

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 WW, 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 $\alpha 1 \sim 10$, $\beta 1 \sim 4$, γ , δ , ϵ 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

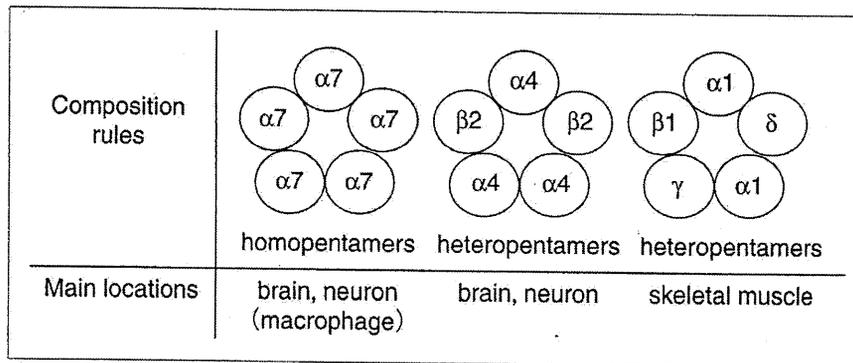


図1 ニコチン様アセチルコリン受容体の構造(文献⁶⁾より引用改変)

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関しても検討している。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

ば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。喫煙習慣が多くの疾患の発症・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.

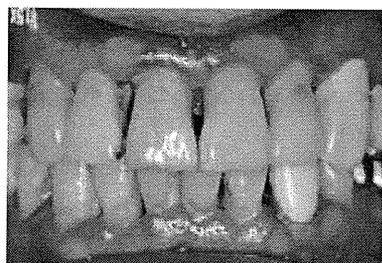
* * *

■本文6ページのクリニカル欄を参照

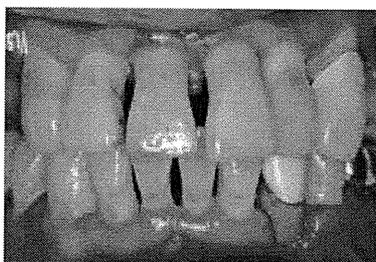
「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の概要とその活用法

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)

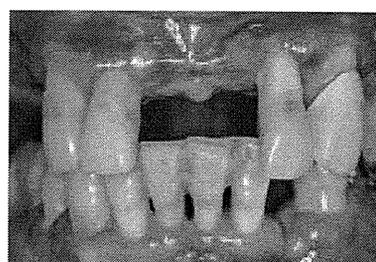
2型糖尿病患者 (52歳) にみられた重度歯周炎



A: 初診時



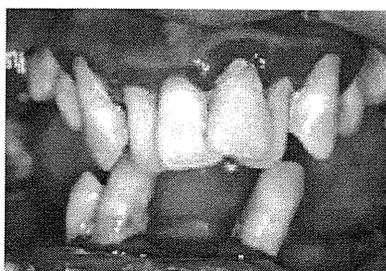
B: 歯周基本治療後



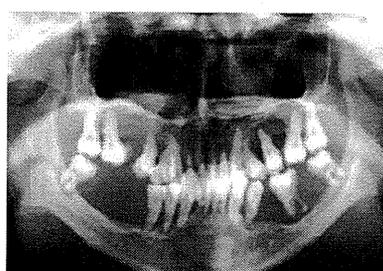
C: 約2年後

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

好中球の遊走能や貪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線写真撮影後には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)

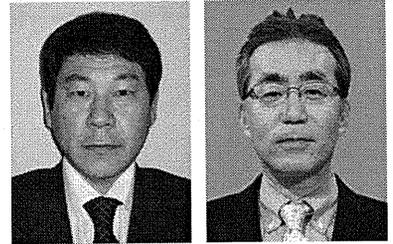


D: 投与開始後2ヵ月
(7回投与後)

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)。



「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大合併症と言われている網膜症、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

