

## 16章 糖尿病と歯周病

### Q 16-1 歯周病とはどのような疾患か？

#### 【ポイント】

- 歯周病は、歯の周囲に堆積したデンタルプラーク内の歯周病原細菌を主とした細菌群の感染による炎症性疾患である。
- 歯周病は、その炎症の範囲に応じて、炎症が歯肉に局限される歯肉炎と、歯槽骨破壊によって支持組織の喪失を伴う歯周炎に大別される。
- 歯周病は日本人中高年において約70%で罹患が認められ、抜歯の主要な原因となる口腔内疾患である。
- 歯周治療では、患者自身のプラークコントロール（セルフケア）の確立に加え、歯周ポケット内のプラークや歯石を取り除く原因除去療法によって歯周組織の炎症の改善を図り、その後も再発防止のために定期的なメンテナンス（プロフェッショナルケア）が必要とされる。

歯周病は、歯周病原細菌 (*Porphyromonas gingivalis* や *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* などのグラム陰性嫌気性菌) が歯周組織へ感染することで惹起された炎症によって、歯を支える歯槽骨や結合組織、歯肉上皮付着、歯周靭帯などの歯周組織が破壊され、歯の動揺をきたし、最終的に歯の喪失を招く口腔感染性疾患である。また、口腔清掃の不良によって、歯と歯肉の間（歯頸部）に堆積したプラークが、微小環境下（歯周ポケット内部：歯肉溝）にバイオフィルムを形成し、このバイオフィルム中に含まれる歯周病原細菌による感染を始まりとする。すなわち、歯周病原細菌が歯周組織内へ侵入し、それに対する宿主の免疫応答により誘導される炎症を本態とする点が歯周病の特徴である。

歯周感染によって、歯周組織内では interleukin (IL)-6 や腫瘍壊死因子 (TNF [tumor-necrosis factor]- $\alpha$ ) などが産生され、結合組織の破壊や破骨細胞の活性化による歯槽骨吸収が生じる。支持組織の喪失によって歯肉溝の深さが4mm以上にいたると病的状態である「歯周ポケット」が形成される。このように局所の炎症であっても、患者によっては血清中の炎症性サイトカインやC反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP) の上昇をもたらし、軽微な慢性炎症として全身に影響をおよぼす。また、歯周病は、①宿主因子（人種、肥満度、糖尿病など）、②微生物因子（プラーク中の細菌）、③環境因子（喫煙、歯並びや噛み合わせなど）を主な成因として進行する多因子性疾患でもある。

厚生労働省による令和4年度歯科疾患実態調査の結果から、歯肉に歯周病の所見を有する者の割合は40歳以上で約40%以上である。また、4mm以上の歯周ポケットを有する進行した歯周病罹患が認められる者の割合は、35歳以上45歳未満で約35%、45～55歳未満で約43%、55歳以上で約50%であり、高齢になるにつれ高くなる<sup>a)</sup>。また、1990年代と比較して、

65歳以上の高齢者における残存歯数は大きく増えており、歯自体の保存は実現できているが、逆に4mm以上の歯周ポケットを有する人の割合は増加していることが同調査によって明らかとなっている。

歯周炎のおよそ95%は慢性歯周炎と診断されるが、なかには若年者で歯周組織の破壊が著しい侵襲性歯周炎と診断されるケースがある。侵襲性歯周炎は、家族集積性であることが多い<sup>b)</sup>。また、その他には白血病やエイズ、後天性好中球減少症などの全身疾患に関連した歯周炎<sup>c)</sup>なども存在する。

歯周病の診断基準については、2018年にアメリカ歯周病学会とヨーロッパ歯周病学会の共同宣言として、重症度をStage 1~4の4段階、進行リスクをGrade A~Cの3段階で組み合わせ示すことが提案された。とりわけ、進行リスクの判定基準において、喫煙と糖尿病は歯周病進行の代表的なリスクファクターとされ、HbA1c 7.0%以上の糖尿病患者は最も進行リスクの高いGrade Cであることが明記されている<sup>d)</sup>。

