

2014/2048A

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 田 学

平成 27(2015)年 4 月

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 田 学

平成 27(2015)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 ---- 1
森田 学

II. 分担研究報告

1. 2型糖尿病患者における糖脂質代謝・慢性血管合併症・薬物治療の検討 ----- 27
和田 淳
2. 歯周病メンテナンス期患者における糖尿病スクリーニングの意義に ----- 33
関する研究
友藤孝明
3. 2型糖尿病患者に対する歯科保健指導および歯周治療の効果の検証 ----- 39
江國大輔
4. 糖尿病と口腔保健アセスメント項目の関連性の検討 ----- 65
—生活歯援プログラムを利用して—
安藤雄一
5. 歯科的介入による効果についての無作為化比較試験 ----- 91
荻野景規

[I]

総括研究報告書

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）

総括研究報告書

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

研究代表者 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。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。

平成25年度に行った文献検索の結果、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、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。平成27年2月13日時点で、研究参加人数は24名（歯科保健指導群13名、歯科治療群11名）であった。糖尿病に関する情報から判断して、無作為割付には妥当性があると判定された。そのうち21名（歯科保健指導群12名、歯科治療群9名）が3か月後の再評価を終了した。3か月後の再評価では、歯周治療群における歯周ポケット深さ4mm以上を有する歯の割合が、歯科保健指導群に比べて有意に低くなった（ $P<0.05$ ）。主要評価項目であるHbA1cには2群に有意な差は認められなかった。しかし、3か月後の再評価時は、HbA1cについて、保健指導群では12名中6名（50.0%）が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中2名（22.2%）が上昇した。2型糖尿病患者に歯周治療を行った結果、HbA1cの上昇の割合が少ない傾向が認められた。

別に行った臨床研究で、歯周病メンテナンス期患者60名に対して、指尖血を採取し、ヘモグロビンA1c値を測定し、糖尿病前症および糖尿病の疑いの有無を判定した。その結果、糖尿病前症および糖尿病の疑いがある者は、それぞれ28名（46.7%）と4名（6.7%）確認できた。歯周病メンテナンス期患者は糖尿病前症の早期発見につながる対象集団であることが明らかになった。

一方、web調査の手法で2型糖尿病と日本歯科医師会が推奨している生活歯援プログラムにおける口腔保健アセスメント調査票の項目および口腔保健支援型との関連性を検討した。その結果、糖尿病と口腔保健支援型との間には有意な関連はなく、男女別に有意差のみられた口腔保健アセスメント項目に関する情報を活用することが現実的であると考えられた。

研究代表者

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

1. 臨床介入研究

Ⅱ型糖尿病患者に対する非外科的歯周治療の 効果のまとめ（中間結果）

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、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、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。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。これらの論文の多くは、Simpson ら（2010）のコックランレビューを引用していた。次に 2010 年以降の論文について 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。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。

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。なお、これらのまとめを表1に示す。

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. forsythus、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。臨床研究をすすめるうえでの留意点について昨年度の研究班会議で討論された結果を表2に示す。

以上のことをふまえて、平成26年度では、同意の得られた患者を、上述した歯科保健指導群もしくは歯周治療群の2群に分け、歯科保健指導群では歯磨き指導と簡単な歯垢除去を、そして歯周治療群では歯科保健指導群の内容に加えて、歯周基本治療 (歯肉縁上・縁下の歯石除去) を行い、両群間で糖尿病指標を中心に比較することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科および岡山大学病院の倫理委員会 (臨床研究審査専門委員会) の承認を得た (d11004)。

2014年4月16日から12月1日に岡山大学病院を受診した歯周病を有する2型糖尿病患者のうち、同意の得られた24名を、歯科保健指導群 (プラークコントロール指導のみの群、13名) 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行う群、11名) の2群に乱数表を用いて無作為に分けた。そのうち21名 (歯科保健指導群12名、歯科治療群9名) が3か月後

の再評価を終了した。プロトコールを表3に示す。

研究の種類・デザインはシングルブラインド・ランダム化比較研究とした。割り付けの結果を知らない3名の歯科医師が歯周検査を実施した。

歯周検査項目は以下のとおりである。

- ・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
- ・歯垢付着の程度 (PCR)

