

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

（分担）研究報告書

歯周疾患と糖尿病等との関係に着目した歯科保健指導方法の開発等に関する研究

歯科的介入による効果についての無作為化比較試験

（研究分担者 荻野 景規 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学）

（研究協力者 久保 正幸 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学）

（研究協力者 江口 依里 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学）

研究要旨

歯周病治療により血糖値、HbA1c、インスリン抵抗性の改善への効果が認められているが、酸化ストレスへの効果は検討されていないため、検討した。糖尿病患者 18 名に対して、無作為化比較試験を実施し、歯周治療群には歯周基本治療、対照群には口腔衛生指導のみを実施し、HbA1c に加え、酸化ストレスマーカー（血清中のアルギナーゼ 1、NOx (NO₂-+ NO₃-)、L-アルギニン、L-シトルリン、L-オルニチン) を評価した。HbA1c 値への介入効果は認められたものの、酸化ストレスマーカーへの介入効果は認められず、対象人数を増やしての評価が必要とされる。

A. 研究目的

歯周病と糖尿病との関連について、歯周病治療が糖尿病患者における血糖値、HbA1c、インスリン抵抗性等と関連することが報告されつつある。糖尿病発症のメカニズムとして、酸化ストレスの関与が考えられる。本研究では、歯周病と糖尿病との関連における酸化ストレスの効果について検討するため、無作為化比較試験の手法を用いて評価することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

対象者の選択基準は、次の 1)~ 6)

の基準をすべて満たす者とした。1) 2 型糖尿病の診断を受けた者、2) 9 ヶ月間通院が可能な者、3) 健康保険の加入者、4) 同意取得時において年齢が 30 歳以上の患者、5) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者、6) 外来患者

また、除外基準は以下のとおりとした。1) 歯科治療中の患者、2) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、3) その他、研究責任者、研究分担者が被験者として不適当と判断した患者

2014年4月16日から9月30日に岡山大学病院を受診した歯周病を有する2型糖尿病患者18名対象とした。

2. 方法

対象者18名について、乱数表を用いて無作為に、対照群(口腔衛生指導のみ実施)9名と、歯周治療群(口腔衛生指導に加えて歯周基本治療を実施)9名の2群に無作為にわけ、無作為化比較試験を実施した。初診時と3ヶ月後にHbA1c、歯周状態(歯周ポケット深さ、クリニカルアタッチメントレベル、プロービング時出血、歯垢付着指数)、唾液中の細菌量、血液学的指標(炎症性サイトカインと酸化ストレス)、および尿蛋白について評価した。血液サンプル(対照群5名、歯周治療群6名)は採血後、直ちに2500 rpmで10分間、遠心分離し、血清を回収、 -80°C で保存した。

対象者には、割り付けの結果を評価者に知らせないように依頼し、盲検化された評価者が評価した。

3. 測定項目

血清中のNO_x (NO₂⁻ + NO₃⁻)

血清中のNO_x (NO₂⁻ + NO₃⁻)の測定は、NO₃⁻をバナジウムでNO₂⁻に還元し、NO₂⁻

をヨウ素およびオゾンでNOに還元し、オゾン化学発光法にて測定した。

血清中のL-アルギニン、L-シトルリン、L-オルニチン測定

血清中のL-アルギニン、L-シトルリ

ン、L-オルニチン濃度は、高速液体クロマトグラ

フィー (High-performance liquid chromatography; HPLC) を用いて測定した

統計分析には、Mann Whitney *U* 検定およびカイ二乗検定を用いた。

血清中のアルギナーゼ 1 濃度

血清中アルギナーゼ 1 濃度は、ELISA を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、岡山大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

酸化ストレスマーカーを含んだ初診時の対象者の特徴について、対照群と歯周治療群との間に有意な差は認められなかった。3ヶ月後にすべての項目について再評価したところ、HbA1cについて、対照群では9名中4名(44.4%)が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中2名(22.2%)に留まった。また、歯周状態について、歯周治療群では平均クリニカルアタッチメントレベルの有意な減少がみられたが、対照群では経時的な変化はなかった。一方、唾液中の細菌量、血液学的指標、および蛋白尿については、対照群と歯周治療群のいずれも、経時的に一定の傾向がみられなかった。酸化ストレスマーカーについては、ベースライン時の歯周治療群と対照群のアルギニン、シトルリン、オルニチン濃度はそれぞれ、90.4と95.9、21.3と27.8、101.7と130.4で有意な差はなかった。また、3ヵ月後の濃度はそれぞれ88.0と109.1、

22.9 と 25.8、9.0 と 103.8 であり、いずれも有意な差は認められなかった(いずれも $p > 0.05$)。

D. 考察

本研究において、歯周病治療により糖尿病患者における酸化ストレスマーカーへの影響を無作為化比較試験の手法を用いて評価したところ、血清中のアルギナーゼ 1、 NO_2^- 、 NO_3^- 、L-アルギニン、L-シトルリン、L-オルニチン濃度への影響は認められなかった。糖尿病治療への効果はわずかながら認められており、これまでの研究においても、歯周病治療により、糖尿病患者における血糖値、HbA1c、インスリン抵抗性の改善について報告されている。HbA1c の改善のメカニズムとして、酸化ストレスマーカーであるアルギナーゼ 1、 NO_2^- 、 NO_3^- 、L-アルギニン、L-シトルリン、L-オルニチン濃度を介し、影響を与えていると考

