

8020 推進財団 指定研究事業報告書

2型糖尿病患者と 歯周病との関連研究

はじめに

日本歯科大学新潟生命歯学部歯周病学講座 教授
佐藤 聡

国民の中・高齢者における主な歯の喪失原因である歯周病は、歯科における2大疾患（齲蝕、歯周病）の一つであり、その罹患者数は現在約5000万人と推定されています。歯周病は、高齢者の咀嚼機能、及び対人関係における会話といった口腔機能の減退をもたらし、高齢化社会におけるQuality of Life（QOL）に大きな影響を及ぼすと考えられています。

一方、糖尿病は歯周病の発症や重症化に対する大きなリスクファクターであり、糖尿病罹患者が歯周病に罹患する割合は、健常者に比べて約2倍ともいわれています。厚生労働省の平成19年度糖尿病実態調査報告では、「糖尿病が強く疑われる人」が約820万人、さらに「糖尿病の可能性を否定できない人」が約1050万人と、成人の5～6人に1人が糖尿病、または糖尿病発症前の状態であることが明らかとなっており、われわれの日常的な歯科治療においても患者本人の認識の無いまま治療を行う可能性が高いことが考えられます。

そこで今回の指定研究では、患者の口腔内、特に歯肉溝滲出液から糖尿病罹患の有無を簡便にスクリーニングすることを検討するため、2型糖尿病患者の歯肉溝滲出液からIL-1 β を測定し検討を行うことを目的としています。今後、本研究成果が、広く国民の歯科治療を通じた糖尿病罹患の有無の把握とともに、安全に歯科治療を受けられるための環境整備に寄与すると考えております。

平成22年4月

8020 推進財団 指定研究事業報告書

2型糖尿病患者と歯周病との関連研究

主任研究者 佐藤 聡 日本歯科大学新潟生命歯学部教授

研究要旨

現在、日本における健康水準の向上を目指す政策的な取り組みとして健康日本 21、8020 運動があり、これらの取り組みと連動する歯科関連の内容として歯周病の検査、治療法の開発、さらに予防における取り組みが必要不可欠な重要な項目といえる。これは歯周病の原因が究明され、さらに治療法が確立していく中で歯周病の特徴が今後の健康水準の向上のための重要課題といえる生活習慣病として捉えられてきた事、さらに歯周病が糖尿病をはじめとする他の生活習慣病と密接に関連していることが解明されてきたためと考えられる。

本研究では、歯肉溝滲出液中の interleukin- 1β の量と歯周病ならびに糖尿病の発症、または重症度との関連について検索を行うことで歯科治療を通じた糖尿病の病状の非観血的または簡易的な検査の可能性を明らかとするものであり、さらに得られた結果は、歯科治療を通じて中高年層の多くにみられる生活習慣病である糖尿病の早期発見・病状把握の基礎データとして将来的に広く国民の健康に寄与するものと考えられる。

分担研究者

柴崎 浩一	日本歯科大学新潟生命歯学部内科学講座教授
佐々木英夫	新潟医療センター 糖尿病センター長 山形大学名誉教授
鴨井 久司	長岡日赤病院 糖尿病内分泌センター長
鴨井 久博	日本医科大学千葉北総病院歯科 講師

研究目的

糖尿病と歯周病との関係については、1990年代に行われた大規模な疫学調査で糖尿病罹患者が非罹患者に比べ、歯周病が約3倍重症であったとする報告結果^{1,2)}がみられる。その後、Periodontal Medicineの概念で糖尿病、歯周病双方からの発症・進行に関するメカニズムの研究が進み、これまでに歯周病の直接的な発症因子である歯周病原細菌に関連した炎症性サイトカインの動態、また臨床面では、1995年以降、糖尿病罹患に対して歯周治療を行った場合の糖化ヘモグロビンをはじめとする糖尿病の病態の改善が認められた報告もみられる³⁾。

一方、糖尿病とinterleukin-1 β （以下IL-1 β と略す）との関係は、2000年以降高血糖化での細胞分泌量の増加⁴⁻⁷⁾、また血中でのIL-1 β 量の増加⁸⁾等多くの報告がみられる。Larsenら⁹⁾は、2型糖尿病で膵臓の β 細胞を障害するサイトカインとされるIL-1 β に対する受容体の拮抗薬であるanakinra 100 mgを13週間投与することで血糖値の改善が認められたことを報告しており、このことから2型糖尿病のコントロールにおいてIL-1 β の炎症性サイトカインが強く関与していることが確認された。Engbretsonら¹⁰⁾は、歯周病の患者でさらに2型糖尿病に罹患した被験者の歯周ポケット内より歯肉溝滲出液（gingival crevicular fluid；以下GCFと略す）を採取し、GCF中のIL-1 β の量と歯周病ならびに糖尿病の重症度との関連について検索を行った。その結果、糖尿病の重症度とGCF中のIL-1 β の量の検出量とに統計学的な有意差が認められることを報告している。

本研究では、日本国内における歯周組織検査

を通じた糖尿病の病態検査を確立する目的で、2型糖尿病患者をメタボリックシンドロームの基準に準じ、皮下脂肪型と内臓脂肪型とに分類し、さらに糖尿病患者の歯周ポケットよりGCFを採取、それぞれのタイプ別IL-1 β の量と血糖値ならびに糖化ヘモグロビンとの関係を明らかとするものである。

材料および方法

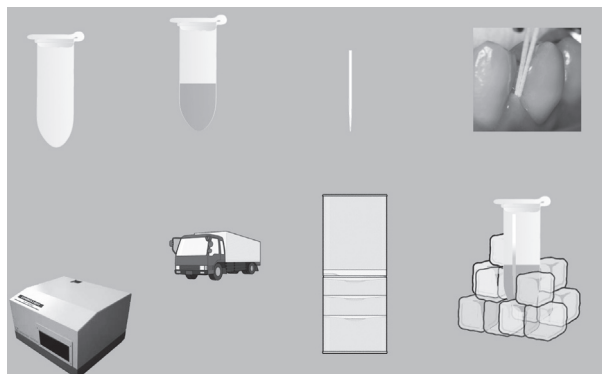
1. 被験者

被験者は日本歯科大学医科病院、長岡日本赤十字病院、医療法人博医会新潟こばり病院、日本医科大学付属千葉北総病院にて過去6ヶ月以内にWHOの基準に準じて2型糖尿病と診断された成人を対象とした。また、被験者の選択条件としては、日常的に糖尿病治療を受けている患者で過去6ヶ月以内の抗菌薬の投与ならびに歯周治療の既往がなく、妊婦、授乳期、HIV感染者、出血障害、免疫抑制化学療法患者は除外した。また対照は、WHO基準に準じた非糖尿病の成人とした。

2. GCFの採取およびGCF中のIL-1 β の分析

GCFの採取を行う対象歯は、原則として上下顎の第一大臼歯近心側、または第一大臼歯が欠損していた場合は第二小臼歯とした。GCFの採取は、歯肉縁上プラークを滅菌綿球にて除去、簡易防湿後、滅菌ペーパーポイント（#40）3本を30秒間歯肉溝内に静置し採取する。その後採取した滅菌ペーパーポイントを50 μ lの0.3% Tween20含有SPBに入れた後、ボルテックスミキサーにて攪拌し、-20 $^{\circ}$ Cで保管を行った。

GCF 中の IL-1 β の分析は、sandwich ELISA 法（PIERCE ENDOGEN Human IL-1 beta ELISA ; Endogen）にて測定を行った。



3. 臨床データ

1) 歯周組織検査

以下の臨床的データを 6 点法にて測定した。
すなわち口腔衛生状態については、

(1) Plaque Index

(Silness & Loe , 1964 ; PII)

(2) Plaque control record

(O'Leary , 1972 ; PCR)

歯周疾患の進行度については、

(1) Probing Depth (PD)

(2) Bleeding on Probing (BOP)

プロービング後 20 秒以内

(3) Clinical Attachment Level (AL)