唾液検査では、Porphyromonas gingivalis (Pg)、Tannerella forsythia (Tf)、Treponema denticola (Td) が占める割合を定量した。

血液検査では以下の内容とした。

- ・HbA1c、随時血糖およびグリコアルブミン
- ・hs-CRP および IL-1beta
- ・NOx、Arginase-1、アルギニン、シトルリンおよびオルニチン

また、質問票を用いて、生活習慣、口腔衛生習慣および糖尿病治療に関連する QOL (Ishii, 2012) を調べた。

C. 研究結果

(1) 割付の妥当性

コントロール群では歯周治療群と比較してやや高齢で罹病期間が長く、HbA1c が高値の傾向があったが有意差は認められなかった。随時血糖やインスリン分泌の指標である血中 CPR については両群で差を認めなかった。一方脂質プロファイルでは、T. cho、LDL-C、TG いずれも差を認めなかったが、HDL-C はコントロール群で有意に低値であった。

合併症の比較では、歯周治療群で腎症がより早期の傾向にあった。薬物治療の比較でみると2群ともほぼ同様な薬物治療を受けていた。

以上のことから、糖代謝、脂質代謝、糖尿病慢性血管合併症、薬物治療の内容には大きな差異を認めず、今後の歯科治療介入の有用性を明らかにする上で適切な症例登録が行われつつあると考えた。

(2) 3ヵ月後の評価

3ヵ月後の再評価が終了した21名（歯科保健指導群12名、歯科治療群9名）のベースライン時において、唾液中のT.f.が占める割合およびQOLスコアのfactor 3（低血糖症状）以外は、有意な差はなかった（ $P>0.05$ ）。3ヵ月後の再評価時には、歯周治療群におけるPD4mm以上を有する歯の割合が、歯科保健指導群に比べて有意に低くなった。QOLスコアのfactor 4（治療満足度）において、歯周治療群で歯科保健指導群よりも有意に低い値を示した。しかし、主要評価項目であるHbA1cには2群に有意な差は認められなかった。

各群のベースライン時と3ヵ月後の再評価時の各指標の変動調べたところ、HbA1cについて、歯科保健指導群では12名中6名（50.0%）が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中2名（22.2%）が上昇した。PD4mm以上を有する歯の割合は歯科保健指導群では12名中4名（33.3%）が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中1名（11.1%）のみが上昇した。

なお、平成26年度の研究の流れ、結果、問題点をスライドの形にまとめたもの（平成27年2月10日時点のものなので、本文とは若干患者数等の結果が異なっている）を資料に示す。

D. 考察

本研究結果から、主要評価項目であるHbA1cには3ヵ月後の再評価時において、2群に有意な差は認められなかった。経時的な変化では、3ヵ月後の再評価時は、ベースラインに比べて、歯科保健指導群では12名中6名（50.0%）が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中2名（22.2%）が上昇した。以上のことから、2型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行った結果、HbA1cの上昇の割合が少ない傾向が認められた。

過去の報告では、歯周治療によるHbA1cへの影響は一定していない。本研究においても、症例数がまだ少ないため、詳細な比較には対象者を増やして今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究に参加した24名のうち、3ヵ月後の再評価が終了した21名（歯科保健指導群12名、歯科治療群9名）において、歯周治療群において、歯科保健指導群に比べて歯周状態が改善した。主要評価項目であるHbA1cには3ヵ月後の再評価時において、2群に有意な差は認められなかった。経時的な変化では、3ヵ月後の再評価時は、ベースラインに比べて、歯科保健指導群では12名中6名（50.0%）が上昇したのに対して、歯周治療群では9名中2名（22.2%）が上昇した。2型糖尿病患者に非外科的歯周治療を行った結果、HbA1cの上昇の割合が少ない傾向が認められた。

