

Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study.

Chen L1, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J.

BACKGROUND: Scientific evidence on the effects of chronic periodontitis on diabetes mellitus remains inadequate and inconclusive. This intervention study is designed to evaluate the effects of periodontal treatment on clinical response, systemic inflammatory parameters, and metabolic control in patients with Type 2 diabetes.

METHODS: A total of 134 patients were randomly allocated into two treatment groups and one control group. Treatment group 1 underwent non-surgical periodontal treatment at baseline and additional subgingival debridement at the 3-month follow-up. Patients in treatment group 2 received non-surgical periodontal treatment and supragingival prophylaxis at the 3-month follow-up, and those in the control group received no intervention throughout the study. All participants were reexamined at 1.5, 3, and 6 months after initial treatment. At each visit, clinical periodontal examinations were conducted and blood samples were taken to evaluate high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), and lipid profiles.

RESULTS: Both treatment groups had a significantly lower hsCRP level after periodontal therapy ($P < 0.05$). Although HbA1c declined significantly in treatment group 2 ($P < 0.05$), the intergroup difference for HbA1c, FPG, TNF- α , and lipid profiles was not statistically significant after therapy ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS: Non-surgical periodontal treatment can effectively improve periodontal and circulating inflammatory status. Despite a lack of strong evidence, trends in some results support improved glycemic control after periodontal treatment in patients with diabetes.

Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis.

Sun WL1, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of periodontal intervention on inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance (IR), and metabolic control and to investigate the relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and moderately poor glycemic control and chronic periodontitis.

METHODS AND PATIENTS: A total of 190 moderately poorly controlled (HbA1c between 7.5% and 9.5%) T2DM patients with periodontitis were randomly divided into two groups according to whether they underwent periodontal intervention: T2DM-NT and T2DM-T group. The levels of serum adiponectin, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), lipid profile, glucose, insulin, homeostasis model of assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β) were measured at baseline and after 3 months.

RESULTS: The levels of clinical periodontal variables, the probing depth, attachment loss, bleeding index, and plaque index were improved significantly in T2DM-T group after 3 months compared to T2DM-NT group (all $p < 0.01$). After 3 months, the serum levels of hsCRP, TNF- α , IL-6, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS) and HOMA-IR index decreased, and adiponectin was significantly increased in T2DM-T group compared to those in the T2DM-NT group ($p < 0.05$ or $p < 0.01$).

CONCLUSION: Periodontal intervention can improve glycemic control, lipid profile and IR, reduce serum inflammatory cytokine levels and increase serum adiponectin levels in moderately poorly controlled T2DM patients.

Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study.

Koromantzios PA1, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN.

BACKGROUND: It is well accepted that glycemic control in patients with diabetes mellitus (DM) is affected by systemic inflammation and oxidative stress. The effect of periodontal therapy on these systemic factors may be related to improvement on glycemic status. The aim of the present study is to assess over a period of 6 months the effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), d-8-iso prostaglandin F2a (d-8-iso) as a marker of oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 on patients with type 2 DM.

METHODS: Sixty participants with type 2 DM and moderate to severe periodontal disease were randomized into intervention (IG) and control (CG) groups. IG received scaling and root planing, whereas CG received supragingival cleaning at baseline and scaling and root planing at 6 months. Participants of both groups were evaluated at baseline and 1, 3, and 6 months. Periodontal data recorded at each visit included probing depth, clinical attachment loss, bleeding on probing, and gingival index. Blood was collected at each visit for the assay of serum glycated hemoglobin A1c (A1c), hsCRP, d-8-iso, MMP-2, and MMP-9.

RESULTS: Although there was a trend to a reduction in hsCRP, d-8-iso and MMP-9 it did not reach statistical significance. MMP-2 levels remained unchanged after periodontal treatment.

CONCLUSION: Effective non-surgical periodontal treatment of participants with type 2 DM and moderate to severe periodontal disease improved significantly A1c levels but did not result in a statistically significant improvement in hsCRP, d-8-iso, MMP-2, and MMP-9 levels.

Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial.

Lin SJ1, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK.

The aim of this study was to evaluate changes in clinical parameters and levels of inflammatory biomarkers in plasma in periodontal patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) after non-surgical periodontal therapy. Twenty-eight poorly controlled T2DM patients were randomly assigned to treatment with scaling and root planning (SRP) and SRP + subgingival minocycline administration. Clinical parameters, including the probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), plaque score (PS), clinical attachment level (CAL), and plasma interleukin (IL)-6, soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE), chronic reactive protein (CRP), and hemoglobin A1c (HbA1c) were measured before and after a 6-month treatment period. Significant changes in PD, BOP, PS, and CAL were found in both groups. The latent growth curve model showed an overall reduction in the log HbA1c level in the SRP group (-0.082 , $p = 0.033$). Small changes in the log sRAGE level and log CRP level in plasma were found in both groups. IL-6 in the plasma increased in the SRP group, but slightly decreased in the SRP+minocycline group (0.469 pg/ml, $p = 0.172$). Non-surgical periodontal therapy with or without subgingival minocycline application may achieve significant periodontal improvement and moderate improvement in HbA1c, but had no significant effect on plasma levels of IL-6, CRP, or sRAGE in patients with poorly controlled T2DM. For patients with both periodontal diseases and diabetes, non-surgical periodontal treatments may be helpful in their diabetic control.

