

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）

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 総括研究報告書

文献的考察、事前臨床研究のまとめと課題

森田 学（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 予防歯科学分野 教授）

研究要旨

歯周病と糖尿病等との密接な関係が明らかになりつつある。反面、歯周病治療が糖尿病に対する効果について一定の結論を得ていないとの意見もある。例えば、最近の米国の報告では、「糖尿病患者に対する歯周治療の介入は血糖コントロールに影響しない」とも述べている。一方、もし歯科的介入で血糖コントロールに改善がみられることを前提に考えたとしても、歯科的な介入が医療費や歯科医療費に対してどのような影響を及ぼすのかまでも明らかにする必要がある。

そこで、まず平成25年度では、以下の項目を研究目的とした。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する。平成26年度に実施する臨床研究の基礎データを採取する。これらの結果をもとに、その結果をもとに、次年度以降の臨床研究（RCT研究）にむけて、糖尿病等の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とともに、研究デザインを検討した。また、歯周疾患と糖尿病の連携に関する行政事業の実態や、糖尿病と保健行動の関連等について分析した。

文献検索の結果、どの論文においても対象人数が少なく、歯周治療期間中の糖尿病治療の変化についての記載に乏しかった。歯周病および糖尿病の定義も多様であり、一定の傾向はみられなかった。しかしながら、このレビューでは、歯周治療でHbA1cが0.4%改善される可能性があることを示唆していた。また、対照群の設定は多様であり、SRPなどの治療を行った場合もあれば、無処置の設定の場合もあった。統計分析が必ずしも適切でない論文があった。

これらの点を参考に研究者班会議で討論した結果、臨床研究では歯科保健指導群（プラークコントロール指導のみの群）と歯周治療群（プラークコントロール指導に加えて歯周治療を実施する群）の2群に分けて、全顎的な非外科的歯周治療が終わってから6ヶ月間追跡することとした。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、唾液中の各細菌数（*P.gingivalis*、*B.intermedia*、*T.denticola*）、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

平成24年8月に成立した「歯科口腔保健の推進に関する法律」に基づく「歯科口腔保健の推進に関する基本的事項」には、口腔の状態と全身の健康との関係、歯科疾患と生活習慣との関係、歯科口腔保健と医療費との関係及び歯科に係るより効果的な予防・治療法等についての研究を推進することと記載されている。特に、歯周病と糖尿病等との密接な関係が明らかになりつつあることから(1)、糖尿病等の患者における歯科・医科連携モデル事業のイノベーションが求められている。しかし、現状では歯周病治療が糖尿病に対する効果について一定の結論を得ていないといえよう。例えば、「どのような病態の糖尿病等の患者に、どのような歯科的介入が必要なのか」についてさえ不明である。さらに、最近の米国の報告(2)では、「糖尿病患者に対する歯周治療の介入は血糖コントロールに影響しない」とも述べている。人種間の違い、糖尿病治療内容の違いなど考慮する必要もあるが、日本での歯科的な介入による血糖コントロールへの効果については不透明な部分が多いと言わざるを得ない。

一方、もし歯科的介入で血糖コントロールに改善がみられることを前提に考えたとしても別の課題が残っている。即ち、糖尿病等の患者における歯科・医科連携モデル事業を実施に際して、「増加し続ける医療費や歯科医療費に対してどのような影響を及ぼすのか」を明らかにする必要がある。以上のことから、歯科的な介入(歯科保健モデル事業)の評価を臨床効果だけではなく、医療費・歯科医療費への影響や地域保健へ展開させた場合の在り方についても公衆衛生学的観点から検討する必要がある。

そこで、まず平成25年度では、以下の項目を研究目的とした。

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する。

その結果をもとに、糖尿病等の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とともに、次年度以降の臨床研究(RCT研究)デザインを決定する。

上記の目的のため、平成26年度に実施する臨床研究の基礎データを採取する。

歯周疾患と糖尿病の連携に関する行政事業の実態や、糖尿病と保健行動の関連等について分析する。

本研究によって、どのような病態の糖尿病等の患者に、歯科的介入が必要なかを明らかにできる。このことは、当該課題の「歯周病と糖尿等の関係を踏まえた効果的・効率的な歯科保健指導方法の開発」を行う上で極めて重要な情報を提供すると共に、将来の厚生労働行政の施策において「糖尿病等の患者に対する歯科支援加算(仮)」等、保険診療への導入の根拠としての活用が期待される。また、将来的には、地域保健への展開の道筋をつけることで、国内のより広いフィールドでの大規模研究をするための足掛かりができる。

