原 著

2 型糖尿病患者の歯周疾患有病状況に関する研究

杉 原 薫

明海大学歯学部大学院歯学研究科歯学専攻

口腔生物再生医工学講座歯周病学分野

(受付日：2005 年 2 月 7 日 受理日：2005 年 6 月 5 日)

Periodontal Study on Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Kaoru Sugihara

Department of Oral Biology and Tissue Engineering, Division of Periodontology,

Meikai University Graduate School of Dentistry

(Received : February 7, 2005 Accepted : June 5, 2005)

Abstract : The purpose of this study was to investigate the prevalence of periodontal disease and its relationship to type 2 diabetes mellitus (DM). Subjects were 46 patients (mean age : of 60.7 ± 9.3) with type 2 DM. Their condition had been medically controlled at Meikai University Hospital and they had not undergone periodontal therapy. HbA_{1c} , insulin resistance (HOMA-IR), and body mass index (BMI) were recorded together with the following periodontal variables : number of teeth present, probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), and bone loss score. As a parameter of both DM and periodontal disease, serum concentrations of tumor necrosis factor (TNF)- α and high-sensitive C reactive protein (hs-CRP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Glucose in all subjects was relatively well controlled, and mean BMI was under 25. BMI, the concentration of TNF- α , and hs-CRP correlated significantly with HOMA-IR (BMI : $p < 0.01$, TNF- α and hs-CRP : $p < 0.05$). Compared to results from a survey on dental diseases conducted by the Ministry of Health and Welfare of Japan in 1999, the incidence of teeth with $PD \geq 6$ mm was higher in DM patients, whereas the number of teeth present was approximately equal. Although HbA_{1c} , HOMA-IR, and BMI did not correlate with any clinical measurement of periodontal disease, DM duration correlated significantly with mean average PD, BOP, teeth with $PD \geq 4$ mm, and bone loss score. BOP was significantly higher in patients with insulin treatment than in those without it. These results suggest that patients with DM should receive periodontal treatment at an early stage. Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Soc Periodontol) 47 : 178—185, 2005.

Key words : type 2 diabetes mellitus, diabetes mellitus duration, periodontal disease, dental disease survey, TNF- α

要旨 : 本研究では、2 型糖尿病患者における歯周疾患の有病状況、ならびに歯周病学的検査と糖尿病の内科的

連絡先：杉原 薫

〒 350-0283 埼玉県坂戸市けやき台 1-1 明海大学歯学部口腔生物再生医工学講座歯周病学分野

Kaoru Sugihara

Department of Oral Biology and Tissue Engineering, Division of Periodontology Meikai University School of Dentistry

1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0283, Japan

E-mail sugihara@dent.meikai.ac.jp

検査結果の相互関係を明らかにすることを目的として検討を行った。被験者は、内科を受診している2型糖尿病患者46名(平均年齢 60.7 ± 9.3 歳)で、過去に歯周治療を受けたことがない者とした。糖尿病に関しては、HbA_{1c}、空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度、インスリン抵抗性(HOMA-IR)、および体格指数(BMI)を測定した。歯周病学的検査では、現在歯数、プロービング深さ(PD)、プロービング時の出血(BOP)歯率、および歯槽骨吸収度を調べ、平成11年歯科疾患実態調査と比較した。糖尿病および歯周疾患の双方に関与すると考えられるパラメーターとして、血清中の腫瘍壊死因子(TNF)- α 、および高感度C反応性タンパク(hs-CRP)の濃度をELISA法により測定した。ほとんどの被験者は、内科的に血糖コントロールされており、肥満度も低かった。HOMA-IRは、BMI、TNF- α 、およびhs-CRPと有意な相関関係が認められた。歯科疾患実態調査と比較して、現在歯数はどの年代もほぼ同数であったが、PDが6mm以上の歯を有する者の割合が高いことが認められた。血糖値およびHOMA-IRは、いずれの歯周病学的検査結果とも相関しなかったが、糖尿病の有病期間は、平均PD、PDが4mm以上の歯の割合、BOP歯率、および歯槽骨吸収度との間に有意な相関関係が認められた。これらの結果より、糖尿病患者では、糖尿病発症早期から歯周疾患の予防および治療を行っていくことが重要であると考えられた。