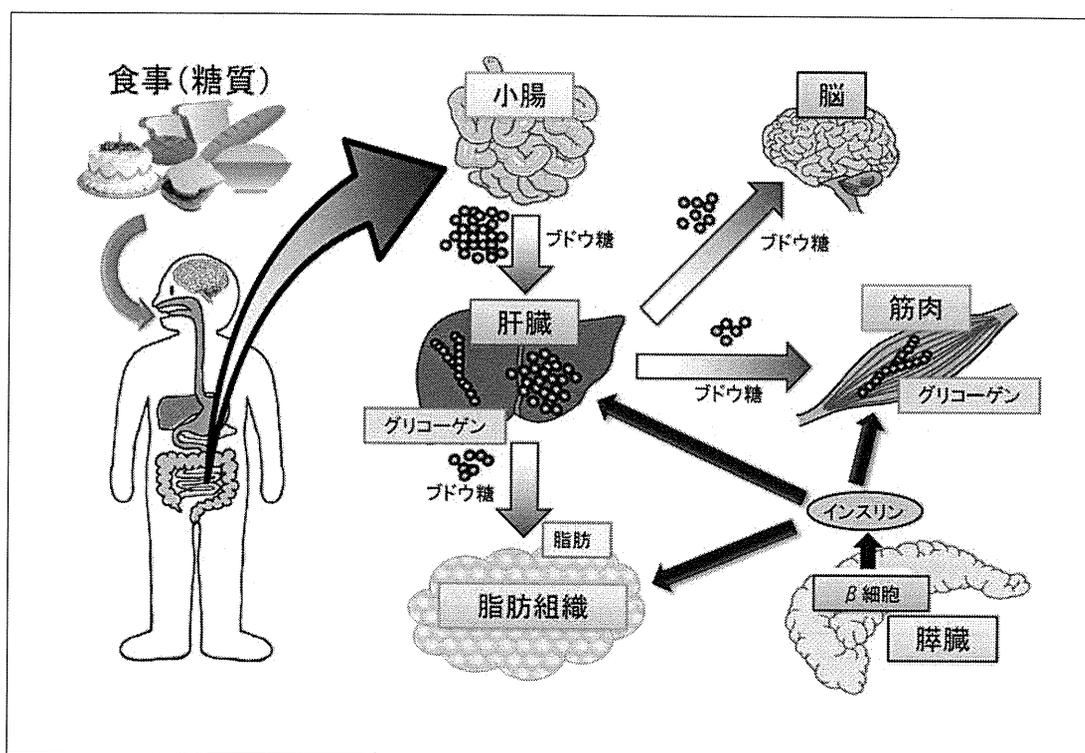


図1 身体における糖代謝とインスリンの作用

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, ②HbA_{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 (75gOGTT) 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 ②HbA _{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性性の理

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临床上の疑問（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。

4. 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の概要

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で設定された疑問 (Q) と臨床上の疑問 (CQ), それに対する答え (An), An が導かれる根拠となった文献のエビデンスレベルおよび An の推奨度の一覧を表7に示す。

表7の中で, 比較的レベルの高いエビデンスが存在し, 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で明確になった事項の要点を表8にまとめる。

糖尿病患者では歯周病の発症 (Q1) や進行 (Q2) のリスクが高く, 再発 (CQ8) しやすいため, SPT の間隔は短くすべきである (CQ6)。そして, 糖尿病患者に対する歯周基本治療の効果 (CQ5) や抜歯の術後経過 (CQ11) は健常者と差がないが, 歯周治療を行う場合は, HbA_{1c} 値を6.5%以下に維持することが望ましいと考えられる (CQ7, CQ10)。また, 糖尿病患者の歯周治療において, 非観血的に対応する場合には, 局所抗菌療法が有効である (CQ2)。さらに, 近年注目されている歯周病の糖尿病への影響については, 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「ガイドライン」で改めて示唆されている (CQ1)。

一方, 「ガイドライン」で設定されたQおよびCQの中で, 糖尿病患者と健常者とのポケット内細菌叢の違い (Q3) やインプラント治療の治療成績の差異 (CQ17) に加え, 糖尿病患者のサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) における局所抗菌療法 (CQ9) や歯周組織再生療法 (CQ16) の有効性に関しては, エビデンスがまったく存在しなかったことから, 作成されたAnが明確な結論を持ったものとなっていない。

また, 糖尿病患者における, 歯周基本治療の効果 (CQ5), 抜歯の予後 (CQ11), 局所麻酔薬中のエピネフリンによる血糖値の上昇 (CQ3), 歯周基本治療による菌血症の発生 (CQ4), 歯周外科処置後の抜糸時期 (CQ13) および歯周パットの必要性 (CQ14) に関しては, 健常者との違いが認められなかった。

と「ガイドライン」では結論付けている。

5. 糖尿病の歯周病への影響

1) 歯周病のリスク因子としての糖尿病 (Q1, Q2, CQ8参照)

歯周病の病態は, 歯周病細菌と宿主の生体防御機能とのバランスに影響される。そのため, 糖代謝異常に起因して生体防御機構の破綻が生じる糖尿病と歯周病との関連性が以前から強く指摘されている。

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」においても, この点を明確にするため, Q1, Q2, CQ8を設定し文献検索が行われた。その結果, 1型糖尿病患者では, 同年代の健常者に比べ歯周炎の罹患率が高いとする報告 (レベル4) がある。また, 2型糖尿病と歯周病の発症率との関連についても, 2型糖尿病を高い頻度で発症する米国アリゾナ州の原住民であるピマインディアンを対象にした研究 (レベル4) で, 2型糖尿病患者の歯周病発症率が非糖尿病患者に比べ2.6倍高いことが示され, 糖尿病患者は, 1型, 2型にかかわらず健常者と比較して歯周病を発症する頻度が高いと考えられる。

また, 糖尿病における血糖コントロールの状態と歯周病との関連性についても多くの報告がなされ, 1型, 2型にかかわらず血糖コントロールが不良な糖尿病患者や糖尿病の罹患期間の長い患者は, 歯周組織破壊が大きいことを示す研究 (レベル4) が複数存在する。そして, 近年, 糖尿病が歯周病のリスク因子であることを示すメタ解析^(註1)の結果が報告⁵⁾ (レベル2+) されていることから, 糖尿病は歯周病の進行に関与し, 歯周病を悪化させていることが強く示唆される。

