

## 2型糖尿病患者における糖脂質代謝・慢性血管合併症・薬物治療の検討

研究分担者 和田 淳

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学・准教授

### 研究要旨

歯周病によって惹起された慢性炎症は、糖尿病患者において血糖コントロールを悪化させているのではないかと考えられている。しかしながら具体的に糖尿病患者に対してどのような歯科治療や歯科保健指導を施行するべきなのか、あるいはその効果はどの程度なのかについては明らかになっていない。平成26年度より2型糖尿病患者を無作為にコントロール群（口腔衛生指導のみ）および歯周治療群（口腔衛生指導＋歯周基本治療）の2群に分けて検討を開始した。そこで平成26年度に研究を開始した24症例についてその開始時の臨床パラメータについて比較検討を行った。2群の比較でHDL-Cのみに有意差が認められたが、糖代謝・脂質代謝のいずれの項目も有意差が認められず、ほぼ均一に割り振られていると考えられた。また糖尿病慢性合併症についても、腎症の病期の分布に違いがあったが、神経障害、網膜症、虚血性心疾患、脳梗塞については2群で差を認めなかった。また糖尿病治療薬（経口血糖降下薬・インスリン・GLP-1受容体アゴニスト・降圧薬・スタチン）の使用状況にも差異を認めなかった。コントロール群と歯周治療介入群の背景にある糖代謝、脂質代謝、糖尿病慢性血管合併症、薬物治療の内容には大きな差異を認めず、今後の歯科治療介入の有用性を明らかにする上で適切な症例登録が行われている。

### 研究分担者

和田淳（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学・准教授）

### A．研究目的

歯周病によって惹起された慢性炎症は、糖尿病患者において血糖コントロールを悪化させているのではないかと考えられている。しかしながら具体的に糖尿病患者に対してどのよう

な歯科治療や歯科保健指導を施行するべきなのか、あるいはその効果はどの程度なのかについては明らかになっていない。平成26年度より2型糖尿病患者を無作為にコントロール群（口腔衛生指導のみ）および歯周治療群（口腔衛生指導＋歯周基本治療）の2群に分けて血糖コントロールや歯周病の状況について比較検討を開始した。平成26年度に研究を開始した24症例についてその開始時の臨床パラメータについて比較検討を行った。

## B . 研究方法

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科に通院する文書による同意を得られた2型糖尿病患者を、無作為にコントロール群(口腔衛生指導のみ)および歯周治療群(口腔衛生指導+歯周基本治療)の2群に分けて検討した。研究開始時の年齢、罹病期間、BMI (body mass index)、随時血糖、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、血中C-peptide (CPR)、総コレステロール (T. cho)、トリグリセリド (TG)、HDLコレステロール (HDL-C)、LDLコレステロール (LDL-C)、血清クレアチニン (Cr)、尿酸(UA)、糸球体濾過量(eGFR)、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR) について検討した。また糖尿病神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病腎症や治療内容について比較検討した。

## C . 研究結果

### 2型糖尿病の病態の比較

コントロール群では歯周治療群と比較してやや高齢で罹病期間が長く、HbA1cが高値の傾向があったが有意差は認められなかった(表1)。随時血糖やインスリン分泌の指標である血中CPRについては両群で差を認めなかった。一方脂質プロファイルでは、T. cho、LDL-C、TGいずれも差を認めなかったが、HDL-Cはコントロール群で有意に低値であった。コントロール群はBMIが高くまたHDL-Cが有意に低く、TGが高い傾向にあった。コントロール群では肥満者が多くその影響を受けていると考えられた。

### 糖尿病慢性血管合併症の比較

コントロール群では末梢神経障害が5例、網膜

症が2例に認められ、歯周治療群は末梢神経障害が4例、網膜症が3例と大きな差を認めなかった。一方腎症はコントロール群では1期5例、2期4例、3期3例、4期1例であり、歯周病治療群では1期9例、2期1例、3期1例と、治療群で腎症がより早期の傾向にあった。虚血性心疾患や脳梗塞はコントロール群で3例、歯周治療群は3例と同数であった。

### 薬物治療の比較

コントロール群では経口血糖降下薬11例、インスリン注射4例、GLP-1受容体アゴニスト2例、降圧薬10例、スタチン11例であった。一方歯周治療群経口血糖降下薬9例、インスリン注射2例、GLP-1受容体アゴニスト1例、降圧薬7、スタチン8例とほぼ同様な薬物治療を受けていた。

