

Fig. 2. Relationship between periodontal disease events and the mean serum albumin concentration during 4 years, stratified by smoking status.

* Number of teeth with periodontal disease progression during 4 years. †Not significant

Table 2. Multiple linear regression and associated *p* values

Non-Smokers		Dependent variable				
Independent variables	coefficient	standard error	<i>p</i> -value	95% CI [†]	Std. Coef [§]	
Serum albumin (g/dl)	-3.54	1.46	0.017	-6.42	-0.65	
Gender	0.77	0.88	0.385	-0.97	2.50	
No. of teeth present	0.28	0.04	<0.001	0.19	0.36	
Highest CAL [¶]	0.60	0.17	0.001	0.26	0.93	
Constant	13.31	6.64	0.047	0.21	26.42	
$R^2=0.3005, p<0.001$						
Smokers		Dependent variable				
Independent variables	coefficient	standard error	<i>p</i> -value	95% CI [†]	Std. Coef [§]	
Serum albumin (g/dl)	-1.08	1.63	0.51	-4.31	2.15	
Gender	0.91	1.57	0.563	-2.20	4.02	
No. of teeth present	0.34	0.06	<0.001	0.23	0.45	
Highest CAL [¶]	0.71	0.19	<0.001	0.34	1.08	
Constant	1.19	7.48	0.874	-13.60	15.98	
$R^2=0.2538, p<0.001$						

[†]Number of teeth with periodontal disease progression during 4 years.

[‡]Confidence interval.

[§]Standardized coefficients.

[¶]Clinical attachment level.

分担研究報告書

「歯科治療による高齢者の QOL と身体機能の改善」に関する研究

分担研究者：才藤栄一（藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学講座 教授）

協力研究者：加藤友久（愛知県歯科医師会）、内藤真理子（名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学 講師）、尾関 恩（藤田保健衛生大学リハビリテーション専門学校 専任教員）、藤井 航（藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科 助教）、横山通夫（藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学講座 助教）、都島千明（東京医科歯科大学大学院口腔老化制御学分野大学院）、金森大輔（藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学講座 大学院）

研究要旨：高齢障害者の Quality of life (QOL) および Activity of daily living (ADL) に与える影響を検討するため、歯科治療による介入研究を実施した。研究対象者 30 名を即時介入群と 6 週待機群に分け、ベースライン、6 週後、12 週後の 3 時点で評価をおこなった。ベースラインと 6 週後の評価では、年齢等の関連要因を調整した共分散分析において、即時介入群の口腔関連 QOL スコアと FIM スコア（表出）は 6 週待機群より有意に増加していた。また、即時介入群ではベースラインから 12 週後まで、時間の経過とともに口腔関連 QOL スコアが有意に増加していた。以上の結果より、歯科治療が高齢障害者の QOL および ADL 向上に影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

要介護者の中には歯科治療の必要な場合が実に多いと云う実態がある。これらの疾病が放置されれば、口の中の汚れも放置される。口腔内の衛生状態が不良であると、摂食・嚥下障害患者では誤嚥性肺炎を発症するリスクが高まる。壊れた義歯やむし歯などから発生する痛みで噛むことができず、食事が摂れなくなり、このような状態が続けば栄養障害が起こる。全身状態の悪化は Quality of life (QOL) や Activity of daily living (ADL) を低下させ、それがさらに病状を悪化させるという悪循環に発展する可能性が生ずる。

そこで、我々は口腔内状況を改善する歯科治

療が高齢者の QOL や ADL 向上に及ぼす影響について検討した。

B. 方法

1. 対象および方法

愛知県および長野県の施設入所者を対象とした。65 歳以上、入所期間が 1 ヶ月以上、認知度が IIa までの者を選択基準とした。

2007 年 9 月から 2008 年 1 月に調査を実施した。30 名（男性 12 名、女性 18 名）から研究参加の同意を得て、3 名の調査協力医が 10 名ずつ参加者登録をおこなった。藤田保健衛生大学の担当者が協力医ごとに参加者を即時介入群と 6 週待機群の 2 群に無作為割付した。即時介入群は介入直後から、6 週待機群は 6 週間後から治

療を開始した。両群ともに介入直後の時点（以下、ベースライン時点）、6 週後、12 週後に調査を実施した。

即時介入群15名のうち治療拒否1名、全身状態の悪化等による治療中止2名を除く12名が、待機群15名のうち治療拒否1名、死亡1名を除く13名が治療および調査を完遂した。なお、即時介入群12名中1名は入院下での集中治療となり、待機群と同じスケジュールで治療開始となったことから、この対象者を待機群として取り扱い、即時介入群11名および待機群14名として解析をおこなった。

本研究の計画は、平成19年9月に藤田保健衛生大学医学部倫理審査委員会により承認を受けた。

2. 調査内容

口腔関連 QOL 尺度として General Oral Health Assessment Index (GOHAI) 日本語版を使用した。GOHAI は、12 項目のスコアの合計 (GOHAI スコア) で評価する尺度である。スコアが高いほど QOL が高いとされ、最低点 12、最高点が 60 となっている。

精神的健康度の尺度として General Health Questionnaire 12 項目版 (GHQ-12) を用いた。12 項目中、問題ありの項目数が GHQ 得点 (最低点 0、最高点 12) となり、得点が低いほど精神的健康度は高いと評価される。各々の尺度項目については、歯科医師がインタビューを担当し、対象者から回答を得た。

ADL の評価指標として Functional Independence Measure (FIM) を用いた。食事、更衣、移乗、表出の 4 項目について 7 段階で評価した (最低点 1、最高点 7、スコアが高いほど自立度が高い)。

自立度等の身体状況や食事内容、義歯使用、

日常の口腔清掃状況について施設職員から回答を得た。また、ADL 評価は施設職員がおこなった。口腔に関する臨床情報は、歯科医師の診査によって把握した。

3. 統計解析

2 群の比較では t 検定あるいはカイ二乗検定を、3 時点の比較では分散分析を用いた。さらに、傾向性の検定により、GOHAI スコアの経時的变化を分析した。ベースライン時点と 6 週後での両群の変化量の比較では、性や年齢、その他の関連要因を共変量とした共分散分析をおこなった。すべての統計学的解析で SPSS version 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を使用した。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。