A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control.

Koromantzos PA¹, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN.

AIM: the purpose of the present study was to assess the effect of non-surgical periodontal therapy on glycaemic control of type 2 diabetes patients with moderate-to-severe periodontitis.

MATERIALS AND METHODS: this was a randomized, controlled clinical trial of patients with type 2 diabetes. A total of 60 patients with moderate-to-severe periodontal disease were assigned to either a periodontal treatment arm, consisting of scaling and root planing (intervention group [IG]), or a delayed treatment arm that received periodontal care after 6 months (control group [CG]). Periodontal parameters and glycosylated haemoglobin (A1C) were evaluated at 1, 3 and 6 months.

RESULTS: all periodontal parameters improved significantly in the IG. A1C levels decreased statistically significantly more in the IG versus the CG (0.72% versus 0.13%; $p < 0.01$) independently of other confounders.

CONCLUSIONS: this study provides evidence that periodontal treatment contributes to improved glycaemic control in type 2 diabetes mellitus patients. Larger controlled trials are needed to confirm if this finding is generalizable to other populations of patients with type 2 diabetes.

The effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among patients with type 2 diabetes requiring extraction of all remaining teeth: a randomized clinical trial.

Khader YS1, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A.

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Several studies have shown that periodontitis can complicate the severity of diabetes by worsening the degree of glycemic control. The purpose of this study was to determine the effect of full-mouth tooth extraction on glycemic control among type 2 diabetic patients.

MATERIAL AND METHODS: A total of 58 patients with type 2 diabetes mellitus and advanced periodontitis who were requiring extraction of all remaining teeth were randomized consecutively into treatment (full-mouth tooth extraction) and control groups (no treatment). Eight patients were lost to follow-up or reported use of antibiotics, leaving 50 patients to be included in the analysis. All patients had all their remaining teeth in a hopeless condition. Relevant data were collected, and glycosylated hemoglobin (HbA(1c)) and fasting blood glucose levels were measured at baseline and at follow-up times of 3 and 6 mo.

RESULTS: At baseline, the mean (SD) HbA(1c) level was 8.6% (1.24) in the treatment group and 7.7% (0.87) in the control group. In the treatment group, the mean HbA(1c) level decreased significantly from 8.6% at baseline to 7.4% after 3 mo of denture treatment, and continued to decrease to 7.3% after 6 mo. In the control group, the mean HbA(1c) decreased from 7.7% at baseline to 7.5% after 3 mo, and remained almost the same after 6 mo. After adjusting for the baseline HbA(1c) , the mean reduction in HbA(1c) after 3 mo in the treatment group [1.23% (0.79)] was significantly higher than the mean reduction in the control group [0.28% (0.87)].

CONCLUSION: Full-mouth tooth extraction resulted in an improvement in glycemic control among diabetic patients. Large-scale multicentre clinical trials are needed to confirm the current evidence.

Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes.

Al-Zahrani MS1, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM.

BACKGROUND: Periodontitis is a major cause of tooth loss among adults. Several studies have shown a possible systemic impact of periodontal infection, including poor glycemic control in patients with diabetes. Recently, photodynamic therapy (PDT) was used to successfully treat periodontal infection. PDT provides a broad spectrum antimicrobial efficacy with no local or systemic side effects. The objective of this study was to examine the effect of the adjunctive use of PDT on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes and periodontitis.

METHODS: Forty-five patients with type 2 diabetes and moderate to severe chronic periodontitis were selected and randomly assigned to one of the following three treatment modalities (15 subjects each): scaling and root planing (SRP) only, SRP plus systemic doxycycline, and SRP plus PDT. The plaque and bleeding scores, probing depth, clinical attachment level, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) level were recorded at baseline and 3 months after periodontal treatment. Descriptive statistics, the paired t test, and analysis of variance (ANOVA) were used for data analysis.

RESULTS: Statistically significant differences in the mean probing depth, clinical attachment level, plaque deposit, and bleeding on probing were found between baseline and 12 weeks post-treatment for all groups. No significant differences in periodontal parameters and glucose levels were detected among the three groups. Reduction in the mean HbA1c level after treatment was observed in all groups but was only significant for the SRP plus doxycycline group.

CONCLUSION: The results of the present study indicate that PDT does not benefit conventional non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes.

Diabetes Res Clin Pract. 2009 Mar;83(3):308-15.

Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease.

Katagiri S1, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y.