## D . 考察

近年の歯科治療介入による Randomized controlled trial (RCT)を検討したところ、多くの研究において治療介入群では有意差をもってHbA1cの改善が認められており、そのインパクトは、HbA1cにして0.5%前後の改善が認められ、内服薬を1剤追加程度である。

本研究はどのような歯科治療介入が効率よく血糖コントロールを改善できるかを明らかにすることを目的としているが、既報にあるほとんどの研究で、糖尿病治療の内容であるとか、あるいは糖尿病合併症の状態については記載が不十分な研究が多い。

このたびの研究でコントロール群と歯周治療介入群で比較したところ、HDL-Cのみ有意差が認められたが、糖代謝・脂質代謝のいずれの項目も

有意差が認められず、ほぼ均一に割り振られていると考えられた。さらに症例のエントリーを増やすことによってその差がなくなるものと思われる。

また糖尿病慢性合併症についても、腎症の病期の分布に違いがあったが、神経障害、網膜症、虚血性心疾患、脳梗塞については2群で差を認めなかった。糖尿病薬物療法はGLP-1 (Glucagon-like peptide-1)受容体アゴニスト、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)阻害薬、SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2)阻害薬などの新薬が投与されるようになっており、それらの薬物療法により血糖コントロールは影響を強く受けると考えられる。これらの治療内容についても2群で大きな差は認められなかった。

## E . 結論

歯科治療介入は血糖値、炎症マーカーや酸化ストレスマーカーの改善をもたらすと考えられるが、コントロール群と歯周治療介入群の背景にある糖代謝、脂質代謝、糖尿病慢性血管合併症、薬物治療の内容には大きな差異を認めず、今後の歯科治療介入の有用性を明らかにする上で適切な症例登録が行われつつあると考えた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

1. Ogawa D, Eguchi J, Wada J, Terami N, Hatanaka T, Tachibana H, Nakatsuka A, Horiguchi CS, Nishii N, Makino H. Nuclear hormone receptor expression in mouse kidney

and renal cell lines. *PLoS ONE* 9(1), e85594, 2014

2. Watanabe M, Nakatsuka A, Murakami K, Inoue K, Terami T, Higuchi C, Katayama A, Teshigawara S, Eguchi J, Ogawa D, Watanabe E, Wada J, Makino H. Pemt deficiency ameliorates endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy. *PLoS ONE* 9(3), e92647, 2014
3. Miyoshi T, Nakamura K, Yoshida M, Miura D, Oe H, Akagi S, Sugiyama H, Akazawa K, Yonezawa T, Wada J and Ito H. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stimulation in rats. *Cardiovascular Diabetology* 13:43, 2014
4. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, Eguchi J, Horiguchi CS, Nishii N, Yamada H, Takei K, Makino H. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS ONE* 9(6), e100777, 2014.
5. Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Koder R, Hirota D, Wada J, Kataoka H, Ogawa D, Makino H. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama* 68(4), 235-241, 2014
6. Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, Wada J, Shikata K, Makino H, Abe K. *Eur J Neurol* 2014 Sep 15. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

肥満により脂肪組織に誘導される膜蛋白 Gpnmb の脂肪肝炎抑制効果 片山晶博、和田淳、中司敦子、江口潤、村上和敏、勅使川

原 早苗、樋口千草、布上朋和、天田雅文、肥田 和之、槇野博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 22 日

2 型糖尿病マウスにおける SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの腎保護効果の検討 小川大輔、寺見直人、畑中崇志、橘洋美、江口潤、中司敦子、和田淳、槇野博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 22 日

エクソーム解析を行った若年発症糖尿病の 1 例 布上朋和、江口潤、天田雅文、和田淳、四方賢一、槇野博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 23 日

糖尿病腎症第 1 期および第 2 期における腎機能低下要因の解析 小比賀美香子、四方賢一、小野哲一郎、小寺亮、江口潤、廣田大昌、村上和敏、中司敦子、小川大輔、和田淳、片岡仁美、槇野博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 24 日

ACAM ( adipocyte adhesion molecule ) /CLMP の一次繊毛機能を介した脂肪細胞分化と肥満症における意義 村上和敏、和田淳、佐藤美和、江口潤、布上朋和、片山晶博、中司敦子、小川大輔、四方賢一、槇野博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 24 日

メタボリックシンドロームにおける phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) の意義 中司 敦子、和田 淳、村上 和敏、勅使川原 早苗、片山 晶博、渡邊 真由、樋口 千草、天田 雅文、布上 朋和、江口 潤、小川 大輔、槇野 博史 第 57 回本糖尿病学会総会（大阪）平成 26 年 5 月 24 日