C. 結果

1 対象者の属性

解析対象とした 25 名の平均年齢は 80 ± 9 歳 (66–97 歳) であった。そのうち女性の占める割合は 60% (15 名) であった。表 1 に両群の主な属性と臨床的特徴を示す。

待機群は即時介入群より有意に低い BMI 値を認めた ($P=0.01$)。また、今回の調査対象者すべてが経口で食事を摂取しており、待機群は 57% の者が、即時介入群では全員が食事内容の調整を必要としていた。これらの 2 項目以外については、両群で有意な差が認められなかった。

2. 口腔関連 QOL 評価

各群の GOHAI スコアの経時的な推移を表 2 に示す。ベースライン時の両群の平均スコアに有意な差は認められなかった。即時介入群では、ベースライン時に 47.9、6 週後は 54.2 と有意に平均スコアが増加した ($P=0.04$)。さらに、

12 週後では 55.4 と経時的なスコアの増加を認めた ($trend-P=0.02$)。一方、待機群ではベースライン時の平均スコアは 49.7、6 週後では 50.9、12 週後では 54.4 であった。待機群において、6 週後から 12 週後にかけてスコアの増加傾向が認められた ($P=0.06$)。

ベースラインと 6 週後のスコアの変化を共分散分析により比較したところ、性と年齢を調整したモデルと性、年齢、食事内容の調整の有無、施設を調整したモデルのいずれにおいても 2 群間に有意な差が認められた ($P<0.05$ 、表 3)。

3. 精神的健康度の評価

ベースライン時では、両群の平均 GHQ スコアに有意な差は認められなかった。表 4 は、各群における、スクリーニングの目安とされる 4 点以上を示した者の割合の推移を示す。待機群において、ベースライン時から 6 週後にかけて 4 点以上を示した者の割合が有意に減少していた。即時介入群では調査時点間で有意な差は認められなかった。

4. ADL 評価

各群の FIM スコア (食事、更衣、移乗、表出) の経時的な推移を表 5 に示す。ベースライン時の両群の平均スコアに関して、更衣のみ有意な差が認められた ($P<0.05$)。3 時点の比較において、両群共にスコアの増加は有意ではなかった。即時介入群の表出ではスコアの増加傾向が認められた ($P=0.07$)。

ベースラインと 6 週後の表出スコアの変化を共分散分析により比較したところ、性、年齢、その他の要因 (週あたりの個別訓練頻度、週あたりの集団訓練頻度、週あたりのレクリエーション頻度、ベースライン時の自立度、施設) を調整したモデルで 2 群間に有意な差が認められた

($P=0.03$ 、表 6-1)。また、上記のモデルにおいて、更衣スコアでも 2 群間で差が認められる傾向にあった ($P=0.09$ 、表 6-2)。

D. 考察

施設に入所している高齢障害者を対象とした歯科治療介入研究を実施し、介入群に口腔関連 QOL スコアおよび FIM (表出) スコアの有意な増加を認めた。6 週待機群においても、介入後 6 週 (12 週後) で介入群と同様に口腔関連 QOL スコアが増加していたことから、治療が QOL 向上に寄与したことが示唆された。

筆者らのこれまでの研究と比較して介入効果が明確に示されたことについて、対象集団のベースライン時の口腔関連 QOL が低く、効果がスコアの差として表れやすかったことが推察された。また、過去の研究では調査期間を 8 週としていたが、今回は 12 週に延長して QOL の変化を観察した。介入群において治療終了後もゆるやかに口腔関連 QOL スコアの増加が認められ、治療完了後から口腔状態が安定するまでタイムラグがあることがうかがえた。この結果は義歯関連の治療が多かった (25 名中 18 名) ことにも起因していると考えられた。

介入群において FIM (表出) スコアの増加が認められたことについて、歯科治療を定期的に行うことが刺激となり、介入の機会が非特異的な効果を及ぼす役割を果たしたことも考えられた。その一方で、FIM (食事) スコアの有意な増加を認められておらず、少なくとも今回の対象者においては、歯科治療は食事関連の FIM 評価に直接影響するものではない、あるいは長期的に影響を及ぼしていくものであることが示唆された。介入効果を評価する上で、客観的指標と主観的指標を同時に用いる重要性を示しているともいえよう。

精神的健康度への歯科治療介入効果は今回の結果からは有意に認められなかったが、高齢者の精神的健康度と生命予後の関連が縦断研究で示されており、今後も注目していくべき事項と考えられる。また、血清アルブミン値と生命予後の関連も報告されており、摂食・嚥下機能の向上が高齢者の栄養状態や生命予後にどのようにかかわっていくのか、科学的に検証していくことも必要であろう。以上をふまえながら、今後はより大きな集団で中・長期的な予後を含めた検討を進めていきたい。

E. 結論

障害高齢者を対象に、QOL および ADL をエンドポイントとした歯科治療による介入研究を実施した。介入群の口腔関連 QOL スコアと FIM スコア (表出) に有意な増加が認められたことから、歯科治療が高齢障害者の QOL および ADL 向上に影響を及ぼす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Saitoh E, Shibata S, Matsuo K, Baba M, Fujii W, Palmer JB. Chewing and food consistency: effects on bolus transport and swallow initiation. *Dysphagia*. 2007 Apr;22(2):100-7.
2. Naito M, Nakayama T, Hamajima N. Health literacy education for children: acceptability of a school-based program in oral health. *J Oral Sci*. 2007 Mar;49(1):53-9.
3. Naito M, Suzukamo Y, Ito H, Nakayama

T. Development of the Japanese version of the Oral Impacts on Daily Performance (OIDP) scale: a pilot study. *J Oral Sci* 2008;49(4):259-64.

