

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、通常群 (食生活指導・生活習慣指導のみの群)、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 専

門的介入群（食生活指導・生活習慣指導・歯科保健指導に加えて、歯科医師による定期的な口腔ケアを実施する群）の3群に分けて、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する。そして、保健所長の協力の基、大学病院で行われた保健モデル事業を地域保健へ展開する際の在り方についても検討を加える。

次に、分担研究について説明する。平成25年度では、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する。これらの結果を踏まえて、本分担研究では糖尿病等の患者の状態に併せた糖尿病検査、歯周検査、および唾液検査の項目を決定することを目的とした。

B．研究方法

まず、PubMed（検索対象年1966～2013.7）を用いて「(diabetic[All Fields] OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])) AND ("periodontitis"[MeSH Terms] OR

"periodontitis"[All Fields]) OR ("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "periodontal disease"[All Fields]) OR ("gingivitis"[MeSH Terms] OR "gingivitis"[All Fields]) OR ("gingiva"[MeSH Terms] OR "gingiva"[All Fields] OR "gingival"[All Fields]))」をキーワードに検索した。2,602の文献がヒットした。次に、Meta-analysisおよびSystematic reviewのフィルターを加えて、54の文献に絞り込んだ。これらの論文から、Full paperが取得でき、かつ歯周病と糖尿病との関連を述べている主要8論文を選択した（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）。これらの論文を検討した結果、多くの論文がSimpson et al, 2010のレビューを引用していることが分かった。

Simpson et al, 2010のレビューでは、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. 1型および2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. 主要評価項目にHbA1cが含まれている。
8. 副次的評価項目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。さらに、この論文では、検索のStrategyとして以下の基準を挙げている。

CENTRAL search strategy

- #1 MeSH descriptor DIABETES MELLITUS explode all trees
- #2 (diabet* in Abstract or diabet* in Record Title)
- #3 (dka in All Text or iddm in All Text)
- #4 (dmi in Record Title or dmi in Abstract)
- #5 (mody in All Text or dm2 in All Text or niddm in All Text)
- #6 (iidm in Record Title or iidm in Abstract)
- #7 insulin* next secret* next dysfunc* in All Text
- #8 (insulin* next resist* in Record Title or insulin* next resist* in Abstract)
- #9 ((impaired next glucose next tolerance in All Text or glucose next intoleran* in All Text or insulin* next resist* in Record Title) and (DM in Record Title or DM in Abstract or DM2 in Record Title or DM2

in Abstract))

- #10 ((juvenile* in All Text or child* in All Text or keto* in All Text or labil* in All Text or brittl* in All Text or “early onset” in All Text) and (diabetes in All Text or DM in All Text or DM1 in All Text))
- #11 (“keto* prone” in All Text near/6 diabet* in All Text) or (autoimmun* in All Text near/6 diabet* in All Text) or (“auto immun*” in All Text near/6 diabet* in All Text) or (“sudden onset” in All Text near/6 diabet* in All Text))
- #12 ((keto* in All Text and (resist* in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (nonketo* in All Text near/6 diabet* in All Text) or (non in All Text and (keto* in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (adult* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (matur* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (late* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (slow* in All Text and (onset in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (stabl* in All Text near/6 diabet* in All Text))
- #13 MeSH descriptor INSULIN RESISTANCE explode all trees
- #14 (“insulin* depend*” in All Text or “noninsulin* depend*” in All Text or “non insulin-depend*” in All Text or (typ* in All Text and (I in All Text near/6 diabet* in All Text)) or (typ* in All Text and (II in All Text near/6 diabet* in All Text)))

- #15 ((insulin* in All Text and (defic* in All Text near/6 absolut in All Text)) or (insulin* in All Text and (defic* in All Text near/6 relativ* in All Text)))
- #16 ((metabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (metabolic* in All Text and syndrom* in Abstract) or (plurimetabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (plurimetabolic* in All Text and syndrom* in Abstract) or (pluri in All Text and metabolic* in All Text and syndrom* in Record Title) or (pluri in All Text and metabolic* in All Text and syndrom* in Abstract))
- #17 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16)
- #18 MeSH descriptor PERIODONTICS explode all trees
- #19 MeSH descriptor PERIODONTAL DISEASES explode all trees
- #20 MeSH descriptor PREVENTIVE DENTISTRY explode all trees
- #21 MeSH descriptor Dental Care for Chronically Ill explode all trees
- #22 (periodont* in All Text or gingivitis in All Text or gingiva* in All Text)
- #23 MeSH descriptor DENTAL PROPHYLAXIS explode all trees
- #24 ((scale* in All Text near/6 polish* in All Text) or (scaling in All Text near/6 polish* in All Text) or (root in All Text near/6 plane in All Text) or (root in All Text near/6 planed in All Text) or (root in All Text near/6 planing in All Text))
- #25 MeSH descriptor SURGICAL FLAPS explode all trees
- #26 ((#25 or (surgical in All Text and flap* in All Text)) and periodont* in All Text)
- #27 ((tooth in All Text near/6 scaling in All Text) or (teeth in All Text near/6 scaling in All Text) or (dental in All Text near/6 scaling in All Text))
- #28 ((tooth in All Text near/6 scale* in All Text) or (teeth in All Text near/6 scale* in All Text) or (dental in All Text near/6 scale* in All Text))
- #29 ((oral in All Text near/6 prophylaxis in All Text) or (dental in All Text near/6 prophylaxis in All Text))
- #30 MeSH descriptor ORAL HYGIENE this term only
- #31 MeSH descriptor ORAL HEALTH this term only
- #32 (oral next hygien* in All Text or oral next health* in All Text)
- #33 (#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32)
- #34 (#17 and #33)

このレビューでは最終的に、7つの論文 (Grossi et al, 1997; Rocha et al, 2001; Al-Mubarak et al, 2002; Rodrigues et al, 2004; Kiran et al, 2005; Jones et al, 2007; Yun et al, 2007) をピックアップしていた。本研究でも、この7つの論文についてまとめた。

第2段階として、Simpsonらのコックランレビュー (2011) 以降に Publish

された臨床研究、特に次年度行う予定である RCTs に焦点を当てた。PubMed (検索対象年 1966 ~ 2013.7) を用いて前述した検索の Strategy の基準を参考にして検索した。436,315 がヒットした。さらに、形式 : Clinical trial、検索対象年 : 1966 ~ 2013.7、Full text available、言語 : English、対象 : Humans のフィルターを用いて 14,081 に絞り込んだ。文献検索でヒットした文献から表題と抄録を読んで内容が合致するものを抽出し、さらに Simpson et al, 2010 のレビューで用いられた選定基準から 77 の論文をピックアップした。このうち、前述した Review などは除外した。最終的に RCTs の主要 12 論文 (Katagiri et al, 2009; Khader et al, 2009; Khader et al, 2010; Koromantzios et al, 2011; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012; Gilowski et al, 2012; Koromantzios et al, 2012; Lin et al, 2012; Moeintaghavi et al, 2012; Macedo et al, 2013; Santos et al, 2013) を他の研究分担者とともに批判的に吟味した。

その他、上述した選択方法で選ばれなかった他の臨床研究や観察研究についても検討を加えて、主要 25 論文 (Taylor et al, 1996; Thorstensson et al, 1996; Noma et al, 2004; Saito et al, 2004; Promsudthi et al, 2005; Saremi et al, 2005; Takeda et al, 2006; Shultis et al, 2007; Dasanayake et al, 2008; Demmer et al, 2008; O'Connell et al, 2008; Fernandes et al, 2009; Santos et al, 2009; Xiong et al, 2009; Abrao et al, 2010; Bandyopadhyay et al, 2010; Demmer et

al, 2010; Li et al, 2010; Morita et al, 2010; Sun et al, 2010; Engebretson and Hey-Hadavi, 2011; Ide et al, 2011; Marlow et al, 2011; Morita et al, 2012; Southerland et al, 2012) についてまとめ、検査項目の選出の参考にした。

C . 研究結果

それぞれの論文について、以下の項目について焦点を当ててまとめた。

- 1 . Study design
- 2 . Periodontal treatment
- 3 . Diabetes mellitus (DM) type
- 4 . Number of participants
- 5 . Participants' age
- 6 . Follow-up periods
- 7 . Definition of periodontitis
- 8 . Definition of DM
- 9 . Measured parameters
- 10 . Primary outcome (HbA1c)
- 11 . Secondary outcomes

表 1 は、Simpson らのコックランレビュー (2011) で取り上げられた 7 つの論文について示している。どの論文においても対象人数が少なかった。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、一定の傾向はなかった。また、主要評価項目である 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。

近年の RCTs について表 2 にまとめた。以前の RCTs と同様に、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。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。歯周病および糖尿病の定義も多様であり、一定の傾向はなかった。また、主要評価項目である HbA1c の改善が見られた論文と、そうでない論文があった。さらに、統計分析が必ずしも適切でない論文があった。

その他の臨床研究・観察研究は表 3 にまとめた。以上のような論文のまとめから、共通して調べられている糖尿病検査項目（血液検査）では、HbA1c に加えて空腹時血糖であった。また、炎症のマーカーとして高感度 C 反応性蛋白が調べられている論文が多かった。その他に、血液中の酸化ストレス・脂質代謝・炎症性サイトカイン・合併症に関連する指標などを調べている論文もあった。

一方、歯周検査では現在歯数、歯周ポケットの深さ、歯周アタッチメントレベル、プロービング時出血の有無、歯垢付着指数が共通して調べられていることが多かった（表 2）。また、骨吸収の程度・歯周病原細菌・歯周局所の炎症性サイトカインなどを調べている論文があった。

D. 考察

本研究では、RCTs の論文を中心に論文検索を行い、ピックアップした論文から批判的吟味を行った。その結果、共通して調べられている糖尿病検査

項目（血液検査）では、HbA1c に加えて空腹時血糖であった。糖尿病とは、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であると定義されており（葛谷ら、1999）、その診断基準に HbA1c と空腹時血糖は欠かせない（American Diabetes Association, 2010）、日本の糖尿病の診断（清野ら、2010）では、糖尿病型（空腹時血糖値 126 mg/dl または 75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2 時間値 200 mg/dl、あるいは 随時血糖値 200 mg/dl）、正常型（空腹時血糖値 < 110 mg/dl、かつ OGTT2 時間値 < 140 mg/dl）、境界型（糖尿病型でも正常型でもないもの）に分ける。また、HbA1c（NGSP）6.5%（HbA1c（JDS）6.1%）の場合も糖尿病型と判定するとされている。初回検査で、上記の ~ のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定し、別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示すこと（~ のいずれかと）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断すると定義されている。こうした診断基準を踏まえたうえでも、今後我々が行う糖尿病検査項目（血液検査）として、HbA1c および空腹時血糖は必須であると考えられる。