についてそれぞれ測定を行った。

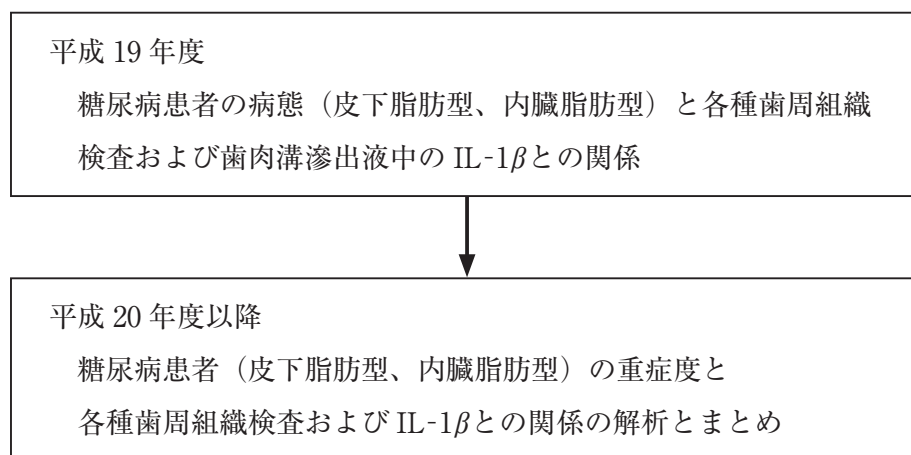
2) 糖尿病の評価

糖尿病の評価は、糖化ヘモグロビン（以下 HbA1c と略す）について行った。すなわち血清グルコースをグルコース酸化酵素法によって測定を行った。

4. 統計

GCF 中の IL-1 β と HbA1c 間については、Person の相関係数にて解析を行った。また血糖コントロールの状態別グループの検討としての比較は、Mann-Whitney U 検定と、Tukey's honestly significant difference test にて評価を行った。

【研究の概要】



平成19年度 研究結果

—糖尿病患者の病態（皮下脂肪型、内臓脂肪型）と各種歯周組織検査および歯肉溝滲出液中のIL-1 β との関係—

これまでの研究で2型糖尿病の患者の歯周ポケット内より採取したGCFよりIL-1 β の量と歯周病、糖尿病の程度との関係を検討した報告では、糖尿病の重症度とGCF中のIL-1 β の検出量とに明らかな差が認められている⁵⁾。そこで平成19年度研究では、2型糖尿病の患者をメタボリックシンドロームの基準（図1）に準じて、皮下脂肪型と内臓脂肪型とに分類して、それぞれのタイプ別のIL-1 β の量と糖化ヘモグロビンとの関係を検討した。

腹腔内脂肪蓄積		
ウエスト周囲径	男性	85 cm以上
	女性	90 cm以上
(内臓脂肪面積男女とも 100 m ² 以上に相当)		

+

以下のうち2項目以上

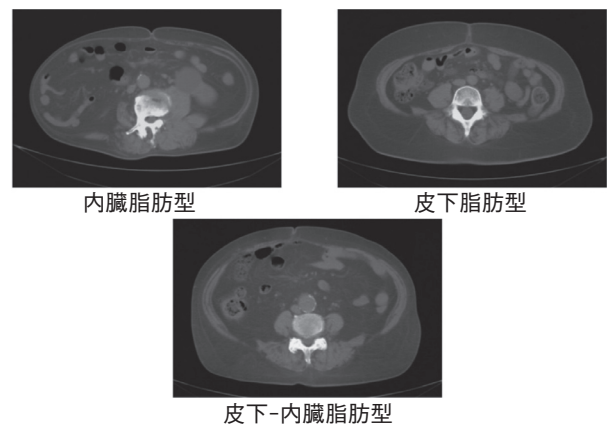
血清脂質異常	高血圧	高血糖
高トリグリセライド血症 150 mg/dl以上	収縮期血症 130 mmHg以上	空腹時血糖 110 mg/dl以上
低HDLコレステロール血症 40 mg/dl未満 のいずれか、または両方	拡張期血症 85 mmHg以上 のいずれか、または両方	

図1 メタボリックシンドロームの診断基準

この脂肪型の違いによる評価を行った背景には、脂肪型の違いがインシュリン感受性の違いとも関係が深く皮下脂肪型に比較して内臓脂肪型で重症度が高いといわれているためである。1997年に松澤は、限られたデータを基に、インシュリン抵抗性は皮下脂肪型肥満よりも内臓脂肪型肥満で重症であり、皮下脂肪は内臓脂肪の病的作用から生体を守る作用があるだろうと述べている¹⁾。一方、2006年になると Reaven は

それまでに報告された研究をまとめ、インシュリン感受性（insulin-mediated glucose uptake ; IMGU）と内臓脂肪面積との関係は、IMGUと腹部皮下脂肪面積との関係とほぼ同等であることを明らかにしている²⁾。さらにPouらは、内臓脂肪の体積および腹部皮下脂肪の体積と各種炎症マーカーおよび酸化ストレスマーカーとの関係を詳細に検討し、内臓脂肪体積と炎症マーカーとの関係が、腹部皮下脂肪体積と炎症マーカーとの関係とほぼ同等であることを明らかにしている。

本研究のエンドポイントとしては、歯周組織から簡易的に糖尿病の病態の有無、さらには重症度の検出を行うことであり、この点からも糖尿病または歯周病の病態に影響を及ぼす可能性の因子について検討を行う必要が考えられた。



1. 被験者

被験者は、2型糖尿病の患者54名（内臓脂肪型49名、皮下脂肪型5名）、糖尿病では無い非2型糖尿病の方4名、平均年齢64.3 ± 11.7歳を対象とした。

2. 歯周組織検査結果

1) 口腔衛生状態

(1) Plaque Index (PII)

PII は、皮下脂肪型患者、内臓脂肪型患者と両群間に大きな差は認められず、統計学的な有意差は認められなかった (図 1)。

(2) Plaque control record (PCR)

PCR の平均は、皮下脂肪型患者、内臓脂肪型患者と両群間に大きな差は認められず、統計学的な有意差は認められなかった (図 2)。

口腔衛生状態の比較

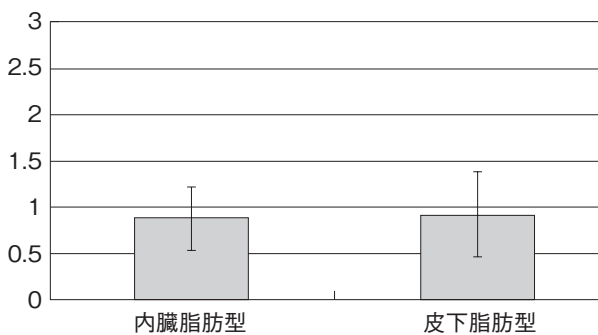


図 1 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者のプラーク指数の比較

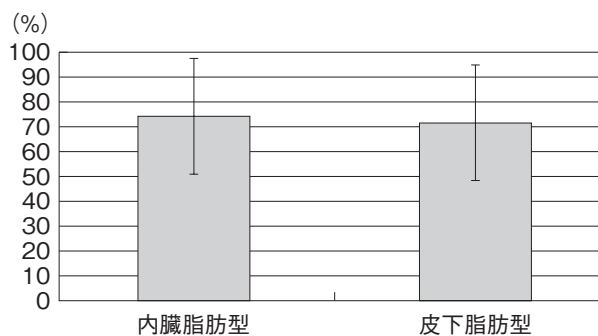


図 2 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PCR の比較

2) 歯周疾患進行度

(1) Probing Depth (PD)

PD の平均は、皮下脂肪型患者、内臓脂肪型

患者と両群間に大きな差は認められず、統計学的な有意差は認められなかった (図 3)。

(2) Bleeding on probing (BOP)

BOP の一口腔内での平均は、内臓脂肪型患者に比較して皮下脂肪型患者でわずかに高い傾向がみられたものの両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 4)。

(3) Clinical Attachment Level (AL)

AL は、内臓脂肪型患者に比較して皮下脂肪型患者でわずかに高い傾向がみられたものの両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 5)。

歯周疾患進行度の比較

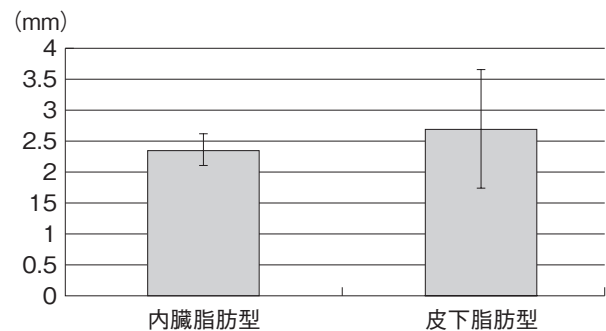


図 3 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PD の比較

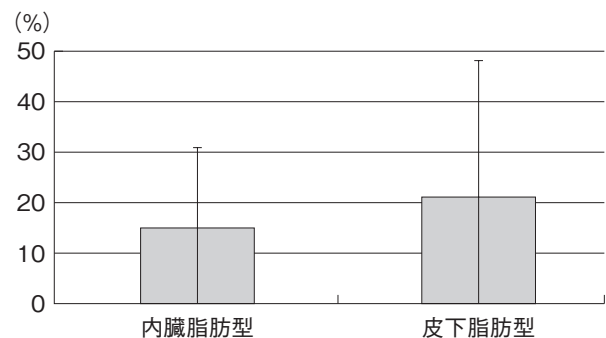


図 4 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の BOP の比較

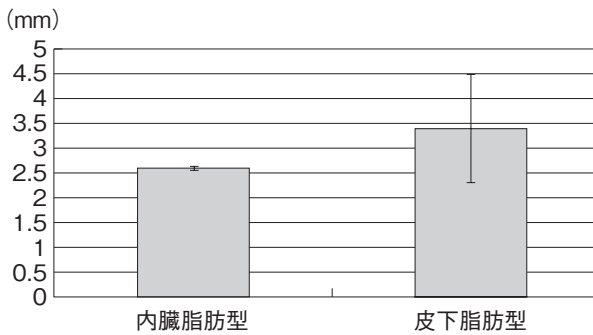


図5 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2型糖尿病患者のALの比較

一方、GCFから検出されたIL-1 β の脂肪型の比較では、皮下脂肪型で 44.26 ± 48.19 pg、内臓脂肪型で 79.11 ± 67.16 pgと、皮下脂肪型に比較して内臓脂肪型の対象者で約2倍高い傾向がみられた(図6)。

