

口腔の健康と全身の健康の関連の文献レビューと因果推論手法の提案
：歯周病治療と糖尿病との関連についての研究のレビュー

研究分担者 小坂 健（東北大学 歯学研究科 教授）
研究協力者 草間太郎（東北大学 歯学研究科 大学院生）
梅原典子（東北大学 歯学研究科 大学院生）

研究要旨：平成 29 年度患者調査より、日本国内における糖尿病患者数は約 330 万人にのぼり、重症化による糖尿病性腎症をはじめとする合併症の予防が必要とされている。過去の研究から歯周病と糖尿病との関連性が指摘されてきており、糖尿病患者に対して歯周病治療を行うことにより血糖値を低下させることができる可能性が指摘されてきた。これまで、その効果を実証するために世界中で多くの研究が行われてきた。そこで本研究では、それらの研究についてのレビューを行い研究手法及び、そのエビデンスの確認を行うことを目的とした。また、それを踏まえて因果推論を中心に据えた今後の研究の方向性、実際の医療の現場における有効性について考察した。第一段階として、既存のメタアナリシスの有無を確認した。PubMed と Web of Science を検索した結果、3 本のランダム化比較試験 (RCT) の結果についてのメタアナリシス論文が検索された。また、これらの中、最も多くの研究結果 (35 本) を分析していた Simpson らによる論文の内容について精査した。同時に同論文のレビュー期間後の新たな RCT の論文の有無についても検索した結果、10 本の新たな論文が検索された。検索された研究から、3 か月程度の短期的には血糖コントロールが改善することが多くの研究から支持されていた。しかし、6 か月以上の追跡を行っている研究ではその効果は不明瞭であった。今までの研究を踏まえた上での、今後の糖尿病患者への歯周病治療による血糖コントロールの有効性についての因果推論行っていくうえでの提案事項は、①多くの被験者を対象とした、長期にわたる介入研究の実施、②十分に長い wash-out 期間を設けた crossover randomized controlled trial の実施、③時間非依存性の未測定個人特性の影響を調整できる差の差分法 (Difference in difference method) などの手法を用いた研究、④操作変数法を用いた疑似的な無作為化対照試験、⑤歯周病治療の中断による血糖コントロールの悪化の有無についての検証、の 5 点が考えられた。

A. 研究目的

平成 29 年度患者調査より、日本国内における糖尿病患者数は約 330 万人にのぼり、大きな健康問題の一つである。糖尿病は重症化することにより糖尿病性腎症をはじめとする重篤な合併症の発症につながる。これらの合併症は患者の QoL を著しく低下させるだけでなく¹、透析治療をはじめ医療費の増加にもつながってしまう²。そのため、糖尿病患者においては重症化の予防が重要となる。過去の研究

から歯周病と糖尿病との関連性が指摘されてきている。そのため、糖尿病患者に対して歯周病治療を行うことにより、血糖値の低下およびコントロールができるとの仮説が立てられた。これまで、糖尿病患者に対する歯周病治療による血糖コントロールの可能性について、多くの臨床研究により検証が行われてきた。本研究の目的は、それら過去の研究をレビューするとともに、その結果について因果推論の観点からも考察し、今後の研究方法の

提案を行っていくことである。

B. 研究方法

本研究は、文献データベースを基にしたシステマティック・レビューである。PubMedおよびWeb of Scienceのデータを検索した。

レビューの実施手順は次のとおりである。まず、既存のシステマティック・レビューの有無についてデータベースにて検索した。検索キーワードとしては、“periodontal therapy” OR “periodontal treatment” AND diabetes AND “systematic review”を用い、糖尿病患者に対する歯周病治療による血糖コントロールの効果について検証した論文のみを含めた。次に、検索されたシステマティック・レビューの内、最も多くの研究を含んだレビュー以降の新たな研究の有無を検索した。

ここで検索されたシステマティック・レビューがランダム化比較試験(RCT)についてのメタアナリシスを行っていたため、そのレビュー以降の新たな研究の検索は、RCTのみに絞って行った。検索キーワードは、“periodontal therapy” OR “periodontal treatment” AND diabetes AND “randomized controlled study” OR “randomized controlled trial”を用いた。

(倫理面への配慮)

この研究では、個人を対象とした調査等を行っていない文献レビューであり、倫理委員会への申請は行っていない。また、企業等との利益相反はない。

C. 結果

最終検索は2020年1月10日に行った。まず、システマティック・レビューを検索した結果、PubMedより36本、Web of Scienceより36本の論文が検索された。そのうち、3本の論文が包含基準と合致した(表1)。このうち、最も多くの論文をレビューしていたSimpsonらの論文³を精読することとした。ま

た、同論文は2014年12月までの論文について、レビューを行っていたため、追加で2015年1月から現在までのRCTの論文を検索したところ、その後の新たな論文が10本同定された。