2. 歯周病メンテナンス期患者における糖尿病クリーニングの意義に関する研究

A. 研究目的

歯科医院は、生活習慣病を早期発見できるフィールドの1つとして期待される。そこで本研究では、歯周病メンテナンス期患者を対象に血漿中のヘモグロビンA1c (HbA1c) を測定し、歯科医院で糖尿病がどの程度早期発見できるのかを検討した。

B. 研究方法

2014年1月から7月の間に岡山大学病院予防歯科外来を受診した、過去1年間に糖尿病の診断がついていない歯周病メンテナンス期患者を対象に指尖血を採取しHbA1cを測定した。

本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の倫理委員会の承認を得た（受付番号1844）。

C. 研究結果

対象者60名のうち、糖尿病前症もしくは糖尿病の疑いがある者は、それぞれ28名(46.7%)と4名(6.7%)いた。また、糖尿病前症もしくは糖尿病の疑いがある者は、他の者と比べて、肉より魚を多く食べる者の割合が少なかった。。

D. 考察

本研究では、糖尿病前症と糖尿病の割合は、それぞれ46.7%と7.0%だった。糖尿病前症の疑いがある者が多く存在することから、歯周病メンテナンス期患者は糖尿病を早期発見すべき対象集団であると考えられる。また、本研究の対象者では、糖尿病前症もしくは糖尿病の疑いの有無は、肉よ

り魚を多く食べるという食の嗜好と関連していた。したがって、歯周病メンテナンス期患者への保健指導において、食生活指導も重要であると思われる。

E. 結論

本研究から、歯周病メンテナンス期患者において、46.7%の者に糖尿病前症の疑いがあることが分かった。

3. インターネットを利用した、糖尿病と口腔保健アセスメント項目の関連性の調査

A. 研究目的

生活習慣病に共通するリスクファクターに対して保健医療専門職が協働してアプローチする **Common risk factor approach** は、単独の疾患に対して個別に働きかけるよりも、より少ない経済コストで効率的に全身や口腔の健康に寄与できると考えられている。歯科の受診頻度は他科の受診頻度と比較して高く、さまざまな生活習慣病に対する **Common risk factor approach** を実践する場として適している。

この **Common risk factor approach** を実践するための機会のひとつとして、日本歯科医師会が 2009 年に作成した「標準的な成人歯科健診プログラム・保健指導マニュアル」（生活歯援プログラム）を用いた歯科健診がある。口腔保健アセスメント質問票における口腔関連 **QOL** や保健行動、環境などの項目にしたがって評価され、受診者の回答パターンから口腔保健支援型に類型化される。口腔保健支援型は受診者のニーズに合わせて「情報提供型支援」、「相談・カウンセリング型支援」、「環境・受け皿型支援」、「実技指導型支援」、「受診勧奨型支援」に分かれており、歯科疾患の予防だけでなく、全身の健康や生活習慣改善のための健康教育や保健指導を行う機会としても活用できる。

本研究では、生活習慣病の代表的な疾患として糖尿病に着目し、日本歯科医師会が推奨している生活歯援プログラムにおける口腔保健アセスメント調査票の項目および口腔保健支援型の関連性を調査した。加えて糖尿病の危険因子

である肥満（BMI）にも着目した。口腔保健アセスメント項目や口腔保健支援型と、糖尿病・BMI との間に関連性が見られれば、生活歯援プログラムの受診機会に、歯科疾患と糖尿病に共通した生活習慣病対策を実施できる可能性がある。

B. 研究方法

Web 調査会社の 40 歳代以上の登録モニタから抽出した。2 型糖尿病患者として、事前スクリーニング調査「医療機関や健診で糖尿病と言われたことがある」と回答した人を抽出した。2 型糖尿病のない群としては、「医療機関や健診で糖尿病と言われたことがない」と回答し、さらに「これまでに糖尿病の治療を受けたことがない」と回答した人を抽出した。調査は 2014 年 2 月 27 日から 28 日にかけて行った。