歯周治療においては、炎症の原因となっているプラークの機械的除去が中心である。患者自身の日々のブラッシングによるプラークコントロール（セルフケア）と、歯科医師や歯科衛生士による歯周ポケット内のプラークや歯石、病的組織の除去（スケーリング・ルートプレーニング）によって、歯周組織の炎症をコントロールすることが重要である。また、改善がみられた後も、再発防止のために、定期的に口腔内の清掃状況の確認や管理（メンテナンス、プロフェッショナルケア）を行う。この期間として、一般的には非糖尿病患者で3~6ヵ月間隔、糖尿病患者では、歯周炎が再発するリスクが高いため、それよりも短い間隔で3ヵ月以内に行うことが推奨される。また、糖尿病のコントロール状態によっては、歯周病の病状に大きく影響を与えるおそれがあるため、内科主治医による全身状態などに関する文書があるケースでは、月1回の受診も勧められている。

## Q 16-2 糖尿病は歯周病の発症や進行に影響を及ぼすか？

### 【ポイント】

- 1型糖尿病患者では、健常者に比べて歯周病の発症率が高い<sup>1)</sup>。
- 2型糖尿病患者では、HbA1cが6.5%以上である人は、歯周炎の発症や歯槽骨吸収のリスクが高まる<sup>2)</sup>。

糖尿病患者において歯周病罹患率が高く、また進行しやすい原因として、糖要求性の特異的細菌の割合が増加することや、好中球の遊走能・貪食能・殺菌能などの機能不全が生じること、最終糖化産物が歯周組織での重要な基質成分であるI型コラーゲンやラミニンなどの機能的な性質を変化させること、高血糖による脱水傾向のために口腔乾燥が起こりやすくなり唾液の自浄作用が損なわれることで歯肉に炎症が起こりやすくなることなどがあげられてきた。また、微小循環障害や、アディポサイトカインの炎症への関与、創傷治癒遅延なども報告されている。このように、歯周病と糖尿病の間には深い関係性があることから、歯周病は糖尿病併存疾患のひとつとして捉えられ、多くの研究による解析がなされてきた。現在で

は、糖尿病患者への歯周病治療についてのガイドラインが日本歯周病学会により作成されている<sup>e)</sup>。

糖尿病患者における歯周病は、1型・2型糖尿病ともに有意に悪化していることがメタ解析によって示されている<sup>3,4)</sup>。1型糖尿病患者における観察期間中の歯周病の進行を調べたコホート研究では、血糖コントロールが不良な糖尿病患者は、コントロールが良好な患者に比べて歯周病の進行が速いことが示されている<sup>5,6)</sup>。また、日本人を対象とした研究では、1型糖尿病患者の歯周病発症率が高いことを示すとともに、その要因として糖尿病罹病期間をあげている<sup>1)</sup>。しかし、最近の系統的レビューや50年を超える罹病歴を持つ1型糖尿病患者群を対象にした報告では、1型糖尿病の罹病期間と歯周病の発症や重症度との関連はないことが示唆されるなど<sup>8,9)</sup>、今後さらなる検討が必要である。

また、2型糖尿病においては、その有病率が極めて高いアメリカのピマインディアンを対象とした大規模な疫学調査が報告されている。この報告のなかで、15歳以上の2型糖尿病を発症したピマインディアンにおける歯周病の新規発症率は、非糖尿病群に比べて約2.6倍高いことが示されている<sup>10)</sup>。一方で、血糖コントロール状態と歯周病の重症度との関連を調べた研究報告も出されており、第3回アメリカ国民健康栄養調査(NHANES)のデータベースを用いた研究では、歯周病が重症であるオッズ比(OR)は、非糖尿病患者に対してHbA1cが9.0%以上の2型糖尿病患者群では2.90倍、9.0%未満の2型糖尿病患者群では1.56倍であることが示されている<sup>11)</sup>。また、ドイツのコホート研究ではHbA1cが7.0%以上の糖尿病患者(1型・2型糖尿病)は、歯周病の進行や歯の喪失リスクが高くなることが示されているほか<sup>12)</sup>、日本人ではHbA1cが6.5%以上の2型糖尿病患者は、健常者よりも歯周組織破壊の相対リスクが約1.17倍高まるとされている<sup>2)</sup>。

### CQ 16-3 歯周治療は血糖コントロールの改善に有効か？

#### 【ステートメント】

- 2型糖尿病において歯周治療は血糖コントロールの改善に有効であり推奨される<sup>33)</sup>。

【推奨グレードA】(合意率90%)