その他の血糖コントロールの指標としてグリコアルブミンが挙げられる。アルブミンの半減期は 20 日前後

であり、グリコヘモグロビンの 120 日と比較すると短期間である。そのため、HbA1c よりも近い過去 (2-3 週間) の血糖コントロール状態を知ることができ、その有用性が近年注目されている (Furusyo and Hayashi, 2013)。今後行う研究では、HbA1c に加えて、短期間での血糖コントロールへの影響を把握するため、グリコアルブミンを測定することを採用した。

一方、炎症のマーカーとして高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) が調べられている論文が多かった。CRP は、安定した炎症のマーカーであり、広く臨床で使われている (Grad and Danenberg, 2013)。過去の RCTs においても、歯周治療を行うことで血清の hs-CRP が有意に減少している報告があった (Sun et al, 2011; Chen et al, 2012)。以上の理由により、hs-CRP を指標として選択した。

炎症性サイトカインとは炎症の病態形成に関与しているサイトカインであり、インターロイキン (Interleukin-1 beta, IL-1beta)・腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-alpha) などがその代表例である。過去の論文には、これらのサイトカインの変動を調べているものがあつた (Takeda; 2006; O'Connell et al, 2008; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012)。中でも IL-1beta は、歯周治療によってその発現が改善する報告があつた (O'Connell et al, 2008)。一方で IL-1beta は、Inflammasomes (炎症の要となる細胞質内タンパク質複合体)

(Yin et al, 2013) と呼ばれる因子によって調節されており、糖尿病の進行に関与することが最近の研究で報告されている (Dowling and O'Neill, 2012)。以上の理由により、IL-1beta を研究で扱う指標に選択した。

酸化ストレスとは、「生体内で生成する活性酸素種の酸化損傷力」と「生体内の抗酸化システムの抗酸化力との差」のことをいう。酸化ストレスは、100 種類以上の疾患と関連があり、分子生物学的アプローチには注目すべき指標と考える。過去の RCTs においては、単球および好中球が産生する活性酸素種の量を評価している論文があつた (Al-Mubarak et al, 2002)。また、酸化ストレスは上述した Inflammasomes と密接な関係があり、活性酸素種は Inflammasomes を活性化する (Martinon, 2010)。さらに、我々の研究室では、以前から酸化ストレスに着目して多くの成果を発表してきた (Tomofuji et al, 2005; Tomofuji et al, 2006; Sanbe et al, 2007; Tomofuji et al, 2007; Ekuni et al, 2008; Irie et al, 2008; Tamaki et al, 2008; Tomofuji et al, 2008; Ekuni et al, 2009; Sanbe 2009; Tamaki et al, 2009; Tomofuji et al, 2009; Yamamoto et al, 2010; Ekuni et al, 2010; Azuma et al, 2011; Kasuyama et al, 2011; Maruyama et al, 2011; Tamaki et al, 2011; Tomofuji et al, 2011; Ekuni et al, 2012; Tomofuji et al, 2012; Endo et al, 2013; Yoneda et al, 2013; Irie et al, 2014)。以上より、活性酸素種の測定を今後行う予定である。

糖尿病の三大合併症は、神経障害・網膜症・腎症である。よって、糖尿病のコントロールを行うことは、合併症の予防にも寄与できる。特に透析患者の多くが、糖尿病性腎症が原因であるため、その予防は重要である。糖尿病性腎症の検査として代表的な検査では、血清クレアチニン、尿検査のクレアチニンクリアランス、尿中微量アルブミンなどを測定する。これらの指標は、過去のコホート研究において評価されている (Thorstensson et al, 1996; Saremi et al, 2005; Shultis et al, 2007; Bandyopadhyay et al, 2010; Li et al, 2010)。以上より、血清クレアチニンおよび尿検査のクレアチニンクリアランスを選択した。

歯周検査では現在歯数、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、歯垢付着指数が共通して調べられていることが多かった (Katagiri et al, 2009; Khader et al, 2009; Khader et al, 2010; Simpson et al, 2010; Koromantzios et al, 2011; Sun et al, 2011; Chen et al, 2012; Gilowski et al, 2012; Koromantzios et al, 2012; Lin et al, 2012; Moeintaghavi et al, 2012; Macedo et al, 2013; Santos et al, 2013)。歯周病の診断および重症度の把握のために、これらの指標は欠かせない (西村ら、2011; Eke et al, 2012)。さらに、歯周治療の効果を知る上でも必須である。その他の指標としては、骨吸収の程度・歯周病原細菌・歯周局所の炎症性サイトカインなどを調べている論文があった (Grossi et al,

1997; Takeda et al, 2006; Dasanayake et al, 2008; Khader et al, 2010, Koromantzios et al, 2012)。糖尿病患者における歯周病原細菌の役割はまだ不明な点が多いが、*Porphyromonas gingivalis* と糖尿病との関連を示唆する論文がある (Preshaw et al, 2012)。*Porphyromonas gingivalis* は特に、歯周病原菌の中でも注目されている菌のひとつである (Bostanci and Belibasakis, 2012)。こうした背景から、新規性が期待できる指標として、*Porphyromonas gingivalis* を含む歯周病原菌の量を調べることは価値があると考えられる。

QOL の向上は人々にとって重要である。過去の研究では、QOL に関する報告は少なく、レビュー (Simpson et al, 2010) では、今後の研究では HbA1c だけでなく、評価項目として QOL を加えるように提言している。過去の観察研究では実際に評価されていた (Li et al, 2010)。これらのことから、新規の指標として、我々が行う RCT では QOL の評価を行うことは重要であると考えられる。

E . 結論

論文を考察した結果、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：血清 HbA1c (NGSP 値)そして副次的評価項目は歯周状態 (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、骨吸収の程度)、唾液中の

細菌量（歯周病原細菌の定量）、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、hs-CRP、IL-1beta、活性酸素種）、尿検査およびQOLとなることが決定した。当初の計画である医療費の変化に加えて、これらの評価を行う。

F . 参考文献

Abrao L, Chagas JK, Schmid H. Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Oct;90(1):34-9.

Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002 Apr;29(4):295-300.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.

Azarapazhooh 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.

Azuma T, Tomofuji T, Endo Y, Tamaki N, Ekuni D, Irie K, Kasuyama K, Kato T, Morita M. Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Arch Oral Biol.* 2011 Aug;56(8):768-74.

Bandyopadhyay D, Marlow NM,

Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010 Jun;37(6):501-9.

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 Apr;40 Suppl 14:S135-52.

Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* 2012 Aug;333(1):1-9.

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 Apr;83(4):435-43.

Dasanayake AP, Chhun N, Tanner AC, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):328-33.

Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010

- May;33(5):1037-43.
- Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1373-9.
- Dowling JK, O'Neill LA. Biochemical regulation of the inflammasome. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012 Sep;47(5):424-43.
- Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2012 Dec;83(12):1449-54.
- Ekuni D, Endo Y, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Tomofuji T, Morita M. Imbalance of oxidative/anti-oxidative status induced by periodontitis is involved in apoptosis of rat submandibular glands. *Arch Oral Biol*. 2010 Feb;55(2):170-6.
- Ekuni D, Firth JD, Nayer T, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Yamamoto T, Oka T, Liu Z, Vielkind J, Putnins EE. Lipopolysaccharide-induced epithelial monoamine oxidase mediates alveolar bone loss in a rat chronic wound model. *Am J Pathol*. 2009 Oct;175(4):1398-409.
- Ekuni D, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Mizutani S, Kojima A, Morita M. Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the descending aorta in a rat periodontitis model. *Arch Oral Biol*. 2012 Dec;57(12):1615-22.
- Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Azuma T, Tamaki N, Sanbe T, Endo Y, Yamamoto T, Nishida T, Morita M. Effects of periodontitis on aortic insulin resistance in an obese rat model. *Lab Invest*. 2010 Mar;90(3):348-59.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress. *Arch Oral Biol*. 2009 May;54(5):495-502.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res*. 2009 Aug;44(4):434-42.
- Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, Yamamoto T, Watanabe T. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2008 Apr;53(4):324-9.
- Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Miyauchi M, Takata T, Watanabe T. Effects of mechanical stimulation by a powered toothbrush on the healing of

- periodontal tissue in a rat model of periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2010 Feb;45(1):45-51.
- Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Kasuyama K, Morita M. Preventive effects of trehalose on osteoclast differentiation in rat periodontitis model. *J Clin Periodontol.* 2013 Jan;40(1):33-40.
- Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res.* 2011 Dec;64(6):624-9.
- Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, Grossi SG, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Slate EH. Periodontal disease status in gullah african americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *J Periodontol.* 2009 Jul;80(7):1062-8.
- Furusyo N, Hayashi J. Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1830(12):5509-14.
- 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 Nov;18(8):763-70.
- Grad E, Danenberg HD. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? *Blood Rev.* 2013; 27(1): 23-29.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997 Aug;68(8):713-9.
- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res.* 2011 Jan;90(1):41-6.
- Irie K, Tomofuji T, Ekuni D, Endo Y, Kasuyama K, Azuma T, Tamaki N, Yoneda T, Morita M. Anti-ageing effects of dentifrices containing anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-bacterial agents (Tomarina®) on gingival collagen degradation in rats. *Arch Oral Biol.* 2014 Jan;59(1):60-65.
- Irie K, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Yamamoto T. Effects of ethanol consumption on periodontal inflammation in rats. *J Dent Res.* 2008 May;87(5):456-60.
- Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1719-30.
- Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007 Jan;34(1):46-52.
- Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D,

- Tamaki N, Azuma T, Irie K, Endo Y, Morita M. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. *J Clin Periodontol*. 2011 Dec;38(12):1085-90.
- 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 Mar;83(3):308-15.
- 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 Dec;45(6):741-7.
- 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 Dec;45(6):741-7.
- Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005 Mar;32(3):266-72.
- Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. 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. *J Clin Periodontol*. 2011 Feb;38(2):142-7.
- 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 Jan;83(1):3-10.
- Li Q, Chalmers J, Czernichow S, Neal B, Taylor BA, Zoungas S, Poulter N, Woodward M, Patel A, de Galan B, Batty GD; ADVANCE Collaborative group. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(11):2320-7.
- 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 Apr;16(2):599-609.
- 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]
- Marlow NM, Slate EH, Bandyopadhyay D, Fernandes JK, Leite RS. Health insurance status is associated with periodontal disease progression among Gullah African-Americans with type 2 diabetes mellitus. *J Public Health Dent*. 2011 Spring;71(2):143-51.
- Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2010 Mar;40(3):616-9.
- Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Arch Oral Biol*. 2011 Jan;56(1):48-53.
- 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 Mar;57(1):31-7.
- Morita I, Inagaki K, Nakamura F, Noguchi T, Matsubara T, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res*. 2012 Feb;91(2):161-6.
- Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):512-9.
- Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Kiriyama K, Kurihara H, Mishima HK. Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):615.
- O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol*. 2008 May;79(5):774-83.
- Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract*. 2012 Sep;12(3 Suppl):20-8.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):21-31.

- Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis.* 2005 Sep;11(5):293-8.
- Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2001 Feb;72(2):204-9.
- Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2003 Sep;74(9):1361-7. Erratum in: *J Periodontol.* 2004 May;75(5):780.
- Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2004 Jun;83(6):485-90.
- 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 Sep;35(8 Suppl):398-409.
- Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Vitamin C intake inhibits serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone in rats fed on a high-cholesterol diet. *Arch Oral Biol.* 2009 Mar;54(3):235-40.
- Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Tamaki N, Yamamoto T. Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats. *J Periodontol.* 2007 Nov;78(11):2165-70.
- 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 Aug;80(8):1237-45.
- Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013 Feb;40(2):155-62.
- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):27-32.
- Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, Knowler WC, Nelson RG. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage

- renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):306-11.
- 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 May 12;(5):CD004714.
- Southerland JH, Moss K, Taylor GW, Beck JD, Pankow J, Gangula PR, Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):196-201.
- Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010 Dec;55(12):970-4.
- 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.
- Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Amano A. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*. 2006 Jan;77(1):15-20.
- Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, Yasunaka T, Yamamoto K, Morita M. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011 Nov;38(11):1015-20.
- Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig*. 2011 Dec;15(6):953-8.
- Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M. Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Jun;80(6):901-6.
- Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, Ekuni D, Yamanaka R, Takeuchi N, Yamamoto T. Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2008 Nov;79(11):2136-42.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycaemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1085-93.
- 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 Feb;33(2):421-7.
- Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1996 Mar;23(3 Pt 1):194-202.
- Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Lett.* 2006 Jun 26;580(15):3601-4.
- Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Endo Y, Yamamoto T, Ishikado A, Sato T, Harada K, Suido H, Morita M. Supplementation of broccoli or *Bifidobacterium longum*-fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet. *Nutr Res.* 2012 Apr;32(4):301-7.
- Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Endo Y, Tamaki N, Sanbe T, Murakami J, Yamamoto T, Morita M. Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1799-808.
- Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Maruyama T, Yamamoto T, Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Azuma T, Tamaki N, Irie K, Maruyama T, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(4):200-5.
- Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jan 15;46(2):163-8.
- Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, Sanbe T, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T, Miyauchi M, Takata T. Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol.* 2007 Oct;78(10):1999-2006.
- Tomofuji T, Kusano H, Azuma T, Ekuni D, Yamamoto T, Watanabe T. Effects of a high-cholesterol diet on cell behavior in rat periodontitis. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):752-6.
- Tomofuji T, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Maruyama T, Tamaki N, Yamamoto T. Oxidative damage of rat liver induced by ligature-induced periodontitis and chronic ethanol consumption. *Arch Oral Biol.* 2008 Dec;53(12):1113-8.
- Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Murakami J,

- Kokeguchi S, Morita M. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol.* 2009 Aug;80(8):1324-9.
- Watanabe T, Morita M. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats. *Biomed Res.* 2011 Oct;32(5):343-9.
- Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1742-9.
- Yamamoto T, Tomofuji T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T. Effects of topical application of lipopolysaccharide and proteases on hepatic injury induced by high-cholesterol diet in rats. *J Periodontal Res.* 2010 Feb;45(1):129-35.
- Yin Y, Pastrana JL, Li X, Huang X, Mallilankaraman K, Choi ET, Madesh M, Wang H, Yang XF. Inflammasomes: sensors of metabolic stresses for vascular inflammation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013 Jan 1;18:638-49.
- Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Endo Y, Kasuyama K, Machida T, Morita M. Anti-aging effects of co-enzyme Q10 on periodontal tissues. *J Dent Res.* 2013 Aug;92(8):735-9.
- Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of non-surgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2007;49(1-2):32-6.
- 清野裕、南條輝志男、田嶋尚子、門脇孝、柏木厚典、荒木栄一、伊藤千賀子、稲垣暢也、岩本安彦、春日雅人、花房俊昭、羽田勝計、植木浩二郎．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）．*糖尿病* 53(6):450, 2010．
- 葛谷健、中川昌一、佐藤譲、金澤康徳、岩本安彦、小林正、南條輝志男、佐々木陽、清野裕、伊藤千賀子、島健二、野中共平、門脇孝．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．*糖尿病* 42(5): 385～404, 1999．
- 西村英紀、山崎和久、野村慶雄、三辺正人、宮田隆、森田学．歯周病の重症度別分類策定WG最終報告書．*日歯周誌* 53(3)：197-200, 2011．

資料

表 1 . Simpson らのコックランレビュー (2011) で抜粋された代表論文のまとめ

Author		Al-Mubarak et al, 2002
Study design		single-blind RCT
Treatment		SRP vs. 未処置
DM type		2
Number of participants		26 vs. 26
Age		51.2°13.6 vs. 51.5°14.4
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		14 本以上現在歯数 歯周ポケットは 5 mm を超える 8 mm 超えるポケットが 4 分の 1 顎に 1 本以上
Definition of DM		薬物療法 (インスリン療法含む) や食事療法でコントロール下 (過去 6 か月は一定) 1 年以上糖尿病
Measured parameters	Periodontal	modified gingival index PPD, GI, PI GCF: TNF-alpha, interleukin-10 (IL-10), PGE2, IL-1b
	Systemic	HbA1c ROS generation by Mononuclear cells (MNC) and polymorphonuclear leukocytes (PMN)
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c 改善無し
Secondary outcomes		治療群で IL-1b と歯周状態改善
Critique		Pre-intervention: Subjects were controlled by oral hypoglycaemic agents, insulin and diet in combination or separately and had been on the same type and dose of diabetic medication for the past 6 months. Patterns of treatment not compared between groups. During Intervention: No comment.

表 1 (続き) .

Author		Grossi et al, 1997
Study design		non-blinded RCT
Treatment		SRP に加えて、抗菌薬の全身投与、局所投与、あるいはプラセボ
DM type		2
Number of participants		5 groups (Total: 113)
Age		25-65 years
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		平均 PPD : 3.5 to 3.7mm CAL : 4.5 to 5mm
Definition of DM		a history of diabetes mellitus defined according to World Health Organization criteria.
Measured parameters	Periodontal	PPD CAL <i>P.g</i>
	Systemic	HbA1c glucose
Primary outcome (HbA1c)		全身投与群で HbA1c 改善
Secondary outcomes		コントロールではグルコース上昇
Critique		Pre: Randomisation stratified by insulin use. During: Dose and type of medication monitored. Most changes were to other oral agents (not described in detail). 2 people in each group were started on insulin. Similar results found when people whose treatment had been changed were excluded (but actual data not given).

表 1 (続き)

Author		Jones et al, 2007
Study design		single blinded RCT
Treatment		“Early Treatment” vs. “Usual Care”
DM type		2
Number of participants		132
Age		59.1 (11)
Follow-up periods		4m
Definition of periodontitis		重度歯周炎患者以外
Definition of DM		HbA1c of > or equal to 8.5%.
Measured parameters	Periodontal	GI CPITN Mean PPD
	Systemic	CMI (Selim Comorbidity Index) DBI (Diabetes Burden Index) HbA1c Weekly activity (kJ)
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c 改善無し
Secondary outcomes		-
Critique		Pre: Pattern of treatment similar in both groups ($\chi^2 = 50.89$, $P = 0.64$) for proportions receiving insulin, insulin and oral hypoglycaemics, oral hypoglycaemics alone During: Participants in the usual care group were twice as likely (20% versus 11%, $P < 0.12$) to increase insulin from baseline to 4 months and less likely to decrease insulin (1% versus 6%, $P < 0.21$).

表 1 (続き)

Author	Kiran et al, 2005	
Study design	Blinded RCT	
Treatment	SRP など P 治療群と非治療群	
DM type	2	
Number of participants	44	
Age	55.95±11.21 vs. 52.82±12.27	
Follow-up periods	3m	
Definition of periodontitis	平均 CAL : 3.19 mm vs. 2.92 mm	
Definition of DM	HbA1c in the range 6%-8%.	
Measured parameters	Periodontal	PI GI PPD CAL GR %BOP
	Systemic	Fasting plasma glucose (FPG), 2-h post-prandial glucose (PPG), HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, microalbuminure
Primary outcome (HbA1c)	HbA1c 改善	
Secondary outcomes	トリグリセライド改善	
Critique	Pre: Not described. During: No changes made in treatment during study.	

表 1 (続き)

Author		Rocha et al, 2001
Study design		Blinded (patients) RCT
Treatment		non-surgical SRP
DM type		2
Number of participants		40
Age		55 (3.6)
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		PPD >3 mm in at least 1 tooth
Definition of DM		diagnosis of DM for at least 5 years
Measured parameters	Periodontal	PPD CAL GR BOP
	Systemic	HbA1c fasting glucose a biochemical marker of bone resorption (urine N-telopeptide) (Ntx)
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c は P 治療で改善なし
Secondary outcomes		-
Critique		Pre: Not described During: No comments

表 1 (続き)

Author		Rodrigues et al, 2003
Study design		Blinded RCT
Treatment		ワンステージフルマウス SRP (FMSRP) plus amoxicillin/clavulanic acid 875 mg vs. FMSRP
DM type		2
Number of participants		15 vs. 15
Age		?
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		1 site and 2 teeth with >5 mm PPD and >6 mm CAL.
Definition of DM		diagnosed with Type 2 DM.
Measured parameters	Periodontal	PD BOP Biofilm
	Systemic	HbA1c fasting glucose
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c は P 治療で改善
Secondary outcomes		-
Critique		Pre: People treated with insulin were excluded During: No comment.

表 1 (続き)

Author		Yun et al, 2007
Study design		non-blinded RCT
Treatment		SRP + systematic use of doxycycline in both groups
DM type		2
Number of participants		23 vs. 23
Age		42.47 (14.43) vs. 53.18 (18.48)
Follow-up periods		4m
Definition of periodontitis		歯周ポケットは 5 mm を超えるが 8 mm 超えないポケットが 4 分の 1 顎に 1 本以上
Definition of DM		newly diagnosed Type 2 DM
Measured parameters	Periodontal	PPD CAL BOP
	Systemic	HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c は P 治療で改善
Secondary outcomes		-
Critique		Pre: Well-matched initially for oral hypoglycaemic medication and proportion prescribed diet control. During: No comment.