図2は, 52歳の歯周炎患者の口腔内写真である。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糖尿病の治療を開始したが, 長期間血糖のコントロールが十分行われていなかったため, 歯周治療により炎症の軽減は認められたものの, 約2年後には多くの歯を喪失することになった⁶⁾。

一方, 糖尿病患者が, SPT中に非糖尿病患者に比べ再発しやすいかどうかを検討した研究は少ない。しかしながら, 血糖コントロールが不良な1型糖尿病患者

表7 疑問 (Q) と臨床上の疑問 (CQ) に対する, 答え (An), エビデンスレベルおよび推奨度

Q/CQ	疑問 (Q) / 臨床上の疑問 (CQ) の内容	答え (An)	エビデンスレベル	推奨度
Q 1	糖尿病になると歯周病になりやすいか?	なりやすい	3	—
Q 2	糖尿病は歯周病を悪化させるか?	悪化させる	2+	—
Q 3	糖尿病に罹患している歯周病患者と罹患していない歯周病患者ではポケット内細菌叢は異なるのか?	不明 (<i>P. gingivalis</i> の検出率が高い)	4	—
CQ 1	歯周病の治療をすると糖尿病の状態は改善するか?	改善する	2	C1
CQ 2	糖尿病患者では抗菌療法 (局所および全身投与) の併用は有効か?	抗菌薬の全身投与の併用: 効果 (—) 抗菌薬の局所投与の併用: 効果 (+)	2— 2+~4	C2 C1
CQ 3	局所麻酔薬中のエピネフリンで血糖値は上昇するか?	上昇する (健常者と同程度)	4	C1
CQ 4	糖尿病患者に歯周基本治療を行うと菌血症を生じるか?	生じる	4	C1
CQ 5	糖尿病患者に対して歯周基本治療を行った場合, 非糖尿病患者に比較して治療効果に差があるか? (糖尿病患者に対して歯周基本治療を行うべきか?*)	差はない (1年を超える予後は不明)	3	(A)*
CQ 6	糖尿病患者のサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) の間隔は短くすべきか?	短くすべき	3	B
CQ 7	糖尿病患者だとグリコヘモグロビン (HbA _{1c}) 値がいくら以下だと良好にサポータティブペリオドンタルセラピー (SPT) が行えるか?	HbA _{1c} が6.5%以下が望ましい	—	B
CQ 8	糖尿病患者は歯周治療後, 歯周病が再発しやすいか?	再発しやすい	3~4	B
CQ 9	糖尿病患者においてメンテナンス期における局所化学療法は有効か?	不明	—	C2
CQ 10	糖尿病患者の歯周外科治療を行う際の血糖コントロールの基準値はあるのか?	HbA _{1c} が6.5%以下が望ましい	—	C1
CQ 11	糖尿病患者と健常者の抜歯の予後に差があるか?	差はない	3	B
CQ 12	抜歯や歯周外科治療, 歯周基本治療の際に, ワーファリンの服用は中断すべきか?	中断すべきでない	2	D
CQ 13	糖尿病患者では歯周外科治療後の抜糸はいつごろ行うのが適切か?	健常者と同様に抜糸時期を決定	—	C1
CQ 14	糖尿病患者において歯周外科治療後に歯周バック (包帯) を用いることは有効か?	不明 (健常者においてもバックの必要性は不明)	—	C1
CQ 15	糖尿病患者の歯周外科治療後に, 洗口剤を使用すると有効か?	0.12%グルコン酸クロルヘキシジン (CHX) が有効 (日本では, CHXは0.05%未満で使用)	2—~3	決定不可
CQ 16	糖尿病患者に対する歯周組織再生療法は有効か?	不明	6	C2
CQ 17	糖尿病患者に対するインプラント治療は非糖尿病患者と同等の治療成績が得られるか?	不明	—	C2

*: 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」に推奨度の記載がなかったので, CQ を追記・改変

表8 「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の要点

比較的レベルの高いエビデンスが存在し「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」で明確になった事項
<ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病患者では歯周病の発症や進行のリクスが高く、再発しやすいことから、サポートペリオドンタルセラピー(SPT)の間隔は短くすべきである。 2. 糖尿病患者の歯周治療において、局所抗菌療法が有効である。 3. 糖尿病患者と健常者の歯周基本治療の効果や抜歯の術後経過に差はない。 4. 糖尿病患者に歯周治療を実施する場合には、グリコヘモグロビン(HbA_{1c})値を6.5%以下に維持することが望ましい。 5. 歯周病の治療を行うと、糖尿病の病態が改善する可能性がある。