キーワード: 2型糖尿病, 糖尿病有病期間, 歯周疾患, 歯科疾患実態調査, TNF- α

緒 言

食生活の欧米化、運動不足、ストレスなどの生活習慣の変化と高齢化に伴い、わが国では糖尿病患者が急激に増加している¹⁾。平成14年度の厚生労働省糖尿病実態調査によると、糖尿病患者は推定740万人であり、糖尿病に罹患している可能性がある者(いわゆる糖尿病予備軍)まで含めるとその数は1,620万人にもなる。糖尿病は高血糖と糖代謝異常による慢性疾患であり、成因により1型と2型に大きく分けられている²⁾。1型糖尿病は何らかの原因でインスリンを産生する細胞が破壊され、インスリン産生機能が喪失したものである。一方、2型糖尿病は、全糖尿病患者の約95%を占めており、その原因はインスリンが十分機能しないことを主体とするインスリン抵抗性の亢進とインスリンの分泌不全によると考えられている。

糖尿病による慢性高血糖状態は腎症、網膜症、神経症、脳梗塞、心筋梗塞などの合併症を引き起こすが、近年、歯周疾患はこれらの糖尿病5大合併症に次ぐ第6番目の合併症であるとする報告もある³⁾。また、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して歯周疾患の発症頻度が高く、重症であることは疫学的研究で提示されており、現在では、糖尿病は喫煙とならぶ歯周疾患の重要なリスクファクターの1つであると考えられている^{4,5)}。

一方、重度歯周炎は糖尿病の血糖コントロールに影響を与える⁶⁾、あるいは歯周治療によって血糖値が改善したという報告もあり⁷⁻⁹⁾、歯周疾患が糖尿病に与える影響が近年注目されている。つまり、糖尿病と歯周疾患は相互に影響を及ぼし合っていると考えられるが¹⁰⁾、その機序は明らかにはなっていない。この2つ

の疾患を関連付けるもののひとつとして、腫瘍壊死因子(TNF)- α が考えられる¹¹⁾。TNF- α は炎症性サイトカインであるが、インスリン抵抗性にも影響を及ぼすことが示されている¹²⁾。また、糖尿病と慢性感染症である歯周疾患の共通のマーカーとしては高感度C反応性蛋白(hs-CRP)が挙げられる^{13,14)}。

本研究においては、糖尿病と歯周疾患との相互関係、および相互作用機序を明らかにすることを目的として、2型糖尿病患者の糖尿病の状態、歯周疾患の有病状況、そして、血清中のTNF- α およびhs-CRP濃度を調査し、その相互関係について検討した。

対象および方法

1. 被験者

被験者は、明海大学歯学部付属明海大学病院内科の外来患者で、2型糖尿病に対する治療を受けている者46名(男性31名、女性15名、平均年齢 60.7 ± 9.3 歳)であった(表1)。また、被験者は過去に歯肉縁下に及ぶスケーリングおよびルートプレーニングなどの歯周治療を受けたことがない者とした。被験者に対

表1 被験者年齢分布

年齢(歳)	総数	男	女
25—34	1	0	1
35—44	1	1	0
45—54	9	7	2
55—64	19	15	4
65—74	14	8	6
75以上	2	0	2
合計	46	31	15

して十分に研究の主旨を説明し、同意を得た後、同病院の内科および歯周病科にて各種検査および検体採取をおこなった。本研究は明海大学歯学部倫理委員会の承認(#0207)を得て実施した。

2. 糖尿病関連検査

糖尿病関連検査の採血は内科看護師2名によりおこなわれた。ヘモグロビンA1c (HbA_{1c})、空腹時血糖値 (fasting plasma glucose : FPG)、空腹時インスリン濃度 (immunoreactive insulin : IRI) は内科外来にて検査した。インスリン抵抗性 (homeostasis model assessment insulin resistance : HOMA-IR) は、 $FPG \times IRI / 405$ の数式により算出した¹⁵⁾。体格指数 (body mass index : BMI) は、 $\text{体重(kg)} / \{\text{身長(m)}\}^2$ の数式により算出した。その他、2型糖尿病と診断されてからの糖尿病有病年数、糖尿病の治療法、および合併症の有無と種類についても調査した。