歯肉溝滲出液中のIL-1 β の測定結果

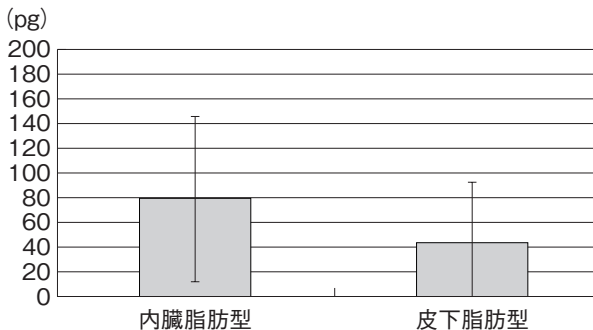


図6 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2型糖尿病患者の歯肉溝滲出液中のIL-1 β の比較

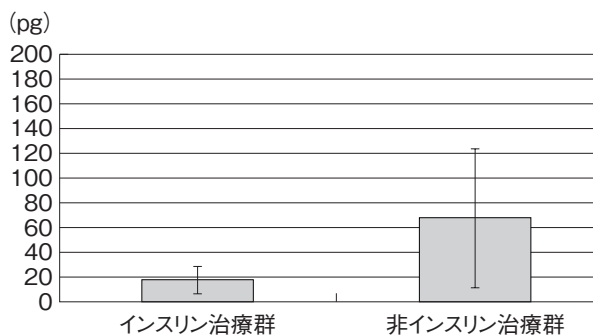


図7 2型糖尿病患者の血糖コントロール療法別歯肉溝滲出液中のIL-1 β の比較

さらに2型糖尿病に対する治療別の比較では、インスリンでコントロールを行なっている患者群で 17.24 ± 11.43 pgに対して非インスリン治療でコントロールを行なっている患者群で 67.46 ± 56.27 pgと、インスリン治療患者群に比較して非インスリン治療患者群で約4倍高い傾向がみられた(図7)。

平成20年度 研究結果

—糖尿病患者(皮下脂肪型、内臓脂肪型)の重症度と各種歯周組織検査およびIL-1 β との関係の解析とまとめ—

1. 被験者

被験者は、協力登録者のうち76名[2型糖尿病患者(皮下脂肪型18名(男性11名、女性7名)、内臓脂肪型17名(男性8名、女性9名))、平均年齢 64.7 ± 11.5 歳(29歳~85歳)、HbA1cの平均 6.49 ± 0.63 %(皮下脂肪型 6.36 ± 0.46 %、内臓脂肪型 6.70 ± 0.80 %)を対象として解析を行なった。

2. 歯周組織検査結果

1) 口腔衛生状態

(1) Plaque Index (PII)

PIIは、皮下脂肪型患者で 0.80 ± 0.37 、内臓脂肪型患者で 0.74 ± 0.30 であり両群間に統計学的な有意差は認められなかった(図20-1)。

(2) Plaque control record (PCR)

PCRの平均は、皮下脂肪型患者で 67.98 ± 23.74 %, 内臓脂肪型患者で 61.95 ± 22.08 %であり両群間に統計学的な有意差は認められなかった(図20-2)。

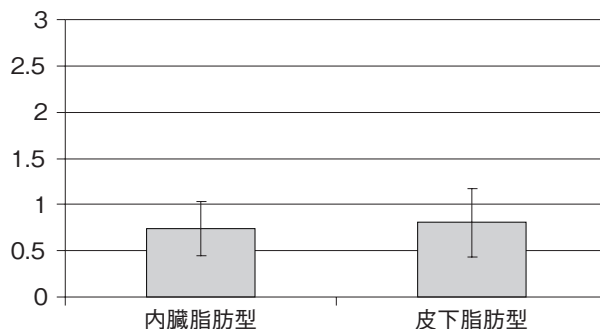


図 20-1 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者のプラーク指数の比較

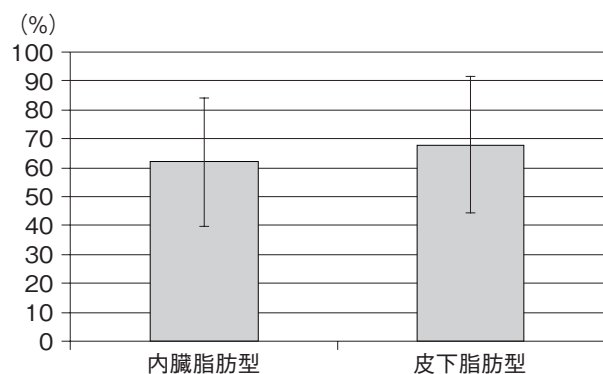


図 20-2 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PCR の比較

2) 歯周疾患進行度

(1) Probing Depth (PD)

PD は、皮下脂肪型患者で 2.55 ± 0.86 mm、内臓脂肪型患者で 2.45 ± 0.50 mm であり両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-3)。

(2) Bleeding on probing (BOP)

BOP の一口腔内での平均は、皮下脂肪型患者で 17.99 ± 20.54 %、内臓脂肪型患者で 18.17 ± 12.94 % であり、内臓脂肪型患者に比較して皮下脂肪型患者で高い傾向がみられたものの両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-4)。

(3) Clinical Attachment Level (AL)

AL は、皮下脂肪型患者で 3.47 ± 1.14 mm、

内臓脂肪型患者で 3.19 ± 2.02 mm であり、内臓脂肪型患者に比較して皮下脂肪型患者で高い傾向がみられたものの両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-5)。

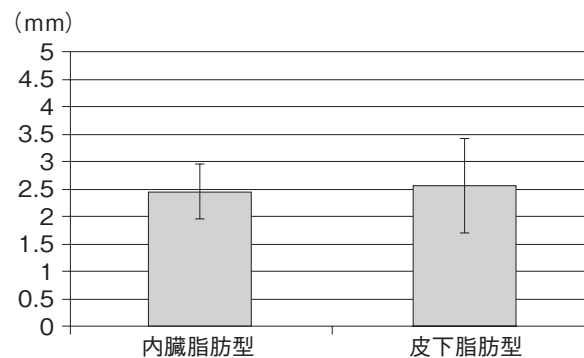


図 20-3 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PD の比較

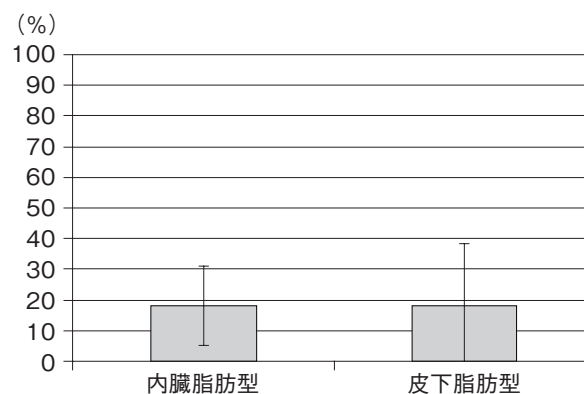


図 20-4 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の BOP の比較

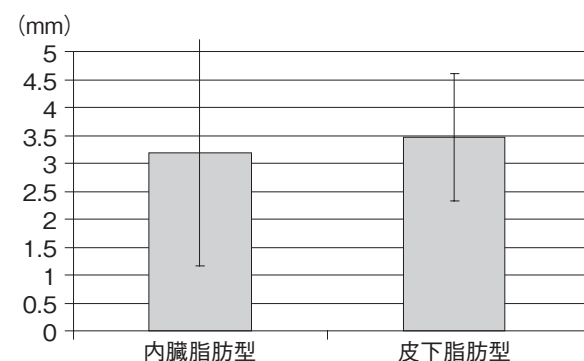


図 20-5 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の AL の比較

3. GCF 中の IL-1 β の測定結果

GCF 中より検出された IL-1 β は、皮下脂肪型患者で 84.99 ± 94.17 pg、内臓脂肪型患者で 201.24 ± 203.31 pg であり、皮下脂肪型患者に比較して内臓脂肪型患者で約 2 倍強高い傾向がみられたものの両者群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-6)。

