

鶴見大学大学院歯学研究科博士学位論文

内容の要旨および審査の結果の要旨

氏 名 小 松 翔
博士の専攻分野 博士（歯学）
学位記番号 甲 第 521 号
学位授与年月日 令和5年3月14日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
研究科専攻 鶴見大学大学院歯学研究科
(博士課程) 歯学専攻
学位論文題目 Effects of One-Stage Full-Mouth Scaling and Root Planing with Azithromycin on Diabetes and Periodontal Disease: A Randomized Controlled Trial
(糖尿病および歯周病に対するアジスロマイシン併用フルマウス SRP の効果：無作為化比較試験)
Antibiotics 2022, 11(9), 1266. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091266>
論文審査委員 主査 教授 奥 村 敏
副査 教授 里 村 一 人 副査 教授 五 味 一 博

内容の要旨

【背景】

糖尿病は世界的に増加傾向にある疾患であり糖尿病による合併症には網膜症、腎症、神経障害などの他、歯科疾患として歯周病がある。2型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、歯周病の発症率が2～3倍高く、糖尿病患者ではより重度のアタッチメントロスと骨吸収を認めることが報告されている。また、歯周病の存在が糖尿病やその合併症を悪化させることが知られている。その一方で、歯周病を有する糖尿病患者に対して歯周治療として口腔衛生指導、スケーリング、ルートプレーニング (SRP) を行うと HbA1c は、治療後3～4か月で、統計学的に有意に0.36～0.4%改善するというシステマティックレビューやメタアナリシスがあり、糖尿病患者に対して定期的な口腔ケアの実施が推奨されている。これまで、健常者に対しアジスロマイシン (AZM) 服用下で全顎のスケーリング・ルートプレーニング (FM-SRP) を行うことで短期間に歯周病の病状が改善し、6か月以上にわたり安定することが報告されている。

【目的】

2型糖尿病を有する歯周病患者に対する AZM を用いた FM-SRP の効果および歯周病の臨床パラメーターと糖尿病との関係を調べることを目的とした。

【材料と方法】

糖尿病を有する歯周病患者51名を被験者とした。25名を AZM 併用 FM-SRP を行う FM-SRP 群、26名を歯肉縁上歯石の除去、口腔清掃指導のみを行う Control 群にランダムに割り当てた。ベースライン (BL)、術後1, 3, 6, 9か月後 (1M, 3M, 6M, 9M) に臨床検査 (プロービングポケット深さ (PPD)、歯周炎症表面積 (PISA)、プロービング時の出血 (BOP))、細菌検査 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a), *Prevotella intermedia* (P.i), *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Tannerella forsythia* (T.f), *Treponema denticola* (T.d))、生化学的検査 (HbA1c, hs-CRP, TNF- α , IL-6, MCP-1) をそれぞれ行った。口腔清掃指導とスケーリングは両群ともにそれぞれの時点で行った。

【結果】

測定した臨床パラメーターである PPD, BOP, PISA の全てにおいて、Control 群では BL および各タイムポイントにおいて有意な変化を認めなかった。一方、FM-SRP 群では 1M, 3M, 6M, 9M において BL と比較して有意な改善を認めた ($p < 0.001$)。さらに、全てのタイムポイントにおいて FM-SRP 群は Control 群より有意な改善を認めた ($p < 0.001$)。

FM-SRP 群では *P.i.*, *P.g.*, *T.f.*, *T.d.* において, 処置後, 有意な減少を認めた. 一方, Control 群では各細菌数の変化は認められなかった. また, *A.a.* を除く各菌は各タイムポイントで FM-SRP 群は Control 群と比較し有意な減少を認め, 9 か月間維持された. *A.a.* は出現率が低く, 群内および群間に有意差を認めなかった.

BL の Control 群の HbA1c は $7.3 \pm 0.6\%$, FM-SRP 群は $7.4 \pm 0.4\%$ であり有意差を認めなかったが, FM-SRP 群では 1M, 3M, 6M, 9M にそれぞれ 7.3 ± 0.4 , 7.2 ± 0.4 , 7.1 ± 0.5 , $7.1 \pm 0.5\%$ となり BL と比較して有意な HbA1c の減少を認めた. 一方, Control 群では BL と比較して HbA1c の変化は認められなかった. また, 処置後 6M においては Control 群と FM-SRP 群の間に有意差を認めた.

hs-CRP は BL 時の Control 群は 0.08 ± 0.07 mg/dl, FM-SRP 群は 1.9 ± 0.32 mg/dl であり有意差を認めなかった. Control 群では各タイムポイントにおいて hs-CRP に変化を認めなかったが, FM-SRP 群では 1M, 6M および 9M において BL と比較して有意な減少を認めた. また, 1M において Control 群との間に有意差を認めた.