4. 才藤栄一. 摂食・嚥下障害のリハビリテーション. *日本医師会雑誌*. 2007 Aug;136(5):869-73
5. 小口和代, 才藤栄一. 摂食・嚥下障害医療の歴史と展望. *医療*. 2007 Feb;61(2):83-5
6. 藤井 航. 摂食・嚥下機能訓練の理論と実際. *大阪府歯科衛生士会学術誌*. 2007 April;16:12-13.
7. 横山通夫, 加賀谷 齊, 才藤栄一, 藤井 航. 高齢者の嚥下障害. *総合臨床*. 2008 Jan;57(1):138-139.

2) 学会発表

1. Naito M, Wakai K, Kawamura T, Naito T, Suzukamo Y, Nakayama T, Fukuhara S. The associations of oral health-related quality of life with psychological distress and general health among Japanese. The 14th Annual Meeting of the International Society for Quality of Life Research, Toronto, Canada, 2007. Oct. 10-13.
2. 内藤真理子, 内藤 徹, 星 佳芳, 中山健夫. CPIと喪失歯数から見た口腔状態とQOLの関連—職域を対象とした横断研究. 第56回口腔衛生学会総会, 東京, 10月3-5日, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Campbell A, Walker J, Farrell G.

- Confirmatory factor analysis of the GHQ-12: can I see that again? Aust N Z J Psychiatry 2003;37:475-83.
2. Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukuhara S. Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. J Public Health Dent 2006;66:273-5.
 3. 内藤真理子, 鈴鴨よしみ, 中山健夫, 福原俊一. 口腔関連QOL尺度開発に関する予備的検討—General Oral Health Assessment Index (GOHAI) 日本語版の作成—. 口腔衛生会誌 2004;54:110-4.
 4. Kidd D, Stewart G, Baldry J, Johnson J, Rossiter D, Petruckevitch A, Thompson AJ. The Functional Independence Measure: a comparative validity and reliability study. Disabil Rehabil 1995;17:10-4.
 5. Bellelli G, Magnifico F, Trabucchi M. Outcomes at 12 months in a population of elderly patients discharged from a rehabilitation unit. J Am Med Dir Assoc 2008;9:55-64.
 6. Crogan NL, Alvine C, Pasvogel A. Improving nutrition care for nursing home residents using the INRx process. J Nutr Elder 2006;25:89-103.
 7. Cabrera MA, Mesas AE, Garcia AR, de Andrade SM. Malnutrition and depression among community-dwelling elderly people. J Am Med Dir Assoc 2007;8:582-4.
 8. Chai J, Chu FC, Chow TW, Shum NC, Hui WW. Influence of dental status on nutritional status of geriatric patients in a convalescent and rehabilitation hospital. Int J Prosthodont 2006;19:244-9.
 9. Kagansky N, Berner Y, Koren-Morag N, Perelman L, Knobler H, Levy S. Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. Am J Clin Nutr 2005;82:784-91.
 10. Labossiere R, Bernard MA. Nutritional considerations in institutionalized elders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11:1-6.

表1. 即時介入群と待機群における、ベースライン時の基本属性と臨床的特徴

	即時介入群 (N=11)	待機群 (N=14)	P*
年齢, 平均(標準偏差)	78.2 (9.9)	81.2 (7.9)	0.40
女性, 人数(%)	7 (63.6)	8 (57.1)	0.74
BMI, 平均(標準偏差)	23.7 (3.8)	20.2 (2.2)	0.01
併存疾患数, 平均(標準偏差)	0.6 (0.7)	0.8 (0.9)	0.65
施設在所期間(年), 平均(標準偏差)	7.8 (9.4)	3.8 (4.9)	0.21
精神的健康度(GHQスコア \geq 4), %	44.4	53.8	0.66
自立度, 人数(%)			
正常	0 (0.0)	1 (7.1)	
J	1 (9.1)	1 (7.1)	
A	3 (27.3)	6 (42.9)	0.78
B	6 (54.5)	5 (35.7)	
C	1 (9.1)	1 (7.1)	
食事摂取, 人数(%)			
経口摂取(内容調整なし)	0 (0.0)	6 (42.9)	0.01
経口摂取(内容調整あり)	11 (100.0)	8 (57.1)	
喪失歯数, 平均(標準偏差)	17.3 (4.4)	17.0 (7.4)	0.92
う蝕歯数, 平均(標準偏差)	1.7 (2.3)	1.7 (2.7)	0.99
義歯装着, 人数(%)	7 (63.6)	9 (64.3)	0.97

*連続データではt-検定、カテゴリデータではカイ二乗検定を用いた

表2. 即時介入群と待機群における、GOHAIスコアの推移(ベースライン、6週後、12週後)

群	GOHAIスコア, 平均(標準偏差)						P*
	ベースライン		6週後		12週後		
即時介入群 (N=11)	47.9	(9.7)	54.2	(7.3)	55.4	(3.9)	0.05
待機群 (N=14)	49.7	(9.8)	50.9	(7.9)	54.4	(7.1)	0.32

*分散分析による

表3. 即時介入群と待機群における、GOHAIスコアの変化の差（ベースラインと6週後）

群	モデル1*				モデル2†			
	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P
即時介入群 (N=14)	6.8	1.9	7.5 (2.4-12.6)	0.03	8.5	2.0	9.1 (5.6-12.5)	< 0.01
待機群 (N=11)	0.7	1.7			-0.6	1.8		

*性、年齢を調整

†性、年齢、食事内容の調整の有無、施設を調整

表4. 即時介入群と待機群における、GHQスコアが4以上を示した者の割合の推移（ベースライン、6週後、12週後）

群	GHQスコア ≥ 4, %			P*
	ベースライン	6週後	12週後	
即時介入群 (N=11)	44.4	30.0	33.3	0.80
待機群 (N=14)	53.8	7.1	30.0	0.03