3. 血清中の TNF- α および hs-CRP 濃度の測定

血清検体は、被験者の上腕より末梢血 5 ml を抗凝固剤を含まないベノジェクト II 真空採血管 (テルモ、東京) に採取し、遠心分離 (KUBOTA, 東京) を用いて 10 分間、3,300 rpm にて血清分離を行った。血清中の hs-CRP 濃度は C-Reactive Protein Kit (VIRGO, U.S.A.) を用い、TNF- α 濃度は Human TNF- α US (Bio Source, U.S.A.) を用いて ELISA 法により測定した。検出感度は、hs-CRP 濃度は 0.07 $\mu\text{g/ml}$ 以上、TNF- α 濃度は 0.09 pg/ml 以上であった。マイクロプレートリーダー (Flow Laboratories Co., U.S.A.) にて 450 nm の OD 値を測定した。

4. 歯周病学的パラメーターの評価

歯周病科にて歯周病検査は歯周治療のトレーニングを受けた歯科医師2名により行った。現在歯数、プロービングポケット深さ (probing depth : PD)、およびプロービング時の出血 (bleeding on probing : BOP) 歯率を測定した。PD は最深部 1 点法にて測定し、平均 PD、全歯数に占める 4 mm 以上の PD を有

する歯の割合、全被験者に占める 4 mm 以上 6 mm 未満の PD を有する者の割合、および全被験者に占める 6 mm 以上の PD を有する者の割合を算出した。また、デンタルエックス線写真より Schei ら方法¹⁶⁾に基づいて歯槽骨吸収度を測定した。現在歯数および全被験者に占める 4 mm 以上 6 mm 未満の PD を有する者の割合、および全被験者に占める 6 mm 以上の PD を有する者の割合については、平成 11 年歯科疾患実態調査報告¹⁷⁾と比較した。

5. 統計学的分析

各検査結果の相関関係は Spearman の順位相関を、糖尿病の治療法の違いによる歯周病学的パラメーターの比較は Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。コンピューターソフトは Excel ystat 2002 を使用した。

結 果

1. 糖尿病検査結果とインスリン抵抗性に関わる因子

被験者 46 名の糖尿病関連検査結果を表 2 に示す。本研究の被験者である 2 型糖尿病患者の HbA_{1c} は平均 $7.3 \pm 1.5\%$ 、FPG は平均 $149.1 \pm 44.3 \text{ mg/dl}$ であり、ともに標準値は超えているものの、内科的にコントロール (内服薬およびインスリン投与による血糖降下療法、食事および運動療法、合併症の治療) されていた。また、IRI は $7.3 \pm 4.0 \mu\text{U/ml}$ であり、標準値の範囲内であった。HOMA-IR は標準値 1.6 以下に対し¹⁸⁾、平均 2.5 と高値を示した。また、BMI の平均は 23.8 ± 2.7 であり、肥満基準である 25 以上の被験者は 46 名中 13 名 (28.3%) であった。TNF- α および hs-CRP の平均は標準範囲内であった。被験者の糖尿病有病期間、治療法、および合併症を表 3 に示す。46 名中 42 名に合併症が認められ、その中でも高血圧症は半数近い 21 名に認められた。なお、複数の合併症を有する患者は 11 名であった。

2. 糖尿病関連検査結果の相関関係

糖尿病関連検査結果の相関関係を検討したところ、インスリン抵抗性を表す HOMA-IR は、肥満度を表す BMI との間に有意な正の相関が認められた ($P < 0.01$) (図 1)。さらに、HOMA-IR は炎症性サイトカインである TNF- α 濃度 ($P < 0.05$) および炎症のマーカーである hs-CRP 濃度 ($P < 0.05$) との間にも有意な正の相関が認められた (図 2 および 3)。その他の各パラメーター間には相関関係は認められなかった。