B.研究方法

文献的考察糖尿病等の患者を対象とした歯科保健のモデル事業を立案する上で必要となる検査項目を決定することを目標とする。そのために、事前の情報収集を目的に以下に記す文献収集と臨床研究を行った。

1. 文献的考察

まず、PubMed（検索対象年1966～2013.7）を用いて 関連すると思われるレビューを8報抽出した(3-10)。これらの論文の多くは、Simpsonら(5)のコックランレビューを引用しているものであった。

なお、Simpsonら(5)のコックランレビューでは、以下に挙げるような基準で論文の選定を行っていた。

1. Randomized controlled trials (RCTs)であり、歯周治療が完了した後90日以上フォローアップされている。
2. 16歳以上で歯周病と糖尿病の両方を罹患している者を対象としている。
3. □型および□型糖尿病患者を対象としている。
4. 慢性あるいは成人性歯周炎の患者を対象としている。
5. 妊娠性糖尿病を除いている。
6. 介入の内容に、口腔衛生指導・保健指導・機械的感染源除去・抗菌薬の使用などを含むものとする。
7. 主要アウトカムにHbA1cが含まれている。
8. 2次的アウトカムに歯周アタッチメントレベル・歯肉の炎症・出血・口腔清掃度・QOLなどを含むものとする。

次にSimpsonら(5)以降の報告について、PubMedから「歯周病と糖尿病との関連性」、についてのRCTsに焦点をあて12報抽出した(11-22)。検討内容としては、今後の臨床研究を進めるにあたり必要な歯科的項目、糖尿病指標、および参考となる臨床研究デザインの抽出である。それらについて、糖尿病専門医、衛生公衆衛生専門家、歯科医師、それぞれの立場からレビューを行った。

2. 臨床試験

平成26年1月～3月に来院された高血圧症・脂質代謝異常症・糖尿病患者の内、研究への参加に同意を得た者を対象に、平成26年度に実施する臨床研究のベースラインとなるデータを採取した。

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。

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、補助器具（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。

3. 歯周疾患と糖尿病の病態、保健行動との関連等についての分析

(3-1) 歯周疾患と糖尿病の連携等に関する行政事業の実態に関する研究

全国の地域で展開されている歯周疾患と糖尿病の医科歯科連携事業の内容をよりよいものにするため、全国行政歯科技術職連絡会の役員（歯科医師・歯科衛生士）による意見交換会を開催し、協議を行った。滋賀県で行われた事業が全国の先駆事例と考えられたので、意見交換会では、この事業内容の紹介と協議を中心とした。

(3-2) 1型糖尿病と口腔保健、食生活および運動習慣等の関連性

2型糖尿病のある群と2型糖尿病のない群にお

いて、口腔保健や食生活、運動習慣等の特性の違いをWeb調査により探索的に検討した。

C. 研究結果

1. 文献的考察

平成25年度では、PubMedを用いた文献検索を行い、歯周病と糖尿病等についての知見を集めた。近年のMeta-analysisやSystematic review、およびこれらの文献以降にPublishされた関連論文を考察した。

どの論文においても対象人数が少なく、歯周治療期間中の糖尿病治療の変化についての記載に乏しかった。歯周病および糖尿病の定義も多様であり、一定の傾向はみられなかった。また、HbA1cの改善が見られた論文と、そうでない論文があった。しかしながら、このレビューでは、歯周治療でHbA1cが0.4%改善される可能性があることを示唆していた。また、対照群の設定は多様であり、SRPなどの治療を行った場合もあれば、無処置の設定の場合もあった。統計分析が必ずしも適切でない論文があった。

これらを研究者班会議で討論した結果、臨床研究を始めるにあたり、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、唾液中の各細菌数 (*P.gingivalis*, *B.intermedia*, *T.denticola*)、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。

