

Fig. 4. Silencing adiponectin receptor 1 (AdipoR1) using small interfering (si)RNA attenuated the suppression of interleukin-6 (*IL6*) gene expression in mouse gingival fibroblasts (MGFs) stimulated with IL-1 β . (A and B) MGFs transfected with AdipoR1, AdipoR2, or negative-control siRNAs were cultured for 24 h. *AdipoR1* and *AdipoR2* mRNAs were quantified using real-time PCR. These data represent one of three independent experiments. Data are the mean \pm standard deviation of triplicate determinations (* p < 0.05). (C and D) Expression of the *IL6* gene in MGFs was examined using real-time PCR. MGFs transfected with AdipoR1, AdipoR2, or negative-control siRNAs were cultured for 24 h. The cells were seeded, pretreated with adiponectin (ApN; 20 μ g/mL) for 18 h, stimulated with IL-1 β (0.5 ng/mL) for 2 h and then total RNA was isolated. Data are the mean \pm standard deviation of triplicate determinations. * p < 0.05 compared with IL-1 β -stimulated MGFs without ApN pretreatment. GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Lipo, lipofectamine 2000.

endothelial cells (10) and exhibits functional activity through binding to two AdipoRs. A recent systematic review concluded that there was a positive association between periodontal disease and obesity across diverse populations (3). The plasma adiponectin level in obese individuals was decreased compared with that in non-obese individuals (24). Saito *et al.* (11) previously reported that serum adiponectin levels in women with periodontitis were lower than in those with healthy gingiva, although this difference was not significant. Additionally, Yamaguchi *et al.* (14) revealed that the expression levels of AdipoRs in regions of periodontal disease were lower than in healthy gingival tissue. In mice with collagen-induced arthritis, adiponectin mitigated the severity of diseases (25). In addition, adiponectin suppressed the expression of inflammatory cytokines in stimulated rheumatoid arthritis

synovial fibroblasts (25). We found that HGFs, HPDL cells and MGFs expressed AdipoR1 and AdipoR2, but not adiponectin (Fig. 1). Additionally, we showed that suppression of AdipoR1 and anti-AdipoR1 Ig abrogated the anti-inflammatory actions of the cells, suggesting that adiponectin promoted these responses through the action of AdipoR1, at least in part on gingival fibroblasts (Figs 4 and 5).

Recent studies have demonstrated that AdipoRs are also expressed on osteoblasts (15,16,26). In the present study we showed that AdipoR1 and AdipoR2 expressed on HPDL cells and adiponectin enhanced ALP activity, expression of *ALP* and *Runx2* genes, and mineralized nodule formation in HPDL cells (Figs 6 and 7). ALP is an enzyme marker of osteoblasts and participates in mineralization (27). Runx2 has been identified as an important transcription

factor that is involved in bone formation and osteoblast differentiation (23). Thus, enhanced expression of *ALP* and *Runx2* genes, stimulated by adiponectin, were correlated with the mineralization of HPDL cells. In this study we did not directly examine the possible involvement of AdipoR1 in differentiation and mineralization of HPDL cells. However, a recent study reporting that adiponectin induced the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 via AdipoR1 (26) suggests that the adiponectin-AdipoR1 pathway is also involved in the cytodifferentiation of HPDL cells. Although the functional roles of adiponectin in periodontal tissues have not been fully clarified, adiponectin should be involved in maintaining the homeostasis of periodontal tissue.

In this study, we demonstrated two functional aspects of adiponectin: the

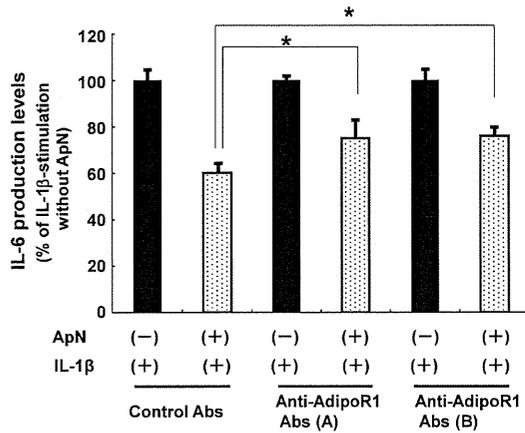


Fig. 5. Anti-adiponectin receptor 1 (AdipoR1) Igs attenuated the suppression of interleukin (IL)-6 production in human gingival fibroblasts (HGFs) stimulated with IL-1β. Cells were pretreated with control antibodies or with anti-AdipoR1 Igs for 1 h, incubated with adiponectin (ApN; 10 μg/mL) for 18 h and then stimulated with IL-1β (0.5 ng/mL) for 12 h. The levels of IL-6 protein in HGF cultured condition medium were measured using ELISA. Data are the mean ± standard deviation of triplicate determinations. Normalized data are shown as a percentage of the value in HGFs pretreated with the respective antibodies in the absence of ApN. *p < 0.05 compared with control antibody-pretreated HGFs in the presence of ApN.

first was an anti-inflammatory effect on gingival fibroblasts and the second was enhancement of cytodifferentiation in HPDL cells. Although we did not perform studies to clarify the signal pathway initiated following the activation of AdipoR1, accumulating evidence suggests that adiponectin increases the activities of sirtuin1 (SIRT1) and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK; 10). SIRT1 is an NAD⁺-dependent deacetylase that interacts with and deacetylates p65 of nuclear factor-κB and subsequently inhibits the expression of inflammatory genes (28). Adiponectin has been shown to increase the levels of SIRT1 protein and to suppress lipopolysaccharide (LPS)-stimulated tumor necrosis factor-α production in Kupffer cells (29). AMPK is a heterotrimeric serine kinase responsive to a variety of cellular stimuli. In osteoblastic cells, AMPK is

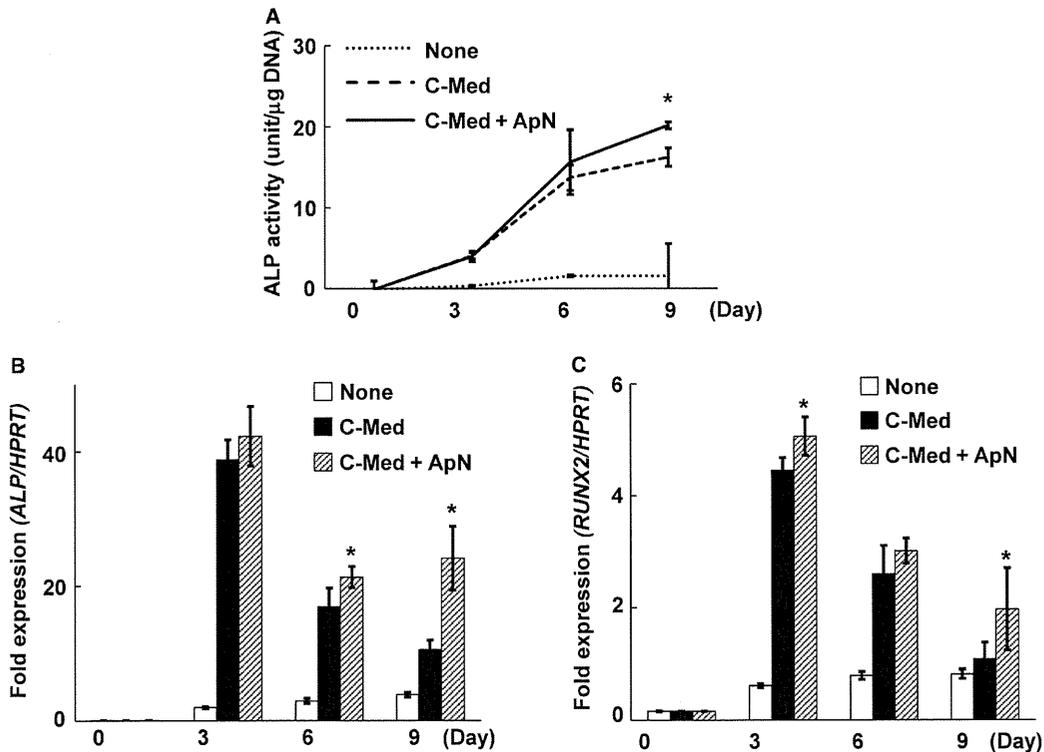


Fig. 6. Adiponectin promoted the differentiation of human periodontal ligament (HPDL) cells. (A) HPDL cells were cultured in calcification-induced medium (C-Med) in the presence or absence of adiponectin (ApN; 10 μg/mL) for the indicated periods of time, then alkaline phosphatase (ALP) activity during the cytodifferentiation of HPDL cells was measured. Data are the mean ± standard deviation of triplicate determinations. *p < 0.05 compared with HPDL cells cultured in C-Med in the absence of ApN. (B and C) Real-time PCR was performed to determine the expression of cytodifferentiation- and mineralization-related genes, such as ALP (B) and runt-related transcription factor 2 (RUNX2) (C). HPDL cells were cultured in C-Med in the presence or absence of adiponectin (ApN; 10 μg/mL) for the indicated periods of time. Data are the mean ± standard deviation of triplicate determinations. *p < 0.05 compared with HPDL cells cultured in C-Med in the absence of adiponectin. HPRT, hypoxanthine phosphoribosyltransferase.