*分散分析による

表5. 即時介入群と待機群における、FIMスコアの推移（ベースライン、6週後、12週後）

FIM項目	即時介入群 (N=11)							待機群 (N=14)						
	ベースライン		6週後		12週後		P*	ベースライン		6週後		12週後		P*
食事, 平均 (標準偏差)	5.8	(1.7)	5.9	(1.7)	6.2	(0.6)	0.83	6.2	(0.9)	6.2	(0.9)	5.9	(1.1)	0.53
更衣, 平均 (標準偏差)	3.0	(2.2)	3.1	(2.2)	4.0	(2.0)	0.49	5.3	(1.9)	5.0	(2.1)	5.1	(2.0)	0.93
移乗, 平均 (標準偏差)	3.0	(2.0)	3.5	(2.3)	3.6	(2.2)	0.78	4.6	(2.5)	4.4	(2.5)	4.4	(2.3)	0.96
表出, 平均 (標準偏差)	2.6	(2.3)	4.8	(2.1)	4.4	(2.2)	0.07	4.5	(2.6)	5.4	(1.7)	4.6	(2.3)	0.50

*分散分析による

表6-1. 即時介入群と待機群における、FIMスコアの変化の差（ベースラインと6週後：表出）

群	モデル1*				モデル2†			
	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P
即時介入群 (N=14)	2.2	0.7	3.1 (1.4-4.8)	0.16	2.1	0.4	3.1 (2.2-4.0)	0.03
待機群 (N=11)	0.9	0.6			1.0	0.3		

*性、年齢を調整

†性、年齢、個別訓練頻度、集団訓練頻度、レクリエーション頻度、ベースライン時の自立度、施設を調整

表6-2. 即時介入群と待機群における、FIMスコアの変化の差（ベースラインと6週後：更衣）

群	モデル1*				モデル2†			
	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P	平均	標準偏差	差 (95% 信頼区間)	P
即時介入群 (N=14)	0.1	0.2	0.4 (-0.2-1.0)	0.16	0.2	0.3	0.7 (-0.01-1.3)	0.09
待機群 (N=11)	-0.3	0.2			-0.4	0.2		

*性、年齢を調整

†性、年齢、個別訓練頻度、集団訓練頻度、レクリエーション頻度、ベースライン時の自立度、施設を調整

厚生労働科学研究費補助金(医療安全・医療技術評価総合研究事業)

口腔保健と全身の QOL の関係に関する総合研究

分担研究報告書

歯周病と糖尿病—介入試験の結果分析報告—

分担研究者 井上 修二 共立女子大学家政学部教授

研究協力者

千葉 博茂(東京医科大学口腔外科教授) 松尾 朗(東京医科大学口腔外科講師) 金沢 真雄(東京医科大学第 3 内科准教授) 能登谷 洋子(東京医科大学第 3 内科准教授) 石川 烈(東京女子医大客員教授) 新田 浩(東京医科歯科大学大学院歯科医療行動科学准教授) 長澤 敏行(東京医科歯科大学大学院歯周病学助教) 内村 功(東京医科歯科大学内分泌代謝内科講師) 金村 成智(京都府立医科大学歯科准教授) 中村 直登(京都府立医科大学大学院医科学研究科内分泌機能制御学准教授) 宮内 孝(東京通信病院歯科医長) 宮崎 滋(東京通信病院内科部長) 小野 富昭(国立国際医療センター歯科口腔外科部長) 梶尾 裕(国立国際医療センター内分泌代謝科医長) 田辺 晴康(東京慈恵会医科大学歯科学教授) 宇都宮 一典(東京慈恵会医科大学内科学講座准教授) 市ノ川 義美(帝京大学医学部歯科口腔外科学講師) 山内 俊一(帝京大学医学部内科学講座教授) 和泉 雄一(東京医科歯科大学大学院歯周病学教授)・鄭 忠和(鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学教授) 稲垣 幸司(愛知学院大学歯学部歯科保存学第 3 講座講師) 松原 達昭(愛知学院大学歯学部内科学講座教授) 仲谷 寛(日本歯科大学歯学部付属病院総合診療科 3 准教授) 河村 博(日本歯科大学歯学部付属病院内科学講座教授) 佐藤 聡(日本歯科大学新潟歯学部歯周病学講座教授) 柴崎 浩一(日本歯科大学新潟歯学部内科学教授) 根岸 淳(北海道大学大学院歯科学研究科歯周・歯内療法学教室助教) 吉岡 成人(北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座第二内科助教授) 安藤 雄一(国立保健医療科学院口腔保健部情報室室長) 花田 信弘(国立保健医療科学院口腔保健部部長)

研究要旨

本研究の目的は、2 型糖尿病歯周病患者において局所の抗菌療法を併用した歯周病治療の、HbA1c および血清中の高感度 CRP (hs-CRP) への影響を検証し、CRP の血糖コントロールに果たす役割について検討することである。歯周病治療介入群 (n=32) は、全被検者の分析では hs-CRP の低下を伴わない一過性の HbA1c の改善が認められたが、コントロール群 (n=17) には認められなかった。歯周病治療介入群を、hs-CRP が低下した被験者群 (CRP-D 群) と上昇もしくは変化しなかった群 (CRP-N 群) に (各々 n=16) 分けて、再解析を行った。CRP-D 群では、HbA1c が研究期間を通して低下したが、CRP-N 群では低下しなかった。CRP-N 群の歯周治療による HbA1c の改善の程度は、CRP-N 群よりも高かった。重回帰分析では、ベースラインでの hs-CRP と BMI が高値であることが、歯周治療 6 ヶ月後の HbA1c の改善に有意に相関関係があることを示した。以上より、2 型糖尿病歯周病患者に対する抗菌剤を併用した歯周病治療は、hs-CRP の低下で示される慢性炎症の改善を介してインスリン抵抗性を緩和し、HbA1c を改善するということが示唆された。

A. 研究目的

歯周病は慢性感染症であり、デンタルプラークからなるバイオフィルムによって骨吸収が引き起こされ、歯の支持組織が破壊される。歯周病は大血管障害および微小血管障害を引き起こす糖尿病と、関係があると考えられている。歯周病の罹患は、糖尿病患者で増加する。3500人以上を対象としたメタ分析では、歯周病と糖尿病に有意な相関があることが示されている。血糖コントロールが不良な糖尿病患者では、歯周病の発症および進行のリスクが上昇する。しかしながら、血糖コントロールの改善による歯周病の改善に関する報告はまだ少ない。