TNF- α においては BL 時の Control 群は 0.9 ± 0.3 pg/ml, FM-SRP 群は 1.1 ± 0.5 pg/ml であり有意差を認めなかった. Control 群では各タイムポイントにおいて TNF- α の変化を認めなかったが, FM-SRP 群では 1M および 3M において BL と比較して有意な減少を認めた. また, 1M において Control 群との間に有意差を認めた.

IL-6 では BL 時の Control 群は 2.2 ± 0.6 pg/ml, FM-SRP 群は 2.3 ± 0.6 pg/ml であり有意差を認めなかった. Control 群では各タイムポイントにおいて IL-6 に変化を認めなかったが, FM-SRP 群では 1M において BL と比較して有意な減少を認め, また Control 群との間に有意差を認めた.

MCP-1 では BL 時の Control 群は 124.9 ± 50.7 pg/ml, FM-SRP 群は 120 ± 45.7 pg/ml であり有意差を認めず, Control 群, FM-SRP 群共に研究期間中有意な変化を認めなかった.

FM-SRP 群と Control 群を合わせた BL と 9M の変化量の相関関係は, HbA1c と相関を示したバイオマーカーは hs-CRP と TNF- α であり, 臨床パラメーターは PPD, BOP, PISA の全てと相関を認めた. PISA は HbA1c, hs-CRP, TNF- α と有意な相関を示した.

FM-SRP 群および Control 群の BL と 9M の変化量の相関関係は FM-SRP 群では hs-CRP および TNF- α について HbA1c との相関が認められたが, 対照群では相関は認められなかった.

【考 察】

FM-SRP 群は, 治療後のすべての臨床パラメーター (PPD, BOP, PISA) において有意な改善を示した. 特に, BOP と PISA は大幅に改善し, これらの結果は, AZM 併用 FM-SRP を健常者に行った研究の知見と一致した. このことは, AZM 併用 FM-SRP が, 歯周病に罹患した糖尿病患者の歯周病の改善にも有効であり, 炎症がより早く改善することを示唆している.

FM-SRP 群の細菌数は, BL と比較して, *P.i.*, *P.g.*, *T.f.*, *T.d.* について, 9M まで有意に低く維持され, すべての時点で対照群よりも有意に低かった. このことから AZM 併用 FM-SRP が歯周病原細菌を減少させ, 歯周ポケット内細菌叢を改善し, それによって歯周組織の炎症の改善, 臨床的安定性を維持することを示している可能性がある.

HbA1c は治療後 1~9M で BL と比較して, 有意な減少を示した. hs-CRP は 1M, 6M, 9M で有意な減少を示し, IL-6 は, 治療後 1M に減少した. TNF- α もまた, 治療後 1M および 3M で有意に減少した. しかし, 脂肪組織における炎症状態を反映した MCP-1 の発現には変化がないことから, HbA1c の変化は歯周組織における炎症の改善の結果であったと考えられる. さらに, PISA は, HbA1c, hs-CRP, および TNF- α との強い相関関係から, 糖尿病および歯周病患者の糖尿病状態を評価するための有用な指標であると考えられる.

審査の結果の要旨

小松翔氏は, 糖尿病合併歯周病患者に対するアジスロマイシン (AZM) 併用フルマウスケーリング・ルートプレーニング (FM-SRP) の効果を調べた.

糖尿病合併歯周病患者 51 名をランダムに AZM 併用 FM-SRP 群 (25 名) と歯肉縁上歯石の除去と口腔清掃指導のみを行う Control 群 (26 名) に割りあてた. 術前, 術後 1, 3, 6, 9 か月後に臨床パラメータ (プロービングポケットの深さ (PPD), 歯周炎症表面積 (PISA), プロービング時出血 (POB)), 細菌学検査, 生化学検査 (HbA1c, hs-CRP, TNF- α , IL-6, MCP-1) の評価を行った.

博士學位論文

1) 臨床パラメータ (PPD, PISA, POB) :

AZM 併用 FM-SRP 群では、いずれのパラメータも各タイムポイントで Control 群に比較して有意に減少傾向が観察された。

2) 細菌学的検査 :

AZM 併用 FM-SRP 群では、Control 群に比較して *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) を除く各菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) では各タイムポイントで有意な減少傾向が見られた。

3) 生化学的検査 :

3)-1 : HbA_{1c} は、AZM 併用 FM-SRP 群では、各タイムポイントで Control 群に比較して有意な減少傾向が観察された。

3)-2 : hs-CRP は、AZM 併用 FM-SRP 群では、術後 1M, 6M, 9M で Control 群に比較して有意な減少傾向が観察された。

3)-3 : TNF- α , IL-6 は、AZM 併用 FM-SRP 群では、術後 1M and/or 3M で Control 群に比較して有意な減少傾向が観察された。なお MCP-1 群ではいずれのタイムポイントでも有意な変化が観察されなかった。

本研究は、糖尿病における歯周病治療の重要性を示唆する重要な研究である。本論文は博士 (歯学) の学位論文として十分な価値を有するものと判断した。