近年、歯周病と糖尿病の関連で注目されている点として、歯周治療による血糖コントロールの改善がある。歯周炎では、歯周病原細菌に対する炎症反応によって、歯周組織でTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが産生される。それと同時に、歯周組織局所での炎症が全身性に軽微な慢性炎症へと増幅され、高感度(high sensitivity: hs)CRPの上昇が生じる。ゆえに、歯周基本治療として、炎症の原因因子であるデンタルプラークや歯石といった感染源を除去することによって、全身の炎症が軽減しインスリン抵抗性の改善が得られると考えられている。

古くから歯周病と糖尿病の関係については文献などで示されており、近年では、エビデンスレベルの高いRCTの報告も多くある。

1型糖尿病を対象にした研究では、歯周治療によってHbA1cが改善する<sup>13)</sup>という報告もあるものの、歯周治療によって歯周組織の状態は有意に改善するが、血糖コントロールの改

善に有意差はないとする報告<sup>14)</sup>もあり、歯科的介入効果のコンセンサスは得られていない。

2型糖尿病患者を対象にした、歯周治療によるHbA1cの改善効果については多くの報告があり、改善効果が明らかになっている。今回の検索で、RCT<sup>15-24,26-32)</sup>、非RCT(NRCT)<sup>25)</sup>、メタ解析<sup>33)</sup>が抽出され、それらの大部分の研究が、歯周治療によってHbA1cが有意に改善すると報告している。その一部は歯周治療前後のhs-CRPの変動についても言及している<sup>16,25-27,29)</sup>。Katagiriらは、歯周治療を受けた被験者のうちhs-CRP減少群ではHbA1cの低下があったが、hs-CRP無変化もしくは上昇群ではHbA1cの改善はなかったと報告している<sup>29)</sup>。Munenagaraらは、日本人において2型糖尿病を有する中等度以上の歯周炎患者を対象としたNRCTで、hs-CRP値が500ng/mL以上の患者群において、抗生物質の局所投与を併用した歯周治療を実施した場合、3ヵ月後に統計学的に有意なHbA1cの改善があり<sup>25)</sup>、歯周組織の感染と炎症のコントロールが血糖コントロール改善に必要であることが示した。また、歯周治療後にHOMA-IRの低下を報告した研究もあり<sup>27)</sup>、歯周治療はインスリン抵抗性の改善に寄与することが示唆されている。歯周治療による局所の炎症反応をコントロールすることで、全身に増幅された微細な慢性炎症が制御され、hs-CRPの低下を経て、HbA1cの改善をもたらされることが考えられる。

一方、アメリカ合衆国においてEngebretsonらは、2型糖尿病を有する歯周病患者を対象にRCTを実施した結果、歯周基本治療介入群では対照群と比較して歯周組織の状態は有意に改善されたが、HbA1cの改善はなかったと報告した<sup>24)</sup>。これらの研究結果の相違は、研究参加者の人種、年齢、体格指数(BMI)に起因すると考えられ、アメリカ合衆国の研究に関して、世界的な歯周病学領域学術誌の主要査読者複数名による反証論文が発表されている。本論文では、①開始時の平均HbA1c値が7.8%であり改善目標値に近いこと、②歯周治療後の歯周病改善効果が他の研究と比較して劣ること、③肥満の場合、重度歯周炎により上昇するhs-CRPが肥満由来の炎症によってマスクされてしまうため結果に影響を与えている可能性があること<sup>35)</sup>を理由として、論文の正当性を疑問視するレビューを行っている<sup>36)</sup>。

2022年Cochrane database of systematic reviews報告で、Simpsonらは3,249名参加、35件のRCTを用いたメタ解析を行い、歯周基本治療はHbA1cを治療後3、6、12ヵ月後に、統計学的に有意にそれぞれ0.43%、0.3%、0.5%減少させることが示された<sup>33)</sup>。さらに、このたび当委員において行った複数の文献を用いたメタ解析においても同様の結果が出ており、それらを総合的にみると歯周治療によって得られるHbA1cの減少は約0.5%であった。歯周治療による2型糖尿病患者の炎症性マーカーの変動をみたメタ解析では、CRPは1.28mg/Lほどの有意な低下が示されており、歯周組織の感染と炎症のコントロールを行うことで、全身的に炎症状態が改善することが示唆されている<sup>34)</sup>。