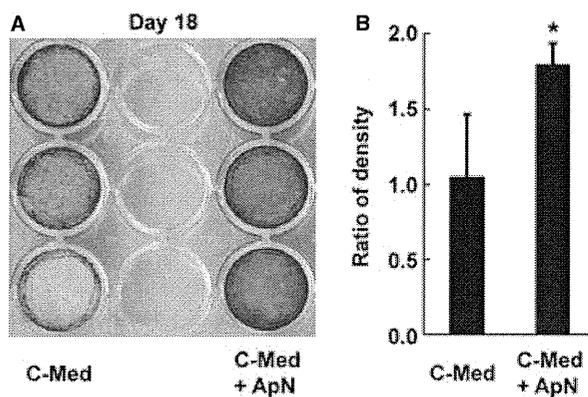


Fig. 7. Adiponectin promoted the mineralization of human periodontal ligament (HPDL) cells. (A) Mineralized nodule formation in HPDLs was detected by staining the cells with Alizarin Red after 18 d of culture in calcification-induced medium (C-Med) in the presence or absence of adiponectin (ApN; 10 μ g/mL). (B) The relative expression value of Alizarin Red staining is shown in (A) and was quantified and normalized to Alizarin Red staining without C-Med. The data represent one of three independent experiments. * $p < 0.05$ compared with C-Med only.

stimulated via AdipoR1 and induces the production of bone morphogenetic protein-2, stimulating cells to differentiate into calcified (26,30). Further studies are necessary to clarify the involvement of the SIRT1 and AMPK signaling pathways in the action of adiponectin on both gingival fibroblasts and HPDL cells.

In summary, the results of the present study suggest that adiponectin may have a therapeutically beneficial effect on the control of anti-inflammatory responses and treatment of periodontal diseases. Topical application of recombinant adiponectin during periodontal surgery may improve wound healing and regeneration at the periodontal disease site. Further studies are still required to demonstrate this therapeutic effect.

Acknowledgements

This study was supported by Grants-in-Aid from the Japan Society for the Promotion of Science (19592386, 20390530, 21592623, 23593057 and 23249086).

References

- Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000;25:21–36.

- Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998;339:482–483.
- Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010;81:1708–1724.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635–643.
- Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202–206.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746–26749.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762–769.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–2476.
- Yu JG, Javorschi S, Hevener AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968–2974.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97.
- Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 2008;87:319–322.
- Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontol Res* 2008;43:556–562.
- Kardeşler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:24–33.
- Yamaguchi N, Hamachi T, Kamio N et al. Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis. *J Periodontol Res* 2010;45:296–300.
- Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004;35:842–849.
- Oshima K, Nampei A, Matsuda M et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:520–526.
- Seo BM, Miura M, Gronthos S et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004;364:149–155.
- Murakami S, Hashikawa T, Saho T et al. Adenosine regulates the IL-1 beta-induced cellular functions of human gingival fibroblasts. *Int Immunol* 2001;13:1533–1540.
- Somerman MJ, Archer SY, Imm GR, Foster RA. A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1988;67:66–70.
- Fujihara C, Yamada S, Ozaki N et al. Role of mechanical stress-induced glutamate signaling-associated molecules in cytodifferentiation of periodontal ligament cells. *J Biol Chem* 2010;285:28286–28297.
- Bessey OA, Lowly OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphates with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1946;164:321–329.
- Dahl LK. A simple and sensitive histochemical method for calcium. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80:474–479.
- Yang S, Wei D, Wang D, Phimpilai M, Krebsbach PH, Franceschi RT. In vitro and in vivo synergistic interactions between the Runx2/Cbfa1 transcription factor and bone morphogenetic protein-2 in stimulating osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 2003;18:705–715.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
- Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced

- arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;**37**:260–268.
26. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol* 2007;**8**:51.
 27. Majeska RJ, Wuthier RE. Studies on matrix vesicles isolated from chick epiphyseal cartilage. Association of pyrophosphatase and ATPase activities with alkaline phosphatase. *Biochim Biophys Acta* 1975;**391**:51–60.
 28. Yang SR, Wright J, Bauter M, Seweryniak K, Kode A, Rahman I. Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;**292**:L567–L576.
 29. Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ *et al*. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;**296**:G1047–G1053.
 30. Huang CY, Lee CY, Chen MY, Tsai HC, Hsu HC, Tang CH. Adiponectin increases BMP-2 expression in osteoblasts via AdipoR receptor signaling pathway. *J Cell Physiol* 2010;**224**:475–483.

CASE REPORT

Open Access

Periodontal disease in a patient with Prader-Willi syndrome: a case report

Manabu Yanagita, Hiroyuki Hirano, Mariko Kobashi, Takenori Nozaki, Satoru Yamada, Masahiro Kitamura and Shinya Murakami*

Abstract

Introduction: Prader-Willi syndrome is a complex genetic disease caused by lack of expression of paternally inherited genes on chromosome 15q11-q13. The prevalence of Prader-Willi syndrome is estimated to be one in 10,000 to 25,000. However, descriptions of the oral and dental phenotype are rare.

Case presentation: We describe the clinical presentation and periodontal findings in a 20-year-old Japanese man with previously diagnosed Prader-Willi syndrome. Clinical and radiographic findings confirmed the diagnosis of periodontitis. The most striking oral findings were anterior open bite, and crowding and attrition of the lower first molars. Periodontal treatment consisted of tooth-brushing instruction and scaling. Home care involved recommended use of adjunctive chlorhexidine gel for tooth brushing twice a week and chlorhexidine mouthwash twice daily. Gingival swelling improved, but further treatment will be required and our patient's oral hygiene remains poor. The present treatment of tooth-brushing instruction and scaling every three weeks therefore only represents a temporary solution.

Conclusions: Rather than being a direct result of genetic defects, periodontal diseases in Prader-Willi syndrome may largely result from a loss of cuspid guidance leading to traumatic occlusion, which in turn leads to the development of periodontal diseases and dental plaque because of poor oral hygiene. These could be avoided by early interventions to improve occlusion and regular follow-up to monitor oral hygiene. This report emphasizes the importance of long-term follow-up of oral health care by dental practitioners, especially pediatric dentists, to prevent periodontal disease and dental caries in patients with Prader-Willi syndrome, who appear to have problems maintaining their own oral health.

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex multi-system genetic disorder that results from abnormalities in the critical region of chromosome 15q11.2-q13, including paternal interstitial deletion, maternal uniparental disomy and imprinting defects [1,2]. PWS is characterized by infantile hypotonia, poor suck, hyperphagia and subsequent obesity, hypogonadism, mental retardation and various learning disabilities. In addition, PWS is associated with a variety of musculoskeletal abnormalities including scoliosis, short hands and feet, facial dysmorphism, narrow hands with straight ulnar border, delayed bone age and joint hyperlaxity. Characteristics of this

syndrome indicate hypothalamic dysfunction, and the incidence of the disorder is estimated at 1 in 10,000 to 25,000 individuals. The disorder can be divided into several stages [1,2]. The neonatal stage is mainly characterized by severe hypotonia and poor suck, which improves with age. Hyperphagia and subsequent obesity present in infancy, and small stature, developmental delay and behavioral problems (rigidity, stubbornness) are manifested during childhood. Adolescence is characterized by incomplete and delayed puberty, infertility, and deterioration of oppositional behavior (persistence of annoying behaviors, tantrums, and obsessive-compulsive behavior). Management of PWS, therefore, requires a multidisciplinary professional, parental and social approach to reduce morbidity and improve quality of life [3].

* Correspondence: ipshinya@dent.osaka-u.ac.jp

Department of Periodontology, Division of Oral Biology and Disease Control, Osaka University Graduate School of Dentistry, 1-8 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Previously described oral and dental features of PWS include hypoplastic enamel [4,5], rampant caries [4,5], and dental erosion [6]. With respect to periodontal diseases, only one previous report has documented early-onset periodontitis in a 12-year-old girl with PWS [7]. We report a case of PWS in a 20-year-old man who presented to our facility with severe and localized periodontitis.

Case presentation

A 20-year-old Japanese man presented with his father to our periodontic clinic at Osaka University Dental Hospital, Japan, because of his poor oral condition. His chief complaint was severely painful gums, which led to crying. He was unable to provide detailed information about when and how this problem had started. His father told us that our patient had thought there was a gingival problem since childhood, had complained of gingival pain for the previous six months, and had been unable to brush his teeth for the last two weeks. Our patient's height was 153 cm and his weight was 62 kg. His medical history included a three-month hospital stay caused by low birth weight and cyanosis just after birth. A clinical diagnosis of PWS had been made on

the basis of symptoms such as hypotonia, genital hypoplasia, acromicria (short hands and feet) and genetic testing.

An intra-oral examination revealed poor oral hygiene with heavy generalized plaque throughout the permanent dentition. His gingival tissues showed marginal redness, swelling, and food impaction (Figure 1). An apparent anterior open bite, increasing overjet, an anterior crowded arch and malpositioning of the teeth were noted. In addition, circular caries and attrition of the mandibular first molars were present. Pocket depths ranged from 4 mm to 8 mm. Mobility grade 2 was present in the mandibular left second premolar. We tried to measure the pocket depth and clinical attachment level at his first visit. Unfortunately, however, our patient did not allow the pocket measurement because of pain. Thus, we could not perform the conventional pocket measurement and examined only the mesial and buccal/labial pockets. Periapical radiographs disclosed localized vertical bone resorption (mesiolateral of maxillary right first molar and mesiolateral of mandibular left first molar) (Figure 2). Of particular note, the mesiopalatal pocket depth of the maxillary right first molar was 8 mm.