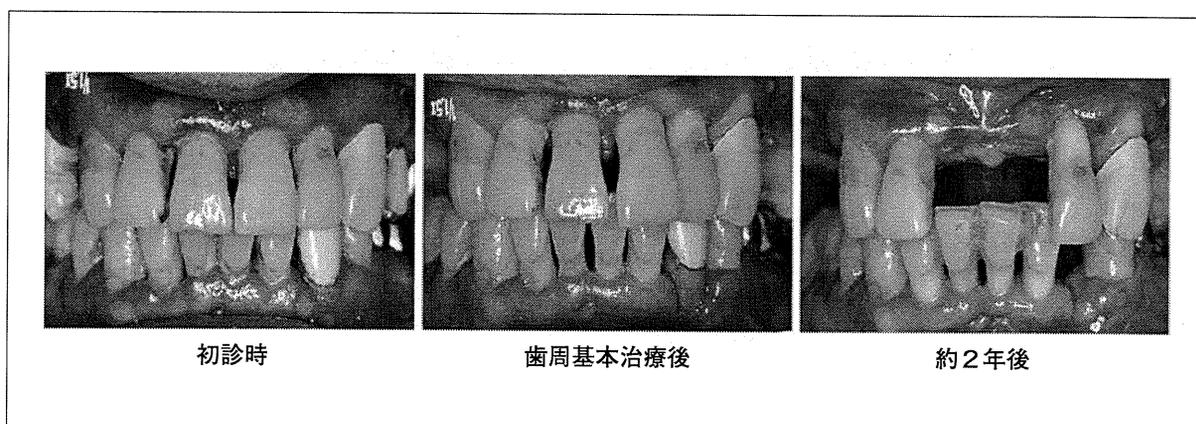


図2 2型糖尿病患者(52歳)にみられた重度歯周炎(文献6を改変)

者において、SPT中に有意なプロービング深さ(PD)の増加が認められたとする報告(レベル3)や長期SPT患者において糖尿病が抜歯のリスク因子となることを示した研究(レベル4)が存在し、糖尿病のコントロールが不十分な患者ではSPT中に歯周病の再発を起こしやすいと考えられる。

(注1) 目的が共通した多数の研究データを集め、統計学的手法を用いてデータを統合し、総合的に評価し一定の見解を導く方法。個々の研究の結果が異なる場合や、単独の研究では症例数が少なく正確な評価ができない場合などに有効な手法である。

2) 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム

糖尿病患者には、好中球機能異常、コラーゲンの代

謝異常、微小循環障害による創傷治癒不全や易感染性などが認められることが多く、糖尿病に併発した宿主の免疫応答の低下や結合組織の代謝異常が、歯周病の重症化をもたらすものと考えられる。

近年、高血糖状態の持続によりコラーゲンなどのタンパク質が非酵素的に糖化・修飾されて産生される最終糖化産物(AGE: advanced glycation end product)の歯周病への関与が注目されている。すなわち、歯周組織においてコラーゲンがAGE化されると、歯肉の微小血管や結合組織の劣化に加え歯根膜線維の脆弱化が生じる。さらに、AGE化され変性したコラーゲンはマクロファージなどの食細胞に貪食され、腫瘍壊死因子(tumor necrotic factor- α : TNF- α)やinterleukin-6(IL-6)などの炎症性サイトカインや活性酸素が

産生される。そして、これらの炎症性サイトカインがコラゲナーゼ活性や破骨細胞の活性化を誘導したり、活性酸素が直接歯周組織に為害作用を及ぼし歯周組織破壊が進行するのではないかと考えられている。図3は、26歳の重度歯周炎に罹患した1型糖尿病患者の口腔内およびX線写真である。この患者には、1型糖尿病の罹患に伴う好中球の遊走能や貪食能の著しい低下が認められ、加えて口腔清掃などのプラークコントロールが十分行われなかったため、このような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⁶⁾。

また、近年、肥満の程度が大きい人ほど歯周病に罹

患しやすいことが報告され、内臓脂肪の蓄積により生じるメタボリックシンドロームが歯周病の発症に関与するのではないかと考えられるようになっている⁷⁾。特に、2型糖尿病患者は肥満を伴っているケースが多く、肥満により脂肪細胞が肥大化しTNF- α の産生量が増加して、直接的に歯槽骨吸収を惹起し歯周病を増悪させたり、TNF- α がインスリン抵抗性を亢進させ糖尿病の増悪を介して、間接的に歯周病のリスクを増大させている可能性が示唆されている。さらに、最近では、肥満に伴う脂肪細胞の肥大化が抗炎症作用を有するアディポネクチンの分泌を抑制し、結果として歯周組織の炎症反応が亢進することが、肥満に伴う糖尿

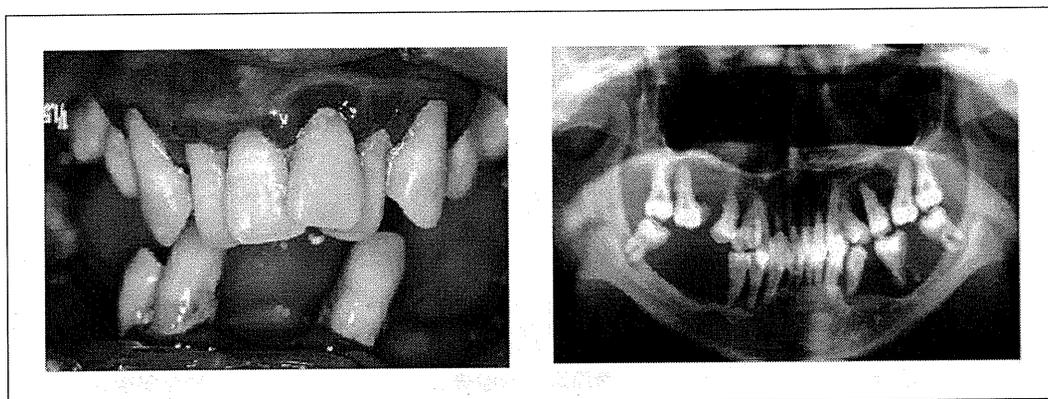


図3 1型糖尿病患者(26歳)にみられた重度歯周炎(文献6を改変)