<糖尿病専門医の意見>

「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か」という観点から、最近のRCT (randomized

controlled trials)について糖尿病専門医による評価を行った。その結果、以下のようにまとめられた。

- ほとんどが2型糖尿病患者を対象に、3-6カ月の研究期間で施行されていた。
- 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。
- 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。今後は、どのあたりの値の患者をターゲットにするか重要である。

また問題点として、

- 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い
 - 合併症についての記載がない
- ことも挙げられた。

<公衆衛生専門家の意見>

疫学の専門家の観点から、最近のRCT (randomized controlled trials)について評価を行った。その結果、以下のようにまとめられた。

- 対象者数が少ない。ただし、文献の9割の論文は試験参加の適格基準・除外基準を明確に記載していた。
- HbA1cは他の因子の影響を受けにくく、安定しているマーカーと考えられるのでポジティブなデータは出そうだが、他のマーカー

は影響を受けやすいためか一定の見解が得られていない。

- 交絡因子を考慮すると十分な N 数が必要。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たっては、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 に過ぎなかった。通常 100 例は必要ではないか。
- 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った。
- 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、マスキ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。
- 脱落者を除外したケースが多く、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が考えられる。
- 結果の評価と推定であるが、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。

2. 臨床試験

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。

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。

唾液中の、*A. actinomycetemcomitans*、*P. gingivalis*、*P. intermedia*、*B. forsythus*、*T. denticola*、*F. 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% であった。

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。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。

3. 歯周疾患と糖尿病の病態、保健行動との関連等についての分析

(3-1) 歯周疾患と糖尿病の連携等に関する行政事業の実態に関する研究

「糖尿病治療における歯科・医科連携推進モデル事業」では、事業が 研修会の開催、検討会 (多職種連携会議) の開催、事業評価委員会の開催、啓発媒体の作成、連携状況調査の実施、により構成され、事業評価は で調査された紹介のあった医療機関数と患者数を評価指標として行われていた。

(3-2) 2 型糖尿病と口腔保健、食生活および運動習慣等の関連性

糖尿病のある群では糖尿病に関する知識が増えていたが、コレステロールや血圧を下げる薬の服用や体重の増減の項目が、2 型糖尿病のない群よりも 20% 程度高かった。

D. 考察&次年度以降の予定

研究の目的は、2型糖尿病患者に歯科的介入を行うことによって、糖尿病の病態にどのような影響を及ぼすのかを検討し、来年度の臨床研究の参考とすることである。

論文検索の結果、次年度の歯科的評価項目は歯周状態、唾液中の各細菌数 (*P.gingivalis*、*P.intermedia*、*T. denticola*)とするのが適当であろうと考えられる。

内科的な指標としては空腹時血糖、グリコアルブミン、クレアチニン、炎症性サイトカイン、酸化ストレスマーカーが考えられる。

なお、次年度以降の研究デザインを検討するにあたり以下の点が課題として挙げられよう。

- 歯周病の重症度の指標となる生化学的なマーカーがあれば、統計処理も含めて多角的な検討ができる可能性がある。しかし、残念ながら歯周病の重症度の指標となる生化学的なマーカーは見出されていない。
- HbA1c以外にも空腹時血糖、グリコアルブミンの測定も必要では。グリコアルブミンの反応は早いので有効であろう。炎症マーカー (IL-1 β 、TNF α 、高感度CRP、IL-6) や酸化ストレスマーカー(アルギニン、オルニチン、Nox、ROM)は研究テーマとして必要ではないか。
- 参加者への謝金はN数確保のためにも必要であろう。また、control群は一定期間歯科治療を受けられないから、謝金は必須ではないか。その提供方法として、クオカード、図書券のいずれかが妥当であろう。
- 歯科での介入の期間に糖尿病の治療内容を

一定にすることが重要である。ただし、やむをえず変更しなければならないケースもある。その場合でも一応研究対象に入れておいて、分析の際に検討する。また、糖尿病が悪化した場合は対象から外れるのであれば、最終的に分析対象者は両疾患において中等度で状態が安定した者になる可能性高い。