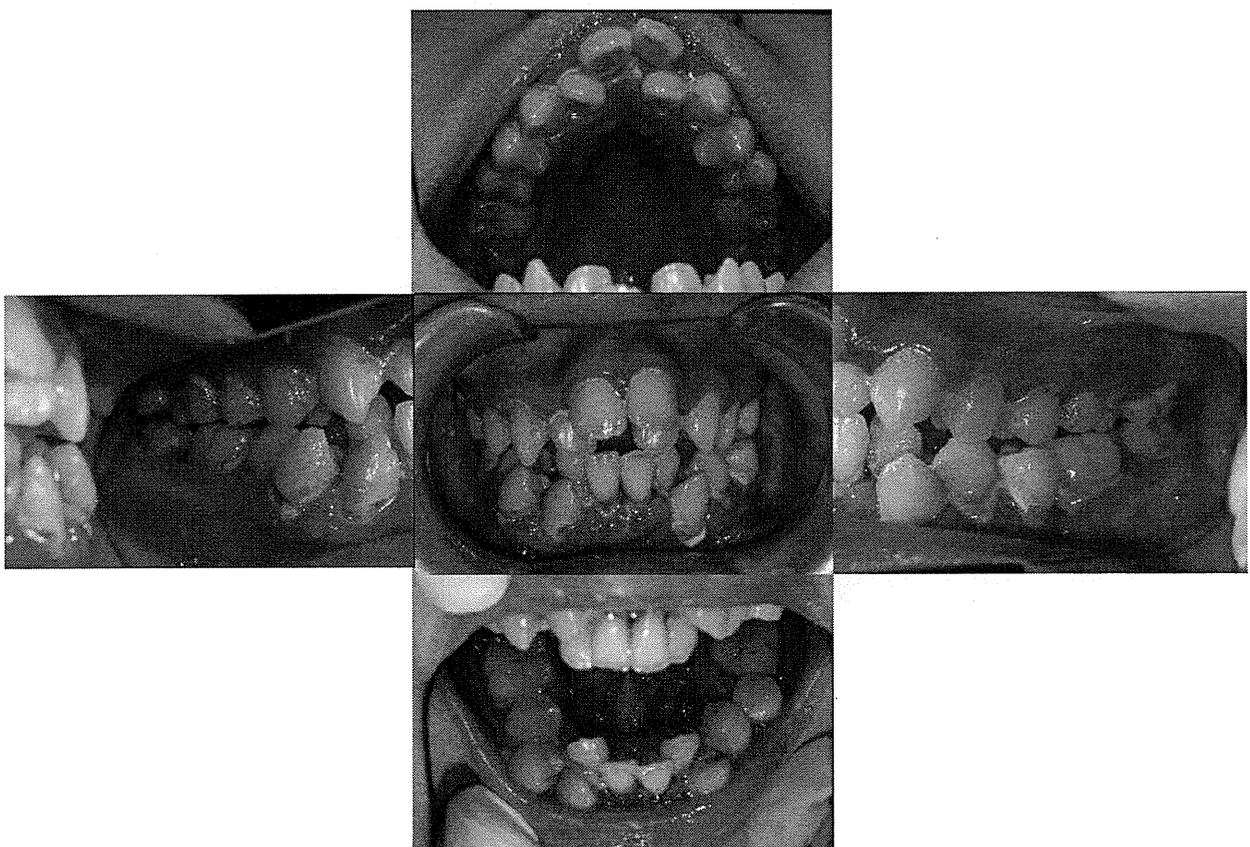


Figure 1 Intra-oral clinical appearance at initial visit.

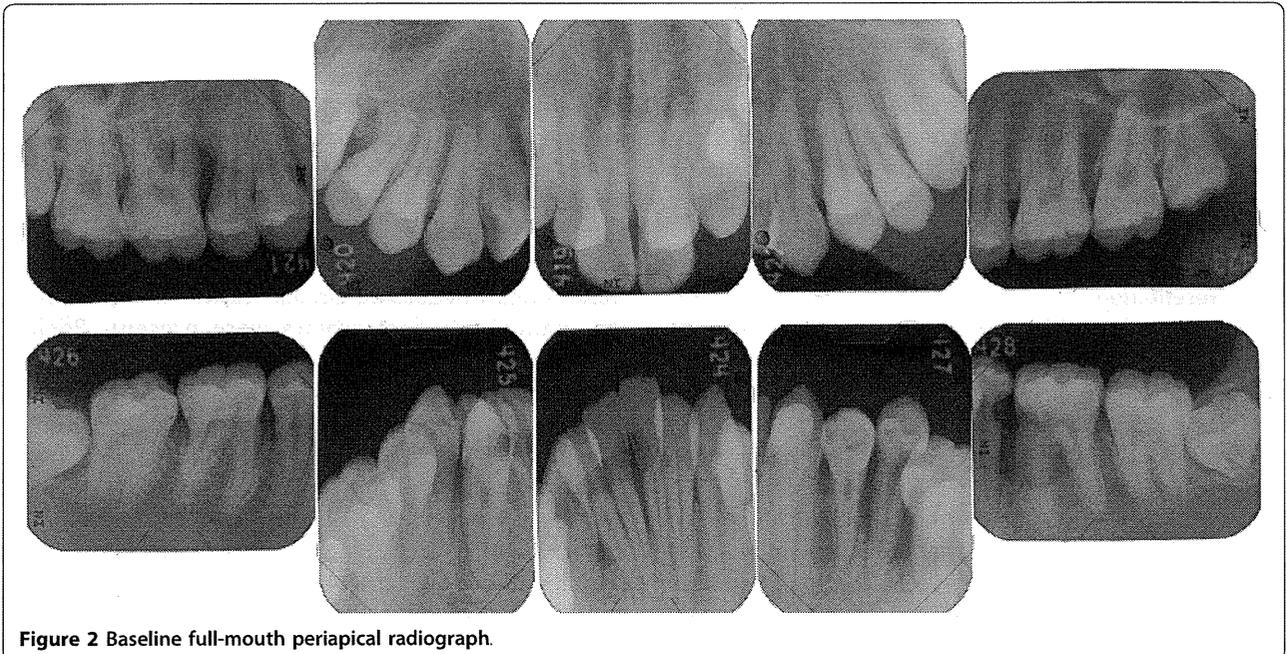


Figure 2 Baseline full-mouth periapical radiograph.

Based on pocket measurements and an X-ray examination, our patient was diagnosed with localized periodontitis. In addition, our patient exhibited several caries lesions from the mandibular right anterior teeth to the left molars. An orthopantomogram (Figure 3) showed full permanent teeth with unerupted lower third molars. There was no family history of periodontitis.

Advice on periodontal treatment was provided in the presence of one of our patient's parents. This included oral hygiene instructions on how to control plaque using a manual toothbrush (Sam Friend Supersoft #300; Sun Dental, Osaka, Japan), 0.2% w/w chlorhexidine mouth rinse (ConCool F; Weltech, Osaka, Japan) and 1% v/w chlorhexidine gel (ConCool Gelcoat F; Weltech). Professional scaling was also performed to remove supragingival plaque. Our patient kept his treatment

appointments with his father every three weeks, but his plaque control was poor. His father told us that our patient was motivated to brush his teeth and did so happily, but sometimes he fell asleep without brushing because of daytime somnolence; a common occurrence in PWS [3]. He refused to allow his parents to help him brush his teeth. Furthermore, malpositioning of the teeth and difficulties with hand and wrist movements inhibited adequate plaque control. After three visits to the clinic our patient had become accustomed to the dental treatment, and subgingival scaling was performed using an ultrasonic scaler. However, active treatments such as root planing and periodontal surgery were not employed because of poor plaque control. Both toothbrushing instruction (TBI) and subgingival scaling were performed every three weeks. Although some gingival inflammation remained, his gingival swelling and redness were reduced by six months after his first visit (Figure 4).

Discussion

Most reports on the dental findings in PWS have focused on the presence of rampant caries, tooth wear, delayed tooth eruption, and hypoplastic enamel [4-6]. However, little is known about periodontal diseases in PWS. To the best of our knowledge, the only report in the English literature concerned a case of early-onset periodontitis in a 12-year-old girl with PWS [7]. The present report demonstrates the presence of moderate-to-severe periodontal destruction in a patient with PWS.

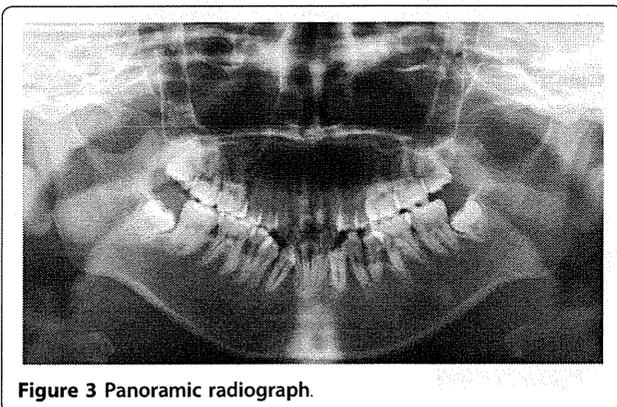


Figure 3 Panoramic radiograph.