The purpose of this study was to examine whether periodontal treatment incorporating topical antibiotic therapy affects on levels of glycohemoglobin (HbA1c) and serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in type 2 diabetic patients with periodontal disease, and to explore the relationship between CRP and glycemic control. The whole intervention group (n=32), which underwent anti-infectious periodontal treatment, showed only transient reduction in HbA1c levels without any change in hs-CRP, while the control group (n=17) did not show any changes in HbA1c or hs-CRP. Multiple regression analysis of all subjects revealed that BMI and change in hs-CRP correlated significantly with the reduction of HbA1c at 6 months after the periodontal treatment. Based on the results of multiple regression analysis, the intervention group was subdivided into two groups: those in which hs-CRP levels decreased (CRP-D group), and those in which hs-CRP levels unchanged or increased (CRP-N group) (n=16, respectively), and re-analysis was conducted based upon these subgroups. In the CRP-D subgroup, HbA1c was significantly reduced at the end of the study, but it did not decrease in the CRP-N subgroup. The decrease of HbA1c in the CRP-D subgroup following periodontal treatment was significantly greater than that in the CRP-N subgroup. BMI of each group remained unchanged in this study at the end of the study. Thus, the results suggested that periodontal treatment with topical antibiotics improves HbA1c through reduction of CRP, which may relate to amelioration of insulin resistance, in type 2 diabetic patients with periodontal disease.

[Ⅱ]

分担研究報告書

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

歯周病に対する歯科治療が血糖コントロールに及ぼす影響

研究分担者 和田 淳

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学・准教授

研究要旨

歯周病によって惹起された慢性炎症は、糖尿病患者において血糖コントロールを悪化させているのではないかと考えられている。しかしながら具体的に糖尿病患者に対してどのような歯科治療や歯科保健指導を施行すべきなのか、あるいはその効果はどの程度なのかについては明らかになっていない。そこで平成25年度は臨床試験に先立って、歯周病と糖尿病の関連について文献検索を行い、歯科保健指導群もしくは専門的介入群の介入デザイン、評価項目を設定する上での基礎資料とした。RCT (randomized controlled trials)が11研究12論文検索された。ほとんどが3-6カ月の研究期間で施行されていた。また症例数は1群で20例前後の研究がほとんどであった。介入群においてベースラインのHbA1cが有意に低下した研究は8研究であり、歯科治療介入によってHbA1cの改善がもたらされていた。その低下は0.5%前後であった。なおベースラインのHbA1cは最も高い群で10.4%、最も低い群では6.9%であり、ベースラインの血糖コントロールは研究によって大きな差異が認められた。また糖尿病の治療内容や糖尿病合併症の有無については記載が不十分な論文が多かった。今後行う歯科治療介入研究においては、効率が高かつ代謝異常の是正に優位性のある方法を開発し、その効果を実証する必要がある。

研究分担者

和田淳（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学・准教授）

尿病治療やその合併症の観点からこれらの論文について検討を行った。

C. 研究結果

歯科治療介入によってHbA1cの改善がもたらされる

すべての研究が2型糖尿病を対象としており、1型糖尿病を対象とした研究はなかった。またいずれの論文も2型糖尿病の診断根拠を明記していなかった。

RCTのほとんどが3-6カ月の研究期間で施行されていた。また症例数は1群で20例前後の研究がほとんどであった。介入群においてベースラインのHbA1cが有意に低下した研究は8研究であり、歯科治療介入によってHbA1cの改善がもたらされていた。その低下はHbA1cにして0.5%前後であった。なおベースラインのHbA1cは最も高い群で10.4%、最も低い群では6.9%であり、ベースラインの血糖コントロール状況は研究によって大きな差異が認められた。

歯科治療介入中は糖尿病治療の内容を変更しなかったと明記している論文もあったが、ほとんどの研究において糖尿病治療の記載が不十分であり、糖尿病治療内容の詳細は不明であった。

さらに糖尿病合併症として腎症、網膜症、心血管合併症、あるいは高血圧症・肥満症・喫煙の有無については文献9において記載があるがその他の研究では詳細に述べられていなかった。

副次検討項目

血糖コントロール以外の副次項目の検討は、歯周病治療の糖代謝改善効果のメカニズムを知る上でも重要である。High-sensitivity C-reactive protein

A. 研究目的

歯周病によって惹起された慢性炎症は、糖尿病患者において血糖コントロールを悪化させているのではないかと考えられている。しかしながら具体的に糖尿病患者に対してどのような歯科治療や歯科保健指導を施行すべきなのか、あるいはその効果はどの程度なのかについては明らかになっていない。本研究では歯周疾患と糖尿病との関連に着目し、歯周病の治療と糖尿病の治療レベルの向上を達成するための歯科保健指導方法の開発を目的としている。

平成25年度は臨床試験に先立って、歯周病と糖尿病の関連について文献検索を行い、来年度以降に予定している糖尿病患者における歯科治療の対照群、歯科保健指導群もしくは専門的介入群の介入デザイン、評価項目を設定する上での基礎資料とすることとした。

B. 研究方法

PubMedを用いて糖尿病患者に対して歯科保健指導もしくは専門的介入の効果をコントロールと比較・検討している2009年以降発表のRCT (randomized controlled trials)を検索したところ、11の臨床研究（12論文）が得られた（表）。糖

(hsCRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) (文献4)、hsCRP, TNF- α , interleukin (IL)-6, homeostasis model of assessment insulin resistance (HOMA-IR), アディポネクチン (文献5)、hsCRP, d-8-iso prostaglandin F₂ α , matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 (文献6)、IL-6, soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE), CRP (文献8)、hs-CRP (文献11)などが検討されている。しかしながら有意差をもってこれらのパラメータが改善しているのは文献5のみであり、その他の研究ではこれらの副次検討項目の改善は認められていなかった。

