【　　】

氏名	岩本　義博
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	歯　　学
学位授与の番号	博　甲　第　2656　号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	1.The effect of anti-microbial periodontal treatment on circulating TNF-α and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes (抗菌療法を主体とした歯周炎治療が、2型糖尿病患者のインスリン抵抗性に及ぼす影響) 2.Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, but not adiponectin levels in patients with chronic adult periodontitis (抗菌療法を主体とした歯周炎治療が、虚血性心疾患の危険因子に及ぼす影響)
論文審査委員	教授 北山 滋雄 教授 渡邊 達夫 教授 高柴 正悟

学位論文内容の要旨

【緒言】

歯周炎は，糖尿病の第 6 番目の合併症として，捉えられてきた。また歯周炎は口腔局所の感染症であるので，全身にとっては軽微な慢性炎症として捉えることができる。これまで歯周炎は，2 型糖尿病の進行の結果として高頻度に見られると考えられていた。近年，このような慢性炎症の存在が，2 型糖尿病のインスリン抵抗性や虚血性心疾患の進行に影響を及ぼすことが示唆されている。すなわち，2 型糖尿病において高頻度に発症した歯周炎そのものが，2 型糖尿病や虚血性心疾患自体の病態に影響を与える可能性がある。

一般に，2 型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性の本態は，内臓脂肪に多量に産生される腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor-α：TNF-α）が，インスリンのシグナル伝達系を阻害することで，糖の取り込みを抑制することに起因すると考えられている。TNF-αは脂肪細胞から産生されるだけでなく，炎症時には単球系細胞をはじめとする種々の免疫担当細胞から産生され，炎症反応を増幅させている。一方，急性炎症マーカーである C-反応性蛋白（CRP）は，従来では健常域とされてきた範囲内であっても，値が高めである人ほど将来的に虚血性心疾患を発症する危険性が高いことが指摘されている。さらに，脂肪細胞から産生されるアディポサイトカインの一種であるアディポネクチンが虚血性心疾患の発症を抑制することと，血中アディポネクチン濃度が CRP 値や TNF-α濃度と逆相関を示すこと（すなわちお互いの産生を負に制御しあうこと）が指摘されている。

歯周炎は，局所の炎症ではあるが，歯周病へ罹患することが TNF-αや CRP 値が高めの値を維持している可能性があり，その結果として歯周炎症は 2 型糖尿病のインスリン抵抗性に影響を及ぼしたり虚血性心疾患の発症と関連したりすると推定される。以上の背景から本研究は，① 歯周炎治療が，2 型糖尿病患者の血中 TNF-α濃度に与える影響を調べ，それに呼応してインスリン抵抗性や血糖コントロールが改善するかどうかを検討することで，歯周炎が 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性に与える影響を考察し，さらに，② 歯周炎治療によって，血中 TNF-α濃度の変化に加えて，CRP 値ならびにアディポネクチン濃度が変動するかどうかを検討することで，歯周炎が虚血性心疾患の危険因子となり得る可能性についても考察した。

【材料および方法】

1. 被験対象：

岡山大学歯学部附属病院第二保存科を受診した歯周病患者から，本研究の要旨に同意を得た，以下の条件に合う患者を選択した。

研究①：ヘモグロビン A1c（HbA1c）値が受診時からさかのぼって過去 3 ヵ月間ほとんど変動していない歯周炎を有する 2 型糖尿病患者 13 名

研究②：動脈硬化性疾患の危険因子が集積した状態と定義される危険因子重積症候群（肥満，高血圧，2型糖尿病，異常脂質血症）の条件を二つ以上満たす重度歯周炎患者15名

2. 歯周治療プロトコール

被験者の全歯周ポケットに週 1 回 2%塩酸ミノサイクリン軟膏（ペリオクリン：サンスター株式会社）を4週連続して局所投与する抗菌療法と，出血を極力させないように，超音波スケーラーによる歯肉縁下プラークの除去を併用した歯周治療を施した。

3. 内科診査

研究①において歯周治療プロトコール前ならびにプロトコール終了一ヶ月後に，被験者の HbA1c 値，空腹時血糖値，ならびに空腹時インスリン量を，岡山大学医学部附属病院第一内科ならびに第三内科に依頼して測定した。さらに空腹時血糖値ならびに空腹時インスリン量からインスリン抵抗性の指標である HOMA-R 指数を算出した。