表 2 糖尿病関連検査の結果

検査項目	平均値 $\pm$ SD	標準値
HbA _{1c} (%)	7.3 ± 1.5	≤ 5.8
FPG (mg/dl)	149.1 ± 44.3	≤ 125
IRI ($\mu\text{U/ml}$)	7.3 ± 4.0	≤ 10
HOMA-IR	2.5 ± 1.5	$\leq 1.6^{16)}$
BMI	23.8 ± 2.7	肥満 ≥ 25
TNF- α (pg/ml)	2.8 ± 4.1	$4-118^{19)}$
hs-CRP ($\mu\text{g/ml}$)	1.1 ± 2.1	$\leq 2.0^{20)}$

表 3 被験者の糖尿病に関する調査結果

糖尿病有病期間 (平均±SD)	12.1±9.6 年
糖尿病治療法	
インスリン療法 (有病期間)	11 名 14.4±7.6 年
非インスリン療法 (有病期間)	35 名 11.5±10.0 年
合併症の有無と種類*	
合併症なし	4 名
網膜症	10 名
腎症	7 名
神経症	6 名
高血圧症	21 名

* 合併症は重複するものも含まれる

図 2 HOMA-IR と TNF- α の相関関係

図 1 HOMA-IR と BMI の相関関係

図 3 HOMA-IR と hs-CRP の相関関係

3. 歯周疾患有病状況

初診時の歯周病学的パラメーターの検査結果を表 4 に示す。現在歯数および PD については、平成 11 年歯科疾患実態調査の結果¹⁷⁾と比較した。その結果、歯科疾患実態調査結果と比較して現在歯数に関しては、どの年代も同程度であった (図 4)。PD に関しては、4 mm 以上 6 mm 未満の PD を有する者の割合は 55—74 歳において被験者がわずかに高い傾向が認められたが、45—54 歳においては低い割合を示した。なお、25—34 歳、35—44 歳および 75 歳以上では被験者数が 1 ないし 2 であったため、大きな差がみられた (図 5)。しかしながら、6 mm 以上の PD を有する者の割合は、すべての年代において歯科疾患実態調査結果は 10% 前後であったのに対し、糖尿病患者では 35—44

表 4 歯周病学的パラメーターの検査結果

検査項目	平均値±SD
現在歯数 (歯)	19.9±8.5
平均 PD (mm)	3.9±1.0
4 mm 以上 PD (%)*	52.6±31.4
BOP 歯率 (%)	53.8±27.3
歯槽骨吸収度 (%)	30.3±14.5

* 4 mm 以上の PD を有する歯の割合 (%)

歳以外の年齢層において 50% 以上と大きな差が認められた (図 6)。なお、35—44 歳の被験者数は 1 名であり、その 1 名には 6 mm 以上の PD は認められなかった。

図4 2型糖尿病患者と平成11年歯科疾患実態調査における現在歯数の比較

図6 2型糖尿病患者と平成11年歯科疾患実態調査における6 mm以上のPDを有する者の割合の比較

4. 糖尿病検査結果と歯周病学的パラメーターの相関関係

各種糖尿病関連検査と歯周病学的パラメーターの相関関係について検討を行ったところ、糖尿病の有病期間は、平均PD、4 mm以上のPDを有する歯の割合、BOP 歯率、および歯槽骨吸収度との間に有意な正の相関関係が認められた (表5)。このような関係が加齢によるものか否かを明らかにするため、さらに年齢と歯周病学的パラメーターの相関関係を調べた結果、年齢は、現在歯数、4 mm以上のPDを有する歯の割合、および歯槽骨吸収度との間に有意な正の相関関係