歯科に関連した生活習慣等を調べるため、日本歯科医師会が推奨する生活歯援プログラムの口腔保健アセスメント調査票の項目を利用した。口腔保健アセスメント調査票の項目は、相談・カウンセリング型支援が必要な「**QOL**、歯口の状態・機能」質問群、環境・受け皿型支援が必要な「支援的環境」質問群、実技指導型支援が必要な「保健行動」質問群、受診勧奨型支援の質問群などにより構成されている。これらの質問群の回答パターンから口腔保健支援型を決定することで、回答者のニーズに合った健康教育や保健指導を行うことができると考えられている。

C. 研究結果

2 型糖尿病に関して有意水準 5% で差がみられた口腔保健アセスメント項目は、「現在、自分の

歯や口の状態で気になることがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、「夜、寝る前に歯をみがく」の3項目であった。

これらを男女別に集計すると、男性では「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、「夜、寝る前に歯をみがく」に有意差があった。それに対し、女性では「自分の歯が20本以上ある」、「仕事が忙しかったり休めず、なかなか歯科医院に行けないことがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、「夜、寝る前に歯をみがく」の4項目に有意差がみられた。

BMI 25以上で有意差がみられた口腔保健アセスメント項目は、全体で見ると「自分の歯が20本以上ある」、「自分の歯または入れ歯で左右の奥歯をしっかりと噛みしめられる」、「歯をみがくと血がでる」、「歯ぐきが腫れてブヨブヨする」、「冷たいものや熱いものが歯にしみる」、「仕事が忙しかったり休めず、なかなか歯科医院に行けないことがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、「夜、寝る前に歯をみがく」、「ゆっくりよく噛んで食事をする」の9項目であった。これらを男女別に集計すると、男性では「歯をみがくと血がでる」、「歯ぐきが腫れてブヨブヨする」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、「夜、寝る前に歯をみがく」、「ゆっくりよく噛んで食事をする」の5項目であった。それに対して女性で有意差があった項目は、「自分の歯が20本以上ある」、「歯をみがくと血がでる」、「仕事が忙しかったり休めず、なかなか歯科医院に行けないことがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」の4項目であった。

つぎに**2型糖尿病**と**BMI**について、口腔保健支援型との関連を検討した。2型糖尿病の有無に関しては、環境・受け皿型支援の該当者に有意差がみられた。また、**BMI**に関しては、全体で見るといずれの口腔保健支援型にも有意差があり、**BMI25**以上の群の方が該当者の割合が高かった。

糖尿病を目的変数とし、口腔保健アセスメント項目と**BMI**を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った場合、「現在、自分の歯や口の状態で気になることがある」、「仕事が忙しかったり休めず、なかなか歯科医院に行けないことがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」の3項目と**BMI 25**以上に有意差がみられた。**BMI**を目的変数とし、口腔保健アセスメント項目と糖尿病の有無を説明変数としたときには、「自分の歯が20本以上ある」、「夜、寝る前に歯をみがく」、糖尿病ありに有意差がみられた。

糖尿病を目的変数とし、口腔保健支援型と**BMI**を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った場合、**BMI**以外に有意差は見られなかった。**BMI**を目的変数とし、口腔保健支援型と糖尿病を説明変数とした場合には、全体および男女別ともに糖尿病ありに有意差がみられ、全体と男性で相談・カウンセリング型支援該当者に有意差がみられていた。

D. 考察

2型糖尿病の有無を目的変数とし、口腔保健アセスメント項目を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果を男女全体で見ると、「現在、自分の歯や口の状態で気になることがある」、

「仕事が忙しかったり休めず、なかなか歯科医院に行けないことがある」、「現在、次のいずれかの病気で治療を受けている」、の3つの口腔保健アセスメント項目に有意差がみられていた。また、男女で有意差のある項目は異なっており、男女で注目すべき口腔保健アセスメント項目に違いがあることが理解できた。すなわち、男性の糖尿病がある群では糖尿病以外の生活習慣病（心臓病）の有病率が高いのに対し、女性の糖尿病のある群は自分の歯の健康に対する関心が比較的 low、仕事などの影響で歯科医院への通院が困難な状況にあることが推測できた。糖尿病の有無と口腔保健支援型の関連性をみた場合、有意差がみられた口腔保健支援型はなかった。

