

ふりがな まつもと さやか  
氏 名 松本 沙耶香  
学 位 博 士 (歯学)  
学 位 記 番 号 新大院博 (歯) 第 116 号  
学位授与の日付 平成20年3月24日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名

**The effect of antimicrobial periodontal treatment and periodontal maintenance on type 2 diabetes mellitus patients using serum adiponectin as a marker**

2 型糖尿病患者の血清アディポネクチンに対する抗菌的歯周治療と歯周メンテナンスの有用性

論文審査委員 主査 教授 宮崎 秀夫  
副査 教授 吉江 弘正  
教授 織田 公光

博士論文の要旨

**緒言**

歯周炎に罹患した 2 型糖尿病患者に対する抗菌剤を併用した歯周治療(Antimicrobial periodontal treatment:以下 APT)は歯周炎のみならず HbA1c、血糖コントロールの改善をもたらし、近年ではインスリン抵抗性の改善にも寄与することが示唆されている。脂肪組織から特異的に産生されるアディポネクチンは、インスリン抵抗性を誘発する TNF- $\alpha$  の産生を抑制・調節することにより、インスリン抵抗性を改善すると考えられている。肥満や 2 型糖尿病患者は、血清中のアディポネクチン濃度が低下してインスリン抵抗性が惹起されやすいことから、アディポネクチン濃度をモニタリングすることはインスリン抵抗性の推移評価に極めて重要である。

しかしながら、APT によるインスリン抵抗性改善への評価に血清中のアディポネクチン濃度を指標に用いた研究はこれまで数限られており、さらに APT 後のインスリン抵抗性改善の長期的な推移については未だ不明な点が多い。

よって本研究は、APT と歯周メンテナンスによる血清アディポネクチンの長期的な濃度変化について臨床疫学的に検証することを目的とした。

**対象・方法**

(1)対象

新潟大学医歯学総合病院に通院中の歯周炎に罹患している 2 型糖尿病患者 21 人(平均年齢 58.6 $\pm$ 7.6 歳、HbA1c5.5 以上、非インスリン療法、残存歯数 10 歯以上かつ歯周ポケット 4mm 以上部位 10 ヶ所以上)を対象とした。

(2)方法

Test 群(11 人) および Control 群(10 人)に無作為割り付け後、歯周治療(以下 Tx)としてベースラインで超音波スケーラーによるスケーリングを行い、機械的な回転器具や研磨用ペーストを用いて歯面清掃を 2 週毎に 2 ヶ月実施した。Test 群にはミノサイクリン(Periofeel®)を歯周ポケット 4mm 以上の部位に局所投与した。また、Tx 後 4 ヶ月に歯周メンテナンス(以下 MTx)として機械的な回転器具や研磨用ペーストを用いて歯面清掃を行った。さらにベースライン、Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月に血清採血を行った。

(3) 解析

ベースラインから Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月における各群のアディポネクチン、TNF- $\alpha$ 、CRP および歯周ポケット 4mm 以上部位の割合[以下 pd $\geq$ 4mm (%)]の平均値について、Paired *t* test により比較を行った。さらに Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月におけるアディポネクチンと TNF- $\alpha$ 、CRP お

よび  $pd \geq 4mm$  (%)の相関関係をピアソンの相関係数を用いて評価した。

#### 結果

Test 群におけるアディポネクチンはベースラインから Tx 後 2 ヶ月に平均 31.4%の上昇が認められ ( $p=0.024$ )、MTx 後 3 ヶ月においても 30.1%増の状態を示した( $p=0.002$ )。一方、Control 群でもアディポネクチンは歯周治療により増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。また、Test 群では MTx 後 3 ヶ月で、 $pd \geq 4mm$ (%)の改善が認められた( $p=0.021$ )。MTx 後 3 ヶ月においては、Test 群でアディポネクチンが TNF- $\alpha$  と負の相関( $r=-0.661$ ,  $p=0.027$ )、CRP と  $pd \geq 4mm$ (%)が正の相関を示した( $r=0.803$ ,  $p=0.003$ )。一方、Tx 後 2 ヶ月において、アディポネクチンは TNF- $\alpha$  と負の相関を示す傾向にあったが、有意差は認められなかった( $r=-0.190$ ,  $p=0.572$ )。

#### 考察

APT による血清アディポネクチン濃度の増加は、APT が 2 型糖尿病患者のインシュリン抵抗性の改善に寄与することを示し、さらに MTx 後 3 ヶ月においてもアディポネクチン濃度がベースラインと比較して有意に高値を維持した結果は、APT 後の歯周メンテナンスがインスリン抵抗性の改善を長期的に維持する可能性を示唆した。

しかしながら、アディポネクチンは TNF- $\alpha$  と MTx 後 3 ヶ月に相関を示したものの、Tx 後 2 ヶ月においては TNF- $\alpha$  や CRP と明らかな相関関係は認められなかった。これはアディポネクチンが脂肪組織特異性サイトカインであるのに対し、TNF- $\alpha$  や CRP は非特異的炎症性サイトカインで他の局所炎症の影響を受け易いことが要因として推測される。また、APT による 2 型糖尿病患者の TNF- $\alpha$  の濃度変化はアディポネクチンに比べ相対的に微量であるため、比較的血糖コントロールが良好な本研究対象者の場合では、統計学的有意差を検出することが困難であることも一因と考えられる。さらに本研究は Tx 後に MTx を両群に実施しているため、厳密な効果については今後 MTx 未実施群を加えての比較を行うことが必要である。

