

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10291

研究課題名（和文）糖尿病患者の脳梗塞リスクに対する抗菌的歯周治療の有用性に関するランダム化比較試験

研究課題名（英文）Randomized controlled trial for effect of antimicrobial periodontal treatment on risk of stroke among diabetic patients

研究代表者

小川 祐司（OGAWA, Hiroshi）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70345510

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はアディポサイトカイン、とくにアディポネクチンの濃度変化に着目して、血管障害の改善に対する抗菌的歯周治療の効果を検証し、脳梗塞リスクへの抗菌的歯周治療の有用性に関するエビデンスを構築することを目的とした。研究参加者総数は29名であった。ベースラインにおいて糖尿病患者の歯周状態とアディポネクチンとの間に負の相関を認め、また脳梗塞のリスクであるBMIとの間に有意な関係が見られた。その後の歯周治療が及ぼす影響については、LOX-indexの変化に有意な関係は認められなかったが、相対的に炎症マーカーの減退に促進的な作用が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は口腔と全身の健康の密接な関連を実証する役割の一旦を担っており、中間報告は公衆衛生学会にて学術発表を行った。新潟大学医歯学総合病院の糖尿病教室でも内容を患者に還元していく。最終結果は新潟歯学会、国際学会等で発表し、和文・英文の学術論文を作成中である。また、令和5年から新規科研費（基盤C）が採択され、本研究の継続となるべく次研究を実施する予定である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the effect of antimicrobial periodontal treatment on the improvement of vascular disorders by focusing on changes in the concentration of adipocytokines, especially adiponectin, and to build evidence on the usefulness of antimicrobial periodontal treatment for the risk of cerebral infarction. The total number of participants was 29. At baseline, there was a negative correlation between periodontal status and adiponectin in diabetic patients, and a significant relationship was found with BMI, the risk of cerebral infarction. Regarding the effect of subsequent periodontal treatment, there was no significant relationship with the change in the LOX-index, but a relatively promoting effect was found in the reduction of inflammatory markers.

研究分野：予防歯科

キーワード：糖尿病 歯周病 脳梗塞リスク ランダム化比較試験

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

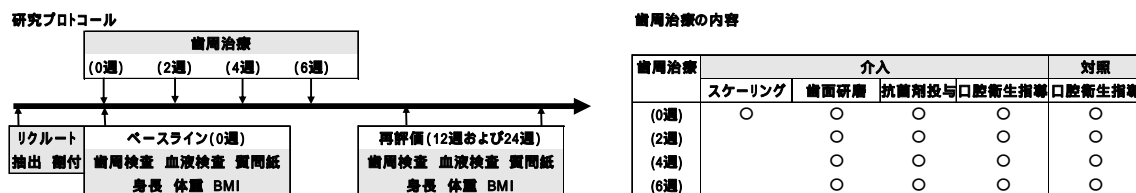
2型糖尿病患者において低アディポネクチン血症と脳血管障害が関連することが報告され、心血管イベントの発症率も高いことから、アディポネクチンが脳梗塞発症のバイオマーカーとして有用であると考えられる。しかしながら、脳血管障害発症者におけるアディポネクチンは高値を呈している事例も報告され、アディポネクチンの果たす役割については研究条件を精査した追加研究が必要であった。そこで、2型糖尿病患者への抗菌的歯周治療は、インスリン抵抗性の改善と抗動脈硬化の促進をもたらすと考え、ランダム化比較試験を用いて、抗菌的歯周治療が脳梗塞リスクの指標である LOX-index に及ぼす影響について検討を試みた。LOX-index は今後10年以内の脳梗塞発症率に大きく関与し、脳梗塞発症率で約3倍となることから、2型糖尿病患者における脳梗塞リスク予防の理解を深める上で有用な指標である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、2型糖尿病患者への抗菌的歯周治療が、アディポサイトカインの分泌変化を介して、脳梗塞リスクに及ぼす影響をランダム化比較試験により検証することである。アディポサイトカインは、内臓脂肪蓄積による肥満とともに血管障害を誘発する。歯周疾患に罹患している2型糖尿病患者では、アディポサイトカインの分泌異常により、動脈硬化を引き起こして脳梗塞や心筋梗塞の発症リスクが高まる。したがって、2型糖尿病患者におけるアディポサイトカインの分泌異常の是正が不可欠となる。本研究はアディポサイトカイン、とくにアディポネクチンの濃度変化に着目して、血管障害の改善に対する抗菌的歯周治療の効果を検証し、脳梗塞リスクへの抗菌的歯周治療の有用性に関するエビデンスを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、歯周病に罹患している2型糖尿病患者へ歯周治療を行い、アディポネクチンの濃度変化と脳梗塞リスク指標の LOX-index との関連について検証を行った。研究プロトコルおよび歯周治療の内容は以下である。