表 2 . 近年の RCTs に関するまとめ

Author		Santos et al, 2013
Study design		一重盲検法
Treatment		CHX+Traditional vs Traditional
DM type		2
Number of participants		19 vs. 19
Age		37-70 vs 35-75
Follow-up periods		12m
Definition of periodontitis		慢性歯周炎 (Armitage 1999) 15 歯以上 30% of the sites with concomitant PD and CAL \geq 4 mm
Definition of DM		内科医診断 5 年以上糖尿病 薬物療法 (インスリン療法含む) や食事療法でコントロール下
Measured parameters	Periodontal	Plaque accumulation, BOP, PPD, CAL, suppuration
	Systemic	HbA1c, fasting plasma glucose
Primary outcome (HbA1c)		P 治療後に改善無し
Secondary outcomes		fasting plasma glucose や glycated haemoglobin も改善無し 歯周病の臨床指標は Baseline より改善
Critique		Single blinded, 人数少ない (n=19 only), 対照群も歯周治療受けている, 1 施設のみ DM のコントロール悪い (HbA1c の平均も FMD 群 10.0%, コントロール群 10.4%), 患者のほとんどが食事療法と内服薬のみで治療 (通常はインスリン療法する) FMD 治療の効果を見るので糖尿病の治療は統一されるべきであるが、経過の中での糖尿病治療内容が不明である。また糖尿病治療がスタンダードになされているかどうか不明。 研究デザインの段階でサンプル数の計算に用いられた指標 (Primary outcome) が適切であるか否か疑問がある。 2 群において、各 outcomes が治療法と時間によってどう変化するかを検討するため、先ず繰り返しのある二元配置分散分析を用いるべきである。

表 2(続き)

Author		Macedo et al, 2013
Study design		一重盲検法
Treatment		SRP vs. SRP+抗菌薬+photosensitizer-induced aPDT
DM type		2
Number of participants		15 vs. 15
Age		45±15.12 years (38-61)
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		1 本以上 PPD≥5 mm + 2 本以上 CAL ≥6 mm
Definition of DM		>5 years and HbA1c >7 %
Measured parameters	Periodontal	PPD, CAL, PI, BOP, SUP (化膿)
	Systemic	HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		SRP+aPDT のみ減少
Secondary outcomes		歯周病の臨床指標は Baseline より改善
Critique		<p>Single blinded 人数少ない (n=15 only) 対照群も歯周治療受けている 1 施設のみ DM のコントロール悪い SRP+aPDT 群において HbA1c がより改善しているが、歯周病のパラメータに関しては有意差がなくその原因が明らかにされていない。炎症や酸化ストレスマーカーなど代償的マーカーについても検討されていない。また糖尿病治療の内容はほとんど述べられておらず不明である。</p>

表 2(続き)

Author		Gilowski et al, 2012
Study design		二重盲検法
Treatment		SRP+placebo vs. doxycycline hydrochloride 20 mg
DM type		2
Number of participants		15 vs. 15
Age		56.0 ± 9.0 vs. 57.6 ± 8.0
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		severe or moderate, localized or generalized CP 連続しない 4 か所の PD > 4 mm.
Definition of DM		6 month before the study
Measured parameters	Periodontal	PPD, CAL, Approximal plaque index, BOP, GCF, MMP8 in GCF
	Systemic	HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		P 治療後に改善無し
Secondary outcomes		歯周病の臨床指標は Baseline より改善
Critique	<p>人数少ない (n=17 only) 対照群も歯周治療受けている 1 施設のみ DM のコントロール良い人多い 治療については食事療法、インスリン療法、経口血糖降下薬を用いた適切な治療と行っているとし記載がなく詳細は不明である。本研究のデザインではドキシサイクリンの使用が非糖尿病患者と比較して糖尿病患者で特にメリットがあるかどうか不明である。もともとの血糖コントロールがよい患者であるので、SDD 治療の効果が出たとも考えられる。研究期間が 3 か月短いのと、もともとの血糖コントロールが比較的よいので HbA1c などの代謝コントロールには差が出にくいだろう。</p> <p>サンプル数の計算に用いられた指標 (Primary outcome) が適切であるか否か疑問がある。</p>	

表 2 (続き)

Author		Moeintaghavi et al, 2012
Study design		一重盲検法
Treatment		SRP vs. 未処置
DM type		2
Number of participants		22 vs. 18
Age		50.29±3
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		AAP の基準
Definition of DM		HbA1c 7%以上 薬物療法(インスリン療法含まない)や食事療法でコントロール下
Measured parameters	Periodontal	GI, PI, PPD, CAL
	Systemic	fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, total cholesterol (TC), triglyceride (TG)
Primary outcome (HbA1c)		治療群で HbA1c が 8.15%から 7.41%、プラセボ群で 8.72%から 8.97%
Secondary outcomes		治療群で歯周状態改善 FPG は両群とも有意に減少したが、治療群の減少量が多い。 TG、TC、LDL、HDL は両群とも変化せず。
Critique		治療群は Non-surgical periodontal treatment を受けていることを知っているため、歯科治療が糖尿病のコントロールによいかもしれないという outcome の情報が先入観となり、患者自身が糖尿病治療に積極的になって血糖が改善する可能性がある (Observer/Interviewer bias)。 なおこの研究においても他のものと同様に、糖尿病患者の薬物療法の詳細などは記載されていない。HbA1c が 8.15%から 7.41% に改善しているが、3 か月間なので内服薬を1剤増やすくらいのインパクトがある。 人数が少ない 観察期間短い Baseline での血糖及び HbA1c 値は、治療群と対照群の間に有意差があるようでしたが (Table 2)、本文には触れていない。

表 2(続き)

Author		Chen et al, 2012
Study design		一重盲検法
Treatment		治療群 I: SRP 治療群 Ⅱ: SRP + supragingival prophylaxis 対照群: 処置なし
DM type		2
Number of participants		42 vs. 43 vs. 41
Age		59.86±9.48 vs. 57.91±11.35 vs. 63.2±8.51
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		1mm 以上の平均 CAL, 16 歯以上ある slight, moderate, severe (AAP の基準)
Definition of DM		2 カ月間糖尿病治療による変化無し 重篤な合併症が無い
Measured parameters	Periodontal	Plaque Index, BOP, 平均 PD, PD4~5mm 部位%, PD6mm 以上部位(%), 平均 CAL
	Systemic	hsCRP, TNF- α , HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), lipid profile
Primary outcome (HbA1c)		治療第 2 群では 7.29% から 6.87% と HbA1c が有意に低下 3 群間では差がなし
Secondary outcomes		いずれの治療群も hsCRP が改善 FPG は 3 群間では差が無い 3 群とも TNF- α , TC は変化無し 歯周状態は治療群で改善
Critique		食事療法をしているのが、全体で 4 名しかいないは本当であろうか(表 1)。なお治療内容の記載があり、ほとんどの症例が経口血糖降下薬かインスリンを投与している。治療第 2 群のほうが、治療効果が上がっているが、どのような歯科治療が有効なのかは考察もなく明らかでないようだ。 歯周病の広がり(extent)が分析できる程の人数ではなかった。 治療群 2 の HbA1c 値は介入前より有意に低下したが、3 群の間に有意な差異が認められなかった。各群のサンプル数が少ないため、検出力が足りない可能性があると考えられる。 治療群 2 の対象者が比較的若いため(p=0.052)、効果が出やすい可能性が除外できない。年齢を調整する必要がある。

表 2(続き)

Author		Sun et al, 2011
Study design		非盲検法
Treatment		治療群 82 名:SRP(歯周外科、抜歯など含む) 対照群 75 名:介入なし
DM type		2
Number of participants		82 vs. 75
Age		37-70 (55.13±11.16) vs. 36-70 (54.23±10.85)
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		20 歯以上 5mm 以上 PD, 30%以上の歯が 4mm 以上の CAL または 60%以上の歯 PD4mm 以上でかつ CAL3mm 以上
Definition of DM		HbA1C 7.5% ~ 9.5%, 70 歳未満, BMI が 19 ~ 26(女性)、20 ~ 27(男性), この 3 ヶ月間 薬(DM)の変更がない
Measured parameters	Periodontal	PPD, CAL, BI, PLI
	Systemic	hsCRP, TNF- α , IL-6, fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, fasting insulin (FINS), HOMA-IR, アディポネクチン
Primary outcome (HbA1c)		HbA1c は治療群で 8.75%から 8.25%、コントロール群で 8.70%から 8.56%
Secondary outcomes		hsCRP, TNF- α , FPG,HbA1c, FINS, HOMA-IR,TG, IL-6 が対照群より有意に低い。 アディポネクチンは介入で 3 ヶ月後に対照群と比較して有意に高い。 治療群のみ歯周状態が改善
Critique		多くの症例を検討しており代謝パラメータの改善が示されている。しかしながら 33 例の症例が脱落しており、そのバイアスもあるかもしれない。HbA1c が 7.5%から 9.5%の患者が集められているが、その治療内容は詳細には述べられていない。すべての患者の治療を一名の歯科医師が行ったということであるが、歯周病の評価があまり詳しく施行されていないようだ。 盲検ではなかった。 高齢者、肥満者、重症な糖尿病患者が除外されている。 非盲検法であるため、結果に対して種々のバイアスがかかる可能性が大きい。 他の研究に比べ対象者数が多く、対象者の年齢も比較的若い ため、結果のばらつきが小さくでき、有意差が出やすくなる。

表 2(続き)

Author		Koromantzos et al, 2012
Study design		一重盲検法
Treatment		IG:SRP vs CG: Supragingival cleaning
DM type		2
Number of participants		30 vs. 30
Age		59.62±7.95 vs 59.42±9.8
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		1) ≥ 16 teeth, 2) ≥ 8 sites with PD ≥ 6 mm, 3) 4 sites with CAL ≥ 5 mm, distributed ≥ 2 different quadrants
Definition of DM		1) HA1c levels of 7-10%
Measured parameters	Periodontal	PD, CAL, BOP, GI (simplified gingival index), number of missing teeth
	Systemic	HbA1c, Total cholesterol, Triglyceride, HDL-C, LDL-C, hsCRP d-8-iso (d-8-iso prostaglandin F2a), MMP-2, MMP-9
Primary outcome (HbA1c)		IG: 0.72 (0.93)% 改善 (Baseline 比較) CG: 0.13 (0.46)% 改善 (Baseline 比較)
Secondary outcomes		歯周状態はいずれも改善 IG 群で hsCRP と d 8 iso・MMP 9 減少
Critique		HbA1c レベルは開始前で治療群 7.87%、コントロール群 7.59% である。治療内容についてはまったく述べられていない。治療群では HbA1c は 0.72% 低下しているのだからかなりの改善度であるが、炎症のマーカーなどには有意な改善がない。Non-surgical periodontal treatment 以外の要因が考えられ、歯科治療が糖尿病のコントロールによいかもかもしれないという outcome の情報が先入観となり、患者自身が糖尿病治療に積極的になって血糖が改善する可能性がある (Observer/Interviewer bias)。 Baseline の時点で、重度歯周炎の患者 (どちらの群も 50% 以上の箇所に PD4mm 以上、そして 10% 前後の箇所に PD7mm 以上が認められている) が多かったと思われる。軽度・中程度の歯周炎患者では同じ結果が得られるか否かが不明。 介入群と対照群の間の比較については、各 outcomes が治療法と時間によってどう変化するかを検討するため、先ず繰り返しの二元配置分散分析で検討する必要があると思われる。