図5 2型糖尿病患者と平成11年歯科疾患実態調査における4 mm以上6 mm未満のPDを有する者の割合の比較

表5 歯周病学的パラメーターと糖尿病有病期間および年齢との相関関係

歯周病学的パラメーター	糖尿病有病期間	年齢
現存歯数 (歯)	N.S.	$P < 0.001$
平均PD (mm)	$P < 0.001$	N.S.
4 mm以上PD (%)*	$P < 0.01$	$P < 0.01$
BOP 歯率 (%)	$P < 0.01$	N.S.
歯槽骨吸収度 (%)	$P < 0.01$	$P < 0.01$

N.S. : Not Significant

* 4 mm以上のPDを有する歯の割合 (%)

が認められたが、平均PDおよびBOP 歯率との間には相関関係はみられなかった。また、糖尿病の治療におけるインスリン療法の有無と歯周病学的パラメーターとの相関関係を調べたところ、インスリン治療患者のBOP 歯率は平均68.7%であり、非インスリン治療の患者平均48.6%と比較して有意に高かった ($P < 0.05$) (表6)。その他の歯周病学的パラメーターでは、インスリン療法の有無との間に相関関係は認められなかった。

考 察

本研究の被験者は、糖尿病有病期間の平均が12.1年であり、その間に内科的治療を受けていたため、ある程度血糖値がコントロールされている集団であった。HbA_{1c}が8%を超えると合併症の数も重症度も

表 6 インスリン療法の有無による歯周病学的パラメーターの比較
非インスリン療法：内服薬による治療，運動療法，食事療法を含む

歯周病学的パラメーター	インスリン療法 (n=11)	非インスリン療法 (n=35)	P value
現存歯数 (歯)	19.7±8.2	19.9±8.9	N.S
平均 PD (mm)	4.3±0.9	3.9±1.0	N.S
4 mm 以上 PD (%)*	63.4±28.7	49.3±32.2	N.S
BOP 歯率 (%)	68.1±23.5	49.2±27.6	P<0.05
歯槽骨吸収度 (%)	31.9±17.3	29.8±14.2	N.S

N.S.: Not Significant

増加するとされているが²¹⁾，今回の被験者では HbA_{1c} の平均は 7.3% であったためか，複数の合併症を持つものは少なかった。また，肥満度に関しても標準範囲内であった。最近，日本における 2 型糖尿病患者の BMI の平均は 23.1 であり，一般人の平均 22.7 と大差がないことが報告されている²²⁾。つまり，欧米人とは異なり，日本人では糖尿病と肥満との関わりは，欧米人と比較して小さいと考えられるが，本研究の被験者らもその傾向に一致していた。一方，インスリン抵抗性 (HOMA-IR) の平均値は，日本人の 2 型糖尿病患者の過去における検査で 2.04 という数値が報告されている¹⁸⁾が，それよりも高かった。これは IRI の平均値は標準範囲内であったことから，主に FPG が高いことが影響していたものといえる。

糖尿病に関する検査結果の相関関係について検索した結果，インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は，BMI ($P<0.01$)，TNF- α 濃度 ($P<0.05$)，および hs-CRP 濃度 ($P<0.05$) と正の相関を示した。BMI との相関関係についてはこれまでの報告²³⁾と一致するものであった。

TNF- α はインスリン受容体以後のシグナル伝達を阻害し，糖輸送担体 (GLUT 4) の細胞表層までのトランスロケーションを低下させることにより，ブドウ糖の取り込みを阻害し，インスリン抵抗性を惹起させることが知られている²⁴⁻²⁶⁾。TNF- α は，糖尿病においては脂肪細胞から産生されるが，炎症性疾患においてはマクロファージなどの細胞から産生される。慢性炎症性疾患である歯周疾患においても末梢血中の TNF- α 濃度が上昇していることが報告されている²⁷⁾。本研究の被験者の 90% 以上が 4 mm 以上の PD を有する歯周炎に罹患していたことと，TNF- α が BMI と相関しなかったことから，歯周疾患において産生される TNF- α が糖尿病のインスリン抵抗性に関与している可能性が考えられる。同様に hs-CRP は，TNF- α のようにインスリン抵抗性に関与する機序は明らかではないが，糖尿病のマーカーとして認知