D. 考察

近年の歯科治療介入によるRCTを検討したところ、多くの研究において治療介入群では有意差をもってHbA_{1c}の改善が認められており、そのインパクトは、内服薬を1剤追加する程度であるHbA_{1c}にして0.5%前後の改善が認められた。従って、今後の歯科治療介入によるRCTのデザインにおいては、どのような介入が効率よくかつ優位性があるかどうかを検討する必要があると考えられる。

一方ほとんどの研究で、糖尿病治療の内容であるとか、あるいは糖尿病合併症の状態については記載が不十分な研究が多かった。糖尿病薬物療法はGLP-1 (Glucagon-like peptide-1)受容体アゴニスト、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)阻害薬、SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2)阻害薬などの新薬が投与されるようになっており、それらの薬物療法により血糖コントロールは影響を強く受けると考えられる。また歯科保健指導とともに、食事療法や運動療法の指導によっても血糖コントロールは影響を受けると考えられる。薬物療法や生活習慣指導の内容は実践状況の記録も重要であると考えられる。

歯科治療介入は炎症マーカーや酸化ストレスマーカーの改善をもたらすと考えられるが、最近の報告では必ずしも、測定した副次項目が改善してないようである。歯科治療の効果を反映し、代謝改善を予測しうるバイオマーカーの探索が必要とされている。

E. 結論

文献検索の結果では、歯科治療介入はHbA_{1c}の改善をもたらすことが明らかになった。今後行う歯科治療介入研究では、効率が高くかつ代謝異常の是正に優位性のある方法を開発し、その効果を実証する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Nakatsuka A, Wada J, Makino H. Cell cycle abnormality in metabolic syndrome and nuclear receptors as an emerging therapeutic target. *Acta Medica Okayama* 67(3), 129-134, 2013
- ② Inoue K, Wada J, Eguchi J, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K, Ogawa D, Terami T, Katayama A, Tone A, Iseda I, Hida K, Yamada M, Ogawa T, Makino H. Urinary fetuin-A is a novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes identified by lectin microarray. *PLoS ONE* 8(10): e77118, 2013
- ③ Terami T, Wada J, Inoue K, Nakatsuka A, Ogawa D, Teshigawara S, Murakami K, Katayama A, Eguchi J, Makino H. Urinary angiotensinogen is a marker for tubular injuries in patients with type 2 diabetes. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 6, 233-240, 2013

2. 学会発表

- ① 糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングによる新規バイオマーカーの同定(U-CARE 研究) 和田淳、井上謙太郎、中司敦子、江口潤、村上和敏、神崎資子、寺見隆宏、黒瀬祐子、片山晶博、樋口千草、渡邊真由、小川智央、山田雅雄、四方賢一、槇野博史 第56回日本腎臓学会学術総会(東京)平成25年5月10日
- ② Vaspin による小胞体ストレス制御と糖尿病性腎症の治療 中司敦子、和田淳、勅使川原早苗、村上和敏、井上謙太郎、寺見隆宏、片山晶博、江口潤、小川大輔、槇野博史 第56回日本腎臓学会学術総会(東京)平成25年5月10日
- ③ 糖尿病性腎症におけるPEMT阻害の意義 中司敦子、和田淳、渡邊真由、勅使川原早苗、村上和敏、井上謙太郎、寺見隆宏、片山晶博、江口潤、小川大輔、槇野博史(東京)平成25年5月11日
- ④ マウス腎および培養腎細胞における核内受容体の発現と高糖濃度刺激による発現変化の検討 寺見直人、小川大輔、橘洋美、堀口千景、小寺亮、江口潤、中司敦子、和田淳、四方賢一、槇野博史(東京)平成25年5月11日
- ⑤ 嚢胞形成の新規分子機構-ACAM/CLMP 欠