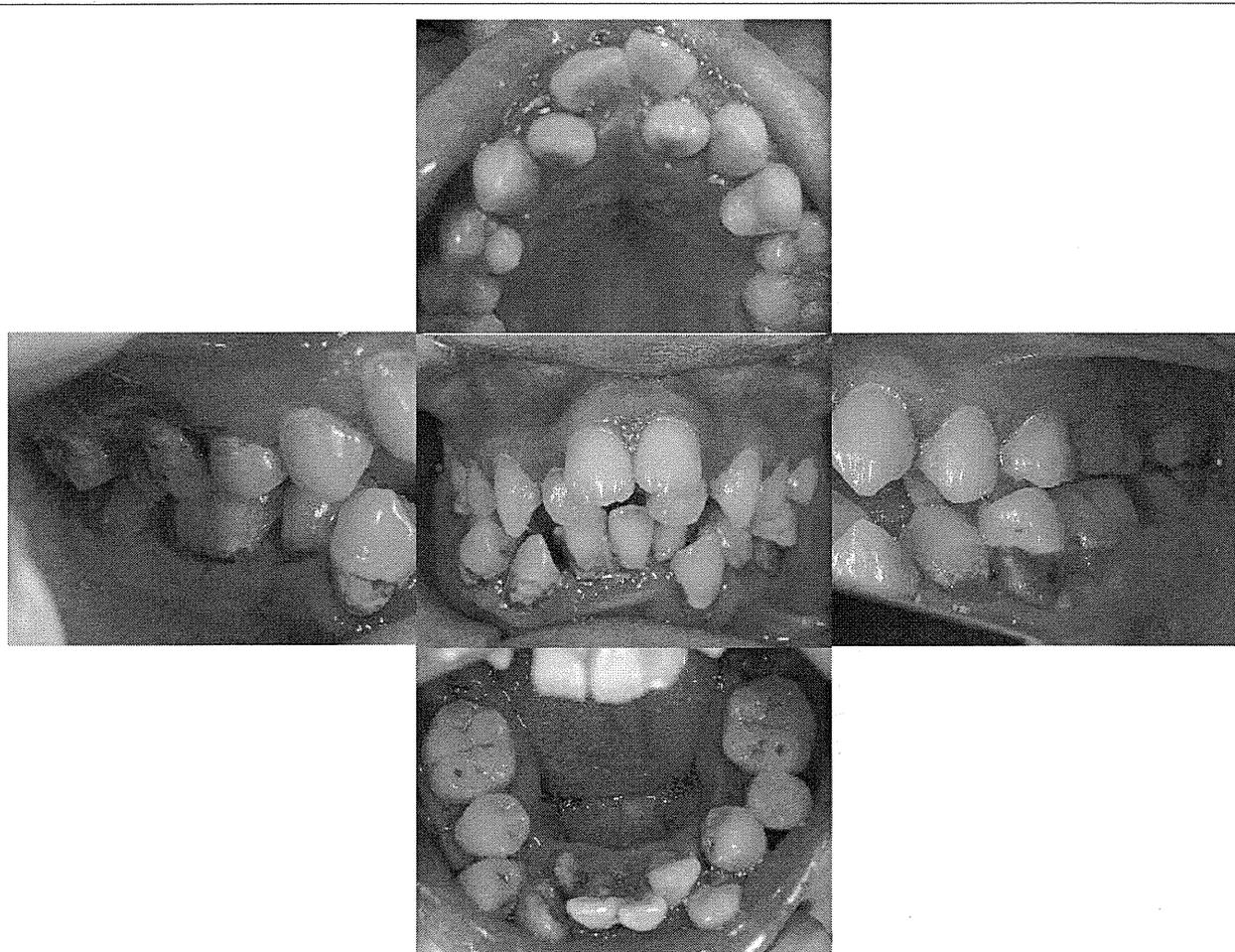


Figure 4 Clinical image at six months showing some improvement of gingival swelling.

Several researchers have reported severe periodontal diseases in patients with systemic genetic disorders such as Marfan syndrome (MFS), Ehlers-Danlos syndrome (EDS) and Down's syndrome (DS), which are accompanied by connective tissue disorders characterized by joint hypermobility and scoliosis. MFS is caused by mutations in the fibrillin-1 gene on chromosome 15q21.1, leading to abnormalities in the connective tissue matrix [8]. Straub *et al.* reported that inflammatory periodontal breakdown in a patient with MFS was caused by abnormalities in the periodontal connective tissue rather than being attributable to the primary biochemical changes of MFS [9]. EDS comprises a heterogeneous group of inherited connective tissue disorders characterized by joint laxity, chronic joint pain, skin hyperextensibility, tissue fragility and scoliosis [10]. EDS can be divided into 11 phenotypes, and periodontal diseases have been reported in EDS types I and VIII. The pathogenesis of these subtypes of EDS are unknown. The periodontal disease in EDS type I is localized,

whereas EDS type VIII is characterized by ligneous periodontitis or persistent hyperplastic gingivitis [11]. DS is a chromosomal disorder that results from an extra copy of chromosome 21 (trisomy 21). Patients with DS have a variety of associated medical conditions, including joint hypermobility and ligamentous laxity [12]. The immune alterations in DS, including impaired neutrophil chemotactic function, are responsible for the defensive mechanisms in periodontal disease, which are frequently experienced by subjects with DS [13,14]. As in MFS, EDS and DS, musculoskeletal abnormalities such as scoliosis, joint hyperlaxity, delayed bone age and osteoporosis, are also clinical features of PWS [3]. Although a number of imprinted genes have been mapped to the PWS region at 15q11.2-q13, there is no case normal paternal copy of 15q11-q13 with inheritance consistent with a single mutated gene, suggesting that PWS is a multigenic syndrome [15]. Furthermore, there is no gene related to the connective tissue matrix in the PWS region. The periodontal breakdown

demonstrated in this case report may have been the combined result of poor plaque control, crowding, tooth malposition, and occlusal trauma. In particular, the presence of plaque and inflammation in our patient would appear to be a primary etiology, with occlusal imbalances as a contributing factor. Additionally, the interactions of multiple genes affected in PWS may increase the susceptibility to periodontal breakdown via effects on the host immune response; a recent report has shown that an overactivation of the innate immune system and increased chronic low-grade inflammation has been observed in patients with PWS [16]. Periodontal disease in PWS, as shown in this report, is considered to be similar to cases of patients with DS with regard to traumatic occlusion, mouth breathing with an open bite, poor plaque control and immune alternations. Further studies are needed to clarify the relationship between the genetic defect(s) and periodontal disease in PWS.

A recent study that surveyed the orodental characteristics of 15 patients with PWS with early multidisciplinary follow-up at the university hospital reported low incidence of caries and enamel hypoplasia [6]. However, our patient did not receive a multidisciplinary medical follow-up, and it is possible that such follow-up, including dental procedures, could have prevented the development of periodontal disease and caries. Learning disabilities in individuals with PWS mean that prolonged treatments such as periodontal surgery with local anesthesia or oral self-care with several cleaning aids such as tooth brushing, inter-dental brushing and dental flossing, which require tolerance and technique on the part of the patient, are hardly applicable. Thus, oral preventive treatments or interventions from early childhood, such as optimal plaque control and occlusal improvement by orthodontic treatments, should be implemented and may be beneficial for patients with PWS.

Conclusions

To the best of our knowledge, we describe the first case reported in the literature of periodontal diseases in a patient with PWS with severe malposition of his teeth and traumatic occlusion. Because of the difficulty in oral self-care for patients with PWS, we believe that both medical and dental doctors should be involved in maintaining oral health care of such patients, with early intervention and long-term follow-up.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Authors' contributions

MY and SM drafted the manuscript. MY, HH, MK, TN, SY and MK were involved in our patient's care and follow-up. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 20 December 2010 Accepted: 28 July 2011

Published: 28 July 2011

References

1. Donaldson MD, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JB: The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1994, **70**:58-63.
2. Bittel DC, Butler MG: Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Exp Rev Mol Med* 2005, **7**:1-20.
3. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**:4183-4197.
4. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Papagianoulis L: Prader-Willi syndrome: report of a case with special emphasis on oral problems. *J Clin Pediatr Dent* 1992, **17**:37-40.
5. Anavi Y, Mintz SM: Prader-Labhart-Willi syndrome. *Ann Dent* 1990, **49**:26-29.
6. Bailleul-Forestier I, Verhaeghe V, Fryns JP, Vinckier F, Declerck D, Vogels A: The oro-dental phenotype in Prader-Willi syndrome: a survey of 15 patients. *Int J Paediatr Dent* 2008, **18**:40-47.
7. Greenwood RE, Small IC: Case report of the Prader-Willi syndrome. *J Clin Periodontol* 1990, **17**:61-63.
8. McKusick VA: The defect in Marfan syndrome. *Nature* 1991, **352**:279-281.
9. Straub AM, Grahame R, Scully C, Tonetti MS: Severe periodontitis in Marfan's syndrome: a case report. *J Periodontol* 2002, **73**:823-826.
10. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998, **77**:31-37.
11. Perez LA, Al-Shammari KF, Giannobile WV, Wang HL: Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. A case report and literature review. *J Periodontol* 2002, **73**:564-570.
12. Caird MS, Wills BP, Dormans JP: Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg* 2006, **14**:610-619.
13. Reuland-Bosma W, van Dijk LJ: Periodontal disease in Down's syndrome: A review. *J Clin Periodontol* 1986, **13**:64-73.
14. Izumi Y, Sugiyama S, Shinozuka O, Yamazaki T, Ohyama T, Ishikawa I: Defective neutrophil chemotaxis in Down's Syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. *J Periodontol* 1989, **60**:238-241.
15. Nicholis RD: Incriminating gene suspects, Prader-Willi style. *Nat Genet* 1999, **23**:132-134.
16. Viardot A, Sze L, Purtell L, Sainsbury A, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Steinbeck K, Campbell LV: Prader-Willi syndrome is associated with activation of the innate immune system independently of central adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**:3392-3399.

doi:10.1186/1752-1947-5-329

Cite this article as: Yanagita et al.: Periodontal disease in a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011 **5**:329.