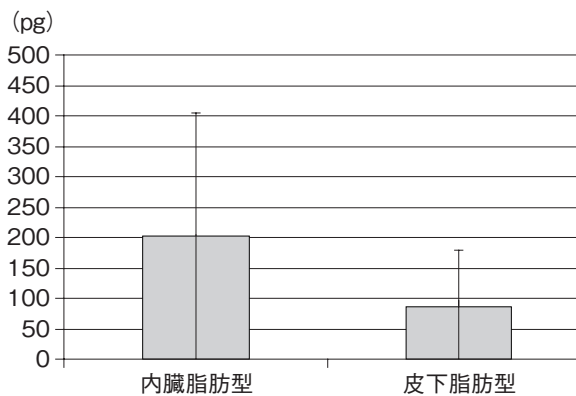


図 20-6 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の IL-1 β の比較

内臓脂肪型患者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出された IL-1 β は、それぞれ 301.16 ± 171.35 pg と 107.86 ± 115.82 pg であり、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 20-7)。一方、皮下脂肪型患者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出された IL-1 β は、それぞれ 113.84 ± 94.36 pg と 70.56 ± 95.62 pg であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-8)。

一方、2 型糖尿病患者の治療別の GCF 中 IL-1 β 量の比較では、インスリンでコントロールを行っている患者群 10 名 [2 型糖尿病患者 (皮下脂肪型 3 名、内臓脂肪型 7 名)] の HbA1c の平均は、 7.63 ± 0.73 % であり、非インスリン治療でコントロールを行っている患者群では 6.47 ± 0.63 % であった。インスリン治療の治

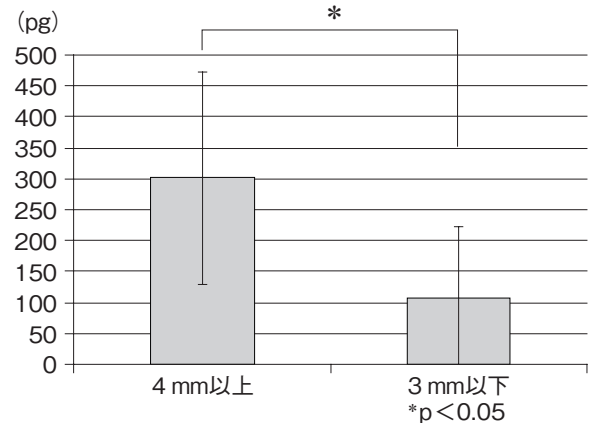


図 20-7 内臓脂肪型 PD による比較

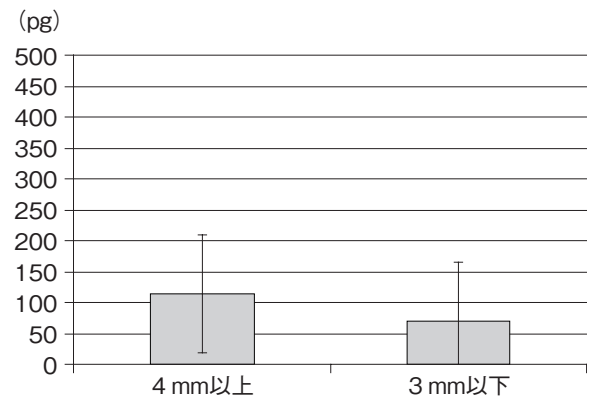


図 20-8 皮下脂肪型の PD による比較

療別の GCF 中 IL-1 β 量の比較では、治療を行っている患者群で 172.14 ± 164.87 pg、治療を行っていない患者群で 129.56 ± 146.25 pg であり両群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 20-9)。

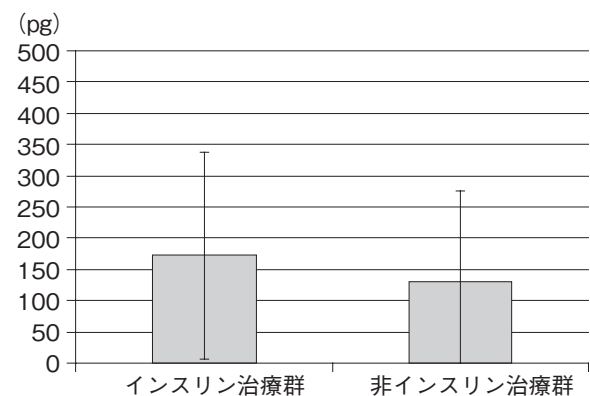


図 20-9 インスリン治療別 2 型糖尿病患者の IL-1 β の比較

平成 21 年度 研究結果

糖尿病患者（皮下脂肪型、内臓脂肪型）の重症度と各種歯周組織検査および IL-1 β との関係の解析とまとめ

1. 被験者

平成 22 年 2 月 19 日までの本研究への協力登録者数は、193 名 [2 型糖尿病患者（皮下脂肪型 16 名（男性 9 名、女 7 名）、内臓脂肪型 63 名（男性 36 名、女性 27 名）、対照者（非 2 型糖尿病患者）114 名（男性 78 名、女性 36 名）] であった。

平均年齢 47.8 ± 18.8 歳（21 歳～83 歳）、HbA1c の平均 5.83 ± 1.22 %（皮下脂肪型 7.03 ± 0.86 %、内臓脂肪型 6.73 ± 0.08 %）を対象として解析を行なった。

2. 歯周組織検査結果

1) 口腔衛生状態

(1) Plaque Index (PII)

健常者と糖尿病患者とのプラーク指数の比較では、糖尿病患者群が非糖尿病患者群に比較して高い値を示し、両群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 21-1)。さらに脂肪別の比較では、皮下脂肪型患者で 1.07 ± 0.64 、内臓脂肪型患者で 0.78 ± 0.46 であった。糖尿病患者群、非糖尿病患者群の両群内で皮下脂肪型と内臓脂肪型に分類し検討したところ、脂肪別に比較して糖尿病の罹患の有無の方が大きく関与している傾向が認められ、統計学的に有意差もみられた ($p < 0.05$, $p < 0.01$) (図 21-2)。

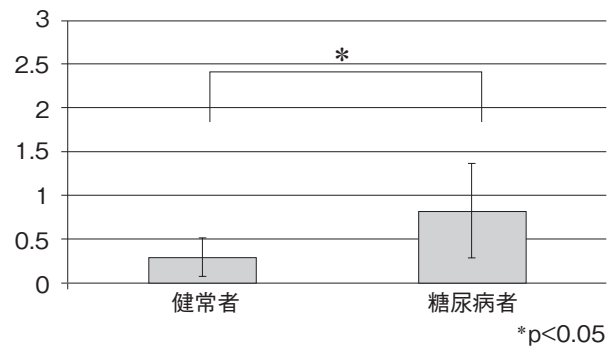


図 21-1 健常者と糖尿病患者のプラーク指数の比較

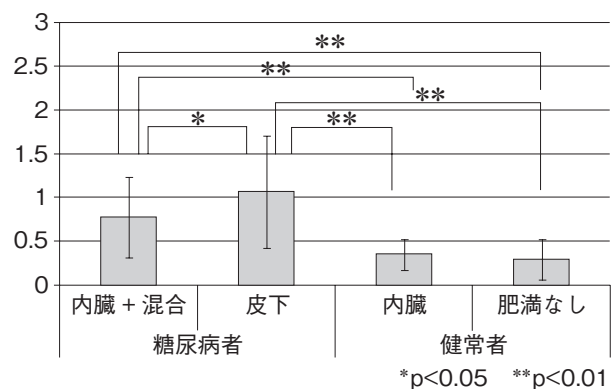


図 21-2 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者のプラーク指数の比較

(2) Plaque control record (PCR)

プラークコントロールレコードにおいても健常者と糖尿病患者とのプラーク指数の比較では、糖尿病患者群が非糖尿病患者群に比較して高い値を示し、両群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 21-3)。脂肪別の比較では、皮下脂肪型患者で 72.0 ± 24.6 %、内臓脂肪型患者で 59.3 ± 27.9 % であった。さらに糖尿病患者群、非糖尿病患者群の両群内で皮下脂肪型と内臓脂肪型に分類し検討したところ、脂肪別に比較して糖尿病の罹患の有無の方が大きく関与している傾向が認められ、統計学的に有意差もみられた (図 21-4)。

