

氏名	水野 裕文
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第5690号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial (2型糖尿病患者に対する非外科的歯周治療による血糖コントロール, 酸化ストレス, QOL への影響 -ランダム化比較試験による検討-)
論文審査委員	高柴 正悟 教授      久保田 聡 教授      江草 正彦 教授

## 学位論文内容の要旨

### 【緒言】

2型糖尿病は代表的な慢性疾患の1つであり、糖尿病治療の目標は合併症の予防および血糖コントロールである。糖尿病の血糖コントロールを悪化させる因子に歯周病が挙げられる。いくつかの臨床研究において、歯周治療が血糖コントロールの改善をもたらすと報告されている。しかし、それを否定する報告もあり、一定のコンセンサスを得ていないのが現状である。

一方、これら2つの疾患の病態に深く関与するのが酸化ストレスである。健常人に対して非外科的歯周治療を施行すると酸化ストレスバランスが改善するが、糖尿病患者における効果は不明である。また、糖尿病の合併症は患者の Quality of Life (QOL) を低下させる。近年の臨床研究において、歯周治療の効果として、QOL を評価することが推奨されている。

そこで、2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療を施行すると口腔保健指導のみの場合と比較して、酸化ストレスおよびヘモグロビン A1c (HbA1c) が低下すると共に、患者の QOL が向上するのではないか、という仮説を設定した。本研究の目的は、歯周病を有する2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療による HbA1c, 酸化ストレスおよび QOL への影響をランダム化比較試験で検証することであった。

### 【方法】

2014年4月から2016年3月までに岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科外来を受診した、歯周病を有する2型糖尿病患者40名を対象とした。研究デザインは単純盲検、並行群間比較、単一施設、ランダム化比較試験であった。患者を口腔保健指導のみを行うコントロール群と口腔保健指導に加えて非外科的歯周治療を行う歯周治療群とにランダムに分け、ベースライン時、3か月時、6か月時に評価を行った。主要評価項目は3か月時 HbA1c の変化量とし、副次的評価項目は Oxidative-INDEX, QOL, および歯周状態の変化量とした。統計分析では共分散分析を行い、共変量は初診時の HbA1c, 内服薬の種類、インスリン使用の有無とした。intention-to-treat analysis および per-protocol analysis を行った。欠損データは、Lost Observation Carried Forward 法により補正した。また、サブグループ分析としてベースライン時 HbA1c 7.0-10.0%とそれ以外にわけて解析を行った。

## 【結果】

ベースライン時の各種項目について、両群間で有意な差は認めなかった ( $P>0.05$ )。3 か月時 HbA1c の変化量において両群間に有意な差は認めなかった ( $-0.30\%$ ,  $P=0.538$  [95% CI,  $-0.50$  to  $0.29$ ])。Oxidative-INDEX, 平均歯周ポケット深さ (PPD) および平均クリニカルアタッチメントレベル (CAL) の変化量について歯周治療群の方が、コントロール群よりも有意な減少を認めた ( $P<0.05$ )。また、QOL では、糖尿病治療の満足度について、歯周治療群がコントロール群よりも有意な改善を認めていた。

6 か月時では、HbA1c の変化量において両群間に有意な差は認めなかった。平均 PPD, 平均 CAL, 4mm 以上の CAL を有する歯数およびプロービング時出血について、歯周治療群の方がコントロール群よりも有意な減少を認めた。

サブグループ解析において、ベースライン時に HbA1c 7.0-10.0% の者では、3 か月時の HbA1c の変化量は中程度の減少傾向にあった ( $-0.41\%$  [95% CI,  $-0.86\%$  to  $0.04\%$ ],  $P=0.070$ )。

## 【考察】

3 か月時の HbA1c の変化量は、歯周治療群とコントロール群で有意差はなかった。本研究での歯周治療群での平均 PPD の変化量は  $-0.27\text{mm}$  (95% CI,  $-0.47\text{mm}$  to  $-0.07\text{mm}$ ,  $P=0.011$ ) であった。過去のランダム化比較試験での平均 PPD の変化量は  $-0.39\text{mm}$  (95% CI,  $-0.64\text{mm}$  to  $-0.15\text{mm}$ ) であった。本研究では、過去の文献と比較して歯周ポケットの変化量が少なかったために、HbA1c の改善がみられなかった可能性がある。

糖尿病患者の酸化ストレスバランスでは、歯周治療群はコントロール群と比較して3 か月時に有意に改善した。健常人に対して非外科的歯周治療を施行すると酸化ストレスバランスが改善するばかりでなく、糖尿病患者においても、歯周治療による酸化ストレスバランスへの改善効果が確認できた。

歯周治療群の QOL スコアのうち、糖尿病治療に対する満足度は、コントロール群と比較して3 か月時に有意に改善した。治療満足度はコンプライアンスに影響すると言われている。本研究の結果は、歯周治療が糖尿病の管理に貢献できる可能性が示唆された。

HbA1c が 7.0-10.0% のサブグループでは、歯周治療によって、HbA1c は中程度の減少傾向にあった。このことから、歯周治療の有効な HbA1c の範囲があると考えられる。