以上本研究結果より、APT と歯周メンテナンスの併用は 2 型糖尿病患者の血清アディポネクチン濃度の増加をもたらし、インスリン抵抗性の長期的な改善を促進する可能性が示された。

#### 審査結果の要旨

近年、歯周炎に罹患した 2 型糖尿病患者に対する抗菌剤を併用した歯周治療 (Antimicrobial periodontal treatment:以下 APT) の HbA1c、血糖コントロールさらにインスリン抵抗性改善への有用性について明らかになってきている。また、脂肪組織から特異的に産生されるアディポネクチンは、インスリン抵抗性誘発因子である TNF- $\alpha$  の産生を抑制・調節し、インスリン抵抗性を改善すると考えられているため、肥満や 2 型糖尿病患者の、血清アディポネクチン濃度をモニタリングすることはインスリン抵抗性の推移評価に極めて重要である。しかしながら、APT によるインスリン抵抗性改善への評価に血清アディポネクチン濃度を指標に用いた研究は数限られており、さらに APT 後のインスリン抵抗性改善の長期的な推移については未だ不明な点が多い。本研究は、APT と歯周メンテナンスによる血清アディポネクチンの長期的な濃度変化について臨床疫学的に検証することを目的とした。

新潟大学医歯学総合病院に通院中の歯周炎に罹患している 2 型糖尿病患者 21 人(平均年齢  $58.6 \pm 7.6$  歳、HbA1c 5.5 以上、非インスリン療法、残存歯数 10 歯以上かつ歯周ポケット 4mm 以上部位 10 ヶ所以上)を対象者とした。Test 群(11 人) および Control 群(10 人)に無作為割り付け後、ベースラインで歯周治療(以下 Tx)として超音波スケーラーによるスケーリングを行い、機械的歯面清掃を 2 週毎に 2 ヶ月実施した。Test 群にはミノサイクリン(Periofeel®)を歯周ポケット 4mm 以上の部位に局所投与した。また、Tx 後 4 ヶ月に歯周メンテナンス(以下 MTx)として機械的歯面清掃を行った。血清採血はベースライン、Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月に行った。

解析にあたっては、ベースラインから Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月における各群のアディポネクチン、TNF- $\alpha$ 、CRP および歯周ポケット 4mm 以上部位の割合[以下  $pd \geq 4mm$  (%)]の平均値について、Paired  $t$  test により比較し、さらに Tx 後 2 ヶ月、MTx 後 3 ヶ月におけるアディポネクチンと TNF- $\alpha$ 、CRP および  $pd \geq 4mm$  (%)の相関関係をピアソンの相関係数を用いて評価した。

Test 群におけるアディポネクチンはベースラインから Tx 後 2 ヶ月に平均 31.4%の上昇が認められ ( $p=0.024$ )、MTx 後 3 ヶ月においても 30.1%増の状態を示した( $p=0.002$ )。一方、Control 群でもアディポネクチンは歯周治療により増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。また、Test 群では MTx 後 3 ヶ月で、 $pd \geq 4mm$ (%)の改善が認められた( $p=0.021$ )。MTx 後 3 ヶ月においては、Test 群でアディポネクチンが TNF- $\alpha$  と負の相関( $r=-0.661$ ,  $p=0.027$ )、CRP と  $pd \geq 4mm$ (%)が正の相関を

示した( $r=0.803$ ,  $p=0.003$ )。

APTによる血清アディポネクチン濃度の増加は、APTが2型糖尿病患者のインシュリン抵抗性の改善に寄与することを示し、さらにMTx後3ヶ月においてもアディポネクチン濃度がベースラインと比較して有意に高値を維持した結果は、APT後の歯周メンテナンスがインシュリン抵抗性の改善を長期的に維持する可能性を示唆した。しかしながら、アディポネクチンはTNF- $\alpha$ とMTx後3ヶ月に相関を示したものの、Tx後2ヶ月においてはTNF- $\alpha$ やCRPと明らかな相関関係は認められなかった。これはアディポネクチンが脂肪組織特異性サイトカインであるのに対し、TNF- $\alpha$ やCRPは非特異的炎症性サイトカインで他の局所炎症の影響を受け易いことが要因として推測される。また、APTによる2型糖尿病患者のTNF- $\alpha$ の濃度変化はアディポネクチンに比べ相対的に微量であるため、比較的血糖コントロールが良好な本研究対象者の場合では、統計学的有意差を検出することが困難であることも一因と考えられる。さらに本研究はTx後にMTxを両群に実施しているため、厳密な効果については今後MTx未実施群を加えての比較を行うことが必要である。

本論文は、インシュリン抵抗性に関与するアディポネクチンを指標に用いて、2型糖尿病患者に対するAPTと歯周メンテナンスの有用性を評価し、APTと歯周メンテナンスは2型糖尿病患者の血清アディポネクチン濃度の増加をもたらし、インシュリン抵抗性の長期的な改善を促進する可能性を示唆したものであり、学位論文としての価値を認める。