特集I

樹状細胞機能の可塑性

ニコチンによる
樹状細胞の機能修飾*柳田 学**
森 健太**
村上伸也**

Key Words: nicotine, dendritic cells, immunomodulation

はじめに

喫煙により肺癌や口腔咽頭癌, 循環器系疾患, 慢性閉塞性肺疾患, 歯周病の発症・重篤化のリスクは有意に増加する¹⁾²⁾. また, 受動喫煙は, 非喫煙者の健康状態に影響を及ぼす可能性も指摘されている. タバコ煙は粒子相成分とガス相成分によって構成されており, その中には物質名が確認されているもので約4,500種類以上の化学物質が含まれているとされている³⁾. その中でもタバコ煙主成分であるニコチンは粒子相成分, ガス相成分のいずれにおいても多量に含まれており, 喫煙者の唾液中には非常に高濃度のニコチンが溶け込んでいることが知られている⁴⁾. 口腔・鼻腔粘膜, 肺より取り込まれたニコチンをはじめとするタバコ煙に含まれる有害物質は, 粘膜局所の免疫担当細胞に直接的に曝露し, あるいは血流により遠隔組織・臓器の免疫担当細胞に作用して, その免疫機能を制御していることが明らかになりつつある.

免疫担当細胞の中で, 樹状細胞(dendritic cells; DC)は生体に広く分布する最も強力な抗原提示細胞である⁵⁾. その細胞機能はT細胞に抗原提示するだけでなく, さまざまな外来異物抗原や病原体を認識してサイトカイン産生や, 表面抗

原分子の発現を誘導する. また, DC自身が産生するサイトカイン・表面分子抗原の変化の結果, DCの分化・成熟に変化を及ぼすことが知られている. 本稿ではニコチンと, 無数の成分で構成されているタバコ煙抽出物(cigarette smoke extracts; CSE)に対するDCの細胞機能制御について, 私たちの知見もまじえて述べる.

ニコチン様アセチルコリン受容体

ニコチンは神経伝達物質であり, イオンチャンネル型のレセプターであるニコチン様アセチルコリンレセプター(nicotinic acetylcholine receptor; nAChR)に結合する. nAChRは $\alpha 1 \sim 10, \beta 1 \sim 4, \gamma, \delta, \epsilon$ など多数のサブユニットが単独, もしくは複数のサブユニットの組み合わせによって5量体を構成し, 主に神経筋接合部におけるシグナル伝達に関与している⁶⁾(図1). 近年, nAChRを介した刺激が, 免疫担当細胞に対してさまざまな影響を与える可能性が示唆されている. たとえば, $\alpha 7$ サブユニットを介したシグナルによりLPS刺激マクロファージからの炎症性サイトカイン産生が抑制されることが2003年に報告された⁷⁾. 次いで, $\alpha 7$ サブユニットを介した抗炎症性経路はJak2-STAT3を活性化して, 最終的にNF- κ Bの転写活性を抑制することが示された⁸⁾. 興味深いことに私たちは, ヒト単球・単球由来DCにおいて $\alpha 1 \sim 7, \beta 2$ および $\beta 4$ サブユニットのmRNAが発現している

* Nicotine-induced immunomodulation of dendritic cells.

** Manabu YANAGITA, D.D.S., Ph.D., Kenta MORI, D.D.S. & Shinya MURAKAMI, D.D.S., Ph.D.: 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座(口腔治療学教室)[〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-8]; Department of Periodontology, Osaka University Graduate School of Dentistry, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN

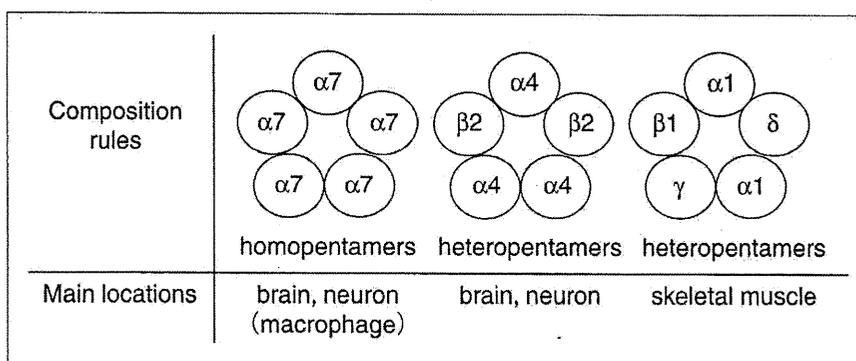


図1 ニコチン様アセチルコリン受容体の構造(文献⁶⁾より引用改変)

のを確認するとともに、ニコチンにより単球・単球由来DC内のカルシウムイオン濃度が一過性に上昇することを認めた(未公表データ)。すなわち、ヒト単球において機能的なnAChRが発現していると考えられる。

ニコチンによるDCの免疫機能調節

喫煙習慣とさまざまな全身疾患の罹患率増加には相関性があり、その一因として慢性的なタバコ煙吸引による免疫機能の変化が関与しているとはじめて認識されたのは1960年代である⁹⁾。その後、慢性閉塞性肺疾患の病態解明のため肺胞マクロファージや好中球に対するニコチン・CSEの影響について研究が進められてきた。また、Gengらは長期間のニコチン処理によりT細胞アナジーが誘導されることを報告した¹⁰⁾。しかしながら、DCの免疫機能に及ぼすニコチン・CSEに関する研究は、2003年のNouri-ShiraziらとAicherらの報告がはじめてであり¹¹⁾¹²⁾、両報告ともヒト単球から分化させたDCにニコチン刺激を加えた後の免疫応答を検討している。

Nouri-Shiraziらは、ニコチンをDC分化後あるいは分化時に添加した後に、DCをLPS刺激した際のIL-12の産生、T細胞増殖活性、T細胞からのIFN- γ 産生を検討し、コントロール群と比較してこれらの機能が抑制されることを報告した¹¹⁾¹³⁾。しかしながら、Aicherらの報告ではニコチン刺激のみでDCからのIL-12産生、CD54、CD86、HLA-DRといった表面抗原の発現、T細胞増殖活性をそれぞれ増強するというものであり¹²⁾、この2グループの示した結果は相反するものであった。一方Vassalloらは、ニコチンはDCのphenotypeに

変化を及ぼさないものの、CSE存在下ではLPS刺激で誘導されるIL-12産生量の減少とIL-10産生量の増強、CD40、CD80、CD86発現およびT細胞増殖活性の減弱とT細胞からのIL-4産生増強について報告した¹⁴⁾。同グループはやはりCSE存在下でDCはERK依存的にIL-12/IL-23の発現を減少させることを報告している¹⁵⁾¹⁶⁾。

マウスを用いた系では骨髄由来DCにニコチンを添加してもphenotypeに変化はないものの、DCへの分化過程でニコチンが存在するとIL-10、IL-12産生の減弱、T細胞からのIFN- γ 産生を抑制するという報告¹⁷⁾や、骨髄由来DC分化後にCSEで刺激するとケモカインCCL3、CXCL2産生誘導、CD4陽性T細胞の増殖活性は減弱させる一方、CD8陽性T細胞の増殖活性を増強するという報告もある¹⁸⁾。また、骨髄由来DCにニコチン刺激した際、CD80、CD86、MHC class I、class IIの発現上昇とT細胞増殖活性の増強、抗癌作用を有するとの報告もある¹⁹⁾。これらの報告を簡略したものを表1に示す。

これまでの報告をまとめると、ニコチンにより免疫応答がTh1型あるいはTh2型のどちらにも制御されること、あるいはニコチン自体ではDCの機能に変化を及ぼさないもののCSE存在下ではDCの免疫応答はTh2型となることなど、はっきりとした統一見解はでていない。しかしながら、ニコチンを含めたタバコ煙そのものがDCの機能修飾になんからの影響を及ぼしていることは明らかである。