されるようになってきている¹³⁾。また，急性期タンパクとして知られている hs-CRP は歯周疾患の重症度と相関することも報告されていることから^{14,28)}，歯周疾患も hs-CRP 濃度の上昇の一端を担っている可能性が考えられる。しかしながら，本研究の被験者では，TNF- α 濃度も hs-CRP 濃度も，どの程度が歯周疾患の影響によるものかを明らかにすることはできなかった。それらを明らかにするためには，歯周治療前後で TNF- α および hs-CRP の濃度を測定し，比較する必要がある。

本研究の被験者の歯周疾患罹患状況については，日本人の平均と比較して現在歯数に関してほぼ同程度であったが，6 mm 以上の PD を有する者の割合では，どの年代も日本人の平均は 10% 前後であるのに対して，本被験者では 50% を超えていた。このような結果は，2 型糖尿病患者においては歯周疾患が重症化しているというこれまでの報告^{3,4,28)}と一致している。また，本来抜歯されるべき歯も放置されていたケースが多かったことから，糖尿病やその合併症により，十分な歯科治療を受けていないことが推察された。糖尿病の有病期間が，平均 PD，4 mm 以上の PD を有する歯の割合，BOP 歯率，および歯槽骨吸収度といった歯周疾患の重症度と相関していた。しかしながら，有病期間はある程度加齢現象と相関すると考えられるため，年齢と各歯周病学的パラメーターとの相関関係についても検討した。その結果，年齢は，現在歯数，4 mm 以上の PD を有する歯の割合，および歯槽骨吸収度と正の相関を示した。歯周炎は進行性かつ不可逆性の疾患であり，加齢とともに，これらのパラメーターと相関するのは妥当な結果といえる。それに対し，糖尿病の有病期間は，年齢とは異なり，歯周組織の炎症の有無を示す BOP 歯率とも相関関係を示したことは興味深い。また，この結果より，糖尿病患者では，糖尿病発症早期から歯周疾患の予防および治療を行ってゆくことが重要であると考えられた。

一方，糖尿病の治療法の違いによる歯周病学的パラ

メーターの結果を比較検討したところ、インスリン療法を受けている患者はその他の治療法（食事、運動、内服薬）の患者と比較して BOP 歯率が有意に高い値を示した。これは、インスリン療法を受けている患者は比較的糖尿病有病期間が長いこと、そして、糖尿病が重症であることに起因しているのかもしれない。

これまでの 2 型糖尿病と歯周疾患に関する報告としてはアメリカのピマインディアンを調査したものがよく知られている⁴⁾。ピマインディアンは、成人の 90% が肥満であり、40% に糖尿病が発症している。しかも多くは重度歯周炎に罹患していることが報告されている。一方、本研究の被験者の血糖コントロールは良好で、肥満度も低いにもかかわらず、重度歯周炎に罹患しているものが多かった。糖尿病有病期間が歯周疾患に重要な影響を与えていたことから、糖尿病患者は血糖コントロールが良好に保たれていても、およそ 10 年の有病期間に、一般国民よりも歯周疾患が進行する可能性が推測された。血糖コントロールが良好に保たれていれば、糖尿病患者であっても、全身疾患がない歯周疾患患者と同様、歯周治療によって良好に治癒することが示されている²⁹⁾。逆に、近年、歯周治療を行うことにより、血糖コントロールが改善することが報告されている^{8-10,30)}。今後は、さらに内科主治医らと緊密に情報を交換し、患者の糖尿病と歯周疾患に関する情報を共有しながら治療を行っていく必要があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に御理解、またご指導を賜りました明海大学歯学部口腔生物再生医工学講座歯周病学分野 申 基結教授に深甚なる謝意を表します。さらに、御指導、御校閲を賜りました同歯学部病態診断治療学講座病理学分野 草間 薫教授、社会健康科学講座口腔衛生学分野 安井利一教授に深甚なる謝意を表します。また、御協力頂きました同歯学部総合臨床医学講座内科学分野 長谷川彰彦教授、後藤誠一講師、ならびに看護師の方々に深謝致します。最後に本研究の遂行に際し、終始御助力、御助言および御校閲を賜った口腔生物再生医工学講座歯周病学分野の林 丈一朗講師ならびに御協力頂きました口腔生物再生医工学講座歯周病学分野の先生方に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第 45 回春季日本歯周病学会（2002 年 4 月 27 日）において発表した。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局生活習慣病対策室：平成 14 年糖尿病実態調査報告書。
- 2) 津田謹輔, 清野 裕, 藤田 準, 安田浩一郎, 田中 清：第 9 章 代謝・栄養疾患 (2. 糖尿病), 井村裕夫, わかりやすい内科学, 文光堂, 東京, 2002, 777-792.
- 3) Loe, H : Periodontal Disease : The six complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16 : 329-334, 1993.
- 4) Shlossman M, William C, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ : Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc*, 121 : 532-536, 1990.
- 5) Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ : Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 62 : 123-131, 1991.
- 6) Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ : Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 67 : 1085-1093, 1996.
- 7) Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ : Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol*, 68 : 713-719, 1997.
- 8) Stewart JE, Wagner KA, Friedlander AH, Zadeh HH : The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 28 : 306-310, 2001.
- 9) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y : The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72 : 774-778, 2001.
- 10) Grossi SA, Genco RJ : Periodontal disease and diabetes mellitus : A two-way relationship. *Ann Periodontol*, 3 : 51-61, 1998.
- 11) Jiang C, Ting AT, Seed B : PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 391 : 82-96, 1998.
- 12) Qi C, Pekala PH : Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*, 223 : 128-135, 2000.
- 13) Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D : NIDDM as a disease of the innate immune system : association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X.