Simpsonらの論文³では35本の糖尿病を有する歯周病患者に対する歯周病治療(mechanical debridement, surgical treatment and antimicrobial therapy)の血糖コントロールへの効果を検討したRCTについての研究を収集していた。2014年までに行われた35個のRCTが含まれていた。対象者は18~80歳、follow-upは3~12か月であった。29個の研究はhigh risk of biasであった。14個の研究のメタアナリシスから一般的な歯周病治療(mechanical debridement) vs 経過観察でHbA1cが3~4か月後に0.29% (95%CI, -0.48% to -0.10%)、6か月後に0.02% (95%CI, -0.20% to +0.16%) 低くなることが明らかとなった。その他、各歯周病治療の内容間での比較においては、血糖コントロールに有意な差は認められなかったと結論付けられていた。

2015年1月以降に出版された、糖尿病患者に対する歯周病治療の血糖コントロールの効果を検討した論文10本の詳細を表2に示す。Follow-upの期間についてはそれまでの研究と同様に3か月または6か月のものであった。Nishiokaらの研究⁴においてcrossover randomized controlled trial(crossover RCT)が用いられていたものの、介入群と非介入群を入れ替える際にwash-outの期間が十分に設けられていなかった。また、多くの研究においてt検定のような有意性の検定のみ解析が多く、変化量についての解析が不十分であった。

非外科的歯周病治療への追加的な処置の効果を検討した研究も存在した^{5,6}。

D. 考察

本研究結果より、短期的には歯周病治療により HbA1c のような血糖コントロールの指標が改善することが多くの研究から示されていることが明らかとなった。しかしながら、長期的な効果の追跡を行った研究はなく、メタアナリシスでは6か月時点では有意な差が見られなくなることが示されており、大規模研究などにより長期的な効果の検証を行っていく必要があると言える。

研究デザインとしては、crossover RCT のような、個人の背景の影響を極力小さくできるような介入研究手法をとっているような研究も存在した。しかし、wash-out の期間が設けられていなかったことから、先に歯周病治療を行った群では、その効果が残存しており、血糖コントロールへの効果が過小評価されてしまった可能性がある。そのため、十分な wash-out 期間を設定した crossover RCT の実施も因果推論のためには重要であると言える。効果指標の統計解析について、介入・非介入群間での効果の推定に際して、ベースラインでの群間の違いを考慮できるような解析方法を用いて、効果量の差を明確に示している研究が少なかった。差の差分法 (Difference in difference method) のような、時間非依存性の交絡要因を調整して介入研究における効果の因果推論に用いる方法の使用を検討する必要があるといえる。さらに信頼性の高い因果推論を行うには、歯科介入を何らかの操作変数で表すような操作変数法を用いた疑似的な無作為化対照試験も必要であろう。

これまでの研究全てに言えることだが、歯周病治療を行うことによる効果は検証されているものの、歯周病治療を中断することによって血糖コントロールが悪化するのかどうかについて明らかにした研究は調べた限り存在しない。観察研究としては、中断の影響を調べて適切な手法で因果推論を行う研究も有効かもしれない。

以上から、今後の糖尿病患者における歯周病治療の血糖コントロールへの効果に対する因果推論を行っていくうえでは以下の研究デザインを提案することができる。

①多くの被験者を対象とした、長期にわたる介入研究の実施

②十分に長い wash-out 期間を設けた crossover randomized controlled trial の実施

③時間非依存性の未測定個人特性の影響を調整できる差の差分法 (Difference in difference method) などの手法を用いた研究

④操作変数法を用いた疑似的な無作為化対照試験

⑤歯周病治療の中断による血糖コントロールの悪化の有無について因果推論を行う観察研究

①および②については、長期間の大規模研究の実施の実現性が難しいという問題が存在する。そのため、既存のコホート研究やレセプトデータを用いて③～⑤の観察研究において因果推論を行っていくことも必要であろう。

E. 研究発表
特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特になし

文献

- 1 Jing X, Chen J, Dong Y, *et al.* Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*

- 2018; **16**: 189.
- 2 Urakami T, Kuwabara R, Yoshida K. Economic Impact of Diabetes in Japan. *Curr Diab Rep* 2019; **19**: 2.
- 3 Simpson TC, Weldon JC, Worthington H V, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* 2015; : CD004714.
- 4 Nishioka S, Maruyama K, Tanigawa T, *et al.* Effect of non-surgical periodontal therapy on insulin resistance and insulin sensitivity among individuals with borderline diabetes: A randomized controlled trial. *J Dent* 2019; **85**: 18–24.
- 5 Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Lopez-Lopez J, Vinas M. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 345–53.
- 6 Kocak E, Saglam M, Kayis SA, *et al.* Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2016; **31**: 343–53.
- 7 Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016; **17**: 31.
- 8 Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro M Del. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; **4**: 502–9.
- 9 El-Makaky Y, K Shalaby H. The Effects of Non -Surgical Periodontal Therapy on Glycemic Control in Diabetic Patients (Randomized Controlled Trial). *Oral Dis* 2019; published online Dec. DOI:10.1111/odi.13256.
- 10 Quintero AJ, Chaparro A, Quirynen M, *et al.* Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 1098–106.
- 11 Tsobgny-Tsague N-F, Lontchi-Yimagou E, Nana ARN, *et al.* Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health* 2018; **18**: 28.
- 12 Vergnes J-N, Canceill T, Vinel A, *et al.* The effects of periodontal treatment on diabetic patients: The DIAPERIO randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: 1150–63.
- 13 Wang S, Liu J, Zhang J, *et al.* Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic

- periodontitis. *Braz Oral Res* 2017; **31**: e90.
- 14 Kapellas K, Mejia G, Bartold PM, *et al.* Periodontal therapy and glycaemic control among individuals with type 2 diabetes: reflections from the PerioCardio study. *Int J Dent Hyg* 2017; **15**: e42–51.
- 15 Kaur PK, Narula SC, Rajput R, K Sharma R, Tewari S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *J Oral Sci* 2015; **57**: 201–11.

表1：検索されたシステマティック・レビュー/メタアナリシス論文

No	Authors (et al.)	Year	Journal	Intervention	Outcome	Design	No. of studies	No. of participants (range of each study)	Effectsize/result
1	Teshome A, et al ⁷ .	2016	BMC Oral Health	periodontal therapy	HbA1c 空腹時血糖	RCT	7	940 (30 - 514)	平均変化量： ○HbA1c: -0.48% (95 % CI: -0.18 to -0.78), ○空腹時血糖: 8.95 mg/dl (95 % CI: 4.30-13.61)
2	Simpson TC, et al ³ .	2015	Cochrane database Syst Rev	periodontal therapy	HbA1c	RCT	35	2565 (22 - 514)	平均変化量： ○HbA1c -0.29% (95%CI: -0.10% to -0.48%) (3~4か月後) -0.02% (95%CI, -0.20% to +0.16%) (6か月後)
3	Corbella S, et al ⁸	2013	J Diabetes	Non-surgical periodontal treatment	HbA1c 空腹時血糖	RCT	15	678 (40 - 157)	平均変化量： ○HbA1c -0.38% (95%CI: -0.23 to -0.53) (3~4か月後) -0.31% (95% CI 0.11 to -0.74) (6か月後) ○空腹時血糖 -9.01 mg/dL (95% CI -2.24 to -15.78) (3~4か月後) -13.62 mg/dL (95% CI 0.45 to -27.69) (6か月後)

表2：検索された2015年1月以降（Simpson³らのシステマティック・レビュー以降）の無作為化比較試験論文

No.	Aurthours	Year	Journal	Intervention	Outcome	Design	Follow-up	No. of participants	Result	Comments
1	Nishioka, et al ⁴ .	2019	J Dent	non-surgical periodontal therapy	HbA1c 空腹時血糖	Crossover RCT	6 か月	71	介入・非介入の両方の期間において有意な値の変化は見られなかった(p>0.05)。	Wash-out の期間を設けていない
2	El-Makaky, et al ⁹ .	2019	Oral Dis	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	88	非介入と比較して -1.07% (95%CI: -1.32 to -0.83)	介入群はメトロニダゾール 400 mg (1日3回を2週間) および アモキシシリン 500mg (1日3回を2週間) を併用
3	Mauri-Obradors E, et al ⁵ .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy (with vs without SRP)	HbA1c 空腹時血糖	RCT	6 か月	90	非介入と比較して HbA1c が -0.45% (p=0.023)	
4	Quintero AJ, et al ¹⁰ .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy (1回 vs 1/4 顎ずつの SRP)	HbA1c 空腹時血糖	RCT	6 か月	74	1回と比較して 1/4 顎ずつで -0.30 (p=0.455)	
5	Tsobgny-Tsague N-F, et al ¹¹ .	2018	BMC Oral Health	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	34	非介入と比較して -2.20% (p=0.029)	
6	Vergnes J-N, et al ¹² .	2018	J Clin Periodontol	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	91	非介入と比較して +0.04% (-0.16 to +0.24)	
7	Wang S, et al ¹³ .	2017	Braz Oral Res	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	44	非介入と比較して -0.37% (p<0.05)	
8	Kapellas K, et al ¹⁴ .	2017	Int J Dent Hyg	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	3 か月	62	非介入と比較して +0.22mmol/mol (95%CI, -6.25 to 6.69)	
9	Kocak E, et al ⁶ .	2016	Lasers Med Sci	non-surgical periodontal therapy (with vs without diode laser)	HbA1c	RCT	3 か月	60	レーザー併用群で -0.19% (p<0.05)	
10	Kaur PK, et al ¹⁵ .	2015	J Oral Sci	non-surgical periodontal therapy	HbA1c	RCT	6 か月	100	非介入と比較して -1.06% (p<0.05)	