私たちは、喫煙歴のある歯周病患者の病態が、非喫煙患者よりも重篤であることの一因は、喫煙による免疫系の攪乱であると仮説をたて、抗

表1 ニコチン・CSEによるDCの機能修飾に関する報告のまとめ

ニコチン/CSE	種	添加時期	IL-12	表面抗原	CD4 T細胞増殖活性	Th1/Th2	その他	文献
ニコチン	ヒト	分化後	↓		減弱	IFN- γ ↓		(11)
ニコチン	ヒト	分化後	↑	CD54 ↑ CD86 ↑ HLA-DR ↑	増強		ERK1/2 ↑ p38 ↑ Akt ↑	(12)
ニコチン	ヒト	分化時	↓	CD1a ↓	減弱	IFN- γ ↓		(13)
CSE	ヒト	分化後	↓	CD40 ↓ CD80 ↓ CD86 ↓	減弱	IFN- γ ↓ IL-4 ↑	PGE ₂ ↑	(14)
CSE	ヒト	分化後	↓				IL-23 ↓ ERK1/2 ↑	(15)
ニコチン	マウス	分化時	↓	CD80 ↑ CD86 ↑	変化なし	IFN- γ ↓		(17)
CSE	ヒト	分化後	↓				IL-8 ↓ PGE ₂ ↑	(16)
CSE	マウス	分化後			減弱 CD8 T : 増強		CCL3 ↑ CXCL2 ↑	(18)
ニコチン	マウス	分化後		CD80 ↑ CD86 ↑ MHC class I ↑ MHC class II ↑	増強		PI3K ↑	(19)

↑はコントロール群と比較して発現・産生が亢進・増強していることを示す。↓はコントロール群と比較して発現・産生が減弱していることを示す。

原提示細胞の分化過程においてニコチンの存在がいかなる影響を及ぼすかを検討した。すなわち、ニコチン存在下でDCを単球より分化させて得られたDCの性質変化を検討することにした。GM-CSFとIL-4のみで分化させたDCをMoDC、ニコチン存在下GM-CSFとIL-4で分化させたDCをNiDCとして、まずLPS刺激によるDCのサイトカイン産生を測定した。その結果、NiDCからのIL-12産生量はMoDCと比較して有意に抑制された。次に、ナイーブCD4陽性T細胞の増殖活性を検討したところ、NiDCでは増殖が有意に抑制された。DCと共培養したT細胞を回収した後、CD3/CD28で再刺激した際のサイトカイン産生をELISAで測定したところ、MoDCと比較してIFN- γ 産生の減弱とIL-5/IL-10産生の増強を認めた。NiDCとMoDCの表面抗原の相違を検討するため、DCの抗原提示分子、抑制性共刺激分子発現の変化をFACSで解析すると、抑制性共刺激分子であるPD-L1, ILT3, ILT4がNiDCでより高頻度で発現していた。次に、NiDC分化過程においてニコチン

のnAChRへの結合を阻害するために、nAChRの非選択的アンタゴニストであるd-tubocurarineで単球を前処理した。その結果、d-tubocurarine処理したNiDCからのIL-12産生量と、共培養したT細胞からのIFN- γ の産生量は未処理群と比較して増強した。以上のことから、DCへの分化の過程でニコチンが存在することにより、Th1/Th2偏向を制御(Th2へのシフト)すること、NiDCは抑制性共刺激分子を強く発現していること、ニコチンによるシグナルはnAChRを介しているとの知見を得た(投稿中)。また、私たちは単球からマクロファージへの分化過程におけるニコチンの役割についても検討している。GM-CSFで分化させた1型マクロファージはIL-12^{high}IL-10^{low}でTh1型、M-CSFで分化させた2型マクロファージはIL-10^{high}IL-12⁻でTh2型免疫応答を誘導する²⁰⁾。興味深いことに、GM-CSFにニコチンを加えてマクロファージに分化させると1型マクロファージが2型マクロファージに類似した形質に性質を偏向させた²¹⁾。DCとマクロファージの分化に及

ぼすニコチンの影響についての検討を通して、ニコチンはTh2型に免疫応答をシフトさせると私たちは考えている。

おわりに

本稿では、ニコチンやCSEがDCの免疫応答を制御している可能性について述べてきた。喫煙習慣が多く疾患の発症・重篤化のリスク因子であることは冒頭でふれた。世界規模での禁煙が叫ばれるものの、臨床医にとって、疾患リスク因子としての喫煙習慣という項目が過去のものとなるのは、まだまだ遠い将来のように思われる。そのため、ニコチンやCSEによるDCの免疫機能制御が局所、全身に及ぼす影響についてさらなる検討が必要と思われる。さらに、得られた知見はDCを介した人為的局所免疫応答の制御による、疾患治療薬の開発にもつながる基礎的情報となることが期待される。

文 献

- 1) Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 372.
- 2) Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 377.
- 3) Smith CJ, Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol* 2000 ; 38 : 637.
- 4) Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, et al. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke : implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res* 1998 ; 33 : 359.
- 5) Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998 ; 392 : 245.
- 6) Cordero-Erausquin M, Marubio LM, Klink R, Changeux JP. Nicotinic receptor function : new perspectives from knockout mice. *TIPS* 2000 ; 21 : 211.
- 7) Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003 ; 421 : 384.
- 8) de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 844.
- 9) Holt PG, Keast D. Environmentally induced changes in immunological function : acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and animals. *Bacteriol Rev* 1977 ; 41 : 205.
- 10) Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 1996 ; 156 : 2384.
- 11) Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence of the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology* 2003 ; 109 : 365.
- 12) Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity : potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003 ; 107 : 604.
- 13) Guinet E, Yoshida K, Nouri-Shirazi M. Nicotinic environment affects the differentiation and functional maturation of monocytes derived dendritic cells (DCs). *Immunol Lett* 2004 ; 95 : 45.
- 14) Vassallo R, Tamada K, Lau JS, et al. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. *J Immunol* 2005 ; 175 : 2684.
- 15) Kroening PR, Barnes TW, Pease L, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol* 2008 ; 181 : 1536.
- 16) Vassallo R, Kroening PR, Parambil J, Kita H. Nicotine and oxidative cigarette smoke constituents induce immune-modulatory and pro-inflammatory dendritic cell responses. *Mol Immunol* 2008 ; 45 : 3321.
- 17) Nouri-Shirazi M, Tinajero R, Guinet E. Nicotine alters the biological activities of developing mouse bone marrow-derived dendritic cells (DCs). *Immunol Lett* 2007 ; 109 : 155.
- 18) Mortaz E, Kraneveld AD, Smit JJ, et al. Effect of cigarette smoke extract on T-cell proliferation. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4946.
- 19) Guo FG, Li HT, Li ZJ, Gu JR. Nicotine stimulated

dendritic cells could achieve anti-tumor effects in mouse lung and liver cancer. J Clin Immunol 2011 ; 31 : 80.

20) Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco) bacteria. Proc Natl Acad

Sci USA 2003 ; 101 : 4560.

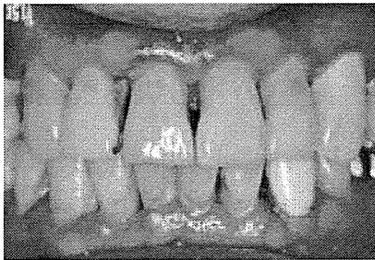
21) Yanagita M, Kobayashi R, Murakami S. Nicotine can skew the characterization of the macrophage type-1 (M ϕ 1) phenotype differentiated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to the M ϕ 2 phenotype. Biochem Biophys Res Com 2009 ; 388 : 91.

* * *

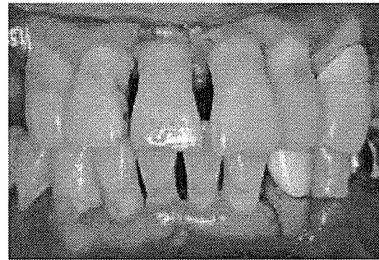
「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の概要とその活用法

北村正博* / 村上伸也** (大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座
歯周病診断制御学 *准教授 **同・教授)

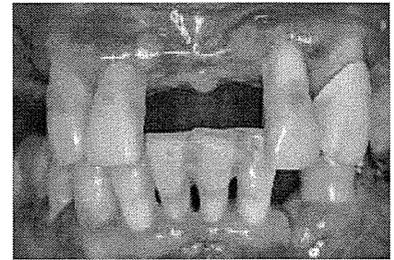
2型糖尿病患者 (52歳) にみられた重度歯周炎



A: 初診時



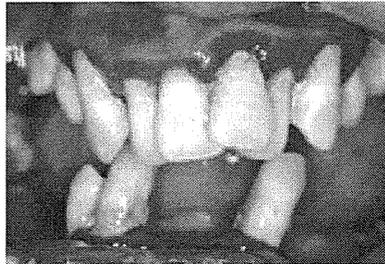
B: 歯周基本治療後



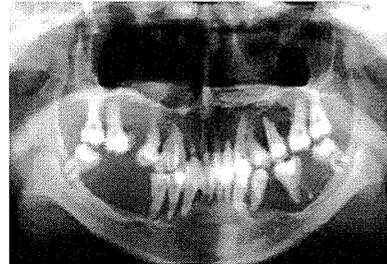
C: 約2年後

初診から長期間経過後に重度の2型糖尿病であることが判明したケースである。歯周基本治療を行ったところ、初診時 (A) に比べ歯肉の炎症状態の改善とポケットの減少が認められた (B)。その後、糖尿病の治療を開始したが、長期間の血糖コントロール不良の結果、歯周組織破壊が大きく、約2年後には多くの歯を喪失することになった (C)。