一方、歯周病の血糖コントロールへの影響については多数報告されている。2年間の縦断的研究では、重度な歯周病をもつ2型糖尿病患者ほど、血糖コントロールが悪化したと報告された。歯周病治療の血糖コントロールへの効果に注目した介入研究では、付加的に抗菌剤を使用した、もしくは使用しなかった歯周病治療によって、糖尿病のコントロールが改善したと報告されている。歯周病治療による血糖コントロールの改善には、インスリン抵抗性が関係しているという報告もある。しかしながら、歯周病治療は血糖コントロールに影響を与えないという報告もある。10の介入研究から抽出した456人以上の2型糖尿病患者を対象としたメタ分析では、有意差こそないがHbA1cの減少は平均0.57%であると報告されている。これらの報告の差異に関しては、現時点では明らかではない。

2型糖尿病は、多因子性代謝性疾患であり、近年では軽微な慢性炎症がその進行に関与していると考えられている。高感度

CRP(hs-CRP)やIL-6のような全身の炎症マーカーの上昇は、冠状動脈疾患だけでなく、2型糖尿病の進行にも関与している。hs-CRPは直接的または炎症性サイトカインを介して間接的に、インスリン抵抗性を上昇させる。歯周病患者では、全身のhs-CRPレベルが有意に上昇しているという報告もある。全身的に健康な歯周病患者もしくは糖尿病に罹患した歯周炎患者において、効果的な抗菌歯周病治療はhs-CRPレベルを低下させたと報告されている。これらの報告から、hs-CRPレベルの低下によって、血糖コントロールが改善する可能性が考えられる。しかしながら、私たちの知る限りでは、歯周病治療が糖尿病患者においてhs-CRPレベルとHbA1cに同時に影響するかどうかを調査した報告はまだない。

本研究の目的は、抗菌剤の局所使用を併用した抗菌歯周病治療がHbA1cとhs-CRPに影響するかどうか、およびhs-CRPとHbA1cの関係を調査検討することである。

B. 対象と方法

今回は歯周病の専門部門を有する5つの病院（東京医科歯科大学附属病院、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院、愛知学院大学歯学部附属病院、東京医科大学附属病院、京都府立医科大学附属病院）を受診している、63人の糖尿病患者を被験者とした。被験者の選定基準は、39歳から75歳で、少なくとも11本の残存歯があること、少なくとも2部位以上に4mm以上の歯周ポケットを有すること、HbA1cが6.5%から10.0%で、重度な合併症がないこと、過去3ヶ月以内に抗菌剤の服用がないこと、過去6ヶ月以内に歯周治療を受けていないこと、妊

娠中および授乳中でないこと、テトラサイクリンのアレルギーがないこと、喫煙者でないこと、および過去 2 ヶ月間は糖尿病の治療を変化させていないこととした。

各施設で、内科的基準および歯科の基準に合致するかを調査した後、被験者は二重盲検試験法にのっとりランダムに歯周病治療を受ける群（介入群）および歯周病治療を受けない群（対照群）に振り分けた。倫理的な問題から、介入群と対照群を 2 対 1 となるように振り分けた。

介入群では、2 ヶ月間に 4 回の歯周病治療を行った。歯周病治療として、口腔衛生指導、および超音波スケーラーを用いて縁上・縁下のデブライドメントを行い、毎回の治療後に 10mg のミノサイクリン軟膏（ペリオフィール®、昭和薬品）を歯周ポケット内に投与した。対照群では、口腔衛生指導のみを行った。歯周病治療終了 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月後で内科および歯科の診査を行った。また、歯周病治療の血糖コントロールへの影響を正確に評価するため、経口血糖降下薬、インスリン等の糖尿病の治療薬の種類や量の変更は行わなかった。本研究は各施設の倫理委員会承認され、各被験者から書面での同意を得た。

ベースライン、歯周治療 1、3、6 ヶ月後に、歯科的評価として全顎の歯周ポケット (PPD)、プロービング時の出血 (BOP) の測定を行い、内科的評価としては HbA1c および高感度 CRP (hs-CRP) の測定を行った。

統計分析には、JMP® (SAS, USA) を用いた。ベースライン時と歯周病治療後の比較には Wilcoxon signed-rank test を用い、介入群と対照群、および介入群における

hs-CRP 低下 (CRP-D) 群と hs-CRP 不変あるいは上昇 (CRP-N) 群の比較には、Mann-Whitney U-test を用いた。また、重回帰分析を行い、HbA1c の変化に年齢、性別、BMI、糖尿病罹患期間、hs-CRP、残存歯、PPD、BOP が影響するかどうかを分析した。

(倫理面への配慮)

介入試験参加施設毎に各施設の倫理委員会にはかって許可を得て、参加患者からは文書によるインフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

最終的に、介入群 32 人、対照群 17 人で分析を行った。ベースライン時では、介入群と対照群において、年齢、性別、BMI、糖尿病罹患期間、HbA1c、hs-CRP、残存歯、PPD、BOP、全ての項目において有意差は認められなかった (Table.1)。

介入群では、歯周治療によって、1 ヶ月後には PPD、BOP の大幅な改善が認められ、その改善は 6 ヶ月後まで続いた ($p < 0.01$)。対照群では、PPD、BOP は 6 ヶ月後でのみ、わずかな改善 ($p < 0.05$) が認められた。歯周治療後の介入群と対照群における PPD と BOP には有意な差が認められた ($p < 0.05$) (Table.2a)。

hs-CRP レベルは、全対象者の解析では介入群、対照群とも、歯周病治療の前後で有意な変化が認められなかった。歯周病治療後の hs-CRP レベルにおいても、全対象者の解析では介入群と対照群に有意な差はなかった (Fig. 1a)。HbA1c は、介入群ではベースラインで平均 7.22%、歯周治療終了 1 ヶ月後で 6.88% であり、有意な低下が認