つまり、生活歯援プログラムにおいて糖尿病対策を行う場合、口腔保健支援型という枠組みで糖尿病と歯科疾患との **Common risk factor approach** を模索するのは困難であると考えられた。そのため、男女差と BMI を意識しながら、口腔保健アセスメント項目で有意差がみられた項目を中心とした対応を考えるのが現実的である。

BMI 25 以上を目的変数とし、口腔保健アセスメント項目を説明変数とした結果を見ると、全体では糖尿病ありと「自分の歯が 20 本以上ある」、「夜、寝る前に歯をみがく」に有意差があった。男女で有意差のある項目は異なっていた。BMI 25 以上を目的変数とし、口腔保健支援型を説明変数とした結果では、糖尿病ありと相談・カウンセリング型支援の該当者に有意差がみられた。男女別にみた場合には、相談・カウンセリング型支援の該当者に有意差があったのは男性だけ

であり、女性はすべての口腔保健支援型に有意差がみられなかった。

つまり、BMI が 25 以上の場合には、性別や糖尿病の影響を考慮した上で、「QOL、歯口の状態・機能」に関する相談・カウンセリング型支援の機会をうまく利用すると、BMI および歯科疾患への **Common risk factor approach** が十分に奏功する可能性があり、そのための方略には一考の価値があると考えられ。

E. 結論

2型糖尿病のある408名と2型糖尿病のない408名Web調査会社の登録モニタを対象としたWeb調査を行った結果は以下の通りであった。

1. 糖尿病を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では、いずれの口腔保健支援型にも有意差はなく、男女別に有意差のみられた口腔保健アセスメント項目に関する情報を活用することが現実的であると考えられた。

2. BMI を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では、有意差のある口腔保健アセスメント項目とともに、口腔保健支援型が **Common risk factor approach** に活用できる可能性が考えられた。

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1 文献の批判的吟味（まとめ）

<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。
- 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

<公衆衛生専門家の意見>

疫学統計の専門家の意見は以下のとおりであった。

- 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。
-

表2 臨床研究を進めるうえでの考慮すべき点

- 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が高い。
- 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。

2015/2/10

「2型糖尿病患者における非外科 的歯周病治療の効果の検討」 ～ランダム化比較試験～

厚労科研班会議 資料

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 予防歯科学分野

森田 学

現在の進行状況

2015. 2. 3 現在

- 対象：岡山大学病院に来院した2型糖尿病で
かつ歯周病を有する患者24名
(紹介があったにもかかわらず、当科未受診者が2名)
コントロール群 13名、歯周治療群 11名
- * コントロール群11名および歯周治療群11名が
3か月時の診査終了
 - * コントロール群8名および歯周治療群5名が
6か月時の診査終了
 - * コントロール群2名および歯周治療群1名が
9か月時の診査(研究)終了
 - * 研究対象者24名のうち3名が脱落
(理由：糖尿病内科の治療方針が変更になった者 2名。
患者希望により研究を中断した者 1名)

* 歯周病の定義

日本歯周病学会の定義する
歯周病に罹患している者

軽度歯周病: PDあるいはCAL3mm以下の歯を有している
あるいは歯槽骨吸収度(BL)が30%未満の者
中等度歯周病: PDあるいはCAL4~6mmの歯を有している
あるいはBLが30~50%未満の者
重度歯周病: PDあるいはCAL7mm以上の歯を有している
あるいはBLが51%以上の者

コントロール群	13名
軽度	0名
中程度	6名
重度	7名
歯周治療群	11名
軽度	1名
中程度	6名
重度	4名

過去の文献の定義する歯周病に
罹患している者 (Eke et al 2012)

軽度歯周病: 3mm以上のCALが2か所以上
あるいは4mm以上のPPDが1か所以上
中程度歯周病: 4mm以上のCALが2か所以上
あるいは5mm以上のPPDが1か所以上
重度歯周病: 6mm以上のCALが2か所以上
あるいは5mm以上のPPDが1か所以上