研究初年度

1. 「研究対象者リクルート」

2型糖尿病患者のうち、以下の基準を満たす非喫煙者をリクルートする。

・内科的基準：HbA1c 6.0%以上かつインスリン注射を受けておらず、過去2ヶ月以内は糖尿病治療内容を変えていない。脳梗塞を発症していない。

2. 「研究対象者抽出・ランダム割付け」

現在歯数が10本以上かつ歯周ポケット4mm以上が4本以上存在し、かつ研究参加の同意が得られた対象者25名を抽出する。ランダム割付けは単純ランダム化封筒法を用いる。

3. 「歯周治療・抗菌剤局所投与」

歯周治療群には研究0週に、スケーリング、歯面研磨、口腔衛生指導および歯周ポケット4mm以上部位にMinocycline 抗菌剤（ペリオフォール歯科用軟膏2%、昭和薬品化工）を投与し、研究2週～6週は2週毎に歯面研磨、抗菌剤の投与および口腔衛生指導を行う。

非歯周治療群には、研究0週～6週まで2週毎に口腔衛生指導を行う。

4. 「歯周組織診査」

研究0週、12週、24週に歯周組織診査（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点について行う。

5. 「採血」

研究0週、12週、24週に血清採血10ml（5ml×2本）を行う。採血後、3000回転の遠心分離を行い、保存容器に速やかに移して凍結する。1本目は、アディポサイトカイン（アディポネクチン・レプチン・TNF- $\alpha$ ）炎症関連マーカー（CRP・MCP-1・IL-6）腎機能（eGFR）他血液生化学一般（HbA1c・TC・TG・HDL-C・LDL-C）の濃度分析を委託する。2本目は、LOX-indexの分析を委託する。

## 6. 「質問紙、身長・体重・BMI」

研究0週、12週、24週に保健行動および栄養状態等（簡易栄養状態評価表）について質問紙調査を行う。合わせて、身長・体重を測定し、BMIを算出する。

### 研究2年目

初年度に準じて対象者のリクルートを行い、新規に25名を抽出して研究を行う。

### 研究3年目

## 7. 「データ解析」

最後の対象者の研究24週を終了してから、得られたデータをもとに関連の評価を行う。

## 4. 研究成果

研究参加者総数は29名であった。現在、27名が解析完了し、他2名は未完了のため、最終結果ではない。本稿では27名について報告する。

表1（ベースライン）

	HbA1c7未満(n=12)		HbA1c7以上(n=15)		p値*
	中央値	(25%,75%)	中央値	(25%,75%)	
年齢(歳)	62.0	(51.0, 70.0)	70.0	(62.0, 74.0)	NS
歯数(本)	26.50	(25.0, 28.8)	26.0	(20.0, 27.0)	NS
IL-6(pg/mL)	1.49	(1.22, 3.02)	1.74	(1.02, 3.61)	NS
TNF $\alpha$ (pg/mL)	1.00	(0.70, 2.20)	1.30	(0.70, 3.10)	NS
CRP(mg/dL)	0.05	(0.03, 0.06)	0.042	(0.01, 0.23)	NS
sLox-1(ng/L)	255.5	(173.8, 374.8)	236.0	(183.0, 481.0)	NS
LAB( $\mu$ g/L)	2.60	(1.50, 3.18)	1.80	(1.40, 2.70)	NS
Lox-index	625.00	(383.8, 973.0)	462.0	(326.0, 1110.0)	NS
BOP(%)	12.2	(7.3, 18.0)	15.4	(6.7, 21.6)	NS
PISA(mm <sup>2</sup> )	169.5	(100.4, 333.8)	178.2	(100.1, 320.9)	NS
PCR(%)	52.9	(44.4, 68.9)	50.0	(27.7, 65.7)	NS
Pd $\geq$ 4mm部位(%)	7.50	(4.00, 28.75)	12.0	(6.0, 17.0)	NS
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.75	(24.22, 30.50)	24.68	3.65	0.014

ベースラインにおける各検査値について、HbA1c7.0を基準に未満、以上の2群にしたところ、BMIにて群間に有意な差を認めた(Mann-WhitneyのU検定)。