4. 歯周ポケット内総細菌数の測定

歯周ポケット内総細菌数は，綿城らの記載（日歯保誌，1999）に従って，16S rRNA をコードするゲノム DNA 上のすべての細菌種に共通した塩基配列を有する領域を基に設計したユニバーサルプライマーを用いて，ポリメラーゼチェーンリアクション 法によって半定量的に測定した。

5. 血中 TNF-αならびにアディポネクチン濃度の測定

歯周治療前後の血中 TNF-αならびにアディポネクチン濃度は，市販のキット（highly sensitive human TNF-α ELISA kit：R & D Inc.；ヒトアディポネクチン ELISA kit：大塚製薬）を用い添付の説明書に従って測定した。

6. 高感度（hs）CRP 値の測定

歯周治療前後の hsCRP 値は，SRL 社に依頼して，ラテックス凝集免疫法を用いた高感度測定法で測定した。

7. 統計処理

歯周治療前後での各種パラメーターの変動の統計学的有意差は，Wilcoxon's rank test を用いて検定した。

【結果】

研究①：歯周治療によって，歯周ポケット内総細菌数は初診時に比較して $1/10^4$ 個/ml から $1/10^2$ 個/ml に減少した（$p<0.01$）。血中 TNF-α濃度は有意に低下するとともに（$p<0.015$），HbA1c 値も有意に改善した（$p<0.007$）。さらに，インスリン療法を受けていない患者 6 名については空腹時インスリン値が有意に低下するとともに($p<0.03$)，HOMA-R 指数が改善した（$p<0.03$）。

研究②：歯周治療によって，歯周ポケット内総細菌数は有意に減少した（$p<0.0015$）。hsCRP 値，および血中 TNF-α濃度も有意に低下した（$p<0.01$，$p<0.03$）。しかしながら，血中アディポネクチン濃度に優位な変化はみられなかった。

【考察】

2 型糖尿病患者に抗菌療法を併用した歯周治療を施すことで，血中 TNF-α濃度が減少し，糖尿病の血糖コントロールが改善することが示唆された。この時，インスリン治療を受けていない患者では内因性のインスリン量も減少したことから，血中 TNF-α濃度の低下を介したインスリン抵抗性の改善，すなわち，より少ないインスリン量で血糖コントロールを行うことが可能になったものと考えられた。

一方，CRP は肝細胞から産生される炎症マーカーである。本研究で，歯周治療によって CRP 値が低下したことから，重度の歯周炎では全身的に軽微な慢性炎症が持続した状況を生み出しているものと考えられた。なお，アディポネクチン濃度に変化がなかったことから，アディポネクチンの産生は軽微な炎症によって影響を受けない可能性が考えられた。

【結論】

歯周炎は，2 型糖尿病のインスリン抵抗性，さらには虚血性心疾患の進行に影響を与える慢性炎症であることが示唆された。すなわち，歯周炎は，全身的に軽微ではあるが慢性炎症状況を生み出すことで，それら疾患に影響を与えていると考えられる。

論文審査結果の要旨

歯周炎は，糖尿病の合併症として捉えられてきた。すなわち，糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ歯周炎を発症している可能性が高いと考えられる。近年，歯周炎が逆に 2 型糖尿病のインスリン抵抗性や虚血性心疾患の進行に影響を及ぼす可能性が示唆されるようになった。しかしながら，これらはいずれも大規模な疫学研究の結果導き出されたものであり，その明確な機序は不明なままである。

本研究は，1）血中 TNF-α濃度と糖尿病血糖コントロール及び，2）高感度 CRP 値，血中 TNF-α濃度，動脈硬化性疾患抑制因子アディポネクチンの変動を調べることで，歯周治療が糖尿病のインスリン抵抗性ならびに虚血性心疾患の危険因子に及ぼす影響を明らかにしようとするものである。

申請論文は次の内容を示すものであった。 1)歯周炎を有する 2 型糖尿病患者において，局所抗菌療法を併用した歯周炎治療によって，血中 TNF-α濃度が有意に減少するとともに，血糖コントロールの指標である HbA1C 値や，インスリン抵抗性の指標である HOMA-R 指数が有意に改善した。 2)歯周炎を合併した動脈硬化性疾患に対する高リスク患者に対して，局所抗菌療法を併用した歯周炎治療を施すことで，血中 TNF-α濃度や高感度 CRP 値が有意に減少した。

これらの結果から，歯周治療が，糖尿病の血糖コントロールの改善と動脈硬化に対する危険度を低下させる可能性を示唆した点を評価する。

以上によって，本申請論文は学位論文として価値があると認めた。