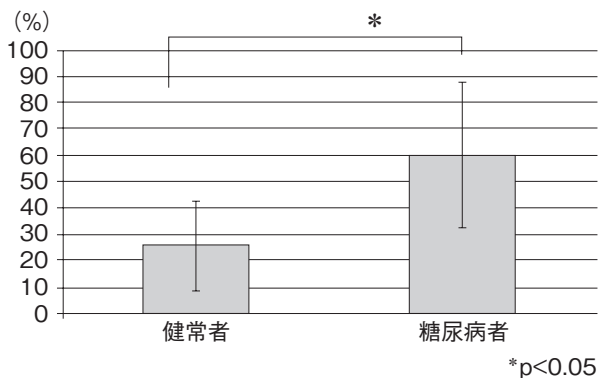


図 21-3 健康者と糖尿病患者の PCR の比較

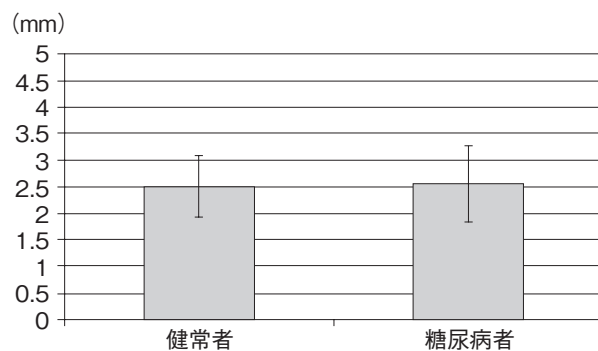


図 21-5 健康者と糖尿病患者の PD の比較

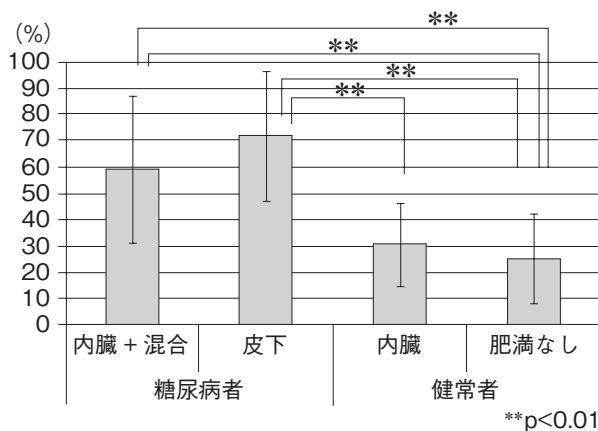


図 21-4 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PCR の比較

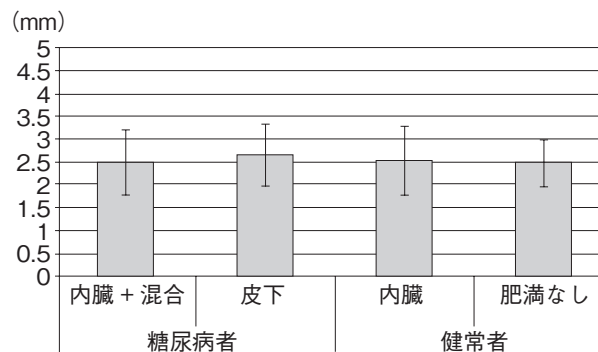


図 21-6 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の PD の比較

2) 歯周疾患進行度

(1) Probing Depth (PD)

PD は、糖尿病の皮下脂肪型患者で 2.66 ± 0.67 mm、内臓脂肪型患者で 2.51 ± 0.70 mm であり、健康者の肥満なしの群で 2.50 ± 0.53 mm、内臓脂肪型肥満の群で 2.54 ± 0.75 mm であった。すべての群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 21-5, 21-6)。

(2) Bleeding on probing (BOP)

BOP の一口腔内での平均は、糖尿病の皮下脂肪型患者で 32.5 ± 26.4 、内臓脂肪型患者で 24.0 ± 18.4 であり、健康者の肥満なしの群で 20.9 ± 15.9 、内臓脂肪型肥満の群で 27.5 ± 16.5 であった。すべての群間に統計学的な有意差は認められなかった (図 21-7, 21-8)。

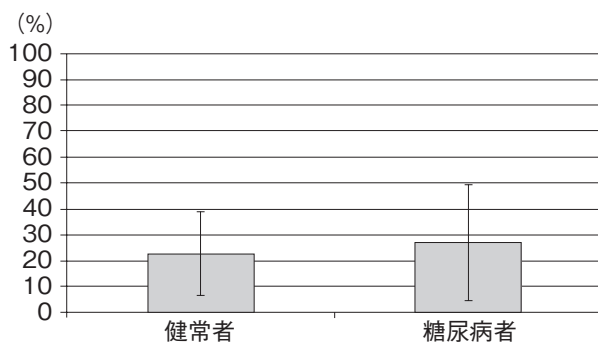


図 21-7 健康者と糖尿病患者の BOP の比較

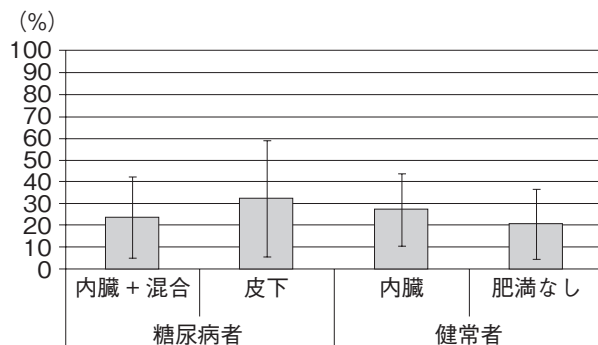


図 21-8 内臓脂肪型および皮下脂肪型 2 型糖尿病患者の BOP の比較

3. 歯周病と糖尿病との重症度の比較

糖尿病の罹患の有無、また重症度と歯周病の重症度の関係を確認するため、対象者のHbA1cについて各因子間の比較を検討した。その結果、今回検討を加えた糖尿病罹患群と健常者群との間では、健常者群に比較して糖尿病罹患群でHbA1cの高い値を示し統計学的有意差が認められた ($p<0.05$) (図 21-9)。

一方健常者群では、内臓脂肪型健常者群を含め、歯周病の重症度による差は見られなかった (図 21-10, 21-11)。さらに糖尿病群内においても皮下脂肪型患者、内臓脂肪型患者ともに歯周病の重症度による差は認められなかった (図 21-12, 21-13)。