## 【結論】

歯周病を有する2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療を施行した結果、酸化ストレスバランスおよび QOL は有意に改善したが、HbA1c に有意な改善は認めなかった。

## 論文審査結果の要旨

2型糖尿病は代表的な慢性疾患の1つであり、糖尿病治療の目標は合併症の予防および血糖コントロールである。これら2つの疾患の病態に深く関与するのが酸化ストレスである。健常人に対して非外科的歯周治療を施行すると酸化ストレスバランスが改善するが、糖尿病患者における効果は不明である。また、糖尿病の合併症は患者のQuality of Life (QOL)を低下させる。近年、歯周治療の効果として、QOLを評価することが推奨されている。そこで、2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療を施行すると口腔保健指導のみの場合と比較して、酸化ストレスおよびヘモグロビンA1c (HbA1c)が低下すると共に、患者のQOLが向上するのではないか、という仮説を設定した。本研究の目的は、歯周病を有する2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療によるHbA1c、酸化ストレスおよびQOLへの影響をランダム化比較試験で検証することであった。

2014年4月から2016年3月までに岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科外来を受診した、歯周病を有する2型糖尿病患者40名を対象とした。除外条件は妊娠、全身状態が悪く研究継続が困難な患者、過去6か月以内に歯周治療を含む歯科受診歴とした。研究デザインは単純盲検、並行群間比較、単一施設、ランダム化比較試験であった。患者を口腔保健指導のみを行うコントロール群(20名;初解析17名、最終解析13名)と口腔保健指導に加えて無麻酔下でのスクレーリングとスクレーリングルートプレーニング(SRP)を行う歯周治療群(20名;初解析20名、最終解析15名)とにランダムに分け、ベースライン時、3か月時、6か月時に評価を行った。診査項目は年齢、性別、既往歴(糖尿病合併症を含む)、内服薬の種類(糖尿病合併症に関する薬を含む)、body mass index (BMI)、運動時間、喫煙、飲酒、ブラッシング回数、補助的清掃器具使用の有無、糖化ヘモグロビン(HbA1c)、グリコアルブミン、クレアチニン、トリグリセリド、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、高感度C反応性タンパク(Hs-CRP)、酸化ストレスバランス、現在歯数、動揺の有無、歯周ポケット深さ(PPD)、クリニカルアタッチメントレベル(CAL)、プロービング時出血(BOP)、プラークコントロールレコード(PCR)とした。主要評価項目は3か月時HbA1cの変化量とし、副次的評価項目はOxidative-INDEX, QOL, および歯周状態の変化量とした。統計分析では共分散分析を行い、共変量は初診時のHbA1c、内服薬の種類、インスリン使用の有無とした。

ベースライン時の各種項目について、両群間で有意な差は認めなかった。3か月時HbA1cの変化量において両群間に有意な差は認めなかった。Oxidative-INDEX, 平均PPDおよび平均CALの変化量について歯周治療群の方が、コントロール群よりも有意な減少を認めた。また、QOLでは、糖尿病治療の満足度について、歯周治療群がコントロール群よりも有意な改善を認めていた。酸化ストレスとQOLについて、相関は認めなかった。6か月時では、HbA1cの変化量において両群間に有意な差は認めなかった。平均PPD, 平均CAL, 4mm以上のCALを有する歯数およびプロービング時出血について、歯周治療群の方がコントロール群よりも有意な減少を認めた。

3か月時のHbA1cの変化量は、歯周治療群とコントロール群で有意差はなかった。本集団は軽度～中程度の歯周病患者であり、歯周治療群での平均PPDの変化量も過去の報告と比較して少なかった。そのことがHbA1cの改善に至らなかった可能性がある。酸化ストレスバランスでは、健常人ばかりでなく、糖尿病患者でも歯周治療による酸化ストレスバランスへの改善効果が確認できた。糖尿病治療に対する満足度に関するQOLスコアは、コントロール群と比較して3か月時に歯周治療群の方が有意に改善した。治療満足度はコ

ンプライアンスに影響すると言われている。本研究の結果は、歯周治療が糖尿病の管理に貢献できる可能性が示唆された。

本論文の結論は、歯周病を有する2型糖尿病患者に対して非外科的歯周治療を施行した結果、3か月時には酸化ストレスバランスおよびQOLは有意に改善し、3か月時でのHbA1cには有意な改善は認めないものであった。

本論文は、研究デザインがCONSORTに沿って必要事項が記載され、英文誌にアクセプトされた論文ではあるが、合併症を有する糖尿病患者に対して実施した軽度な歯周病への非観血的な歯周基本治療の影響を評価している。そのため、歯周病治療が糖尿病病態へ与える影響を調べた既存の研究とは条件設定が異なるため、結果の解釈を巡っては、研究デザインを含めて既存論文との観点の違いと主要引用論文（Engelbrecht *et al.*, JAMA, 2013）の問題とされた点との関連など、多岐にわたって審議された。

最終的に、本論文には、歯周病治療の糖尿病への影響について酸化ストレスに着目した点、評価項目にQOLを含めて調査した点、そしてランダム化比較試験を行った点の3点が重要部分であった。

以上から、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。