表 2(続き)

Author		Lin et al, 2012
Study design		一重盲検法
Treatment		SRP+minocycline vs SRP
DM type		2
Number of participants		14 vs. 14
Age		56.6±7.8 vs 59.0±6.5
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		1) ≥20 teeth present 2) five or more teeth with a PD ≥ 5 mm
Definition of DM		1) ≥8.5% for more than 5 years
Measured parameters	Periodontal	PPD, BOP, PS, CAL
	Systemic	IL-6, soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE), CRP, HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		0.66%の減少をカットオフ値とした場合、14人中、SRP+minocycline 群では 8 人、SRP 群では 9 人改善
Secondary outcomes		歯周状態の改善はあり 2 群間で差は無し
Critique		SRP 群が HbA1c9.9%、SRP+minocycline 群が HbA1c9.3%と比較的血糖コントロール不良の患者が対象となっている。糖尿病の治療については具体的に述べられていない。0, 3, 6 カ月の時点のデータで latent growth curve model を用いて検討しているのが特徴であるが、炎症性のマーカーではそれぞれの値の増減にばらつきがあり有意差が出ていない。一方 SRP 群において代謝コントロールの改善が認められている。従って HbA1c 改善の理由が明らかにされていない。 ランダム化されていない。 ミノサイクリンの投与が、全歯周ポケットに投与したのか、PD4mm 以上など対象を限定したのかが不明。 6 ヶ月経過時の平均 BOP が 10%以上と、歯周治療後としてはやや高い値と感じる。 サンプル数の計算については不明である。 サンプル数が少ないため、真に介入後2群の HbA1c に差があるか否かが判定できなくなる。

表 2 (続き)

Author		Koromantzos et al, 2011
Study design		一重盲検法
Treatment		IG : SRP vs CG : Supragingival cleaning
DM type		2
Number of participants		30 vs. 30
Age		59.6±7.9 vs 59.4±9.8
Follow-up periods		6m
Definition of periodontitis		1) ≥ 16 teeth 2) ≥ 8 sites with PD ≥ 6 mm 3) 4 sites with CAL ≥ 5 mm, distributed ≥ 2 different quadrants
Definition of DM		HA1c levels of 7-10%
Measured parameters	Periodontal	PPD, CAL, BOP, GI (gingival index)
	Systemic	Duration of diabetes (years), OHA (oral hypoglycaemic agents), Insulin, HbA1c, Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglyceride
Primary outcome (HbA1c)		IG: 7.87 (0.74) 7.16 (0.69)%, 有意に減少
Secondary outcomes		歯周状態はいずれの群も改善
Critique		<p>本研究では 2 群の糖尿病治療の内容も詳しく記載されているが、いずれの群においても経口血糖降下薬やインスリン治療の割合には差がなかった。Intention-to-treat principle が守られている。血糖コントロールは HbA1c7.87% (IG)と 7.59% (CG)とやや血糖コントロールが悪い糖尿病患者を対象にしているため、ある程度薬物療法がきちりされている患者が対象のようであり、全体の 70%が内服薬、40%がインスリンを投与されている。炎症マーカーなどの検索がなく血糖改善の機構は明らかにされていない。</p> <p>Baseline の時点で、重度歯周炎の患者(どちらの群も 50%以上の箇所に PD4mm 以上、そして 10%前後の箇所に PD7mm 以上が認められている)が多かったと思われる。軽度・中程度の歯周炎患者では同じ結果が得られるか否かが不明。</p>

表 2(続き)

Author	Khader et al, 2011	
Study design	非盲検法	
Treatment	full-mouth tooth extraction vs. 口腔内衛生について指導	
DM type	2	
Number of participants	24 vs. 26	
Age	57.1±6.9 vs 55.6±7.9	
Follow-up periods	6m	
Definition of periodontitis	8 歯以上保有し、すべてが保存不可能な歯	
Definition of DM	HbA 1c \geq 7%	
Measured parameters	Periodontal	Radiographic full-mouth examination, PPD, CAL, PLI, GI
	Systemic	Occupation, Duration of diabetes, Complication of diabetes, Diabetes care profile, HbA1c
Primary outcome (HbA1c)	治療群 : 8.6%から 7.3%に改善 対照群では 7.7%から 7.5%	
Secondary outcomes	なし	
Critique	<p>臨床パラメータとして喫煙、高血圧、腎症、網膜症、心血管合併症などが記載されている。また糖尿病治療に対する意識がスコア化されている。これらのデータでは 2 群間で差がないようである。一方糖尿病の薬物療法については述べられていない。ベースラインの HbA1c レベルに有意差があるのが問題である。保存が困難な歯牙について歯周治療を行うよりも、抜歯を行ったほうが、感染源除去になる。しかし、HbA1c が高値の場合、抜歯処置自体が困難になりうる。また、抜歯適応歯の基準をしっかりと決めなければならない。全歯抜歯しなければならないのか、数歯の抜歯でも効果があるのかは不明。</p> <p>1,500 人の糖尿病患者の母集団から適格条件に満たした者を対象者として選んだことは評価できる。</p> <p>Baseline では、介入群の HbA1c 値が対照群より有意な高値を示したが、介入後その有意差がなくなったことは介入によって糖尿病の改善が示唆された。</p>	

表 2(続き)

Author		Al-Zahrani et al, 2009
Study design		一重盲検法
Treatment		SRP vs. SRP+抗菌薬 vs. SRP + 670-nm の non-thermal diode laser 照射
DM type		2
Number of participants		15 vs. 14 vs. 14
Age		53.1±10.9 vs 51.4±6.2 vs 51.9±7.3
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		残存歯が 20 歯以上。CAL≥3 mm at ≥30% of sites
Definition of DM		-
Measured parameters	Periodontal	PPD, gingival recession, CAL, plaque scores, bleeding scores
	Systemic	HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		3 群で有意差なし
Secondary outcomes		3 群で歯周状態に有意差なし
Critique		<p>全体の HbA1c は 8.8%であり、血糖コントロールは全体に不良である。インスリン治療は 28%を占めている。試験期間中の糖尿病治療に関してはあまり述べられておらずどのような治療変更があったのかはわからない。</p> <p>PDT 群とコントロール群で有意差がみられなかったのは、サンプルサイズが小さかったから。</p> <p>各群のサンプル数が少ないため、検出力が足りない可能性があると考えられる。特に著者が注目していた SRP + PDT 群では、介入後の HbA1c 値のばらつきが大きかった。</p> <p>群間の比較は先ず二元配置分散分析を用いて解析されたほうがいいと思われる。</p>

表 2(続き)

Author	Katagiri et al, 2009	
Study design	非盲検法	
Treatment	SRP+抗菌薬 vs. 保健指導	
DM type	2	
Number of participants	16 vs. 17	
Age	59.0±4.8 vs 60.3±9.9	
Follow-up periods	6m	
Definition of periodontitis	at least 11 remaining teeth, at least two pocket sites with probing depth 4 mm or more (indicated as mild to severe periodontitis)	
Definition of DM	HbA1c 6.5–10.0%	
Measured parameters	Periodontal	Number of teeth, PPD, BOP
	Systemic	DM Duration (years), HbA1c, FPG, hs-CRP
Primary outcome (HbA1c)	治療群では HbA1c 改善	
Secondary outcomes	炎症反応には変化なし	
Critique	<p>研究終了後に hsCRP 改善群と非改善群に分けて検討しており、厳格には前向き研究とは言えない。治療介入群全体を解析すると糖代謝や炎症反応に治療前後で有意差は認められない。BMIがHbA1cの改善に寄与しなかったとしているが、半年のフォローアップでBMIが大きく変化するのは困難と思われる。</p> <p>各 outcomes が治療法と時間によってどう変化するかを検討するため、繰り返しのある二元配置分散分析を用いるべきであるが、サンプル数が少ないため、有意差が認められない可能性がある。炎症マーカーCRP 別で介入による糖尿病への効果を解析したことは評価できる。</p> <p>除外条件がないため、有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>非盲検法であるため、結果に対して種々のバイアスがかかる可能性が大きい。</p>	

表 3 . その他の研究のまとめ

Author	Abrao et al, 2010	
Study design	横断	
Group	2型糖尿病患者において、歯周病の「無し、軽度」vs「中程度、重度」vs「無歯顎」	
DM type	2	
Number of participants	49 vs. 39 vs 34	
Age	56.2±11.1vs61.7±9.1vs65.4±8.6	
Follow-up periods	-	
Definition of periodontitis	CPITN の最高値を、6か所中2か所以上において採用する。これにより、0～2は無しか軽度歯周炎、3か4は中程度か重度歯周炎、そして無歯顎に分類。	
Definition of DM	ADA (american diabetes association)の基準で診断。すなわち、1、糖尿病兆候に加え、普段の血清グルコース値 200mg/dl(11.1mmol/l)以上。普段とは、最後の食事からの時間にとらわれないことである。兆候とは、多尿、多飲、体重減少である。あるいは2、空腹時血糖 FPG126mg/dl(7.0mmol/l)以上である。空腹時とは8時間以上カロリー摂取をしていないことである。あるいは3、OGTT2時間経過後のグルコース値 200 mg/dl(11.1mmol/l)以上である。この試験は WHO 基準に基づき、無水グルコース75 gを水に溶かしたグルコース負荷試験を行う。	
Measured parameters	Periodontal	CPI, modified Silness and Løe plaque index, 歯科受診状況への満足、歯科医院へのアクセス
	Systemic	年齢、性別、HbA1c, 糖尿病期間、BMI、胴囲、メタボリックシンドローム、教育
Primary outcome (HbA1c)	-	
Secondary outcomes	neuropathic foot ulceration(神経障害性の足の潰瘍)発生がある人は、歯周病が中程度以上あるいは無歯顎の割合が、無しに比べて多かった。	

表 3 (続き)