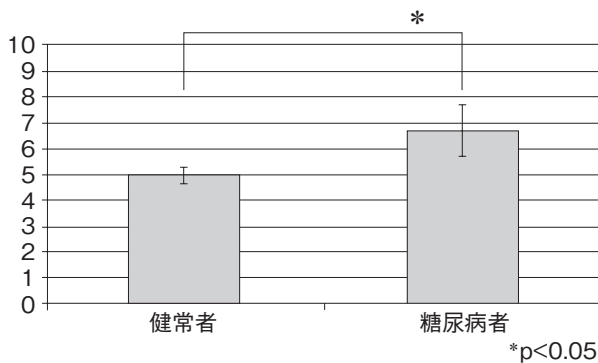


図 21-9 健康者と糖尿病患者のHbA1cの比較

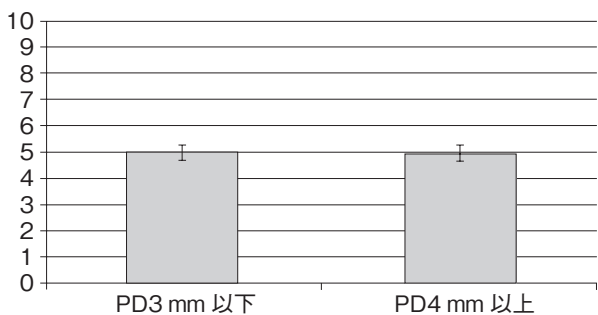


図 21-10 健康者のHbA1cのPD別比較

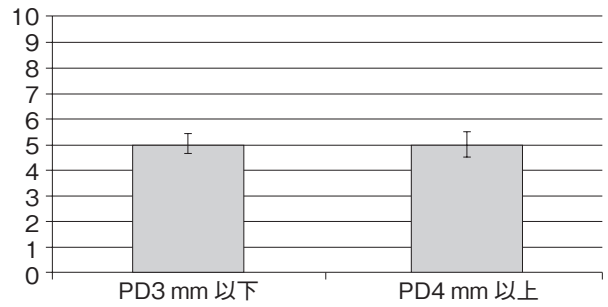


図 21-11 内臓脂肪型肥満健康者のHbA1cのPD別比較

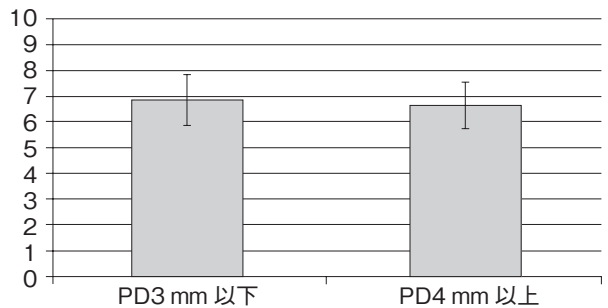


図 21-12 内臓脂肪・混合型肥満糖尿病患者のHbA1cのPD別比較

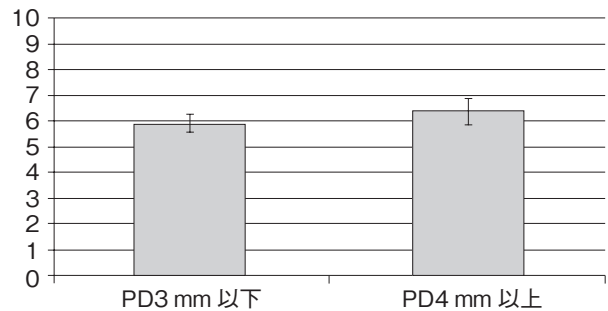


図 21-13 皮下脂肪型肥満糖尿病患者のHbA1cのPD別比較

4. GCF 中の IL-1 β の測定結果

GCF 中から検出された IL-1 β の比較では、健常者群に比較して糖尿病罹患群で明らかに高い検出を認め、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 21-14)。一方、健常者群では、内臓脂肪型健常者群を含め、歯周病の重症度による差は見られなかった (図 21-15, 21-16)。

糖尿病罹患群における内臓脂肪型患者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出された IL-1 β は、それぞれ 657.28 ± 445.07 pg と 250.27 ± 234.64 pg であり、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.01$) (図 21-17)。さらに糖尿病罹患群における皮下脂肪型患者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出された IL-1 β は、それぞれ 369.81 ± 408.64 pg と 128.24 ± 128.09 pg であり、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$) (図 21-18)。

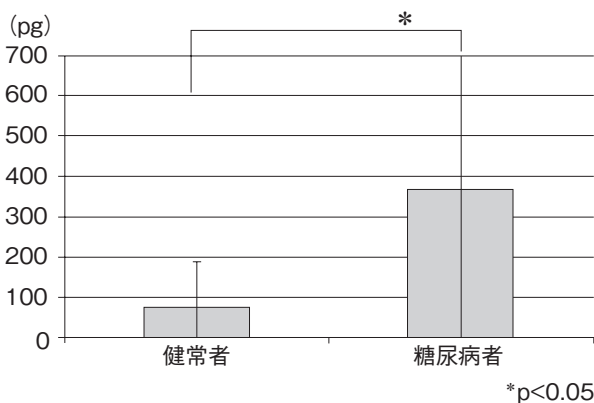


図 21-14 健常者と糖尿病患者の歯肉溝内から検出された IL-1 β 量の比較

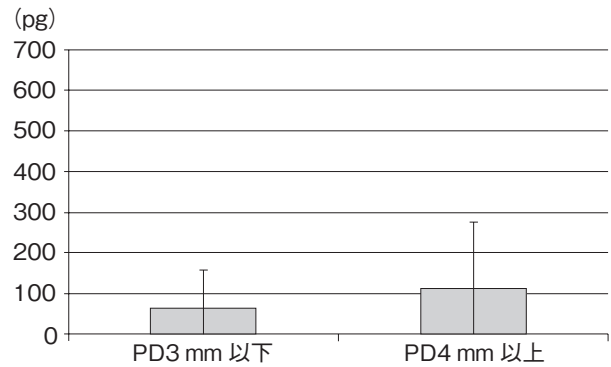


図 21-15 健常者と歯肉溝内から検出された IL-1 β 量の PD 別比較

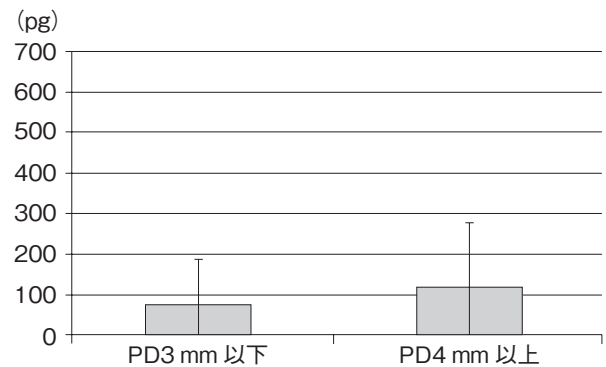


図 21-16 内臓脂肪型肥満健常者の歯肉溝内から検出された IL-1 β 量の PD 別比較

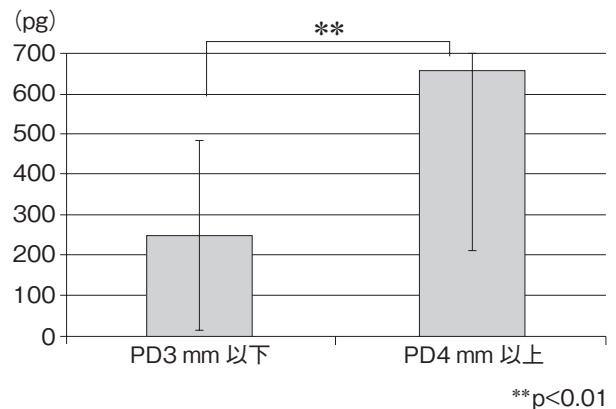


図 21-17 内臓脂肪・混合型肥満糖尿病患者の歯肉溝内から検出された IL-1 β 量の PD 別比較

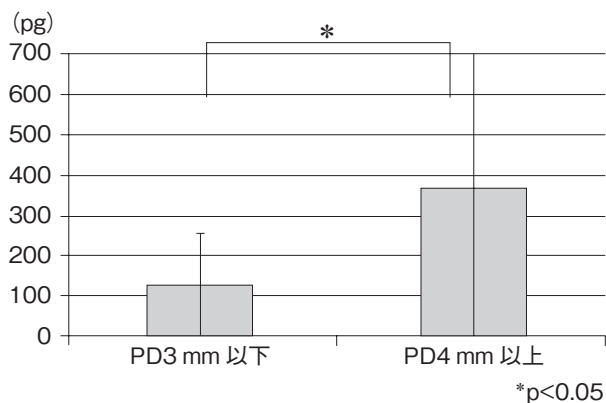


図 21-18 皮下脂肪型肥満糖尿病患者の歯肉溝内から検出された IL-1 β 量の PD 別比較

さらに健常者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出された IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、歯周ポケット深さが 4 mm 以上の部位では、両群間に一定の分布の傾向は認められなかった（図 21-19）。一方、歯周ポケット深さが 3 mm 以下の部位では、両群間に正の相関を示す傾向が認められた（図 21-20）。

また、糖尿病患者で歯周ポケット深さが 4 mm 以上と 3 mm 以下の部位から検出され

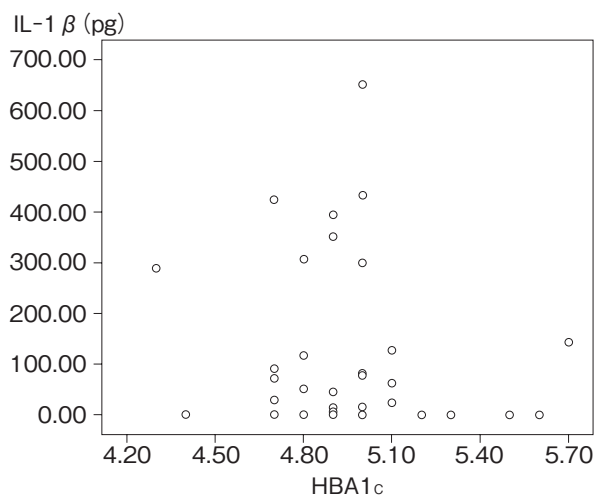


図 21-19 健常者の、PD4 mm 以上の IL-1 β と HbA1c の散布図

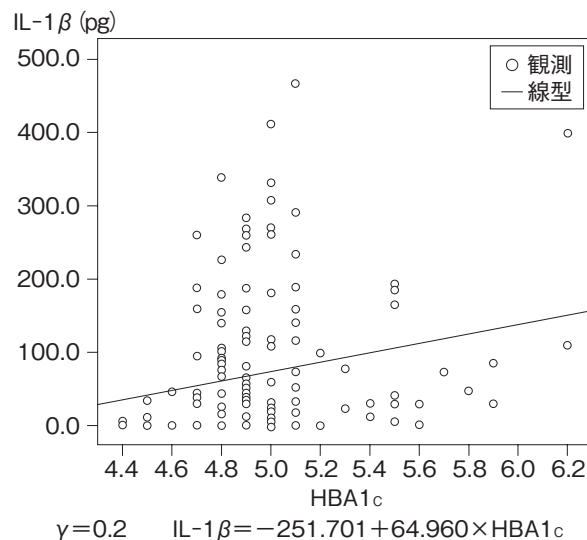


図 21-20 健常者の、PD3 mm 以下の IL-1 β と HbA1c の散布図

た IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、歯周ポケット深さが 4 mm 以上の部位では、両群間に一定の分布の傾向は認められなかった（図 21-21）。一方、歯周ポケット深さが 3 mm 以下の部位では、両群間に正の相関関係が認められた（図 21-22）。