表2 抗菌剤治療(介入)有無によるLOX-indexとの関連

	LOX0W	LOX12W	LOX24W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/介入	14.00	14.00	14.00	0.68	0.20
平均値	680.93	553.07	500.29		
標準偏差	571.17	426.90	496.44		
最小値	89.00	186.00	121.00		
最大値	2198.00	1577.00	1855.00		
第一四分位(25)	292.50	223.00	208.00		
中央値	435.00	364.00	299.00		
第三四分位(75)	1025.25	808.00	689.75		
	LOX0W	LOX12W	LOX24W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/コントロール	13.00	13.00	13.00	0.31	0.31
平均値	2376.46	1801.77	2800.39		
標準偏差	5434.91	3565.58	7892.12		
最小値	185.00	189.00	160.00		
最大値	20079.00	12629.00	28951.00		
第一四分位(25)	443.50	258.00	226.00		
中央値	558.00	490.00	358.00		
第三四分位(75)	992.00	1004.00	819.50		

抗菌剤の有無の歯周治療に対するLOX-index値の変動については、有群において減少傾向が見られたものの、統計学的有意差は認められなかった(Wilcoxon検定)。

表3 抗菌剤治療（介入）有無による IL-6 との関連

	IL60W	IL612W	IL624W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/介入	14.00	14.00	14.00	0.06	0.022*
平均値	41.43	30.76	15.81		
標準偏差	101.83	72.88	37.06		
最小値	0.90	0.54	0.51		
最大値	336.40	225.23	127.13		
第一四分位 (25)	1.29	0.76	0.79		
中央値	2.03	2.25	1.82		
第三四分位 (75)	5.91	4.77	3.99		
	IL60W	IL612W	IL624W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/コントロール	13.00	13.00	13.00	0.92	0.70
平均値	1.99	2.19	2.15		
標準偏差	1.23	1.36	1.28		
最小値	0.80	0.74	0.53		
最大値	4.80	5.04	4.45		
第一四分位 (25)	1.06	1.31	1.23		
中央値	1.70	1.64	1.63		
第三四分位 (75)	2.96	3.07	3.14		

抗菌剤の有無の歯周治療に対する IL-6 値の変動については、有群にて統計学的有意な減少が認められた (Wilcoxon 検定)。

表4 抗菌剤治療（介入）有無による CRP との関連

	CRP0W	CRP12W	CRP24W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/介入	14.00	14.00	14.00	0.06	0.05
平均値	0.23	0.12	0.14		
標準偏差	0.29	0.14	0.21		
最小値	0.00	0.01	0.01		
最大値	0.80	0.41	0.68		
第一四分位 (25)	0.03	0.02	0.02		
中央値	0.05	0.04	0.04		
第三四分位 (75)	0.49	0.22	0.17		
	CRP0W	CRP12W	CRP24W	p値(0週-12週)	p値(0週-24週)
度数/コントロール	13.00	13.00	13.00	0.40	0.36
平均値	0.05	0.07	0.07		
標準偏差	0.07	0.12	0.14		
最小値	0.00	0.00	0.00		
最大値	0.20	0.44	0.52		
第一四分位 (25)	0.01	0.01	0.01		
中央値	0.03	0.03	0.03		
第三四分位 (75)	0.08	0.11	0.06		

抗菌剤の有無の歯周治療に対する CRP 値の変動については、有群にて減少傾向が認められた (Wilcoxon 検定)。

ベースラインにおいて糖尿病患者の歯周状態とアディポネクチンとの間に負の相関を認め、また脳梗塞のリスクである BMI との間に有意な関係が見られた。その後の歯周治療が及ぼす影響については、LOX-index の変化に有意な関係は認められなかったが、相対的に炎症マーカーの減退に促進的な作用が見出された。

50 名の予定対象者数に満たなかった理由として、新型コロナウイルス感染拡大による歯科受診控え、6 か月の研究参加期間、すでに歯科受診をしているなどの理由が挙げられ、参加に同意を得られることが容易でなかった。

対象者への口腔内処置は、新潟大学医歯学総合病院の感染対策マニュアルに準じて適切な感染対策下で実施し、問題は発生していない。抗菌剤の局所投与についても、日本歯周病学会の抗菌療法診療ガイドラインに準じて適切な薬剤を適切な量と期間使用を遵守しており、薬剤耐性菌等の発生はない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中梓, 皆川 久美子, 濃野要, 小川 祐司
2. 発表標題 2型糖尿病患者における歯周病炎症 面積と脳梗塞発症リスクとの関連
3. 学会等名 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中梓, 皆川久美子, 濃野要, 小川祐司, 曾根博仁, 山田貴穂, 竹原祥子, 大久保光, Aulia Ramadhani
2. 発表標題 2型糖尿病患者における脳梗塞発症リスクと歯周炎との関連
3. 学会等名 第71回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山田 貴穂  (Yamada Takaho)  (90361922)	新潟大学・医歯学系・助教    (13101)	
研究分担者	濃野 要  (Nohno Kaname)  (80422608)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	皆川 久美子  (Minagawa Kumiko)  (30749990)	新潟大学・医歯学総合病院・助教     (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関