- 医療経済的な検討をどのように進めるのか。糖尿病が重症化しなければ良いのか。
- N数確保のためにも、マルチセンターでの研究が理想である。しかし、その場合、糖尿病や歯周病治療がセンター間で大きく異なることが危惧される。まずは、3年間は岡大のみの単一施設ではどうか。
- アンケートなどでQOLの評価はしておいたほうが良いのではないか。万が一ポジティブなデータが出なかった時のためにも必要である。
- HbA1cの改善について、内科的には1.0下がればかなり有意義であろう。合併症が出るか出ないかのボーダーあたりの患者のHbA1cが下がることも大切ではないか。
- ランダムイズ化の方法については、研究と関係のない者がデータ管理を行う予定とする。

以上のことから、平成26年度は以下の要領で臨床研究を行うこととする。

<対象>

岡山大学病院に来院した2型糖尿病患者を対象に、歯科保健指導群(プラークコントロール指導のみの群)と歯周治療群(プラークコントロール指導に加えて歯周治療を実施する群)の2群に分けて、歯周治療(全顎的な歯石除去)が終わって

から6ヶ月間の検査(臨床検査、血液生化学検査)結果やQOLの変化に及ぼす影響を比較検討することを目的とする。

1) 選択基準:以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- ・2型糖尿病の診断を受けた者
- ・9ヶ月間通院が可能な者
- ・健康保険の加入者
- ・同意取得時において年齢が30歳以上の患者
- ・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

2) 除外基準:以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

- ・歯科治療中の患者
- ・妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
- ・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

<被験者の人権保護>

臨床研究審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。また、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、研究に参加するか否かについて患者の意思を改めて確認するとともに、事前に臨床研究審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

<評価項目>

主要評価項目：血清HbA1c(NGSP値)

副次的評価項目

- ・歯周状態(現在歯数、歯周ポケットの深さ、クリニカルアタッチメントレベル、プロービン

グ時出血の有無、歯垢付着指数)

- ・唾液中の細菌量(歯周病病原菌の定量)
- ・血液学的指標(空腹時血糖、グリコアルブミン、クレアチニン)
- ・血液生化学的指標(高感度C反応性蛋白、インターロイキン-1、アルギニン、オルニチン、NOX、ROM)
- ・尿検査(蛋白尿)
- ・QOL

<研究プロトコール>

表1の通り

参考文献

- (1) Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(12): 738-48.
- (2) Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(23): 2523-32.
- (3) Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8 Suppl): 398-409.
- (4) Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J*

- Periodontol. 2009; 80(11): 1719-30.
- (5) Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (5): CD004714.
- (6) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 421-7.
- (7) Azarpazhooh A, Howard C. Tenenbaum. Separating Fact from Fiction: Use of High-Level Evidence from Research Syntheses to Identify Diseases and Disorders associated with Periodontal Disease. *J Can Dent Assoc* 2012; 78: c25.
- (8) Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 20-8.
- (9) Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55(1): 21-31.
- (10) Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S135-52. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 Suppl 14: S135-52.
- (11) Katagiri S, 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. 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. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83(3): 308-15.
- (12) Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. 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. *J Periodontal Res.* 2010; 45(6): 741-7.
- (13) Khader YS, Al Habashneh R, Al Malalheh M, Bataineh A. 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. *J Periodontal Res.* 2010; 45(6): 741-7.
- (14) Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. 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. *J Periodontol.* 2012; 83(1): 3-10.
- (15) Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011; 50(15): 1569-74.
- (16) Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012; 83(4): 435-43.
- (17) Gilowski L, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K, Krzemiński TF. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose

doxycycline in diabetic patients --randomized study. *Oral Dis.* 2012; 18(8): 763-70.

- (18) Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. 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. *J Periodontol.* 2012; 83(1): 3-10.
- (19) Lin SJ, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2012; 16(2): 599-609.
- (20) Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012; 57(1): 31-7.
- (21) Macedo GD, Novaes AB Jr, Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB, Grisi MF. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2013 Mar 10. [Epub ahead of print]
- (22) Santos VR, Lima JA, De Mendonça AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80(8): 1237-45.

では糖尿病専門医、衛生公衆衛生専門家、歯科医師、それぞれの立場からレビューしている。

なお、「Simpson らの報告(5) (コックランレビュー)」および「それ以降の RCT 研究」について、抄録を資料として示す。「それ以降の RCT 研究」



Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD004714.

Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes.

Simpson TC1, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ.

BACKGROUND: Glycaemic control is a key issue in the care of people with diabetes mellitus (DM). Some studies have suggested a bidirectional relationship between glycaemic control and periodontal disease.

OBJECTIVES: To investigate the relationship between periodontal therapy and glycaemic control in people with diabetes and to identify the appropriate future strategy for this question.

SEARCH STRATEGY: A comprehensive approach was adopted employing handsearching; searching of electronic databases including the Cochrane Oral Health Group's Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ZETOC, ISI Web of Knowledge and LILACS; contact with appropriate non-English language healthcare professionals; authors and organisations. The final date for searching for studies was 24th March 2010.

SELECTION CRITERIA: This review studied randomised controlled trials of people with Type 1 or 2 diabetes mellitus (DM) with a diagnosis of periodontitis. Suitable interventions included mechanical periodontal therapy with or without adjunctives and oral hygiene education.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: The titles and abstracts of 690 papers were examined by two review authors independently. Ultimately, seven studies were included and 19 excluded after full text scrutiny. All trials were assessed for risk of bias.

MAIN RESULTS:

Three studies had results pooled into a meta-analysis. The effect for the mean percentage difference in HbA1c for scaling/root planing and oral hygiene (+/- antibiotic therapy) versus no treatment/usual treatment after 3/4 months was -0.40% (95% confidence interval (CI) fixed effect -0.78% to -0.01%), representing a statistically significant reduction in HbA1c ($P = 0.04$) for scaling/root planing. One study was assessed as being at low risk of bias with the other two at moderate to high risk of bias. A subgroup

analysis examined studies without adjunctive antibiotics -0.80% (one study: 95% CI -1.73% to 0.13%; P = 0.09), with adjunctive antibiotics in the test group -0.36% (one study: 95% CI -0.83% to 0.11%; P = 0.14), and with antibiotics in both test and control groups after 3/4 months -0.15% (one study: 95% CI -1.04% to 0.74%; P = 0.74).

AUTHORS' CONCLUSIONS: There is some evidence of improvement in metabolic control in people with diabetes, after treating periodontal disease. There are few studies available and individually these lacked the power to detect a significant effect. Most of the participants in the study had poorly controlled Type 2 DM with little data from randomised trials on the effects on people with Type 1 DM. Improving periodontal health is an important objective in itself. However, in order to understand the potential of this treatment to improve glycaemic control among people with diabetes, larger, carefully conducted and reported studies are needed.

Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial.

Santos VR1, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM.

AIM: The aim of this randomized controlled clinical trial was to evaluate the clinical effects of chlorhexidine (CHX) application in a full-mouth disinfection (FMD) protocol in poorly controlled type-2 diabetic subjects with generalized chronic periodontitis.

MATERIAL AND METHODS: Thirty-eight subjects were randomly assigned into FMD group (n=19): full-mouth scaling and root planing (FMSRP) within 24 h + local application of CHX gel + CHX rinses for 60 days or Control group (n = 19): FMSRP within 24 h + local application of placebo gel + placebo rinses for 60 days. Clinical parameters, glycated haemoglobin and fasting plasma glucose were assessed at baseline, 3, 6 and 12 months post-therapies.

RESULTS: All clinical parameters improved significantly at 3, 6 and 12 months post-therapies for both groups ($p < 0.05$). There were no significant differences between groups for any clinical parameters, and glycemic condition at any time-point ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: The treatments did not differ with respect to clinical parameters, including the primary outcome variable (i.e. changes in clinical attachment level in deep pockets), for up to 12 months post-treatments.

Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial.

Macedo GD1, Novaes AB Jr, Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB, Grisi MF.

