

・ 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、効率がよ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。

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）

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

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

(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 F $_{2\alpha}$, 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

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

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

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

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、榎野博史 第 56 回日本腎臓学会学術総会(東京)平成 25 年 5 月 10 日

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、榎野博史 第 56 回日本腎臓学会学術総会 (東京)平成 25 年 5 月 10 日

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、榎野博史(東京)平成 25 年 5 月 11 日

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、榎野博史 (東京)平成 25 年 5 月 11 日

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
内臓脂肪蓄積に伴って強発現する膜蛋白
Gpnmb の脂肪肝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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

内臓脂肪蓄積に伴って強発現する膜蛋白
Gpnmb の脂肪肝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]