- Diabetologia, 40 : 1286-1292, 1997.
- 14) Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi SA, Zambon JJ, DeNardin E : Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, 72 : 1221-1227, 2001.
 - 15) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turn RC : Homeostasis model assessment : insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28 : 412-419, 1985.
 - 16) Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A : Alveolar bone loss related to oral hygiene and age. *J Periodontol*, 30 : 7-16, 1959.
 - 17) 厚生労働省 : 平成 11 年歯科疾患実態調査報告—厚生省健康政策局調査—(財)口腔保健協会, 東京, 2001.
 - 18) 石田 均, 吉本勝彦 : 膵 β 細胞から眺めたインスリン抵抗性 : 最新医学, 57 : 60-66, 2002.
 - 19) Saito K, Kobayashi D, Sasaki M, Araake H, kida T, Yagihashi A, Yajima T, Kameshima H, Watanabe N : Detection of human serum tumor necrosis factor α in healthy donors using a highly sensitive immuno-PCR assay. *Clin Chem*, 45 : 665-669, 1999.
 - 20) 齋藤憲祐 : 高感度 CRP 測定法と新しい展開. *Lab. Clin. Pract.*, 20(1) : 10-16, 2002.
 - 21) Turner RC, Holman RR : Lessons from UK prospective diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28(Suppl) : 151-157, 1998.
 - 22) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet*, 4 : 85, 2003.
 - 23) 松澤佑次(代表) : 糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査—介入対象としての内臓肥満の意義の確立—. 厚生省健康科学総合研究報告書, 2001.
 - 24) Cushman SW, Wardzala LJ : Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Apparent translocation of intracellular transport systems to the plasma membrane. *J Biol Chem*, 255 : 4758-4762, 1980.
 - 25) Suzuki K, Kono T : Evidence that insulin causes translocation of glucose transport activity to the plasma membrane from an intracellular storage site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77 : 2542-2545, 1980.
 - 26) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF Spiegelman BM : IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271 : 665-668, 1996.
 - 27) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, Iwamoto Y, Murayama Y : Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol*, 2 : 49-55, 2002.
 - 28) Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Mastumoto S, Koga T : Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol*, 74 : 1741-1746, 2003.
 - 29) Christgau M, Palitdsch K-D, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S : Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus : clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*, 25 : 112-124, 1998.
 - 30) Rodrigues DC, Taba M, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF : Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*, 74 : 1361-1367, 2003.