The association of doxycycline and periodontal treatment in non-controlled diabetes mellitus (DM) has shown positive results on clinical and metabolic parameters. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is a local and painless antimicrobial treatment that can be applied in periodontal treatment without systemic risks. The aim of this study was to evaluate the potential improvement of aPDT on clinical and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus in conjunction with nonsurgical periodontal treatment plus doxycycline. Thirty patients with type 2 diabetes and diagnosis of chronic periodontitis were treated with scaling and root planning (SRP; N=15) or SRP plus phenothiazine chloride photosensitizer-induced aPDT (SRP + aPDT, N = 15). Patients of both groups took doxycycline (100 mg/day) for 2 weeks and plaque index, bleeding on probe (BOP), probing pocket depth (PPD), suppuration, clinical attachment level (CAL), and glycated hemoglobin levels (HbA1c) were measured at baseline and 3 months after therapy. An improvement in clinical parameters such as PPD, CAL, S, and BOP between groups was observed but without statistical significance ($p > 0.05$). Intragroup analysis showed a significant reduction of HbA1c (8.5 ± 0.9 to 7.5 ± 0.1 , $p < 0.01$) in the SRP + aPDT group. The differences of HbA1c between baseline and 3 months were greater for the SRP + aPDT (11.4 %) than SRP (10 %) (0.87 ± 0.9 and 0.4 ± 0.84 respectively; $p < 0.05$). A single application of the aPDT as an adjunct to periodontal treatment did not show additional benefits in the clinical parameters but resulted in a slight greater decrease in HbA1c.

Oral Dis. 2012 Nov;18(8):763-70. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01943.x. Epub 2012 May 23.

Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients--randomized study.

Gilowski L1, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K, Krzemiński TF.

OBJECTIVE: To investigate the effectiveness of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline (SDD) treatment in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic periodontitis (CP).

METHODS: Thirty-four patients with CP and type 2 diabetes mellitus were included in the placebo-controlled, double-blind study. After scaling and root planing (SRP), patients were randomly assigned to two groups, receiving either SDD or placebo bid for 3 months. The probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), approximal plaque index, glycated hemoglobin (HbA1c) level were recorded and gingival crevicular fluid (GCF) samples were collected at baseline and after 3-month therapy for the estimation of matrix metalloproteinase-8 levels.

RESULTS: Clinical attachment level, PD, and BOP improved significantly in both groups after therapy ($P < 0.05$). The statistically significant difference between the two groups after the therapy was observed only in PD in tooth sites with initial $PD \geq 4$ mm (SRP + placebo: 3.41 ± 0.6 mm vs SRP + SDD: 2.92 ± 0.5 mm, $P < 0.05$). GCF matrix metalloproteinase-8 levels were significantly reduced only in SRP + SDD group ($P < 0.01$). There were no changes in HbA1c levels after therapy.

CONCLUSION: The short-term administration of SDD gives significant benefit at tooth sites with moderate disease ($PD \geq 4$ mm) when compared to SRP alone in patients with diabetes and CP.

Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial.

Moeintaghavi A1, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M.

BACKGROUND: Periodontal diseases and diabetes are two common diseases with high prevalence. Many clinicians have accepted the relationship between these two diseases. Some investigators have reported that periodontal treatment may enhance the metabolic control of diabetes. The effects of non-surgical periodontal treatment on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus (DM2) were examined.

METHODS: Forty patients with DM2 and chronic periodontitis [mean age = 50.29 years; mean glycated haemoglobin (HbA1c) = 8.72] were randomly assigned to two groups. The treatment group (n = 22) received full-mouth scaling and root planing, whereas the control group (n = 18) received no periodontal treatment. Gingival index (GI), plaque index (PI), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and cholesterol levels were recorded at baseline and compared to data collected three months later.

RESULTS: The groups did not differ in gender ratio, age or clinical parameters [PPD (p = 0.107), CAL (p = 0.888), PI (p = 0.180)] and biochemical markers at baseline [FPG (p = 0.429), HbA1c (p = 0.304), TG (p = 0.486), TC (p = 0.942), LDL (p = 0.856) and HDL (p = 0.881)]. FPG, HbA1c and clinical parameters differed between the treatment and control groups (p = 0.006, 0.003 and 0, respectively). From baseline to follow-up (after three months), HbA1c levels decreased in the treated group (p = 0.003). In the same time period, FPG, GI, PPD and CAL increased in the control group (p = 0.016, 0.0, 0.0 and 0.004, respectively) but HbA1c did not change significantly.

CONCLUSIONS: Non-surgical periodontal therapy could improve metabolic control in diabetic patients.

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.

Koromantzos 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 glycosylated 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, Bamshous 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.