1型糖尿病患者 (26歳) にみられた重度歯周炎 (初診時)



A: 口腔内写真



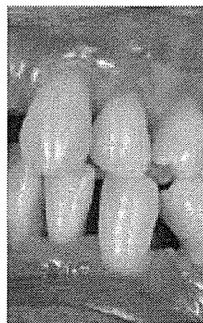
B: X線写真

好中球の遊走能や食食能に著しい低下が認められる1型糖尿病患者にみられた重度歯周炎である。血糖値のコントロールが不十分で、口腔清掃などのプラークコントロールも十分行われなかったため、重度の歯周炎に罹患し多数歯の抜去に至ったものと考えられる。X線写真撮影後に自然脱落した歯があり、口腔内写真 (A) とX線写真 (B) の残存歯に不一致がみられる。

2型糖尿病患者 (56歳) における局所抗菌療法 (ペリオクリン®) の効果



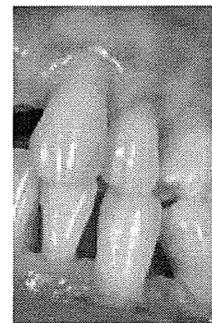
A: 投与開始前



B: 投与開始後2週
(2回投与後)



C: 投与開始後1ヵ月
(4回投与後)



D: 投与開始後2ヵ月
(7回投与後)

スケーリング後、ミノサイクリン含有局所抗菌薬 (ペリオクリン®) の歯周ポケット内への連続投与 (1回/週) により、非観血的に歯周組織の炎症の軽減を図ったケースである。投与開始前 (A) に比べ、経時的に歯肉の発赤や腫脹の改善がみられ (BおよびC)、投与開始2ヵ月後にはポケットからの排膿も減少した (D)。

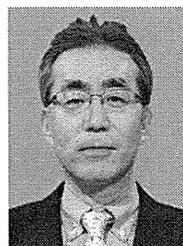


KEEP 20 TEETH TILL YOUR 80

「糖尿病患者に対する 歯周治療ガイドライン」 の概要とその活用法



*



**

北村 正博*

村上 伸也**

*きたむら まさひろ

●大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学 歯周病診断制御学准教授 ●歯学博士 ●日本歯周病学会歯周病専門医・指導医, 日本歯科保存学会認定医・指導医 ●1986年大阪大学歯学部卒業, 90年大阪大学大学院歯学研究科修了, 92年大阪大学歯学部口腔治療講座助手, 96年同講師, 08年より現職 ●1961年1月生まれ, 大阪府出身 ●主研究テーマ: 歯周組織再生療法の開発, 歯周病の病態解析

**むらかみ しんや

●大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 歯周病分子病態学 歯周病診断制御学教授, 大阪大学歯学部附属病院副病院長 ●歯学博士 ●日本歯周病学会歯周病専門医・指導医, 日本歯科保存学会認定医・指導医 ●1984年大阪大学歯学部卒業, 88年大阪大学大学院歯学研究科修了, 88~90年NIH(米国国立衛生研究所)研究員, 92年大阪大学歯学部附属病院講師, 2000年同大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座助教授, 02年より現職 ●1959年7月生まれ, 愛媛県出身 ●主研究テーマ: 歯周組織再生療法の開発, 歯周病の病態解析, 予測歯周病学

●日歯ホームページメンバーズルーム内「オンデマンド配信サービス」および「Eシステム(会員用研修教材)」に掲載する本論文の写真・図表(の一部)はカラー扱いとなりますのでご参照ください。

要約

平成20年時点の“科学的根拠”に基づいて作成された「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」において、糖尿病患者では、①歯周病の発症や進行のリスクが高く、再発しやすい、②サポートィブペリオドンタルセラピーの間隔の短縮が望ましい、③歯周基本治療効果や抜歯の術後経過は健常者と差がない、④歯周治療時は、HbA_{1c}値を6.5%以下に維持することが望ましい、⑤局所抗菌療法が有効である、⑥歯周治療により糖尿病の病態が改善する可能性がある、ことが示された(巻頭のカラーグラビアもご参照いただきたい)。

はじめに

糖尿病が歯周病の発症や進行のリスク因子となることは、以前から一般的に認知されていたが、近年、糖尿病から歯周病への方向とは逆に、歯周病が糖尿病の病態に影響を与える可能性が報告されるようになった。最近の厚生労働省の調査によると、我が国の成人では、約80%が歯周病に罹患し¹⁾、10%を超える人が糖尿病が強く疑われる²⁾と推定されている。このように、歯周病と糖尿病は、我が国の成人において共に罹患率が高く、その病態形成が密接に関連していることから、我々歯科医師が日常臨床において糖尿病患者に対して歯周治療を行う頻度は非常に高いものと考えられる。

このような現状をふまえ、日本歯周病学会では、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」³⁾を作成し、平成20(2008)年11月から日本歯周病学会のホーム

キーワード

歯周病／糖尿病／診療ガイドライン

ページ (<http://www.perio.jp/publication/guideline.shtml>) 上にて公開している。ここでは、「ガイドライン」作成ワーキンググループのメンバーとしてその作成に参画した立場から、歯周病と糖尿病が双方向的に互いの病態に影響を与えるメカニズムを紹介しつつ、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の内容とその活用法について解説する。

1. 糖尿病の基礎知識

1) 糖尿病とは？

食事で摂取した糖質は胃や小腸で消化・分解されブドウ糖となり、小腸で吸収される。小腸で吸収されたブドウ糖は血中に移行し門脈を介して血糖として肝臓に運ばれ、その後、筋肉や脳をはじめ全身の細胞でエネルギー源として消費される。また、余ったブドウ糖はエネルギーが不足した時に備えて、グリコーゲンとして肝臓や筋肉で蓄積される他、肝臓で脂肪に造り替えられてエネルギーの貯蔵庫である脂肪組織となる(図1)。

この一連のドウ糖代謝の中で、血糖を下げる唯一のホルモンが膵臓のβ細胞から分泌されるインスリンである。食事などで血糖が増加すると、すぐにインスリンが分泌され、筋肉や脂肪でのブドウ糖の取り込みが増加したり、肝臓のブドウ糖の放出が減少して血糖値が低下する。また、血糖値が下がりすぎると、肝臓や筋肉のグリコーゲンが分解され、ブドウ糖が血液中に放出され血糖値が上昇する。通常、インスリンは、血糖値の変化によりタイミングよく分泌されるため、健康な人では血糖値の変化はほぼ一定の範囲にコントロールされている。

糖尿病は、このインスリンの作用が何らかの原因で障害され高血糖状態が持続する疾患である。糖尿病の特徴を表1に示す。臨床症状として、口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労性がみられ、血管に障害が生じることが特徴となっている。糖尿病の合併症は細小血管症と大血管症に大別され、糖尿病の3大合併症とされている網膜症、腎症および神経障害は、細小血管に障害が生じる細小血管症の代表例である。一方、大血管症は糖尿病に特有なものではないが、高血圧や脂

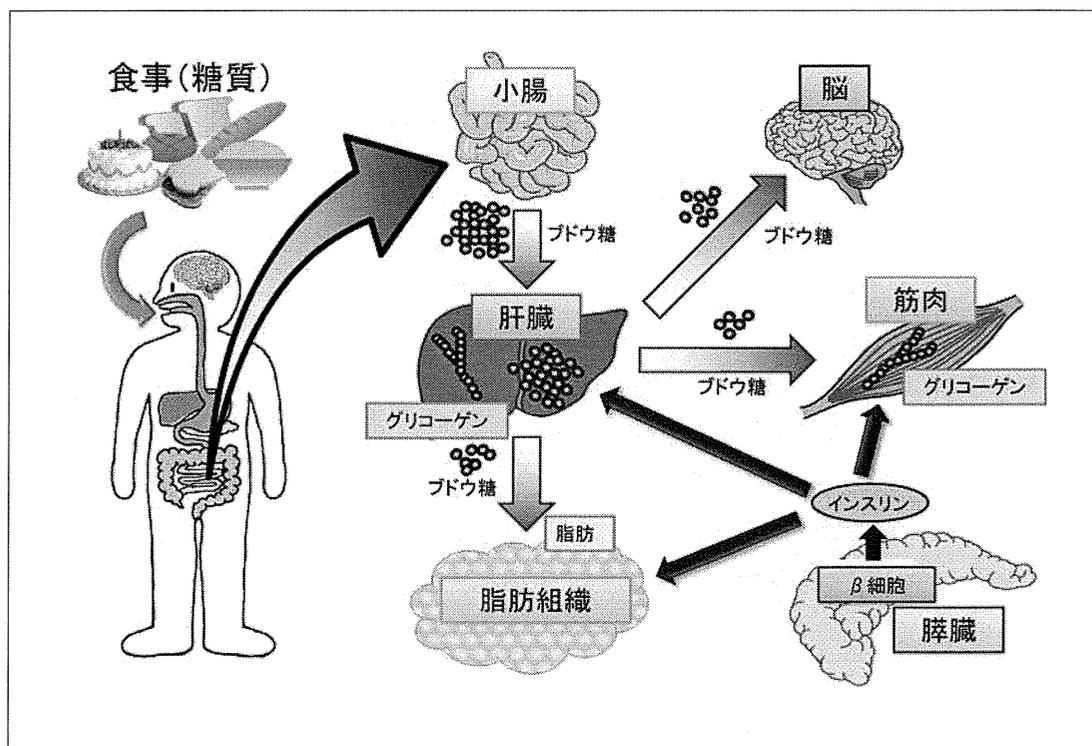


図1 身体における糖代謝とインスリンの作用

表1 糖尿病の特徴

臨床症状		口渇, 多飲, 多尿, 体重減少, 易疲労性
合併症	細小血管症	3大合併症 (網膜症, 腎症, 神経障害)
	大血管症	脳血管障害 虚血性心疾患など