コントロール群	13名
軽度	1名
中程度	9名
重度	3名
歯周治療群	11名
歯周病でない者	2名
軽度	2名
中程度	5名
重度	2名

現在の問題点

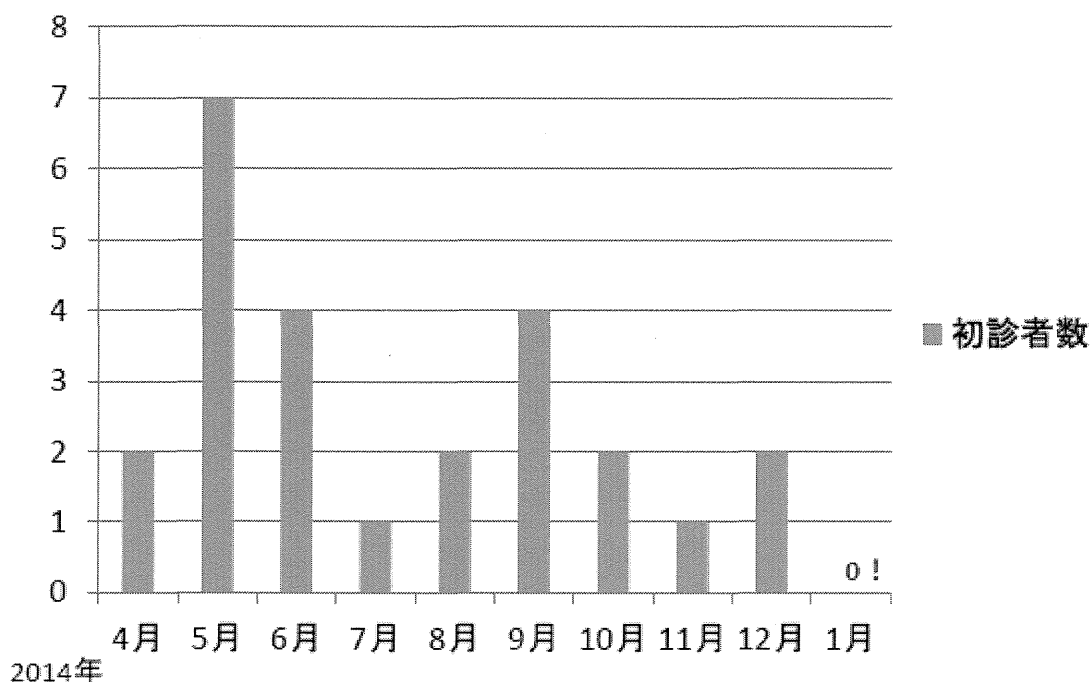
- ・N数が少ない。
- ・治療群について患者の歯周病の
治療内容を一定にするのが困難
である。

(例えば、患者が遠方から通院しており、歯周治療
の回数に制限がある。等)