Author		Demmer et al, 2010
Study design		前向きコホート
Group		東ドイツの SHIP という前向きコホート研究の一環として行った本研究は、二段クラスタ抽出法を適用させた。非糖尿病患者が対象者となり、追跡による HbA1c の変化量を、ベースライン時の CAL の程度による群分けにおいて比較した。
DM type		非糖尿病患者を対象。HbA1c の変化量を見る。
Number of participants		2 9 7 3 人 (5 3 % が女性)
Age		2 0 - 8 1 歳
Follow-up periods		5 年
Definition of periodontitis		AL \geq 5mmを有する割合で群分け。1122名は0%であり、488名は1~8%で、463名は9~33%で、479名は34~100%であり、241名は無歯顎であった。この基準とは別に、平均 PPD について、1.04~2.00,2.01~2.34,2.35~2.75,2.76~7.25 の4群に分けた。また、歯数でも 26-28,21-25,1-20,0 に分けた。
Definition of DM		ベースラインにおいて、自己申告、医師による診断、あるいは HbA1c6.5%以上である者を糖尿病 (疑い) として除外。
Measured parameters	Periodontal	PPD, CAL, 歯数, カリエス, 修復歯
	Systemic	年齢、性別、教育期間、喫煙、運動 (METs)、在住地域 (都会か田舎か)、BMI、WHR (waist-to-hip ratio)、収縮期および拡張期血圧、A1C、トリグリセライド、フィブリノーゲン、hs-CRP (high-sensitivity)、コルチコステロイド使用、家族の糖尿病歴
Primary outcome (HbA1c)		非糖尿病患者において、CAL の群分けに応じて、HbA1C の変化量に有意な差があった。 無歯顎の者も、歯周病健康者に比べて HbA1c 変化量が大きかった。この傾向は、全年齢で同様の傾向であったが、60歳以上では有意ではなかった。 平均 PDD による群分けにおいても、HbA1c の変化量に有意な差があった。更に、ベースラインとフォローアップ両方で歯周病状態良好であった者と、ベースライン時に歯周病状態不良あるいはフォローアップ期間において CAL 状態が悪化した者の2群比較をすると、有意に HbA1c 変化量に差があった。
Secondary outcomes		CAL の群分けと hs-CRP (1mg 未満と以上) に関連性があった。

表 3 (続き)

Author		Demmer et al, 2008
Study design		前向きコホート
Group		NHANES (ベースライン)に参加した人のうち、フォローアップである NHEFS(25 - 74 歳で医学探査を完遂した者を含む前向きコホート)参加者において、1982 年～1984 年における NHEFS のデータが存在する者について 30 分の電話診査を行った。なお、非糖尿病者のみを対象者とした。
DM type		非糖尿病患者
Number of participants		9296 名。ベースライン時に糖尿病でない 25 - 74 歳の集団で 1 回以上追跡できた者。 群分けは、ペリオドンタルインデックスによる、6 群と無歯顎の 7 群で行った。PI0 が 3368 名、PI1 が 762 名、PI2 が 761 名、PI3 が 759 名、PI4 が 759 名、PI5(MAX)が 769 名、無歯顎が 2127 名であった。
Age		50 ± 19 years
Follow-up periods		17 ± 4 years (range 1–22 years)
Definition of periodontitis		ペリオドンタルインデックスに従う。ペリオドンタルインデックスによって分位数を用いて、0(PI0)、0~0.87(PI1),0.88~1.60(PI2),1.61~2.44(PI3),2.45~5.07(PI4),5.08~8.0(PI5)、edentulous の 7 群に分けた。
Definition of DM		糖尿病発症の定義は、死亡証明書における死亡原因である ICD-9(第 9 回死因分類)、医師の診断(服薬が必要である旨)があったという自己申告、健康診断による糖尿病の診断。
Measured parameters	Periodontal	ペリオドンタルインデックスを使用(歯肉炎、動揺、歯周ポケットにて判定し、コードは個人ごとに 0 ~ 8 の範囲で与えられる。)、DMF 歯
	Systemic	喫煙、年齢、BMI、性別、人種、教育、身体活動、高血圧、総コレステロール
Primary outcome (HbA1c)		糖尿病イベント発生率は、PI0 群と比較して、PI3 群と PI4 群では有意に高かったが、PI5 は傾向があるものの有意ではなく、PI1 と PI2 は大きな差は無かった。この傾向は、ベースラインから 10 年経過時に限定して分析しても同様であった。
Secondary outcomes		DMF は糖尿病と関連がなかった。25 ~ 31 本歯を喪失している者は、0 ~ 8 本しか歯を喪失していない者に比べて有意に糖尿病発生が多かった。

表 3 (続き)

Author		Ide et al, 2011
Study design		前向きコホート
Group		病的歯周ポケットなし 1988 名、中程度歯周炎 1511 名、重度歯周炎者 384 名の 3 群
DM type		指定なし。ベースラインで非糖尿患者のみを選択しているが、これは医療機関で糖尿病と診断されているか、あるいは空腹時血糖 > 125 によって振り分けている。
Number of participants		5848 名の非糖尿病患者 (ベースライン)
Age		30 ~ 59 歳
Follow-up periods		7 年
Definition of periodontitis		CPI (6 分画中最高得点) が 3 を中程度、4 を重度歯周炎とした。智歯以外のすべての歯で DMF を診査した。CPI0~2、3、4 の 3 群とした。また、別途、喪失歯が 0、1 ~ 3、4 ~ の 3 群に分けた。
Definition of DM		フォローアップ期間で新たに空腹時血糖が 125 より大きくなった者。
Measured parameters	Periodontal	CPI, 歯数、カリエス、プラーク、自覚歯肉出血、腫脹、自覚口腔健康
	Systemic	喫煙、肥満、トリグリセライド、高血圧、HDL コレステロール、GGTP (gamma-glutamyl transpeptidase)
Primary outcome (HbA1c)		-
Secondary outcomes		中程度および重度の歯周炎患者は、そうでない人に比べて、糖尿病発生率が有意に高かった (年齢性別で調整)。ところが、年齢、BMI、高トリグリセライド、高血圧、HDL 値、グルタミルトランスぺプチダーゼで調整すると、有意ではなくなった。

表 3 (続き)

Author	Li et al, 2010	
Study design	前向きコホート	
Group	2 型糖尿病罹患患者において、まず現在歯数が0、1～21、22以上の3群に分けた。別途、歯肉からの出血日数を0、～11、12日以上の3群	
DM type	2	
Number of participants	10958 名	
Age	55～88	
Follow-up periods	5 年以上	
Definition of periodontitis	歯周炎の定義は無い。現在歯数が0、1～21、22以上の3群に分けた。別途、歯肉からの出血日数を0、～11、12日以上の3群で分けた。	
Definition of DM	ADVANCE 研究の基準による。200 近い、オーストラリア、アジア、ヨーロッパ、北アメリカの医療機関において、2 型糖尿病と診断された者。	
Measured parameters	Periodontal	現在歯数が0、1～21、22以上の3群に分けた。歯肉からの出血日数を0、～11、12日以上の3群で分けた。
	Systemic	年齢、教育、HbA1c、BMI、総コレステロール、HDL コレステロール、収縮期および拡張期血圧、安静時脈拍数、血清クレアチニン、認知機能、QOL (EQ-5D)、糖尿病期間、運動、飲酒、性別、人種、喫煙、メトフォミンあるいはβ ブロッカーの服用、日常生活動作、主な微小血管障害、糖尿病の既往
Primary outcome (HbA1c)	-	
Secondary outcomes	無歯顎者は、22 本以上歯がある群に比べて、あらゆる原因による(心血管疾患および、心血管以外の疾患)死亡率が高かった。歯肉出血の頻度は、死亡率と関連が無かった。	

表 3 (続き)

Author		Morita et al, 2012
Study design		前向きコホート
Group		研究1では、5856名の、ベースライン時に4ミリ以上の歯周ポケットが無いものを選び、5年後のCPI3,4としての4ミリ以上のポケット発生率を比較した。ベースライン時にHbA1cが6.5%以上の者と未満の2群比較。 研究2では、6125名の、ベースライン時にHbA1c6,5%未満の者に対して、ベースライン時CPIが0の者と3,4の者を比較すると、5年後のHbA1cが6.5%以上になるというイベント発生率が高かった。
DM type		指定なし。HbA1cを6.5%のカットオフにて糖尿病の指針としている。
Number of participants		研究1において、5706名がHbA1c<6.5%、150名が>=6.5%であった。研究2では、CPI0が377名、CPI3が4114名、CPI4が1634名であった。
Age		研究1、2ともに30~69歳。平均年齢は記載されず。
Follow-up periods		5年
Definition of periodontitis		WHOの基準に基づき、10歯を選択し、CPIを測定。6分画の最高値をCPI値とした。
Definition of DM		空腹時血糖をラテックス凝集法にて採取し、NGSPにのっとりHbA1cは、HbA1c検査値に0.4%を加算することで得られる。(Seinoら2010)
Measured parameters	Periodontal	CPI
	Systemic	年齢、性別、BMI、飲酒、喫煙、HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		研究1では、5856名の、ベースライン時に4ミリ以上の歯周ポケットが無いものを選び、5年後のCPI3,4としての4ミリ以上のポケット発生率を比較した。ベースライン時にHbA1cが6.5%以上の者と未満の2群比較。 研究2では、6125名の、ベースライン時にHbA1c6,5%未満の者に対して、ベースライン時CPIが0の者と3,4の者を比較すると、5年後のHbA1cが6.5%以上になるというイベント発生率が高かった。
Secondary outcomes		-

表 3 (続き)

Author		Noma et al, 2004
Study design		横断
Group		糖尿病患者 73 名の 73 の眼について、前向きコホートに基づいた研究である。糖尿病性網膜症罹患のリスクを、歯周病の有無による 2 群で比較した。なお、別途、硝子体茎切除術の際に、32 の眼から硝子体液を採取した (IL6 と TNF α を調査)。コントロールの非糖尿病患者中、10 名は黄斑円孔があり、2 名は網膜上膜を有していた。増殖性の網膜症を有する群と非増殖性の網膜症を有する群でも分けた。
DM type		糖尿病性網膜症
Number of participants		73 名の 73 眼。
Age		記載なし
Follow-up periods		横断
Definition of periodontitis		歯周病は骨吸収の程度で判定した (Jeffcoat ら、1995)。なお、中央値にて歯周病患者と非患者は判定された。
Definition of DM		修正版 EDTRS の基準によって、糖尿病性網膜症の程度を判定した。
Measured parameters	Periodontal	歯槽骨吸収程度を判定し、中央値で 2 分
	Systemic	糖尿病期間、HbA1c、IL6、TNF α 、糖尿病性網膜症
Primary outcome (HbA1c)		歯周病の重症度は、HbA1c や、糖尿病の期間とは関連がなかった。
Secondary outcomes		歯周病の重症度 (歯槽骨吸収程度) は、糖尿病性網膜症の重症度と有意な相関があった。 増殖性糖尿病性網膜症は、歯周病の有無 (中央値にて判定) によって、有意に差があった。なお、糖尿病性網膜症は糖尿病の期間と関連があった。非糖尿病患者に比べ、糖尿病性網膜症患者は、硝子体における IL6 が有意に高かった。歯周病の重症度と硝子体の TNF α は有意に関連していなかったが、血清中の IL6 は有意に関連していた。