められた。3ヶ月後、6ヶ月後では、減少は維持されたがベースラインとの有意差は認められなかった。対照群では研究期間を通じて HbA1c の有意な変化は認められなかった。

32人の介入群を、歯周治療終了1ヶ月後で hs-CRP が低下した被験者群 (CRP-D 群) と hs-CRP が上昇もしくは変化が見られなかった被験者群 (CRP-N 群) に分けて、再分析を行った (Table.2a)。ベースライン時では、年齢、性別、BMI、糖尿病罹患期間、hs-CRP、HbA1c に有意差は認められなかった。BOP のみベースライン時で、CRP-D 群のほうが CRP-N 群よりも有意に高く、CRP-D 群のほうが歯周組織における活動性の炎症が顕著であることを示した。BOP は、2 群とも歯周病治療後に有意に低下したが、歯周病治療終了1ヵ月後でも CRP-D 群のほうが、CRP-N 群と比較して有意に高値を示した。3ヵ月後、6ヶ月後では、2 群間の BOP の有意差はなくなった。PPD に関しては CRP-D 群、CRP-N 群とも歯周病治療後に有意に減少し、2 群間に有意差はなかった。CRP-D 群においては、歯周病治療終了1ヶ月、6ヶ月後で hs-CRP の有意な低下が認められたが、CRP-N 群では、歯周病治療による hs-CRP の有意な変化は見られなかった (Fig.2a)。HbA1c に関しては、CRP-D 群は歯周病治療後6ヶ月で有意に低下したが、CRP-N 群は有意な変化は認められなかった。また、6ヶ月後の HbA1c は CRP-D 群と CRP-N 群で有意差が認められた ($p < 0.05$) (Fig.1a)。

ベースラインと6ヶ月後での HbA1c の変化量に、影響しているパラメーターを求めするために、HbA1c の変化に年齢、性別、BMI、

糖尿病罹患期間、HbA1c、CRP、残存歯、PPD、BOP が影響するかどうか重回帰分析を行った。BMI ($p = 0.02$) および hs-CRP ($p = 0.01$) が HbA1c の変化に有意に影響を与えた (Table.3)。

D. 考察

本研究の主な結果は、以下の4点である。2型糖尿病患者において糖尿病の治療法を変化させずに歯周病治療を行ったところ、1) 歯周病治療により HbA1c は改善した。2) hs-CRP が低下した場合はより大幅に HbA1c は改善した。3) hs-CRP が高い患者は BOP が高く、歯周病治療による HbA1c の改善がより顕著であった。4) ベースラインの hs-CRP と BMI が歯周病治療による血糖コントロールに影響を与えた。

近年、重度の歯周病患者では、血清中の炎症性のサイトカインである TNF- α や IL-6 と同様に、hs-CRP が上昇していると報告されている。歯周組織での感染による TNF- α 、IL-6、hs-CRP が、全身の炎症への負荷になると言われている。実際、健常者において、非外科的な歯周病治療や抗菌剤の局所投与を併用した歯周病治療が、全身の hs-CRP レベルを有意に低下させたということも報告されている。Lalla らは、抗菌剤を用いた歯周病治療は糖尿病の歯周病患者の全身の hs-CRP レベルを低下させたと報告している。これらの報告は局所の感染が全身の炎症に寄与しているということをサポートするものである。しかしながら、抗菌歯周病治療による hs-CRP の低下が HbA1c の改善を引き起こすかどうかということは明らかになっていなかった。

本研究では、全ての被験者において、歯

周病治療による歯周組織の改善が認められた。しかしながら、より顕著な有意差のある HbA1c の改善は、歯周治療終了1ヶ月後で hs-CRP が低下した被験者群 (CRP-D 群) でのみ認められた。介入群における分析で、hs-CRP が低下した被験者のみで、有意に HbA1c も改善するということが示された。

この結果は、抗菌歯周治療は hs-CRP を減少させることにより、血糖コントロールに対する効果を現す可能性が考えられた。hs-CRP が高値を示す患者では BOP が高く、これは活動性の炎症が強いことを示しているが、そのため抗菌剤を併用した抗菌歯周治療に対する反応がよく、その結果 HbA1c の改善を引き起こしたと考えられた。

本研究での抗菌歯周病治療による HbA1c の改善は何によって引き起こされたのだろうか。CRP は主に肝臓で産生される炎症急性期の蛋白である。炎症の急性期では、細胞の免疫機構によって IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインが産生され、IL-6 は肝臓での CRP の産生を促進する。実際、hs-CRP は軽微な炎症のマーカーでもあるが、CRP そのものが、直接的に 2 型糖尿病のインスリン抵抗性を引き起こすかもしれないという報告もある。また、CRP とともに IL-6 や TNF- α のような炎症性サイトカインも上昇するが、これらもインスリン抵抗性を引き起こす可能性がある。抗菌歯周病治療は局所の炎症を改善し、局所での CRP、IL-6、TNF- α の産生を抑制し、その結果インスリン抵抗性を改善したと考えられる。その理由の一つの仮説として、局所での CRP、IL-6、TNF- α の産生が減少し、全身の CRP レベルも低下するのならば、インスリン抵抗性の改善によって HbA1c

の改善が起こるのかもしれない。重回帰分析によって、ベースラインでの hs-CRP が高い被験者に抗菌歯周病治療が有効であるということが示されたが、このことは上記の理由によって説明できることを示している。

歯周病治療による HbA1c の減少に、hs-CRP の他に関与する因子は BMI であった。近年、肥満の患者では hs-CRP や炎症性サイトカインが上昇すると報告されている。介入群における BMI の平均は 24.06 であり、これは正常範囲より高い。これらの肥満傾向のある被験者では、脂肪の蓄積によって CRP が上昇している可能性がある。

E. 結論

抗菌剤を併用した歯周病治療は、hs-CRP の低下を伴って、血糖コントロールの改善に効果的である。hs-CRP の低下は、直接のおよび間接的にインスリン抵抗性を改善し、その結果血糖コントロールを改善したと考えられた。本研究は、糖尿病患者に対する歯周治療の介入における、hs-CRP の血糖コントロールの改善に果たす役割を示唆した最初の報告である。

F. 研究発表

1) Jung-Su-Lee, Kawakubo. K, Inoue. S, Akabayashi. A ;Effect of β -3Adrenergic Receptor Gene Polymorphism on Body Weight Change in Middle-Aged, Overweight Woman. *Env. H. Prev. Med.* 11:69-74, 2006.

