6.83	6.83
高感度 CRP (mg/dL)	0.04	0.08	0.04	0.04	0.04	0.04
レプチン (ng/mL)	3.99	4.58	4.10	4.15	4.24	3.97
MCP-1 (pg/mL)	129.9	126.2	112.9	160.1	161.1	142.4
TNF-alpha (pg/mL)	1.33	1.99	1.37	1.12	1.28	1.26

歯周病原細菌数については、現時点で分析中のため、詳細は別途論文投稿にて報告する。

本研究結果から、歯周治療による 2 型糖尿病患者の CKD 病態改善への促進的な作用は確認されなかった。対象患者の病態特性(多くの患者が eGFR 正常域)、研究参加要件を満たす対象患者の抽出困難(外来通院患者のみ対象)さらに 24 週にわたる長期研究への拒否感など必要十分な対象者確保が難しいなどの制約が要因として挙げられる。しかしながら、歯周治療による歯周疾患の改善と HbA1c の改善傾向が見出されていることから、糖尿病患者に対する歯周ケアについては、従来の研究報告にあるべくその意義が確認された。本研究では、抗菌剤併用有無についても歯周治療がもたらす作用を検討したが、対象者の歯周疾患罹患の重症度が大きくなかったため、有意な改善には結びつかなかった。以上を踏まえると、真に病態に罹患している患者を抽出することが肝要であり、入院患者を含めた広義の糖尿病患者を対象にしていくことが今後の課題と考えられる。本研究結果による歯周治療の CKD 病態への作用は限局的であることが示唆された。

#### 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)

Ogawa H, Matsumoto S, Hanyu O, Taylor GW, Miyazaki H: Effect of periodontal

treatment on serum MCP-1 in type 2 diabetes. Int J Oral Health, 査読有, 8: 52-59, 2012.

[学会発表](計 6 件)

Ogawa H: Population Approaches to Periodontal Health, World Congress of Preventive Dentistry, Budapest (Hungary), 2013 年 10 月 11 日.

Minagawa K, Ogawa H, Hori-Matsumoto S, Sato M, Damrongrungruang T, Hanyu O, Sone H, Miyazaki H: Effect of periodontal treatment on renal function in T2DM. 10th World Congress on Preventive Dentistry, Budapest (Hungary), 2013 年 10 月 10 日.

Hori-Matsumoto S, Ogawa H, Minagawa K, Sato M, Damrongrungruang T, Hanyu O, Sone H, Miyazaki H: Association between polymorphism related type 2 diabetes mellitus and periodontitis. 10th World Congress on Preventive Dentistry, Budapest (Hungary), 2013 年 10 月 10 日.

Damrongrungruang T, Hori S, Minagawa K, Ogawa H, Hanyu O, Sone H, Miyazaki H: SNPs correlated to severe periodontitis in diabetic patient. 2nd Meeting of the IADR - Asia Pacific Region, Bangkok (Thailand), 2013 年 8 月 21 日.

Ogawa H, Hiroto T, Furugen R, Hayashida H, Saito T, Yoshihara A, Miyazaki H: Periodontal Changes and Serum Resistin Concentration among Older Elderly. 91st General Session of the IADR, Seattle (USA), 2013 年 3 月 22 日.

小川 祐司: 全身健康における口腔健康, 第 5 回 Narrative Based Medicine 循環器研究会, 東京, 2012 年 11 月 15 日.

[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・医歯学系・准教授

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)連携研究者

（ ）

研究者番号：