ワークショップ 2 動物モデルを用いた NASH 病態解析 脂肪肝炎における Pemt の

意義 中司敦子、松山誠、村上和敏、勅使川原早苗、江口潤、小川大輔、高木章乃夫、福島正樹、山本和秀、槇野博史、和田淳 第 1 回肝臓と糖尿病・代謝研究会（東京）平成 26 年 7 月 4 日

早期糖尿病性腎症患者における尿中 TFF3 (Urinary Trefoil Factor 3) と尿中アルブミンの関連についての検討 寺見直人、小川大輔、山成俊夫、杉山斉、畑中崇志、和田淳、四方賢一、西井尚子、槇野博史 第 57 回日本腎臓学会総会（横浜）平成 26 年 7 月 4 日

顕性蛋白尿期の 2 型糖尿病患者におけるアルダクトンの蛋白尿減少効果 加藤佐和子、丸山彰一、槇野博史、和田淳、宇津貴、荒木久澄、古家大祐、金崎啓造、西山成、今井圓裕、安藤昌彦 第 57 回日本腎臓学会総会( 横浜 ) 平成 26 年 7 月 5 日

ワークショップ 2 ネフローゼ症候群を呈する疾患の最新の診断・治療 レクチンマイクロアレイによる糖尿病性腎症の新規バイオマーカーの同定 和田淳、勅使河原早苗、中司敦子、江口潤 第 44 回日本腎臓学会西部学術集会（神戸）平成 26 年 10 月 3 日

早期糖尿病性腎症におけるバイオマーカーとしての尿中 TFF (Trefoil factor) の検討 寺見直人、小川大輔、畑中崇志、山成俊夫、杉山斉、四方賢一、槇野博史、和田淳 日本糖尿病学会中国四国地方会第 52 回総会( 広島 ) 平成 26 年 10 月 24 日

メタボリックシンドロームにおける脂肪組織と骨格筋の機能異常を制御する新規因子の探索 天田雅文、江口潤、柴田祐助、布上朋和、片山晶博、勅使河原早苗、村上和敏、中司敦子、和田淳 第 35 回日本肥満学会( 宮

崎)平成26年10月25日  
メタボリックシンドロームに伴う脂肪肝炎  
とPemtの意義 中司敦子、村上和敏、勅使  
河原早苗、片山晶博、布上朋和、天田雅文、  
山口哲史、江口潤、和田淳 第35回日本肥  
満学会(宮崎)平成26年10月25日  
メタボリックシンドロームにおける  
Galectin-9の意義 布上朋和、勅使河原早苗、  
柴田祐助、天田雅文、片山晶博、村上和敏、  
江口潤、中司敦子、和田淳 第35回日本肥  
満学会(宮崎)平成26年10月25日  
脂肪細胞における接着とアクチン重合を介

したACAMの抗肥満作用 村上和敏、江口  
潤、中司敦子、和田淳 第35回日本肥満学  
会(宮崎)平成26年10月25日

## **H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

表 1 研究開始時の臨床データの比較

	コントロール群	歯周治療群	P 値
症例数 (男/女)	13 (11/2)	11 (8/3)	
年齢 (歳)	68.8 (62.6-75.0)	62.8 (57.3-68.5)	0.303
罹病期間 (年)	15.5 (4.9-26.2)	7.8 (3.5-12.2)	0.093
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (24.5-24.1)	24.5 (22.4-26.6)	0.228
HbA1c (%)	7.4 (6.2-8.7)	6.7 (6.3-7.1)	0.150
血糖 (mg/dL)	139 (100-179)	151 (130-173)	0.649
CPR (ng/mL)	3.7 (0.9-6.6)	4.0 (2.5-5.5)	0.815
T-Cho (mg/dL)	171 (144-197)	166 (146-187)	0.898
TG (mg/dL)	217 (116-318)	142 (89-194)	0.303
HDL-C (mg/dL)	43.0 (32.0-53.9)	67.6 (38.9-96.4)	0.011*
LDL-C (mg/dL)	96.2 (79.7-112.7)	87.0 (67.5-106.5)	0.494
Cr (mg/dL)	1.16 (0.52-1.80)	0.90 (0.70-1.10)	0.776
UA (mg/dL)	5.6 (4.2-7.0)	5.4 (4.1-6.6)	0.865
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	58.5 (36.0-80.9)	68.4 (50.0-86.8)	0.955
ACR (mg/gCr)	172 (-56-400)	96.6 (-86-279)	0.047*

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; CPR, C-peptide immunoreactivity; T-Cho, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; Cr, serum creatinine; UA, uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACR, albumin / creatinine ratio; \*, p < 0.05, Mann-Whitney *U* test.