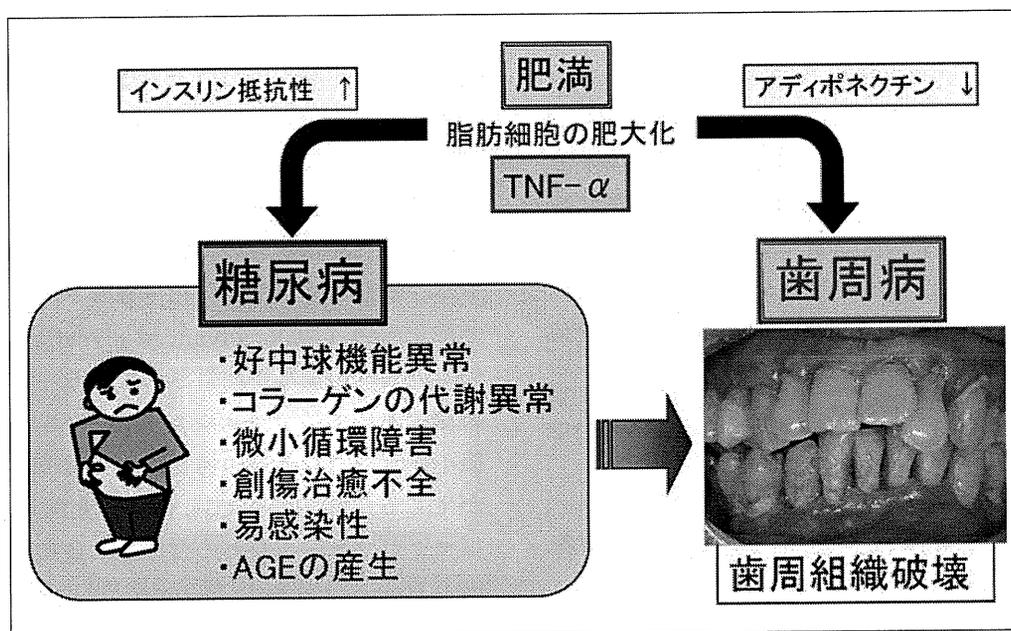


図4 糖尿病が歯周病の病態に影響を与えるメカニズム(想定図)

病患者における歯周病発症のメカニズムの1つとして注目されている(図4)。

6. 歯周病の糖尿病への影響

1) 糖尿病のリスク因子としての歯周病 (CQ1 参照)

近年、糖尿病に対する歯周病の影響を検討するため、糖尿病患者に歯周治療を行い糖尿病の病態の変化を検討した研究が盛んに行われている。「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」でも、この点について「CQ1: 歯周病の治療は糖尿病の病態を改善するのか?」として取り上げ検討している。

その結果、CQ1の文献検索日である平成20年10月6日時点では、歯周治療によって糖尿病の病態が有意に改善したというランダム化比較試験^(注2)(レベル2)と非ランダム化比較試験(レベル3)が複数存在するが、歯周治療に伴うHbA_{1c}の改善について検討したメタ解析⁹⁾では統計的有意差は認められないことから、「ガイドライン」では、「根拠は明確ではないが、糖尿病の改善には歯周治療を行うことが勧められる(推奨度:C1)」としている。

しかしながら、その後、このCQについて、2型糖尿病患者を対象にメタ解析を用いて検討したシステムティックレビュー^(注3)が2010年に報告されている⁹⁾。こ

のシステムティックレビューでは、歯周治療を受けた糖尿病患者(介入群)と歯周治療を受けない糖尿病患者(対照群)のHbA_{1c}などの糖尿病の臨床指標を3ヵ月以上観察し比較した5つの臨床研究が取り上げられている。そして、5つの研究すべてで歯周治療を受けた介入群の方が未治療の対照群に比べてHbA_{1c}値の減少量(Δ HbA_{1c}: 0.05~1.17%)が大きく、そのうち2つの研究では介入群が対照群に比べて有意にHbA_{1c}値が減少していた。そしてさらに、メタ解析を行った結果、歯周治療を受けた介入群が未治療の対照群に比べて、HbA_{1c}値が平均で0.4%(95%信頼区間: 0.04~0.77%)大きく減少することが示されている。このシステムティックレビューの結果を考慮すると、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の作成当時に比べ、このCQ1に対する現時点の推奨度はグレードB程度に上昇し、「糖尿病の改善には歯周治療を行うことが勧められる」のではないかと考えられる。