以上のことから、本ガイドラインでは糖尿病患者への歯周治療を推奨しており、これらは日本歯周病学会のガイドラインとも見解が一致する。

### 【抽出したPICOの概略】

- P：1型あるいは2型糖尿病を有する歯周病患者
- I：歯周治療実施
- C：歯周治療未実施
- O：HbA1c、FBS、CRP、hs-CRP

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

RCTを対象としたメタ解析で、近年実施発表であり、エビデンスレベルが1+と判定できる2報告を採用した。

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：2022年8月31日～2023年6月30日

検索用語（キーワード）：periodontitis, periodontal diseases, diabetes mellitus, glycemic control, hemoglobin A1c, periodontal therapy, intervention, clinical trial

### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目は、いずれも歯周治療の有効性を支持し、多くのRCTが支持する結果であるため、推奨グレードAと判定した。

投票21名、賛成19名、反対2名（合意率90%）

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1+）において、歯周治療によるHbA1c低下、hs-CRPの低下が示されている。一方、統計学的に有意なHbA1cの低下を示さない研究結果もある。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	歯周治療は、口腔内局所の炎症の改善や、歯の保存に有意な効果を示すのみでなく、HbA1cを低下させる。さらに、全身性炎症マーカーも低下させる効果があり、重篤な副作用はほぼないことから、益は害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	歯周治療による口腔内の感染源除去によって得られる歯周状態の改善、歯の長期予後の改善、HbA1cの改善、重篤な副作用の出現がほぼないことに対する患者の価値観は概ね一致すると考える。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	2022年時点、本邦における保険診療で指導料や検査料などを含まずに、歯周基本治療の主要な処置である全顎的SRP（歯石除去）を実施した場合の費用は、約18,000円（3割負担で約5,000円）であり、比較的低コストと考えられる。なお、重度歯周病を合併した糖尿病患者において、歯周基本治療で得られるHbA1cの改善は、概ね0.5%前後と報告されている。日本における費用対効果に関する報告はないため、現時点では、費用は正味の利益（益－害）に見合うものか否かは確定できない。



## 16-4 歯周病治療は糖尿病合併症の進行抑制に有効か？

### 【ポイント】

- 2型糖尿病患者の歯周治療は、左心室拡張機能を改善させ、心血管治療に貢献する可能性があり、糖尿病合併症の進行抑制に有効と考えられるが、臨床的エビデンスは十分ではない<sup>37)</sup>。
- 2型糖尿病患者の歯周治療は、血管内皮機能を改善させ、動脈硬化の進行抑制に有効と考えられるが、臨床的エビデンスは十分ではない<sup>42)</sup>。
- 2型糖尿病患者の歯周治療によって、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT で測定される血管の炎症の改善はない<sup>43)</sup>。また、冠動脈疾患患者における血管拡張機能の改善はなく、糖尿病合併症進行抑制に否定的な報告もある<sup>44)</sup>。

前述のとおり、歯周炎を有する2型糖尿病患者において、歯周治療によって得られるHbA1cの減少は約0.5%である。慢性炎症である歯周炎の治療が炎症のコントロールやインスリン抵抗性に影響を与え、糖尿病合併症の進行抑制につながる可能性がある。本改訂では、動脈硬化、糖尿病性腎症、糖尿病網膜症、神経障害に注目し、歯周治療がこれら糖尿病合併症の進行抑制に影響を与えるか検討を行った。

WangらのRCTでは、歯周治療6ヵ月後には左心室拡張機能は有意に改善した<sup>37)</sup>。Pengらは、台湾の国民健康保険利用者データベースをもとに、後ろ向きコホート研究を行った。2型糖尿病と歯周病を有する患者に関して、積極的歯周治療介入で、心筋梗塞と心不全の発症率は減少した<sup>38)</sup>。また、循環器疾患(CVD)と歯周炎を併発した2型糖尿病患者で、ミトコンドリア活性酸素種(mtROS)の産生亢進があり、mtROS産生は炎症反応の初期段階で確認され、炎症性サイトカインの産生を促進するとの報告<sup>39~41)</sup>に基づき、Masiらはこれらを指標にRCTを行った。その結果、歯周治療6ヵ月後で全末梢血単核細胞中のmtROSレベル、HbA1c、血糖値、INF- $\gamma$ およびTNF- $\alpha$ の血中濃度は対照群に比べ介入群で低く、血管内皮機能は改善した<sup>42)</sup>。