- 損マウスの解析—村上和敏、和田 淳、江口潤、中司敦子、佐藤美和、寺見直人、小川大輔、榎野博史（東京）平成 25 年 5 月 12 日
- ⑥ 内臓脂肪蓄積に伴って強発現する膜蛋白 Gpnmb の脂肪肝炎抑制効果と可溶性分泌型の関与片山晶博、和田淳、中司敦子、江口潤、村上和敏、勅使川原早苗、井上謙太郎、寺見隆宏、渡邊真由、樋口千草、肥田和之、四方賢一、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 16 日
- ⑦ Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. J Wada, A Nakatsuka, S Teshigawara, K Murakami, T Terami, K Inoue, A Katayama, C Higuchi, M Watanabe, J Eguchi, H Makino. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 17 日
- ⑧ メタボリックシンドロームにおける Galectin-9-Tim-3 経路の意義 勅使川原早苗、和田淳、神崎資子、江口潤、中司敦子、村上和敏、井上謙太郎、寺見隆宏、片山晶博、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 17 日
- ⑨ ACAM (adipocyte adhesion molecule) /CLMP の脂肪分化と肥満症における意義村上和敏、和田淳、江口潤、中司敦子、寺見隆宏、井上謙太郎、片山晶博、勅使川原早苗、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 17 日
- ⑩ 糖尿病マウス腎および高糖濃度刺激下での培養腎細胞における核内受容体の発現解析 寺見直人、小川大輔、橘洋美、堀口千景、小寺亮、江口潤、中司敦子、和田淳、四方賢一、榎野博史 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 17 日
- ⑪ 糖尿病性腎症の糖鎖プロファイリングの検討 井上謙太郎、和田淳、小川大輔、中司敦子、江口潤、村上和敏、神崎資子、寺見隆宏、勅使川原早苗、片山晶博、小川智央、山田雅雄、四方賢一、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 18 日
- ⑫ メタボリックシンドロームにおける脂肪組織由来血清 miRNA の同定樋口千草、和田淳、中司敦子、村上和敏、勅使川原早苗、井上謙太郎、寺見隆宏、片山晶博、渡邊真由、江口潤、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 18 日
- ⑬ メタボリックシンドロームにおける phosphatidylethanolamine Nmethyltransferase(PEMT)の意義中司敦子、和田淳、村上和敏、勅使川原早苗、井上謙太郎、寺見隆宏、片山晶博、渡邊真由、樋口千草、江口潤、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 18 日
- ⑭ メタボリック症候群におけるアルブミン尿と炎症およびインスリン抵抗性についての検討 梶谷展生、四方賢一、石井啓太、平田教至、小寺亮、廣田大昌、和田淳、榎野博史第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（熊本）平成 25 年 5 月 18 日
- ⑮ Nuclear Hormone Receptor Expression in Mouse Kidney and Renal Cell Lines. D Ogawa, J Eguchi, H Tachibana, C Sato-Horiguchi, T. Hatanaka, A Nakatsuka, J Wada, H Makino. ADA 73th Scientific Session. (Chicago) June 22, 2013
- ⑯ Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase (PEMT) Deficiency Protects from Obesity and Insulin Resistance but Promote Steatohepatitis with Tumorigenesis. A Nakatsuka, J Wada, K Murakami, T Terami, J Eguchi, D Ogawa, H Makino. ADA 73th Scientific Session. (Chicago) June 23, 2013
- ⑰ ACAM (Adipocyte Adhesion Molecule) / CLMP Inhibits Adipocyte Hypertrophy in Obesity. K Murakami. J Wada, J Eguchi, D Ogawa, T Terami, N Terami, H Makino. ADA 73th Scientific Session. (Chicago) June 23, 2013
- ⑱ 肥満において Pemt 欠損がもたらす脂肪肝炎とエピゲノム 中司敦子、和田淳、渡邊真由、樋口千草、天田雅文、布上朋和、片山晶博、寺見隆宏、勅使川原早苗、村上和敏、江口潤、榎野博史 第 34 回日本肥満学会年次学術集会（東京）平成 25 年 10 月 12 日
- ⑲ 内臓脂肪蓄積に伴って強発現する膜蛋白 Gpnmb の脂肪肝炎抑制効果と可溶性分泌型の関与 片山晶博、和田淳、中司敦子、江口潤、村上和敏、勅使川原早苗、寺見隆宏、樋口千草、布上朋和、天田雅文、四方賢一、肥田和之、榎野博史 第 34 回日本肥満学会年次学術集会（東京）平成 25 年 10 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表 2型糖尿病患者に対して歯科治療介入の効果を検討しているRCT (randomized controlled trials)