図5は、コントロールが不良であった56歳の2型糖尿病患者の歯周治療前後の口腔内写真である。初診時には歯周組織の炎症所見が著明で、HbA_{1c}値が8.2%であったが、糖尿病の教育入院後に、スケーリング、ミノサイクリン含有局所抗菌薬の投与および保存不可能歯の抜去を行ったところ、HbA_{1c}値が6.8%に低下した。

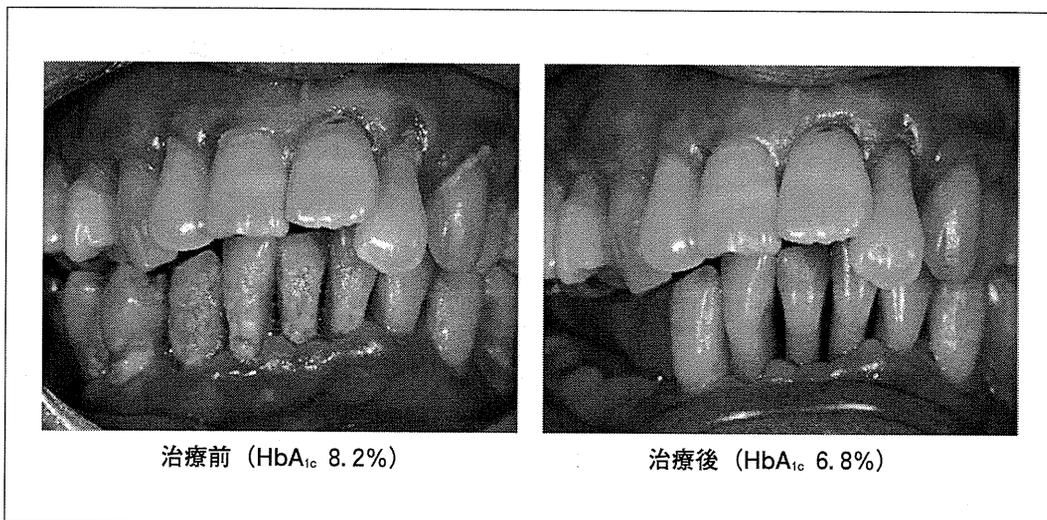


図5 2型糖尿病患者(56歳)にみられた重度歯周炎

(注2) 無作為化比較試験。治療法を比較する臨床試験において、対象となる患者を、その治療を受ける群と受けない群などの二つ以上のグループに無作為に振り分け、各群を比較して治療法の有効性を客観的に調べる手法。

(注3) 系統的レビュー。目的が共通した研究(医学論文)の中で、試験方法や解析方法などが一定の基準を満たしたものを集め、内容を厳しく吟味して、その結果を要約した総説。

2) 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム

(図6)

2型糖尿病では、脂肪組織が産生するTNF- α がインスリン抵抗性を亢進させ、インスリンに反応し難くなることから、血糖値が上昇する原因の1つではないかと考えられている¹⁰⁾。インスリンは、筋肉、脂肪組織および肝臓の糖代謝に大きな影響を与える。特に、筋肉や脂肪組織では、インスリンが筋肉細胞や脂肪細胞のインスリン受容体に結合すると、インスリンシグナルが細胞内へと伝達され、GLUT4 (glucose transporter 4) と呼ばれるブドウ糖輸担体が細胞質から細胞膜上に移動し、細胞外のブドウ糖を細胞内に取り込み血糖値を低下させる。

しかしながら、脂肪組織が産生するTNF- α は、筋肉細胞や脂肪細胞に存在するTNF- α 受容体を介して、インスリン受容体の基質に作用しインスリンのシグナル伝達を抑制する。その結果、GLUT4の細胞膜上への移動が阻害され、ブドウ糖の細胞内への取り込みが低下する。また、TNF- α は、GLUT4の発現を抑制することによっても、インスリンによるブドウ糖の細胞内への取り込みを減少させ、インスリン抵抗性を亢進させると考えられている。

歯周病に罹患した歯周組織においてもTNF- α が産生されることから、そのTNF- α が筋肉や脂肪組織の糖代謝に影響を与え、インスリン抵抗性を亢進させることが、歯周病が糖尿病に影響を与えるメカニズムの1つと考えられている。しかしながら、歯周組織で産生されるTNF- α だけで歯周病の糖尿病に対する影響を説明することは困難である。そのため、歯周病細菌由来抗原や歯周病局所で産生される炎症性サイトカインが血行性に脂肪細胞やマクロファージを刺激し、TNF- α をはじめとする様々なサイトカインの放出を誘導し、間接的にインスリン抵抗性を亢進させて糖尿病を悪化させるのではないかとする説が提唱されている。