えられるが、今回、それらへの効果が認められなかった原因としては、対象人数が少なく、糖尿病指標への影響も大きく得られることができなかったこと考えられる。今後、対象者を増やし、再度詳細に検討することが必要であると考えられる。

E. 結論

2 型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行った結果、HbA1c の上昇者の割合が少ない傾向が認められた。酸化ストレスマーカーについては、効果が認められず、今後さらに検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

なし

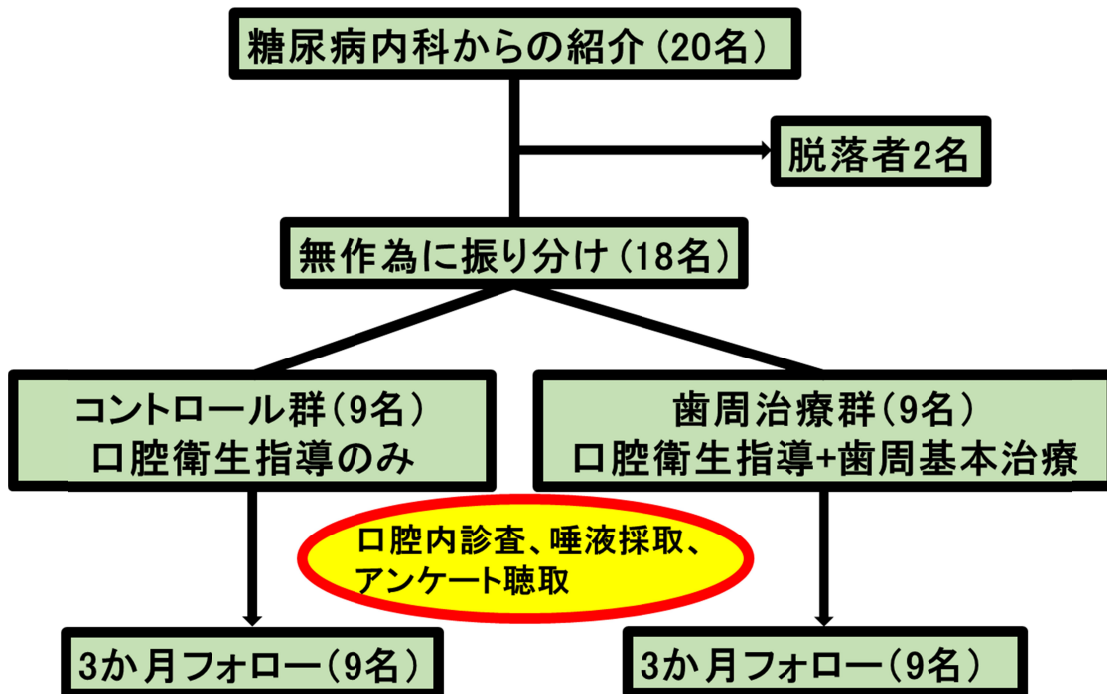


図1 . 対象者のフローチャート

表2 . 初診時の対照群と歯科介入群における酸化ストレス

	初診時		p値
	保健指導群 (N = 5)	歯科介入群 (N = 6)	
Arginase-1 (mmol/l)	3.4 (2.6, 6.2)	9.0 (4.3, 9.4)	0.69
NOx (mmol/l)	29.5 (12.8, 55.8)	17.5 (5.4, 31.0)	0.35
cit	27.8 (15.2, 38.8)	21.3 (13.8, 28.9)	0.54
Arg	95.9 (49.4, 159.0)	90.4 (42.4, 136.0)	0.93
orn	130.4 (81.7, 145.0)	101.7 (93.5, 148.8)	0.66
arg/cit	4.2 (3.1, 4.5)	5.0 (2.8, 6.0)	0.89
arg/orn	0.7 (0.4, 1.6)	0.7 (0.4, 1.2)	0.69
arg/orn + cit	0.6 (0.4, 1.2)	0.6 (0.4, 0.9)	0.89

* 中央値 (25%, 75%)

† Mann-Whitney検定

表3 . 3 か月検診時の対照群と歯科介入群における酸化ストレス

	3か月検診時		p値
	保健指導群 (N = 5)	歯科介入群 (N = 6)	
Arginase-1 (mmol/l)	5.6 (2.0, 7.6) [†]	7.1 (4.8, 11.3)	0.92
Nox (mmol/l)	14.5 (13.1, 98.5)	14.2 (7.3, 29.1)	0.92
cit	25.8 (12.7, 27.9)	22.9 (14.6, 32.6)	0.93
arg	109.1 (52.2, 143.6)	88.0 (37.2, 143.8)	0.79
orn	103.8 (86.7, 146.6)	9.0 (4.3, 9.4)	0.93
arg/cit	5.2 (3.0, 6.4)	3.7 (2.5, 4.7)	0.46
arg/orn	0.8 (0.6, 1.2)	0.8 (0.4, 1.2)	0.60
arg/orn + cit	0.7 (0.5, 1.0)	0.6 (0.4, 0.9)	0.35

*中央値 (25%, 75%)

† Mann-Whitney検定