表 3 (続き)

Author		Saito et al, 2004
Study design		地域研究(久山研究)。後ろ向きコホート(1988年と1998年)および横断研究。
Group		グルコース耐糖能で正常、異常、糖尿病患者の3群に分け、平均PDの3群および平均ALの3群を比較した。
DM type		WHO基準で血糖値による糖尿病診断を行っており、2型を想定している。
Number of participants		正常耐糖能者 669名、異常耐糖能者 191名、糖尿病患者 101名。
Age		正常耐糖能者 55.6 ± 8.8 異常耐糖能者 57.0 ± 8.9 糖尿病患者 60.5 ± 6.9
Follow-up periods		10年(後ろ向き)
Definition of periodontitis		PPDの平均が、< 1.3mm、1.3~2.0mm、> 2.0mmの3群比較および、平均CALが、1.5mm以下、1.5~2.5mm、> 2.5mmの3群比較。高い群は上位20%であり、低い群は下位30%であった。
Definition of DM		Alberti and Zimmet, 1998の提唱したWHO基準による。つまり、正常耐糖能(NGT)は、空腹時血糖 110未満かつ糖負荷試験2時間後血糖 140未満。糖尿病は、空腹時血糖 126以上あるいは糖負荷試験2時間後血糖 200以上。また、impaired glucose tolerance(IGT)異常耐糖能は、正常耐糖能にも糖尿病にも分類されない場合に判定される。
Measured parameters	Periodontal	平均PD、平均AL、歯数、プラークインデックス
	Systemic	年齢、BMI、HbA1c、トリグリセライド、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧、喫煙、飲酒、運動、性別、
Primary outcome (HbA1c)		-
Secondary outcomes		平均PD > 2mmである者は、平均PD < 1.3mmの者に比べて、グルコース耐糖能が低く、糖尿病を有する割合が多かった。 10年前にグルコース耐糖能が正常であった群において、その後耐糖能が異常となった者は、PPDが有意に深かった。

表 3(続き)

Author		Saremi et al, 2005
Study design		前向きコホート
Group		歯周病(PD)が、なしか軽度、中程度、重度の3群について、死亡率を比較。他の因子についても、死亡率を比較。また、重度以外の歯周病と重度歯周病の2群において、年齢ごとの死亡率を比較。
DM type		指定なし
Number of participants		PD(no or mild)119名 vs PD(moderate)136名 vs PD(severe)373名
Age		43±7 vs. 47±10 vs. 55±11
Follow-up periods		11 years (range 0.3–16),
Definition of periodontitis		6代表歯のCAL中央値と、歯槽骨吸収の全歯の中央値を歯周病重症度判定に用いた。歯周病なしか軽度の者は、15以上の歯があり、歯槽骨吸収の中央値が50%未満であり、かつCAL中央値が1mm未満である。中程度の者は、15以上の歯があり、歯槽骨吸収中央値が50～75%であるか、あるいはCAL中央値が2～5mmの者であった。重度の者は、15歯未満を有している者全てと、歯槽骨吸収中央値が75%以上で、CAL中央値が6mm以上の者
Definition of DM		1985年のWHO基準の通り、血糖値が、75g口腔グルコース負荷試験の2時間後に200mg/dl以上であるか、あるいは医療機関で診断された者を糖尿病患者と定義
Measured parameters	Periodontal	歯周病なしか軽度、中程度、重度(CALや歯槽骨、歯数を診査しているが、パラメータとしてはこの3群のみ採用されている)
	Systemic	年齢、性別、糖尿病期間、HbA1c、アルブミン尿、BMI、血清コレステロール値、高血圧、心電図異常、喫煙
Primary outcome (HbA1c)		-
Secondary outcomes		総死亡率は、歯周病重度および中程度の患者は、歯周病なしか軽度の者と比較して、高かった。 心疾患による死亡率は、重度歯周病患者が歯周病なしか軽度の者より有意に高かった。心疾患による死亡率は、他には、糖尿病の期間、総コレステロール、アルブミン尿症、高血圧が有意に関連していた。

表 3 (続き)

Author		Shultis et al, 2007
Study design		前向きコホート
Group		1965 年から 2 年ごとに糖尿病の研究として経時的に追跡している。フォローアップ時に、アルブミン尿 (顕性腎症として定義される) あるいは末期腎症となるリスクを、ベースライン時の歯周病がなしか軽度、中程度、重度、無歯顎の 4 群で比較。
DM type		2 型糖尿病における。ACR300mg/g 以上のアルブミン尿症として定義される顕性腎症と、末期腎疾患
Number of participants		529 名。107 名は歯周病なしか軽度、200 名は中程度、117 名は重度、105 名は無歯顎であった。
Age		総合は 33 (25 - 72)。歯周病なしか軽度は 44 (25 - 72)、中程度は 49 (26 - 77)、重度は 55 (25 - 79)
Follow-up periods		During a median follow-up of 9.4 years (range 0.03–21.6 years),
Definition of periodontitis		智歯を除く、レントゲン撮影における歯槽骨頂と CEJ の距離を全ての歯で測定した。歯周病は、欠損歯および歯槽骨吸収の割合で判定された。すなわち、なしか軽度とは、24 本以上あり、6 本未満において 25 ~ 49% の歯槽骨吸収であり、50% 以上の歯槽骨吸収は無い。中程度とは、15 以上歯があり、7 本未満が 50 ~ 74% の歯槽骨吸収があり、4 本未満が 75% 以上の歯槽骨吸収がある。重度とは、1 ~ 14 本の歯があるか、あるいは、上述の基準以上の歯槽骨吸収である。残りは無歯顎となる。
Definition of DM		糖尿病は WHO の基準に基づいて、負荷ご 2 時間の血清糖が 200mg/dl 以上であることや、他の臨床記録から判定された。
Measured parameters	Periodontal	歯周病なしか軽度、中程度、重度 (歯槽骨、歯数を診査しているが、パラメータとしてはこの 3 群のみ採用されている)
	Systemic	年齢、糖尿病期間、HbA1c、平均動脈血圧、性別、アルブミン尿症、末期腎症、肥満、高血圧、喫煙
Primary outcome (HbA1c)		-
Secondary outcomes		2 型糖尿病の被験者において、歯周病なしか軽度の者に比べて、中程度、重度、無歯顎のいずれも、アルブミン尿症として定義づけられる顕性腎症のリスクが有意に高かった。また、末期腎症のリスクが有意に高かった。

表 3(続き)

Author		Southerland et al, 2012
Study design		前向きコホート
Group		ARIC 研究(地域アテローム性動脈硬化症リスク研究)参加者のうち、頸動脈の中膜および外膜の肥厚(intimal-medial wall thickness:IMT)、acoustic shadowing(音響陰影。石灰化プラークの動脈沈着を示唆する)、CHD(冠動脈性心疾患)を有する群を各々検討。IMT の平均値 $\leq 1\text{mm}$ と $> 1\text{mm}$ および、音響陰影なしとあり、CHD を有さない者と有する者において、2 群比較
DM type		指定なし。
Number of participants		IMT の平均値 $\leq 1\text{mm}$ (5240 名) と $> 1\text{mm}$ (614 名) および、音響陰影なし(3780 名) とあり(368 名)、CHD を有さない者 6004 名と有 337 名
Age		IMT $\leq 1\text{mm}$ は 62.0、IMT $> 1\text{mm}$ は 65.0。音響陰影なしは 61.5、ありは 65.9。CHD なしは 62.3、ありは 64.5
Follow-up periods		横断
Definition of periodontitis		PD、歯肉退縮に関して、全歯(智歯含む)について 6 点法で診査した。CAL は PD と退縮量の合計として定義された。歯周炎は PD 4 mm 以上と CAL 3 mm 以上として定義された。いずれかを有するポケットが、0% がなし、~ 15% が軽度あるいは中程度、15% 以上が重度として判定
Definition of DM		空腹時血糖が 126mg/dl 以上か、随時血糖が 200mg/dl 以上か、医師の診断を受けたという自己申告か、糖尿病薬の服用。
Measured parameters	Periodontal	歯周病なし、軽度あるいは中程度、重度の 3 群。PD、歯肉退縮、CAL
	Systemic	人種と在住地域、性別、喫煙、収入、教育、高血圧、糖尿病、歯周病、LDL、HDL、トリグリセライド、BMI
Primary outcome (HbA1c)		-
Secondary outcomes		多変量解析によると、重度歯周炎と糖尿病は、動脈内肥厚(IMT $> 1\text{mm}$)、音響陰影(石灰化動脈内プラークを示唆)、冠動脈性心疾患(CHD)と有意に関連していた。 糖尿病単独では、IMT のみと有意に関連していた。

表 3 (続き)

Author		Taylor et al, 1996
Study design		縦断
Group		ベースライン時に 2 型糖尿病 (口腔糖負荷試験 2 時間後に血糖値 200mg/dl 以上を) と診断され、かつ HbA1c が 9 % 以下であり、かつ、二年のフォローアップ後も歯が残存している者
DM type		non-insulin-dependent diabetes mellitus:NIDDM 非インスリン依存型糖尿病。
Number of participants		105 フォローアップ時の HbA1c が 9 % 未満 84 名、9 % 以上 21 名。CAL のデータが 99 名について収集できた。同じく、9 % 未満 72 名、9 % 以上 17 名。
Age		18.0-67.4、26.7 - 60.5、18.0 - 65.9、29.5 - 60.5。
Follow-up periods		2
Definition of periodontitis		重度歯周炎は、代表歯の 1 本以上で CAL が 6 mm 以上であるか、レントゲン撮影にて全歯中 1 歯以上が 50 % 以上歯槽骨吸収があるか。の 2 通りで判定し、各々、検討した。80 名が、1 回以上フォローアップを受けており、その CAL データが利用できた。
Definition of DM		口腔糖負荷試験 2 時間後に血糖値 200mg/dl 以上を NIDDM (2 型糖尿病) とした。また、フォローアップ時に、HbA1c が 9 % を超えた者を、糖コントロール不良と定義した。
Measured parameters	Periodontal	歯槽骨吸収、CAL、歯数
	Systemic	年齢、性別、糖尿病期間、HbA1c、喫煙
Primary outcome (HbA1c)		ベースラインの重度歯周炎患者は、フォローアップ時の不良糖コントロールと有意に関連していた。
Secondary outcomes		ベースライン時の年齢、糖コントロールレベル、NIDDM の重症度、NIDDM 期間、喫煙が、不良な糖コントロールに有意に関連していた。

表 3 (続き)