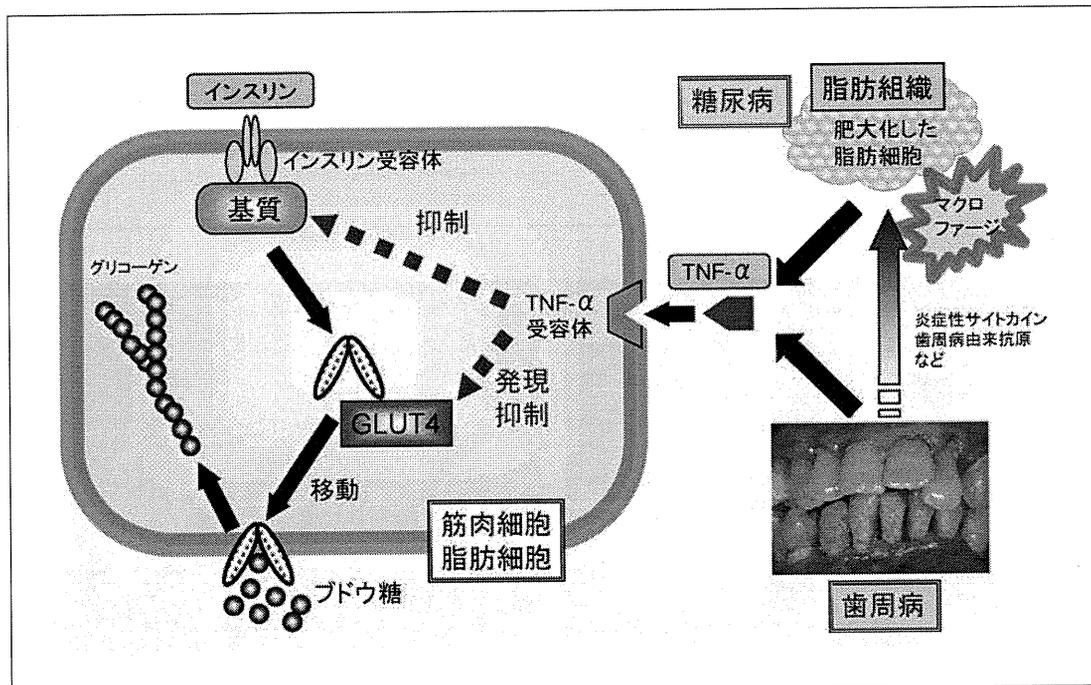


図6 歯周病が糖尿病の病態に影響を与えるメカニズム (想定図)

る¹⁰⁾。

2型糖尿病で運動が勧められるのは、運動すると骨格筋の筋肉細胞においてインスリンの作用と同様に、GLUT 4が細胞質から細胞膜上に移動し、細胞外のブドウ糖を細胞内に取り込み血糖値を低下させることに起因する。今後、糖尿病患者に運動を勧めると同時に、歯周組織に炎症を惹起させないように歯周治療が推奨される時代が到来するかもしれない。

7. 糖尿病患者に対する歯周治療の注意点

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」を中心に、糖尿病患者に対する歯周治療の注意点を表9にまとめた。

糖尿病患者の歯周治療を行うにあたり、まず、医科との連携のもと糖尿病の状態をよく理解することが肝要である。すなわち、糖尿病患者では歯周病の発症や進行のリスクが高いが、HbA_{1c}値が6.5%以下にコントロールされている場合は、健常者と同様に歯周基本治療や拔牙を行うことが可能と考えられる。しかしながら、糖尿病のコントロールが十分でない患者では、合併症として脳血管障害や虚血性心疾患を発症していることが多く、エピネフリン添加局所麻酔薬の使用が制限され、観血的な歯周治療が困難である。このようなケースでは、医科と連携して糖尿病の病状の改善を図るとともに、局所抗菌療法を利用し可及的に非観血的歯周治療を行うことが望ましい。

図5に示した56歳の2型糖尿病患者では、HbA_{1c}値が8.2%と高値を示したため、頻回のスクレーピングの後、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により、非観血的に歯周組織の炎症の軽減を図った（図7）。その結果、経時的に歯肉の発赤や腫脹の改善がみられ、ポケットからの排膿も減少した。

また、インスリンの自己注射を行っているような重度糖尿病患者では、血糖のコントロールが困難であることから低血糖性昏睡を生じることがある。そのため、重度糖尿病患者では、治療の約束時刻や治療時間に配慮するとともに、歯科治療中の血糖値の変動に注

表9 糖尿病患者に対する歯周治療の注意点

- ◇糖尿病の状態を知る！
(血糖がコントロールされているのか?)
医科との連携(糖尿病の状態の把握と病状の改善)
- ◇合併症(脳血管障害, 虚血性心疾患など)に注意!
- ◇非観血的な歯周治療を徹底的に!
- ◇局所化学療法を利用する!
- ◇感染予防に注意!
- ◇低血糖(低血糖性昏睡)に注意!