2) Yoshimura. R, Omori. H, Somekawa. S, Osaka. T, Ito. R, Inoue. S, Endo Y :Continuous carbachol infusion promotes peripheral cell proliferation and mimics vagus hyperactivity in a rat model of hypothalamic obesity. *Biomed. Res.*

27:81-88, 2006.

3) Sango. K , Saito. H , Takano. M , Tokashiki. A , Inoue. S , Horie. H . Cultured Adult Animal Neurons and Schwann Cells give us New Insights into Diabetic Neuropathy. , 2:169-183, 2006.

4) Takayoshi Kiba, Yuri Kintaka, Eiko Nakada, Yoko Suzuki, Shuji Inoue , Yasuhito Ishigaki, High Quality RNA Extraction from Rat Pancreas for Microarray Analysis. , Pancreas, 35:98-100, 2007. .

5) 櫻井純子、金澤真雄、伊藤祿郎、大阪寿雅、鈴木洋子、金高有里、仲田瑛子、加藤洋、神田浩明、鳥飼陽子、金井幸子、影山晴秋、塩田清二、井上修二、視床下部腹内側核破壊ラットにおける幽門部ガストリン細胞の過形成日本臨床生理学会誌、36(1)19-24, 2006.

6) 横川博英、舟見敬成、三嶋隆之、渡辺知香子、井上修二、インスリン抵抗性の存在が血糖コントロール不良の原因であると考えられ、即効性インスリン製剤とインスリン抵抗性改善剤との併用が有効であった糖尿病の1例36(2)83-88, 2006.

7) 横川博英、三嶋隆之、舟見敬成、井上修二 I 型糖尿病の新たな亜型—劇症1型糖尿病—日本臨床生理学会誌 37 [4] 203-209, 2007.

8) 児玉敏明、鈴木良雄、抜井一貴、井上修二、小麦アルブミンの抗肥満効果、日本臨床栄養学会誌 29 [2] 81-89, 2007.

9) 鈴木洋子、仲田瑛子、金高有里、大坂寿雅、井上修二、マウスの内側視床下部破壊による腹部臓器組織細胞の増殖：視床下部腹内側の役割、日本肥満学会誌「肥満研究」13(3), 290-295, 2007.

G. 著書

1) 鳥飼陽子、井上修二：別冊医学のあゆみ

NAFLDのすべて 西原利治編 肥満と肥満症 P.109-114 医歯薬出版、東京、2006.

2) 井上修二：核内栄養成分 肥満、実業之日本社、東京、70 71、2008.

H. 総説

1) 横川博英、井上修二：わが国の肥満の疫学. クリニカルプラクティス 24-4、984-988、2006.

2) 井上修二：肥満症を克服する薬物療法—生活習慣病の初期治療、化学 61(3)、36-39、2006.

3) 井上修二：第55回日本体質医学会総会会長講演「肥満の体質遺伝と環境」日本体質医学会誌 68(1, 2)1-5、2006.

4) 井上修二、鳥飼陽子、櫻井純子、李恩瑛、仲田瑛子、金高有里、鈴木洋子：肥満と自律神経—視床下部腹内側核破壊ラットの肥満の成因と病態、日本自律神経学会総会、43(1)52-58、2006.

5) 井上修二：口腔疾患と全身健康—歯周病う蝕及び糖尿病、肥満症との関係、月刊保団連 908、20-25、2006. .

6) 井上修二、金高有里、宇都宮信子、日本人の肥満—遺伝と環境、臨床と研究、84(8)、1031-1035、2007.

I. 学会発表

1) 橋口剛夫、関野あずさ、佐藤和恵、伊藤祿郎、金澤真雄、岡純、大坂寿雅、菌田勝、仲田瑛子、櫻井純子、鈴木洋子、鳥飼陽子、金井幸子、井上修二：1型糖尿病モデル動物ラットにおける過酸化脂質に関する研究、第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日.

2) 鈴木洋子、櫻井純子、仲田瑛子、鳥飼陽

子、大坂寿雅、井上修二:視床下部腹内側核破壊マウス作製とその腹部臓器細胞の増殖、第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日。

3) 竹ノ谷文子、影山晴秋、金高有里、井上修二、塩田清二: Galanin-like peptide(GALP)ニューロンの脳内摂食調節機構、第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日。

4) 櫻井純子、鈴木洋子、仲田瑛子、李恩瑛、小川史恵、坂本雅子、金沢真雄、伊藤禄郎、大坂寿雅、神田浩明、加藤洋、鳥飼陽子、金井幸子、影山晴秋、塩田清二、井上修二: 視床下部腹内側核破壊ラット胃組織におけるガストリンの役割、第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日。

5) 影山晴秋、金高有里、竹ノ谷文子、井上修二、塩田清二: ガラニン様ペプチドの神経回路網を同定するための緑色蛍光タンパク質発現遺伝子改変動物の作出、第20回日本糖尿病動物研究会、東京、平成18年2月9、10日。

6) 金高有里・大里ゆりえ・鈴木洋子・仲田瑛子・金井幸子・井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの迷走神経胃枝切断による胃組織細胞増殖に及ぼす影響、第43回臨床生理学会総会、福岡、平成18年11月。

7) 金高有里・大里ゆりえ・鈴木洋子・仲田瑛子・金井幸子・井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの迷走神経胃枝切断による胃組織細胞増殖に及ぼす影響、第43回臨床生理学会総会、福岡、平成18年11月。

8) 金高有里・鈴木洋子・仲田瑛子・新島旭・井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの迷走神経胃枝切断による胃組織細胞増殖に及ぼす影響、第50回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、平成19年5月24、25日。