Author		Engelbreton and Hey-Hadavi, 2011
Study design		介入
Treatment		ADD (antimicrobial-dose doxycycline 2 週間服用)+SRP vs SDD (sub-antimicrobial-dose doxycycline 3 か月服用)+SRP vs SRP
DM type		2
Number of participants		ADD=15 vs SDD=15 vs placebo=15
Age		54.4 ± 2 vs 53.2 ± 3 vs 53.8 ± 2
Follow-up periods		4 週と 12 週
Definition of periodontitis		クリニカルアタッチメントロスが 1/4 顎に少なくとも 1 つ以上有する
Definition of DM		6 か月以上糖尿病でインスリン、または経口薬を安定して服用していたもの
Measured parameters	Periodontal	PPD CAL %BOP %sites with plaque
	Systemic	Age(year) HbA1c Duration of diabetes(years) Plasma glucose(mg/dl)
Primary outcome (HbA1c)		12 週後の SDD 群において HbA1c が減少
Secondary outcomes		歯周状態は経時的に改善したが群間の差は記載なし グルコースは経時的変化も群間の有意差も認めなかった

表 3 (続き)

Author		Marlow et al, 2011
Study design		後ろ向きコホート
Treatment		民間保険 vs メディケア vs メディケイド vs 保険未加入
DM type		2
Number of participants		民間保険=39 vs メディケア=18 vs メディケイド=14 vs 保険未加入=22
Age		53.08±9.05 vs 60.28±10.43 vs 56.07± 54.00±7.01
Follow-up periods		1.93 ~ 4.08 年 3.01±0.38 年
Definition of periodontitis		歯周病治療継続中のもの 再評価時に PPD2mm 以上の増加, CAL2mm 以上の増加, BOP の出現したものを歯周病進行
Definition of DM		2 型糖尿病で加療中のもの(HbA1c \geq 7 =65.59%ベースライン時)
Measured parameters	Periodontal	CAL(%sites/person) PPD(%sites/person) BOP(%sites/person)
	Systemic	gender age (year) BMI (kg/m ²) smoking status (current or past) Annual household income Frequency of toothbrushing (time/day) Flossing (yes or no) Dental visits (never/only for problem) History of established periodontitis(ベースライン時に歯周病かどうか)
Primary outcome (HbA1c)		歯周病との関連は認めなかった。
Secondary outcomes		メディケア、保険未加入者、肥満、体重過多、過去の喫煙者、ベースライン時での歯周病の罹患それぞれにおいて、CAL 進行との相関が見られた。 男性、ベースライン時での歯周病の罹患、肥満それぞれにおいて PPD の進行との間に相関が見られた。 ベースライン時での歯周病の罹患と BOP 出現との間に負の相関が見られた。

表 3 (続き)

Author		Sun et al, 2010
Study design		介入
Treatment		口腔衛生指導、全顎 SRP、必要があればフラップオペ、保存不可と考えられる歯の抜歯、咬合調整、治療前後 3 日間の抗生剤投与
DM type		2
Number of participants		コントロール 30 名 vs 糖尿病患者 156 名 (対糖能障害者 50 名、大血管障害を伴わない T2DM58 名、大血管障害を伴う T2DM48 名)
Age		36-68 (コントロール群は 35-67) 平均 56.63±11.18
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		20 歯以上の歯を保有、5mm 以上の PD があり 30% 以上の歯で 4mm 以上の AL をもつか、もしくは 60% 以上の歯で PD>4mm および AL>3mm
Definition of DM		1 年以上の T2DM の治療歴があり、血糖のコントロールの良いもの (空腹時血糖<7.0mmol/L、HbA1c が 6.5%~7.5% 以内)
Measured parameters	Periodontal	PD, AL, Sulcus bleeding index, PLI, BOP
	Systemic	HbA1c serum adiponectin, CRP, TNF- α , Il-6 levels
Primary outcome (HbA1c)		非治療群と比べ、治療群は有意に改善が見られた (P<0.001)
Secondary outcomes		全ての群において、治療前の各種内科指標はコントロール群に比べ、DM 患者群は悪いデータがでており、歯周病治療により、改善が認められた。T2DM 患者は非治療群と比べ治療群は歯周病指標の改善が認められた。

表 3 (続き)

Author		Bandyopadhyay et al, 2010
Study design		前向きコホート
Treatment		none
DM type		2
Number of participants		N=98 88 poorly-controlled(HbA1c >7%):68 well-controlled(HbA1c<7%):20
Age		34-77(55.57±8.96)
Follow-up periods		1.93-4.08(2.99±0.36)
Definition of periodontitis		3 歯以上の歯牙を持つもの (第三大臼歯を除く)
Definition of DM		指先採血において基準値(血糖値<70mg/dl or >350mg/dl, C タンパク<1ng/ml, クレアチニン 1.6mg/dl) をしめすもの
Measured parameters	Periodontal	BOP, PPD, AL , 歯ブラシやフロスの使用頻度, 過去の歯科の通院歴
	Systemic	家族歴, 身長・体重, 血圧, 脈拍, HbA1C, クレアチニンクリアランス, 空腹時もしくは随時血糖値, 高感度 CRP, 尿中アルブミン, 脂肪
Primary outcome (HbA1c)		コントロール良好なものでは改善が認められるが、不良なものでは、さらに悪化した。
Secondary outcomes		コントロール良好のものとは比べ、コントロール不良のものでは歯周病の悪化が見られた。

表 3 (続き)

Author		Santos et al, 2009
Study design		コホート研究
Treatment		歯周病治療 + 一回 120 分、2 日間のうち計 24 時間以内に全顎 SRP (FMSRP) vs 歯周病治療 + 一回 60 分 21 日間のうちに全顎 SRP (PMSRP)
DM type		2
Number of participants		FMSRP(N=18) vs PMSRP (N=18)
Age		36-70
Follow-up periods		baseline 3, 6months
Definition of periodontitis		ベースライン時に 30 才以上、第三大臼歯もしくは重度歯周炎・カリエス・外科的に挺出した歯を除いて 15 本以上の歯牙を有し、30%以上の箇所で PD と AL が 5mm 以上のもの (1999 World Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions)
Definition of DM		5 年以内に糖尿病の診断を受け、インスリン投薬を受けており、生活指導を受けているもの
Measured parameters	Periodontal	PI, BOP, SUP, PD, CAL
	Systemic	空腹時血糖値, HbA1c,
Primary outcome (HbA1c)		変化無し
Secondary outcomes		歯周病指標はどちらの群も改善が見られ、有意差は認められなかった。Systemic な指標については変化が見られなかった。

表 3 (続き)

Author		Jyotika et al, 2009
Study design		横断研究
Treatment		なし
DM type		2
Number of participants		N=235 ガラアフリカ系アメリカ人
Age		30-70
Follow-up periods		0
Definition of periodontitis		<ul style="list-style-type: none"> ・健康: CAL, BOP なし ・初期: CAL1mm 以上が 2 歯以上 ・中等度: CAL4mm 以上の部位が 3 箇所以上あり、そのうち 2 箇所以上の PD が 3mm 以上 ・重度: CAL6mm 以上の歯が 2 歯以上あり、PD5mm 以上の部位が 1 箇所以上
Definition of DM		<p>HbA1c のみで評価。</p> <p>well 7%未満</p> <p>moderate 7-8.5%</p> <p>poor 8.5%より大</p>
Measured parameters	Periodontal	PPD BOP CAL
	Systemic	年齢 性別 BMI 喫煙状態 糖尿病の期間 HbA1c
Primary outcome (HbA1c)		糖尿病のコントロール状態と歯周病に関連は認められない。
Secondary outcomes		ガラアフリカ系アメリカ人でも健常者と比較すると糖尿病を有する者は歯周病罹患率が有意に高かった。

表 3 (続き)

Author		O'Connell et al, 2008
Study design		二重盲検試験
Treatment		SRP + プラセボ vs SRP + ドキシサイクリン全身投与 (100mg/day, 2 週間)
DM type		2
Number of participants		Cont=15 vs Test=15
Age		30-67 vs 46-58
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		少なくとも 1 部位に 5mm 以上の PD または CAL6mm 以上が 2 歯以上
Definition of DM		5 年以上経過 HbA1c 8%より大。
Measured parameters	Periodontal	PPD, BOP, CAL, PI, 欠損歯, suppuration
	Systemic	年齢, 性別, HbA1c, flow cytometry multiplex assays (IL-1b,-2,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-10,and-12 (p70), IP-10, MIP-1a and-1b, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, RANTES, monokine induced by interferon gamma (MIG), basic fibroblast growth factor (bFGF), G-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), lymphotoxin-alpha (LT-a), TNF-a, interferon-gamma (IFN-g), soluble fas ligand (sFasL))
Primary outcome (HbA1c)		補助的なドキシサイクリンの全身投与には効果があるとはいえない。
Secondary outcomes		歯周治療自体は 2 型糖尿病の改善に効果がある可能性がある。 炎症性マーカーは改善したが食事療法によるものであるかもしれない

表 3 (続き)

Author		Promsudthi et al, 2005
Study design		介入
Treatment		口腔衛生指導+sonic scaring vs 何もしない
DM type		2
Number of participants		test=27 vs contro=25
Age		55-80 vs 55-73
Follow-up periods		3m
Definition of periodontitis		ベースライン時に 14 本以上歯がある 少なくとも 8 箇所以上で PPD 5mm , AL 5mm
Definition of DM		HbA1C 7.5-11.0 内科受診してコントロールされている
Measured parameters	Periodontal	Plaque accumulation, BOP, PPD, CAL
	Systemic	Age (years) Gender (M/F) 19/31 Duration of DM Glycemic status: HbA1c Difasting plasma glucose
Primary outcome (HbA1c)		有意差なし
Secondary outcomes		PL,BOP,PD,CAL で有意差あり

表 3 (続き)

Author	Takeda et al, 2006	
Study design	横断研究	
Treatment	なし	
DM type	2	
Number of participants	Periodontitis=69 vs. control=28	
Age	59.5±1.3 vs. 53.7±14.1	
Follow-up periods	0	
Definition of periodontitis	1 歯以上で AL>5mm	
Definition of DM	WHO 基準 ・空腹時血糖 126mg/dl ・経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値 200mg/dl ・随時血糖 200mg/dl のいずれか 2 回以上	
Measured parameters	Periodontal	signal skilled examiner BOP PD AL Bacterial prevalence: A. actinomycetemcomitans, T. forsythensis, T. denticola, P. intermedia
	Systemic	Age (years) Gender (M/F) 53/44 smoking BMI (kg/m ²) Glycemic status: CRP, HbA1c, AGEs, TNF- α , IL-1 β
Primary outcome (HbA1c)	HbA1c は periodontitis 群と control 群との間で差はみられなかった。 しかし AGEs では、二群間で差がみられた。	
Secondary outcomes	Bacterial prevalence も periodonntitis 群と control 群との間で差は見られなかった。	