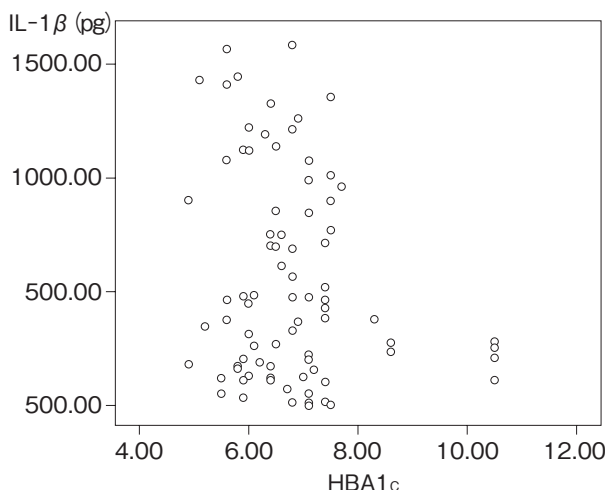


図 21-21 糖尿病患者の、PD4 mm 以上の IL-1 β と HbA1c の散布図

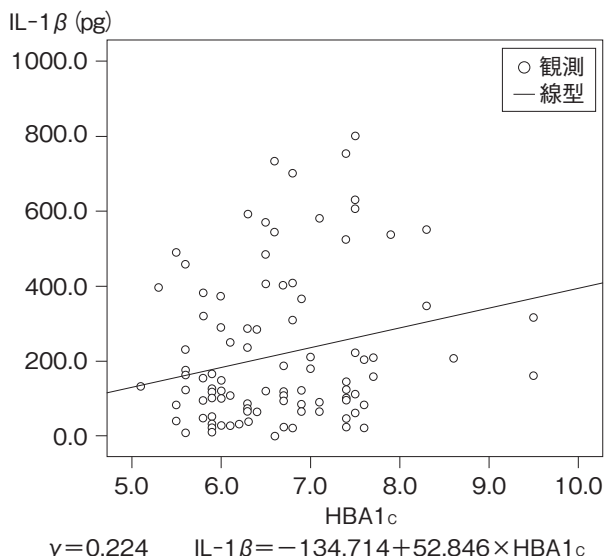


図 21-22 糖尿病患者の、PD3 mm 以下の IL-1 β と HbA1c の散布図

全被験者（健常者群、糖尿病罹患群）の歯周ポケット 3 mm 以下、また歯周ポケット 4 mm 以上から検出された IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、両群間に正の相関関係が認められた（図 21-23, 21-24）。

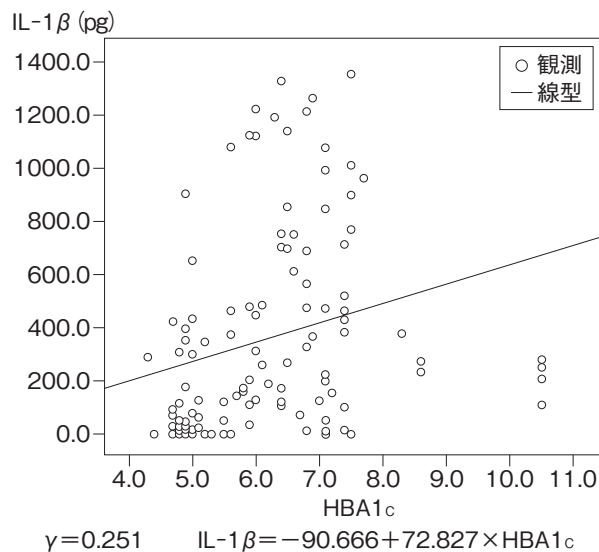


図 21-24 歯周ポケット 4 mm 以上（健常者、糖尿病患者）から検出された IL-1 β と HbA1c の散布図

さらに全被験者（健常者群、糖尿病罹患群）の全ての歯周ポケットから検出された IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、両群間に正の相関関係が認められた（図 21-25）。

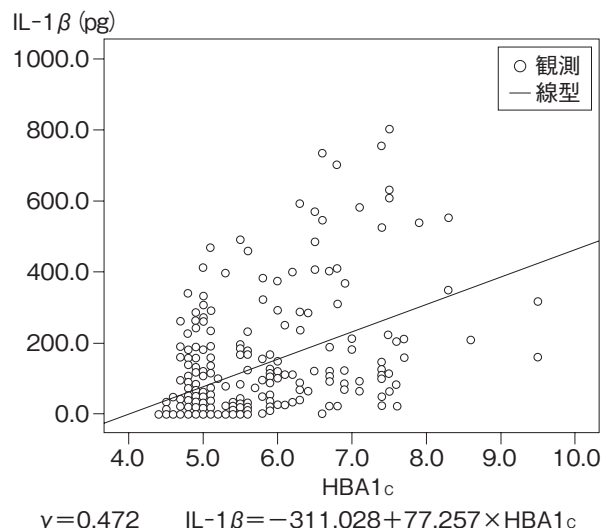


図 21-23 歯周ポケット 3 mm 以下（健常者、糖尿病患者）から検出された IL-1 β と HbA1c の散布図

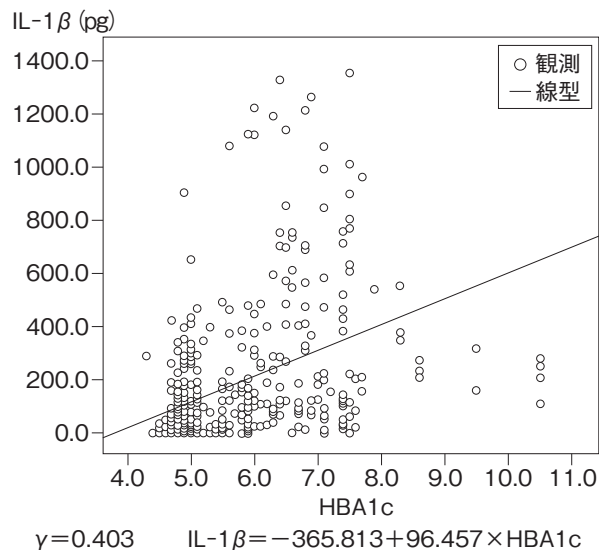


図 21-25 歯周ポケット（健常者、糖尿病患者）から検出された IL-1 β と HbA1c の散布図

考 察

現在、日本国内において糖尿病に罹患している人は、疾患の可能性を否定できない人を含め約1370万人ともいわれている。一方、糖尿病の治療を受けている人は、平成11年の時点で約212万人と考えられている。したがって歯科治療では、必ずしもこれらの疾患を的確に把握したうえで歯科診療を行えることは困難であり、迅速かつ的確にこれらの情報を得られる検査法が必要と考えられる。

今回、本研究を行う上での最大の問題点としては、検査の指標としてのIL-1 β が、歯周組織の局所の炎症反応において出現すること、さらにメタボリックシンドロームの基準となる脂肪の存在と分布が、糖尿病や歯周病の病態等に影響を及ぼす可能性があることであった。このため本研究をはじめた平成19年度の研究では、歯周局所の炎症を大きく左右する口腔衛生状態、歯周疾患進行度、さらに脂肪の存在とその分布型について検討を加え、IL-1 β 測定に及ぼす影響がないか検討した。