質代謝異常と合併して脳血管障害や虚血性心疾患の発症原因となり生命を脅かすこともしばしばある。

2) 糖尿病の診断

糖尿病の診断(表2)は, 糖尿病の典型的な臨床症状(口渇, 多飲, 多尿など)や糖尿病網膜症の有無, 早朝空腹時血糖値(FPG), 75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT), グリコヘモグロビン(HbA_{1c})値などを用いて総合的に判断されている。すなわち, 血糖値の変動により, FPG \geq 126mg/dLと75g OGTT \geq 200 mg/dLのいずれかを満たす「糖尿病型」, FPG $<$ 110 mg/dLと75g OGTT $<$ 140 mg/dLの両者を満たす「正常型」, そして「正常型」「糖尿病型」のいずれにも属さない「境界型」に患者をまず分類する。そして, 血糖値の変動が「糖尿病型」を示し, ①糖尿病の

典型的な臨床症状の存在, ② HbA_{1c} \geq 6.5%, ③糖尿病網膜症の存在, のいずれか1つを満たせば『糖尿病』と診断する。

3) 糖尿病血糖コントロールの指標とその評価

良好な血糖値のコントロールは糖尿病の合併症の予防につながることから, 日本糖尿病学会は, 日本人を対象とした臨床研究の結果をもとに, HbA_{1c}, FPG, 食後2時間血糖値(2h-PG)の各検査の検査値とその評価を示した血糖コントロールの指標(表3)を公表している。この指標では, 検査ごとに検査値に「優」「良」「不十分」「不良」「不可」の評価が示されている。例えば, 過去1~2ヵ月間の平均血糖値の指標となるHbA_{1c}では, 5.8%未満が「優」, 5.8~6.5%未満「良」と評価され, HbA_{1c}を6.5%未満にすることが推奨されている。

4) 糖尿病の分類

糖尿病は, 1型と2型に大分される(表4)。1型糖尿病は, 膵臓のインスリンを分泌する β 細胞が障害されインスリンの絶対量が不足して発症するもので, 比較的若年者で発症することが多い。一方, 2型

表2 糖尿病の診断

(日本糖尿病学会: 糖尿病診断基準報告, 1999を改変)

血糖値の変動型	正常型	境界型	糖尿病型
早朝空腹時血糖 (FPG) (mg/dL)	$<$ 110	←.....→	126 \leq
75g 経口ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT) 2時間値 (mg/dL)	$<$ 140	←.....→	200 \leq
判定基準	上記の両者を満たす	正常型でも糖尿病型のどちらでもない	上記のどちらかでも一方を満たす

糖尿病	血糖値の変動型が上記の「糖尿病型」を示し, 右の①~③のいずれかを満たす。	①糖尿病の典型的な臨床症状 (口渇, 多飲, 多尿など)の存在 ② HbA _{1c} \geq 6.5% ③糖尿病網膜症の存在
-----	---------------------------------------	---

表3 血糖コントロールの指標

(科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 改訂第2版, 2007を改変)

指標	評価	優	良	不十分	不良	不可
HbA _{1c} (%)		5.8未満	5.8~6.5未満	6.5~7.0未満	7.0~8.0未満	8.0以上
早朝空腹時血糖 (FPG) (mg/dL)		80~110未満	110~130未満	130~160未満	130~160未満	160以上
食後2時間血糖値 (2h-PG) (mg/dL)		80~140未満	140~180未満	180~220未満	180~220未満	220以上

糖尿病は、インスリンの分泌低下とインスリン抵抗性の亢進とのバランスによりインスリンの相対的な不足が生じるもので、肥満により病態の悪化を示すことから中高齢者で発症することが多く、糖尿病の90%以上を占めている。

2. 「診療ガイドライン」とは

病気の治療には、幅広い医学的知識と患者の個別性の理

解が不可欠である。しかしながら、医学的知識や技術革新は膨大化と細分化の一途をたどり、個々の医療者がそれらすべてを理解・吸収して病気に関する問題を解決することはもはや不可能な状況となっている。そこで、各医療分野の専門家が実際に行っている診療内容を記載した「診療の手引き」を作成し、多くの医療者がそれを参照して診療すれば、より多くの患者が質の高い医療を享受できるとの考えから、これまでに無数の「診療の手引き」が様々な方法で作成されてきた。しかしながら、1990年代に根拠に基づいた医療 (EBM: evidence-based medicine) の考え方が医療分野に導入され、医療の有効性、安全性そして経済性が重要視されるようになり、従来の教科書的な「診療の

表4 糖尿病の分類とその特徴

糖尿病の分類	特徴
1型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン依存性糖尿病 ・膵臓のβ細胞が破壊されインスリンの産生が低下 ・30歳頃までに発症 ・全体の5%以下
2型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン非依存性糖尿病 ・インスリン抵抗性が亢進 (インスリンに対する反応が悪くなる) ・リスク因子として肥満が関与 ・40歳以降に発症 ・全体の90%以上
その他の糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝する特殊な糖尿病: 遺伝性のインスリン受容体異常など ・妊娠性糖尿病

手引き」に代わり、「根拠に基づく」「診療ガイドライン」が作成されるようになった。現在では、「診療ガイドライン」は、「医療者と患者が特定の臨床場面で適切な決断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に則って作成された文書」と定義され、EBMに基づいて作成されるようになっている⁴⁾。

3. 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の作成方法と特徴

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」は、「根拠に基づく」「診療ガイドライン」の作成手順⁴⁾に

表5 臨床研究のエビデンスレベル

(日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドラインを一部改変〔括弧内の例数は目安〕)

レベル	臨床研究のデザイン
1+	水準1の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
1	十分な症例数(全体で400例以上)のランダム化比較試験
2+	水準2の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
2	小規模(全体で400例未満)のランダム化比較試験
2-	さらに小規模(全体で50例未満)のランダム化比較試験, クロスオーバー試験(ランダム化を伴う), オープンラベル試験(ランダム化を伴う)
3	非ランダム化比較試験, コントロールを伴うコホート研究
4	前後比較試験, コントロールを伴わないコホート研究, 症例対照研究, 非実験的記述研究
5	コントロールを伴わない症例集積(10~50例程度)
6	10例未満の症例報告

従い、糖尿病患者の歯周治療に関わる医療関係者を主たる対象として、糖尿病患者に対する歯周治療における診断・治療に関する臨床現場の判断を支援することを目的に、作成時点(2008年)における客観的なエビデンスに基づいて作成されている。

すなわち、日本歯周病学会の支援のもと、歯周病専門医、歯周病の研究を行っている基礎歯学研究者に臨床疫学者を加えた「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」作成ワーキンググループが組織され、「糖尿病患者における歯周病の病態」に関する疑問(Q: Question)と「糖尿病患者に対する歯周治療」に関して医療現場で必要とされるであろう臨床上的疑問(CQ: Clinical Question)がワーキンググループ構成員により設定された。そして、その各々のQあるいはCQに関するエビデンス(文献)の検索が、電子検索データベースであるMedlineあるいは医学中央雑誌を用いて行われ、抽出された論文とその論文の参考文献の内容が検討され、各QあるいはCQに対する答え(An: Answer)が作成された。さらに、それぞれのQあるいはCQには、文献検索の方法を示したストラテジーと文献検索を行った年月日に加え、Anの信頼度の指標として、そのAnが導かれる主要な根拠となった文献のエビデンスのレベル(表5)が付記されている。また、CQに対するAnには、医療情報

表6 推奨度のグレードと内容

グレード*	推奨度の内容
A	行うように強く勧められる
B	行うように勧められる
C1	行うように勧めるだけの根拠が明確でないが、行うように勧められるコンセンサスがある
C2	行うように勧めるだけの根拠が明確でなく、行うように勧められるコンセンサスも得られていない
D	行わないように勧められる

*: 医療情報サービスMinds(マインズ)で推奨されている推奨度のグレード

サービスMindsの基準(表6)に従い、エビデンスのレベル、数、結論のばらつきに加え、臨床的有効性や臨床適応上の為害性などを考慮して総合的に判断された推奨度が表記されている。

なお、QあるいはCQに対して、レベルの高いエビデンスがなかったり、結論のばらつきが大きい場合などでは、ワーキンググループ構成員が自身の臨床経験等を基に合議し、現時点でコンセンサスが得られた考え方がAnや推奨度の決定に反映されている。