番号	治療内容	症例数	治療期間(月)	年齢	HbA1c(ベースライン)	HbA1c(治療後)	前値と比較	コントロールと比較
1	介入群:Chlorhexidine (CHX)を用いた Full-mouth disinfection (FMD) protocol	19	12	50.3±9.5	10.0±2.41	9.7±2.54		
	コントロール群:FMDのみ	19		53.9±10.8	10.4±2.9	8.9±2.5		
2	介入群:Scaling and root planning (SRP)+doxycycline (SDD)	17	3	56.0±9.0	6.7(6.-7.0)	6.7(6.3-7.7)		
	コントロール群:Scaling and root planning (SRP)のみ	17		57.6±8.0	6.2(6.0-7.8)	6.3(5.5-7.3)		
3	介入群:Scaling and root planning (SRP)	22	3	50.29±3.0	8.15±1.18	7.41±1.18		p=0.003
	コントロール群:治療なし	18			8.72±2.22	8.97±1.82		
4	介入群1:Non-surgical periodontal treatmentを開始時に施行し、3か月後に subgingival debridement	42	6	59.86±9.48	7.65±1.72	6.92±1.80	p<0.05	
	介入群2:Non-surgical periodontal treatmentを開始時に supragingival prophylaxis を3か月後に施行	43		57.91±11.35	7.68±2.05	7.48±1.75		
	コントロール群:上記の治療を施行しない。	41		63.2±8.51	7.96±2.46	8.16±2.80		
5	介入群:Periodontal interventionを施行する。Full-mouth scaling (supragingival and subgingival scaling), root planning, periodontal flap surgeryを施行する。	82	3	55.13±11.16	8.75±0.67	8.25±0.72	p<0.01	
	コントロール群:上記の治療を施行しない。	75		54.23±10.85	8.70±0.65	8.56±0.69		
6,7	介入群:full-mouth scaling and root planning (SRP)	30	6	59.62±7.95	7.87±0.74	0.72±0.93 減少	p<0.01	p<0.01
	コントロール群:supragingival removal of deposits (plaque and calculus)を施行	30		59.42±9.8	7.59±0.66	0.13±0.46 減少		
8	介入群:SRP+minocycline	14	6	56.6±6.5	9.3±0.8	変化なしと記載 0.082		
	コントロール群:SRP; scaling and root planning	14		59.0±6.5	9.9±2.2	(logHbA1c)の減少	p=0.033	
9	介入群:局所麻酔化において full-mouth tooth extractionを施行	26	6	57.1±6.9	8.64±1.24	7.27±1.009	<0.005	
	コントロール群:歯科治療を施行せず、口腔内衛生について指導	24		55.6±7.9	7.73±0.87	7.49±1.3		
10	介入群(Doxy):SRP+ドキシサイクリンについては100mg 一日2回投与を1日目に、さらに100mg一回投与を第13日	14	12	51.42±6.24	8.42±1.65	7.71±1.77	p<0.05	
	介入群(PDT):SRP+0.01%メチレンブルーを用いて、670-nmの non-thermal diode laserを照射	14		51.92±7.28	9.25±2.71	8.79±2.85		
	コントロール群:Ultrasonic and hand instrumentsを用いて60-90分のセッションを1-4回施行	15		53.14±10.91	8.75±1.43	8.22±0.95		
11	介入群:2か月間の間に4回受診して、sub-gingival plaque and calculusを piezoelectric ultrasonic scalerを用いて除去し、10mgのミノサイクリンオイントメントを局所投与	32	6	60.3±9.9	7.2±0.9	7.0±1.0	p<0.05	
	コントロール群:歯磨きやフロスなどの指導	17		59.0±4.8	6.9±0.9	6.9±0.9		
12	介入群:Scaling and root planning (SRP)+Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT)	15	3	49.4±6.8	8.6±1.1	7.6±0.6	P<0.01	
	コントロール群:hand instruments and an ultrasonic deviceを用いて治療	15	3	48.73±7.11	8.0±0.93	7.8±1.35		

文献

1. J Clin Periodontol. 2013 Feb;40(2):155-62.
2. Oral Dis. 2012 Nov;18(8):763-70.
3. Aust Dent J. 2012 Mar;57(1):31-7.
4. J Periodontol. 2012 Apr;83(4):435-43.
5. Intern Med. 2011;50(15):1569-74.
6. J Periodontol. 2012 Jan;83(1):3-10.
7. J Clin Periodontol. 2011 Feb;38(2):142-7.
8. Clin Oral Investig. 2012 Apr;16(2):599-609.
9. J Periodontal Res. 2010 Dec;45(6):741-7.
10. J Periodontol. 2009 Oct;80(10):1568-73.
11. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Mar;83(3):308-15.
12. Lasers Med Sci. 2013 Mar 10. [Epub ahead of print]

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

歯科的介入による糖尿病への効果についてのRCT研究論文のレビュー

（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分野教授）

研究要旨

最近10年の歯科的介入による糖尿病への効果に関するRCT研究論文を中心に、研究デザイン、サンプルサイズの設定、試験参加の適格基準・除外基準、介入期間、盲検化の使用、アウトカムの評価などについてレビューし疫学・統計学的角度から批判的吟味を行った。

A. 研究目的

歯科的介入による糖尿病への効果について、近年のRCT（ランダム化比較試験）研究論文をレビューし、疫学・統計学的角度から批判的吟味を行う。

B. 研究方法

最近10年の歯科的介入による糖尿病への効果に関するRCT研究論文（欧文）10編を中心に、研究デザイン、サンプルサイズの設定、試験参加の適格基準・除外基準、介入期間、盲検化の使用、アウトカムの評価などについてレビューした。

（倫理面への配慮）

本研究にあったては、国際誌に掲載された論文のみを用い、新たに個人データを収集したり、解析するなどといった、個人情報取扱は行わなかった。

C. 研究結果

1. 試験参加の適格基準・除外基準レビューした文献の9割が試験参加の適格基準・除外基準を明確に記載されていた。

2. 症例数の決定

症例数については、対照群では14～82名、介入群では14～75名であったが、必要症例数の計算にあつたては、用いられた指標は様々であり、糖尿病の改善に関連のある指標をprimary outcome 項目として計算に用いたのは全の1/5 に過ぎなかつ1/5 に過ぎなかつた。また、症例数設定の根拠については、レビューした8割の文献では詳細に記載があつた。

3. 介入期間

介入期間については、最短3カ月、最長12ヶ月であったが、その設定基準についての記載はなかつた。

4. 盲検化

二重盲検法を採用した研究は1件、単盲検法は6件、非盲検法は2件、無記載は1件であった。特

に、結果の解析・評価にあたっては、マスクングされたか否かについての記述はほとんどみられなかった。

5. 統計解析

研究途中の脱落者についてその後の統計解析では除外されたケースが多かった。

6. 結果の評価と推定

それぞれの群ごとの要約統計量を示されたが、効果量およびその信頼区間についての記述が少なかった。

D. 考察

歯科的介入による糖尿病への効果を検討するためには、サンプル数の計算に用いられる指標が糖尿病の改善に関連のある指標で primary

outcome 項目として症例数の計算に用いることが必要であると思われる。

盲検化については、使用された介入法は盲検化ができない内容もあるが、結果の解析・評価について盲検化されない場合は、治療効果の評価の偏りを生じる可能性がある点に注意が必要とされる。