その結果、皮下脂肪型および内臓脂肪型糖尿病患者の病態別の比較研究として、各種歯周組織検査およびGCF中のIL-1 β との関係について検討を加えたところ、口腔衛生環境の指標であるPlaque index（プラーク付着量の評価指数）、ならびにPlaque control record（プラーク付着の有無の評価法）ともに両群間に差は認められなかった。また、歯周疾患の進行状況の指標となるProbing depth, Bleeding on probing, Clinical attachment levelにおいても両群間に明らかな差は認められなかった。一方、歯周ポケットより採取したGCF中のIL-1 β の量は、皮下脂肪型の患者に比較して内臓脂肪型の患者

で約2倍高い傾向がみられた。この結果は、血中のHbA1cの値、ならびに歯周組織検査の結果において差は認められない両群間で、歯肉溝より検出されたIL-1 β に差が認められたという興味ある結果である。また、2型糖尿病の治療別のGCF中のIL-1 β 量の比較においても、インスリン治療を受けている患者群に比較して非インスリン治療の患者群で高い傾向がみられた。この結果は、Kardeslerら¹¹⁾が行なった歯肉溝からの炎症性メディエーターの測定においても同様な結果となっており、インスリン治療を行なっている患者でIL-1 β の測定値が低くなる傾向があることが考えられる。

平成20年度、21年度の研究では、被験者数の増加に伴ったデータの解析を平成19年度と同様に皮下脂肪型および内臓脂肪型糖尿病患者の病態別の比較研究として、各種歯周組織検査およびGCF中のIL-1 β との関係について行った。その結果、口腔衛生環境の指標であるPlaque index（プラーク付着量の評価指数）、ならびにPlaque control record（プラーク付着の有無の評価法）では、平成19年と同様に両群間に大きな差は認められなかった。一方、糖尿病患者群と非糖尿病群との間では、非糖尿病群に比較して糖尿病患者群において統計学的に有意に多量のプラークの付着が認められた。この結果は、糖尿病罹患患者では非罹患者に比べて口渴等、唾液の分泌量の低下がみられることから、口腔内の自浄作用の低下が起きていること、さらに日々の口腔清掃行動等の生活環境が不適切な可能性があると考えられた。また、歯周疾患の進行状況の指標となるProbing depth, Bleeding on probingにおいては、糖尿病患者群と非糖尿病群間、またそれぞれの内臓脂肪群と皮下脂肪群、ともに両群間に明らかな差は認

められなかった。

これまでの研究結果より GCF 中からの IL-1 β の検出では、糖尿病のスクリーニングに影響をおよぼす口腔由来の因子は僅かであると考えられた。そこでこれまでのデータにさらに皮下脂肪型、内臓脂肪型の患者のデータを加え解析を行なったところ、健常者群、糖尿病患者群とも 3 mm 以下の歯周ポケット深さから採取した GCF 中より検出された IL-1 β の量と、採血により測定された血中の HbA1c の値の分布では、両者間に正の相関が認められ、さらに糖尿病群では統計学的な有意差が認められた。一方、健常者群、糖尿病患者群とも歯周病を伴う 4 mm 以上の歯周ポケット深さから採取した GCF 中より検出された IL-1 β の量と、採血により測定された血中の HbA1c の値の分布では、両群間に相関関係は認められなかった。これは、糖尿病に由来する血中の IL-1 β に加えて、歯周病に伴う歯周ポケット内局所の炎症性サイトカインの増加により、検出感度に一定の相関が弱くなったものと思われる。

さらに全被験者（健常者群、糖尿病罹患群）の歯周ポケット 3 mm 以下、また歯周ポケット 4 mm 以上から検出された IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、両群間に正の相関関係が認められ、同様に全被験者（健常者群、糖尿病罹患群）の全ての歯周ポケットから検出された IL-1 β と HbA1c の分布を検討したところ、両群間に正の相関関係が認められた。本研究から、詳細な分析において 4 mm 以上の歯周ポケットの存在下で GCF 中の IL-1 β の検出が糖尿病のスクリーニングの検出感度に影響をおよぼす恐れがあるものの歯周ポケットからの糖尿病検査の有効性が明らかとされた。

Takeda ら¹²⁾ は、2 型糖尿病患者の歯周病罹

患状態を検索するマーカーを採血により検索を行っており、この中で IL-1 β 、TNF- α に比較して advanced glycation end products (AGEs) の関与の可能性を報告している。これは今後、糖尿病患者の採血による歯周病スクリーニングの 1 つの可能性を示唆するものと考えられるが、今回の研究結果は、歯科におけるより簡便で非観血的なスクリーニングの可能性を示唆するものであり、新たな検査法の開発にとって有用な指標となることを確信している。

この結果は、歯肉溝から検出される IL-1 β の量が歯科治療前の糖尿病患者の口腔内からの簡易的スクリーニングの可能性を示唆したものであり、今後の歯周病と糖尿病との研究内容に大きく影響するものと思われる。今後継続的な検査を行い日本国内における大規模な疫学的な調査ならびに簡易的、また非観血的な糖尿病検査の指標の構築に発展させていけることを希望する。

結 論

皮下脂肪型および内臓脂肪型糖尿病患者の歯周組織を臨床的、生化学的に比較検討することで口腔内からの糖尿病の検査基準の指標の可能性について検討を加えた。その結果、

1. 口腔衛生状態は、健常者に比較して糖尿病患者において不良であった。一方、歯周疾患の状態を現す歯周ポケット深さ、歯周ポケット内の炎症に明らかな差は認められなかった。
2. 歯肉溝滲出液中より検出された IL-1 β の量は、健常者に比較して糖尿病患者で有意に多く検出された。一方、歯周ポケットの深さの違いによる IL-1 β 検出量の比較で

は、健常者、皮下脂肪型糖尿病患者では差は見られず、内臓脂肪型糖尿病患者において深い歯周ポケットから有意に多くの IL-1 β が検出された。

3. 健常者、糖尿病患者（内臓脂肪型、皮下脂肪型、含）の浅い歯周ポケットから検出された IL-1 β の量は、糖尿病の指標となる糖化ヘモグロビン（HbA1c）と明らかな相関を認めた。一方、歯周ポケットでは、健常者、糖尿病患者とも相関は認められなかった。

本結果は、歯肉溝から簡易的、また非観血的に糖尿病検査を行える可能性を示唆したものであり、今後、継続的にデータを蓄積していくとともに、具体的な検査法について検討を行っていききたい。

引用文献

- 1) Shlossman, M., Knowler, W.C., Pettitt, D.J., Saad, M.F., Genco, R.J., et al: Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease, *J Am Dent Assoc.*, 121: 532-536, 1990.
- 2) Emrich, L.J., Schlossman, M., Genco, R.J.: Periodontal disease in non-insulin -dependent diabetes mellitus, *J Periodontol*, 62: 123-130, 1991.
- 3) Grossi, S.G., Skrepcinski, F.B., De Caro, T., Robertson, D.C., Ho, A.W., et al: Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin, *J Periodontol*, 68: 713-719, 1997.
- 4) Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al : Glucose-induced beta-cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*, 110: 851-60, 2002.
- 5) Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, et al: Glucose induces beta-cell apoptosis via up-regulation of the Fas-receptor in human islets. *Diabetes*, 50: 1683-90, 2001.
- 6) Maedler K, Storling J, Sturis J, et al: Glucose- and interleukin-1 beta-induced beta-cell apoptosis requires Ca²⁺ influx and extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 activation and is prevented by a sulfonylurea receptor 1/inwardly rectifying K⁺ channel 6.2 (SUR/Kir6.2) selective potassium channel opener in human islets. *Diabetes*, 53: 1706-13, 2004.
- 7) Welsh N, Cnop M, Kharroubi I, et al. : Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets? *Diabetes*, 54: 3238-44, 2005.
- 8) Ruotsalainen E, Punnonen K, Salmenniemi U, et al: Changes in inflammatory cytokines are related to impaired glucose tolerance in offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 29 (12): 2714-20, 2006.
- 9) Larsen, C.M., Faulenbach, M., Vaag, A., Vølund, A., Ehres, J.A., Seifert, B., Mandrup-Poulsen, T., Donath, M.Y.: Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus, *New Eng J of Med*, 356: 1517-1526, 2007.
- 10) Engebretson, S.P., Hey-Hadavi, J., Ehrhardt, F.J., Hsu, D., Celenti, R.S., Grbic, J.T., Lamster, I.B.: Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes, *J Periodontol*, 75:1203-1208, 2004.
- 11) Kardesler, L., Buduneli, N., Biyikoglu, B., Cetinkalp, S., Kutukculer, N.: Gingival crevicular fluid PGE₂, IL-1 β , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease, *Clinical Biochemistry*, 41: 863-868, 2008.
- 12) Takeda, M., Ojima, M., Yoshioka, H., Inaba, H., Kogo, M., Shizukuishi, S., Nomura, M., Amano, A. : Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients, *J Periodontol*, 77: 15-20, 2006.