- ・患者のコンプライアンスが悪い。

予防歯科受診者数

予防歯科受診者の推移

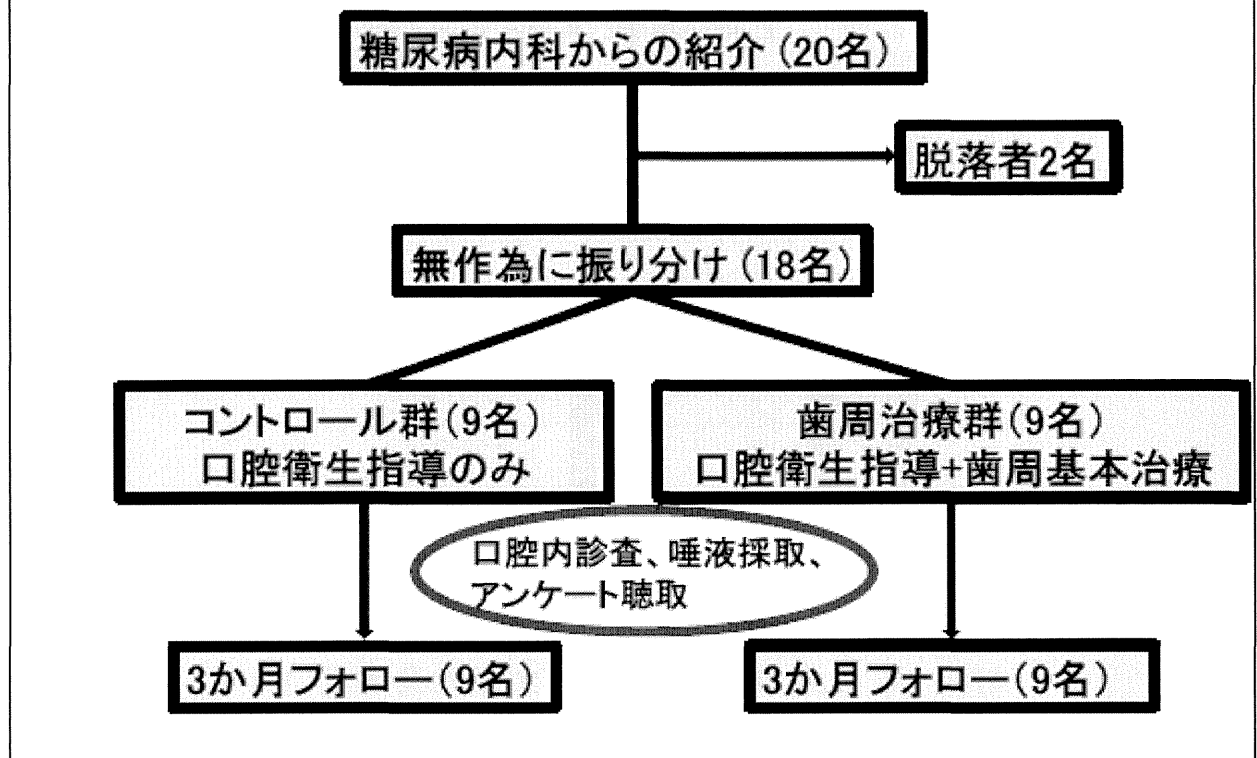


診査項目

主要評価項目

- (1) 患者背景: 既往歴, 内服薬
- (2) 血液生化学検査: グリコヘモグロビン (HbA1c), クレアチニン, ゲキサアルブミン, C反応性タンパク質 (CRP)
- (3) 尿検査: 尿タンパク質
- (4) 歯周検査: 現在歯数, 動揺歯数, DMF歯数, 平均PPD, 平均CAL, BOP割合, PCR
- (5) 唾液検査: 唾液中の総細菌量及びP. g菌率, T. f菌率, T. d菌率
- (6) 生活習慣: 喫煙, 飲酒, 野菜・果物摂取状況, 緑茶・コーヒー飲水状況, コーヒーの飲み方, ブラッシング回数, 清掃補助用具使用状況
- (7) 糖尿病治療に関するQOLアンケート調査.

経過報告 (3ヶ月後まで)



結果

初診時の2群間の比較 (基本情報)

	コントロール群 (N=9)	歯周治療群 (N=9)	p値	
性別	男性 7 (77.8)* 女性 2 (22.2)	男性 7 (77.8)* 女性 2 (22.2)	0.45 [†]	
年齢 (歳)	61.0 (55.0, 75.0) [†]	64.0 (54.0, 70.5) [†]	0.51 [§]	
身長 (cm)	174.0 (160.5, 176.0) [†]	167.0 (155.5, 170.0) [†]	0.22 [§]	
体重 (kg)	75.0 (63.0, 84.0) [†]	69.8 (58.4, 72.3) [†]	0.11 [§]	
BMI	25.4 (25.4, 27.1) [†]	24.2 (22.3, 27.1) [†]	0.39 [§]	
その他の疾患	3種類未満 3種類以上	0 (0.0)* 1 (11.1)* 9 (100.0)	1 (11.1)* 8 (88.9)	0.42 [†]
内服薬	3剤未満 3剤以上	0 (0.0)* 9 (100.0)	0 (0.0)* 9 (100.0)	- [†]
糖尿病治療歴 (年)	8 (6, 21) [†]	8 (4, 11.5) [†]	0.39 [§]	

* N (%), † 中央値 (25%点, 75%点), † χ^2 検定, § Mann-Whitney U検定 BMI, body mass index