研究途中の脱落者については、その後の統計解析では脱落者を除外されたケースが多く、ランダム割付した全症例を対象とした解析がされてないため、バイアスを帯びた結果をもたらす可能性も考えられる。

結果の評価については、統計学的に有意 ($p < 0.05$) に頼り過ぎる傾向がみられた。p値の大小が症例数に左右されることが知られている。

今回レビューした文献の一部では症例数が比較的少ないため、統計的有意差が出にくい可能性も否定できない。脱落者が出る可能性を考えるとサンプルサイズをもっと大きく見積もる必要があると思われる。また、RCTの研究成果を

適切報告するためのガイドラインでは、サンプルサイズにより変化することのない効果量およびその信頼区間の記述も望まれる (CONSORT Statement: Am Intern Med 134:663-94, 2001)。

E. 結論

最近10年の歯科的介入による糖尿病への効果に関するRCT研究文献をレビューし、疫学・統計学的角度から批判的吟味を行った。今後の循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業の企画の基礎資料として活用していく予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

糖尿病患者のグリコヘモグロビン値と関連する歯科関連指標の検討

（研究分担者 友藤 孝明 岡山大学病院 講師）

研究要旨

本分担研究では、糖尿病患者におけるグリコヘモグロビン（Hb1c）値と歯科関連指標との関連を検討した。糖尿病患者をHb1c値の高低で2群に分けて、歯科関連指標を比較した。その結果、高Hb1c群では低Hb1c群と比べて、プロービング時出血の割合が大きい者が多く、歯間ブラシなどの補助道具を使う者や歯科医院に定期的に受診する者が少ないことが分かった。また、喫煙と性別は、Hb1cと歯科関連指標との関連を検討する上でのバイアスとなることも示唆された。

A. 研究目的

歯周病と糖尿病との間に関連性があることが明らかにされてきている。¹⁾しかし、糖尿病患者への歯科保健指導や歯周治療の効果やその位置付けには、いまだ不明な点が多い。本研究では、岡山大学病院に来院した糖尿病患者を対象に、歯科保健指導（プラークコントロール指導）もしくは歯周治療を行い、1年後の検査結果や医療費の変化に及ぼす影響を比較検討することを目的としている。そして、糖尿病患者の状態に併せた歯周検査と唾液検査の項目を決定するために、平成25年度の分担研究では、糖尿病患者の口腔内診査を行い、グリコヘモグロビン（Hb1c）値と歯科関連指標との関連を検討した。

B. 研究方法

岡山大学病院の腎・免疫・内分泌代謝内科において研究の参加に同意の得られた糖尿病患者15名（男性4名、女性11名）を対象に、口腔内診査と唾液検査を実施した。口腔内診査では、現在歯数、う蝕歯数、歯周ポケットの深さ（PPD）、クリニカルアタッチメントレベル（CAL）、動揺歯の有無、プロービング時出血（BOP）の有無、および歯垢付着の程度（PCR）を調べた。唾液検査では、2mL刺激唾液を採取し、歯周病関連菌検査セット（株式会社ビー・エム・エル総合研究所）を用いて、唾液中の歯周病病原菌（*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、

Porphyromonas gingivalis、*Prevotella intermedia*、*Bacteroides forsythus*、*Treponema denticola*、*Fusobacterium nucleatum*) を定量した。*Porphyromonas gingivalis*については、線毛遺伝子型も調べた。

また、腎・免疫・内分泌代謝内科で採取された血液を用いて、HbA1c、食後血糖値、およびReactive Oxygen Metabolites (ROM) 値(酸化ストレス度)を測定した。

さらに、アンケートを用いて、肥満度指数(BMI)、喫煙歴、1日あたりの歯磨き回数、補助道具(歯間ブラシ、デンタルフロス)の使用の有無、および定期的な歯科医院への受診の有無を尋ねた。

分析では、糖尿病患者をHbA1c値の高低で2群に分けて、上記指標を比較した。なお、本研究では、HbA1cのカットオフ値は6.8(平均値)とした。

C. 研究結果

1. 口腔状態の比較

15名の内、1名は無歯顎者だったため、口腔内診査と唾液検査は14名を対象に行なった(表1)。

糖尿病患者をHbA1c値の高低で分けたとき、高HbA1c群では低HbA1c群と比べて、BOPの割合が15%以上の者が多かった。一方、現在歯数、う蝕歯数、PPD、CAL、動揺歯を有する者、およびPCRの割合が20%以上の者は、2群間で違いはなかった。

唾液検査において、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella intermedia*、*Bacteroides forsythus*、*Treponema denticola*、*Fusobacterium nucleatum*の検出率(14名中、100コピー以上検出された人数の割合)は、それぞれ7%、79%、57%、93%、71%、および100%だった。また、*Porphyromonas gingivalis*の線毛遺伝子型は90%以上がⅡ型だった。ただし、個人差が大きく、HbA1c値の高低で分けた比較では、違いが認められなかった。