一方で、歯周治療は動脈硬化の進行抑制に効果がないとするRCTもある。Seinostらによると、歯周治療3ヵ月後の頸動脈、腸骨動脈、大腿動脈、腋窩動脈の<sup>18</sup>F-FDG(フルオロデオキシグルコース)PET/CTで測定される血管の炎症の改善はなかった<sup>43)</sup>。Saffiらは、歯周治療3ヵ月という短期間で安定した冠動脈疾患患者における血管拡張機能の改善はないと報告している<sup>44)</sup>。

糖尿病性腎症についての報告は、比較的少数であった。D'Aiutoらによる、2型糖尿病を有する中等度以上の歯周炎患者に対して、積極的歯周治療群(介入群)と対照群のRCTの結果、対照群と比較して介入群で腎疾患の副次評価項目(FMD、クレアチニン、eGFRなど)が、有意に良好な値を示した<sup>20)</sup>。

糖尿病網膜症と糖尿病性神経障害に関しては、歯周治療との関連をみた介入研究はないため、今後の報告が期待される。

さらに、Choiらは国民栄養調査における口腔内状態、2型糖尿病、2型糖尿病関連細小血管症(網膜症、神経障害、腎症)、大血管症:CVDに関するデータと、既報の2型糖尿病患者に対して歯周治療を行ったRCTで評価されたパラメーターをもとに、歯周治療による生涯医

療費と健康増進のかかわりを解析した。その結果、歯周治療は歯の喪失リスクを34.1%まで、腎症、神経障害、網膜症の発症リスクをそれぞれ20.5%、17.7%、18.4%まで減少させることが予測できるとした。歯周病と糖尿病を有する患者に対して歯周治療を行うことで、健康増進とともに医療費削減につながる可能性があると報告している<sup>45)</sup>。

このように近年、歯周病と2型糖尿病の種々の合併症に対する歯周治療の影響についての報告は増加傾向にあるものの、いまだに数が少なくエビデンスも不十分であり、さらに質の高いRCTが求められる。現時点で、研究の質や程度に差はあるものの、動脈硬化、糖尿病性腎症、糖尿病網膜症に関して、歯周治療は血糖値のコントロールを経てこれら合併症の進行を抑制する可能性があるとの見解にとどまる。このことは日本歯周病学会のガイドラインとも見解が一致する。

## 文献

### [引用文献]

- 1) Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, et al: Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 3: 104-111, 2001
- 2) Morita I, Inagaki K, Nakamura F, et al: Relationship between periodontal status and levels of glycated hemoglobin. *J Dent Res* 91: 161-166, 2012
- 3) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, et al: Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2: 49-55, 2000
- 4) Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, et al: Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20: 59-68, 2006
- 5) Seppala B, Seppala M, Ainamo J: A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 20: 161-165, 1993
- 6) Firatli E: The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol* 68: 136-140, 1997
- 7) Tervonen T, Karjalainen K: Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 24: 505-510, 1997
- 8) Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, et al: Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 84: S135-S152, 2013
- 9) Shinjo T, Ishikado A, Hasturk H, et al: Characterization of periodontitis in people with type 1 diabetes of 50 years or longer duration. *J Periodontol* 90: 565-575, 2019
- 10) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 13: 836-840, 1990
- 11) Tsai C, Hayes C, Taylor GW: Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 182-192, 2002
- 12) Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, et al: The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 35: 2036-2042, 2012
- 13) Aldridge JP, Lester V, Watts TL, et al: Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 22: 271-275, 1995
- 14) Miller LS, Manwell MA, Newbold D, et al: The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol* 63: 843-848, 1992
- 15) Qureshi A, Bokhari SAH, Haque Z, et al: Clinical efficacy of scaling and root planing with and without metronidazole on glycemic control: three-arm randomized controlled trial. *BMC Oral Health* 21: 253, 2021
- 16) Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, et al: Inflammatory status and glycemic control level of patients with type 2 diabetes and periodontitis: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 18: 3018, 2021
- 17) Das AC, Das SJ, Panda S, et al: Adjunctive effect of doxycycline with conventional periodontal therapy on glycemic level for chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus subjects. *J Contemp Dent Pract* 20:

- 1417-1423, 2019
- 18) El-Makaky Y, Shalaby HK: The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: a randomized controlled trial. *Oral Dis* **26**: 822-829, 2020
  - 19) Tsobgny-Tsague NF, Lontchi-Yimagou E, Nana ARN, et al: Effects of nonsurgical periodontal treatment on glyated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health* **18**: 28, 2018
  - 20) D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, et al; TASTE Group: Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 954-965, 2018
  - 21) Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, et al: The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *PLoS One* **12**: e0188171, 2017
  - 22) Mammen J, Vadakkekuttal RJ, George JM, et al: Effect of non-surgical periodontal therapy on insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus and chronic periodontitis, as assessed by C-peptide and the Homeostasis Assessment Index. *J Investig Clin Dent* **8**: 12221, 2017
  - 23) Kaur PK, Narula SC, Rajput R, et al: Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *J Oral Sci* **57**: 201-211, 2015
  - 24) Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, et al: The effect of nonsurgical periodontal therapy of hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* **310**: 2523-2532, 2013
  - 25) Munenaga Y, Hiroshima Study Group; Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F: Improvement of glyated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct antibiotics: results from the Hiroshima study. *Diabetes Res Clin Pract* **100**: 53-60, 2013
  - 26) Chen L, Luo G, Xuan D, et al: 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* **83**: 435-443, 2012
  - 27) Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, et al: Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med* **50**: 1569-1574, 2011
  - 28) 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 Periodont Res* **45**: 741-747, 2010
  - 29) Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, et al: 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* **83**: 308-315, 2009
  - 30) Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, et al: Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* **34**: 46-52, 2007
  - 31) Promsudthi A, Pimapsanri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W: The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases* **11**: 293-298, 2005
  - 32) Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH: The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* **28**: 306-310, 2001
  - 33) Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, et al: Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004714, 2022 [レビュー 1+]
  - 34) Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, et al: Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* **10**: e0128344, 2015
  - 35) Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, et al: Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* **63**: 1172-1179, 2003
  - 36) Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, et al: The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glyated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid Based Dent Pract* **14**: 127-132, 2014
  - 37) Wang Y, Liu HN, Zhen Z, et al: A randomized controlled trial of the effects of non-surgical periodontal therapy on cardiac function assessed by echocardiography in type 2 diabetic patients. *J Clin Periodontol* **47**: 726-736, 2020
  - 38) Peng CH, Yang YS, Chan KC, et al: Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Intern Med* **56**: 1015-1021, 2017
  - 39) Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, et al: Mitochondrial dysfunction promoted by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic*



- Biol Med **50**: 1336-1343, 2011
- 40) Sun X, Mao Y, Dai P, et al: Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes. J Clin Periodontol **44**: 463-471, 2017
- 41) Naik E, Dixit VM: Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. J Exp Med **208**: 417-420, 2011
- 42) Masi S, Orlandi M, Parkar M, et al: Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic controlin patients with type II diabetes and periodontitis: a randomised controlled clinical trial. Int J Cardiol **271**: 263-268, 2018
- 43) Seinost G, Horina A, Arefnia B, et al: Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. Atherosclerosis **313**: 60-69, 2020
- 44) Saffi MAL, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, et al: Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease: a randomized controlled trial. Oral Dis **24**: 1349-1357, 2018
- 45) Choi SE, Sima C, Pandya A: Impact of treating oral disease on preventing vascular diseases: a model-based cost-effectiveness analysis of periodontal treatment among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **43**: 563-571, 2020

### [参考とした資料]

- a) 厚生労働省：平成 28 年歯科疾患実態調査結果の概要. 2017
- b) 日本歯周病学会（編）：歯周治療のガイドライン 2022  
[https://www.perio.jp/publication/upload\\_file/guideline\\_perio\\_2022.pdf](https://www.perio.jp/publication/upload_file/guideline_perio_2022.pdf)
- c) Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. Lancet **366**: 1809-1820, 2005
- d) Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS: Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Clin Periodontol **45**: S149-S161, 2018
- e) 日本歯周病学会（編）：糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン, 第 3 版, 医歯薬出版, 2023

## アブストラクトテーブル [16 章]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
33) Simpson TC, 2022 MA [レベル 1+]	35 件の RCT で被 検者 3,249 名を含 む MA (研究対象は 1 型または 2 型糖尿 病患者を対象とした 1 件の研究を除いて, 2 型糖尿病患者を対 象としている)	すべての研究でパラ レル RCT デザインが 用いられ, 3~12 カ 月間の追跡調査を 行った. HbA1c の変 化を MA を行った	歯周炎治療後 3~ 4 ヶ月で HbA1c が 0.43%減少するこ とを示した. 6 ヶ月 後では, HbA1c の絶 対値が 0.30%減少 し, 12 ヶ月後には 0.50%減少した	はい	はい	はい	はい	はい