9) 金高有里、大坂寿雅、鈴木洋子、仲田瑛子、井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの腹部臓器細胞増殖に対する核酸の影響、

第2回核酸・核タンパク機能性研究会、北海道、平成19年8月10日。

10) 金高有里・鈴木洋子・大坂寿雅・新島旭・井上修二、視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの迷走神経胃枝切断による胃組織細胞増殖に及ぼす影響、第28回日本肥満学会、東京、平成19年10月19、20日。

11) 鈴木洋子・大坂寿雅・金高有里・井上修二 電気凝固法によるVMH破壊マウスの作製と病態に関する検討、第28回日本肥満学会、東京、平成19年10月19、20日。

12) 金高有里・鈴木洋子・大坂寿雅・新島旭・井上修二: 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットの迷走神経胃枝切断による胃組織細胞増殖に及ぼす影響、第44回臨床生理学会総会、大阪、平成19年11月21、22日。

13) 鈴木洋子・大坂寿雅・仲田瑛子・金高有里・井上修二、カルバコール連続投与マウスにおける腹部臓器の細胞増殖、第44回臨床生理学会総会、大阪、平成19年11月21、22日。

14) 金高有里、鈴木洋子、仲田瑛子、新島旭、大坂寿雅、井上修二、視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットにおける腹部臓器細胞増殖と迷走神経 第22回日本糖尿病動物学会学術集会、平成20年2月8、9日。

15) 鈴木洋子、大坂寿雅、金高有里、井上修二、視床下部腹内側核(VMH)破壊マウスとカルバコール連続投与マウスにおける腹部臓器の細胞増殖-迷走神経の役割-、第22回日本糖尿病動物学会学術集会、平成20年2月8、9日。

16) 矢代 麗子、長澤 敏行、喜地 誠、新田 浩、石川 烈: TGF- β 刺激によるヒト歯根膜細胞の BMP-2 及び IL-11 産生。第123回日本歯科保存学会 2005 年度秋季学会、東京、平成17年11月24、25日。

17) Wang D, Koshy G, Nagasawa T,

Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Ishikawa I: Serum antibody responses following single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. Proceedings of 2005 - Sino - Japanese Conference on Stomatology. (2005.11.12. Shanghai, China).

18)Yashiro R, Nagasawa T, Kiji M, Hormdee D, Kobayashi H, Koshy G, Nitta H and Ishikawa I: Human periodontal fibroblasts stimulated by TGF- β produce BMP-2. The 6th International Meeting of Asian Pacific Society of Periodontology. (2005.11.4. Chennai, India).

19)Hormdee D, Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Kobayashi H, Koshy G, Nitta H and Ishikawa I: Effect of periodontal treatment on monocyte functions in periodontitis patients. The 6th International Meeting of Asian Pacific Society of Periodontology. (2005.11.4. Chennai, India).

20)新田 浩: 歯を磨けば血糖が下がる(糖尿病と歯周病)、第3回糖尿病市民セミナー・東京「糖尿病を合併症から守る」、東京、2005年2月6日。

21)新田 浩: 歯周病と全身の健康との関係。中部健康福祉センター平成17年度地域保健福祉関係者研修会。静岡。2005年9月29日。

22)新田 浩: 糖尿病と歯周病。東京都栄養士会医療部会病態栄養講習会。東京。2005年7月29日。

Table 1. Demographics of patients at baseline

groups		A. all participants		B. intervention group	
		control	intervention	CRP-D	CRP-N
n		17	32	16	16
Age (years)	Mean±SD	58.95±4.80	60.31±9.90	59.31±10.62	61.31±9.00
Gender (n)	Male/Female	6/11	21/11	13/3	8/8
BMI	Mean±SD	25.79±4.80	24.06±4.09	24.33±4.93	23.78±2.99
Duration (years)	Mean±SD	8.84±7.46	11.29±6.41	8.81±4.90	12.42±7.20
Number of teeth (n)	Mean±SD	24.05±2.78	23.56±4.99	22.94±5.74	24.19±4.02
HbA1c (%)	Mean±SD	6.88±0.87	7.22±0.89	7.05±0.90	7.38±0.84
hs-CRP (ng/ml)	median	2025	725	1150	400

There were no significant differences between the intervention and control groups and the CRP-D and CRP-N groups.

Table 2. Periodontal status at baseline and throughout the follow-up period

group		baseline	1 month	3 months	6 months
A. all participants					
Control group (n=17)	PPD (mm)	2.75±0.87	2.63±0.63	2.56±0.74	2.56±0.73*
	BOP (%)	24.88±14.70	23.33±16.28	20.08±17.08	18.84±18.11*
Intervention group (n=32)	PPD (mm)	3.04±0.92	2.28±0.60§‡	2.18±0.47§‡	2.24±0.49§‡
	BOP (%)	36.49±22.51	11.49±10.77§‡	13.42±12.48§‡	11.99±11.37§‡
B. intervention group					
CRP-D group (n=16)	PPD (mm)	3.34±1.08	2.46±0.70§	2.28±0.51§	2.47±0.60§
	BOP (%)	46.58±23.65†	15.50±12.31§†	17.39±14.38§	14.54±13.47§
CRP-N group (n=16)	PPD (mm)	2.74±0.58	2.11±0.41§	2.10±0.43§	2.03±0.30§
	BOP (%)	26.39±15.82	7.48±6.93§	8.84±7.60§	9.47±8.30§

Values are given as mean ± SD.

*: Statistically significant decrease compared with baseline (p< 0.05)

§ : Statistically significant decrease compared with baseline (p< 0.001)

‡: Statistically significant difference compared with the control groups. (p< 0.05)

Table 3. Multiple regression model for changes of HbA1c levels between baseline and the 6 month reassessment

standardized partial correlation coefficient	estimates	p
Age	0.18	0.33
Gender	-0.26	0.12
BMI	0.39	0.02
Duration	-0.23	0.19
HbA1c	-0.13	0.43
ln [hs-CRP]	0.43	0.01
Number of teeth	0.19	0.33
PPD	-0.29	0.43
BOP	-0.04	0.90