2. 口腔状態以外の比較

高HbA1c群では低HbA1c群と比べて、男性の割合と喫煙者の割合が大きく、補助道具

を使う者の割合と歯科医院に定期的に受診する者の割合は小さかった(表2)。また、BMI、2型糖尿病の割合、1日あたりの歯磨き回数、食後血糖値、およびROM値は、いずれも2群間の違いは小さかった。

D. 考察

本分担研究では、糖尿病患者のHbA1cの高低に影響する歯科関連指標を検討した。口腔状態の比較から、HbA1cの高低でBOPの割合が違っていることが分かった。BOPは、歯周組織の炎症の活動性を示す指標である。²⁾したがって、歯周組織における炎症の活動性は、HbA1cの増減に関わる因子であると考えられる。一方、う蝕歯数や歯周病の重症度の指標となるPPDおよびCALは、HbA1cの高低による違いはなかった。う蝕や歯周病の重症度がHbA1cの増減に与える影響は小さいのかもしれない。

口腔衛生状態を示すPCRは、どちらの群においても、PCRの値が20%以上である者の割合が80%を超えていた。PCRの値は、20%以上で清掃不良と判断できる。すなわち、糖尿病患者の口腔衛生状態は、HbA1cの高低に関係なく不良である場合が多いと考えられる。

唾液検査では、HbA1cの高低では差がなかったものの、*Porphyromonas gingivalis*、*Bacteroides forsythus*、*Treponema denticola*、*Fusobacterium nucleatum*が検出される糖尿病患者が多かった。これらの4菌種は、糖尿病患者の歯科関連指標として有用であると推測される。また、*Porphyromonas gingivalis*の線毛遺伝子型はほとんどが、病原性を示すⅡ型だった。³⁾口腔内に生息する*Porphyromonas gingivalis*の線毛遺伝子型の変化もまた、糖尿病患者の歯科関連指標となりうる。

また、口腔状態以外の比較では、HbA1cの高低によって、歯間ブラシなどの補助道具を使う者や歯科医院に定期的に受診する者の割合が違っていた。これらの口腔保健行動に関わる要因は、HbA1cの増減に間接的に関わっているのかもしれない。さらに、喫煙者の割合と性別の分布もまた、2群間で異なっていた。HbA1cと歯科関連指標との関連を検討する上で、喫煙と性別の因子は調整する必要が

ある。

E. 結論

高 Hb1c 群では低 Hb1c 群と比べて、BOP の割合が大きい者が多く、歯間ブラシなどの補助道具を使う者や歯科医院に定期的に受診する者が少なかった。また、喫煙と性別は、Hb1c と歯科関連指標との関連を検討する上でのバイアスとなることも示唆された。

F. 参考文献

1) Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun

28;7(12):738-48.

2) Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Ogura T, Morita M. Sex differences in gingivitis relate to interaction of oral health behaviors in young people. *J Periodontol.* 2011 Apr;82(4):558-65.

3) Kato T, Kawai S, Nakano K, Inaba H, Kuboniwa M, Nakagawa I, Tsuda K, Omori H, Ooshima T, Yoshimori T, Amano A. Virulence of *Porphyromonas gingivalis* is altered by substitution of fimbria gene with different genotype. *Cell Microbiol.* 2007 Mar;9(3):753-65.

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

歯周疾患と糖尿病との関連に関する文献検索

（研究分担者 江國 大輔 岡山大学病院 講師）

研究要旨

歯周病と糖尿病等との間に関連性があることが明らかにされている。しかし、糖尿病等を有する患者への歯科保健指導の効果やその位置付けには、いまだ不明な点が多い。本分担研究では、文献検索を行い、歯周病と糖尿病等についての知見を集積した。近年のMeta-analysisやSystematic review、および臨床研究に関連する論文を考察した。その結果、糖尿病患者の病態の評価項目について、主要評価項目はグリコヘモグロビン、そして副次的評価項目は歯周状態、唾液中の細菌量、空腹時血糖、グリコアルブミン、クレアチニン、炎症性サイトカイン、酸化ストレス、QOLとなることが決定した。

A. 研究目的

母体となる「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」についてまず言及する。歯周病と糖尿病等との関連性は、国内外の研究から多く報告されている（Salvi et al, 2008; Javed & Romanos, 2009; Simpson et al, 2010; Teeuw et al, 2010; Azarpazhooh & Tenenbaum, 2012; Otomo-Corgel et al, 2012; Preshaw et al, 2012; Borgnakke et

al, 2013）。しかし、糖尿病等を有する患者において、病態に合わせた歯科保健指導の方法論やその経済波及効果については、いまだ不明な点が多い。本研究では、岡山大学病院に来院した高血圧・脂質異常・糖尿病患者を対象に、①通常群（食生活指導・生活習慣指導のみの群）、②歯科保健指導群（食生活指導・生活習慣指導に一般的な歯科保健指導を加えた群）、および③専門的介入群（食生活指導・生活習慣指