意し、低血糖の予防として歯周治療前にブドウ糖入りの飴や清涼飲料などの摂取を考慮する必要がある。

8. おわりに

～「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の現状と今後の展望～

「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」は、日本歯周病学会のホームページ以外にも、日本医療機能評価機構が実施する医療情報サービス Minds (マインズ) (<http://minds.jcqh.or.jp/>) においても公開されている。Mindsでは医療従事者向けには、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」だけでなく、ガイドラインの作成以降に明らかとなったエビデンスなどの注目すべきテーマを疾患専門医が紹介した「トピックス」と、海外で同様に作成された診療ガイドライン(Clinical Practice Guideline: CPG)と日本で作成された「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」との比較を解説した「CPGレビュー」も収録されているので、活用していただきたい。また、Mindsには、ガイドラインの中でも特にポイントとなる部分を、一般の方向けに医学用語の説明を含めて分かりやすく解説した「ガイドライン解説」も収録され、一般の方が内容を理解する手助けとなっている。

最近、“EBMに基づく”「診療ガイドライン」が多くの医療分野で作成され、臨床現場で医療者と患者の双方が適切な決断を下せるよう支援する環境は整備されてきている。しかし一方で、“EBMに基づく”「診

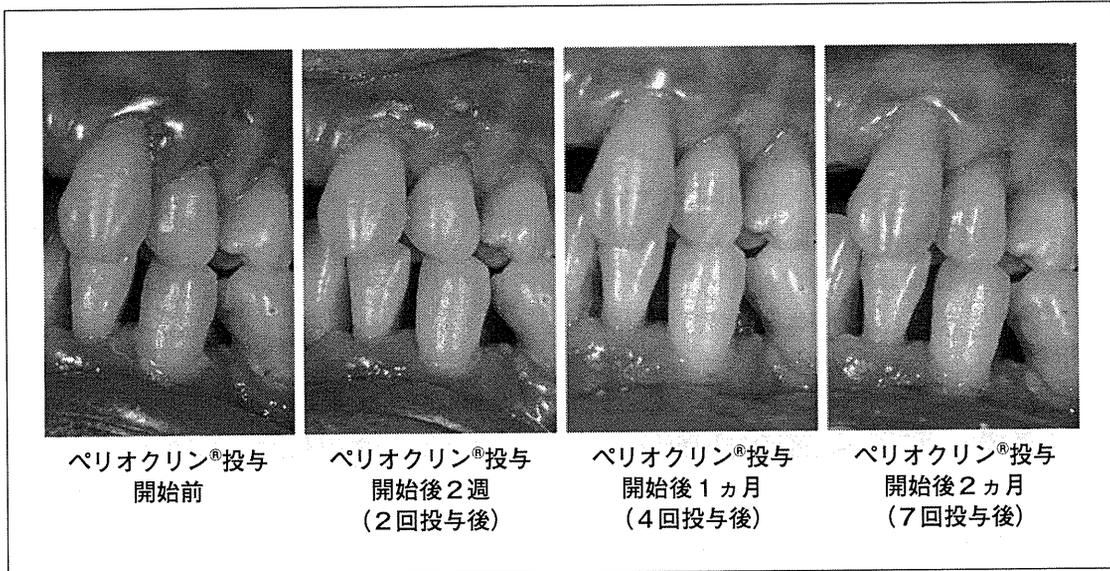


図7 2型糖尿病患者（56歳）における局所抗菌療法の効果

療ガイドライン」を作成した意義は、「レベルの高いエビデンスがほとんどないことが示されたことである」との皮肉も言われている。ここで紹介した「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」もその例に漏れず、設定したCQの多くのもので、十分なエビデンスが存在しないことが作成過程で明らかになっている。「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」はあくまで平成20年（2008）年時点のエビデンスに基づいて作成されたものであるが、日々刻々とこの分野の新しいエビデンスが誕生していることも事実である。今後、さらに、歯周病と糖尿病の双方向のエビデンスが蓄積された適切な時期に、「糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン」の改訂版が作成されることを期待する。

<謝辞>

本総説の作成にあたり、図表の作成に協力いただいた小笹匡雄博士と大原廣之博士に感謝いたします。

参考文献

- 1) 平成17年歯科疾患実態調査. 歯科疾患実態調査報告解析検討委員会編, 口腔保健協会, 2007.
- 2) 平成19年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省ホームページ. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou09/01.html>).
- 3) 日本歯周病学会: 糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン. NPO 法人日本歯周病学会編, 日本歯科医学会監修, 2009.
- 4) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人: Minds, 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007.
- 5) Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., Batayha, W. Q.: Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. J. Diabetes Complications, 20: 59~68, 2006.
- 6) 北村正博: 全身から歯周へ歯周から全身へ. 大阪府歯科医師会雑誌, 610: 12~23, 2001.
- 7) 村上伸也, 北村正博: 歯周病とメタボリックシンドローム. 鴨井久一, 花田信弘, 佐藤 勉, 野村義明編, プリベンティブペリオドントロジイ, 123~127, 東京. 医歯薬出版, 2007.
- 8) Janket, S. J., Wightman, A., Baird, A. E., Van Dyke, T. E., Jones, J. A.: Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. J. Dent. Res., 84: 1154~1159, 2005.
- 9) Wijnand, J. T., Victor E. A. G., Bruno, G. L.: Effect of periodontal treatment on glyceic control of diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. Diabetes care, 33(3): 421~427, 2010.
- 10) 西村英紀, 曾我賢彦: 歯周病と糖尿病. 医学のあゆみ, 232: 167~171, 2010.